



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 107635994 B

(45)授权公告日 2019.11.05

(21)申请号 201680022588.8

(22)申请日 2016.02.25

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 107635994 A

(43)申请公布日 2018.01.26

(30)优先权数据

10-2015-0027395 2015.02.26 KR

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.10.18

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/KR2016/001887 2016.02.25

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2016/137260 EN 2016.09.01

(73)专利权人 爱思开生物制药株式会社

地址 韩国首尔市

(72)发明人 朴天应 张龙九 慎容济 金智连

咸升模 金用吉 閔惠景 车秀凤

郑孝俊 李柱英 韩胜男 郑镇龙

崔恩珠 郑灿美 朴钟实 李知远

赵南仑 柳垠朱 孟哲永

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 温宏艳 鲁炜

(51)Int.Cl.

C07D 487/04(2006.01)

A61K 31/4188(2006.01)

A61K 31/519(2006.01)

A61K 31/437(2006.01)

A61K 31/505(2006.01)

A61K 31/53(2006.01)

A61P 25/18(2006.01)

(56)对比文件

CN 101239981 A,2008.08.13,

US 2012/0041002 A1,2012.02.16,

WO 2013/102145 A1,2013.07.04,

US 2014/0057870 A1,2014.02.27,

US 2014/0275152 A1,2014.09.18,

Tobias Noeske et al..“Predicting Compound Selectivity by Self-Organizing Maps: Cross-Activities of Metabotropic Glutamate Receptor Antagonists”.《ChemMedChem》.2006,第1卷(第10期),第1066-1068页.

审查员 马冲

权利要求书14页 说明书86页

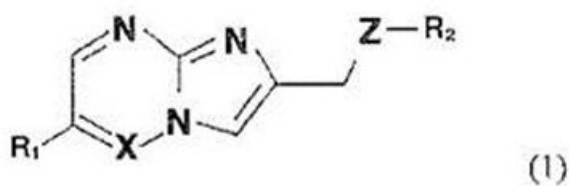
(54)发明名称

咪唑并嘧啶和咪唑并三嗪衍生物和包含其的药物组合物

(57)摘要

本公开提供了化学式(1)的化合物或其药学上可接受的盐,以及包含其的药物组合物。化学式(1)的化合物或其药学上可接受的盐充当代谢型谷氨酸受体亚型5(mGluR5)的正性别构调节剂,因此可用于预防或治疗由谷氨酸功能障碍和mGluR5介导的病症。

1. 以下化学式 (1) 的化合物或其药学上可接受的盐:



其中

X是CH或N;

Z是O或S;

R₁是任选地被一个或多个选自以下的取代基取代的芳基: 卤素、羟基、烷基、烷氧基、烷基硫基、氨基、二(烷基)氨基、氰基、甲酰基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基甲酰基氧基烷基、烷基-C(=O)-O-烷基、二(烷基)氨基烷基和5-或6-元杂环烷基烷基; 或任选地被一个或多个选自卤素、羟基、烷基、烷氧基和卤代烷基的取代基取代的5-至12-元不饱和杂环基; 且

R₂是任选地被一个或多个选自卤素、氖、羟基和烷基的取代基取代的芳基; 或任选地被一个或多个选自卤素和烷基的取代基取代的5-至12-元不饱和杂环基。

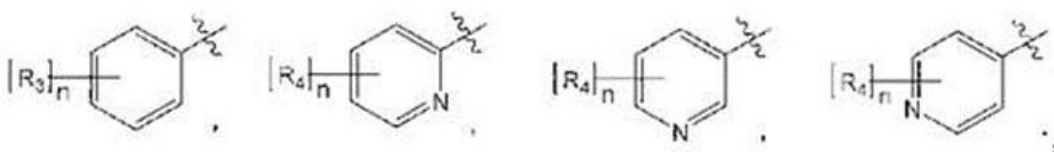
2. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

R₁是任选地被一个或多个选自以下的取代基取代的C₆-C₁₂芳基: 卤素、羟基、C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷氧基、C₁-C₅烷基硫基、氨基、二(C₁-C₅烷基)氨基、氰基、甲酰基、卤代-C₁-C₅烷基、羟基-C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷氧基-C₁-C₅烷基、氨基甲酰基氧基-C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷基-C(=O)-O-C₁-C₅烷基、二(C₁-C₅烷基)氨基-C₁-C₅烷基和5-或6-元杂环烷基-C₁-C₅烷基, 其中杂环烷基具有1-3个选自N、O和S的杂原子; 或具有1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至12-元不饱和杂环基, 其任选地被一个或多个选自卤素、羟基、C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷氧基和卤代-C₁-C₅烷基的取代基取代; 且

R₂是任选地被一个或多个选自卤素、氖、羟基和C₁-C₅烷基的取代基取代的C₆-C₁₂芳基; 或具有1-3个选自N、O和S的杂原子的5-至12-元不饱和杂环基, 其任选地被一个或多个选自卤素和C₁-C₅烷基的取代基取代。

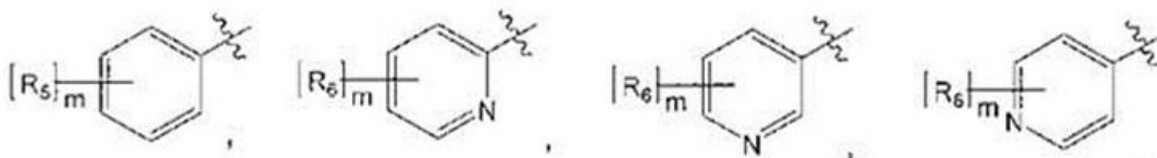
3. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

R₁选自:



其中n是0、1、2、3或4; 每个R₃选自卤素、羟基、C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷氧基、C₁-C₅烷基硫基、氨基、二(C₁-C₅烷基)氨基、氰基、甲酰基、卤代-C₁-C₅烷基、羟基-C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷氧基-C₁-C₅烷基、氨基甲酰基氧基-C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷基-C(=O)-O-C₁-C₅烷基、二(C₁-C₅烷基)氨基-C₁-C₅烷基和5-或6-元杂环烷基-C₁-C₅烷基; 且每个R₄选自卤素、羟基、C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷氧基和卤代-C₁-C₅烷基; 且

R₂选自:



其中m是0、1、2、3或4；R₅选自卤素、氘、羟基和C₁-C₅烷基；且R₆选自卤素和C₁-C₅烷基。

4. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R₁是任选地被1至3个选自以下的取代基取代的苯基：卤素、羟基、C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷氧基、C₁-C₅烷基硫基、氨基、二(C₁-C₅烷基)氨基、氰基、甲酰基、卤代-C₁-C₅烷基、羟基-C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷氧基-C₁-C₅烷基、氨基甲酰基氧基-C₁-C₅烷基和C₁-C₅烷基-C(=O)-O-C₁-C₅烷基；或具有1-3个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元不饱和杂环基，其任选地被1至3个选自卤素、羟基、C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷氧基和卤代-C₁-C₅烷基的取代基取代。

5. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R₂是任选地被1至5个选自卤素、氘、羟基和C₁-C₅烷基的取代基取代的苯基；或具有1至3个选自N、O和S的杂原子的5-或6-元杂芳基，其任选地被1至3个选自卤素和C₁-C₅烷基的取代基取代。

6. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中

X是CH或N；

Z是O；

R₁是任选地被1至3个选自以下的取代基取代的苯基：卤素、羟基、C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷氧基、C₁-C₅烷基硫基、氨基、二(C₁-C₅烷基)氨基、氰基、甲酰基、卤代-C₁-C₅烷基、羟基-C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷氧基-C₁-C₅烷基、氨基甲酰基氧基-C₁-C₅烷基和C₁-C₅烷基-C(=O)-O-C₁-C₅烷基；或具有1或2个选自N、O和S的杂原子的5-至9-元不饱和杂环基，其任选地被1或2个选自卤素、羟基、C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷氧基和卤代-C₁-C₅烷基的取代基取代；且

R₂是任选地被1至5个选自卤素、氘、羟基和C₁-C₅烷基的取代基取代的苯基；或具有1或2个氮原子的6-元杂芳基，其任选地被1或2个选自卤素和C₁-C₅烷基的取代基取代。

7. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中

R₁是任选地被1至3个选自以下的取代基取代的苯基：卤素、羟基、C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷氧基、C₁-C₅烷基硫基、氨基、二(C₁-C₅烷基)氨基、氰基、甲酰基、卤代-C₁-C₅烷基、羟基-C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷氧基-C₁-C₅烷基、氨基甲酰基氧基-C₁-C₅烷基和C₁-C₅烷基-C(=O)-O-C₁-C₅烷基；未被取代或被1或2个卤素取代的1,3-苯并二氧杂环戊烯基；或任选地被1或2个选自卤素、羟基、C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷氧基和卤代-C₁-C₅烷基的取代基取代的吡啶基或嘧啶基；且

R₂是任选地被1至5个选自卤素、氘、羟基和C₁-C₅烷基的取代基取代的苯基；或任选地被1或2个选自卤素和C₁-C₅烷基的取代基取代的吡啶基。

8. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，

其中，

X是CH；

Z是O；

R₁是任选地被1至3个选自以下的取代基取代的苯基：卤素、羟基、C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷氧基、C₁-C₅烷基硫基、氨基、卤代-C₁-C₅烷基、羟基-C₁-C₅烷基和C₁-C₅烷氧基-C₁-C₅烷基；且

R₂是任选地被1或2个选自卤素和C₁-C₅烷基的取代基取代的吡啶基。

9. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物选自:
- 6-(2-氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
 - 2-苯氧基甲基-6-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
 - 6-(2,4-二氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
 - 6-(2-甲氧基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
 - 6-(2-甲基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
 - 6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
 - 6-(2,3-二氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
 - 6-(4-氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
 - 6-(3-氨基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
 - 6-(2-氨基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
 - 6-(3-氨基-6-甲基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
 - 6-(3-氨基-4-氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
 - 6-(3-氯-4-氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
 - 6-(2-二甲基氨基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
 - 6-(2-氯-4-氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
 - 6-(2-羟基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
 - 6-(3-羟基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
 - 6-(4-氟-2-三氟甲基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
 - 6-(3,4-二氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
 - 6-(2-甲氧基-4-氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
 - 6-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
 - 6-(4-氯-2-甲氧基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
 - 6-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
 - 6-(7-氟苯并[1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
 - 6-(4-氟-2-羟基甲基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
 - 6-(4-氟-2-甲基噻吩基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
 - 6-(2-氨基-4-氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
 - 6-(2,4-二氟-5-甲氧基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
 - 6-(2-氟吡啶-3-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
 - 6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
 - 6-(6-氟吡啶-3-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
 - 6-(4-甲基吡啶-3-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
 - 6-(2,6-二氟吡啶-3-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
 - 6-(6-氯吡啶-3-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
 - 6-(2-氟吡啶-4-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
 - 6-(3-氯吡啶-4-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
 - 6-(4-氯苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
 - 6-(6-氟-4-甲基-3-吡啶基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;

6-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
6-(5-氟-2-吡啶基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
6-(2,4-二氟苯基)-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
6-(4-氟-3-羟基苯基)-2-(3-氟苯氧基甲基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶；
6-(2-氨基苯基)-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
6-(3-氯吡啶-4-基)-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
6-(4-甲基吡啶-3-基)-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
6-(2,4-二氟苯基)-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
6-(3-氯吡啶-4-基)-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
6-(2,6-二甲基苯基)-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-(6-氟-3-吡啶基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
4-[[6-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基]甲氧基]苯酚；
2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
2-[(3-氟苯氧基)甲基]-6-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
2-氟-5-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯酚；
2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶；
5-氟-2-[2-[(3-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯酚；
5-氟-2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯酚；
6-(4-氟苯基)-2-[(2,3,4,5,6-五氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-(邻-甲苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
6-(5-氟-2-甲基-苯基)-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-(2-氟-4-吡啶基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯酚；
6-(2-氟-4-甲基-苯基)-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺；
6-(2-氯-4-氟-苯基)-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
4-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-3-甲氧基-苯甲腈；
6-(4-氯-2-甲氧基-苯基)-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
2-氟-5-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺；
6-(2,6-二氟-3-吡啶基)-2-[(3-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
5-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-2-甲基-苯胺；
4,5-二氟-2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺；
2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-5-甲基-苯胺；
5-氯-2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺；
2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-4-甲基-苯胺；
5-氟-2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺；

2-[(4-氟苯氧基) 甲基]-6-(4-甲基-3-吡啶基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[(3-氟苯氧基) 甲基]-6-(2-氟-4-吡啶基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[(3-氟苯氧基) 甲基]-6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基] 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[(3-氟苯氧基) 甲基]-6-(6-氟-3-吡啶基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[(3-氟苯氧基) 甲基]-6-(2-氟-3-吡啶基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(5,6-二氟-3-吡啶基)-2-[(4-氟苯氧基) 甲基] 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
5-[2-[(4-氟苯氧基) 甲基] 咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-2-甲氧基-苯胺;
2-[(4-氟苯氧基) 甲基]-6-(5-氟-2-吡啶基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[(4-氟苯氧基) 甲基]-6-(5-甲氧基-2-吡啶基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氯-3-吡啶基)-2-[(4-氟苯氧基) 甲基] 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(5-氯-3-吡啶基)-2-[(4-氟苯氧基) 甲基] 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[(4-氟苯氧基) 甲基]-6-(5-甲氧基-3-吡啶基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
5-[2-[(4-氟苯氧基) 甲基] 咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基] 吡啶-2-醇;
6-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2-[(4-氟苯氧基) 甲基] 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[(4-氟苯氧基) 甲基]-6-(6-甲基-3-吡啶基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[(3-氟苯氧基) 甲基]-6-(5-氟-2-吡啶基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[(3-氟苯氧基) 甲基]-6-[4-氟-2-(三氟甲基) 苯基] 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
4-[2-[(3-氟苯氧基) 甲基] 咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-3-甲氧基-苯甲腈;
[5-氟-2-[2-[(3-氟苯氧基) 甲基] 咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基] 苯基] 甲醇;
[5-氟-2-[2-[(4-氟苯氧基) 甲基] 咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基] 苯基] 甲醇;
6-(4-氟-2-甲基硫烷基-苯基)-2-[(4-氟苯氧基) 甲基] 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[(4-氟苯氧基) 甲基]-6-(2-甲氧基-4-吡啶基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[2-[(3-氟苯氧基) 甲基] 咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-4-甲基-苯胺;
5-氟-2-[2-[(3-氟苯氧基) 甲基] 咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基] 苯胺;
6-(4-氟苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2-甲基苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2,4-二氟苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2,3-二氟苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(5-氟-2-甲基苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(3-氟-2-甲基苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(7-氟-2H-苯并[1,3] 二氧杂环戊烯-4-基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氯-2-甲氧基苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(3-氟-2-甲氧基-苯基)-2-(2-吡啶基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-[4-氟-2-(三氟甲基) 苯基]-2-(2-吡啶基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-甲基-苯基)-2-[(5-氟-2-吡啶基) 氧基甲基] 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2-乙基苯基)-2-(2-吡啶基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;

6-(4-氟-2-甲基-苯基)-2-[(4-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2-氟-4-甲基-苯基)-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-2-[(4-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]-6-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2,4-二氟苯基)-2-[(4-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(3-氟-2-甲氧基-苯基)-2-[(4-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2,3-二氟苯基)-2-[(4-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟苯基)-2-[(4-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(3-氟-2-甲基-苯基)-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[(4-氟-2-吡啶基)氧基甲基]-6-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]-6-(邻-甲苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氯-2-甲基-苯基)-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2,4-二甲基苯基)-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟苯基)-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-(2-吡啶基氧基甲基)-6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]-6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(5-氟-2-吡啶基)-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-氟-5-[2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺;
2-氟-5-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺;
[5-氟-2-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲醇;
3-甲氧基-4-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯甲腈;
4-[2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-3-甲氧基-苯甲腈;
6-(4-氟-2-甲基硫烷基-苯基)-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
[5-氟-2-[2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲醇;
4-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯甲腈;
6-[4-氟-2-(甲氧基甲基)苯基]-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
[2-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-5-(三氟甲基)苯基]甲醇;
6-(2-异丙基苯基)-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
4-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-3-(三氟甲基)苯甲醛;
6-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟苯基)-2-(吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-2-(吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2,4-二氟苯基)-2-(吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-羟基苯基)-2-(吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-2-(吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2,4-二氟苯基)-2-(吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2-甲基苯基)-2-(5-氟-吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(5-氟-吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;

6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-羟基苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2,4-二氟苯基)-2-(6-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(6-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(2-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(5-氯吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2,4-二氟苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2,3-二氟苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2-氟苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-羟基苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2-甲基苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2-羟基苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-羟基甲基苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟苯基)-2-[(5-氟-3-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[(2-氯-4-吡啶基)氧基甲基]-6-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[(5-氟-3-吡啶基)氧基甲基]-6-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[(2-氟-4-吡啶基)氧基甲基]-6-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
5-氟-2-[2-[(5-氟-3-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺;
5-氟-2-[2-[(2-氟-4-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺;
[5-氟-2-[2-[(5-氟-3-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲醇;
2-(2,4-二氟苯基)-6-(苯氧基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪;
2-(2,4-二氟苯基)-6-((吡啶-4-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪;
2-(2,4-二氟苯基)-6-((吡啶-2-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪;
2-(4-氟苯基)-6-((吡啶-4-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪;
2-(2-甲基苯基)-6-((吡啶-4-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪;
2-(2,4-二氟苯基)-6-((2-氟吡啶-4-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪;
2-(4-氟-2-甲基苯基)-6-((2-氟吡啶-4-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪;
2-(2-甲基苯基)-6-((2-氟吡啶-4-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪;
2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-6-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪;
2-(3-氟-2-甲基-苯基)-6-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪;
2-(4-氟-2-甲基-苯基)-6-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪;
2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪;
2-(4-氯-2-甲基-苯基)-6-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪;
2-(4-氟-2-甲基-苯基)-6-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪;
2-(4-氟-2-甲基-苯基)-6-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪;
氨基甲酸[5-氟-2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲酯;

- 氨基甲酸[5-氟-2-[2-(苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲酯；
氨基甲酸[5-氟-2-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲酯；
乙酸[5-氟-2-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲酯；
6-[2-(氯甲基)-4-氟-苯基]-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
6-[4-氟-2-(氟甲基)苯基]-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；和
6-[4-氟-2-(氟甲基)苯基]-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶。
10. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物选自：
6-(2,4-二氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
6-(2-甲基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
6-(4-氟-2-羟基甲基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
6-(2-氯-4-氟-苯基)-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
2-[(3-氟苯氧基)甲基]-6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
6-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
6-(4-氟苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
6-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
6-(4-氟-2-甲基-苯基)-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
6-(4-氟-2-甲基-苯基)-2-[(4-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
6-(4-氟苯基)-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
6-(5-氟-2-吡啶基)-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
[5-氟-2-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲醇；
6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
6-(2-甲基苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
2-(4-氟-2-甲基-苯基)-6-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪；和
6-[4-氟-2-(氟甲基)苯基]-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。
11. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物选自：
6-(2-氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
苯氧基甲基-6-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
6-(2,4-二氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
6-(2-甲氧基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
6-(2-甲基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
6-(2,3-二氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
6-(4-氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
6-(3-氨基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
6-(2-氨基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
6-(3-氨基-6-甲基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
6-(3-氨基-4-氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
6-(3-氯-4-氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；

6-(2-二甲基氨基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2-氯-4-氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2-羟基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(3-羟基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-三氟甲基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(3,4-二氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2-甲氧基-4-氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氯-2-甲氧基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(7-氟苯并[1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-羟基甲基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-甲基噻吩基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2-氨基-4-氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2,4-二氟-5-甲氧基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氯苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2,4-二氟苯基)-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-3-羟基苯基)-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2-氨基苯基)-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2,4-二氟苯基)-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2,6-二甲基苯基)-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
4-[[6-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基]甲氧基]苯酚;
2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[(3-氟苯氧基)甲基]-6-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-氟-5-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯酚;
2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
5-氟-2-[2-[(3-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯酚;
5-氟-2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯酚;
6-(4-氟苯基)-2-[(2,3,4,5,6-五氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-(邻-甲苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(5-氟-2-甲基-苯基)-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯酚;
6-(2-氟-4-甲基-苯基)-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺;
6-(2-氯-4-氟-苯基)-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
4-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-3-甲氧基-苯甲腈;
6-(4-氯-2-甲氧基-苯基)-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;

2-氟-5-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺;
5-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-2-甲基-苯胺;
4,5-二氟-2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺;
2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-5-甲基-苯胺;
5-氯-2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺;
2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-4-甲基-苯胺;
5-氟-2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺;
5-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-2-甲氧基-苯胺;
2-[(3-氟苯氧基)甲基]-6-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
4-[2-[(3-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-3-甲氧基-苯甲腈;
[5-氟-2-[2-[(3-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲醇;
[5-氟-2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲醇;
6-(4-氟-2-甲基硫烷基-苯基)-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[2-[(3-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-4-甲基-苯胺;
5-氟-2-[2-[(3-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺;
2-(2,4-二氟苯基)-6-(苯氧基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪;
氨基甲酸[5-氟-2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲酯;
氨基甲酸[5-氟-2-[2-(苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲酯
6-[2-(氯甲基)-4-氟-苯基]-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;和
6-[4-氟-2-(氟甲基)苯基]-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶。
12. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物选自:
6-(2-氟吡啶-3-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(6-氟吡啶-3-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-甲基吡啶-3-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2,6-二氟吡啶-3-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(6-氯吡啶-3-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2-氟吡啶-4-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(3-氯吡啶-4-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(6-氟-4-甲基-3-吡啶基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(5-氟-2-吡啶基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(3-氯吡啶-4-基)-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-甲基吡啶-3-基)-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(3-氯吡啶-4-基)-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-(6-氟-3-吡啶基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-(2-氟-4-吡啶基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2,6-二氟-3-吡啶基)-2-[(3-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;

2-[(4-氟苯氧基) 甲基]-6-(4-甲基-3-吡啶基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[(3-氟苯氧基) 甲基]-6-(2-氟-4-吡啶基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[(3-氟苯氧基) 甲基]-6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基] 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[(3-氟苯氧基) 甲基]-6-(6-氟-3-吡啶基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[(3-氟苯氧基) 甲基]-6-(2-氟-3-吡啶基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(5,6-二氟-3-吡啶基)-2-[(4-氟苯氧基) 甲基] 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[(4-氟苯氧基) 甲基]-6-(5-氟-2-吡啶基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[(4-氟苯氧基) 甲基]-6-(5-甲氧基-2-吡啶基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氯-3-吡啶基)-2-[(4-氟苯氧基) 甲基] 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(5-氯-3-吡啶基)-2-[(4-氟苯氧基) 甲基] 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[(4-氟苯氧基) 甲基]-6-(5-甲氧基-3-吡啶基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
5-[2-[(4-氟苯氧基) 甲基] 咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基] 吡啶-2-醇;
6-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2-[(4-氟苯氧基) 甲基] 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[(4-氟苯氧基) 甲基]-6-(6-甲基-3-吡啶基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[(3-氟苯氧基) 甲基]-6-(5-氟-2-吡啶基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶; 和
2-[(4-氟苯氧基) 甲基]-6-(2-甲氧基-4-吡啶基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶。

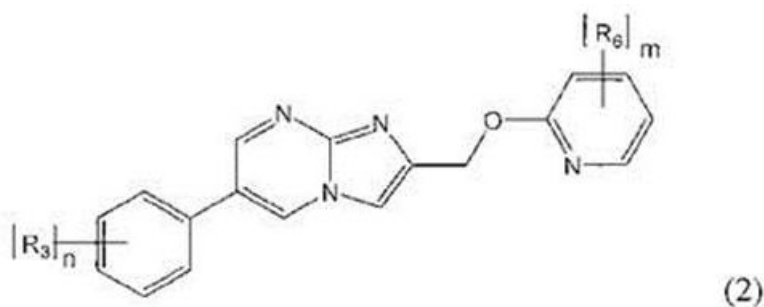
13. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物选自:

6-(4-氟苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2-甲基苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2,4-二氟苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2,3-二氟苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(5-氟-2-甲基苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(3-氟-2-甲基苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(7-氟-2H-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;

6-(4-氯-2-甲氧基苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(3-氟-2-甲氧基-苯基)-2-(2-吡啶基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-[4-氟-2-(三氟甲基) 苯基]-2-(2-吡啶基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-甲基-苯基)-2-[(5-氟-2-吡啶基) 氧基甲基] 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2-乙基苯基)-2-(2-吡啶基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-甲基-苯基)-2-[(4-氟-2-吡啶基) 氧基甲基] 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2-氟-4-甲基-苯基)-2-(2-吡啶基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-2-[(4-氟-2-吡啶基) 氧基甲基] 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[(5-氟-2-吡啶基) 氧基甲基]-6-[4-氟-2-(三氟甲基) 苯基] 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2,4-二氟苯基)-2-[(4-氟-2-吡啶基) 氧基甲基] 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(3-氟-2-甲氧基-苯基)-2-[(4-氟-2-吡啶基) 氧基甲基] 咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2,3-二氟苯基)-2-[(4-氟-2-吡啶基) 氧基甲基] 咪唑并[1,2-a]嘧啶;

6-(4-氟苯基)-2-[(4-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(3-氟-2-甲基-苯基)-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[(4-氟-2-吡啶基)氧基甲基]-6-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]-6-(邻-甲苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氯-2-甲基-苯基)-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2,4-二甲基苯基)-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟苯基)-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-氟-5-[2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺;
2-氟-5-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺;
[5-氟-2-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲醇;
3-甲氧基-4-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯甲腈;
4-[2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-3-甲氧基-苯甲腈;
6-(4-氟-2-甲基硫烷基-苯基)-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
[5-氟-2-[2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲醇;
4-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯甲腈;
6-[4-氟-2-(甲氧基甲基)苯基]-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
[2-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-5-(三氟甲基)苯基]甲醇;
6-(2-异丙基苯基)-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
4-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-3-(三氟甲基)苯甲醛;
6-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟苯基)-2-(吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-2-(吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2,4-二氟苯基)-2-(吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-羟基苯基)-2-(吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-2-(吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2,4-二氟苯基)-2-(吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2-甲基苯基)-2-(5-氟-吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(5-氟-吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-羟基苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2,4-二氟苯基)-2-(6-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(6-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(2-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(5-氯吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2,4-二氟苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;

- 6-(2,3-二氟苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2-氟苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-羟基苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2-甲基苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(2-羟基苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟-2-羟基甲基苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
6-(4-氟苯基)-2-[(5-氟-3-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[(2-氯-4-吡啶基)氧基甲基]-6-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[(5-氟-3-吡啶基)氧基甲基]-6-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[(2-氟-4-吡啶基)氧基甲基]-6-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
5-氟-2-[2-[(5-氟-3-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺;
5-氟-2-[2-[(2-氟-4-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺;
[5-氟-2-[2-[(5-氟-3-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲醇;
2-(2,4-二氟苯基)-6-((吡啶-4-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪;
2-(2,4-二氟苯基)-6-((吡啶-2-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪;
2-(4-氟苯基)-6-((吡啶-4-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪;
2-(2-甲基苯基)-6-((吡啶-4-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪;
2-(2,4-二氟苯基)-6-((2-氟吡啶-4-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪;
2-(4-氟-2-甲基苯基)-6-((2-氟吡啶-4-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪;
2-(2-甲基苯基)-6-((2-氟吡啶-4-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪;
2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-6-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪;
2-(3-氟-2-甲基-苯基)-6-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪;
2-(4-氟-2-甲基-苯基)-6-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪;
2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪;
2-(4-氯-2-甲基-苯基)-6-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪;
2-(4-氟-2-甲基-苯基)-6-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪;
2-(4-氟-2-甲基-苯基)-6-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪;
氨基甲酸[5-氟-2-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲酯;
乙酸[5-氟-2-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲酯;和
6-[4-氟-2-(氟甲基)苯基]-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。
14. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物选自:
2-(2-吡啶基氧基甲基)-6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]-6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;和
6-(5-氟-2-吡啶基)-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。
15. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是式(2)的化合物:



