



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106029661 B

(45)授权公告日 2017. 11. 03

(21)申请号 201480075903.4

(22)申请日 2014.12.18

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106029661 A

(43)申请公布日 2016.10.12

(30)优先权数据
61/920,819 2013.12.26 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.08.18

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/071040 2014.12.18

(87)PCT国际申请的公布数据
W02015/100117 EN 2015.07.02

(73)专利权人 亚尼塔公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 罗伯特·L·赫德金斯
艾利森·L·祖利

(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理
有限责任公司 11204
代理人 王达佐 洪欣

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

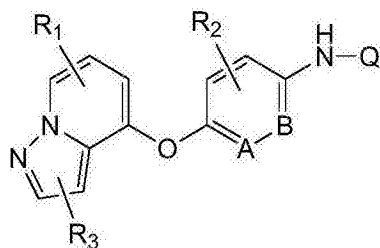
(56)对比文件
CN 102827186 A,2012.12.19,
CN 101611041 A,2009.12.23,
WO 2013180949 A1,2013.12.05,
审查员 王静平

权利要求书10页 说明书117页

(54)发明名称
吡唑并[1,5-A]吡啶衍生物及其使用方法

(57)摘要
本发明涉及吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物,及其作为AXL和c-MET激酶抑制剂的用途。

1. 式I的化合物:



I

其中

R₁为H; 卤素; -C₁₋₆烷基; -C₁₋₆烷氧基; 任选取代的吡啶基; 任选取代的嘧啶基; 任选取代的吡嗪基; 任选取代的吡唑基; 任选取代的咪唑基; 任选取代的异噁唑基; 任选取代的噁唑基; 任选取代的噻唑基; 任选取代的异噻唑基; 任选取代的吗啉基; 任选取代的哌嗪基; 任选取代的哌啶基; 任选取代的四氢吡喃基; 任选取代的吡咯烷基; 四氢噻喃基1,1-二氧化物; 硫代吗啉基1,1-二氧化物; 吡咯烷基-酮; 哌啶基-酮; 任选取代的-NH-C₆₋₁₈芳基; 任选取代的-NH-吡啶基; 任选取代的-NH-嘧啶基; -C(O)NHC₁₋₆烷基; -C(O)N(C₁₋₆烷基)₂;

-NHS(O)₂C₁₋₆烷基; -N(C₁₋₆烷基)S(O)₂C₁₋₆烷基; -NHC(O)C₁₋₆烷基; -NC₁₋₆烷基C(O)C₁₋₆烷基; -NHC(O)OC₁₋₆烷基; -NC₁₋₆烷基C(O)OC₁₋₆烷基; -NHC(O)NHC₁₋₆烷基; -NC₁₋₆烷基C(O)N(C₁₋₆烷基)₂; 任选取代的-NHC(O)-哌嗪基; 或任选取代的-NC₁₋₆烷基C(O)-哌嗪基;

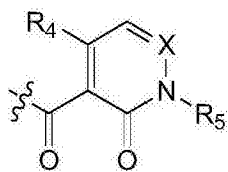
各个R₂独立地为H、卤素、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷氧基、-OH、-O-C₇₋₁₁烷芳基、或三卤代C₁₋₆烷基;

R₃为H或卤素;

A为CR₂或N;

B为CR₂或N;

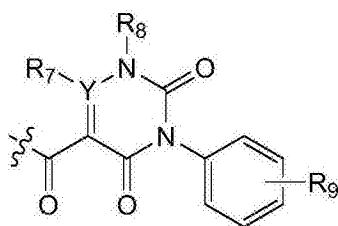
Q为任选地被卤素或C₁₋₆烷基取代的-S(O)₂C₆₋₁₈芳基; 任选地被卤素或-C(O)NH苯基取代的吡啶基; 嘧啶基; 吡嗪基; 任选地被卤素或C₁₋₆烷基取代的-C(O)-NHC(O)-C₇₋₁₁烷芳基; 任选地被卤素或C₁₋₆烷基取代的-C(S)-NHC(O)-C₇₋₁₁烷芳基; 任选地被卤素或C₁₋₆烷基取代的-C(O)-C₇₋₁₁烷芳基; 任选地被卤素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基取代的-C(O)NH-C₆₋₁₈芳基; 任选地被卤素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基取代的-C(O)-O-C₆₋₁₈芳基; 或者



其中X为CR₆, 其中R₆为H或C₁₋₆烷基; 或N;

R₄为H; C₁₋₆烷氧基; 卤素; -OC₁₋₆亚烷基-O-C₁₋₆烷基; -NHC₁₋₆烷基; 或-N(C₁₋₆烷基)₂;

R₅为任选地被卤素或C₁₋₆烷基取代的C₆₋₁₈芳基; 或任选地被卤素或C₁₋₆烷基取代的C₇₋₁₁烷芳基; 或者

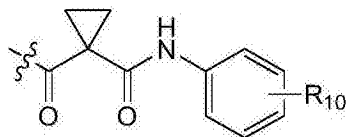


其中Y为C或N;

R₇为H或C₁₋₆烷基；

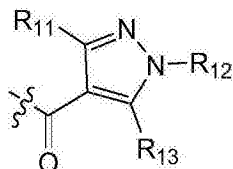
R₈为H；C₁₋₆亚烷基-O-C₁₋₆烷基；C₁₋₆烷基；C₁₋₆亚烷基-O-C₇₋₁₁烷芳基；C₁₋₆亚烷基-OH；

R₉为H、C₁₋₆烷基；或卤素；或者



其中

R₁₀为H；卤素；或C₁₋₆烷基；或者

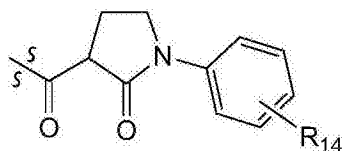


其中

R₁₁为H或C₁₋₆烷基；

R₁₂为H；C₁₋₆烷基；或任选地被卤素取代的C₆₋₁₈芳基

R₁₃为H；C₁₋₆烷基；或三卤代C₁₋₆烷基；或者



其中

R₁₄为H；C₁₋₆烷基；或卤素；

其中用于“任选取代”的取代基选自-OH、氧代、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₆₋₁₈芳基、C₇₋₁₁烷芳基、卤素、卤代C₁₋₆烷基、吗啉基、哌嗪基、N-C₁₋₆烷基-哌嗪基或二氧戊环基；或其药物可接受的盐。

2. 如权利要求1所述的化合物，其中A为CR₂。

3. 如权利要求1所述的化合物，其中A为N。

4. 如权利要求1所述的化合物，其中B为CR₂。

5. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物，其中B为N。

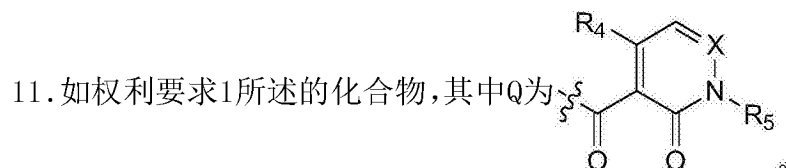
6. 如权利要求2或4中任一项所述的化合物，其中各个R₂独立地为H或卤素。

7. 如权利要求6所述的化合物，其中卤素为F。

8. 如权利要求2或4中任一项所述的化合物，其中各个R₂独立地为-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷氧基、-OH、-O-C₇₋₁₁烷芳基、或三卤代C₁₋₆烷基。

9. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物，其中R₃为H。

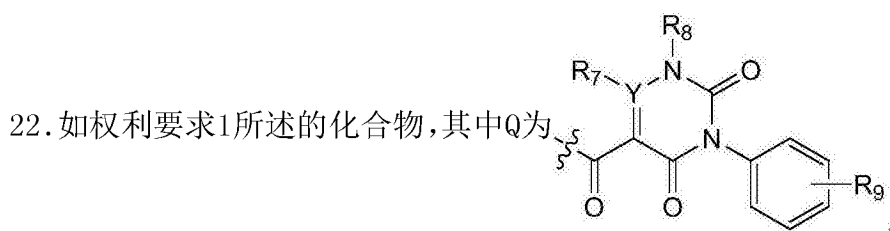
10. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物，其中R₃为卤素。



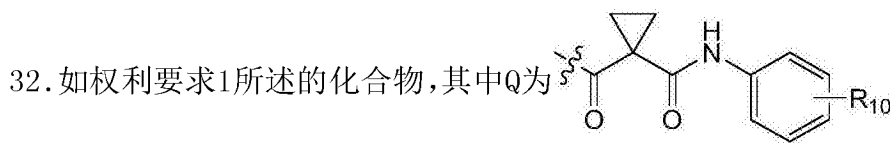
11. 如权利要求1所述的化合物，其中Q为

12. 如权利要求11所述的化合物，其中X为CR₆。

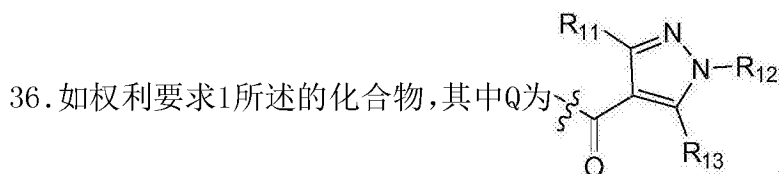
13. 如权利要求12所述的化合物, 其中 R_6 为H。
14. 如权利要求12所述的化合物, 其中 R_6 为 C_{1-6} 烷基。
15. 如权利要求11所述的化合物, 其中X为N。
16. 如权利要求11至15中任一项所述的化合物, 其中 R_4 为H; C_{1-6} 烷氧基; 或卤素。
17. 如权利要求11至15中任一项所述的化合物, 其中 R_4 为 $-OC_{1-6}$ 亚烷基- $O-C_{1-6}$ 烷基; 或 $-NHC_{1-6}$ 烷基; 或 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ 。
18. 如权利要求11至15中任一项所述的化合物, 其中 R_5 为 C_{6-18} 芳基。
19. 如权利要求11至15中任一项所述的化合物, 其中 R_5 为被卤素或 C_{1-6} 烷基取代的 C_{6-18} 芳基。
20. 如权利要求11至15中任一项所述的化合物, 其中 R_5 为 C_{7-11} 烷芳基。
21. 如权利要求11至15中任一项所述的化合物, 其中 R_5 为被卤素或 C_{1-6} 烷基取代的 C_{7-11} 烷芳基。



23. 如权利要求22所述的化合物, 其中Y为C。
24. 如权利要求22所述的化合物, 其中Y为N。
25. 如权利要求22至24中任一项所述的化合物, 其中 R_7 为H。
26. 如权利要求22至24中任一项所述的化合物, 其中 R_7 为 C_{1-6} 烷基。
27. 如权利要求22至24中任一项所述的化合物, 其中 R_8 为H; C_{1-6} 亚烷基- $O-C_{1-6}$ 烷基或 C_{1-6} 烷基。
28. 如权利要求22至24中任一项所述的化合物, 其中 R_8 为 C_{1-6} 亚烷基- $O-C_{7-11}$ 烷芳基或 C_{1-6} 亚烷基-OH。
29. 如权利要求22至24中任一项所述的化合物, 其中 R_9 为H。
30. 如权利要求22至24中任一项所述的化合物, 其中 R_9 为 C_{1-6} 烷基。
31. 如权利要求22至24中任一项所述的化合物, 其中 R_9 为卤素。

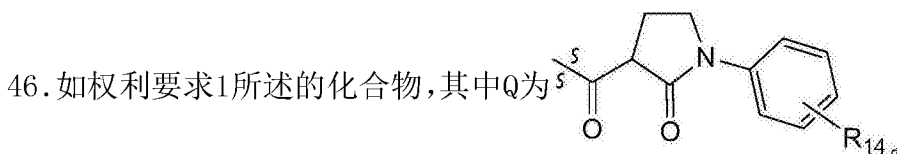


33. 如权利要求32所述的化合物, 其中 R_{10} 为H。
34. 如权利要求32所述的化合物, 其中 R_{10} 为卤素。
35. 如权利要求32所述的化合物, 其中 R_{10} 为 C_{1-6} 烷基。



37. 如权利要求36所述的化合物, 其中 R_{11} 为H。

38. 如权利要求36所述的化合物,其中R₁₁为C₁₋₆烷基。
39. 如权利要求36至38中任一项所述的化合物,其中R₁₂为H。
40. 如权利要求36至38中任一项所述的化合物,其中R₁₂为C₁₋₆烷基。
41. 如权利要求36至38中任一项所述的化合物,其中R₁₂为C₆₋₁₈芳基。
42. 如权利要求36至38中任一项所述的化合物,其中R₁₂为被卤素取代的C₆₋₁₈芳基。
43. 如权利要求36至38中任一项所述的化合物,其中R₁₃为H。
44. 如权利要求36至38中任一项所述的化合物,其中R₁₃为C₁₋₆烷基。
45. 如权利要求36至38中任一项所述的化合物,其中R₁₃为三卤代C₁₋₆烷基。



47. 如权利要求46所述的化合物,其中R₁₄为H。
48. 如权利要求46所述的化合物,其中R₁₄为C₁₋₆烷基。
49. 如权利要求46所述的化合物,其中R₁₄为卤素。
50. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中Q为任选地被卤素或C₁₋₆烷基取代的-S(O)₂C₆₋₁₈芳基。
51. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中Q为任选地被卤素或-C(O)NH苯基取代的吡啶基;嘧啶基;或吡嗪基。
52. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中Q为任选地被卤素或C₁₋₆烷基取代的-C(O)-NHC(O)-C₇₋₁₁烷芳基。
53. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中Q为任选地被卤素或C₁₋₆烷基取代的-C(S)-NHC(O)-C₇₋₁₁烷芳基。
54. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中Q为任选地被卤素或C₁₋₆烷基取代的-C(O)-C₇₋₁₁烷芳基。
55. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中Q为任选地被卤素、C₁₋₆烷基、或C₁₋₆烷氧基取代的-C(O)NH-C₆₋₁₈芳基。
56. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中Q为任选地被卤素、C₁₋₆烷基、或C₁₋₆烷氧基取代的-C(O)-O-C₆₋₁₈芳基。

57. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R₁为H。
58. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R₁为卤素。
59. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R₁为-C₁₋₆烷基。
60. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R₁为-C₁₋₆烷氧基。
61. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R₁为任选取代的吡啶基。
62. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R₁为任选取代的嘧啶基。
63. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R₁为任选取代的吡嗪基。
64. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R₁为任选取代的吡唑基。
65. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R₁为任选取代的咪唑基。
66. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R₁为任选取代的异噻唑基。

67. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R₁为任选取代的噻唑基。
68. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R₁为任选取代的噻唑基。
69. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R₁为任选取代的异噻唑基。
70. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R₁为任选取代的吗啉基。
71. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R₁为任选取代的哌嗪基。
72. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R₁为任选取代的哌啶基。
73. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R₁为任选取代的四氢吡喃基。
74. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R₁为任选取代的吡咯烷基。
75. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R₁为四氢噻喃基1,1-二氧化物。
76. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R₁为硫代吗啉基1,1-二氧化物。
77. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R₁为吡咯烷基-酮。
78. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R₁为哌啶基-酮。
79. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R₁为任选取代的-NH-C₆₋₁₈芳基。
80. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R₁为任选取代的-NH-吡啶基。
81. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R₁为任选取代的-NH-嘧啶基。
82. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R₁为-C(O)NHC₁₋₆烷基。
83. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R₁为-C(O)N(C₁₋₆烷基)₂。
84. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R₁为-NHS(O)₂C₁₋₆烷基。
85. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R₁为-N(C₁₋₆烷基)S(O)₂C₁₋₆烷基。
86. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R₁为-NHC(O)C₁₋₆烷基。
87. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R₁为-NC₁₋₆烷基C(O)C₁₋₆烷基。
88. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R₁为-NHC(O)OC₁₋₆烷基。
89. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R₁为-NC₁₋₆烷基C(O)OC₁₋₆烷基。
90. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R₁为-NHC(O)NHC₁₋₆烷基。
91. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R₁为-NC₁₋₆烷基C(O)N(C₁₋₆烷基)₂。
92. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R₁为任选取代的-NHC(O)-哌嗪基。
93. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R₁为任选取代的-NC₁₋₆烷基C(O)-哌嗪基。
94. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-氟-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺;3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-氟-4-(6-吡啶-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺;3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;1-(2-乙氧基-乙基)-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(1H-吡唑-3-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-氟-4-(6-噻唑-5-

基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺;1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-氟-4-(6-异噻唑-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-氟-4-(6-异噻唑-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺;1-(2-乙氧基-乙基)-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-氟-4-(6-吗啉-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺;1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-氟-4-(6-吗啉-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-氟-4-(6-吗啉-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺;1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-甲基-4-(6-吗啉-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-甲基-4-(6-吗啉-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{4-[6-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-氟-苯基}-酰胺;1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{4-[6-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-氟-苯基}-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{4-[6-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-氟-苯基}-酰胺;-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{4-[6-(1,1-二氧化-硫代吗啉-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-氟-苯基}-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{4-[6-(1,1-二氧化-硫代吗啉-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-氟-苯基}-酰胺;1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(嘧啶-2-基氨基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(嘧啶-2-基氨基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(吡啶-2-基氨基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;1-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-

二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-氟-4-(6-噁唑-2-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺;1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-氟-4-(6-噁唑-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-氟-4-(6-噁唑-5-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺;1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-氟-4-(6-噁唑-5-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-氟-4-(6-噁唑-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺;3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-甲基-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-甲基-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{6-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-吡啶-3-基}-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{6-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-吡啶-3-基}-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-甲氧基-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-甲氧基-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-羟基-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-苄氧基-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-羟基-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1-戊基-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{5-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-吡啶-2-基}-酰胺;1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-三氟甲基-苯基}-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-三氟甲基-苯基}-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-2-三氟甲基-苯基}-酰胺;1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-氟-4-

(6-嘧啶-2-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-氟-4-(6-嘧啶-2-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺;1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-氟-4-(6-吡嗪-2-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-氟-4-(6-吡嗪-2-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺;1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(6-甲基-吡啶-2-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(6-甲基-吡啶-2-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;4-(2-氟-4-[[3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧基]-氨基]-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸二甲基酰胺;4-(4-[[1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧基]-氨基]-2-氟-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸二甲基酰胺;1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-氟-4-(6-甲基磺酰基氨基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-氟-4-(6-甲基磺酰基氨基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺;1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[4-(6-乙酰氨基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-3-氟-苯基]-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[4-(6-乙酰氨基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-3-氟-苯基]-酰胺;1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{4-[6-(乙酰基-甲基-氨基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-氟-苯基}-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{4-[6-(乙酰基-甲基-氨基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-氟-苯基}-酰胺;1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{4-[6-(3,3-二甲基-脲)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-氟-苯基}-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{4-[6-(3,3-二甲基-脲)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-氟-苯基}-酰胺;4-(4-[[1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧基]-氨基]-2-氟-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-氨基甲酸甲酯;[4-(2-氟-4-[[3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧基]-氨基]-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-氨基甲酸甲酯;和3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸(3-氟-4-{6-[(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-氨基]-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基}-苯基)-酰胺;或其药物可接受的盐。

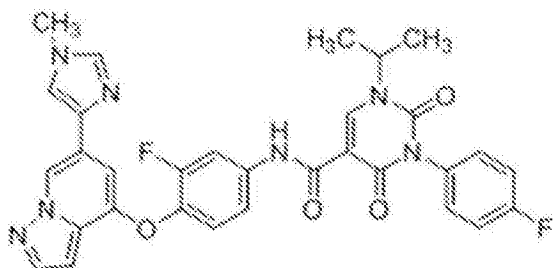
95. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;1-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-(2-羟基-乙基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]

吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-甲基-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-甲基-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-甲氧基-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-甲氧基-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-羟基-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-苄氧基-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-羟基-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1-戊基-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-三氟甲基-苯基}-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-三氟甲基-苯基}-酰胺;和3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-2-三氟甲基-苯基}-酰胺;或其药物可接受的盐。

96. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-甲基-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1-戊基-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺;1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-三氟甲基-苯基}-酰胺;3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-

三氟甲基-苯基}-酰胺;和3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-2-三氟甲基-苯基}-酰胺;或其药物可接受的盐。

97. 如权利要求1所述的化合物,其为3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺,其具有以下结构:



或其药物可接受的盐。

98. 药物组合物,其包含治疗有效量的权利要求1至97中任一项所述的化合物,或其药物可接受的盐,以及一种或多种药物可接受的载体。

99. 权利要求1至97中任一项所述的化合物或其药物可接受的盐在制备治疗恶性肿瘤的药物中的用途。

100. 如权利要求99所述的化合物的用途,其中所述恶性肿瘤为白血病、结肠癌、黑色素瘤、肾癌、肝癌、胃癌、乳腺癌或脑癌。

101. 权利要求98所述的药物组合物在制备治疗恶性肿瘤的药物中的用途。

102. 如权利要求101所述的用途,其中所述恶性肿瘤为白血病、结肠癌、黑色素瘤、肾癌、肝癌、胃癌、乳腺癌或脑癌。

吡唑并[1,5-A]吡啶衍生物及其使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2013年12月26日提交的第61/920,819号美国临时申请的权益,通过引用将其整体并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物,及其作为AXL和c-MET激酶抑制剂的用途。

[0004] 背景

[0005] 本发明涉及具有作为蛋白激酶抑制剂的活性的化合物。蛋白激酶参与响应细胞外介质和环境改变而控制细胞的激活、生长和分化的信号转导事件。在很多疾病中,直接或间接地涉及不适当高的蛋白激酶活性。例如,高的蛋白激酶活性可以导致激酶控制机制的失效,这些机制涉及,例如,酶的突变、过表达或不适当的激活;或激酶上游或下游的细胞因子或生长因子的过度生成或生成不足。在所有的这些实例中,选择性地抑制激酶作用预计会具有有益的效果。

[0006] 受体酪氨酸激酶(RTK)通常由促进受体二聚并转而促进细胞溶质区内的酪氨酸残基自身磷酸化的配体激活。信号转导蛋白与这些磷酸化的酪氨酸残基的结合导致更下游的信号转导。AXL家族的RTK的独特之处在于其通过GAS6激活,所述GAS6为维生素K依赖蛋白家族的成员,其更类似于凝血因子而不是典型的生长因子。受体酪氨酸激酶AXL(也被称为Ufo和Tyro7)属于包括Tyro3(Sky)和Mer(Tyro12)的酪氨酸受体家族。人类AXL是能够指导894-氨基酸多肽合成的2,682-bp开放阅读框架。GAS6/AXL的重要细胞功能包括细胞的粘附、迁移、吞噬作用和抑制细胞凋亡。GAS6和AXL家族的受体以组织和疾病特异的方式被高度调控。

[0007] AXL的特征在于独特的分子结构,其中胞内区具有受体酪氨酸激酶的典型结构,并且胞外区含有纤维连接蛋白III和与钙黏蛋白型粘附分子类似的Ig基序。在发育期间,在不同的器官(包括大脑)内表达了AXL,表明这种RTK参与间充质发育和神经发育。在成人体内AXL表达低,但在多种肿瘤中返回高的表达水平。目前为止,GAS6是单一的AXL的激活配体。

[0008] AXL的致癌潜力首先在慢性骨髓性白血病中被发现,但已证明其在其他恶性肿瘤类型的发展和转移中具有关键作用。在多种人类恶性肿瘤中表现出了增强的AXL和/或AXL配体、Gash的表达,所述恶性肿瘤包括卵巢癌、黑色素瘤、肾细胞癌、子宫平滑肌瘤、子宫内膜恶性肿瘤、甲状腺癌、胃癌、乳腺癌、NSCLC、CML、AML、结肠癌、前列腺癌、各种淋巴瘤和食道癌。增强的AXL表达的生化效应与增长的致癌转化、细胞存活、增殖、迁移、血管生成和细胞粘附有关。体内恶性肿瘤模型的靶标确认研究表明,RNAi对Ax1表达的抑制阻碍了这些模型中的肿瘤生长(参见,例如,Li,Y.等人,Oncogene 2009,28:3442-3455)。

[0009] 除了与恶性肿瘤和肿瘤形成有关,RTK还涉及许多其他的细胞功能和生理功能。包括血管平滑肌内稳态的调控、血小板功能、血栓稳定、先天免疫和炎症。

[0010] cMET激酶也是受体酪氨酸激酶。HGF(肝细胞生长因子,也被称为扩散因子),即cMET的配体,通过中胚层来源的细胞分泌,然而cMET主要在上皮来源/内皮来源的细胞表

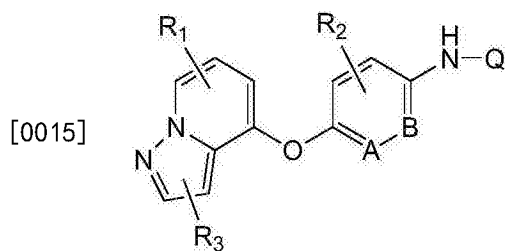
达,导致旁分泌上皮-间充质细胞信号转导。HGF与cMET的胞外区的结合激活了细胞内cMET酪氨酸激酶的活性。

[0011] cMET被认为涉及调控细胞增殖、细胞凋亡、运动性、和细胞-细胞相互作用的解离、形态发生、血管生成、和上皮-间充质转换的蛋白质磷酸化事件。cMET的误调控可以导致未受调控的细胞增殖和存活。cMET被认为是侵袭性生长、恶性肿瘤发生、和转移发展的关键调控剂。已经在多种恶性肿瘤中检测到了cMET基因扩增、改变、突变和蛋白质过表达或通过自分泌或旁分泌机制的cMET的激活。例如,在人类胃癌组织中,已发现cMET是过表达的和扩增的。在人类胶质母细胞瘤和肺癌、甲状腺癌和乳腺癌中,已发现cMET是激活的,这是因为HGF水平和自分泌信号转导升高。在人类肺癌组织中,由于耐药机制,已发现cMET信号转导是未受调控的。cMET的激活突变,虽然并不常见,但已在散发性和遗传性乳头状肾癌、头部和颈部鳞癌以及胃癌和肺癌中有过报导。此外,在多种人类肿瘤(包括但不限于肾癌、卵巢癌、肝癌细胞癌、非小细胞肺癌、骨癌、结肠癌肝转移、口腔鳞状细胞癌、食道癌、胃癌、胰腺癌和前列腺癌)中发现的增强表达,即最常见的cMET改变,与缺乏预后相关。

[0012] 总之,AXL和cMET蛋白表现出在包括恶性肿瘤的多种人类病症中发挥关键作用。因此,对于发现和研发新的治疗剂来治疗恶性肿瘤和其他病况,这些蛋白质是引人关注并且重要的目标。需要设计用于治疗由AXL和cMET介导和/或与AXL和cMET相关的病症的特异性的和选择性的抑制剂。

[0013] 概述

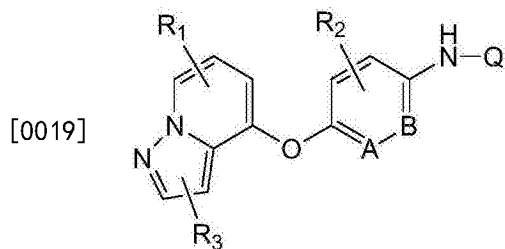
[0014] 本发明涉及式I的化合物:



[0016] 其中A、B、R₁、R₂、R₃和Q如本文中所定义。也描述了使用式I的化合物以治疗恶性肿瘤的方法。

[0017] 说明性实施方案的详细描述

[0018] 本发明涉及式I的化合物:



[0020] 其中

[0021] R₁为H;卤素;-C₁₋₆烷基;-C₁₋₆烷氧基;任选取代的吡啶基;任选取代的嘧啶基;任选取代的吡嗪基;任选取代的吡唑基;任选取代的咪唑基;任选取代的异噻唑基;任选取代的噻唑基;任选取代的异噻唑基;任选取代的吗啉基;任选取代的哌嗪基;任选取代的哌啶基;任选取代的四氢吡喃基;任选取代的吡咯烷基;四氢噻喃基1,1-二氧化

物;硫代吗啉基1,1-二氧化物;吡咯烷基-酮;哌啶基-酮;任选取代的-NH-芳基;任选取代的-NH-吡啶基;任选取代的-NH-嘧啶基;-C(O)NHC₁₋₆烷基;-C(O)N(C₁₋₆烷基)₂;-NHS(O)₂C₁₋₆烷基;-N(C₁₋₆烷基)S(O)₂C₁₋₆烷基;-NHC(O)C₁₋₆烷基;-NC₁₋₆烷基C(O)C₁₋₆烷基;-NHC(O)OC₁₋₆烷基;-NC₁₋₆烷基C(O)OC₁₋₆烷基;-NHC(O)NHC₁₋₆烷基;-NC₁₋₆烷基C(O)N(C₁₋₆烷基)₂;任选取代的-NHC(O)-哌嗪基;或任选取代的-NC₁₋₆烷基C(O)-哌嗪基;

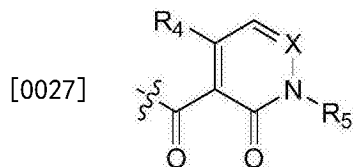
[0022] R₂为H、卤素、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷氧基、-OH、-O-烷芳基、或三卤代烷基;

[0023] R₃为H或卤素;

[0024] A为CR₂或N;

[0025] B为CR₂或N;

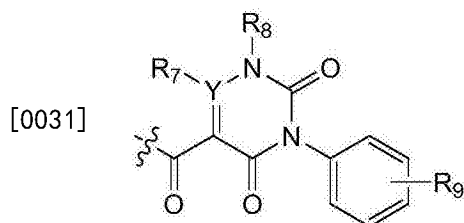
[0026] Q为任选地被卤素或C₁₋₆烷基取代的-S(O)₂芳基;任选地被卤素或-C(O)NH苯基取代的吡啶基;嘧啶基;吡嗪基;任选地被卤素或C₁₋₆烷基取代的-C(O)-NHC(O)-烷芳基;任选地被卤素或C₁₋₆烷基取代的-C(S)-NHC(O)-烷芳基;任选地被卤素或C₁₋₆烷基取代的-C(O)-烷芳基;任选地被卤素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基取代的-C(O)NH-芳基;任选地被卤素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基取代的-C(O)-O-芳基;或者



[0028] 其中X为CR₆,其中R₆为H或C₁₋₆烷基;或N;

[0029] R₄为H;C₁₋₆烷氧基;卤素;-OC₁₋₆亚烷基-C₁₋₆烷氧基;-NHC₁₋₆烷基;或-N(C₁₋₆烷基)₂;

[0030] R₅为任选地被卤素或C₁₋₆烷基取代的芳基;或任选地被卤素或C₁₋₆烷基取代的烷芳基;或者



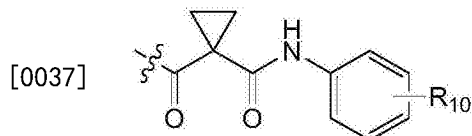
[0032] 其中Y为C或N;

[0033] R₇为H或C₁₋₆烷基;

[0034] R₈为H;C₁₋₆亚烷基-O-C₁₋₆烷基;C₁₋₆烷基;C₁₋₆亚烷基-O-C₁₋₆烷芳基;或C₁₋₆亚烷基-OH;

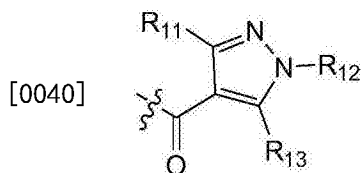
[0035] R₉为H、C₁₋₆烷基;或卤素;

[0036] 或者



[0038] 其中R₁₀为H;卤素;或C₁₋₆烷基;

[0039] 或者



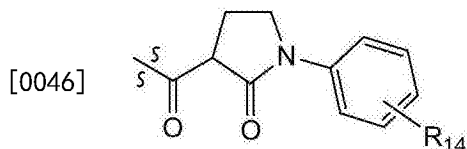
[0041] 其中

[0042] R₁₁为H或C₁₋₆烷基；

[0043] R₁₂为H；C₁₋₆烷基；或任选地被卤素取代的芳基

[0044] R₁₃为H；C₁₋₆烷基；或三卤代C₁₋₆烷基；

[0045] 或者



[0047] 其中

[0048] R₁₄为H；C₁₋₆烷基；或卤素；

[0049] 和其药物可接受的盐。

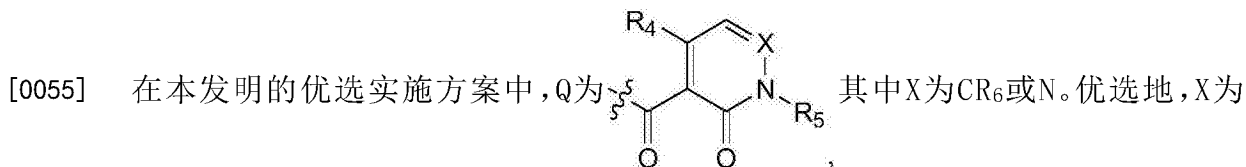
[0050] 本发明的化合物也可以包括互变异构形式，如酮-烯醇互变异构体。互变异构形式可以处于平衡，或通过适当的取代在空间上锁定为一种形式。

[0051] 在本发明的优选实施方案中，A为CR₂。在其他实施方案中，A为N。在本发明的一些实施方案中，B为CR₂。在其他实施方案中，B为N。在优选实施方案中，A为CR₂且B为CR₂。在其他实施方案中，A为N且B为CR₂。在其他实施方案中，A为CR₂且B为N。在其他实施方案中，A为N且B为N。

[0052] 在这些实施方案中，其中A和/或B为CR₂，各个R₂独立地为H、卤素、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷氧基、-OH、-O-烷芳基、或三卤代烷基。优选地，R₂为H或卤素，优选地为F。在其他实施方案中，各个R₂独立地为-C₁₋₆烷基，例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基和叔丁基。在其他实施方案中，各个R₂独立地为-C₁₋₆烷氧基，例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。在其他实施方案中，R₂为-OH。在其他实施方案中，各个R₂独立地为-O-烷芳基，例如，苄基。或者，各个R₂独立地为三卤代烷基，例如，三氟甲基。

[0053] 在本发明的优选实施方案中，各个R₂独立地为H、卤素、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷氧基、-OH、-O-烷芳基或三卤代烷基。优选地，R₂为H或卤素，优选地为F。在其他实施方案中，各个R₂独立地为-C₁₋₆烷基，例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基和叔丁基。在其他实施方案中，各个R₂独立地为-C₁₋₆烷氧基，例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。在其他实施方案中，R₂为-OH。在其他实施方案中，各个R₂独立地为-O-烷芳基，例如，苄基。或者，各个R₂独立地为三卤代烷基，例如，三氟甲基。

[0054] 在一些实施方案中，R₃为H。在其他实施方案中，R₃为卤素，例如，F、Cl或Br。

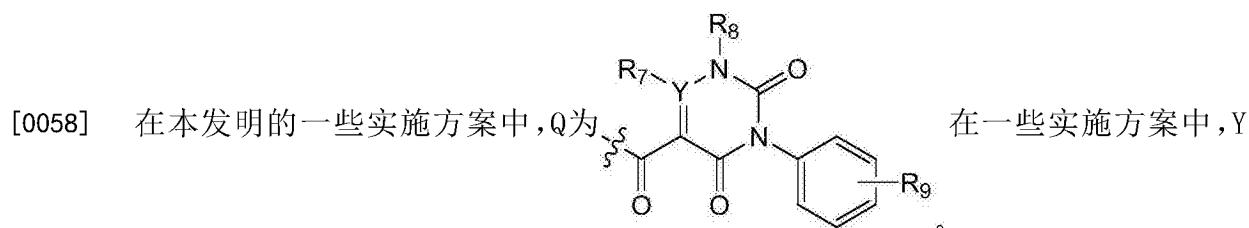


CR₆。在某些实施方案中，R₆为H。在其他实施方案中，R₆为C₁₋₆烷基，例如，甲基、乙基、丙基、异

丙基、丁基、仲丁基和叔丁基。在本发明的其他实施方案中，X为N。

[0056] 在这些实施方案中，R₄优选为H。在其他实施方案中，R₄为C₁₋₆烷氧基，例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、叔丁氧基等。在其他实施方案中，R₄为卤素，例如，F、Cl或Br。在其他实施方案中，R₄为-OC₁₋₆亚烷基-O-C₁₋₆烷基。在这些实施方案中，所述亚烷基优选地包含1、2或3个碳，并且所述O-C₁₋₆烷基为，例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、叔丁氧基等。优选的-OC₁₋₆亚烷基-O-C₁₋₆烷基部分包括，例如-CH₂CH₂-O-CH₂CH₃。在其他实施方案中，R₄为-NHC₁₋₆烷基，例如，-NHCH₃或-NHCH₂CH₃。在其他实施方案中，R₄为-N(C₁₋₆烷基)₂，例如，-N(CH₃)₂。

[0057] 并且在这些实施方案中，R₅为芳基，优选地为苯基或萘基。或者，R₅为芳基，如苯基或萘基，被例如F、Cl或Br的卤素取代。在其他实施方案中，R₅为芳基，如苯基或萘基，被例如甲基、乙基、丙基、丁基等的C₁₋₆烷基取代。在其他实施方案中，R₅为烷芳基，例如，苄基。在其他实施方案中，R₅为烷芳基，例如苄基，被例如F、Cl或Br的卤素取代。在其他实施方案中，R₅为烷芳基，例如苄基，被例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基或叔丁基的C₁₋₆烷基取代。

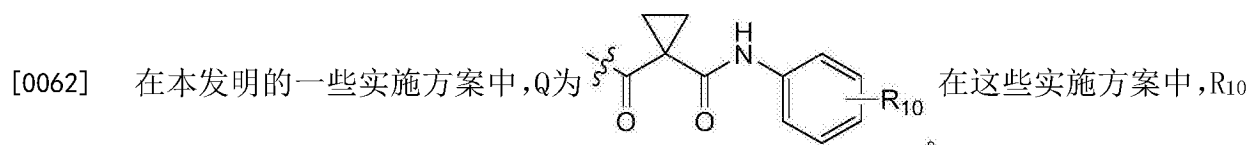


为C。在其他实施方案中，Y为N。

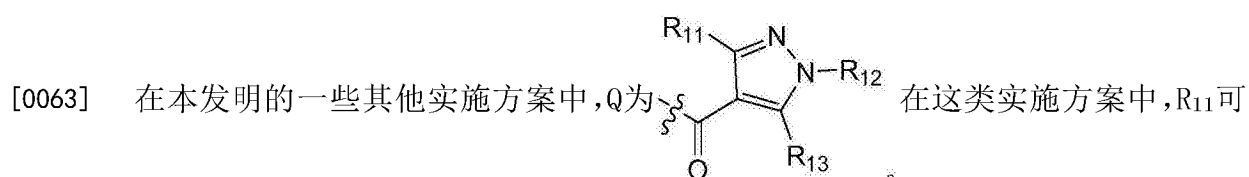
[0059] 在优选实施方案中，R₇为H。在其他实施方案中，R₇为C₁₋₆烷基，例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基或叔丁基。

[0060] 在其他实施方案中，R₈为H。在其他实施方案中，R₈为C₁₋₆亚烷基-O-C₁₋₆烷基。在这些实施方案中，所述亚烷基优选地包含1、2或3个碳，并且所述O-C₁₋₆烷基为，例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、叔丁氧基等。优选的-OC₁₋₆亚烷基-C₁₋₆烷氧基部分包括，例如，-CH₂CH₂-O-CH₂CH₃。在其他实施方案中，R₈为C₁₋₆烷基，例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基或叔丁基。在其他实施方案中，R₈为C₁₋₆亚烷基-O-C₁₋₆烷芳基。在这些实施方案中，所述亚烷基优选地包含1、2或3个碳，并且所述O-C₁₋₆烷芳基为，例如-O-苄基。在其他实施方案中，R₈为C₁₋₆亚烷基-OH。在这些实施方案中，所述亚烷基优选地包含1、2或4个碳。

[0061] 在一些实施方案中，R₉为H。在其他实施方案中，R₉为C₁₋₆烷基，例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基或叔丁基。在其他实施方案中，R₉为卤素，例如，F、Cl或Br。



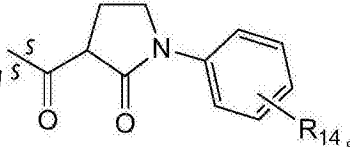
可以为H。在其他实施方案中，R₁₀为卤素，例如，F、Cl或Br。在其他实施方案中，R₁₀为C₁₋₆烷基，例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基或叔丁基。



以为H。在其他实施方案中， R_{11} 为 C_{1-6} 烷基，例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基或叔丁基。

[0064] 在其他实施方案中， R_{12} 为H。在其他实施方案中， R_{12} 为 C_{1-6} 烷基，例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基或叔丁基。在其他实施方案中， R_{12} 为芳基，例如，苯基或萘基。在其他实施方案中， R_{12} 为芳基，例如，苯基或萘基，被例如F、Cl或Br的卤素取代。

[0065] 在其他实施方案中， R_{13} 为H。在其他实施方案中， R_{13} 为 C_{1-6} 烷基，例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基和叔丁基。在其他实施方案中， R_{13} 为三卤代 C_{1-6} 烷基，例如三氟甲基。

[0066] 在本发明的其他实施方案中，Q为。在这些实施方案中， R_{14}

可以为H。在其他实施方案中， R_{14} 为 C_{1-6} 烷基，例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基或叔丁基。在其他实施方案中， R_{14} 为卤素，例如F、Cl或Br。

[0067] 在本发明的其他实施方案中，Q为 $-S(O)_2$ 芳基，例如， $-S(O)_2$ 苯基或 $-S(O)_2$ 萘基。在其他实施方案中，Q为 $-S(O)_2$ 芳基，例如， $-S(O)_2$ 苯基或 $-S(O)_2$ 萘基，其中所述芳基被例如F、Cl或Br的卤素取代。在其他实施方案中，Q为 $-S(O)_2$ 芳基，例如， $-S(O)_2$ 苯基或 $-S(O)_2$ 萘基，其中所述芳基被例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基或叔丁基的 C_{1-6} 烷基取代。

[0068] 在其他实施方案中，Q为吡啶基。在其他实施方案中，Q为被例如F、Cl或Br的卤素取代的吡啶基。在其他实施方案中，Q为被 $-C(O)NH$ 苯基取代的吡啶基。

[0069] 在其他实施方案中，Q为嘧啶基。所述嘧啶基可以任选地被取代。

[0070] 在其他实施方案中，Q为吡嗪基。所述吡嗪基可以任选地被取代。

[0071] 在其他实施方案中，Q为 $-C(O)-NHC(O)-$ 烷芳基，其中所述烷芳基为，例如，苄基。在其他实施方案中，Q为 $-C(O)-NHC(O)-$ 烷芳基，其中所述烷芳基，例如苄基，被例如F、Cl或Br的卤素取代。在其他实施方案中，Q为 $-C(O)-NHC(O)-$ 烷芳基，其中所述烷芳基，例如苄基，被例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基或叔丁基的 C_{1-6} 烷基取代。

[0072] 在其他实施方案中，Q为 $-C(S)-NHC(O)-$ 烷芳基，其中所述烷芳基为，例如，苄基。在其他实施方案中，Q为 $-C(S)-NHC(O)-$ 烷芳基，其中所述烷芳基，例如苄基，被例如F、Cl或Br的卤素取代。在其他实施方案中，Q为 $-C(S)-NHC(O)-$ 烷芳基，其中所述烷芳基，例如苄基，被例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基或叔丁基的 C_{1-6} 烷基取代。

[0073] 在其他实施方案中，Q为 $-C(O)-$ 烷芳基，其中所述烷芳基为，例如，苄基。在其他实施方案中，Q为 $-C(O)-$ 烷芳基，其中所述烷芳基为，例如，苄基，被例如F、Cl或Br的卤素取代。在其他实施方案中，Q为 $-C(O)-$ 烷芳基，其中所述烷芳基为，例如，苄基，被例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基或叔丁基的 C_{1-6} 烷基取代。

[0074] 在其他实施方案中，Q为 $-C(O)NH-$ 芳基，其中所述芳基为，例如，苯基或萘基。在其他实施方案中，Q为 $-C(O)NH-$ 芳基，其中所述芳基为，例如，苯基或萘基，被例如F、Cl或Br的卤素取代。在其他实施方案中，Q为 $-C(O)NH-$ 芳基，其中所述芳基为，例如，苯基或萘基，被例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基和叔丁基的 C_{1-6} 烷基取代。在其他实施方案中，Q为 $-C(O)NH-$ 芳基，其中所述芳基为，例如，苯基或萘基，被例如甲氧基、乙氧基、丙氧基等的 C_{1-6} 烷

