



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106986857 B

(45)授权公告日 2019.07.05

(21)申请号 201610945205.6

(22)申请日 2014.02.18

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106986857 A

(43)申请公布日 2017.07.28

(30)优先权数据
2013-029563 2013.02.19 JP
2013-141246 2013.07.05 JP

(62)分案原申请数据
201480009261.8 2014.02.18

(73)专利权人 小野药品工业株式会社
地址 日本大阪府

(72)发明人 竹内淳 板谷敏 桥村计哉
井仓诚泰 东野胜人 康广彻也
长浦健

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105

代理人 曹立莉 何伟

(51)Int.Cl.
C07D 401/12(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)

(56)对比文件
CN 101717373 A,2010.06.02,
US 2012225057 A1,2012.09.06,
Min Sun等.Design, synthesis, and in
vitro antitumor evaluation of novel
diaryl.《European Journal of Medicinal
Chemistry》.2010,第45卷第2299-2306页.

审查员 张旋

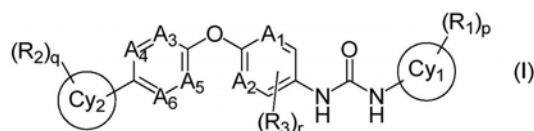
权利要求书1页 说明书139页

(54)发明名称

Trk抑制化合物

(57)摘要

本发明提供药物,其具有作为活性成分的化合物,该化合物具有在预防和/或治疗Trk相关的疾病(例如癌症、疼痛、瘙痒、下泌尿道障碍、哮喘、过敏性鼻炎、炎性肠病或查加斯病)中的Trk抑制活性。通式(I)所示的化合物(在该式中,所有符号与说明书中的符号表示同样的含义)、其盐、其N-氧化物、其溶剂合物或其前药用作药物成分,其在预防和/或治疗疼痛、瘙痒、下泌尿道障碍、哮喘、过敏性鼻炎、炎性肠病或查加斯病和其它所述病症中具有Trk抑制活性。



1.1- {2-[4-(2-氨基-5-氯-吡啶-3-基) 苯氧基]-嘧啶-5-基}-3-[2-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基) 苯基] 脲。

2.1- {2-[4-(2-氨基-5-氯-吡啶-3-基) 苯氧基]-嘧啶-5-基}-3-[2-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基) 苯基] 脲的盐。

3. 药物组合物, 其包含作为活性成分的1- {2-[4-(2-氨基-5-氯-吡啶-3-基) 苯氧基]-嘧啶-5-基}-3-[2-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基) 苯基] 脲或其盐。

4. 癌症的预防剂和/或治疗剂, 其包含作为活性成分的1- {2-[4-(2-氨基-5-氯-吡啶-3-基) 苯氧基]-嘧啶-5-基}-3-[2-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基) 苯基] 脲或其盐。

5. 权利要求4的预防剂和/或治疗剂, 其中所述癌症为前列腺癌、胰腺癌、乳腺癌、血液癌症、甲状腺癌、结肠癌、成神经细胞瘤或肺癌。

6.1- {2-[4-(2-氨基-5-氯-吡啶-3-基) 苯氧基]-嘧啶-5-基}-3-[2-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基) 苯基] 脲在制备癌症的预防剂和/或治疗剂中的用途。

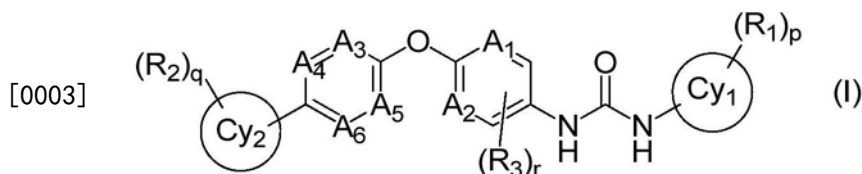
7. 权利要求6的用途, 其中所述癌症为前列腺癌、胰腺癌、乳腺癌、血液癌症、甲状腺癌、结肠癌、成神经细胞瘤或肺癌。

Trk抑制化合物

[0001] 本申请是中国发明专利申请(申请日:2014年2月18日;申请号:201480009261.8(国际申请号:PCT/JP2014/053683);发明名称:Trk抑制化合物)的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及Trk抑制化合物或其盐以及含有它们作为活性成分的药物。更具体地,本发明涉及通式(I)代表的Trk抑制化合物及其盐、其N-氧化物、其溶剂合物或其前药(此后称为“本发明化合物”),其中所有符号与说明书中所述的表示同样的含义,和涉及含有它们作为活性成分的药物。



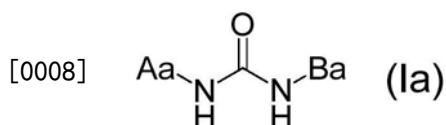
背景技术

[0004] 原肌球蛋白受体激酶(以下简称为“Trk”)家族被归类为受体酪氨酸激酶且包括TrkA、TrkB和TrkC,所述TrkA为神经生长因子(以下简称为NGF)的高亲和性受体,所述TrkB为脑源性神经营养因子(BDNF)和神经营养因子(以下简称为NT)-4/5的高亲和性受体,且所述TrkC为NT-3的高亲和性受体。所有Trk受体在神经组织中高表达并参与神经细胞功能的分化和维持(参见非专利文献1)。同时,已知NGF对周围神经中的TrkA的活化引发痛觉过敏(参见非专利文献2),并且基于使用抗NGF抗体的临床和非临床试验结果和使用低分子量Trk抑制剂的非临床试验结果,已经报道了TrkA牵涉于骨关节炎、慢性腰背痛、类风湿性关节炎、骨折、间质性膀胱炎和慢性胰腺炎的伤害性疼痛、神经性疼痛以及伴有两种上述疼痛类型的癌症疼痛中(参见非专利文献3-10)。此外,Trk受体表达于癌细胞,例如成神经细胞瘤、前列腺癌和胰腺癌)、炎性细胞(例如肥大细胞和嗜酸性粒细胞)、免疫活性细胞(例如T细胞和B细胞)和角蛋白细胞,且据报道可能参与癌细胞的增殖、迁移和转移、炎性疾病(例如溃疡性结肠炎和克罗恩氏病)、过敏性疾病(例如哮喘、鼻炎和特应性皮炎)和其他疾病(例如银屑病)(参见非专利文献11-15)。因此,具有Trk抑制活性的化合物可用于治疗伤害性疼痛、神经性疼痛和组合这两类疼痛的疼痛、癌症、炎性疾病、过敏性疾病和银屑病。

[0005] 因此,预期Trk抑制剂的研发可提供针对疼痛等的新型预防剂和/或治疗剂。

[0006] 同时,专利文献1公开了在受酪氨酸激酶调节的人或其他哺乳动物中治疗或预防疾病的方法,包括向有此需要的人或其他哺乳动物给药下式(Ia)的化合物、其盐、其异构体或前药。

[0007] 通式(Ia)如下所示:



[0009] 其中Aa选自:下列(i)-(iii)等;

[0010] (i) 苯基,其任选地被1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自: Ra^1 、 ORa^1 、卤素等;

[0011] (ii) 萘基,其任选地被1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自: Ra^1 、 ORa^1 、卤素等;

[0012] (iii) 5-至6-元单环杂芳基,其任选地被1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自: Ra^1 、 ORa^1 、卤素等且其具有1-3个独立地选自以下的杂原子:O、N和S;

[0013] Ba选自:下列(i)-(iii)等;

[0014] (i) 苯基,其任选地被1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自: $-La-Ma$ 、 C_1-C_5 直链或支链烷基、卤素等;

[0015] (ii) 萘基,其任选地被1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自: $-La-Ma$ 、 C_1-C_5 直链或支链烷基、卤素等;

[0016] (iii) 5-至6-元单环杂芳基,其任选地被1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自: $-La-Ma$ 、 C_1-C_5 直链或支链烷基、卤素等且其具有1-3个独立地选自以下的杂原子:O、N和S;

[0017] La选自: $-(CH_2)_{ma}-O-(CH_2)_{1a}-$ 、 $-(CH_2)_{ma}-C(O)-(CH_2)_{1a}-$ 等,其中变量 ma 和 $1a$ 是独立地选自0-4的整数;

[0018] Ma选自:下列(i)-(iii)等;

[0019] (i) 苯基,其任选地被1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自: Ra^1 、 ORa^1 、卤素等;

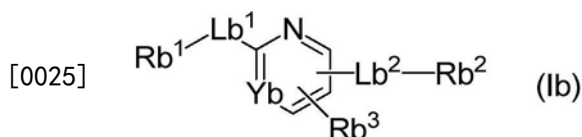
[0020] (ii) 萘基,其任选地被1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自: Ra^1 、 ORa^1 、卤素等;

[0021] (iii) 5-至6-元单环杂芳基,其任选地被1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自: Ra^1 、 ORa^1 、卤素等且其具有1-3个独立地选自以下的杂原子:O、N和S;

[0022] 其中 Ra^1 独立地选自:(a) 氢,(b) C_1-C_6 烷基,(c) 苯基,(d) 5-至6-元单环杂芳基或8-至10-元双环杂芳基,其均具有1至4个选自以下的杂原子:O、N和S,(e) C_1-C_3 烷基-苯基和(f) 烷基-杂芳基,其具有1至4个选自以下的杂原子:O、N和S;当 Ra^1 不是氢时,其任选地被1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自: C_1-C_5 直链、支链或环状烷基、 C_1-C_3 烷氧基、羟基、氨基、 C_1-C_3 烷基氨基、 C_2-C_6 二烷基氨基、卤素、氰基和硝基;且所述基团的定义被简要概括。

[0023] 专利文献1公开:本文化合物抑制KDR并因此用于治疗人或其他哺乳动物中由VEGF诱导的信号转导途径所介导的疾病的方法,尤其是视网膜病变或早产儿视网膜病变。但是,它并未公开或暗示本文所公开的化合物具有Trk抑制活性且专利文献1并没有具体公开本发明化合物。

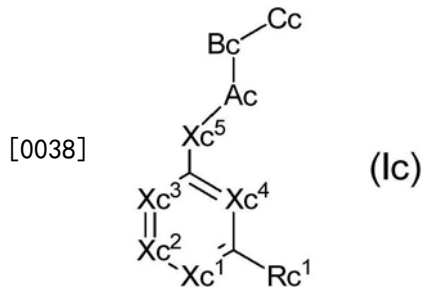
[0024] 专利文献2公开了通式(Ib)代表的化合物:



[0026] 其中:

[0027] Yb是N或CH;

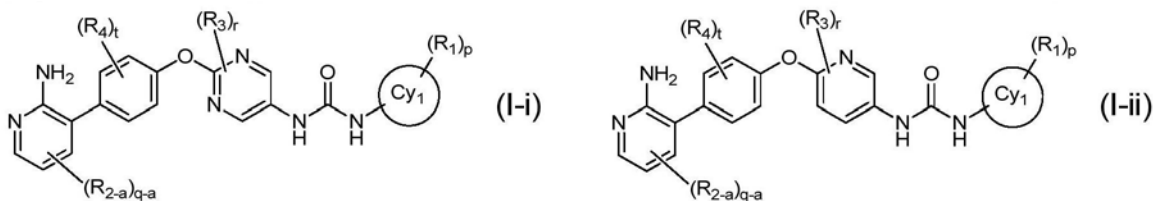
- [0028] Lb¹是键、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-等；
- [0029] Lb²是键、-NHC(O)NH-、-NHC(O)-等；
- [0030] Rb¹是(i) Rb⁵或(ii) C₁-C₆烷基,其任选地被一个或多个卤素、Rb⁵等取代；
- [0031] Rb²是(i) C₁-C₆烷基或(ii) 芳基或杂芳基,它们各自任选地被一个或多个以下取代基取代:卤素、Rb⁹、ORb⁹、SRb⁹、N(Rb⁹)₂、C(O)Rb⁹等；
- [0032] Rb³是氢、卤素、C₁-C₆烷基等；
- [0033] Rb⁵是环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,它们各自任选地被一个或多个以下取代基取代:卤素、ORb⁶、N(Rb⁶)₂、Rb⁷、ORb⁷等；
- [0034] Rb⁷是环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,它们各自任选地被一个或多个以下取代基取代:卤素、羟基、N(Rb⁶)₂等;和
- [0035] 各Rb⁶独立地为氢或C₁-C₄烷基(所述基团的定义被简要概括),
- [0036] 其互变异构体、对映异构体、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、络合物或前药,作为内源性肌营养相关蛋白(utrophin)正调节物起作用。但是,该文献并未公开或暗示所述化合物具有Trk抑制活性。此外,专利文献2并未具体公开本发明化合物。
- [0037] 此外,专利文献3公开了通式(Ic)所代表的化合物:



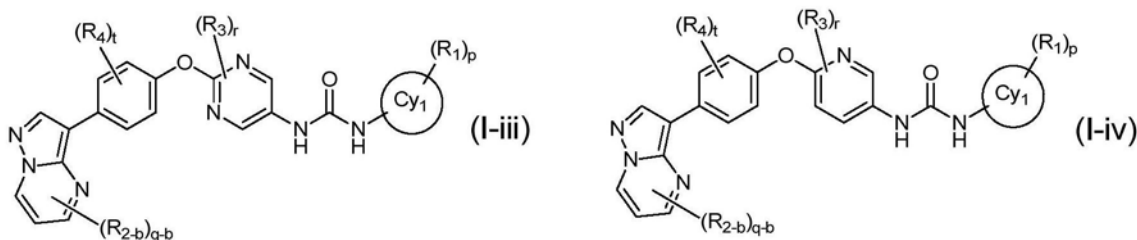
- [0039] 其中:
- [0040] Ac和Cc各自独立地选自:芳基和杂芳基,它们均可任选被取代;
- [0041] Bc选自:-N(H)C(O)N(H)-和-N(H)C(O)N(H)CH₂-;
- [0042] Xc¹-Xc⁴各自独立地选自:C(Rc²)和N且Xc¹-Xc⁴中至少一个为N;
- [0043] Xc⁵是C(Rc³)(Rc⁴)、N(Rc³)、O或S(O)_{mc};且
- [0044] Rc¹选自:杂芳基和杂环烷基,它们均可任选被取代(所述基团的定义被简要概括),
- [0045] 其盐或酯或其前药,具有B-Raf抑制活性。但是,该文献并未公开或暗示所述化合物具有Trk抑制活性。此外,专利文献3并未公开本发明化合物。
- [0046] 迄今已知的Trk抑制化合物并没有以“脲基团-环-O-环-环”为特征的化学结构,而该结构为本发明化合物的结构。
- [0047] 专利文献1:WO 2003/068228
- [0048] 专利文献2:WO 2010/057833
- [0049] 专利文献3:WO 2007/076473
- [0050] 非专利文献1:Annual Review of Biochemistry,72,609-642,2003
- [0051] 非专利文献2:Trends in药理学Sciences,27,85-91,2006
- [0052] 非专利文献3:New England Journal of Medicine,363,1521-1531,2010
- [0053] 非专利文献4:Pain,152,2248-2258,2011

- [0080] (6) $-SO_2NR_7R_8$;
- [0081] (7) $-C(O)OR_9$;
- [0082] (8) $-NR_{10}C(O)R_{11}$;
- [0083] (9) $-C(O)NR_{12}R_{13}$;
- [0084] (10) $-OR_{14}$;
- [0085] (11) $-NR_{15}R_{16}$;
- [0086] (12) 氰基;或
- [0087] (13) 硝基;
- [0088] R_5 代表:
- [0089] (1) 卤素;
- [0090] (2) $-S(O)_{m2}R_{17}$;
- [0091] (3) $-SO_2NR_{18}R_{19}$;
- [0092] (4) $-C(O)OR_{20}$;
- [0093] (5) $-NR_{21}C(O)R_{22}$;
- [0094] (6) $-C(O)NR_{23}R_{24}$;
- [0095] (7) $-OR_{25}$;
- [0096] (8) $-NR_{26}R_{27}$;
- [0097] (9) 氰基;
- [0098] (10) 硝基;或
- [0099] (11) C1-3烷基,其任选地被选自以下的取代基取代:(i) 卤素,(ii) 羟基和(iii) 氧代基团;
- [0100] 当存在两个 R_5 基团,则该 R_5 基团可独立地相同或不同;
- [0101] 此外,当两个 R_5 基团各自独立地为C1-3烷基或羟基并且 R_5 基团连接至C5-6单环碳环或5-至6-元单环杂环上彼此相邻的碳原子时,则该 R_5 基团可一起形成环;
- [0102] R_6 - R_{27} 各自独立地表示(1) 氢原子或(2) C1-6烷基,其任选的被(i) 卤素或(ii) 羟基取代;
- [0103] 当 R_{18} 和 R_{19} 各自独立地为C1-6烷基时, R_{18} 和 R_{19} 基团可一起形成环;
- [0104] R_2 代表:
- [0105] (1) 卤素;
- [0106] (2) C1-6烷基,其任选地被以下基团所取代:(i) 卤素或(ii) 羟基;
- [0107] (3) C3-6环烷基,其任选地被以下基团所取代:(i) 卤素或(ii) 羟基;
- [0108] (4) C1-6烷氧基,其任选地被卤素取代;
- [0109] (5) $-NR_{28}R_{29}$;
- [0110] (6) 3-至7-元单环杂环;或
- [0111] (7) $-O-$ (3-至7-元单环杂环);
- [0112] R_{28} 和 R_{29} 各自独立地表示(1) 氢原子或(2) C1-6烷基,其任选地被以下基团所取代:(i) 卤素或(ii) 羟基;
- [0113] A_1 和 A_2 各自独立地表示 $=CR_3-$ 或 $=N-$;
- [0114] A_3 、 A_4 、 A_5 和 A_6 各自独立地表示 $=CR_4-$ 或 $=N-$;

- [0115] R_3 和 R_4 各自独立地表示氢原子或卤素；
- [0116] m_1 代表0至2的整数；
- [0117] m_2 代表0至2的整数；
- [0118] p 代表0至7的整数；
- [0119] q 代表0至7的整数；
- [0120] r 代表0至2的整数；
- [0121] 前提是，当 p 、 q 和 r 分别表示2或更大的整数时， R_1 、 R_2 和 R_3 基团可各自独立地相同或不同；
- [0122] [2]根据上述[1]的化合物，其中该环 Cy_2 是5-至10-元单环芳族杂环或双环芳族杂环，不包括杂环1,3-噻唑-5-基基团；
- [0123] [3]根据上述[1]或[2]的化合物，其中上述环 Cy_2 是吡啶环、嘧啶环、吡唑并嘧啶环、咪唑并吡嗪环、咪唑并吡啶环、吡咯并吡啶环、咪唑并吡嗪环或吡唑并吡啶环；
- [0124] [4]根据上述[1]-[3]中任一项的化合物，其中 A_1 和 A_2 中的一个是 $=N-$ 而另一个为 $=CH-$ 或两者都为 $=N-$ ，且 A_3 、 A_4 、 A_5 和 A_6 是 $=CH-$ ；
- [0125] [5]根据上述[1]的化合物，其中上述通式(I)用通式(I-i)或通式(I-ii)表示：
- [0126]



- [0127] 其中 R_{2-a} 代表的含义与 R_2 相同； $q-a$ 代表0-3的整数； t 代表0-4的整数；且其他符号代表的含义与上述[1]相同，前提是，当 $q-a$ 和 t 表示2或更大的整数时， R_{2-a} 和 R_4 基团可各自独立地相同或不同；
- [0128] [6]根据上述[5]的化合物，其中 R_{2-a} 是3-至7-元单环杂环；
- [0129] [7]根据上述[1]的化合物，其中所述通式(I)用通式(I-iii)或通式(I-iv)表示：
- [0130]



- [0131] 其中 R_{2-b} 代表的含义与 R_2 相同； $q-b$ 代表0-4的整数；且其他符号代表的含义与上述[1]和[5]相同，前提是，当 $q-b$ 代表2或更大的整数时， R_{2-b} 基团可各自独立地相同或不同；
- [0132] [8]根据上述[7]的化合物，其中 R_{2-b} 是3-至7-元单环杂环；
- [0133] [9]根据上述[1]-[8]中任一项的化合物，其中所述环 Cy_1 是苯环或5-至6-元单环芳族杂环；
- [0134] [10]根据上述[9]的化合物，其中所述环 Cy_1 是苯环、吡啶环或吡嗪环；
- [0135] [11]药物组合物，其包含作为活性成分的上述[1]的通式(I)化合物、其盐、其N-氧

化物、其溶剂合物或其前药；

[0136] [12]根据上述[11]的组合物,其为Trk抑制剂；

[0137] [13]根据上述[11]的组合物,其为Trk相关疾病的预防剂和/或治疗剂；

[0138] [14]根据上述[13]的组合物,其中所述Trk相关疾病是癌症、疼痛、瘙痒、下泌尿道功能障碍、哮喘、过敏性鼻炎、炎性肠病或查加斯病；

[0139] [15]根据上述[14]的组合物,其中所述疼痛为骨关节炎疼痛、癌症疼痛、慢性腰背痛、骨质疏松的腰背痛、骨折疼痛、类风湿性关节炎疼痛、神经性疼痛、带状疱疹后疼痛、糖尿病神经病变疼痛、纤维肌痛、胰腺炎痛、间质性膀胱炎痛、子宫内膜异位症疼痛、肠易激综合征疼痛、偏头痛、手术后疼痛或牙髓炎疼痛；

[0140] [16]药物,其为上述[1]的通式(I)化合物、其盐、其N-氧化物、其溶剂合物或其前药与选自以下药物中的至少一种的组合:对乙酰氨基酚、非甾体抗炎药、阿片类药物、抗抑郁药、抗癫痫药、N-甲基-D-天冬氨酸拮抗剂、肌肉松弛药、抗心律不齐药、类固醇和二碳磷酸盐化合物；

[0141] [17]预防和/或治疗Trk相关疾病的方法,包括给药患者有效量的上述[1]的通式(I)化合物、其盐、其N-氧化物、其溶剂合物或其前药；

[0142] [18]用于预防和/或治疗Trk相关疾病的上述[1]的通式(I)化合物、其盐、其N-氧化物、其溶剂合物或其前药；

[0143] [19]抑制Trk的方法,包括给药患者有效量的上述[1]的通式(I)化合物、其盐、其N-氧化物、其溶剂合物或其前药；

[0144] [20]上述[1]的通式(I)化合物、其盐、其N-氧化物、其溶剂合物或其前药在制备用于Trk相关疾病的预防剂和/或治疗剂中的用途；

[0145] [21]根据上述[1]-[5]中任一项的化合物,其为:

[0146] (1) 1-(2-(1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)吡啶-5-基)脲,

[0147] (2) 1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)吡啶-5-基)-3-(2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲,

[0148] (3) 1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)吡啶-5-基)-3-(5-(三氟甲基)-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)苯基)脲,

[0149] (4) 1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)吡啶-5-基)-3-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)脲,

[0150] (5) 1-(2-(1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(6-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)吡啶-3-基)脲,

[0151] (6) 1-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(6-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)吡啶-3-基)脲,

[0152] (7) 1-(6-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)吡啶-3-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲,

[0153] (8) 1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)吡啶-5-基)-3-(2-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲,

[0154] (9) 1-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡

啉-3-基) 苯氧基) 嘧啶-5-基) 脲,

[0155] (10) 1-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基) 苯氧基) 嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基) 苯基) 脲,

[0156] (11) 1-(2-(1H-吡唑-1-基)-4-(三氟甲基) 苯基)-3-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基) 苯氧基) 嘧啶-5-基) 脲,

[0157] (12) 1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基) 苯氧基) 嘧啶-5-基)-3-(2-氟-4-(三氟甲基) 苯基) 脲,

[0158] (13) 1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基) 苯氧基) 嘧啶-5-基)-3-(2-氯-4-(三氟甲基) 苯基) 脲,

[0159] (14) 1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基] 苯氧基}-5-嘧啶基)-3-{5-(三氟甲基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基] 苯基} 脲,

[0160] (15) 1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基) 苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[4-(三氟甲基)-2-联苯基] 脲,

[0161] (16) 1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基) 苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[4-(三氟甲基)-2-联苯基] 脲,

[0162] (17) 1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基) 苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基) 苯基] 脲,

[0163] (18) 1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基) 苯氧基]-5-嘧啶基}-3-{5-氯-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基] 苯基} 脲,

[0164] (19) 1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基) 苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2,4-双(三氟甲基) 苯基] 脲,

[0165] (20) 1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基] 苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基) 苯基] 脲,

[0166] (21) 1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基) 苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基) 苯基] 脲,

[0167] (22) 1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基] 苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基) 苯基] 脲,

[0168] (23) 1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基) 苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基) 苯基] 脲或

[0169] (24) 2-{{(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基] 苯氧基}-5-嘧啶基) 氨基甲酰基} 氨基)-N,N-二甲基-4-(三氟甲基) 苯磺酰胺;

[0170] [22] 根据上文[1]至[4]中任一项以及上文[7]的化合物, 其为:

