



(10) 授权公告号 CN 113454081 B

(45) 授权公告日 2024. 08. 09

(21) 申请号 202080014118.3

(22) 申请日 2020.02.21

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113454081 A

(43) 申请公布日 2021.09.28

(30) 优先权数据
62/809,230 2019.02.22 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.08.12

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2020/051472 2020.02.21

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/170206 EN 2020.08.27

(73) 专利权人 第一生物治疗股份有限公司
地址 韩国京畿道

(72) 发明人 J·李 S·赵 K·林 A·Y·朴
J·E·金 M·金 I·杨

(74) 专利代理机构 上海申新律师事务所 31272
专利代理师 董科

(51) Int.Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 102480966 A, 2012.05.30
US 2012088766 A1, 2012.04.12
WO 2015134171 A1, 2015.09.11

审查员 郭军霞

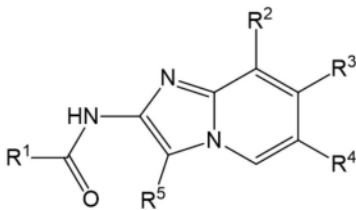
权利要求书12页 说明书71页

(54) 发明名称

咪唑并吡啶基化合物及其用于治疗增生性疾病的用途

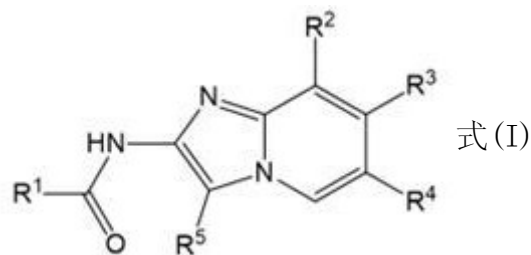
(57) 摘要

本发明提供式(I)所示的化合物或药学上可接受的盐,其立体异构体,包含该化合物的药物组合物以及使用该化合物治疗或预防癌症疾病和/或增生性疾病的方法。



式 I

1. 式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗白血病的药物中的应用,

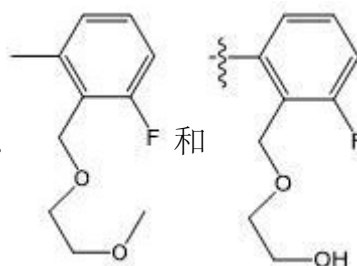


其中

R^1 是被一个或多个卤素基团取代的环丙基,

R^2 和 R^3 为 -H,

R^4 选自六元芳基、吡啶基、



其中所述六元芳基、或吡啶基任

选地被一个或多个选自以下的基团取代: 卤素、羟基、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_1 - C_{10} 卤代烷基、 C_1 - C_{10} 羟烷基、 $-CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-OR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、吡唑基和呋喃基;

R_a 和 R_b 独立地为 -H、卤素、氨基、 C_1 - C_{10} 烷基或 C_1 - C_{10} 卤代烷基, 以及

R^5 是 -H、卤素或 C_1 - C_{10} 烷基。

2. 根据权利要求1所述的应用, 其特征在于, R^1 是被一个或多个卤素基团取代的环丙基;

R^2 和 R^3 为 -H;

R^4 为六元芳基、或吡啶基, 其中 R^4 任选地被一个或多个选自以下的基团取代: 卤素、羟基、 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_4 环烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、 $-CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-OR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、吡唑基、和呋喃基;

R_a 和 R_b 独立地为 -H、卤素、氨基、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 卤代烷基; 以及

R^5 是 -H、F、Cl、Br 或甲基。

3. 根据权利要求1所述的应用, 其特征在于,

R^1 为被一个或多个氟基团取代的环丙基;

R^2 和 R^3 为 -H;

R^4 为苯基、或吡啶基, 其中 R^4 任选地被一个或多个选自以下的基团取代: 卤素、羟基、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、 $-NR_aR_b$ 、 $-OR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、呋喃基、和吡唑基; 以及

R_a 和 R_b 独立地为 -H、卤素、氨基、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 卤代烷基。

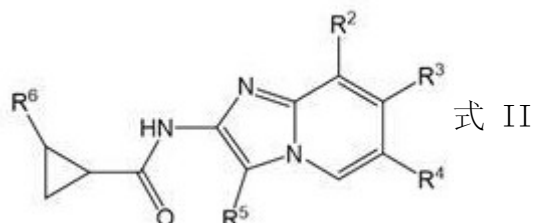
4. 根据权利要求1所述的应用, 其特征在于, R^1 为氟代环丙基; R^2 和 R^3 为 -H。

5. 根据权利要求1所述的应用, 其特征在于, R^4 选自苯基、和吡啶基, 其中, R^4 任选地被选自以下基团中的一个或多个基团所取代: 卤素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 羟烷基、氨基、氰基、乙酰基、羟基和 C_1 - C_{10} 卤代烷基。

6. 根据权利要求1所述的应用,其特征在于, R^1 为氟代环丙基。

7. 根据权利要求6所述的应用,其特征在于, R^2 及 R^3 为-H; R^4 为苯基或吡啶基,其中 R^4 任选地被以下基团中的一个或多个基团所取代:卤代、羟基、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 卤代烷基、 C_1 - C_{10} 羟烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-OR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、呋喃基或吡唑基; R_a 和 R_b 独立地为-H、卤素、氨基、 C_1 - C_{10} 烷基或 C_1 - C_{10} 卤代烷基; R^5 是-H、卤素,或甲基。

8. 根据权利要求1所述的应用,其特征在于,其为所述化合物为式(II)所示的化合物:



其中 R^6 选自卤素; R^2 - R^5 如权利要求1所述。

9. 根据权利要求8所述的应用,其特征在于, R^2 及 R^3 为-H; R^4 为苯基或吡啶基,其中 R^4 任选地被以下基团中的一个或多个基团所取代:卤代、羟基、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 卤代烷基、 C_1 - C_{10} 羟烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-OR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、呋喃基或吡唑基; R_a 和 R_b 独立地为-H、卤素、氨基、 C_1 - C_{10} 烷基或 C_1 - C_{10} 卤代烷基; R^5 为-H、卤素、或 C_1 - C_{10} 烷基。

10. 化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗白血病的药物中的应用,其特征在于,所述化合物选自:

- 2-氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- 2-氟-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- N-(3-氯-6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- N-(3-氯-6-(2-氟-6-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- 2-氟-N-(3-甲基-6-(4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- 2-氟-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- N-(3-氯-6-(4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- 2-氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- 2-氟-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- 2-氟-N-(6-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基)-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- 2-氟-N-(6-(5-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- 2-氟-N-(6-(5-羟基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- 甲基-3-(2-(2-氟环丙烷-1-甲酰胺)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲基苯甲酸甲酯;
- 2-氟-N-(6-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- N-(3-氯-6-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- N-(6-(5-氰基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

2-氟-N-(6-(3-羟基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
N-(6-(4-氯吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
N-(6-(2,3-二甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
N-(6-(5-氨基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(甲胺基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
N-(6-(5-乙酰胺基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
N-(6-(5-氯-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
N-(6-(4-氯-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
N-(6-(3-氯-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
2-氟-N-(6-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
N-(6-(2,4-二甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
2-氟-N-(3-氟-6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
N-(6-(2,5-二甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
N-(6-(4-氰基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
2-氟-N-(6-(4-氟-2,3-二甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
2-氟-N-(6-(4-氟-2,6-二甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
2-氟-N-(6-(4-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡咯-3-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
N-(6-(2,6-二甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
2-氟-N-(6-(4-氟-5-羟基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
N-(6-(3,4-二氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
N-(6-(3,6-二氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
N-(6-(4-氯-3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
2-氟-N-(6-(2-氟-4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
2-氟-N-(6-(4-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
N-(6-(6-氨基-4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
N-(6-(5-氨基-3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
N-(6-(2-氯-6-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
N-(6-(6-氨基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡唑基-1-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
2-氟-N-(6-(3-氟-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
N-(3-溴-6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
2-氟-N-(6-(3-氟-2-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
N-(6-(2-氰基-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;
N-(6-(2-氯-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;
N-(6-(2,3-二氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;
2-氟-N-(6-(3-氟-2-(甲氧基甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

2-氟-N-(6-(3-氟-2-(呋喃-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
2-氟-N-(6-(3-氟-2-(甲硫基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
2-氟-N-(6-(6-氟-4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
N-(6-(2-乙酰基-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;
N-(6-(6-(二甲氨基)-4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;
2-氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
N-(6-(2-(乙酰胺甲基)-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;
2,2-二氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
2-氟-N-(6-(3-氟-2-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
2-氟-N-(6-(3-氟-2-((2-羟基乙氧基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
2-氟-N-(6-(邻甲苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
2-氟-N-(6-(3-氟-2-羟基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
N-(6-(2-氨基-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;
N-(6-(2-(二甲氨基)-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;
N-(6-(2-乙基-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;
2-氟-N-(6-(3-氟-2-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
N-(6-(2-环丙基-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;
2-氟-N-(6-(3-氟-2-(甲胺基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
2-氟-N-(6-(3-氟-2-异丙基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
2-氟-N-(6-(3-氟-2-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
2-氟-N-(6-(3-氟-2,6-二甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
N-(6-(2-乙基-6-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
N-(6-(4-乙酰基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
N-(6-(2-氯-3,4-二氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
N-(6-(2-氯-3,6-二氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
2-氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
N-(8-(二氟甲基)-6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
2-氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)-8-(氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
2-氟-N-(8-氟-6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
2-氟-N-(7-氟-6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
2-氟-N-(6-(4-氟-2-甲基苯基)-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
N-(8-(二氟甲基)-6-(4-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-

甲酰胺；

2-氟-N-(6-(4-氟-2-甲基苯基)-8-(氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

2-氟-N-(8-氟-6-(4-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

2-氟-N-(7-氟-6-(4-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

2-氟-N-(6-(5-氟-2-甲基苯基)-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

N-(8-(二氟甲基)-6-(5-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺；

2-氟-N-(6-(5-氟-2-甲基苯基)-8-(氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

2-氟-N-(8-氟-6-(5-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

2-氟-N-(7-氟-6-(5-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

2-氟-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

N-(8-(二氟甲基)-6-(2-氟-6-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺；

2-氟-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)-8-(氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

2-氟-N-(8-氟-6-(2-氟-6-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；和

2-氟-N-(7-氟-6-(2-氟-6-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺。

11. 化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗白血病的药物中的应用, 其特征在于, 所述化合物选自:

2-氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

2-氟-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

N-(3-氯-6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺；

N-(3-氯-6-(2-氟-6-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺；

2-氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

2-氟-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

2-氟-N-(6-(5-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

2-氟-N-(6-(5-羟基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

2-氟-N-(6-(3-羟基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

N-(6-(2,3-二甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺；

2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(甲胺基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

N-(6-(2,4-二甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺；

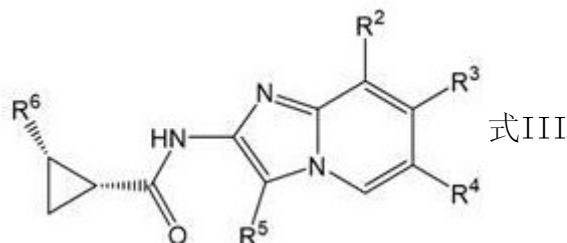
2-氟-N-(3-氟-6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

N-(6-(2,5-二甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺；

2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡咯-3-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

N-(6-(2,6-二甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
2-氟-N-(6-(4-氟-5-羟基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
N-(3-溴-6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;和
2-氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺。

12. 根据权利要求1所述的应用,其特征在于,所述化合物为式(III)所示的化合物:



其中 R^6 选自卤素; R^2 - R^5 如权利要求1所述。

13. 根据权利要求12所述的应用,其特征在于, R^2 及 R^3 为-H; R^4 为苯基或吡啶基,其中 R^4 任选地被以下基团中的一个或多个基团所取代:卤素、羟基、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 卤代烷基、 C_1 - C_{10} 羟烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 $-NR_{aR_b}$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-OR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、呋喃基或吡唑基; R_a 和 R_b 独立地为-H、卤素、氨基、 C_1 - C_{10} 烷基或 C_1 - C_{10} 卤代烷基; R^5 是-H、卤素、或 C_1 - C_{10} 烷基。

14. 化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗白血病的药物中的应用,其特征在于,所述化合物选自:

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

(1S,2S)-N-(3-氯-6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

(1S,2S)-N-(3-氯-6-(2-氟-6-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

(1S,2S)-2-氟-N-(3-甲基-6-(4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

(1S,2S)-N-(3-氯-6-(4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基)-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(5-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(5-羟基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

甲基3-(2-((1S,2S)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲基苯甲酸甲酯;

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

(1S,2S)-N-(3-氯-6-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

(1S,2S)-N-(6-(5-氰基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-羟基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

(1S,2S)-N-(6-(4-氯吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

(1S,2S)-N-(6-(2,3-二甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

(1S,2S)-N-(6-(5-氨基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(甲胺基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

(1S,2S)-N-(6-(5-乙酰胺基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

(1S,2S)-N-(6-(5-氯-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡唑基-3-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

(1S,2S)-N-(6-(4-氯-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

(1S,2S)-N-(6-(3-氯-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

(1S,2S)-N-(6-(2,4-二甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

(1S,2S)-2-氟-N-(3-氟-6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

(1S,2S)-N-(6-(2,5-二甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

(1S,2S)-N-(6-(4-氰基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(4-氟-2,3-二甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲

酰胺；

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(4-氟-2,6-二甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲

酰胺；

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(4-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰

胺；

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡咯-3-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-甲基噻吩-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

(1S,2S)-N-(6-(2,6-二甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺；

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(4-氟-5-羟基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

(1S,2S)-N-(6-(3,4-二氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺；

(1S,2S)-N-(6-(3,6-二氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺；

(1S,2S)-N-(6-(4-氯-3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺；

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(2-氟-4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(4-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

(1S,2S)-N-(6-(6-氨基-4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺；

(1S,2S)-N-(6-(5-氨基-3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺；

(1S,2S)-N-(6-(2-氯-6-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺；

(1S,2S)-N-(6-(6-氨基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺；

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡唑-1-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

(1S,2S)-N-(3-溴-6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺；

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺；

(1S,2S)-N-(6-(2-氰基-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺；

(1S,2S)-N-(6-(2-氯-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺；

- (1S,2S)-N-(6-(2,3-二氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺；
(1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-(甲氧基甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺；
(1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-(呋喃-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺；
(1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-(甲硫基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺；
(1S,2S)-2-氟-N-(6-(6-氟-4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺；
(1S,2S)-N-(6-(2-乙酰基-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺；
(1S,2S)-N-(6-(6-(二甲氨基)-4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺；
(1S,2S)-N-(6-(2-(乙酰胺甲基)-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺；
(1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺；
(1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-((2-羟基乙氧基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺；
(1S,2S)-2-氟-N-(6-(邻甲苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺；
(1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-羟基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺；
(1S,2S)-N-(6-(2-氨基-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺；
(1S,2S)-N-(6-(2-(二甲氨基)-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺；
(1S,2S)-N-(6-(2-乙基-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺；
(1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺；
(1S,2S)-N-(6-(2-环丙基-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺；
(1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-(甲胺基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺；和
(1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-异丙基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺。
15. 化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗白血病的药物中的应用,其特征在于,其选自:
- (1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；
(1S,2S)-2-氟-N-(6-(5-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；
(1S,2S)-2-氟-N-(6-(5-羟基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；
(1S,2S)-N-(6-(4-氯吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺；

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(甲胺基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-甲基噻吩-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;和

(1S,2S)-N-(6-(3,4-二氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺。

16. 根据权利要求1所述的应用,其特征在于,所述盐为盐酸盐、酒石酸盐、磷酸盐或马来酸盐。

17. 根据权利要求1所述的应用,其特征在于,以药物组合物的形式施用所述化合物,所述药物组合物包含至少一种药学上可接受的载体。

18. 根据权利要求17所述的应用,其特征在于,所述组合物还包含一种或多种可用于治疗癌症的活性成分。

19. 根据权利要求1所述的应用,其特征在于,所述白血病选自急性淋巴细胞白血病、急性髓细胞白血病、慢性髓细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病。

20. 化合物在制备治疗白血病的药物中的应用,所述化合物选自:

2-氟-N-(6-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

N-(6-(1H-吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

2-氟-N-(6-(4-甲基-1H-吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

N-(6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡啶基-3-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

2-氟-N-(6-(2-氧代吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

2-氟-N-(6-(3-甲基噻吩-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

2-氟-N-(6-(5-甲基-2-氧代吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

2-氟-N-(6-(3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

2-氟-N-(6-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

N-(6-(3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;

N-(6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;

2-氟-N-(6-(4-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;

2-氟-N-(6-(5-甲基-1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

2-氟-N-(6-(6-甲基-1H-吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

2-氟-N-(6-(5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

2-氟-N-(6-(5-甲基苯并[d]恶唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
2-氟-N-(6-(5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

2-氟-N-(6-(6-甲基苯并[d]噻唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
2-氟-N-(6-(5-甲基苯并[d]恶唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
2-氟-N-(6-(5-甲基苯并[d]噻唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
2-氟-N-(6-(7-甲基苯并[d]噻唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
2-氟-N-(6-(呋喃-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
2-氟-N-(6-(噻吩-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
2-氟-N-(6-(噻唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
2-氟-N-(6-(3-甲基异噻唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
2-氟-N-(6-(5-甲基噻唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
2-氟-N-(6-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
2-氟-N-(6-(2-氧代吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
2-氟-N-(6-(5-甲基-2-氧代吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
N-(6-(3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;
2-氟-N-(6-(5-甲基-1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
2-氟-N-(6-(6-甲基-1H-吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
2-氟-N-(6-(5-甲基苯并[d]噻唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;和
N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺。

21. 化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗白血病的药物中的应用,其特征在于,选自:

(1S,2S)-N-(6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(2-氧代吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(5-甲基-2-氧代吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

(1S,2S)-N-(6-(3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;

(1S,2S)-N-(6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(4-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

(1S,2S)-N-(6-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟

环丙烷甲酰胺；

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(5-甲基-1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺；

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(6-甲基-1H-吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺；

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺；

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(5-甲基苯并[d]噻唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺；

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(6-甲基苯并[d]噻唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺；

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(5-甲基苯并[d]噻唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺；

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(5-甲基苯并[d]噻唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺；

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(7-甲基苯并[d]噻唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺；

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(2-氧代吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；和

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺。

咪唑并吡啶基化合物及其用于治疗增生性疾病的用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2019年2月22日提交的美国临时专利申请No.62/809,230的优先权。在本段中指定的申请的全部公开内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本发明总体上涉及具有酶抑制活性的化合物,包含该化合物的药物组合物以及使用该化合物治疗癌症和/或增生性疾病的方法。

背景技术

[0004] c-Ab1蛋白是一种受到严格调控的非受体酪氨酸激酶,参与调节细胞增殖、细胞存活、细胞粘附、细胞迁移和凋亡。c-Ab1蛋白位于细胞核和细胞质中。在细胞核中,已知c-Ab1蛋白因DNA损伤而被激活,并有助于细胞凋亡(Wang,2000年)。细胞质c-Ab1与可影响细胞流动性和细胞粘附的生长因子受体信号传导相关(Taagepera等人,1998年)。人们认为Ab1的致癌作用存在于c-Ab1的细胞质形式中。几项研究表明,c-Ab1部分通过提供自抑制激酶效应的分子内相互作用下调(Pendergast,2002年;Pluk等人,2002年;Hantschel等人,2003年)。研究还发现,c-Ab1激酶活性受与负调控因子的分子间相互作用的调控,负调控因子包括Bcr(Liu等人,1996年;Ling等人,2003年)、PAG(Wen and Van Etten,1997年)、F-肌动蛋白(Woodring等人,2003年)和磷酸肌醇(Plattner和Pendergast,2003年)。

[0005] c-Ab1蛋白在所有组织中广泛表达,直到最近才认为Ab1的致癌激活形式仅限于造血系统恶性肿瘤,主要是慢性粒细胞白血病(CML)和较小程度的急性淋巴细胞B细胞白血病。超过95%的CML患者有一条异常的22号染色体,称为费城染色体(Ph)。Ph将BCR的50个部分与c-ABL基因的第二个外显子融合。c-ABL的第一个外显子编码参与c-Ab1酪氨酸激酶自动抑制的序列,因此这些序列的缺失被认为有助于Ab1酪氨酸激酶结构域的激活状态。

[0006] 最近的研究结果表明,活化的c-Ab1酪氨酸激酶也可能在非小细胞肺癌(NSCLC)中起作用(Lin等人,2005年,2007年)。c-Ab1酪氨酸激酶在某些实体瘤中激活,Plattner及其同事的研究进一步支持了这一点(Srinivasan和Plattner,2006年;Srinivasan等人,2008年),他们的研究表明活性c-Ab1酪氨酸激酶在侵袭性人类乳腺癌细胞系中起作用(J Lin和R Arlinghaus;Oncogene 2008,27,4385)。

[0007] KIT酶(也称为CD 117)是一种受体酪氨酸激酶,可在多种细胞类型上表达。KIT分子包含一个长的细胞外结构域、一个跨膜片段和一个细胞内部分。KIT的配体是干细胞因子(SCF),干细胞因子与KIT细胞外结构域的结合诱导受体二聚化和下游信号通路的激活。KIT突变通常发生在编码近膜结构域(外显子11)的DNA中。KIT突变也以较低的频率出现在外显子7、8、9、13、14、17和18。突变使KIT功能不受SCF的激活的影响,导致细胞分裂率高且可能使基因组不稳定。突变KIT与多种疾病和病症的发病机制有关,包括系统性肥大细胞增多症、GIST(胃肠道间质瘤)、AML(急性髓性白血病)、黑色素瘤和精原细胞瘤。因此,需要一种抑制KIT的治疗剂,尤其需要一种抑制突变KIT的治疗剂。

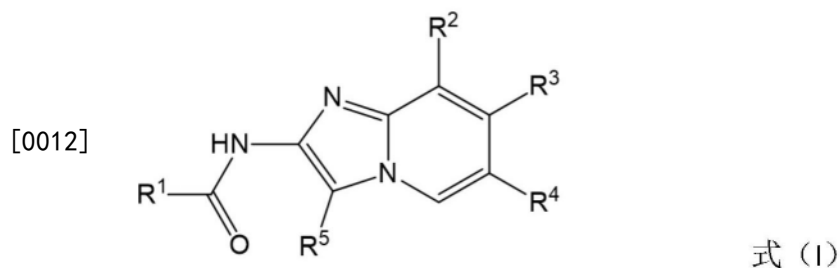
[0008] 研究得到血小板衍生生长因子 (PDGF) 与肿瘤血管生成有关, 该因子与大范围的中胚层衍生细胞 (如成纤维细胞、周细胞、神经胶质或系膜细胞) 结合。PDGF 同种型结合两种不同的受体, PDGF- α 和 - β , 这种机制诱导受体自磷酸化和几种信号分子的激活。PDGF 受体在正常组织和肿瘤组织的肿瘤细胞和基质细胞中表达。它们作为一组沿肿瘤细胞膜表达的受体的一部分在肿瘤进展中发挥重要作用 (Adina Octavia Duşu 等人 Rom J Morphol Embryol 2012, 53 (3Suppl) : 749), 肿瘤细胞包括非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 尤其是 B 细胞淋巴瘤 (BCL)、T 细胞淋巴瘤和自然杀伤细胞淋巴瘤。

[0009] 已经发现 PDGFRA D842V 突变位于通常来自胃的 GIST 的不同子集中。已知 D842V 突变与酪氨酸激酶抑制剂耐药性有关。因此, 需要一种靶向该突变的药剂。(Valentina 等人, Int. J. Mol. Sci. 2018, 19, 732)。

发明内容

[0010] 本公开提供了具有 c-abl, KIT 和/或 PDGFR 抑制活性的化合物, 包含该化合物的组合物和用于治疗癌症和/或增生性疾病的方法。

[0011] 在一个实施方案中, 提供式 (I) 所示的化合物:



[0013] 或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 、 R^3 、 R^4 和 R^5 定义如下。

[0014] 在另一个实施方案中, 本发明提供了药物组合物, 其包含本文所述的治疗有效量的化合物和药学上可接受的载体。

[0015] 在另一个实施方案中, 本发明提供了抑制或治疗癌症和/或增生性疾病的方法, 包括向有需要的受试者施用治疗有效量的一种或多种本发明所述的化合物。

具体实施方式

[0016] 以下描述本质上仅是范例, 并且无意于限制本发明, 应用或用途。

[0017] 定义

[0018] 为了清楚起见, 本文中定义了本发明中使用的通用术语。

[0019] 本说明书可互换地使用术语“取代基”、“自由基”、“基团”、“部分”和“片段”。

[0020] 如本文所用, 术语“烯基”是指具有至少一个不饱和位点, 即碳-碳, sp^2 双键的直链或支链的烃基。在一个实施方案中, 烯基具有 2 至 12 个碳原子。在一些实施方案中, 烯基为 C_2 - C_{10} 烯基或 C_2 - C_6 烯基。烯基的实例包括但不限于乙烯或乙烯基 ($-CH=CH_2$)、烯丙基 ($-CH_2CH=CH_2$)、环戊烯基 ($-C_5H_7$) 和 5-己烯基 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$)。

[0021] 如本文所用, 术语“烷氧基”是 $RO-$ 其中 R 是烷基。烷氧基的非限制性实例包括甲氧基、乙氧基和丙氧基。

[0022] 如本文所用, 术语“烷氧基烷基”是指被烷氧基取代的烷基部分。烷氧基烷基的实

例包括甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基和乙氧基乙基。

[0023] 如本文所用,术语“烷氧羰基”为 $\text{ROC}(O)-$,其中R为如本发明所定义的烷基。在各种实施方案中,R为 C_1 - C_{10} 烷基或 C_1 - C_6 烷基。

[0024] 如本文所用,术语“烷基”是指直链或支链的烃基。在一个实施方案中,烷基具有1至12个碳原子。在一些实施方案中,烷基为 C_1 - C_{10} 烷基或 C_1 - C_6 烷基。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基和癸基。“低级烷基”是指具有1-4个碳原子的烷基。

[0025] 如本文所用,术语“烷基氨基”是指被一个或多个烷基取代的氨基。“N-(烷基)氨基”是 $\text{RNH}-$,并且“N,N-(烷基)₂氨基”是 $\text{R}_2\text{N}-$,其中R基团是本文所定义的烷基并且相同或不同。在各种实施方案中,R为 C_1 - C_{10} 烷基或 C_1 - C_6 烷基。烷基氨基的实例包括甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、丁基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基和甲基乙基氨基。

[0026] 如本文所用,术语“烷基氨基烷基”是指被烷基氨基取代的烷基部分,其中烷基氨基如本文所定义。烷基氨基烷基的实例包括甲基氨基甲基和乙基氨基甲基。

[0027] 如本文所用,术语“炔基”是指具有至少一个不饱和位点即碳-碳-sp三键的直链或支链碳链基团。在一个实施方案中,炔基具有2至12个碳原子。在一些实施方案中,炔基为 C_2 - C_{10} 炔基或 C_2 - C_6 炔基。炔基的实例包括炔基($-\text{C}\equiv\text{CH}$)和炔丙基($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$)。

[0028] 如本文所用,术语“芳基”是指每个环中至多7个原子的任何单环或双环碳环,其中至少一个环是芳族的,或5至14个碳原子的芳环体系,该芳环体系包括与5或6元环烷基稠合的碳环芳族基团。芳基的代表性实例包括但不限于苯基、甲苯基、二甲苯基、萘基、四氢萘基、蒽基、茚基、茛基、茛基、茛基和茛基。碳环芳族基团可以是未取代的或任选取代的。

[0029] 如本文所用,术语“环烷基”是包含至少一个饱和或部分不饱和的环结构并且经由环碳连接的烃基。在各种实施方案中,它是指饱和或部分不饱和的 C_3 - C_{12} 环状部分,饱和或部分不饱和的 C_3 - C_{12} 环状部分的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基和环辛基。“环烷氧基”是 $\text{RO}-$,其中R是环烷基。

