(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119585272 A
(43)申请公布日 2025.03.07

(21)申请号 202380055095.4

(22)申请日 2023.07.19

(30)优先权数据
22186122.2 2022.07.20 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.01.20

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2023/070084 2023.07.19

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/017977 EN 2024.01.25

(71)申请人 赛诺菲
地址 法国巴黎

(72)发明人 G·贝吉斯 P·贝尔纳代利
I·德维尔 C·马西瑞奥
F·斯洛文斯基 J·张
F·A·奥格尔 V·R·杜泰尔
M·E·阿兰斯·普拉扎
V·塞尔塔尔

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

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

权利要求书29页 说明书349页

(54)发明名称

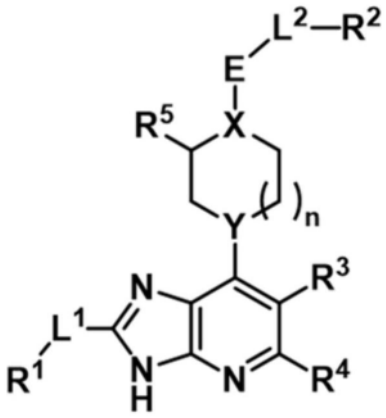
咪唑并吡啶化合物、其制备及其治疗用途

(57)摘要

本发明提供了能够抑制ERK5的化合物。还提供了药物组合物及其医药用途,包括在治疗或预防诸如癌症的病症中的用途。

CN 119585272 A

1.一种式(I)的化合物



式(I)

或其药学上可接受的盐,其中:

R^1选自-H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_7)环烷基、-(C_4-C_8)环烯基、-(C_6-C_{10})芳基、4至10元杂环烷基、5至8元杂环烯基和5至10元杂芳基,其中R^1任选地被一个或多个R^A取代,

其中每个R^A独立地选自卤基、-OH、-NHR'、-CN、氧代、-SO_2CH_3、-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-C(O)R"、-C(O)NHR'、-NHC(O)R"、-(C_3-C_6)环烷基、3至6元杂环烷基、苯基和吡啶基,其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基和苯基中的每一个任选地被一个或多个独立地选自卤基、-OH、-NH_2和-CN的基团取代,

和/或其中两个R^A能够和它们所附接的一个或多个原子一起形成(C_3-C_6)环烷基或3至6元杂环烷基,

其中每个R'独立地选自-H、甲基和苯基,并且

其中每个R"独立地选自-OH、甲基、任选地被-OCF_3取代的苯基和四氢呋喃基;

L^1选自直接键、-O-、-CH_2-和-CH=;

R^2选自-(C_3-C_6)环烷基、5至10元杂环烷基、-(C_6-C_{10})芳基和5至10元杂芳基,其中R^2任选地被一个或多个R^B取代,

其中每个R^B选自卤基、-OH、氧代、-NH_2、-NHMe、-NO_2、-CN、-SF_5、-$SiMe_3$、-$B(OH)_2$、-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-(C_3-C_6)环烷基、-SO_2CH_3、-NHC(O)Me、苯基、苄基、1-λ^6-2-噻唑烷-1,1-二酮基和吡啶基,其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-(C_3-C_6)环烷基、苯基和苄基中的每一个任选地被一个或多个独立地选自卤基、-OH、-NH_2和-CF_3的基团取代,

并且进一步地其中,当R^2是-(C_3-C_6)环烷基时,R^2在一个环原子处任选地被螺环羟吲哚基取代;

L^2选自直接键、-CH_2-、-CH_2CH_2-和-CH_2O-,其中当存在时,L^2任选地被-NH_2或甲基取代;

R^3选自-H、卤基、-OH和任选地被-OH取代的甲基;

R^4是-H或-NH_2;

R^5是-H或甲基;

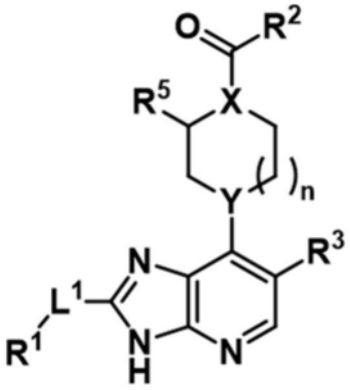
X是CH或N;

Y选自CH、CF和N(条件是当Y是N时,X也是N);

E选自-C(O)-、-$S(O)_2$-和-O-(条件是当E是-O-时,X和Y都是CH);并且

n是0、1或2。

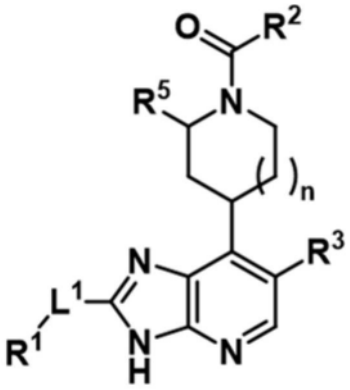
2.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是式(I-A)的化合物



式 (I-A)

或其药学上可接受的盐,其中R^1、R^2、R^3、R^5、L^1、X、Y和n是如在权利要求1中所定义的。

3.根据权利要求1或权利要求2所述的化合物,其中所述化合物是式(I-B)的化合物



式 (I-B)

或其药学上可接受的盐,其中R^1、R^2、R^3、R^5、L^1和n是如在前述权利要求中的任一项中所定义的。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中:

R^1选自-H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_7)环烷基、-(C_4-C_8)环烯基、-(C_6-C_{10})芳基、4至10元杂环烷基、5至8元杂环烯基和5至10元杂芳基,其中R^1任选地被一个或多个R^A取代,

其中每个R^A独立地选自卤基、-OH、-NHR'、-CN、氧代、-SO_2CH_3、-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-C(O)R"、-C(O)NHR'、-NHC(O)R"、-(C_3-C_6)环烷基、3至6元杂环烷基、苯基和吡啶基,其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基和苯基中的每一个任选地被一个或多个独立地选自卤基、-OH、-NH_2和-CN的基团取代,

和/或其中两个R^A能够和它们所附接的一个或多个原子一起形成(C_3-C_6)环烷基或3至6元杂环烷基,

其中每个R'独立地选自-H、甲基和苯基,并且

其中每个R"独立地选自甲基、任选地被-OCF_3取代的苯基和四氢呋喃基;

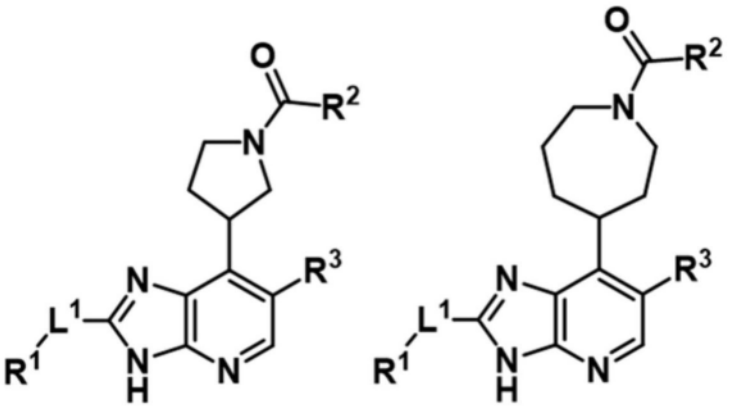
R^2选自-(C_3-C_6)环烷基、5至10元杂环烷基、-(C_6-C_{10})芳基和5至10元杂芳基,其中R^2任选地被一个或多个R^B取代,

其中每个R^B选自卤基、-OH、-NH_2、-NO_2、-CN、-SF_5、-B(OH)$_2$、-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-(C_3-C_6)环烷基、-SO_2CH_3、苯基、苄基、1-λ^6-2-噻唑烷-1,1-二酮基和吡啶基,其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-(C_3-C_6)环烷基、苯基和苄基中的每一个任选地被一个或多个独立地选自卤基、-OH、-NH_2和-CF_3的基团取代,

并且进一步地其中,当R^2是-(C_3-C_6)环烷基时,R^2在一个环原子处任选地被螺环羟吲哚基取代;并且

X和Y各自独立地选自CH和N(条件是当Y是N时,X也是N)。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中所述化合物是式(I-C)或式(I-D)的化合物

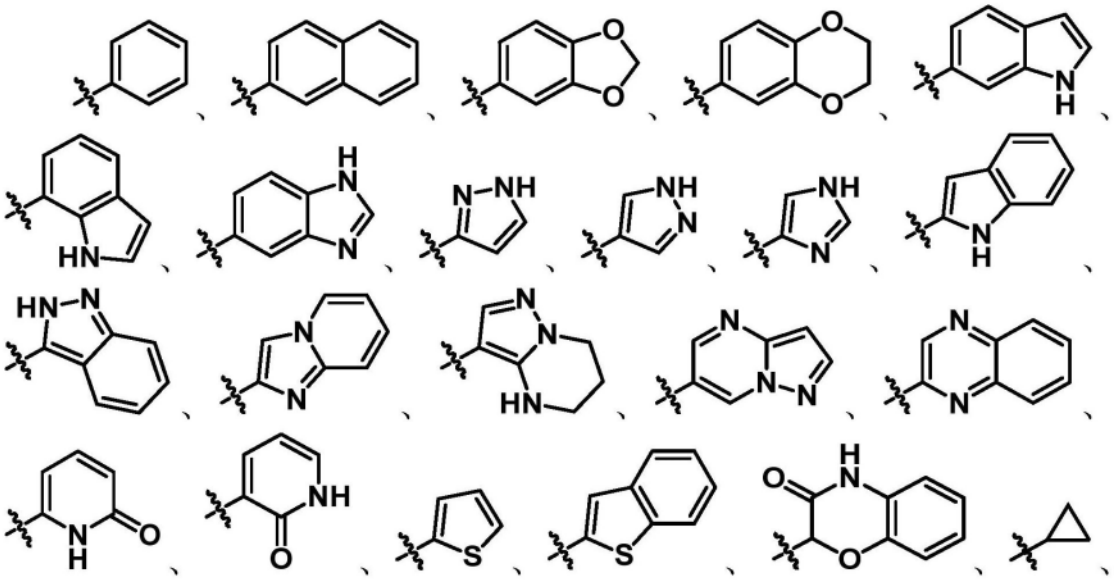


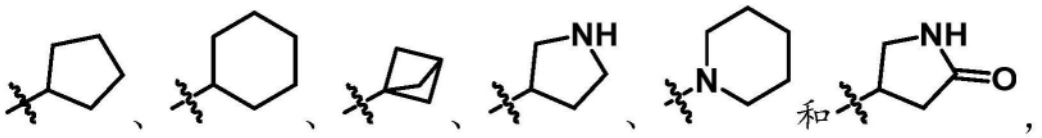
式 (I-C) 式 (I-D)

或其药学上可接受的盐,其中R^1、R^2、R^3和L^1是如在前述权利要求中的任一项中所定义的。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中R^2选自-(C_3-C_6)环烷基、5至6元杂环烷基、9至10元杂环烷基、-(C_6-C_{10})芳基、5至6元杂芳基和9至10元杂芳基,其中R^2任选地被一个或多个如在前述权利要求中的任一项中所定义的R^B取代。

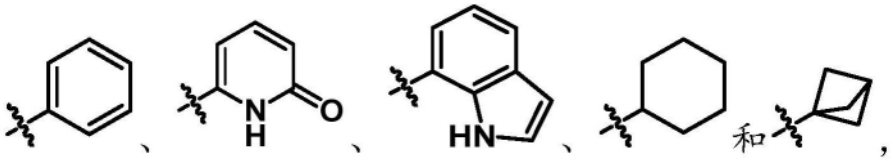
7.根据权利要求1至6中任一项所述的化合物,其中R^2选自:





其中R^2任选地被一个或多个如在前述权利要求中的任一项中所定义的R^B取代。

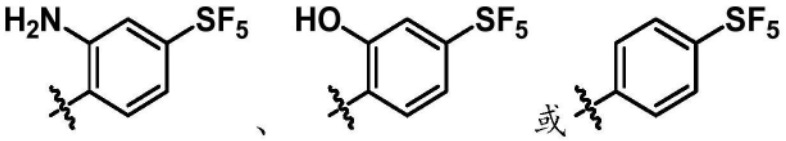
8.根据权利要求1至7中任一项所述的化合物,其中R^2选自:



其中R^2任选地被一个或多个R^B取代,其中每个R^B独立地选自卤基、$-NH_2$、$-O(C_1-C_3)$烷基、$-(C_1-C_3)$烷基、$-(C_3-C_6)$环烷基、$-SF_5$和$-NO_2$,并且其中$-O(C_1-C_3)$烷基、$-(C_1-C_3)$烷基和$-(C_3-C_6)$环烷基中的每一个任选地被一个或多个独立地选自卤基和$-CF_3$的基团取代。

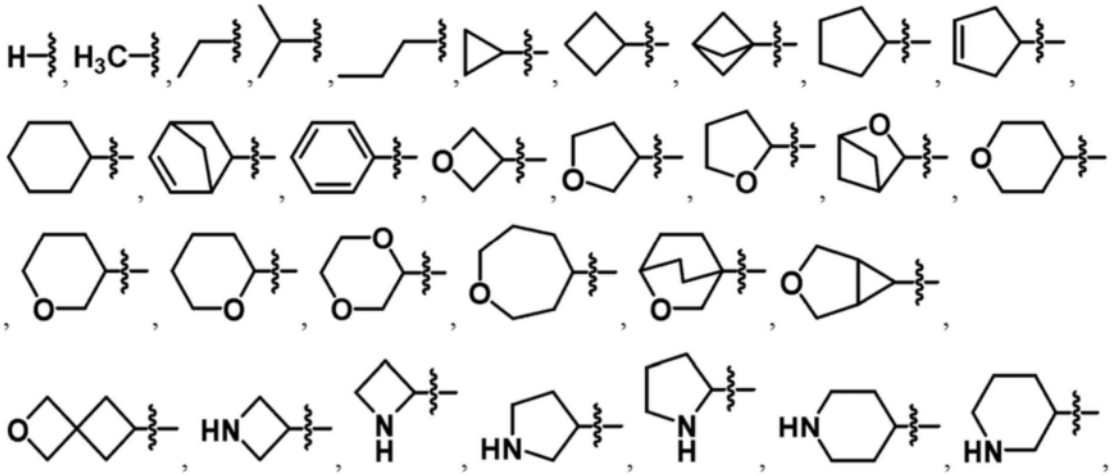
9.根据权利要求1至8中任一项所述的化合物,其中至少一个R^B是$-SF_5$。

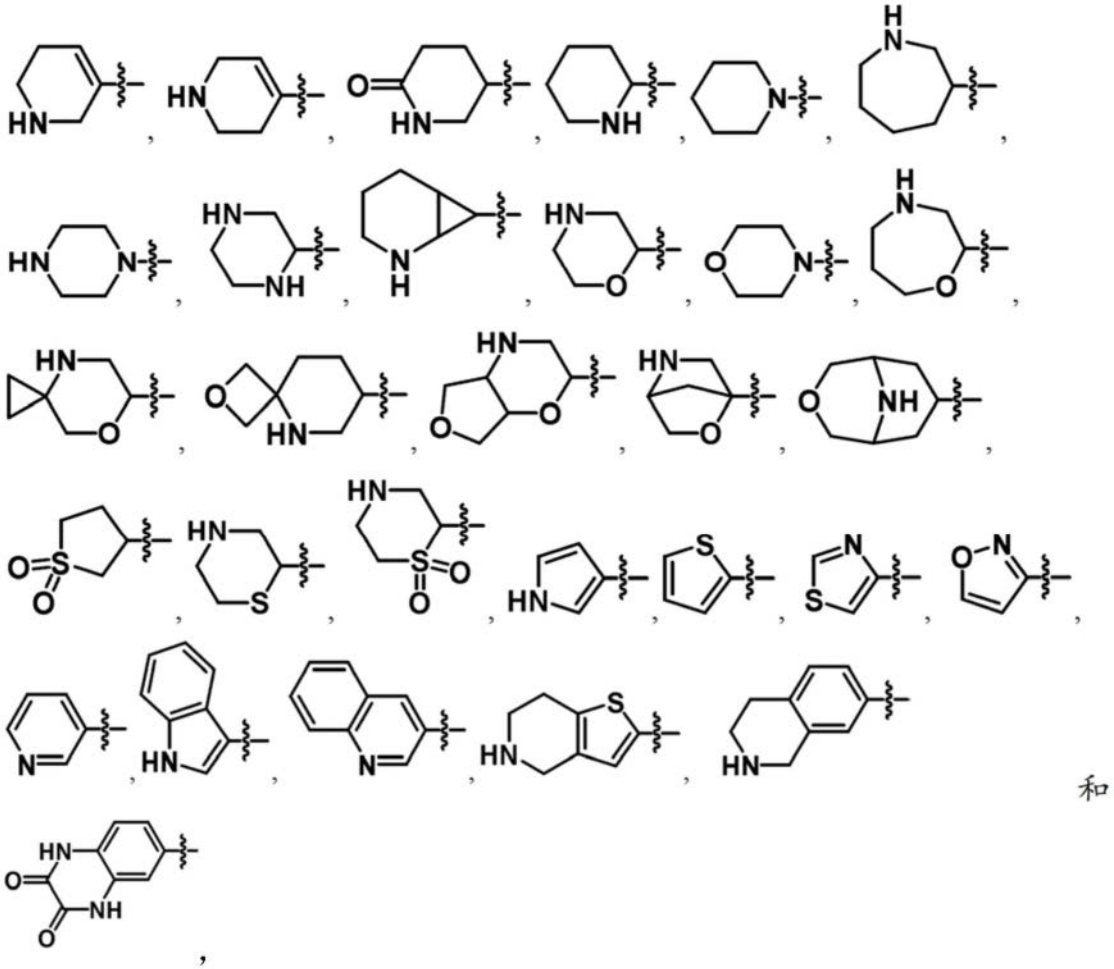
10.根据权利要求1至9中任一项所述的化合物,其中R^2是:



11.根据权利要求1至10中任一项所述的化合物,其中R^1选自-H、$-(C_1-C_3)$烷基、$-(C_3-C_6)$环烷基、$-(C_5-C_7)$环烯基、$-(C_6-C_{10})$芳基、4至9元杂环烷基、6元杂环烯基、5至6元杂芳基和9至10元杂芳基,其中R^1任选地被一个或多个如在前述权利要求中的任一项中所定义的R^A取代。

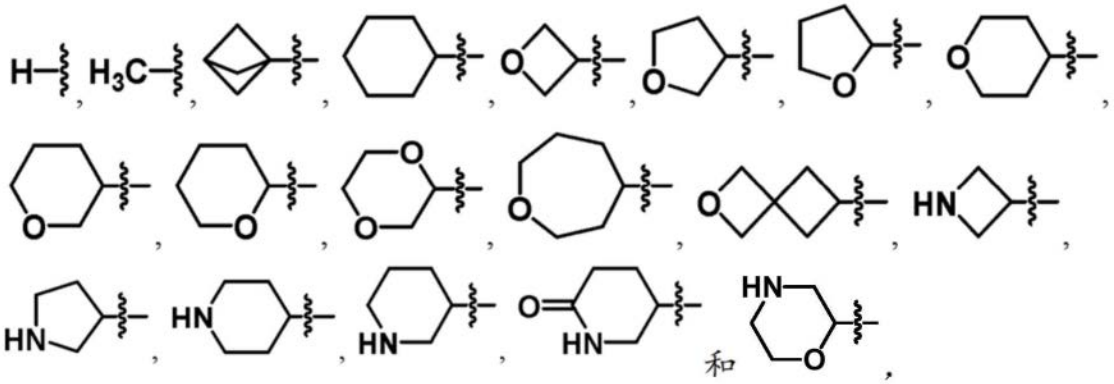
12.根据权利要求1至11中任一项所述的化合物,其中R^1选自:





其中R^1任选地被一个或多个如在前述权利要求中的任一项中所定义的R^A取代。

13.根据权利要求1至12中任一项所述的化合物,其中R^1选自:

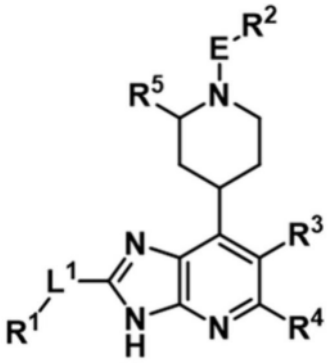


其中R^1任选地被一个或多个R^A取代,其中每个R^A独立地选自-卤基、-OH、-NH_2、氧代、-(C_1-C_3)烷基、-C(O)R”和-O(C_1-C_3)烷基,其中每个(C_1-C_3)烷基能够任选地被一个或多个卤基取代,并且其中每个R”独立地选自甲基、任选地被-OCF_3取代的苯基和四氢呋喃基。

14.根据权利要求1至13中任一项所述的化合物,其中R^1选自-(C_4-C_8)环烯基、-(C_6-C_{10})芳基、7至10元多环(例如,双环)杂环烷基、5至8元杂环烯基和7至10元多环(例如,双环)杂芳基,其中R^1任选地被一个或多个如在前述权利要求中的任一项中所定义的R^A取代,或R^1是被一个或多个选自-OH、-NH_2和-O(C_1-C_3)烷基的取代基取代的-(C_1-C_6)烷基。

15.根据权利要求1至14中任一项所述的化合物,其中L^1是直接键或-CH_2-。

16.一种式(II)的化合物



式 (II)

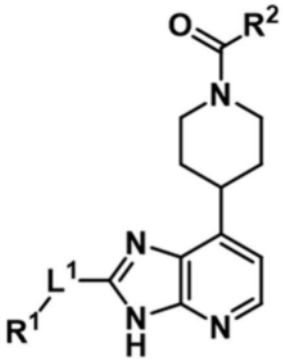
或其药学上可接受的盐,其中R^1、L^1、R^3、R^4和R^5是如在前述权利要求中的任一项中所定义的,并且其中:

R^2选自-$(C_3$-$C_6)$环烷基(例如,环丙基)、-$(C_6$-$C_{10})$芳基、5至10元杂环烷基和5至10元杂芳基,其中R^2任选地被一个或多个R^B取代,其中每个R^B独立地选自卤基,-OH,氧代,-NO_2,-NH_2,-NHMe,-CN,-SF_5,-SO_2CH_3,-NHC(O)Me,-$SiMe_3$,任选地被一个或多个卤基取代的-$(C_1$-$C_3)$烷基,任选地被一个或多个卤基取代的-O$(C_1$-$C_3)$烷基,任选地被-CF_3取代的-$(C_3$-$C_6)$环烷基,任选地被一个或多个卤基、-OH或-CF_3取代的苯基,任选地被卤基取代的苄基,和1-λ^6-2-噻唑烷-1,1-二酮基,

并且进一步地其中,当R^2是环丙基时,R^2在一个环原子处任选地被螺环羟吲哚基取代;并且

E是-C(O)-或-$S(O)_2$-。

17.一种式(III)的化合物



式 (III)

或其药学上可接受的盐,其中:

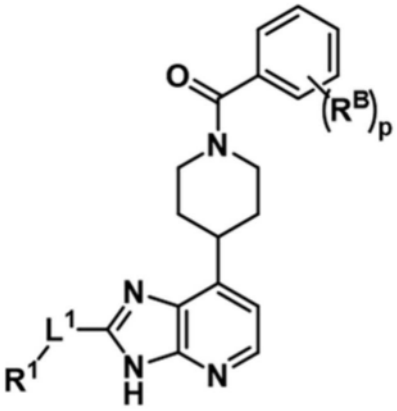
R^1是-H、-$(C_1$-$C_3)$烷基、-$(C_4$-$C_6)$环烷基、-$(C_5$-$C_7)$环烯基、-$(C_6$-$C_{10})$芳基或4至9元杂环烷基、6元杂环烯基、5至6元杂芳基和9至10元杂芳基,其中R^1任选地被一个或多个R^A取代,其中每个R^A独立地选自卤基、-OH、氧代、-NH_2、-NHMe、-C(O)OH、-C(O)Me、-SO_2CH_3、-NHC(O)R”、-$(C_1$-$C_3)$烷基、-O$(C_1$-$C_3)$烷基、环丙基、氧杂环丁烷基、环丁砜基、苯基、苄基和吡啶基,其中-$(C_1$-$C_3)$烷基、-O$(C_1$-$C_3)$烷基和苯基中的每一个任选地被一个或多个独立地选自卤基、-OH和-NH_2的基团取代,

其中每个R”独立地选自甲基和四氢呋喃基;

L^1是直接键或-CH_2-;并且

R^2选自-(C_3-C_6)环烷基、-(C_6-C_{10})芳基、5至6元杂环烷基和5至10元杂芳基,其中R^2任选地被一个或多个R^B取代,其中每个R^B独立地选自卤基、-NO_2、-NH_2、-NHMe、-NHAc、-O(C_1-C_3)烷基、-SF_5、-$SiMe_3$、-(C_1-C_3)烷基、1-λ^6-2-噻唑烷-1,1-二酮基、苯基、苄基和-任选地被-CF_3取代的(C_3-C_6)环烷基,其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、苯基和苄基中的每一个任选地被一个或多个独立地选自卤基、-NH_2和-CF_3的基团取代,并且进一步地其中,当R^2是环丙基时,R^2在一个环原子处任选地被螺环羟吲哚基取代。

18.一种式(IV)的化合物



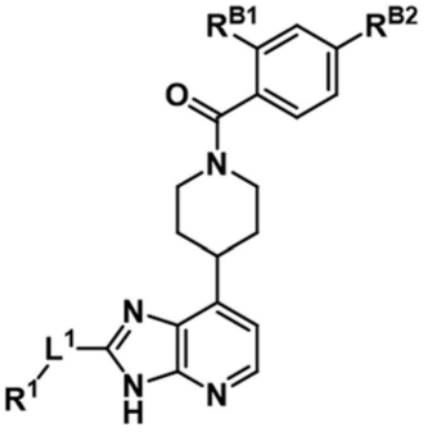
式(IV)

或其药学上可接受的盐,其中R^1和L^1是如在前述权利要求中的任一项中所定义的,并且其中:

p是1、2、3、4或5;并且

每个R^B独立地选自卤基、-NO_2、-NH_2、-NHMe、-NHAc、-OCH_3、-OCF_3、-SF_5、$SiMe_3$、(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、1-λ^6-2-噻唑烷-1,1-二酮基、苯基和任选地被-CF_3取代的-(C_3-C_6)环烷基,其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基和苯基中的每一个任选地被一个或多个独立地选自卤基、-NH_2和-CF_3的基团取代。

19.一种式(V)的化合物



式(V)

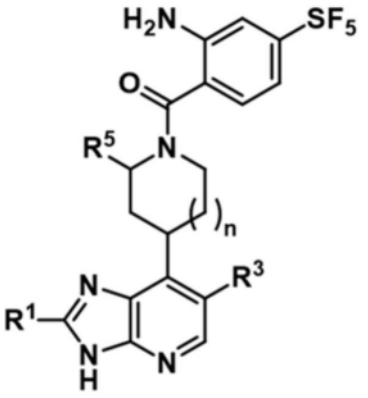
或其药学上可接受的盐,其中R^1和L^1是如在前述权利要求中的任一项中所定义的,并且其中:

R^{B1}是-H,或选自卤基(例如,-F或-Cl)、-OH、$-NH_2$、-NHMe、-NHAc和$-NO_2$;并且

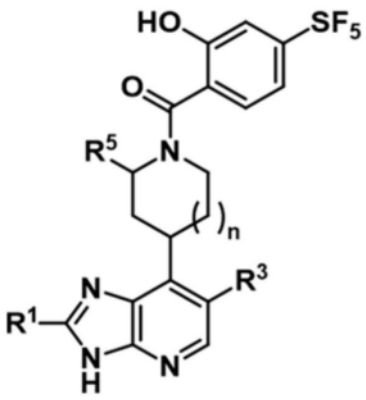
R^{B2}选自卤基(例如,-Br)、$-SF_5$、$-SO_2CH_3$、$-SiMe_3$、任选地被一个或多个卤基取代的-(C_1-C_3)烷基、任选地被一个或多个卤基取代的-O(C_1-C_3)烷基、1-三氟甲基环丙-1-基和任选地被一个或多个独立地选自卤基或$-NH_2$的基团取代的苯基。

20.根据权利要求19所述的化合物,其中R^{B2}是$-SF_5$。

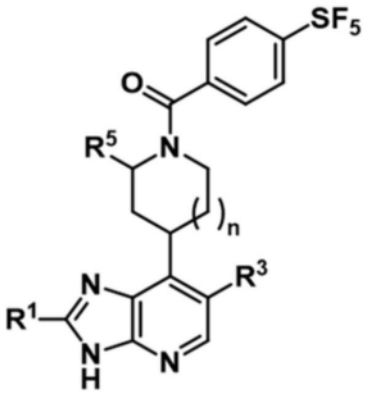
21.一种式(VIII)、(IX)或(X)的化合物



式 (VIII)



式 (IX)



式 (X)

或其药学上可接受的盐,其中R^1、R^3、R^5和n是如在前述权利要求中的任一项中所定义的。

22.一种化合物,所述化合物选自:

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氢呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-[4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-反式-[4-[2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-顺式-[4-[2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-顺式-[4-[2-(4-氨基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-1-[3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氮杂环丁烷-1-基]乙酮,

-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-[2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-5-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮,

-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-[2-(氧杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2,2-二甲基四氢吡喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[4-[2-(氮杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-(2-吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-(2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(6,6-二甲基四氢吡喃-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-[4-[2-(2,2-二甲基四氢吡喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-[2-(6,6-二甲基四氢吡喃-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-(2-四氢呋喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-[2-(4-甲基吗啉-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(5,5-二氟-3-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)氮杂环丁烷-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-[2-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-(4-氯-1H-吲哚-7-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-[2-硝基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-[4-[2-(四氢呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-[2-(氧杂环庚烷-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧杂环庚烷-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[4-[2-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-(顺式)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)环己基]甲酮,

-(反式)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)环己基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-(4-甲氧基-1H-吲哚-7-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-6-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮,

-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]甲酮,

-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(三氟甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[4-(2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)

苯基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊基]甲酮,

-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]甲酮,

-[4-[2-(5,5-二氟-3-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氢吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[4-(2-吡咯啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-[2-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-[4-[2-(四氢吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-(2-四氢吡喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,和

-[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

及其药学上可接受的盐。

23.一种化合物,所述化合物选自:

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(3-羟基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[吡咯啶-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[四氢吡喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-2-萘基-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-1H-吲唑-3-基-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲

酮;

-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[7-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]甲酮;

-(1-甲基-5-苯基-吡唑-3-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(3-氨基-2-萘基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(2-氨基-3,4,5,6-四氟-苯基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[1-异丙基-2-(三氟甲基)苯并咪唑-5-基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(2-氨基-4-甲基磺酰基-苯基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[3-(1,1-二氧代-1,2-噻唑烷-2-基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-(3-羟基苯基)环丙基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-2-[2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]-1-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]丙-1-酮;

-(3-苯基环戊基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-羟基-1-[2-(三氟甲基)苯基]吡唑-3-基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[5,5-二氟-3-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[3-氨基-4-苯基-5-(三氟甲基)-2-噻吩基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(7-羟基-1H-吲哚-2-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-(1-环丙基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-1-[4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-1-哌啶基]乙酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(顺式)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)环己基]甲酮;

-1-[4-[7-[1-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-1-哌啶基]乙酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-环丙基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(2-环己基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-2-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]苯并噻吩-5-甲腈;

-(5-氨基-1-苯基-吡唑-4-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-2-[2-氧代-2-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]乙基]-4H-1,4-苯并恶嗪-3-酮;

-1-(3,4-二氟苯基)-4-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]吡咯啶-2-酮;

-[4-(3-氯-4-氟-苯基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(7-氨基-2-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-1-[(2-氯苯基)甲基]-4-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]吡咯啶-2-酮;

-1-(4-氟苯基)-4-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]吡咯啶-2-酮;

-[1-[(2-氯苯基)甲基]吡唑-4-基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(2-氨基苯基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(3,6-二氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(4-氨基-1-乙基-吡唑-3-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(3-氨基喹喔啉-2-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-2-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]螺[环丙烷-1,3'-吲哚啉]-2'-酮;

-[1-(2-氯苯基)吡咯啶-3-基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(2-氨基-4,5-二氯-苯基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[1-(4-氟苯基)咪唑-4-基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-

1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-环己基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-(3-氨基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(3-氨基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(反式)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)环己基]甲酮;

-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(顺式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[2-(5-氯-2-羟基-苯基)噻唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(2-氟-5-羟基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-N-[3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]苯基]四氢呋喃-2-甲酰胺;

-[4-[2-[5-(羟基甲基)异恶唑-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-1-乙基-3-羟基-6-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]喹喔啉-2-酮;

-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮;

-(4-溴苯基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1,4-二噁烷-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡

啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-4-[7-[1-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]环己酮;

-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-(4-三甲基甲硅烷基苯基)甲酮;

-(顺式)-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(反式)-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(顺式)-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(顺式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊二烯-5-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(4-溴-1H-吲哚-7-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[2-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基]甲酮;

-[4-(环丙氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[5,5-二氟-3-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮;

-2-四氢吡喃-4-基-7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[氧杂环庚烷-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[外消旋-(2R,3S)-3-氨基四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(顺式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-吗啉子基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-甲基吗啉-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[6,6-二甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[6,6-二甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-(7-氧杂-4-氮杂螺[2.5]辛-6-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[6,6-二甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[6,6-二甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-(2-吗啉子基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[四氢呋喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[外消旋-(2R,3S)-3-氨基四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(顺式)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)环己基]-[4-(三氟甲氧基)-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)环己基]-[4-(三氟甲氧基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-(4-氨基-1-甲基-2-氧杂双环[2.1.1]己-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-

基]-1-哌啶基]-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(反式)-[4-[2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(7-氧杂-4-氮杂螺[2.5]辛-6-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(2-环戊-3-烯-1-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(2-氨基-4-溴-苯基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-(4-氨基-1-甲基-2-氧杂双环[2.1.1]己-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-N-[2-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]乙酰胺;

-(反式)-[4-[2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(1,2,3,6-四氢吡啶-5-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[4-苯基吡咯啶-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[4-氟吡咯啶-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(2-氨基-3,3,3-三氟-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[6-(氨基甲基)-3-吡啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[外消旋-(3R,4S)-4-(4-吡啶基)吡咯啶-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(3-氨基-2-双环[2.2.1]庚-5-烯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[吡咯啶-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(3-氨基-2-噻吩基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-4-甲腈;

-[4-[2-[2-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(4-氨基四氢吡喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(3-氨基-4-甲氧基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(2-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[吡咯啶-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(3-氨基-5-羟基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(1H-吲哚-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(氮杂环丁烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐

-[4-[2-(3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(4-氨基-3-吡啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[哌嗪-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(3-氨基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[3-(甲基氨基)苯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(2-氮杂双环[4.1.0]庚-7-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[4-羟基-6-(三氟甲基)-3-喹啉基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(3-氧杂双环[3.1.0]己-6-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-N-[4-羟基-2-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]苯基]乙酰胺;

-5,6-二甲基-3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡

啶-2-基]-1H-吡啶-2-酮;

-1-[3,5-二甲基-4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-1H-吡咯-2-基]乙酮;

-[4-[2-[1-(1,1-二氧代硫杂环戊烷-3-基)-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(1-甲基磺酰基氮杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-羟基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[4-羟基-4-(三氟甲基)环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(1,1,2,2,2-五氟乙氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(2,2,3,3-四氟-1,4-苯并二恶英-6-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[4-羟基-4-(三氟甲基)环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[7-氧杂-4-氮杂螺[2.5]辛-6-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[外消旋-(1S,3S)-3-氨基环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-(2-环戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[7-氧杂-4-氮杂螺[2.5]辛-6-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-环戊-3-烯-1-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-(氮杂环庚烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-环戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[4-氨基-1-甲基-2-氧杂双环[2.1.1]己-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(3-羟基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[外消旋-(1R,3S)-3-氨基环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮;

-[4-[2-(3-氟-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸;

-3-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮;

-[4-(二氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1,1-二氧代硫杂环戊烷-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮;

-(反式)-4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]环己烷甲酸;

-(顺式)-[4-[2-[3-氨基四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(1,1-二氧代硫杂环戊烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(4-羟基-4-甲基-环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[4-羟基-4-(三氟甲基)环己基]-3H-咪唑并

[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-羟基-4-甲基-环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[4-羟基-4-(三氟甲基)环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[氮杂环庚烷-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[氮杂环庚烷-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-环戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(2-环戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢呋喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(顺式)-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-(反式)-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮;

-(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[四氢呋喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮盐酸盐;

-[4-[2-[吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(2-N-吗啉子基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[四氢呋喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-N-吗啉子基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[4-[2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(1-环丙基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-(顺式)-[4-[2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-环丙基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-(甲基氨基)-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(顺式)-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[4-甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,

5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(顺式)-[4-[2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[4-[2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[4-甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮;

-[4-[2-[2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-1-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-(反式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-3-甲基-3-[7-[1-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]环丁酮;

-[4-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[(顺式)-2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[(反式)-2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-1-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-氟-4-(6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-(3-羟基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-羟基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮;

-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮;

-[2-羟基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[(顺式)-2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[(反式)-2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮;

-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮;

-[4-(6-氟-2-吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-(2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮;

-(顺式)-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮;

-(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氟-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮;

-(顺式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-

[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-(6-氟-2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(氧杂环庚烷-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-(氧杂环庚烷-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[6-甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[4-羟基-4-(三氟甲基)环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氢呋喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(6-氟-2-四氢呋喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[2-羟基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[4-(羟基甲基)-1-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-(反式)-[4-[6-氟-2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-[2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-1-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[3-甲氧基环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-(6-氟-2-硫代吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-(反式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-羟基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-[四氢呋喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-[6-甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[四氢呋喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-[吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-5-[6-氟-7-[1-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮;

-(反式)-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-环戊基-6-氟-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[3-甲氧基环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-[氧杂环庚烷-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[氧杂环庚烷-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-[四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-(3-羟基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-羟基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(2-环戊基-6-氟-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷

基)苯基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-羟基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-(2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-5-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-(1-环丙基-4-哌啶基)-6-氟-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[四氢吡喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(6-氟-2-吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[2-羟基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-[四氢吡喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-(反式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(顺式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(反式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(反式)-(4-(6-氟-2-(4-羟基-4-甲基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-基)(4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基)甲酮;

-(顺式)-[4-[6-氟-2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[4-[6-氟-2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-4-(6-氟-2-N-吗啉子基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-(反式)-[4-[6-氟-2-[4-羟基-4-(三氟甲基)环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-(3,4,4a,5,7,7a-六氢-2H-呋喃并[3,4-b][1,4]恶嗪-2-基)-6-氟-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-(反式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-2-[6-氟-7-[1-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-2,3,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-b][1,4]恶嗪-4-甲酸;

-[4-[2-(1,1-二氧代-1,4-噻嗪烷-2-基)-6-氟-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(顺式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;和

-7-[6-氟-7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-2-氧杂-5-氮杂螺[3.5]壬烷-5-甲酸,

及其药学上可接受的盐。

24.根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中所述化合物对ERK5的IC_{50}值小于约2μM,例如小于约1μM、0.5μM、0.2μM、100nM或50nM。

25.一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1-24中任一项所述的化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂或载剂。

26.根据权利要求1-24中任一项所述的化合物或根据权利要求25所述的药物组合物,用于在疗法中使用。

27.根据权利要求1-24中任一项所述的化合物或根据权利要求25所述的药物组合物,用于在治疗或预防癌症中使用。

28.根据权利要求27所述的用于所述用途的化合物或药物组合物,其中所述癌症的特征在于MAPK7表达增加和/或ERK5活性增加。

29.根据权利要求27或权利要求28所述的用于所述用途的化合物或药物组合物,其中所述癌症选自白血病、乳腺癌、多发性骨髓瘤、结肠癌、肾细胞癌、间皮瘤、腺癌、神经母细胞瘤和肝细胞癌。

咪唑并吡啶化合物、其制备及其治疗用途

技术领域

[0001] 本发明提供了可以抑制ERK5的化合物。还提供了药物组合物及其医药用途,包括在治疗或预防诸如癌症的病症中的用途。

背景技术

[0002] 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)级联是高度保守的细胞途径,其将信号从细胞表面传送至细胞核。该途径在细胞增殖、分化和迁移中起重要作用,并且众所周知它涉及癌症的形成。该途径中的蛋白质包括胞外信号调节激酶(ERK)蛋白;其中ERK5(由MAPK7基因表达)在细胞增殖以及上皮发育和神经分化中起重要作用(参见例如,Nishimoto等人,EMBO Reports(2006)7(8):782-786)。ERK5在ERK蛋白中是独特的,具有含有转录启动结构域(TAD)以及核定位信号和两个富含脯氨酸的区域的大的C末端结构域(参见例如,Guo等人,Exp Ther Med.(2020)19:1997-2007)。TAD的自磷酸化对于转录启动是必需的(参见例如,Morimoto等人,J Biol Chem.(2007)282(49):35449-35456)。

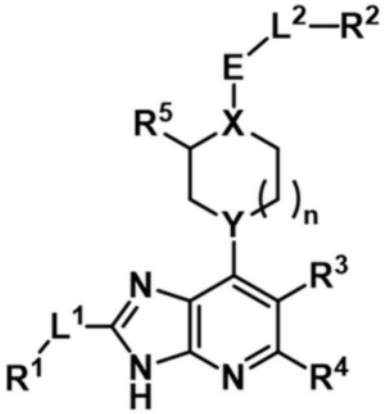
[0003] ERK5在控制细胞增殖和细胞周期进程中起重要作用,例如经由尤其是MEF2C、cMYC、SGK1、RSK、FOS和FRA1的直接或间接磷酸化(参见例如,Paudel等人,Int J Mol Sci.(2021)22:7594-7614;Terasawa等人,Genes to Cells(2003)8(3):263-273)。ERK5参与多种生物途径意味它的活性与癌症进展的许多方面(包括肿瘤血管生成、转移、炎症、持续增殖和生长抑制逃避)相关。因此,它提供了用于调节疾病病理学和治疗多种病症的有吸引力的靶标。在先前的研究中,ERK5抑制或下调已经显示阻断鼠白血病细胞中的肿瘤发生、减少慢性髓系白血病细胞的生长、抑制乳腺癌细胞和多发性骨髓瘤细胞的生长、抑制结肠癌细胞增殖,并且一定对尤其是肾细胞癌、间皮瘤、腺癌、神经母细胞瘤和肝细胞癌细胞生长或存活产生影响(参见例如,Stecca等人,Int J Mol Sci.(2019)20:1426-1446)。

[0004] 因此,ERK5抑制代表对抗多种癌症的有前景的方法。已经开发了几种ERK5抑制剂,并且其中一些正在进行临床审查。例如,WO 2019/170543(Bayer AG和Bayer Pharma AG)披露了据说在μM至nM浓度范围内作为ERK5抑制剂有活性的化合物。特别地,已经报导了ERK5抑制与BRAF-MEK1/2-ERK1/2途径抑制剂组合以克服固有耐药性以及阻碍或延迟一些获得耐药性的模式在黑色素瘤的治疗中具有潜在的用途(参见例如,Cook等人,Front.Cell Dev.Biol.(2022))。

[0005] 尽管最近随着靶向疗法和免疫疗法的发展在癌症治疗中取得了进展,但是并非所有癌症患者都能获得有效的治疗方案。因此,需要鉴定和开发新的药物。本公开文本寻求通过提供用作ERK5抑制剂以及用于治疗ERK5相关的疾病和病症的新型化合物来解决这一需求。

发明内容

[0006] 因此,第一方面提供了式(I)的化合物



式(I)

或其药学上可接受的盐,其中:

R^1选自-H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_7)环烷基、-(C_4-C_8)环烯基、-(C_6-C_{10})芳基、4至10元杂环烷基、5至8元杂环烯基和5至10元杂芳基,其中R^1任选地被一个或多个R^A取代,

其中每个R^A独立地选自卤基、-OH、-NHR'、-CN、氧代、-SO_2CH_3、-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-C(O)R"、-C(O)NHR'、-NHC(O)R"、-(C_3-C_6)环烷基、3至6元杂环烷基、苯基和吡啶基,其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基和苯基中的每一个任选地被一个或多个独立地选自卤基、-OH、-NH_2和-CN的基团取代,

和/或其中两个R^A可以和它们所附接的一个或多个原子一起形成(C_3-C_6)环烷基或3至6元杂环烷基,

其中每个R'独立地选自-H、甲基和苯基,并且

其中每个R"独立地选自-OH、甲基、任选地被-OCF_3取代的苯基和四氢呋喃基;

L^1选自直接键、-O-、-CH_2-和-CH=;

R^2选自-(C_3-C_6)环烷基、5至10元杂环烷基、-(C_6-C_{10})芳基和5至10元杂芳基,其中R^2任选地被一个或多个R^B取代,

其中每个R^B选自卤基、-OH、氧代、-NH_2、-NHMe、-NO_2、-CN、-SF_5、-$SiMe_3$、-$B(OH)_2$、-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-(C_3-C_6)环烷基、-SO_2CH_3、-NHC(O)Me、苯基、苄基、1-λ^6-2-噻唑烷-1,1-二酮基和吡啶基,其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-(C_3-C_6)环烷基、苯基和苄基中的每一个任选地被一个或多个独立地选自卤基、-OH、-NH_2和-CF_3的基团取代,

并且进一步地其中,当R^2是-(C_3-C_6)环烷基时,R^2在一个环原子处任选地被螺环羟吲哚基取代;

L^2选自直接键、-CH_2-、-CH_2CH_2-和-CH_2O-,其中L^2(当存在时)任选地被-NH_2或甲基取代;

R^3选自-H、卤基、-OH和任选地被-OH取代的甲基;

R^4是-H或-NH_2;

R^5是-H或甲基;

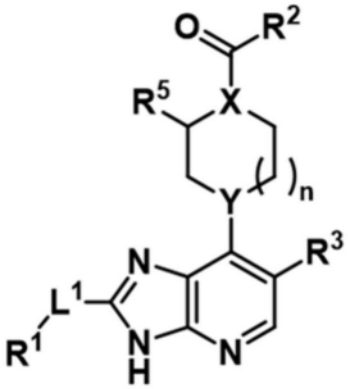
X是CH或N;

Y选自CH、CF和N(条件是当Y是N时,X也是N);

E选自-C(O)-、-$S(O)_2$-和-O-(条件是当E是-O-时,X和Y都是CH);并且

n是0、1或2。

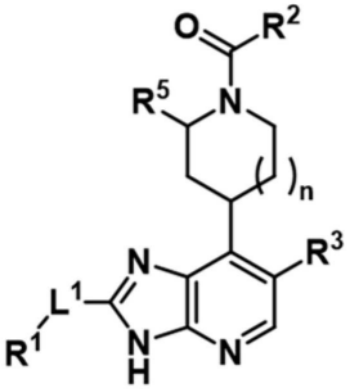
[0007] 在实施方案中,所述化合物是式(I-A)的化合物



式(I-A)

或其药学上可接受的盐,其中R^1、R^2、R^3、R^5、L^1、X、Y和n是如上文所定义的。

[0008] 在实施方案中,所述化合物是式(I-B)的化合物



式(I-B)

或其药学上可接受的盐,其中R^1、R^2、R^3、R^5、L^1和n是如上文所定义的。

[0009] 在实施方案中,所述化合物是如上文所定义的,其中:

R^1选自-H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_7)环烷基、-(C_4-C_8)环烯基、-(C_6-C_{10})芳基、4至10元杂环烷基、5至8元杂环烯基和5至10元杂芳基,其中R^1任选地被一个或多个R^A取代,

其中每个R^A独立地选自卤基、-OH、-NHR'、-CN、氧代、-SO_2CH_3、-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-C(O)R"、-C(O)NHR'、-NHC(O)R"、-(C_3-C_6)环烷基、3至6元杂环烷基、苯基和吡啶基,其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基和苯基中的每一个任选地被一个或多个独立地选自卤基、-OH、-NH_2和-CN的基团取代,

和/或其中两个R^A可以和它们所附接的一个或多个原子一起形成(C_3-C_6)环烷基或3至6元杂环烷基,

其中每个R'独立地选自-H、甲基和苯基,并且

其中每个R"独立地选自甲基、任选地被-OCF_3取代的苯基和四氢呋喃基;

R^2选自-(C_3-C_6)环烷基、5至10元杂环烷基、-(C_6-C_{10})芳基和5至10元杂芳基,其中R^2任选地被一个或多个R^B取代,

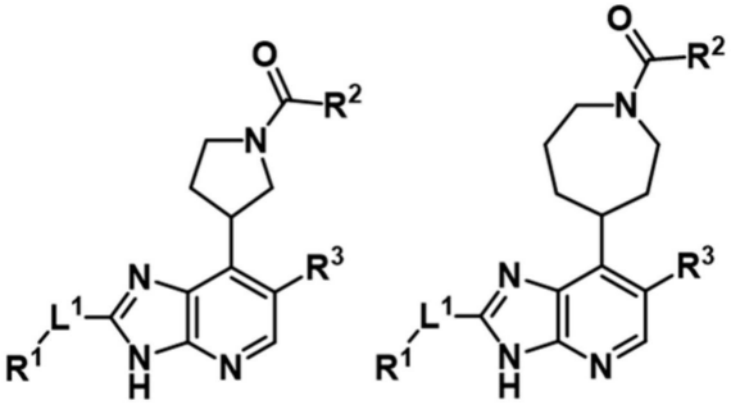
其中每个R^B选自卤基、-OH、-NH_2、-NO_2、-CN、-SF_5、-B(OH)$_2$、-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-(C_3-C_6)环烷基、-SO_2CH_3、苯基、苄基、1-λ^6-2-噻唑烷-1,1-二酮基和吡啶基,其中-

(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-(C_3-C_6)环烷基、苯基和苄基中的每一个任选地被一个或多个独立地选自卤基、-OH、-NH_2和-CF_3的基团取代，

并且进一步地其中，当R^2是-(C_3-C_6)环烷基时，R^2在一个环原子处任选地被螺环羟吲哚基取代；并且

X和Y各自独立地选自CH和N(条件是当Y是N时，X也是N)。

[0010] 在实施方案中，所述化合物是式(I-C)或式(I-D)的化合物



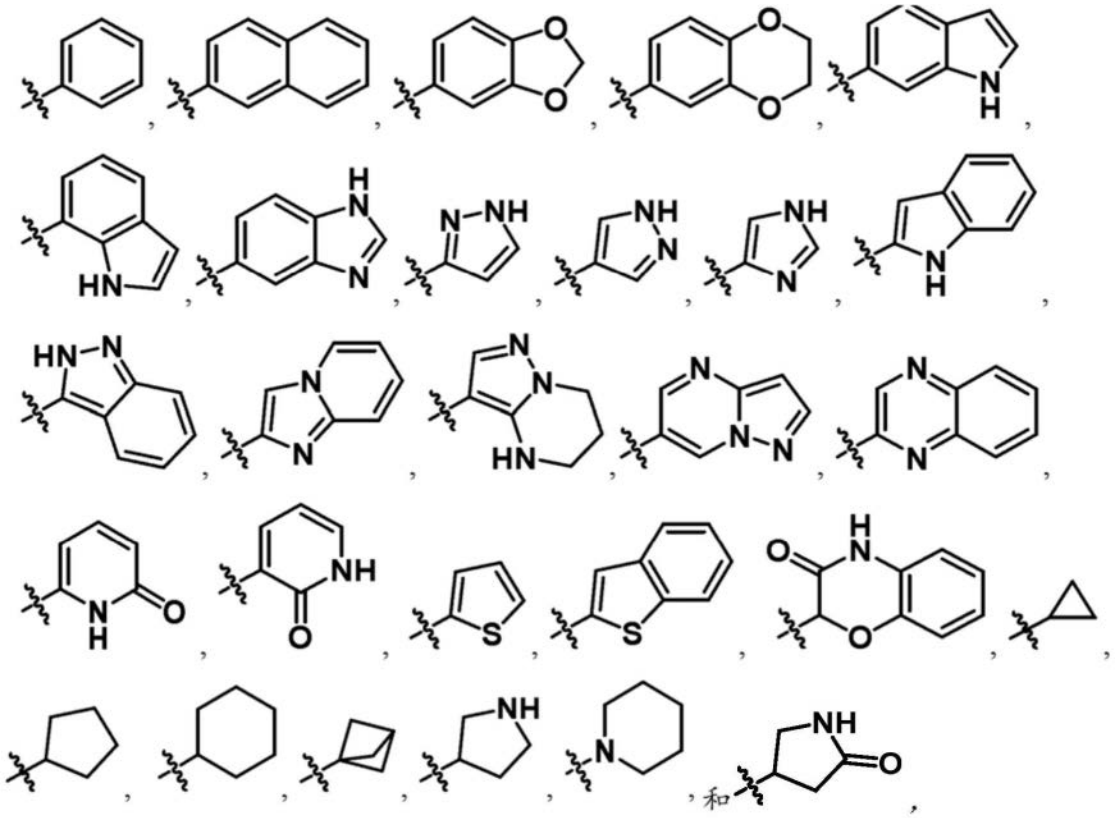
式 (I-C)

式 (I-D)

或其药学上可接受的盐，其中R^1、R^2、R^3和L^1是如上文所定义的。

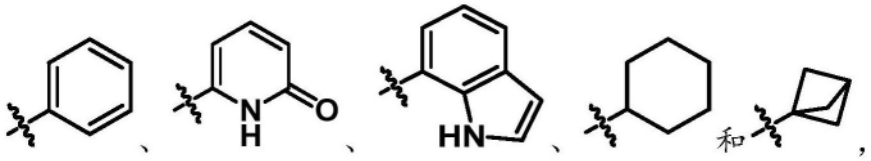
[0011] 在实施方案中，R^2选自-(C_3-C_6)环烷基、5至6元杂环烷基、9至10元杂环烷基、-(C_6-C_{10})芳基、5至6元杂芳基和9至10元杂芳基，其中R^2任选地被一个或多个如上文所定义的R^B取代。

[0012] 在实施方案中，R^2选自：



其中R^2任选地被一个或多个如上文所定义的R^B取代。

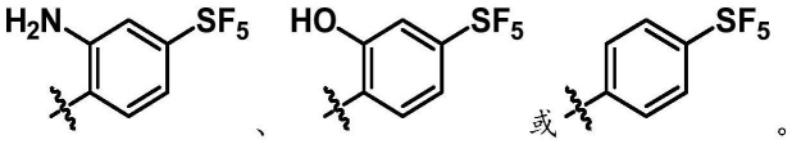
[0013] 在实施方案中,R^2选自:



其中R^2任选地被一个或多个R^B取代,其中每个R^B独立地选自卤基、$-NH_2$、$-O(C_1-C_3)$烷基、$-(C_1-C_3)$烷基、$-(C_3-C_6)$环烷基、$-SF_5$和$-NO_2$,并且其中$-O(C_1-C_3)$烷基、$-(C_1-C_3)$烷基和$-(C_3-C_6)$环烷基中的每一个任选地被一个或多个独立地选自卤基和$-CF_3$的基团取代。

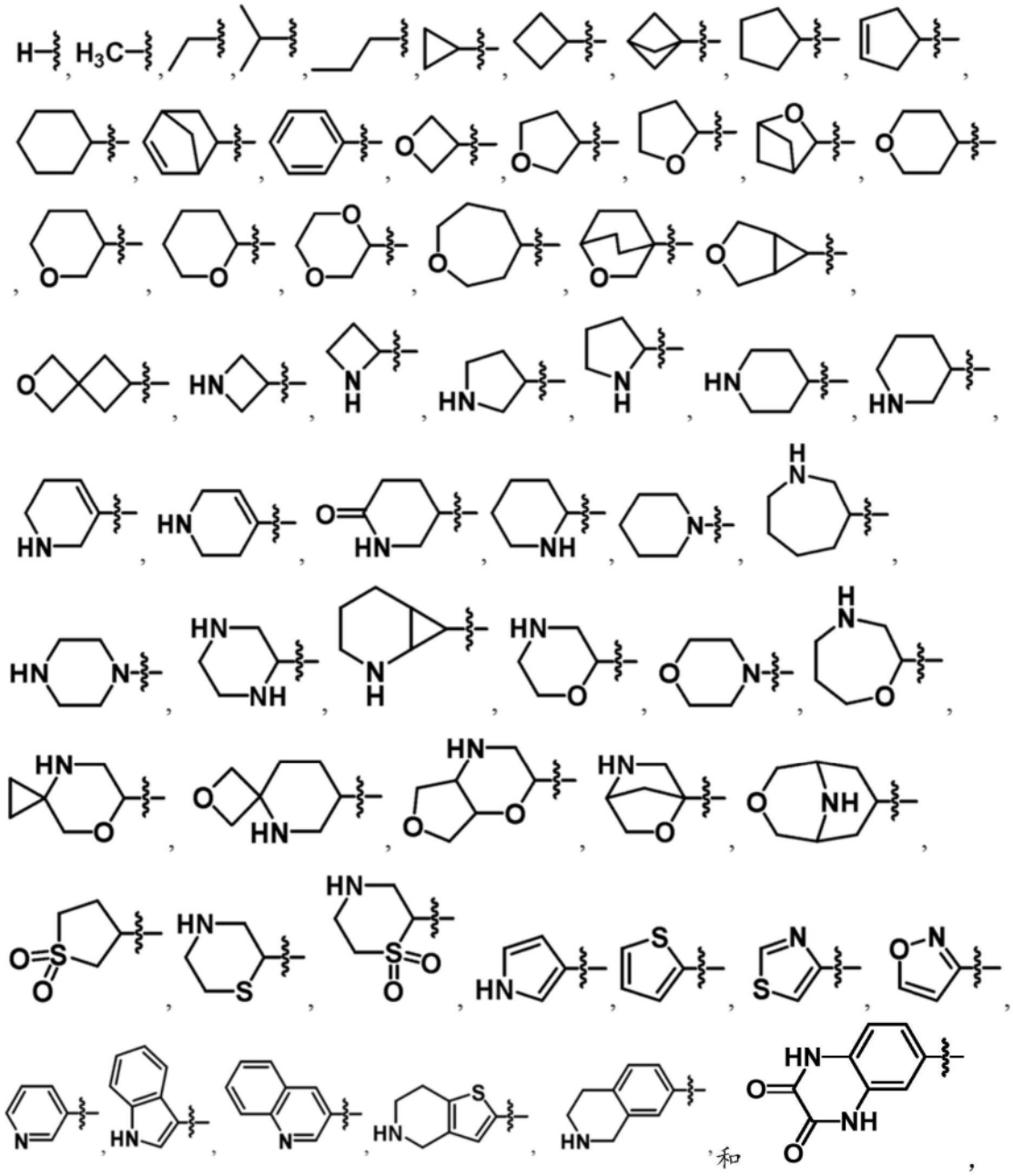
[0014] 在实施方案中,至少一个R^B是$-SF_5$。

[0015] 在实施方案中,R^2是:



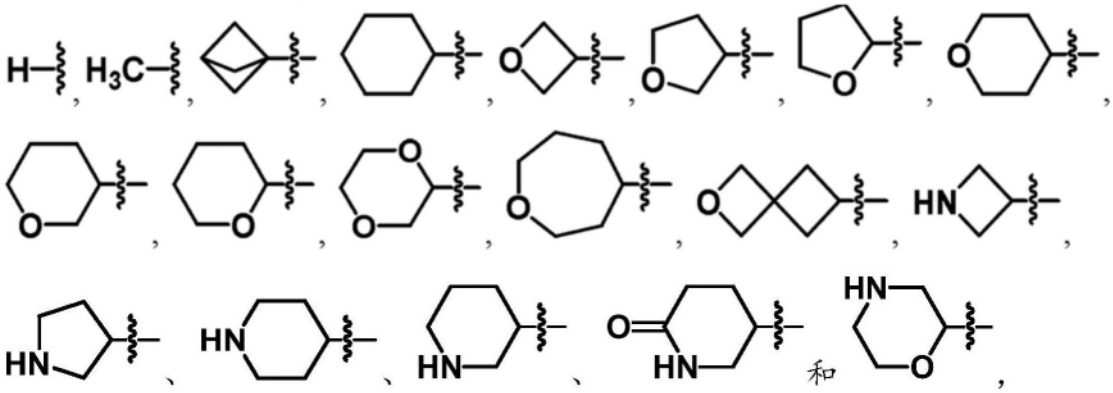
[0016] 在实施方案中,R^1选自-H、$-(C_1-C_3)$烷基、$-(C_3-C_6)$环烷基、$-(C_5-C_7)$环烯基、$-(C_6-C_{10})$芳基、4至9元杂环烷基、6元杂环烯基、5至6元杂芳基和9至10元杂芳基,其中R^1任选地被一个或多个如上文所定义的R^A取代。

[0017] 在实施方案中,R^1选自:



其中R^1任选地被一个或多个如上文所定义的R^A取代。

[0018] 在实施方案中,R^1选自:



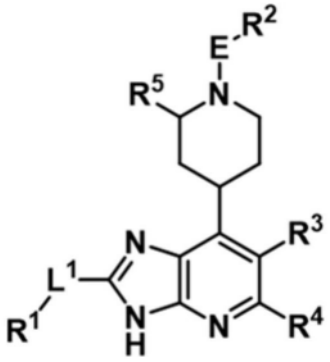
其中R^1任选地被一个或多个R^A取代,其中每个R^A独立地选自-卤基、-OH、-NH_2、氧

代、-(C1-C3)烷基、-C(O)R”和-O(C1-C3)烷基,其中每个(C1-C3)烷基可以任选地被一个或多个卤基取代,并且其中每个R”独立地选自甲基、任选地被-OCF3取代的苯基和四氢呋喃基。

[0019] 在实施方案中,R1选自-(C4-C8)环烯基、-(C6-C10)芳基、7至10元多环(例如,双环)杂环烷基、5至8元杂环烯基和7至10元多环(例如,双环)杂芳基,其中R1任选地被一个或多个如上文所定义的RA取代,或者R1是被一个或多个选自-OH、-NH2和-O(C1-C3)烷基的取代基取代的-(C1-C6)烷基。

[0020] 在实施方案中,L1是直接键或-CH2-。

[0021] 另一方面提供了式(II)的化合物



式(II)

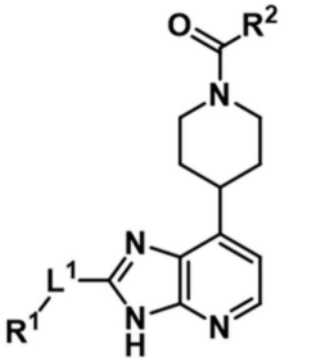
或其药学上可接受的盐,其中R1、L1、R3、R4和R5是如上文所定义的,并且其中:

R2选自-(C3-C6)环烷基(例如,环丙基)、-(C6-C10)芳基、5至10元杂环烷基和5至10元杂芳基,其中R2任选地被一个或多个RB取代,其中每个RB独立地选自卤基,-OH,氧代,-NO2,-NH2,-NHMe,-CN,-SF5,-SO2CH3,-NHC(O)Me,-SiMe3,任选地被一个或多个卤基取代的-(C1-C3)烷基,任选地被一个或多个卤基取代的-O(C1-C3)烷基,任选地被-CF3取代的-(C3-C6)环烷基,任选地被一个或多个卤基、-OH或-CF3取代的苯基,任选地被卤基取代的苄基,和1-λ6-2-噻唑烷-1,1-二酮基,

并且进一步地其中,当R2是环丙基时,R2在一个环原子处任选地被螺环羟吲哚基取代;并且

E是-C(O)-或-S(O)2-。

[0022] 另一方面提供了式(III)的化合物



式(III)

或其药学上可接受的盐,其中:

R1是-H、-(C1-C3)烷基、-(C4-C6)环烷基、-(C5-C7)环烯基、-(C6-C10)芳基或4至9元

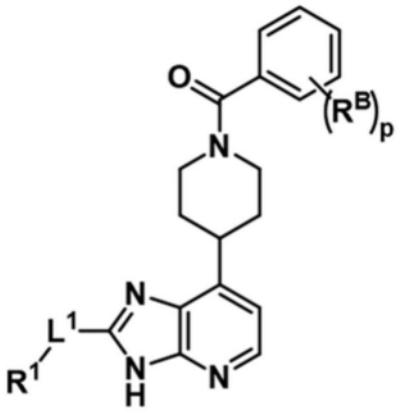
杂环烷基、6元杂环烯基、5至6元杂芳基和9至10元杂芳基，其中R^1任选地被一个或多个R^A取代，其中每个R^A独立地选自卤基、-OH、氧代、$-NH_2$、-NHMe、-C(O)OH、-C(O)Me、$-SO_2CH_3$、-NHC(O)R”、-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、环丙基、氧杂环丁烷基、环丁砜基、苯基、苄基和吡啶基，其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基和苯基中的每一个任选地被一个或多个独立地选自卤基、-OH和$-NH_2$的基团取代，

其中每个R”独立地选自甲基和四氢呋喃基；

L^1是直接键或$-CH_2-$；并且

R^2选自-(C_3-C_6)环烷基、-(C_6-C_{10})芳基、5至6元杂环烷基和5至10元杂芳基，其中R^2任选地被一个或多个R^B取代，其中每个R^B独立地选自卤基、$-NO_2$、$-NH_2$、-NHMe、-NHAc、-O(C_1-C_3)烷基、$-SF_5$、$-SiMe_3$、-(C_1-C_3)烷基、1-λ^6-2-噻唑烷-1,1-二酮基、苯基、苄基和-任选地被$-CF_3$取代的(C_3-C_6)环烷基，其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、苯基和苄基中的每一个任选地被一个或多个独立地选自卤基、$-NH_2$和$-CF_3$的基团取代，并且进一步地其中，当R^2是环丙基时，R^2在一个环原子处任选地被螺环羟吲哚基取代。

[0023] 另一方面提供了式(IV)的化合物



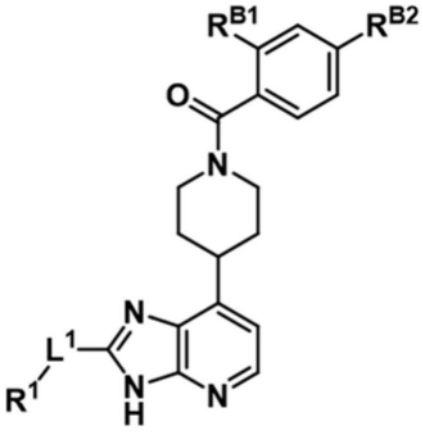
式(IV)

或其药学上可接受的盐，其中R^1和L^1是如上文所定义的，并且其中：

p是1、2、3、4或5；并且

每个R^B独立地选自卤基、$-NO_2$、$-NH_2$、-NHMe、-NHAc、$-OCH_3$、$-OCF_3$、$-SF_5$、$SiMe_3$、(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、1-λ^6-2-噻唑烷-1,1-二酮基、苯基和任选地被$-CF_3$取代的-(C_3-C_6)环烷基，其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基和苯基中的每一个任选地被一个或多个独立地选自卤基、$-NH_2$和$-CF_3$的基团取代。

[0024] 另一方面提供了式(V)的化合物



式(V)

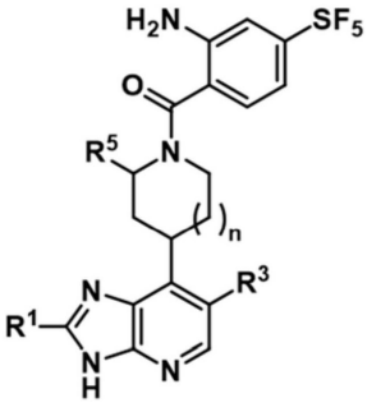
或其药学上可接受的盐,其中R^1和L^1是如上文所定义的,并且其中:

R^{B1}是-H,或选自卤基(例如-F或-Cl)、-OH、$-NH_2$、-NHMe、-NHAc和$-NO_2$;并且

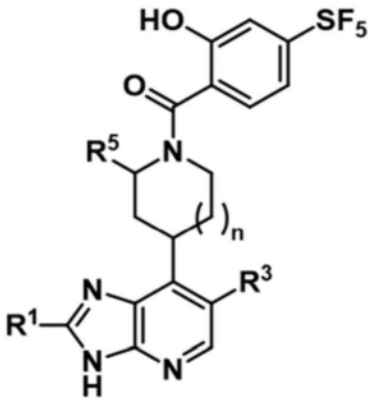
R^{B2}选自卤基(例如-Br)、$-SF_5$、$-SO_2CH_3$、$-SiMe_3$、任选地被一个或多个卤基取代的-(C_1-C_3)烷基、任选地被一个或多个卤基取代的-O(C_1-C_3)烷基、1-三氟甲基环丙-1-基、和任选地被一个或多个独立地选自卤基或$-NH_2$的基团取代的苯基。

[0025] 在实施方案中,R^{B2}是$-SF_5$。

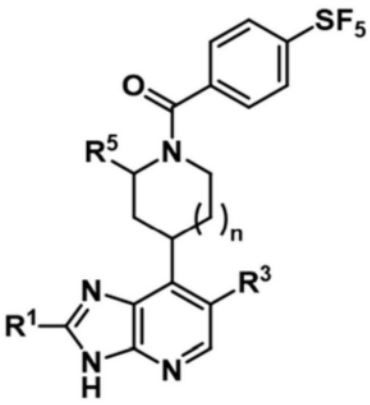
[0026] 另一方面提供了式(VIII)、(IX)或(X)的化合物



式(VIII)



式(IX)



式(X)

或其药学上可接受的盐,其中R^1、R^3、R^5和n是如上文所定义的。

[0027] 另一方面提供了选自以下的化合物:

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氢呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-[4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-反式-[4-[2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-顺式-[4-[2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-顺式-[4-[2-(4-氨基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-1-[3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氮杂环丁烷-1-基]乙酮,

-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-[2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-5-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮,

-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-[2-(氧杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2,2-二甲基四氢吡喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[4-[2-(氮杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-(2-吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-(2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(6,6-二甲基四氢吡喃-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-[4-[2-(2,2-二甲基四氢吡喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-[2-(6,6-二甲基四氢吡喃-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-(2-四氢呋喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-[2-(4-甲基吗啉-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(5,5-二氟-3-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)氮杂环丁烷-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-[2-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-(4-氯-1H-吲哚-7-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-[2-硝基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-[4-[2-(四氢呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-[2-(氧杂环庚烷-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧杂环庚烷-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[4-[2-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-(顺式)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)环己基]甲酮,

-(反式)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)环己基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,

5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-(4-甲氧基-1H-吲哚-7-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-6-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮,

-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]甲酮,

-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(三氟甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

--[4-(2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

--[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊基]甲酮,

-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]甲酮,

-[4-[2-(5,5-二氟-3-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氢吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[4-(2-吡咯啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-[2-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-[4-[2-(四氢吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-(2-四氢吡喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,和

-[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

及其药学上可接受的盐。

[0028] 另一方面提供了选自以下的化合物:

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(3-羟基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[吡咯啶-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[四氢吡喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-2-萘基-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-1H-吲唑-3-基-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[7-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]甲酮;

-(1-甲基-5-苯基-吡唑-3-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(3-氨基-2-萘基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(2-氨基-3,4,5,6-四氟-苯基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[1-异丙基-2-(三氟甲基)苯并咪唑-5-基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(2-氨基-4-甲基磺酰基-苯基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[3-(1,1-二氧代-1,2-噻唑烷-2-基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-(3-羟基苯基)环丙基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-2-[2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]-1-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]丙-1-酮;

-(3-苯基环戊基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-羟基-1-[2-(三氟甲基)苯基]吡唑-3-基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[5,5-二氟-3-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[3-氨基-4-苯基-5-(三氟甲基)-2-噻吩基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(7-羟基-1H-吲哚-2-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-(1-环丙基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-1-[4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-1-哌啶基]乙酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(顺式)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)环己基]甲酮;

-1-[4-[7-[1-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-1-哌啶基]乙酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-环丙基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(2-环己基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-2-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]苯并噻吩-5-甲腈;

-(5-氨基-1-苯基-吡唑-4-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-2-[2-氧代-2-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]乙基]-4H-1,4-苯并恶嗪-3-酮;

-1-(3,4-二氟苯基)-4-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]吡咯啶-2-酮;

-[4-(3-氯-4-氟-苯基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(7-氨基-2-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-1-[(2-氯苯基)甲基]-4-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]吡咯啶-2-酮;

-1-(4-氟苯基)-4-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]吡咯啶-2-酮;

-[1-[(2-氯苯基)甲基]吡唑-4-基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(2-氨基苯基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(3,6-二氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(4-氨基-1-乙基-吡唑-3-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-

7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(3-氨基喹喔啉-2-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-2-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]螺[环丙烷-1,3'-吲哚啉]-2'-酮;

-[1-(2-氯苯基)吡咯啶-3-基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(2-氨基-4,5-二氯-苯基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[1-(4-氟苯基)咪唑-4-基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-环己基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-(3-氨基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(3-氨基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(反式)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)环己基]甲酮;

-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(顺式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[2-(5-氯-2-羟基-苯基)噻唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(2-氟-5-羟基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-N-[3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]苯基]四氢呋喃-2-甲酰胺;

-[4-[2-[5-(羟基甲基)异恶唑-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-1-乙基-3-羟基-6-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]喹喔啉-2-酮;

-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮;

-(4-溴苯基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1,4-二噁烷-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-4-[7-[1-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]环己酮;

-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-(4-三甲基甲硅烷基苯基)甲酮;

-(顺式)-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(反式)-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(顺式)-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(顺式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊二烯-5-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(4-溴-1H-吲哚-7-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[2-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基]甲酮;

-[4-(环丙氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[5,5-二氟-3-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-

b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮;

-2-四氢吡喃-4-基-7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[氧杂环庚烷-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[外消旋-(2R,3S)-3-氨基四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(顺式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-吗啉子基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-甲基吗啉-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[6,6-二甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[6,6-二甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-(7-氧杂-4-氮杂螺[2.5]辛-6-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[6,6-二甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[6,6-二甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-(2-吗啉子基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[四氢呋喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[外消旋-(2R,3S)-3-氨基四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(顺式)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)环己基]-[4-(三氟甲氧基)-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)环己基]-[4-(三氟甲氧基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-(4-氨基-1-甲基-2-氧杂双环[2.1.1]己-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(反式)-[4-[2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(7-氧杂-4-氮杂螺[2.5]辛-6-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(2-环戊-3-烯-1-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(2-氨基-4-溴-苯基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-(4-氨基-1-甲基-2-氧杂双环[2.1.1]己-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-N-[2-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]乙酰胺;

-(反式)-[4-[2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(1,2,3,6-四氢吡啶-5-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[4-苯基吡咯啶-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[4-氟吡咯啶-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(2-氨基-3,3,3-三氟-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[6-(氨基甲基)-3-吡啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-

[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[外消旋-(3R,4S)-4-(4-吡啶基)吡咯啶-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(3-氨基-2-双环[2.2.1]庚-5-烯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[吡咯啶-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(3-氨基-2-噻吩基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-4-甲腈;

-[4-[2-[2-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(4-氨基四氢吡喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(3-氨基-4-甲氧基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(2-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[吡咯啶-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(3-氨基-5-羟基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(1H-吲哚-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(氮杂环丁烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐

-[4-[2-(3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(4-氨基-3-吡啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[哌嗪-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(3-氨基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[3-(甲基氨基)苯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(2-氮杂双环[4.1.0]庚-7-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[4-羟基-6-(三氟甲基)-3-喹啉基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(3-氧杂双环[3.1.0]己-6-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-N-[4-羟基-2-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]苯基]乙酰胺;

-5,6-二甲基-3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-1H-吡啶-2-酮;

-1-[3,5-二甲基-4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-1H-吡咯-2-基]乙酮;

-[4-[2-[1-(1,1-二氧代硫杂环戊烷-3-基)-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(1-甲基磺酰基氮杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-羟基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[4-羟基-4-(三氟甲基)环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(1,1,2,2,2-五氟乙氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(2,2,3,3-四氟-1,4-苯并二恶英-6-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[4-羟基-4-(三氟甲基)环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[7-氧杂-4-氮杂螺[2.5]辛-6-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[外消旋-(1S,3S)-3-氨基环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-(2-环戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯

基]甲酮;

-[4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[7-氧杂-4-氮杂螺[2.5]辛-6-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-环戊-3-烯-1-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-(氮杂环庚烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-环戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[4-氨基-1-甲基-2-氧杂双环[2.1.1]己-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(3-羟基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[外消旋-(1R,3S)-3-氨基环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮;

-[4-[2-(3-氟-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸;

-3-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮;

-[4-(二氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1,1-二氧代硫杂环戊烷-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮;

-(反式)-4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]环己烷甲酸;

-(顺式)-[4-[2-[3-氨基四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(1,1-二氧代硫杂环戊烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(4-羟基-4-甲基-环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[4-羟基-4-(三氟甲基)环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-羟基-4-甲基-环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[4-羟基-4-(三氟甲基)环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[氮杂环庚烷-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[氮杂环庚烷-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-环戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(2-环戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢呋喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(顺式)-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-(反式)-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮;

-(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-

7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[四氢呋喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮盐酸盐;

-[4-[2-[吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(2-N-吗啉子基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[四氢呋喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-N-吗啉子基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[4-[2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(1-环丙基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-(顺式)-[4-[2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-环丙基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-(甲基氨基)-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(顺式)-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[4-甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(顺式)-[4-[2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[4-[2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[4-甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮;

-[4-[2-[2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-1-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-(反式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-3-甲基-3-[7-[1-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]环丁酮;

-[4-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[(顺式)-2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[(反式)-2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-1-

基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-氟-4-(6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-(3-羟基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-羟基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮;

-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮;

-[2-羟基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[(顺式)-2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[(反式)-2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮;

-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮;

-[4-(6-氟-2-吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-(2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-(顺式)-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氟-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-(顺式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-(6-氟-2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(氧杂环庚烷-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-(氧杂环庚烷-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[6-甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[4-羟基-4-(三氟甲基)环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氢呋喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(6-氟-2-四氢呋喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[2-羟基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[4-(羟基甲基)-1-哌啶基]-3H-咪

唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-(反式)-[4-[6-氟-2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-[2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-1-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[3-甲氧基环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-(6-氟-2-硫代吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-(反式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-羟基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-[四氢呋喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-[6-甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[四氢呋喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-[吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-5-[6-氟-7-[1-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮;

-(反式)-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-环戊基-6-氟-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[3-甲氧基环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-[氧杂环庚烷-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[氧杂环庚烷-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-[四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-(3-羟基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-羟基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(2-环戊基-6-氟-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-羟基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-(2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-5-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-(1-环丙基-4-哌啶基)-6-氟-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[四氢吡喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(6-氟-2-吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[2-羟基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-[四氢吡喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-(反式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-羟基环己基)-3H-

咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(顺式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(反式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(反式)-(4-(6-氟-2-(4-羟基-4-甲基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-基)(4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基)甲酮;

-(顺式)-[4-[6-氟-2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[4-[6-氟-2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-4-(6-氟-2-N-吗啉子基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-(反式)-[4-[6-氟-2-[4-羟基-4-(三氟甲基)环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-(3,4,4a,5,7,7a-六氢-2H-呋喃并[3,4-b][1,4]恶嗪-2-基)-6-氟-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-(反式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-2-[6-氟-7-[1-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-2,3,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-b][1,4]恶嗪-4-甲酸;

-[4-[2-(1,1-二氧代-1,4-噻嗪烷-2-基)-6-氟-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(顺式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;和

-7-[6-氟-7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-2-氧杂-5-氮杂螺[3.5]壬烷-5-甲酸,

及其药学上可接受的盐。

[0029] 另一方面提供了如上文所定义的化合物,其中所述化合物针对ERK5具有小于约2μM(例如,小于约1μM、0.5μM、0.2μM、100nM或50nM)的IC_{50}值。

[0030] 另一方面提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含上文所定义的化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂或载剂。

[0031] 另一方面提供了如上文所定义的用于在疗法中使用的化合物或药物组合物。

[0032] 另一方面提供了如上文所定义的用于在治疗或预防癌症中使用的化合物或药物组合物。

[0033] 在实施方案中,所述癌症的特征在于MAPK7表达增加和/或ERK5活性增加。

[0034] 在实施方案中,所述癌症选自白血病、乳腺癌、多发性骨髓瘤、结肠癌、肾细胞癌、间皮瘤、腺癌、神经母细胞瘤和肝细胞癌。

具体实施方式

[0035] 尽管现在将参考说明书和实施例描述本公开文本的特定实施方案,但是应当理解,此类实施方案仅通过举例的方式,并且仅对可以表示本公开文本的原理的应用的许多可能的特定实施方案中的一小部分进行说明。鉴于本公开文本的益处,许多变化和修饰对于本领域技术人员来说将是清楚的,并且如在所附申请专利范围中进一步定义的,所述多种变化和修饰被认为是在本公开文本的精神和范围内。

[0036] 定义

[0037] 除非另外定义,否则本文所用的全部技术和科学术语均具有与本公开文本所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。尽管在本公开文本的实践或测试中可以使用任何类似于或等效于本文所述的方法和材料的那些,但是现在描述示例性方法、装置和材料。本文所引用的全部技术和专利公开案均通过引用以其整体并入本文。

[0038] 除非另有指示,否则本公开文本的实践将采用在本领域技术范围之内的化学合成、组织培养、免疫学、分子生物学、微生物学、细胞生物学、重组DNA等的常规技术。参见例如,Michael R.Green和Joseph Sambrook,Molecular Cloning(第4版,Cold Spring Harbor Laboratory Press 2012);系列Ausubel等人编辑(2007)Current Protocols in Molecular Biology;系列Methods in Enzymology(Academic Press,Inc.,N.Y.);MacPherson等人(1991)PCR 1:A Practical Approach(IRL Press at Oxford University Press);MacPherson等人(1995)PCR 2:A Practical Approach;Harlow和Lane编辑(1999)Antibodies,A Laboratory Manual;Freshney(2005)Culture of Animal Cells:A Manual of Basic Technique,第5版;Gait编辑(1984)Oligonucleotide Synthesis;美国专利号4,683,195;Hames和Higgins编辑(1984)Nucleic Acid Hybridization;Anderson(1999)Nucleic Acid Hybridization;Hames和Higgins编辑(1984)Transcription and Translation;Immobilized Cells and Enzymes(IRL Press(1986));Perbal(1984)A Practical Guide to Molecular Cloning;Miller和Calos编辑(1987)Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells(Cold Spring Harbor Laboratory);Makrides编辑(2003)

Gene Transfer and Expression in Mammalian Cells;Mayer和Walker编辑(1987)Immunochemical Methods in Cell and Molecular Biology(Academic Press,London);Herzenberg等人编辑(1996)Weir's Handbook of Experimental Immunology;Manipulating the Mouse Embryo:ALaboratory Manual,第3版(Cold Spring Harbor Laboratory Press(2002));Sohail(编辑)(2004)Gene Silencing by RNA Interference:Technology and Application(CRC Press)。

[0039] 在适当的情况下,所有数字标识,例如pH、温度、时间、浓度、分子量等(包括范围),都是以例如0.1或1.0的增量变化(+)或(-)的近似值。应当理解,尽管不总是明确陈述,在所有数字标识前面加上术语"约",所述术语"约"用于表示常规的可变性水平。例如,"约"给定值的数字标识可以变化所述值的±10%;可替代地,所述变化可以是所述值的±5%、±2%或±1%。尽管不总是明确陈述,但是还应当理解本文所述的药剂仅仅是示例性的并且此类药剂的等效物是本领域已知的。

[0040] 除非上下文另有明确指示,否则如说明书和申请专利范围中所用,单数形式"一个/一种(a/an)"和"所述"包括复数指示物。例如,术语"一个细胞(a cell)"包括多个细胞,包括其混合物。除非上下文明确陈述或清楚的,否则如本文所用,术语"或"应理解为包含性的。术语"包括"在本文中用于意指短语"包括但不限于"并且可与其互换使用。

[0041] 如本文所用,术语"包含(comprising或comprises)"旨在意指组合物和方法包括列举的元素,但不排除其它元素。当用于定义组合物和方法时,"基本上由……组成"应意指排除出于所述目的的具有任何重要意义的其它元素。因此,基本上由本文所定义的元素组成的组合物将不排除来自分离和纯化方法的痕量污染物和药学上可接受的载剂,如磷酸盐缓冲盐水、防腐剂等。"由……组成"应意指排除比微量元素更多的其它成分以及用于施用本公开文本组合物的实质性方法步骤,或用以生产组合物或实现预期结果的工艺步骤。由这些过渡术语中的每一个定义的实施方案均在本公开文本的范围内。本文中术语"包含"的使用旨在涵盖和公开其中术语"包含"被"基本上由……组成"或"由……组成"替代的相应陈述。

[0042] "受试者"、"个体"或"患者"在本文中可互换使用,并且是指脊椎动物,如哺乳动物。哺乳动物包括但不限于啮齿动物、家畜、运动动物、宠物和灵长类动物;例如鼠、大鼠、兔、猿猴、牛、绵羊、猪、犬类、猫类、马类和人。在特定实施方案中,哺乳动物是人。

[0043] "施用"在本文中被定义为以导致药剂与受试者的身体接触(例如,在其体内)的方式向受试者提供药剂或包含药剂的组合物的手段。这种施用可以是通过任何途径,包括而不限于口服、经皮(例如,通过阴道、直肠或口腔黏膜)、通过注射(例如,皮下、静脉内、肠胃外、腹膜内或进入中枢神经系统)或通过吸入(例如,口服或鼻腔)。施用也可以涉及向受试者身体表面的一部分提供物质或组合物,例如通过外用施用至皮肤。当然通过适合每种施用途径的形式给予药物制剂。

[0044] 疾病的"治疗(treating或treatment)"包括:(1)预防疾病,即使疾病的临床症状在可能易患该疾病但尚未经历或展现出该疾病的症状的患者中不出现;(2)抑制疾病,即阻止或减少疾病或其临床症状的发展;和/或(3)缓解疾病,即引起疾病或其临床症状的消退。

[0045] 术语"患上"在其涉及术语"治疗"时是指已经被诊断患有或易患疾病的患者或个体。患者也可能由于其家族谱系的病史或由于存在与疾病相关的基因突变而称为"有风险

患上”该疾病。有风险患上疾病的患者尚未出现该疾病的特征性病理的全部或一部分。

[0046] “有效量”或“治疗有效量”是足以实现有益或所需结果的量。有效量可以在一次或多次施用、施加或剂量中施用。此类递送取决于许多变数,包括使用单个剂量单位的时间段、治疗剂的生物利用度、施用的途径等。然而,应当理解,对于任何特定的受试者,本公开文本的治疗剂的特定剂量水平取决于多种因素,包括例如所采用的特定化合物的活性,受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食,施用时间,排泄速率,药物组合,正在治疗的特定障碍的严重程度和施用形式。通常,可以逐步调整治疗剂量以优化安全性和功效。典型地,来自体外和/或体内测试的剂量-效应关系最初可以在为患者施用适当的剂量方面提供有用的指导。通常,人们将希望施用有效实现与在体外发现有效的浓度相当的血清水平的量的化合物。这些参数的确定完全在本领域的技术范围内。这些注意事项以及有效的配制品和施用程序是本领域熟知的并且描述于标准教科书中。与此定义一致,如本文所用,术语“治疗有效量”是足以治疗(例如,改善)与病症相关的一种或多种症状的量。每日总剂量可以以单次或分次剂量施用,并且根据医生的判断,可以在本文给出的典型范围之外。

[0047] 如本文所用,术语“增加的”和“升高的”可互换使用,并且涵盖在生物功能和/或生物活性和/或浓度方面的任何可测量的增加。例如,增加可以为至少约10%,例如至少约15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%,如至少约95%、96%、97%、98%、99%或100%。因此,相对于对照或基线量或功能或活性或浓度,增加可以为至少约2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍,如至少约20倍、25倍、50倍、100倍或更高。

[0048] 如本文所用,在样品或癌症或患者中,术语物质(如ERK5)的“表达增加”和/或“活性增加”通常是指物质(例如,MAPK7基因产物或ERK5蛋白)的量的增加,尽管它也可以表示物质的生物活性(例如,磷酸化的组成性启动和/或减少的ERK5的磷酸化位点识别)的增加。例如,增加可以为约5%,例如约10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%,如约96%、97%、98%、99%或100%的量。因此,相对于一个或多个对照样品(如通过本领域已知的技术确定的患有疾病或障碍(例如癌症)的个体或个体组或者内部对照)中的物质(如ERK5)的量(或活性),增加可以为约2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍,如约20倍、25倍、50倍、100倍或更高。如果相对于在对照样品组或基线样品组或患者样品的回顾性分析中ERK5的平均量(均量)或中值量,ERK5的表达和/或活性增加一个标准偏差、两个标准偏差、三个标准偏差、四个标准偏差、五个标准偏差或更多,则也可以确定受试者的ERK5的“表达增加”或“活性增加”。如本领域所实践的,此类对照或基线表达水平可以预先确定或在样品或癌症或受试者中测量之前测量,或者可以从此类对照样品的数据库获得。

[0049] 如本文所用,术语“药学上可接受的赋形剂”涵盖任何标准药物赋形剂,例如如Remington's Pharmaceutical Sciences(第20版,Mack Publishing Co.2000)中所述。此类赋形剂包括载剂(如磷酸盐缓冲盐水溶液)、水和乳液(如水包油或油包水乳液)和多种类型的润湿剂。药物组合物也可包括稳定剂、防腐剂、佐剂、填充剂、粘合剂、润滑剂等。

[0050] 如本文所用,术语“烷基”意指基本上由碳原子和相应数量的氢原子组成的饱和线性或分支基团。示例性烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基等。鉴于本公开文本的益处,其它烷基对本领域技术人员来说将是清楚的。术语“(C_1-C_3)烷基”、“(C_1-C_6)烷

基”等具有等效意义,即基本上由1至3个(或1至6个)碳原子和相应数量的氢原子组成的饱和线性或分支基团。“烷基”的定义在包含烷基的其它基团(如“O(C_1-C_3)烷基”)的背景下也适用。术语“卤代烷基”意指被一个或多个卤素取代的烷基。示例性卤代烷基包括三氟甲基、三氟乙基、二氟乙基、五氟乙基、氯甲基等。在烷基主链中的一个或多个碳原子可以通过多重键(例如,双键)被杂原子取代(或键合);例如,烷基的碳原子可以经由双键与氧键合(即,被氧代取代以提供羰基官能团)。这样一种取代基的存在不妨碍基团的碳主链被认为是烷基。

[0051] 如本文所用,术语“环状基团”意指具有至少3至10个形成环的原子(即,环原子)的饱和的、部分或完全不饱和的、或芳族的基团。在将环状基团定义为具有一定数量的成员的情况下,将术语“成员”、“元(membered)”等用于表示在所述环状基团中的环原子的数量。例如,5元环状基团(例如,5元杂环基团)含有5个环原子。应当理解,环状基团可以是较大环状系统的一部分;例如,双环[4.3.0]壬烷包含两个碳环基团(即环己烷基团和环戊烷基团),这两个碳环基团稠合以形成构成分子的碳环系统。术语“环状基团”旨在涵盖碳环基团以及杂环基团。术语“碳环”是指具有至少3至9个形成环的碳原子的基团。术语“杂环”是指具有至少3至10个形成环的原子的基团,其中所述环原子中的至少1至9个是碳,并且剩余的至少1至9个环原子(即杂环原子)独立地选自氮、硫和氧。

[0052] 如本文所用,涉及环状基团的术语“螺”或“螺环”表示在多环系统内的第一环状基团与在所述多环系统内的第二环状基团附接,其中所述第一环状基团的环原子和所述第二环状基团的环原子仅具有一个共同的原子,即,所述第一和第二环状基团仅共享一个共同环原子。例如,螺[5.5]十一烷基包含两个具有单个共同的碳环原子的环己烷环。

[0053] 如本文所用,涉及环状基团的术语“稠合”表示在多环系统内的第一环状基团与在所述多环系统内的第二环状基团附接,其中所述第一环状基团的环原子和所述第二环状基团的环原子具有两个相邻的共同原子,即,所述第一和第二环状基团共享两个共同环原子。例如,双环[4.4.0]癸基包含两个具有两个相邻的共同碳环原子的环己烷环。

[0054] 如本文所用,涉及环状基团的术语“桥接”表示在多环系统内的第一环状基团与在所述多环系统内的第二环状基团附接,其中所述第一环状基团的环原子和所述第二环状基团的环原子具有多于两个的相邻的共同原子,即,所述第一和第二环状基团共享三个或更多个共同环原子。例如,双环[3.3.1]壬基包含两个具有三个相邻的共同的碳环原子的环己烷环。

[0055] 在本文所述的结构式内,任何环系统(包括任何螺、稠合或桥接的环系统)可以通过任何具有合适化合价的原子与分子的其它部分连接。例如,双环可以通过环原子(例如,仲碳原子或杂原子(如N))或桥头原子(例如,叔碳原子)与分子的另一部分连接。螺环、稠环和桥环可以是完全不饱和的、部分不饱和的或完全饱和的,并且可以在一个或多个它们的组成环中具有芳族的特征。

[0056] 如本文所用,术语“环烷基”意指具有至少3至9个形成环的碳原子(即,环原子)的饱和基团。示例性环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。应当理解,环烷基可以是单环的或多环的(例如,稠合的、桥接的或螺环的)。在多环环烷基的情况下,存在其它环,例如1个或其它环,它们全部含有3至7个碳原子(即,环原子)。具有此类其它环的示例性环烷基包括双环[1.1.1]戊基。术语“(C_3-C_7)环烷基”表示环烷基在可以是单环或多环(例如,稠合、

桥接或螺环)的基团的环部分中含有3至7个碳原子,例如环丙基(具有3个环碳原子)或双环[1.1.1]戊基(具有5个环碳原子)。环烷基的一个或多个环原子可以通过双键被杂原子取代(即,键合)(例如,环烷基被氧代取代)。这样一种取代基的存在不妨碍基团的碳主链被认为是环烷基。

[0057] 如本文所用,术语"环烯基"意指具有至少3至9个形成环的碳原子(即,环原子)的不饱和的(即,部分或完全不饱和的)基团。术语"环烯基"不旨在涵盖具有芳族的特征的环状基团(这些基团被认为是如本文所定义的芳基)。示例性环烯基包括环己烯基。应当理解,环烯基可以是单环的或多环的(例如,桥接的)。在多环环烯基的情况下,存在其它环,例如1个或多个其它环,它们全部含有3至9个碳原子(即,环原子)。那些其它环可以是饱和的或不饱和的。具有此类其它环的示例性环烯基包括双环[2.2.1]庚-5-烯基。术语"$(C_4$-$C_8)$环烯基"表示环烯基在基团的环部分中含有4至8个碳原子,例如环己烯基(具有6个环碳原子)或双环[2.2.1]庚-5-烯基(具有7个环碳原子)。在环烯基内的一个双键(或多个双键)通常是在环碳原子之间(即,环内的),但是也可以在一个环碳原子与相邻的非环碳原子之间(即,环外的)。

[0058] 如本文所用,术语"芳基"意指具有至少6个形成环的碳原子(即,环原子)的芳族基团。应当理解,芳基可以是单环的或多环的(例如,稠合的)。在多环芳基的情况下,存在其它环,例如1个或多个其它环,它们全部含有至少3个碳原子(即,环原子)。其它环也可以含有一个或多个杂原子并且它们可以是饱和的、不饱和的或芳族的。多环芳基通常经由芳族环(并且通常不经由含有杂原子的环)与分子的其余部分附接。在实施方案中,多环芳基不含有任何环杂原子。芳基的例子包括苯基和萘基,以及茚基和茚满基。其它芳基包括例如经由其苯环与分子的其余部分键合的四氢异喹啉基。术语"$(C_6$-$C_{10})$芳基"表示芳基在基团的环部分(其可以是单环的或多环的(例如,稠合的))中含有6至10个碳原子,例如苯基(具有6个环碳原子)或茚满基(具有9个环碳原子)。

[0059] 如本文所用,术语"杂环烷基"意指具有至少3至10个形成环的原子(即,环原子)的饱和基团,其中所述环原子中的至少1至9个是碳,并且剩余的至少1至9个环原子(即,杂环原子)独立地选自氮、硫和氧。例如,术语"4至10元杂环烷基"意指含有4至10个环原子(其中一个或多个是杂环原子)的饱和基团。杂环烷基环可以具有通常与杂原子相邻的氧代取代基(例如,2-氧代吡咯啶基),但是氧原子不形成环的一部分并且从环原子数中排除。这样一种取代基的存在不妨碍基团的一个环(或多个环)被认为是杂环烷基。示例性杂环烷基包括四氢呋喃基、哌啶基、吗啉基和哌嗪基。任何环硫原子可以任选地携带一个或多个侧链(pendant)(即,非环)氧原子,如在例如,环丁砜基中所发现的。在多环杂环基团的情况下,存在其它环,例如1个或多个其它环,它们全部含有3至7个选自碳、氮、硫和氧的环原子。所述其它环可以是饱和的,或者部分或完全不饱和的(例如,具有芳族特征)。多环杂环基团包括稠合系统、桥接系统和螺环系统。在多环杂环烷基含有不饱和稠合环的情况下,基团通常不经由该稠合环与分子的其余部分键合。具有此类其它环的示例性杂环基团包括2-氧杂螺[3.3]庚烷基、四氢异喹啉基、1-氮杂螺[3.3]庚-2-酮基和2-氮杂双环[4.1.0]庚烷基。在杂环烷基被描述为"X至Y元"(在X和Y是整数的情况下)的情况下,这意指杂环烷基含有X至Y的环原子总数。因此,例如,"4至7元杂环烷基"含有总共4、5、6或7个环原子,例如四氢吡喃基(6个环原子)。

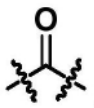
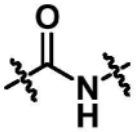
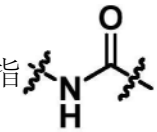
[0060] 如本文所用,术语“杂环烯基”意指具有至少3至6个形成环的原子(即,环原子)的不饱和的(即,部分或完全不饱和的)基团,其中所述环原子中的至少1至5个是碳,并且剩余的至少1至5个环原子(即,杂环原子)独立地选自氮、硫和氧。杂环烯基环可以具有通常与杂原子相邻的氧代取代基,但是氧原子不能形成环的一部分并且从环原子数中排除。示例性杂环烯基包括四氢吡啶基。任何环硫原子可以任选地携带一个或多个悬垂(即,非环)氧原子。应当理解,杂环烯基可以是单环的或多环的(例如,桥接的)。在多环杂环烯基的情况下,存在其它环,例如1个或多个其它环,它们全部含有3至6个选自碳、氮、硫和氧的环原子。所述其它环可以是饱和的,或者部分或完全不饱和的(例如,具有芳族特征)。多环杂环烯基包括稠合系统、桥接系统和螺环系统。在多环杂环烯基含有不饱和的稠合环的情况下,所述基团通常不经由稠合环与分子的其余部分键合。具有此类其它环的示例性杂环烯基包括四氢吲哚基。在杂环烯基被描述为“X至Y元”的情况下,这意指杂环烯基含有X至Y的环原子总数。因此,例如,“5至8元杂环烯基”含有总共5、6、7或8个环原子,例如二氢吡喃基(6个环原子)。

[0061] 如本文所用,术语“杂芳基”意指通常含有6至10个环原子的芳族的(即,具有芳族特征)基团,其中所述环原子中的1至9个是碳,并且剩余的1至9个环原子(即,杂环原子)独立地选自氮、硫和氧。应当理解,杂芳基可以是单环的或多环的(例如,稠合的)。在多环杂芳基的情况下,存在其它环,例如1个或多个其它环,它们全部含有至少3个原子(即,环原子),所述其它环可以任选地是芳族的。杂芳基的例子包括单环基团(如吡啶基和2-氧代吡啶基)以及多环基团(如吲哚基)。在杂芳基被描述为“X至Y元”的情况下,这意指杂芳基含有X至Y的环原子总数。因此,例如,“5至10元杂芳基”含有总共5、6、7、8、9或10个环原子,例如吲哚基(9个环原子)。

[0062] 如本文所用,术语“卤基”和“卤素”意指氟、氯、溴或碘。这些术语可互换使用,并且可以指卤素基团或卤素原子本身。鉴于在本公开文本中使用此术语的上下文,本领域技术人员将能够容易地确定所述术语的身份。

[0063] 如本文所用,术语“CN”意指具有经由三键与氮原子连接的碳原子的基团。CN基团是经由它的碳原子附接的。

[0064] 如本文所用,术语“氧代”意指其中氧原子经由双键与承载此基团的原子连接的基团。例如,在碳原子携带氧代团的情况下,其形成碳-氧双键。应当理解,并非在给定结构内的所有原子都可以被氧代取代,这将取决于待取代的原子的自由价。

[0065] 如本文所用,“-C(O)-”意指,“-S(O)$_2$-”意指,“-C(O)NH-”意指,并且“-NHC(O)-”意指。

[0066] 尤其通过结构式的方式描述本公开文本的化合物。应当理解,这些公式通常仅示出化合物的一种形式(例如,共振形式、互变异构形式等),而某些化合物可以以多于一种此类形式存在。这对熟练的读者来说将是清楚的。本公开文本包括由上文和下文的结构式表征的化合物的所有可能的互变异构体,包括作为单一互变异构体或作为互变异构体以任何比率的任何混合物。还应当理解,某些本发明的化合物可以以一种或多种同分异构(例如,

立体异构)形式存在。本公开文本包括上文和下文所述的化合物的所有可能的立体异构体、对映异构体、非对映异构体等,以及其顺式形式和反式形式与构象异构体。异构体的纯化和分离可以通过下文所述的方法以及通过本领域已知的技术来完成。例如,化合物的旋光异构体可以通过拆分其非对映异构体的盐的外消旋混合物(例如,使用有旋光活性的酸或碱,或通过形成共价非对映异构体)来获得。用于分离旋光异构体的不同方法涉及使用手性色谱法(例如,使用手性相的HPLC柱),有或没有常规衍生化。有或没有衍生化的酶促分离也可能有用的,并且本公开文本的有旋光活性的化合物同样可以利用有旋光活性的起始材料通过手性合成来获得。本公开文本包括本文所述的化合物的作为单一立体异构体或作为所述立体异构体(例如(R)-或(S)-异构体)以任何比率的任何混合物的所有可能的立体异构体。

[0067] 本公开文本的化合物可以以游离酸或游离碱的形式存在,或者可以与合适的酸或碱一起作为加成盐存在。例如,式(I)的碱性化合物可以作为与酸(如HCl、TFA或甲酸(例如,HCl))一起作为药学上可接受的酸加成盐提供。以下描述了用于形成盐的方法并且所述方法也是本领域已知的(参见例如,Berge等人,J Pharm Sci.(1977)66:1-19)。

[0068] 如本文所用,当与盐结合使用时,术语“药学上可接受的”意指本文公开的化合物的盐,其可以被施用而不产生任何一种或多种实质性的不希望的生物效应,或者与药物组合物可能包含的任何其它组分不产生任何一种或多种有害的相互作用。

[0069] 在本文变量的任何定义中的化学基团列表的叙述包括将该变量定义为所列基团的任何单个基团或组合。在本文变量或方面的实施方案的叙述包括该实施方案作为任何单个实施方案或与任何其它实施方案或其部分的组合。

[0070] 本文提供的组合物和方法可以与本文提供的任何其它组合物和方法中的一种或多种组合。

[0071] 本文使用以下缩写和经验式:

Ac 乙酰基

ADDP 1,1’-(偶氮二羰基)二哌啶

ATP 腺苷三磷酸

BOC/Boc 叔丁氧基羰基

Bn 苄基

BuLi 丁基锂

CDI 1,1’-羰基二咪唑

DAD 二极管阵列检测

DBU 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯

DCM 二氯甲烷

DIEA/DIPEA 二异丙基乙胺

Diox 1,4-二噁烷

4-DMAP 4-二甲基氨基吡啶

DMF N,N-二甲基甲酰胺

DMSO 二甲基亚砜

4EBP1 真核转译起始因子4E-结合蛋白1

EDC/EDCI 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺

ee 对映异构体过量

ERK 胞外信号调节激酶

EtOAc/AcOEt 乙酸乙酯

ES 电喷雾电离

FRET 福斯特共振能量转移

HATU 氮杂苯并三唑四甲基脲鎓六氟磷酸盐

IPA 异丙醇

Ir[dF(CF3)ppy]2(dtbpy))PF6 [4,4′-双(1,1-二甲基乙基)-2,2′-联吡啶-N1,N1′]双[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基-N]苯基-C]铱(III)六氟磷酸盐

LC/MS 液相色谱法/质谱法

LED 发光二极管

MAPK/MEK 丝裂原活化蛋白激酶

Me 甲基

MeCN/ACN 乙腈

MeOH 甲醇

MeTHF 2-甲基四氢呋喃

MS 质谱法

MTBE 甲基叔丁基醚

Pd/C 钯碳

PDA 光电二极管阵列

$Pd_2(dba)_3$ 三(二亚苄基丙酮)二钯(0)