其中n是0、1、2或3；

每个R₃独立地选自卤素、羟基、C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷氧基、C₁-C₅烷基硫基、氨基、二(C₁-C₅烷基)氨基、氰基、甲酰基、卤代-C₁-C₅烷基、羟基-C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷氧基-C₁-C₅烷基、氨基甲酰基氧基-C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷基-C(=O)-C₁-C₅烷基、二(C₁-C₅烷基)氨基-C₁-C₅烷基和5-或6-元杂环烷基-C₁-C₅烷基，其中杂环烷基具有1-3个选自N、O和S的杂原子；

m是0、1、2或3；且

每个R₆独立地选自卤素和C₁-C₅烷基。

16. 根据权利要求15所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中n是0、1或2；每个R₃选自卤素、卤代-C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷基和羟基-C₁-C₅烷基；m是0或1；且R₆是卤素。

17. 根据权利要求15所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中n是1或2；每个R₃选自氟、氟甲基、三氟甲基、甲基和羟基甲基；m是0或1；且R₆是氟。

18. 根据权利要求15所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物选自：

6-(4-氟苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；

6-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；

6-(4-氟-2-甲基-苯基)-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；

6-(4-氟苯基)-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；

[5-氟-2-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲醇；和

6-[4-氟-2-(氟甲基)苯基]-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。

19. 用于预防或治疗为精神分裂症的由谷氨酸功能障碍和代谢型谷氨酸受体亚型5 (mGluR5) 介导的病症的药物组合物，其包含治疗有效量的作为活性成分的如权利要求1中所定义的化学式(1)的化合物或其药学上可接受的盐，连同药学上可接受的载体或赋形剂。

咪唑并嘧啶和咪唑并三嗪衍生物和包含其的药物组合物

发明领域

[0001] 本公开总体涉及调节受体活性的化合物、包含所述化合物的药物组合物和可用于治疗疾病的方法。本公开涉及可用作代谢型谷氨酸受体亚型5 (mGluR5) 的正向别构调节剂 (PAM) 的化合物或其药学上可接受的盐, 和包含治疗有效量的所述化合物的药物组合物, 其用于预防和/或治疗通过谷氨酸功能障碍和mGluR5介导的病症。

背景技术

[0002] 谷氨酸是哺乳动物的中枢神经系统 (CNS) 中最普遍的兴奋性神经递质。谷氨酸在多种生理功能诸如心血管调节、知觉和识别和突触发生以及学习和记忆中发挥重要作用。因此在谷氨酸神经传递发生不平衡中, 可引起各种神经和精神疾病 (诸如精神分裂症), 因此谷氨酸在生理学中发挥重要作用。

[0003] 谷氨酸经由促离子型谷氨酸受体 (iGluR) (即参与快速兴奋性传递的NMDA受体、AMPA受体和红藻氨酸受体的活化) 介导突触神经传递 (Nakanishi S. 等人, Brain Res. Rev., (1998) 26: 230-235)。此外, 谷氨酸经由代谢型谷氨酸受体 (mGluR) 的活化而在精细地调节兴奋性突触神经传递中发挥重要作用。

[0004] 代谢型谷氨酸受体 (mGluR) 由八 (8) 种亚型组成, 且根据排列、同源性和药理特性, 再分成三组 (组I、II和III)。mGluR5属于组I, 并且已知mGluR5经由各种蛋白和神经传递途径与NMDA受体相互作用。因此, 因为可经由mGluR5的调节来调节NMDA受体的生理功能的缺陷或活性过度的平衡, 调节mGluR5是非常重要的。

[0005] 由于认为影响CNS的各种病理生理过程和疾病状态与异常的谷氨酸神经传递和NMDA受体功能障碍有关, 所以mGluR5受体的调节剂可以在治疗各种CNS疾病中是治疗上有利的。此外, 因为通过变构结合位点起作用的mGluR5受体调节剂具有一些优点诸如亚型选择性、脑渗透和安全性潜力, 所以许多研究已报告mGluR5正向别构调节剂可用于治疗精神分裂症和CNS疾病。

[0006] 国际公开号W0 2008/151184和W0 2011/035324分别公开了苯甲酰胺和O-苄基烟碱酰胺衍生物作为mGluR5正向别构调节剂。国际公开号W0 2010/124055公开了2-烷基哌啶衍生物作为mGluR5正向别构调节剂, 且国际公开号W0 2011/082010公开了四氢三唑并吡啶衍生物化合物。国际公开号W0 2012/078817和W0 2012/083224分别公开了双环吡唑和双环三唑化合物作为mGluR5正向别构调节剂。

[0007] 发明公开内容

[0008] 技术问题

[0009] 在一个实施方案中, 提供了作为代谢型谷氨酸受体亚型5 (mGluR5) 的正向别构调节剂的咪唑并嘧啶和咪唑并三嗪衍生物化合物或其药学上可接受的盐。

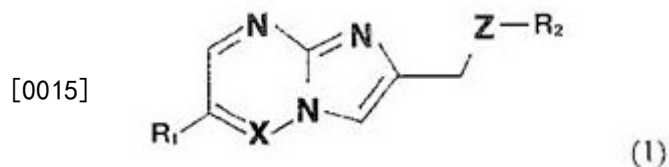
[0010] 在另一个实施方案中, 提供了包含上述咪唑并嘧啶和咪唑并三嗪衍生物化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分的药物组合物。

[0011] 问题的解决方案

[0012] 本发明人已经合成了化学式(1)的咪唑并嘧啶和咪唑并三嗪衍生物化合物,并证实所述化合物显示作为代谢型谷氨酸受体亚型5 (mGluR5)的正向别构调节剂的有效和选择性效果,从而可用于治疗由谷氨酸功能障碍和mGluR5介导的病症,诸如精神分裂症。

[0013] 以下描述本质上仅仅是示例性的,并不意图限制本公开、申请或用途。

[0014] 本公开提供了化学式(1)的化合物及其药学上可接受的盐:



[0016] 其中

[0017] X代表CH或N;

[0018] Z代表O或S;

[0019] R₁代表未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的芳基:卤素、羟基、烷基、烷氧基、烷基硫基、氨基、二烷基氨基、氰基、甲酰基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基甲酰基氧基烷基、烷基-C(O)O-烷基、二烷基氨基烷基和5-或6-元杂环烷基烷基(其中杂环烷基具有1-3个选自N、O和S的杂原子);或具有1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至12-元不饱和杂环基,其未被取代或被一个或多个选自卤素、羟基、烷基、烷氧基和卤代烷基的取代基取代;且

[0020] R₂代表未被取代或被一个或多个选自卤素、氘、羟基和烷基的取代基取代的芳基;或具有1-3个选自N、O和S的杂原子的5-至12-元不饱和杂环基,其未被取代或被一个或多个选自卤素和烷基的取代基取代。

[0021] 在一个具体实施方案中,R₁代表未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的芳基:卤素、羟基、C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷氧基、C₁-C₅烷基硫基、氨基、二(C₁-C₅烷基)氨基、氰基、甲酰基、卤代-C₁-C₅烷基、羟基-C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷氧基-C₁-C₅烷基、氨基甲酰基氧基-C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷基-C(O)O-C₁-C₅烷基、二(C₁-C₅烷基)氨基-C₁-C₅烷基和5-或6-元杂环烷基-C₁-C₅烷基(其中杂环烷基具有1-3个选自N、O和S的杂原子);或具有1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至12-元不饱和杂环基,其未被取代或被一个或多个选自卤素、羟基、C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷氧基和卤代-C₁-C₅烷基的取代基取代;且R₂代表未被取代或被一个或多个选自卤素、氘、羟基和C₁-C₅烷基的取代基取代的芳基;或具有1-3个选自N、O和S的杂原子的5-至12-元不饱和杂环基,其未被取代或被一个或多个选自卤素和C₁-C₅烷基的取代基取代。

[0022] 除非另有说明,本文中单独或与其它术语(例如,卤代烷基)组合的术语“烷基”意指具有1至5个碳原子的饱和脂族烃基基团,其可以是直链或支链的。代表性烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、1-乙基丙基和1,2-二甲基丙基。

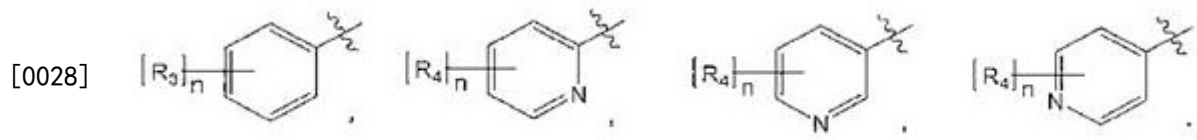
[0023] 除非另有说明,本文中单独或与其它术语(例如卤代烷基)组合的术语“卤素”意指F、Cl、Br或I的基团。

[0024] 除非另有说明,本文中术语“杂环烷基”意指具有1至3个选自N、O和S的杂原子的5-或6-元饱和单环,且优选具有1或2个选自N和O的杂原子的5-或6-元饱和单环。杂环烷基的具体实例包括但不限于吡咯烷基、哌啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基和吗啉基。

[0025] 除非另有说明,本文中术语“芳基”意指具有6至12个碳原子的芳族基团。芳基的具体实例包括但不限于苯基和萘基。

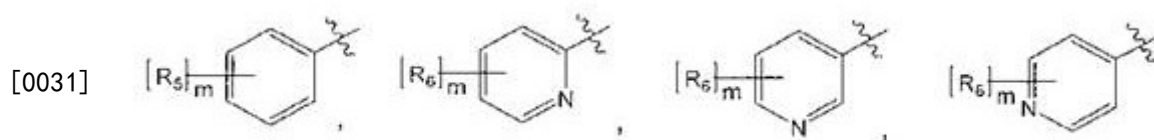
[0026] 除非另有说明,本文中术语“不饱和杂环基”意指具有1至5个选自N、O和S的杂原子的5-或12-元不饱和单环或双环。不饱和杂环基的具体实例包括但不限于1,3-苯并二氧杂环戊烯基,或杂芳基,诸如吡啶基、嘧啶基、噻吩基、吡嗪基、喹啉基和异喹啉基。

[0027] 根据本公开的一个方面, R_1 选自:



[0029] 其中n是0、1、2、3或4;每个 R_3 选自卤素、羟基、 C_1 - C_5 烷基、 C_1 - C_5 烷氧基、 C_1 - C_5 烷基硫基、氨基、二(C_1 - C_5 烷基)氨基、氰基、甲酰基、卤代- C_1 - C_5 烷基、羟基- C_1 - C_5 烷基、 C_1 - C_5 烷氧基- C_1 - C_5 烷基、氨基甲酰基氧基- C_1 - C_5 烷基、 C_1 - C_5 烷基-C(=O)- C_1 - C_5 烷基、二(C_1 - C_5 烷基)氨基- C_1 - C_5 烷基和5-或6-元杂环烷基- C_1 - C_5 烷基;且每个 R_4 选自卤素、羟基、 C_1 - C_5 烷基、 C_1 - C_5 烷氧基和卤代- C_1 - C_5 烷基;且

[0030] R_2 选自:



[0032] 其中m是0、1、2、3或4; R_5 选自卤素、氘、羟基和 C_1 - C_5 烷基;且 R_5 选自卤素和 C_1 - C_5 烷基。

[0033] 根据本公开的一个方面,在化学式(1)中, R_1 代表未被取代或被1至3个选自以下的取代基取代的苯基:卤素、羟基、 C_1 - C_5 烷基、 C_1 - C_5 烷氧基、 C_1 - C_5 烷基硫基、氨基、二(C_1 - C_5 烷基)氨基、氰基、甲酰基、卤代- C_1 - C_5 烷基、羟基- C_1 - C_5 烷基、 C_1 - C_5 烷氧基- C_1 - C_5 烷基、氨基甲酰基氧基- C_1 - C_5 烷基和 C_1 - C_5 烷基-C(=O)- C_1 - C_5 烷基;或具有1-3个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元不饱和杂环基,其未被取代或被1至3个选自卤素、羟基、 C_1 - C_5 烷基、 C_1 - C_5 烷氧基和卤代- C_1 - C_5 烷基的取代基取代。

[0034] 根据本公开的另一个方面,在化学式(1)中, R_2 代表未被取代或被1至5个选自卤素、氘、羟基和 C_1 - C_5 烷基的取代基取代的苯基;或具有1至3个选自N、O和S的杂原子的5-或6-元杂芳基,其未被取代或被1至3个选自卤素和 C_1 - C_5 烷基的取代基取代。

[0035] 根据本公开的又另一个方面,在化学式(1)中,

[0036] X代表CH或N;

[0037] Z代表O;

[0038] R_1 代表未被取代或被1至3个选自以下的取代基取代的苯基:卤素、羟基、 C_1 - C_5 烷基、 C_1 - C_5 烷氧基、 C_1 - C_5 烷基硫基、氨基、二(C_1 - C_5 烷基)氨基、氰基、甲酰基、卤代- C_1 - C_5 烷基、羟基- C_1 - C_5 烷基、 C_1 - C_5 烷氧基- C_1 - C_5 烷基、氨基甲酰基氧基- C_1 - C_5 烷基和 C_1 - C_5 烷基-C(=O)- C_1 - C_5 烷基;或具有1或2个选自N、O和S的杂原子的5-至9-元不饱和杂环基,其未被取代或被1或2个选自卤素、羟基、 C_1 - C_5 烷基、 C_1 - C_5 烷氧基和卤代- C_1 - C_5 烷基的取代基取代;且

[0039] R_2 代表未被取代或被1至5个选自卤素、氘、羟基和 C_1 - C_5 烷基的取代基取代的苯基;

或具有1或2个氮原子的6-元杂芳基,其未被取代或被1或2个选自卤素和C₁-C₅烷基的取代基取代。

[0040] 根据本公开的又一个方面,在化学式(1)中,

[0041] R₁代表未被取代或被1至3个选自以下的取代基取代的苯基:卤素、羟基、C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷氧基、C₁-C₅烷基硫基、氨基、二(C₁-C₅烷基)氨基、氰基、甲酰基、卤代-C₁-C₅烷基、羟基-C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷氧基-C₁-C₅烷基、氨基甲酰基氧基-C₁-C₅烷基和C₁-C₅烷基-C(=O)-C₁-C₅烷基;未被取代或被1或2个卤素取代的1,3-苯并二氧杂环戊烯基;或未被取代或被1或2个选自卤素、羟基、C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷氧基和卤代-C₁-C₅烷基的取代基取代的吡啶基或嘧啶基;且

[0042] R₂代表未被取代或被1至5个选自卤素、氘、羟基和C₁-C₅烷基的取代基取代的苯基;或未被取代或被1或2个选自卤素和C₁-C₅烷基的取代基取代的吡啶基。

[0043] 根据本公开的又一个方面,在化学式(1)中,

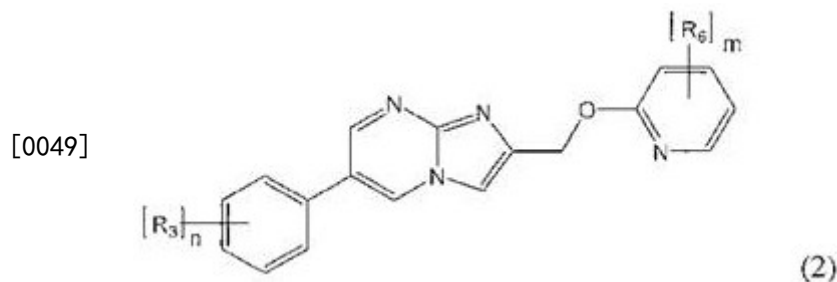
[0044] X代表CH;

[0045] Z代表O;

[0046] R₁代表未被取代或被1至3个选自以下的取代基取代的苯基:卤素、羟基、C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷氧基、C₁-C₅烷基硫基、氨基、卤代-C₁-C₅烷基、羟基-C₁-C₅烷基和C₁-C₅烷氧基-C₁-C₅烷基;且

[0047] R₂代表未被取代或被1或2个选自卤素和C₁-C₅烷基的取代基取代的吡啶基。

[0048] 在一个实施方案中,提供化学式(2)的化合物或其药学上可接受的盐:



[0050] 其中n是0、1、2或3;

[0051] 每个R₃独立地选自卤素、羟基、C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷氧基、C₁-C₅烷基硫基、氨基、二(C₁-C₅烷基)氨基、氰基、甲酰基、卤代-C₁-C₅烷基、羟基-C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷氧基-C₁-C₅烷基、氨基甲酰基氧基-C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷基-C(=O)-C₁-C₅烷基、二(C₁-C₅烷基)氨基-C₁-C₅烷基和5-或6-元杂环烷基-C₁-C₅烷基(其中杂环烷基具有1-3个选自N、O和S的杂原子);

[0052] m是0、1、2或3;且

[0053] 每个R₆独立地选自卤素和C₁-C₅烷基。

[0054] 在各个实施方案中,n是0、1或2;每个R₃选自卤素、卤代-C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷基和羟基-C₁-C₅烷基;m是0或1;且R₆是卤素。在一个具体实施方案中,n是1或2;每个R₃选自氟、氟甲基、三氟甲基、甲基和羟基甲基;m是0或1;且R₆是氟。

[0055] 根据本公开的化学式(1)的化合物包括但不限于以下化合物:

[0056] 6-(2-氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;

[0057] 2-苯氧基甲基-6-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶;

[0058] 6-(2,4-二氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;

- [0059] 6-(2-甲氧基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0060] 6-(2-甲基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0061] 6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0062] 6-(2,3-二氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0063] 6-(4-氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0064] 6-(3-氨基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0065] 6-(2-氨基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0066] 6-(3-氨基-6-甲基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0067] 6-(3-氨基-4-氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0068] 6-(3-氯-4-氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0069] 6-(2-二甲基氨基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0070] 6-(2-氯-4-氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0071] 6-(2-羟基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0072] 6-(3-羟基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0073] 6-(4-氟-2-三氟甲基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0074] 6-(3,4-二氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0075] 6-(2-甲氧基-4-氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0076] 6-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0077] 6-(4-氯-2-甲氧基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0078] 6-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0079] 6-(7-氟苯并[1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0080] 6-(4-氟-2-羟基甲基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0081] 6-(4-氟-2-甲基噻吩基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0082] 6-(2-氨基-4-氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0083] 6-(2,4-二氟-5-甲氧基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0084] 6-(2-氟吡啶-3-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0085] 6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0086] 6-(6-氟吡啶-3-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0087] 6-(4-甲基吡啶-3-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0088] 6-(2,6-二氟吡啶-3-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0089] 6-(6-氯吡啶-3-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0090] 6-(2-氟吡啶-4-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0091] 6-(3-氯吡啶-4-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0092] 6-(4-氯苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0093] 6-(6-氟-4-甲基-3-吡啶基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0094] 6-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0095] 6-(5-氟-2-吡啶基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0096] 6-(2,4-二氟苯基)-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0097] 6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；

- [0098] 6-(4-氟-3-羟基苯基)-2-(3-氟苯氧基甲基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0099] 6-(2-氨基苯基)-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0100] 6-(3-氯吡啶-4-基)-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0101] 6-(4-甲基吡啶-3-基)-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0102] 6-(2,4-二氟苯基)-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0103] 6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0104] 6-(3-氯吡啶-4-基)-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0105] 6-(2,6-二甲基苯基)-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0106] 2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-(6-氟-3-吡啶基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0107] 4-[[6-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基]甲氧基]苯酚；
- [0108] 2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0109] 2-[(3-氟苯氧基)甲基]-6-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0110] 2-氟-5-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯酚；
- [0111] 2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0112] 5-氟-2-[2-[(3-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯酚；
- [0113] 5-氟-2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯酚；
- [0114] 6-(4-氟苯基)-2-[(2,3,4,5,6-五氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0115] 2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-(邻-甲苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0116] 6-(5-氟-2-甲基-苯基)-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0117] 2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-(2-氟-4-吡啶基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0118] 2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺；
- [0119] 6-(2-氟-4-甲基-苯基)-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0120] 2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0121] 2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺；
- [0122] 6-(2-氯-4-氟-苯基)-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0123] 4-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-3-甲氧基-苯甲腈；
- [0124] 6-(4-氯-2-甲氧基-苯基)-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0125] 2-氟-5-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺；
- [0126] 6-(2,6-二氟-3-吡啶基)-2-[(3-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0127] 5-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-2-甲基-苯胺；
- [0128] 4,5-二氟-2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺；
- [0129] 2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-5-甲基-苯胺；
- [0130] 5-氯-2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺；
- [0131] 2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-4-甲基-苯胺；
- [0132] 5-氟-2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺；
- [0133] 2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-(4-甲基-3-吡啶基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0134] 2-[(3-氟苯氧基)甲基]-6-(2-氟-4-吡啶基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0135] 2-[(3-氟苯氧基)甲基]-6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0136] 2-[(3-氟苯氧基)甲基]-6-(6-氟-3-吡啶基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；

- [0137] 2-[(3-氟苯氧基)甲基]-6-(2-氟-3-吡啶基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0138] 6-(5,6-二氟-3-吡啶基)-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0139] 5-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-2-甲氧基-苯胺;
- [0140] 2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-(5-氟-2-吡啶基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0141] 2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-(5-甲氧基-2-吡啶基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0142] 6-(4-氯-3-吡啶基)-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0143] 6-(5-氯-3-吡啶基)-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0144] 2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-(5-甲氧基-3-吡啶基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0145] 5-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]吡啶-2-醇;
- [0146] 6-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0147] 2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-(6-甲基-3-吡啶基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0148] 2-[(3-氟苯氧基)甲基]-6-(5-氟-2-吡啶基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0149] 2-[(3-氟苯氧基)甲基]-6-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0150] 4-[2-[(3-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-3-甲氧基-苯甲腈;
- [0151] [5-氟-2-[2-[(3-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲醇;
- [0152] [5-氟-2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲醇;
- [0153] 6-(4-氟-2-甲基硫烷基-苯基)-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0154] 2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-(2-甲氧基-4-吡啶基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0155] 2-[2-[(3-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-4-甲基-苯胺;
- [0156] 5-氟-2-[2-[(3-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺;
- [0157] 6-(4-氟苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0158] 6-(2-甲基苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0159] 6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0160] 6-(2,4-二氟苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0161] 6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0162] 6-(2,3-二氟苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0163] 6-(5-氟-2-甲基苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0164] 6-(3-氟-2-甲基苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0165] 6-(7-氟-2H-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0166] 6-(4-氯-2-甲氧基苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0167] 6-(3-氟-2-甲氧基-苯基)-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0168] 6-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0169] 6-(4-氟-2-甲基-苯基)-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0170] 6-(2-乙基苯基)-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0171] 6-(4-氟-2-甲基-苯基)-2-[(4-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0172] 6-(2-氟-4-甲基-苯基)-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0173] 6-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-2-[(4-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0174] 2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]-6-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]嘧

啉；

- [0175] 6-(2,4-二氟苯基)-2-[(4-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
[0176] 6-(3-氟-2-甲氧基-苯基)-2-[(4-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
[0177] 6-(2,3-二氟苯基)-2-[(4-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
[0178] 6-(4-氟苯基)-2-[(4-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
[0179] 6-(3-氟-2-甲基-苯基)-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
[0180] 2-[(4-氟-2-吡啶基)氧基甲基]-6-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；

啉；

- [0181] 2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]-6-(邻-甲苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
[0182] 6-(4-氯-2-甲基-苯基)-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
[0183] 6-(2,4-二甲基苯基)-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
[0184] 6-(4-氟苯基)-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
[0185] 2-(2-吡啶基氧基甲基)-6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
[0186] 2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]-6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；

啉；

- [0187] 6-(5-氟-2-吡啶基)-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
[0188] 2-氟-5-[2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺；
[0189] 2-氟-5-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺；
[0190] [5-氟-2-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲醇；
[0191] 3-甲氧基-4-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯甲腈；
[0192] 4-[2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-3-甲氧基-苯甲腈；

腈；

- [0193] 6-(4-氟-2-甲基硫烷基-苯基)-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
[0194] [5-氟-2-[2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲醇；
[0195] 4-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯甲腈；
[0196] 6-[4-氟-2-(甲氧基甲基)苯基]-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
[0197] [2-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-5-(三氟甲基)苯基]甲

醇；

- [0198] 6-(2-异丙基苯基)-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
[0199] 4-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-3-(三氟甲基)苯甲醛；
[0200] 6-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
[0201] 6-(4-氟苯基)-2-(吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
[0202] 6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-2-(吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
[0203] 6-(2,4-二氟苯基)-2-(吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
[0204] 6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
[0205] 6-(4-氟-2-羟基苯基)-2-(吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
[0206] 6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-2-(吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
[0207] 6-(2,4-二氟苯基)-2-(吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
[0208] 6-(2-甲基苯基)-2-(5-氟-吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；

- [0209] 6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(5-氟-吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0210] 6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0211] 6-(4-氟-2-羟基苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0212] 6-(2,4-二氟苯基)-2-(6-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0213] 6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(6-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0214] 6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(2-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0215] 6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(5-氯吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0216] 6-(2,4-二氟苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0217] 6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0218] 6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0219] 6-(4-氟苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0220] 6-(2,3-二氟苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0221] 6-(2-氟苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0222] 6-(4-氟-2-羟基苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0223] 6-(2-甲基苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0224] 6-(2-羟基苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0225] 6-(4-氟-2-羟基甲基苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0226] 6-(4-氟苯基)-2-[(5-氟-3-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0227] 2-[(2-氯-4-吡啶基)氧基甲基]-6-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0228] 2-[(5-氟-3-吡啶基)氧基甲基]-6-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0229] 2-[(2-氟-4-吡啶基)氧基甲基]-6-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0230] 5-氟-2-[2-[(5-氟-3-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺；
- [0231] 5-氟-2-[2-[(2-氟-4-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺；
- [0232] [5-氟-2-[2-[(5-氟-3-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲醇；
- [0233] 2-(2,4-二氟苯基)-6-(苯氧基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪；
- [0234] 2-(2,4-二氟苯基)-6-((吡啶-4-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪；
- [0235] 2-(2,4-二氟苯基)-6-((吡啶-2-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪；
- [0236] 2-(4-氟苯基)-6-((吡啶-4-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪；
- [0237] 2-(2-甲基苯基)-6-((吡啶-4-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪；
- [0238] 2-(2,4-二氟苯基)-6-((2-氟吡啶-4-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪；
- [0239] 2-(4-氟-2-甲基苯基)-6-((2-氟吡啶-4-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪；
- [0240] 2-(2-甲基苯基)-6-((2-氟吡啶-4-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪；
- [0241] 2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-6-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪；
- [0242] 2-(3-氟-2-甲基-苯基)-6-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪；
- [0243] 2-(4-氟-2-甲基-苯基)-6-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪；