氧基取代。

[0075] 在其他实施方案中, Q为-C(O)-O-芳基, 其中所述芳基为, 例如, 苯基或萘基。在其他实施方案中, Q为-C(O)-O-芳基, 其中所述芳基为, 例如, 苯基或萘基, 被例如F、Cl或Br的卤素取代。在其他实施方案中, Q为C(O)-O-芳基, 其中所述芳基为, 例如, 苯基或萘基, 被例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基和叔丁基的C₁₋₆烷基取代。在其他实施方案中, Q为C(O)-O-芳基, 其中所述芳基为, 例如, 苯基或萘基, 被例如甲氧基、乙氧基、丙氧基等的C₁₋₆烷氧基取代。

[0076] 在一些实施方案中, R₁为H。

[0077] 在其他实施方案中, R₁为卤素, 例如, F、Cl或Br。

[0078] 在其他实施方案中, R₁为C₁₋₆烷基, 例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基或叔丁基。

[0079] 在其他实施方案中, R₁为-C₁₋₆烷氧基, 例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、叔丁氧基等。

[0080] 在一些实施方案中, R₁为吡啶基。在其他实施方案中, R₁为任选取代的吡啶基。

[0081] 在一些实施方案中, R₁为嘧啶基。在其他实施方案中, R₁为任选取代的嘧啶基。

[0082] 在一些实施方案中, R₁为吡嗪基。在其他实施方案中, R₁为任选取代的吡嗪基。

[0083] 在一些实施方案中, R₁为吡唑基。在其他实施方案中, R₁为任选取代的吡唑基。

[0084] 在一些实施方案中, R₁为咪唑基。在其他实施方案中, R₁为任选取代的咪唑基。

[0085] 在一些实施方案中, R₁为异噁唑基。在其他实施方案中, R₁为任选取代的异噁唑基。

[0086] 在一些实施方案中, R₁为噁唑基。在其他实施方案中, R₁为任选取代的噁唑基。

[0087] 在一些实施方案中, R₁为噻唑基。在其他实施方案中, R₁为任选取代的噻唑基。

[0088] 在一些实施方案中, R₁为异噻唑基。在其他实施方案中, R₁为任选取代的异噻唑基。

[0089] 在一些实施方案中, R₁为吗啉基。在其他实施方案中, R₁为任选取代的吗啉基。

[0090] 在一些实施方案中, R₁为哌嗪基。在其他实施方案中, R₁为任选取代的哌嗪基。

[0091] 在一些实施方案中, R₁为哌啶基。在其他实施方案中, R₁为任选取代的哌啶基。

[0092] 在一些实施方案中, R₁为四氢吡喃基。在其他实施方案中, R₁为任选取代的四氢吡喃基。

[0093] 在一些实施方案中, R₁为吡咯烷基。在其他实施方案中, R₁为任选取代的吡咯烷基。

[0094] 在一些实施方案中, R₁为四氢噻喃基1,1-二氧化物。所述四氢噻喃基1,1-二氧化物可以任选地被取代。

[0095] 在一些实施方案中, R₁为硫代吗啉基1,1-二氧化物。所述硫代吗啉基1,1-二氧化物可以任选地被取代。

[0096] 在一些实施方案中, R₁为吡咯烷基-酮。所述吡咯烷基-酮可以任选取代。

[0097] 在一些实施方案中, R₁为哌啶基-酮。所述哌啶基-酮可以任选取代。

[0098] 在一些实施方案中, R₁为-NH-芳基, 例如, -NH-苯基或-NH-萘基。在其他实施方案中, R₁为任选取代的-NH-芳基。

[0099] 在一些实施方案中, R₁为-NH-吡啶基。在其他实施方案中, R₁为任选取代的-NH-吡啶基。

[0100] 在一些实施方案中, R₁为-NH-嘧啶基。在其他实施方案中, R₁为任选取代的-NH-嘧

啖基。

[0101] 在一些实施方案中, R_1 为 $C(O)NHC_{1-6}$ 烷基。在其他实施方案中, R_1 为 $-C(O)N(C_{1-6}$ 烷基)₂。

[0102] 在一些实施方案中, R_1 为 $-NHS(O)_2C_{1-6}$ 烷基。

[0103] 在一些实施方案中, R_1 为 $-N(C_{1-6}$ 烷基) $S(O)_2C_{1-6}$ 烷基。

[0104] 在一些实施方案中, R_1 为 $-NHC(O)C_{1-6}$ 烷基。

[0105] 在一些实施方案中, R_1 为 $-NC_{1-6}$ 烷基 $C(O)C_{1-6}$ 烷基。

[0106] 在一些实施方案中, R_1 为 $-NHC(O)OC_{1-6}$ 烷基。

[0107] 在一些实施方案中, R_1 为 $-NC_{1-6}$ 烷基 $C(O)OC_{1-6}$ 烷基。

[0108] 在一些实施方案中, R_1 为 $-NHC(O)NHC_{1-6}$ 烷基。

[0109] 在一些实施方案中, R_1 为 $-NC_{1-6}$ 烷基 $C(O)N(C_{1-6}$ 烷基)₂。

[0110] 在一些实施方案中, R_1 为 $-NHC(O)$ -哌嗪基。在其他实施方案中, R_1 为任选取代的 $-NHC(O)$ -哌嗪基。

[0111] 在一些实施方案中, R_1 为 $-NC_{1-6}$ 烷基 $C(O)$ -哌嗪基。在其他实施方案中, R_1 为任选取代的 $-NC_{1-6}$ 烷基 $C(O)$ -哌嗪基。

[0112] 如本文中使用的,“烷基”指饱和的直链或支链的烃类基团。烷基实例包括甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如,正丙基和异丙基)、丁基(例如,正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基)、戊基(例如,正戊基、异戊基、新戊基)等。烷基可以含有1至约20、2至约20、1至约10、1至约8、1至约6、1至约4、或1至约3个碳原子。例如,“ C_{1-6} 烷基”指含有1至6个碳原子的烷基。

[0113] 如本文中使用的,“烷氧基”指 $-O$ -烷基基团。烷氧基实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如,正丙氧基和异丙氧基)、叔丁氧基等。“ C_{1-6} 烷氧基”指含有1至6个碳原子的烷氧基。

[0114] 如本文中使用的,“亚烷基”指烷基的二价自由基。实例包括 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 等。亚烷基可以任选地被取代。

[0115] 如本文中使用的,“芳基”指芳香的碳环基团,其包括单环或多环芳香烃类,例如,苯基、萘基、蒽基、菲基、茚满基、茚基等。在一些实施方案中,芳基含有6至约18个碳原子。

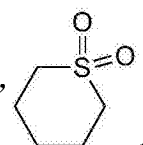
[0116] 如本文中使用的,“烷芳基”指被芳基取代的烷基部分。芳烷基实例包括苄基和萘基甲基。在一些实施方案中,芳烷基含有7至11个碳原子。

[0117] 如本文中使用的,“卤素”指F、Cl、Br和I。

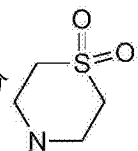
[0118] 如本文中使用的,“卤代烷基”指含有一个或多个卤素取代基的烷基。卤代烷基实例包括 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CCl_3 、 $CHCl_2$ 、 C_2Cl_5 等。其中三个氢原子被卤素原子取代的烷基可以被称为“三卤代烷基”。示例性的三卤代烷基为 CF_3 。

[0119] 如本文中使用的,“取代”指化学基团的至少一个氢原子被非氢部分替代。取代基实例包括 $-OH$ 、氧代($=O$)、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、 C_{1-6} 烷芳基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、吗啉基、哌嗪基、 $N-C_{1-6}$ 烷基-哌嗪基或二氧戊环基。

[0120] 如本文中使用的,“四氢噻喃基1,1-二氧化物”指部分,



[0121] 如本文中使用的,“硫代吗啉基1,1-二氧化物”指部分



[0122] 可以组合上述化学术语以指代含有化学基团组合的部分。

[0123] 本文中使用了短语“药物可接受的”用来指在可靠的医学判断范围内,适用于接触人类和动物的组织,没有过度的毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症,对应着合理的益处/风险比的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0124] 本发明还包括本文所述化合物的药物可接受的盐。如本文中使用的,“药物可接受的盐”指其中母体化合物通过将现有的酸或碱部分转化为其盐形式而修饰的公开化合物的衍生物。药物可接受的盐的实例包括,但不限于,碱性残余部分(如胺)的无机酸盐或有机酸盐;酸性残余部分(如羧酸)的碱盐或有机盐;等等。本发明的药物可接受的盐包括由例如,无毒的无机酸或有机酸形成的母体化合物的常规无毒的盐或季铵盐。例如,这类常规无毒的盐包括来源于诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等的无机酸的盐;以及由诸如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、帕莫酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲基磺酸、乙基二磺酸、草酸、羟乙磺酸等的有机酸制备的盐。可以通过常规化学方法,由含有碱性或酸性部分的母体化合物来合成本发明的药物可接受的盐。通常,通过在水中或有机溶剂中,或在这两者的混合物中,将这些化合物的游离酸形式或游离碱形式与化学量的适当的碱或酸反应来制备这类盐;通常,非水介质,如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈是优选的。在Remington的Pharmaceutical Sciences,第17版,Mack Publishing Company,Easton,Pa.,1985,第1418页找到了适合的盐的列举,通过引用将其公开内容并入本文。

[0125] 本发明的化合物适用于抑制AXL和/或cMet激酶。抑制这些激酶中的一种或两种与恶性肿瘤的治疗有关,所述恶性肿瘤例如,白血病、结肠癌、黑色素瘤、肾癌、肝癌、胃癌、乳腺癌和脑癌。因此,本发明的化合物,或包含一种或多种本发明化合物的组合物,适用于恶性肿瘤的治疗。

[0126] 当用作药物时,式(I)的化合物可以以药物组合物的形式施用。可以通过各种途径施用这些组合物,包括口服、直肠的、经皮的、皮下的、静脉内的、肌肉内的和鼻内的途径,并且可以使用制药领域内熟知的方式来制备这些组合物。

[0127] 本发明还包括药物组合物,其包含,作为活性成分的一种或多种上述式(I)的化合物,结合一种或多种药物可接受的载体。在本发明组合物的制备中,活性成分通常与赋形剂混合,被赋形剂稀释,或包封在例如胶囊、小袋、纸或其他容器的形式的载体内。当赋形剂用作稀释剂时,其可以为固体、半固体或液体材料,作为活性成分的媒介物、载体或介质。因此,组合物可以是片剂、丸剂、粉末、锭剂、小袋、扁囊剂(cachets)、酏剂、悬浮液、乳剂、溶液、糖浆、气溶胶(为固体或于液体介质中)、含有例如多达10质量%的活性化合物的软膏、软明胶胶囊或硬明胶胶囊、栓剂、无菌可注射溶液和无菌包装的粉末的形式。

[0128] 在制备制剂中,活性化合物在与其他成分结合之前可以被磨碎以提供适当的颗粒大小。如果活性化合物是基本不溶的,可以将其磨碎至小于200目的颗粒大小。如果活性化合物是基本溶于水的,可以通过研磨来调整颗粒大小以提供在制剂中基本均匀的分布,例

如约40目。

[0129] 一些适合的赋形剂的实例包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、海藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆和甲基纤维素。制剂可以另外包含：润滑剂，如滑石、硬脂酸镁和矿物油；润湿剂；乳化剂和悬浮剂；防腐剂，如苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯；甜味剂；和增味剂。可以配制本发明的组合物以便在通过使用本领域已知步骤向患者施用后提供活性成分的速释、缓释和迟释。

[0130] 可以以单位剂型配制组合物，每一剂量含有适当量的活性成分。例如，单位剂型可以包含约5mg至约500mg或约5mg至约100mg的活性成分。或者，单位剂型可以包含约10mg至约30mg的活性成分。

[0131] 术语“单位剂型”指适合作为人类对象或其他哺乳动物单一剂量的物理上独立的单位，各个单位含有计算出产生期望治疗效果的预定量的活性材料，连同适合的药物赋形剂。

[0132] 活性化合物可以在宽泛的剂量范围内有效，并且通常以药物有效的量施用。例如，本发明的制药方法中使用的化合物可以按照每天约0.001mg/kg至约100mg/kg的初始剂量施用。在另一个实施方案中，每日剂量范围为约0.1mg/kg至约10mg/kg。本发明的化合物可以每天施用一次、两次、三次或四次。然而，应当理解，通常将由医生根据相关情况来决定实际施用化合物的量和时间，所述相关情况包括待治疗的病况、选择的给药途径、实际施用的化合物、年龄、体重、和个体患者的反应、患者症状的严重性等。

[0133] 为制备诸如片剂的固体组合物，将主要活性成分与药物赋形剂混合，以形成含有本发明化合物均匀混合物的固体预制剂组合物。当这些预制剂组合物被称为是均匀的时，活性成分通常均匀地散布在组合物中，使得组合物可以容易地等分为有效的单位剂型，如片剂、丸剂和胶囊。然后将该固体预制剂细分为含有例如0.1mg至约500mg的本发明活性成分的上述类型的单位剂型。

[0134] 本发明的片剂或丸剂可以被包衣，或另外混合，以得到提供长效作用优势的剂型。例如，片剂或丸剂可以包含内部剂量组分和外部剂量组分，后者可以是包封前者的形式。可以通过肠溶层来分隔这两种组分，所述肠溶层用于抵抗胃中的崩解，并允许内部组分完整地传输至十二指肠，或允许其延迟释放。多种材料可用于这类肠溶层或包衣，这类材料包括许多聚合物酸，以及聚合物酸与诸如虫胶、十六醇和乙酸纤维素的材料的混合物。

[0135] 可以并入本发明的化合物和组合物以用于口服给药或注射的液体形式包括水溶液、适当增味的糖浆、水性悬浮液或油悬浮液、和含有食用油（如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油）的增味的乳剂、以及酞剂和类似的药物媒介物。

[0136] 用于吸入或吹入的组合物包括在药物可接受的水性溶剂或有机溶剂或其混合物中的溶液或悬浮液，以及粉末。液体或固体组合物可以含有上文所述的适合的药物可接受的赋形剂。在一些实施方案中，为了局部或全身作用，通过口或鼻呼吸途径来施用组合物。可以通过使用惰性气体来使组合物形成喷雾。可以从喷雾装置直接呼吸喷雾溶液，或者可以将喷雾装置连接至面罩或间歇正压呼吸机。可以从以适当方式递送制剂的装置，经口或经鼻施用溶液、悬浮液或粉末组合物。

[0137] 对患者施用的化合物或组合物的量将会根据施用的物质、施用的目的（如预防或治疗）、患者的状态、给药方式等变化。在治疗应用中，可以将组合物以足以治愈或至少部分

抑制疾病及其并发症的症状的量对已患病的患者施用。足以使其实现的量被称为“治疗有效量”。有效剂量将取决于治疗中的疾病病况,并且由主治医生根据诸如疾病的严重性、患者的年龄、体重和一般情况等因素来判断。

[0138] 对患者施用的组合物可以是上述药物组合物的形式。可以通过常规的除菌技术来对这些组合物进行杀菌处理,或者可以将这些组合物进行除菌过滤。水溶液可以被包装以便照现状使用,或者被冻干,冻干的制剂在施用前与无菌的水性载体结合。化合物制剂的pH值通常为3至11,更优选为5至9,且最优选为7至8。将理解,使用某些上述赋形剂、载体或稳定剂将导致药物盐的形成。

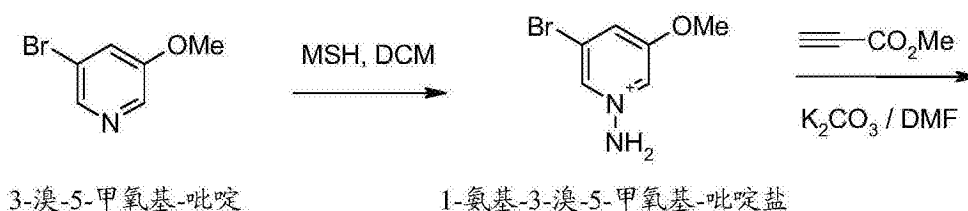
[0139] 本发明化合物的治疗剂量可以根据,例如,治疗进行的具体用途、化合物的给药方式、患者的健康状况和病况、和处方医生的判断而变化。药物组合物中本发明化合物的比例或浓度可以根据许多因素变化,所述因素包括剂量、化学特性(例如,疏水性)、和给药途径。例如,可以以含有约0.1%至约10%w/v的化合物的水性生理缓冲溶液来提供本发明化合物,用于胃肠外给药。一些典型的剂量范围为,每天约1 μ g/kg体重至约1g/kg体重。在一些实施方案中,剂量范围为每天约0.01mg/kg体重至约100mg/kg体重。剂量可能取决于诸如以下的变量,如疾病或病症发展的类型和程度、具体患者的总体健康状况、所选化合物的相对生物功效、赋形剂的配制、和其给药途径。可以由得自体外或动物模型检测系统的剂量-反应曲线来推测有效剂量。

[0140] 本发明还包括适用于例如,治疗或预防炎症性疾病的药物试剂盒,其包含一个或多个含有药物组合物的容器,所述药物组合物包含治疗有效量的式(I)的化合物。如果需要,这类试剂盒还可以包含各种常规药物试剂盒组件中的一种或多种,例如,含有一种或多种药物可接受的载体的容器,另外的容器等,对于本领域的技术人员是易于显而易见的。试剂盒中还可以包含说明书,其为插入页或标签,指明了待施用组合物的量、施用指导、和/或混合组分的指导。

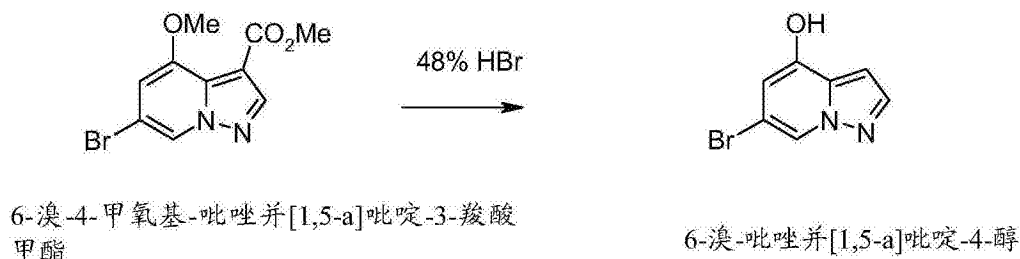
[0141] 可以根据本领域技术人员已知的方法,并考虑下文的描述和方案来制备本发明的化合物。

[0142] 下文的方案1中概述了中间体6-溴-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇(参见,例如,W010/017047)的合成,以及得到6-取代的吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇中间体的一般途径。乙炔甲酯与1-氨基-3-溴-5-甲氧基-吡啶盐的1,3偶极加成得到了6-溴-4-甲氧基-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸甲酯作为主要产物。通过柱层析法分离次要的4-溴-6-甲氧基-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸甲酯。将6-溴-4-甲氧基-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸甲酯在有48% HBr回流的一锅反应中水解、脱羧并O-脱甲基,以产生6-溴-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇。使用文献步骤(Heterocycles, 1996, 43, 2249)用3-苄氧基吡啶起始来合成吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇。

[0143] 方案1. 吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇中间体的合成。



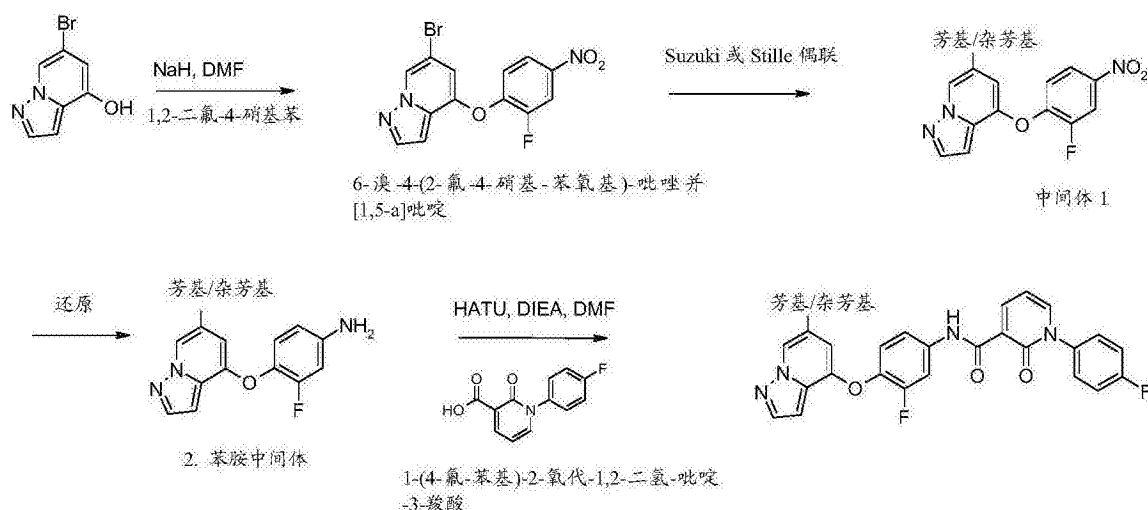
[0144]



[0145] 方案2-7概述了本发明的6-取代的吡啶并吡啶化合物的合成。方案2描述了经由Suzuki或Stille偶联化学得到6-芳基和杂芳基吡啶并[1,5-a]吡啶目标化合物的一般途径。在含有氢化钠的DMF中用1,2-二氟-4-硝基苯对6-溴-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-醇的烷基化产生了6-溴-4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡啶并[1,5-a]吡啶。用其他被取代的4-氟硝基苯(例如4-氟-3-甲氧基-1-硝基-苯、4-氟-2-甲氧基-1-硝基-苯、4-氟-1-硝基-2-三氟甲基-苯、4-氟-2-甲基-1-硝基-苯等)起始得到了中心环被取代的实施例。在Stille或Suzuki偶联条件下,将硝基-溴中间体与芳基或杂芳基锡或硼酸偶联,产生硝基中间体1。可以使用诸如催化氢化(Pd/C或氢氧化钡/C)、氯化亚锡(II)二水合物或锌和氯化铵的标准步骤,将中间体硝基还原为苯胺中间体2。可以在偶联剂,如HATU、DCC、EDCI、TBTU、HOBT、BOP、PyBOP和DIEA的存在下,将苯胺中间体与羧酸偶联,合成本发明最后的酰胺实施例,以得到目标实施例。诸如经由苯胺与酸酐或酸氯化物的另外的标准酰胺形成方法会产生目标实施例。

[0146] 方案2

[0147]

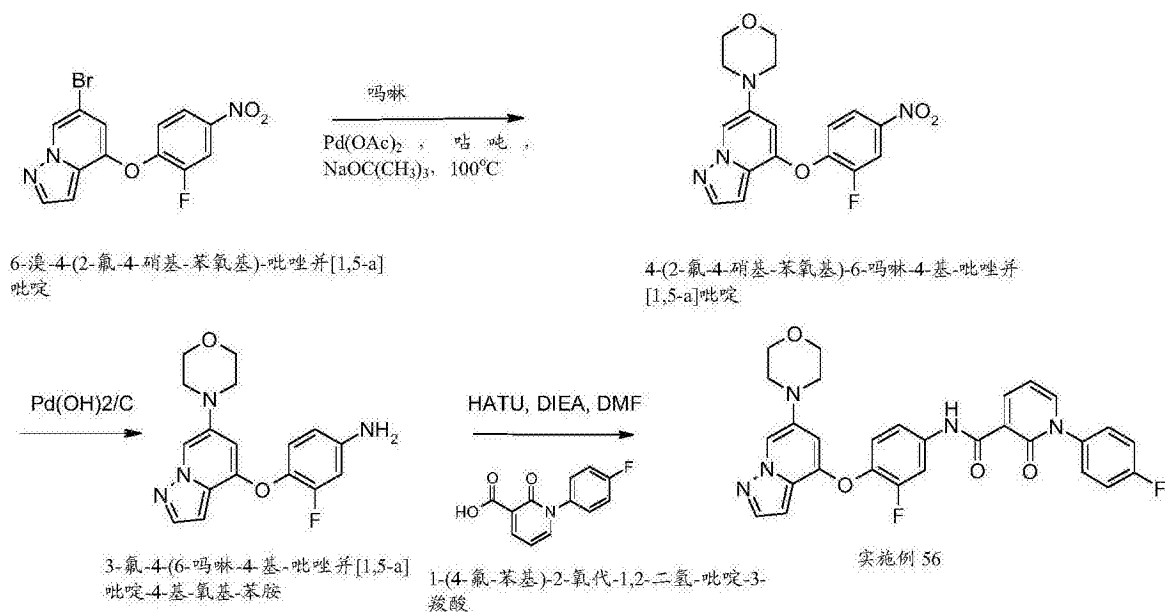


[0148] 方案3概述了使用Buchwald偶联化学(如使用吗啉的实施例56说明的)得到6-杂环实施例的一般途径。将6-溴-4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡啶并[1,5-a]吡啶与吗啉Buchwald偶联产生4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-6-吗啉-4-基-吡啶并[1,5-a]吡啶。如之前描

述的将硝基还原为苯胺中间体和形成酰胺产生了实施例56。取代吗啉的杂环胺,包括,例如,哌啶、吡咯烷、哌嗪、4,4-二氟哌啶、3,3-二氟吡咯烷、1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸烷、硫代吗啉、吡咯烷-2-酮、哌啶-2-酮会产生本发明的目标实施例。也可以通过偶联杂环乙烯基溴或锡试剂合成非芳香杂环实施例(Suzuki或Stille反应);例如4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯或4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡喃。

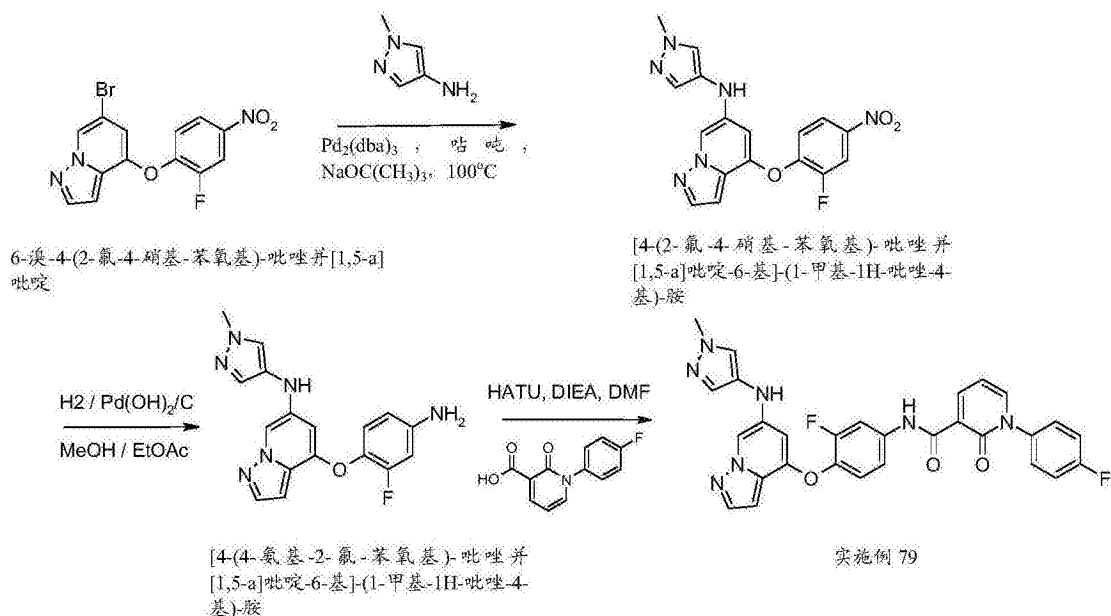
[0149] 方案3

[0150]



[0151] 方案4概括了,使用Buchwald条件,以6-溴-4-(4-硝基-苯氧基)-吡啶并[1,5-a]吡啶中间体起始,得到芳胺或杂芳胺实施例的一般步骤。苯胺、被取代的苯胺或杂芳胺是该实施例中证明适合的底物。

[0152] 方案4

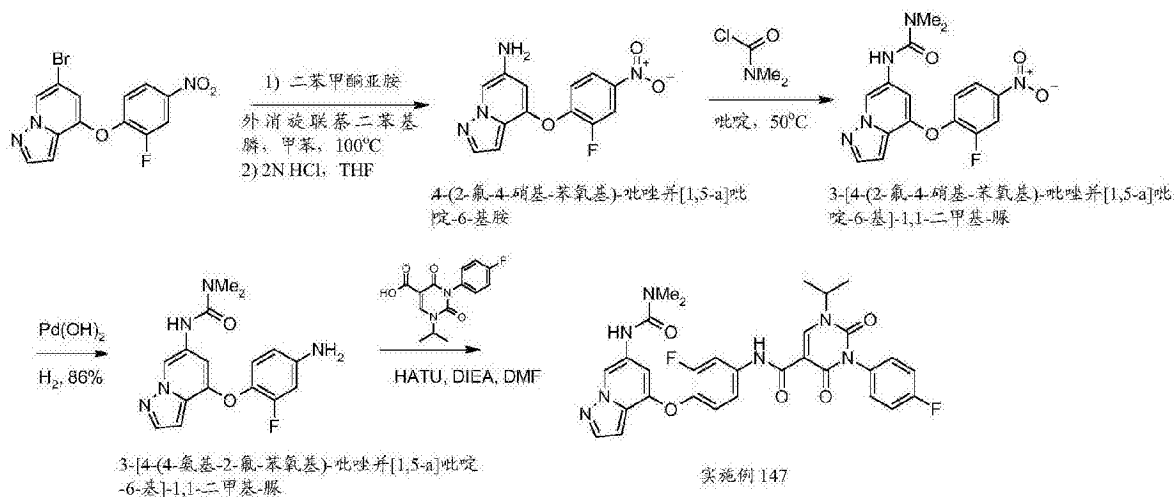


[0154] 方案5概述了得到6-脲取代的实施例(如实施例147所例示)的途径。使用6-溴-4-

(4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶中间体和二苯甲酮亚胺进行Buchwald偶联反应,然后酸水解,产生6-氨基中间体。胺与氨基甲酰氯,例如N,N-二甲基氨基甲酰氯或异氰酸酯的反应,得到本发明的硝基脒化合物。如之前所述还原硝基然后进行酰胺偶联,得到本发明的化合物。如方案6所示,以类似的方式,也可以使用所述步骤合成中间体6-酰胺、氨基甲酸酯、磺酰胺和硫酰胺。

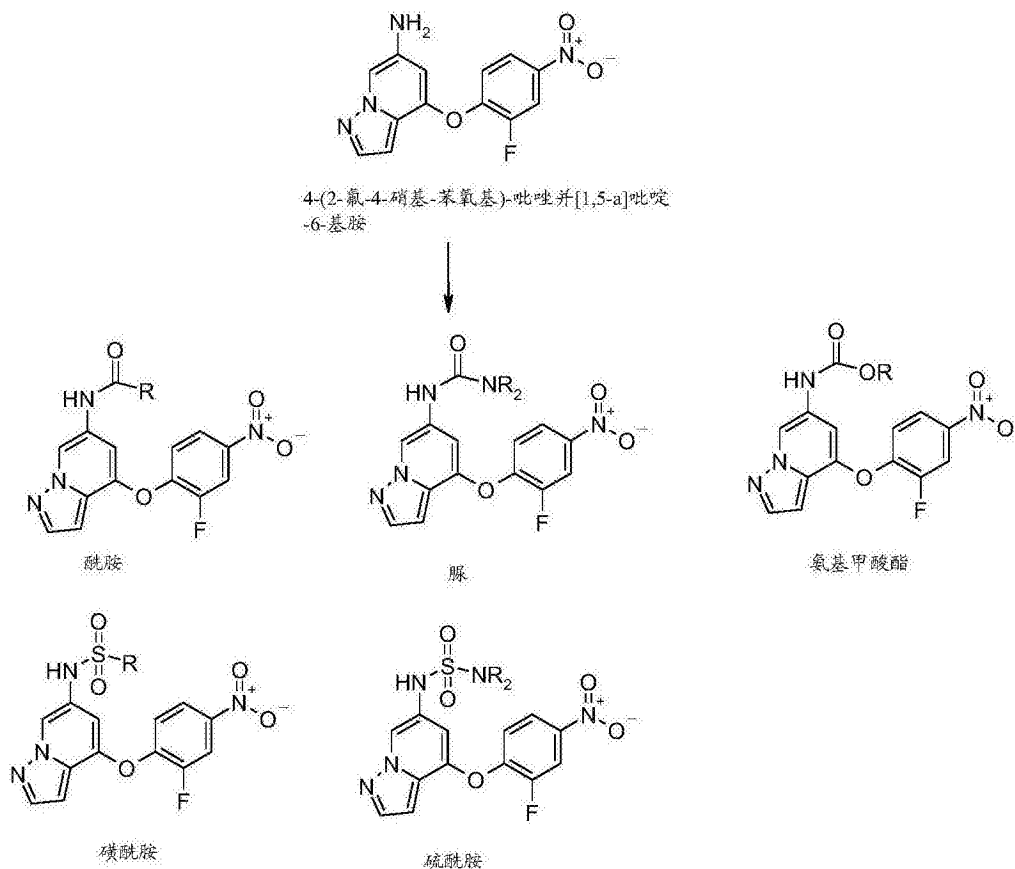
[0155] 方案5

[0156]



[0157] 方案6

[0158]

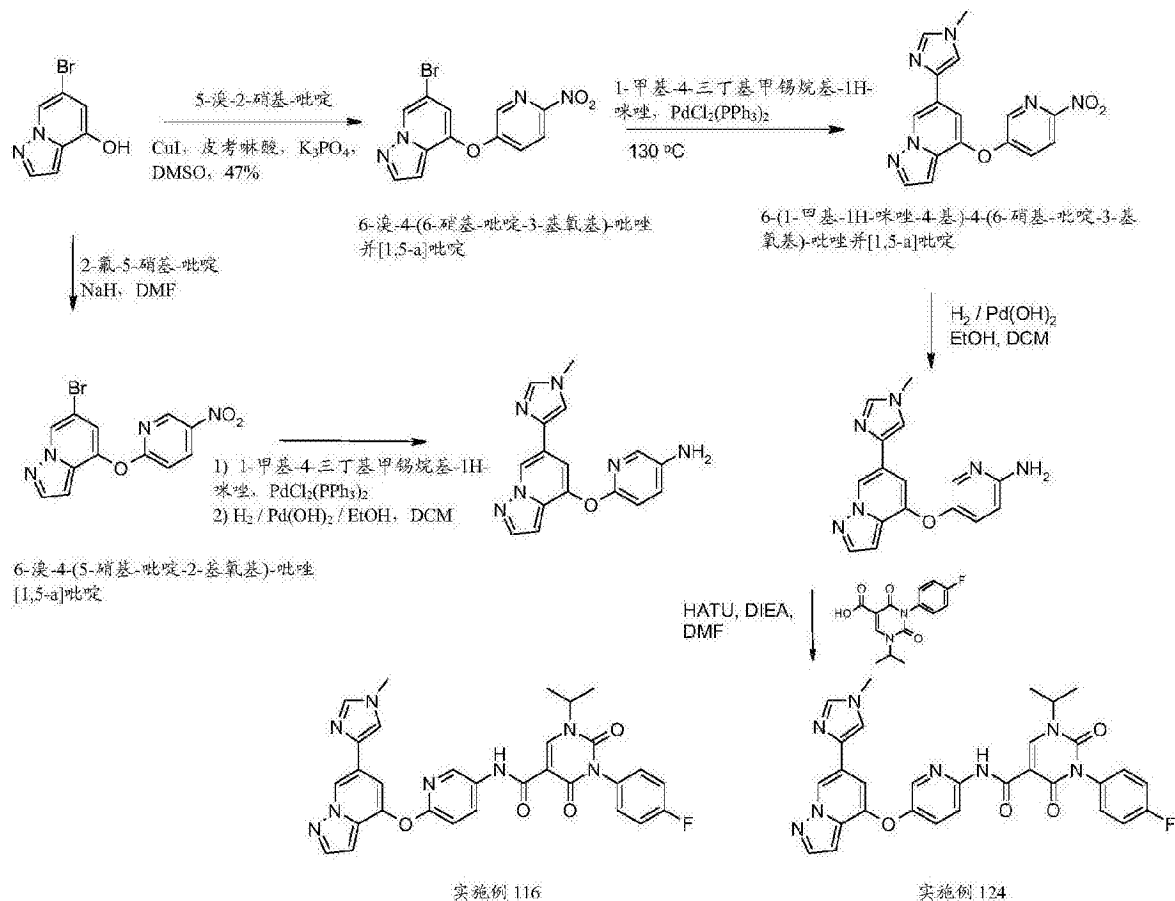


[0159] 方案7概述了得到本发明中心环吡啶基化合物的建议途径。用2-氟-5-硝基-吡啶对6-溴-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇进行烷基化,产生6-溴-4-(5-硝基-吡啶-2-基氧基)-吡

唑并[1,5-a]吡啶异构体。6-溴-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇与5-溴-2-硝基-吡啶的铜催化偶联产生了6-溴-4-(6-硝基-吡啶-3-基氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶异构体。将硝基还原为苯胺中间体,并进行酰胺偶联产生,例如,吡啶位置异构体实施例116和实施例124。

[0160] 方案7

[0161]



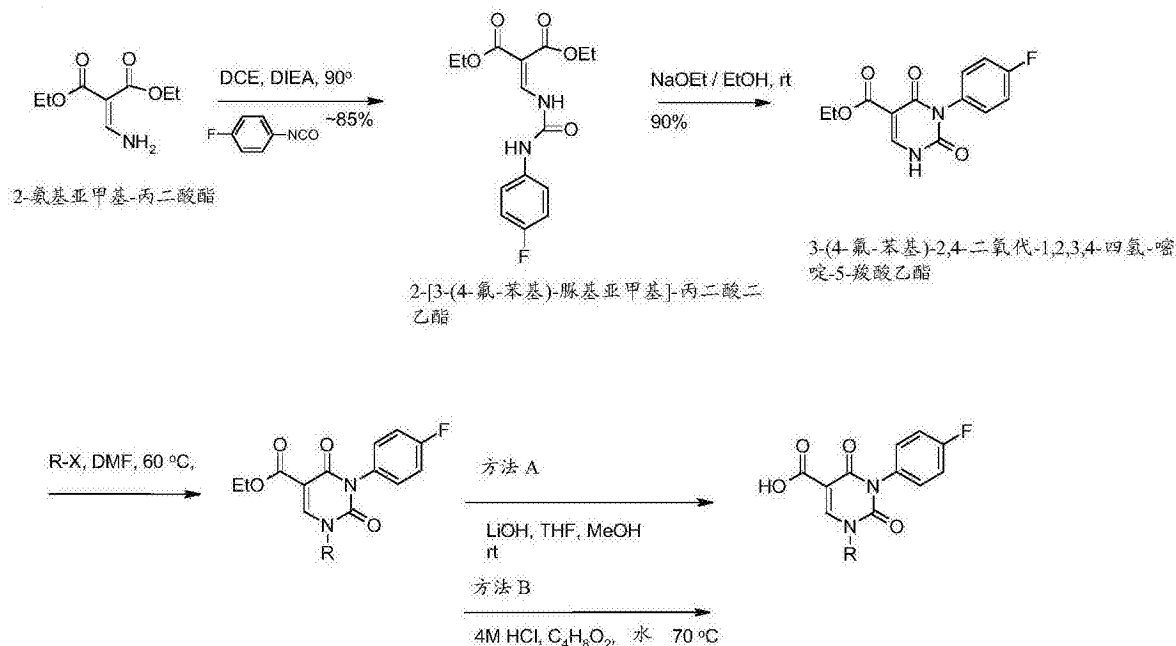
实施例 116

实施例 124

[0162] 可以如方案8中概述的,合成用于酰胺偶联的2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸。用2-氨基亚甲基丙二酸酯起始,并与任何适当的异氰酸芳基酯、异氰酸杂芳基酯或异氰酸烷基酯反应,产生脲基亚甲基-丙二酸酯。可以使用诸如KOH、NaOH或乙醇钠的乙醇溶液的碱环化脲基亚甲基-丙二酸酯以产生N1-H 2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸酯。以N-取代的2-氨基亚甲基丙二酸酯起始会产生N1取代的2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸酯。以对亚甲基丙二酸酯,例如2-(1-氨基亚乙基)-丙二酸酯或2-(1-氨基-2-环丙基-亚乙基)-丙二酸酯的取代起始,会产生相应的C6取代的2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-6-甲基-5-羧酸酯或2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-6-环丙基甲基-5-羧酸酯。可以使用碱,例如在诸如DMSO或DMF的溶剂中的K₂CO₃,在标准条件下对N1-H中间体烷基化,以产生N1-取代的-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸酯。

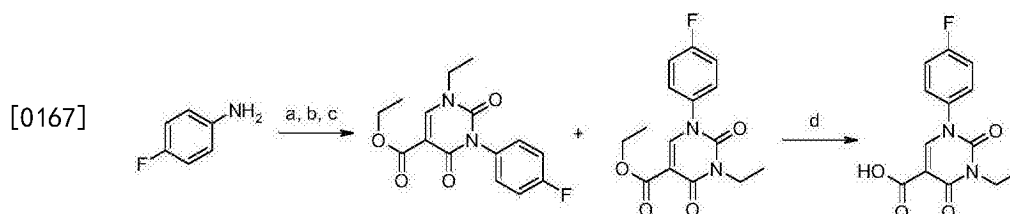
[0163] 方案8

[0164]



[0165] 可以如方案9中概述的,合成2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸酰胺为N1芳基或杂芳基的实施例。4-氟苯胺与异氰酸乙酯然后与乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯的连续反应产生了1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸乙酯和3-乙基-1-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸乙酯。可以通过结晶将1-(4-氟苯基)异构体从混合物分离。可以在碱水解或酸条件下产生2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸。2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸酯是N1和N3未取代的实施例可以使用标准条件从二H化合物单烷基化或双烷基化。

[0166] 方案9

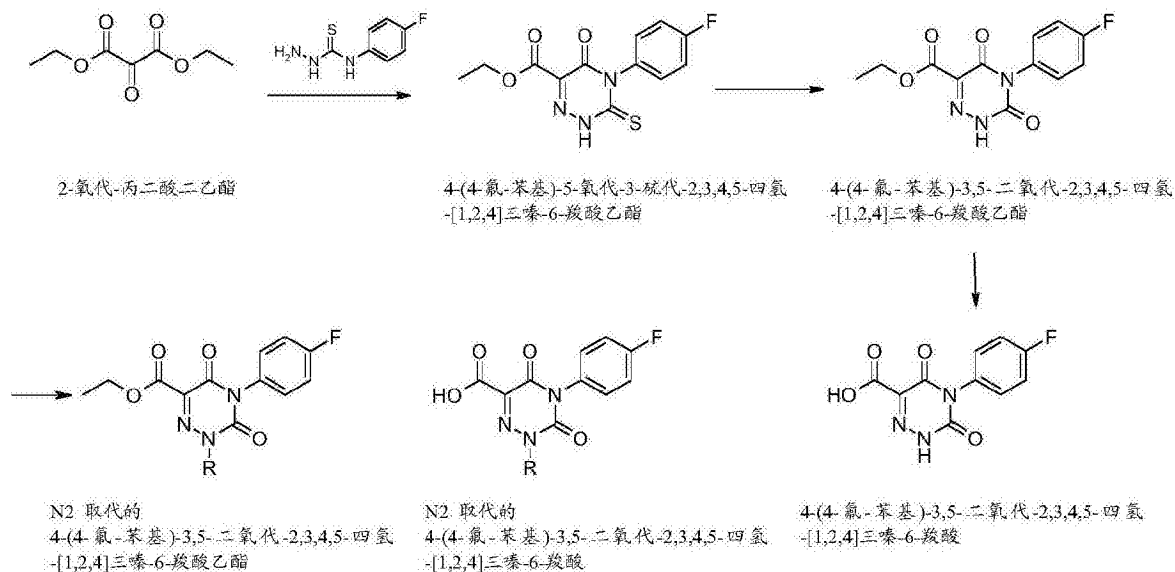


[0168] a. 异氰酸乙酯, THF, 0 °C。b. 乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯, NaOEt, EtOH, 室温, 48h。c. 乙酸乙酯/己烷。d. 1N LiOH, MeOH, THF, 60 °C, 18h。

[0169] 可以如方案10中概述的,合成二氧代-2,3,4,5-四氢-[1,2,4]三嗪-6-羧酸酯。2-氧代-丙二酸二乙酯与4-氟苯基氨基硫脲缩合产生4-(4-氟苯基)-5-氧代-3-硫代-2,3,4,5-四氢-[1,2,4]三嗪-6-羧酸乙酯。用例如过氧化氢和乙酸氧化产生4-(4-氟苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-[1,2,4]三嗪-6-羧酸乙酯。在所述条件下对2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸酯烷基化,产生2-取代的4-(4-氟苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-[1,2,4]三嗪-6-羧酸乙酯。可以对N1和/或N4未取代的3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-[1,2,4]三嗪-6-羧酸乙酯烷基化以产生相应的被取代的3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-[1,2,4]三嗪-6-羧酸乙酯。

