



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101528710 B

(45) 授权公告日 2012. 11. 07

(21) 申请号 200780038809. 1

H · 思塔德尔

(22) 申请日 2007. 10. 09

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

(30) 优先权数据

代理人 黄革生 贾士聪

06122586. 8 2006. 10. 19 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

(51) Int. Cl.

2009. 04. 17

C07D 233/64 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

A61P 25/00 (2006. 01)

PCT/EP2007/060666 2007. 10. 09

A61K 31/4178 (2006. 01)

(87) PCT申请的公布数据

(56) 对比文件

W02008/046757 EN 2008. 04. 24

EP 0576350 A1, 1993. 12. 29, 权利要求 1, 说明书第 2 页、第 29 页实施例 43.

(73) 专利权人 弗 · 哈夫曼 - 拉罗切有限公司

EP 0081324 A2, 1983. 06. 15, 权利要求

地址 瑞士巴塞尔

1-19.

(72) 发明人 G · 盖雷 A · 格尔格勒

审查员 郝鹏

K · 格勒布克斯宾登 R · 诺克罗斯

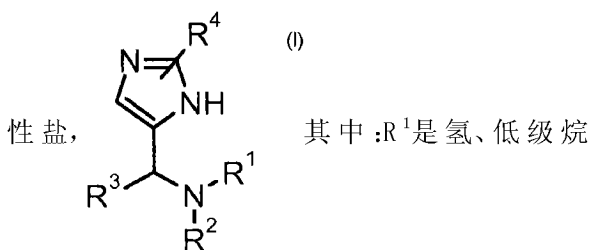
权利要求书 5 页 说明书 129 页

(54) 发明名称

氨基甲基 -4- 咪唑类

(57) 摘要

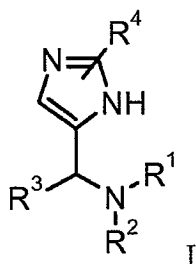
本发明涉及式 (I) 化合物和它们的药学活



基、-(CR₂)_n-OH、-(CH₂)_n-芳基或-(CH₂)_n-杂芳基, 它们任选被卤素、低级烷氧基或被卤素取代的低级烷基所取代, 或者是任选被羟基取代的-(CR₂)_n-环烷基、-(CH₂)_n-杂环基、-(CH₂)_n-NH-S(O)₂CH₃, 或者是-(CR₂)_nO-低级烷基或被卤素取代的低级烷基; R 是氢或低级烷基, 并且当存在两个 R 基团时, 它们可以相同或可以不同; R²是 2, 2-二氧代-2, 3-二氢-1H-苯并 [c] 噻吩基、6, 7-二氢-5H-环戊二烯并噻啉-2-基、2, 2-二氟-苯并 [1, 3] 间二氧杂环戊烯-5-基、2, 2, 3, 3-四氟-2, 3-二氢-苯并 [1, 4] 二噻烯-6-基, 或者是芳基或杂芳基, 它们任选被一个或多个选自下组的取代基取代: 卤素、低级烷基、环烷基、-(CH₂)_n-羟

基、被卤素取代的低级烷基、被卤素取代的低级烷氧基、-S(O)₂-低级烷基、-(CH₂)_n-S(O)₂-NH-低级烷基、-(CH₂)_nO-低级烷基、硝基、氨基、氰基、-NHC(O)-低级烷基、-C(O)NH-低级烷基或 O-四氢-萘基, 或者被以下基团取代: 任选被卤素取代的-(CH₂)_n-芳基, 或任选被卤素取代的-CH=CH-芳基, 或任选被卤素、低级烷氧基或被卤素取代的低级烷基取代的-(CH₂)_nO-芳基, 或任选被卤素取代的-O-(CH₂)_n-芳基, 或-(CH₂)_n-杂芳基, 或-(CH₂)_nO-杂芳基, 或任选被=O取代的-(CH₂)_n-杂环基, 或任选被低级烷基取代的-(CH₂)_nO-杂环基, 或-S-芳基, -CH(OH)-芳基, -C(CH₃)₂-芳基, -NR-芳基, 或 2-氧代-2H-吡啶-1-基; R³是氢或低级烷基; R⁴是氢或低级烷基; n 是 0、1、2、3 或 4, 所述的式 I 化合物和它们的药学活性盐用于治疗抑郁、焦虑性障碍、双相性精神障碍、注意缺陷多动症 (ADHD)、与应激有关的障碍、精神障碍如精神分裂症、神经病学疾病如帕金森病、神经变性障碍如阿尔茨海默病、癫痫、偏头痛、高血压、物质滥用和代谢障碍如进食障碍、糖尿病、糖尿病并发症、肥胖、血脂异常、能量消耗和同化的障碍、体温内稳态的障碍和功能不良、睡眠和昼夜节律的障碍以及心血管障碍。

1. 式 I 化合物和它们的药学活性盐在制备药物中的用途，
所述式 I 化合物是



其中：

R^1 是氢、 C_{1-7} 烷基、

$-\text{CH}_2-$ 苯基，其任选被卤素所取代，或者是

$-(\text{CR}_2)_n-\text{C}_{3-7}$ 环烷基；

R 是氢或 C_{1-7} 烷基，并且当存在两个 R 基团时，它们可以相同或可以不同；

R^2 是芳基或杂芳基，它们任选被一个或多个选自下组的取代基取代：卤素、 C_{1-7} 烷基、被卤素取代的 C_{1-7} 烷基、被卤素取代的 C_{1-7} 烷氧基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-7}$ 烷基，或者被以下基团取代：

任选被卤素取代的 $-(\text{CH}_2)_n-$ 苯基，或

任选被卤素取代的 $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$ 苯基，或

任选被卤素取代的 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ 苯基，或

$-\text{NH}-$ 苯基；

R^3 是氢；

R^4 是氢；

n 是 0、1、2，

其中所述杂芳基选自吡啶基、嘧啶基，并且所述芳基选自苯基、萘基或茚满基；

所述药物用于治疗抑郁、注意缺陷多动症、精神分裂症、帕金森病、癫痫、偏头痛、物质滥用。

2. 根据权利要求 1 所述的式 I 化合物的用途，其中 R^1 是 C_{1-7} 烷基。

3. 根据权利要求 2 所述的式 I 化合物的用途，其中 R^2 是任选被取代的芳基。

4. 化合物和它们的药学活性盐在制备药物中的用途，其中所述药物用于治疗抑郁、注意缺陷多动症、精神分裂症、帕金森病、癫痫、偏头痛、物质滥用，所述化合物是

乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-苯基-胺

甲基-(3H-咪唑-4-基甲基)-苯基-胺

(3-氟-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-甲基-胺

乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-间-甲苯基-胺

(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-苯基-胺

(3-氯-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-甲基-胺

(4-氯-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-甲基-胺

(3-氯-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

(3,5-二氯-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(3-甲氧基-苯基)-胺

(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-间-甲苯基-胺
(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(3-三氟甲基-苯基)-胺
(4-氯-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺
(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺
(3,4-二氯-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺
(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺
(4-氯-苯基)-乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺
(3,4-二氟-苯基)-乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺
(4-氟-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺
(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(4-三氟甲氧基-苯基)-胺
(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-萘-2-基-胺
(3H-咪唑-4-基甲基)-茚满-5-基-异丙基-胺
(3-氯-5-氟-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺
(3,4-二氟-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺
(5-氯-2-氟-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺
(3-氯-2-氟-苯基)-乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺
乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-萘-2-基-胺
(3,5-二氟-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺
(2,4-二氟-3-甲氧基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺
(4-氟-3-甲基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺
(3H-咪唑-4-基甲基)-(3-异丙氧基-苯基)-异丙基-胺
(3-苄氧基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺
(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(3-三氟甲氧基-苯基)-胺
(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(3-苯氧基-苯基)-胺
((3-二氟甲氧基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺
(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-[3-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-胺
(3-氯-4-甲基-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺
(3,4-二甲基-苯基)-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺
(4-苄氧基-3-氯-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺
[3-氯-4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺
(3-苄基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺
联苯-3-基-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺
[3-(4-氯-苯氧基)-苯基]-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺
N-(1H-咪唑-4-基甲基)-N'-苯基-苯-1,4-二胺
{4-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-苯基}-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺
(3-溴-4-氟-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺
(3H-咪唑-4-基甲基)-甲基-(3-苯氧基-苯基)-胺
(3H-咪唑-4-基甲基)-(3-甲氧基-苯基)-甲基-胺
乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-(3-苯氧基-苯基)-胺

(3- 二氟甲氧基 - 苯基) - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 甲基 - 胺
(3- 苄氧基 - 苯基) - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 甲基 - 胺
(3- 苄氧基 - 苯基) - 乙基 - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 胺
乙基 - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - (3- 甲氧基 - 苯基) - 胺
乙基 - (4- 氟 -3- 甲氧基 - 苯基) - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 胺
(3- 二氟甲氧基 - 苯基) - 乙基 - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 胺
(4- 氯 -3- 甲氧基 - 苯基) - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - 胺
[3-(3- 氯 - 苯氧基) - 苯基] - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - 胺
(3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - (3- 苯氧基甲基 - 苯基) - 胺
(4- 氟 -3- 苯氧基 - 苯基) - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - 胺
(3- 溴 - 苯基) - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - 胺
(3,4- 二氯 - 苯基) - 乙基 - (1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 胺
(3- 溴 - 苯基) - 乙基 - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 胺
(3- 溴 - 苯基) - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 甲基 - 胺
(3,4- 二氟 - 苯基) - (1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 甲基 - 胺
(3,4- 二氯 - 苯基) - (1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 甲基 - 胺
(3,5- 二氯 - 苯基) - (1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 甲基 - 胺
(3,5- 二氟 - 苯基) - (1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 甲基 - 胺
(4- 溴 - 苯基) - (1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - 胺
(3,4- 二溴 - 苯基) - (1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - 胺
(4- 溴 - 苯基) - 乙基 - (1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 胺
(3,5- 二氯 - 苯基) - 乙基 - (1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 胺
(3- 氯 - 苯基) - 乙基 - (1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 胺
(4- 溴 -3- 氟 - 苯基) - 乙基 - (1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 胺
(3,5- 二氟 - 苯基) - 乙基 - (1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 胺
(4- 氯 -3- 氟 - 苯基) - 乙基 - (1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 胺
(3- 氯 -5- 氟 - 苯基) - 乙基 - (1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 胺
(3- 溴 -4- 氟 - 苯基) - 乙基 - (1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 胺
(3- 氯 -4- 氟 - 苯基) - 乙基 - (1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 胺
(4- 氯 -3- 甲氧基 - 苯基) - 乙基 - (1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 胺
(4- 溴 -3- 氯 - 苯基) - (1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - 胺或
(3- 氯 -4- 三氟甲氧基 - 苯基) - 乙基 - (1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 胺。

5. 根据权利要求 1 所述的式 I 化合物的用途, 其中 R^1 是氢。

6. 根据权利要求 5 所述的式 I 化合物的用途, 其中 R^2 是任选被取代的芳基。

7. 化合物和它们的药学活性盐在制备药物中的用途, 其中所述药物用于治疗抑郁、注意缺陷多动症、精神分裂症、帕金森病、癫痫、偏头痛、物质滥用, 所述化合物是

(3- 氯 -5- 氟 - 苯基) - (1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 胺
{3-[乙基 - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 氨基] -2,6- 二氟 - 苯基} - 甲醇
(3- 溴 -4- 氟 - 苯基) - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 胺

[3-(3-氯-苯氧基)-苯基]-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺
(4-氟-3-苯氧基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺
(3-溴-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺
(3-溴-5-三氟甲基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺
(3H-咪唑-4-基甲基)-(3-异丙基-苯基)-胺
(3,5-二氟-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺
(3,4-二溴-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺
(3-氯-4-氟-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺
(4-溴-3-氯-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺或
(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺。

8. 根据权利要求2所述的式I化合物的用途,其中R²是任选被取代的杂芳基。

9. 化合物和它们的药学活性盐在制备药物中的用途,其中所述药物用于治疗抑郁、注意缺陷多动症、精神分裂症、帕金森病、癫痫、偏头痛、物质滥用,所述化合物是

(4,6-二氯-嘧啶-2-基)-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺
(6-溴-吡啶-2-基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺或
乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-胺。

10. 根据权利要求1所述的式I化合物的用途,其中R¹是任选被取代的CH₂-苯基且R²是任选被取代的芳基。

11. 化合物和它们的药学活性盐在制备药物中的用途,其中所述药物用于治疗抑郁、注意缺陷多动症、精神分裂症、帕金森病、癫痫、偏头痛、物质滥用,所述化合物是

(2-氯-苄基)-(3-氯-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺
(3-氯-苄基)-(3-氯-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺
(4-氯-苄基)-(3-氯-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺或
苄基-(3-氯-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺。

12. 根据权利要求1所述的式I化合物的用途,其中R¹是CRH-C₃₋₇环烷基且R²是任选被取代的芳基,且R是氢或C₁₋₇烷基。

13. 化合物和它们的药学活性盐在制备药物中的用途,其中所述药物用于治疗抑郁、注意缺陷多动症、精神分裂症、帕金森病、癫痫、偏头痛、物质滥用,所述化合物是

(3-氯-苯基)-环丙基甲基-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺或
(3-氯-苯基)-(1-环丙基乙基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺。

14. 下列化合物在制备药物中的用途:

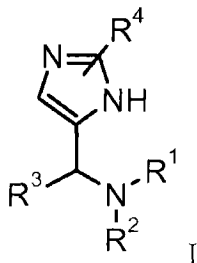
4-苯基氨基甲基-咪唑-二盐酸盐,
苄基-(3H-咪唑-4-基甲基)-苯基-胺,
(1H-咪唑-4-基甲基)-(4-甲氧基-苯基)-胺,
(3,4-二氯-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺,
(4-氯-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺,
(4-溴-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺,
(3,5-二氯-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺和
(3-氯-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺,

其中所述药物用于治疗抑郁、注意缺陷多动症、精神分裂症、帕金森病、癫痫、偏头痛、物质滥用。

氨基甲基-4-咪唑类

[0001] 本发明涉及式 I 化合物及其药学活性盐，

[0002]



[0003] 其中：

[0004] R^1 是氢、低级烷基、 $-(CR_2)_n-OH$ 、

[0005] $-(CH_2)_n$ -芳基或 $-(CH_2)_n$ -杂芳基，它们任选被卤素、低级烷氧基或被卤素取代的低级烷基所取代，或者是

[0006] 任选被羟基取代的 $-(CR_2)_n$ -环烷基、

[0007] $-(CH_2)_n$ -杂环基、

[0008] $-(CH_2)_n-NH-S(O)_2CH_3$ ，或者是

[0009] $-(CR_2)_nO$ -低级烷基或

[0010] 被卤素取代的低级烷基；

[0011] R 是氢或低级烷基，并且当存在两个 R 基团时，它们可以相同或可以不同；

[0012] R^2 是 2,2-二氧化-2,3-二氢-1H-苯并[c]噻吩基、

[0013] 6,7-二氢-5H-环戊二烯并嘧啶-2-基、

[0014] 2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基、

[0015] 2,2,3,3-四氟-2,3-二氢-苯并[1,4]二噁烯-6-基，或者是芳基或杂芳基，它们任选被一个或多个选自下组的取代基取代：

[0016] 卤素、低级烷基、环烷基、 $-(CH_2)_n$ -羟基、被卤素取代的低级烷基、被卤素取代的低级烷氧基、 $-S(O)_2$ -低级烷基、 $-(CH_2)_n-S(O)_2-NH$ -低级烷基、 $-(CH_2)_n-O$ -低级烷基、硝基、氨基、氰基、 $-NHC(O)$ -低级烷基、 $-C(O)NH$ -低级烷基或 0-四氢-萘基，或者被以下基团取代：

[0017] 任选被卤素取代的 $-(CH_2)_n$ -芳基，或

[0018] 任选被卤素取代的 $-CH=CH$ -芳基，或

[0019] 任选被卤素、低级烷氧基或被卤素取代的低级烷基取代的 $-(CH_2)_n-O$ -芳基，或

[0020] 任选被卤素取代的 $-O-(CH_2)_n$ -芳基，或

[0021] $-(CH_2)_n$ -杂芳基，或

[0022] $-(CH_2)_n-O$ -杂芳基，或

[0023] 任选被 O 取代的 $-(CH_2)_n$ -杂环基，或

[0024] 任选被低级烷基取代的 $-(CH_2)_n-O$ -杂环基，或

[0025] $-S$ -芳基，

[0026] $-CH(OH)$ -芳基，

- [0027] $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 芳基,
- [0028] $-\text{NR}-$ 芳基,或
- [0029] 2- 氧代 -2H- 吡啶 -1- 基 ;
- [0030] R^3 是氢或低级烷基 ;
- [0031] R^4 是氢或低级烷基 ;
- [0032] n 是 0、1、2、3 或 4,
- [0033] 以下化合物除外 :
- [0034] 4- 苯基氨基甲基 - 咪唑 (CAS 32563-81-8),
- [0035] 苄基 -(3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 苯基 - 胺 (Beilstein BRN 20612),
- [0036] (1H- 咪唑 -4- 基甲基) -(4- 甲氧基 - 苯基) - 胺 (CAS 17049-89-7),
- [0037] (3,4- 二氯 - 苯基) -(1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 胺 (CAS 87471-76-9),
- [0038] (4- 氯 - 苯基) -(1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 胺 (CAS 17049-90-0),
- [0039] (4- 溴 - 苯基) -(1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 胺 (CAS 87471-95-2),
- [0040] (3,5- 二氯 - 苯基) -(1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 胺 (CAS 87471-74-7) 和
- [0041] (3- 氯 - 苯基) -(1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 胺 (CAS 87471-78-1)。
- [0042] 被排除的式 I 化合物是已知化合物,它们例如在以下提到的参考文献中被描述或者被包括在公共文库中。
- [0043] 此外,本发明还包括所有外消旋混合物、所有它们相应的对映体和 / 或旋光异构体。
- [0044] 另外,本发明还囊括了式 I 化合物的所有互变异构形式。
- [0045] 已发现式 I 化合物对痕量胺相关受体 (TAAR)、尤其是对 TAAR1 具有良好的亲和性。所述化合物可用于治疗抑郁、焦虑性障碍、双相性精神障碍、注意缺陷多动症 (ADHD)、与应激有关的障碍、精神障碍如精神分裂症、神经病学疾病如帕金森病、神经变性障碍如阿尔茨海默病、癫痫、偏头痛、高血压、物质滥用和代谢障碍如进食障碍、糖尿病、糖尿病并发症、肥胖、血脂异常、能量消耗和同化的障碍、体温内稳态的障碍和功能不良 (malfunction)、睡眠和昼夜节律的障碍以及心血管障碍。
- [0046] 经典的生物胺 (5- 羟色胺、去甲肾上腺素、肾上腺素、多巴胺、组胺) 作为神经递质在中枢和外周神经系统中发挥重要作用 [1]。它们的合成和储存以及它们在释放后的降解和重摄取受严密调控。已知生物胺水平的失衡可引起多种病理学条件下的脑功能改变 [2-5]。第二类内源性胺化合物 (所谓的痕量胺 (TA)) 在结构、代谢和亚细胞定位方面与经典的生物胺显著重复。所述 TA 包括 p- 酪胺、 β - 苯乙胺、色胺和章鱼胺,它们以通常比经典生物胺低的水平存在于哺乳动物的神经系统中 [6]。
- [0047] 它们的失调已经被与多种精神疾病如精神分裂症和抑郁 [7] 以及其它病症如注意缺陷多动症、偏头痛、帕金森病、物质滥用和进食障碍 [8,9] 相关联。
- [0048] 长期以来,已经仅根据人和其它哺乳动物 CNS 中的解剖学上离散的高亲和性 TA 结合部位对 TA- 特异性受体进行了假设 [10,11]。因此,认为 TA 的药理学作用通过经典生物胺的众所周知的机制、通过触发其释放、抑制其重摄取或通过与其受体系统“交叉反应”而被介导 [9,12,13]。最近鉴定了 GPCR 新家族的数种成员—痕量胺相关受体 (TAAR),使得这一观点发生了显著改变 [7,14]。在人中有 9 个 TAAR 基因 (包括 3 个假基因),在小鼠中有

16 个基因（包括 1 个假基因）。TAAR 基因不含内含子（有一个例外，TAAR2 含有 1 个内含子），并且彼此相邻地位于相同染色体片段上。与深入 GPCR 药效团相似性比较相一致的受体基因的种系发生关系以及药理学数据表明这些受体形成 3 个不同的亚族 [7, 14]。TAAR1 包括在在人与啮齿类之间高度保守的 4 个基因（TAAR1-4）的第一个亚类中。TA 通过 $G\alpha_s$ 激活 TAAR1。表明 TA 失调促进多种疾病如抑郁、精神病、注意缺陷多动症、物质滥用、帕金森病、偏头痛、进食障碍、代谢障碍的病因学，因此 TAAR1 配体具有用于治疗这些疾病的高潜能。

[0049] 因此，人们对增加与痕量胺相关受体有关的知识具有广泛兴趣。所用的参考文献：

[0050] 1. Deutch, A. Y. 和 Roth, R. H. (1999). 神经递质 (Neurotransmitters). Fundamental Neuroscience (第 2 版) (Zigmond, M. J., Bloom, F. E., Landis, S. C., Roberts, J. L 和 Squire, L. R. 编辑), 第 193-234 页, Academic Press;

[0051] 2. Wong, M. L. 和 Licinio, J. (2001) 抑郁的研究和治疗方法 (Research and treatment approaches to depression). Nat. Rev. Neurosci. 2, 343-351;

[0052] 3. Carlsson, A. 等人 (2001) 在精神分裂症中单胺、谷氨酸和 GABA 之间的相互作用：新证据 (Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence). Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 41, 237-260;

[0053] 4. Tuite, P. 和 Riss, J. (2003) 帕金森病药理学治疗的最新进展 (Recent developments in the pharmacological treatment of Parkinson's disease). Expert Opin. Investig. Drugs 12, 1335-1352;

[0054] 5. Castellanos, F. X. 和 Tannock, R. (2002) 注意缺陷 / 多动症的神经科学：内在表型研究 (Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes). Nat. Rev. Neurosci. 3, 617-628;

[0055] 6. Usdin, Earl; Sandler, Merton 编辑, Psychopharmacology Series, Vol. 1: Trace Amines and the Brain. [美国神经精神药理学会第 14 届年会研究小组会议录 (Proceedings of a Study Group at the 14th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology), San Juan, Puerto Rico] (1976);

[0056] 7. Lindemann, L. 和 Hoener, M. (2005) 新 GPCR 家族引发的痕量胺的复兴 (A renaissance in trace amines inspired by a novel GPCR family). Trends in Pharmacol. Sci. 26, 274-281;

[0057] 8. Branchek, T. A. 和 Blackburn, T. P. (2003) 作为新疗法靶标的痕量胺受体：传说，神话和事实 (Trace amine receptors as targets for novel therapeutics: legend, myth and fact). Curr. Opin. Pharmacol. 3, 90-97;

[0058] 9. Premont, R. T. 等人 (2001) 难以捉摸的胺的踪迹追踪 (Following the trace of elusive amines). Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 98, 9474-9475;

[0059] 10. Mousseau, D. D. 和 Butterworth, R. F. (1995) 人脑中的高亲和性 [3H] 色胺结合位点 (A high-affinity [3H] tryptamine binding site in human brain). Prog. Brain Res. 106, 285-291;

[0060] 11. McCormack, J. K. 等人 (1986) 大鼠和狗中枢神经系统中的色胺结合部位的自

动射线照相定位 (Autoradiographic localization of tryptaminebinding sites in the rat and dog central nervous system). J. Neurosci. 6, 94-101 ;

[0061] 12. Dyck, L. E. (1989) 在存在和不存在单胺氧化酶抑制剂的情况下大鼠纹状体切片中一些内源性痕量胺的释放 (Release of some endogenous trace amines from rat striatal slices in the presence and absence of amonoamine oxidase inhibitor). Life Sci. 44, 1149-1156 ;

[0062] 13. Parker, E. M. 和 Cubeddu, L. X. (1988) 苯丙胺、苯乙胺和相关药物对多巴胺流出、多巴胺摄取和马吲哚结合的比较作用 (Comparative effects of amphetamine, phenylethylamine and related drugs on dopamine efflux, dopamine uptake and mazindol binding). J. Pharmacol. Exp. Ther. 245, 199-210 ;

[0063] 14. Lindemann, L. 等人 (2005) 痕量胺相关受体形成结构和功能上不同的新 G 蛋白偶联受体亚族 (Trace amine associated receptors form structurally and functionally distinct subfamilies of novel G protein-coupled receptors). Genomics 85, 372-385。

[0064] 本发明的目的是新的式 I 化合物、它们的制备、以本发明的化合物为基础的药物及其制备以及式 I 化合物在控制或预防疾患中的用途,所述疾患例如抑郁、焦虑性障碍、双相性精神障碍、注意缺陷多动症、与应激有关的障碍、精神障碍如精神分裂症、神经病学疾病如帕金森病、神经变性障碍如阿尔茨海默病、癫痫、偏头痛、高血压、物质滥用和代谢障碍如进食障碍、糖尿病、糖尿病并发症、肥胖、血脂异常、能量消耗和同化的障碍、体温内稳态的障碍和功能不良、睡眠和昼夜节律的障碍以及心血管障碍。

[0065] 使用本发明的化合物的优选适应症是抑郁、精神病、帕金森病、焦虑和注意缺陷多动症 (ADHD)。

[0066] 本文所用的术语“低级烷基”表示含有 1 至 7 个碳原子的饱和的直链或支链基团,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、2- 丁基、叔丁基等。优选的烷基是具有 1-4 个碳原子的烷基。

[0067] 本文所用的术语“低级烷氧基”表示其中烷基残基如上面所定义且通过氧原子连接的基团。

[0068] 本文所用的术语“环烷基”表示含有 3 至 7 个碳原子的饱和碳环,例如环丙基、环己基等。

[0069] 本文所用的术语“被卤素取代的低级烷基”表示其中一个或多个氢原子被卤素原子代替的含有 1 至 7 个碳原子的饱和的直链或支链基团,例如 CH_2F 、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CF_2CHF_2 、 CF_2CF_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 等。

[0070] 本文所用的术语“被卤素取代的低级烷氧基”表示其中一个或多个氢原子被卤素原子代替的如上定义的低级烷氧基,例如 OCH_2F 、 OCF_3 、 OCF_2CF_3 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 OCH_2CF_3 、 OCF_2CHF_2 等。

[0071] 本文所用的术语“芳基”表示其中至少一个环在性质上是芳族的碳环或环系,例如苯基、萘基或茚满基。

[0072] 本文所用的术语“杂芳基”是其中至少一个环在性质上是芳族的并且含有至少一个 O、N 或 S 环原子的芳族的环或环系,其选自喹啉基、吡嗪基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑

基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、苯并呋喃基、苯并 [1.3] 间二氧杂环戊烯基或咪唑基。

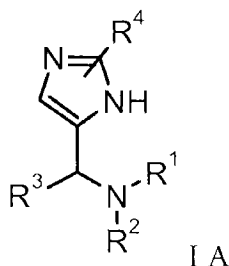
[0073] 本文所用的术语“杂环基”是含有至少一个 O、N 或 S 环原子的非芳族基团，其选自吗啉基、吡咯烷基、[1.3] 二氧杂环戊烷基 ([1.3]dioxalanyl)、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基或氧杂环丁烷基。

[0074] 术语“卤素”表示氯、碘、氟和溴。

[0075] 术语“药学上可接受的酸加成盐”包括与无机酸和有机酸如盐酸、硝酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、甲酸、富马酸、马来酸、乙酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸、对甲苯磺酸等形成的盐。

[0076] 本发明的一个实施方案是式 IA 化合物及其药学活性盐，

[0077]



[0078] 其中：

[0079] R^1 是氢、低级烷基、任选被卤素、低级烷氧基或被卤素取代的低级烷基取代的 $-(CH_2)_n-$ 芳基，或者是

[0080] 任选被羟基取代的 $-(CR_2)_n-$ 环烷基，或者是 $-(CR_2)_nOH$ 、 $-(CH_2)_n-$ 杂环基、 $-(CH_2)_n-NH-S(O)_2CH_3$ 、 $-(CR_2)_nO-$ 低级烷基或被卤素取代的低级烷基；

[0081] R 是氢或低级烷基，并且当存在两个 R 基团时，它们可以相同或可以不同；

[0082] R^2 是芳基或杂芳基，它们任选被一个或多个选自下组取代基取代：

[0083] 卤素、低级烷基、低级烷氧基、 $-(CH_2)_n-$ 羟基、被卤素取代的低级烷基、被卤素取代的低级烷氧基、 $-S(O)_2-$ 低级烷基、 $-(CH_2)_n-S(O)_2-NH-$ 低级烷基、 $-(CH_2)_n-O-$ 低级烷基、硝基、氨基、 $-NHC(O)-$ 低级烷基或 $-C(O)NH-$ 低级烷基，或者任选被卤素取代的 $-(CH_2)_n-$ 芳基，或者任选被卤素、低级烷氧基或被卤素取代的低级烷基取代的芳氧基，

[0084] 或者芳基或杂芳基任选被以下基团取代：苄氧基、 $-S-$ 芳基、 $-CH(OH)-$ 芳基、 $-C(CH_3)_2-$ 芳基、 $-NR-$ 芳基、2- 氧代 -2H- 吡啶 -1- 基、任选被 $=O$ 取代的 $-(CH_2)_n-$ 杂环基，或者被 $-(CH_2)_n-$ 杂芳基或 $-(CH_2)_nO-$ 杂芳基取代；

[0085] R^3 是氢或低级烷基；

[0086] R^4 是氢或低级烷基；

[0087] n 是 0、1、2、3 或 4，

[0088] 以下化合物除外：

[0089] 4- 苯基氨基甲基 - 咪唑 - 二盐酸盐和

[0090] 苄基 - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 苯基 - 胺。

[0091] 优选的式 I 化合物是其中 R^1 是低级烷基的那些。该组中尤其优选的是其中 R^2 是任选被取代的芳基的化合物，例如以下化合物：

[0092] 乙基 - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 苯基 - 胺

[0093] 甲基 - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 苯基 - 胺

- [0094] (3- 氟 - 苯基) - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 甲基 - 胺
- [0095] 乙基 - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 间 - 甲苯基 - 胺
- [0096] (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - 苯基 - 胺
- [0097] (3- 氯 - 苯基) - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 甲基 - 胺
- [0098] (4- 氯 - 苯基) - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 甲基 - 胺
- [0099] (3- 氯 - 苯基) - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - 胺
- [0100] (3,5- 二氯 - 苯基) - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - 胺
- [0101] (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - (3- 甲氧基 - 苯基) - 胺
- [0102] (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - 间 - 甲苯基 - 胺
- [0103] (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - (3- 三氟甲基 - 苯基) - 胺
- [0104] (4- 氯 - 苯基) - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - 胺
- [0105] (4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯基) - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - 胺
- [0106] (3,4- 二氯 - 苯基) - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - 胺
- [0107] (3- 氯 -4- 三氟甲氧基 - 苯基) - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - 胺
- [0108] (4- 氯 - 苯基) - 乙基 - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 胺
- [0109] (3,4- 二氟 - 苯基) - 乙基 - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 胺
- [0110] (4- 氟 - 苯基) - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - 胺
- [0111] (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - (4- 三氟甲氧基 - 苯基) - 胺
- [0112] (3 H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - 萘 -2- 基 - 胺
- [0113] (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 茚满 -5- 基 - 异丙基 - 胺
- [0114] (3- 氯 -5- 氟 - 苯基) - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - 胺
- [0115] (3,4- 二氟 - 苯基) - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - 胺
- [0116] (5- 氯 -2- 氟 - 苯基) - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - 胺
- [0117] (3- 氯 -2- 氟 - 苯基) - 乙基 - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 胺
- [0118] 乙基 - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 萘 -2- 基 - 胺
- [0119] (3,5- 二氟 - 苯基) - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - 胺
- [0120] (2,4- 二氟 -3- 甲氧基 - 苯基) - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - 胺
- [0121] (4- 氟 -3- 甲基 - 苯基) - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - 胺
- [0122] (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - (3- 异丙氧基 - 苯基) - 异丙基 - 胺
- [0123] (3- 苄氧基 - 苯基) - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - 胺
- [0124] (3 H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - (3- 三氟甲氧基 - 苯基) - 胺
- [0125] (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - (3- 苯氧基 - 苯基) - 胺
- [0126] ((3- 二氟甲氧基 - 苯基) - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - 胺
- [0127] (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - [3-(1,1,2,2- 四氟 - 乙氧基) - 苯基] - 胺
- [0128] (3- 氯 -4- 甲基 - 苯基) - (1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - 胺
- [0129] (3,4- 二甲基 - 苯基) - 乙基 - (1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 胺
- [0130] (4- 苄氧基 -3- 氯 - 苯基) - (1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - 胺
- [0131] [3- 氯 -4-(4- 氯 - 苯氧基) - 苯基] - 乙基 - (1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 胺
- [0132] (3- 苄基 - 苯基) - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - 胺

