

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780009501.4

[43] 公开日 2009年4月8日

[11] 公开号 CN 101405289A

[22] 申请日 2007.3.15

[21] 申请号 200780009501.4

[30] 优先权

[32] 2006.3.17 [33] US [31] 60/783,631

[86] 国际申请 PCT/US2007/006539 2007.3.15

[87] 国际公布 WO2007/109093 英 2007.9.27

[85] 进入国家阶段日期 2008.9.17

[71] 申请人 惠氏公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 阿里亚马拉·戈帕尔萨米

格雷戈里·M·齐谢夫斯基 石孟晓

达恩·马尔滕·贝格尔

南希·托里斯 杰里米·I·莱温

丹尼斯·威廉·鲍威尔 金耿义

李 忠 乔治·迪亚曼迪斯

达林·威廉姆·霍伯

爱德华·詹姆斯·萨拉斯基

[74] 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限责
任公司

代理人 刘国伟

权利要求书 30 页 说明书 120 页

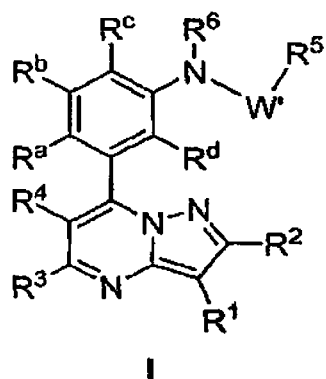
[54] 发明名称

吡唑并 [1,5 - A] 嘧啶衍生物和其使用方法

[57] 摘要

本发明涉及吡唑并 [1,5 - a] 嘧啶衍生物、包含有效量的吡唑并 [1,5 - a] 嘧啶衍生物的组合物和用于治疗或预防癌症的方法, 所述方法包含向有需要的个体投与有效量的吡唑并 [1,5 - a] 嘧啶衍生物。

1. 一种式 I 化合物



或其医药学上可接受的盐或前药，

其中

R^1 选自由 R^7 、J、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-NR^6C(O)R^{16}$ 、腈、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-7 元杂环或杂芳环和芳环组成的群组，其中所述 R^7 基团、所述 R^{14} 基团、所述 R^{16} 基团、所述杂环、所述杂芳环和所述芳环可视情况经一到四个取代基取代，所述取代基选自由以下各基团组成的群组： $-J$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-S(O)_mR^{11}$ 、 $-NR^{15}R^{11}$ 、 $-NR^{12}S(O)_mR^{15}$ 、 $-OR^9OR^{11}$ 、 $-OR^9NR^{15}R^{11}$ 、 $-N(R^{12})R^9OR^{15}$ 、 $-N(R^{12})R^9NR^{15}R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)NR^{15}R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{15}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{15}$ 、 $-NR^{12}C(O)NR^{15}R^{11}$ 、 $-R^8OR^{11}$ 、 $-R^8NR^{15}R^{11}$ 、 $-R^8S(O)_mR^{11}$ 、 $-R^8C(O)R^{11}$ 、 $-R^8C(O)OR^{11}$ 、 $-R^8C(O)NR^{15}R^{11}$ 、 $-R^8OC(O)R^{11}$ 、 $-R^8OC(O)OR^{11}$ 、 $-R^8OC(O)NR^{15}R^{11}$ 、 $-R^8NR^{12}C(O)R^{15}$ 、 $-R^8NR^{12}C(O)OR^{15}$ 、 $-R^8NR^{12}C(O)NR^{15}R^{11}$ 、 R^{20} 、 $-OR^9R^{20}$ 、 $-N(R^{12})R^9R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{20}$ 、 $-R^8R^{20}$ 、 $-R^8C(O)R^{20}$ 、 $-R^8OC(O)R^{20}$ 、 $-R^8NR^{12}C(O)R^{20}$ 和 YR^{10} ；

R^2 为具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 3-8 个碳原子的支链烷基、具有 2-6 个碳原子的顺式烯基、具有 2-6 个碳原子的反式烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、芳基、杂芳基或杂环基；所述具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 3-8 个碳原子的支链烷基、具有 2-6 个碳原子的顺式烯基、具有 2-6 个碳原子的反式烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、芳基、杂芳基或杂环基各自视情况经一到四个取代基取代，

所述取代基选自以下各基团组成的群组：-J、-NO₂、-CN、-N₃、-CHO、-CF₃、-OCF₃、-R¹⁷、-OR¹⁷、-S(O)_mR¹⁷、-NR⁷R¹⁴、-NR¹¹S(O)_mR¹⁷、-OR⁹OR¹⁷、-OR⁹NR⁷R¹⁴、-N(R¹⁷)R⁹OR⁷、-N(R¹⁷)R⁹NR⁷R¹⁴、-NR¹⁷C(O)R¹¹、-C(O)R¹⁷、-C(O)OR¹⁷、-C(O)NR⁷R¹⁴、-OC(O)R¹⁷、-OC(O)OR¹⁷、-OC(O)NR⁷R¹⁴、NR¹⁷C(O)R¹¹、-NR¹⁷C(O)OR¹¹、-NR¹⁷C(O)NR⁷R¹⁴、-R⁸OR¹⁷、-R⁸NR⁷R¹⁴、-R⁸S(O)_mR¹⁷、-R⁸C(O)R¹⁷、-R⁸C(O)OR¹⁷、-R⁸C(O)NR⁷R¹⁴、-R⁸OC(O)R¹⁷、-R⁸OC(O)OR⁷、-R⁸OC(O)NR⁷R¹⁴、-R⁸NR¹⁷C(O)R¹¹、-R⁸NR¹⁷C(O)OR¹¹、-R⁸NR¹⁷C(O)NR⁷R¹⁴和 YR¹⁰；

R^a、R^b、R^c、R^d、R³和R⁴独立地选自以下各基团组成的群组：H、-J、-NO₂、-CN、-N₃、-CHO、-CF₃、-OCF₃、-R¹⁷、-OR¹⁷、-S(O)_mR¹⁷、-NR⁷R¹⁴、-NR¹¹S(O)_mR¹⁷、-OR⁹OR¹⁷、-OR⁹NR⁷R¹⁴、-N(R¹¹)R⁹OR¹⁷、-N(R¹¹)R⁹NR⁷R¹⁴、-NR¹¹C(O)R¹⁷、-C(O)R¹⁷、-C(O)OR¹⁷、-C(O)NR⁷R¹⁴、-OC(O)R¹⁷、-OC(O)OR¹⁷、-OC(O)NR⁷R¹⁴、NR¹¹C(O)R¹⁷、-NR¹¹C(O)OR¹⁷、-NR¹¹C(O)NR⁷R¹⁴、-R⁸OR¹⁷、-R⁸NR⁷R¹⁴、-R⁸S(O)_mR¹⁷、-R⁸C(O)R¹⁷、-R⁸C(O)OR¹⁷、-R⁸C(O)NR⁷R¹⁴、-R⁸OC(O)R¹⁷、-R⁸OC(O)OR¹⁷、-R⁸OC(O)NR⁷R¹⁴、-R⁸NR¹¹C(O)R¹⁷、-R⁸NR¹¹C(O)OR¹⁷、-R⁸NR¹¹C(O)NR⁷R¹⁴和 YR¹⁰；

R⁵为具有1-6个碳原子的烷基、具有3-8个碳原子的支链烷基、具有2-6个碳原子的顺式烯基、具有2-6个碳原子的反式烯基、具有2-6个碳原子的炔基、芳环、杂环或杂芳环，所述杂环和杂芳基含有1-3个选自N、O或S的杂原子，其中所述杂环、杂芳环和芳环视情况经一到四个取代基取代，所述取代基选自以下各基团组成的群组：-J、-NO₂、-CN、-N₃、-CHO、-CF₃、-OCF₃、-R¹⁷、-OR¹⁷、-S(O)_mR¹⁷、-NR⁷R¹⁴、-NR¹¹S(O)_mR¹⁷、-OR⁹OR¹⁷、-OR⁹NR⁷R¹⁴、-N(R¹¹)R⁹OR¹⁷、-N(R¹¹)R⁹NR⁷R¹⁴、-NR¹¹C(O)R¹⁷、-C(O)R¹⁷、-C(O)OR¹⁷、-C(O)NR⁷R¹⁴、-OC(O)R¹⁷、-OC(O)OR¹⁷、-OC(O)NR⁷R¹⁴、NR¹¹C(O)R¹⁷、-NR¹¹C(O)OR¹⁷、-NR¹¹C(O)NR⁷R¹⁴、-R⁸OR¹⁷、-R⁸NR⁷R¹⁴、-R⁸S(O)_mR¹⁷、-R⁸C(O)R¹⁷、-R⁸C(O)OR¹⁷、-R⁸C(O)NR⁷R¹⁴、-R⁸OC(O)R¹⁷、-R⁸OC(O)OR¹⁷、-R⁸OC(O)NR⁷R¹⁴、-R⁸NR¹¹C(O)R¹⁷、-R⁸NR¹¹C(O)OR¹⁷、-R⁸NR¹¹C(O)NR⁷R¹⁴、-YR⁸R¹⁰、-YR⁸NR⁷R¹⁴和-YR¹⁰；

R⁶为H、具有1-6个碳原子的烷基或具有3-8个碳原子的支链烷基；

R⁷、R¹¹、R¹²、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶和R¹⁷独立地选自H、具有1-6个碳原子的烷基、具有3-8个碳原子的支链烷基、具有2-6个碳原子的顺式烯基、具有2-6个碳原子的反式烯基和具有2-6个碳原子的炔基；所述烷基、支链烷基、顺式烯基、反式烯

基和炔基视情况经 1-3 个 J 原子取代； R^7 与 R^{14} 连同其所连接的 N 可连接形成 3 到 8 元环，所述 3 到 8 元环视情况含有其它杂原子 N、O 或 $S(O)_m$ 以形成杂环，其可视情况经具有 1-6 个碳原子的烷基、羰基、羟基、具有 1 到 6 个碳原子的烷氧基、 NH_2 、 NHR^6 或 $N(R^6)_2$ 取代；

R^8 为选自具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的烯基和具有 2-6 个碳原子的炔基的二价基团；

R^9 为具有 2-6 个碳原子的二价烷基；

R^{10} 选自由具有 3-10 个碳的环烷基环、具有 3-10 个碳的双环烷基环、芳基、杂环、杂芳环和与 1-3 个芳环或杂芳环稠合的杂芳基组成的群组；所述杂环和杂芳环中的任一个含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子；其中所述芳环、环烷基环、双环烷基环、杂环或杂芳环中的任一个可视情况经一到四个取代基取代，所述取代基选自由以下各基团组成的群组： $-H$ 、 $-$ 芳基、 $-CH_2$ -芳基、 $-NH$ -芳基、 $-O$ -芳基、 $-S(O)_m$ -芳基、 $-J$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-R^{17}$ 、 $-OR^{17}$ 、 $-S(O)_mR^{17}$ 、 $-NR^7R^{14}$ 、 $-NR^{11}S(O)_mR^{17}$ 、 $-OR^9OR^{17}$ 、 $-OR^9NR^7R^{14}$ 、 $-N(R^{11})R^9OR^{17}$ 、 $-N(R^{11})R^9NR^7R^{14}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、 $-OC(O)OR^{17}$ 、 $-OC(O)NR^7R^{14}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{17}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{17}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-R^8OR^{17}$ 、 $R^8NR^7R^{14}$ 、 $-R^8S(O)_mR^{17}$ 、 $-R^8C(O)R^{17}$ 、 $-R^8C(O)OR^{17}$ 、 $-R^8C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-R^8C(O)R^{17}$ 、 $-R^8C(O)OR^{17}$ 、 $-R^8C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-R^8OC(O)R^{17}$ 、 $-R^8OC(O)OR^{17}$ 、 $-R^8OC(O)NR^7R^{14}$ 、 $-R^8NR^{11}C(O)R^{17}$ 、 $-R^8NR^{11}C(O)OR^{17}$ 和 $-R^8NR^{11}C(O)NR^7R^{14}$ ；

R^{20} 为含有 3-8 个成员的杂环，至少一个成员为 N，其为所述部分的连接点，且视情况所述 3 到 8 元环含有其它杂原子 N、O 或 $S(O)_m$ ，且所述 3-8 元环视情况经 1-4 个取代基取代，所述取代基选自具有 1-6 个碳原子的烷基、羰基、羟基、具有 1 到 6 个碳原子的烷氧基、 NH_2 、 NHR^6 或 $N(R^6)_2$ ；

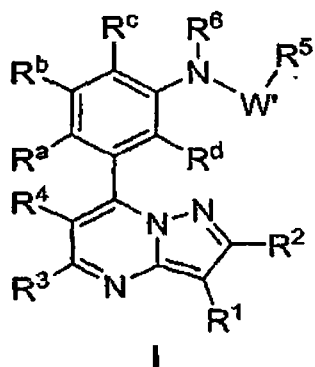
J 为氟、氯、溴或碘；

m 为 0-2 的整数；

W' 为 $-C(O)-$ 或 $-C(O)-NR^{17}-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-CO-C(R^6)_2-$ ；且

Y 选自由键结、具有 1-6 个碳原子的二价烷基、 NH 、O、 $-NR^{17}$ 、 $-C\equiv C-$ 、顺式 $-CH=CH-$ 和反式 $-CH=CH-$ 组成的群组。

2. 一种式 I 化合物



或其医药学上可接受的盐或前药，

其中

R^1 为 $-C(O)-NH-R^{13}$ 、经取代芳基、经取代杂芳基、经取代杂环基、经 $-C(O)O$ -取代的烷基、 $-C(O)O$ -杂芳基或经取代炔基；

R^{13} 为杂芳基、具有 1 到 6 个碳原子的烷基，其视情况经以下基团取代：杂环基、杂芳基、烷氧基、视情况经取代的芳基、二烷基氨基或烷基氨基；

R^2 选自由 R^7 、J、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-NR^6C(O)R^{16}$ 、腈、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-7 元杂环或杂芳环和芳环组成的群组，其中所述 R^7 基团、所述 R^{14} 基团、所述 R^{16} 基团、所述杂环、所述杂芳环和所述芳环可视情况经一到四个取代基取代，所述取代基选自由以下各基团组成的群组： $-J$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-S(O)_mR^{11}$ 、 $-NR^{15}R^{11}$ 、 $-NR^{12}S(O)_mR^{15}$ 、 $-OR^9OR^{11}$ 、 $-OR^9NR^{15}R^{11}$ 、 $-N(R^{12})R^9OR^{15}$ 、 $-N(R^{12})R^9NR^{15}R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)NR^{15}R^{11}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{15}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{15}$ 、 $-NR^{12}C(O)NR^{15}R^{11}$ 、 $-R^8OR^{11}$ 、 $-R^8NR^{15}R^{11}$ 、 $-R^8S(O)_mR^{11}$ 、 $-R^8C(O)R^{11}$ 、 $-R^8C(O)OR^{11}$ 、 $-R^8C(O)NR^{15}R^{11}$ 、 $-R^8OC(O)R^{11}$ 、 $-R^8OC(O)OR^{11}$ 、 $-R^8OC(O)NR^{15}R^{11}$ 、 $-R^8NR^{12}C(O)R^{15}$ 、 $-R^8NR^{12}C(O)OR^{15}$ 、 $-R^8NR^{12}C(O)NR^{15}R^{11}$ 、 R^{20} 、 $-OR^9R^{20}$ 、 $-N(R^{12})R^9R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{20}$ 、 $-R^8R^{20}$ 、 $-R^8C(O)R^{20}$ 、 $-R^8OC(O)R^{20}$ 、 $-R^8NR^{12}C(O)R^{20}$ 和 YR^{10} ；

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^3 和 R^4 独立地选自由以下各基团组成的群组： H 、 $-J$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-R^{17}$ 、 $-OR^{17}$ 、 $-S(O)_mR^{17}$ 、 $-NR^7R^{14}$ 、 $-NR^{11}S(O)_mR^{17}$ 、 $-OR^9OR^{17}$ 、 $-OR^9NR^7R^{14}$ 、 $-N(R^{11})R^9OR^{17}$ 、 $-N(R^{11})R^9NR^7R^{14}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、 $-OC(O)OR^{17}$ 、 $-OC(O)NR^7R^{14}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{17}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{17}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-R^8OR^{17}$ 、 $-R^8NR^7R^{14}$ 、 $-R^8S(O)_mR^{17}$ 、 $-R^8C(O)R^{17}$ 、

$-R^8C(O)OR^{17}$ 、 $-R^8C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-R^8OC(O)R^{17}$ 、 $-R^8OC(O)OR^{17}$ 、 $-R^8OC(O)NR^7R^{14}$ 、 $-R^8NR^{11}C(O)R^{17}$ 、 $-R^8NR^{11}C(O)OR^{17}$ 、 $-R^8NR^{11}C(O)NR^7R^{14}$ 和 YR^{10} ;

R^5 为具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 3-8 个碳原子的支链烷基、具有 2-6 个碳原子的顺式烯基、具有 2-6 个碳原子的反式烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、芳环、杂环或杂芳环，所述杂环和杂芳基含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子，其中所述杂环、杂芳环和芳环视情况经一到四个取代基取代，所述取代基选自由以下各基团组成的群组： $-J$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-R^{17}$ 、 $-OR^{17}$ 、 $-S(O)_mR^{17}$ 、 $-NR^7R^{14}$ 、 $-NR^{11}S(O)_mR^{17}$ 、 $-OR^9OR^{17}$ 、 $-OR^9NR^7R^{14}$ 、 $-N(R^{11})R^9OR^{17}$ 、 $-N(R^{11})R^9NR^7R^{14}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、 $-OC(O)OR^{17}$ 、 $-OC(O)NR^7R^{14}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{17}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{17}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-R^8OR^{17}$ 、 $-R^8NR^7R^{14}$ 、 $-R^8S(O)_mR^{17}$ 、 $-R^8C(O)R^{17}$ 、 $-R^8C(O)OR^{17}$ 、 $-R^8C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-R^8OC(O)R^{17}$ 、 $-R^8OC(O)OR^{17}$ 、 $-R^8OC(O)NR^7R^{14}$ 、 $-R^8NR^{11}C(O)R^{17}$ 、 $-R^8NR^{11}C(O)OR^{17}$ 、 $-R^8NR^{11}C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-YR^8R^{10}$ 、 $-YR^8NR^7R^{14}$ 和 $-YR^{10}$;

R^6 为 H、具有 1-6 个碳原子的烷基或具有 3-8 个碳原子的支链烷基;

R^7 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 独立地选自 H、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 3-8 个碳原子的支链烷基、具有 2-6 个碳原子的顺式烯基、具有 2-6 个碳原子的反式烯基和具有 2-6 个碳原子的炔基; 所述烷基、支链烷基、顺式烯基、反式烯基和炔基视情况经 1-3 个 J 原子取代; R^7 与 R^{14} 连同其所连接的 N 可连接形成 3 到 8 元环，所述 3 到 8 元环视情况含有其它杂原子 N、O 或 $S(O)_m$ 以形成杂环，其可视情况经具有 1-6 个碳原子的烷基、羰基、羟基、具有 1 到 6 个碳原子的烷氧基取代;

R^8 为选自具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的烯基和具有 2-6 个碳原子的炔基的二价基团;

R^9 为具有 2-6 个碳原子的二价烷基;

R^{10} 选自由具有 3-10 个碳的环烷基环、具有 3-10 个碳的双环烷基环、芳基、杂环、杂芳环和与 1-3 个芳环或杂芳环稠合的杂芳基组成的群组; 所述杂环和杂芳环中的任一个含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子; 其中所述芳环、环烷基环、双环烷基环、杂环或杂芳环中的任一个可视情况经一到四个取代基取代，所述取代基选自由以下各基团组成的群组： $-H$ 、 $-芳基$ 、 $-CH_2-芳基$ 、 $-NH-芳基$ 、 $-O-芳基$ 、 $-S(O)_m-芳基$ 、 $-J$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-R^{17}$ 、 $-OR^{17}$ 、 $-S(O)_mR^{17}$ 、 $-NR^7R^{14}$ 、 $-NR^{11}S(O)_mR^{17}$ 、 $-OR^9OR^{17}$ 、 $-OR^9NR^7R^{14}$ 、 $-N(R^{11})R^9OR^{17}$ 、 $-N(R^{11})R^9NR^7R^{14}$ 、

-NR¹¹C(O)R¹⁷、-C(O)R¹⁷、-C(O)OR¹⁷、-C(O)NR⁷R¹⁴、-OC(O)R¹⁷-、-OC(O)OR¹⁷、-OC(O)NR⁷R¹⁴、-NR¹¹C(O)R¹⁷、-NR¹¹C(O)OR¹⁷、-NR¹¹C(O)NR⁷R¹⁴、-R⁸OR¹⁷、R⁸NR⁷R¹⁴、-R⁸S(O)_mR¹⁷、-R⁸C(O)R¹⁷、-R⁸C(O)OR¹⁷、-R⁸C(O)NR⁷R¹⁴、-R⁸C(O)R¹⁷、-R⁸C(O)OR¹⁷、-R⁸C(O)NR⁷R¹⁴、-R⁸OC(O)R¹⁷、-R⁸OC(O)OR¹⁷、-R⁸OC(O)NR⁷R¹⁴、-R⁸NR¹¹C(O)R¹⁷、-R⁸NR¹¹C(O)OR¹⁷和-R⁸NR¹¹C(O)NR⁷R¹⁴;

R²⁰为含有3-8个成员的杂环，至少一个成员为N，其为所述部分的连接点，且视情况所述3到8元环含有其它杂原子N、O或S(O)_m，且所述3-8元环视情况经1-4个取代基取代，所述取代基选自具有1-6个碳原子的烷基、羰基、羟基、具有1到6个碳原子的烷氧基、NH₂、NHR⁶或N(R⁶)₂;

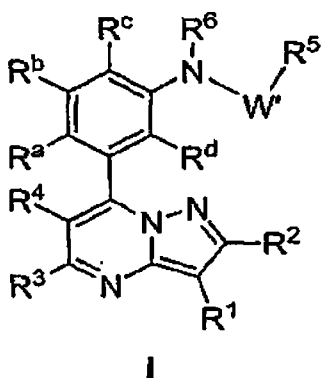
J为氟、氯、溴或碘;

m为0-2的整数;

W¹为-C(O)-或-C(O)-NR¹⁷-、-SO₂-或-CO-C(R⁶)₂-;且

Y选自由键结、具有1-6个碳原子的二价烷基、NH、O、-NR¹⁷、-C≡C-、顺式-CH=CH-和反式-CH=CH-组成的群组。

3. 一种式I化合物



或其医药学上可接受的盐或前药，

其中

R¹选自由H、J、-C(O)OR¹⁶、-C(O)NR⁷R¹⁴、-NR⁶C(O)R¹⁶、腈、含有1-3个选自N、O或S的杂原子的5-7元杂环或杂芳环和芳环组成的群组，其中所述R⁷基团、所述R¹⁴基团、所述R¹⁶基团、所述杂环、所述杂芳环和所述芳环可视情况经一到四个取代基取代，所述取代基选自由以下各基团组成的群组：-J、-NO₂、-CN、-N₃、-CHO、-CF₃、-OCF₃、-R¹¹、-OR¹¹、-S(O)_mR¹¹、-NR¹⁵R¹¹、-NR¹²S(O)_mR¹⁵、-OR⁹OR¹¹、

-OR⁹NR¹⁵R¹¹、-N(R¹²)R⁹OR¹⁵、-N(R¹²)R⁹NR¹⁵R¹¹、-NR¹²C(O)R¹⁵、-C(O)R¹¹、
-C(O)OR¹¹、-C(O)NR¹²R¹¹、-OC(O)R¹¹、-OC(O)OR¹¹、-OC(O)NR¹⁵R¹¹、NR¹²C(O)R¹⁵、
-NR¹²C(O)OR¹⁵、-NR¹²C(O)NR¹⁵R¹¹、-R⁸OR¹¹、-R⁸NR¹⁵R¹¹、-R⁸S(O)_mR¹¹、-R⁸C(O)R¹¹、
-R⁸C(O)OR¹¹、-R⁸C(O)NR¹⁵R¹¹、-R⁸OC(O)R¹¹、-R⁸OC(O)OR¹¹、-R⁸OC(O)NR¹⁵R¹¹、
-R⁸NR¹²C(O)R¹⁵、-R⁸NR¹²C(O)OR¹⁵、-R⁸NR¹²C(O)NR¹⁵R¹¹、R²⁰、-OR⁹R²⁰、
-N(R¹²)R⁹R²⁰、-C(O)R²⁰、-OC(O)R²⁰、-NR¹²C(O)R²⁰、-R⁸R²⁰、-R⁸C(O)R²⁰、
-R⁸OC(O)R²⁰、-R⁸NR¹²C(O)R²⁰和 YR¹⁰;

R²选自由 H、J、-C(O)OR¹⁶、-C(O)NR⁷R¹⁴、-NR⁶C(O)R¹⁶、腈、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-7 元杂环或杂芳环和芳环组成的群组，其中所述 R⁷ 基团、所述 R¹⁴ 基团、所述 R¹⁶ 基团、所述杂环、所述杂芳环和所述芳环可视情况经一到四个取代基取代，所述取代基选自由以下各基团组成的群组：-J、-NO₂、-CN、-N₃、-CHO、-CF₃、-OCF₃、-R¹¹、-OR¹¹、-S(O)_mR¹¹、-NR¹⁵R¹¹、-NR¹²S(O)_mR¹⁵、-OR⁹OR¹¹、-OR⁹NR¹⁵R¹¹、-N(R¹²)R⁹OR¹⁵、-N(R¹²)R⁹NR¹⁵R¹¹、-NR¹²C(O)R¹⁵、-C(O)R¹¹、-C(O)OR¹¹、-C(O)NR¹²R¹¹、-OC(O)R¹¹、-OC(O)OR¹¹、-OC(O)NR¹⁵R¹¹、NR¹²C(O)R¹⁵、-NR¹²C(O)OR¹⁵、-NR¹²C(O)NR¹⁵R¹¹、-R⁸OR¹¹、-R⁸NR¹⁵R¹¹、-R⁸S(O)_mR¹¹、-R⁸C(O)R¹¹、-R⁸C(O)OR¹¹、-R⁸C(O)NR¹⁵R¹¹、-R⁸OC(O)R¹¹、-R⁸OC(O)OR¹¹、-R⁸OC(O)NR¹⁵R¹¹、-R⁸NR¹²C(O)R¹⁵、-R⁸NR¹²C(O)OR¹⁵、-R⁸NR¹²C(O)NR¹⁵R¹¹、R²⁰、-OR⁹R²⁰、-N(R¹²)R⁹R²⁰、-C(O)R²⁰、-OC(O)R²⁰、-NR¹²C(O)R²⁰、-R⁸R²⁰、-R⁸C(O)R²⁰、-R⁸OC(O)R²⁰、-R⁸NR¹²C(O)R²⁰和 YR¹⁰;

R^a、R^b、R^c、R^d、R³和 R⁴独立地选自由以下各基团组成的群组：H、-J、-NO₂、-CN、-N₃、-CHO、-CF₃、-OCF₃、-R¹⁷、-OR¹⁷、-S(O)_mR¹⁷、-NR⁷R¹⁴、-NR¹¹S(O)_mR¹⁷、-OR⁹OR¹⁷、-OR⁹NR⁷R¹⁴、-N(R¹¹)R⁹OR¹⁷、-N(R¹¹)R⁹NR⁷R¹⁴、-NR¹¹C(O)R¹⁷、-C(O)R¹⁷、-C(O)OR¹⁷、-C(O)NR⁷R¹⁴、-OC(O)R¹⁷、-OC(O)OR¹⁷、-C(O)NR⁷R¹⁴、NR¹¹C(O)R¹⁷、-NR¹¹C(O)OR¹⁷、-NR¹¹C(O)NR⁷R¹⁴、-R⁸OR¹⁷、-R⁸NR⁷R¹⁴、-R⁸S(O)_mR¹⁷、-R⁸C(O)R¹⁷、-R⁸C(O)OR¹⁷、-R⁸C(O)NR⁷R¹⁴、-R⁸OC(O)R¹⁷、-R⁸OC(O)OR¹⁷、-R⁸OC(O)NR⁷R¹⁴、-R⁸NR¹¹C(O)R¹⁷、-R⁸NR¹¹C(O)OR¹⁷、-R⁸NR¹¹C(O)NR⁷R¹⁴和 YR¹⁰;

R⁵为-NH-芳基-杂环基、-NH-芳基-杂芳基、经-CH₂-取代的芳基、-CH₂-R¹⁸或 NH-R¹⁸，所述-NH-芳基-杂环基和-NH-芳基-杂芳基的所述芳基部分、杂环基部分和杂芳基部分视情况经取代；

R⁶为 H、具有 1-6 个碳原子的烷基或具有 3-8 个碳原子的支链烷基；

R⁷、R¹¹、R¹²、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶和 R¹⁷独立地选自 H、具有 1-6 个碳原子的烷基、

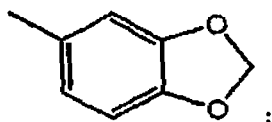
具有 3-8 个碳原子的支链烷基、具有 2-6 个碳原子的顺式烯基、具有 2-6 个碳原子的反式烯基和具有 2-6 个碳原子的炔基；所述烷基、支链烷基、顺式烯基、反式烯基和炔基视情况经 1-3 个 J 原子取代； R^7 与 R^{14} 连同其所连接的 N 可连接形成 3 到 8 元环；

R^8 为选自具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的烯基和具有 2-6 个碳原子的炔基的二价基团；

R^9 为具有 2-6 个碳原子的二价烷基；

R^{10} 选自由具有 3-10 个碳的环烷基环、具有 3-10 个碳的双环烷基环、芳基、杂环、杂芳环和与 1-3 个芳环或杂芳环稠合的杂芳基组成的群组；所述杂环和杂芳环中的任一个含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子；其中所述芳环、环烷基环、双环烷基环、杂环或杂芳环中的任一个可视情况经一到四个取代基取代，所述取代基选自由以下各基团组成的群组：-H、-芳基、- CH_2 -芳基、-NH-芳基、-O-芳基、-S(O)_m-芳基、-J、-NO₂、-CN、-N₃、-CHO、-CF₃、-OCF₃、- R^{17} 、-OR¹⁷、-S(O)_mR¹⁷、-NR⁷R¹⁴、-NR¹¹S(O)_mR¹⁷、-OR⁹OR¹⁷、-OR⁹NR⁷R¹⁴、-N(R¹¹)R⁹OR¹⁷、-N(R¹¹)R⁹NR⁷R¹⁴、-NR¹¹C(O)R¹⁷、-C(O)R¹⁷、-C(O)OR¹⁷、-C(O)NR⁷R¹⁴、-OC(O)R¹⁷、-OC(O)OR¹⁷、-OC(O)NR⁷R¹⁴、-NR¹¹C(O)R¹⁷、-NR¹¹C(O)OR¹⁷、-NR¹¹C(O)NR⁷R¹⁴、-R⁸OR¹⁷、R⁸NR⁷R¹⁴、-R⁸S(O)_mR¹⁷、-R⁸C(O)R¹⁷、-R⁸C(O)OR¹⁷、-R⁸C(O)NR⁷R¹⁴、-R⁸C(O)R¹⁷、-R⁸C(O)OR¹⁷、-R⁸C(O)NR⁷R¹⁴、-R⁸OC(O)R¹⁷、-R⁸OC(O)OR¹⁷、-R⁸OC(O)NR⁷R¹⁴、-R⁸NR¹¹C(O)R¹⁷、-R⁸NR¹¹C(O)OR¹⁷ 和 -R⁸NR¹¹C(O)NR⁷R¹⁴；

R^{18} 为与杂芳环或杂环稠合的芳环，例如



R^{20} 为含有 3-8 个成员的杂环，至少一个成员为 N，其为所述部分的连接点，且视情况所述 3 到 8 元环含有其它杂原子 N、O 或 S(O)_m，且所述 3-8 元环视情况经 1-4 个取代基取代，所述取代基选自具有 1-6 个碳原子的烷基、羰基、羟基、具有 1 到 6 个碳原子的烷氧基、NH₂、NHR⁶ 或 N(R⁶)₂；

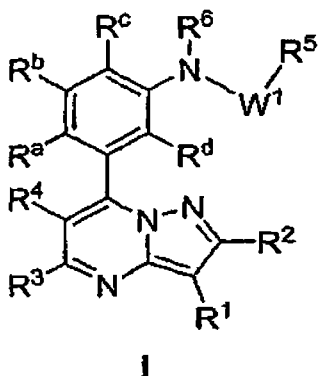
J 为氟、氯、溴或碘；

m 为 0-2 的整数；

W¹为-C(O)-或-C(O)-NR¹⁷-、-SO₂-或-CO-C(R⁶)₂-; 且

Y 选自由键结、具有 1-6 个碳原子的二价烷基、NH、O、-NR¹⁷、-C≡C-、顺式-CH=CH-和反式-CH=CH-组成的群组。

4. 一种式 I 化合物



或其医药学上可接受的盐或前药,

其中

R¹ 选自由 H、J、-C(O)OR¹⁶、-NR⁶C(O)R¹⁶、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-7 元杂环或杂芳环和芳环组成的群组, 其中所述 R⁷ 基团、所述 R¹⁴ 基团、所述 R¹⁶ 基团可视情况经一到四个取代基取代, 所述取代基选自由以下各基团组成的群组: -J、-NO₂、-CN、-N₃、-CHO、-CF₃、-OCF₃、-R¹¹、-OR¹¹、-S(O)_mR¹¹、-NR¹⁵R¹¹、-NR¹²S(O)_mR¹⁵、-OR⁹OR¹¹、-OR⁹NR¹⁵R¹¹、-N(R¹²)R⁹OR¹⁵、-N(R¹²)R⁹NR¹⁵R¹¹、-NR¹²C(O)R¹⁵、-C(O)R¹¹、-C(O)OR¹¹、-C(O)NR¹²R¹¹、-OC(O)R¹¹、-OC(O)OR¹¹、-OC(O)NR¹⁵R¹¹、NR¹²C(O)R¹⁵、-NR¹²C(O)OR¹⁵、-NR¹²C(O)NR¹⁵R¹¹、-R⁸OR¹¹、-R⁸NR¹⁵R¹¹、-R⁸S(O)_mR¹¹、-R⁸C(O)R¹¹、-R⁸C(O)OR¹¹、-R⁸C(O)NR¹⁵R¹¹、-R⁸OC(O)R¹¹、-R⁸OC(O)OR¹¹、-R⁸OC(O)NR¹⁵R¹¹、-R⁸NR¹²C(O)R¹⁵、-R⁸NR¹²C(O)OR¹⁵、-R⁸NR¹²C(O)NR¹⁵R¹¹ 和 YR¹⁰;

R² 选自由 H、J、-C(O)OR¹⁶、-C(O)NR⁷R¹⁴、-NR⁶C(O)R¹⁶、腈组成的群组;

R^a、R^b、R^c、R^d、R³ 和 R⁴ 独立地选自由以下各基团组成的群组: H、-J、-NO₂、-CN、-N₃、-CHO、-CF₃、-OCF₃、-R¹⁷、-OR¹⁷、-S(O)_mR¹⁷、-NR⁷R¹⁴、-NR¹¹S(O)_mR¹⁷、-OR⁹OR¹⁷、-OR⁹NR⁷R¹⁴、-N(R¹¹)R⁹OR¹⁷、-N(R¹¹)R⁹NR⁷R¹⁴、-NR¹¹C(O)R¹⁷、-C(O)R¹⁷、-C(O)OR¹⁷、-C(O)NR⁷R¹⁴、-OC(O)R¹⁷、-OC(O)OR¹⁷、-OC(O)NR⁷R¹⁴、NR¹¹C(O)R¹⁷、-NR¹¹C(O)OR¹⁷、-NR¹¹C(O)NR⁷R¹⁴、-R⁸OR¹⁷、-R⁸NR⁷R¹⁴、-R⁸S(O)_mR¹⁷、-R⁸C(O)R¹⁷、

$-R^8C(O)OR^{17}$ 、 $-R^8C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-R^8OC(O)R^{17}$ 、 $-R^8OC(O)OR^{17}$ 、 $-R^8OC(O)NR^7R^{14}$ 、 $-R^8NR^{11}C(O)R^{17}$ 、 $-R^8NR^{11}C(O)OR^{17}$ 、 $-R^8NR^{11}C(O)NR^7R^{14}$ 和 YR^{10} ;