$Pd(dppf)Cl_2$ [1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)

$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 双(三苯基膦)二氯化钯(II)

PhOK 苯酚钾

PMB 对甲氧基苄基

PPh_3 三苯基膦

Py 吡啶

rac 外消旋混合物

RPMI 洛斯维帕克纪念研究所(Roswell Park Memorial Institute)培养基

RT 室温

SCX 强阳离子交换

SFC 超临界液相色谱法

TAD 转录启动结构域

TATU O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐

TBAF 四丁基氟化铵

TBTU 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基胺鎓四氟硼酸盐

TEA 三乙胺

TFA 三氟乙酸

THF 四氢呋喃

TLC 薄层色谱法

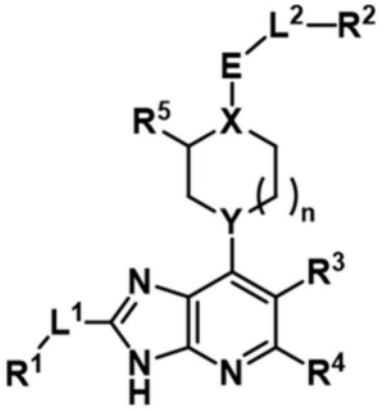
t_{RA} 保留时间

uma 统一的原子质量单位

UV 紫外线

[0072] 化合物

[0073] 在第一方面,本公开文本提供了式(I)的化合物



式(I)

或其药学上可接受的盐,其中:

R^1选自-H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_7)环烷基、-(C_4-C_8)环烯基、-(C_6-C_{10})芳基、4至10元杂环烷基、5至8元杂环烯基和5至10元杂芳基,其中R^1任选地被一个或多个R^A取代,

其中每个R^A独立地选自卤基、-OH、-NHR'、-CN、氧代、-SO_2CH_3、-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-C(O)R"、-C(O)NHR'、-NHC(O)R"、-(C_3-C_6)环烷基、3至6元杂环烷基、苯基和吡啶基,其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基和苯基中的每一个任选地被一个或多个独立地选自卤基、-OH、-NH_2和-CN的基团取代,

和/或其中两个R^A可以和它们所附接的一个或多个原子一起形成(C_3-C_6)环烷基或3至6元杂环烷基,

其中每个R'独立地选自-H、甲基和苯基,并且

其中每个R"独立地选自-OH、甲基、任选地被-OCF_3取代的苯基和四氢呋喃基;

L^1选自直接键、-O-、-CH_2-和-CH=;

R^2选自-(C_3-C_6)环烷基、5至10元杂环烷基、-(C_6-C_{10})芳基和5至10元杂芳基,其中R^2任选地被一个或多个R^B取代,

其中每个R^B选自卤基、-OH、氧代、-NH_2、-NHMe、-NO_2、-CN、-SF_5、-$SiMe_3$、-$B(OH)_2$、-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-(C_3-C_6)环烷基、-O(C_3-C_6)环烷基、-SO_2CH_3、-NHC(O)Me、-NHC(O)$OC(CH_3)_3$、苯基、苄基、1-λ^6-2-噻唑烷-1,1-二酮基和吡啶基,其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-(C_3-C_6)环烷基、苯基和苄基中的每一个任选地被一个或多个独立地选自卤基、-OH、-NH_2和-CF_3的基团取代,

并且进一步地其中,当R^2是-(C_3-C_6)环烷基时,R^2在一个环原子处任选地被螺环羟吲哚基取代;

L^2选自直接键、-CH_2-、-CH_2CH_2-和-CH_2O-,其中L^2(当存在时)任选地被-NH_2或甲基取代;

R^3选自-H、卤基、-OH和任选地被-OH取代的甲基；

R^4是-H或-NH_2；

R^5是-H或甲基；

X是CH或N；

Y选自CH、CF和N(条件是当Y是N时,X也是N)；

E选自-C(O)-、-S(O)$_2$-和-O-(条件是当E是-O-时,X和Y都是CH)；并且

n是0、1或2。

[0074] 在实施方案中,所述化合物是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中：

R^1选自-H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_7)环烷基、-(C_4-C_8)环烯基、-(C_6-C_{10})芳基、4至10元杂环烷基、5至8元杂环烯基和5至10元杂芳基,其中R^1任选地被一个或多个R^A取代,

其中每个R^A独立地选自卤基、-OH、-NHR'、-CN、氧代、-SO_2CH_3、-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-C(O)R"、-C(O)NHR'、-NHC(O)R"、-(C_3-C_6)环烷基、3至6元杂环烷基、苯基和吡啶基,其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基和苯基中的每一个任选地被一个或多个独立地选自卤基、-OH、-NH_2和-CN的基团取代,

和/或其中两个R^A可以和它们所附接的一个或多个原子一起形成(C_3-C_6)环烷基或3至6元杂环烷基,

其中每个R'独立地选自-H、甲基和苯基,并且

其中每个R"独立地选自甲基、任选地被-OCF_3取代的苯基和四氢呋喃基；

L^1选自直接键、-O-、-CH_2-和-CH=；

R^2选自-(C_3-C_6)环烷基、5至10元杂环烷基、-(C_6-C_{10})芳基和5至10元杂芳基,其中R^2任选地被一个或多个R^B取代,

其中每个R^B选自卤基、-OH、-NH_2、-NO_2、-CN、-SF_5、-B(OH)$_2$、-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-(C_3-C_6)环烷基、-SO_2CH_3、苯基、苄基、1-λ^6-2-噻唑烷-1,1-二酮基和吡啶基,其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-(C_3-C_6)环烷基、苯基和苄基中的每一个任选地被一个或多个独立地选自卤基、-OH、-NH_2和-CF_3的基团取代,

并且进一步地其中,当R^2是-(C_3-C_6)环烷基时,R^2在一个环原子处任选地被螺环羟吲哚基取代；

L^2选自直接键、-CH_2-、-CH_2CH_2-和-CH_2O-,其中L^2(当存在时)任选地被-NH_2或甲基取代；

R^3选自-H、卤基、-OH和任选地被-OH取代的甲基；

R^4是-H或-NH_2；

R^5是-H或甲基；

X和Y各自独立地选自CH和N(条件是当Y是N时,X也是N)；

E选自-C(O)-、-S(O)$_2$-和-O-(条件是当E是-O-时,X和Y都是CH)；并且

n是0、1或2。

[0075] 在实施方案中,所述化合物是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中：

R^1选自-H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_7)环烷基、-(C_4-C_8)环烯基、-(C_6-C_{10})芳基、4至10元杂环烷基、5至8元杂环烯基和5至10元杂芳基,其中R^1任选地被一个或多个R^A取代,

其中每个R^A独立地选自卤基、-OH、-NHR'、-CN、氧代、-SO_2CH_3、-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-

C_3)烷基、-C(O)R”、-NHC(O)R”、-(C_3-C_6)环烷基、3至6元杂环烷基、苯基和吡啶基,其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基和苯基中的每一个任选地被一个或多个独立地选自卤基、-OH和-NH_2的基团取代,

和/或其中两个R^A可以和它们所附接的一个或多个原子一起形成(C_3-C_6)环烷基或3至6元杂环烷基,

其中每个R’独立地选自-H和甲基,并且

其中每个R”独立地选自-OH、甲基和四氢呋喃基;

L^1选自直接键和-CH_2-;

R^2选自-(C_3-C_6)环烷基、5至10元杂环烷基、-(C_6-C_{10})芳基和5至10元杂芳基,其中R^2任选地被一个或多个R^B取代,

其中每个R^B选自卤基、-OH、氧代、-NH_2、-NHMe、-NO_2、-CN、-SF_5、-$SiMe_3$、-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-(C_3-C_6)环烷基、-O(C_3-C_6)环烷基、-SO_2CH_3、-NHC(O)Me、-NHC(O)OC(CH_3)$_3$、苯基、苄基和1-λ^6-2-噻唑烷-1,1-二酮基,其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-(C_3-C_6)环烷基、苯基和苄基中的每一个任选地被一个或多个独立地选自卤基、-OH、-NH_2和-CF_3的基团取代,

并且进一步地其中,当R^2是-(C_3-C_6)环烷基时,R^2在一个环原子处任选地被螺环羟吲哚基取代;

L^2选自直接键、-CH_2-和-CH_2O-,其中L^2(当存在时)任选地被甲基取代;

R^3选自-H和卤基;

R^4是-H;

R^5是-H或甲基;

X是CH或N;

Y是CH或CF;

E选自-C(O)-和-S(O)$_2$-;并且

n是0、1或2。

[0076] 在实施方案中,所述化合物是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

R^1选自-H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_7)环烷基、-(C_4-C_8)环烯基、-(C_6-C_{10})芳基、4至10元杂环烷基、5至8元杂环烯基和5至10元杂芳基,其中R^1任选地被一个或多个R^A取代,

其中每个R^A独立地选自卤基、-OH、-NHR’、-CN、氧代、-SO_2CH_3、-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-C(O)R”、-NHC(O)R”、-(C_3-C_6)环烷基、3至6元杂环烷基、苯基和吡啶基,其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基和苯基中的每一个任选地被一个或多个独立地选自卤基、-OH和-NH_2的基团取代,

和/或其中两个R^A可以和它们所附接的一个或多个原子一起形成(C_3-C_6)环烷基或3至6元杂环烷基,

其中每个R’独立地选自-H和甲基,并且

其中每个R”独立地选自甲基和四氢呋喃基;

L^1选自直接键和-CH_2-;

R^2选自-(C_3-C_6)环烷基、5至10元杂环烷基、-(C_6-C_{10})芳基和5至10元杂芳基,其中R^2任选地被一个或多个R^B取代,

其中每个R^B选自卤基、-OH、-NH_2、-NO_2、-CN、-SF_5、-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-(C_3-C_6)环烷基、-SO_2CH_3、苯基、苄基和1-λ^6-2-噻唑烷-1,1-二酮基,其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-(C_3-C_6)环烷基、苯基和苄基中的每一个任选地被一个或多个独立地选自卤基、-OH、-NH_2和-CF_3的基团取代,

并且进一步地其中,当R^2是-(C_3-C_6)环烷基时,R^2在一个环原子处任选地被螺环羟吲哚基取代;

L^2选自直接键、-CH_2-和-CH_2O-,其中L^2(当存在时)任选地被甲基取代;

R^3选自-H和卤基;

R^4是-H;

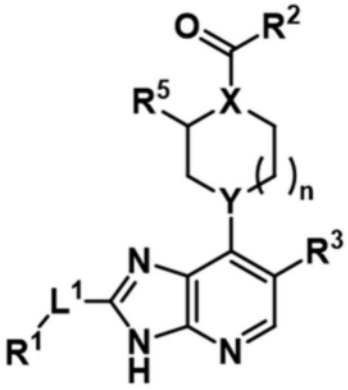
R^5是-H或甲基;

X和Y各自独立地选自CH和N(条件是Y不是N);

E选自-C(O)-和-$S(O)_2$-;并且

n是0、1或2。

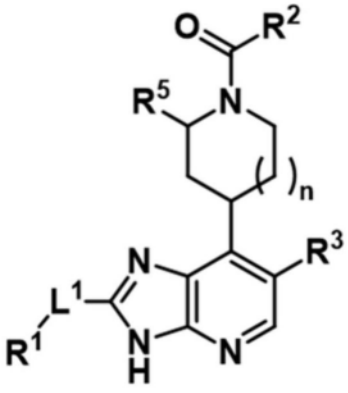
[0077] 在实施方案中,所述化合物是式(I-A)的化合物



式(I-A)

或其药学上可接受的盐,其中R^1、R^2、R^3、R^5、L^1、X、Y和n是如本文所定义的。

[0078] 在实施方案中,所述化合物是式(I-B)的化合物



式(I-B)

或其药学上可接受的盐,其中R^1、R^2、R^3、R^5、L^1和n是如本文所定义的。

[0079] 在实施方案中,R^1选自-H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_7)环烷基、-(C_4-C_8)环烯基、-(C_6-C_{10})芳基、4至10元杂环烷基、5至8元杂环烯基和5至10元杂芳基,其中R^1任选地被一个或多个R^A取代,其中每个R^A独立地选自卤基、-OH、-NHR'、-CN、氧代、-SO_2CH_3、-(C_1-C_3)烷基、-O

(C_1-C_3)烷基、-C(O)R”、-NHC(O)R”、-(C_3-C_6)环烷基、3至6元杂环烷基、苯基和吡啶基,其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基和苯基中的每一个任选地被一个或多个独立地选自卤基、-OH和-NH_2的基团取代,

和/或其中两个R^A可以和它们所附接的一个或多个原子一起形成(C_3-C_6)环烷基或3至6元杂环烷基,其中每个R’独立地选自-H和甲基,并且其中每个R”独立地选自-OH、甲基和四氢呋喃基。

[0080] 在实施方案中,R^1选自-H、-(C_1-C_3)烷基、-(C_3-C_6)环烷基、-(C_5-C_7)环烯基、-(C_6-C_{10})芳基、4至9元杂环烷基、6元杂环烯基、5至6元杂芳基和9至10元杂芳基,其中R^1任选地被一个或多个如本文所定义的R^A取代。

[0081] 在实施方案中,R^1是6至10元多环(例如,双环)杂环烷基或7至10元多环(例如,双环)杂芳基,其中R^1任选地被一个或多个如本文所定义的R^A取代。

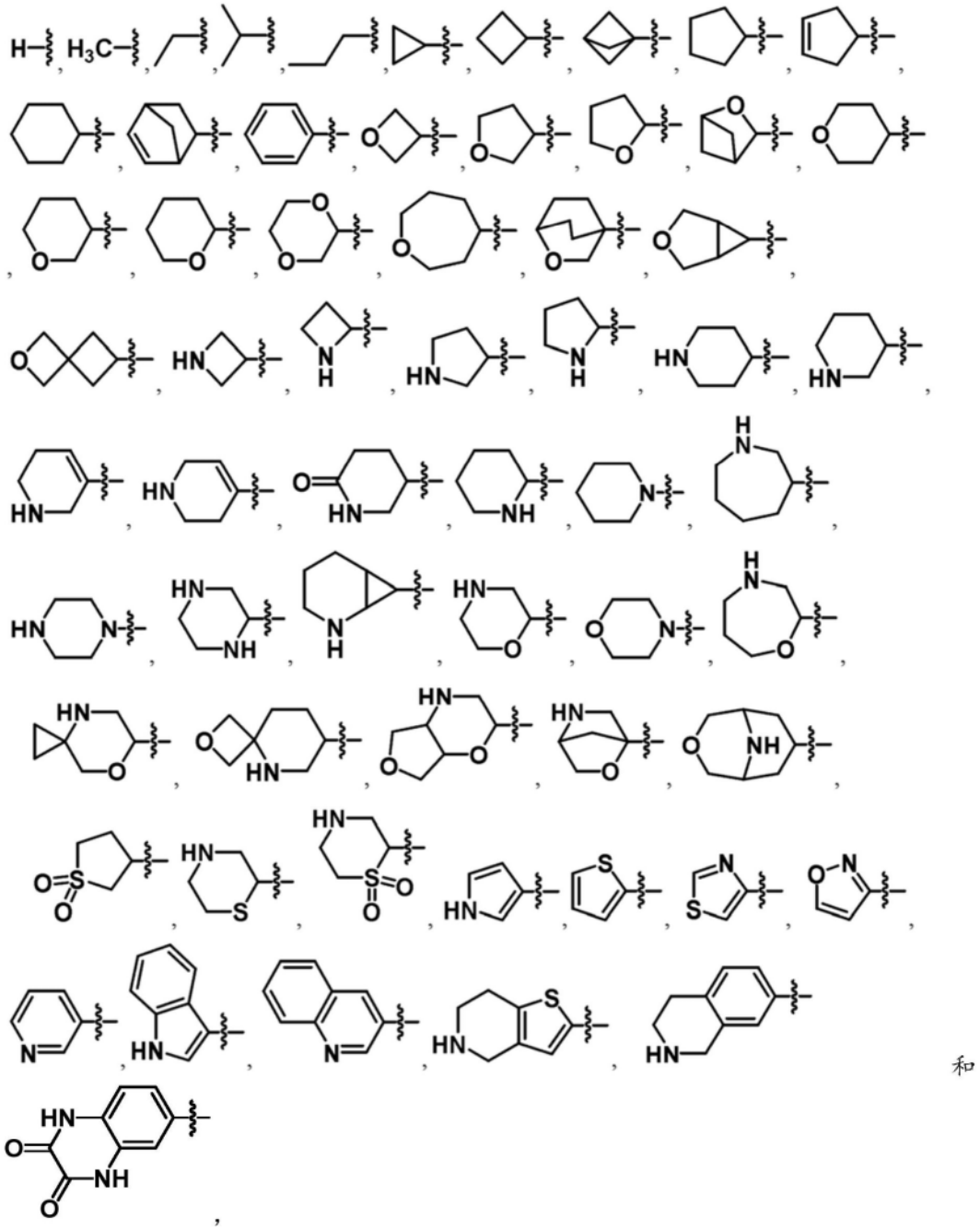
[0082] 在实施方案中,R^1是任选地被一个或多个如本文所定义的R^A取代的6至10元多环(例如,双环)杂环烷基。在实施方案中,R^1是任选地被一个或多个R^A取代的7至9元多环(例如,双环)杂环烷基。在实施方案中,R^1是包含一个或两个(例如,两个)选自氮、氧和硫的杂环原子的7至9元双环杂环烷基,其中R^1任选地被一个或多个R^A取代。

[0083] 在实施方案中,R^1是任选地被一个或多个如本文所定义的R^A取代的7至10元多环(例如,双环)杂芳基。在实施方案中,R^1是包含一个或两个(例如,两个)选自氮、氧和硫的杂环原子的7至10元双环杂芳基,其中R^1任选地被一个或多个R^A取代。在实施方案中,R^1是包含一个或两个(例如,两个)选自氮和硫的杂环原子的9元或10元双环杂芳基,其中R^1任选地被一个或多个R^A取代。在实施方案中,R^1是任选地被一个或多个R^A取代的8至9元(例如,9元)多环(例如,双环)杂芳基。在实施方案中,R^1是未经取代的9元双环杂芳基。

[0084] 在实施方案中,R^1是完全饱和的。在其它实施方案中,R^1是部分或完全不饱和的(例如,部分或完全不饱和的环状基团)。在实施方案中,R^1选自-(C_4-C_8)环烯基、5至8元杂环烯基、-(C_6-C_{10})芳基和9至10元杂芳基,其中R^1任选地被一个或多个如本文所定义的R^A取代。在实施方案中,R^1是-(C_4-C_8)环烯基或5至8元杂环烯基,其中R^1任选地被一个或多个R^A取代。在实施方案中,R^1是-(C_6-C_{10})芳基或9至10元杂芳基,其中R^1任选地被一个或多个R^A取代。在实施方案中,R^1是5至8元杂环烯基或9至10元杂芳基,其中R^1任选地被一个或多个R^A取代。在实施方案中,R^1是-(C_4-C_8)环烯基或-(C_6-C_{10})芳基,其中R^1任选地被一个或多个R^A取代。

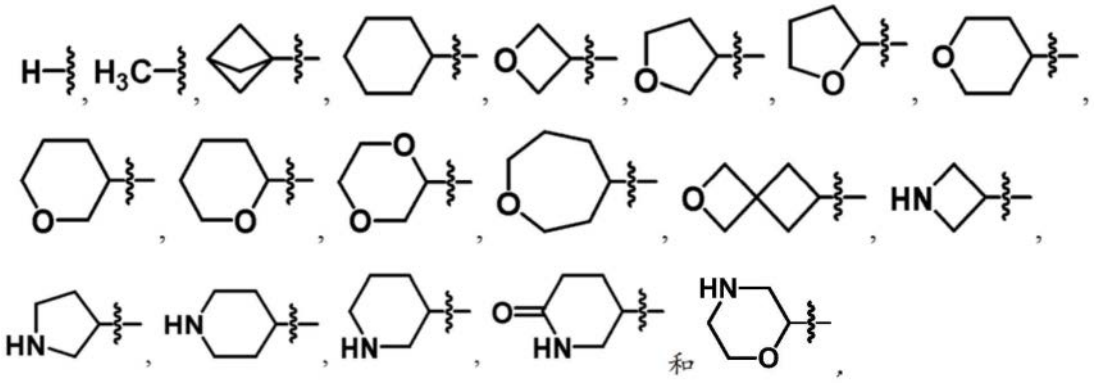
[0085] 在实施方案中,R^1选自-(C_4-C_8)环烯基、-(C_6-C_{10})芳基、7至10元多环(例如,双环)杂环烷基、5至8元杂环烯基和7至10元多环(例如,双环)杂芳基,其中R^1任选地被一个或多个如本文所定义的R^A取代,或R^1是被一个或多个选自-OH、-NH_2和-O(C_1-C_3)烷基的取代基取代的-(C_1-C_6)烷基。

[0086] 在实施方案中,R^1选自:



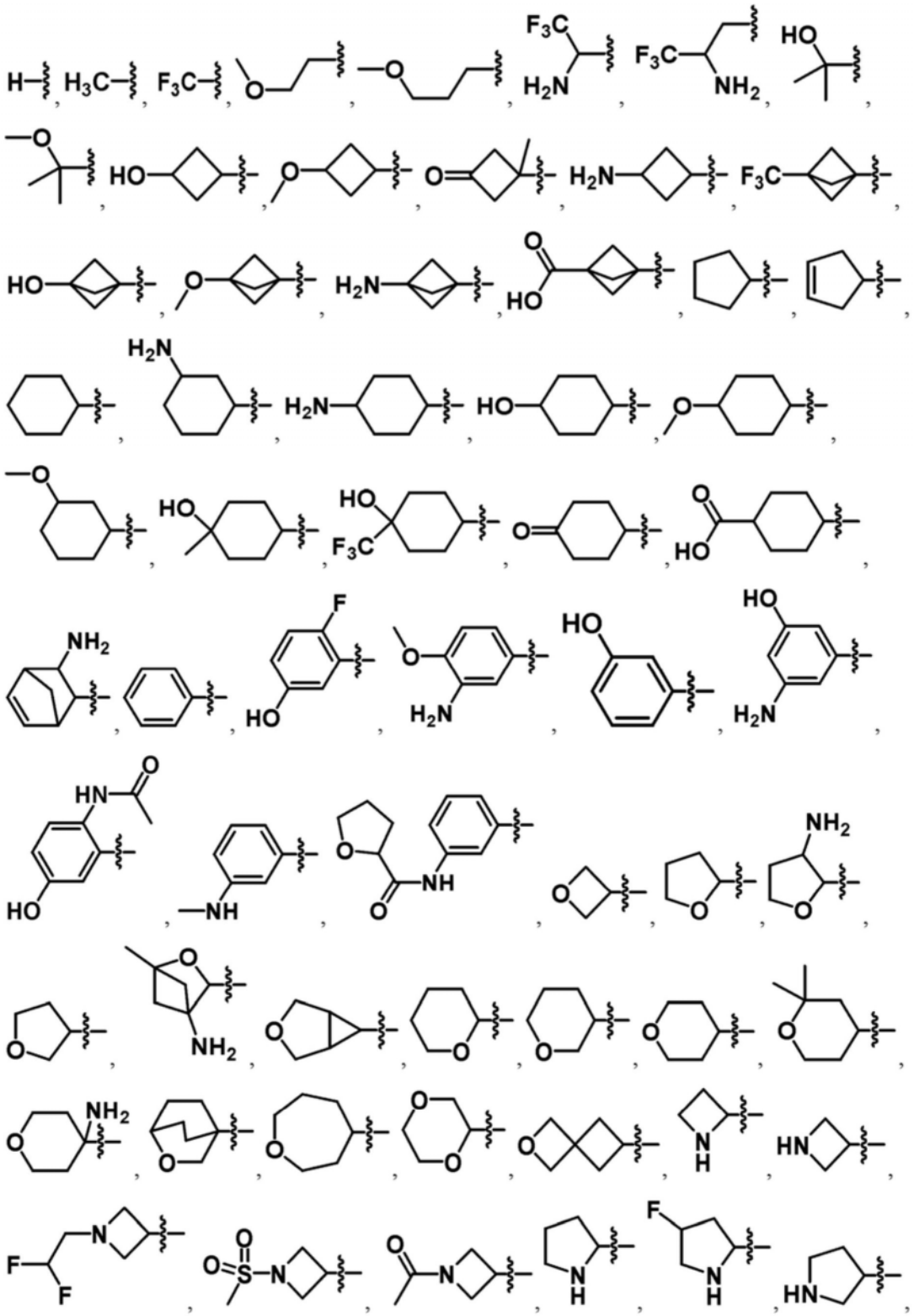
其中R^1任选地被一个或多个如本文所定义的R^A取代。

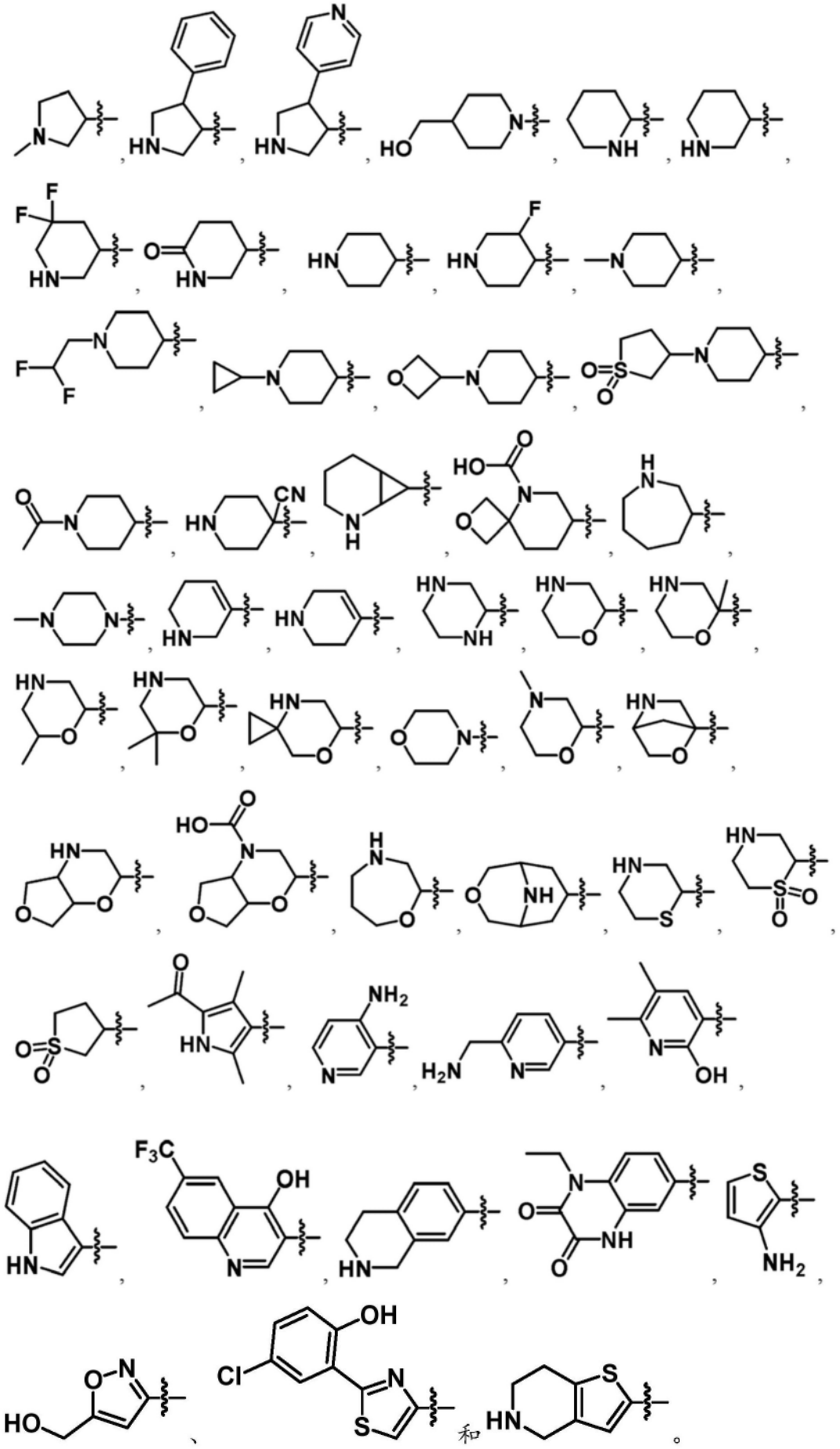
[0087] 在实施方案中,R^1选自:



其中R^1任选地被一个或多个如上文所定义的R^A取代。在实施方案中，每个R^A独立地选自-卤基、-OH、-NH_2、氧代、-(C_1-C_3)烷基、-C(O)R”和-O(C_1-C_3)烷基，其中每个(C_1-C_3)烷基可以任选地被一个或多个卤基取代，其中每个R”独立地选自甲基、任选地被-OCF_3取代的苯基和四氢呋喃基。在其它实施方案(例如，其中R^1是环烷基)中，R^1被两个R^A取代，所述两个R^A当与它们所附接的一个或多个原子一起时，形成3至6元杂环烷基。

[0088] 在实施方案中，R^1选自：

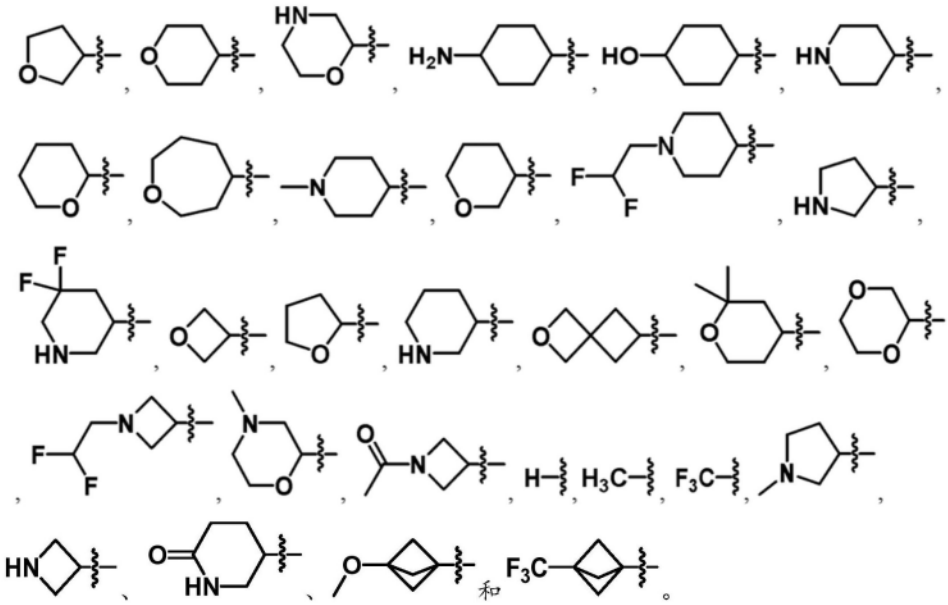




和

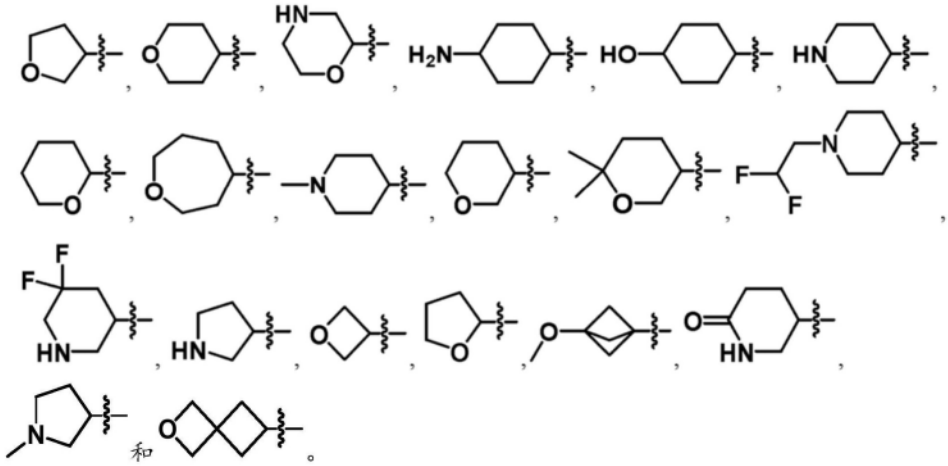
。

[0089] 在实施方案中,R^1选自:

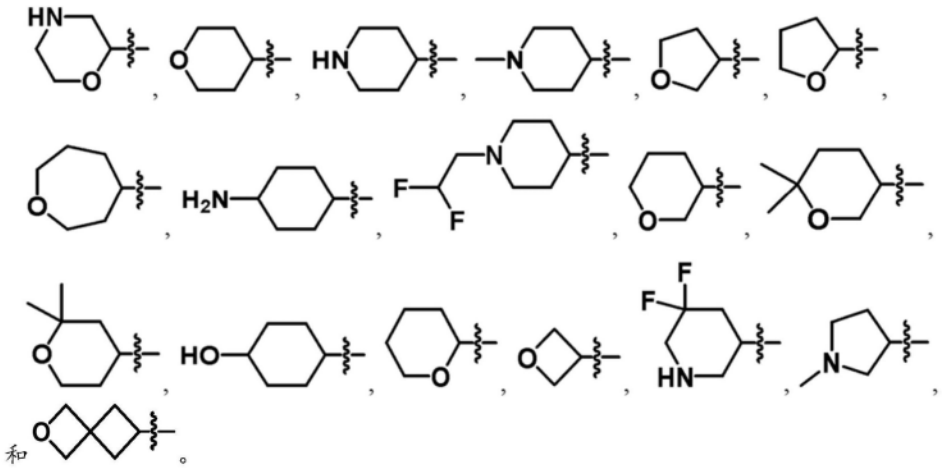


[0090] 在实施方案中,R^1是-(C_4-C_6)环烷基或5至7元杂环烷基,其中杂环烷基包含一个或两个独立地选自O和N的原子,并且其中环烷基或杂环烷基任选地且独立地被一个或多个如上文所定义的R^A取代。在实施方案中,每个R^A独立地选自-OH、-NH_2、-Me、二氟乙基和-OCH_3。

[0091] 在实施方案中,R^1选自:



[0092] 在其它实施方案中,R^1选自:



[0093] 在实施方案中,L^1是直接键或-CH_2-。在实施方案中,L^1是直接键。在其它实施方案中,L^1是-CH_2-。

[0094] 在实施方案中,L^1是直接键或CH_2-,并且R^1是-(C_4-C_6)环烷基或5至7元杂环烷基,其中杂环烷基包含一个或两个独立地选自O和N的原子,并且其中环烷基或杂环烷基任选地且独立地被一个或多个如上文所定义的R^A取代。在实施方案中,每个R^A独立地选自-OH、-NH_2、-Me、二氟乙基和-OCH_3。

[0095] 在实施方案中,L^1是-CH_2-,并且R^1是-(C_3-C_7)环烷基、4至10元杂环烷基或5至10元杂芳基,其中R^1任选地被一个或多个如本文所定义的R^A取代。

[0096] 在实施方案中,当L^1是-O-时,R^1不是-H。

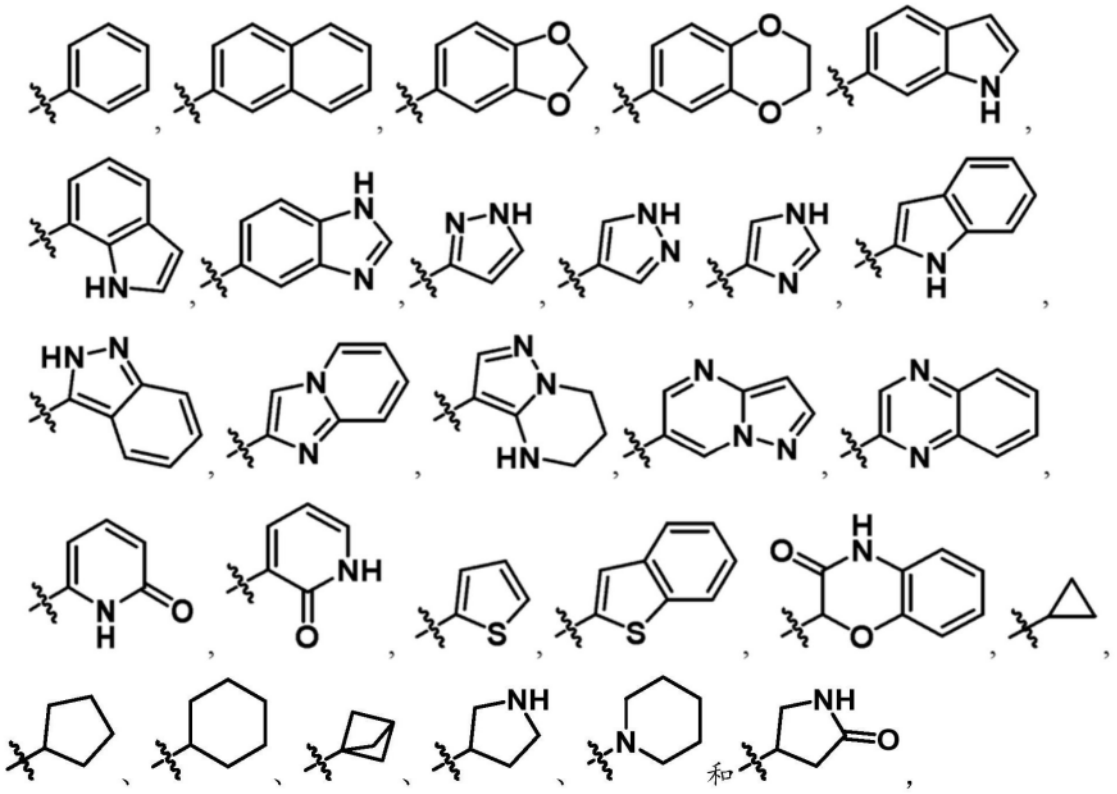
[0097] 在实施方案中,R^2选自-(C_3-C_6)环烷基、5至10元杂环烷基、-(C_6-C_{10})芳基和5至10元杂芳基,其中R^2任选地被一个或多个R^B取代,其中每个R^B选自卤基、-OH、氧代、-NH_2、-NHMe、-NO_2、-CN、-SF_5、-$SiMe_3$、-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-(C_3-C_6)环烷基、-O(C_3-C_6)环烷基、-SO_2CH_3、-NHC(O)Me、-NHC(O)OC(CH_3)$_3$、苯基、苄基和1-λ^6-2-噻唑烷-1,1-二酮基,其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-(C_3-C_6)环烷基、苯基和苄基中的每一个任选地被一个或多个独立地选自卤基、-OH、-NH_2和-CF_3的基团取代,并且进一步地其中,当R^2是-(C_3-C_6)环烷基时,R^2在一个环原子处任选地被螺环羟吲哚基取代。

[0098] 在实施方案中,R^2选自-(C_3-C_6)环烷基、5至6元杂环烷基、9至10元杂环烷基、-(C_6-C_{10})芳基、5至6元杂芳基和9至10元杂芳基,其中R^2任选地被一个或多个如本文所定义的R^B取代。

[0099] 在实施方案中,R^2选自-(C_4-C_6)环烷基、-(C_6-C_{10})芳基和5至10元杂芳基,其中R^2任选地被一个或多个如上文所定义的R^B取代。在实施方案中,每个R^B独立地选自卤基、-NO_2、-NH_2、-OCH_3、-OCF_3、-SF_5、任选地被一个或多个卤基取代的-(C_1-C_3)烷基和任选地被-CF_3取代的-(C_3-C_6)环烷基。

[0100] 在实施方案中,R^2选自-(C_5-C_6)环烷基、苯基和6至9元杂芳基,其中R^2任选地被一个或多个R^B取代,其中每个R^B独立地选自卤基、-NO_2、-NH_2、-OCH_3、-OCF_3、-SF_5、任选地被一个或多个氟取代的-(C_1-C_2)烷基和任选地被-CF_3取代的环丙基。

[0101] 在实施方案中,R^2选自:



其中R^2任选地被一个或多个如本文所定义的R^B取代。

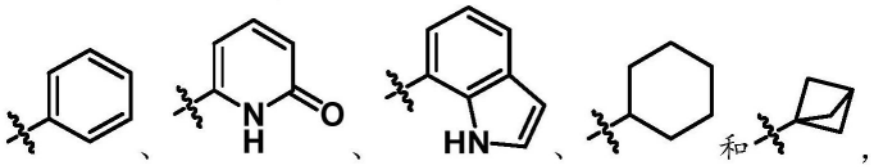
[0102] 在实施方案中,R^2是任选地被一个或多个如本文所定义的R^B取代的-$(C_3$-$C_6)$环烷基,进一步地其中R^2在一个环原子处任选地被螺环羟吲哚基取代。

[0103] 在实施方案中,R^B选自-NO_2、-SF_5、-$SiMe_3$、-$B(OH)_2$、-$(C_3$-$C_6)$环烷基、-O$(C_3$-$C_6)$环烷基、苯基和任选地被一个或多个独立地选自卤基、-OH、-NH_2和-CF_3的基团取代的苄基,其中-$(C_3$-$C_6)$环烷基和苯基中的每一个被一个或多个独立地选自卤基、-OH、-NH_2和-CF_3的基团取代。在实施方案中,R^B不是-O$(C_3$-$C_6)$环烷基。在实施方案中,R^B不是-O-环丙基。在实施方案中,R^B不是-NHC(O)OC$(CH_3)_3$。

[0104] 在实施方案中,至少一个R^B是-SF_5。在实施方案中,一个R^B是-SF_5。在实施方案中,R^2被一个R^B取代,并且R^B是-SF_5。在实施方案中,R^2被两个R^B取代,其中一个R^B是-SF_5,并且另一个R^B选自-F、-OH、-NH_2、-NHMe和-NO_2。在实施方案中,R^2被两个R^B取代,其中一个R^B是-SF_5,并且另一个R^B选自-OH和-NH_2。在实施方案中,R^2被两个R^B取代,其中一个R^B是-SF_5,并且另一个R^B是-NH_2。

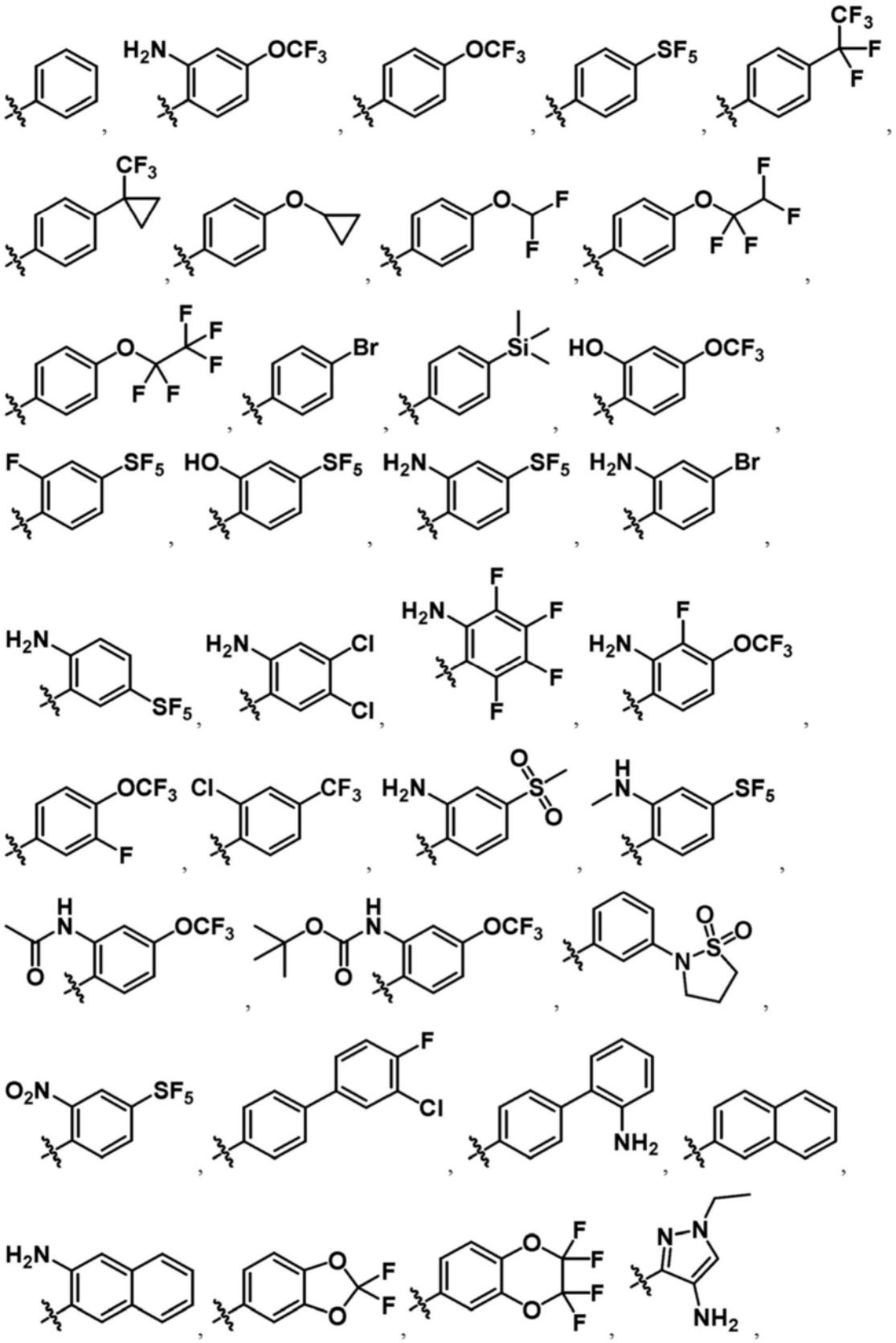
[0105] 在实施方案中,R^2是被一个或两个R^B取代的苯基,并且至少一个R^B是-SF_5。在实施方案中,R^2是被一个或两个R^B取代的苯基,并且一个R^B是-SF_5。在实施方案中,R^2是被一个或两个R^B取代的苯基,其中一个R^B是-SF_5,并且另一个R^B(在存在时)选自-F、-OH、-NH_2、-NHMe和-NO_2。在实施方案中,R^2是被一个或两个R^B取代的苯基,其中一个R^B是-SF_5,并且另一个R^B(在存在时)选自-OH和-NH_2。在实施方案中,R^2是被两个R^B取代的苯基,其中一个R^B是-SF_5,并且另一个R^B选自-F、-OH、-NH_2、-NHMe和-NO_2。在实施方案中,R^2是被两个R^B取代的苯基,其中一个R^B是-SF_5,并且另一个R^B选自-OH和-NH_2。在实施方案中,R^2是被两个R^B取代的苯基,其中一个R^B是-SF_5,并且另一个R^B是-NH_2。在实施方案中,R^2是被一个R^B取代的苯基,并且R^B是-SF_5。

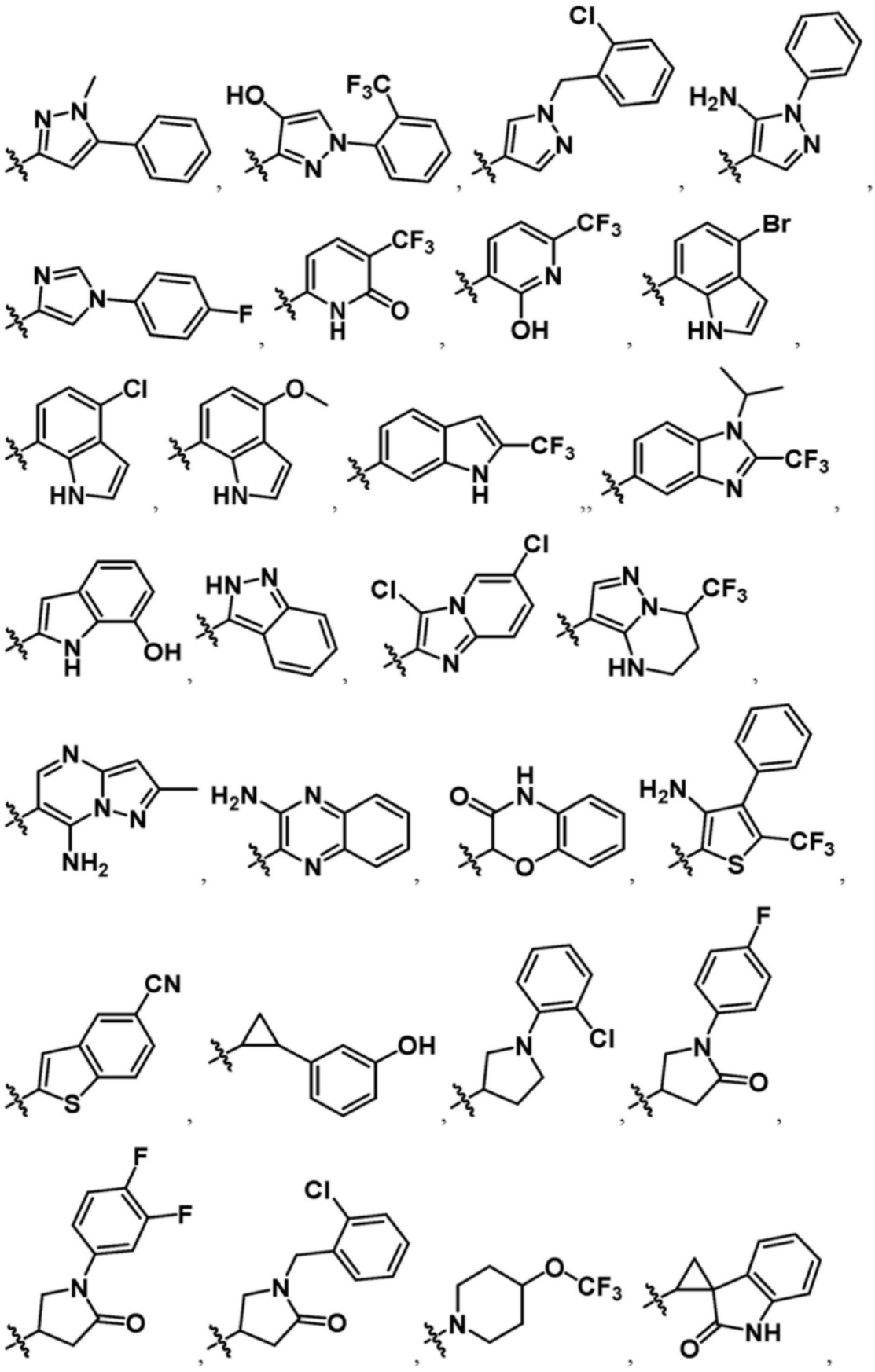
[0106] 在实施方案中,R^2选自:

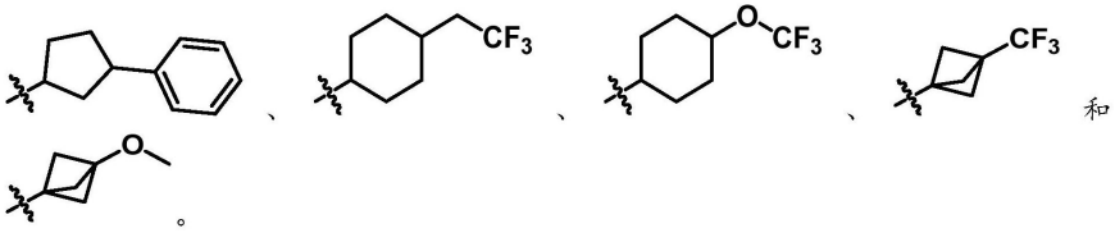


其中R^2任选地被一个或多个如上文所定义的R^B取代。在实施方案中,每个R^B独立地选自卤基、$-NH_2$、$-O(C_1-C_3)$烷基、$-(C_1-C_3)$烷基、$-(C_3-C_6)$环烷基、$-SF_5$和$-NO_2$,其中$-O(C_1-C_3)$烷基、$-(C_1-C_3)$烷基和$-(C_3-C_6)$环烷基中的每一个任选地被一个或多个独立地选自卤基和$-CF_3$的基团取代。

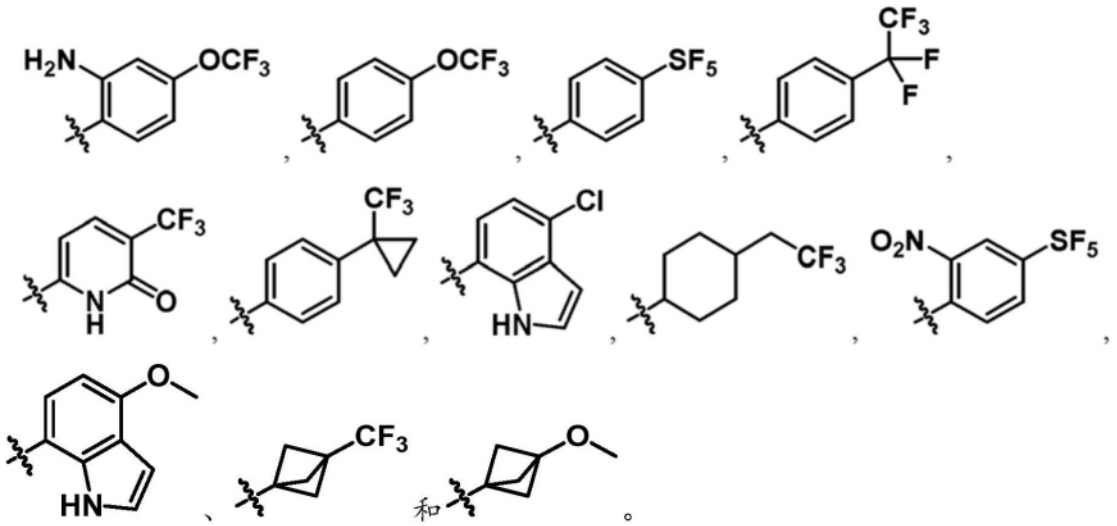
[0107] 在实施方案中,R^2选自:



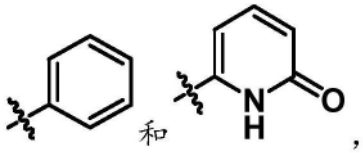




[0108] 在实施方案中,R^2选自:

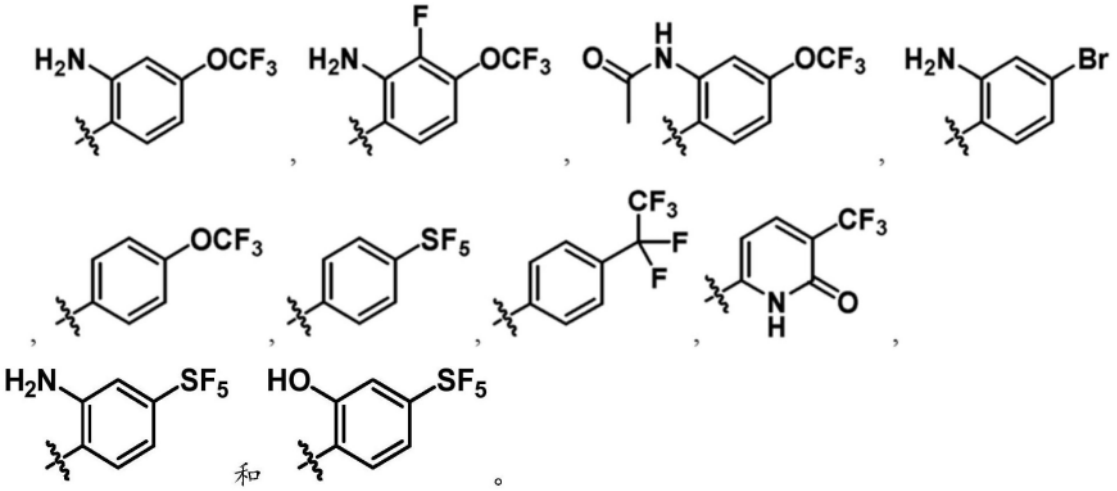


[0109] 在实施方案中,R^2选自:

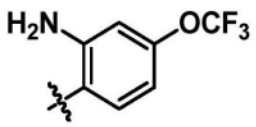
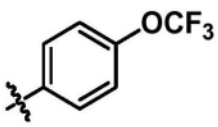
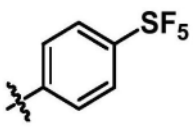
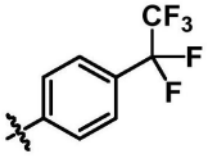
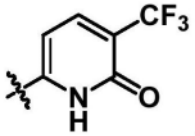


其中R^2任选地被一个或多个R^B取代,其中每个R^B独立地选自-NH_2、-OCF_3、-SF_5和任选地被一个或多个卤基取代的(C_1-C_3)烷基。

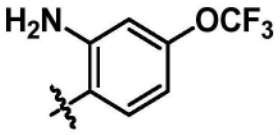
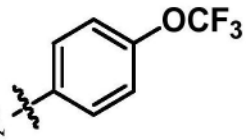
[0110] 在实施方案中,R^2选自:

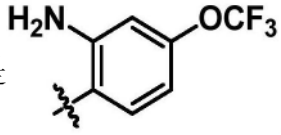


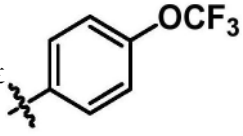
[0111] 在实施方案中,R^2选自:


、
、
、
和
。

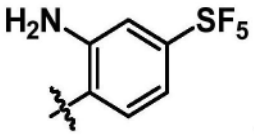
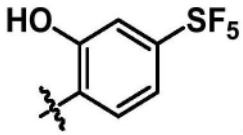
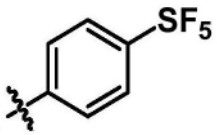
[0112] 在实施方案中,R^2是:

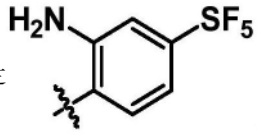

或
。

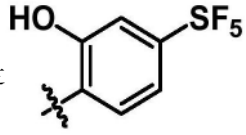
[0113] 在实施方案中,R^2是
。

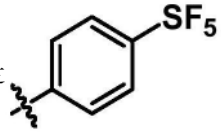
[0114] 在其它实施方案中,R^2是
。

[0115] 在实施方案中,R^2是:


、
或
。

[0116] 在实施方案中,R^2是
。

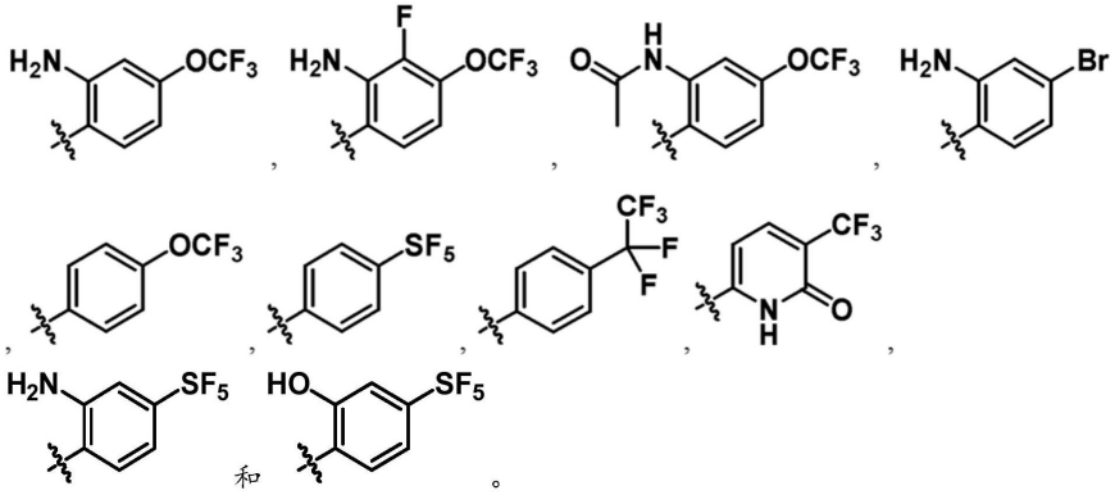
[0117] 在其它实施方案中,R^2是
。

[0118] 在其它实施方案中,R^2是
。

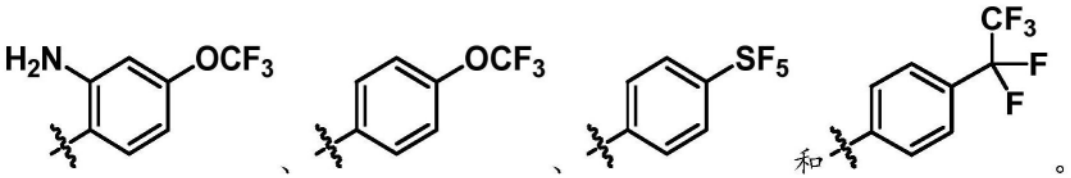
[0119] 在实施方案中,L^2选自直接键、-CH_2-和-CH_2O-,其中L^2(当存在时)任选地被甲基取代。在实施方案中,L^2选自直接键、未经取代的-CH_2-和被甲基取代的-CH_2O-。

[0120] 在实施方案中,L^2是直接键。

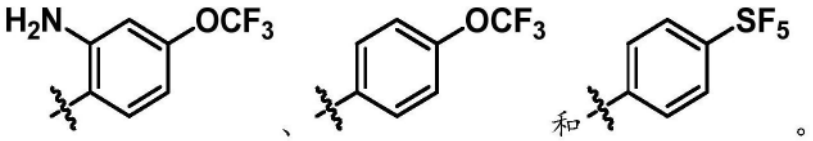
[0121] 在实施方案中,L^2是直接键,并且R^2选自:



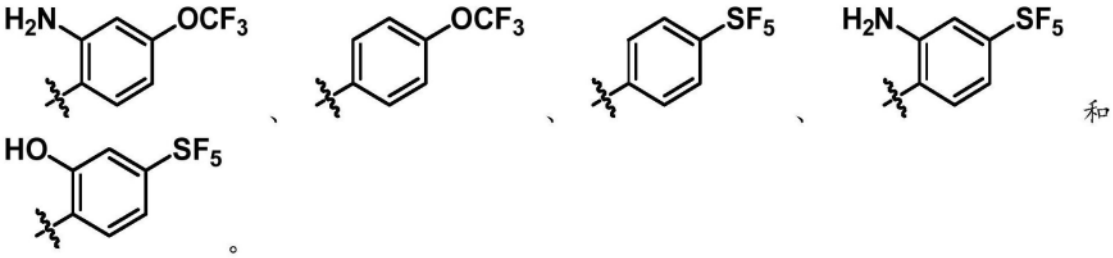
[0122] 在实施方案中,L^2是直接键,并且R^2选自:



[0123] 在实施方案中,L^2是直接键,并且R^2选自:



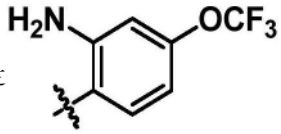
[0124] 在实施方案中,L^2是直接键,并且R^2选自:



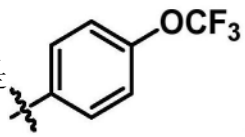
[0125] 在实施方案中,L^2是直接键,并且R^2是:



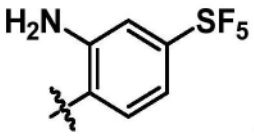
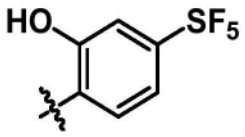
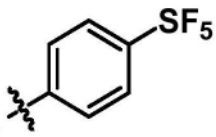
[0126] 在实施方案中,L^2是直接键,并且R^2是

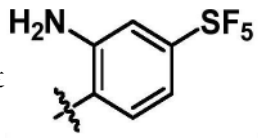


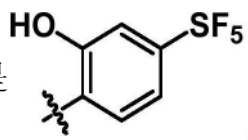
[0127] 在其它实施方案中,L^2是直接键,并且R^2是

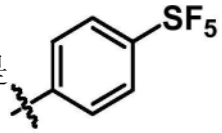


[0128] 在实施方案中,L^2是直接键,并且R^2是:




或

[0129] 在实施方案中,L^2是直接键,并且R^2是。

[0130] 在其它实施方案中,L^2是直接键,并且R^2是。

[0131] 在其它实施方案中,L^2是直接键,并且R^2是。

[0132] 在实施方案中,R^3是-H或卤基(例如,-F)。在实施方案中,R^3是卤基(例如,-F)。在实施方案中,R^3是-F。

[0133] 在实施方案中,R^3是-H。在实施方案中,R^4是-H。在实施方案中,R^3和R^4两者均是-H。

[0134] 在实施方案中,R^3是-H或卤基(例如,-F),并且R^4是-H。在实施方案中,R^3是卤基(例如,-F),并且R^4是-H。在实施方案中,R^3是-F,并且R^4是-H。

[0135] 在实施方案中,R^5是-H。在实施方案中,R^3、R^4和R^5所有均是-H。

[0136] 在实施方案中,R^5是甲基。

[0137] 在实施方案中,R^3是卤基(例如,-F)、R^4是-H,并且R^5是-H。在实施方案中,R^3是卤基(例如,-F)、R^4是-H,并且R^5是甲基。在实施方案中,R^3是-F,R^4是-H,并且R^5是-H。在实施方案中,R^3是-F,R^4是-H,并且R^5是甲基。

[0138] 在实施方案中,X是N。

[0139] 在实施方案中,Y是CH。

[0140] 在实施方案中,Y是CF。在实施方案中,X是N,并且Y是CF。

[0141] 在实施方案中,E是-C(O)-或-$S(O)_2$-。在实施方案中,E是-C(O)-。

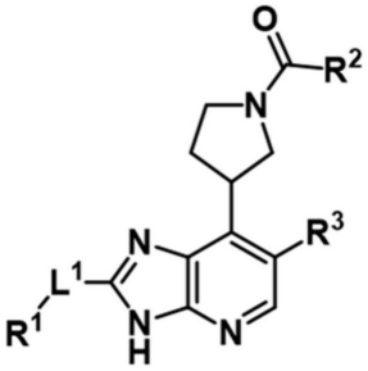
[0142] 在实施方案中,n是1。在实施方案中,n是0或2。在实施方案中,n是0。在实施方案中,n是2。

[0143] 在实施方案中,X是N,并且Y是CH。在实施方案中,X是N,Y是CH,并且n是1。在实施方案中,X是N,Y是CH,n是1,并且R^5是-H。

[0144] 在实施方案中,X是N,并且E是-C(O)-。在实施方案中,X是N,Y是CH,并且E是-C(O)-。

[0145] 在实施方案中,X是N,Y是CH,R^5是-H,n是1,并且E是-C(O)-。

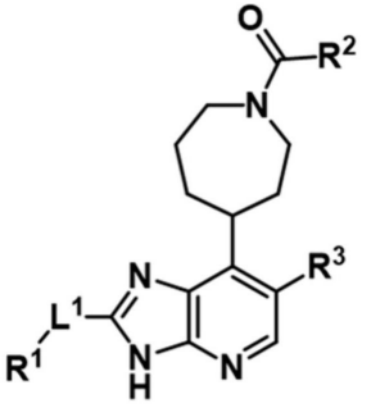
[0146] 在实施方案中,X是N,Y是CH,并且n是0。在实施方案中,X是N,Y是CH,n是0,并且R^5是-H。在实施方案中,X是N,Y是CH,n是0,E是-C(O)-,L^2是直接键、R^4是-H,并且R^5是-H。从这个方面看,本公开文本提供了式(I-C)的化合物



式 (I-C)

或其药学上可接受的盐,其中R^1、R^2、R^3和L^1是如本文所定义的。

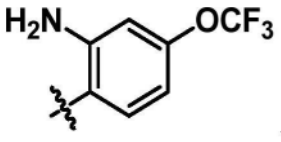
[0147] 在实施方案中,X是N,Y是CH,并且n是2。在实施方案中,X是N,Y是CH,n是2,并且R^5是-H。在实施方案中,X是N,Y是CH,n是2,E是-C(O)-,L^2是直接键,R^4是-H,并且R^5是-H。从这个方面看,本公开文本提供了式(I-D)的化合物



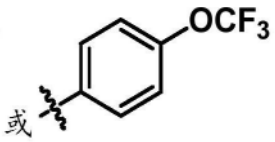
式 (I-D)

或其药学上可接受的盐,其中R^1、R^2、R^3和L^1是如本文所定义的。

[0148] 在实施方案中,R^1是任选地被一个或多个R^A取代的环己基或4至7元杂环烷基,其中:每个R^A独立地选自卤基和任选地被一个或多个卤基取代的(C_1-C_3)烷基;L^1是直接键或-CH_2-;R^2是

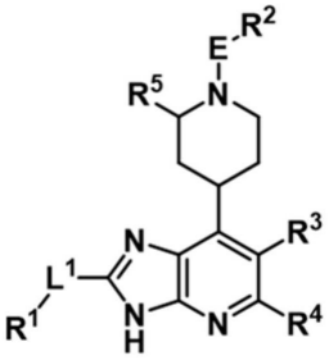


或



;L^2是直接键;X是N,Y是CH,R^3是-H,R^4是-H,R^5是H,n是1,并且E是-C(O)-。

[0149] 在实施方案中,所述化合物是式(II)的化合物



式(II)

或其药学上可接受的盐,其中R^1、L^1、R^3、R^4和R^5是如上文所定义的,并且其中:

R^2选自-(C_3-C_6)环烷基(例如,环丙基)、-(C_6-C_{10})芳基、5至10元杂环烷基和5至10元杂芳基,其中R^2任选地被一个或多个R^B取代,其中每个R^B独立地选自卤基、-OH、氧代、-NO_2、-NH_2、-NHMe、-CN、-SF_5、-SO_2CH_3、-NHC(O)Me、-NHC(O)OC(CH_3)$_3$、-$SiMe_3$、任选地被一个或多个卤基取代的-(C_1-C_3)烷基、任选地被一个或多个卤基取代的-O(C_1-C_3)烷基、任选地被-CF_3取代的-(C_3-C_6)环烷基、-O-环丙基、任选地被一个或多个卤基、-OH或-CF_3取代的苯基、任选地被卤基取代的苄基和1-λ^6-2-噻唑烷-1,1-二酮基,

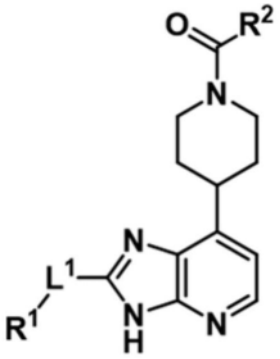
并且进一步地其中,当R^2是环丙基时,R^2在一个环原子处任选地被螺环羟吲哚基取代;并且

E是-C(O)-或-S(O)$_2$-。

[0150] 在实施方案中,R^2选自-(C_4-C_6)环烷基、-(C_6-C_{10})芳基和5至10元杂芳基,其中R^2任选地被一个或多个R^B取代,其中每个R^B独立地选自卤基、-NO_2、-NH_2、-OCH_3、-OCF_3、-SF_5、任选地被一个或多个卤基取代的-(C_1-C_3)烷基和任选地被-CF_3取代的-(C_3-C_6)环烷基。

[0151] 在实施方案中,E是-C(O)-。

[0152] 在实施方案中,所述化合物是式(III)的化合物



式(III)

或其药学上可接受的盐,其中:

R^1是-H、-(C_1-C_3)烷基、-(C_4-C_6)环烷基、-(C_5-C_7)环烯基、-(C_6-C_{10})芳基或4至9元杂环烷基、6元杂环烯基、5至6元杂芳基和9至10元杂芳基,其中R^1任选地被一个或多个R^A取代,其中每个R^A独立地选自卤基、-OH、氧代、-NH_2、-NHMe、-C(O)OH、-C(O)Me、-SO_2CH_3、-NHC(O)R”、-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、环丙基、氧杂环丁烷基、环丁砜基、苯基、苄基和吡啶基,其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基和苯基种的每一个任选地被一个或多个独立地选自

卤基、-OH和-NH_2的基团取代，

其中每个R”独立地选自甲基和四氢呋喃基；

L^1是直接键或-CH_2-；并且

R^2选自-(C_3-C_6)环烷基、-(C_6-C_{10})芳基、5至6元杂环烷基和5至10元杂芳基，其中R^2任选地被一个或多个R^B取代，其中每个R^B独立地选自卤基、-NO_2、-NH_2、-NHMe、-NHAc、-NHBoc、-O(C_1-C_3)烷基、-SF_5、-$SiMe_3$、-(C_1-C_3)烷基、-O-环丙基、1-λ^6-2-噻唑烷-1,1-二酮基、苯基、苄基和任选地被-CF_3取代的-(C_3-C_6)环烷基，其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、苯基和苄基中的每一个任选地被一个或多个独立地选自卤基、-NH_2和-CF_3-的基团取代，并且进一步地其中，当R^2是环丙基时，R^2在一个环原子处任选地被螺环羟吲哚基取代。

[0153] 在实施方案中，R^2选自-(C_4-C_6)环烷基、(C_6-C_{10})芳基和5至10元杂芳基，其中R^2任选地被一个或多个R^B取代，其中每个R^B独立地选自卤基、-NO_2、-NH_2、-OCH_3、-OCF_3、-SF_5、任选地被一个或多个卤基取代的(C_1-C_3)烷基和任选地被-CF_3取代的-(C_3-C_6)环烷基。

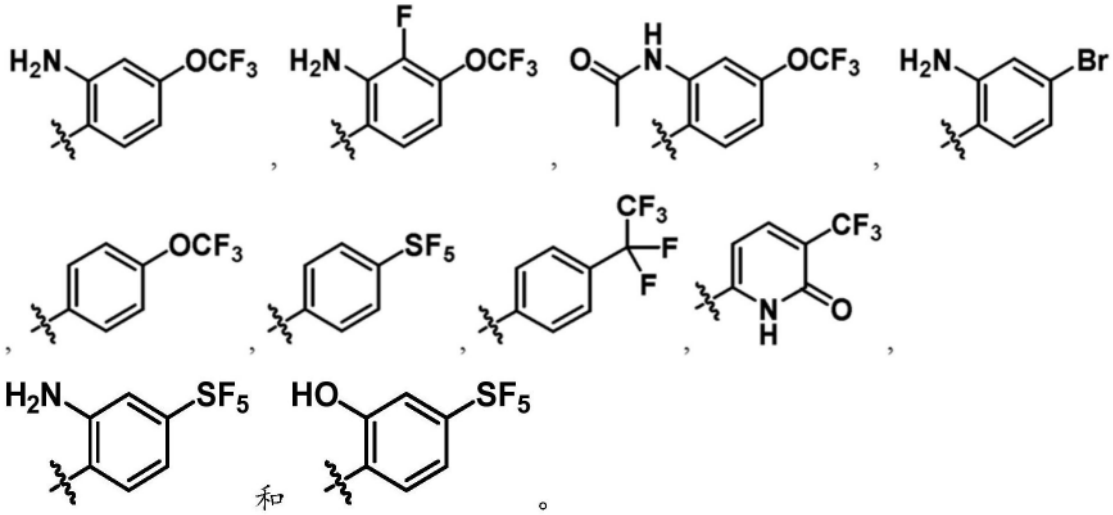
[0154] 在实施方案中，所述化合物是式(III)的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

R^1是任选地被一个或多个R^A取代的环己基或4至7元杂环烷基，其中每个R^A独立地选自卤基和任选地被一个或多个卤基取代的(C_1-C_3)烷基；

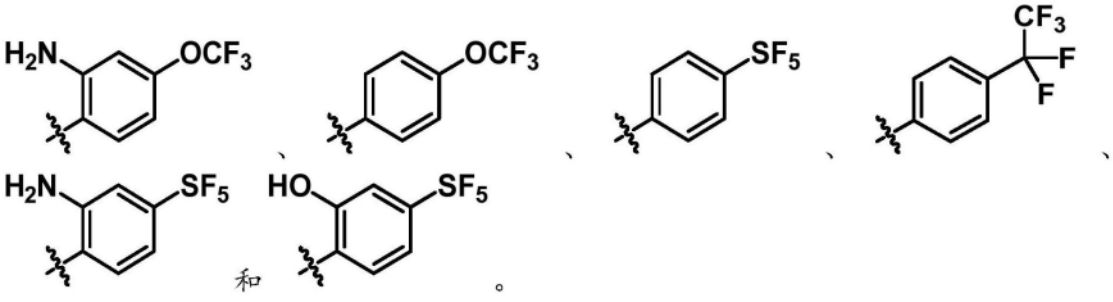
L^1是直接键或-CH_2-；并且

R^2选自-(C_4-C_6)环烷基、(C_6-C_{10})芳基和5至10元杂芳基，其中R^2任选地被一个或多个R^B取代，其中每个R^B独立地选自卤基、-NO_2、-NH_2、-OCH_3、-OCF_3、-SF_5、任选地被一个或多个卤基取代的(C_1-C_3)烷基和任选地被-CF_3取代的-(C_3-C_6)环烷基。

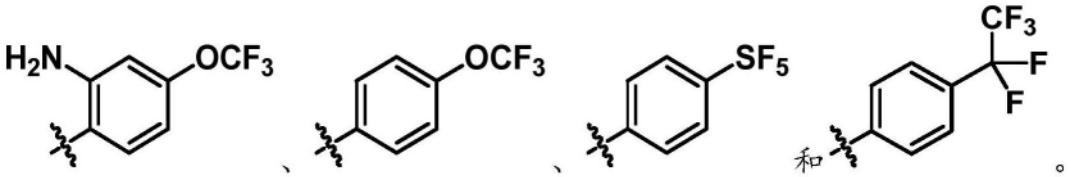
[0155] 在实施方案中，R^2选自：



[0156] 在实施方案中，L^2是直接键，并且R^2选自：



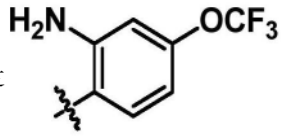
[0157] 在实施方案中,L^2是直接键,并且R^2选自:



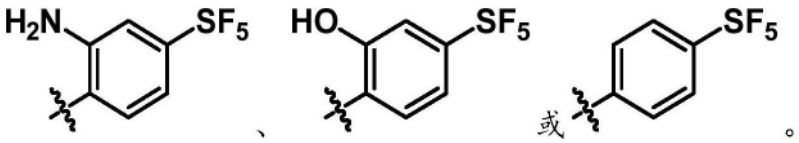
[0158] 在其它实施方案中,L^2是直接键,并且R^2是:



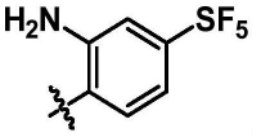
[0159] 在其它实施方案中,L^2是直接键,并且R^2是



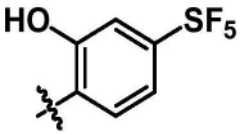
[0160] 在实施方案中,R^2是:



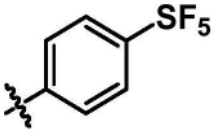
[0161] 在实施方案中,R^2是



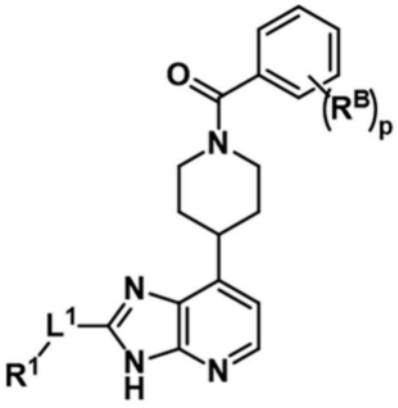
[0162] 在实施方案中,R^2是



[0163] 在其它实施方案中,R^2是



[0164] 在实施方案中,所述化合物是式(IV)的化合物



式(IV)

或其药学上可接受的盐,其中R^1和L^1是如上文所定义的,并且其中:

p是1、2、3、4或5;并且

每个R^B独立地选自卤基、-NO_2、-NH_2、-NHMe、-NHAc、-NHBoc、-OCH_3、-OCF_3、-SF_5、$SiMe_3$、(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-O-环丙基、1-λ^6-2-噻唑烷-1,1-二酮基、苯基和任选地被-CF_3取代的-(C_3-C_6)环烷基,其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基和苯基中的每一个任选地被一个或多个独立地选自卤基、-NH_2和-CF_3的基团取代。

[0165] 在实施方案中,p是1或2;并且每个R^B独立地选自卤基、-NO_2、-NH_2、-OCH_3、-OCF_3、-SF_5、任选地被一个或多个卤基取代的(C_1-C_3)烷基和任选地被-CF_3取代的-(C_3-C_6)环烷基。

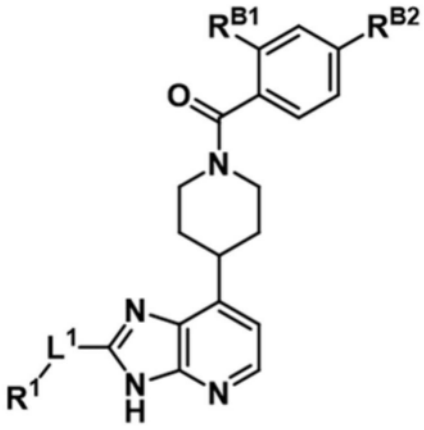
[0166] 在实施方案中,p是1、2或3。在实施方案中,p是1或2。在实施方案中,p是1。在其它实施方案中,p是2。在其它实施方案中,p是3。

[0167] 在实施方案中,p是1或2,并且每个R^B独立地选自卤基、-OH、-OCF_3、-NH_2、-NHMe、-NHAc和-SF_5。在实施方案中,p是1或2,并且每个R^B独立地选自卤基、-OH、-OCF_3、-NH_2和-SF_5。

[0168] 在实施方案中,每个R^B独立地选自-OCF_3、-NH_2和-SF_5,并且p是1或2。

[0169] 在实施方案中,p是3、4或5。在实施方案中,p是3、4或5,并且至少一个R^B是卤基(例如,-F)。在实施方案中,p是4或5,并且4个R^B是卤基(例如,-F)。在实施方案中,p是4或5,并且4个R^B是-F。

[0170] 在实施方案中,所述化合物是式(V)的化合物



式(V)

或其药学上可接受的盐,其中R^1和L^1是如上文所定义的,并且其中:

R^{B1}是-H,或选自卤基(例如-F或-Cl)、-OH、-NH_2、-NHMe、-NHAc、-NHBoc和-NO_2;并且

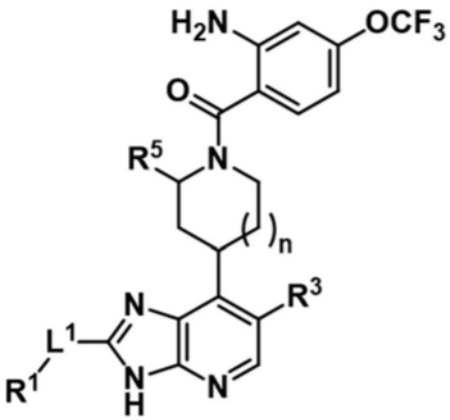
R^{B2}选自卤基(例如-Br)、-SF_5、-SO_2CH_3、-$SiMe_3$、任选地被一个或多个卤基取代的-(C_1-C_3)烷基、任选地被一个或多个卤基取代的-O(C_1-C_3)烷基、1-三氟甲基环丙-1-基、-O-环丙基和任选地被一个或多个独立地选自卤基或-NH_2基团取代的苯基。

[0171] 在实施方案中,R^{B1}是-H,或选自-NH_2和-NO_2;并且R^{B2}选自-OCF_3、-SF_5、-CF_2CF_3、-CH_2CF_3和1-三氟甲基环丙-1-基。

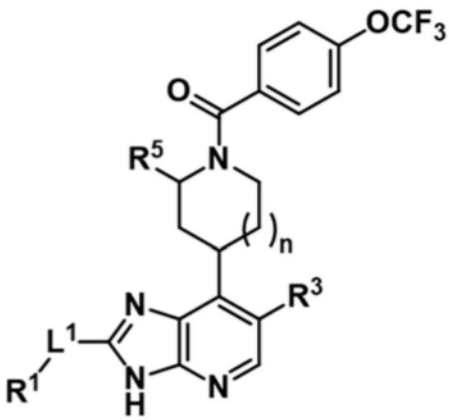
[0172] 在实施方案中,R^{B1}是-H,或选自卤基(例如,-F)、-NH_2、-NHMe、-NHAc和-OH;并且R^{B2}选自-OCF_3和-SF_5。

[0173] 在实施方案中,R^{B2}是-SF_5。在实施方案中,R^{B1}是-H,或选自卤基(例如,-F)、-NH_2、-NHMe、-NO_2和-OH;并且R^{B2}是-SF_5。在实施方案中,R^{B1}是-H,或选自卤基(例如,-F)、-NH_2、-NHMe和-OH;并且R^{B2}是-SF_5。

[0174] 在实施方案中,所述化合物是式(VI)或(VII)的化合物



式 (VI)

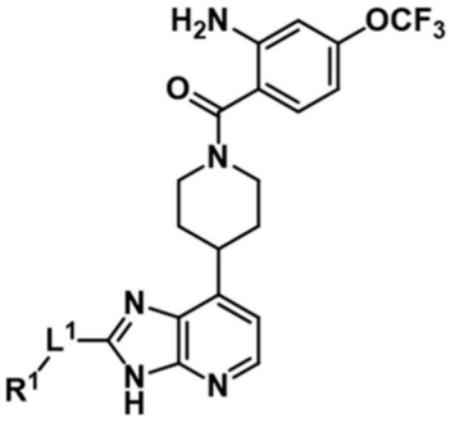


式 (VII)

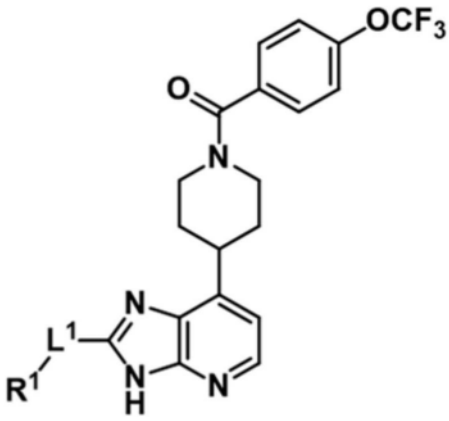
或其药学上可接受的盐,其中R^1、R^3、R^5、n和L^1是如上文所定义的。

[0175] 在实施方案中,所述化合物是式(VI)的化合物或其药学上可接受的盐。在其它实施方案中,所述化合物是式(VII)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0176] 在实施方案中,所述化合物是式(VI-A)或(VII-A)的化合物



式 (VI-A)



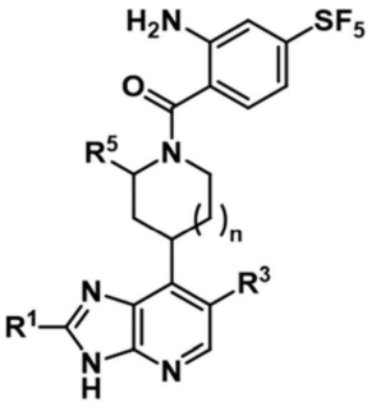
式 (VII-A)

或其药学上可接受的盐,其中R^1和L^1是如上文所定义的。

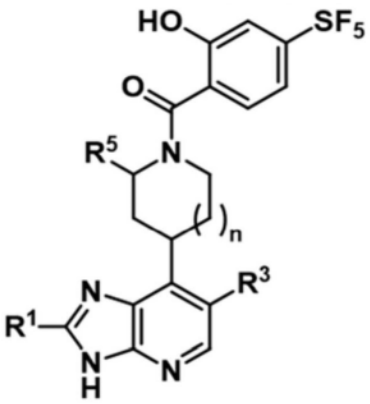
[0177] 在实施方案中,L^1是-CH_2-。在其它实施方案中,L^1是直接键。

[0178] 在实施方案中,所述化合物是式(VI-A)的化合物或其药学上可接受的盐。在其它实施方案中,所述化合物是式(VII-A)的化合物或其药学上可接受的盐。

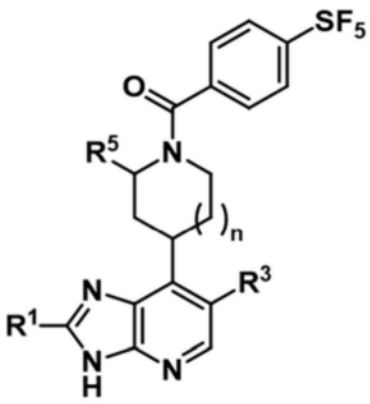
[0179] 在实施方案中,所述化合物是式(VIII)、(IX)或(X)的化合物



式 (VIII)



式 (IX)

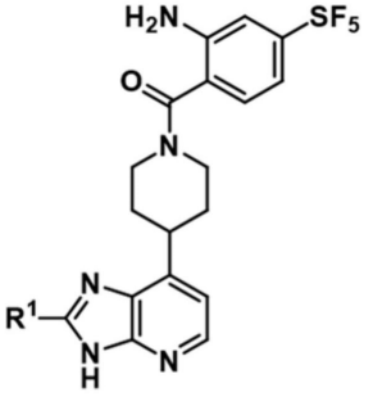


式 (X)

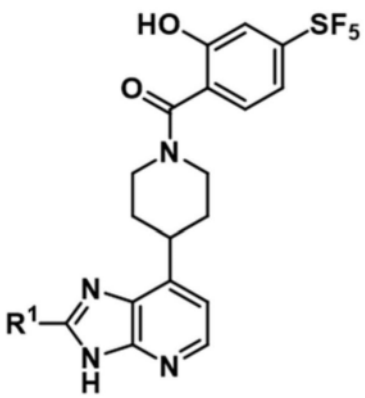
或其药学上可接受的盐,其中R^1、R^3、R^5和n是如上文所定义的。

[0180] 在实施方案中,所述化合物是式(VIII)的化合物或其药学上可接受的盐。在其它实施方案中,所述化合物是式(IX)的化合物或其药学上可接受的盐。在其它实施方案中,所述化合物是式(X)的化合物或其药学上可接受的盐。

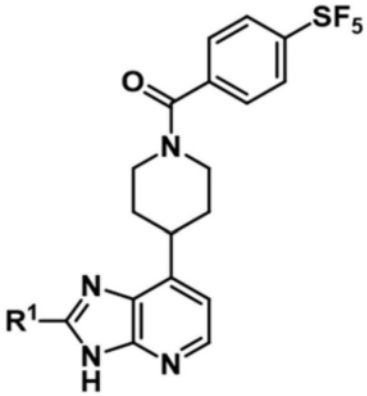
[0181] 在实施方案中,所述化合物是式(VIII-A)、(IX-A)或(X-A)的化合物



式 (VIII-A)



式 (IX-A)

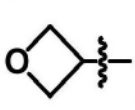
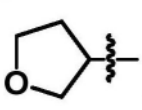
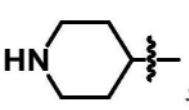
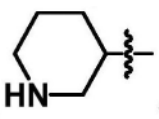


式 (X-A)

或其药学上可接受的盐,其中R^1是如上文所定义的。

[0182] 在实施方案中,所述化合物是式(VIII-A)的化合物或其药学上可接受的盐。在其它实施方案中,所述化合物是式(IX-A)的化合物或其药学上可接受的盐。在其它实施方案中,所述化合物是式(X-A)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0183] 在实施方案中,所述化合物是如本文所定义的(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐),条件是如果R^B是-O(C_3-C_6)环烷基或-NHBoc,则R^1不是-(C_3-C_6)环烷基或4至6元单环杂环烷基。在实施方案中,所述化合物是如本文所定义的(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐),条件是如果R^B是-O-环丙基或-NHBoc,则R^1不是环丙基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基或哌啶基。在实施方案中,所述化合物是如本文所定义的(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐),条件是如果R^B是-O-环丙基,则R^1不是


、

、

或

。在实施方案中,所述化合物是如本文所定义的(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐),条件是如果R^B是-NHBoc,则R^1不是



[0184] 在实施方案中,所述化合物(例如,式(I)的化合物)不是如在WO 2022/187518A1中所定义的。在实施方案中,所述化合物(例如,式(I)的化合物)不是在WO 2022/187518A1中所例示的化合物中的一种或多种(例如,任一种)。

[0185] 在实施方案中,所述化合物(例如,式(I)的化合物)不是以下的一种或多种(例如,任一种):

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-5-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮,

-[4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-(2-吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-[4-[2-[(2R)-吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(3-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-5-[7-[1-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(2-氨基-4-三氟甲氧基苯基)[4-(3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(1-苯基-4-吡唑基)[4-(3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(2-氨基-4-三氟甲氧基苯基)[4-(2-环丙基-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-5-{7-[1-(2-氨基-4-三氟甲氧基苯甲酰基)-4-哌啶基]-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-2-哌啶酮;

-(2-氨基-4-氯苯基){4-[2-(2-吗啉基)-3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮;

-5-{7-[1-(2-氨基-4-氯苯甲酰基)-4-哌啶基]-3H-1,3,4-三氮杂茚-2-基}-2-哌啶酮;

-(2-氨基-4-氯苯基){4-[2-(3-哌啶基)-3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基]-1-哌啶基}

甲酮;

-6-{7-[1-(4-三氟甲氧基-苯甲酰基)-4-哌啶基]-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-3-吗啉酮;

-6-{7-[1-(2-氨基-4-氯苯甲酰基)-4-哌啶基]-3H-1,3,4-三氮杂茚-2-基}-3-吗啉酮;

-3-({4-[2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基]-1-哌啶基}羰基)-6-(三氟甲基)-2(1H)-吡啶酮;

-(2-氨基-4-三氟甲氧基苯基){4-[2-(1-甲基-3-吡咯啶基)-3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮;

-6-{7-[1-(2-氨基-4-三氟甲氧基-苯甲酰基)-4-哌啶基]-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-3-吗啉酮;

-(2-氨基-4-三氟甲氧基苯基){4-[6-氟-2-(1-甲基-4-吡唑基)-3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮;

-(2-氨基-4-氯苯基){4-[6-氟-2-(1-甲基-4-吡唑基)-3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮;

-5-{7-[1-(2-氨基-4-氯苯甲酰基)-4-哌啶基]-6-氟-3H-1,3,4-三氮杂茚-2-基}-2-哌啶酮;

-6-{7-[1-(2-氨基-4-三氟甲氧基苯甲酰基)-4-哌啶基]-6-氟-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-3-吗啉酮;

-3-{[4-(6-氟-3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基)-1-哌啶基]羰基}-6-(三氟甲基)-2(1H)-吡啶酮;

-3-({4-[6-氟-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基]-1-哌啶基}羰基)-6-(三氟甲基)-2(1H)-吡啶酮;

-4-{[4-(6-氟-3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基)-1-哌啶基]羰基}-1-(2,2,2-三氟乙基)-2(1H)-吡啶酮;

-3-{[4-(6-氟-3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基)-1-哌啶基]羰基}-1-甲基-6-(三氟甲基)-2(1H)-吡啶酮;

-{4-[6-氟-2-(1-甲基-4-吡唑基)-3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基]-1-哌啶基}(对三氟甲氧基苯基)甲酮;

-(2-氨基-4-三氟甲氧基苯基){4-[6-氟-2-(3-哌啶基)-3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮;

-(2-氨基-4-氯苯基){4-[6-氟-2-(3-哌啶基)-3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮;

-(2-氨基-4-三氟甲氧基苯基){4-[6-氟-2-(2-吗啉基)-3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮;

-(2-氨基-4-氯苯基){4-[6-氟-2-(2-吗啉基)-3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮;

-6-{7-[1-(2-氨基-4-氯苯甲酰基)-4-哌啶基]-6-氟-3H-1,3,4-三氮杂茚-2-基}-3-吗啉酮;

-(2-氨基-4-氯-5-氟苯基){4-[6-氟-2-(1-甲基-4-吡唑基)-3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮;

-4-{7-[1-(2-氨基-4-三氟甲氧基-苯甲酰基)-4-哌啶基]-6-氟-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-1λ^{6}-1,1-硫化环戊烷二酮(thianedione);

-{4-[6-氟-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基]-1-哌啶基}(4-三氟甲氧基苯基)甲酮;

-(6-吲哚基)[4-(3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-{4-[6-氟-2-(3-哌啶基)-3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基]-1-哌啶基}(4-三氟甲氧基苯基)甲酮;

-1-(4-{7-[1-(2-氨基-4-三氟甲氧基-苯甲酰基)-4-哌啶基]-6-氟-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-1-哌啶基)-1-乙酮;

-(2-氨基-4-三氟甲氧基苯基){4-[6-氟-2-(4-哌啶基)-3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮;

-(2-氨基-4-氯-5-氟苯基){4-[6-氟-2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮;

-(2-氨基-4-氯-5-氟苯基){4-[6-氟-2-(4-哌啶基)-3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮;

-(2-氨基-4-氯-5-氟苯基){4-[6-氟-2-(3-哌啶基)-3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮;

-(2-氨基-4-三氟甲氧基苯基){4-[6-氟-2-(3-氟-1-甲基-4-哌啶基)-3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮;

-(2-氨基-4-三氟甲氧基苯基){4-[6-氟-2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮;

-{4-[6-氟-2-(3-氧杂环丁烷基)-3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基]-1-哌啶基}(对三氟甲氧基苯基)甲酮;

-{4-[6-氟-2-(2-吗啉基)-3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基]-1-哌啶基}(对三氟甲氧基苯基)甲酮;

-{4-[6-氟-2-(4-哌啶基)-3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基]-1-哌啶基}(对三氟甲氧基苯基)甲酮;

-7-[1-(2-氨基-4-氯苯甲酰基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-1,3,4-三氮杂-2-茚酮;

-7-[1-(4-三氟甲氧基-苯甲酰基)-4-哌啶基]-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮;

-7-[1-(2-氨基-4-三氟甲氧基-苯甲酰基)-4-哌啶基]-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮;

-(6-吲哚基)[4-(3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)[4-(3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(4-氨基-3-甲基-5-异噻唑基)[4-(3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(5-溴-2-嘧啶基)[4-(3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(4-羟基-7-甲基-1,8-二氮杂-3-萘基)[4-(3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基)-1-哌啶基][5-(三氟甲基)-3-吡唑基]甲酮;

-(3-氨基-4-溴-5-氟苯基)[4-(3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[1-(叔丁基)-3-吡咯基][4-(3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(1-甲基-4-咪唑基)[4-(3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-7-[1-(2-萘基磺酰基)-4-哌啶基]-3H-1,3,4-三氮杂茚;

-7-[1-(4-甲氧基苯基磺酰基)-4-哌啶基]-3H-1,3,4-三氮杂茚;

-7-[1-(5-甲基-2-噻吩基磺酰基)-4-哌啶基]-3H-1,3,4-三氮杂茚;

-7-{1-[间(三氟甲基)苯基磺酰基]-4-哌啶基}-3H-1,3,4-三氮杂茚;

-(6-甲基-2-萘基)[4-(3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(3-氨基-2-萘基){4-[2-(三氟甲基)-3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮;

-(5-环戊基-2-噻吩基)[4-(3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-7-{1-[(3-喹啉基)羰基]-4-哌啶基}-1,3-二氢-1,3,4-三氮杂-2-茚酮;

-7-{1-[(6-异喹啉基)羰基]-4-哌啶基}-1,3-二氢-1,3,4-三氮杂-2-茚酮;

-7-{1-[(2-喹啉基)羰基]-4-哌啶基}-1,3-二氢-1,3,4-三氮杂-2-茚酮;

-7-{1-[(1,3-苯并噻唑-6-基)羰基]-4-哌啶基}-1,3-二氢-1,3,4-三氮杂-2-茚酮;

-7-[1-(5-乙基-2-噻吩甲酰基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-1,3,4-三氮杂-2-茚酮;

-7-[3-羟基-1-(5-异丙基-3-噻吩甲酰基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-1,3,4-三氮杂-2-茚酮;

-7-[1-(2,4-二氟-3-茴香酰基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-1,3,4-三氮杂-2-茚酮;

-7-{1-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)羰基]-4-哌啶基}-1,3-二氢-1,3,4-三氮杂-2-茚酮;

-7-{1-[(3-甲氧基-5-异恶唑基)羰基]-4-哌啶基}-1,3-二氢-1,3,4-三氮杂-2-茚酮;

-7-[1-(2-羟基-4,6-二甲基-烟碱酰基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-1,3,4-三氮杂-2-茚酮;

-6-氟-7-{1-[(2-甲基-1H-1,3-苯并咪唑-6-基)羰基]-4-哌啶基}-1,3-二氢-1,3,4-三氮杂-2-茚酮;

-2-[4-(2-氧代-1,3-二氢-1,3,4-三氮杂-7-茚基)-1-哌啶基磺酰基]苯甲腈;

-7-[1-(苯基磺酰基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-1,3,4-三氮杂-2-茚酮;

-7-{1-[(4-氧代-3-1H-喹啉基)羰基]-4-哌啶基}-1,3-二氢-1,3,4-三氮杂-2-茚酮;

-7-[1-(5-环丙基-2-噻吩甲酰基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-1,3,4-三氮杂-2-茚酮;和

-7-(1-{[1-(4-吡啶基)-3-吡唑基]羰基}-4-哌啶基)-1,3-二氢-1,3,4-三氮杂-2-茚酮。

[0186] 在实施方案中,所述化合物(例如,式(I)的化合物)不是以下的一种或多种(例如,任一种):

-(2-氨基-4-环丙氧基苯基){4-[6-氟-2-(1-甲基-3-哌啶基)-3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮;

-(2-氨基-4-环丙氧基苯基){4-[6-氟-2-(3-哌啶基)-3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮;

-(4-环丙氧基苯基){4-[6-氟-2-(4-哌啶基)-3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮;

-(4-环丙氧基苯基){4-[6-氟-2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮;

-(2-氨基-4-环丙氧基苯基){4-[6-氟-2-(4-哌啶基)-3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮;

-(4-环丙氧基苯基){4-[6-氟-2-(四氢-3-呋喃基)-3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮;

-(4-环丙氧基苯基){4-[6-氟-2-(3-氧杂环丁烷基)-3H-1,3,4-三氮杂茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮;

-N-(2-[4-[2-(噁烷-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基)氨基甲酸叔丁酯;和

-N-[2-(4-[2-环丙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-羰基)-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯。

[0187] 在实施方案中,所述化合物选自:

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氢呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-[4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-反式-[4-[2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-顺式-[4-[2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-顺式-[4-[2-(4-氨基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-1-[3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氮杂环丁烷-1-基]乙酮,

-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-[2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-5-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮,

-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-[2-(氧杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2,2-二甲基四氢吡喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[4-[2-(氮杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-(2-吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-(2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(6,6-二甲基四氢吡喃-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-[4-[2-(2,2-二甲基四氢吡喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-[2-(6,6-二甲基四氢吡喃-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-(2-四氢呋喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-[2-(4-甲基吗啉-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(5,5-二氟-3-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)氮杂环丁烷-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-[2-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-(4-氯-1H-吲哚-7-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-[2-硝基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-[4-[2-(四氢呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-[2-(氧杂环庚烷-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧杂环庚烷-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[4-[2-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-(顺式)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)环己基]甲酮,

-(反式)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)环己基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-(4-甲氧基-1H-吲哚-7-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-6-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮,

-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]甲酮,

-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(三氟甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,-[4-(2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊基]甲酮,

-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]甲酮,

-[4-[2-(5,5-二氟-3-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氢吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[4-(2-吡咯啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-[2-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-[4-[2-(四氢吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-(2-四氢吡喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,和

-[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,及其药学上可接受的盐。

[0188] 在实施方案中,所述化合物选自:

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氢呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-反式-[4-[2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-顺式-[4-[2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-顺式-[4-[2-(4-氨基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-1-[3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氮杂环丁烷-1-基]乙酮,

-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-[2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[4-[2-(氧杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2,2-二甲基四氢吡喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[4-[2-(氮杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-(2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(6,6-二甲基四氢吡喃-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[4-[2-(2,2-二甲基四氢吡喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-[2-(6,6-二甲基四氢吡喃-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-(2-四氢呋喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-[2-(4-甲基吗啉-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(5,5-二氟-3-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)氮杂环丁烷-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-[2-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-

(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-(4-氯-1H-吲哚-7-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-[2-硝基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-[4-[2-(四氢呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-[2-(氧杂环庚烷-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧杂环庚烷-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[4-[2-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-(顺式)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)环己基]甲酮,

-(反式)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)环己基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-(4-甲氧基-1H-吲哚-7-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-6-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮,

-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]甲酮,

-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(三氟甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[4-(2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊基]甲酮,

-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]甲酮,

-[4-[2-(5,5-二氟-3-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氢吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-[4-(2-吡咯啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-[2-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-[4-[2-(四氢吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-[4-(2-四氢吡喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,和

-[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,及其药学上可接受的盐。

[0189] 在实施方案中,所述化合物选自:

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(3-羟基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[吡咯啶-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[四氢吡喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-2-萘基-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-1H-吲唑-3-基-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[7-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]甲酮;