[0171] (1) 1-(2-(4-(5-(氮杂环丁烷-1-基) 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基) 苯氧基) 嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基) 苯基) 脲,

[0172] (2) 1-(2-(4-(5-(氮杂环丁烷-1-基) 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基) 苯氧基) 嘧啶-5-基)-3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-(三氟甲基) 苯基) 脲,

[0173] (3) 1-(2-(4-(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基) 苯氧基) 嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基) 苯基) 脲,

[0174] (4) 1-(2-(4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基) 苯氧基) 嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-

基)-5-(三氟甲基)苯基)脲,

[0175] (5) 1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲,

[0176] (6) 1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲,

[0177] (7) 1-{2-[4-(5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲,

[0178] (8) 1-(2-{4-[5-(乙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[3'-甲基-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲,

[0179] (9) 1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲,

[0180] (10) 1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[3'-甲基-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲或

[0181] (11) 1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2'-甲基-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲;

[0182] [23]一种制品,其包含(1)药物组合物,其包含上述[1]的通式(I)化合物、其盐、其N-氧化物、其溶剂合物或其前药,(2)容器和(3)指明该组合物可用于预防和/或治疗Trk相关疾病的指导、说明、药品说明书或产品标签;

[0183] [24]根据上述[23]的制品,其中所述Trk相关疾病是疼痛;

[0184] [25]一种制品,其包含(1)药物组合物,其包含上述[1]的通式(I)化合物、其盐、其N-氧化物、其溶剂合物或其前药,(2)容器和(3)指明该组合物可用于预防和/或治疗Trk相关疾病的指导、说明、药品说明书或产品标签,与对乙酰氨基酚、非甾体抗炎药、阿片类药物、抗抑郁药、抗癫痫药、N-甲基-D-天冬氨酸拮抗剂、肌肉松弛药、抗心律不齐药、类固醇和/或二碳磷酸盐(bisphosphonate)化合物的组合;

[0185] [26]根据上述[25]的制品,其中所述Trk相关疾病是疼痛;

[0186] [27]一种制品,其包含(1)组合药物形成的药物组合物,其包含上述[1]的通式(I)化合物、其盐、其N-氧化物、其溶剂合物或其前药和对乙酰氨基酚、非甾体抗炎药、阿片类药物、抗抑郁药、抗癫痫药、N-甲基-D-天冬氨酸拮抗剂、肌肉松弛药、抗心律不齐药、类固醇和/或二碳磷酸盐化合物,(2)容器和(3)指明所述组合物可用于预防和/或治疗Trk相关疾病的指导、说明、药品说明书或产品标签;和

[0187] [28]根据上述[27]的制品,其中所述Trk相关疾病是疼痛。

[0188] 发明效果

[0189] 本发明化合物具有Trk抑制活性和良好的激酶选择性。此外,本发明化合物持续抑制NGF血管超渗透性。因此,本发明化合物可为Trk相关疾病,例如疼痛、瘙痒、下泌尿道功能障碍、哮喘、过敏性鼻炎、炎性肠病或查加斯病的预防剂和/或治疗剂。

[0190] 发明详述

[0191] 实施本发明的最佳方式

[0192] 本发明在下文中进行具体描述。

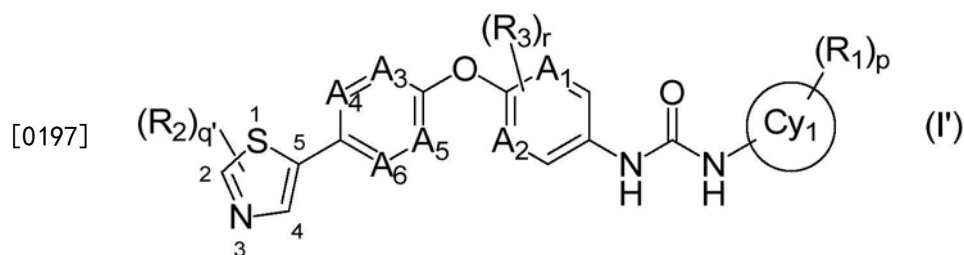
[0193] 在本发明中,“C3-10单环碳环或双环碳环”可包括,例如,环丙烷、环丁烷、环戊烷、

环己烷、环庚烷、环辛烷、环壬烷、环癸烷、环戊烯、环己烯、环庚烯、环辛烯、环戊二烯、环己二烯、环庚二烯、环辛二烯、苯、并环戊二烯、全氢并环戊二烯(perhydropentalene)、萹、全氢萹(perhydroazulene)、茛、全氢茛(perhydroindene)、茛满、萘、二氢萘、四氢萘和全氢萘(perhydronaphthalene)环。

[0194] 在本发明中,环C_{y1}中的“4-至10-元单环杂环或双环杂环”可包括,例如,氧杂环丁烷、氮杂环丁烷、吡咯烷、吡咯、咪唑、三唑、四唑、吡唑、吡啶、哌啶、哌嗪、吡嗪、噻啶、哒嗪、氮杂草、二氮杂草、呋喃、吡喃、氧杂草、噻吩、噻喃、硫杂草(thiepine)、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、呋咱、噁二唑、噁嗪、噁二嗪、氧氮杂草(oxazepine)、氧杂二氮杂草(oxadiazepine)、噻二唑、噻嗪、噻二嗪、硫氮杂草(thiazepine)、硫杂二氮杂草(thiadiazepine)、吡啶、异吡啶、吡嗪、苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并噻吩、异苯并噻吩、吡啶、喹啉、异喹啉、喹啉烷(quinolidine)、嘌呤、酞嗪、蝶啶、萘啶、喹啉、喹唑啉、噌啉、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并二氧杂环戊烯(benzodioxole)、苯并氧硫杂环戊烯(benzoxathiole)、色烯、苯并呋咱、苯并噻二唑、苯并三唑、吡咯啉、吡咯烷、咪唑啉、咪唑烷、三唑啉、三唑烷、四唑啉、四唑烷、吡唑啉、吡唑烷、二氢吡啶、四氢吡啶、二氢吡嗪、四氢吡嗪、二氢噻啶、四氢噻啶、全氢噻啶、二氢哒嗪、四氢哒嗪、全氢哒嗪、二氢氮杂草、四氢氮杂草、全氢氮杂草、二氢二氮杂草、四氢二氮杂草、全氢二氮杂草、二氢呋喃、四氢呋喃、二氢吡喃、四氢吡喃、二氢氧杂草、四氢氧杂草、全氢氧杂草、二氢噻吩、四氢噻吩、二氢噻喃、四氢噻喃、二氢硫杂草、四氢硫杂草、全氢硫杂草、二氢噁唑、四氢噁唑(噁唑烷)、二氢异噁唑、四氢异噁唑(异噁唑烷)、二氢噻唑、四氢噻唑(噻唑烷)、二氢异噻唑、四氢异噻唑(异噻唑烷)、二氢呋咱、四氢呋咱、二氢噁二唑、四氢噁二唑(噁二唑烷)、二氢噁嗪、四氢噁嗪、二氢噁二嗪、四氢噁二嗪、二氢氧氮杂草、四氢氧氮杂草、全氢氧氮杂草、二氢氧杂二氮杂草、四氢氧杂二氮杂草、全氢氧杂二氮杂草、二氢噻二唑、四氢噻二唑(噻二唑烷)、二氢噻嗪、四氢噻嗪、二氢噻二嗪、四氢噻二嗪、二氢硫氮杂草、四氢硫氮杂草、全氢硫氮杂草、二氢硫杂二氮杂草、四氢硫杂二氮杂草、全氢硫杂二氮杂草、吗啉、硫吗啉、氧硫杂环己烷、二氢吡啶、异二氢吡啶、二氢苯并呋喃、全氢苯并呋喃、二氢异苯并呋喃、全氢异苯并呋喃、二氢苯并噻吩、全氢苯并噻吩、二氢异苯并噻吩、全氢异苯并噻吩、二氢吡啶、全氢吡啶、二氢喹啉、四氢喹啉、全氢喹啉、二氢异喹啉、四氢异喹啉、全氢异喹啉、二氢酞嗪、四氢酞嗪、全氢酞嗪、二氢萘啶、四氢萘啶、全氢萘啶、二氢喹啉、四氢喹啉、全氢喹啉、二氢喹唑啉、四氢喹唑啉、全氢喹唑啉、二氢噌啉、四氢噌啉、全氢噌啉、苯并氧硫杂环己烷、二氢苯并噁嗪、二氢苯并噻嗪、吡嗪并吗啉、二氢苯并噁唑、全氢苯并噁唑、二氢苯并噻唑、全氢苯并噻唑、二氢苯并咪唑、全氢苯并咪唑、二氧戊环、二氧杂环己烷、二氧杂茛满、苯并二氧杂环己烷、硫代色满(thiochromane)、二氢苯并二氧杂环己烯、二氢苯并氧硫杂环己烯(dihydrobenzoxathiine)、色满、吡唑并噻啶、咪唑并哒嗪、咪唑并吡啶、吡咯并吡啶、咪唑并吡嗪、吡唑并吡啶、吡唑并噻啶、咪唑并吡啶和三唑并吡啶环。

[0195] 在本发明中,环C_{y2}中的“4-至10-元单环杂环或双环杂环,不包括杂环1,3-噻唑-5-基”与上述环C_{y1}中的“4-至10-元单环杂环或双环杂环”具有相同的含义,不包括杂环1,3-噻唑-5-基。

[0196] 在本发明中,其中环Cy₂是“4-至10-元单环杂环或双环杂环,不包括杂环1,3-噻唑-5-基基团”的化合物对应的是通式(I)化合物,但不包括下列通式(I')化合物:



[0198] 其中q'代表0-2的整数,且其他符号代表的含义与上述[1]相同,前提是,当q'代表2时,R₂基团可各自独立地相同或不同。

[0199] 在本发明中,“卤素”可包括氟、氯、溴和碘。

[0200] 在本发明中,“C1-6烷基”可包括,例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、异丁基、戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1-甲基-1-乙基丙基、2-甲基-2-乙基丙基、1-乙基丁基、2-乙基丁基和1,1-二甲基戊基。

[0201] 在本发明中,“C2-6烯基”可包括,例如,乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、3-甲基-1-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、3-甲基-3-丁烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基和5-己烯基。

[0202] 在本发明中,“C2-6炔基”可包括,例如,乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、3-甲基-1-丁炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基和5-己炔基。

[0203] 在本发明中,“C5-6单环碳环”可包括,例如,环戊烷、环己烷、环戊烯、环己烯、环戊二烯、环己二烯和苯环。

[0204] 在本发明中,“5-至6-元单环杂环”可包括,例如,吡咯、咪唑、三唑、四唑、吡唑、吡啶、哌啶、哌嗪、吡嗪、嘧啶、哒嗪、呋喃、吡喃、噻吩、噻喃、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、呋咱、噁二唑、噁嗪、噁二嗪、噻二唑、噻嗪、噻二嗪、吡咯啉、吡咯烷、咪唑啉、咪唑烷、三唑啉、三唑烷、四唑啉、四唑烷、吡唑啉、吡唑烷、二氢吡啶、四氢吡啶、二氢吡嗪、四氢吡嗪、二氢嘧啶、四氢嘧啶、全氢嘧啶、二氢哒嗪、四氢哒嗪、全氢哒嗪、二氢呋喃、四氢呋喃、二氢吡喃、四氢吡喃、二氢噻吩、四氢噻吩、二氢噻喃、四氢噻喃、二氢噁唑、四氢噁唑(噁唑烷)、二氢异噁唑、四氢异噁唑(异噁唑烷)、二氢噻唑、四氢噻唑(噻唑烷)、二氢异噻唑、四氢异噻唑(异噻唑烷)、二氢呋咱、四氢呋咱、二氢噁二唑、四氢噁二唑(噁二唑烷)、二氢噁嗪、四氢噁嗪、二氢噁二嗪、四氢噁二嗪、二氢噻二唑、四氢噻二唑(噻二唑烷)、二氢噻嗪、四氢噻嗪、二氢噻二嗪、四氢噻二嗪、吗啉、硫吗啉和氧硫杂环己烷环。

[0205] 在本发明中,“C1-3烷基”包括甲基、乙基、正丙基和异丙基。

[0206] 在本发明中,“C3-6环烷基”包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0207] 在本发明中,“C1-6烷氧基”可包括,例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、1-甲基丙氧基、叔丁氧基、异丁氧基、戊氧基、1-甲基丁氧基、2-甲基丁氧基、3-甲基丁氧基、1,1-二甲基丙氧基、1,2-二甲基丙氧基、2,2-二甲基丙氧基、己氧基、1-甲基戊氧基、2-

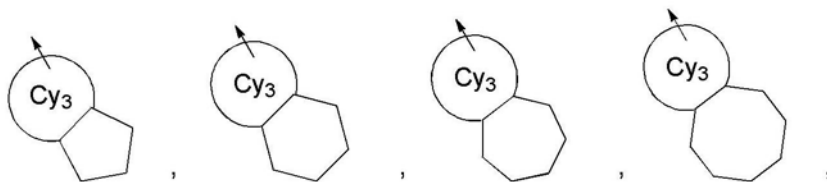
甲基戊氧基、3-甲基戊氧基、4-甲基戊氧基、1,1-二甲基丁氧基、1,2-二甲基丁氧基、1,3-二甲基丁氧基、1-甲基-1-乙基丙氧基、1-甲基-2-乙基丙氧基、1,2-二甲基丁氧基、2,2-二甲基丁氧基、1-乙基-2-甲基丙氧基、2-乙基-2-甲基丙氧基和1-乙基丁氧基。

[0208] 在本发明中，“3-至7-元单环杂环”可包括，例如，氮丙啶、氧杂环丁烷、氮杂环丁烷、吡咯、咪唑、三唑、四唑、吡唑、吡啶、哌啶、哌嗪、吡嗪、嘧啶、哒嗪、氮杂草、二氮杂草、呋喃、吡喃、氧杂草、噻吩、噻喃、硫杂草、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、呋咱、噁二唑、噁嗪、噁二嗪、氧氮杂草、氧二氮杂草、噻二唑、噻嗪、噻二嗪、硫氮杂草、硫二氮杂草、吡咯啉、吡咯烷、咪唑啉、咪唑烷、三唑啉、三唑烷、四唑啉、四唑烷、吡唑啉、吡唑烷、二氢吡啶、四氢吡啶、二氢吡嗪、四氢吡嗪、二氢嘧啶、四氢嘧啶、全氢嘧啶、二氢哒嗪、四氢哒嗪、全氢哒嗪、二氢氮杂草、四氢氮杂草、全氢氮杂草、二氢二氮杂草、四氢二氮杂草、全氢二氮杂草、二氢呋喃、四氢呋喃、二氢吡喃、四氢吡喃、二氢氧杂草、四氢氧杂草、全氢氧杂草、二氢噻吩、四氢噻吩、二氢噻喃、四氢噻喃、二氢硫杂草、四氢硫杂草、全氢硫杂草、二氢噁唑、四氢噁唑(噁唑烷)、二氢异噁唑、四氢异噁唑(异噁唑烷)、二氢噻唑、四氢噻唑(噻唑烷)、二氢异噻唑、四氢异噻唑(异噻唑烷)、二氢呋咱、四氢呋咱、二氢噁二唑、四氢噁二唑(噁二唑烷)、二氢噁嗪、四氢噁嗪、二氢噁二嗪、四氢噁二嗪、二氢氧氮杂草、四氢氧氮杂草、全氢氧氮杂草、二氢氧杂二氮杂草、四氢氧杂二氮杂草、全氢氧杂二氮杂草、二氢噻二唑、四氢噻二唑(噻二唑烷)、二氢噻嗪、四氢噻嗪、二氢噻二嗪、四氢噻二嗪、二氢硫氮杂草、四氢硫氮杂草、全氢硫氮杂草、二氢硫杂二氮杂草、四氢硫杂二氮杂草、全氢硫杂二氮杂草、吗啉、硫吗啉和氧硫杂环己烷环。

[0209] 在本发明中，“5-至10-元单环芳族杂环或双环芳族杂环，不包括杂环1,3-噻唑-5-基基团”可包括，例如，吡咯、咪唑、三唑、四唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、氮杂草、二氮杂草、呋喃、氧杂草、噻吩、硫杂草、噁唑、异噁唑、异噻唑、呋咱、噁二唑、氧氮杂草、氧杂二氮杂草、噻二唑、吡啶、异吡啶、吡嗪、苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并噻吩、异苯并噻吩、吡啶、喹啉、异喹啉、喹啉烷、嘌呤、酞嗪、蝶啶、茶啶、喹喔啉、喹唑啉、噌啉、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并呋咱、苯并噻二唑、苯并三唑、吡唑并嘧啶、咪唑并哒嗪、咪唑并吡啶、吡咯并吡啶、咪唑并吡嗪、吡唑并吡啶、吡唑并嘧啶、咪唑并吡啶和三唑并吡啶环。

[0210] 在本发明中，“5-至6-元单环芳族杂环”可包括，例如，吡咯、咪唑、三唑、四唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、呋喃、噻吩、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、呋咱、噁二唑和噻二唑环。

[0211] 在本发明中，短句“此外，当两个R₅基团各自独立地为C₁-3烷基或羟基，并且R₅基团连接至C₅-6单环碳环或5-至6-元单环杂环上彼此相邻的碳原子时，它们可一起形成环”可表示，例如，以下基团：

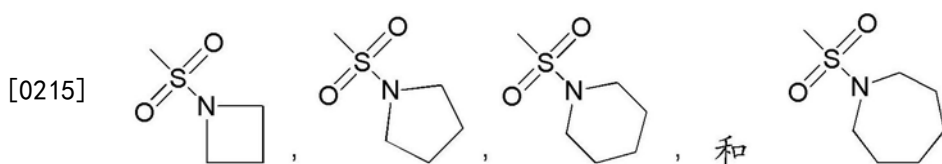


[0212]



[0213] 其中,环Cy₃代表C5-6单环碳环或5-至6-元单环杂环且箭头表示连接至该环Cy₁。

[0214] 在本发明中,短句“R₅是-SO₂NR₁₈R₁₉且当R₁₈和R₁₉各自独立地为C1-6烷基时,R₁₈和R₁₉可一起形成环”可表示,例如,以下基团:



[0216] 在本发明中,环Cy₁优选为C5-6单环碳环或5-至6-元单环杂环。

[0217] 在本发明中,环Cy₁更优选为环戊烷、环己烷、苯、吡喃、噻喃、吡咯烷、哌啶、哌嗪、咪唑啉、咪唑烷、吗啉、硫吗啉或5-至6-元单环芳族杂环。

[0218] 在本发明中,环Cy₁还优选为苯或5-至6-元单环芳族杂环。

[0219] 在本发明中,环Cy₁还更优选为苯、吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、呋喃、噻吩、噁唑、异噁唑、噻唑或异噻唑环。

[0220] 在本发明中,环Cy₁仍更优选为苯、咪唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶或哒嗪环。

[0221] 在本发明中,环Cy₁还更优选为苯、吡唑或吡啶环。

[0222] 在本发明中,环Cy₁还更优选为苯或吡啶环。

[0223] 在本发明中,环Cy₂优选为5-至10-元单环芳族杂环或双环芳族杂环,不包括杂环1,3-噻唑-5-基基团。

[0224] 在本发明中,环Cy₂更优选为吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吡咯、异吡咯、吡嗪、苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并噻吩、异苯并噻吩、吡唑、喹啉、异喹啉、喹啉烷、嘌呤、酞嗪、蝶啶、茶啶、喹喔啉、喹唑啉、噌啉、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并呋喃、苯并噻二唑、苯并三唑、吡唑并嘧啶、咪唑并哒嗪、咪唑并吡啶、吡咯并吡啶、咪唑并吡嗪、吡唑并吡啶、吡唑并嘧啶、咪唑并吡啶或三唑并吡啶环。

[0225] 在本发明中,环Cy₂还更优选为吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吡咯、异吡咯、吡嗪、吡唑、喹啉、异喹啉、喹啉烷、嘌呤、酞嗪、蝶啶、茶啶、喹喔啉、喹唑啉、噌啉、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并呋喃、苯并噻二唑、苯并三唑、吡唑并嘧啶、咪唑并哒嗪、咪唑并吡啶、吡咯并吡啶、咪唑并吡嗪、吡唑并吡啶、吡唑并嘧啶、咪唑并吡啶或三唑并吡啶环。

[0226] 在本发明中,环Cy₂仍更优选为吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吡唑并嘧啶、咪唑并哒嗪、咪唑并吡啶、吡咯并吡啶、咪唑并吡嗪、吡唑并吡啶、吡唑并嘧啶、咪唑并吡啶或三唑并吡啶环。

[0227] 在本发明中,环Cy₂还更优选为吡啶、嘧啶、吡唑并嘧啶、咪唑并哒嗪、咪唑并吡啶、

吡咯并吡啶、咪唑并吡嗪或吡啶并吡啶环。

[0228] 在本发明中,环 C_{y2} 最优选为吡啶或吡啶并咪唑环。

[0229] 在本发明中, R_1 优选为(1)卤素,(2)C1-3烷基,其任选地被卤素所取代,(3)苯环,其任选地被以下基团所取代:一个或两个 R_5 基团,(4)5-至6-元单环芳族杂环,其任选地被以下基团所取代:一个或两个 R_5 基团,(5)甲基磺酰基或(6)N,N-二甲基磺酰胺。

[0230] 在本发明中, R_1 更优选为(1)卤素,(2)甲基,(3)三氟甲基,(4)二氟甲基,(5)单氟甲基,(6)三氯甲基,(7)二氯甲基,(8)单氯甲基,(9)苯环,其任选地被以下基团所取代:一个或两个 R_5 基团,(10)吡咯、咪唑、三唑、四唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、呋喃、噻吩、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、呋喃、噁二唑或噻二唑环,其任选地被以下基团所取代:一个或两个 R_5 基团,(11)甲基磺酰基或(12)N,N-二甲基磺酰胺。

[0231] 在本发明中, R_1 还更优选地为(1)卤素,(2)甲基,(3)三氟甲基,(4)二氟甲基,(5)单氟甲基,(6)苯环,(7)茛满环,(8)甲苯基,(9)二甲基苯环,(10)咪唑、三唑、吡啶或吡啶环,其任选地被以下基团所取代:一个或两个 R_5 基团或(11)甲基磺酰基。

[0232] 在本发明中, R_1 还更优选地为(1)卤素,(2)三氟甲基,(3)二氟甲基,(4)苯环,(5)茛满环,(6)甲苯基,(7)二甲基苯环,(8)咪唑、三唑、吡啶或吡啶环,其任选地被以下基团所取代:一个或两个甲基、二氟甲基或三氟甲基或(9)甲基磺酰基。

[0233] 在本发明中, R_1 还更优选地为(1)三氟甲基,(2)二氟甲基,(3)苯环,(4)三唑、吡啶或吡啶环,其任选地被以下基团所取代:一个或两个甲基、二氟甲基或三氟甲基或(5)甲基磺酰基。

[0234] 在本发明中, R_1 最优选地为(1)三氟甲基或(2)三唑、吡啶或吡啶环,其任选地被以下基团所取代:一个或两个甲基、二氟甲基或三氟甲基。

[0235] 在本发明中, R_5 优选为(1)卤素,(2)甲基,其任选地被卤素所取代或(3)C1-3烷基,其任选地被以下基团所取代:羟基或氧代基团。

[0236] 在本发明中, R_5 更优选为甲基、三氟甲基、二氟甲基、乙酰基或羟基乙基。

[0237] 在本发明中, R_5 最优选为甲基、三氟甲基或二氟甲基。

[0238] 在本发明中, R_2 优选为(1)卤素,(2)C1-3烷基,其任选地被以下基团所取代:卤素或羟基,(3)C3-6环烷基,(4)C1-3烷氧基,(5)氨基,(6)甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基、正丁基氨基、仲丁基氨基、叔丁基氨基、异丁基氨基或二甲基氨基,其任选地被羟基所取代,(7)3-至7-元单环杂环或(8)-0-(3-至7-元单环杂环)。

[0239] 在本发明中, R_2 更优选为卤素、甲基、三氟甲基、二氟甲基、单氟甲基、羟基甲基、羟基乙基、2-甲基-羟基乙基、环丙基、甲氧基、乙氧基、氨基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、2-甲基-2-羟基丙基氨基、氧杂环丁基氧基、氮杂环丁烷环、吡咯烷环或哌啶环。

[0240] 在本发明中, R_2 还更优选地为卤素、甲基、环丙基、甲氧基、氨基、二甲基氨基、氧杂环丁基氧基、氮杂环丁烷环、吡咯烷环或哌啶环。

[0241] 在本发明中, R_2 还更优选地为卤素、甲基、氨基、氮杂环丁烷环或吡咯烷环。

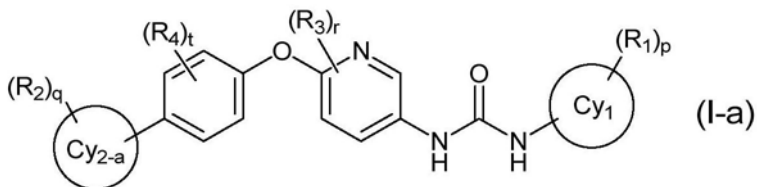
[0242] 在本发明中, R_2 最优选地为氟、氯、甲基、氨基或氮杂环丁烷环。