- [0133] 联苯-3-基-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺
- [0134] [3-(4-氯-苯氧基)-苯基]-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺
- [0135] N-(1H-咪唑-4-基甲基)-N'-苯基-苯-1,4-二胺
- [0136] {4-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-苯基}-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺
- [0137] (3-溴-4-氟-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺
- [0138] (3H-咪唑-4-基甲基)-甲基-(3-苯氧基-苯基)-胺
- [0139] (3H-咪唑-4-基甲基)-(3-甲氧基-苯基)-甲基-胺
- [0140] 乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-(3-苯氧基-苯基)-胺
- [0141] (3-二氟甲氧基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-甲基-胺
- [0142] (3-苄氧基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-甲基-胺
- [0143] (3-苄氧基-苯基)-乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺
- [0144] 乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-(3-甲氧基-苯基)-胺
- [0145] 乙基-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺
- [0146] (3-二氟甲氧基-苯基)-乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺
- [0147] (4-氯-3-甲氧基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺
- [0148] [3-(3-氯-苯氧基)-苯基]-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺
- [0149] (3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(3-苯氧基甲基-苯基)-胺
- [0150] (4-氟-3-苯氧基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺
- [0151] (3-溴-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺
- [0152] (3,4-二氯-苯基)-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺
- [0153] (3-溴-苯基)-乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺
- [0154] (3-溴-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-甲基-胺
- [0155] (3,4-二氟-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-甲基-胺
- [0156] (3,4-二氯-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-甲基-胺
- [0157] (3,5-二氯-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-甲基-胺
- [0158] (3,5-二氟-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-甲基-胺
- [0159] (4-溴-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺
- [0160] (3,4-二溴-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺
- [0161] (4-溴-苯基)-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺
- [0162] (3,5-二氯-苯基)-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺
- [0163] (3-氯-苯基)-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺
- [0164] (4-溴-3-氟-苯基)-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺
- [0165] (3,5-二氟-苯基)-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺
- [0166] (4-氯-3-氟-苯基)-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺
- [0167] (3-氯-5-氟-苯基)-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺
- [0168] (3-溴-4-氟-苯基)-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺
- [0169] (3-氯-4-氟-苯基)-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺
- [0170] (4-氯-3-甲氧基-苯基)-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺
- [0171] (4-溴-3-氯-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺或

[0172] (3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺。

[0173] 优选的式 I 化合物是其中 R¹ 是氢的那些。该组中尤其优选的是其中 R² 是任选被取代的芳基的化合物,例如以下化合物:

[0174] (3-氯-5-氟-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0175] {3-[乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-氨基]-2,6-二氟-苯基}-甲醇

[0176] (3-溴-4-氟-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0177] [3-(3-氯-苯氧基)-苯基]-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0178] (4-氟-3-苯氧基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0179] (3-溴-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0180] (3-溴-5-三氟甲基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0181] (3H-咪唑-4-基甲基)-(3-异丙基-苯基)-胺

[0182] (3,5-二氟-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0183] (3,4-二溴-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0184] (3-氯-4-氟-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0185] (4-溴-3-氯-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺或

[0186] (3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺。

[0187] 另外优选的是其中 R¹ 是低级烷基且 R² 是任选被取代的杂芳基的式 I 化合物,例如以下化合物:

[0188] (4,6-二氯-嘧啶-2-基)-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺 (6-溴-吡啶-2-基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺或乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-胺。

[0189] 本发明的另外的实施方案是其中 R¹ 是任选被取代的 CH₂-芳基的式 I 化合物。该组中尤其优选的是其中 R² 是任选被取代的芳基的化合物,例如以下化合物:

[0190] (2-氯-苄基)-(3-氯-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0191] (3-氯-苄基)-(3-氯-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0192] (4-氯-苄基)-(3-氯-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺或

[0193] 苄基-(3-氯-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺。

[0194] 另外优选的化合物是其中 R¹ 是 CRH-环烷基且 R² 是任选被取代的芳基的那些,例如:

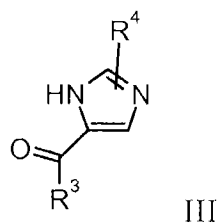
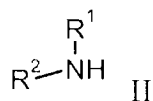
[0195] (3-氯-苯基)-环丙基甲基-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺或

[0196] (3-氯-苯基)-(1-环丙基乙基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺。

[0197] 本发明的式 I 化合物及其药学上可接受的盐可通过本领域已知的方法来制备,例如通过下述方法来制备,该方法包括:

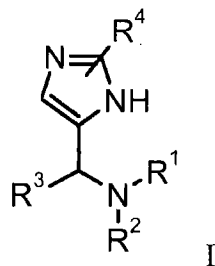
[0198] a) 使式 II 的胺与式 III 的化合物反应,

[0199]



[0200] 得到式 I 的化合物,

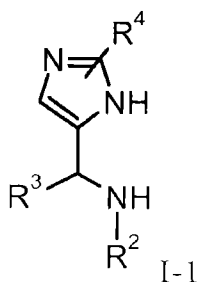
[0201]



[0202] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如上所定义,或者

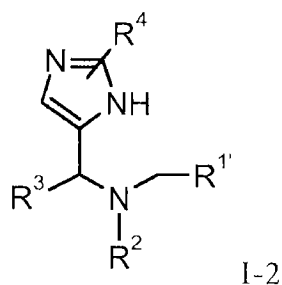
[0203] b) 使式 I-1 的化合物与式 $R^{1'}-CHO$ 的化合物反应,

[0204]



[0205] 得到式 I-2 的化合物,

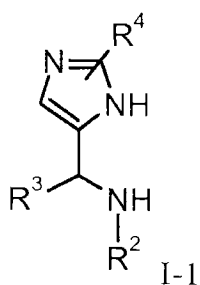
[0206]



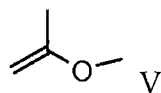
[0207] 其中 $R^{1'}$ 是低级烷基、 $-(CH_2)_{n-1}-$ 芳基或 $-(CH_2)_{n-1}-$ 杂芳基,它们任选被低级烷氧基、被卤素取代的低级烷基或卤素所取代,或者是任选被羟基取代的 $-(CR_2)_{n-1}-$ 环烷基,或者是 $-(CR_2)_{n-1}-OH$ 、 $-(CH_2)_{n-1}-$ 杂环基、 $-(CH_2)_{n-1}-NH-S(O)_2CH_3$ 、 $-(CR_2)_{n-1}-O-$ 低级烷基,其它定义如上所述,或者

[0208] c) 使式 I-1 的化合物与式 V 的化合物反应,

[0209]

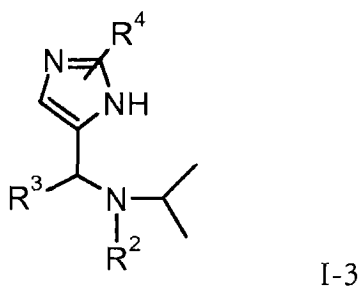


[0210]



[0211] 得到式 I-3 的化合物，

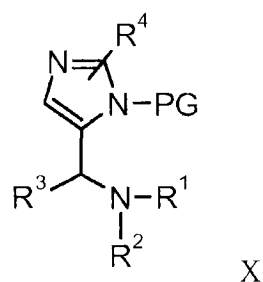
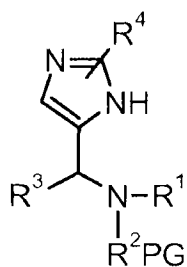
[0212]



[0213] 其中各取代基如上所定义，或者

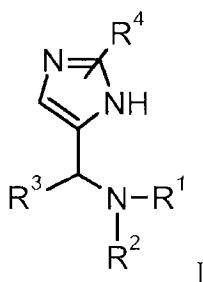
[0214] d) 除去式 VI 或式 X 的化合物的保护基团，

[0215]



[0216] 得到式 I 的化合物，

[0217]



[0218] 其中各取代基如上所定义，或者

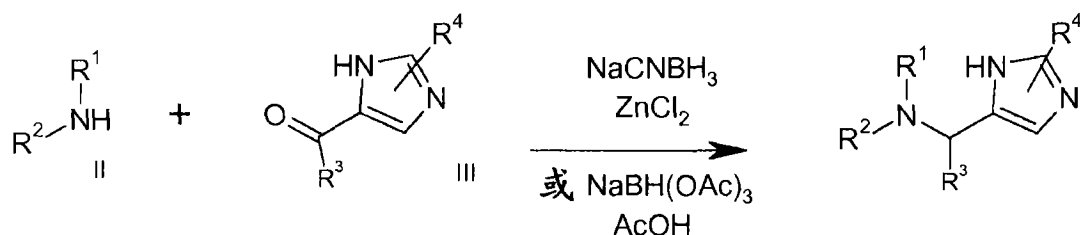
[0219] 如果需要，将获得的化合物转化为药学上可接受的酸加成盐。

[0220] 可以按照上述方法变型和下面的流程图 1-4 来制备式 I 化合物。起始原料是可商业获得的，或者是化学文献中已知的，或者可按照本领域众所周知的方法制备。

[0221] 方法 1

[0222] 流程图 1

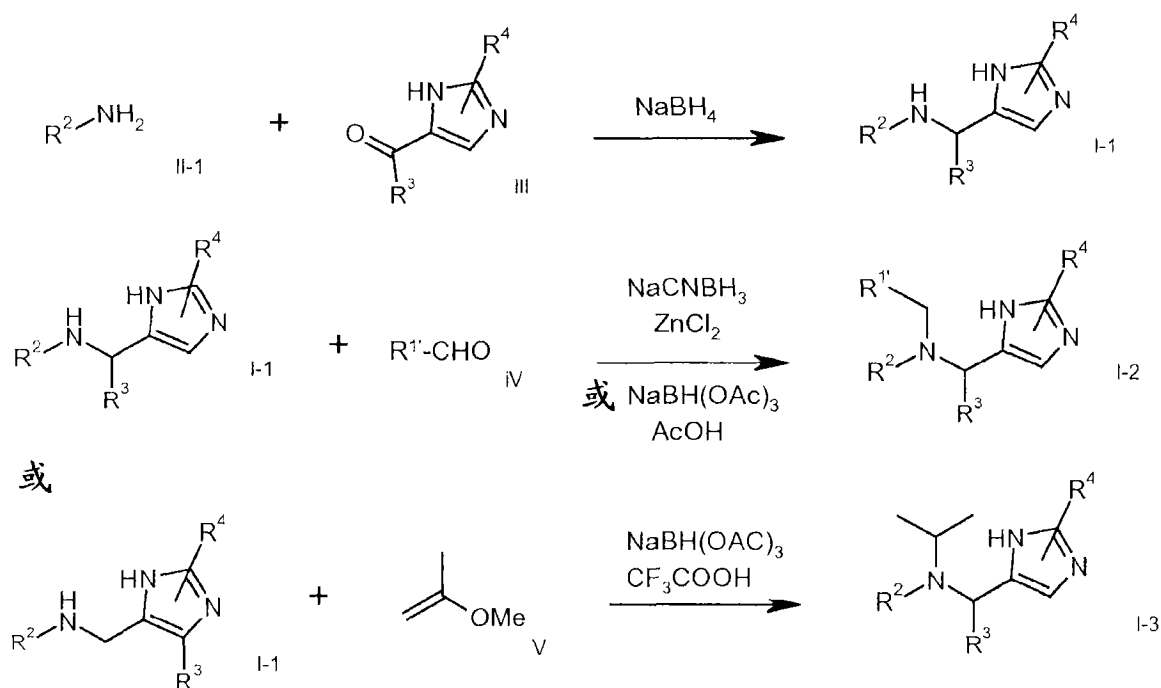
[0223]



[0224] 式 I 化合物可以使用式 II 的胺和相应的式 III 的咪唑 -4- 甲醛 / 酮通过还原胺化来制备。

[0225] 方法 2[0226] 流程图 2

[0227]

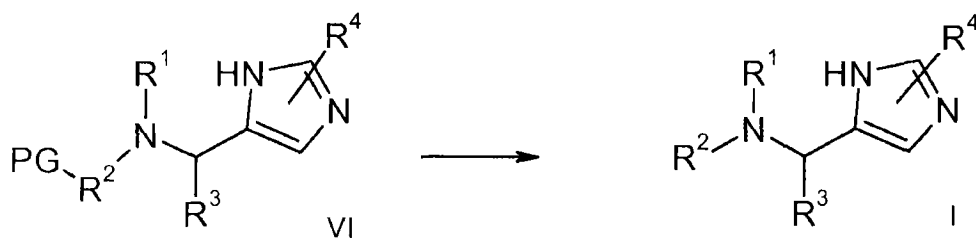


[0228] 式 I-1 化合物可以通过还原胺化、然后 N- 衍生化来制备,从而得到式 I-2 或 I-3 的化合物。

[0229] R^1 是低级烷基、 $-(CH_2)_{n-1}-$ 芳基或 $-(CH_2)_{n-1}-$ 杂芳基,它们任选被低级烷氧基、被卤素取代的低级烷基或卤素所取代,或者是任选被羟基取代的 $-(CR_2)_{n-1}-$ 环烷基,或者是 $-(CR_2)_{n-1}-OH$ 、 $-(CH_2)_{n-1}-$ 杂环基、 $-(CH_2)_{n-1}-NH-S(O)_2CH_3$ 、 $-(CR_2)_{n-1}-O-$ 低级烷基,其它定义如上所述。

[0230] 方法 3[0231] 流程图 3

[0232]

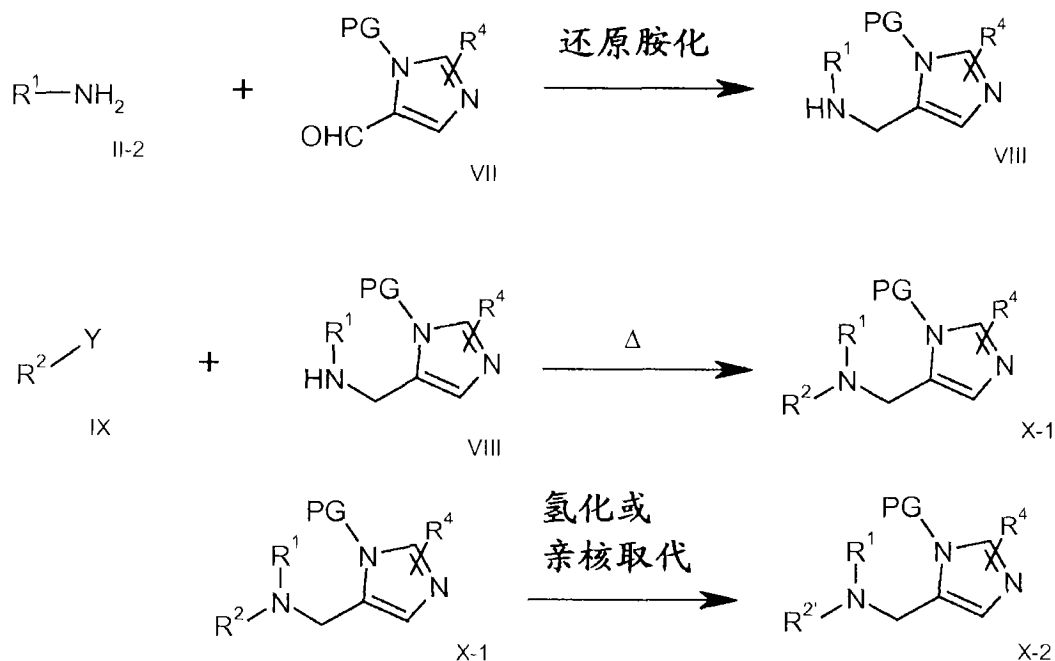


[0233] 式 I 化合物可以通过除去保护基团由被保护的式 VI 化合物来制备。保护基团是文献中描述的已知基团。

[0234] 方法 4

[0235] 流程图 4

[0236]



[0237] 任选步骤：



[0238] 对于其中 R^2 是被取代的或未被取代的吡啶 -4- 基、吡啶 -2- 基、嘧啶 -4- 基或嘧啶 -2- 基的化合物而言,流程图 4 中描述的方法是优选的。那么相应的式 I-4 的杂芳基化合物可以通过如下方法来制备:使式 IX 的被卤素取代的化合物(对于吡啶基而言优选 $Y = F$;对于嘧啶基而言优选 $Y = Cl$ 或 Br)与式 VIII 的被保护的氨基甲基咪唑类反应,得到式 X 的被保护的化合物,然后去保护,得到式 I-4 的化合物。任选地,在去保护之前,可通过适宜的反应如氢化或亲核取代(用氢或烷氧基代替 R^2 中的溴-或氯取代基)将化合物 X 中的取代基 R^2 (如果 R^2 是例如被溴-或氯取代的吡啶或嘧啶)转化为不同的取代基 $R^{2'}$ (例如未被取代的或被烷氧基取代的吡啶或嘧啶)。

[0239] 化合物的分离和纯化

[0240] 如果需要的话,可通过任何适当的分开或纯化操作例如过滤、萃取、结晶、柱色谱法、薄层色谱法、厚层色谱法、制备型低压或高压液相色谱法或这些操作的组合来实现本文所述的化合物和中间体的分离和纯化。适合的分开和分离操作的具体说明可参见下文的制备例和实施例。但是,当然也可使用其它等同的分开或分离操作。式 I 的手性化合物的外消旋混合物可用手性 HPLC 来分开。

[0241] 式 I 化合物的盐

[0242] 式 I 化合物是碱性的,可以被转化为相应的酸加成盐。所述转化可通过用至少化学计算量的适宜的酸处理来完成,所述的适宜的酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等,以及有机酸例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对-甲苯磺酸、水杨酸等。通常,将游离碱溶解在惰性有机溶剂如乙醚、乙酸乙酯、氯仿、乙醇或甲醇等中,加入位于类似的溶剂中的酸。将温度保持在 0℃ 至 50℃ 之间。所得的盐自发沉淀出来或者可以用极性较小的溶剂从溶液中产生。

[0243] 可以通过用至少化学计算当量的适宜的碱如氢氧化钠或氢氧化钾、碳酸钾、碳酸氢钠、氨等进行处理而将式 I 的碱性化合物的酸加成盐转化为相应的游离碱。

[0244] 式 I 化合物和它们的可药用的加成盐具有有价值的药理学性质。特别是已经发现本发明的化合物对痕量胺相关受体 (TAAR)、尤其是 TAAR1 具有良好的亲和性。

[0245] 按照下文给出的试验对化合物进行了研究。

[0246] 材料和方法

[0247] 构建 TAAR 表达质粒和稳定转染的细胞系

[0248] 为了构建表达质粒,基本上如 Lindemann 等人 [14] 描述的那样由基因组 DNA 扩增人、大鼠和小鼠 TAAR1 的编码序列。使用具有 1.5mM Mg^{2+} 的 Expand High Fidelity PCR 系统 (罗氏诊断公司 (Roche Diagnostics)),按照制造商的说明书将纯化的 PCR 产物克隆到 pCR2.1-TOPO 克隆载体 (英杰公司 (Invitrogen)) 中。将 PCR 产物亚克隆到 pIRESneo2 载体 (BD 克隆技术公司 (BD Clontech), Palo Alto, 加利福尼亚) 中,在引入到细胞系中之前对表达载体进行序列证实。

[0249] 基本上如 Lindemann 等人 (2005) 描述的那样培养 HEK293 细胞 (ATCC#CRL-1573)。为了产生稳定转染的细胞系,按照制造商的说明书将 HEK293 细胞用含有 TAAR 编码序列 (以上所述的) 的 pIRESneo2 表达质粒和 Lipofectamine 2000 (英杰公司) 进行转染,转染后 24 小时,将培养基补充 1mg/ml G418 (西格玛公司 (Sigma), Buchs, 瑞士)。在约 10 天的培养期后,将克隆进行分离、扩展,按照制造商提供的非乙酰化 EIA 操作使用 cAMPBiotrak 酶免疫测定法 (EIA) 系统 (安玛西亚公司 (Amersham)) 测试其对痕量胺 (所有化合物均购自西格玛公司) 的响应性。所有随后的研究均使用在 15 代培养期中表现出稳定 EC_{50} 的单克隆细胞系。

[0250] 膜制备和放射性配体结合

[0251] 将汇合的细胞用冰冷的不含 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 而含 10mM EDTA 的磷酸盐缓冲盐水清洗,通过于 4℃ 以 1000rpm 离心 5 分钟使其沉淀。然后将沉淀物用冰冷的磷酸盐缓冲盐水洗涤 2 次,通过浸入液氮中立即将细胞沉淀物冷冻并且储存在 -80℃ 备用。然后将细胞沉淀

物混悬在 20ml 含有 10mM EDTA 的 HEPES-NaOH(20mM), pH7.4 中,用 Polytron(PT 3000,开恩麦替格公司(Kinematica))以 10,000rpm 匀化 10 秒。于 4℃将匀化物以 48,000×g 离心 30 分钟,将沉淀物重新混悬在 20ml 含有 0.1mM EDTA 的 HEPES-NaOH(20mM), pH7.4(缓冲液 A)中,用 Polytron 以 10,000rpm 匀化 10 秒。然后于 4℃将匀化物以 48,000×g 离心 30 分钟,将沉淀物重新混悬在 20ml 缓冲液 A 中,用 Polytron 以 10,000rpm 匀化 10 秒。通过 Pierce(Rockford, IL)的方法测得蛋白质浓度。然后于 4℃将匀化物以 48,000×g 离心 10 分钟,将其以 200 重新混悬在包含 MgCl₂(10mM)和 CaCl₂g 蛋白/ml(2mM)的 HEPES-NaOH(20mM), pH7.0(缓冲液 B)中,用 Polytron 以 10,000rpm 匀化 10 秒。

[0252] 于 4℃进行结合测定法,终体积为 1ml,孵育时间为 30 分钟。在等于所计算的 60nM 的 K_d 值的浓度下使用放射性配体 [³H]-外消旋-2-(1,2,3,4-四氢-1-萘基)-2-咪唑啉,所加入的总放射性配体浓度的约 0.1%结合(bound),特异性结合占总结合的约 70-80%。非特异性结合被定义为在存在适宜的未标记配体(10 μM)的情况下所结合的 [³H]-外消旋-2-(1,2,3,4-四氢-1-萘基)-2-咪唑啉的量。在宽泛的浓度范围(10pM-30 μM)内对竞争配体进行试验。在该测定法中最终的二甲基亚砜浓度为 2%,它不影响放射性配体结合。每个实验一式两份地进行。所有孵育均通过用 UniFilter-96 孔板(帕卡德仪器公司(Packard Instrument Company))和玻璃滤器 GF/C(在 0.3%聚乙烯亚胺中预先浸泡至少 2 小时)迅速过滤和使用 Filtermate 96 孔细胞收集器(帕卡德仪器公司)来终止。然后将管和过滤器用 1ml 冷缓冲液 B 的等分试样洗涤 3 次。过滤器未被干燥,将其浸泡在 Ultima gold(45 μl/孔,帕卡德仪器公司)中,用 TopCount 微量板闪烁计数器(帕卡德仪器公司)对结合的放射性进行计数。

[0253] 优选的化合物在鼠中对 TAAR1 显示出的 K_i 值(μM)在 0.0009-0.01 的范围内,如下表所示。

[0254]

实施例	K _i (μM) 小鼠	实施例	K _i (μM) 小鼠	实施例	K _i (μM) 小鼠	实施例	K _i (μM) 小鼠
1	0.0061	67	0.0067	170	0.0025	251	0.009
2	0.0081	70	0.0082	175	0.0036	275	0.001

[0255]

4	0.0029	73	0.0055	179	0.0026	277	0.006
6	0.0018	76	0.0011	181	0.0098	279	0.004
7	0.0046	77	0.0053	183	0.0051	281	0.004
9	0.0013	78	0.0052	186	0.0089	284	0.002
10	0.0045	81	0.0036	188	0.0024	287	0.007

18	0.0039	82	0.0012	189	0.0068	288	0.002
19	0.0077	101	0.003	190	0.0014	291	0.001
20	0.0059	102	0.006	192	0.001	292	0.007
21	0.0078	109	0.0041	193	0.008	296	0.004
23	0.0012	110	0.0067	194	0.0048	297	0.001
24	0.001	113	0.0024	195	0.0042	302	0.003
25	0.0055	114	0.0041	200	0.0028	303	0.001
26	0.0034	115	0.009	202	0.0084	304	0.001
27	0.0023	123	0.0021	204	0.005	305	0.002
28	0.0031	125	0.0044	206	0.005	306	0.002
31	0.0045	128	0.0023	207	0.002	307	0.002
32	0.0012	130	0.0039	208	0.003	308	0.001
33	0.0028	133	0.0077	225	0.001	309	0.003
51	0.0009	139	0.0039	226	0.001	312	0.001
52	0.004	141	0.0015	228	0.002	324	0.002
53	0.0015	142	0.0079	237	0.004	325	0.002
57	0.0014	149	0.0082	242	0.001	327	0.002

[0256]

58	0.0014	155	0.0094	244	0.004	331	0.001
62	0.0081	161	0.0072	247	0.001	333	0.001

[0257] 式 I 化合物和式 I 化合物的药学上可接受的盐可用作药物,例如以药物制剂的形式用作药物。药物制剂可以被口服施用,例如以片剂、包衣片剂、糖锭剂、硬和软明胶胶囊剂、溶液剂、乳剂或混悬剂的形式口服施用。但是也可以直肠(例如以栓剂的形式)、胃肠外(例如以注射溶液的形式)施用。

[0258] 可以使用用于制备药物制剂的药学上惰性的无机或有机载体对式 I 化合物进行加工。乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸或其盐等可以用作例如片剂、包衣片剂、

糖锭剂和硬明胶胶囊剂的这类载体。适用于软明胶胶囊剂的载体例如有植物油、蜡、脂肪、半固体和液体多元醇等。但是,取决于活性物质的性质,软明胶胶囊剂通常不需要载体。适用于制备溶液剂和糖浆剂的载体例如有水、多元醇、甘油、植物油等。适用于栓剂的载体例如有天然或硬化油、蜡、脂肪、半液体或液体多元醇等。

[0259] 此外,药物制剂还可以含有防腐剂、增溶剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、矫味剂、用于改变渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂或抗氧化剂。它们还可以进一步含有其它治疗上有价值的物质。

[0260] 含有式 I 化合物或其药学上可接受的盐和治疗上惰性的载体的药物也是本发明的主题,它们的制备方法也是本发明的主题,所述方法包括将一种或多种式 I 化合物和 / 或药学上可接受的酸加成盐以及如果需要的话还有一种或多种其它治疗上有价值的物质与一种或多种治疗上惰性的载体一起制成盖仑施用形式。

[0261] 本发明最优选的适应症是包括中枢神经系统障碍的那些,例如治疗或预防精神分裂症、抑郁、认知功能损害 (cognitive impairment) 和阿尔茨海默病。

[0262] 剂量可以在宽范围内改变并且当然将必须根据每种具体情况中的个体需要进行调整。在口服施用的情况下,用于成人的剂量可以从约 0.01mg 至约 1000mg 通式 I 的化合物或相应量的其药学上可接受的盐 / 天不等。日剂量可以作为单剂量或以多个分剂量的形式来施用,此外,当发现适合时,也可以超出所述上限。

[0263]	片剂 (湿法制粒)				
[0264]	<u>项目</u>	<u>成分</u>	<u>mg/片</u>		
[0265]			5mg	25mg	100mg 500mg
[0266]	1.	式 I 化合物	5	25	100 500
[0267]	2.	无水乳糖 DTG	125	105	30 150
[0268]	3.	Sta-Rx 1500	6	6	6 30
[0269]	4.	微晶纤维素	30	30	30 150
[0270]	5.	硬脂酸镁	1	1	1 1
[0271]	总计		167	167	167 831

[0272] 制备操作

- [0273] 1. 将项目 1、2、3 和 4 混合,用纯化水制粒。
- [0274] 2. 在 50℃ 下干燥颗粒。
- [0275] 3. 使颗粒通过适当的研磨设备。
- [0276] 4. 加入项目 5 并混合 3 分钟;在适当的压片机上进行压制。

[0277]	胶囊剂				
[0278]	<u>项目</u>	<u>成分</u>	<u>mg/胶囊</u>		
[0279]			5mg	25mg	100mg 500mg
[0280]	1.	式 I 化合物	5	25	100 500
[0281]	2.	含水乳糖	159	123	148 ---
[0282]	3.	玉米淀粉	25	35	40 70
[0283]	4.	滑石粉	10	15	10 25
[0284]	5.	硬脂酸镁	1	2	2 5

[0285] 总计 200 200 300 600

[0286] 制备操作

[0287] 1. 将项目 1、2 和 3 在适当的混合器中混合 30 分钟。

[0288] 2. 加入项目 4 和 5 并混合 3 分钟。

[0289] 3. 填充到适当的胶囊中。

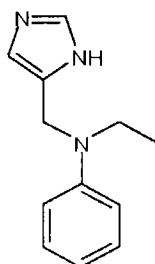
[0290] 实验

[0291] 下面的实施例用来对本发明进行举例说明,但是并不是要限制本发明的范围。

[0292] 实施例 1

[0293] 乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-苯基-胺

[0294]

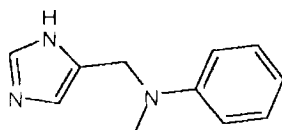


[0295] 向 N-乙基苯胺 (0.145g, 1.2mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (5ml) 中的溶液中加入分子筛 (2g, 大小 0.4nm) 和 4-甲酰基咪唑 (0.3g, 3.12mmol)。于室温将该混合物搅拌 5min 后,加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.02g, 4.8mmol) 和乙酸 (5 滴)。于室温将反应混合物搅拌过夜。为了进行后处理,加入乙酸乙酯 (50ml) 和 1M 碳酸氢钠溶液 (30ml), 将该混合物振摇。分离有机层,用硫酸镁干燥,蒸发。使用快速色谱法 (柱: **Isolute**[®] Flash-NH₂ (Separtis); 洗脱剂: 乙酸乙酯/甲醇 = 95 : 5) 将残余物进行纯化,得到白色固体 (122mg, 51%); MS (ISP) : 202.0 ((M+H)⁺)。

[0296] 实施例 2

[0297] 甲基-(3H-咪唑-4-基甲基)-苯基-胺

[0298]

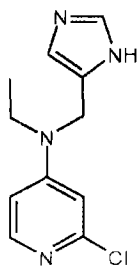


[0299] 按照类似于对实施例 1 描述的方法,使用 N-甲基苯胺代替 N-乙基苯胺,以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) : 188.1 ((M+H)⁺)。

[0300] 实施例 3

[0301] (2-氯-吡啶-4-基)-乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0302]



[0303] a) 5-乙基氨基甲基-咪唑-1-磺酸二甲基酰胺

[0304] 向乙胺在甲醇中的饱和溶液 (40ml) 中加入 4-甲酰基-咪唑-1-磺酸二甲基酰胺 (2.5g, 12.3mmol), 将该混合物搅拌过夜。加入硼氢化钠 (0.70g, 18.5mmol), 于室温将混合物搅拌 3h。加入水, 将溶液用乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的有机层用硫酸镁干燥, 蒸发。将残余物通过快速色谱法 (SiO_2 : 二氯甲烷 / 甲醇 = 9 : 1) 进行纯化, 得到淡黄色油状物 (0.785g, 27%) ; MS (ISP) : 233.1 ($(\text{M}+\text{H})^+$)。

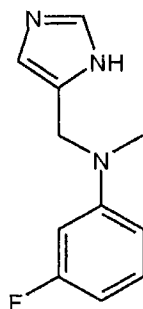
[0305] b) (2-氯-吡啶-4-基)-乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0306] 将 5-乙基氨基甲基-咪唑-1-磺酸二甲基酰胺 (0.2g, 0.86mmol) 和 2-氯-4-氟吡啶 (0.12g; 0.91mmol) 的混合物在密封容器中在微波炉中于 140°C 加热 30min。然后, 冷却后, 加入盐酸在乙醇中的溶液 (5N, 1ml), 于 90°C 将该混合物搅拌过夜。为了进行后处理, 加入氨水溶液至碱性 pH, 将混合物用乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的有机层用硫酸镁干燥, 蒸发。将残余物通过快速色谱法 (SiO_2 ; 乙酸乙酯 / 甲醇 = 8 : 2) 进行纯化, 得到白色固体, (0.13g, 64%) ; MS (ISP) : 239.0 ($(\text{M}+\text{H})^+$)。

[0307] 实施例 4

[0308] (3-氟-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-甲基-胺

[0309]

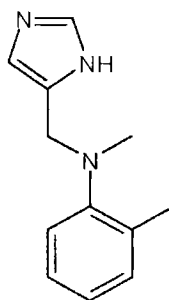


[0310] 按照类似于对实施例 1 描述的方法, 使用 N-甲基-3-氟苯胺代替 N-乙基苯胺, 以类似收率得到标题化合物, MS (EI) : 205.1 (M^+)。

[0311] 实施例 5

[0312] (3H-咪唑-4-基甲基)-甲基-邻-甲苯基-胺

[0313]