[0170] 方案10. 3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-[1,2,4]三嗪-6-羧酸的一般合成

[0171]



[0172] 本发明的化合物抑制AXL酪氨酸激酶和/或MET激酶。因此,本发明的化合物适用于治疗患者的恶性肿瘤。可以使用本发明化合物治疗的恶性肿瘤的实例包括,例如,白血病、结肠癌、黑色素瘤、肾癌、肝癌、胃癌、乳腺癌或脑癌。

[0173] 通过之前的描述,做出本文所描述之外的本发明的各种改进对于本领域的技术人员而言是显而易见的。这类改进也意在落入附加权利要求的范围内。本申请中引用的各个文献通过引用被整体并入本文。

实施例

[0174] AXL激酶测定

[0175] 在白色384-孔Optiplate中,使用Cisbio's KinEASE™测定系统,通过均匀TRF (HTRF) 测量了化合物抑制重组人类杆状病毒表达的AXL的激酶活性的能力。测定缓冲液含有1mM DTT、2mM MnCl₂、2% DMSO、50nM补充酶缓冲液和1x酶缓冲液。使用Multidrop Combi (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA), 将在测定缓冲液中制备的2×浓度的酪氨酸激酶(TK)底物-生物素/ATP混合物以10μL/孔加入板中。最终浓度为0.3μM TK底物-生物素,和1.3μM ATP。在Biomek FX (Beckman Coulter, Inc., Brea, CA) 上将化合物(100nL) 稀释于100%的DMSO中,并使用Biomek FX pintool将其转移至测定板(测定中2.5%的最终DMSO)。使用Multidrop Combi, 将2×浓度(最终浓度=12ng/mL)的GST-AXL(稀释于测定缓冲液中)以10μL/孔加入板中。将板密封,短暂震摇并在25℃下孵育30分钟。在HTRF检测缓冲液中制备了4×的Streptavidin-XL665(最终浓度=18.8nM)和1:100稀释浓度的TK抗体-穴合物,并将其混合在一起,随即以20μL/孔加至Multidrop Combi上。将板密封,短暂震摇并在25℃下孵育1小时。使用PerkinElmer EnVision™ 2102多标记酶标仪(PerkinElmer, Waltham, MA), 使用337nm(激光)的激发波长和590nm和665nm的发射波长测量所得溶液的荧光。以665/590×10,000的比例表达原始数据。

[0176] C-MET激酶测定

[0177] 除了测定体积减小至一半,使用上文对AXL描述的HTRF KinEASE™测定,在384孔Fluotrac™ 200HiBase微孔板中进行cMET激酶测定。重组人类杆状病毒-表达的cMET的酶浓

度为8ng/mL,同时对于生物素化的肽和ATP的底物浓度分别为0.1 μ M和0.02 μ M。代替Multidrop Combi, BioRAPTR® FRD微流工作站(Beckman Coulter, Brea, CA)用于试剂添加。

[0178] 数据分析

[0179] 通过绘出对照活性百分比对化合物浓度的log10,生成了化合物的抑制曲线。在GraphPad Prism中使用S形的剂量-反应(可变斜率)等式,通过非线性回归计算IC₅₀值,等式如下:

$$y = \text{底部} + (\text{顶部} - \text{底部}) / (1 + 10^{(\log \text{IC}_{50} - x) * \text{坡面斜率 (Hill Slope)}})$$

[0181] 其中y是给定浓度的化合物的激酶活性%,x是化合物浓度的对数,底部是在最高化合物浓度检测的对照激酶活性%,而顶部是在最低化合物浓度检测的对照激酶活性%。底部和顶部的值分别固定在0和100。

[0182] 2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸的一般合成方法

[0183] 方法A:1-环丙基甲基-3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[0184] a) 向在1,2-二氯乙烷(25mL,320mmol)中的2-氨基亚甲基-丙二酸二乙酯(16.7g,89.2mmol)和4-氟苯基异氰酸酯(10.6mL,93.7mmol)加入N,N-二异丙基乙胺(17.1mL,98.1mmol),并在100℃下加热6h。在冰浴上冷却混合物,并收集固体并用乙醚洗涤,以得到脲(24.5g,85%)。mp=198-200℃;LCMS m/z=347 (M+23);¹H NMR (DMSO) δ :10.57 (d,1H,J=12.3Hz),10.41 (s,1H),J=12.45Hz),8.45 (d,1H,J=12.5Hz),7.48-7.53 (m,2H),7.16-7.21 (m,2H),4.24 (q,2H,J=7Hz),4.15 (q,2H,J=7Hz),1.22-1.28 (m,6H)。

[0185] b) 将2-[3-(4-氟苯基)脲基亚甲基]丙二酸二乙酯(24g;70mmol)悬浮在乙醇(100mL)中,并在室温下逐滴加入21%的NaOEt的EtOH溶液(41.7mL,112mmol)。将混合物搅拌4h,经过该时间,所述混合物变为稠的浆液。浓缩混合物,并用EtOAc和1M柠檬酸将残余物分层。用水和卤水洗涤EtOAc层,用MgSO₄干燥并浓缩。用乙醚-己烷(1/3)研磨固体,以得到3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯,为白色固体。mp 206-8℃;LCMS m/z=279 (M+1);¹H NMR (DMSO) δ :12.0 (s,1H),8.25 (s,1H),7.31 (bs,2H),7.29 (d,2H,J=3Hz),4.17 (q,2H,J=7Hz),1.23 (t,3H,J=7Hz)。

[0186] c) 将在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(3.50g,11.6mmol)、碳酸钾(3.22g,23.3mmol)和环丙基甲基溴(3.39mL,35.0mmol)在65℃下加热12h。将混合物冷却至室温,用EtOAc和1N Na₂CO₃、水和卤水分层,然后用MgSO₄干燥。LCMS m/z=333 (M+1);¹H NMR (CDCl₃):8.42 (s,1H),7.16-7.19 (m,4H),4.35 (q,2H,J=7Hz),3.74 (d,2H,J=7Hz),1.35 (t,3H,J=7Hz),1.25 (m,1H),0.72 (m,2H),0.42 (m,2H)。

[0187] d) 将来自步骤c的油状物溶解于甲醇(10mL)和四氢呋喃(10mL),并加入1M的氢氧化锂(10.6mL)。在室温下搅拌6h后,浓缩混合物,并用1N Na₂CO₃(2 $\times$)萃取。在冰浴上用1N HCl酸化碱性层,并收集产物,并干燥以得到1-环丙基甲基-3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸,为白色固体。LCMS m/z=305 (M+1);¹H NMR (DMSO) δ :12.62 (s,1H),8.82 (s,1H),7.30-7.39 (m,4H),3.79 (d,2H,J=7.2Hz),1.20 (m,1H),0.50-0.55 (m,2H),0.38-0.42 (m,2H)。

[0188] 方法B:3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[0189] a) 将在N,N-二甲基甲酰胺(35mL)中的3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(15g,54mmol)、碳酸钾(14.9g,108mmol)和异丙基碘(10.8mL,108mmol)在70℃下加热12h。浓缩混合物,溶解于EtOAc并过滤。用1N Na₂CO₃、水和卤水洗涤EtOAc层,并浓缩。产物从EtOAc-乙醚-己烷结晶以得到[3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯,为白色固体(15.5g,90%)。mp142-4℃;LCMS m/z=321(M+1),¹H NMR(CDCl₃) δ:8.35(s,1H),7.14-7.19(m,4H),4.91(h,1H,J=6.8Hz),4.35(q,2,J=7.2Hz),1.44(d,6H,J=7Hz),1.36(t,3H,J=7.2Hz)。

[0190] b) 向[3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(15g,47mmol)加入4M HCl的二氧六环溶液(18.7mL,216mmol)和水(5mL),并在70℃下加热过夜。产物经冷却沉淀,加入额外的水(~10mL)并收集产物,并干燥以得到3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸,为白色固体。mp 168-9℃;LCMS m/z=293(M+1);¹H NMR(DMSO) δ:12.67(s,1H),8.58(s,1H),7.29-7.39(m,4H),4.72(h,1H,J=6.8Hz),1.38(d,6H,J=6.8Hz)。

[0191] c) 以下的2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸证明了所述合成。

[0192] 3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸。LCMS m/z=251(M+1);¹H NMR(DMSO) δ:12.56(b,1H),12.39(s,1H),8.36(s,1H),7.29-7.38(m,4H)。

[0193] 1-乙基-3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸。mp=166-8℃;LCMS m/z=279(M+1);¹H NMR(DMSO) δ:12.6(bs,1H),8.82(s,1H),7.29-7.38(m,4H),3.94(q,2H,J=7.3Hz),1.25t,3H,J=7Hz)。

[0194] 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸。LCMS m/z=265(M+1);¹H NMR(DMSO) δ:12.59(s,1H),8.80(s,1H),7.3(m,4H),3.56(s,3H)。

[0195] 1-烯丙基-3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸。LCMS m/z=291(M+1);¹H NMR(DMSO) δ:12.66(s,1H),8.72(s,1H),7.27-7.41(m,4H),5.89-5.99(m,1H),5.24-5.35(m,2H),4.53(m,2H)。

[0196] 3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1-戊基-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸。LCMS m/z=321(M+1);¹H NMR(DMSO) δ:12.62(s,1H),8.78(s,1H),7.30-7.38(m,4H),3.89(m,2H),1.65(m,2H),1.28(m,4H),0.87(t,3H,J=7.4Hz)。

[0197] 1-(2-乙氧基乙基)-3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸。LCMS m/z=323(M+1);¹H NMR(DMSO) δ:12.509(s,1H),8.66(s,1H),7.39-7.39(m,4H),4.09(t,2H,J=5Hz),3.61(t,2H,J=5Hz),3.47(q,2H,J=7.2Hz),1.11(t,3H,J=7.2Hz)。

[0198] 1-(2-苄氧基乙基)-3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸。LCMS m/z=385(M+1);¹H NMR(DMSO) δ:12.59(s,1H),8.72(s,1H),7.31-7.34(m,9H),4.52(s,2H),4.15(t,2H,J=5Hz),3.68(t,2H,J=5Hz)。

[0199] 3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-[1,2,4]三嗪-6-羧酸的一般合成

[0200] 4-(4-氟苯基)-2-异丙基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢[1,2,4]三嗪-6-羧酸。

[0201] 步骤a. 4-(4-氟苯基)-5-氧代-3-硫代-2,3,4,5-四氢-[1,2,4]三嗪-6-羧酸乙酯。将2-氧代-丙二酸二乙酯(2.5mL,16mmol)与4-氟苯基氨基硫脲(3.0g,16mmol)在乙醇(60mL,1000mmol)中的混合物在回流下加热3天。将混合物冷却至室温,并将分离的固体过滤,用冷的乙醇洗涤并干燥,得到3.44g(71%)。LCMS m/z=296(M+1);¹H NMR(DMSO) δ:7.35

(m, 4H), 4.30 (q, 2H, J=7.1Hz), 1.27 (t, 3H, J=7.1Hz)。

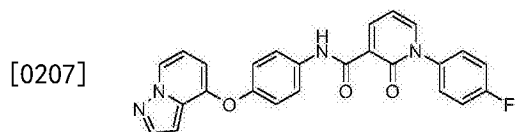
[0202] 步骤b. 4-(4-氟苯基)-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-[1,2,4]三嗪-6-羧酸乙酯。向4-(4-氟苯基)-5-氧代-3-硫代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸乙酯(11g, 37mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(100mL)和乙酸(40mL, 700mmol)中的溶液加入50%的过氧化氢水溶液(11mL, 190mmol)。将混合物在室温下搅拌2天, 去除溶剂并将产物溶于乙酸乙酯, 并依次用水和卤水洗涤。干燥后, 蒸发溶剂。用乙醚研磨得到的固体, 过滤并用冷的乙醚洗涤, 得到9.85g (95%)。LCMS $m/z=280$ (M+1); ^1H NMR (DMSO) δ : 13.1 (s, 1H), 7.42-7.28 (2m, 4H), 4.29 (q, 2H, J=7.1Hz), 1.27 (t, 3H, J=7.1Hz)。

[0203] 步骤c. 4-(4-氟苯基)-2-异丙基-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-[1,2,4]三嗪-6-羧酸乙酯。将在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的4-(4-氟苯基)-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸乙酯(1000mg, 4mmol)、异丙基碘(0.72mL, 7.16mmol)和碳酸钾(544mg, 3.94mmol)在65℃下加热60min。将反应混合物冷却至室温并浓缩, 用EtOAc稀释, 并通过硅藻土垫过滤。浓缩滤液, 并通过快速层析法(己烷:EtOAc 3:1)纯化产物以得到白色固体(1.1g, 96%)。LCMS $m/z=322$ (M+1); ^1H NMR (DMSO) δ : 7.41-7.31 (m, 4H), 4.86 (m, 1H), 4.31 (q, 2H, J=7.0Hz), 1.31-1.26 (重叠的t与d, 9H)。

[0204] 步骤d. 4-(4-氟苯基)-2-异丙基-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢[1,2,4]三嗪-6-羧酸。将硫酸(10mL, 200mmol)小心地加入4-(4-氟苯基)-2-异丙基-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸乙酯(1100mg, 3.4mmol)与水(2mL)的混合物。几分钟后该混合物变得均匀。将反应混合物在40℃下搅拌过夜, 冷却至室温并小心地加入冰中。用固体NaCl使混合物饱和, 并用EtOAc (3x) 反复萃取。用卤水洗涤合并的EtOAc层, 用硫酸镁干燥, 并浓缩以得到泡沫产物(100%)。LCMS $m/z=294$ (M+1); ^1H NMR (甲醇-d4) δ : 7.35-7.31 (2m, 4H), 4.95 (m, 1H), 4.31 (q, 2H, J=7.0Hz), 1.41 (d, 6H, J=6.6Hz)。

[0205] 使用用于4-(4-氟苯基)-2-异丙基-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢[1,2,4]三嗪-6-羧酸的方法, 合成了2-乙基-4-(4-氟苯基)-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-[1,2,4]三嗪-6-羧酸。LCMS $m/z=280$ (M+1); ^1H NMR (甲醇-d4) δ : 7.34-7.18 (m, 4H), 4.10 (q, 2H, J=7.2Hz), 1.38 (t, 3H, J=7.2Hz)。

[0206] 实施例1.



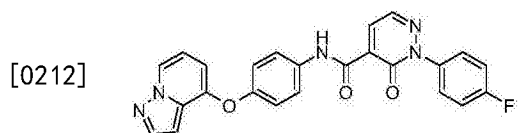
[0208] 步骤1. 4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺。

[0209] 在0℃下, 向在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇(1.00g, 7.46mmol)加入氢化钠(60%散布于矿物油中, 0.447g, 11.2mmol)。0.5h后加入4-氟硝基苯(1.16g, 8.20mmol), 并将混合物在室温下搅拌过夜。然后加入1mL的水, 并将混合物浓缩, 溶解于EtOAc, 并用1M的碳酸钠溶液(25mL)、水和卤水洗涤, 然后用MgSO₄干燥。通过ISCO层析法(EtOAc/己烷25%至60%)纯化产物。将硝基中间体溶解于EtOAc和MeOH(1:1, 25mL), 并用20%Pd(OH)₂/C, 50%湿的(0.1g, 0.09mmol), 在Parr设备上过夜氢化。过滤催化剂, 并浓缩溶剂以得到白色固体。 ^1H NMR (CDCl₃) δ : 8.21 (d, 1H, J=6.5Hz), 7.93 (s, 1H), 6.97 (d, 2H, J=7.2Hz), 6.73 (d, 2H, J=7.2Hz), LCMS $m/z=226$ (M+1). 6.66 (s, 1H), 6.60 (t, 1H, J=7.2Hz),

6.31 (d, 1H, J=7Hz), 3.67 (bs, 2H)。

[0210] 步骤2. 1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸[4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。向在N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)脲阳离子六氟磷酸酯(HATU)(162mg, 0.36mmol)和1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸(0.0994g, 0.426mmol)加入N,N-二异丙基乙胺(0.21mL, 1.98mmol)。0.5h后, 加入4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺(0.080g, 0.36mmol), 并将反应在室温下搅拌20h, 并浓缩。将固体溶解于EtOAc, 并用2N Na₂CO₃溶液、水和卤水洗涤, 并干燥(MgSO₄)。用MeOH-乙醚研磨产物以得到白色固体。mp=172-4℃; LCMS m/z=441 (M+1); ¹H NMR (DMSO) δ: 11.94 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, J=6.7Hz), 8.48 (d, 1H, J=6.8Hz), 8.10 (d, 1H, J=6.8Hz), 8.0 (s, 1H), 9.76 (d, 2H, J=9.6Hz), 7.59-7.62 (m, 2H), 7.4-7.44 (t, 1H, J=9.2Hz), 7.16 (d, 2H, J=9.2Hz), 6.81 (t, 1H, J=7.2Hz), 6.71 (t, 1H, J=7.6Hz), 6.58 (m, 2H)。

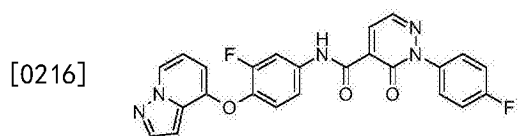
[0211] 实施例2.



[0213] 步骤1. 使用用于4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺的方法, 合成了3-氟-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺。LC/MS m/z=244 (M+1)。

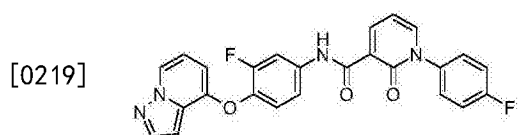
[0214] 步骤2. 2-(4-氟-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-羧酸[4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺和2-(4-氟-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-羧酸, 通过实施例1的方法合成了该实施例。mp=220-2℃; LCMS m/z=442 (M+1); ¹H NMR (DMSO) δ: 11.55 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=6.8Hz), 8.37 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.79 (d, 2H, J=8.2Hz), 7.66-7.69 (m, 2H), 7.38-7.42 (t, 2H, J=8.6Hz), 7.19 (d, 2H, J=8.2Hz), 6.82 (t, 1H, J=6.6Hz), 6.67 (d, 1H, J=7.8Hz), 6.56 (s, 1H)。

[0215] 实施例3.



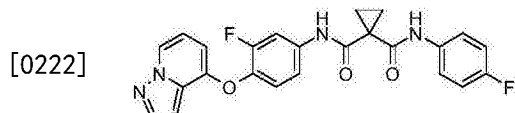
[0217] 2-(4-氟-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-羧酸[3-氟-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用3-氟-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺和2-(4-氟-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-羧酸, 通过实施例1的方法合成了该实施例。mp=209-10℃; LCMS m/z=460 (M+1); ¹H NMR (DMSO) δ: 11.66 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, J=7.2Hz); 8.38 (d, 1H, J=3Hz), 8.26 (d, 1H, J=3Hz), 8.0 (m, 2H), 7.66-7.69 (m, 2H), 7.52 (d, 1H, J=8.6Hz), 7.35-7.43 (m, 3H), 6.79 (t, 1H, J=6.8Hz), 6.69 (s, 1H), 6.49 (d, 1H, J=7.6Hz)。

[0218] 实施例4.



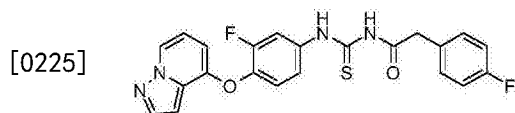
[0220] 1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸[3-氟-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用3-氟-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺和1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸,通过实施例1的方法合成了该实施例。 $mp=214-5^{\circ}C$; LCMS m/z 459 (M+1); 1H NMR (DMSO) δ : 12.08 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, $J=7.2Hz$), 8.48 (d, 1H, $J=7.2Hz$), 8.13 (d, 1H, $J=7.2Hz$), 8.0-8.03 (m, 2H), 7.59-7.62 (m, 2H), 7.4-7.47 (m, 3H), 7.31-7.36 (m, 1H), 6.7-6.8 (m, 3H), 7.46 (d, 1H, $J=7.2Hz$)。

[0221] 实施例5.



[0223] 环丙烷-1,1-二羧酸(4-氟-苯基)-酰胺[3-氟-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用3-氟-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺和1-(4-氟-苯基)氨甲酰基)-环丙烷羧酸,通过实施例1的方法合成该实施例。产物从乙醚-己烷结晶,以得到白色固体。 $mp=78-80^{\circ}C$; LCMS $m/z=449$ (M+1); 1H NMR (DMSO) δ : 10.3 (s, 1H), 10.0 (s, 1H), 8.42 (d, 1H, $J=8.2Hz$), 8.0 (s, 1H), 7.46 (d, 1H, $J=12Hz$), 7.6 (bs, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.42 (m, 1H)。

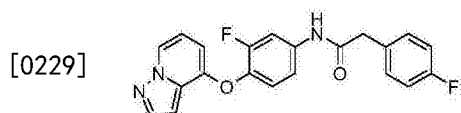
[0224] 实施例6.



[0226] 1-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-3-[3-氟-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-硫脲。向硫氰酸钠(0.03455g, 0.4262mmol)的乙酸乙酯(2mL)溶液中加入(4-氟-苯基)乙酰氯(0.0584mL, 0.426mmol)。将溶液在室温下搅拌1h,并将其加入至在二氯甲烷(2mL)中的3-氟-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺(0.0864g, 0.355mmol)。将该混合物在室温下搅拌2h,用EtOAc稀释,用2N Na_2CO_3 、水和卤水洗涤,然后干燥($MgSO_4$)。通过ISCO层析法(25%-50%EtOAc-己烷)纯化产物以得到实施例6和实施例7。

[0227] 实施例6数据: $mp=143-5^{\circ}C$; LCMS $m/z=439$ (M+1); 1H NMR (DMSO) δ : 12.42 (s, 1H), 11.79 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, $J=6.7Hz$), 8.0 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, $J=12Hz$), 7.36-7.43 (m, 4H), 7.19 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.52 (d, 1H, $J=6.7Hz$), 3.8 (s, 2H)。

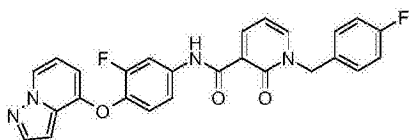
[0228] 实施例7.



[0230] 2-(4-氟-苯基)-N-[3-氟-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-乙酰胺。 $mp=160-2^{\circ}C$; 1H NMR (DMSO) δ : 10.46 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, $J=8.6Hz$), 8.0 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, $J=12.8Hz$), 7.32-7.37 (m, 4H), 7.16 (t, 2H, $J=7.2Hz$), 6.7 (s, 1H), 6.4 (d, 1H, $J=7.6Hz$), 3.67 (s, 2H)。

[0231] 实施例8.

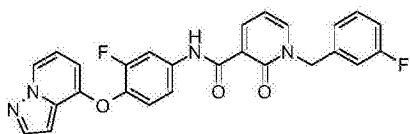
[0232]



[0233] 1-(4-氟-苄基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸[3-氟-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苄基]-酰胺。使用3-氟-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苄胺和1-(4-氟-苄基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸,通过实施例1的方法合成了该实施例。mp=192-4℃; LCMS $m/z=473 (M+1)$; 1H NMR (DMSO) δ : 12.2 (s, 1H), 8.49 (t, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 8.33 (d, 1H, $J=6.6\text{Hz}$), 8.0 (m, 2H), 7.43 (m, 3H), 7.34 (t, 1H, $J=7.4\text{Hz}$), 7.2 (t, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 6.8 (t, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 6.7 (m, 2H), 6.5 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 6.3 (s, 2H)。

[0234] 实施例9.

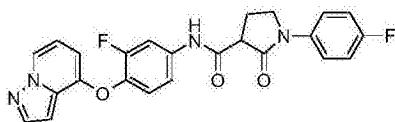
[0235]



[0236] 1-(3-氟-苄基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸[3-氟-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苄基]-酰胺。使用3-氟-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苄胺和1-(3-氟-苄基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸,通过实施例1的方法合成了该实施例。mp 195-7℃; LCMS $m/z=473 (M+1)$; 1H NMR (DMSO) δ : 12.17 (s, 1H), 8.47-8.52 (m, 2H), 8.33 (d, 1H, $J=6.2\text{Hz}$), 8.0-8.02 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.34 (t, 1H, $J=9\text{Hz}$), 7.14-7.21 (m, 3H), 6.79 (t, 1H, $J=7\text{Hz}$), 6.69-6.72 (m, 2H), 6.46 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 5.34 (s, 2H)。

[0237] 实施例10.

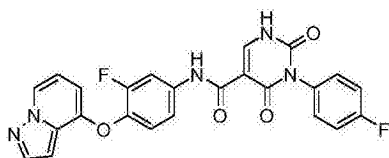
[0238]



[0239] 1-(4-氟-苄基)-2-氧代-吡咯烷-3-羧酸[3-氟-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苄基]-酰胺。使用3-氟-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苄胺和1-(4-氟-苄基)-2-氧代-吡咯烷-3-羧酸,通过实施例1的方法合成了该实施例。mp 162-3℃; LCMS $m/z=449 (M+1)$; 1H NMR (DMSO) δ : 10.62 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, $J=6.6\text{Hz}$), 8.02 (s, 1H), 7.87 (d, 1H, $J=12\text{Hz}$), 7.69-7.72 (m, 2H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.25 (t, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 6.77 (t, 1H, $J=7\text{Hz}$), 6.7 (s, 1H), 6.45 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 3.89-3.93 (m, 2H), 3.77 (t, 1H, $J=7.7\text{Hz}$), 2.38-2.44 (m, 2H)。

[0240] 实施例11.

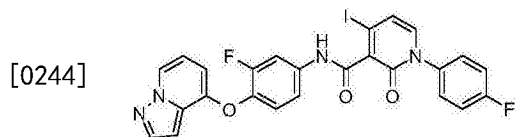
[0241]



[0242] 3-(4-氟-苄基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-氟-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苄基]-酰胺。使用3-氟-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苄胺和3-(4-氟-苄基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸,通过实施例1的方法合成了该实施例。产物从MeOH结晶以得到白色固体。mp>300℃; LCMS $m/z=476 (M+1)$; 1H NMR (DMSO) δ :

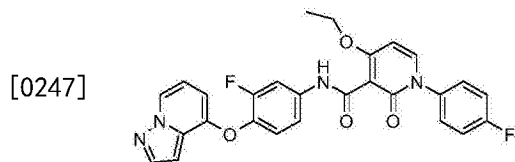
12.4 (bs, 1H), 11.14 (s, 1H), 8.46 (m, 2H), 7.95–8.01 (m, 2H), 7.31–7.39 (m, 6H), 6.78 (t, 1H, $J=7.2, 14\text{Hz}$), 6.69 (s, 1H), 6.43 (d, 1H, $J=7.3\text{Hz}$)。

[0243] 实施例12.



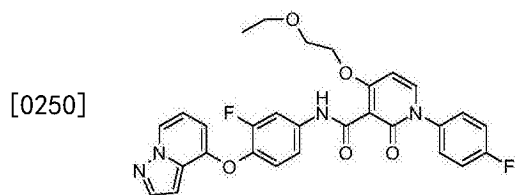
[0245] 1-(4-氟-苯基)-4-碘-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸[3-氟-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用3-氟-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺和1-(4-氟-苯基)-4-碘-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸,通过实施例1的方法合成了该实施例。 $\text{mp}=90-2^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=585\text{ (M+1)}$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ : 10.1 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, $J=6.2\text{Hz}$), 8.0 (s, 1H), 7.84 (d, 1H, $J=12\text{Hz}$), 7.4–7.6 (m, 3H), 7.38–7.48 (m, 4H), 6.86 (d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 6.75–6.79 (m, 1H), 7.2 (bs, 1H), 6.46 (d, 1H, $J=7.4\text{Hz}$)。

[0246] 实施例13.



[0248] 4-乙氧基-1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸[3-氟-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺TFA盐。向在四氢呋喃(3mL)和乙醇(3mL)中的实施例12(0.05g, 0.08mmol)加入4M的乙醇钠的乙醇溶液(0.043mL, 0.17mmol)。在室温下搅拌4h后,将混合物浓缩,溶解于EtOAc,并用2N Na_2CO_3 、水和卤水洗涤,然后干燥(MgSO_4)。通过反相制备型HPLC纯化产物以得到白色固体,为TFA盐。 $\text{mp}=230-2^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=503\text{ (M+1)}$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ : 10.5 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, $J=6.5\text{Hz}$), 8.0 (s, 1H), 7.84–7.91 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.32–7.39 (m, 3H), 6.76 (t, 1H, $J=7.2, 14\text{Hz}$), 6.7 (s, 1H), 6.51 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 6.43 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 4.26 (q, 2H, $J=6.7\text{Hz}$), 1.30 (t, 3H, $J=6.7, 13.5\text{Hz}$)。

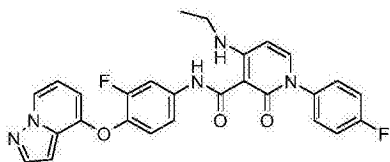
[0249] 实施例14.



[0251] 4-(2-乙氧基-乙氧基)-1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸[3-氟-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用实施例12和2-乙氧基乙醇,通过实施例13的方法合成了该实施例。 $\text{mp } 76-80^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=547\text{ (M+1)}$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ : 10.55 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 8.0 (s, 1H), 7.87–7.90 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.34–7.39 (m, 3H), 6.77 (t, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 6.71 (s, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 4.3 (bs, 2H), 3.66 (b, 2H), 3.46 (m, 2H), 1.0 (t, 3H, $J=7.4, 14\text{Hz}$)。

[0252] 实施例15.

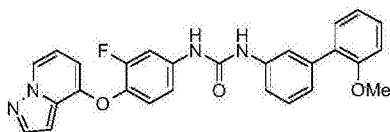
[0253]



[0254] 4-乙基氨基-1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸[3-氟-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用实施例12和乙胺,通过实施例13的方法合成了该实施例。白色固体,mp=114-118℃;LCMS m/z =502 (M+1); ^1H NMR (DMSO) δ :13.0 (s,1H), 10.5 (s,1H), 8.47 (m,1H), 8.0 (m,1H), 7.93 (d,1H, J =12Hz), 7.7 (d,1H, J =8.6Hz), 7.47 (m, 2H), 7.30-7.37 (m,3H), 6.78 (m,1H), 6.69 (m,1H), 6.43 (d,1H, J =7.45Hz), 6.27 (d,1H, J =7.45Hz), 3.42 (m,2H), 1.25 (m,3H)。

[0255] 实施例16.

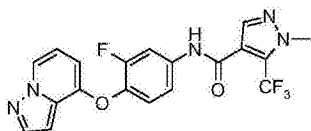
[0256]



[0257] 1-[3-氟-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-3-(2'-甲氧基-联苯基-3-基)-脲。将在二氯甲烷(3mL)中的3-氟-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺(0.05g, 0.2mmol)和3'-异氰酰-2-甲氧基-联苯(0.056g,0.25mmol)在室温下搅拌48h。收集固体沉淀物并干燥以得到白色固体。mp=193-4℃;LCMS m/z =469 (M+1); ^1H NMR (DMSO) δ :9.67 (s, 1H), 8.38-8.5 (m,3H), 8.0 (s,1H), 7.74 (m,1H), 7.58 (b,2H), 7.45 (b,2H), 7.32 (bm,3H), 7.14 (m,2H), 6.72-6.78 (m,2H), 6.41 (s,1H), 3.95 (s,3H)。

[0258] 实施例17.

[0259]

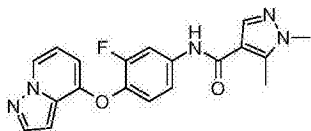


[0260] 1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羧酸[4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用3-氟-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺和1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羧酸,通过实施例1的方法合成了该实施例。mp 92-3℃;LCMS m/z =402 (M+1); ^1H NMR (DMSO) δ :10.4 (s,1H), 8.48 (d,1H, J =6.98Hz), 8.04 (s,1H), 7.99 (s,1H), 7.77 (d,1H, J =9.8Hz), 7.17 (d,1H, J =7.4Hz), 6.81 (t,1H, J =8,14Hz), 6.54-6.58 (m,2H), 4.05 (s,3H)。

[0261] 使用实施例17的方法和适当的吡唑酸合成了以下的实施例18-21。

[0262] 实施例18.

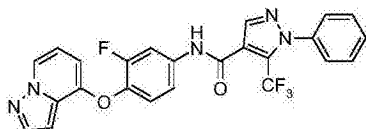
[0263]



[0264] 1-(4-氟-苯基)-5-甲基-1H-吡唑-4-羧酸[4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。mp=172-3℃;LCMS m/z =428 (M+1); ^1H NMR (DMSO) δ :9.94 (s,1H), 8.48 (d,1H, J =8.4Hz), 8.31 (s,1H), 8.00 (s,1H), 7.79 (d,1H, J =7.8Hz), 7.60-7.63 (m,2H), 7.41 (t,1H, J =8.4,16Hz), 7.17 (d,1H, J =7.4Hz), 6.82 (t,1H, J =7.3,14.6Hz), 6.59 (s,1H), 6.55 (d, 1H, J =7.3Hz), 2.5 (s,3H)。

[0265] 实施例19.

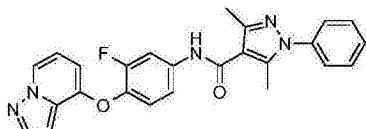
[0266]



[0267] 1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羧酸[4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。mp=195-6℃;LCMS m/z=464 (M+1);¹H NMR (DMSO) δ:10.6 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, J=7.4Hz), 8.32 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.78 (d, 2H, J=8Hz), 7.62 (m, 3H), 7.55 (m, 2H), 7.20 (d, 2H, J=8Hz), 6.82 (t, 1H, J=7, 14Hz), 6.56-6.59 (m, 2H)。

[0268] 实施例20.

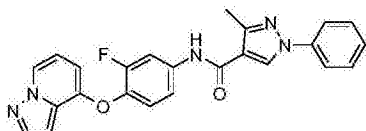
[0269]



[0270] 3,5-二甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-羧酸[4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。mp=206-7℃;LCMS m/z=424 (M+1);¹H NMR (DMSO) δ:9.92 (s, 1H), 8.47 (d, 1H, J=6.6Hz), 8.00 (s, 1H), 7.77 (d, 2H, J=7.2Hz), 7.47-7.56 (m, 5H), 7.18 (d, 2H, J=7.2Hz), 6.81 (t, 1H, J=7, 14Hz), 6.61 (s, 1H), 6.53 (d, 1H, J=8.2Hz), 2.42 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

[0271] 实施例21.

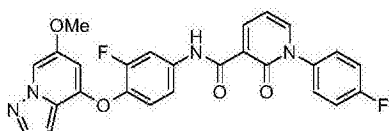
[0272]



[0273] 5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-羧酸[4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。mp=204-5℃;LCMS m/z=410 (M+1);¹H NMR (DMSO) δ:9.95 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, J=6.8Hz), 8.32 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80 (d, 2H, J=8.2Hz), 7.51-7.58 (m, 5H), 7.17 (d, 2H, J=8.2Hz), 6.82 (t, 1H, J=7.2, 14Hz), 6.60 (s, 1H), 6.55 (d, 1H, J=8.3Hz), 2.50 (s, 3H)。

[0274] 实施例22.

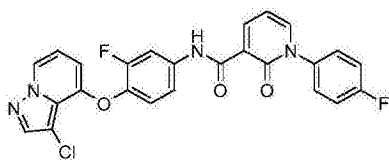
[0275]



[0276] 1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸[3-氟-4-(6-甲氧基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用3-氟-4-(6-甲氧基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺和1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸,通过实施例1的方法合成了该实施例。mp=174-8℃;LCMS m/z=489 (M+1);¹H NMR (DMSO) δ:12.03 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, J=8.2Hz), 8.12 (d, 1H, J=6.6Hz), 8.07 (s, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.37-7.44 (m, 2H), 7.20 (t, 1H, J=7Hz), 6.72 (t, 1H, J=7Hz), 6.67 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.93 (s, 3H)。

[0277] 实施例23.

[0278]



[0279] 步骤1. 3-氯-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇。向在乙腈(10mL, 200mmol)中的吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇(1.0g, 7.4mmol)加入N-氯代琥珀酰亚胺(1.99g, 14.9mmol)并在室温下搅拌48h。收集沉淀的固体以得到900mg灰色固体。浓缩溶剂,并用ACN研磨固体,并收集以得到300mg。合并材料(1.2g, 90%产率)。LCMS m/z = 169 (M+1); ^1H NMR (DMSO) δ : 10.68 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J = 6.4Hz), 7.95 (s, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.49 (d, 1H, J = 7Hz)。

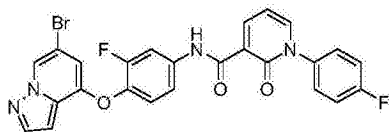
[0280] 步骤2. 3-氯-4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶。在0℃下,向在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的3-氯-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇(1.2g, 7.1mmol)加入氢化钠, 60%分布于矿物油中(0.43g, 11mmol)。0.5h后,逐滴加入1,2-二氟-4-硝基-苯(1.2g, 7.8mmol)。将反应在室温下搅拌14h,浓缩,溶解于EtOAc,并用1N Na_2CO_3 、水和卤水洗涤,并干燥(MgSO_4)。通过ISCO层析法(25%至60%EtOAc/己烷,硅胶柱)纯化产物。LCMS m/z = 308 (M+1); ^1H NMR (DMSO) δ : 8.70 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.16-7.24 (m, 2H), 7.00 (t, 1H)。

[0281] 步骤3. 4-(3-氯-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-3-氟-苯胺。在0℃下,向在甲醇(20mL)和四氢呋喃(20mL)中的3-氯-4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶(0.800g, 2.60mmol)同时加入锌(1.7g, 26mmol)和氯化铵(0.695g, 13mmol)。移除冰浴,并将反应在室温下搅拌8h,用EtOAc稀释,并用1N Na_2CO_3 溶液、水和卤水洗涤,然后干燥(MgSO_4)并浓缩以得到褐色固体。LCMS m/z = 278 (M+1)。

[0282] 1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸[4-(3-氯-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-3-氟-苯基]-酰胺。使用实施例1的方法将4-(3-氯-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-3-氟-苯胺与1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸偶联。 mp = 139-140℃; LCMS m/z = 493 (M+1); ^1H NMR (DMSO) δ : 12.01 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, J = 7.4Hz), 8.48 (d, 1H, J = 7.4Hz), 8.15 (m, 2H), 8.02 (d, 1H, J = 14Hz), 7.6 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.28 (t, 1H, J = 7Hz), 6.84 (t, 1H, 7Hz), 6.73 (t, 1H, J = 7, 14Hz), 6.56 (d, 1H, J = 7.4Hz)。

[0283] 实施例24.

[0284]

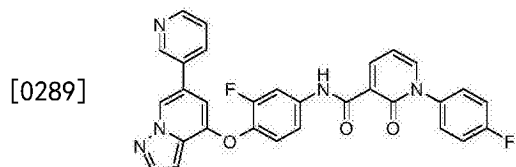


[0285] 步骤1 6-溴-4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶。在0℃下,向在N,N-二甲基甲酰胺(32mL)中的6-溴-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇(2.0g, 9.4mmol)加入氢化钠(0.564g, 23.5mmol)。在室温下搅拌0.5h后,逐滴加入1,2-二氟-4-硝基-苯(1.14mL, 10.3mmol)。在室温下搅拌20h后,用EtOAc稀释反应,并用1M碳酸钠溶液、水和卤水洗涤,用硫酸镁干燥。通过ISCO层析法(20%EtOAc/己烷)纯化产物,以得到6-溴-4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶(2.02g, 61%),为黄色固体, mp = 132-133℃, LCMS m/z = 353 (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.05 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.11 (q, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H)。

[0286] 步骤2. 4-(6-溴-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-3-氟-苯胺。向在四氢呋喃(4mL)和甲醇(4mL)中的6-溴-4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶(0.200g, 0.568mmol)加入锌(0.3714g, 5.680mmol)和氯化铵(0.152g, 2.84mmol)。在室温下搅拌过夜后,过滤混合物,用EtOAc稀释,并用水和卤水洗涤,并浓缩以产生4-(6-溴-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-3-氟-苯胺(0.075g;41%),为黄色固体。mp 132-133°C;LCMS m/z = 323 (M+1), ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.05 (t, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.11 (q, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H)。

[0287] 步骤3. (4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸[4-(6-溴-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-3-氟-苯基]-酰胺。使用4-(6-溴-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-3-氟-苯胺和1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸,通过实施例1的方法合成了该实施例。mp 265-266°C, LCMS m/z = 538 (M+1). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12.01 (s, 1H), 8.89 (m, 1H), 8.57, 8.59 (dd, 1H, J = 2.1, 7.2Hz), 8.12, 8.14 (dd, 1H, J = 2.2, 6.6Hz), 8.02-8.06 (m, 2H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.39-7.44 (m, 3H), 6.78 (dd, 1H, J = 0.9, 2.4Hz), 6.74 (m, 1H), 6.53 (s, 1H)。

[0288] 实施例25.

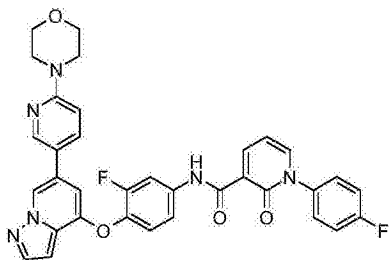


[0290] 步骤1. 3-氟-4-(6-吡啶-3-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺。在氮气气氛下,向Schlenk烧瓶中加入在1,4-二氧六环(4mL)中的乙酸钯(0.0128g, 0.0568mmol)和三苯基膦(0.0596g, 0.227mmol)。5min后,依次加入6-溴-4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶(实施例24,得自步骤1的中间体;0.200g, 0.568mmol)、3-吡啶基硼酸(0.0873g, 0.710mmol)、N,N-二甲基甲酰胺(6mL)和1.0M的碳酸钠(1.70mL, 1.70mmol)。将反应在70°C下加热18h,冷却至室温,用DCM稀释并通过硅藻土过滤。用水和卤水洗涤DCM层,用 MgSO_4 干燥并浓缩。通过ISCO层析法(30%至70%含EtOAc的己烷)纯化产物,以得到4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-6-吡啶-3-基-吡唑并[1,5-a]吡啶(0.180g, 91%)。将硝基中间体溶解于EtOAc(15mL),并在氢气气氛下用20%Pd(OH) $_2$ /C, 50%湿的(50mg),在40psi下过夜氢化。过滤催化剂,并浓缩溶剂以产生3-氟-4-(6-吡啶-3-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺(0.160g;88%),为黄色固体。LCMS m/z = 321 (M+1)。将该材料用于下一步骤。

[0291] 步骤2. 1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸3-氟-4-(6-吡啶-3-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基-酰胺。使用3-氟-4-(6-吡啶-3-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺和1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸,通过实施例1的方法合成了该实施例。白色固体,mp 223-225°C, LCMS m/z = 536 (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12.10 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.59 (m, 2H), 8.15 (dd, 1H, J = 2.12, 6.49Hz), 8.12 (d, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 5H), 6.94 (s, 1H), 6.75 (t, 1H, J = 7.2Hz), 6.72 (dd, 1H)。

[0292] 实施例26.

[0293]

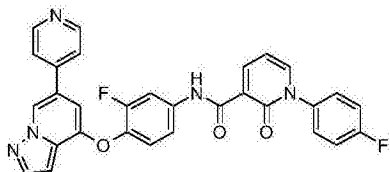


[0294] 步骤1. 3-氟-4-[6-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺。使用4-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-吡啶-2-基]-吗啉和6-溴-4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶(实施例24,得自步骤1的中间体),通过实施例25步骤1的步骤合成了该中间体。LCMS $m/z = 406 (M+1)$ 。 1H NMR (DMSO) δ : 8.74 (s, 1H), 8.36 (d, 1H, $J = 2.4\text{Hz}$), 8.01 (d, 1H, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.76-7.79 (m, 1H), 7.08 (t, 1H, $J = 9.8\text{Hz}$), 6.89 (d, 1H, $J = 9.8\text{Hz}$), 6.67 (m, 1H), 6.49-6.54 (m, 2H), 6.41-6.44 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.69 (m, 4H), 3.47 (m, 4H)。

[0295] 步骤2. 1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸{3-氟-4-[6-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用3-氟-4-[6-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺和1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸,通过实施例1的方法合成了该实施例。白色固体,mp 265-266 $^{\circ}\text{C}$ 。LCMS $m/z = 621 (M+1)$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12.07 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.58 (dd, 1H, $J = 2.1, 7.3\text{Hz}$), 8.43 (d, 1H, $J = 2.3\text{Hz}$), 8.12 (dd, 1H, $J = 2.1, 6.3\text{Hz}$), 8.02 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H, $J = 2.50, 12.9\text{Hz}$), 7.86 (dd, 1H, $J = 2.50, 9.3\text{Hz}$), 7.60 (m, 2H), 7.39 (m, 4H), 6.88 (d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 6.83 (s, 1H), 6.72 (t, 1H, $J = 6.95\text{Hz}$), 6.63 (d, 1H, $J = 2.3\text{Hz}$), 3.69 (t, 4H, $J = 9.8\text{Hz}$), 3.47 (t, 4H, $J = 5.09, 9.8\text{Hz}$)。

[0296] 实施例27.