-(1-甲基-5-苯基-吡唑-3-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(3-氨基-2-萘基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌

啶基]甲酮;

-(2-氨基-3,4,5,6-四氟-苯基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[1-异丙基-2-(三氟甲基)苯并咪唑-5-基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(2-氨基-4-甲基磺酰基-苯基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[3-(1,1-二氧代-1,2-噻唑烷-2-基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-(3-羟基苯基)环丙基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-2-[2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]-1-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]丙-1-酮;

-(3-苯基环戊基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-羟基-1-[2-(三氟甲基)苯基]吡唑-3-基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[5,5-二氟-3-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[3-氨基-4-苯基-5-(三氟甲基)-2-噻吩基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(7-羟基-1H-吲哚-2-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-(1-环丙基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-1-[4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-1-哌啶基]乙酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(顺式)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)环己基]甲酮;

-1-[4-[7-[1-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-1-哌啶基]乙酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-环丙基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(2-环己基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-2-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]苯并噻吩-5-甲腈;

-(5-氨基-1-苯基-吡唑-4-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-2-[2-氧代-2-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]乙基]-4H-1,4-苯并恶嗪-3-酮;

-1-(3,4-二氟苯基)-4-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]吡咯啶-2-酮;

-[4-(3-氯-4-氟-苯基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(7-氨基-2-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-1-[(2-氯苯基)甲基]-4-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]吡咯啶-2-酮;

-1-(4-氟苯基)-4-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]吡咯啶-2-酮;

-[1-[(2-氯苯基)甲基]吡唑-4-基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(2-氨基苯基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(3,6-二氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(4-氨基-1-乙基-吡唑-3-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(3-氨基喹喔啉-2-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-2-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]螺[环丙烷-1,3'-吲哚啉]-2'-酮;

-[1-(2-氯苯基)吡咯啶-3-基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(2-氨基-4,5-二氯-苯基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[1-(4-氟苯基)咪唑-4-基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-环己基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-

1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-(3-氨基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(3-氨基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(反式)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)环己基]甲酮;

-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(顺式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[2-(5-氯-2-羟基-苯基)噻唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(2-氟-5-羟基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-N-[3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]苯基]四氢呋喃-2-甲酰胺;

-[4-[2-[5-(羟基甲基)异恶唑-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-1-乙基-3-羟基-6-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]喹喔啉-2-酮;

-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮;

-(4-溴苯基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1,4-二噁烷-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-4-[7-[1-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]环己酮;

-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-(4-三甲基甲硅烷基苯基)甲酮;

-(顺式)-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(反式)-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(顺式)-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(顺式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊二烯-5-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(4-溴-1H-吲哚-7-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[2-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基]甲酮;

-[4-(环丙氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[5,5-二氟-3-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮;

-2-四氢吡喃-4-基-7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[氧杂环庚烷-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[外消旋-(2R,3S)-3-氨基四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(顺式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-吗啉子基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-

基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-甲基吗啉-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[6,6-二甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[6,6-二甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-(7-氧杂-4-氮杂螺[2.5]辛-6-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[6,6-二甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[6,6-二甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-(2-吗啉子基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[四氢呋喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[外消旋-(2R,3S)-3-氨基四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(顺式)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)环己基]-[4-(三氟甲氧基)-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)环己基]-[4-(三氟甲氧基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-(4-氨基-1-甲基-2-氧杂双环[2.1.1]己-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(反式)-[4-[2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(7-氧杂-4-氮杂螺[2.5]辛-6-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(2-环戊-3-烯-1-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(2-氨基-4-溴-苯基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-(4-氨基-1-甲基-2-氧杂双环[2.1.1]己-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-N-[2-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]乙酰胺;

-(反式)-[4-[2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(1,2,3,6-四氢吡啶-5-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[4-苯基吡咯啶-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[4-氟吡咯啶-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(2-氨基-3,3,3-三氟-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[6-(氨基甲基)-3-吡啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[外消旋-(3R,4S)-4-(4-吡啶基)吡咯啶-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(3-氨基-2-双环[2.2.1]庚-5-烯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[吡咯啶-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(3-氨基-2-噻吩基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-4-甲腈;

-[4-[2-[2-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(4-氨基四氢吡喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(3-氨基-4-甲氧基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-

[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(2-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[吡咯啶-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(3-氨基-5-羟基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(1H-吲哚-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(氮杂环丁烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐

-[4-[2-(3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(4-氨基-3-吡啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[哌嗪-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(3-氨基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[3-(甲基氨基)苯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(2-氮杂双环[4.1.0]庚-7-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[4-羟基-6-(三氟甲基)-3-喹啉基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(3-氧杂双环[3.1.0]己-6-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-N-[4-羟基-2-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]苯基]乙酰胺;

-5,6-二甲基-3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-1H-吡啶-2-酮;

-1-[3,5-二甲基-4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-1H-吡咯-2-基]乙酮;

-[4-[2-[1-(1,1-二氧代硫杂环戊烷-3-基)-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(1-甲基磺酰基氮杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-羟基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[4-羟基-4-(三氟甲基)环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(1,1,2,2,2-五氟乙氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(2,2,3,3-四氟-1,4-苯并二恶英-6-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[4-羟基-4-(三氟甲基)环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[7-氧杂-4-氮杂螺[2.5]辛-6-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[外消旋-(1S,3S)-3-氨基环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-(2-环戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[7-氧杂-4-氮杂螺[2.5]辛-6-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-环戊-3-烯-1-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-(氮杂环庚烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-环戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[4-氨基-1-甲基-2-氧杂双环[2.1.1]己-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(3-羟基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[外消旋-(1R,3S)-3-氨基环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌

啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮;

-[4-[2-(3-氟-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸;

-3-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮;

-[4-(二氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1,1-二氧代硫杂环戊烷-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮;

-(反式)-4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]环己烷甲酸;

-(顺式)-[4-[2-[3-氨基四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(1,1-二氧代硫杂环戊烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(4-羟基-4-甲基-环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[4-羟基-4-(三氟甲基)环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-羟基-4-甲基-环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[4-羟基-4-(三氟甲基)环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[氮杂环庚烷-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[氮杂环庚烷-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-环戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(2-环戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢呋喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(顺式)-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-(反式)-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮;

-(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[四氢呋喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮盐酸盐;

-[4-[2-[吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(2-N-吗啉基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[四氢呋喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-

b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-N-吗啉子基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[4-[2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(1-环丙基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮;

-(顺式)-[4-[2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-环丙基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-(甲基氨基)-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(顺式)-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[4-甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮;

-(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(顺式)-[4-[2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[4-[2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[4-甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮;

-[4-[2-[2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-1-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-(反式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-3-甲基-3-[7-[1-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]环丁酮;

-[4-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[(顺式)-2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[(反式)-2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-1-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-氟-4-(6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-(3-羟基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-羟基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮;

-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮;

-[2-羟基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[(顺式)-2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-

3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[(反式)-2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮;

-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮;

-[4-(6-氟-2-吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-(2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-(顺式)-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氟-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-(顺式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-(6-氟-2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(氧杂环庚烷-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-(氧杂环庚烷-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[6-甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[4-羟基-4-(三氟甲基)环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氢呋喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(6-氟-2-四氢呋喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[2-羟基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[4-(羟基甲基)-1-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-(反式)-[4-[6-氟-2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-[2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-1-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[3-甲氧基环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-(6-氟-2-硫代吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-(反式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶

基]-[2-羟基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-[四氢呋喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-[6-甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[四氢呋喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-[吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮;

-5-[6-氟-7-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮;

-(反式)-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-环戊基-6-氟-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[3-甲氧基环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-[氧杂环庚烷-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[氧杂环庚烷-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-[四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-(3-羟基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-羟基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(2-环戊基-6-氟-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-羟基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-(2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-5-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-(1-环丙基-4-哌啶基)-6-氟-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[四氢吡喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(6-氟-2-吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[2-羟基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-[四氢吡喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-(反式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(顺式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(反式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(反式)-(4-(6-氟-2-(4-羟基-4-甲基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-基)(4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基)甲酮;

-(顺式)-[4-[6-氟-2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[4-[6-氟-2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-4-(6-氟-2-N-吗啉子基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-

λ6-硫烷基)苯基]甲酮;

-(反式)-[4-[6-氟-2-[4-羟基-4-(三氟甲基)环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-(3,4,4a,5,7,7a-六氢-2H-呋喃并[3,4-b][1,4]恶嗪-2-基)-6-氟-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮;

-(反式)-[2-氨基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-2-[6-氟-7-[1-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-2,3,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-b][1,4]恶嗪-4-甲酸;

-[4-[2-(1,1-二氧代-1,4-噻嗪烷-2-基)-6-氟-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(顺式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(反式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;和

-7-[6-氟-7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-2-氧杂-5-氮杂螺[3.5]壬烷-5-甲酸,

及其药学上可接受的盐。

[0190] 在其中所述化合物具有对映异构体形式(例如,在所述化合物具有手性中心(如手性碳原子)的情况下)的实施方案中,所述化合物作为对映异构体的外消旋混合物存在。在其中所述化合物具有手性中心(例如,手性碳原子)的实施方案中,所述化合物作为(R)异构体存在。在其中所述化合物具有手性中心(例如,手性碳原子)的其它实施方案中,所述化合物作为(S)异构体存在。因此,在实施方案中,所述化合物选自:

-(R)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氢呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-(S)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氢呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-(R)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-(S)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-(外消旋)-5-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮,

-(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2,2-二甲基四氢吡喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-(R)-[4-(2-吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-(S)-[4-(2-吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-(R)-[4-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-(S)-[4-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-(R)-[4-(2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-(S)-[4-(2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(6,6-二甲基四氢吡喃-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-(外消旋)-[4-[2-(2,2-二甲基四氢吡喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-(外消旋)-[4-[2-(6,6-二甲基四氢吡喃-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-(R)-[4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-(S)-[4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-(外消旋)-[4-(2-四氢呋喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-(外消旋)-[4-[2-(4-甲基吗啉-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(5,5-二氟-3-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-(外消旋)-[4-[2-(四氢呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-(外消旋)-[4-[2-(氧杂环庚烷-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧杂环庚烷-4-基)-3H-咪唑

并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-(外消旋)-[4-(2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-(外消旋)-[4-[2-(5,5-二氟-3-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-(外消旋)-[4-(2-吡咯啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,和

-(外消旋)-[4-(2-四氢吡喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

及其药学上可接受的盐。

[0191] 在实施方案中,所述化合物选自:

-(R)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氢呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-(S)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氢呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2,2-二甲基四氢吡喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-(R)-[4-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-(S)-[4-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-(R)-[4-(2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-(S)-[4-(2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(6,6-二甲基四氢吡喃-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-(外消旋)-[4-[2-(2,2-二甲基四氢吡喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-(外消旋)-[4-[2-(6,6-二甲基四氢吡喃-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-(R)-[4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-(S)-[4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-(外消旋)-[4-(2-四氢呋喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-(外消旋)-[4-[2-(4-甲基吗啉-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(5,5-二氟-3-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-(外消旋)-[4-[2-(四氢呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-(外消旋)-[4-[2-(氧杂环庚烷-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧杂环庚烷-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,

-(外消旋)-[4-(2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,

-(外消旋)-[4-[2-(5,5-二氟-3-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-(外消旋)-[4-(2-吡咯啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

-(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,和

-(外消旋)-[4-(2-四氢吡喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,

及其药学上可接受的盐。

[0192] 在实施方案中,所述化合物选自:

-[4-[2-[(2R)-四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[(2S)-四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[(3R)-吡咯啶-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[(3S)-吡咯啶-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(2R)-四氢吡喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(2S)-四氢吡喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[(3R)-5,5-二氟-3-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-

[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[(3S)-5,5-二氟-3-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(外消旋)-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(2R)-1,4-二噁烷-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(2S)-1,4-二噁烷-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(3R)-5,5-二氟-3-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(3S)-5,5-二氟-3-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[(3R)-3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[(3S)-3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(4R)-氧杂环庚烷-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(4S)-氧杂环庚烷-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[(3S)-3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[(3R)-3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-甲基吗啉-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[(2S)-6,6-二甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[(2R)-6,6-二甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(2R)-四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(2S)-四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(外消旋)-[4-[2-(7-氧杂-4-氮杂螺[2.5]辛-6-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(2S)-6,6-二甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(2R)-6,6-二甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(3R)-四氢呋喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(3S)-四氢呋喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(外消旋)-[4-[2-(4-氨基-1-甲基-2-氧杂双环[2.1.1]己-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(7-氧杂-4-氮杂螺[2.5]辛-6-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(外消旋)-[4-[2-(4-氨基-1-甲基-2-氧杂双环[2.1.1]己-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[(3R,4S)-4-苯基吡咯啶-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[(2R,4S)-4-氟吡咯啶-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(外消旋)-[4-[2-(2-氨基-3,3,3-三氟-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[(2S)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[(2R)-2-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(外消旋)-[4-[2-(2-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[(2R)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(外消旋)-[4-[2-(氮杂环丁烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(外消旋)-[4-[2-(3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[(2R)-哌嗪-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(外消旋)-[4-[2-(2-氮杂双环[4.1.0]庚-7-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(外消旋)-[4-[2-(3-氧杂双环[3.1.0]己-6-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-

基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

-(外消旋)-[4-[2-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(6S)-7-氧杂-4-氮杂螺[2.5]辛-6-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(6R)-7-氧杂-4-氮杂螺[2.5]辛-6-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[(6R)-7-氧杂-4-氮杂螺[2.5]辛-6-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[(6S)-7-氧杂-4-氮杂螺[2.5]辛-6-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(外消旋)-[4-[2-(氮杂环庚烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

-[4-[2-[(3S)-4-氨基-1-甲基-2-氧杂双环[2.1.1]己-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[(3R)-4-氨基-1-甲基-2-氧杂双环[2.1.1]己-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(外消旋)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮;

-(外消旋)-[4-[2-(3-氟-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(3S)-1,1-二氧代硫杂环戊烷-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(3R)-1,1-二氧代硫杂环戊烷-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[(2R)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[(2S)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(2R)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(2S)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[(4R)-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[(4S)-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[(4R)-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[(4S)-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮;

-[4-[2-[(2R,3S)-3-氨基四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[(2S,3R)-3-氨基四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-(外消旋)-[4-[2-(1,1-二氧代硫杂环戊烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[(3S)-氮杂环庚烷-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[(3R)-氮杂环庚烷-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(3S)-氮杂环庚烷-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(3R)-氮杂环庚烷-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(外消旋)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢呋喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(外消旋)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮;

-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[(2S)-四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[(2R)-四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[(3R)-四氢呋喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[(3S)-四氢呋喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[(2R)-吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[(3R)-四氢呋喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[(3S)-四氢呋喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[(2S)-吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[(2S)-吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,

5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[(2S)-4-甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[(2R)-吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[(4S)-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮;

-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[(4R)-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮;

-[4-[2-[(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-1-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[(2R,4R)-2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[(2S,4S)-2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[(2R,4S)-2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[(2S,4R)-2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-1-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(外消旋)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮;

-(外消旋)-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[(2S,4S)-2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[(2R,4R)-2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[(2S,4R)-2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[(2R,4S)-2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[(4S)-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[(4R)-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[(3R)-3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[(3S)-3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮;

-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[(3R)-3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮;

-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[(3S)-3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮;

-(外消旋)-[4-(6-氟-2-吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮;

-(外消旋)-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮;

-(外消旋)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(外消旋)-[4-(6-氟-2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮;

-(外消旋)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(氧杂环庚烷-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(外消旋)-[4-[6-氟-2-(氧杂环庚烷-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮;

-(外消旋)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[2-[(2R,6R)-6-甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮;

-(外消旋)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氢呋喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(外消旋)-[4-(6-氟-2-四氢呋喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮;

-(外消旋)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;

-(外消旋)-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-[(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-1-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[(1R,3R)-3-甲氧基环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[(1S,3S)-3-甲氧基环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[(1S,3R)-3-甲氧基环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-

[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[2-[(1R,3S)-(3-甲氧基环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-(外消旋)-[4-(6-氟-2-硫代吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-[(3S)-四氢呋喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-[(3R)-四氢呋喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-[(2R,6R)-6-甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[(3S)-四氢呋喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[(3R)-四氢呋喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-[(2R)-吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-[(2S)-吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-(外消旋)-5-[6-氟-7-[1-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[(1R,3S)-3-甲氧基环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[(1S,3R)-3-甲氧基环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[(1R,3R)-3-甲氧基环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[(1S,3S)-3-甲氧基环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-[(4S)-氧杂环庚烷-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-[(4R)-氧杂环庚烷-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[(4S)-氧杂环庚烷-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[(4R)-氧杂环庚烷-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[(2R)-四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[(2S)-四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-[(2R)-四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-[(2S)-四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[(2R)-四氢吡喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[(2S)-四氢吡喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;

-(外消旋)-[4-(6-氟-2-吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[2-羟基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-[(2R)-四氢吡喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-[4-[6-氟-2-[(2S)-四氢吡喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-(外消旋)-[4-[2-(3,4,4a,5,7,7a-六氢-2H-呋喃并[3,4-b][1,4]恶嗪-2-基)-6-氟-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;

-(外消旋)-2-[6-氟-7-[1-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-2,3,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-b][1,4]恶嗪-4-甲酸;

-(外消旋)-[4-[2-(1,1-二氧代-1,4-噻嗪烷-2-基)-6-氟-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮;和

-(外消旋)-7-[6-氟-7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-2-氧杂-5-氮杂螺[3.5]壬烷-5-甲酸,

及其药学上可接受的盐。

[0193] 在实施方案中,所述化合物选自在实施例1至461中产生的化合物(即,选自化合物1-461)及其药学上可接受的盐。在其它实施方案中,所述化合物选自可通过在实施例1至461中任一项所述的合成方法(即,用于合成化合物1-461的方法)获得的化合物及其药学上可接受的盐。在实施方案中,所述化合物选自在实施例1至68中产生的化合物(即,选自化合物1-68)及其药学上可接受的盐。在其它实施方案中,所述化合物选自可通过在实施例1至68中任一项所述的合成方法(即,用于合成化合物1-68的方法)获得的化合物及其药学上可接受的盐。

[0194] 在实施方案中,所述化合物选自实施例70、75、97、98、101、121、131、133、150、151、156、170、173、174、178、184、185、188、189、197、198、199、204、222、257、297、302、305、308、311、314、316、318、319、328、331、334、335、343、344、346、349、350、356、357、364、365、366、372、379、381、382、385、392、398、399、403、404、405、409、416、418、420、423、426、427、428、429、432、433、435、436、437、443、444、447、451、453、458、459和460的化合物。在实施方案中,所述化合物选自实施例97、98、121、133、150、156、173、178、199、204、257、349、350、356、364、365、366、372、381、382、392、398、405、426、427、428、432、436、437、443、447、451和460

的化合物。在实施方案中,所述化合物选自实施例70、75、101、131、151、170、174、184、185、188、189、197、198、222、297、302、305、308、311、314、316、318、319、328、331、334、335、343、344、346、357、379、385、399、403、404、409、416、418、420、423、429、433、435、444、453、458和459的化合物。

[0195] 在实施方案中,本公开文本的化合物是根据它对ERK5的抑制活性(例如,如根据在以下实施例中所述的基于细胞的测定或无细胞测定所测量的)来表征的。在实施方案中,所述化合物对ERK5的IC_{50}值小于约5μM(例如,当根据以下所述的无细胞测定测量时)。在实施方案中,所述化合物对ERK5的IC_{50}值小于约2μM、(例如,小于约1μM、0.5μM、0.2μM、100nM或50nM)(例如,当根据以下所述的无细胞测定测量时)。

[0196] 在实施方案中,所述化合物选自实施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、59、60、61、62、63、64、65、66、67和68的化合物。在实施方案中,所述化合物选自实施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、53、54、55、56、57、60、61、62、63、64、65、66、67和68的化合物。在其它实施方案中,所述化合物选自实施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、11、12、13、15、16、17、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、36、37、38、39、42、43、44、45、46、47、50、51、53、54、56、57、61、62、63、65、67和68的化合物。在其它实施方案中,所述化合物选自实施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、11、12、13、15、16、17、19、20、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、34、36、37、39、42、43、44、46、47、50、51、53、56、57、61、62、63、65、67和68的化合物。在其它实施方案中,所述化合物选自实施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、11、12、13、15、16、22、23、24、25、26、27、28、29、34、36、37、43、44、47、50、51、57、63、65、67和68的化合物。在其它实施方案中,所述化合物选自化合物3、4、5、6、7、8、9、11、12、13、15、16、22、29、37、44、51、57、63和65。在其它实施方案中,所述化合物选自化合物3、4、5、9、12、13、22、29、37、44和65。

[0197] 在实施方案中,所述化合物选自实施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、80、81、82、83、84、86、88、90、91、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、108、112、113、114、116、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、136、137、138、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、154、155、156、157、158、159、160、161、163、164、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、

301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、385、387、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、438、439、440、441、442、443、444、446、447、448、449、450、451、452、453、454、455、456、457、458、459、460和461的化合物。在实施方案中,所述化合物选自实施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、53、54、55、56、57、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、81、82、83、90、91、93、94、95、96、97、98、100、101、102、103、104、108、119、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、136、137、138、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、154、155、156、157、158、159、160、161、163、164、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、188、189、191、192、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、231、232、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、342、343、344、345、346、347、349、350、351、353、354、355、356、357、358、361、364、365、366、367、368、369、370、371、372、374、375、376、377、378、379、381、382、383、384、385、386、387、388、390、391、392、393、395、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、431、432、433、435、436、437、438、439、440、441、442、443、444、446、447、448、449、451、453、454、456、457、458、459、460和461的化合物。在其它实施方案中,所述化合物选自实施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、11、12、13、15、16、17、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、36、37、38、39、42、43、44、45、46、47、50、51、53、54、56、57、61、62、63、65、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、81、82、90、91、93、94、95、96、97、98、100、101、102、103、108、119、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、137、138、140、142、143、144、145、146、148、149、150、151、152、154、155、156、157、159、160、161、163、164、166、167、168、169、170、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、188、189、191、192、194、195、196、197、198、199、200、202、203、204、205、208、209、210、212、213、215、216、219、220、222、224、225、226、227、228、229、231、234、235、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、300、

301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、326、327、328、329、331、332、334、335、336、338、339、340、343、344、345、346、349、350、351、353、354、355、356、357、364、366、368、370、371、372、374、375、376、377、381、382、383、384、385、387、390、392、397、398、399、400、401、403、404、405、406、408、414、416、418、420、422、423、424、426、427、428、429、431、435、437、440、441、442、443、444、446、447、448、449、451、457、458、459、460和461的化合物。在其它实施方案中,所述化合物选自实施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、11、12、13、15、16、17、19、20、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、34、36、37、39、42、43、44、46、47、50、51、53、56、57、61、62、63、65、67、68、69、70、72、73、74、75、76、81、82、93、94、95、96、97、98、100、101、102、103、119、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、140、143、144、145、146、148、149、150、151、152、154、155、156、157、159、160、161、164、166、167、168、169、170、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、188、189、191、194、195、196、197、198、199、200、202、203、204、205、208、210、213、216、219、220、222、224、225、227、229、231、234、235、237、238、239、241、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、256、257、258、260、261、262、264、265、266、267、268、269、270、271、272、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、294、295、296、297、298、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、311、312、313、314、315、316、318、319、320、322、323、324、326、327、328、329、331、332、334、335、338、340、343、344、345、346、349、350、351、354、356、357、364、370、372、374、375、377、381、382、383、384、385、387、390、392、397、398、405、406、408、418、420、422、423、424、426、427、428、429、435、440、441、443、444、446、447、448、449、451、457、458、459、460和461的化合物。在其它实施方案中,所述化合物选自实施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、11、12、13、15、16、22、23、24、25、26、27、28、29、34、36、37、43、44、47、50、51、57、63、65、67、68、70、72、73、74、75、76、93、94、96、97、98、100、101、102、103、119、121、123、124、125、126、127、128、130、131、132、133、140、144、145、146、148、149、150、151、152、154、155、156、159、160、161、166、167、169、170、173、174、175、178、179、181、182、183、184、185、188、189、191、195、196、197、198、199、200、202、204、205、208、219、220、222、227、231、237、238、239、244、245、247、248、249、251、252、253、256、257、258、261、262、264、265、266、267、268、269、270、271、274、275、276、277、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、292、294、296、297、298、302、303、305、306、307、308、309、311、312、313、314、316、318、319、320、326、327、328、329、331、334、335、343、344、345、346、349、350、357、364、385、390、392、398、405、422、423、424、426、427、428、429、435、440、443、444、447、448、451、458和460的化合物。在其它实施方案中,所述化合物选自实施例3、4、5、6、7、8、9、11、12、13、15、16、22、29、37、44、51、57、63、65、70、72、73、74、75、94、96、97、98、100、101、121、123、125、127、128、131、133、140、146、148、149、150、151、152、154、155、156、159、169、170、173、174、175、178、181、184、185、188、189、191、195、197、198、200、202、204、208、219、220、222、227、231、237、238、239、244、247、248、249、251、252、253、256、258、262、264、265、266、268、269、270、271、277、280、281、282、283、284、285、287、288、289、297、302、305、307、308、311、314、316、318、319、320、328、329、331、334、335、343、346、349、350、385、392、398、405、426、428、429、435、443、447、451和460的化合物。在其它实施方案中,所述化合物选自实施例3、4、5、9、12、13、22、29、37、44、65、

72、97、101、123、127、128、133、140、146、149、150、151、152、154、156、169、170、173、174、175、178、184、185、188、189、191、197、202、204、208、219、222、237、249、251、253、256、262、268、270、271、281、282、283、284、285、287、288、289、307、318、343、428、435和460的化合物。

[0198] 在实施方案中,所述化合物选自实施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67和68的化合物。在实施方案中,所述化合物选自实施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、54、55、56、57、60、61、62、63、64、65、66、67和68的化合物。在其它实施方案中,所述化合物选自实施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、11、12、13、18、19、20、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、50、51、54、56、57、60、61、62、63、64、65、66、67和68的化合物。在其它实施方案中,所述化合物选自实施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、11、12、13、19、20、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、36、37、38、39、42、43、44、45、46、47、50、51、56、57、60、61、63、65、67和68的化合物。在其它实施方案中,所述化合物选自实施例1、2、3、4、5、7、8、9、11、12、13、19、20、22、24、25、26、27、28、29、34、36、37、42、43、44、46、47、50、51、57、65、67和68的化合物。在实施方案中,所述化合物选自实施例1、3、4、5、7、8、9、11、12、13、22、26、27、28、29、34、37、44、57和65的化合物。在其它实施方案中,所述化合物选自实施例3、4、5、9、11、12、22、29和37的化合物。

[0199] 在实施方案中,所述化合物选自实施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、400、432和436的化合物。在实施方案中,所述化合物选自实施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、

30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、54、55、56、57、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、81、82、83、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、108、114、119、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、384、385、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、430、432、433、434、435、436、437、438、439、440、441、442、443、444、447、451、452、453、454、456、457、458、459和460的化合物。在其它实施方案中,所述化合物选自实施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、11、12、13、15、16、17、18、19、20、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、50、51、54、56、57、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、81、82、90、91、94、95、96、97、98、100、101、102、103、119、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、136、137、138、140、142、143、144、145、146、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、166、167、168、169、170、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、208、210、211、212、213、214、215、216、217、219、220、221、222、224、225、227、228、229、231、232、233、234、235、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、256、257、258、259、260、261、262、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、342、343、344、345、346、347、349、350、351、353、354、355、356、357、358、359、361、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、379、380、381、382、384、385、386、388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、430、432、433、434、435、436、437、438、439、

440、441、442、443、444、447、451、453、454、456、457、458、459和460的化合物。在其它实施方案中,所述化合物选自实施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、11、12、13、15、16、17、19、20、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、36、37、38、39、42、43、44、45、46、47、50、51、56、57、60、61、63、65、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、81、82、90、91、94、95、96、97、98、100、101、102、103、119、121、122、123、125、126、127、128、129、130、131、132、133、136、137、138、140、142、143、144、145、146、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、159、160、161、162、164、166、167、168、169、170、173、174、175、176、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、191、194、195、196、197、198、199、200、202、203、204、205、208、210、212、213、215、216、219、222、225、227、228、231、234、235、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、256、257、258、259、260、261、262、265、266、268、269、270、271、272、273、274、275、277、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、300、301、302、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、338、339、340、342、343、344、345、346、349、350、351、353、354、355、356、357、358、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、379、380、381、382、384、385、386、388、389、390、391、392、393、394、395、397、398、399、400、401、403、404、405、406、407、408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、432、433、434、435、436、437、438、439、440、441、442、443、444、447、451、453、454、457、458、459和460的化合物。在其它实施方案中,所述化合物选自实施例1、2、3、4、5、7、8、9、11、12、13、15、17、19、20、22、24、25、26、27、28、29、34、36、37、42、43、44、46、47、50、51、57、65、67、68、69、70、72、75、76、77、94、96、97、98、100、101、102、103、119、121、122、125、126、127、128、130、131、132、133、140、143、144、145、146、148、149、150、153、154、155、156、159、160、161、166、167、169、170、173、174、175、178、179、181、184、185、186、187、188、189、191、195、196、197、198、199、200、202、204、208、212、216、219、222、228、231、234、237、238、239、241、242、244、245、248、249、251、252、253、256、257、258、262、265、268、269、270、271、281、282、283、284、285、287、288、289、290、291、292、294、296、297、298、302、304、305、306、308、309、311、312、313、316、318、320、323、327、328、331、332、333、334、335、336、340、343、344、349、350、351、353、354、355、356、357、364、365、366、367、370、371、372、374、375、376、377、379、381、382、384、385、386、390、391、392、397、398、399、400、401、403、404、405、409、414、415、416、417、418、419、420、422、423、425、426、427、428、429、432、433、434、435、436、437、438、439、440、441、442、443、444、447、451、453、454、457、458、459和460的化合物。在实施方案中,所述化合物选自实施例1、3、4、5、7、8、9、11、12、13、15、17、22、26、27、28、29、34、37、44、57、65、70、72、75、76、96、97、98、101、102、121、122、125、126、127、128、131、132、133、140、144、146、149、150、154、155、156、166、167、170、173、174、178、184、185、186、187、189、195、197、198、199、200、204、212、219、222、231、237、238、244、245、248、249、251、253、256、262、268、270、271、282、283、284、285、289、290、294、297、302、305、308、311、344、349、350、351、356、357、364、365、366、367、370、371、372、375、377、381、382、384、385、398、399、403、404、405、409、416、417、418、420、422、423、426、427、428、429、432、433、435、436、440、441、443、444、447、451、453、458、459和460的化合物。在其它实施方案中,所述化

合物选自实施例3、4、5、9、11、12、15、17、22、29、37、75、97、101、121、125、127、128、131、133、146、150、154、156、166、170、173、174、178、186、187、189、197、198、199、200、204、222、237、251、253、256、270、283、284、305、350、356、357、365、366、372、381、382、385、398、405、418、426、427、428、429、432、435、436、443、447、451和460的化合物。

[0200] 药物组合物

[0201] 本公开文本提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)和至少一种药学上可接受的赋形剂或载剂。

[0202] 在实施方案中,所述药物组合物包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在实施方案中,所述药物组合物包含式(I-A)的化合物或其药学上可接受的盐。在实施方案中,所述药物组合物包含式(I-B)的化合物或其药学上可接受的盐。在实施方案中,所述药物组合物包含式(I-C)的化合物或其药学上可接受的盐。在实施方案中,所述药物组合物包含式(I-D)的化合物或其药学上可接受的盐。在实施方案中,所述药物组合物包含式(II)的化合物或其药学上可接受的盐。在实施方案中,所述药物组合物包含式(III)的化合物或其药学上可接受的盐。在实施方案中,所述药物组合物包含式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐。在实施方案中,所述药物组合物包含式(V)的化合物或其药学上可接受的盐。在实施方案中,所述药物组合物包含式(VI)的化合物或其药学上可接受的盐。在实施方案中,所述药物组合物包含式(VI-A)的化合物或其药学上可接受的盐。在实施方案中,所述药物组合物包含式(VII)的化合物或其药学上可接受的盐。在实施方案中,所述药物组合物包含式(VII-A)的化合物或其药学上可接受的盐。在实施方案中,所述药物组合物包含式(VIII)的化合物或其药学上可接受的盐。在实施方案中,所述药物组合物包含式(VIII-A)的化合物或其药学上可接受的盐。在实施方案中,所述药物组合物包含式(IX)的化合物或其药学上可接受的盐。在实施方案中,所述药物组合物包含式(IX-A)的化合物或其药学上可接受的盐。在实施方案中,所述药物组合物包含式(X)的化合物或其药学上可接受的盐。在实施方案中,所述药物组合物包含式(X-A)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0203] 例如使用常规载剂或赋形剂,本公开文本的药物组合物可以被配制用于以固体或液体形式施用。使用本领域已知的技术,组合物可以适于例如,口服施用(例如,作为溶液、混悬剂、片剂或胶囊)、肠胃外施用(例如,作为溶液、分散剂、混悬剂或乳剂,或作为用于重构的干粉)或外用施加(例如,作为乳膏、软膏、贴剂或喷雾剂来应用于皮肤)。

[0204] 医药用途

[0205] 本公开文本的化合物作为ERK5的抑制剂起作用,这使得它们在ERK5相关障碍和病症的治疗中具有实用性。特别地,本公开文本的化合物可用于进行癌症的治疗。

[0206] 从这一方面来看,本公开文本提供了一种治疗方法,所述治疗方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本公开文本的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)。在一个相关方面,本公开文本了提供了本公开文本的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)在药剂制造中的用途。在另一个相关方面,本公开文本提供了本公开文本的用于在疗法中使用的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)。

[0207] 本公开文本的化合物可用于治疗或预防:其中已知ERK5或其变体或突变体起作用的疾病或有害病症;与MAPK7(即,ERK5基因)表达增加和/或ERK5活性增加相关的疾病或障碍;以及其中ERK5活性的抑制或拮抗作用是有益的疾病或障碍。

[0208] 在一个方面,本公开文本提供了治疗或预防有需要的受试者的由ERK5介导的疾病或障碍或者涉及ERK5的疾病或障碍的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的本公开文本的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)。在一个相关方面,本公开文本提供了本公开文本的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)在制造用于治疗或预防由ERK5介导的疾病或障碍或者涉及ERK5的疾病或障碍的药剂中的用途。在另一个相关方面,本公开文本提供了本公开文本的用于治疗或预防由ERK5介导的疾病或障碍或涉及ERK5的疾病或障碍的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)。

[0209] 在另一个方面,本公开文本提供了治疗或预防有需要的受试者的与ERK5相关的疾病或障碍(例如,癌症)的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的本公开文本的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)。在一个相关方面,本公开文本提供了本公开文本的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)在制造用于治疗或预防与ERK5相关的疾病或障碍(例如,癌症)的药剂中的用途。在另一个相关方面,本公开文本提供了本公开文本的用于治疗或预防与ERK5相关的疾病或障碍(例如,癌症)的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)。

[0210] 在另一个方面,本公开文本提供了治疗或预防有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的本公开文本的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)。在一个相关方面,本公开文本提供了本公开文本的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)在制造用于治疗或预防癌症的药剂中的用途。在另一个相关方面,本公开文本提供了本公开文本的用于治疗或预防癌症的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)。

[0211] 在实施方案中,所述化合物减少血管生成、减少或预防转移、减少炎症、阻断肿瘤发生(例如,部分地或完全地)、减少生长抑制逃避、减少或抑制癌性细胞或癌前细胞的生长、抑制癌性细胞或癌前细胞的增殖、和/或减少癌性细胞或癌前细胞的存活。

[0212] 在实施方案中,癌症的特征在于MAPK7(即,ERK5基因)表达增加和/或ERK5活性增加。在实施方案中,癌症具有升高的ERK5活性。在实施方案中,癌症过度表达ERK5。在实施方案中,癌症的特征在于MAPK7基因组扩增和/或组成性启动的ERK5信号传导。在实施方案中,癌症具有基因组扩增的ERK5。在实施方案中,癌症具有组成性启动的ERK5信号传导。

[0213] 在实施方案中,癌症是实体瘤(例如,黑色素瘤、癌或母细胞瘤)。在其它实施方案中,癌症是白血病(例如,慢性淋巴细胞白血病,CLL;急性髓细胞性白血病,AML;或慢性髓细胞性白血病,CML)。

[0214] 在实施方案中,癌症是原发性肿瘤。在其它实施方案中,癌症是继发性肿瘤(例如,转移性肿瘤)。

[0215] 在实施方案中,癌症选自乳腺癌(例如,导管乳腺癌或乳腺腺癌)、肝癌、肾癌(例如,肝细胞癌)、前列腺癌、结直肠癌(CRC)、肺癌(例如,非小细胞肺癌,NSCLC;肺腺癌;或肺鳞状细胞癌)、胰腺癌(例如,腺癌)、卵巢癌、脑癌(例如,胶质母细胞瘤)、宫颈癌(例如,腺癌)、胃癌、皮肤癌、胆管癌症(例如,胆管癌)、神经系统癌症(例如,神经母细胞瘤)和黑色素瘤。

[0216] 在实施方案中,癌症选自白血病(例如,急性白血病、急性淋巴细胞白血病、急性粒细胞白血病、急性成髓细胞白血病、急性早幼粒细胞白血病、急性粒-单核细胞白血病、急性

单核细胞白血病、急性红白血病、慢性白血病、慢性粒细胞白血病或慢性淋巴细胞白血病)、真性红细胞增多症、淋巴瘤(例如,霍奇金病或非霍奇金病)、华氏巨球蛋白血症和多发性骨髓瘤。

[0217] 在实施方案中,癌症选自白血病(例如,慢性髓性白血病)、乳腺癌、多发性骨髓瘤、结肠癌、肾细胞癌、间皮瘤、腺癌、神经母细胞瘤和肝细胞癌。

[0218] 在另一个方面,本公开文本提供了抑制ERK5活性的方法,所述方法包括使ERK5(例如,包含ERK5的细胞)与本公开文本的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)接触。在实施方案中,所述方法是体外或离体方法。在其它实施方案中,所述方法是体内方法。在一个相关方面,本公开文本提供了抑制细胞中ERK5活性的体外方法,所述方法包括使所述细胞与本公开文本的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)接触。

[0219] 本公开文本的化合物(例如,式(I)的化合物)及其药学上可接受的盐可以作为药物组合物施用,所述药物组合物可以任选地包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0220] 应当理解,本公开文本的多个方面的方法和治疗可以通过以药物组合物的形式向受试者施用有效量的本公开文本的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)来实现,所述药物组合物可以任选地包含一种或多种药学上可接受的赋形剂,如本文所述。

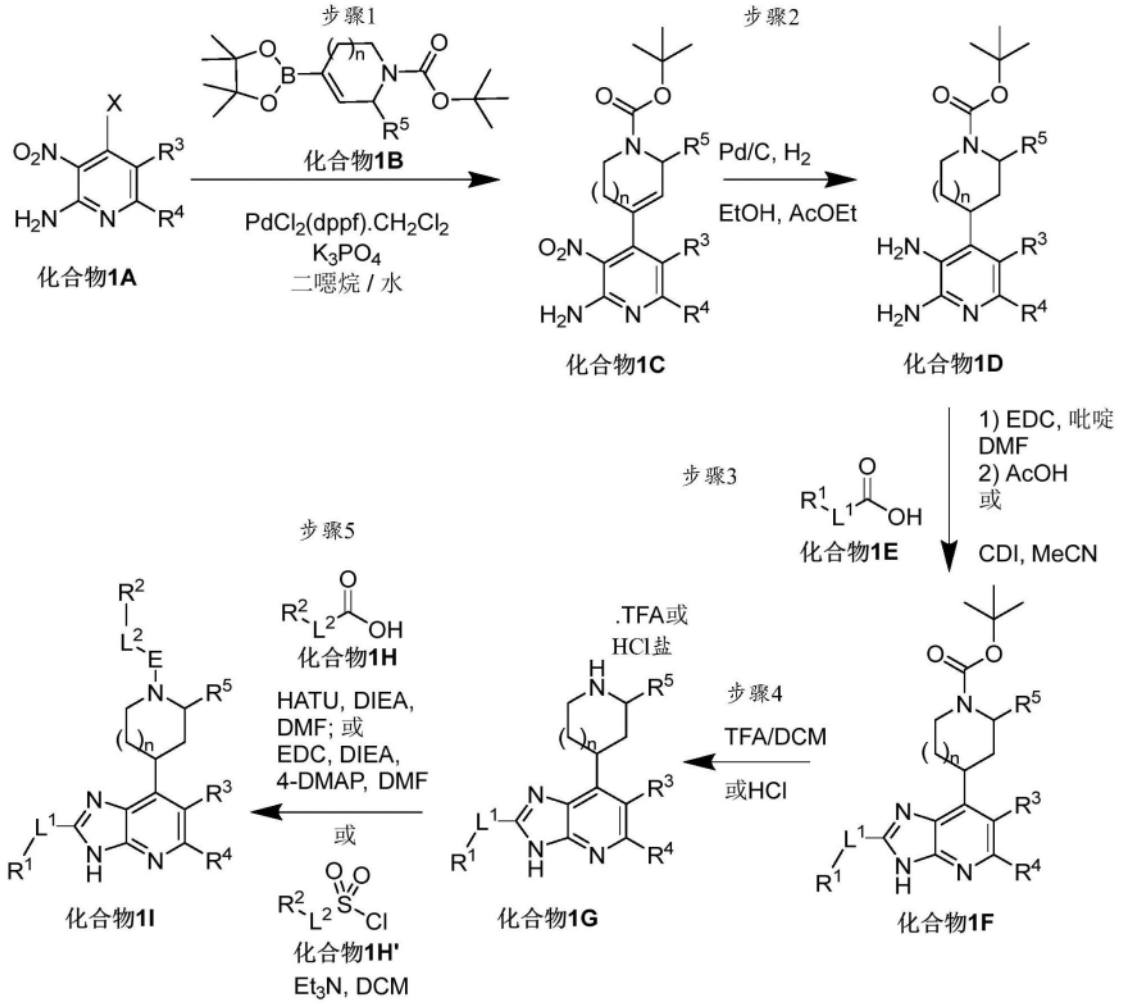
[0221] 本公开文本的化合物可以单独(例如,作为单一疗法)或与一种或多种癌症疗法组合使用。

[0222] 在本文中已经总体上进行了描述,提供以下非限制性实施例以一步说明本公开文本。

实施例

[0223] 通用合成方案

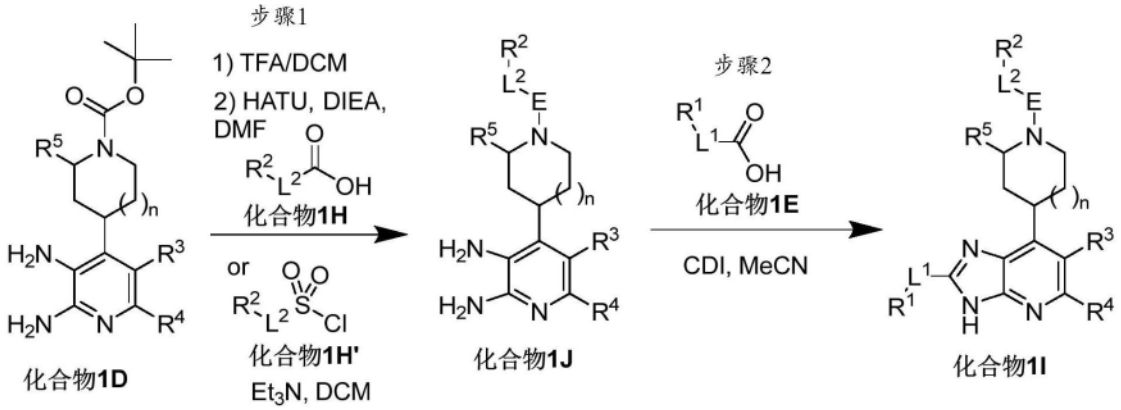
[0224] 以下方案即方案1A说明了根据本公开文本和实施例制备化合物的示例性方式:



方案1A

根据方案1A(其中R^1、L^1、R^2、L^2、R^3、R^4、R^5和n可以例如如上所述),在步骤1中,化合物1C可以通过以下方式来获得:在二噁烷和水的混合物中并在碱(如碳酸钾)的存在下使用例如催化剂(如与DCM络合的[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II))通过将溶剂加热至回流而在化合物1A(其中X可以是I、Br或Cl)与化合物1B之间发生铃木偶联。在步骤2中,例如,化合物1C可以通过以下方式而还原为化合物1D:在40℃下在5巴左右的氢气(H_2)压力下在催化剂(如Pd/C)的情况下进行氢化。然后,在步骤3中,例如,化合物1D可以通过以下方式而转化为化合物1F:将其添加到羧酸(化合物1E)和CDI在乙腈中的预混溶液中,随后加热至回流。可替代地,可以使用本领域技术人员已知的条件(如在碱(如吡啶)的存在下在溶剂(像DMF)中的EDC,随后与AcOH一起加热至高达80℃)使化合物1D与化合物1E偶联,以提供化合物1F。在步骤4中,化合物1F可以通过以下方式而转化为化合物1G:在溶剂(如MeOH)中用酸(如纯TFA或在二噁烷中的HCl溶液)进行处理。在步骤5中,化合物1I(其中E是-C(O)-)可以通过以下方式来获得:使用本领域技术人员已知的条件(如在4-DMAP和DIEA的存在下在溶剂(像DMF)中的EDC或在DIEA的存在下在溶剂(像DMF)中的HATU)而在化合物1G与化合物1H之间发生肽偶联。化合物1I(其中E是-$S(O)_2$-)可以通过以下方式来获得:使用本领域技术人员已知的条件(例如,在溶剂(像DCM)中用碱(如三乙胺)处理)用化合物1H'处理化合物1G。

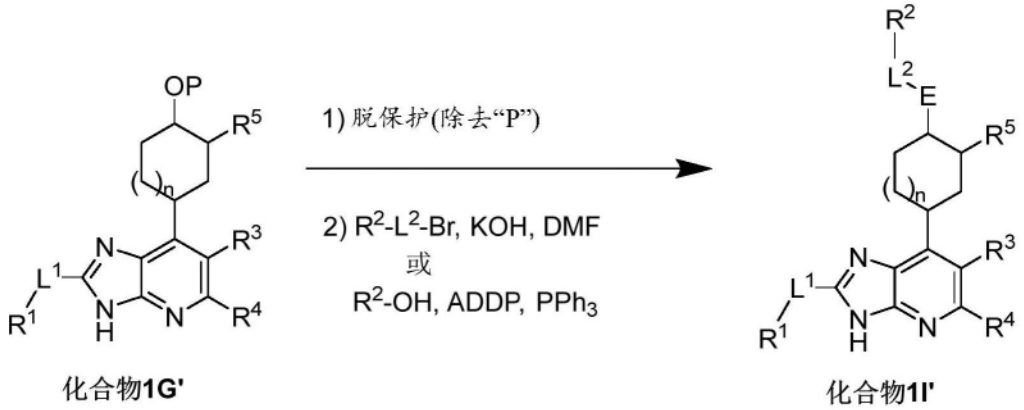
[0225] 将化合物1D转化为化合物1I的替代方式在以下方案即方案1B中进行说明：



方案1B

[0226] 根据方案1B(其中R^1、L^1、R^2、L^2、R^3、R^4、R^5和n可以如上所述),在步骤1中,例如,化合物1J可以通过以下方式来获得:在溶剂(如DCM)中用酸(如TFA)处理化合物1D,随后使用本领域技术人员已知的条件(如在碱(如DIEA)的存在下在溶剂(像DMF)中的HATU)而与化合物1H进行肽偶联,或者与化合物1H'和碱(如三乙胺)在溶剂(像DCM)中进行反应。然后,在步骤2中,化合物1J可以通过以下方式而转化为化合物1I(其中E是-C(O)-或-$S(O)_2$-):使用条件(例如像在乙腈中的CDI)与化合物1E进行偶联,随后加热至回流。

[0227] 化合物(其中E是-O-)可以通过与以上所示的方法进行模拟(例如,使用方案1A的修改版本)来合成。例如,可以使化合物1G的类似物(以碳原子代替哌啶氮并且携带受保护的羟基)(以下化合物1G')脱保护,并且通过烷基化(例如,使用威廉姆逊反应以得到烷基醚)或光延反应(例如,以得到芳基或杂芳基醚)使其偶联至含有R^2的基团。这在以下方案1C中进行说明：



方案1C

[0228] 实验技术

[0229] 在400和500MHz下的^{1}H NMR光谱分别在Bruker Avance DRX-400和Bruker Avance DPX-500光谱仪上进行,其中在溶剂二甲基亚砜-d_6(DMSO-d_6)中的化学位移(δ,以ppm计)参考在引证温度下的2.5ppm。耦合常数(J)以赫兹给出。

[0230] 对于在以下合成程序中的中间体,在UPLC Acquity Waters仪器、光散射检测器Sedere和SQD Waters质谱仪上获得液相色谱/质谱(LC/MS),使用UV检测DAD 210<l<400nm

和柱Acquity UPLC CSH C18 1.7μm,尺寸2.1x 30mm,移动相H_2O+0.0%HCO_2H/CH_3CN+0.0%HCO_2H。

[0231] 对于作为以下合成方法的最终产物制备的化合物(即,对于实施例1-461的化合物),如按方法1、方法2或方法3指定的获得LC/MS。

[0232] 方法1

[0233] 在以下条件下使用正负电喷雾电离(ES+/-)在带有Waters SQD2的Waters ACQUITY UPLC仪器上获得液相色谱/质谱(LC/MS):

柱	ACQUITY CORTECS C18+, 1.7 μm, 2.1 x 50 mm
溶剂	A: H_2O + 0.1%甲酸 B: CH_3CN + 0.1%甲酸
柱温	40℃
流速	1 mL/min
梯度	线性梯度(3 min): 从0至2 min: 2%至100% B; 从2至2.6 min: 100% B; 从2.6至2.7 min: 100%至2% B; 从2.7至3 min: 2% B
UV检测	PDA: 191-499 nm或210-400 nm
MS检测	扫描: 85-1500 uma

[0234] 方法2

[0235] 在以下条件下使用正负电喷雾电离(ES+/-)在带有Waters SQD2的Waters ACQUITY UPLC仪器上获得液相色谱/质谱(LC/MS):

柱	ACQUITY CSH C18+, 1.7 μm, 2.1 x 50 mm
溶剂	A: H_2O + 0.1%甲酸 B: CH_3CN + 0.1%甲酸
柱温	60℃
流速	1 mL/min
梯度	线性梯度(2.5 min): 从0至2.1 min: 3%至100% B; 从2.1至2.45 min: 100% B; 从2.45至2.5 min: 100%至3% B; 或 线性梯度(3 min): 从0至0.1 min, 3% B; 从0.1至2.1 min: 3%至97% B; 从2.1至2.45 min: 97% B; 从2.5至3 min: 97% B
UV检测	PDA: 195-380 nm
MS检测	扫描: 85-1500 uma

[0236] 方法3

[0237] 在以下条件下使用正负电喷雾电离(ES+/-)在带有Waters SQD2的Waters ACQUITY UPLC仪器上获得液相色谱/质谱(LC/MS):

柱	ACQUITY CSH C18+, 1.7 μm, 2.1 x 50 mm
溶剂	A: H_2O + 0.1%甲酸 B: CH_3CN + 0.1%甲酸
柱温	60°C
流速	1 mL/min
梯度	线性梯度(10 min): 从0至8.6 min: 3%至97% B; 从8.6至9.6 min: 97% B; 从9.6至9.8 min: 97%至3% B; 从9.8至10 min: 3% B
UV检测	PDA: 195-380 nm
MS检测	扫描: 85-1500 uma

[0238] 除非另有说明,否则所有合成反应都在惰性气氛下进行。在以下实施例中,当起始产品的来源未指定时,应当理解所述产品是已知的化合物(例如,来自供货商(如Sigma-Aldrich)的可商购的化合物)。

[0239] 通过如以下合成方法中指定的以下方法之一进行化合物的异构体分离(例如,手性分离)。

[0240] 方法CS1

[0241] 使用chiralpak IC柱(20μm,100x 230mm)对相应的混合物(例如,其0.19mmol)进行分离,用(正庚烷30%,EtOH 70%)+0.1% TEA洗脱(流速400mL/min,在265nm处UV检测)。

[0242] 方法CS2

[0243] 使用chiralpak AD柱(20μm,350x 76.5mm)对相应的混合物(例如,其0.30mmol)进行分离,用(正庚烷80%,EtOH 20%)+0.1% TEA洗脱(流速400mL/min,在265nm处UV检测)。

[0244] 方法CS3

[0245] 使用I Cellulose 5柱(5μm,250x 30mm)对相应的混合物(例如,其0.08mmol)进行分离,用(正庚烷40%,EtOH 60%)+0.1% TEA洗脱(流速1mL/min,在265nm处UV检测)。

[0246] 方法CS4

[0247] 使用Chiralcel OD-H柱(5μm,250x 30mm)对相应的混合物(例如,其0.1mmol)进行分离,用(正庚烷85%,EtOH 15%)+0.1% TEA洗脱(流速40mL/min,在265nm处UV检测)。

[0248] 方法CS5

[0249] 使用Phenomenex Cellulose-4柱(20μm,350x 76.5mm)对相应的混合物(例如,其0.35mmol)进行分离,用(正庚烷50% TEA 0.1%,EtOH 50% TEA 0.1%)洗脱(流速24L/h,在265nm处UV检测)。

[0250] 方法CS6

[0251] 使用i-amylose-3柱(5μm,250x 30mm)对相应的混合物(例如,其0.08mmol)进行分离,用(正庚烷80%,EtOH 20%)+TEA 0.1%洗脱(流速40mL/min,在265nm处UV检测)。

[0252] 方法CS7

[0253] 使用Chiralpak AS柱(10μm,250x 4.6mm)对相应的混合物(例如,其0.26mmol)进行分离,用(MeOH 40%,CO2 60%)+TEA 0.1%洗脱(流速120mL/min,在254nm处UV检测)。

[0254] 方法CS8

[0255] 使用Whelk 01SS柱(10μm,250x 4.6mm)对相应的混合物(例如,其0.09mmol)进行分离,用(正庚烷80% TEA 0.1%,EtOH 20% TEA 0.1%)洗脱(流速1mL/min,在265nm处UV

检测)。

[0256] 方法CS9

[0257] 使用Chiralpak IJ柱(5μm,250x 30mm)对相应的混合物(例如,其0.18mmol)进行分离,用(MeOH 20%,CO_2 80%)洗脱(流速200mL/min,在265nm处UV检测)。

[0258] 方法CS10

[0259] 使用Cellulose 4柱(5μm,250x 4.6mm)对相应的混合物(例如,其0.11mmol)进行分离,用(正庚烷40%,EtOH 60%)+0.1% TEA洗脱(流速1mL/min,在265nm处UV检测)。

[0260] 方法CS11

[0261] 使用Chiralpak OZ-H柱(5μm,250x 30mm)对相应的混合物(例如,其0.07mmol)进行分离,用(正庚烷80%,EtOH 20%)+0.1% TEA洗脱(流速40mL/min,在265nm处UV检测)。

[0262] 方法CS12

[0263] 使用Chiralpak AY柱(20μm,230x 100mm)对相应的混合物(例如,其0.18mmol)进行分离,用(正庚烷80%,EtOH 20%)+0.1% TEA洗脱(流速400mL/min,在265nm处UV检测)。

[0264] 方法CS13

[0265] 使用Chiralpak OZ柱(20μm,250x 4.6mm)对相应的混合物(例如,其0.28mmol)进行分离,用(正庚烷20%,EtOH 80%)+0.1% TEA洗脱(流速1mL/min,在265nm处UV检测)。

[0266] 方法CS14

[0267] 使用Chiralpak IG柱(5μm,250x 30mm)对相应的混合物(例如,其0.075mmol)进行分离,用(正庚烷85%,乙醇15%)+0.1% TEA洗脱(流速40mL/min,在265nm处UV检测)。

[0268] 方法CS15

[0269] 使用chiralpak AD柱(20μm,50x 300mm)对相应的混合物(例如,其0.10mmol)进行分离,用(CO_2(SFC)85%,MeOH 15%)+0.1% TEA洗脱(流速200mL/min,在265nm处UV检测)。

[0270] 方法CS16

[0271] 使用XSELECT CSH prep C18柱(5μm,50x 250mm)对相应的混合物(例如,其0.16mmol)进行分离,用(H_2O+0.1% HCOOH,MeCN,梯度)洗脱(流速80mL/min,在265nm处UV检测)。

[0272] 方法CS17

[0273] 使用Chiracel OD-I柱(20μm,76.5x 350mm)对相应的混合物(例如,其0.25mmol)进行分离,用(正庚烷70/EtOH 30)+0.1% TEA洗脱(流速400mL/min,在280nm处UV检测)。

[0274] 方法CS18

[0275] 使用Chiralpak IH柱(5μm,250x 30mm)对相应的混合物(例如,其0.18mmol)进行分离,用(正庚烷82%,乙醇18%)+0.1% TEA洗脱(流速40mL/min,在265nm处UV检测)。

[0276] 方法CS19

[0277] 使用Phenomenex lux amylose-1柱(5μm,250x 30mm)对相应的混合物(例如,其0.36mmol)进行分离,用(正庚烷80%,EtOH 20%)+TEA 0.1%洗脱(流速45mL/min,在265nm处UV检测)。

[0278] 方法CS20

[0279] 使用Chiralpak IF柱(5μm,250x 30mm)对相应的混合物(例如,其0.18mmol)进行分离,用(正庚烷80%,乙醇20%)+0.1% TEA洗脱(流速1mL/min,在265nm处UV检测)。

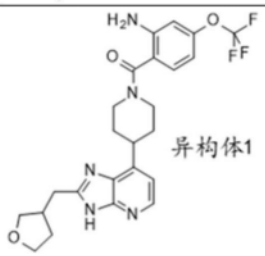
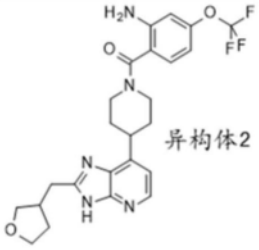
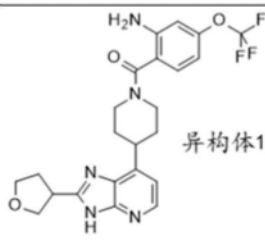
[0280] 方法CS21

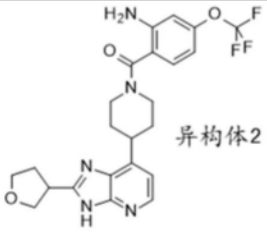
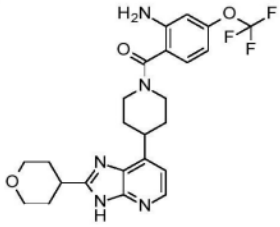
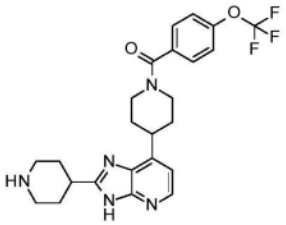
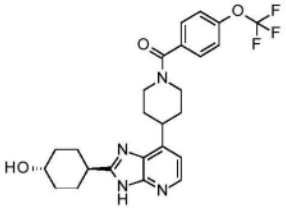
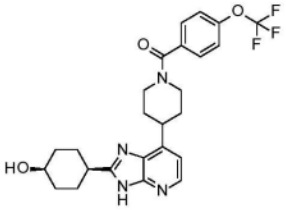
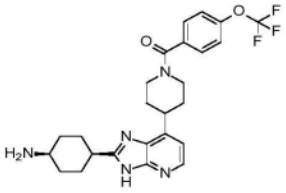
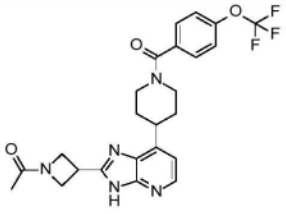
[0281] 使用Chiralpak AS-H柱(5μm,20x 250mm)对相应的混合物进行分离,用CO_2/30%(MeOH+0.1% TEA)洗脱,流速50mL/min,在254nm处UV检测,背压调节器100巴,T=40℃。

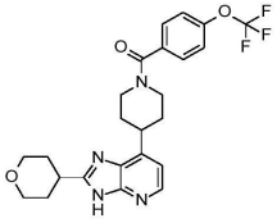
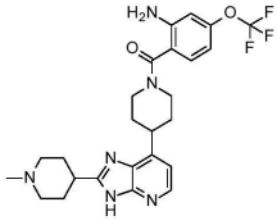
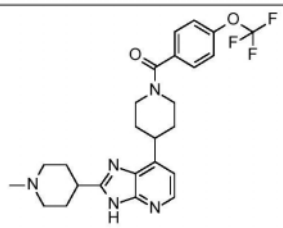
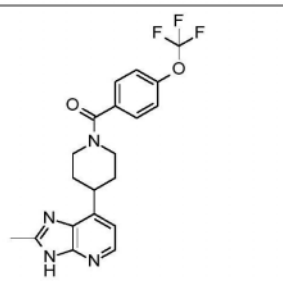
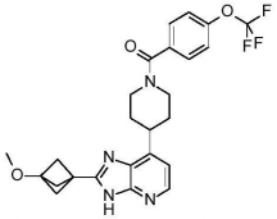
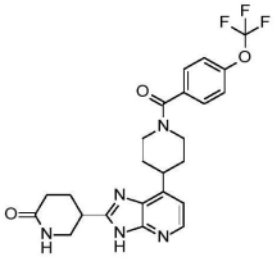
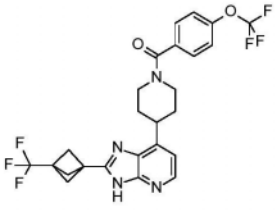
[0282] 实施例1至461-化合物

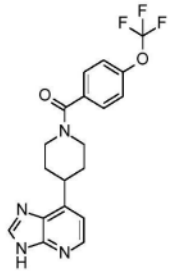
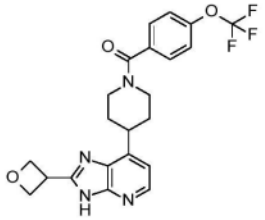
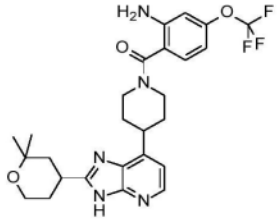
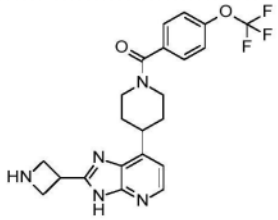
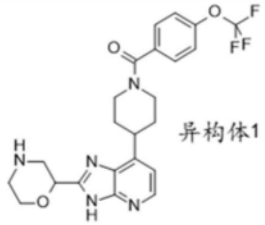
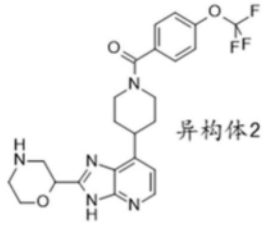
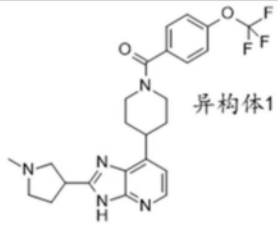
[0283] 下表1列出了在以下合成实施例中合成的化合物。

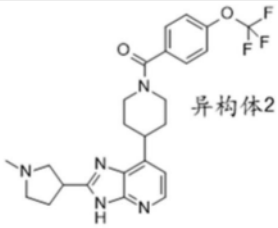
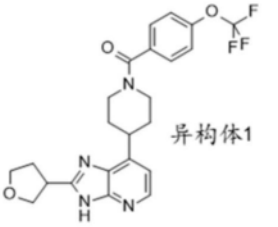
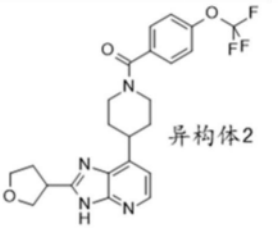
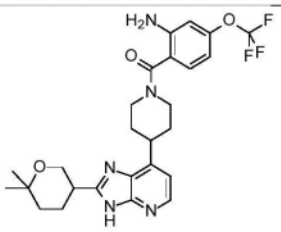
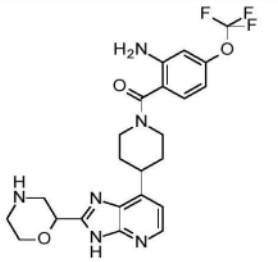
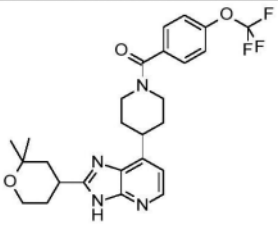
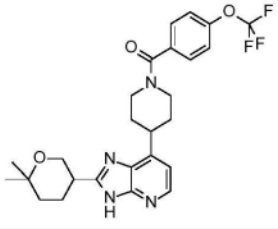
[0284] 表1:

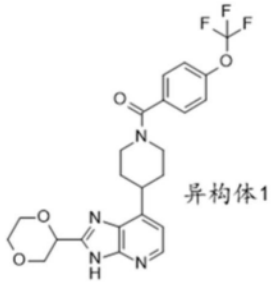
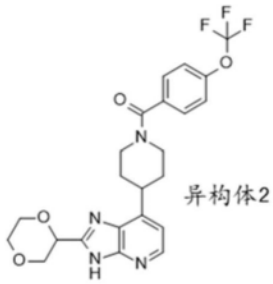
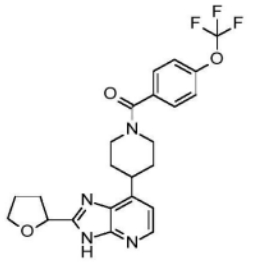
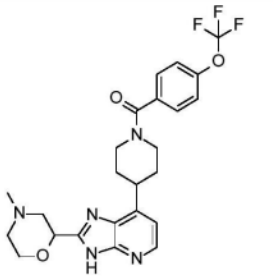
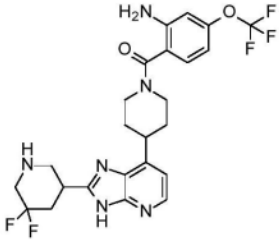
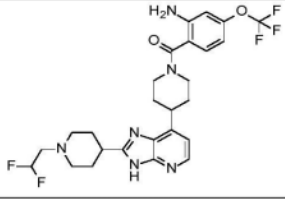
实施例编号	结构	名称
1		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氢呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体1
2		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氢呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体2
3		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮异构体1

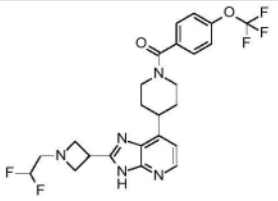
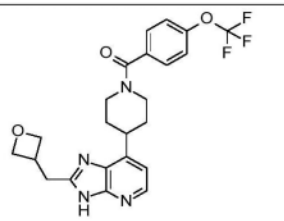
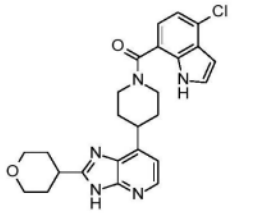
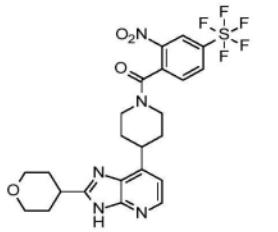
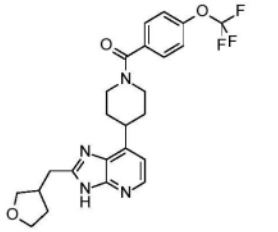
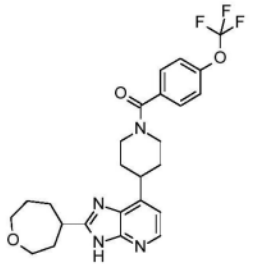
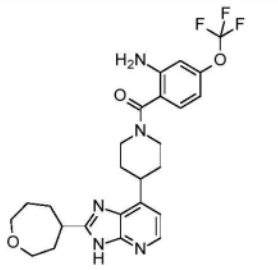
实施例编号	结构	名称
4	 异构体2	[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮异构体2
5		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
6		[4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
7		反式-[4-[2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
8		顺式-[4-[2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
9		顺式-[4-[2-(4-氨基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
10		1-[3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氮杂环丁烷-1-基]乙酮

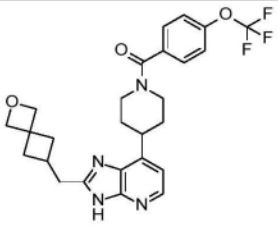
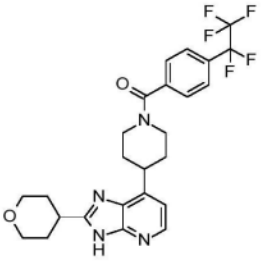
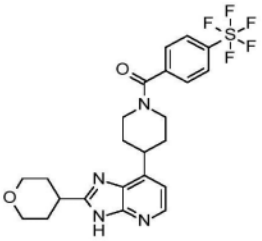
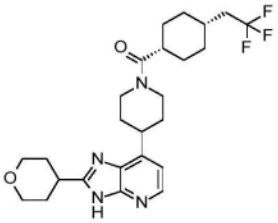
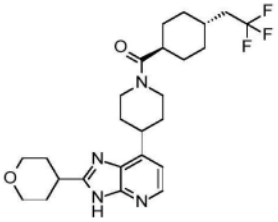
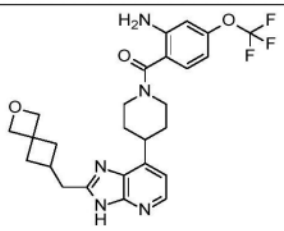
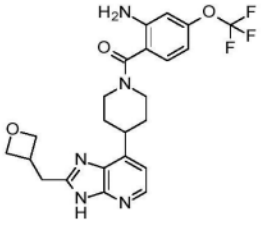
实施例编号	结构	名称
11		[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
12		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
13		[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
14		[4-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
15		[4-[2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
16		(外消旋)-5-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮
17		[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

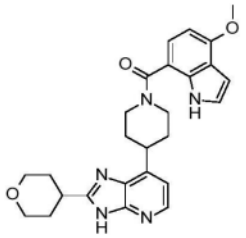
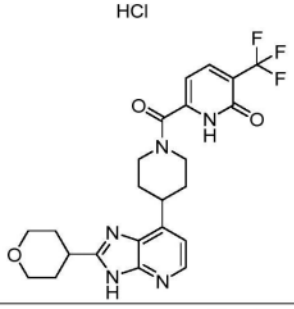
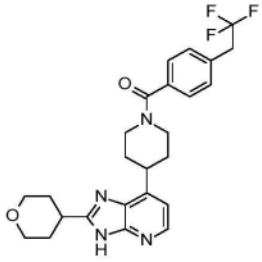
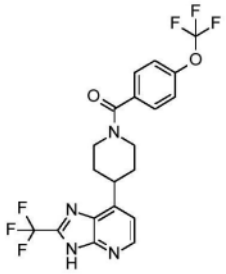
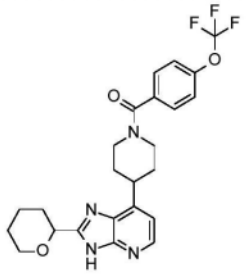
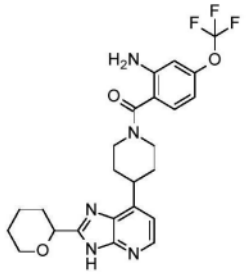
实施例编号	结构	名称
18		[4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
19		[4-[2-(氧杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
20		(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2,2-二甲基四氢吡喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
21		[4-[2-(氮杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
22		[4-(2-吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮异构体1
23		[4-(2-吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮异构体2
24		[4-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮异构体1

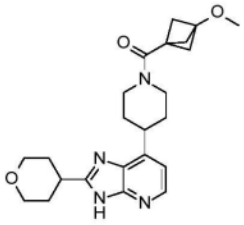
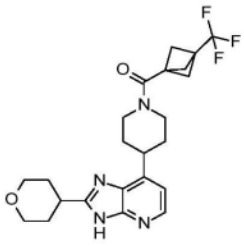
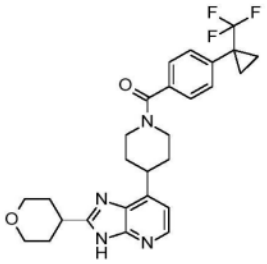
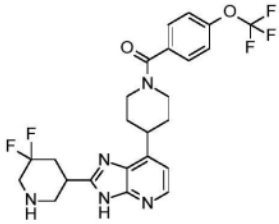
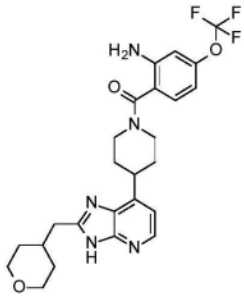
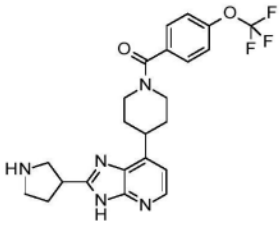
实施例编号	结构	名称
25	 异构体2	[4-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮异构体2
26	 异构体1	[4-(2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮异构体1
27	 异构体2	[4-(2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮异构体2
28		(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(6,6-二甲基四氢吡喃-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
29		(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
30		(外消旋)-[4-[2-(2,2-二甲基四氢吡喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
31		(外消旋)-[4-[2-(6,6-二甲基四氢吡喃-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

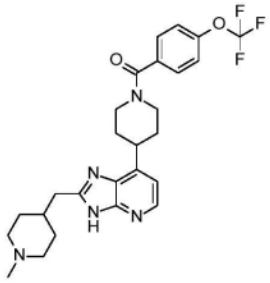
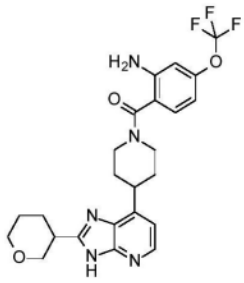
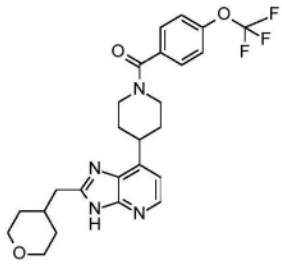
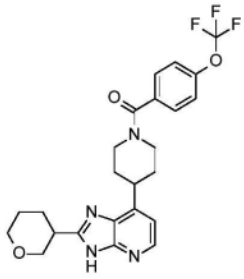
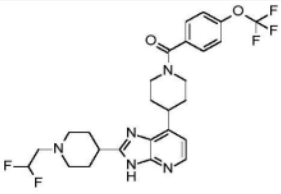
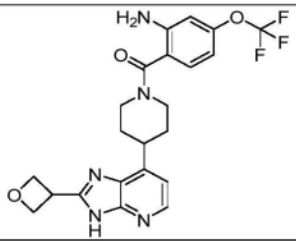
实施例编号	结构	名称
32	 异构体1	[4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮异构体1
33	 异构体2	[4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮异构体2
34		(外消旋)-[4-(2-四氢呋喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
35		(外消旋)-[4-[2-(4-甲基吗啉-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
36		(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(5,5-二氟-3-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
37		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

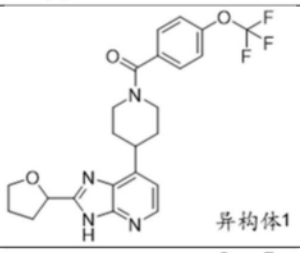
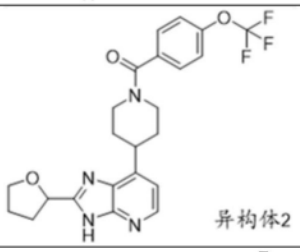
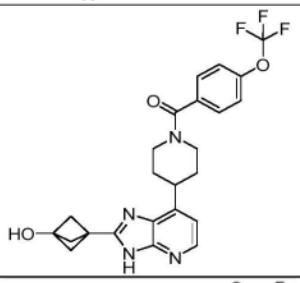
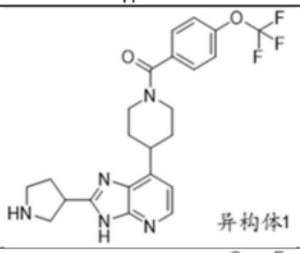
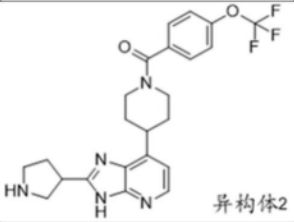
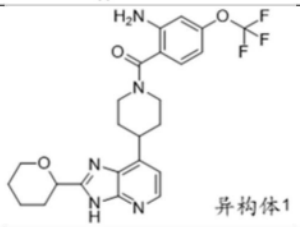
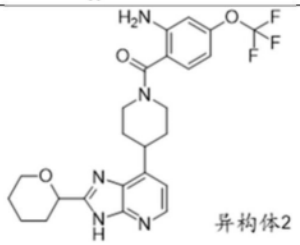
实施例编号	结构	名称
38		[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)氮杂环丁烷-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
39		[4-[2-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
40		(4-氯-1H-吲哚-7-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
41		[2-硝基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
42		(外消旋)-[4-[2-(四氢呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
43		(外消旋)-[4-[2-(氧杂环庚烷-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
44		(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧杂环庚烷-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

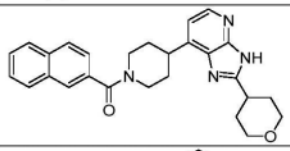
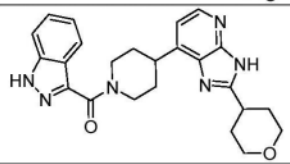
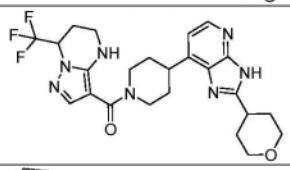
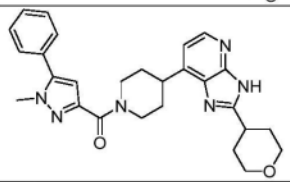
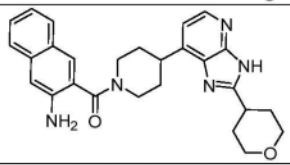
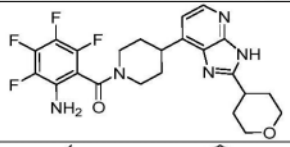
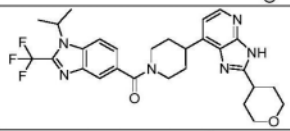
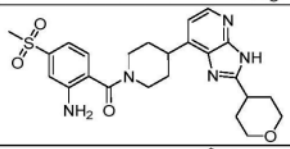
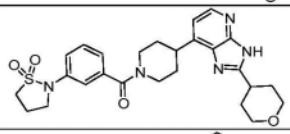
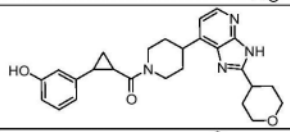
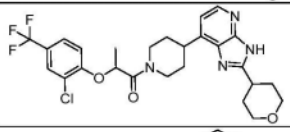
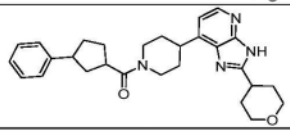
实施例编号	结构	名称
45		[4-[2-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
46		[4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
47		[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
48		(顺式)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)环己基]甲酮
49		(反式)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)环己基]甲酮
50		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
51		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

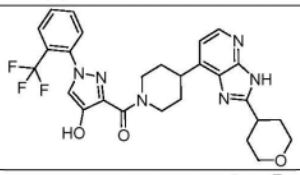
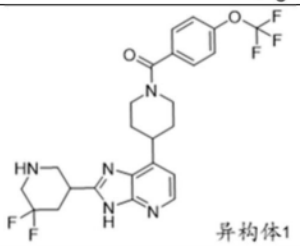
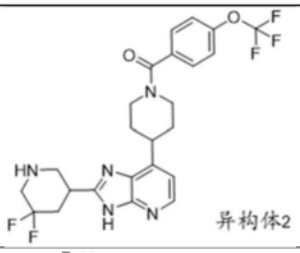
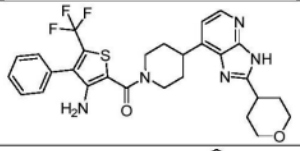
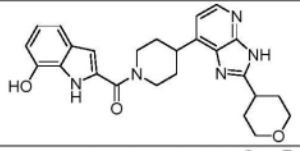
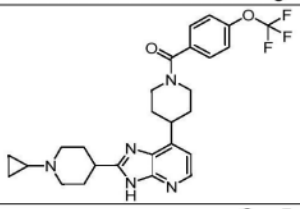
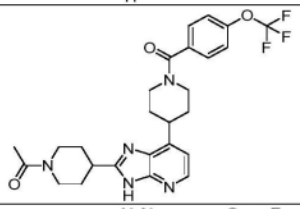
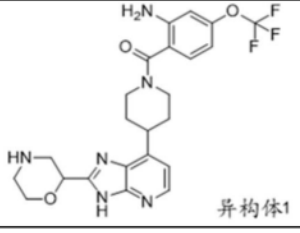
实施例编号	结构	名称
52		(4-甲氧基-1H-吲哚-7-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
53		6-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮盐酸盐
54		[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]甲酮
55		[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(三氟甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
56		(外消旋)-[4-(2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
57		(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

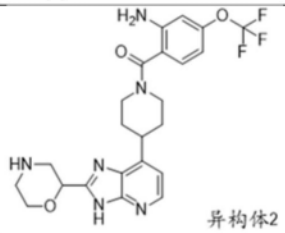
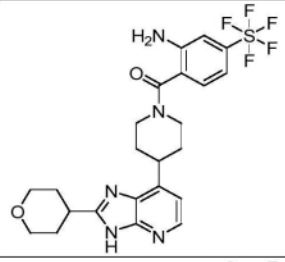
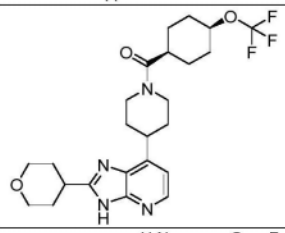
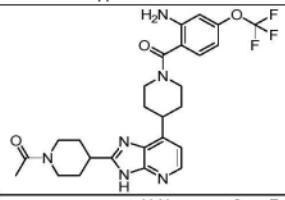
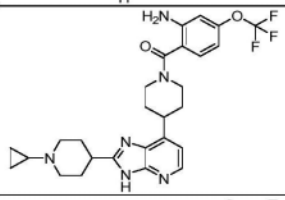
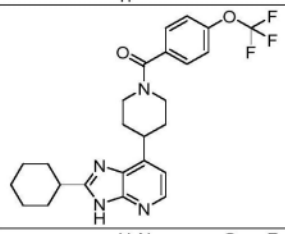
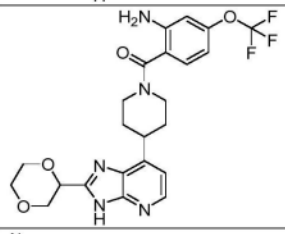
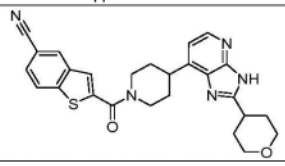
实施例编号	结构	名称
58		(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
59		[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊基]甲酮
60		[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]甲酮
61		(外消旋)-[4-[2-(5,5-二氟-3-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
62		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氢吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
63		(外消旋)-[4-(2-吡咯啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

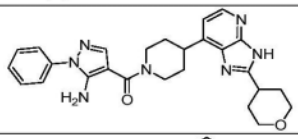
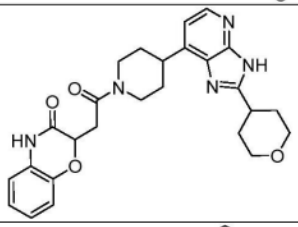
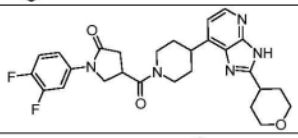
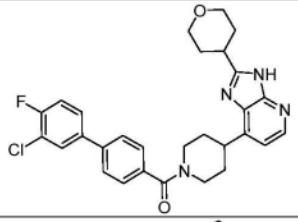
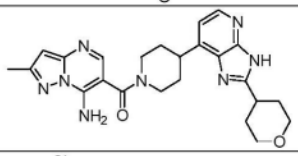
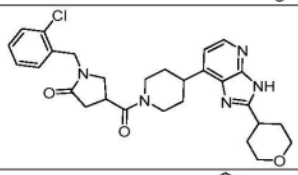
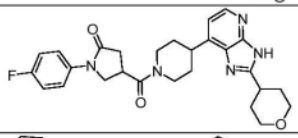
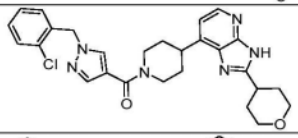
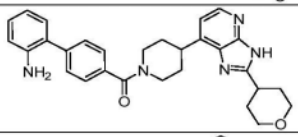
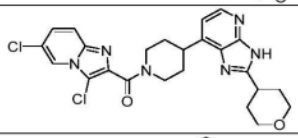
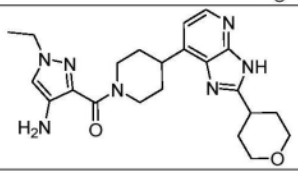
实施例编号	结构	名称
64		[4-[2-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
65		(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
66		[4-[2-(四氢吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
67		(外消旋)-[4-(2-四氢吡喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
68		[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
69		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

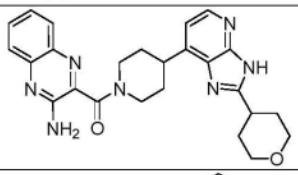
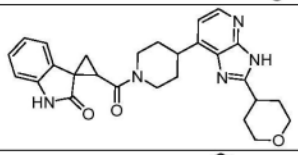
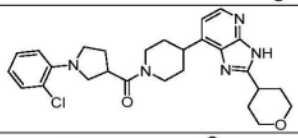
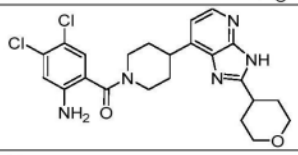
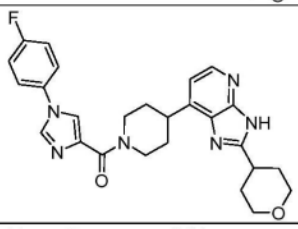
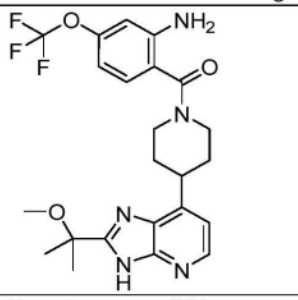
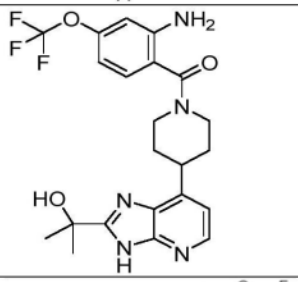
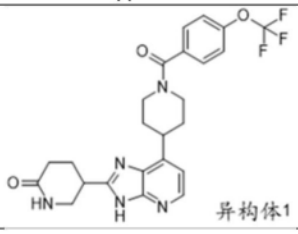
实施例编号	结构	名称
70		[4-[2-[四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮异构体1
71		[4-[2-[四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮异构体2
72		[4-[2-(3-羟基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
73		[4-[2-[吡咯啶-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮异构体1
74		[4-[2-[吡咯啶-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮异构体2
75		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[四氢吡喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体1
76		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[四氢吡喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体2

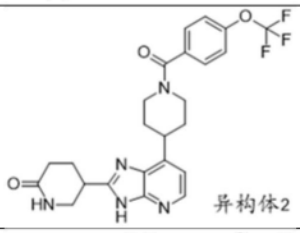
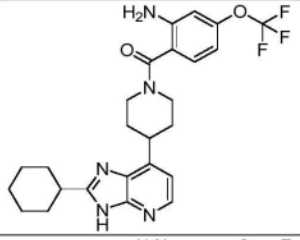
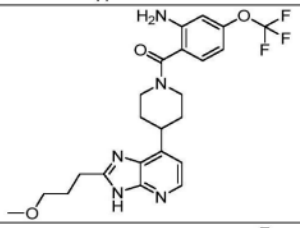
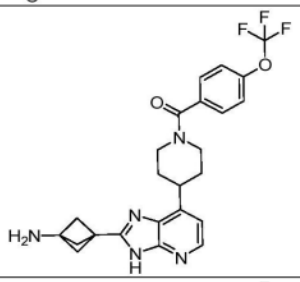
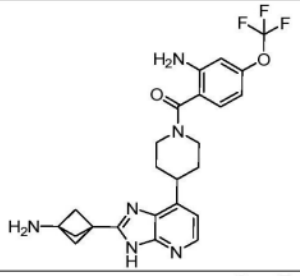
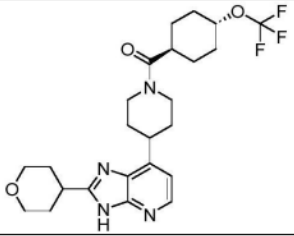
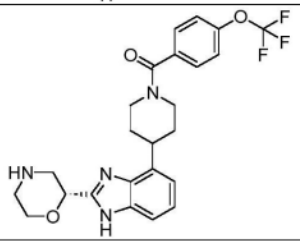
实施例编号	结构	名称
77		2-萘基-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
78		1H-吲唑-3-基-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
79		[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[7-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]甲酮
80		(1-甲基-5-苯基-吡唑-3-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
81		(3-氨基-2-萘基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
82		(2-氨基-3,4,5,6-四氟-苯基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
83		[1-异丙基-2-(三氟甲基)苯并咪唑-5-基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
84		(2-氨基-4-甲基磺酰基-苯基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
85		[3-(1,1-二氧代-1,2-噻唑烷-2-基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
86		[2-(3-羟基苯基)环丙基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
87		2-[2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]-1-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]丙-1-酮
88		(3-苯基环戊基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

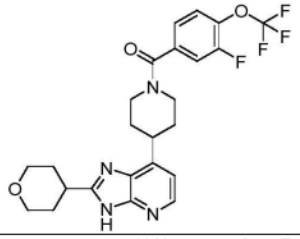
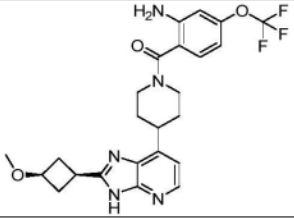
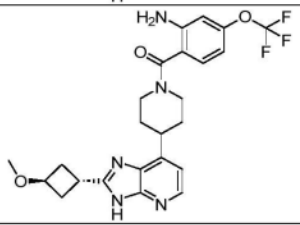
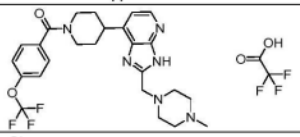
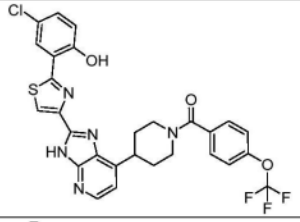
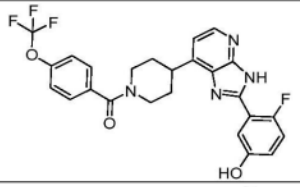
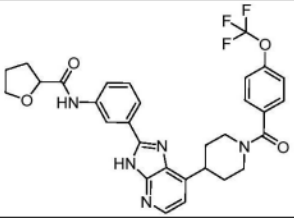
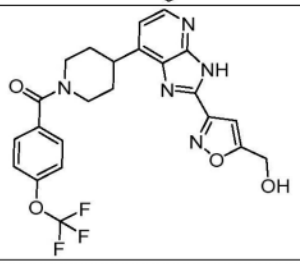
实施例编号	结构	名称
89		[4-羟基-1-[2-(三氟甲基)苯基]吡唑-3-基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
90		[4-[2-[5,5-二氟-3-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮异构体1
91		[4-[2-[5,5-二氟-3-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮异构体2
92		[3-氨基-4-苯基-5-(三氟甲基)-2-噻吩基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
93		(7-羟基-1H-吲哚-2-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
94		[4-[2-(1-环丙基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
95		1-[4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-1-哌啶基]乙酮
96		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体1

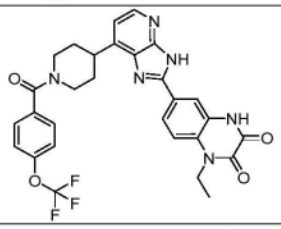
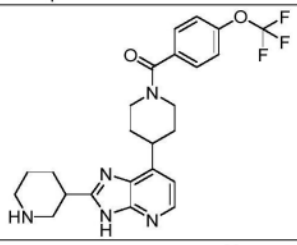
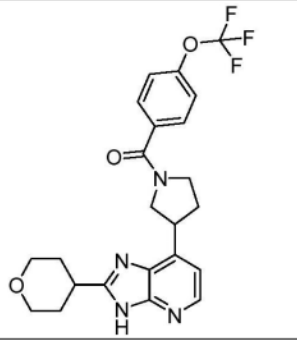
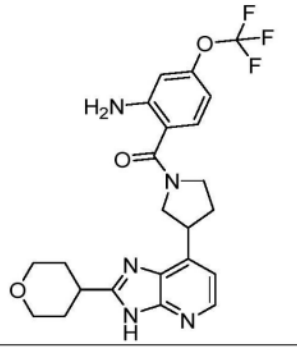
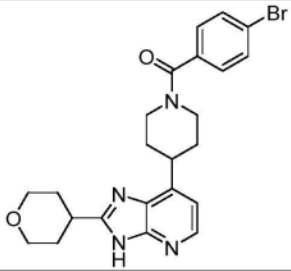
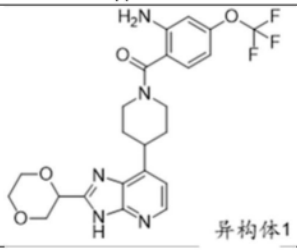
实施例编号	结构	名称
97		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体2
98		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
99		(顺式)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)环己基]甲酮
100		1-[4-[7-[1-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-1-哌啶基]乙酮
101		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-环丙基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
102		[4-(2-环己基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
103		(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
104		2-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]苯并噻吩-5-甲腈

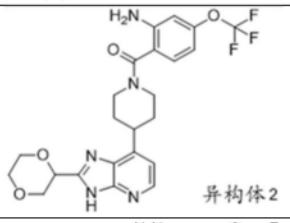
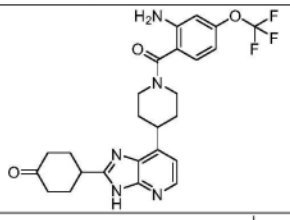
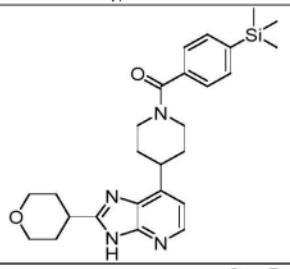
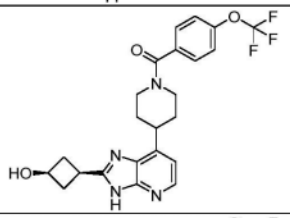
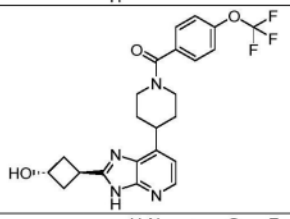
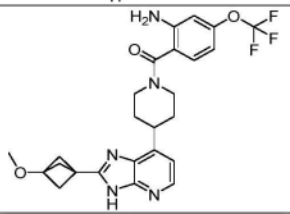
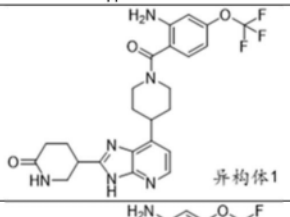
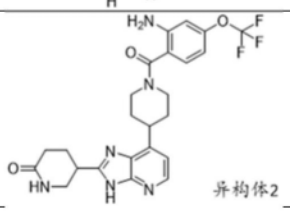
实施例编号	结构	名称
105		(5-氨基-1-苯基-吡唑-4-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
106		2-[2-氧代-2-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]乙基]-4H-1,4-苯并恶嗪-3-酮
107		1-(3,4-二氟苯基)-4-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]吡咯啶-2-酮
108		[4-(3-氯-4-氟-苯基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
109		(7-氨基-2-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
110		1-[(2-氯苯基)甲基]-4-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]吡咯啶-2-酮
111		1-(4-氟苯基)-4-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]吡咯啶-2-酮
112		[1-[(2-氯苯基)甲基]吡唑-4-基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
113		[4-(2-氨基苯基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
114		(3,6-二氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
115		(4-氨基-1-乙基-吡唑-3-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

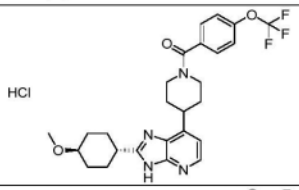
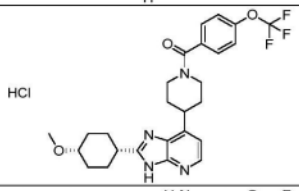
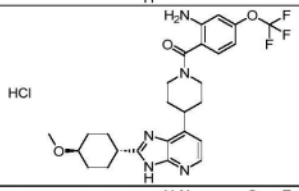
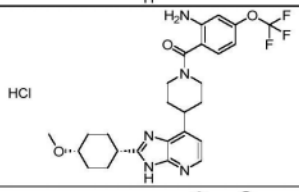
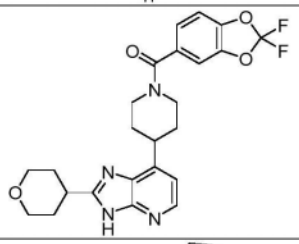
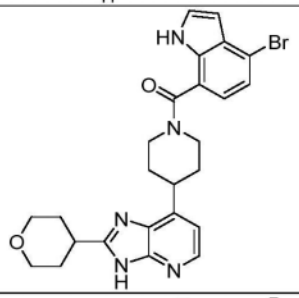
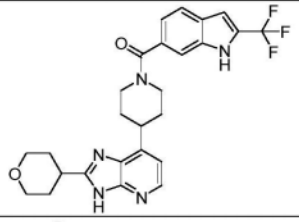
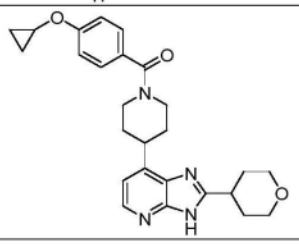
实施例编号	结构	名称
116		(3-氨基喹喔啉-2-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
117		2-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]螺[环丙烷-1,3'-吲哚啉]-2'-酮
118		[1-(2-氯苯基)吡咯啶-3-基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
119		(2-氨基-4,5-二氯-苯基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
120		[1-(4-氟苯基)咪唑-4-基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
121		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
122		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
123		5-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮异构体1

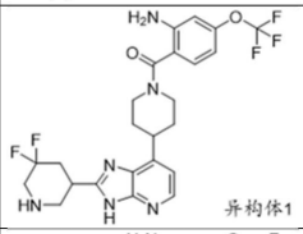
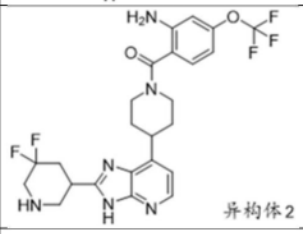
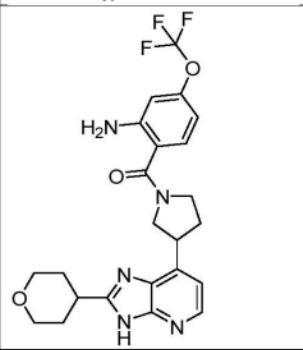
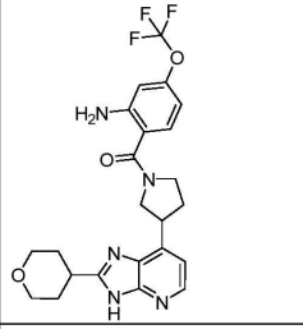
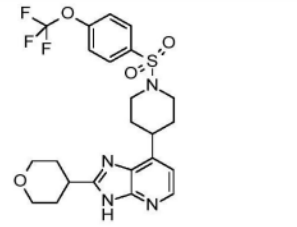
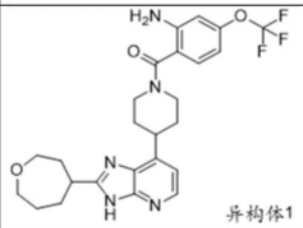
实施例编号	结构	名称
124		5-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮异构体2
125		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-环己基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
126		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
127		[4-[2-(3-氨基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
128		[4-[2-(3-氨基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
129		(反式)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)环己基]甲酮
130		[4-[2-[(2R)-吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

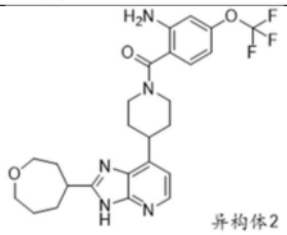
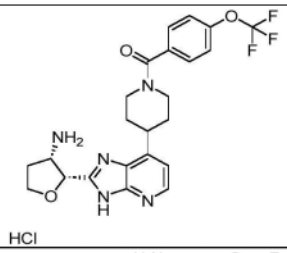
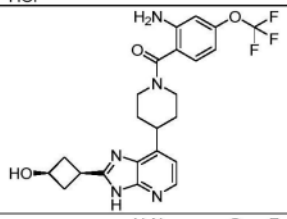
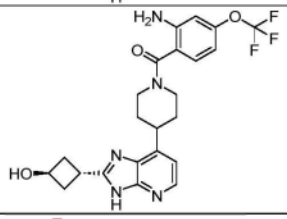
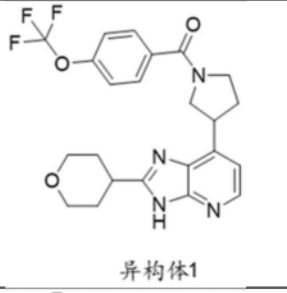
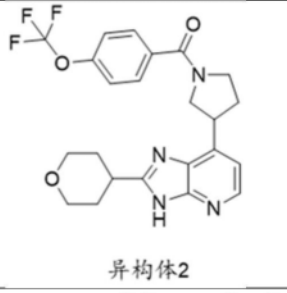
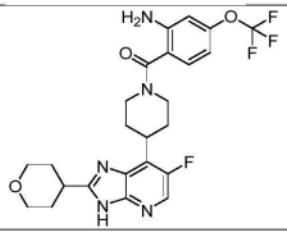
实施例编号	结构	名称
131		[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
132		(顺式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
133		(反式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
134		[4-[2-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐
135		[4-[2-[2-(5-氯-2-羟基-苯基)噻唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
136		[4-[2-(2-氟-5-羟基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
137		N-[3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]苯基]四氢呋喃-2-甲酰胺
138		[4-[2-[5-(羟基甲基)异恶唑-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

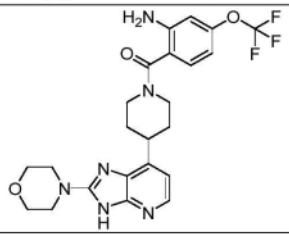
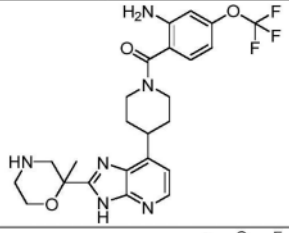
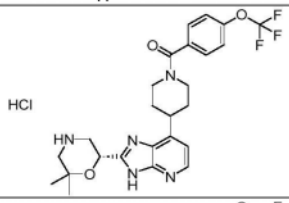
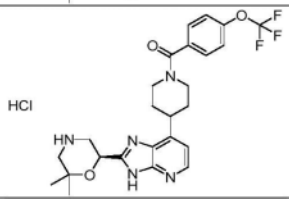
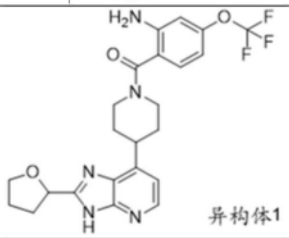
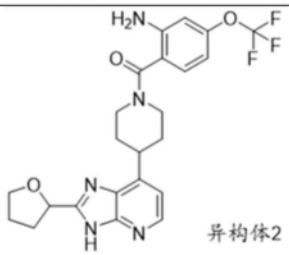
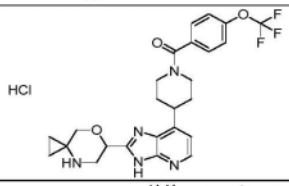
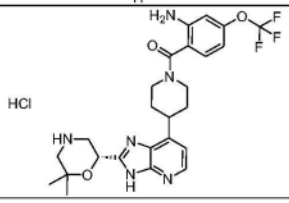
实施例编号	结构	名称
139		1-乙基-3-羟基-6-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]喹喔啉-2-酮
140		(外消旋)-[4-[2-(3-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
141		(外消旋)-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
142		(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮
143		(4-溴苯基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
144		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1,4-二噁烷-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体1