[0030] 如本文所用,术语“卤素”和“卤代”是指氯($-\text{Cl}$)、溴($-\text{Br}$)、氟($-\text{F}$)或碘($-\text{I}$)。“卤代烷氧基”是指被一个或多个卤素基团取代的烷氧基,并且卤代烷氧基的实例包括但不限于 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 和 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 。“卤代烷氧基烷基”是指被卤代烷氧基取代的烷基部分,其中卤代烷氧基如本文所定义。卤代烷氧基烷基的实例包括三氟甲氧基甲基、三氟乙氧基甲基和三氟甲氧基乙基。“卤代烷基”是指被一个或多个卤素基团取代的烷基部分。卤代烷基的实例包括 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{CHF}_2$ 。

[0031] 如本文所用,术语“杂烷基”是指在链中具有2至14个碳(在一些实施方案中为2至10个碳)的直链或支链烷基,其中一个或多个已被杂原子取代,该杂原子选自S、O、P和N。示例性的杂烷基包括烷基醚、仲和叔烷基胺、酰胺、烷基硫化物等。

[0032] 如本文所用,术语“杂环基”包括以下定义的杂芳基,并且是指具有2至14个环碳原子的饱和或部分不饱和的单环、双环或三环基团,除了环碳原子外,还有1-4个选自P、N、O和S的杂原子。在各个实施方案中,杂环基通过碳或通过杂原子连接至另一部分,并且任选地被碳或杂原子取代。杂环基的实例包括氮杂环丁烷基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并呋喃氮基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、苯并恶唑基、呋唑基、呋喃基、肉桂呋喃基、呋喃基、咪唑基、二氢吡啶基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、异苯并呋喃基、异吡啶基、异噻吩基、异

噻唑基、异恶唑基、萘吡啶基、恶二唑基、恶唑基、恶唑啉、异恶唑啉、氧杂环丁烷基、吡喃基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并吡啶基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、喹喔啉基、四氢吡喃基、四氢硫吡喃基、四氢异喹啉基、四唑基、四唑并吡啶基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基、氮杂环丁烷基、1,4-二恶烷基、六氢氮杂吡啶基、哌嗪基、哌啶基、吡啶-2-基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、二氢苯并咪唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并恶唑基、二氢呋喃基、二氢咪唑基、二氢吡啶基、二氢异恶唑基、二氢异噻唑基、二氢恶二唑基、二氢恶唑基、二氢吡嗪基、二氢吡唑基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氢喹啉基、二氢四唑基、二氢噻二唑基、二氢噻唑基、二氢噻吩基、二氢三唑基、二氢氮杂环丁烷基、亚甲基二氧基苯甲酰基、四氢呋喃基和四氢噻吩基及其N-氧化物。“杂环基氧基”是RO⁻，其中R是杂环基。“杂环硫基”是RS⁻，其中R是杂环基。

[0033] 如本文所用，术语“3元或4元杂环基”是指具有3或4个环原子的单环，其中至少一个环原子是选自N、O和S的杂原子。3-或4-元杂环基的非限制性实例包括吡丙啶基、2H-吡啶基、氧杂环烷基、噻喃基、氮杂环丁烷基、2,3-二乙酰氮、氮杂基、1,3-二氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、2H-氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基和2H-噻吩基。

[0034] 如本文所用，术语“杂芳基”是指在每个环中具有至多7个原子的单环、双环或三环，其中至少一个环是芳族的并且在环中包含1-4个选自N、O和S的杂原子。杂芳基的非限制性实例包括吡啶基、噻吩基、呋喃基、嘧啶基、咪唑基、吡喃基、吡唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、恶唑基、异恶唑基、吡咯基、哒嗪基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、苯并噻吩基、吡啶基、苯并噻唑基、苯并恶唑基、苯并咪唑基、异吡啶基、苯并三唑基、嘌呤基、硫杂茛基和吡嗪基。杂芳基的连接可以通过芳环发生，或者，如果杂芳基是双环或三环并且其中一个环不是芳族的或不包含杂原子，则可以通过非芳族环或不包含杂原子的环进行连接。“杂芳基”也应理解为包括任何含氮杂芳基的N-氧化物衍生物。“杂芳氧基”是RO⁻，其中R是杂芳基。

[0035] 如本文所用，术语“羟基烷氧基”是指被羟基(-OH)取代的烷氧基，其中烷氧基如本文所定义。羟基烷氧基的实例是羟基乙氧基。

[0036] 如本文所用，术语“羟烷基”是指被至少一个羟基取代的直链或支链的单价C₁-C₁₀烷基，并且羟烷基的实例包括但不限于羟甲基、羟乙基、羟丙基和羟丁基。

[0037] 如本文所用，术语“药学上可接受的”是指适用于药物制剂中，通常认为对于这种用途而言是安全的，已经由国家或州政府的监管机构正式批准用于该用途，或列在《美国药典》或其他公认的药典中，供动物，尤其是人类使用。

[0038] 如本文所用，术语“药学上可接受的载体”是指稀释剂、佐剂、赋形剂或载体，或药学上可接受的并且与本发明化合物一起施用的其他成分。

[0039] 如本文所用，术语“药学上可接受的盐”是指可以增强所需药理活性的盐。药学上可接受的盐的实例包括与无机或有机酸形成的酸加成盐、金属盐和胺盐。与无机酸形成的酸加成盐的实例包括与盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸和磷酸形成的盐。与有机酸形成的酸加成盐的实例包括乙酸、丙酸、己酸、庚酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、邻-(4-羟基-苯甲酰基)-苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟乙磺酸、苯磺酸、对氯苯磺酸、2-萘磺酸、对甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基-双环[2.2.2]辛-2-烯-1-羧酸、葡萄糖庚酸、4,4'-亚甲基双(3-

羟基-2-萘)酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸和粘康酸。金属盐的实例包括与钠、钾、钙、镁、铝、铁和锌离子的盐。胺盐的实例包括与氨的盐和足够坚固以与羧酸形成盐的有机含氮碱。

[0040] 如本文所用,术语“治疗有效量”是指当应用于本发明的化合物时旨在表示足以改善、减轻、稳定、逆转、减慢或延迟病症或疾病状态,或病症或疾病的症状发展的化合物的量。在一个实施方案中,本发明的方法提供化合物的组合的施用。在这种情况下,“治疗有效量”是组合中足以引起预期的生物学效应的本发明化合物的量。

[0041] 如本文所用,术语“治疗”是指改善或逆转疾病或病症的进展或严重程度,或改善或逆转此类疾病或病症的一种或多种症状或副作用。如本文所用,“治疗”还意指以延迟、阻止、约束、遏制或阻碍疾病或病症的系统,状况或状态的进展来抑制或阻断。为了实现本发明的目的,“治疗”进一步意指获得有益或期望的临床结果的方法,其中“有益或期望的临床结果”包括但不限于减轻症状,减轻疾病或疾病的程度,稳定(即不恶化)的疾病或病症状态,疾病或病症状态的延迟或减慢,疾病或病症状态的改善或缓解以及部分或全部疾病或病症的缓解。

[0042] 在另一个实施方案中,式(I)所示的化合物用于调节蛋白激酶c-abl,KIT和PDGFR的活性。

[0043] 如本文所用,术语“调节”是指蛋白激酶的催化活性的改变。特别地,调节是指蛋白激酶的催化活性的激活或抑制,这取决于蛋白激酶所暴露的化合物或盐的浓度,或更优选地,取决于蛋白激酶的催化活性的抑制。如本文所用,术语“催化活性”是指在蛋白激酶的直接或间接影响下酪氨酸、丝氨酸或苏氨酸的磷酸化速率。

[0044] 激酶活性的药理学抑制剂可归为三大类:(1) I型或“DFG-in”ATP竞争性抑制剂,它们直接在ATP结合位点与ATP竞争(即,SRc和Abl抑制剂达沙替尼), (2) II型或“DFG-out”ATP竞争性抑制剂,除与ATP结合位点结合外,还与相邻的疏水结合位点结合,该结合点仅在激酶处于灭活构型时(即,激活环的取向会阻止底物结合)才可结合(例如伊马替尼,尼洛替尼); (3) 非ATP竞争性抑制剂(例如GNF-2),其在影响激酶活性的ATP结合位点以外的位点结合。

[0045] 如本文所用,短语“该发明/本发明的化合物”包括式(I)所示的任何化合物,以及其包合物、水合物、溶剂化物或多晶型物。并且,即使术语“本发明的化合物”未提及其药学上可接受的盐,该术语也包括其盐。在一个实施方案中,本发明的化合物包括立体化学纯的化合物,例如,基本上不含(例如,大于85%ee、大于90%ee、大于95%ee、大于97%ee或大于99%ee的)其他立体异构体的那些化合物。也就是说,如果根据本发明的式(I)所示的化合物或其盐是互变异构体和/或立体异构体(例如,几何异构体和构象异构体),则这些分离的异构体及其混合物也包括在本发明的范围内。如果本发明的化合物或其盐在其结构中具有不对称碳,则它们的活性旋光异构体及其外消旋混合物也包括在本发明的范围内。

[0046] 如本文所用,术语“多晶型物”是指本发明的化合物或其络合物的固体晶体形式。同一化合物的不同多晶型物可表现出不同的物理、化学和/或光谱性质。不同的物理性质包括但不限于稳定性(例如,对热或光的稳定性),可压缩性和密度(在制剂和产品制造中很重要)以及溶解速率(会影响生物利用度)。稳定性的差异可能是由于化学反应性的变化(例如差异氧化,使得剂型包含一种多晶型物时变色快于包含另一种多晶型物时变色)或机械特

性(例如,因为动力学上有利的多晶型物转化为热力学更稳定的多晶型物,药片在储存时粉碎)或两者(例如,一种多晶型物的片剂在高湿度下更容易分解)。多晶型物的不同物理性质会影响其加工。例如,例如由于多晶型物的颗粒的形状或尺寸分布,一种多晶型物可能比另一种多晶型物更可能形成溶剂化物,或者可能比另一种多晶型物更难过滤或除去杂质。

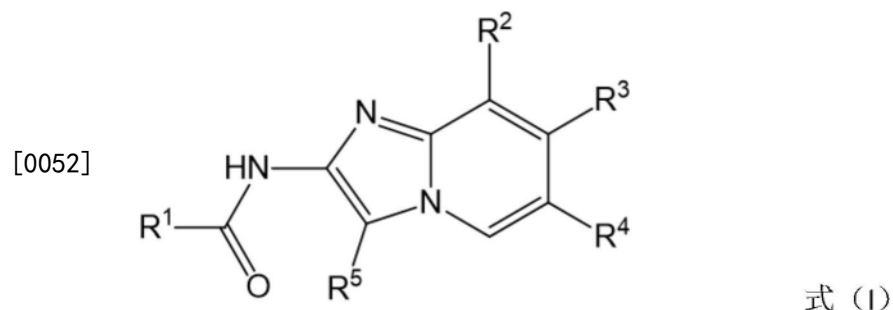
[0047] 如本文所用,术语“溶剂化物”是指根据本发明的化合物或其盐,其还包括化学计量或非化学计量的通过非共价分子间力结合的溶剂。优选的溶剂是挥发性的,无毒的和/或施用于人类微量可接受的。

[0048] 如本文所用,术语“水合物”是指根据本发明的化合物或其盐,其还包括通过非共价分子间力结合的化学计量或非化学计量的水。

[0049] 如本文所用,术语“包合物”是指晶格形式的化合物或其盐,其包含具有被困在其中的客体分子(例如,溶剂或水)的空间(例如,通道)。

[0050] 本发明的化合物

[0051] 本发明提供了式(I)所示的化合物:



[0053] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0054] R^1 是环丙基、环丁基或4元杂环基,其中 R^1 任选地被一个或多个选自卤素、烷基、羟烷基、卤代烷基和单烷基氨基烷基的基团取代,

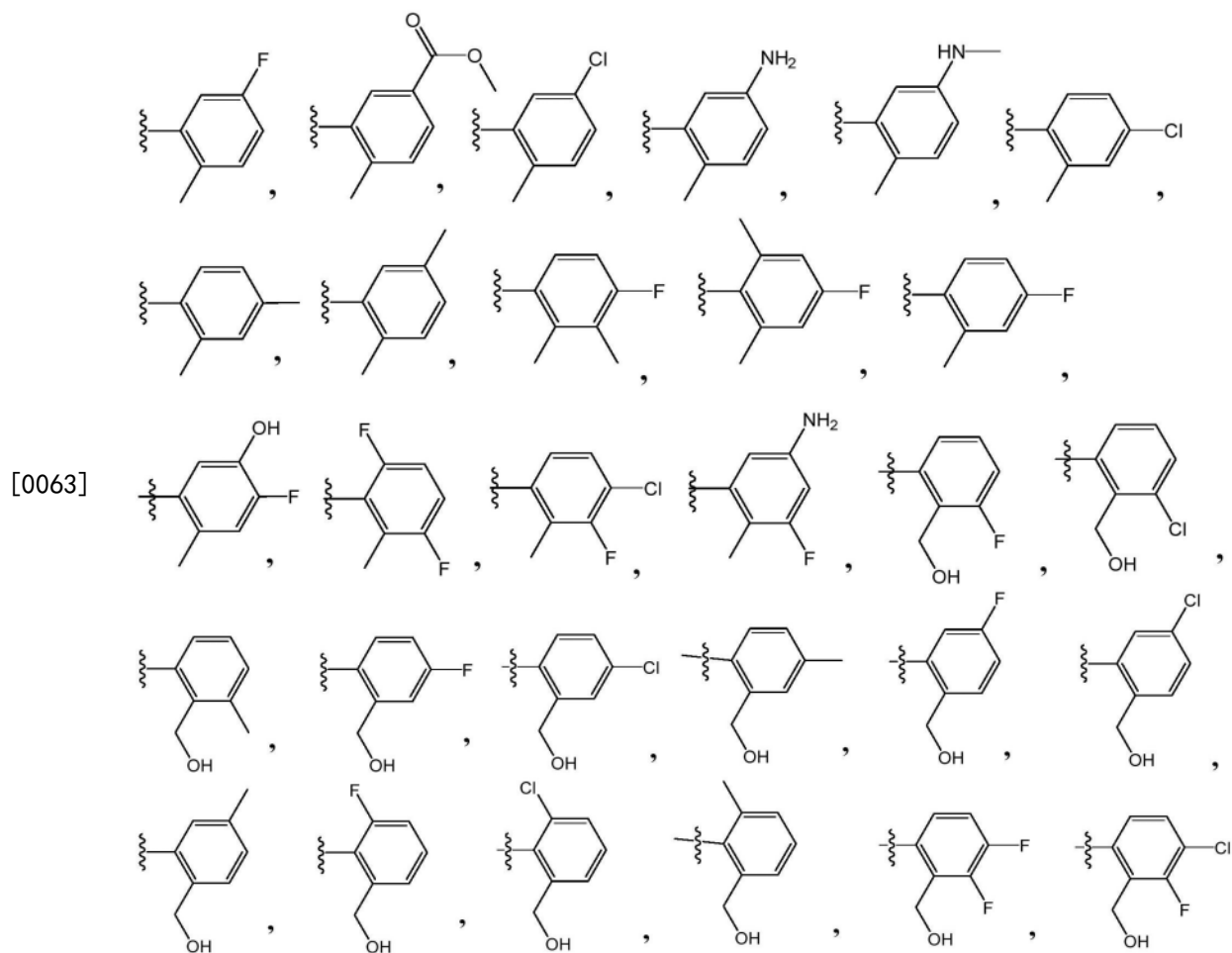
[0055] R^2 和 R^3 独立地选自H、卤素、烷基、烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 或 $-OCF_3$,

[0056] R^4 为芳基、杂芳基、环烷基、杂环基或杂烷基,其中 R^4 任选地被一个或多个选自以下的基团取代:卤素、羟基、烷基、烯基、炔基、环烷基、卤代烷基、羟烷基、二烷基氨基烷基、三甲基甲硅烷基乙氧基甲基、 $-CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-OR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-SR_a$ 、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、呋喃基、吡咯烷基、吡咯基、吡唑基、噻吩基、咪唑基、恶唑基、异恶唑基、噻唑基、呋喃基、恶二唑基、噻二唑基、苯基、四氢吡喃基、吡喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、哌啶基、吡嗪基、吗啉基和硫吗啉基, R_a 和 R_b 独立地为-H、卤素、氨基、烷基或卤代烷基,以及

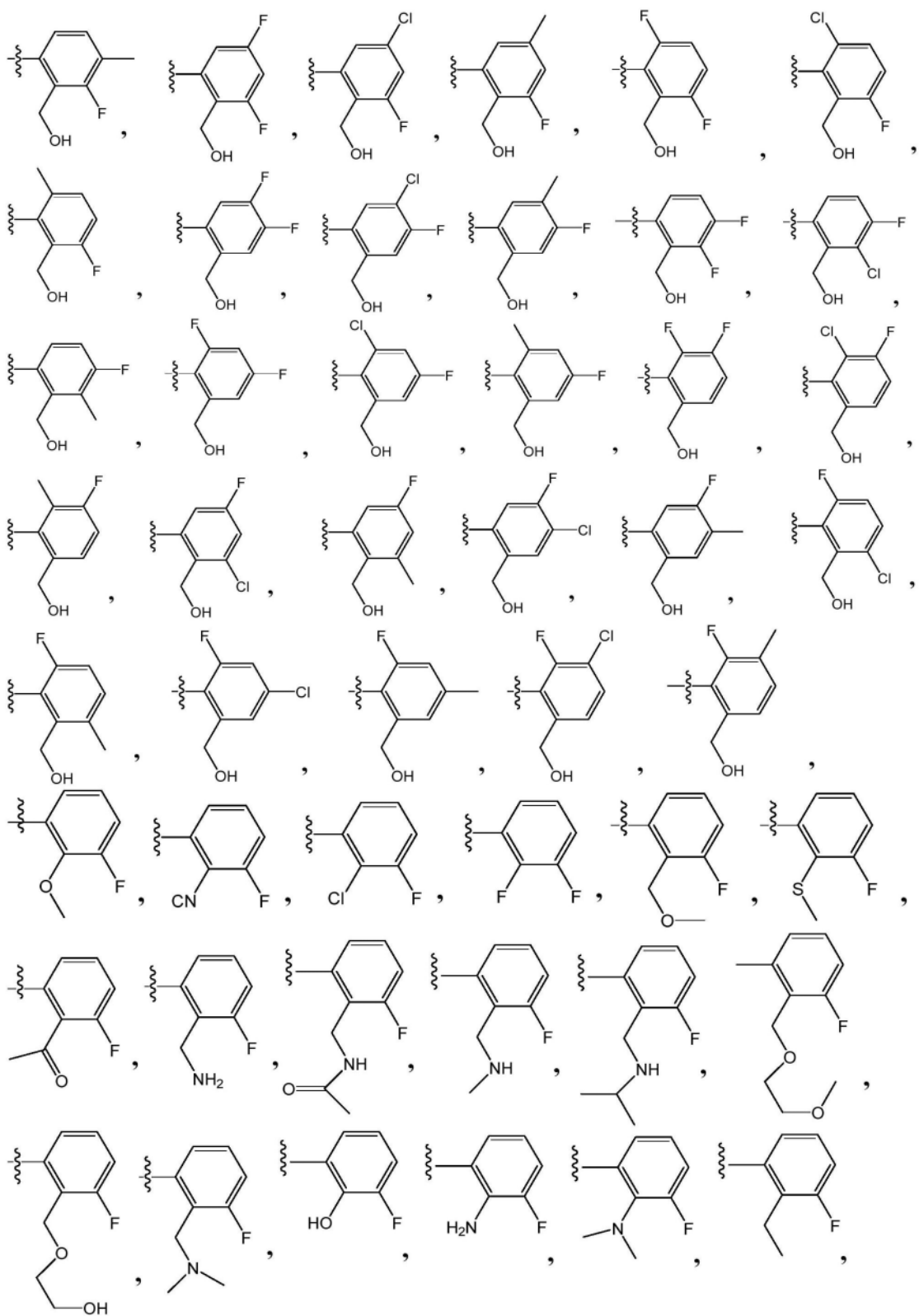
[0057] R^5 是H、卤素或烷基。

[0058] 在一些实施例中, R^1 是环丙基或环丁基,其中 R^1 任选地被一个或多个选自卤素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 羟烷基和 C_1 - C_3 卤代烷基的基团取代; R^2 和 R^3 独立地为-H、卤素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 或 $-OCF_3$; R^4 为芳基、杂芳基、环烷基或杂环基,其中 R^4 任选地被一个或多个选自以下的基团取代:卤素、羟基、 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_3 烯基、 C_2 - C_3 炔基、 C_3 - C_4 环烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、单- C_1 - C_3 烷基氨基、双- C_1 - C_3 烷基氨基、 $-NO_2$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-OR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC$

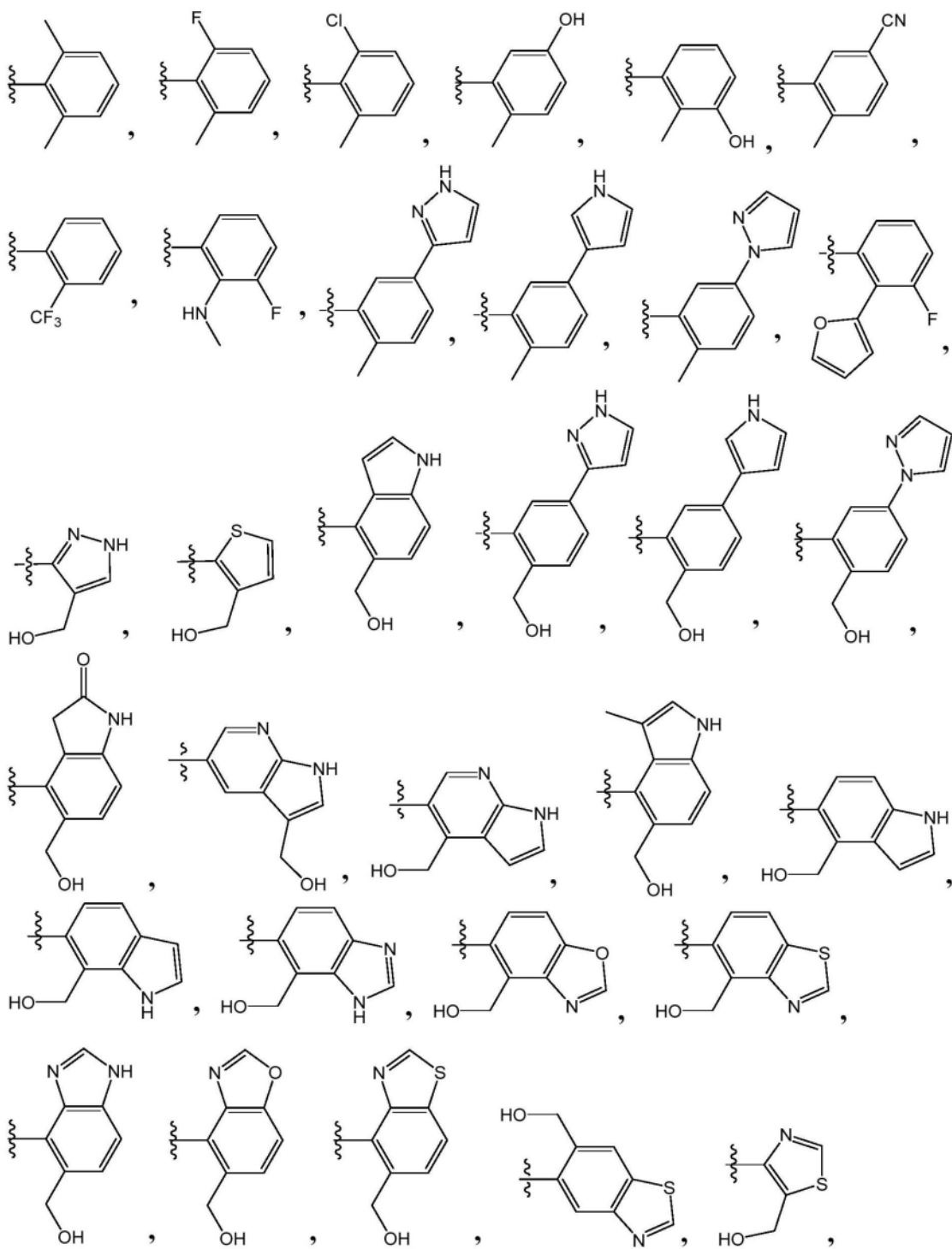
基、二甲基异噻唑基、甲基吡啶基或甲基苯并噻唑基。在特定实施方案中, R^4 为吡啶基或苯基, 其具有选自烷基、烯基、炔基、环烷基、卤代、羟基、羟烷基、卤代烷基、氰基、氨基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷基和卤代烷基的一个或多个取代。在一些特定的实施方案中, R^4 选自:

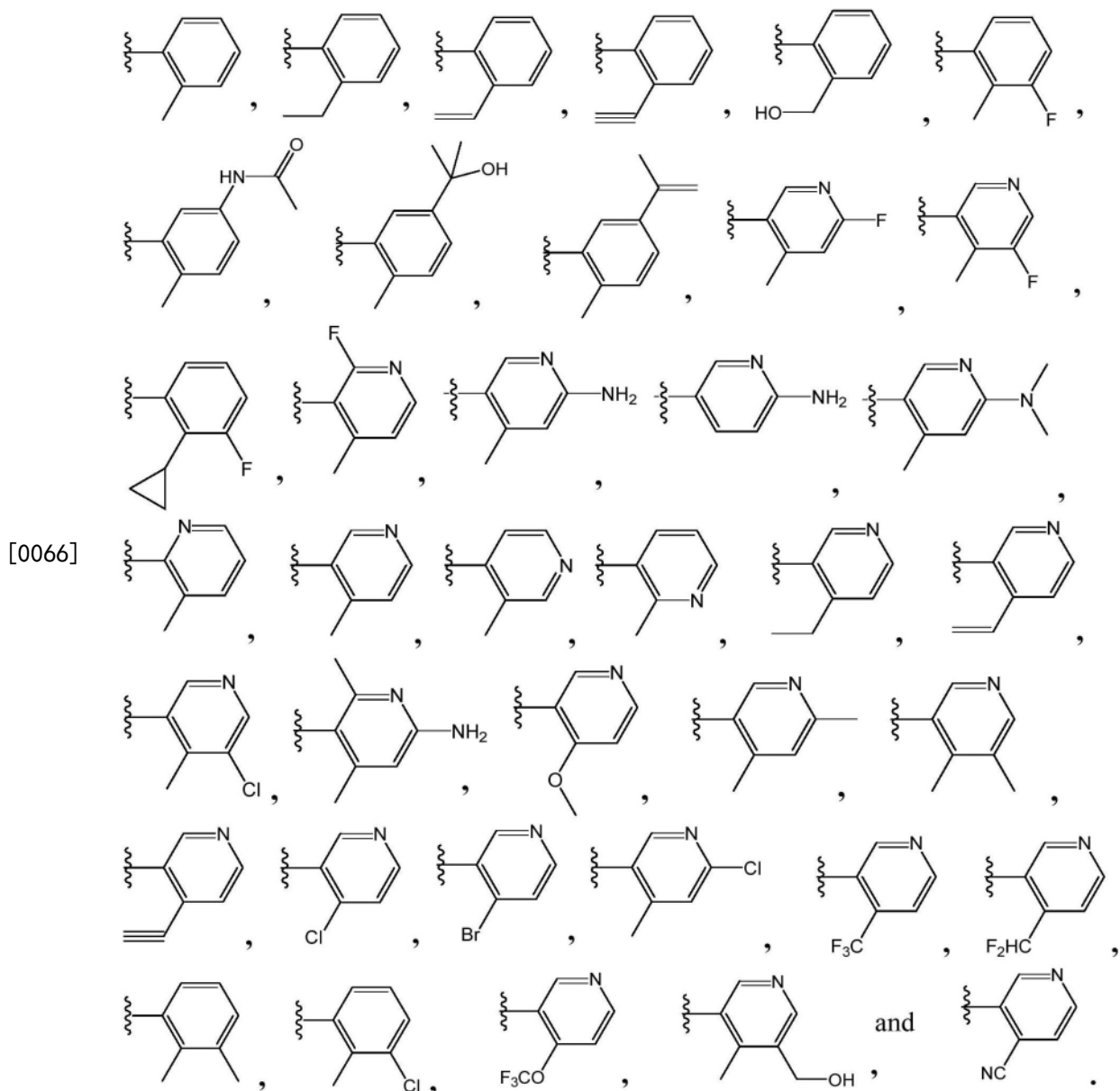


[0064]