[0297]

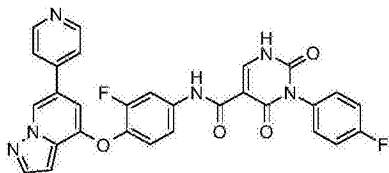


[0298] 步骤1. 3-氟-4-(6-吡啶-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺。使用4-吡啶基硼酸和6-溴-4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶(实施例24,得自步骤1的中间体),通过实施例25步骤1的步骤合成了该中间体。褐色固体,LCMS $m/z = 321 (M+1)$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.04 (t, 1H, $J = 2.2\text{Hz}$), 8.60 (dd, 2H, $J = 1.84, 4.15\text{Hz}$), 8.11 (d, 1H, $J = 2.20\text{Hz}$), 7.10 (t, 1H, 9.9Hz), 6.76 (dd, 1H, $J = 0.9, 2.2\text{Hz}$), 6.62 (s, 1H), 6.53 (dd, 1H, $J = 2.7, 13.3\text{Hz}$), 6.44 (dd, 1H, 2.7, 8.8Hz), 5.47 (s, 2H)。

[0299] 步骤2. 1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸[3-氟-4-(6-吡啶-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用3-氟-4-(6-吡啶-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺和1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸,通过实施例1的方法合成了该实施例。褐色固体,mp 209-210 $^{\circ}\text{C}$,LCMS $m/z = 536 (M+1)$;HNMR (DMSO- d_6) δ : 12.09 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.59 (m, 3H), 8.13 (m, 2H), 8.04 (dd, 1H, $J = 2.30, 12.96\text{Hz}$), 7.73 (dd, 2H, $J = 1.50, 4.43\text{Hz}$), 2.60 (m, 2H), 7.42 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 6.73 (m, 2H)。

[0300] 实施例28.

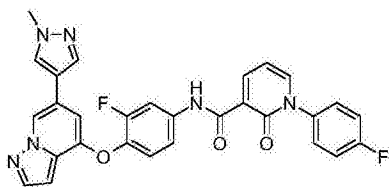
[0301]



[0302] 3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-氟-4-(6-吡啶-4-基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用3-氟-4-(6-吡啶-4-基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺和3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸,通过实施例1的方法合成了该实施例。白色固体,mp 357-358℃,LCMS $m/z=553$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ :12.39 (s, 1H) 11.00 (s, 1H) 9.13 (m, 1H) 8.59 (dd, 2H, $J=1.8, 4.9\text{Hz}$) 8.45 (s, 1H) 8.12 (d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$) 7.98 (dd, 1H, $J=2.7, 13.1\text{Hz}$), 7.72 (dd, 2H, $J=1.6, 4.5\text{Hz}$), 7.31-7.47 (m, 6H), 6.93 (s, 1H), 6.71 (dd, 1H, $J=0.9, 2.3\text{Hz}$)。

[0303] 实施例29.

[0304]

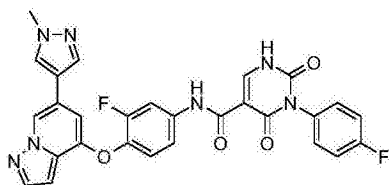


[0305] 步骤1. 3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺。在氮气气氛下,向Schlenk烧瓶中加入在1,4-二氧六环(5mL)中的乙酸钡(0.0159g, 0.0710mmol)和三苯基膦(0.0745g, 0.284mmol)。5min后,依次加入6-溴-4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡啶并[1,5-a]吡啶(0.25g, 0.71mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶(0.185g, 0.887mmol)、N,N-二甲基甲酰胺(8mL, 100mmol)和1.0M的碳酸钠溶液(2.13mL)。将反应在70℃下加热18h,冷却至室温,用DCM稀释,通过硅藻土过滤并浓缩。通过ISCO层析法(含30%至70%EtOAc的己烷)纯化产物以得到4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶(0.20g; 80%)。LCMS $m/z=354$ (M+1)。在Parr上,在40psi氮气气氛下过夜,将在EtOAc和MeOH(1:1; 30mL)中的硝基中间体和20%Pd(OH) $_2$ /C, 50%湿的(10:40:50), (50mg)氢化。过滤催化剂并浓缩溶剂以得到油状物。LCMS $m/z=324$ (M+1)。将该材料用于下一步骤。

[0306] 步骤2. 1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺和1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸,通过实施例1的方法合成了该实施例。mp=204-6℃; LCMS $m/z=539$ (M+1)。 ^1H NMR (DMSO) δ :12.09 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.57, 8.60 (dd, 1H, $J=2.2, 7.3\text{Hz}$), 8.12-8.14 (m, 2H), 8.01, 8.04 (dd, 1H, $J=2.2, 12.6\text{Hz}$), 7.98 (d, 1H, $J=2.3\text{Hz}$), 7.92 (s, 1H), 7.59-7.62 (m, 2H), 7.31-7.46 (m, 4H), 7.71-7.76 (m, 2H), 6.60 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 3.81 (s, 3H)。

[0307] 实施例30.

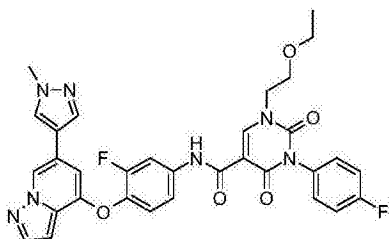
[0308]



[0309] 3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸 {3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺和3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸,通过实施例1的方法合成了该实施例。mp (HCl盐) 248-250℃; LCMS $m/z = 556$ (M+1); ^1H NMR (DMSO) δ : 12.54 (d, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92-7.99 (m, 3H), 7.29-7.46 (m, 6H), 7.74 (s, 1H), 6.6 (s, 1H), 3.8 (s, 3H)。

[0310] 实施例31。

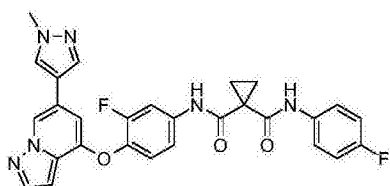
[0311]



[0312] 1-(2-乙氧基-乙基)-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸 {3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺和1-(2-乙氧基-乙基)-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸,通过实施例1的方法合成了该实施例。mp = 216-8℃; LCMS $m/z = 628$ (M+1); ^1H NMR (DMSO) δ : 10.97 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.96-7.99 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.42-7.47 (m, 3H), 7.30-7.37 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.60 (m, 1H), 4.15 (t, 2H, J=6Hz), 3.81 (s, 3H), 3.65 (t, 2H, J=5Hz), 3.51 (q, 2H, J=7Hz), 1.13 (t, 3H, J=7Hz)。

[0313] 实施例32。

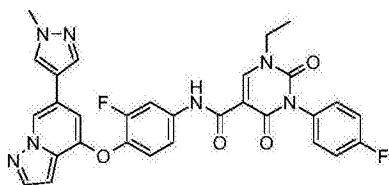
[0314]



[0315] 环丙烷-1,1-二羧酸 {3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺 (4-氟-苯基)-酰胺。使用3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺和1-(4-氟-苯基氨甲酰基)-环丙烷羧酸,通过实施例1的方法合成了该实施例。mp > 125 (dec) °C; LCMS $m/z = 529$ (M+1); ^1H NMR (DMSO) δ : 10.33 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.98 (d, 1H, J=2.3Hz), 7.86-7.90 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.31 (t, 1H, J=8.6Hz), 7.15 (t, 1H, J=8.8Hz), 6.72 (s, 1H), 6.58 (d, 1H, J=2.3Hz), 3.82 (s, 4H), 1.46 (d, 4H, J=6.1Hz)。

[0316] 实施例33。

[0317]

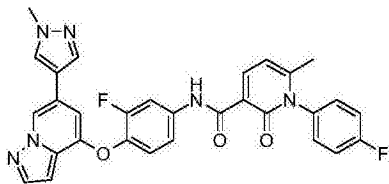


[0318] 1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸 {3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。

[0319] 向在N,N-二甲基甲酰胺(2mL,20mmol)中的1-乙基-2,4-二氧代-3-苯基-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸(0.044g,0.17mmol)和N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)脲阳离子六氟磷酸酯(0.065g,0.17mmol)加入N,N-二异丙基乙胺(0.054mL,0.31mmol)。在室温下搅拌15min后,加入3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺(0.05g,0.2mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜,然后用EtOAc稀释,用1N Na₂CO₃溶液、水和NaCl溶液洗涤,然后用MgSO₄干燥。通过MeOH研磨纯化产物,收集并在65℃的真空下干燥,得到60mg(60%),为白色固体。mp=260-2℃;LCMS m/z=584(M+1);¹H NMR(DMSO) δ: 11.00(s,1H),8.88(s,1H),8.82(s,1H),8.13(s,1H),7.96-8.00(m,2H),7.92(s,1H),7.40-7.47(m,3H),7.30-7.37(m,3H),6.75(s,1H),6.60(d,1H,J=2.2Hz),4.01(q,2H,J=7Hz),3.81(s,3H),1.29(t,3H,J=7Hz)。

[0320] 实施例34.

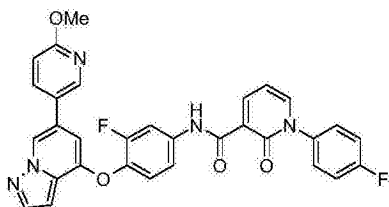
[0321]



[0322] 1-(4-氟-苯基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸 {3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺和1-(4-氟-苯基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸,通过实施例33的方法合成了该实施例。mp=216-8℃;LCMS m/z=553(M+1);¹H NMR(DMSO) δ:12.05(s,1H),8.83(s,1H),8.49(d,1H,J=7.2Hz),8.13(s,1H),8.02(d,1H,J=13.2Hz),7.98(s,1H),7.92(s,1H),7.41-7.49(m,5H),7.31(t,1H,J=8.6Hz),6.71-6.74(m,2H),6.61(s,1H),3.81(s,1H),2.09(s,3H)。

[0323] 实施例35.

[0324]



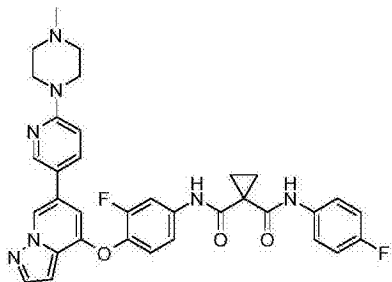
[0325] 步骤1. 3-氟-4-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺。使用2-甲氧基吡啶-5-硼酸和6-溴-4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡啶并[1,5-a]吡啶(实施例24,得自步骤1的中间体),通过实施例29步骤1的步骤合成了该中间体。LCMS m/z=351(M+1)。

[0326] 步骤2. 1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸 {3-氟-4-[6-(6-甲氧基-

吡啶-3-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基}-苯基}-酰胺。使用3-氟-4-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺和1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸,通过实施例33的方法合成了该实施例。 $mp=167-9^{\circ}C$; LCMS $m/z=566 (M+1)$; 1H NMR (DMSO) δ : 12.1 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, $J=6.8Hz$), 8.48 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, $J=5.2Hz$), 8.01-8.05 (m, 3H), 7.60 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 4H), 6.86 (m, 2H), 6.66-6.72 (m, 2H), 3.9 (s, 3H)。

[0327] 实施例36.

[0328]

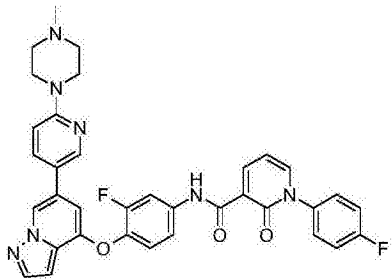


[0329] 步骤1. 3-氟-4-{6-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基}-苯基}-酰胺。使用1-甲基-4-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-吡啶-2-基]-哌嗪和6-溴-4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶(实施例24,得自1的中间体),通过实施例29步骤1的步骤合成了该中间体。LCMS $m/z=419 (M+1)$; 1H NMR (DMSO) δ : 8.82 (s, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.72, 7.75 (dd, 1H, $J=2.3, 9.8Hz$), 7.08 (t, 1H, $J=8.8Hz$), 6.87 (d, 1H, $J=8.8Hz$), 6.67 (s, 1H), 6.42-6.54 (m, 3H), 5.45 (s, 2H), 3.51 (m, 4H), 2.38 (m, 4H), 2.20 (s, 3H)。

[0330] 步骤2. 环丙烷-1,1-二羧酸(3-氟-4-{6-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基}-苯基)-酰胺(4-氟-苯基)-酰胺。使用3-氟-4-[6-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺和1-(4-氟-苯基)氨基甲酸环丙烷羧酸,通过实施例33的方法合成了该实施例。 $mp>80^{\circ}C$ (dec); LCMS $m/z=624 (M+1)$ 。 1H NMR (DMSO) δ : 10.39 (bs, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.04 (d, 1H, $J=2.8Hz$), 7.93, 7.95 (dd, 1H, $J=3, 9.4Hz$), 8.85, 8.88 (dd, 1H, $J=2.8, 13z$), 7.61-7.64 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.34 (t, 1H, $J=8.8Hz$), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.04 (d, 1H, $J=8.8Hz$), 6.76 (s, 1H), 6.64 (d, 1H, $J=2Hz$), 4.43 (d, 2H, $J=14Hz$), 3.46 (d, 2H, $J=8Hz$), 3.23 (t, 2H, $J=12Hz$), 3.06 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 1.46 (d, 4H, $J=5Hz$)。

[0331] 实施例37.

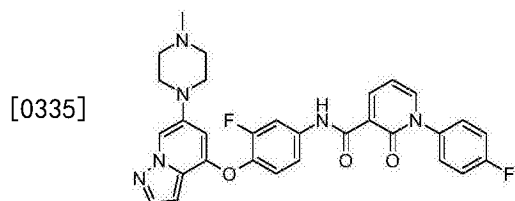
[0332]



[0333] 1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸(3-氟-4-{6-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基}-苯基)-酰胺。使用3-氟-4-[6-[6-(4-

甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基}-苯胺和1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸,通过实施例33的方法合成了该实施例。 $mp=228-30^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=634$ (M+1); ^1H NMR (DMSO) δ : 12.0 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.56, 8.58 (dd, 1H, $J=2.4, 8.6\text{Hz}$), 8.48 (d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 8.12, 8.14 (dd, 1H, $J=2.4, 7\text{Hz}$), 7.96-8.04 (m, 3H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.33-7.46 (m, 4H), 7.04 (d, 1H, $J=9.2\text{Hz}$), 6.85 (s, 1H), 6.73 (t, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 6.38 (d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 4.41 (d, 2H, $J=14\text{Hz}$), 3.44 (d, 2H, 12Hz), 3.28 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.8 (d, 3H), 1.46 (d, 4H, $J=5\text{Hz}$)。

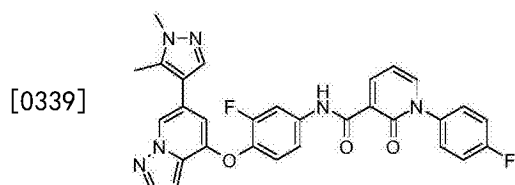
[0334] 实施例38.



[0336] 步骤1. 3-氟-4-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺。在氮气气氛下,向Schlenk烧瓶中加入在二甲苯 (8mL, 20mmol) 中的 (2'-二环己基膦基-联苯基-2-基)-二甲基-胺 (0.0447g, 0.114mmol)、6-溴-4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶 (0.200g, 0.568mmol)、1-甲基哌嗪 (0.126mL, 1.14mmol)、乙酸钯 (0.0128g, 0.0568mmol) 和叔丁醇钠 (0.0819g, 0.852mmol)。用氮气将管净化3次,然后在 120°C 下加热过夜。用DCM稀释混合物,将滤液浓缩。将产物溶解于EtOAc,并用1N Na_2CO_3 、水和卤水洗涤,然后用 MgSO_4 干燥。通过ISCO层析法(含25%至90%EtOAc的己烷)纯化产物。浓缩级分,并且该材料被直接用于下一步骤。在Parr上,在40psi的氮气气氛下过夜,将在EtOAc和MeOH (1:1; 30mL) 中的硝基中间体和20%Pd(OH) $_2$ /C, 50%湿的 (10:40:50), (25mg) 氢化。过滤催化剂并浓缩溶剂以得到油状物。LCMS $m/z=342$ (M+1)。

[0337] 步骤2. 1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸{3-氟-4-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用3-氟-4-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺和1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸,通过实施例33的方法合成了该实施例。LCMS $m/z=557$ (M+1); ^1H NMR (DMSO) δ : 12.1 (s, 1H), 9.85 (bs, 1H), 8.58 (d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 8.13 (d, 1H, $J=6\text{Hz}$), 8.09 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, $J=13\text{Hz}$), 7.99 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 3H), 7.29 (m, 1H), 6.73 (t, 1H, $J=6.8\text{Hz}$), 6.58 (s, 1H), 6.54 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 3.62 (d, 2H, $J=12\text{Hz}$), 3.45 (d, 2H, $J=11\text{Hz}$), 3.12-3.18 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.81 (s, 3H)。

[0338] 实施例39.

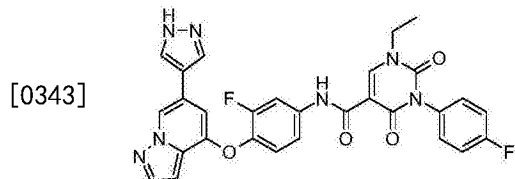


[0340] 步骤1. 4-[6-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-氟-苯胺。使用1,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑和6-溴-4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶(实施例24,得自步骤1的中间体),通

过实施例29步骤1的步骤合成了该中间体。LCMS $m/z=338$ (M+1)。

[0341] 步骤2. 1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸{4-[6-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-氟-苯基}-酰胺。使用4-[6-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-氟-苯胺和1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸,通过实施例33的方法合成了该实施例。mp 124-6°C; LCMS $m/z=553$ (M+1); ^1H NMR (DMSO) δ : 12.1 (s, 1H), 8.57, 8.59 (dd, 1H, $J=2.1, 7.5\text{Hz}$), 8.48 (s, 1H), 8.11, 8.13 (dd, 1H, $J=2.1, 6.6\text{Hz}$), 8.00-8.04 (m, 2H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.34-7.46 (m, 4H), 6.73 (t, 1H, $J=7\text{Hz}$), 6.65 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 6.51 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

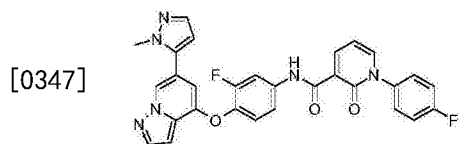
[0342] 实施例40.



[0344] 步骤1. 3-氟-4-[6-(1H-吡唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺。使用3-1H-吡唑硼酸和6-溴-4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶(实施例24,得自步骤1的中间体),通过实施例29步骤1的步骤合成了该中间体。LCMS $m/z=309$ (M+1)。

[0345] 步骤2. 1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(1H-吡唑-3-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用3-氟-4-[6-(1H-吡唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺和1-乙基-2,4-二氧代-3-苯基-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸,通过实施例33的方法合成了该实施例。mp >175°C (dec); LCMS $m/z=570$ (M+1); ^1H NMR (DMSO) δ : 12.83 (s, 1H), 11.0 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.99 (d, 1H, $J=13\text{Hz}$), 7.77 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.33-7.49 (m, 5H), 6.94 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.72 (m, 1H), 4.0 (q, 2H, $J=7.4\text{Hz}$), 1.29 (t, 3H, $J=7.4\text{Hz}$)。

[0346] 实施例41.



[0348] 步骤1. 6-溴-4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶。在0°C下,于氮气气氛下,向在N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中的6-溴-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇(2.0g, 9.4mmol)加入氢化钠,60%散布于矿物油中(3:2,氢化钠:矿物油)(0.94g, 24mmol)。在室温下搅拌0.5h,逐滴加入1,2-二氟-4-硝基-苯(1.1mL, 10.3mmol),并在室温下再搅拌4h。用乙酸乙酯稀释反应,用水/卤水洗涤,用硫酸钠干燥,并浓缩。使用单步柱(10-30%乙酸乙酯/己烷)在硅胶上对产物层析分离,并浓缩以得到2.6g, 77%。LCMS $m/z=353$ (M+1)。

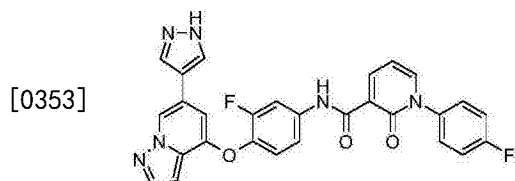
[0349] 步骤2. 4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-6-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶。将乙酸钡(0.03g, 0.11mmol)、三苯基膦(0.12g, 0.45mmol)和1,4-二氧六环(2mL)加入Schlenk烧瓶,并搅拌5min直至其变为亮黄色。依次加入6-溴-4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶(0.2g, 0.57mmol)、5-(1-甲基-1H-吡唑)硼酸(0.09g, 0.68mmol)、N,N-二甲基甲酰胺(5mL)和1M碳酸钠溶液(1.1mL, 1.14mmol),并将反应在80°C下于氮气气氛下加热过夜。冷却至室温后,用二氯甲烷稀释混合物,通过硅藻土过滤,并浓缩。使用单步柱(10-

50%乙酸乙酯/己烷)在硅胶上对产物层析分离,并浓缩以得到0.08g,41%。LCMS $m/z=354$ (M+1)。

[0350] 步骤3. 3-氟-4-[6-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺。在氮气气氛下,向在乙酸乙酯(10mL)和甲醇(2mL)中的4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-6-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶(0.08g,0.23mmol)加入20%Pd(OH)₂/C,50%湿的(10:40:50,氢氧化钯:碳黑:水)(0.07g,0.05mmol),并于40psi下,在Parr上过夜氢化。通过硅藻土垫过滤反应,用二氯甲烷/甲醇洗涤,并浓缩以得到0.08g,定量;LCMS $m/z=324$ (M+1)。

[0351] 步骤4. 1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸{3-氟-4-[6-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。向1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸(0.06g,0.26mmol)与N,N,N',N'-四甲基-0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)脲阳离子六氟磷酸酯(0.1g,0.26mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的混合物加入N,N-二异丙基乙胺(0.08mL,0.46mmol),并在室温下搅拌0.5h后,加入3-氟-4-[6-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺(0.08g,0.23mmol),并在65-80℃下加热2h,然后冷却至室温。用乙酸乙酯稀释反应,用1N碳酸钠溶液、水和卤水洗涤,用硫酸钠干燥,并浓缩。使用制备型TLC板(5%甲醇/二氯甲烷)纯化产物,并浓缩以得到0.04g,28%。mp=142-145℃;LCMS $m/z=539$ (M+1);¹H NMR (DMSO-d₆) δ :12.08 (s,1H),8.76 (s,1H),8.58 (m,1H),8.12 (m,2H),8.04 (m,1H),7.62 (m,3H),7.36-7.46 (bm,4H),6.74 (m,2H),6.61 (s,1H),6.44 (m,1H),3.83 (s,3H)。

[0352] 实施例42.



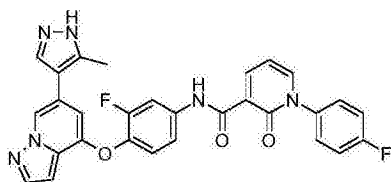
[0354] 步骤1. 4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-6-(1H-吡唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶。使用实施例41步骤2中描述的susuki方法,由6-溴-4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-吡唑-1-羧酸叔丁酯合成了该化合物。LCMS $m/z=340$ (M+1)。

[0355] 步骤2. 4-[4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-吡唑-1-羧酸叔丁酯。在氮气气氛下,向在二氯甲烷(10mL)中的4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-6-(1H-吡唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶(0.14g,0.40mmol)加入三乙胺(0.11mL,0.81mmol)、二碳酸二叔丁酯(0.1g,0.44mmol),然后加入4-二甲基氨基吡啶(0.01g,0.04mmol)并在室温下搅拌过夜。用1N碳酸钠、水和卤水洗涤反应,用硫酸钠干燥,并浓缩以得到0.17g,97%。LCMS $m/z=440$ (M+1)。

[0356] 步骤3. 4-[4-(4-氨基-2-氟-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-吡唑-1-羧酸叔丁酯。使用实施例41步骤3中描述的氢化方法,由4-[4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-吡唑-1-羧酸叔丁酯和20%Pd(OH)₂/C,50%湿的(10:40:50,氢氧化钯:碳黑:水)合成了该化合物。LCMS $m/z=410$ (M+1)。

[0357] 步骤4. 4-[4-(2-氟-4-{[1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧基]-氨基}-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-吡唑-1-羧酸叔丁酯。使用实施例41步骤4中描述

[0366]



[0367] 步骤1. 4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-6-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶。使用实施例41步骤2中描述的susuki方法,由6-溴-4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶和5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑合成了该化合物。LCMS $m/z=354$ (M+1)。

[0368] 步骤2. 4-[4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-5-甲基-吡唑-1-羧酸叔丁酯。使用实施例42步骤2中描述的boc保护方法,由4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-6-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶和二碳酸二叔丁酯合成了该化合物。LCMS $m/z=454$ (M+1)。

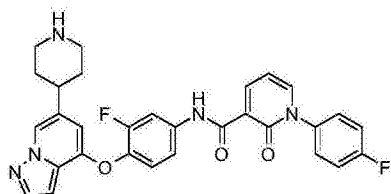
[0369] 步骤3. 4-[4-(4-氨基-2-氟-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-5-甲基-吡唑-1-羧酸叔丁酯。使用实施例41步骤3中描述的氢化方法,由4-[4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-5-甲基-吡唑-1-羧酸叔丁酯和20%Pd(OH)₂/C,50%湿的(10:40:50,氢氧化钯:碳黑:水)合成了该化合物。LCMS $m/z=424$ (M+1)。

[0370] 步骤4. 4-[4-(2-氟-4-{[1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-碳-基]-氨基}-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-5-甲基-吡唑-1-羧酸叔丁酯。使用实施例41步骤4中描述的酰胺偶联方法,由4-[4-(4-氨基-2-氟-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-5-甲基-吡唑-1-羧酸叔丁酯和1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸合成了该化合物。LCMS $m/z=639$ (M+1)。

[0371] 步骤5. 1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸{3-氟-4-[6-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用实施例42步骤5中描述的boc脱保护方法,由4-[4-(4-氨基-2-氟-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-5-甲基-吡唑-1-羧酸叔丁酯和1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸合成了该化合物。mp=173℃;LCMS $m/z=539$ (M+1);¹H NMR (DMSO-d₆) δ :12.73 (m,1H),12.08 (s,1H),8.59 (m,1H),8.52 (s,1H),8.14 (m,1H),8.00 (m,2H),7.62 (m,3H),7.35-7.45 (m,4H),6.76 (m,1H),6.63 (m,2H),2.31 (m,3H)。

[0372] 实施例45.

[0373]



[0374] 步骤1. 4-[4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯。使用实施例41步骤2中描述的susuki方法,由6-溴-4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶和4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯合成了该化合物。LCMS $m/z=455$ (M+1)。

[0375] 步骤2. 4-[4-(4-氨基-2-氟-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯。使用实施例41步骤3中描述的氢化方法,由4-[4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并

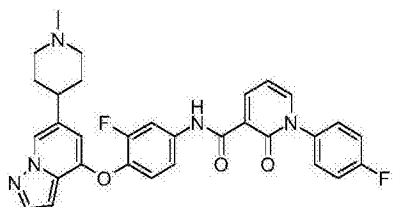
[1,5-a]吡啶-6-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯和20%Pd(OH)₂/C,50%湿的(10:40:50,氢氧化钯:碳黑:水)合成了该化合物。LCMS m/z=427 (M+1)。

[0376] 步骤3. 4-[4-(2-氟-4-{[1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羰基]-氨基)-苯氧基]-吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯。使用实施例41步骤4中描述的酰胺偶联方法,由4-[4-(4-氨基-2-氟-苯氧基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯和1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸合成了该化合物。LCMS m/z=642 (M+1)。

[0377] 步骤4. 1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸[3-氟-4-(6-哌啶-4-基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用实施例42步骤5中描述的boc脱保护方法,由4-[4-(2-氟-4-{[1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羰基]-氨基)-苯氧基]-吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯和三氟乙酸合成了该化合物。mp=94℃; LCMS m/z=542 (M+1); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ:12.08 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.35-7.47 (m, 3H), 7.30 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.52 (m, 4H), 1.69 (m, 2H), 1.47 (m, 2H)。

[0378] 实施例46.

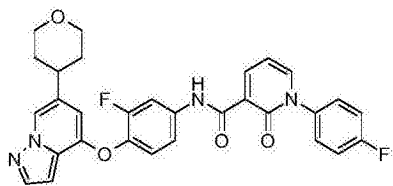
[0379]



[0380] 1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸{3-氟-4-[6-(1-甲基-哌啶-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用实施例45中描述的方法合成了该化合物。在氮气气氛下,向在N,N-二甲基甲酰胺(0.09mL,1.1mmol)/甲醇(4mL)/乙酸(0.02mL,0.37mmol)中的1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸[3-氟-4-(6-哌啶-4-基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺(0.05g,0.09mmol)加入甲醛(0.01mL,0.46mmol),然后加入氰基硼氢化钠(0.03g,0.46mmol)。将反应在室温下搅拌15min并浓缩。将残余物溶解于二氯甲烷,并用1N碳酸钠、水和卤水洗涤,用硫酸钠干燥,并浓缩。使用制备型TLC板(5%甲醇/二氯甲烷)纯化产物,并浓缩以得到0.02g,39%。mp=83-85℃; LCMS m/z=556 (M+1); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ:12.08 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.40-7.47 (m, 3H), 7.31 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 2.83 (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.59 (m, 2H)。

[0381] 实施例47.

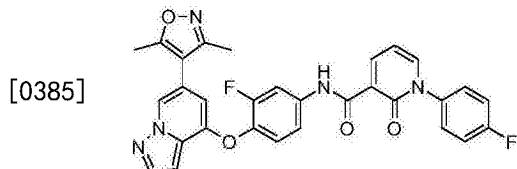
[0382]



[0383] 1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸{3-氟-4-[6-(四氢-吡喃-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用实施例41中描述的方法,由3-氟-4-[6-

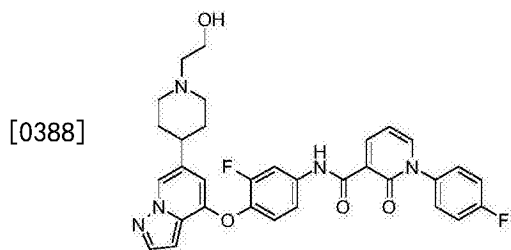
(四氢-吡喃-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺和1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸合成了该化合物。mp=90℃;LCMS m/z =543 (M+1);¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 12.08 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.49 (m, 3H), 7.31 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 1.69 (m, 4H)。

[0384] 实施例48.



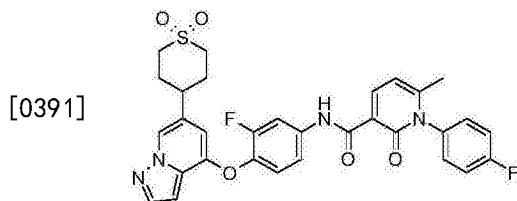
[0386] 1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸{4-[6-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-氟-苯基}-酰胺。使用实施例41中描述的方法,由4-[6-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-氟-苯胺和1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸合成了该化合物。mp=97-100℃;LCMS m/z =554 (M+1);¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 12.08 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.59 (dd, 1H, J=2.2Hz), 8.14 (dd, 1H, J=2.2Hz), 8.08 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.44 (m, 4H), 6.74 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。

[0387] 实施例49.



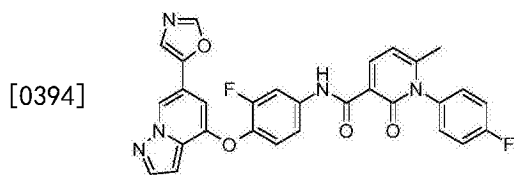
[0389] 1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸(3-氟-4-{6-[1-(2-羟基-乙基)-哌啶-4-基]-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基}-苯基)-酰胺。使用实施例45中描述的方法合成了该化合物。向在甲醇(5mL)中的1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸[3-氟-4-(6-哌啶-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺(0.07g, 0.12mmol)加入环氧乙烷(0.03mL, 0.6mmol)(在-78℃下冷却为液体)(加入过量),并将反应在室温下搅拌1h,并浓缩(通过LCMS监控)。使用制备型TLC板(5%甲醇/DCM)纯化产物,并浓缩以得到0.04g, 50%。mp=92-94℃;LCMS m/z =586 (M+1);¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 12.08 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.33 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 2.93 (d, 2H, J=11.5Hz), 2.46 (m, 1H), 2.36 (m, 2H), 2.01 (t, 2H, J=11.5Hz), 1.73 (m, 2H), 1.55 (m, 2H)。

[0390] 实施例50.



[0392] 1-(4-氟-苯基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸{4-[6-(1,1-二氧化-六氢-噻喃-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-氟-苯基}-酰胺。使用实施例41中描述的方法合成了该化合物。在0℃下,于氮气气氛下,向在二氯甲烷(10mL)中的1-(氟-苯基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸{3-氟-4-[6-(四氢-噻喃-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺(0.12g,0.21mmol)加入77% mCPBA (m-氯过氧苯甲酸: (0.1g, 0.44mmol), 并升温至室温持续30min。用1N碳酸钠溶液、水和卤水洗涤反应,用硫酸钠干燥,并浓缩。使用制备型TLC板(5% 甲醇/二氯甲烷)纯化产物,并浓缩以得到0.04g,28%。mp>280℃;LCMS m/z=605 (M+1);¹H NMR (DMSO-d₆) δ:12.05 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=7.6Hz), 8.35 (s, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.48 (br m, 5H), 7.33 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.23 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.05 (m, 2H)。

[0393] 实施例51.

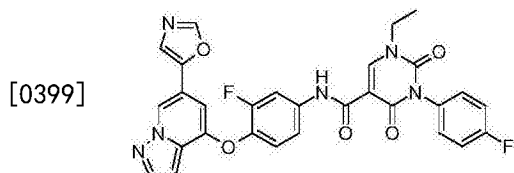


[0395] 步骤1. 4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-6-噁唑-5-基-吡唑并[1,5-a]吡啶。使用实施例41步骤2中描述的susuki方法,由6-溴-4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-噁唑合成了该化合物。LCMS m/z=341 (M+1)。

[0396] 步骤2. 3-氟-4-(6-噁唑-5-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺。在氮气气氛下,向在乙酸乙酯(5mL)/乙醇(1mL)中的4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-6-噁唑-5-基-吡唑并[1,5-a]吡啶(0.12g,0.34mmol)加入氯化亚锡(II)二水合物(0.69g,3.1mmol),并在80℃下加热2h,在室温下冷却,并浓缩。用1N氢氧化钠溶液搅拌混合物,然后用二氯甲烷萃取,用水和卤水洗涤,用硫酸钠干燥,并浓缩以得到0.09g,81%。LCMS m/z=311 (M+1)。

[0397] 步骤3. 1-(4-氟-苯基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸[3-氟-4-(6-噁唑-5-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用实施例41步骤4中描述的酰胺偶联方法,由3-氟-4-(6-噁唑-5-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺和1-(4-氟-苯基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸合成了该化合物。mp=113℃;LCMS m/z=540 (M+1);¹H NMR (DMSO-d₆) δ:12.06 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=7.6Hz), 8.41 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, J=2.3Hz), 8.05 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.49 (br m, 6H), 6.78 (m, 3H), 2.08 (s, 3H)。

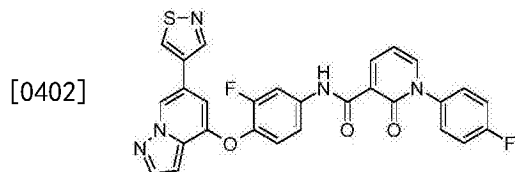
[0398] 实施例52.



[0400] 1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-氟-4-(6-噁唑-5-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用实施例51中描述的方法,由3-氟-4-(6-噁唑-5-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺和1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-

二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。 $mp=276^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=571 (M+1)$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.01 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.01 (br m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.39 (br m, 5H), 6.79 (s, 1H), 6.75 (m, 1H), 4.04 (q, 2H), 1.29 (t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$)。

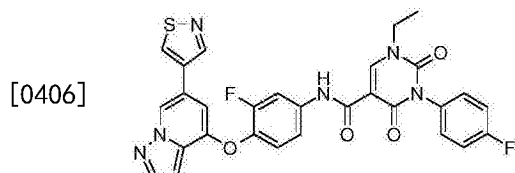
[0401] 实施例53.



[0403] 步骤1. 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-异噻唑。向烘干的schlenk烧瓶加入6-溴-异噻唑 (0.5g, 3.1mmol)、4,4,5,5,4,4,5,5'-八甲基-[2,2']双[[1,3,2]二氧杂环戊硼烷基] (0.85g, 3.4mmol)、三(二亚苄基乙酮)二钯(0) (0.28g, 0.31mmol)、三环己基膦 (0.17g, 0.61mmol)、乙酸钾 (0.9g, 9.14mmol), 然后加入1,4-二氧六环 (20mL) 并在氮气气氛下脱气5min。将反应在 100°C 下加热过夜, 并在室温下冷却。用二氯甲烷稀释反应, 通过硅藻土过滤, 用1N碳酸钠溶液、水和卤水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并浓缩以得到产物。LCMS $m/z=212 (M+1)$ 。

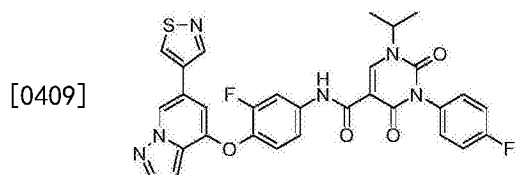
[0404] 步骤2. 1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸[3-氟-4-(6-异噻唑-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用实施例51中描述的方法, 由3-氟-4-(6-异噻唑-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺和1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸合成了该化合物。 $mp=213^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=542 (M+1)$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.08 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.01-8.07 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.32-7.45 (br m, 4H), 7.03 (s, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.66 (m, 1H)。

[0405] 实施例54.



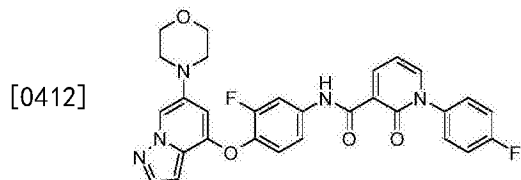
[0407] 1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-氟-4-(6-异噻唑-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用实施例53中描述的方法, 由3-氟-4-(6-异噻唑-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺和1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。 $mp=242^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=587 (M+1)$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.99 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.32-7.47 (br m, 6H), 7.02 (s, 1H), 6.65 (m, 1H), 4.02 (q, 2H), 1.31 (t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$)。

[0408] 实施例55.



[0410] 3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-氟-4-(6-异噻唑-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用实施例53中描述的方法,由3-氟-4-(6-异噻唑-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺和3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。 $mp=125-128^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=601 (M+1)$; $^1\text{H NMR (DMSO-}d_6)$ δ : 11.00 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.31-7.47 (br m, 6H), 7.04 (s, 1H), 6.65 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 1.43 (d, 6H, $J=6.8\text{Hz}$)。

[0411] 实施例56.

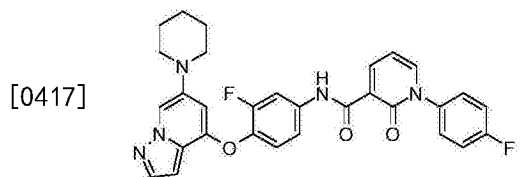


[0413] 步骤1. 4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-6-吗啉-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶。向烘干的schlenk烧瓶加入6-溴-4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶(0.25g, 0.72mmol)、吗啉(0.31g, 3.61mmol)、乙酸钡(0.03g, 0.14mmol)、(2'-二环己基膦基-联苯基-2-基)-二甲基-胺(0.11g, 0.29mmol)、叔丁醇钠(0.21g, 2.16mmol)和二甲苯(10mL)。在氮气气氛下将混合物脱气5min,并在 138°C 下加热过夜。将反应在室温下冷却,用二氯甲烷稀释,通过硅藻土垫过滤,用1N碳酸钠、水和卤水洗涤,用硫酸钠干燥,并浓缩。使用单步柱(0.5-1%甲醇/二氯甲烷)在硅胶上对产物层析分离,并浓缩以得到0.07g, 25%。LCMS $m/z=359 (M+1)$ 。

[0414] 步骤2. 3-氟-4-(6-吗啉-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺。使用实施例41步骤3中描述的氢化方法,由4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-6-吗啉-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶和20%Pd(OH)₂/C, 50%湿的(10:40:50, 氢氧化钡:碳黑:水)合成了该化合物。LCMS $m/z=329 (M+1)$;

[0415] 步骤3. 1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸[3-氟-4-(6-吗啉-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用实施例41步骤4中描述的酰胺偶联方法,由3-氟-4-(6-吗啉-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺和1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸合成了该化合物。 $mp=92-95^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=544 (M+1)$; $^1\text{H NMR (DMSO-}d_6)$ δ : 12.08 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.29 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.53 (m, 2H), 3.69 (m, 4H), 2.97 (m, 4H)。

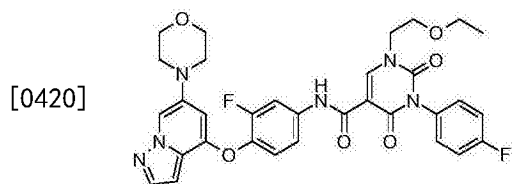
[0416] 实施例57.



[0418] 1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸[3-氟-4-(6-哌啶-1-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用实施例56中描述的方法,由3-氟-4-(6-哌啶-1-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺和1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧

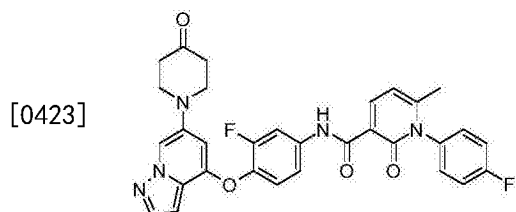
酸合成了以下化合物。 $mp=93^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=542$ (M+1); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.08 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.31 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.48 (m, 2H), 2.94 (m, 4H), 1.59 (m, 4H), 1.48 (m, 2H)。

[0419] 实施例58.



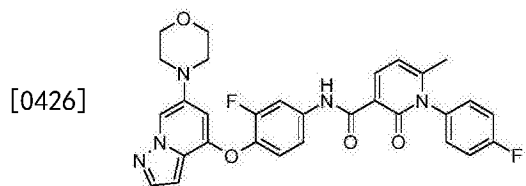
[0421] 1-(2-乙氧基-乙基)-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸 [3-氟-4-(6-吗啉-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用实施例56中描述的方法合成了该化合物。向在N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的3-(4-氟-苯基)-1-乙氧基乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸(0.04g, 0.13mmol)和N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)脲阳离子六氟磷酸酯(0.05g, 0.13mmol)加入N,N-二异丙基乙胺(0.06mL, 0.35mmol),并在室温下搅拌。0.5h后,加入3-氟-4-(6-吗啉-4-基-吡唑并[1,5-d]吡啶-4-基氧基)-苯胺(0.04g, 0.12mmol),并在室温下搅拌过夜。用乙酸乙酯稀释反应,用1N碳酸钠、水和卤水洗涤,用硫酸钠干燥,并浓缩。使用制备型TLC板(5%甲醇/二氯甲烷)纯化产物,并浓缩以得到0.02g, 20%。 $mp=79-83^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=633$ (M+1); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.99 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.31 (br m, 3H), 6.49 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.68 (m, 6H), 3.52 (q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 2.96 (m, 4H), 1.14 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$)。

[0422] 实施例59.