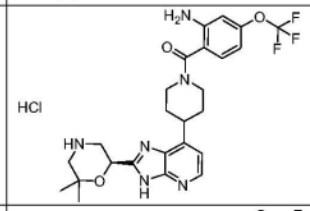
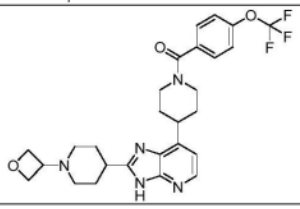
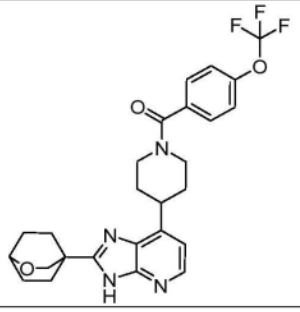
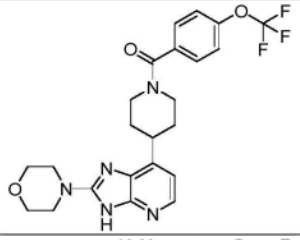
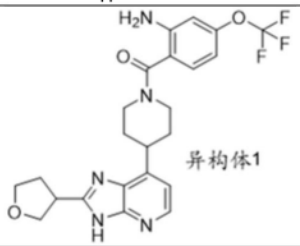
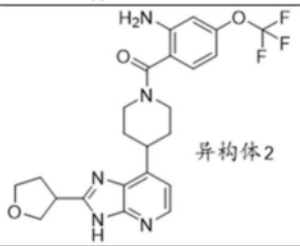
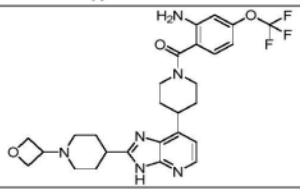
实施例编号	结构	名称
145		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1,4-二噁烷-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体2
146		4-[7-[1-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]环己酮
147		[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-(4-三甲基甲硅烷基苯基)甲酮
148		(顺式)-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
149		(反式)-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
150		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
151		5-[7-[1-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮异构体1
152		5-[7-[1-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮异构体2

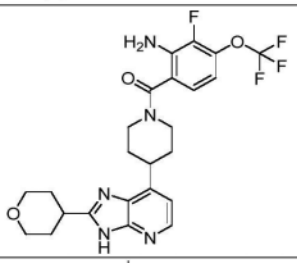
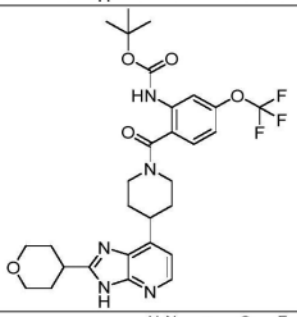
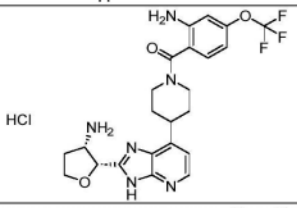
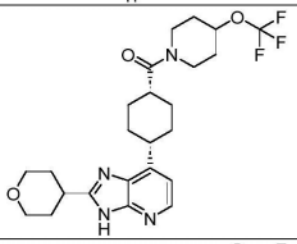
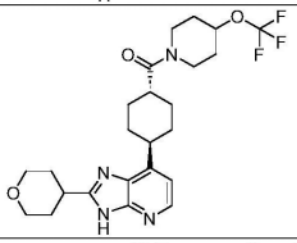
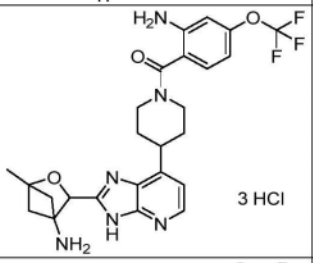
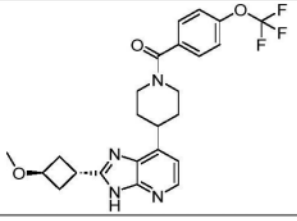
实施例编号	结构	名称
153		(反式)-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮盐酸盐
154		(顺式)-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮盐酸盐
155		(反式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮盐酸盐
156		(顺式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮盐酸盐
157		(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊二烯-5-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
158		(4-溴-1H-吲哚-7-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
159		[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[2-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基]甲酮
160		[4-(环丙氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

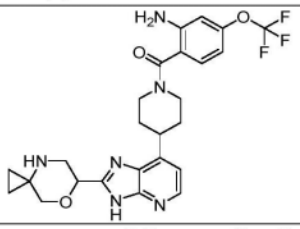
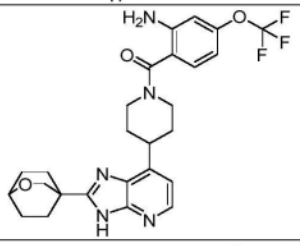
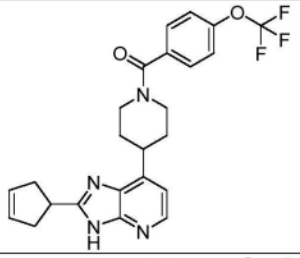
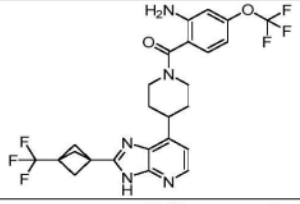
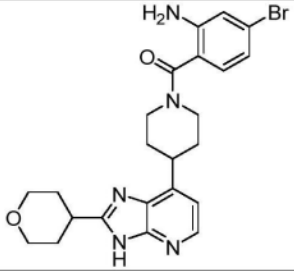
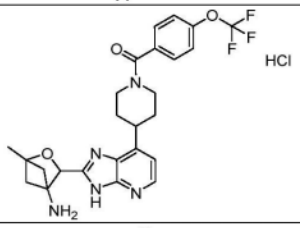
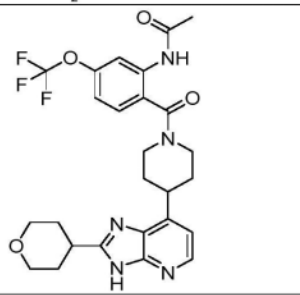
实施例编号	结构	名称
161		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[5,5-二氟-3-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体1
162		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[5,5-二氟-3-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体2
163		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮异构体1
164		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮异构体2
165		2-四氢吡喃-4-基-7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
166		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[氧杂环庚烷-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体1

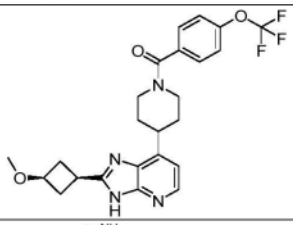
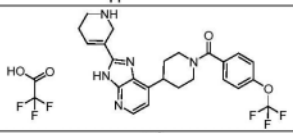
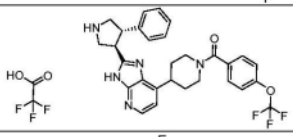
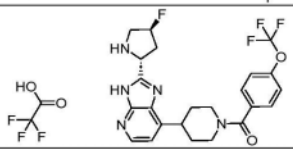
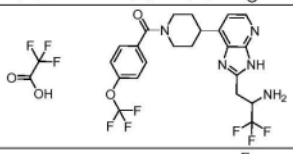
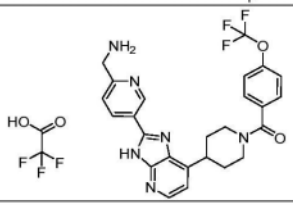
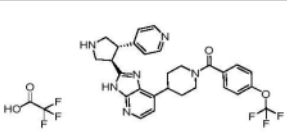
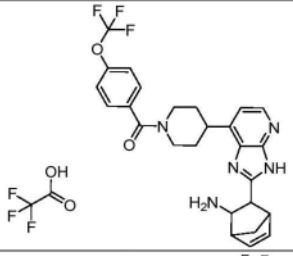
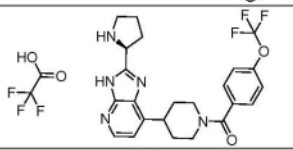
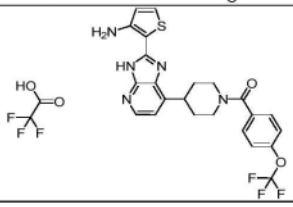
实施例编号	结构	名称
167	 异构体2	[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[氧杂环庚烷-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体2
168	 HCl	[4-[2-[外消旋-(2R,3S)-3-氨基四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮盐酸盐
169		(顺式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
170		(反式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
171	 异构体1	[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮异构体1
172	 异构体2	[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮异构体2
173		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

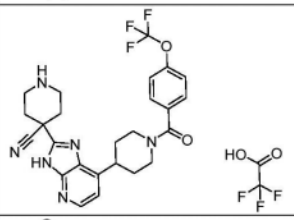
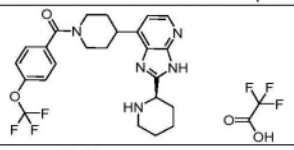
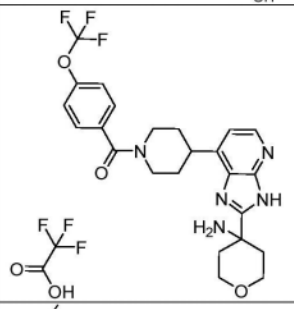
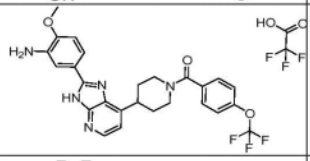
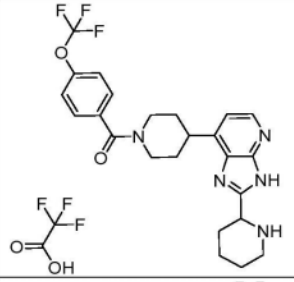
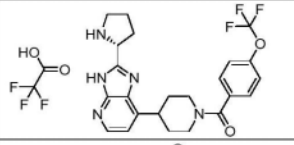
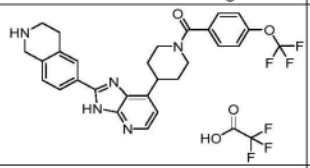
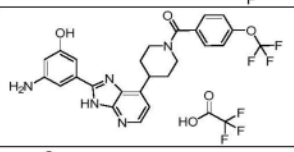
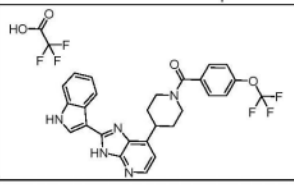
实施例编号	结构	名称
174		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-吗啉子基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
175		(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-甲基吗啉-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
176		[4-[2-[(2S)-6,6-二甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮盐酸盐
177		[4-[2-[(2R)-6,6-二甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮盐酸盐
178		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体1
179		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体2
180		(外消旋)-[4-[2-(7-氧杂-4-氮杂螺[2.5]辛-6-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮盐酸盐
181		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(2S)-6,6-二甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮盐酸盐

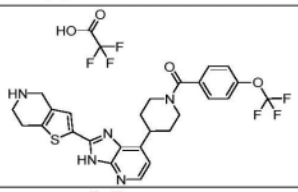
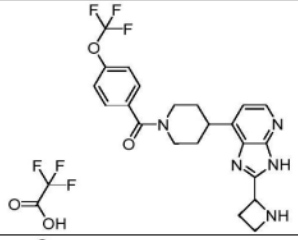
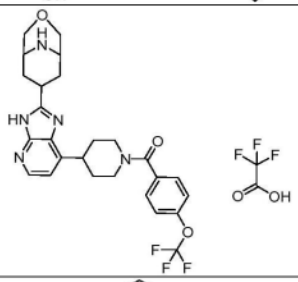
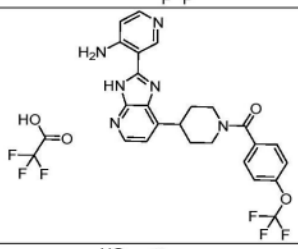
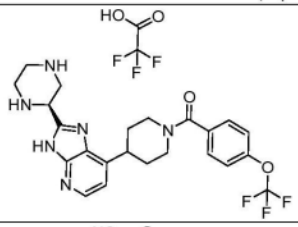
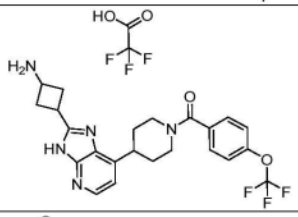
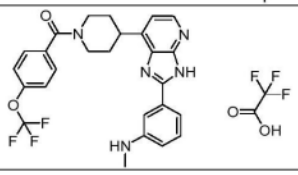
实施例编号	结构	名称
182		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(2R)-6,6-二甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮盐酸盐
183		[4-[2-[1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
184		[4-[2-(2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
185		[4-(2-吗啉子基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
186		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[四氢呋喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体1
187		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[四氢呋喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体2
188		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

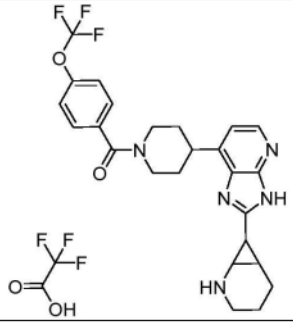
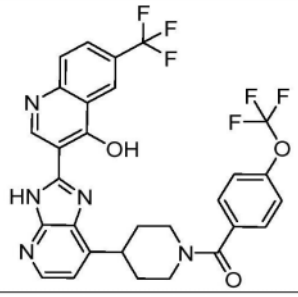
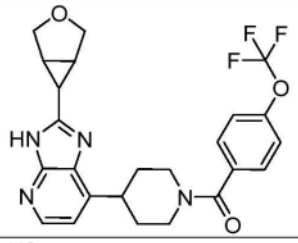
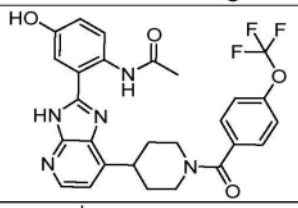
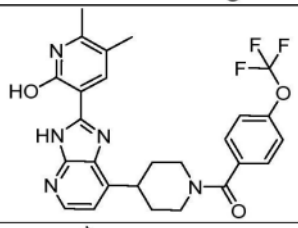
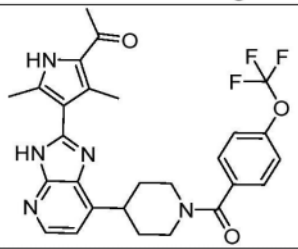
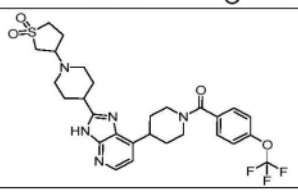
实施例编号	结构	名称
189		[2-氨基-3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
190		N-[2-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯
191		[4-[2-[外消旋-(2R,3S)-3-氨基四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮盐酸盐
192		(顺式)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)环己基]-[4-(三氟甲氧基)-1-哌啶基]甲酮
193		(反式)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)环己基]-[4-(三氟甲氧基)-1-哌啶基]甲酮
194		(外消旋)-[4-[2-(4-氨基-1-甲基-2-氧杂双环[2.1.1]己-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮盐酸盐
195		(反式)-[4-[2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

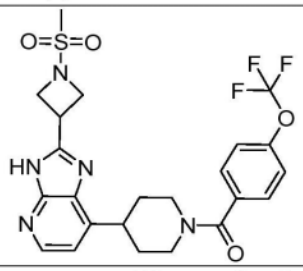
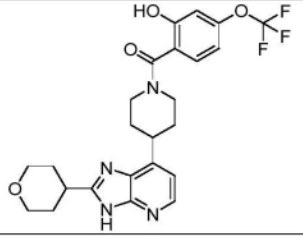
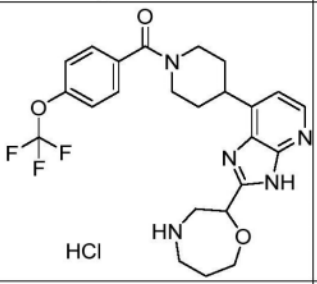
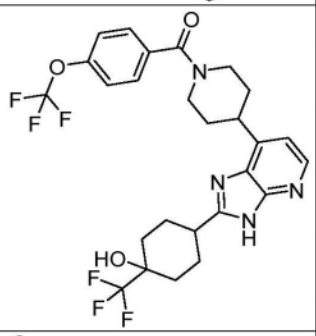
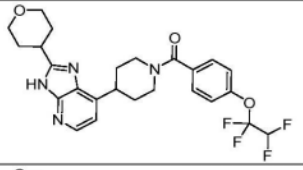
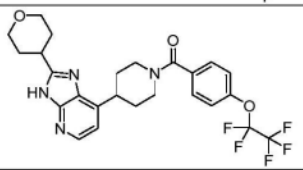
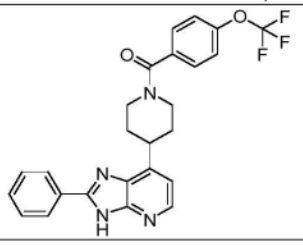
实施例编号	结构	名称
196		(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(7-氧杂-4-氮杂螺[2.5]辛-6-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
197		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
198		[4-(2-环戊-3-烯-1-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
199		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
200		(2-氨基-4-溴-苯基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
201		(外消旋)-[4-[2-(4-氨基-1-甲基-2-氧杂双环[2.1.1]己-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮盐酸盐
202		N-[2-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]乙酰胺

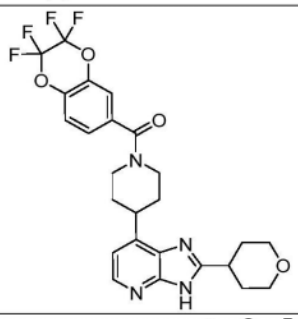
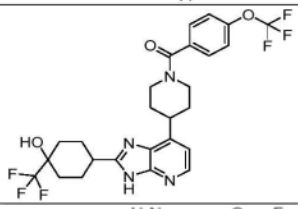
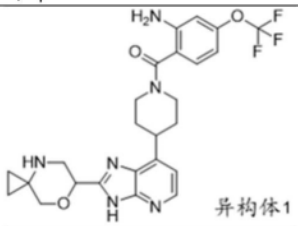
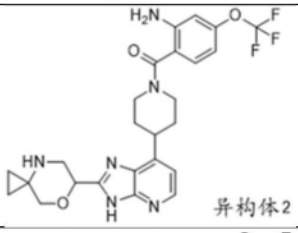
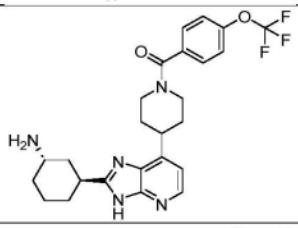
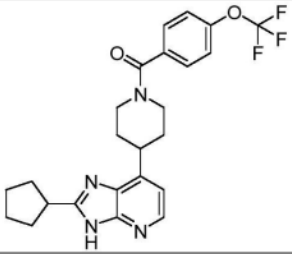
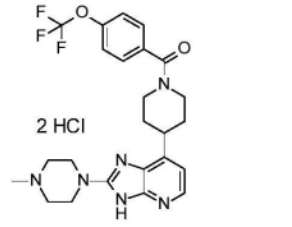
实施例编号	结构	名称
203		(反式)-[4-[2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
204		[4-[2-(1,2,3,6-四氢吡啶-5-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐
205		[4-[2-[(3R,4S)-4-苯基吡咯啶-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐
206		[4-[2-[(2R,4S)-4-氟吡咯啶-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐
207		(外消旋)-[4-[2-(2-氨基-3,3,3-三氟-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐
208		[4-[2-[6-(氨基甲基)-3-吡啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐
209		[4-[2-[外消旋-(3R,4S)-4-(4-吡啶基)吡咯啶-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐
210		[4-[2-(3-氨基-2-双环[2.2.1]庚-5-烯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐
211		[4-[2-[(2S)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐
212		[4-[2-(3-氨基-2-噻吩基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐

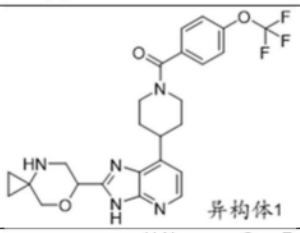
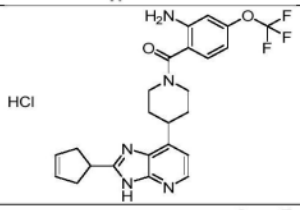
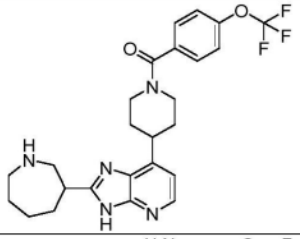
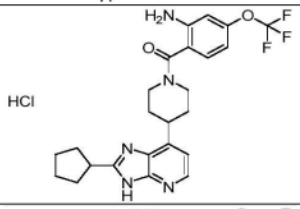
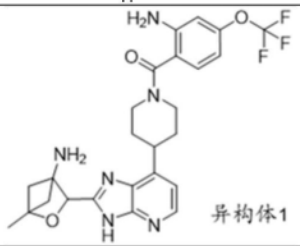
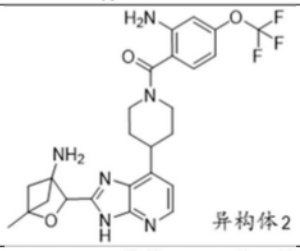
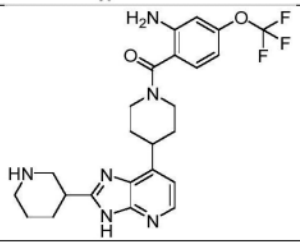
实施例编号	结构	名称
213		4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-4-甲腈2,2,2-三氟乙酸盐
214		[4-[2-[(2R)-2-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐
215		[4-[2-(4-氨基四氢吡喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐
216		[4-[2-(3-氨基-4-甲氧基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐
217		(外消旋)-[4-[2-(2-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐
218		[4-[2-[(2R)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐
219		[4-[2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐
220		[4-[2-(3-氨基-5-羟基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐
221		[4-[2-(1H-吲哚-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐

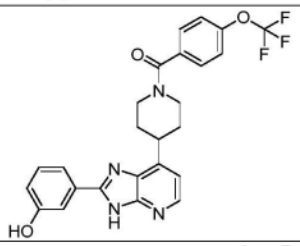
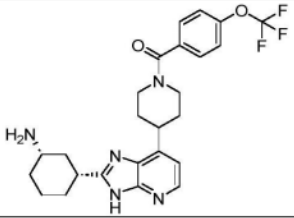
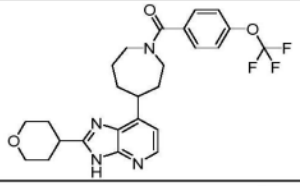
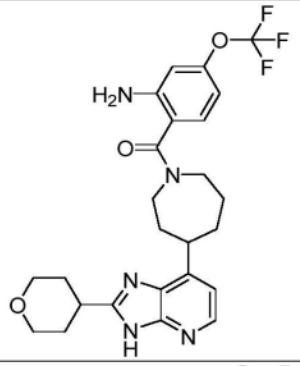
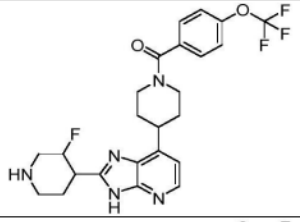
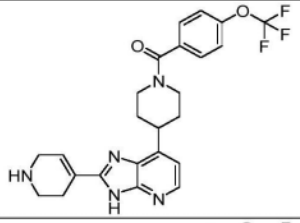
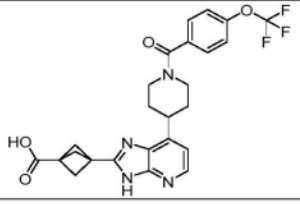
实施例编号	结构	名称
222		[4-[2-(4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐
223		(外消旋)-[4-[2-(氮杂环丁烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐
224		(外消旋)-[4-[2-(3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐
225		[4-[2-(4-氨基-3-吡啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐
226		[4-[2-[(2R)-哌嗪-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐
227		[4-[2-(3-氨基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐
228		[4-[2-[3-(甲基氨基)苯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐

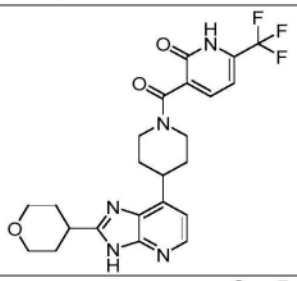
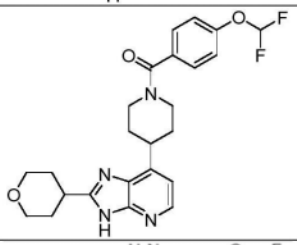
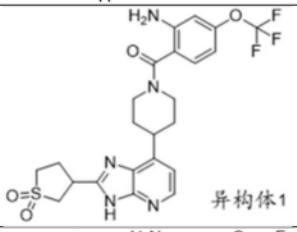
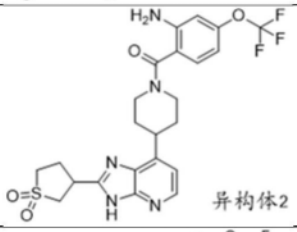
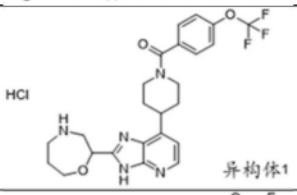
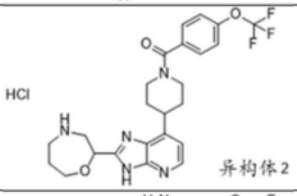
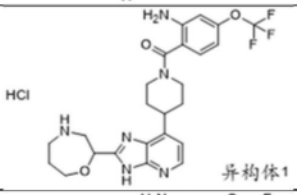
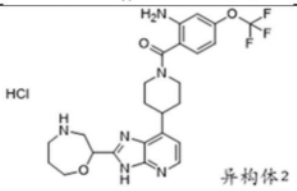
实施例编号	结构	名称
229		(外消旋)-[4-[2-(2-氮杂双环[4.1.0]庚-7-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐
230		[4-[2-[4-羟基-6-(三氟甲基)-3-喹啉基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
231		(外消旋)-[4-[2-(3-氧杂双环[3.1.0]己-6-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
232		N-[4-羟基-2-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]苯基]乙酰胺
233		5,6-二甲基-3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-1H-吡啶-2-酮
234		1-[3,5-二甲基-4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-1H-吡咯-2-基]乙酮
235		[4-[2-[1-(1,1-二氧代硫杂环戊烷-3-基)-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

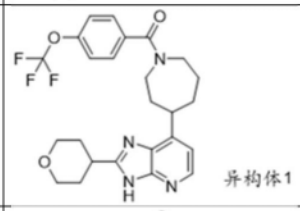
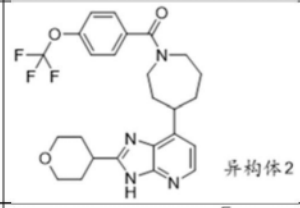
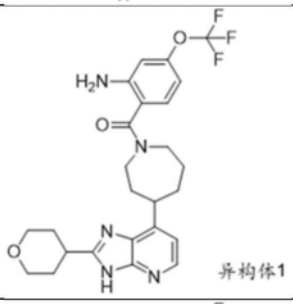
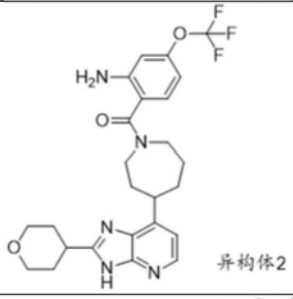
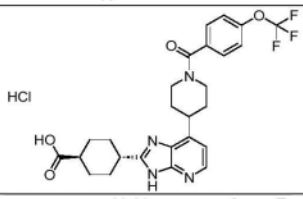
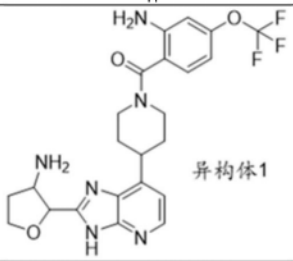
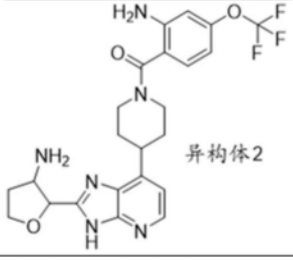
实施例编号	结构	名称
236		[4-[2-(1-甲基磺酰基氮杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
237		[2-羟基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
238		(外消旋)-[4-[2-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮盐酸盐
239		[4-[2-[4-羟基-4-(三氟甲基)环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
240		[4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
241		[4-(1,1,2,2,2-五氟乙氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
242		[4-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

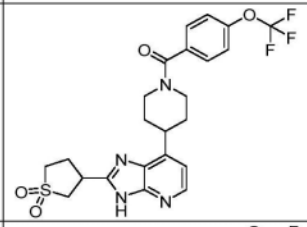
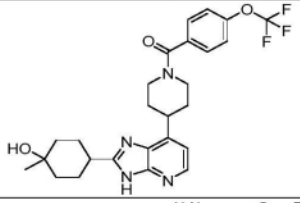
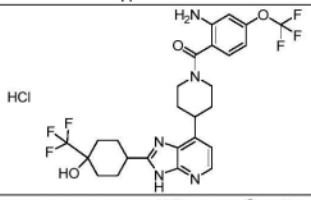
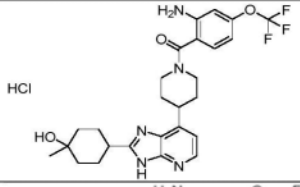
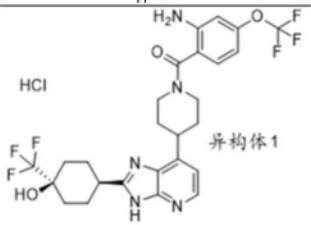
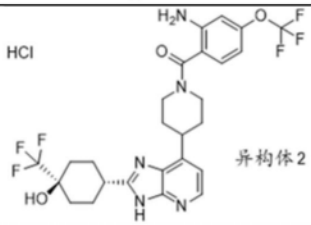
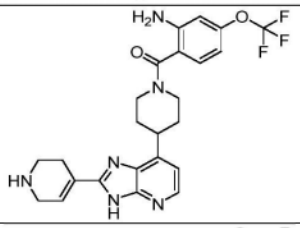
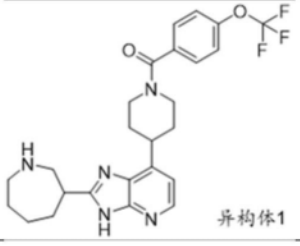
实施例编号	结构	名称
243		(2,2,3,3-四氟-1,4-苯并二恶英-6-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
244		[4-[2-[4-羟基-4-(三氟甲基)环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
245		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[7-氧杂-4-氮杂螺[2.5]辛-6-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体1
246		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[7-氧杂-4-氮杂螺[2.5]辛-6-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体2
247		[4-[2-[外消旋-(1S,3S)-3-氨基环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
248		[4-(2-环戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
249		[4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮盐酸盐

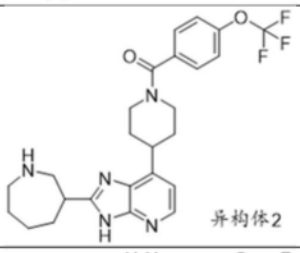
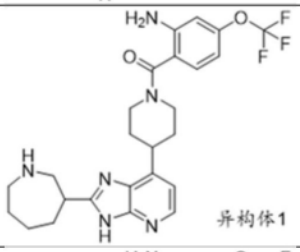
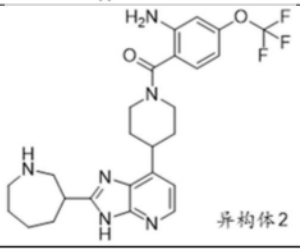
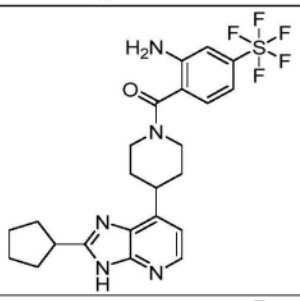
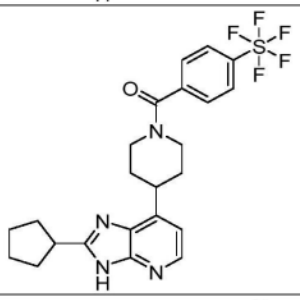
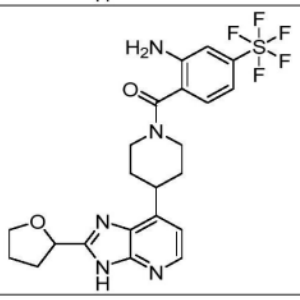
实施例编号	结构	名称
250	 异构体1	[4-[2-[7-氧杂-4-氮杂螺[2.5]辛-6-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮异构体1
251	 HCl	[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-环戊-3-烯-1-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮盐酸盐
252		(外消旋)-[4-[2-(氮杂环庚烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
253	 HCl	[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-环戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮盐酸盐
254	 异构体1	[4-[2-[4-氨基-1-甲基-2-氧杂双环[2.1.1]己-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮异构体1
255	 异构体2	[4-[2-[4-氨基-1-甲基-2-氧杂双环[2.1.1]己-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮异构体2
256		(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

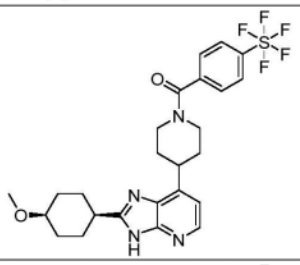
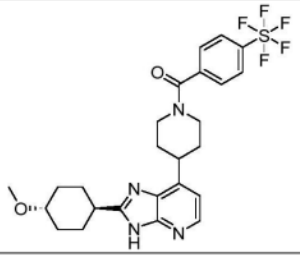
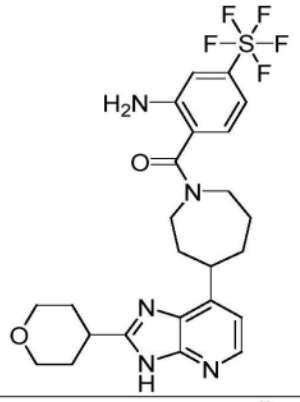
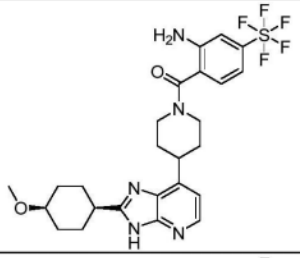
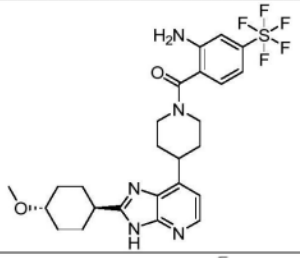
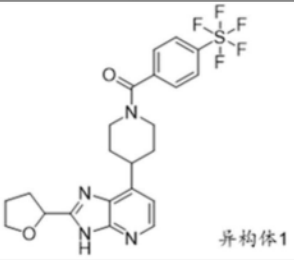
实施例编号	结构	名称
257		[4-[2-(3-羟基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
258		[4-[2-[外消旋-(1R,3S)-3-氨基环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
259		(外消旋)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
260		(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮
261		(外消旋)-[4-[2-(3-氟-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
262		[4-[2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
263		3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸

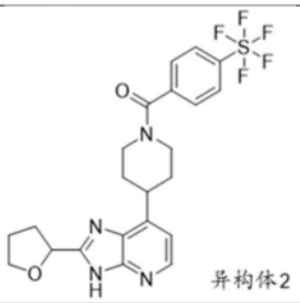
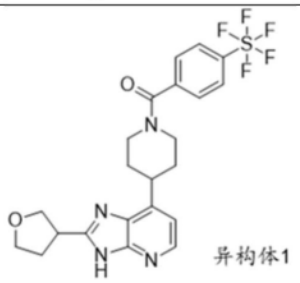
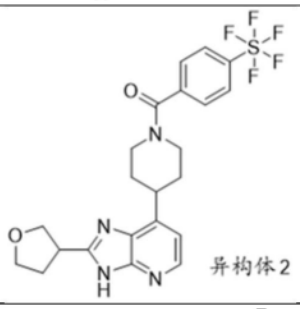
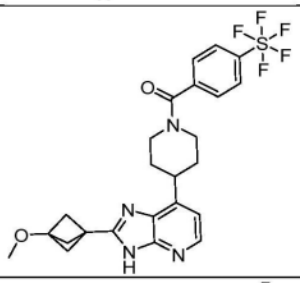
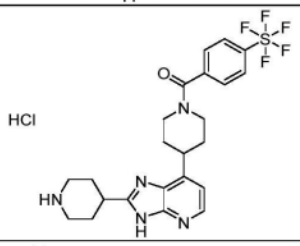
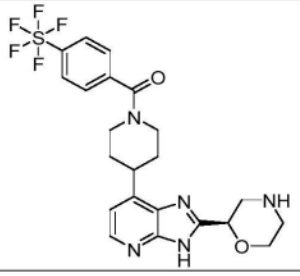
实施例编号	结构	名称
264		3-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮
265		[4-(二氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
266		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1,1-二氧代硫杂环戊烷-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体1
267		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1,1-二氧代硫杂环戊烷-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体2
268		[4-[2-[1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮盐酸盐异构体1
269		[4-[2-[1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮盐酸盐异构体2
270		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮盐酸盐异构体1
271		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮盐酸盐异构体2

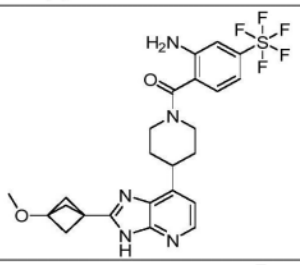
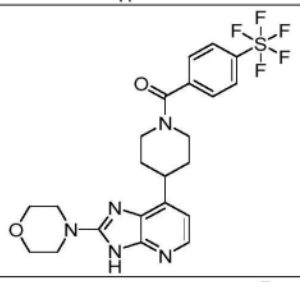
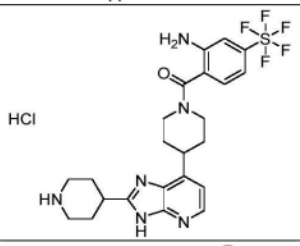
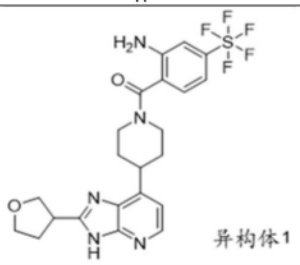
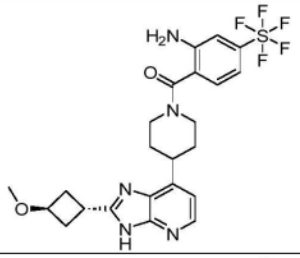
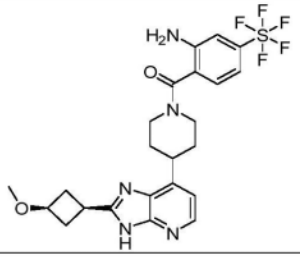
实施例编号	结构	名称
272	 异构体1	[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮异构体1
273	 异构体2	[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮异构体2
274	 异构体1	[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮异构体1
275	 异构体2	[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮异构体2
276		(反式)-4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]环己烷甲酸盐酸盐
277	 异构体1	(顺式)-[4-[2-[3-氨基四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮异构体1
278	 异构体2	(顺式)-[4-[2-[3-氨基四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮异构体2

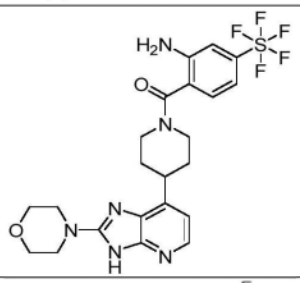
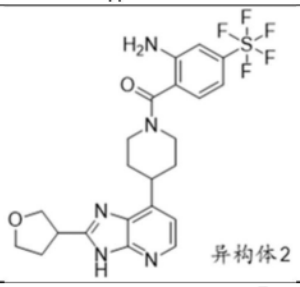
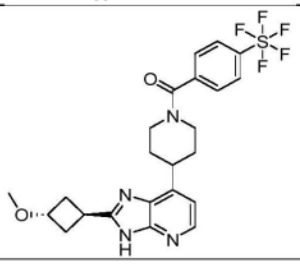
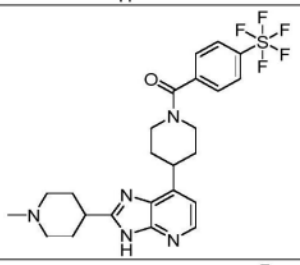
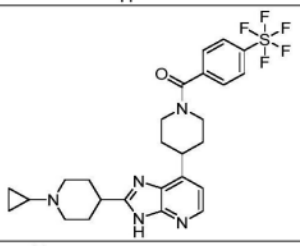
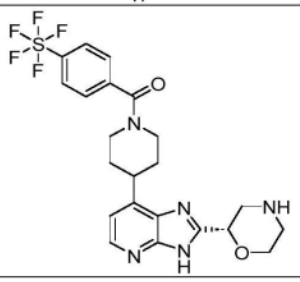
实施例编号	结构	名称
279		(外消旋)-[4-[2-(1,1-二氧代硫杂环戊烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
280		[4-[2-(4-羟基-4-甲基-环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
281		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[4-羟基-4-(三氟甲基)环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮盐酸盐
282		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-羟基-4-甲基-环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮盐酸盐
283		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[4-羟基-4-(三氟甲基)环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮盐酸盐异构体1
284		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[4-羟基-4-(三氟甲基)环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮盐酸盐异构体2
285		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
286		[4-[2-[氮杂环庚烷-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮异构体1

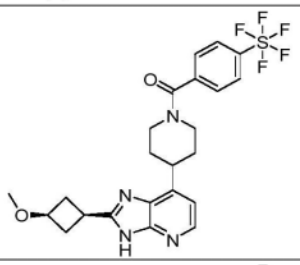
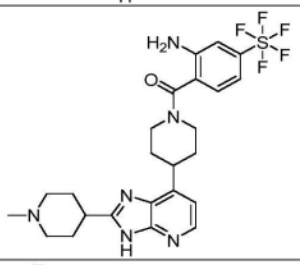
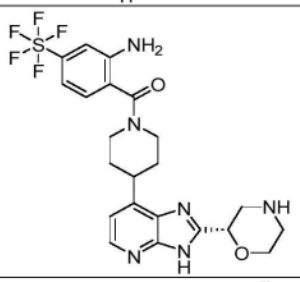
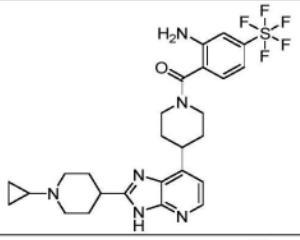
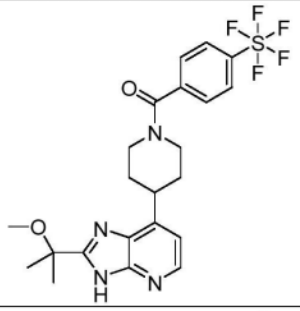
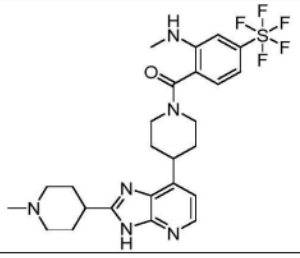
实施例编号	结构	名称
287		[4-[2-[氮杂环庚烷-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮异构体2
288		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[氮杂环庚烷-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体1
289		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[氮杂环庚烷-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体2
290		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-环戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
291		[4-(2-环戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
292		(外消旋)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢呋喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

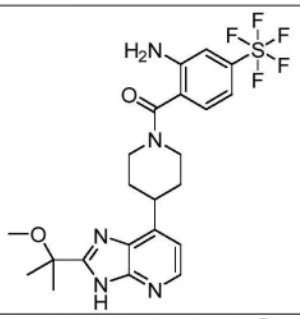
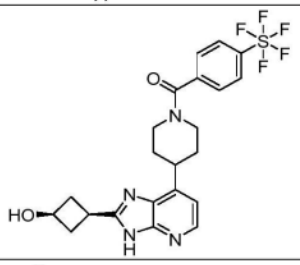
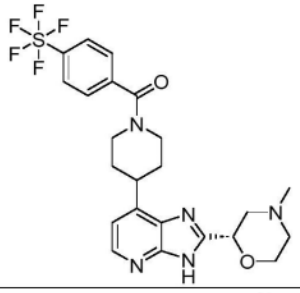
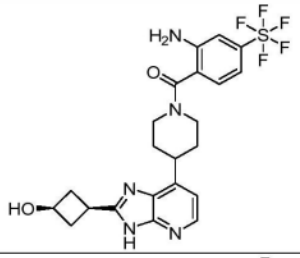
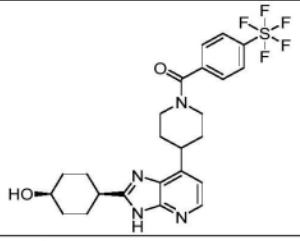
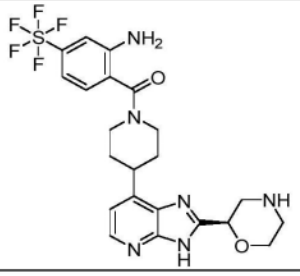
实施例编号	结构	名称
293		(顺式)-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
294		(反式)-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
295		(外消旋)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮
296		(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
297		(反式)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
298		[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体1

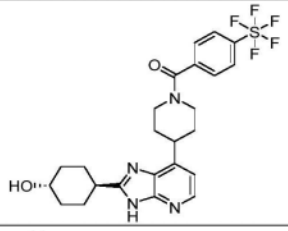
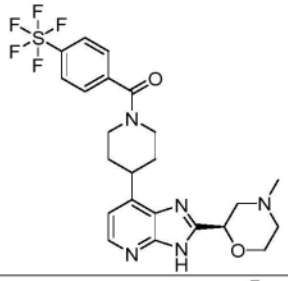
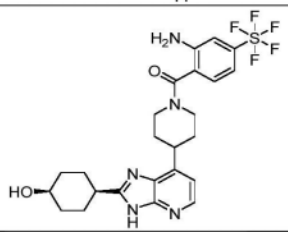
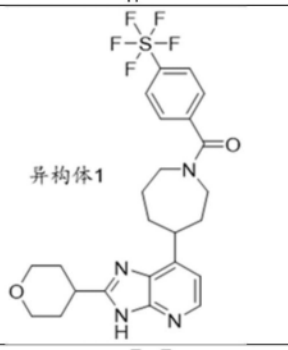
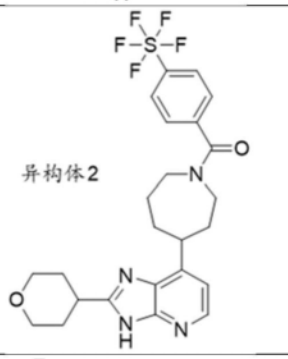
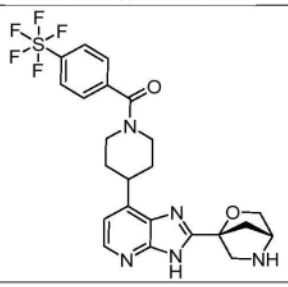
实施例编号	结构	名称
299		[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体2
300		[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[四氢呋喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体1
301		[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[四氢呋喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体2
302		[4-[2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
303		[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮盐酸盐
304		[4-[2-[(2R)-吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

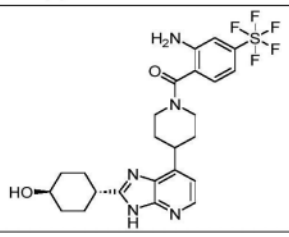
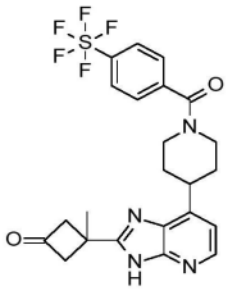
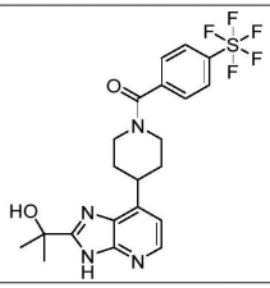
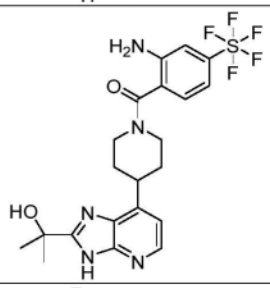
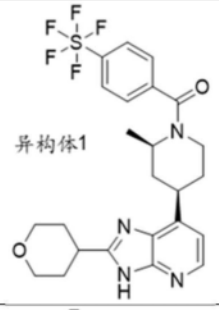
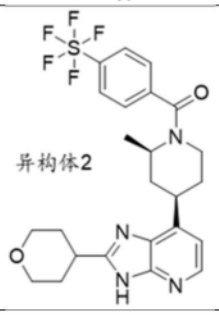
实施例编号	结构	名称
305		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
306		[4-(2-N-吗啉子基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
307		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮盐酸盐
308		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[四氢呋喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体1
309		(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
310		(反式)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

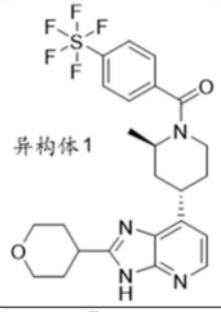
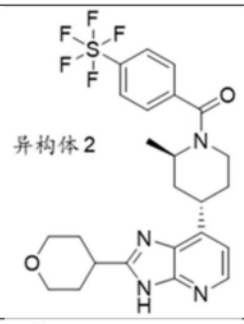
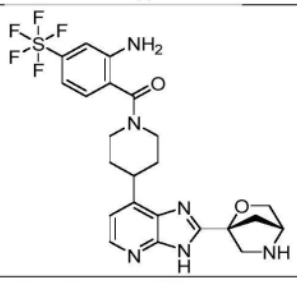
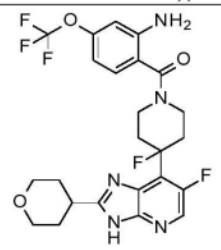
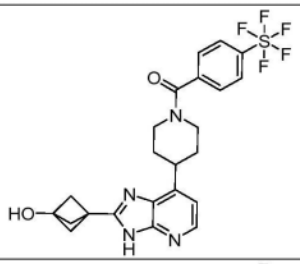
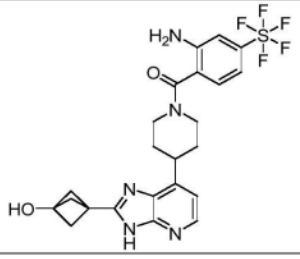
实施例编号	结构	名称
311		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-N-吗啉子基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
312		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[四氢呋喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体2
313		(反式)-[4-[2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
314		[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
315		[4-[2-(1-环丙基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
316		[4-[2-[(2S)-吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

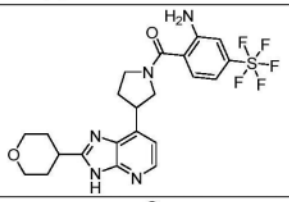
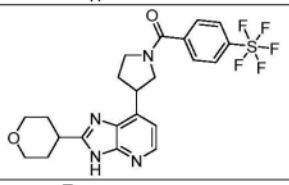
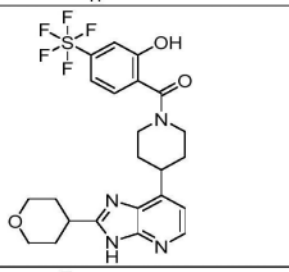
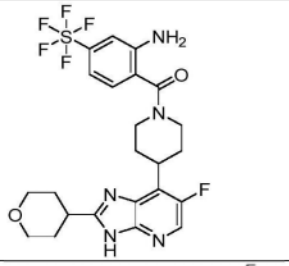
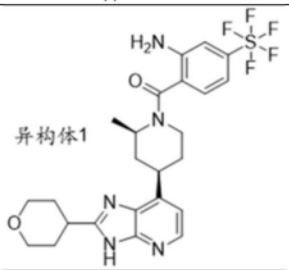
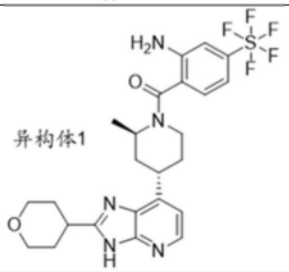
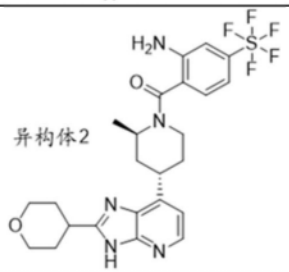
实施例编号	结构	名称
317		(顺式)-[4-[2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
318		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
319		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[(2S)-吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
320		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-环丙基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
321		[4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
322		[2-(甲基氨基)-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

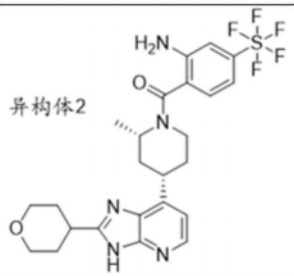
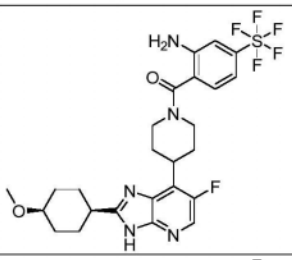
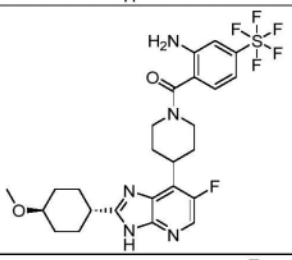
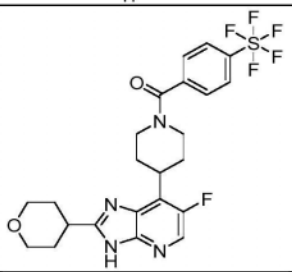
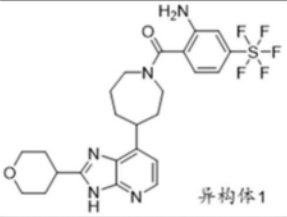
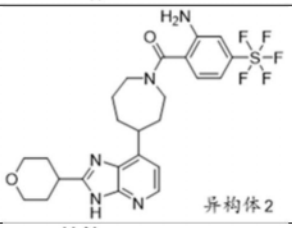
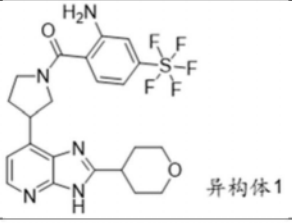
实施例编号	结构	名称
323		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
324		(顺式)-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
325		[4-[2-[(2S)-4-甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
326		(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
327		(顺式)-[4-[2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
328		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[(2R)-吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

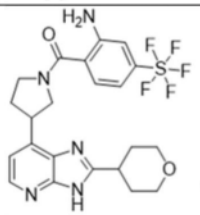
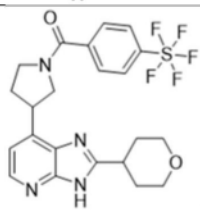
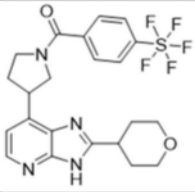
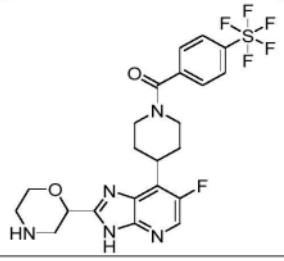
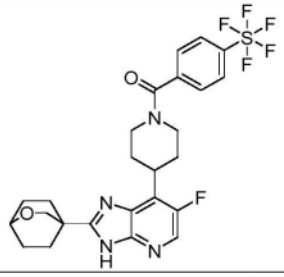
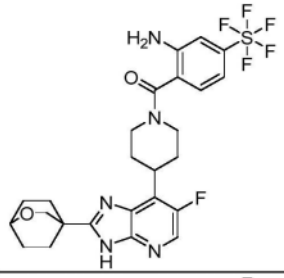
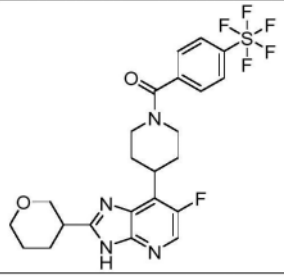
实施例编号	结构	名称
329		(反式)-[4-[2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
330		[4-[2-[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
331		(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
332		[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮异构体1
333		[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮异构体2
334		[4-[2-[(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-1-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

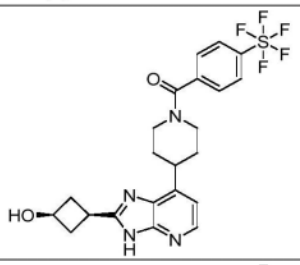
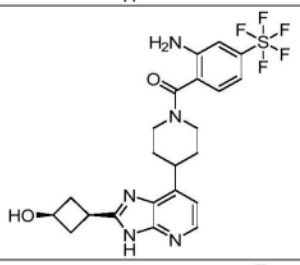
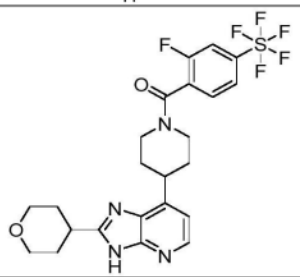
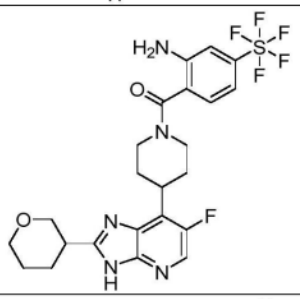
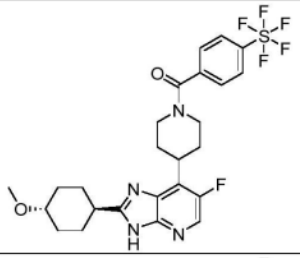
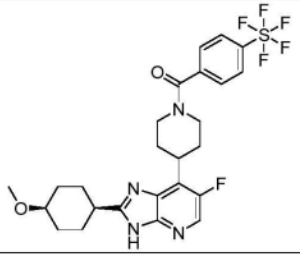
实施例编号	结构	名称
335		(反式)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
336		3-甲基-3-[7-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]环丁酮
337		[4-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
338		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
339		[(顺式)-2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮异构体1
340		[(顺式)-2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮异构体2

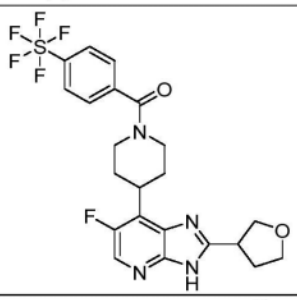
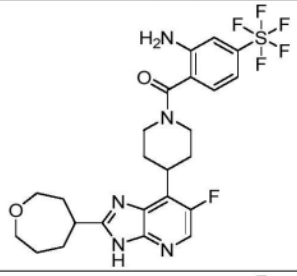
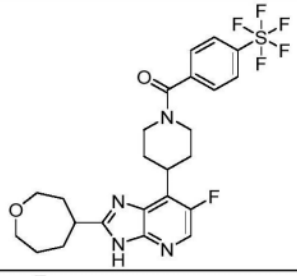
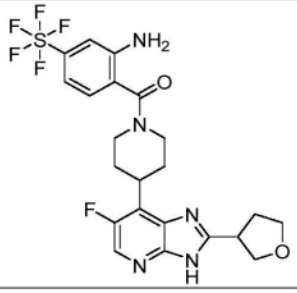
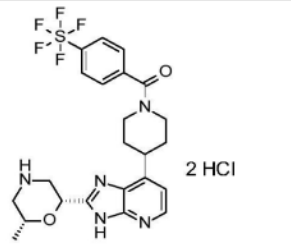
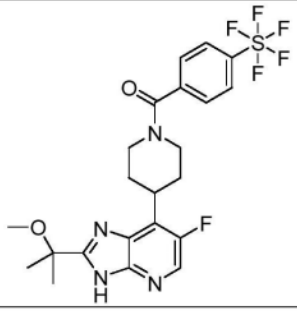
实施例编号	结构	名称
341		[(反式)-2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮异构体1
342		[(反式)-2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮异构体2
343		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-1-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
344		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-氟-4-(6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
345		[4-[2-(3-羟基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
346		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-羟基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

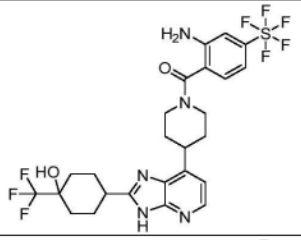
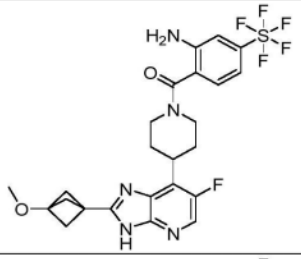
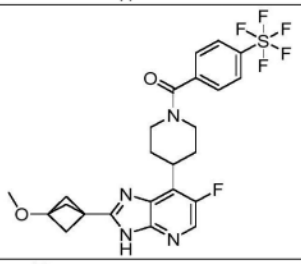
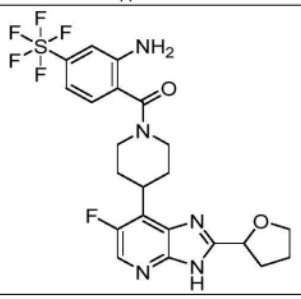
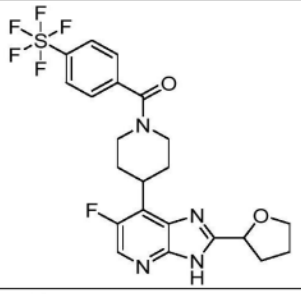
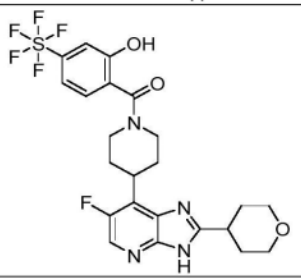
实施例编号	结构	名称
347		(外消旋)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮
348		(外消旋)-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮
349		[2-羟基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
350		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
351		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[(顺式)-2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮异构体1
352		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[(反式)-2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮异构体1
353		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[(反式)-2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮异构体2

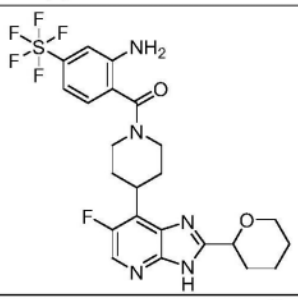
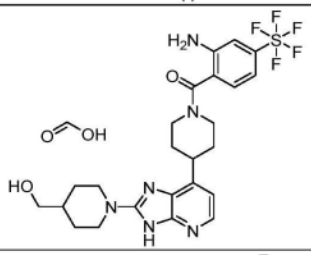
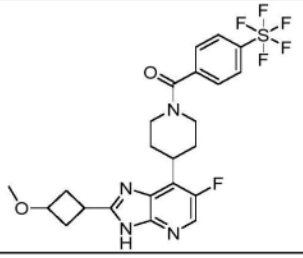
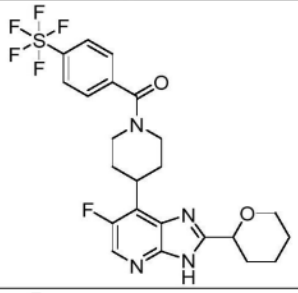
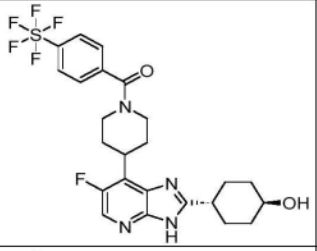
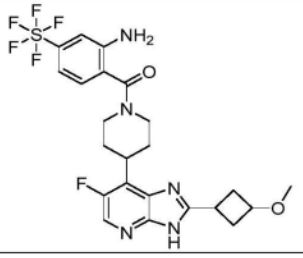
实施例编号	结构	名称
354		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[(顺式)-2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮异构体2
355		(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
356		(反式)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
357		[4-(6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
358		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮异构体1
359		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮异构体2
360		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮异构体1

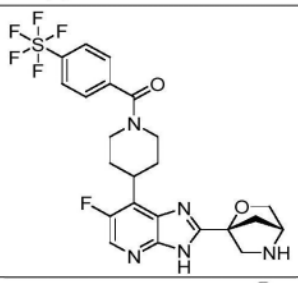
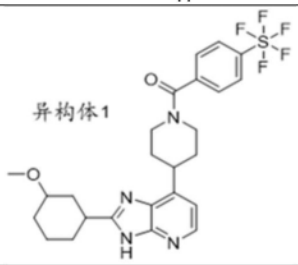
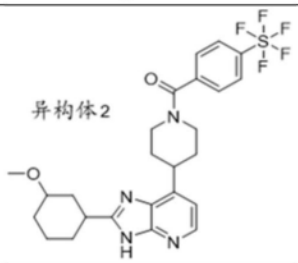
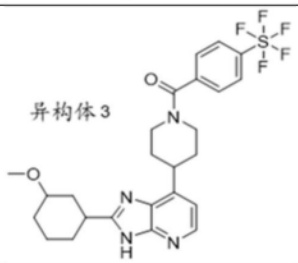
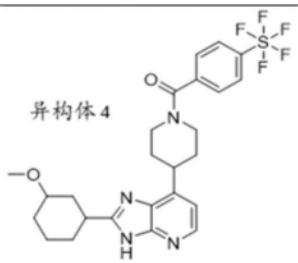
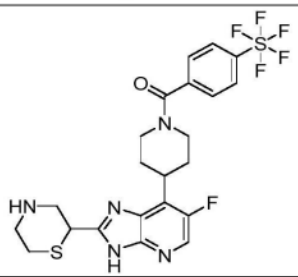
实施例编号	结构	名称
361	 异构体2	[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮异构体2
362	 异构体1	[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮异构体1
363	 异构体2	[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮异构体2
364		(外消旋)-[4-(6-氟-2-吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
365		[4-[6-氟-2-(2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
366		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
367		(外消旋)-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

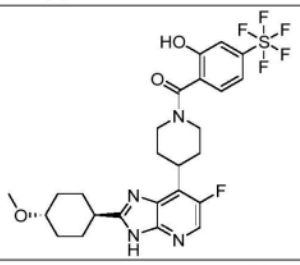
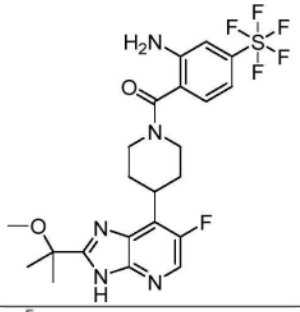
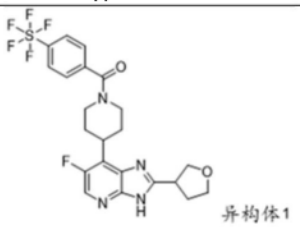
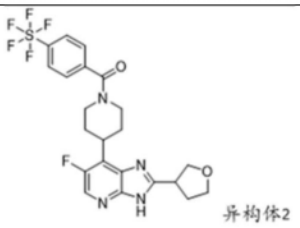
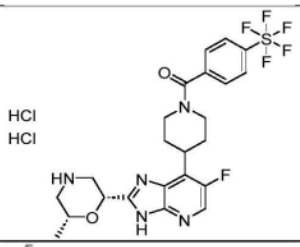
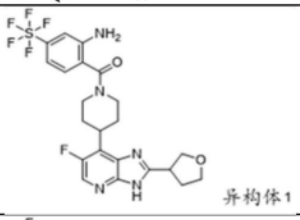
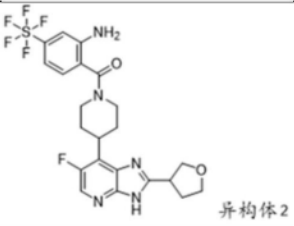
实施例编号	结构	名称
368		(顺式)-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
369		(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
370		[2-氟-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
371		(外消旋)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
372		(反式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
373		(顺式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

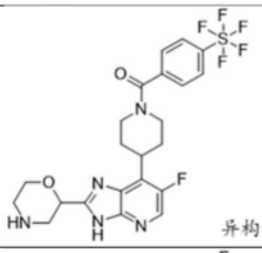
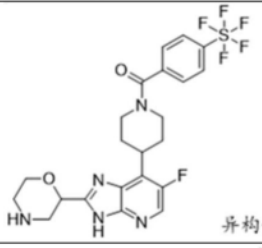
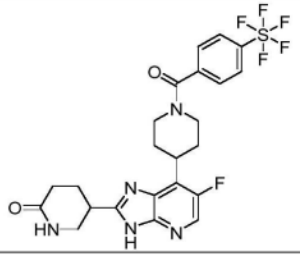
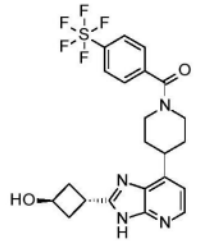
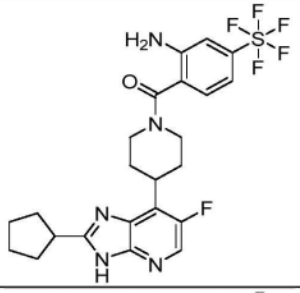
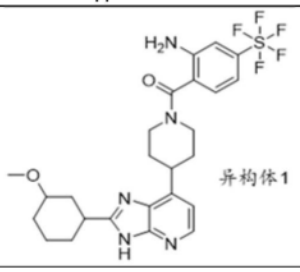
实施例编号	结构	名称
374		(外消旋)-[4-(6-氟-2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
375		(外消旋)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(氧杂环庚烷-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
376		(外消旋)-[4-[6-氟-2-(氧杂环庚烷-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
377		(外消旋)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
378		[4-[2-[(2R,6R)-6-甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮二盐酸盐
379		[4-[6-氟-2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

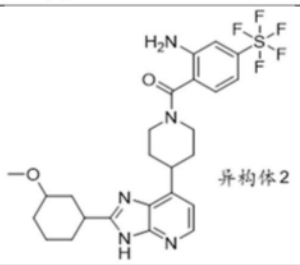
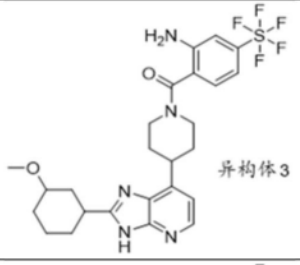
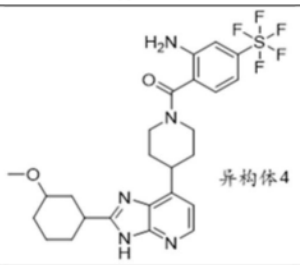
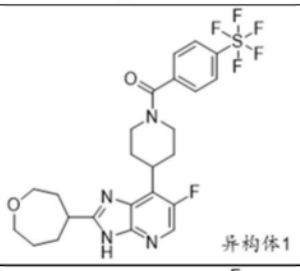
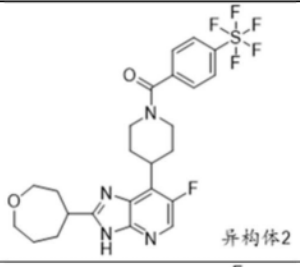
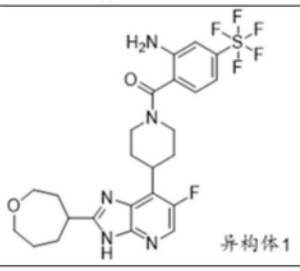
实施例编号	结构	名称
380		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[4-羟基-4-(三氟甲基)环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
381		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
382		[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
383		(外消旋)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氢呋喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
384		(外消旋)-[4-(6-氟-2-四氢呋喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
385		[4-(6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[2-羟基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

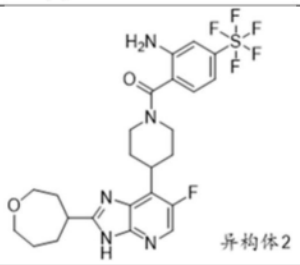
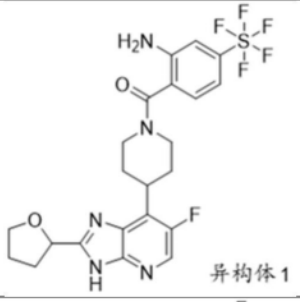
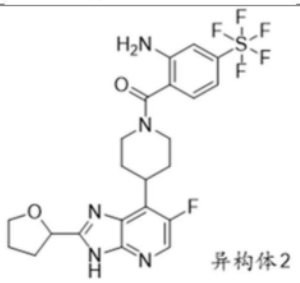
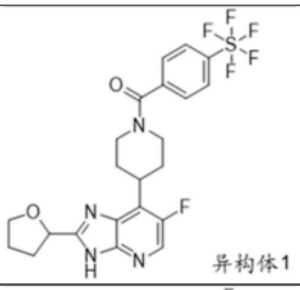
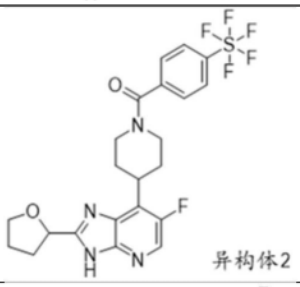
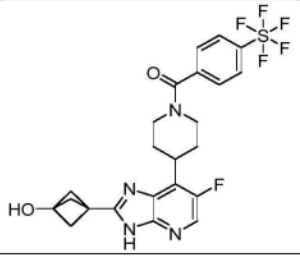
实施例编号	结构	名称
386		(外消旋)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
387		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[4-(羟基甲基)-1-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮甲酸盐
388		[4-[6-氟-2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
389		(外消旋)-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
390		(反式)-[4-[6-氟-2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
391		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

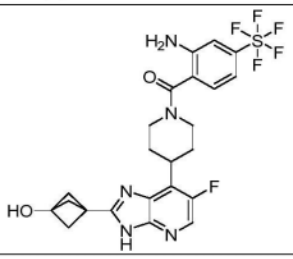
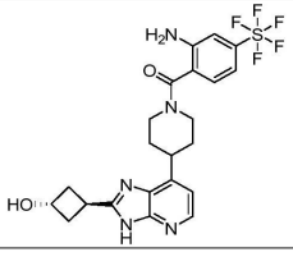
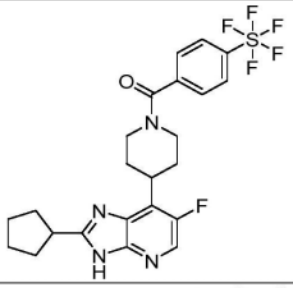
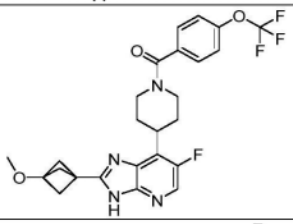
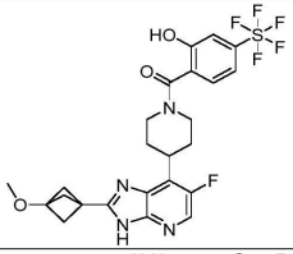
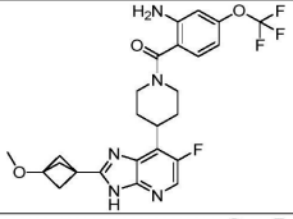
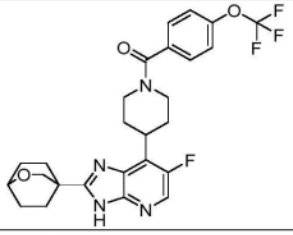
实施例编号	结构	名称
392		[4-[6-氟-2-[(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-1-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
393		[4-[2-[3-甲氧基环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮异构体1
394		[4-[2-[3-甲氧基环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮异构体2
395		[4-[2-[3-甲氧基环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮异构体3
396		[4-[2-[(3-甲氧基环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮异构体4
397		(外消旋)-[4-(6-氟-2-硫代吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

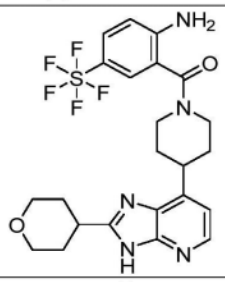
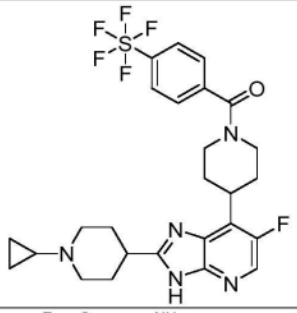
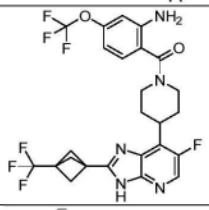
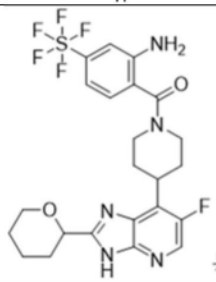
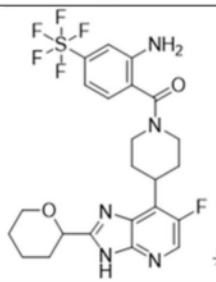
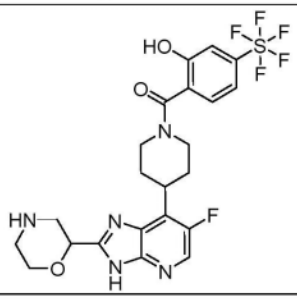
实施例编号	结构	名称
398		(反式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-羟基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
399		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
400		[4-[6-氟-2-[四氢呋喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮异构体1
401		[4-[6-氟-2-[四氢呋喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮异构体2
402		[4-[6-氟-2-[(2R,6R)-6-甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮二盐酸盐
403		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[四氢呋喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体1
404		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[四氢呋喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体2

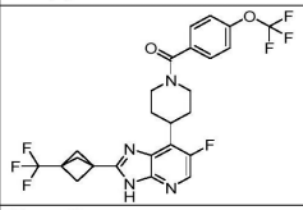
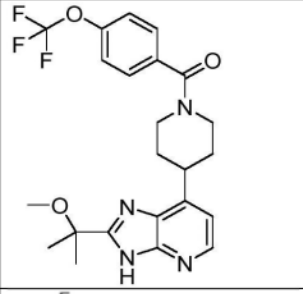
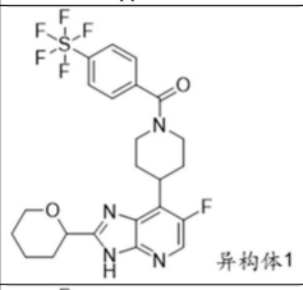
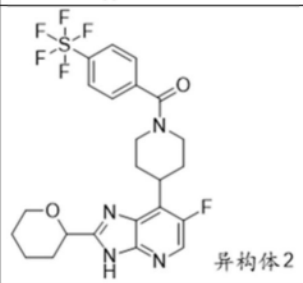
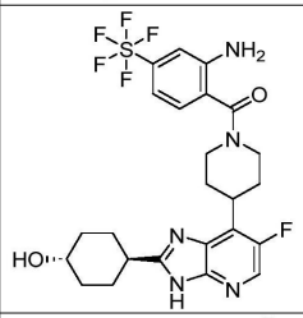
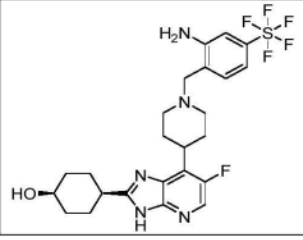
实施例编号	结构	名称
405	 异构体1	[4-[6-氟-2-[吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮异构体1
406	 异构体2	[4-[6-氟-2-[吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮异构体2
407		(外消旋)-5-[6-氟-7-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮
408		(反式)-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
409		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-环戊基-6-氟-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
410	 异构体1	[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[3-甲氧基环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体1

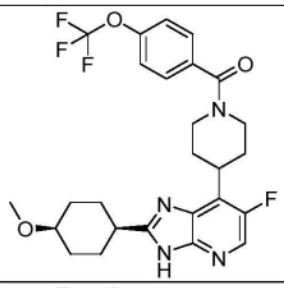
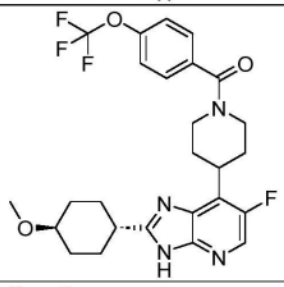
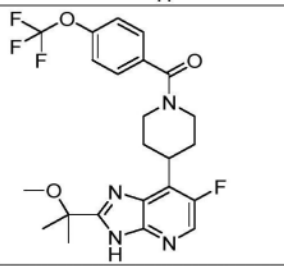
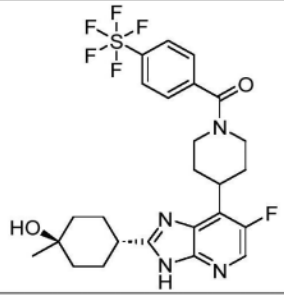
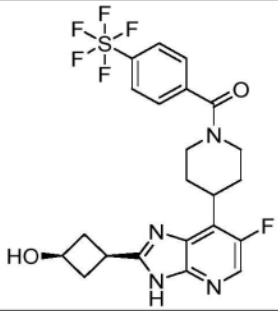
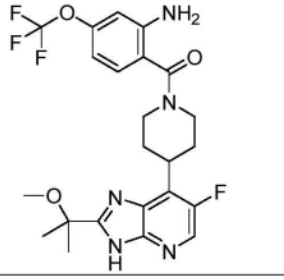
实施例编号	结构	名称
411		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[3-甲氧基环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体2
412		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[3-甲氧基环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体3
413		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[3-甲氧基环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体4
414		[4-[6-氟-2-[氧杂环庚烷-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮异构体1
415		[4-[6-氟-2-[氧杂环庚烷-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮异构体2
416		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[氧杂环庚烷-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体1

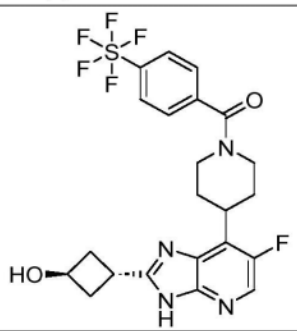
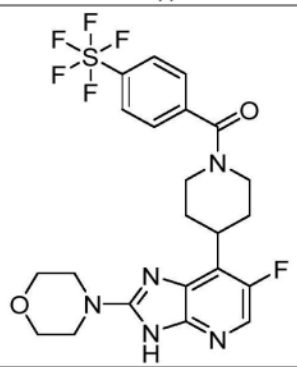
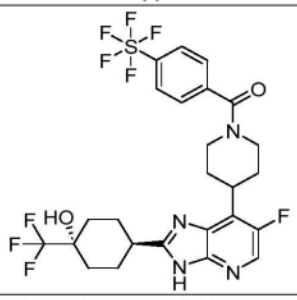
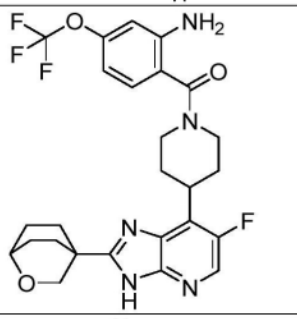
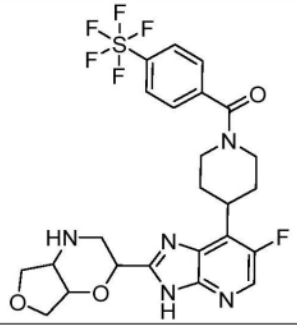
实施例编号	结构	名称
417		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[氧杂环庚烷-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体2
418		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体1
419		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体2
420		[4-[6-氟-2-[四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮异构体1
421		[4-[6-氟-2-[四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮异构体2
422		[4-[6-氟-2-(3-羟基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

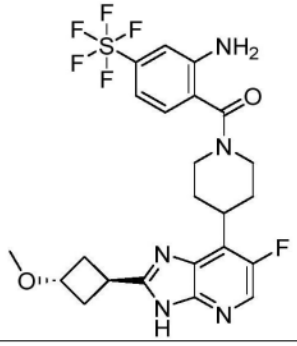
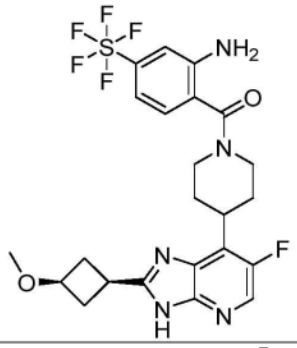
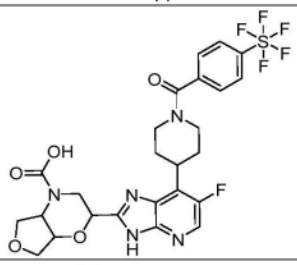
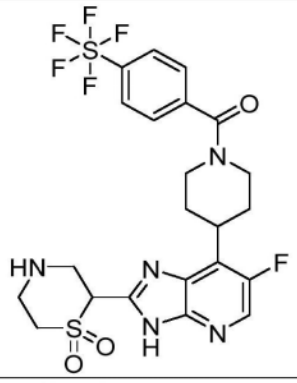
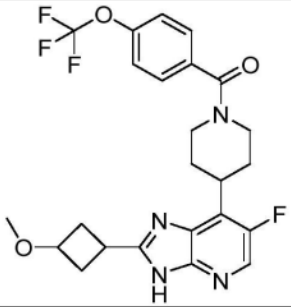
实施例编号	结构	名称
423		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-羟基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
424		(反式)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
425		[4-(2-环戊基-6-氟-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
426		[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
427		[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-羟基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
428		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
429		[4-[6-氟-2-(2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

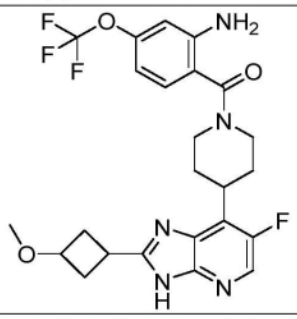
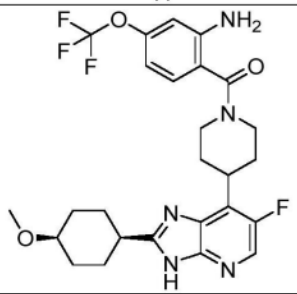
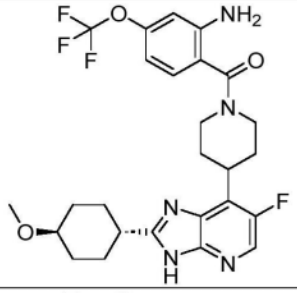
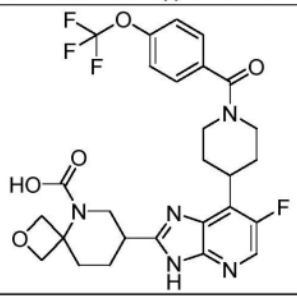
实施例编号	结构	名称
430		[2-氨基-5-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
431		[4-[2-(1-环丙基-4-哌啶基)-6-氟-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
432		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
433		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[四氢吡喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体1
434		[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[四氢吡喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体2
435		(外消旋)-[4-(6-氟-2-吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[2-羟基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

实施例编号	结构	名称
436		[4-[6-氟-2-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
437		[4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
438		[4-[6-氟-2-[四氢吡喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮异构体1
439		[4-[6-氟-2-[四氢吡喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮异构体2
440		(反式)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
441		(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

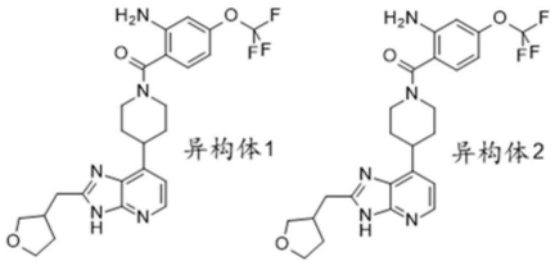
实施例编号	结构	名称
442		(顺式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
443		(反式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
444		[4-[6-氟-2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
445		(反式)-(4-(6-氟-2-(4-羟基-4-甲基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-基)(4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基)甲酮
446		(顺式)-[4-[6-氟-2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
447		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

实施例编号	结构	名称
448		(反式)-[4-[6-氟-2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
449		4-(6-氟-2-N-吗啉子基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
450		(反式)-[4-[6-氟-2-[4-羟基-4-(三氟甲基)环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
451		[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
452		(外消旋)-[4-[2-(3,4,4a,5,7,7a-六氢-2H-呋喃并[3,4-b][1,4]噁嗪-2-基)-6-氟-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

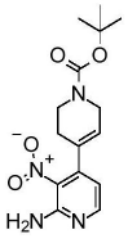
实施例编号	结构	名称
453		(反式)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
454		(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
455		(外消旋)-2-[6-氟-7-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-2,3,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-b][1,4]噁嗪-4-甲酸
456		(外消旋)-[4-[2-(1,1-二氧代-1,4-噻嗪烷-2-基)-6-氟-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
457		[4-[6-氟-2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

实施例编号	结构	名称
458		(2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
459		(顺式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
460		(反式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
461		(外消旋)-7-[6-氟-7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-2-氧杂-5-氮杂螺[3.5]壬烷-5-甲酸

[0285] 实施例1和2:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氢呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体1和2

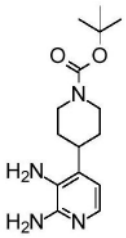


[0286] 步骤1:4-(2-氨基-3-硝基-4-吡啶基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯



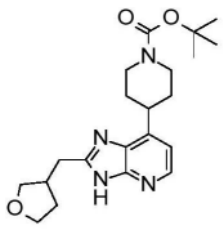
[0287] 在配备有回流冷凝器、温度计和鼓泡器的2升三颈烧瓶中,将4-氯-3-硝基-吡啶-2-胺(20g,115.2mmol)、K_3PO_4(73.38g,345.7mmol)、N-BOC-1,2,5,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯(42.76g,138.3mmol)在1,4-二噁烷(1000mL)和水(112mL)的混合物中的溶液用氩气鼓泡15分钟。然后,添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷错合物(4.71g,5.76mmol),并且将所得反应混合物在氩气气氛下在90℃下搅拌12小时。将反应混合物冷却至室温,并且添加350mL的AcOEt、350mL的水。将有机相分离,并且将水相用AcOEt萃取三次(3x 350mL)。然后将合并的有机层用水洗涤两次(2x 350mL)、然后用盐水(350mL)洗涤,经硫酸镁干燥并且在真空中浓缩。将所得粗残余物(85g的棕色油状物)通过快速色谱法(SiO_2 600g,用庚烷75/AcOEt 25以100mL/min洗脱)纯化,以得到16.02g(43%)的呈黄色固体的4-(2-氨基-3-硝基-4-吡啶基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯。LC/MS(m/z,M+H):321

[0288] 步骤2:4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0289] 将在MeOH(637mL)中的4-(2-氨基-3-硝基-4-吡啶基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(16g,49.95mmol)和10% Pd/C(2.66g,2.5mmol)放置在高压反应器中。然后将此混合物在40℃下用5巴的氢气氢化48小时。然后将反应混合物冷却至室温,在Clarcel®上过滤,用MeOH洗涤三次(3x 50mL)。将所得滤液在真空中浓缩,以得到14.92g的棕色蜡状物,将其随后用10mL的Et_2O+3mL的iPr_2O研磨。将所得固体过滤,以得到10.95g(75%)的呈棕色固体的4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。LC/MS(m/z,M+H):293。

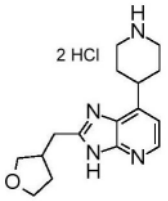
[0290] 步骤3:(外消旋)-4-[2-(四氢呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0291] 在氩气气氛下,在室温下,向2-四氢呋喃-3-基乙酸(111mg,0.85mmol)在乙腈(9mL)中的溶液中添加CDI(166mg,1.02mmol)。将所得混合物在室温下搅拌20分钟,并且添加4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(250mg,0.85mmol)。然后将所得混合物在氩气气氛下回流36小时。然后将反应混合物在真空中浓缩,用AcOEt(50mL)稀释,转移至分

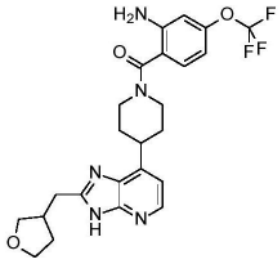
液漏斗中,用水(50mL)洗涤并且用饱和氯化钠水溶液(50mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将所得残余物(黑色油状物)通过快速色谱法(SiO_2 12g,用DCM 93/MeOH 7/NH_4OH 0.7洗脱)纯化,以得到棕色固体,将其随后在iPr_2O中研磨,过滤并且在真空下干燥,以得到143mg(43%)的呈淡棕色固体的4-[2-(四氢呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯。LC/MS(m/z,M+H):387。

[0292] 步骤4:(外消旋)-7-(4-哌啶基)-2-(四氢呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶二盐酸盐



[0293] 在室温下,向4-[2-(四氢呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(140mg,0.36mmol)在MeOH(2mL)中的溶液中添加在二噁烷中的4N HCl溶液(0.91mL,3.62mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2小时。然后将反应混合物在真空下浓缩并干燥,以得到137mg(100%)的呈淡棕色固体的(外消旋)-7-(4-哌啶基)-2-(四氢呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶二盐酸盐。LC/MS(m/z,M+H):360(游离碱)。

[0294] 步骤5:(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氢呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮



[0295] 在氩气气氛下,在室温下,向(外消旋)-7-(4-哌啶基)-2-(四氢呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶二盐酸盐(130mg,0.36mmol)在DMF(2.4mL)中的溶液中添加DIPEA(0.32mL,1.81mmol)。在起始材料溶解后,添加2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸(88mg,0.4mmol),随后添加HATU(165mg,0.43mmol)。然后将所得混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用AcOEt(40mL)稀释,转移至分液漏斗中,用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤,然后用水洗涤。然后将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将所得残余物(棕色油状物)通过快速色谱法(SiO_2 12g,用DCM 93/MeOH 7/NH_4OH 0.7洗脱)纯化,以得到106mg(59%)的呈淡黄色固体的(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氢呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H):490。

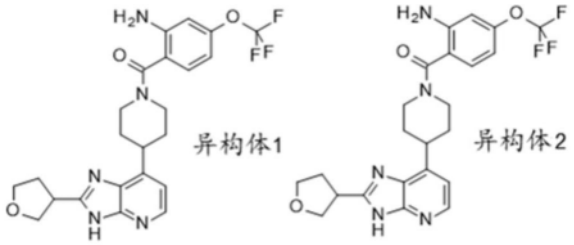
[0296] 使用chiralpak AY柱(20μm,100x 230mm)对(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氢呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮(83mg,0.17mmol)进行手性分离(用(正庚烷80%,EtOH 15%,MeOH 5%)+0.1% TEA洗脱(流速40mL/min,在280nm处UV检测))得到呈白色固体的37mg(44%)的第一洗脱异构体1(实施例1)和40mg(48%)的异构体2(实施例2)。

[0297] 异构体1(实施例1):LC/MS(m/z,M+H,方法2):计算值490,实测值490.3;^{1}HNMR

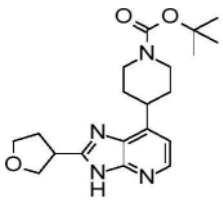
(400MHz,DMSO-d6,30℃,构象异构体的混合物70/30)δppm 1.54-1.70(m,1H),1.70-1.95(m,4H),1.95-2.09(m,1H),2.69-2.81(m,1H),2.84-3.22(m,2H),2.89(br d,J＝7Hz,2H),3.18-3.40(m部分隐藏,1H),3.39-3.53(m,2H),3.66(q,J＝8Hz,1H),3.74-3.85(m,2H),3.89-4.65(m,1H),5.58(br s,2H),6.49(br d,J＝8Hz,1H),6.66(br d,J＝1Hz,1H),7.05(d,J＝5Hz,1H),7.15(br d,J＝8Hz,1H),8.14(br d,J＝5Hz,0.7H),8.18-8.35(m,0.3H),12.49(br s,0.3H),12.80(br s,0.7H)。

[0298] 异构体2(实施例2):LC/MS(m/z,M+H,方法2):计算值490,实测值490.3;1HNMR(400MHz,DMSO-d6,30℃,构象异构体的混合物70/30)δppm 1.57-1.69(m,1H),1.70-1.94(m,4H),1.95-2.09(m,1H),2.69-2.81(m,1H),2.85-2.96(m,2H),2.95-3.40(m部分隐藏,3H),3.39-3.52(m,2H),3.58-3.71(m,1H),3.73-3.87(m,2H),5.58(s,1.4H),5.61(s,0.6H),6.49(br d,J＝8Hz,1H),6.66(br s,1H),7.02-7.08(m,1H),7.12-7.22(m,1H),8.14(d,J＝5Hz,0.7H),8.23(d,J＝5Hz,0.3H),12.47(s,0.3H),12.78(br s,0.7H)。

[0299] 实施例3和4:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮异构体1和2

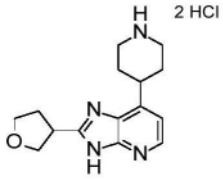


[0300] 步骤1:(外消旋)-4-(2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0301] 按照与实施例1和2的步骤3的程序类似的程序从在乙腈(8.6mL)中的4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(250mg,0.86mmol)和四氢呋喃-3-甲酸(99mg,0.85mmol)制备实施例3和4的步骤1,以得到144mg(45%)的呈淡棕色固体的(外消旋)-4-(2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。LC/MS(m/z,M+H):373。

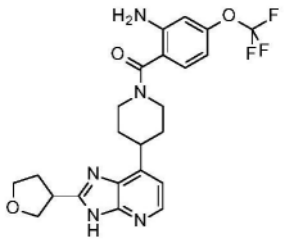
[0302] 步骤2:(外消旋)-7-(4-哌啶基)-2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶二盐酸盐



[0303] 按照与实施例1和2的步骤4的程序类似的程序从(外消旋)-4-(2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(141mg,0.38mmol)制备实施例3和4的步骤2,以得到130mg(100%)的呈淡棕色固体的(外消旋)-7-(4-哌啶基)-2-四氢呋喃-3-基-

3H-咪唑并[4,5-b]吡啶二盐酸盐。LC/MS(m/z,M+H):273。

[0304] 步骤3:(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮



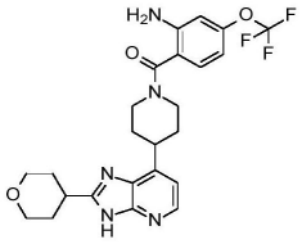
[0305] 按照与实施例1和2的步骤5的程序类似的程序从(外消旋)-7-(4-哌啶基)-2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶二盐酸盐(130mg,0.38mmol)制备实施例3和4的步骤3,以得到118mg(64%)的呈淡黄色固体的(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H):476。

[0306] 使用chiralpak AY柱(20μm,100x 230mm)对(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮(93mg,0.19mmol)进行手性分离(用(正庚烷70%,EtOH 25%,MeOH 5%)+0.1% TEA洗脱(流速40mL/min,在265nm处UV检测))得到呈白色固体的42mg(45%)的第一洗脱异构体1(实施例3)和48mg(52%)的异构体2(实施例4)。

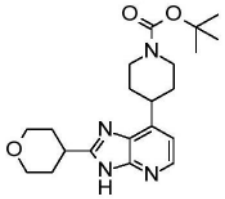
[0307] 异构体1(实施例3):LC/MS(m/z,M+H,方法2):计算值476,实测值476.1;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.82-1.99(m,4H),2.34(q,J=7Hz,2H),3.04-3.17(m,2H),3.35-3.49(m,1H),3.67(quin,J=8Hz,1H),3.83(q,J=7Hz,1H),3.89-4.01(m,2H),4.07-4.12(m,1H),4.16(br d,J=13Hz,2H),5.34(s,2H),6.48(br dd,J=8,1Hz,1H),6.68(br d,J=1Hz,1H),7.01(d,J=5Hz,1H),7.14(d,J=9Hz,1H),8.15(d,J=5Hz,1H),11.88-12.82(m,1H)

[0308] 异构体2(实施例4):LC/MS(m/z,M+H,方法2):计算值476,实测值476.1;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.82-1.99(m,4H),2.34(q,J=7Hz,2H),3.04-3.17(m,2H),3.35-3.49(m,1H),3.67(quin,J=8Hz,1H),3.83(q,J=7Hz,1H),3.89-4.01(m,2H),4.07-4.12(m,1H),4.16(br d,J=13Hz,2H),5.34(s,2H),6.48(br dd,J=8,1Hz,1H),6.68(br d,J=1Hz,1H),7.01(d,J=5Hz,1H),7.14(d,J=9Hz,1H),8.15(d,J=5Hz,1H),11.88-12.82(m,1H)

[0309] 实施例5:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

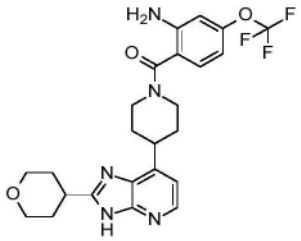


[0310] 步骤1:4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



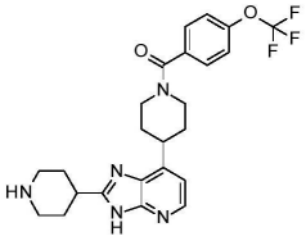
[0311] 在室温下向四氢吡喃-4-甲酸(44mg,0.34mmol)在乙腈(3.4mL)中的溶液中添加CDI(66mg,0.41mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌一小时。然后添加4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.34mmol),并且将所得反应混合物回流36小时。将反应混合物冷却至室温。将所形成的沉淀物过滤,用乙腈洗涤并且在真空下干燥,以得到76mg(57%)的呈淡棕色固体的4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。LC/MS(m/z,M+H):387

[0312] 步骤2:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

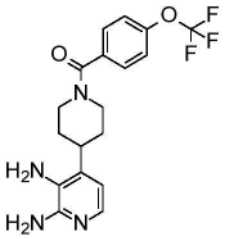


[0313] 在氩气气氛下在室温下向4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(69mg,0.18mmol)在DCM(1.7mL)中的溶液中添加TFA(0.23mL,2.87mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌3小时。然后将反应混合物在真空中浓缩至干。然后将所得残余物用DMF(1.2mL)稀释,并且在氩气气氛下,添加DIEA(0.37mL,2.14mmol),5分钟后随后分批添加HATU(68mg,0.18mmol)。然后将所得混合物在室温下搅拌3.5小时。然后将反应混合物用水(15mL)和1N NaOH水溶液(15mL)稀释,转移至分液漏斗中,用AcOEt萃取三次。将有机层合并,用饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸钠干燥并且在真空中浓缩。将所得残余物悬浮在最少的DCM中,添加3滴MeOH以溶解,然后逐步地添加戊烷直到出现白色沉淀物,将其过滤,用戊烷洗涤并且在真空下干燥,以得到65mg(74%)的呈淡黄色固体的[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法2):计算值490,实测值490.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,101℃)δppm 1.75-2.02(m,8H),3.00-3.23(m,3H),3.31-3.47(m,1H),3.44-3.56(m,2H),3.95(dt,J=11,3Hz,2H),4.17(br d,J=13Hz,2H),5.33(s,2H),6.48(dd,J=8,1Hz,1H),6.68(d,J=1Hz,1H),7.00(d,J=5Hz,1H),7.15(d,J=8Hz,1H),8.14(br d,J=5Hz,1H),12-12,6(m,1H)。

[0314] 实施例6:[4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

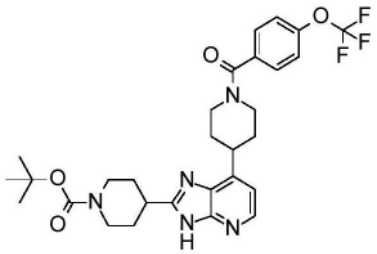


[0315] 步骤1:[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



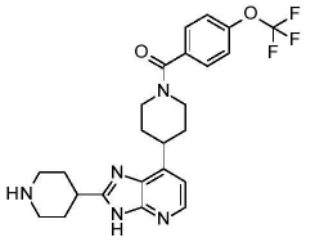
[0316] 在氩气气氛下,在0℃下,向4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.8g,6.2mmol)在DCM(10mL)中的溶液中逐滴添加TFA(4.7mL,62mmol)。然后将反应混合物在室温下搅拌3.5小时。然后将反应混合物浓缩至干,并且在氩气气氛下将所得残余物用DMF(20mL)稀释,并且在0℃下,添加DIEA(11mL,62mmol)。将所得混合物搅拌10分钟,并且添加4-(三氟甲氧基)苯甲酸(1.3g,62mmol),随后分批添加HATU(2.3g,6.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌12小时,然后用80mL的水稀释,转移至分液漏斗中,用AcOEt萃取三次(3x30mL)。将合并的有机层用1N NaOH溶液洗涤,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将所得残余物通过快速色谱法(SiO_2 120g,用DCM 90/MeOH 10洗脱)纯化,以得到棕色固体,将其然后棕色固体悬浮在最少的DCM中。添加三滴MeOH以溶解,并且逐步地添加戊烷直到出现沉淀物。将此固体过滤,用戊烷洗涤并且在真空下干燥,以得到1.33g(57%)的呈淡棕色固体的[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H):381。

[0317] 步骤2:4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



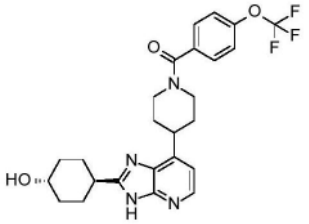
[0318] 按照与实施例5的步骤1的程序类似的程序从[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(150mg,0.39mmol)和1-叔丁氧基羰基哌啶-4-甲酸(92mg,0.39mmol)制备实施例6的步骤2,以得到145mg(64%)的呈白色固体的4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯。LC/MS(m/z,M+H):574。