R^5 为具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 3-8 个碳原子的支链烷基、具有 2-6 个碳原子的顺式烯基、具有 2-6 个碳原子的反式烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、芳环、杂环或杂芳环，所述杂环和杂芳基含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子，其中所述杂环、杂芳环和芳环视情况经一到四个取代基取代，所述取代基选自由以下各基团组成的群组： $-J$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-R^{17}$ 、 $-OR^{17}$ 、 $-S(O)_mR^{17}$ 、 $-NR^7R^{14}$ 、 $-NR^{11}S(O)_mR^{17}$ 、 $-OR^9OR^{17}$ 、 $-OR^9NR^7R^{14}$ 、 $-N(R^{11})R^9OR^{17}$ 、 $-N(R^{11})R^9NR^7R^{14}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、 $-OC(O)OR^{17}$ 、 $-OC(O)NR^7R^{14}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{17}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{17}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-R^8OR^{17}$ 、 $-R^8NR^7R^{14}$ 、 $-R^8S(O)_mR^{17}$ 、 $-R^8C(O)R^{17}$ 、 $-R^8C(O)OR^{17}$ 、 $-R^8C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-R^8OC(O)R^{17}$ 、 $-R^8OC(O)OR^{17}$ 、 $-R^8OC(O)NR^7R^{14}$ 、 $-R^8NR^{11}C(O)R^{17}$ 、 $-R^8NR^{11}C(O)OR^{17}$ 、 $-R^8NR^{11}C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-YR^8R^{10}$ 、 $-YR^8NR^7R^{14}$ 和 $-YR^{10}$;

R^6 为 H、具有 1-6 个碳原子的烷基或具有 3-8 个碳原子的支链烷基;

R^7 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 独立地选自 H、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 3-8 个碳原子的支链烷基、具有 2-6 个碳原子的顺式烯基、具有 2-6 个碳原子的反式烯基和具有 2-6 个碳原子的炔基；或 R^7 与 R^{14} 连同其所连接的 N 可连接形成 3 到 8 元环，除含有 R^7 与 R^{14} 所连接的所述 N 原子外，所述 3-8 元环视情况还含有选自 N、O 和 S 的杂原子；

R^8 为选自具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的烯基和具有 2-6 个碳原子的炔基的二价基团；

R^9 为具有 2-6 个碳原子的二价烷基；

R^{10} 选自由具有 3-10 个碳的环烷基环、具有 3-10 个碳的双环烷基环、芳基、杂环、杂芳环和与 1-3 个芳环或杂芳环稠合的杂芳基组成的群组；所述杂环和杂芳环中的任一个含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子；其中所述芳环、环烷基环、双环烷基环、杂环或杂芳环中的任一个可视情况经一到四个取代基取代，所述取代基选自由以下各基团组成的群组： $-H$ 、 $-芳基$ 、 $-CH_2-芳基$ 、 $-NH-芳基$ 、 $-O-芳基$ 、 $-S(O)_m-芳基$ 、 $-J$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-R^{17}$ 、 $-OR^{17}$ 、 $-S(O)_mR^{17}$ 、 $-NR^7R^{14}$ 、 $-NR^{11}S(O)_mR^{17}$ 、 $-OR^9OR^{17}$ 、 $-OR^9NR^7R^{14}$ 、 $-N(R^{11})R^9OR^{17}$ 、 $-N(R^{11})R^9NR^7R^{14}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、 $-OC(O)OR^{17}$ 、 $-OC(O)NR^7R^{14}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{17}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{17}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-R^8OR^{17}$ 、

$R^8NR^7R^{14}$ 、 $-R^8S(O)_mR^{17}$ 、 $-R^8C(O)R^{17}$ 、 $-R^8C(O)OR^{17}$ 、 $-R^8C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-R^8C(O)R^{17}$ 、 $-R^8C(O)OR^{17}$ 、 $-R^8C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-R^8OC(O)R^{17}$ 、 $-R^8OC(O)OR^{17}$ 、 $-R^8OC(O)NR^7R^{14}$ 、 $-R^8NR^{11}C(O)R^{17}$ 、 $-R^8NR^{11}C(O)OR^{17}$ 和 $-R^8NR^{11}C(O)NR^7R^{14}$;

J 为氟、氯、溴或碘;

m 为 0-2 的整数;

W^1 为 $-C(O)-$ 或 $-C(O)-NR^{17}-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-CO-C(R^6)_2-$; 且

Y 选自由键结、具有 1-6 个碳原子的二价烷基、NH、O、 $-NR^{17}$ 、 $-C\equiv C-$ 、顺式 $-CH=CH-$ 和反式 $-CH=CH-$ 组成的群组。

5. 一种组合物,其包含有效量的权利要求 1-4 中任一权利要求所述的化合物或权利要求 1-4 中任一权利要求所述的化合物的医药学上可接受的盐和生理学上可接受的媒介。
6. 一种对有需要的哺乳动物治疗赘瘤 (neoplasm)、抑制赘瘤生长或根除赘瘤的方法,其包含向所述哺乳动物投与有效量的权利要求 1-4 中任一权利要求所述的化合物或权利要求 5 所述的组合物。
7. 一种治疗有需要的哺乳动物的癌症的方法,其包含向所述哺乳动物投与有效量的权利要求 1-4 中任一权利要求所述的化合物或权利要求 5 所述的组合物。
8. 根据权利要求 7 所述的方法,其中所述癌症选自由乳腺癌、肾癌、膀胱癌、口腔癌、喉癌、食道癌、胃癌、结肠癌、卵巢癌、肺癌、胰腺癌、皮肤癌、肝癌、前列腺癌和脑癌组成的群组。
9. 一种混合物,其包含权利要求 1-4 中任一权利要求所述的化合物或权利要求 1-4 中任一权利要求所述的化合物的医药学上可接受的盐和杂质。
10. 根据权利要求 6-8 中任一权利要求所述的方法,其中所述哺乳动物为人类。
11. 一种化合物,其选自由以下化合物组成的群组:
 - 7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
 - 7-(3-{[4-氟-3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
 - 7-[3-(苯甲酰基氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
 - 7-{3-[(3-溴苯甲酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
 - 7-{3-[(1-苯并噻吩-2-基羰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
 - 7-{3-[(4-氯苯甲酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
 - 7-(3-{[3-(三氟甲氧基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
 - 7-{3-[(3-甲氧基苯甲酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

- 7-(3-{[3-氟-4-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-(3-{[4-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-{3-[[{4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基}羰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-[3-([3-(三氟甲基)苯基]磺酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-{3-[(3-氰基苯甲酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-[3-([2,4-二氯苯基]氨基)羰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-{3-[[{4-(乙氧基羰基)苯基]氨基}羰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-{3-[[{3,5-双(三氟甲基)苯基]氨基}羰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-[3-([3,5-二氯苯基]氨基)羰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-{3-[[{4-(甲基硫基)苯基]氨基}羰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-[3-([4-乙酰基苯基]氨基)羰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-[3-([4-异丙基苯基]氨基)羰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-(3-{[2-萘基氨基]羰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-(3-{[均三甲苯基氨基]羰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-{3-[[{4-(三氟甲氧基)苯基]氨基}羰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-(3-[[{4-[(三氟甲基)硫基]苯基]氨基}羰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-[3-([3-氯-4-氟苯基]氨基)羰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-(3-{[4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-(3-{[2-氯-5-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-(3-{[3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-{3-[(4-氯-2,5-二氟苯甲酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-(3-{[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- N-甲基-7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;

- 7-(3-{{3-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基}苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸;
- 7-{{3-[[{{3-(三氟甲基)苯基}氨基}羰基}氨基]苯基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯};
- 7-{{3-[[{{4-氯苯基}氨基}羰基}氨基]苯基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯};
- 7-{{3-[[{{4-(三氟甲基)苯基}氨基}羰基}氨基]苯基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯};
- 7-{{3-[[{{4-氯-2-甲基苯基}氨基}羰基}氨基]苯基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯};
- 7-{{3-[[{{2-氯-5-(三氟甲基)苯基}氨基}羰基}氨基]苯基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯};
- 7-{{3-[[{{4-氰基苯基}氨基}羰基}氨基]苯基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯};
- 7-{{3-[[{{2-(三氟甲基)苯基}氨基}羰基}氨基]苯基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯};
- 7-{{3-[[{{3,4-二氯苯基}氨基}羰基}氨基]苯基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯};
- 7-{{3-[[{{4-溴苯基}氨基}羰基}氨基]苯基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯};
- 7-{{3-[[{{3,4-二甲基苯基}氨基}羰基}氨基]苯基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯};
- 7-{{3-[[{{4-氯-2-(三氟甲基)苯基}氨基}羰基}氨基]苯基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯};
- 7-{{3-[[{{4-氟-3-(三氟甲基)苯基}氨基}羰基}氨基]苯基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯};
- N-(2-甲氧基乙基)-7-(3-{{3-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基}苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;
- N-丙基-7-(3-{{3-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基}苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;
- N-吡啶-3-基-7-(3-{{3-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基}苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;
- N-(2-吡咯烷-1-基乙基)-7-(3-{{3-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基}苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;
- N-[2-(二甲基氨基)乙基]-7-(3-{{3-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基}苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;
- N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-7-(3-{{3-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基}苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;
- N-乙基-7-(3-{{3-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基}苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;

- N-(2-吗啉-4-基乙基)-7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;
- N-(3-吗啉-4-基丙基)-7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;
- N-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]-7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;
- N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;
- N-(3-甲氧基丙基)-7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;
- N-苄基-7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;
- 2-甲基-7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- N-[3-(3-吡啶-2-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- N-{3-[3-(2H-四唑-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- 7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;
- N-[3-(3-氰基-2-哌嗪-1-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- N-[3-(3-氰基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- 2-甲基-7-(3-{[4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 4-甲基-N-[3-(3-吡啶-2-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- 4-甲基-N-{3-[3-(2H-四唑-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- 7-(3-{[4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;
- N-[3-(3-氰基-2-哌嗪-1-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- N-[3-(3-氰基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- 7-{3-[(3-氯苯甲酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-{3-[(3,4-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-{3-[(3,5-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-{3-[(3-氯-4-甲氧基苯甲酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-{3-[(5-氯-2-甲基苯甲酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

- 7-(3-{{[3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-(3-{{[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-{{3-[[{[3-甲氧基-5-{{三氟甲基}苯基}氨基]羰基}氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-{{3-[[{[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]氨基}羰基}氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-{{3-[[{[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基}羰基}氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-{{3-[[{(3-氯苯基)氨基}羰基}氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-{{3-[[{(3-氯-4-甲氧基苯基)氨基}羰基}氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-{{3-[[{(3-氯-4-甲基苯基)氨基}羰基}氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-{{3-[[{(4-溴-3-氯苯基)氨基}羰基}氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-{{3-[[{(3-氯-4-吗啉-4-基苯基)氨基}羰基}氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-(2-硝基-5-{{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-(4-氯-3-{{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-(4-(2,6-二甲基吗啉-4-基)-3-{{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-(4-甲氧基-3-{{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-(4-氟-3-{{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-(4-(苄氧基)-3-{{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-(2-氟-5-{{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-(3-{{[(3-溴苯基)乙酰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-(3-{{[(3-氟苯基)乙酰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-(3-{{[(3-氯苯基)乙酰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-(3-{{[(3,4-二氯苯基)乙酰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-(3-{{[(3-甲氧基苯基)乙酰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-{{3-[[{[3-(三氟甲基)苯基]乙酰基}氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

7-(3-{{(3-甲基苯基)乙酰基}氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

7-[3-{{(3,5-双(三氟甲基)苯基)乙酰基}氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

7-{3-[(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基乙酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

7-(3-{{(4-甲氧基-3-甲基苯基)乙酰基}氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

7-(3-{{(2,3,6-三氟苯基)乙酰基}氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

7-(3-{{[4-氯-3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

7-(3-{{[2-甲基-5-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

7-(5-{{[4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}-2-硝基苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

7-(4-氯-3-{{[4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

7-(4-甲氧基-3-{{[4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

7-(4-(苄氧基)-3-{{[4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-(3-{{2-[3-(二甲基氨基)丙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(2-吡啶-2-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{{3-[2-(2-呋喃基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺};

N-{{3-[2-(2-噻吩基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺};

N-{{3-[2-(4-氯苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺};

4-甲基-N-[3-(2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

4-甲基-N-{{3-[2-(2-噻吩基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺};

N-{{3-[2-(4-氯苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺};

4-甲基-N-[3-(2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

7-{3-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)氨基]羰基}氨基}苯基}-N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;

7-{3-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)氨基]羰基}氨基}苯基}-N-(3-甲氧基丙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;

7-{3-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)氨基]羰基}氨基}苯基}-N-[2-(二乙基氨基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;

7-{3-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)氨基]羰基}氨基}苯基}-N-(2-吗啉-4-基乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;

7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯;

7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸 2,2,2-三氟乙酯;

7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸吡啶-3-基酯;

7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸 2-(二甲基氨基)乙酯;

7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸 2-甲氧基乙酯;

4-氯-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

4-甲氧基-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-N'-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]脒;

N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N'-[3-(三氟甲基)苯基]脒;

N-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-N'-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]脒;

4-甲基-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-(3-{2-[4-(羟基甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[2-(4-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

3-(三氟甲基)-N-(3-{2-[3-(三氟甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)苯甲酰胺;

N-[3-(2-叔丁基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[2-(4-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(2-{4-[(乙氧基甲氧基)甲基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲

基)苯甲酰胺;

3-[7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基]苯甲酸甲酯;

乙酸 4-[7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基]苄酯;

N-[3-(3-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N'-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]脲;

N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺;

2-氯-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺;

3-甲氧基-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺;

3-甲基-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺;

4-甲基-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺;

3,4-二氯-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺;

3-氯-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺;

4-氯-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺;

N-[3-(2-吡啶-3-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-(3-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(3-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(3-吡啶-3-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[3-(3-氨基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-(3-{3-[4-(二甲基氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[3-(4-氯苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[3-(4-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[3-(4-甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(3-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(3-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(3-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-4-氟-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(3-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-4-氯-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(3-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3,4-二氯苯甲酰胺;

N-[3-(3-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N'-[3-(三氟甲基)苯基]脲;

N-[3-(3-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N'-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]脲;

N-[3-(3-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N'-(3,4-二氯苯基)脲;

- 4-甲基-N-[3-(3-吡啶-3-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
- 4-甲氧基-N-[3-(3-吡啶-3-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
- 4-氟-N-[3-(3-吡啶-3-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
- 4-氯-N-[3-(3-吡啶-3-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
- N-[3-(3-吡啶-3-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N'-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
- N-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-N'-[3-(3-吡啶-3-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]脲；
- N-(3,4-二氯苯基)-N'-[3-(3-吡啶-3-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]脲；
- 6-甲基-7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯；
- N-[3-(6-甲基-2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
- N-[3-(3-溴-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
- N-[3-(6-甲基-3-吡啶-3-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
- N-{3-[3-(4-氨基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
- N-{3-[3-(3-羟基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
- N-{3-[3-(3-氰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
- N-[3-(3-{3-[(二甲基氨基)羰基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
- N-(3-{3-[4-(乙酰基氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
- 7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯；
- N-[3-(2-吗啉-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
- N-{3-[2-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
- 4-甲基-N-[3-(3-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
- 4-甲氧基-N-[3-(3-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
- 4-氟-N-[3-(3-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
- 4-氯-N-[3-(3-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
- N-[3-(3-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N'-[3-(三氟甲基)苯基]脲；

N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-N'-[3-(3-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]脲；
4-甲基-N-[3-(2-吗啉-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
4-甲氧基-N-[3-(2-吗啉-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
4-氟-N-[3-(2-吗啉-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
4-氯-N-[3-(2-吗啉-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
3,4-二氯-N-[3-(2-吗啉-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺；
N-[3-(2-吗啉-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N'-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
N-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-N'-[3-(2-吗啉-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]脲；
N-(3,4-二氯苯基)-N'-[3-(2-吗啉-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]脲；
N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-N'-[3-(2-吗啉-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]脲；
N-{3-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
7-{3-[(吡啶-3-基羰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯；
N-(3-{3-[3-(二甲基氨基)丙-1-炔-1-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
4-[7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯；
N-{3-[2-(4-苄基哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
N-[3-(2-哌嗪-1-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
N-(3-{2-[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
N-(3-{2-[(2R)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
N-(3-{2-[(2S)-2-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯烷-1-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
{1-[7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基]吡咯烷-3-基}氨基甲酸叔丁酯；
苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
7-{3-[(吡嗪-2-基羰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯；

- 7-(3-{{[(1-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-(3-{{[(5-甲基吡嗪-2-基)羰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-(3-{{[(4-氯吡啶-2-基)羰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-{3-[(异喹啉-1-基羰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-(3-{{[(1-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-(3-{{[(5-甲基-2-苯基-2H-1,2,3-三唑-4-基)羰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-(3-{{[(5-甲基-2-噁吩基)羰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-(3-{{[(5-氯-2-噁吩基)羰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-(3-{{[(5-溴-2-噁吩基)羰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-{3-[[5-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-2-噁吩基]羰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-{3-[(3,3-二甲基丁酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-{3-[(3,5,5-三甲基己酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-{3-[(3,5-二叔丁基苯甲酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-{3-[(2-溴-5-氯苯甲酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- N-{3-(3-{4-[(甲氧基乙酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- N-[3-(3-{4-[(N,N-二甲基甘氨酸基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- N-[3-(3-{4-[(3-甲氧基丙酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- N-[3-(3-{4-[(1H-咪唑-4-基乙酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- N-[3-(3-{4-[(1H-四唑-5-基乙酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- N-{3-[3-(4-{{[4-(二甲基氨基)丁酰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- N-{3-[3-(4-{{[(2-甲氧基乙氧基)乙酰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- 1-甲基-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-1H-吡咯-2-甲酰胺;

- N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]异喹啉-1-甲酰胺;
- 1-甲基-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-1H-吡啶-2-甲酰胺;
- 5-溴-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]噻吩-2-甲酰胺;
- 3,3-二甲基-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]丁酰胺;
- 2-溴-5-氯-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺;
- 7-{3-[(3-甲基苯甲酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-(3-[(3-叔丁基-1-甲基-1H-吡啶-5-基)羰基]氨基)苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-[3-([(6-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)氨基]羰基)氨基]苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-(3-[(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基氨基)羰基]氨基)苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-[3-([(6-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)氨基]羰基)氨基]苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-[3-([(3-甲基异噁唑-5-基)氨基]羰基)氨基]苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-[3-([(5-甲基异噁唑-3-基)氨基]羰基)氨基]苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- N-{3-[2-(3-氧代哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- N-[3-(2-羟基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- N-{3-[2-(4-氧代哌啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- N-[3-(3-{3-[(甲氧基乙酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- N-[3-(3-{3-[(N,N-二甲基甘氨酸基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- N-[3-(3-{3-[(3-甲氧基丙酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- N-[3-(3-{3-[(N-乙酰基甘氨酸基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(3-{3-[(1H-四唑-5-基乙酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[2-(2-{3-(二甲基氨基)丙基}氨基)吡啶-4-基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(2-{2-[3-(吗啉-4-基丙基)氨基]吡啶-4-基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(2-{2-[3-(哌啶-1-基丙基)氨基]吡啶-4-基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(2-{2-[2-(吗啉-4-基乙基)氨基]吡啶-4-基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[2-(2-{3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基}氨基)吡啶-4-基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[2-(2-{3-(1H-咪唑-1-基)丙基}氨基)吡啶-4-基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[2-(2-{2-(4-羟基哌啶-1-基)乙基}氨基)吡啶-4-基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(2-{2-[2-(哌啶-1-基乙基)氨基]吡啶-4-基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(2-{2-[2-(吡咯烷-1-基乙基)氨基]吡啶-4-基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[2-(2-{2-(二甲基氨基)乙基}氨基)吡啶-4-基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(2-{2-[3-(吡咯烷-1-基丙基)氨基]吡啶-4-基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[2-(2-{2-(2-氧代咪唑烷-1-基)乙基}氨基)吡啶-4-基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(2-{2-[3-(氨基丙基)(甲基)氨基]吡啶-4-基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(2-{2-[2-(氨基乙基)(甲基)氨基]吡啶-4-基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-(3-{3-[3-(氨基羰基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰

胺；

N-[3-(3-{2-[(二甲基氨基)甲基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

N-{3-(3-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

N-[3-(3-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

N-{3-[3-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

4-[7-(3-{3-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯；

N-{3-[3-(3-咪唑基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

N-{3-[3-(6-氨基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

N-(3-{3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)戊-1-炔-1-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

N-[3-(3-{2-[2-(二甲基氨基)乙基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

N-[3-(3-{3-[2-(二甲基氨基)乙基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

N-{3-[3-(5-吗啉-4-基)戊-1-炔-1-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

N-{3-[3-(6-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

N-(3-{3-[6-(甲基氨基)吡啶-3-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

N-(3-{3-[4-(羟基甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

N-(3-{3-[3-(羟基甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

N-{3-[2-(4-溴苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

N-[3-(3-{4-[(二甲基氨基)磺酰基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲

基)苯甲酰胺;

N-[3-(3-{4-[2-(二甲基氨基)乙基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

3-(三氟甲基)-N-(3-{3-[2-(三氟甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)苯甲酰胺;

3-(三氟甲基)-N-(3-{3-[3-(三氟甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)苯甲酰胺;

3-(三氟甲基)-N-(3-{3-[4-(三氟甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)苯甲酰胺;

N-{3-[3-(2-氰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[3-(3-氰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[3-(4-氰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

3-[7-(3-{3-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯甲酸甲酯;

4-[7-(3-{3-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯甲酸甲酯;

N-{3-[3-(2-乙酰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[3-(3-乙酰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[3-(4-乙酰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[3-(2-氯吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(5-甲基-2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-(3-{3-[2-(1-羟基乙基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-(3-{3-[3-(1-羟基乙基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[3-(2-甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[3-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-(3-{3-[1-(2-吡咯烷-1-基乙基)-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲

酰胺；

N-{3-[3-(1-甲基哌啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

N-{3-[3-(3,5-二甲酰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

N-{3-[3-(6-氟吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

N-{3-[3-(6-甲氧基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

N-{3-[3-(5-甲酰基-2-呋喃基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

3-[7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯甲酸；

N-(3-{3-[4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

N-(3-{3-[5-(吡咯烷-1-基甲基)-2-呋喃基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

N-[4-氟-3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

N-(4-氟-3-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

N-(3-{3-[5-(吡咯烷-1-基甲基)-3-呋喃基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

N-[3-(3-碘吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

N-{3-[3-(5-甲酰基-3-呋喃基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

N-[3-(3-{5-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]-3-呋喃基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

3-(三氟甲基)-N-(3-{3-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)苯甲酰胺；

N-{3-[2-(咪唑-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

3,5-二氟-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺；

7-(2-甲氧基-5-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯；

N-(4-甲氧基-3-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

- N-[3-(3-乙炔基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- N-[3-(3-{4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- N-{3-[3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- N-[3-(3-{3,5-双[(二甲基氨基)甲基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- N-[3-(3-碘吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-4-甲氧基苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- N-[4-氟-3-(3-碘吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- 3-(二氟甲基)-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺;
- N-(3-{3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- N-{3-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- N-[3-(3-嘧啶-5-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- N-(3-{3-[2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- N-{3-[3-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- 7-[3-(3-三氟甲基-苯甲酰基氨基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸;
- N-{4-氟-3-[3-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- 4-[7-(2-氟-5-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯;
- N-(3-{3-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- N-(4-氟-3-{3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- N-[4-氟-3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- 7-(2-氯-5-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- N-(4-氯-3-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[3-(4-哌嗪-1-基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

2-[7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯;

N-[4-氯-3-(3-碘吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

7-(2-氟-5-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯;

N-(3-{3-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[3-(6-乙酰胺基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(3-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-4-氯苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

7-(3-{[4-{{叔丁氧羰基}(甲基)氨基}甲基]-3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

7-[3-({4-{{(甲基氨基)甲基}-3-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

N-[4-氯-3-(3-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

7-(3-{[3-硝基-5-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙酰胺;

7-(2-氯-5-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯;

7-(3-{[3-氨基-5-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

N-{4-甲氧基-3-[3-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

4-[7-(2-甲氧基-5-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯;

3-溴-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺三氟乙酸盐;

3-氟-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺三氟乙酸盐;

3-硝基-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺三氟乙酸盐;

3-氰基-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺三氟乙酸盐;

N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟-甲氧基)苯甲酰胺三氟

乙酸盐;

3-(二甲基氨基)-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-苯甲酰胺三氟

乙酸盐;

3,4-二氟-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺三氟乙酸盐;

N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-甲酰胺三氟乙酸盐;

4-氟-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺三氟乙酸盐;

4-溴-3-甲基-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-苯甲酰胺三氟乙酸盐;

3-氟-N-[3-{2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基]-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;

7-[3-({3-[(氯乙酰基)氨基]-5-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

氯化 1-(3-{[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]氨基甲酰基}-苄基)吡啶鎓;

N-{3-[3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[3-(5-氧代-4,5-二氢-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺;

N-{4-氯-3-[3-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-4-氟苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

4-[(甲基氨基)甲基]-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

4-{{(2-甲氧基乙基)氨基}甲基}-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

3-(三氟甲基)-N-(3-{3-[1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯-3-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)苯甲酰胺;

7-(3-{3-{{(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基}氨基}-5-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

7-[3-({3-[(吡咯烷-1-基乙酰基)氨基]-5-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

7-[3-({3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-5-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

N-{3-[3-(1H-吡咯-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-(3-{2-[2-(2,2-二甲基-丙酰基氨基)-吡啶-4-基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}-苯基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺;

3-硝基-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

3-氨基-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

3-[(氯乙酰基)氨基]-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-[(吡咯烷-1-基乙酰基)氨基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-(4-氯-3-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基苯基)-4-(吗啉-4-基甲基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺; 和

4-(吗啉-4-基甲基)-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺。

吡唑并[1,5-A]嘧啶衍生物和其使用方法

技术领域

本发明涉及吡唑并[1,5-a]嘧啶衍生物、包含有效量的吡唑并[1,5-a]嘧啶衍生物的组合物和用于治疗或预防癌症的方法，所述方法包含向有需要的个体投与有效量的吡唑并[1,5-a]嘧啶衍生物。

背景技术

在美国，癌症是仅次于心血管疾病的第二大死因。据美国癌症协会(American Cancer Society)估计，在2004年，存在160万例新增癌症病例和655,000例与癌症相关的死亡。目前有1000万以上现存美国人经诊断患有癌症，且美国国立卫生研究院(NIH)估计每年用于癌症的直接医疗费用超过1000亿美元，其中因丧失生产力而造成的间接费用为额外的1000亿美元，这是任何重大疾病的此类费用中最大的一笔费用。

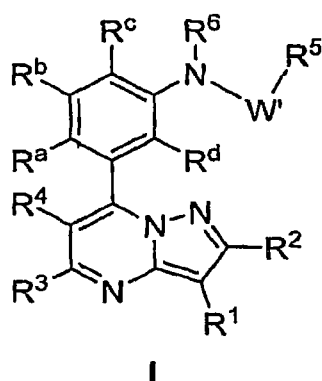
癌症是调节细胞生长和分化的控制机制受损而导致不能控制细胞更新和生长的过程。这种控制的缺乏引起肿瘤渐进性生长，从而增大并占据身体内重要区域的空间。如果肿瘤侵入周围组织并转移到远处，那么可导致个体死亡。

在将对正常细胞的有害作用降到最小的情况下选择性杀死癌细胞是癌症疗法的所需目的。常用于治疗癌症的方式包括化学疗法、放射疗法、手术和生物疗法(包括以基因、蛋白质或细胞为基础的治疗和免疫疗法的宽泛类别)。尽管可使用多种抗癌剂，但传统化学疗法具有缺点。许多抗癌剂有毒，且化学疗法可能引起显著且通常危险的副作用，包括严重恶心、骨髓抑制、肝脏、心脏和肾脏损伤以及免疫抑制。因为难以预测赘生性细胞群体对抗癌药物的敏感模式，所以通常使用多药物方案。

尽管针对开发用于治疗癌症的新颖抗癌剂和改良方法已投入大量研究工作和资源，但所属研究领域中仍需要可用于治疗癌症且具有改良治疗指数的新颖化合物、组合物和方法。

发明内容

在本发明的第一实施例中，式I化合物



或其医药学上可接受的盐或前药包括以下化合物，

其中：

R^1 选自由 R^7 、J、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-NR^6C(O)R^{16}$ 、腓、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-7 元杂环或杂芳环和芳环组成的群组，其中所述 R^7 基团、 R^{14} 基团、 R^{16} 基团、杂环、杂芳环和芳环可视情况经一到四个取代基取代，所述取代基选自由以下各基团组成的群组： $-J$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-S(O)_mR^{11}$ 、 $-NR^{15}R^{11}$ 、 $-NR^{12}S(O)_mR^{15}$ 、 $-OR^9OR^{11}$ 、 $-OR^9NR^{15}R^{11}$ 、 $-N(R^{12})R^9OR^{15}$ 、 $-N(R^{12})R^9NR^{15}R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)NR^{15}R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{15}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{15}$ 、 $-NR^{12}C(O)NR^{15}R^{11}$ 、 $-R^8OR^{11}$ 、 $-R^8NR^{15}R^{11}$ 、 $-R^8S(O)_mR^{11}$ 、 $-R^8C(O)R^{11}$ 、 $-R^8C(O)OR^{11}$ 、 $-R^8C(O)NR^{15}R^{11}$ 、 $-R^8OC(O)R^{11}$ 、 $-R^8OC(O)OR^{11}$ 、 $-R^8OC(O)NR^{15}R^{11}$ 、 $-R^8NR^{12}C(O)R^{15}$ 、 $-R^8NR^{12}C(O)OR^{15}$ 、 $-R^8NR^{12}C(O)NR^{15}R^{11}$ 、 R^{20} 、 $-OR^9R^{20}$ 、 $-N(R^{12})R^9R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{20}$ 、 $-R^8R^{20}$ 、 $-R^8C(O)R^{20}$ 、 $-R^8OC(O)R^{20}$ 、 $-R^8NR^{12}C(O)R^{20}$ 和 YR^{10} ；

R^2 为具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 3-8 个碳原子的支链烷基、具有 2-6 个碳原子的顺式烯基、具有 2-6 个碳原子的反式烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、芳基、杂芳基或杂环基；所述具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 3-8 个碳原子的支链烷基、具有 2-6 个碳原子的顺式烯基、具有 2-6 个碳原子的反式烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、芳基、杂芳基或杂环基各自视情况经一到四个取代基取代，所述取代基选自由以下各基团组成的群组： $-J$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-R^{17}$ 、 $-OR^{17}$ 、 $-S(O)_mR^{17}$ 、 $-NR^7R^{14}$ 、 $-NR^{11}S(O)_mR^{17}$ 、 $-OR^9OR^{17}$ 、 $-OR^9NR^7R^{14}$ 、 $-N(R^{17})R^9OR^7$ 、 $-N(R^{17})R^9NR^7R^{14}$ 、 $-NR^{17}C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、 $-OC(O)OR^{17}$ 、 $-OC(O)NR^7R^{14}$ 、 $NR^{17}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{17}C(O)OR^{11}$ 、 $-NR^{17}C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-R^8OR^{17}$ 、 $-R^8NR^7R^{14}$ 、 $-R^8S(O)_mR^{17}$ 、 $-R^8C(O)R^{17}$ 、 $-R^8C(O)OR^{17}$ 、 $-R^8C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-R^8OC(O)R^{17}$ 、 $-R^8OC(O)OR^7$ 、

$-R^8OC(O)NR^7R^{14}$ 、 $-R^8NR^{17}C(O)R^{11}$ 、 $-R^8NR^{17}C(O)OR^{11}$ 、 $-R^8NR^{17}C(O)NR^7R^{14}$ 和 YR^{10} ;

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^3 和 R^4 独立地选自由以下各基团组成的群组： H 、 $-J$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-R^{17}$ 、 $-OR^{17}$ 、 $-S(O)_mR^{17}$ 、 $-NR^7R^{14}$ 、 $-NR^{11}S(O)_mR^{17}$ 、 $-OR^9OR^{17}$ 、 $-OR^9NR^7R^{14}$ 、 $-N(R^{11})R^9OR^{17}$ 、 $-N(R^{11})R^9NR^7R^{14}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、 $-OC(O)OR^{17}$ 、 $-OC(O)NR^7R^{14}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{17}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{17}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-R^8OR^{17}$ 、 $-R^8NR^7R^{14}$ 、 $-R^8S(O)_mR^{17}$ 、 $-R^8C(O)R^{17}$ 、 $-R^8C(O)OR^{17}$ 、 $-R^8C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-R^8OC(O)R^{17}$ 、 $-R^8OC(O)OR^{17}$ 、 $-R^8OC(O)NR^7R^{14}$ 、 $-R^8NR^{11}C(O)R^{17}$ 、 $-R^8NR^{11}C(O)OR^{17}$ 、 $-R^8NR^{11}C(O)NR^7R^{14}$ 和 YR^{10} ;

R^5 为具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 3-8 个碳原子的支链烷基、具有 2-6 个碳原子的顺式烯基、具有 2-6 个碳原子的反式烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、芳环、杂环或杂芳环，所述杂环和杂芳基含有 1-3 个选自 N 、 O 或 S 的杂原子，其中所述杂环、杂芳环和芳环视情况经一到四个取代基取代，所述取代基选自由以下各基团组成的群组： $-J$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-R^{17}$ 、 $-OR^{17}$ 、 $-S(O)_mR^{17}$ 、 $-NR^7R^{14}$ 、 $-NR^{11}S(O)_mR^{17}$ 、 $-OR^9OR^{17}$ 、 $-OR^9NR^7R^{14}$ 、 $-N(R^{11})R^9OR^{17}$ 、 $-N(R^{11})R^9NR^7R^{14}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、 $-OC(O)OR^{17}$ 、 $-OC(O)NR^7R^{14}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{17}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{17}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-R^8OR^{17}$ 、 $-R^8NR^7R^{14}$ 、 $-R^8S(O)_mR^{17}$ 、 $-R^8C(O)R^{17}$ 、 $-R^8C(O)OR^{17}$ 、 $-R^8C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-R^8OC(O)R^{17}$ 、 $-R^8OC(O)OR^{17}$ 、 $-R^8OC(O)NR^7R^{14}$ 、 $-R^8NR^{11}C(O)R^{17}$ 、 $-R^8NR^{11}C(O)OR^{17}$ 、 $-R^8NR^{11}C(O)NR^7R^{14}$ 、 $R^8N(R^{12})R^9OR^{15}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^9R^{10}$ 、 $-YR^8R^{10}$ 、 $-YR^8NR^7R^{14}$ 和 $-YR^{10}$;

R^6 为 H 、具有 1-6 个碳原子的烷基或具有 3-8 个碳原子的支链烷基;

R^7 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 独立地选自 H 、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 3-8 个碳原子的支链烷基、具有 2-6 个碳原子的顺式烯基、具有 2-6 个碳原子的反式烯基和具有 2-6 个碳原子的炔基；所述烷基、支链烷基、顺式烯基、反式烯基和炔基视情况经 1-3 个 J 原子取代； R^7 与 R^{14} 连同其所连接的 N 可连接形成 3 到 8 元环，所述 3 到 8 元环视情况含有其它杂原子 N 、 O 或 $S(O)_m$ 以形成杂环，其可视情况经具有 1-6 个碳原子的烷基、羰基、羟基、具有 1 到 6 个碳原子的烷氧基、 NH_2 、 NHR^6 或 $N(R^6)_2$ 取代;

R^8 为选自具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的烯基和具有 2-6 个碳原子的炔基的二价基团;

R^9 为具有 2-6 个碳原子的二价烷基;

R^{10} 选自由具有 3-10 个碳的环烷基环、具有 3-10 个碳的双环烷基环、芳基、杂环、

杂芳环和与 1-3 个芳环或杂芳环稠合的杂芳基组成的群组；所述杂环和杂芳环中的任一个含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子；其中所述芳环、环烷基环、双环烷基环、杂环或杂芳环中的任一个可视情况经一到四个取代基取代，所述取代基选自由以下各基团组成的群组：-H、-芳基、-CH₂-芳基、-NH-芳基、-O-芳基、-S(O)_m-芳基、-J、-NO₂、-CN、-N₃、-CHO、-CF₃、-OCF₃、-R¹⁷、-OR¹⁷、-S(O)_mR¹⁷、-NR⁷R¹⁴、-NR¹¹S(O)_mR¹⁷、-OR⁹OR¹⁷、-OR⁹NR⁷R¹⁴、-N(R¹¹)R⁹OR¹⁷、-N(R¹¹)R⁹NR⁷R¹⁴、-NR¹¹C(O)R¹⁷、-C(O)R¹⁷、-C(O)OR¹⁷、-C(O)NR⁷R¹⁴、-OC(O)R¹⁷、-OC(O)OR¹⁷、-OC(O)NR⁷R¹⁴、-NR¹¹C(O)R¹⁷、-NR¹¹C(O)OR¹⁷、-NR¹¹C(O)NR⁷R¹⁴、-R⁸OR¹⁷、R⁸NR⁷R¹⁴、-R⁸S(O)_mR¹⁷、-R⁸C(O)R¹⁷、-R⁸C(O)OR¹⁷、-R⁸C(O)NR⁷R¹⁴、-R⁸C(O)R¹⁷、-R⁸C(O)OR¹⁷、-R⁸C(O)NR⁷R¹⁴、-R⁸OC(O)R¹⁷、-R⁸OC(O)OR¹⁷、-R⁸OC(O)NR⁷R¹⁴、-R⁸NR¹¹C(O)R¹⁷、-R⁸NR¹¹C(O)OR¹⁷ 和 -R⁸NR¹¹C(O)NR⁷R¹⁴；