[0243] 在本发明中, R_3 优选为氢或氟且最优选为氢。

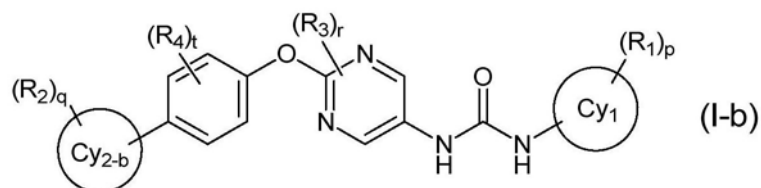
[0244] 在本发明中, R_4 优选为氢或氟且最优选为氢。

[0245] 在本发明中, R_6 优选为C1-3烷基,其任选地被卤素所取代。

- [0246] 在本发明中, R₆更优选为甲基、乙基或正丙基。
- [0247] 在本发明中, 优选地, R₇和R₈各自独立地为氢原子或C1-3烷基, 其任选地被羟基所取代。
- [0248] 在本发明中, 更优选地, R₇和R₈各自独立地为氢原子、甲基、乙基、正丙基、异丙基或2-羟基丙基。
- [0249] 在本发明中, 还更优选地, R₇和R₈各自独立地为氢原子、甲基、乙基或正丙基。
- [0250] 在本发明中, R₉优选为氢原子、甲基或乙基。
- [0251] 在本发明中, 优选地, R₁₀至R₁₆各自独立地为氢原子、甲基、乙基或正丙基。
- [0252] 在本发明中, R₁₇优选为C1-3烷基, 其任选地被卤素所取代。
- [0253] 在本发明中, R₁₇更优选为甲基、乙基或正丙基。
- [0254] 在本发明中, 优选地, R₁₈和R₁₉各自独立地为氢原子或C1-3烷基, 其任选地被羟基所取代。
- [0255] 在本发明中, 更优选地, R₁₈和R₁₉各自独立地为氢原子、甲基、乙基、正丙基、异丙基或2-羟基丙基。
- [0256] 在本发明中, 仍更优选地, R₁₈和R₁₉各自独立地为氢原子、甲基、乙基或正丙基。
- [0257] 在本发明中, R₂₀优选为氢原子、甲基或乙基。
- [0258] 在本发明中, 优选地, R₂₁至R₂₉各自独立地为氢原子、甲基、乙基或正丙基。
- [0259] 在本发明中, m₁优选为整数2。
- [0260] 在本发明中, m₂优选为整数2。
- [0261] 在本发明中, p优选为0-3的整数。
- [0262] 在本发明中, q优选为0-3的整数。
- [0263] 在本发明中, r优选为0-1的整数。
- [0264] 在本发明中, R_{2-a}和R_{2-b}各自独立地与R₂具有相同的含义且其优选地基团与R₂相同。
- [0265] 在本发明中, q-a优选为0-1的整数。
- [0266] 在本发明中, q-b优选为0-1的整数。
- [0267] 在本发明中, 所述通式 (I) 优选具有环Cy₁、环Cy₂、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R_{2-a}、R_{2-b}、m₁、m₂、p、q、r、t、q-a和q-b的优选定义的组合。
- [0268] 在本发明中, 作为通式 (I) 更优选为通式 (I-a) 或通式 (I-b) 所示的化合物、其盐、其N-氧化物、其溶剂合物或其前药:



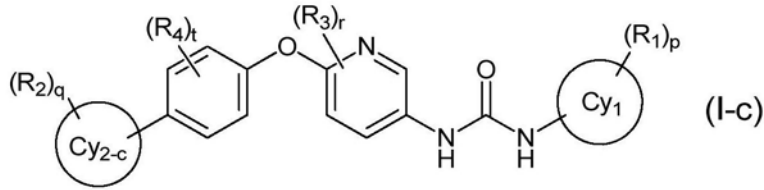
[0269]



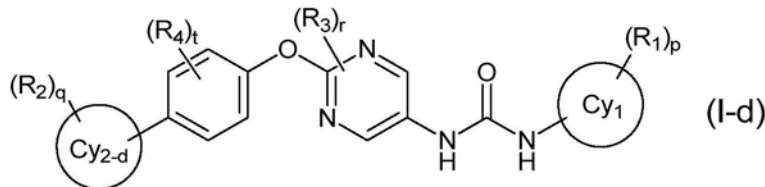
[0270] 其中环Cy_{2-a}和环Cy_{2-b}表示5-至10-元单环芳族杂环或双环芳族杂环, 不包括杂环

1,3-噻唑-5-基基团,且其他符号与上述[1]和[5]中所述的符号具有相同的含义。

[0271] 在本发明中,作为通式(I)还更优选地为通式(I-c)或通式(I-d)所示的化合物、其盐、其N-氧化物、其溶剂合物或其前药:

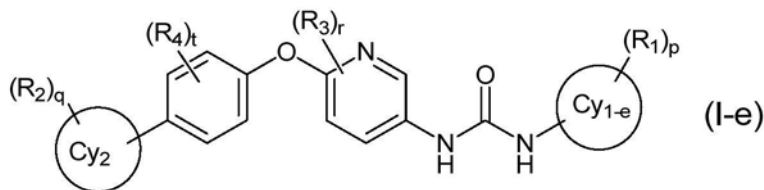


[0272]

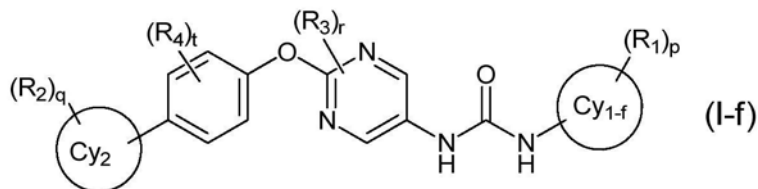


[0273] 其中环Cy_{2-c}和环Cy_{2-d}表示吡啶环、嘧啶环、吡唑并嘧啶环、咪唑并吡嗪环、咪唑并吡啶环、吡咯并吡啶环、咪唑并吡嗪环或吡唑并吡啶环,且其他符号与上述[1]和[5]中所述的符号具有相同的含义。

[0274] 在本发明中,作为通式(I)还更优选地为通式(I-e)或通式(I-f)所示的化合物、其盐、其N-氧化物、其溶剂合物或其前药:

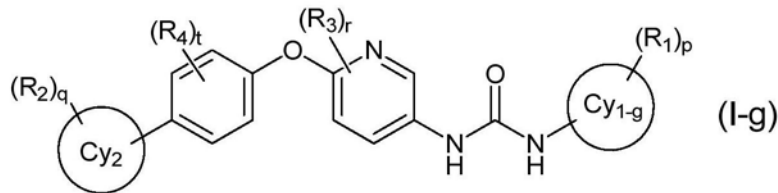


[0275]

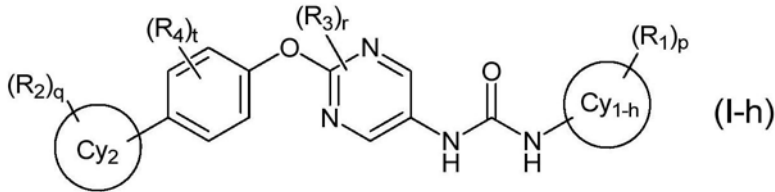


[0276] 其中环Cy_{1-e}和环Cy_{1-f}表示苯环或5-至6-元单环芳族杂环,且其他符号与上述[1]和[5]中所述的符号具有相同的含义。

[0277] 在本发明中,作为通式(I)还更优选地为通式(I-g)或通式(I-h)所示的化合物、其盐、其N-氧化物、其溶剂合物或其前药:

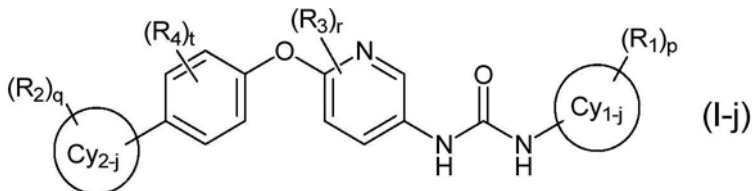


[0278]

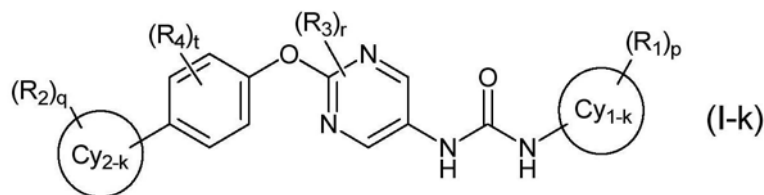


[0279] 其中环Cy_{1-g}和环Cy_{1-h}表示苯环、吡啶环或吡唑环,且其他符号与上述[1]和[5]中所述的符号具有相同的含义。

[0280] 在本发明中,作为通式(I)还更优选地为通式(I-j)或通式(I-k)所示的化合物、其盐、其N-氧化物、其溶剂合物或其前药:

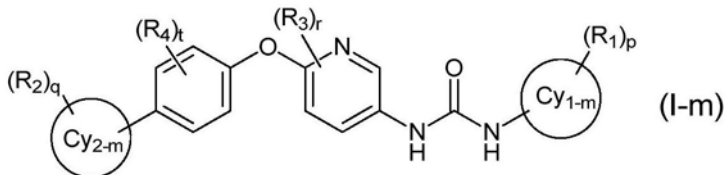


[0281]

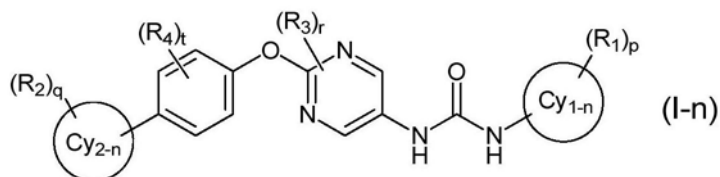


[0282] 其中环Cy_{2-j}和环Cy_{2-k}代表5-至10-元单环芳族杂环或双环芳族杂环,不包括杂环1,3-噻唑-5-基基团;环Cy_{1-j}和环Cy_{1-k}代表苯环或5-至6-元单环芳族杂环;和其他符号与上述[1]和[5]中所述的符号具有相同的含义。

[0283] 在本发明中,作为通式(I)还更优选地为通式(I-m)或通式(I-n)所示的化合物、其盐、其N-氧化物、其溶剂合物或其前药:



[0284]



[0285] 其中环Cy_{2-m}和环Cy_{2-n}表示吡啶环、嘧啶环、吡唑并嘧啶环、咪唑并吡啶环、咪唑并吡啶环、吡咯并吡啶环、咪唑并吡啶环或吡唑并吡啶环;环Cy_{1-m}和环Cy_{1-n}代表苯环、吡啶环

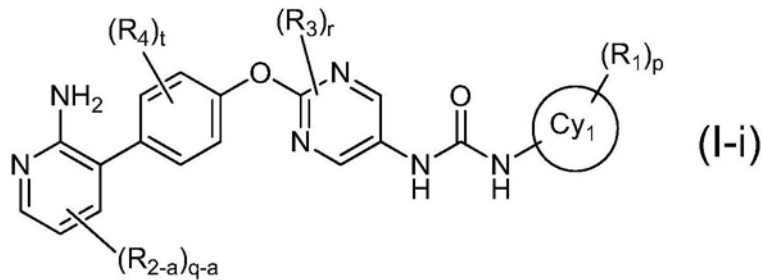
或吡啶环；和其他符号与上述[1]和[5]中所述的符号具有相同的含义。

[0286] 在本发明中，其中作为通式 (I-n) 所示的 Cy_{2-n} 是嘧啶环的化合物优选为下文实施例16-1至实施例16-8中所述的任意的本发明化合物、其盐、其N-氧化物、其溶剂合物或其前药。

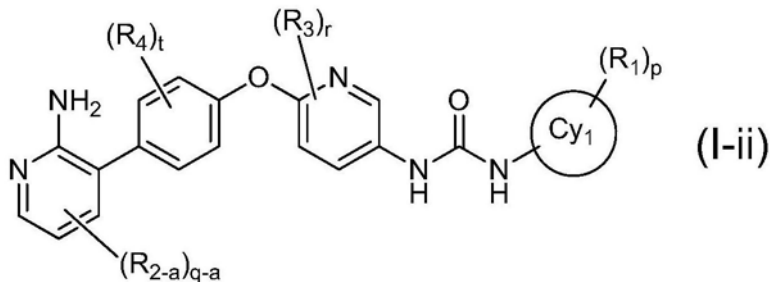
[0287] 在本发明中，其中作为通式 (I-m) 或通式 (I-n) 所示的环 Cy_{2-m} 或 Cy_{2-n} 是咪唑并吡嗪环的化合物优选为下文实施例22-1至实施例22-67中所述的任意的本发明化合物、其盐、其N-氧化物、其溶剂合物或其前药。

[0288] 在本发明中，作为通式 (I-m) 或通式 (I-n) 优选为下文实施例23-1至实施例23-12中所述的任意的本发明化合物、其盐、其N-氧化物、其溶剂合物或其前药。

[0289] 在本发明中，作为通式 (I) 还更优选地为通式 (I-i) 或通式 (I-ii) 所示的化合物、其盐、其N-氧化物、其溶剂合物或其前药：

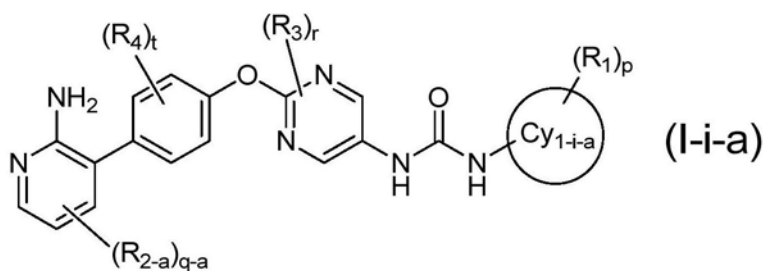


[0290]

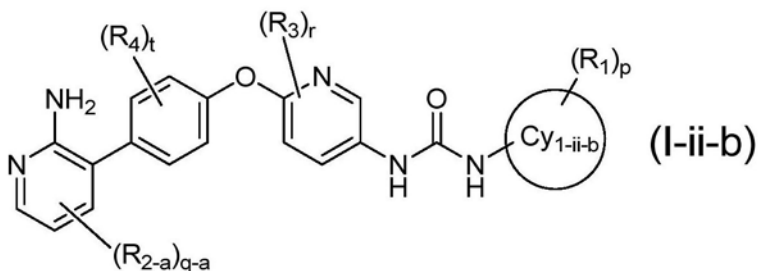


[0291] 其中所有符号与上述[1]和[5]中所述的符号具有相同的含义。

[0292] 在本发明中，作为通式 (I-i) 或通式 (I-ii) 优选为通式 (I-i-a) 或通式 (I-ii-b) 所示的化合物、其盐、其N-氧化物、其溶剂合物或其前药：

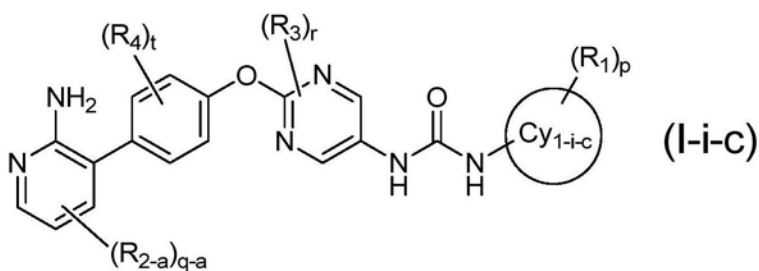


[0293]

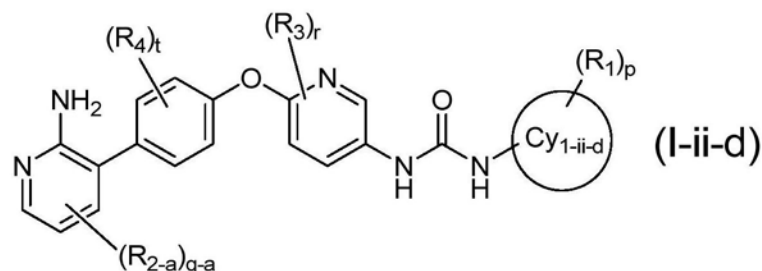


[0294] 其中环Cy_{1-i-a}和环Cy_{1-ii-b}代表苯环或5-至6-元单环芳族杂环且其他符号与上述[1]和[5]中所述的符号具有相同的含义。

[0295] 在本发明中,作为通式(I-i)或通式(I-ii)更优选为通式(I-i-c)或通式(I-ii-d)所示的化合物、其盐、其N-氧化物、其溶剂合物或其前药:



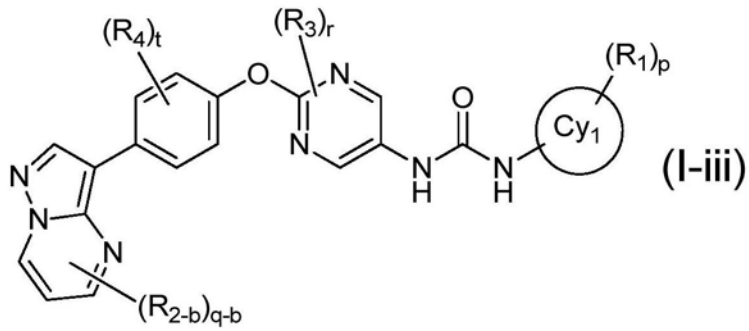
[0296]



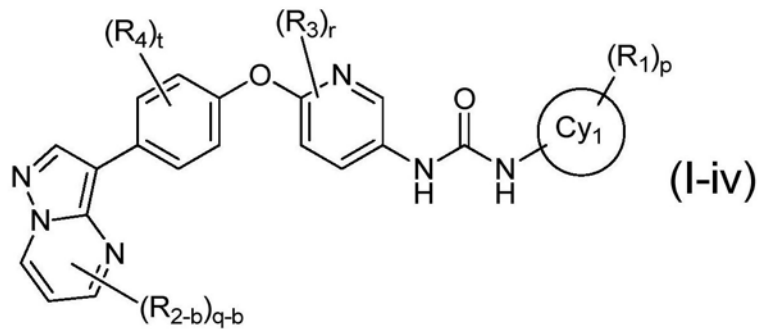
[0297] 其中环Cy_{1-i-c}和环Cy_{1-ii-d}代表苯环、吡啶环或吡嗪环且其他符号与上述[1]和[5]中所述的符号具有相同的含义。

[0298] 在本发明中,作为通式(I-i)或通式(I-ii)最优选地为实施例7、实施例8-1至实施例8-22、实施例9-1至实施例9-3、实施例11、实施例12、实施例13-1至实施例13-4、实施例14-1至实施例14-20和实施例15-1至实施例15-251中任意的本发明化合物、其盐、其N-氧化物、其溶剂合物或其前药。

[0299] 在本发明中,作为通式(I)还更优选地为通式(I-iii)或通式(I-iv)所示的化合物、其盐、其N-氧化物、其溶剂合物或其前药:

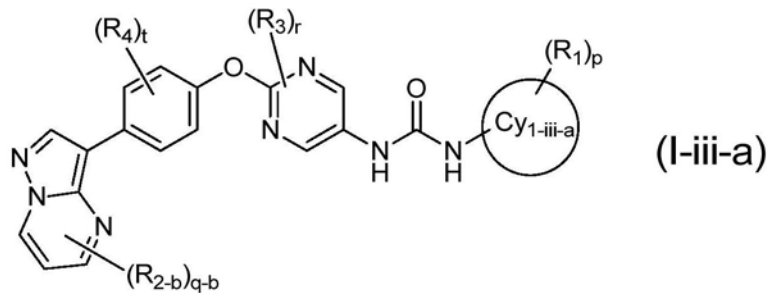


[0300]

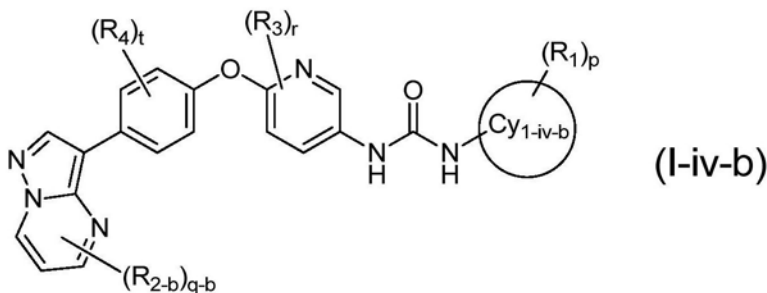


[0301] 其中所有符号与上述[1]、[5]和[7]中所述的符号具有相同的含义。

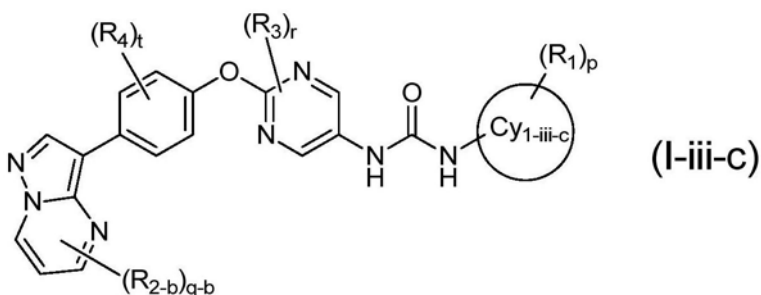
[0302] 在本发明中,作为通式(I-iii)或通式(I-iv)优选为通式(I-iii-a)或通式(I-iv-b)、其盐、其N-氧化物、其溶剂合物或其前药:



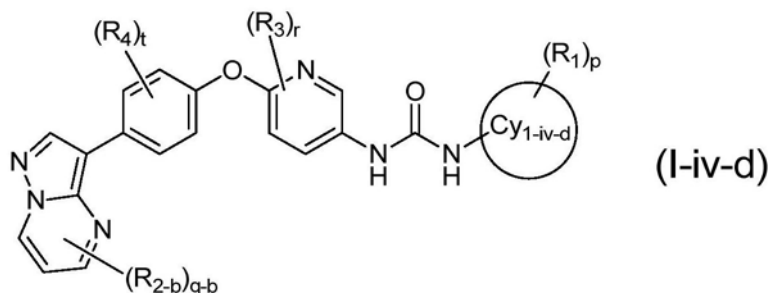
[0303]

[0304] 其中环 $Cy_{1-iii-a}$ 和环 Cy_{1-iv-b} 代表苯环或5-至6-元单环芳族杂环且其他符号与上述[1]、[5]和[7]中所述的符号具有相同的含义。

[0305] 在本发明中,作为通式(I-iii)或通式(I-iv)更优选为通式(I-iii-c)或通式(I-iv-d)所示的化合物、其盐、其N-氧化物、其溶剂合物或其前药:



[0306]



[0307] 其中环 $Cy_{1-iii-c}$ 和环 Cy_{1-iv-d} 代表苯环或吡啶环且其他符号与上述[1]、[5]和[7]中所述的符号具有相同的含义。

[0308] 在本发明中,作为所述通式(I-iii)或通式(I-iv)最优选地为下文所述的实施例20和实施例21-1至实施例21-134中任意的本发明化合物、其盐、其N-氧化物、其溶剂合物或其前药。

[0309] 除非另外提及,否则所有异构体均包括在本发明。例如,烷基、烯基、炔基和烷氧基包括直链和支链基团。此外,环、稠环中的异构体(E、Z、顺式和反式)、由于不对称碳原子形成的异构体(R和S型、 α 和 β 型、对映异构体、非对映异构体)、具有旋光性的光学活性物质(D、L、d和l型)、色谱分离出的极性物质(高极性物质、低极性物质)、平衡化合物、旋转异构体、其任意比例的混合物和外消旋混合物均包括在本发明。由互变异构性质导致的异构体也包括在本发明。

[0310] 在本发明中,正如本领域技术人员显而易见地,除非另外提及,否则符号:

[0311]



[0312] 表示该键投影朝向纸平面里(即 α 构型),符号:

[0313]



[0314] 表示该键投影朝向纸平面外(即 β 构型),符号:

[0315]



[0316] 表示该键为 α 构型或 β 构型,且符号:

[0317]



[0318] 表示该键是 α 构型和 β 构型任意比例的混合物。

[0319] [盐]

[0320] 可根据熟知的方法,将通式(I)代表的化合物转化成盐。

[0321] 该盐优选为药学上可接受的盐。

[0322] 该盐优选为水溶性的。

[0323] 该盐可包括,例如,酸加成盐、碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和胍盐。

[0324] 所述酸加成盐可包括,例如,无机酸盐(例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、磷酸盐和硝酸盐)和有机酸盐(例如乙酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、苯甲酸盐、柠檬酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、三氟乙酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、羟乙基磺酸盐、葡糖醛酸盐和葡糖酸盐)。