[0319] 步骤3:[4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

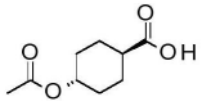


[0320] 在氩气气氛下在室温下向4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(139mg,0.24mmol)在DCM(0.5mL)中的溶液中添加TFA(0.22mL,2.87mmol),并且将所得反应混合物在室温下搅拌12小时。然后将反应混合物在真空中浓缩,用AcOEt稀释,用1N NaOH溶液洗涤。将水相用AcOEt萃取两次。然后将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。然后将所得残余物用5μm CSH柱(250x 50mm)通过反相HPLC纯化(在t=0至5分钟用94%的A(H_2O+0.1%甲酸)和6%的B(乙腈+0.1%甲酸)洗脱,然后在t=25分钟逐渐洗脱至26%的B(流速:150mL/min;室温)),以得到12mg的呈白色固体的[4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值474,实测值474.2;^{1}HNMR(300MHz,DMSO-d6,120℃)δppm 1.68-2.04(m,8H),2.58-2.74(m,2H),2.85-3.03(m部分隐藏,1H),3.03-3.21(m,4H),3.36-3.50(m,1H),4.16(br d,J=12Hz,2H),6.99(d,J=5Hz,1H),7.37(br d,J=9Hz,2H),7.56(d,J=9Hz,2H),8.14(d,J=5Hz,1H)。

[0321] 实施例7:(反式)-[4-[2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

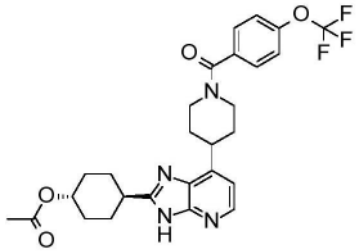


[0322] 步骤1:(反式)-4-乙酰氧基环己烷甲酸



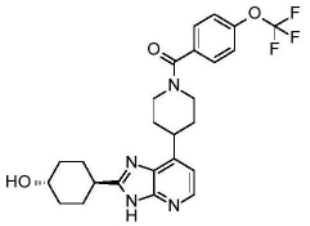
[0323] 在5℃下,在氩气气氛下,向(反式)-4-羟基环己烷甲酸(500mg,3.29mmol)在吡啶(5mL)中的溶液中逐滴添加乙酸酐(2.5mL,26mmol)。10分钟后,允许将反应混合物温热至室温。一小时后,将反应混合物倾倒在碎冰上并且用HCl酸化至pH=1。将整个混合物转移至分液漏斗中,用AcOEt萃取两次。然后将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩,以得到613mg(100%)的呈白色固体的(反式)-4-乙酰氧基环己烷甲酸。

[0324] 步骤2:乙酸(反式)-[4-[[3-氨基-4-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-2-吡啶基]氨基甲酰基]环己基]酯



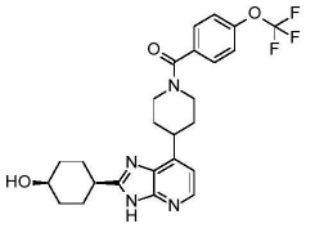
[0325] 按照与实施例5的步骤1的程序类似的程序从(反式)-[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(100mg,0.26mmol)和4-乙酰氧基环己烷甲酸(52mg,0.28mmol)制备实施例7的步骤2,以得到65mg(47%)的呈白色固体的乙酸(反式)-[4-[[3-氨基-4-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-2-吡啶基]氨基甲酰基]环己基]酯。LC/MS(m/z,M+H):531

[0326] 步骤3:(反式)-[4-[2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

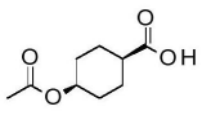


[0327] 将乙酸(反式)-4-[[3-氨基-4-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-2-吡啶基]氨基甲酰基]环己基]酯(62mg,0.12mmol)在THF 0.5mL/MeOH 0.5mL/(1N NaOH水溶液)0.5mL的混合物中的溶液在室温下搅拌12小时。12小时后,将反应混合物在真空中浓缩,用水稀释,转移至分液漏斗中并且用AcOEt萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。然后将所得残余物在Et_2O中研磨,过滤并且在真空下干燥,以得到46mg(81%)的呈白色固体的(反式)-[4-[2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值489,实测值489.2;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6,120℃)δppm 1.22-1.50(m,2H),1.63-1.81(m,2H),1.83-2.16(m,8H),2.68-2.98(m部分隐藏,1H),3.08-3.24(m,2H),3.35-3.70(m,2H),4.10(br d,J=3Hz,1H),4.19(br d,J=12Hz,2H),7.02(d,J=5Hz,1H),7.40(br d,J=8Hz,2H),7.59(br d,J=9Hz,2H),8.16(br d,J=5Hz,1H),11.85-12.65(m,1H)。

[0328] 实施例8:(顺式)-[4-[2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

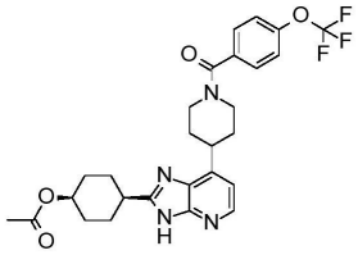


[0329] 步骤1:(顺式)-4-乙酰氧基环己烷甲酸



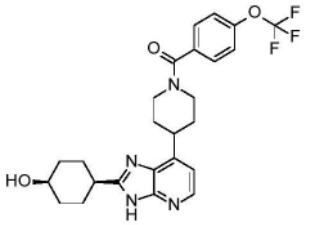
[0330] 按照与实施例7的步骤1的程序类似的程序从(顺式)-4-羟基环己烷甲酸(500mg,3.29mmol)和乙酸酐(2.5mL,26mmol)制备实施例8的步骤1,以得到613mg(100%)的呈无色结晶固体的(顺式)-4-乙酰氧基环己烷甲酸。LC/MS(m/z,M+H):

[0331] 步骤2:乙酸(顺式)-[4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]环己基]酯



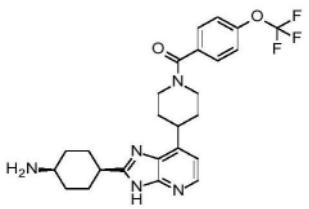
[0332] 按照与实施例5的步骤1的程序类似的程序从[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(100mg,0.26mmol)和(顺式)-4-乙酰氧基环己烷甲酸(52mg,0.28mmol)制备实施例8的步骤2,以得到70mg(50%)的呈白色固体的乙酸(顺式)-[4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]环己基]酯。LC/MS(m/z,M+H):531。

[0333] 步骤3:(顺式)-[4-[2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



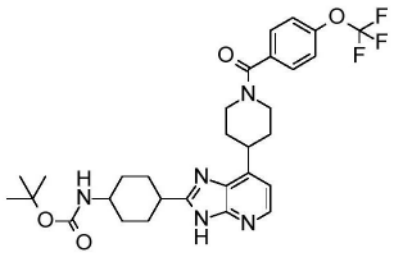
[0334] 按照与实施例7的步骤3的程序类似的程序从乙酸(顺式)-[4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]环己基]酯(70mg,0.13mmol)制备实施例8的步骤3,以得到30mg(46%)的呈白色固体的(顺式)-[4-[2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(6)。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值489,实测值489.2;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6,120℃)δppm 1.52-1.71(m,2H),1.71-1.86(m,4H),1.88-2.05(m,4H),2.09-2.27(m,2H),2.85-3.01(m部分隐藏,1H),3.08-3.25(m,2H),3.36-3.57(m,1H),3.80-3.98(m,2H),4.20(br d,J=12Hz,2H),7.02(d,J=5Hz,1H),7.40(br d,J=9Hz,2H),7.60(d,J=9Hz,2H),8.16(br d,J=4Hz,1H),11.86-12.62(m,1H)。

[0335] 实施例9:(顺式)-[4-[2-(4-氨基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



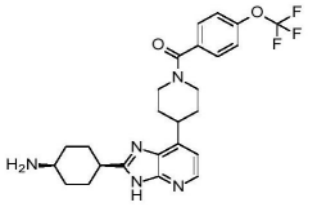
[0336] 步骤1:N-[4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]

吡啶-2-基]环己基]氨基甲酸叔丁酯



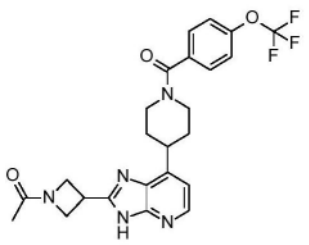
[0337] 按照与实施例5的步骤1的程序类似的程序从[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(150mg,0.39mmol)和4-(叔丁氧基羰基氨基)环己烷甲酸(98mg,0.39mmol)制备实施例9的步骤1,以得到164mg(71%)的呈白色固体的N-[4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]环己基]氨基甲酸叔丁酯。LC/MS(m/z,M+H):588

[0338] 步骤2:(顺式)-[4-[2-(4-氨基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

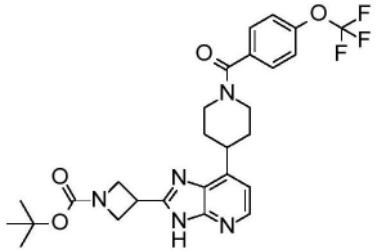


[0339] 在氩气气氛下,在室温下,向N-[4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]环己基]氨基甲酸叔丁酯(158mg,0.27mmol)在DCM(0.5mL)中的溶液中添加TFA(0.12mL,1.61mmol)。6小时后,再添加0.1mL的TFA,然后将反应混合物在室温下搅拌12小时。然后,将反应混合物在真空中浓缩,用水和AcOEt稀释,用1N NaOH碱化至pH>10。将有机层分离,并且将水层用AcOEt萃取两次。然后将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩,以得到148mg的棕色蜡状物。将此残余物溶解在最少的DCM中,并且逐步地添加戊烷直到出现白色沉淀物。将后者过滤,用戊烷洗涤并且在真空下干燥,以得到106mg(81%)的呈白色固体的(顺式)-[4-[2-(4-氨基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值488,实测值488.3;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,30℃)δppm 1.45-1.56(m,2H),1.57-1.66(m,2H),1.66-1.74(m,2H),1.76-2.07(m,4H),2.10-2.22(m,2H),2.82-3.23(m,4H),3.35-3.55((m部分隐藏,1H),3.55-3.79(m,1H),4.56-4.77(m,1H),7.06(d,J=5Hz,1H),7.45(br d,J=9Hz,2H),7.60(d,J=9Hz,2H),8.16(br s,1H),11.85-12.75(m,1H)

[0340] 实施例10.1-[3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氮杂环丁烷-1-基]乙酮

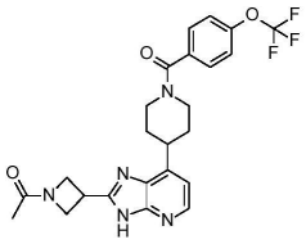


[0341] 步骤1:3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



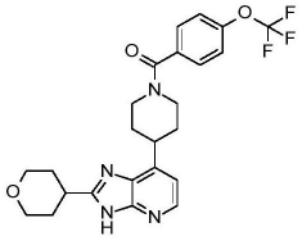
[0342] 按照与实施例5的步骤1的程序类似的程序从[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(150mg,0.39mmol)和1-叔丁氧基羰基氮杂环丁烷-3-甲酸(79mg,0.39mmol)制备实施例10的步骤1,以得到120mg(56%)的呈白色固体的3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯。LC/MS(m/z,M+H):546。

[0343] 步骤2:1-[3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氮杂环丁烷-1-基]乙酮

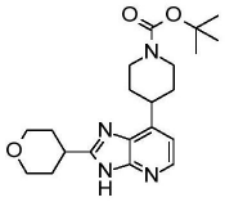


[0344] 在氩气气氛下在室温下向3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(116mg,0.21mmol)在DCM(0.4mL)中的溶液中添加TFA(0.1mL,1.31mmol),并且将所得混合物在室温下搅拌6小时。6小时后,再添加0.1mL的TFA,并且将所得混合物在室温下再搅拌12小时,然后在真空中浓缩,用AcOEt稀释并且用1N NaOH溶液碱化至pH>10,转移至分液漏斗中。将有机层分离,并且将水层用AcOEt萃取三次。然后将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将所得残余物在真空下干燥,以得到95mg(92%)的呈白色固体的1-[3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氮杂环丁烷-1-基]乙烯酮。LC/MS(m/z,M+H,方法2):计算值488,实测值488.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,120℃)δppm 1.79(s,3H),1.85-2.05(m,4H),3.02-3.23(m,2H),3.36-3.58(m,1H),4,00-4.12(m,1H),4.17(br d,J=11Hz,2H),4.30-4.55(m,4H),7.04(d,J=5Hz,1H),7.37(br d,J=9Hz,2H),7.56(d,J=9Hz,2H),8.10-8.30(m,1H),11.70-12.80(m,1H)。

[0345] 实施例11.[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

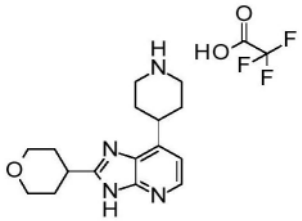


[0346] 步骤1:4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



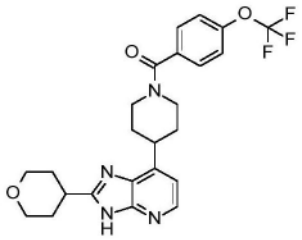
[0347] 在氩气气氛下,在室温下,向四氢吡喃-4-甲酸(67mg,0.51mmol)在乙腈(5.1mL)中的溶液中添加CDI(100mg,0.62mmol)。然后将所得混合物在室温下搅拌一小时。然后,添加4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(150mg,0.51mmol),并且将所得混合物在回流下搅拌20小时。将混合物冷却至室温,并且将所形成的沉淀物滤出,用乙腈洗涤并且在真空下干燥,以得到142mg(72%)的呈白色固体的4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。LC/MS(m/z,M+H):387。

[0348] 步骤2:7-(4-哌啶基)-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶2,2,2-三氟乙酸盐



[0349] 在氩气气氛下在室温下向4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(140mg,0.36mmol)在DCM(1.7mL)中的溶液中添加TFA(0.4mL,5.19mmol),并且将所得反应混合物在室温下搅拌12小时。将反应混合物在真空中浓缩,以得到186mg(100%)的呈黄色油状物的7-(4-哌啶基)-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶2,2,2-三氟乙酸盐,将其在下一步骤中不经进一步纯化而使用。LC/MS(m/z,M+H):287(游离碱)。

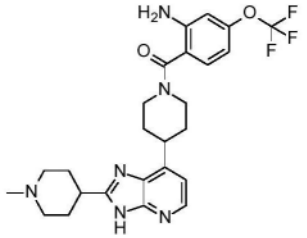
[0350] 步骤3:[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



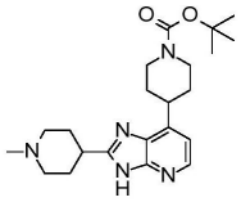
[0351] 在氩气气氛下,在室温下,向7-(4-哌啶基)-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶2,2,2-三氟乙酸盐(227mg,0.36mmol)在DMF(4mL)中的溶液中添加DIEA(0.63mL,3.62mmol),并且五分钟后,分批添加HATU(131mg,0.34mmol)。然后将反应混合物在室温下

搅拌2小时。然后将反应混合物用20mL的水稀释,用AcOEt萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将所得残余物溶解在最少的DCM中,并且逐步地添加戊烷直到出现白色沉淀物,将其过滤,用戊烷洗涤并且在真空下干燥,以得到158mg的灰色固体。将此灰色固体然后用AcOEt稀释,用1N NaOH溶液洗涤。将有机层分离,并且将水层用AcOEt萃取两次。然后将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。然后将所得残余物在Et_2O中研磨,过滤并且在真空下干燥,以得到105mg(61%)的呈淡黄色固体的[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法2):计算值475,实测值475.2;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6,101℃)δppm 1.80-2.02(m,8H),3.05-3.24(m,3H),3.34-3.46(m,1H),3.44-3.54(m,2H),3.95(dt,J=11,3Hz,2H),4.05-4.30(m,2H),7.02(d,J=5Hz,1H),7.38(d,J=8Hz,2H),7.56(d,J=8Hz,2H),8.15(d,J=5Hz,1H),11.80-12.80(m,1H)。

[0352] 实施例12:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

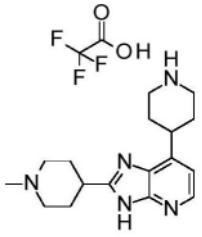


[0353] 步骤1:4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0354] 按照与实施例11的步骤1的程序类似的程序从4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(120mg,0.41mmol)和1-甲基哌啶-4-甲酸(59mg,0.41mmol)制备实施例12的步骤1,以得到94mg(57%)的呈淡黄色固体的4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯。LC/MS(m/z,M+H):400。

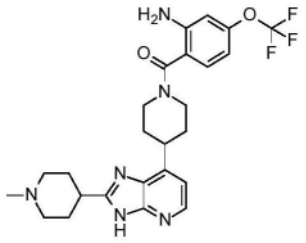
[0355] 步骤2:2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶2,2,2-三氟乙酸盐



[0356] 按照与实施例11的步骤2的程序类似的程序从4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(93mg,0.23mmol)和TFA(0.2mL,2.61mmol)制备实施例12的步骤2,以得到149mg(100%)的呈黄色蜡状物的2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-(4-哌

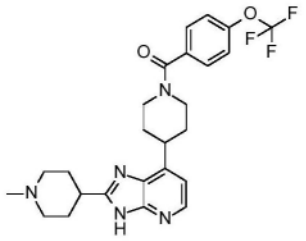
啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶2,2,2-三氟乙酸盐,将其不经进一步纯化而用于下一步骤。LC/MS(m/z,M+H):300(游离碱)。

[0357] 步骤3:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮



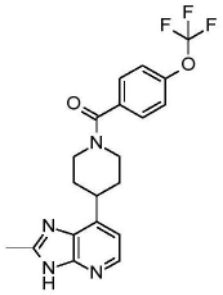
[0358] 按照与实施例11的步骤3的程序类似的程序从2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶2,2,2-三氟乙酸盐(96mg,0.23mmol)和2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸(52mg,0.2mmol)制备实施例12的步骤3,以得到57mg(49%)的呈白色固体的[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值503,实测值503.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,30℃,构象异构体的混合物70/30)δppm 1.68-2.08(m,10H),2.19(s,2.1H),2.21(br s,0.9H),2.73-2.93(m,3H),2.98-3.18(m,2H),3.46(m,1H),3.55-5.00(m,2H),5.58(s,1.4H),5.61(br s,0.6H),6.49(br d,J=9Hz,1H),6.66(br s,1H),7.01-7.09(m,1H),7.11-7.20(m,1H),8.14(d,J=5Hz,0.7H),8.23(d,J=5Hz,0.3H),12.33(s,0.3H),12.71(br s,0.7H)。

[0359] 实施例13:[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

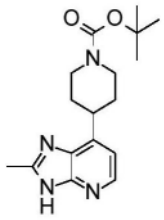


[0360] 按照与实施例11的步骤3的程序类似的程序从2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶2,2,2-三氟乙酸盐(231mg,0.44mmol)和4-(三氟甲氧基)苯甲酸(135mg,0.66mmol)制备实施例13,以得到46mg(21%)的呈淡黄色固体的[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值488,实测值488.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,30℃,构象异构体的混合物70/30)δppm 1.70-2.12(m,10H),2.22(s,2.1H),2.24(br s,0.9H),2.73-3.08(m,4H),3.18-3.40(m隐藏,1H),3.43-3.56(m,1H),3.59-3.79(m,1H),4.52-4.81(m,1H),7.05-7.11(m,1H),7.46(br d,J=9Hz,2H),7.58-7.66(m,2H),8.15(d,J=5Hz,0.7H),8.24(d,J=5Hz,0.3H),12.36(s,03H),12.73(s,0.7H)。

[0361] 实施例14:[4-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

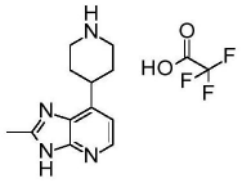


[0362] 步骤1:4-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



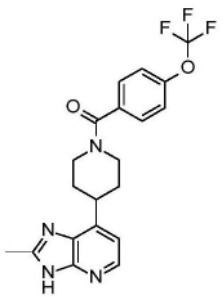
[0363] 在氩气气氛下,在室温下,向4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.68mmol)中添加1,1,1-三乙氧基乙烷(0.5mL,2.93mmol)和三氟甲磺酸镱(III)(21mg,0.034mmol)。将所得混合物在90℃下搅拌1.5小时。然后将反应混合物冷却至室温,溶解在AcOEt中,转移至分液漏斗中,用水和盐水洗涤。将有机层分离,并且将水相用AcOEt萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将所得残余物通过快速色谱法(SiO_2 12g,用DCM 90/MeOH 10洗脱)纯化,以得到101mg(46%)的呈淡棕色固体的4-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。LC/MS(m/z,M+H):317。

[0364] 步骤2:2-甲基-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶2,2,2-三氟乙酸盐



[0365] 按照与实施例11的步骤2的程序类似的程序从4-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸酯(95mg,0.30mmol)和TFA(0.15mL,1.95mmol)制备实施例14的步骤2,以得到100mg(100%)的呈黄色蜡状物的2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶2,2,2-三氟乙酸盐,将其不经进一步纯化而用于下一步骤。LC/MS(m/z,M+H):217(游离碱)。

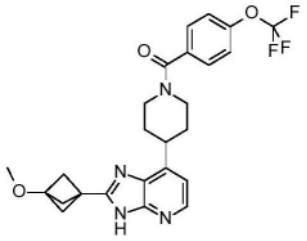
[0366] 步骤3:[4-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



[0367] 在氩气气氛下在室温下向2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-

b]吡啶2,2,2-三氟乙酸盐(100mg,0.3mmol)在DMF(2.8mL)中的溶液中依次添加DIEA(0.2mL,1mmol)、4-(三氟甲氧基)苯甲酸(60mg,0.3mmol)、EDC(70mg,0.4mmol)和4-DMAP(7mg,0.06mmol),并且将所得混合物在室温下搅拌3小时。然后将反应混合物用20mL的水稀释,转移至分液漏斗中并且用AcOEt萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将所得残余物通过快速色谱法(SiO_2 12g,用DCM 90/MeOH 10洗脱)纯化。然后将获得的所需化合物溶解在最少的DCM中,并且逐步地添加戊烷直到出现白色沉淀物,将其滤出,用戊烷洗涤并且在真空下干燥,以得到29mg(20%)的呈白色固体的[4-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值405,实测值405.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,30℃,构象异构体的混合物70/30)δppm 1.63-2.06(m,4H),2.43-2.59(m部分隐藏,3H),2.82-3.04(m,1H),3.11-3.24(m部分隐藏,1H),3.40-3.51(m,1H),3.59-3.80(m,1H),4.53-4.81(m,1H),7.02-7.09(m,1H),7.45(br d,J=9Hz,2H),7.56-7.65(m,2H),8.12(d,J=5Hz,0.7H),8.21(d,J=5Hz,0.3H),12.48(s,0.3H),12.69(br s,0.7H)。

[0368] 实施例15:[4-[2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

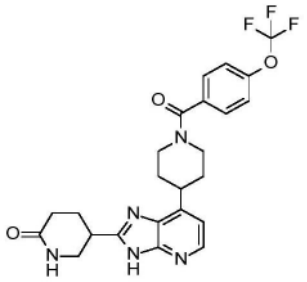


[0369] 步骤1:[4-[2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

[0370] 在室温下向3-甲氧基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(54mg,0.38mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加CDI(72mg,0.44mmol),并且将反应混合物在45℃下搅拌30分钟。然后添加[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(120mg,0.32mmol),并且将所得反应混合物在80℃下搅拌46小时。然后,将3-甲氧基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(18mg,0.12mmol)、CDI(24mg,0.14mmol)在DMF(0.5mL)中的混合物(通过在室温下搅拌30分钟在旁边制备)添加到反应混合物中,并且将所得混合物在80℃下再搅拌6小时。将反应混合物冷却至室温,添加AcOEt和饱和$NaHCO_3$水溶液,并且将整个混合物转移至分液漏斗中。将有机层分离,用水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩至干。然后将所得残余物通过快速色谱法(SiO_2 12g,用DCM 90/MeOH 10洗脱)纯化,以得到136mg(89%)的呈橙色固体的[4-[2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值487,实测值487.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,30℃,构象异构体的混合物80/20)δppm 1.67-2.06(m,4H),2.31(s,4.8H),2.33(s,1.2H),2.87-3.09(m,1H),3.28(s,2.4H),3.27-3.44(m部分隐藏,1H),3.30(s,0.6H),3.47-3.59(m,1H),3.59-3.90(m,1H),4.48-4.84(m,1H),7.12(d,J=5Hz,1H),7.46(d,J=8Hz,2H),7.56-7.68(m,2H),8.19(d,J=5Hz,0.8H),8.27(d,J=5Hz,0.2H),12.50(s,0.2H),12.99(s,0.8H)。

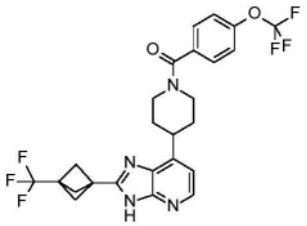
[0371] 实施例16:5-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]

吡啶-2-基]哌啶-2-酮



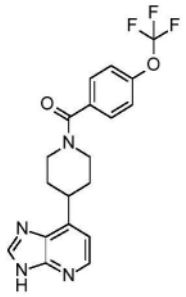
[0372] 按照与实施例5的步骤1的程序类似的程序从在乙腈(5mL)中的[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(252mg,0.66mmol)和6-氧代哌啶-3-甲酸(100mg,0.70mmol)与CDI(119mg,0.73mmol)在回流下经16小时制备实施例16,以得到165mg(48%)的呈白色固体的5-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮。LC/MS(m/z,M+H,方法2):计算值488,实测值488.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,101℃)δppm 1.81-2.01(m,4H),2.07-2.29(m,2H),2.29-2.43(m,2H),3.06-3.19(m,2H),3.28-3.49(m,2H),3.55-3.63(m,2H),4.05-4,25(m,2H),7.04(d,J＝5Hz,1H),7.17(br s,1H),7.38(d,J＝8Hz,2H),7.56(d,J＝8Hz,2H),8.17(d,J＝5Hz,1H),12,0-12.85(m,1H)。

[0373] 实施例17:[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮



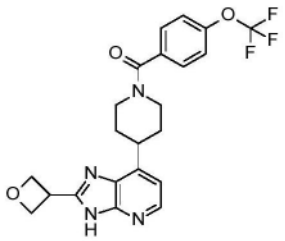
[0374] 按照与实施例15的步骤1的程序类似的程序从在DMF(2mL)中的[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(150mg,0.39mmol)和3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(85mg,0.47mmol)与CDI(89mg,0.55mmol)在80℃下经20小时制备实施例17,以得到179mg(86%)的呈橙色固体的[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值525,实测值525.3;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,30℃)δppm 1.65-2.03(m,4H),2.46(s,6H),2.85-3.09(m,1H),3.15-3.41(m隐藏,1H),3.45-3.90(m,2H),4.50-4.85(m,1H),7.15(d,J＝5Hz,1H),7.46(d,J＝8Hz,2H),7.60(d,J＝8Hz,2H),8.23(br s,1H),12.4-13.5(m,1H)。

[0375] 实施例18:[4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



[0376] 在室温下向4-氨基-4-(三氟甲基)环己烷-1-甲酸盐酸盐(40mg,0.16mmol)在DMF(0.5mL)和吡啶(0.5mL)中的溶液中添加CDI(31mg,0.18mmol),并且将反应混合物在45℃下搅拌30分钟。然后添加[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(50mg,0.13mmol),并且将所得反应混合物在80℃下搅拌16小时。然后,将混合物转移至微波小瓶中,并且添加吡啶(0.2mL)、DMF(0.4mL)和CDI(15mg,0.09mmol)。将小瓶密封,然后在120℃下在搅拌下辐照15分钟,然后在150℃下在搅拌下辐照20分钟。将CDI(20mg,0.12mmol)添加到混合物中,将小瓶密封并且在170℃下在搅拌下辐照1小时。然后,将DIPEA(67μL,0.39mmol)添加到混合物中,然后将它在室温下搅拌30分钟并且在170℃下在微波下辐照1小时。一小时后,添加CDI(30mg,0.18mmol),并且将混合物在170℃下辐照1小时。向混合物中添加4-氨基-4-(三氟甲基)环己烷-1-甲酸盐酸盐(21mg,0.08mmol)、DIPEA(37μL,0.20mmol),并且在搅拌10分钟后,添加CDI(18mg,0.11mmol)。然后将小瓶在170℃下辐照4小时。添加CDI(30mg,0.18mmol),并且将小瓶在170℃下辐照2小时。最后,添加CDI(30mg,0.18mmol),并且将小瓶在170℃下辐照1小时。然后将整个混合物转移至装有AcOEt(50mL)和水(50mL)的分液漏斗中。将有机层分离,然后将水层用AcOEt萃取两次(2x 20mL)。然后将有机层收集,经硫酸镁干燥,过滤并且在真空下浓缩。然后将所得残余物通过快速色谱法(SiO_2 20g,用DCM 90/MeOH 10/NH_4OH 1洗脱)纯化,以得到12mg(23%产率)的呈固体的[4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法2):计算值391,实测值391.2;^1H NMR(500MHz,DMSO-d6,30℃)δppm 1.76-2.09(m,4H),2.84-3.05(m,1H),3.20-3.40(m隐藏,1H),3.40-3.52(m,1H),3.62-3.80(m,1H),4.59-4.77(m,1H),7.15(d,J=5Hz,1H),7.47(d,J=8Hz,2H),7.61(d,J=8Hz,2H),8.28(d,J=5Hz,1H),8.38(s,1H),11.70-13.65(m,1H)。

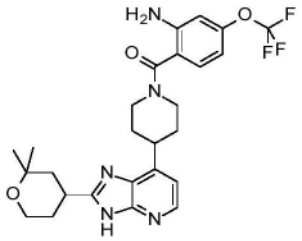
[0377] 实施例19:[4-[2-(氧杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



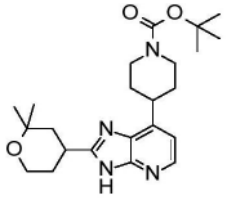
[0378] 向氧杂环丁烷-3-甲酸(57mg,0.44mmol)在DMF(1.2mL)中的溶液中添加CDI(83mg,0.51mmol),并且将所得混合物在室温下搅拌1小时。然后,添加[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(135mg,0.35mmol),随后添加0.8mL的吡啶。然后将所得混合物在80℃下搅拌24小时。然后,向反应混合物中添加含有氧杂环丁烷-3-甲酸

(72mg,0.70mmol)、DMF(1mL)和CDI(135mg,0.83mmol)(在室温下混合在一起一小时)的预混溶液。然后将所得反应混合物在80℃下搅拌48小时,然后冷却至室温,转移至含有AcOEt和饱和$NaHCO_3$水溶液的分液漏斗中。然后将有机层分离,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。然后将所得残余物通过快速色谱法($SiO_2$25g,用DCM 93.5/MeOH 6.5/NH_4OH 0.65洗脱)纯化,以得到20mg(13%)的呈淡棕色固体的[4-[2-(氧杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值447,实测值447.2;^1H NMR(400MHz,DMSO-d6,30℃)δppm 1.65-2.11(m,4H),2.85-3.09(m,1H),3.15-3,55(m部分隐藏,2H),3.57-3.82(m,1H),4.53(m,1H),4.59-4.80(m,1H),4.89-5.01(m,4H),7.13(d,J=5Hz,1H),7.46(d,J=8Hz,2H),7.61(d,J=8Hz,2H),8.23(br d,J=5Hz,1H),12.3-13.6(m,1H)。

[0379] 实施例20:(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2,2-二甲基四氢吡喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

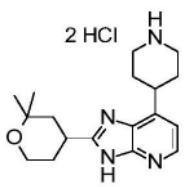


[0380] 步骤1:(外消旋)-4-[2-(2,2-二甲基四氢吡喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0381] 向(外消旋)-2,2-二甲基四氢吡喃-4-甲酸(162mg,1,03mmol)在DMF/吡啶(1.5mL/1.5mL)的混合物中的溶液中添加CDI(194mg,1,20mmol)。将所得混合物在45℃下搅拌15分钟。然后,添加4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(250mg,0,86mmol),并且将反应混合物在80℃下搅拌12小时。将反应混合物浓缩至干,用AcOEt稀释,用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤并且用盐水洗涤。然后将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将所得残余物通过快速色谱法(SiO_2 15g,用DCM 95/MeOH 5/NH_4OH 0.5洗脱)纯化。将纯级分收集,浓缩,以得到273mg(77%)的呈橙色粉末的(外消旋)-4-[2-(2,2-二甲基四氢吡喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯。LC/MS(m/z,M+H):415。

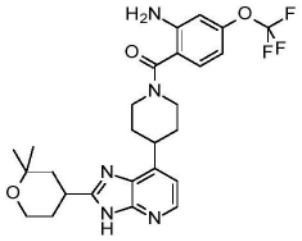
[0382] 步骤2:(外消旋)-2-(2,2-二甲基四氢吡喃-4-基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶二盐酸盐



[0383] 按照与实施例1和2的步骤4的程序类似的程序使用在1,4-二噁烷中的4N HCl溶液

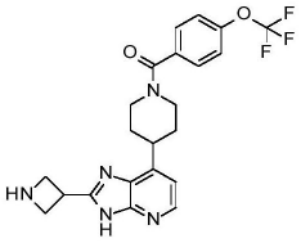
(2.44mL,9.77mmol)从在DCM/MeOH(3mL/3mL)中的(外消旋)-4-[2-(2,2-二甲基四氢吡喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(270mg,0.65mmol)制备实施例20的步骤2,以得到252mg(100%)的呈淡棕色固体的(外消旋)-2-(2,2-二甲基四氢吡喃-4-基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶二盐酸盐。LC/MS(m/z,M+H):315(游离碱)。

[0384] 步骤3:(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2,2-二甲基四氢吡喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

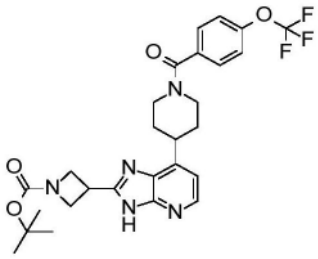


[0385] 按照与实施例1和2的步骤5的程序类似的程序从在DMF(4.3mL)中的(外消旋)-2-(2,2-二甲基四氢吡喃-4-基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶二盐酸盐(252mg,0.65mmol)与2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸(151mg,0.68mmol)、HATU(272mg,0.71mmol)、DIPEA(0.57mL,3.25mmol)制备实施例20的步骤3,以得到237mg(70%)的呈淡棕色固体的(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2,2-二甲基四氢吡喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值518,实测值518.3;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6,30℃,构象异构体的混合物70/30)δppm 1.19(s,3H),1.27(s,3H),1.55-1.98(m,8H),2.9(-3.19(m,2H),3.19-3.36(m部分隐藏,1H),3.40-3.56(m,1H),3.65-3.80(m,2H),3.83-4.70(m,1H),5.58(br s,2H),6.49(dd,J=8,1Hz,1H),6.67(d,J=1Hz,1H),7.06(d,J=5Hz,1H),7.16(d,J=8Hz,1H),8.12-8.21(m,0.7H),8.19-8.28(m,0.3H),12.35(br s,0.3H),12.72(br s,0.7H)。

[0386] 实施例21:[4-[2-(氮杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



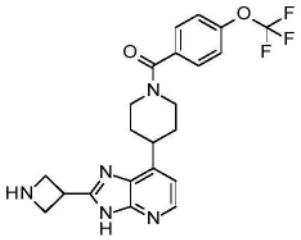
[0387] 步骤1:3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



[0388] 向1-BOC-氮杂环丁烯-3-甲酸(130mg,0.65mmol)在吡啶(1mL)和DMF(1mL)中的溶

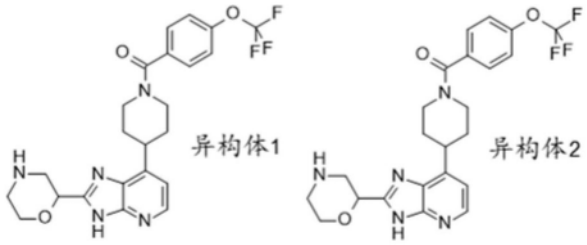
液中添加CDI(105mg,0.65mmol),并且将所得混合物在40℃下搅拌一小时。然后,添加[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(200mg,0,52mmol),并且将反应混合物在80℃下搅拌12小时。12小时后,将反应混合物冷却至室温,浓缩至干,并且将所得残余物通过快速色谱法(SiO_2 12g,用DCM/MeOH线性梯度洗脱)纯化,以得到295mg(98%)的呈橙色固体的3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯,将其直接用于下一步骤。

[0389] 步骤2:[4-[2-(氮杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

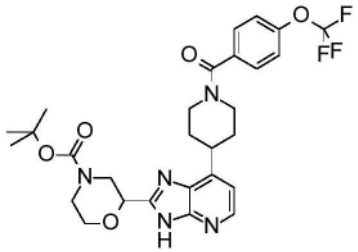


[0390] 在5℃下,向3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(295mg,0,5407mmol)在MeOH(6mL)中的溶液中逐滴添加在1,4-二噁烷中的4N HCl溶液(1.5mL,6.0mmol)。然后将所得混合物在室温下搅拌12小时。然后将所得混合物浓缩至干。然后将所得残余物通过制备型LC/MS(反相,制备型LC/MS WATERS,柱C-18SunFire(5μm-30x 100mm),用在水(+0,1%的甲酸)中的乙腈梯度(+0,1%的甲酸)洗脱)纯化。将纯级分收集,浓缩,并且将所得水层用固体Na_2CO_3碱化至pH=9。添加DCM,并且将整个混合物通过疏水柱筒(70mL)过滤。将所得有机滤液在减压下浓缩,以得到23mg(9%)的呈淡黄色固体的[4-[2-(氮杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值446,实测值446.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,30℃)δppm 1.67-2.05(m,4H),2.81-3.06(m,1H),3.22-3.70(m部分隐藏,3H),3.74(t,J=8Hz,2H),3.95(t,J=7Hz,2H),4.03-4.16(m,1H),4.56-4.85(m,1H),7.10(d,J=5Hz,1H),7.46(d,J=8Hz,2H),7.61(d,J=8Hz,2H),8.20(d,J=5Hz,1H)。

[0391] 实施例22和23:[4-(2-吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮异构体1和2

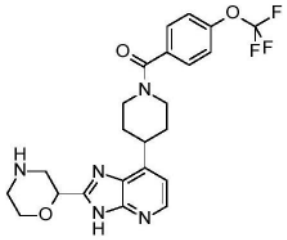


[0392] 步骤1:(外消旋)-2-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吗啉-4-甲酸叔丁酯



[0393] 按照与实施例20的步骤1的程序类似的程序从在DMF/吡啶(1.5mL/1.5mL)中的(外消旋)-4-叔丁氧基羰基吗啉-2-甲酸(109mg,0.47mmol)与[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(150mg,0.39mmol)、CDI(89mg,0.55mmol)制备实施例22和23的步骤1,以得到194mg(85%)的呈淡棕色固体的(外消旋)-2-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吗啉-4-甲酸叔丁酯。LC/MS(m/z,M+H):576

[0394] 步骤2:(外消旋)-[4-(2-吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



[0395] 按照与实施例21的步骤2的程序类似的程序使用在1,4-二噁烷中的4N HCl溶液(1.24mL,4.95mmol)从在MeOH(4mL)中的(外消旋)-2-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吗啉-4-甲酸叔丁酯(190mg,0.33mmol)制备实施例22和23的步骤2,以得到143mg(91%)的呈淡棕色固体的(外消旋)-[4-(2-吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H):476。

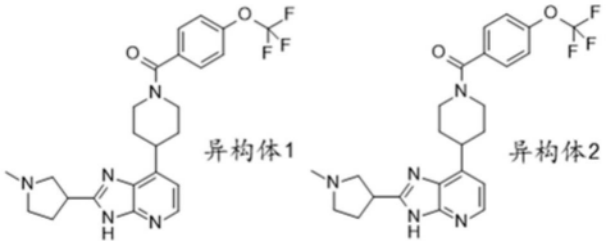
[0396] 使用cellulose柱(4-20μm,350x 76.5mm)对(外消旋)-[4-(2-吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(118mg,0.25mmol)进行手性分离(用庚烷35%,EtOH 65%+0.1% TEA洗脱,随后在洗脱的9分钟用100%的EtOH洗脱(流速40mL/min,在265nm处UV检测))得到呈白色固体的47mg(40%)的第一洗脱异构体1(实施例22)和54mg(46%)的异构体2(实施例23)。

[0397] 异构体1(实施例22):LC/MS(m/z,M+H,方法2):计算值476,实测值476.2;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6,30℃)δppm 1.70-2.07(m,4H),2.74-2.81(m,2H),2.80-3.10(m,2H),3.13(br d,J=12Hz,1H),3.20-3.57(m部分隐藏,2H),3.60-3.81(m,2H),3.90(br d,J=11Hz,1H),4.55-4.84(m,2H),7.12(d,J=5Hz,1H),7.46(d,J=8Hz,2H),7.61(d,J=8Hz,2H),8.24(d,J=5Hz,1H),12.39-13.49(m,1H)。

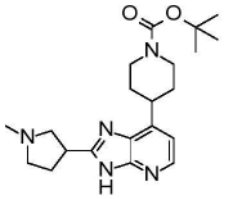
[0398] 异构体2(实施例23):LC/MS(m/z,M+H,方法2):计算值476,实测值476.2;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6,30℃)δppm 1.70-2.07(m,4H),2.74-2.81(m,2H),2.80-3.10(m,2H),3.13(br d,J=12Hz,1H),3.20-3.57(m部分隐藏,2H),3.60-3.81(m,2H),3.90(br d,J=11Hz,1H),4.55-4.84(m,2H),7.12(d,J=5Hz,1H),7.46(d,J=8Hz,2H),7.61(d,J=8Hz,

2H),8.24(d,J＝5Hz,1H),12.39-13.49(m,1H)。

[0399] 实施例24和25:[4-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮异构体1和2

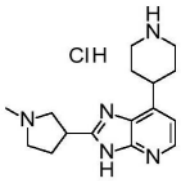


[0400] 步骤1:(外消旋)-4-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



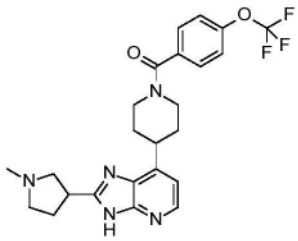
[0401] 按照与实施例20的步骤1的程序类似的程序从在DMF/吡啶(1.5mL/1.5mL)中的4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(250mg,0.85mmol)和1-甲基吡咯啶-3-甲酸(132mg,1.03mmol)与CDI(194mg,1.20mmol)在80℃下经12小时制备实施例24和25的步骤1,以得到232mg(70%)的呈淡棕色固体的(外消旋)-4-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯。LC/MS(m/z,M+H):386。

[0402] 步骤2:(外消旋)-2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐



[0403] 按照与实施例1和2的步骤4的程序类似的程序使用在1,4-二噁烷中的4N HCl溶液(1.48mL,5.91mmol)从在MeOH(4mL)中的(外消旋)-4-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(228mg,0.59mmol)制备实施例24和25的步骤2,以得到233mg(100%)的呈淡棕色蜡状物的(外消旋)-2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐。LC/MS(m/z,M+H):286(游离碱)。

[0404] 步骤3:(外消旋)-[4-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



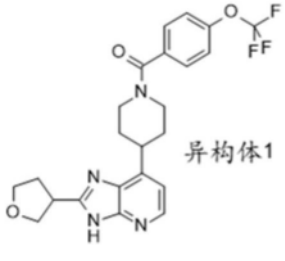
[0405] 按照与实施例1和2的步骤5的程序类似的程序从在DMF(3.9mL)中的(外消旋)-2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐(233mg,0.59mmol)和4-(三氟甲氧基)苯甲酸(134mg,0.65mmol)与HATU(269mg,0.71mmol)和DIPEA(0.51mL,2.95mmol)制备实施例24和25的步骤3,以得到197mg(70%)的呈淡棕色固体的(外消旋)-[4-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H):474。

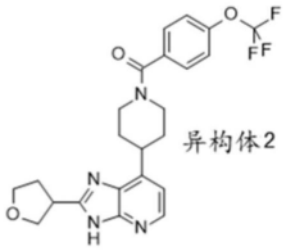
[0406] 使用chiralpak AY柱(20μm,100x 250mm)对(外消旋)-[4-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(160mg,0.34mmol)进行手性分离(用(庚烷80%,EtOH 15%,MeOH 5%)+0.1% TEA洗脱(流速40mL/min并且在280nm处UV检测))得到呈白色固体的69mg(43%)的第一洗脱异构体1(实施例24)和72mg(45%)的异构体2(实施例25)。

[0407] 异构体1(实施例24):LC/MS(m/z,M+H,方法2):计算值474,实测值474.2;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6,30℃)δppm 1.71-2.04(m,4H),2.18-2.28(m,2H),2.30(s,3H),2.41-2.60(m部分隐藏,1H),2.60-2.75(m,2H),2.80-3.08(m,2H),3.26-3.51(m部分隐藏,2H),3.59(quin,J=8Hz,1H),3.55-3.80(m,1H),4.58-4.79(m,1H),7.08(d,J=5Hz,1H),7.46(d,J=8Hz,2H),7.60(d,J=8Hz,2H),8.17(d,J=5Hz,1H),12.1-13.2(m,1H)

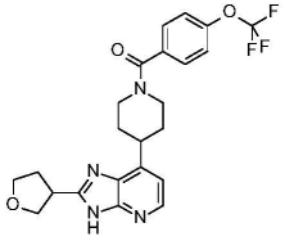
[0408] 异构体2(实施例25):LC/MS(m/z,M+H,方法2):计算值474,实测值474.2;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6,30℃)δppm 1.71-2.04(m,4H),2.18-2.28(m,2H),2.30(s,3H),2.41-2.60(m部分隐藏,1H),2.60-2.75(m,2H),2.80-3.08(m,2H),3.26-3.51(m部分隐藏,2H),3.59(quin,J=8Hz,1H),3.55-3.80(m,1H),4.58-4.79(m,1H),7.08(d,J=5Hz,1H),7.46(d,J=8Hz,2H),7.60(d,J=8Hz,2H),8.17(d,J=5Hz,1H),12.1-13.2(m,1H)

[0409] 实施例26和27:[4-(2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮异构体1和2





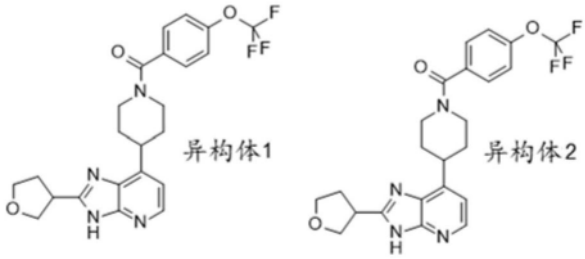
[0410] 步骤1:(外消旋)-[4-(2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



[0411] 按照与实施例20的步骤1的程序类似的程序从在DMF/吡啶(1.5mL/1.5mL)中的(外消旋)-四氢呋喃-3-甲酸(55mg,0.47mmol)与[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(150mg,0.39mmol)、CDI(89mg,0.55mmol)制备实施例26和27的步

骤1,以得到143mg(79%)的呈淡棕色固体的(外消旋)-[4-(2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H):461。

[0412] 步骤2:[4-(2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮异构体1和2

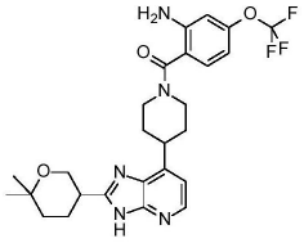


[0413] 实施例26和27的步骤2包括使用chiralpak AY柱(20μm,100x 250mm)对(外消旋)-[4-(2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(110mg,0.24mmol)进行手性分离,用(庚烷70%,EtOH 30%)+0.1% TEA洗脱(流速40mL/min,在265nm处UV检测)。将每种对映异构体的纯级分分别收集并且浓缩,以得到呈白色固体的44mg(40%)的第一洗脱异构体1(实施例26)和47mg(43%)的异构体2(实施例27)。

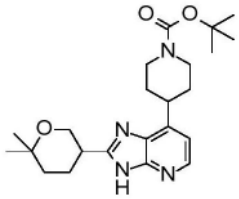
[0414] 异构体1(实施例26):LC/MS(m/z,M+H,方法2):计算值461,实测值461.2;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6,30℃)δppm 1.70-2.05(m,4H),2.26-2.39(m,2H),2.86-3.13(m,1H),3.15-3.55(m部分隐藏,2H),3.57-3.75(m,2H),3.82(q,J=7Hz,1H),3.89-3.97(m,2H),4.06-4.15(m,1H),4.52-4.80(m,1H),7.09(d,J=5Hz,1H),7.45(br d,J=9Hz,2H),7.60(d,J=9Hz,2H),8.11-8.28(m,1H),12.2-13.5(m,1H)。

[0415] 异构体2(实施例27):LC/MS(m/z,M+H,方法2):计算值461,实测值461.2;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6,30℃,构象异构体的混合物70/30)δppm 1.69-2.05(m,4H),2.26-2.39(m,2H),2.82-3.06(m,1H),3.11-3.34(m隐藏,1H),3.42-3.55(m,1H),3.59-3.76(m,2H),3.77-3.88(m,1H),3.89-3.98(m,2H),4.09(br t,J=8Hz,1H),4.52-4.88(m,2H),7.09(d,J=5Hz,1H),7.45(d,J=8Hz,2H),7.60(br d,J=9Hz,2H),8.16(d,J=5Hz,0.7H),8.22-8.31(m,0.3H),12.23-12.67(m,0.3H),12.73-13.06(m,0.7H)。

[0416] 实施例28:(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(6,6-二甲基四氢吡喃-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

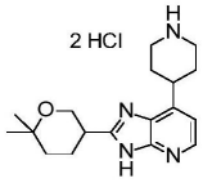


[0417] 步骤1:(外消旋)-3-[2-(6,6-二甲基四氢吡喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



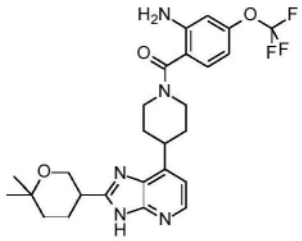
[0418] 按照与实施例20的步骤1的程序类似的程序从在DMF/吡啶(1.5mL/1.5mL)中的(外消旋)-6,6-二甲基四氢吡喃-3-甲酸(162mg,1.03mmol)与4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(250mg,0.85mmol)、CDI(194mg,1.20mmol)制备实施例28的步骤1,以得到274mg(77%)的呈淡棕色固体的(外消旋)-4-[2-(6,6-二甲基四氢吡喃-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯。LC/MS(m/z,M+H):415。

[0419] 步骤2:(外消旋)-2-(6,6-二甲基四氢吡喃-3-基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶二盐酸盐



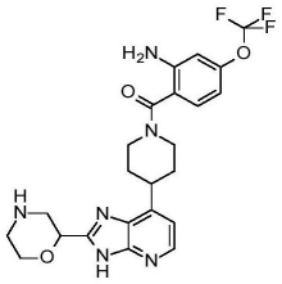
[0420] 按照与实施例1和2的步骤4的程序类似的程序使用在1,4-二噁烷中的4N HCl溶液(2.44mL,9.77mmol)从在DCM/MeOH(3mL/3mL)中的(外消旋)-4-[2-(6,6-二甲基四氢吡喃-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(271mg,0.65mmol)制备实施例28的步骤2,以得到253mg(100%)的呈淡棕色固体的(外消旋)-2-(6,6-二甲基四氢吡喃-3-基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶二盐酸盐。LC/MS(m/z,M+H):315(游离碱)。

[0421] 步骤3:(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(6,6-二甲基四氢吡喃-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

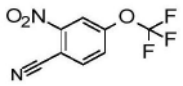


[0422] 按照与实施例1和2的步骤5的程序类似的程序从在DMF(4.4mL)中的(外消旋)-2-(6,6-二甲基四氢吡喃-3-基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶二盐酸盐(253mg,0.65mmol)与2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸(152mg,0.68mmol)、HATU(273mg,0.72mmol)、DIPEA(0.57mL,3.25mmol)制备实施例28的步骤3,以得到262mg(77%)的呈淡棕色固体的(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(6,6-二甲基四氢吡喃-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值518,实测值518.3;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6,30℃,构象异构体的混合物70/30)δppm 1.20(s,3H),1.24(s,3H),1.47-1.59(m,1H),1.66(br d,J=14Hz,1H),1.70-1.94(m,4H),1.94-2.19(m,2H),2.87-3.22(m,3H),3.38-3.55(m,1H),3.64-4.84(m,4H),5.59(br s,2H),6.49(br d,J=8Hz,1H),6.67(br d,J=1Hz,1H),7.07(d,J=5Hz,1H),7.16(d,J=8Hz,1H),8.07-8.34(m,1H),12.41(br s,0.3H),12.82(br s,0.7H)。

[0423] 实施例29:(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

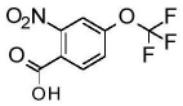


[0424] 步骤1:2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯甲腈



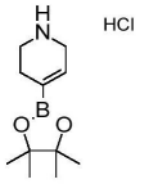
[0425] 在25℃下,向2-溴-4-(三氟甲氧基)苯甲腈(90.0g,314mmol)在DMF(540mL)中的溶液中添加CuCN(31.0g,346mmol,75.6mL)。将混合物加热至150℃并且在150℃下搅拌1小时。将反应混合物冷却至30℃并且用EtOAc(500mL)稀释,过滤,并且将滤液用盐水洗涤(450mL x 3),经$MgSO_4$干燥,过滤并且浓缩,以得到100g的呈黄色油状物的2-硝基-4-三氟甲氧基苯甲腈(100g,粗品)。

[0426] 步骤2:2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸



[0427] 在20℃下,向H_2O(200mL)、H_2SO_4(343g,3.50mol,186mL)和AcOH(225g,3.75mol,214mL)的溶液中添加2-硝基-4-三氟甲氧基苯甲腈(100g,430mmol)。将溶液在120℃下搅拌16小时。然后将反应溶液冷却至25℃。将残余物倾倒到冰水(600mL)中并且搅拌30分钟。将固体过滤并且溶解在EtOAc(400mL)中。将有机相用盐水(250mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下浓缩。将产物通过硅胶柱色谱法(THF/石油醚=0~10%)纯化,以得到46g(43%)的呈黄色固体的2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸。

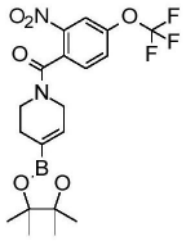
[0428] 步骤3:4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐



[0429] 在10℃下,向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(75.0g,242mmol)在EtOAc(75mL)中的溶液中添加在EtOAc中的4N HCl溶液(4.00M,303mL),然后允许温热至25℃。将混合物在25℃下搅拌4小时。然后,将悬浮液用乙酸乙酯(500mL)稀释,过滤,并且将滤饼在真空下浓缩。在25℃下,将粗产物用EtOAc(500mL)研磨30分钟,以得到化合物45g(75%)的呈白色固体的4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐。

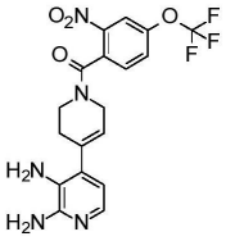
[0430] 步骤4:[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊

硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]甲酮



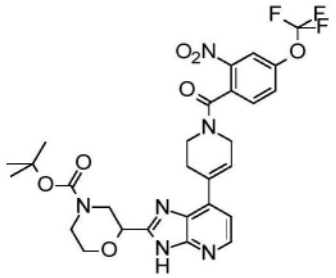
[0431] 在20℃下,向2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸(35.0g,139mmol)、二异丙基乙胺(72.0g,557mmol,97.1m)和HATU(63.5g,167mmol)在DMF(245mL)中的溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐(34.9g,142mmol)。将溶液在20℃下搅拌1.5小时。向反应混合物中添加饱和$NaHCO_3$水溶液(750mL)和AcOEt(1000mL)。将有机相用盐水洗涤(500mL x 2),然后在真空中浓缩,以得到粗产物。在15℃下,将粗品用石油醚(300mL)研磨4小时,以得到26.5g(43%)的呈白色固体的[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]甲酮。

[0432] 步骤5:[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]-[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



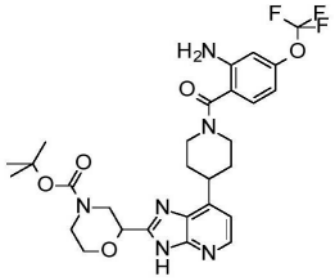
[0433] 在500mL密封管中,将4-氯吡啶-2,3-二胺(2.17g,15.1mmol)、[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]甲酮(7.22g,16.3mmol)和K_3PO_4(9.62g,45.3mmol)在1,4-二噁烷/水(180mL/20mL)中的溶液用氩气鼓泡5分钟。然后,添加SPhos Pd G2催化剂(1,42g,1.96mmol),将管密封并且在90℃下搅拌12小时。然后,将反应混合物冷却至室温,在真空下浓缩至干。将所得残余物用AcOEt和1N NaOH水溶液稀释,转移至分液漏斗中。将有机层分离,用盐水洗涤,用1NHCl溶液洗涤两次(2x 100mL),用盐水洗涤。出现沉淀物,将其过滤,用AcOEt洗涤,随后用MeCN洗涤并且在真空下干燥。将母液浓缩至大约30mL的体积。出现沉淀物,将其过滤,用AcOEt洗涤,随后用MeCN洗涤并且在真空下干燥。将收集到的粉末(7g)在AcOEt和10% NH_4OH水溶液中稀释。将有机层分离,经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩至干,以得到棕色固体,将其然后在i-Pr_2O中研磨,过滤并且在真空下干燥,以得到4.088g(58%)的呈棕色固体的[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]-[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H):424。

[0434] 步骤6:(外消旋)-2-[7-[1-[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吗啉-4-甲酸叔丁酯



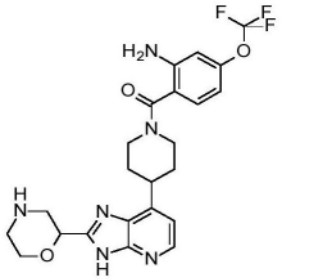
[0435] 按照与实施例20的步骤1的程序类似的程序从在DMF/吡啶(1.5mL/1.5mL)中的(外消旋)-4-叔丁氧基羰基吗啉-2-甲酸(197mg,0.85mmol)与[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]-[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(300mg,0.71mmol)、CDI(161mg,0.99mmol)制备实施例29的步骤6,以得到438mg(77%)的呈淡黄色固体的2-[7-[1-[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吗啉-4-甲酸叔丁酯。LC/MS(m/z,M+H):619。

[0436] 步骤7:(外消旋)-2-[7-[1-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吗啉-4-甲酸叔丁酯



[0437] 向(外消旋)-2-[7-[1-[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吗啉-4-甲酸叔丁酯(325mg,0,52mmol)在MeOH(25mL)中的溶液中添加甲酸铵(1325mg,21,01mmol)和Pd/C(10%)(100mg)。然后将所得混合物在65℃下搅拌1小时。然后将反应混合物冷却至室温,在Dicalite®上过滤,用MeOH洗涤三次并且在真空下浓缩。然后将所得残余物用AcOEt和2N NaOH溶液稀释。将有机层分离并且浓缩。然后将所得残余物通过快速色谱法(SiO_2 12g,用DCM 95/MeOH 5/NH_4OH 0.5洗脱)纯化,以得到260mg(83%)的呈白色粉末的(外消旋)-2-[7-[1-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吗啉-4-甲酸叔丁酯。LC/MS(m/z,M+H):591。

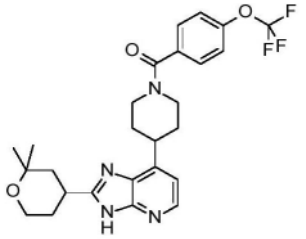
[0438] 步骤8:(外消旋)-2-[7-[1-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吗啉-4-甲酸叔丁酯



[0439] 按照与实施例6的步骤3的程序类似的程序从在DCM(2mL)中的(外消旋)-2-[7-[1-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吗啉-4-甲

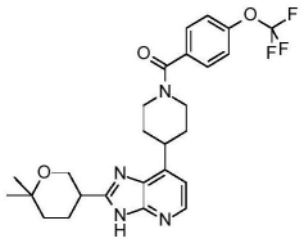
酸叔丁酯(256mg,0.43mmol)与TFA(0.33mL,4.33mmol)制备实施例29的步骤8,以得到194mg(91%)的呈白色固体的(外消旋)-2-[7-[1-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吗啉-4-甲酸叔丁酯。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值491,实测值491.3;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,30℃)δppm 1.68-1.95(m,4H),2.76-2.82(m,2H),2.91(br dd,J=12,10Hz,1H),2.98-3.40(m,3H),3.46(dtd,J=15,8,8,4Hz,2H),3.60-3.72(m,1H),3.89(br d,J=11Hz,1H),3.92-4.56(m,2H),4.68(br dd,J=10,2Hz,1H),5.59(s,2H),6.49(br dd,J=8,1Hz,1H),6.66(br d,J=1Hz,1H),7.09(d,J=5Hz,1H),7.16(d,J=8Hz,1H),8.22(d,J=5Hz,1H),12.36-13.51(m,1H)。

[0440] 实施例30:(外消旋)-[4-[2-(2,2-二甲基四氢吡喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



[0441] 按照与实施例20的步骤1的程序类似的程序从在DMF/吡啶(1.5mL/1.5mL)中的(外消旋)-2,2-二甲基四氢吡喃-4-甲酸(75mg,0.47mmol)与[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(150mg,0.39mmol)、CDI(89mg,0.55mmol)制备实施例30,以得到155mg(78%)的呈淡棕色固体的(外消旋)-[4-[2-(2,2-二甲基四氢吡喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值503,实测值503.3;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,120℃)δppm 1.20(s,3H),1.28(s,3H),1.66-2.01(m,8H),3.07-3.18(m,2H),3.29(tt,J=12,4Hz,1H),3.39-3.50(m,1H),3.68-3.86(m,2H),4.09-4.23(m,2H),7.00(d,J=5Hz,1H),7.37(dd,J=9,1Hz,2H),7.56(d,J=9Hz,2H),8.14(d,J=5Hz,1H),11.33-13.20(m,1H)。

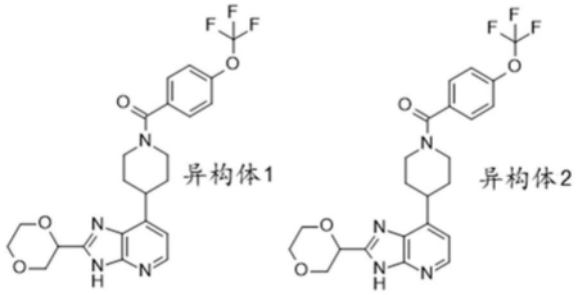
[0442] 实施例31:(外消旋)-[4-[2-(6,6-二甲基四氢吡喃-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



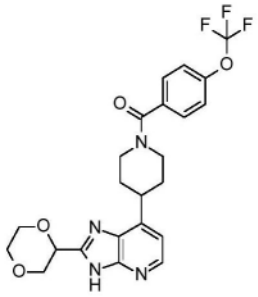
[0443] 按照与实施例20的步骤1的程序类似的程序从在DMF/吡啶(1.5mL/1.5mL)中的(外消旋)-6,6-二甲基四氢吡喃-3-甲酸(75mg,0.47mmol)与[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(150mg,0.39mmol)、CDI(89mg,0.55mmol)制备实施例31,以得到176mg(85%)的呈淡棕色固体的(外消旋)-[4-[2-(6,6-二甲基四氢吡喃-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H),方法1:计算值503,实测值503.3;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,120℃)δppm 1.21(s,3H),1.24(s,3H),1.49-1.60(m,1H),1.68(dt,J=13,4Hz,1H),1.83-1.99(m,4H),1.99-2.18(m,2H),

3.02(tt,J＝10,5Hz,1H),3.06-3.18(m,2H),3.37-3.48(m,1H),3.82-3.96(m,2H),4.09-4.25(m,2H),7.01(d,J＝5Hz,1H),7.37(br d,J＝9Hz,2H),7.56(br d,J＝9Hz,2H),8.15(d,J＝5Hz,1H),11.47-13.20(m,1H)。

[0444] 实施例32和33:[4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮异构体1和2

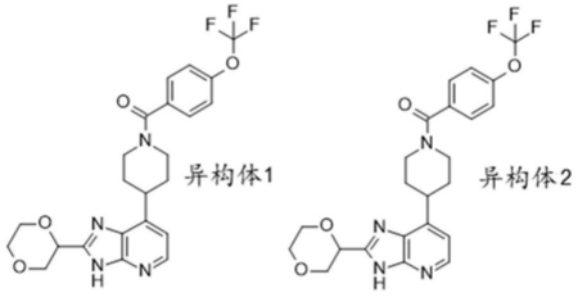


[0445] 步骤1:(外消旋)-[4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



[0446] 按照与实施例20的步骤1的程序类似的程序从在DMF/吡啶(1.25mL/1.25mL)中的1,4-二噁烷-2-甲酸(63mg,0.46mmol)与[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(125mg,0.33mmol)、CDI(60mg,0.58mmol)制备实施例32和33的步骤1,以得到95mg(61%)的呈白色固体的(外消旋)-[4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H):477。

[0447] 步骤2:[4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮异构体1和2



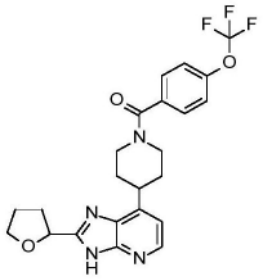
[0448] 实施例32和33的步骤1包括使用i.cellulose 5柱(250x 30mm)对(外消旋)-[4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(81mg,0.17mmol)进行手性分离,用(正庚烷40%,EtOH 60%)+0.1% TEA洗脱(流速40mL/min,在265nm处UV检测)。将每种对映异构体的纯级分分别收集并且浓缩,以得到呈白色固体的34mg(42%)的第一洗脱异构体1(实施例32)和36mg(44%)的异构体2(实施例

33)。

[0449] 异构体1(实施例32):LC/MS(m/z,M+H,方法2):计算值477,实测值477.2;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6,30℃)δppm 1.71-2.07(m,4H),2.87-3.07(m,1H),3.11-3.35(m部分隐藏,1H),3.41-3.57(m,1H),3.60-3.70(m,2H),3.73-3.87(m,3H),3.88-3.96(m,1H),4.00-4.13(m,1H),4.56-4.79(m,1H),4.82-4.97(m,1H),7.13(d,J=5Hz,1H),7.46(br d,J=9Hz,2H),7.60(br d,J=9Hz,2H),8.15-8.36(m,1H),12.55-13.59(m,1H)。

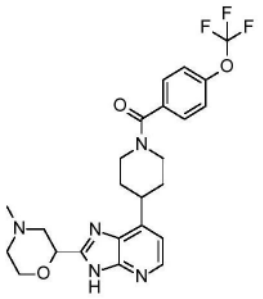
[0450] 异构体2(实施例33):LC/MS(m/z,M+H,方法2):计算值477,实测值477.2;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6,30℃)δppm 1.71-2.07(m,4H),2.87-3.07(m,1H),3.11-3.35(m部分隐藏,1H),3.41-3.57(m,1H),3.60-3.70(m,2H),3.73-3.87(m,3H),3.88-3.96(m,1H),4.00-4.13(m,1H),4.56-4.79(m,1H),4.82-4.97(m,1H),7.13(d,J=5Hz,1H),7.46(br d,J=9Hz,2H),7.60(br d,J=9Hz,2H),8.15-8.36(m,1H),12.55-13.59(m,1H)。

[0451] 实施例34:(外消旋)-[4-(2-四氢呋喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



[0452] 按照与实施例1和2的步骤3的程序类似的程序从在乙腈(5mL)中的[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(156mg,0.41mmol)和四氢呋喃-2-甲酸(50mg,0.43mmol)与CDI(77mg,0.47mmol)制备实施例34,以得到120mg(59%)的呈白色泡沫的(外消旋)-[4-(2-四氢呋喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法2):计算值461,实测值461.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.78-2.15(m,6H),2.20-2.39(m,2H),3.05-3.18(m,2H),3.41-3.53(m,1H),3.79-3.89(m,1H),3.95-4.04(m,1H),4.09-4.25(m,2H),5.07(t,J=7Hz,1H),7.05(d,J=5Hz,1H),7.39(d,J=9Hz,2H),7.57(d,J=9Hz,2H),8.19(d,J=5Hz,1H),11.97-13.14(m,1H)。

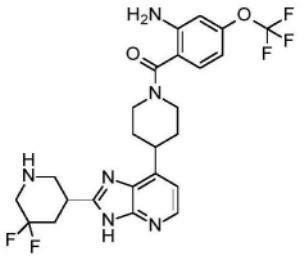
[0453] 实施例35:(外消旋)-[4-[2-(4-甲基吗啉-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



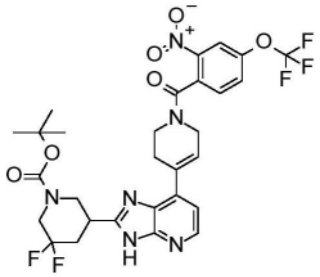
[0454] 向(外消旋)-4-甲基吗啉-2-甲酸(24mg,0.16mmol)在DMF/吡啶(0.5mL/0.5mL)中的溶液中添加CDI(30mg,0.18mmol)。将所得混合物在45℃下搅拌30分钟。然后,添加[4-(2,

3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(50mg,0.13mmol),并且将所得混合物在80℃下搅拌24小时。为了完成反应,添加30mg的CDI(0.08mmol),随后在4小时和20小时后添加两次相同量的CDI。再6小时后,在80℃下在搅拌下,将反应混合物冷却至室温,转移至含有50mL的水的分液漏斗中。将整个混合物用AcOEt萃取三次(3x 30mL)。然后将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将所得残余物通过快速色谱法(SiO_2 10g,用DCM 97/MeOH 3洗脱)纯化,以得到18mg(28%)的呈白色粉末的(外消旋)-[4-[2-(4-甲基吗啉-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法2):计算值490,实测值490.3;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,120℃)δppm 1.71-2.02(m,4H),2.22(td,J=11,4Hz,1H),2.29(s,3H),2.40(dd,J=11,10Hz,1H),2.63-2.70(m,1H),3.04(br d,J=11Hz,1H),3.08-3.18(m,2H),3.43-3.58(m,1H),3.76(td,J=11,3Hz,1H),3.96(dt,J=11,3Hz,1H),4.13-4.22(m,2H),4.78(dd,J=10,3Hz,1H),7.05(d,J=5Hz,1H),7.37(d,J=9Hz,2H),7.56(d,J=9Hz,2H),8.20(d,J=5Hz,1H),11.89-12.97(m,1H)。

[0455] 实施例36:(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(5,5-二氟-3-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

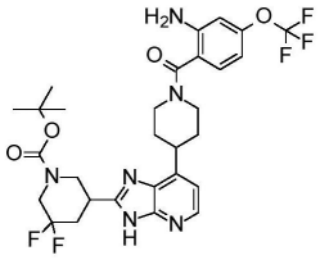


[0456] 步骤1:(外消旋)-3,3-二氟-5-[7-[1-[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



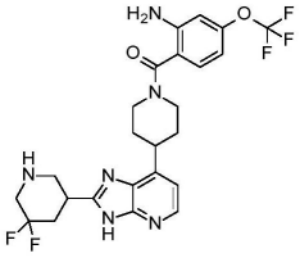
[0457] 按照与实施例20的步骤1的程序类似的程序从在DMF/吡啶(1mL/1mL)中的(外消旋)-1-(叔丁氧基羰基)-5,5-二氟哌啶-3-甲酸(115mg,0.43mmol)与[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]-[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(150mg,0.35mmol)、CDI(70mg,0.43mmol)制备实施例36的步骤1,以得到149mg(64%)的呈淡黄色固体的(外消旋)-3,3-二氟-5-[7-[1-[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯。LC/MS(m/z,M+H):653。

[0458] 步骤2:(外消旋)-5-[7-[1-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯



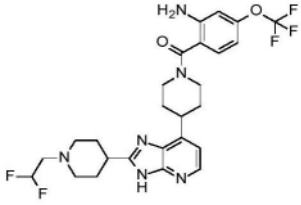
[0459] 按照与实施例29的步骤7的程序类似的程序从在EtOH(6mL)中的(外消旋)-3,3-二氟-5-[7-[1-[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(145mg,0.22mmol)与甲酸铵(280mg,4.44mmol)、10%Pd/C(75mg)制备实施例36的步骤2,以得到44mg(32%)的呈白色固体的(外消旋)-5-[7-[1-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯。LC/MS(m/z,M+H):625。

[0460] 步骤3:(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(5,5-二氟-3-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮



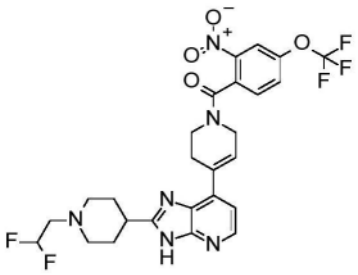
[0461] 向(外消旋)-5-[7-[1-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯(42mg,0,07mmol)在DCM(3mL)中的溶液中添加TFA(60μL,0,78mmol)。然后将所得混合物在室温下搅拌4.5小时。然后再添加TFA(60μL,0,78mmol),并且将所得混合物在室温下搅拌12小时。然后将反应混合物用DCM和水稀释。分批添加固体$NaHCO_3$直到将pH调节至9。然后,将整个混合物在疏水柱筒(70mL)上过滤。将所得有机层在减压下浓缩,以得到24mg(68%)的呈白色粉末的(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(5,5-二氟-3-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值525,实测值525.3;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,120℃)δppm 1.72-2.05(m,4H),2.22-2.60(m部分隐藏,2H),2.73-2.97(m部分隐藏,2H),3.04-3.17(m,3H),3.22-3.32(m,2H),3.36-3.52(m,1H),4.16(br d,J=12Hz,2H),5.29(br s,2H),6.48(br dd,J=8,1Hz,1H),6.68(br d,J=1Hz,1H),7.01(d,J=5Hz,1H),7.15(d,J=8Hz,1H),8.06-8.33(m,1H),11.83-12.82(m,1H)。

[0462] 实施例37:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮



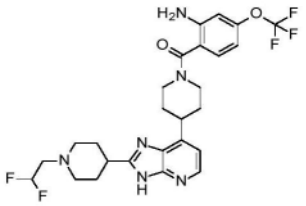
[0463] 步骤1:[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-3,

6-二氢-2H-吡啶-1-基]-[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



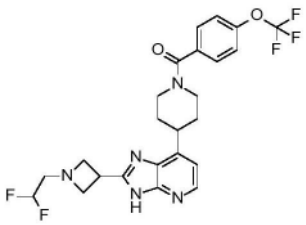
[0464] 按照与实施例20的步骤1的程序类似的程序从在DMF/吡啶(1mL/1mL)中的1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-甲酸盐酸盐(65mg,0.28mmol)与[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]-[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(100mg,0.24mmol)、CDI(45mg,0.28mmol)制备实施例37的步骤1,以得到44mg(32%)的呈淡黄色固体的[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]-[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H):581。

[0465] 步骤2:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

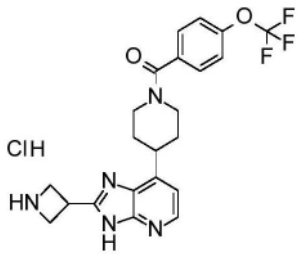


[0466] 将[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]-[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(40mg,0,07mmol)在MeOH(6mL)中的溶液用氩气鼓泡5分钟,然后添加10% Pd/C(50mg)。然后将所得混合物在50℃下用4巴的H_2氢化2小时。2小时后,将所得混合物冷却至室温,在GF/F超细纤维过滤器上过滤,用MeOH洗涤。将滤液在减压下浓缩,并且将所得残余物通过快速色谱法(SiO_2 4g,用DCM/MeOH洗脱:100/0至95/5)纯化,以得到8mg(21%)的呈白色粉末的[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值553,实测值553.3;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,30℃,构象异构体的混合物70/30)δppm 1.69-2.04(m,8H),2.22-2.39(m,2H),2.70-2.90(m,3H),2.94-3.17(m,4H),3.37-3.55(m,2H),3.75-4.72(m,2H),5.57(s,1.4H),5.61(s,0.6H),6.14(br tt,J=56,4Hz,1H),6.49(br d,J=8Hz,1H),6.66(br s,1H),7.01-7.08(m,1H),7.13-7.27(m,1H),8.14(d,J=5Hz,0.7H),8.23(d,J=5Hz,0.3H),12.33(s,0.3H),12.71(s,0.7H)。

[0467] 实施例38:[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)氮杂环丁烷-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

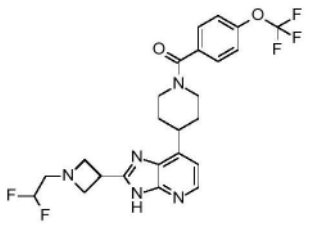


[0468] 步骤1:[4-[2-(氮杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮盐酸盐



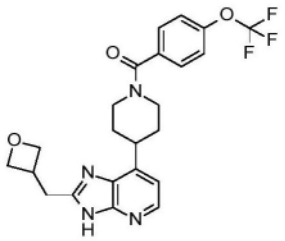
[0469] 在5℃下,向3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(295mg,0,54mmol)在MeOH(6mL)中的溶液中逐滴添加在1,4-二噁烷中的4N HCl溶液(1.5mL,6.0mmol)。然后将所得混合物温热至室温并且搅拌12小时。将反应混合物浓缩至干,以得到134mg(48%)的呈橙色胶状物的[4-[2-(氮杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮盐酸盐。LC/MS(m/z,M+H):519(游离碱)。

[0470] 步骤2:[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)氮杂环丁烷-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



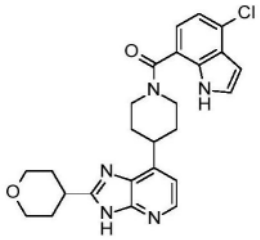
[0471] 向[4-[2-(氮杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮盐酸盐(140mg,0,29mmol)在乙腈(6mL)中的溶液中添加碳酸钾(230mg,1,66mmol),随后添加三氟甲磺酸2,2-二氟乙基酯(120mg,0,56mmol)。然后将所得反应混合物在45℃下搅拌75分钟。然后,将反应混合物冷却至室温,浓缩至干,用AcOEt(20mL)和水(20mL)稀释。将有机层分离,并且将水层用AcOEt(20mL)萃取一次。然后将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩。然后将所得残余物通过快速色谱法(SiO_2 12g,用DCM/MeOH洗脱:100/0至95/5)纯化,以得到41mg(27%)的呈白色固体的[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)氮杂环丁烷-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值510,实测值510.3;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,30℃,构象异构体的混合物70/30)δppm 1.67-2.07(m,4H),2.91(td,J=16,4Hz,2H),2.86-3.13(m,1H),3.18-3.84(m部分隐藏,3H),3.55-3.64(m,2H),3.75(br t,J=7Hz,2H),3.91(quin,J=7Hz,1H),4.54-4.85(m,1H),5.99(tt,J=56,4Hz,1H),7.10(d,J=5Hz,1H),7.45(br d,J=8Hz,2H),7.60(br d,J=8Hz,2H),8.14-8.20(m,0.7H),8.20-8.36(m,0.3H),12.49(br s,0.3H),12.92(s,0.7H)。

[0472] 实施例39:[4-[2-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



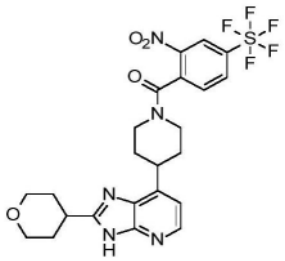
[0473] 按照与实施例15的步骤1的程序类似的程序从在DMF(1.5mL)中的1 2-(氧杂环丁烷-3-基)乙酸(59mg,0.50mmol)与[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(133mg,0.35mmol)、CDI(85mg,0.53mmol)制备实施例39,以得到105mg(65%)的呈淡黄色固体的[4-[2-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值461,实测值461.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.80-2.00(m,4H),3.05-3.16(m,2H),3.20(d,J=8Hz,2H),3.31-3.43(m,1H),3.44-3.61(m,1H),4.02-4.29(m,2H),4.43(t,J=6Hz,2H),4.72(dd,J=8,6Hz,2H),7.01(d,J=5Hz,1H),7.39(br d,J=9Hz,2H),7.57(d,J=9Hz,2H),8.14(d,J=5Hz,1H),11.33-13.11(m,1H)。

[0474] 实施例40:(4-氯-1H-吲哚-7-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮



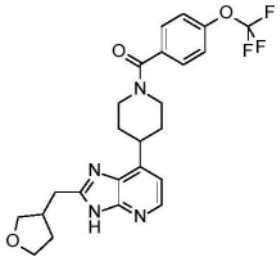
[0475] 按照与实施例1和2的步骤5的程序类似的程序从在DMF(2mL)中的7-(4-哌啶基)-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐(100mg,0.28mmol)和4-氯-1H-吲哚-7-甲酸(57mg,0.29mmol)与TATU(103mg,0.32mmol)和DIPEA(0.24mL,1.39mmol)制备实施例40,以得到64mg(50%)的呈白色固体的(4-氯-1H-吲哚-7-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值464,实测值464.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.81-2.04(m,8H),3.10-3.22(m,3H),3.37-3.72(m,3H),3.91-4.00(m,2H),4.22(br d,J=12Hz,2H),6.53(dd,J=3,2Hz,1H),7.03(d,J=5Hz,1H),7.06-7.17(m,2H),7.42(t,J=3Hz,1H),8.15(br s,1H),11.16(br s,1H),12.28-12.63(m,1H)。

[0476] 实施例41:[2-硝基-4-(五氟-λ^{6}-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮



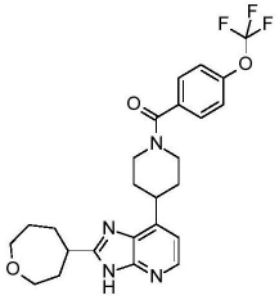
[0477] 按照与实施例1和2的步骤5的程序类似的程序从在DMF(0.8mL)中的7-(4-哌啶基)-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(50mg,0.17mmol)和2-硝基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸(46mg,0.17mmol)与HATU(76mg,0.20mmol)和DIPEA(0.07mL,0.40mmol)制备实施例41,以得到31mg(22%)的呈白色固体的[2-硝基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法2):计算值562,实测值562.1;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,101℃)δppm 1.81-2.17(m,8H),2.98-3.10(m,1H),3.15(tt,J=10,5Hz,1H),3.21-3.37(m,1H),3.40-3.60(m,4H),3.95(dt,J=11,3Hz,2H),4.51-4.78(m,1H),7.00(d,J=5Hz,1H),7.85(d,J=8Hz,1H),8.17(br d,J=5Hz,1H),8.34(dd,J=8,2Hz,1H),8.56(d,J=2Hz,1H),11.75-12.98(m,1H)。

[0478] 实施例42:(外消旋)-[4-[2-(四氢呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

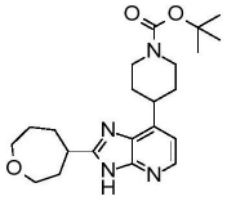


[0479] 按照与实施例20的步骤1的程序类似的程序从在DMF/吡啶(1.5mL/1.5mL)中的2-四氢呋喃-3-基乙酸(62mg,0.47mmol)与[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(150mg,0.39mmol)、CDI(89mg,0.55mmol)制备实施例42,以得到104mg(55%)的呈淡棕色固体的(外消旋)-[4-[2-(四氢呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值475,实测值475.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,101℃)δppm 1.58-1.72(m,1H),1.80-1.98(m,4H),1.98-2.10(m,1H),2.68-2.82(m,1H),2.91(d,J=7Hz,2H),3.06-3.20(m,2H),3.33-3.44(m,1H),3.46(dd,J=8,6Hz,1H),3.67(q,J=8Hz,1H),3.73-3.90(m,2H),4.03-4.30(m,2H),7.00(d,J=5Hz,1H),7.38(d,J=8Hz,2H),7.56(d,J=8Hz,2H),8.14(d,J=5Hz,1H),11.42-13.64(m,1H)。

[0480] 实施例43:(外消旋)-[4-[2-(氧杂环庚烷-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

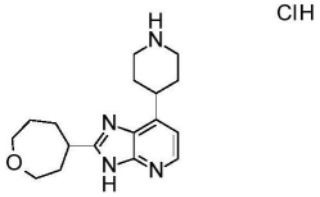


[0481] 步骤1:(外消旋)-4-[2-(氧杂环庚烷-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



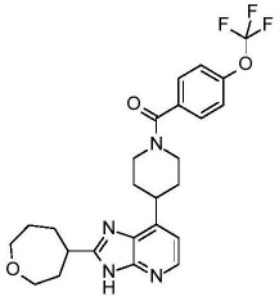
[0482] 按照与实施例5的步骤1的程序类似的程序从在乙腈(8mL)中的4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(250mg,0.85mmol)和氧杂环庚烷-4-甲酸(191mg,1.33mmol)与CDI(256mg,1.58mmol)在回流下经24小时制备实施例43的步骤1,以得到264mg(77%)的呈白色固体的(外消旋)-4-[2-(氧杂环庚烷-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯。LC/MS(m/z,M+H):401。

[0483] 步骤2:(外消旋)-2-(氧杂环庚烷-4-基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐



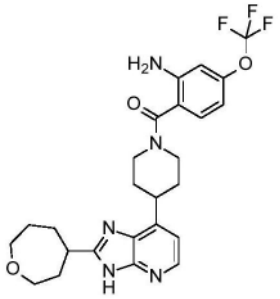
[0484] 按照与实施例1和2的步骤4的程序类似的程序使用在1,4-二噁烷中的4N HCl溶液(0.68mL,2.72mmol)从在MeOH(2mL)中的(外消旋)-4-[2-(氧杂环庚烷-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(109mg,0.27mmol)制备实施例43的步骤2,以得到92mg(100%)的呈橙色胶状物的(外消旋)-2-(氧杂环庚烷-4-基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐。LC/MS(m/z,M+H):301(游离碱)。

[0485] 步骤3:(外消旋)-[4-[2-(氧杂环庚烷-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



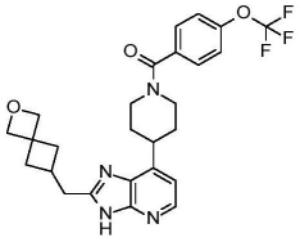
[0486] 按照与实施例1和2的步骤5的程序类似的程序从在DMF(5mL)中的2-(氧杂环庚烷-4-基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐(79mg,0.24mmol)和4-(三氟甲氧基)苯甲酸(53mg,0.26mmol)与HATU(108mg,0.28mmol)和DIPEA(0.2mL,1.18mmol)制备实施例43的步骤3,以得到22mg(19%)的呈白色固体的(外消旋)-[4-[2-(氧杂环庚烷-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值489,实测值489.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.65-2.22(m,10H),3.05-3.27(m,3H),3.33-3.49(m,1H),3.57-3.91(m,4H),4.05-4.36(m,2H),7.01(d,J=5Hz,1H),7.39(br d,J=8Hz,2H),7.57(d,J=8Hz,2H),8.14(br d,J=5Hz,1H),11.79-12.67(m,1H)。

[0487] 实施例44:(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧杂环庚烷-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮



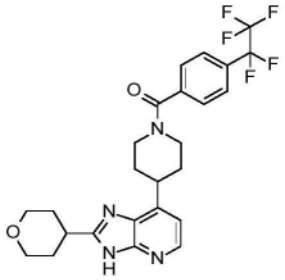
[0488] 按照与实施例1和2的步骤5的程序类似的程序从在DMF(5mL)中的2-(氧杂环庚烷-4-基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐(79mg,0.24mmol)和2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸(57mg,0.26mmol)与HATU(108mg,0.28mmol)和DIPEA(0.2mL,1.18mmol)制备实施例44,以得到25mg(21%)的呈白色固体的(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧杂环庚烷-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮。LC/MS(m/z,M-H,方法1):计算值502,实测值502.1;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.64-2.19(m,10H),3.01-3.27(m,3H),3.32-3.51(m,1H),3.56-3.91(m,4H),4.16(br d,J=13Hz,2H),5.35(br s,2H),6.48(br d,J=8Hz,1H),6.68(br s,1H),6.99(d,J=5Hz,1H),7.15(d,J=8Hz,1H),8,05-8.40(m,1H),11.8-12.6(m,1H)。

[0489] 实施例45:[4-[2-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



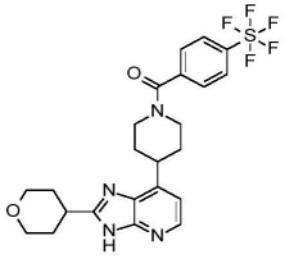
[0490] 按照与实施例20的步骤1的程序类似的程序从在DMF/吡啶(1.5mL/1.5mL)中的2-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基)乙酸(64mg,0.41mmol)与[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(120mg,0.31mmol)、CDI(76mg,0.47mmol)制备实施例45,以得到57mg(36%)的呈淡棕色固体的[4-[2-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值501,实测值501.3;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.75-1.97(m,4H),1.97-2.08(m,2H),2.30-2.41(m,2H),2.52-2.65(m,1H),2.86(d,J=7Hz,2H),3.05-3.21(m,2H),3.32-3.51(m,1H),4.06-4.30(m,2H),4.44(s,2H),4.55(s,2H),7.00(d,J=5Hz,1H),7.39(br d,J=9Hz,2H),7.57(d,J=9Hz,2H),8.13(d,J=5Hz,1H),11.70-12.71(m,1H)。

[0491] 实施例46:[4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮



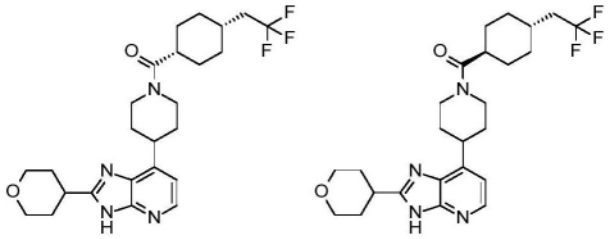
[0492] 按照与实施例1和2的步骤5的程序类似的程序从在DMF(2mL)中的7-(4-哌啶基)-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐(100mg,0.28mmol)和4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯甲酸(70mg,0.29mmol)与TATU(103mg,0.32mmol)和DIPEA(0.24mL,1.39mmol)制备实施例46,以得到55mg(39%)的呈黄色固体的[4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值509,实测值509;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,30℃,构象异构体的混合物75/25)δppm1.64-2.11(m,8H),2.84-3.07(m,1H),3.07-3.20(m,1H),3.25-3.38(m隐藏,1H),3.41-3.73(m,4H),3.89-4.07(m,2H),4.58-4.82(m,1H),7.09(d,J=5Hz,1H),7.63-7.75(m,2H),7.78-7.82(m,2H),8.16(d,J=5Hz,0.75H),8.25(d,J=5Hz,0.25H),12.38(s,0.25H),12.84(s,0.75H)。

[0493] 实施例47:[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

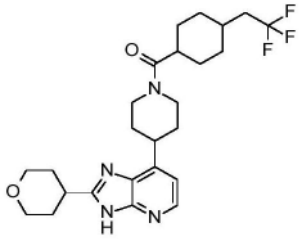


[0494] 按照与实施例1和2的步骤5的程序类似的程序从在DMF(1.6mL)中的7-(4-哌啶基)-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(100mg,0.35mmol)和4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸(86mg,0.34mmol)与HATU(152mg,0.40mmol)和DIPEA(0.22mL,1.27mmol)制备实施例47,以得到54mg(25%)的呈白色固体的[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法2):计算值517,实测值517.1;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,30℃,构象异构体的混合物70/30)δppm 1.63-2.09(m,8H),2.85-3.04(m,1H),3.07-3.33(m部分隐藏,2H),3.41-3.69(m,4H),3.88-4.03(m,2H),4.55-4.84(m,1H),7.09(d,J=5Hz,1H),7.64-7.75(m,2H),8.00(d,J=8Hz,2H),8.16(d,J=5Hz,0.7H),8.25(br d,J=5Hz,0.3H),12.38(s,0.3H),12.77(s,0.7H)。

[0495] 实施例48和49:(顺式)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)环己基]甲酮和(反式)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)环己基]甲酮

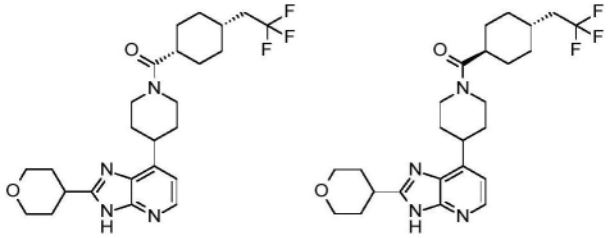


[0496] 步骤1:[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)环己基]甲酮



[0497] 按照与实施例1和2的步骤5的程序类似的程序从在DMF(2.5mL)中的7-(4-哌啶基)-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐(150mg,0.42mmol)和4-(2,2,2-三氟乙基)环己烷-1-甲酸(92mg,0.44mmol)与HATU(175mg,0.46mmol)和DIPEA(0.36mL,2.09mmol)制备实施例48和49的步骤1,以得到130mg(65%)的呈白色固体的[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)环己基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H):479。

[0498] 步骤2:(顺式)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)环己基]甲酮和(反式)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)环己基]甲酮



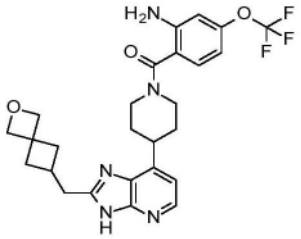
[0499] 实施例48和49通过以下方式来获得:使用i.cellulose 5柱(250x 30mm)分离[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)环己基]甲酮(122mg,0.25mmol),用(正庚烷70%,EtOH 30%)+0.1% TEA洗脱(流速45mL/min,在265nm处UV检测)。将每种异构体的纯级分分别收集并且浓缩,以得到呈白色固体的74mg(61%)的顺式异构体和15mg(12%)的反式异构体。

[0500] 顺式异构体(实施例48):LC/MS(m/z,M+H,方法2):计算值479,实测值479.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,101℃)δppm 1.45-1.86(m,10H),1.87-2.00(m,7H),2.22(qd,J=12,7Hz,2H),2.70-2.82(m,1H),2.84-3.04(m部分隐藏,2H),3.14(tt,J=10,5Hz,1H),3.31-3.41(m,1H),3.49(td,J=11,4Hz,2H),3.95(dt,J=11,3Hz,2H),4.19-4.47(m,2H),6.96(d,J=5Hz,1H),8.13(d,J=5Hz,1H),11.75-12.92(m,1H)。

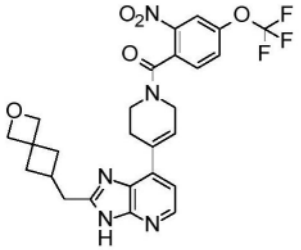
[0501] 反式异构体1(实施例49):LC/MS(m/z,M+H,方法2):计算值479,实测值479.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.18(qd,J=14,3Hz,2H),1.46(qd,J=14,3Hz,2H),

1.56-1.69(m,1H),1.69-1.88(m,6H),1.88-2.01(m,6H),2.13(qd,J＝12,7Hz,2H),2.59(tt,J＝12,3Hz,1H),2.70-3.03(m隐藏,2H),3.14(tt,J＝10,5Hz,1H),3.27-3.42(m,1H),3.43-3.60(m,2H),3.95(dt,J＝11,3Hz,2H),4.20-4.52(m,2H),6.96(d,J＝5Hz,1H),8.13(d,J＝5Hz,1H),11.89-12.78(m,1H)。

[0502] 实施例50:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

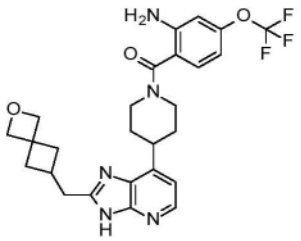


[0503] 步骤1:[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]甲酮



[0504] 按照与实施例20的步骤1的程序类似的程序从在DMF/吡啶(1.5mL/1.5mL)中的2-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基)乙酸(109mg,0.70mmol)与[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]-[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(260mg,0.58mmol)、CDI(132mg,0.82mmol)制备实施例50的步骤1,以得到129mg(39%)的呈淡棕色固体的[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H):544

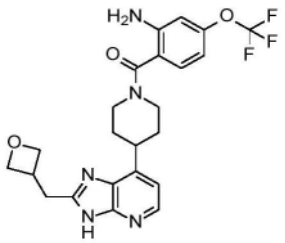
[0505] 步骤2:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮



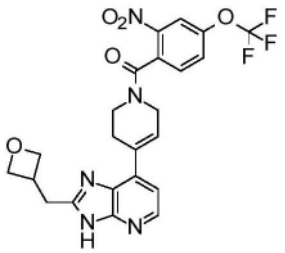
[0506] 按照与实施例29的步骤7的程序类似的程序从在MeOH(10mL)中的[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]甲酮(125mg,0.23mmol)与甲酸铵(551mg,8.74mmol)、10% Pd/C(20mg)制备实施例50的步骤2,以得到61mg(51%)的呈白色固体的[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值516,实测值516.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.80-1.99(m,4H),1.96-2.07(m,2H),2.32-2.40(m,2H),2.54-2.65(m,1H),2.86

(d,J＝7Hz,2H),3.03-3.15(m,2H),3.29-3.46(m,1H),4.17(br d,J＝13Hz,2H),4.44(s,2H),4.55(s,2H),5.34(s,2H),6.48(br dd,J＝8,1Hz,1H),6.68(br d,J＝1Hz,1H),6.98(d,J＝5Hz,1H),7.15(d,J＝8Hz,1H),8.13(d,J＝5Hz,1H),11.68-12.87(m,1H)。

[0507] 实施例51:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

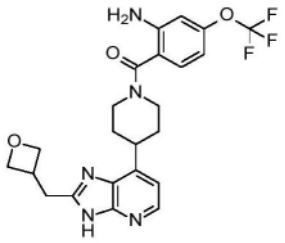


[0508] 步骤1:[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]甲酮



[0509] 按照与实施例20的步骤1的程序类似的程序从在DMF/吡啶(1.5mL/1.5mL)中的2-(氧杂环丁烷-3-基)乙酸(100mg,0.86mmol)与[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]-[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(320mg,0.72mmol)、CDI(163mg,1.00mmol)制备实施例51的步骤1,以得到129mg(34%)的呈淡黄色固体的[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H):504。

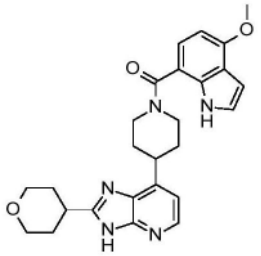
[0510] 步骤2:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮



[0511] 按照与实施例29的步骤7的程序类似的程序从在MeOH(30mL)中的[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]甲酮(125mg,0.25mmol)与甲酸铵(594mg,9.43mmol)、10% Pd/C(20mg)制备实施例51的步骤2,以得到39mg(33%)的呈白色固体的[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值476,实测值476.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.82-1.98(m,4H),3.04-3.16(m,2H),3.20(d,J＝8Hz,2H),3.28-3.41(m,1H),3.44-3.59(m,1H),4.12-4.22(m,2H),4.43(t,J＝6Hz,2H),4.72(dd,J＝8,6Hz,2H),5.34(s,2H),6.48

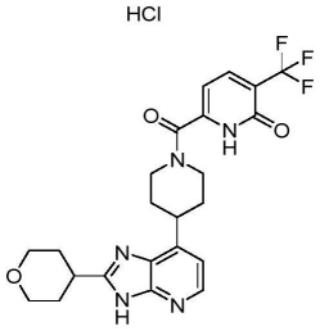
(br dd,J＝8,1Hz,1H),6.68(br d,J＝1Hz,1H),6.99(d,J＝5Hz,1H),7.14(d,J＝8Hz,1H),8.14(br d,J＝5Hz,1H),11.92-12.96(m,1H)。

[0512] 实施例52:(4-甲氧基-1H-吲哚-7-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

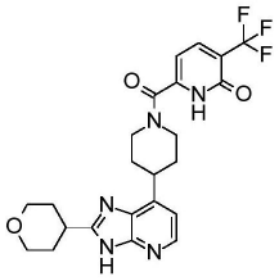


[0513] 按照与实施例1和2的步骤5的程序类似的程序从在DMF(1mL)中的7-(4-哌啶基)-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐(50mg,0.14mmol)和4-甲氧基-吲哚-7-甲酸(28mg,0.15mmol)与TATU(52mg,0.16mmol)和DIPEA(0.12mL,0.69mmol)制备实施例52,以得到45mg(70%)的呈黄色固体的(4-甲氧基-1H-吲哚-7-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值460,实测值460.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,30℃,构象异构体的混合物70/30)δppm 1.68-2.01(m,8H),3.04-3.23(m,3H),3.41-3.59(m,3H),3.91(s,3H),3.91-4.03(m,2H),4.22-4.39(m,2H),6.45-6.50(m,1H),6.56(d,J＝8Hz,1H),7.01((d,J＝5Hz,1H),7.12((d,J＝8Hz,1H),7.20(m,1H),8.16(d,J＝5Hz,0.7H),8.25(br d,J＝5Hz,0.3H),11.03(br s,1H),12.37(s,0.3H),12.76(s,0.7H)。

[0514] 实施例53:6-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮盐酸盐



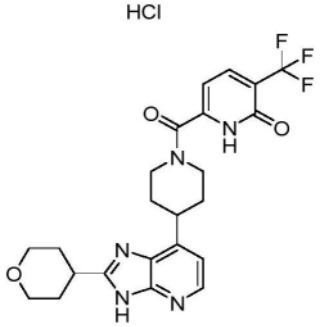
[0515] 步骤1:6-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮



[0516] 按照与实施例1和2的步骤5的程序类似的程序从在DMF(2.5mL)中的7-(4-哌啶基)-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐(150mg,0.42mmol)和6-氧代-5-(三

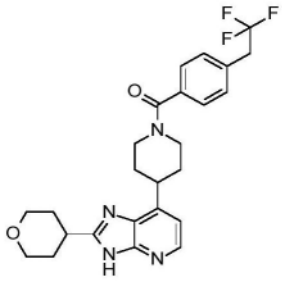
氟甲基)-1,6-二氢吡啶-2-甲酸(91mg,0.44mmol)与HATU(175mg,0.46mmol)和DIPEA(0.36mL,2.09mmol)制备实施例53的步骤1,以得到66mg(33%)的呈淡棕色泡沫的6-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮。LC/MS(m/z,M+H):476

[0517] 步骤2:6-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮盐酸盐



[0518] 将6-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮(66mg,0.14mmol)用C18柱(5μm,250x 50mm)通过制备型色谱法(反相)纯化(用(水+0.1% HCl)和乙腈100/0至0/100洗脱(流速80mL/min,在254nm处UV检测))。将纯级分收集并且浓缩,冷冻并且冻干,以得到29mg(38%)的呈白色固体的6-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮盐酸盐。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值476(游离碱),实测值476.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.74-2.06(m,8H),2.43-2.59(m隐藏,1H),2.97-3.22(m,2H),3.24-3.38(m,1H),3.41-3.55(m,2H),3.55-3.71(m,1H),3.97(dt,J=11,3Hz,2H),6.49(br d,J=6Hz,1H),7.23(d,J=5Hz,1H),7.93(d,J=7Hz,1H),8.33(d,J=5Hz,1H)。

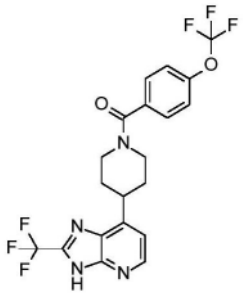
[0519] 实施例54:[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]甲酮



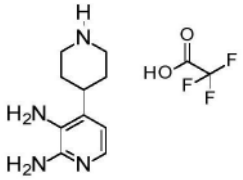
[0520] 按照与实施例1和2的步骤5的程序类似的程序从在DMF(2mL)中的7-(4-哌啶基)-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐(100mg,0.28mmol)和4-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酸(60mg,0.29mmol)与TATU(103mg,0.32mmol)和DIPEA(0.24mL,1.39mmol)制备实施例54,以得到62mg(47%)的呈白色固体的[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值473,实测值473.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃,构象异构体的混合物70/30)δppm 1.67-2.06(m,8H),3.03-3.21(m,3H),3.23-3.56(m,3H),3.65(q,J=12Hz,2H),3.95(br d,J=12Hz,2H),4.09-4.31(m,2H),7.02(d,J=5Hz,1H),7.36-7.51(m,4H),8.13(br d,J=