[0065]





[0067] 在一些实施方案中, R^1 为环丙基、氟代环丙基、二氟环丙基、环丁基、氟代环丁基或二氟环丁基; R^2 和 R^3 独立地为-H,甲基或氟; R^4 为氟代甲基苯基、氟羟甲基苯基、氯甲基苯基、二甲基苯基、乙酰胺甲基苯基、羟基甲基苯基、甲基丙烯基苯基、乙炔基甲基苯基、氟甲基甲胺基苯基、甲基吡咯基苯基、甲基噻唑基苯基、氰基甲基苯基、咪唑基甲基苯基、甲基吡啶基、氯甲基吡啶基、氟甲基吡啶基、氟甲基甲基吡啶基、双甲基吡啶基、氨基吡啶基、氨基二甲基吡啶基、甲氧基吡啶基、乙酰甲基吡啶基、羟甲基吡啶基、羟甲基甲基吡啶基、羟乙基甲基吡啶基、氰基吡啶基、三氟甲基吡啶基、甲基硫苯基、甲基吲哚啉基、甲基嘧啶基,二甲基嘧啶基、吡唑基、甲基吡唑基、甲基吲哚啉基、甲基氧代吲哚啉基、吡咯吡啶基、甲基吡咯吡啶基、甲基吡咯基、吡唑并吡啶基、二氢吡咯吡啶基、甲基异噻唑基、二甲基异噻唑基、甲基吲哚啉基或甲基联苯并噻唑基。

[0068] 本文所述的化合物具有c-ab1抑制活性和对c-ab1的选择性。这些化合物可有效治疗癌症和/或增生性疾病。

[0069] 在一个实施方案中, R¹是环丙基、氟代环丙基、环丁基、氟代环丁基或二氟环丁基;

R^2 和 R^3 为-H; R^4 是苯基、吡啶基、吡唑基、吡咯并吡啶基、二氢吲哚基、氧代吲哚基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并恶唑基或噻吩基,其中 R^4 任选地被一个或多个选自卤素、羟基、烷基、卤代烷基、环烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷基氨基烷基、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-OR_a$ 、 $-SR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、呋喃基或吡咯基; R_a 和 R_b 分别为-H、卤素、氨基、烷基或卤代烷基; R^5 是-H、卤素或 C_1 - C_3 烷基。

[0070] 在各种实施方案中, R^1 是氟代环丙基,此类化合物包括但不限于以下化合物及其盐:

[0071] 2-氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0072] 2-氟-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0073] N-(3-氯-6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

[0074] N-(3-氯-6-(2-氟-6-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

[0075] 2-氟-N-(3-甲基-6-(4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0076] 2-氟-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0077] N-(3-氯-6-(4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

[0078] 2-氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0079] 2-氟-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0080] 2-氟-N-(6-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基)-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0081] 2-氟-N-(6-(5-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0082] 2-氟-N-(6-(5-羟基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0083] 3-(2-(2-氟环丙烷-1-甲酰胺)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲基苯甲酸甲酯;

[0084] 2-氟-N-(6-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0085] 2-氟-N-(6-(5-甲基-1H-吲哚-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0086] N-(3-氯-6-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

[0087] N-(6-(5-氰基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

[0088] N-(6-(1H-吡唑-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

[0089] 2-氟-N-(6-(4-甲基-1H-吡唑-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0090] 2-氟-N-(6-(3-羟基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0091] N-(6-(4-氯吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

- [0092] N-(6-(2,3-二甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0093] N-(6-(5-氨基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0094] 2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(甲胺基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0095] N-(6-(5-乙酰胺基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0096] N-(6-(5-氯-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0097] N-(6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0098] 2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡唑基-3-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0099] N-(6-(4-氯-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0100] N-(6-(3-氯-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0101] 2-氟-N-(6-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0102] N-(6-(2,4-二甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0103] 2-氟-N-(3-氟-6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0104] N-(6-(2,5-二甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0105] 2-氟-N-(6-(2-氧代吡咯-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0106] N-(6-(4-氰基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0107] 2-氟-N-(6-(4-氟-2,3-二甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0108] 2-氟-N-(6-(4-氟-2,6-二甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0109] 2-氟-N-(6-(4-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0110] 2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡咯-3-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0111] 2-氟-N-(6-(3-甲基噻吩-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0112] N-(6-(2,6-二甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0113] 2-氟-N-(6-(4-氟-5-羟基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0114] N-(6-(3,4-二氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0115] N-(6-(3,6-二氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0116] N-(6-(4-氯-3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0117] 2-氟-N-(6-(2-氟-4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺

胺;

[0118] 2-氟-N-(6-(4-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0119] N-(6-(6-氨基-4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

[0120] N-(6-(5-氨基-3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

[0121] 2-氟-N-(6-(5-甲基-2-氧代吡咯-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0122] N-(6-(2-氯-6-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

[0123] 2-氟-N-(6-(3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0124] 2-氟-N-(6-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0125] N-(6-(6-氨基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

[0126] 2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡唑基-1-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0127] 2-氟-N-(6-(3-氟-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0128] N-(3-溴-6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

[0129] 2-氟-N-(6-(3-氟-2-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0130] N-(6-(2-氰基-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;

[0131] N-(6-(2-氯-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;

[0132] N-(6-(2,3-二氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;

[0133] N-(6-(3,5-二甲基-1H-吡咯-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;

[0134] 2-氟-N-(6-(3-氟-2-(甲氧基甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0135] 2-氟-N-(6-(3-氟-2-(呋喃-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0136] 2-氟-N-(6-(3-氟-2-(甲硫基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0137] 2-氟-N-(6-(6-氟-4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0138] N-(6-(2-乙酰基-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;

[0139] N-(6-(6-(二甲氨基)-4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;

[0140] N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[0141] 2-氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0142] 2-氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0143] 2-氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

- [0144] N-(6-(2-(氨基甲基)-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;
- [0145] N-(6-(2-(乙酰胺甲基)-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;
- [0146] 2,2-二氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0147] 2-氟-N-(6-(3-氟-2-((甲胺基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0148] 2-氟-N-(6-(3-氟-2-((异丙基氨基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0149] 2-氟-N-(6-(3-氟-2-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0150] 2-氟-N-(6-(3-氟-2-((2-羟基乙氧基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0151] N-(6-(2-((二甲氨基)甲基)-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;
- [0152] N-(6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;
- [0153] 2-氟-N-(6-(4-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0154] N-(6-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;
- [0155] 2-氟-N-(6-(邻甲苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0156] 2-氟-N-(6-(3-氟-2-羟基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0157] N-(6-(2-氨基-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;
- [0158] 2-氟-N-(6-(5-甲基-1H-吡咯-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0159] 2-氟-N-(6-(6-甲基-1H-吡咯-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0160] N-(6-(2-(二甲氨基)-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;
- [0161] 2-氟-N-(6-(5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0162] N-(6-(2-乙基-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;
- [0163] 2-氟-N-(6-(3-氟-2-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0164] N-(6-(2-环丙基-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;
- [0165] 2-氟-N-(6-(3-氟-2-(甲胺基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0166] 2-氟-N-(6-(5-甲基苯并[d]恶唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0167] 2-氟-N-(6-(5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0168] 2-氟-N-(6-(6-甲基苯并噻唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0169] 2-氟-N-(6-(5-甲基苯并[d]恶唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

- [0170] 2-氟-N-(6-(5-甲基苯并噻唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0171] 2-氟-N-(6-(7-甲基苯并噻唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0172] 2-氟-N-(6-(3-氟-2-异丙基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0173] 2-氟-N-(6-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0174] 2-氟-N-(6-(3-氟-2-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0175] 2-氟-N-(6-(3-氟-2,6-二甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0176] N-(6-(2-乙基-6-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺N-(6-(4-乙酰基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0177] N-(6-(2-氯-3,4-二氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0178] N-(6-(2-氯-3,6-二氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0179] 2-氟-N-(6-(呋喃-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0180] 2-氟-N-(6-(噻吩-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0181] 2-氟-N-(6-(噻唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0182] 2-氟-N-(6-(3-甲基异噻唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0183] 2-氟-N-(6-(5-甲基噻唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0184] 2-氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0185] N-(8-(二氟甲基)-6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0186] 2-氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)-8-(氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0187] 2-氟-N-(8-氟-6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0188] 2-氟-N-(7-氟-6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0189] 2-氟-N-(6-(4-氟-2-甲基苯基)-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0190] N-(8-(二氟甲基)-6-(4-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0191] 2-氟-N-(6-(4-氟-2-甲基苯基)-8-(氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0192] 2-氟-N-(8-氟-6-(4-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0193] 2-氟-N-(7-氟-6-(4-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0194] 2-氟-N-(6-(5-氟-2-甲基苯基)-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙

烷-1-甲酰胺;

[0195] N-(8-(二氟甲基)-6-(5-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

[0196] 2-氟-N-(6-(5-氟-2-甲基苯基)-8-(氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0197] 2-氟-N-(8-氟-6-(5-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0198] 2-氟-N-(7-氟-6-(5-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0199] 2-氟-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0200] N-(8-(二氟甲基)-6-(2-氟-6-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

[0201] 2-氟-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)-8-(氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0202] 2-氟-N-(8-氟-6-(2-氟-6-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0203] 2-氟-N-(7-氟-6-(2-氟-6-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0204] N-(6-(3-氟-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0205] N-(6-(4-氟-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0206] 2-氟-N-(6-(4-氟-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0207] N-(6-(5-氟-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0208] 2-氟-N-(6-(5-氟-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0209] N-(6-(2-氟-6-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0210] 2-氟-N-(6-(2-氟-6-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0211] N-(6-(3-氯-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0212] N-(6-(3-氯-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

[0213] N-(6-(4-氯-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0214] N-(6-(4-氯-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

[0215] N-(6-(5-氯-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0216] N-(6-(5-氯-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

[0217] N-(6-(2-氯-6-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

- [0218] N-(6-(2-氯-6-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0219] N-(6-(2-(羟甲基)-3-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0220] 2-氟-N-(6-(2-(羟甲基)-3-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0221] N-(6-(2-(羟甲基)-4-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0222] 2-氟-N-(6-(2-(羟甲基)-4-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0223] N-(6-(2-(羟甲基)-5-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0224] 2-氟-N-(6-(2-(羟甲基)-5-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0225] N-(6-(2-(羟甲基)-6-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0226] 2-氟-N-(6-(2-(羟甲基)-6-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0227] N-(6-(3,4-二氟-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0228] N-(6-(3,4-二氟-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0229] N-(6-(4,5-二氟-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0230] N-(6-(4,5-二氟-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0231] N-(6-(2,3-二氟-6-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0232] N-(6-(2,3-二氟-6-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0233] N-(6-(3,6-二氟-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0234] N-(6-(3,6-二氟-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0235] N-(6-(3-氯-4-氟-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0236] N-(6-(3-氯-4-氟-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0237] N-(6-(4-氯-5-氟-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0238] N-(6-(4-氯-5-氟-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0239] N-(6-(3-氯-2-氟-6-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0240] N-(6-(3-氯-2-氟-6-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0241] N-(6-(6-氯-3-氟-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0242] N-(6-(6-氯-3-氟-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0243] N-(6-(4-氟-2-(羟甲基)-3-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

- [0244] 2-氟-N-(6-(4-氟-2-(羟甲基)-3-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0245] N-(6-(5-氟-2-(羟甲基)-4-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0246] 2-氟-N-(6-(5-氟-2-(羟甲基)-4-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0247] N-(6-(2-氟-6-(羟甲基)-3-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0248] 2-氟-N-(6-(2-氟-6-(羟甲基)-3-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0249] N-(6-(3-氟-2-(羟甲基)-6-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0250] 2-氟-N-(6-(3-氟-2-(羟甲基)-6-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0251] N-(6-(4-氯-3-氟-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0252] N-(6-(4-氯-3-氟-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0253] N-(6-(3-氟-2-(羟甲基)-4-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0254] 2-氟-N-(6-(3-氟-2-(羟甲基)-4-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0255] N-(6-(3,5-二氟-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0256] N-(6-(3,5-二氟-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0257] N-(6-(5-氯-3-氟-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0258] N-(6-(5-氯-3-氟-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0259] N-(6-(3-氟-2-(羟甲基)-5-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0260] 2-氟-N-(6-(3-氟-2-(羟甲基)-5-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0261] N-(6-(5-氯-4-氟-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0262] N-(6-(5-氯-4-氟-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0263] N-(6-(3,4-二氟-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0264] N-(6-(3,4-二氟-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0265] N-(6-(2,4-二氟-6-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0266] N-(6-(2,4-二氟-6-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0267] N-(6-(2-氯-4-氟-6-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0268] N-(6-(2-氯-4-氟-6-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0269] N-(6-(4-氟-2-(羟甲基)-6-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

- [0270] 2-氟-N-(6-(4-氟-2-(羟甲基)-6-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0271] N-(6-(2-氯-3-氟-6-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0272] N-(6-(2-氯-3-氟-6-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0273] N-(6-(3,5-二氟-2-(羟甲基)-6-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0274] N-(6-(3,5-二氟-2-(羟甲基)-6-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0275] N-(6-(3-氯-5-氟-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0276] N-(6-(3-氯-5-氟-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0277] N-(6-(5-氟-2-(羟甲基)-3-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0278] 2-氟-N-(6-(5-氟-2-(羟甲基)-3-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0279] N-(6-(5-氟-2-(羟甲基)-4-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0280] 2-氟-N-(6-(5-氟-2-(羟甲基)-4-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0281] N-(6-(3-氯-6-氟-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0282] N-(6-(3-氯-6-氟-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0283] N-(6-(6-氟-2-(羟甲基)-3-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0284] 2-氟-N-(6-(6-氟-2-(羟甲基)-3-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0285] N-(6-(4-氯-2-氟-6-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0286] N-(6-(4-氯-2-氟-6-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0287] N-(6-(2-氟-6-(羟甲基)-4-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0288] 2-氟-N-(6-(2-氟-6-(羟甲基)-4-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0289] N-(6-(5-(羟甲基)-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0290] 2-氟-N-(6-(5-(羟甲基)-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0291] N-(6-(4-(羟甲基)-1H-吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0292] 2-氟-N-(6-(4-(羟甲基)-1H-吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0293] N-(6-(2-(羟甲基)-5-(1H-吡啶-3-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0294] 2-氟-N-(6-(2-(羟甲基)-5-(1H-吡啶-3-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环

丙烷-1-甲酰胺；

[0295] N-(6-(2-(羟甲基)-5-(1H-吡咯-3-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺；

[0296] 2-氟-N-(6-(2-(羟甲基)-5-(1H-吡咯-3-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

[0297] N-(6-(3-(羟甲基)噻吩-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺；

[0298] 2-氟-N-(6-(3-(羟甲基)噻吩-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

[0299] N-(6-(5-(羟甲基)-2-氧代吡咯-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺；

[0300] 2-氟-N-(6-(5-(羟甲基)-2-氧代吡咯-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

[0301] N-(6-(3-(羟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺；

[0302] 2-氟-N-(6-(3-(羟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

[0303] N-(6-(2-(羟甲基)-5-(1H-吡唑-1-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺；

[0304] 2-氟-N-(6-(2-(羟甲基)-5-(1H-吡唑-1-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

[0305] N-(6-(5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡咯-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺；

[0306] 2-氟-N-(6-(5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡咯-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

[0307] N-(6-(4-(羟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺；

[0308] 2-氟-N-(6-(4-(羟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

[0309] N-(6-(5-(羟甲基)-1H-吡咯-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺；

[0310] 2-氟-N-(6-(5-(羟甲基)-1H-吡咯-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

[0311] N-(6-(6-(羟甲基)-1H-吡咯-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺；

[0312] 2-氟-N-(6-(6-(羟甲基)-1H-吡咯-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

[0313] N-(6-(5-(羟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺；

[0314] 2-氟-N-(6-(5-(羟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

[0315] N-(6-(5-(羟甲基)苯并[d]恶唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺；

[0316] 2-氟-N-(6-(5-(羟甲基)苯并[d]恶唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-

1-甲酰胺;

[0317] N-(6-(5-(羟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0318] 2-氟-N-(6-(5-(羟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0319] N-(6-(5-(羟甲基)苯并噻唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0320] 2-氟-N-(6-(5-(羟甲基)苯并噻唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0321] N-(6-(5-(羟甲基)苯并[d]恶唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0322] 2-氟-N-(6-(5-(羟甲基)苯并[d]恶唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0323] N-(6-(5-(羟甲基)苯并[d]噻唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0324] 2-氟-N-(6-(5-(羟甲基)苯并噻唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0325] N-(6-(7-(羟甲基)苯并[d]噻唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0326] 2-氟-N-(6-(7-(羟甲基)苯并噻唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0327] N-(6-(5-(羟甲基)噻唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;和

[0328] 2-氟-N-(6-(5-(羟甲基)噻唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺。

[0329] 在一个实施方案中, R^1 是氟代环丙基; R^2 和 R^3 是-H; R^4 是苯基、二氢吡啶基、氧代二氢吡啶基或苯并噻唑基,其中 R^4 任选被一个或多个选自卤素、羟基、烷基、烷基氨基和吡咯基的基团取代; R_5 是-H、卤素或C1-C3烷基。在各种实施方案中,此类化合物包括但不限于以下化合物及其盐:

[0330] 2-氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0331] 2-氟-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0332] N-(3-氯-6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

[0333] N-(3-氯-6-(2-氟-6-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

[0334] 2-氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0335] 2-氟-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

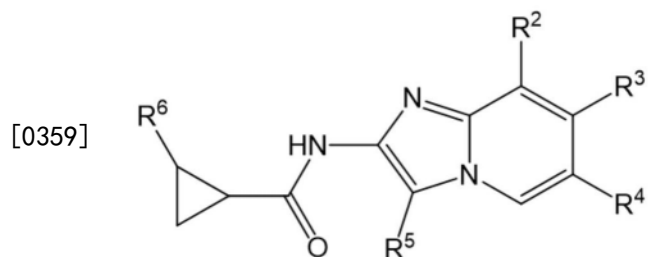
[0336] 2-氟-N-(6-(5-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0337] 2-氟-N-(6-(5-羟基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0338] 2-氟-N-(6-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0339] 2-氟-N-(6-(3-羟基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

- [0340] N-(6-(2,3-二甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0341] 2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(甲胺基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0342] N-(6-(2,4-二甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟代环丙烷-1-甲酰胺;
- [0343] 2-氟-N-(3-氟-6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0344] N-(6-(2,5-二甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0345] 2-氟-N-(6-(2-氧代吡咯-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0346] 2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡咯-3-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0347] N-(6-(2,6-二甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0348] 2-氟-N-(6-(4-氟-5-羟基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0349] 2-氟-N-(6-(5-甲基-2-氧代吡咯-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0350] N-(3-溴-6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0351] N-(6-(3,5-二甲基-1H-吡咯-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;
- [0352] 2-氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0353] 2-氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0354] 2-氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0355] 2-氟-N-(6-(5-甲基-1H-吡咯-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
- [0356] 2-氟-N-(6-(6-甲基-1H-吡咯-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;和
- [0357] 2-氟-N-(6-(5-甲基苯并噻唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺。
- [0358] 在一实施方案中,式(I)所示的化合物选自式(II)所示的化合物及其药学上可接受的盐:



[0360] 式(II)

[0361] 其中R⁶选自卤素、C¹-C³烷基、C¹-C³羟烷基和C¹-C³卤代烷基,并且R²、R³、R⁴和R⁵如上所定义。

[0362] 在一个实施方案中,式(I)所示的化合物是其中R¹是环丙基的化合物。在一个实施方案中,式(I)所示的化合物为N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺或其盐。

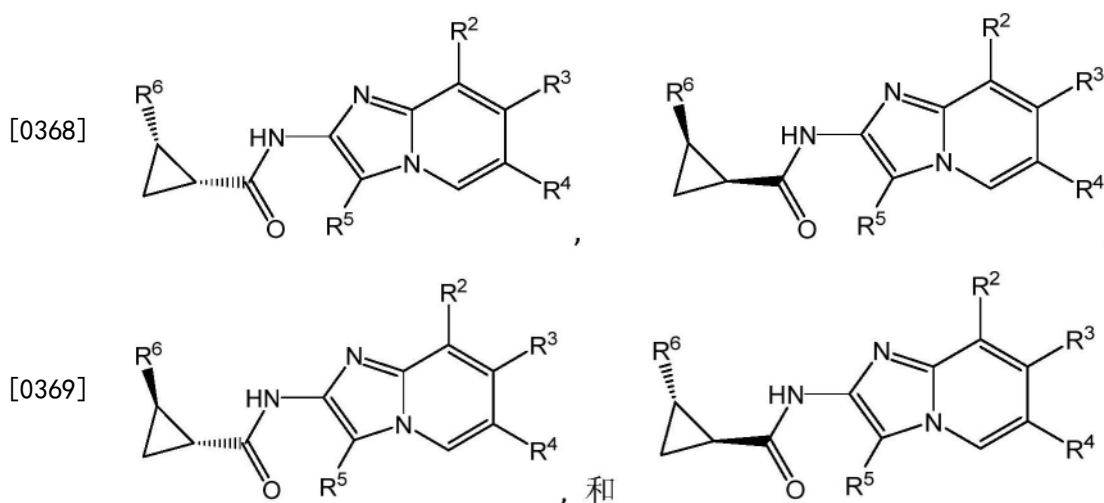
[0363] 在另一个实施方案中,式(I)化合物是其中 R^1 是环丁基的化合物,其任选地被一个或多个选自卤素、烷基、羟烷基、卤代烷基和单烷基氨基烷基的基团取代; R^2, R^3, R^4 和 R^5 如上所定义。在各个实施方案中,式(I)所示的化合物选自由以下化合物及其盐组成的组:

[0364] N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丁烷甲酰胺;

[0365] 3-氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丁烷甲酰胺;和

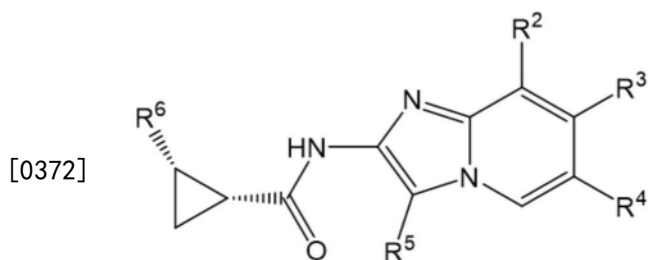
[0366] 3,3-二氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丁烷甲酰胺。

[0367] 本公开的化合物包括本文所述化合物的立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物是立体化学纯的化合物,例如那些基本上不含(例如,大于85% ee、大于90% ee、大于95% ee、大于97% ee或大于99% ee)的其他立体异构体。此类立体异构体的实例包括但不限于,



[0370] 其中 R^2, R^3, R^4, R^5 和 R^6 如上所定义。

[0371] 在一实施方案中,式(I)所示的化合物选自式(III)所示的化合物及其药学上可接受的盐:



式 III

[0373] 其中 R^6 选自卤素、 C^1 - C^3 烷基、 C^1 - C^3 羟烷基和 C^1 - C^3 卤代烷基,并且 R^2, R^3, R^4 和 R^5 如上所定义。表1显示了具有式(III)所示的立体化学的示例性化合物。式(III)所示的化合物的实例包括但不限于以下化合物及其盐:

[0374] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0375] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0376] (1S,2S)-N-(3-氯-6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙

烷-1-甲酰胺;

[0377] (1S,2S)-N-(3-氯-6-(2-氟-6-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

[0378] (1S,2S)-2-氟-N-(3-甲基-6-(4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0379] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0380] (1S,2S)-N-(3-氯-6-(4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

[0381] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0382] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0383] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基)-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0384] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(5-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0385] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(5-羟基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0386] 3-(2-((1S,2S)-2-氟代环丙烷-1-甲酰胺)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲基苯甲酸甲酯;

[0387] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0388] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0389] (1S,2S)-N-(3-氯-6-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

[0390] (1S,2S)-N-(6-(5-氰基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

[0391] (1S,2S)-N-(6-(1H-吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

[0392] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(4-甲基-1H-吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0393] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-羟基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0394] (1S,2S)-N-(6-(4-氯吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

[0395] (1S,2S)-N-(6-(2,3-二甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;

- [0396] (1S,2S)-N-(6-(5-氨基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0397] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(甲胺基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0398] (1S,2S)-N-(6-(5-乙酰胺基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0399] (1S,2S)-N-(6-(5-氯-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0400] (1S,2S)-N-(6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0401] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡唑基-3-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0402] (1S,2S)-N-(6-(4-氯-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0403] (1S,2S)-N-(6-(3-氯-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0404] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0405] (1S,2S)-N-(6-(2,4-二甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0406] (1S,2S)-2-氟-N-(3-氟-6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0407] (1S,2S)-N-(6-(2,5-二甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0408] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(2-氧代吡咯-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0409] (1S,2S)-N-(6-(4-氰基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0410] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(4-氟-2,3-二甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0411] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(4-氟-2,6-二甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0412] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(4-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0413] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡咯-3-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0414] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-甲基噻吩-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0415] (1S,2S)-N-(6-(2,6-二甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲

酰胺；

[0416] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(4-氟-5-羟基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

[0417] (1S,2S)-N-(6-(3,4-二氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺；

[0418] (1S,2S)-N-(6-(3,6-二氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺；

[0419] (1S,2S)-N-(6-(4-氯-3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺；

[0420] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(2-氟-4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

[0421] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(4-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

[0422] (1S,2S)-N-(6-(6-氨基-4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺；

[0423] (1S,2S)-N-(6-(5-氨基-3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺；

[0424] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(5-甲基-2-氧代吡咯-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

[0425] (1S,2S)-N-(6-(2-氯-6-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺；

[0426] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

[0427] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(2-氧代-2,3-二氢苯并噻唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

[0428] (1S,2S)-N-(6-(6-氨基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺；

[0429] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡唑-1-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

[0430] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-(羟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

[0431] (1S,2S)-N-(3-溴-6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺；

[0432] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺；

[0433] (1S,2S)-N-(6-(2-氰基-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺；

[0434] (1S,2S)-N-(6-(2-氯-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺；

[0435] (1S,2S)-N-(6-(2,3-二氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺；

[0436] (1S,2S)-N-(6-(3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;

[0437] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-(甲氧基甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0438] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-(呋喃-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0439] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-(甲硫基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0440] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(6-氟-4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0441] (1S,2S)-N-(6-(2-乙酰基-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;

[0442] (1S,2S)-N-(6-(6-(二甲氨基)-4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;

[0443] N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[0444] (1S,2S)-N-(6-(2-(氨基甲基)-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;

[0445] (1S,2S)-N-(6-(2-(乙酰胺甲基)-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;

[0446] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-((甲胺基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0447] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-((异丙基氨基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0448] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0449] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-((2-羟基乙氧基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0450] (1S,2S)-N-(6-(2-((二甲氨基)甲基)-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;

[0451] (1S,2S)-N-(6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;

[0452] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(4-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0453] (1S,2S)-N-(6-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;

[0454] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(邻甲苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0455] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-羟基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0456] (1S,2S)-N-(6-(2-氨基-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺

胺;

[0457] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(5-甲基-1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0458] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(6-甲基-1H-吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0459] (1S,2S)-N-(6-(2-(二甲氨基)-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;

[0460] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0461] (1S,2S)-N-(6-(2-乙基-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;