- [0244] 2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪;
- [0245] 2-(4-氯-2-甲基-苯基)-6-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪;
- [0246] 2-(4-氟-2-甲基-苯基)-6-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪;
- [0247] 2-(4-氟-2-甲基-苯基)-6-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪;
- [0248] 氨基甲酸[5-氟-2-[2-(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲酯;
- [0249] 氨基甲酸[5-氟-2-[2-(苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲酯;
- [0250] 氨基甲酸[5-氟-2-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲酯;
- [0251] 乙酸[5-氟-2-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲酯;
- [0252] 6-[2-(氯甲基)-4-氟-苯基]-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0253] 6-[4-氟-2-(氟甲基)苯基]-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;和
- [0254] 6-[4-氟-2-(氟甲基)苯基]-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶。
- [0255] 在各个实施方案中,R₁和R₂是任选地取代的苯基且此类化合物包括但不限于以下化合物:
- [0256] 6-(2-氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0257] 苯氧基甲基-6-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0258] 6-(2,4-二氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0259] 6-(2-甲氧基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0260] 6-(2-甲基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0261] 6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0262] 6-(2,3-二氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0263] 6-(4-氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0264] 6-(3-氨基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0265] 6-(2-氨基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0266] 6-(3-氨基-6-甲基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0267] 6-(3-氨基-4-氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0268] 6-(3-氯-4-氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0269] 6-(2-二甲基氨基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0270] 6-(2-氯-4-氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0271] 6-(2-羟基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0272] 6-(3-羟基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0273] 6-(4-氟-2-三氟甲基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0274] 6-(3,4-二氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0275] 6-(2-甲氧基-4-氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0276] 6-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0277] 6-(4-氯-2-甲氧基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;

- [0278] 6-(4-氟基-2-甲氧基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0279] 6-(7-氟苯并[1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0280] 6-(4-氟-2-羟基甲基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0281] 6-(4-氟-2-甲基噻吩基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0282] 6-(2-氨基-4-氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0283] 6-(2,4-二氟-5-甲氧基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0284] 6-(4-氯苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0285] 6-(2,4-二氟苯基)-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0286] 6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0287] 6-(4-氟-3-羟基苯基)-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0288] 6-(2-氨基苯基)-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0289] 6-(2,4-二氟苯基)-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0290] 6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0291] 6-(2,6-二甲基苯基)-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0292] 4-[[6-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基]甲氧基]苯酚；
- [0293] 2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0294] 2-[(3-氟苯氧基)甲基]-6-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0295] 2-氟-5-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯酚；
- [0296] 2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0297] 5-氟-2-[2-[(3-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯酚；
- [0298] 5-氟-2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯酚；
- [0299] 6-(4-氟苯基)-2-[(2,3,4,5,6-五氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0300] 2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-(邻-甲苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0301] 6-(5-氟-2-甲基-苯基)-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0302] 2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯酚；
- [0303] 6-(2-氟-4-甲基-苯基)-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0304] 2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺；
- [0305] 6-(2-氯-4-氟-苯基)-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0306] 4-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-3-甲氧基-苯甲腈；
- [0307] 6-(4-氯-2-甲氧基-苯基)-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0308] 2-氟-5-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺；
- [0309] 5-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-2-甲基-苯胺；
- [0310] 4,5-二氟-2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺；
- [0311] 2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-5-甲基-苯胺；
- [0312] 5-氯-2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺；
- [0313] 2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-4-甲基-苯胺；
- [0314] 5-氟-2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺；
- [0315] 5-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-2-甲氧基-苯胺；
- [0316] 2-[(3-氟苯氧基)甲基]-6-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；

- [0317] 4-[2-[(3-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-3-甲氧基-苯甲腈;
- [0318] [5-氟-2-[2-[(3-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲醇;
- [0319] [5-氟-2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲醇;
- [0320] 6-(4-氟-2-甲基硫烷基-苯基)-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0321] 2-[2-[(3-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-4-甲基-苯胺;
- [0322] 5-氟-2-[2-[(3-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺;
- [0323] 2-(2,4-二氟苯基)-6-(苯氧基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪;
- [0324] 氨基甲酸[5-氟-2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲酯;
- [0325] 氨基甲酸[5-氟-2-[2-(苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲酯
- [0326] 6-[2-(氯甲基)-4-氟-苯基]-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;和
- [0327] 6-[4-氟-2-(氟甲基)苯基]-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶。
- [0328] 在各个实施方案中,R₁是任选地取代的吡啶基且R₂是任选地取代的苯基,且此类化合物包括但不限于以下化合物:
- [0329] 6-(2-氟吡啶-3-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0330] 6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0331] 6-(6-氟吡啶-3-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0332] 6-(4-甲基吡啶-3-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0333] 6-(2,6-二氟吡啶-3-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0334] 6-(6-氯吡啶-3-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0335] 6-(2-氟吡啶-4-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0336] 6-(3-氯吡啶-4-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0337] 6-(6-氟-4-甲基-3-吡啶基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0338] 6-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0339] 6-(5-氟-2-吡啶基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0340] 6-(3-氯吡啶-4-基)-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0341] 6-(4-甲基吡啶-3-基)-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0342] 6-(3-氯吡啶-4-基)-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0343] 2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-(6-氟-3-吡啶基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0344] 2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-(2-氟-4-吡啶基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0345] 2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0346] 6-(2,6-二氟-3-吡啶基)-2-[(3-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0347] 2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-(4-甲基-3-吡啶基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0348] 2-[(3-氟苯氧基)甲基]-6-(2-氟-4-吡啶基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0349] 2-[(3-氟苯氧基)甲基]-6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0350] 2-[(3-氟苯氧基)甲基]-6-(6-氟-3-吡啶基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0351] 2-[(3-氟苯氧基)甲基]-6-(2-氟-3-吡啶基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0352] 6-(5,6-二氟-3-吡啶基)-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶;
- [0353] 2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-(5-氟-2-吡啶基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;

- [0354] 2-[(4-氟苯氧基) 甲基]-6-(5-甲氧基-2-吡啶基) 咪唑并[1,2-a] 嘧啶;
- [0355] 6-(4-氯-3-吡啶基)-2-[(4-氟苯氧基) 甲基] 咪唑并[1,2-a] 嘧啶;
- [0356] 6-(5-氯-3-吡啶基)-2-[(4-氟苯氧基) 甲基] 咪唑并[1,2-a] 嘧啶;
- [0357] 2-[(4-氟苯氧基) 甲基]-6-(5-甲氧基-3-吡啶基) 咪唑并[1,2-a] 嘧啶;
- [0358] 5-[2-[(4-氟苯氧基) 甲基] 咪唑并[1,2-a] 嘧啶-6-基] 吡啶-2-醇;
- [0359] 6-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2-[(4-氟苯氧基) 甲基] 咪唑并[1,2-a] 嘧啶;
- [0360] 2-[(4-氟苯氧基) 甲基]-6-(6-甲基-3-吡啶基) 咪唑并[1,2-a] 嘧啶;
- [0361] 2-[(3-氟苯氧基) 甲基]-6-(5-氟-2-吡啶基) 咪唑并[1,2-a] 嘧啶; 且
- [0362] 2-[(4-氟苯氧基) 甲基]-6-(2-甲氧基-4-吡啶基) 咪唑并[1,2-a] 嘧啶。
- [0363] 在各个实施方案中, R₁是任选地取代的苯基且R₂是任选地取代的吡啶基, 且此类化合物包括但不限于以下化合物:
- [0364] 6-(4-氟苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a] 嘧啶;
- [0365] 6-(2-甲基苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a] 嘧啶;
- [0366] 6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a] 嘧啶;
- [0367] 6-(2,4-二氟苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a] 嘧啶;
- [0368] 6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a] 嘧啶;
- [0369] 6-(2,3-二氟苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a] 嘧啶;
- [0370] 6-(5-氟-2-甲基苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a] 嘧啶;
- [0371] 6-(3-氟-2-甲基苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a] 嘧啶;
- [0372] 6-(7-氟-2H-苯并[1,3] 二氧杂环戊烯-4-基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a] 嘧啶;
- [0373] 6-(4-氯-2-甲氧基苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a] 嘧啶;
- [0374] 6-(3-氟-2-甲氧基-苯基)-2-(2-吡啶基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a] 嘧啶;
- [0375] 6-[4-氟-2-(三氟甲基) 苯基]-2-(2-吡啶基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a] 嘧啶;
- [0376] 6-(4-氟-2-甲基-苯基)-2-[(5-氟-2-吡啶基) 氧基甲基] 咪唑并[1,2-a] 嘧啶;
- [0377] 6-(2-乙基苯基)-2-(2-吡啶基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a] 嘧啶;
- [0378] 6-(4-氟-2-甲基-苯基)-2-[(4-氟-2-吡啶基) 氧基甲基] 咪唑并[1,2-a] 嘧啶;
- [0379] 6-(2-氟-4-甲基-苯基)-2-(2-吡啶基氧基甲基) 咪唑并[1,2-a] 嘧啶;
- [0380] 6-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-2-[(4-氟-2-吡啶基) 氧基甲基] 咪唑并[1,2-a] 嘧啶;
- [0381] 2-[(5-氟-2-吡啶基) 氧基甲基]-6-[4-氟-2-(三氟甲基) 苯基] 咪唑并[1,2-a] 嘧啶;
- [0382] 6-(2,4-二氟苯基)-2-[(4-氟-2-吡啶基) 氧基甲基] 咪唑并[1,2-a] 嘧啶;
- [0383] 6-(3-氟-2-甲氧基-苯基)-2-[(4-氟-2-吡啶基) 氧基甲基] 咪唑并[1,2-a] 嘧啶;
- [0384] 6-(2,3-二氟苯基)-2-[(4-氟-2-吡啶基) 氧基甲基] 咪唑并[1,2-a] 嘧啶;
- [0385] 6-(4-氟苯基)-2-[(4-氟-2-吡啶基) 氧基甲基] 咪唑并[1,2-a] 嘧啶;
- [0386] 6-(3-氟-2-甲基-苯基)-2-[(5-氟-2-吡啶基) 氧基甲基] 咪唑并[1,2-a] 嘧啶;
- [0387] 2-[(4-氟-2-吡啶基) 氧基甲基]-6-[4-氟-2-(三氟甲基) 苯基] 咪唑并[1,2-a] 嘧啶;
- [0388] 2-[(5-氟-2-吡啶基) 氧基甲基]-6-(邻-甲苯基) 咪唑并[1,2-a] 嘧啶;

- [0389] 6-(4-氯-2-甲基-苯基)-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0390] 6-(2,4-二甲基苯基)-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0391] 6-(4-氟苯基)-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0392] 2-氟-5-[2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺；
- [0393] 2-氟-5-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺；
- [0394] [5-氟-2-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲醇；
- [0395] 3-甲氧基-4-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯甲腈；
- [0396] 4-[2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-3-甲氧基-苯甲腈；
- [0397] 6-(4-氟-2-甲基硫烷基-苯基)-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0398] [5-氟-2-[2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲醇；
- [0399] 4-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯甲腈；
- [0400] 6-[4-氟-2-(甲氧基甲基)苯基]-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0401] [2-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-5-(三氟甲基)苯基]甲醇；
- [0402] 6-(2-异丙基苯基)-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0403] 4-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-3-(三氟甲基)苯甲醛；
- [0404] 6-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0405] 6-(4-氟苯基)-2-(吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0406] 6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-2-(吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0407] 6-(2,4-二氟苯基)-2-(吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0408] 6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0409] 6-(4-氟-2-羟基苯基)-2-(吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0410] 6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-2-(吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0411] 6-(2,4-二氟苯基)-2-(吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0412] 6-(2-甲基苯基)-2-(5-氟-吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0413] 6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(5-氟-吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0414] 6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0415] 6-(4-氟-2-羟基苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0416] 6-(2,4-二氟苯基)-2-(6-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0417] 6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(6-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0418] 6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(2-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0419] 6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(5-氯吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0420] 6-(2,4-二氟苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0421] 6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0422] 6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0423] 6-(4-氟苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0424] 6-(2,3-二氟苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0425] 6-(2-氟苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；

- [0426] 6-(4-氟-2-羟基苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0427] 6-(2-甲基苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0428] 6-(2-羟基苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0429] 6-(4-氟-2-羟基甲基苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0430] 6-(4-氟苯基)-2-[(5-氟-3-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0431] 2-[(2-氯-4-吡啶基)氧基甲基]-6-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0432] 2-[(5-氟-3-吡啶基)氧基甲基]-6-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0433] 2-[(2-氟-4-吡啶基)氧基甲基]-6-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0434] 5-氟-2-[2-[(5-氟-3-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺；
- [0435] 5-氟-2-[2-[(2-氟-4-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺；
- [0436] [5-氟-2-[2-[(5-氟-3-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲醇；
- [0437] 2-(2,4-二氟苯基)-6-((吡啶-4-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪；
- [0438] 2-(2,4-二氟苯基)-6-((吡啶-2-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪；
- [0439] 2-(4-氟苯基)-6-((吡啶-4-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪；
- [0440] 2-(2-甲基苯基)-6-((吡啶-4-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪；
- [0441] 2-(2,4-二氟苯基)-6-((2-氟吡啶-4-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪；
- [0442] 2-(4-氟-2-甲基苯基)-6-((2-氟吡啶-4-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪；
- [0443] 2-(2-甲基苯基)-6-((2-氟吡啶-4-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪；
- [0444] 2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-6-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪；
- [0445] 2-(3-氟-2-甲基-苯基)-6-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪；
- [0446] 2-(4-氟-2-甲基-苯基)-6-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪；
- [0447] 2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪；
- [0448] 2-(4-氯-2-甲基-苯基)-6-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪；
- [0449] 2-(4-氟-2-甲基-苯基)-6-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪；
- [0450] 2-(4-氟-2-甲基-苯基)-6-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪；
- [0451] 氨基甲酸[5-氟-2-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲酯；
- [0452] 乙酸[5-氟-2-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲酯；和
- [0453] 6-[4-氟-2-(氟甲基)苯基]-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。
- [0454] 在各个实施方案中，R₁和R₂两者是任选地取代的吡啶基，且此类化合物包括但不限于以下化合物：
- [0455] 2-(2-吡啶基氧基甲基)-6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；
- [0456] 2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]-6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]咪唑并[1,2-a]嘧啶

啉;和

[0457] 6-(5-氟-2-吡啶基)-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。

[0458] 如本文所述,证实化学式(1)的化合物作为代谢型谷氨酸受体亚型5的正性别构调节剂(mGluR5 PAM)是有效的。此外,它们具有作为mGluR5 PAM的正性别构调节剂的选择性活性。化学式(1)的化合物的这种药用作用可以以药学上可接受的盐的形式维持。

[0459] 因此,在本公开的又一个方面,提供了用于预防或治疗由谷氨酸功能障碍和代谢型谷氨酸受体亚型5(mGluR5)介导的病症的药物组合物,其包含治疗有效量的作为活性成分的化学式(1)的化合物或其药学上可接受的盐,连同药学上可接受的载体或赋形剂。药物组合物还可以包含一种或多种选自药学上可接受的载体、稀释剂和佐剂的添加剂。

[0460] 具体地,药物组合物可以是mGluR5的正性别构调节剂的组合物。

[0461] 此外,药物组合物可以是用于预防和/或治疗由谷氨酸功能障碍和mGluR5介导的病症的组合物。由谷氨酸功能障碍和mGluR5介导的病症可以是例如精神分裂症,并且包括已知与谷氨酸功能障碍和mGluR5相关的任何病症。在这方面,文章(N. Matosin等人, *Schizophrenia Research*, 2013, Vol. 146, pp. 170-176)报道了mGluR5的正性别构调节剂和精神分裂症的治疗之间的关系。

[0462] 药学上可接受的盐包括任何酸或碱加成盐及其任何立体化学异构体。这些盐没有特别限制,并且可以是能够在靶受试者中保留其母体化合物的活性并且不引起任何不期望的效果的任何盐。这些盐的实例是无机和有机盐,诸如乙酸、硝酸、天冬氨酸、磺酸、硫酸、马来酸、谷氨酸、甲酸、琥珀酸、磷酸、邻苯二甲酸、鞣酸、酒石酸、氢溴酸、丙酸、苯磺酸、苯甲酸、硬脂酸、甲酚酸、乳酸、氢碳酸(bicarbonic acid)、氢硫酸(bisulfuric acid)、氢酒石酸(bitartaric acid)、草酸、丁酸、乙二胺四乙酸钙、樟磺酸(camsylic acid)、碳酸、氯苯甲酸、柠檬酸、乙二胺四乙酸、甲苯磺酸、乙二磺酸(edicylinic acid)、乙磺酸(ecylinic acid)、富马酸、葡庚糖酸、双羟萘酸、葡糖酸、glycollarsanylic酸、硝酸甲酯、聚半乳糖醛酸、hexyllisorcynonic酸、丙二酸、海巴明酸(hydrobamic acid)、氢氯酸、氢碘酸、羟基萘甲酸、羟乙磺酸、乳糖醛酸、扁桃酸、estolinic酸、粘酸、己二烯二酸、对硝基甲磺酸、环己磺酸、泛酸、单氢磷酸、二氢磷酸、水杨酸、磺胺酸(sulfamine acid)、对氨基苯磺酸、甲磺酸和theoclic酸。此外,碱性盐的实例是铵盐,碱金属或碱土金属诸如锂、钠、钾、镁或钙的盐,含有有机碱诸如苺星青霉素、N-甲基-D-葡糖胺或海巴明的盐,以及含有氨基酸诸如精氨酸或赖氨酸的盐。这些盐可以通过用适当的酸或碱处理而转化为游离形式。术语“加成盐”可以被认为包括可从任何化学式(1)的化合物和其盐获得的溶剂化物。这些溶剂化物的实例是水合物和醇化物。

[0463] 药物组合物可以配制成用于口服或肠胃外给药的各种类型。例如,其可以配制成用于口服给药的任何剂型,诸如片剂、丸剂、软/硬胶囊、溶液剂、混悬剂、乳剂、糖浆剂、颗粒剂和酏剂。除了有效成分之外,这种用于口服给药的剂型还可以包括任何药学上可接受的载体,其取决于每种制剂的典型结构—例如稀释剂诸如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、纤维素和/或甘氨酸,或润滑剂诸如二氧化硅、滑石、硬脂酸(steric acid)及其镁或钙盐和/或聚乙二醇。

[0464] 此外,在用于口服给药的制剂呈片剂形式的情况下,其还可以包含粘合剂,诸如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮,并且如

果需要,其还可以包括崩解剂诸如淀粉、琼脂或海藻酸或其钠盐,或沸腾混合物,和/或吸收剂、着色剂、调味剂或甜味剂。

[0465] 药物组合物可以配制成肠胃外给药的形式。在该情况下,其可以通过肠胃外给药方法(诸如皮下注射、静脉内注射、肌内注射或胸内注射)的方式来施用。为了将本公开的药物组合物配制成用于肠胃外给药的剂型,可以将有效成分(即化学式(1)的化合物或其药学上可接受的盐)与稳定剂或缓冲剂在水中混合,以制备为溶液或悬浮液,并且然后该溶液或悬浮液可以产生为单位剂型诸如安瓿或小瓶。

[0466] 此外,药物组合物可以灭菌,或者可以进一步包含佐剂,诸如防腐剂、稳定剂、水合剂、乳化剂或用于控制渗透压的盐和/或缓冲剂,并且其可以进一步包括其它治疗有益物质,并且可以根据混合、制粒或包衣的常规方法配制。

[0467] 药物组合物可以包含有效成分—即,在哺乳动物包括人的情况下,0.1至500mg/kg(体重)、优选0.5至100mg/kg(体重)/天的有效量的化学式(1)的化合物或其药学上可接受的盐,并且这种药物组合物可以分为每天一个或两个或更多个剂量,并且经由口服或肠胃外途径给药。

[0468] 在又一个方面,本公开还提供了作为代谢型谷氨酸受体亚型5(mGluR5)的正性别构调节剂的作用,其包括向有此需要的患者给药治疗有效量的化学式(1)的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。调节方法还可以包括在给药步骤之前鉴定需要mGluR5的正性别构调节的患者的步骤。

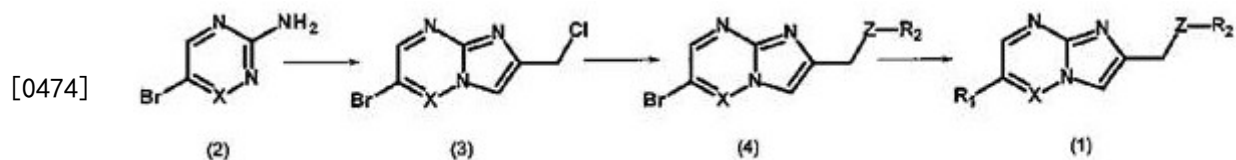
[0469] 此外,本公开提供了用于预防和/或治疗由谷氨酸功能障碍和mGluR5介导的病症的方法,其包括向有此需要的患者给药治疗有效量的化学式(1)的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。用于预防和/或治疗的方法还可以包括在给药步骤之前鉴定需要预防和/或治疗由谷氨酸功能障碍和mGluR5介导的病症的患者的步骤。

[0470] 由谷氨酸功能障碍和mGluR5介导的病症可以是一例如精神分裂症,且包括已知与谷氨酸功能障碍和mGluR5的调节相关的任何病症。患者可以是哺乳动物,优选人。

[0471] 此外,本领域技术人员可以容易地选择特定给药方法和治疗有效量的化学式(1)的化合物或其药学上可接受的盐(没有特别限制),取待施用的哺乳动物的类型和病症,和化学式(1)的化合物的具体类型及其对mGluR5的正性别构调节的活性。

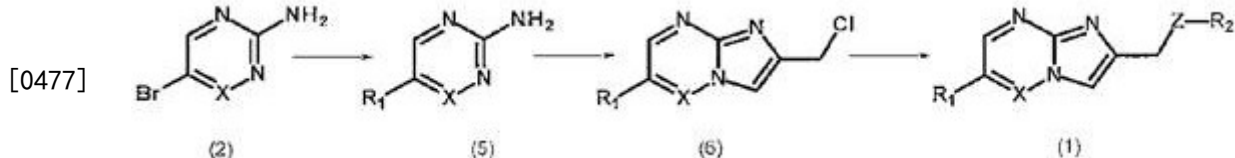
[0472] 根据又一个方面,本公开提供了制备化学式(1)的化合物的方法。化学式(1)的化合物的制备可以在本领域技术人员关于化学合成的观点中使用已知化合物或由其容易制备的化合物来进行。因此,关于制备化学式(1)的化合物的方法的以下解释仅仅呈现示例性方法,并且如果必要,则单元操作的顺序可以选择性改变且不限本公开的范围。

[0473] [反应方案1]



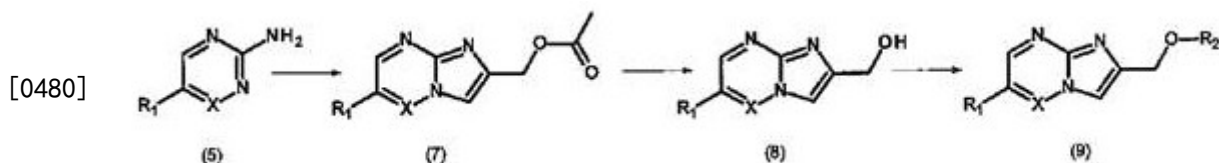
[0475] 在通用合成方法中,由化合物(2)作为起始材料,用二氯丙酮进行杂环合成反应,以获得咪唑并嘧啶或咪唑并三嗪衍生物(3)。由该化合物,进行亲核反应以获得化合物(4),然后经由Suzuki偶联反应获得最终化合物(1)。

[0476] [反应方案2]



[0478] 在另一种合成方法中,由化合物(2)作为起始材料,进行Suzuki偶联反应,以获得其中芳基或杂芳基被取代的化合物(5)。然后,用获得的化合物和二氯丙酮进行杂环合成反应,以获得咪唑并嘧啶或咪唑并三嗪衍生物(6)。由该化合物,进行亲核反应以获得最终化合物(1)。

[0479] [反应方案3]



[0481] 用反应方案2中获得的化合物(5)和1-乙酰氧基-3-氯丙酮进行杂环合成反应,以获得化合物(7),然后将获得的化合物水解,以获得化合物(8)。进行化合物(8)的芳族亲核反应,以获得最终化合物(9)。

[0482] 发明的有利效果

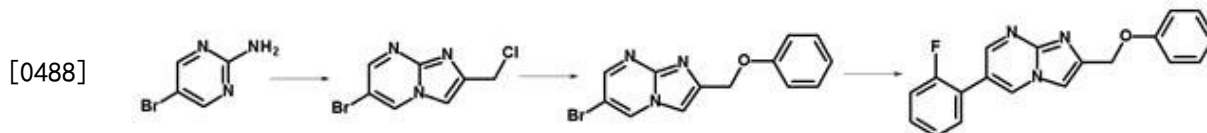
[0483] 根据本公开,提供了显示对代谢型谷氨酸受体亚型5(mGluR5)的正性别构调节的优异效果的新型咪唑并嘧啶和咪唑并三嗪衍生物及其药学上可接受的盐。因此,这种咪唑并嘧啶和咪唑并三嗪衍生物及其药学上可接受的盐可以有效地用于预防或治疗由谷氨酸功能障碍和mGluR5介导的病症诸如精神分裂症。

[0484] 此外,根据本公开,提供了制备新型咪唑并嘧啶和咪唑并三嗪衍生物、包含所述咪唑并嘧啶和咪唑并三嗪衍生物的药物组合物的方法,和通过使用其正性变构调节mGluR5的方法,以及用于治疗由谷氨酸功能障碍和mGluR5介导的病症的方法。

[0485] 发明的模式

[0486] 下文用下列实施例更详细地解释本公开。然而,必须理解,本公开的保护范围不限于实施例。

[0487] 实施例1:6-(2-氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[0489] 实施例1-1:6-溴-2-氯甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0490] 将5-溴嘧啶-2-胺(2g, 11.5mmol)和1,3-二氯丙-2-酮(2.9g, 23mmol)溶解于DMF(20ml)中,然后在110℃下搅拌2小时。通过液相色谱法证实反应终止后,反应溶液用乙酸乙酯稀释,并用水洗涤3次。然后将溶液用硫酸镁干燥并过滤。这在减压下进行,并将所得固体用乙酸乙酯洗涤以获得标题化合物(产量:0.85g,产率:30%)。

[0491] 实施例1-2:6-溴-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0492] 将6-溴-2-氯甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶(2g, 8.11mmol)和苯酚(1.5g, 16.23mmol)

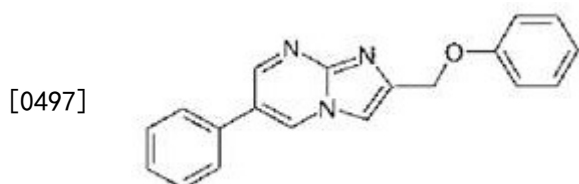
溶解于DMF (40ml) 中,并在室温下向其中添加碳酸钾 (3.4g, 24.34mmol)。然后将反应溶液在60℃下搅拌15小时。通过液相色谱法证实反应终止后,将反应溶液用乙酸乙酯稀释,并用水洗涤3次。然后,将溶液用硫酸镁干燥并过滤。这在减压下进行,并将所得固体用乙酸乙酯洗涤以获得标题化合物 (产量:0.9g,产率:38%)。