5Hz,0.7H),8.18-8.29(m,0.3H),12.00(br s,0.3H),12.40(br s,0.70H)。

[0521] 实施例55:[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(三氟甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

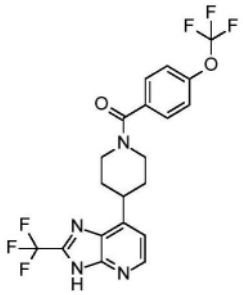


[0522] 步骤1:4-(4-哌啶基)吡啶-2,3-二胺2,2,2-三氟乙酸盐



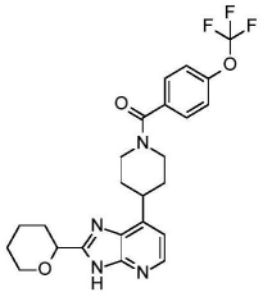
[0523] 向4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(8g,27,4mmol)在DCM(36mL)中的溶液中添加TFA(16.9mL,218.9mmol),然后将所得混合物在室温下搅拌1小时。然后将反应混合物浓缩至干,以得到9.3g的呈棕色蜡状物的粗4-(4-哌啶基)吡啶-2,3-二胺2,2,2-三氟乙酸盐,将其不经进一步纯化而用于下一步骤。

[0524] 步骤2:[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(三氟甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

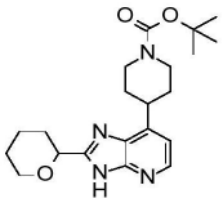


[0525] 向4-(4-哌啶基)吡啶-2,3-二胺2,2,2-三氟乙酸盐(11.2g,36.6mmol)和4-(三氟甲氧基)苯甲酸(9.04g,43.9mmol)在DMF(300mL)中的溶液中添加TBTU(17.6g,54.9mmol),随后添加三乙胺(25.5mL,183mmol)。然后将所得混合物在室温下搅拌1小时。然后,向反应混合物中添加水(500mL),并且将它用AcOEt萃取三次(3x 300mL)。然后将合并的有机层用水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并且在真空中浓缩。将所得残余物通过快速色谱法(SiO_2 300g,用DCM 98/MeOH 2洗脱)纯化,以得到2.58g(18%)的呈淡棕色固体的[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(三氟甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮。LC/MS(m/z,M-H,方法2):计算值457,实测值456.9;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.82-2.04(m,4H),3.08-3.24(m,2H),3.57(tt,J=12,4Hz,1H),4.06-4.33(m,2H),7.29(d,J=5Hz,1H),7.35-7.45(m,2H),7.53-7.62(m,2H),8.42(d,J=5Hz,1H),13.49-15.01(m,1H)。

[0526] 实施例56:(外消旋)-[4-(2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

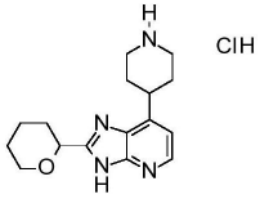


[0527] 步骤1:(外消旋)-4-(2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



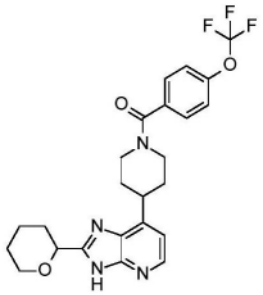
[0528] 按照与实施例5的步骤1的程序类似的程序从在乙腈(8mL)中的4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(256mg,0.87mmol)和(外消旋)-四氢吡喃-2-甲酸(171mg,1.31mmol)与CDI(241mg,1.49mmol)在回流下经36小时制备实施例56的步骤1,以得到179mg(53%)的呈黄色固体的(外消旋)-4-(2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。LC/MS(m/z,M+H):387。

[0529] 步骤2:(外消旋)-7-(4-哌啶基)-2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐



[0530] 按照与实施例1和2的步骤4的程序类似的程序使用在1,4-二噁烷中的4N HCl溶液(1.16mL,4.63mmol)从在MeOH(7mL)中的(外消旋)-4-(2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(179mg,0.46mmol)制备实施例56的步骤2,以得到179mg(定量)的呈淡粉色粉末的(外消旋)-7-(4-哌啶基)-2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐。LC/MS(m/z,M+H):287(游离碱)。

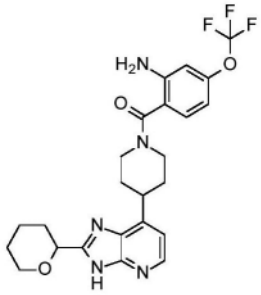
[0531] 步骤3:(外消旋)-[4-(2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



[0532] 按照与实施例1和2的步骤5的程序类似的程序从在DMF(6mL)中的(外消旋)-7-(4-

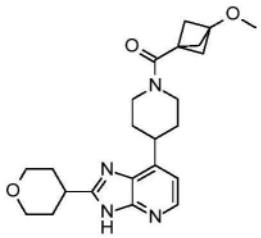
哌啶基)-2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐(89mg,0.28mmol)和4-(三氟甲氧基)苯甲酸(60mg,0.29mmol)与HATU(120mg,0.30mmol)和DIPEA(0.28mL,1.7mmol)制备实施例56的步骤3,以得到60mg(50%)的呈白色固体的(外消旋)-[4-(2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值475,实测值475.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.53-2.13(m,10H),3.05-3.18(m,2H),3.42-3.54(m,1H),3.58-3.69(m,1H),4.02(br d,J=11Hz,1H),4.07-4.32(m,2H),4.60-4.70(m,1H),7.05(d,J=5Hz,1H),7.35-7.44(m,2H),7.53-7.61(m,2H),8.10-8.35(m,1H),12.10-12.90(m,1H)。

[0533] 实施例57:(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮



[0534] 按照与实施例1和2的步骤5的程序类似的程序从在DMF(2mL)中的7-(4-哌啶基)-2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐(89mg,0.28mmol)和2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸(64mg,0.29mmol)与HATU(120mg,0.30mmol)和DIPEA(0.28mL,1.7mmol)制备实施例57,以得到62mg(46%)的呈白色固体的(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值490,实测值490.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.52-2.10(m,10H),3.02-3.17(m,2H),3.46(tt,J=11,4Hz,1H),3.55-3.68(m,1H),3.97-4.12(m,1H),4.16(br d,J=13Hz,2H),4.65(dd,J=10,3Hz,1H),5.34(s,2H),6.44-6.50(m,1H),6.66-6.72(m,1H),7.03(d,J=5Hz,1H),7.15(d,J=8Hz,1H),8.19(d,J=5Hz,1H),11.93-12.78(m,1H)。

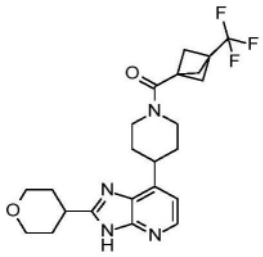
[0535] 实施例58:(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮



[0536] 按照与实施例1和2的步骤5的程序类似的程序从在DMF(2.5mL)中的7-(4-哌啶基)-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐(150mg,0.42mmol)和3-甲氧基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(62mg,0.44mmol)与HATU(182mg,0.48mmol)和DIPEA(0.36mL,2.09mmol)制备实施例58,以得到92mg(54%)的呈白色固体的(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值411,实测值411.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,30℃)δppm 1.55-2.00(m,

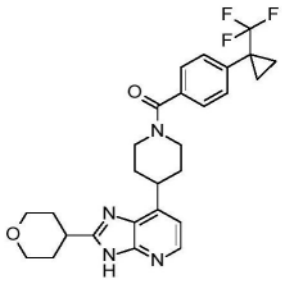
8H),2.10-2.25(m,6H),2.72(br t,J＝12Hz,1H),3.06-3.26(m,2H),3.21(s,3H),3.34-3.56(m,3H),3.91-4.03(m,2H),4.17(br d,J＝14Hz,1H),4.52(br d,J＝13Hz,1H),7.02(d,J＝5Hz,1H),8.10-8.25(m,1H),12.25-13,00(m,1H)。

[0537] 实施例59:[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊基]甲酮



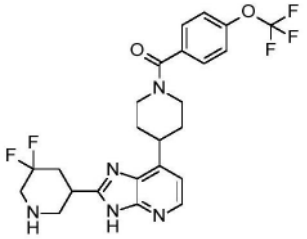
[0538] 按照与实施例1和2的步骤5的程序类似的程序从在DMF(2.5mL)中的7-(4-哌啶基)-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐(125mg,0.28mmol)和3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(79mg,0.44mmol)与HATU(182mg,0.48mmol)和DIPEA(0.36mL,2.09mmol)制备实施例59,以得到125mg(67%)的呈白色固体的[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值449,实测值449.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,30℃,构象异构体的混合物75/25)δppm 1.50-2.05(m,8H),2.25-2.41(m,6H),2.69-2.83(m,1H),3,08-3.31(m部分隐藏,2H),3.37-3.56(m,3H),3.88-4.01(m,2H),4.13-4.29(m,1H),4.41-4.59(m,1H),7.02(d,J＝5Hz,1H),8.14(d,J＝5Hz,0.75H),8.23(d,J＝5Hz,0.25H),12.38(s,0.25H),12.76(s,0.75H)。

[0539] 实施例60:[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]甲酮

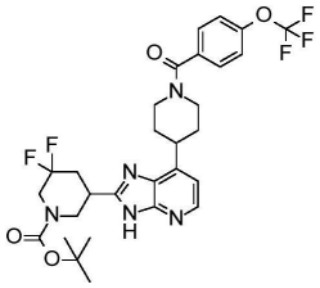


[0540] 按照与实施例1和2的步骤5的程序类似的程序从在DMF(2.5mL)中的7-(4-哌啶基)-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐(150mg,0.42mmol)和4-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酸(101mg,0.44mmol)与HATU(182mg,0.48mmol)和DIPEA(0.36mL,2.09mmol)制备实施例60,以得到160mg(77%)的呈淡棕色固体的[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值499,实测值499.1;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,30℃,构象异构体的混合物70/30)δppm 1.12-1.20(m,2H),1.34-1.40(m,2H),1.73-2.10(m,8H),2.79-3.05(m,1H),3.07-3.39(m部分隐藏,3H),3.48(br t,J＝11Hz,2H),3.58-3.84(m,1H),3.96(br d,J＝11Hz,2H),4.53-4.83(m,1H),7.09(d,J＝5Hz,1H),7.47(br d,J＝8Hz,2H),7.54(br d,J＝8Hz,2H),8.17(br s,1H),12.40(br s,0.3H),12.77(br s,0.7H)。

[0541] 实施例61:(外消旋)-[4-[2-(5,5-二氟-3-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

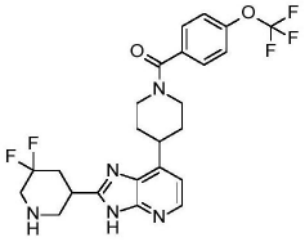


[0542] 步骤1:(外消旋)-3,3-二氟-5-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0543] 按照与实施例5的步骤1的程序类似的程序从在乙腈(3mL)中的[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(100mg,0.26mmol)和(外消旋)-1-(叔丁氧基羰基)-5,5-二氟哌啶-3-甲酸(240mg,0.90mmol)与CDI(150mg,0.92mmol)在回流下经96小时制备实施例61的步骤1,以得到114mg(71%)的呈黄色固体的(外消旋)-3,3-二氟-5-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯。LC/MS(m/z,M+H):610。

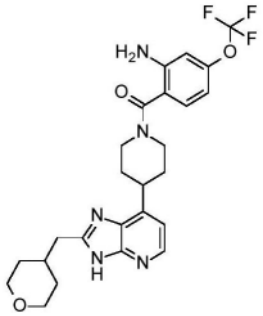
[0544] 步骤2:(外消旋)-[4-[2-(5,5-二氟-3-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



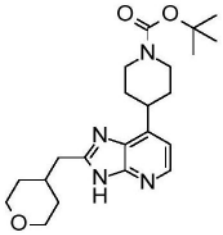
[0545] 按照与实施例36的步骤3的程序类似的程序从在DCM(3mL)中的(外消旋)-3,3-二氟-5-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(110mg,0.18mmol)与TFA(240μL,3.12mmol)在室温下经16小时制备实施例61的步骤2,以得到59mg(64%)的呈黄色固体的(外消旋)-[4-[2-(5,5-二氟-3-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值510,实测值510.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,120℃)δppm 1.80-2.05(m,4H),2.22-2.60(m部分隐藏,2H),2.73-2.97(m部分隐藏,2H),3.04-3.20(m,3H),3.23-3.34(m,2H),3.37-3.51(m,1H),4.17(br d,J=10Hz,2H),7.03(d,J=5Hz,1H),7.37(d,J=8Hz,2H),7.56(d,J=9Hz,2H),8.12-8.22(m,1H),11.75-12.95(m,1H)。

[0546] 实施例62:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氢吡喃-4-基甲基)-3H-咪

唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

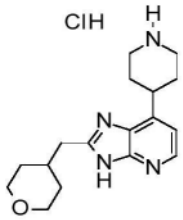


[0547] 步骤1:4-[2-(四氢吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



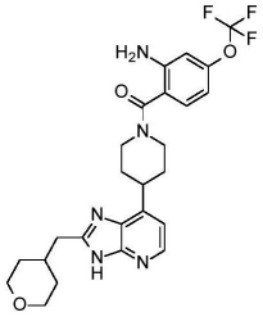
[0548] 按照与实施例5的步骤1的程序类似的程序从在乙腈(8.5mL)中的4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(250mg,0.85mmol)和四氢吡喃基-4-乙酸(180mg,1.25mmol)与CDI(220mg,1.36mmol)在回流下经48小时制备实施例62的步骤1,以得到333mg(97%)的呈棕色固体的4-[2-(四氢吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯。LC/MS(m/z,M+H):401。

[0549] 步骤2:7-(4-哌啶基)-2-(四氢吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐



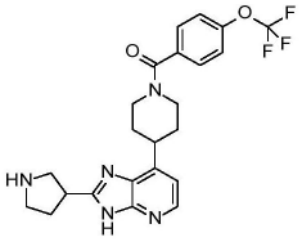
[0550] 按照与实施例1和2的步骤4的程序类似的程序使用在1,4-二噁烷中的4N HCl溶液(1.41mL,5.64mmol)从在MeOH(4mL)中的4-[2-(四氢吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(226mg,0.56mmol)制备实施例62的步骤2,以得到259mg(定量)的呈棕色蜡状物的7-(4-哌啶基)-2-(四氢吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐。LC/MS(m/z,M+H):301(游离碱)。

[0551] 步骤3:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氢吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

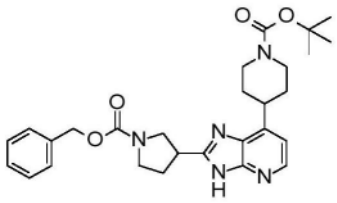


[0552] 按照与实施例1和2的步骤5的程序类似的程序从在DMF(4mL)中的7-(4-哌啶基)-2-(四氢吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐(135mg,0.40mmol)和2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸(93mg,0.42mmol)与HATU(168mg,0.44mmol)和DIPEA(0.34mL,2.0mmol)制备实施例62的步骤3,以得到30mg(10%)的呈白色固体的[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氢吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值504,实测值504.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,30℃)δ ppm1.30(qd,J=12,4Hz,2H),1.56(br d,J=12Hz,2H),1.73-1.95(m,4H),2.02-2.18(m,1H),2.76(d,J=7Hz,2H),2.95-3.17(m,2H),3.21-3.33(m部分隐藏,2H),3.34-3.55(m,1H),3.82(br dd,J=12,3Hz,2H),3.87-4.66(m,2H),5.59(br s,2H),6.49(br d,J=8Hz,1H),6.66(br d,J=1Hz,1H),7.04(d,J=5Hz,1H),7.15(d,J=8Hz,1H),8.06-8.31(m,1H),12.25-13.25(m,1H)。

[0553] 实施例63:(外消旋)-[4-(2-吡咯啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

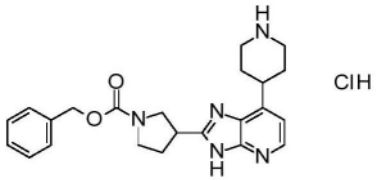


[0554] 步骤1:(外消旋)-4-[2-(1-苄氧基羰基吡咯啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



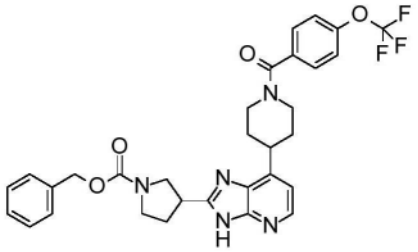
[0555] 按照与实施例20的步骤1的程序类似的程序从在DMF/吡啶(1.5mL/1.5mL)中的(外消旋)-1-苄氧基羰基吡咯啶-3-甲酸(307mg,1.23mmol)与4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(300mg,1.03mmol)、CDI(233mg,1.43mmol)制备实施例63的步骤1,以得到360mg(69%)的呈橙色固体的(外消旋)-4-[2-(1-苄氧基羰基吡咯啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯。LC/MS(m/z,M+H):506。

[0556] 步骤2:(外消旋)-3-[7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吡咯啶-1-甲酸苄酯盐酸盐



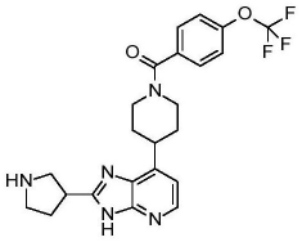
[0557] 按照与实施例1和2的步骤4的程序类似的程序使用在1,4-二噁烷中的4N HCl溶液(1.76mL,7.02mmol)从在DCM/MeOH(2mL/4mL)中的(外消旋)-4-[2-(1-苄氧基羰基吡咯啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(355mg,0.70mmol)制备实施例63的步骤2,以得到336mg(100%)的呈棕色粉末的(外消旋)-3-[7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吡咯啶-1-甲酸苄酯盐酸盐。LC/MS(m/z,M+H):406(游离碱)

[0558] 步骤3:(外消旋)-3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吡咯啶-1-甲酸苄酯



[0559] 按照与实施例1和2的步骤5的程序类似的程序从在DMF(5mL)中的(外消旋)-3-[7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吡咯啶-1-甲酸苄酯盐酸盐(335mg,0.76mmol)和4-(三氟甲氧基)苯甲酸(172mg,0.83mmol)与HATU(346mg,0.91mmol)和DIPEA(0.66mL,3.79mmol)制备实施例63的步骤3,以得到348mg(70%)的呈黄色固体的(外消旋)-3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吡咯啶-1-甲酸苄酯。LC/MS(m/z,M+H):594。

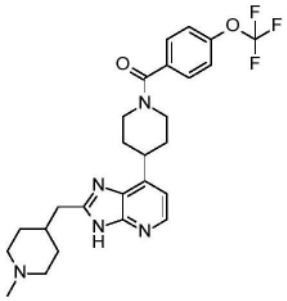
[0560] 步骤4:(外消旋)-[4-(2-吡咯啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



[0561] 向(外消旋)-3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吡咯啶-1-甲酸苄酯(345mg,0,53mmol)在MeOH(8mL)中的溶液中添加10%Pd/C(35mg)。然后将所得残余物在室温下在Parr装置上用3巴的H_2氢化14小时。14小时后,将反应混合物过滤,浓缩,并且将所得残余物通过快速色谱法(SiO_2 4g,用DCM 80/MeOH 20/NH_4OH 2洗脱)纯化,以得到174mg(72%)的呈淡棕色固体的(外消旋)-[4-(2-吡咯啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值460,实测值460.2;^1H NMR(400MHz,DMSO-d6,120℃)δppm 1.82-2.00(m,4H),2.04-2.24(m,2H),2.92(dt,J=11,7Hz,1H),3.00-3.18(m,4H),3.23(dd,J=11,8Hz,1H),3.36-3.50(m,2H),4.11-4.24(m,2H),7.00(d,J=5Hz,1H),7.37(d,J=8Hz,2H),7.56

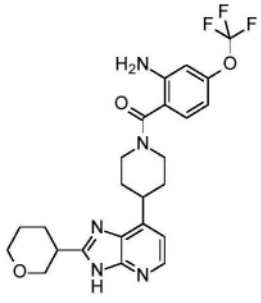
(d,J＝8Hz,2H),8.13(d,J＝5Hz,1H)。

[0562] 实施例64:[4-[2-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

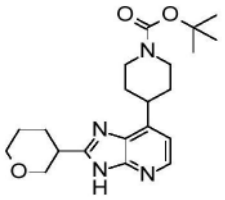


[0563] 在氩气气氛下,在室温下,向2-(1-甲基-4-哌啶基)乙酸盐酸盐(78mg,0.39mmol)在乙腈(5.1mL)中的溶液中添加DIEA(0.07mL,0.39mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5分钟,并且添加CDI(76mg,0.47mmol)。然后将所得混合物在室温下搅拌一小时。然后,添加[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(150mg,0.39mmol),并且将所得混合物在回流下搅拌16小时。然后,将2-(1-甲基-4-哌啶基)乙酸盐酸盐(101mg,0.64mmol)、DIEA(90μL,0.50mmol)和CDI(100mg,0.62mmol)在乙腈(5mL)中的预混溶液添加到反应混合物中,将其然后再回流12小时。12小时后,再一次,将2-(1-甲基-4-哌啶基)乙酸盐酸盐(101mg,0.64mmol)、DIEA(90μL,0.50mmol)和CDI(100mg,0.62mmol)在乙腈(5mL)中的预混溶液添加到反应混合物中,将其然后再回流12小时。将混合物冷却至室温并且浓缩至干。将所得残余物用AcOEt稀释,转移至分液漏斗中,用1NNaOH水溶液洗涤并且用盐水洗涤。将水层用AcOEt萃取。然后将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。然后将所得残余物纯化,以得到77mg(39%)的呈白色固体的[4-[2-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值502,实测值502.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,120℃)δppm 1.33(dq,J＝12,4Hz,2H),1.64(br d,J＝12Hz,2H),1.78-2.01(m,7H),2.14(s,3H),2.66-2.73(m,2H),2.75(d,J＝7Hz,2H),3.07-3.20(m,2H),3.35-3.47(m,1H),4.12-4.23(m,2H),6.98(d,J＝5Hz,1H),7.36(br d,J＝8Hz,2H),7.56((d,J＝8Hz,2H),8.13(d,J＝5Hz,1H),11.85-12.62(m,1H)。

[0564] 实施例65:(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

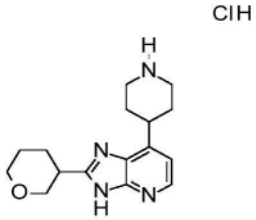


[0565] 步骤1:(外消旋)-4-(2-四氢吡喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



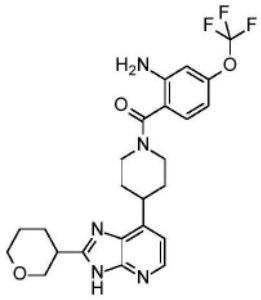
[0566] 按照与实施例5的步骤1的程序类似的程序从在乙腈(8.5mL)中的4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(250mg,0.85mmol)和四氢-2H-吡喃-3-甲酸(148mg,1.214mmol)与CDI(220mg,1.36mmol)在回流下经48小时制备实施例65的步骤1,以得到192mg(58%)的呈粉色固体的(外消旋)-4-(2-四氢吡喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。LC/MS(m/z,M+H):387。

[0567] 步骤2:(外消旋)-7-(4-哌啶基)-2-四氢吡喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐



[0568] 按照与实施例1和2的步骤4的程序类似的程序使用在1,4-二噁烷中的4N HCl溶液(0.65mL,2.59mmol)从在MeOH(2mL)中的(外消旋)-4-(2-四氢吡喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.26mmol)制备实施例65的步骤2,以得到83mg(定量)的呈淡棕色蜡状物的(外消旋)-7-(4-哌啶基)-2-四氢吡喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐。LC/MS(m/z,M+H):287(游离碱)。

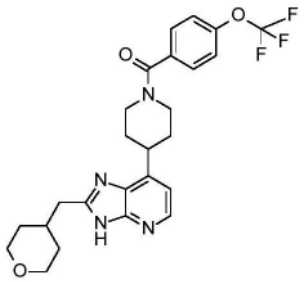
[0569] 步骤3:(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮



[0570] 按照与实施例1和2的步骤5的程序类似的程序从在DMF(3mL)中的(外消旋)-7-(4-哌啶基)-2-四氢吡喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐(89mg,0.28mmol)和2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸(64mg,0.29mmol)与HATU(120mg,0.30mmol)和DIPEA(0.24mL,1.4mmol)制备实施例65的步骤3,以得到67mg(50%)的呈白色固体的[(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值490,实测值490.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,30℃,构象异构体的混合物70/30)δppm 1.57-2.02(m,8H),2.10-2.21(m,1H),2.96-3.19(m,2H),3.22-3.35(m部分隐藏,1H),3.37-3.52(m,2H),3.57-3.67(m,1H),3.83-3.93(m,1H),3.94-4.67(m,1H),4.05-4.13(m,1H),5.58(s,1.4H),5.61(s,0.6H),6.49(br d,J=8Hz,1H),

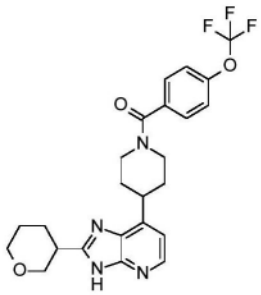
6.65-6.70(m,1H),7.03-7.10(m,1H),7.13-7.20(m,1H),8.16(d,J＝5Hz,0.7H),8.24(d,J＝5Hz,0.3H),12.43(s,0.3H),12.78(s,0.7H)

[0571] 实施例66:[4-[2-(四氢吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



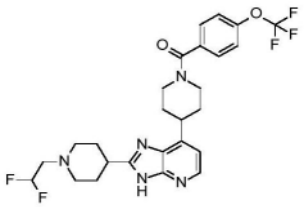
[0572] 按照与实施例1和2的步骤5的程序类似的程序从在DMF(3mL)中的7-(4-哌啶基)-2-(四氢吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐(135mg,0.40mmol)和4-(三氟甲氧基)苯甲酸(87mg,0.42mmol)与HATU(168mg,0.4mmol)和DIPEA(0.34mL,2mmol)制备实施例66,以得到40mg(20%)的呈白色固体的[4-[2-(四氢吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值489,实测值489.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,30℃)δppm 1.30(dq,J＝12,4Hz,2H),1.56(br d,J＝12Hz,2H),1.68-2.02(m,4H),2.02-2.17(m,1H),2.77(d,J＝7Hz,2H),2.87-3.10(m,1H),3.15-3.36(m部分隐藏,3H),3.37-3.54(m,1H),3.57-3.75(m,1H),3.78-3.88(m,2H),4.56-4.80(m,1H),7.06(d,J＝5Hz,1H),7.45(d,J＝8Hz,2H),7.60(d,J＝8Hz,2H),8.08-8.25(m,1H),12.13-13.00(m,1H)

[0573] 实施例67:(外消旋)-[4-(2-四氢吡喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



[0574] 按照与实施例1和2的步骤5的程序类似的程序从在DMF(5mL)中的7-(4-哌啶基)-2-四氢吡喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐(74mg,0.23mmol)和4-(三氟甲氧基)苯甲酸(50mg,0.24mmol)与HATU(96mg,0.25mmol)和DIPEA(0.20mL,1.1mmol)制备实施例67,以得到49mg(45%)的呈白色固体的(外消旋)-[4-(2-四氢吡喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值475,实测值475.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,30℃)δppm 1.53-2.07(m,7H),2.15(br d,J＝13Hz,1H),2.83-3.03(m,1H),3.03-3.16(m,1H),3.20-3.35(m隐藏,1H),3.37-3.55(m,1H),3.42(td,J＝11,3Hz,1H),3.61(t,J＝11Hz,1H),3.56-3.79(m,1H),3.87(br d,J＝11Hz,1H),4.08(br dd,J＝11,3Hz,1H),4.54-4.80(m,1H),7.09(d,J＝5Hz,1H),7.45(dd,J＝9,1Hz,2H),7.60(d,J＝9Hz,2H),8.18(m,1H),12.00-13.20(m,1H)

[0575] 实施例68:[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



[0576] 在微波小瓶中,在室温下,向[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(100mg,0,26mmol)和1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-甲酸盐酸盐(60mg,0,26mmol)在乙腈(600μL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(225μL,1,29mmol),随后添加T3P(50%,在AcOEt中)(160μL,0,27mmol)。将小瓶密封并且在150℃下在微波下辐照60分钟。添加1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-甲酸盐酸盐(60mg,0,26mmol)和N,N-二异丙基乙胺(225μL,1,29mmol)和T3P(50%,在AcOEt中)(160μL,0,27mmol)。然后将小瓶在150℃下微波辐照45分钟。将反应混合物通过快速色谱法(SiO_2 12g,用DCM 95/MeOH 5洗脱)纯化,以得到21mg(15%)的呈白色固体的[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值538,实测值538.3;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,30℃,构象异构体的混合物70/30)δppm 1.65-2.06(m,8H),2.25-2.39(m,2H),2.76(td,J=16,4Hz,2H),2.81-3.09(m,4H),3.14-3.40(m部分隐藏,1H),3.41-3.54(m,1H),3.57-3.84(m,1H),4.50-4.90(m,1H),6.15(tt,J=56,4Hz,1H),7.07(d,J=5Hz,1H),7.45(br d,J=8Hz,2H),7.56-7.68(m,2H),8.15(d,J=5Hz,0.7H),8.24(d,J=5Hz,0.3H),12.35(s,0.3H),12.72(s,0.7H)

[0577] 实施例69:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[0578] 按照与实施例15的步骤1的程序类似的程序使用[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]-[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和相应的甲酸,随后按照与实施例29的步骤7类似的程序制备实施例69。

[0579] 实施例70和71:[4-[2-[四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮异构体1和2

[0580] 实施例70和71通过使用方法CS1对实施例34的化合物进行手性分离来获得。

[0581] 实施例70(异构体1):LC/MS(m/z,M+H):461;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6,25℃)70/30构象异构体的混合物δppm 1.66-2.07(m,6H),2.14-2.37(m,2H),2.88-3.06(m,1H),3.19-3.30(部分隐藏,m,1H),3.42-3.53(m,1H),3.60-3.73(m,1H),3.80-3.93(m,1H),3.95-4.06(m,1H),4.60-4.73(m,1H),5.06(t,J=6.9Hz,0.7H),5.14(t,J=6.9Hz,0.3H),7.12(br d,J=5.0Hz,1H),7.46(d,J=8.3Hz,2H),7.57-7.66(m,2H),8.20(d,J=5.0Hz,0.7H),8.27(d,J=5.0Hz,0.3H),12.69(s,0.3H),12.93(br s,0.7H)

[0582] 实施例72:[4-[2-(3-羟基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

[0583] 按照与实施例15的步骤1的程序类似的程序制备实施例72。LC/MS(m/z,M+H):473

[0584] 实施例73和74:4-[2-[吡咯啶-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-

[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮异构体1和2

[0585] 实施例73和74通过使用方法CS2对实施例63的化合物进行手性分离来获得。

[0586] 实施例73(异构体1):LC/MS(m/z,M+H):460

[0587] 实施例75和76:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[四氢吡喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体1和2

[0588] 实施例75和76通过使用方法CS3对实施例57的化合物进行手性分离来获得。

[0589] 实施例75(异构体1):LC/MS(m/z,M+H):490;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.56-1.76(m,4H),1.80-2.07(m,6H),3.04-3.15(m,2H),3.39-3.53(m,1H),3.58-3.68(m,1H),3.98-4.07(m,1H),4.16(br d,J＝13.3Hz,2H),4.61-4.69(m,1H),5.33(br s,2H),6.48(br d,J＝8.3Hz,1H),6.66-6.71(m,1H),7.03(d,J＝5.0Hz,1H),7.15(d,J＝8.3Hz,1H),8.19(br d,J＝5.0Hz,1H),12.11-12.60(m,1H)

[0590] 实施例76(异构体2):LC/MS(m/z,M+H):490

[0591] 实施例77-89

[0592] 按照与实施例1和2的步骤5的程序类似的程序制备实施例77-89。

[0593] 实施例77:2-萘基-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):441.2

[0594] 实施例78:1H-吲唑-3-基-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):431.2

[0595] 实施例79:[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[7-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):504.2

[0596] 实施例80:(1-甲基-5-苯基-吡唑-3-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):471.3

[0597] 实施例81:(3-氨基-2-萘基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):456.3

[0598] 实施例82:(2-氨基-3,4,5,6-四氟-苯基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):478.2

[0599] 实施例83:[1-异丙基-2-(三氟甲基)苯并咪唑-5-基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):541.3

[0600] 实施例84:(2-氨基-4-甲基磺酰基-苯基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):484.2

[0601] 实施例85:[3-(1,1-二氧代-1,2-噻唑烷-2-基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):510.2

[0602] 实施例86:[2-(3-羟基苯基)环丙基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):447.3

[0603] 实施例87:2-[2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]-1-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]丙-1-酮;LC/MS(m/z,M+H):537.2

[0604] 实施例88:(3-苯基环戊基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):459.3

[0605] 实施例89:[4-羟基-1-[2-(三氟甲基)苯基]吡唑-3-基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-

3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):541.2

[0606] 实施例90和91:[4-[2-[5,5-二氟-3-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮异构体1和2

[0607] 实施例90和91通过使用方法CS4对实施例61的化合物进行手性分离来获得。

[0608] 实施例90(异构体1):LC/MS(m/z,M+H):510

[0609] 实施例92和93

[0610] 按照与实施例1和2的步骤5的程序类似的程序制备实施例92和93。

[0611] 实施例92:[3-氨基-4-苯基-5-(三氟甲基)-2-噻吩基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):556.2

[0612] 实施例93:(7-羟基-1H-吲哚-2-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):446.2

[0613] 实施例94和95

[0614] 按照与实施例20的步骤1的程序类似的程序使用[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和相应的甲酸制备实施例94和95。

[0615] 实施例94:[4-[2-(1-环丙基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):514

[0616] 实施例95:1-[4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-1-哌啶基]乙酮;LC/MS(m/z,M+H):516

[0617] 实施例96和97:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体1和2

[0618] 实施例96和97通过使用方法CS5对实施例29的化合物进行手性分离来获得。

[0619] 实施例97(异构体2):LC/MS(m/z,M+H):491;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,120℃)δppm 1.81-2.00(m,4H),2.75-2.86(2H隐藏),2.97-3.20(m,6H),3.41-3.52(m,1H),3.66(ddd,J=11.1,9.2,4.0Hz,1H),3.88(dt,J=11.1,2.9,2.9Hz,1H),4.16(br d,J=13.4Hz,2H),4.68(dd,J=9.3,2.9Hz,1H),5.26(br s,2H),6.45-6.50(m,1H),6.66-6.70(m,1H),7.02(d,J=5.0Hz,1H),7.14(d,J=8.4Hz,1H),8.19(d,J=5.0Hz,1H)

[0620] 实施例98:[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

[0621] 按照与实施例131的程序类似的程序使用2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸盐酸盐制备实施例98。LC/MS(m/z,M+H):532;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm1.80-2.02(m,8H)3.04-3.21(m,3H)3.33-3.55(m,3H)3.95(dt,J=11.4,3.5Hz,2H)4.05-4.22(m,2H)5.45(br s,2H)6.97-7.04(m,2H)7.23(d,J=8.5Hz,1H)7.27(d,J=2.3Hz,1H)8.15(d,J=5.0Hz,1H)12.13-12.47(m,1H)

[0622] 实施例99:(顺式)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)环己基]甲酮

[0623] 按照与实施例1和2的步骤5的程序类似的程序制备实施例99。将顺式异构体在硅胶上纯化后从MeCN中结晶。LC/MS(m/z,M+H):481

[0624] 实施例100和101

[0625] 按照与实施例20的步骤1的程序类似的程序使用N-[2-[4-(2,3-二氨基-4-吡啶

基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯和相应的甲酸,随后按照与实施例1和2的步骤4的程序类似的程序制备实施例100和101。

[0626] 实施例100:1-[4-[7-[1-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-1-哌啶基]乙酮;LC/MS(m/z,M+H):531

[0627] 实施例101:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-环丙基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):529;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,120℃)δppm 0.29-0.36(m,2H),0.37-0.46(m,2H),1.64-1.72(m,1H),1.78-2.02(m,8H),2.28-2.38(m,2H),2.85-2.93(部分隐藏m,1H),2.98-3.15(m,4H),3.35-3.46(m,1H),4.16(br d,J=13.2Hz,2H),5.26(br s,2H),6.45-6.50(m,1H),6.66-6.70(m,1H),6.97(d,J=5.0Hz,1H),7.14(d,J=8.3Hz,1H),8.12(d,J=5.0Hz,1H),11.49-12.40(m,1H)

[0628] 实施例102:[4-(2-环己基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

[0629] 按照与实施例20的步骤1的程序类似的程序使用[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和相应的甲酸制备实施例102。LC/MS(m/z,M+H):473

[0630] 实施例103:(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[0631] 按照与实施例15的步骤1的程序类似的程序使用四氢-2H-吡喃-4-甲酸和4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,随后按照与实施例293的步骤2(不用MeOH)和实施例293的步骤3(使用2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸)类似的程序制备实施例103。

[0632] 实施例104-120

[0633] 按照与实施例1和2的步骤5的程序类似的程序制备实施例104-120。

[0634] 实施例104:2-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]苯并噻吩-5-甲腈;LC/MS(m/z,M+H):472.2

[0635] 实施例105:(5-氨基-1-苯基-吡唑-4-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):472.3

[0636] 实施例106:2-[2-氧代-2-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]乙基]-4H-1,4-苯并噁嗪-3-酮;LC/MS(m/z,M+H):476.3

[0637] 实施例107:1-(3,4-二氟苯基)-4-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]吡咯啶-2-酮;LC/MS(m/z,M+H):510.3

[0638] 实施例108:[4-(3-氯-4-氟-苯基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):519.3

[0639] 实施例109:(7-氨基-2-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):461.3

[0640] 实施例110:1-[(2-氯苯基)甲基]-4-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]吡咯啶-2-酮;LC/MS(m/z,M+H):522.3

[0641] 实施例111:1-(4-氟苯基)-4-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]吡咯啶-2-酮;LC/MS(m/z,M+H):492.3

[0642] 实施例112:[1-[(2-氯苯基)甲基]吡唑-4-基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):505.3

[0643] 实施例113:[4-(2-氨基苯基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):482.3

[0644] 实施例114:(3,6-二氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):499.2

[0645] 实施例115:(4-氨基-1-乙基-吡唑-3-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):424.3

[0646] 实施例116:(3-氨基喹喔啉-2-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):458.3

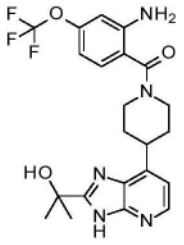
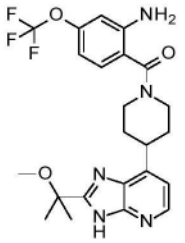
[0647] 实施例117:2-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]螺[环丙烷-1,3'-吲哚啉]-2'-酮;LC/MS(m/z,M+H):472.3

[0648] 实施例118:[1-(2-氯苯基)吡咯啶-3-基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):492.3

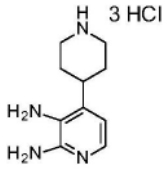
[0649] 实施例119:(2-氨基-4,5-二氯-苯基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):474.2

[0650] 实施例120:[1-(4-氟苯基)咪唑-4-基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):475.3

[0651] 实施例121和122:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮和[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

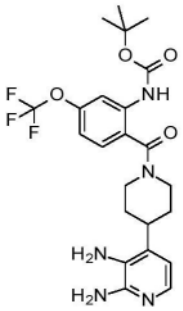



[0652] 步骤1:4-(4-哌啶基)吡啶-2,3-二胺盐酸盐



[0653] 在5℃下,向4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(4g,13.7mmol)在MeOH(150mL)中的溶液中添加在二噁烷中的4M HCl溶液(28mL,112mmol)。然后将反应混合物温热至室温并且搅拌18小时,然后在真空中浓缩。然后将所得残余物用50mL的MeCN和6mL的i-PrOH研磨。然后将所得固体滤出,以得到4.126g(100%产率)的呈红色固体的4-(4-哌啶基)吡啶-2,3-二胺盐酸盐。

[0654] 步骤2:乙酸[1-[7-[1-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-1-甲基-乙基]酯



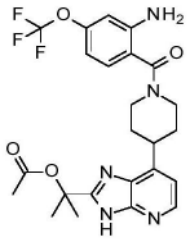
[0655] 按照针对实施例131所述的方案使用2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酸进行步骤2,以得到3.73g(61%产率)的呈棕色固体的乙酸[1-[7-[1-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-1-甲基-乙基]酯。

[0656] 步骤3:乙酸[1-[7-[1-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-1-甲基-乙基]酯



[0657] 按照在实施例15的步骤1中所述的方案进行步骤3,以得到89mg(48%产率)的呈黄色固体的乙酸[1-[7-[1-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-1-甲基-乙基]酯。

[0658] 步骤4:乙酸[1-[7-[1-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-1-甲基-乙基]酯

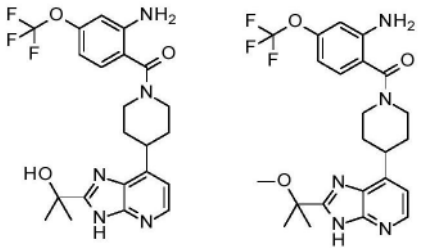


[0659] 在5℃下,向乙酸[1-[7-[1-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-1-甲基-乙基]酯(85mg,0.14mmol)在DCM(3mL)中的溶液中添加TFA(120μL,1.61mmol)。然后将反应混合物在室温下搅拌48小时。

[0660] 再添加TFA(120μL,1.61mmol),并且将反应混合物再搅拌24小时,然后用DCM(20mL)和水(20mL)稀释。用固体Na_2CO_3将pH调节至10。然后,将整个混合物在液-液疏水相分离柱筒(疏水Radleys柱筒,70mL)上过滤,并且将所得滤液在真空中浓缩,以得到89mg(85%产率)的呈橙色固体的粗乙酸[1-[7-[1-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-1-甲基-乙基]酯。

[0661] 步骤5:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑

并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮(实施例122)和[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮(实施例121)



[0662] 向乙酸[1-[7-[1-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-1-甲基-乙基]酯(70mg,0,14mmol)在THF(1.5mL)和MeOH(1.5mL)中的溶液中添加1N NaOH水溶液(1mL,1mmol)。然后将所得混合物在50℃下搅拌2小时。2小时后,将反应混合物冷却至室温并且在真空中浓缩,用AcOEt(20mL)和水(20mL)稀释,并且转移至分液漏斗中。将水层用20mL的AcOEt萃取,并且将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩至干。将所得残余物在硅胶(SiO_2 12g)上纯化(用DCM/MeOH 95/5洗脱),以得到呈白色固体的7mg(11%产率)的[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮(实施例122)和32mg(48%产率)的[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮(实施例121)。(羟基化合物)。(甲氧基化合物)。

[0663] 实施例121:LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值478.5,实测值478.3;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)旋转异构体的混合物70/30-δppm 1.60-1.67(m,6H),1.67-1.82(m,1H),1.85-2.02(m,3H),3.04-3.18(m,5H),3.40-3.54(m,1H),4.05-4.25(m,2H),5.28-5.37(m,2H),6.48(br d,J=8.7Hz,1H),6.68(s,1H),7.00-7.07(m,1H),7.10-7.24(m,1H),8.17(d,J=5.0Hz,0.3H),8.26(d,J=5.0Hz,0.7H),12.09-12.24(m,0,3H),12.41-12.55(m,0,7H)

[0664] 实施例122:LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值464.4,实测值464.3

[0665] 实施例123和124:5-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮异构体1和2

[0666] 按照与实施例5的步骤1的程序类似的程序使用[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和相应的甲酸,随后使用方法CS7进行手性分离来制备实施例123和124。

[0667] 实施例123(异构体1):LC/MS(m/z,M+H):488

[0668] 实施例124(异构体2):LC/MS(m/z,M+H):488

[0669] 实施例125和126

[0670] 按照与实施例20的步骤1的程序类似的程序使用N-[2-[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯和相应的甲酸,随后按照与实施例1和2的步骤4的程序类似的程序制备实施例125和126。

[0671] 实施例125:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-环己基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):488

[0672] 实施例126:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):478

[0673] 实施例127:[4-[2-(3-氨基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

[0674] 按照与实施例20的步骤1的程序类似的程序使用[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和相应的甲酸制备实施例127。LC/MS(m/z,M+H):472

[0675] 实施例128:[4-[2-(3-氨基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

[0676] 按照与实施例20的步骤1的程序类似的程序使用N-[2-[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯和相应的甲酸,随后按照与实施例1和2的步骤4的程序类似的程序制备实施例128。LC/MS(m/z,M+H):487

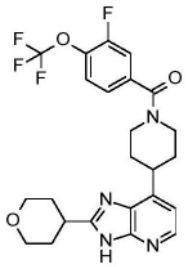
[0677] 实施例129:(反式)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)环己基]甲酮

[0678] 按照与实施例1和2的步骤5的程序类似的程序使用4-(三氟甲氧基)环己烷甲酸和7-(4-哌啶基)-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐(其依据与实施例11的步骤2类似的程序使用HCl代替TFA获得),随后通过方法CS16进行异构体分离来制备实施例129。LC/MS(m/z,M+H):482

[0679] 实施例130:[4-[2-[(2R)-吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

[0680] 按照与实施例20的步骤1的程序类似的程序使用[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和相应的甲酸制备实施例130。LC/MS(m/z,M+H):476

[0681] 实施例131:[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮



[0682] 在氩气气氛下,在室温下,向7-(4-哌啶基)-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐(200mg,0.50mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲酸(124mg,0.56mmol)、TBTU(195mg,0.61mmol)和三乙胺(204mg,0.282mL,2.02mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3小时,然后用水稀释,转移至分液漏斗中,并且用AcOEt萃取两次。然后将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且在真空中浓缩。将所得残余物通过快速色谱法(SiO_2 12g)纯化(用DCM/MeOH 96/4洗脱),以得到106mg(43%产率)的呈粉色固体的[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值493.5,实测值493.3;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,120℃)δppm 1.85-2.04(m,8H),3.07-3.22(m,3H),3.39-3.58(m,3H),3.95(br d,J=11.6Hz,2H),4.08-4.25(m,2H),7.01(d,J=5.1Hz,1H),7.37(br d,J=8.4Hz,1H),7.46-7.60(m,2H),8.1-8.2(m,1H),11.73-12.63(m,1H)。

[0683] 实施例132和133:(顺式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基环丁

基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮和(反式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[0684] 按照与实施例20的步骤1的程序类似的程序使用N-[2-[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯和相应的甲酸,随后按照与实施例1和2的步骤4的程序类似的程序制备实施例132和133。

[0685] 实施例132(顺式异构体):LC/MS(m/z,M+H):490

[0686] 实施例133(反式异构体):LC/MS(m/z,M+H):490;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,101℃)δppm 1.83-2.00(m,4H),2.33-2.42(m,2H),2.57-2.72(m,2H),3.05-3.15(m,2H),3.20(s,3H),3.34-3.50(m,1H),3.60-3.72(m,1H),4.11-4.24(m,3H),5.33(s,2H),6.48(br d,J=8.4Hz,1H),6.68(br s,1H),6.99(d,J=4.9Hz,1H),7.15(d,J=8.4Hz,1H),8.14(br d,J=4.9Hz,1H),11.93-12.65(m,1H)。

[0687] 实施例134-139

[0688] 按照与实施例6的步骤2的程序类似的程序制备实施例134-139。

[0689] 实施例134:[4-[2-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐;LC/MS(m/z,M+H):503.2。

[0690] 实施例135:[4-[2-[2-(5-氯-2-羟基-苯基)噻唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):600.1

[0691] 实施例136:[4-[2-(2-氟-5-羟基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):501.2。

[0692] 实施例137:N-[3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]苯基]四氢呋喃-2-甲酰胺;LC/MS(m/z,M+H):580.3

[0693] 实施例138:[4-[2-[5-(羟基甲基)异噁唑-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):488.2

[0694] 实施例139:1-乙基-3-羟基-6-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]喹喔啉-2-酮;LC/MS(m/z,M+H):579.2

[0695] 实施例140:(外消旋)-[4-[2-(3-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

[0696] 按照与实施例20的步骤1的程序类似的程序使用[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和相应的甲酸制备实施例140。LC/MS(m/z,M+H):474

[0697] 实施例141:(外消旋)-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

[0698] 按照与实施例332和333的程序类似的程序(在步骤1中使用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯,并且在步骤4中使用4-(三氟甲氧基)苯甲酸)制备实施例141。

[0699] 实施例142:(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮

[0700] 按照与实施例332和333的程序类似的程序(在步骤1中使用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯,并且在步骤4中使用2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸)制备实施例142。

[0701] 实施例143:(4-溴苯基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

[0702] 按照与实施例131的程序类似的程序使用4-溴苯甲酸制备实施例143。LC/MS(m/z,M+H):469.2

[0703] 实施例144和145:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1,4-二噁烷-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体1和2

[0704] 实施例144和145通过使用方法CS13对实施例103的化合物进行手性分离来获得。

[0705] 实施例144(异构体1):LC/MS(m/z,M+H):492

[0706] 实施例146:4-[7-[1-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]环己酮

[0707] 按照与实施例20的步骤1的程序类似的程序使用N-[2-[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯和相应的甲酸,随后按照与实施例1和2的步骤4的程序类似的程序制备实施例146。LC/MS(m/z,M+H):502。

[0708] 实施例147:[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-(4-三甲基甲硅烷基苯基)甲酮

[0709] 依据与实施例131的程序类似的程序使用4-三甲基甲硅烷基苯甲酸和7-(4-哌啶基)-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐(依据与实施例11的步骤2的程序类似的程序使用HCl代替TFA制备)制备实施例147。

[0710] 实施例148和149:(顺式)-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和(反式)-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

[0711] 依据与实施例170的程序类似的程序(在步骤1中使用中间体I和[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(根据实施例6的步骤1制备))制备实施例148和149。

[0712] 实施例148(顺式异构体):LC/MS(m/z,M+H):461

[0713] 实施例149(反式异构体):LC/MS(m/z,M+H):461

[0714] 实施例150:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[0715] 按照与实施例15的步骤1的程序类似的程序使用N-[2-[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯和相应的甲酸,随后按照与实施例1和2的步骤4的程序类似的程序制备实施例150。LC/MS(m/z,M+H):502;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,120℃)δppm 1.83-1.98(m,4H),2.30(s,6H),3.05-3.15(m,2H),3.29(s,3H),3.38-3.49(m,1H),4.16(br d,J=13.3Hz,2H),5.26(br s,2H),6.44-6.51(m,1H),6.66-6.72(m,1H),7.00(d,J=5.0Hz,1H),7.14(d,J=8.4Hz,1H),8.15(br d,J=5Hz,1H),12.09-12.70(m,1H)

[0716] 实施例151和152:5-[7-[1-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮异构体1和2

[0717] 按照与实施例5的步骤1的程序类似的程序使用[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]甲酮和相应的甲酸,随后使用方法CS4进行手性分

离来制备实施例151和152。

[0718] 实施例151(异构体1):LC/MS(m/z,M+H):503;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,120℃)δppm 1.87-1.99(m,4H),2.11-2.37(m,4H),3.04-3.16(m,2H),3.29-3.44(m,2H),3.58(dd,J=7.5,2.3Hz,2H),4.11(br d,J=13.6Hz,2H),5.26(br s,2H),6.48(br d,J=8.3Hz,1H),6.64-6.77(m,1H),7.00(d,J=5.0Hz,1H),7.02-7.07(m,1H),7.14(d,J=8.3Hz,1H),8.15(d,J=5.0Hz,1H)

[0719] 实施例152(异构体2):LC/MS(m/z,M+H):503

[0720] 实施例153和154:(反式)-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮盐酸盐和(顺式)-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮盐酸盐

[0721] 按照与实施例15的步骤1的程序类似的程序使用[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和相应的甲酸,随后使用方法CS8进行异构体分离来制备实施例153和154。

[0722] 实施例154(顺式异构体):LC/MS(m/z,M+H):503

[0723] 实施例155和156:(反式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮盐酸盐和(顺式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮盐酸盐

[0724] 按照与实施例15的步骤1的程序类似的程序使用N-[2-[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯和相应的甲酸,随后使用方法CS8进行异构体分离来制备实施例155和156。

[0725] 实施例156:LC/MS(m/z,M+H):518;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,120℃)δppm 1.29-1.38(m,2H),1.65-1.77(m,2H),1.85-1.99(m,4H),2.07-2.15(m,4H),2.84-2.89(m,1H),3.05-3.15(m,2H),3.18-3.25(m,1H),3.28(s,3H),3.35-3.45(m,1H),4.16(br d,J=13.1Hz,2H),5.26(br s,2H),6.47(br d,J=8.3Hz,1H),6.64-6.71(m,1H),6.97(d,J=5.0Hz,1H),7.14(d,J=8.3Hz,1H),8.12(br d,J=5.0Hz,1H),11.73-12.53(m,1H)

[0726] 实施例157-160

[0727] 按照与实施例1和2的步骤5的程序类似的程序制备实施例157-160。

[0728] 实施例157:(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊二烯-5-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):471

[0729] 实施例158:(4-溴-1H-吲哚-7-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):

[0730] 实施例159:[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[2-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):498

[0731] 实施例160:[4-(环丙氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):447

[0732] 实施例161和162:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[5,5-二氟-3-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体1和2

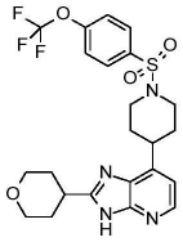
[0733] 实施例161和162通过使用方法CS4对实施例36的化合物进行手性分离来获得。

[0734] 实施例161(异构体1):LC/MS(m/z,M+H):525

[0735] 实施例163和164:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮异构体1和2

[0736] 实施例163和164通过使用方法CS1(柱(5μm,30x 250mm),用(正庚烷60%,EtOH 40%)+0.1% TEA洗脱(流速40mL/min))对实施例142的化合物进行手性分离来获得。

[0737] 实施例165:2-四氢吡喃-4-基-7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶



[0738] 在氩气气氛下,向7-(4-哌啶基)-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(从在实施例11的步骤2中所述的中间体的碱性后处理中获得,50mg,0.17mmol)在THF(1mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(113mg,0.87mmol),随后添加4-(三氟甲氧基)苯磺酰氯(33mg,0.18mmol)。将整个混合物在室温下搅拌6小时。6小时后,将混合物用AcOEt和水稀释,转移至分液漏斗中,并且用AcOEt萃取两次。然后将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并且在真空中浓缩。将所得残余物在硅胶(SiO_2 20g)上纯化(用DCM/(DCM/MeOH 90/10)70/30洗脱),以得到51mg(57%产率)的呈白色粉末的2-四氢吡喃-4-基-7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值511.2,实测值511.3。

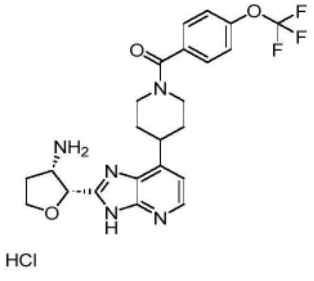
[0739] 实施例166和167:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[氧杂环庚烷-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体1和2

[0740] 实施例166和167通过使用方法CS6对实施例44的化合物进行手性分离来获得。

[0741] 实施例166(异构体1):LC/MS(m/z,M+H):504

[0742] 实施例167(异构体2):LC/MS(m/z,M+H):504

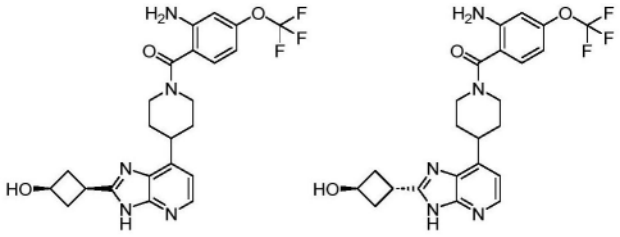
[0743] 实施例168:[4-[2-[外消旋-(2R,3S)-3-氨基四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮盐酸盐



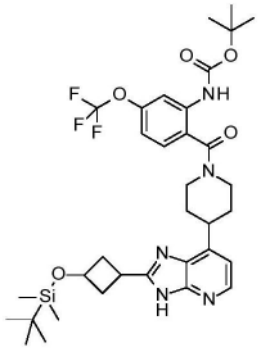
[0744] 在微波小瓶中,向(外消旋)-(2S,3R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)四氢呋喃-2-甲酸(122mg,0.52mmol)在MeCN(20mL)中的溶液中添加CDI(94mg,0.58mmol),并且将小瓶密封并且在120℃下微波辐照15分钟。然后,添加[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(在实施例6的步骤1中所述;200mg,0.52mmol),将管密封,并且将反应混合物在130℃下微波辐照45分钟。然后,将反应混合物转移至50mL烧瓶中,并且添加10mL

的乙酸。将整个混合物回流一小时。添加5mL的在Et_2O中的2N HCl溶液,并且将混合物在室温下搅拌12小时,然后在真空中浓缩。将所得残余物在硅胶(SiO_2 20g)上纯化(用DCM/(MeOH/NH_4OH 90/10)90/10至50/50洗脱),以得到残余物,将其用在Et_2O中的2N HCl溶液吸收,过滤,以得到156mg(54%产率)的呈黄色固体的[4-[2-[外消旋-(2R,3S)-3-氨基四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮盐酸盐。LC/MS(m/z,M+H-2HCl,方法1):计算值476.2,实测值476.3。

[0745] 实施例169和170:(顺式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮和(反式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

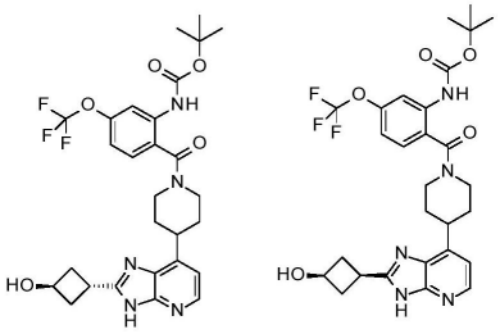


[0746] 步骤1:N-[2-[4-[2-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯



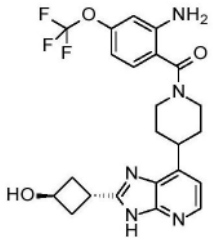
[0747] 按照在实施例20的步骤1中所述的方案使用中间体I和N-[2-[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯(如在实施例76和77的步骤2中所述)进行步骤1,以得到446mg(70%产率)的呈白色粉末的N-[2-[4-[2-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯。

[0748] 步骤2:(反式)-N-[2-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯和(顺式)-N-[2-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯



[0749] 在氩气气氛下在室温下向N-[2-[4-[2-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯(446mg,0.65mmol)在THF(6mL)中的溶液中添加在THF中的1M TBAF溶液(0.77mL,0.77mmol),并且将所得反应混合物在室温下搅拌12小时,然后用AcOEt稀释,转移至分液漏斗中,并且用盐水洗涤(三次)。然后将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将所得残余物在硅胶(SiO_2 40g)上纯化(用DCM/MeOH 92.5/7.5洗脱),以得到呈白色固体的264mg(71%产率)的(顺式)-N-[2-[4-[2-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯和40mg(10%产率)的(反式)-N-[2-[4-[2-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯。

[0750] 步骤3:(反式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮



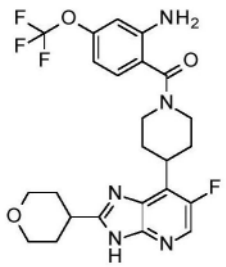
[0751] 按照在实施例355和356的步骤7中所述的方案使用(反式)-N-[2-[4-[2-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯进行步骤3,以得到20mg(65%产率)的呈白色粉末的(反式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值476.2,实测值476.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,101℃)δppm 1.83-1.99(m,4H),2.27-2.37(m,2H),2.60-2.68(部分隐藏m,2H),3.05-3.15(m,2H),3.35-3.46(m,1H),3.63(spt,J=4.7Hz,1H),4.17(br d,J=12.6Hz,2H),4.46(br quin,J=6.7Hz,1H),4.55-6.06(m,3H),6.48(br d,J=8.3Hz,1H),6.66-6.71(m,1H),7.00(d,J=4.9Hz,1H),7.15(d,J=8.3Hz,1H),8.14(d,J=4.9Hz,1H),11.08-13.16(m,1H)

[0752] 根据以上步骤3使用(顺式)-N-[2-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯(在步骤2中获得)制备实施例169(顺式异构体)。LC/MS(m/z,M+H):476

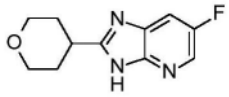
[0753] 实施例171和172:[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮异构体1和2

[0754] 实施例171和172通过使用方法CS3(流速40mL/min)对实施例141的化合物进行手性分离来获得。

[0755] 实施例173:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

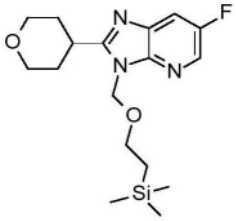


[0756] 步骤1:6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶



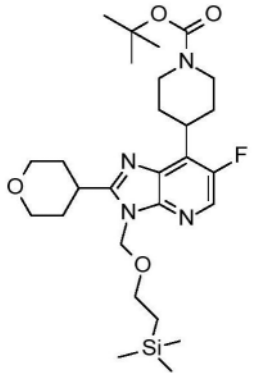
[0757] 在10-20mL微波小瓶中放置四氢吡喃-4-甲醛(920mg,8.06mmol)、二甲基甲酰胺(10mL)、5-氟吡啶-2,3-二胺(1g,7.86mmol)和偏亚硫酸氢钠(1.95g,10.30mmol)。将小瓶密封并且在125℃下微波辐照3.25小时。然后将反应混合物冷却至室温,并且浓缩至干。将所得残余物通过硅胶快速色谱法(SiO_2 40g)纯化(用DCM/MeOH 100/0至95/5洗脱),以得到1.10g(63%产率)的呈橙色固体的6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶。LC/MS(m/z,M+H):222

[0758] 步骤2:2-[(6-氟-2-四氢吡喃-4-基-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲氧基]乙基-三甲基-甲硅烷



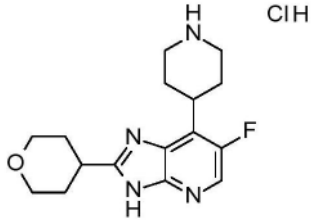
[0759] 在氩气气氛下,将6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(970mg,4.38mmol)在二甲基甲酰胺(15mL)中的溶液冷却至5℃,然后分批添加氢化钠(60%,在油中,250mg,6.25mmol)。将混合物在5℃下搅拌30分钟,然后逐滴添加2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(1mL,5.70mmol)。将所得反应混合物在5℃下搅拌1.25小时,然后用饱和NH_4Cl水溶液水解。将反应混合物用水稀释并且用EtOAc萃取两次。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩至干。将所得残余物通过硅胶快速色谱法(SiO_2 40g)纯化(用环己烷/EtOAc 80/20洗脱),以得到813mg(52%产率)的呈橙色油状物的2-[(6-氟-2-四氢吡喃-4-基-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲氧基]乙基-三甲基-甲硅烷。LC/MS(m/z,M+H):352

[0760] 步骤3:4-[6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



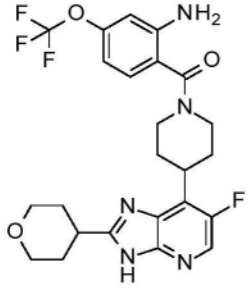
[0761] 在4mL光化学小瓶中放置哌啶-1,4-二甲酸01-叔丁基04-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)酯(420mg,2.19mmol)、2-[(6-氟-2-四氢吡喃-4-基-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲氧基]乙基-三甲基-甲硅烷(180mg,0.51mmol)、碘化钠(80mg,0.53mmol)和三苯基膦(130mg,0.49mmol)。将小瓶排空并且用氩气填充(三次),然后添加在2mL的丙酮中的三氟乙酸溶液(50μL,0.65mmol)。将反应混合物在用蓝色LED(450nm,通过台扇保持在大约室温下)辐照下搅拌。12小时后,将反应混合物过滤并且浓缩至干。将所得残余物用MeOH研磨,过滤,并且将滤液浓缩至干。将所得残余物用以下条件通过HPLC纯化:(柱,C18SunFire(Waters)-5μm-30x 100mm;移动相,水(+0.1% HCO_2H)和MeCN(+0.1% HCO_2H);二极管阵列检测器200-400nm),以得到40mg(14%产率)的呈无色蜡状物的4-[6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯。LC/MS(m/z,M+H):535

[0762] 步骤4:6-氟-7-(4-哌啶基)-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐



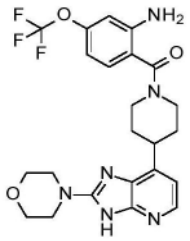
[0763] 向4-[6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(58mg,0.11mmol)在2mL的MeOH中的溶液中添加HCl溶液(4N,在二噁烷中,1mL,4mmol)。将所得溶液搅拌过夜,然后浓缩至干。残余物(46mg)是6-氟-7-(4-哌啶基)-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐,将其不经进一步纯化而使用。LC/MS(m/z,M+H):305

[0764] 步骤5:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

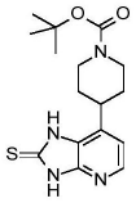


[0765] 向6-氟-7-(4-哌啶基)-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐(46mg,0.11mmol)和2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸(36mg,0.16mmol)在DMF(3mL)中的溶液中添加三乙胺(90μL,0.65mmol)和TBTU(55mg,0.17mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时,然后用水稀释,转移至分液漏斗中,并且用EtOAc萃取两次。然后将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且在真空中浓缩。将所得残余物通过快速色谱法(SiO_2 12g)纯化(用DCM/MeOH 100/0至95/5洗脱),以得到37mg(66%产率)的呈白色固体的[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值508.2,实测值508.3;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,101℃)δppm 1.81(br d,J=12.8Hz,2H),1.85-2.02(m,4H),2.22-2.39(m,2H),3.03-3.13(m,2H),3.13-3.22(m,1H),3.46-3.60(m,3H),3.95(dt,J=11.5,3.5Hz,2H),4.18(br d,J=12.3Hz,2H),5.33(s,2H),6.49(br d,J=8.3Hz,1H),6.69(br s,1H),7.14(d,J=8.3Hz,1H),8.11(d,J=3.3Hz,1H),12.35-12.56(m,1H)

[0766] 实施例174:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-吗啉子基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

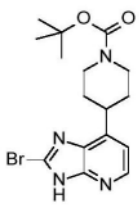


[0767] 步骤1:4-(2-硫氧代-1,3-二氢咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



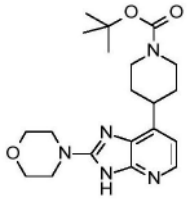
[0768] 向4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(如在实施例1和2的步骤2中所述;500mg,1.71mmol)在2-甲基四氢呋喃(10mL)中的溶液中添加二(咪唑-1-基)甲硫酮(305mg,1.71mmol),并且将所得反应混合物在室温下搅拌12小时。然后,再添加二(咪唑-1-基)甲硫酮(102mg,0.57mmol),并且将反应混合物在室温下再搅拌两小时,然后用AcOEt和水稀释,并且转移至分液漏斗中。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并且在真空中浓缩。将所得残余物在硅胶(SiO_2 50g)上纯化(用DCM/MeOH/NH_4OH 100/0/0至90/10/1洗脱),以得到260mg(45%产率)的呈淡棕色固体的4-(2-硫氧代-1,3-二氢咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。

[0769] 步骤2:4-(2-溴-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



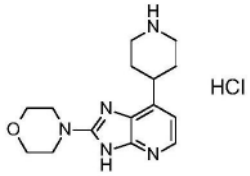
[0770] 在-10℃与-20℃之间的温度下向4-(2-硫氧代-1,3-二氢咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(270mg,0.81mmol)在THF(6mL)中的溶液中添加氢溴酸(270μL,2.39mmol)和溴(270μL,5.27mmol),并且将所得混合物在-10℃与-20℃之间的温度下搅拌30分钟。将反应混合物用AcOEt稀释,转移至分液漏斗中,并且用1M $Na_2S_2O_3$溶液洗涤,然后用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并且在真空中浓缩。将所得残余物在硅胶(SiO_2 20g)上纯化(用DCM/MeOH/NH_4OH 100/0/0至90/10/1洗脱),以得到100mg(32%产率)的呈黄色固体的4-(2-溴-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。

[0771] 步骤3:4-(2-吗啉子基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



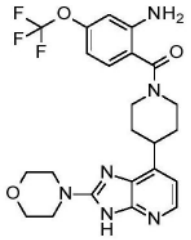
[0772] 在微波小瓶中,向4-(2-溴-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(30mg,0.079mmol)中添加吗啉(1988mg,22.8mmol)。将小瓶密封,在170℃下微波辐照15分钟。然后,将反应混合物冷却至室温,用DCM和水稀释,转移至分液漏斗中,并且用DCM萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤,并且在真空中浓缩,以得到30mg(100%产率)的呈黄色固体的粗4-(2-吗啉子基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,将其在下一步骤中不经进一步纯化而使用。

[0773] 步骤4:4-[7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吗啉盐酸盐



[0774] 按照在实施例29的步骤3中所述的方案进行步骤4,以得到42mg(100%产率)的呈淡黄色固体的4-[7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吗啉盐酸盐。

[0775] 步骤5:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-吗啉子基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮



[0776] 按照在实施例355和356的步骤8中所述的方案使用2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸进行步骤5,以得到12mg(14%产率)的呈白色固体的[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-吗啉子基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值491.2,实测值491.2;^1H NMR(400MHz,DMSO-d6,120℃)δppm 1.80-1.97(m,4H),2.98-3.14(m,2H),3.27(quin,J=7.8Hz,1H),3.52-3.60(m,4H),3.69-3.75(m,4H),4.14(br d,J=13.1Hz,2H),5.25(br s,2H),6.43-6.51(m,1H),6.66-6.70(m,1H),6.80(br d,J=

5.3Hz,1H),7.13(d,J＝8.4Hz,1H),7.78-7.89(m,1H),10.29-11.80(m,1H)

[0777] 实施例175:(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-甲基吗啉-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[0778] 按照与实施例20的步骤1的程序类似的程序使用N-[2-[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯和相应的甲酸,随后按照与实施例1和2的步骤4的程序类似的程序制备实施例175。LC/MS(m/z,M+H):505

[0779] 实施例176:[4-[2-[(2S)-6,6-二甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮盐酸盐

[0780] 按照与实施例5的步骤1的程序类似的程序使用(S)-4-(叔丁氧基羰基)-6,6-二甲基吗啉-2-甲酸和[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,随后按照与实施例1和2的步骤4的程序类似的程序制备实施例176。

[0781] 实施例177:[4-[2-[(2R)-6,6-二甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮盐酸盐

[0782] 按照与实施例5的步骤1的程序类似的程序使用(R)-4-(叔丁氧基羰基)-6,6-二甲基吗啉-2-甲酸和[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,随后按照与实施例1和2的步骤4的程序类似的程序制备实施例177。

[0783] 实施例178和179:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体1和2

[0784] 按照与实施例5的步骤1的程序类似的程序使用四氢呋喃-2-甲酸和4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(在实施例1和2的步骤2中所述),随后按照与实施例29的步骤3的程序类似的程序,随后按照与实施例355和356的步骤8的程序类似的程序使用4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,随后使用方法CS3进行手性分离来制备实施例178和179。

[0785] 实施例178(异构体1):LC/MS(m/z,M+H):476;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,120℃)δ ppm 1.82-2.11(m,6H),2.22-2.39(m,2H),3.05-3.16(m,2H),3.39-3.51(m,1H),3.85(td,J＝7.7,6.2Hz,1H),3.96-4.05(m,1H),4.16(br d,J＝13.2Hz,2H),5.07(t,J＝6.8Hz,1H),5.26(br s,2H),6.44-6.51(m,1H),6.68(dd,J＝2.2,1.0Hz,1H),7.02(d,J＝5.0Hz,1H),7.14(d,J＝8.3Hz,1H),8.18(d,J＝5.0Hz,1H),12.20-12.45(m,1H)

[0786] 实施例180:[4-[2-(7-氧杂-4-氮杂螺[2.5]辛-6-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮盐酸盐

[0787] 按照与实施例252的程序类似的程序制备实施例180。

[0788] 实施例181:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(2S)-6,6-二甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮盐酸盐

[0789] 按照与实施例5的步骤1的程序类似的程序使用N-[2-[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯和(S)-4-(叔丁氧基羰基)-6,6-二甲基吗啉-2-甲酸,随后按照与实施例1和2的步骤4的程序类似的程序制备实施例181。LC/MS(m/z,M+H):519

[0790] 实施例182:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(2R)-6,6-二甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮盐酸盐

[0791] 按照与实施例5的步骤1的程序类似的程序使用N-[2-[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯和(R)-4-(叔丁氧基羰基)-6,6-二甲基吗啉-2-甲酸,随后按照与实施例1和2的步骤4的程序类似的程序制备实施例182。

[0792] 实施例183:[4-[2-[1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

[0793] 按照与实施例20的步骤1的程序类似的程序使用[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和相应的甲酸制备实施例183。LC/MS(m/z,M+H):530

[0794] 实施例184:[4-[2-(2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

[0795] 按照与实施例252的步骤1的程序类似的程序制备实施例184。LC/MS(m/z,M+H):501;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,120℃)δppm 1.67-1.80(m,2H),1.85-2.00(m,4H),2.01-2.20(m,6H),3.06-3.20(m,2H),3.39-3.51(m,1H),3.77-3.84(m,1H),4.05(br s,2H),4.16(br d,J=13.1Hz,2H),7.00(d,J=5.0Hz,1H),7.36(br d,J=8.7Hz,2H),7.55(m,2H),8.15(d,J=5.0Hz,1H),11.99-12.47(m,1H)

[0796] 实施例185:[4-(2-吗啉子基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

[0797] 依据与实施例174的程序类似的程序(在步骤1中使用[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(在实施例6的步骤1中所述))制备实施例185。LC/MS(m/z,M+H):476;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,120℃)δppm 1.79-1.97(m,4H),3.03-3.15(m,2H),3.24-3.36(m,1H),3.52-3.60(m,4H),3.68-3.77(m,4H),4.14(br d,J=12.0Hz,2H),6.82(d,J=5.3Hz,1H),7.33-7.40(m,2H),7.52-7.58(m,2H),7.85(br d,J=5.3Hz,1H),11.03-11.74(m,1H)

[0798] 实施例186和187:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[四氢呋喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体1和2

[0799] 根据实施例3和4制备实施例186和187。

[0800] 实施例186(异构体1):LC/MS(m/z,M+H):476;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,120℃)δppm 1.84-1.99(m,4H),2.30-2.39(m,2H),3.05-3.16(m,2H),3.35-3.47(m,1H),3.62-3.72(m,1H),3.83(dt,J=8.3,7.1Hz,1H),3.90-3.99(m,2H),4.09(t,J=7.9Hz,1H),4.16(br d,J=13.3Hz,2H),5.27(br s,2H),6.44-6.51(m,1H),6.67-6.69(m,1H),7.00(d,J=5.0Hz,1H),7.14(d,J=8.4Hz,1H),8.15(d,J=5.0Hz,1H),11.98-12.60(m,1H)

[0801] 实施例187(异构体2):LC/MS(m/z,M+H):476;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6与AcOD,120℃)δppm 1.91-2.05(m,4H),2.30-2.40(m,2H),3.06-3.17(m,2H),3.38-3.49(m,1H),3.69(quin,J=7.5Hz,1H),3.79-3.88(m,1H),3.91-4.02(m,2H),4.07-4.13(m,1H),4.19(br d,J=13.6Hz,2H),6.49(br d,J=8.3Hz,1H),6.69(br s,1H),7.01(d,J=5.0Hz,1H),7.15(d,J=8.3Hz,1H),8.16(d,J=5.0Hz,1H)

[0802] 实施例188:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[0803] 按照与实施例20的步骤1的程序类似的程序使用N-[2-[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯和相应的甲酸,随后按照与实施

例1和2的步骤4的程序类似的程序制备实施例188。LC/MS(m/z,M+H):545;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,120℃)δppm 1.84-2.10(m,8H),2.80-2.95(部分隐藏m,5H),3.05-3.15(m,2H),3.35-3.46(m,1H),3.52(quin,J=6.5Hz,1H),4.17(br d,J=13.2Hz,2H),4.48(t,J=6.5Hz,2H),4.54(t,J=6.5Hz,2H),5.27(br s,2H),6.47(br d,J=8.3Hz,1H),6.65-6.71(m,1H),6.98(d,J=5.0Hz,1H),7.14(d,J=8.3Hz,1H),8.13(d,J=5.0Hz,1H),11.77-12.62(m,1H)

[0804] 实施例189和190

[0805] 按照与实施例1和2的步骤5的程序类似的程序制备实施例189和190。

[0806] 实施例189:[2-氨基-3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):508;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,CD_3COOD,100℃)δppm 1.90-2.02(m,8H),3.05-3.26(m,3H),3.36-3.60(m,3H),3.97(dt,J=11.4,3.4x2 Hz,2H),4.12-4.27(m,2H),6.62-6.72(m,1H),6.96-7.08(m,2H),8.17(d,J=5.1Hz,1H)

[0807] 实施例190:N-[2-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯;LC/MS(m/z,M+H):590

[0808] 实施例191:[4-[2-[外消旋-(2R,3S)-3-氨基四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮盐酸盐

[0809] 依据与实施例168的程序类似的程序使用外消旋-(2S,3R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)四氢呋喃-2-甲酸和N-[2-[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯(在实施例121和122的步骤2中所述)制备实施例191。

[0810] 实施例192和193:(顺式)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)环己基]-[4-(三氟甲氧基)-1-哌啶基]甲酮和(反式)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)环己基]-[4-(三氟甲氧基)-1-哌啶基]甲酮

[0811] 按照与实施例1和2的步骤5的程序类似的程序制备实施例192和193。

[0812] 实施例192(顺式异构体):LC/MS(m/z,M+H):481

[0813] 实施例194:(外消旋)-[4-[2-(4-氨基-1-甲基-2-氧杂双环[2.1.1]己-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮盐酸盐

[0814] 按照与实施例5的步骤1的程序类似的程序使用N-[2-[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯(在实施例121和122的步骤2中所述)和4-([(叔丁氧基)羰基]胺基)-1-甲基-2-氧杂双环[2.1.1]己烷-3-甲酸,随后按照与实施例355和356的步骤7的程序类似的程序制备实施例194。

[0815] 实施例195:(反式)-[4-[2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

[0816] 按照与实施例20的步骤1的程序类似的程序使用[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和相应的甲酸制备实施例195。LC/MS(m/z,M+H):475

[0817] 实施例196和197

[0818] 按照与实施例252的程序类似的程序制备实施例196和197。

[0819] 实施例196:(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(7-氧杂-4-氮杂螺[2.5]辛-6-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):517

[0820] 实施例197:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):516;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,101℃)80/20互变异构体的混合物,δppm 1.65-1.82(m,2H),1.85-1.99(m,4H),2.00-2.20(m,6H),3.03-3.16(m,2H),3.36-3.48(m,1H),3.81(m,1H),4.04(s,1.6H),4.06(br s,0.4H),4.11-4.24(m,2H),5.33(br s,1.6H),5.36(br s,0.4H),6.48(br d,J=8.3Hz,1H),6.66-6.71(m,1H),6.97-7.04(m,1H),7.11-7.19(m,1H),8.13(d,J=5.1Hz,0.8H),8.23(br d,J=5.1Hz,0.2H),11.58-12.82(m,1H)

[0821] 实施例198:[4-(2-环戊-3-烯-1-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

[0822] 按照与实施例5的步骤1的程序类似的程序使用3-环戊烯-1-甲酸和[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(在实施例6的步骤1中所述)制备实施例198。LC/MS(m/z,M+H):457;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,120℃)δppm 1.89-2.01(m,4H),2.82(部分隐藏m,4H),3.04-3.20(m,2H),3.37-3.58(m,1H),3.71(quin,J=8.3Hz,1H),4.16br d,J=11.0Hz,2H),5.77(br s,2H),6.99(d,J=5.1Hz,1H),7.26-7.44(m,2H),7.51-7.66(m,2H),8.05-8.29(m,1H),11.81-12.46(m,1H)

[0823] 实施例199:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[0824] 按照与实施例15的步骤1的程序类似的程序使用N-[2-[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯与相应的甲酸,随后按照与实施例1和2的步骤4的程序类似的程序制备实施例199。LC/MS(m/z,M+H):540;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,120℃)δppm 1.80-2.00(m,4H),2.45(部分隐藏s,6H),3.05-3.18(m,2H),3.39-3.50(m,1H),4.16(br d,J=13.4Hz,2H),5.26(br s,2H),6.45-6.51(m,1H),6.66-6.72(m,1H),7.03(d,J=5.0Hz,1H),7.14(d,J=8.3Hz,1H),8.19(d,J=5.0Hz,1H),11.98-13.06(m,1H)

[0825] 实施例200:(2-氨基-4-溴-苯基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

[0826] 按照与实施例131的程序类似的程序使用2-氨基-4-溴苯甲酸制备实施例200。LC/MS(m/z,M+H):484

[0827] 实施例201:(外消旋)-[4-[2-(4-氨基-1-甲基-2-氧杂双环[2.1.1]己-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮盐酸盐

[0828] 按照与实施例5的步骤1的程序类似的程序使用[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(在实施例6的步骤1中所述)和4-([(叔丁氧基)羰基]胺基)-1-甲基-2-氧杂双环[2.1.1]己烷-3-甲酸,随后按照与实施例355和356的步骤7的程序类似的程序制备实施例201。

[0829] 实施例202:N-[2-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]乙酰胺

[0830] 按照与实施例1和2的步骤5的程序类似的程序制备实施例202。LC/MS(m/z,M+H):532

[0831] 实施例203:(反式)-[4-[2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-

哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

[0832] 按照与实施例20的步骤1的程序类似的程序使用[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和相应的甲酸制备实施例203。

[0833] 实施例204-229

[0834] 按照与实施例6的步骤2和3的程序类似的程序制备实施例204-229。

[0835] 实施例204:[4-[2-(1,2,3,6-四氢吡啶-5-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐;LC/MS(m/z,M+H):472.2;^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d6)d ppm 9.02(br s,2H),8.29(d,J=5.0Hz,1H),7.62-7.59(m,2H),7.47(br d,J=8.1Hz,2H),7.20(br d,J=4.8Hz,1H),7.05(br s,1H),4.68(br s,1H),4.18(br s,2H),3.51-3.45(m,1H),3.34-3.22(m,2H),2.96(br s,1H),2.62-2.56(m,2H),2.03-1.79(m,4H)

[0836] 实施例205:[4-[2-[(3R,4S)-4-苯基吡咯啶-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐;LC/MS(m/z,M+H):536.2

[0837] 实施例206:[4-[2-[(2R,4S)-4-氟吡咯啶-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐;LC/MS(m/z,M+H):478.2

[0838] 实施例207:(外消旋)-[4-[2-(2-氨基-3,3,3-三氟-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐;LC/MS(m/z,M+H):502.2。

[0839] 实施例208:[4-[2-[6-(氨基甲基)-3-吡啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐;LC/MS(m/z,M+H):497.2。

[0840] 实施例209:[4-[2-[外消旋-(3R,4S)-4-(4-吡啶基)吡咯啶-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐;LC/MS(m/z,M+H):537.3。

[0841] 实施例210:[4-[2-(3-氨基-2-双环[2.2.1]庚-5-烯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐

[0842] 从Boc-3-内型-氨基双环[2.2.1]-庚-5-烯-2-内型-甲酸制备实施例210;LC/MS(m/z,M+H):498.2。

[0843] 实施例211:[4-[2-[(2S)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐;LC/MS(m/z,M+H):460.2。

[0844] 实施例212:[4-[2-(3-氨基-2-噻吩基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐;LC/MS(m/z,M+H):488.2。

[0845] 实施例213:4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-4-甲腈2,2,2-三氟乙酸盐;LC/MS(m/z,M+H):499.2。

[0846] 实施例214:[4-[2-[(2R)-2-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐;LC/MS(m/z,M+H):474.2。

[0847] 实施例215:[4-[2-(4-氨基四氢吡喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐;LC/MS(m/z,M+H):490.2。

[0848] 实施例216:[4-[2-(3-氨基-4-甲氧基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐;LC/MS(m/z,M+H):512.2。

[0849] 实施例217:(外消旋)-[4-[2-(2-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐;LC/MS(m/z,M+H):474.2。

[0850] 实施例218:[4-[2-[(2R)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐;LC/MS(m/z,M+H):460.2。

[0851] 实施例219:[4-[2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐;LC/MS(m/z,M+H):522.3。

[0852] 实施例220:[4-[2-(3-氨基-5-羟基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐;LC/MS(m/z,M+H):498.2。

[0853] 实施例221:[4-[2-(1H-吲哚-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐;LC/MS(m/z,M+H):506.2。

[0854] 实施例222:[4-[2-(4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐;LC/MS(m/z,M+H):528.2;^{1}HNMR(600MHz,DMSO-d6)d ppm 9.08(br s,2H),8.27(br s,1H),7.71(br s,1H),7.63-7.60(m,2H),7.47(br d,J=8.1Hz,2H),7.20(br s,1H),4.68(br s,1H),4.30(br s,2H),3.68(br s,1H),3.50-3.47(m,4H),3.16-3.10(m,2H),2.99(br s,1H),2.05-1.82(m,4H)。

[0855] 实施例223:(外消旋)-[4-[2-(氮杂环丁烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐;LC/MS(m/z,M+H):446.2。

[0856] 实施例224:(外消旋)-[4-[2-(3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐;LC/MS(m/z,M+H):516.3。

[0857] 实施例225:[4-[2-(4-氨基-3-吡啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐;LC/MS(m/z,M+H):483.2。

[0858] 实施例226:[4-[2-[(2R)-哌嗪-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐

[0859] 实施例227:[4-[2-(3-氨基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐;LC/MS(m/z,M+H):460.2。

[0860] 实施例228:[4-[2-[3-(甲基氨基)苯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐;LC/MS(m/z,M+H):496.2。

[0861] 实施例229:(外消旋)-[4-[2-(2-氮杂双环[4.1.0]庚-7-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸盐;LC/MS(m/z,M+H):486.2。

[0862] 实施例230-236

[0863] 按照与实施例6的步骤2的程序类似的程序制备实施例230-236。

[0864] 实施例230:[4-[2-[4-羟基-6-(三氟甲基)-3-喹啉基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):602.2。

[0865] 实施例231:(外消旋)-[4-[2-(3-氧杂双环[3.1.0]己-6-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):473.2。

[0866] 实施例232:N-[4-羟基-2-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪

唑并[4,5-b]吡啶-2-基]苯基]乙酰胺;LC/MS(m/z,M+H):540.2。

[0867] 实施例233:5,6-二甲基-3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-1H-吡啶-2-酮;LC/MS(m/z,M+H):512.2。

[0868] 实施例234:1-[3,5-二甲基-4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-1H-吡咯-2-基]乙酮;LC/MS(m/z,M+H):526.2。

[0869] 实施例235:[4-[2-[1-(1,1-二氧代硫杂环戊烷-3-基)-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):592.2。

[0870] 实施例236:[4-[2-(1-甲基磺酰基氮杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;LC/MS(m/z,M+H):524.2。

[0871] 实施例237:[2-羟基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

[0872] 按照与实施例131的程序类似的程序使用2-羟基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸制备实施例237。LC/MS(m/z,M+H):491。

[0873] 实施例238:(外消旋)-[4-[2-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮盐酸盐

[0874] 依据与实施例5的步骤1的程序类似的程序使用4-Boc-2-高吗啉甲酸和[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(在实施例6的步骤1中所述),随后依据与实施例355和356的步骤7的程序类似的程序制备实施例238。LC/MS(m/z,M+H):490。

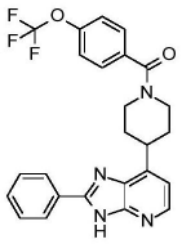
[0875] 实施例239:[4-[2-[4-羟基-4-(三氟甲基)环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

[0876] 按照与实施例15的步骤1的程序类似的程序使用[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和相应的甲酸制备实施例239。

[0877] 实施例240和241:[4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮和[4-(1,1,2,2,2-五氟乙氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

[0878] 按照与实施例1和2的步骤5的程序类似的程序制备实施例240和241。

[0879] 实施例242:[4-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



[0880] 向[4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(在实施例18中所述,100mg,0.26mmol)在伊顿(Eaton)试剂(1mL)中的溶液中添加苯甲酸(34mg,0.28mmol),并且将所得反应混合物在125℃下搅拌一小时,然后冷却至室温,并且倾倒到碎冰上。然后,缓慢添加固体Na_2CO_3至pH 7-8,用水稀释,并且将整个混合物用AcOEt萃取两次。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将所得残余物在硅胶(SiO_2 20g)上

纯化(用DCM/(DCM/MeOH 90/10)70/30洗脱),以得到72mg(60%产率)的呈白色固体的[4-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值467.2,实测值467.1。

[0881] 实施例243:(2,2,3,3-四氟-1,4-苯并二噁英-6-基)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

[0882] 按照与实施例1和2的步骤5的程序类似的程序制备实施例243。

[0883] 实施例244:[4-[2-[4-羟基-4-(三氟甲基)环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

[0884] 按照与实施例15的步骤1的程序类似的程序使用[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和相应的甲酸制备实施例244。LC/MS(m/z,M+H):557。

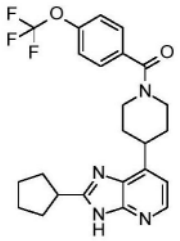
[0885] 实施例245和246:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[7-氧杂-4-氮杂螺[2.5]辛-6-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,异构体1和2

[0886] 按照与实施例252的程序类似的程序,随后使用方法CS10进行手性分离来制备实施例245和246。

[0887] 实施例247:[4-[2-[外消旋-(1S,3S)-3-氨基环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

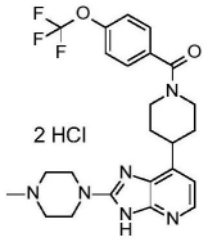
[0888] 按照与实施例20的步骤1的程序类似的程序使用[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和相应的甲酸,随后按照与实施例1和2的步骤4的程序类似的程序制备实施例247。LC/MS(m/z,M+H):488。

[0889] 实施例248:[4-(2-环戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

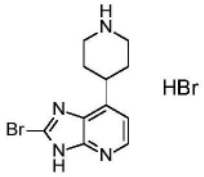


[0890] 向[4-(2-环戊-3-烯-1-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(实施例198;60mg,0.13mmol)在MeOH(6mL)中的溶液中添加Pd/C(14mg,0.013mmol),并且将混合物在25℃下在H_2气氛(2巴)下搅拌12小时。再添加6mg的Pd/C,并且将混合物在25℃下在H_2气氛(2巴)下搅拌3.5小时。将混合物通过硅藻土过滤,并且将溶剂在真空下浓缩。将所得残余物在硅胶(SiO_2 10g)上纯化(用DCM/iPrOH 95/5洗脱),以得到43mg(71%产率)的呈白色固体的[4-(2-环戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值459.2,实测值459.2。

[0891] 实施例249:[4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮盐酸盐

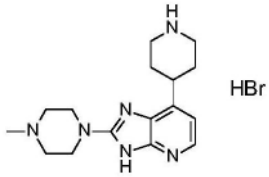


[0892] 步骤1:2-溴-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶氢溴酸盐



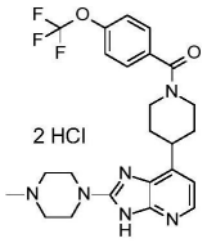
[0893] 在-50℃下,向4-(2-硫氧代-1,3-二氢咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.49mmol)在THF(5mL)中的溶液中添加2.5mL的乙酸和氢溴酸(500μL,9.73mmol)。将所得物在-50℃下搅拌30分钟。然后将反应混合物用乙醚稀释,过滤,并且用乙醚洗涤,以得到180mg(33%产率)的呈黄色固体的粗2-溴-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶氢溴酸盐,将其在下一步骤中不经进一步纯化而使用。

[0894] 步骤2:2-(4-甲基哌嗪-1-基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶氢溴酸盐



[0895] 在微波小瓶中,向2-溴-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶氢溴酸盐(130mg,0.36mmol)中添加1-甲基哌嗪(3488mg,34.83mmol)和DMF(0.5mL)。将小瓶密封并且在190℃下微波辐照30分钟,随后在220℃下微波辐照20分钟。然后,将反应混合物在真空中浓缩。将所得残余物用DCM稀释,转移至分液漏斗中,并且用水洗涤。将水层用DCM萃取,并且将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且在真空中浓缩。将所得残余物在乙醚中研磨,以得到50mg(36%产率)的呈淡棕色固体的粗2-(4-甲基哌嗪-1-基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶氢溴酸盐,将其在下一步骤中不经进一步纯化而使用。

[0896] 步骤3:[4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮盐酸盐



[0897] 按照在实施例355和356的步骤8中所述的方案使用4-(三氟甲氧基)苯甲酸进行步骤3。将获得的残余物用在Et_2O中的2N HCl溶液悬浮,并且过滤,以得到18mg(25%产率)的呈白色固体的[4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮盐酸盐。LC/MS(m/z,M+H-2HCl,方法1):计算值489.2,实测值

489.2。

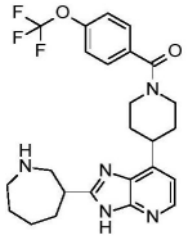
[0898] 实施例250:[4-[2-[7-氧杂-4-氮杂螺[2.5]辛-6-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,异构体1

[0899] 实施例250通过使用方法CS4对实施例180的化合物进行手性分离来获得;异构体1是第一洗脱异构体。

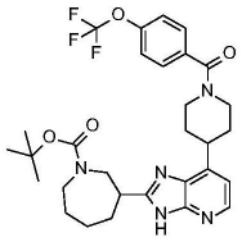
[0900] 实施例251:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-环戊-3-烯-1-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮盐酸盐

[0901] 按照与实施例5的步骤1的程序类似的程序使用3-环戊烯-1-甲酸和N-[2-[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯(在实施例121和122的步骤2中所述),随后按照与实施例355和356的步骤7的程序类似的程序制备实施例251。LC/MS(m/z,M+H):472

[0902] 实施例252:(外消旋)-[4-[2-(氮杂环庚烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

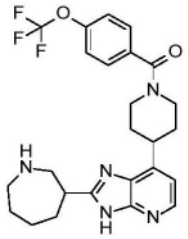


[0903] 步骤1:(外消旋)-3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯



[0904] 在10-20mL微波小瓶中放置(外消旋)-1-叔丁氧基羰基环庚烷-3-甲酸(96mg,0.39mmol)、CDI(64mg,0.39mmol)和乙腈(10mL)。将小瓶密封并且在120℃下微波辐照15分钟。然后,将1-叔丁氧基羰基环庚烷-3-甲酸(100mg,0.39mmol)添加到混合物中,将其然后在140℃下微波辐照90分钟。90分钟后,将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯和水稀释,并且用乙酸乙酯萃取两次。将有机层合并,经硫酸镁干燥,过滤,并且浓缩至干。然后将所得残余物在硅胶(SiO_2 10g)上纯化(用DCM/MeOH/NH_4OH 90/10/2洗脱),以得到60mg(39%产率)的呈白色固体的(外消旋)-3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯。LC/MS(m/z,M+H):588。

[0905] 步骤2:(外消旋)-[4-[2-(氮杂环庚烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



[0906] 将(外消旋)-3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(60mg,0.1mmol)在乙酸乙酯(2mL)中的溶液冷却至0℃,然后添加0.61mL的2M HCl溶液。然后将所得反应混合物在室温下搅拌12小时。12小时后,将反应混合物浓缩至干,并且将所得残余物通过硅胶快速色谱法(SiO_2 10g)纯化(用DCM/MeOH/NH_4OH 90/10/2洗脱),以得到49mg(100%产率)的呈白色固体的(外消旋)-[4-[2-(氮杂环庚烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值488.2,实测值488.2。

[0907] 实施例253:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-环戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮,盐酸盐

[0908] 按照与实施例5的步骤1的程序类似的程序使用3-环戊烯-1-甲酸和N-[2-[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯(在实施例121和122的步骤2中所述),随后按照与实施例98的程序类似的程序,随后按照与实施例1和2的步骤4的程序类似的程序制备实施例253。LC/MS(m/z,M+H):474

[0909] 实施例254和255:[4-[2-[4-氨基-1-甲基-2-氧杂双环[2.1.1]己-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,异构体1和2

[0910] 依据与实施例5的步骤1的程序类似的程序使用4-([(叔丁氧基)羰基]胺基)-1-甲基-2-氧杂双环[2.1.1]己烷-3-甲酸和N-[2-[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯(在实施例121和122的步骤2中所述),随后依据与实施例355和356的步骤7的程序类似的程序,随后使用方法CS2进行手性分离来制备实施例254和255。

[0911] 实施例256:(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[0912] 按照与实施例20的步骤1的程序类似的程序使用N-[2-[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯和相应的甲酸,随后按照与实施例1和2的步骤4的程序类似的程序制备实施例256。LC/MS(m/z,M+H):489。

[0913] 实施例257:[4-[2-(3-羟基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

[0914] 按照与实施例20的步骤1的程序类似的程序使用[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和相应的甲酸制备实施例257。LC/MS(m/z,M+H):483;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,120℃)δppm 1.80-2.10(m,4H),3.07-3.25(m,2H),3.44-3.62(m,1H),4.19(br d,J=10.8Hz,2H),6.91(br dd,J=7.9,2.1Hz,1H),7.07(br d,J=5.1Hz,1H),7.31(br t,J=7.9Hz,1H),7.38(br d,J=8.4Hz,2H),7.58(br d,J=8.4Hz,2H),7.61-7.68(m,2H),8.22(br d,J=5.1Hz,1H),8.99-9.53(m,1H),12.47-13.30(m,1H)。

[0915] 实施例258:[4-[2-[外消旋-(1R,3S)-3-氨基环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-

基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

[0916] 按照与实施例20的步骤1的程序类似的程序使用N-[2-[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯和相应的甲酸制备实施例258。LC/MS(m/z,M+H):488

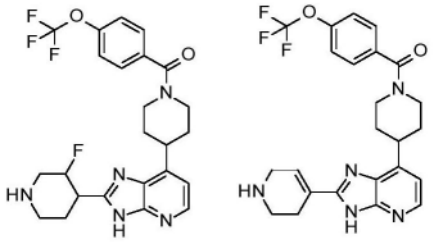
[0917] 实施例259:(外消旋)-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

[0918] 按照与实施例332和333的程序类似的程序(在步骤1中使用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3,6,7-四氢-1H-氮杂䓬-1-甲酸叔丁酯,并且在步骤4中使用4-(三氟甲氧基)苯甲酸)制备实施例259。

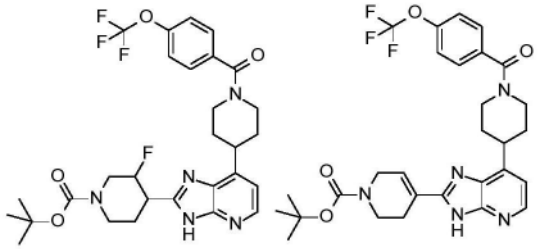
[0919] 实施例260:(外消旋)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮

[0920] 按照与实施例332和333的程序类似的程序(在步骤1中使用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3,6,7-四氢-1H-氮杂䓬-1-甲酸叔丁酯,并且在步骤4中使用2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸)制备实施例260。

[0921] 实施例261和262:(外消旋)-[4-[2-(3-氟-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和[4-[2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



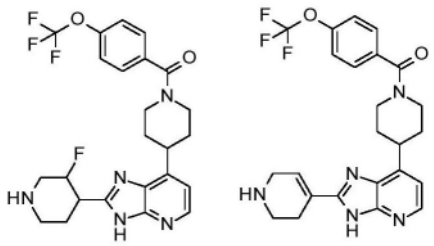
[0922] 步骤1:(外消旋)-3-氟-4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯和4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯



[0923] 按照实施例5的步骤1的修改方案(使反应在回流下进行6.5小时而不是进行微波辐照,并且6.5小时后,添加0.5mL的乙酸,并且使反应回流30分钟)使用[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(在实施例6的步骤1中所述)和1-(叔丁氧基羰基)-3-氟哌啶-4-甲酸进行步骤1,以得到128mg(大约57%产率)的(外消旋)-3-氟-4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯和4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯的混合物,将其在下一步骤中使用。

[0924] 步骤2:(外消旋)-[4-[2-(3-氟-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌

啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和[4-[2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

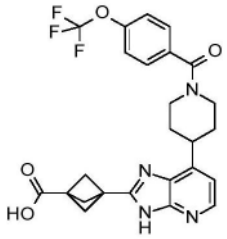


[0925] 按照在实施例355和356的步骤7中所述的方案(使用4N HCl的二噁烷溶液)进行步骤2,以分别得到两种化合物。

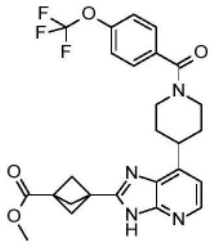
[0926] 实施例261:12mg(5%产率)的呈白色固体的(外消旋)-[4-[2-(3-氟-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值492.2,实测值492.0。

[0927] 实施例262:37mg(17%产率)的呈白色固体的4-[2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值472.2,实测值472.2。

[0928] 实施例263:3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸

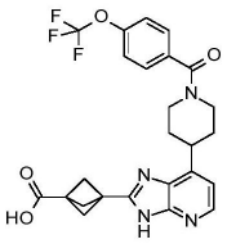


[0929] 步骤1:3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯



[0930] 按照在实施例20的步骤1中所述的方案使用[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(在实施例6的步骤1中所述)和3-(甲氧基羰基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸进行步骤1,以得到171mg(84%产率)的呈白色粉末的3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯。

[0931] 步骤2:3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸



[0932] 向3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(165mg,0.32mmol)在MeOH(3mL)中的溶液中添加0.64mL的2N NaOH溶液(0.64mL,1.28mmol),并且将整个混合物在室温下搅拌12小时。然后,将反应混合物在真空中浓缩,用水(3mL)稀释,用4当量HCl(2N HCl溶液)酸化至pH 5-6。将所得沉淀物超声处理,过滤,用水洗涤并且在真空下干燥,以得到124mg的白色粉末,将其然后在MeCN中研磨,过滤,以得到103mg(64%产率)的呈白色固体的3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值501.2,实测值501.2。

[0933] 实施例264:3-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮

[0934] 按照与实施例1和2的步骤5的程序类似的程序制备实施例264。

[0935] 实施例265:[4-(二氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

[0936] 按照与实施例1和2的步骤5的程序类似的程序制备实施例265。

[0937] 实施例266和267:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1,1-二氧代硫杂环戊烷-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,异构体1和2

[0938] 按照与实施例15的步骤1的程序类似的程序使用N-[2-[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯和相应的甲酸,随后按照与实施例1和2的步骤4类似的程序,随后使用方法CS9进行手性分离来制备实施例266和267。

[0939] 实施例268和269:[4-[2-[1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮盐酸盐,异构体1和2

[0940] 按照与实施例5的步骤1的程序类似的程序使用[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]甲酮和相应的甲酸,随后按照与实施例1和2的步骤4类似的程序,随后使用方法CS10进行手性分离来制备实施例268和269。

[0941] 实施例268(异构体1):LC/MS(m/z,M+H):490

[0942] 实施例270和271:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮盐酸盐,异构体1和2

[0943] 按照与实施例5的步骤1的程序类似的程序使用N-[2-[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯和相应的甲酸,随后按照与实施例1和2的步骤4类似的程序,随后使用方法CS10进行手性分离来制备实施例270和271。

[0944] 实施例270(异构体1):LC/MS(m/z,M+H):505

[0945] 实施例271(异构体2):LC/MS(m/z,M+H):505

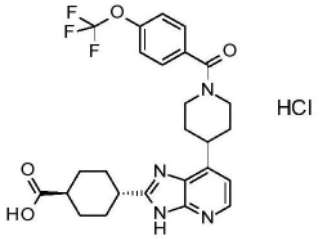
[0946] 实施例272和273:[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,异构体1和2

[0947] 实施例272和273通过使用方法CS3(正庚烷/EtOH 80/20)对实施例259的化合物进行手性分离来获得。

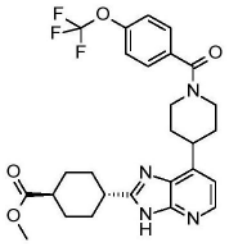
[0948] 实施例274和275:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮异构体1和2