R²⁰ 为含有 3-8 个成员的杂环，至少一个成员为 N，其为所述部分的连接点，且视情况所述 3 到 8 元环含有其它杂原子 N、O 或 S(O)_m，且所述 3-8 元环视情况经 1-4 个取代基取代，所述取代基选自具有 1-6 个碳原子的烷基、羰基、羟基、具有 1 到 6 个碳原子的烷氧基、NH₂、NHR⁶ 或 N(R⁶)₂；

J 为氟、氯、溴或碘；

m 为 0-2 的整数；

W¹ 为 -C(O)-或 -C(O)-NR¹⁷-、-SO₂-或 -CO-C(R⁶)₂-；且

Y 选自由键结、具有 1-6 个碳原子的二价烷基、NH、O、-NR¹⁷、-C≡C-、顺式-CH=CH- 和反式-CH=CH-组成的群组。

在所述第一实施例的一个方面中，R² 为吡啶基、咪唑基或噻吩基。

在所述第一实施例的另一个方面中，R² 为吡啶基。

在所述第一实施例的另一个方面中，Y 为键结或二价烷基。

在所述第一实施例的另一个方面中，R² 为经取代苯基。

在所述第一实施例的另一个方面中，R⁵ 为单取代或二取代苯基。

在所述第一实施例的另一个方面中，R⁵ 为单取代苯基。

在所述第一实施例的另一个方面中，R⁵ 为二取代苯基。

在所述第一实施例的另一个方面中，R⁵ 为单取代或二取代苯基且取代基选自由 -J、-NO₂、-CN、-N₃、-CHO、-CF₃、-OCF₃、-R¹⁷ 和 -OR¹⁷ 组成的群组。

在所述第一实施例的另一个方面中，R⁵ 上的取代基选自 -J、-CF₃ 和 -OR¹⁷。

在所述第一实施例的另一个方面中，J 为氟或氯。

在所述第一实施例的另一个方面中，J为氟。

在所述第一实施例的另一个方面中， R^1 选自由 H、J、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-NR^6C(O)R^{16}$ 、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-7 元杂环或杂芳环和芳环组成的群组，其中所述 R^7 基团、 R^{14} 基团、 R^{16} 基团、杂环、杂芳环和芳环可视情况经取代。

在所述第一实施例的另一个方面中， R^1 为 H 或 J。

在所述第一实施例的另一个方面中， W' 为 C(O)。

在所述第一实施例的另一个方面中， R^5 为苯基。

在所述第一实施例的另一个方面中， R^1 为 H。

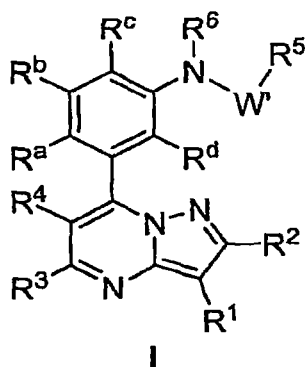
在所述第一实施例的另一个方面中， R^2 为视情况经取代的杂芳基。

在所述第一实施例的另一个方面中， R^2 为经取代芳基。

在所述第一实施例的另一个方面中， W' 为 C(O)， R^5 为苯基， R^1 为 H，且 R^2 为经取代芳基或视情况经取代的杂芳基。

在所述第一实施例的另一个方面中， R^2 为视情况经取代的芳基、视情况经取代的杂芳基或视情况经取代的杂环基。

在本发明的第二实施例中，式 I 化合物



和其医药学上可接受的盐和前药包括以下化合物，

其中：

R^1 为 $-C(O)-NH-R^{13}$ 、经取代芳基、经取代杂芳基、经取代杂环基、经 $-C(O)O$ -取代的烷基、 $-C(O)O$ -杂芳基或经取代炔基；

R^{13} 为杂芳基、具有 1 到 6 个碳原子的烷基，其视情况经以下基团取代：杂环基、杂芳基、烷氧基、视情况经取代的芳基、二烷基氨基或烷基氨基；

R^2 选自由 R^7 、J、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-NR^6C(O)R^{16}$ 、腈、含有 1-3 个选自 N、

O 或 S 的杂原子的 5-7 元杂环或杂芳环和芳环组成的群组, 其中所述 R^7 基团、 R^{14} 基团、 R^{16} 基团、杂环、杂芳环和芳环可视情况经一到四个取代基取代, 所述取代基选自由以下各基团组成的群组: -J、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{15}$ 、 $-\text{OR}^9\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{OR}^9\text{NR}^{15}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{R}^9\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{R}^9\text{NR}^{15}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^8\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{R}^8\text{NR}^{15}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^8\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{R}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^8\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^8\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{R}^8\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^8\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{R}^8\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{R}^8\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{11}$ 、 R^{20} 、 $-\text{OR}^9\text{R}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{R}^9\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{R}^8\text{R}^{20}$ 、 $-\text{R}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{R}^8\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{R}^8\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ 和 YR^{10} ;

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^3 和 R^4 独立地选自由以下各基团组成的群组: H、-J、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{R}^{17}$ 、 $-\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{17}$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{17}$ 、 $-\text{OR}^9\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{OR}^9\text{NR}^7\text{R}^{14}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{R}^9\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{R}^9\text{NR}^7\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{14}$ 、 $-\text{R}^8\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{R}^8\text{NR}^7\text{R}^{14}$ 、 $-\text{R}^8\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{17}$ 、 $-\text{R}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{R}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{R}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{14}$ 、 $-\text{R}^8\text{OC}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{R}^8\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{R}^8\text{OC}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{14}$ 、 $-\text{R}^8\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{R}^8\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{R}^8\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{14}$ 和 YR^{10} ;

R^5 为具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 3-8 个碳原子的支链烷基、具有 2-6 个碳原子的顺式烯基、具有 2-6 个碳原子的反式烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、芳环、杂环或杂芳环, 所述杂环和杂芳基含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 其中所述杂环、杂芳环和芳环视情况经一到四个取代基取代, 所述取代基选自由以下各基团组成的群组: -J、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{R}^{17}$ 、 $-\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{17}$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{17}$ 、 $-\text{OR}^9\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{OR}^9\text{NR}^7\text{R}^{14}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{R}^9\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{R}^9\text{NR}^7\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{14}$ 、 $-\text{R}^8\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{R}^8\text{NR}^7\text{R}^{14}$ 、 $-\text{R}^8\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{17}$ 、 $-\text{R}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{R}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{R}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{14}$ 、 $-\text{R}^8\text{OC}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{R}^8\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{R}^8\text{OC}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{14}$ 、 $-\text{R}^8\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{R}^8\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{R}^8\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{14}$ 、 $\text{R}^8\text{N}(\text{R}^{12})\text{R}^9\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{YR}^8\text{R}^{10}$ 、 $-\text{YR}^8\text{NR}^7\text{R}^{14}$ 和 $-\text{YR}^{10}$;

R^6 为 H、具有 1-6 个碳原子的烷基或具有 3-8 个碳原子的支链烷基;

R^7 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 独立地选自 H、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 3-8 个碳原子的支链烷基、具有 2-6 个碳原子的顺式烯基、具有 2-6 个碳原子的反式

烯基和具有 2-6 个碳原子的炔基；所述烷基、支链烷基、顺式烯基、反式烯基和炔基视情况经 1-3 个 J 原子取代； R^7 与 R^{14} 连同其所连接的 N 可连接形成 3 到 8 元环，所述 3 到 8 元环视情况含有其它杂原子 N、O 或 $S(O)_m$ 以形成杂环，其可视情况经具有 1-6 个碳原子的烷基、羰基、羟基、具有 1 到 6 个碳原子的烷氧基取代；

R^8 为选自具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的烯基和具有 2-6 个碳原子的炔基的二价基团；

R^9 为具有 2-6 个碳原子的二价烷基；

R^{10} 选自由具有 3-10 个碳的环烷基环、具有 3-10 个碳的双环烷基环、芳基、杂环、杂芳环和与 1-3 个芳环或杂芳环稠合的杂芳基组成的群组；所述杂环和杂芳环中的任一个含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子；其中所述芳环、环烷基环、双环烷基环、杂环或杂芳环中的任一个可视情况经一到四个取代基取代，所述取代基选自由以下各基团组成的群组： $-H$ 、 $-芳基$ 、 $-CH_2-芳基$ 、 $-NH-芳基$ 、 $-O-芳基$ 、 $-S(O)_m-芳基$ 、 $-J$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-R^{17}$ 、 $-OR^{17}$ 、 $-S(O)_mR^{17}$ 、 $-NR^7R^{14}$ 、 $-NR^{11}S(O)_mR^{17}$ 、 $-OR^9OR^{17}$ 、 $-OR^9NR^7R^{14}$ 、 $-N(R^{11})R^9OR^{17}$ 、 $-N(R^{11})R^9NR^7R^{14}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、 $-OC(O)OR^{17}$ 、 $-OC(O)NR^7R^{14}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{17}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{17}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-R^8OR^{17}$ 、 $R^8NR^7R^{14}$ 、 $-R^8S(O)_mR^{17}$ 、 $-R^8C(O)R^{17}$ 、 $-R^8C(O)OR^{17}$ 、 $-R^8C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-R^8C(O)R^{17}$ 、 $-R^8C(O)OR^{17}$ 、 $-R^8C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-R^8OC(O)R^{17}$ 、 $-R^8OC(O)OR^{17}$ 、 $-R^8OC(O)NR^7R^{14}$ 、 $-R^8NR^{11}C(O)R^{17}$ 、 $-R^8NR^{11}C(O)OR^{17}$ 和 $-R^8NR^{11}C(O)NR^7R^{14}$ ；

R^{20} 为含有 3-8 个成员的杂环，至少一个成员为 N，其为所述部分的连接点，且视情况所述 3 到 8 元环含有其它杂原子 N、O 或 $S(O)_m$ ，且所述 3-8 元环视情况经 1-4 个取代基取代，所述取代基选自具有 1-6 个碳原子的烷基、羰基、羟基、具有 1 到 6 个碳原子的烷氧基、 NH_2 、 NHR^6 或 $N(R^6)_2$ ；

J 为氟、氯、溴或碘；

m 为 0-2 的整数；

W' 为 $-C(O)-$ 或 $-C(O)-NR^{17}-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-CO-C(R^6)_2-$ ；且

Y 选自由键结、具有 1-6 个碳原子的二价烷基、 NH 、 O 、 $-NR^{17}$ 、 $-C\equiv C-$ 、顺式- $CH=CH-$ 和反式- $CH=CH-$ 组成的群组。

在第二实施例的一个方面中，W' 为 $C(O)$ 。

在第二实施例的另一个方面中， R^5 为视情况经取代的芳基。

在第二实施例的另一个方面中， R^5 为视情况经取代的苯基。

在第二实施例的另一个方面中， R^5 为苯基。

在第二实施例的另一个方面中， R^2 为 H。

在第二实施例的另一个方面中， R^1 为经取代芳基。

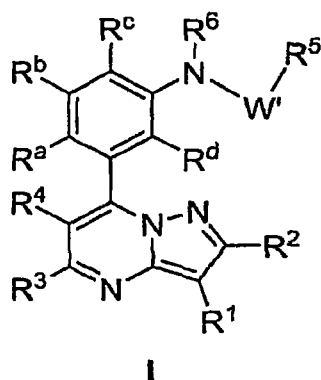
在第二实施例的另一个方面中， R^1 为视情况经取代的杂芳基。

在第二实施例的另一个方面中， W' 为 C(O)， R^5 为苯基， R^2 为 H， R^1 为经取代芳基或杂芳基。

在第二实施例的另一个方面中，J 为氟或氯。

在第二实施例的另一个方面中，J 为氟。

在本发明的第三实施例中，式 I 化合物



或其医药学上可接受的盐或前药包括以下化合物，

其中：

R^1 选自由 H、J、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-NR^6C(O)R^{16}$ 、腈、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-7 元杂环或杂芳环和芳环组成的群组，其中所述 R^7 基团、 R^{14} 基团、 R^{16} 基团、杂环、杂芳环和芳环可视情况经一到四个取代基取代，所述取代基选自由以下各基团组成的群组： $-J$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-S(O)_mR^{11}$ 、 $-NR^{15}R^{11}$ 、 $-NR^{12}S(O)_mR^{15}$ 、 $-OR^9OR^{11}$ 、 $-OR^9NR^{15}R^{11}$ 、 $-N(R^{12})R^9OR^{15}$ 、 $-N(R^{12})R^9NR^{15}R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)NR^{15}R^{11}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{15}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{15}$ 、 $-NR^{12}C(O)NR^{15}R^{11}$ 、 $-R^8OR^{11}$ 、 $-R^8NR^{15}R^{11}$ 、 $-R^8S(O)_mR^{11}$ 、 $-R^8C(O)R^{11}$ 、 $-R^8C(O)OR^{11}$ 、 $-R^8C(O)NR^{15}R^{11}$ 、 $-R^8OC(O)R^{11}$ 、 $-R^8OC(O)OR^{11}$ 、 $-R^8OC(O)NR^{15}R^{11}$ 、 $-R^8NR^{12}C(O)R^{15}$ 、 $-R^8NR^{12}C(O)OR^{15}$ 、 $-R^8NR^{12}C(O)NR^{15}R^{11}$ 、 R^{20} 、 $-OR^9R^{20}$ 、 $-N(R^{12})R^9R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{20}$ 、 $-R^8R^{20}$ 、 $-R^8C(O)R^{20}$ 、 $-R^8OC(O)R^{20}$ 、 $-R^8NR^{12}C(O)R^{20}$ 和 YR^{10} ；

R^2 选自由 H、J、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-NR^6C(O)R^{16}$ 、腈、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-7 元杂环或杂芳环和芳环组成的群组，其中所述 R^7 基团、 R^{14} 基团、 R^{16} 基团、杂环、杂芳环和芳环可视情况经一到四个取代基取代，所述取代基选自由以下各基团组成的群组： $-J$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-S(O)_mR^{11}$ 、 $-NR^{15}R^{11}$ 、 $-NR^{12}S(O)_mR^{15}$ 、 $-OR^9OR^{11}$ 、 $-OR^9NR^{15}R^{11}$ 、 $-N(R^{12})R^9OR^{15}$ 、 $-N(R^{12})R^9NR^{15}R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)NR^{15}R^{11}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{15}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{15}$ 、 $-NR^{12}C(O)NR^{15}R^{11}$ 、 $-R^8OR^{11}$ 、 $-R^8NR^{15}R^{11}$ 、 $-R^8S(O)_mR^{11}$ 、 $-R^8C(O)R^{11}$ 、 $-R^8C(O)OR^{11}$ 、 $-R^8C(O)NR^{15}R^{11}$ 、 $-R^8OC(O)R^{11}$ 、 $-R^8OC(O)OR^{11}$ 、 $-R^8OC(O)NR^{15}R^{11}$ 、 $-R^8NR^{12}C(O)R^{15}$ 、 $-R^8NR^{12}C(O)OR^{15}$ 、 $-R^8NR^{12}C(O)NR^{15}R^{11}$ 、 R^{20} 、 $-OR^9R^{20}$ 、 $-N(R^{12})R^9R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{20}$ 、 $-R^8R^{20}$ 、 $-R^8C(O)R^{20}$ 、 $-R^8OC(O)R^{20}$ 、 $-R^8NR^{12}C(O)R^{20}$ 和 YR^{10} ；

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^3 和 R^4 独立地选自由以下各基团组成的群组： H 、 $-J$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-R^{17}$ 、 $-OR^{17}$ 、 $-S(O)_mR^{17}$ 、 $-NR^7R^{14}$ 、 $-NR^{11}S(O)_mR^{17}$ 、 $-OR^9OR^{17}$ 、 $-OR^9NR^7R^{14}$ 、 $-N(R^{11})R^9OR^{17}$ 、 $-N(R^{11})R^9NR^7R^{14}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、 $-OC(O)OR^{17}$ 、 $-OC(O)NR^7R^{14}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{17}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{17}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-R^8OR^{17}$ 、 $-R^8NR^7R^{14}$ 、 $-R^8S(O)_mR^{17}$ 、 $-R^8C(O)R^{17}$ 、 $-R^8C(O)OR^{17}$ 、 $-R^8C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-R^8OC(O)R^{17}$ 、 $-R^8OC(O)OR^{17}$ 、 $-R^8OC(O)NR^7R^{14}$ 、 $-R^8NR^{11}C(O)R^{17}$ 、 $-R^8NR^{11}C(O)OR^{17}$ 、 $-R^8NR^{11}C(O)NR^7R^{14}$ 和 YR^{10} ；

R^5 为 $-NH$ -芳基-杂环基、 $-NH$ -芳基-杂芳基、经 $-CH_2$ -取代的芳基、 $-CH_2-R^{18}$ 或 $NH-R^{18}$ ，所述 $-NH$ -芳基-杂环基和 $-NH$ -芳基-杂芳基的所述芳基部分、杂环基部分和杂芳基部分视情况经取代；

R^6 为 H、具有 1-6 个碳原子的烷基或具有 3-8 个碳原子的支链烷基；

R^7 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 独立地选自 H、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 3-8 个碳原子的支链烷基、具有 2-6 个碳原子的顺式烯基、具有 2-6 个碳原子的反式烯基和具有 2-6 个碳原子的炔基；所述烷基、支链烷基、顺式烯基、反式烯基和炔基视情况经 1-3 个 J 原子取代； R^7 与 R^{14} 连同其所连接的 N 可连接形成 3 到 8 元环；

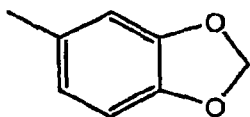
R^8 为选自具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的烯基和具有 2-6 个碳原子的炔基的二价基团；

R^9 为具有 2-6 个碳原子的二价烷基；

R^{10} 选自由具有 3-10 个碳的环烷基环、具有 3-10 个碳的双环烷基环、芳基、杂环、杂芳环和与 1-3 个芳环或杂芳环稠合的杂芳基组成的群组；所述杂环和杂芳环中的任一

个含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子；其中所述芳环、环烷基环、双环烷基环、杂环或杂芳环中的任一个可视情况经一到四个取代基取代，所述取代基选自由以下各基团组成的群组：-H、-芳基、-CH₂-芳基、-NH-芳基、-O-芳基、-S(O)_m-芳基、-J、-NO₂、-CN、-N₃、-CHO、-CF₃、-OCF₃、-R¹⁷、-OR¹⁷、-S(O)_mR¹⁷、-NR⁷R¹⁴、-NR¹¹S(O)_mR¹⁷、-OR⁹OR¹⁷、-OR⁹NR⁷R¹⁴、-N(R¹¹)R⁹OR¹⁷、-N(R¹¹)R⁹NR⁷R¹⁴、-NR¹¹C(O)R¹⁷、-C(O)R¹⁷、-C(O)OR¹⁷、-C(O)NR⁷R¹⁴、-OC(O)R¹⁷、-OC(O)OR¹⁷、-OC(O)NR⁷R¹⁴、-NR¹¹C(O)R¹⁷、-NR¹¹C(O)OR¹⁷、-NR¹¹C(O)NR⁷R¹⁴、-R⁸OR¹⁷、R⁸NR⁷R¹⁴、-R⁸S(O)_mR¹⁷、-R⁸C(O)R¹⁷、-R⁸C(O)OR¹⁷、-R⁸C(O)NR⁷R¹⁴、-R⁸C(O)R¹⁷、-R⁸C(O)OR¹⁷、-R⁸C(O)NR⁷R¹⁴、-R⁸OC(O)R¹⁷、-R⁸OC(O)OR¹⁷、-R⁸OC(O)NR⁷R¹⁴、-R⁸NR¹¹C(O)R¹⁷、-R⁸NR¹¹C(O)OR¹⁷ 和 -R⁸NR¹¹C(O)NR⁷R¹⁴；

R¹⁸ 为与杂芳环或杂环稠合的芳环，例如



；

R²⁰ 为含有 3-8 个成员的杂环，至少一个成员为 N，其为所述部分的连接点，且视情况所述 3 到 8 元环含有其它杂原子 N、O 或 S(O)_m，且所述 3-8 元环视情况经 1-4 个取代基取代，所述取代基选自具有 1-6 个碳原子的烷基、羰基、羟基、具有 1 到 6 个碳原子的烷氧基、NH₂、NHR⁶ 或 N(R⁶)₂；

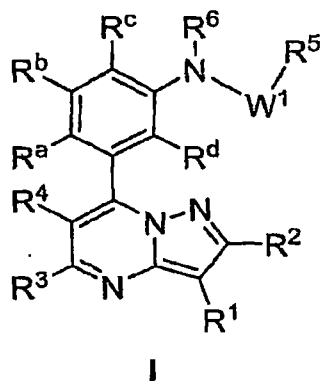
J 为氟、氯、溴或碘；

m 为 0-2 的整数；

W' 为 -C(O)- 或 -C(O)-NR¹⁷-、-SO₂- 或 -CO-C(R⁶)₂-；且

Y 选自由键结、具有 1-6 个碳原子的二价烷基、NH、O、-NR¹⁷、-C≡C-、顺式-CH=CH- 和反式-CH=CH- 组成的群组。

在本发明的第四实施例中，式 I 化合物



或其医药学上可接受的盐或前药包括以下化合物，

其中：

R^1 选自由 H、J、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-NR^6C(O)R^{16}$ 、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-7 元杂环或杂芳环和芳环组成的群组，其中所述 R^7 基团、 R^{14} 基团、 R^{16} 基团可视情况经一到四个取代基取代，所述取代基选自由以下各基团组成的群组： $-J$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-S(O)_mR^{11}$ 、 $-NR^{15}R^{11}$ 、 $-NR^{12}S(O)_mR^{15}$ 、 $-OR^9OR^{11}$ 、 $-OR^9NR^{15}R^{11}$ 、 $-N(R^{12})R^9OR^{15}$ 、 $-N(R^{12})R^9NR^{15}R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)NR^{15}R^{11}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{15}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{15}$ 、 $-NR^{12}C(O)NR^{15}R^{11}$ 、 $-R^8OR^{11}$ 、 $-R^8NR^{15}R^{11}$ 、 $-R^8S(O)_mR^{11}$ 、 $-R^8C(O)R^{11}$ 、 $-R^8C(O)OR^{11}$ 、 $-R^8C(O)NR^{15}R^{11}$ 、 $-R^8OC(O)R^{11}$ 、 $-R^8OC(O)OR^{11}$ 、 $-R^8OC(O)NR^{15}R^{11}$ 、 $-R^8NR^{12}C(O)R^{15}$ 、 $-R^8NR^{12}C(O)OR^{15}$ 、 $-R^8NR^{12}C(O)NR^{15}R^{11}$ 和 YR^{10} ；

R^2 选自由 H、J、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-NR^6C(O)R^{16}$ 、腈组成的群组；

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^3 和 R^4 独立地选自由以下各基团组成的群组： H 、 $-J$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-R^{17}$ 、 $-OR^{17}$ 、 $-S(O)_mR^{17}$ 、 $-NR^7R^{14}$ 、 $-NR^{11}S(O)_mR^{17}$ 、 $-OR^9OR^{17}$ 、 $-OR^9NR^7R^{14}$ 、 $-N(R^{11})R^9OR^{17}$ 、 $-N(R^{11})R^9NR^7R^{14}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、 $-OC(O)OR^{17}$ 、 $-OC(O)NR^7R^{14}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{17}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{17}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-R^8OR^{17}$ 、 $-R^8NR^7R^{14}$ 、 $-R^8S(O)_mR^{17}$ 、 $-R^8C(O)R^{17}$ 、 $-R^8C(O)OR^{17}$ 、 $-R^8C(O)NR^7R^{14}$ 、 $-R^8OC(O)R^{17}$ 、 $-R^8OC(O)OR^{17}$ 、 $-R^8OC(O)NR^7R^{14}$ 、 $-R^8NR^{11}C(O)R^{17}$ 、 $-R^8NR^{11}C(O)OR^{17}$ 、 $-R^8NR^{11}C(O)NR^7R^{14}$ 和 YR^{10} ；

R^5 为具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 3-8 个碳原子的支链烷基、具有 2-6 个碳原子的顺式烯基、具有 2-6 个碳原子的反式烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、芳环、杂环或杂芳环，所述杂环和杂芳基含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子，其中所述杂环、杂芳环和芳环视情况经一到四个取代基取代，所述取代基选自由以下各基团组成的群组： $-J$ 、

-NO₂、-CN、-N₃、-CHO、-CF₃、-OCF₃、-R¹⁷、-OR¹⁷、-S(O)_mR¹⁷、-NR⁷R¹⁴、-NR¹¹S(O)_mR¹⁷、-OR⁹OR¹⁷、-OR⁹NR⁷R¹⁴、-N(R¹¹)R⁹OR¹⁷、-N(R¹¹)R⁹NR⁷R¹⁴、-NR¹¹C(O)R¹⁷、-C(O)R¹⁷、-C(O)OR¹⁷、-C(O)NR⁷R¹⁴、-OC(O)R¹⁷、-OC(O)OR¹⁷、-OC(O)NR⁷R¹⁴、NR¹¹C(O)R¹⁷、-NR¹¹C(O)OR¹⁷、-NR¹¹C(O)NR⁷R¹⁴、-R⁸OR¹⁷、-R⁸NR⁷R¹⁴、-R⁸S(O)_mR¹⁷、-R⁸C(O)R¹⁷、-R⁸C(O)OR¹⁷、-R⁸C(O)NR⁷R¹⁴、-R⁸OC(O)R¹⁷、-R⁸OC(O)OR¹⁷、-R⁸OC(O)NR⁷R¹⁴、-R⁸NR¹¹C(O)R¹⁷、-R⁸NR¹¹C(O)OR¹⁷、-R⁸NR¹¹C(O)NR⁷R¹⁴、R⁸N(R¹²)R⁹OR¹⁵、-NR¹¹C(O)R⁹R¹⁰、-YR⁸R¹⁰、-YR⁸NR⁷R¹⁴和-YR¹⁰;

R⁶为H、具有1-6个碳原子的烷基或具有3-8个碳原子的支链烷基;

R⁷、R¹¹、R¹²、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶和R¹⁷独立地选自H、具有1-6个碳原子的烷基、具有3-8个碳原子的支链烷基、具有2-6个碳原子的顺式烯基、具有2-6个碳原子的反式烯基和具有2-6个碳原子的炔基;或R⁷与R¹⁴连同其所连接的N可连接形成3到8元环,除含有R⁷与R¹⁴所连接的所述N原子外,所述3-8元环还视情况含有选自N、O和S的杂原子;

R⁸为选自具有1-6个碳原子的烷基、具有2-6个碳原子的烯基和具有2-6个碳原子的炔基的二价基团;

R⁹为具有2-6个碳原子的二价烷基;

R¹⁰选自由具有3-10个碳的环烷基环、具有3-10个碳的双环烷基环、芳基、杂环、杂芳环和与1-3个芳环或杂芳环稠合的杂芳基组成的群组;所述杂环和杂芳环中的任一个含有1-3个选自N、O或S的杂原子;其中所述芳环、环烷基环、双环烷基环、杂环或杂芳环中的任一个可视情况经一到四个取代基取代,所述取代基选自由以下各基团组成的群组:-H、-芳基、-CH₂-芳基、-NH-芳基、-O-芳基、-S(O)_m-芳基、-J、-NO₂、-CN、-N₃、-CHO、-CF₃、-OCF₃、-R¹⁷、-OR¹⁷、-S(O)_mR¹⁷、-NR⁷R¹⁴、-NR¹¹S(O)_mR¹⁷、-OR⁹OR¹⁷、-OR⁹NR⁷R¹⁴、-N(R¹¹)R⁹OR¹⁷、-N(R¹¹)R⁹NR⁷R¹⁴、-NR¹¹C(O)R¹⁷、-C(O)R¹⁷、-C(O)OR¹⁷、-C(O)NR⁷R¹⁴、-OC(O)R¹⁷、-OC(O)OR¹⁷、-OC(O)NR⁷R¹⁴、-NR¹¹C(O)R¹⁷、-NR¹¹C(O)OR¹⁷、-NR¹¹C(O)NR⁷R¹⁴、-R⁸OR¹⁷、-R⁸NR⁷R¹⁴、-R⁸S(O)_mR¹⁷、-R⁸C(O)R¹⁷、-R⁸C(O)OR¹⁷、-R⁸C(O)NR⁷R¹⁴、-R⁸C(O)R¹⁷、-R⁸C(O)OR¹⁷、-R⁸C(O)NR⁷R¹⁴、-R⁸OC(O)R¹⁷、-R⁸OC(O)OR¹⁷、-R⁸OC(O)NR⁷R¹⁴、-R⁸NR¹¹C(O)R¹⁷、-R⁸NR¹¹C(O)OR¹⁷和-R⁸NR¹¹C(O)NR⁷R¹⁴;

J为氟、氯、溴或碘;

m为0-2的整数;

W'为-C(O)-或-C(O)-NR¹⁷-、-SO₂-或-CO-C(R⁶)₂-;且

Y 选自由键结、具有 1-6 个碳原子的二价烷基、NH、O、-NR¹⁷、-C≡C-、顺式-CH=CH-和反式-CH=CH-组成的群组。

在本发明的另一个实施例中，R^a、R^b、R^c、R^d、R³和 R⁴独立地选自由 H、-J、-NO₂、-CN、-N₃、-CHO、-CF₃、-OCF₃、-R¹⁷和-OR¹⁷组成的群组。

反应是在适于所用试剂和材料且适于所实现的转化的溶剂中进行。有机合成领域的技术人员应了解分子上存在的各种官能团应与所提出的化学转化相一致。这可能需要关于合成步骤次序、保护基（必要时）和去保护条件的判断。

本发明的另一个实施例是包含式 1 化合物或其医药学上可接受的盐和杂质的混合物。杂质为任何其它化学或生物实体，例如不同化合物、立体异构体、盐、中间体或任何种类的污染物。杂质可以大于化合物的量存在于混合物中，但通常以小于所需化合物的量存在。在本发明的另一个方面中，杂质可以小于化合物量的 10%的量存在。在本发明的另一个方面中，杂质可以小于混合物的 10%的量存在。

本发明的另一个实施例包含选自由以下各化合物组成的群组的化合物：

7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯；

7-(3-{[4-氟-3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯；

7-[3-(苯甲酰基氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯；

7-{3-[(3-溴苯甲酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯；

7-{3-[(1-苯并噁吩-2-基羰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯；

7-{3-[(4-氯苯甲酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯；

7-(3-{[3-(三氟甲氧基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯；

7-{3-[(3-甲氧基苯甲酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯；

7-(3-{[3-氟-4-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯；

7-(3-{[4-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯；

7-{3-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)氨基]羰基}氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯；

7-[3-({[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯；

7-{3-[(3-氰基苯甲酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯；

7-[3-({[(2,4-二氯苯基)氨基]羰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯；

7-{3-[(4-(乙氧基羰基)苯基)氨基]羰基}氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯；

7-{3-[(3,5-双(三氟甲基)苯基)氨基]羰基}氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯；

7-[3-({[(3,5-二氯苯基)氨基]羰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
7-{3-[(4-(甲基硫基)苯基)氨基]羰基}氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
7-[3-({[(4-乙酰基苯基)氨基]羰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
7-[3-({[(4-异丙基苯基)氨基]羰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
7-(3-[(2-萘基氨基)羰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
7-(3-[(均三甲苯基氨基)羰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
7-{3-[(4-(三氟甲氧基)苯基)氨基]羰基}氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
7-(3-[(4-[(三氟甲基)硫基]苯基)氨基]羰基}氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
7-[3-({[(3-氯-4-氟苯基)氨基]羰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
7-(3-{[4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
7-(3-{[2-氯-5-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
7-(3-{[3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
7-{3-[(4-氯-2,5-二氟苯甲酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
7-(3-{[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
N-甲基-7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;
7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸;
7-{3-[(4-(三氟甲基)苯基)氨基]羰基}氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
7-[3-({[(4-氯苯基)氨基]羰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
7-{3-[(4-(三氟甲基)苯基)氨基]羰基}氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
7-[3-({[(4-氯-2-甲基苯基)氨基]羰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
7-{3-[(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)氨基]羰基}氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
7-[3-({[(4-氰基苯基)氨基]羰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
7-{3-[(2-(三氟甲基)苯基)氨基]羰基}氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
7-[3-({[(3,4-二氯苯基)氨基]羰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
7-[3-({[(4-溴苯基)氨基]羰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
7-[3-({[(3,4-二甲基苯基)氨基]羰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
7-{3-[(4-氯-2-(三氟甲基)苯基)氨基]羰基}氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
7-{3-[(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)氨基]羰基}氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

酯;

N-(2-甲氧基乙基)-7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;

N-丙基-7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;

N-吡啶-3-基-7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;

N-(2-吡咯烷-1-基乙基)-7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;

N-[2-(二甲基氨基)乙基]-7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;

N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;

N-乙基-7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;

N-(2-吗啉-4-基乙基)-7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;

N-(3-吗啉-4-基丙基)-7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;

N-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]-7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;

N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;

N-(3-甲氧基丙基)-7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;

N-苄基-7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;

2-甲基-7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

N-[3-(3-吡啶-2-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[3-(2H-四唑-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;

N-[3-(3-氰基-2-哌嗪-1-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(3-氰基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

2-甲基-7-(3-{[4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

- 4-甲基-N-[3-(3-吡啶-2-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- 4-甲基-N-{3-[3-(2H-四唑-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- 7-(3-{{4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;
- N-[3-(3-氰基-2-哌嗪-1-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- N-[3-(3-氰基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- 7-{3-[(3-氯苯甲酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-{3-[(3,4-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-{3-[(3,5-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-{3-[(3-氯-4-甲氧基苯甲酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-{3-[(5-氯-2-甲基苯甲酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-(3-{{3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-(3-{{4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-{3-[[{3-甲氧基-5-{{三氟甲基}苯基}氨基}羰基]氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-{3-[[{4-氰基-3-(三氟甲基)苯基}氨基}羰基]氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-{3-[[{4-甲基-3-(三氟甲基)苯基}氨基}羰基]氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-[3-{{[(3-氯苯基)氨基]羰基}氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-[3-{{[(3-氯-4-甲氧基苯基)氨基]羰基}氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-[3-{{[(3-氯-4-甲基苯基)氨基]羰基}氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-[3-{{[(4-溴-3-氯苯基)氨基]羰基}氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-[3-{{[(3-氯-4-吗啉-4-基苯基)氨基]羰基}氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-(2-硝基-5-{{3-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-(4-氯-3-{{3-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-(4-(2,6-二甲基吗啉-4-基)-3-{{3-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- 7-(4-甲氧基-3-{{3-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

7-(4-氟-3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

7-(4-(苄氧基)-3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

7-(2-氟-5-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

7-(3-{[(3-溴苯基)乙酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

7-(3-{[(3-氟苯基)乙酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

7-(3-{[(3-氯苯基)乙酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

7-(3-{[(3,4-二氯苯基)乙酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

7-(3-{[(3-甲氧基苯基)乙酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

7-[3-{[3-(三氟甲基)苯基]乙酰基}氨基]苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

7-(3-{[(3-甲基苯基)乙酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

7-[3-{[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙酰基}氨基]苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

7-{3-[(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基乙酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

7-(3-{[(4-甲氧基-3-甲基苯基)乙酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

7-(3-{[(2,3,6-三氟苯基)乙酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

7-(3-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

7-(3-{[2-甲基-5-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

7-(5-{[4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}-2-硝基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

7-(4-氯-3-{[4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

7-(4-甲氧基-3-{[4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

7-(4-(苄氧基)-3-{[4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-(3-{2-[3-(二甲基氨基)丙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(2-吡啶-2-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[2-(2-呋喃基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
 N-{3-[2-(2-噻吩基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
 N-{3-[2-(4-氯苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
 4-甲基-N-[3-(2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
 4-甲基-N-{3-[2-(2-噻吩基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
 N-{3-[2-(4-氯苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
 4-甲基-N-[3-(2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
 7-{3-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)氨基]羰基}氨基}苯基}-N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;
 7-{3-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)氨基]羰基}氨基}苯基}-N-(3-甲氧基丙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;
 7-{3-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)氨基]羰基}氨基}苯基}-N-[2-(二乙基氨基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;
 7-{3-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)氨基]羰基}氨基}苯基}-N-(2-吗啉-4-基乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;
 7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯;
 7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸 2,2,2-三氟乙酯;
 7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸吡啶-3-基酯;
 7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸 2-(二甲基氨基)乙酯;
 7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸 2-甲氧基乙酯;
 4-氯-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
 4-甲氧基-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
 N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-N'-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]脲;
 N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N'-[3-(三氟甲基)苯基]脲;
 N-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-N'-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]脲;
 4-甲基-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
 N-(3-{2-[4-(羟基甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
 N-{3-[2-(4-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
 3-(三氟甲基)-N-(3-{2-[3-(三氟甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)苯甲酰胺;
 N-[3-(2-叔丁基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[2-(4-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(2-{4-[(乙氧基甲氧基)甲基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

3-[7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基]苯甲酸甲酯;

乙酸 4-[7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基]苄酯;

N-[3-(3-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N'-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]脲;

N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺;

2-氯-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺;