[0325] 碱金属盐可包括,例如,钾盐和钠盐。

[0326] 碱土金属盐可包括,例如,钙盐和镁盐。

[0327] 铵盐可包括,例如,四甲基铵盐。

[0328] 胍盐可包括,例如,三乙胺、甲胺、二甲胺、环戊胺、苄胺、苯乙胺、哌啶、单乙醇胺、二乙醇胺、三(羟基甲基)氨基甲烷、赖氨酸、精氨酸和N-甲基-D-葡萄糖胺的盐。

[0329] 根据任意方法,可将本发明化合物转化成N-氧化物。N-氧化物代表通式(I)所示的化合物的氮原子被氧化而成的物质,并且具体而言在通式(I)代表的化合物的A₁、A₂、A₃、A₄、A₅或A₆为氮原子,即=N-的情况下,被氧化而成的物质。或者,在C_{Y1}和C_{Y2}为含氮杂环的情况下,为其氮原子被氧化而成的物质。还可以是氨基被氧化而成的物质。

[0330] 通式(I)代表的化合物及其盐可转化成溶剂合物。

[0331] 溶剂合物优选为无毒和水溶性的。合适的溶剂合物可包括,例如,水或醇溶剂(例如,乙醇)的溶剂合物。

[0332] [前药]

[0333] 通式(I)代表的化合物的前药是指化合物,其通过与酶或胃酸的体内反应转化成通式(I)代表的化合物。所述通式(I)代表的化合物的前药可包括,例如:在通式(I)代表的化合物具有氨基的情况下,该氨基被酰化、烷基化或磷酸化而成的化合物(例如,化合物,其中通式(I)代表的化合物的氨基被衍生成花生酰基(eicosanoyl)、丙氨酰基、戊基氨基羰基、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基羰基、四氢呋喃基、吡咯烷基甲基、特戊酰基氧基甲基、乙酰氧基甲基或叔丁基);在通式(I)代表的化合物具有羟基的情况下,该羟基被酰化、烷基化、磷酸化或硼酸化而成的化合物(例如,化合物,其中通式(I)代表的化合物的羟基被衍生成乙酰基、棕榈酰基、丙酰基、特戊酰基、琥珀酰基、富马酰基、丙氨酰基或二甲基氨基甲基羰基);化合物,其中通式(I)代表的化合物的羧基被酯化或酰胺化(例如,化合物,其中通式(I)代表的化合物的羧基被衍生成乙酯、苯酯、羧甲基酯、二甲基氨基甲酯、特戊酰基氧基甲酯、1-{(乙氧基羰基)氧基}乙酯、酞基酯、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲酯、1-[(环己氧基)羰基]氧基}乙酯或甲酰胺)等。这些化合物可根据自身已知的方法进行制备。通式(I)代表的化合物的前药可为水合物或非水合物。通式(I)代表的化合物的前药可以是在生理学条件下被转化成通式(I)代表的化合物的化合物,所述生理学条件描述于“*Iyakuhi no Kaihatsu(Development of Medicines)*”,第7卷,“*Bunshi Sekkei(Molecular Designs)*”,Hirokawa Shoten Co.,1990,第163-198页。

[0334] 构成通式(I)代表的化合物原子可分别被其同位素(例如,²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁶N、¹⁷O、¹⁸O、³⁵S、³⁶Cl、⁷⁷Br、¹²⁵I等)取代。

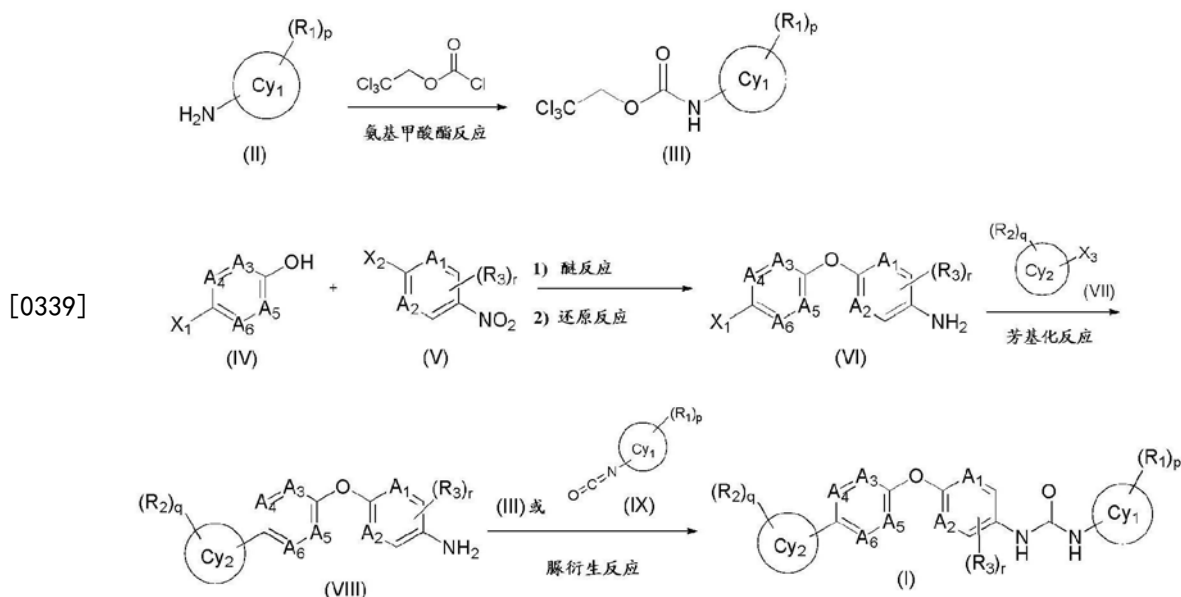
[0335] [本发明化合物的制备方法]

[0336] 通式(I)代表的本发明化合物可根据熟知的方法(例如下文所述的方法)、其等效

方法或实施例中所述的方法进行制备。在下文所述的制备方法中,起始化合物可为盐。该盐可包括描述为通式 (I) 的药学上可接受的盐的那些。

[0337] 通式 (I) 的本发明化合物可例如根据下列反应式进行制备:

[0338] 反应式



[0340] 其中 X_1 代表硼酸基 ($-\text{B}(\text{OH})_2$) 或硼酸酯基 ($-\text{B}(\text{OR}_i)(\text{OR}_{ii})$), 其中 R_i 和 R_{ii} 代表C1-3烷基且 R_i 和 R_{ii} 可一起形成环, 例如4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基); X_2 代表卤素; X_3 代表卤素; 且其他符号代表的含义与上述[1]相同。

[0341] 含有氨基、酯基和羟基的本发明化合物可通过以下制备: 使用可任选被通常用于上述基团的保护基保护的化合物来进行反应, 直至如上述反应式所示的脲衍生反应, 所述保护基描述于, 例如, "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 第2版 (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)", 然后进行熟知的脱保护反应或进行描述于, 例如, "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 第2版 (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)" 中的脱保护反应。

[0342] 在该反应式中, 从通式 (II) 代表的化合物制备通式 (III) 代表的化合物的反应步骤 (氨基甲酸酯衍生反应) 是众所周知的。由此获得的通式 (III) 代表的化合物可通过如下制备: 例如, 在存在或不存在碱 (例如, 4-二甲基氨基吡啶、吡啶、三乙胺、碳酸氢钠) 的情况下, 在有机溶剂 (例如, 吡啶、乙酸乙酯、二氯甲烷、二噁烷、乙醚或其适当混合的溶剂) 或在有机溶剂与水的混合溶剂中, 使通式 (II) 代表的化合物与2,2,2-三氯乙氧基碳酰氯在约 -20°C 至 80°C 的温度反应。

[0343] 在该反应式中, 从通式 (IV) 代表的化合物制备通式 (VI) 代表的化合物的反应步骤 (醚化反应、还原反应) 是众所周知的。由此获得的通式 (VI) 代表的化合物可通过如下制备: 在氢气氛围下, 在催化剂 (例如, 银催化剂 (例如, 醋酸银)、铂催化剂 (例如, 铂-碳、氧化铂)、铑催化剂 (例如, 铑-碳)、铁催化剂 (例如, 醋酸铁)、钌催化剂 (例如, 钌-碳)、钨催化剂 (例如, 钨-碳、氢氧化钨)、锌催化剂 (溴化锌、碘化锌、乙酸锌)、拉尼镍或其适当混合的催化剂) 的存在下, 将化合物在有机溶剂 (例如, 甲醇、乙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃、乙酸、1,2-二甲氧基

乙烷或其适当混合的溶剂)或在有机溶剂与水的混合溶剂中以室温至约80℃进行反应;或在催化剂(例如,铁催化剂(例如,铁、氯化铁、铁-氯化铵)、锌催化剂(例如,锌)、镍催化剂(例如,氯化镍)、钨催化剂(例如,钨)、锡催化剂(例如,锡、氯化锡)或其适当混合的催化剂)存在下,将化合物在有机溶剂(例如,乙酸、盐酸、乙醇、甲醇、二甲基甲酰胺、甲苯或其适当混合的溶剂)或在有机溶剂与水的混合溶剂中以室温至约80℃的温度进行反应,所述化合物可如下制得:例如,在存在碱(例如,氟化钾、碳酸钾、磷酸三钾、氢氧化钠、氢化钠、三乙胺)的情况下,在有机溶剂(例如,二甲基亚砷、二甲基甲酰胺、甲醇、乙腈、四氢呋喃或其适当混合的溶剂)或在有机溶剂与水的混合溶剂中,将通式(IV)代表的化合物与通式(V)代表的化合物在约0℃至120℃的温度反应。

[0344] 在该反应式中,从通式(VI)代表的化合物制备通式(VIII)代表的化合物的反应步骤(芳基衍生反应)是众所周知的。由此获得的通式(VIII)代表的化合物可通过如下制备:例如,在存在或不存在碱(例如,碳酸铯、乙酸钾、碳酸钾、碳酸钠、叔丁醇锂、碳酸银、磷酸三钾、三乙胺或其适当混合的碱)的情况下,在催化剂(例如,钡催化剂(例如,氢氧化钡、乙酸钡、双(三叔丁基膦)钡、四(三苯基膦)钡(0)、双(三苯基膦)二氯化钡(II)或其适当混合的催化剂)的存在下,将通式(VI)代表的化合物与通式(VII)代表的化合物在有机溶剂(例如,二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺、醇(例如,甲醇、乙醇、异丙醇)、碳酸二乙酯、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、甲苯或其适当混合的溶剂)或在有机溶剂与水的混合溶剂中以室温至约120℃的温度进行反应。

[0345] 在该反应式中,从通式(VIII)代表的化合物制备通式(I)代表的化合物的反应步骤(脲衍生反应)是通过如下进行的:在本文实施例所述的条件下或在熟知的条件下,使通式(VIII)代表的化合物与通式(III)或通式(IX)代表的化合物反应。

[0346] 在该反应式中,用作起始材料且以通式(II)、(IV)、(V)、(VI)和(IX)表示的化合物是众所周知的或可根据熟知的方法轻松制备,例如,描述于“Comprehensive Organic Transformations:A Guide to Functional Group Preparations第2版(Richard C.Larock,John Wiley&Sons Inc,1999)”中的方法。

[0347] 通式(I)的本发明化合物还可通过以下不同的方法制备:将通式(II)代表的化合物与氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯衍生物发生脲衍生反应,所述氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯衍生物产生自上述反应式中的通式(VIII)代表的化合物和2,2,2-三氯乙氧基羰酰氯。

[0348] 除了上面指明的那些化合物,通式(I)代表的本发明化合物可根据本文实施例中所述的方法或根据熟知方法的组合,例如,描述于“Comprehensive Organic Transformations:A Guide to Functional Group Preparations第2版(Richard C.Larock,John Wiley&Sons Inc,1999)”中的方法进行制备。

[0349] 正如本领域技术人员公知的,本文所述的涉及加热的各反应可在水浴、油浴、沙浴或微波中进行。

[0350] 在本文所述的各个反应中,可适当使用固定于高分子量聚合物(例如,聚苯乙烯、聚丙烯酰胺、聚丙烯、聚乙二醇)固相上的试剂。

[0351] 在本文所述的各个反应中,反应产物可通过常规纯化方法进行纯化,例如,通过下述方法:常压或减压蒸馏、使用硅胶或硅酸镁的高速液相色谱、薄层色谱、离子交换树脂、清除剂树脂或柱色谱或洗涤和重结晶。纯化可在各反应步骤之后进行或可在几个反应步骤之

后进行。

[0352] [毒性]

[0353] 本发明化合物的毒性足够低。本发明化合物不会引起,例如,肝毒性或胃肠功能紊乱且具有低脑转移(brain transition)。因此,本发明化合物可安全地用作药物。

[0354] [药物应用]

[0355] 本发明化合物呈现出Trk抑制活性,因此用作Trk相关疾病(例如,癌症、疼痛、瘙痒、下泌尿道功能障碍、哮喘、过敏性鼻炎、炎性肠病和查加斯病)的预防剂和/或治疗剂。

[0356] 更具体地,疼痛可包括,例如,骨关节炎疼痛、癌症疼痛、慢性腰背痛、骨质疏松的腰背痛、骨折疼痛、类风湿性关节炎疼痛、神经性疼痛、带状疱疹后疼痛、糖尿病神经病变疼痛、纤维肌痛、胰腺炎痛、间质性膀胱炎痛、子宫内膜异位症疼痛、肠易激综合征疼痛、偏头痛、手术后疼痛、牙髓炎疼痛等。瘙痒可包括全身皮肤瘙痒、局部皮肤瘙痒、老年皮肤瘙痒、妊娠期瘙痒、肛门瘙痒、外阴瘙痒等。炎性肠病可包括,例如,溃疡性结肠炎、克罗恩氏病等。

[0357] 本发明化合物具体地用作疼痛的预防剂和/或治疗剂。

[0358] 本发明化合物可以与另一药物的组合药物进行给药,以便:

[0359] 1) 补充和/或增强该化合物的预防和/或治疗效果;

[0360] 2) 提高该化合物的动力学和吸收并降低该化合物的剂量;和/或

[0361] 3) 减轻该化合物的副作用。

[0362] 本发明化合物与另一药物的组合药物可以含有两种成分的一个制剂形式给药或可以单独制剂进行给药。单独制剂的给药可包括同时给药和相继给药。在相继给药中,可首先给药本发明化合物,然后给药另一药物,或者可首先给药另一药物,然后给药本发明化合物。各给药方式可相同或不同。

[0363] 该组合药物不限于其呈现出预防和/或治疗效果的疾病,也可以用于本发明化合物对于预防和/或治疗效果呈现出补充和/或增强作用的疾病。

[0364] 用于补充和/或增强本发明化合物对疼痛的预防和/或治疗效果的另一药物可包括,例如,对乙酰氨基酚、非甾体抗炎药、阿片类药物、抗抑郁药、抗癫痫药、N-甲基-D-天冬氨酸拮抗剂、肌肉松弛药、抗心律不齐药、类固醇和二碳磷酸盐化合物。

[0365] 非甾体抗炎药可包括,例如,双水杨酸、水杨酸钠、阿司匹林、阿司匹林制剂(例如含有阿司匹林-二铝酸盐的那些)、二氟尼柳、吲哚美辛、舒洛芬、乌芬那酯、二甲基异丙基萘、丁苯羟酸、联苯乙酸、双氯芬酸、托美丁钠、奇诺力、芬布芬、萘丁美酮、丙谷美辛、吲哚美辛吉法酯、阿西美辛、丙谷美辛马来酸酯、氨芬酸钠、莫苯唑酸、依托度酸、布洛芬、皮考布洛芬、萘普生、氟比洛芬、氟比洛芬酯、酮洛芬、非诺洛芬钙、舒洛芬(Tiaprofen)、奥沙普秦、普拉洛芬、洛索洛芬钠、阿明洛芬、扎托洛芬、甲芬那酸、甲灭酸铝(aluminium mefenamate)、托芬那酸、夫洛非宁、酮保泰松、羟布宗、吡罗昔康、替诺昔康、安吡昔康、联苯乙酸软膏、依匹唑、盐酸噻拉米特、盐酸替诺立定、依莫法宗、安乃近、米格来宁、散利痛、Sedes G、氨丙吡酮-N、Sorbon、菌毛蛋白感冒药、对乙酰氨基酚、非那西丁、甲磺二甲替嗪、美洛昔康、塞来考昔、罗非昔布、伐地考昔、含西美曲特的制剂和非菌毛蛋白感冒药等。

[0366] 阿片样物质可包括,例如,可待因、芬太尼、氢吗啡酮、左啡诺、哌替啶、美沙酮、吗啡、羟考酮、羟吗啡酮、丙氧芬等。

[0367] 抗抑郁药可包括,例如,三环抗抑郁药(例如,盐酸阿米替林、盐酸丙米嗪、盐酸氯

米帕明、盐酸度硫平、盐酸去甲替林、盐酸洛非帕明、马来酸曲米帕明、阿莫沙平)、四环类抗抑郁药(例如,盐酸马普替林、盐酸米安舍林、马来酸司普替林)、单胺氧化酶(MAO)抑制剂(盐酸沙夫胍)、血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)(例如,盐酸米那普仑、盐酸文拉法辛)、选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)(例如,马来酸氟伏沙明、盐酸帕罗西汀、盐酸氟西汀、盐酸西酞普兰)、血清素再摄取抑制剂(例如,盐酸曲唑酮)等。

[0368] 抗癫痫药可包括,例如,苯巴比妥、Puridomin、苯妥英、乙琥胺、唑尼沙胺、硝西洋、氯硝西洋、卡马西平、丙戊酸钠、乙酰唑胺、舒噻美等。

[0369] N-甲基-D-天冬氨酸拮抗剂可包括,例如,盐酸氯胺酮、盐酸金刚烷胺、盐酸美金刚、右美沙芬、美沙酮等。

[0370] 肌肉松弛药可包括,例如,琥珀酰胆碱、丁二酰胆碱、维库溴铵、本可松(pancronium bromide)、丹曲林钠等。

[0371] 抗心律不齐药可包括,例如,普鲁卡因胺、丙吡胺、西苯唑啉、吡美诺、利多卡因、美西律、阿普林定、吡西卡尼、氟卡尼、普罗帕酮、普萘洛尔、阿替洛尔、比索洛尔、胺碘酮、索他洛尔、维拉帕米、地尔硫卓、苜普地尔等。

[0372] 类固醇可包括,例如,作为外用药、丙酸氯倍他索、双醋二氟拉松、醋酸氟轻松、糠酸莫米松、二丙酸倍他米松、倍他米松丁酸丙酸酯、倍他米松戊酸酯、二氟泼尼酯、布地奈德(ブデソニド(budesonide))、戊酸二氟米松、安西奈德、氯氟舒松、地塞米松、地塞米松丙酸酯、地塞米松戊酸酯、醋酸地塞米松、醋酸氢化可的松、丁酸氢化可的松、丁酸丙酸氢可的松、地泼罗酮丙酸酯、泼尼松龙醋酸戊酸酯、氟轻松、丙酸倍氯米松(プロピオン酸ベクロメタゾン(beclometasone propionate))、曲安奈德、特戊酸氟地塞米松、二丙酸别氯地米松、丁酸氯氟美松酮、泼尼松龙、丙酸倍氯米松、氟氢缩松等。

[0373] 作为内服或注射药物,可包括醋酸可的松、氢化可的松、磷酸氢化可的松钠、琥珀酸氢化可的松、醋酸氟氢可的松、泼尼松龙、醋酸泼尼松龙、琥珀酸钠泼尼松龙、强的松龙叔丁乙酯、泼尼松龙磷酸钠、醋酸卤泼尼松、甲基泼尼松龙、甲基醋酸泼尼松龙、甲基泼尼松龙琥珀酸钠、曲安西龙、醋酸曲安西龙、曲安奈德、地塞米松、醋酸地塞米松、地塞米松磷酸钠、地塞米松棕榈酸酯、醋酸对氟米松、倍他米松等。

[0374] 作为吸入剂,可包括丙酸倍氯米松、丙酸氟替卡松、布地奈德、氟尼缩松、曲安西龙、ST-126P、环索奈德、地塞米松棕榈酸酯、糠酸莫米松、磺酸普拉睾酮、地夫可特、磺庚甲基泼尼松龙、甲基泼尼松龙琥珀酸钠等。

[0375] 二碳磷酸盐化合物可包括,例如,依替膦酸盐、帕玛二磷酸盐、阿屈膦酸盐、利塞膦酸盐、唑来膦酸盐、米诺膦酸盐等。

[0376] 本发明化合物与另一药物的质量比没有特别限定。

[0377] 可施用两种或多种另一药物的任意组合。

[0378] 用于补充和/或增强本发明化合物的预防和/或治疗效果的另一药物不仅涵盖了那些迄今为止已经确定的,还包括基于上述机理在今后将被确定的。

[0379] 通常将用于上述目的的本发明化合物或本发明化合物和另一药物的组合药物与药学上可接受的载体配制成合适的药物组合物,然后通过口服或胃肠外给药进行全身或局部施用。

[0380] 该剂量可根据年龄、体重、症状、治疗效果、给药方式、治疗周期等而改变并且可在

1mg至1000mg/剂量/成人的范围内,每天进行一次或多次口服给药,或者在0.1mg至100mg/剂量的范围内,每天进行一次或多次胃肠外给药,或每天每成人静脉内连续给药1小时至24小时。

[0381] 如上所述,所述剂量可根据不同病症进行改变,因此足够量当然可低于上文所述的量或者可能会需要高于上述的量。

[0382] 本发明化合物或本发明化合物和另一药物的组合药物可作为用于内服的口服固体剂型、内服液体药物或或用于胃肠外给药的注射剂、外用药、栓剂、眼药水或吸入剂进行给药。

[0383] 供内服的口服固体剂型可包括片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂等。胶囊可包括硬胶囊和软胶囊。片剂可包括舌下片、口腔贴剂、口服崩解片等。

[0384] 在供内服的固体剂型中,根据常规方法,可将一种或多种活性物质本身进行配制或可在将其与赋形剂(乳糖、甘露醇、葡萄糖、微晶纤维素、淀粉等)、粘合剂(羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、偏硅酸铝酸镁等)、崩解剂(羧甲基纤维素钙等)、润滑剂(硬脂酸镁等)、稳定剂、助溶剂(谷氨酸、天冬氨酸等)混合后进行配制。所述固体剂型可任选地用包衣剂(蔗糖、明胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯等)进行涂覆且可涂覆两层或多层。该固体剂型还可包括可吸收物质(例如明胶)的胶囊。

[0385] 内服液体药物可包括药学上可接受的水、混悬液、乳液、糖浆剂、酞剂等。在液体药物中,可将一种或多种活性物质溶解、混悬或乳化于通常所用的稀释剂(纯净水、乙醇或其混合溶液)中。该液体药物还可含有润湿剂、助悬剂、乳化剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、防腐剂、缓冲剂等。

[0386] 用于胃肠外给药的外用药的剂型可包括,例如,软膏、凝胶、霜剂、泥敷剂、硬膏剂和压感胶粘剂、搽剂、雾化剂、吸入剂、喷雾剂、气雾剂、眼用溶液、鼻溶液等。所述剂型含有一种或多种活性物质且可根据公知方法或常用制剂进行制备。

[0387] 雾化剂、吸入剂和喷雾剂,除了通常使用的稀释剂,可含有稳定剂(例如亚硫酸氢钠)和提供等渗性的缓冲剂(例如,氯化钠、柠檬酸钠)或等渗剂(例如柠檬酸)。制备喷雾剂的方法具体描述在,例如,US 2,868,691和US3,095,355中。

[0388] 用于胃肠外给药的注射剂可包括溶液、混悬液、乳液和在使用前被溶解或混悬于溶剂中的固体形式的注射剂。该注射剂可通过溶解、混悬或乳化一种或多种活性物质于溶剂中进行使用。该溶剂可以是,例如,注射用蒸馏水、盐水、植物油、丙二醇、聚乙二醇、醇(例如乙醇)及其组合。该注射剂还可含有稳定剂、助溶剂(谷氨酸、天冬氨酸、聚山梨醇酯80[®]等)、助悬剂、乳化剂、安抚剂、缓冲剂、防腐剂等。该注射剂可在最终灭菌或通过无菌技术制备。在使用前,可将无菌固体制剂(例如,冻干制品)制备并溶于灭菌或无菌蒸馏水或其他溶剂中以用于注射。

[0389] 用于胃肠外给药的其他组合物可包括用于直肠给药的栓剂和用于阴道给药的阴道栓,其含有一种或多种活性物质且可根据常规方法进行配制。

[0390] 在本发明中,“一种制品”包含(1)药物组合物,其包含本发明化合物或组合药物形式的药物组合物,所述组合药物包含本发明化合物和除了本发明化合物之外的伴随药物,(2)容器,其含有该组合物,和(3)指示、说明书、药品说明书和产品标签中的至少一个(包括与美国标签和标志相对应的那些),所有这些都表明该组合物可用于预防和/或治疗Trk相