[0949] 实施例274和275通过使用方法CS3(流速45mL/min,正庚烷/EtOH 80/20)对实施例260的化合物进行手性分离来获得。

[0950] 实施例276:(反式)-4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]环己烷甲酸盐酸盐

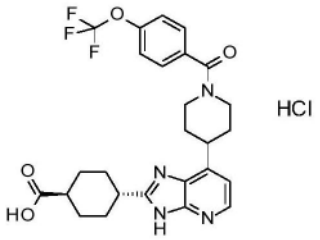


[0951] 步骤1:(反式)-4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]环己烷甲酸甲酯



[0952] 按照在实施例15的步骤1中所述的方案使用[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(在实施例6的步骤1中所述)和(反式)-1,4-环己烷二甲酸单甲酯进行步骤1,以得到219mg(78%产率)的呈黄色固体的4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]环己烷甲酸甲酯。

[0953] 步骤2:(反式)-4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]环己烷甲酸盐酸盐



[0954] 向4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]环己烷甲酸甲酯(219mg,0.41mmol)在MeOH(8mL)和水(2mL)中的溶液中添加氢氧化锂(99mg,4.13mmol),并且将整个混合物在室温下搅拌12小时。12小时后,将pH用1M HCl溶液调节至1-2,然后将整个混合物转移至分液漏斗中,并且用DCM萃取两次。然后将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将所得残余物在乙醚中用几滴DCM研磨,然后过滤,以得到108mg(47%产率)的呈淡棕色固体的(反式)-4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]环己烷甲酸盐酸盐。LC/MS(m/z,M+H-HCl,方

法1):计算值517.2,实测值517.5。

[0955] 实施例277和278:(顺式)-[4-[2-[3-氨基四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮异构体1和2

[0956] 按照与实施例5的步骤1的程序类似的程序使用外消旋-(2S,3R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)四氢呋喃-2-甲酸和N-[2-[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯(在实施例121和122的步骤2中所述),随后按照与实施例29的步骤3类似的程序,随后使用方法CS3进行手性分离来制备实施例277和278。

[0957] 实施例279:(外消旋)-[4-[2-(1,1-二氧代硫杂环戊烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

[0958] 按照与实施例15的步骤1的程序类似的程序使用[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和相应的甲酸制备实施例279。

[0959] 实施例280:[4-[2-(4-羟基-4-甲基-环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

[0960] 按照与实施例15的步骤1的程序类似的程序使用[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和相应的甲酸制备实施例280。

[0961] 实施例281:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[4-羟基-4-(三氟甲基)环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮盐酸盐

[0962] 按照与实施例5的步骤1的程序类似的程序使用N-[2-[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯和相应的甲酸,随后按照与实施例1和2的步骤4类似的程序制备实施例281。

[0963] 实施例282:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-羟基-4-甲基-环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮盐酸盐

[0964] 按照与实施例5的步骤1的程序类似的程序使用N-[2-[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯和相应的甲酸,随后按照与实施例1和2的步骤4类似的程序制备实施例282。LC/MS(m/z,M+H):518。

[0965] 实施例283和284:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[4-羟基-4-(三氟甲基)环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮盐酸盐异构体1和2

[0966] 实施例283和284通过使用方法CS4对实施例281的化合物进行手性分离来获得。

[0967] 实施例283(异构体1):LC/MS(m/z,M+H):572

[0968] 实施例284(异构体2):LC/MS(m/z,M+H):572

[0969] 实施例285:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[0970] 按照与实施例261和262的程序类似的程序(在步骤1中使用1-(叔丁氧基羰基)-3-氟哌啶-4-甲酸和[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]甲酮(按照实施例355和356的步骤8的程序使用4-(4-哌啶基)吡啶-2,3-二胺盐酸盐(实施例74的步骤1)和2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸制备))制备实施例285。

[0971] 实施例286和287:[4-[2-[氮杂环庚烷-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮,异构体1和2

[0972] 根据实施例252,随后使用方法CS11进行手性分离来制备实施例286和287。

[0973] 实施例286(异构体1):LC/MS(m/z,M+H):488

[0974] 实施例287(异构体2):LC/MS(m/z,M+H):488

[0975] 实施例288和289:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[氮杂环庚烷-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,异构体1和2

[0976] 按照与实施例252的程序类似的程序,随后使用方法CS3进行手性分离来制备实施例288和289。

[0977] 实施例288(异构体1):LC/MS(m/z,M+H):503

[0978] 实施例289(异构体2):LC/MS(m/z,M+H):503

[0979] 实施例290:[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-环戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

[0980] 按照与实施例5的步骤1的程序类似的程序使用环戊烷甲酸和4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(在实施例1和2的步骤2中所述),随后按照与实施例29的步骤3的程序类似的程序,随后按照与实施例355和356的步骤8的程序类似的程序使用2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸制备实施例290。LC/MS(m/z,M+H):516;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.57-2.19(m,12H),3.06-3.18(m,2H),3.30(quin,J=8.1Hz,1H),3.33-3.52(m,1H),4.06-4.24(m,2H),5.46(s,2H),6.95-7.05(m,2H),7.23(br d,J=8.3Hz,1H),7.27(d,J=2.3Hz,1H),8.12(br d,J=4.9Hz,1H),12.03-12.54(m,1H)。

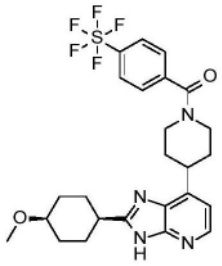
[0981] 实施例291:[4-(2-环戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

[0982] 按照与实施例5的步骤1的程序类似的程序使用环戊烷甲酸和4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(在实施例1和2的步骤2中所述),随后按照与实施例29的步骤3的程序类似的程序,随后按照与实施例355和356的步骤8的程序类似的程序使用4-(五氟硫代)苯甲酸制备实施例291。LC/MS(m/z,M+H):501;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.58-2.13(m,12H),3.13(br t,J=10.8Hz,2H),3.30(quin,J=8.1Hz,1H),3.37-3.55(m,1H),3.89-4.61(m,2H),7.00(d,J=5.0Hz,1H),7.65(br d,J=8.9Hz,2H),7.94(d,J=8.9Hz,2H),8.08-8.18(m,1H),11.80-12.63(m,1H)。

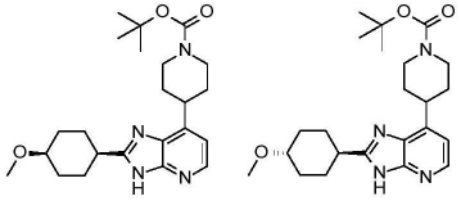
[0983] 实施例292:(外消旋)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢呋喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

[0984] 按照与实施例5的步骤1的程序类似的程序使用2-四氢呋喃甲酸和4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(在实施例1和2的步骤2中所述),随后按照与实施例29的步骤3的程序类似的程序,随后按照与实施例355和356的步骤8的程序类似的程序使用2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸制备实施例292。LC/MS(m/z,M+H):518;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.80-2.17(m,6H),2.22-2.43(m,2H),3.09-3.20(m,2H),3.42-3.58(m,1H),3.81-3.94(m,1H),3.98-4.07(m,1H),4.09-4.25(m,2H),5.10(t,J=6.9Hz,1H),5.49(s,2H),7.03(dd,J=8.5,2.3Hz,1H),7.06(d,J=5.0Hz,1H),7.26(br d,J=8.5Hz,1H),7.30(d,J=2.3Hz,1H),8.22(d,J=5.0Hz,1H),12.34-12.69(m,1H)。

[0985] 实施例293:(顺式)-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

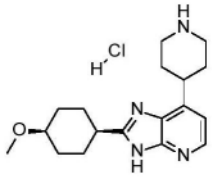


[0986] 步骤1:(顺式)-4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯和(反式)-4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



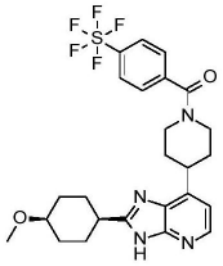
[0987] 在10-20mL微波小瓶中放置在10mL的乙腈中的4-甲氧基环己烷甲酸(300mg,1.9mmol)、CDI(400mg,2.46mmol)。将小瓶密封并且在135℃下微波辐照15分钟。然后,将小瓶打开,并且添加4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(527mg,1.80mmol)。将小瓶密封并且在135℃下微波辐照60分钟。60分钟后,将小瓶打开,并且将反应混合物浓缩至干。将所得残余物通过硅胶快速色谱法(SiO_2 80g)纯化(用DCM/MeOH/NH_4OH100/0/0至70/30/3洗脱),以得到呈淡棕色固体的250mg(32%产率)的(顺式)-4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯和180mg(23%产率)的(反式)-4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯。LC/MS(m/z,M+H,方法1):(顺式)计算值415.5,实测值415.2;(反式)计算值415.5,实测值415.2。

[0988] 步骤2:(顺式)-2-(4-甲氧基环己基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐



[0989] 向(顺式)-4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(250mg,0.6mmol)在甲醇(2mL)和乙酸乙酯(6mL)中的溶液中添加1.96mL的4M HCl溶液。然后将所得反应混合物在室温下搅拌12小时。12小时后,将反应混合物浓缩至干,在乙醚中研磨,过滤,并且用乙醚洗涤,以得到212mg(100%产率)的呈白色固体的(顺式)-2-(4-甲氧基环己基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐。LC/MS(m/z,M+H-HCl,方法1):计算值315.2,实测值315.2。

[0990] 步骤3:(顺式)-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮



[0991] 向(顺式)-2-(4-甲氧基环己基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐(110mg,0.31mmol)在DMF(0.8mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(0.22mL,1.25mmol),并且将所得反应混合物在室温下搅拌5分钟。然后,添加4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸(73mg,0.30mmol)和TATU(122mg,0.36mmol)。将所得混合物在室温下搅拌两小时。2小时后,将反应混合物用AcOEt稀释,转移至分液漏斗中,用EtOAc萃取两次,用水洗涤。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩至干。将所得残余物通过硅胶快速色谱法(SiO_2 80g)纯化(用DCM/MeOH/NH4OH 100/0/0至90/10/1洗脱),以得到72mg(40%产率)的呈白色固体的(顺式)-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H-HCl,方法1):计算值545.2,实测值545.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,30℃)δppm 1.49-1.66(m,2H)1.72-2.08(m,10H)2.90-3.05(m,2H)3.26(s,3H)3.27-3.36(m,1H)3.42-3.53(m,2H)3.55-3.72(m,2H)4.60-4.79(m,1H)7.09(d,J=5.1Hz,1H)7.69(d,J=8.5Hz,2H)7.98(d,J=8.5Hz,2H)8.20(d,J=5.1Hz,1H)。

[0992] 实施例294:(反式)-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

[0993] 按照与实施例293的步骤2和3的程序类似的程序使用(反式)-4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯制备实施例294。LC/MS(m/z,M+H):545;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.20-1.37(m,2H)1.62-1.78(m,4H)1.81-2.02(m,2H)2.05-2.18(m,4H)2.73-3.26(m部分隐藏,4H)3.28(s,3H)3.35-3.51(m,1H)3.94-4.30(m,2H)7.01(d,J=5.0Hz,1H)7.66(d,J=8.5Hz,2H)7.94(d,J=8.6Hz,2H)8.15(d,J=5.0Hz,1H)。

[0994] 实施例295:(外消旋)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮

[0995] 按照与实施例332和333的程序类似的程序(在步骤1中使用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3,6,7-四氢-1H-氮杂䓬-1-甲酸叔丁酯,并且在步骤4中使用2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸)制备实施例295。LC/MS(m/z,M+H):546;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6与乙酸-d3,100℃)δppm 1.73-2.18(m,10H),3.10-3.21(m,1H),3.31-3.58(m,5H),3.61-3.92(m,2H),3.96(dt,J=11.4,3.4Hz,2H),6.96-7.06(m,2H),7.23-7.31(m,2H),8.14(d,J=5.0Hz,1H)。

[0996] 实施例296:(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[0997] 按照与实施例293的步骤3的程序类似的程序使用2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸制备实施例296。LC/MS(m/z,M+H):560;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.52-2.17(m,12H)3.14(br t,J=11.8Hz,3H)3.29(s,3H)3.37-3.54(m,2H)4.07-4.26(m,2H)

5.48(br s,2H)6.94-7.08(m,2H)7.21-7.34(m,2H)8.15(br s,1H)11.81-12.66(m,1H)。

[0998] 实施例297:(反式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[0999] 按照与实施例355和356的程序类似的程序制备实施例297。LC/MS(m/z,M+H):560;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.21-1.39(m,2H)1.60-1.78(m,2H)1.92(br s,4H)2.11(br d,J=10.5Hz,4H)2.75-2.89(m,1H)3.05-3.15(m,2H)3.16-3.26(m,1H)3.28(s,3H)3.33-3.50(m,1H)4.02-4.21(m,2H)5.45(br s,2H)6.94-7.03(m,2H)7.24(d,J=8.4Hz,1H)7.27(d,J=2.2Hz,1H)8.13(br d,J=4.4Hz,1H)11.50-12.62(m,1H)。

[1000] 实施例298和299:[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,异构体1和2

[1001] 实施例298和299通过使用方法CS1对实施例34的化合物进行手性分离来获得。

[1002] 实施例298:LC/MS(m/z,M+H):503;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,30℃)δppm 1.69-2.08(m,6H)2.13-2.24(m,1H)2.27-2.38(m,1H)2.90-3.05(m,1H)3.21-3.40(m,1H)3.45-3.54(m,1H)3.54-3.63(m,1H)3.80-3.92(m,1H)3.96-4.05(m,1H)4.62-4.73(m,1H)5.02-5.13(m,1H)7.11(d,J=5.0Hz,1H)7.69(br d,J=8.3Hz,2H)8.00(d,J=8.3Hz,2H)8.17-8.26(m,1H)12.57-13.08(m,1H)。

[1003] 实施例299:LC/MS(m/z,M+H):503;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,30℃)δppm 1.69-2.08(m,6H)2.13-2.24(m,1H)2.27-2.38(m,1H)2.90-3.05(m,1H)3.21-3.40(m,1H)3.45-3.54(m,1H)3.54-3.63(m,1H)3.80-3.92(m,1H)3.96-4.05(m,1H)4.62-4.73(m,1H)5.02-5.13(m,1H)7.11(d,J=5.0Hz,1H)7.69(br d,J=8.3Hz,2H)8.00(d,J=8.3Hz,2H)8.17-8.26(m,1H)12.57-13.08(m,1H)。

[1004] 实施例300和301:[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[四氢呋喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮,异构体1和2

[1005] 按照与实施例293的程序类似的程序(在步骤1中使用四氢呋喃-3-甲酸,并且在步骤3中使用4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸),随后使用方法CS12进行手性分离来制备实施例300和301。

[1006] 实施例300:LC/MS(m/z,M+H):503;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.80-2.04(m,4H)2.34(q,J=7.3Hz,2H)3.13(br t,J=11.2Hz,2H)3.36-3.52(m,1H)3.67(quin,J=7.5Hz,1H)3.77-4.34(m,6H)7.03(d,J=5.0Hz,1H)7.66(d,J=8.5Hz,2H)7.94(d,J=8.5Hz,2H)8.16(d,J=5.0Hz,1H)11.87-12.80(m,1H)。

[1007] 实施例301:LC/MS(m/z,M+H):503;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.85-2.03(m,4H)2.28-2.41(m,2H)3.03-3.28(m,2H)3.37-3.52(m,1H)3.68(quin,J=7.5Hz,1H)3.78-4.32(m,6H)7.04(d,J=5.0Hz,1H)7.66(d,J=8.5Hz,2H)7.94(d,J=8.5Hz,2H)8.17(d,J=5.0Hz,1H)。

[1008] 实施例302:[4-[2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

[1009] 按照与实施例293的程序类似的程序(在步骤1中使用3-甲氧基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸,在步骤2中不用MeOH作为助溶剂,并且在步骤3中使用4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸)制备实施例302。LC/MS(m/z,M+H):529;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm1.76-2.02(m,

4H)2.31(s,6H)3.14(br t,J＝12.4Hz,2H)3.29(s,3H)3.42-3.57(m,1H)3.92-4.35(m,2H)7.04(d,J＝5.0Hz,1H)7.66(d,J＝8.4Hz,2H)7.94(d,J＝8.4Hz,2H)8.17(d,J＝5.0Hz,1H)11.98-13.10(m,1H)。

[1010] 实施例303:[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮盐酸盐

[1011] 按照与实施例5的步骤1的程序类似的程序使用[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮(在实施例408的步骤1中所述)和1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸,随后按照与实施例1和2的步骤4的程序类似的程序(使用DCM/MeOH 9/1作为溶剂)制备实施例303。LC/MS(m/z,M+H):516;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6与乙酸-d3,100℃)δppm 1.91-2.02(m,4H),2.14(dtd,J＝14.3,10.7,10.7,3.9Hz,2H),2.24-2.36(m,2H),3.08-3.24(m,4H),3.26-3.38(m,1H),3.38-3.55(m,3H),4.01-4.42(m,2H),7.15(d,J＝5.1Hz,1H),7.67(br d,J＝8.8Hz,2H),7.95(d,J＝8.8Hz,2H),8.26(d,J＝5.1Hz,1H)。

[1012] 实施例304:[4-[2-[(2R)-吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

[1013] 按照与实施例5的步骤1的程序类似的程序使用(R)-4-(叔丁氧基羰基)吗啉-2-甲酸和[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮(在实施例408的步骤1中所述),随后按照与实施例1和2的步骤4的程序类似的程序(使用DCM代替MeOH作为溶剂)制备实施例304。LC/MS(m/z,M+H):518;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.75-2.03(m,4H)2.75-3.22(m,6H)3.43-3.56(m,1H)3.61-3.74(m,1H)3.88(dt,J＝11.1,2.8Hz,1H)3.95-4.30(m,2H)4.69(dd,J＝9.5,2.9Hz,1H)7.06(d,J＝5.0Hz,1H)7.66(d,J＝8.4Hz,2H)7.94(d,J＝8.4Hz,2H)8.21(d,J＝5.0Hz,1H)。

[1014] 实施例305:[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[1015] 按照与实施例293的程序类似的程序(在步骤1中使用3-甲氧基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸,在步骤2中不用MeOH作为助溶剂,并且在步骤3中使用2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸)制备实施例305。LC/MS(m/z,M+H):544;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6与乙酸-d3,100℃)δppm 1.75-2.01(m,4H)2.30(s,6H)3.04-3.20(m,2H)3.29(s,3H)3.39-3.53(m,1H)4.13(br d,J＝9.0Hz,2H)5.45(br s,2H)6.95-7.08(m,2H)7.18-7.29(m,2H)8.16(br d,J＝4.9Hz,1H)11.98-12.97(m,1H)。

[1016] 实施例306:[4-(2-N-吗啉子基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

[1017] 按照与实施例355和356的步骤8的程序类似的程序使用4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸和4-[7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吗啉氢溴酸盐(在实施例249的步骤1中所述)制备实施例306。LC/MS(m/z,M+H):518;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6,25℃)δppm1.65-2.01(m,4H)2.86-3.00(m,1H)3.16-3.39(m部分隐藏,2H)3.44-3.62(m,5H)3.66-3.78(m,4H)4.56-4.74(m,1H)6.91(br s,1H)7.68(br d,J＝7.6Hz,2H)7.86(br s,1H)8.00(d,J＝8.7Hz,2H)10.97-12.23(m,1H)。

[1018] 实施例307:[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮盐酸盐

[1019] 按照与实施例5的步骤1的程序类似的程序使用[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]甲酮(按照与实施例408的步骤1类似的程序使用2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸制备)和1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸,随后按照与实施例1和2的步骤4的程序类似的程序(使用DCM/MeOH 9/1作为溶剂)制备实施例307。LC/MS(m/z,M+H):531;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.81-2.02(m,4H),2.11-2.26(m,2H),2.27-2.41(m,2H),3.03-3.19(m,4H),3.33-3.47(m,3H),3.61-3.72(m,1H),4.03-4.24(m,2H),7.00(dd,J=8.4,2.1Hz,1H),7.25(br d,J=8.4Hz,1H),7.28(d,J=2.1Hz,1H),7.32(br d,J=5.4Hz,1H),8.35(d,J=5.4Hz,1H),8.80-9.27(m,2H)。

[1020] 实施例308和312:[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[四氢呋喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体1和2

[1021] 按照与实施例293的程序类似的程序(在步骤1中使用四氢呋喃-3-甲酸,并且在步骤3中使用2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸),随后使用方法CS12进行手性分离来制备实施例308和312。

[1022] 实施例308(异构体1):LC/MS(m/z,M+H):518;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.78-2.04(m,4H)2.34(q,J=7.4Hz,2H)3.02-3.20(m,2H)3.31-3.53(m,1H)3.67(quin,J=7.4Hz,1H)3.83(q,J=7.4Hz,1H)3.88-3.99(m,2H)4.02-4.22(m,3H)5.46(br s,2H)6.95-7.06(m,2H)7.23(d,J=8.5Hz,1H)7.27(d,J=2.3Hz,1H)8.10-8.23(m,1H)12.07-12.84(m,1H)。

[1023] 实施例312(异构体2):LC/MS(m/z,M+H):518;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.78-2.04(m,4H)2.34(q,J=7.4Hz,2H)3.02-3.20(m,2H)3.31-3.53(m,1H)3.67(quin,J=7.4Hz,1H)3.83(q,J=7.4Hz,1H)3.88-3.99(m,2H)4.02-4.22(m,3H)5.46(br s,2H)6.95-7.06(m,2H)7.23(d,J=8.5Hz,1H)7.27(d,J=2.3Hz,1H)8.10-8.23(m,1H)12.07-12.84(m,1H)。

[1024] 实施例309和310:(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮和(反式)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[1025] 按照与实施例293的程序类似的程序(在步骤1中使用3-甲氧基环丁烷甲酸,在步骤2中不用MeOH作为助溶剂,并且在步骤3中使用2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸),随后使用方法CS12进行异构体分离来制备实施例309和310。

[1026] 实施例309(顺式异构体):LC/MS(m/z,M+H):532;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.72-2.06(m,4H)2.33-2.44(m,2H)2.59-2.71(m,2H)3.04-3.18(m,2H)3.20(s,3H)3.34-3.55(m,1H)3.60-3.74(m,1H)4.16(br d,J=5.0Hz,3H)5.46(br s,2H)6.94-7.05(m,2H)7.24(br d,J=8.5Hz,1H)7.27(d,J=2.3Hz,1H)8.06-8.23(m,1H)11.87-12.79(m,1H)。

[1027] 实施例310(反式异构体):LC/MS(m/z,M+H):532;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6与乙酸-d3,100℃)δppm 1.89-2.01(m,4H)2.24-2.38(m,2H)2.60-2.74(m,2H)3.05

-3.17(m,2H)3.18-3.30(m,1H)3.21(s,3H)3.36-3.52(m,1H)3.85-3.98(m,1H)4.05

-4.20(m,2H)6.95-7.06(m,2H)7.25(d,J=8.4Hz,1H)7.27(d,J=2.1Hz,1H)8.15(d,J=5.0Hz,1H)。

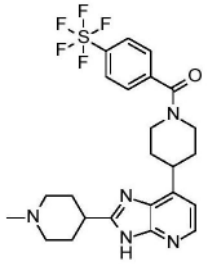
[1028] 实施例311:[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-N-吗啉子基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

[1029] 依据与实施例249的步骤2的程序类似的程序使用2-溴-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶氢溴酸盐和吗啉(不用DMF),随后依据与实施例355和356的步骤8的程序类似的程序使用2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸制备实施例311。LC/MS(m/z,M+H):533;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.88(br s,4H)3.02-3.15(m,2H)3.21-3.34(m,1H)3.50-3.59(m,4H)3.68-3.77(m,4H)4.01-4.18(m,2H)5.44(br s,2H)6.82(br d,J=4.8Hz,1H)7.00(dd,J=8.4,2.1Hz,1H)7.22(br d,J=8.4Hz,1H)7.27(d,J=2.1Hz,1H)7.77-7.91(m,1H)11.14-12.09(m,1H)。

[1030] 实施例313:(反式)-[4-[2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

[1031] 按照与实施例5的步骤1的程序类似的程序使用4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(在实施例1和2的步骤2中所述)和3-甲氧基环丁烷甲酸,随后按照与实施例29的步骤3的程序类似的程序,随后按照与实施例1和2的步骤1的程序类似的程序使用4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸,随后使用方法CS12进行异构体分离来制备实施例313。LC/MS(m/z,M+H):517;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6与乙酸-d3,100℃)δppm 1.89-2.02(m,4H),2.35-2.45(m,2H),2.62-2.73(m,2H),3.15(br t,J=11.3Hz,2H),3.21(s,3H),3.40-3.52(m,1H),3.64-3.77(m,1H),3.93-4.46(m,3H),7.04(d,J=5.1Hz,1H),7.66(br d,J=8.8Hz,2H),7.93(d,J=8.8Hz,2H),8.17(d,J=5.1Hz,1H)。

[1032] 实施例314:[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮



[1033] 向[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮(根据实施例303制备,并且事先用2M NH_3-MeOH在SCX柱上洗脱以产生游离碱;51mg,0.1mmol)在MeOH(4mL)中的溶液中添加37%w/w的在水中的多聚甲醛溶液(40mg,0.49mmol,5当量)和乙酸(0.011mL,0.2mmol)。将所得混合物在室温下搅拌15分钟,并且添加氰基硼氢化钠(11mg,0.16mmol),并且将所得反应混合物在室温下搅拌1.5小时。将溶液混合物过滤,并且将滤液在真空中浓缩。将所得残余物在硅胶(SiO_2 10g)上纯化(用DCM/NH_3-MeOH 7M 4%洗脱),以得到38mg(74%产率)的呈白色固体的[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值530.2,实测值530.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm1.80-2.10(m,8H),2.21(s,3H),2.73-3.05(m部分隐藏,5H),3.09-3.20(m,2H),3.37-3.50(m,1H),3.91-4.40(m,2H),7.01(d,J=5.1Hz,1H),7.66(br d,J=8.8Hz,2H),7.94(d,J=8.8Hz,2H),8.14(d,J=5.1Hz,1H),11.60-12.91(m,1H)。

[1034] 实施例315:[4-[2-(1-环丙基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

[1035] 依据与实施例314的程序类似的程序使用(1-乙氧基环丙氧基)三甲基甲硅烷代替多聚甲醛制备实施例315。LC/MS(m/z,M+H):556;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 0.27-0.35(m,2H),0.38-0.47(m,2H),1.62-1.72(m,1H),1.77-2.01(m,8H),2.33(td,J=11.4,2.8Hz,2H),2.81-2.92(m部分隐藏,1H),3.03(dt,J=11.6,3.1Hz,2H),3.08-3.21(m,2H),3.36-3.51(m,1H),3.96-4.41(m,2H),7.00(d,J=5.0Hz,1H),7.65(br d,J=8.8Hz,2H),7.93(d,J=8.8Hz,2H),8.14(d,J=5.0Hz,1H),11.86-12.69(m,1H)。

[1036] 实施例316:[4-[2-[(2S)-吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

[1037] 依据与实施例5的步骤1的程序类似的程序使用(S)-4-(叔丁氧基羰基)吗啉-2-甲酸和4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]甲酮(在实施例364的步骤1中所述),随后依据与实施例355和356的步骤7的程序类似的程序(用DCM代替MeOH作为溶剂)制备实施例316。LC/MS(m/z,M+H):518;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.77-2.02(m,4H)2.77-3.23(m部分隐藏,6H)3.41-3.56(m,2H)3.60-3.74(m,1H)3.84-3.92(m,1H)3.93-4.36(m,2H)4.69(dd,J=9.4,2.7Hz,1H)7.05(d,J=5.1Hz,1H)7.66(br d,J=8.4Hz,2H)7.94(d,J=8.4Hz,2H)8.21(d,J=5.0Hz,1H)。

[1038] 实施例317:(顺式)-[4-[2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

[1039] 按照与实施例5的步骤1的程序类似的程序使用4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(在实施例1和2的步骤2中所述)和3-甲氧基环丁烷甲酸,随后按照与实施例29的步骤3的程序类似的程序,随后按照与实施例1和2的步骤1的程序类似的程序使用4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸,随后通过方法CS12进行异构体分离来制备实施例317。LC/MS(m/z,M+H):517;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6与乙酸-d3,100℃)δppm 1.88-2.02(m,4H),2.28-2.39(m,2H),2.62-2.74(m,2H),3.10-3.19(m,2H),3.21(s,3H),3.20-3.32(m,1H),3.41-3.57(m,1H),3.84-3.98(m,1H),3.99-4.46(m,2H),7.03(d,J=5.0Hz,1H),7.66(br d,J=8.8Hz,2H),7.93(d,J=8.8Hz,2H),8.17(d,J=5.0Hz,1H)。

[1040] 实施例318:[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[1041] 依据与实施例314的程序类似的程序使用[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮(获自实施例307,用2M NH_3-MeOH在SCX柱上洗脱以产生游离碱)制备实施例318。LC/MS(m/z,M+H):545;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.82-2.11(m,10H),2.21(s,3H),2.74-2.88(m,3H),3.05-3.16(m,2H),3.30-3.49(m,1H),4.06-4.23(m,2H),5.45(s,2H),6.96-7.05(m,2H),7.23(d,J=8.4Hz,1H),7.27(d,J=2.1Hz,1H),8.14(br d,J=4.9Hz,1H),12.01-12.68(m,1H)。

[1042] 实施例319:[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[(2S)-吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[1043] 依据与实施例5的步骤1的程序类似的程序使用(S)-4-(叔丁氧基羰基)吗啉-2-甲酸和[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]甲酮(依

据与实施例364的步骤1类似的程序制备),随后依据与实施例355和356的步骤7的程序类似的程序(用DCM代替MeOH作为溶剂)制备实施例319。LC/MS(m/z,M+H):533;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.74-2.05(m,4H)2.75-3.24(m,6H)3.38-3.55(m,1H)3.61-3.73(m,1H)3.82-3.94(m,1H)4.13(br d,J=9.3Hz,2H)4.70(dd,J=9.5,2.8Hz,1H)5.46(br s,2H)7.00(dd,J=8.4,2.1Hz,1H)7.04(d,J=5.0Hz,1H)7.24(br d,J=8.4Hz,1H)7.27(d,J=2.1Hz,1H)8.20(d,J=5.0Hz,1H)11.51-13.29(m,1H)。

[1044] 实施例320:[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-环丙基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[1045] 依据与实施例314的程序类似的程序使用(1-乙氧基环丙氧基)三甲基甲硅烷代替多聚甲醛和[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮(实施例307,用2M NH_3-MeOH在SCX柱上洗脱以产生游离碱)制备实施例320。LC/MS(m/z,M+H):571;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 0.27-0.35(m,2H),0.39-0.47(m,2H),1.67(tt,J=6.7,3.5Hz,1H),1.76-2.03(m,8H),2.33(td,J=11.5,2.6Hz,2H),2.81-2.92(m,1H),2.99-3.06(m,2H),3.06-3.16(m,2H),3.34-3.48(m,1H),4.06-4.22(m,2H),5.45(s,2H),6.96-7.03(m,2H),7.23(d,J=8.4Hz,1H),7.27(d,J=2.3Hz,1H),8.04-8.44(m,1H),12.00-12.57(m,1H)。

[1046] 实施例321:[4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

[1047] 按照与实施例293的程序类似的程序(在步骤1中使用2-甲氧基-2-甲基-丙酸,在步骤2中不用MeOH作为助溶剂,并且在步骤3中使用4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸)制备实施例321。LC/MS(m/z,M+H):505;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.62(s,6H)1.76-2.06(m,4H)3.10(s,3H)3.10-3.22(m,2H)3.43-3.57(m,1H)3.96-4.34(m,2H)7.05(d,J=5.0Hz,1H)7.66(d,J=8.5Hz,2H)7.94(d,J=8.5Hz,2H)8.20(br d,J=5.0Hz,1H)12.03-12.76(m,1H)。

[1048] 实施例322:[2-(甲基氨基)-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[1049] 按照与实施例314的程序类似的程序使用[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮(获自实施例307,用2M NH_3-MeOH在SCX柱上洗脱以产生游离碱)制备实施例322。LC/MS(m/z,M+H):559;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.75-2.12(m,8H)2.21(s,3H)2.72-2.89(m,8H)3.00-3.18(m,2H)3.28-3.55(m,1H)3.88-4.31(m,2H)5.51-5.70(m,1H)6.95(d,J=2.1Hz,1H)6.99(d,J=5.1Hz,1H)7.05(dd,J=8.4,2.1Hz,1H)7.26(d,J=8.4Hz,1H)8.06-8.23(m,1H)12.00-12.54(m,1H)。

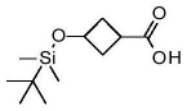
[1050] 实施例323:[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[1051] 按照与实施例293的程序类似的程序(在步骤1中使用2-甲氧基-2-甲基-丙酸,在步骤2中不用MeOH作为助溶剂,并且在步骤3中使用2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸)制备实施例323。LC/MS(m/z,M+H):520;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.62(s,6H)1.79-2.08(m,4H)3.05-3.19(m,2H)3.10(s,3H)3.43-3.55(m,1H)4.03-4.24(m,2H)5.46(br

s,2H)7.00(dd,J＝8.4,2.1Hz,1H)7.04(d,J＝5.0Hz,1H)7.23(br d,J＝8.4Hz,1H)7.27(d,J＝2.1Hz,1H)8.19(br s,1H)11.78-13.07(m,1H)。

[1052] 实施例324:[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

[1053] 中间体I:3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁烷甲酸



[1054] 在室温下向3-羟基环丁烷甲酸(1000mg,8.61mmol)和咪唑(1172mg,17.22mmol)在DMF(4mL)中的溶液中分批添加叔丁基-氯-二甲基-甲硅烷(1428mg,9.47mmol),并且将所得混合物在室温下搅拌36小时。36小时后,将反应混合物转移至含有水的分液漏斗中,并且用AcOEt和Et_2O萃取两次。将合并的有机层用1N HCl溶液洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并且在真空中浓缩。

[1055] 将所得残余物溶解在3mL的MeOH+30mL的THF中,添加碳酸钾(5g)在水(35mL)中的溶液,并且将整个溶液搅拌12小时。然后,将反应混合物在真空中浓缩,并且将所得水层用Et_2O萃取。将水层用饱和$NaHSO_4$水溶液(15％,在水中)调节至pH＝2,用乙酸乙酯萃取两次。然后将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩至干,以得到1g(50％产率)的呈白色固体的纯3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁烷甲酸。

[1056] 按照与实施例293的程序类似的程序(在步骤1中使用(顺式)-中间体I(按照与中间体I类似的程序从(顺式)-3-羟基环丁烷甲酸制备),在步骤2中使用在iPrOH中的5-6N HCl,并且在步骤3中使用4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸)制备实施例324。LC/MS(m/z,M+H):503;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.78-2.04(m,4H)2.21-2.36(m,2H)2.58-2.70(m,2H)3.05-3.20(m,3H)3.36-3.58(m,1H)3.95-4.39(m,3H)7.01(d,J＝5Hz,1H)7.66(d,J＝8.5Hz,2H)7.94(d,J＝8.5Hz,2H)8.14(br d,J＝5.0Hz,1H)11.62-12.87(m,1H)。

[1057] 实施例325:[4-[2-[(2S)-4-甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

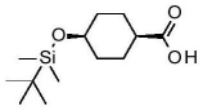
[1058] 按照与实施例314的程序类似的程序使用[4-[2-[(2S)-吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮(实施例316)制备实施例326。

[1059] 实施例326:(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[1060] 按照与实施例293的程序类似的程序(在步骤1中使用(顺式)-中间体I(按照与中间体I类似的程序从(顺式)-3-羟基环丁烷甲酸制备),在步骤2中使用在iPrOH中的5-6N HCl,并且在步骤3中使用2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸)制备实施例326。LC/MS(m/z,M+H):518;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.76-2.05(m,4H)2.19-2.35(m,2H)2.56-2.72(m,2H)3.02-3.21(m,3H)3.30-3.56(m,1H)4.00-4.28(m,3H)4.69-5.00(m,1H)5.46(br s,2H)6.93-7.05(m,2H)7.19-7.30(m,2H)8.13(br s,1H)11.61-12.73(m,1H)。

[1061] 实施例327:(顺式)-[4-[2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

[1062] 中间体II:(顺式)-4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环己烷甲酸



[1063] 在室温下,向(顺式)-4-羟基环己烷甲酸(1000mg,6.93mmol)在DMF(7mL)中的溶液中依次添加叔丁基-氯-二甲基-甲硅烷(2300mg,15.2mmol)和三乙胺(2.13mL,15.26mmol)。将所得混合物在室温下搅拌12小时。12小时后,将反应混合物转移至含有水的分液漏斗中,将pH用1N HCl溶液调节至pH=4,并且将混合物用Et_2O萃取两次。将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并且在真空中浓缩。

[1064] 然后,将所得残余物溶解在MeOH和THF的1/1混合物中并且用5M NaOH溶液(2mL)处理3小时。然后,将反应混合物在真空中浓缩,并且将所得水层用Et_2O萃取。将水层用2N HCl溶液调节至pH=2,并且用乙醚萃取两次。然后将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩至干,以得到1.4g(78%产率)的呈无色油状物的纯(顺式)-4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环己烷甲酸。

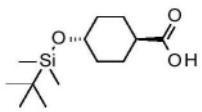
[1065] 按照与实施例293的程序类似的程序(在步骤1中使用中间体II,在步骤2中不用MeOH作为助溶剂,并且在步骤3中使用4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸)制备实施例327。LC/MS(m/z,M+H):531;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.51-1.66(m,2H)1.67-1.81(m,4H)1.82-2.03(m,4H)2.06-2.21(m,2H)3.14(br t,J=10.7Hz,2H)3.35-3.52(m,1H)3.77-4.34(m,4H)7.00(d,J=5.0Hz,1H)7.66(br d,J=8.4Hz,2H)7.94(d,J=8.4Hz,2H)8.14(br d,J=5.0Hz,1H)11.54-12.75(m,1H)。

[1066] 实施例328:[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[(2R)-吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[1067] 按照与实施例5的步骤1的程序类似的程序使用(R)-4-(叔丁氧基羰基)吗啉-2-甲酸和[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]甲酮(依据与实施例364的步骤1的程序类似的程序制备),随后按照与实施例355和356的步骤7的程序类似的程序(用DCM代替MeOH作为溶剂)制备实施例328。LC/MS(m/z,M+H):533;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.78-2.06(m,4H)2.74-3.25(m,6H)3.40-3.55(m,1H)3.62-3.72(m,1H)3.89(dt,J=11.2,2.7Hz,1H)4.06-4.23(m,2H)4.69(dd,J=9.5,2.9Hz,1H)5.46(s,2H)7.00(dd,J=8.5,2.3Hz,1H)7.04(d,J=5.0Hz,1H)7.24(d,J=8.5Hz,1H)7.27(d,J=2.3Hz,1H)8.20(d,J=5.0Hz,1H)。

[1068] 实施例329:(反式)-[4-[2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

[1069] 中间体III:(反式)-4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环己烷甲酸



[1070] 按照针对中间体II的制备所述的方案使用(反式)-4-羟基环己烷甲酸制备中间体III。

[1071] 按照与实施例293的程序类似的程序(在步骤1中使用中间体III,在步骤2中不用MeOH作为助溶剂,并且在步骤3中使用4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸)制备实施例329。LC/MS

(m/z,M+H):531;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.22-1.40(m,2H)1.69(qd,J=12.7,3.1Hz,2H)1.77-2.14(m,8H)2.80(tt,J=11.8,3.6Hz,1H)3.13(br t,J=11.2Hz,2H)3.33-3.57(m,2H)3.89-4.35(m,3H)7.00(d,J=5.0Hz,1H)7.66(br d,J=8.4Hz,2H)7.94(d,J=8.4Hz,2H)8.13(br s,1H)11.67-12.78(m,1H)。

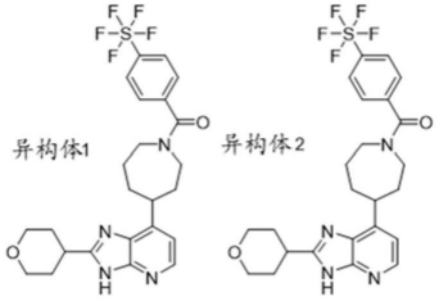
[1072] 实施例330:[4-[2-[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

[1073] 按照与实施例314的程序类似的程序使用[4-[2-[(2R)-吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮(实施例304)制备实施例330。LC/MS(m/z,M+H):532;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.73-2.04(m,4H)2.21(td,J=11.2,3.4Hz,1H)2.28(s,2H)2.38(t,J=10.6Hz,1H)2.61-2.74(m,1H)3.00-3.22(m,4H)3.42-3.57(m,1H)3.76(td,J=11.0,2.1Hz,1H)3.91-3.99(m,1H)4.01-4.30(m,2H)4.78(dd,J=9.8,2.3Hz,1H)7.07(d,J=5.0Hz,1H)7.66(d,J=8.5Hz,2H)7.94(d,J=8.5Hz,2H)8.22(br d,J=5.0Hz,1H)12.07-12.95(m,1H)。

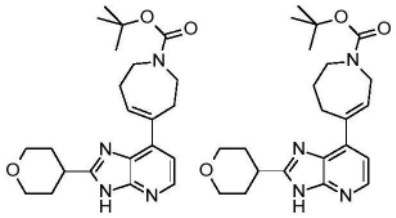
[1074] 实施例331:(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[1075] 按照与实施例293的程序类似的程序(在步骤1中使用中间体II,在步骤2中不用MeOH作为助溶剂,并且在步骤3中使用2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸)制备实施例331。LC/MS(m/z,M+H):546;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6与乙酸-d3,100℃)δppm 1.53-1.69(m,2H)1.70-1.83(m,4H)1.88-2.01(m,5H)2.07-2.21(m,2H)2.92(tt,J=10.0,3.6Hz,1H)3.07-3.20(m,2H)3.36-3.49(m,1H)3.81-3.90(m,1H)4.16(br d,J=11.3Hz,2H)6.97-7.05(m,2H)7.25(d,J=8.5Hz,1H)7.28(d,J=2.3Hz,1H)8.15(d,J=5.0Hz,1H)。

[1076] 实施例332和333:[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[(4R)-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮,异构体1和2



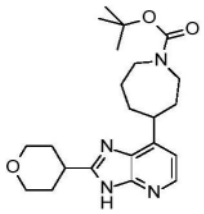
[1077] 步骤1:(外消旋)-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-2,3,6,7-四氢氮杂䓬-1-甲酸叔丁酯



[1078] 按照在实施例339-342的步骤2中所述的方案使用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3,6,7-四氢-1H-氮杂䓬-1-甲酸叔丁酯进行步骤1,以得到471mg

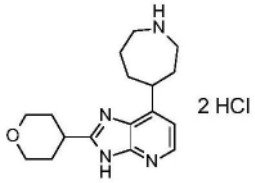
(71％产率)的(外消旋)-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-2,3,6,7-四氢氮杂䓬-1-甲酸叔丁酯的50/50混合物。

[1079] 步骤2:(外消旋)-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯



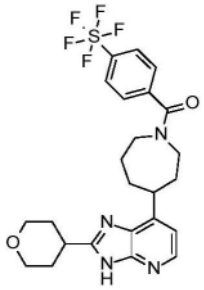
[1080] 按照与实施例339-342的步骤3相同的方案进行步骤2,以得到449mg(96％产率)的呈白色泡沫的(外消旋)-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯。

[1081] 步骤3:(外消旋)-7-(氮杂环庚烷-4-基)-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐



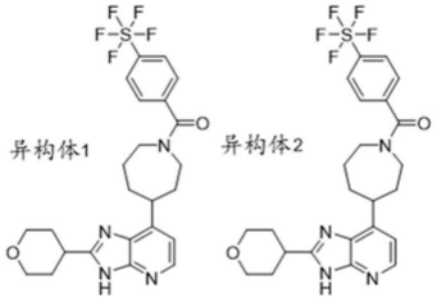
[1082] 按照在实施例339-342的步骤4中所述的方案进行步骤3,以得到308mg(92％产率)的呈棕色固体的(外消旋)-7-(氮杂环庚烷-4-基)-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐。

[1083] 步骤4:(外消旋)-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮



[1084] 按照在实施例339-342的步骤5中所述的方案使用4-(五氟硫代)苯甲酸进行步骤4,以得到80mg(67％产率)的呈白色泡沫的(外消旋)-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮。

[1085] 步骤5:[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮,异构体1和2



[1086] 按照方法CS3(用(正庚烷75%,EtOH 25%)+0.1% TEA洗脱(流速45mL))分离(外消旋)-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮,以得到呈白色固体的27mg(38%产率)的[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮异构体1和30mg(43%产率)的[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮异构体2。

[1087] 实施例332(异构体1):LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值531.2,实测值531.1;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6与乙酸-d3,100℃)δppm 1.73-2.24(m,10H)2.91-4.49(m,10H)7.01(d,J=5.1Hz,1H)7.66(d,J=8.5Hz,2H)7.92(d,J=8.6Hz,2H)8.15(d,J=5.1Hz,1H)。

[1088] 实施例333(异构体2):LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值531.2,实测值531.1;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.64-2.24(m,10H)3.05-4.07(m,10H)6.99(d,J=5.1Hz,1H)7.65(d,J=8.6Hz,2H)7.92(d,J=8.6Hz,2H)8.12(br s,1H)11.76-12.51(m,1H)。

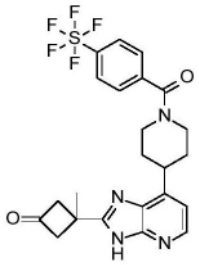
[1089] 实施例334:[4-[2-[(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-1-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

[1090] 按照与实施例5的步骤1的程序类似的程序使用(1R,4R)-5-叔丁氧基羰基-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸和[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮(在实施例408的步骤1中所述),随后按照与实施例1和2的步骤4的程序类似的程序(使用在Et_2O中的2M HCl)制备实施例334。LC/MS(m/z,M+H):530;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.68-2.03(m,4H)2.04-2.18(m,2H)3.06-3.27(m,3H)3.33-3.43(m,1H)3.45-3.58(m,1H)3.75(br s,1H)3.81-4.36(m,4H)7.07(d,J=5.0Hz,1H)7.65(br d,J=7.8Hz,2H)7.94(d,J=8.8Hz,2H)8.15-8.32(m,1H)12.05-12.77(m,1H)。

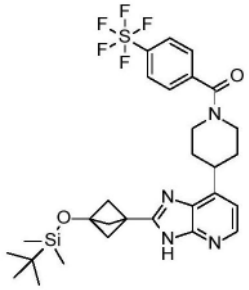
[1091] 实施例335:(反式)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[1092] 按照与实施例293的程序类似的程序(在步骤1中使用中间体III,在步骤2中不用MeOH作为助溶剂,并且在步骤3中使用2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸)制备实施例335。LC/MS(m/z,M+H):546;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6与三氟乙酸-D,100℃)δppm 1.31-1.45(m,2H)1.72-2.09(m,8H)2.12-2.24(m,2H)3.02-3.19(m,3H)3.48-3.65(m,2H)4.21(br d,J=10.4Hz,2H)7.03(dd,J=8.5,2.3Hz,1H)7.24-7.35(m,2H)7.55(d,J=5.6Hz,1H)8.52(d,J=5.6Hz,1H)。

[1093] 实施例336:3-甲基-3-[7-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]环丁酮

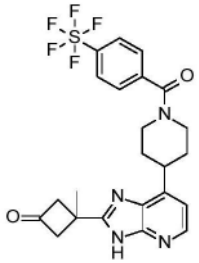


[1094] 步骤1:[4-[2-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-1-双环[1.1.1]戊基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮



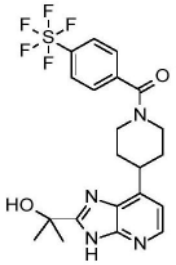
[1095] 按照在实施例5的步骤1中所述的方案使用3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(中间体IV)和[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮(在实施例408的步骤1中所述)进行步骤1,以得到85mg(65%产率)的呈白色固体的[4-[2-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-1-双环[1.1.1]戊基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮。

[1096] 步骤2:3-甲基-3-[7-[1-[4-(五氟-$^{\lambda6}$-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]环丁酮

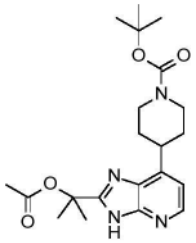


[1097] 在氩气气氛下,向[4-[2-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-1-双环[1.1.1]戊基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮(85mg,0.14mmol)在THF(4mL)中的溶液中添加TBAF(0.16mL,0.16mmol,在THF中的1mol/L溶液),并且将所得反应混合物在室温下搅拌12小时,然后在真空中浓缩。将所得残余物用AcOEt和水稀释,并且转移至分液漏斗中。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并且在真空中浓缩。将所得残余物在硅胶(SiO_2 10g)上纯化(用DCM/(MeOH/NH_4OH 90/10)100/0至50/50洗脱),以得到26mg(37%产率)的呈白色固体的3-甲基-3-[7-[1-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]环丁酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值515.1,实测值515.0;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.82(s,3H)1.90-2.08(m,4H)2.30-2.30(m,1H)3.09-3.29(m,3H)3.44-3.62(m,1H)3.71-3.85(m,2H)3.90-4.46(m,2H)7.09(d,J=5.0Hz,1H)7.68(br d,J=8.4Hz,2H)7.97(d,J=8.4Hz,2H)8.15-8.33(m,1H)11.89-12.99(m,1H)。

[1098] 实施例337:[4-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

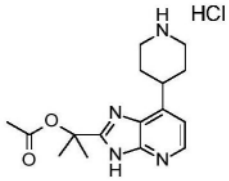


[1099] 步骤1:4-[2-(1-乙酰氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



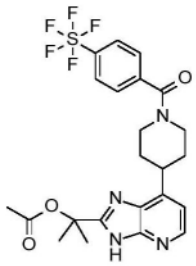
[1100] 按照在实施例5的步骤1中所述的方案使用2-乙酰氧基-2-甲基-丙酸和4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯进行步骤1,以得到270mg(49%产率)的呈白色泡沫的4-[2-(1-乙酰氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯。

[1101] 步骤2:乙酸[1-甲基-1-[7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]乙基]酯盐酸盐



[1102] 按照在实施例29的步骤3中所述的方案进行步骤2,以得到227mg(100%产率)的呈白色固体的乙酸[1-甲基-1-[7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]乙基]酯盐酸盐。

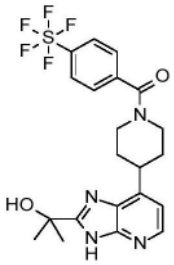
[1103] 步骤3:乙酸[1-甲基-1-[7-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]乙基]酯



[1104] 按照在实施例355和356的步骤8中所述的方案使用4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸进行步骤3,以得到157mg(100%产率)的粗乙酸[1-甲基-1-[7-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]乙基]酯,将其在下一步骤中不经进一步

纯化而使用。

[1105] 步骤4:[4-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

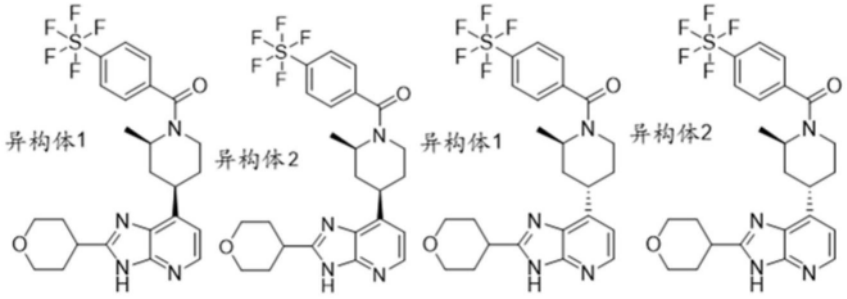


[1106] 在氩气气氛下,向乙酸[1-甲基-1-[7-[1-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]乙基]酯(180mg,0.34mmol)在MeOH(3mL)中的溶液中添加碳酸钾(74mg,0.51mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌12小时。12小时后,将反应混合物在真空中浓缩,用AcOEt和水稀释,转移至分液漏斗中。然后将有机层经硫酸镁干燥,过滤并且在真空中浓缩。将所得残余物在硅胶(SiO_2 15g)上纯化(用DCM/MeOH/NH_4OH 90/10/1洗脱),以得到79mg(47%产率)的呈白色固体的[4-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值491.1,实测值491.0。

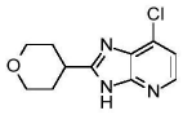
[1107] 实施例338:[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[1108] 按照与实施例337的程序类似的程序(在步骤3中使用2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸代替4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸)制备实施例338。LC/MS(m/z,M+H):506;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.60(s,6H)1.80-2.03(m,4H)3.05-3.19(m,2H)3.41-3.56(m,1H)4.03-4.25(m,2H)4.99-5.23(m,1H)5.45(s,2H)6.94-7.05(m,2H)7.23(d,J=8.5Hz,1H)7.27(d,J=2.3Hz,1H)8.17(br d,J=5.0Hz,1H)11.66-12.63(m,1H)。

[1109] 实施例339-342:[(顺式)-2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮异构体1和2以及[(反式)-2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮异构体1和2



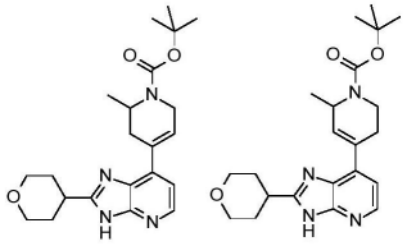
[1110] 步骤1:7-氯-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶



[1111] 按照在实施例15的步骤1中所述的方案使用4-氯吡啶-2,3-二胺和四氢-2H-吡喃-

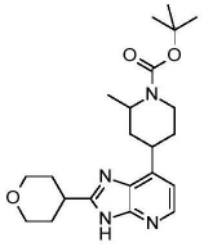
4-甲酸进行步骤1,以得到1.15g(72%产率)的呈白色固体的7-氯-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶。

[1112] 步骤2:2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯和6-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯



[1113] 在2-5mL微波小瓶中,向7-氯-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(223mg,0.94mmol)在二噁烷(4.5mL)和水(0.45mL)中的溶液中依次添加Cs_2CO_3(763mg,2.34mmol)、Pd(dppf)Cl_2.DCM(76mg,0.09mmol),最后添加2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(485mg,1.5mmol)。将所得混合物用氩气鼓泡10分钟。然后将小瓶密封并且在160℃下微波辐照30分钟。30分钟后,将反应混合物用AcOEt稀释,转移至分液漏斗中,并且用盐水洗涤。然后将有机层经硫酸镁干燥,过滤并且在真空中浓缩。将所得残余物在硅胶(SiO_2 200g)上纯化(用DCM/i-PrOH 96/4至94/6洗脱),以得到280mg(75%产率)的呈白色固体的2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯和6-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯的混合物。

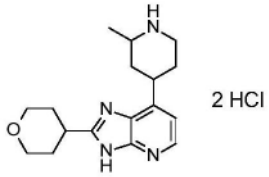
[1114] 步骤3:2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[1115] 向2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯和6-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯的混合物(853mg,2.14mmol)在EtOH(30mL)和THF(15mL)中的溶液中添加Pd/C(228mg,0.21mmol),并且将混合物在50℃下在H_2气氛(2巴)下搅拌12小时。再添加228mg的Pd/C(228mg,0.21mmol),并且将混合物在50℃下在H_2气氛(4巴)下搅拌12小时。然后,将混合物通过硅藻土过滤,并且将溶剂在真空中浓缩。再另外添加228mg的Pd/C(228mg,0.21mmol),并且将混合物在50℃下在H_2气氛(4巴)下搅拌48小时。将混合物通过硅藻土过滤,并且将滤液在真空中浓缩。将粗品溶解在THF/EtOH(15ml/30ml)的混合物中,并且添加2027mg的Pd/C。将所得混合物在50℃下在H_2气氛(4巴)下搅拌48小时。将混合物通过硅藻土过滤,然后将滤液在真空中浓缩,以得到729mg的呈白色泡沫的粗2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,将其在下一步骤中不经进

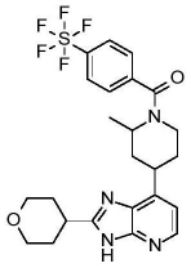
一步纯化而使用。

[1116] 步骤4:7-(2-甲基-4-哌啶基)-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐



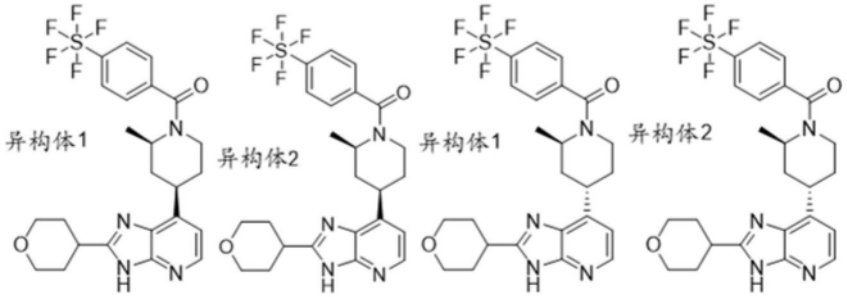
[1117] 按照在实施例29的步骤3中所述的方案进行步骤4,以得到643mg(100%产率)的呈白色固体的7-(2-甲基-4-哌啶基)-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐。

[1118] 步骤5:[2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮



[1119] 按照在实施例355和356的步骤8中所述的方案使用4-(五氟硫代)苯甲酸进行步骤5,以得到157mg(57%产率)的呈白色泡沫的[2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮。

[1120] 步骤6:[(顺式)-2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮异构体1和2以及[(反式)-2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮异构体1和2



[1121] 首先使用方法CS8(用Whelk 01SS柱(5μm,250x 30mm),用(正庚烷80%,EtOH/MeOH 15%/5%)+TEA 0.1%洗脱(流速45mL)),随后使用方法CS3(用(正庚烷90/EtOH 10)+0.1% TEA洗脱(流速45mL/min))分离[2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮的四种异构体,以得到下述量的呈白色固体的(顺式)-[2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮异构体1和2以及(反式)-[2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮异构体1和2。

[1122] 实施例339(顺式异构体1):18mg(11%产率);LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值531.2,实测值531.0;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.26(d,J=6.4Hz,3H),1.88-

2.27(m,8H),3.18(tt,J＝10.0,5.2Hz,1H),3.39-3.71(m,5H),3.98(dt,J＝11.4,3.4Hz,2H),4.20-4.33(m,1H),7.06(d,J＝5.0Hz,1H),7.68(br d,J＝8.6Hz,2H),7.97(d,J＝8.6Hz,2H),8.18(br d,J＝5.0Hz,1H),12.11-12.65(m,1H)。

[1123] 实施例340(顺式异构体2):42mg(27％产率);LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值531.2,实测值531.0;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.37(d,J＝6.9Hz,3H),1.63-2.24(m,8H),3.06-3.37(m,2H),3.41-3.59(m,2H),3.57-3.76(m,1H),3.77-5.30(m,4H),7.01(d,J＝5.0Hz,1H),7.63(br d,J＝8.8Hz,2H),7.94(d,J＝8.8Hz,2H),8.10-8.32(m,1H),11.95-12.61(m,1H)。

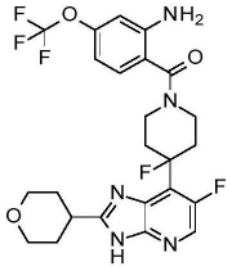
[1124] 实施例341(反式异构体1):39mg(25％产率);LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值531.2,实测值531.1;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.26(d,J＝6.5Hz,3H),1.88-2.26(m,8H),3.18(tt,J＝10.0,5.1Hz,1H),3.36-3.68(m,5H),3.99(dt,J＝11.4,3.4Hz,2H),4.26(dq,J＝14.0,7.0Hz,1H),7.07(d,J＝5.1Hz,1H),7.68(br d,J＝8.6Hz,2H),7.97(d,J＝8.6Hz,2H),8.18(br d,J＝5.1Hz,1H),11.83-12.78(m,1H)。

[1125] 实施例342(反式异构体2):29mg(18％产率);LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值531.2,实测值531.01;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.40(d,J＝6.9Hz,3H),1.77-2.25(m,8H),3.10-3.44(m,2H),3.48-3.59(m,3H),3.64-3.83(m,1H),3.90-4.30(m,3H),7.04(d,J＝5.0Hz,1H),7.66(br d,J＝8.8Hz,2H),7.97(d,J＝8.8Hz,2H),8.13-8.44(m,1H),12.05-12.64(m,1H)。

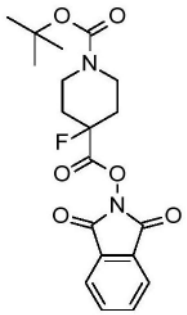
[1126] 实施例343:[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-1-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[1127] 依据与实施例5的步骤1的程序类似的程序使用(1R,4R)-5-叔丁氧基羰基-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸和[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]甲酮(根据实施例408的步骤1用2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸制备),随后依据与实施例1和2的步骤4的程序类似的程序(使用在Et_2O中的2M HCl)制备实施例343。LC/MS(m/z,M+H):545;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.61-2.02(m,4H)2.04-2.18(m,2H)3.04-3.18(m,3H)3.23(br d,J＝10.0Hz,1H)3.40(br d,J＝10.1Hz,1H)3.49(br s,1H)3.78(br s,1H)3.82-3.93(m,1H)3.94-4.04(m,1H)4.13(br d,J＝6.1Hz,2H)5.46(br s,2H)7.00(dd,J＝8.5,2.1Hz,1H)7.06(d,J＝5.0Hz,1H)7.23(br d,J＝8.5Hz,1H)7.27(d,J＝2.1Hz,1H)8.06-8.35(m,1H)。

[1128] 实施例344:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-氟-4-(6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

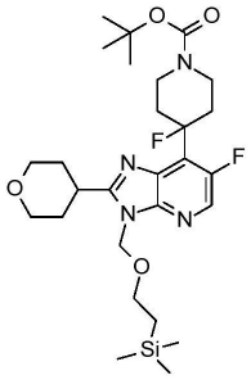


[1129] 步骤1:4-氟哌啶-1,4-二甲酸1-叔丁基04-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)酯



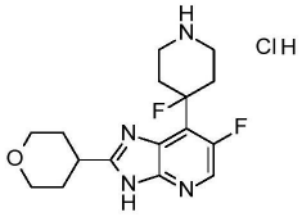
[1130] 向1-Boc-4-氟-4-哌啶甲酸(500mg,2.02mmol)、N-羟基邻苯二甲酰亚胺(365mg,2.23mmol)和4-二甲基氨基吡啶(25mg,0.20mmol)在二氯甲烷(6mL)中的溶液中逐滴添加N,N′-二异丙基碳二亚胺(400μL,2.60mmol)。然后将所得反应混合物在室温下搅拌。2小时后,将反应混合物通过硅胶塞过滤,并且用50mL的二氯甲烷洗涤。将滤液在真空下浓缩,以得到574mg(72%产率)的呈白色固体的4-氟哌啶-1,4-二甲酸01-叔丁基04-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)酯。LC/MS(m/z,M+H-tBu):337。

[1131] 步骤2:4-氟-4-[6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



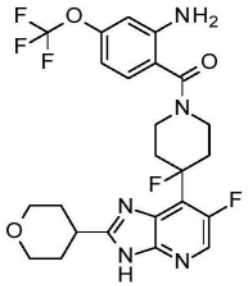
[1132] 在4mL光化学小瓶中放置4-氟哌啶-1,4-二甲酸01-叔丁基04-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)酯(570mg,1.45mmol)、2-[(6-氟-2-四氢吡喃-4-基-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲氧基]乙基-三甲基-甲硅烷(280mg,0.80mmol)、碘化钠(120mg,0.80mmol)、三苯基膦(210mg,0.80mmol)和(R)-(-)-1,1'-联萘基-2,2'-二基磷酸氢酯(30mg,0.09mmol)。将小瓶排空并且用氩气填充(三次),然后添加2.5mL的脱气二噁烷。将反应混合物在用蓝色LED(450nm,通过台扇保持在大约室温下)辐照下搅拌。4小时后,将反应混合物用NaOH水溶液(0.1N)稀释。将水相用EtOAc萃取两次,并且将合并的有机相经硫酸镁干燥,过滤并且在真空中浓缩。将所得残余物通过快速色谱法(SiO_2 12g)纯化(用环己烷/EtOAc 80/20至70/30洗脱)。将粗产物在SCX柱筒上处理,以得到38mg(6%产率)的呈无色蜡状物的4-氟-4-[6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯。LC/MS(m/z,M+H):553。

[1133] 步骤3:6-氟-7-(4-氟-4-哌啶基)-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐



[1134] 向4-氟-4-[6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(37mg,0.07mmol)在2mL的MeOH中的溶液中添加HCl溶液(4N,在二噁烷中,800μL,3.20mmol)。将所得溶液搅拌过夜,然后浓缩至干。将残余物(48mg)不经进一步纯化而使用。LC/MS(m/z,M+H):323。

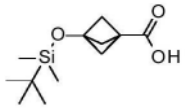
[1135] 步骤4:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-氟-4-(6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮



[1136] 向6-氟-7-(4-氟-4-哌啶基)-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐(48mg,0.13mmol)和2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸(35mg,0.16mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加三乙胺(125μL,0.90mmol)和TBTU(50mg,0.15mmol)。将所得混合物在室温下搅拌30分钟,然后用水稀释,转移至分液漏斗中,并且用AcOEt萃取两次。然后将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且在真空中浓缩。将所得残余物通过快速色谱法(SiO_2 12g)纯化(用DCM/MeOH 100/0至95/5洗脱),以得到23mg(32%产率)的呈黄色固体的[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-氟-4-(6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值526.2,实测值526.0;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6与乙酸-d3,100℃)δppm 1.88-2.02(m,4H)2.25(br t,J=11.9Hz,2H)2.56-2.92(m,2H)3.14-3.27(m,1H)3.37(br t,J=11.5Hz,2H)3.44-3.59(m,2H)3.96(dt,J=11.5,3.4Hz,2H)4.08(br d,J=12.6Hz,2H)6.45-6.54(m,1H)6.71(br s,1H)7.17(d,J=8.4Hz,1H)8.20(d,J=4.4Hz,1H)。

[1137] 实施例345:[4-[2-(3-羟基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

[1138] 中间体IV:3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸



[1139] 向3-羟基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(500mg,3.90mmol)、4-二甲基氨基吡啶(95mg,0.78mmol)和咪唑(318mg,4.68mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加叔丁基-氯-二甲基-甲硅烷(647mg,4.29mmol)。将所得混合物在室温下搅拌12小时,并且用水洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩至干,以得到650mg(69%产率)的粗3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧

基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸,将其不经进一步纯化而使用。

[1140] 按照与实施例293的程序类似的程序(在步骤1中使用中间体IV,在步骤2中不用MeOH作为助溶剂,并且在步骤3中使用4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸)制备实施例345。LC/MS(m/z,M+H):515;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,30℃)δppm 1.69-2.02(m,4H)2.25(br s,6H)2.88-3.10(m,1H)3.20-3.39(m隐藏,1H)3.46-3.67(m,2H)4.57-4.75(m,1H)6.48(br s,1H)7.10(d,J=5.0Hz,1H)7.69(br d,J=8.4Hz,2H)8.00(d,J=8.4Hz,2H)8.11-8.29(m,1H)12.25-13.25(m,1H)。

[1141] 实施例346:[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-羟基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[1142] 按照与实施例293的程序类似的程序(在步骤1中使用中间体IV,在步骤2中不用MeOH作为助溶剂,并且在步骤3中使用2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸)制备实施例346。LC/MS(m/z,M+H):530;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.77-2.01(m,4H)2.25(s,6H)3.04-3.18(m,2H)3.30-3.58(m,1H)4.02-4.24(m,2H)5.45(br s,2H)6.09(br s,1H)6.95-7.06(m,2H)7.23(br d,J=8.4Hz,1H)7.27(d,J=2.1Hz,1H)8.07-8.26(m,1H)11.69-12.97(m,1H)。

[1143] 实施例347:(外消旋)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮

[1144] 按照与实施例332和333的步骤1-3的程序类似的程序(在步骤1中使用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯),随后按照与实施例355和356的步骤8的程序类似的程序使用2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸制备实施例347。LC/MS(m/z,M+H):518;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.80-2.01(m,4H)2.15-2.45(m,2H)3.13(tt,J=10.2,5.0Hz,1H)3.48(td,J=10.9,3.4Hz,2H)3.54-3.80(m,3H)3.83-4.05(m,4H)5.63(br s,2H)6.96(dd,J=8.4,2.2Hz,1H)7.03(d,J=5.0Hz,1H)7.25(d,J=2.2Hz,1H)7.30(d,J=8.4Hz,1H)8.16(d,J=5.0Hz,1H)12.21-12.59(m,1H)。

[1145] 实施例348:(外消旋)-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮

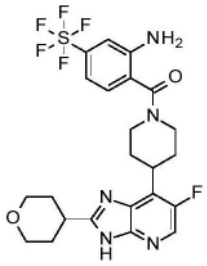
[1146] 按照与实施例332和333的步骤1-3的程序类似的程序(在步骤1中使用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯),随后按照与实施例355和356的步骤8的程序类似的程序使用4-(五氟硫代)苯甲酸制备实施例348。LC/MS(m/z,M+H):503;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.76-2.03(m,4H)2.18-2.45(m,2H)3.05-3.20(m,1H)3.34-4.16(m,9H)7.04(br d,J=4.8Hz,1H)7.74(br d,J=8.4Hz,2H)7.92(br d,J=8.4Hz,2H)8.11-8.20(m,1H)12.25-12.64(m,1H)。

[1147] 实施例349:[2-羟基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

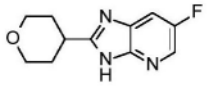
[1148] 按照与实施例131的程序类似的程序使用2-羟基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸制备实施例349。LC/MS(m/z,M+H):533;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6与乙酸-d3,100℃)δppm 1.77-2.05(m部分隐藏,8H),3.01-3.21(m,3H),3.37-3.56(m,3H),3.87-4.28(m,4H),6.99(d,J=5.1Hz,1H),7.29-7.43(m,3H),8.16(d,J=5.1Hz,1H)。

[1149] 实施例350:[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-4-基-

3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

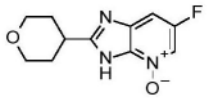


[1150] 步骤1:6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶



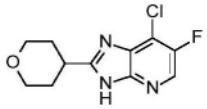
[1151] 在微波小瓶中,向四氢吡喃-4-甲醛(275mg,2.4mmol)在DMF(2.5mL)中的溶液中添加5-氟吡啶-2,3-二胺(300mg,2.36mmol)。然后,添加偏亚硫酸氢钠(590mg,3.10mmol),将小瓶密封并且在125℃下微波辐照45分钟。45分钟后,将反应混合物在真空中浓缩,并且将所得残余物在硅胶(SiO_2 40g)上纯化(用DCM/MeOH 95/5洗脱),以得到386mg(73%产率)的6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶。

[1152] 步骤2:6-氟-4-氧负离子基-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-4-鎓



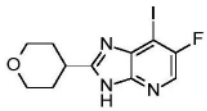
[1153] 向6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(380mg,1.72mmol)在乙酸(15mL)中的溶液中分批添加3-氯过氧苯甲酸(1.15g,6.66mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌12小时。12小时后,将反应混合物在SGX柱筒(10g)上过滤并且先用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的2N氨水溶液洗脱。将所收集的级分在真空中浓缩,以得到335mg(82%产率)的呈黄色粉末的6-氟-4-氧负离子基-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-4-鎓。

[1154] 步骤3:7-氯-6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶



[1155] 在微波小瓶中,向6-氟-4-氧负离子基-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-4-鎓(330mg,1.39mmol)中添加三氯氧磷(V)(10mL,107.3mmol)。将小瓶密封并且在90℃下微波辐照10分钟。10分钟后,将小瓶冷却至室温,并且将反应混合物小心地倾倒到冷饱和$NaHCO_3$水溶液(100mL)上。将pH用固体$NaHCO_3$调节至8-9。将水层用DCM(100mL)萃取。将有机层在液-液疏水相分离柱筒(疏水Radleys柱筒,70mL)上过滤。将所得滤液浓缩至干,以得到345mg(78%产率)的粗7-氯-6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,将其在下一步骤中不经进一步纯化而使用。

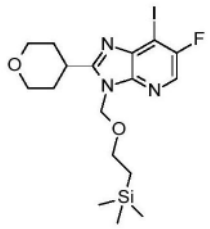
[1156] 步骤4:6-氟-7-碘-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶



[1157] 向7-氯-6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(340mg,1.33mmol)在THF

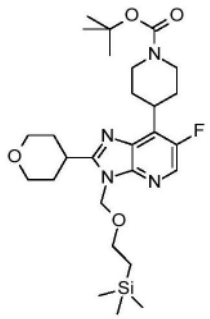
(6mL)中的溶液中添加1mL的在乙醚中的2M HCl溶液。将反应混合物搅拌2分钟并且在真空中浓缩至干。将所得白色粉末溶解在12mL的MeCN中并且转移至含有碘化钠(3g,20mmol)的微波小瓶中。将小瓶密封并且在160℃下微波辐照30分钟。然后将反应混合物倾倒到$NaHCO_3$和$Na_2S_2O_3$的饱和水溶液(50mL)上。将整个混合物搅拌5分钟,并且过滤,以得到402mg(87%产率)的呈白色粉末的6-氟-7-碘-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶。

[1158] 步骤5:2-[(6-氟-7-碘-2-四氢吡喃-4-基-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲氧基]乙基-三甲基-甲硅烷



[1159] 在5℃下,在氩气气氛下,向6-氟-7-碘-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(400mg,1.15mmol)在DMF(6mL)中的溶液中分批添加氢化钠(60%,在油中,65mg,1.62mmol),然后将反应混合物在5℃下搅拌30分钟,并且逐滴添加2-(三甲基甲硅烷基)甲氧基甲基氯(270μL,1.5mmol)。将整个混合物在5℃下搅拌1.75小时并且用饱和NH_4Cl水溶液(10mL)缓慢水解。将整个混合物温热至室温,并且用水(40mL)和AcOEt(40mL)稀释。将水层用AcOEt萃取,并且将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将所得残余物在硅胶(SiO_2 12g)上纯化(用环己烷/AcOEt 100/0至80/20洗脱),以得到212mg(38%)的呈黄色固体的2-[(6-氟-7-碘-2-四氢吡喃-4-基-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲氧基]乙基-三甲基-甲硅烷。

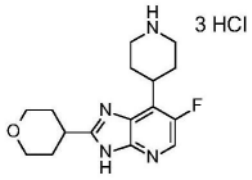
[1160] 步骤6:4-[6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



[1161] 在8mL光化学小瓶中装入氯化镍(II)乙二醇二甲醚错合物(11mg,0.05mmol)、4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(13mg,0.05mmol)。然后,添加THF(1.5mL),并且将小瓶密封并且剧烈搅拌15分钟。然后,添加(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)三氟硼酸钾(160mg,0.55mmol)和碳酸铯(205mg,0.63mmol),随后添加2-[(6-氟-7-碘-2-四氢吡喃-4-基-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲氧基]乙基-三甲基-甲硅烷(200mg,0.42mmol)在THF(4mL)中的脱气溶液和$(Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy))PF_6$(10mg,0.009mmol)。将整个溶液用氩气鼓泡10分钟,然后用蓝色LED(450nm,通过台扇保持在大约室温下)辐照2小时。2小时后,将反应混合物用水(30mL)和AcOEt(30mL)稀释,并且将水层用AcOEt萃取。然后将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将所得残余物在硅胶(SiO_2 12g)上纯化(用环己烷/AcOEt8/2洗

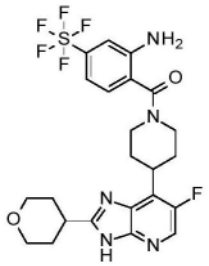
脱),以得到103mg(76%产率)的呈黄色蜡状物的4-[6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯。

[1162] 步骤7:6-氟-7-(4-哌啶基)-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐



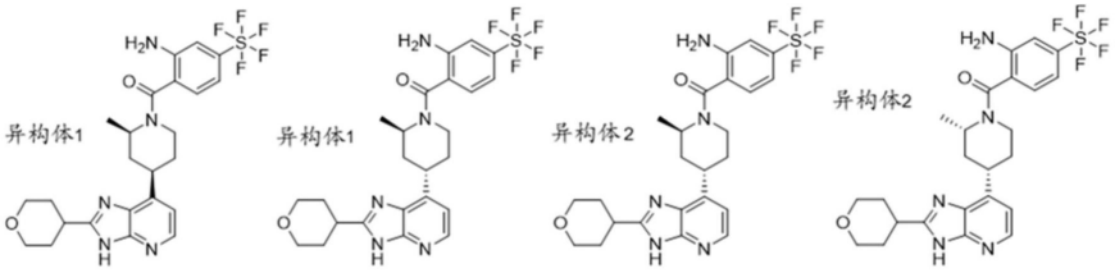
[1163] 向4-[6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.19mmol)在MeOH(3mL)中的溶液中添加在二噁烷中的4M HCl溶液(500μL,2mmol),并且将整个混合物在室温下搅拌12小时,然后在40℃下搅拌4.5小时。添加100μL的在二噁烷中的4M HCl溶液,并且将反应混合物在室温下搅拌2小时并且在真空中浓缩。将所得残余物在DCM中研磨,并且在真空中浓缩,以得到72mg(93%产率)的呈白色固体的6-氟-7-(4-哌啶基)-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐,将其在下一步骤中不经进一步纯化而使用。

[1164] 步骤8:[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮



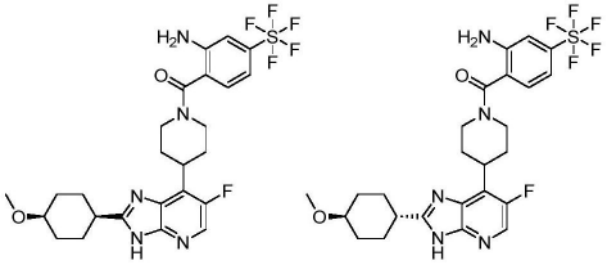
[1165] 按照在实施例131中所述的方案使用2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸进行步骤8,以得到47mg(50%产率)的呈白色粉末的[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值550.2,实测值550.1;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.77-2.06(m,6H)2.16-2.46(m,2H)3.06-3.26(m,3H)3.45-3.65(m,3H)3.98(dt,J=11.4,3.3Hz,2H)4.18(br d,J=9.3Hz,2H)5.48(br s,2H)7.04(dd,J=8.4,2.2Hz,1H)7.25(d,J=8.4Hz,1H)7.31(d,J=2.2Hz,1H)8.07-8.19(m,1H)12.44-12.72(m,1H)。

[1166] 实施例351-354:[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[(顺式)-2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮异构体1、[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[(反式)-2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮异构体1和2以及[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[(顺式)-2-甲基-4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮异构体2

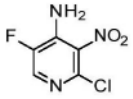


[1167] 依据与实施例339-342的步骤5的程序类似的程序使用2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸,随后使用方法CS8进行手性分离(Whelk 01SS柱(5μm,350x 76,5mm),(流速250mL/min)),随后使用方法CS18进行进一步的手性分离来制备实施例。

[1168] 实施例355和356:(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮和(反式)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

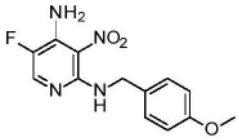


[1169] 步骤1:2-氯-5-氟-3-硝基-吡啶-4-胺



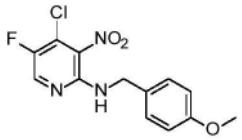
[1170] 在-5℃下,向2-氯-5-氟-吡啶-4-胺(25.0g,171mmol)在H_2SO_4(300mL)中的溶液中缓慢添加硝酸钾(34.5g,341mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。然后将混合物倾倒到冰水中,将固体过滤,收集并且在真空中干燥。将固体溶解在H_2SO_4(200mL)中,并且将溶液在室温下搅拌16小时。将反应物倾倒到冰水(600mL)中,用$NH_3 \cdot H_2O$调节至pH=7并且用EA萃取(3×600mL)。将合并的有机层用盐水(600mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下蒸发,以得到27g(83%产率)的2-氯-5-氟-3-硝基-吡啶-4-胺。LCMS:ESI m/z(M+H)191.9。

[1171] 步骤2:5-氟-N-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-硝基-吡啶-2,4-二胺



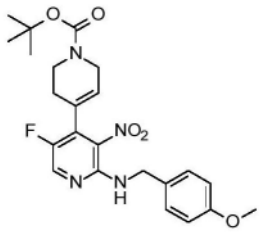
[1172] 向2-氯-5-氟-3-硝基-吡啶-4-胺(27g,141mmol)在DMSO(200mL)中的溶液中添加N,N-二乙基乙胺(43g,424mmol)和4-甲氧基苄胺(41.4g,282mmol),并且将反应在150℃下搅拌5小时。将冷却后的混合物用水(200mL)淬灭并且用EtOAc萃取(3×100mL)。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空中浓缩。将粗产物通过快速色谱法纯化,以得到35g(85%产率)的5-氟-N-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-硝基-吡啶-2,4-二胺。LCMS:ESI m/z(M+H)292.9。

[1173] 步骤3:4-氯-5-氟-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-硝基-吡啶-2-胺



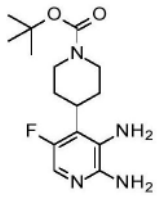
[1174] 向5-氟-N-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-硝基-吡啶-2,4-二胺(1g,3.4mmol)在MeCN(15mL)中的溶液中添加亚硝酸叔丁酯(529mg,5.1mmol)和CuCl(508mg,5.1mmol),并且将反应在70℃下搅拌3小时。将冷却后的混合物用水(30mL)淬灭并且用EtOAc萃取(3×20mL)。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空中浓缩。将粗品通过快速色谱法纯化,以得到500mg(47%产率)的4-氯-5-氟-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-硝基-吡啶-2-胺。LCMS:ESI(M+H),m/z 311.8。

[1175] 步骤4:4-[5-氟-2-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-3-硝基-4-吡啶基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯



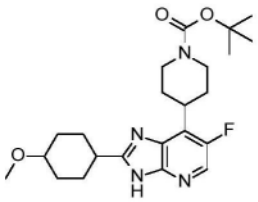
[1176] 将4-氯-5-氟-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-硝基-吡啶-2-胺(500mg,1.60mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(496g,1.60mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(59mg,0.08mmol)和碳酸钠(510mg,4.8mmol)在1,4-二噁烷(8mL)和水(2mL)中的混合物在N_2气氛下在80℃下搅拌3小时。然后将混合物用水(30mL)稀释,并且用乙酸乙酯萃取(2×20mL)。将有机层合并并且用盐水(20mL)洗涤,然后将其经Na_2SO_4干燥。将混合物浓缩,并且将残余物通过硅胶快速色谱法纯化,以得到500mg(68%产率)的4-[5-氟-2-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-3-硝基-4-吡啶基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯。LCMS:ESI m/z(M+H)458.8。

[1177] 步骤5:4-(2,3-二氨基-5-氟-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



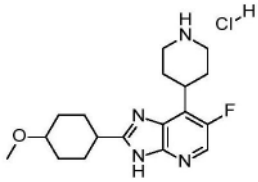
[1178] 向4-[5-氟-2-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-3-硝基-4-吡啶基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(4.2g,9.16mmol)在乙醇(100mL)中的溶液中添加钯(1.95g,18.3mmol)。将混合物在1个大气压的H_2下在50℃下搅拌7天。然后将混合物过滤并且浓缩并且通过快速色谱法纯化,以得到1.91g(67%产率)的4-(2,3-二氨基-5-氟-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。LCMS:ESI(M+H)m/z 311.3。

[1179] 步骤6:4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



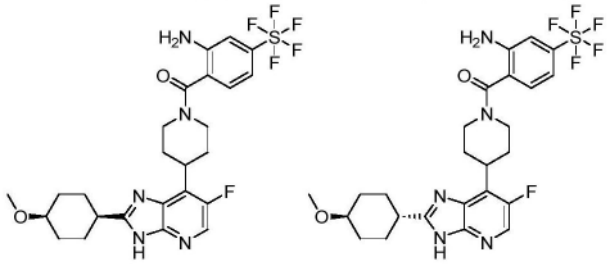
[1180] 在微波小瓶中依次引入4-(2,3-二氨基-5-氟-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(85mg,0.25mmol)、4-甲氧基环己烷甲醛(37mg,0.28mmol)和DMF(0,5mL)。然后向此溶液中添加偏亚硫酸氢钠(68mg,0.36mmol)。然后将小瓶密封并且在125℃下微波辐照90分钟。90分钟后,将小瓶冷却至室温,打开,用AcOEt稀释,转移至分液漏斗中,并且用AcOEt萃取两次。然后将合并的有机层用水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,在真空中浓缩。将所得残余物通过快速色谱法纯化,以得到80mg(57%产率)的4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值433.5,实测值433.2。

[1181] 步骤7:6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐



[1182] 向4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(80mg,0.18mmol)在甲醇(2mL)中的溶液中添加0.48mL的在iPrOH中的5M HCl溶液。然后将所得混合物在室温下搅拌12小时。12小时后,将反应混合物在真空中浓缩,并且将所得残余物在乙醚中研磨,过滤,用乙醚洗涤,以得到50mg(63%产率)的呈黄色固体的6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐。LC/MS(m/z,M+H-HCl,方法1):计算值333.5,实测值333.2。

[1183] 步骤8:(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮和(反式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮



[1184] 向6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐(50mg,0,12mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(64mg,0,49mmol)。将所得混合物冷却至-20C,并且添加TATU(42mg,0.13mmol)和2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸(34mg,0.13mmol)。将反应混合物在此温度下搅拌一小时,然后用水稀释,转移至分液漏斗中,用AcOEt萃取两次。然后将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤,在真空中浓缩。将所得残余物在乙醚中研磨并且过滤,以得到66mg的呈白色固体的顺式/反式混合物,将其然后通过快速色谱法纯化,以得到呈黄色固体的14mg(20%产率)的(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫

烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮和22mg(31%产率)的(反式)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮。

[1185] 实施例355(顺式):LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值578.6,实测值578.1。

[1186] 实施例356(反式):LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值578.6,实测值578.1;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.24-1.37(m,2H),1.63-1.75(m,2H),1.80(br d,J=12.3Hz,2H),2.11(br d,J=10.5Hz,4H),2.23-2.38(m,2H),2.79-2.89(m,1H),3.09(br t,J=12.5Hz,2H),3.18-3.24(m,1H),3.28(s,3H),3.47-3.58(m,1H),4.08-4.23(m,2H),5.46(s,2H),7.01(br d,J=8.3Hz,1H),7.23(br d,J=8.3Hz,1H),7.29(s,1H),8.10(br s,1H),12.29-12.57(m,1H)。

[1187] 实施例357:[4-(6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

[1188] 按照与实施例131的程序类似的程序使用4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸和6-氟-7-(4-哌啶基)-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐(在实施例78的步骤7中所述)制备实施例357。LC/MS(m/z,M+H):535;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.79-1.88(m,2H),1.88-1.99(m,4H),2.22-2.39(m,2H),3.08-3.23(m,3H),3.45-3.61(m,3H),3.92-4.00(m,2H),4.01-4.32(m,2H),7.64(d,J=9Hz,2H),7.85-8.03(m,2H),8.12(d,J=3Hz,1H),12.31-12.81(m,1H)。

[1189] 实施例358和359:[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮杂环庚烷-1-基]甲酮异构体1和2

[1190] 实施例358和359通过使用方法CS1(chiralpak IC柱(20μm,76.5x 400mm),用(正庚烷80%,EtOH 20%)+0.1% TEA洗脱)对实施例295的化合物进行手性分离来获得。

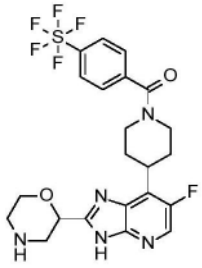
[1191] 实施例360和361:[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮异构体1和2

[1192] 实施例360和361通过使用方法CS17对实施例347的化合物进行手性分离来获得。

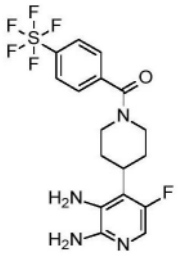
[1193] 实施例362和363:[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮异构体1和2

[1194] 实施例362和363通过使用方法CS12对实施例348的化合物进行手性分离来获得。

[1195] 实施例364:(外消旋)-[4-(6-氟-2-吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

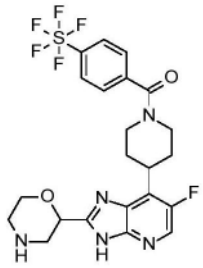


[1196] 步骤1:[4-(2,3-二氨基-5-氟-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮



[1197] 按照针对实施例131的制备所述的方案使用5-氟-4-(4-哌啶基)吡啶-2,3-二胺盐酸盐(在实施例429的步骤1中所述)和4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸进行步骤1,以得到167mg(87%产率)的呈粉色固体的[4-(2,3-二氨基-5-氟-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮。

[1198] 步骤2:(外消旋)-[4-(6-氟-2-吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮



[1199] 在5℃下,向[4-(2,3-二氨基-5-氟-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮(125mg,0.28mmol)在DCM(7mL)中的溶液中添加4-叔丁氧基羰基吗啉-2-甲酸(70mg,0.30mmol)、三乙胺(100μL,0.72mmol)和2-氯-1-甲基吡啶鎓氢碘酸盐(80mg,0.31mmol)。将反应混合物在5℃下搅拌30分钟,然后在室温下搅拌3小时。3小时后,将反应混合物在真空中浓缩,并且将所得残余物溶解在MeOH中并且通过SCX柱筒过滤(首先用MeOH洗脱,随后用在MeOH中的2M NH_3溶液洗脱)。将滤液在真空中浓缩,并且将所得残余物在硅胶(SiO_2 12g)上纯化(用DCM/MeOH 95/5洗脱)。将收集到的所需级分在真空中浓缩,以得到无色蜡状物,将其通过SCK柱筒(2.5g)用MeOH洗脱,随后用在MeOH中的2M NH_3溶液洗脱,以得到34mg(22%产率)的呈白色粉末的(外消旋)-[4-(6-氟-2-吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值536.1,实测值536.0;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.82(br d,J=11.4Hz,2H),2.16-2.33(m,2H),2.79-2.84(m,2H),2.96-3.20(部分隐藏m,6H),3.52-3.72(m,2H),3.88(dt,J=11.1,2x2.8 Hz,1H),3.97-4.41(m,2H),4.69(dd,J=9.5,2.9Hz,1H),7.65(br d,J=8.5Hz,2H),7.92-7.99(m,2H,2H),8.17(d,J=3.4Hz,1H)。

[1200] 实施例365:[4-[6-氟-2-(2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

[1201] 按照与实施例355和356的程序类似的程序(在步骤6中使用2-氧杂双环[2.2.2]辛烷-4-甲醛,并且在步骤8中使用4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸(用TBTU代替TATU))制备实施例365。LC/MS(m/z,M+H):561;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.69-1.85(m,4H),2.04-2.18(m,6H),2.24-2.33(m,2H),3.12(br t,J=13.6Hz,2H),3.57(tt,J=12.3Hz,J=3.8Hz,1H),3.79-3.84(m,1H),4.05(br s,2H),4.08-4.32(m,2H),7.64(br d,J=8.8Hz,

2H),7.96(d,J＝8.8Hz,2H),8.13(d,J＝3.3Hz,1H),12.39-12.75(m,1H)。

[1202] 实施例366:[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[1203] 按照与实施例355和356的程序类似的程序(在步骤6中使用2-氧杂双环[2.2.2]辛烷-4-甲醛,并且在步骤8中用TBTU代替TATU)制备实施例366。LC/MS(m/z,M+H):576;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.68-1.83(m,4H),2.00-2.17(m,6H),2.32-2.40(m,2H),3.03-3.16(m,2H),3.49-3.59(m,1H),3.80-3.83(m,1H),4.04(s,2H),4.07-4.23(m,2H),5.44(br s,2H),7.01(dd,J＝8.5,2.3Hz,1H),7.22(d,J＝8.5Hz,1H),7.29(d,J＝2.3Hz,1H),8.11(br d,J＝2.5Hz,1H),12.55-12.64(m,1H)。

[1204] 实施例367:(外消旋)-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

[1205] 按照与实施例355和356的程序类似的程序(在步骤6中使用四氢吡喃-3-甲醛,并且在步骤8中使用4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸(用TBTU代替TATU))制备实施例367。

[1206] 实施例368:(顺式)-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

[1207] 按照与实施例293的程序类似的程序(在步骤1中使用(顺式)-中间体I(按照与中间体I类似的程序从(顺式)-3-羟基环丁烷甲酸制备),在步骤2中使用在iPrOH中的5-6N HCl,并且在步骤3中使用4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸)制备实施例368。

[1208] 实施例369:(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[1209] 按照与实施例293的程序类似的程序(在步骤1中使用(顺式)-中间体I(按照与中间体I类似的程序从(顺式)-3-羟基环丁烷甲酸制备),在步骤2中使用在iPrOH中的5-6N HCl,并且在步骤3中使用2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸)制备实施例369。

[1210] 实施例370:[2-氟-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

[1211] 按照与实施例1和2的步骤5的程序类似的程序使用2-氟-4-(五氟硫)苯甲酸和7-(4-哌啶基)-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶二盐酸盐制备实施例370。

[1212] 实施例371:(外消旋)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

[1213] 按照与实施例355和356的程序类似的程序(在步骤6中使用四氢吡喃-3-甲醛,并且在步骤8中用TBTU代替TATU)制备实施例371。

[1214] 实施例372和373:(反式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮和(顺式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

[1215] 按照与实施例355和356的程序类似的程序(在步骤8中使用4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸)制备实施例372和373。

[1216] 实施例372(顺式异构体):LC/MS(m/z,M+H):563;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.24-1.37(m,2H),1.64-1.75(m,2H),1.81(br d,J＝11.3Hz,2H),2.08-2.15(m,4H),2.22-2.36(m,2H),2.85(tt,J＝11.5,3.3Hz,1H),3.12(br t,J＝12.0Hz,2H),3.18-3.25

(m,1H),3.28(s,3H),3.49-3.61(m,1H),4.17(m,2H),7.64(br d,J＝8.5Hz,2H),7.95(d,J＝8.5Hz,2H),8.10(d,J＝3.3Hz,1H),12.38-12.53(m,1H)。

[1217] 实施例374:(外消旋)-[4-(6-氟-2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

[1218] 按照与实施例355和356的程序类似的程序(在步骤6中使用四氢呋喃-3-甲醛,并且在步骤8中使用4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸和三乙胺代替DIPEA)制备实施例374。LC/MS(m/z,M+H):521;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.84(br d,J＝12.5Hz,2H),2.27-2.40(m,3H),3.07-3.21(m,2H),3.51-3.65(m,1H),3.65-3.76(m,1H),3.82-3.91(m,1H),3.91-4.04(m,2H),4.12(t,J＝8.0Hz,1H),4.07-4.29(m,1H),7.66(br d,J＝8.5Hz,2H),7.92-7.99(m,2H),8.15(br d,J＝3.0Hz,1H),12.32-12.81(m,1H)。

[1219] 实施例375:(外消旋)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(氧杂环庚烷-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[1220] 按照与实施例355和356的程序类似的程序(在步骤6中使用氧杂环庚烷-4-甲醛)以及实施例131的程序(使用2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸代替步骤8)制备实施例375。

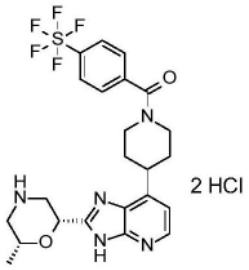
[1221] 实施例376:(外消旋)-[4-[6-氟-2-(氧杂环庚烷-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

[1222] 按照与实施例355和356的程序类似的程序(在步骤6中使用氧杂环庚烷-4-甲醛)以及实施例131的程序(使用4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸代替步骤8)制备实施例376。

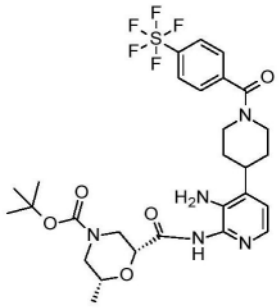
[1223] 实施例377:(外消旋)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氢呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

[1224] 按照与实施例355和356的程序类似的程序(在步骤6中使用四氢呋喃-3-甲醛,并且在步骤8中使用2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸和三乙胺代替DIPEA)制备实施例377。

[1225] 实施例378:[4-[2-[(2R,6R)-6-甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮二盐酸盐

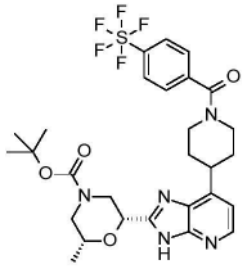


[1226] 步骤1:(2R,6R)-2-[[3-氨基-4-[1-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-2-吡啶基]氨基甲酰基]-6-甲基-吗啉-4-甲酸叔丁酯



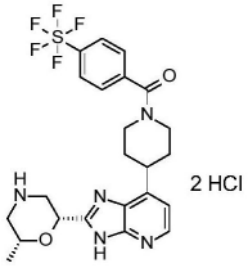
[1227] 按照在实施例1和2的步骤5中所述的方案使用[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮(在实施例364的步骤1中所述)和(2R,6R)-4-(叔丁氧基羰基)-6-甲基吗啉-2-甲酸进行步骤1,以得到75mg(100%产率)的粗(2R,6R)-2-[[3-氨基-4-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-2-吡啶基]氨基甲酰基]-6-甲基-吗啉-4-甲酸叔丁酯,将其在下一步骤中不经进一步纯化而使用。

[1228] 步骤2:(2R,6R)-2-甲基-6-[7-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吗啉-4-甲酸叔丁酯



[1229] 向(2R,6R)-2-[[3-氨基-4-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-2-吡啶基]氨基甲酰基]-6-甲基-吗啉-4-甲酸叔丁酯(75mg,0.12mmol)在DMF(1mL)中的溶液中添加氟化铯(51mg,0.34mmol),并且将所得反应混合物在110℃下搅拌12小时;12小时后,将反应混合物冷却至室温,用水和AcOEt稀释,转移至分液漏斗中,并且用AcOEt萃取两次。将合并的有机层用水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并且在真空中浓缩。将所得残余物在硅胶(SiO_2 12g)上纯化(用AcOEt),以得到26mg(两步产率为34%)的呈白色固体的(2R,6R)-2-甲基-6-[7-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吗啉-4-甲酸叔丁酯。

[1230] 步骤3:[4-[2-[(2R,6R)-6-甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮二盐酸盐



[1231] 向(2R,6R)-2-甲基-6-[7-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吗啉-4-甲酸酯(25mg,0.04mmol)中添加2mL的在i-PrOH中的5-6M HCl溶液。将整个混合物在室温下搅拌40分钟,然后在真空中浓缩,以得到22mg(92%产率)

的呈白色固体的[4-[2-[(2R,6R)-6-甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮二盐酸盐。LC/MS(m/z,M+H-2HCl,方法1):计算值532.2,实测值532.1;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.28(d,J=6.3Hz,3H),1.81-2.03(m,4H),2.78-3.70(部分隐藏m,9H),4.11-4.30(m,2H),5.25(dd,J=11.3,2.6Hz,1H),7.19(d,J=5.0Hz,1H),7.69(d,J=8.3Hz,2H),7.95-8.00(m,2H),8.32(d,J=5.0Hz,1H),9.52-10.01(m,2H)。

[1232] 实施例379:[4-[6-氟-2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

[1233] 按照与实施例355和356的程序类似的程序(在步骤6中使用2-甲氧基-2-甲基-丙醛,并且在步骤8中使用4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸)制备实施例379。LC/MS(m/z,M+H):523;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.63(s,6H),1.83(br d,J=12.3Hz,2H),2.19-2.42(m,2H),3.06-3.20(m,2H),3.11(s,3H),3.61(tt,J=12.3,3.5Hz,1H),3.9-4.5(m,2H),7.64(br d,J=8.5Hz,2H),7.95(m,2H),8.17(d,J=3.3Hz,1H),12.57-12.76(m,1H)。

[1234] 实施例380:[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[4-羟基-4-(三氟甲基)环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[1235] 按照与实施例293的步骤1的程序类似的程序使用4-羟基-4-(三氟甲基)环己烷甲酸,随后按照与实施例1和2的步骤4的程序类似的程序,随后按照与实施例293的步骤3的程序类似的程序使用2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸制备实施例380。

[1236] 实施例381:[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[1237] 按照与实施例355和356的步骤6的程序类似的程序使用3-甲氧基双环[1.1.1]戊烷-1-甲醛,随后按照与实施例355和356的步骤7的程序类似的程序,随后按照与实施例131的程序类似的程序使用2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸制备实施例381。LC/MS(m/z,M+H):562;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.80(br d,J=11.6Hz,2H),2.22-2.29(m,2H),2.31(s,6H),2.93(br s,3H),3.10(br t,J=12.6Hz,2H),3.50-3.63(m,1H),4.04-4.22(m,2H),5.44(br s,2H),7.02(dd,J=8.3,2Hz,1H),7.22(d,J=8.3Hz,1H),7.29(d,J=2.1Hz,1H),8.13(br s,1H),12.77(m,1H)。

[1238] 实施例382:[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

[1239] 按照与实施例355和356的步骤6的程序类似的程序使用3-甲氧基双环[1.1.1]戊烷-1-甲醛,随后按照与实施例355和356的步骤7的程序类似的程序,随后按照与实施例131的程序类似的程序使用4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸制备实施例381。LC/MS(m/z,M+H):547;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.81(br d,J=12.5Hz,2H),2.17-2.29(m,2H),2.32(br s,6H),3.07-3.18(m,2H),3.29(s,3H),3.51-3.67(m,1H),3.91-4.35(m,2H),7.64(br d,J=8.0Hz,2H),7.96(br d,J=8.0Hz,2H),8.12-8.15(m,1H),12.73-12.93(m,1H)。

[1240] 实施例383:(外消旋)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氢呋喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

[1241] 按照与实施例355和356的程序类似的程序(在步骤6中使用四氢呋喃-2-甲醛,并且在步骤8中使用2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸和三乙胺代替DIPEA)制备实施例

383。

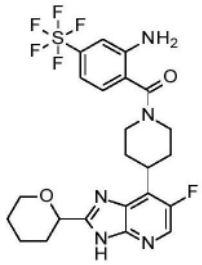
[1242] 实施例384:(外消旋)-[4-(6-氟-2-四氢呋喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

[1243] 按照与实施例355和356的程序类似的程序(在步骤6中使用四氢呋喃-2-甲醛,并且在步骤8中使用4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸和三乙胺代替DIPEA)制备实施例384。

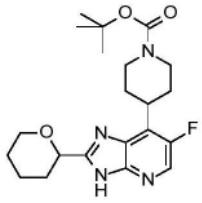
[1244] 实施例385:[4-(6-氟-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[2-羟基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

[1245] 按照与实施例131的程序类似的程序使用2-羟基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸和6-氟-7-(4-哌啶基)-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶二盐酸盐(在实施例350的步骤7中所述)制备实施例385。LC/MS(m/z,M+H):551;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.79(br d,J=12.5Hz,2H),1.85-2.00(m,4H),2.19-2.37(部分隐藏m,2H),3.05(部分隐藏br t,J=12.3Hz,2H),3.11-3.20(m,1H),3.41-3.62(m,3H),3.95(dt,J=11.5,3.5Hz,2H),4.02-4.41(m,2H),7.21-7.44(m,4H),8.11(d,J=3.4Hz,1H),11.74-13.15(m,1H)。

[1246] 实施例386:(外消旋)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮



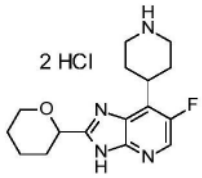
[1247] 步骤1:(外消旋)-4-(6-氟-2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[1248] 在氩气气氛下,向四氢吡喃-2-甲酸(63mg,0.48mmol)在MeCN(6mL)中的溶液中依次添加4-(2,3-二氨基-5-氟-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(在实施例355和356的步骤5中所述;150mg,0.48mmol)、1-甲基咪唑(139mg,1.69mmol)和N,N,N′,N′-四甲基氯甲脒鎓六氟磷酸盐(163mg,0.58mmol),并且将所得反应混合物在室温下搅拌15小时。15小时后,添加0.2当量的四氢吡喃-2-甲酸和0.2当量的N,N,N′,N′-四甲基氯甲脒鎓六氟磷酸盐,并且将整个混合物在室温下再搅拌3小时,然后在80℃下搅拌一小时。然后,将反应混合物冷却至室温,并且过滤,以得到122mg的白色粉末。将后者在DCM中研磨,过滤,用水洗涤,在真空中干燥。最后将所得固体在硅胶(SiO_2 4g)上纯化(用DCM/AcOEt 100/0至50/50洗脱),以得到55mg(28%产率)的呈淡棕色粉末的4-(6-氟-2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。