3-甲氧基-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺;

3-甲基-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺;

4-甲基-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺;

3,4-二氯-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺;

3-氯-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺;

4-氯-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺;

N-[3-(2-吡啶-3-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-(3-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(3-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(3-吡啶-3-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[3-(3-氨基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-(3-{3-[4-(二甲基氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[3-(4-氯苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[3-(4-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[3-(4-甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(3-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(3-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(3-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-4-氟-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(3-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-4-氯-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(3-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3,4-二氯苯甲酰胺;

N-[3-(3-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N'-[3-(三氟甲基)苯基]脲;

N-[3-(3-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N'-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]脲;

N-[3-(3-溴吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N'-(3,4-二氯苯基)脲；
4-甲基-N-[3-(3-吡啶-3-基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
4-甲氧基-N-[3-(3-吡啶-3-基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
4-氟-N-[3-(3-吡啶-3-基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
4-氯-N-[3-(3-吡啶-3-基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
N-[3-(3-吡啶-3-基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N'-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
N-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-N'-[3-(3-吡啶-3-基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]脲；
N-(3,4-二氯苯基)-N'-[3-(3-吡啶-3-基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]脲；
6-甲基-7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯；
N-[3-(6-甲基-2-吡啶-4-基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
N-[3-(3-溴-6-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
N-[3-(6-甲基-3-吡啶-3-基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
N-{3-[3-(4-氨基苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
N-{3-[3-(3-羟基苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
N-{3-[3-(3-氰基苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
N-[3-(3-{3-[(二甲基氨基)羰基]苯基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
N-(3-{3-[4-(乙酰基氨基)苯基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯；
N-[3-(2-吗啉-4-基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
N-{3-[2-(二甲基氨基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
4-甲基-N-[3-(3-吡啶-4-基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
4-甲氧基-N-[3-(3-吡啶-4-基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
4-氟-N-[3-(3-吡啶-4-基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
4-氯-N-[3-(3-吡啶-4-基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
N-[3-(3-吡啶-4-基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N'-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-N'-[3-(3-吡啶-4-基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]脲；
4-甲基-N-[3-(2-吗啉-4-基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
4-甲氧基-N-[3-(2-吗啉-4-基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
4-氟-N-[3-(2-吗啉-4-基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

4-氯-N-[3-(2-吗啉-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
3,4-二氯-N-[3-(2-吗啉-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺;
N-[3-(2-吗啉-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N'-[3-(三氟甲基)苯基]脲;
N-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-N'-[3-(2-吗啉-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]脲;
N-(3,4-二氯苯基)-N'-[3-(2-吗啉-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]脲;
N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-N'-[3-(2-吗啉-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]脲;
N-{3-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
7-{3-[(吡啶-3-基羰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
N-(3-{3-[3-(二甲基氨基)丙-1-炔-1-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
4-[7-(3-{3-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯;
N-{3-[2-(4-苄基哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
N-[3-(2-哌嗪-1-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
N-(3-{2-[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
N-(3-{2-[(2R)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
N-(3-{2-[(2S)-2-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯烷-1-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
{1-[7-(3-{3-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基]吡咯烷-3-基}氨基甲酸叔丁酯;
苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
7-{3-[(吡啶-2-基羰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
7-(3-{[(1-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
7-(3-{[(5-甲基吡啶-2-基)羰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
7-(3-{[(4-氯吡啶-2-基)羰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
7-{3-[(异喹啉-1-基羰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
7-(3-{[(1-甲基-1H-吡啶-2-基)羰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;
7-(3-{[(5-甲基-2-苄基-2H-1,2,3-三唑-4-基)羰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯;

- 7-(3-{{(5-甲基-2-噻吩基)羰基}氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯；
- 7-(3-{{(5-氯-2-噻吩基)羰基}氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯；
- 7-(3-{{(5-溴-2-噻吩基)羰基}氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯；
- 7-{3-{{(5-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-2-噻吩基)羰基}氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯；
- 7-{3-[(3,3-二甲基丁酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯；
- 7-{3-[(3,5,5-三甲基己酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯；
- 7-{3-[(3,5-二叔丁基苯甲酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯；
- 7-{3-[(2-溴-5-氯苯甲酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯；
- N-{3-(3-{4-[(甲氧基乙酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
- N-[3-(3-{4-[(N,N-二甲基甘氨酸基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
- N-[3-(3-{4-[(3-甲氧基丙酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
- N-[3-(3-{4-[(1H-咪唑-4-基乙酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
- N-[3-(3-{4-[(1H-四唑-5-基乙酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
- N-{3-[3-(4-{{4-(二甲基氨基)丁酰基}氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
- N-{3-[3-(4-{{(2-甲氧基乙氧基)乙酰基}氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；
- 1-甲基-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-1H-吡咯-2-甲酰胺；
- N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]异喹啉-1-甲酰胺；
- 1-甲基-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-1H-吡咯-2-甲酰胺；
- 5-溴-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]噻吩-2-甲酰胺；
- 3,3-二甲基-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]丁酰胺；
- 2-溴-5-氯-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺；
- 7-{3-[(3-甲基苯甲酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯；
- 7-(3-{{(3-叔丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)羰基}氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸

乙酯；

7-[3-({[(6-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)氨基]羰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯；

7-(3-({[(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基氨基)羰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯；

7-[3-({[(6-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)氨基]羰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯；

7-[3-({[(3-甲基异噁唑-5-基)氨基]羰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯；

7-[3-({[(5-甲基异噁唑-3-基)氨基]羰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯；

N-{3-[2-(3-氧代哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

N-[3-(2-羟基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

N-{3-[2-(4-氧代哌啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

N-[3-(3-{3-[(甲氧基乙酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

N-[3-(3-{3-[(N,N-二甲基甘氨酸基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

N-[3-(3-{3-[(3-甲氧基丙酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

N-[3-(3-{3-[(N-乙酰基甘氨酸基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

N-[3-(3-{3-[(1H-四唑-5-基乙酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

N-{3-[2-(2-{[3-(二甲基氨基)丙基]氨基}吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

N-[3-(2-{2-[(3-吗啉-4-基丙基)氨基]吡啶-4-基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

N-[3-(2-{2-[(3-哌啶-1-基丙基)氨基]吡啶-4-基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

N-[3-(2-{2-[(2-吗啉-4-基乙基)氨基]吡啶-4-基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

N-{3-[2-(2-{[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]氨基}吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]

苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[2-(2-{[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]氨基}吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[2-(2-{[2-(4-羟基哌啶-1-基)乙基]氨基}吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(2-{2-[(2-哌啶-1-基乙基)氨基]吡啶-4-基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(2-{2-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]吡啶-4-基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[2-(2-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(2-{2-[(3-吡咯烷-1-基丙基)氨基]吡啶-4-基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[2-(2-{[2-(2-氧代咪唑烷-1-基)乙基]氨基}吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(2-{2-[(3-氨基丙基)(甲基)氨基]吡啶-4-基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(2-{2-[(2-氨基乙基)(甲基)氨基]吡啶-4-基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-(3-{3-[3-(氨基羰基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(3-{2-[(二甲基氨基)甲基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-(3-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(3-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[3-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

4-[7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯;

N-{3-[3-(3-呋喃基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[3-(6-氨基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-(3-{3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)戊-1-炔-1-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(3-{2-[2-(二甲基氨基)乙基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(3-{3-[2-(二甲基氨基)乙基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[3-(5-吗啉-4-基戊-1-炔-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[3-(6-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-(3-{3-[6-(甲基氨基)吡啶-3-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-(3-{3-[4-(羟基甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-(3-{3-[3-(羟基甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[2-(4-溴苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(3-{4-[(二甲基氨基)磺酰基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(3-{4-[2-(二甲基氨基)乙基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

3-(三氟甲基)-N-(3-{3-[2-(三氟甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)苯甲酰胺;

3-(三氟甲基)-N-(3-{3-[3-(三氟甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)苯甲酰胺;

3-(三氟甲基)-N-(3-{3-[4-(三氟甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)苯甲酰胺;

N-{3-[3-(2-氰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[3-(3-氰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[3-(4-氰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

3-[7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯甲酸甲酯;

4-[7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯甲酸甲酯;

N-{3-[3-(2-乙酰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[3-(3-乙酰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[3-(4-乙酰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[3-(2-氯吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[3-(5-甲基-2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-(3-{3-[2-(1-羟基乙基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-(3-{3-[3-(1-羟基乙基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[3-(2-甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[3-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-(3-{3-[1-(2-吡咯烷-1-基乙基)-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[3-(1-甲基哌啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[3-(3,5-二甲酰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[3-(6-氟吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[3-(6-甲氧基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-{3-[3-(5-甲酰基-2-呋喃基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

3-[7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯甲酸;

N-(3-{3-[4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-(3-{3-[5-(吡咯烷-1-基甲基)-2-呋喃基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-[4-氟-3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-(4-氟-3-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺; 和

N-(3-{3-[5-(吡咯烷-1-基甲基)-3-呋喃基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺。

以下定义是结合本发明的吡唑并[1,5-a]嘧啶衍生物使用。

除非另外定义, 否则如本文中所用的术语“芳基”是指(例如)具有6-20个碳原子的芳香族碳环部分, 其可为单环或稠合在一起或共价键联的多环, 其中至少一个环为芳香族环。芳基部分的任何适合环位置都可与所定义化学结构共价键联。芳基的实例包括苯基和萘基。芳基可视情况经取代。除其它可选取代基外, 芳基还可经氧代基取代基

取代, 表示一个环碳原子是羰基的部分。

载体将涵盖医药学上可接受的载体、赋形剂和稀释剂。

除非另外定义, 否则如本文中所述的术语“杂芳基”表示(例如)具有 5-20 个环原子的芳香族杂环系统, 其可为单环或稠合在一起或共价键联的多环, 其中至少一个环为芳香族环。所述环可含有一个或一个以上选自氮、氧或硫的杂原子(例如 1 到 3 个杂原子), 其中所述氮或硫原子视情况经氧化, 或所述氮原子视情况经季铵化。杂芳基部分的任何适合环位置都可与所定义化学结构共价键联。杂芳基的实例包括 2-吡啶基或吲哚-1-基。杂芳基可视情况经取代。除其它可选取代基外, 杂芳基还可经氧代基取代基取代, 表示一个环碳原子是羰基的部分。

如本文中所述的术语“杂环状”、“杂环”或“杂环基”可互换使用以指代(例如)具有 5 到 7 个环成员的稳定、饱和或部分不饱和单环或多环杂环系统。杂环在其主链中具有碳原子和一个或一个以上选自氮、氧和硫原子的杂原子(例如 1 到 3 个杂原子), 其中所述氮或硫原子视情况经氧化, 或所述氮原子视情况经季铵化。杂环状、杂环或杂环基可视情况经取代。除其它可选取代基外, 杂环状、杂环或杂环基还可经氧代基取代基取代, 表示一个环碳原子是羰基的部分。杂环状、杂环或杂环基可含有一个或一个以上稠环。

除非另外定义, 否则芳基、杂芳基或杂环上的可选取代基(如术语“视情况经取代”中所用)或取代基(如术语“经取代”中所用)选自以下基团: $-J$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{15}$ 、 $-\text{OR}^9\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{OR}^9\text{NR}^{15}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{R}^9\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{R}^9\text{NR}^{15}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^8\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{R}^8\text{NR}^{15}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^8\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{R}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^8\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^8\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{R}^8\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^8\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{R}^8\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{R}^8\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{11}$ 、 R^{20} 、 $-\text{OR}^9\text{R}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{R}^9\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{R}^8\text{R}^{20}$ 、 $-\text{R}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{R}^8\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{R}^8\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ 和 YR^{10} ; 其中 R^7 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{17} 独立地选自 H、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 3-8 个碳原子的支链烷基、具有 2-6 个碳原子的顺式烯基、具有 2-6 个碳原子的反式烯基和具有 2-6 个碳原子的炔基; 所述烷基、支链烷基、顺式烯基、反式烯基和炔基视情况经 1-3 个 J 原子取代; R^8 为选自具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的烯基和具有 2-6 个碳原子的炔基的二价基团; R^9 为具有 2-6 个碳原子的二价烷基; R^{10} 选自由具有 3-10 个碳的环烷基环、具有 3-10 个碳的双环烷基环、芳基、杂环、杂芳环和与 1-3

个芳环或杂芳环稠合的杂芳基组成的群组；所述杂环和杂芳环中的任一个含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子；其中所述芳环、环烷基环、双环烷基环、杂环或杂芳环中的任一个可视情况经一到四个取代基取代，所述取代基选自由以下各基团组成的群组：-H、-芳基、-CH₂-芳基、-NH-芳基、-O-芳基、-S(O)_m-芳基、-J、-NO₂、-CN、-N₃、-CHO、-CF₃、-OCF₃、-R¹⁷、-OR¹⁷、-S(O)_mR¹⁷、-NR⁷R¹⁴、-NR¹¹S(O)_mR¹⁷、-OR⁹OR¹⁷、-OR⁹NR⁷R¹⁴、-N(R¹¹)R⁹OR¹⁷、-N(R¹¹)R⁹NR⁷R¹⁴、-NR¹¹C(O)R¹⁷、-C(O)R¹⁷、-C(O)OR¹⁷、-C(O)NR⁷R¹⁴、-OC(O)R¹⁷、-OC(O)OR¹⁷、-OC(O)NR⁷R¹⁴、-NR¹¹C(O)R¹⁷、-NR¹¹C(O)OR¹⁷、-NR¹¹C(O)NR⁷R¹⁴、-R⁸OR¹⁷、R⁸NR⁷R¹⁴、-R⁸S(O)_mR¹⁷、-R⁸C(O)R¹⁷、-R⁸C(O)OR¹⁷、-R⁸C(O)NR⁷R¹⁴、-R⁸C(O)R¹⁷、-R⁸C(O)OR¹⁷、-R⁸C(O)NR⁷R¹⁴、-R⁸OC(O)R¹⁷、-R⁸OC(O)OR¹⁷、-R⁸OC(O)NR⁷R¹⁴、-R⁸NR¹¹C(O)R¹⁷、-R⁸NR¹¹C(O)OR¹⁷ 和 -R⁸NR¹¹C(O)NR⁷R¹⁴；R²⁰ 为含有 3-8 个成员的杂环，至少一个成员为 N，其为所述部分的连接点，且视情况所述 3 到 8 元环含有其它杂原子 N、O 或 S(O)_m，且所述 3-8 元环视情况经 1-4 个取代基取代，所述取代基选自具有 1-6 个碳原子的烷基、羰基、羟基、具有 1 到 6 个碳原子的烷氧基、NH₂、NHR⁶ 或 N(R⁶)₂；J 为氟、氯、溴或碘；m 为 0-2 的整数；R⁶ 为 H、具有 1-6 个碳原子的烷基或具有 3-8 个碳原子的支链烷基；且 Y 选自由键结、具有 1-6 个碳原子的二价烷基、NH、O、-NR¹⁷、-C≡C-、顺式-CH=CH-和反式-CH=CH-组成的群组。在一个实施例中，芳基、杂芳基或杂环基将具有 0-3 个取代基。在另一个实施例中，芳基、杂芳基或杂环基将具有 0-4 个取代基。在一个实施例中，经取代芳基、经取代杂芳基或经取代杂环具有一个或一个以上除 H 外的独立选择的取代基。在另一个实施例中，经取代芳基、经取代杂芳基或经取代杂环具有 1-4 个除 H 外的独立选择的取代基。

除非另外定义，否则烷基上的可取代基（如术语“视情况经取代”中所用）或取代基（如术语“经取代”中所用）可选自以下基团：-J、-NO₂、-CN、-N₃、-CHO、-CF₃、-OCF₃、-R¹⁷、-OR¹⁷、-S(O)_mR¹⁷、-NR⁷R¹⁴、-NR¹¹S(O)_mR¹⁷、-OR⁹OR¹⁷、-OR⁹NR⁷R¹⁴、-N(R¹¹)R⁹OR¹⁷、-N(R¹¹)R⁹NR⁷R¹⁴、-NR¹¹C(O)R¹⁷、-C(O)R¹⁷、-C(O)OR¹⁷、-C(O)NR⁷R¹⁴、-OC(O)R¹⁷、-OC(O)OR¹⁷、-OC(O)NR⁷R¹⁴、-NR¹¹C(O)R¹⁷、-NR¹¹C(O)OR¹⁷ 和 -NR¹¹C(O)NR⁷R¹⁴；其中 J 为氟、氯、溴或碘；R⁷、R¹¹、R¹⁴ 和 R¹⁷ 独立地选自 H、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 3-8 个碳原子的支链烷基、具有 2-6 个碳原子的顺式烯基、具有 2-6 个碳原子的反式烯基和具有 2-6 个碳原子的炔基；所述烷基、支链烷基、顺式烯基、反式烯基和炔基视情况经 1-3 个 J 原子取代；R⁷ 和 R¹⁴ 连同其所连接的 N 可连接形成 3 到 8 元环；R⁹ 为具有 2-6 个碳原子的二价烷基；且 m 为 0-2 的整数。在一个实

施例中，经取代烷基具有一个或一个以上除 H 外的独立选择的取代基。在另一个实施例中，经取代烷基具有 1-3 个除 H 外的独立选择的取代基。

除非另外定义，否则烯基或炔基上的可取代基（如术语“视情况经取代”中所用）或取代基（如术语“经取代”中所用）可选自以下基团： CF_3 、 $\text{R}^{9a}\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{R}^{9a}\text{NR}^7\text{R}^{14}$ 、 $-\text{R}^{9a}\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{17}$ 、 $-\text{R}^{9a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{R}^{9a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{R}^{9a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{14}$ 、 $-\text{R}^{9a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{R}^{9a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{R}^{9a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{14}$ 、 $-\text{R}^{9a}\text{OC}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{R}^{9a}\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{R}^{9a}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{14}$ 、 $-\text{R}^{9a}\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{R}^{9a}\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$ 和 $-\text{R}^{9a}\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{14}$ ；其中 R^{9a} 为具有 1-6 个碳原子的二价烷基； m 为 0-2 的整数； R^7 、 R^{14} 和 R^{17} 独立地选自 H、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 3-8 个碳原子的支链烷基、具有 2-6 个碳原子的顺式烯基、具有 2-6 个碳原子的反式烯基和具有 2-6 个碳原子的炔基；所述烷基、支链烷基、顺式烯基、反式烯基和炔基视情况经 1-3 个 J 原子取代； R^7 和 R^{14} 连同其所连接的 N 可连接形成 3 到 8 元环；且 J 为氟、氯、溴或碘。在一个实施例中，视情况经取代的烯基或视情况经取代的炔基具有 0-3 个取代基。在另一个实施例中，视情况经取代的烯基或视情况经取代的炔基具有 0-4 个取代基。在一个实施例中，经取代炔基具有一个或一个以上除 H 外的独立选择的取代基。在另一个实施例中，经取代炔基具有 1-3 个除 H 外的独立选择的取代基。

本发明化合物可由以下各物来制备：(a) 市售起始材料；(b) 可如文献程序中所述制备的已知起始材料；或 (c) 本文中的流程和实验程序中所述的新颖中间体。

反应在适于所用试剂和材料且适于所实现转化的溶剂中进行。有机合成领域的技术人员应了解分子上存在的各种官能团应与所提出的化学转化相一致。这可能需要对合成步骤次序作出判断。

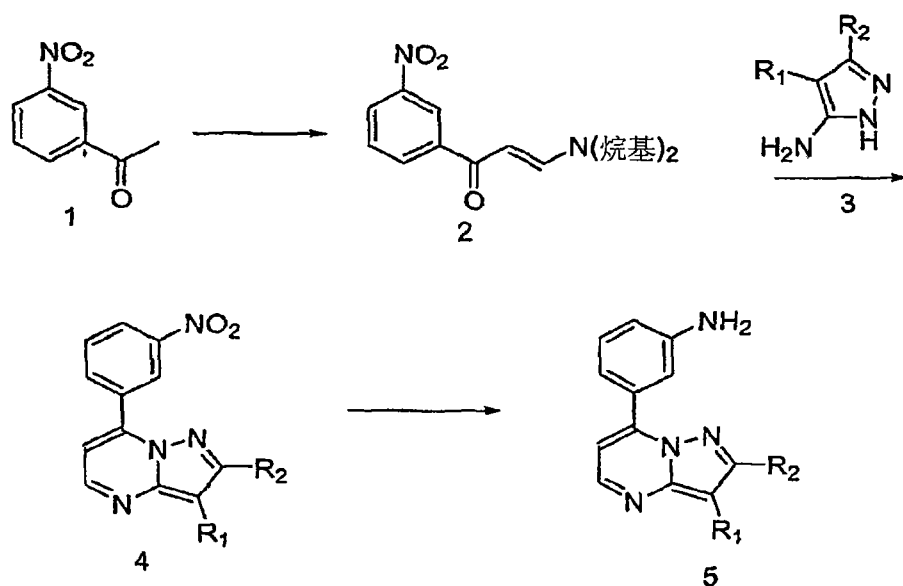
附图说明

无

具体实施方式

可如实例和下列反应流程 1 到 4 中所述来制备本发明化合物。

流程 1

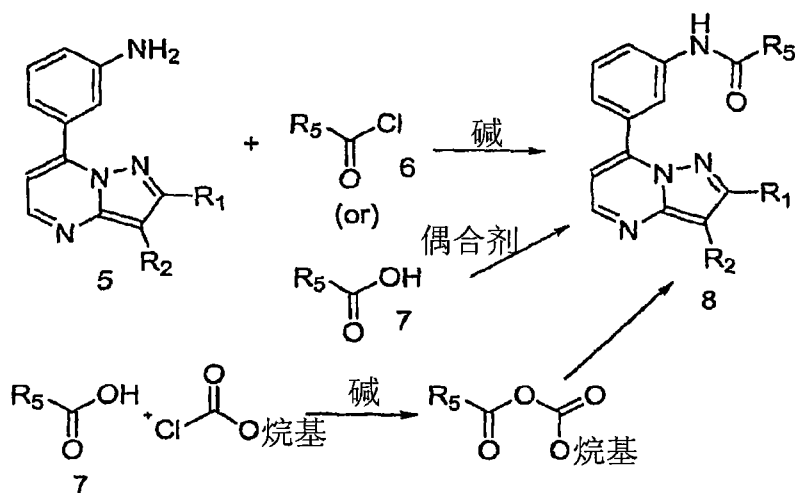


参看流程 1, 3-硝基苯乙酮 1 与 N,N 二烷基甲酰胺的缩醛或 N,N-二烷基乙酰胺的缩醛视情况在惰性溶剂中反应, 得到 3-二烷基氨基-1-(芳基或杂芳基)-2-丙烯-1-酮 2。经取代的 3-氨基吡啶 3 (其中 R_1 和 R_2 如上文所定义) 与经适当取代的 3-二烷基氨基-1-(芳基或杂芳基)-2-丙烯-1-酮 2 在回流温度下在弱酸 (例如冰乙酸) 或惰性溶剂 (例如甲苯、乙腈或二甲氧基乙烷) 中反应数小时, 产生硝基化合物 4。3-氨基-4-吡啶揭示于美国专利第 4,236,005 号; 第 4,281,000 号; 第 4,521,422 号; 第 4,626,538 号; 第 4,654,347 号; 和第 4,900,836 号中。经适当取代的 3-二烷基氨基-1-(芳基或杂芳基)-2-丙烯-1-酮和尤其 3-二烷基氨基-1-苯基-2-丙烯-1-酮揭示于美国专利第 4,178,449 号和第 4,236,005 号中。经取代的 3-二甲基氨基-1-(3-杂芳基)-2-丙烯-1-酮揭示于美国专利第 4,281,000 号和第 4,521,422 号中。通过 3-氨基吡啶和经取代的 3-氨基吡啶与 1,3-二羰基化合物的缩合制备的吡啶并[1,5-a]嘧啶描述于医学化学杂志 (J. Med. Chem.), 18, 645 (1974); 医学化学杂志 (J. Med. Chem.), 18, 460 (1975); 医学化学杂志 (J. Med. Chem.), 20, 386 (1977); 合成 (Synthesis), 673 (1982) 中。用还原剂 (例如 Fe、 $\text{SnCl}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ 、催化氢化等) 还原硝基化合物 4, 得到苯胺 5。

如流程 2 中所述, 在存在有机碱 (例如吡啶、三乙胺、N-甲基吗啉、4-二甲基氨基吡啶等) 的情况下, 使苯胺 5 与酰化剂 (例如酰氯 6 或由羧酸 7 制备的羧酸酐) 反应, 得到酰胺化合物 8。或者, 可由苯胺 5 与氨基甲酸酯中间体的反应来制备酰胺 8, 所述氨基甲酸酯中间体是在存在有机碱 (例如吡啶、三乙胺、N-甲基吗啉、4-二甲基氨基吡啶等) 的情况下通过用氯甲酸烷酯处理羧酸 7 原位产生的。也可在存在偶合试剂 (如

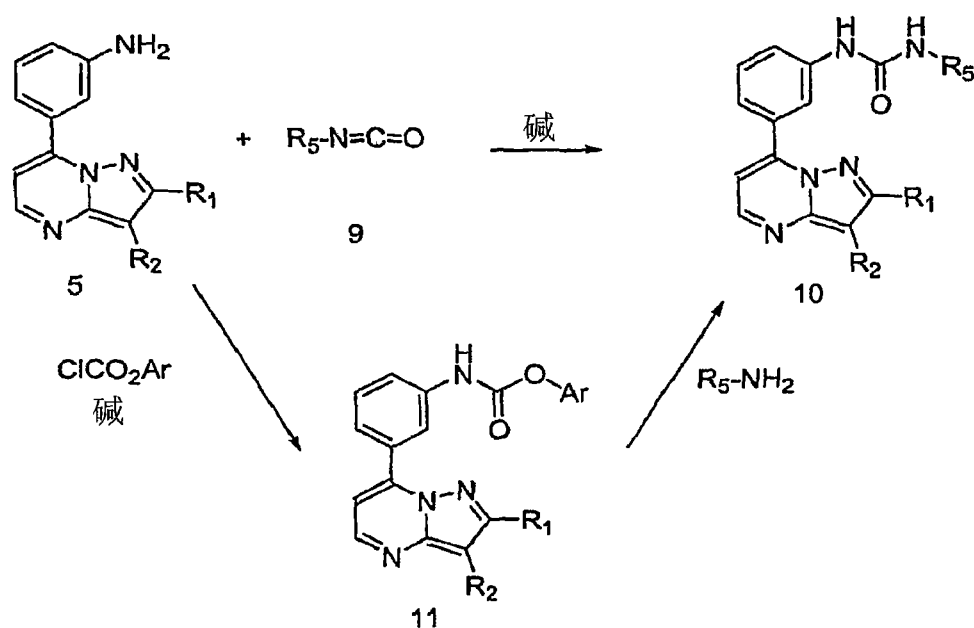
1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (EDCI)、1,3-二环己基碳化二亚胺 (DCC)、水合 1-羟基苯并三唑 (HOBT)、六氟磷酸 O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓 (HBTU) 等) 的情况下在存在碱的情况下通过使羧酸 7 反应来制备酰胺 8。

流程 2



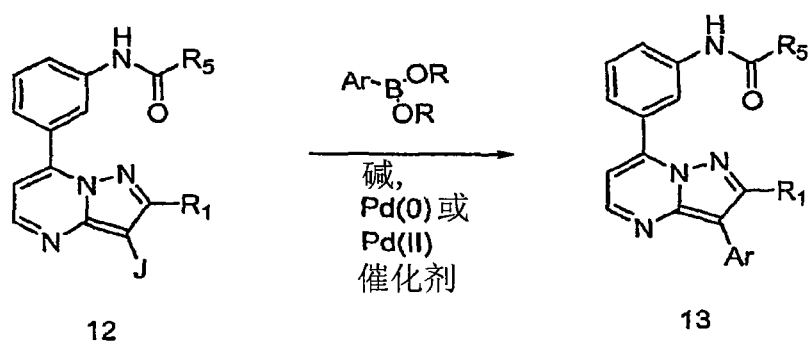
如流程 3 中所述，在存在有机碱（例如吡啶、三乙胺、N-甲基吗啉、4-二甲基氨基吡啶等）的情况下，苯胺 5 与异氰酸烷酯或异氰酸芳酯 9 反应，得到脲 10。或者，脲 10 可由以下步骤来制备：在存在如上所定义的碱的情况下用氯甲酸苯酯或经取代的氯甲酸苯酯处理苯胺 5，形成氨基甲酸酯 11，接着与胺 R^5NH_2 反应，得到脲 10。

流程 3



另外，可由下文流程 4 中所示的方法来合成某些式 (I) 化合物。

流程 4



如流程 4 中所述，使酰胺 12（其中 J 为溴或碘）与硼酸或硼酸酯在存在钯催化剂（例如四(三苯基膦)钯）和碱（例如碳酸钠等）的情况下反应，得到吡唑并[1,5-a]嘧啶 13。

可使用所属领域的技术人员已知的方法（理查德 C.拉洛克 (Richard C. Larock), 有机转化综述 (Comprehensive Organic Transformations), VCH 出版社 (VCH publishers), 411-415, 1989) 获得呈无机盐或有机盐形式的式 (I) 化合物。所属领域的技术人员众所周知基于物理和化学稳定性、流动性、吸湿性和溶解性来选择适当盐形式。

可由有机碱和无机碱来形成具有酸性部分的式 (I) 化合物的医药学上可接受的盐。

举例来说，用碱金属或碱土金属（例如钠、钾、锂、钙或镁）或有机碱和 N-四烷基铵盐（例如 N-四丁基铵盐）形成。类似地，当本发明化合物含有碱性部分时，可由有机酸和无机酸来形成盐。举例来说，可由乙酸、丙酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸、丁二酸、富马酸、马来酸、丙二酸、扁桃酸、苹果酸、邻苯二甲酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、甲烷磺酸、萘磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、樟脑磺酸和类似已知的可接受的酸来形成盐。所述化合物也可以酯、氨基甲酸酯和其它常规前药形式使用，其在以此形式投与后在活体内转化为活性部分。

本发明因此提供一种医药组合物，其包含组合或结合有医药学上可接受的载剂的本发明化合物。具体来说，本发明提供一种医药组合物，其包含有效量的本发明化合物和医药学上可接受的载剂。

标准药理试验程序

在标准药理试验程序中对本发明的代表性化合物的评估表明本发明化合物具有显著抗癌活性且为特定 B-raf 激酶抑制剂。基于标准药理试验程序中所示的活性，本发明化合物因此适用作抗肿瘤剂。具体来说，这些化合物可用于治疗赘瘤（neoplasm）（例如乳房、肾脏、膀胱、口腔、喉、食道、胃、结肠、卵巢、肺、胰腺、肝脏、前列腺和皮肤的赘瘤）、抑制赘瘤生长或根除赘瘤。

生物试验程序

名称：针对 MEK1 ELISA 的 B-Raf 激酶

目的：为发现可抑制肿瘤细胞生长的 B-Raf 激酶抑制剂，所述肿瘤细胞含有受体酪氨酸激酶（Receptor Tyrosine Kinase）或 K-Ras 或 B-Raf 激酶的致癌形式。

材料和方法：

背景：已在 66% 的恶性黑素瘤和较小比率的其它癌症（包括结肠直肠癌）中发现活化性 B-Raf 突变（1,2）。这些发现已使得 B-Raf 成为肿瘤学药物发现的重要目标。

试剂：在 Sf9 昆虫细胞中产生的 Flag/GST 标记重组人类 B-Raf；人类非活性 Mek-1-GST（在大肠杆菌（E. coli）中产生的重组蛋白）；和来自细胞信号转导技术公司（Cell Signaling Technology）（目录号 9121）的磷酸基-MEK1 特异性多克隆 Ab。

B-RAF1 激酶分析程序：

B-Raf-1 用于磷酸化 GST-MEK1。通过检测 MEK1 上 217 位和 221 位处两个丝氨酸残基的磷酸化的磷酸基特异性抗体（来自细胞信号转导技术公司（Cell Signaling Technology），目录号 9121）来测量 MEK1 磷酸化。

激酶分析方案

B-RAF 分析储备溶液:

1. 分析稀释缓冲液 (ADB): 20 mM MOPS (pH 7.2)、25 mM β -甘油磷酸酯、5 mM EGTA、1 mM 原钒酸钠、1 mM 二硫苏糖醇。
2. 镁/ATP 混合液: ADB 中的 200 μ M 冷 ATP 和 40 mM 氯化镁。
3. 活性激酶: 活性 B-Raf: 以每个分析点约 20 ng 使用。
4. 非活性 GST-MEK1: 以 100 nM (最终 50 nM) 使用。
5. TBST-Tris (50 mM, pH 7.5)、NaCl (150 mM)、Tween-20 (0.05%)
6. Anti-GST Ab (法玛西亚公司 (Pharmacia))
7. 抗兔 Ab/钨结合物 (华莱士公司 (Wallac))

分析程序:

1. 每个分析 (即 96 孔板的每个孔) 中加入 25 μ l 的含有 B-Raf 和 Mek 的 ADB。
2. 加入 25 μ l 的于 ADB 中的 0.2 mM ATP 和 40 mM 氯化镁。
3. 在室温下在振荡培养箱中培养 60 分钟。
4. 将此混合物转移到涂布有抗 GST Ab 的 96 孔板 (用 a-GST 涂布的那克免疫吸附 (Nunc Immunosorb) 板) 上。
5. 在 30°C 下在振荡培养箱中培养 60 分钟。
6. 用 TBST 洗涤三次, 加入抗磷酸基 MEK1 (1:1000)。
7. 在 30°C 下在振荡培养箱中培养 60 分钟。
8. 用 TBST 洗涤三次, 加入抗兔 Ab/钨结合物 (华莱士公司 (Wallac)) (1:500)。
9. 在 30°C 下在振荡培养箱中培养 60 分钟。
10. 加入 100 μ l 华莱士德尔非增强溶液 (Wallac Delfia Enhancement Solution) 并振荡 10 分钟。
11. 用华莱克维克多 (Wallac Victor) 型板读取器 (Plate Reader) 对板读数。
12. 收集数据, 用 Excel 分析单点并测定 IC50。

结果分析:

单点分析: 在 10 mg/ml 下的抑制% (抑制% = 1 - 经化合物处理的样品/未经处理的对照物)

IC50 测定: 对来自具有大于 80%抑制的单点分析的化合物进行。通常 Raf-1 分析是在半对数稀释物中以 10 μ M 到 30 nM 的化合物浓度进行。(对各化合物浓度测定抑制%)

参考文献:

- 1) Davies H 等人, (2002), Nature, 417:906
- 2) Rajagopalan H 等人, (2002), Nature, 418:934
- 3) Mallon R 等人, (2001), Anal. Biochem., 294:48

| 实例 | 抑制%/10 μM | 中值 IC50 (μM) |
|-------|----------------------|---------------------------|
| 实例 1 | 66% | 0.72 |
| 实例 2 | 84% | 17 |
| 实例 3 | 4% | >20.000 |
| 实例 4 | 4% | >10.000 |
| 实例 5 | 24% | >20.000 |
| 实例 6 | 38% | >20.000 |
| 实例 7 | 67% | 1.43 |
| 实例 8 | 28% | >10.000 |
| 实例 9 | 20% | >20.000 |
| 实例 10 | 27% | >10.000 |
| 实例 11 | 93% | 0.3 |
| 实例 12 | 7% | >20.000 |
| 实例 13 | 27% | >20.000 |
| 实例 14 | 0% | >10.000 |
| 实例 15 | 0% | >10.000 |
| 实例 16 | 31% | 3.78 |
| 实例 17 | 30% | >10.000 |
| 实例 18 | 0% | >10.000 |
| 实例 19 | 0% | >10.000 |
| 实例 20 | 30% | >10.000 |
| 实例 21 | 58% | 2.3 |
| 实例 22 | 34% | >10.000 |
| 实例 23 | 20% | >10.000 |
| 实例 24 | 11% | >10.000 |
| 实例 25 | 76% | 0.6 |
| 实例 26 | 76% | 0.5 |
| 实例 27 | 12% | >10.000 |
| 实例 28 | 19% | >10.000 |
| 实例 29 | 0% | >10.000 |
| 实例 30 | 75% | 1.3 |
| 实例 31 | 48% | >10.000 |
| 实例 32 | 29% | >10.000 |
| 实例 33 | 80% | 0.68 |
| 实例 34 | 37% | >10.000 |
| 实例 35 | 71% | 3.1 |
| 实例 36 | 33% | >10.000 |
| 实例 37 | 76% | 6.82 |

| 实例 | 抑制%/10 μM | 中值 IC ₅₀ (μM) |
|-------|----------------------|---------------------------------------|
| 实例 38 | 20% | > 10.000 |
| 实例 39 | 14% | >10.000 |
| 实例 40 | 81% | 0.34 |
| 实例 41 | 37% | >10.000 |
| 实例 42 | 70% | 3.53 |
| 实例 43 | 9% | >10.000 |
| 实例 44 | 90% | 0.27 |
| 实例 45 | 56% | 3 |
| 实例 46 | 54% | 3 |
| 实例 47 | 35% | > 10.000 |
| 实例 48 | 43% | 10 |
| 实例 49 | 62% | 5.94 |
| 实例 50 | 42% | 8 |
| 实例 51 | 50% | 3 |
| 实例 52 | 60% | 8 |
| 实例 53 | 55% | 5 |
| 实例 54 | 32% | >10.000 |
| 实例 55 | 70% | 2.1 |
| 实例 56 | 60% | 1 |
| 实例 57 | 51% | 1.64 |
| 实例 58 | 4% | >10.000 |
| 实例 59 | 37% | >10.000 |
| 实例 60 | 1% | >10.000 |
| 实例 61 | 16% | > 10.000 |
| 实例 62 | 54% | 3 |
| 实例 63 | 14% | >10.000 |
| 实例 64 | 4% | >10.000 |
| 实例 65 | 30% | >10.000 |
| 实例 66 | 18% | >10.000 |
| 实例 67 | 6% | >10.000 |
| 实例 68 | 45% | 8.4 |
| 实例 69 | 13% | >10.000 |
| 实例 70 | 0% | >10.000 |
| 实例 71 | 0% | >10.000 |
| 实例 72 | 4% | >10.000 |
| 实例 73 | 5% | >10.000 |
| 实例 74 | 10% | >10.000 |
| 实例 75 | 58% | 6.6 |
| 实例 76 | 0% | >10.000 |
| 实例 77 | 72% | 0.99 |
| 实例 78 | 85% | 0.57 |
| 实例 79 | 88% | 0.37 |
| 实例 80 | 47% | 10 |

| 实例 | 抑制%/10 μ M | 中值 IC50 (μ M) |
|--------|----------------|--------------------|
| 实例 81 | 50% | 6.15 |
| 实例 82 | 77% | 0.57 |
| 实例 83 | 71% | 0.6 |
| 实例 84 | 22% | >10.000 |
| 实例 85 | 81% | 0.41 |
| 实例 86 | 18% | >10.000 |
| 实例 87 | 9% | >10.000 |
| 实例 88 | 14% | >10.000 |
| 实例 89 | 65% | 2.17 |
| 实例 90 | 4% | >10.000 |
| 实例 91 | 94% | 0.112 |
| 实例 92 | 97% | >10.000 |
| 实例 93 | 0% | >10.000 |
| 实例 94 | 14% | >10.000 |
| 实例 95 | 39% | >10.000 |
| 实例 96 | 0% | >10.000 |
| 实例 97 | 49% | 8.6 |
| 实例 98 | 15% | >10.000 |
| 实例 99 | 13% | >10.000 |
| 实例 100 | 2% | >10.000 |
| 实例 101 | 0% | >10.000 |
| 实例 102 | 0% | >10.000 |
| 实例 103 | 59% | 2.49 |
| 实例 104 | 1% | 10.1 |
| 实例 105 | 37% | >10.000 |
| 实例 106 | 2% | >10.000 |
| 实例 107 | 0% | >10.000 |
| 实例 108 | 20% | >10.000 |
| 实例 109 | 96% | 0.031 |
| 实例 110 | 24% | >10.000 |
| 实例 111 | 24% | >3.000 |
| 实例 112 | 26% | >10.000 |
| 实例 113 | 45% | >10.000 |
| 实例 114 | 39% | > 10.000 |
| 实例 115 | 24% | >10.000 |
| 实例 116 | 31% | >10.000 |
| 实例 117 | 24% | >10.000 |
| 实例 118 | 22% | >10.000 |
| 实例 119 | 29% | >10.000 |
| 实例 120 | 92% | 0.12 |
| 实例 121 | 92% | 0.19 |
| 实例 122 | 83% | 0.14 |
| 实例 123 | 93% | 0.12 |

| 实例 | 抑制%/10 μM | 中值 IC50 (μM) |
|--------|----------------------|---------------------------|
| 实例 124 | 68% | 0.36 |
| 实例 125 | 67% | 0.9 |
| 实例 126 | 17% | >10.000 |
| 实例 127 | 54% | 7.07 |
| 实例 128 | 68% | 0.116 |
| 实例 129 | 86% | 0.05 |
| 实例 130 | 91% | 0.07 |
| 实例 131 | 98% | 0.03 |
| 实例 132 | 95% | 0.02 |
| 实例 133 | 98% | 0.03 |
| 实例 134 | 96% | 0.04 |
| 实例 135 | 32% | >10.000 |
| 实例 136 | 35% | >10.000 |
| 实例 137 | 29% | >10.000 |
| 实例 138 | 46% | >10.000 |
| 实例 139 | 35% | >10.000 |
| 实例 140 | 39% | >10.000 |
| 实例 141 | 32% | >10.000 |
| 实例 142 | 48% | >10.000 |
| 实例 143 | 92% | 0.14 |
| 实例 144 | 15% | >10.000 |
| 实例 145 | 24% | >10.000 |
| 实例 146 | 56% | 4 |
| 实例 147 | 66% | 1.4 |
| 实例 148 | 20% | >10.000 |
| 实例 149 | 72% | 1.25 |
| 实例 150 | 66% | 1.1 |
| 实例 151 | 33% | >10.000 |
| 实例 152 | 9% | >10.000 |
| 实例 153 | 31% | >10.000 |
| 实例 154 | 89% | 0.15 |
| 实例 155 | 103% | 0.095 |
| 实例 156 | 86% | 0.1 |
| 实例 157 | 66% | 0.3 |
| 实例 158 | 39% | >10.000 |
| 实例 159 | 5% | >10.000 |
| 实例 160 | 51% | |
| 实例 161 | 87% | 0.67 |
| 实例 162 | 75% | 2.1 |
| 实例 163 | 74% | 4.2 |
| 实例 164 | 58% | >10.000 |
| 实例 165 | 64% | >10.000 |
| 实例 166 | 94% | 1.33 |

| 实例 | 抑制%/10 μM | 中值 IC50 (μM) |
|--------|----------------------|---------------------------|
| 实例 167 | 59% | 4.99 |
| 实例 168 | 58% | 2.41 |
| 实例 169 | 96% | 0.07 |
| 实例 170 | 96% | 0.14 |
| 实例 171 | 87% | 0.38 |
| 实例 172 | 81% | 1.01 |
| 实例 173 | 85% | 0.44 |
| 实例 174 | 96% | 0.11 |
| 实例 175 | 70% | 0.45 |
| 实例 176 | 86% | 0.36 |
| 实例 177 | 95% | 0.2 |
| 实例 178 | 67% | 3.16 |
| 实例 179 | 90% | 0.65 |
| 实例 180 | 95% | 0.18 |
| 实例 181 | 87% | 0.29 |
| 实例 182 | 29% | >10.000 |
| 实例 183 | 84% | 0.27 |
| 实例 184 | 89% | 0.2 |
| 实例 185 | 6% | >10.000 |
| 实例 186 | 99% | 0.11 |
| 实例 187 | 31% | >10.000 |
| 实例 188 | 86% | 0.3 |
| 实例 189 | 83% | 0.36 |
| 实例 190 | 68% | 0.94 |
| 实例 191 | 60% | 1.92 |
| 实例 192 | 72% | 1.3 |
| 实例 193 | 79% | 0.5 |
| 实例 194 | 96% | 0.11 |
| 实例 195 | 93% | 0.22 |
| 实例 196 | 96% | 0.09 |
| 实例 197 | 91% | 0.2 |
| 实例 198 | 56% | 1.9 |
| 实例 199 | 96% | 0.12 |
| 实例 200 | 94% | 0.2 |
| 实例 201 | 96% | 0.1 |
| 实例 202 | 96% | 0.12 |
| 实例 203 | 16% | >10.000 |
| 实例 204 | 12% | >10.000 |
| 实例 205 | 81% | 1.73 |
| 实例 206 | 18% | >10.000 |
| 实例 207 | 0% | >10.000 |
| 实例 208 | 54% | 6.15 |
| 实例 209 | 24% | >10.000 |

| 实例 | 抑制%/10 μM | 中值 IC50 (μM) |
|--------|----------------------|---------------------------|
| 实例 210 | 52% | 2.5 |
| 实例 211 | 47% | >10.000 |
| 实例 212 | 22% | >10.000 |
| 实例 213 | 40% | >10.000 |
| 实例 214 | 8% | >10.000 |
| 实例 215 | 0% | >10.000 |
| 实例 216 | 3% | >10.000 |
| 实例 217 | 34% | >10.000 |
| 实例 218 | 73% | 4.49 |
| 实例 219 | 12% | >10.000 |
| 实例 220 | 30% | >10.000 |
| 实例 221 | 65% | 9.7 |
| 实例 222 | 43% | >10.000 |
| 实例 223 | 47% | >10.000 |
| 实例 224 | 39% | >10.000 |
| 实例 225 | 7% | > 10.000 |
| 实例 226 | 43% | >10.000 |
| 实例 227 | 54% | 1.6 |
| 实例 228 | 7% | >10.000 |
| 实例 229 | 83% | 0.118 |
| 实例 230 | 93% | 0.049 |
| 实例 231 | 80% | 0.246 |
| 实例 232 | 99% | 0.174 |
| 实例 233 | 96% | 1 |
| 实例 234 | 96% | 0.019 |
| 实例 235 | 84% | 0.169 |
| 实例 236 | 50% | 10 |
| 实例 237 | 44% | >10.000 |
| 实例 238 | 50% | >10.000 |
| 实例 239 | 86% | 0.2 |
| 实例 240 | 10% | > 10.000 |
| 实例 241 | 34% | >10.000 |
| 实例 242 | 20% | >10.000 |
| 实例 243 | 18% | >10.000 |
| 实例 244 | 24% | >10.000 |
| 实例 245 | 18% | >10.000 |
| 实例 246 | 34% | >10.000 |
| 实例 247 | 15% | >10.000 |
| 实例 248 | 10% | >10.000 |
| 实例 249 | 76% | 0.471 |
| 实例 250 | 16% | >10.000 |
| 实例 251 | 42% | 10 |
| 实例 252 | 79% | 0.082 |

| 实例 | 抑制%/10 μM | 中值 IC50 (μM) |
|--------|----------------------|---------------------------|
| 实例 253 | 97% | 0.04 |
| 实例 254 | 82% | 0.09 |
| 实例 255 | 91% | 0.049 |
| 实例 256 | 97% | 0.122 |
| 实例 257 | 97% | 0.0745 |
| 实例 258 | 95% | 0.1338 |
| 实例 259 | 99% | 0.0914 |
| 实例 260 | 97% | 0.1558 |
| 实例 261 | 94% | 0.1135 |
| 实例 262 | 98% | 0.0655 |
| 实例 263 | 98% | 0.0658 |
| 实例 264 | 97% | 0.0958 |
| 实例 265 | 99% | 0.0683 |
| 实例 266 | 100% | 0.0533 |
| 实例 267 | 99% | 0.1063 |
| 实例 268 | 96% | 0.1095 |
| 实例 269 | 78% | 2.7858 |
| 实例 270 | 80% | 2.0587 |
| 实例 271 | 93% | 0.0570 |
| 实例 272 | 92% | 0.1167 |
| 实例 273 | 97% | 0.0438 |
| 实例 274 | 99% | 0.0245 |
| 实例 275 | 89% | 0.0840 |
| 实例 276 | 58% | 2.0555 |
| 实例 277 | 69% | 0.3255 |
| 实例 278 | 96% | 0.1115 |
| 实例 279 | 91% | 0.8423 |
| 实例 280 | 76% | 0.3183 |
| 实例 281 | 98% | 0.0407 |
| 实例 282 | 79% | 0.5515 |
| 实例 283 | 99% | 0.0297 |
| 实例 284 | 92% | 0.0780 |
| 实例 285 | 93% | 0.0825 |
| 实例 286 | 77% | 0.1455 |
| 实例 287 | 12% | >10 |
| 实例 288 | 35% | >10 |
| 实例 289 | B6% | 0.0260 |
| 实例 290 | 67% | 0.3670 |
| 实例 291 | 33% | >10 |
| 实例 292 | 26% | >10 |
| 实例 293 | 55% | 7.4750 |
| 实例 294 | 42% | >10 |
| 实例 295 | 41% | >10 |

| 实例 | 抑制%/10 μM | 中值 IC50 (μM) |
|--------|----------------------|---------------------------|
| 实例 296 | 53% | 1.7720 |
| 实例 297 | 75% | 2.1910 |
| 实例 298 | 69% | 0.2660 |
| 实例 299 | 63% | 0.6187 |
| 实例 300 | 71% | 4.4865 |
| 实例 301 | 75% | 1.7305 |
| 实例 302 | 72% | 0.8000 |
| 实例 303 | 80% | 0.2878 |
| 实例 304 | 80% | 0.1950 |
| 实例 305 | 54% | 0.8927 |
| 实例 306 | 68% | 0.8507 |
| 实例 307 | 88% | 0.3930 |
| 实例 308 | 86% | 0.2810 |
| 实例 309 | 63% | 1.3300 |
| 实例 310 | 37% | >10 |
| 实例 311 | 80% | 10.6570 |
| 实例 312 | 77% | 0.5775 |
| 实例 313 | 78% | >10 |
| 实例 314 | 82% | 0.5145 |
| 实例 315 | 102% | 0.0205 |
| 实例 316 | 92% | 0.5410 |
| 实例 317 | 100% | 0.0423 |
| 实例 318 | 59% | 3.5530 |
| 实例 319 | 94% | 0.3625 |

本发明化合物可以纯形式调配或可与一种或一种以上医药学上可接受的载剂（例如，溶剂、稀释剂等）组合以用于投药，且可以诸如以下形式口服：片剂、胶囊、可分散剂、颗粒，或含有（例如）约 0.05%到 5%悬浮剂的悬浮液、含有（例如）约 10%到 50%糖的糖浆和含有（例如）约 20%到 50%乙醇的酞剂等，或以在等张介质中含有约 0.05%到 5%悬浮剂的无菌可注射溶液或悬浮液的形式不经肠投与。所述医药制剂可含有（例如）约 0.05%到约 90%活性成分（更通常介于约 5 重量%与 60 重量%之间）与载剂。

所用活性成分的有效剂量可视所用具体化合物、投药模式和所治疗病状的严重性而改变。然而，一般来说，当本发明化合物是以每公斤动物体重约 0.5 mg 到约 1000 mg 的每日剂量视情况每天两次到四次分次给药或以持续释放形式投与时，获得令人满意的结果。对于大多数大型哺乳动物来说，总每日剂量为约 1 mg 到 1000 mg，优选约 2 mg 到 500 mg。适于内部使用的剂型包含约 0.5 mg 到 1000 mg 活性化合物与固体或液体医

药学上可接受的载剂的均匀混合物。此给药方案可经调节以提供最佳治疗反应。举例来说，可每天投与若干个分剂量或可如治疗情况的紧急状态所示按比例减少剂量。

可经口以及通过静脉内、肌肉内或皮下途径来投与本发明化合物。固体载剂包括淀粉、乳糖、磷酸二钙、微晶纤维素、蔗糖和高岭土，而液体载剂包括无菌水、聚乙二醇、非离子型表面活性剂和食用油（例如玉米油、花生油和芝麻油），取决于活性成分的性质和所需具体投药形式。包括在制备医药组合物中通常使用的佐剂可能是有利的，例如调味剂、着色剂、防腐剂 and 抗氧化剂，例如维生素 E、抗坏血酸、BHT 和 BHA。

根据易于制备和投药的观点，优选医药组合物为固体组合物，尤其片剂和硬填充或液体填充胶囊。有时需要口服化合物。

在一些情况下，可能需要以气雾剂形式直接向气管投与化合物。

也可不经肠或经腹膜内投与本发明化合物。可在与表面活性剂（例如羟基-丙基纤维素）适当混合的水中制备呈游离碱或药理学上可接受的盐形式的这些活性化合物的溶液或悬浮液。也可在甘油、液体聚乙二醇和其在油中的混合物中制备分散液。在普通储存和使用条件下，这些制剂含有防腐剂以防止微生物生长。

适于注射使用的医药形式包括无菌水溶液或分散液和用于临时制备无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。在所有情况下，所述形式应为无菌形式且应在某种程度上为流体以便于注射。其应在制造和储存条件下稳定且应保存在不受微生物（例如细菌和真菌）的污染作用的情况下。载剂可为溶剂或分散介质，其含有（例如）水、乙醇、多元醇（例如，甘油、丙二醇和液体聚乙二醇）、其适合混合物和植物油。

关于癌症的治疗，本发明化合物可与其它抗肿瘤物质或放射疗法组合投与。可在与本发明化合物相同或不同的时刻提供这些其它物质或放射治疗。这些组合疗法可实现协同作用并产生改良功效。举例来说，本发明化合物可与有丝分裂抑制剂（例如紫杉酚（taxol）或长春碱（vinblastine））、烷基化剂（例如顺铂（cisplatin）或环磷酰胺（cyclophosphamide））、抗代谢物（例如 5-氟尿嘧啶或羟基脲）、DNA 嵌入剂（例如阿霉素（adriamycin）或博来霉素（bleomycin））、拓扑异构酶抑制剂（例如依托泊苷（etoposide）或喜树碱（camptothecin））、抗血管生成剂（例如血管抑制素（angiostatin））和抗雌激素（例如它莫西芬（tamoxifen））组合使用。

如根据本发明所用，术语“提供有效量的化合物”表示直接投与此化合物或投与将在体内形成有效量的化合物的前药、衍生物或类似物。

将结合下列具体实例更充分地描述本发明，所述实例不应理解为限制本发明的范围。

实例 1

吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸 7-[3-[[3-(三氟甲基)-苯甲酰基]氨基]苯基]-乙酯

MS (电喷雾): m/z 455 [M+H]

步骤 1: 3-(二甲基氨基)-1-(3-硝基苯基)-2-丙烯-1-酮: 将二甲基甲酰胺-二甲基缩醛 (10 mL) 中的 3-硝基苯乙酮 (5.0 g, 30.3 mmol) 在回流下加热过夜。将反应混合物冷却到室温并蒸发以去除挥发物。将残余物在乙醚中制成浆且将悬浮液过滤并用乙醚洗涤, 得到 10.5 g (79%) 的 3-(二甲基氨基)-1-(3-硝基苯基)-2-丙烯-1-酮, 104°C-105°C。

步骤 2: 7-(3-硝基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯: 向 3-二甲基氨基-1-(3-硝基-苯基)-丙烯酮 (3 mmol) 于乙酸中的溶液中加入 3-氨基-4-乙氧羰基吡唑 (3.1 mmol) 并在 80°C 下加热过夜。将溶液浓缩且所得棕褐色固体不经进一步纯化即用于下个步骤中。

步骤 3: 7-(3-氨基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯: 向装备有机械搅拌器的 2.0 L 三颈烧瓶中加入 7-(3-硝基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (86 mmol) 和于甲醇 (200 mL) 和水 (200 mL) 中的氯化铵 (428 mmol)。将混合物搅拌 5 分钟。在搅拌下缓慢加入铁粉 (343 mmol), 接着加入另外 200 mL 甲醇和 200 mL 水。将反应混合物逐渐加热至回流且在回流下保持过夜, 冷却到室温并过滤。用热甲醇和热乙酸乙酯彻底洗涤红色固体滤饼。将经合并的滤液蒸发, 得到呈浅棕色固体状的 7-(3-氨基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯。粗产物不经进一步纯化而直接用于下个步骤中。

步骤 4: 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸 7-[3-[[3-(三氟甲基)-苯甲酰基]氨基]苯基]-乙酯

向 7-(3-氨基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (0.15 mmol) 于吡啶中的溶液中加入 3-(三氟甲基)苯甲酰氯 (0.17 mmol) 并在室温下搅拌 18 小时。将反应混合物浓缩并通过 HPLC 纯化。

根据上文实例 1 的方法, 在最后步骤中使用适当酰基氯来制备实例 2-10。

实例 2

7-(3-{[4-氟-3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 473 [M+H]

实例 3

吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸 7-[3-(苯甲酰基氨基)苯基]-乙酯

MS (电喷雾): m/z 387 [M+H]

实例 4

7-{3-[[3-(溴苯甲酰基)氨基]苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 465 [M+H]

实例 5

7-{3-[(1-苯并噁吩-2-基羰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 443 [M+H]

实例 6

7-{3-[(4-氯苯甲酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 421 [M+H]

实例 7

7-(3-{[3-(三氟甲氧基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 471 [M+H]

实例 8

7-{3-[(3-甲氧基苯甲酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 417 [M+H]

实例 9

7-(3-{[3-氟-4-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 473 [M+H]

实例 10

7-(3-{[4-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 455 [M+H]

根据上文实例 1 的方法, 在最后步骤中使用适当异氰酸酯来制备实例 11。

实例 11

7-{3-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)氨基]羰基}氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 504 [M+H]

根据上文实例 1 的方法, 在最后步骤中使用 3-三氟甲基苯基磺酰氯来制备实例 12。

实例 12

7-[3-({[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 491 [M+H]

根据上文实例 1 的方法, 在最后步骤中使用适当酰基氯来制备实例 13。

实例 13

7-{3-[(3-氰基苯甲酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 412 [M+H]

根据上文实例 1 的方法, 在最后步骤中使用适当异氰酸酯来制备实例 14-25。

实例 14

7-[3-({[(2,4-二氯苯基)氨基]羰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 470 [M+H]

实例 15

7-{3-([4-(乙氧基羰基)苯基]氨基)羰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 474 [M+H]

实例 16

7-{3-([3,5-双(三氟甲基)苯基]氨基)羰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 538 [M+H]

实例 17

7-[3-({[(3,5-二氯苯基)氨基]羰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 470 [M+H]

实例 18

7-{3-([4-(甲基硫基)苯基]氨基)羰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 448 [M+H]

实例 19

7-[3-({[4-乙酰基苯基]氨基]羰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 444 [M+H]

实例 20

7-[3-({[(4-异丙基苯基)氨基]羰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 444 [M+H]

实例 21

7-(3-({[(2-萘基氨基)羰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 452 [M+H]

实例 22

7-(3-({[(均三甲苯基氨基)羰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 444 [M+H]

实例 23

7-{3-[(4-(三氟甲氧基)苯基)氨基]羰基}氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯
MS (电喷雾): m/z 486 [M+H]

实例 24

7-(3-[(4-(三氟甲基)硫基)苯基]胺基)羰基}氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 502 [M+H]

实例 25

7-[3-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]羰基}氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯
MS (电喷雾): m/z 454 [M+H]

根据上文实例 1 的方法, 在最后步骤中使用适当酰基氯来制备实例 26-30。

实例 26

7-(3-{4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯
MS (电喷雾): m/z 469 [M+H]

实例 27

乙基 7-(3-{2-氯-5-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯
MS (电喷雾): m/z 489 [M+H]

实例 28

7-(3-{3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯
MS (电喷雾): m/z 507 [M+H]

实例 29

7-{3-[(4-氯-2,5-二氟苯甲酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯
MS (电喷雾): m/z 457 [M+H]

实例 30

7-(3-{4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯
MS (电喷雾): m/z 485 [M+H]

实例 31

N-甲基-7-(3-{3-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基}苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

向 7-(3-{3-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸 (0.07 mmol) 于 DMF (1 mL) 中的溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺 (0.16 mmol)、pybop (0.16) 并搅拌 5 分钟。向此反应混合物中加入 N-甲胺于 THF (过量) 中的溶液并搅拌过夜。随后将溶液浓缩并通过 HPLC 纯化。

MS (电喷雾): m/z 440 [M+H]

实例 32

7-(3-{{3-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸

向吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸 7-[3-[[3-(三氟甲基)-苯甲酰基]氨基]苯基]-乙酯 (实例 1) (100 mg) 于 1:1 甲醇-四氢呋喃中的溶液中加入氢氧化锂的 2 M 溶液并在 40°C 下搅拌 6 小时。在用 2 N HCl 中和并去除溶剂后, 通过快速柱色谱来纯化残余物。

MS (电喷雾): m/z 427 [M+H]

根据上文实例 1 的方法, 在最后步骤中使用适当异氰酸酯来制备实例 33-44。

实例 33

7-{{3-[[{{3-(三氟甲基)苯基}氨基}羰基}氨基]苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 470 [M+H]

实例 34

7-{{3-[[{{(4-氯苯基)氨基}羰基}氨基]苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 436 [M+H]

实例 35

7-{{3-[[{{4-(三氟甲基)苯基}氨基}羰基}氨基]苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 470 [M+H]

实例 36

7-{{3-[[{{(4-氯-2-甲基苯基)氨基}羰基}氨基]苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 450 [M+H]

实例 37

7-{{3-[[{{2-氯-5-(三氟甲基)苯基}氨基}羰基}氨基]苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙

酯

MS (电喷雾): m/z 504 [M+H]

实例 38

7-{{3-[[{{(4-氰基苯基)氨基}羰基}氨基]苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 427 [M+H]

427 M+H 2.17

实例 39

7-{{3-[[{{2-(三氟甲基)苯基}氨基}羰基}氨基]苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 470 [M+H]

实例 40

7-[3-({[(3,4-二氯苯基)氨基]羰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 470 [M+H]

实例 41

7-[3-({[(4-溴苯基)氨基]羰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 480 [M+H]

实例 42

7-[3-({[(3,4-二甲基苯基)氨基]羰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 430 [M+H]

实例 43

7-{3-[(4-氯-2-(三氟甲基)苯基)氨基]羰基}氨基]苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 504 [M+H]

实例 44

7-{3-[(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)氨基]羰基}氨基]苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 488 [M+H]

根据上文实例 31 的方法, 在最后步骤中使用适当胺来制备 45-57。

实例 45

N-(2-甲氧基乙基)-7-(3-({[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 484 [M+H]

实例 46

N-丙基-7-(3-({[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 468 [M+H]

实例 47

N-吡啶-3-基-7-(3-({[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 503 [M+H]

实例 48

N-(2-吡咯烷-1-基乙基)-7-(3-({[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 523 [M+H]

实例 49

N-[2-(二甲基氨基)乙基]-7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 497 [M+H]

实例 50

N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 566 [M+H]

实例 51

N-乙基-7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 454 [M+H]

实例 52

N-(2-吗啉-4-基乙基)-7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 539 [M+H]

实例 53

N-(3-吗啉-4-基丙基)-7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 553 [M+H]

实例 54

N-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]-7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 537 [M+H]

实例 55

N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 534 [M+H]

实例 56

N-(3-甲氧基丙基)-7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 498 [M+H]

实例 57

N-苄基-7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

实例 58

2-甲基-7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

步骤 1: N-(3-乙酰基-苄基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺: 向 3-氨基-苯乙酮 (3 g, 22 mmol) 于吡啶 (18 mL) 中的溶液中加入 3-三氟甲基苯甲酰氯 (5 g, 24 mmol) 并在 50°C 下加热过夜。随后将溶液浓缩且粗产物不经进一步纯化而用于下个步骤中。

步骤 2: N-[3-(3-二甲基氨基-丙烯酰基)-苄基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺: 将上述苯甲酰胺溶于 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (5 mL) 中并在 80°C 下加热 7 小时。随后将所得溶液浓缩且不经任何进一步纯化而用于下个步骤中。

步骤 3: 2-甲基-7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯: 向 N-[3-(3-二甲基氨基-丙烯酰基)-苄基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺于乙酸 (1 mL) 中的溶液中加入 5-氨基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (47 mg, 0.31 mmol) 并在 80°C 下加热过夜。将溶液浓缩并通过 HPLC 纯化。

MS (电喷雾): m/z 469 [M+H]

根据上文实例 58 的方法, 在最后步骤中使用适当氨基吡唑来制备实例 59-63。

实例 59

N-[3-(3-吡啶-2-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苄基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 460 [M+H]

实例 60

N-{3-[3-(2H-四唑-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苄基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 451 [M+H]

实例 61

7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 426 [M+H]

实例 62

N-[3-(3-氰基-2-哌嗪-1-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苄基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 492 [M+H]

实例 63

N-[3-(3-氰基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苄基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 408 [M+H]

根据上文实例 58 的方法,但在步骤 1 中使用 4-甲基-3-三氟甲基苯甲酰氯且在最后步骤中使用适当氨基吡唑来制备实例 64-69。

实例 64

2-甲基-7-(3-{[4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 483 [M+H]

实例 65

4-甲基-N-[3-(3-吡啶-2-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 474 [M+H]

实例 66

4-甲基-N-{3-[3-(2H-四唑-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 465 [M+H]

实例 67

7-(3-{[4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 440 [M+H]

实例 68

N-[3-(3-氰基-2-哌嗪-1-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 506 [M+H]

实例 69

N-[3-(3-氰基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 422 [M+H]

实例 70

7-{3-[(3-氯苯甲酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

向 3-氯苯甲酸 (18.9 mg, 0.12 mmol) 于 DMF (2 mL) 中的溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺 (31.8 mg, 0.11 mmol)、pybop (56 mg, 0.11) 并搅拌 5 分钟。向此反应混合物中加入 7-(3-氨基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (31 mg, 0.11 mmol) 并搅拌 48 小时。随后将溶液浓缩且通过 HPLC 纯化。

MS (电喷雾): m/z 421 [M+H]

根据上文实例 70 的方法，使用适当苯甲酸来制备实例 71-76。

实例 71

7-{3-[(3,4-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 455 [M+H]

实例 72

7-{3-[(3,5-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 455 [M+H]

实例 73

7-{3-[(3-氯-4-甲氧基苯甲酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 451 [M+H]

实例 74

7-{3-[(5-氯-2-甲基苯甲酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 435 [M+H]

实例 75

7-(3-{[3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 473 [M+H]

实例 76

7-(3-{[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 473 [M+H]

根据上文实例 80 的方法，使用适当胺来制备实例 77-79。

实例 77

7-{3-[(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基)氨基]羰基}氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 500 [M+H]

实例 78

7-{3-[(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)氨基]羰基}氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 495.1 [M+H]

实例 79

7-{3-[(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)氨基]羰基}氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 484 [M+H]

实例 80

7-[3-({[(3-氯苯基)氨基]羰基}氨基)苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

向 7-(3-氨基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (50 mg, 0.117 mmol) 于吡啶 (6 mL) 中的溶液中加入氯甲酸 4-硝基苯酯 (53.4 mg, 0.26 mmol)。在 50°C 下搅拌 3 小时后, 加入 1-氨基-3-氯苯 (25.5 mg, 0.20 mmol) 并在 50°C 下搅拌过夜。随后将溶液浓缩并通过 HPLC 纯化。

MS (电喷雾): m/z 436 [M+H]

根据上文实例 80 的方法, 使用适当胺来制备实例 81-84。

实例 81

7-[3-({[(3-氯-4-甲氧基苯基)氨基]羰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 466 [M+H]

实例 82

7-[3-({[(3-氯-4-甲基苯基)氨基]羰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 450.1 [M+H]

实例 83

7-[3-({[(4-溴-3-氯苯基)氨基]羰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 514 [M+H]

实例 84

7-[3-({[(3-氯-4-吗啉-4-基苯基)氨基]羰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 521.2 [M+H]

根据关于实例 1 所述的方法, 在第一步骤中使用适当经取代酮来制备实例 85-91。

实例 85

7-(2-硝基-5-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 500.1 [M+H]

实例 86

7-(4-氯-3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 489.1 [M+H]

实例 87

7-(4-(2,6-二甲基吗啉-4-基)-3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 568.2 [M+H]

实例 88

7-(4-甲氧基-3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 485.1 [M+H]

实例 89

7-{4-氟-3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 473.1 [M+H]

实例 90

7-(4-(苄氧基)-3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 561.2 [M+H]

实例 91

7-(2-氟-5-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 473.1 [M+H]

根据实例 70 的方法, 使用适当苯基乙酸来制备实例 92-102。

实例 92

7-(3-{[(3-溴苯基)乙酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 479.1 [M+H]

实例 93

7-(3-{[(3-氟苯基)乙酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 419.1 [M+H]

实例 94

7-(3-{[(3-氯苯基)乙酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 435.1 [M+H]

实例 95

7-(3-{[(3,4-二氯苯基)乙酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 469.1 [M+H]

实例 96

7-(3-{[(3-甲氧基苯基)乙酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 431.2 [M+H]

实例 97

7-[3-({[3-(三氟甲基)苯基]乙酰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 469.1 [M+H]

实例 98

7-(3-{{(3-甲基苯基)乙酰基}氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 415.2 [M+H]

实例 99

7-[3-{{[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙酰基}氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 537.1 [M+H]

实例 100

7-{3-[(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基乙酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 445.1 [M+H]

实例 101

7-(3-{{(4-甲氧基-3-甲基苯基)乙酰基}氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 445.2 [M+H]

实例 102

7-(3-{{(2,3,6-三氟苯基)乙酰基}氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 455.1 [M+H]

根据上文实例 1 的方法, 在最后步骤中使用适当酰基氯来制备实例 103-104。

实例 103

7-(3-{{[4-氯-3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 489 [M+H]

实例 104

7-(3-{{[2-甲基-5-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 469 [M+H]

根据关于实例 1 所述的方法, 在第一步骤中使用适当经取代酮并在最后步骤中使用 4-甲基-3-三氟甲基苯甲酰氯作为酰化剂来制备实例 105-108。

实例 105

7-(5-{{[4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}-2-硝基苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 514 [M+H]

实例 106

7-(4-氯-3-{[4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 503 [M+H]

实例 107

7-(4-甲氧基-3-{[4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 499 [M+H]

实例 108

7-(4-(苄氧基)-3-{[4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

实例 109

N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

向 N-[3-(3-二甲基氨基-丙烯酰基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (50 mg, 0.14) (如实例 58 中所述制备, 于乙酸 (1 mL) 中) 的溶液中加入 5-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基胺 (35 mg, 0.21 mmol) 并在 80°C 下加热过夜。将溶液浓缩并通过 HPLC 纯化。

MS (电喷雾): m/z 460 [M+H]

根据上文实例 109 的方法, 使用适当经取代吡唑胺来制备实例 110-119。

实例 110

N-(3-{2-[3-(二甲基氨基)丙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 466 [M+H]

实例 111

N-[3-(2-吡啶-2-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 460 [M+H]

实例 112

N-[3-(2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 397 [M+H]

实例 113

N-{3-[2-(2-咪唑基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 449 [M+H]

实例 114

N-{3-[2-(2-噻吩基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 463 [M+H]

实例 115

N-{3-[2-(4-氯苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 491 [M+H]

实例 116

4-甲基-N-[3-(2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 411 [M+H]

实例 117

4-甲基-N-{3-[2-(2-噻吩基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 479 [M+H]

实例 118

N-{3-[2-(4-氯苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 507 [M+H]

实例 119

4-甲基-N-[3-(2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 473 [M+H]

根据上文实例 31 的方法,但在最后步骤中使用 7-{3-[3-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-脲基]-苯基}-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(如实例 32 中所述由实例 11 制备)和不同胺来制备实例 120-123。

实例 120

7-{3-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)氨基]羰基)氨基]苯基}-N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 583 [M+H]

实例 121

7-{3-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)氨基]羰基)氨基]苯基}-N-(3-甲氧基丙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 547 [M+H]

实例 122

7-{3-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)氨基]羰基)氨基]苯基}-N-[2-(二乙基氨基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 574 [M+H]

实例 123

7-{3-[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基]羰基}氨基}苯基}-N-(2-吗啉-4-基乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 588 [M+H]

根据上文实例 31 的方法, 在最后步骤中使用适当醇来制备实例 124-128。

实例 124

7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯

MS (电喷雾): m/z 439 [M+H]

实例 125

7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸 2,2,2-三氟乙酯

MS (电喷雾): m/z 507 [M+H]

实例 126

7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸吡啶-3-基酯

MS (电喷雾): m/z 504 [M+H]

实例 127

7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸 2-(二甲基氨基)乙酯

MS (电喷雾): m/z 498 [M+H]

实例 128

7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸 2-甲氧基乙酯

MS (电喷雾): m/z 483 [M+H]

根据实例 1 的方法, 在步骤 2 中使用 5-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基胺且在步骤 4 中与不同酰基氯或异氰酸酯反应来制备实例 129-134。

实例 129

4-氯-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 494 [M+H]

实例 130

4-甲氧基-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 490 [M+H]

实例 131

N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-N'-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]脲

MS (电喷雾): m/z 493 [M+H]

实例 132

N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N'-[3-(三氟甲基)苯基]脲

MS (电喷雾): m/z 475 [M+H]

实例 133

N-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-N'-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]脲

MS (电喷雾): m/z 509 [M+H]

实例 134

4-甲基-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 474 [M+H]

根据上文实例 58 的方法, 在最后步骤中使用适当氨基吡唑来制备实例 135-142。

实例 135

N-(3-{2-[4-(羟基甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 487 [M+H]

实例 136

N-{3-[2-(4-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 487 [M+H]

实例 137

3-(三氟甲基)-N-(3-{2-[3-(三氟甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 525 [M+H]

实例 138

N-[3-(2-叔丁基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 437 [M+H]

实例 139

N-{3-[2-(4-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 475 [M+H]

实例 140

N-[3-(2-{4-[(乙氧基甲氧基)甲基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 545 [M+H]

实例 141

3-[7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基]苯甲酸甲酯

MS (电喷雾): m/z 515 [M+H]

实例 142

乙酸 4-[7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基]苯酯

MS (电喷雾): m/z 504.5 正离子模式 2.71 [M+H]