[0493] 实施例1-3:6-(2-氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0494] 将实施例1-2中获得的6-溴-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶 (0.3g, 0.99mmol) 和2-氟苯基硼酸 (0.2g, 1.43mmol) 溶解于1,2-二甲氧基乙烷 (8ml) 中,然后在室温下向其中添加[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷络合物 (0.2 g, 0.24 mmol) 和2N碳酸钠水溶液 (1.8ml, 3.6mmol)。然后将反应溶液在90℃下在回流下搅拌6小时。通过液相色谱法证实反应终止后,将反应溶液用二氯甲烷稀释,并通过使用Cellite™过滤。将溶液用水洗涤2次,然后用硫酸镁干燥并过滤。这在减压下进行,并通过柱色谱法纯化(二氯甲烷:甲醇=50:1)以获得标题化合物 (产量:0.1g,产率:32%)。

[0495] ¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.74 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.23 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 5.39 (s, 2H)

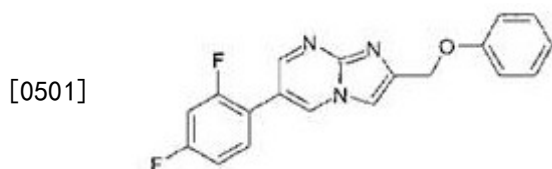
[0496] 实施例2:2-苯氧基甲基-6-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[0498] 以与实施例1-3中相同的方式使用苯基硼酸作为起始材料以获得标题化合物。

[0499] ¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.80 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.45 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 5.38 (s, 2H)

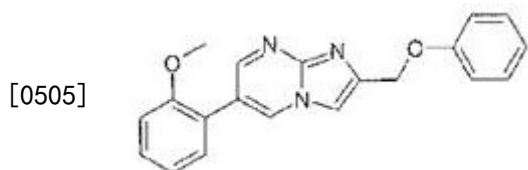
[0500] 实施例3:6-(2,4-二氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[0502] 以与实施例1-3中相同的方式使用2,4-二氟苯基硼酸作为起始材料以获得标题化合物。

[0503] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.20 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.07 (d, 2H), 6.95 (t, 1H), 5.27 (s, 2H)

[0504] 实施例4:6-(2-甲氧基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

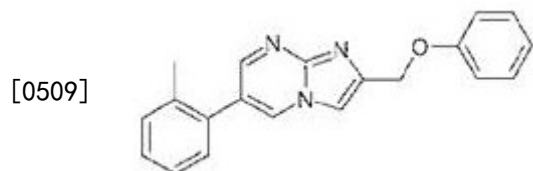


[0506] 以与实施例1-3中相同的方式使用2-甲氧基苯基硼酸作为起始材料以获得标题化

合物。

[0507] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.74 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.05 (m, 3H), 6.95 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)

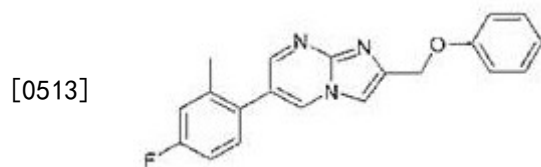
[0508] 实施例5:6-(2-甲基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[0510] 以与实施例1-3中相同的方式使用2-甲基苯基硼酸作为起始材料以获得标题化合物。

[0511] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.58 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.25 (m, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.00 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)

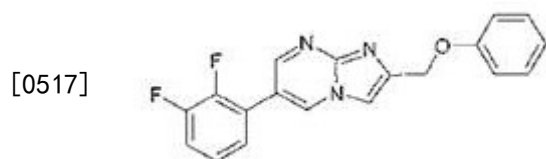
[0512] 实施例6:6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[0514] 以与实施例1-3中相同的方式使用4-氟-2-甲基苯基硼酸作为起始材料以获得标题化合物。

[0515] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.52 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.06 (m, 3H), 6.99 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 2.31 (s, 3H)

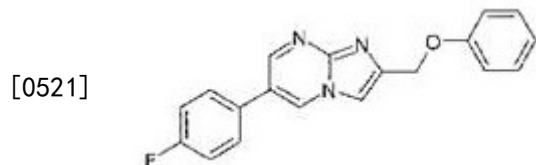
[0516] 实施例7:6-(2,3-二氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[0518] 以与实施例1-3中相同的方式使用2,3-二氟苯基硼酸作为起始材料以获得标题化合物。

[0519] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.73 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.27 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 5.40 (s, 2H)

[0520] 实施例8:6-(4-氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

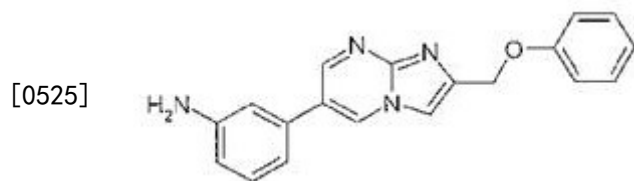


[0522] 以与实施例1-3中相同的方式使用4-氟苯基硼酸作为起始材料以获得标题化合物。

物。

[0523] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.75 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.26 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 5.38 (s, 2H)

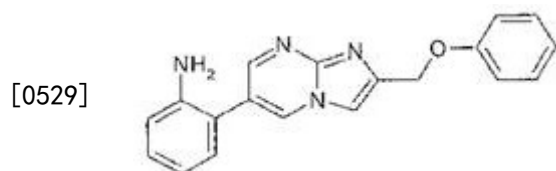
[0524] 实施例9:6-(3-氨基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[0526] 以与实施例1-3中相同的方式使用3-氨基苯基硼酸作为起始材料以获得标题化合物。

[0527] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500MHz) δ 9.15 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.31 (t, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.95 (t, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.25 (s, 2H)

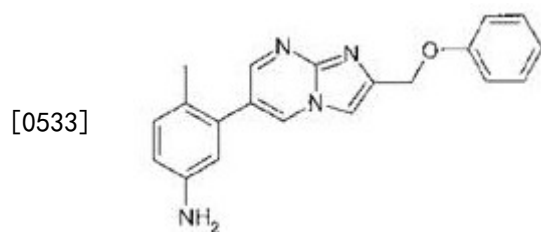
[0528] 实施例10:6-(2-氨基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[0530] 以与实施例1-3中相同的方式使用2-氨基苯基硼酸作为起始材料以获得标题化合物。

[0531] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 5.40 (s, 2H)

[0532] 实施例11:6-(3-氨基-6-甲基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

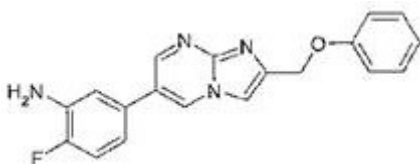


[0534] 以与实施例1-3中相同的方式使用3-氨基-6-甲基苯基硼酸作为起始材料以获得标题化合物。

[0535] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500MHz) δ 8.93 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.31 (t, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.00 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 2.10 (s, 3H)

[0536] 实施例12:6-(3-氨基-4-氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0537]



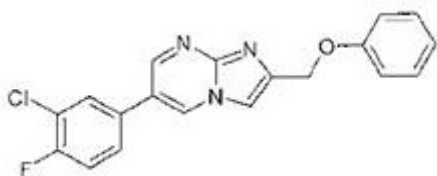
[0538] 以与实施例1-3中相同的方式使用3-氨基-4-氟苯基硼酸作为起始材料以获得标题化合物。

[0539]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.14 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.24 (s, 2H)

[0540] 实施例13: 6-(3-氯-4-氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0541]



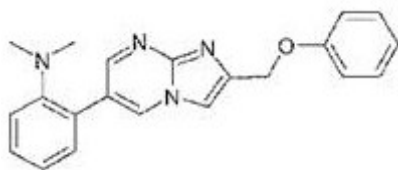
[0542] 以与实施例1-3中相同的方式使用3-氯-4-氟苯基硼酸作为起始材料以获得标题化合物。

[0543]

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.73 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.05 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 5.40 (s, 2H)

[0544] 实施例14: 6-(2-二甲基氨基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0545]



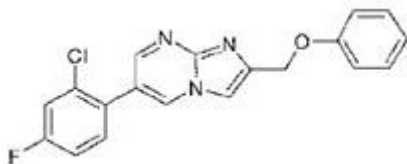
[0546] 以与实施例1-3中相同的方式使用2-二甲基氨基苯基硼酸作为起始材料以获得标题化合物。

[0547]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.04 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.21 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 2.51 (s, 6H)

[0548] 实施例15: 6-(2-氯-4-氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0549]



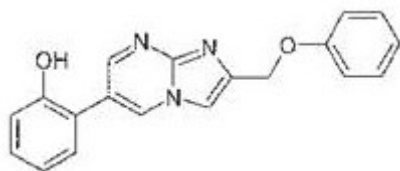
[0550] 以与实施例1-3中相同的方式使用2-氯-4-氟苯基硼酸作为起始材料以获得标题化合物。

[0551]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.08 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 5.25 (s, 2H)

[0552] 实施例16: 6-(2-羟基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0553]



[0554] 以与实施例1-3中相同的方式使用2-羟基苯基硼酸作为起始材料以获得标题化合物。

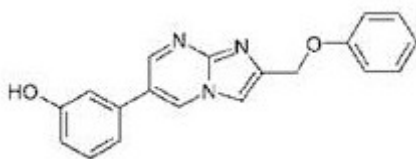
[0555]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.25 (m, 4H), 7.05 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.92 (m, 3H), 5.21 (s, 2H)

[0556]

实施例17: 6-(3-羟基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0557]



[0558] 以与实施例1-3中相同的方式使用3-羟基苯基硼酸作为起始材料以获得标题化合物。

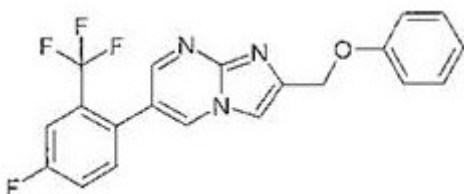
[0559]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.77 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 6.90 (m, 2H), 5.35 (s, 2H)

[0560]

实施例18: 6-(4-氟-2-三氟甲基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0561]



[0562] 以与实施例1-3中相同的方式使用4-氟-2-三氟甲基苯基硼酸作为起始材料以获得标题化合物。

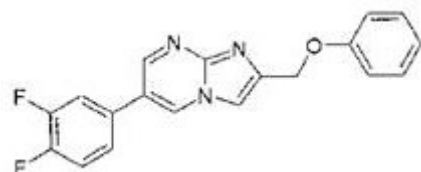
[0563]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500MHz) δ 9.05 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 5.28 (s, 2H)

[0564]

实施例19: 6-(3,4-二氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0565]



[0566] 以与实施例1-3中相同的方式使用3,4-二氟苯基硼酸作为起始材料以获得标题化合物。

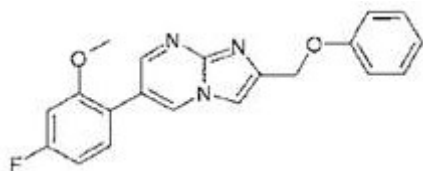
[0567]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500MHz) δ 9.33 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 5.26 (s, 2H)

[0568]

实施例20: 6-(2-甲氧基-4-氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0569]



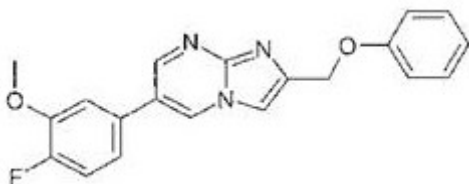
[0570] 以与实施例1-3中相同的方式使用2-甲氧基-4-氟苯基硼酸作为起始材料以获得标题化合物。

[0571]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.06 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.31 (t, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.95 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.84 (s, 3H)

[0572] 实施例21: 6-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0573]



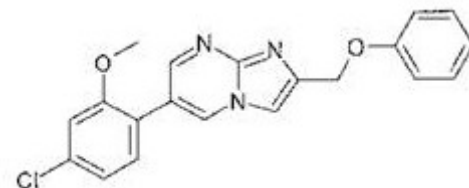
[0574] 以与实施例1-3中相同的方式使用4-氟-3-甲氧基苯基硼酸作为起始材料以获得标题化合物。

[0575]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.30 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.35 (m, 4H), 7.08 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.94 (s, 3H)

[0576] 实施例22: 6-(4-氯-2-甲氧基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0577]



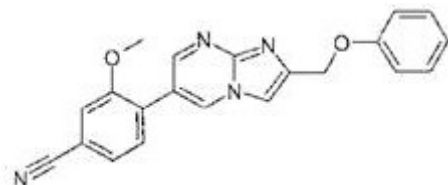
[0578] 以与实施例1-3中相同的方式使用4-氯-2-甲氧基苯基硼酸作为起始材料以获得标题化合物。

[0579]

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.05 (m, 5H), 5.37 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)

[0580] 实施例23: 6-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0581]

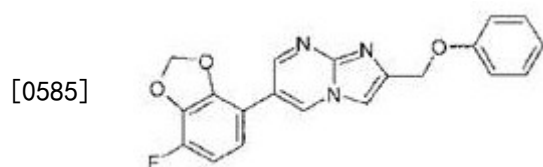


[0582] 以与实施例1-3中相同的方式使用4-氰基-2-甲氧基苯基硼酸作为起始材料以获得标题化合物。

[0583]

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.70 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.32 (m, 3H), 7.06 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.93 (s, 3H)

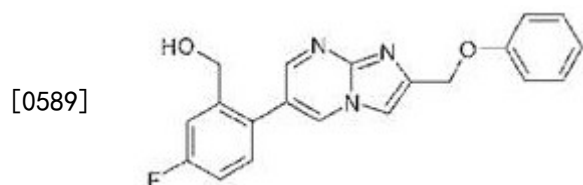
[0584] 实施例24:6-(7-氟苯并[1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[0586] 以与实施例1-3中相同的方式使用7-氟苯并[1,3]二氧杂环戊烯-4-基硼酸作为起始材料以获得标题化合物。

[0587] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 9.29 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.06 (m, 3H), 6.95 (m, 1H), 6.26 (s, 2H), 5.25 (s, 2H)

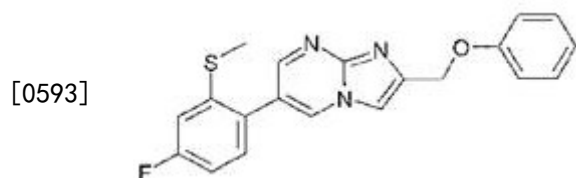
[0588] 实施例25:6-(4-氟-2-羟基甲基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[0590] 以与实施例1-3中相同的方式使用4-氟-2-羟基甲基苯基硼酸作为起始材料以获得标题化合物。

[0591] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 8.99 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.47 (s, 2H)

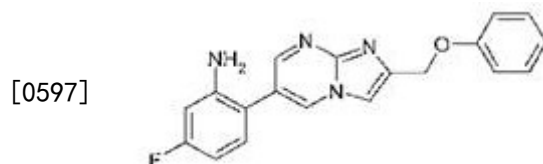
[0592] 实施例26:6-(4-氟-2-甲基噻吩基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[0594] 以与实施例1-3中相同的方式使用4-氟-2-甲基噻吩基硼酸作为起始材料以获得标题化合物。

[0595] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 9.01 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.15 (m, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.95 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 2.47 (s, 3H)

[0596] 实施例27:6-(2-氨基-4-氟苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

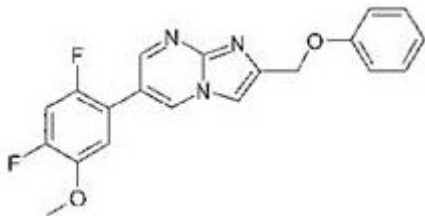


[0598] 以与实施例1-3中相同的方式使用2-氨基-4-氟苯基硼酸作为起始材料以获得标题化合物。

[0599] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.59 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.05 (m, 4H), 6.55 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 3.89 (s, 2H)

[0600] 实施例28: 6-(2,4-二氟-5-甲氧基苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0601]

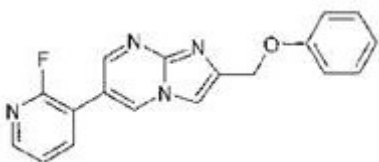


[0602] 以与实施例1-3中相同的方式使用2,4-二氟-5-甲氧基苯基硼酸作为起始材料以获得标题化合物。

[0603] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500MHz) δ 9.14 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.06 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.81 (s, 3H)

[0604] 实施例29: 6-(2-氟吡啶-3-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0605]

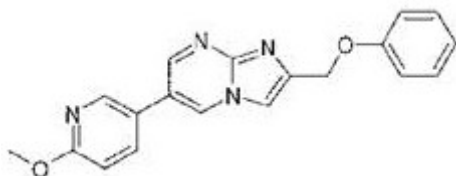


[0606] 以与实施例1-3中相同的方式使用(2-氟吡啶-3-基)硼酸作为起始材料以获得标题化合物。

[0607] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.75 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 5.41 (s, 2H)

[0608] 实施例30: 6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0609]

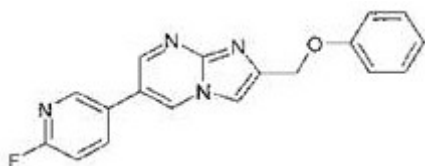


[0610] 以与实施例1-3中相同的方式使用6-甲氧基吡啶-3-基硼酸作为起始材料以获得标题化合物。

[0611] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500MHz) δ 9.27 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 6.96 (t, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.90 (s, 3H)

[0612] 实施例31: 6-(6-氟吡啶-3-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0613]



[0614] 以与实施例1-3中相同的方式使用6-氟吡啶-3-基硼酸作为起始材料以获得标题化合物。

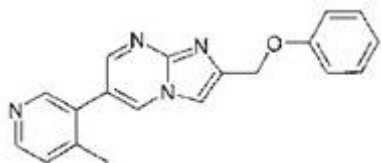
[0615]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.36 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.31 (t, 2H), 7.08 (m, 2H), 6.95 (t, 1H), 5.27 (s, 2H)

[0616]

实施例32: 6-(4-甲基吡啶-3-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0617]



[0618] 以与实施例1-3中相同的方式使用4-甲基吡啶-3-基硼酸作为起始材料以获得标题化合物。

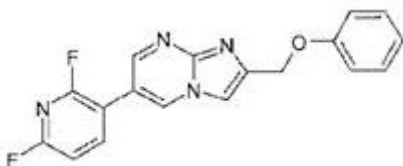
[0619]

¹H-NMR (CD₃OD, 500MHz) δ 9.47 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.95 (m, 1H), 8.88 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 2.69 (s, 3H)

[0620]

实施例33: 6-(2,6-二氟吡啶-3-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0621]



[0622] 以与实施例1-3中相同的方式使用2,6-二氟吡啶-3-基硼酸作为起始材料以获得标题化合物。

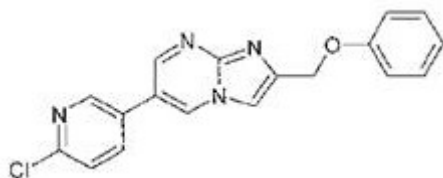
[0623]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.28 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.49 (q, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.30 (t, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.95 (t, 1H), 5.27 (s, 2H)

[0624]

实施例34: 6-(6-氯吡啶-3-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0625]



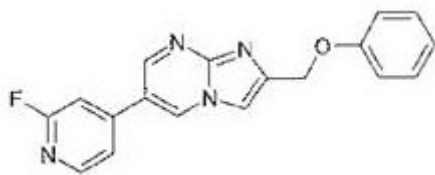
[0626] 以与实施例1-3中相同的方式使用6-氯吡啶-3-基硼酸作为起始材料以获得标题化合物。

[0627]

¹H-NMR (CD₃OD, 500MHz) δ 9.58 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 5.46 (s, 2H)

[0628] 实施例35:6-(2-氟吡啶-4-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0629]

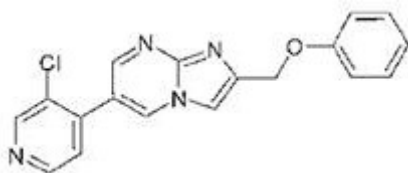


[0630] 以与实施例1-3中相同的方式使用2-氟吡啶-4-基硼酸作为起始材料以获得标题化合物。

[0631] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.57 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.38 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.31 (t, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.95 (t, 1H), 5.28 (s, 2H)

[0632] 实施例36:6-(3-氯吡啶-4-基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0633]

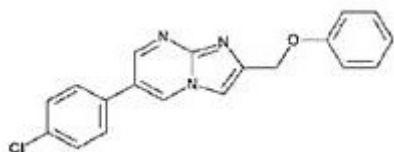


[0634] 以与实施例1-3中相同的方式使用3-氯吡啶-4-基硼酸作为起始材料以获得标题化合物。

[0635] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.42 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 5.35 (s, 2H)

[0636] 实施例37:6-(4-氯苯基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0637]

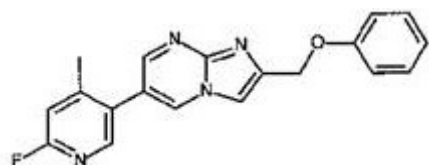


[0638] 以与实施例1-3中相同的方式使用4-氯苯基硼酸作为起始材料以获得标题化合物。

[0639] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.33 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.31 (t, 2H), 7.09 (d, 2H), 6.95 (t, 1H), 5.27 (s, 2H)

[0640] 实施例38:6-(6-氟-4-甲基-3-吡啶基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0641]

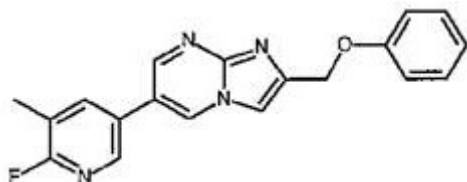


[0642] 以与实施例1-3中相同的方式使用6-氟-4-甲基-3-吡啶基硼酸作为起始材料以获得标题化合物。

[0643] ¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.49 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 2.36 (s, 3H)

[0644] 实施例39:6-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0645]



[0646] 以与实施例1-3中相同的方式使用6-氟-5-甲基-3-吡啶基硼酸作为起始材料以获得标题化合物。

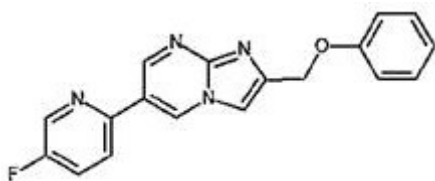
[0647]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.35 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 2.35 (s, 3H)

[0648]

实施例40: 6-(5-氟-2-吡啶基)-2-苯氧基甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0649]



[0650] 以与实施例1-3中相同的方式使用5-氟-2-吡啶基硼酸作为起始材料以获得标题化合物。

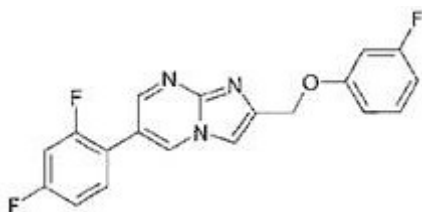
[0651]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.60 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94 (t, 1H), 7.28 (t, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.92 (t, 1H), 5.24 (s, 2H)

[0652]

实施例41: 6-(2,4-二氟苯基)-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0653]



[0654] 以与实施例1-2中相同的方式使用3-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用所得的6-溴-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和2,4-二氟苯基硼酸以获得标题化合物。

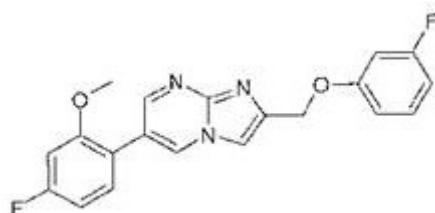
[0655]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.20 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.76 (m, 1H) 5.28 (s, 2H)

[0656]

实施例42: 6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0657]

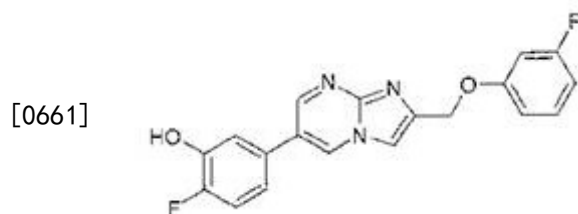


[0658] 以与实施例1-2中相同的方式使用3-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(3-氟苯

氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和4-氟-2-甲氧基苯基硼酸以获得标题化合物。

[0659] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 6.76 (m, 2H), 6.68 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.85 (s, 3H)

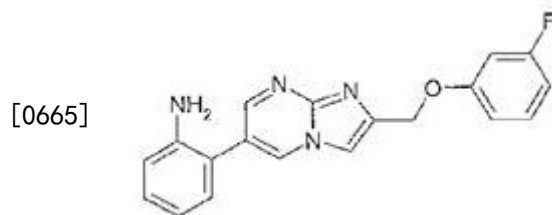
[0660] 实施例43: 6-(4-氟-3-羟基苯基)-2-(3-氟苯氧基甲基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[0662] 以与实施例1-2中相同的方式使用3-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和4-氟-3-羟基苯基硼酸以获得标题化合物。

[0663] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500MHz) δ 9.20 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.18 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 5.28 (s, 2H)

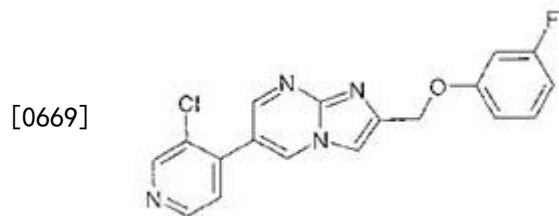
[0664] 实施例44: 6-(2-氨基苯基)-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[0666] 以与实施例1-2中相同的方式使用3-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和2-氨基苯基硼酸以获得标题化合物。

[0667] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500MHz) δ 8.93 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 6.63 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.14 (s, 2H)

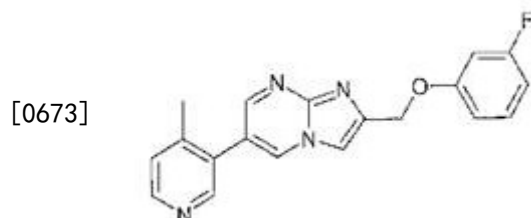
[0668] 实施例45: 6-(3-氯吡啶-4-基)-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[0670] 以与实施例1-2中相同的方式使用3-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和3-氯吡啶-4-基硼酸以获得标题化合物。

[0671] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500MHz) δ 9.27 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 5.30 (s, 2H)

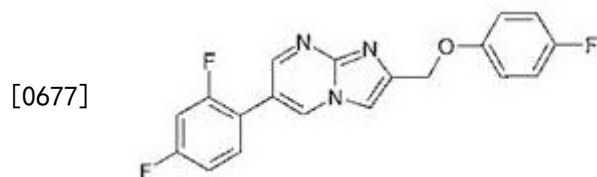
[0672] 实施例46: 6-(4-甲基吡啶-3-基)-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[0674] 以与实施例1-2中相同的方式使用3-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和4-甲基吡啶-3-基硼酸以获得标题化合物。

[0675] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 9.34 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 8.78 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 5.42 (s, 2H)

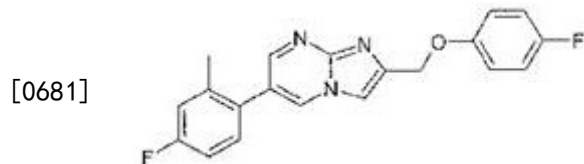
[0676] 实施例47: 6-(2,4-二氟苯基)-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[0678] 以与实施例1-2中相同的方式使用4-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和2,4-二氟苯基硼酸以获得标题化合物。

[0679] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.70 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 6.99 (m, 6H), 5.35 (s, 2H)