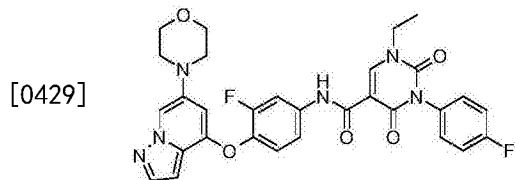
[0424] 1-(4-氟-苯基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸 {3-氟-4-[6-(4-氧代-哌啶-1-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。向在1,4-二氧六环(20mL)中的1-(4-氟-苯基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸 {4-[6-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4,5]癸-8-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-氟-苯基}-酰胺(0.04g, 0.07mmol)加入2M盐酸(1mL),并在 65°C 下搅拌1h。用二氯甲烷和1N碳酸钠使反应分层,用水和卤水洗涤,用硫酸钠干燥,并浓缩。使用制备型TLC板(5%甲醇/二氯甲烷)纯化产物,并浓缩以得到0.02g, 16%。 $mp=90-94^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=570$ (M+1); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.04 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.44 (m, 5H), 7.28 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 3.36 (m, 4H), 2.43 (m, 4H), 2.07 (s, 3H)。

[0425] 实施例60.



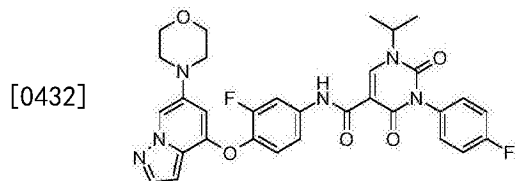
[0427] 1-(4-氟-苯基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸[3-氟-4-(6-吗啉-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用实施例56步骤3中描述的方法,由3-氟-4-(6-吗啉-4-基-吡唑并[1,5-d]吡啶-4-基氧基)-苯胺和1-(4-氟-苯基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸合成了该化合物。 $mp=209^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=558 (M+1)$; $^1\text{H NMR (DMSO-}d_6)$ δ : 12.01 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.45 (br m, 5H), 7.27 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.51 (m, 2H), 3.68 (m, 4H), 2.97 (m, 4H), 2.07 (s, 3H)。

[0428] 实施例61.



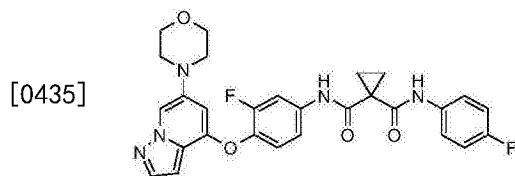
[0430] 1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-氟-4-(6-吗啉-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用实施例41步骤4或实施例56中描述的酰胺偶联方法,由3-氟-4-(6-吗啉-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺和1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。 $mp=107^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=589 (M+1)$; $^1\text{H NMR (DMSO-}d_6)$ δ : 10.98 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 7.28-7.44 (br m, 6H), 6.52 (m, 2H), 4.02 (q, 2H), 3.69 (m, 4H), 2.97 (m, 4H), 1.30 (t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$)。

[0431] 实施例62.



[0433] 3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-氟-4-(6-吗啉-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用实施例56中描述的酰胺偶联方法,由3-氟-4-(6-吗啉-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺和3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。 $mp=125^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=603 (M+1)$; $^1\text{H NMR (DMSO-}d_6)$ δ : 10.99 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 7.25-7.45 (br m, 6H), 6.54 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.69 (m, 4H), 2.98 (m, 4H), 1.43 (d, 6H, $J=6.8\text{Hz}$)。

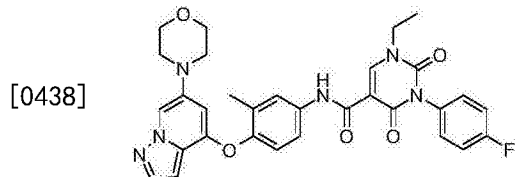
[0434] 实施例63.



[0436] 环丙烷-1,1-二羧酸[3-氟-4-(6-吗啉-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺(4-氟-苯基)-酰胺。使用实施例56中描述的方法合成了该化合物。向在四氢呋喃(5mL)和水(1.36mL)中的3-氟-4-(6-吗啉-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺(0.08g, 0.24mmol)加入碳酸钾(0.10g, 0.73mmol),并将混合物在室温下搅拌,同时逐滴加

入1-(4-氟-苯基氨基甲酰基)-环丙烷甲酰氯(过量)。将反应在室温下再搅拌30min,用水稀释,用二氯甲烷萃取,用硫酸钠干燥,并浓缩。使用制备型TLC板(5%甲醇/二氯甲烷)纯化产物,并浓缩以得到0.07g,54%。mp=85℃;LCMS m/z =534 (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ :10.31 (s,1H), 9.97 (s,1H), 7.92 (s,1H), 7.86 (m,2H), 7.63 (m,2H), 7.44 (m,1H), 7.28 (m,1H), 7.16 (m,2H), 6.49 (m,2H), 3.69 (m,4H), 2.97 (m,4H), 1.47 (m,4H)。

[0437] 实施例64.

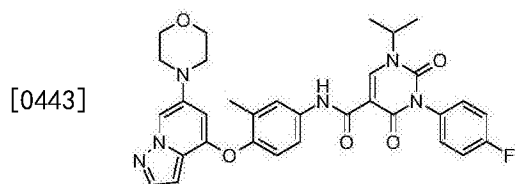


[0439] 步骤1. 6-溴-4-(2-甲基-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶。在0℃下,于氮气气氛下,向在N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中的6-溴-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇(1.5g,7mmol)加入氢化钠,60%散布于矿物油中(3:2,氢化钠:矿物油)(0.7g,18mmol)。在室温下搅拌0.5h后,逐滴加入1-氟-2-甲基-4-硝基-苯(3.3g,21.1mmol),并在100℃下搅拌过夜。用乙酸乙酯稀释反应,用水和卤水洗涤,用硫酸钠干燥,并浓缩。使用单步柱(5-10%乙酸乙酯/己烷)在硅胶上对产物层析分离,并浓缩以得到1.9g,77%。LCMS m/z =349 (M+1)。

[0440] 步骤2. 3-甲基-4-(6-吗啉-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺。使用实施例56步骤2中的还原步骤,由6-溴-4-(2-甲基-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶合成该化合物。LCMS m/z =325 (M+1)。

[0441] 步骤3. 1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-甲基-4-(6-吗啉-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用实施例41中描述的方法,由3-甲基-4-(6-吗啉-4-基-吡唑并[1,5-d]吡啶-4-基氧基)-苯胺和1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成该化合物。mp=118℃;LCMS m/z =585 (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ :10.87 (s,1H), 8.83 (s,1H), 7.88 (s,1H), 7.85 (m,1H), 7.63 (m,2H), 7.33-7.43 (m,4H), 7.04 (m,1H), 6.48 (m,1H), 6.31 (s,1H), 4.01 (q,2H), 3.68 (m,4H), 2.93 (m,4H), 2.16 (s,3H), 1.30 (t,3H, J=7.1Hz)。

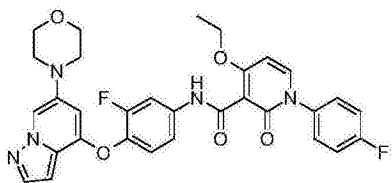
[0442] 实施例65.



[0444] 3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-甲基-4-(6-吗啉-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用实施例64中描述的方法,由3-甲基-4-(6-吗啉-4-基-吡唑并[1,5-d]吡啶-4-基氧基)-苯胺和3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。mp=121-124℃;LCMS m/z =599 (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ :10.87 (s,1H), 8.64 (s,1H), 7.89 (s,1H), 7.84 (m,1H), 7.65 (m,2H), 7.33-7.44 (m,4H), 7.03 (m,1H), 6.47 (m,1H), 6.33 (s,1H), 4.77 (m,1H), 3.68 (m,4H), 2.94 (m,4H), 2.16 (s,3H), 1.42 (d,6H, J=6.8Hz)。

[0445] 实施例66.

[0446]



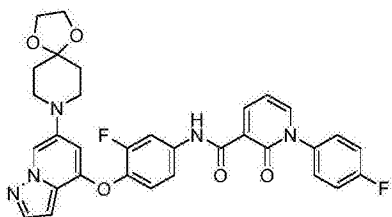
[0447] 步骤1. 1-(4-氟-苯基)-4-碘-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-甲酰氯。在氮气气氛下,在 $^{\circ}\text{C}$ 下将1-(4-氟-苯基)-4-碘-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸(0.3g, 0.84mmol)在二氯甲烷(4mL)和N,N-二甲基甲酰胺(0.2mL)中的悬浮液中冷却,同时逐滴加入2M草酰氯的二氯甲烷溶液(1.3mL, 2.5mmol),并在室温下搅拌1h。蒸发溶剂,加入二氯甲烷并蒸发3次,在真空下干燥,并直接用于下一步骤。LCMS $m/z=378$ (M+1)。

[0448] 步骤2. 1-(4-氟-苯基)-4-碘-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸[3-氟-4-(6-吗啉-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。在氮气气氛下,将在N,N-二甲基甲酰胺(1.1mL)和四氢呋喃(3.3mL)中的3-氟-4-(6-吗啉-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺(0.07g, 0.2mmol)在 0°C 下搅拌,同时逐滴加入吡啶(0.04mL, 0.45mmol)。5min后,逐滴加入在二氯甲烷(5.2mL)中的1-(4-氟-苯基)-4-碘-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-甲酰氯(0.12g, 0.31mmol),并在室温下搅拌过夜,并浓缩。用乙酸乙酯和水使反应分层,用卤水洗涤,用硫酸钠干燥,浓缩,并直接用于下一步骤。LCMS $m/z=670$ (M+1)。

[0449] 步骤3. 4-乙氧基-1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸[3-氟-4-(6-吗啉-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。在氮气气氛下,搅拌在四氢呋喃(0.7mL)中的氢化钠,60%散布于矿物油中(3:2, 氢化钠:矿物油)(0.01g, 0.23mmol),同时缓慢加入乙醇(2.1mL),并在室温下搅拌10min。向该乙醇钠溶液中加入1-(4-氟-苯基)-4-碘-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸[3-氟-4-(6-吗啉-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺(0.12g, 0.18mmol)在四氢呋喃(1.4mL)和乙醇(0.82mL)中的混合物,并在室温下搅拌1h。用二氯甲烷和水使反应分层,用卤水洗涤,用硫酸钠干燥,并浓缩。使用制备型TLC板(5%甲醇/二氯甲烷)纯化产物,并浓缩以得到0.05g, 43%。mp= $95-100^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=588$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.54 (s, 1H), 7.86 (m, 4H), 7.28-7.47 (br m, 6H), 6.53 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.26 (q, 2H), 3.69 (m, 4H), 2.95 (m, 4H), 1.31 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$)。

[0450] 实施例67.

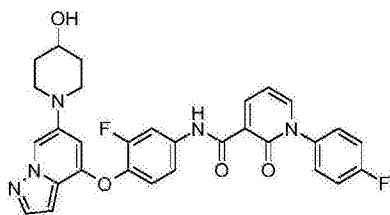
[0451]



[0452] 1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸{4-[6-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4,5]癸-8-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-氟-苯基}-酰胺。使用实施例41和56中描述的方法,由4-[6-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4,5]癸-8-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-氟-苯胺和1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸合成了该化合物。mp= 86°C ; LCMS $m/z=600$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12.07 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 6.72 (m, 1H), 6.51 (m, 2H), 3.88 (m, 4H), 3.08 (m, 4H), 1.71 (m, 4H)。

[0453] 实施例68.

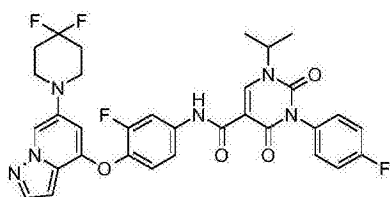
[0454]



[0455] 1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸 {3-氟-4-[6-(4-羟基-哌啶-1-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用实施例59中描述的方法,由实施例67合成了该化合物。在0℃下,于氮气气氛下,向在甲醇(5mL)中的1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸 {3-氟-4-[6-(4-氧代-哌啶-1-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺(0.07g,0.12mmol)加入硼氢化钠(0.01g,0.24mmol),并将反应在该温度下搅拌15min,用水猝灭,用二氯甲烷分离,用硫酸钠干燥,并浓缩。使用制备型TLC板(5%甲醇/二氯甲烷)纯化产物,并浓缩以得到0.01g,15%。mp=100℃;LCMS m/z = 558 (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12.07 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.31 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.48 (m, 2H), 4.67 (d, 1H, J = 4.1Hz), 3.58 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.48 (m, 2H)。

[0456] 实施例69.

[0457]



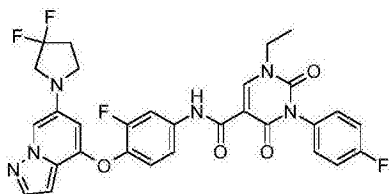
[0458] 步骤1. 6-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶。使用实施例62步骤1中描述的buchwald方法,由6-溴-4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶和4,4-二氟-哌啶盐酸盐合成了该化合物。LCMS m/z = 393 (M+1)。

[0459] 步骤2. 4-[6-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-氟-苯胺。使用实施例41步骤3中描述的方法,用氢气和20%Pd(OH)₂/C,50%湿的(10:40:50,氢氧化钯:碳黑:水)氢化6-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶。

[0460] 步骤3. 3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸 {4-[6-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-氟-苯基}-酰胺。使用实施例41步骤4中描述的方法,由4-[6-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-氟-苯胺和3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。mp=115-119℃;LCMS m/z = 637 (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.99 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.27-7.46 (br m, 6H), 6.57 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.15 (m, 4H), 2.09 (m, 4H), 1.43 (d, 6H, J = 6.8Hz)。

[0461] 实施例70.

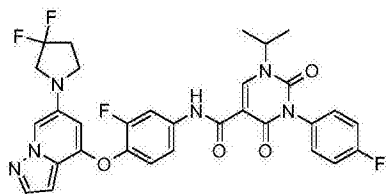
[0462]



[0463] 1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{4-[6-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-氟-苯基}-酰胺。使用实施例69中描述的方法,由4-[6-3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-氟-苯胺和1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。mp=245℃;LCMS $m/z=609$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ :10.98 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.33-7.45 (br m, 5H), 7.26 (m, 1H), 6.43 (m, 2H), 4.02 (q, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 1.31 (t, 3H, J=7.0Hz)。

[0464] 实施例71.

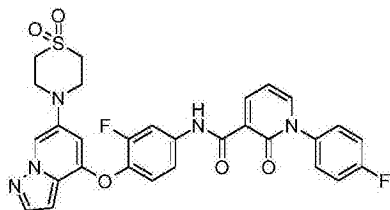
[0465]



[0466] 3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{4-[6-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-氟-苯基}-酰胺。使用实施例69中描述的方法,由4-[6-3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-氟-苯胺和3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。mp=222-225℃;LCMS $m/z=623$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ :10.98 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.33-7.44 (br m, 5H), 7.28 (m, 1H), 6.45 (m, 2H), 4.77 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 1.42 (d, 6H, J=6.8Hz)。

[0467] 实施例72.

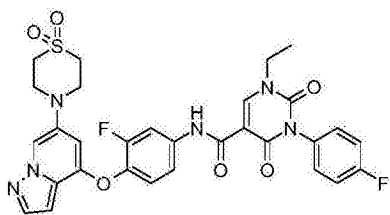
[0468]



[0469] 1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸{4-[6-(1,1-二氧代-硫代吗啉-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-氟-苯基}-酰胺。使用实施例1或41中描述的方法,由4-[6-(1,1-二氧代-硫代吗啉-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-氟-苯胺和1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸合成了该化合物。mp=125℃;LCMS $m/z=592$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ :12.07 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.32 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 3.55 (m, 4H), 3.20 (m, 4H)。

[0470] 实施例73.

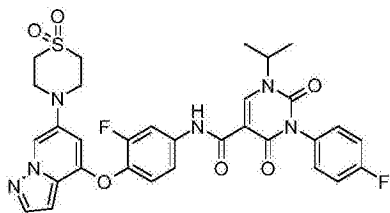
[0471]



[0472] 1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸 {4-[6-(1,1-二氧代-硫代吗啉-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-氟-苯基}-酰胺。使用实施例69描述的方法,由4-[6-(1,1-二氧代-硫代吗啉-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-氟-苯胺和1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。 $mp=133^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=637$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.99 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.27-7.45 (br m, 6H), 6.61 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 4.02 (q, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.19 (m, 4H), 1.29 (t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$)。

[0473] 实施例74.

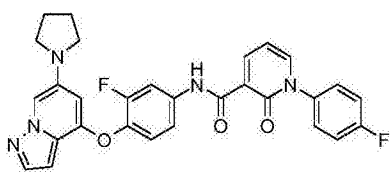
[0474]



[0475] 3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸 {4-[6-(1,1-二氧代-硫代吗啉-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-氟-苯基}-酰胺。使用实施例69描述的方法,由4-[6-(1,1-二氧代-硫代吗啉-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-氟-苯胺和3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。 $mp=252^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=651$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.98 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.26-7.44 (br m, 6H), 6.63 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.56 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 1.43 (d, 6H, $J=6.8\text{Hz}$)。

[0476] 实施例75.

[0477]

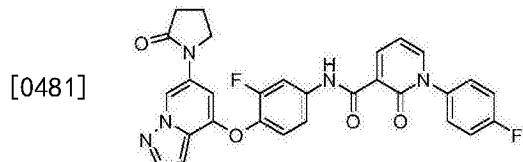


[0478] 步骤1. 4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-6-吡咯烷-1-基-吡唑并[1,5-a]吡啶。向烘干的schlenck烧瓶加入6-溴-4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶 (0.2g, 0.57mmol)、吡咯烷 (0.95mL, 1.14mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (0.1g, 0.11mmol)、外消旋-2,2'-双(二苄基膦基)-1,1'-联萘 (0.14g, 0.4mmol)、叔丁醇钠 (0.08g, 0.85mmol), 然后加入二甲苯 (10mL), 并在氮气气氛下脱气5min, 并在120 $^{\circ}\text{C}$ 下加热2h。将反应冷却至室温, 用二氯甲烷稀释, 通过硅藻土垫过滤, 用1N碳酸钠、水/卤水洗涤、用硫酸钠干燥, 并浓缩。使用单步柱 (0.5-1% 甲醇/二氯甲烷) 在硅胶上对产物层析分离, 并浓缩以得到0.04g, 20%。LCMS $m/z=343$ (M+1)。

[0479] 步骤2. 1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸 [3-氟-4-(6-吡咯烷-1-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用实施例41步骤3和步骤4中描述的方

法,由3-氟-4-(6-吡咯烷-1-基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺和1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸合成了该化合物。 $\text{mp}=190^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=528$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12.07 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.42 (m, 3H), 7.29 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.31 (m, 1H), 3.13 (m, 4H), 1.91 (m, 4H)。

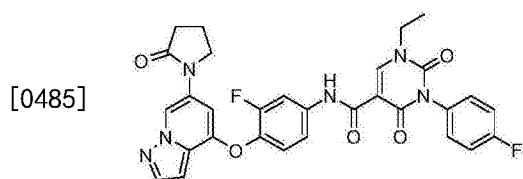
[0480] 实施例76.



[0482] 步骤1. 1-[4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-吡咯烷-2-酮。向烘干的schlenck烧瓶加入6-溴-4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶 (0.2g, 0.57mmol)、2-吡咯烷酮 (0.09g, 1.14mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钼 (0) (0.05g, 0.06mmol)、9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦基)氧杂蒽 (0.07g, 0.11mmol)、碳酸铯 (0.56g, 1.7mmol) 和1,4-二氧六环 (8mL), 并在氮气气氛下脱气5min。将混合物在 100°C 下加热过夜。将反应冷却至室温,用二氯甲烷稀释,通过硅藻土过滤,用水和卤水洗涤,用硫酸钠干燥,并浓缩。使用单步柱 (1-2% 甲醇/二氯甲烷) 在硅胶上对产物进行层析分离,并浓缩以得到0.12g, 57%。LCMS $m/z=357$ (M+1)。

[0483] 步骤2. 1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸 {3-氟-4-[6-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用实施例41步骤3和步骤4中描述的方法,由1-[4-(4-氨基-2-氟-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]吡咯烷-2-酮和1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸合成了该化合物。 $\text{mp}=193^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=542$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12.09 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.33-7.48 (br m, 4H), 7.24 (s, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.05 (m, 2H)。

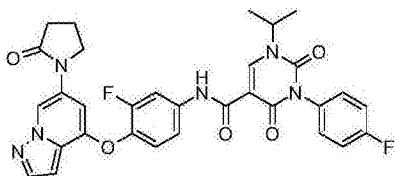
[0484] 实施例77.



[0486] 1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸 {3-氟-4-[6-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用实施例76中描述的方法,由1-[4-(4-氨基-2-氟-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]吡咯烷-2-酮和1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。 $\text{mp}=155-159^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=587$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11.01 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.33-7.50 (br m, 6H), 7.23 (s, 1H), 6.68 (m, 1H), 4.00 (q, 2H), 3.81 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.29 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$)。

[0487] 实施例78.

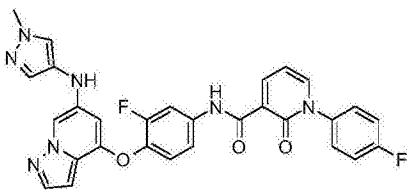
[0488]



[0489] 3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸 {3-氟-4-[6-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用实施例76中描述的方法,由1-[4-(4-氨基-2-氟-苯氧基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基]吡咯烷-2-酮和3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。mp=119-122℃;LCMS m/z =601 (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.33-7.50 (br m, 6H), 7.25 (s, 1H), 6.67 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.43 (d, 6H, J=6.8Hz)。

[0490] 实施例79.

[0491]

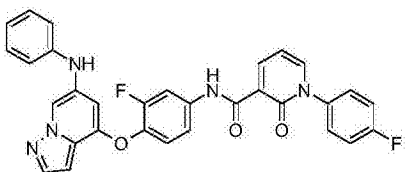


[0492] 步骤1. [4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基]-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-胺。向烘干的schlenk烧瓶加入6-溴-4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡啶并[1,5-a]吡啶 (0.2g, 0.57mmol)、1-甲基-1H-吡啶-4-基胺;盐酸盐 (0.15g, 1.14mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (0.05g, 0.06mmol)、9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦基)氧杂蒽 (0.07g, 0.11mmol)、叔丁醇钠 (0.16g, 1.7mmol), 然后加入1,4-二氧六环 (10mL), 并在氮气气氛下脱气5min, 并在100℃下加热2h。将反应冷却至室温, 用二氯甲烷稀释, 通过硅藻土垫过滤, 用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并浓缩。使用单步柱 (1-5% 甲醇/二氯甲烷) 在硅胶上对产物层析分离, 并浓缩以得到0.09g, 42%。LCMS m/z =369 (M+1)。

[0493] 步骤2. 1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸 {3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基氨基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用实施例41步骤3和步骤4中描述的方法, 由[4-(4-氨基-2-氟-苯氧基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基]-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-胺和1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸合成了该化合物。mp=98-100℃;LCMS m/z =554 (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.08 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.58-7.76 (br m, 5H), 7.45 (m, 5H), 7.27 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.79 (s, 3H)。

[0494] 实施例80.

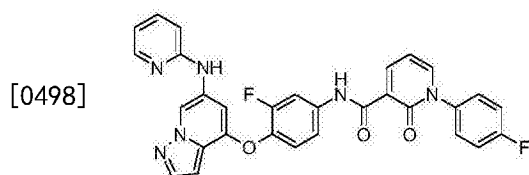
[0495]



[0496] 1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸 [3-氟-4-(6-苯基氨基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用实施例79中描述的方法, 由[4-(4-氨基-2-氟-苯氧基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基]-苯基-胺和1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-

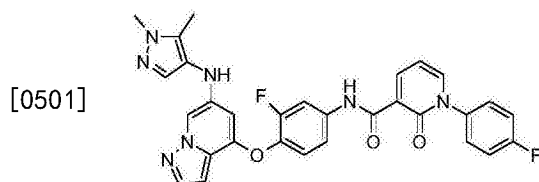
3-羧酸合成了该化合物。mp=93-95℃;LCMS $m/z=550$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ :12.08 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.16 (m, 2H), 8.05 (m, 2H), 7.87 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.40-7.51 (m, 4H), 7.29 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 6.83 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.34 (s, 1H)。

[0497] 实施例81.



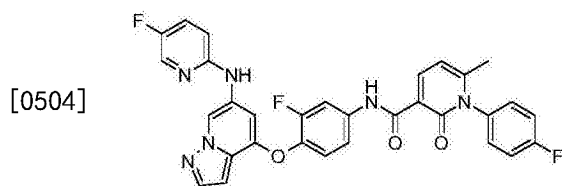
[0499] 1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸{3-氟-4-[6-(吡啶-2-基氨基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用实施例79中描述的方法,由[4-(4-氨基-2-氟-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-吡啶-2-基-胺和1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸合成了该化合物。mp=176℃;LCMS $m/z=551$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ :12.10 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.60 (br m, 4H), 6.79 (m, 3H), 6.65 (m, 1H), 6.42 (s, 1H)。

[0500] 实施例82.



[0502] 1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸{4-[6-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基氨基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-氟-苯基}-酰胺。使用实施例79中描述的方法,由[4-(4-氨基-2-氟-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-胺和1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸合成了该化合物。mp=105℃;LCMS $m/z=568$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ :12.08 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.37-7.45 (m, 3H), 7.28 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

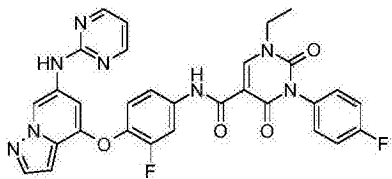
[0503] 实施例83.



[0505] 1-(4-氟-苯基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸{3-氟-4-[6-(5-氟-吡啶-2-基氨基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用实施例79步骤1中描述的buchwald方法以及实施例61步骤2和步骤3中描述的方法,由[4-(4-氨基-2-氟-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-(5-氟-吡啶-2-基)-胺和1-(4-氟-苯基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸合成了该化合物。mp=224℃;LCMS $m/z=583$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ :12.07 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, J=7.5Hz), 8.23 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.55 (br m, 7H), 6.81 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 2.03 (s, 3H)。

[0506] 实施例84.

[0507]

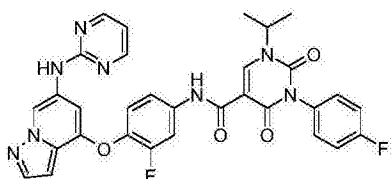


[0508] 步骤1. [4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-嘧啶-2-基-胺。向烘干的schlenck烧瓶加入4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基胺(0.18g, 0.61mmol)、2-氯嘧啶(0.08g, 0.74mmol)、乙酸钼(0.01g, 0.06mmol)、2,2'-双-二环己基膦基-联苯(0.07g, 0.12mmol)、碳酸铯(0.6g, 1.84mmol), 然后加入1,4-二氧六环(8mL), 并在氮气气氛下脱气5min, 并在100℃下加热过夜。在室温下冷却反应, 用二氯甲烷稀释, 通过硅藻土垫过滤, 用水/卤水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并浓缩。使用单步柱(1-2%甲醇/二氯甲烷)在硅胶上对产物层析分离, 并浓缩以得到0.16g, 71%。LCMS m/z = 367 (M+1)。

[0509] 步骤2. 1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(嘧啶-2-基氨基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用实施例61步骤2和步骤3中描述的方法, 由[4-(4-氨基-2-氟-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-嘧啶-2-基-胺和1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。 mp = 136-139℃; LCMS m/z = 597 (M+1); 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11.02 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.53 (m, 2H), 8.03 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.33-7.52 (br m, 6H), 6.89 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.63 (m, 1H), 4.02 (q, 2H), 1.31 (t, 3H, J = 7.0Hz)。

[0510] 实施例85.

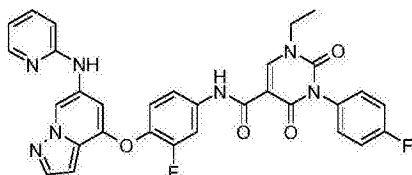
[0511]



[0512] 3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(嘧啶-2-基氨基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用实施例84中描述的方法, 由[4-(4-氨基-2-氟-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-嘧啶-2-基-胺和3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。 mp = 207-210℃; LCMS m/z = 611 (M+1); 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11.03 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.53 (m, 2H), 8.03 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.33-7.52 (br m, 6H), 6.88 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.63 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 1.43 (d, 6H, J = 6.8Hz)。

[0513] 实施例86.

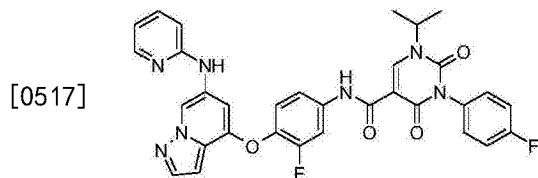
[0514]



[0515] 1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(嘧啶-2-基氨基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用实施例84中描述的方法, 由[4-(4-氨基-2-氟-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-嘧啶-2-基-胺和1-乙基-3-

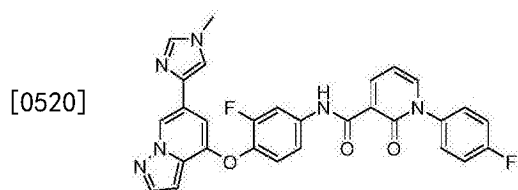
(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。mp=191℃;LCMS $m/z=596$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.33-7.59 (br m, 7H), 6.79 (m, 2H), 6.65 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.02 (q, 2H), 1.31 (t, 3H, J=7.0Hz)。

[0516] 实施例87.



[0518] 3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸 {3-氟-4-[6-(吡啶-2-基氨基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用实施例84中描述的方法,由[4-(4-氨基-2-氟-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-吡啶-2-基-胺和3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。mp=189℃;LCMS $m/z=610$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.33-7.58 (br m, 7H), 6.79 (m, 2H), 6.65 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.79 (m, 1H), 1.43 (d, 6H, J=6.8Hz)。

[0519] 实施例88.



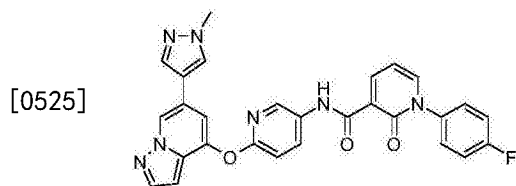
[0521] 步骤1. 4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶。向烘干的schlenk烧瓶加入6-溴-4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶 (0.15g, 0.43mmol)、1-甲基-4-三丁基甲锡烷基-1H-咪唑 (0.79g, 2.13mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II) (0.06g, 0.09mmol), 然后加入N,N-二甲基甲酰胺 (7mL), 并在氮气气氛下脱气3次, 并在130℃下加热1h, 并在室温下冷却。用乙酸乙酯/1N碳酸钠使反应分层, 用水/卤水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并浓缩。使用单步柱 (1-5% 甲醇/二氯甲烷) 在硅胶上对产物层析分离, 并用己烷研磨以得到0.1g, 66%。LCMS $m/z=354$ (M+1); ^1H NMR (DMSO) δ : 8.90 (s, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 3.67 (s, 3H)。

[0522] 步骤2. 3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺。使用实施例41步骤3的步骤, 将4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶还原。LCMS $m/z=324$ (M+1); ^1H NMR (DMSO) δ : 8.71 (s, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 6.70 (m, 2H), 6.56 (m, 1H), 6.46 (m, 1H), 5.47 (br s, 2H), 3.65 (s, 3H)。

[0523] 步骤3. 1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸 {3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用实施例41步骤4中描述的方法, 由3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺和1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸合成了该化合物。mp=226℃;LCMS $m/z=539$

(M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12.10 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.59–7.65 (m, 4H), 7.39–7.48 (m, 4H), 6.85 (s, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 3.64 (s, 3H)。

[0524] 实施例89.



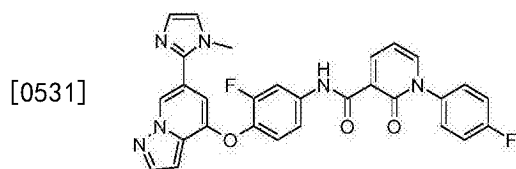
[0526] 步骤1. 6-溴-4-(5-硝基-吡啶-2-基氧基)-吡啶并[1,5-a]吡啶。在0℃下,于氮气气氛下,向在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的6-溴-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-醇(0.12g, 0.56mmol)加入氢化钠,60%散布于矿物油中(3:2,氢化钠:矿物油)(0.06g,1.4mmol)。在室温下搅拌0.5h后,逐滴加入2-氟-5-硝基-吡啶(0.09g,1.1mmol),并在室温下搅拌4h。用乙酸乙酯稀释反应,用水和卤水洗涤,用硫酸钠干燥,并浓缩。使用单步柱(10–20%乙酸乙酯/己烷)在硅胶上对产物层析分离,并浓缩以得到0.08g,43%。LCMS m/z = 336 (M+1)。

[0527] 步骤2. 6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(5-硝基-吡啶-2-基氧基)-吡啶并[1,5-a]吡啶。使用实施例41步骤2中描述的susuki方法,由6-溴-4-(5-硝基-吡啶-2-基氧基)-吡啶并[1,5-a]吡啶和1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶合成了该化合物。LCMS m/z = 337 (M+1)。

[0528] 步骤3. 6-[6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-吡啶-3-基胺。使用实施例61步骤2中描述的还原方法,由6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(5-硝基-吡啶-2-基氧基)-吡啶并[1,5-a]吡啶和氯化亚锡(II)二水合物合成了该化合物。LCMS m/z = 307 (M+1)。

[0529] 步骤4. 1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸{6-[6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-吡啶-3-基}-酰胺。使用实施例41步骤4中描述的酰胺偶联方法,由6-[6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-吡啶-3-基胺和1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸合成了该化合物。 mp = 213℃; LCMS m/z = 522 (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11.92 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.28 (m, 1H), 3.85 (s, 3H)。

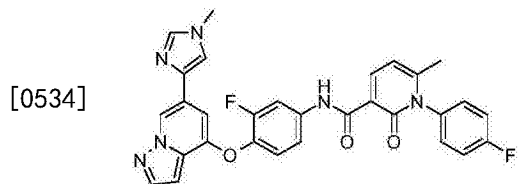
[0530] 实施例90.



[0532] 1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用实施例88中描述的方法,由3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺和1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸合成了该化合物。 mp = 205℃; LCMS m/z = 539 (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12.10 (s, 1H), 8.82 (m, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.14 (m, 2H), 8.05 (m, 1H), 7.62 (m,

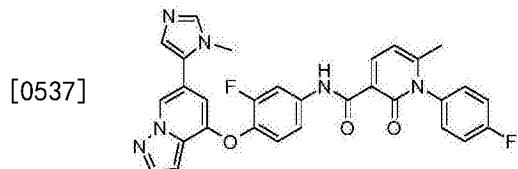
2H), 7.51 (m, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.74 (m, 2H) 3.81 (s, 3H)。

[0533] 实施例91。



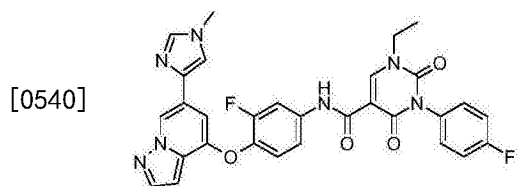
[0535] 1-(4-氟-苯基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸 {3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用实施例41步骤4中描述的酰胺偶联方法,由3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺和1-(4-氟-苯基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸合成了该化合物。mp=245-250℃;LCMS $m/z=553$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ :12.06 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, J=7.6Hz), 8.05 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.44 (br m, 6H), 6.84 (s, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

[0536] 实施例92。



[0538] 1-(4-氟-苯基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸 {3-氟-4-[6-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用实施例88中描述的方法,由3-氟-4-[6-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺和1-(4-氟-苯基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸合成了该化合物。mp=104-106℃;LCMS $m/z=553$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ :12.07 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, J=7.6Hz), 8.16 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.43 (br m, 5H), 7.36 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.70 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

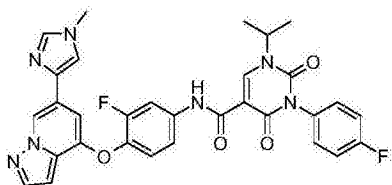
[0539] 实施例93。



[0541] 1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸 {3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用实施例88中描述的方法,由3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺和1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。mp=143℃;LCMS $m/z=584$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ :11.01 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.40 (br m, 5H), 6.84 (s, 1H), 6.68 (m, 1H), 4.04 (q, 2H), 3.64 (s, 3H), 1.31 (t, 3H, J=7.0Hz)。

[0542] 实施例94。

[0543]



[0544] 3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用实施例88步骤4中描述的方法,由3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺和3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。 $mp=158^{\circ}C$; LCMS $m/z=598 (M+1)$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11.01 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.42 (br m, 5H), 6.86 (s, 1H), 6.67 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.43 (d, 6H, $J=6.8Hz$)。

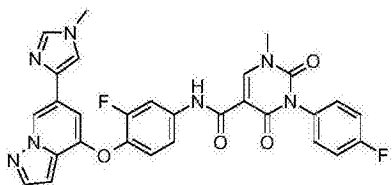
[0545] 3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺; 盐酸盐。向在乙酸乙酯(2mL)和甲醇(2mL)中的3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺(0.25g, 0.04mmol)加入2M盐酸的乙醇溶液(0.04mL), 并浓缩。HCl盐从MeOH-乙酸乙酯-乙醚结晶以得到0.03g, 94%。 $mp=180^{\circ}C$ 。

[0546] 3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺; 三氟乙酸盐。向在乙酸乙酯(2mL)和甲醇(2mL)中的3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺(0.03g, 0.04mmol)加入三氟乙酸(0.01mL, 0.08mmol), 并浓缩。TFA盐从乙醇-乙醚结晶。 $mp=195^{\circ}C$ 。

[0547] 3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺; 甲基磺酸盐。向在乙酸乙酯(2mL)和甲醇(2mL)中的3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺(0.03g, 0.04mmol)加入甲基磺酸(0.01g, 0.08mmol)并浓缩。该盐从MeOH-乙酸乙酯-乙醚结晶以得到0.02g, 62%。 $mp=278^{\circ}C$ 。

[0548] 实施例95.

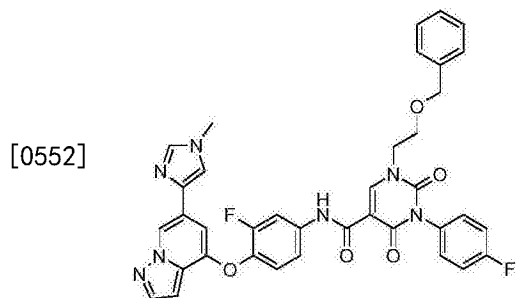
[0549]



[0550] 3-(4-氟-苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用实施例88中描述的方法,由3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺和3-(4-氟-苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。 $mp=153^{\circ}C$; LCMS $m/z=570 (M+1)$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11.01 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.77 (s, 1H),

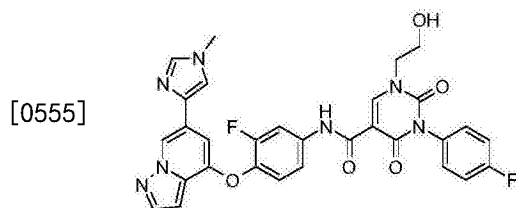
8.01 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.42 (br m, 5H), 6.84 (s, 1H), 6.67 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.54 (s, 3H)。

[0551] 实施例96.



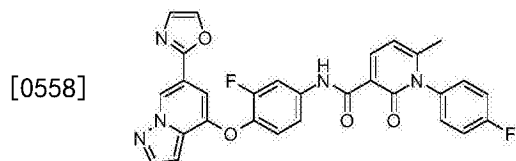
[0553] 1-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用实施例88中描述的方法,由3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺和1-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。mp=213-215℃;LCMS m/z=690 (M+1);¹H NMR (DMSO-d₆) δ:10.98 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.33-7.42 (br m, 10H), 6.85 (s, 1H), 6.68 (m, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.65 (s, 3H)。

[0554] 实施例97.



[0556] 3-(4-氟-苯基)-1-(2-羟基-乙基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。向在乙酸乙酯(5mL)和甲醇(1mL)中的实施例96(0.11g, 15mmol)加入20%Pd(OH)₂/C, 50%湿的(10:40:50, 氢氧化钯:碳黑:水)(0.02g, 0.03mmol), 然后加入4滴浓盐酸, 并在Parr上, 在40psi下过夜氢化。通过硅藻土垫过滤反应, 用二氯甲烷/甲醇洗涤, 浓缩, 用二氯甲烷和1N碳酸钠溶液分层, 用水和卤水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并浓缩。使用制备型TLC板(8%甲醇/二氯甲烷)纯化产物, 并浓缩以得到0.02g, 12%。mp=237℃;LCMS m/z=600 (M+1);¹H NMR (DMSO-d₆) δ:11.00 (s, 1H), 8.82 (m, 2H), 8.01 (m, 2H), 7.63 (br m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.38 (br m, 5H), 6.84 (s, 1H), 6.68 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.64 (s, 3H)。

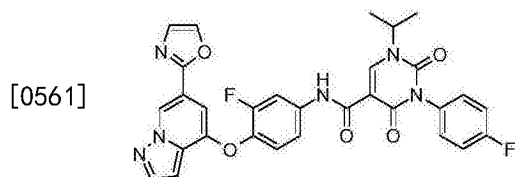
[0557] 实施例98.



[0559] 1-(4-氟-苯基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸[3-氟-4-(6-噁唑-2-基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用实施例88中描述的方法,由3-氟-4-(6-噁唑-2-基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺和1-(4-氟-苯基)-6-甲基-2-氧代-1,2-

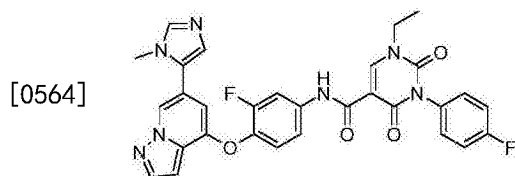
二氢-吡啶-3-羧酸合成了该化合物。 $\text{mp}=118-120^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=540 (M+1)$; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.14 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 8.20 (m, 2H), 8.08 (m, 1H), 7.50 (br m, 6H), 7.32 (s, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.73 (m, 1H), 2.08 (s, 3H)。

[0560] 实施例99.



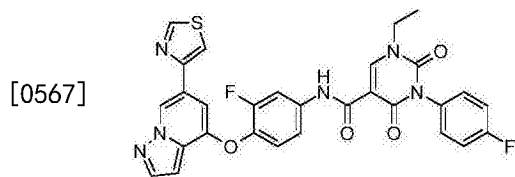
[0562] 3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-氟-4-(6-噁唑-2-基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用实施例88和93中描述的方法,由3-氟-4-(6-噁唑-2-基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺和3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。 $\text{mp}=255^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=585 (M+1)$; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.04 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.21 (m, 2H), 8.04 (m, 1H), 7.32-7.53 (br m, 7H), 6.89 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 1.43 (d, 6H, $J=6.8\text{Hz}$)。

[0563] 实施例100.



[0565] 1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-氟-4-[6-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基]-酰胺。使用实施例88中描述的方法,由3-氟-4-[6-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺和1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。 $\text{mp}=151^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=584 (M+1)$; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.03 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.40 (br m, 6H), 7.06 (s, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 1.30 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$)。

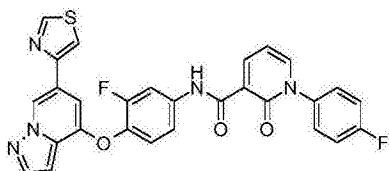
[0566] 实施例101.



[0568] 1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-氟-4-(6-噻唑-4-基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用实施例93中描述的方法,由3-氟-4-(6-噻唑-4-基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺和1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。 $\text{mp}=147^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=587 (M+1)$; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.01 (s, 1H), 9.16 (m, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.30-7.51 (br m, 6H), 7.09 (s, 1H), 6.74 (m, 1H), 4.02 (q, 2H), 1.29 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$)。

[0569] 实施例102.

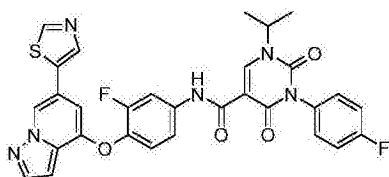
[0570]



[0571] 1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸[3-氟-4-(6-噻唑-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用实施例93中描述的方法,由3-氟-4-(6-噻唑-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺和1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸合成了该化合物。 $\text{mp}=258^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=542$ ($M+1$); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.10 (s, 1H), 9.12 (m, 2H), 8.60 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.03–8.14 (br m, 3H), 7.63 (m, 2H), 7.39–7.50 (br m, 4H), 7.10 (s, 1H), 6.75 (m, 2H)。

[0572] 实施例103.

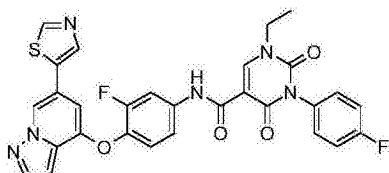
[0573]



[0574] 3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-氟-4-(6-噻唑-5-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用实施例93中描述的方法,由3-氟-4-(6-噻唑-5-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺和3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。 $\text{mp}=110^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=601$ ($M+1$); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.00 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.33–7.48 (br m, 6H), 6.84 (s, 1H), 6.69 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 1.43 (d, 6H, $J=6.8\text{Hz}$)。

[0575] 实施例104.