根据实例 1 的方法, 在步骤 2 中使用 4-溴-2H-吡唑-3-基胺且在步骤 4 中与不同酰基氯或异氰酸酯反应来制备实例 143。

实例 143

N-[3-(3-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N'-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]脲

MS (电喷雾): m/z 508 [M+H]

根据实例 1 的方法, 在步骤 2 中使用 5-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基胺且在步骤 4 中与不同酰基氯或异氰酸酯反应来制备实例 144-152。

实例 144

N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 390 [M+H]

实例 145

2-氯-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 424.1 [M+H]

实例 146

3-甲氧基-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 420.2 [M+H]

实例 147

3-甲基-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺

实例 148

4-甲基-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 404.2 [M+H]

实例 149

3,4-二氯-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 458.1 [M+H]

实例 150

3-氯-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 424.1 [M+H]

实例 151

4-氯-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 424.1 [M+H]

实例 152

N-[3-(2-吡啶-3-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 458.1 [M+H]

根据上文实例 58 的方法, 在最后步骤中使用适当氨基吡唑来制备实例 153。

实例 153

N-(3-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 381.1 [M+H]

实例 154

N-[3-(3-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

向 N-[3-(3-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (50 mg, 0.11 mmol) 于 DME 中的溶液中加入吡啶-3-硼酸 (26 mg, 0.21 mmol)、四(三苯基磷)钼(0) (20 mg, 0.017 mmol)、碳酸钠 (0.5 mL, 2 M)。在 175°C 下微波加热 1000 秒后, 将溶液浓缩并通过快速色谱 (己烷:EtOAc) 纯化。

MS (电喷雾): m/z 460.1 [M+H]

根据上文实例 154 的方法, 使用适当经取代硼酸来制备实例 155-160。

实例 155

N-[3-(3-吡啶-3-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 458.1 [M+H]

实例 156

N-{3-[3-(3-氨基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 472.1 [M+H]

实例 157

N-(3-{3-[4-(二甲基氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 500.2 [M+H]

实例 158

N-{3-[3-(4-氯苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 493.5 [M+H]

实例 159

N-{3-[3-(4-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 317.5 [M+H]

实例 160

N-{3-[3-(4-甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 471.2 [M+H]

根据实例 1 的方法, 在步骤 2 中使用 4-溴-2H-吡唑-3-基胺且在步骤 4 中与不同酰基氯或异氰酸酯反应来制备实例 161-168。

实例 161

N-[3-(3-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 473 [M+H]

实例 162

N-[3-(3-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 489 [M+H]

实例 163

N-[3-(3-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-4-氟-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 477 [M+H]

实例 164

N-[3-(3-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-4-氯-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 493 [M+H]

实例 165

N-[3-(3-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3,4-二氯苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 458.9 [M+H]

实例 166

N-[3-(3-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N'-[3-(三氟甲基)苯基]脲

MS (电喷雾): m/z 474 [M+H]

实例 167

N-[3-(3-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N'-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]脲

MS (电喷雾): m/z 492 [M+H]

实例 168

N-[3-(3-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N'-(3,4-二氯苯基)脲

MS (电喷雾): m/z 474 [M+H]

使用不同酰基氯和异氰酸酯由 3-(3-吡啶-3-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯胺来制备实例 169-175。

实例 169

4-甲基-N-[3-(3-吡啶-3-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 474.1 [M+H]

实例 170

4-甲氧基-N-[3-(3-吡啶-3-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 488.1 [M+H]

实例 171

4-氟-N-[3-(3-吡啶-3-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 476.1 [M+H]

实例 172

4-氯-N-[3-(3-吡啶-3-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 492.1 [M+H]

实例 173

N-[3-(3-吡啶-3-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N'-[3-(三氟甲基)苯基]脲

MS (电喷雾): m/z 475.1 [M+H]

实例 174

N-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-N'-[3-(3-吡啶-3-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]脲

MS (电喷雾): m/z 507.1 [M+H]

实例 175

N-(3,4-二氯苯基)-N'-[3-(3-吡啶-3-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]脲

MS (电喷雾): m/z 473.1 [M+H]

根据实例 1 的程序, 在步骤 1 中使用 1-(3-硝基-苯基)-丙-1-酮来制备实例 176-179。

实例 176

6-甲基-7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 467.1 [M+H]

实例 177

N-[3-(6-甲基-2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 472.1 [M+H]

实例 178

N-[3-(3-溴-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 473 [M+H]

实例 179

N-[3-(6-甲基-3-吡啶-3-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 472.1 [M+H]

根据上文实例 154 的方法, 使用适当经取代硼酸来制备实例 180-184。

实例 180

N-{3-[3-(4-氨基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 486.2 [M+H]

实例 181

N-{3-[3-(3-羟基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 487.1 [M+H]

实例 182

N-{3-[3-(3-氰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 496.1 [M+H]

实例 183

N-[3-(3-{3-[(二甲基氨基)羰基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 542.2 [M+H]

实例 184

N-(3-{3-[4-(乙酰基氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 528.2 [M+H]

根据实例 58 的程序, 使用各种经取代氨基吡唑来制备实例 185-187。

实例 185

7-(3-{3-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基)苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 453.1 [M+H]

实例 186

N-[3-(2-吗啉-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 468.2 [M+H]

实例 187

N-{3-[2-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 426.1 [M+H]

根据实例 1 的方法, 在步骤 4 中使用 3-(3-{吡啶-4-基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯胺且与不同酰基氯或异氰酸酯反应来制备实例 188 到 193。

实例 188

4-甲基-N-[3-(3-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 474.1 [M+H]

实例 189

4-甲氧基-N-[3-(3-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 490.1 [M+H]

实例 190

4-氟-N-[3-(3-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 478.1 [M+H]

实例 191

4-氯-N-[3-(3-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 494.1 [M+H]

实例 192

N-[3-(3-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N'-[3-(三氟甲基)苯基]脒

实例 193

N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-N'-[3-(3-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]脒

实例 194-202

步骤 1: 根据实例 203 的程序, 在步骤 3 中使用吗啉代替 N-甲基-哌嗪来制备 3-吗啉基-1H-吡唑-5-胺。

步骤 2: 将上述吡唑与如实例 1 中详述的 3-二甲基氨基-1-(3-硝基-苯基)-丙烯酮进一步缩合, 还原且在最后步骤中与所需酰基氯或异氰酸酯反应。

实例 194

4-甲基-N-[3-(2-吗啉-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 482.2 [M+H]

实例 195

4-甲氧基-N-[3-(2-吗啉-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 498.2 [M+H]

实例 196

4-氟-N-[3-(2-吗啉-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 486.1 [M+H]

实例 197

4-氯-N-[3-(2-吗啉-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 502.1 [M+H]

实例 198

3,4-二氯-N-[3-(2-吗啉-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 466.1 [M+H]

实例 199

N-[3-(2-吗啉-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N'-[3-(三氟甲基)苯基]脒

MS (电喷雾): m/z 483.2 [M+H]

实例 200

N-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-N'-[3-(2-吗啉-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]脒

MS (电喷雾): m/z 517.1 [M+H]

实例 201

N-(3,4-二氯苯基)-N'-[3-(2-吗啉-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]脒

MS (电喷雾): m/z 483.1 [M+H]

实例 202

N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-N'-[3-(2-吗啉-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]脒

MS (电喷雾): m/z 501.2 [M+H]

实例 203

N-{3-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

步骤 1: 向装备有磁力搅拌器、冷凝器和隔板的 250 mL 三颈圆底烧瓶中馈入氰基-乙酸乙酯 (11.3 g, 100 mmol) 于 100 mL DMF 中的溶液。加入干燥碳酸钾 (13.8 g, 100 mmol) 且在室温下将混合物搅拌 2 小时。加入二硫化碳 (18.0 mL, 300 mL) 且在室温下将混合物再搅拌 2 小时。随后加入碘甲烷 (12.5 mL, 200 mmol) 且将混合物再搅拌 4 小时。将反应混合物倒入 400 mL 水中。通过过滤收集沉淀物。通过从 EtOH/H₂O (3:1) 中结晶来分离 2-氰基-3,3-双-甲基硫基-丙烯酸乙酯 (18.5 g, 产率为 85%)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.2 (q, 2H), 2.7 (s, 3H), 2.6 (s, 3H), 1.3 (t, 3H)

步骤 2: 向 25 mL THF 中的 2-氰基-3,3-双-甲基硫基-丙烯酸乙酯 (10.2 g, 47 mmol) 中缓慢加入 1 N 氢氧化钠 (50 mL, 50 mmol)。在室温下将反应混合物搅拌 2 小时且随后浓缩以去除大多数 THF。用 100 mL EtOAc 洗涤所得水溶液。随后收集水层且将其冷却到 0°C。随后缓慢加入 2 N HCl 且形成沉淀物。通过过滤来分离 2-氰基-3,3-双-甲基硫基-丙烯酸 (2.3 g, 产率为 26%)。

步骤 3: 向 13 mL 甲醇中的 2-氰基-3,3-双-甲基硫基-丙烯酸 (1.7 g, 9.0 mmol) 中加入 N-甲基-哌嗪 (1.6 g, 16 mmol) 和三乙胺 (1.3 mL, 9.0 mmol)。在 25°C 下将反应混合物搅拌过夜。将反应混合物浓缩并通过快速色谱 (用 0-20% MeOH/CH₂Cl₂ 洗提) 纯化, 得到 3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-3-甲基硫基-丙烯腈 (1.3 g, 产率为 73%)。

HPLC: Rt = 0.16 分钟; MS 198 [M+H]

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.28 (s, 1H), 3.36 (m, 4H), 2.46 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

步骤 4: 将 3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-3-甲基硫基-丙烯腈 (0.33 g, 1.7 mmol) 和 2 mL 胍于 5 mL 乙醇中的混合物回流 24 小时。随后将反应混合物浓缩, 得到 5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2H-吡啶-3-基胺 (0.30 g), 其不经进一步纯化而直接用于下个步骤中。

HPLC: Rt = 0.16 分钟; MS 182 [M+H]

步骤 5: 将 N-[3-(3-二甲基氨基-丙烯酰基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (40 mg, 0.22 mmol) 和 5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2H-吡啶-3-基胺 (37 mg, 0.20 mmol) 于 2 mL 乙酸中的混合物在 80°C 下加热过夜。随后将反应混合物浓缩并用乙酸乙酯稀释。通过反相色谱纯化获得 N-{3-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺 (67.3 mg, 产率为 70%)。

HPLC: Rt = 2.0 分钟; MS 481 [M+H]

MS (电喷雾): m/z 481.2 [M+H]

根据实例 1 的方法, 在最后步骤中使用适当酰基氯来制备实例 204。

实例 204

7-{3-[(吡啶-3-基羰基)氨基]苯基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 499.5 正 2.32

实例 205

N-(3-{3-[3-(二甲基氨基)丙-1-炔-1-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

步骤 1: 在室温下将 3-氨基苯乙酮 (3.0 g, 22 mmol)、3-三氟甲基-苯甲酰氯 (4.5 g,

22 mmol) 和吡啶 (3.5 mL, 43 mmol) 于 25 mL 二氯甲烷中的混合物搅拌 2 小时。将反应混合物用 200 mL 亚甲基稀释并用 50 mL 2 N HCl 和 100 mL 盐水洗涤。随后将所收集的有机层经硫酸钠干燥并浓缩, 得到 N-(3-乙酰基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (6.7 g, 产率为 100%), 其不经进一步纯化而用于下个步骤中。

HPLC: $R_t = 2.6$ 分钟; MS 308 [M+H]

步骤 2: 将 N-(3-乙酰基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (6.7 g, 22 mmol) 于 15 mL DFM-DMA 中的混合物在 60°C 下加热 20 小时。LC/MS 显示反应完成。将反应混合物浓缩, 得到呈黄色固体状的 N-[3-(3-二甲基氨基-丙烯酰基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (7.9 g)。

产物不经进一步纯化而用于下个步骤中。

步骤 3: 将 N-[3-(3-二甲基氨基-丙烯酰基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (3.9 g, 11 mmol) 和 5-溴-2H-吡啶-3-基胺 (1.9 g, 12 mmol) 于 30 mL 乙酸中的混合物在 80°C 下加热过夜。将反应混合物浓缩并用乙酸乙酯稀释。用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤有机溶液。将所收集的有机层浓缩并用快速色谱 (120 g 硅胶柱, 用 0-30% EtOAc/己烷洗提) 纯化, 得到 N-[3-(3-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (3.1 g, 产率为 60%)。

HPLC: $R_t = 2.9$ 分钟; MS 461, 463 [M+H]

步骤 4: 将 N-[3-(3-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (46 mg, 0.10 mmol)、二甲基-丙-2-炔基-胺 (8.3 mg, 0.1 mmol)、四(三苯基膦)钼 (6 mg, 0.005 mmol) 和碘化铜(I) (2 mg, 0.010 mmol) 于 2 mL 三乙胺中的混合物在 80°C 下搅拌 16 小时。

随后将反应混合物浓缩并通过反相色谱纯化, 得到 N-(3-{3-[3-(二甲基氨基)丙-1-炔-1-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺 (12 mg, 产率为 27%)。

MS (电喷雾): m/z 464 [M+H]

根据关于实例 203 所述的程序, 通过使用相应起始材料来制备实例 206-213。

实例 206

4-[7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯

MS (电喷雾): m/z 567.2 [M+H]

实例 207

N-{3-[2-(4-苄基哌嗪-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 557.2 [M+H]

实例 208

N-[3-(2-哌嗪-1-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 467.2 [M+H]

实例 209

N-(3-{2-[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 495.2 [M+H]

实例 210

N-(3-{2-[(2R)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 496.2 [M+H]

实例 211

N-(3-{2-[(2S)-2-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯烷-1-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 535.2 [M+H]

实例 212

{1-[7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基]吡咯烷-3-基}氨基甲酸叔丁酯

MS (电喷雾): m/z 567.2 [M+H]

实例 213

N-{3-[2-(3-氨基吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 467.2 [M+H]

根据关于实例 1 所述的程序, 通过在最后步骤中使用相应酸或酰基氯来制备实例 214-228。

实例 214

7-{3-[(吡嗪-2-基羰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 389.1 [M+H]

实例 215

7-(3-[[1-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 390.1 [M+H]

实例 216

7-(3-{{[(5-甲基吡嗪-2-基)羰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 403.1 [M+H]

实例 217

7-(3-{{[(4-氯吡啶-2-基)羰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 422.1 [M+H]

实例 218

7-{3-[(异喹啉-1-基羰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 438.1 [M+H]

实例 219

7-(3-{{[(1-甲基-1H-吡啶-2-基)羰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 440.2 [M+H]

实例 220

7-(3-{{[(5-甲基-2-苯基-2H-1,2,3-三唑-4-基)羰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

实例 221

7-(3-{{[(5-甲基-2-噻吩基)羰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 407.1 [M+H]

实例 222

7-(3-{{[(5-氯-2-噻吩基)羰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 427.1 [M+H]

实例 223

7-(3-{{[(5-溴-2-噻吩基)羰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

实例 224

7-{3-[[{5-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-2-噻吩基}羰基]氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 541.1 [M+H]

实例 225

7-{3-[(3,3-二甲基丁酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 381.2 [M+H]

实例 226

7-{3-[(3,5,5-三甲基己酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 423.2 [M+H]

实例 227

7-{3-[(3,5-二叔丁基苯甲酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 499.3 [M+H]

实例 228

7-{3-[(2-溴-5-氯苯甲酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 499 [M+H]

由 N-{3-[3-(4-氨基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (根据实例 154 的程序来制备) 和不同酰基氯或酸来制备实例 229-235。

实例 229

N-[3-(3-{4-[(甲氧基乙酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 544.2 [M+H]

实例 230

N-[3-(3-{4-[(N,N-二甲基甘氨酸基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 557.2 [M+H]

实例 231

N-[3-(3-{4-[(3-甲氧基丙酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 558.2 [M+H]

实例 232

N-[3-(3-{4-[(1H-咪唑-4-基乙酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 582.2 [M+H]

实例 233

N-[3-(3-{4-[(1H-四唑-5-基乙酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 582.2 [M+H]

实例 234

N-{3-[3-(4-{[4-(二甲基氨基)丁酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 587.2 [M+H]

实例 235

N-{3-[3-(4-{[(2-甲氧基乙氧基)乙酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 588.2 [M+H]

根据关于实例 1 所述的程序, 通过在最后步骤中使用相应酸或酰基氯来制备实例 236-248。

实例 236

1-甲基-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-1H-吡咯-2-甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 395.2 [M+H]

实例 237

N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]异喹啉-1-甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 443.2 [M+H]

实例 238

1-甲基-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-1H-吡啶-2-甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 445.2 [M+H]

实例 239

5-溴-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]噻吩-2-甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 476 [M+H]

实例 240

3,3-二甲基-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]丁酰胺

MS (电喷雾): m/z 386.2 [M+H]

实例 241

2-溴-5-氯-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 504 [M+H]

实例 242

7-{3-[(3-甲基苯甲酰基)氨基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 401.2 [M+H]

实例 243

7-(3-{{[(3-叔丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)羰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 447.2 [M+H]

实例 244

7-[3-({[(6-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)氨基]羰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

实例 245

7-(3-{{[(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基氨基)羰基]氨基}苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 446.1 [M+H]

实例 246

7-[3-({[(6-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)氨基]羰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

实例 247

7-[3-({[(3-甲基异噁唑-5-基)氨基]羰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 407.1 [M+H]

实例 248

7-[3-({[(5-甲基异噁唑-3-基)氨基]羰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

MS (电喷雾): m/z 407.1 [M+H]

根据关于实例 203 所述的程序, 通过使用相应起始材料来制备实例 249。

实例 249

N-{3-[2-(3-氧代哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 481.2 [M+H]

根据关于实例 203 所述的程序, 通过在步骤 5 中使用 5-氨基-1H-吡唑-3-醇代替 5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2H-吡唑-3-基胺来制备实例 250。

实例 250

N-[3-(2-羟基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 399.1 [M+H]

实例 251

N-{3-[2-(4-氧代哌啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

向 N-{3-[2-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-苯基}-3-三

氟甲基-苯甲酰胺[通过使用实例 203 中所述的程序,用 1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸烷代替 N-甲基-哌嗪来制备] (25 mg, 0.05 mmol) 中加入对甲苯磺酸吡啶鎓盐 (25 mg, 0.10 mmol) 和 1 mL 丙酮和 1 mL 水。在室温下将反应混合物搅拌 5 小时且随后浓缩。通过反相色谱纯化获得 N-{3-[2-(4-氧代哌啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺 (9.8 mg, 产率为 41%)。

HPLC: $R_t = 2.35$ 分钟; MS 480 [M+H]

MS (电喷雾): m/z 480.2 [M+H]

由 N-{3-[3-(3-氨基-苯基)-吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (根据实例 154 的程序制备) 和不同酰基氯或酸来制备实例 252-256。

实例 252

N-[3-(3-{3-[(甲氧基乙酰基)氨基]苯基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 546.2 [M+H]

实例 253

N-[3-(3-{3-[(N,N-二甲基甘氨酸基)氨基]苯基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 557.2 [M+H]

实例 254

N-[3-(3-{3-[(3-甲氧基丙酰基)氨基]苯基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 560.2 [M+H]

实例 255

N-[3-(3-{3-[(N-乙酰基甘氨酸基)氨基]苯基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 573.2 [M+H]

实例 256

N-[3-(3-{3-[(1H-四唑-5-基乙酰基)氨基]苯基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 584.2 [M+H]

实例 257

N-{3-[2-(2-{3-(二甲基氨基)丙基}氨基)吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯

基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

步骤 1: 在室温下将 2-氯-异烟酸 (4.0 g, 25.4 mmol)、碳酸氢钠 (5.33 g, 63.48 mmol) 和碘甲烷 (9.7 mL, 156.0 mmol) 于 N,N-二甲基甲酰胺 (60 mL) 中的混合物搅拌 20 小时。将混合物倒入水中并用乙醚萃取。将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并过滤。蒸发滤液得到油状物, 其在静置后固化得到呈白色固体状的 3.8 g (87%) 2-氯-异烟酸甲酯。MS 172.0 [M+H]。

步骤 2: 将无水 THF (100 ml)、CH₃CN (2.1 ml, 29.2 mmol) 和 tBuOK (5.4 g, 43.8 mmol) 的溶液在 0°C 下搅拌 5 分钟; 随后加入 2-氯-异烟酸甲酯。随后在室温下将反应物搅拌 10 分钟: TLC 指示反应完成。加入甲苯且蒸发溶剂, 得到 3-(2-氯-吡啶-4-基)-3-氧代-丙腈与唯一副产物 (相应 2-氯-异烟酸) 的混合物。

此混合物不经任何纯化而用于下个步骤中。

步骤 3: 向粗 3-(2-氯-吡啶-4-基)-3-氧代-丙腈于乙醇 (200 ml) 中的溶液中加入 NH₂NH₂·H₂O (13 ml) 和浓盐酸 (11 ml)。在 70°C 下将混合物搅拌过夜后, 反应完成。蒸发出乙醇, 用水稀释混合物且用 EtOAc 萃取产物。副产物可溶于水且有机相仅含有 5-(2-氯-吡啶-4-基)-2H-吡啶-3-基胺 (3.7 g), 其不经任何进一步纯化而以呈浅黄色固体状的纯产物形式回收 (经 3 个步骤产率为 61%)。

¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 11.93(s br, 1H); 8.34(d, 1H); 7.70(d, 1H); 7.64(dd, 1H); 5.92(s, 1H); 5.08(s br, 2H)。

步骤 4: 在室温下将 N-(3-(3-(二甲基氨基)丙烯酰基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺 (4 g, 11 mmol) 于 100 ml AcOH 中的溶液搅拌 15 分钟; 加入 5-(2-氯-吡啶-4-基)-2H-吡啶-3-基胺 (3.7 g, 11 mmol) 且将混合物回流加热 3 小时。加入 K₂CO₃ 的 2 M 溶液直到 pH = 6, 随后用水、EtOAc 和 MeOH 稀释混合物且将产物过滤。N-{3-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺不经任何进一步纯化而以产率为 75% 的呈白色固体状的纯产物形式回收。

¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 10.81(s br, 1H); 8.97(dd, 1H); 8.69(d, 1H); 8.54(d, 1H); 8.40(s, 1H); 8.36(d, 1H); 8.29(s, 1H); 8.09(dd, 1H); 7.94(m, 3H); 7.81 (dd, 1H); 7.64(dd, 1H); 7.64(s, 1H); 7.39(d, 1H)。

步骤 5: 将 N-{3-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (200 mg, 0.41 mmol) 悬浮于无水吡啶 (3 mL) 中且加入 3-二甲基氨基丙胺 (3 mL)。将反应混合物在微波炉中在 170°C 下加热 40 分钟, 随后加入额外量的胺 (2 mL) 且将反应混合物在微波照射下加热。需要 4/5 个周期来使反应完成 (包括加入胺)。

蒸发溶剂，加入 EtOAc 和水且将有机层分离并经 Na₂SO₄ 干燥。在蒸发溶剂后，将粗产物首先经硅胶 (EtOAc 和 EtOAc:MeOH = 1:1) 纯化且随后通过制备型 HPLC 纯化，产生呈黄色固体状的纯 N-{3-[2-(2-{[3-(二甲基氨基)丙基]氨基}吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺 (61 mg, 产率为 27%)。

¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 10.77(s, 1H); 8.78 (s br,1H); 8.71 (d, 1H); 8.67(s, 1H); 8.34(s, 1H); 8.31 (d, 1H); 8.09(d, 1H); 8.05-7.89(m, 3H); 7.81 (dd, 1H); 7.66(dd, 1H); 7.58(s, 1H); 7.54 (s,1H); 7.47(d, 1H); 7.34(d,1H); 3.45(dd, 2H); 3.14(m, 2H); 2.78(s, 6H); 1.95(m, 2H)。

MS (电喷雾): m/z 560.2 [M+H]

根据实例 257 的方法,通过到最后步骤中在吡啶或 NMP 中使 N-{3-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺与相应胺反应来制备实例 258-270。

实例 258

N-[3-(2-{2-[3-(吗啉-4-基丙基)氨基]吡啶-4-基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 602.3 [M+H]

实例 259

N-[3-(2-{2-[3-(哌啶-1-基丙基)氨基]吡啶-4-基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 600.3 [M+H]

实例 260

N-[3-(2-{2-[2-(吗啉-4-基乙基)氨基]吡啶-4-基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 588.3 [M+H]

实例 261

N-{3-[2-(2-{[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]氨基}吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 600.3 [M+H]

实例 262

N-{3-[2-(2-{[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]氨基}吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 583.3 [M+H]

实例 263

N-{3-[2-(2-{[2-(4-羟基哌啶-1-基)乙基]氨基}吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 602.4 [M+H]

实例 264

N-[3-(2-{2-[(2-哌啶-1-基乙基)氨基]吡啶-4-基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 586.3 [M+H]

实例 265

N-[3-(2-{2-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]吡啶-4-基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 572.4 [M+H]

实例 266

N-{3-[2-(2-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 546.3 [M+H]

实例 267

N-[3-(2-{2-[(3-吡咯烷-1-基丙基)氨基]吡啶-4-基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 586.4 [M+H]

实例 268

N-{3-[2-(2-{[2-(2-氧代咪唑啉烷-1-基)乙基]氨基}吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 587.3 [M+H]

实例 269

N-[3-(2-{2-[(3-氨基丙基)(甲基)氨基]吡啶-4-基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 546.4 [M+H]

实例 270

N-[3-(2-{2-[(2-氨基乙基)(甲基)氨基]吡啶-4-基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三

氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 532.4 [M+H]

实例 271

N-(3-{3-[3-(氨基羰基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

步骤 1: 向 N-[3-(3-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (500 mg, 1.08 mmol) 中加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (63 mg, 0.054 mmol)、 K_2CO_3 (2 M 溶液, 1.6 ml, 3.2 mmol) 和 DME (5 ml)。在室温下将混合物搅拌 30 分钟, 随后加入 3-乙氧基羰基苯基硼酸 (316 mg, 1.63 mmol)。将反应物在 85°C 下加热过夜, 随后蒸发出 DME。将残余物用水稀释并用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + 5\% \text{MeOH}$ 萃取。通过硅胶柱色谱 (洗提液: 从 CH_2Cl_2 到 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ 96:4 的梯度) 纯化所得粗产物。3-{7-[3-(3-三氟甲基-苯甲酰基氨基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-苯甲酸乙酯不经进一步纯化而用于下个步骤中。

步骤 2: 向 3-{7-[3-(3-三氟甲基-苯甲酰基氨基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-苯甲酸乙酯 (1.08 mmol) 中加入 NaOH (过量) 和 EtOH。在室温下搅拌所得混合物直到起始材料消失为止; 随后蒸发溶剂。将残余物悬浮于用 HCl 饱和的 Et_2O 中并在室温下搅拌 15 分钟。蒸发溶剂, 得到粗产物, 通过硅胶柱色谱 (洗提液: 从 AcOEt 到 AcOEt-MeOH 10:1 的梯度) 将其纯化。由 N-[3-(3-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺获得在两个步骤中产率为 64% (350 mg) 的呈黄色固体状的 3-{7-[3-(3-三氟甲基-苯甲酰基氨基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-苯甲酸。

(1H DMSO): 12.89(s br, 1H); 10.73(s, 1H); 8.88(s, 1H); 8.83(dd, 1H); 8.80(d, 1H); 8.55(dd, 1H); 8.40(d, 1H); 8.34(s, 1H); 8.31 (d, 1H); 8.06(d, 1H); 7.99(d, 1H); 7.90-7.77(m, 2H); 7.69-7.51 (m, 3H); 7.40-7.24(m, 1H)。

步骤 3: 向 3-{7-[3-(3-三氟甲基-苯甲酰基氨基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-苯甲酸 (345 mg, 0.687 mmol) 于 DMF (10 ml) 中的溶液中加入 DIPEA (275 μl , 1.58 mmol) 和 pybop (822 mg, 1.58 mmol)。在室温下将混合物搅拌 5 分钟, 且随后加入 THF 中的 NH_3 (过量)。在室温下搅拌过夜后, 蒸发溶剂。将粗物质首先通过硅胶柱色谱 (洗提液: 从 AcOEt 到 AcOEt-MeOH 25:1 的梯度) 纯化且随后通过制备型 HPLC 纯化, 得到呈黄色固体状的纯 3-{7-[3-(3-三氟甲基-苯甲酰基氨基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-苯甲酰胺 (61.3 mg, 产率为 18%)。

(1H DMSO): 10.73(s, 1H); 8.85(s, 1H); 8.79(d, 1H); 8.60(dd, 1H); 8.55(dd, 1H); 8.39(d, 1H); 8.35(s, 1H); 8.31 (d, 1H); 8.06(d, 1H); 7.99(d, 1H); 7.98(s br, 1H); 7.88(d, 1H); 7.81 (dd, 1H); 7.76(d, 1H); 7.65(dd, 1H); 7.54(dd, 1H)。

MS (电喷雾): m/z 502.2 [M+H]

根据实例 154 的方法, 通过 N-[3-(3-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺与相应经取代硼酸的反应来制备实例 272-274。

实例 272

N-[3-(3-{2-[(二甲基氨基)甲基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 516.3 [M+H]

实例 273

N-[3-(3-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 516.3 [M+H]

实例 274

N-[3-(3-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 516.2 [M+H]

根据关于实例 290 所述的改良程序, 使用 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (一定量) 和 N-[3-(3-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺在 80°C 下达 5 小时来制备实例 275 和 276。通过快速色谱 (己烷:EtOAc) 纯化粗混合物, 得到 N-{3-[3-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺 (32.8 mg, 产率为 17%) 和 4-[7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (29.8 mg, 产率为 13%)。

实例 275

N-{3-[3-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 4491 [M+H]

实例 276

4-[7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯

MS (电喷雾): m/z 549.2 [M+H]

根据关于实例 290 所述的程序, 使用适当经取代硼酸或硼酸酯来制备实例 277。

实例 277

N-{3-[3-(3-咪喃基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 447.1 [M+H]

根据实例 154 的方法, 通过 N-[3-(3-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺与相应经取代硼酸的反应来制备实例 278。

实例 278

N-{3-[3-(6-氨基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 475.2 [M+H]

根据实例 205 的方法, 通过 N-[3-(3-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺与相应经取代炔的反应来制备实例 279。

实例 279

N-(3-{3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)戊-1-炔-1-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 547.2 [M+H]

根据实例 154 的方法, 通过 N-[3-(3-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺与相应经取代硼酸的反应来制备实例 280 和 281。

实例 280

N-[3-(3-{2-[2-(二甲基氨基)乙基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 530.2 [M+H]

实例 281

N-[3-(3-{3-[2-(二甲基氨基)乙基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 530.1 [M+H]

根据实例 205 的方法, 通过 N-[3-(3-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺与相应经取代炔的反应来制备实例 282。

实例 282

N-{3-[3-(5-吗啉-4-基戊-1-炔-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 534.1 [M+H]

实例 283

N-{3-[3-(6-{2-(二甲基氨基)乙基}氨基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

步骤 1: 向 N-[3-(3-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (300 mg, 0.65 mmol) 于 DME (3 ml) 中的溶液中加入 Pd(PPh₃)₄ (112 mg, 0.15 eq)、K₂CO₃ (2 M 溶液, 3 ml, 10 eq) 和 2-氯吡啶-5-硼酸 (200 mg, 1.3 mmol)。将反应混合物在微波炉中在 175°C 下加热 20 分钟, 随后用 NaHCO₃ 饱和溶液稀释并用 AcOEt 萃取。

将有机相干燥并在真空下蒸发; 粗 N-{3-[3-(6-氯-吡啶-3-基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺不经进一步纯化而用于下个步骤中。

步骤 2: 根据实例 257 的方法, 用吡啶作为溶剂, 使 N-{3-[3-(6-氯-吡啶-3-基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺与 N,N-二甲基氨基乙胺反应, 得到 N-{3-[3-(6-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺 (13.9 mg, 两个步骤的产率为 3.9%)。

(1H CD₃OD): 8.82(m, 1H); 8.65(d, 1H); 8.56(m, 1H); 8.51(s, 1H); 8.31-8.21(m, 3H); 7.96-7.86(m, 3H); 7.74(dd, 1H); 7.62(dd, 1H); 7.20(d, 1H); 6.81(dd, 1H); 3.72(m, 2H); 3.37(m, 2H); 2.99(s, 6H)。

MS (电喷雾): m/z 546.2 [M+H]

根据实例 257 的方法, 用吡啶作为溶剂, 通过 N-{3-[3-(6-氯-吡啶-3-基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺与甲胺的反应来制备实例 284, 得到 N-(3-{3-[6-(甲基氨基)吡啶-3-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺 (13.7 mg, 两个步骤的产率为 4.1%)。

(1H CD₃OD): 8.73(m, 1H); 8.69(d, 1H); 8.59(s, 1H); 8.56(dd, 1H); 8.49(dd, 1H); 8.29(m, 1H); 8.24(m, 1H); 7.97-7.87(m, 3H); 7.74(m, 1H); 7.62(dd, 1H); 7.24(d, 1H); 6.99(d, 1H); 3.04(s, 3H)。

实例 284

N-(3-{3-[6-(甲基氨基)吡啶-3-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 489.1 [M+H]

根据关于实例 290 所述的程序, 使用适当经取代硼酸或硼酸酯来制备实例 285 和 286。

实例 285

N-(3-{3-[4-(羟基甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 487.3 [M+H]

实例 286

N-(3-{3-[3-(羟基甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 487.4 [M+H]

使用实例 109 的方法, 通过使 3-(4-溴苯基)-1H-吡唑-5-胺与 N-[3-(3-二甲基氨基-丙烯酰基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺反应来制备实例 287。

实例 287

N-{3-[2-(4-溴苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 537.2 [M+H]

根据实例 154 的方法, 通过 N-[3-(3-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺与相应经取代硼酸的反应来制备实例 288-289。

实例 288

N-[3-(3-{4-[(二甲基氨基)磺酰基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 566.5 [M+H]

实例 289

N-[3-(3-{4-[2-(二甲基氨基)乙基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 530.1 [M+H]

实例 290

3-(三氟甲基)-N-(3-{3-[2-(三氟甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)苯甲酰胺

向 N-[3-(3-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (100 mg, 0.216 mmol) 于乙二醇二甲醚 (3 mL) 中的溶液中加入 2-(三氟甲基)苯基硼酸 (82 mg, 0.433 mmol)、与二氯甲烷络合的[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯化钨(II) (35 mg, 0.043 mmol)、碳酸钠 (2 M 水溶液, 0.43 mL, 0.864 mmol)。在 100°C 下微波加热 1000 秒后, 将溶液用乙酸乙酯稀释, 用硅藻土过滤, 浓缩并通过 HPLC 纯化, 得到 3-(三氟甲基)-N-(3-{3-[2-(三氟甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)苯甲酰胺 (11.8 mg, 产率为 10%)。

HPLC: R_t = 2.75 分钟; MS 525.1 [M-H]

根据关于实例 290 所述的程序, 使用适当经取代硼酸或硼酸酯来制备实例 291-300。

N-(3-{3-[3-(羟基甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 487.4 [M+H]

实例 291

3-(三氟甲基)-N-(3-{3-[3-(三氟甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 525.1 [M+H]

实例 292

3-(三氟甲基)-N-(3-{3-[4-(三氟甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 525.1 [M+H]

实例 293

N-{3-[3-(2-氰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 484.1 [M+H]

实例 294

N-{3-[3-(3-氰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 484.1 [M+H]

实例 295

N-{3-[3-(4-氰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 484.1 [M+H]

实例 296

3-[7-(3-{3-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯甲酸甲酯

MS (电喷雾): m/z 517.1 [M+H]

实例 297

4-[7-(3-{3-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯甲酸甲酯

MS (电喷雾): m/z 517.1 [M+H]

实例 298

N-{3-[3-(2-乙酰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 501.1 [M+H]

实例 299

N-{3-[3-(3-乙酰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 501.1 [M+H]

实例 300

N-{3-[3-(4-乙酰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 501.1 [M+H]

根据实例 154 的方法, 通过 N-[3-(3-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺与相应经取代硼酸的反应来制备实例 301。

实例 301

N-{3-[3-(2-氯吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 494.3 [M+H]

实例 302

N-[3-(5-甲基-2-吡啶-4-基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

步骤 1: 将 3-二甲基氨基-1-(3-硝基-苯基)-丁-2-烯-1-酮 (0.205 g, 1.28 mmol) 和 5-吡啶-4-基-2H-吡啶-3-基胺 (0.3 g, 1.28 mmol) 于 3 mL 乙酸中的混合物在 80°C 下加热过夜。在冷却到室温后, 固体沉淀出来, 将其过滤, 用冷乙酸洗涤并在真空中干燥, 得到呈黄色固体状的纯 5-甲基-7-(3-硝基-苯基)-2-吡啶-4-基-吡啶并[1,5-a]嘧啶 (0.131 g, 产率为 31%)。

MS 332.2 [M+H]