[0680] 实施例48: 6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

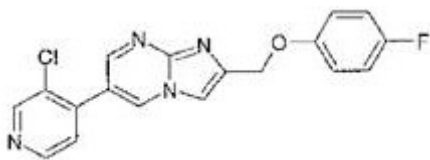


[0682] 以与实施例1-2中相同的方式使用4-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和4-氟-2-甲基苯基硼酸以获得标题化合物。

[0683] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.53 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 6.99 (m, 4H), 5.36 (s, 2H), 2.32 (s, 3H)

[0684] 实施例49: 6-(3-氯吡啶-4-基)-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0685]

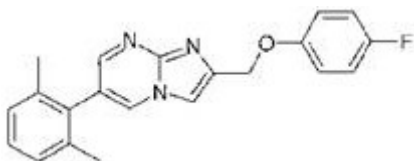


[0686] 以与实施例1-2中相同的方式使用4-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和3-氯吡啶-4-基硼酸以获得标题化合物。

[0687] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.79 (s, 1H), 8.68 (m, 2H), 8.62 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 6.99 (m, 4H), 5.37 (s, 2H)

[0688] 实施例50: 6-(2,6-二甲基苯基)-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0689]

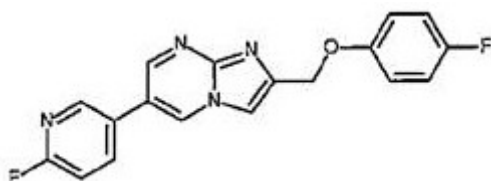


[0690] 以与实施例1-2中相同的方式使用4-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和2,6-二甲基苯基硼酸以获得标题化合物。

[0691] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500MHz) δ 8.88 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.10 (m, 4H), 5.25 (s, 2H), 2.07 (s, 6H)

[0692] 实施例51: 2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-(6-氟-3-吡啶基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0693]

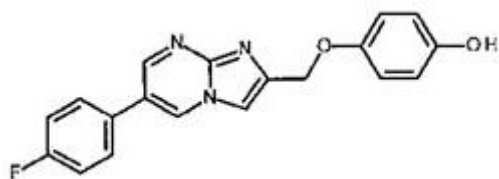


[0694] 以与实施例1-2中相同的方式使用4-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(6-氟-3-吡啶基)硼酸以获得标题化合物。

[0695] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.74 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.98 (m, 4H), 5.35 (s, 2H)

[0696] 实施例52: 4-[[6-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基]甲氧基]苯酚的合成

[0697]



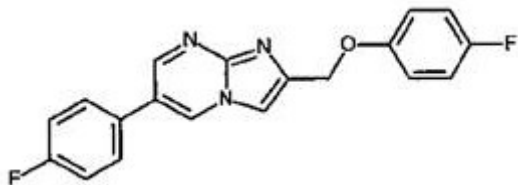
[0698] 以与实施例1-2中相同的方式使用苯-1,4-二醇作为起始材料以获得6-溴-2-(4-羟基苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-

(4-羟基苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和4-氟苯基硼酸以获得标题化合物。

[0699] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 9.27 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.38 (t, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.68 (d, 2H), 5.14 (s, 2H)

[0700] 实施例53:2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0701]

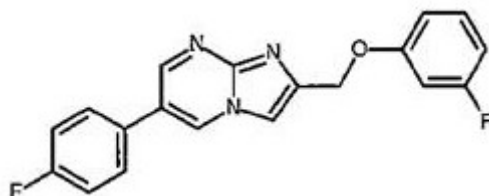


[0702] 以与实施例1-2中相同的方式使用4-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和4-氟苯基硼酸以获得标题化合物。

[0703] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 9.28 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.12 (m, 4H), 5.25 (s, 2H)

[0704] 实施例54:2-[(3-氟苯氧基)甲基]-6-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0705]

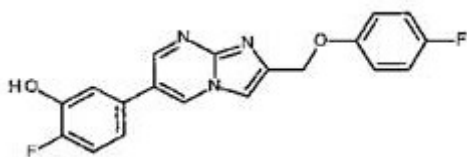


[0706] 以与实施例1-2中相同的方式使用3-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和4-氟苯基硼酸以获得标题化合物。

[0707] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.78 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 5.37 (s, 2H)

[0708] 实施例55:2-氟-5-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯酚的合成

[0709]

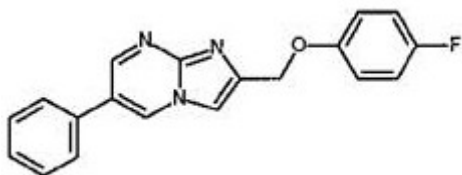


[0710] 以与实施例1-2中相同的方式使用4-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(4-氟-3-羟基-苯基)硼酸以获得标题化合物。

[0711] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 10.21 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.11 (m, 5H), 5.24 (s, 2H)

[0712] 实施例56:2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0713]



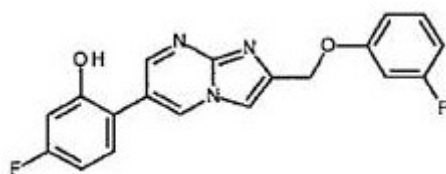
[0714] 以与实施例1-2中相同的方式使用4-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和苯基硼酸以获得标题化合物。

[0715]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.30 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.55 (t, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.12 (m, 4H), 5.25 (s, 2H)

[0716] 实施例57:5-氟-2-[2-[(3-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯酚的合成

[0717]



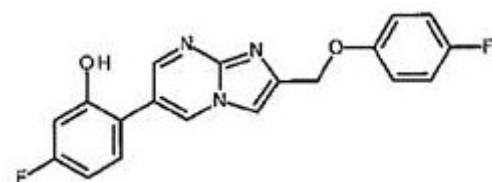
[0718] 以与实施例1-2中相同的方式使用3-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(4-氟-2-羟基-苯基)硼酸以获得标题化合物。

[0719]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 10.5 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 5.28 (s, 2H)

[0720] 实施例58:5-氟-2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯酚的合成

[0721]



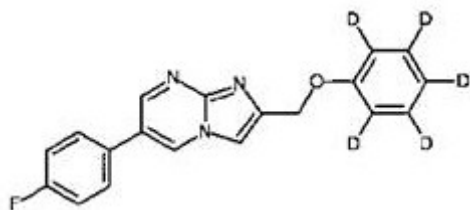
[0722] 以与实施例1-2中相同的方式使用4-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(4-氟-2-羟基-苯基)硼酸以获得标题化合物。

[0723]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 10.5 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.08 (m, 4H), 6.78 (m, 2H), 5.22 (s, 2H)

[0724] 实施例59:6-(4-氟苯基)-2-[(2,3,4,5,6-五氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0725]



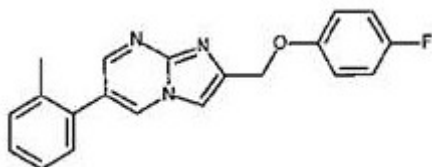
[0726] 以与实施例1-2中相同的方式使用2,3,4,5,6-五氘苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(2,3,4,5,6-五氘苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(2,3,4,5,6-五氘苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(4-氟苯基)硼酸以获得标题化合物。

[0727]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.29 (d, 1H), 8.89 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82 (t, 2H), 7.39 (t, 2H), 5.27 (s, 2H)

[0728] 实施例60:2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-(邻-甲苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0729]



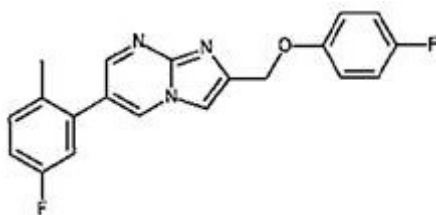
[0730] 以与实施例1-2中相同的方式使用4-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和邻-甲苯基硼酸以获得标题化合物。

[0731]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.00 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.35 (m, 4H), 7.12 (m, 4H), 5.25 (s, 2H), 2.30 (s, 3H)

[0732] 实施例61:6-(5-氟-2-甲基-苯基)-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0733]



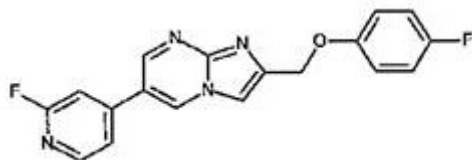
[0734] 以与实施例1-2中相同的方式使用4-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(5-氟-2-甲基-苯基)硼酸以获得标题化合物。

[0735]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.04 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.12 (m, 4H), 5.25 (s, 2H), 2.27 (s, 3H)

[0736] 实施例62:2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-(2-氟-4-吡啶基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0737]



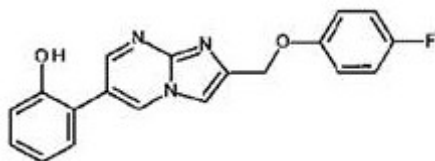
[0738] 以与实施例1-2中相同的方式使用4-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(2-氟-4-吡啶基)硼酸以获得标题化合物。

[0739]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.57 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.12 (m, 4H), 5.25 (s, 2H)

[0740] 实施例63: 2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯酚的合成

[0741]



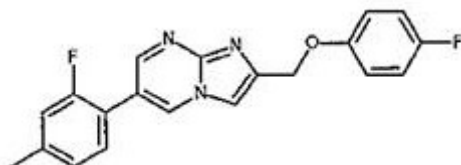
[0742] 以与实施例1-2中相同的方式使用4-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(2-羟基苯基)硼酸以获得标题化合物。

[0743]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.97 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.11 (m, 4H), 7.00 (m, 2H), 5.23 (s, 2H)

[0744] 实施例64: 6-(2-氟-4-甲基-苯基)-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0745]



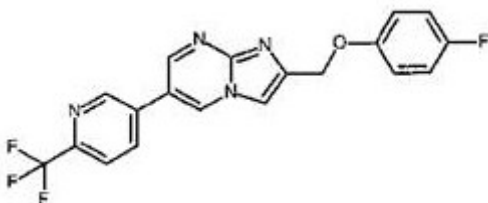
[0746] 以与实施例1-2中相同的方式使用4-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(2-氟-4-甲基-苯基)硼酸以获得标题化合物。

[0747]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.27 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.15 (m, 6H), 5.24 (s, 2H), 2.32 (s, 3H)

[0748] 实施例65: 2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

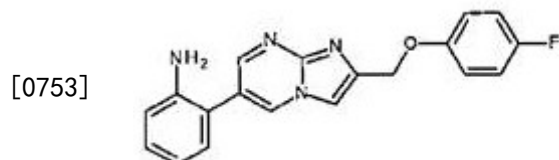
[0749]



[0750] 以与实施例1-2中相同的方式使用4-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸以获得标题化合物。

[0751] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 9.48 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.00 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.10 (m, 4H), 5.25 (s, 2H)

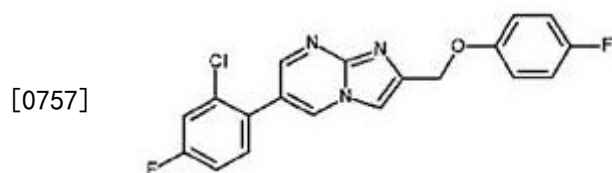
[0752] 实施例66: 2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺的合成



[0754] 以与实施例1-2中相同的方式使用4-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(2-氨基苯基)硼酸以获得标题化合物。

[0755] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 8.92 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.08 (m, 6H), 6.76 (d, 1H), 6.65 (t, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.13 (s, 1H), 3.15 (s, 1H)

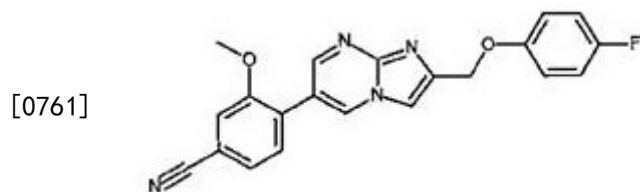
[0756] 实施例67: 6-(2-氯-4-氟-苯基)-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[0758] 以与实施例1-2中相同的方式使用4-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(2-氯-4-氟-苯基)硼酸以获得标题化合物。

[0759] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 9.09 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.12 (m, 4H), 5.24 (s, 2H)

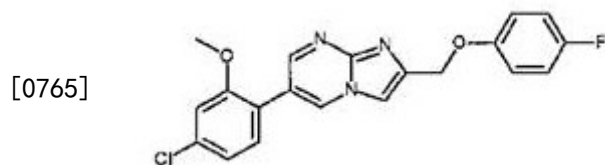
[0760] 实施例68: 4-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-3-甲氧基-苯甲腈的合成



[0762] 以与实施例1-2中相同的方式使用4-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(4-氰基-2-甲氧基-苯基)硼酸以获得标题化合物。

[0763] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 9.18 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.10 (m, 4H), 5.25 (s, 2H)

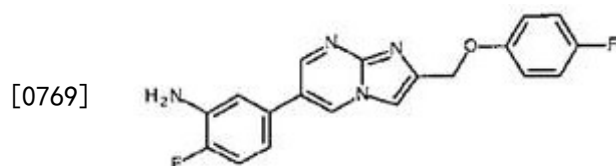
[0764] 实施例69: 6-(4-氯-2-甲氧基-苯基)-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[0766] 以与实施例1-2中相同的方式使用4-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(4-氯-2-甲氧基-苯基)硼酸以获得标题化合物。

[0767] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 9.08 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.14 (m, 5H), 5.23 (s, 2H), 3.83 (s, 3H)

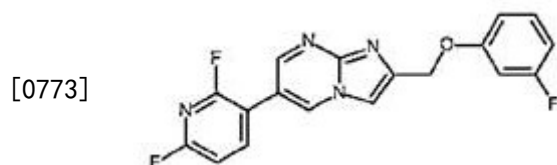
[0768] 实施例70: 2-氟-5-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺的合成



[0770] 以与实施例1-2中相同的方式使用4-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(3-氨基-4-氟-苯基)硼酸作为起始材料以获得标题化合物。

[0771] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 9.15 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.09 (m, 6H), 6.85 (m, 1H), 5.36 (m, 2H), 5.23 (s, 2H)

[0772] 实施例71: 6-(2,6-二氟-3-吡啶基)-2-[(3-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

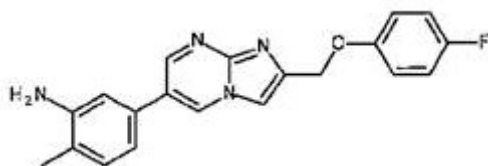


[0774] 以与实施例1-2中相同的方式使用3-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(2,6-二氟-3-吡啶基)硼酸以获得标题化合物。

[0775] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 500MHz) δ 8.69 (m, 2H), 8.09 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.75 (m, 2H), 5.37 (s, 2H)

[0776] 实施例72:5-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-2-甲基-苯胺的合成

[0777]

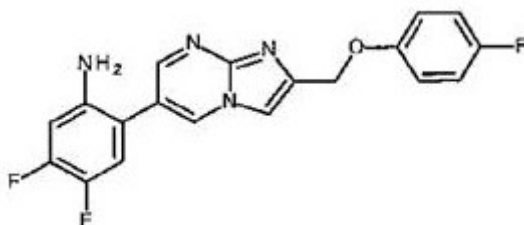


[0778] 以与实施例1-2中相同的方式使用4-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(3-氨基-4-甲基-苯基)硼酸以获得标题化合物。

[0779] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 9.12 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.08 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.03 (m, 2H), 2.08 (s, 3H)

[0780] 实施例73:4,5-二氟-2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺的合成

[0781]

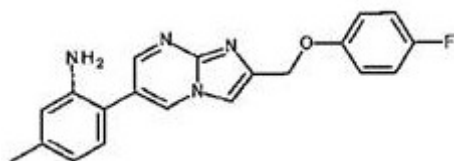


[0782] 以与实施例1-2中相同的方式使用4-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(2-氨基-4,5-二氟-苯基)硼酸以获得标题化合物。

[0783] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 8.96 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.15 (m, 4H), 6.74 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.24 (s, 2H)

[0784] 实施例74:2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-5-甲基-苯胺的合成

[0785]

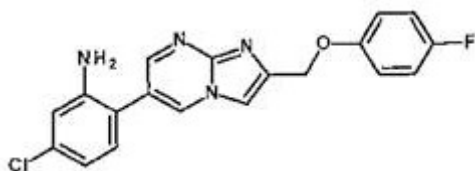


[0786] 以与实施例1-2中相同的方式使用4-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(2-氨基-4-甲基-苯基)硼酸以获得标题化合物。

[0787] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 8.88 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.10 (m, 4H), 6.95 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.47 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 2.19 (s, 3H)

[0788] 实施例75:5-氯-2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺的合成

[0789]



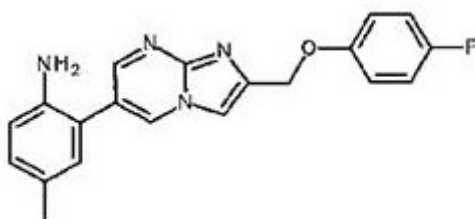
[0790] 以与实施例1-2中相同的方式使用4-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(2-氨基-4-氯-苯基)硼酸以获得标题化合物。

[0791]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 8.93 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.10 (m, 5H), 6.80 (s, 1H), 6.64 (d, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.24 (s, 2H)

[0792] 实施例76: 2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-4-甲基-苯胺的合成

[0793]



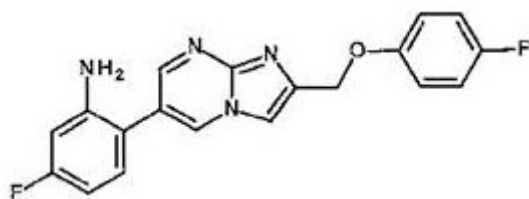
[0794] 以与实施例1-2中相同的方式使用4-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(2-氨基-5-甲基-苯基)硼酸以获得标题化合物。

[0795]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 8.92 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.11 (m, 4H), 6.92 (m, 2H), 6.67 (d, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 2.17 (s, 3H)

[0796] 实施例77: 5-氟-2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺的合成

[0797]



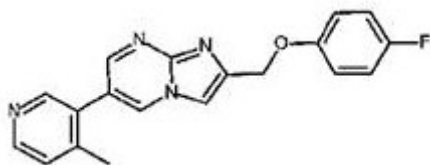
[0798] 以与实施例1-2中相同的方式使用4-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(2-氨基-4-氟-苯基)硼酸以获得标题化合物。

[0799]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 8.90 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.10 (m, 5H), 6.53 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.23 (s, 2H)

[0800] 实施例78: 2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-(4-甲基-3-吡啶基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0801]



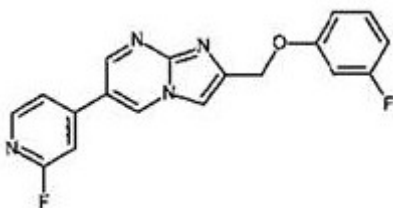
[0802] 以与实施例1-2中相同的方式使用4-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(4-甲基-3-吡啶基)硼酸以获得标题化合物。

[0803]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.07 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (t, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.09 (m, 4H), 5.25 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)

[0804] 实施例79:2-[(3-氟苯氧基)甲基]-6-(2-氟-4-吡啶基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0805]



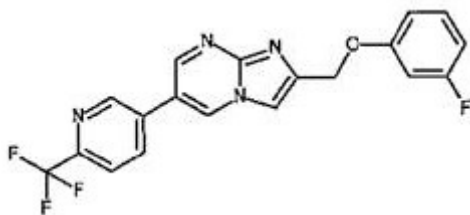
[0806] 以与实施例1-2中相同的方式使用3-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(2-氟-4-吡啶基)硼酸以获得标题化合物。

[0807]

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.84 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.76 (m, 2H), 5.39 (s, 2H)

[0808] 实施例80:2-[(3-氟苯氧基)甲基]-6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0809]



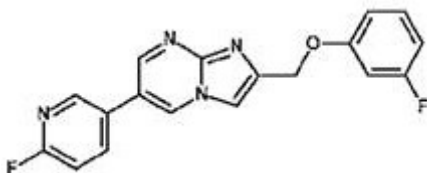
[0810] 以与实施例1-2中相同的方式使用3-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸以获得标题化合物。

[0811]

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.98 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.72 (m, 2H), 5.41 (s, 2H)

[0812] 实施例81:2-[(3-氟苯氧基)甲基]-6-(6-氟-3-吡啶基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0813]



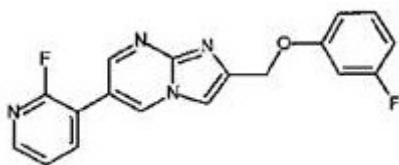
[0814] 以与实施例1-2中相同的方式使用3-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(6-氟-3-吡啶基)硼酸以获得标题化合物。

[0815]

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.74 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.71 (m, 1H), 5.37 (s, 2H)

[0816] 实施例82:2-[(3-氟苯氧基)甲基]-6-(2-氟-3-吡啶基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0817]



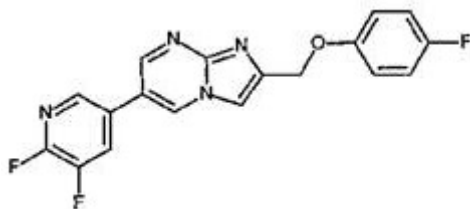
[0818] 以与实施例1-2中相同的方式使用3-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(2-氟-3-吡啶基)硼酸以获得标题化合物。

[0819]

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.75 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.39 (t, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.69 (m, 1H), 5.37 (s, 2H)

[0820] 实施例83:6-(5,6-二氟-3-吡啶基)-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0821]



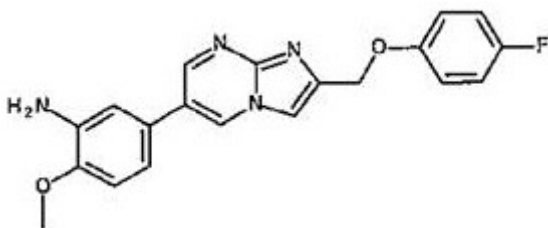
[0822] 以与实施例1-2中相同的方式使用4-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(5,6-二氟-3-吡啶基)硼酸以获得标题化合物。

[0823]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.40 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.09 (m, 4H), 5.25 (s, 2H)

[0824] 实施例84:5-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-2-甲氧基-苯胺的合成

[0825]



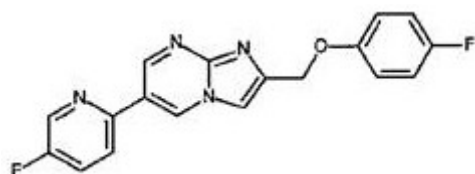
[0826] 以与实施例1-2中相同的方式使用4-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(3-氨基-4-甲氧基-苯基)硼酸以获得标题化合物。

[0827]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.08 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.10 (m, 4H), 6.91 (m, 3H), 5.21 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.79 (s, 3H)

[0828] 实施例85: 2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-(5-氟-2-吡啶基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0829]



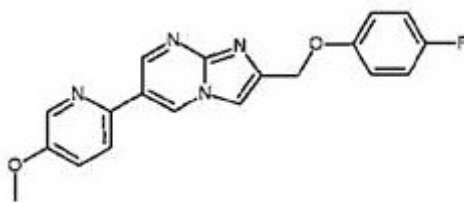
[0830] 以与实施例1-2中相同的方式使用4-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(5-氟-2-吡啶基)硼酸以获得标题化合物。

[0831]

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 9.07 (m, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59 (m, 1H), 6.98 (m, 4H), 5.35 (s, 2H)

[0832] 实施例86: 2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-(5-甲氧基-2-吡啶基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0833]



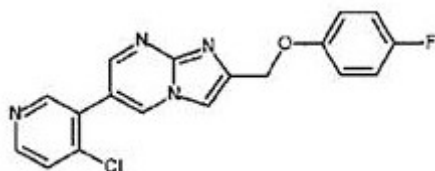
[0834] 以与实施例1-2中相同的方式使用4-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(5-甲氧基-2-吡啶基)硼酸以获得标题化合物。

[0835]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.54 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.10 (m, 4H), 5.22 (s, 2H), 3.88 (s, 3H)

[0836] 实施例87: 6-(4-氯-3-吡啶基)-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0837]



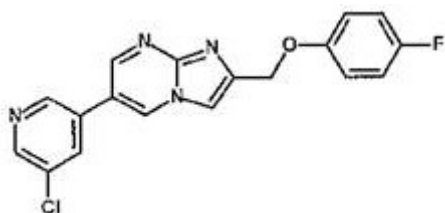
[0838] 以与实施例1-2中相同的方式使用4-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(4-氯-3-吡啶基)硼酸以获得标题化合物。

[0839]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.22 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.12 (m, 4H), 5.28 (s, 2H)

[0840] 实施例88:6-(5-氯-3-吡啶基)-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0841]



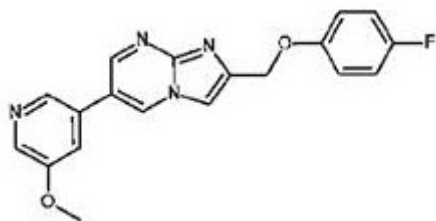
[0842] 以与实施例1-2中相同的方式使用4-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(5-氯-3-吡啶基)硼酸以获得标题化合物。

[0843]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.46 (s, 1H), 8.99 (d, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.11 (m, 4H), 5.26 (s, 2H)

[0844] 实施例89:2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-(5-甲氧基-3-吡啶基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0845]



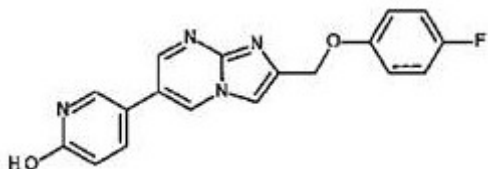
[0846] 以与实施例1-2中相同的方式使用4-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(5-甲氧基-3-吡啶基)硼酸以获得标题化合物。

[0847]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.38 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.09 (m, 4H), 5.24 (s, 2H), 3.90 (s, 3H)

[0848] 实施例90:5-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]吡啶-2-醇的合成

[0849]



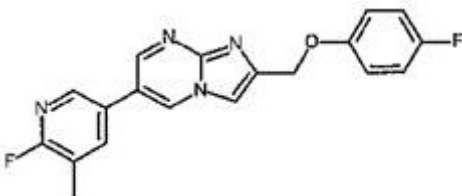
[0850] 以与实施例1-2中相同的方式使用4-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(6-羟基-3-吡啶基)硼酸以获得标题化合物。

[0851]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.35 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.39 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.11 (m, 4H), 5.22 (s, 2H)

[0852] 实施例91:6-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0853]



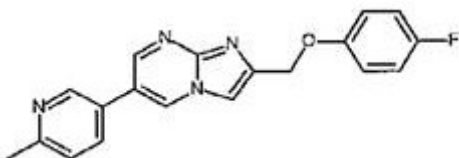
[0854] 以与实施例1-2中相同的方式使用4-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)硼酸以获得标题化合物。

[0855]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.34 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.10 (m, 4H), 5.25 (s, 2H), 2.32 (s, 3H)

[0856] 实施例92:2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-(6-甲基-3-吡啶基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0857]



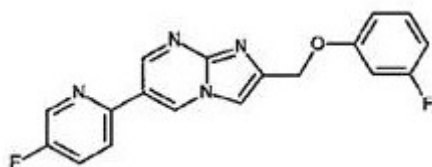
[0858] 以与实施例1-2中相同的方式使用4-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(6-甲基-3-吡啶基)硼酸以获得标题化合物。

[0859]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.34 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.10 (m, 4H), 5.25 (s, 2H), 2.32 (s, 3H)

[0860] 实施例93:2-[(3-氟苯氧基)甲基]-6-(5-氟-2-吡啶基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0861]