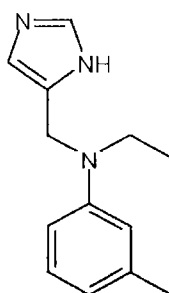


[0314] 按照类似于对实施例 1 描述的方法,使用 N-甲基-邻-甲苯基胺代替 N-乙基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):202.1((M+H)⁺)。

[0315] 实施例 6

[0316] 乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-间-甲苯基-胺

[0317]

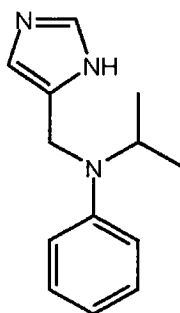


[0318] 按照类似于对实施例 1 描述的方法,使用 N-乙基-间-甲苯基胺代替 N-乙基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):216.2((M+H)⁺)。

[0319] 实施例 7

[0320] (3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-苯基-胺

[0321]

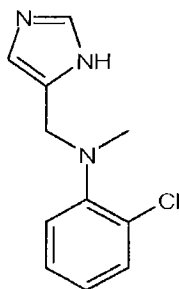


[0322] 按照类似于对实施例 1 描述的方法,使用异丙基-苯基-胺代替 N-乙基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):216.2((M+H)⁺)。

[0323] 实施例 8

[0324] (2-氯-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-甲基-胺

[0325]

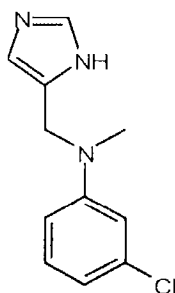


[0326] 按照类似于对实施例 1 描述的方法,使用 2-(氯苯基)-甲基-胺代替 N-乙基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):221.9((M+H)⁺)。

[0327] 实施例 9

[0328] (3-氯-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-甲基-胺

[0329]

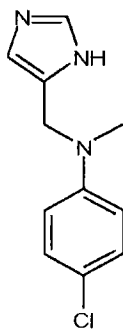


[0330] 按照类似于对实施例 1 描述的方法,使用 3-(氯苯基)-甲基-胺代替 N-乙基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):221.9((M+H)⁺)。

[0331] 实施例 10

[0332] (4-氯-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-甲基-胺

[0333]

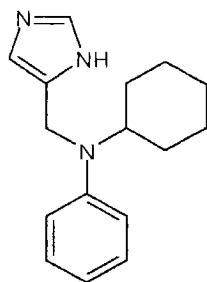


[0334] 按照类似于对实施例 1 描述的方法,使用 4-(氯苯基)-甲基-胺代替 N-乙基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):221.9((M+H)⁺)。

[0335] 实施例 11

[0336] 环己基-(3H-咪唑-4-基甲基)-苯基-胺

[0337]

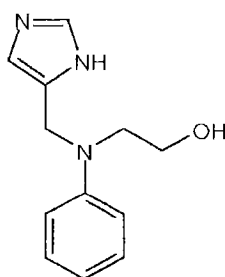


[0338] 按照类似于对实施例 1 描述的方法,使用环己基-苯基-胺代替 N-乙基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):256.0((M+H)⁺)。

[0339] 实施例 12

[0340] 2-[(3H-咪唑-4-基甲基)-苯基-氨基]-乙醇

[0341]

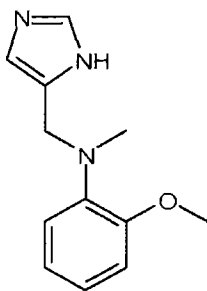


[0342] 按照类似于对实施例 1 描述的方法,使用 2-苯基氨基-乙醇代替 N-乙基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):218.0((M+H)⁺)。

[0343] 实施例 13

[0344] (3H-咪唑-4-基甲基)-(2-甲氧基-苯基)-甲基-胺

[0345]

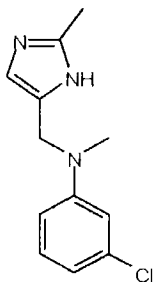


[0346] 按照类似于对实施例 1 描述的方法,使用 (2-甲氧基-苯基)-甲基-胺代替 N-乙基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):218.0((M+H)⁺)。

[0347] 实施例 14

[0348] (3-氯-苯基)-甲基-(2-甲基-3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0349]

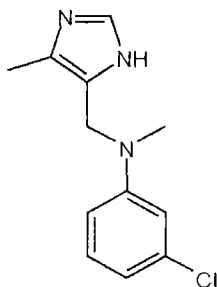


[0350] 按照类似于对实施例 1 描述的方法,使用 3-(氯苯基)-甲基-胺代替 N-乙基苯胺并且使用 4-甲酰基-2-甲基咪唑代替 4-甲酰基咪唑,以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) :236.1 ((M+H)⁺)。

[0351] 实施例 15

[0352] (3-氯-苯基)-甲基-(5-甲基-3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0353]

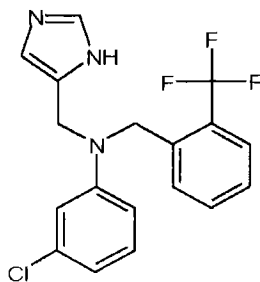


[0354] 按照类似于对实施例 1 描述的方法,使用 3-(氯苯基)-甲基-胺代替 N-乙基苯胺并且使用 4-甲酰基-5-甲基咪唑代替 4-甲酰基咪唑,以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) :235.8 ((M+H)⁺)。

[0355] 实施例 16

[0356] (3-氯-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺

[0357]

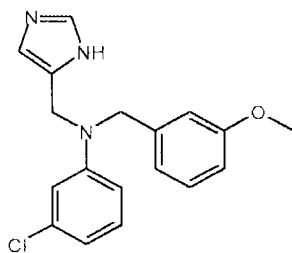


[0358] 按照类似于对实施例 1 描述的方法,使用 (3-氯-苯基)-(3-三氟甲基-苄基)-胺代替 N-乙基苯胺,以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) :366.0 ((M+H)⁺)。

[0359] 实施例 17

[0360] (3-氯-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-(3-甲氧基-苄基)-胺

[0361]

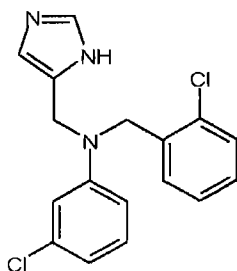


[0362] 按照类似于对实施例 1 描述的方法,使用 (3-氯-苄基)-(3-甲氧基-苄基)-胺代替 N-乙基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :327.9 ((M+H)⁺)。

[0363] 实施例 18

[0364] (2-氯-苄基)-(3-氯-苄基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0365]

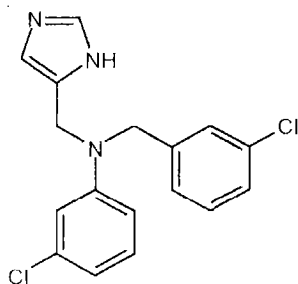


[0366] 按照类似于对实施例 1 描述的方法,使用 (2-氯-苄基)-(3-氯-苄基)-胺代替 N-乙基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :332.0 ;334.0 ((M+H)⁺)。

[0367] 实施例 19

[0368] (3-氯-苄基)-(3-氯-苄基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0369]

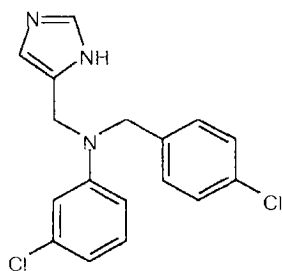


[0370] 按照类似于对实施例 1 描述的方法,使用 (3-氯-苄基)-(4-氯-苄基)-胺代替 N-乙基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :331.9 ;334.0 ((M+H)⁺)。

[0371] 实施例 20

[0372] (4-氯-苄基)-(3-氯-苄基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0373]

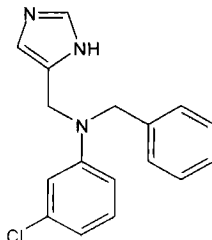


[0374] 按照类似于对实施例 1 描述的方法,使用 (4-氯-苄基)-(3-氯-苯基)-胺代替 N-乙基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):332.0;334.0((M+H)⁺)。

[0375] 实施例 21

[0376] 苄基-(3-氯-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0377]

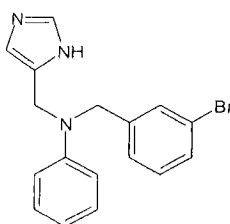


[0378] 按照类似于对实施例 1 描述的方法,使用苄基-(3-氯-苯基)-胺代替 N-乙基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):298.1((M+H)⁺)。

[0379] 实施例 22

[0380] (3-溴-苄基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-苯基-胺

[0381]

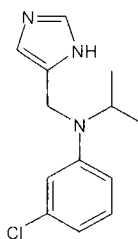


[0382] 按照类似于对实施例 1 描述的方法,使用 (3-溴-苄基)-苯基-胺代替 N-乙基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):341.9;343.9((M+H)⁺)。

[0383] 实施例 23

[0384] (3-氯-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[0385]

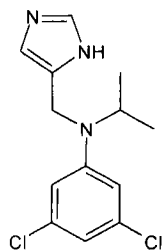


[0386] 按照类似于对实施例 1 描述的方法,使用 (3-氯-苯基)-异丙基-胺代替 N-乙基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):250.1((M+H)⁺)。

[0387] 实施例 24

[0388] (3,5-二氯-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[0389]

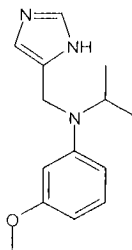


[0390] 按照类似于对实施例 1 描述的方法,使用 (3,5-二氯-苯基)-异丙基-胺代替 N-乙基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :283.9 ;285.9 ((M+H)⁺)。

[0391] 实施例 25

[0392] (3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(3-甲氧基-苯基)-胺

[0393]

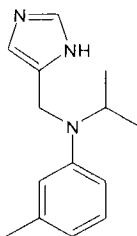


[0394] 按照类似于对实施例 1 描述的方法,使用异丙基-(3-甲氧基-苯基)-胺代替 N-乙基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :246.1 ((M+H)⁺)。

[0395] 实施例 26

[0396] (3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-间-甲苯基-胺

[0397]

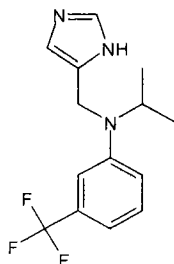


[0398] 按照类似于对实施例 1 描述的方法,使用 N-异丙基-间-甲苯基胺代替 N-乙基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :230.0 ((M+H)⁺)。

[0399] 实施例 27

[0400] (3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(3-三氟甲基-苯基)-胺

[0401]



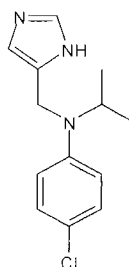
[0402] 按照类似于对实施例 1 描述的方法,使用 N-异丙基-3-(三氟甲基)苯胺代替

N- 乙基苯胺, 以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) :284. 0 ((M+H)⁺)。

[0403] 实施例 28

[0404] (4- 氯 - 苯基) - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - 胺

[0405]

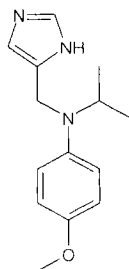


[0406] 按照类似于对实施例 1 描述的方法, 使用 (4- 氯 - 苯基) - 异丙基 - 胺代替 N- 乙基苯胺, 以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) :250. 1 ((M+H)⁺)。

[0407] 实施例 29

[0408] (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - (4- 甲氧基 - 苯基) - 胺

[0409]

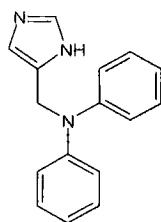


[0410] 按照类似于对实施例 1 描述的方法, 使用异丙基 - (4- 甲氧基 - 苯基) - 胺代替 N- 乙基苯胺, 以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) :246. 1 ((M+H)⁺)。

[0411] 实施例 30

[0412] (1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 二苯基 - 胺

[0413]

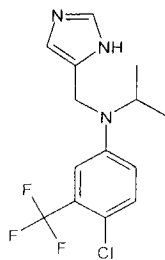


[0414] 按照类似于对实施例 1 描述的方法, 使用二苯基 - 胺代替 N- 乙基苯胺, 以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) :250. 1 ((M+H)⁺)。

[0415] 实施例 31

[0416] (4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯基) - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - 胺

[0417]



[0418] a) (4-氯-3-三氟甲基-苯基)-异丙基-胺

[0419] 将5-氨基-2-氯三氟甲苯 (0.587g, 3.0mmol) 溶解在甲醇 (30ml) 中。然后加入丙酮 (1.58ml, 30mmol) 和氯化锌 (1.635g, 12mmol), 将该反应混合物用冰浴冷却。加入氰基硼氢化钠 (0.566g, 9.0mmol) 后, 于 40°C 将混合物搅拌过夜。冷却后, 将反应混合物倒在氯化铵 / 冰上, 用乙酸乙酯 (2 次 50ml) 萃取。将有机层用硫酸镁干燥, 蒸发。使用快速色谱法 (SiO_2 ; 洗脱剂: 庚烷 / 乙酸乙酯 = 95 : 5) 将残余物进行纯化, 得到淡黄色油状物 (0.530g, 74%), 将其直接用于下一步骤; MS(EI) : 222.1 ($(\text{M}-\text{CH}_3)^+$); 237.1 (M^+)。

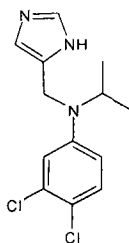
[0420] b) (4-氯-3-三氟甲基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[0421] 按照类似于对实施例 1 描述的方法, 使用 (4-氯-3-三氟甲基-苯基)-异丙基-胺代替 N-乙基苯胺, 以类似收率得到 (4-氯-3-三氟甲基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺, MS(ISP) : 318.1 ($(\text{M}+\text{H})^+$)。

[0422] 实施例 32

[0423] (3,4-二氯-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[0424]

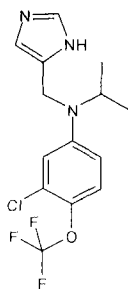


[0425] 按照类似于对实施例 1 描述的方法, 使用 (3,4-二氯-苯基)-异丙基-胺代替 N-乙基苯胺, 以类似收率得到标题化合物, MS(ISP) : 284.0 ($(\text{M}+\text{H})^+$)。

[0426] 实施例 33

[0427] (3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[0428]



[0429] a) (3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-异丙基-胺

[0430] 按照类似于对实施例 31 步骤 a) 描述的方法, 使用 3-氯-4-三氟甲氧基-苯胺代替 5-氨基-2-氯三氟甲苯, 以类似收率得到 (3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-异丙基-胺,

将其直接用于下一步骤。

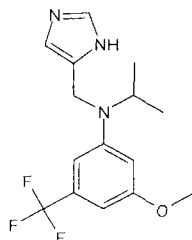
[0431] b) (3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[0432] 按照类似于对实施例 1 描述的方法,使用 (3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-异丙基-胺代替 N-乙基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :334. 2 ((M+H)⁺)。

[0433] 实施例 34

[0434] (3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(3-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-胺

[0435]



[0436] a) 异丙基-(3-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-胺

[0437] 按照类似于对实施例 31 步骤 a) 描述的方法,使用 3-甲氧基-5-(三氟甲基)-苯胺代替 5-氨基-2-氯三氟甲苯,以类似收率得到异丙基-(3-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-胺,将其直接用于下一步骤。

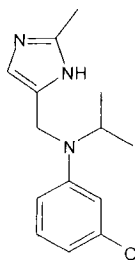
[0438] b) (3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(3-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-胺

[0439] 按照类似于对实施例 1 描述的方法,使用异丙基-(3-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-胺代替 N-乙基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :314. 1 ((M+H)⁺)。

[0440] 实施例 35

[0441] (3-氯-苯基)-异丙基-(2-甲基-3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0442]

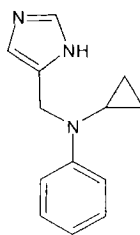


[0443] 按照类似于对实施例 1 描述的方法,使用 3-(氯苯基)-异丙基-胺代替 N-乙基苯胺并且使用 4-甲酰基-2-甲基咪唑代替 4-甲酰基咪唑,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :264. 1 ((M+H)⁺)。

[0444] 实施例 36

[0445] 环丙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-苯基-胺

[0446]

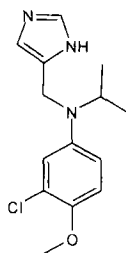


[0447] 按照类似于对实施例 1 描述的方法,使用 N-环丙基-苯胺代替 N-乙基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):214.1((M+H)⁺)。

[0448] 实施例 37

[0449] (3-氯-4-甲氧基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[0450]

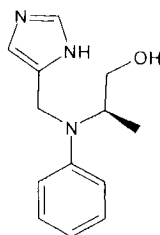


[0451] 将 N-异丙基-3-氯-4-甲氧基-苯胺 (0.20g, 1.0mmol) 溶解在甲醇 (10ml) 中。然后加入 4-甲酰基咪唑 (0.288g, 3.0mmol) 和氯化锌 (0.545g, 4.0mmol), 将该反应混合物用冰浴冷却。加入氰基硼氢化钠 (0.189g, 3.0mmol) 后, 于 40℃ 将混合物搅拌过夜。冷却后, 将反应混合物倒在氯化铵 / 冰上, 用乙酸乙酯 (3 次 20ml) 萃取。将有机层用硫酸镁干燥, 蒸发。使用快速色谱法 (柱: Isolute[®] Flash-NH₂ (Separtis); 洗脱剂: 乙酸乙酯 / 甲醇 = 95 : 5) 将残余物进行纯化, 得到白色固体 (136mg, 49%); MS(ISP): 280.0((M+H)⁺)。

[0452] 实施例 38

[0453] (R)-2-[(3H-咪唑-4-基甲基)-苯基-氨基]-丙-1-醇

[0454]

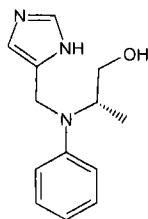


[0455] 按照类似于对实施例 37 描述的方法,使用 (R)-2-苯基氨基-丙-1-醇代替 N-异丙基-3-氯-4-甲氧基-苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):231.9((M+H)⁺)。

[0456] 实施例 39

[0457] (S)-2-[(3H-咪唑-4-基甲基)-苯基-氨基]-丙-1-醇

[0458]

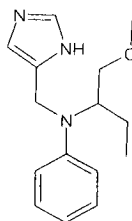


[0459] 按照类似于对实施例 37 描述的方法,使用 (S)-2-苯基氨基-丙-1-醇代替 N-异丙基-3-氯-4-甲氧基-苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :231.9 ((M+H)⁺)。

[0460] 实施例 40

[0461] (3H-咪唑-4-基甲基)-(1-甲氧基甲基-丙基)-苯基-胺

[0462]

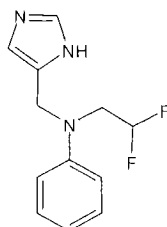


[0463] 按照类似于对实施例 37 描述的方法,使用 (1-甲氧基甲基-丙基)-苯基-胺代替 N-异丙基-3-氯-4-甲氧基-苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS. (ISP) :260.0 ((M+H)⁺)。

[0464] 实施例 41

[0465] (2,2-二氟-乙基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-苯基-胺

[0466]

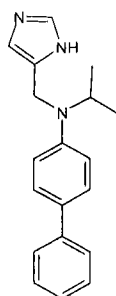


[0467] 按照类似于对实施例 37 描述的方法,使用 (2,2-二氟乙基)-苯基-胺代替 N-异丙基-3-氯-4-甲氧基-苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :237.9 ((M+H)⁺)。

[0468] 实施例 42

[0469] 联苯-4-基-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[0470]



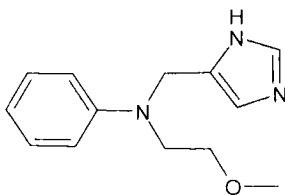
[0471] 按照类似于对实施例 37 描述的方法,使用联苯-4-基-异丙基胺代替 N-异丙

基-3-氯-4-甲氧基-苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):292.1((M+H)⁺)。

[0472] 实施例 43

[0473] (1H-咪唑-4-基甲基)-(2-甲氧基-乙基)-苯基-胺

[0474]

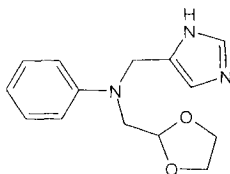


[0475] 按照类似于对实施例 37 描述的方法,使用 (2-甲氧基乙基)-苯基-胺代替 N-异丙基-3-氯-4-甲氧基-苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):232.2((M+H)⁺)。

[0476] 实施例 44

[0477] [1,3] 二氧戊环-2-基甲基-(1H-咪唑-4-基甲基)-苯基-胺

[0478]



[0479] a) [1,3] 二氧戊环-2-基甲基-苯基-胺

[0480] 将苯基硼酸 (0.5g, 4.1mmol)、乙酸铜 (II)-1-水合物 (0.041g, 0.21mmol) 和分子筛 (1.5g, 大小 0.4nm, 粉状) 在二氯甲烷 (12ml) 中的混悬液搅拌 5min。然后加入 2-(氨基甲基)-1,3-二氧戊环 (0.211g, 2.05mmol), 将氧气通入该混合物鼓泡 5min。将容器封闭, 于室温振摇过夜。为了进行后处理, 加入乙酸乙酯 (50ml) 和 1M 碳酸氢钠溶液 (30ml), 将该混合物振摇。分离有机层, 用硫酸镁干燥, 蒸发。使用快速色谱法 (SiO₂; 洗脱剂: 庚烷/乙酸乙酯 = 90 : 10) 将残余物进行纯化, 得到淡黄色油状物 (105mg, 14%); MS(EI): 179.1(M⁺)。

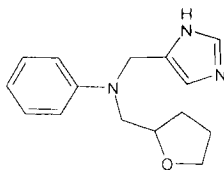
[0481] b) [1,3] 二氧戊环-2-基甲基-(1H-咪唑-4-基甲基)-苯基-胺

[0482] 按照类似于对实施例 37 描述的方法, 使用 [1,3] 二氧戊环-2-基甲基-苯基-胺代替 N-异丙基-3-氯-4-甲氧基-苯胺, 以类似收率得到标题化合物, MS(ISP): 260.1((M+H)⁺)。

[0483] 实施例 45

[0484] (1H-咪唑-4-基甲基)-苯基-(四氢-呋喃-2-基甲基)-胺

[0485]

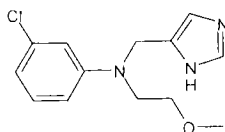


[0486] 按照类似于对实施例 37 描述的方法, 使用苯基-(四氢-呋喃-2-基甲基)-胺代替 N-异丙基-3-氯-4-甲氧基-苯胺, 以类似收率得到标题化合物, MS(ISP): 258.1((M+H)⁺)。

[0487] 实施例 46

[0488] (3-氯-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-(2-甲氧基-乙基)-胺

[0489]

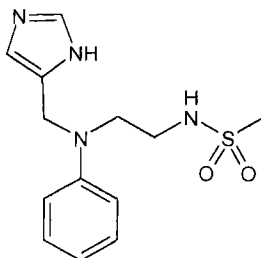


[0490] 按照类似于对实施例 37 描述的方法,使用 (3-氯-苯基)-(2-甲氧基-乙基)-胺代替 N-异丙基-3-氯-4-甲氧基-苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP): 266.2((M+H)⁺)。

[0491] 实施例 47

[0492] N-{2-[(3H-咪唑-4-基甲基)-苯基-氨基]-乙基}-甲磺酰胺

[0493]

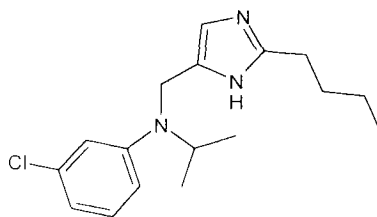


[0494] 按照类似于对实施例 1 描述的方法,使用 N-(2-苯胺基乙基)-甲磺酰胺代替 N-乙基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP): 295.1((M+H)⁺)。

[0495] 实施例 48

[0496] (2-丁基-3H-咪唑-4-基甲基)-(3-氯-苯基)-异丙基-胺

[0497]

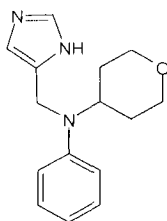


[0498] 按照类似于对实施例 37 描述的方法,使用 N-异丙基-3-氯-苯胺代替 N-异丙基-3-氯-4-甲氧基-苯胺并且使用 2-丁基-4-甲酰基-咪唑代替 4-甲酰基咪唑,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP): 306.4((M+H)⁺)。

[0499] 实施例 49

[0500] (3H-咪唑-4-基甲基)-苯基-(四氢-吡喃-4-基)-胺

[0501]

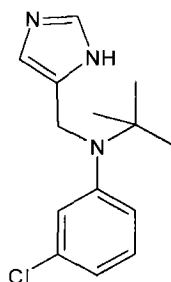


[0502] 按照类似于对实施例 1 描述的方法,使用苯基-(四氢-吡喃-4-基)-胺代替 N-乙基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):257.9((M+H)⁺)。

[0503] 实施例 50

[0504] 叔丁基-(3-氯-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0505]

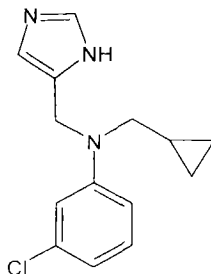


[0506] 按照类似于对实施例 1 描述的方法,使用叔丁基-(3-氯-苯基)-胺代替 N-乙基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):263.9;266.0((M+H)⁺)。

[0507] 实施例 51

[0508] (3-氯-苯基)-环丙基甲基-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0509]



[0510] a) (3-氯-苯基)-环丙基甲基-胺

[0511] 向 3-氯苯胺 (1.27g, 10mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (20ml) 中的溶液中加入分子筛 (4g, 大小 0.4nm) 和环丙烷甲醛 (0.7g, 10mmol)。于室温将该混合物搅拌 5min 后,加入三乙酰氧基硼氢化钠 (3.18g, 15mmol) 和乙酸 (0.6g, 10mmol)。于室温将反应混合物搅拌过夜。为了进行后处理,加入二氯甲烷 (100ml) 和 1M 碳酸氢钠溶液 (40ml),将该混合物振摇。分离有机层,用硫酸镁干燥,蒸发。使用快速色谱法 (庚烷/乙酸乙酯 = 9:1) 将残余物进行纯化,得到无色液体 (1.09g, 60%);MS(EI):181.1(M⁺)。

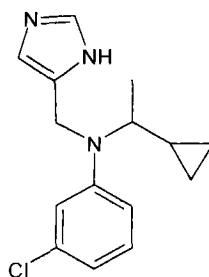
[0512] b) (3-氯-苯基)-环丙基甲基-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0513] 按照类似于对实施例 1 描述的方法,使用 (3-氯-苯基)-环丙基甲基-胺代替 N-乙基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):261.9;263.9((M+H)⁺)。

[0514] 实施例 52

[0515] (3-氯-苯基)-(1-环丙基乙基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0516]



[0517] a) (3-氯-苯基)-(1-环丙基乙基)-胺

[0518] 向 3-氯苯胺 (1.27g, 10mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (20ml) 中的溶液中加入分子筛 (4g, 大小 0.4nm) 和环丙基甲基酮 (0.84g, 10mmol)。于室温将该混合物搅拌 5min 后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (3.18g, 15mmol) 和乙酸 (0.6g, 10mmol)。于室温将反应混合物搅拌过夜。为了进行后处理, 加入二氯甲烷 (100ml) 和 1M 碳酸氢钠溶液 (40ml), 将该混合物振摇。分离有机层, 用硫酸镁干燥, 蒸发。使用快速色谱法 (庚烷 / 乙酸乙酯 = 9 : 1) 将残余物进行纯化, 得到无色液体 (0.083g, 4.5%) ; MS (ISP) : 196.3 (M+H)⁺。

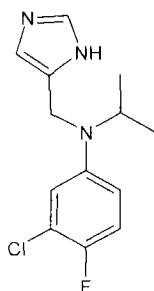
[0519] b) (3-氯-苯基)-(1-环丙基乙基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0520] 按照类似于对实施例 1 描述的方法, 使用 (3-氯-苯基)-(1-环丙基乙基)-胺代替 N-乙基苯胺, 以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) : 276.0 ; 277.9 ((M+H)⁺)。

[0521] 实施例 53

[0522] (3-氯-4-氟-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[0523]

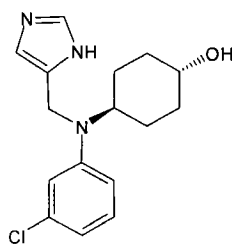


[0524] 按照类似于对实施例 1 描述的方法, 使用 (3-氯-4-氟-苯基)-异丙基-胺代替 N-乙基苯胺, 得到标题化合物, MS (ISP) : 268.1 ((M+H)⁺)。

[0525] 实施例 54

[0526] 反式-4-[(3-氯-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-氨基]-环己醇

[0527]



[0528] a) 反式-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-环己基]-(3-氯-苯基)-胺

[0529] 向 3-氯苯胺 (1.27g, 10mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (20ml) 中的溶液中加入分子筛 (4g, 大小 0.4nm) 和 4-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-环己酮 (4.57g, 20mmol)。于室温将该

混合物搅拌 30min 后,加入三乙酰氧基硼氢化钠 (8.48g,40mmol) 和乙酸 (1.2g,20mmol)。于室温将反应混合物搅拌过夜。为了进行后处理,加入二氯甲烷 (100ml) 和 1M 碳酸氢钠溶液 (40ml),将该混合物振摇。分离有机层,用硫酸镁干燥,蒸发。使用快速色谱法 (庚烷 / 乙酸乙酯 = 1 : 1) 将残余物进行纯化,得到无色液体 (0.80mg,23.5%) ;MS(EI) :339.2 ; 341.3 (M^+)。

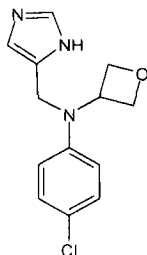
[0530] b) 反式 -4-[(3-氯-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-氨基]-环己醇

[0531] 向 [4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-环己基]-(3-氯-苯基)-胺 (0.68g,20mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (10ml) 中的溶液中加入分子筛 (2g,大小 0.4nm) 和 4-甲酰基-咪唑 (0.50g,5.2mmol)。于室温将该混合物搅拌 30min 后,加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.70g,8mmol) 和乙酸 (0.24g,4mmol)。于室温将反应混合物搅拌过夜。为了进行后处理,加入二氯甲烷 (50ml) 和 1M 碳酸氢钠溶液 (30ml),将该混合物振摇。分离有机层,用硫酸镁干燥,蒸发。使用快速色谱法 (庚烷 / 乙酸乙酯 = 1 : 1) 将残余物进行纯化,得到 0.3g 白色固体。将该化合物溶解在四氢呋喃 (5ml) 中,于 0℃ 加入氟化四丁铵溶液 (在四氢呋喃中的 1M 溶液,2ml),于室温将该混合物搅拌过夜。蒸发溶剂,将残余物与水和乙酸乙酯混合。分离有机层,用硫酸镁干燥,蒸发。使用快速色谱法 (乙酸乙酯 / 甲醇 = 9 : 1) 将残余物进行纯化,得到白色泡沫状物 (0.14mg,65%) ;MS(ISP) :306.2 ($M+H^+$)。

[0532] 实施例 55

[0533] (4-氯-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-氧杂环丁烷-3-基-胺

[0534]



[0535] a) (4-氯-苯基)-氧杂环丁烷-3-基-胺

[0536] 将 4-氯苯胺 (0.26g,2.0mmol) 溶解在甲醇 (25ml) 中。然后加入 3-氧杂环丁酮 (0.22g,3mmol) 和氯化锌 (1.09g,8.0mmol),将该反应混合物用冰浴冷却。加入氰基硼氢化钠 (0.377g,6.0mmol) 后,于 40℃ 将混合物搅拌 5 小时。冷却后,将反应混合物倒在氯化铵 / 冰上,用乙酸乙酯 (3 次 20ml) 萃取。将有机层用硫酸镁干燥,蒸发。使用快速色谱法 (庚烷 / 乙酸乙酯 = 95 : 5) 将残余物进行纯化,得到淡黄色液体 (108mg,29%) ; 1H -NMR($CDCl_3$) : 4.14b,1H(NH) ;4.55m,3H(CHO,CHN) ;5.00t,2H(CHO),6.43d,2H(芳基-H) 和 7.15d,2H(芳基-H)。

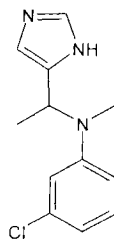
[0537] b) (4-氯-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-氧杂环丁烷-3-基-胺

[0538] 按照类似于对实施例 1 描述的方法,使用 (4-氯-苯基)-氧杂环丁烷-3-基-胺代替 N-乙基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP) :264.1 ($(M+H)^+$)。

[0539] 实施例 56

[0540] (3-氯-苯基)-[1-(3H-咪唑-4-基)-乙基]-甲基-胺

[0541]

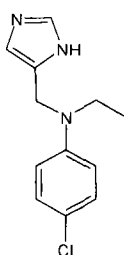


[0542] 按照类似于对实施例 1 描述的方法,使用 (3-氯苯基)-甲基-胺代替 N-乙基苯胺并且使用 4-乙酰基咪唑代替 4-甲酰基咪唑,以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) : 236.1 ((M+H)⁺)。