步骤 2: 在氮气下向 5-甲基-7-(3-硝基-苯基)-2-吡啶-4-基-吡啶并[1,5-a]嘧啶 (0.10 g, 0.30 mmol) 于二甲基甲酰胺、四氢呋喃和甲醇的混合物 (3 mL/2 mL/2 mL) 中的悬浮液中加入 0.015 g 的 10% 钯/碳。用氢气替换氮气氛, 且在室温下在氢气气氛中搅拌反应混合物。在用氮气替换氢气后, 通过过滤去除钯/碳, 且用 1:1 二氯甲烷/甲醇进一步洗涤。在真空中去除溶剂后, 从乙醚中沉淀出产物 3-(5-甲基-2-吡啶-4-基-吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯胺且其直接用于下个步骤中。

MS 302.0 [M+H]。

步骤 3: 在室温下将 3-(5-甲基-2-吡啶-4-基-吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯胺 (91 mg, 0.3 mmol)、3-三氟甲基-苯甲酰氯 (0.045 mL, 0.3 mmol) 和 1 mL 吡啶的混合物搅拌 3 天。在真空中去除溶剂, 且将粗产物溶解于 DMSO 中。在通过过滤去除不溶性物质后, 通过 HPLC (反相) 纯化产物, 得到呈灰白色固体状的 N-[3-(5-甲基-2-吡啶-4-基-吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (23 mg, 产率为 16%)。

MS 474.3 [M+H]

MS (电喷雾): m/z 474.3 [M+H]

实例 303

N-(3-{3-[2-(1-羟基乙基)苯基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

向 N-{3-[3-(2-乙酰基苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-{3-[3-(2-乙酰基苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺 (20 mg, 0.039 mmol) 于甲醇 (3 mL) 中的溶液中加入硼氢化钠 (4 mg, 0.12 mmol)。在室温下将混合物搅拌 4 小时且在真空下去除溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯中, 用水洗涤, 经

无水硫酸钠干燥，浓缩，通过快速色谱纯化，得到 N-(3-{3-[2-(1-羟基乙基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺 (8 mg, 产率为 40%)。

MS (电喷雾): m/z 503.2 [M+H]

根据关于实例 303 所述的程序，由 N-{3-[3-(3-乙酰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺 (14.7 mg, 产率为 69%) 来制备实例 304。

MS (电喷雾): m/z 503.2 [M+H]

根据关于实例 290 所述的程序，使用适当经取代硼酸或硼酸酯来制备实例 305。

实例 305

N-{3-[3-(2-甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 473.1 [M+H]

实例 306

N-{3-[3-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

步骤 1: 在室温下将 3-氨基吡唑 (44 mg, 0.5 mmol) 和 1-甲基-4-哌啶酮 (0.12 mL, 1.0 mmol) 于冰乙酸 (1 mL) 中的混合物搅拌 3 小时。将溶剂蒸发到干燥，得到呈黄色泡沫状的 4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢-吡啶-4-基)-2H-吡唑-3-基胺，其不经进一步纯化而用于下个步骤中。

步骤 2: 根据实例 205 (步骤 3) 所用的方法，由粗 4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢-吡啶-4-基)-2H-吡唑-3-基胺和 N-[3-(3-二甲基氨基-丙烯酰基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺来制备 N-{3-[3-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺。Mp: 163°C-165°C, MS (电喷雾): m/z 478.3 [M+H]。

实例 307

N-(3-{3-[1-(2-吡咯烷-1-基乙基)-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

向 N-{3-[3-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-{3-[3-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺 (33.8 mg, 0.075 mmol) 于 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中的溶液中加入 1-(2-氯乙基)吡咯烷盐酸盐 (15.3 mg, 0.090 mmol) 和碳酸铯 (5.8 mg, 0.18 mmol) 以及催化量的碘化四丁基铵 (5.50 mg, 0.015 mmol)。将混合物在 65°C 下加热 24 小时。将溶液用乙酸乙酯稀释，用水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤，浓缩并通过快速色谱 (EtOAc:MeOH) 纯化，得到呈黄色固体状的 N-(3-{3-[1-(2-吡咯烷-1-基乙基)-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺。

基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺 (17.6 mg, 产率为 43%)。

MS (电喷雾): m/z 546.4 [M+H]

根据关于实例 290 所述的程序, 使用适当经取代硼酸或硼酸酯来制备实例 308。

实例 308

N-{3-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 463.3 [M+H]

实例 309

N-{3-[3-(1-甲基哌啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

将 N-{3-[3-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺 (0.06 g, 0.13 mmol) 和 10%钯/碳 (20 mg) 于乙醇 (15 mL) 中的混合物在 45 psi 的 H₂ 下用帕尔 (Parr) 振荡器振荡 20 小时。将混合物滤过硅藻土 (Celite) 垫, 用乙醇洗涤且将滤液蒸发到干燥。通过硅胶快速色谱 (甲醇/二氯甲烷) 纯化残余物, 得到 0.042 g (68%) 呈白色固体状的 N-{3-[3-(1-甲基哌啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺。Mp: 183°C-185°C, MS 480.3 [M+H]。

根据关于实例 290 所述的程序, 使用适当经取代的硼酸或硼酸酯来制备实例 310-312。

实例 310

N-{3-[3-(3,5-二甲酰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 513.3 [M+H]

实例 311

N-{3-[3-(6-氟吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 478.1 [M+H]

实例 312

N-{3-[3-(6-甲氧基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 490.1 [M+H]

根据实例 154 的方法, 通过 N-[3-(3-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺与相应经取代硼酸的反应来制备实例 313。

实例 313

N-{3-[3-(5-甲酰基-2-咪唑基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 477.2 [M+H]

实例 314

3-[7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯甲酸

MS (电喷雾): m/z 503.2 [M+H]

向 3-[7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯甲酸甲酯 (16 mg, 0.031 mmol) 于甲醇-THF-水 (4 mL/2 mL/1 mL) 中的溶液中加入 LiOH 溶液 (2 N, 0.14 mL, 0.27 mmol)。在室温下将混合物搅拌 24 小时。用 10%柠檬酸酸化溶液。用乙酸乙酯萃取整个溶液。将有机层用水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩, 得到呈黄色固体状的 3-[7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯甲酸 (14 mg, 产率为 90%)。

MS 503.2 [M+H]

实例 315

N-(3-{3-[4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

步骤 1: 在室温下将(4-溴甲基苯基)硼酸 (0.118 g, 0.51 mmol) 与吡咯烷 (0.082 mL, 1.0 mmol) 的混合物在 1 mL 四氢呋喃中搅拌 2 小时。在减压下浓缩反应混合物且粗 4-吡咯烷-1-基甲基苯基硼酸不经进一步纯化而用于下个步骤中。

步骤 2: 根据实例 154 的方法, 通过 N-[3-(3-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺与 4-吡咯烷-1-基甲基苯基硼酸的反应来制备 N-(3-{3-[4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺 (0.058 g, 产率为 42%)。

MS: [M+H]⁺ 542.4, MS-HPLC: [M+H]⁺ 542.2, 在 t_R 为 11.6 分钟时。

MS (电喷雾): m/z 542.4 [M+H]

实例 316

N-(3-{3-[5-(吡咯烷-1-基甲基)-2-咪唑基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 530.4 [M+H]

将 N-{3-[3-(5-甲酰基-2-咪唑基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺 (0.074 g, 0.155 mmol) 和吡咯烷 (0.062 mL, 0.775 mmol) 于 1.6 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮和 3.2 mL 二氯甲烷中的溶液冷却到 5°C。向其中加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.13 g, 0.620 mmol)。将混合物搅拌 5 分钟, 随后加入三滴冰乙酸。在室温下搅拌过夜。加入饱和碳酸氢钠且将所得水性混合物用二氯甲烷分溶并用盐水洗涤。将所得有机层经硫酸

根据实例 283 步骤 1 的程序, 通过使 N-[3-(3-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-3-三氟甲基苯甲酰胺与 5-甲酰基呋喃-3-硼酸频哪醇酯反应来制备实例 321。在通过硅胶色谱纯化后, 获得产率为 33% 的呈黄色固体状的 N-{3-[3-(5-甲酰基-3-呋喃基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺。

实例 321

N-{3-[3-(5-甲酰基-3-呋喃基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS: $[M+H]^+$ 477.1

根据实例 316 的程序, 通过使 N-{3-[3-(5-甲酰基-3-呋喃基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺与 N-乙基哌嗪反应来制备实例 322。在通过硅胶色谱纯化后, 获得产率为 89% 的 N-[3-(3-{5-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]-3-呋喃基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺。

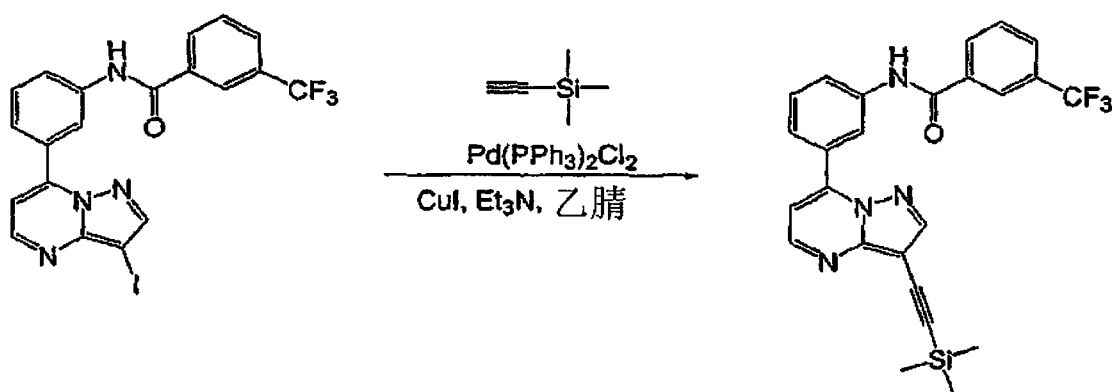
实例 322

N-[3-(3-{5-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]-3-呋喃基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS: $[M+H]^+$ 575.5

实例 323

3-(三氟甲基)-N-(3-{3-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)苯甲酰胺:



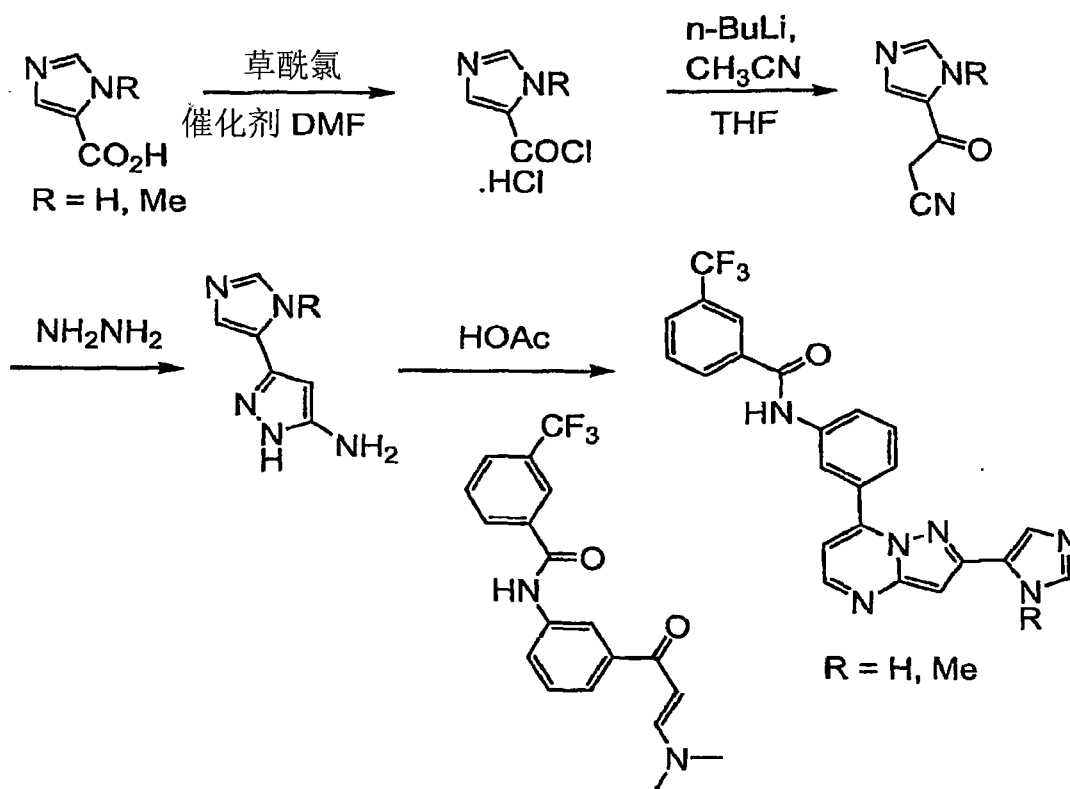
在氮气氛下向 N-[3-(3-碘吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺 (实例 320) (240 mg, 0.473 mmol) 和三甲基甲硅烷基乙炔 (193 mg, 0.27 mL, 1.96 mmol) 于三乙胺 (2 mL) 和乙腈 (2 mL) 中的溶液中加入二氯双(三苯基膦)钯(II) (92 mg, 131 mmol) 和碘化铜 (49 mg, 0.262 mmol)。在室温下将混合物搅拌过夜。将混合物浓缩

并溶解于乙酸乙酯中。将此有机溶液用饱和氯化钠溶液洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并浓缩，得到黑色残余物。通过柱色谱（己烷:乙酸乙酯）纯化此残余物，得到黄色固体（31 mg，产率为 14%）。

MS 479.3 [M+H]

实例 324

N-{3-[2-(咪唑-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺



(R = H)

步骤 1: 在室温下向 10 mL 草酰氯溶液中加入 4-咪唑甲酸 (1.0 g, 8.92 mmol)，接着加入 2 滴二甲基甲酰胺。将混合物加热到回流达 90 分钟，随后冷却到室温。在通过蒸发去除溶剂后，加入甲苯且蒸发到干燥两次，得到 1.49 g 定量产率的呈黄色固体状的咪唑-4-羰基氯盐酸盐。此产物不经纯化而用于随后步骤中。

步骤 2: 使用干冰/丙酮浴将 50 mL 四氢呋喃溶液冷却到 -78℃。向其中加入正丁基锂 (18.8 mL 的 2.5 M 己烷溶液, 44.6 mmol)。10 分钟后，再经 10 分钟用注射器缓慢加入乙腈 (2.8 mL, 53.5 mmol)。将所得溶液再搅拌 30 分钟，在此期间形成白色沉淀物。分两份向其中加入 1.49 g 粗咪唑-4-羰基氯盐酸盐。将混合物进一步搅拌 45 分钟，此时从红色溶液中沉淀出固体。将溶液升温到 0℃，且过滤出固体。通过硅胶色谱（用

7:3 到 85:15 二氯甲烷/甲醇的梯度洗提) 进行固体的纯化, 得到 0.60 g (产率为 50%) 呈深色蜡状固体的 3-(咪唑-5-基)-3-氧代丙腈。

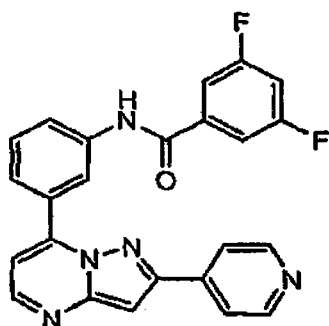
步骤 3: 向 3-(咪唑-5-基)-3-氧代丙腈 (0.3 g, 2.22 mmol) 于乙醇 (8 ml) 中的溶液中加入 $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.2 ml, 4.19 mmol) 和一滴浓盐酸。在回流下将混合物搅拌 3 小时后, 反应完成。在吸气器压力下、随后在高真空下蒸发出乙醇, 得到呈深棕色油状的粗 5-(咪唑-4-基)-2H-吡唑-3-基胺, 其不经纯化而用于下个步骤中。

步骤 4: 根据实例 58 步骤 3 的程序, 使粗 5-(咪唑-4-基)-2H-吡唑-3-基胺 (0.11 g, 0.74 mmol) 与 N-[3-(3-二甲基氨基-丙烯酰基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺在乙酸 (2.5 mL) 中反应, 得到 0.056 g (产率为 17%) 呈浅黄色固体状的 N-{3-[2-(咪唑-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺。

MS (电喷雾): m/z 449.3 [M+H]

实例 325

3,5-二氟-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-苯甲酰胺



步骤 1: 3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯胺二盐酸盐

将 8.726 g (27.5 毫摩尔) 7-(3-硝基苯基)-2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶 (根据实例 1 步骤 1 和 2 的方法, 在步骤 2 中使用 5-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基胺而制备) 于 150 mL 乙酸中的溶液升温到 80°C 且经 15 分钟分若干份加入 7.679 g (137.5 毫摩尔) 铁粉。将混合物在 80°C 下搅拌 3 小时且使其冷却到室温。滤出沉淀固体且将滤液浓缩并再过滤 4 次。弃去所收集的固体无机盐且将最终母液浓缩到干燥, 得到所需苯胺与其相应乙酰苯胺 (acetanilide) 的混合物。将此粗混合物在乙醇与约 10 N 盐酸的 5:2 混合物中回流 3 小时。在冷却并在室温下搅拌过夜后, 将产物过滤, 用乙醇洗涤并干燥, 得到呈棕褐色固体状的产物, 其不经额外纯化而使用。

MS (电喷雾): m/z 288 [M+H]

步骤 2: 3,5-二氟-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺

向 0.097 g (0.30 毫摩尔) 3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯胺二盐酸盐与 0.005 g (0.04 毫摩尔) 4-(二甲基氨基)吡啶的混合物中加入 0.106 g (0.60 毫摩尔) 3,5-二氟苯甲酰氯。将反应混合物过滤, 向滤液中加入 10 mL 水且过滤所得沉淀物, 得到 0.148 g 粗产物。通过 HPLC 纯化 0.060 g 份, 得到 0.047 g 纯 3,5-二氟-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺。

MS (电喷雾): m/z 428 [M+H]

实例 326

7-(2-甲氧基-5-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

步骤 1: (2E)-3-(二甲基氨基)-1-(2-甲氧基-5-硝基苯基)丙-2-烯-1-酮

向 0.800 g (4.37 mmol) 5'-氨基-2'-氟苯乙酮的溶液中加入 3 mL MDF-二甲基缩醛且将所得混合物在回流下加热过夜且随后在真空中浓缩。将残余物用乙醚湿磨并过滤, 得到(2E)-3-(二甲基氨基)-1-(2-甲氧基-5-硝基苯基)丙-2-烯-1-酮。

步骤 2: 7-(2-甲氧基-5-硝基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

根据实例 58 步骤 3 的方法, (2E)-3-(二甲基氨基)-1-(2-甲氧基-5-硝基苯基)丙-2-烯-1-酮与 3-氨基-4-乙氧羰基吡唑得到 7-(2-甲氧基-5-硝基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯。

步骤 3: 7-(5-氨基-2-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

向 0.074 g (0.216 mmol) 7-(2-甲氧基-5-硝基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯于 3 mL 乙酸乙酯中的溶液中加入 0.010 g 10% Pd/C 且使用气球将所得混合物置于 1 atm 氢气下。将反应物在室温下搅拌 12 小时且随后滤过硅藻土。在真空中浓缩滤液, 得到 7-(5-氨基-2-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯, 其不经纯化而用于下个步骤中。

步骤 4: 根据实例 1 步骤 4 的程序, 将 7-(5-氨基-2-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯转化为 7-(2-甲氧基-5-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯, 在用乙酸乙酯/己烷 (3:2) 洗提的柱色谱后, 其以黄色固体形式分离。

MS (电喷雾): m/z 485 [M+H]

实例 327

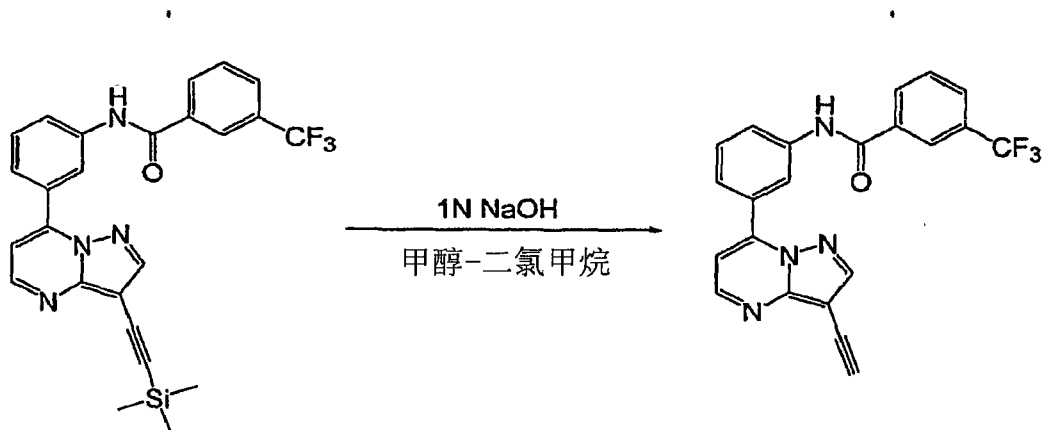
N-(4-甲氧基-3-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

根据用于制备 7-(2-甲氧基-5-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯的程序, 但在步骤 2 中使用 3-氨基吡唑代替 3-氨基-4-乙氧羰基吡唑, 获得呈灰白色固体状的 N-(4-甲氧基-3-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺。

MS (电喷雾): m/z 413 [M+H]

实例 328

N-[3-(3-乙炔基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺:



向 3-(三氟甲基)-N-(3-{3-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)苯甲酰胺 (25 mg, 0.052 mmol) 于甲醇-二氯甲烷 (5 mL-1 mL) 中的溶液中加入 1 mL 的 1 N 氢氧化钠溶液。将混合物在室温下搅拌 1 小时且用 1 N 盐酸盐溶液中和。将混合物浓缩以去除有机溶剂并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到黄色残余物。通过柱色谱 (己烷: 乙酸乙酯) 纯化残余物, 得到黄色固体 (9 mg, 产率为 43%)。

MS 406.9 [M+H]

根据实例 283 步骤 1 的程序, 通过使 N-[3-(3-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-3-三氟甲基苯甲酰胺与 1-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊烷-2-基)-苯基]-哌嗪反应来制备实例 329。在通过硅胶色谱纯化后, 获得产率为 38% 的呈黄色固体状的 N-[3-(3-{4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺。

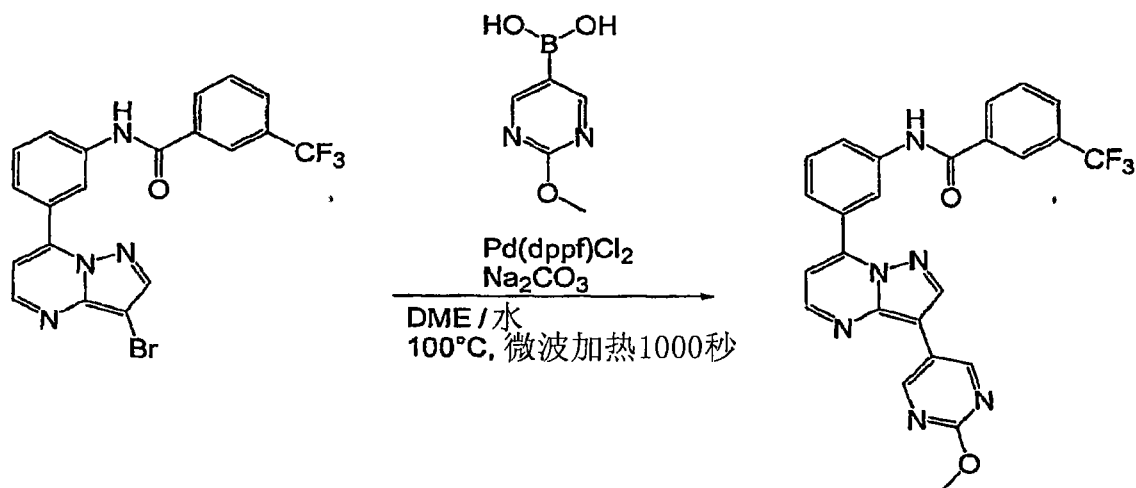
实例 329

N-[3-(3-{4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS: [M+H]⁺ 571.4

实例 330

N-{3-[3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

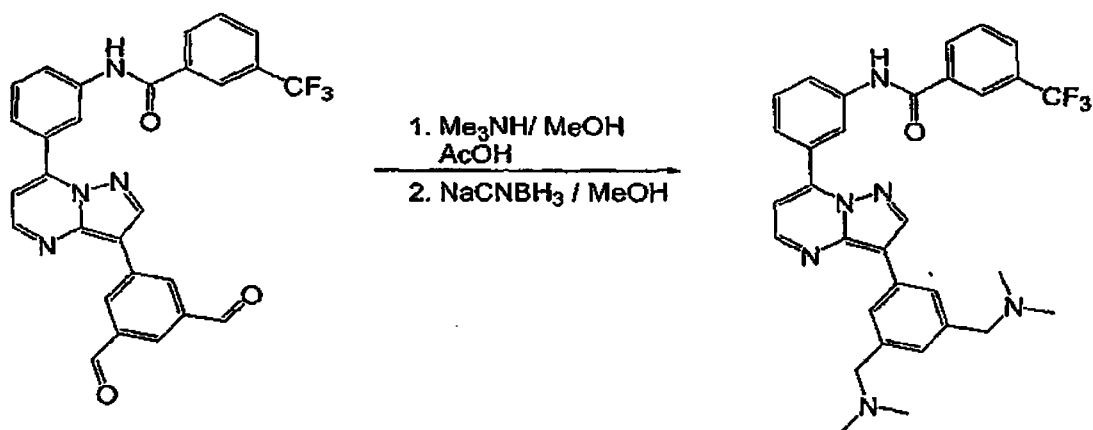


向 N-[3-(3-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (100 mg, 0.216 mmol) 于乙二醇二甲醚 (3 mL) 中的溶液中加入 2-甲氧基嘧啶-5-硼酸 (66 mg, 0.433 mmol)、与二氯甲烷络合的[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯化钯(II) (35 mg, 0.043 mmol)、碳酸钠 (2 M 水溶液, 0.43 mL, 0.864 mmol)。在 100°C 下微波加热 1000 秒后, 将溶液用乙酸乙酯稀释, 用硅藻土过滤, 浓缩并通过 HPLC 纯化 (10 mg, 产率为 10%)。

MS 489.2 [M-H]

实例 331

N-[3-(3-{3,5-双[(二甲基氨基)甲基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺:



向 N-[3-(3-(3,5-二甲酰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺 (42 mg, 0.08 mmol) 于甲醇 (10 mL) 中的溶液中加入二甲胺 (于甲醇中的 2 M 溶液, 0.16 mL, 0.32 mmol)。在搅拌 1 小时后, 将乙酸 (5 mg, 0.08 mmol) 和氰基硼氢化钠

(20 mg, 0.32 mmol) 加入溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜，浓缩得到黄色残余物。将此残余物溶解于甲醇中并过滤以去除固体残余物。将滤液浓缩并通过 HPLC 纯化 (9.7 mg, 产率为 22%)。

MS 573.4 [M+H]

实例 332

N-[3-(3-碘吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-4-甲氧基苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

向 10 mL 二氯甲烷中的 0.204 g (0.495 mmol) N-(4-甲氧基-3-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺中加入 0.134 g (0.594 mmol) N-碘丁二酰亚胺且在室温下将反应物搅拌 24 小时。将所得混合物用饱和亚硫酸氢钠和水洗涤，经硫酸镁干燥，过滤并在真空中浓缩，得到 0.266 g N-[3-(3-碘吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-4-甲氧基苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺。MS (电喷雾): m/z 539 [M+H]

实例 333

N-[4-氟-3-(3-碘吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

向 5 mL 氯仿中的 0.036 g (0.09 mmol) 产物 N-(4-氟-3-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺 (实例 318) 中加入 0.024 g (0.108 mmol) N-碘丁二酰亚胺且将反应物在室温下搅拌 24 小时。将所得混合物用饱和亚硫酸氢钠和水洗涤，经硫酸镁干燥，过滤并在真空中浓缩。用乙酸乙酯洗涤残余物，得到 N-[4-氟-3-(3-碘吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺。

MS (电喷雾): m/z 527 [M+H]

实例 334

3-(二氟甲基)-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺

步骤 1: 3-(二氟甲基)苯甲酰氯

将 0.10 g (0.61 mmol) 3-(二氟甲基)苯甲酸 (WO 2002050019)、草酰氯 (0.16 mL, 1.83 mmol) 和 DMF (3 滴) 于二噁烷 (1 mL) 中的混合物在室温下搅拌 2 小时。随后在减压下去除溶剂，得到粗 3-(二氟甲基)苯甲酰氯。

步骤 2: 将 3-(2-(吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯胺 (0.219 mg, 0.61 mmol)、3-(二氟甲基)苯甲酰氯 (0.116 mg, 0.61 mmol)、三乙胺 (0.85 mL, 6.1 mmol) 于 NMP 中的混合物在室温下搅拌 3 小时。将反应物过滤，且将粗混合物首先经 HPLC (乙腈/水/三氟乙酸) 纯化，接着使用二氯甲烷中的 5% 甲醇经硅胶进一步纯化，得到呈黄色固体状的 3-(二氟甲基)-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺 (13.3 mg, 产率为 10%)。

MS 442.3 [M+H]。

根据实例 283 步骤 1 的程序，通过使 N-[3-(3-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-3-三氟甲基苯甲酰胺与 1-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)吡啶-2-基]哌嗪反应来制备实例 335。在通过硅胶色谱纯化后，获得产率为 38%的呈黄色固体状的 N-(3-{3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺。

实例 335

N-(3-{3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS: [M+H]⁺ 558.4

根据关于实例 330 所述的程序，通过使用相应起始材料来制备实例 336、337、338 和 339。

实例 336

N-{3-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 478.3 [M+H]

实例 337

N-[3-(3-嘧啶-5-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 461.1 [M+H]

实例 338

N-(3-{3-[2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 504.1 [M+H]

实例 339

N-{3-[3-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (电喷雾): m/z 546.3 [M+H]

实例 340

7-[3-(3-三氟甲基-苯甲酰基氨基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸

向叔丁醇钾（1 M THF, 14.2 mL, 14.16 mmol）的悬浮液中加入异噁唑-5-甲酸甲酯（1.2 g, 9.44 mmol）和 CH₃CN（0.464 g, 11.33 mmol）于甲苯中的预混合溶液。立即沉淀出固体且变得难以搅拌。经 19 小时将反应物加热到 80°C。通过过滤收集钾盐，将其用甲苯、乙醚洗涤并干燥，得到呈棕色固体状的 3-异噁唑-5-基-3-氧代-丙腈（1.68 g）。

质谱（+ESI）：137 (M+H)⁺。

步骤 5: 5-异噁唑-5-基-2H-吡唑-3-基胺

将 3-异噁唑-5-基-3-氧代-丙腈（1.2 g, 9.44 mmol）、单水合肼（0.916 mL, 18.84 mmol）、HCl（0.717 mL, 23.6 mmol）于乙醇（25 mL）中的混合物加热到回流达 19 小时。薄层色谱揭示反应在很大程度上完成。将混合物冷却，过滤（弃去无机固体），随后用饱和 NaHCO₃ 水溶液（2 mL）碱化且将混合物蒸发到干燥，获得 5-异噁唑-5-基-2H-吡唑-3-基胺（0.5 g, 35.1%）。

质谱（+ESI）：151 (M+H)⁺。

步骤 6: 7-[3-(3-三氟甲基-苯甲酰基氨基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸

将 N-[3-(3-二甲基氨基-丙烯酰基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺（0.965 g, 2.66 mmol）和 5-异噁唑-5-基-2H-吡唑-3-基胺（0.5 g, 3.33 mmol）于乙酸中的溶液在 100°C 下加热 19 小时。在真空中去除溶剂。用乙酸乙酯（200 mL）稀释粗油状物（1.2 g），且用饱和 NaHCO₃ 水溶液（2×50 mL）和盐水（50 mL）洗涤有机物。将有机物经 MgSO₄ 干燥，过滤并在真空中浓缩，得到粗油状物。通过柏替吉色谱（滤筒 40m）（洗提液为 100% EtOAc，随后 EtOAc 中的 5% 甲醇）进一步纯化粗产物，获得呈无定形固体状的 7-[3-(3-三氟甲基-苯甲酰基氨基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸（0.2 g, 16.8%）。

质谱（+ESI）：450 (M+H)⁺。

根据关于实例 330 所述的改良程序，通过使 N-[4-氟-3-(3-碘吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺与 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)-吡唑-1-甲酸叔丁酯在热条件（在 1,2-二甲氧基乙烷/碳酸钾水溶液中在 80°C 下达 16 小时）下反应来制备实例 341 和 342。通过快速色谱（己烷:乙酸乙酯）纯化粗化合物，得到 N-{4-氟-3-[3-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺（11.6 mg，产率为 13%）和 4-[7-(2-氟-5-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯（11.7 mg，产率为 11%）。

实例 341

N-{4-氟-3-[3-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS 467.3 [M+H]

实例 342

4-[7-(2-氟-5-{3-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯

MS 567.3 [M+H]

根据实例 257 步骤 5 的程序，通过使 N-{3-[3-(2-氯吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺与 N-甲基哌嗪在 NMP 中反应来制备实例 343。在通过 HPLC (乙腈/水/三氟乙酸) 纯化后，获得 14 mg 呈米色固体状的 N-(3-{3-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺 (产率为 9%)。

实例 343

N-(3-{3-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS: [M+H]⁺ 558.4

实例 344

N-(4-氟-3-{3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

将 N-[4-氟-3-(3-碘吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺 (80 mg, 0.15 mmol)、1-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)吡啶-2-基]哌嗪 (55 mg, 0.18 mmol)、与 CH₂Cl₂ 络合的 [1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯化钡(II) (6 mg, 0.007 mmol) 的混合物合并到 0.8 mL 乙二醇二甲醚和 0.4 mL 的 2 M 碳酸钠水溶液中并通过微波在 170°C 下加热 1200 秒。将反应混合物蒸发，再溶解于 DMSO 中并通过反相 HPLC 纯化，得到呈黄色固体状的 N-(4-氟-3-{3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺 (43 mg, 产率为 42%)。

MS: [M+H]⁺ 576.3

实例 345

N-[4-氯-3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

根据 N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺 (实例 109) 的程序，N-{4-氯-3-[(2E)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺 (根据实例 58 步骤 1 的程序由 5'-氨基-2'-氯苯乙酮制备) 和 5-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基胺得到呈棕褐色固体状的 N-[4-氯-3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺。

MS (电喷雾): m/z 494 [M+H]

实例 346

7-(2-氯-5-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

根据 2-甲基-7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (实例 58) 的方法, 从 5'-氨基-2'-氯苯乙酮起始且在步骤 3 中使用 3-氨基-4-乙氧羰基吡唑, 在用乙醚湿磨后获得呈白色固体状的 7-(2-氯-5-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯。

MS (电喷雾): m/z 489 [M+H]

实例 347

N-(4-氯-3-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

根据 N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺 (实例 109) 的程序, N-{4-氯-3-[(2E)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺 (根据实例 58 步骤 1 的程序由 5'-氨基-2'-氯苯乙酮制备) 和 3-氨基吡唑得到 N-(4-氯-3-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺。

MS (电喷雾): m/z 417 [M+H]

根据实例 344 的程序, 通过使 N-[3-(3-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺与 1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊烷-2-基)-苯基]-哌嗪反应来制备实例 348。在通过 HPLC (乙腈/水/三氟乙酸) 纯化后, 获得 15 mg 呈米色固体状的 N-{3-[3-(4-哌嗪-1-基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺 (产率为 11%)。

实例 348

N-{3-[3-(4-哌嗪-1-基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS: [M+H]⁺ 543.3

实例 349

N-{3-[2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

根据 N-{3-[2-(咪唑-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺 (实例 324) 的方法, 使用 3-甲基-3H-咪唑-4-甲酸作为起始材料来制备 N-{3-[2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺。

MS (电喷雾): m/z 463.3 [M+H]

实例 350

通过 N-{3-[3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲

酰胺(实例 330)的方法来制备 2-[7-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯。

MS (电喷雾): m/z 548.3 [M+H]

· 实例 351

N-[4-氯-3-(3-碘吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

向 10 mL 氯仿中的 0.085 g (0.204 mmol) N-(4-氯-3-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺中加入 0.055 g (0.245 mmol) N-碘丁二酰亚胺且在室温下将反应物搅拌 24 小时。将所得混合物用饱和亚硫酸氢钠和水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩。用乙醚湿磨残余物,得到 N-[4-氯-3-(3-碘吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺。

MS (电喷雾): m/z 541 [M-H]

实例 352

7-(2-氟-5-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯

向溶解于 1 mL THF 和 1 mL 甲醇中的 0.075 g (0.159 mmol) 7-(2-氟-5-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(实例 91)中加入 0.6 mL 的 1 N 氢氧化钠且在室温下将反应物搅拌 12 小时。将所得混合物用 1 N HCl 酸化并用乙酸乙酯萃取。将有机物用水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩,得到呈白色固体状的 7-(2-氟-5-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯。