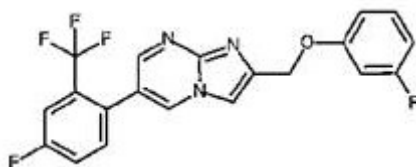


[0862] 以与实施例1-2中相同的方式使用3-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(5-氟-2-吡啶基)硼酸以获得标题化合物。

[0863] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.61 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.12 (t, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.75 (t, 1H), 5.24 (s, 2H)

[0864] 实施例94: 2-[(3-氟苯氧基) 甲基]-6-[4-氟-2-(三氟甲基) 苯基]咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0865]

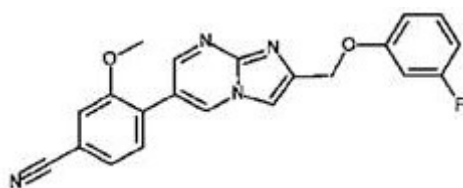


[0866] 以与实施例1-2中相同的方式使用3-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和[4-氟-2-(三氟甲基) 苯基]硼酸以获得标题化合物。

[0867] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.27 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.81 (t, 1H), 5.38 (s, 2H)

[0868] 实施例95: 4-[2-[(3-氟苯氧基) 甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-3-甲氧基-苯甲腈的合成

[0869]

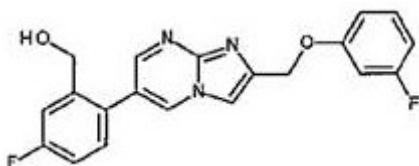


[0870] 以与实施例1-2中相同的方式使用3-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(4-氰基-2-甲氧基-苯基)硼酸以获得标题化合物。

[0871] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.18 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.88 (s, 3H)

[0872] 实施例96: [5-氟-2-[2-[(3-氟苯氧基) 甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基] 苯基]甲醇的合成

[0873]

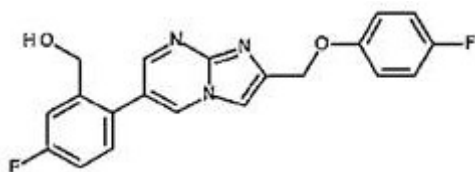


[0874] 以与实施例1-2中相同的方式使用3-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和[4-氟-2-(羟基甲基)苯基]硼酸以获得标题化合物。

[0875] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 8.98 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.76 (t, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.28 (s, 2H) 4.45 (d, 2H)

[0876] 实施例97: [5-氟-2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲醇的合成

[0877]

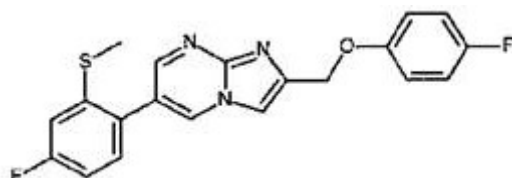


[0878] 以与实施例1-2中相同的方式使用4-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和[4-氟-2-(羟基甲基)苯基]硼酸以获得标题化合物。

[0879] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 8.97 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.10 (m, 4H), 5.74 (s, 1H), 5.23 (s, 2H) 4.45 (d, 2H)

[0880] 实施例98: 6-(4-氟-2-甲基硫烷基-苯基)-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0881]

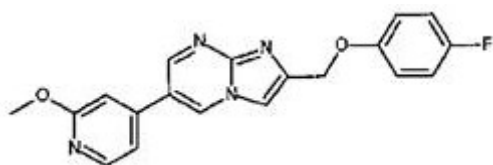


[0882] 以与实施例1-2中相同的方式使用4-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(4-氟-2-甲基硫烷基-苯基)硼酸以获得标题化合物。

[0883] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 9.01 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.12 (m, 5H), 5.26 (s, 2H), 2.48 (s, 3H)

[0884] 实施例99: 2-[(4-氟苯氧基)甲基]-6-(2-甲氧基-4-吡啶基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0885]

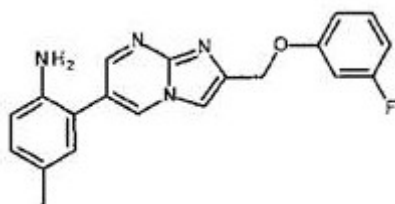


[0886] 以与实施例1-2中相同的方式使用4-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(4-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(2-甲氧基-4-吡啶基)硼酸以获得标题化合物。

[0887] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.80 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.98 (m, 6H), 5.34 (s, 2H), 4.01 (s, 3H)

[0888] 实施例100:2-[2-[(3-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-4-甲基-苯胺的合成

[0889]

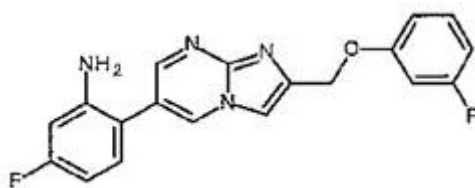


[0890] 以与实施例1-2中相同的方式使用3-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(2-氨基-5-甲基-苯基)硼酸以获得标题化合物。

[0891] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500MHz) δ 8.95 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.93 (m, 3H), 6.79 (t, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 2.21 (s, 3H)

[0892] 实施例101:5-氟-2-[2-[(3-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺的合成

[0893]

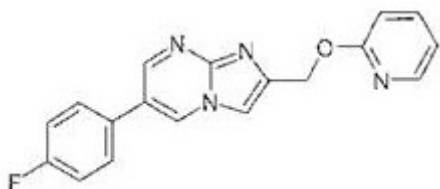


[0894] 以与实施例1-2中相同的方式使用3-氟苯酚作为起始材料以获得6-溴-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(3-氟苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(2-氨基-4-氟-苯基)硼酸以获得标题化合物。

[0895] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500MHz) δ 8.91 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.08 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.77 (t, 1H), 6.52 (t, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.27 (s, 2H)

[0896] 实施例102:6-(4-氟苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0897]

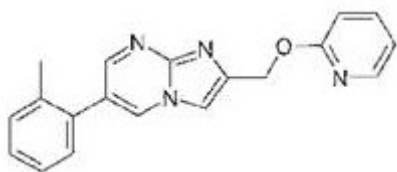


[0898] 以与实施例1-2中相同的方式使用2-羟基吡啶和碳酸银以获得6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和4-氟苯基硼酸以获得标题化合物。

[0899] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.77 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.63 (m, 4H), 7.25 (m, 2H), 6.83 (m, 2H), 5.67 (s, 2H)

[0900] 实施例103:6-(2-甲基苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0901]

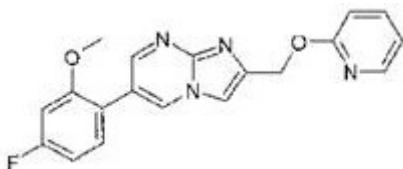


[0902] 以与实施例1-2中相同的方式使用2-羟基吡啶和碳酸银以获得6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和2-甲基苯基硼酸以获得标题化合物。

[0903] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.58 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.37 (m, 3H), 7.11 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 5.68 (s, 2H), 2.34 (s, 3H)

[0904] 实施例104:6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0905]

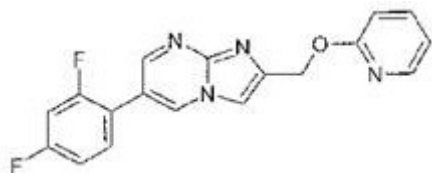


[0906] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的2-羟基吡啶和碳酸银以获得6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和4-氟-2-甲氧基苯基硼酸以获得标题化合物。

[0907] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.77 (m, 2H), 5.63 (s, 2H), 3.84 (s, 3H)

[0908] 实施例105:6-(2,4-二氟苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0909]



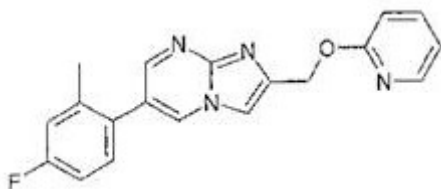
[0910] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的2-羟基吡啶和碳酸银以获得6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和2,4-二氟苯基硼酸以获得标题化合物。

[0911]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.59 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.09 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 5.65 (s, 2H)

[0912] 实施例106:6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0913]



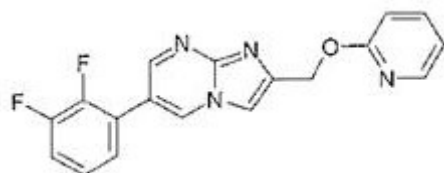
[0914] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的2-羟基吡啶和碳酸银以获得6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和4-氟-2-甲基苯基硼酸以获得标题化合物。

[0915]

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.53 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.90 (m, 2H), 5.68 (s, 2H), 2.32 (s, 3H)

[0916] 实施例107:6-(2,3-二氟苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0917]



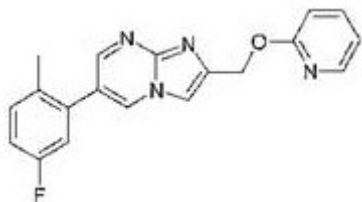
[0918] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的2-羟基吡啶和碳酸银以获得6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和2,3-二氟苯基硼酸以获得标题化合物。

[0919]

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.69 (d, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.28 (m, 3H), 6.90 (m, 2H), 5.65 (s, 2H)

[0920] 实施例108:6-(5-氟-2-甲基苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0921]

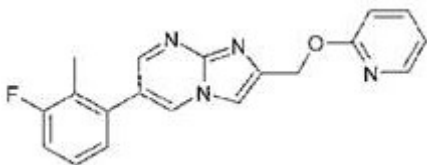


[0922] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的2-羟基吡啶和碳酸银以获得6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和5-氟-2-甲基苯基硼酸以获得标题化合物。

[0923] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.55 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.87 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 2.29 (s, 3H)

[0924] 实施例109:6-(3-氟-2-甲基苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0925]

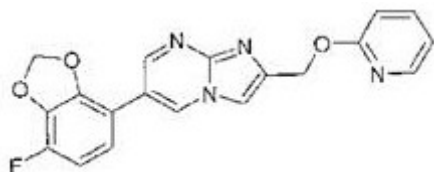


[0926] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的2-羟基吡啶和碳酸银以获得6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和3-氟-2-甲基苯基硼酸以获得标题化合物。

[0927] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.53 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.08 (t, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 2.23 (s, 3H)

[0928] 实施例110:6-(7-氟-2H-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0929]

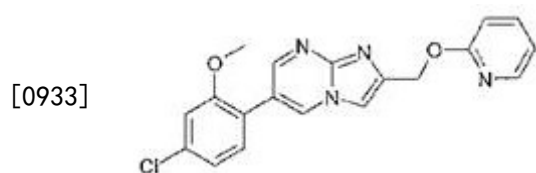


[0930] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的2-羟基吡啶和碳酸银以获得6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和2-(7-氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷以获得标题化合物。

[0931]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.84 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.16 (s, 2H), 5.65 (s, 2H)

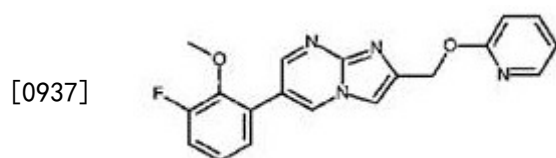
[0932] 实施例111:6-(4-氯-2-甲氧基苯基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[0934] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的2-羟基吡啶和碳酸银以获得6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和4-氯-2-甲氧基苯基硼酸以获得标题化合物。

[0935] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 5.62 (s, 2H), 3.84 (s, 3H)

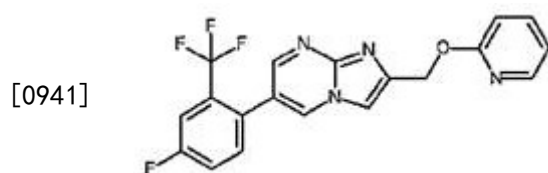
[0936] 实施例112:6-(3-氟-2-甲氧基-苯基)-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[0938] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的2-羟基吡啶和碳酸银以获得6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(3-氟-2-甲氧基-苯基)硼酸以获得标题化合物。

[0939] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.73 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.22 (t, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.19 (m, 3H), 6.94 (t, 1H), 6.88 (m, 1H), 5.85 (s, 2H), 3.85 (s, 3H)

[0940] 实施例113:6-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



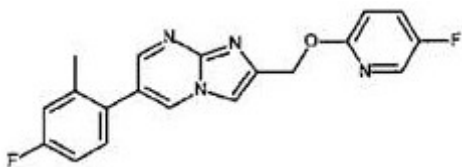
[0942] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的2-羟基吡啶和碳酸银以获得6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]硼酸以获得标题化合物。

[0943] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.47 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 5.67 (s, 2H)

[0944] 实施例114:6-(4-氟-2-甲基-苯基)-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-

a]嘧啶的合成

[0945]



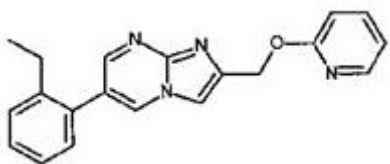
[0946] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的5-氟吡啶-2-醇和碳酸银以获得6-溴-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶和(4-氟-2-甲基-苯基)硼酸以获得标题化合物。

[0947]

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.51 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.83 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 2.31 (s, 3H)

[0948] 实施例115:6-(2-乙基苯基)-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0949]



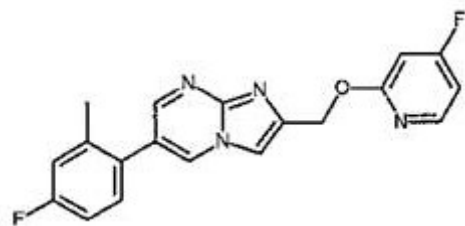
[0950] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的2-羟基吡啶和碳酸银以获得6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(2-乙基苯基)硼酸以获得标题化合物。

[0951]

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.93 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 2.63 (q, 2H), 1.15 (t, 3H)

[0952] 实施例116:6-(4-氟-2-甲基-苯基)-2-[(4-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0953]



[0954] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的4-氟吡啶-2-醇和碳酸银以获得6-溴-2-[(4-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-[(4-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶和(4-氟-2-甲基-苯基)硼酸以获得标题化合物。

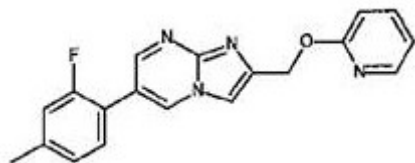
[0955]

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.48 (t, 2H), 7.40 (m, 2H), 6.91 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 2.47 (s, 3H)

[0956] 实施例117:6-(2-氟-4-甲基-苯基)-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶

的合成

[0957]



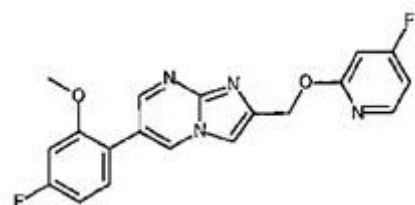
[0958] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的2-羟基吡啶和碳酸银以获得6-溴-2-((吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-((吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(2-氟-4-甲基-苯基)硼酸以获得标题化合物。

[0959]

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.48 (t, 2H), 7.40 (m, 2H), 6.91 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 2.47 (s, 3H)

[0960] 实施例118:6-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-2-[(4-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0961]



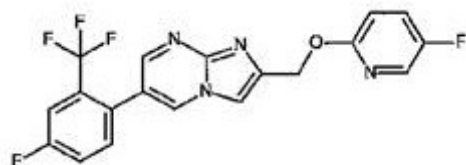
[0962] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的4-氟吡啶-2-醇和碳酸银以获得6-溴-2-[(4-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-[(4-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶和(4-氟-2-甲氧基-苯基)硼酸以获得标题化合物。

[0963]

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.69 (m, 1H), 6.55(d, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.85 (s, 3H)

[0964] 实施例119:2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]-6-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0965]



[0966] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的5-氟吡啶-2-醇和碳酸银以获得6-溴-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶和[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]硼酸以获得标题化合物。

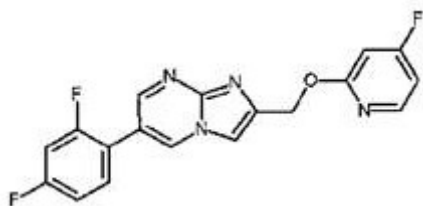
[0967]

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.48 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.39 (m, 3H), 6.83 (m, 1H), 5.60 (s, 2H)

[0968] 实施例120:6-(2,4-二氟苯基)-2-[(4-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶

啉的合成

[0969]

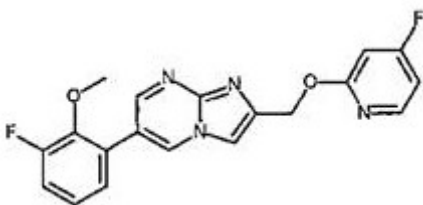


[0970] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的4-氟吡啶-2-醇和碳酸银以获得6-溴-2-[(4-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-[(4-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶和(2,4-二氟苯基)硼酸以获得标题化合物。

[0971] ¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.71 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.73 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 5.69 (s, 2H)

[0972] 实施例121:6-(3-氟-2-甲氧基-苯基)-2-[(4-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0973]

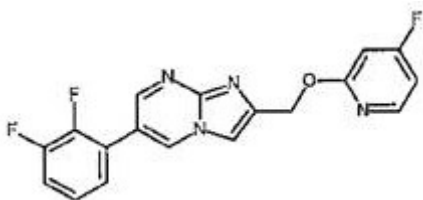


[0974] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的4-氟吡啶-2-醇和碳酸银以获得6-溴-2-[(4-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-[(4-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶和(3-氟-2-甲氧基-苯基)硼酸以获得标题化合物。

[0975] ¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.72 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.17 (m, 3H), 6.70 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.84 (s, 3H)

[0976] 实施例122:6-(2,3-二氟苯基)-2-[(4-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0977]

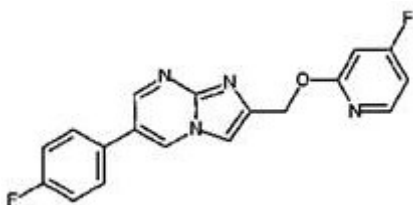


[0978] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的4-氟吡啶-2-醇和碳酸银以获得6-溴-2-[(4-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-[(4-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶和(2,3-二氟苯基)硼酸以获得标题化合物。

[0979] ¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.77 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.30 (m, 3H), 6.74 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 5.70 (s, 2H)

[0980] 实施例123:6-(4-氟苯基)-2-[(4-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0981]

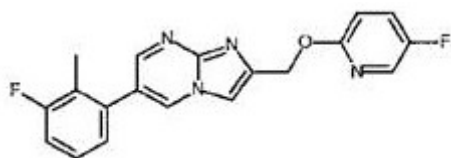


[0982] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的4-氟吡啶-2-醇和碳酸银以获得6-溴-2-[(4-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-[(4-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶和(4-氟苯基)硼酸以获得标题化合物。

[0983] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.81 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 6.74 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 5.70 (s, 2H)

[0984] 实施例124:6-(3-氟-2-甲基-苯基)-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0985]

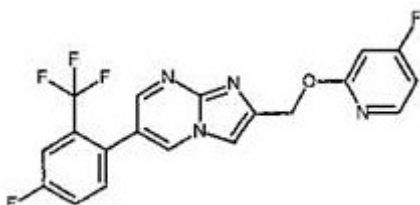


[0986] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的5-氟吡啶-2-醇和碳酸银以获得6-溴-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶和(3-氟-2-甲基-苯基)硼酸以获得标题化合物。

[0987] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.50 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 2.21 (s, 3H)

[0988] 实施例125:2-[(4-氟-2-吡啶基)氧基甲基]-6-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0989]

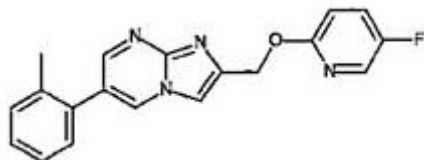


[0990] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的4-氟吡啶-2-醇和碳酸银以获得6-溴-2-[(4-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-[(4-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶和[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]硼酸以获得标题化合物。

[0991] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.48 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 6.72 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 5.67 (s, 2H)

[0992] 实施例126: 2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]-6-(邻-甲苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0993]

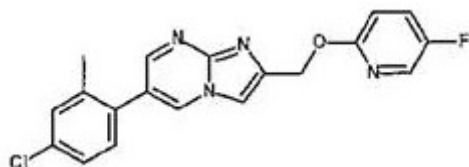


[0994] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的5-氟吡啶-2-醇和碳酸银以获得6-溴-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶和邻-甲苯基硼酸以获得标题化合物。

[0995] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.56 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.25 (m, 2H), 6.83 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 2.31 (s, 3H)

[0996] 实施例127: 6-(4-氯-2-甲基-苯基)-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[0997]

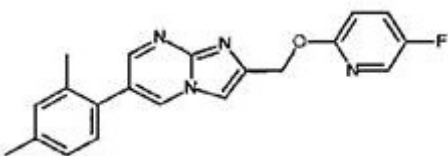


[0998] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的5-氟吡啶-2-醇和碳酸银以获得6-溴-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶和(4-氯-2-甲基-苯基)硼酸以获得标题化合物。

[0999] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.49 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 5.59 (s, 2H), 2.27 (s, 3H)

[1000] 实施例128: 6-(2,4-二甲基苯基)-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[1001]

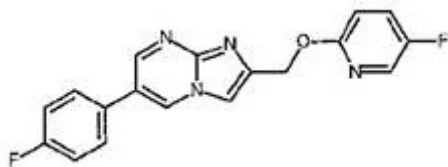


[1002] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的5-氟吡啶-2-醇和碳酸银以获得6-溴-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶和(2,4-二甲基苯基)硼酸以获得标题化合物。

[1003] ¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.54 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)

[1004] 实施例129: 6-(4-氟苯基)-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[1005]

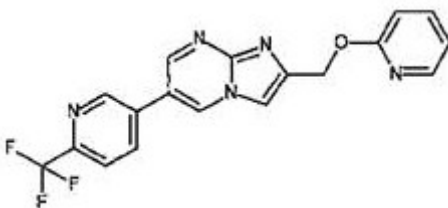


[1006] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的5-氟吡啶-2-醇和碳酸银以获得6-溴-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶和(4-氟苯基)硼酸以获得标题化合物。

[1007] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.27 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 5.47 (s, 2H)

[1008] 实施例130: 2-(2-吡啶基氧基甲基)-6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[1009]

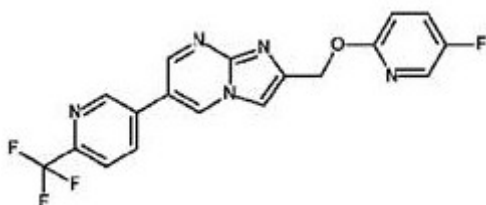


[1010] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的2-羟基吡啶和碳酸银以获得6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸以获得标题化合物。

[1011] ¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.95 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.86 (m, 2H), 5.67 (s, 2H)

[1012] 实施例131: 2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]-6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[1013]

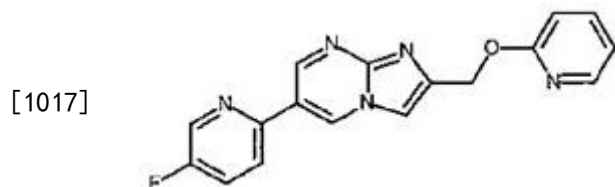


[1014] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的5-氟吡啶-2-醇和碳酸银以获得6-溴-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶和[6-(三氟甲基)-3-

吡啶基]硼酸以获得标题化合物。

[1015] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.96 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 5.64 (s, 2H)

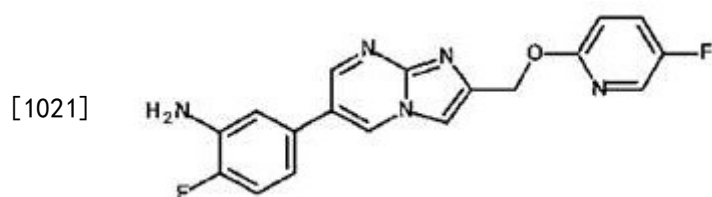
[1016] 实施例132: 6-(5-氟-2-吡啶基)-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[1018] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的2-羟基吡啶和碳酸银以获得6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(5-氟-2-吡啶基)硼酸以获得标题化合物。

[1019] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500MHz) δ 9.58 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12 (t, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.71 (t, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.47 (s, 2H)

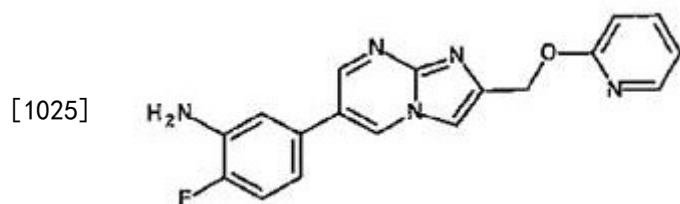
[1020] 实施例133: 2-氟-5-[2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺的合成



[1022] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的5-氟吡啶-2-醇和碳酸银以获得6-溴-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶和(3-氨基-4-氟-苯基)硼酸以获得标题化合物。

[1023] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.74 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.84 (m, 2H), 5.64 (s, 2H), 3.92 (s, 2H)

[1024] 实施例134: 2-氟-5-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺的合成

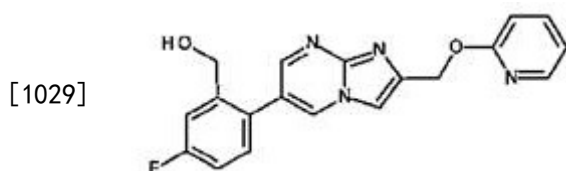


[1026] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的2-羟基吡啶和碳酸银以获得6-

溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(3-氨基-4-氟-苯基)硼酸以获得标题化合物。

[1027] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.73 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 6.92 (m, 4H), 5.65 (s, 2H), 3.92 (s, 2H)

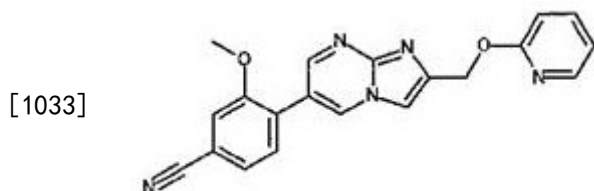
[1028] 实施例135: [5-氟-2-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲醇的合成



[1030] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的2-羟基吡啶和碳酸银以获得6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和[4-氟-2-(羟基甲基)苯基]硼酸以获得标题化合物。

[1031] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500MHz) δ 8.96 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.40 (m, 1H), 4.45 (d, 2H)

[1032] 实施例136: 3-甲氧基-4-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯甲腈的合成

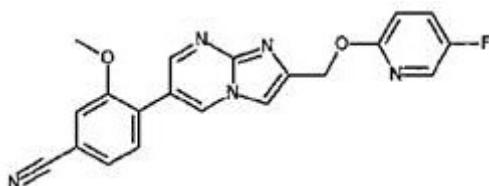


[1034] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的2-羟基吡啶和碳酸银以获得6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(4-氰基-2-甲氧基-苯基)硼酸以获得标题化合物。

[1035] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.89 (s, 3H)

[1036] 实施例137: 4-[2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-3-甲氧基-苯甲腈的合成

[1037]



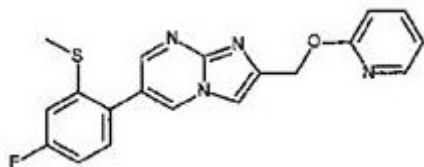
[1038] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的5-氟吡啶-2-醇和碳酸银以获得6-溴-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶和(4-氰基-2-甲氧基-苯基)硼酸以获得标题化合物。