关疾病,所述制品任选地与合适的伴随药物(优选对乙酰氨基酚、非甾体抗炎药、阿片类药物、抗抑郁药、抗癫痫药、N-甲基-D-天冬氨酸拮抗剂、肌肉松弛药、抗心律不齐药、类固醇和/或二碳磷酸盐化合物)组合。

[0391] 本文所用的药品说明书是指与药物一起的官方文件,其提供了适当使用该药物的必要信息并对应于日本Pharmaceutical Affairs Act的“Tenpu Bunsho”(也称为“Nou-gaki”),欧盟指令的“Summary of Product Characteristics (SPC或SmPC)”,美国联邦条例的“US Package Insert (USPI)”以及其他地方的同等文件。

[0392] 这些文件所提供的信息是专门由日本Pharmaceutical Affairs Act(如果有必要,参见药事局1997年4月25日作出的第606和607通知和/或相关通知)的“Tenpu Bunsho”的第52、54和68(4)条等、欧盟产品特性概述中指令2001/83/EC第11条等(如果有必要,参见SmPC准则和/或相关准则),和美国药品说明书21 CFR 201.100等(如果有必要,参见21 CFR 201.57和/或相关联邦条例)规定的并通常包括适应症、剂量和给药、给药方法、警告和/或禁忌证的信息。

[0393] 在美国,21 CFR 201Subpart B要求,除了美国药品说明书,标签(label)或标志(labeling)应含有提供于美国药品说明书中的部分或全部的信息。本文的标签是指直接提供在容器上的标签而标志是指涵盖标签、包装印刷和随制品一起提供的印刷品的概念。

[0394] 在本发明中,术语“容器”是指直接容纳含本发明化合物的药物组合物或含本发明化合物以及除了本发明化合物之外的伴随药物的组合药物形式的药物组合物的物品且还可称为“即时容器”、“直接包层”、“内封层”等。该容器包括,例如,罐/听、瓶、盒、安瓿、小瓶、管、滴眼剂的单位剂量容器、纸、布、塑料、塑料袋、SP片、PTP片、塑料容器等。

[0395] 含有本文药物组合物的容器与上述指示、说明书、药品说明书和产品标签中的至少一个(包括与美国标签和标志相对应的那些)组合,然后可通常包装于外容器中或外部包装材料并分配给市场。

[0396] 本发明还公开了宣传含本发明化合物的药物组合物或含有本发明化合物及伴随药物的组合药物形式的药物组合物的方法,该方法包括鼓励目标受众使用该组合物来预防和/或治疗Trk相关疾病。

[0397] 上述方法包括公开散布信息,该信息描述了使用含本发明化合物的药物组合物或含有本发明化合物及另一伴随药物的组合药物形式的药物组合物在预防和/或治疗Trk相关疾病中的价值,尤其是健康益处。该信息是通过除口头沟通之外的合适的广告媒介进行散布的。所述广告媒介可以是任何报纸、杂志、电视、广播、影像、宣传册、宣传单、海报、社交网络系统、电子邮件、电子广告牌、数字标牌、互联网广告(网页/网站、标题广告等)、户外广告(海报板、霓虹灯、大屏幕显示器等)、交通广告(挂于火车、公共汽车、出租车等的广告,火车、公共汽车、出租车等的窗户上方和侧门的广告,站台的广告)、电影院剧场幻灯片广告(电影院屏幕上的广告)、POP广告(商店前以及商店里的广告)、直接广告(直接邮件、报纸插页、传单)、特殊广告(新颖的广告,例如日历、笔等)、其他广告(空中文字、长凳上的广告)。本领域技术人员可轻松地制造广告媒介。

[0398] 除非另外提及,本文所用的所有技术和科学术语和缩写与本发明所属的本领域技术人员通常理解的意思相同。

[0399] 本申请要求日本专利申请号2013-029563和2013-141246的优先权,其分别提交于

2013年2月19日和2013年7月5日,其全部内容引入本文作为参考。

[0400] 本文明确提及的所有专利文件和非专利文件或参考文献的内容可全部引入本文作为本说明书的一部分。

实施例

[0401] 本发明在下文以实施例的方式进行具体描述,该实施例并不限制本发明。

[0402] 描述在色谱分离和TLC部分的括号中的溶剂表示所用的洗脱溶剂或展开溶剂,且比例以体积比表示。

[0403] 描述在NMR部分括号中的溶剂表示用于测量的溶剂。

[0404] LC-MS/ELSD是在以下条件下进行的:

[0405] {柱:Waters ACQUITY C₁₈(粒径:1.7×10⁻⁶m;柱长:30×2.1mm I.D.);流速:1.0mL/min;柱温:40°C;流动相(A):0.1%三氟乙酸水溶液;流动相(B):0.1%三氟乙酸-乙腈溶液;梯度(流动相(A):流动相(B)的比例):[0min]95:5;[0.1min]95:5;[1.2min]5:95;[1.4min]5:95;[1.41min]95:5;[1.5min]95:5;检测器:UV(PDA),ELSD,MS}

[0406] 本文所述的化合物是使用计算机程序命名的,其根据IUPAC命名系统、ACD/Name[®]或Chemdraw Ultra(12.0版,Cambridge Soft)或根据IUPAC命名系统进行命名的。

[0407] 实施例1:1-(2-硝基-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑

[0408] 向1H-吡唑(0.39g)在二甲基亚砜(以下简称为DMSO)(5.2mL)中的溶液中加入叔丁醇钾(0.7g)。将该反应混合物在室温搅拌40分钟。向该反应混合物中逐渐加入1-氟-2-硝基-4-(三氟甲基)苯(1.1g)并将该反应混合物再搅拌90分钟。将该反应混合物倒入饱和氯化铵水溶液中并用乙酸乙酯萃取。将得到的有机层用水和饱和氯化钠水溶液洗涤,用硫酸镁干燥,然后减压浓缩。将得到的残余物在硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=10:1→2:1)上纯化,得到具有以下物理特征的标题化合物(0.43g)。

[0409] TLC:Rf 0.43(己烷:乙酸乙酯=3:1);

[0410] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ6.61-6.64(m,1H),7.82(d,1H),8.07(d,1H),8.20(dd,1H),8.45-8.49(m,2H)。

[0411] 实施例2:2-(1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯胺

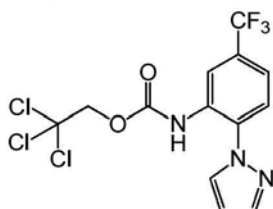
[0412] 向实施例1制备的化合物(430mg)在甲醇(16mL)中的溶液中加入钯-碳(5%湿度,380mg)。将该反应混合物置于氢气氛围并在室温搅拌6小时。将该反应混合物通过Celite(商品名称)过滤,然后浓缩该滤液,得到具有以下物理特征的标题化合物(357mg)。

[0413] TLC:Rf 0.56(己烷:乙酸乙酯=3:1);

[0414] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ6.10(s,2H),6.52-6.56(m,1H),6.92(dd,1H),7.19(d,1H),7.45(d,1H),7.79(d,1H),8.21(d,1H)。

[0415] 实施例3:(2-(1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯

[0416]



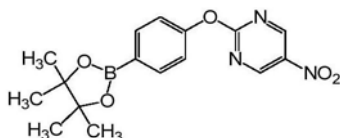
[0417] 向实施例2制备的化合物(356mg)在乙酸乙酯(8mL)中的溶液中加入碳酸氢钠(400mg)和氯甲酸-2,2,2-三氯乙酯(430mg)。将该反应混合物在室温搅拌150分钟。向该反应混合物加入水并用乙酸乙酯萃取。将得到的有机层用硫酸镁干燥,然后减压浓缩。将得到的残余物在硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=10:1→2:1)上纯化,得到具有以下物理特征的标题化合物(610mg)。

[0418] TLC:Rf 0.60(己烷:乙酸乙酯=3:1);

[0419] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 4.93(s,2H),6.63-6.66(m,1H),7.66(dd,1H),7.88(d,1H),7.94(d,1H),8.29(s,1H),8.42(d,1H),10.6(s,1H)。

[0420] 实施例4:5-硝基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)嘧啶

[0421]



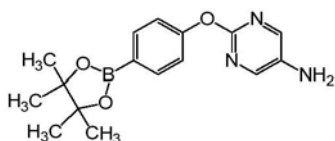
[0422] 向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯酚(10g)在四氢呋喃(以下简称为THF)(91mL)中的溶液中加入三乙胺(7mL)和2-氯-5-硝基嘧啶(7.6g)。将该反应混合物在0℃搅拌1小时。将该反应混合物稀释于乙酸乙酯中并用饱和碳酸氢钠水溶液、水和饱和氯化钠水溶液洗涤。将得到的有机层用硫酸钠干燥,然后减压浓缩,得到具有以下物理特征的标题化合物(17g)。

[0423] TLC:Rf 0.45(己烷:乙酸乙酯=4:1);

[0424] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.35(s,12H),7.20(d,2H),7.93(d,2H),9.31(s,2H)。

[0425] 实施例5:2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)嘧啶-5-胺

[0426]



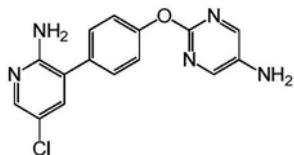
[0427] 向实施例4制备的化合物(17g)在乙醇(187mL)和乙酸乙酯(94mL)的混合物中的溶液中加入氢氧化钾(20%湿度,1.56g)。将该反应混合物在35℃氢气氛围中搅拌4小时。向该反应混合物中加入甲醇(90mL)和活性炭(0.32g)并在室温搅拌5分钟。将该反应混合物通过Celite(商品名称)过滤然后浓缩该滤液。向所得残余物中加入叔丁基甲基醚/己烷的1:1混合溶剂中并将析出的固体过滤,得到具有以下物理特征的标题化合物(12.8g)。

[0428] TLC:Rf 0.29(己烷:乙酸乙酯=1:1);

[0429] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.33(s,12H),3.51(br s,2H),7.14(d,2H),7.85(d,2H),8.06(s,2H)。

[0430] 实施例6:2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-胺

[0431]



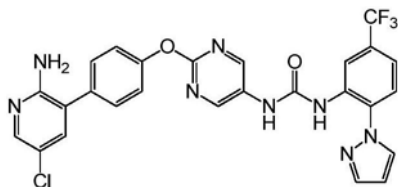
[0432] 向实施例5制备的化合物(1g)在2-丙醇(6.4mL)和1,2-二甲氧基乙烷(1.6mL)的混合物中的溶液中加入3-溴-5-氯吡啶-2-胺(662mg)、磷酸钾水溶液(2M,3.2mL)和二(三苯基膦)氯化钯(112mg)。将该反应混合物在85°C氩气氛下搅拌2小时。将该反应混合物冷却至室温,稀释于乙酸乙酯,并然后用水洗涤。将得到的有机层用盐酸(0.5M,120mL)反萃取。将得到的水层用饱和碳酸钠水溶液中和并用乙酸乙酯萃取。将得到的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用硫酸钠干燥,并然后过滤。将得到的有机层浓缩至约100mL。将该浓缩液在柱色谱(Fuji Silysia Chromatorex NH DM1020(商品名称),乙酸乙酯)上纯化,得到具有以下物理特征的标题化合物(857mg)。

[0433] TLC:Rf 0.32(二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1);

[0434] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.28(br s,2H),5.82(br s,2H),7.14(d,2H),7.39(d,1H),7.45(d,2H),7.94(d,1H),7.99(s,2H)。

[0435] 实施例7:1-(2-(1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

[0436]



[0437] 向实施例6制备的化合物(400mg)和实施例3制备的化合物(513mg)在N,N-二甲基乙酰胺(以下简称为DMA)(2.6mL)中的溶液中加入三乙胺(0.018mL)。在氩气氛中,将该反应混合物在65°C搅拌21小时。将该反应混合物冷却至室温,并然后稀释于乙酸乙酯。将该得到的有机层用水洗涤3次并用饱和氯化钠水溶液洗涤1次。将该得到的有机层用硫酸钠干燥,过滤,并然后浓缩。将得到的残余物在硅胶柱色谱(二氯甲烷:乙酸乙酯=2:1)上纯化,得到具有以下物理性质的本发明化合物(465mg)。

[0438] TLC:Rf 0.29(己烷:乙酸乙酯=1:3);

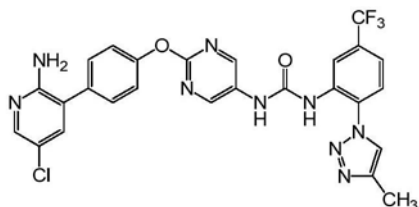
[0439] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.86(br s,2H),6.68(dd,1H),7.27(d,2H),7.42(d,1H),7.46-7.56(m,3H),7.75(d,1H),7.92-7.99(m,2H),8.41(d,1H),8.58(d,1H),8.70(s,2H),9.71(br s,1H),9.97(br s,1H)。

[0440] 实施例8

[0441] 用相应的氨基甲酸酯或异氰酸酯化合物代替实施例3制备的化合物进行与实施例7类似的操作,得到具有以下物理性质的本发明化合物。

[0442] 实施例8-1:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(4-甲基-1H-123-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

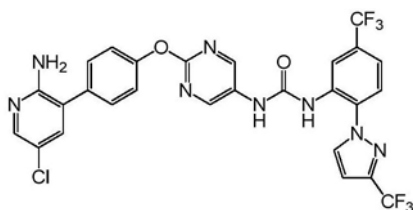
[0443]



[0444] TLC:Rf 0.21 (己烷:乙酸乙酯=1:3);

[0445] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.38 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.58–8.61 (m, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.76 (s, 1H), 9.69 (s, 1H)。[0446] 实施例8-2:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(5-(三氟甲基)-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)脲

[0447]



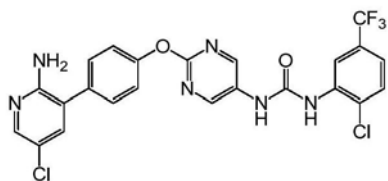
[0448] TLC:Rf 0.80 (乙酸乙酯:己烷=2:1);

[0449] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.85 (s, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.47 (s, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.48 (s, 1H)。[0450] 实施例8-3:1-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

[0451] TLC:Rf 0.69 (乙酸乙酯);

[0452] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.84 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.61 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.67 (s, 3H), 8.71 (s, 1H), 9.65 (s, 1H)。[0453] 实施例8-4:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)脲

[0454]



[0455] TLC:Rf 0.52 (己烷:乙酸乙酯=1:2);

[0456] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.85 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.86–7.89 (m, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 9.76 (s, 1H)。[0457] 实施例8-5:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(5-(三氟甲基)-2-(4-三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)脲

[0458] TLC:Rf 0.36 (己烷:乙酸乙酯=1:2);

[0459] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.85 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.56 (dd,

1H), 7.76 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.54-8.59 (m, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.98 (d, 2H), 9.75 (s, 1H)。

[0460] 实施例8-6:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

[0461] TLC:Rf 0.27 (己烷:乙酸乙酯=1:2)；

[0462] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.85 (s, 2H), 6.90-6.96 (m, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.53-7.59 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.41-8.46 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 9.66 (s, 1H)。

[0463] 实施例8-7:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(5-(三氟甲基)-2-(3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)脲

[0464] TLC:Rf 0.62 (己烷:乙酸乙酯=1:2)；

[0465] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.85 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.63 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.47-8.50 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.24 (s, 1H), 9.33 (s, 1H)。

[0466] 实施例8-8:1-(2-(3-乙酰基-1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

[0467] TLC:Rf 0.34 (己烷:乙酸乙酯=1:2)；

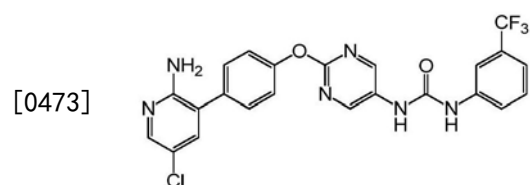
[0468] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.58 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.57 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.74 (s, 1H), 9.63 (s, 1H)。

[0469] 实施例8-9:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

[0470] TLC:Rf 0.50 (乙酸乙酯:己烷=2:1)；

[0471] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.37 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 6.45 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.47-7.54 (m, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.81 (s, 1H), 9.92 (s, 1H)。

[0472] 实施例8-10:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲



[0474] TLC:Rf 0.47 (己烷:乙酸乙酯=1:4)；

[0475] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.27-7.34 (m, 3H), 7.42-7.53 (m, 4H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.88-7.92 (m, 2H), 8.73 (s, 2H)。

[0476] 实施例8-11:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲

[0477] TLC:Rf 0.50 (己烷:乙酸乙酯=1:2)；

[0478] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.85 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.38-7.55 (m, 5H), 7.95 (d, 1H),

8.51-8.55 (m, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.09 (s, 1H), 9.30 (s, 1H)。

[0479] 实施例8-12:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

[0480] TLC:Rf 0.55 (乙酸乙酯:己烷=2:1)；

[0481] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.15 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.49-7.52 (m, 3H), 7.69 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.70 (d, 2H), 9.83 (s, 1H), 9.97 (s, 1H)。

[0482] 实施例8-13:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(5-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

[0483] TLC:Rf 0.63 (乙酸乙酯)；

[0484] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.19 (s, 3H), 5.84 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.45 (s, 1H)。

[0485] 实施例8-14:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-甲基-5-(三氟甲基)苯基)脲

[0486] TLC:Rf 0.30 (乙酸乙酯:己烷=2:1)；

[0487] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.32 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.34 (s, 1H)。

[0488] 实施例8-15:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(3-(1-羟基乙基)-1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

[0489] TLC:Rf 0.19 (己烷:乙酸乙酯=1:2)；

[0490] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.44 (d, 3H), 4.92 (quint., 1H), 5.23 (d, 1H), 5.85 (s, 2H), 6.58 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.47-7.54 (m, 3H), 7.72 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.28-8.31 (m, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.69 (s, 2H), 9.69 (s, 1H), 9.85 (s, 1H)。

[0491] 实施例8-16:1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

[0492] TLC:Rf 0.46 (乙酸乙酯)；

[0493] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.85 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.66 (s, 1H)。

[0494] 实施例8-17:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)脲

[0495] TLC:Rf 0.80 (乙酸乙酯)；

[0496] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.36 (d, 3H), 5.85 (s, 2H), 7.26 (dd, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.51 (dd, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 9.18 (s, 1H)。

[0497] 实施例8-18:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲

[0498] TLC:Rf 0.26 (乙酸乙酯:己烷=1:1)；

[0499] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.85 (s, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.27 (dd, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.51 (dd, 2H), 7.53-7.65 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.11 (s, 1H), 9.52 (s, 1H)。

[0500] 实施例8-19:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)脲

[0501] TLC:Rf 0.53 (乙酸乙酯:己烷=3:1) ;

[0502] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.85 (s, 2H), 7.25 (dd, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.04 (s, 1H), 9.44 (s, 1H)。

[0503] 实施例8-20:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

[0504] TLC:Rf 0.39 (乙酸乙酯:己烷=2:1) ;

[0505] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.20 (s, 3H), 5.84 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.73 (s, 1H)。

[0506] 实施例8-21:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

[0507] TLC:Rf 0.28 (己烷:乙酸乙酯=1:2) ;

[0508] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.19 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.46-7.63 (m, 4H), 7.92-7.97 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.38 (s, 1H)。

[0509] 实施例8-22:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)脲

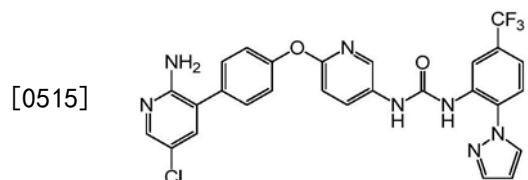
[0510] TLC:Rf 0.80 (乙酸乙酯) ;

[0511] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.86 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.84 (s, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.15 (s, 1H), 9.51 (s, 1H)。

[0512] 实施例9

[0513] 进行与实施例4→实施例5→实施例6→实施例7类似的步骤,用3-溴-5-氯吡啶-2-胺,或用3-溴-5-氟吡啶-2-胺代替3-溴-5-氯吡啶-2-胺;用2-氯-5-硝基吡啶代替2-氯-5-硝基嘧啶;并将实施例3制备的化合物或相应的氨基甲酸酯化合物代替实施例3制备的化合物,得到具有以下物理性质的本发明化合物。

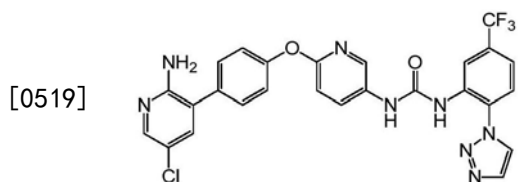
[0514] 实施例9-1:1-(2-(1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(6-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)吡啶-3-基)脲



[0516] TLC:Rf 0.62 (己烷:乙酸乙酯=1:4) ;

[0517] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.85 (s, 2H), 6.67 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.45-7.51 (m, 3H), 7.72 (d, 1H), 7.93-7.94 (m, 2H), 8.00 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.82 (s, 1H)。

[0518] 实施例9-2:1-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基-3-(6-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)吡啶-3-基)脲



[0520] TLC:Rf 0.69 (乙酸乙酯) ;

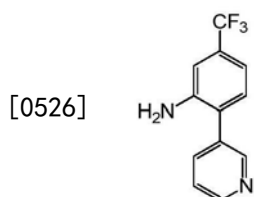
[0521] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.84 (s, 2H) , 7.04 (d, 1H) , 7.16 (d, 2H) , 7.39 (d, 1H) , 7.47 (d, 2H) , 7.59 (d, 1H) , 7.72 (d, 1H) , 7.94 (d, 1H) , 7.99 (dd, 1H) , 8.10 (d, 1H) , 8.15 (d, 1H) , 8.59-8.61 (m, 2H) , 8.68 (s, 1H) , 9.57 (s, 1H) 。

[0522] 实施例9-3:1-(2-(1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基-3-(6-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)吡啶-3-基)脲

[0523] TLC:Rf 0.27 (己烷:乙酸乙酯=1:3) ;

[0524] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.55 (s, 2H) , 6.67 (t, 1H) , 7.04 (d, 1H) , 7.16 (d, 2H) , 7.34 (dd, 1H) , 7.47-7.50 (m, 3H) , 7.72 (d, 1H) , 7.91-7.94 (m, 2H) , 8.01 (dd, 1H) , 8.19 (d, 1H) , 8.39 (d, 1H) , 8.59 (d, 1H) , 9.55 (s, 1H) , 9.82 (s, 1H) 。

[0525] 实施例10:2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯胺



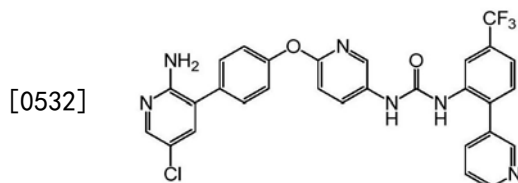
[0527] 向2-溴-5-(三氟甲基)苯胺(10g)和3-吡啶硼酸(5.63g)在乙腈(20mL)中的溶液中加入水(10mL)、碳酸钠(14.57g)和二(三苯基膦)氯化钯(II)(1.46g)。在氩气氛中,将该反应混合物在100℃搅拌14小时。将该反应混合物冷却至室温并用乙酸乙酯萃取。将有机层用硫酸镁干燥,然后减压浓缩。将得到的残余物在硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=1:0→0:1)上纯化,用己烷洗涤,并干燥,得到具有以下物理特征的标题化合物(7.62g)。

[0528] TLC:Rf 0.56 (乙酸乙酯:己烷=3:1) ;

[0529] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.40 (s, 2H) , 6.90 (d, 1H) , 7.08 (s, 1H) , 7.18 (d, 1H) , 7.48 (dd, 1H) , 7.85 (d, 1H) , 8.57 (d, 1H) , 8.60 (d, 1H) 。

[0530] 实施例11:1-(6-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)吡啶-3-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

[0531] 进行与实施例3→实施例4→实施例5→实施例6→实施例7类似的操作,用2-氯-5-硝基吡啶代替2-氯-5-硝基嘧啶并用实施例10制备的化合物代替实施例2制备的化合物,得到具有以下物理性质的本发明化合物。

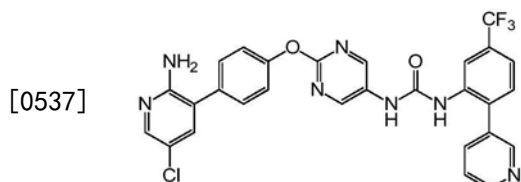


[0533] TLC:Rf 0.43 (乙酸乙酯) ;

[0534] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.80 (s, 2H) , 7.04 (d, 1H) , 7.16 (s, 2H) , 7.41 (d, 1H) , 7.47 (s, 1H) , 7.50 (s, 2H) , 7.54-7.61 (m, 2H) , 7.90 (dt, 1H) , 7.91 (d, 1H) , 7.99 (s, 1H) , 8.11-8.15 (m, 2H) , 8.43 (s, 1H) , 8.64-8.71 (m, 2H) , 9.20 (s, 1H) 。