[0543] 实施例 57

[0544] (4-氯-苯基)-乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0545]

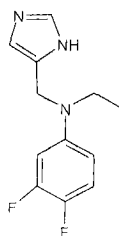


[0546] 按照类似于对实施例 1 描述的方法,使用 (4-氯苯基)-乙基-胺代替 N-乙基苯胺,以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) : 236.1 ; 238.1 ((M+H)⁺)。

[0547] 实施例 58

[0548] (3,4-二氟-苯基)-乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0549]

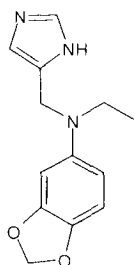


[0550] 按照类似于对实施例 1 描述的方法,使用 (3,4-二氟苯基)-乙基-胺代替 N-乙基苯胺,以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) : 238.1 ((M+H)⁺)。

[0551] 实施例 59

[0552] 苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0553]



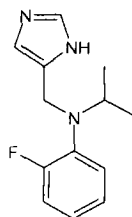
[0554] 按照类似于对实施例 1 描述的方法,使用 (苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-乙

基-胺代替 N- 乙基苯胺, 以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) :246. 1 ((M+H)⁺)。

[0555] 实施例 60

[0556] (2- 氟 - 苯基) - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - 胺

[0557]

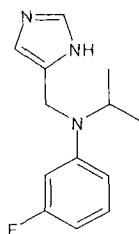


[0558] 按照类似于对实施例 1 描述的方法, 使用 (2- 氟苯基) - 异丙基 - 胺代替 N- 乙基苯胺, 以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) :234. 1 ((M+H)⁺)。

[0559] 实施例 61

[0560] (3- 氟 - 苯基) - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - 胺

[0561]

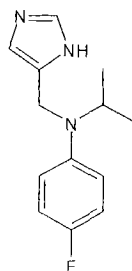


[0562] 按照类似于对实施例 1 描述的方法, 使用 (3- 氟苯基) - 异丙基 - 胺代替 N- 乙基苯胺, 以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) :234. 1 ((M+H)⁺)。

[0563] 实施例 62

[0564] (4- 氟 - 苯基) - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - 胺

[0565]

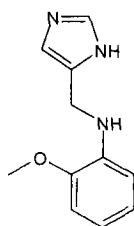


[0566] 按照类似于对实施例 1 描述的方法, 使用 (4- 氟苯基) - 异丙基 - 胺代替 N- 乙基苯胺, 以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) :234. 0 ((M+H)⁺)。

[0567] 实施例 63

[0568] (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - (2- 甲氧基 - 苯基) - 胺

[0569]

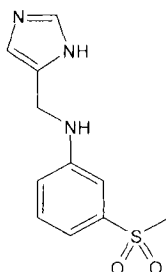


[0570] 向 2-甲氧基苯胺 (0.62g, 5mmol) 在甲醇 (5ml) 中的溶液中加入 4-甲酰基咪唑 (0.48g, 5mmol)。于 60℃ 将该混合物搅拌过夜后, 将溶液冷却, 加入硼氢化钠 (0.28g, 7.5mmol)。于室温将反应混合物搅拌 4 小时。然后加入水, 将混合物用乙酸乙酯萃取。分离有机层, 将其用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发。通过从庚烷 / 乙酸乙酯中重结晶将残余物进行纯化, 得到灰白色结晶 (0.85mg, 84%) ; MS (ISP) : 204.3 ((M+H)⁺)。

[0571] 实施例 64

[0572] (3H-咪唑-4-基甲基)-(3-甲磺酰基-苯基)-胺

[0573]

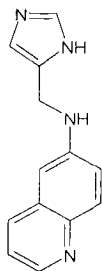


[0574] 按照类似于对实施例 63 描述的方法, 使用 3-甲基磺酰基-苯胺代替 2-甲氧基苯胺, 以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) : 252.1 ((M+H)⁺)。

[0575] 实施例 65

[0576] (3H-咪唑-4-基甲基)-喹啉-6-基-胺

[0577]

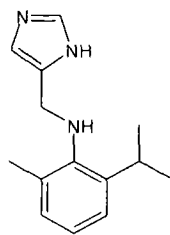


[0578] 按照类似于对实施例 63 描述的方法, 使用 6-氨基喹啉代替 2-甲氧基苯胺, 以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) : 225.1 ((M+H)⁺)。

[0579] 实施例 66

[0580] (3H-咪唑-4-基甲基)-(2-异丙基-6-甲基-苯基)-胺

[0581]

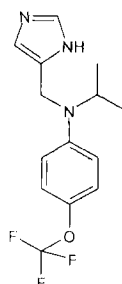


[0582] 按照类似于对实施例 63 描述的方法,使用 2-异丙基-6-甲基苯胺代替 2-甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):230.4((M+H)⁺)。

[0583] 实施例 67

[0584] (3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(4-三氟甲氧基-苯基)-胺

[0585]



[0586] a) (3H-咪唑-4-基甲基)-(4-三氟甲氧基-苯基)-胺

[0587] 向 4-三氟甲氧基苯胺 (0.89g, 5mmol) 在甲醇 (5ml) 中的溶液中加入 4-甲酰基咪唑 (0.48g, 5mmol)。于 60℃ 将该混合物搅拌过夜后,将溶液冷却,加入硼氢化钠 (0.28g, 7.5mmol)。于室温将反应混合物搅拌 4 小时。然后加入水,将混合物用乙酸乙酯萃取。分离有机层,将其用水洗涤,用硫酸镁干燥,蒸发。将残余物通过柱过滤 (庚烷/乙酸乙酯 = 1 : 1) 进行纯化,得到淡黄色液体 (1.0g, 78%) ;MS(ISP):258.1((M+H)⁺)。

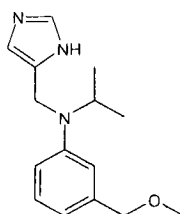
[0588] b) (3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(4-三氟甲氧基-苯基)-胺

[0589] 向 (3H-咪唑-4-基甲基)-(4-三氟甲氧基-苯基)-胺 (0.39g, 1.5mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (5ml) 中的溶液中相继加入 2-甲氧基丙烯 (0.16g, 2.25mmol)、三氟乙酸 (0.26g, 2.25mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (0.48g, 2.25mmol)。于 60℃ 将该混合物搅拌过夜后,加入 1M 氢氧化钠溶液 (5ml),将混合物用二氯甲烷萃取。将有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,蒸发。将残余物通过柱色谱法 (庚烷/乙酸乙酯 = 1 : 1) 进行纯化,得到白色固体 (0.24g, 53%) ;MS(ISP):300.1((M+H)⁺)。

[0590] 实施例 68

[0591] (3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(3-甲氧基甲基-苯基)-胺

[0592]

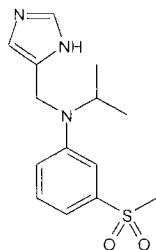


[0593] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 3-甲氧基甲基-苯胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):260.3((M+H)⁺)。

[0594] 实施例 69

[0595] (3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(3-甲磺酰基-苯基)-胺

[0596]

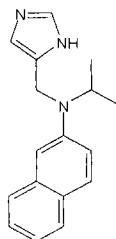


[0597] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 3-甲磺酰基-苯胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):280.3((M-CH₃)⁺); 294.3((M+H)⁺)。

[0598] 实施例 70

[0599] (3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-萘-2-基-胺

[0600]

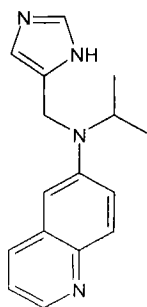


[0601] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 2-氨基萘代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):266.1((M+H)⁺)。

[0602] 实施例 71

[0603] (3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-喹啉-6-基-胺

[0604]

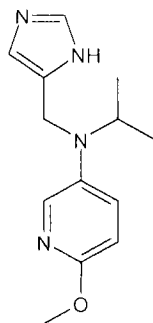


[0605] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 6-氨基喹啉代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):267.4((M+H)⁺)。

[0606] 实施例 72

[0607] (3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺

[0608]

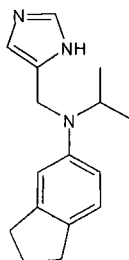


[0609] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 5-氨基-2-甲氧基吡啶代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :247.3 ((M+H)⁺)。

[0610] 实施例 73

[0611] (3H-咪唑-4-基甲基)-茚满-5-基-异丙基-胺

[0612]

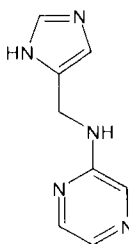


[0613] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用茚满-5-基胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :256.3 ((M+H)⁺)。

[0614] 实施例 74

[0615] (3H-咪唑-4-基甲基)-吡嗪-2-基-胺

[0616]

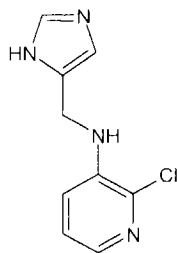


[0617] 按照类似于对实施例 63 描述的方法,使用吡嗪-2-基胺代替 2-甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :176.0 ((M+H)⁺)。

[0618] 实施例 75

[0619] (2-氯-吡啶-3-基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0620]

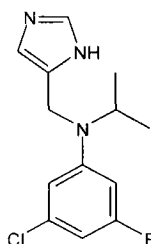


[0621] 按照类似于对实施例 63 描述的方法,使用 3-氨基-2-氯-吡啶代替 2-甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):208.8;210.9((M+H)⁺)。

[0622] 实施例 76

[0623] (3-氯-5-氟-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[0624]

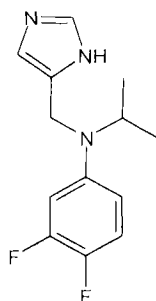


[0625] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 3-氯-5-氟苯胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):268.3,270.3((M+H)⁺)。

[0626] 实施例 77

[0627] (3,4-二氟-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[0628]

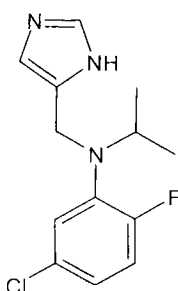


[0629] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 3,4-二氟苯胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):252.3((M+H)⁺)。

[0630] 实施例 78

[0631] (5-氯-2-氟-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[0632]

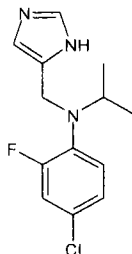


[0633] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 5-氯-2-氟苯胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :268.1 ((M+H)⁺)。

[0634] 实施例 79

[0635] (4-氯-2-氟-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[0636]

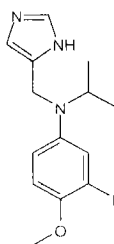


[0637] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 4-氯-2-氟苯胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :268.4 ((M+H)⁺)。

[0638] 实施例 80

[0639] (3-氟-4-甲氧基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[0640]

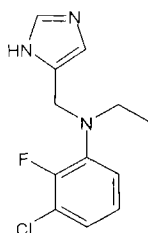


[0641] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 3-氟-4-甲氧基苯胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :264.3 ((M+H)⁺)。

[0642] 实施例 81

[0643] (3-氯-2-氟-苯基)-乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0644]



[0645] a) (3-氯-2-氟-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0646] 向 3-氯-2-氟苯胺 (0.44g, 3mmol) 在甲醇 (5ml) 中的溶液中加入 4-甲酰基咪唑 (0.29g, 3mmol)。于 60℃ 将该混合物搅拌过夜后,将溶液冷却,加入硼氢化钠 (0.57g, 15mmol)。于室温将反应混合物搅拌 4 小时。然后加入水,将混合物用乙酸乙酯萃取。分离有机层,将其用水洗涤,用硫酸镁干燥,蒸发。将残余物通过柱过滤 (庚烷 / 乙酸乙酯 = 1 : 1) 进行纯化,得到淡黄色液体 (0.55mg, 81%) ;MS (ISP) :226.3 ((M+H)⁺)。

[0647] b) (3-氯-2-氟-苯基)-乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

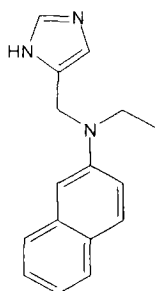
[0648] 将 (3-氯-2-氟-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺 (0.24g, 1mmol) 溶解在甲醇

(15ml) 中。然后加入乙醛 (0.28ml, 5mmol)、氯化锌 (0.55g, 4mmol) 和氰基硼氢化钠 (0.19g, 3mmol), 于 40℃ 将该反应混合物搅拌过夜。冷却后, 将反应混合物倒在氯化铵 / 冰上, 用乙酸乙酯 (2 次 50ml) 萃取。将有机层用硫酸镁干燥, 蒸发。使用快速色谱法 (SiO_2 ; 洗脱剂: 庚烷 / 乙酸乙酯 = 90 : 10) 将残余物进行纯化, 得到淡黄色油状物 (0.16g, 63%); MS (ISP): 254.1 ($(\text{M}+\text{H})^+$)。

[0649] 实施例 82

[0650] 乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-萘-2-基-胺

[0651]

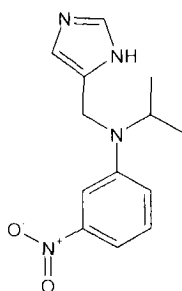


[0652] 按照类似于对实施例 81 描述的方法, 使用 2-萘基胺代替步骤 a) 中的 3-氯-2-氟苯胺, 以类似收率得到标题化合物, MS (ISP): 252.1 ($(\text{M}+\text{H})^+$)。

[0653] 实施例 83

[0654] (3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(3-硝基-苯基)-胺

[0655]

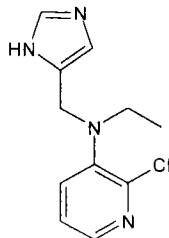


[0656] 按照类似于对实施例 67 描述的方法, 使用 3-硝基苯胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺, 以类似收率得到标题化合物, MS (ISP): 261 ($(\text{M}+\text{H})^+$)。

[0657] 实施例 84

[0658] (2-氯-吡啶-3-基)-乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0659]

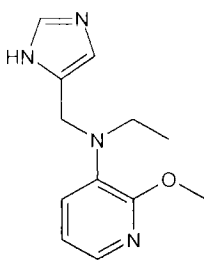


[0660] 按照类似于对实施例 81 描述的方法, 使用 3-氨基-2-氯吡啶代替步骤 a) 中的 3-氯-2-氟苯胺, 以类似收率得到标题化合物, MS (ISP): 237.1 ($(\text{M}+\text{H})^+$)。

[0661] 实施例 85

[0662] 乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-胺

[0663]

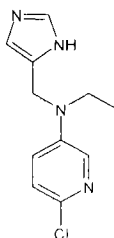


[0664] 按照类似于对实施例 81 描述的方法,使用 3-氨基-2-甲氧基吡啶代替步骤 a) 中的 3-氯-2-氟苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):233.3((M+H)⁺)。

[0665] 实施例 86

[0666] (6-氯-吡啶-3-基)-乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0667]

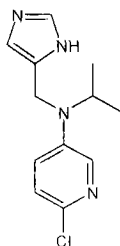


[0668] 按照类似于对实施例 81 描述的方法,使用 5-氨基-2-氯吡啶代替步骤 a) 中的 3-氯-2-氟苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):236.8;238.9((M+H)⁺)。

[0669] 实施例 87

[0670] (6-氯-吡啶-3-基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[0671]

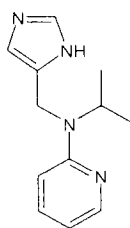


[0672] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 5-氨基-2-氯吡啶代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):250.9;252.9((M+H)⁺)。

[0673] 实施例 88

[0674] (3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-吡啶-2-基-胺

[0675]

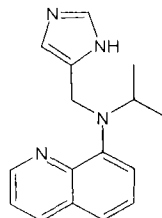


[0676] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 2-氨基吡啶代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):217.4((M+H)⁺)。

[0677] 实施例 89

[0678] (3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-喹啉-8-基-胺

[0679]

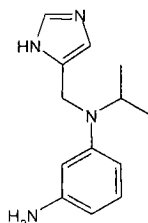


[0680] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 8-氨基喹啉代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):267.3((M+H)⁺)。

[0681] 实施例 90

[0682] N-(3H-咪唑-4-基甲基)-N-异丙基-苯-1,3-二胺

[0683]



[0684] a) 异丙基-(3-硝基-苯基)-[3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑-4-基甲基]-胺

[0685] 向在四氢呋喃 (240ml) 中的氢化钠 (149mg, 55%, 在矿物油中, 3.42mmol) 中加入 (3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(3-硝基-苯基)-胺 (685mg, 2.63mmol) 在四氢呋喃 (100ml) 中的溶液, 于室温继续搅拌 45min。将该反应混合物用冰浴冷却, 加入 2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基氯 (439mg, 2.63mmol)。将该混悬液搅拌过夜后, 将反应物用饱和碳酸氢钠溶液淬灭。将四氢呋喃蒸发, 将残余物用乙酸乙酯萃取 2 次。将合并的有机层用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发。使用快速色谱法 (SiO₂; 洗脱剂: 庚烷 / 乙酸乙酯 = 80 : 20) 将残余物进行纯化, 得到淡黄色油状物, (0.20g, 20%); MS(ISP): 391.3((M+H)⁺)。

[0686] b) N-(3H-咪唑-4-基甲基)-N-异丙基-苯-1,3-二胺

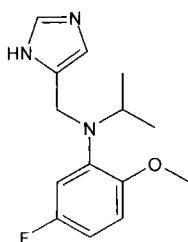
[0687] 将异丙基-(3-硝基-苯基)-[3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑-4-基甲基]-胺 (0.2g, 0.51mmol) 溶解在乙醇中, 加入披钯炭 (20mg, 10% Pd), 将该混合物氢化过夜。将催化剂滤除, 蒸发溶剂。将残余物溶解在乙酸乙酯中, 通过硅胶过滤。蒸发后, 将残余物溶解于在乙醇中的盐酸 (5M, 1ml) 中, 于 60°C 搅拌 2 小时。蒸发溶剂, 将残余物在氢氧化钠溶液 (10%) 和二氯甲烷之间分配。分离后, 将水层再次用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用硫酸镁干燥, 蒸发。使用快速色谱法 (柱: Isolute[®] Flash-NH₂, 来自 Separtis;

[0688] 洗脱剂: 乙酸乙酯 / 甲醇 = 90 : 10) 将残余物进行纯化, 得到淡黄色胶状物, (0.054g, 51%); MS(ISP): 231.4((M+H)⁺)。

[0689] 实施例 91

[0690] (5- 氟 -2- 甲氧基 - 苯基)-(1H- 咪唑 -4- 基甲基)- 异丙基 - 胺

[0691]

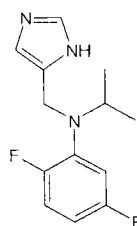


[0692] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 5- 氟 -2- 甲氧基 - 苯胺代替步骤 a) 中的 4- 三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS (ISP) :263.9 ((M+H)⁺)。

[0693] 实施例 92

[0694] (2,5- 二氟 - 苯基)-(3H- 咪唑 -4- 基甲基)- 异丙基 - 胺

[0695]

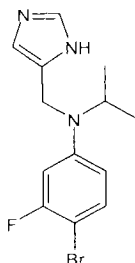


[0696] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 2,5- 二氟苯胺代替步骤 a) 中的 4- 三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS (ISP) :251.9 ((M+H)⁺)。

[0697] 实施例 93

[0698] (4- 溴 -3- 氟 - 苯基)-(3H- 咪唑 -4- 基甲基)- 异丙基 - 胺

[0699]

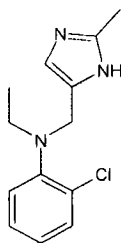


[0700] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 4- 溴 -3- 氟苯胺代替步骤 a) 中的 4- 三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS (ISP) :251.9 ((M+H)⁺)。

[0701] 实施例 94

[0702] (2- 氯 - 苯基)- 乙基 -(2- 甲基 -3H- 咪唑 -4- 基甲基)- 胺

[0703]



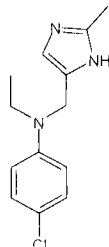
[0704] 按照类似于对实施例 81 描述的方法,在步骤 a) 中使用 2- 氯苯胺代替 3- 氯 -2- 氟

苯胺并且使用 4-甲酰基-2-甲基-咪唑代替 4-甲酰基咪唑,以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) :250.3 ;252.3 ((M+H)⁺)。

[0705] 实施例 95

[0706] (4-氯-苯基)-乙基-(2-甲基-3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0707]

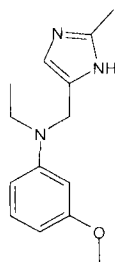


[0708] 按照类似于对实施例 81 描述的方法,在步骤 a) 中使用 4-氯苯胺代替 3-氯-2-氟苯胺并且使用 4-甲酰基-2-甲基-咪唑代替 4-甲酰基咪唑,以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) :250.1 ;252.2 ((M+H)⁺)。

[0709] 实施例 96

[0710] 乙基-(3-甲氧基-苯基)-(2-甲基-3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0711]

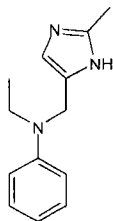


[0712] 按照类似于对实施例 81 描述的方法,在步骤 a) 中使用 3-甲氧基苯胺代替 3-氯-2-氟苯胺并且使用 4-甲酰基-2-甲基-咪唑代替 4-甲酰基咪唑,以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) :246.3 ((M+H)⁺)。

[0713] 实施例 97

[0714] 乙基-(2-甲基-3H-咪唑-4-基甲基)-苯基-胺

[0715]

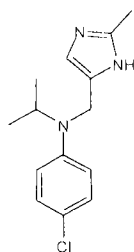


[0716] 按照类似于对实施例 81 描述的方法,在步骤 a) 中使用苯胺代替 3-氯-2-氟苯胺并且使用 4-甲酰基-2-甲基-咪唑代替 4-甲酰基咪唑,以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) :216.3 ((M+H)⁺)。

[0717] 实施例 98

[0718] (4-氯-苯基)-异丙基-(2-甲基-3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0719]

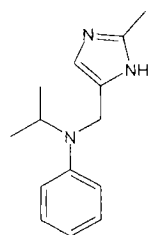


[0720] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,在步骤 a) 中使用 4-氯苯胺代替 4-三氟甲氧基苯胺并且使用 4-甲酰基-2-甲基-咪唑代替 4-甲酰基咪唑,得到标题化合物,MS (ISP) : 264.0 ((M+H)⁺)。

[0721] 实施例 99

[0722] 异丙基-(2-甲基-3H-咪唑-4-基甲基)-苯基-胺

[0723]

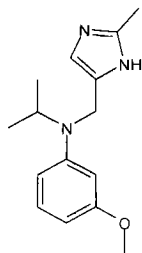


[0724] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,在步骤 a) 中使用苯胺代替 4-三氟甲氧基苯胺并且使用 4-甲酰基-2-甲基-咪唑代替 4-甲酰基咪唑,得到标题化合物,MS (ISP) : 230.3 ((M+H)⁺)。

[0725] 实施例 100

[0726] 异丙基-(3-甲氧基-苯基)-(2-甲基-3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0727]

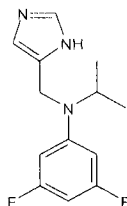


[0728] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,在步骤 a) 中使用 3-甲氧基苯胺代替 4-三氟甲氧基苯胺并且使用 4-甲酰基-2-甲基-咪唑代替 4-甲酰基咪唑,得到标题化合物,MS (ISP) : 260.3 ((M+H)⁺)。

[0729] 实施例 101

[0730] (3,5-二氟-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[0731]

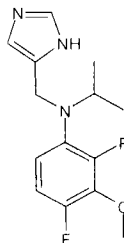


[0732] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 3,5-二氟苯胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):252.3((M+H)⁺)。

[0733] 实施例 102

[0734] (2,4-二氟-3-甲氧基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[0735]

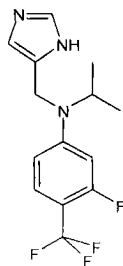


[0736] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 2,4-二氟-3-甲氧基苯胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):282.4((M+H)⁺)。

[0737] 实施例 103

[0738] (3-氟-4-三氟甲基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[0739]

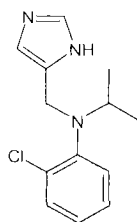


[0740] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 3-氟-4-三氟甲基-苯胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):302.4((M+H)⁺)。

[0741] 实施例 104

[0742] (2-氯-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[0743]

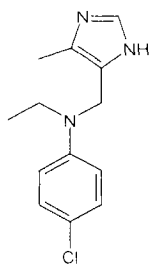


[0744] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 2-氯苯胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):250.1((M+H)⁺)。

[0745] 实施例 105

[0746] (4-氯-苯基)-乙基-(5-甲基-3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0747]

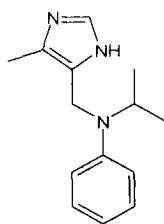


[0748] 按照类似于对实施例 81 描述的方法,在步骤 a) 中使用 4-氯苯胺代替 3-氯-2-氟苯胺并且使用 4-甲酰基-5-甲基-咪唑代替 4-甲酰基咪唑,得到标题化合物, MS (ISP) : 249.9 ((M+H)⁺)。

[0749] 实施例 106

[0750] 异丙基-(5-甲基-3H-咪唑-4-基甲基)-苯基-胺

[0751]

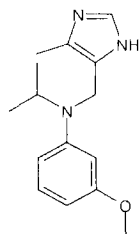


[0752] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,在步骤 a) 中使用苯胺代替 4-三氟甲氧基苯胺并且使用 4-甲酰基-5-甲基-咪唑代替 4-甲酰基咪唑,得到标题化合物, MS (ISP) : 230.0 ((M+H)⁺)。

[0753] 实施例 107

[0754] 异丙基-(3-甲氧基-苯基)-(5-甲基-3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0755]

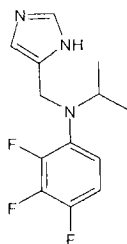


[0756] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,在步骤 a) 中使用 3-甲氧基苯胺代替 4-三氟甲氧基苯胺并且使用 4-甲酰基-5-甲基-咪唑代替 4-甲酰基咪唑,得到标题化合物, MS (ISP) : 260.0 ((M+H)⁺)。

[0757] 实施例 108

[0758] (3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(2,3,4-三氟-苯基)-胺

[0759]

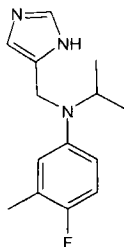


[0760] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 2,3,4-三氟苯胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):270.4((M+H)⁺)。

[0761] 实施例 109

[0762] (4-氟-3-甲基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[0763]

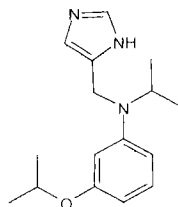


[0764] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 4-三氟-3-甲基苯胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):248.2((M+H)⁺)。

[0765] 实施例 110

[0766] (3H-咪唑-4-基甲基)-(3-异丙氧基-苯基)-异丙基-胺

[0767]

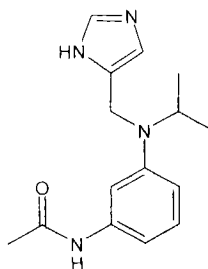


[0768] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 3-异丙氧基苯胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):274.4((M+H)⁺)。

[0769] 实施例 111

[0770] N-{3-[(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-氨基]-苯基}-乙酰胺

[0771]



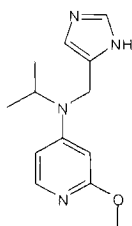
[0772] 将异丙基-(3-硝基-苯基)-[3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑-4-基甲基]-胺 (0.055g, 0.14mmol) 溶解在乙醇中,加入披钨炭 (20mg, 10% Pd),将该混合物氢化过夜。将催化剂滤除,蒸发溶剂。将残余物溶解在乙酸乙酯中,通过硅胶过滤。蒸发后,将残余物溶解在甲苯 (1.5ml) 和四氢呋喃 (3ml) 中,加入醋酸酐 (0.015mg, 0.14mmol),将该混合物搅拌过夜。蒸发溶剂,将残余物在碳酸氢钠溶液和乙酸乙酯之间分配。将有机层用硫酸镁干燥,蒸发。将残余物溶解在四氢呋喃 (5ml) 中,加入在四氢呋喃中的氟化四丁铵溶液 (0.3ml, 1 M)。于 65℃ 将该混合物搅拌过夜后,蒸发溶剂,将残余物通过快速色谱法 (柱: **Isolute**[®] Flash-NH₂, 来自 Separtis; 洗脱剂: 乙酸乙酯 / 甲醇 = 95 : 5) 进行纯化,得到白

色胶状物, (0.005g, 34%) ;MS (ISP) :273. 2 ((M+H)⁺)。

[0773] 实施例 112

[0774] (3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-胺

[0775]

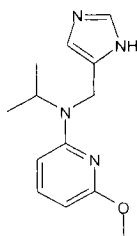


[0776] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 4-氨基-2-甲氧基吡啶代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS (ISP) :247. 3 ((M+H)⁺)。

[0777] 实施例 113

[0778] (3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-胺

[0779]

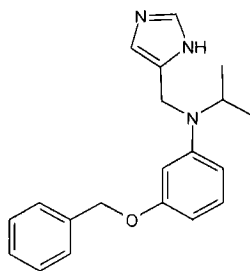


[0780] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 2-氨基-6-甲氧基吡啶代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS (ISP) :247. 3 ((M+H)⁺)。

[0781] 实施例 114

[0782] (3-苄氧基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[0783]

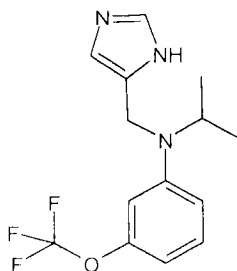


[0784] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 3-苄氧基-苯胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS (ISP) :322. 3 ((M+H)⁺)。

[0785] 实施例 115

[0786] (3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(3-三氟甲氧基-苯基)-胺

[0787]

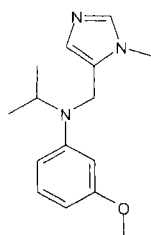


[0788] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 3- 三氟甲氧基苯胺代替步骤 a) 中的 4- 三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物, MS (ISP) :300.1 ((M+H)⁺)。

[0789] 实施例 116

[0790] 异丙基-(3-甲氧基-苯基)-(3-甲基-3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0791]

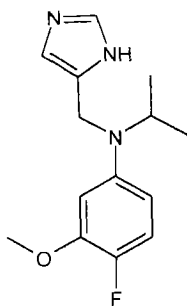


[0792] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,在步骤 a) 中使用 3- 甲氧基苯胺代替 4- 三氟甲氧基苯胺并且使用 4- 甲酰基-1-甲基-咪唑代替 4- 甲酰基咪唑,得到标题化合物, MS (ISP) :260.0 ((M+H)⁺)。

[0793] 实施例 117

[0794] (4-氟-3-甲氧基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[0795]

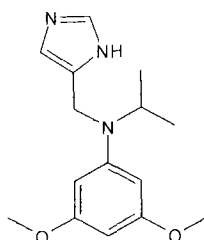


[0796] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 4- 氟-3- 甲氧基苯胺代替步骤 a) 中的 4- 三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物, MS (ISP) :264.0 ((M+H)⁺)。

[0797] 实施例 118

[0798] (3,5-二甲氧基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[0799]

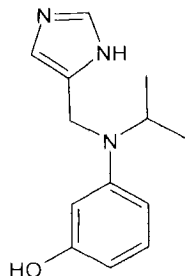


[0800] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 3,5-二甲氧基苯胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):276.4((M+H)⁺)。

[0801] 实施例 119

[0802] 3-[(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-氨基]-苯酚

[0803]

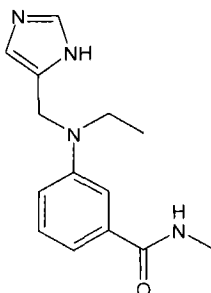


[0804] 将 (3-苄氧基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺 (0.109g, 0.34mmol) 溶解在乙醇 (10ml) 中,加入披钨炭 (10mg, 10% Pd), 于室温将该混合物氢化过夜。将催化剂滤除,蒸发溶剂。将残余物通过快速色谱法 (柱: Isolute[®] Flash-NH₂, 来自 Separtis; 洗脱剂: 乙酸乙酯/甲醇 = 95 : 5) 进行纯化,得到白色泡沫状物, (0.042g, 53%); MS(ISP): 232.1((M+H)⁺)。

[0805] 实施例 120

[0806] 3-[乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-氨基]-N-甲基-苯甲酰胺

[0807]

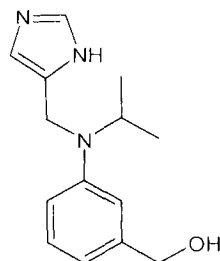


[0808] 按照类似于对实施例 81 描述的方法,使用 3-氨基-苯甲酰基甲基酰胺代替步骤 a) 中的 3-氯-2-氟苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):259.3((M+H)⁺)。

[0809] 实施例 121

[0810] {3-[(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-氨基]-苯基}-甲醇

[0811]