[0462] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0463] (1S,2S)-N-(6-(2-环丙基-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺;

[0464] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-(甲胺基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0465] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(5-甲基苯并[d]恶唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0466] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0467] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(6-甲基苯并噻唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0468] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(5-甲基苯并[d]恶唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0469] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(5-甲基苯并噻唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0470] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(7-甲基苯并噻唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;和

[0471] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-异丙基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺。

[0472] 在特定实施方案中,式(I)所示的化合物选自以下化合物及其盐组成的组:

[0473] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0474] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(5-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0475] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(5-羟基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺;

[0476] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-

1-甲酰胺；

[0477] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(甲胺基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

[0478] (1S,2S)-N-(6-(2,5-二甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺；

[0479] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡咯-3-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

[0480] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(4-氟-5-羟基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

[0481] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(6-甲基-1H-吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺；和

[0482] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(5-甲基苯并噻唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺。

[0483] 本发明提供了上述化合物的药学上可接受的盐。药物上可接受的盐如上文定义部分中所定义。在一些实施方案中，所述盐为盐酸盐、酒石酸盐、磷酸盐或马来酸盐。

[0484] 治疗方法

[0485] 本发明还提供了通过向受试者施用治疗有效量的一种或多种如上所述的化合物来治疗患有或易患此类疾病或紊乱的受试者的癌症和/或增生性疾病的方法。

[0486] 1. 疾病或症状

[0487] 本发明用于抑制c-abl, KIT和/或PDGFR活性的化合物可用于治疗或预防癌症疾病和增生性疾病。该化合物可用于抑制或阻碍c-abl, KIT和/或PDGFR激酶活性，并用于治疗癌症疾病和增生性疾病，或用于预防这种疾病的恶化。因此，本发明提供了用于抑制或阻碍细胞中的c-abl, KIT和/或PDGFR活性的方法，其中使细胞与有效量的本发明的化合物接触。在一个实施方案中，这种细胞存在于受试者（例如，CML患者）中。在另一实施方案中，提供了使用根据本发明的化合物治疗或预防受试者中的癌症疾病和增生性疾病的医学用途。本发明的方法包括向需要治疗或预防癌症疾病和增生性疾病的受试者施用含有治疗或预防有效量的c-abl, KIT和/或PDGFR抑制剂的药物组合物。癌症疾病和增生性疾病包括但不限于乳腺癌、卵巢癌、NSCLC、急性淋巴细胞白血病、急性髓系白血病、慢性髓系白血病和慢性淋巴细胞白血病。

[0488] 另一方面，本文所述的化合物可用于治疗人类或非人类所患有的与异常KIT活性相关的病症。在多种适应症中发现了KIT中的激活突变，多种适应症包括系统性肥大细胞增多症、GIST（胃肠道间质瘤）、AML（急性髓性白血病）、黑色素瘤、精原细胞瘤、颅内生殖细胞肿瘤和非霍奇金淋巴瘤（NHL），例如B细胞淋巴瘤（BCL）、T细胞淋巴瘤和自然杀伤细胞淋巴瘤。此外，KIT突变与尤文氏肉瘤、DLBCL（弥漫性大B细胞淋巴瘤）、无性细胞瘤、MDS（骨髓增生异常综合征）、NKTCL（鼻NK/T细胞淋巴瘤）、CMML（慢性粒单核细胞白血病）和脑癌。

[0489] 肥大细胞增多症是指一组疾病，其特征为在一个组织或多个组织中过度肥大细胞积累。肥大细胞增多症细分为两组疾病：(1) 皮肤肥大细胞增多症（CM）描述仅限于皮肤的形式；(2) 系统性肥大细胞增多症（SM）描述了肥大细胞浸润皮外器官的形式，有或没有皮肤受累。SM进一步细分为五种形式：惰性（ISM）、阴燃（SSM）、侵袭性（ASM）、伴有血液学非肥大细

胞谱系疾病的SM(SM-AHNMD)和肥大细胞白血病(MCL)的SM。

[0490] 系统性肥大细胞增多症的诊断部分基于骨髓的组织学和细胞学研究,显示经常非典型形态的肥大细胞浸润,这些细胞经常异常表达非肥大细胞标志物(CD25和/或CD2)。当骨髓肥大细胞浸润发生在以下一种情况中时,可确诊SM: (1) 肥大细胞形态异常(纺锤形细胞); (2) 血清类胰蛋白酶水平升高至20ng/mL以上;或 (3) 存在激活的KIT D816V突变。

[0491] 在绝大多数肥大细胞增多症病例(90-98%)中发现了D816位的激活突变,最常见的突变是D816V和D816H以及D816Y。D816V突变位于激酶结构域的激活环中,导致KIT激酶的组成型激活。

[0492] 本文所述的化合物也可用于治疗胃肠道间质瘤。完全手术切除仍然是原发性GIST患者的首选治疗方式。手术对大约50%的GIST患者有效;在其余患者中,肿瘤复发频繁。对于初步治疗而言,已证明使用KIT抑制剂(如伊马替尼)进行初步治疗是足够的。然而,对伊马替尼的耐药性会在数月内通过体细胞突变发生。这些继发性伊马替尼耐药突变最常见于外显子11、13、14、17或18。舒尼替尼是大多数伊马替尼耐药肿瘤的标准二线治疗,对含有外显子11、13和14突变的肿瘤有效。然而,外显子17和18中的继发性KIT突变对舒尼替尼治疗具有抗性,此外,在舒尼替尼治疗几个月后,外显子17和18中含有三级抗性突变的肿瘤出现。瑞格菲尼在伊马替尼、舒尼替尼耐药GIST的3期临床试验中呈现出满意的效果,该GIST具有针对几种但不是全部外显子17和18突变的活性,其中D816是其中之一。因此,需要治疗剂来治疗具有瑞格菲尼未解决的外显子17突变的GIST患者。除了在难治性GIST环境中使用本文所述的化合物作为单一药剂之外,使用伊马替尼、舒尼替尼和/或瑞格菲尼与本文公开的化合物的组合可以防止出现对外显子17突变的抗性。

[0493] 本文所述的化合物还可用于治疗AML。AML患者也含有KIT突变,其中大部分突变位于D816位置。

[0494] 有一部分GIST患者在PDGFRa中存在D842V突变;可以通过识别这种突变来对GIST患者的这个亚组进行分层。目前可用的所有酪氨酸激酶抑制剂对这部分患者均无效。由于本文所述的化合物具有PDGFRa D842V的活性,因此它们可用于治疗这些患者。

[0495] 在不同的实施方案中,上述方法用于治疗胃肠道间质瘤(GIST)、胃肠道癌症如胃癌和结直肠癌、黑色素瘤、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、急性淋巴细胞白血病(ALL)或急性髓细胞性白血病(AML)。在特定实施方案中,该方法用于治疗胃肠道间质瘤(GIST)、黑色素瘤或慢性淋巴细胞白血病(CLL)。

[0496] 2. 受试者

[0497] 根据本发明的待治疗的合适的受试者包括哺乳动物受试者。根据本发明的哺乳动物包括但不限于人、犬、猫、牛、山羊、马、绵羊、猪、啮齿动物、兔类动物、灵长类等,并且包括子宫内的哺乳动物。受试者可以是任何性别,也可以处于任何发育阶段。在一实施方案中,根据本发明的待治疗的合适受试者是人。

[0498] 3. 给药和配量

[0499] 本发明的化合物通常以治疗有效量施用。本发明的化合物可以通过任何适合的途径以适合于该途径的药物组合物的形式,并且以对于预期治疗有效的剂量来施用。有效剂量通常为单剂量或分剂量的每千克体重每天约0.001至约100mg,优选约0.01至约50mg/kg/天。根据治疗对象的年龄、种类和疾病或病症,低于该范围下限的剂量水平可能是合适的。

在其他情况下,可以使用更大剂量而无有害副作用。大剂量也可以分为几个小剂量,以便全天服用。确定合适剂量的方法是本发明所属领域中所公知的。例如,可以使用《雷明顿:药学的科学与实践》,Mack Publishing Co.,第20版,2000年。

[0500] 药物组合物、剂型和给药途径

[0501] 为了治疗上述疾病或病症,本发明所述的化合物或其药学上可接受的盐可以如下方式施用:

[0502] 口服给药

[0503] 本发明的化合物可以口服给药,包括通过吞咽给药,使得该化合物进入胃肠道,或直接从口腔吸收到血流中(例如,颊或舌下给药)。

[0504] 用于口服的合适的组合物包括固体、液体、凝胶或粉末制剂,并且具有剂型,例如片剂、锭剂、胶囊、颗粒或粉末。

[0505] 用于口服的组合物可以配制成立即释放或调节释放,包括延迟释放或持续释放,任选地具有肠溶衣。

[0506] 液体制剂可以包括溶液、糖浆和悬浮液,它们可以用于软胶囊或硬胶囊中。这样的制剂可以包含药学上可接受的载体,例如水、乙醇、聚乙二醇、纤维素或油。该制剂还可以包含一种或多种乳化剂和/或助悬剂。

[0507] 在片剂剂型中,存在的药物的量可以为剂型重量的约0.05%至约95%,更通常为约2%至约50%。另外,片剂可包含崩解剂,其占剂型重量的约0.5%至约35%,更通常为约2%至约25%。崩解剂的实例包括但不限于乳糖、淀粉、淀粉羟乙酸钠、交聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、麦芽糊精或其混合物。

[0508] 用于片剂的合适的润滑剂的量按重量计约0.1%至约5%,并且包括但不限于滑石、二氧化硅、硬脂酸、钙、锌或硬脂酸镁、硬脂富马酸钠等。

[0509] 用于片剂的合适的粘合剂包括但不限于明胶、聚乙二醇、糖、树胶、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素等。用于片剂的合适的稀释剂包括但不限于甘露醇、木糖醇、乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、微晶纤维素和淀粉。

[0510] 用于片剂中的合适的增溶剂的量按重量计可约0.1%至约3%,并且包括但不限于聚山梨酯、月桂基硫酸钠、十二烷基硫酸钠、碳酸亚丙酯、二甘醇单乙醚、二甲基异山梨醇酯、聚乙二醇(天然或氢化)蓖麻油、HCORTM(Nikkol)、油酸酯、GelucireTM、辛酸/辛酸甘油单酯/甘油二酯、山梨糖醇酐脂肪酸酯和Solutol HSTM。

[0511] 肠胃外给药

[0512] 本发明的化合物可以直接施用到血流,肌肉或内部器官中。肠胃外给药的合适方式包括静脉内,肌肉内,皮下动脉内,腹膜内,鞘内,颅内等。用于肠胃外给药的合适装置包括注射器(包括针头和无针头注射器)和输液方法。

[0513] 用于肠胃外给药的组合物可以配制成立即或调节释放,包括延迟或持续释放。大多数肠胃外制剂是含有赋形剂的水溶液,包括盐、缓冲剂和等渗剂。肠胃外制剂也可以以脱水形式(例如通过冻干)或作为无菌非水溶液制备。这些制剂可以与合适的媒介物例如无菌水一起使用。增溶剂也可以用于制备肠胃外溶液。

[0514] 经皮给药

[0515] 本发明的化合物可以局部施用于皮肤或经皮地施用。用于该局部给药的制剂可以

包括洗剂、溶液、乳膏、凝胶、水凝胶、软膏、泡沫、植入物、贴剂等。用于局部给药制剂的药学上可接受的载体可以包括水、酒精、矿物油、甘油、聚乙二醇等。局部或经皮给药也可以通过电穿孔、离子电渗疗法、超声透入疗法等进行。

[0516] 用于局部给药的组合物可以配制成立即释放或调释,包括延迟释放或持续释放。

[0517] 联合疗法

[0518] 根据本发明的药物组合物可以包含一种或多种另外的治疗剂,例如,以提高功效或减少副作用。因此,在一些实施方案中,药物组合物还包含一种或多种选自活性成分的其他治疗剂,所述活性成分可用于治疗或抑制直接或间接由c-abl, KIT和/或PDGFR激酶介导的疾病。这种活性成分的实例是但不限于伊马替尼、舒尼替尼和瑞格菲尼。其他药剂包括W02014/039714和W02014/100620中所述的化合物1。

[0519] 制备药物组合物的参考文献

[0520] 用于制备用于治疗或预防疾病或病症的药物组合物的方法是本发明所属领域中众所周知的。例如,根据《药物赋形剂手册》(第7版)、《雷明顿:药学的科学与实践》(第20版)、《药学技术百科全书》(第3版)或《缓释控释药物输送系统》(1978年)可以选择药学上可接受的赋形剂、载体、添加剂等,然后将其与本发明的化合物混合以制备药物组合物。

[0521] 本发明提供了通过抑制c-abl, KIT和/或PDGFR活性而具有各种药理作用的化合物,具有该化合物作为有效剂的药物组合物,该化合物的医学用途,特别是用于治疗癌症疾病和增生性疾病的医学用途,以及治疗或预防的方法,该方法包括将所述化合物施用于需要这种治疗或预防的受试者。本发明的化合物及其药学上可接受的盐具有良好的安全性和对c-abl, KIT和/或PDGFR的高选择性,因此表现出作为药物的优异性能。

[0522] 实施例

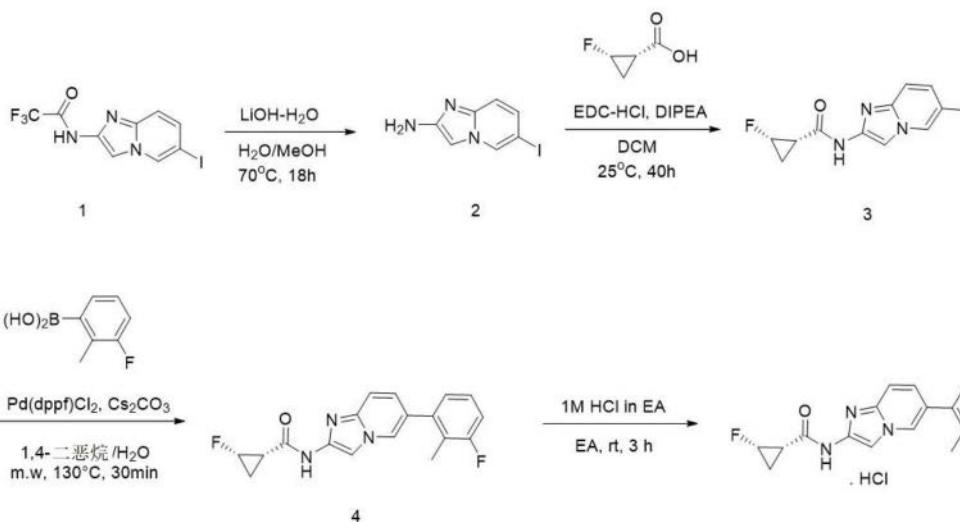
[0523] 以下,通过示例相当详细地描述了本发明以帮助本领域技术人员理解本发明。但是,以下实施例仅是举例说明,并非意在限制本发明的范围。显而易见的是,在不脱离本发明的精神和范围或不牺牲其所有材料优势的情况下,可以进行各种改变。

[0524] 式(I)所示化合物的合成

[0525] 合成方法A到N用于制备以下化合物。以下描述了本发明的一些化合物的示例性合成实例,并且可以通过与以下所述的方法相似的方法,使用不同的起始或反应材料来制备其他化合物。

[0526] 合成方法A

[0527] 实施例1. (1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺盐酸盐



实施例 1

[0529] 步骤1) 6-碘代咪唑并[1,2-a]吡啶-2-胺

[0530] 将化合物1 (10.000g, 28.164mmol) 和一水合氢氧化锂 (4.727g, 112.657mmol) 在水 (100mL) / 甲醇 (300mL) 中的混合物回流加热18小时, 冷却至室温, 减压浓缩, 并在乙酸乙酯和饱和氯化铵水溶液之间进行分离。有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 分离, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩。用二氯甲烷 (30mL) 和己烷 (200mL) 稀释残余物, 并在环境温度下对其进行搅拌。通过过滤收集所得沉淀物, 用己烷洗涤并干燥, 得到为棕色固体的化合物2 (5.890g, 80.7%)。

[0531] 步骤2) (1S,2S)-2-氟-N-(6-碘代咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 环丙烷-1-甲酰胺

[0532] 在室温下用N,N-二异丙基乙胺 (2.376mL, 13.642mmol) 处理二氯甲烷 (100mL) 中化合物2 (5.890g, 22.737mmol), (1S,2S)-2-氟环丙烷-1-羧酸 (3.076g, 29.558mmol) 和1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐 (EDC HCl, 6.538g, 34.105mmol) 的混合物, 将混合物在相同温度下搅拌40小时。通过过滤收集沉淀物, 用二氯甲烷洗涤沉淀物, 并干燥, 得到为米黄色固体的化合物3 (3.870g, 49.3%)。

[0533] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.99 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.36 ~ 7.23 (m, 2H), 4.97 ~ 4.77 (m, 1H), 2.09 ~ 2.07 (m, 1H), 1.65 ~ 1.57 (m, 1H), 1.16 ~ 1.09 (m, 1H)。

[0534] 步骤3) (1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 环丙烷-1-甲酰胺

[0535] 将四氢呋喃 (12mL) / 水 (3mL) 中的化合物3 (1.000g, 2.898mmol), (3-氟-2-甲基苯基) 硼酸 (0.535g, 3.477mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II) ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, 0.212g, 0.290mmol) 和碳酸铯 (1.416g, 在室温下混合, 然后在100°C下在微波下加热30min, 冷却至室温, 通过硅藻土垫过滤以去除固体, 并且在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间进行分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 分离, 干燥 (无水硫酸镁), 过滤, 真空浓缩有机层。对残余物进行色谱分析 (SiO_2 , 45g 卡式瓶; 乙酸乙酯/己烷 = 70% - 100%), 得到粗产物, 在室温下使用乙醚 (5mL) 对该粗产物进行结晶。所得沉淀物经过滤, 经乙醚洗涤和干燥, 得到为白色固体的化合物4 (0.700g, 73.8%)

[0536] 步骤4) (1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 环丙

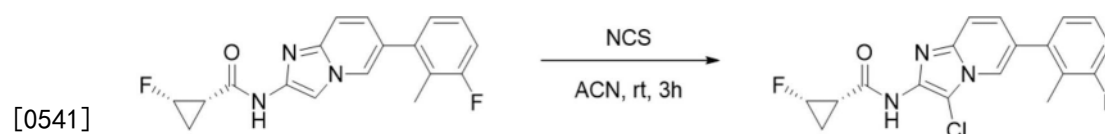
烷-1-甲酰胺盐酸盐

[0537] 在室温下将化合物4 (0.600g, 1.833mmol) 存在于乙酸乙酯 (100mL) 中的溶液与盐酸 (EtOAc中1.00M溶液, 1.925mL, 1.925mmol) 混合。将反应混合物在相同温度下搅拌3小时。通过过滤收集沉淀物, 用乙醚洗涤沉淀物, 沉淀物经干燥, 得到为白色固体的实施例1 (0.665g, 99.7%)。

[0538] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.69 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.35~7.30 (m, 1H), 7.23 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 5.05~4.85 (m, 1H), 7.21~7.14 (m, 4H), 1.69~1.63 (m, 1H), 1.21~1.18 (m, 1H)。

[0539] 合成方法B

[0540] 实施例3. (1S, 2S) -N-(3-氯-6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺



实施例 1

实施例 3

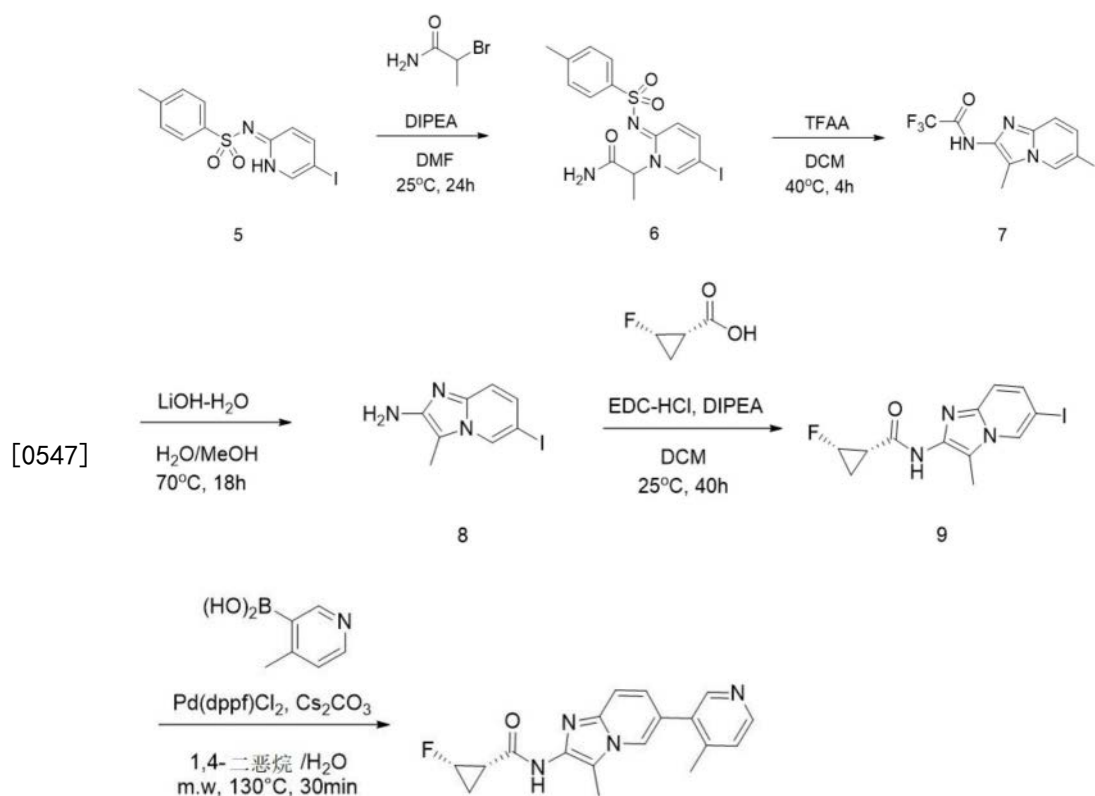
[0542] 步骤1) (1S, 2S) -N-(3-氯-6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺

[0543] 在室温下将实施例1 (0.060g, 0.183mmol) 存于乙腈 (8mL) 中的溶液与1-氯吡咯烷-2,5-二酮 (NCS, 0.027g, 0.202mmol) 混合, 在相同温度下搅拌3小时, 并在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。有机层经饱和氯化钠水溶液洗涤, 分离, 干燥 (无水硫酸镁), 过滤, 真空浓缩。对残留物进行色谱分析 (SiO_2 , 12g 卡式瓶; 乙酸乙酯/己烷=70%-100%), 得到室温下使用乙醚 (5mL) 结晶的粗产品。所得沉淀物经过滤, 二乙醚洗涤和干燥, 得到为白色固体的实施例3 (0.015g, 22.6%)。

[0544] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.44 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.62 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.35 (dd, $J=9.2, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.30 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.24~7.19 (m, 2H), 5.01~4.83 (m, 1H), 2.15 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 3H), 2.06~2.03 (m, 1H), 1.64~1.56 (m, 1H), 1.15~1.08 (m, 1H)。

[0545] 合成方法C

[0546] 实施例5. (1S, 2S) -2-氟-N-(3-甲基-6-(4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺



实施例 5

[0548] 步骤1) (E)-2-(5-碘-2-(甲苯基氨基)吡啶-1(2H)-基)丙胺

[0549] 在室温下用N,N-二异丙基乙胺(5.213mL, 29.931mmol)处理化合物5和2-溴丙酰胺(4.549g, 29.931mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(40mL)中的混合物,将混合物在相同温度下搅拌24小时。将反应混合物用水(500mL)稀释并在环境温度下搅拌。通过过滤收集所得沉淀物,所得沉淀物经水洗涤和干燥,得到粗产物,将粗产物重新溶解在乙酸乙酯(100mL)和乙醚(300mL)并在环境温度下搅拌。通过过滤收集所得沉淀物,所得沉淀物经乙醚洗涤并干燥,得到为淡粉色固体的化合物6(4.220g, 35.5%)。

[0550] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.87 (dd, $J=9.6, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.24 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.16 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 5.63 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.60 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[0551] 步骤2) 2,2,2-三氟-N-(6-碘-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙酰胺

[0552] 在室温下将化合物6(4.220g, 9.477mmol)存于二氯甲烷(50mL)中的搅拌浆液与三氟乙酸酐(8.032mL, 56.863mmol)混合。将反应混合物回流加热4小时,冷却至室温,并减压浓缩。将残余物用乙醚(300mL)稀释并在环境温度下搅拌。通过过滤收集所得沉淀物,将所得沉淀物用乙醚洗涤,干燥,得到粗产物,将粗产物重新溶解在水(300mL)中并在环境温度下搅拌。通过过滤收集所得沉淀物,将所得沉淀物用水洗涤并干燥,得到米黄色固体的化合物7(3.098g, 88.6%)。

[0553] 步骤3) 6-碘-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-胺

[0554] 在室温下将化合物7(3.098g, 8.394mmol)和一水合氢氧化锂(1.057g, 25.181mmol)在水(15mL)/乙醇(30mL)中混合,然后在微波下在 140°C 下加热30min,冷却至

室温,并减压浓缩。将残余物用饱和氯化铵水溶液(20mL)稀释,并在环境温度下搅拌。通过过滤收集所得沉淀物,将所得沉淀物用水洗涤并干燥,得到为浅黄色固体的化合物8(1.400g,61.1%)。

[0555] 步骤4) (1S,2S)-2-氟-N-(6-碘-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺

[0556] 在室温下,用N,N-二异丙基乙胺(2.679mL,15.380mmol)处理化合物8(1.400g,5.127mmol),(1S,2S)-2-氟环丙烷-1-羧酸(0.640g,6.152mmol)和1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶3-氧化物六氟磷酸盐(HATU,2.924g,7.690mmol)存于N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的混合物,将混合物在60℃下搅拌48h,冷却至室温,并减压浓缩。将残余物用水(100mL)稀释并在环境温度下搅拌。通过过滤收集所得沉淀物,将所得沉淀物用水洗涤并干燥,得到粗产物,将粗产物重新溶解在在乙酸乙酯(50mL)中并在环境温度下搅拌。通过过滤收集所得沉淀物,将所得沉淀物用乙酸乙酯洗涤并干燥,得到为白色固体的化合物9(1.070g,58.1%)。

[0557] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 10.24(s,1H),8.51(s,1H),7.36(dd,J=9.2,1.6Hz,1H),7.27(d,J=9.2Hz,1H),4.97~4.80(m,1H),2.25(s,3H),2.03(m,1H),1.60~1.53(m,1H),1.11~1.06(m,1H)。

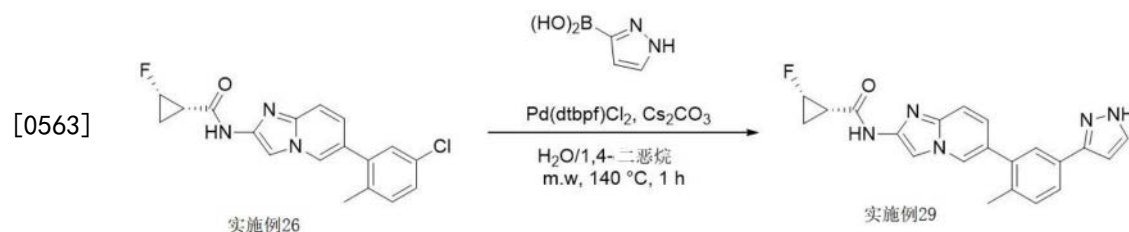
[0558] 步骤5) (1S,2S)-2-氟-N-(3-甲基-6-(4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺

[0559] 在室温下将化合物9(0.200g,0.557mmol),(4-甲基吡啶-3-基)硼酸(0.099g,0.724mmol),[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II)(Pd(dppf) Cl_2 ,0.041g,0.056mmol)和碳酸钾(0.231g,1.671mmol)于水(3mL)/四氢呋喃(12mL)中混合,然后在微波下在120℃下加热1小时,冷却至室温,并在乙酸乙酯与水之间分配。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,分离,干燥(无水硫酸镁),过滤,并真空浓缩。对残余物进行色谱分析(SiO_2 ,10g卡式瓶;四氢呋喃/乙酸乙酯=0%-10%),得到粗产物,该粗产物溶解在乙醚(5mL)和己烷(20mL)中并在环境温度下搅拌。通过过滤收集所得沉淀物,将所得沉淀物用己烷洗涤,并干燥,得到为米色固体的实施例5(0.100g,55.4%)。

[0560] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 10.25(s,1H),8.47(s,1H),8.44(d,J=5.2Hz,1H),8.26(s,1H),7.51(d,J=9.2Hz,1H),7.34(d,J=5.2Hz,1H),7.24(d,J=9.2Hz,1H),4.99~4.81(m,1H),2.29(s,6H),2.07~2.03(m,1H),1.63~1.56(m,1H),1.15~1.05(m,1H)。

[0561] 合成方法D

[0562] 实施例29. (1S,2S)-2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡唑基-3-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺



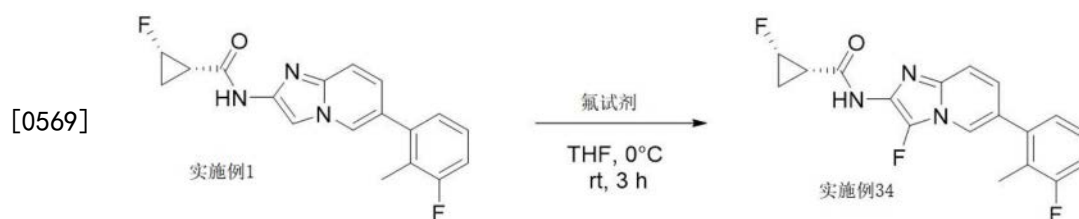
[0564] 步骤1) (1S,2S)-2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡唑-3-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺

[0565] 在室温下将实施例26 (0.100g, 0.291mmol), (1H-吡唑-3-基) 硼酸 (0.042g, 0.378mmol), [1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁] 钯(II) 二氯化物 (Pd(dtbpf)Cl₂, 0.019g, 0.029mmol) 和碳酸铯 (0.284g, 0.873mmol) 在1,4-二恶烷 (12mL)/水 (3mL) 中混合, 然后在微波下在140°C加热1小时, 冷却至室温, 并在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 分离, 干燥 (无水硫酸镁), 过滤, 真空浓缩。对残余物进行色谱分析 (SiO₂, 10g 卡式瓶; 四氢呋喃/乙酸乙酯=0%-20%), 得到溶解在二氯甲烷 (3mL) 和己烷 (20mL) 中并在环境温度下搅拌的粗产物。通过过滤收集所得沉淀物, 将所得沉淀物用乙醚洗涤, 并干燥, 得到为米黄色固体的实施例29 (0.005g, 4.6%)。

[0566] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.82 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.73~7.69 (m, 2H), 7.46~7.23 (m, 4H), 6.70 (s, 1H), 4.97~4.80 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.14~2.09 (m, 1H), 1.66~1.59 (m, 1H), 1.13~1.08 (m, 1H)。

[0567] 合成方法E

[0568] 实施例34 (1S,2S)-2-氟-N-(3-氟-6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



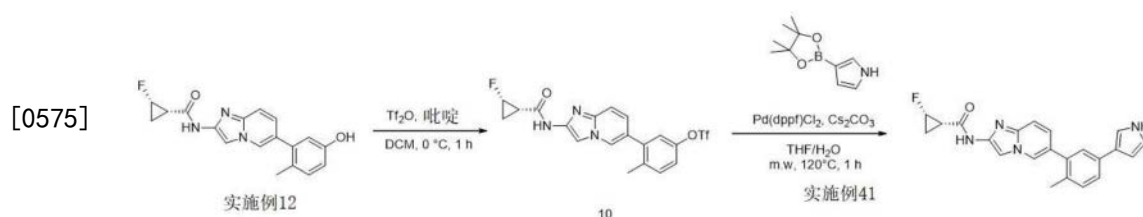
[0570] 步骤1) (1S,2S)-2-氟-N-(3-氟-6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[0571] 将实施例1 (0.1g, 0.3055mmol) 存于四氢呋喃 (4mL) 中的溶液在0°C下与1-(氯甲基)-4-氟-1,4-重氮二环[2.2.2]辛烷二氟硼酸酯 (Selectfluor®), 0.162g, 0.4582mmol 混合, 在室温下搅拌3小时, 并在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 分离, 干燥 (无水Na₂SO₄), 过滤, 真空浓缩。对残余物进行色谱分析 (SiO₂, 12g 卡式瓶; 乙酸乙酯/己烷=0%-30%), 得到为黄色固体的实施例34 (0.021g, 15%)。

[0572] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.56 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.49 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.33~7.27 (m, 1H), 7.24~7.16 (m, 3H), 5.01~4.81 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.05~2.05 (m, 1H), 1.63~1.56 (m, 1H), 1.17~1.09 (m, 1H)。

[0573] 合成方法F

[0574] 实施例41 (1S,2S)-2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡咯-3-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺



[0576] 步骤1) 3-(2-((1S,2S)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-甲

基苯基三氟甲烷磺酸盐

[0577] 在0℃下用三氟甲磺酸酐(0.479mL, 2.847mmol)处理二氯甲烷(100mL)中实施例12(0.842g, 2.588mmol)和吡啶(0.313mL, 3.882mmol)的混合物,在相同温度下搅拌1小时,并在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,分离,干燥(无水硫酸镁),过滤,真空浓缩。对残余物进行色谱分析(SiO₂, 10g卡式瓶;乙酸乙酯/己烷=80%-100%),得到为紫色固体的化合物10(0.056g, 4.7%)。

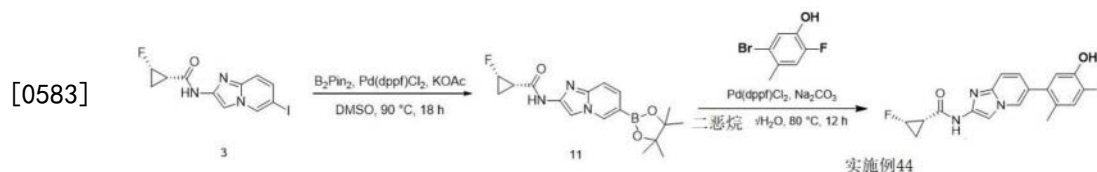
[0578] 步骤2) (1S,2S)-2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡咯-3-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺

[0579] 在室温下,将水(3mL)/四氢呋喃(12mL)中的化合物10(0.056g, 0.122mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧苯并呋喃-2-基)-1H吡咯(0.031g, 0.159mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) (Pd(dppf)Cl₂, 0.009g, 0.012mmol)和碳酸钾(0.051g, 0.367mmol)混合,然后在120℃下在微波下加热30min,冷却至室温,并在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,分离,干燥(无水硫酸镁),过滤,真空浓缩。对残余物进行色谱分析(SiO₂, 10g卡式瓶;四氢呋喃/乙酸乙酯=0%-10%),得到溶解在乙醚(5mL)和己烷(5mL)中并在环境温度下搅拌的粗产物。通过过滤收集所得沉淀物,将所得沉淀物用乙醚洗涤,并干燥,得到为白色固体的实施例41(0.005g, 10.9%)。

[0580] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.97(s, 1H), 10.86(bs, 1H), 8.54(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.44~7.40(m, 3H), 7.23~7.19(m, 3H), 6.74(dd, J=4.4, 2.8Hz, 1H), 6.41(dd, J=4.4, 2.8Hz, 1H), 4.97~4.79(m, 1H), 2.20(s, 3H), 2.11(m, 1H), 1.66~1.59(m, 1H), 1.15~1.10(m, 1H)。

[0581] 合成方法G

[0582] 实施例44. (1S,2S)-2-氟-N-(6-(4-氟-5-羟基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



[0584] 步骤1) (1S,2S)-2-氟-N-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺

[0585] 在室温下将化合物3(0.800g, 2.318mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧硼杂环戊烷)(1.177g, 4.636mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) (Pd(dppf)Cl₂, 0.169g, 0.231mmol)和醋酸钾(0.796g, 8.113mmol)在DMSO(20mL)中混合,然后在90℃下搅拌24小时,冷却至室温,通过硅藻土垫过滤去除固体,并在乙酸乙酯和水之间进行分离。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,分离,无水硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩。对残留物进行色谱分析(SiO₂, 12g卡式瓶;乙酸乙酯/己烷=0%-100%),得到为棕色固体的化合物11(0.560g, 69.9%)。

[0586] 步骤2) (1S,2S)-2-氟-N-(6-(4-氟-5-羟基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

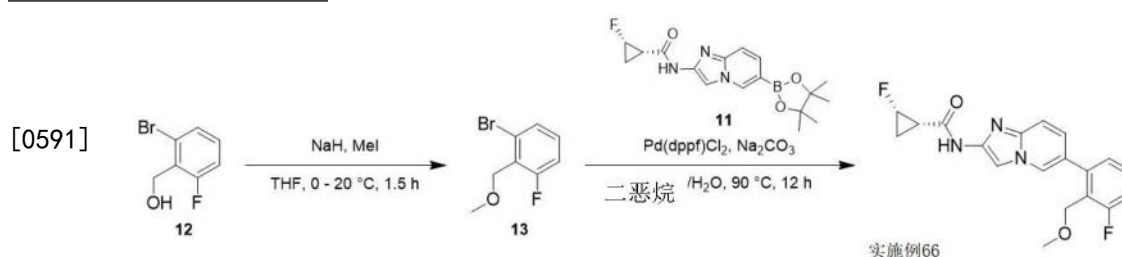
[0587] 在室温下,将在二恶烷(2mL)/水(0.5mL)中的化合物11(0.080g, 0.231mmol), 5-

溴-2-氟-4-甲基苯酚 (0.056g, 0.277mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II) (Pd(dppf)Cl₂) (0.017g, 0.023mmol) 和 Na₂CO₃ (0.049g, 0.462mmol) 混合, 然后将混合物脱气并用 N₂ 吹扫混合物 1 分钟, 然后将混合物在 80°C 下在 N₂ 气氛下搅拌混合物 12 小时。将反应混合物浓缩, 得到残余物。纯化残余物。对残余物进行色谱分析 (SiO₂, 12g 卡式瓶; 乙酸乙酯/己烷 = 80% - 100%), 得到为白色固体的实施例 44 (0.031g, 39.8%)。

[0588] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (s, 1H), 9.75 (bs, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.40 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.13 (dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.06 (d, J=12.4Hz, 1H), 6.81 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.98 ~ 4.78 (m, 1H), 2.14 ~ 2.07 (m, 4H), 1.65 ~ 1.58 (m, 1H), 1.16 ~ 1.07 (m, 1H)。

[0589] 合成方法 H

[0590] 实施例 66. (1S, 2S) - 2-氟-N-(6-(3-氟-2-(甲氧基甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



[0592] 步骤1) 1-溴-3-氟-2-(甲氧基甲基)苯

[0593] 在 0°C 下在 N₂ 下, 分批向化合物 12 (500mg, 2.44mmol, 1eq) 在 THF (10mL) 中的溶液中添加 NaH (146.31mg, 3.66mmol, 60% 纯度, 1.5eq), 将反应混合物在 N₂ 下在 0°C 下搅拌半个小时, 然后逐滴添加 MeI (692.30mg, 4.88mmol, 303.64μL, 2eq), 接着将混合物在 N₂ 下在 20°C 下再搅拌 1 小时。向反应混合物中加入饱和 NH₄Cl 水溶液 (30mL), 然后将混合物用乙酸乙酯 (20mL*2) 萃取, 合并的有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。获得为黄油的化合物 13 (510mg, 粗产物)。

[0594] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.18 (dt, J=5.9, 8.2Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 1H), 4.64 (d, J=2.3Hz, 2H), 3.42 (s, 3H)。

[0595] 步骤2) (1S, 2S) - 2-氟-N-(6-(3-氟-2-(甲氧基甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

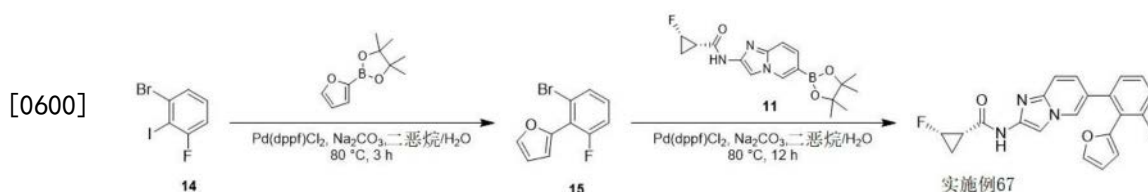
[0596] 向化合物 13 (80mg, 365.21μmol, 1eq) 和化合物 11 (151.27mg, 438.25μmol, 1.2eq) 在二恶烷 (2mL) 和 H₂O (0.4mL) 中的溶液中添加 Pd(dppf)Cl₂ (26.72mg, 36.52μmol, 0.1eq) 和 Na₂CO₃ (77.42mg, 730.42μmol, 2eq), 然后将混合物在 N₂ 下在 90°C 下搅拌 12 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (300mL) 稀释, 然后用硅胶过滤, 滤液浓缩, 得到残余物。通过 prep HPLC 纯化残余物 (色谱柱: Phenomenex luna C18 150*40mm*15μm; 流动相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 17% - 47%, 10min)。获得为白色固体的实施例 66 (91.3mg, 193.69μmol, 53.03% 产率, 100% 纯度, TFA)。

[0597] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.25 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.60 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.52 (dt, J=6.0, 7.9Hz, 1H), 7.44 (dd, J=1.6, 9.2Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 5.11-4.76 (m, 1H), 4.30 (br d, J=1.3Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.23-

2.08 (m, 1H), 1.76-1.59 (m, 1H), 1.20 (tdd, J=6.3, 9.1, 12.4Hz, 1H)。

[0598] 合成方法I

[0599] 实施例67. (1S, 2S) -2-氟-N- (6- (3-氟-2- (呋喃-2-基) 苯基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 环丙烷甲酰胺



[0601] 步骤1) 2- (2-溴-6-氟苯基) 呋喃

[0602] 向化合物14 (511.74mg, 1.70mmol, 1.1eq) 和2- (呋喃-2-基) -4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊烷 (300mg, 1.55mmol, 1eq) 在二恶烷 (3mL) 和H₂O (0.6mL) 中的溶液中添加Pd (dppf) Cl₂ (113.13mg, 154.61μmol, 0.1eq) 和Na₂CO₃ (491.61mg, 4.64mmol, 3eq), 然后将反应混合物在N₂下在80°C下搅拌3小时。将反应混合物倒入水中 (50mL), 然后用乙酸乙酯 (50mL*2) 萃取混合物, 合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。通过prep-TLC (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯=3:1) 纯化残余物。通过prep-TLC (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯=1:0) 纯化残余物。获得为黄油的化合物15 (70mg, 290.39μmol, 18.78%产率)。

[0603] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.61 (dd, J=0.8, 1.8Hz, 1H), 7.48 (td, J=1.1, 8.0Hz, 1H), 7.21 (dt, J=5.8, 8.1Hz, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 6.70 (td, J=0.9, 3.3Hz, 1H), 6.56 (dd, J=1.8, 3.3Hz, 1H)。

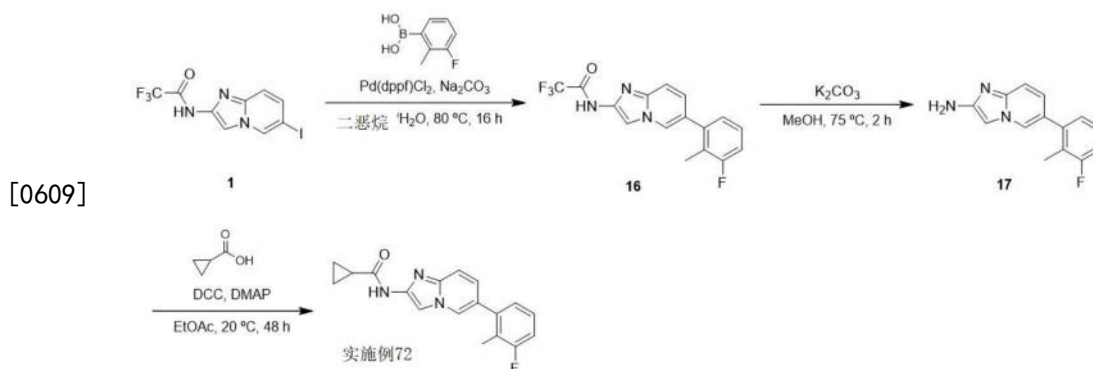
[0604] 步骤2) (1S, 2S) -2-氟-N- (6- (3-氟-2- (呋喃-2-基) 苯基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 环丙烷甲酰胺

[0605] 向化合物15 (70mg, 290.39μmol, 1eq) 和化合物11 (110.26mg, 319.43μmol, 1.1eq) 在二恶烷 (1mL) 和H₂O (0.2mL) 中的溶液中添加Pd (dppf) Cl₂ (21.25mg, 29.04μmol, 0.1eq) 和Na₂CO₃ (92.33mg, 871.17μmol, 3eq), 然后将反应混合物在N₂下在80°C下搅拌12小时。将反应混合物倒入盐水 (10mL) 中, 然后用乙酸乙酯 (10mL*2) 萃取混合物, 合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。残余物用甲醇:二氯甲烷 (1:10, 100mL) 溶解, 然后用硅胶过滤混合物, 滤液浓缩得到残余物。通过prep-HPLC (色谱柱: Phenomenex Synergi C18 150*25*10μm; 流动相: [水 (0.1% TFA) -ACN]; B%: 34%-54%, 9min) 纯化残余物。得到为白色固体的实施例67 (38.3mg, 77.63μmol, 26.73%产率, 100%纯度, TFA)。

[0606] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.20 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.61 (dd, J=0.9, 1.6Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 6.93 (dd, J=1.3, 9.3Hz, 1H), 6.56-6.48 (m, 2H), 5.05-4.83 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 1H), 1.75-1.59 (m, 1H), 1.19 (tdd, J=6.3, 9.1, 12.4Hz, 1H)。

[0607] 合成方法J

[0608] 实施例72. N- (6- (3-氟-2-甲基苯基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 环丙烷甲酰胺



[0610] 步骤1) 2,2,2-三氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙酰胺

[0611] 向化合物1 (1g, 2.82mmol, 1eq) 和化合物2 (520.30mg, 3.38mmol, 1.2eq) 在二恶烷 (10mL) 和H₂O (1mL) 中的溶液中加入Pd(dppf)Cl₂ (206.08mg, 281.65μmol, 0.1eq) 和Na₂CO₃ (298.52mg, 2.82mmol, 1eq)。将混合物在N₂下在80°C搅拌16小时。将反应混合物用30mL水稀释,并用乙酸乙酯(30mL*2)萃取。合并的有机层用盐水(30mL*2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩滤液,得到残余物。通过柱色谱法(硅胶,石油醚:乙酸乙酯=20:1至5:1)纯化残余物。得到为白色固体的化合物16 (500mg, 1.48mmol, 产率52.64%)。

[0612] 步骤2) 6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-胺

[0613] 向化合物16 (500mg, 1.48mmol, 1eq) 在MeOH (10mL) 和H₂O (10mL) 中的溶液中加入K₂CO₃ (1.02g, 7.41mmol, 5eq)。将混合物在75°C下搅拌2小时。向反应混合物中加入50mL水,并将反应混合物用乙酸乙酯(50mL*2)萃取。用盐水(50mL*2)洗涤合并的有机层,合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩滤液,得到残余物。得到为黄色固体的化合物17 (300mg, 1.24mmol, 83.88%产率)。

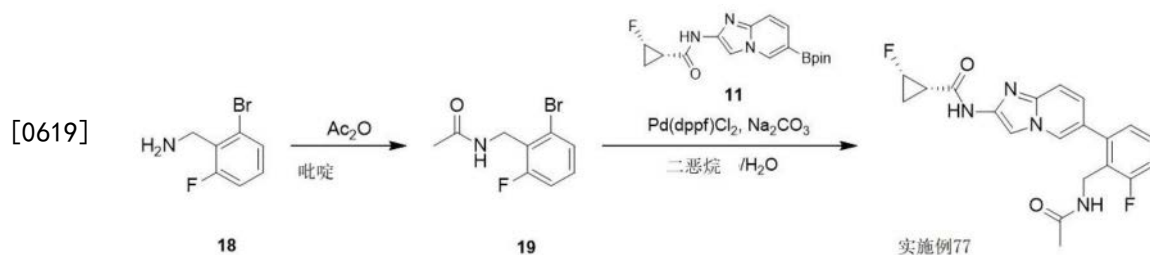
[0614] 步骤3) N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[0615] 向化合物17 (100mg, 414.49μmol, 1eq) 在EtOAc (2mL) 中的溶液中添加环丙烷羧酸 (53.52mg, 621.73μmol, 49.10μL, 1.5eq) 和DCC (85.52mg, 414.49μmol, 83.84μL, 1eq)。将混合物在20°C下搅拌32小时。然后向混合物中加入DMAP (5.06mg, 41.45μmol, 0.1eq),并在20°C下搅拌16小时。将反应混合物用20mL水稀释,并用乙酸乙酯(20mL*2)萃取。用盐水(20mL*2)洗涤合并的有机层,合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩滤液,得到残余物。通过prep HPLC(色谱柱:Phenomenex Luna C18 150*25mm*10μm;流动相:[水(0.1% TFA)-ACN];B%:22%-52%,10min)纯化残余物。得到为粉红色固体的实施例72 (45.9mg, 106.25μmol, 25.63%产率, 98%纯度, TFA)。

[0616] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.22 (br s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.59 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.40 (br d, J=9.3Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.17 (d, J=7.5Hz, 1H), 2.18 (d, J=2.3Hz, 3H), 1.94 (quin, J=6.2Hz, 1H), 0.85 (d, J=6.1Hz, 4H)。

[0617] 合成方法K

[0618] 实施例77. (1S, 2S)-N-(6-(2-(乙酰胺甲基)-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺



[0620] 步骤1) N-(2-溴-6-氟苄基)乙酰胺

[0621] 向化合物18 (200mg, 695.94 μ mol, 1eq) 在Py (5mL) 的溶液中加入Ac₂O (85.26mg, 835.13 μ mol, 78.22 μ L, 1.2eq)。将混合物在25 $^{\circ}$ C下搅拌3小时。通过LC-MS检测所需的MS。在减压下浓缩混合物, 得到残余物。用盐酸将残余物调节至pH=6, 并用EA (30mL*3) 萃取。在减压下浓缩有机相, 得到残余物。得到为淡黄色固体的化合物19 (130mg, 412.07 μ mol, 产率59.21%, 纯度78%)。

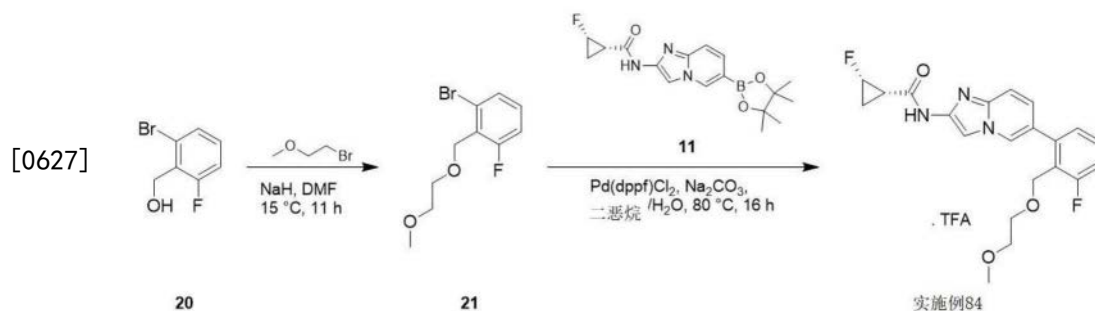
[0622] 步骤2) (1S, 2S) -N-(6-(2-(乙酰胺甲基)-3-氟苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺

[0623] 向化合物19 (100mg, 361.68 μ mol, 1eq) 和化合物11 (122.35mg, 354.44 μ mol, 0.98eq) 在水 (1mL) 和二恶烷 (4mL) 中的溶液中添加Pd(dppf)Cl₂ (26.46mg, 36.17 μ mol, 0.1eq) 和Na₂CO₃ (76.67mg, 723.35 μ mol, 2eq), 将混合物脱气并且用N₂吹扫3次, 然后将该混合物在N₂气氛下在80 $^{\circ}$ C下搅拌16小时。通过LC-MS检测所需的MS。过滤混合物, 并在减压下浓缩滤液, 得到残余物。通过prep HPLC (色谱柱: Phenomenex luna C18 250*50mm*10 μ m; 流动相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 10% - 40%, 9分钟) 纯化残余物。获得为白色固体的实施例77 (15.3mg, 29.84 μ mol, 8.25% 产率, 97.2% 纯度, TFA)。

[0624] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.67 (s, 1H), 7.81-7.71 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.31-7.22 (m, 2H), 5.04-5.01 (m, 0.5H), 4.87-4.85 (m, 0.5H), 4.38 (s, 2H), 2.16-2.12 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.31-1.28 (m, 1H)。

[0625] 合成方法L

[0626] 实施例84. (1S, 2S) -2-氟-N-(6-(3-氟-2-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺。



[0628] 步骤1) 1-溴-3-氟-2-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯

[0629] 将化合物20 (445.00mg, 2.17mmol, 1eq) 溶解于DMF (15mL) 中, 在0 $^{\circ}$ C下将NaH (130.22mg, 3.26mmol, 60% 纯度, 1.5eq) 分批添加到DMF中。在0 $^{\circ}$ C下加入1-溴-2-甲氧基-乙烷 (362.01mg, 2.60mmol, 244.60 μ L, 1.2eq) 之前, 将所得混合物在N₂环境下搅拌30分钟。然后将混合物在N₂环境下在15 $^{\circ}$ C再搅拌11.5小时。将混合物用EtOH (5mL) 淬灭, 用水 (20mL) 稀

释,并用EA(20mL x 3)萃取。合并的有机层在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(纯PE到PE/EA=4/1)纯化残余物,得到为淡黄色油状的化合物21(178mg,676.54 μ mol,31.17%产率)。

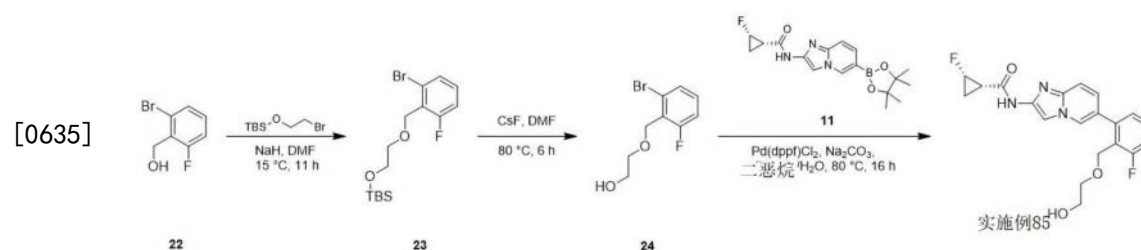
[0630] 步骤2) (1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺。TFA盐

[0631] 将化合物21(178mg,676.54 μ mol,1eq)和化合物11(210.17mg,608.89 μ mol,0.9eq)的混合物溶解于二恶烷(10mL)和H₂O(2mL)中,向其中分批添加Pd(dppf)Cl₂(99.01mg,135.31 μ mol,0.2eq)和Na₂CO₃(215.12mg,2.03mmol,3eq)。然后将所得混合物N₂环境下在80℃下搅拌16小时。通过LC-MS检测所需的m/z。过滤混合物,用水(20mL)稀释滤液并用EA(20mL x 3)萃取。合并的有机层在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(PE/EA=10/1至1/1)纯化残余物,然后通过Prep-HPLC(色谱柱:Phenomenex Gemini NX C18 75*30mm*3 μ m;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:18%-48%,7min)纯化残余物并将其冻干,得到为灰白色固体的实施例84(32.2mg,62.10 μ mol,9.18%产率,99.4%纯度,TFA)。