[1039]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.16 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.58 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.88 (s, 3H)

[1040] 实施例138: 6-(4-氟-2-甲基硫烷基-苯基)-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[1041]



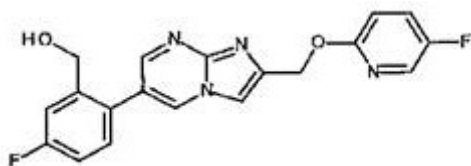
[1042] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的2-羟基吡啶和碳酸银以获得6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(4-氟-2-甲基硫烷基-苯基)硼酸以获得标题化合物。

[1043]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 8.99 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.51 (s, 2H), 2.48 (s, 3H)

[1044] 实施例139: [5-氟-2-[2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲醇的合成

[1045]



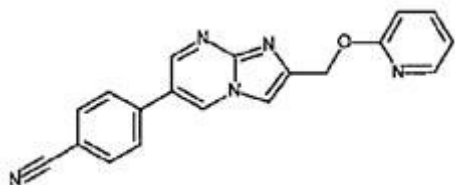
[1046] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的5-氟吡啶-2-醇和碳酸银以获得6-溴-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶和[4-氟-2-(羟基甲基)苯基]硼酸以获得标题化合物。

[1047]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 8.99 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.22 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.41 (s, 1H), 4.45 (s, 2H)

[1048] 实施例140: 4-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯甲腈的合成

[1049]



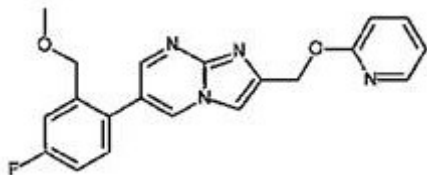
[1050] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的2-羟基吡啶和碳酸银以获得6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(4-氰基苯基)硼酸以获得标题化合物。

[1051]

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.81 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.71 (t, 3H), 7.63 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 5.69 (s, 2H)

[1052] 实施例141: 6-[4-氟-2-(甲氧基甲基)苯基]-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[1053]



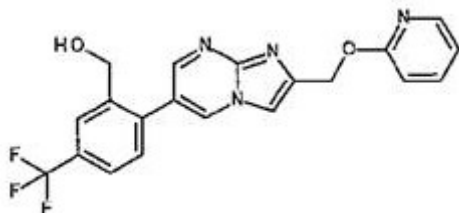
[1054] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的2-羟基吡啶和碳酸银以获得6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和[4-氟-2-(甲氧基甲基)苯基]硼酸以获得标题化合物。

[1055]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 8.95 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.20 (t, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.23 (s, 3H)

[1056] 实施例142: [2-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-5-(三氟甲基)苯基]甲醇的合成

[1057]

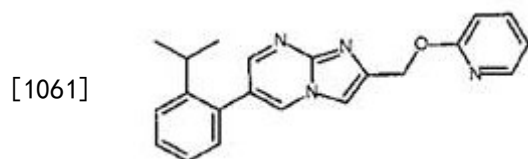


[1058] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的2-羟基吡啶和碳酸银以获得6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和[2-(羟基甲基)-4-(三氟甲基)苯基]硼酸以获得标题化合物。

[1059]

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 6.93 (t, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.72 (s, 2H)

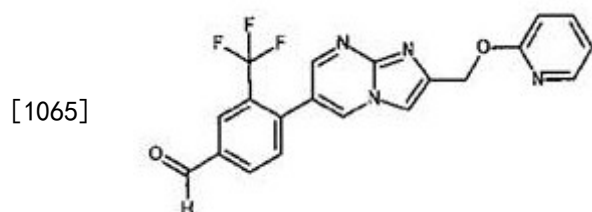
[1060] 实施例143:6-(2-异丙基苯基)-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[1062] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的2-羟基吡啶和碳酸银以获得6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(2-异丙基苯基)硼酸以获得标题化合物。

[1063] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 8.92 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.28 (t, 2H), 7.02 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 5.50 (s, 2H), 2.93 (m, 1H), 1.14 (d, 6H)

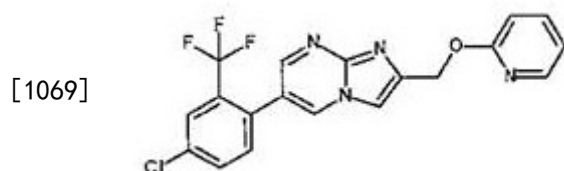
[1064] 实施例144:4-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]-3-(三氟甲基)苯甲醛的合成



[1066] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的2-羟基吡啶和碳酸银以获得6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和[4-甲酰基-2-(三氟甲基)苯基]硼酸以获得标题化合物。

[1067] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 10.18 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.51 (s, 2H)

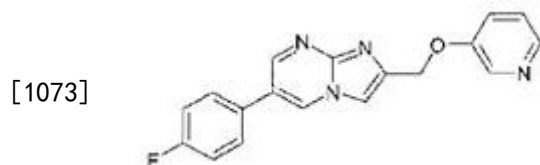
[1068] 实施例145:6-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[1070] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的2-羟基吡啶和碳酸银以获得6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]硼酸以获得标题化合物。

[1071] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500MHz) δ 9.38 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.63 (s, 2H)

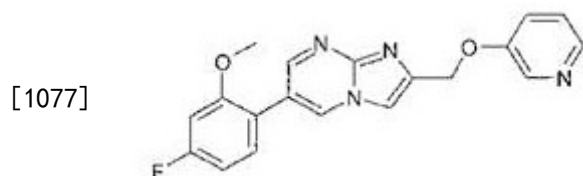
[1072] 实施例146: 6-(4-氟苯基)-2-(吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[1074] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的3-羟基吡啶和碳酸铯以获得6-溴-2-(吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和4-氟苯基硼酸以获得标题化合物。

[1075] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.79 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.25 (m, 3H), 5.43 (s, 2H)

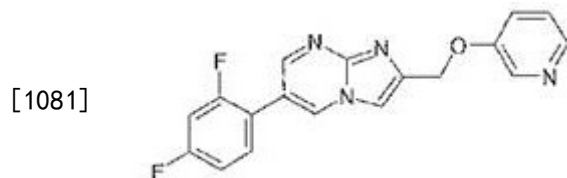
[1076] 实施例147: 6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-2-(吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[1078] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的3-羟基吡啶和碳酸铯以获得6-溴-2-(吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和4-氟-2-甲氧基苯基硼酸以获得标题化合物。

[1079] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.70 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 6.84 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)

[1080] 实施例148: 6-(2,4-二氟苯基)-2-(吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

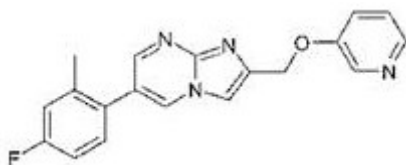


[1082] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的3-羟基吡啶和碳酸铯以获得6-溴-2-(吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和2,4-二氟苯基硼酸以获得标题化合物。

[1083] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.71 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 5.43 (s, 2H)

[1084] 实施例149: 6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[1085]

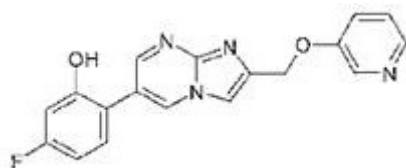


[1086] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的3-羟基吡啶和碳酸铯以获得6-溴-2-(吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和4-氟-2-甲基苯基硼酸以获得标题化合物。

[1087] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.50 (s, 1H), 8.38 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 2.30 (s, 3H)

[1088] 实施例150: 6-(4-氟-2-羟基苯基)-2-(吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[1089]

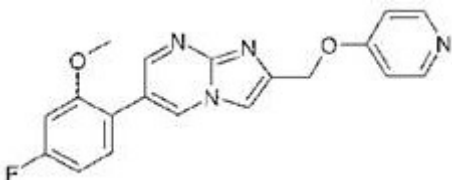


[1090] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的3-羟基吡啶和碳酸铯以获得6-溴-2-(吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和4-氟-2-羟基苯基硼酸以获得标题化合物。

[1091] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500MHz) δ 9.21 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 6.62 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.05 (m, 1H)

[1092] 实施例151: 6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-2-(吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

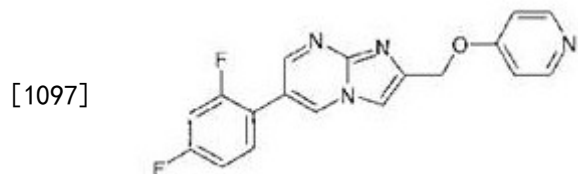
[1093]



[1094] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的4-羟基吡啶和碳酸铯以获得6-溴-2-(吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和4-氟-2-甲氧基苯基硼酸以获得标题化合物。

[1095] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.79 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 3.84 (s, 3H)

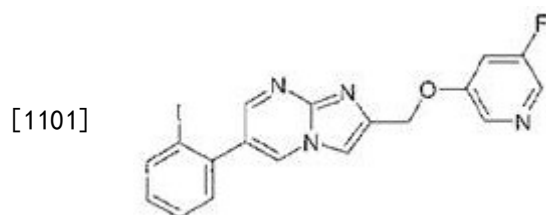
[1096] 实施例152: 6-(2,4-二氟苯基)-2-(吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[1098] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的4-羟基吡啶和碳酸铯以获得6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(吡啶-2-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和2,4-二氟苯基硼酸以获得标题化合物。

[1099] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.45 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 5.39 (s, 2H)

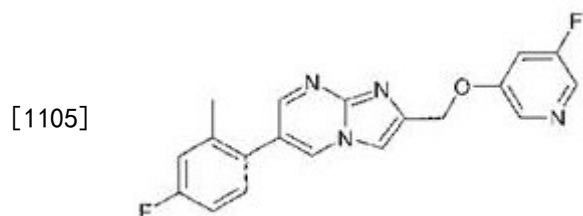
[1100] 实施例153: 6-(2-甲基苯基)-2-(5-氟-吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[1102] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的3-氟-5-羟基吡啶和碳酸铯以获得6-溴-2-(5-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(5-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和2-甲基苯基硼酸以获得标题化合物。

[1103] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.38 (m, 4H), 7.19 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 2.35 (s, 3H)

[1104] 实施例154: 6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(5-氟-吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

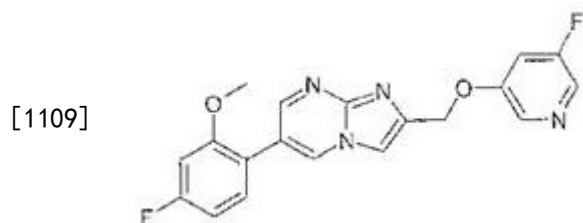


[1106] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的3-氟-5-羟基吡啶和碳酸铯以获得6-溴-2-(5-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(5-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和4-氟-2-甲基苯基硼

酸以获得标题化合物。

[1107] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.55 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 3.32 (s, 3H)

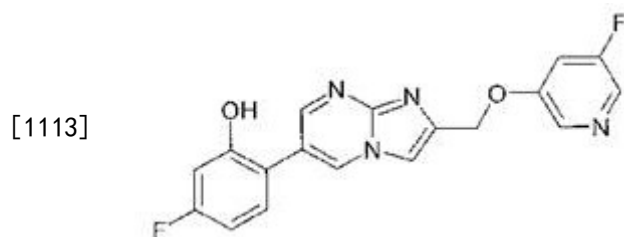
[1108] 实施例155: 6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[1110] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的3-氟-5-羟基吡啶和碳酸铯以获得6-溴-2-(5-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(5-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和4-氟-2-甲氧基苯基硼酸以获得标题化合物。

[1111] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.71 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)

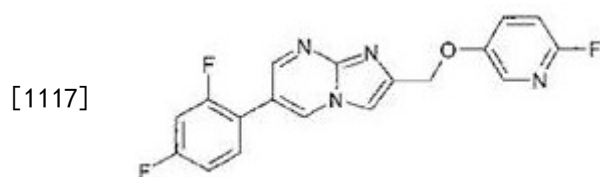
[1112] 实施例156: 6-(4-氟-2-羟基苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[1114] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的3-氟-5-羟基吡啶和碳酸铯以获得6-溴-2-(5-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(5-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和4-氟-2-羟基苯基硼酸以获得标题化合物。

[1115] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500MHz) δ 10.52 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 5.38 (s, 2H)

[1116] 实施例157: 6-(2,4-二氟苯基)-2-(6-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

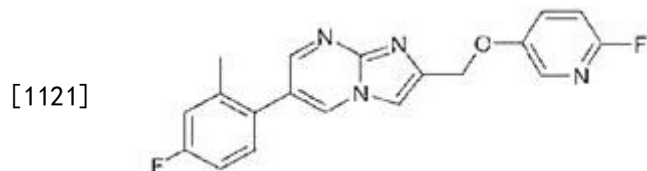


[1118] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的6-氟-3-羟基吡啶和碳酸铯以获得6-溴-2-(6-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式

使用获得的6-溴-2-(6-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和2,4-二氟苯基硼酸以获得标题化合物。

[1119] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.73 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 5.40 (s, 2H)

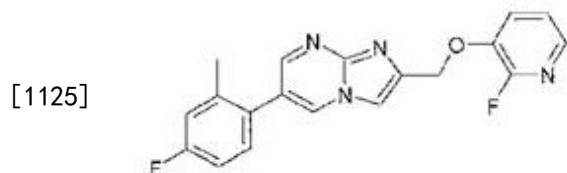
[1120] 实施例158:6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(6-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[1122] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的2-氟-5-羟基吡啶和碳酸铯以获得6-溴-2-(6-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(6-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和4-氟-2-甲基苯基硼酸以获得标题化合物。

[1123] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.56 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)

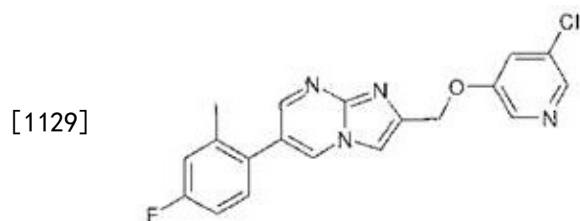
[1124] 实施例159:6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(2-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[1126] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的2-氟-3-羟基吡啶和碳酸铯以获得6-溴-2-(2-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(2-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和4-氟-2-甲基苯基硼酸以获得标题化合物。

[1127] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500MHz) δ 9.17 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 2.34 (s, 3H)

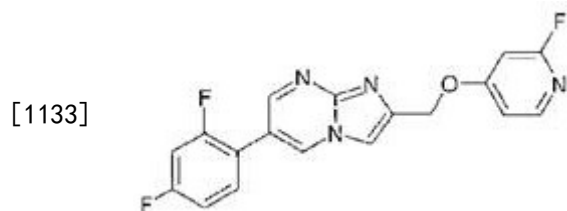
[1128] 实施例160:6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(5-氯吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[1130] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的5-氯-3-羟基吡啶和碳酸铯以获得6-溴-2-(5-氯吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(5-氯吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和4-氟-2-甲基苯基硼酸以获得标题化合物。

[1131] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.56 (d, 1H), 8.35 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)

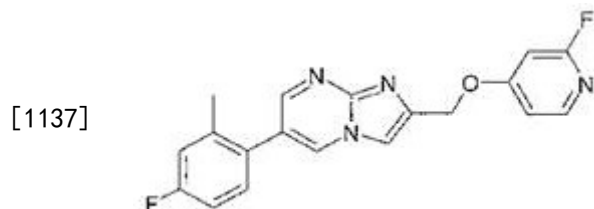
[1132] 实施例161:6-(2,4-二氟苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[1134] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的2-氟-4-羟基吡啶和碳酸铯以获得6-溴-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和2,4-二氟苯基硼酸以获得标题化合物。

[1135] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500MHz) δ 9.20 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.35 (s, 2H)

[1136] 实施例162:6-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

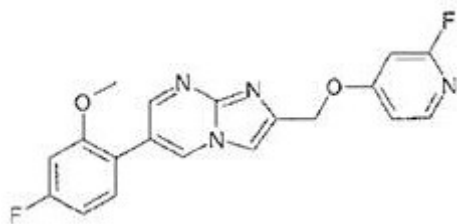


[1138] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的2-氟-4-羟基吡啶和碳酸铯以获得6-溴-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和4-氟-2-甲基苯基硼酸以获得标题化合物。

[1139] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.53 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 2.29 (s, 3H)

[1140] 实施例163:6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[1141]



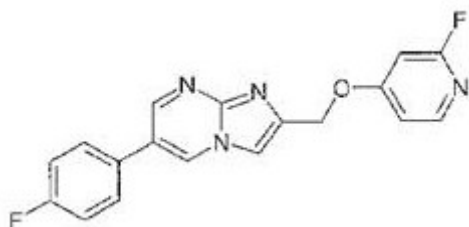
[1142] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的2-氟-4-羟基吡啶和碳酸铯以获得6-溴-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和4-氟-2-甲氧基苯基硼酸以获得标题化合物。

[1143]

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.69 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.85 (s, 3H)

[1144] 实施例164:6-(4-氟苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[1145]



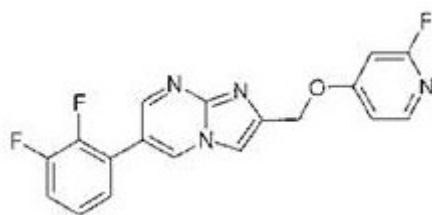
[1146] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的2-氟-4-羟基吡啶和碳酸铯以获得6-溴-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和4-氟苯基硼酸以获得标题化合物。

[1147]

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.80 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.43 (s, 2H)

[1148] 实施例165:6-(2,3-二氟苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

[1149]

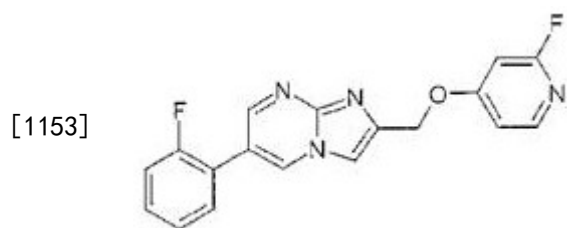


[1150] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的2-氟-4-羟基吡啶和碳酸铯以获得6-溴-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和2,3-二氟苯基硼酸以获得标题化合物。

[1151]

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.78 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.29 (s, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.44 (s, 2H)

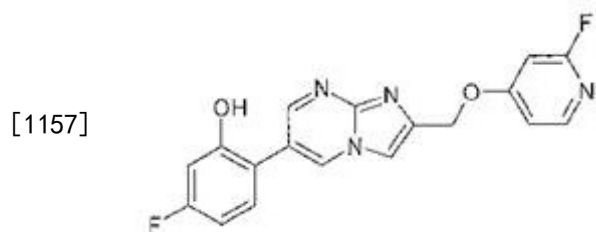
[1152] 实施例166:6-(2-氟苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[1154] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的2-氟-4-羟基吡啶和碳酸铯以获得6-溴-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和2-氟苯基硼酸以获得标题化合物。

[1155] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.79 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.43 (s, 2H)

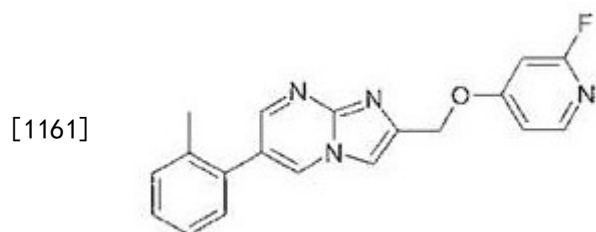
[1156] 实施例167:6-(4-氟-2-羟基苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[1158] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的2-氟-4-羟基吡啶和碳酸铯以获得6-溴-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和4-氟-2-羟基苯基硼酸以获得标题化合物。

[1159] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500MHz) δ 9.53 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 5.59 (s, 2H)

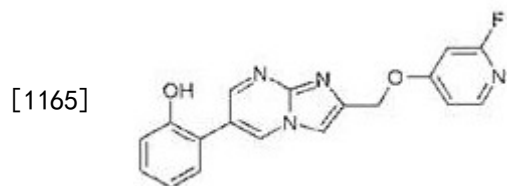
[1160] 实施例168:6-(2-甲基苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[1162] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的2-氟-4-羟基吡啶和碳酸铯以获得6-溴-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和2-甲基苯基硼酸以获得标题化合物。

[1163] ¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.61 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.39 (m, 4H), 6.88 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 2.34 (s, 3H)

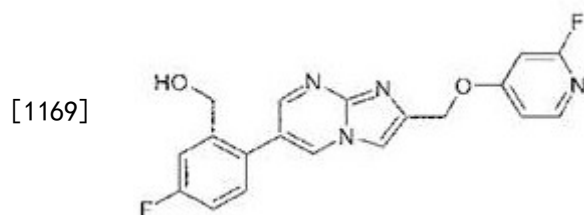
[1164] 实施例169: 6-(2-羟基苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[1166] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的2-氟-4-羟基吡啶和碳酸铯以获得6-溴-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和2-羟基苯基硼酸以获得标题化合物。

[1167] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.14 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.07 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 5.40 (s, 2H)

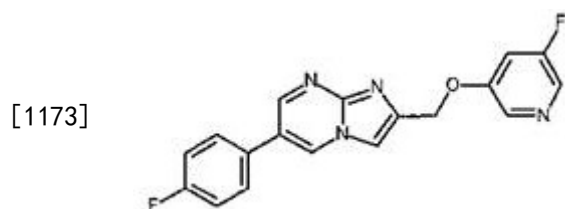
[1168] 实施例170: 6-(4-氟-2-羟基甲基苯基)-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[1170] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的2-氟-4-羟基吡啶和碳酸铯以获得6-溴-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和4-氟-2-羟基甲基苯基硼酸以获得标题化合物。

[1171] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.03 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.48 (m, 2H), 4.11 (m, 1H)

[1172] 实施例171: 6-(4-氟苯基)-2-[(5-氟-3-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

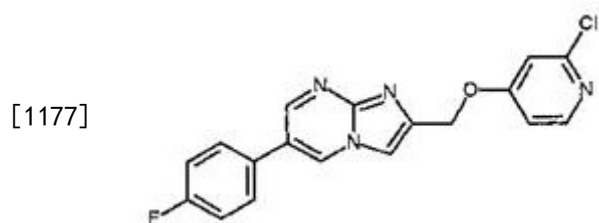


[1174] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的3-氟-5-羟基吡啶和碳酸铯以获得6-溴-2-(5-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式

使用获得的6-溴-2-(5-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(4-氟苯基)硼酸以获得标题化合物。

[1175] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 9.30 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.82 (t, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.39 (t, 2H), 5.39 (s, 2H)

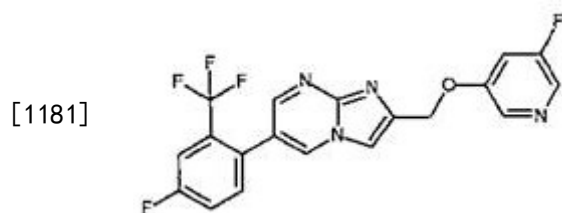
[1176] 实施例172: 2-[(2-氯-4-吡啶基)氧基甲基]-6-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[1178] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的2-氯-4-羟基吡啶和碳酸铯以获得6-溴-2-(2-氯吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(2-氯吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(4-氟苯基)硼酸以获得标题化合物。

[1179] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 9.30 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.39 (t, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 5.42 (s, 2H)

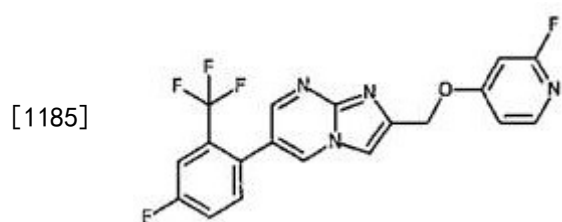
[1180] 实施例173: 2-[(5-氟-3-吡啶基)氧基甲基]-6-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[1182] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的3-氟-5-羟基吡啶和碳酸铯以获得6-溴-2-(5-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(5-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]硼酸以获得标题化合物。

[1183] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 9.08 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 5.40 (s, 2H)

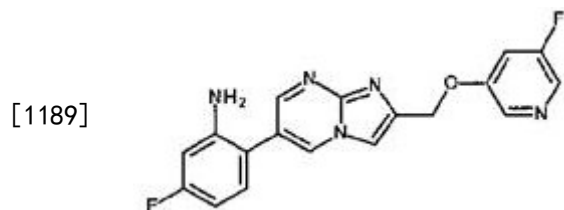
[1184] 实施例174: 2-[(2-氟-4-吡啶基)氧基甲基]-6-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[1186] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的2-氟-4-羟基吡啶和碳酸铯以获得6-溴-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]硼酸以获得标题化合物。

[1187] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 9.35 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.59 (s, 2H)

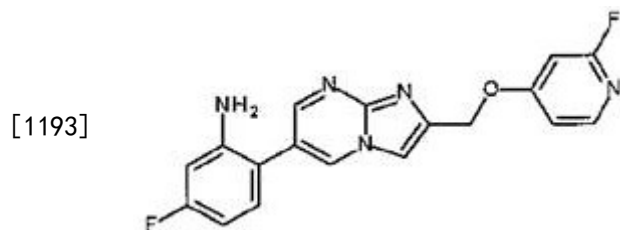
[1188] 实施例175: 5-氟-2-[2-[(5-氟-3-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺的合成



[1190] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的3-氟-5-羟基吡啶和碳酸铯以获得6-溴-2-(5-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(5-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(2-氨基-4-氟-苯基)硼酸以获得标题化合物。

[1191] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 8.92 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.43 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.37 (s, 2H)

[1192] 实施例176: 5-氟-2-[2-[(2-氟-4-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯胺的合成

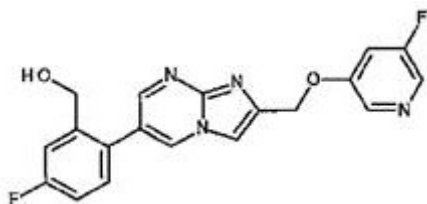


[1194] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的3-氟-5-羟基吡啶和碳酸铯以获得6-溴-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(2-氟吡啶-4-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和(2-氨基-4-氟-苯基)硼酸以获得标题化合物。

[1195] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 8.92 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.42 (t, 1H), 5.47 (m, 2H), 5.40 (s, 2H)

[1196] 实施例177: [5-氟-2-[2-[(5-氟-3-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲醇的合成

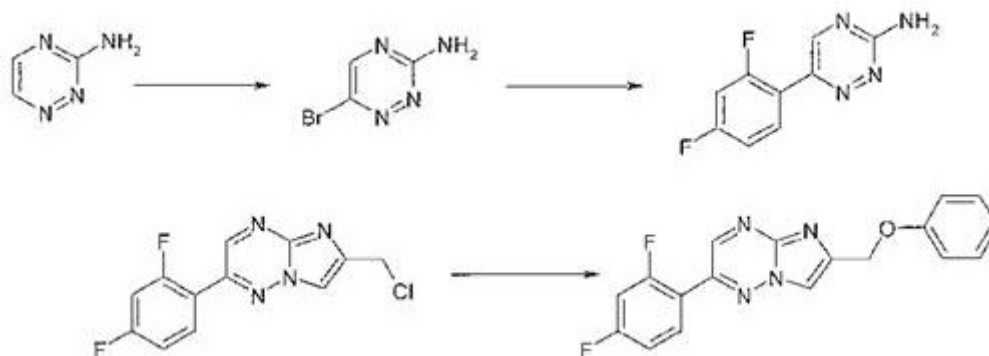
[1197]