[0812] a) [3-叔丁基-二甲基-硅烷氧基甲基]苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[0813] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 3-(叔丁基-二甲基硅烷氧基甲基)-苯

基胺代替步骤 a) 中的 4- 三氟甲氧基苯胺, 得到 [3- 叔丁基 - 二甲基 - 硅烷氧基甲基] 苯基]-(3H- 咪唑 -4- 基甲基)- 异丙基 - 胺, MS (ISP) :228. 4 ((M-TBDMSO)⁺), 360. 5 ((M+H)⁺)。

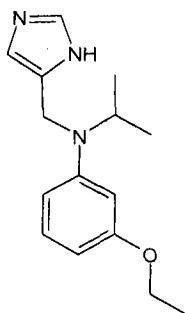
[0814] b) {3-[(3H- 咪唑 -4- 基甲基)- 异丙基 - 氨基]- 苯基}- 甲醇

[0815] 将 [3- 叔丁基 - 二甲基 - 硅烷氧基甲基] 苯基]-(3H- 咪唑 -4- 基甲基)- 异丙基 - 胺 (0. 724g, 2mmol) 溶解在四氢呋喃 (20ml) 中, 加入在四氢呋喃中的氟化四丁铵溶液 (4ml, 1M)。于室温将该混合物搅拌过夜后。蒸发溶剂, 将残余物通过快速色谱法 (SiO₂, 洗脱剂: 乙酸乙酯) 进行纯化, 得到无色胶状物, (0. 252g, 51%) ; MS (ISP) :246. 4 ((M+H)⁺)。

[0816] 实施例 122

[0817] (3- 乙氧基 - 苯基)-(3H- 咪唑 -4- 基甲基)- 异丙基 - 胺

[0818]

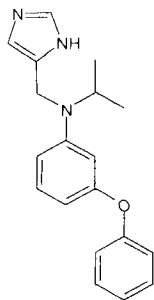


[0819] 按照类似于对实施例 67 描述的方法, 使用 3- 乙氧基苯胺代替步骤 a) 中的 4- 三氟甲氧基苯胺, 得到标题化合物, MS (ISP) :260. 1 ((M+H)⁺)。

[0820] 实施例 123

[0821] (3H- 咪唑 -4- 基甲基)- 异丙基 -(3- 苯氧基 - 苯基)- 胺

[0822]

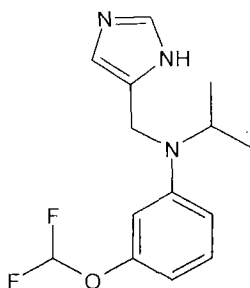


[0823] 按照类似于对实施例 67 描述的方法, 使用 3- 苯氧基苯胺代替步骤 a) 中的 4- 三氟甲氧基苯胺, 得到标题化合物, MS (ISP) :308. 4 ((M+H)⁺)。

[0824] 实施例 124

[0825] ((3- 二氟甲氧基 - 苯基)-(3H- 咪唑 -4- 基甲基)- 异丙基 - 胺

[0826]

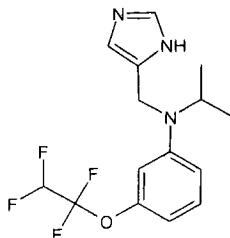


[0827] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 3- 二氟甲氧基苯胺代替步骤 a) 中的 4- 三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS(ISP) :282. 4((M+H)⁺)。

[0828] 实施例 125

[0829] (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - [3-(1,1,2,2- 四氟 - 乙氧基) - 苯基] - 胺

[0830]

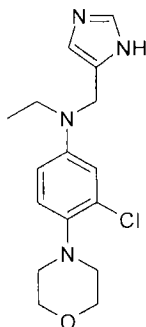


[0831] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 1,1,2,2- 四氟 - 乙氧基 - 苯胺代替步骤 a) 中的 4- 三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS(ISP) :332. 3((M+H)⁺)。

[0832] 实施例 126

[0833] (3- 氯 -4- 吗啉 -4- 基 - 苯基) - 乙基 - (1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 胺

[0834]

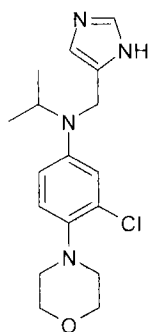


[0835] 按照类似于对实施例 81 描述的方法,使用 3- 氯 -4- 吗啉 -4- 基 - 苯基胺代替步骤 a) 中的 3- 氯 -2- 氟苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP) :321. 1((M+H)⁺)。

[0836] 实施例 127

[0837] (3- 氯 -4- 吗啉 -4- 基 - 苯基) - (1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - 胺

[0838]

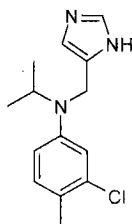


[0839] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 3- 氯 -4- 吗啉 -4- 基 - 苯基胺代替步骤 a) 中的 4- 三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS(ISP) :335. 4((M+H)⁺)。

[0840] 实施例 128

[0841] (3- 氯 -4- 甲基 - 苯基) - (1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - 胺

[0842]

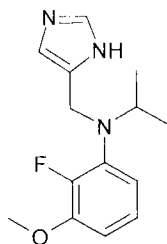


[0843] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 3-氯-4-甲基苯胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):264.0((M+H)⁺)。

[0844] 实施例 129

[0845] (2-氟-3-甲氧基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[0846]

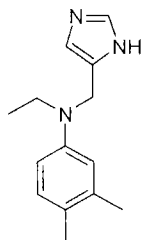


[0847] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 2-氟-3-甲氧基-苯胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):264.0((M+H)⁺)。

[0848] 实施例 130

[0849] (3,4-二甲基-苯基)-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0850]

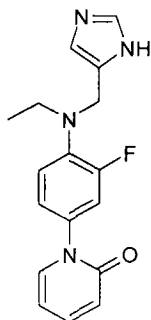


[0851] 按照类似于对实施例 81 描述的方法,使用 3,4-二甲基苯胺代替步骤 a) 中的 3-氯-2-氟苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):230.3((M+H)⁺)。

[0852] 实施例 131

[0853] 1-{4-[乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-氨基]-3-氟-苯基}-1H-吡啶-2-酮

[0854]



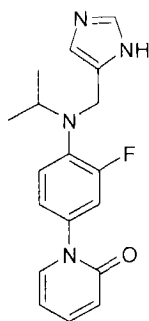
[0855] 按照类似于对实施例 81 描述的方法,使用 1-(4-氨基-3-氟-苯基)-1H-吡

啉-2-酮代替步骤 a) 中的 3-氯-2-氟苯胺, 得到标题化合物, MS (ISP) :313.3 ((M+H)⁺)。

[0856] 实施例 132

[0857] 1-{3-氟-4-[(1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-氨基]-苯基}-1H-吡啶-2-酮

[0858]

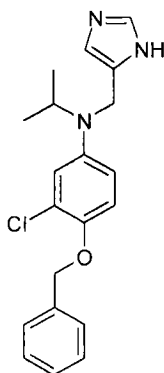


[0859] 按照类似于对实施例 67 描述的方法, 使用 1-(4-氨基-3-氟-苯基)-1H-吡啶-2-酮代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺, 得到标题化合物, MS (ISP) :327.3 ((M+H)⁺)。

[0860] 实施例 133

[0861] (4-苄氧基-3-氯-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[0862]

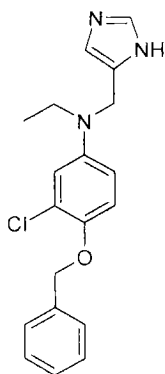


[0863] 按照类似于对实施例 67 描述的方法, 使用 4-苄氧基-3-氯苯胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺, 得到标题化合物, MS (ISP) :356.5 ((M+H)⁺)。

[0864] 实施例 134

[0865] (4-苄氧基-3-氯-苯基)-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0866]

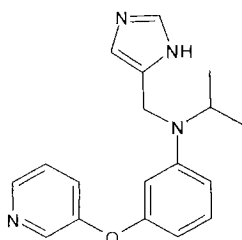


[0867] 按照类似于对实施例 81 描述的方法, 使用 4-苄氧基-3-氯苯胺代替步骤 a) 中的 3-氯-2-氟苯胺, 得到标题化合物, MS (ISP) :342.1 ((M+H)⁺)。

[0868] 实施例 135

[0869] (3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-[3-(吡啶-3-基氧基)-苯基]-胺

[0870]

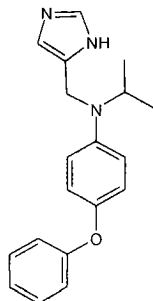


[0871] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 3-(吡啶-3-基氧基)-苯胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):309.6((M+H)⁺)。

[0872] 实施例 136

[0873] (3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(4-苯氧基-苯基)-胺

[0874]

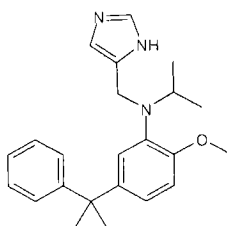


[0875] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 4-苯氧基苯胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):308.3((M+H)⁺)。

[0876] 实施例 137

[0877] (3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-[2-甲氧基-5-(1-甲基-1-苯基-乙基)-苯基]-胺

[0878]

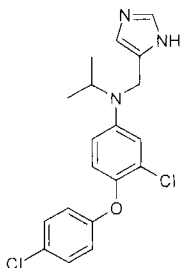


[0879] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 2-甲氧基-5-(1-甲基-1-苯基-乙基)-苯基胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):364.2((M+H)⁺)。

[0880] 实施例 138

[0881] [3-氯-4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-(1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[0882]

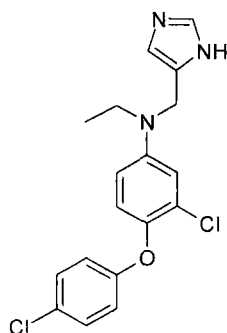


[0883] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 3-氯-4-(4-氯-苯氧基)-苯基胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS (ISP) :376.1 ((M+H)⁺)。

[0884] 实施例 139

[0885] [3-氯-4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0886]

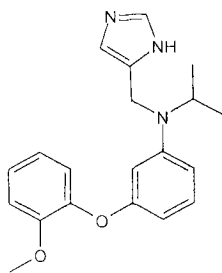


[0887] 按照类似于对实施例 81 描述的方法,使用 3-氯-4-(4-氯-苯氧基)-苯基胺代替步骤 a) 中的 3-氯-2-氟苯胺,得到标题化合物,MS (ISP) :362.3 ((M+H)⁺)。

[0888] 实施例 140

[0889] (3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-[3-(2-甲氧基-苯氧基)-苯基]-胺

[0890]

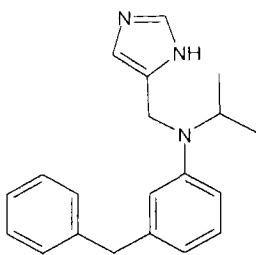


[0891] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 3-(2-甲氧基-苯氧基)-苯基胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS (ISP) :338.4 ((M+H)⁺)。

[0892] 实施例 141

[0893] (3-苄基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[0894]

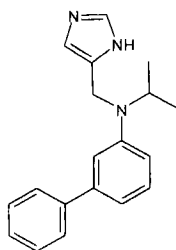


[0895] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 3-苄基苯胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):306.4((M+H)⁺)。

[0896] 实施例 142

[0897] 联苯-3-基-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[0898]

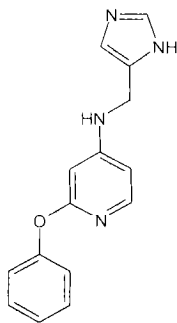


[0899] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 3-氨基联苯代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):292.4((M+H)⁺)。

[0900] 实施例 143

[0901] (3H-咪唑-4-基甲基)-(2-苯氧基-吡啶-4-基)-胺

[0902]

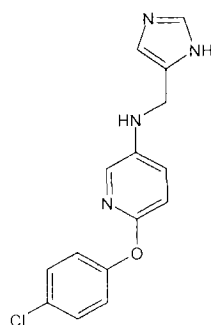


[0903] 按照类似于对实施例 1 描述的方法,使用 2-苯氧基-吡啶-4-基-胺代替 N-乙基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):267.1((M+H)⁺)。

[0904] 实施例 144

[0905] [6-(4-氯-苯氧基)-吡啶-3-基]-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0906]

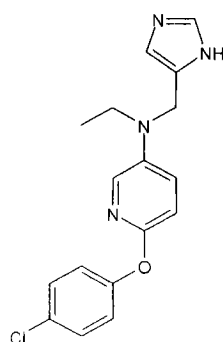


[0907] 按照类似于对实施例 1 描述的方法,使用 6-(4-氯-苯氧基)-吡啶-3-基-胺代替 N-乙基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):301.1;303.0((M+H)⁺)。

[0908] 实施例 145

[0909] [6-(4-氯-苯氧基)-吡啶-3-基]-乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0910]

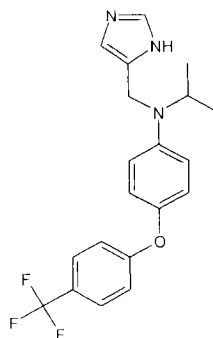


[0911] 按照类似于对实施例 81 描述的方法,使用 6-(4-氯-苯氧基)-吡啶-3-基-胺代替步骤 a) 中的 3-氯-2-氟苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):329.1;331.1((M+H)⁺)。

[0912] 实施例 146

[0913] (3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-[4-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-苯基]-胺

[0914]

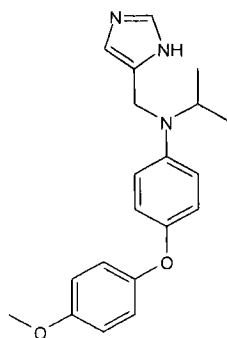


[0915] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 4-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-苯胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):376.3((M+H)⁺)。

[0916] 实施例 147

[0917] (3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-[4-(4-甲氧基-苯氧基)-苯基]-胺

[0918]

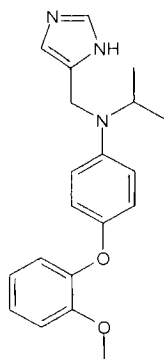


[0919] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 4-(4-甲氧基-苯氧基)-苯胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS (ISP) :338. 5 ((M+H)⁺)。

[0920] 实施例 148

[0921] (3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-[4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯基]-胺

[0922]

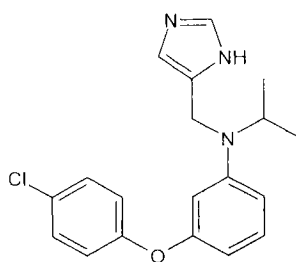


[0923] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS (ISP) :338. 4 ((M+H)⁺)。

[0924] 实施例 149

[0925] [3-(4-氯-苯氧基)-苯基]-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[0926]

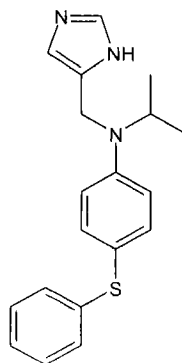


[0927] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 3-(4-氯-苯氧基)-苯胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS (ISP) :342. 1 ((M+H)⁺)。

[0928] 实施例 150

[0929] (3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(4-苯硫基-苯基)-胺

[0930]

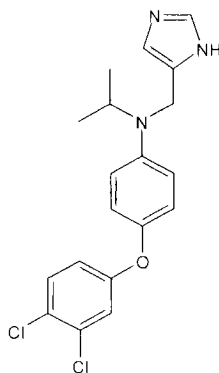


[0931] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 4-苯硫基-苯基胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):324.5((M+H)⁺)。

[0932] 实施例 151

[0933] [4-(3,4-二氯-苯氧基)-苯基]-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[0934]

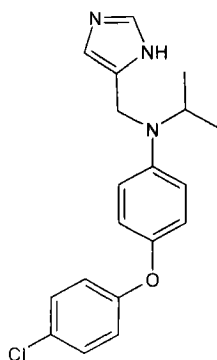


[0935] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 4-(3,4-二氯-苯氧基)-苯基胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):376.2;378.1((M+H)⁺)。

[0936] 实施例 152

[0937] [4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[0938]

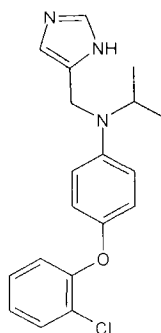


[0939] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 4-(4-氯-苯氧基)-苯基胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):342.0((M+H)⁺)。

[0940] 实施例 153

[0941] [4-(2-氯-苯氧基)-苯基]-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[0942]

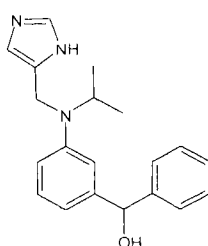


[0943] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 4-(2-氯-苯氧基)-苯基胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):342.1((M+H)⁺)。

[0944] 实施例 154

[0945] {3-[(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-氨基]-苯基}-苯基-甲醇

[0946]

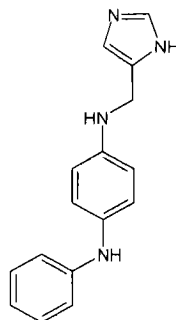


[0947] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 3-氨基-二苯甲酮代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):322.4((M+H)⁺)。

[0948] 实施例 155

[0949] N-(1H-咪唑-4-基甲基)-N'-苯基-苯-1,4-二胺

[0950]

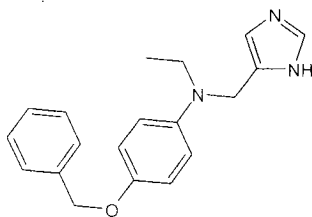


[0951] 按照类似于对实施例 81. a) 描述的方法,使用 4-氨基二苯基胺代替 3-氯-2-氟苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):265.1((M+H)⁺)。

[0952] 实施例 156

[0953] (4-苄氧基-苯基)-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0954]

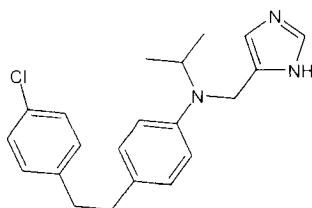


[0955] 按照类似于对实施例 81 描述的方法,使用 4-苄氧基苯胺代替步骤 a) 中的 3-氯-2-氟苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):308.4((M+H)⁺)。

[0956] 实施例 157

[0957] {4-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-苯基}-(1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[0958]

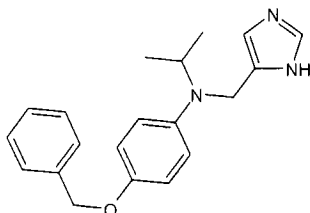


[0959] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 4-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-苯基胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):354.3((M+H)⁺)。

[0960] 实施例 158

[0961] (4-苄氧基-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[0962]

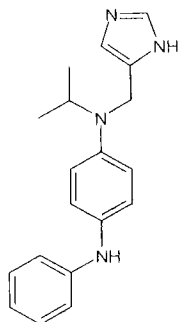


[0963] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 4-苄氧基苯胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):322.4((M+H)⁺)。

[0964] 实施例 159

[0965] N-(1H-咪唑-4-基甲基)-N-异丙基-N-苯基-苯-1,4-二胺

[0966]

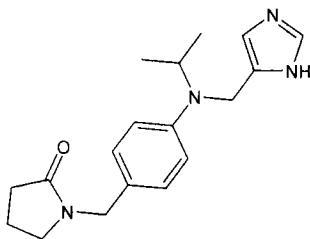


[0967] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 4-氨基二苯基胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):307.3((M+H)⁺)。

[0968] 实施例 160

[0969] 1-{4-[(1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-氨基]-苄基}-吡咯烷-2-酮

[0970]

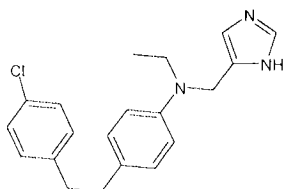


[0971] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 1-(4-氨基-苄基)-吡咯烷-2-酮代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :313.4 ((M+H)⁺)。

[0972] 实施例 161

[0973] {4-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-苯基}-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0974]

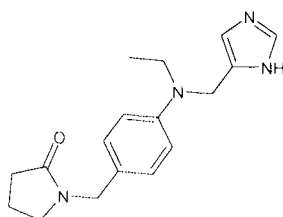


[0975] 按照类似于对实施例 81 描述的方法,使用 4-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-苯基胺代替步骤 a) 中的 3-氯-2-氟苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :304.5 ((M+H)⁺)。

[0976] 实施例 162

[0977] 1-{4-[乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-氨基]-苄基}-吡咯烷-2-酮

[0978]

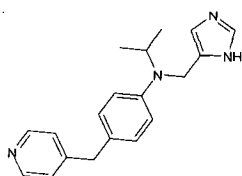


[0979] 按照类似于对实施例 81 描述的方法,使用 1-(4-氨基-苄基)-吡咯烷-2-酮代替步骤 a) 中的 3-氯-2-氟苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :299.4 ((M+H)⁺)。

[0980] 实施例 163

[0981] (1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(4-吡啶-4-基甲基-苯基)-胺

[0982]



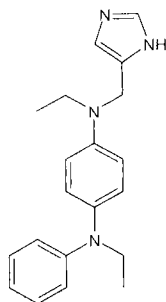
[0983] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 4-吡啶-4-基甲基-苯基胺代替步骤

a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺, 以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) :307.3 ((M+H)⁺)。

[0984] 实施例 164

[0985] N,N'-二乙基-N-(1H-咪唑-4-基甲基)-N'-苯基-苯-1,4-二胺

[0986]

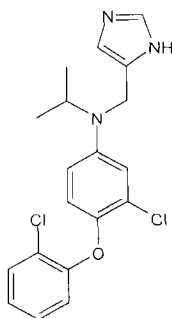


[0987] 按照类似于对实施例 81 描述的方法, 使用 4-氨基二苯基胺代替步骤 a) 中的 3-氯-2-氟苯胺, 以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) :321.1 ((M+H)⁺)。

[0988] 实施例 165

[0989] [3-氯-4-(2-氯-苯氧基)-苯基]-(1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[0990]

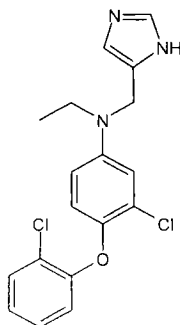


[0991] 按照类似于对实施例 67 描述的方法, 使用 3-氯-4-(2-氯-苯氧基)-苯基胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺, 以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) :376.4 ((M+H)⁺)。

[0992] 实施例 166

[0993] [3-氯-4-(2-氯-苯氧基)-苯基]-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[0994]

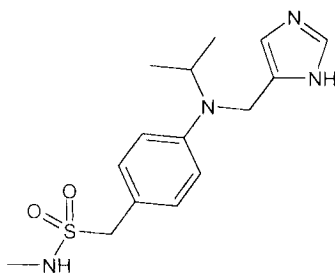


[0995] 按照类似于对实施例 81 描述的方法, 使用 3-氯-4-(2-氯-苯氧基)-苯基胺代替步骤 a) 中的 3-氯-2-氟苯胺, 以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) :362.4 ((M+H)⁺)。

[0996] 实施例 167

[0997] C-{4-[(1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-氨基]-苯基}-N-甲基-甲磺酰胺

[0998]

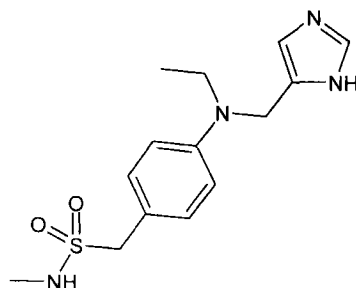


[0999] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 C-(4-氨基-苯基)-N-甲基-甲磺酰胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP): 323.1((M+H)⁺)。

[1000] 实施例 168

[1001] C-{4-[乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-氨基]-苯基}-N-甲基-甲磺酰胺

[1002]

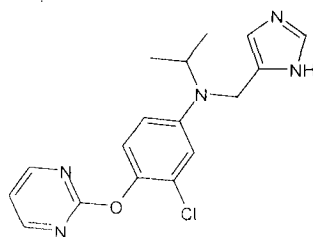


[1003] 按照类似于对实施例 81 描述的方法,使用 C-(4-氨基-苯基)-N-甲基-甲磺酰胺代替步骤 a) 中的 3-氯-2-氟苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP): 309.5((M+H)⁺)。

[1004] 实施例 169

[1005] [3-氯-4-(嘧啶-2-基氧基)-苯基]-(1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[1006]

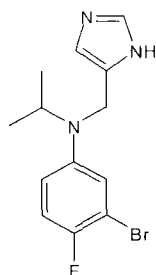


[1007] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 3-氯-4-(2-嘧啶基氧基)苯基胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP): 344.3((M+H)⁺)。

[1008] 实施例 170

[1009] (3-溴-4-氟-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[1010]

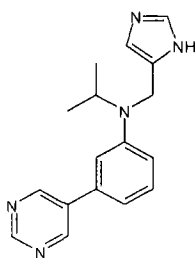


[1011] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 3-溴-4-氟苯胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS (ISP) :311.9 ;314.0 ((M+H)⁺)。

[1012] 实施例 171

[1013] (3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(3-嘧啶-5-基-苯基)-胺

[1014]

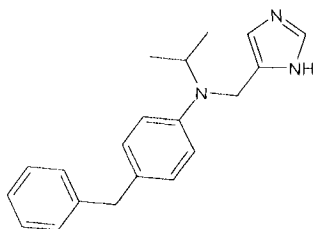


[1015] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 3-嘧啶-5-基-苯基-胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS (ISP) :294.2 ((M+H)⁺)。

[1016] 实施例 172

[1017] (4-苄基-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[1018]

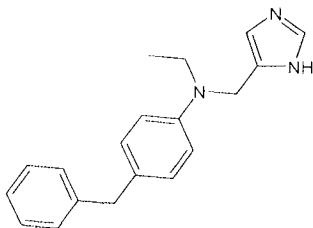


[1019] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 4-苄基苯胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :306.5 ((M+H)⁺)。

[1020] 实施例 173

[1021] (4-苄基-苯基)-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1022]



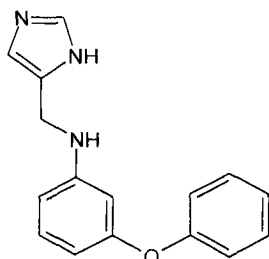
[1023] 按照类似于对实施例 81 描述的方法,使用 4-苄基苯胺代替步骤 a) 中的

3-氯-2-氟苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):292.3((M+H)⁺)。

[1024] 实施例 174

[1025] (3H-咪唑-4-基甲基)-(3-苯氧基-苯基)-胺

[1026]

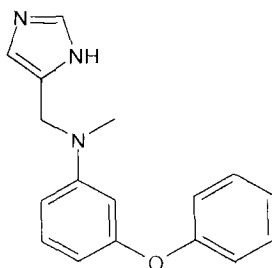


[1027] 按照类似于对实施例 63 描述的方法,使用 3-苯氧基-苯胺代替 2-甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):266.1((M+H)⁺)。

[1028] 实施例 175

[1029] (3H-咪唑-4-基甲基)-N-甲基-(3-苯氧基-苯基)-胺

[1030]

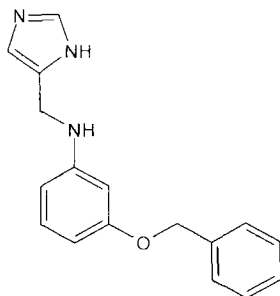


[1031] 按照类似于对实施例 81 描述的方法,使用 3-苯氧基苯胺代替步骤 a) 中的 3-氯-2-氟苯胺并且使用甲醛代替步骤 b) 中的乙醛,得到标题化合物,MS(ISP):280.5((M+H)⁺)。

[1032] 实施例 176

[1033] (3-苄氧基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1034]

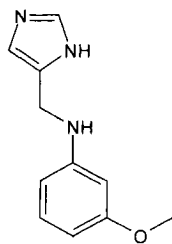


[1035] 按照类似于对实施例 63 描述的方法,使用 3-苄氧基-苯胺代替 2-甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):280.3((M+H)⁺)。

[1036] 实施例 177

[1037] (3H-咪唑-4-基甲基)-(3-甲氧基-苯基)-胺

[1038]

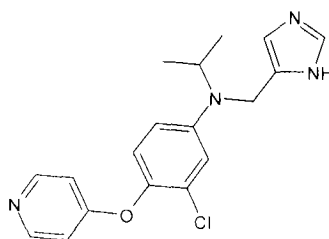


[1039] 按照类似于对实施例 63 描述的方法,使用 3-甲氧基-苯胺代替 2-甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):204.1((M+H)⁺)。

[1040] 实施例 178

[1041] [3-氯-4-(吡啶-4-基氧基)-苯基]-(1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[1042]

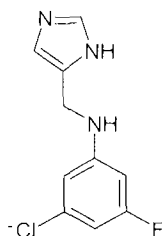


[1043] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 3-氯-4-(吡啶-4-基氧基)-苯基胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):343.0((M+H)⁺)。

[1044] 实施例 179

[1045] (3-氯-5-氟-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1046]

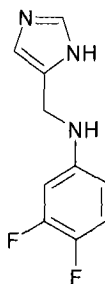


[1047] 按照类似于对实施例 63 描述的方法,使用 3-氯-5-氟-苯胺代替 2-甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):228.1([³⁷Cl M+H]⁺),226.1([³⁵Cl M+H]⁺)。

[1048] 实施例 180

[1049] (3,4-二氟-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1050]



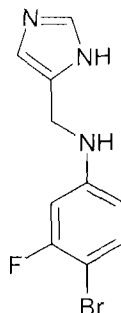
[1051] 向 3,4-二氟苯胺 (0.60g,4.65mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (5ml) 中的溶液中加入

入 4- 甲酰基咪唑 (0.67g, 6.97mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠 (1.97g, 9.29mmol) 和乙酸 (0.05ml)。于 50℃ 将该反应混合物搅拌 4h。然后将反应混合物真空浓缩, 使用快速色谱法 (柱: **Isolute**[®] Flash-NH₂ (Separtis); 洗脱剂: 甲醇 / 二氯甲烷梯度) 将残余物进行纯化, 得到灰白色固体 (284mg, 29%); MS (ISP): 210.1 ((M+H)⁺)。

[1052] 实施例 181

[1053] (4- 溴 -3- 氟 - 苯基) - (1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 胺

[1054]

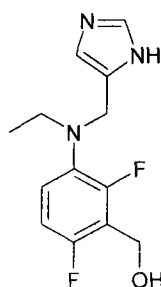


[1055] 按照类似于对实施例 180 描述的方法, 使用 4- 溴 -3- 氟 - 苯胺代替 3,4- 二氟 - 苯胺, 以类似收率得到标题化合物, MS (ISP): 272.1 ([⁸¹Br M+H]⁺), 270.1 ([⁷⁹Br M+H]⁺)。

[1056] 实施例 182

[1057] {3-[乙基 - (3H- 咪唑 -4- 基甲基) - 氨基] - 2,6- 二氟 - 苯基 } - 甲醇

[1058]



[1059] a) 5-[(3-[1,3] 二氧戊环 -2- 基 -2,4- 二氟 - 苯基氨基) - 甲基] - 咪唑 -1- 磺酸二甲基酰胺。

[1060] 向搅拌的 3-[1,3] 二氧戊环 -2- 基 -2,4- 二氟 - 苯基胺 (0.41g, 1.94mmol) 在甲醇 (10ml) 中的溶液中加入 4- 甲酰基 - 咪唑 -1- 磺酸二甲基酰胺 (0.46g, 2.24mmol), 于 60℃ 将该混合物加热 18h。冷却至室温后, 加入硼氢化钠 (0.39g, 10.3mmol), 于室温将混合物搅拌 2h。将混合物真空浓缩, 将残余物通过快速色谱法 (柱: **Isolute**[®] Flash-NH₂ (Separtis); 洗脱剂: 乙酸乙酯 / 环己烷梯度) 进行纯化, 得到淡棕色胶状物 (604mg, 76%); MS (ISP): 389.1 ((M+H)⁺)。

[1061] b) 5-[(3-[1,3] 二氧戊环 -2- 基 -2,4- 二氟 - 苯基氨基) - 甲基] - 咪唑 -1- 磺酸二甲基酰胺。

[1062] 向搅拌的 5-[(3-[1,3] 二氧戊环 -2- 基 -2,4- 二氟 - 苯基氨基) - 甲基] - 咪唑 -1- 磺酸二甲基酰胺 (0.60g, 1.53mmol) 在甲醇 (20ml) 中的溶液中加入乙醛 (0.43ml, 7.61mmol)、氯化锌 (6.13mmol) 和氰基硼氢化钠 (0.29g, 4.60mmol), 于 40℃ 将该混合物加

热 18h。然后将混合物真空浓缩,将残余物用乙酸乙酯吸收,用饱和氯化铵水溶液洗涤。分层,将水相用乙酸乙酯反萃取 2 次。将合并的有机相依次用水和饱和盐水洗涤,然后用硫酸镁干燥,真空浓缩。将残余物通过快速色谱法(柱: **Isolute**[®] Flash-NH₂(Separtis);洗脱剂:乙酸乙酯/环己烷梯度)进行纯化,得到无色粘性油状物(538mg,84%);MS(ISP):417.3((M+H)⁺)。