[0632] ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 11.23-11.19(br s,1H),8.72(s,1H),8.10(s,1H),7.56-7.50(m,3H),7.32-7.28(m,2H),5.04-4.84(m,1H),4.35(s,2H),3.47-3.44(m,4H),3.25(s,3H),2.16-2.11(m,1H),1.70-1.64(m,1H),1.21-1.16(m,1H)。

[0633] 合成方法M

[0634] 实施例85. (1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-((2-羟基乙氧基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



[0636] 步骤1) (2-((2-溴-6-氟苄基)氧基)乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷

[0637] 将化合物22(1g,4.88mmol,1eq)溶解于DMF(50mL)中,在0℃下分批添加NaH(292.65mg,7.32mmol,60%纯度,1.5eq)。在0℃下添加2-溴乙氧基-叔丁基-二甲基硅烷(1.40g,5.85mmol,109.93 μ L,1.2eq)之前,将所得混合物在N₂环境下搅拌30min。然后将混合物在N₂环境下在15℃下再搅拌11.5小时。根据TLC结果形成新斑点(PE/EA=4/1)。混合物用EtOH(5mL)淬灭,用水(20mL)稀释,并用EA(20mL x 3)萃取。合并的有机层在减压下浓缩。残余物与前一通过硅胶层析(纯PE与PE/EA=4/1)一起纯化,得到为白色固体的化合物23(372mg,1.02mmol,20.99%)。

[0638] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.52-7.50(m,1H),7.37-7.36(m,1H),7.34-7.30(m,1H),4.61-4.60(m,2H),3.90-3.80(m,2H),3.58-3.47(m,2H),0.835(s,9H),0.02(s,6H)。

[0639] 步骤2) 2-((2-溴-6-氟苄基)氧)乙醇

[0640] 将化合物23(352mg,968.80 μ mol,1eq)溶解于DMF(10mL)中,加入CsF(147.16mg,968.80 μ mol,35.72 μ L,1eq)。然后将所得混合物在80℃下搅拌12小时。根据TLC结果消耗起始材料(PE/EA=4/1)。过滤混合物,减压浓缩滤液。通过硅胶层析(PE到PE/EA=5/1)纯化残余物,得到为灰白色固体的化合物24(120mg,481.78 μ mol,49.73%产率)。

[0641] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.52-7.50(m,1H),7.36-7.28(m,2H),4.60-4.59(m,

2H), 3.52-3.47 (m, 4H)。

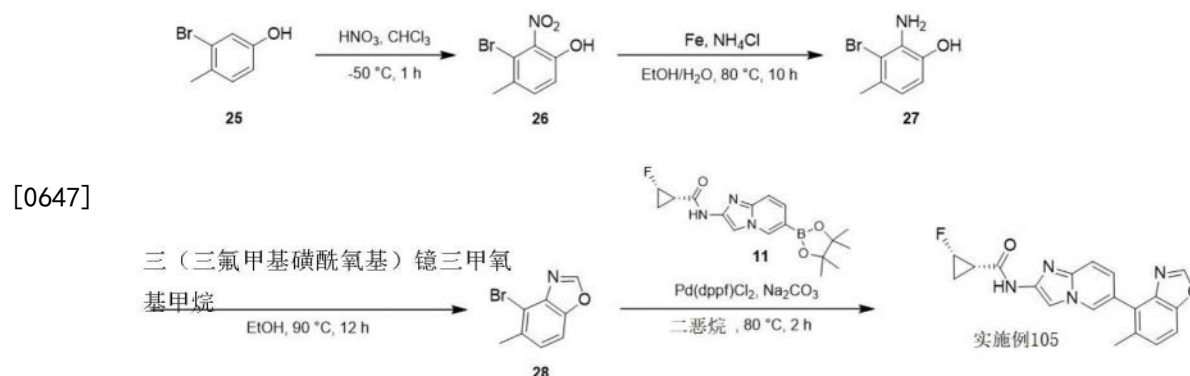
[0642] 步骤3 (1S, 2S) -2-氟-N-(6-(3-氟-2-((2-羟基乙氧基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[0643] 将化合物24 (120mg, 481.78 μ mol, 1当eq) 和化合物11 (149.67mg, 433.60 μ mol, 0.9eq) 的混合物溶解在二恶烷 (10mL) 和H₂O (2mL) 的混合物中, 分批添加Pd (dppf) Cl₂ (35.25mg, 48.18 μ mol, 0.1eq) 和Na₂CO₃ (153.19mg, 1.45mmol, 3eq)。然后将所得混合物N₂环境下在80°C下搅拌12小时。通过LC-MS检测所需的m/z。过滤混合物, 用水 (20mL) 稀释滤液并用EA (20mL x 3) 萃取。合并的有机层在减压下浓缩。通过硅胶层析 (PE/EA=2/1至EA/MeOH=10/1) 纯化残余物, 再经Prep-HPLC (柱: Phenomenex Gemini NX C18 75*30mm*3 μ m; 流动相: [水 (0.1% TFA) -ACN]; B%: 12%-42%, 9min) 纯化残余物并冻干, 得到为灰白色固体的实施例85 (74.1mg, 143.65 μ mol, 29.82%产率, 97.2%纯度, TFA)。

[0644] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.21 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.58-7.47 (m, 3H), 7.33-7.29 (m, 2H), 5.05-4.85 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.55-3.52 (m, 2H), 3.47-3.45 (m, 2H), 2.16-2.13 (m, 1H), 1.71-1.69 (m, 1H), 1.65-1.64 (m, 1H)。

[0645] 合成方法N

[0646] 实施例105. (1S, 2S) -2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡唑基-1-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺



[0648] 步骤1) 3-溴-4-甲基-2-硝基苯酚

[0649] 将HNO₃ (2.85g, 29.41mmol, 2.04mL, 1.1eq) 在-50°C下逐滴添加到化合物25 (5g, 26.73mmol, 1eq) 在CHCl₃ (50mL) 中的溶液中, 然后将反应混合物在-50°C下搅拌1小时。将反应混合物缓慢倒入冰水 (200mL) 中, 然后用二氯甲烷 (100mL x 2) 萃取混合物, 合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=1/0至100/1) 纯化残余物。得到为黄色油状的化合物26 (550mg, 2.37mmol, 8.87%产率)。

[0650] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.84-8.20 (m, 1H), 7.31 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.6Hz, 1H), 2.41 (s, 3H)。

[0651] 步骤2) 2-氨基-3-溴-4-甲基苯酚

[0652] 向化合物26 (450mg, 1.94mmol, 1eq) 在EtOH (5mL) 和H₂O (5mL) 中的溶液中加入Fe (649.83mg, 11.64mmol, 6eq) 和NH₄Cl (622.44mg, 11.64mmol, 6eq)。将悬浮液脱气并用氮气吹扫3次。将反应混合物在N₂下在80°C下搅拌2小时。过滤反应混合物, 用甲醇 (50mL x 3) 洗涤滤饼, 减压浓缩滤液, 得到残余物。将残余物倒入水中 (50mL), 然后用乙酸乙酯 (50mL x 2) 萃取混合物, 合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。残余物经反吹 (MeCN/

H₂O, CF₃COOH) 纯化, 浓缩混合物, 除去MeCN, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液调节混合物的pH至pH=7, 再用乙酸乙酯(100mL*2) 萃取, 合并的有机层经饱和的硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。得到为黄色固体的化合物27(210mg, 1.02mmol, 52.52% 产率, 98% 纯度)。

[0653] ¹Hnmr (400mhz, CDCl₃) δ6.64-6.59 (m, 1H) , 6.54-6.50 (m, 1H) , 2.30 (s, 3H) 。

[0654] 步骤3) 4-溴-5-甲基苯并[d]恶唑

[0655] 向化合物27(210mg, 1.02mmol, 1eq) 和三甲氧基甲烷(162.14mg, 1.53mmol, 167.50 μL, 1.5eq) 在EtOH(3mL) 中的溶液中加入三(三氟甲基磺酰氧基) 镱(14.19mg, 22.87 μmol, 2.25e-2eq) , 然后将反应混合物在90℃下搅拌12小时。LCMS显示化合物3的残留量为19% , 并且检测到所需质量为81% 。向反应混合物中加入三甲氧基甲烷(108.09mg, 1.02mmol, 111.66 μL, 1eq) , 然后将反应混合物在90℃下再搅拌2小时。在减压下浓缩反应混合物以除去溶剂。向残余物中加入饱和NaHCO₃水溶液(50mL) , 然后用乙酸乙酯(30mL*3) 萃取混合物, 合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。得到为棕色固体的化合物28(160mg, 粗产物)。

[0656] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.12 (s, 1H) , 7.43 (d, J=8.3Hz, 1H) , 7.29 (d, J=8.4Hz, 1H) , 2.54 (s, 3H) 。

[0657] 步骤4) (1S, 2S) -2-氟-N-(6-(5-甲基苯并[d]恶唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

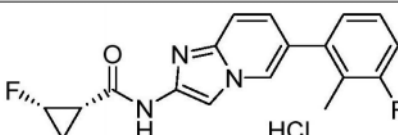
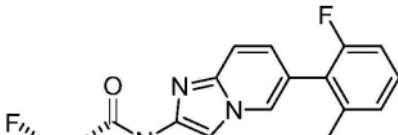
[0658] 向化合物28(130mg, 613.08 μmol, 1eq) 和化合物11(253.95mg, 735.70 μmol, 1.2eq) 在二恶烷(2mL) 和H₂O(0.4mL) 中的溶液中加入Pd(dppf)Cl₂(44.86mg, 61.31 μmol, 0.1eq) 和Na₂CO₃(194.94mg, 1.84mmol, 3eq) , 然后将反应混合物在N₂下在90℃下搅拌12小时。将反应混合物倒入盐水(30mL) 中, 然后将混合物用乙酸乙酯(30mL*2) 萃取, 合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。将残余物用甲醇:二氯甲烷(1:10, 100mL) 溶解后, 硅胶过滤, 滤液浓缩, 得到残余物。通过prep-HPLC(色谱柱:Xtimate C18 150*40mm*10um; 流动相:[水(0.05% 氢氧化氨v/v)-ACN]; B%:25%-55%, 10分钟) 纯化残余物。得到为白色固体的实施例105(118.4mg, 333.33 μmol, 产率54.37% , 纯度98.633%) 。

[0659] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.07 (s, 1H) , 8.70 (s, 1H) , 8.65 (s, 1H) , 8.13 (s, 1H) , 7.71 (d, J=8.3Hz, 1H) , 7.53 (d, J=9.2Hz, 1H) , 7.43 (d, J=8.4Hz, 1H) , 7.29 (dd, J=1.6, 9.2Hz, 1H) , 5.05-4.81 (m, 1H) , 2.38 (s, 3H) , 2.20-2.10 (m, 1H) , 1.73-1.59 (m, 1H) , 1.17 (tdd, J=6.2, 9.1, 12.2Hz, 1H) 。

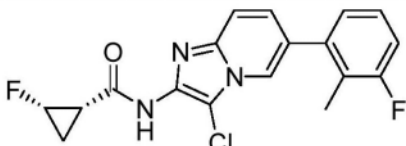
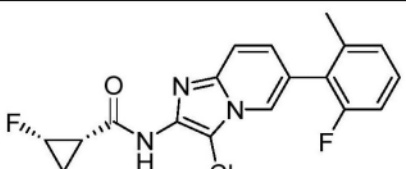
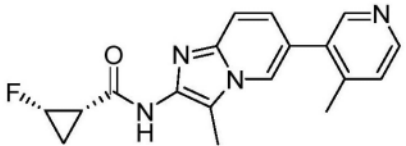
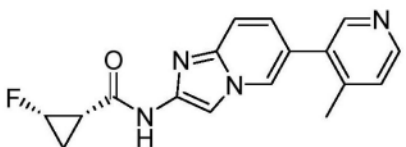
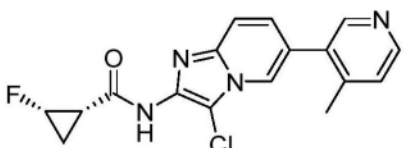
[0660] 下表1显示了示例化合物以及用于制备化合物的一般合成方法和表征数据。

[0661] 表1. 实施例化合物

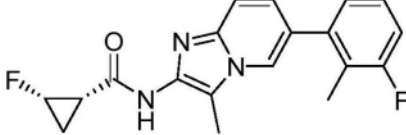
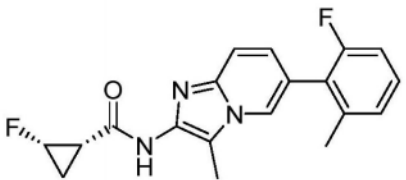
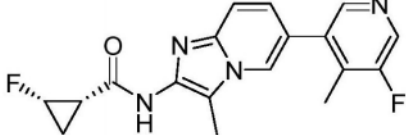
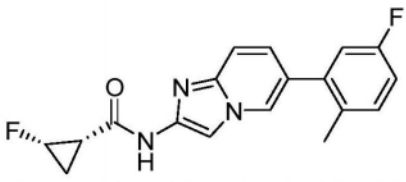
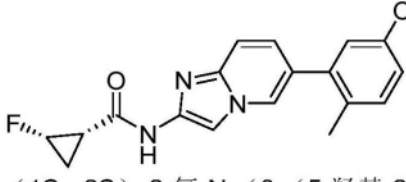
[0662]

Ex #	结构/ 名称	¹ H NMR / MS (M+1)	合成方法
1	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺。1 盐酸盐	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.67 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.35 ~ 7.30 (m, 1H), 7.23 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.05 ~ 4.85 (m, 1H), 7.21 ~ 7.14 (m, 4H), 1.69 ~ 1.63 (m, 1H), 1.21 ~ 1.18 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 327.88 (M+H) ⁺ .	A
2	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.35 ~ 7.29 (m, 1H), 7.17 ~ 7.09 (m, 3H), 4.98 ~ 4.78 (m, 1H), 2.16 ~ 2.09 (m, 4H), 1.66 ~ 1.59 (m, 1H), 1.16 ~ 1.08 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 327.96 (M+H) ⁺ .	A

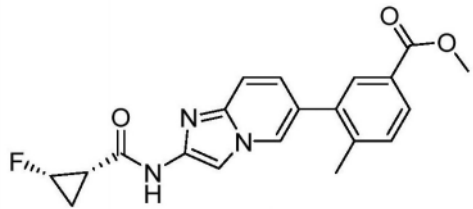
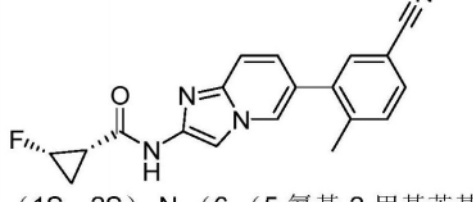
[0663]

3	 (1S, 2S)-N-(3-氯-6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆); δ 10.44 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.62 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.24 ~ 7.19 (m, 2H), 5.01 ~ 4.83 (m, 1H), 2.15 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 2.06 ~ 2.03 (m, 1H), 1.64 ~ 1.56 (m, 1H), 1.15 ~ 1.08 (m, 1H); LCMS (电 喷雾) m/z 361.95 (M+H) ⁺ .	B
4	 (1S, 2S)-N-(3-氯-6-(2-氟-6-甲基苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆); δ 10.46 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 ~ 7.33 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 ~ 7.12 (m, 2H), 5.01 ~ 4.83 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.12 ~ 2.05 (m, 1H), 1.63 ~ 1.56 (m, 1H), 1.20 ~ 1.10 (m, 1H); LCMS(电喷雾)m/z 361.95 (M+H) ⁺ .	B
5	 (1S, 2S)-2-氟-N-(3-甲基-6-(4-甲基吡啶-3-基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆); δ 10.25 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.51 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.99 ~ 4.81 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.07 ~ 2.03 (m, 1H), 1.63 ~ 1.56 (m, 1H), 1.15 ~ 1.05 (m, 1H); LCMS (电 喷雾) m/z 324.95 (M+H) ⁺ .	C
6	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆); δ 11.01 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.44 ~ 8.42 (m, 2H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 4.99 ~ 4.78 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.15 ~ 2.08 (m, 1H), 1.66 ~ 1.59 (m, 1H), 1.15 ~ 1.12 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 311.00 (M+H) ⁺ .	A
7	 (1S, 2S)-N-(3-氯-6-(4-甲基吡啶-3-基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆); δ 10.46 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.01 ~ 4.83 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.08 ~ 2.01 (m, 1H), 1.63 ~ 1.56 (m, 1H), 1.20 ~ 1.05 (m, 1H); LCMS(电喷雾) m/z 344.91 (M+H) ⁺ .	B

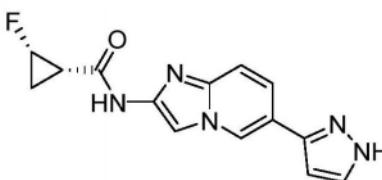
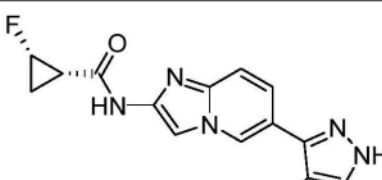
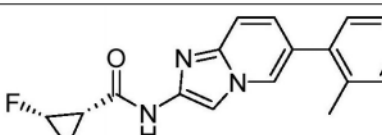
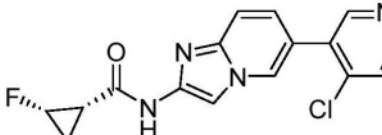
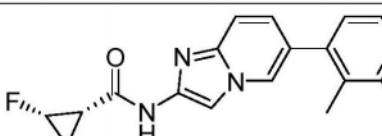
[0664]

8	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)-3-甲基咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆); δ 10.24 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.22 ~ 7.18 (m, 3H), 4.99 ~ 4.81 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.07 ~ 2.03 (m, 1H), 1.63 ~ 1.56 (m, 1H), 1.12 ~ 1.05 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 341.99 (M+H) ⁺ .	C
9	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)-3-甲基咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO); δ 10.25 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 14.2, 7.8 Hz, 1H), 7.18 ~ 7.08 (m, 3H), 4.99 ~ 4.81 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.64 ~ 1.56 (m, 1H), 1.12 ~ 1.05 (m, 1H); LCMS(电喷雾)m/z 341.99 (M+H) ⁺ .	C
10	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基)-3-甲基咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.27 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 9.4, 1.4 Hz, 1H), 4.99 ~ 4.81 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.07 ~ 2.04 (m, 1H), 1.63 ~ 1.56 (m, 1H), 1.10 ~ 1.09 (m, 1H); LCMS(电喷雾)m/z 342.96 (M+H) ⁺ .	C
11	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(5-氟-2-甲基苯基)-3-甲基咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.12 ~ 7.09 (m, 2H), 4.99 ~ 4.78 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.11 ~ 2.10 (m, 1H), 1.66 ~ 1.59 (m, 1H), 1.17 ~ 1.12 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 327.92 (M+H) ⁺ .	A
12	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(5-羟基-2-甲基苯基)-3-甲基咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.97 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 9.4, 1.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.69 ~ 6.64 (m, 2H), 4.98 ~ 4.78 (m, 1H), 2.12 ~ 2.07 (m, 4H), 1.66 ~ 1.58 (m, 1H), 1.16 ~ 1.09 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 325.90 (M+H) ⁺ .	A

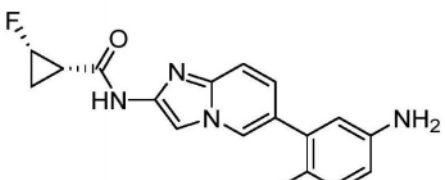
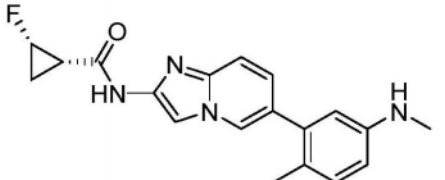
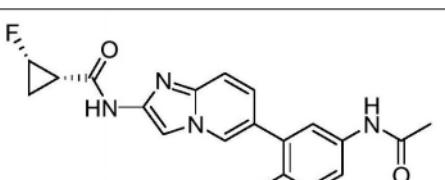
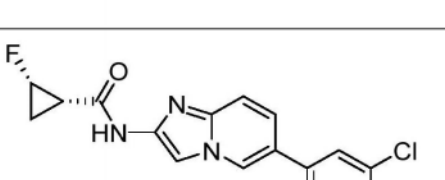
[0665]

13	 3-(2-((1S, 2S) -2-氟环丙烷-1-甲酰胺) 咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) -4-甲基苯甲酸甲酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.48 ~ 7.44 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 4.99 ~ 4.78 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.12 ~ 2.11 (m, 1H), 1.65 ~ 1.59 (m, 1H), 1.15 ~ 1.10 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 367.98 (M+H) ⁺ .	A
14	 (1S, 2S) -2-氟-N-(6-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基) 咪唑[1,2-a]吡啶-2-基) 环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 4.99 ~ 4.79 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.12 ~ 2.11 (m, 1H), 1.66 ~ 1.59 (m, 1H), 1.16 ~ 1.10 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 328.96 (M+H) ⁺ .	A
15	 (1S, 2S) -2-氟-N-(6-(5-甲基-1H-吡啶-4-基) 咪唑[1,2-a]吡啶-2-基) 环丙烷-1-甲酰胺。2 盐酸盐	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.68 (bs, 1H), 11.16 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.75 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.07 ~ 4.87 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.71 ~ 1.65 (m, 1H), 1.25 ~ 1.19 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 349.04 (M+H) ⁺ .	A
16	 (1S, 2S) -N-(3-氯-6-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基) 咪唑[1,2-a]吡啶-2-基) -2-氟环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.66 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 9.0, 1.4 Hz, 1H), 5.01 ~ 4.83 (m, 1H), 2.22 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.11 ~ 2.03 (m, 1H), 1.63 ~ 1.56 (m, 1H), 1.14 ~ 1.11 (m, 1H); LCMS(电喷雾)m/z 362.92 (M+H) ⁺ .	B
17	 (1S, 2S) -N-(6-(5-氰基-2-甲基苯基) 咪唑[1,2-a]吡啶-2-基) -2-氟环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.76 ~ 7.74 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 4.99 ~ 4.78 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.14 ~ 2.08 (m, 1H), 1.66 ~ 1.59 (m, 1H), 1.17 ~ 1.03 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 335.01 (M+H) ⁺ .	A

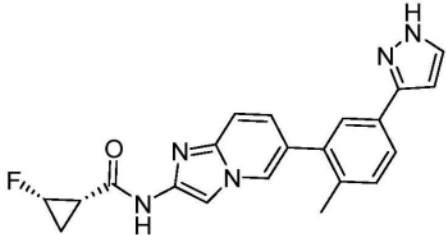
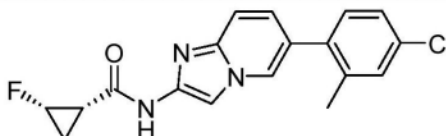
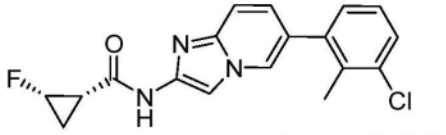
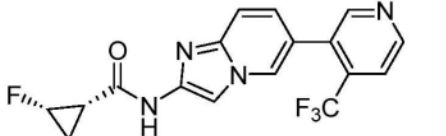
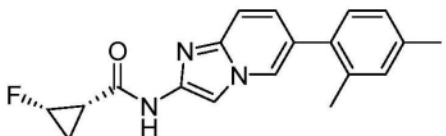
[0666]

18	 (1S, 2S)-N-(6-(1H-吡唑-3-基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 12.90 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.98 ~ 4.78 (m, 1H), 2.11 ~ 2.09 (m, 1H), 1.65 ~ 1.59 (m, 1H), 1.51 ~ 1.09 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 285.93 (M+H) ⁺ .	A
19	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(4-甲基-1H-吡唑-3-基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 12.50 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.53 ~ 7.39 (m, 3H), 4.93 ~ 4.76 (m, 1H), 2.19 ~ 2.11 (m, 4H), 1.69 ~ 1.62 (m, 1H), 1.15 ~ 1.07 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 299.96 (M+H) ⁺ .	A
20	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(3-羟基-2-甲基苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.69 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.40 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.08 ~ 7.01 (m, 1H), 6.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.98 ~ 4.79 (m, 1H), 2.13 ~ 2.09 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.65 ~ 1.58 (m, 1H), 1.14 ~ 1.09 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 326.00 (M+H) ⁺ .	A
21	 (1S, 2S)-N-(6-(4-氯吡啶-3-基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.68 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 4.99 ~ 4.79 (m, 1H), 2.11 ~ 2.10 (m, 1H), 1.65 ~ 1.59 (m, 1H), 1.17 ~ 1.10 (m, 1H); LCMS(电喷雾)m/z 330.88 (M+H) ⁺ .	A
22	 (1S, 2S)-N-(6-(2,3-二甲基苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.97 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.42 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.19 ~ 7.06 (m, 4H), 4.98 ~ 4.78 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.21 ~ 2.11 (m, 4H), 1.66 ~ 1.58 (m, 1H), 1.16 ~ 1.11 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 323.83 (M+H) ⁺ .	A

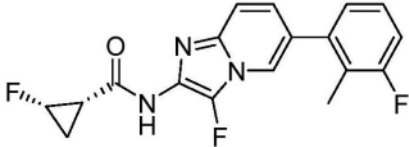
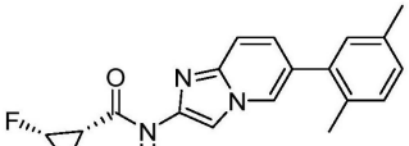
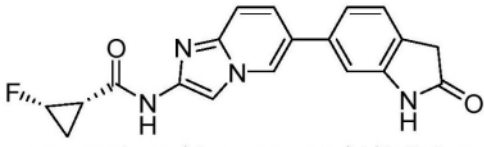
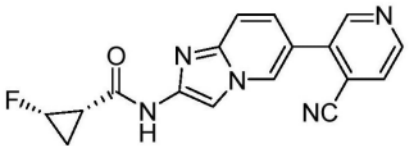
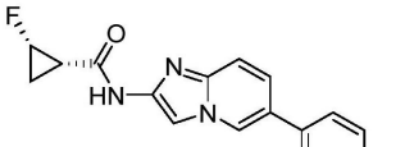
[0667]

23	 (1S, 2S)-N-(6-(5-氨基-2-甲基苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.96 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.50 ~ 6.46 (m, 2H), 4.98 ~ 4.78 (m, 3H), 2.12 ~ 2.09 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.66 ~ 1.58 (m, 1H), 1.14 ~ 1.11 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 324.95 (M+H) ⁺ .	A
24	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(甲基氨基)苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.97 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.39 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.96 ~ 4.80 (m, 1H), 2.63 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.10 ~ 2.07 (m, 4H), 1.64 ~ 1.59 (m, 1H), 1.12 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 338.99 (M+H) ⁺ .	A
25	 (1S, 2S)-N-(6-(5-乙酰氨基-2-甲基苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.99 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.49 ~ 7.42 (m, 3H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 4.99 ~ 4.78 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.13 ~ 2.11 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.66 ~ 1.58 (m, 1H), 1.15 ~ 1.10 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 366.98 (M+H) ⁺ .	A
26	 (1S, 2S)-N-(6-(5-氯-2-甲基苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.36 ~ 7.31 (m, 3H), 7.20 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 4.99 ~ 4.78 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.12 ~ 2.10 (m, 1H), 1.66 ~ 1.59 (m, 1H), 1.13 ~ 1.07 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 343.94 (M+H) ⁺ .	A
27	 (1S, 2S)-N-(6-(1H-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.71 (s, 1 H), 10.99 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.50 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.59 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.50 ~ 7.47 (m, 2 H), 4.99 ~ 4.79 (m, 1 H), 2.12 ~ 2.11 (m, 1 H), 1.67 ~ 1.59 (m, 1 H), 1.17 ~ 1.09 (m, 1 H); LCMS(电喷雾) m/z 335.91 (M+H) ⁺ .	A