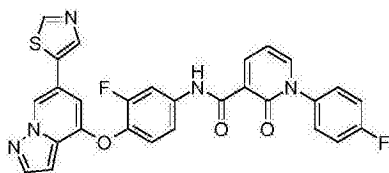
[0576]



[0577] 1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-氟-4-(6-噻唑-5-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用实施例93中描述的方法,由3-氟-4-(6-噻唑-5-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺和1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。 $\text{mp}=246^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=587$ ($M+1$); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.00 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.33–7.48 (br m, 6H), 6.82 (s, 1H), 6.70 (m, 1H), 4.02 (q, 2H), 1.31 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$)。

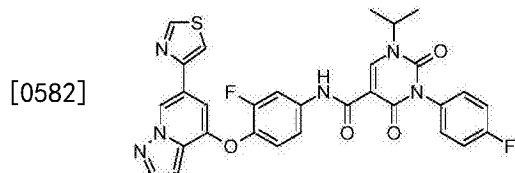
[0578] 实施例105.

[0579]



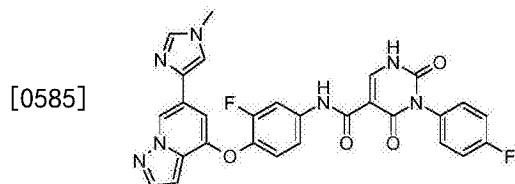
[0580] 1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸[3-氟-4-(6-噻唑-5-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用实施例93中描述的方法,由3-氟-4-(6-噻唑-5-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺和1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸合成了该化合物。 $\text{mp}=212\text{--}215^\circ\text{C}$; LCMS $m/z=542\text{ (M+1)}$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 12.09 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.02–8.14 (br m, 3H), 7.60 (m, 2H), 7.35–7.48 (br m, 4H), 6.83 (s, 1H), 6.71 (m, 2H)。

[0581] 实施例106.



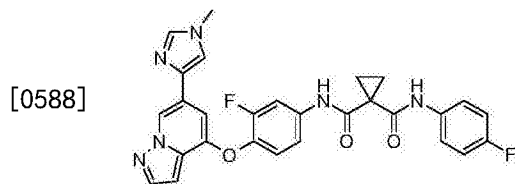
[0583] 3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-氟-4-(6-噻唑-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用实施例93中描述的方法,由3-氟-4-(6-噻唑-4-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺和3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。 $\text{mp}=150\text{--}155^\circ\text{C}$; LCMS $m/z=601\text{ (M+1)}$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 11.01 (s, 1H), 9.16 (m, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.33–7.51 (br m, 6H), 7.10 (s, 1H), 6.74 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 1.43 (d, 6H, $J=6.8\text{Hz}$)。

[0584] 实施例107.



[0586] 3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基]-酰胺。使用实施例93中描述的方法合成了该化合物。向在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸(0.04g, 0.15mmol)和N,N,N,N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)脲阳离子六氟磷酸酯(0.06g, 0.15mmol)加入N,N-二异丙基乙胺(0.07mL, 0.40mmol),并在室温下搅拌。0.5h后,加入3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]苯胺(0.04g, 0.13mmol),并在65℃下搅拌1h,并在室温下冷却。用二氯甲烷稀释反应,用1N碳酸钠溶液、水洗涤,并收集在水层中的沉淀物并干燥以得到0.02g, 27%。 $\text{mp}=225^\circ\text{C}$; LCMS $m/z=556\text{ (M+1)}$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 11.59 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.18–7.32 (br m, 6H), 6.79 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.64 (s, 3H)。

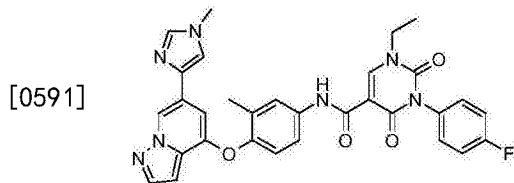
[0587] 实施例108.



[0589] 环丙烷-1,1-二羧酸[3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-

4-基氧基]-苯基)-酰胺(4-氟-苯基)-酰胺。在室温下,向在四氢呋喃(4mL)和水(1mL)中的3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺(0.06g, 0.19mmol)加入碳酸钾(0.08g, 0.58mmol),同时逐滴加入1-(4-氟-苯基氨基甲酰基)-环丙烷甲酰氯(0.06g, 0.25mmol)。将反应搅拌15min,用水稀释,用二氯甲烷萃取,用硫酸钠干燥,并浓缩。使用制备型TLC板(5%甲醇/二氯甲烷)纯化产物,以得到0.05g, 49%。mp=95℃; LCMS $m/z=529$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.34 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.64 (m, 4H), 7.60 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.69 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.46 (s, 4H)。

[0590] 实施例109.



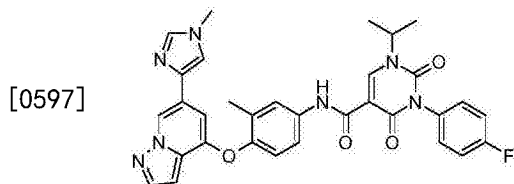
[0592] 步骤1. 6-溴-4-(2-甲基-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶。使用实施例41步骤1中描述的方法,由6-溴-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇和1-氟-2-甲基-4-硝基-苯合成了该化合物。LCMS $m/z=349$ (M+1)。

[0593] 步骤2. 6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-4-(2-甲基-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶。使用实施例88步骤1的方法,由6-溴-4-(2-甲基-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶和1-甲基-4-三丁基甲锡烷基-1H-咪唑合成了该中间体。LCMS $m/z=350$ (M+1)。

[0594] 步骤3. 3-甲基-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺。使用实施例88步骤2的方法,将6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-4-(2-甲基-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶还原得到目标化合物。LCMS $m/z=320$ (M+1)。

[0595] 步骤4. 1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-甲基-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用实施例88中描述的方法,由3-甲基-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺和1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。mp=160-164℃; LCMS $m/z=580$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.90 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.58-7.68 (m, 4H), 7.33-7.44 (m, 4H), 7.13 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.66 (m, 1H), 4.02 (q, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.31 (t, 3H, J=7.0Hz)。

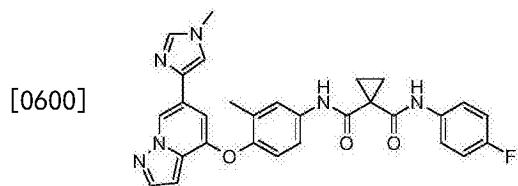
[0596] 实施例110.



[0598] 3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-甲基-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用实施例109描述的方法,由3-甲基-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺和3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。mp=136-140℃; LCMS $m/z=594$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.89 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.66

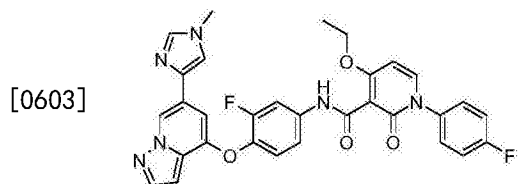
(s, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.58-7.67 (m, 4H), 7.33-7.45 (m, 4H), 7.13 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.66 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.43 (d, 6H, J=6.8Hz)。

[0599] 实施例111。



[0601] 环丙烷-1,1-二羧酸(4-氟-苯基)-酰胺{3-甲基-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用实施例108描述的方法,由3-甲基-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺和1-(4-氟-苯基氨甲酰基)-环丙烷甲酰氯合成该化合物。mp=85-90℃;LCMS m/z=525 (M+1);¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10.11 (br m, 2H), 8.73 (s, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.53-7.67 (m, 6H), 7.16 (m, 3H), 6.68 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.46 (s, 4H)。

[0602] 实施例112。



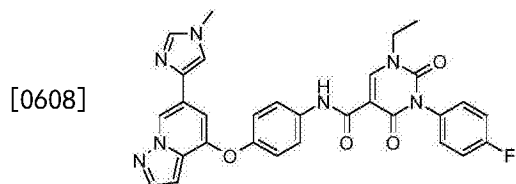
[0604] 步骤1. 1-(4-氟-苯基)-4-碘-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-甲酰氯。在氮气气氛下,在℃下将1-(4-氟-苯基)-4-碘-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸(0.3g, 0.84mmol)在二氯甲烷(4mL)和N,N-二甲基甲酰胺(0.2mL)中的悬浮液中冷却,同时逐滴加入2M草酰氯的二氯甲烷溶液(1.3mL, 2.5mmol),并在室温下搅拌1h。蒸发溶剂,加入二氯甲烷并蒸发3次。然后将酰氯在真空下干燥,并被直接用于下一步骤。LCMS m/z=378 (M+1)。

[0605] 步骤2. 1-(4-氟-苯基)-4-碘-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。在氮气气氛下,将在N,N-二甲基甲酰胺(2.3mL)和四氢呋喃(9mL)中的3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]苯胺(0.14g, 0.43mmol)于℃下搅拌,同时逐滴加入吡啶(0.08mL, 0.95mmol)。5min后,逐滴加入在二氯甲烷(11mL)中的1-(4-氟-苯基)-4-碘-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-甲酰氯(0.21g, 0.56mmol),在室温下搅拌2h并浓缩。用乙酸乙酯和水使反应分层,用卤水洗涤,用硫酸钠干燥,并浓缩。使用单步柱(1-3%甲醇/二氯甲烷)在硅胶上对产物层析分离,并浓缩。LCMS m/z=665 (M+1)。

[0606] 步骤3. 4-乙氧基-1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。在氮气气氛下,随着乙醇(2.1mL)的缓慢加入搅拌氢化钠(60%分布于矿物油中;3:2,氢化钠:矿物油)(0.01g, 0.24mmol),并在室温下搅拌10min。向该乙醇钠溶液加入1-(4-氟-苯基)-4-碘-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺(0.12g, 0.18mmol)在四氢呋喃(1.5mL)和乙醇(0.9mL)中的混合物,并在室温下搅拌1h。用二氯甲烷和水使反应分层,用卤水洗涤,用硫酸钠干燥,并浓缩。使用制备型TLC板(5%甲醇/二氯甲烷)纯化产物,并浓缩以得到0.07g, 65%。mp=128-131℃;

LCMS $m/z=583$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.57 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.35-7.48 (br m, 6H), 6.80 (s, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 4.27 (q, 2H), 3.64 (s, 3H), 1.31 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$)。

[0607] 实施例113.



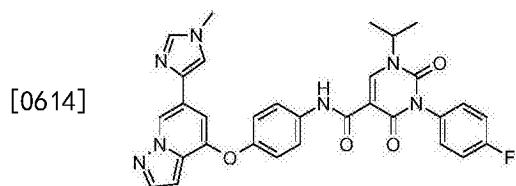
[0609] 步骤1. 6-溴-4-(4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶。在 0°C 下,于氮气气氛下,向在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的6-溴-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇(0.5g, 2.35mmol)加入氢化钠(60%散布于矿物油中;3:2,氢化钠:矿物油)(0.24g, 5.9mmol)。在室温下搅拌0.5h后,逐滴加入4-氟硝基苯(0.4g, 2.82mmol),并在 100°C 下搅拌过夜。在室温下冷却反应,用乙酸乙酯稀释,用水和卤水洗涤,用硫酸钠干燥,并浓缩。使用单步柱(10%乙酸乙酯/己烷)在硅胶上对产物层析分离,并浓缩以得到0.43g, 55%。LCMS $m/z=335$ (M+1)。

[0610] 步骤2. 6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-4-(4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶。使用实施例88步骤1中描述的stille方法,由6-溴-4-(4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶和1-甲基-4-三丁基甲锡烷基-1H-咪唑合成了该化合物。LCMS $m/z=336$ (M+1)。

[0611] 步骤3. 4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺。使用实施例51步骤2中描述的还原方法,由6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-4-(4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶和氯化亚锡(II)二水合物合成了该化合物。LCMS $m/z=306$ (M+1)。

[0612] 步骤4. 1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用实施例41步骤4中描述的酰胺偶联方法,由3-甲基-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺和1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。 $\text{mp}=152\text{--}156^\circ\text{C}$; LCMS $m/z=566$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.89 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.33-7.44 (br m, 4H), 7.21 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 4.01 (q, 2H), 3.65 (s, 3H), 1.30 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$)。

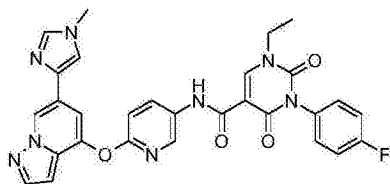
[0613] 实施例114.



[0615] 3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用实施例113中描述的方法,由3-甲基-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺和3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。 $\text{mp}=148\text{--}152^\circ\text{C}$; LCMS $m/z=580$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.88 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.33-7.44 (br m, 4H), 7.20 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.43 (d, 6H, $J=6.8\text{Hz}$)。

[0616] 实施例115.

[0617]



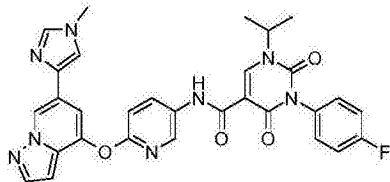
[0618] 步骤1. 6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(5-硝基-吡啶-2-基氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶。使用实施例41步骤2中描述的suzuki方法,由6-溴-4-(5-硝基-吡啶-2-基氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶(实施例89步骤2)和1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑合成了该化合物。LCMS $m/z=337$ (M+1)。

[0619] 步骤2. 6-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-吡啶-3-基胺。使用实施例51步骤2的方法,将6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(5-硝基-吡啶-2-基氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶还原。LCMS $m/z=307$ (M+1)。

[0620] 步骤3. 1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{6-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-吡啶-3-基}-酰胺。使用实施例93中描述的方法,由6-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-吡啶-3-基胺和1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。 $mp=217-220^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=567$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.85 (s, 1H), 8.87 (m, 2H), 8.45 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.32-7.43 (br m, 5H), 7.26 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 4.00 (q, 2H), 3.67 (s, 3H), 1.28 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$)。

[0621] 实施例116.

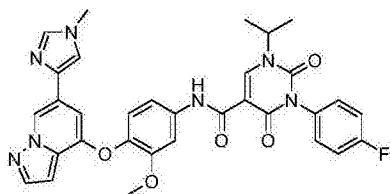
[0622]



[0623] 3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{6-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-吡啶-3-基}-酰胺。使用实施例115描述的方法,由6-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-吡啶-3-基胺和3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。 $mp=134-135^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=581$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.86 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.32-7.43 (br m, 5H), 7.26 (m, 1H), 6.33 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.42 (d, 6H, $J=6.8\text{Hz}$)。

[0624] 实施例117.

[0625]



[0626] 步骤1. 6-溴-4-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶。在 0°C 下,于氮气气氛下,向在N,N-二甲基甲酰胺(7mL)中的6-溴-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇(0.35g,

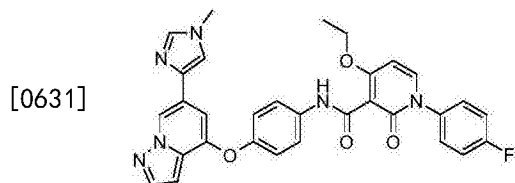
1.64mmol) 加入氢化钠 (60% 散布于矿物油中; 3:2, 氢化钠: 矿物油) (0.16g, 4.11mmol)。在室温下搅拌 0.5h 后, 逐滴加入 1-氟-2-甲氧基-4-硝基-苯 (0.34g, 1.97mmol), 并在 100℃ 下搅拌过夜。用乙酸乙酯稀释反应, 用水和卤水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并浓缩。使用单步柱 (5-10% 乙酸乙酯/己烷) 在硅胶上对产物层析分离, 并浓缩以得到 0.33g, 55%。LCMS $m/z = 365$ (M+1)。

[0627] 步骤 2. 4-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶。使用实施例 88 步骤 1 中描述的 stille 方法, 由 6-溴-4-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶和 1-甲基-4-三丁基甲锡烷基-1H-咪唑合成了该化合物。LCMS $m/z = 366$ (M+1)。

[0628] 步骤 3. 3-甲氧基-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺。使用实施例 51 步骤 2 中描述的还原方法, 由 4-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶和氯化亚锡(II) 二水合物合成了该化合物。LCMS $m/z = 336$ (M+1)。

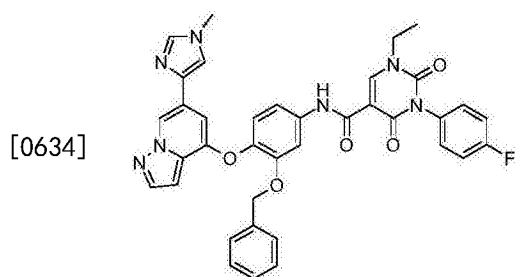
[0629] 步骤 4. 3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸 {3-甲氧基-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用实施例 41 步骤 4 中描述的酰胺偶联方法, 由 3-甲氧基-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺和 3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。mp = 155-158℃; LCMS $m/z = 610$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.95 (s, 1H), 8.69 (m, 2H), 7.96 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.33-7.46 (br m, 5H), 7.22 (m, 1H), 6.64 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 1.43 (d, 6H, J = 6.8Hz)。

[0630] 实施例 118.



[0632] 4-乙氧基-1-(4-氟-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸 {4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用实施例 112 步骤 2-3 描述的方法, 由 1-(4-氟-苯基)-4-碘-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸 {4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺合成了该化合物。mp = 189-193℃; LCMS $m/z = 565$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.33 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 4.26 (q, 2H), 3.64 (s, 3H), 1.32 (t, 3H, J = 7.0Hz)。

[0633] 实施例 119.



[0635] 步骤1. 4-(2-苄氧基-4-硝基-苯氧基)-6-溴-吡啶并[1,5-a]吡啶。使用实施例117步骤1中描述的方法,由6-溴-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-醇和2-苄氧基-1-氟-4-硝基-苯合成了该化合物。LCMS $m/z=441$ (M+1)。

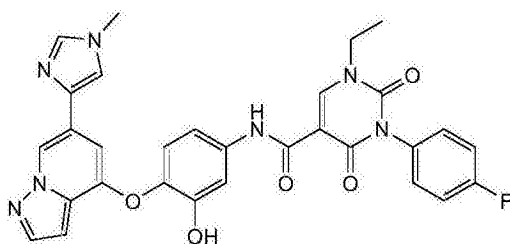
[0636] 步骤2. 4-(2-苄氧基-4-硝基-苯氧基)-6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶。使用实施例88步骤1中描述的stille方法,由4-(2-苄氧基-4-硝基-苯氧基)-6-溴-吡啶并[1,5-a]吡啶和1-甲基-4-三丁基甲锡烷基-1H-咪唑合成了该化合物。LCMS $m/z=442$ (M+1)。

[0637] 步骤3. 3-苄氧基-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺。使用实施例51步骤2中描述的方法,用氯化亚锡(II)二水合物将4-(2-苄氧基-4-硝基-苯氧基)-6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶还原,得到目标化合物。LCMS $m/z=412$ (M+1)。

[0638] 步骤4. 1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-苄氧基-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用实施例41步骤4中描述的酰胺偶联方法,由3-苄氧基-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺和1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。 $mp=240^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=672$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.03 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.26-7.50 (br m, 6H), 7.13 (m, 5H), 6.74 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.02 (q, 2H), 3.64 (s, 3H), 1.29 (t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$)。

[0639] 实施例120.

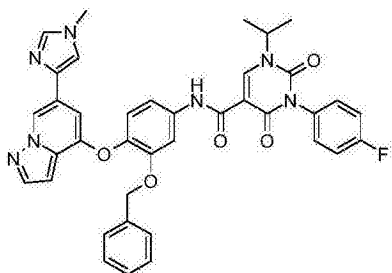
[0640]



[0641] 1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-羟基-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。在氮气气氛下,向在乙醇(15mL)和二氯甲烷(5mL)中的1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-苄氧基-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺(实施例119) (0.11g, 0.16mmol) 加入5滴浓盐酸和20%Pd(OH)₂/C, 50%湿的(10:40:50, 氢氧化钡:碳黑:水) (0.03g, 0.04mmol), 并在Parr装置上, 在50psi下过夜氢化。通过硅藻土垫过滤反应, 用二氯甲烷和甲醇洗涤并浓缩。用二氯甲烷和水使残余物分层, 用卤水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并浓缩。使用单步柱(1-5%甲醇/二氯甲烷)在硅胶上对产物层析分离, 并浓缩以得到0.03g, 33%。 $mp=278^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=582$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.82 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.33-7.44 (br m, 4H), 7.13 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.66 (m, 2H), 4.02 (q, 2H), 3.63 (s, 3H), 1.31 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$)。

[0642] 实施例121.

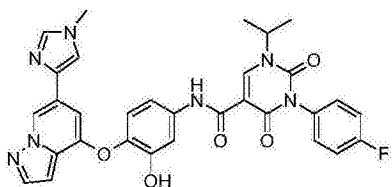
[0643]



[0644] 3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-苄氧基-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用实施例119中描述的方法,由3-苄氧基-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]苯胺和3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。 $mp=118-121^{\circ}C$; LCMS $m/z=686 (M+1)$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.94 (s, 1H), 8.72 (m, 2H), 7.95 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.27-7.47 (br m, 6H), 7.13 (m, 5H), 6.75 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.81 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.43 (d, 6H, $J=6.8Hz$)。

[0645] 实施例122.

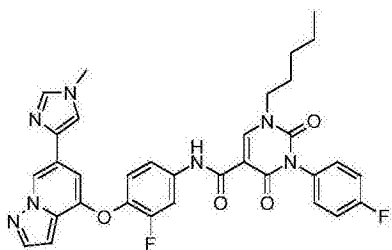
[0646]



[0647] 3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-羟基-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用实施例120中描述的方法,由3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-苄氧基-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺(实施例121)和20% Pd(OH) $_2$ /C(50%湿的; 10:40:50, 氢氧化钯:碳黑:水)合成了该化合物。 $mp=275^{\circ}C$; LCMS $m/z=596 (M+1)$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.82 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.33-7.44 (m, 4H), 7.12 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.67 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.43 (d, 6H, $J=6.8Hz$)。

[0648] 实施例123.

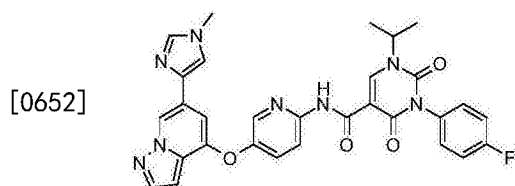
[0649]



[0650] 3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1-戊基-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用实施例88中描述的方法,由3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺和1-戊基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。 $mp=181^{\circ}C$; LCMS $m/z=626 (M+1)$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11.02 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.33-7.51 (br m, 6H), 6.84 (s, 1H), 6.68 (m, 1H),

3.96 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 1.71 (m, 2H), 1.32 (m, 4H), 0.91 (m, 3H)。

[0651] 实施例124.



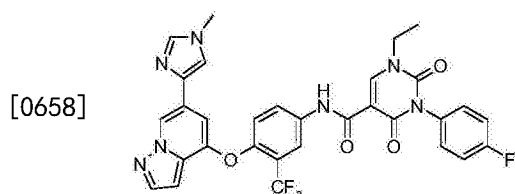
[0653] 步骤1. 6-溴-4-(6-硝基-吡啶-3-基氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶。向烘干的schlenk烧瓶加入6-溴-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇(0.3g, 1.41mmol)、5-溴-2-硝基-吡啶(0.43g, 2.11mmol)、碘化亚铜(I)(0.03g, 0.14mmol)、磷酸钾(0.9g, 4.22mmol)、皮考啉酸(0.04g, 0.28mmol), 然后加入DMSO(8mL), 并在氮气气氛下脱气5min, 然后在100℃下加热过夜。在室温下冷却反应, 用二氯甲烷稀释, 用1N碳酸钠溶液、水和卤水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并浓缩。使用单步柱(10-20%乙酸乙酯/己烷)在硅胶上对产物层析分离, 并浓缩以得到0.21g, 43%。LCMS $m/z = 336$ (M+1)。

[0654] 步骤2. 6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-4-(6-硝基-吡啶-3-基氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶。使用实施例88步骤1中描述的stille方法, 由6-溴-4-(6-硝基-吡啶-3-基氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶和1-甲基-4-三丁基甲锡烷基-1H-咪唑合成了该化合物。LCMS $m/z = 337$ (M+1)。

[0655] 步骤3. 5-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-吡啶-2-基胺。使用实施例51步骤2中描述的方法, 用氯化亚锡(II)二水合物将6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-4-(6-硝基-吡啶-3-基氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶还原。LCMS $m/z = 307$ (M+1)。

[0656] 步骤4. 3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{5-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-吡啶-2-基}-酰胺。使用实施例41步骤4中描述的酰胺偶联方法, 由5-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-吡啶-2-基胺和3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。 $mp = 120-124^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z = 581$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11.35 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.33 (m, 2H), 7.98 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.33-7.44 (m, 4H), 7.00 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.43 (d, 6H, $J = 6.8\text{Hz}$)。

[0657] 实施例125.



[0659] 步骤1. 6-溴-4-(4-硝基-2-三氟甲基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶。使用实施例41步骤1中描述的方法, 由6-溴-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇和1-氟-4-硝基-2-三氟甲基-苯合成了该化合物。LCMS $m/z = 403$ (M+1)。

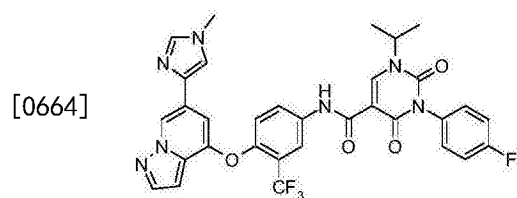
[0660] 步骤2. 6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-4-(4-硝基-2-三氟甲基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶。使用实施例88步骤1中描述的stille方法, 由6-溴-4-(4-硝基-2-三氟甲基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶和1-甲基-4-三丁基甲锡烷基-1H-咪唑合成了该化合物。

基)-吡唑并[1,5-a]吡啶和1-甲基-4-三丁基甲锡烷基-1H-咪唑合成了该化合物。LCMS $m/z = 404 (M+1)$ 。

[0661] 步骤3. 4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-三氟甲基-苯胺。使用实施例41步骤3的方法,将6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-4-(4-硝基-2-三氟甲基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶还原。LCMS $m/z = 374 (M+1)$ 。

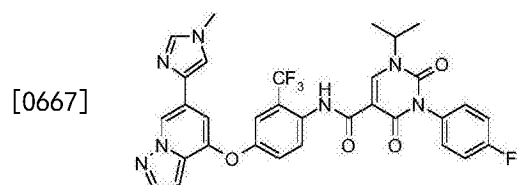
[0662] 步骤4. 1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-三氟甲基-苯基}-酰胺。使用实施例88或93中描述的方法,由4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-三氟甲基-苯胺和1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。 $mp = 263^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z = 634 (M+1)$; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.04 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.28-7.44 (br m, 5H), 7.07 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.02 (q, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.31 (t, 3H, $J = 7.1\text{Hz}$)。

[0663] 实施例126.



[0665] 3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-三氟甲基-苯基}-酰胺。使用实施例126中描述的方法,由4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-三氟甲基-苯胺和3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。 $mp = 149-151^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z = 648 (M+1)$; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.04 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.28-7.44 (br m, 5H), 7.09 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.43 (d, 6H, $J = 6.8\text{Hz}$)。

[0666] 实施例127.



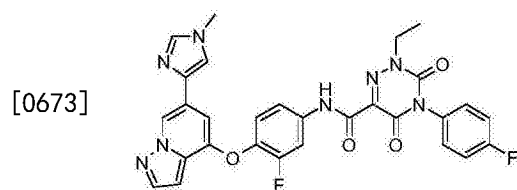
[0668] 步骤1. 6-溴-4-(4-硝基-3-三氟甲基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶。使用实施例41步骤1中描述的方法,由6-溴-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-醇和4-氟-1-硝基-2-三氟甲基-苯合成了该化合物。LCMS $m/z = 403 (M+1)$ 。

[0669] 步骤2. 6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-4-(4-硝基-3-三氟甲基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶。使用实施例88步骤1中描述的stille方法,使用6-溴-4-(4-硝基-3-三氟甲基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶和1-甲基-4-三丁基甲锡烷基-1H-咪唑合成了该化合物。LCMS $m/z = 404 (M+1)$ 。

[0670] 步骤3. 4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-三氟甲基-苯胺。使用实施例41步骤3的方法,将6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-4-(4-硝基-3-三氟甲基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶还原。LCMS $m/z=374$ (M+1)。

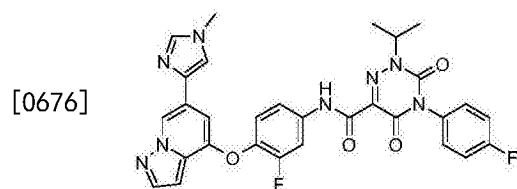
[0671] 步骤4. 3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-2-三氟甲基-苯基}-酰胺。使用实施例88或93中描述的方法,由4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-2-三氟甲基-苯胺和3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。 $mp=113-115^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=648$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11.13 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.33-7.52 (br m, 5H), 7.16 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.42 (d, 6H, $J=6.8\text{Hz}$)。

[0672] 实施例128.



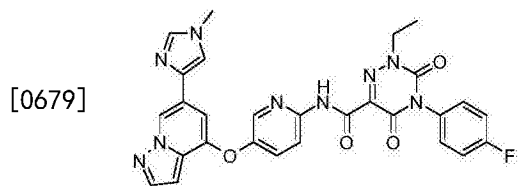
[0674] 2-乙基-4-(4-氟-苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。向在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的2-乙基-4-(4-氟-苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸(0.04g, 0.16mmol)和N,N,N',N'-四甲基-0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)脲阳离子六氟磷酸酯(0.07g, 0.17mmol)加入N,N-二异丙基乙胺(0.03mL, 0.16mmol)。在室温下搅拌0.5h后,加入3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]苯胺(0.05g, 0.15mmol),并在 80°C 下搅拌2h。用乙酸乙酯稀释反应,用1N碳酸钠溶液、水和卤水洗涤,用硫酸钠干燥,并浓缩。使用制备型TLC板(5%甲醇/二氯甲烷)纯化产物,并浓缩以得到0.05g, 55%。 $mp=147-150^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=585$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.86 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.36-7.46 (br m, 5H), 6.86 (s, 1H), 6.69 (m, 1H), 4.09 (q, 2H), 3.64 (s, 3H), 1.36 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$)。

[0675] 实施例129.



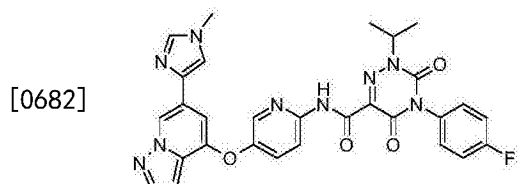
[0677] 4-(4-氟-苯基)-2-异丙基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用实施例128中描述的方法,由3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺和4-(4-氟-苯基)-2-异丙基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸合成了该化合物。 $mp=171-173^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=599$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.84 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.36-7.45 (br m, 5H), 6.87 (s, 1H), 6.69 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.38 (d, 6H, $J=6.6\text{Hz}$)。

[0678] 实施例130.



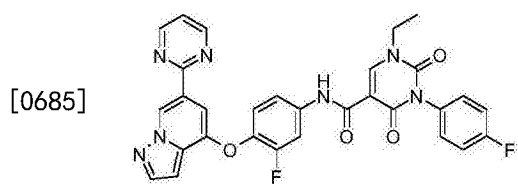
[0680] 2-乙基-4-(4-氟-苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸{5-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-吡啶-2-基}-酰胺。使用实施例128中描述的酰胺偶联方法,由5-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-吡啶-2-基胺和2-乙基-4-(4-氟-苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸合成了该化合物。 $mp=100^{\circ}C$; LCMS $m/z=568 (M+1)$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11.19 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.43 (m, 4H), 7.02 (s, 1H), 6.62 (m, 1H), 4.10 (q, 2H), 3.65 (s, 3H), 1.36 (t, 3H, $J=7.2Hz$)。

[0681] 实施例131.



[0683] 4-(4-氟-苯基)-2-异丙基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸{5-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-吡啶-2-基}-酰胺。使用实施例128和130中描述的方法,由5-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-吡啶-2-基胺和4-(4-氟-苯基)-2-异丙基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸合成了该化合物。 $mp=113^{\circ}C$; LCMS $m/z=582 (M+1)$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11.18 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.29 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.36-7.45 (m, 4H), 7.03 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.37 (d, 6H, $J=6.6Hz$)。

[0684] 实施例132.



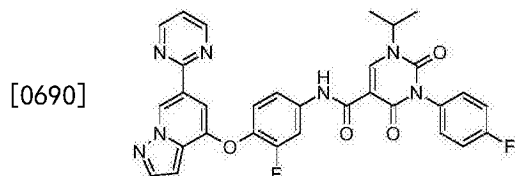
[0686] 步骤1. 4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-6-嘧啶-2-基-吡啶并[1,5-a]吡啶。向烘干的schlenk烧瓶加入6-溴-4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡啶并[1,5-a]吡啶(0.25g, 0.71mmol)、2-三丁基甲锡烷基-嘧啶(0.52mL, 1.42mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.1g, 0.14mmol), 然后加入N,N-二甲基甲酰胺(8mL), 并在氮气气氛下脱气3次, 然后在130 $^{\circ}C$ 下加热1h, 并在室温下冷却。用二氯甲烷和1N碳酸钠使反应分层, 用水和卤水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并浓缩。使用单步柱(20-50%乙酸乙酯/己烷)在硅胶上对产物层析分离, 并浓缩以得到0.14g, 56%。LCMS $m/z=352 (M+1)$ 。

[0687] 步骤2. 3-氟-4-(6-嘧啶-2-基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺。使用实施例51步骤2中描述的还原方法, 由4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-6-嘧啶-2-基-吡啶并[1,5-a]

吡啶和氯化亚锡(II)二水合物合成了该化合物。LCMS $m/z=322$ (M+1)。

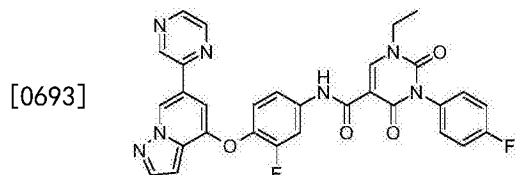
[0688] 步骤3. 1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-氟-4-(6-嘧啶-2-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用实施例41步骤4中描述的酰胺偶联方法,由3-氟-4-(6-嘧啶-2-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺和1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。 $mp=290^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=582$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11.04 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.86 (m, 2H), 8.18 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.33-7.57 (br m, 7H), 7.25 (s, 1H), 6.88 (m, 1H), 4.03 (q, 2H), 1.31 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$)。

[0689] 实施例133.



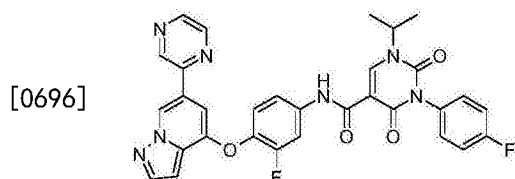
[0691] 3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-氟-4-(6-嘧啶-2-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用实施例132中描述的方法,由3-氟-4-(6-嘧啶-2-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺和3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。 $mp=248-250^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=596$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11.04 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.86 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.34-7.56 (br m, 7H), 7.25 (s, 1H), 6.88 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 1.44 (d, 6H, $J=6.8\text{Hz}$)。

[0692] 实施例134.



[0694] 1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-氟-4-(6-吡啶-2-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用实施例132中描述的方法,由3-氟-4-(6-吡啶-2-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺和1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。 $mp=263^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=582$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11.03 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.40 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.33-7.54 (br m, 6H), 7.16 (s, 1H), 6.84 (m, 1H), 4.02 (q, 2H), 1.31 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$)。

[0695] 实施例135.

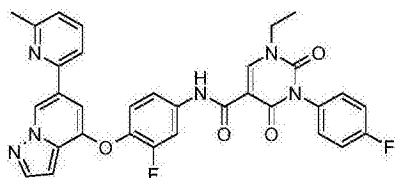


[0697] 3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-氟-4-(6-吡啶-2-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用实施例135中描述的方法,由

3-氟-4-(6-吡嗪-2-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯胺和3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。mp=242℃;LCMS m/z =596 ($M+1$); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.03 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.40 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.33-7.54 (br m, 6H), 7.17 (s, 1H), 6.83 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 1.43 (d, 6H, $J=6.8\text{Hz}$)。

[0698] 实施例136.

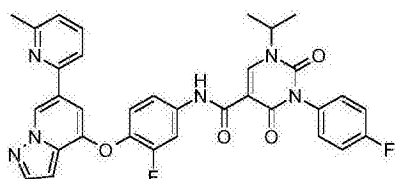
[0699]



[0700] 1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸 {3-氟-4-[6-(6-甲基-吡啶-2-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺。使用实施例132中描述的方法,由3-氟-4-[6-(6-甲基-吡啶-2-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]苯胺和1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。mp=266-267℃;LCMS m/z =595 ($M+1$); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.02 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.33-7.50 (br m, 6H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 4.02 (q, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.31 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$)。

[0701] 实施例137.

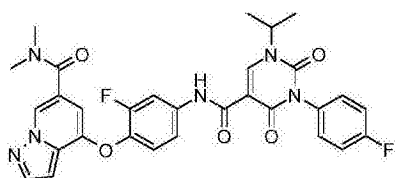
[0702]



[0703] 3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸 {3-氟-4-[6-(6-甲基-吡啶-2-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-酰胺,使用实施例132中描述的方法,由3-氟-4-[6-(6-甲基-吡啶-2-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]苯胺和3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。mp=222℃;LCMS m/z =609 ($M+1$); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.02 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.33-7.50 (br m, 6H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.43 (d, 6H, $J=6.8\text{Hz}$)。

[0704] 实施例138.

[0705]



[0706] 步骤1. 4-苄氧基-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲腈。向烘干的schlenck烧瓶加入4-苄氧基-6-溴-吡唑并[1,5-a]吡啶 (0.5g, 1.65mmol)、氰化锌 (0.39g, 3.3mmol)、四(三苯基膦)钯 (0) (0.19g, 0.17mmol), 然后加入N-甲基吡咯烷酮 (40mL), 并在氮气气氛下脱气3次, 在140℃下加热2h, 并在室温下冷却。用乙酸乙酯和水使反应分层, 用卤水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并浓缩。使用单步柱 (5-20% 乙酸乙酯/己烷) 在硅胶上对产物层析分离, 并浓缩以得到

0.3g, 72%。LCMS $m/z = 250 (M+1)$ 。

[0707] 步骤2. 4-苄氧基-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸。将在乙醇(3mL)和5M氢氧化钠(3mL)中的4-苄氧基-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲腈(0.28g, 1.12mmol)在100℃下加热2h,并浓缩以去除有机物。逐滴加入1N HCl直至酸性pH值,并用二氯甲烷萃取,用水和卤水洗涤,用硫酸钠干燥,并浓缩以得到标题化合物0.23g, 75%。LCMS $m/z = 269 (M+1)$ 。

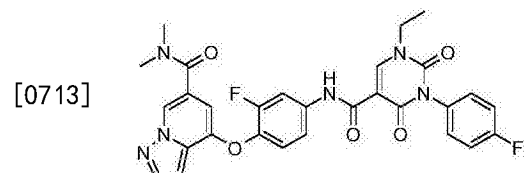
[0708] 步骤3. 4-羟基-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸二甲基酰胺。向在N,N-二甲基甲酰胺(7mL)中的4-苄氧基-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸(0.21g, 0.78mmol)加入N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.16g, 0.85mmol)、1-羟基苯并三唑(0.12g, 0.85mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.41mL, 2.33mmol)、然后加入2M二甲胺的四氢呋喃溶液(0.43mL, 0.85mmol),并在70℃下加热4h,并在室温下冷却。用乙酸乙酯稀释反应,用水和卤水洗涤,用硫酸钠干燥,并浓缩以得到4-苄氧基-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸二甲基酰胺0.21g, 93%; LCMS $m/z = 296 (M+1)$ 。在氮气气氛下,向在乙醇(10mL)中的4-苄氧基-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸二甲基酰胺(0.21g, 0.73mmol)加入20%Pd(OH)₂/C(50%湿的; 10:40:50, 氢氧化钯:碳黑:水)(0.11g, 0.16mmol)、1滴HCl,并在Parr上于40psi下过夜氢化。通过硅藻土垫过滤反应,用二氯甲烷和甲醇洗涤,并浓缩。使用单步柱(5%甲醇/二氯甲烷)在硅胶上对产物层析分离,并浓缩以得到0.12g, 79%。LCMS $m/z = 206 (M+1)$ 。

[0709] 步骤4. 4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸二甲基酰胺。使用实施例41步骤1中描述的方法,由4-羟基-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸二甲基酰胺和1,2-二氟-4-硝基-苯合成了该化合物。LCMS $m/z = 345 (M+1)$ 。

[0710] 步骤5. 4-(4-氨基-2-氟-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸二甲基酰胺。使用实施例41步骤3中描述的还原方法,由4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸二甲基酰胺和20%Pd(OH)₂/C(50%湿的; 10:40:50, 氢氧化钯:碳黑:水)合成了该化合物。LCMS $m/z = 315 (M+1)$ 。

[0711] 步骤6. 4-(2-氟-4-{{[3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羰基]-氨基}-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸二甲基酰胺。使用实施例41步骤4中描述的酰胺偶联方法,由4-(4-氨基-2-氟-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸二甲基酰胺和3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。mp=109℃; LCMS $m/z = 589 (M+1)$; ¹H NMR(DMSO-d₆) δ: 11.01(s, 1H), 8.67(s, 2H), 8.12(m, 1H), 8.00(m, 1H), 7.33-7.50(br m, 6H), 6.78(m, 1H), 6.40(s, 1H), 4.77(m, 1H), 2.95(s, 6H), 1.43(d, 6H, J=6.8Hz)。

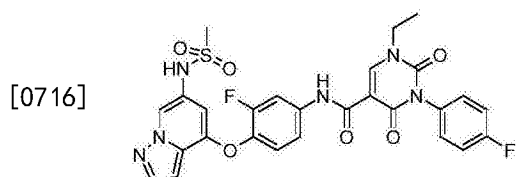
[0712] 实施例139.



[0714] 4-(4-{{[1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羰基]-氨基}-2-氟-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸二甲基酰胺。使用实施例138中描述的方法,由4-(4-氨基-2-氟-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸二甲基酰胺和1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。mp=99-102℃; LCMS

$m/z=575$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11.01 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.33–7.51 (br m, 6H), 6.78 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.02 (q, 2H), 2.95 (s, 6H), 1.31 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$)。

[0715] 实施例140.



[0717] 步骤1. 4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基胺。向烘干的schlenck烧瓶加入6-溴-4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶 (0.32g, 0.9mmol)、乙酸钡 (0.02g, 0.09mmol)、外消旋-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘 (0.11g, 0.18mmol)、碳酸钡 (0.88g, 2.7mmol) 和二苯甲酮亚胺 (0.18mL, 1.1mmol)。加入甲苯 (10mL) 并在氮气气氛下脱气3次, 然后在100℃下加热过夜。在室温下冷却反应, 用二氯甲烷稀释, 通过硅藻土垫过滤, 用水和卤水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并浓缩。使用单步柱 (10% 乙酸乙酯/己烷) 在硅胶上对产物层析分离, 并浓缩以得到二苯亚甲基-[4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-胺 0.37g, 91%; LCMS $m/z=453$ (M+1)。将二苯亚甲基-[4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-胺溶解于四氢呋喃 (10mL), 并加入2M氯化氢 (5mL), 并在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂, 加入2N氢氧化钠以调整pH值~9-10, 用二氯甲烷萃取, 用水和卤水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并浓缩。使用单步柱 (1% 甲醇/二氯甲烷) 在硅胶上对产物层析分离, 并浓缩以得到0.18g, 71%。LCMS $m/z=289$ (M+1)。

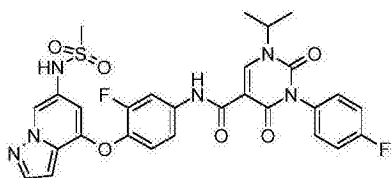
[0718] 步骤2. N-[4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6基]-甲基磺酰胺。在氮气气氛下, 向在吡啶 (3mL) 中的4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基胺 (0.08g, 0.29mmol) 加入甲基磺酰氯 (0.04mL, 0.58mmol), 并将反应在室温下搅拌15min。用二氯甲烷稀释反应, 用柠檬酸水溶液3x、1N碳酸钠溶液、水和卤水洗涤, 然后用硫酸钠干燥, 并浓缩以得到产物0.100g, 95%。LCMS $m/z=367$ (M+1)。

[0719] 步骤3. N-[4-(4-氨基-2-氟-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-甲基磺酰胺。使用实施例41步骤3中描述的还原方法, 由N-[4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6基]-甲基磺酰胺和20% Pd(OH)₂/C (50%湿的; 10:40:50, 氢氧化钯:碳黑:水) 合成了该化合物。LCMS $m/z=337$ (M+1)。

[0720] 步骤4. 1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-氟-4-(6-甲基磺酰基氨基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用实施例41步骤4中描述的酰胺偶联方法, 由N-[4-(4-氨基-2-氟-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-甲基磺酰胺和1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。mp=127℃; LCMS $m/z=597$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11.01 (s, 1H), 9.58 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.33–7.51 (br m, 6H), 6.65 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.02 (q, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.30 (t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$)。

[0721] 实施例141.