[1063] c) (3-[1,3] 二氧戊环-2-基-2,4-二氟-苯基)-乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺。

[1064] 向搅拌的 5-[(3-[1,3] 二氧戊环-2-基-2,4-二氟-苯基氨基)-甲基]-咪唑-1-磺酸二甲基酰胺(0.53g,1.27mmol)在四氢呋喃(10ml)中的溶液中加入在二噁烷中的 4N 氯化氢溶液(3.87ml,15.5mmol),于室温将该混合物搅拌 24h。然后将混合物真空浓缩,将残余物用二氯甲烷/甲醇(95:5)吸收,用 1N 氢氧化钠水溶液洗涤。分层,将水相用二氯甲烷/甲醇(95:5)反萃取 2 次。将合并的有机相用饱和盐水洗涤,然后用硫酸镁干燥,真空浓缩。将残余物通过快速色谱法(柱: **Isolute**[®] Flash-NH₂(Separtis);洗脱剂:甲醇/二氯甲烷梯度)进行纯化,得到无色胶状物(225mg,57%);MS(ISP):310.3((M+H)⁺)。

[1065] d) 3-[乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-氨基]-2,6-二氟-苯甲醛。

[1066] 向搅拌的 (3-[1,3] 二氧戊环-2-基-2,4-二氟-苯基)-乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺(0.22g,0.70mmol)在四氢呋喃(5ml)中的溶液中加入 3N 盐酸水溶液(0.93ml,2.79mmol),于室温将该混合物搅拌 48h。然后将混合物真空浓缩,将残余物用乙酸乙酯吸收,用 1N 氢氧化钠水溶液洗涤。分层,将水相用乙酸乙酯反萃取 2 次。将合并的有机相用饱和盐水洗涤,然后用硫酸镁干燥,真空浓缩。将残余物通过快速色谱法(柱: **Isolute**[®] Flash-NH₂(Separtis);洗脱剂:甲醇/二氯甲烷梯度)进行纯化,得到黄色胶状物(111mg,48%);MS(ISP):266.0((M+H)⁺)。

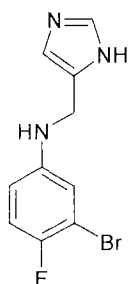
[1067] e) {3-[乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-氨基]-2,6-二氟-苯基}-甲醇。

[1068] 向搅拌的 3-[乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-氨基]-2,6-二氟-苯甲醛(0.10g,0.39mmol)在甲醇(3ml)中的溶液中加入硼氢化钠(0.06g,1.56mmol),于室温将该混合物搅拌 5h。将混合物真空浓缩,将残余物通过快速色谱法(柱: **Isolute**[®] Flash-NH₂(Separtis);洗脱剂:甲醇/二氯甲烷梯度)进行纯化,得到无色胶状物(604mg,76%);MS(ISP):268.3((M+H)⁺)。

[1069] 实施例 183

[1070] (3-溴-4-氟-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1071]



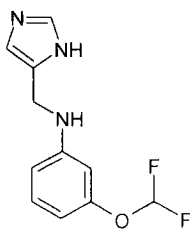
[1072] 按照类似于对实施例 180 描述的方法,使用 3-溴-4-氟-苯胺代替 3,4-二氟-苯

胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):272.1 ($^{81}\text{Br M}+\text{H}^+$),270.1 ($^{79}\text{Br M}+\text{H}^+$)。

[1073] 实施例 184

[1074] (3-二氟甲氧基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1075]

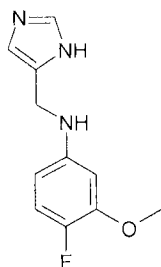


[1076] 按照类似于对实施例 63 描述的方法,使用 3-(二氟甲氧基)-苯胺代替 2-甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):240.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[1077] 实施例 185

[1078] (4-氟-3-甲氧基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1079]

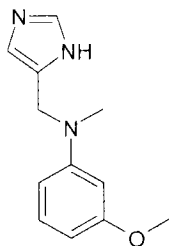


[1080] 按照类似于对实施例 63 描述的方法,使用 4-氟-3-甲氧基-苯胺代替 2-甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):222.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[1081] 实施例 186

[1082] (3H-咪唑-4-基甲基)-(3-甲氧基-苯基)-甲基-胺

[1083]



[1084] a) (3H-咪唑-4-基甲基)-(3-甲氧基-苯基)-胺

[1085] 向间-甲氧基苯胺 (0.91mL, 8.12mmol) 在甲醇 (25mL) 中的溶液中加入 4-甲酰基咪唑 (0.86g, 8.93mmol)。于室温将该混合物搅拌过夜后,加入硼氢化钠 (0.46g, 12.2mmol)。然后将反应混合物真空浓缩。使用快速色谱法 (柱: **Isolute**[®] Flash-NH₂, 来自 Separtis; 洗脱剂: 甲醇 / 二氯甲烷 9 : 1) 将残余物进行纯化, 得到白色固体 (1.34g, 18%) ; MS(ISP): 204.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[1086] b) (3H-咪唑-4-基甲基)-(3-甲氧基-苯基)-甲基-胺

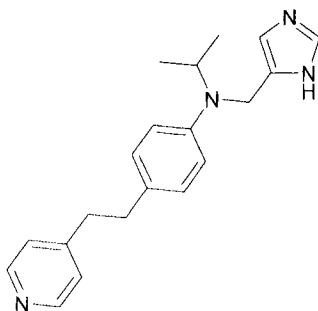
[1087] 将 (3H-咪唑-4-基甲基)-(3-甲氧基-苯基)-胺 (0.070g, 0.34mmol) 溶解在乙腈 (10mL) 中。然后加入甲醛 (0.006mL, 0.86mmol, 37% 水溶液) 和氰基硼氢化钠 (0.065g,

1.03mmol), 于室温将该反应混合物搅拌 10 分钟。然后逐滴加入浓盐酸将反应混合物酸化至 pH2-3, 随之发生沉淀。于室温将混合物另外搅拌 1h, 然后真空浓缩。将残余物用乙酸乙酯吸收, 用 1M 氢氧化钠水溶液洗涤, 将有机层用硫酸镁干燥, 真空浓缩。使用快速色谱法 (柱: **Isolute**[®] Flash-NH₂, 来自 Separtis; 洗脱剂: 甲醇 / 二氯甲烷梯度) 将残余物进行纯化, 得到白色固体 (0.056g, 75%) ; MS (ISP) : 218.3 ([M+H]⁺)。

[1088] 实施例 187

[1089] (1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-[4-(2-吡啶-4-基-乙基)-苯基]-胺

[1090]

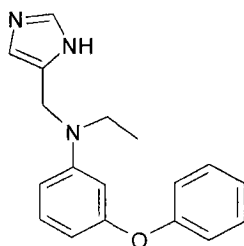


[1091] 按照类似于对实施例 67 描述的方法, 使用 4-(2-吡啶-4-基-乙基)-苯基胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺, 以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) : 321.1 ((M+H)⁺)。

[1092] 实施例 188

[1093] 乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-(3-苯氧基-苯基)-胺

[1094]

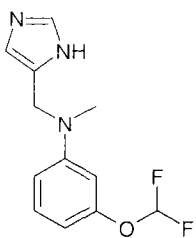


[1095] 按照类似于对实施例 81 描述的方法, 使用 3-苯氧基苯胺代替步骤 a) 中的 3-氯-2-氟苯胺, 以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) : 294.1 ([M+H]⁺)。

[1096] 实施例 189

[1097] (3-二氟甲氧基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-甲基-胺

[1098]

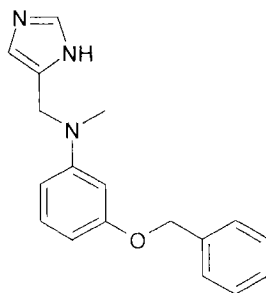


[1099] 按照类似于对实施例 186 描述的方法, 使用 3-(二氟甲氧基)苯胺代替步骤 a) 中的间-甲氧基苯胺, 得到标题化合物, MS (ISP) : 254.3 ((M+H)⁺)。

[1100] 实施例 190

[1101] (3-苄氧基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-甲基-胺

[1102]

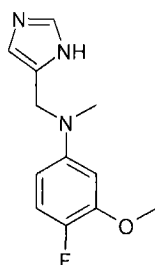


[1103] 按照类似于对实施例 186 描述的方法,使用 3-苄氧基苯胺代替步骤 a) 中的间-甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):294.1((M+H)⁺)。

[1104] 实施例 191

[1105] (4-氟-3-甲氧基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-甲基-胺

[1106]

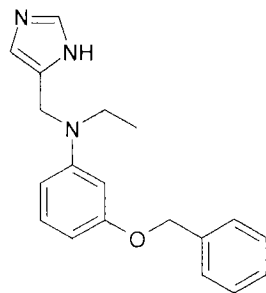


[1107] 按照类似于对实施例 186 描述的方法,使用 4-氟-3-甲氧基苯胺代替步骤 a) 中的间-甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):236.1((M+H)⁺)。

[1108] 实施例 192

[1109] (3-苄氧基-苯基)-乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1110]

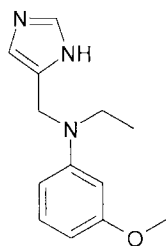


[1111] 按照类似于对实施例 81 描述的方法,使用 3-苄氧基苯胺代替步骤 a) 中的 3-氯-2-氟苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):308.4([M+H]⁺)。

[1112] 实施例 193

[1113] 乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-(3-甲氧基-苯基)-胺

[1114]

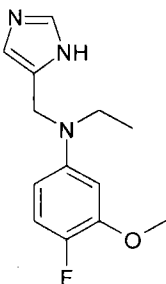


[1115] 按照类似于对实施例 81 描述的方法,使用 3-甲氧基苯胺代替步骤 a) 中的 3-氯-2-氟苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :232.1 ($[M+H]^+$)。

[1116] 实施例 194

[1117] 乙基-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1118]

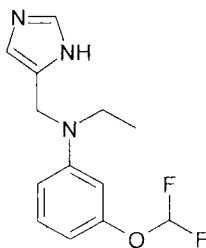


[1119] 按照类似于对实施例 81 描述的方法,使用 4-氟-3-甲氧基苯胺代替步骤 a) 中的 3-氯-2-氟苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :250.1 ($[M+H]^+$)。

[1120] 实施例 195

[1121] (3-二氟甲氧基-苯基)-乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1122]

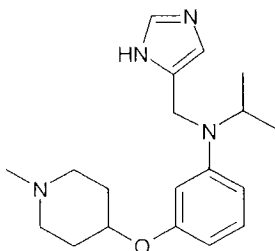


[1123] 按照类似于对实施例 81 描述的方法,使用 3-(二氟甲氧基)苯胺代替步骤 a) 中的 3-氯-2-氟苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :268.3 ($[M+H]^+$)。

[1124] 实施例 196

[1125] (3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-[3-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-胺

[1126]



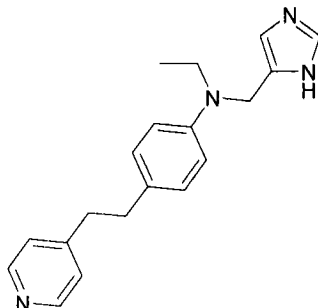
[1127] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 3-[(1-甲基-4-(哌啶基)氧基)]-苯

基胺代替步骤 a) 中的 4- 三氟甲氧基苯胺, 以类似收率得到标题化合物, MS(ISP) : 459. 4 ((M+H)⁺)。

[1128] 实施例 197

[1129] 乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-[4-(2-吡啶-4-基-乙基)-苯基]-胺

[1130]

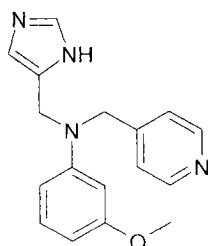


[1131] 按照类似于对实施例 81 描述的方法, 使用 4-(2-吡啶-4-基-乙基)-苯基胺代替步骤 a) 中的 3-氯-2-氟苯胺, 以类似收率得到标题化合物, MS(ISP) : 307. 3 ((M+H)⁺)。

[1132] 实施例 198

[1133] (3H-咪唑-4-基甲基)-(3-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基甲基-胺

[1134]

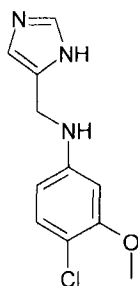


[1135] 向 (3H-咪唑-4-基甲基)-(3-甲氧基-苯基)-胺 (0.05g, 0.25mmol, 实施例 186 步骤 a) 在 1,2-二氯乙烷 (2ml) 中的溶液中加入吡啶-4-甲醛 (0.06ml, 0.64mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (0.21g, 0.98mmol)。于 40℃ 将该反应混合物搅拌 72h。然后将反应混合物真空浓缩, 使用快速色谱法 (柱: **Isolute**[®] Flash-NH₂ (Separtis); 洗脱剂: 甲醇/二氯甲烷梯度) 将残余物进行纯化, 得到黄色油状物 (7mg, 10%); MS(ISP) : 295. 3 ((M+H)⁺)。

[1136] 实施例 199

[1137] (4-氯-3-甲氧基-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1138]

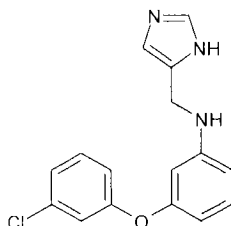


[1139] 按照类似于对实施例 180 描述的方法, 使用 4-氯-3-甲氧基-苯胺代替 3,4-二氟-苯胺, 以类似收率得到标题化合物, MS(ISP) : 240. 1 ([³⁷Cl M+H]⁺), 238. 1 ([³⁵Cl M+H]⁺)。

[1140] 实施例 200

[1141] [3-(3-氯-苯氧基)-苯基]-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1142]

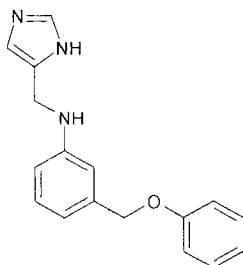


[1143] 按照类似于对实施例 63 描述的方法,使用 3-氯-苯氧基-苯胺代替 2-甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):300.4((M+H)⁺)。

[1144] 实施例 201

[1145] (3H-咪唑-4-基甲基)-(3-苯氧基甲基-苯基)-胺

[1146]

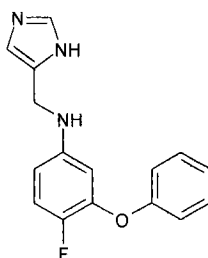


[1147] 按照类似于对实施例 63 描述的方法,使用 3-苯氧基甲基-苯胺代替 2-甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):280.3((M+H)⁺)。

[1148] 实施例 202

[1149] (4-氟-3-苯氧基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1150]

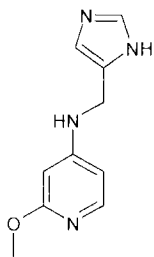


[1151] 按照类似于对实施例 63 描述的方法,使用 4-氟-3-苯氧基-苯胺代替 2-甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):284.1((M+H)⁺)。

[1152] 实施例 203

[1153] (3H-咪唑-4-基甲基)-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-胺

[1154]

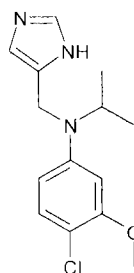


[1155] 按照类似于对实施例 63 描述的方法,使用 4-氨基-2-甲氧基吡啶代替 2-甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):205.0((M+H)⁺)。

[1156] 实施例 204

[1157] (4-氯-3-甲氧基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[1158]

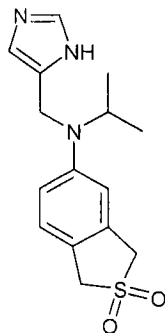


[1159] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 4-氯-3-甲氧基-苯基胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):280.1((M+H)⁺)。

[1160] 实施例 205

[1161] (2,2-二氧化代-2,3-二氢-1H-苯并[c]噻吩-5-基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[1162]

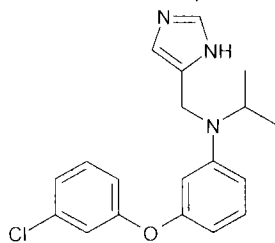


[1163] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 5-氨基-1,3-二氢苯并[c]噻吩 2,2-二氧化物代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):306.1((M+H)⁺)。

[1164] 实施例 206

[1165] [3-(3-氯-苯氧基)-苯基]-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[1166]

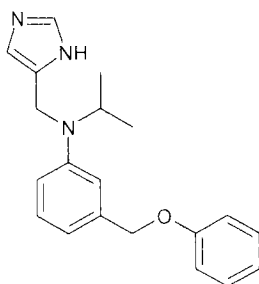


[1167] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 3-(3-氯-苯氧基)-苯基胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :342.1 ((M+H)⁺)。

[1168] 实施例 207

[1169] (3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(3-苯氧基甲基-苯基)-胺

[1170]

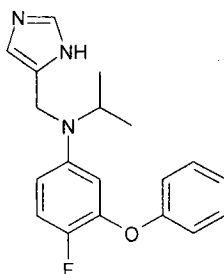


[1171] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 3-苯氧基甲基-苯基胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :322.5 ((M+H)⁺)。

[1172] 实施例 208

[1173] (4-氟-3-苯氧基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[1174]

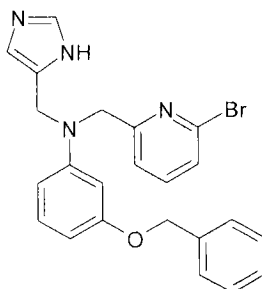


[1175] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 4-氟-3-苯氧基-苯基胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :326.3 ((M+H)⁺)。

[1176] 实施例 209

[1177] (3-苄氧基-苯基)-(6-溴-吡啶-2-基甲基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1178]



[1179] a) (3-苄氧基-苯基)-(6-溴-吡啶-2-基甲基)-胺

[1180] 向 3-苄氧基苯胺 (0.70g, 3.51mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (10ml) 中的溶液中加入 6-溴-吡啶-2-甲醛 (0.65g, 3.51mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠 (1.49g, 7.03mmol) 和乙酸 (0.80ml, 14.1mmol)。于 40℃ 将该反应混合物振摇过夜。为了进行后处理, 加入二氯甲烷 (100ml) 和 1M 碳酸氢钠溶液 (40ml), 将该混合物振摇。分离有机层, 用硫酸镁干燥, 蒸发。使用快速色谱法 (庚烷 / 乙酸乙酯 = 3 : 1) 将残余物进行纯化, 得到橙色油状物 (1.03g, 80%) ; MS (ISP) : 371.1 ($[\text{Br}^+ \text{M} + \text{H}]^+$), 369.1 ($[\text{Br}^+ \text{M} + \text{H}]^+$)。

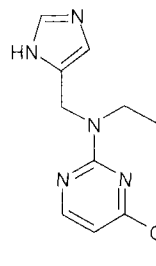
[1181] b) (3-苄氧基-苯基)-(6-溴-吡啶-2-基甲基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1182] 将 (3-苄氧基-苯基)-(6-溴-吡啶-2-基甲基)-胺 (0.10g, 0.27mmol) 溶解在甲醇 (2ml) 中。然后加入 4-甲酰基咪唑 (0.13g, 1.35mmol)、氯化锌 (0.15g, 1.08mmol) 和氰基硼氢化钠 (0.05g, 0.81mmol), 于 40℃ 将该反应混合物搅拌过夜。冷却后, 将反应混合物倒在氯化铵 / 冰上, 用乙酸乙酯 (2 次 50ml) 萃取。将有机层用硫酸镁干燥, 蒸发。使用快速色谱法 (SiO_2 ; 洗脱剂: 甲醇 / 二氯甲烷 = 1 : 9) 将残余物进行纯化, 得到灰白色胶状物 (0.11g, 94%) ; MS (ISP) : 451.1 ($[\text{Br}^+ \text{M} + \text{H}]^+$), 449.1 ($[\text{Br}^+ \text{M} + \text{H}]^+$)。

[1183] 实施例 210

[1184] 乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-(4-甲氧基-嘧啶-2-基)-胺

[1185]



[1186] a) 5-乙基氨基甲基-咪唑-1-磺酸二甲基酰胺

[1187] 向乙胺在甲醇中的饱和溶液 (40ml) 中加入 4-甲酰基-咪唑-1-磺酸二甲基酰胺 (2.5g, 12.3mmol), 将该混合物搅拌过夜。加入硼氢化钠 (0.70g, 18.5mmol), 于室温将混合物搅拌 3h。加入水, 将溶液用乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的有机层用硫酸镁干燥, 蒸发。将残余物通过快速色谱法 (SiO_2 ; 二氯甲烷 / 甲醇 = 9 : 1) 进行纯化, 得到淡黄色油状物 (0.785g, 27%) ; MS (ISP) : 233.1 ($(\text{M} + \text{H})^+$)。

[1188] b) 4-[[乙基-(4-甲氧基-嘧啶-2-基)-氨基]-甲基]-咪唑-1-磺酸二甲基酰胺

[1189] 将 5-乙基氨基甲基-咪唑-1-磺酸二甲基酰胺 (0.527g, 2.25mmol)、2-氯-4-甲氧基-嘧啶 (0.217g; 1.5mmol) 和 N, N-二异丙基乙胺 (0.51ml, 3.0mmol) 在异丙醇 (2ml) 中的溶液在密封容器中在微波炉中于 160℃ 加热 20min。加入乙酸乙酯 (20ml) 和硅胶 (1g), 将该混合物蒸发。将残余物通过快速色谱法 (柱: **Isolute**[®] Flash-NH₂ (Separtis); 洗脱剂: 庚烷 / 乙酸乙酯 = 8 : 2) 进行纯化, 得到白色固体, (0.265g, 52%) ; MS (ISP) : 341.0 ($(\text{M} + \text{H})^+$)。

[1190] c) 乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-(4-甲氧基-嘧啶-2-基)-胺

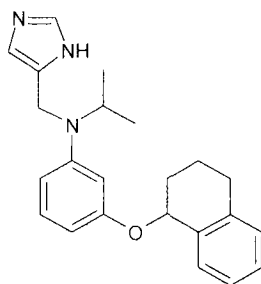
[1191] 将 4-[[乙基-(4-甲氧基-嘧啶-2-基)-氨基]-甲基]-咪唑-1-磺酸二甲基

酰胺 (0.265g, 0.78mmol) 溶解在盐酸水溶液 (4N, 2ml) 中, 于 100℃ 将该混合物搅拌 2 小时。冷却后, 缓慢加入浓氢氧化钠溶液直至碱性 pH。将混合物用乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的有机层用硫酸镁干燥, 蒸发。将残余物通过快速色谱法 (柱: **Isolute**[®] Flash-NH₂ (Separtis); 洗脱剂: 庚烷 / 乙酸乙酯 = 1 : 1) 进行纯化, 得到无色液体, (0.10g, 55%) ; MS (ISP) : 234.3 ((M+H)⁺)。

[1192] 实施例 211

[1193] (3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-[3-(1,2,3,4-四氢-萘-1-基氧基)-苯基]-胺

[1194]

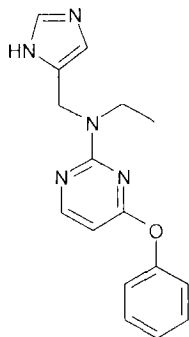


[1195] 按照类似于对实施例 67 描述的方法, 使用 3-(1,2,3,4-四氢-萘-1-基氧基)-苯基胺 (按照类似于如在 W02007046392 中公开的其 2-氯衍生物的方法合成) 代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺, 以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) : 362.4 ((M+H)⁺)。

[1196] 实施例 212

[1197] 乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-(4-苯氧基-嘧啶-2-基)-胺

[1198]

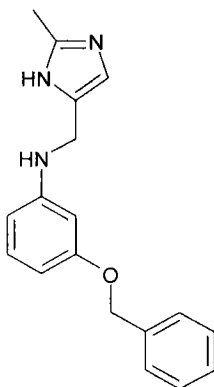


[1199] 按照类似于对实施例 210 描述的方法, 使用 2-氯-4-苯氧基-嘧啶代替步骤 b) 中的 2-氯-4-甲氧基-嘧啶, 以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) : 296.3 ((M+H)⁺)。

[1200] 实施例 213

[1201] (3-苄氧基-苯基)-(2-甲基-1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1202]

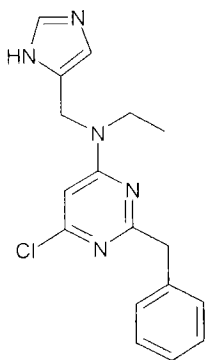


[1203] 按照类似于对实施例 63 描述的方法,使用 4-甲酰基-2-甲基咪唑代替 4-甲酰基-咪唑并且使用 3-苄氧基苯胺代替 2-甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物, MS(ISP):294.0((M+H)⁺)。

[1204] 实施例 214

[1205] (2-苄基-6-氯-嘧啶-4-基)-乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1206]

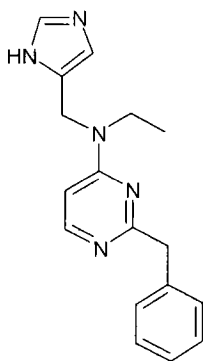


[1207] 按照类似于对实施例 210 描述的方法,使用 2-苄基-4,6-二氯-嘧啶代替步骤 b) 中的 2-氯-4-甲氧基-嘧啶,以类似收率得到标题化合物, MS(ISP):328.3((M+H)⁺)。

[1208] 实施例 215

[1209] (2-苄基-嘧啶-4-基)-乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1210]



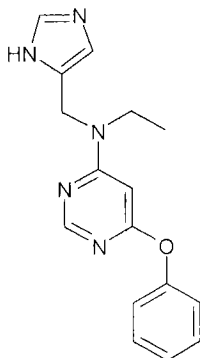
[1211] 将 (2-苄基-6-氯-嘧啶-4-基)-乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺 (0.164g, 0.5mmol) 溶解在甲醇 (3ml) 中,加入甲酸铵 (0.315g,0.5mmol) 和披钯炭 (0.164g,10% Pd),将该混合物回流 1 小时。冷却后,将催化剂滤除,蒸发溶剂。将残余物通过快速色谱法

(柱: **Isolute**[®] Flash-NH₂, 来自 Separtis; 洗脱剂: 乙酸乙酯 / 甲醇 = 95 : 5) 进行纯化, 得到白色固体, (0.03g, 21%) ; MS (ISP) : 294.4 ((M+H)⁺)。

[1212] 实施例 216

[1213] 乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-(6-苯氧基-嘧啶-4-基)-胺

[1214]

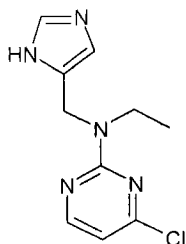


[1215] 按照类似于对实施例 210 描述的方法, 使用 2-氯-6-苯氧基-嘧啶代替步骤 b) 中的 2-氯-4-甲氧基-嘧啶, 以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) : 296.3 ((M+H)⁺)。

[1216] 实施例 217

[1217] (4-氯-嘧啶-2-基)-乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1218]

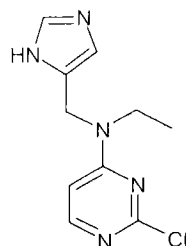


[1219] 按照类似于对实施例 210 描述的方法, 使用 2,4-二氯-嘧啶代替步骤 b) 中的 2-氯-4-甲氧基-嘧啶并且在步骤 c) 之前与 2-氯-嘧啶-4-基异构体进行色谱分离, 以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) : 238.0 ((M+H)⁺)。

[1220] 实施例 218

[1221] (2-氯-嘧啶-4-基)-乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1222]

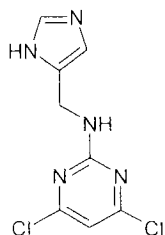


[1223] 按照类似于对实施例 210 描述的方法, 使用 2,4-二氯-嘧啶代替步骤 b) 中的 2-氯-4-甲氧基-嘧啶并且在步骤 c) 之前与 4-氯-嘧啶-2-基异构体进行色谱分离, 以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) : 238.1 ((M+H)⁺)。

[1224] 实施例 219

[1225] (4,6-二氯-嘧啶-2-基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1226]

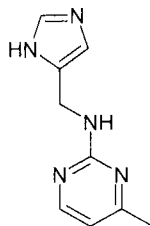


[1227] 向 2-氨基-4,6-二氯嘧啶 (1.00g, 7.72mmol) 在二氯甲烷 (8ml) 中的溶液中加入 4-甲酰基咪唑 (0.74g, 7.72mmol) 和原钛酸四异丙酯 (2.86ml, 9.65mmol)。于 40℃ 将该混合物搅拌过夜后, 加入乙醇 (8ml) 和硼氢化钠 (0.38g, 10.0mmol)。于 40℃ 将该反应混合物搅拌 7 小时。然后将混合物真空浓缩, 将残余物通过快速色谱法 (甲醇 / 二氯甲烷梯度) 进行纯化, 得到白色结晶 (43mg, 26%) ; MS (EI) : 247.1 (^{37}Cl M^+), 245.1 (^{37}Cl ^{35}Cl M^+), 243.1 (^{35}Cl M^+)。

[1228] 实施例 220

[1229] (1H-咪唑-4-基甲基)-(4-甲基-嘧啶-2-基)-胺

[1230]

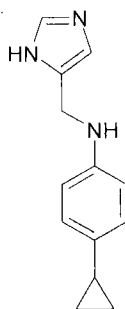


[1231] 按照类似于对实施例 219 描述的方法, 使用 2-氨基-4-甲基嘧啶代替 2-氨基-4,6-二氯嘧啶, 以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) : 190.4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[1232] 实施例 221

[1233] (4-环丙基-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1234]

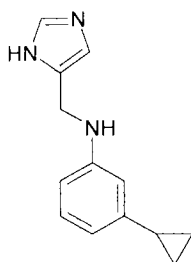


[1235] 按照类似于对实施例 180 描述的方法, 使用 4-环丙基-苯胺代替 3,4-二氟-苯胺, 以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) : 214.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[1236] 实施例 222

[1237] (3-环丙基-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1238]

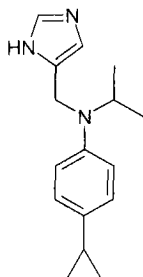


[1239] 按照类似于对实施例 180 描述的方法,使用 3-环丙基-苯胺代替 3,4-二氟-苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):214.1([M+H]⁺)。

[1240] 实施例 223

[1241] (4-环丙基-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[1242]

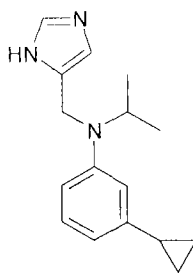


[1243] 按照类似于对实施例 67 步骤 b) 描述的方法,使用 (4-环丙基-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺 (实施例 221) 代替 (3H-咪唑-4-基甲基)-(4-三氟甲氧基-苯基)-胺,得到标题化合物,MS(ISP):256.3([M+H]⁺)。

[1244] 实施例 224

[1245] (3-环丙基-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[1246]

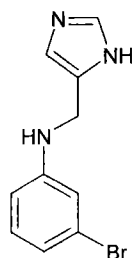


[1247] 按照类似于对实施例 67 步骤 b) 描述的方法,使用 (3-环丙基-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺 (实施例 222) 代替 (3H-咪唑-4-基甲基)-(4-三氟甲氧基-苯基)-胺,得到标题化合物,MS(ISP):256.3([M+H]⁺)。

[1248] 实施例 225

[1249] (3-溴-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1250]

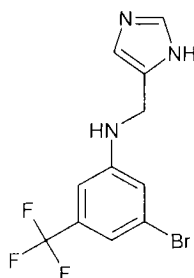


[1251] 按照类似于对实施例 63 描述的方法,使用 3-溴苯胺代替 2-甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):252.2,254.1((M+H)⁺)。

[1252] 实施例 226

[1253] (3-溴-5-三氟甲基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1254]

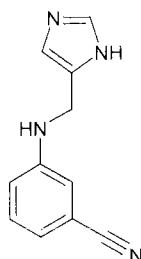


[1255] 按照类似于对实施例 63 描述的方法,使用 3-溴-5-三氟甲基-苯胺代替 2-甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):320.1;322.2((M+H)⁺)。

[1256] 实施例 227

[1257] 3-[(3H-咪唑-4-基甲基)-氨基]-苄腈

[1258]

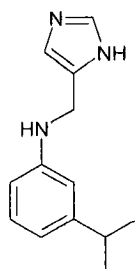


[1259] 按照类似于对实施例 63 描述的方法,使用 3-氨基-苄腈代替 2-甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):199.3((M+H)⁺)。

[1260] 实施例 228

[1261] (3H-咪唑-4-基甲基)-(3-异丙基-苯基)-胺

[1262]

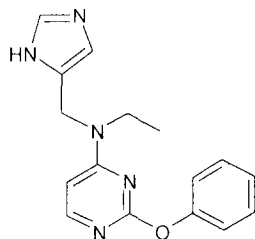


[1263] 按照类似于对实施例 63 描述的方法,使用 3- 异丙基苯胺代替 2- 甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :216. 3 ((M+H)⁺)。

[1264] 实施例 229

[1265] 乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-(2-苯氧基-嘧啶-4-基)-胺

[1266]