[0535] 实施例12:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

[0536] 进行与实施例3→实施例7类似的操作,用实施例10制备的化合物代替实施例2制备的化合物,得到具有以下物理性质的本发明化合物。



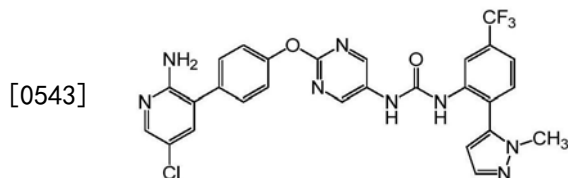
[0538] TLC:Rf 0.60 (乙酸乙酯:甲醇=19:1) ;

[0539] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.84 (s, 2H) , 7.25 (d, 2H) , 7.41 (d, 1H) , 7.48-7.58 (m, 5H) , 7.89 (dd, 1H) , 7.94 (d, 1H) , 8.23 (s, 1H) , 8.38 (s, 1H) , 8.65-8.68 (m, 4H) , 9.23 (s, 1H) 。

[0540] 实施例13

[0541] 进行与实施例10→实施例3→实施例7类似的操作,用相应的硼酸化合物或硼酸酯化合物代替3-吡啶硼酸,得到具有以下物理性质的本发明化合物。

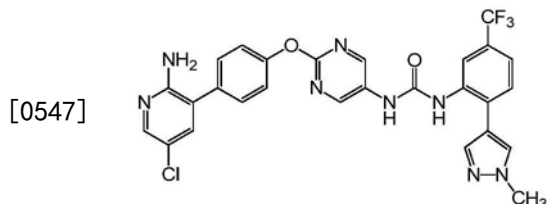
[0542] 实施例13-1:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲



[0544] TLC:Rf 0.60 (乙酸乙酯) ;

[0545] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.65 (s, 3H) , 5.85 (s, 2H) , 6.46 (s, 1H) , 7.27 (d, 2H) , 7.42 (d, 1H) , 7.50-7.52 (m, 4H) , 7.62 (s, 1H) , 7.95 (d, 1H) , 8.09 (s, 1H) , 8.56 (s, 1H) , 8.68 (s, 2H) , 9.49 (s, 1H) 。

[0546] 实施例13-2:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲



[0548] TLC:Rf 0.40 (乙酸乙酯:甲醇=9:1) ;

[0549] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.92 (s, 3H) , 5.85 (s, 2H) , 7.25-7.27 (m, 2H) , 7.39-7.42 (m, 2H) , 7.49-7.51 (m, 3H) , 7.76 (s, 1H) , 7.95 (d, 1H) , 8.10 (s, 1H) , 8.24-8.27 (m, 2H) , 8.71 (s, 2H) , 9.41 (s, 1H) 。

[0550] 实施例13-3:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

[0551] TLC:Rf 0.78(乙酸乙酯:己烷=2:1);

[0552] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.73 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 9.32 (s, 1H)。

[0553] 实施例13-4:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

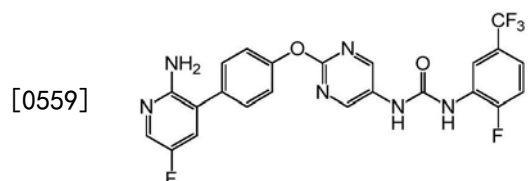
[0554] TLC:Rf 0.48(乙酸乙酯);

[0555] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 4.03 (s, 3H), 8.57 (s, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.94 (dd, 3H), 8.65 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.93 (s, 1H), 10.77 (s, 1H)。

[0556] 实施例14

[0557] 进行与实施例6→实施例7类似的操作,用3-溴-5-氟吡啶-2-胺代替3-溴-5-氯吡啶-2-胺;和用实施例3或相应的氨基甲酸酯或异氰酸酯化合物代替实施例3,得到具有以下物理性质的本发明化合物。

[0558] 实施例14-1:1-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲



[0560] TLC:Rf 0.65(己烷:乙酸乙酯=1:9);

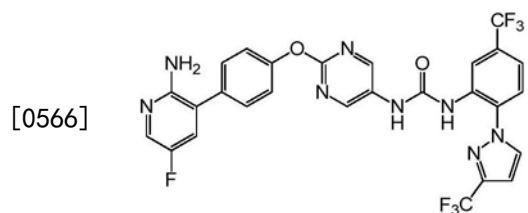
[0561] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.56 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.35-7.54 (m, 5H), 7.93 (d, 1H), 8.51-8.53 (m, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.09 (s, 1H), 9.29 (s, 1H)。

[0562] 实施例14-2:1-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

[0563] TLC:Rf 0.16(乙酸乙酯:己烷=1:1);

[0564] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.56 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.53 (dd, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 9.431 (s, 1H)。

[0565] 实施例14-3:1-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(5-(三氟甲基)-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)苯基)脲



[0567] TLC:Rf 0.74(乙酸乙酯:己烷=2:1);

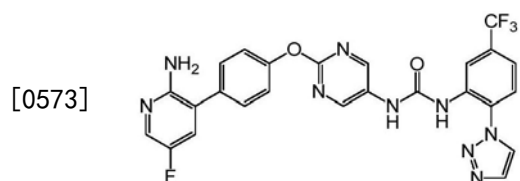
[0568] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.56 (s, 2H) , 7.12 (d, 1H) , 7.27 (d, 2H) , 7.37 (dd, 1H) , 7.53 (d, 2H) , 7.59 (dd, 1H) , 7.71 (d, 1H) , 7.94 (d, 1H) , 8.47 (s, 2H) , 8.58 (s, 1H) , 8.67 (s, 2H) , 9.48 (s, 1H) 。

[0569] 实施例14-4:1-(2-(1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

[0570] TLC:Rf 0.49 (乙酸乙酯:己烷=2:1) ;

[0571] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.56 (s, 2H) , 6.68 (s, 1H) , 7.27 (d, 2H) , 7.38 (dd, 1H) , 7.53 (d, 3H) , 7.75 (d, 1H) , 7.92-7.98 (m, 2H) , 8.41 (s, 1H) , 8.58 (s, 1H) , 8.70 (s, 2H) , 9.70 (s, 1H) , 9.96 (s, 1H) 。

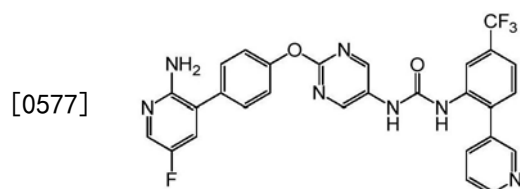
[0572] 实施例14-5:1-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲



[0574] TLC:Rf 0.69 (乙酸乙酯) ;

[0575] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.55 (s, 2H) , 7.27 (d, 2H) , 7.37 (dd, 1H) , 7.52 (d, 2H) , 7.61 (d, 1H) , 7.74 (d, 1H) , 7.93 (d, 1H) , 8.09 (s, 1H) , 8.57 (s, 1H) , 8.67 (s, 3H) , 8.71 (s, 1H) , 9.65 (s, 1H) 。

[0576] 实施例14-6:1-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲



[0578] TLC:Rf 0.62 (乙酸乙酯:甲醇=19:1) ;

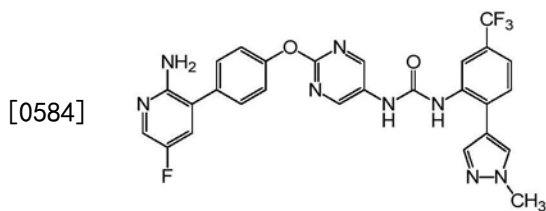
[0579] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.55 (s, 2H) , 7.25 (d, 2H) , 7.36 (dd, 1H) , 7.48-7.58 (m, 5H) , 7.89 (dd, 1H) , 7.93 (d, 1H) , 8.24 (s, 1H) , 8.38 (s, 1H) , 8.64-8.68 (m, 4H) , 9.23 (s, 1H) 。

[0580] 实施例14-7:1-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

[0581] TLC:Rf 0.33 (乙酸乙酯:己烷=3:1) ;

[0582] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.38 (s, 3H) , 5.56 (s, 2H) , 7.26 (d, 2H) , 7.36 (dd, 1H) , 7.52 (dd, 2H) , 7.60 (d, 1H) , 7.69 (d, 1H) , 7.94 (d, 1H) , 8.34 (s, 1H) , 8.59 (d, 1H) , 8.68 (d, 2H) , 8.76 (s, 1H) , 9.69 (s, 1H) 。

[0583] 实施例14-8:1-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲



[0585] TLC:Rf 0.31 (乙酸乙酯:甲醇=9:1) ;

[0586] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.92 (s, 3H) , 5.56 (s, 2H) , 7.27 (d, 2H) , 7.35-7.42 (m, 2H) , 7.51-7.55 (m, 3H) , 7.76 (s, 1H) , 7.93 (d, 1H) , 8.10 (s, 1H) , 8.24 (s, 1H) , 8.28 (s, 1H) , 8.71 (s, 2H) , 9.42 (s, 1H) 。

[0587] 实施例14-9:1-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

[0588] TLC:Rf 0.50 (乙酸乙酯) ;

[0589] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.65 (s, 3H) , 5.56 (s, 2H) , 6.45 (s, 1H) , 7.27 (d, 2H) , 7.37 (dd, 1H) , 7.49-7.54 (m, 4H) , 7.62 (s, 1H) , 7.94 (d, 1H) , 8.09 (s, 1H) , 8.56 (s, 1H) , 8.68 (s, 2H) , 9.49 (s, 1H) 。

[0590] 实施例14-10:1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

[0591] TLC:Rf 0.44 (乙酸乙酯) ;

[0592] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.56 (s, 2H) , 7.27 (d, 2H) , 7.36 (dd, 1H) , 7.51 (d, 2H) , 7.57 (d, 1H) , 7.77 (d, 1H) , 7.93 (d, 1H) , 8.41 (s, 1H) , 8.56 (d, 1H) , 8.68 (s, 2H) , 8.78 (s, 1H) , 9.09 (s, 1H) , 9.66 (s, 1H) 。

[0593] 实施例14-11:1-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-甲基-5-(三氟甲基)苯基)脲

[0594] TLC:Rf 0.38 (乙酸乙酯:己烷=2:1) ;

[0595] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.32 (s, 3H) , 5.56 (s, 2H) , 7.25-7.46 (m, 5H) , 7.54 (d, 2H) , 7.94 (d, 1H) , 8.27 (s, 1H) , 8.38 (s, 1H) , 8.75 (s, 2H) , 9.33 (s, 1H) 。

[0596] 实施例14-12:1-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)脲

[0597] TLC:Rf 0.71 (己烷:乙酸乙酯=1:9) ;

[0598] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.56 (s, 2H) , 7.28 (d, 2H) , 7.36-7.41 (m, 2H) , 7.53 (d, 2H) , 7.72 (d, 1H) , 7.93 (d, 1H) , 8.56 (s, 1H) , 8.74 (s, 2H) , 8.78 (s, 1H) , 9.71 (s, 1H) 。

[0599] 实施例14-13:1-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

[0600] TLC:Rf 0.50 (乙酸乙酯:己烷=2:1) ;

[0601] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.15 (s, 3H) , 5.56 (s, 2H) , 7.26 (d, 2H) , 7.36 (dd, 1H) , 7.47-7.55 (m, 3H) , 7.70 (d, 1H) , 7.78 (s, 1H) , 7.93 (d, 1H) , 8.18 (s, 1H) , 8.57 (d, 1H) , 8.70 (s, 2H) , 9.83 (s, 1H) , 9.96 (s, 1H) 。

[0602] 实施例14-14:1-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(5-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

[0603] TLC:Rf 0.63 (乙酸乙酯);

[0604] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.20 (s, 3H), 5.55 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.46 (s, 1H)。

[0605] 实施例14-15:1-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)脲

[0606] TLC:Rf 0.43 (己烷:乙酸乙酯=1:4);

[0607] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.36 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.30-7.42 (m, 2H), 7.50-7.60 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 9.18 (s, 1H)。

[0608] 实施例14-16:1-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

[0609] TLC:Rf 0.45 (乙酸乙酯:己烷=2:1);

[0610] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.37 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.48-7.60 (m, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.81 (s, 1H), 9.92 (s, 1H)。

[0611] 实施例14-17:1-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲

[0612] TLC:Rf 0.20 (乙酸乙酯:己烷=1:1);

[0613] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.57 (s, 2H), 7.22-7.33 (m, 3H), 7.38 (dd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.11 (s, 1H), 9.52 (s, 1H)。

[0614] 实施例14-18:1-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)脲

[0615] TLC:Rf 0.46 (乙酸乙酯:己烷=3:1);

[0616] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.56 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.72 (d, 2H), 9.05 (s, 1H), 9.44 (s, 1H)。

[0617] 实施例14-19:1-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)脲

[0618] TLC:Rf 0.80 (乙酸乙酯);

[0619] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.57 (s, 2H), 7.27 (dd, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.53 (dd, 2H), 7.83 (d, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.13 (s, 1H), 9.49 (s, 1H)。

[0620] 实施例14-20:1-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

[0621] TLC:Rf 0.39 (乙酸乙酯:己烷=2:1);

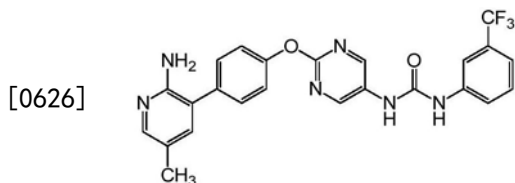
[0622] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.20 (s, 3H), 5.50 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.51-7.55 (m, 4H), 7.75 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.73 (s, 1H)。

[0623] 实施例15

[0624] 进行与实施例4→实施例5→实施例6→实施例7类似的操作,用3-溴-5-氯吡啶-2-胺或相应的胺化合物代替3-溴-5-氯吡啶-2-胺;用2-氯-5-硝基嘧啶或2-氯-5-硝基吡啶代

替2-氯-5-硝基嘧啶；和用相应的氨基甲酸酯或异氰酸酯化合物代替实施例3制备的化合物，得到具有以下物理性质的本发明化合物。

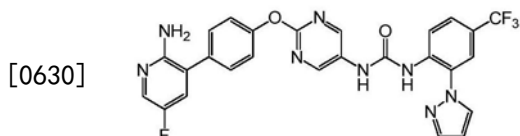
[0625] 实施例15-1:1-(2-(4-(2-氨基-5-甲基吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲



[0627] TLC:Rf 0.22 (乙酸乙酯:甲醇=9:1) ;

[0628] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.16 (s, 3H) , 5.47 (s, 2H) , 7.21-7.27 (m, 3H) , 7.33 (d, 1H) , 7.47-7.54 (m, 3H) , 7.62 (d, 1H) , 7.79 (s, 1H) , 7.97 (s, 1H) , 8.73 (s, 2H) , 8.99 (s, 1H) , 9.32 (s, 1H) 。

[0629] 实施例15-2:1-(2-(1H-吡唑-1-基)-4-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲



[0631] TLC:Rf 0.54 (乙酸乙酯:己烷=2:1) ;

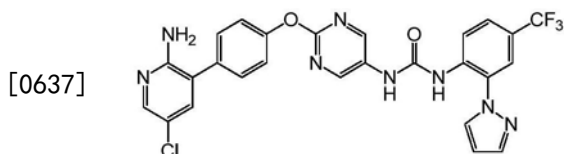
[0632] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.56 (s, 2H) , 6.66 (d, 1H) , 7.27 (d, 2H) , 7.36 (dd, 1H) , 7.52 (dd, 2H) , 7.75 (d, 1H) , 7.83 (s, 1H) , 7.94 (d, 2H) , 8.42-8.44 (m, 2H) , 8.70 (s, 2H) , 9.57 (s, 1H) , 9.97 (s, 1H) 。

[0633] 实施例15-3:1-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)脲

[0634] TLC:Rf 0.37 (二氯甲烷:甲醇=9:1) ;

[0635] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.56 (s, 2H) , 7.29 (d, 2H) , 7.38 (dd, 1H) , 7.50-7.55 (m, 2H) , 7.69 (dd, 1H) , 7.89 (d, 1H) , 7.94 (d, 1H) , 8.43 (d, 1H) , 8.75 (s, 2H) , 8.80 (s, 1H) , 9.77 (s, 1H) 。

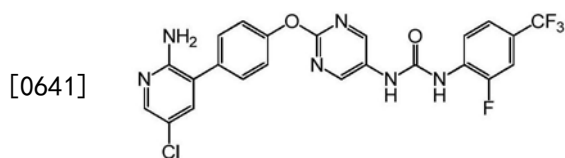
[0636] 实施例15-4:1-(2-(1H-吡唑-1-基)-4-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲



[0638] TLC:Rf 0.40 (己烷:乙酸乙酯=1:2) ;

[0639] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.83 (s, 2H) , 6.67 (t, 1H) , 7.28 (d, 2H) , 7.43 (d, 1H) , 7.52 (d, 2H) , 7.74-7.77 (m, 1H) , 7.84 (s, 1H) , 7.94-7.97 (m, 2H) , 8.43-8.45 (m, 2H) , 8.72 (s, 2H) , 9.57 (s, 1H) , 9.96 (s, 1H) 。

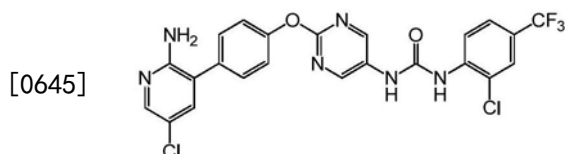
[0640] 实施例15-5:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)脲



[0642] TLC:Rf 0.45 (乙酸乙酯:己烷=2:1);

[0643] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.84 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.46-7.55 (m, 3H), 7.67 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.38 (t, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.24 (br, 2H)。

[0644] 实施例15-6:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)脲



[0646] TLC:Rf 0.45 (己烷:乙酸乙酯=1:2);

[0647] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.85 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 9.77 (s, 1H)。

[0648] 实施例15-7:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2,4-二氯苯基)脲

[0649] TLC:Rf 0.59 (乙酸乙酯:己烷=2:1);

[0650] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.85 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.59 (s, 1H)。

[0651] 实施例15-8:1-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2,4-二氯苯基)脲

[0652] TLC:Rf 0.50 (乙酸乙酯:己烷=2:1);

[0653] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.56 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.35-7.43 (m, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.59 (s, 1H)。

[0654] 实施例15-9:1-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2,4,5-三氟苯基)脲

[0655] TLC:Rf 0.40 (乙酸乙酯);

[0656] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.56 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.08-8.15 (m, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 9.21 (s, 1H)。

[0657] 实施例15-10:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2,4-二氟苯基)脲

[0658] TLC:Rf 0.45 (乙酸乙酯:己烷=3:1);

[0659] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.85 (s, 2H), 7.04 (t, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.31 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.94-8.04 (m, 2H), 8.71-8.72 (m, 3H), 9.16 (s, 1H)。

[0660] 实施例15-11:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2,5-二氯苯基)脲

[0661] TLC:Rf 0.56 (乙酸乙酯:己烷=2:1);

[0662] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.85 (s, 2H), 7.12 (dd, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.49-

7.55 (m, 3H), 7.95-7.97 (m, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.74 (d, 2H), 9.68 (s, 1H)。

[0663] 实施例15-12:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2,5-二氟苯基)脲

[0664] TLC:Rf 0.54 (乙酸乙酯:己烷=3:1)；

[0665] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.85 (s, 2H), 6.84 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.51 (dd, 2H), 7.93-8.01 (m, 2H), 8.73 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 9.27 (s, 1H)。

[0666] 实施例15-13:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(二氟甲基)苯基)脲

[0667] TLC:Rf 0.34 (二氯甲烷:甲醇=9:1)；

[0668] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.85 (s, 2H), 7.00 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.49-7.53 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 9.17 (s, 1H)。

[0669] 实施例15-14:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(4-氟苯基)脲

[0670] TLC:Rf 0.50 (乙酸乙酯:己烷=3:1)；

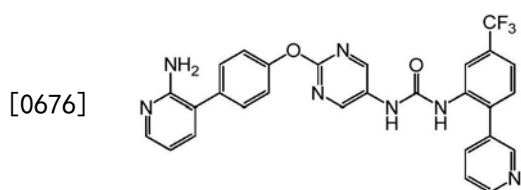
[0671] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.84 (s, 2H), 7.06-7.13 (m, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.46-7.51 (m, 4H), 7.94 (d, 1H), 8.71 (d, 2H), 9.40 (br, 2H)。

[0672] 实施例15-15:1-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2,5-二氯苯基)脲

[0673] TLC:Rf 0.50 (乙酸乙酯:己烷=2:1)；

[0674] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.56 (s, 2H), 7.12 (dd, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.68 (s, 1H)。

[0675] 实施例15-16:1-(2-(4-(2-氨基吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲



[0677] TLC:Rf 0.47 (乙酸乙酯:甲醇=19:1)；

[0678] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.57 (s, 2H), 6.66 (t, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.46-7.58 (m, 6H), 7.89 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.65-8.68 (m, 3H), 9.24 (s, 1H)。

[0679] 实施例15-17:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3,4-二氟苯基)脲

[0680] TLC:Rf 0.79 (乙酸乙酯:己烷=3:1)；

[0681] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.85 (s, 2H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.30-7.40 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.59-7.67 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 9.16 (s, 1H)。

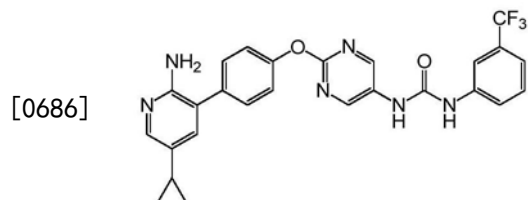
[0682] 实施例15-18:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(3-

甲基-1H-吡啶-1-基)-4-(三氟甲基)苯基)脲

[0683] TLC:Rf 0.23(己烷:乙酸乙酯=1:1);

[0684] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.36 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 6.43 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.63 (s, 1H), 9.92 (s, 1H)。

[0685] 实施例15-19:1-(2-(4-(2-氨基-5-环丙基吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲



[0687] TLC:Rf 0.54(乙酸乙酯:甲醇=9:1);

[0688] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0.59-0.64 (m, 2H), 0.81-0.87 (m, 2H), 1.77-1.86 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.47-7.54 (m, 3H), 7.62 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 9.32 (s, 1H)。

[0689] 实施例15-20:1-(2-(4-(2-氨基-5-甲基吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

[0690] TLC:Rf 0.53(乙酸乙酯:甲醇:氨水=9:1:0.5);

[0691] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.15 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 7.20-7.24 (m, 3H), 7.46-7.58 (m, 5H), 7.78 (s, 1H), 7.87-7.90 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.64-8.68 (m, 4H), 9.24 (s, 1H)。

[0692] 实施例15-21:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)苯基)脲

[0693] TLC:Rf 0.51(乙酸乙酯);

[0694] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.84 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.51-7.56 (m, 5H), 7.76 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.66-8.68 (m, 2H), 9.28 (s, 1H)。

[0695] 实施例15-22:1-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(二氟甲基)苯基)脲

[0696] TLC:Rf 0.33(二氯甲烷:甲醇=9:1);

[0697] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.57 (s, 2H), 7.00 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.36-7.45 (m, 2H), 7.51-7.55 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 9.17 (s, 1H)。

[0698] 实施例15-23:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲

[0699] TLC:Rf 0.82(乙酸乙酯);

[0700] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.85 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.64 (d, 4H), 7.95 (d, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 9.37 (s, 1H)。

[0701] 实施例15-24:1-(2-(4-(2-氨基吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

[0702] TLC:Rf 0.20 (乙酸乙酯:甲醇=19:1);

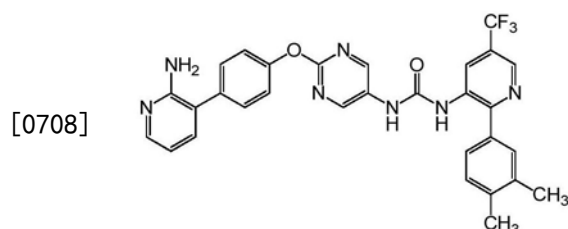
[0703] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.58 (s, 2H), 6.60 (dd, 1H), 7.25-7.37 (m, 4H), 7.47-7.63 (m, 4H), 7.94-7.97 (m, 2H), 8.73 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 9.33 (s, 1H)。

[0704] 实施例15-25:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(4-(三氟甲基)-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-苯基)脲

[0705] TLC:Rf 0.39 (己烷:乙酸乙酯=1:1);

[0706] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.85 (s, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.50 (s, 1H)。

[0707] 实施例15-26:1-(2-(4-(2-氨基吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(3,4-二甲基苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)脲



[0709] TLC:Rf 0.29 (己烷:乙酸乙酯=1:4);