[1198] 以与实施例1-2中相同的方式使用作为起始材料的3-氟-5-羟基吡啶和碳酸铯以获得6-溴-2-(5-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。以与实施例1-3中相同的方式使用获得的6-溴-2-(5-氟吡啶-3-基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶和[4-氟-2-(羟基甲基)苯基]硼酸以获得标题化合物。

[1199] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.01 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.22 (t, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.46 (s, 2H)

[1200] 实施例178: 2-(2,4-二氟苯基)-6-(苯氧基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪的合成



[1201]

[1202] 实施例178-1: 6-溴-1,2,4-三嗪-3-胺的合成

[1203] 将1,2,4-三嗪-3-胺 (2 g, 20.814 mmol) 溶解于乙腈 (20.8ml) 和水 (31.5ml) 中。反应温度冷却至0℃后,向其中添加N-溴代琥珀酰亚胺 (3.89g, 20.855mmol)。将所得混合物搅拌10分钟后,加热至室温,并搅拌。

[1204] 反应终止后,将所得混合物用乙酸乙酯稀释,并冷却至0℃。向其中添加碳酸钠,搅拌10分钟,并用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。用无水硫酸镁干燥并过滤后,在减压下浓缩溶剂以获得6-溴-1,2,4-三嗪-3-胺 (量:2.4g,产率:67%)。

[1205] 实施例178-2: 6-(2,4-二氟苯基)-1,2,4-三嗪-3-胺的合成

[1206] 将 6-溴-1,2,4-三嗪-3-胺 (0.5 g, 2.857 mmol)、2,4-二氟苯基硼酸 (0.68 g, 4.286 mmol)、2N 碳酸钠和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物 (0.28 g, 0.343 mmol) 添加至1,2-二甲氧基乙烷 (28.6ml) 中,并在90℃下搅拌过夜。反应混合物的温度冷却至室温后,将反应混合物用Cellite™垫过滤,并在减压下浓缩溶剂,然后用乙酸乙酯洗涤并过滤以获得黄色固体,6-(2,4-二氟苯基)-1,2,4-三嗪-3-胺 (量:0.82g, 产率:46%)。

[1207] 实施例178-3: 6-(氯甲基)-2-(2,4-二氟苯基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪的合成

[1208] 将6-(2,4-二氟苯基)-1,2,4-三嗪-3-胺 (0.2 g, 0.961 mmol) 溶解于二甲基甲酰胺 (4.8ml) 中,并向其中添加1,3-二氯丙酮 (0.24g, 1.922mmol),并在110℃下搅拌2小时。

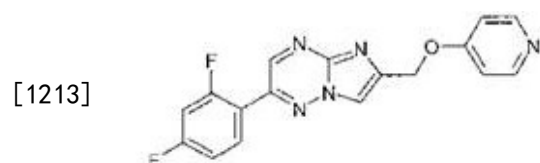
反应终止后,向其中添加水和乙酸乙酯,并萃取。用无水硫酸镁干燥并过滤后,在减压下浓缩溶剂。进行快速柱色谱法以获得黄色固体,6-(氯甲基)-2-(2,4-二氟苯基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪(量:80mg,产率:30%)。

[1209] 实施例178-4:2-(2,4-二氟苯基)-6-苯氧基甲基咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪的合成

[1210] 将6-(氯甲基)-2-(2,4-二氟苯基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪(20mg, 0.071mmol)溶解于二甲基甲酰胺(1ml)中,并向其中添加苯酚(14mg, 0.143mmol)和碳酸钾(69mg, 0.213mmol),并在60℃下搅拌2小时。反应终止后,将所得混合物过滤,并在减压下浓缩溶剂。进行快速柱色谱法以获得白色固体,2-(2,4-二氟苯基)-6-苯氧基甲基咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪(量:12mg,产率:50%)。

[1211] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.86 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.05 (m, 3H), 7.00 (m, 1H), 5.43 (s, 2H)

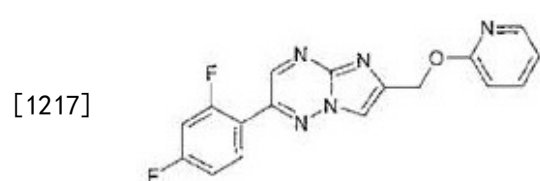
[1212] 实施例179:2-(2,4-二氟苯基)-6-((吡啶-4-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪的合成



[1214] 将实施例178-3中获得的6-(氯甲基)-2-(2,4-二氟苯基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪(66 mg, 0.235 mmol)溶解于二甲基甲酰胺(2.35ml)中,并向其中添加4-羟基吡啶(27mg, 0.282mmol)和碳酸铯(0.23g, 0.705mmol),并在40℃下搅拌2小时。反应终止后,将所得混合物用Cellite[™]垫过滤,并在减压下浓缩溶剂。进行柱色谱法以获得标题化合物(量:10mg,产率:11%)。

[1215] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.88 (s, 1H), 8.50 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 6.99 (s, 2H), 5.49 (s, 2H)

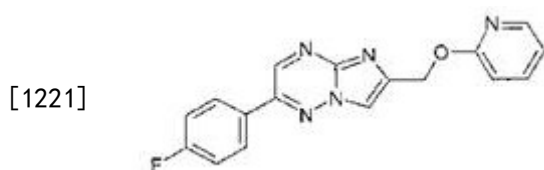
[1216] 实施例180:2-(2,4-二氟苯基)-6-((吡啶-2-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪的合成



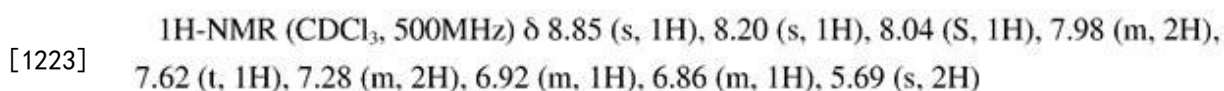
[1218] 将实施例178-3中获得的6-(氯甲基)-2-(2,4-二氟苯基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪(90 mg, 0.321 mmol)溶解于二甲基甲酰胺(3.2ml)中,并向其中添加2-羟基吡啶(37mg, 0.385mmol)和碳酸银,并在40℃下搅拌2小时。反应终止后,将所得混合物用Cellite[™]垫过滤,并在减压下浓缩溶剂。进行柱色谱法以获得标题化合物(量:23mg,产率:19%)。

[1219] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.85 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 5.72 (s, 2H)

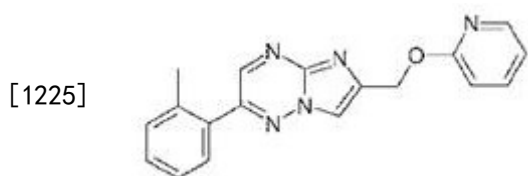
[1220] 实施例181:2-(4-氟苯基)-6-((吡啶-4-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪的合成



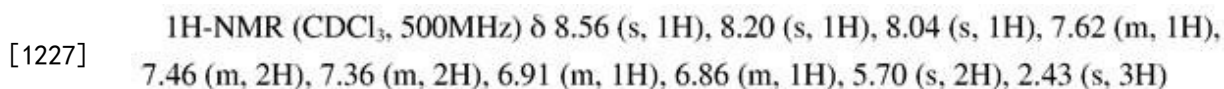
[1222] 以与实施例178-2和实施例178-3中相同的方式使用(4-氟苯基)硼酸作为起始材料以获得6-(氯甲基)-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪。以与实施例180中相同的方式使用获得的6-(氯甲基)-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪以获得标题化合物。



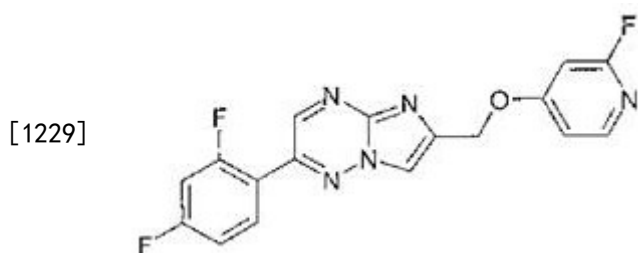
[1224] 实施例182:2-(2-甲基苯基)-6-((吡啶-4-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪的合成



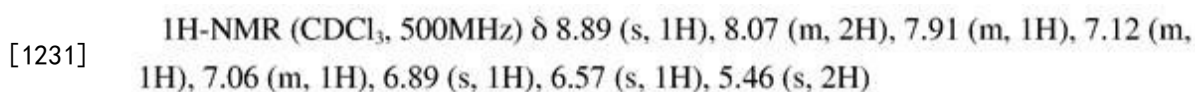
[1226] 以与实施例178-2和实施例178-3中相同的方式使用(2-甲基苯基)硼酸作为起始材料以获得6-(氯甲基)-2-(2-甲基苯基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪。以与实施例180中相同的方式使用获得的6-(氯甲基)-2-(2-甲基苯基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪以获得标题化合物。



[1228] 实施例183:2-(2,4-二氟苯基)-6-((2-氟吡啶-4-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪的合成



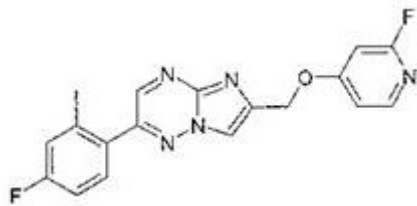
[1230] 以与实施例179中相同的方式使用实施例178-3中获得的作为起始材料的6-(氯甲基)-2-(2,4-二氟苯基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪和2-氟-4-羟基吡啶以获得标题化合物。



[1232] 实施例184:2-(4-氟-2-甲基苯基)-6-((2-氟吡啶-4-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-

b] [1,2,4]三嗪的合成

[1233]

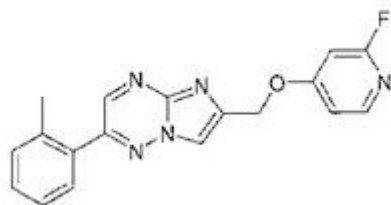


[1234] 以与实施例178-2和实施例178-3中相同的方式使用(4-氟-2-甲基-苯基)硼酸作为起始材料以获得6-(氯甲基)-2-(4-氟-2-甲基-苯基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪。以与实施例179中相同的方式使用获得的6-(氯甲基)-2-(4-氟-2-甲基-苯基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪和2-氟-4-羟基吡啶以获得标题化合物。

[1235] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.59 (s, 1H), 8.09 (t, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.89 (m, 1H), 6.58 (d, 1H), 5.44 (s, 2H), 2.47 (s, 3H)

[1236] 实施例185: 2-(2-甲基苯基)-6-((2-氟吡啶-4-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪的合成

[1237]

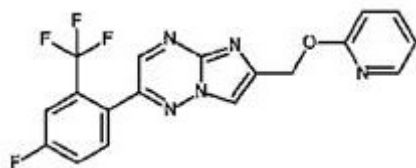


[1238] 以与实施例178-2和实施例178-3中相同的方式使用(2-甲基苯基)硼酸作为起始材料以获得6-(氯甲基)-2-(邻-甲苯基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪。以与实施例179中相同的方式使用获得的6-(氯甲基)-2-(邻-甲苯基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪和2-氟-4-羟基吡啶以获得标题化合物。

[1239] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.48 (t, 2H), 7.40 (m, 2H), 6.91 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 2.47 (s, 3H)

[1240] 实施例186: 2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-6-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪的合成

[1241]

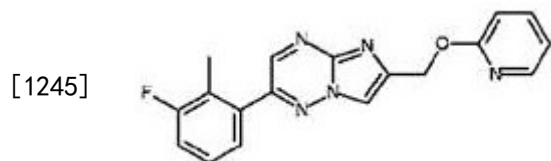


[1242] 以与实施例178-2和实施例178-3中相同的方式使用[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]硼酸作为起始材料以获得6-(氯甲基)-2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪。以与实施例180中相同的方式使用获得的6-(氯甲基)-2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪和2-羟基吡啶以获得标题化合物。

[1243]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.52 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.46 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 5.73 (s, 2H)

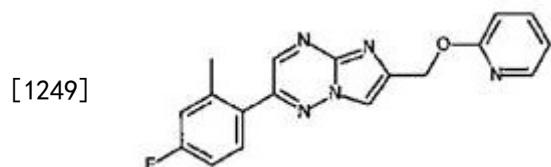
[1244] 实施例187:2-(3-氟-2-甲基-苯基)-6-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪的合成



[1246] 以与实施例178-2和实施例178-3中相同的方式使用(3-氟-2-甲基-苯基)硼酸作为起始材料以获得6-(氯甲基)-2-(3-氟-2-甲基-苯基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪。以与实施例180中相同的方式使用获得的6-(氯甲基)-2-(3-氟-2-甲基-苯基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪和2-羟基吡啶以获得标题化合物。

[1247] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 8.78 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.91 (t, 1H), 5.55 (s, 2H), 2.30 (s, 3H)

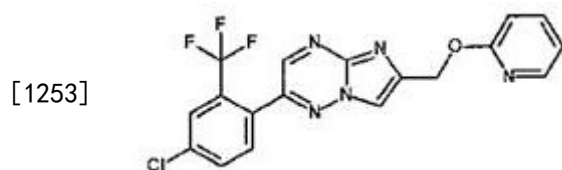
[1248] 实施例188:2-(4-氟-2-甲基-苯基)-6-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪的合成



[1250] 以与实施例178-2和实施例178-3中相同的方式使用(4-氟-2-甲基-苯基)硼酸作为起始材料以获得6-(氯甲基)-2-(4-氟-2-甲基-苯基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪。以与实施例180中相同的方式使用获得的6-(氯甲基)-2-(4-氟-2-甲基-苯基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪和2-羟基吡啶以获得标题化合物。

[1251] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 8.77 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.91 (d, 1H), 5.55 (s, 2H), 2.43 (s, 3H)

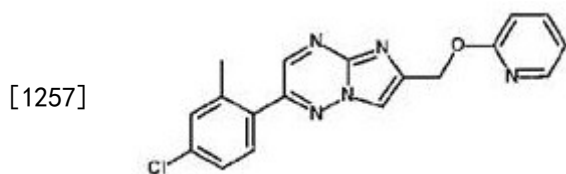
[1252] 实施例189:2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪的合成



[1254] 以与实施例178-2和实施例178-3中相同的方式使用[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]硼酸作为起始材料以获得6-(氯甲基)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪。以与实施例180中相同的方式使用获得的6-(氯甲基)-2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪和2-羟基吡啶以获得标题化合物。

[1255] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.51 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.53 (d, 1H), 6.94 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.72 (s, 2H)

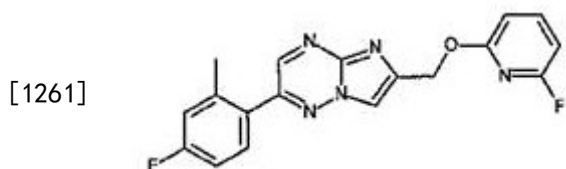
[1256] 实施例190:2-(4-氯-2-甲基-苯基)-6-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪的合成



[1258] 以与实施例178-2和实施例178-3中相同的方式使用(4-氯-2-甲基-苯基)硼酸作为起始材料以获得6-(氯甲基)-2-(4-氯-2-甲基-苯基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪。以与实施例180中相同的方式使用获得的6-(氯甲基)-2-(4-氯-2-甲基-苯基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪和2-羟基吡啶以获得标题化合物。

[1259] ¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.55 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.41 (m, 3H), 6.95 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 5.72 (s, 2H), 2.45 (s, 3H)

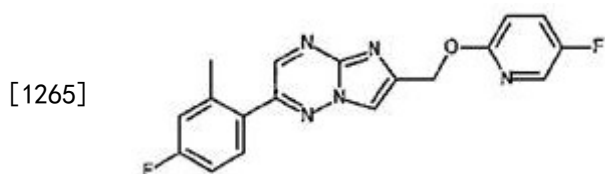
[1260] 实施例191:2-(4-氟-2-甲基-苯基)-6-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪的合成



[1262] 以与实施例178-2和实施例178-3中相同的方式使用(4-氟-2-甲基-苯基)硼酸作为起始材料以获得6-(氯甲基)-2-(4-氟-2-甲基-苯基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪。以与实施例180中相同的方式使用获得的6-(氯甲基)-2-(4-氟-2-甲基-苯基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪和6-氟吡啶-2-醇以获得标题化合物。

[1263] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 8.78 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.93 (t, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 2.42 (s, 3H)

[1264] 实施例192:2-(4-氟-2-甲基-苯基)-6-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪的合成



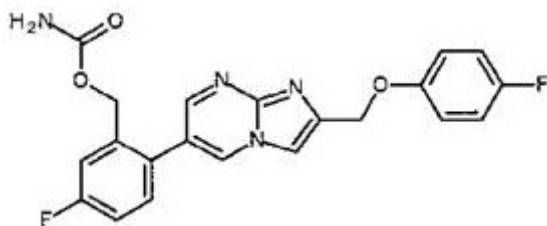
[1266] 以与实施例178-2和实施例178-3中相同的方式使用(4-氟-2-甲基-苯基)硼酸作为起始材料以获得6-(氯甲基)-2-(4-氟-2-甲基-苯基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪。以与实施例180中相同的方式使用获得的6-(氯甲基)-2-(4-氟-2-甲基-苯基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪和5-氟吡啶-2-醇以获得标题化合物。

[1267] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 8.77 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 2.42 (s, 3H)

[1268] 实施例193:氨基甲酸[5-氟-2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-

基]苯基]甲酯的合成

[1269]



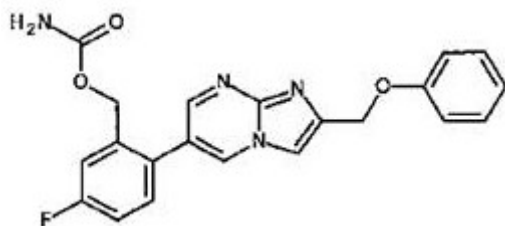
[1270] 将实施例97中获得的[5-氟-2-[2-(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲醇(100 mg, 0.27 mmol)溶解于二甲基甲酰胺(5ml)中,并向其中添加1,1'-羰基二咪唑(88mg, 0.54mmol),并在室温下搅拌30分钟。将氨水(5ml)添加至此溶液中,并在室温下搅拌4小时。将乙酸乙酯添加至反应溶液中,并萃取。用无水硫酸镁干燥并过滤后,在减压下浓缩溶剂。进行快速柱色谱法以获得标题化合物(量:88mg,产率:80%)。

[1271]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.00 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.09 (m, 4H), 6.70 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.32 (s, 3H)

[1272] 实施例194:氨基甲酸[5-氟-2-[2-(苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲酯的合成

[1273]



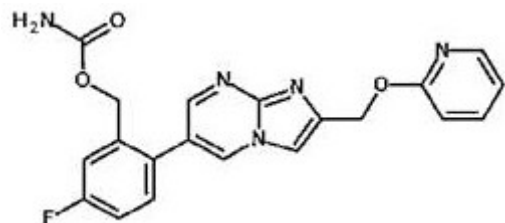
[1274] 以与实施例193中相同的方式使用实施例25中获得的[5-氟-2-[2-(苯氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲醇以获得标题化合物。

[1275]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.01 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.37 (m, 4H), 7.09 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.95 (s, 1H)

[1276] 实施例195:氨基甲酸[5-氟-2-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲酯的合成

[1277]

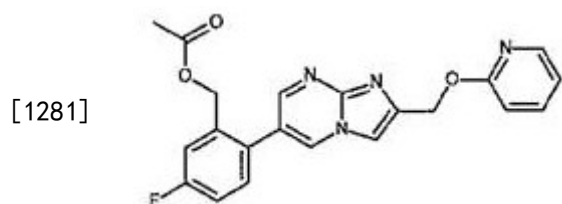


[1278] 以与实施例193中相同的方式使用实施例135中获得的[5-氟-2-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲醇以获得标题化合物。

[1279]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 8.99 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.95 (s, 2H)

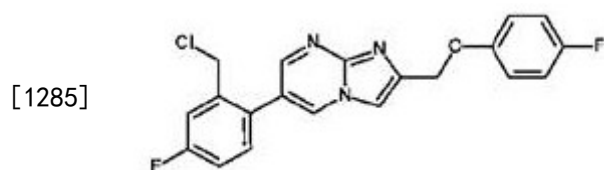
[1280] 实施例196:乙酸[5-氟-2-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲酯的合成



[1282] 将实施例135中获得的[5-氟-2-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲醇(100mg, 0.29mmol)溶解于二甲基甲酰胺(5ml),并在0℃下向其中添加三甲胺(58mg, 0.57mmol)和乙酰氯(31mg, 0.4mmol),并在室温下搅拌2小时。反应终止后,将水和乙酸乙酯添加至反应溶液中,并萃取。将乙酸乙酯溶液用无水硫酸镁干燥并过滤后,在减压下浓缩溶剂。进行快速柱色谱法以获得标题化合物(量:57mg,产率:50%)。

[1283] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 8.96 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.20 (t, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 1.98 (s, 3H)

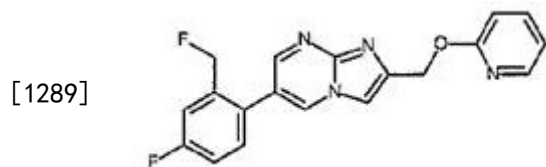
[1284] 实施例197:6-[2-(氯甲基)-4-氟-苯基]-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[1286] 将实施例97中获得的[5-氟-2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲醇(100mg, 0.27mmol)溶解于二甲基甲酰胺(5ml)中,在0℃下向其中添加三甲胺(58mg, 0.57mmol)和甲磺酰氯(65mg, 0.57mmol),并在室温下搅拌2小时。将乙酸乙酯和水添加至反应溶液中,并萃取。将乙酸乙酯溶液用无水硫酸镁干燥,并过滤,并在减压下浓缩溶剂。进行快速柱色谱法以获得标题化合物(量:73mg,产率:70%)。

[1287] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 9.00 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.12 (m, 4H), 5.24 (s, 2H), 4.74 (s, 2H)

[1288] 实施例198:6-[4-氟-2-(氟甲基)苯基]-2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

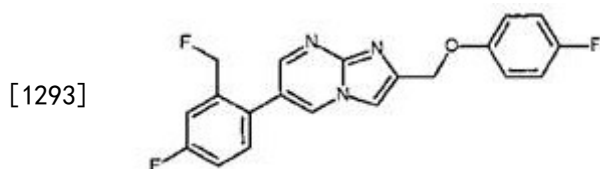


[1290] 将实施例135中获得的[5-氟-2-[2-(2-吡啶基氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲醇(100mg, 0.29mmol)溶解于二氯甲烷(10ml)中,在0℃下向其中添加二乙基氨基硫三氟化物(70mg, 0.44mmol),并在室温下搅拌30分钟。将饱和氯化铵水溶液添加至反应溶液中,并通过使用二氯甲烷和水萃取。将二氯甲烷萃取溶液用无水硫酸镁干燥并过

滤,并在减压下浓缩溶剂。进行快速柱色谱法以获得标题化合物(量:92mg,产率:90%)。

[1291] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 8.97 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 5.39 (s, 1H)

[1292] 实施例199:6-[4-氟-2-(氟甲基)苯基]-2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成



[1294] 以与实施例198中相同的方式使用实施例97中获得的[5-氟-2-[2-[(4-氟苯氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]苯基]甲醇作为起始材料以获得标题化合物。

[1295] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 8.98 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.12 (m, 4H), 5.49 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.26 (s, 2H)

[1296] 实验例:药理活性测试

[1297] 如下测试实施例的化合物作为mGluR5的正向别构调节剂(PAM)的效力:

[1298] 基于荧光的钙流入测定法

[1299] Ca^{2+} (钙) 流入测定法是一种测量mGluR5受体的正向别构调节剂的活性的实验,其中使用人类mGluR5受体过表达的HEK293细胞系。在实验前一天,在细胞培养基(DMEM, 5% FBS)中制备细胞,密度为80,000个/孔,将100 μl 细胞分配至聚-D-赖氨酸包被的96-孔板的各孔中。将细胞在5% CO_2 、37°C培养箱中孵育。次日,将细胞培养基从板中去除,并将100 μl 用缓冲液(1X Hank氏平衡盐溶液、20mM HEPES、2.5mM丙磺舒(probenecid))稀释的1X Fluo-4钙指示剂添加至各孔中,并在37°C下孵育1小时。在100% DMSO中制备化合物储备溶液,并将化合物以1/4稀释连续稀释成6或7种浓度(终浓度为10 μM 至10nM)。将稀释的化合物溶液添加至具有0.1至0.2%最终DMSO浓度的板中。添加Fluo-4钙指示剂后1小时,将L-谷氨酸盐(EC_{20} 浓度)和测试化合物溶液添加至板中,然后在室温下通过FLIPR测定 Ca^{2+} 反应。将化合物的活性基于荧光反应的最大值-最小值的结果标准化,并基于对谷氨酸盐 EC_{20} 无活性为0%且对谷氨酸盐最大值的反应为100%,计算活性值。

[1300] 与上述测定法中相同的方式,将测试化合物作为人mGluR5正向别构调节剂的效力计算为 EC_{50} ,并表示于表1(+:500 - 1,000 nM, ++:100 - 500 nM, +++:100 nM或更低)中。

[1301] [表1]

[1302]

实施例	人mGluR5 PAM EC ₅₀ (nM)	实施例	人mGluR5 PAM EC ₅₀ (nM)	实施例	人mGluR5 PAM EC ₅₀ (nM)
1	++	68	++	135	++
2	++	69	++	136	+
3	+++	70	++	137	++
4	++	71	++	138	++
5	+++	72	++	139	+
6	+++	73	+	140	++
7	++	74	++	141	++
8	++	75	++	142	++
9	+	76	++	143	+
10	++	77	++	144	+
11	++	78	++	145	++
12	+	79	++	146	+
13	+	80	+++	147	+
14	++	81	++	148	+

[1303]

15	++	82	++	149	++
16	+	83	++	150	+
17	+	84	+	151	++
18	++	85	++	152	++
19	+	86	++	153	++
20	++	87	+	154	++
21	+	88	++	155	++
22	+	89	+	156	++
23	++	90	++	157	+
24	++	91	+++	158	++
25	+++	92	++	159	+
26	++	93	++	160	+
27	++	94	++	161	++
28	+	95	++	162	+++
29	++	96	++	163	++
30	+	97	++	164	++
31	++	98	++	165	++
32	++	99	+	166	++
33	++	100	+	167	++
34	++	101	++	168	+++
35	++	102	++	169	++
36	++	103	++	170	++
37	+	104	++	171	++
38	++	105	++	172	++
39	++	106	++	173	+
40	++	107	+	174	++
41	++	108	+	175	+
42	+	109	++	176	++
43	++	110	++	177	+
44	++	111	++	178	++
45	++	112	++	179	++
46	++	113	++	180	++
47	++	114	++	181	+
48	++	115	++	182	++
49	+	116	+++	183	++

[1304]

50	+	117	++	184	++
51	++	118	++	185	++
52	++	119	++	186	++
53	++	120	++	187	++
54	++	121	++	188	+++
55	++	122	+	189	+
56	++	123	++	190	++
57	++	124	++	191	+
58	++	125	++	192	++
59	++	126	++	193	++
60	++	127	++	194	++
61	+	128	+	195	++
62	+	129	+	196	++
63	++	130	++	197	++
64	+	131	++	198	+++
65	++	132	+++	199	++
66	++	133	+		
67	+++	134	++		