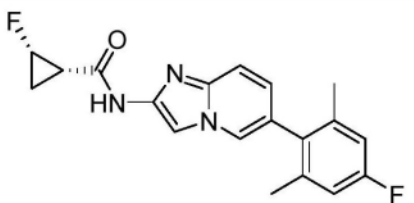
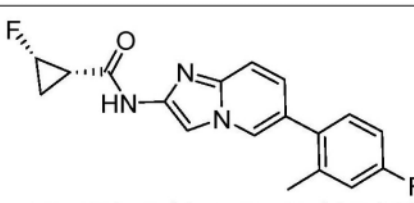
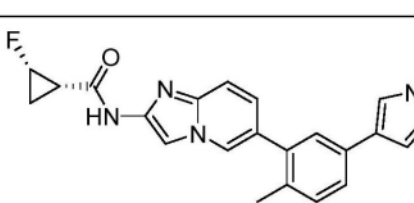
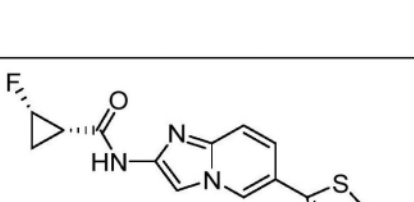
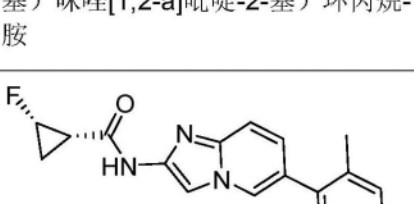
[0668]

28	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡唑-3-基)苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 12.82 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.73 ~ 7.69 (m, 2H), 7.46 ~ 7.23 (m, 4H), 6.70 (s, 1H), 4.97 ~ 4.80 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.14 ~ 2.09 (m, 1H), 1.66 ~ 1.59 (m, 1H), 1.13 ~ 1.08 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 376.00 (M+H) ⁺ .	D
29	 (1S, 2S)-N-(6-(4-氯-2-甲基苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.99 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 1.8, 1.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.44 ~ 7.40 (m, 2H), 7.33 ~ 7.26 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 4.98 ~ 4.78 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (m, 1H), 1.66 ~ 1.58 (m, 1H), 1.13 ~ 1.09 (m, 1H); LCMS(电喷雾) m/z 343.94 (M+H) ⁺ .	A
30	 (1S, 2S)-N-(6-(3-氯-2-甲基苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.48 ~ 7.43 (m, 2H), 7.30 ~ 7.24 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 9.2, 1.2 Hz, 1H), 4.98 ~ 4.79 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.11 (m, 1H), 1.65 ~ 1.58 (m, 1H), 1.15 ~ 1.10 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 343.94(M+H) ⁺ .	A
31	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.89 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.99 ~ 4.79 (m, 1H), 2.13 ~ 2.10 (m, 1H), 1.66 ~ 1.59 (m, 1H), 1.16 ~ 1.11 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 364.86 (M+H) ⁺ .	A
32	 (1S, 2S)-N-(6-(2,4-二甲基苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.97 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.41 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 ~ 7.04 (m, 4H), 4.97 ~ 4.79 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.14 ~ 2.10 (m, 1H), 1.65 ~ 1.58 (m, 1H), 1.16 ~ 1.05 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 323.75 (M+H) ⁺ .	A

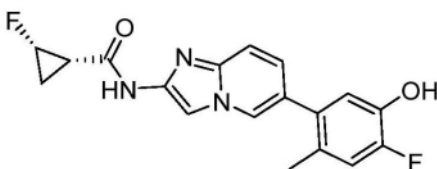
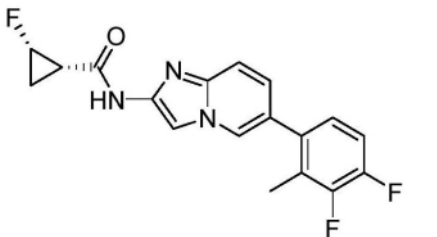
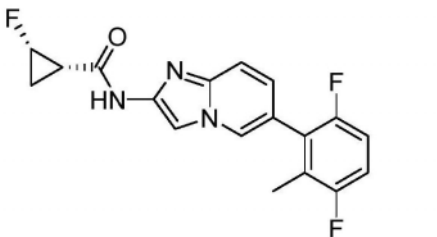
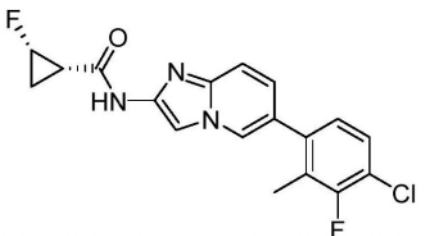
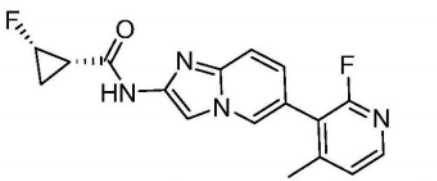
[0669]

33	 (1S, 2S)-2-氟-N-(3-氟-6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.56 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.49 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.33 ~ 7.27 (m, 1H), 7.24 ~ 7.16 (m, 3H), 5.01 ~ 4.81 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.05 ~ 2.05 (m, 1H), 1.63 ~ 1.56 (m, 1H), 1.17 ~ 1.09 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 345.96 (M+H) ⁺ .	E
34	 (1S, 2S)-N-(6-(2,5-二甲基苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.97 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.98 ~ 4.78 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.11 ~ 2.11 (m, 1H), 1.65 ~ 1.58 (m, 1H), 1.15 ~ 1.09 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 323.68 (M+H) ⁺ .	A
35	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(2-氧代吲哚-6-基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.98 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.83 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.45 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.99 ~ 4.78 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.12 ~ 2.09 (m, 1H), 1.66 ~ 1.59 (m, 1H), 1.15 ~ 1.10 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 350.99 (M+H) ⁺ .	A
36	 (1S, 2S)-N-(6-(4-氰基吡啶-3-基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.82 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 4.8, 0.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 5.00 ~ 4.79 (m, 1H), 2.14 ~ 2.10 (m, 1H), 1.67 ~ 1.60 (m, 1H), 1.18 ~ 1.10 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 321.95 (M+H) ⁺ .	A
37	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(4-氟-2,3-二甲基苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.98 (s, 1H), 8.44 (dd, J = 1.8, 1.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.42 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.14 ~ 7.09 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 4.98 ~ 4.78 (m, 1H), 2.18 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.14 ~ 2.08 (m, 4H), 1.65 ~ 1.58 (m, 1H), 1.15 ~ 1.09 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 341.99 (M+H) ⁺ .	A

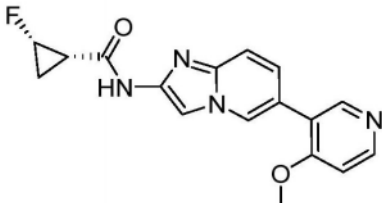
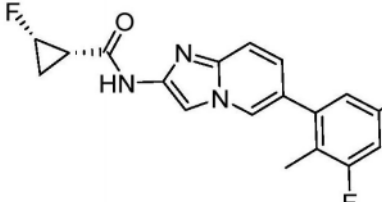
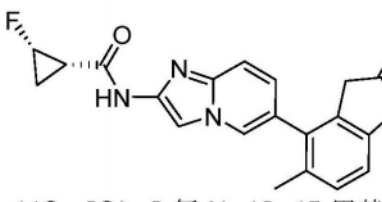
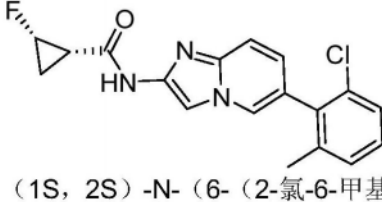
[0670]

38	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(4-氟-2,6-二甲基苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.99 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.45 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.99 ~ 6.94 (m, 3H), 4.97 ~ 4.79 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.66 ~ 1.58 (m, 1H), 1.13 ~ 1.11 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 341.84 (M+H) ⁺ .	A
39	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(4-氟-2-甲基苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.98 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.42 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.31 ~ 7.27 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 2H), 7.08 (dt, J = 14.4, 4.2 Hz, 1H), 4.98 ~ 4.78 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.11 ~ 2.09 (m, 1H), 1.66 ~ 1.58 (m, 1H), 1.16 ~ 1.08 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 328.10 (M+H) ⁺ .	A
40	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡咯-3-基)苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.97 (s, 1H), 10.86 (bs, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.44 ~ 7.40 (m, 3H), 7.23 ~ 7.19 (m, 3H), 6.74 (dd, J = 4.4, 2.8 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 4.4, 2.8 Hz, 1H), 4.97 ~ 4.79 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (m, 1H), 1.66 ~ 1.59 (m, 1H), 1.15 ~ 1.10 (m, 1H); LCMS(电喷雾)m/z 375.10 (M+H) ⁺ .	F
41	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(3-甲基噻吩-2-基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.66 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.47 ~ 7.44 (m, 2H), 7.26 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.99 ~ 4.78 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.11 (m, 1H), 1.66 ~ 1.59 (m, 1H), 1.15 ~ 1.10 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 316.10 (M+H) ⁺ .	A
42	 (1S, 2S)-N-(6-(2,6-二甲基苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.98 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.45 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.19 ~ 7.10 (m, 3H), 6.97 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 4.98 ~ 4.78 (m, 1H), 2.11 ~ 2.10 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.64 ~ 1.58 (m, 1H), 1.44 ~ 1.10 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 325.00 (M+H) ⁺ .	A

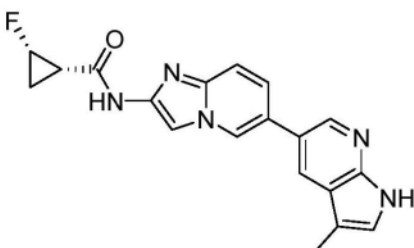
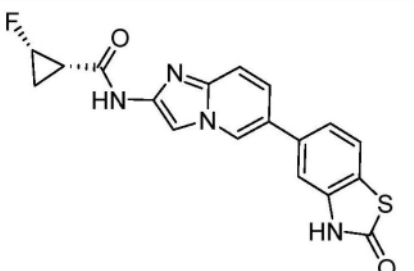
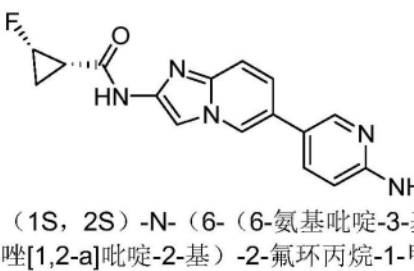
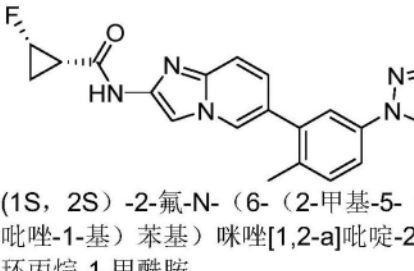
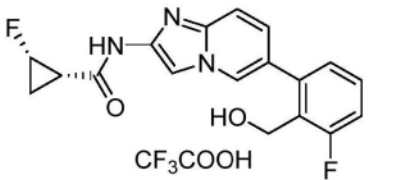
[0671]

43	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(4-氟-5-羟基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.98 (s, 1H), 9.75 (bs, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.40 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.98 ~ 4.78 (m, 1H), 2.14 ~ 2.07 (m, 4H), 1.65 ~ 1.58 (m, 1H), 1.16 ~ 1.07 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 343.90 (M+H) ⁺ .	G
44	 (1S, 2S)-N-(6-(3,4-二氟-2-甲基苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.45 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.19 ~ 7.13 (m, 2H), 4.99 ~ 4.78 (m, 1H), 2.19 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 2.11 (m, 1H), 1.66 ~ 1.58 (m, 1H), 1.15 ~ 1.10 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 346.00 (M+H) ⁺ .	G
45	 (1S, 2S)-N-(6-(3,6-二氟-2-甲基苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 9.0, 1.0 Hz, 1H), 4.99 ~ 4.78 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.06 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 1.66 ~ 1.59 (m, 1H), 1.15 ~ 1.10 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 345.96 (M+H) ⁺ .	G
46	 (1S, 2S)-N-(6-(4-氯-3-氟-2-甲基苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.49 ~ 7.44 (m, 2H), 7.20 ~ 7.15 (m, 2H), 4.98 ~ 4.79 (m, 1H), 2.19 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 2.11 (m, 1H), 1.65 ~ 1.59 (m, 1H), 1.15 ~ 1.10 (m, 1H); LCMS(电喷雾)m/z 362.00 (M+H) ⁺ .	G
47	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(2-氟-4-甲基吡啶-3-基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.99 ~ 4.78 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.17 ~ 2.09 (m, 1H), 1.66 ~ 1.59 (m, 1H), 1.17 ~ 1.11 (m, 1H); LCMS (电喷	A

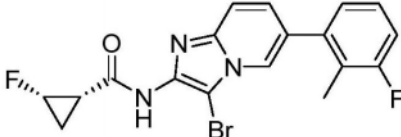
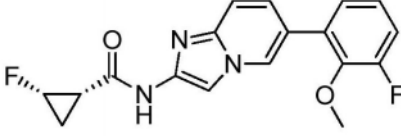
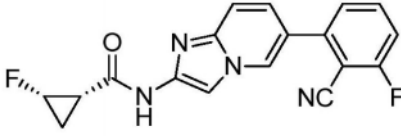
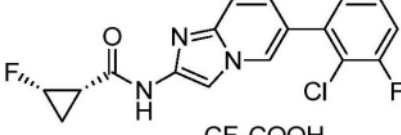
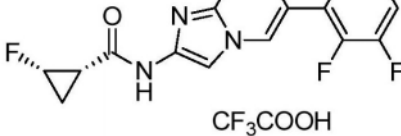
[0672]

		雾)m/z 329.01 (M+H)+.	
48	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(4-甲氧基吡啶-3-基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 11.00 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 ~ 7.38 (m, 1H), 7.31 ~ 7.30 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 4.99 ~ 4.78 (m, 1H), 2.13 ~ 2.09 (m, 4H), 1.71 ~ 1.58 (m, 1H), 1.15 ~ 1.10 (m, 1H); LCMS(电喷雾)m/z 343.94 (M+H)+.	A
49	 (1S, 2S)-N-(6-(6-氨基-4-甲基吡啶-3-基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (bs, 2H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.99 ~ 4.79 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.14 ~ 2.07 (m, 1H), 1.65 ~ 1.58 (m, 1H), 1.16 ~ 1.05 (m, 1H); LCMS(电喷雾)m/z 325.70 (M+H)+.	A
50	 (1S, 2S)-N-(6-(5-氨基-3-氟-2-甲基苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.98 (s, 1H), 8.48 (dd, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.41 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 6.35 ~ 6.31 (m, 2H), 5.26 (bs, 2H), 4.97 ~ 4.78 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.93 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.65 ~ 1.58 (m, 1H), 1.15 ~ 1.09 (m, 1H); LCMS(电喷雾)m/z 343.10 (M+H)+.	G
51	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(5-甲基-2-氧代吲哚-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.97 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.14 ~ 7.10 (m, 2H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.98 ~ 4.78 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 2.11 ~ 2.09 (m, 4H), 1.66 ~ 1.59 (m, 1H), 1.16 ~ 1.11 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 365.02 (M+H)+.	G
52	 (1S, 2S)-N-(6-(2-氯-6-甲基苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 ~ 7.38 (m, 1H), 7.31 ~ 7.30 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 4.99 ~ 4.78 (m, 1H), 2.13 ~ 2.09 (m, 4H), 1.71 ~ 1.58 (m, 1H), 1.15 ~ 1.10 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 343.94 (M+H)+.	A

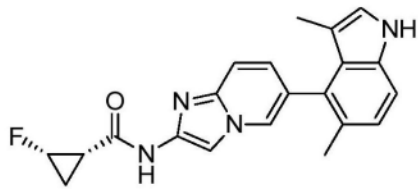
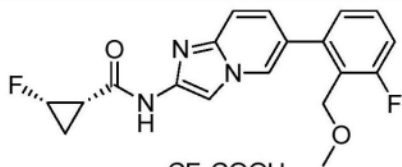
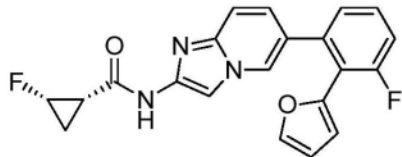
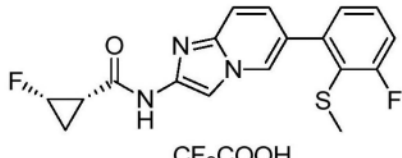
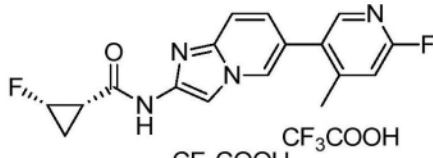
[0673]

53	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(3-甲基-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.35 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.91 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.99 ~ 4.49 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.11 (m, 1H), 1.66 ~ 1.60 (m, 1H), 1.16 ~ 1.10 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 350.17 (M+H) ⁺ .	G
54	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.39 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.99 ~ 4.78 (m, 1H), 2.14 ~ 2.07 (m, 1H), 1.67 ~ 1.59 (m, 1H), 1.17 ~ 1.08 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 369.00 (M+H) ⁺ .	G
55	 (1S, 2S)-N-(6-(6-氨基吡啶-3-基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.96 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.98 ~ 4.78 (m, 1H), 2.12 ~ 2.04 (m, 1H), 1.66 ~ 1.58 (m, 1H), 1.16 ~ 1.58 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 311.67 (M+H) ⁺ .	G
56	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡唑-1-基)苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.62 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.77 ~ 7.74 (m, 2H), 7.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 ~ 7.40 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.99 ~ 4.78 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.13 ~ 2.09 (m, 4H), 1.66 ~ 1.58 (m, 1H), 1.15 ~ 1.09 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 376.13 (M+H) ⁺ .	D
57	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-(羟甲基)苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.34 (br s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.66 ~ 7.55 (m, 2H), 7.46 (dt, J=5.9, 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.28 ~ 7.22 (m, 1H), 5.09 ~ 4.84 (m, 1H), 4.41 (d, J=1.4 Hz, 2H), 2.20 ~ 2.11 (m, 1H), 1.76 ~ 1.61	G

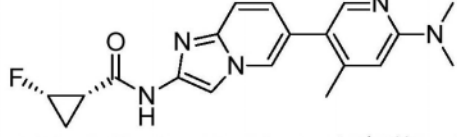
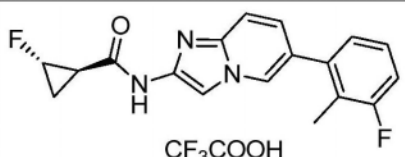
[0674]

	酰胺。1 TFA 盐	(m, 1H), 1.29 - 1.13 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 344.40 (M+H)+.	
58	 (1S, 2S)-N-(3-溴-6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆); δ 10.42 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.65 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 7.39 ~ 7.35 (m, 1H), 7.25 ~ 7.22 (m, 1H), 5.03 ~ 4.86 (m, 1H), 2.17 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 2.10 ~ 2.05 (m, 1H), 1.66 ~ 1.58 (m, 1H), 1.15 ~ 1.08 (m, 1H); LCMS (电 喷雾)m/z 408.00 (M+H)+.	B (NBS reagent)
59	 CF₃COOH (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺 1 TFA 盐	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.31 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.35 - 7.22 (m, 3H), 5.11 - 4.82 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 1.72 - 1.65 (m, 1H), 1.23 - 1.13 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 344.1 (M+H)+.	G
60	 CF₃COOH (1S, 2S)-N-(6-(2-氰基-3-氟苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺。1 TFA 盐	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.14 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.90 - 7.88 (m, 1H), 7.65 - 7.54 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 5.12 - 4.79 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 1.76 - 1.56 (m, 1H), 1.32 - 1.08 (m, 1H); LCMS(电喷雾)m/z 339.1 (M+H)+.	G
61	 CF₃COOH (1S, 2S)-N-(6-(2-氯-3-氟苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺。1 TFA 盐	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.14 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 3H), 7.40 - 7.39 (m, 2H), 5.11 - 4.78 (m, 1H), 2.17 - 2.12 (m, 1H), 1.70 - 1.63 (m, 1H), 1.21 - 1.15 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 348.0 (M+H)+.	G
62	 CF₃COOH (1S, 2S)-N-(6-(2,3-二氟苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺。1 TFA 盐	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.16 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.60 - 7.57 (m, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 3H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 5.09 - 4.85 (m, 1H), 2.17 - 2.13 (m, 1H), 1.78 - 1.63 (m, 1H), 1.21 - 1.16 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 332.1 (M+H)+.	G

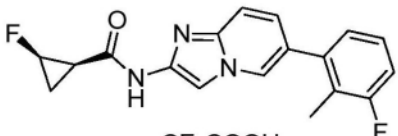
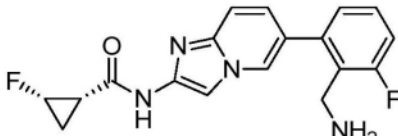
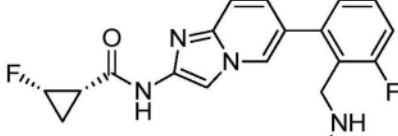
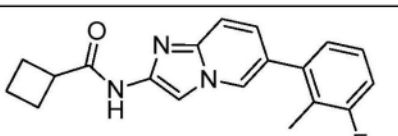
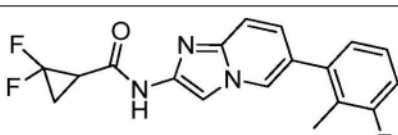
[0675]

63	 CF₃COOH CF₃COOH (1S, 2S) -N- (6- (3,5-二甲基-1H-咪唑-4-基) 咪唑[1,2-a]吡啶-2-基) -2-氟环丙烷甲酰胺。2 TFA 盐	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.20 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.05 - 6.99 (m, 2H), 5.05 - 4.85 (m, 1H), 2.19 - 2.16 (m, 1H), 2.14 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 1.73 - 1.66 (m, 1H), 1.63 (dd, J = 0.7, 4.4 Hz, 3H), 1.25 - 1.12 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 363.2 (M+H) ⁺ .	G
64	 CF₃COOH (1S, 2S) -2-氟-N- (6- (3-氟-2- (甲氧基甲基) 苯基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 环丙烷甲酰胺。1 TFA 盐	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.25 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.60 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.52 (dt, J=6.0, 7.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=1.6, 9.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 5.11 - 4.76 (m, 1H), 4.30 (br d, J=1.3 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.23 - 2.08 (m, 1H), 1.76 - 1.59 (m, 1H), 1.20 (tdd, J=6.3, 9.1, 12.4 Hz, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 358.5 (M+H) ⁺ .	H
65	 CF₃COOH (1S, 2S) -2-氟-N- (6- (3-氟-2- (呋喃-2-基) 苯基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 环丙烷甲酰胺。1 TFA 盐	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.20 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 0.9, 1.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 6.93 (dd, J = 1.3, 9.3 Hz, 1H), 6.56 - 6.48 (m, 2H), 5.05 - 4.83 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 1.75 - 1.59 (m, 1H), 1.19 (tdd, J = 6.3, 9.1, 12.4 Hz, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 380.5 (M+H) ⁺ .	I
66	 CF₃COOH (1S, 2S) -2-氟-N- (6- (3-氟-2- (甲硫基) 苯基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 环丙烷甲酰胺。1 TFA 盐	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.16 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 1.0, 7.6 Hz, 1H), 5.05 - 4.82 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 1.77 - 1.59 (m, 1H), 1.26 - 1.11 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 360.1 (M+H) ⁺ .	G
67	 CF₃COOH CF₃COOH (1S, 2S) -2-氟-N- (6- (6-氟-4-甲基吡啶	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.21 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 5.06 - 5.03 (m, 1H), 4.89 - 4.86 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 1.76 - 1.59 (m, 1H),	G

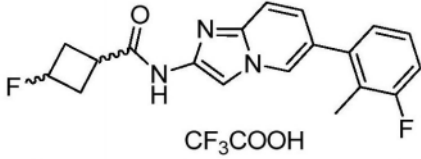
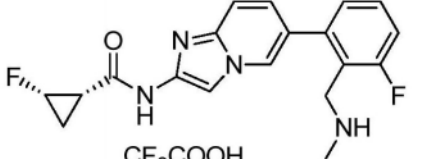
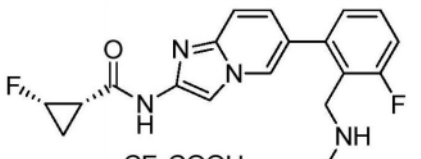
[0676]

	-3-基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺。2 TFA 盐	1.26 - 1.13 (m, 1H; LCMS (电喷雾)m/z 329.1 (M+H)+.	
68	 CF₃COOH (1S, 2S)-N-(6-(2-乙酰基-3-氟苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺。1 TFA 盐	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.18 (s, 1H), 8.66 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 1H), 7.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 0.7, 7.7 Hz, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 5.03 (td, J = 3.1, 6.2 Hz, 1H), 4.88 - 4.85 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 1.74 - 1.60 (m, 1H), 1.25 - 1.12 (m, 1H); LCMS(电喷雾)m/z 356.1 (M+H)+.	G
69	 (1S, 2S)-N-(6-(6-(二甲氨基)-4-甲基吡啶-3-基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.44 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=9.2, 1.6 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.01 - 4.82 (m, 1H), 3.05 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.73 - 1.58 (m, 1H), 1.22 - 1.08 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 354.2 (M+H)+.	G
70	 CF₃COOH N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺。1 TFA 盐	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.22 (br s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.59 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.40 (br d, J=9.3 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 7.17 (d, J=7.5 Hz, 1H), 2.18 (d, J=2.3 Hz, 3H), 1.94 (quin, J=6.2 Hz, 1H), 0.85 (d, J=6.1 Hz, 4H); LCMS (电喷雾)m/z 310.1 (M+H)+.	J
71	 CF₃COOH (1R, 2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺。1 TFA 盐	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.34 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.58 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 7.17 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.03 - 4.80 (m, 1H), 2.53 - 2.42 (m, 1H), 2.18 (d, J=2.2 Hz, 3H), 1.62 - 1.49 (m, 1H), 1.27 (qd, J=6.5, 13.1 Hz, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 328.1 (M+H)+.	J
72	 CF₃COOH (1S, 2R)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺。	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.31 (s, 1H), 8.64 (d, J=0.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.56 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.17 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.03 - 4.81 (m, 1H), 2.54 - 2.42 (m, 1H), 2.18 (d, J=2.3 Hz, 3H), 1.62 - 1.49	J

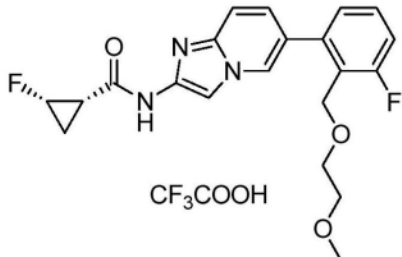
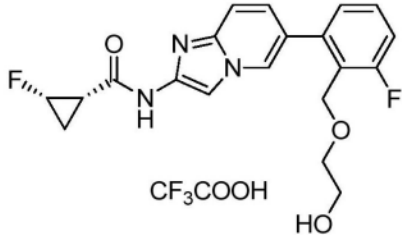
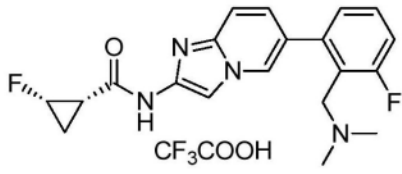
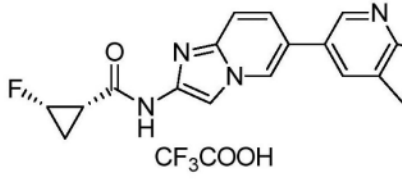
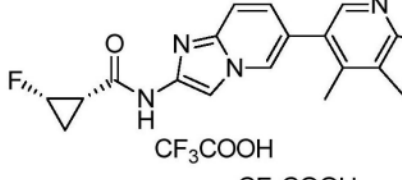
[0677]