[0710] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.31 (s, 6H), 5.57 (s, 2H), 6.66 (dd, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.31-7.42 (m, 4H), 7.48 (d, 2H), 7.95 (dd, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.68-8.72 (m, 3H), 8.78 (s, 1H), 9.51 (s, 1H)。

[0711] 实施例15-27:1-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2,4-二氟苯基)脲

[0712] TLC:Rf 0.40 (乙酸乙酯:己烷=2:1);

[0713] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.55 (s, 2H), 7.00-7.09 (m, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.28-7.39 (m, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.93 (d, 1H), 7.96-8.02 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 9.15 (s, 1H)。

[0714] 实施例15-28:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-氟苯基)脲

[0715] TLC:Rf 0.50 (乙酸乙酯:己烷=3:1);

[0716] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.85 (s, 2H), 7.03-7.06 (m, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (dd, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.04 (t, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.15 (br, 2H)。

[0717] 实施例15-29:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2,4,6-三氟苯基)脲

[0718] TLC:Rf 0.60 (己烷:乙酸乙酯=1:9);

[0719] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.85 (s, 2H), 7.24-7.30 (m, 4H), 7.42 (d, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.22 (s, 1H)。

[0720] 实施例15-30:1-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡

啶-3-基)-4-(三氟甲基)苯基)脲

[0721] TLC:Rf 0.50(乙酸乙酯);

[0722] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.56 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.53-7.55 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.89-7.94 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.67-8.69 (m, 2H), 9.29 (s, 1H)。

实施例15-31:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-氯-4-(三氟甲基)苯基)脲

[0724] TLC:Rf 0.40(乙酸乙酯:己烷=2:1);

[0725] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.85 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.46-7.55 (m, 3H), 7.74 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.09 (s, 1H), 9.55 (s, 1H)。

实施例15-32:1-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3,4-二氟苯基)脲

[0727] TLC:Rf 0.73(乙酸乙酯);

[0728] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.56 (s, 2H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.59-7.67 (m, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 9.16 (s, 1H)。

实施例15-33:1-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)脲

[0730] TLC:Rf 0.45(乙酸乙酯:己烷=2:1);

[0731] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.56 (s, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.52-7.56 (m, 3H), 7.69-7.76 (m, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.32-8.42 (m, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.12 (d, 1H), 9.33 (s, 1H)。

实施例15-34:1-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2,5-二氟苯基)脲

[0733] TLC:Rf 0.80(乙酸乙酯);

[0734] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.57 (s, 2H), 6.81-6.87 (m, 1H), 7.25-7.58 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.92-8.00 (m, 2H), 8.73 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 9.26 (s, 1H)。

实施例15-35:1-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-氯-4-(三氟甲基)苯基)脲

[0736] TLC:Rf 0.40(乙酸乙酯:己烷=2:1);

[0737] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.57 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.53 (d, 3H), 7.75 (d, 1H), 7.94 (dd, 2H), 8.73 (s, 2H), 9.11 (s, 1H), 9.57 (s, 1H)。

实施例15-36:1-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲

[0739] TLC:Rf 0.80(乙酸乙酯);

[0740] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.58 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.61-7.68 (m, 4H), 7.93 (d, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 9.37 (s, 1H)。

实施例15-37:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-4-(三氟甲基)苯基)脲

[0742] TLC:Rf 0.54(己烷:乙酸乙酯=1:4);

[0743] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.18 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.75 (s, 1H)。

[0744] 实施例15-38:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3,5-二氟苯基)脲

[0745] TLC:Rf 0.68 (乙酸乙酯)；

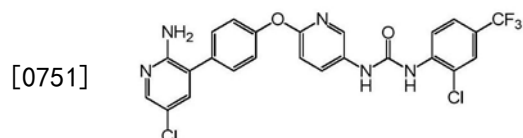
[0746] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.85 (s, 2H), 6.81-6.87 (m, 1H), 7.19 (dd, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.96 (d, 1H), 8.71 (s, 2H), 9.03 (s, 1H), 9.36 (s, 1H)。

[0747] 实施例15-39:1-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2,4,6-三氟苯基)脲

[0748] TLC:Rf 0.59 (己烷:乙酸乙酯=1:9)；

[0749] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.56 (s, 2H), 7.25-7.30 (m, 4H), 7.37 (dd, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.24 (s, 1H)。

[0750] 实施例15-40:1-(6-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)吡啶-3-基)-3-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)脲



[0752] TLC:Rf 0.64 (己烷:乙酸乙酯=1:3)；

[0753] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.84 (s, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.70 (s, 1H)。

[0754] 实施例15-41:1-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3,5-二氟苯基)脲

[0755] TLC:Rf 0.68 (乙酸乙酯)；

[0756] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.56 (s, 2H), 6.81 (t, 1H), 7.20 (dd, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.02 (s, 1H), 9.35 (s, 1H)。

[0757] 实施例15-42:1-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2,3,4-三氟苯基)脲

[0758] TLC:Rf 0.50 (乙酸乙酯:己烷=2:1)；

[0759] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.56 (s, 2H), 7.28 (d, 3H), 7.38 (dd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.76-7.80 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 9.20 (s, 1H)。

[0760] 实施例15-43:1-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2,3-二氟苯基)脲

[0761] TLC:Rf 0.49 (乙酸乙酯)；

[0762] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.56 (s, 2H), 7.05-7.16 (m, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.26 (s, 1H)。

[0763] 实施例15-44:1-(6-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)吡啶-3-基)-3-(2-氯-

4-(三氟甲基)苯基)脲

[0764] TLC:Rf 0.52(己烷:乙酸乙酯=1:3);

[0765] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.55 (s, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.34 (dd, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.70 (s, 1H)。

[0766] 实施例15-45:1-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)咪啉-5-基)-3-(2,6-二氟苯基)脲

[0767] TLC:Rf 0.75(乙酸乙酯);

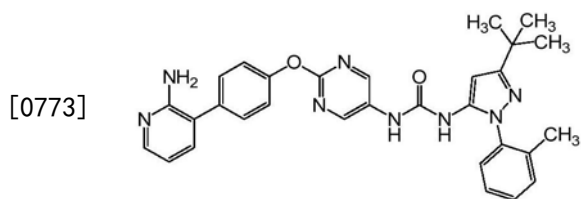
[0768] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.55 (s, 2H), 7.12-7.28 (m, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.36 (dd, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 9.18 (s, 1H)。

[0769] 实施例15-46:1-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)咪啉-5-基)-3-(2,3,5,6-四氟苯基)脲

[0770] TLC:Rf 0.50(乙酸乙酯:己烷=2:1);

[0771] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.56 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.74-7.88 (m, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.89 (s, 1H), 9.33 (s, 1H)。

[0772] 实施例15-47:1-(2-(4-(2-氨基吡啶-3-基)苯氧基)咪啉-5-基)-3-(3-(叔丁基)-1-(邻甲苯基)-1H-吡啶-5-基)脲



[0774] TLC:Rf 0.35(乙酸乙酯);

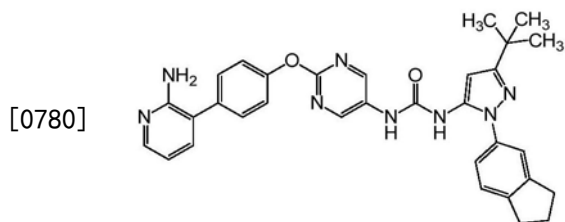
[0775] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.26 (s, 9H), 1.99 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.66 (dd, 1H), 7.20-7.50 (m, 9H), 7.94 (dd, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 9.07 (s, 1H)。

[0776] 实施例15-48:1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)咪啉-5-基)-3-(3-(叔丁基)-1-(邻甲苯基)-1H-吡啶-5-基)脲

[0777] TLC:Rf 0.71(乙酸乙酯:甲醇=9:1);

[0778] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.26 (s, 9H), 1.99 (s, 3H), 5.84 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.31-7.43 (m, 5H), 7.50 (d, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 9.07 (s, 1H)。

[0779] 实施例15-49:1-(2-(4-(2-氨基吡啶-3-基)苯氧基)咪啉-5-基)-3-(3-(叔丁基)-1-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-1H-吡啶-5-基)脲



[0781] TLC:Rf 0.68(乙酸乙酯:甲醇=10:1);

[0782] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.25 (s, 9H), 2.06 (quint., 2H), 2.85-2.94 (m, 4H), 5.56 (s,

2H), 6.33 (s, 1H), 6.62-6.69 (m, 1H), 7.19-7.27 (m, 3H), 7.30-7.37 (m, 3H), 7.47 (d, 2H), 7.92-7.96 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.18 (s, 1H)。

[0783] 实施例15-50:1-(2-(4-(2-氨基-5-甲基吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(叔丁基)-1-(邻甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲

[0784] TLC:Rf 0.67 (乙酸乙酯:甲醇=9:1) ;

[0785] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.26 (s, 9H), 1.99 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 3H), 7.31-7.48 (m, 6H), 7.78 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 9.06 (s, 1H)。

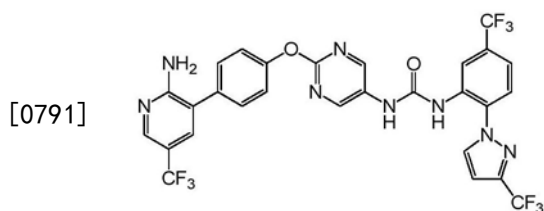
[0786] 实施例15-51:1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[0787] 纯度(LC-MS/ELSD):100% (保留时间:1.01分钟) ;

[0788] 质量(ESI, Pos.) : 601 (M+H) $^+$;

[0789] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.49 (s, 2H), 6.67-6.69 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.50-7.56 (m, 4H), 7.76 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.71 (s, 1H), 9.97 (s, 1H)。

[0790] 实施例15-52:1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-{5-(三氟甲基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}脲



[0792] 纯度(LC-MS/ELSD):100% (保留时间:1.07分钟) ;

[0793] 质量(ESI, Pos.) : 669 (M+H) $^+$;

[0794] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.48 (s, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.50-7.60 (m, 4H), 7.71 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.48 (s, 1H)。

[0795] 实施例15-53:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[0796] 纯度(LC-MS/ELSD):100% (保留时间:1.00分钟) ;

[0797] 质量(ESI, Pos.) : 568 (M+H) $^+$;

[0798] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.86 (s, 2H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.65 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.67 (s, 1H), 10.03 (s, 1H)。

[0799] 实施例15-54:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[5-氯-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]脲

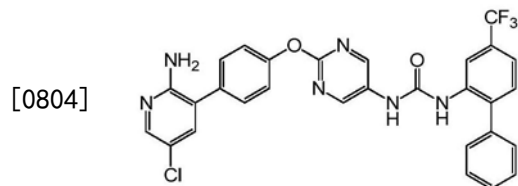
[0800] 纯度(LC-MS/ELSD):100% (保留时间:0.97分钟) ;

[0801] 质量(ESI, Pos.) : 534 (M+H) $^+$;

[0802] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.86 (s, 2H), 7.25-7.31 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.32 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.37 (s, 1H), 9.93 (s,

1H)。

[0803] 实施例15-55:1- {2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基) 苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[4-(三氟甲基)-2-联苯基] 脲



[0805] TLC:Rf 0.61 (己烷:乙酸乙酯=1:4) ;

[0806] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.85 (s, 2H) , 7.26 (d, 2H) , 7.40-7.60 (m, 10H) , 7.95 (d, 1H) , 8.09 (s, 1H) , 8.04 (s, 1H) , 8.66 (s, 2H) , 9.39 (s, 1H) 。

[0807] 实施例15-56:1- {2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基) 苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(2-甲基-3-吡啶基)-5-(三氟甲基) 苯基] 脲

[0808] TLC:Rf 0.58 (乙酸乙酯:甲醇=19:1) ;

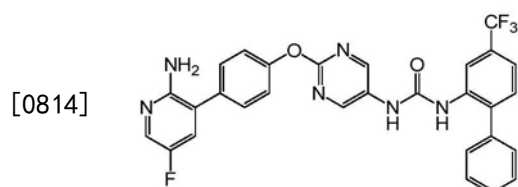
[0809] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.25 (s, 3H) , 5.85 (s, 2H) , 7.23-7.31 (m, 2H) , 7.35-7.56 (m, 6H) , 7.60-7.68 (m, 1H) , 7.88 (s, 1H) , 7.94-7.98 (m, 1H) , 8.52-8.56 (m, 1H) , 8.58-8.62 (m, 1H) , 8.65 (s, 2H) , 9.29 (s, 1H) 。

[0810] 实施例15-57:1- {2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基) 苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[5-苯基-2-(三氟甲基)-4-吡啶基] 脲

[0811] TLC:Rf 0.38 (己烷:乙酸乙酯=1:4) ;

[0812] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.86 (s, 2H) , 7.25-7.31 (m, 2H) , 7.42 (d, 1H) , 7.50-7.66 (m, 7H) , 7.95 (d, 1H) , 8.43-8.46 (m, 2H) , 8.69 (s, 2H) , 8.75 (s, 1H) , 9.74 (s, 1H) 。

[0813] 实施例15-58:1- {2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基) 苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[4-(三氟甲基)-2-联苯基] 脲



[0815] TLC:Rf 0.60 (己烷:乙酸乙酯=1:4) ;

[0816] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.57 (s, 2H) , 7.23-7.29 (m, 2H) , 7.34-7.58 (m, 10H) , 7.92-7.96 (m, 1H) , 8.09 (s, 1H) , 8.41 (s, 1H) , 8.66 (s, 2H) , 9.39 (s, 1H) 。

[0817] 实施例15-59:1- {2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基) 苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基) 苯基] 脲

[0818] TLC:Rf 0.56 (己烷:乙酸乙酯=1:4) ;

[0819] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.86 (s, 2H) , 7.24-7.32 (m, 2H) , 7.42 (d, 1H) , 7.48-7.58 (m, 3H) , 7.67-7.73 (m, 1H) , 7.95 (d, 1H) , 8.03-8.07 (m, 1H) , 8.56-8.60 (m, 2H) , 8.70 (s, 2H) , 9.27 (s, 1H) , 9.85 (s, 1H) 。

[0820] 实施例15-60:1- {2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基) 苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基) 苯基] 脲

[0821] TLC:Rf 0.50 (己烷:乙酸乙酯=1:4) ;

[0822] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.57 (s, 2H) , 7.26-7.32 (m, 2H) , 7.38 (dd, 1H) , 7.51-7.59 (m, 3H) , 7.66-7.73 (m, 1H) , 7.94 (d, 1H) , 8.03-8.07 (m, 1H) , 8.55-8.60 (m, 2H) , 8.70 (s, 2H) , 9.27 (s, 1H) , 9.85 (s, 1H) 。

[0823] 实施例15-61:1-[2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基]-3-[2-苯基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]脲

[0824] TLC:Rf 0.43 (己烷:乙酸乙酯=1:3) ;

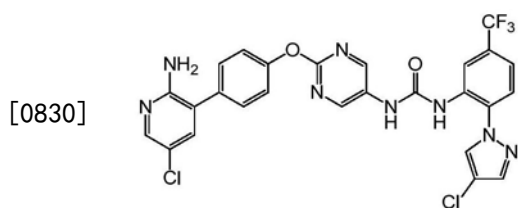
[0825] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.86 (s, 2H) , 7.26 (d, 2H) , 7.42 (d, 1H) , 7.49-7.70 (m, 7H) , 7.95 (d, 1H) , 8.43 (s, 1H) , 8.68 (s, 2H) , 8.73 (s, 1H) , 8.76 (s, 1H) , 9.47 (s, 1H) 。

[0826] 实施例15-62:1-[2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基]-3-[3',4'-二甲基-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲

[0827] TLC:Rf 0.72 (己烷:乙酸乙酯=1:3) ;

[0828] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.29 (s, 6H) , 5.85 (s, 2H) , 7.12-7.55 (m, 10H) , 7.95 (d, 1H) , 8.01 (s, 1H) , 8.44 (s, 1H) , 8.66 (s, 2H) , 9.44 (s, 1H) 。

[0829] 实施例15-63:1-[2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基]-3-[2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲



[0831] TLC:Rf 0.43 (氯仿:甲醇=19:1) ;

[0832] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.86 (s, 2H) , 7.24-7.30 (m, 2H) , 7.42 (d, 1H) , 7.47-7.57 (m, 3H) , 7.70 (d, 1H) , 7.95 (d, 1H) , 8.07 (s, 1H) , 8.57 (d, 1H) , 8.63 (s, 1H) , 8.70 (s, 2H) , 9.11 (s, 1H) , 9.81 (s, 1H) 。

[0833] 实施例15-64:1-[2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基]-3-[4'-甲基-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲

[0834] TLC:Rf 0.63 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1) ;

[0835] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.39 (s, 3H) , 5.86 (brs, 2H) , 7.26 (d, 2H) , 7.29-7.49 (m, 7H) , 7.50 (d, 2H) , 7.95 (d, 1H) , 8.05 (s, 1H) , 8.43 (s, 1H) , 8.67 (s, 2H) , 9.42 (s, 1H) 。

[0836] 实施例15-65:1-[2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基]-3-[4'-甲基-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲

[0837] TLC:Rf 0.55 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1) ;

[0838] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.39 (s, 3H) , 5.56 (brs, 2H) , 7.26 (d, 2H) , 7.29-7.48 (m, 7H) , 7.52 (d, 2H) , 7.94 (d, 1H) , 8.05 (s, 1H) , 8.43 (s, 1H) , 8.67 (s, 2H) , 9.42 (s, 1H) 。

[0839] 实施例15-66:1-[2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基]-3-[3'-甲基-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲

[0840] TLC:Rf 0.58 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1) ;

[0841] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.39 (s, 3H) , 5.86 (brs, 2H) , 7.19-7.55 (m, 11H) , 7.95 (d, 1H) ,

8.04 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.43 (s, 1H)。

[0842] 实施例15-67:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3'-甲基-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲

[0843] TLC:Rf 0.53(二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1)；

[0844] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.38 (s, 3H), 5.57 (brs, 2H), 7.19-7.48 (m, 9H), 7.52 (d, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.43 (s, 1H)。

[0845] 实施例15-68:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-{2-[4-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-5-(三氟甲基)苯基}脲

[0846] TLC:Rf 0.20(己烷:乙酸乙酯:甲醇=6:4:0.4)；

[0847] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.85 (s, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.48-7.57 (m, 3H), 7.74 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.70 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.85 (s, 1H)。

[0848] 实施例15-69:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-{2-[4-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-5-(三氟甲基)苯基}脲

[0849] TLC:Rf 0.16(己烷:乙酸乙酯:甲醇=6:4:0.4)；

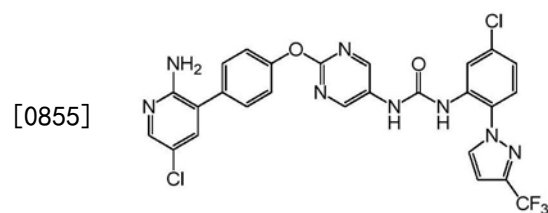
[0850] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.56 (s, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.49-7.57 (m, 3H), 7.74 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.70 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.85 (s, 1H)。

[0851] 实施例15-70:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}脲

[0852] TLC:Rf 0.17(己烷:乙酸乙酯:甲醇=6:4:0.4)；

[0853] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.85 (s, 2H), 7.14 (t, 1H), 7.22-7.29 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.47-7.53 (m, 3H), 7.94 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 9.78 (s, 1H)。

[0854] 实施例15-71:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-{5-氯-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}脲



[0856] TLC:Rf 0.21(己烷:乙酸乙酯:甲醇=6:4:0.4)；

[0857] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.85 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.22-7.31 (m, 3H), 7.39-7.53 (m, 4H), 7.94 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.37 (d, 2H), 8.65 (s, 2H), 9.43 (s, 1H)。

[0858] 实施例15-72:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-{5-氯-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}脲

[0859] TLC:Rf 0.29(己烷:乙酸乙酯=2:3)；

[0860] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.25 (t, 3H), 2.69 (q, 2H), 5.86 (s, 2H), 7.20-7.55 (m, 11H), 7.95 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.40 (s, 1H)。

[0861] 实施例15-73:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3'-乙基-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲

[0862] TLC:Rf 0.32(己烷:乙酸乙酯=2:3);

[0863] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.22 (t, 3H), 2.68 (q, 2H), 5.85 (s, 2H), 7.24-7.55 (m, 11H), 7.94 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.38-7.42 (m, 1H), 8.65 (s, 2H), 9.41 (s, 1H)。

[0864] 实施例15-74:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3'-乙基-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲

[0865] TLC:Rf 0.33(己烷:乙酸乙酯=2:3);

[0866] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.22 (t, 3H), 2.68 (q, 2H), 5.57 (s, 2H), 7.24-7.56 (m, 11H), 7.94 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.41 (s, 1H)。

[0867] 实施例15-75:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]脲

[0868] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.94分钟);

[0869] 质量(ESI, Pos.):531 (M+H) $^+$;

[0870] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.97 (s, 3H), 5.86 (s, 2H), 7.25-7.33 (m, 4H), 7.43 (d, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.96 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.66 (s, 1H)。

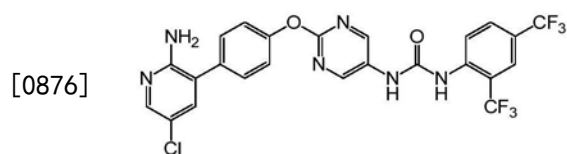
[0871] 实施例15-76:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(甲基磺酰基)-4-(三氟甲基)苯基]脲

[0872] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.90分钟);

[0873] 质量(ESI, Pos.):579 (M+H) $^+$;

[0874] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.42 (s, 3H), 5.87 (s, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.96 (dd, 1H), 8.04-8.12 (m, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.76 (s, 2H), 9.04 (s, 1H), 10.36 (s, 1H)。

[0875] 实施例15-77:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2,4-双(三氟甲基)苯基]脲



[0877] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.98分钟);

[0878] 质量(ESI, Pos.):569 (M+H) $^+$;

[0879] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.86 (s, 2H), 7.26-7.34 (m, 2H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.95-7.99 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.80 (s, 1H)。

[0880] 实施例15-78:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-(5-氯-2-甲基苯基)脲

[0881] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.88分钟);

[0882] 质量(ESI, Pos.):481 (M+H) $^+$;

[0883] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.22 (s, 3H), 5.86 (s, 2H), 7.01 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.25-

7.32 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.95-7.99 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.30 (s, 1H)。

[0884] 实施例15-79:1-[2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基]-3-(5-氯-2-甲基苯基)脲

[0885] TLC:Rf 0.32 (氯仿:甲醇=19:1);

[0886] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.86 (s, 2H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.46-7.56 (m, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 9.11 (s, 1H), 9.81 (s, 1H)。

[0887] 实施例15-80:1-[2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基]-3-[5-(二氟甲基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]苯基]脲

[0888] TLC:Rf 0.47 (己烷:乙酸乙酯=1:2);

[0889] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.85 (s, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.40-8.43 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.42 (s, 1H)。

[0890] 实施例15-81:1-[2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基]-3-[4-氯-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]苯基]脲

[0891] TLC:Rf 0.51 (己烷:乙酸乙酯=1:2);

[0892] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.84 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.53-7.61 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.37-8.42 (m, 1H), 8.63 (s, 2H), 9.35 (s, 1H)。

[0893] 实施例15-82:1-(2-[4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基]-5-嘧啶基)-3-[2-[3-(二氟甲基)-1H-吡啶-1-基]-5-(三氟甲基)苯基]脲

[0894] 纯度 (LC-MS/ELSD): 100% (保留时间: 1.04分钟);

[0895] 质量 (ESI, Pos.): 651 (M+H)⁺;

[0896] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.48 (s, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.49-7.60 (m, 4H), 7.73 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 9.66 (s, 1H)。

[0897] 实施例15-83:1-(2-[4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基]-5-嘧啶基)-3-[5-(三氟甲基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯基]脲

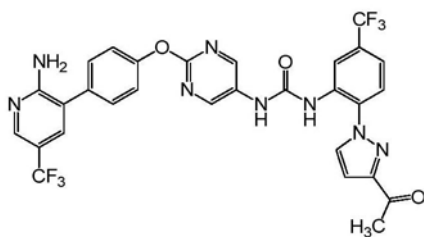
[0898] 纯度 (LC-MS/ELSD): 100% (保留时间: 1.02分钟);

[0899] 质量 (ESI, Pos.): 670 (M+H)⁺;

[0900] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.48 (s, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.48-7.58 (m, 3H), 7.72 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.66-8.69 (m, 3H), 9.24 (s, 1H), 9.33 (s, 1H)。

[0901] 实施例15-84:1-[2-(3-乙酰基-1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]-3-(2-[4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基]-5-嘧啶基)脲

[0902]



[0903] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.01分钟);

[0904] 质量(ESI,Pos.):643(M+H)⁺;[0905] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ2.59(s,3H),6.48(s,2H),7.04-7.07(m,1H),7.24-7.32(m,2H),7.48-7.62(m,4H),7.75(d,1H),8.25-8.29(m,1H),8.40(d,1H),8.63(d,1H),8.68(s,2H),8.75(s,1H),9.64(s,1H)。[0906] 实施例15-85:1-(2-[4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基]-5-嘧啶基)-3-[2-(2-甲基-3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