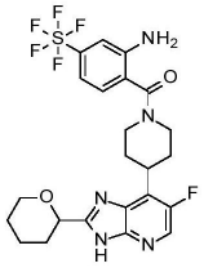
[1249] 步骤2:(外消旋)-6-氟-7-(4-哌啶基)-2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

盐酸盐



[1250] 按照在实施例355和356的步骤7中使用的程序进行步骤2,以得到50mg(100%产率)的呈白色粉末的6-氟-7-(4-哌啶基)-2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐。

[1251] 步骤3:(外消旋)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮



[1252] 按照在实施例131中所述的方案使用6-氟-7-(4-哌啶基)-2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐和2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸进行步骤3,以得到34mg(47%产率)的呈白色固体的(外消旋)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值550.2,实测值550.1。

[1253] 实施例387:[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[4-(羟基甲基)-1-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮甲酸盐

[1254] 依据与实施例174的步骤3的程序类似的程序使用4-哌啶基甲醇和4-(2-溴-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(在实施例174的步骤2中制备),随后依据与实施例355和356的步骤7和8的程序类似的程序(在步骤8中使用2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸)制备实施例387。LC/MS(m/z,M+H):561;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm1.17-1.32(m,2H),1.60-1.70(m,1H),1.72-1.80(m,2H),1.80-1.93(m,4H),2.95-3.16(部分隐藏m,3H),3.22-3.38(m,1H),3.32(d,J=6.1Hz,2H),4.03-4.24(m,4H),5.45(br s,2H),6.79(d,J=5.4Hz,1H),6.99(dd,J=8.4,2.3Hz,1H),7.22(d,J=8.4Hz,1H),7.27(d,J=2.3Hz,1H),7.82(br d,J=5.4Hz,1H),11.10-12.27(m,1H)。

[1255] 实施例388:[4-[6-氟-2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

[1256] 依据与实施例364的步骤2的程序类似的程序使用3-甲氧基环丁烷甲酸和4-(2,3-二氨基-5-氟-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(在实施例355和356的步骤5中所述),随后依据与实施例355和356的步骤7和8的程序类似的程序(在步骤8中使用4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸)制备实施例388。

[1257] 实施例389:(外消旋)-[4-(6-氟-2-四氢吡喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

[1258] 依据与实施例386的程序类似的程序(在步骤3中使用4-(五氟硫代)苯甲酸)制备实施例389。

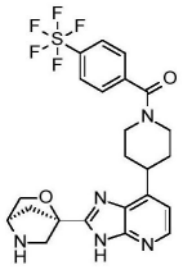
[1259] 实施例390:(反式)-[4-[6-氟-2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

[1260] 依据与实施例386的程序类似的程序(在步骤1中使用中间体III,并且在步骤3中使用4-(五氟硫代)苯甲酸)制备实施例390。LC/MS(m/z,M+H):549;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.26-1.42(m,2H),1.68(qd,J=12.5,3.3Hz,2H),1.81(br d,J=12.5Hz,2H),1.92-2.02(m,2H),2.02-2.13(m,2H),2.22-2.40(部分隐藏m,2H),2.80(tt,J=11.4,3.7Hz,1H),3.11(t,J=12.5Hz,2H),3.42-3.65(m,2H),3.89-4.50(m,3H),7.64(br d,J=8.5Hz,2H),7.95(br d,J=8.5Hz,2H),8.04-8.16(m,1H),12.35-12.58(m,1H)。

[1261] 实施例391:[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[1262] 按照与实施例355和356的程序类似的程序(在步骤6中使用3-甲氧基环丁烷-1-甲醛)制备实施例391。

[1263] 实施例392:[4-[6-氟-2-[(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-1-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮



[1264] 向[4-(2,3-二氨基-5-氟-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮(如在实施例408的步骤1中制备;75mg,0.16mmol)在无水DCM(4mL)中的悬浮液中添加(1R,4R)-5-(叔丁氧基羰基)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸(44mg,0.17mmol)和三乙胺(0.06mL,0.41mmol)。将所得混合物冷却至0℃,并且添加2-氯-甲基吡啶鎓氢碘酸盐(47mg,0.18mmol),并且将混合物在0℃下搅拌5分钟,随后在室温下搅拌2.5小时,然后回流1小时。添加3.5mg的(1R,4R)-5-(叔丁氧基羰基)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸、4.8μL的三乙胺和3.8mg的2-氯-甲基吡啶鎓氢碘酸盐。将混合物在室温下搅拌20分钟,然后在回流下搅拌一小时。然后,将反应混合物通过SCX柱首先用MeOH洗脱,然后用混合物MeOH/NH_3-MeOH 2M洗脱,最后用NH_3/MeOH 2M洗脱。将所得滤液在真空中浓缩,并且将所得残余物用0.5mL的DCM和0.5mL的2M HCl/Et_2O稀释。将所得混合物在室温下搅拌30分钟,在真空中浓缩,并且将所得残余物通过SCX(5g)柱首先用MeOH洗脱,然后用混合物MeOH/NH_3-MeOH 2M(1/1)洗脱,最后用NH_3/MeOH 2M洗脱。将用NH_3溶液获得的级分放在一起并且蒸发,以得到棕色油状物。将获得的粗材料在硅胶(SiO_2 10g)上纯化(用DCM/7M NH_3-MeOH 4.5%至6%洗脱),以得到38mg(43%产率)的呈白色固体的[4-[6-氟-2-[(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-1-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值548.2,实测值548.4;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.82(br d,J=12.4Hz,2H),2.04-2.15(m,2H),2.19-2.28(m,2H),3.12(t,

J＝12.8Hz,2H),3.22(d,J＝10.4Hz,1H),3.35-3.43(m,2H),3.61(tt,J＝12.1,3.6Hz,1H),3.73-3.76(m,1H),3.87(br d,J＝6.9Hz,1H),3.99(br d,J＝6.9Hz,1H),4.03-4.30(m,2H),7.64(br d,J＝8.9Hz,2H),7.95(d,J＝8.9Hz,2H),8.17(br d,J＝3.3Hz,1H)。

[1265] 实施例393-396:[4-[2-[3-甲氧基环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮异构体1、2、3和4

[1266] 依据与实施例5的步骤1的程序类似的程序使用3-甲氧基环己烷甲酸和4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(在实施例1和2的步骤2中所述),随后依据与实施例29的步骤3的程序类似的程序,随后依据与实施例355和356的步骤8的程序类似的程序使用4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸,随后依次使用方法CS2、方法CS19和方法CS12(用Chiralpak AY柱(5μm,250x 30mm),用(正庚烷95％,EtOH 5％)+0.1％ TEA洗脱(流速45mL/min))进行异构体分离来制备实施例393-397。

[1267] 实施例397:(外消旋)-[4-(6-氟-2-硫代吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

[1268] 依据与实施例364的程序类似的程序(在步骤2中使用4-(叔丁氧基羰基)硫代吗啉-2-甲酸)制备实施例397。

[1269] 实施例398:(反式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-羟基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

[1270] 依据与实施例355和356的步骤8的程序类似的程序使用2-羟基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸制备实施例398。LC/MS(m/z,M+H):579;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.22-1.39(m,2H),1.62-1.75(m,2H),1.79(br d,J＝11.5Hz,2H),2.05-2.17(m,4H),2.19-2.29(m,2H),2.78-2.87(部分隐藏m,1H),3.01-3.12(部分隐藏m,2H),3.21(tt,J＝10.0,4.0Hz,1H),3.28(s,3H),3.44-3.61(m,1H),3.91-4.28(m,2H),7.27-7.43(m,3H),8.09(d,J＝3.3Hz,1H)。

[1271] 实施例399:[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[1272] 按照与实施例355和356的程序类似的程序(在步骤6中使用2-甲氧基-2-甲基-丙醛)制备实施例399。LC/MS(m/z,M+H):538;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm1.62(s,6H),1.82(br d,J＝11.1Hz,2H),2.28-2.41(m,2H),3.05-3.18(m,2H),3.11(s,3H),3.51-3.68(m,1H),4.08-4.25(m,2H),5.45(br s,2H),7.01(dd,J＝8.4,2.2Hz,1H),7.22(br d,J＝8.4Hz,1H),7.28(d,J＝2.2Hz,1H),8.16(br d,J＝3.0Hz,1H),12.53-12.85(m,1H)。

[1273] 实施例400和401:[4-[6-氟-2-[四氢呋喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮异构体1和2

[1274] 实施例400和401通过使用方法CS21对实施例374的化合物进行手性分离来获得。

[1275] 实施例402:[4-[6-氟-2-[(2R,6R)-6-甲基吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮二盐酸盐

[1276] 依据与实施例364的步骤2的程序类似的程序使用(2R,6R)-4-(叔丁氧基羰基)-6-甲基吗啉-2-甲酸和[4-(2,3-二氨基-5-氟-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮(在实施例364的步骤1中所述),随后依据与实施例378的步骤2和3的程序类似的程序制备实施例402。

[1277] 实施例403和404:[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[四氢呋喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体1和2

[1278] 实施例403和404通过使用方法CS21对实施例377的化合物进行手性分离来获得。

[1279] 实施例403(异构体1):LC/MS(m/z,M+H,方法2):536;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.76-1.86(m,2H),2.27-2.41(m,4H),3.05-3.15(m,2H),3.46-3.60(m,1H),3.67(quin,J=7.4Hz,1H),3.79-3.87(m,1H),3.89-4.01(m,2H),4.05-4.26(m,3H),5.46(br s,2H),7.01(dd,J=8.4,2.3Hz,1H),7.22(br d,J=8.4Hz,1H),7.28(d,J=2.3Hz,1H),8.12(br d,J=2.9Hz,1H),12.32-12.85(m,1H)。

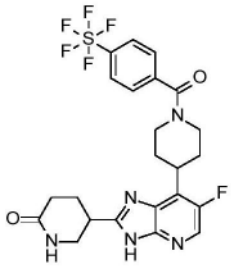
[1280] 实施例404(异构体2):LC/MS(m/z,M+H,方法2):536;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.77-1.86(m,2H),2.20-2.38(m,4H),3.04-3.15(m,2H),3.53(tt,J=12.1,3.5Hz,1H),3.67(quin,J=7.4Hz,1H),3.79-3.87(m,1H),3.89-3.99(m,2H),4.06-4.21(m,3H),5.45(s,2H),7.01(dd,J=8.5,2.3Hz,1H),7.22(d,J=8.5Hz,1H),7.28(d,J=2.3Hz,1H),8.12(d,J=3.4Hz,1H),11.62-13.45(m,1H)。

[1281] 实施例405和406:[4-[6-氟-2-[吗啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮异构体1和2

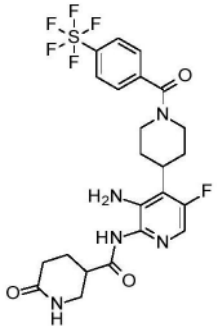
[1282] 实施例405和406通过使用方法CS21对实施例364的化合物进行手性分离来获得。

[1283] 实施例405(异构体1):LC/MS(m/z,M+H,方法2):536;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.77-1.88(m,2H),2.18-2.28(m,2H),2.79-2.84(m,2H),2.97-3.05(m,2H),3.06-3.26(m,4H),3.49-3.75(m,3H),3.82-3.93(m,1H),3.98-4.41(m,2H),4.69(dd,J=9.6,2.9Hz,1H),7.65(br d,J=8.5Hz,2H),7.95(d,J=8.5Hz,2H),8.17(d,J=3.4Hz,1H)。

[1284] 实施例407:(外消旋)-5-[6-氟-7-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮



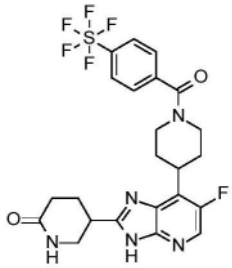
[1285] 步骤1:(外消旋)-N-[3-氨基-5-氟-4-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-2-吡啶基]-6-氧代-哌啶-3-甲酰胺



[1286] 向[4-(2,3-二氨基-5-氟-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮(在实施例364的步骤1中所述;120mg,0.27mmol)在无水DCM(4mL)中的悬浮液中添加6-氧

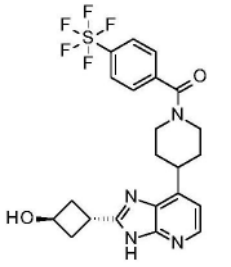
代哌啶-3-甲酸(12mg,0.08mmol)、三乙胺(0.095mL,0.68mmol)和2-氯-甲基吡啶鎓氢碘酸盐(86mg,0.33mmol),并且将混合物回流3小时,然后在室温下搅拌12小时。12小时后,添加6-氧代哌啶-3-甲酸(12mg,0.08mmol)、三乙胺(22.9μL,0.16mmol)和2-氯-甲基吡啶鎓氢碘酸盐(22mg,0.08mmol),并且将所得混合物在回流下加热2.5小时。然后将DCM溶液吸收到SCX柱筒(25g)中,用MeOH洗脱,然后用混合物MeOH/NH_3-MeOH 2M洗脱,最后用NH_3/MeOH 2M洗脱,以得到154mg(100%产率)的粗(外消旋)-N-[3-氨基-5-氟-4-[1-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-2-吡啶基]-6-氧代-哌啶-3-甲酰胺,将其在下一步骤中不经进一步纯化而使用。

[1287] 步骤2:(外消旋)-5-[6-氟-7-[1-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮

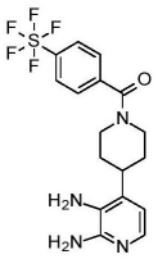


[1288] 向(外消旋)-N-[3-氨基-5-氟-4-[1-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-2-吡啶基]-6-氧代-哌啶-3-甲酰胺(154mg,0.27mmol)在无水CH_3CN(15mL)中的溶液中添加乙酸(0.15mL),并且将混合物在回流下搅拌4小时。然后,将反应混合物冷却至室温,浓缩至干,用DCM稀释并且首先用水洗涤,然后用饱和NaCl水溶液洗涤。将有机层分离,经$MgSO_4$干燥,过滤并且蒸发,以得到145mg的棕色油状物。将粗材料在硅胶(SiO_2 15g)上纯化(用混合物DCM/MeOH 4%至6%洗脱),以得到51mg(两步产率为34%)的呈白色粉末的(外消旋)-5-[6-氟-7-[1-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值548.1,实测值548.4。

[1289] 实施例408:(反式)-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

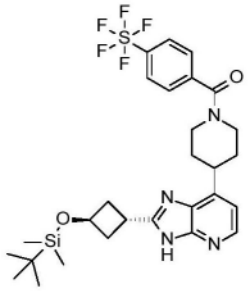


[1290] 步骤1:[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮



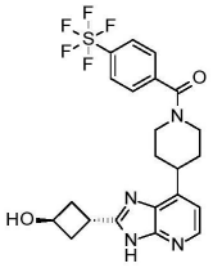
[1291] 向4-(4-哌啶基)吡啶-2,3-二胺盐酸盐(500mg,1.88mmol)在DMF(4mL)中的溶液中添加DIEA(1.88mL,7.54mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌10分钟,然后添加4-(五氟硫代)苯甲酸(492mg,1.8855mmol)和TATU(639mg,1.88mmol)。将反应混合物搅拌30分钟,然后用水和AcOEt稀释,并且转移至分液漏斗中。将水层用AcOEt萃取,并且将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且在真空中浓缩。将所得残余物在硅胶(SiO_2 40g)上纯化(用DCM/MeOH/NH_4OH 90/10/1洗脱),以得到320mg(40%产率)的呈淡棕色固体的[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮。

[1292] 步骤2:(反式)-[4-[2-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮



[1293] 使用在实施例252的步骤1中所述的方案使用[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮(上一步骤)和3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁烷甲酸(按照从反式-3-羟基环丁烷甲酸制备中间体I的方案制备)进行步骤2,以得到100mg(68%产率)的呈白色粉末的(反式)-[4-[2-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮。

[1294] 步骤3:(反式)-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮



[1295] 向[4-[2-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮(100mg,0.16mmol)在MeOH(2mL)中的溶液中添加在EtOH中的2M HCl溶液(0.32mL,0.65mmol),并且将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。然后,将反应混合物在真空中浓缩,并且通过SCX柱筒(2g)过滤,用MeOH洗脱,随后用在MeOH中的2N NH_3溶液洗脱。将滤液在真空中浓缩,以得到43mg(52%产率)的呈白色固体的(反式)-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值503.1,实测值503.4。

[1296] 实施例409:[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-环戊基-6-氟-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

[1297] 按照与实施例355和356的步骤6-8的程序类似的程序(在步骤6中使用环戊烷甲醛,并且在步骤8中使用2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸)制备实施例409。LC/MS(m/z,M

+H):564;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.62-1.73(m,2H),1.73-1.86(m,4H),1.88-2.00(m,2H),2.03-2.13(m,2H),2.18-2.39(m,2H),3.09(br t,J=12.1Hz,2H),3.30(quin,J=8.0Hz,1H),3.47-3.60(m,1H),4.08-4.24(m,2H),5.45(br s,2H),7.01(dd,J=8.4,2.3Hz,1H),7.22(d,J=8.4Hz,1H),7.28(d,J=2.3Hz,1H),8.08(br d,J=3.1Hz,1H),12.22-12.73(m,1H)。

[1298] 实施例410-413:[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[3-甲氧基环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体1、2、3和4

[1299] 依据与实施例5的步骤1的程序类似的程序使用3-甲氧基环己烷甲酸和4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(在实施例1和2的步骤2中所述),随后依据与实施例29的步骤3的程序类似的程序,随后依据与实施例355和356的步骤8的程序类似的程序使用2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸,随后依次使用方法CS2、方法CS10(柱(5μm,250x 30mm),用(正庚烷90%,EtOH 10%)+0.1% TEA洗脱(流速40mL))和方法CS20进行异构体分离来制备实施例410-413。

[1300] 实施例414和415:[4-[6-氟-2-[氧杂环庚烷-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮异构体1和2

[1301] 实施例414和415通过使用方法CS15对实施例376的化合物进行手性分离来获得。

[1302] 实施例416和417:[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[氧杂环庚烷-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体1和2

[1303] 实施例416和417通过使用方法CS15对实施例375的化合物进行手性分离来获得。

[1304] 实施例416(异构体1):LC/MS(m/z,M+H,方法2):564;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.74-2.08(m,5H),2.09-2.22(m,3H),2.25-2.44(m,2H),3.08-3.18(m,2H),3.18-3.27(m,1H),3.52-3.63(m,1H),3.63-3.91(m,4H),4.11-4.26(m,2H),5.47(br s,2H),7.04(dd,J=8.5,2.3Hz,1H),7.26(d,J=8.5Hz,1H),7.31(d,J=2.3Hz,1H),8.12(br s,J=1.4Hz,1H),12.26-12.73(m,1H)。

[1305] 实施例418和419:[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体1和2

[1306] 实施例418和419通过使用方法CS5对实施例383的化合物进行手性分离来获得。

[1307] 实施例418(异构体1):LC/MS(m/z,M+H,方法2):536;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,乙酸-d4,100℃)δppm 1.82(br d,J=12.3Hz,2H),1.93-2.11(m,2H),2.20-2.38(m,4H),3.10(br t,J=12.5Hz,2H),3.57(tt,J=12.1,3.8Hz,1H),3.82-3.90(m,1H),3.96-4.05(m,1H),4.08-4.22(m,2H),5.07(dd,J=7.3,6.4Hz,1H),7.02(dd,J=8.5,2.3Hz,1H),7.23(br d,J=8.5Hz,1H),7.28(d,J=2.3Hz,1H),8.15(d,J=3.3Hz,1H)。

[1308] 实施例420和421:[4-[6-氟-2-[四氢呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮异构体1和2

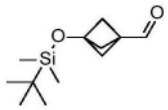
[1309] 实施例420和421通过使用方法CS5对实施例384的化合物进行手性分离来获得。

[1310] 实施例420(异构体1):LC/MS(m/z,M+H,方法2):521;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,乙酸-d4,100℃)δppm 1.77-1.85(m,2H),1.92-2.13(m,2H),2.17-2.38(m,4H),3.12(br t,J=12.4Hz,2H),3.59(tt,J=12.2,3.8Hz,2H),3.80-3.92(m,1H),3.96-4.06(m,1H),4.06-4.36(m,2H),5.08(dd,J=7.3,6.4Hz,1H),7.64(br d,J=8.5Hz,2H),7.95(br d,J=

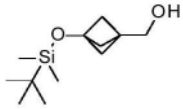
8.5Hz,2H),8.16(d,J＝3.4Hz,1H)。

[1311] 实施例422:[4-[6-氟-2-(3-羟基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

[1312] 中间体V:3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基双环[1.1.1]戊烷-1-甲醛

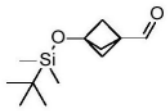


[1313] 步骤1:[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-1-双环[1.1.1]戊基]甲醇



[1314] 在0℃下,向中间体IV(345mg,1.42mmol)在THF(3mL)中的溶液中添加在THF中的1M $LiAlH_4$溶液(2.85mL,2.85mmol)。然后将反应混合物温热至室温并且搅拌2.5小时。然后,将反应混合物冷却至0℃并且用饱和硫酸钠水溶液水解,然后温热至室温并且搅拌30分钟。然后将整个混合物过滤,用THF洗涤并且在真空中浓缩,以得到289mg(89%产率)的呈无色油状物的[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-1-双环[1.1.1]戊基]甲醇。

[1315] 步骤2:3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基双环[1.1.1]戊烷-1-甲醛



[1316] 在0℃下,向[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-1-双环[1.1.1]戊基]甲醇(280mg,1.22mmol)在DCM(6mL)中的溶液中分批添加戴斯-马丁氧化剂(624mg,1.47mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌10分钟,随后在室温下搅拌2小时,然后用DCM稀释并且用6mL的饱和$NaHCO_3$水溶液、3mL的5% $Na_2S_2O_3$水溶液稀释。将整个混合物搅拌,然后在PTFE柱筒上过滤。将有机层在真空中浓缩,以得到残余物,将其在冷乙醚中研磨,并且过滤。将滤液在真空中浓缩,以得到271mg(98%产率)的呈黄色油状物的3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基双环[1.1.1]戊烷-1-甲醛,将其在下一步骤中不经进一步纯化而使用。

[1317] 按照与实施例355和356的步骤6的程序类似的程序使用中间体V和[4-(2,3-二氨基-5-氟-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮(在实施例364的步骤1中所述),随后按照与实施例355和356的步骤7的程序类似的程序制备实施例422。

[1318] 实施例423:[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-羟基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[1319] 按照与实施例355和356的步骤6的程序类似的程序使用中间体V和[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2,3-二氨基-5-氟-4-吡啶基)-1-哌啶基]甲酮(如在实施例364的步骤1中所述使用2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸制备),随后按照与实施例355和356的步骤7的程序类似的程序制备实施例423。LC/MS(m/z,M+H,方法2):548;^1H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.75-1.86(m,2H),2.19-2.30(m,2H),2.25(s,6H),3.04-3.15(m,2H),3.48-3.57(m,1H),4.07-4.23(m,2H),5.32-5.56(m,2H),5.94-6.30(m,1H),7.01(dd,J＝8.4,2.3Hz,1H),7.22(d,J＝8.4Hz,1H),7.29(d,J＝2.3Hz,1H),8.11(d,J＝3.4Hz,1H),12.42-12.90(m,1H)。

[1320] 实施例424:(反式)-[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[1321] 依据与实施例5的步骤1的程序类似的程序使用[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2,3-二氨基-4-吡啶基)-1-哌啶基]甲酮(在实施例408的步骤1中所述),随后依据与实施例355和356的步骤7的程序类似的程序制备实施例424。

[1322] 实施例425:[4-(2-环戊基-6-氟-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

[1323] 按照与实施例355和356的步骤6-8的程序类似的程序(使用环戊烷甲醛和4-(2,3-二氨基-5-氟-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(在实施例355和356的步骤5中所述),并且在步骤8中使用4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸)制备实施例425。

[1324] 实施例426:[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

[1325] 按照与实施例429的程序类似的程序(在步骤3中使用3-甲氧基双环[1.1.1]戊烷-1-甲醛)制备实施例426。LC/MS(m/z,M+H,方法2):505;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.80(br d,J=12.0Hz,2H),2.17-2.38(m,2H),2.31(s,6H),3.10(br t,J=12.3Hz,2H),3.29(s,3H),3.58(br t,J=11.0Hz,1H),4.06-4.30(m,2H),7.40(br d,J=8.8Hz,2H),7.51-7.61(m,2H),8.13(br d,J=3.3Hz,1H),12.63-12.93(m,1H)。

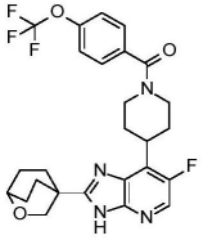
[1326] 实施例427:[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-羟基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

[1327] 按照与实施例131的程序类似的程序使用2-羟基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸和6-氟-2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐(如在实施例381和382的第二步中所述制备)制备实施例427。LC/MS(m/z,M+H,方法2):563;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.79(br d,J=13.4Hz,2H),2.15-2.27(m,2H),2.31(s,6H),3.06-3.14(部分隐藏m,2H),3.29(s,3H),3.49-3.61(m,1H),3.88-4.36(m,2H),7.30-7.42(m,3H),8.13(d,J=3.5Hz,1H),9.98-10.61(m,1H)。

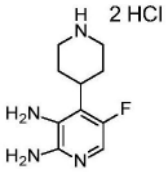
[1328] 实施例428:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[1329] 按照与实施例451的程序类似的程序(在步骤2中使用3-甲氧基双环[1.1.1]戊烷-1-甲醛)制备实施例428。LC/MS(m/z,M+H,方法2):520;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.80(br d,J=12.8Hz,2H)2.31(s,8H)3.08(br t,J=12.7Hz,2H)3.29(s,3H)3.43-3.67(m,1H)4.17(br d,J=11.8Hz,2H)5.33(br s,2H)6.49(br d,J=8.4Hz,1H)6.70(br s,1H)7.13(d,J=8.4Hz,1H)8.12(br d,J=2.8Hz,1H)12.50-12.96(m,1H)。

[1330] 实施例429:[4-[6-氟-2-(2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

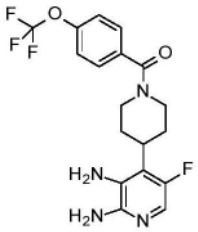


[1331] 步骤1:5-氟-4-(4-哌啶基)吡啶-2,3-二胺盐酸盐



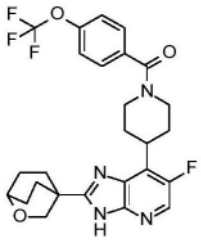
[1332] 向4-(2,3-二氨基-5-氟-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(742mg,2.39mmol)在MeOH(20mL)中的溶液中添加5.98mL的在二噁烷中的4N HCl溶液。将所得反应混合物在室温下搅拌4小时,然后在真空中浓缩,以得到677mg(100%产率)的呈橙色固体的5-氟-4-(4-哌啶基)吡啶-2,3-二胺盐酸盐,将其在下一步骤中不经进一步纯化而使用。

[1333] 步骤2:[4-(2,3-二氨基-5-氟-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



[1334] 向5-氟-4-(4-哌啶基)吡啶-2,3-二胺盐酸盐(338mg,1.19mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加DIPEA(617mg,0.83mL,4.77mmol)。然后,添加4-(三氟甲氧基)苯甲酸(246mg,1.19mmol)和TBTU(421mg,1.31mmol),并且将所得混合物在室温下搅拌1小时。一小时后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和$NaHCO_3$水溶液、水和盐水洗涤。然后将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将所得残余物在硅胶(SiO_2 24g)上纯化(用DCM/MeOH/NH_4OH 94/6/0.6洗脱),以得到400mg(84%产率)的[4-(2,3-二氨基-5-氟-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。

[1335] 步骤3:[4-[6-氟-2-(2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



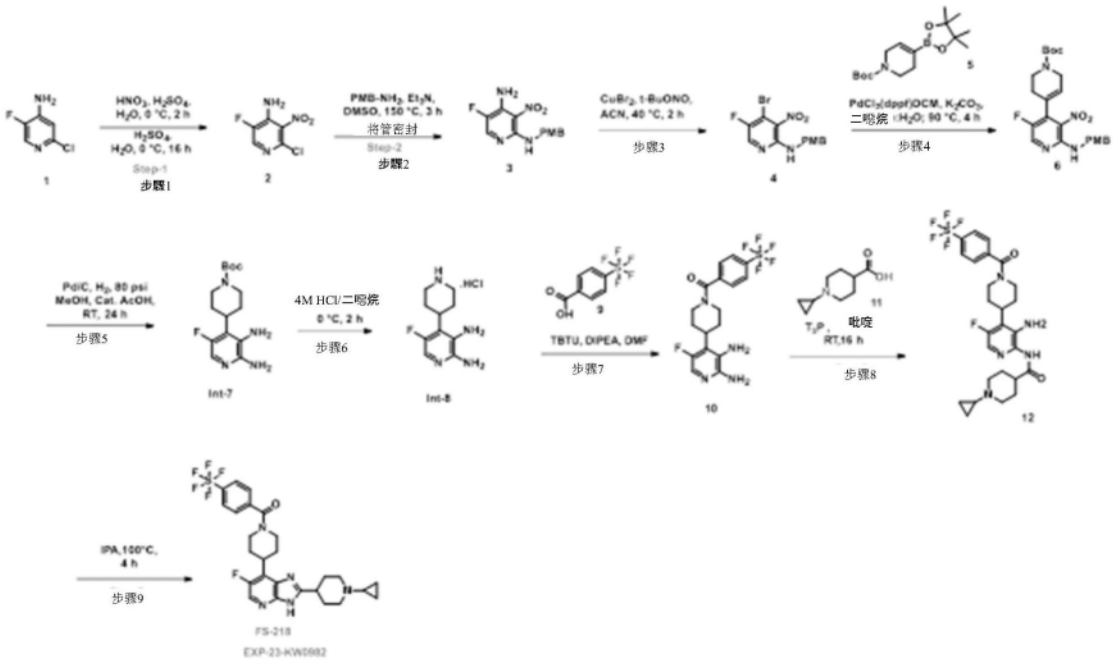
[1336] 在微波小瓶中依次引入[4-(2,3-二氨基-5-氟-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(75mg,0.19mmol)、2-氧杂双环[2.2.2]辛烷-4-甲醛(29mg,0.21mmol)和DMF(2mL)。然后向此溶液中添加偏亚硫酸氢钠(46mg,0.24mmol)。然后将小瓶密封并且在125℃下微波辐照90分钟。90分钟后,将小瓶冷却至室温,打开,用AcOEt稀释,转移至分液漏斗中,并且用AcOEt萃取两次。然后将合并的有机层用水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将所得残余物通过快速色谱法纯化,以得到70mg(72%产率)的[4-[6-氟-2-(2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法2):计算值519.2,实测值519.4;^1H NMR(400MHz,DMSO-

d6,100℃)δppm 1.71-1.92(m,4H),2.03-2.22(m,6H),2.23-2.40(m,2H),3.13(br t,J=12.3Hz,2H),3.59(tt,J=12.0,3.8Hz,1H),3.84(br s,1H),4.07(s,2H),4.12-4.29(m,2H),7.43(d,J=8.5Hz,2H),7.58(d,J=8.5Hz,2H),8.15(d,J=3.3Hz,1H),12.14-13.00(m,1H)。

[1337] 实施例430:[2-氨基-5-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

[1338] 按照与实施例293的步骤3的程序类似的程序使用2-氨基-5-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸和7-(4-哌啶基)-2-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶二盐酸盐(依据与实施例12的步骤2类似的程序使用HCl代替TFA获得)制备实施例430。

[1339] 实施例431:[4-[2-(1-环丙基-4-哌啶基)-6-氟-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮



[1340] 步骤1:在0℃下,向2-氯-5-氟-吡啶-4-胺(20.0g,0.136mol)在硫酸(200.0mL)中的搅拌溶液中添加硝酸钾(27.6g,0.273mol)。将反应物料在0℃下搅拌1小时。通过TLC和LCMS监测反应。完成后,允许反应物料达到室温。添加冰水(100mL),形成固体。将固体过滤并且充分干燥,以得到粗化合物(20g)。将在硫酸(200.0mL)中的粗化合物(20g)在室温下搅拌16小时。通过TLC和LCMS监测反应。将反应物料添加到冰水(100mL)中,将固体过滤并且充分干燥,以得到呈黄色固体的2-氯-5-氟-3-硝基-吡啶-4-胺(20.0g,0.104mol,产率:76.5%)。LC/MS:t_{RA}=1.68min,m/z:189.9[M-H]。

[1341] 步骤2:在室温下,向2-氯-5-氟-3-硝基-吡啶-4-胺(20.0g,0.104mol)和N,N-二乙基乙胺(31.7g,0.313mol)在DMSO(200.0mL)中的搅拌溶液中添加(4-甲氧基苯基)甲胺(28.6g,0.209mol)。将反应物料在160℃下搅拌2小时。通过TLC和LCMS监测反应。反应完成后,将反应混合物在减压下浓缩,以得到粗物料,将其用冰水(300mL)稀释并且用乙酸乙酯萃取(2×200mL)。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩,以得到粗物料。然后将粗品通过柱色谱法纯化,以得到呈黄色固体的5-氟-N2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-硝基-吡啶-2,4-二胺(20.0g,0.0684mol,产率:65.5%)。LC/MS:t_{RA}=1.68min,m/z:292[M+H]。

[1342] 步骤3:在45℃下,向二溴铜(15.3g,0.0684mol)和亚硝酸叔丁酯(14.1g,0.137mol)在乙腈(200mL)中的搅拌溶液中添加5-氟-N2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-硝基-吡啶-2,4-二胺(20.0g,0.0684mol)。将反应物料在氩气气氛下在45℃下搅拌2小时。通过TLC和LCMS监测反应。将反应物料在减压下浓缩,以得到粗物料,将其用4M HCl水溶液(500mL)稀释并且用乙酸乙酯萃取(200mL x 2)。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下浓缩,以得到粗品。将粗物料通过柱纯化,以得到呈黄色固体的4-溴-5-氟-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-硝基-吡啶-2-胺(15.0g,0.0421mol,产率:61.5%)。LC/MS:t_{RA}=1.95min,m/z:356[M+H]。

[1343] 步骤4:向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(15.0g,0.0485mol)和4-溴-5-氟-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-硝基-吡啶-2-胺(34.6g,0.0970mol)在1,4-二噁烷(150mL)和水(50.0mL)中的搅拌溶液中添加K_2CO_3(13.4g,0.0970mol),并且在氩气下脱气15min。然后添加$PdCl_2$(dppf).DCM错合物(3.55g,0.00485mol),并且将反应混合物在90℃下搅拌16小时。通过TLC和LCMS监测反应进程。反应完成后,将反应物料通过硅藻土床过滤。将滤液用乙酸乙酯(500mL)稀释,用水(500mL)洗涤,将有机层分离并且经无水Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩。将粗化合物(30g)吸附在硅胶上并且通过重力柱纯化,以得到呈黄色胶状液体的所需产物4-[5-氟-2-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-3-硝基-4-吡啶基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(15.0g,0.0327mol,产率:67.4%)。LC/MS:t_{RA}=2.63min,m/z:459[M+H]。

[1344] 步骤5:在惰性气氛下,向4-[5-氟-2-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-3-硝基-4-吡啶基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(10.0g,0.0218mol)在甲醇(200mL)中的搅拌溶液中添加10% Pd/C(2.32g,50%湿),并且添加催化量的乙酸(1.31g,0.0218mol),然后将反应混合物在室温下在parr摇床中在100psi的氢气气氛下搅拌过夜持续16小时。通过TLC和LCMS监测反应进程。将反应混合物通过硅藻土床过滤并且用乙醇洗涤并且浓缩至干。将粗化合物(9g)吸附在硅胶上并且通过重力柱色谱法纯化,以得到呈黄色固体的4-(2,3-二氨基-5-氟-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.00g,0.0129mol,产率:59.1%)。LC/MS:t_{RA}=1.67min,m/z:311[M+H]。

[1345] 步骤6:在氩气气氛下,向4-(2,3-二氨基-5-氟-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.00g,0.00322mol)在二氯甲烷(10.0mL)中的搅拌溶液中添加在二噁烷中的4M氢氯酸(8.05mL,0.0322mol),然后将反应混合物在室温下搅拌1小时。通过TLC和LCMS监测反应进程。将反应物料在减压下浓缩,以得到粗物料,将其用乙醚(50mL)研磨并且倾析溶剂,并且将固体充分干燥,以得到呈灰白色固体的5-氟-4-(4-哌啶基)吡啶-2,3-二胺(1g,0.00476mol,产率:148%)。

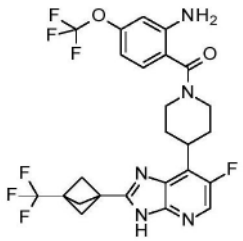
[1346] 步骤7:在0℃下,向4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸(1.00g,0.00403mol)和N,N-二乙基乙胺(1.22g,0.0121mol)、[苯并三唑-1-基氧基(二甲基氨基)亚甲基]-二甲基-铵四氟硼酸盐(1.94g,0.00604mol)在N,N-二甲基甲酰胺(10.0mL)中的搅拌溶液中添加5-氟-4-(4-哌啶基)吡啶-2,3-二胺(0.847g,0.00403mol)。将反应物料在氩气气氛下在室温下搅拌1小时。通过TLC和LCMS监测反应。将反应混合物在减压下浓缩,以得到粗物料,将其用冰水(100mL)稀释并且用乙酸乙酯萃取(100mL x 2)。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下浓缩,以得到粗品。将粗物料通过柱色谱法纯化,以得到呈黄色固体的[4-(2,3-二氨

基-5-氟-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮(1.00g,0.00227mol,产率:56.4%)。LC/MS:t_{RA}=1.57min,m/z:441[M+H]。

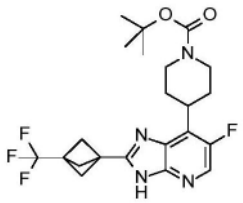
[1347] 步骤8:在0℃下向1-环丙基哌啶-4-甲酸(0.0768g,0.000454mol)和[4-(2,3-二氨基-5-氟-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮(0.100g,0.000227mol)在吡啶(2.00mL)中的搅拌溶液中添加3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐(0.0653g,0.000341mol),并且将反应物料在室温下搅拌2小时。通过TLC和LCMS监测反应。将反应物料在减压下浓缩,以得到粗物料,将其用水(100mL)稀释并且用乙酸乙酯(100mL)萃取。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下浓缩,以得到粗化合物,将其通过柱纯化,以得到呈灰白色固体的N-[3-氨基-5-氟-4-[1-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-2-吡啶基]-1-环丙基-哌啶-4-甲酰胺(0.100g,0.000101mol,产率:44.7%)。LC/MS:t_{RA}=1.70min,m/z:592[M+H]。

[1348] 步骤9:在室温下向N-[3-氨基-5-氟-4-[1-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-2-吡啶基]-1-环丙基-哌啶-4-甲酰胺(100mg,0.100mol)在丙-2-醇(2.00mL)中的搅拌溶液中添加K_2CO_3(13.8mg,0.100mol),并且将反应物料在100℃下搅拌5h。通过TLC和LCMS监测反应。将反应混合物在减压下浓缩,以得到粗物料,将其用水(100mL)稀释并且用乙酸乙酯(100mL)萃取。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下浓缩,以得到粗品,将其通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的[4-[2-(1-环丙基-4-哌啶基)-6-氟-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮(17mg,2.96e-5mol,产率:29%)。LC/MS:t_{RA}=1.58min,m/z:574[M+H];HPLC:t_{RA}=5.72min,99.02%;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.16(s,1H)7.99-8.06(m,2H)7.64-7.72(m,2H)4.59-4.74(m,1H)3.51-3.67(m,2H)2.98-3.09(m,2H)2.80-2.97(m,2H)2.23-2.35(m,4H)1.91-1.99(m,2H)1.74-1.88(m,3H)1.58-1.73(m,2H)0.38-0.48(m,2H)0.26-0.35(m,2H)。

[1349] 实施例432:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮



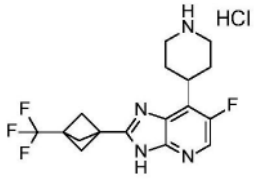
[1350] 步骤1:4-[6-氟-2-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



[1351] 在0℃下,向4-(2,3-二氨基-5-氟-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(在实施例355和356的步骤5中所述;100mg,0.32mmol)在DMF(5mL)中的溶液中依次添加3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(58mg,0.32mmol)、三乙胺(225μL,1.61mmol)和TATU(156mg,

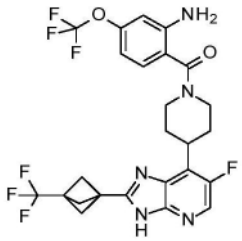
0.48mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3小时。3小时后,将反应混合物在真空中浓缩(浴温55℃),然后用AcOEt和饱和$NaHCO_3$水溶液稀释。将水层用AcOEt萃取三次,并且将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将所得残余物在硅胶(SiO_2 12g)上纯化(用DCM/MeOH 90/10洗脱),以得到95mg(43%产率)的呈白色粉末的4-[6-氟-2-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯。

[1352] 步骤2:6-氟-7-(4-哌啶基)-2-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐



[1353] 使用在实施例355和356的步骤7中所述的方案进行步骤2,以得到82mg(100%产率)的呈白色粉末的6-氟-7-(4-哌啶基)-2-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐。

[1354] 步骤3:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮



[1355] 按照在实施例355和356的步骤8中所述的方案使用2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸和三乙胺代替DIPEA进行步骤3,以得到64mg(62%产率)的呈白色固体的[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值558.2,实测值558.4;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,30℃)δppm 1.77(br d,J=11.8Hz,2H),2.06-2.30(m,2H),2.46(s,6H),2.91-3.25(m,2H),3.48-3.64(m,1H),3.73-4.74(m,2H),5.50-5.65(m,2H),6.52(br dd,J=8.4,1.2Hz,1H),6.68(br s,1H),7.13(d,J=8.4Hz,1H),8.23(br d,J=2.8Hz,1H),13.20-13.41(m,1H)。

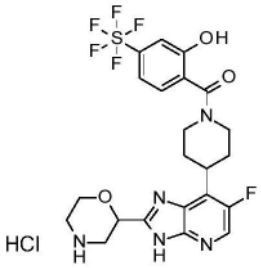
[1356] 实施例433和434:[2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[四氢吡喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮异构体1和2

[1357] 实施例433和434通过使用方法CS10对实施例386的化合物进行手性分离来获得。

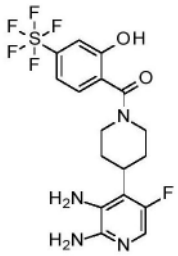
[1358] 实施例433(异构体1):LC/MS(m/z,M+H,方法2):550;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.55-1.75(m,2H),1.77-2.08(m,6H),2.16-2.36(m,2H),3.10(br t,J=12.5Hz,2H),3.51-3.70(m,2H),3.95-4.06(m,1H),4.08-4.25(m,2H),4.65(dd,J=10.1,2.6Hz,1H),5.45(br s,2H),7.01(dd,J=8.5,2.3Hz,1H),7.23(d,J=8.5Hz,1H),7.28(d,J=2.3Hz,1H),8.15(br d,J=2.9Hz,1H),12.26-12.96(m,1H)。

[1359] 实施例435:(外消旋)-[4-(6-氟-2-吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-

哌啶基]-[2-羟基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮盐酸盐

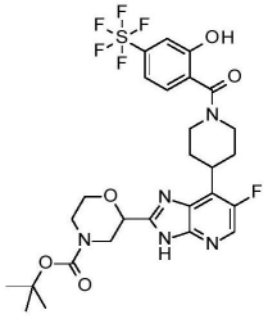


[1360] 步骤1:[4-(2,3-二氨基-5-氟-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[2-羟基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮



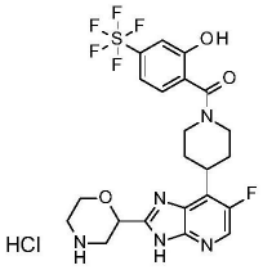
[1361] 在室温下,向5-氟-4-(4-哌啶基)吡啶-2,3-二胺二盐酸盐(实施例74的步骤1,140mg,0.49mmol)在DMF(1.5mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(258mg,1.98mmol)。然后,添加2-羟基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸(169mg,0.64mmol)和TBTU(238mg,0.74mmol)在DMF(1.5mL)中的溶液,随后添加N,N-二异丙基乙胺(64mg,0.49mmol)。将整个混合物在室温下搅拌12小时,然后在真空中浓缩。将所得残余物在硅胶(SiO_2 120g)上纯化(用DCM/MeOH 95/5至90/10洗脱),以得到83mg(37%产率)的呈白色粉末的[4-(2,3-二氨基-5-氟-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[2-羟基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮。

[1362] 步骤2:2-[6-氟-7-[1-[2-羟基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吗啉-4-甲酸叔丁酯



[1363] 按照在实施例355和356的步骤6中所述的方案使用[4-(2,3-二氨基-5-氟-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[2-羟基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮和N-Boc-2-吗啉甲醛进行步骤2,以得到37mg(33%产率)的呈白色固体的2-[6-氟-7-[1-[2-羟基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吗啉-4-甲酸叔丁酯。

[1364] 步骤3:(外消旋)-[4-(6-氟-2-吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[2-羟基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮盐酸盐



[1365] 在室温下,将2-[6-氟-7-[1-[2-羟基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吗啉-4-甲酸酯(36mg,0,05mmol)溶解在2.5mL的在i-PrOH中的5M HCl溶液中。将整个混合物搅拌一小时,浓缩,以得到32mg(100%产率)的呈黄色固体的(外消旋)-[4-(6-氟-2-吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[2-羟基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮盐酸盐。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值552.1,实测值552.4;¹HNMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.80(br d,J=12.0Hz,2H)2.18-2.31(m,2H)2.85-3.38(m部分隐藏,4H)3.42-3.70(m,3H)3.85-4.47(m,4H)5.19(dd,J=10.3,2.8Hz,1H)7.31-7.40(m,2H)7.44(d,J=1.9Hz,1H)8.24(d,J=3.4Hz,1H)8.81-10.88(m,2H)。

[1366] 实施例436:[4-[6-氟-2-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

[1367] 按照与实施例432的步骤3的程序类似的程序使用4-(三氟甲氧基)苯甲酸制备实施例436。LC/MS(m/z,M+H,方法2):543;¹H NMR(400MHz,DMSO-d6和乙酸-d4,100℃)δppm 1.82(br d,J=13.3Hz,2H),2.17-2.32(m,2H),2.47(s,6H),3.05-3.18(m,2H),3.59(tt,J=12.0,3.5Hz,1H),4.09-4.32(m,2H),7.39(br d,J=8.6Hz,2H),7.56(br d,J=8.6Hz,2H),8.17(d,J=3.4Hz,1H)。

[1368] 实施例437:[4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

[1369] 按照与实施例429的步骤3的程序类似的程序使用2-甲氧基-2-甲基丙醛制备实施例437。LC/MS(m/z,M+H,方法2):463;¹H NMR(400MHz,DMSO-d6和三氟乙酸-d1,100℃)δppm 1.69(s,6H),1.80-1.92(m,2H),1.93-2.00(m,2H),3.09-3.19(m,2H),3.23(s,3H),3.77(tt,J=11.7,3.7Hz,1H),4.15-4.35(m,2H),7.39(br d,J=8.0Hz,2H),7.54-7.64(m,3H),8.52(d,J=5.9Hz,1H)。

[1370] 实施例438和439:[4-[6-氟-2-[四氢吡喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮异构体1和2

[1371] 实施例438和439通过使用方法CS10对实施例389的化合物进行手性分离来获得。

[1372] 实施例440和441:(反式)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮和(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-羟基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[1373] 按照与实施例364的步骤1的程序类似的程序使用2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸,随后按照与实施例355和356的步骤2的程序类似的程序使用4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环己烷甲醛的顺式/反式混合物(按照针对中间体V的制备所述的程序从中间体

III制备),随后按照与实施例355和356的步骤7的程序类似的程序(在纯化过程中分离顺式/反式异构体)制备实施例440和441。

[1374] 实施例442和443:(顺式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和(反式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

[1375] 按照与实施例429的步骤3的程序类似的程序使用4-甲氧基环己烷甲醛制备实施例442和443。

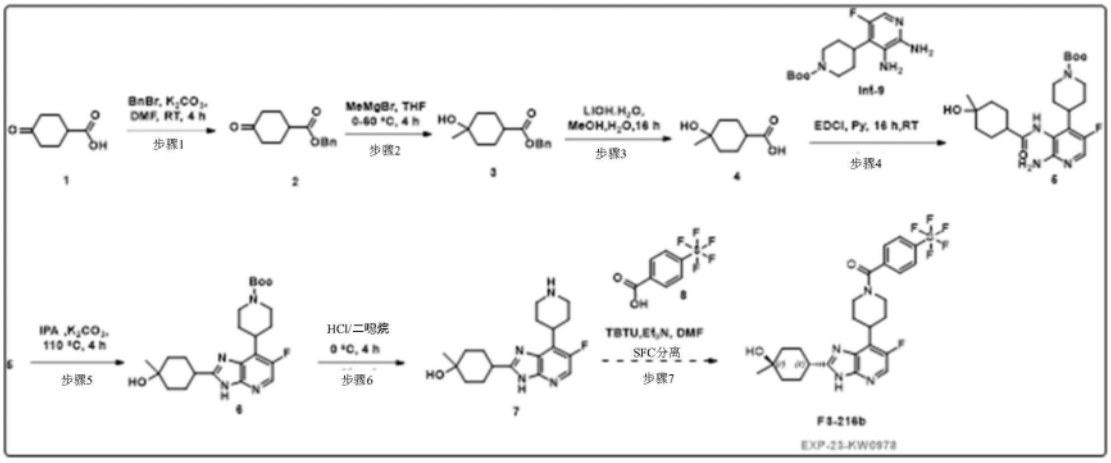
[1376] 实施例442(顺式异构体):LC/MS(m/z,M+H,方法2):521;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.55-1.65(m,2H),1.75-1.85(m,4H),1.85-1.95(m,2H),1.95-2.09(m,2H),2.19-2.42(m,2H),2.89-3.00(m隐藏,1H),3.10(br t,J=12.3Hz,2H),3.26(s,3H),3.40-3.48(m,1H),3.55(qd,J=8.0,3.8Hz,1H),4.05-4.33(m,2H),7.39(br d,J=8.1Hz,2H),7.56(br d,J=8.1Hz,2H),8.09(d,J=3.3Hz,1H),12.02-12.78(m,1H)。

[1377] 实施例443(反式异构体):LC/MS(m/z,M+H,方法2):521.5;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.27-1.41(m,2H),1.62-1.76(m,2H),1.80(br d,J=12.4Hz,2H),2.12(br d,J=10.4Hz,4H),2.20-2.39(m,2H),2.80-2.91(m,1H),3.10(br t,J=12.3Hz,2H),3.17-3.25(m,1H),3.28(s,3H),3.48-3.63(m,1H),4.08-4.31(m,2H),7.39(br d,J=8.1Hz,2H),7.56(br d,J=8.1Hz,2H),8.10(d,J=3.0Hz,1H),12.03-12.83(m,1H)。

[1378] 实施例444:[4-[6-氟-2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

[1379] 按照与实施例429的程序类似的程序(在步骤3中使用2-甲氧基-2-甲基丙醛)制备实施例444。LC/MS(m/z,M+H,方法2):481;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm1.62(s,6H),1.82(br d,J=12.6Hz,2H),2.23-2.43(m,2H),3.01-3.20(m,2H),3.11(s,3H),3.50-3.69(m,1H),4.02-4.36(m,2H),7.40(br d,J=8.4Hz,2H),7.55(br d,J=8.4Hz,2H),8.16(br s,1H),12.33-12.98(m,1H)。

[1380] 实施例445:(反式)-(4-(6-氟-2-(4-羟基-4-甲基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-基)(4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基)甲酮



[1381] 步骤1:在室温下向4-氧代环己烷甲酸(10.0g,0.0703mol)在DMF(50.0mL)中的搅拌溶液中添加碳酸钾(19.4g,0.141mol)和溴甲苯(24.1g,0.141mol),并且在室温下搅拌16小时。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后(TLC和LC/MS),将反应混合物用水(100mL)淬

灭,用乙酸乙酯萃取(2x 50mL),将有机层经硫酸钠干燥并且在真空下浓缩,以得到粗品。将粗品通过闪蒸柱纯化(以10%乙酸乙酯/己烷作为洗脱液),以得到呈浅棕色液体的4-氧代环己烷甲酸苄酯(11.0g,0.0474mol,产率:67.3%)。LC/MS:t_{RA}=3.443min,m/z:233.2[M+H]。

[1382] 步骤2:在0℃下向4-氧代环己烷甲酸苄酯(10.0g,0.0431mol)在四氢呋喃(50.0mL)中的搅拌溶液中添加溴(甲基)镁(1.00mmol/L,25.0mL,2.50e-5mol),然后在65℃下搅拌3小时。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后(TLC和LC/MS),将反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭,用乙酸乙酯萃取(2x 20mL),将有机层经硫酸钠干燥并且在真空下浓缩,以得到粗物料,将其通过闪蒸柱纯化(用在己烷中的30%乙酸乙酯),以得到呈无色液体的4-羟基-4-甲基-环己烷甲酸苄酯(2.00g,0.00805mol,产率:18.7%)。

[1383] 步骤3:在室温下,向4-羟基-4-甲基-环己烷甲酸苄酯(1.50g,0.00604mol)在甲醇(10.0mL)和水(2.00mL)中的搅拌溶液中添加氢氧化锂(0.723g,0.0302mol)。将反应混合物加热至60℃持续4小时并且通过TLC和LCMS进行监测。完成后(TLC和LC/MS),将反应混合物在真空下浓缩,用水(10mL)稀释,使用稀HCl调节pH至酸性,用10% MeOH/DCM萃取(2x 50mL),将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥并且在真空下浓缩,以得到粗物料并且用乙腈重结晶,并且过滤无机盐,浓缩滤液,以得到呈无色胶状物的4-羟基-4-甲基-环己烷甲酸(1g,0.00822mol,产率:81%)。LC/MS:t_{RA}=0.306min,m/z:157[M-H]

[1384] 步骤4:向4-羟基-4-甲基-环己烷甲酸(0.250g,0.00158mol)在吡啶(10.0mL)中的搅拌溶液中添加4-(2,3-二氨基-5-氟-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.490g,0.00158mol)并且冷却至0℃,然后在0℃下添加3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐(0.454g,0.00237mol),并且在室温下搅拌16小时。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后(TLC和LC/MS),将反应混合物用水(10mL)稀释,用乙酸乙酯萃取(2x 10mL)。将有机层经硫酸钠干燥并且在真空下浓缩,以得到4-[2-氨基-5-氟-3-[(4-羟基-4-甲基-环己烷羰基)胺基]-4-吡啶基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.500g,0.00111mol,产率:70.2%)。LC/MS:t_{RA}=1.713min,m/z:449.2[M-H]。

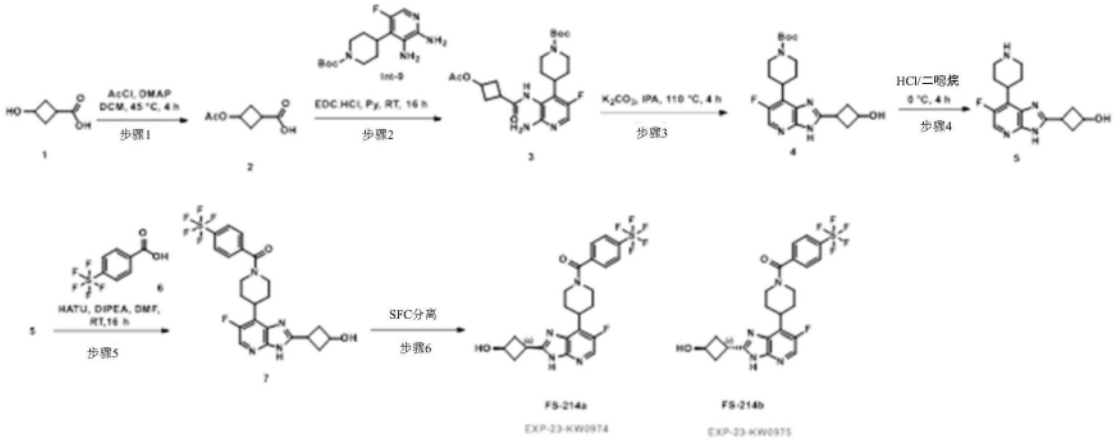
[1385] 步骤5:在室温下,向4-[2-氨基-5-氟-3-[(4-羟基-4-甲基-环己烷羰基)胺基]-4-吡啶基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.500g,0.00111mol)在丙-2-醇(10.00mL)中的搅拌溶液中添加碳酸钾(0.153g,0.00111mol)。将反应混合物在100℃下搅拌3小时。完成后(TLC和LC/MS),通过TLC和LCMS监测反应混合物。完成后(TLC和LC/MS),将反应混合物在真空下浓缩,用水(10mL)稀释,用乙酸乙酯萃取(2x 10mL)。将有机层经硫酸钠干燥并且在真空下浓缩,以得到粗4-[6-氟-2-(4-羟基-4-甲基-环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.410g,0.000948mol,产率:85.4%)。LC/MS:t_{RA}=1.63min,m/z:433.1[M+H]。

[1386] 步骤6:将4-[6-氟-2-(4-羟基-4-甲基-环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.400g,0.000925mol)在二氯甲烷(5.00mL)中的搅拌溶液冷却至0℃,并且在0℃下添加在二噁烷中的氢氯酸(5.00mL,0.000116mol),并且在室温下搅拌3小时。通过TLC和LCMS监测反应进程。将反应混合物在真空下浓缩并且用己烷研磨,以得到呈棕色固体的粗物料4-[6-氟-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-1-甲基-环己醇(80.0%,0.350g,0.000842mol,产率:91.1%)。LC/MS:t_{RA}=0.19min,m/z:331.15[M-H]。

[1387] 步骤7:向4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸(0.200g,0.000806mol)在DMF(5.00mL)中的

搅拌溶液中添加[苯并三唑-1-基氧基(二甲基氨基)亚甲基]-二甲基-铵四氟硼酸盐(0.388g,0.00121mol),冷却至0℃,然后添加N,N-二乙基乙胺(0.0815g,0.000806mol),搅拌5min,添加4-[6-氟-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-1-甲基-环己醇(0.321g,0.000967mol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。通过TLC和LCMS监测反应混合物。完成后(TLC和LC/MS),将反应混合物用水(10mL)稀释,用乙酸乙酯萃取(2x 10mL)。将有机层经硫酸钠干燥并且在真空下浓缩,以得到粗品。将粗品通过制备型HPLC纯化(样品代码:EXP-23-LJ66-049-C,移动相:A=在水中的0.1% HCOOH,B=ACN,柱:Gemini NX(250mm x 21.2mm),5.0μm,流速:18ml/min,梯度程序设计器:时间%B 0 20 2 308 60,纯度>95%),将纯级分浓缩,以得到呈白色固体的(反式)-[4-[6-氟-2-(4-羟基-4-甲基-环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮(0.0520g,9.24e-5mol,产率:11.5%)。LC/MS:t_{RA}=1.798min,m/z:561.15[M-H]。HPLC:t_{RA}=5.64min,95.7%;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.13-8.20(m,1H)7.98-8.06(m,2H)7.61-7.70(m,2H)4.62-4.78(m,1H)4.31-4.39(m,1H)3.47-3.69(m,3H)2.80-3.02(m,3H)1.90-2.07(m,3H)1.60-1.90(m,8H)1.40-1.57(m,3H)。

[1388] 实施例446和448:(顺式)-[4-[6-氟-2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮和(反式)-[4-[6-氟-2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮



[1389] 步骤1:在室温下向3-羟基环丁烷甲酸(1.00g,0.00861mol)在DCM(10.00mL)中的搅拌溶液中添加N,N-二甲基吡啶-4-胺(0.105g,0.000861mol)和乙酰氯(1.01g,0.0129mol),并且加热至45℃持续4小时。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后(TLC和LC/MS),将反应混合物用水(10mL)淬灭,用DCM萃取(2x 25mL),将有机层经硫酸钠干燥并且在真空下浓缩,以得到粗物料。将粗品通过闪蒸柱纯化(用在己烷中的40%乙酸乙酯),以得到呈无色胶状液体的3-乙酰氧基环丁烷甲酸(1.10g,0.00696mol,产率:80.8%)。LC/MS:t_{RA}=0.690min,m/z:157.1[M-H]。

[1390] 步骤2:向3-乙酰氧基环丁烷甲酸(0.250g,0.00158mol)在吡啶(10.0mL)中的搅拌溶液中添加4-(2,3-二氨基-5-氟-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.491g,0.00158mol)并且冷却至0℃,然后在0℃下添加2-(氯甲氧基)乙基-三甲基-甲硅烷(0.198g,0.00119mol),并且在室温下搅拌16小时。通过TLC和LCMS监测反应混合物。完成后(TLC和LC/MS),将反应混合物用水(10mL)稀释,用乙酸乙酯萃取(2x 10mL)。将有机层经硫酸钠干燥并且在真空下

浓缩,以得到4-[3-[(3-乙酰氧基环丁烷羰基)胺基]-2-氨基-5-氟-4-吡啶基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(50.0%,0.500g,0.000555mol,产率:35.1%)。LC/MS:t_{RA}=1.748min,m/z:449.15[M-H]。

[1391] 步骤3:在室温下,向4-[3-[(3-乙酰氧基环丁烷羰基)胺基]-2-氨基-5-氟-4-吡啶基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.500g,0.00111mol)在丙-2-醇(5.00mL)中的搅拌溶液中添加碳酸钾(0.460g,0.00333mol)。将反应混合物在100℃下搅拌3小时。通过TLC和LCMS监测反应混合物。完成后(TLC和LC/MS),将反应混合物在真空下浓缩,用水(10mL)稀释,用乙酸乙酯萃取(2x 10mL)。将有机层经硫酸钠干燥并且在真空下浓缩,以得到粗品。LC/MS:t_{RA}=2.14min,m/z:389.15[M-H]。

[1392] 步骤4:将4-[2-(3-乙酰氧基环丁基)-6-氟-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.500g,0.00116mol)在二氯甲烷(5.00mL)中的搅拌溶液冷却至0℃,并且在0℃下添加在二噁烷中的氢氯酸(1M)(5.00mL,0.000116mol),并且在室温下搅拌3小时。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后(TLC和LC/MS),将反应混合物在真空下浓缩并且用己烷研磨,以得到粗物料3-[6-氟-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]环丁醇(0.400g,0.00138mol,产率:119%)。LC/MS:t_{RA}=0.203min,m/z:288.95[M-H]。

[1393] 步骤5:向4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸(0.200g,0.000806mol)在DMF(5.00mL)中的搅拌溶液中添加[二甲基氨基(三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)亚甲基]-二甲基-铵六氟磷酸盐(0.460g,0.00121mol),冷却至0℃,然后添加N-乙基-N-异丙基-丙-2-胺(0.521g,0.00403mol),搅拌5分钟,添加3-[6-氟-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]环丁醇(0.281g,0.000967mol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。通过TLC和LCMS监测反应混合物。完成后(TLC和LC/MS),将反应混合物用水(10mL)稀释,用乙酸乙酯萃取(2x 10mL),将有机层经硫酸钠干燥并且在真空下浓缩,以得到粗品,将其通过制备型HPLC纯化(样品代码:EXP-23-LJ66-045-C,移动相:A=在水中的0.1% HCOOH,B=ACN,柱:Gemini NX(250mm x 21.2mm),5.0μm,流速:18mL/min,梯度程序设计器:时间%B 0 20 230 8 60,纯度>95%),将纯级分浓缩,以得到呈白色固体的[4-[6-氟-2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮(0.210g,0.000403mol,产率:50.1%)。LC/MS:t_{RA}=3.017min,m/z:521[M-H]。

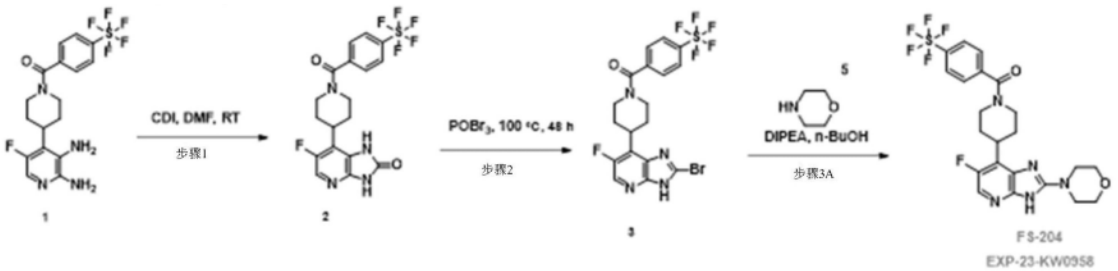
[1394] 步骤6:手性分离:对于手性分离,对210mg进行SFC纯化,(手性方法:柱:CHIRALPAK-IC(150X 4.6mm X 5μm),移动相:(A)正己烷,(B)IPA:MeOH(50:50),等度:80:20(A:B),流速:1.0ml/min,稀释剂:EtOH,柱温:25℃)。手性分离后,将纯级分冻干,以得到(顺式)-(4-(6-氟-2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-基)(4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基)甲酮(0.127g,0.000244mol,产率:63.5%)。LC/MS:t_{RA}=3.28min,m/z:521[M+H]。HPLC:t_{RA}=5.46min,98.93%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm12.84-12.97(m,1H)8.12-8.20(m,1H)7.98-8.09(m,2H)7.64-7.76(m,2H)5.22-5.35(m,1H)4.58-4.75(m,1H)4.04-4.23(m,1H)3.48-3.67(m,2H)2.91-3.15(m,2H)2.61-2.70(m,3H)2.20-2.33(m,5H)1.70-1.94(m,2H)。手性HPLC:t_{RA}=6.65min,99.4%。以及(反式)-(4-(6-氟-2-(3-羟基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-基)(4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基)甲酮(0.00850g,1.63e-5mol,产率:4.25%)。LC-MS:t_{RA}=3.08min,m/z:521[M+H]。HPLC:t_{RA}=4.25min,97.60%。手性HPLC:t_{RA}=7.61min,98.4%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.18-

8.26(m,1H)8.10-8.18(m,1H)8.00-8.08(m,2H)7.99-8.05(m,2H)7.64-7.73(m,2H)7.61-7.66(m,1H)5.18-5.26(m,1H)4.63-4.72(m,1H)4.41-4.54(m,1H)3.52-3.66(m,3H)2.57-2.67(m,3H)2.18-2.41(m,4H)。

[1395] 实施例447:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[1396] 按照与实施例451的步骤2的程序类似的程序使用2-甲氧基-2-甲基丙醛,随后按照与实施例451的步骤3的程序类似的程序制备实施例447。LC/MS(m/z,M+H,方法2):496;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.62(s,6H),1.81(br d,J=12.1Hz,2H),2.26-2.42(m,2H),3.01-3.19(m,2H),3.10(s,3H),3.50-3.69(m,1H),4.17(br d,J=12.1Hz,2H),5.33(br s,2H),6.49(br d,J=8.4Hz,1H),6.64-6.73(m,1H),7.13(d,J=8.4Hz,1H),8.15(br s,1H),12.44-12.95(m,1H)。

[1397] 实施例449:4-(6-氟-2-N-吗啉子基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮



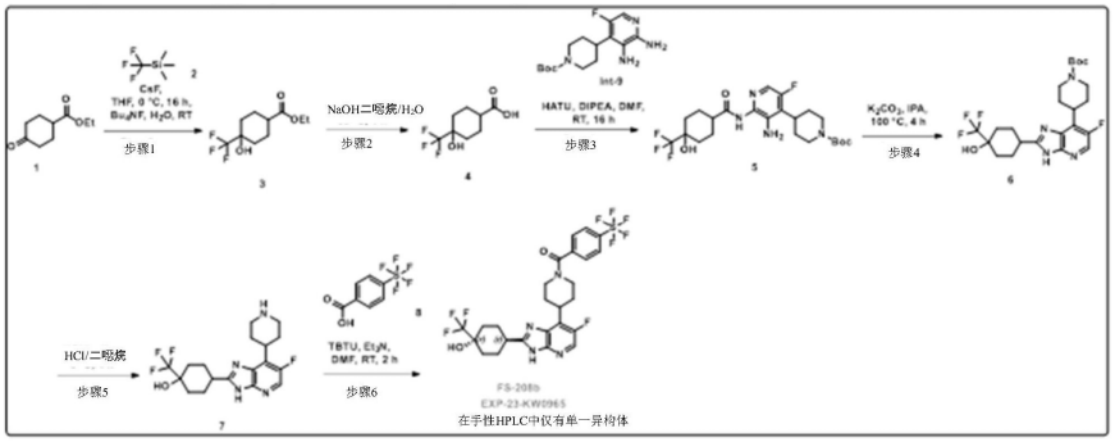
[1398] 步骤1:在室温下向[4-(2,3-二氨基-5-氟-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮(0.800g,0.00182mol)在DMF(5.00mL)中的搅拌溶液中添加二(咪唑-1-基)甲酮(1.47g,0.00908mol),并且在室温下搅拌16小时。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后(TLC和LC/MS),将反应混合物用水(10mL)淬灭,将沉淀出的固体过滤,用己烷(10mL)洗涤,以得到呈灰白色固体的粗6-氟-7-[1-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-1,3-二氢咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮(80.0%,0.500g,0.000858mol,产率:47.2%)。LC/MS:t_{RA}=1.65min,m/z:467[M+H]。

[1399] 步骤2:将6-氟-7-[1-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-1,3-二氢咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮(0.400g,0.000858mol)在$POBr_3$(4.0g)中的搅拌溶液加热至110℃,并且在110℃下搅拌16小时。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后(TLC和LC/MS),将反应混合物用饱和$NaHCO_3$(10mL)淬灭,用EtOAc萃取(2x 10mL),将有机层经硫酸钠干燥,过滤,然后将有机层在真空下浓缩,以得到呈棕色固体的粗[4-(2-溴-6-氟-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮(20.0%,0.300g,0.000113mol,产率:13.2%)。LC/MS:t_{RA}=1.828min,m/z:531[M+2]。

[1400] 步骤3:在室温下向[4-(2-溴-6-氟-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮(0.200g,0.000378mol)在正丁醇(5.00mL)中的搅拌溶液中添加N-乙基-N-异丙基-丙-2-胺(0.147g,0.00113mol)和吗啉(0.0988g,0.00113mol),并且加热至100℃持续16小时。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后(TLC和LC/MS),将反应混合物在真空下浓缩,用水(10mL)稀释,用乙酸乙酯萃取(2x 10mL)。将有机层经硫酸钠干燥并且在真空下浓缩,以得到粗品,将其通过制备型HPLC纯化,(移动相:A=在水中的0.1%

HCOOH,B＝ACN,柱:X SELECT(250mm x 20.0mm),5.0μm,流速:15ml/min,梯度程序设计器:时间%B 0 10 2 20 8 50,纯度>95%),将纯级分浓缩,以得到呈灰白色固体的[4-(6-氟-2-吗啉子基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮(0.0124g,2.32e-5mol,产率:6.13%)。LC/MS:t_{RA}＝1.763min,m/z:536[M+H]。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 12.04-12.20(m,1H)7.94-8.09(m,2H)7.74-7.89(m,1H)7.54-7.70(m,2H)4.54-4.77(m,1H)3.67-3.83(m,4H)3.48-3.61(m,6H)2.85-3.00(m,1H)2.16-2.37(m,2H)1.57-1.90(m,2H)。

[1401] 实施例450:(反式)-[4-[6-氟-2-[4-羟基-4-(三氟甲基)环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮



[1402] 步骤1:在0℃下,向4-氧代环己烷甲酸乙酯(5.00g,0.0294mol)和氟化铯(5.35g,0.0353mol)在1,2-二甲氧基乙烷(50.0mL)中的搅拌溶液中逐滴添加三甲基(三氟甲基)甲硅烷(5.01g,0.0353mol)。将反应混合物温热至室温并且在环境温度下搅拌16小时。16小时后,在0℃下,逐滴添加四丁基氟化铵(7.68g,0.0294mol),搅拌30min。通过TLC和LCMS监测反应。完成后(TLC和LC/MS),将挥发物蒸发,并且将残余物用冰水(50mL)淬灭,用乙酸乙酯萃取(3×50mL)。将所有有机物用水(2×20mL)、饱和盐水溶液(20mL)洗涤,并且将有机层经Na_2SO_4干燥,滤出并且浓缩,以得到呈棕色油状物的粗化合物,将其通过柱色谱法纯化(使用己烷/EtOAc作为洗脱液)。将用在己烷中的20% EtOAc洗脱的产物浓缩,以得到呈无色油状物的4-羟基-4-(三氟甲基)环己烷甲酸乙酯(3.50g,0.0146mol,产率:49.6%)。LC/MS:t_{RA}＝2.786min,m/z:239.2[M-H]。

[1403] 步骤2:在0℃下,向4-羟基-4-(三氟甲基)环己烷甲酸乙酯(3.50g,0.0146mol)在1,4-二噁烷(35.0mL)中的搅拌溶液中逐滴添加在水(3.5ml)中的NaOH(0.699g,0.0175mol)。将反应混合物温热至室温并且在80℃下搅拌2小时。通过TLC和LCMS监测反应。完成后(TLC和LC/MS),将挥发物蒸发,并且将残余物用冰水(20mL)淬灭,用乙醚萃取(3×25mL)。将水层用4N HCl酸化,将沉淀的固体过滤并且干燥,以得到呈灰白色固体的4-羟基-4-(三氟甲基)环己烷甲酸(2.00g,0.00943mol,产率:64.7%)。LC/MS:t_{RA}＝1.70min,m/z:211.1[M-H]。

[1404] 步骤3:在0℃下,向4-羟基-4-(三氟甲基)环己烷甲酸(1.00g,0.00471mol)、4-(2,3-二氨基-5-氟-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.46g,0.00471mol)、N-乙基-N-异丙基-丙-2-胺(0.609g,0.00471mol)和2,4,6-三丙基-1,3,5,2λ5,4λ5,6λ5-三氧杂三亚膦烷2,

4,6-三氧化物(2.25g,0.00707mol)在N,N-二甲基甲酰胺(10.0mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物温热至室温并且在环境温度下搅拌16小时。通过TLC和LCMS监测反应。完成后(TLC和LC/MS),将反应混合物用冰水(20mL)淬灭,将沉淀的固体过滤并且干燥,以得到的4-[3-氨基-5-氟-2-[[4-羟基-4-(三氟甲基)环己烷羰基]胺基]-4-吡啶基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.60g,0.00317mol,产率:67.3%),将其不经进一步纯化而用于下一步骤。LC/MS:t_{RA}=2.608min,m/z:503.2[M-H]。

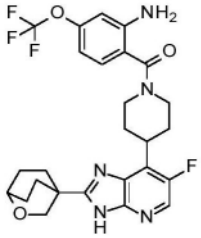
[1405] 步骤4:向4-[2-氨基-5-氟-3-[[4-羟基-4-(三氟甲基)环己烷羰基]胺基]-4-吡啶基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.80g,0.00357mol)和碳酸钾(1.48g,0.0107mol)在丙-2-醇(15.0mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物在100℃下搅拌4小时。通过TLC和LCMS监测反应。完成后(TLC和LC/MS),将挥发物蒸发,并且将残余物用冰水(10mL)淬灭,用EtOAc萃取(3×25mL)。将有机物用水(2×10mL)、饱和盐水溶液(10mL)洗涤,并且将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩,以得到呈棕色固体的粗化合物。将粗材料用乙醚研磨,以得到呈灰白色固体的4-[6-氟-2-[4-羟基-4-(三氟甲基)环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.20g,0.00247mol,产率:69.1%)。LC/MS:t_{RA}=2.08min,m/z:487.15[M+H]。

[1406] 步骤5:在0℃下,向4-[6-氟-2-[4-羟基-4-(三氟甲基)环己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.403g,0.000828mol)在1,4-二噁烷(10.0mL)中的搅拌溶液中逐滴添加氯化氢(0.0604g,0.00166mol)。将反应混合物温热至室温并且在室温下搅拌2小时。通过TLC和LCMS监测反应。完成后(TLC和LC/MS),将挥发物蒸发,并且将残余物用乙醚研磨,以得到呈棕色固体的4-[6-氟-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-1-(三氟甲基)环己醇(0.700g,0.00181mol,产率:73.4%)。LC/MS:t_{RA}=1.98min,m/z:387.10[M+H]

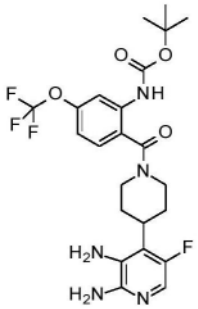
[1407] 步骤6:在0℃下向4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸(0.247g,0.000994mol)在N,N-二甲基甲酰胺(6.0mL)中的搅拌溶液中添加[苯并三唑-1-基氧基(二甲基氨基)亚甲基]-二甲基-铵四氟硼酸盐(0.399g,0.00124mmol)和N,N-二乙基乙胺(0.251g,0.00248mol)并且继续反应15分钟,然后在0℃下添加4-[6-氟-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-1-(三氟甲基)环己醇(0.320g,0.000828mmol)。将反应混合物温热至室温并且在室温下搅拌16小时。通过TLC和LCMS监测反应。完成后(TLC和LC/MS),将挥发物蒸发,并且将残余物用冰水(30mL)淬灭,用EtOAc萃取(3×30mL)。将有机物用水(2×30mL)、饱和盐水溶液(20mL)洗涤,并且将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩,以得到粗化合物,将其通过制备型HPLC纯化(移动相A:在水中的0.1% TFA,移动相B:乙腈,柱:ZODIAC-C18(19*250mm),5um,流速:17ml/min,溶解度:ACN+THF,梯度:时间%B 0 30 2 40 870);将纯级分冻干,以得到呈灰白色固体的(反式)-(4-(6-氟-2-(4-羟基-4-(三氟甲基)环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-基)(4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基)甲酮(14mg,0.00002mol,产率:2.74%)。LC-MS:t_{RA}=1.83min,m/z:617.15[M+H];HPLC:t_{RA}=4.01min,90.02%;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ ppm 8.15-8.27(m,1H)7.92-8.07(m,2H)7.59-7.76(m,2H)5.73-5.98(m,1H)4.60-4.79(m,1H)3.22-3.41(m,2H)2.83-3.06(m,3H)1.78-2.07(m,8H)1.54-1.78(m,3H)。^{19}F NMR(272MHz,DMSO-d_6)δ=-68.90(s,1F),-71.41(s,1F),-74.50(s,1F),-82.86(s,1F),-185.43(m,1F)。手性HPLC:t_{RA}=7.50min,94.62%(ee)(方法柱:REGIS(S,S)WHELK-01(150X 4.6mm X 5μm),移动相:(A)正己烷,(B)在EtOH:IPA:MeOH(1:1:1)中的0.1% NH_4OH,等度:

70:30(A:B),流速:1.0ml/min)。

[1408] 实施例451:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

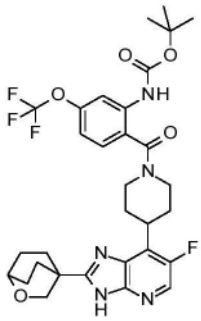


[1409] 步骤1:N-[2-[4-(2,3-二氨基-5-氟-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯



[1410] 向5-氟-4-(4-哌啶基)吡啶-2,3-二胺盐酸盐(338mg,1,19mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加DIPEA(617mg,0.83mL,4.77mmol)。然后,添加2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酸(383mg,1,19mmol)和TBTU(421mg,1.31mmol),并且将所得混合物在室温下搅拌1小时。一小时后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和$NaHCO_3$水溶液、水和盐水洗涤。然后将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将所得残余物在硅胶(SiO_2 24g)上纯化(用DCM/MeOH/NH_4OH 94/6/0.6洗脱),以得到508mg(82%产率)的N-[2-[4-(2,3-二氨基-5-氟-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯。

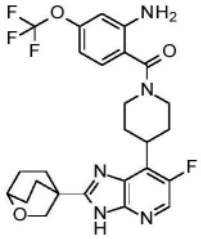
[1411] 步骤2:N-[2-[4-[6-氟-2-(2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯



[1412] 在微波小瓶中依次引入N-[2-[4-(2,3-二氨基-5-氟-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯(75mg,0.15mmol)、2-氧杂双环[2.2.2]辛烷-4-甲醛(23mg,0.16mmol)和DMF(2mL)。然后向此溶液中添加偏亚硫酸氢钠(36mg,0.19mmol)。然后将小瓶密封并且在125℃下微波辐照90分钟。90分钟后,将小瓶冷却至室温,打开,用AcOEt稀释,转移至分液漏斗中,并且用AcOEt萃取两次。然后将合并的有机层用水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,在真空中浓缩。将所得残余物通过快速色谱法纯化,以得到92mg(100%产率)的

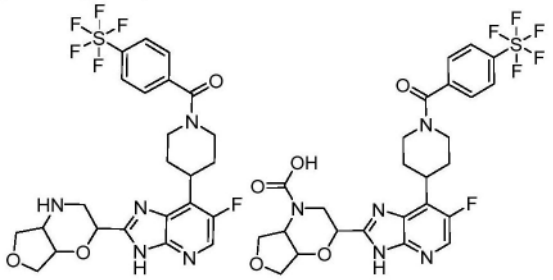
呈淡黄色蜡状物的N-[2-[4-[6-氟-2-(2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯。

[1413] 步骤3:[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

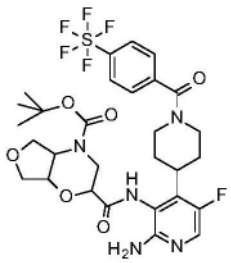


[1414] 向N-[2-[4-[6-氟-2-(2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸酯(92mg,0.14mmol)在MeOH(1mL)中的溶液中添加800μL的在二噁烷中的4N HCl溶液。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。16小时后,将反应混合物在真空中浓缩,并且将所得残余物在硅胶(SiO_2 12g)上纯化(用DCM/iPrOH 90/10洗脱),以得到12mg(7%产率)的2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮。LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值534.2,实测值534.4;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.67-1.85(m,4H),2.00-2.20(m,6H),2.23-2.41(m,2H),3.08(br t,J=12.1Hz,2H),3.45-3.64(m,1H),3.76-3.85(m,1H),4.03(s,2H),4.17(br d,J=12.1Hz,2H),5.33(br s,2H),6.49(br d,J=8.4Hz,1H),6.70(br s,1H),7.14(d,J=8.4Hz,1H),8.11(br d,J=3.0Hz,1H),12.14-12.95(m,1H)。

[1415] 实施例452和455:(外消旋)-[4-[2-(3,4,4a,5,7,7a-六氢-2H-呋喃并[3,4-b][1,4]噁嗪-2-基)-6-氟-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮和(外消旋)-2-[6-氟-7-[1-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-2,3,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-b][1,4]噁嗪-4-甲酸

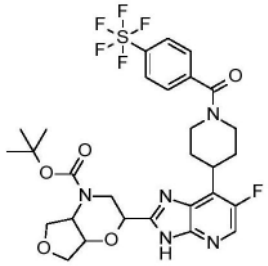


[1416] 步骤1:2-[[2-氨基-5-氟-4-[1-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3-吡啶基]氨基甲酰基]-2,3,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-b][1,4]噁嗪-4-甲酸叔丁酯



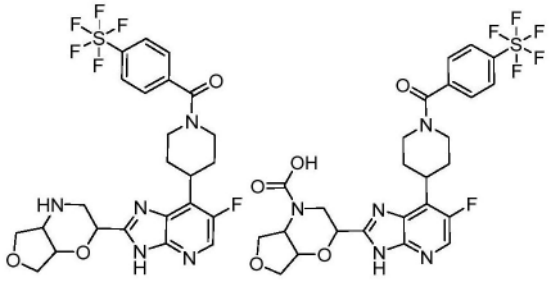
[1417] 按照在实施例364的步骤2中所述的方案使用[4-(2,3-二氨基-5-氟-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮(在实施例364的步骤1中所述)和4-[(叔丁氧基)羰基]-六氢-2H-呋喃并[3,4-b]吗啉-2-甲酸进行步骤1,以得到110mg(56%产率)的呈棕色固体的2-[[2-氨基-5-氟-4-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3-吡啶基]氨基甲酰基]-2,3,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-b][1,4]噁嗪-4-甲酸叔丁酯。

[1418] 步骤2:2-[6-氟-7-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-2,3,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-b][1,4]噁嗪-4-甲酸叔丁酯



[1419] 在2-5mL微波小瓶中,向2-[[2-氨基-5-氟-4-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3-吡啶基]氨基甲酰基]-2,3,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-b][1,4]噁嗪-4-甲酸叔丁酯(110mg,0.08mmol)在i-PrOH(3mL)中的溶液中添加K_2CO_3(22mg,0.16mmol)。将小瓶密封并且在110℃下微波辐照一小时。一小时后,将反应混合物在真空中浓缩,用DCM和水稀释,转移至分液漏斗中,并且用DCM萃取三次。将合并的有机层用水、盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将所得残余物在硅胶(SiO_2 24g)上纯化(用DCM/i-PrOH 100/0至90/10洗脱),以得到48mg(42%产率)的呈白色固体的2-[6-氟-7-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-2,3,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-b][1,4]噁嗪-4-甲酸叔丁酯。

[1420] 步骤3:(外消旋)-[4-[2-(3,4,4a,5,7,7a-六氢-2H-呋喃并[3,4-b][1,4]噁嗪-2-基)-6-氟-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮和(外消旋)-2-[6-氟-7-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-2,3,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-b][1,4]噁嗪-4-甲酸



[1421] 向2-[6-氟-7-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-2,3,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-b][1,4]噁嗪-4-甲酸叔丁酯(65mg,0.096mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加0.19mL的在二噁烷中的4M HCl溶液(0.19mL,0.78mmol),并且将所得反应混合物在室温下搅拌48小时。然后,将反应混合物在真空中浓缩,用AcOEt和水稀释,转移至含有饱和$NaHCO_3$水溶液的分液漏斗中,并且用AcOEt萃取两次。然后将合并的有机层用水、盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将所得残余物在硅胶(SiO_2 12g)上纯化(用DCM/i-PrOH 100/0至90/10洗脱),以得到12mg(18%产率)的呈白

色固体的(外消旋)-2-[6-氟-7-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-2,3,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-b][1,4]噁嗪-4-甲酸和10mg(17%产率)的呈白色固体的(外消旋)-[4-[2-(3,4,4a,5,7,7a-六氢-2H-呋喃并[3,4-b][1,4]噁嗪-2-基)-6-氟-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮。

[1422] 实施例452:LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值578.5,实测值578.4

[1423] 实施例455:LC/MS(m/z,M+H,方法1):计算值622.1,实测值622.4

[1424] 实施例453和454:(反式)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮和(顺式)-[2-氨基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[1425] 实施例453和454通过使用方法CS14对实施例391的化合物进行异构体分离来获得。

[1426] 实施例453(反式异构体):LC/MS(m/z,M+H,方法2):550;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.82(br d,J=11.4Hz,2H),2.35-2.43(m,4H),2.59-2.69(m,2H),3.10(t,J=12.5Hz,2H),3.20(s,3H),3.48-3.60(m,1H),3.61-3.70(m,1H),4.06-4.25(m,3H),5.45(br s,2H),7.01(dd,J=8.4,2.3Hz,1H),7.23(br d,J=8.3Hz,1H),7.28(d,J=2.3Hz,1H),8.10(br s,1H),12.42-12.72(m,1H)。

[1427] 实施例454(顺式异构体):LC/MS(m/z,M+H,方法2):550;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.77-1.86(m,2H),2.24-2.37(m,4H),2.61-2.71(m,2H),3.05-3.16(m,2H),3.21(s,3H),3.21-3.28(m,1H),3.49-3.63(m,1H),3.88-3.97(m,1H),4.09-4.22(m,2H),5.44(br s,2H),7.02(dd,J=8.4,2.3Hz,1H),7.24(d,J=8.4Hz,1H),7.28(d,J=2.3Hz,1H),8.10(br s,1H),12.37-12.77(m,1H)。

[1428] 实施例456:(外消旋)-[4-[2-(1,1-二氧代-1,4-噻嗪烷-2-基)-6-氟-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

[1429] 依据与实施例364的步骤2的程序类似的程序使用4-叔丁氧基羰基-1,1-二氧代-1,4-噻嗪烷-2-甲酸以得到2-[[2-氨基-5-氟-4-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3-吡啶基]氨基甲酰基]-1,1-二氧代-1,4-噻嗪烷-4-甲酸叔丁酯,随后依据与实施例355和356的步骤7的程序类似的程序制备实施例456。

[1430] 实施例457:[4-[6-氟-2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

[1431] 依据与实施例429的程序类似的程序(在步骤3中使用3-甲氧基环丁烷-1-甲醛)制备实施例457。LC/MS(m/z,M+H,方法2):493;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃,非对映异构体的混合物90/10)δppm 1.81(br d,J=13.1Hz,2H),2.17-2.44(m,4H),2.59-2.73(m,2H),3.04-3.16(m,2H),3.16-3.30(m,4H),3.49-3.61(m,0,9H),3.61-3.72(m,0,1H),3.87-3.98(m,0,9H),4.10-4.29(m,2,10H),7.39(br d,J=7.9Hz,2H),7.53-7.59(m,2H),8.10(d,J=3.4Hz,1H),12.16-13.01(m,1H)

[1432] 实施例458:(2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基环丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[1433] 依据与实施例451的程序类似的程序(在步骤2中使用3-甲氧基环丁烷-1-甲醛)制备实施例458。LC/MS(m/z,M+H,方法3):508;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6和乙酸-d4,100℃,非对映异构体的混合物70/30)δppm 1.81(br d,J=12.6Hz,2H),2.19-2.44(m,4H),2.60-2.72(m,2H),3.02-3.15(m,2H),3.17-3.31(m,4H),3.55(ddd,J=12.1,8.5,4.1Hz,0,7H),3.67(tt,J=9.6,4.5Hz,0,3H),3.87-4.02(m,0,7H),4.10-4.28(m,2,30H),6.46-6.54(m,1H),6.70(br s,1H),7.11-7.21(m,1H),8.06-8.14(m,1H)

[1434] 实施例459和460:(顺式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮和(反式)-[2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[1435] 依据与实施例451的程序类似的程序(在步骤2中使用4-甲氧基环己烷甲醛)制备实施例459和460。

[1436] 实施例459(顺式异构体):LC/MS(m/z,M+H,方法2):536;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.54-1.65(m,2H),1.74-1.84(m,4H),1.85-1.94(m,2H),1.94-2.07(m,2H),2.19-2.38(m,2H),2.88-3.02(m隐藏,1H),3.08(td,J=12.8,2.0Hz,2H),3.26(s,3H),3.38-3.46(m,1H),3.47-3.62(m,1H),4.17(br d,J=12.8Hz,2H),5.33(s,2H),6.49(br d,J=8.4Hz,1H),6.65-6.73(m,1H),7.15(d,J=8.4Hz,1H),8.08(d,J=3.3Hz,1H),12.11-12.73(m,1H)。

[1437] 实施例460(反式异构体):LC/MS(m/z,M+H,方法2):536.5;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,100℃)δppm 1.23-1.39(m,2H),1.60-1.75(m,2H),1.80(br d,J=12.5Hz,2H),2.11(br d,J=10.8Hz,4H),2.19-2.36(m,2H),2.84(tt,J=11.5,3.3Hz,1H),3.01-3.12(m,2H),3.21(tt,J=10.3,3.7Hz,1H),3.28(s,3H),3.46-3.58(m,1H),4.17(br d,J=12.1Hz,2H),5.34(s,2H),6.49(dd,J=8.3,1.1Hz,1H),6.66-6.74(m,1H),7.14(d,J=8.4Hz,1H),8.09(d,J=3.4Hz,1H),12.11-12.69(m,1H)。

[1438] 实施例461:(外消旋)-7-[6-氟-7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-2-氧杂-5-氮杂螺[3.5]壬烷-5-甲酸

[1439] 依据与实施例364的步骤2的程序类似的程序使用5-叔丁氧基羰基-2-氧杂-5-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸钠和[4-(2,3-二氨基-5-氟-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(在实施例429的步骤2中所述),随后依据与实施例378类似的程序制备实施例461。

[1440] 实施例462-化合物的ERK5抑制活性

[1441] 进行以下两种测定来评估实施例的化合物的ERK5抑制活性:一种基于细胞的测定和一种无细胞的生化测定。测定的结果示于下表2中。

[1442] 细胞ERK5活性的抑制

[1443] 使用标准感染方案通过来自SBI的慢病毒pGreenFire1 MEF2 EF1 Neo(参考号TR030VA-N)转导肾癌细胞株SN12C。pGreenFire1 MEF2 EF1 Neo允许在带有MEF2转录应答组件的最小启动子的控制下表达荧光素酶基因。通过遗传霉素处理来选择携带报告构建体的细胞。然后通过基于piggyback的质粒pCM4007对所选择的细胞进行转座,从而允许在TREG3启动子(一种多西环素调节的启动子)的控制下表达组成性启动的MEK5DD。通过嘌呤

霉素处理来选择转座的细胞。在多西环素处理(1μg/ml)后,MEK5DD得到表达。MEK5DD启动磷酸化MEF2C蛋白的ERK5。启动的MEF2C蛋白可以与其转录应答组件结合。然后,荧光素酶得到表达。在96孔板(96F nuncleon ref137101,thermofisher)中,将50,000个细胞接种在142.5μl的含有10%胎牛血清、1%麸酰氨酸和1μg/ml多西环素的RPMI培养基中。24小时后,在7.5μl培养基(含2% DMSO,以得到0.1%的最终浓度)中添加化合物,以获得所需的浓度(0.3-10000nM)。根据制造商的方案使用Bright Glo发光细胞测定试剂盒(目录号E2610)(Promega)测量荧光素酶活性。使用Tecan SPARK每孔读取0.2秒来测定发光。使用用于Microsoft Excel的XLFIT5采用方法205计算IC_{50}值。IC_{50}值表示与DMSO处理的对照细胞相比将可测量的发光信号抑制50%的化合物浓度。

[1444] ERK5抑制的无细胞测定

[1445] 进行测定来测量每种化合物抑制ERK5酶活性的能力。通过时间分辨福斯特共振能量转移(FRET)系统评价化合物效力。将催化结构域启动的蛋白ERK5(CarnaBiosciences#04-146)以4nM与不同浓度的化合物混合,并且在室温下培育30分钟。添加1mM ATP和1μM生物素化合成肽的混合物(Biosyntan GmbH)。该合成肽代表在N末端生物素化的真核生物转译起始因子4E结合蛋白1(参见例如,登录号NP_004086.1下的序列)的氨基酸30-52。在37℃下30分钟后,通过添加由12.5μg/ml链霉亲和素-XL665、1nM抗P-4EBP1抗体和300ng/ml抗兔K抗体组成的FRET试剂来测量ERK5对肽的磷酸化。在室温下90分钟后,在来自BMG Labtech的Pherastar FSX多模式检测器上读取荧光信号(Exc 340nm,Em1 620nm,Em2 665nm)。IC_{50}值表示与仅DMSO对照相比将可测量的荧光信号抑制50%的化合物浓度。

[1446] 表2:基于细胞的测定和无细胞测定的结果

化合物 (实施例编号)	基于细胞的测定 (IC_{50}，以nM计)	无细胞测定 (IC_{50}，以nM计)
1	95	108
2	134	140
3	35	21
4	35	38
5	26	22
6	420	77
7	57	54
8	87	58
9	47	37
10	3582	2737
11	37	65
12	31	47
13	75	44
14	1025	2813
15	23	64
16	341	56
17	42	366
18	765	1200
19	115	386
20	122	213
21	2441	637
22	32	24
23	211	185
24	150	148
25	179	148
26	79	140
27	98	151
28	83	110
29	23	11
30	279	377
31	229	324
32	240	353
33	328	678
34	86	102
35	2337	1700
36	143	136
37	47	47
38	416	845
39	236	302
40	664	1460
41	644	2250

化合物 (实施例编号)	基于细胞的测定 (IC_{50}，以nM计)	无细胞测定 (IC_{50}，以nM计)
42	192	424
43	115	147
44	52	40
45	311	519
46	149	207
47	111	157
48	3046	4490
49	1178	2170
50	189	145
51	158	89
52	2955	15300
53	>10000	262
54	534	776
55	1998	3520
56	216	288
57	57	85
58	>10000	-
59	5294	23360
60	471	1039
61	291	495
62	627	492
63	368	74
64	869	1017
65	97	46
66	914	2345
67	163	181
68	146	198
69	122	367
70	57	90
71	383	963
72	83	25
73	200	60
74	305	74
75	25	73
76	77	165
77	166	648
78	3603	-
79	7890	-
80	6609	5410
81	296	259
82	272	361
83	3929	3020
84	>10000	26800
85	>10000	-
86	>10000	25200
87	>10000	-
88	7898	15600
89	3160	-
90	223	562
91	284	667
92	2253	-
93	1356	191
94	106	59

化合物 (实施例编号)	基于细胞的测定 (IC_{50}，以nM计)	无细胞测定 (IC_{50}，以nM计)
95	215	268
96	87	83
97	13	8
98	55	91
99	2993	5720
100	161	56
101	39	18
102	63	141
103	111	157
104	1720	2290
105	6638	6910
106	>10000	25700
107	>10000	-
108	1043	825
109	7944	-
110	>10000	-
111	>10000	-
112	>10000	14900
113	8313	10400
114	3560	5390
115	>10000	-
116	>10000	16400
117	>10000	-
118	>10000	18000
119	191	179
120	>10000	6600
121	26	63
122	88	258
123	303	25
124	876	129
125	33	68
126	96	117
127	34	12
128	19	8
129	355	415
130	130	151
131	32	57
132	57	123
133	17	40
134	939	4810
135	>10000	-
136	344	1110
137	202	696
138	342	557
139	3270	-
140	57	27
141	1094	3440
142	491	890
143	126	242
144	98	102
145	195	152
146	27	21
147	1106	2040

化合物 (实施例编号)	基于细胞的测定 (IC_{50}，以nM计)	无细胞测定 (IC_{50}，以nM计)
148	156	69
149	70	29
150	13	13
151	226	10
152	328	16
153	195	-
154	34	44
155	72	89
156	19	11
157	290	494
158	797	1570
159	164	53
160	129	121
161	192	159
162	261	-
163	888	952
164	410	449
165	>10000	-
166	34	179
167	54	115
168	420	290
169	141	24
170	43	8
171	1366	3590
172	617	1590
173	6	8
174	32	17
175	124	46
176	381	270
177	656	334
178	23	16
179	156	104
180	467	395
181	165	68
182	266	111
183	250	136
184	69	47
185	62	35
186	27	-
187	41	-
188	106	37
189	37	36
190	979	-
191	179	36
192	839	793
193	3933	11100
194	373	286
195	57	80
196	105	169
197	21	30
198	32	67
199	22	106
200	47	56

化合物 (实施例编号)	基于细胞的测定 (IC_{50}，以nM计)	无细胞测定 (IC_{50}，以nM计)
201	908	1610
202	103	45
203	252	224
204	43	23
205	266	107
206	838	1140
207	1037	4670
208	146	30
209	5220	533
210	245	294
211	953	1600
212	71	748
213	456	227
214	975	1850
215	429	785
216	130	220
217	801	2000
218	1238	1250
219	98	33
220	544	63
221	713	1700
222	40	19
223	2271	1940
224	619	237
225	372	312
226	2346	953
227	201	76
228	174	597
229	587	421
230	6477	-
231	73	84
232	712	1050
233	899	6300
234	116	215
235	435	310
236	1306	2320
237	14	9
238	70	93
239	121	67
240	276	521
241	162	233
242	106	505
243	302	539
244	64	91
245	68	113
246	221	347
247	215	53
248	71	67
249	60	30
250	303	386
251	32	29
252	139	65
253	15	18

化合物 (实施例编号)	基于细胞的测定 (IC_{50}，以nM计)	无细胞测定 (IC_{50}，以nM计)
254	203	207
255	1572	1660
256	26	13
257	196	104
258	195	53
259	473	601
260	332	201
261	281	142
262	92	20
263	5348	909
264	>10000	98
265	121	93
266	404	93
267	520	113
268	53	34
269	163	92
270	19	8
271	86	25
272	405	479
273	257	513
274	486	135
275	371	176
276	2892	185
277	389	67
278	575	282
279	849	208
280	233	91
281	102	43
282	54	26
283	13	23
284	45	35
285	63	13
286	270	122
287	116	21
288	180	33
289	91	12
290	67	279
291	172	257
292	149	199
293	404	810
294	66	138
295	281	327
296	144	175
297	50	69
298	163	166
299	758	1372
300	227	283
301	284	273
302	97	95
303	715	123
304	167	202
305	35	68
306	110	150

化合物 (实施例编号)	基于细胞的测定 (IC_{50}，以nM计)	无细胞测定 (IC_{50}，以nM计)
307	421	41
308	99	97
309	113	145
310	328	501
311	94	58
312	124	145
313	196	137
314	210	73
315	268	224
316	106	93
317	456	745
318	175	37
319	220	62
320	127	88
321	307	568
322	435	314
323	142	297
324	481	269
325	1214	2018
326	506	105
327	158	128
328	199	56
329	395	71
330	303	2965
331	169	68
332	151	477
333	124	1838
334	156	65
335	167	75
336	173	587
337	623	1281
338	303	488
339	222	735
340	161	477
341	1240	5174
342	295	1063
343	168	30
344	68	140
345	282	115
346	397	55
347	742	2248
348	1194	5875
349	67	55
350	21	94
351	66	386
352	1364	17026
353	135	655
354	146	492
355	126	836
356	37	487
357	31	182
358	445	1917
359	755	8433

化合物 (实施例编号)	基于细胞的测定 (IC_{50}，以nM计)	无细胞测定 (IC_{50}，以nM计)
360	1017	6575
361	670	4666
362	1016	13071
363	1373	14075
364	54	141
365	44	1289
366	33	604
367	97	2150
368	460	713
369	317	1301
370	82	243
371	68	815
372	32	229
373	340	5709
374	130	458
375	75	480
376	193	646
377	62	449
378	1282	3350
379	118	1108
380	318	11000
381	22	385
382	45	400
383	-	385
384	90	456
385	41	79
386	156	2470
387	1061	315
388	251	1990
389	475	3736
390	161	193
391	125	3450
392	123	85
393	414	2830
394	469	5810
395	278	2420
396	920	7860
397	188	457
398	36	90
399	97	801
400	104-165	684
401	107	688
402	522	1660
403	84	549
404	72	778
405	49	70
406	235	465
407	414	1150
408	227	331
409	63	6540
410	257	3370
411	377	1590
412	427	3790

化合物 (实施例编号)	基于细胞的测定 (IC_{50}，以nM计)	无细胞测定 (IC_{50}，以nM计)
413	226	2070
414	103	688
415	133	1141
416	64	770
417	99	1475
418	40	238
419	179	1576
420	59	324
421	454	2561
422	88	149
423	65	124
424	308	157
425	113	3124
426	10	69
427	37	199
428	5	28
429	30	97
430	661	16068
431	-	535
432	16-43	3866
433	78	2461
434	158	6852
435	41	25
436	38-88	4502
437	107	518
438	110	1767
439	194	3646
440	59	105
441	65	289
442	110	705
443	9	74
444	51	199
445	-	-
446	-	487
447	9	82
448	-	175
449	-	280
450	-	10513
451	19	59
452	3556	19925
453	82	1350
454	169	2501
455	-	6465
456	872	2951
457	121	408
458	75	117
459	58	273
460	9	43
461	-	244

“-”表示未测量到值或未确定值

[1447] 表2中的数据表明,在基于细胞的系统和无细胞系统中,所合成的大多数化合物在

微摩尔或纳米摩尔浓度范围内都具有活性。

*****

[1448] 应理解,虽然已经结合以上实施方案对本公开文本进行了描述,但前面的描述和实施例旨在说明而非限制本公开文本的范围。在本公开文本的范围内的其它方面、优点和修改对于本公开文本所属领域的技术人员而言将是清楚的。

[1449] 另外,在特征或方面按马库什群组(Markush group)来描述的情况下,本领域技术人员将认识到,此类特征或方面因此也按马库什群组的任何单独成员或成员亚组来描述。

[1450] 将本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其它参考文献都通过引用以其整体明确地并入,其程度如同将每一个通过引用单独并入。在发生冲突的情况下,将以包括定义在内的本说明书为准。