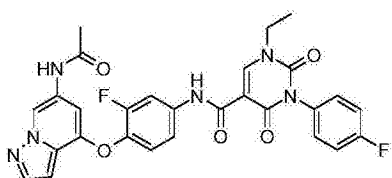
[0722]



[0723] 3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[3-氟-4-(6-甲基磺酰基氨基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺。使用实施例140中描述的方法,由N-[4-(4-氨基-2-氟-苯氧基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基]-甲基磺酰胺和3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。 $mp=125^{\circ}C$; LCMS $m/z=611$ (M+1); 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11.01 (s, 1H), 9.58 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.33-7.52 (br m, 6H), 6.68 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 1.43 (d, 6H, $J=6.8Hz$)。

[0724] 实施例142.

[0725]



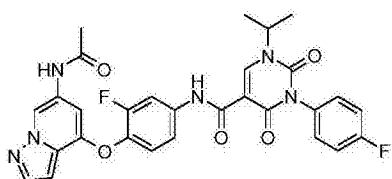
[0726] 步骤1. N-[4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基]-乙酰胺。在 $0^{\circ}C$ 下,于氮气气氛下,向在二氯甲烷(5mL)中的4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基胺(0.09g, 0.29mmol)加入三乙胺(0.08mL, 0.59mmol),然后加入乙酰氯(0.04mL, 0.59mmol),并在室温下升温1h。用1N碳酸钠溶液、水和卤水洗涤反应,用硫酸钠干燥,并浓缩以得到产物0.1g (100%)。LCMS $m/z=331$ (M+1)。

[0727] 步骤2. N-[4-(4-氨基-2-氟-苯氧基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基]-乙酰胺。使用实施例41步骤3中描述的还原方法,由N-[4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基]-乙酰胺和20%Pd(OH) $_2$ /C(50%湿的, 10:40:50, 氢氧化钯:碳黑:水)合成了该化合物。LCMS $m/z=301$ (M+1)。

[0728] 步骤3. 1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[4-(6-乙酰氨基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-3-氟-苯基]-酰胺。使用实施例41步骤4中描述的酰胺偶联方法,由N-[4-(4-氨基-2-氟-苯氧基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基]-乙酰胺和1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。 $mp=290^{\circ}C$; LCMS $m/z=561$ (M+1); 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11.03 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.33-7.45 (br m, 5H), 6.71 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.02 (q, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.31 (t, 3H, $J=7.1Hz$)。

[0729] 实施例143.

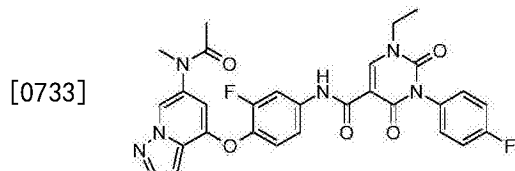
[0730]



[0731] 3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸[4-(6-乙酰氨基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-3-氟-苯基]-酰胺。使用实施例142中描述的方法,由

N-[4-(4-氨基-2-氟-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-乙酰胺和3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。mp=>290℃;LCMS m/z=575 (M+1);¹H NMR (DMSO-d₆) δ:11.03 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.33-7.45 (br m, 5H), 6.71 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.43 (d, 6H, J=6.8Hz)。

[0732] 实施例144.

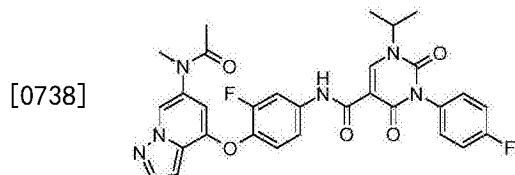


[0734] 步骤1. N-[4-(2-氟-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-N-甲基-乙酰胺。在0℃下,于氮气气氛下,向在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的N-[4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-乙酰胺(0.08g,0.23mmol)加入氢化钠(60%散布于矿物油中,3:2,氢化钠:矿物油)(0.01g,0.28mmol),然后加入碘甲烷(0.03mL,0.46mmol),并在该温度下搅拌30min。用乙酸乙酯和1N碳酸钠使反应分层,用水和卤水洗涤,用硫酸钠干燥,并浓缩。使用单步柱(1%甲醇/二氯甲烷)在硅胶上对产物层析分离,并浓缩以得到0.08g,97%。LCMS m/z=345 (M+1)。

[0735] 步骤2. N-[4-(4-氨基-2-氟-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-N-甲基-乙酰胺。使用实施例41步骤3中描述的还原方法,由N-[4-(2-氟-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-N-甲基-乙酰胺和20%Pd(OH)₂/C(50%湿的,10:40:50,氢氧化钡:碳黑:水)合成了该化合物。LCMS m/z=315 (M+1)。

[0736] 步骤3. 1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{4-[6-(乙酰基-甲基-氨基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-氟-苯基}-酰胺。使用实施例41步骤4中描述的酰胺偶联方法,由N-[4-(4-氨基-2-氟-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-N-甲基-乙酰胺和1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。mp=205-208℃;LCMS m/z=575 (M+1);¹H NMR (DMSO-d₆) δ:11.00 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.33-7.49 (br m, 6H), 6.72 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.02 (q, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.30 (t, 3H, J=7.0Hz)。

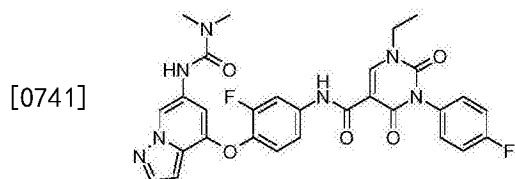
[0737] 实施例145.



[0739] 3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{4-[6-(乙酰基-甲基-氨基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-氟-苯基}-酰胺。使用实施例144中描述的方法,由N-[4-(4-氨基-2-氟-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-N-甲基-乙酰胺和3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。mp=233-236℃;LCMS m/z=589 (M+1);¹H NMR (DMSO-d₆) δ:11.00 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.33-7.48 (br m, 6H), 6.72 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.77 (m,

1H), 3.08 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.43 (d, 6H, J=6.8Hz)。

[0740] 实施例146.

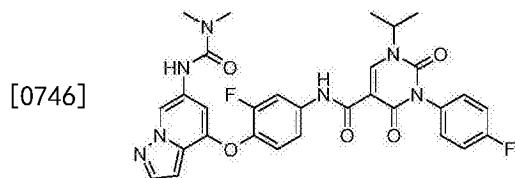


[0742] 步骤1. 3-[4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-1,1-二甲基-脲。在氮气气氛下,向在吡啶(3mL)中的4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基胺(实施例140步骤1)(0.09g,0.31mmol)加入N,N-二甲基氨基甲酰氯(0.06mL,0.62mmol),并在50℃下搅拌过夜。在室温下冷却反应,用二氯甲烷稀释,用柠檬酸水溶液3x,1N碳酸钠溶液和水洗涤,用硫酸钠干燥,并浓缩。使用单步柱(1-2%甲醇/二氯甲烷)在硅胶上对产物层析分离,并浓缩以得到0.09g,79%。LCMS m/z=360 (M+1)。

[0743] 步骤2. 3-[4-(4-氨基-2-氟-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-1,1-二甲基-脲。使用实施例41步骤3中的方法,用20%Pd(OH)₂/C(50%湿的;10:40:50,氢氧化钯:碳黑:水)将3-[4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-1,1-二甲基-脲还原。LCMS m/z=330 (M+1)。

[0744] 步骤3. 1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{4-[6-(3,3-二甲基-脲基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-氟-苯基}-酰胺。使用实施例41步骤4中描述的酰胺偶联方法,由3-[4-(4-氨基-2-氟-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-1,1-二甲基-脲和1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。mp=165-170℃;LCMS m/z=590 (M+1);¹H NMR(DMSO-d₆) δ:11.02 (s, 1H), 8.88 (d, 2H, J=5.6Hz), 8.23 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.33-7.44 (br m, 5H), 6.66 (m, 2H), 4.02 (q, 2H), 2.88 (s, 6H), 1.31 (t, 3H, J=7.0Hz)。

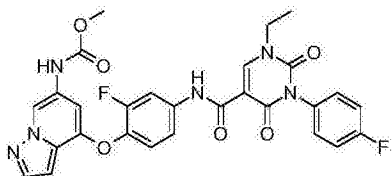
[0745] 实施例147.



[0747] 3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸{4-[6-(3,3-二甲基-脲基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-3-氟-苯基}-酰胺。使用实施例146中描述的方法,由3-[4-(4-氨基-2-氟-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-1,1-二甲基-脲和3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。mp=174-178℃;LCMS m/z=604 (M+1);¹H NMR(DMSO-d₆) δ:11.02 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.33-7.44 (br m, 5H), 6.67 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.77 (m, 1H), 2.88 (s, 6H), 1.43 (d, 6H, J=6.8Hz)。

[0748] 实施例148.

[0749]



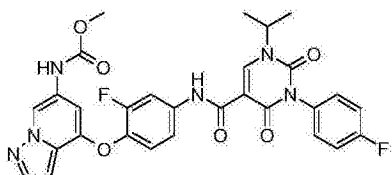
[0750] 步骤1. [4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-氨基甲酸甲酯。在氮气气氛下,向在二氯甲烷(10mL)中的4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基胺(实施例140步骤1)(0.21g,0.71mmol)加入三乙胺(0.2mL,1.42mmol),并在0℃下冷却。加入氯甲酸甲酯(0.11mL,1.42mmol),并将反应在室温下升温1h,用1N碳酸钠溶液和水洗涤,用硫酸钠干燥,并浓缩。使用单步柱(0.5-1%甲醇/二氯甲烷)在硅胶上对产物层析分离,并浓缩以得到0.14g,58%。LCMS $m/z=347$ (M+1)。

[0751] 步骤2. [4-(4-氨基-2-氟-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-氨基甲酸甲酯。使用实施例41步骤3中描述的还原方法,用20%Pd(OH)₂/C,50%湿的度(10:40:50,氢氧化钯:碳黑:水)氢化[4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-氨基甲酸甲酯。LCMS $m/z=317$ (M+1)。

[0752] 步骤3. [4-(4-{[1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羰基]-氨基}-2-氟-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-氨基甲酸甲酯。使用实施例41步骤4中描述的酰胺偶联方法,由[4-(4-氨基-2-氟-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-氨基甲酸甲酯和1-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。 $mp=143-146^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=577$ (M+1); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 11.02 (s, 1H), 9.60 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.33-7.44 (br m, 5H), 6.67 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.02 (q, 2H), 3.65 (s, 3H), 1.31 (t, 3H, J=7.1Hz)。

[0753] 实施例149.

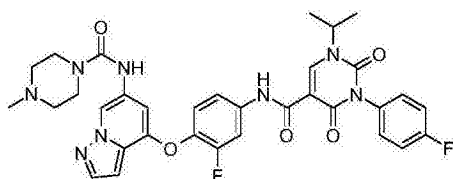
[0754]



[0755] [4-(2-氟-4-{[3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羰基]-氨基}-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-氨基甲酸甲酯。使用实施例148中描述的方法,由[4-(4-氨基-2-氟-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-氨基甲酸甲酯和3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。 $mp=234^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=591$ (M+1); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 11.02 (s, 1H), 9.61 (br s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.33-7.44 (br m, 5H), 6.67 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.43 (d, 6H, J=6.8Hz)。

[0756] 实施例150.

[0757]



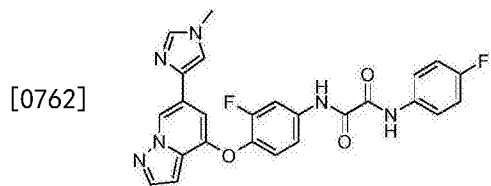
[0758] 步骤1. 4-甲基-哌嗪-1-羧酸[4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-

基]-酰胺。在氮气气氛下,向在四氢呋喃(10mL)/乙腈(5mL)中的4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基胺(0.25g,0.87mmol)加入三乙胺(0.73mL,5.2mmol),并搅拌5分钟。加入4-甲基-哌嗪-1-甲酰氯盐酸盐(0.52g,2.6mmol)和4-二甲基氨基吡啶(0.02g,0.17mmol),并在70℃下加热过夜。在室温下冷却反应,用二氯甲烷稀释,用1N碳酸钠溶液、水和卤水洗涤,用硫酸钠干燥,并浓缩。使用单步柱(10%甲醇/二氯甲烷)在硅胶上对产物层析分离,并浓缩以得到0.17g,47%。LCMS $m/z=415$ (M+1)。

[0759] 步骤2. 4-甲基-哌嗪-1-羧酸[4-(4-氨基-2-氟-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-酰胺。使用实施例41步骤3中描述的还原方法,用20%Pd(OH)₂/C(50%湿的;10:40:50,氢氧化钡:碳黑:水)氢化4-甲基-哌嗪-1-羧酸[4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-酰胺。LCMS $m/z=385$ (M+1)。

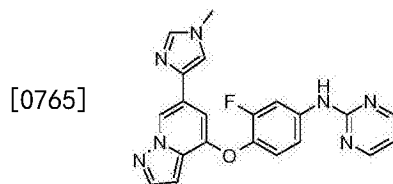
[0760] 步骤3. 3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸(3-氟-4-[6-(4-甲基-哌嗪-1-羧基)-氨基]-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-苯基)-酰胺。使用实施例41步骤4中描述的酰胺偶联方法,由4-甲基-哌嗪-1-羧酸[4-(4-氨基-2-氟-苯氧基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-酰胺和3-(4-氟-苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-羧酸合成了该化合物。 $mp=137^{\circ}\text{C}$;LCMS $m/z=659$ (M+1);¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 11.03 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.33-7.53 (br m, 6H), 6.65 (m, 2H), 4.81 (m, 1H), 3.39 (m, 4H), 2.29 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.43 (d, 6H, J = 6.8Hz)。

[0761] 实施例151.



[0763] N-{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-N'-(4-氟-苯基)-草酰胺。向在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的N-4(氟-苯基)-草氨酸(0.08g,0.44mmol)和N,N,N,N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)脲阳离子六氟磷酸酯(0.16g,0.44mmol)加入N,N-二异丙基乙胺(0.1mL,0.6mmol),并在室温下搅拌。0.5h后,加入3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺(0.06g,0.2mmol),并在80℃下搅拌2h,并在室温下冷却。用乙酸乙酯稀释反应,用1N碳酸钠溶液、水和卤水洗涤,用硫酸钠干燥,并浓缩。使用制备型TLC板(5%甲醇/二氯甲烷)纯化产物,并浓缩以得到0.02g,21%。 $mp=262-265^{\circ}\text{C}$;LCMS $m/z=489$ (M+1);¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 11.21 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.70 (m, 1H), 3.65 (s, 3H)。

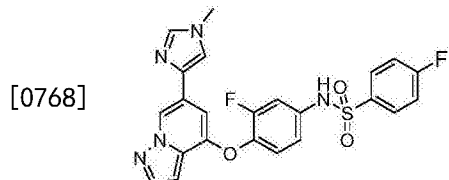
[0764] 实施例152.



[0766] {3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-咪

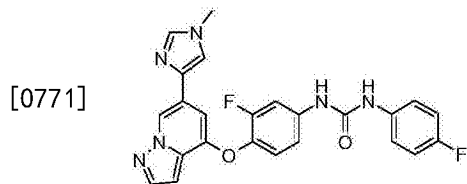
啉-2-基-胺。使用实施例84步骤1中描述的buchwald方法,由3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺和2-氯嘧啶合成了该化合物。mp=228-230℃; LCMS $m/z=402$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.01 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.55 (m, 2H), 8.10 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.38 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.72 (m, 1H), 3.64 (s, 3H)。

[0767] 实施例153.



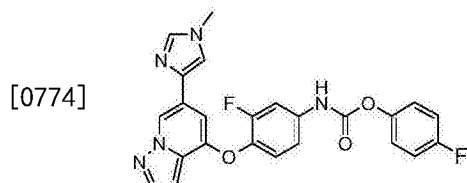
[0769] 4-氟-N-{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-苯磺酰胺。在氮气气氛下,向在吡啶 (3mL) 中的3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺 (0.05g, 0.15mmol) 加入4-氟-苯磺酰氯 (0.06g, 0.31mmol), 并在室温下搅拌15min。用二氯甲烷稀释反应,用柠檬酸水溶液3x、1N碳酸钠溶液、水和卤水洗涤,用硫酸钠干燥,并浓缩。使用单步柱 (3-5% 甲醇/二氯甲烷) 在硅胶上对产物层析分离,并浓缩以得到0.03g, 40%。mp=229-231℃; LCMS $m/z=482$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.59 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.58 (m, 1H), 3.66 (s, 3H)。

[0770] 实施例154.



[0772] 1-{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-3-(4-氟-苯基)-脲。在氮气气氛下,向在四氢呋喃 (2mL) 中的3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺 (0.02g, 0.06mmol) 加入4-氟苯基异氰酸酯 (0.01mL, 0.11mmol), 并在室温下搅拌过夜。用二氯甲烷稀释反应,用1N碳酸钠溶液和卤水洗涤,用硫酸钠干燥,并浓缩。使用制备型TLC板 (5% 甲醇/二氯甲烷) 纯化产物,并浓缩以得到0.004g, 20%。mp=200-203℃; LCMS $m/z=461$ (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.09 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.63 (br m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.70 (m, 1H), 3.65 (s, 3H)。

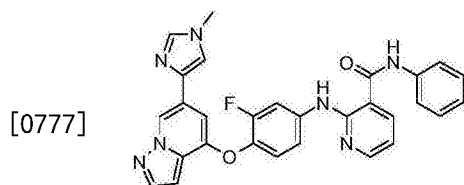
[0773] 实施例155.



[0775] {3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基}-氨基甲酸4-氟-苯基酯。在氮气气氛下,向在二氯甲烷 (3mL) 中的3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪

唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺(0.04g,0.12mmol)加入三乙胺(0.05mL,0.35mmol),并在0℃下冷却。加入4-氟苯基氯甲酸酯(0.03mL,0.24mmol),并在室温下搅拌1h。用二氯甲烷稀释反应,用1N碳酸钠溶液和卤水洗涤,用硫酸钠干燥,并浓缩。使用制备型TLC板(5%甲醇/二氯甲烷)纯化产物,并浓缩以得到0.01g,18%。mp=154-157℃;LCMS m/z =462 (M+1);¹H NMR (DMSO- d_6) δ 10.60 (s,1H),8.77 (s,1H),7.99 (m,1H),7.67 (m,3H),7.25-7.45 (br m,6H),6.81 (s,1H),6.69 (m,1H),3.65 (s,3H)。

[0776] 实施例156.

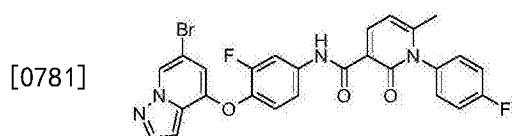


10

[0778] 步骤1. 2-{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基氨基}-烟酸。向烘干的schlenck烧瓶加入3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯胺(0.15g,0.46mmol)、2-氯-烟酸乙酯(0.13g,0.7mmol)、乙酸钡(0.01g,0.05mmol)、2,2'-双-二环己基膦基-联苯(0.05g,0.09mmol)、碳酸钡(0.45g,1.4mmol),然后加入1,4-二氧六环(8mL),并在氮气气氛下脱气5min,并在100℃下加热过夜。在室温下冷却反应,用二氯甲烷稀释,通过硅藻土垫过滤,用1N碳酸钠溶液洗涤,用水和卤水洗涤,用硫酸钠干燥,并浓缩。使用单步柱(1-3%甲醇/二氯甲烷)在硅胶上对产物层析分离,并浓缩以得到2-{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基氨基}-烟酸乙酯0.1g,47%;LCMS m/z =473 (M+1)。将2-{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基氨基}-烟酸乙酯悬浮于乙醇(5mL)和1N氢氧化钠(1mL)中,在室温下搅拌1h,并浓缩。用2N盐水酸化水层,用二氯甲烷萃取,用水和卤水洗涤,用硫酸钠干燥,并浓缩以得到0.08g,85%。LCMS m/z =445 (M+1)。

[0779] 步骤2. 2-{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基氨基}-N-苯基-烟酰胺。向在N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的2-{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基]-苯基氨基}-烟酸(0.08g,0.18mmol)加入N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.04g,0.2mmol)、1-羟基苯并三唑(0.03g,0.2mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.06mL,0.37mmol),然后加入苯胺(0.02mL,0.2mmol),并在50℃下搅拌2h。用乙酸乙酯稀释反应,用1N碳酸钠溶液、水和卤水洗涤,用硫酸钠干燥,并浓缩。使用制备型TLC板(5%甲醇/二氯甲烷)纯化产物,并浓缩以得到0.04g,38%。mp=132-135℃;LCMS m/z =520 (M+1);¹H NMR (DMSO- d_6) δ :10.51 (s,2H),8.76 (s,1H),8.43 (m,1H),8.30 (m,1H),8.18 (m,1H),7.99 (m,1H),7.74 (m,2H),7.66 (m,1H),7.59 (m,1H),7.36-7.47 (br m,4H),7.16 (m,1H),7.04 (m,1H),6.81 (s,1H),6.72 (m,1H),3.64 (s,3H)。

[0780] 实施例157.



[0782] 1-(4-氟-苯基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸[4-(6-溴-吡唑并[1,5-

a]吡啶-4-基氧基)-3-氟-苯基]-酰胺。通过实施例1的方法,使用4-(6-溴-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)-3-氟-苯胺和1-(4-氟-苯基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸合成了该实施例。 $mp=92^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=552 (M+1)$; ^1H NMR (DMSO) δ : 12.07 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 8.05 (m, 2H), 7.45 (br m, 6H), 6.78 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 2.08 (s, 3H)。

[0783] 以下的表1中示出了本发明的某些化合物的生物数据。除非在表1中另外说明,将 IC_{50} 纳摩尔值范围定为A、B或C,其表示以下范围:

[0784] $\text{IC}_{50}<10\text{nM}$ A;

[0785] IC_{50} 10nM至100nM B;

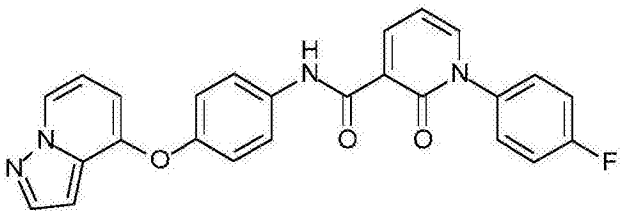
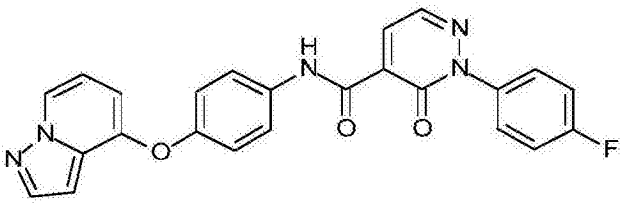
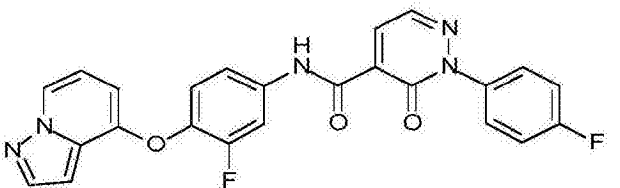
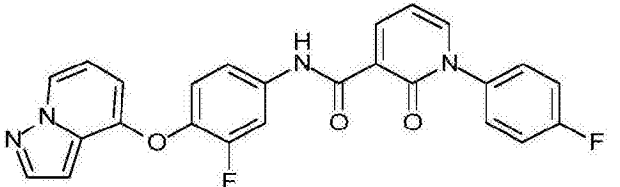
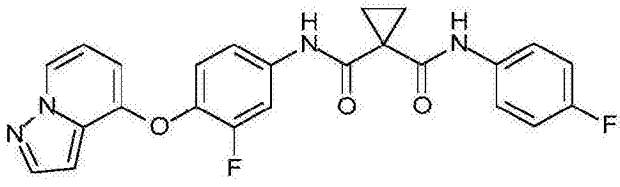
[0786] IC_{50} 101nM至1,000nM C;以及

[0787] IC_{50} 1,001nM至10,000nM。

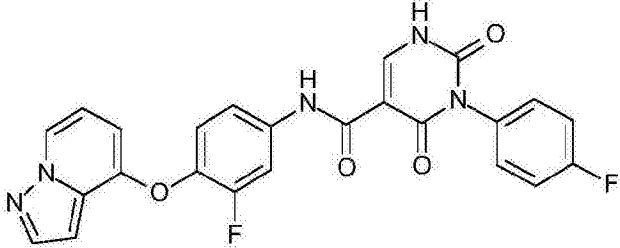
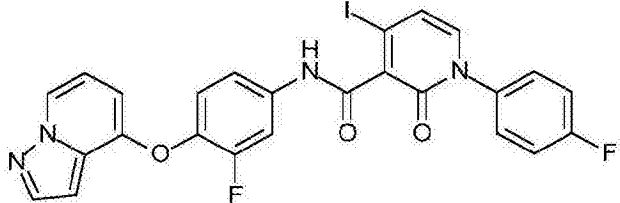
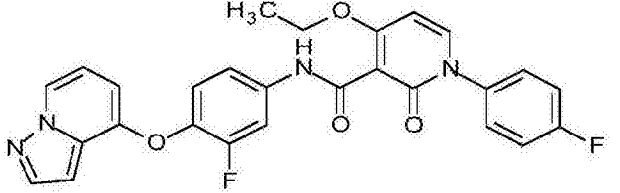
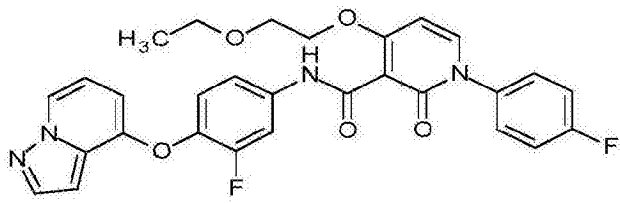
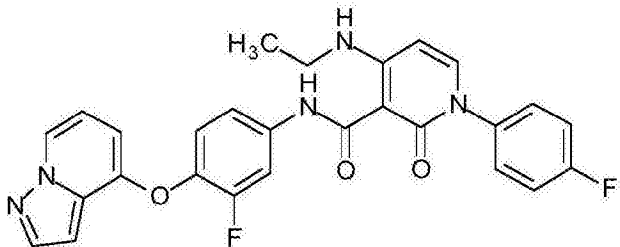
[0788] “NT”表示未检测。

[0789] 除非另外指定,所有值为两次或更多次测定的平均值。

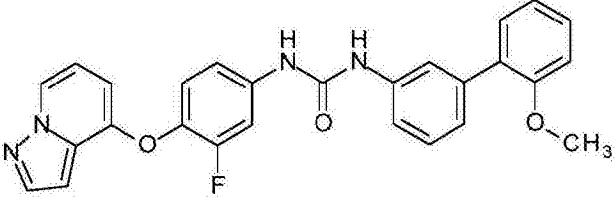
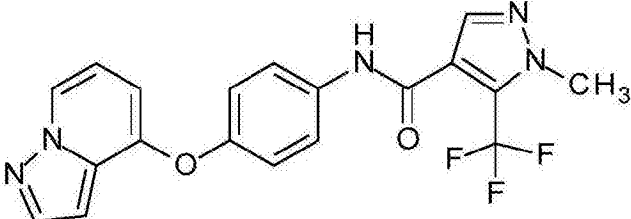
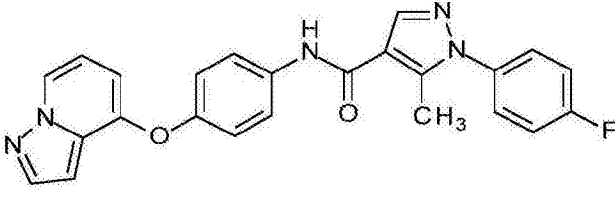
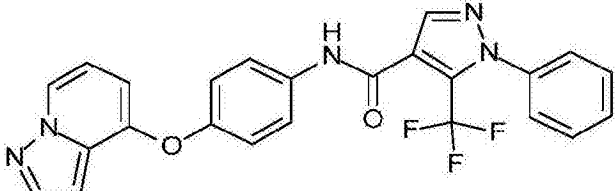
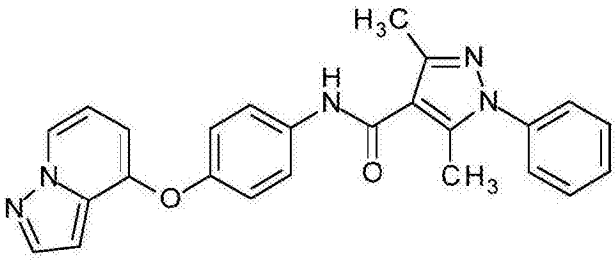
[0790]

化合物结构	Ex. No.	AXL IC ₅₀ (nM)	e-MET IC ₅₀ (nM)
	1	C	A
	2	D	NT
	3	C	NT
	4	B	A
	5	D	A

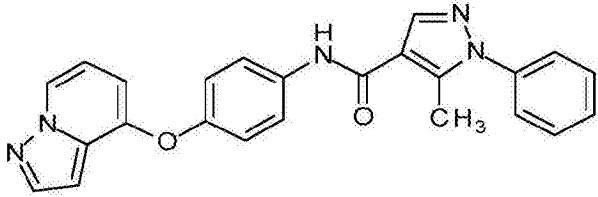
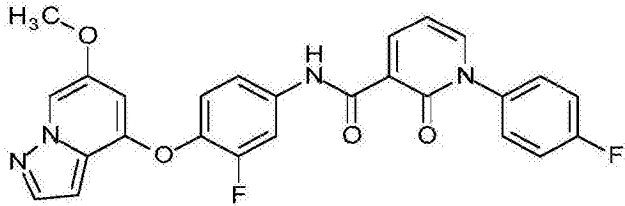
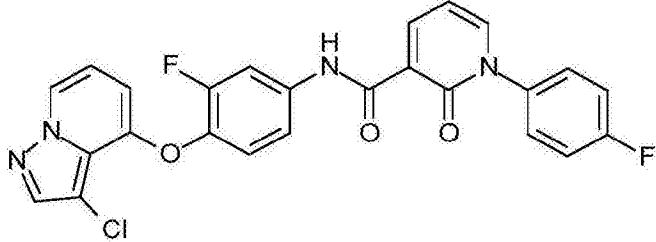
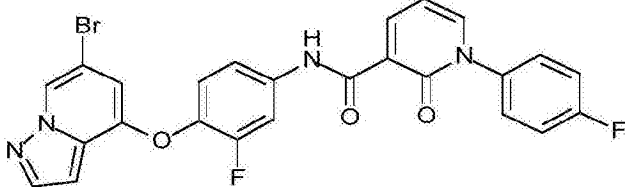
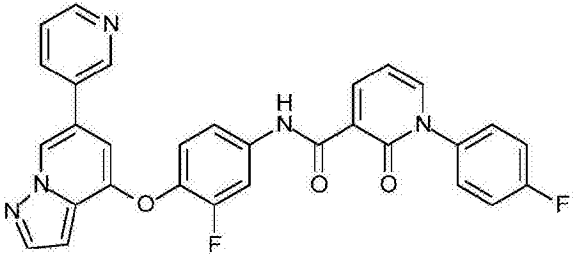
[0792]

化合物结构	Ex. No.	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	11	C	B
	12	C	B
	13	C	A
	14	C	B
	15	C	B

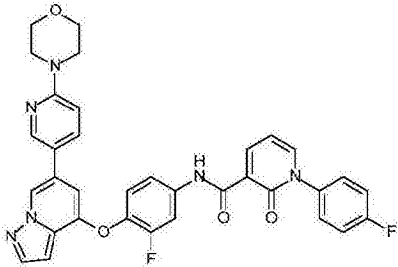
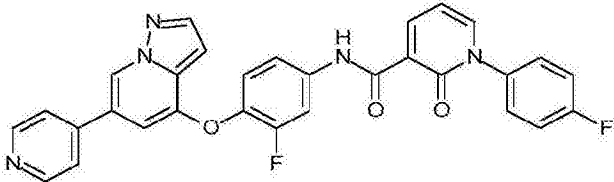
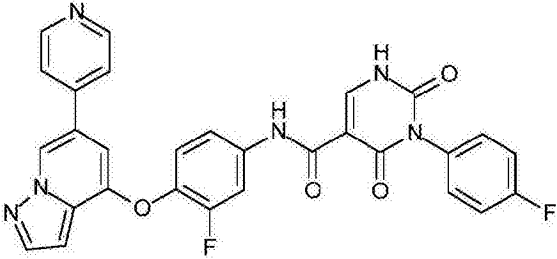
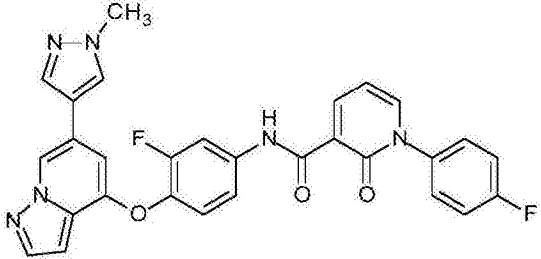
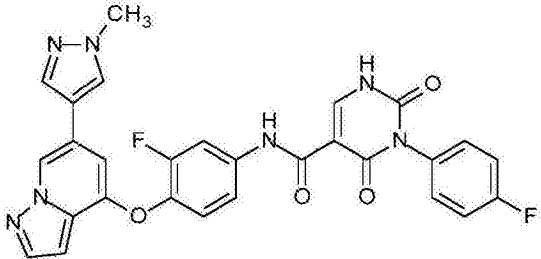
[0793]

化合物结构	Ex. No.	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	16	D	NT
	17	D	D
	18	D	D
	19	D	D
	20	D	D

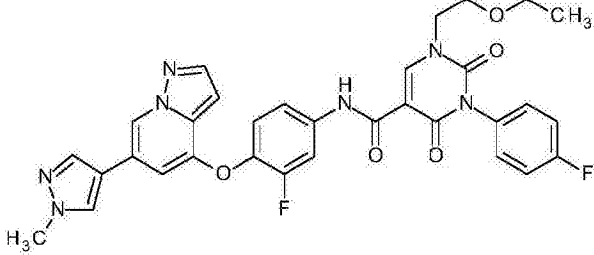
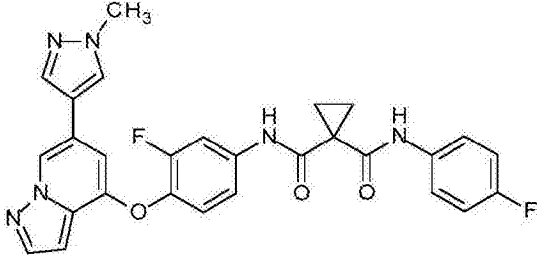
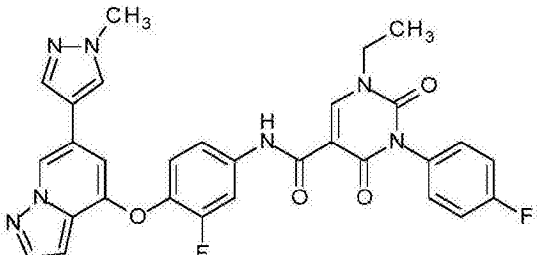
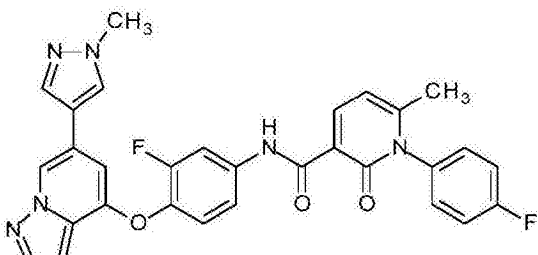
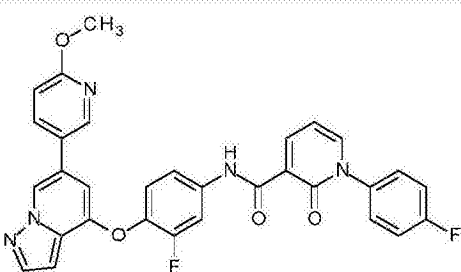
[0794]

化合物结构	Ex. No.	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	21	D	D
	22	D	C
	23	D	C
	24	B	A
	25	A	A

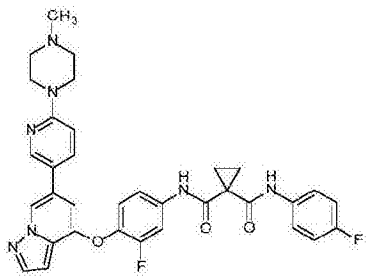
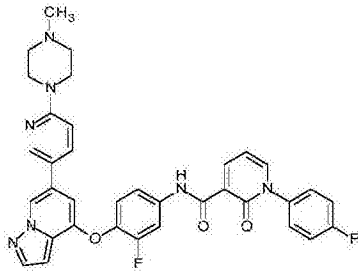
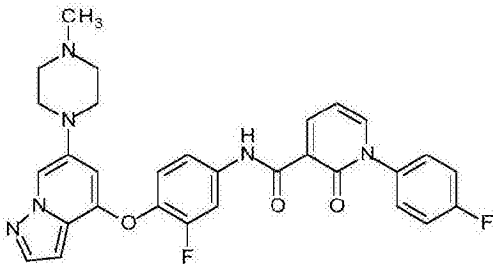
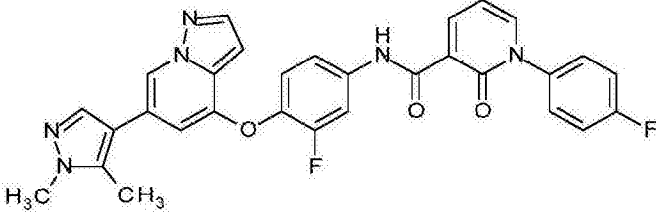
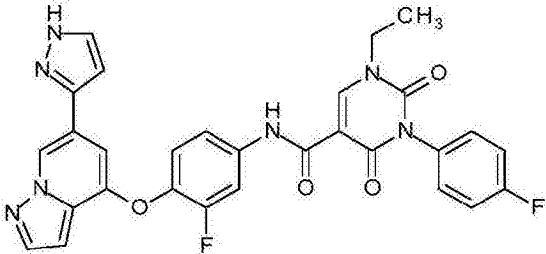
[0795]

化合物结构	Ex. No.	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	26	A	A
	27	A	A
	28	B	A
	29	A	A
	30	A	A

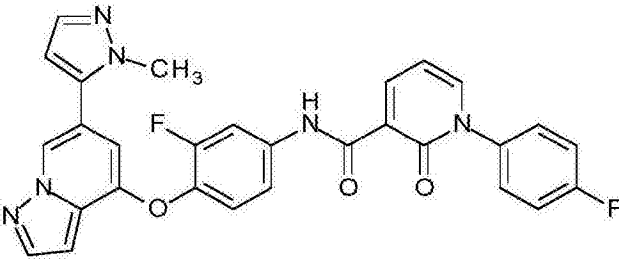
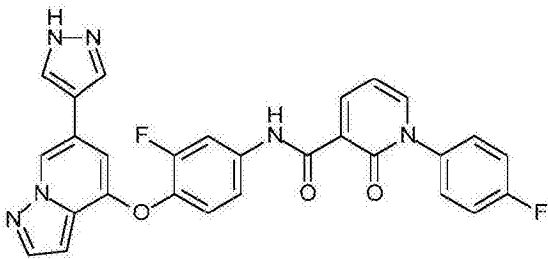
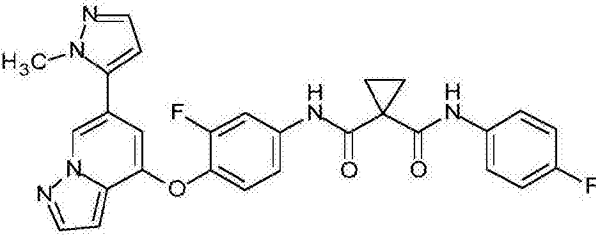
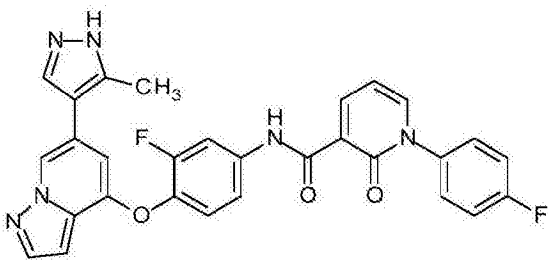
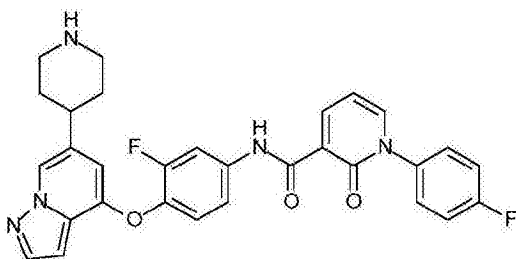
[0796]

化合物结构	Ex. No.	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	31	A	A
	32	B	A
	33	A	A
	34	A	A
	35	B	A

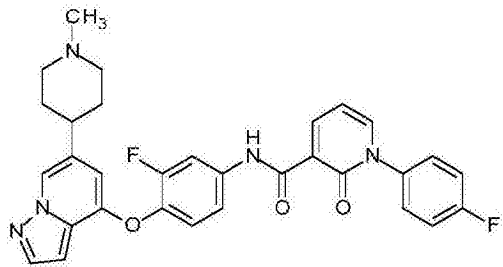
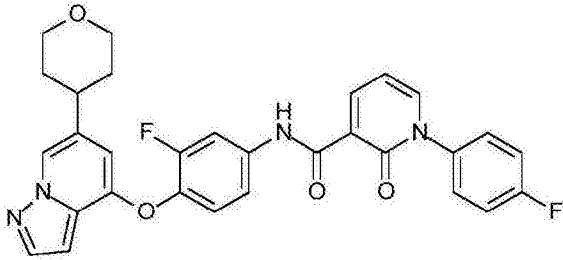
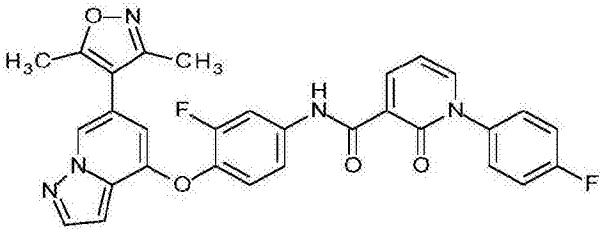
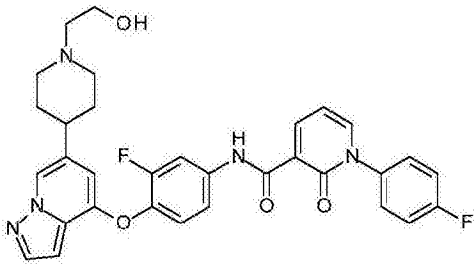
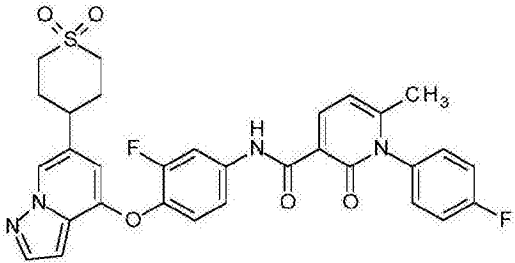
[0797]

化合物结构	Ex. No.	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	36	B	A
	37	B	A
	38	B	A
	39	A	A
	40	A	A