[1267] a) 4-[[(2-氯-嘧啶-4-基)-乙基-氨基]-甲基]-咪唑-1-磺酸二甲基酰胺

[1268] 按照类似于对实施例 210 描述的方法,使用 2,4-二氯-嘧啶代替步骤 b) 中的 2-氯-4-甲氧基-嘧啶并且与 4-氯-嘧啶-2-基异构体进行色谱分离、而在结束时不进行步骤 c),以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :345. 1 ((M+H)⁺)。

[1269] b) 4-[[乙基-(2-苯氧基-嘧啶-4-基)-氨基]-甲基]-咪唑-1-磺酸二甲基酰胺

[1270] 向在二甲基甲酰胺 (1.5ml) 中的氢化钠 (0.194g, 55%, 在矿物油中, 4.4mmol) 中加入苯酚 (0.418g, 4.4mmol), 于室温继续搅拌 15min。向该反应混合物中加入 4-[[(2-氯-嘧啶-4-基)-乙基-氨基]-甲基]-咪唑-1-磺酸二甲基酰胺 (0.153g, 0.44mmol)。搅拌并于 80℃ 加热过夜后,蒸发溶剂。加入水 (5ml), 将混合物用乙酸乙酯 (20ml) 萃取 2 次。将合并的有机层用水洗涤,用硫酸镁干燥,蒸发。使用快速色谱法 (SiO₂; 洗脱剂:庚烷/乙酸乙酯=95:5) 将残余物进行纯化,得到无色胶状的标题化合物,MS (ISP) :403. 4 ((M+H)⁺)。

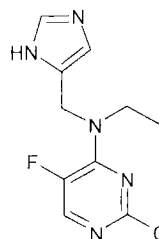
[1271] c) 乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-(2-苯氧基-嘧啶-4-基)-胺

[1272] 为了除去二甲基氨基磺酰基保护基团,将 4-[[乙基-(2-苯氧基-嘧啶-4-基)-氨基]-甲基]-咪唑-1-磺酸二甲基酰胺 (65mg, 0.16mmol) 溶解于在乙醇中的盐酸 (5N, 1ml) 中,于 100℃ 将该混合物搅拌 2 小时。为了进行后处理,加入氢氧化钠水溶液 (0, 5ml, 1N) 至碱性 pH, 将该混合物用二氯甲烷萃取 3 次。将合并的有机层用硫酸镁干燥,蒸发。将残余物通过快速色谱法 (SiO₂; 乙酸乙酯/甲醇=95:5) 进行纯化,得到白色固体, (0.022g, 46%) ;MS (ISP) :296. 3 ((M+H)⁺)。

[1273] 实施例 230

[1274] (2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1275]



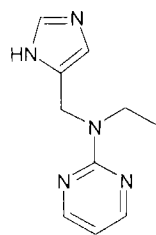
[1276] 按照类似于对实施例 210 描述的方法,使用 2,4-二氯-5-氟-嘧啶代替步骤 b)

中的 2- 氯 -4- 甲氧基 - 嘧啶, 以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) :256. 3 ((M+H)⁺)。

[1277] 实施例 231

[1278] 乙基 -(1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 嘧啶 -2- 基 - 胺

[1279]

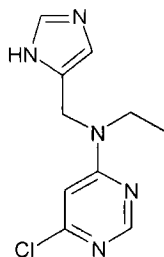


[1280] 按照类似于对实施例 210 描述的方法, 使用 2- 氯 - 嘧啶代替步骤 b) 中的 2- 氯 -4- 甲氧基 - 嘧啶, 以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) :204. 1 ((M+H)⁺)。

[1281] 实施例 232

[1282] (6- 氯 - 嘧啶 -4- 基) - 乙基 -(1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 胺

[1283]

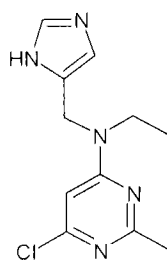


[1284] 按照类似于对实施例 210 描述的方法, 使用 4,6- 二氯 - 嘧啶代替步骤 b) 中的 2- 氯 -4- 甲氧基 - 嘧啶, 以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) :238. 0 ((M+H)⁺)。

[1285] 实施例 233

[1286] (6- 氯 -2- 甲基 - 嘧啶 -4- 基) - 乙基 -(1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 胺

[1287]

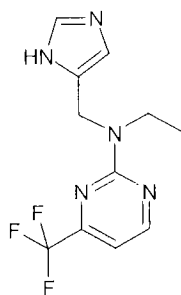


[1288] 按照类似于对实施例 210 描述的方法, 使用 4,6- 二氯 -2- 甲基 - 嘧啶代替步骤 b) 中的 2- 氯 -4- 甲氧基 - 嘧啶, 以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) :252. 1 ((M+H)⁺)。

[1289] 实施例 234

[1290] 乙基 -(1H- 咪唑 -4- 基甲基) -(4- 三氟甲基 - 嘧啶 -2- 基) - 胺

[1291]

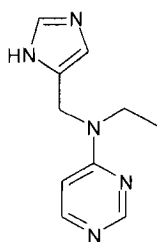


[1292] 按照类似于对实施例 210 描述的方法,使用 2-氯-4-(三氟甲基)-咪唑代替步骤 b) 中的 2-氯-4-甲氧基-咪唑,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):272.3((M+H)⁺)。

[1293] 实施例 235

[1294] 乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-嘧啶-4-基-胺

[1295]

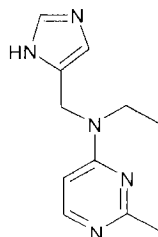


[1296] 按照类似于对实施例 215 描述的方法,使用 (6-氯-嘧啶-4-基)-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺代替 (2-苄基-6-氯-嘧啶-4-基)-乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):204.2((M+H)⁺)。

[1297] 实施例 236

[1298] 乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-(2-甲基-嘧啶-4-基)-胺

[1299]

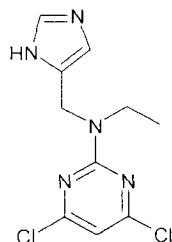


[1300] 按照类似于对实施例 215 描述的方法,使用 (6-氯-2-甲基-嘧啶-4-基)-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺代替 (2-苄基-6-氯-嘧啶-4-基)-乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):218.4((M+H)⁺)。

[1301] 实施例 237

[1302] (4,6-二氯-嘧啶-2-基)-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1303]

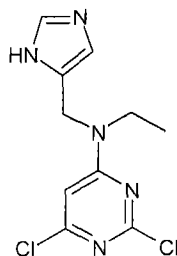


[1304] 按照类似于对实施例 210 描述的方法,使用 2,4,6-三氯-嘧啶代替步骤 b) 中的 2-氯-4-甲氧基-嘧啶并且在步骤 c) 之前与 2,6-二氯-嘧啶-2-基异构体进行色谱分离,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):272.5((M+H)⁺)。

[1305] 实施例 238

[1306] (2,6-二氯-嘧啶-4-基)-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1307]

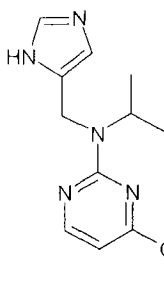


[1308] 按照类似于对实施例 210 描述的方法,使用 2,4,6-三氯-嘧啶代替步骤 b) 中的 2-氯-4-甲氧基-嘧啶并且在步骤 c) 之前与 4,6-二氯-嘧啶-2-基异构体进行色谱分离,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):272.8((M+H)⁺)。

[1309] 实施例 239

[1310] (1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(4-甲氧基-嘧啶-2-基)-胺

[1311]

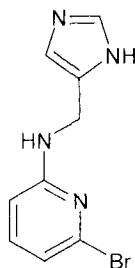


[1312] 按照类似于对实施例 210 描述的方法,使用异丙胺代替步骤 a) 中的乙胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):248.1((M+H)⁺)。

[1313] 实施例 240

[1314] (6-溴-吡啶-2-基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1315]

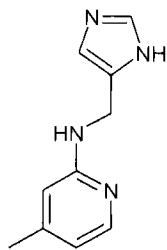


[1316] 按照类似于对实施例 63 描述的方法,使用 2-氨基-6-溴吡啶代替 2-甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):253.0;255.0((M+H)⁺)。

[1317] 实施例 241

[1318] (3H-咪唑-4-基甲基)-(4-甲基-吡啶-2-基)-胺

[1319]

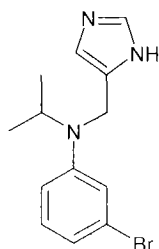


[1320] 按照类似于对实施例 63 描述的方法,使用 2-氨基-4-甲基吡啶代替 2-甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :189.4 ((M+H)⁺)。

[1321] 实施例 242

[1322] (3-溴-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[1323]

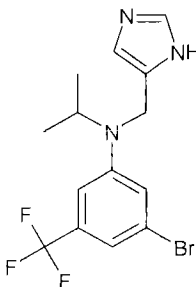


[1324] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 3-溴苯胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :294.1 ;296.2 ((M+H)⁺)。

[1325] 实施例 243

[1326] (3-溴-5-三氟甲基-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[1327]

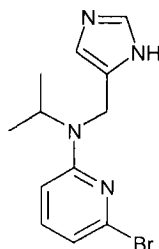


[1328] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 3-溴-5-三氟甲基-苯胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :362.1 ;364.1 ((M+H)⁺)。

[1329] 实施例 244

[1330] (6-溴-吡啶-2-基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[1331]

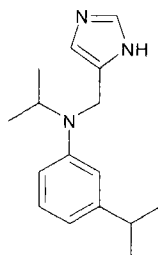


[1332] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 2-氨基-6-溴吡啶代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :295.1 ;297.2 ((M+H)⁺)。

[1333] 实施例 245

[1334] (3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(3-异丙基-苯基)-胺

[1335]

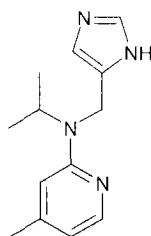


[1336] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 3-异丙基苯胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):258.1((M+H)⁺)。

[1337] 实施例 246

[1338] (3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(4-甲基-吡啶-2-基)-胺

[1339]

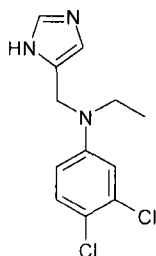


[1340] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 2-氨基-4-甲基吡啶代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):231.4((M+H)⁺)。

[1341] 实施例 247

[1342] (3,4-二氯-苯基)-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1343]

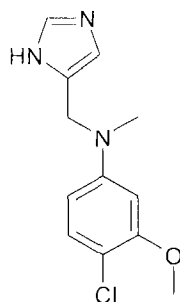


[1344] 按照类似于对实施例 81 描述的方法,使用 3,4-二氯苯胺代替步骤 a) 中的 3-氯-2-氟苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):274.1([³⁷ClM+H]⁺), 272.1([³⁷Cl³⁵Cl M+H]⁺), 270.2([³⁵Cl M+H]⁺)。

[1345] 实施例 248

[1346] (4-氯-3-甲氧基-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-甲基-胺

[1347]

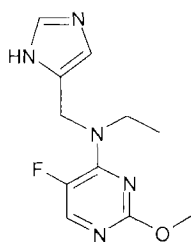


[1348] 按照类似于对实施例 186 描述的方法,使用 4-氯-3-甲氧基苯胺代替步骤 a) 中的间-甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS (ISP) :254.1 ($[^{37}\text{Cl} \text{ M}+\text{H}]^+$), 252.1 ($[^{35}\text{Cl} \text{ M}+\text{H}]^+$)。

[1349] 实施例 249

[1350] 乙基-(5-氟-2-甲氧基-嘧啶-4-基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1351]

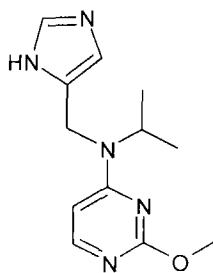


[1352] 按照类似于对实施例 229 描述的方法,使用 2,4-二氯-5-氟-嘧啶代替步骤 a) 中的 2,4-二氯-嘧啶并且使用在 1,2-二甲氧基乙烷中的甲醇钠代替步骤 b) 中的在二甲基甲酰胺中的氢化钠 / 苯酚,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :252.1 ($(\text{M}+\text{H})^+$)。

[1353] 实施例 250

[1354] (1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(2-甲氧基-嘧啶-4-基)-胺

[1355]

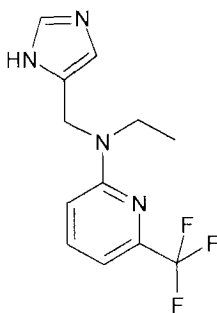


[1356] 按照类似于对实施例 229 描述的方法,使用在 1,2-二甲氧基乙烷中的甲醇钠代替步骤 b) 中的在二甲基甲酰胺中的氢化钠 / 苯酚,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) : 247.9 ($(\text{M}+\text{H})^+$)。

[1357] 实施例 251

[1358] 乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-胺

[1359]

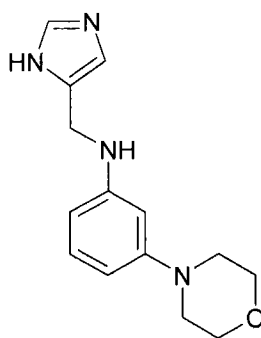


[1360] 按照类似于对实施例 210 描述的方法,使用 2-溴-6-(三氟甲基)-吡啶代替步骤 b) 中的 2-氯-4-甲氧基-嘧啶,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):271.1((M+H)⁺)。

[1361] 实施例 252

[1362] (1H-咪唑-4-基甲基)-(3-吗啉-4-基-苯基)-胺

[1363]

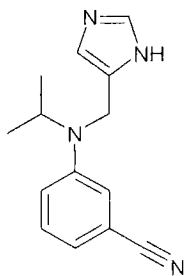


[1364] 按照类似于对实施例 63 描述的方法,使用 3-吗啉-4-基-苯基胺代替 2-甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):259.3([M+H]⁺)。

[1365] 实施例 253

[1366] 3-[(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-氨基]-苄腈

[1367]

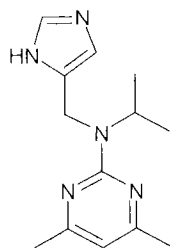


[1368] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 3-氨基苄腈代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):241.2((M+H)⁺)。

[1369] 实施例 254

[1370] (4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[1371]

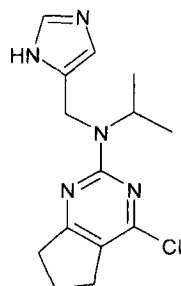


[1372] 按照类似于对实施例 210 描述的方法,使用异丙胺代替步骤 a) 中的乙胺并且使用 4,6-二甲基-2-氯-嘧啶代替步骤 b) 中的 2-氯-4-甲氧基-嘧啶,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):246.4((M+H)⁺)。

[1373] 实施例 255

[1374] (4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并嘧啶-2-基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[1375]

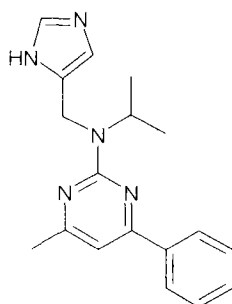


[1376] 按照类似于对实施例 210 描述的方法,使用异丙胺代替步骤 a) 中的乙胺并且使用 2,4-二氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并嘧啶代替步骤 b) 中的 2-氯-4-甲氧基-嘧啶,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):292.2((M+H)⁺)。

[1377] 实施例 256

[1378] (1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(4-甲基-6-苯基-嘧啶-2-基)-胺

[1379]

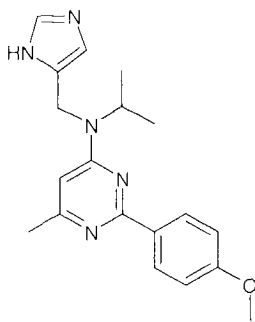


[1380] 按照类似于对实施例 210 描述的方法,使用异丙胺代替步骤 a) 中的乙胺并且使用 2-氯-4-甲基-6-苯基-嘧啶代替步骤 b) 中的 2-氯-4-甲氧基-嘧啶,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):308.4((M+H)⁺)。

[1381] 实施例 257

[1382] (1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-[2-(4-甲氧基-苯基)-6-甲基-嘧啶-4-基]-胺

[1383]

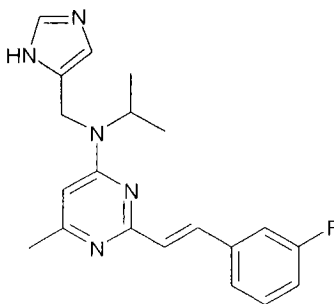


[1384] 按照类似于对实施例 210 描述的方法,使用异丙胺代替步骤 a) 中的乙胺并且使用 4-氯-2-(4-甲氧基-苯基)-6-甲基-嘧啶代替步骤 b) 中的 2-氯-4-甲氧基-嘧啶,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):338.3((M+H)⁺)。

[1385] 实施例 258

[1386] {2-[(E)-2-(3-氟-苯基)-乙烯基]-6-甲基-嘧啶-4-基}-(1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[1387]

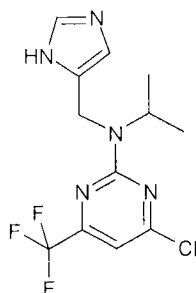


[1388] 按照类似于对实施例 210 描述的方法,使用异丙胺代替步骤 a) 中的乙胺并且使用 4-氯-2-[(1E)-2-(3-氟-苯基)-乙烯基]-6-甲基-嘧啶代替步骤 b) 中的 2-氯-4-甲氧基-嘧啶,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):352.3((M+H)⁺)。

[1389] 实施例 259

[1390] (4-氯-6-三氟甲基-嘧啶-2-基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[1391]

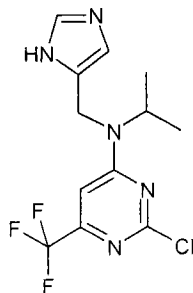


[1392] 按照类似于对实施例 210 描述的方法,使用异丙胺代替步骤 a) 中的乙胺并且使用 2,4-二氯-6-三氟甲基-嘧啶代替步骤 b) 中的 2-氯-4-甲氧基-嘧啶并且在步骤 c) 之前与 2-氯-6-三氟甲基-嘧啶-4-基异构体进行色谱分离,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):320.0((M+H)⁺)。

[1393] 实施例 260

[1394] (2-氯-6-三氟甲基-嘧啶-4-基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[1395]

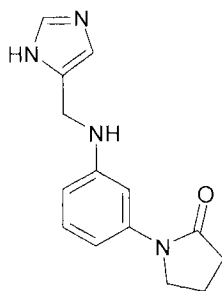


[1396] 按照类似于对实施例 210 描述的方法,使用异丙胺代替步骤 a) 中的乙胺并且使用 2,4-二氯-6-三氟甲基-嘧啶代替步骤 b) 中的 2-氯-4-甲氧基-嘧啶并且在步骤 c) 之前与 4-氯-6-三氟甲基-嘧啶-2-基异构体进行色谱分离,以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) :320.1 ($(M+H)^+$)。

[1397] 实施例 261

[1398] 1-{3-[(1H-咪唑-4-基甲基)-氨基]-苯基}-吡咯烷-2-酮

[1399]

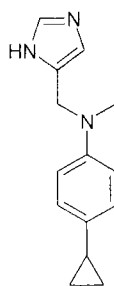


[1400] 按照类似于对实施例 63 描述的方法,使用 1-(3-氨基-苯基)-吡咯烷-2-酮代替 2-甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) :257.1 ($[M+H]^+$)。

[1401] 实施例 262

[1402] (4-环丙基-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-甲基-胺

[1403]

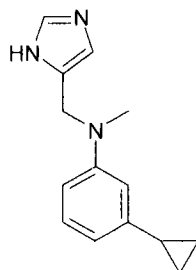


[1404] 按照类似于对实施例 186 描述的方法,使用 4-环丙基-苯胺代替步骤 a) 中的间-甲氧基苯胺,得到标题化合物, MS (ISP) :228.1 ($[M+H]^+$)。

[1405] 实施例 263

[1406] (3-环丙基-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-甲基-胺

[1407]

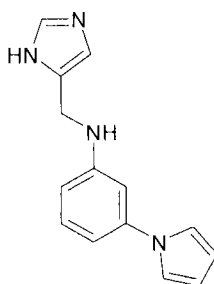


[1408] 按照类似于对实施例 186 描述的方法,使用 3-环丙基-苯胺代替步骤 a) 中的间-甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):228.1([M+H]⁺)。

[1409] 实施例 264

[1410] (1H-咪唑-4-基甲基)-(3-吡咯-1-基-苯基)-胺

[1411]

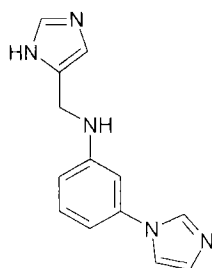


[1412] 按照类似于对实施例 63 描述的方法,使用 3-吡咯-1-基-苯基胺代替 2-甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):239.3([M+H]⁺)。

[1413] 实施例 265

[1414] (1H-咪唑-4-基甲基)-(3-咪唑-1-基-苯基)-胺

[1415]

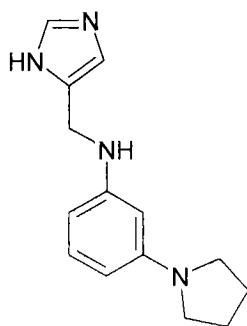


[1416] 按照类似于对实施例 63 描述的方法,使用 3-(1H-咪唑-1-基)苯胺代替 2-甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):240.1([M+H]⁺)。

[1417] 实施例 266

[1418] (1H-咪唑-4-基甲基)-(3-吡咯烷-1-基-苯基)-胺

[1419]

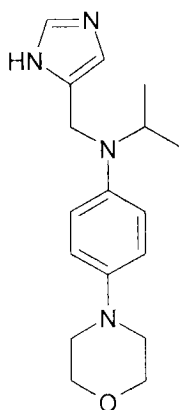


[1420] 按照类似于对实施例 63 描述的方法,使用 3-吡咯烷-1-基-苯基胺代替 2-甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :243.3 ([M+H]⁺)。

[1421] 实施例 267

[1422] (1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(4-吗啉-4-基-苯基)-胺

[1423]

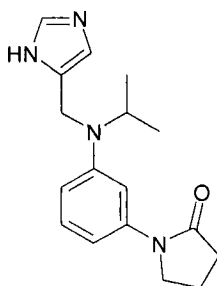


[1424] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 4-吗啉代苯胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :301.3 ((M+H)⁺)。

[1425] 实施例 268

[1426] 1-{3-[(1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-氨基]-苯基}-吡咯烷-2-酮

[1427]

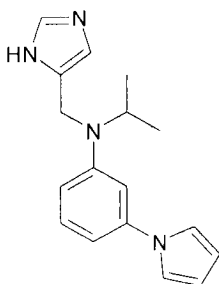


[1428] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 1-(3-氨基-苯基)-吡咯烷-2-酮代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :299.3 ((M+H)⁺)。

[1429] 实施例 269

[1430] (1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(3-吡咯-1-基-苯基)-胺

[1431]

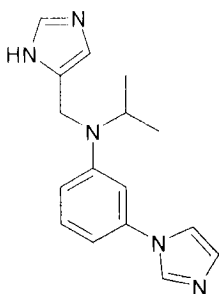


[1432] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 3-吡咯-1-基-苯基胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :281.1 ((M+H)⁺)。

[1433] 实施例 270

[1434] (1H-咪唑-4-基甲基)-(3-咪唑-1-基-苯基)-异丙基-胺

[1435]

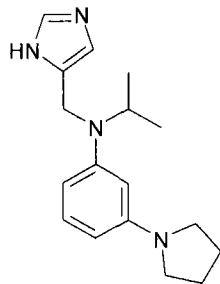


[1436] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 3-(1H-咪唑-1-基)苯胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :282.0 ((M+H)⁺)。

[1437] 实施例 271

[1438] (1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(3-吡咯烷-1-基-苯基)-胺

[1439]

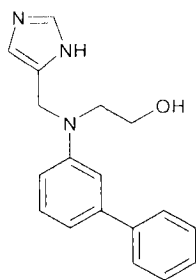


[1440] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 3-吡咯烷-1-基-苯基胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :285.0 ((M+H)⁺)。

[1441] 实施例 272

[1442] 2-[联苯-3-基-(3H-咪唑-4-基甲基)-氨基]-乙醇

[1443]

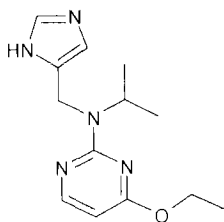


[1444] 按照类似于对实施例 1 描述的方法,使用 2-(联苯-3-基氨基)-乙醇代替 N-乙基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):294.1((M+H)⁺)。

[1445] 实施例 273

[1446] (4-乙氧基-嘧啶-2-基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[1447]

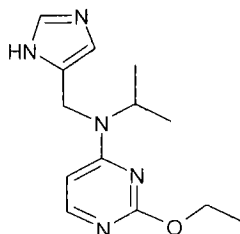


[1448] 按照类似于对实施例 229 描述的方法,使用在 1,2-二甲氧基乙烷中的 4-氯-嘧啶-2-基异构体和乙醇钠代替步骤 b) 中的在二甲基甲酰胺中的氢化钠/苯酚,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):262.1((M+H)⁺)。

[1449] 实施例 274

[1450] (2-乙氧基-嘧啶-4-基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[1451]

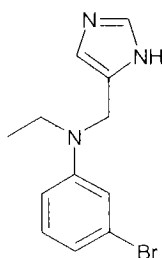


[1452] 按照类似于对实施例 229 描述的方法,使用在 1,2-二甲氧基乙烷中的 2-氯-嘧啶-4-基异构体和乙醇钠代替步骤 b) 中的在二甲基甲酰胺中的氢化钠/苯酚,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):262.1((M+H)⁺)。

[1453] 实施例 275

[1454] (3-溴-苯基)-乙基-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1455]

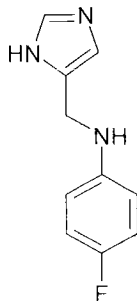


[1456] 按照类似于对实施例 81 描述的方法,使用 3-溴苯胺代替步骤 a) 中的 3-氯-2-氟苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):280.1;282.2($[M+H]^+$)。

[1457] 实施例 276

[1458] (4-氟-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1459]

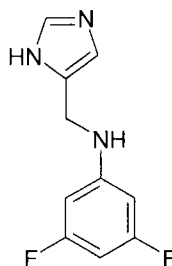


[1460] 按照类似于对实施例 180 描述的方法,使用 4-氟-苯胺代替 3,4-二氟-苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):192.3($[M+H]^+$)。

[1461] 实施例 277

[1462] (3,5-二氟-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1463]

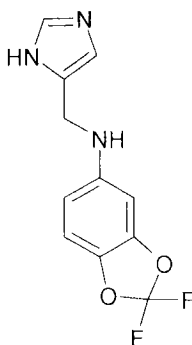


[1464] 按照类似于对实施例 180 描述的方法,使用 3,5-二氟-苯胺代替 3,4-二氟-苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):210.3($[M+H]^+$)。

[1465] 实施例 278

[1466] (2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1467]

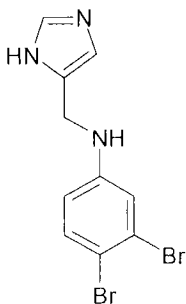


[1468] 按照类似于对实施例 180 描述的方法,使用 2,2-二氟-5-氨基苯并间二氧杂环戊烯代替 3,4-二氟-苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):254.3($[M+H]^+$)。

[1469] 实施例 279

[1470] (3,4-二溴-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1471]

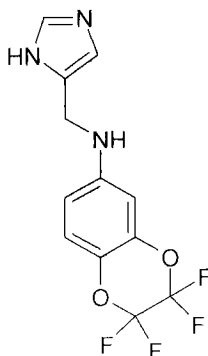


[1472] 按照类似于对实施例 180 描述的方法,使用 3,4-二溴苯胺代替 3,4-二氟-苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :334.3 ($^{81}\text{Br}^{81}\text{Br}[\text{M}+\text{H}]^+$), 332.3 ($^{81}\text{Br}^{79}\text{Br}[\text{M}+\text{H}]^+$), 330.3 ($^{79}\text{Br}^{79}\text{Br}[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[1473] 实施例 280

[1474] (1H-咪唑-4-基甲基)-(2,2,3,3-四氟-2,3-二氢-苯并[1,4]二噁烯-6-基)-胺

[1475]

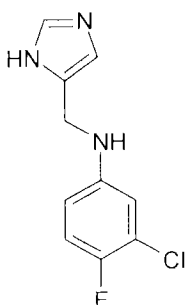


[1476] 按照类似于对实施例 180 描述的方法,使用 2,2,3,3-四氟-6-氨基苯并二噁烯代替 3,4-二氟-苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :304.0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[1477] 实施例 281

[1478] (3-氯-4-氟-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1479]

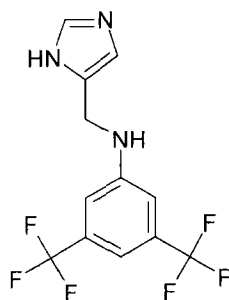


[1480] 按照类似于对实施例 180 描述的方法,使用 3-氯-4-氟-苯胺代替 3,4-二氟-苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :228.1 ($^{37}\text{Cl}[\text{M}+\text{H}]^+$), 226.1 ($^{35}\text{Cl}[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[1481] 实施例 282

[1482] (3,5-双-三氟甲基-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1483]

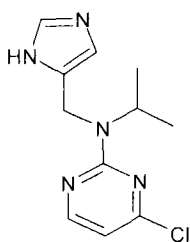


[1484] 按照类似于对实施例 180 描述的方法,使用 3,5-双(三氟甲基)-苯胺代替 3,4-二氟-苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):310.3([M+H]⁺)。

[1485] 实施例 283

[1486] (4-氯-嘧啶-2-基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[1487]

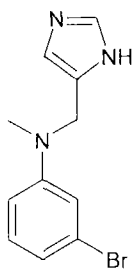


[1488] 按照类似于对实施例 210 描述的方法,使用异丙胺代替步骤 a) 中的乙胺并且使用 2,4-二氯-嘧啶代替步骤 b) 中的 2-氯-4-甲氧基-嘧啶并且在步骤 c) 之前与 2-氯-嘧啶-4-基异构体进行色谱分离,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):252.1((M+H)⁺)。

[1489] 实施例 284

[1490] (3-溴-苯基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-甲基-胺

[1491]

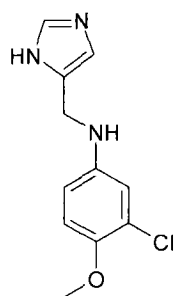


[1492] 按照类似于对实施例 81 描述的方法,使用 3-溴苯胺代替步骤 a) 中的 3-氯-2-氟苯胺并且使用甲醛溶液(在水中的 40% 溶液)代替步骤 b) 中的乙醛,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):266.0;268.1((M+H)⁺)。

[1493] 实施例 285

[1494] (3-氯-4-甲氧基-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1495]

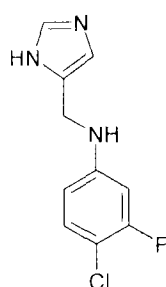


[1496] 按照类似于对实施例 63 描述的方法,使用 3-氯-4-甲氧基-苯胺代替 2-甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :240.1 ($^{37}\text{Cl} [\text{M}+\text{H}]^+$), 238.0 ($^{35}\text{Cl} [\text{M}+\text{H}]^+$)。

[1497] 实施例 286

[1498] (4-氯-3-氟-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1499]

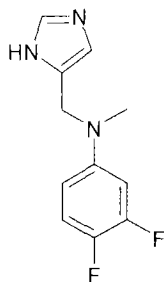


[1500] 按照类似于对实施例 63 描述的方法,使用 3-氯-4-氟-苯胺代替 2-甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :228.1 ($^{37}\text{Cl} [\text{M}+\text{H}]^+$), 226.1 ($^{35}\text{Cl} [\text{M}+\text{H}]^+$)。

[1501] 实施例 287

[1502] (3,4-二氟-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-甲基-胺

[1503]

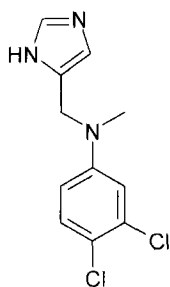


[1504] 按照类似于对实施例 186 描述的方法,使用 3,4-二氟-苯胺代替步骤 a) 中的间-甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS (ISP) :224.4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[1505] 实施例 288

[1506] (3,4-二氯-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-甲基-胺

[1507]

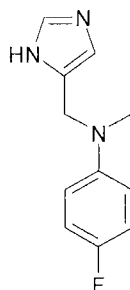


[1508] 按照类似于对实施例 186 描述的方法,使用 3,4-二氯-苯胺代替步骤 a) 中的间-甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS (ISP) :260.0 (^{37}Cl [M+H] $^{+}$), 257.9 (^{37}Cl ^{35}Cl [M+H] $^{+}$), 256.1 (^{35}Cl [M+H] $^{+}$)。

[1509] 实施例 289

[1510] (4-氟-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-N,N-二甲基胺

[1511]