MS (电喷雾): m/z 459 [M+H]

根据实例 344 的程序,通过使 N-[3-(3-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺与 1-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊烷-2-基)-苯基]-哌嗪反应来制备实例 353。在通过 HPLC (乙腈/水/三氟乙酸)纯化后,获得 11 mg 呈米色固体状的 N-(3-{3-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺(产率为 8%)。

实例 353

N-(3-{3-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS: [M+H]⁺ 557.4

根据实例 344 的程序,通过使 N-[3-(3-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺与 N-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊烷-2-基)-吡啶-2-基]-乙酰胺反应来制备实例 354。在通过 HPLC (乙腈/水/三氟乙酸)纯化后,获得 12 mg 呈黄色-米色固

体状的 N-{3-[3-(6-乙酰胺基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺 (产率为 10%)。

实例 354

N-{3-[3-(6-乙酰胺基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS: $[M+H]^+$ 517.3

实例 355

N-[3-(3-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-4-氯苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

向 10 mL 氯仿中的 0.085 g (0.204 mmol) N-(4-氯-3-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺中加入 0.044 g (0.245 mmol) N-溴丁二酰亚胺且在室温下将反应物搅拌 12 小时。将所得混合物用饱和亚硫酸氢钠和水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并在真空中浓缩。用乙醚湿磨残余物, 得到 0.056 g N-[3-(3-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-4-氯苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺。

MS (电喷雾): m/z 493 [M-H]

实例 356

7-(3-{4-[(叔丁氧羰基)(甲基)氨基]甲基}-3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

步骤 1: 4-溴甲基-3-三氟甲基苯甲酸甲酯

向 3.526 g (16.17 mmol) 4-甲基-3-三氟甲基苯甲酸甲酯于 100 mL 四氯化碳中的溶液中加入 3.17 g (17.79 mmol) N-溴丁二酰亚胺且将反应物在高强度灯下回流加热 3 小时。在冷却到室温后, 将反应物用水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并在真空中浓缩。将残余物照原样用于下个步骤中。

步骤 2: 4-((甲基氨基)甲基)-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯

向 15 mL THF 中的 0.500 g (1.684 mmol) 来自步骤 1 的粗 4-溴甲基-3-三氟甲基苯甲酸甲酯中加入 8.4 mL 的于 THF 中的 2 M 甲胺 (16.8 mmol) 溶液和 0.050 g 碘化四丁基铵。将所得混合物在室温下搅拌过夜并在真空中浓缩。将残余物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤, 且随后将有机物经硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 得到 4-((甲基氨基)甲基)-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯, 其不经纯化而用于下个步骤中。

步骤 3: 4-((叔丁氧羰基(甲基)氨基)甲基)-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯

向 0.192 g (0.777 mmol) 4-((甲基氨基)甲基)-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯于 3 mL 二氯甲烷中的溶液中加入 0.187 g (0.855 mmol) 二碳酸二叔丁酯和 0.22 mL (1.555 mmol)

三乙胺，且将所得混合物在室温下搅拌过夜且随后在真空中浓缩。将残余物通过用乙酸乙酯/己烷（1:5）洗提的硅胶色谱纯化，得到 0.232 g 呈黄色油状的 4-((叔丁氧羰基(甲基)氨基)甲基)-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯。

MS（电喷雾）：m/z 348 [M+H]

步骤 4：4-[[叔丁氧羰基(甲基)氨基]甲基]-3-(三氟甲基)苯甲酸

向 0.187 g (0.539 mmol) 4-((叔丁氧羰基(甲基)氨基)甲基)-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯于 3 mL THF 和 3 mL 甲醇中的溶液中加入 2.7 mL 的 1 N 氢氧化钠且将反应物在室温下搅拌 12 小时。将所得混合物用 0.5 N HCl 中和且随后用乙酸乙酯萃取。将经合并有机物用水和盐水洗涤，经硫酸镁干燥，过滤并在真空中浓缩，得到 0.179 g 的 4-[[叔丁氧羰基(甲基)氨基]甲基]-3-(三氟甲基)苯甲酸。MS（电喷雾）：m/z 332 [M-H]

步骤 5：7-(3-{4-[[叔丁氧羰基(甲基)氨基]甲基]-3-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

向 0.069 g (0.245 mmol) 4-[[叔丁氧羰基(甲基)氨基]甲基]-3-(三氟甲基)苯甲酸于 4 mL DMF 中的溶液中加入 0.042 mL 胡尼格碱 (Hunig's base)，接着加入 0.127 g (0.245 mmol) PyBop 和 0.057 g (0.204 mmol) 的来自实例 1 步骤 3 的 7-(3-氨基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯。将所得混合物在室温下搅拌 48 小时且随后在真空中浓缩。将残余物用乙酸乙酯稀释，用水和饱和碳酸氢钠溶液洗涤，经硫酸镁干燥，过滤并在真空中浓缩。将残余物通过用乙酸乙酯/己烷（2:1）洗提的硅胶色谱纯化，得到 0.043 g 呈浅黄色固体状的 7-(3-{4-[[叔丁氧羰基(甲基)氨基]甲基]-3-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯。MS（电喷雾）：m/z 598 [M+H]

实例 357

7-[3-({4-[(甲基氨基)甲基]-3-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

将氯化氢气体鼓入 0.046 g (0.077 mmol) 7-(3-{4-[[叔丁氧羰基(甲基)氨基]甲基]-3-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯于 5 mL 二氯甲烷中的溶液中达 10 分钟。随后将反应容器密封且使其在室温下静置过夜。随后用乙醚稀释反应混合物且将所得沉淀物过滤并在真空中干燥，得到呈黄色固体状的 7-[3-({4-[(甲基氨基)甲基]-3-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯盐酸盐。

MS（电喷雾）：m/z 498 [M+H]

实例 358

N-[4-氯-3-(3-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

向 10 mL 氯仿中的 0.085 g (0.204 mmol) N-(4-氯-3-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺中加入 0.033 g (0.245 mmol) N-氯丁二酰亚胺且将反应物在室温下搅拌 24 小时。随后向反应中加入另外 0.033 g N-氯丁二酰亚胺且将其在室温下搅拌 48 小时。将所得混合物用饱和亚硫酸氢钠和水洗涤，经硫酸镁干燥，过滤并在真空中浓缩。将残余物通过用乙酸乙酯:己烷 (1:2) 洗提的硅胶色谱纯化，得到黄色油状物，将其用乙酸乙酯湿磨，得到呈白色固体状的 N-[4-氯-3-(3-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺。

MS (电喷雾): m/z 449 [M-H]

实例 359

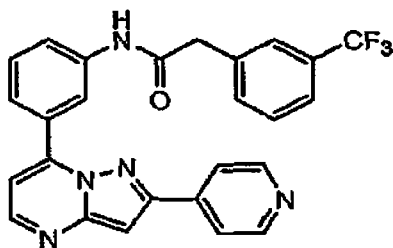
7-(3-{[3-硝基-5-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

在 0°C 下向 246.9 mg (1.05 mmol) 3-硝基-5-三氟甲基苯甲酸于 5 ml DMF 中的搅拌溶液中加入 676.5 mg (1.3 mmol) 六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷基-磷(PyBOP)，接着加入 0.43 ml 二异丙基乙胺、282.3 mg (1 mmol) 7-(3-氨基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯。在室温下将溶液搅拌过夜。在去除挥发性物质后，加入 100 ml 乙酸乙酯。将有机相用水和饱和氯化钠溶液洗涤，随后经硫酸镁干燥。通过用乙酸乙酯/己烷洗提的快速柱色谱以定量产率 (500.1 mg) 获得产物。

MS (ESI) m/z : 500.4 (M+H)⁺

实例 360

N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙酰胺



根据 3,5-二氟-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺 (实例 325) 所用的方法，在步骤 2 中使用(3-三氟甲基苯基)乙酰氯来制备。通过硅胶柱色谱进行最后纯化。

MS (电喷雾): m/z 474 [M+H]

实例 361

7-(2-氯-5-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯

向溶解于 1 mL THF 和 1 mL 甲醇中的 0.065 g (0.133 mmol) 7-(2-氯-5-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯中加入 0.7 mL 的 1 N 氢氧化钠且将反应物在室温下搅拌 24 小时。将所得混合物用 1 N HCl 酸化并用二氯甲烷萃取。将有机物用水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩。将所得残余物用乙醚湿磨,过滤并在真空中干燥,得到 7-(2-氯-5-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯。

MS (电喷雾): m/z 475 [M+H]

实例 362

7-(3-{[3-氨基-5-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

向 3.00 g (6.0 mmol) 7-(3-{[3-硝基-5-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯于 80 ml 乙醇和 30 ml 水中的搅拌溶液中加入 2.89 g (54 mmol) 氯化铵和 1.01 g (18 mmol) 铁粉。将反应混合物回流 3 小时。在过滤后,将溶液浓缩。向其中加入 300 ml 乙酸乙酯。将有机相用水和饱和氯化钠溶液洗涤,随后经硫酸镁干燥。在蒸发溶剂后获得纯 7-(3-{[3-氨基-5-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (2.75 g, 产率为 98%)。

MS (ESI) m/z 470.5 (M+H)⁺

根据关于实例 330 所述的程序,通过 N-[3-(3-碘吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-4-甲氧基苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺和 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)-吡唑-1-甲酸叔丁酯来制备实例 363 和 364。通过快速色谱纯化粗化合物,得到 N-{4-甲氧基-3-[3-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺 (19 mg, 20%产率) 和 4-[7-(2-甲氧基-5-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (28.5 mg, 22%产率)。

实例 363

N-{4-甲氧基-3-[3-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (ESI) m/z 479.3 [M+H]

实例 364

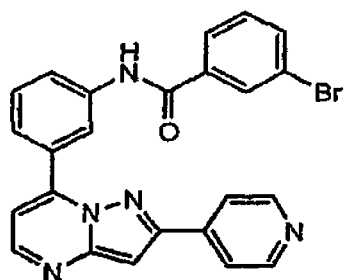
4-[7-(2-甲氧基-5-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯

MS (ESI) m/z 579.4 [M+H]

根据 3,5-二氟-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺 (实例 325) 的方法, 在步骤 2 中使用适当酰基氯来制备实例 365 到 375。在步骤 2 的反应结束时, 在氮气流下蒸发溶剂且通过 HPLC 纯化残余物。

实例 365

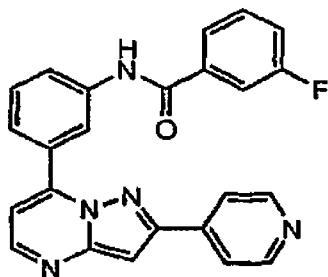
3-溴-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-苯甲酰胺三氟乙酸盐



MS (电喷雾): m/z 470 [M+H]

实例 366

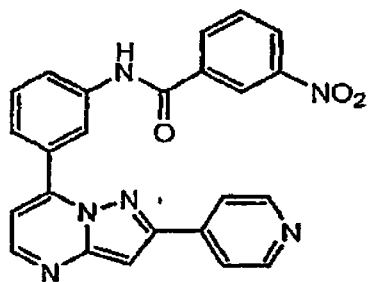
3-氟-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺三氟乙酸盐



MS (电喷雾): m/z 410 [M+H]

实例 367

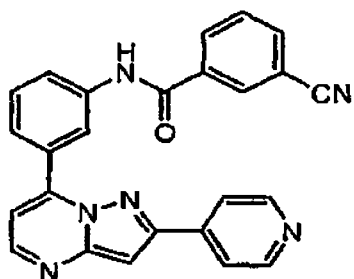
3-硝基-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺三氟乙酸盐



MS (电喷雾): m/z 437 [M+H]

实例 368

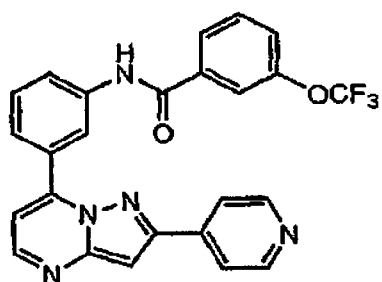
3-氰基-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺三氟乙酸盐



MS (电喷雾): m/z 417 [M+H]

实例 369

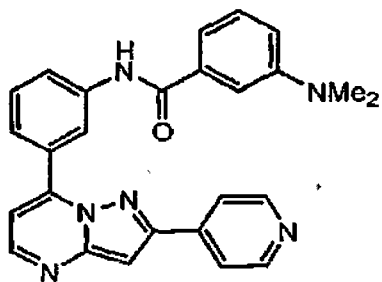
N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟-甲氧基)苯甲酰胺三氟乙酸盐



MS (电喷雾): m/z 476 [M+H]

实例 370

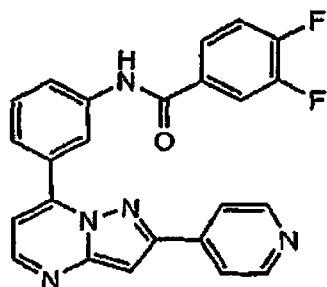
3-(二甲基氨基)-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺三氟乙酸盐



MS (电喷雾): m/z 435 [M+H]

实例 371

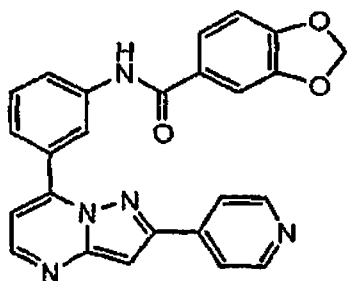
3,4-二氟-N-[3-(2-吡啶-4-基咪唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-苯甲酰胺三氟乙酸盐



MS (电喷雾): m/z 428 [M+H]

实例 372

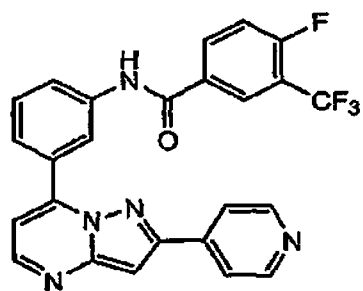
N-[3-(2-吡啶-4-基咪唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-甲酰胺三氟乙酸盐



MS (电喷雾): m/z 436 [M+H]

实例 373

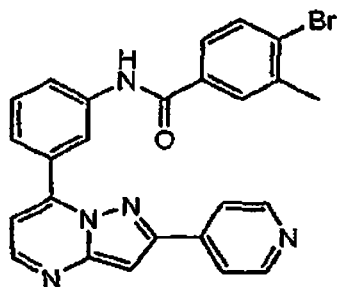
4-氟-N-[3-(2-吡啶-4-基咪唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺三氟乙酸盐



MS (电喷雾): m/z 478 [M+H]

实例 374

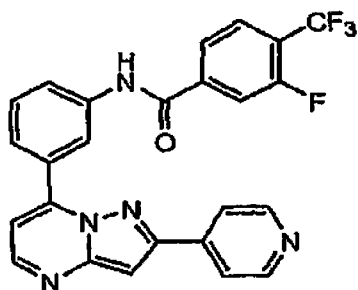
4-溴-3-甲基-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺三氟乙酸盐



MS (电喷雾): m/z 484 [M+H]

实例 375

3-氟-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-4-(三氟甲基)苯甲酰胺



MS (电喷雾): m/z 478 [M+H]

实例 376

7-[3-({3-[(氯乙酰基)氨基]-5-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-

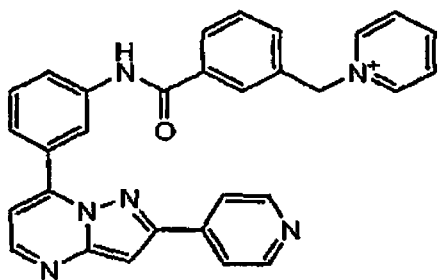
甲酸乙酯

在 0°C 下向 1.41 g (3.0 mmol) 7-(3-([3-氨基-5-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯于 20 ml CH₂Cl₂ 中的搅拌溶液中加入 360 mg (3 mmol) 氯乙酰氯, 接着加入 356 mg (4.5 mmol) 吡啶。在加料完成后, 将反应混合物升温到室温并在室温下搅拌过夜。在去除挥发性物质后, 加入 400 ml 乙酸乙酯。将有机相用 0.1 N HCl、水和饱和氯化钠溶液洗涤, 经硫酸镁干燥。在通过快速柱色谱纯化后获得 7-[3-([3-((氯乙酰基)氨基)-5-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (1.22 g, 产率为 74%)。

MS (ESI) m/z 546.5 (M+H)⁺

实例 377

氯化 1-(3-([3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]氨基甲酰基)-苄基)吡啶鎓



根据 3,5-二氟-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]苯甲酰胺 (实例 325) 所用的方法, 在步骤 2 中使用 3-(氯甲基)苯甲酰氯来制备氯化 1-(3-([3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]氨基甲酰基)-苄基)吡啶鎓。在步骤 2 结束时, 通过从反应混合物中过滤来分离产物。

MS (电喷雾): m/z 483 [M]

根据关于实例 330 所述的程序, 使用相应起始材料来制备实例 378。

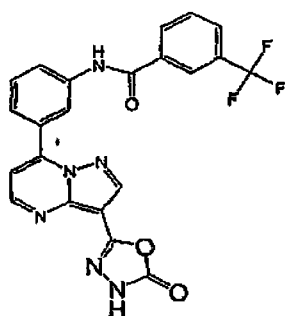
实例 378

N-{3-[3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (ESI) m/z 477.5

实例 379

N-{3-[3-(5-氧代-4,5-二氢-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺



步骤 1. 7-(3-硝基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

经 7 小时将 3-二甲基氨基-1-(3-硝基-苯基)-丙烯酮 (4.0 g, 18.16 mmol) 和 5-氨基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (3.4 g, 21.79) 于乙酸中的溶液加热到 110°C。使混合物经 19 小时冷却到 25°C。形成沉淀物。将沉淀物过滤并用己烷中的 20% EtOAc 洗涤, 得到呈白色无定形固体状的 7-(3-硝基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (4.2 g, 74.1%)。

质谱 (+ESI): 313 (M+H)⁺。

步骤 2. 7-(3-氨基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

向 7-(3-硝基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (4.0 g, 12.8 mmol) 于 EtOH:H₂O (50:30 mL) 中的浆料中加入铁 (2.15 g, 38.42 mmol) 和氯化铵 (6.2 g, 11.53 mmol)。将所得混合物加热到回流, 随后经 19 小时冷却到 25°C。将粗混合物滤过硅藻土垫, 且用 EtOAc 萃取所得溶液。在分离各层后, 将有机层经 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗固体。通过柏替吉色谱 (滤筒 40m) (洗提液为 100% EtOAc) 进一步纯化粗产物, 得到呈无定形固体状的 7-(3-氨基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (2.6 g, 72.2%)。

质谱 (+ESI): 283 (M+N₂)⁺。

步骤 3. 7-[3-(3-三氟甲基-苯甲酰基氨基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

在 0°C 下向 7-(3-氨基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (2.6 g, 9.22 mmol) 于 CH₂Cl₂ (40 mL) 和吡啶 (1.5 mL, 19.2 mmol) 中的溶液中逐滴加入 3-三氟甲基-苯甲酰氯 (2.1 mL, 14.08 mmol)。使反应物经 19 小时升温到 25°C。将反应物用 CH₂Cl₂ (100 mL) 稀释且随后用 1 N HCl (25 mL) 和盐水 (100 mL) 洗涤。在分离各层后, 将有机层经 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗固体。通过柏替吉色谱 (滤筒 40L) (洗提液为 2:1 EtOAc-己烷) 进一步纯化粗产物, 得到呈无定形固体状的 7-[3-(3-三氟甲基-苯甲酰基氨基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (1.9 g, 45.35%)。

质谱 (+ESI): 455 (M+H)⁺。

步骤 4. N-[3-(3-胍基羰基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺

在连续 N₂ 流动下将 7-[3-(3-三氟甲基-苯甲酰基氨基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (1.5 g, 3.3 mmol) 于乙醇 (40 mL) 和水合肼 (21 mL) 中的溶液加热到回流达 1 小时。在真空中去除溶剂。将残余物用水 (40 mL) 湿磨, 且通过过滤收集沉淀物并将其干燥, 得到呈黄色固体状的 N-[3-(3-胍基羰基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (2.1 g)。此物质按原样用于下个步骤中。

质谱 (+ESI): 441 (M+H)⁺。

步骤 5. N-{3-[3-(5-氧代-4,5-二氢-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺

在 0°C 下向三光气 (0.337 g, 1.13 mmol) 于二噁烷 (5 mL) 中的搅拌溶液中加入二噁烷 (10 mL) 中的 N-[3-(3-胍基羰基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (0.5 g, 1.13 mmol)。将反应物在 25°C 下搅拌 19 小时, 随后加热到 50°C 达 19 小时。在真空中去除溶剂后, 将残余物用 EtOAc (100 mL) 稀释且用盐水 (2×20 mL) 洗涤。将有机层经 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗固体。通过柏替吉色谱 (滤筒 40s) (洗提液为 2:1 EtOAc-己烷, 随后 100% EtOAc) 进一步纯化粗物质, 得到呈黄绿色固体状的 N-{3-[3-(5-氧代-4,5-二氢-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (0.195 g, 36.2%)。

质谱 (+ESI): 467 (M+H)⁺。

根据关于实例 330 所述的程序, 通过使用相应起始材料来制备实例 380 和 381。

实例 380

N-{4-氯-3-[3-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺
MS (ESI) m/z 483.4 [M+H]

实例 381

N-{3-[3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-4-氟苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS (ESI) m/z 495.3 [M+H]

实例 382

4-[(甲基氨基)甲基]-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

向 0.075 (0.225 mmol) 4-[(叔丁氧羰基)(甲基氨基)甲基]-3-(三氟甲基)苯甲酸于 4 mL DMF 中的溶液中加入 0.039 mL 二异丙基乙胺 (胡尼格碱), 接着加入 0.117 g (0.225

mmol) PyBop 和 0.059 g (0.205 mmol) 3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯胺。将所得混合物在室温下搅拌 24 小时且随后用乙酸乙酯稀释, 用水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩。将残余物通过用氯仿/甲醇 (98:2) 洗提的硅胶色谱纯化, 得到 0.058 g 所需苯甲酰胺。将此苯甲酰胺溶解于 5 mL 二氯甲烷/甲醇 (95:5) 中且鼓入氯化氢气体达 10 分钟。随后将反应容器密封并使其在室温下静置过夜。随后用乙醚稀释反应混合物且将所得沉淀物过滤并在真空中干燥, 得到呈黄色固体状的 4-[(甲基氨基)甲基]-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺盐酸盐。

MS (电喷雾): m/z 503 [M+H]

实例 383

4-[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

步骤 1: 4-[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯

向 15 mL THF 中的 0.500 g (1.684 mmol) 粗 4-溴甲基-3-三氟甲基苯甲酸甲酯中加入 0.73 mL 于 THF 中的 2-甲氧基乙胺 (8.42 mmol) 溶液和 0.050 g 碘化四丁基铵。将所得混合物在室温下搅拌过夜并在真空中浓缩。将残余物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤, 且随后将有机物经硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩。将残余物通过用乙酸乙酯/己烷 (1:1) 到 100%乙酸乙酯的梯度洗提的硅胶色谱纯化, 得到 4-[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯, 将其用于下个步骤中。

MS (电喷雾): m/z 292 [M+H]

步骤 2: 4-[(叔丁氧羰基)(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯

向 0.217 g (0.746 mmol) 4-[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯于 3 mL 二氯甲烷中的溶液中加入 0.179 g (0.820 mmol) 二碳酸二叔丁酯和 0.21 mL (1.491 mmol) 三乙胺, 且将所得混合物在室温下搅拌 48 小时且随后在真空中浓缩。将残余物通过用乙酸乙酯/己烷 (1:3) 洗提的硅胶色谱纯化, 得到 0.276 g 呈无色油状的 4-[(叔丁氧羰基)(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯。

MS (电喷雾): m/z 392 [M+H]

步骤 3: 4-[(叔丁氧羰基)(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}-3-(三氟甲基)苯甲酸

向 0.252 g (0.645 mmol) 4-[(叔丁氧羰基)(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯于 4 mL THF 和 4 mL 甲醇中的溶液中加入 3.2 mL 的 1 N 氢氧化钠, 且将反应物在室温下搅拌 13 小时。将所得混合物用 1 N HCl 中和且随后用乙酸乙酯萃取。将经合并的有机物用水和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并在真空中浓缩, 得到 0.230 g

4-[[叔丁氧羰基)(2-甲氧基乙基)氨基]甲基]-3-(三氟甲基)苯甲酸。MS(电喷雾): m/z 376 [M-H]

步骤 4: 4-[[2-(甲氧基乙基)氨基]甲基]-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

向 0.093 (0.238 mmol) 4-[[叔丁氧羰基)(2-甲氧基乙基)氨基]甲基]-3-(三氟甲基)苯甲酸于 4 mL DMF 中的溶液中加入 0.041 mL 胡尼格碱,接着加入 0.124 g(0.238 mmol) PyBop 和 0.078 g (0.216 mmol) 3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯胺。将所得混合物在室温下搅拌 24 小时且随后用乙酸乙酯稀释,用水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过用氯仿/甲醇(95:5)洗提的制备型 TLC 板进行色谱纯化,得到 0.061 g 所需苯甲酰胺。将此苯甲酰胺溶解于 5 mL 氯仿/甲醇(95:5)中且鼓入氯化氢气体达 10 分钟。随后将反应容器密封并使其在室温下静置过夜。随后用乙醚稀释反应混合物且将所得沉淀物过滤并在真空中干燥,得到呈黄色固体状的 4-[[2-(甲氧基乙基)氨基]甲基]-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺盐酸盐。

MS(电喷雾): m/z 547 [M+H]

根据关于实例 330 所述的程序,通过使用相应起始材料来制备实例 384。

实例 384

3-(三氟甲基)-N-(3-{3-[1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯-3-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)苯甲酰胺

MS(电喷雾): m/z 604.5 [M+H]

实例 385

7-(3-{3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-5-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

向 65.5 mg (0.12 mmol) 7-[3-({3-[(氯乙酰基)氨基]-5-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯于 2 ml DMF 中的搅拌溶液中加入 36 mg (0.36 mmol) 1-甲基哌嗪和 24.3 mg (0.24 mmol) 三乙胺。将反应混合物在 60°C 下加热过夜。将反应混合物冷却到室温且加入水。将所得沉淀物滤出并用水洗涤,得到 50.1 mg 7-(3-{3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-5-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(产率为 68%)。

MS (ESI) m/z 610.2 (M+H)

实例 386

7-[3-({3-[(吡咯烷-1-基乙酰基)氨基]-5-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

根据 7-(3-{3-[[4-甲基哌嗪-1-基]乙酰基]氨基}-5-(三氟甲基)苯甲酰基)氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (实例 385) 的程序, 使 65.5 mg 7-[3-({3-[(氯乙酰基)氨基]-5-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯与 26.0 mg 吡咯烷反应, 得到 61.2 mg 7-[3-({3-[(吡咯烷-1-基乙酰基)氨基]-5-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (产率为 88%)。

MS (ESI) m/z 581.2 (M+H)⁺

实例 387

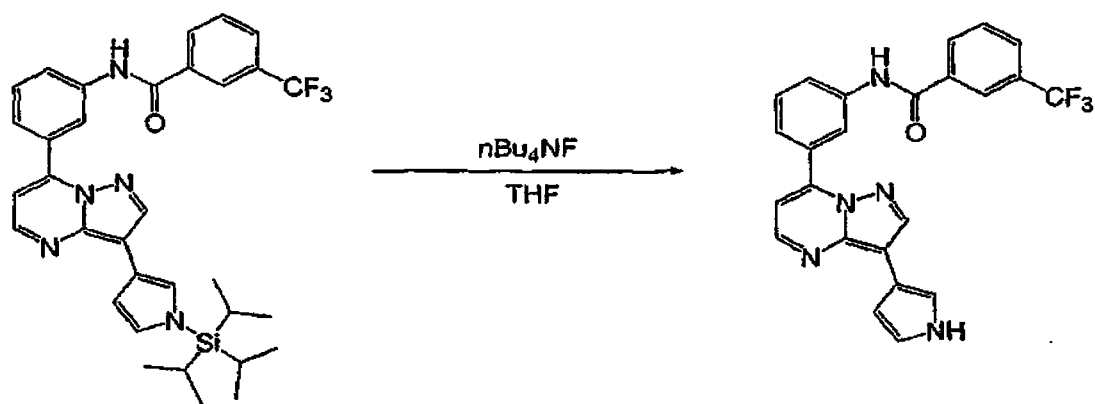
7-[3-({3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-5-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

根据 7-(3-{3-[[4-甲基哌嗪-1-基]乙酰基]氨基}-5-(三氟甲基)苯甲酰基)氨基}苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (实例 385) 的程序, 使 65.5 mg 7-[3-({3-[(氯乙酰基)氨基]-5-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯与 31.4 mg 吗啉反应, 得到 63.5 mg 7-[3-({3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-5-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (产率为 89%)。

MS (ESI) m/z 597.2 (M+H)⁺

实例 388

N-{3-[3-(1H-吡咯-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺



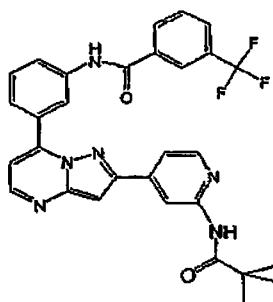
向 3-(三氟甲基)-N-(3-{3-[1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯-3-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}苯基)苯甲酰胺 (259 mg, 0.429 mmol) 于 THF (3 mL) 中的溶液中加入氟化四

正丁基铵（于 THF 中的 1.0 M 溶液，0.42 mL，0.429 mmol）。将混合物在室温下搅拌 10 分钟且去除溶剂。通过色谱法纯化残余物，得到黄色固体（36 mg，产率为 20%）。

MS 448.3 [M+H]。

实例 389

N-(3-{2-[2-(2,2-二甲基-丙酰基氨基)-吡啶-4-基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}-苯基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺



步骤 1. N-[4-(2-氰基-乙酰基)-吡啶-2-基]-2,2-二甲基-丙酰胺

向叔丁醇盐于甲苯中的悬浮液中加入 2-(2,2-二甲基-丙酰基氨基)-异烟酸甲酯（1 g，4.23 mmol）与 CH₃CN（0.208 g，5.07 mmol）的预混合溶液。立即沉淀出固体且变得难以搅拌。经 19 小时将反应物加热到 80℃。通过过滤收集钾盐，将其用甲苯、乙醚洗涤并干燥，得到呈黄色固体状的 N-[4-(2-氰基-乙酰基)-吡啶-2-基]-2,2-二甲基-丙酰胺（0.9 g，94.7%）。

质谱（+ESI）：246 (M+H)⁺。

步骤 2. N-[4-(5-氨基-1H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基]-2,2-二甲基-丙酰胺

在连续 N₂ 流动下将 N-[4-(2-氰基-乙酰基)-吡啶-2-基]-2,2-二甲基-丙酰胺（0.9 g，3.99 mmol）于乙醇（20 mL）、水合肼（0.4 mL，8 mmol）和 HCl（浓盐酸，0.30 mL，10 mmol）中的溶液加热到回流达 19 小时。在冷却到 25℃后，形成沉淀物。滤出固体且在真空中浓缩滤液，得到粘性油状物。通过柏替吉（Biotage）（40s）（洗提液为 100% EtOAc）纯化粗物质，得到呈无定形固体状的 N-[4-(5-氨基-1H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基]-2,2-二甲基-丙酰胺（0.190 g，20%）。

质谱（+ESI）：260 (M+H)⁺。

步骤 3. N-(3-{2-[2-(2,2-二甲基-丙酰基氨基)-吡啶-4-基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}-苯基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

将 N-[3-(3-二甲基氨基-丙烯酰基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (0.239 g, 0.662 mmol) 和 N-[4-(5-氨基-1H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基]-2,2-二甲基-丙酰胺 (0.190 g, 0.0732 mmol) 于 THF (20 mL) 中的溶液经 7 小时加热到 110°C。使混合物经 19 小时冷却到 25°C。在真空中去除溶剂, 得到浅棕色残余物。通过柏替吉 (Biotage) (40s) (洗提液为 4:1 EtOAc-己烷) 纯化粗物质, 得到呈无定形固体状的 N-(3-{2-[2-(2,2-二甲基-丙酰基氨基)-吡啶-4-基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}-苯基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (0.138 g, 35%)。

质谱 (+ESI): 539 (M+H)⁺。

实例 390

3-硝基-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

在 0°C 下向 298.7 mg (1.3 mmol) 3-硝基-5-三氟甲基苯甲酸于 7 ml DMF 中的搅拌溶液中加入 781.2 mg (1.5 mmol) PyBOP, 接着加入 0.91 ml 胡尼格碱、416 mg (1.1 mmol) 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸 7-(3-氨基苯基)-乙酯。在室温下将溶液搅拌过夜。在去除挥发性物质后, 加入 90 ml 乙酸乙酯。将有机相用水和饱和氯化钠溶液洗涤, 经硫酸镁干燥。通过用乙酸乙酯/己烷洗提的快速柱色谱纯化, 得到 480.7 mg 3-硝基-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺 (产率为 83%)。

MS (ESI) m/z: 505.4 (M+H)⁺。

实例 391

3-氨基-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

向 470 mg (0.93 mmol) 3-硝基-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺于 15 ml 乙醇和 5 ml 水中的搅拌溶液中加入 449 mg (8.4 mmol) 氯化铵和 156 mg (2.8 mmol) 铁粉。将反应混合物回流 3 小时。在过滤后, 将溶液浓缩。加入乙酸乙酯 (100 ml)。将有机相用水和饱和氯化钠溶液洗涤, 随后经硫酸镁干燥。在去除溶剂后, 获得 146 mg 3-氨基-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺 (产率为 33%)。

MS (ESI) m/z 475.2 (M+H)⁺

实例 392

3-[(氯乙酰基)氨基]-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

在 0°C 下向 135 mg (0.28 mmol) 3-氨基-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺于 4 ml 二氯甲烷 (CH₂Cl₂) 和 2.5 ml DMF 中的搅拌溶液中

加入 35.4 mg (0.13 mmol) 氯乙酰氯, 接着加入 33.2 mg (0.42 mmol) 吡啶。在加料完成后, 将反应混合物升温到室温并在室温下搅拌过夜。在去除挥发性物质后, 加入 40 ml 乙酸乙酯。将沉淀物滤出并用乙酸乙酯/己烷洗涤。在真空中干燥后, 获得 130 mg 3-[(氯乙酰基)氨基]-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(产率为 83%)。

MS (ESI) m/z 551.2 (M+H)⁺

实例 393

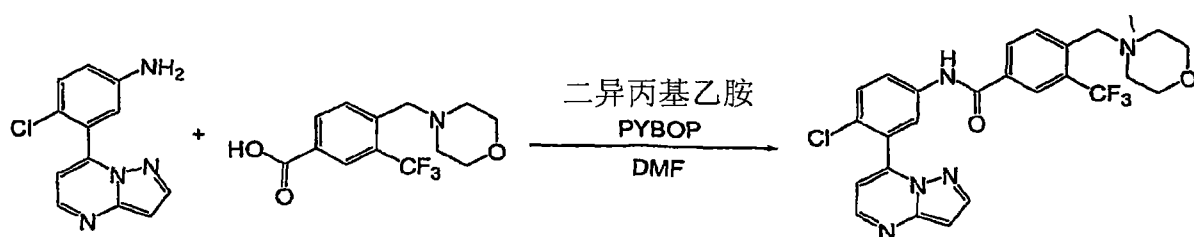
N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-[(吡咯烷-1-基乙酰基)氨基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

向 61 mg (0.11 mmol) 3-[(氯乙酰基)氨基]-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺于 2 ml DMF 中的搅拌溶液中加入 24 mg (0.33 mmol) 吡咯烷和 22 mg (0.22 mmol) 三乙胺。将反应混合物在 50°C 下加热过夜。在去除挥发性物质后, 将所得固体用乙酸乙酯/己烷和水洗涤, 随后干燥。得到 29 mg N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-[(吡咯烷-1-基乙酰基)氨基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(产率为 46%)。

MS (ESI) m/z 586.3 (M+H)。

实例 394

N-(4-氯-3-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基苯基)-4-(吗啉-4-基甲基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺:



将 4-氯-3-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基苯胺 (100 mg, 0.408 mmol)、4-(吗啉-4-基甲基)-3-(三氟甲基)苯甲酸 (159 mg, 0.490 mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (126 mg, 0.17 mL, 0.980 mmol) 和六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三吡咯烷基磷 (PYBOP, 254 mg, 0.490 mmol) 的混合物溶解于 DMF (5 mL) 中。将混合物在室温下搅拌过夜, 用乙酸乙酯稀释, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到棕色残余物。通过色谱法纯化此棕色残余物, 得到呈黄色固体状的 N-(4-氯-3-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基苯基)-4-(吗啉-4-基甲基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺 (74 mg, 产率为 35%)。

MS 516.2 [M+H]

根据关于实例 394 所述的程序，使用相应起始材料来制备实例 395。

实例 395

4-(吗啉-4-基甲基)-N-[3-(2-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

MS 559.4 [M+H]