	1 TFA 盐	(m, 1H), 1.26 (qd, J=6.5, 13.1 Hz, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 328.5 (M+H)+.	
73	 CF₃COOH (1R, 2R)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺。 1 TFA 盐	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.27 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.59 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=1.6, 9.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 7.18 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.07 - 4.85 (m, 1H), 2.18 (d, J=2.2 Hz, 3H), 2.16 - 2.12 (m, 1H), 1.74 - 1.61 (m, 1H), 1.20 (tdd, J=6.2, 9.1, 12.5 Hz, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 328.1 (M+H)+.	J
74	 CF₃COOH CF₃COOH (1S, 2S)-N-(6-(2-(氨基甲基)-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺。 2 TFA 盐	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.15 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.13 - 8.10 (m, 2H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 7.31 - 7.29 (m, 2H), 5.05 - 5.01 (m, 0.5H), 4.88 - 4.86 (m, 0.5H), 4.06 - 4.04 (m, 2H), 2.18 - 2.14 (m, 1H), 1.69 - 1.63 (m, 1H), 1.21 - 1.16 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 343.2 (M+H)+.	G
75	 CF₃COOH O=C(NHCH₃) (1S, 2S)-N-(6-(2-(乙酰胺甲基)-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺。 1 TFA 盐	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 8.67 (s, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 2H), 7.49 - 7.47 (m, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 5.04 - 5.01 (m, 0.5H), 4.87 - 4.85 (m, 0.5H), 4.38 (s, 2H), 2.16 - 2.12 (m, 1H), 1.90 - 1.84 (m, 1H), 1.31 - 1.28 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 385.1 (M+H)+.	K
76	 CF₃COOH N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丁烷酰胺。 1 TFA 盐	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.80 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.59 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=1.5, 9.3 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 7.18 (d, J=7.5 Hz, 1H), 3.35 (quin, J=8.3 Hz, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 2.18 (d, J=2.3 Hz, 3H), 2.17 - 2.07 (m, 2H), 2.02 - 1.90 (m, 1H), 1.88 - 1.77 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 324.5 (M+H)+.	J
77	 CF₃COOH	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.35 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.56 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 7.18 (d, J=7.5 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J=8.3, 10.7, 13.5 Hz,	J

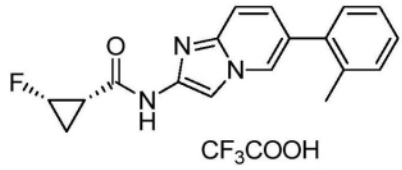
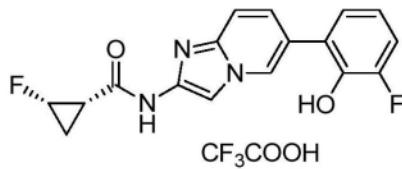
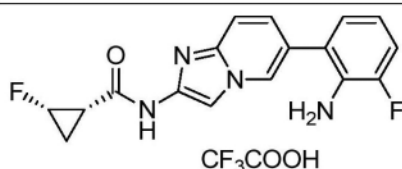
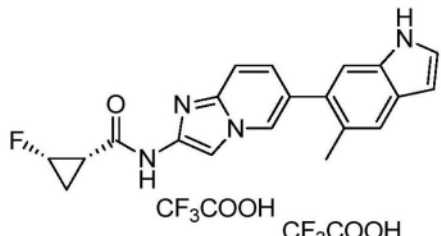
[0678]

	2-甲基-2-偶氮-2-氟-2-吡啶基-2,2-二甲酰胺。1 TFA 盐	¹ H), 2.18 (d, J=2.3 Hz, 3H), 2.11 - 1.96 (m, 2H); LCMS (电喷雾)m/z 364.4 (M+H)+.	
78	 CF₃COOH 3-氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丁烷酰胺。1 TFA 盐	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 2H), 8.68 (d, J=0.9 Hz, 2H), 8.17 (d, J=4.1 Hz, 2H), 7.58 (dd, J=2.0, 9.1 Hz, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.18 (d, J=7.5 Hz, 2H), 5.37 - 5.15 (m, 1H), 5.14 - 4.92 (m, 1H), 3.41 - 3.29 (m, 1H), 2.88 - 2.76 (m, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 4H), 2.49 - 2.26 (m, 4H), 2.18 (d, J=2.1 Hz, 6H); LCMS (电喷雾)m/z 342.5 (M+H)+.	J
79	 CF₃COOH 3,3-二氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丁烷甲酰胺。1 TFA 盐	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.10 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.56 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.18 (d, J=7.5 Hz, 1H), 3.23 (dquin, J=3.3, 8.4 Hz, 1H), 2.88 - 2.75 (m, 4H), 2.18 (d, J=2.3 Hz, 3H); LCMS (电喷雾)m/z 360.5 (M+H)+.	J
80	 CF₃COOH CF₃COOH (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-((甲基氨基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷酰胺。2 TFA 盐	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.22 (s, 1H), 8.75 (br s, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.63 - 7.60 (m, 2H), 7.50 - 7.40 (m, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 5.05 - 5.03 (m, 0.5H), 4.88 - 4.84 (m, 0.5H), 4.19 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.18 - 2.14 (m, 1H), 1.70 - 1.63 (m, 1H), 1.22 - 1.16 (m, 1H); LCMS(电喷雾)m/z 357.2 (M+H)+.	G
81	 CF₃COOH CF₃COOH (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-((异丙基氨基)甲基)苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺。2 TFA 盐	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.15 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.60 (br s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 2H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.33 - 7.30 (m, 2H), 5.05 - 5.03 (m, 0.5H), 4.87 - 4.86 (m, 0.5H), 4.18 (m, 2H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 2.18 - 2.15 (m, 1H), 1.71 - 1.60 (m, 1H), 1.21 - 1.16 (m, 1H), 1.12 (d, J=6.8 Hz, 6 H); LCMS (电喷雾)m/z 385.2 (M+H)+.	G

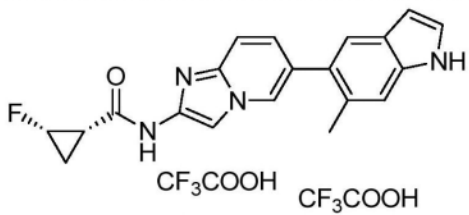
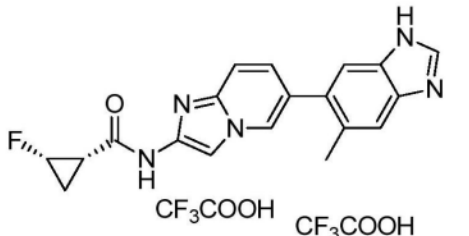
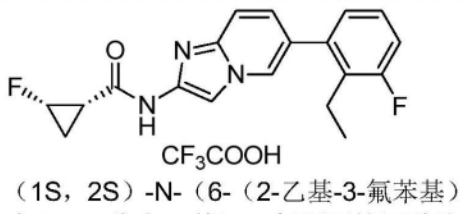
[0679]

82	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺。 1 TFA 盐	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.23 - 11.19 (br s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 3H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 5.04 - 4.84 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.47 - 3.44 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 2.16 - 2.11 (m, 1H), 1.70 - 1.64 (m, 1H), 1.21 - 1.16 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 402.0 (M+H) ⁺ .	L
83	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-((2-羟基乙氧基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.21 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 3H), 7.33 - 7.29 (m, 2H), 5.05 - 4.85 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.55 - 3.52 (m, 2H), 3.47 - 3.45 (m, 2H), 2.16 - 2.13 (m, 1H), 1.71 - 1.69 (m, 1H), 1.65 - 1.64 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 387.9 (M+H) ⁺ .	M
84	 (1S, 2S)-N-(6-(2-((二甲氨基)甲基)-3-氟苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺。 2 TFA 盐	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ 8.65 (s, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 2H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 5.05 - 5.00 (m, 0.5H), 4.86 - 4.84 (m, 0.5H), 4.53 (s, 2H), 2.74 (s, 6H), 2.16 (br s, 1H), 1.87 - 1.81 (m, 1H), 1.31 - 1.25 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 371.2 (M+H) ⁺ .	G
85	 (1S, 2S)-N-(6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺。 2 TFA 盐	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 11.86 (s, 1H), 11.40 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 6.60 - 6.53 (m, 1H), 5.10 - 4.87 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 1.78 - 1.63 (m, 1H), 1.30 - 1.16 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 336.1 (M+H) ⁺ .	G
86	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(4-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.94 (s, 1H), 11.48 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.18 - 8.14 (m, 1H), 7.77 - 7.65 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 1H), 6.72 - 6.59 (m, 1H), 5.11 - 4.80 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.25 - 2.08 (m, 1H), 1.80 - 1.58 (m, 1H), 1.34 - 1.11 (m, 1H); LCMS (电	G

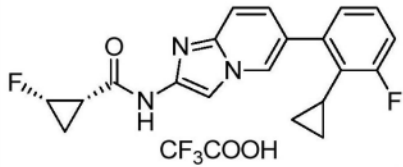
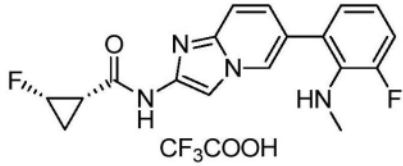
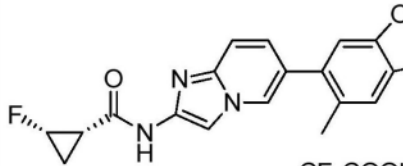
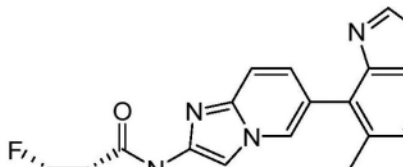
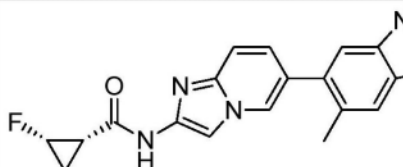
[0680]

	环丙烷甲酰胺。2 TFA 盐	喷雾)m/z 350.1 (M+H)+.	
87	 (1S, 2S)-N-(6-(4-氯-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺。2 TFA 盐	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 12.18 (s, 1H), 11.24 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 6.59 (dd, J = 1.9, 3.4 Hz, 1H), 5.10 - 4.84 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 1.78 - 1.59 (m, 1H), 1.31 - 1.09 (m, 1H); LCMS(电喷雾) m/z 370.1 (M+H)+.	G
88	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(邻甲苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺。1 TFA 盐	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.26 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 4H), 5.08 - 4.84 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.74 - 1.62 (m, 1H), 1.25 - 1.16 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 310.1 (M+H)+.	G
89	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-羟基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺。1 TFA 盐	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 11.22 (s, 1H), 9.94 - 9.83 (m, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.24 (br d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.19 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.93 (dt, J = 5.3, 7.9 Hz, 1H), 5.08 - 4.83 (m, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 1.76 - 1.60 (m, 1H), 1.27 - 1.12 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 329.8 (M+H)+.	G
90	 (1S, 2S)-N-(6-(2-氨基-3-氟苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺。1 TFA 盐	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.31 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J = 1.4, 8.1, 11.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.66 (dt, J = 5.3, 7.9 Hz, 1H), 5.11 - 4.81 (m, 1H), 2.23 - 2.05 (m, 1H), 1.79 - 1.59 (m, 1H), 1.34 - 1.11 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 328.8 (M+H)+.	G
91	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(5-甲基-1H-吲哚-6-基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺。2 TFA 盐	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.27 (br s, 1H), 11.08 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.58 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.45 (br s, 2H), 7.36 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.39 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.19 - 4.74 (m, 1H), 5.35 - 4.58 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 1.75 - 1.63 (m, 1H), 1.26 - 1.15 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 348.9 (M+H)+.	G

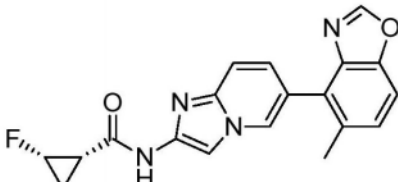
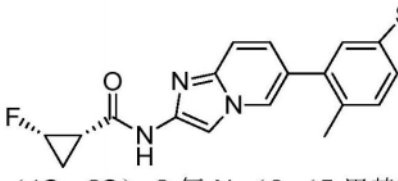
[0681]

92	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(6-甲基-1H-吡咯-5-基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺。2 TFA 盐	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.28 - 11.20 (m, 1H), 11.05 (br s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.55 (br d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 6.44 - 6.39 (m, 1H), 5.09 - 4.79 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.77 - 1.56 (m, 1H), 1.29 - 1.07 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 348.8 (M+H) ⁺ .	G
93	 (1S, 2S)-N-(6-(2-(二甲氨基)-3-氟苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺。1 TFA 盐	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.30 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 2H), 7.27 - 7.16 (m, 3H), 5.07 - 4.86 (m, 2H), 2.63 (d, J = 2.0 Hz, 6H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.75 - 1.62 (m, 1H), 1.26 - 1.14 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 357.5 (M+H) ⁺ .	G
94	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺。2 TFA 盐	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.14 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 1.6, 9.3 Hz, 1H), 5.14 - 4.79 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.16 (td, J = 7.1, 14.0 Hz, 1H), 1.74 - 1.60 (m, 1H), 1.27 - 1.08 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 349.9 (M+H) ⁺ .	G
95	 (1S, 2S)-N-(6-(2-乙基-3-氟苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺。1 TFA 盐	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.13 (br s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 5.08 - 4.79 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 2H), 2.23 - 2.09 (m, 1H), 1.75 - 1.57 (m, 1H), 1.25 - 1.12 (m, 1H), 1.05 (t, J = 7.6 Hz, 3H); LCMS (电喷雾) m/z 342.1 (M+H) ⁺ .	G
96	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺。1 TFA 盐	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.20 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.25 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.06 - 4.83 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.75 - 1.60 (m, 1H), 1.28 - 1.10 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 364.0 (M+H) ⁺ .	G

[0682]

97	 (1S, 2S)-N-(6-(2-环丙基-3-氟苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氟环丙烷甲酰胺。 1 TFA 盐	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.16 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.57 - 7.42 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 5.11 - 4.76 (m, 1H), 2.23 - 2.07 (m, 1H), 1.99 - 1.85 (m, 1H), 1.77 - 1.56 (m, 1H), 1.31 - 1.05 (m, 1H), 0.80 - 0.69 (m, 2H), 0.44 - 0.30 (m, 2H); LCMS (电喷雾)m/z 353.9 (M+H) ⁺ .	G
98	 (2,2,2) 氨基-2-(2,2-氟-2) 偶氮基-2-甲基-2-(2,2) 吡啶基-2-甲酰胺。1 TFA 盐	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.25 (br s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.57 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.36 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J = 1.3, 8.1, 13.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.77 (dt, J = 5.0, 7.8 Hz, 1H), 5.06 - 4.85 (m, 1H), 2.66 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 1.74 - 1.60 (m, 1H), 1.20 (ddd, J = 2.8, 6.2, 12.2 Hz, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 343.300 (M+H) ⁺ .	G
99	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(5-甲基苯并[d]恶唑-6-基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺。2 TFA 盐	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 0.9, 1.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 1.8, 9.2 Hz, 1H), 5.04 - 4.82 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.71 - 1.59 (m, 1H), 1.16 (tdd, J = 6.2, 9.1, 12.3 Hz, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 351.5 (M+H) ⁺ .	G
100	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺。2 TFA 盐	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.13 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 - 7.51 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 1.6, 9.0 Hz, 1H), 5.11 - 4.80 (m, 1H), 2.39 - 2.37 (s, 3H), 2.19 - 2.14 (m, 1H), 1.74 - 1.60 (m, 1H), 1.23 - 1.12 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 350.2 (M+H) ⁺ .	G
101	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(6-甲基苯并[d]噻唑-5-基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺。2 TFA 盐	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.27 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.08 - 8.05 (m, 2H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 5.06 - 4.86 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.18 - 2.15 (m, 1H), 1.75 - 1.60 (m, 1H), 1.23 - 1.17 (m, 1H).	G

[0683]

	噻唑-5-基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺。1 TFA 盐	¹ H); LCMS(电喷雾) m/z 367.2 (M+H)+.	
102	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(5-甲基苯并[d]噻唑-4-基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 5.05 - 4.81 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.73 - 1.59 (m, 1H), 1.17 (tdd, J = 6.2, 9.1, 12.2 Hz, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 351.2 (M+H)+.	N
103	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(5-甲基苯并[d]噻唑-6-基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.07 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.64 (dd, J=0.9, 1.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.51 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=1.8, 9.2 Hz, 1H), 5.05 - 4.82 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.74 - 1.59 (m, 1H), 1.24 - 1.12 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 367.5 (M+H)+.	G
104	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(7-甲基苯并[d]噻唑-6-基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.07 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.67 - 8.61 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=7.2, 8.7 Hz, 2H), 7.30 (dd, J=1.8, 9.2 Hz, 1H), 5.05 - 4.80 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.74 - 1.59 (m, 1H), 1.24 - 1.11 (m, 1H); LCMS (电喷雾)m/z 367.5 (M+H)+.	G
105	 (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(3-氟-2-异丙基苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺。 1 TFA 盐	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.12 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.51 (br d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 7.10 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.12 - 4.78 (m, 1H), 3.07 - 2.82 (m, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 1H), 1.74 - 1.58 (m, 1H), 1.25 (br d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.20 - 1.13 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 355.9 (M+H)+.	G

[0684] 化合物的评价

[0685] c-abl激酶试验

[0686] ADP-Glo检测试剂盒购自Promega。氯化镁(MgCl₂),牛血清白蛋白(BSA),乙二醇-双(β-氨基乙基醚)-N,N',N'-四乙酸(EGTA),triton X-100-,1,4-二硫苏糖醇(DTT)和二甲基亚砜(DMSO)购自Sigma-Aldrich。HEPES缓冲液购自Gibco。ABL1激酶和Abltide购自Signalchem。

[0687] 通过Promega的ADP-Glo™检测试剂盒检测c-abl激酶的活性。在测定过程中,将带

有His标签的重组人ABL1 (0.25ng/ μ l) 与5 μ L化合物 (0.5% DMSO), 5 μ L阿比特利 (0.01 μ g/ μ l) 和5 μ LATP (25 μ M) 在缓冲液 (50mM HEPES, 7.5; 10mM $MgCl_2$; 1mM EGTA; 0.05% BSA; 0.01% Triton X-100; 2mM DTT) 中一起孵育。检测的第一步是将反应混合物在96孔板中于30 $^{\circ}$ C孵育30分钟。孵育后, 添加25 μ L ADP-Glo试剂, 并将反应在室温下孵育40分钟以终止反应并降解残留的ATP。然后通过每孔添加50 μ L检测试剂将ADP产物转化为ATP。在室温下, 用酶标仪I3X读板仪温育30分钟后检测到发光。使用在GraphPad Prism 7软件或SigmaPlot 13.0中实施的软件例程, 根据一系列抑制百分比值计算 IC_{50} 值, 该抑制百分比值是在一定的抑制剂浓度范围内测定的。

[0688] C-Kit激酶测定

[0689] ADP-Glo检测试剂盒购自Promega。氯化镁 ($MgCl_2$), 乙二醇-双(β -氨基乙基醚)-N, N, N', N'-四乙酸 (EGTA), 二氯化锰 ($MnCl_2$), 牛血清白蛋白 (BSA), 1, 4-二硫苏糖醇 (DTT) 和二甲基亚砷 (DMSO) 购自Sigma-Aldrich。HEPES缓冲液购自Gibco。C-Kit激酶和多(4:1Glu, Tyr) 肽购自Signalchem。

[0690] 通过Promega的ADP-GloTM检测试剂盒检测c-Kit激酶的活性。在测定过程中, 将100ng的重组人c-Kit与5 μ L化合物 (0.5% DMSO), 多(4:1Glu, Tyr) 肽 (50ng/ μ l) 和5 μ LATP (50 μ M) 在缓冲液 (50mM HEPES, PH 7.5; 10mM $MgCl_2$; 1mM EGTA; 0.05% BSA; 50 μ M DTT; 2mM $MnCl_2$) 中一起孵育。检测的第一步是将反应混合物在96孔板中于30 $^{\circ}$ C孵育120分钟。孵育后, 添加25 μ L ADP-Glo试剂, 并将反应在室温下孵育40分钟以终止反应并降解残留的ATP。然后通过每孔添加50 μ L检测试剂将ADP产物转化为ATP。在室温下, 用酶标仪I3X读板仪育30分钟后检测到发光。使用在GraphPad Prism 8软件或SigmaPlot 13.0中实施的软件例程, 根据一系列抑制百分比值计算 IC_{50} 值, 该抑制百分比值是在一定的抑制剂浓度范围内测定的。

[0691] C-Kit (D816V) 激酶测定

[0692] ADP-Glo检测试剂盒购自Promega。氯化镁 ($MgCl_2$), 乙二醇-双(β -氨基乙基醚)-N, N, N', N'-四乙酸 (EGTA), 牛血清白蛋白 (BSA), 1, 4-二硫苏糖醇 (DTT) 和二甲基亚砷 (DMSO) 购自Sigma-Aldrich。HEPES缓冲液购自Gibco。C-Kit (D816V) 激酶和多(4:1Glu, Tyr) 肽购自Signalchem。

[0693] 通过Promega的ADP-GloTM检测试剂盒检测c-Kit (D816V) 激酶的活性。在测定过程中, 将2.5ng的重组人c-Kit (D816 V) 与5 μ L化合物 (0.5% DMSO), 5 μ L多(4:1Glu, Tyr) 肽 (50ng/ μ l) 和5 μ LATP (50 μ M) 在缓冲液 (50mM HEPES, PH 7.5; 10mM $MgCl_2$; 1mM EGTA; 0.05% BSA; 50 μ M DTT) 中一起孵育。检测的第一步是将反应混合物在96孔板中于30 $^{\circ}$ C孵育120分钟。孵育后, 添加25 μ L ADP-Glo试剂, 并将反应在室温下孵育40分钟以终止反应并降解残留的ATP。然后通过每孔添加50 μ L检测试剂将ADP产物转化为ATP。在室温下, 用酶标仪I3X读板仪育30分钟后检测到发光。使用在GraphPad Prism 8软件或SigmaPlot 13.0中实施的软件例程, 根据一系列抑制百分比值计算 IC_{50} 值, 该抑制百分比值是在一定的抑制剂浓度范围内测定的。

[0694] PDGFR α 激酶测定

[0695] ADP-Glo检测试剂盒购自Promega。氯化镁 ($MgCl_2$), 乙二醇-双(β -氨基乙基醚)-N, N, N', N'-四乙酸 (EGTA), 牛血清白蛋白 (BSA), 1, 4-二硫苏糖醇 (DTT) 和二甲基亚砷 (DMSO) 购自Sigma-Aldrich。HEPES缓冲液购自Gibco。PDGFR α 激酶和多(4:1Glu, Tyr) 肽购自

Signalchem。

[0696] 通过Promega的ADP-Glo™检测试剂盒检测PDGFRα激酶的活性。在测定过程中,将40ng的重组人PDGFRα与5μL化合物(0.5%DMSO),5μL多(4:1Glu,Tyr)肽(100ng/μl)和5μL ATP(25μM)在缓冲液(50mM HEPES,PH 7.5;10mM MgCl₂;1mM EGTA;0.05%BSA;50μM DTT)中一起孵育。检测的第一步是将反应混合物在96孔板中于30℃孵育60分钟。孵育后,添加25μL ADP-Glo试剂,并将反应在室温下孵育40分钟以终止反应并降解残留的ATP。然后通过每孔添加50μL检测试剂将ADP产物转化为ATP。在室温下,用酶标仪I3X读板仪温育30分钟后检测到发光。使用在GraphPad Prism 8软件或SigmaPlot 13.0中实施的软件例程,根据一系列抑制百分比值计算IC₅₀值,该抑制百分比值是在一定的抑制剂浓度范围内测定的。

[0697] PDGFRα(D842V)激酶测定

[0698] ADP-Glo检测试剂盒购自Promega。氯化镁(MgCl₂),乙二醇-双(β-氨基乙基醚)-N,N,N',N'-四乙酸(EGTA),牛血清白蛋白(BSA),1,4-二硫苏糖醇(DTT)和二甲基亚砜(DMSO)购自Sigma-Aldrich。HEPES缓冲液购自Gibco。PDGFRα(D842V)激酶和多(4:1Glu,Tyr)肽购自Signalchem。

[0699] 通过Promega的ADP-Glo™检测试剂盒检测PDGFRα(D842V)激酶的活性。在测定过程中,将10ng的重组人PDGFRα与5μL化合物(0.5%DMSO),5μL多(4:1Glu,Tyr)肽(100ng/μl)和5μL ATP(3μM)在缓冲液(50mM HEPES,PH 7.5;10mM MgCl₂;1mM EGTA;0.05%BSA;50μM DTT)中一起孵育。检测的第一步是将反应混合物在96孔板中于30℃孵育120分钟。孵育后,添加25μL ADP-Glo试剂,并将反应在室温下孵育40分钟以终止反应并降解残留的ATP。然后通过每孔添加50μL检测试剂将ADP产物转化为ATP。在室温下,用酶标仪I3X读板仪温育30分钟后检测到发光。使用在GraphPad Prism 8软件或SigmaPlot 13.0中实施的软件例程,根据一系列抑制百分比值计算IC₅₀值,该抑制百分比值是在一定的抑制剂浓度范围内测定的。

[0700] 表2显示了本发明化合物的IC₅₀值,其中+表示>1000nM,++表示101-1000nM,+++表示10-100nM,++++表示<10nM。

[0701] 表2.体外激酶活性

实施例	c-Abl IC ₅₀ (nM)	c-KIT IC ₅₀ (nM)	c-KIT D816V IC ₅₀ (nM)	PDGFRα IC ₅₀ (nM)	PDGFRα D842V IC ₅₀ (nM)
1	++++	未试验	未试验	未试验	未试验
57	++++	+	++	++	+++
64	++++	+	+	+	++
65	+++	+	+	+	+
[0702] 68	+++	+	+	+	+
74	+	+	+	+	+
75	++	+	+	+	+
80	+	+	+	+	+
81	+	+	+	+	+
82	+++	+	+	++	++
83	++	+	+	++	++
84	+	+	+	未试验	未试验

[0703] K562细胞增殖测定

[0704] K562人白血病细胞系购自韩国细胞系库(KCLB),并在37℃下,在5%CO₂的环境下,在加湿培养箱中在添加有10%胎牛血清(FBS)和1%青霉素-链霉素的Roswell Park Memorial Institute(RPMI)1640培养基培养。将细胞在100μl培养基中以2x10³个细胞/孔

的密度接种在96孔板中。在100 μ l培养基中将化合物稀释为两倍浓度,然后将化合物添加到每孔中。将化合物5倍连续稀释6个点,并在K562细胞中从5 μ M处理至1.6nM。孵育48小时后,分析经化合物处理的细胞以进行抗增殖试验。使用Cell Titer 96 Aqueous One Solution Reagent研究细胞活力。简而言之,向200 μ l培养基补充40 μ l MTS溶液,孵育4小时,然后用96孔板读数器在490nm处记录吸光度。根据化合物浓度范围内的一系列细胞活力百分比计算GI50值。GraphPad Prism 8软件或SigmaPlot 13.0用于生成GI50值。

[0705] 表3示出了本发明的化合物的IC₅₀值,+表示>1000nM,++表示101-1000nM,+++表示10-100nM,++++表示<10nM。表3K562细胞活性

[0706]

实施例	K562IC ₅₀ (nM)
1	++
11	++
12	+++
15	+++
24	+++
40	+++
57	++
70	++
77	++
85	++
92	+++
94	++
103	+++