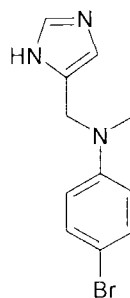


[1512] 按照类似于对实施例 186 描述的方法,使用 4-氟-苯胺代替步骤 a) 中的间-甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS (ISP) :206.1 ([M+H] $^{+}$)。

[1513] 实施例 290

[1514] (4-溴-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-N,N-二甲基胺

[1515]

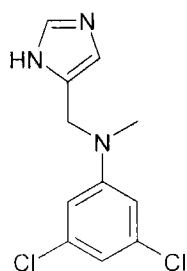


[1516] 按照类似于对实施例 186 描述的方法,使用 4-溴-苯胺代替步骤 a) 中的间-甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS (ISP) :268.0 (^{81}Br [M+H] $^{+}$), 266.1 (^{79}Br [M+H] $^{+}$)。

[1517] 实施例 291

[1518] (3,5-二氯-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-N,N-二甲基胺

[1519]

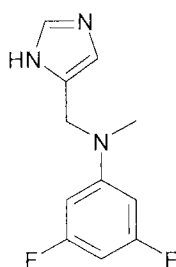


[1520] 按照类似于对实施例 186 描述的方法,使用 3,5-二氯-苯胺代替步骤 a) 中的间-甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):259.8($^{37}\text{Cl}[\text{M}+\text{H}]^+$),258.0($^{37}\text{Cl}^{35}\text{Cl}[\text{M}+\text{H}]^+$),256.1($^{35}\text{Cl}[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[1521] 实施例 292

[1522] (3,5-二氟-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-甲基-胺

[1523]

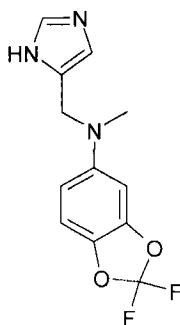


[1524] 按照类似于对实施例 186 描述的方法,使用 3,5-二氟-苯胺代替步骤 a) 中的间-甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):224.4($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[1525] 实施例 293

[1526] (2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-甲基-胺

[1527]

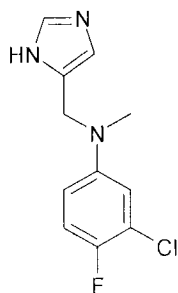


[1528] 按照类似于对实施例 186 描述的方法,使用 2,2-二氟-5-氨基-苯并间二氧杂环戊烯代替步骤 a) 中的间-甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):268.1($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[1529] 实施例 294

[1530] (3-氯-4-氟-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-甲基-胺

[1531]

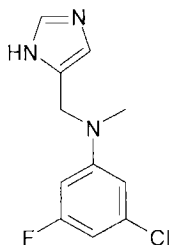


[1532] 按照类似于对实施例 186 描述的方法,使用 3-氯-4-氟-苯胺代替步骤 a) 中的间-甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):MS(ISP):242.2($[^{37}\text{ClM}+\text{H}]^+$), 240.1($[^{35}\text{ClM}+\text{H}]^+$)。

[1533] 实施例 295

[1534] (3-氯-5-氟-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-甲基-胺

[1535]

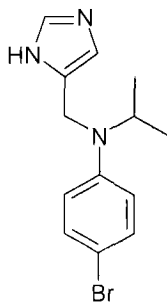


[1536] 按照类似于对实施例 186 描述的方法,使用 3-氯-5-氟-苯胺代替步骤 a) 中的间-甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):MS(ISP):242.2($[^{37}\text{ClM}+\text{H}]^+$), 240.1($[^{35}\text{ClM}+\text{H}]^+$)。

[1537] 实施例 296

[1538] (4-溴-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[1539]

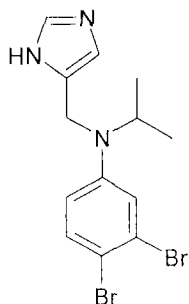


[1540] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 4-溴-苯胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):296.1($[^{81}\text{BrM}+\text{H}]^+$), 294.0($[^{79}\text{BrM}+\text{H}]^+$)。

[1541] 实施例 297

[1542] (3,4-二溴-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[1543]



[1544] a) (4-溴-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1545] 按照类似于对实施例 180 描述的方法,使用 3,4-二溴苯胺代替 3,4-二氟苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):334.1(^{81}Br M+H) $^{+}$),331.9($^{81}\text{Br}^{79}\text{Br}$ M+H) $^{+}$),329.9(^{79}Br M+H) $^{+}$)。

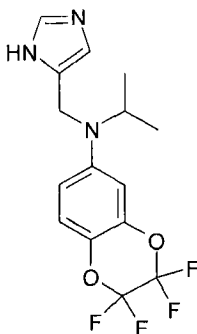
[1546] b) (3,4-二溴-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[1547] 按照类似于对实施例 67 步骤 b) 描述的方法,得到标题化合物,MS(ISP):376.1(^{81}Br M+H) $^{+}$),374.1($^{81}\text{Br}^{79}\text{Br}$ M+H) $^{+}$),372.0(^{79}Br M+H) $^{+}$)。

[1548] 实施例 298

[1549] (1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(2,2,3,3-四氟-2,3-二氢-苯并[1,4]二噁烯-6-基)-胺

[1550]

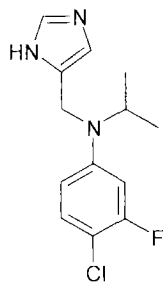


[1551] 按照类似于对实施例 297 描述的方法,使用 2,2,3,3-四氟-6-氨基苯并二噁烯代替步骤 a) 中的 3,4-二溴苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):346.3([M+H) $^{+}$)。

[1552] 实施例 299

[1553] (4-氯-3-氟-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[1554]

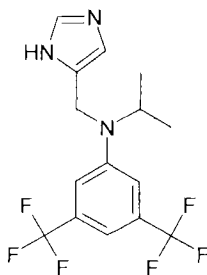


[1555] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 4-氯-3-氟-苯胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):270.2(^{37}Cl M+H) $^{+}$),268.2(^{35}Cl M+H) $^{+}$)。

[1556] 实施例 300

[1557] (3,5-双-三氟甲基-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[1558]

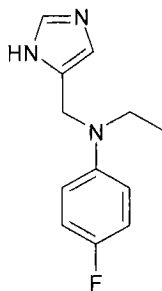


[1559] 按照类似于对实施例 297 描述的方法,使用 3,5-双(三氟甲基)苯胺代替步骤 a) 中的 3,4-二溴苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):352.5([M+H]⁺)。

[1560] 实施例 301

[1561] 乙基-(4-氟-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1562]



[1563] a) (4-氟-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1564] 向 4-氟苯胺 (0.60g, 5.40mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (5ml) 中的溶液中加入 4-乙酰基咪唑 (0.78g, 8.10mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠 (2.29g, 10.8mmol) 和乙酸 (0.06ml)。于 50℃ 将该反应混合物搅拌 4h。然后将反应混合物真空浓缩,使用快速色谱法(柱: **Isolute**[®] Flash-NH₂(Separtis);洗脱剂:甲醇/二氯甲烷梯度)将残余物进行纯化,得到白色固体 (160mg, 16%);MS(ISP):192.2((M+H)⁺)。

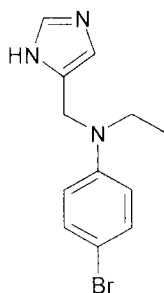
[1565] b) 乙基-(4-氟-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1566] 向 (4-氟-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺 (0.20g, 1.05mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (6ml) 中的溶液中加入乙醛 (0.30ml, 5.23mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠 (0.67g, 3.14mmol) 和乙酸 (0.06ml)。于 40℃ 将该反应混合物搅拌 16h。然后将反应混合物真空浓缩,使用快速色谱法(柱: **Isolute**[®] Flash-NH₂(Separtis);洗脱剂:甲醇/乙酸乙酯/庚烷梯度)将残余物进行纯化,得到白色固体 (131mg, 57%);MS(ISP):220.4((M+H)⁺)。

[1567] 实施例 302

[1568] (4-溴-苯基)-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1569]



[1570] a) (4-溴-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1571] 按照类似于对实施例 63 描述的方法,使用 4-溴苯胺代替 2-甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):254.0($^{81}\text{Br M}+\text{H}^+$),252.1($^{79}\text{Br M}+\text{H}^+$)。

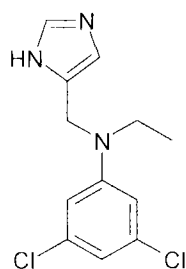
[1572] b) (4-溴-苯基)-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1573] 按照类似于对实施例 301 步骤 b) 描述的方法,得到标题化合物,MS(ISP):282.1($^{81}\text{Br M}+\text{H}^+$),280.0($^{79}\text{Br M}+\text{H}^+$)。

[1574] 实施例 303

[1575] (3,5-二氯-苯基)-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1576]

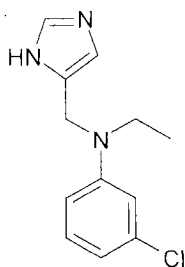


[1577] 按照类似于对实施例 301 描述的方法,使用 3,5-二氯-苯胺代替步骤 a) 中的 4-氟苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):274.0($^{37}\text{Cl M}+\text{H}^+$),272.1($^{37}\text{Cl}^{35}\text{Cl M}+\text{H}^+$),270.2($^{35}\text{Cl M}+\text{H}^+$)。

[1578] 实施例 304

[1579] (3-氯-苯基)-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1580]

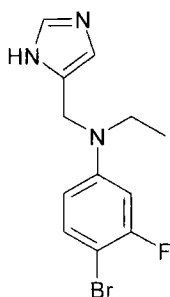


[1581] 按照类似于对实施例 301 描述的方法,使用 3,5-二氯-苯胺代替步骤 a) 中的 4-氟苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):238.0($^{37}\text{Cl M}+\text{H}^+$),236.1($^{35}\text{Cl M}+\text{H}^+$)。

[1582] 实施例 305

[1583] (4-溴-3-氟-苯基)-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1584]

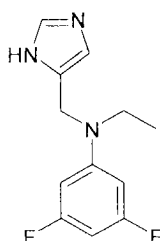


[1585] 按照类似于对实施例 301 描述的方法,使用 4-溴-3-氟-苯胺代替步骤 a) 中的 4-氟苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):300.0 ($[^{81}\text{Br} \text{ M}+\text{H}]^+$),298.1 ($[^{79}\text{Br} \text{ M}+\text{H}]^+$)。

[1586] 实施例 306

[1587] (3,5-二氟-苯基)-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1588]

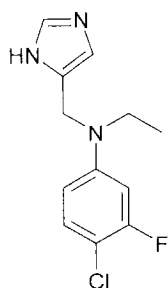


[1589] 按照类似于对实施例 301 描述的方法,使用 3,5-二氟-苯胺代替步骤 a) 中的 4-氟苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):238.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[1590] 实施例 307

[1591] (4-氯-3-氟-苯基)-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1592]

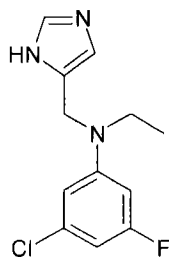


[1593] 按照类似于对实施例 302 描述的方法,使用 4-氯-3-氟-苯胺代替步骤 a) 中的 4-溴苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):256.0 ($[^{37}\text{Cl} \text{ M}+\text{H}]^+$),254.1 ($[^{35}\text{Cl} \text{ M}+\text{H}]^+$)。

[1594] 实施例 308

[1595] (3-氯-5-氟-苯基)-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1596]



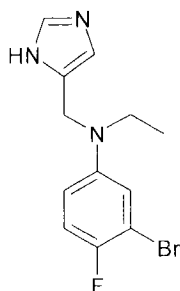
[1597] 按照类似于对实施例 302 描述的方法,使用 3-氯-5-氟-苯胺代替步骤 a) 中的

4- 溴苯胺, 得到标题化合物, MS (ISP) : 256. 0 ($[\text{C}^{37}\text{ClM}+\text{H}]^+$), 253. 9 ($[\text{C}^{35}\text{ClM}+\text{H}]^+$)。

[1598] 实施例 309

[1599] (3- 溴 -4- 氟 - 苯基) - 乙基 - (1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 胺

[1600]

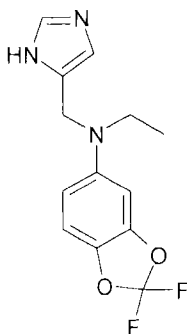


[1601] 按照类似于对实施例 301 描述的方法, 使用 3- 溴 -4- 氟 - 苯胺代替步骤 a) 中的 4- 氟苯胺, 得到标题化合物, MS (ISP) : 300. 0 ($[\text{C}^{81}\text{BrM}+\text{H}]^+$), 298. 1 ($[\text{C}^{79}\text{BrM}+\text{H}]^+$)。

[1602] 实施例 310

[1603] (2,2- 二氟 - 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基) - 乙基 - (1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 胺

[1604]

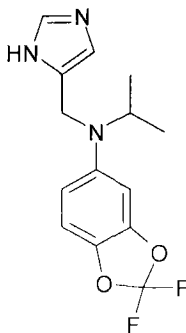


[1605] 按照类似于对实施例 302 描述的方法, 使用 2,2- 二氟 -5- 氨基 - 苯并间二氧杂环戊烯代替步骤 a) 中的 4- 溴苯胺, 得到标题化合物, MS (ISP) : 282. 0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[1606] 实施例 311

[1607] (2,2- 二氟 - 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基) - (1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 异丙基 - 胺

[1608]



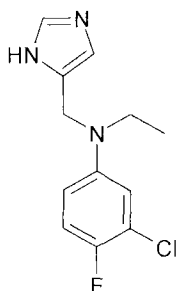
[1609] 按照类似于对实施例 67 描述的方法, 使用 2,2- 二氟 -5- 氨基苯并间二氧杂环戊烯代替步骤 a) 中的 4- 三氟甲氧基苯胺, 以类似收率得到标题化合物, MS (ISP) :

296.4 ($[M+H]^+$)。

[1610] 实施例 312

[1611] (3-氯-4-氟-苯基)-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1612]

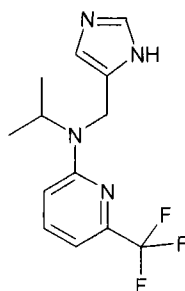


[1613] 按照类似于对实施例 302 描述的方法,使用 3-氯-4-氟-苯胺代替步骤 a) 中的 4-溴苯胺,得到标题化合物,MS (ISP) :256.1 ($[^{37}\text{Cl} \text{ M}+H]^+$),253.9 ($[^{35}\text{Cl} \text{ M}+H]^+$)。

[1614] 实施例 313

[1615] (3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-胺

[1616]

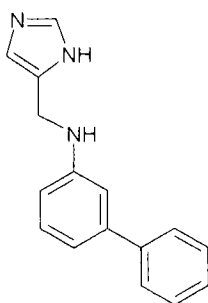


[1617] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 2-氨基-6-三氟甲基-吡啶代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :285.0 ($(M+H)^+$)。

[1618] 实施例 314

[1619] 联苯-3-基-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1620]

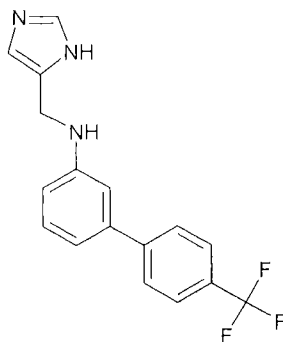


[1621] 按照类似于对实施例 63 描述的方法,使用 3-氨基联苯代替 2-甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :250.1 ($(M+H)^+$)。

[1622] 实施例 315

[1623] (3H-咪唑-4-基甲基)-(4'-三氟甲基-联苯-3-基)-胺

[1624]

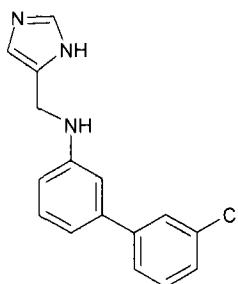


[1625] 按照类似于对实施例 63 描述的方法,使用 4'-三氟甲基-联苯-3-基胺代替 2-甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):318.0((M+H)⁺)。

[1626] 实施例 316

[1627] (3'-氯-联苯-3-基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1628]

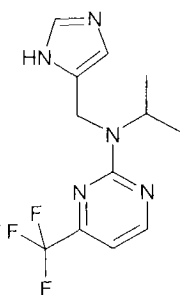


[1629] 按照类似于对实施例 63 描述的方法,使用 3'-氯-联苯-3-基胺代替 2-甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):284.0((M+H)⁺)。

[1630] 实施例 317

[1631] (1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(4-三氟甲基-嘧啶-2-基)-胺

[1632]

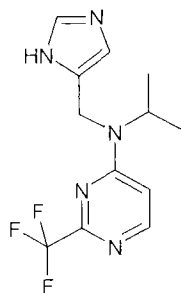


[1633] 按照类似于对实施例 210 描述的方法,使用异丙胺代替步骤 a) 中的乙胺并且使用 2-氯-4-(三氟甲基)-嘧啶代替步骤 b) 中的 2-氯-4-甲氧基-嘧啶,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):286.3((M+H)⁺)。

[1634] 实施例 318

[1635] (1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(2-三氟甲基-嘧啶-4-基)-胺

[1636]

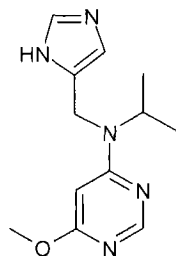


[1637] 按照类似于对实施例 210 描述的方法,使用异丙胺代替步骤 a) 中的乙胺并且使用 4-氯-2-(三氟甲基)-嘧啶代替步骤 b) 中的 2-氯-4-甲氧基-嘧啶,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):286.0((M+H)⁺)。

[1638] 实施例 319

[1639] (1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(6-甲氧基-嘧啶-4-基)-胺

[1640]

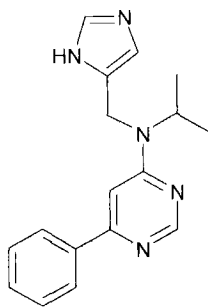


[1641] 按照类似于对实施例 210 描述的方法,使用异丙胺代替步骤 a) 中的乙胺并且使用 4-氯-6-甲氧基-嘧啶代替步骤 b) 中的 2-氯-4-甲氧基-嘧啶,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):248.1((M+H)⁺)。

[1642] 实施例 320

[1643] (1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(6-苯基-嘧啶-4-基)-胺

[1644]

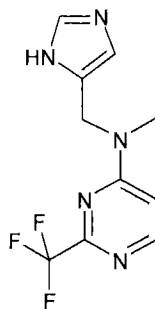


[1645] 按照类似于对实施例 210 描述的方法,使用异丙胺代替步骤 a) 中的乙胺并且使用 4-氯-6-苯基-嘧啶代替步骤 b) 中的 2-氯-4-甲氧基-嘧啶,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):294.2((M+H)⁺)。

[1646] 实施例 321

[1647] (1H-咪唑-4-基甲基)-甲基-(2-三氟甲基-嘧啶-4-基)-胺

[1648]

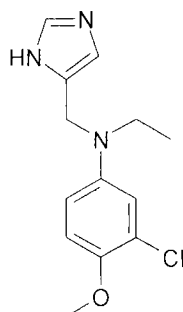


[1649] 按照类似于对实施例 210 描述的方法,使用甲胺代替步骤 a) 中的乙胺并且使用 4-氯-2-(三氟甲基)-嘧啶代替步骤 b) 中的 2-氯-4-甲氧基-嘧啶,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):258.0((M+H)⁺)。

[1650] 实施例 322

[1651] (3-氯-4-甲氧基-苯基)-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1652]

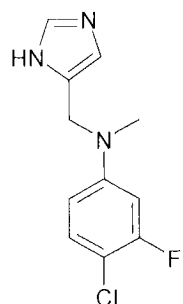


[1653] 按照类似于对实施例 302 描述的方法,使用 3-氯-4-甲氧基-苯胺代替步骤 a) 中的 4-溴苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):268.2([³⁷Cl M+H]⁺),266.1([³⁵Cl M+H]⁺)。

[1654] 实施例 323

[1655] (4-氯-3-氟-苯基)-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-甲基-胺

[1656]

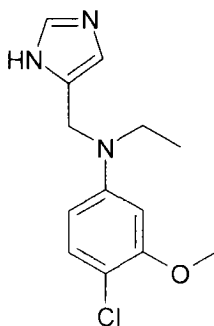


[1657] 按照类似于对实施例 186 描述的方法,使用 4-氯-3-氟-苯胺代替步骤 a) 中的间-甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):242.1([³⁷Cl M+H]⁺),240.1([³⁵Cl M+H]⁺)。

[1658] 实施例 324

[1659] (4-氯-3-甲氧基-苯基)-乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1660]

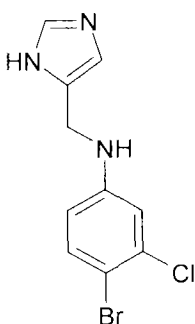


[1661] 按照类似于对实施例 302 描述的方法,使用 4-氯-3-甲氧基-苯胺代替步骤 a) 中的 4-溴苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):268.2(^{37}Cl $[\text{M}+\text{H}]^+$),266.2(^{35}Cl $[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[1662] 实施例 325

[1663] (4-溴-3-氯-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1664]

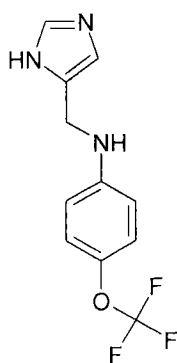


[1665] 按照类似于对实施例 63 描述的方法,使用 4-溴-3-氯-苯胺代替 2-甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):290.1($^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$),288.1($^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl}/^{79}\text{Br}^{37}\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$),286.1($^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[1666] 实施例 326

[1667] (1H-咪唑-4-基甲基)-(4-三氟甲氧基-苯基)-胺

[1668]

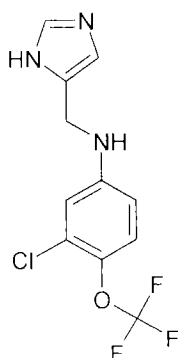


[1669] 按照类似于对实施例 63 描述的方法,使用 4-(三氟甲氧基)-苯胺代替 2-甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):258.3($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[1670] 实施例 327

[1671] (3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1672]

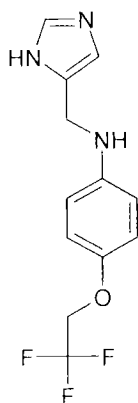


[1673] 按照类似于对实施例 63 描述的方法,使用 3-氯-4-(三氟甲氧基)苯胺代替 2-甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):294.0 ($^{37}\text{Cl} [\text{M}+\text{H}]^+$),292.1 ($^{35}\text{Cl} [\text{M}+\text{H}]^+$)。

[1674] 实施例 328

[1675] (1H-咪唑-4-基甲基)-[4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-胺

[1676]

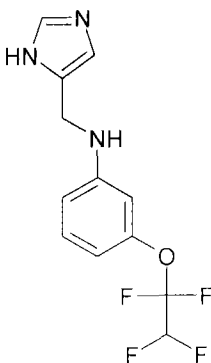


[1677] 按照类似于对实施例 63 描述的方法,使用 4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基胺代替 2-甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):272.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[1678] 实施例 329

[1679] (1H-咪唑-4-基甲基)-[3-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-胺

[1680]

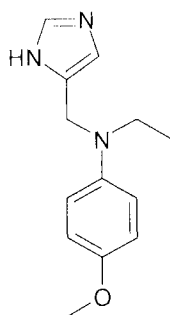


[1681] 按照类似于对实施例 63 描述的方法,使用 3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯胺代替 2-甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):290.0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[1682] 实施例 330

[1683] 乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-(4-甲氧基-苯基)-胺

[1684]

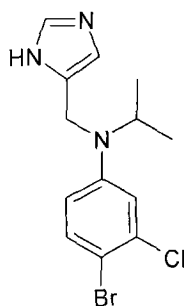


[1685] 按照类似于对实施例 302 描述的方法,使用 4- 甲氧基 - 苯胺代替步骤 a) 中的 4- 溴苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):232.1([M+H]⁺)。

[1686] 实施例 331

[1687] (4- 溴 -3- 氯 - 苯基)-(1H- 咪唑 -4- 基甲基)- 异丙基 - 胺

[1688]

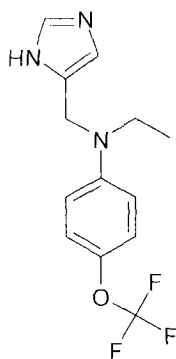


[1689] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 4- 溴 -3- 氯 - 苯胺代替步骤 a) 中的 4- 三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):332.1(⁸¹Br³⁷Cl [M+H]⁺), 330.0(⁸¹Br³⁵Cl/⁷⁹Br³⁷Cl [M+H]⁺), 328.1(⁷⁹Br³⁵Cl [M+H]⁺)。

[1690] 实施例 332

[1691] 乙基 -(1H- 咪唑 -4- 基甲基)-(4- 三氟甲氧基 - 苯基)- 胺

[1692]

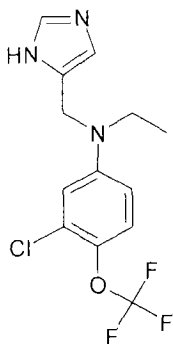


[1693] 按照类似于对实施例 302 描述的方法,使用 4- 三氟甲氧基 - 苯胺代替步骤 a) 中的 4- 溴苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):286.1([M+H]⁺)。

[1694] 实施例 333

[1695] (3- 氯 -4- 三氟甲氧基 - 苯基)- 乙基 -(1H- 咪唑 -4- 基甲基)- 胺

[1696]

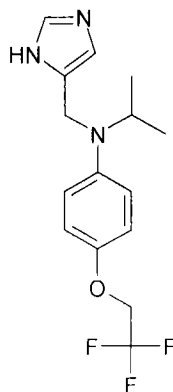


[1697] 按照类似于对实施例 302 描述的方法,使用 3-氯-4-三氟甲氧基-苯胺代替步骤 a) 中的 4-溴苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):322.2($[^{37}\text{ClM}+\text{H}]^+$),320.1($[^{35}\text{ClM}+\text{H}]^+$)。

[1698] 实施例 334

[1699] (1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-[4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-胺

[1700]

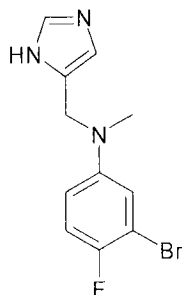


[1701] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯胺代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):314.0($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[1702] 实施例 335

[1703] (3-溴-4-氟-苯基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-甲基-胺

[1704]

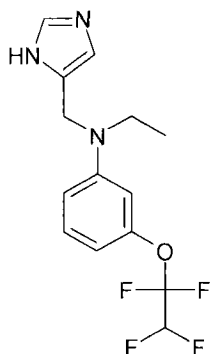


[1705] 按照类似于对实施例 186 描述的方法,使用 3-溴-4-氟-苯胺代替步骤 a) 中的间-甲氧基苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):MS(ISP):285.9($[^{81}\text{BrM}+\text{H}]^+$),283.9($[^{79}\text{BrM}+\text{H}]^+$)。

[1706] 实施例 336

[1707] 乙基-(1H-咪唑-4-基甲基)-[3-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-胺

[1708]

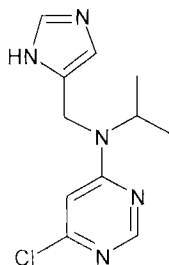


[1709] 按照类似于对实施例 302 描述的方法,使用 3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯胺代替步骤 a) 中的 4-溴苯胺,得到标题化合物,MS(ISP):318.0([M+H]⁺)。

[1710] 实施例 337

[1711] (6-氯-嘧啶-4-基)-(1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[1712]

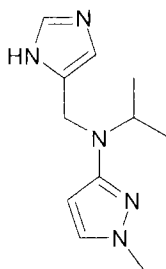


[1713] 按照类似于对实施例 210 描述的方法,使用异丙胺代替步骤 a) 中的乙胺并且使用 4,6-二氯嘧啶代替步骤 b) 中的 2-氯-4-甲氧基-嘧啶,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):252.1((M+H)⁺)。

[1714] 实施例 338

[1715] (1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-胺

[1716]

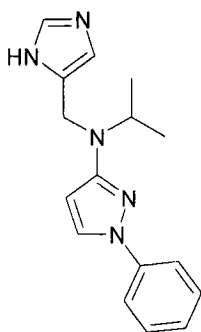


[1717] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 3-氨基-1-甲基吡唑代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):220.4([M+H]⁺)。

[1718] 实施例 339

[1719] (1H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-(1-苯基-1H-吡唑-3-基)-胺

[1720]

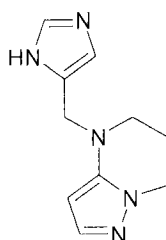


[1721] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 1- 苯基 -1H- 吡唑 -3- 基胺代替步骤 a) 中的 4- 三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :282. 1 ([M+H]⁺)。

[1722] 实施例 340

[1723] 乙基 -(1H- 咪唑 -4- 基甲基) -(2- 甲基 -2H- 吡唑 -3- 基) - 胺

[1724]

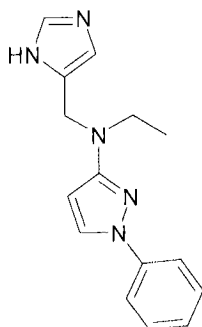


[1725] 按照类似于对实施例 302 描述的方法,使用 5- 氨基 -1- 甲基吡唑代替步骤 a) 中的 4- 溴苯胺,得到标题化合物,MS (ISP) :206. 1 ([M+H]⁺)。

[1726] 实施例 341

[1727] 乙基 -(1H- 咪唑 -4- 基甲基) -(1- 苯基 -1H- 吡唑 -3- 基) - 胺

[1728]

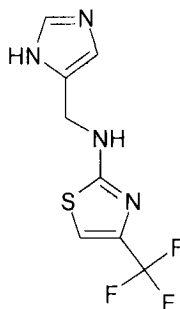


[1729] 按照类似于对实施例 302 描述的方法,使用 1- 苯基 -1H- 吡唑 -3- 基胺代替步骤 a) 中的 4- 溴苯胺,得到标题化合物,MS (ISP) :268. 3 ([M+H]⁺)。

[1730] 实施例 342

[1731] (1H- 咪唑 -4- 基甲基) -(4- 三氟甲基 - 噻唑 -2- 基) - 胺

[1732]

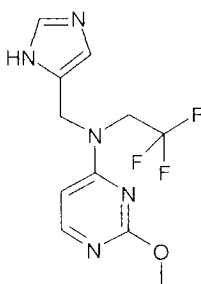


[1733] 按照类似于对实施例 63 描述的方法,使用 4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-胺代替 2-甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):249.1 ($[M+H]^+$)。

[1734] 实施例 343

[1735] (1H-咪唑-4-基甲基)-(2-甲氧基-嘧啶-4-基)-(2,2,2-三氟-乙基)-胺

[1736]

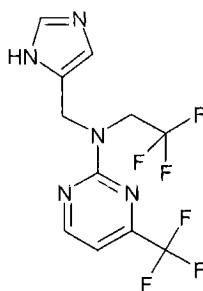


[1737] 按照类似于对实施例 229 描述的方法,使用 2,2,2-三氟乙胺代替步骤 a) 中的乙胺并且使用在 1,2-二甲氧基乙烷中的甲醇钠代替步骤 b) 中的在二甲基甲酰胺中的氢化钠/苯酚,以类似收率得到标题化合物, MS (ISP): 288.1 ((M+H)⁺)。

[1738] 实施例 344

[1739] (1H-咪唑-4-基甲基)-(2,2,2-三氟-乙基)-(4-三氟甲基-嘧啶-2-基)-胺

[1740]

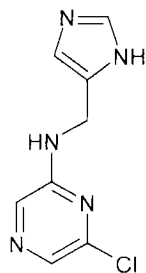


[1741] 按照类似于对实施例 210 描述的方法,使用 2,2,2-三氟乙胺代替步骤 a) 中的乙胺并且使用 2-氯-4-(三氟甲基)-嘧啶代替步骤 b) 中的 2-氯-4-甲氧基-嘧啶,以类似收率得到标题化合物,MS(ISP):326.3((M+H)⁺)。

[1742] 实施例 345

[1743] (6-氯-吡嗪-2-基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-胺

[1744]

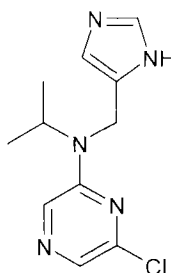


[1745] 按照类似于对实施例 63 描述的方法,使用 2-氨基-6-氯吡嗪代替 2-甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :209. 8 ;211. 8 ((M+H)⁺)。

[1746] 实施例 346

[1747] (6-氯-吡嗪-2-基)-(3H-咪唑-4-基甲基)-异丙基-胺

[1748]



[1749] 按照类似于对实施例 67 描述的方法,使用 2-氨基-6-氯吡嗪代替步骤 a) 中的 4-三氟甲氧基苯胺,以类似收率得到标题化合物,MS (ISP) :252. 3 ;254. 3 ((M+H)⁺)。