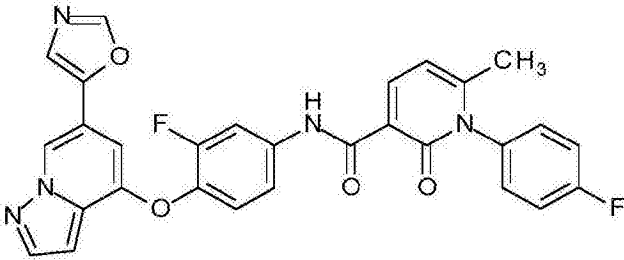
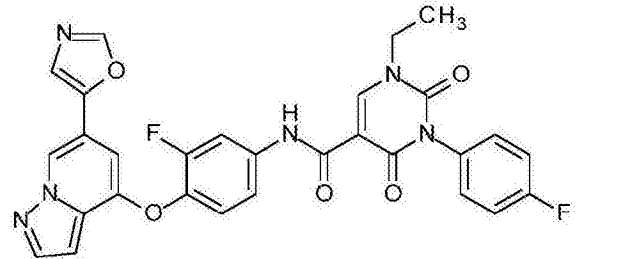
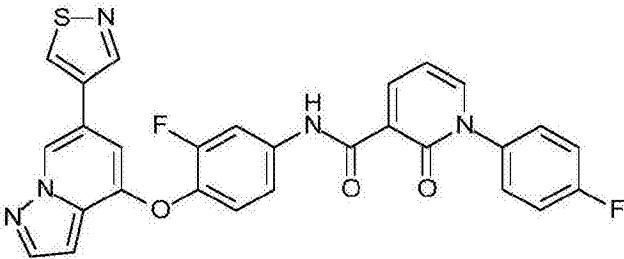
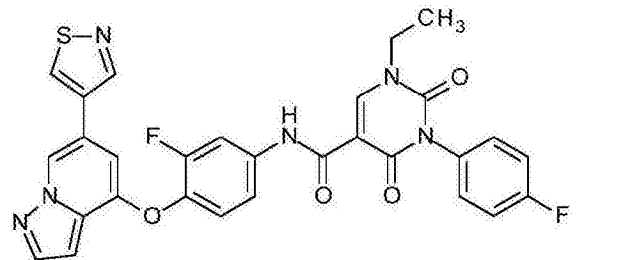
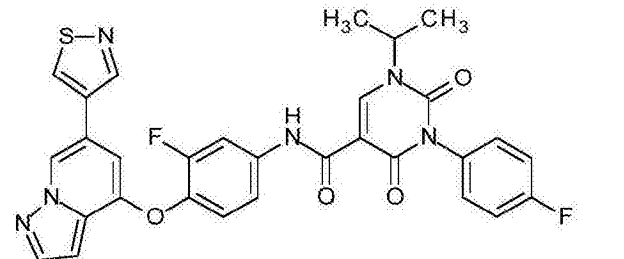
[0798]

化合物结构	Ex. No.	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	41	B	A
	42	A	A
	43	C	NT
	44	A	A
	45	C	NT

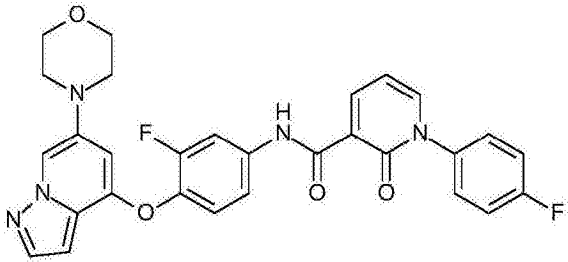
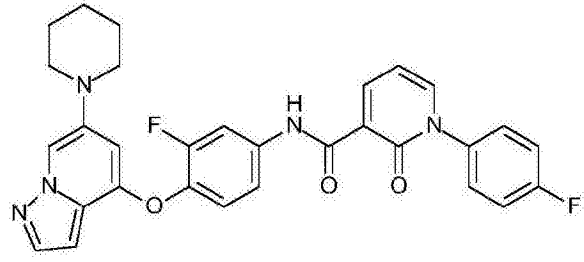
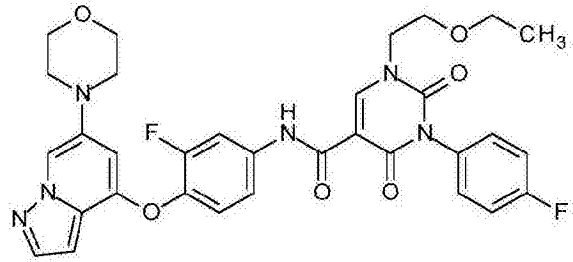
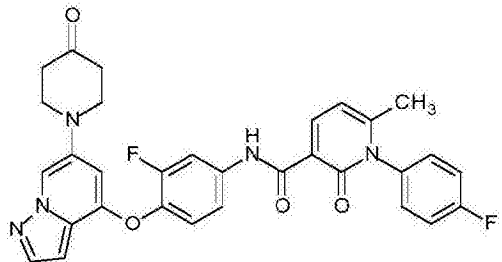
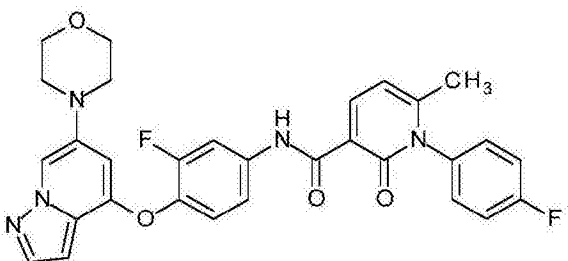
[0799]

化合物结构	Ex. No.	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	46	C	NT
	47	B	A
	48	C	A
	49	C	NT
	50	B	A

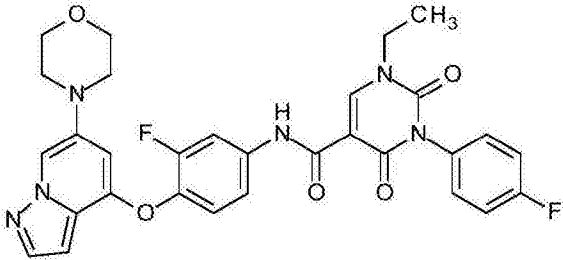
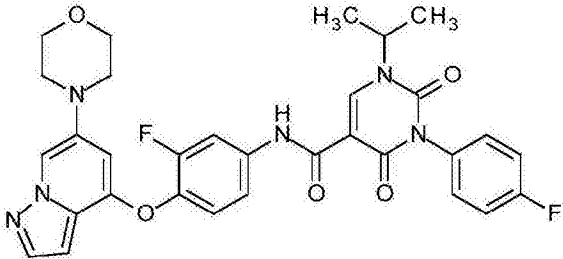
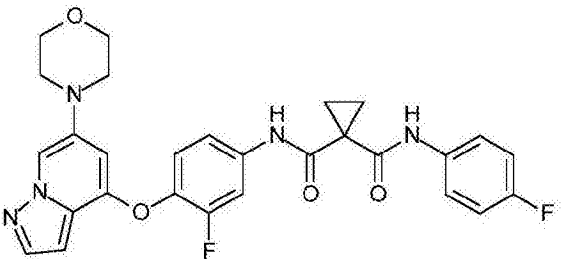
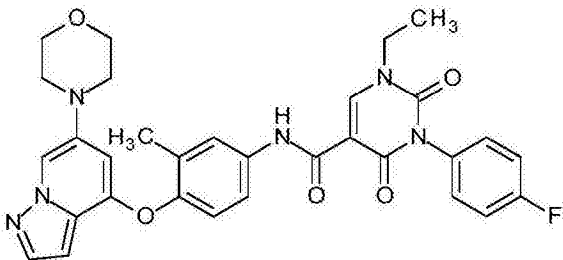
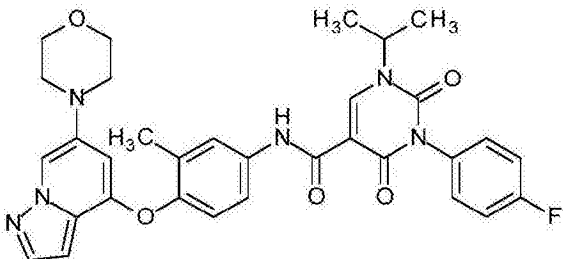
[0800]

化合物结构	Ex. No.	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	51	A	A
	52	B	A
	53	B	A
	54	A	A
	55	A	A

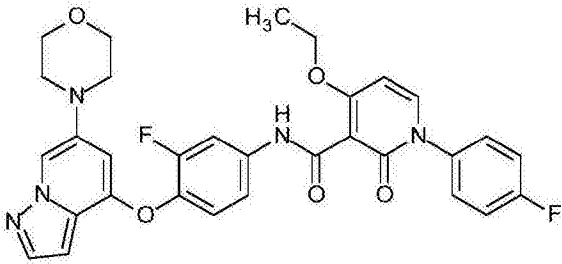
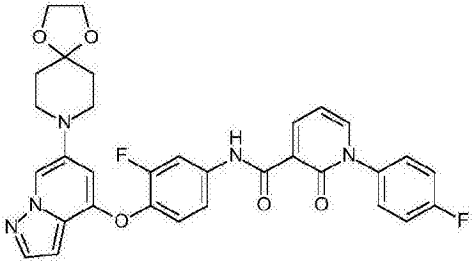
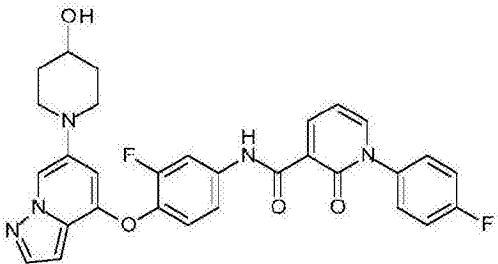
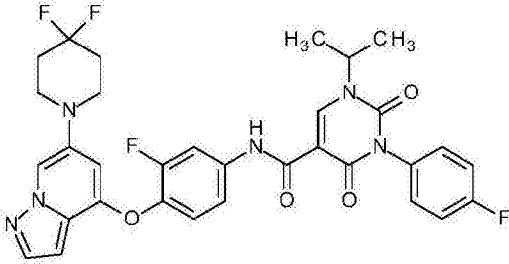
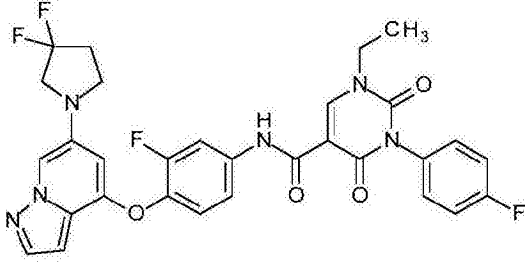
[0801]

化合物结构	Ex. No.	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	56	A	A
	57	B	A
	58	B	B
	59	A	B
	60	B	A

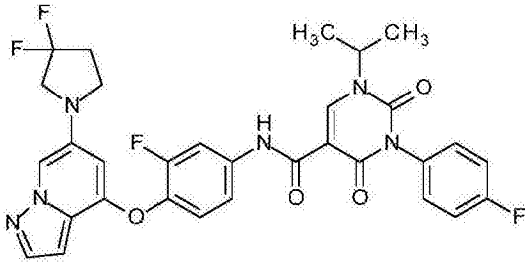
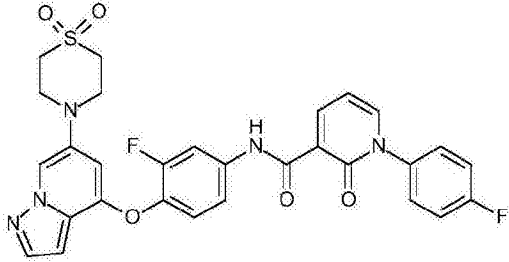
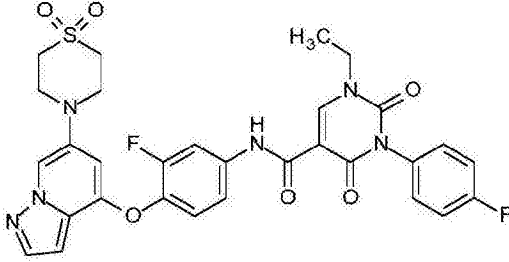
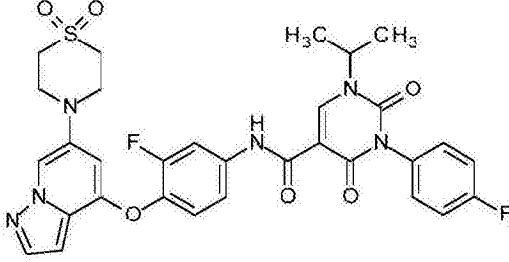
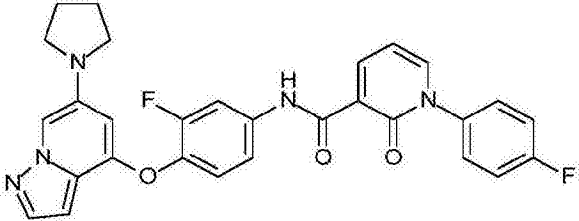
[0802]

化合物结构	Ex. No.	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	61	B	A
	62	A	A
	63	C	B
	64	C	NT
	65	C	NT

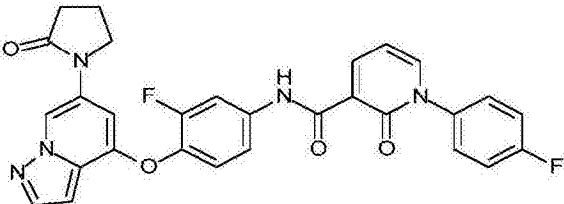
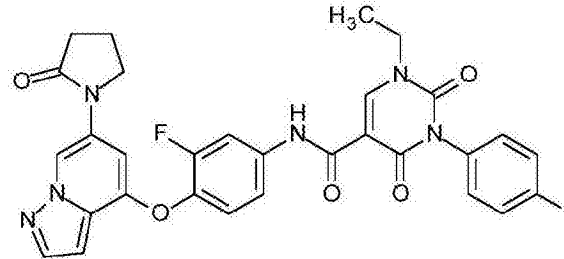
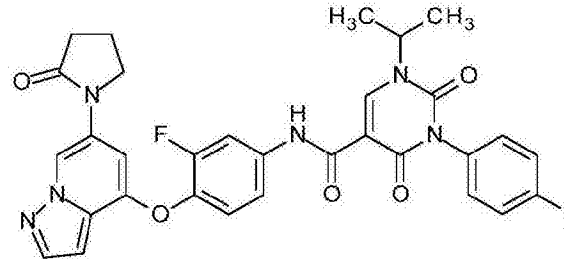
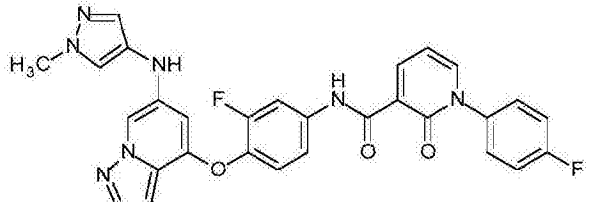
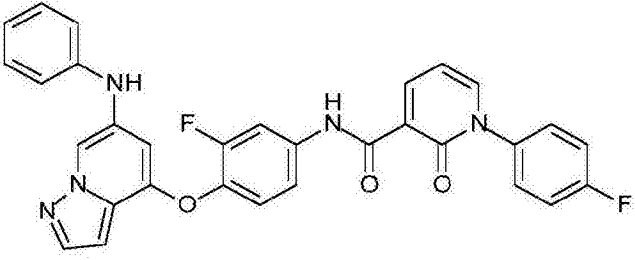
[0803]

化合物结构	Ex. No.	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	66	B	A
	67	B	B
	68	A	A
	69	B	B
	70	B	B

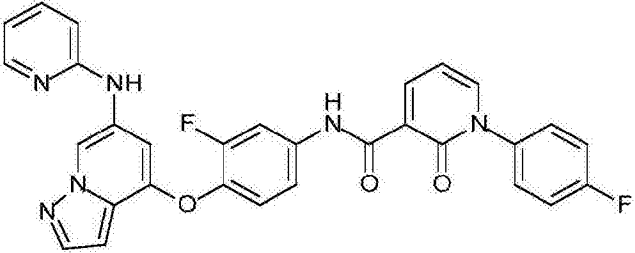
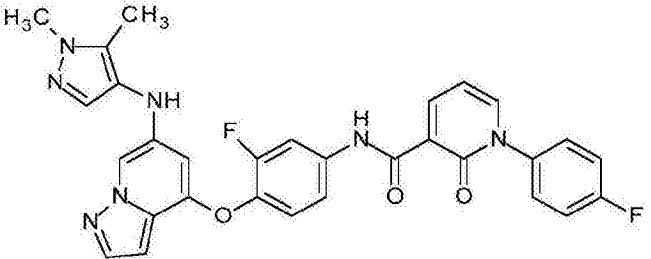
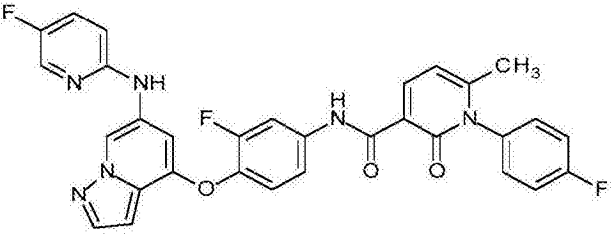
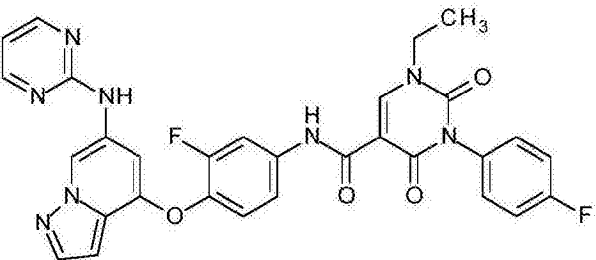
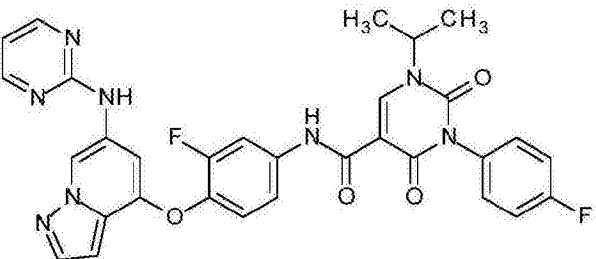
[0804]

化合物结构	Ex. No.	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	71	B	B
	72	B	B
	73	B	A
	74	B	A
	75	B	A

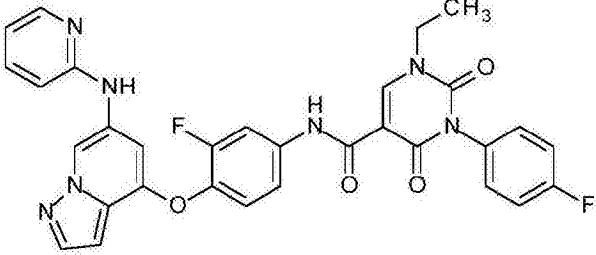
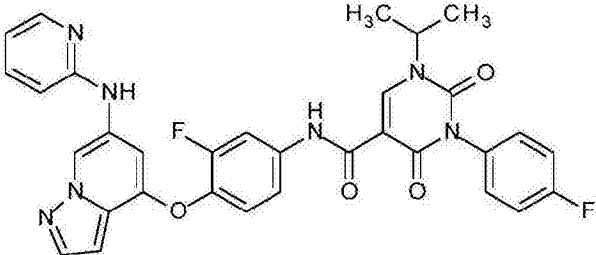
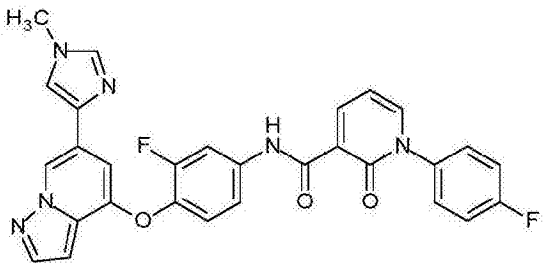
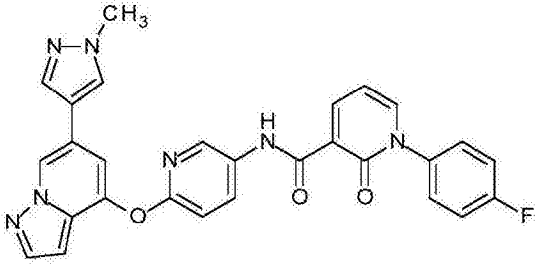
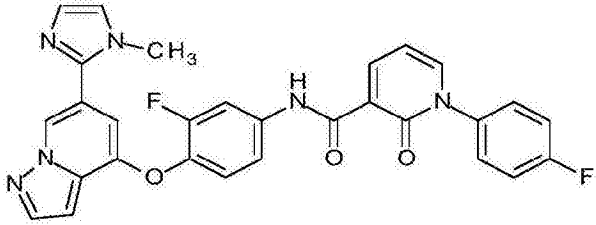
[0805]

化合物结构	Ex. No.	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	76	B	A
	77	B	NT
	78	B	A
	79	A	A
	80	B	A

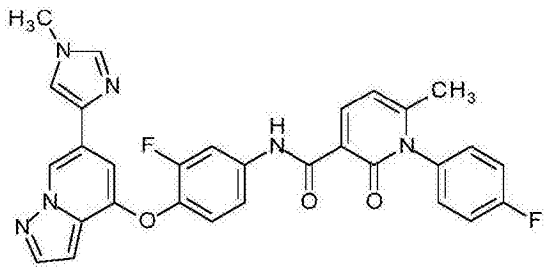
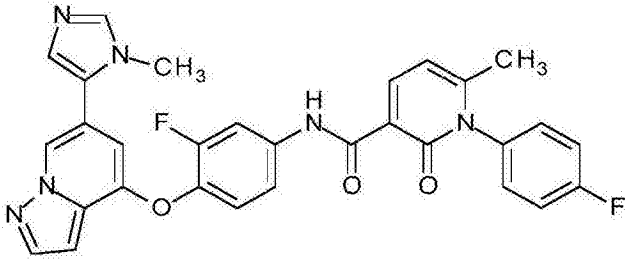
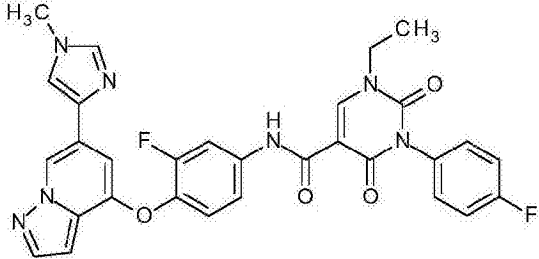
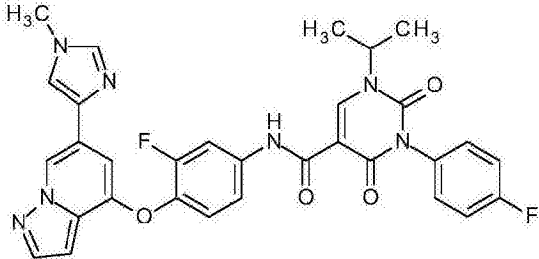
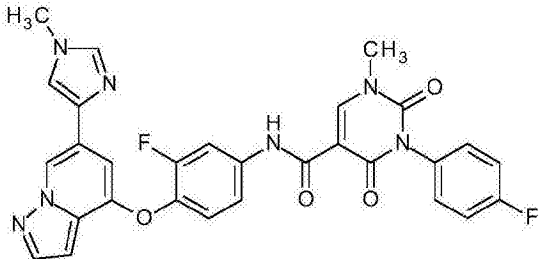
[0806]

化合物结构	Ex. No.	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	81	B	A
	82	B	A
	83	B	A
	84	B	B
	85	B	A

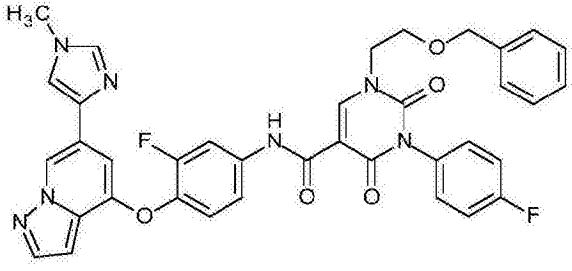
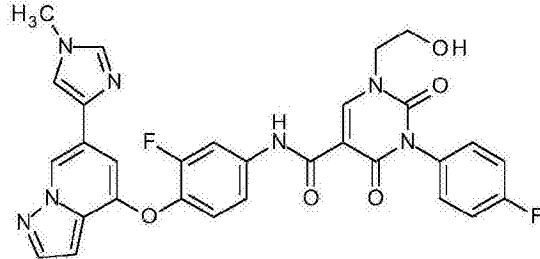
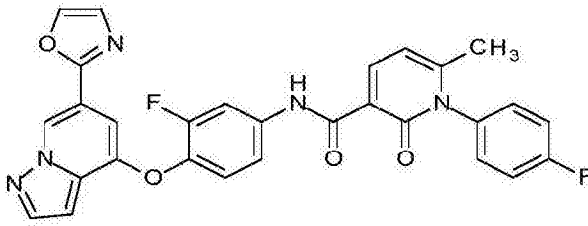
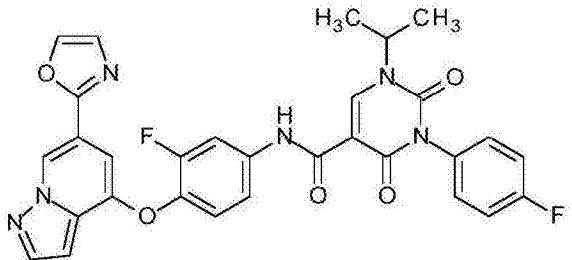
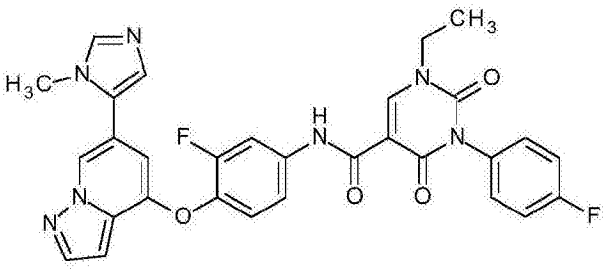
[0807]

化合物结构	Ex. No.	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	86	B	B
	87	B	B
	88	A	A
	89	B	A
	90	B	A

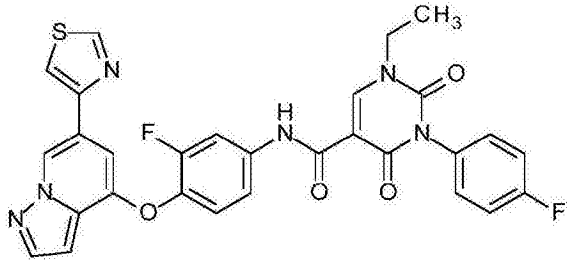
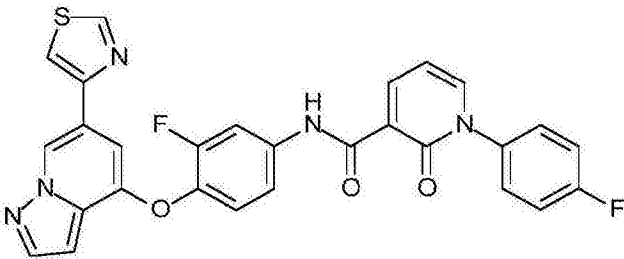
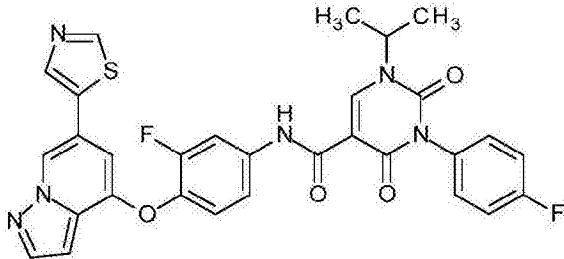
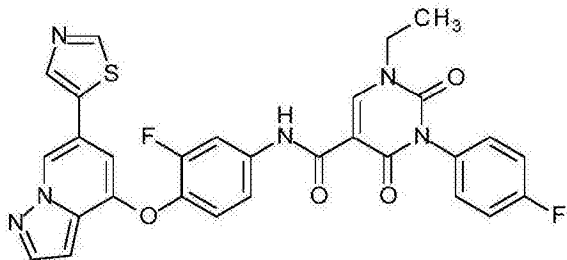
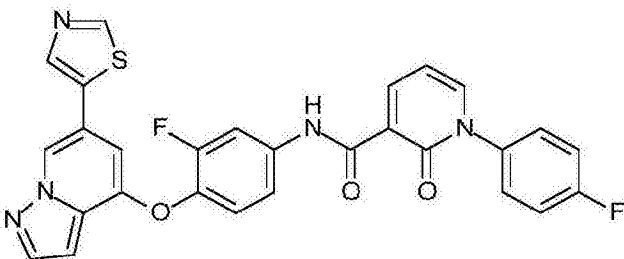
[0808]

化合物结构	Ex. No.	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	91	A	A
	92	B	A
	93	A	A
	94	A	A
	95	A	A

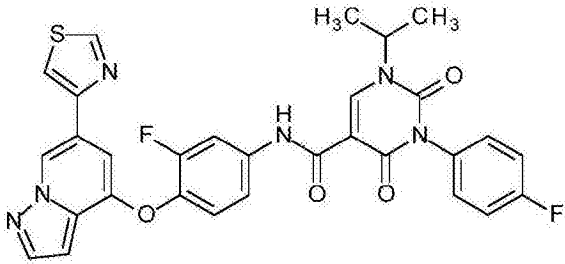
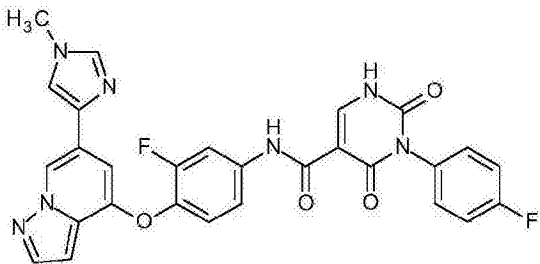
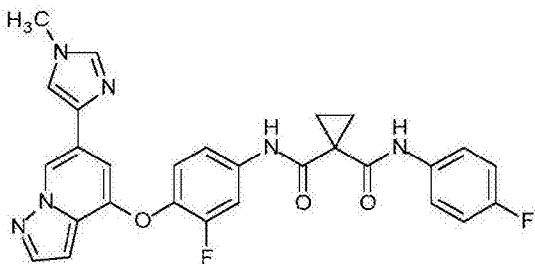
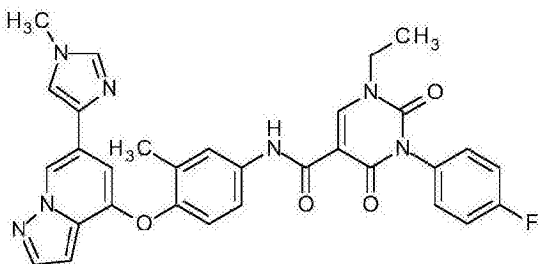
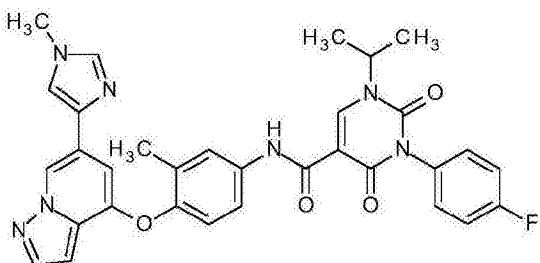
[0809]

化合物结构	Ex. No.	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	96	A	B
	97	B	A
	98	B	A
	99	A	A
	100	B	A

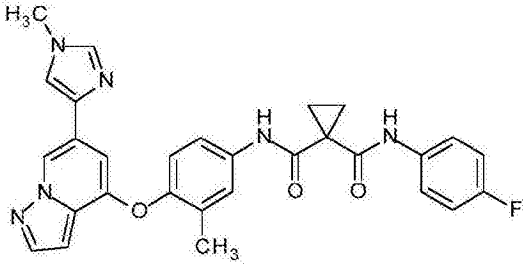
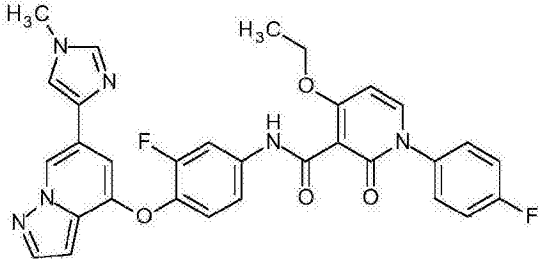
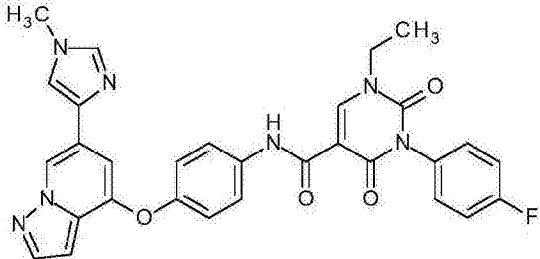
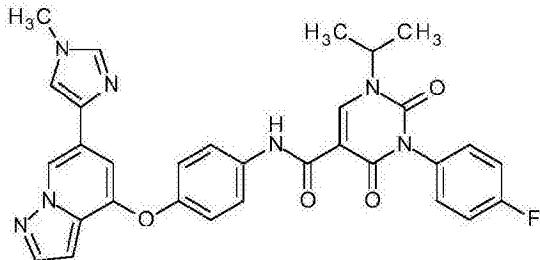
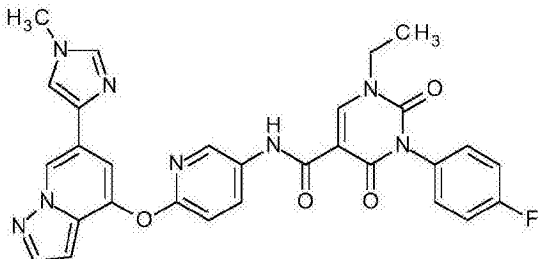
[0810]

化合物结构	Ex. No.	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	101	A	A
	102	A	A
	103	A	A
	104	A	A
	105	B	A

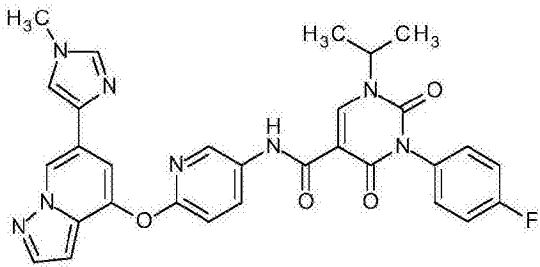
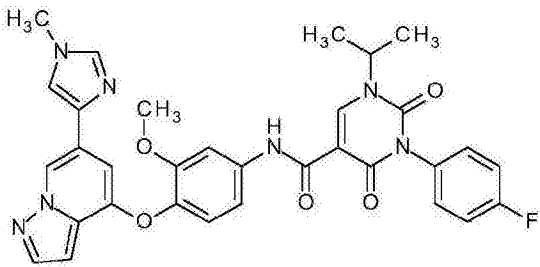
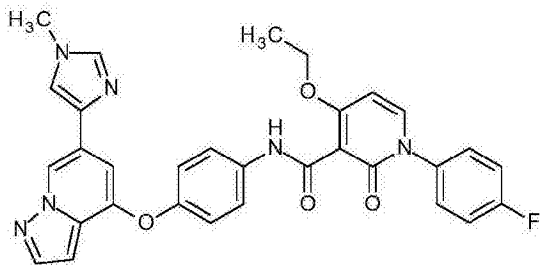
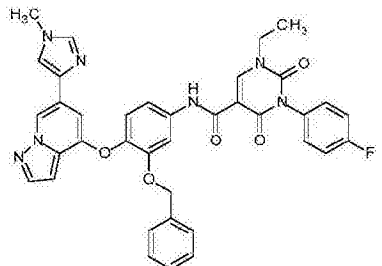
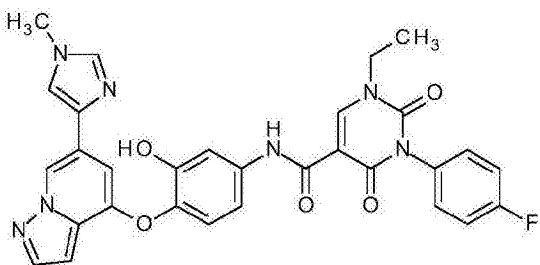
[0811]

化合物结构	Ex. No.	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	106	B	A
	107	A	A
	108	B	A
	109	B	A
	110	A	B

[0812]

化合物结构	Ex. No.	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	111	C	NT
	112	A	A
	113	A	A
	114	A	A
	115	B	A

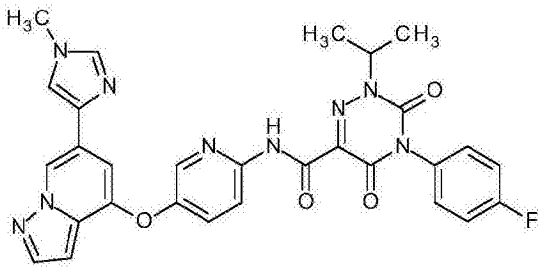
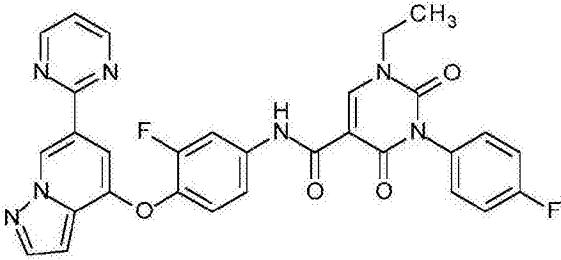
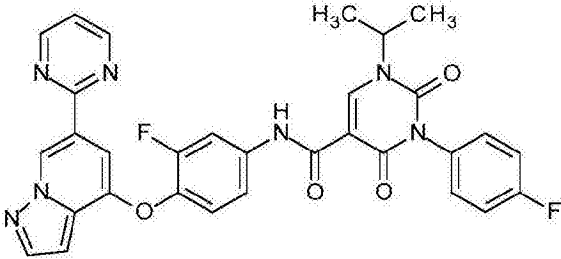
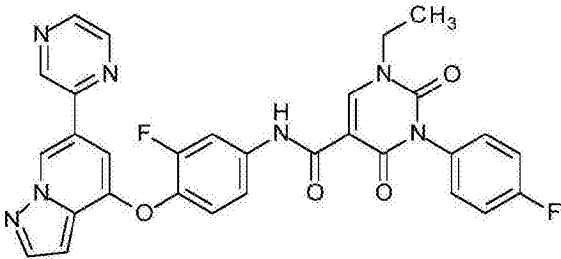
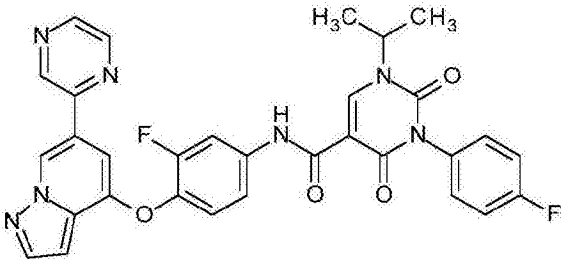
[0813]

化合物结构	Ex. No.	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	116	B	A
	117	C	NT
	118	B	A
	119	D	B
	120	B	B

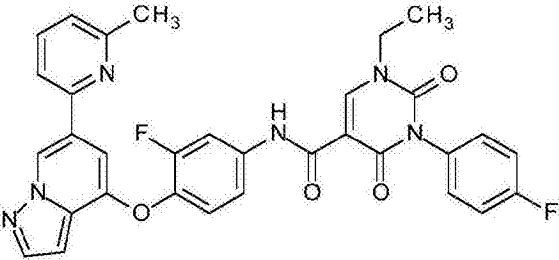
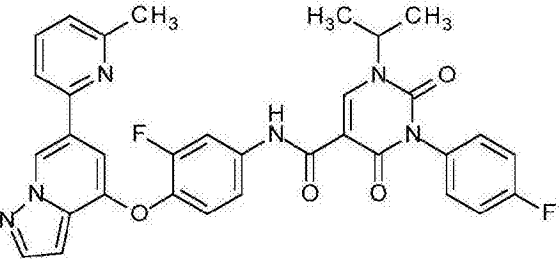
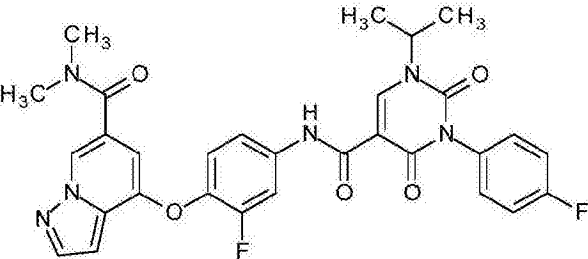
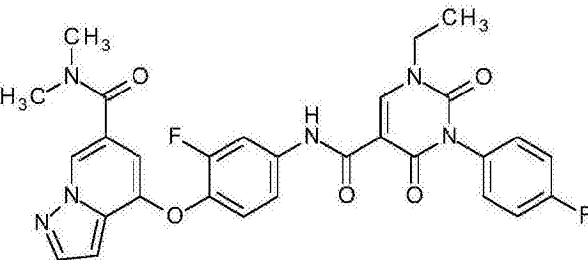
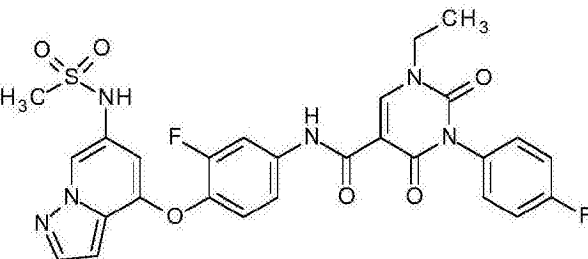
[0814]

化合物结构	Ex. No.	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	121	D	B
	122	B	B
	123	B	A
	124	A	A
	125	C	A

[0816]

化合物结构	Ex. No.	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	131	B	A
	132	B	B
	133	B	B
	134	B	B
	135	B	B

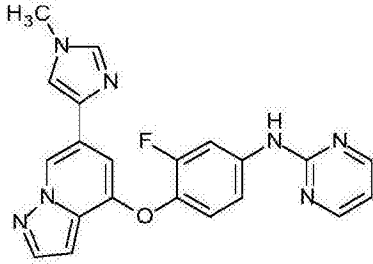
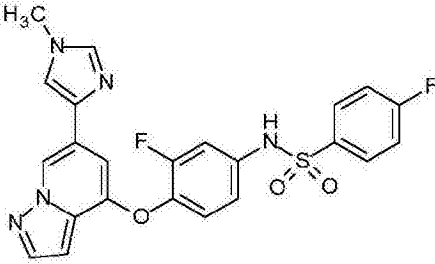
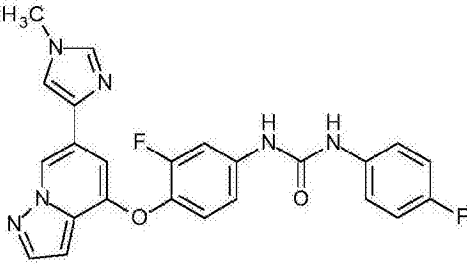
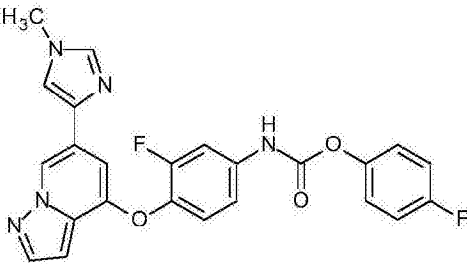
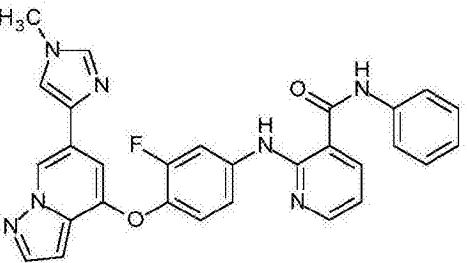
[0817]

化合物结构	Ex. No.	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	136	B	B
	137	B	B
	138	B	A
	139	C	A
	140	C	B

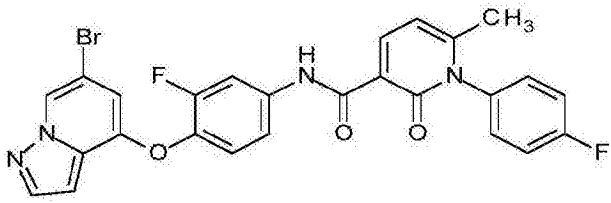
[0818]

化合物结构	Ex. No.	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	141	B	B
	142	A	A
	143	B	A
	144	C	NT
	145	C	NT

[0820]

化合物结构	Ex. No.	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	152	D	D
	153	D	D
	154	D	NT
	155	D	NT
	156	B	NT

[0821]

化合物结构	Ex. No.	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	157	C	B