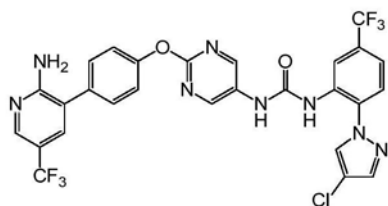
[0907] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.84分钟);

[0908] 质量(ESI,Pos.):626(M+H)⁺;[0909] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ2.25(s,3H),6.48(s,2H),7.23-7.57(m,8H),7.63(dd,1H),7.88(s,1H),8.27(d,1H),8.53(s,1H),8.59(dd,1H),8.65(s,2H),9.29(s,1H)。[0910] 实施例15-86:1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[0911] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.02分钟);

[0912] 质量(ESI,Pos.):619(M+H)⁺;[0913] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ6.49(s,2H),7.26-7.33(m,2H),7.48-7.58(m,4H),7.68(d,1H),8.03-8.07(m,1H),8.26-8.30(m,1H),8.56-8.63(m,2H),8.70(s,2H),9.27(s,1H),9.85(s,1H)。[0914] 实施例15-87:1-(2-[4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基]-5-嘧啶基)-3-[2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[0915]



[0916] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.06分钟);

[0917] 质量(ESI,Pos.):635(M+H)⁺;[0918] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ6.49(s,2H),7.26-7.32(m,2H),7.50-7.59(m,4H),7.70(d,1H),8.07-8.09(m,1H),8.26-8.30(m,1H),8.57(d,1H),8.63-8.64(m,1H),8.69(s,2H),9.11(s,1H),9.81(s,1H)。[0919] 实施例15-88:1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]脲

[0920] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.04分钟);

[0921] 质量(ESI,Pos.):569(M+H)⁺;

[0922] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 6.49 (s, 2H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.50-7.60 (m, 3H), 7.70 (dd, 1H), 7.89-7.93 (m, 1H), 8.26-8.31 (m, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.81 (s, 1H), 9.78 (s, 1H)。

[0923] 实施例15-89:1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-噻啶基)-3-[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]脲

[0924] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.02分钟);

[0925] 质量(ESI,Pos.):569(M+H)⁺;

[0926] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 6.49 (s, 2H), 7.26-7.34 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.50-7.59 (m, 3H), 7.73 (d, 1H), 8.26-8.30 (m, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 9.72 (s, 1H)。

[0927] 实施例15-90:1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-噻啶基)-3-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲

[0928] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.98分钟);

[0929] 质量(ESI,Pos.):553(M+H)⁺;

[0930] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 6.49 (s, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.38-7.59 (m, 5H), 8.26-8.30 (m, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.11 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)。

[0931] 实施例15-91:1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-噻啶基)-3-(2,5-二氯苯基)脲

[0932] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.01分钟);

[0933] 质量(ESI,Pos.):535(M+H)⁺;

[0934] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 6.49 (s, 2H), 7.12 (dd, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.50-7.59 (m, 4H), 8.26-8.30 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.68 (s, 1H)。

[0935] 实施例15-92:1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-噻啶基)-3-(2,4-二氯苯基)脲

[0936] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.00分钟);

[0937] 质量(ESI,Pos.):535(M+H)⁺;

[0938] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 6.49 (s, 2H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.50-7.59 (m, 3H), 7.64 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.27-8.30 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.60 (s, 1H)。

[0939] 实施例15-93:1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-噻啶基)-3-[2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]脲

[0940] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.98分钟);

[0941] 质量(ESI,Pos.):549(M+H)⁺;

[0942] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 2.32 (s, 3H), 6.49 (s, 2H), 7.27-7.34 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.50-7.59 (m, 3H), 8.26-8.30 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.34 (s, 1H)。

[0943] 实施例15-94:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-噻啶基}-3-[2-异丙基-5-(三氟甲基)苯基]脲

[0944] TLC:Rf 0.67(乙酸乙酯);

[0945] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 1.22 (d, 6H), 3.21 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.39-7.56 (m, 5H), 7.95 (d, 1H), 8.12-8.15 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.28 (s, 1H)。

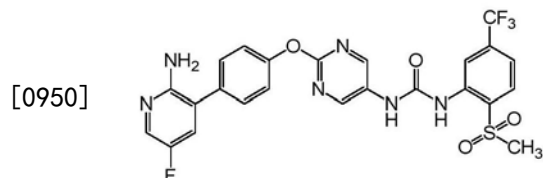
[0946] 实施例15-95:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-噻啶基}-3-[2-乙

基-5-(三氟甲基)苯基]脲

[0947] TLC:Rf 0.35(乙酸乙酯);

[0948] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.20 (t, 3H), 2.69 (q, 2H), 5.86 (s, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.33-7.46 (m, 3H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.24-8.27 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.34 (s, 1H)。

[0949] 实施例15-96:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基)苯基]脲



[0951] TLC:Rf 0.44(氯仿:甲醇=19:1);

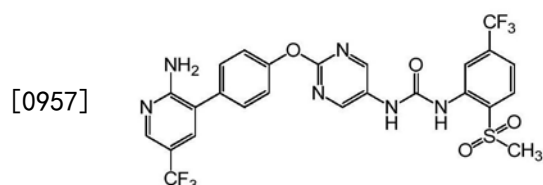
[0952] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.38 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.61-7.67 (m, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.04-8.09 (m, 1H), 8.61-8.65 (m, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)。

[0953] 实施例15-97:1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(甲基磺酰基)-4-(三氟甲基)苯基]脲

[0954] TLC:Rf 0.31(氯仿:甲醇=19:1);

[0955] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.42 (s, 3H), 6.49 (s, 2H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.49-7.58 (m, 3H), 8.03-8.11 (m, 2H), 8.25-8.30 (m, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.76 (s, 2H), 9.04 (s, 1H), 10.36 (s, 1H)。

[0956] 实施例15-98:1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基)苯基]脲



[0958] TLC:Rf 0.32(氯仿:甲醇=19:1);

[0959] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.38 (s, 3H), 6.49 (s, 2H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.48-7.58 (m, 3H), 7.64 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.24-8.29 (m, 1H), 8.61-8.64 (m, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)。

[0960] 实施例15-99:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[0961] TLC:Rf 0.28(己烷:乙酸乙酯=1:2);

[0962] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.56 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.51-7.57 (m, 3H), 7.68-7.74 (m, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 9.10 (s, 1H), 9.80 (s, 1H)。

[0963] 实施例15-100:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3-甲

基-5-(三氟甲基)苯基]脲

[0964] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.94分钟);

[0965] 质量(ESI,Pos.):515(M+H)⁺;

[0966] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ2.36(s,3H),5.86(s,2H),7.15(s,1H),7.26(d,2H),7.40-7.45(m,2H),7.50(d,2H),7.76(s,1H),7.95(d,1H),8.73(s,2H),8.98(s,1H),9.23(s,1H)。

基-4-(三氟甲基)苯基]脲

[0968] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.93分钟);

[0969] 质量(ESI,Pos.):515(M+H)⁺;

[0970] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ2.32(s,3H),5.86(s,2H),7.27(d,2H),7.45(d,1H),7.47-7.54(m,3H),7.56(s,1H),7.95(d,1H),8.14(d,1H),8.40(s,1H),8.75(s,2H),9.39(s,1H)。

双(三氟甲基)苯基]脲

[0972] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.97分钟);

[0973] 质量(ESI,Pos.):569(M+H)⁺;

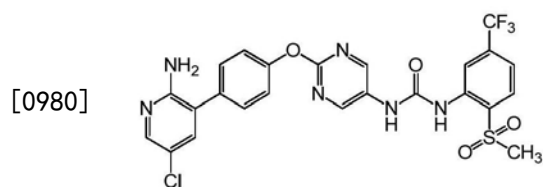
[0974] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ5.86(s,2H),7.27(d,2H),7.42(d,1H),7.50(d,2H),7.63(d,1H),7.90-7.97(m,2H),8.41(s,1H),8.57(s,1H),8.74(s,2H),9.73(s,1H)。

氧基-5-(三氟甲基)苯基]脲

[0976] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.93分钟);

[0977] 质量(ESI,Pos.):531(M+H)⁺;

[0978] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ3.96(s,3H),5.86(s,2H),7.17-7.37(m,4H),7.42(d,1H),7.50(d,2H),7.95(d,1H),8.48(d,1H),8.66(s,1H),8.72(s,2H),9.60(s,1H)。

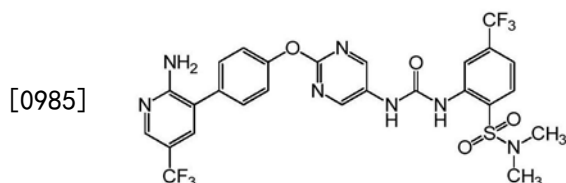
基磺酰基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[0981] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.91分钟);

[0982] 质量(ESI,Pos.):579(M+H)⁺;

[0983] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ3.38(s,3H),5.87(s,2H),7.25-7.31(m,2H),7.43(d,1H),7.48-7.54(m,2H),7.62-7.67(m,1H),7.96(d,1H),8.07(d,1H),8.61-8.65(m,1H),8.75(s,2H),8.97(s,1H),10.31(s,1H)。

基)氨基甲酰基]氨基}-N,N-二甲基-4-(三氟甲基)苯磺酰胺



[0986] TLC:Rf 0.64 (己烷:乙酸乙酯=1:4);

[0987] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.76 (s, 6H), 6.49 (s, 2H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.50-7.65 (m, 4H), 7.94 (d, 1H), 8.26-8.30 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 10.31 (s, 1H)。

[0988] 实施例15-106:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3'-(羟基甲基)-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲

[0989] 纯度(LC-MS/ELSD):100% (保留时间:0.95分钟);

[0990] 质量(ESI, Pos.):607 (M+H) $^+$;

[0991] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 4.59 (d, 2H), 5.28 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 7.22-7.33 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.37-7.53 (m, 7H), 7.93-7.98 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.42 (s, 1H)。

[0992] 实施例15-107:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3'-(羟基甲基)-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲

[0993] 纯度(LC-MS/ELSD):99% (保留时间:0.88分钟);

[0994] 质量(ESI, Pos.):591 (M+H) $^+$;

[0995] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 4.58 (d, 2H), 5.28 (t, 1H), 5.57 (s, 2H), 7.22-7.32 (m, 3H), 7.35-7.56 (m, 8H), 7.94 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.42 (s, 1H)。

[0996] 实施例15-108:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3'-(1-羟基乙基)-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲

[0997] 纯度(LC-MS/ELSD):100% (保留时间:0.98分钟);

[0998] 质量(ESI, Pos.):621 (M+H) $^+$;

[0999] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.36 (d, 3H), 4.74-4.93 (m, 1H), 5.21 (d, 1H), 5.86 (s, 2H), 7.22-7.36 (m, 3H), 7.38-7.56 (m, 8H), 7.95 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.40 (s, 1H)。

[1000] 实施例15-109:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3'-(1-羟基乙基)-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲

[1001] 纯度(LC-MS/ELSD):100% (保留时间:0.91分钟);

[1002] 质量(ESI, Pos.):605 (M+H) $^+$;

[1003] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.36 (d, 3H), 4.74-4.93 (m, 1H), 5.21 (d, 1H), 5.57 (s, 2H), 7.22-7.57 (m, 11H), 7.94 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.40 (s, 1H)。

[1004] 实施例15-110:1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(乙基磺酰基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1005] TLC:Rf 0.59 (己烷:乙酸乙酯=1:4);

[1006] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.15 (t, 3H), 3.45 (q, 2H), 6.48 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.24-8.28 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 10.32 (s, 1H)。

[1007] 实施例15-111:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-噻啶基}-3-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]脲

[1008] TLC:Rf 0.38(氯仿:甲醇=19:1);

[1009] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.33 (s, 3H), 5.86 (s, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.88 (s, 1H), 10.26 (s, 1H)。

[1010] 实施例15-112:1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-噻啶基)-3-[5-氟-2-(甲基磺酰基)苯基]脲

[1011] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.92分钟);

[1012] 质量(ESI, Pos.):563 (M+H) $^+$;

[1013] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.31 (s, 3H), 6.49 (s, 2H), 7.09-7.19 (m, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.50-7.60 (m, 3H), 7.92 (dd, 1H), 8.11 (dd, 1H), 8.25-8.32 (m, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 10.29 (s, 1H)。

[1014] 实施例15-113:2-[(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-噻啶基)氨基甲酰基]氨基]-4-氟-N,N-二甲基苯磺酰胺

[1015] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.98分钟);

[1016] 质量(ESI, Pos.):592 (M+H) $^+$;

[1017] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.70 (s, 6H), 6.49 (s, 2H), 7.09-7.18 (m, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.48-7.59 (m, 3H), 7.80 (dd, 1H), 8.11 (dd, 1H), 8.25-8.30 (m, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 10.29 (s, 1H)。

[1018] 实施例15-114:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-噻啶基}-3-[2-(甲基磺基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1019] TLC:Rf 0.25(己烷:乙酸乙酯=1:2);

[1020] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.53 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.35-7.43 (m, 2H), 7.49-7.56 (m, 3H), 7.92 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.64 (s, 1H)。

[1021] 实施例15-115:1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-噻啶基)-3-[2-(甲基亚磺酰基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1022] TLC:Rf 0.34(乙酸乙酯);

[1023] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.88 (s, 3H), 6.47 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.48-7.57 (m, 3H), 7.65 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.73 (s, 2H), 9.25 (s, 1H), 9.68 (s, 1H)。

[1024] 实施例15-116:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-噻啶基}-3-[2-(甲基亚磺酰基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1025] TLC:Rf 0.32(乙酸乙酯);

[1026] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.88 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.88-7.94 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.24 (s, 1H), 9.68 (s, 1H)。

[1027] 实施例15-117:1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-噻啶基)-3-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]脲

[1028] TLC:Rf 0.43(乙酸乙酯:甲醇=19:1);

[1029] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.86 (s, 3H), 6.48 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.51 (d,

2H), 7.55 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.25-8.29 (m, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.24 (s, 1H), 9.69 (s, 1H)。

[1030] 实施例15-118:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3'-(2-羟基-2-丙基)-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲

[1031] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.00分钟);

[1032] 质量(ESI,Pos.):635(M+H)⁺;

[1033] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ1.45(s,6H),5.07(s,1H),5.85(s,2H),7.21-7.33(m,3H),7.40-7.60(m,8H),7.95(d,1H),8.10(s,1H),8.34(s,1H),8.65(s,2H),9.38(s,1H)。

[1034] 实施例15-119:1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[3'-(2-羟基-2-丙基)-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲

[1035] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.06分钟);

[1036] 质量(ESI,Pos.):669(M+H)⁺;

[1037] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ1.45(s,6H),5.07(s,1H),6.48(s,2H),7.22-7.34(m,3H),7.41-7.60(m,8H),8.10(s,1H),8.25-8.29(m,1H),8.34(s,1H),8.65(s,2H),9.39(s,1H)。

[1038] 实施例15-120:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[5-氯-2-(1H-吡唑-1-基)苯基]脲

[1039] TLC:Rf 0.43(己烷:乙酸乙酯=3:7);

[1040] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ5.87(s,2H),6.63-6.64(m,1H),7.23(d,1H),7.24-7.28(m,2H),7.40-7.55(m,4H),7.91(d,1H),7.96(d,1H),8.27(d,1H),8.30(d,1H),8.70(s,2H),9.40(s,1H),9.91(s,1H)。

[1041] 实施例15-121:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[4-氯-2-(1H-吡唑-1-基)苯基]脲

[1042] TLC:Rf 0.52(己烷:乙酸乙酯=3:7);

[1043] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ5.86(s,2H),6.61-6.65(m,1H),7.26(d,2H),7.41-7.47(m,2H),7.52(d,2H),7.64(d,1H),7.91(d,1H),7.96(d,1H),8.14(d,1H),8.36(d,1H),8.69(s,2H),9.37(s,1H),9.85(s,1H)。

[1044] 实施例15-122:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(三氟甲基)苯基]脲

[1045] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.87分钟);

[1046] 质量(ESI,Pos.):568(M+H)⁺;

[1047] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ5.86(s,2H),7.26(d,2H),7.42(d,1H),7.50(d,2H),7.89-7.92(m,2H),7.95(d,1H),8.09(s,1H),8.45(d,1H),8.68-8.70(m,4H),9.69(brs,1H)。

[1048] 实施例15-123:1-{6-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-3-吡啶基}-3-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1049] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.99分钟);

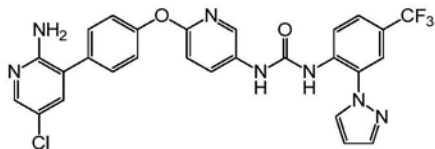
[1050] 质量(ESI,Pos.):518(M+H)⁺;

[1051] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ5.85(s,2H),7.07(d,1H),7.17(d,2H),7.39-7.53(m,5H),7.94(d,1H),8.05(dd,1H),8.22(d,1H),8.56(dd,1H),8.96(d,1H),9.25(s,1H)。

[1052] 实施例15-124:1-{6-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-3-吡啶基}-3-[2-

(1H-吡啶-1-基)-4-(三氟甲基)苯基]脲

[1053]



[1054] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.01分钟);

[1055] 质量(ESI,Pos.):566(M+H)⁺;[1056] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ5.85(s,2H),6.65(t,1H),7.05(d,1H),7.16(d,2H),7.40(d,1H),7.47(d,2H),7.74(d,1H),7.81(d,1H),7.93-8.00(m,3H),8.22(d,1H),8.42-8.44(m,2H),9.42(s,1H),9.84(s,1H)。实施例15-125:1-{6-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-3-吡啶基}-3-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(三氟甲基)苯基]脲

[1058] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.93分钟);

[1059] 质量(ESI,Pos.):567(M+H)⁺;[1060] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ5.85(s,2H),7.04(d,1H),7.16(d,2H),7.40(d,1H),7.47(d,2H),7.59(dd,1H),7.72(d,1H),7.94(d,1H),7.99(dd,1H),8.10(d,1H),8.15(d,1H),8.59-8.61(m,2H),8.69(s,1H),9.57(s,1H)。实施例15-126:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-噻啶基}-3-[5-氯-2-(3-吡啶基)苯基]脲

[1062] 纯度(LC-MS/ELSD):98%(保留时间:0.79分钟);

[1063] 质量(ESI,Pos.):544(M+H)⁺;[1064] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ5.86(s,2H),7.23-7.30(m,4H),7.42(d,1H),7.49-7.55(m,3H),7.80-7.85(m,1H),7.95(d,1H),8.08(d,1H),8.14(s,1H),8.56-8.65(m,4H),9.21(s,1H)。实施例15-127:1-{2-[4-(2-氨基-3-吡啶基)苯氧基]-5-噻啶基}-3-[2-(1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1066] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.76分钟);

[1067] 质量(ESI,Pos.):533(M+H)⁺;[1068] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ5.58(s,2H),6.64-6.68(m,2H),7.26(d,2H),7.35(dd,1H),7.47-7.54(m,3H),7.75(d,1H),7.93-7.95(m,2H),8.42(d,1H),8.59(d,1H),8.70(s,2H),9.60-10.08(br,2H)。实施例15-128:1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-噻啶基)-3-[2-(3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1070] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.90分钟);

[1071] 质量(ESI,Pos.):612(M+H)⁺;[1072] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ6.48(s,2H),7.24-7.29(m,2H),7.50-7.58(m,6H),7.86-7.91(m,1H),8.25-8.28(m,2H),8.38(d,1H),8.62-8.71(m,4H),9.25(s,1H)。实施例15-129:1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-噻啶基)-3-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

- [1074] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.93分钟);
- [1075] 质量(ESI,Pos.):602(M+H)⁺;
- [1076] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ6.48(s,2H),7.28(d,2H),7.50-7.56(m,3H),7.61(dd,1H),7.74(d,1H),8.10(s,1H),8.27(d,1H),8.58(d,1H),8.69-8.73(m,4H),9.67(s,1H)。
- [1077] 实施例15-130:1-{6-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-3-吡啶基}-3-{5-(三氟甲基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}脲
- [1078] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.08分钟);
- [1079] 质量(ESI,Pos.):634(M+H)⁺;
- [1080] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ5.85(s,2H),7.04(d,1H),7.14-7.18(m,3H),7.40(d,1H),7.45-7.49(m,2H),7.56(dd,1H),7.69(d,1H),7.94(d,1H),7.98(dd,1H),8.16(d,1H),8.45(s,1H),8.47(d,1H),8.51(d,1H),9.40(s,1H)。
- [1081] 实施例15-131:1-{6-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-3-吡啶基}-3-{5-(三氟甲基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}脲
- [1082] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.01分钟);
- [1083] 质量(ESI,Pos.):618(M+H)⁺;
- [1084] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ5.55(s,2H),7.04(d,1H),7.14-7.18(m,3H),7.41(dd,1H),7.46-7.51(m,2H),7.55(dd,1H),7.68(d,1H),7.92(d,1H),7.97(dd,1H),8.15(d,1H),8.44(s,1H),8.46-8.47(m,1H),8.51(d,1H),9.39(s,1H)。
- [1085] 实施例15-132:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-咪啶基}-3-[3-(1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲
- [1086] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.93分钟);
- [1087] 质量(ESI,Pos.):567(M+H)⁺;
- [1088] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ5.87(s,2H),6.58-6.59(m,1H),7.28(d,2H),7.43(d,1H),7.49-7.54(m,2H),7.80-7.84(m,3H),8.00(d,1H),8.25(s,1H),8.63(d,1H),8.75(s,2H),9.09(s,1H),9.55(s,1H)。
- [1089] 实施例15-133:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-咪啶基}-3-[3-(3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲
- [1090] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.82分钟);
- [1091] 质量(ESI,Pos.):578(M+H)⁺;
- [1092] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ5.87(s,2H),7.28(d,2H),7.43(d,1H),7.50-7.55(m,3H),7.66(s,1H),7.95-7.96(m,2H),8.01(s,1H),8.09-8.13(m,1H),8.62-8.64(m,1H),8.75(s,2H),8.90(d,1H),9.13(s,1H),9.44(s,1H)。
- [1093] 实施例15-134:1-{6-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-3-吡啶基}-3-[2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲
- [1094] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.96分钟);
- [1095] 质量(ESI,Pos.):581(M+H)⁺;
- [1096] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ2.39(s,3H),5.84(s,2H),7.04(d,1H),7.14-7.17(m,2H),7.39(d,1H),7.45-7.48(m,2H),7.56(dd,1H),7.67(d,1H),7.93(d,1H),7.99(dd,1H),8.15(d,1H),8.38(d,1H),8.61-8.62(m,2H),9.59(s,1H)。

[1097] 实施例15-135:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]脲

[1098] 纯度(LC-MS/ELSD):98%(保留时间:0.85分钟);

[1099] 质量(ESI,Pos.):534(M+H)⁺;

[1100] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 5.86(s,2H),7.24-7.29(m,2H),7.32(dd,1H),7.42(d,1H),7.48-7.53(m,3H),7.95(d,1H),8.06(d,1H),8.27(d,1H),8.51(s,1H),8.59(d,1H),8.67(s,2H),9.60(s,1H)。

[1101] 实施例15-136:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(5-甲基-3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1102] TLC:Rf 0.58(乙酸乙酯:甲醇=19:1);

[1103] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.38(s,3H),5.86(s,2H),7.24-7.31(m,2H),7.40-7.54(m,5H),7.70-7.74(m,1H),7.95(d,1H),8.20(s,1H),8.40-8.47(m,2H),8.51-8.55(m,1H),8.66(s,2H),9.28(s,1H)。

[1104] 实施例15-137:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(5-甲基-3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1105] TLC:Rf 0.45(乙酸乙酯:甲醇=19:1);

[1106] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.38(s,3H),5.57(s,2H),7.22-7.31(m,2H),7.37(dd,1H),7.43-7.58(m,4H),7.68-7.75(m,1H),7.93(d,1H),8.20(s,1H),8.40-8.46(m,2H),8.51-8.55(m,1H),8.66(s,2H),9.29(s,1H)。

[1107] 实施例15-138:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(2-甲基-3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1108] TLC:Rf 0.18(乙酸乙酯:甲醇=19:1);

[1109] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.25(s,3H),5.56(s,2H),7.22-7.30(m,2H),7.33-7.56(m,6H),7.59-7.66(m,1H),7.87(s,1H),7.93(d,1H),8.53(s,1H),8.56-8.61(m,1H),8.65(s,2H),9.28(s,1H)。

[1110] 实施例15-139:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[5-苯基-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]脲

[1111] TLC:Rf 0.44(己烷:乙酸乙酯=1:4);

[1112] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 5.57(s,2H),7.25-7.32(m,2H),7.37(dd,1H),7.50-7.65(m,7H),7.94(d,1H),8.42-8.47(m,2H),8.69(s,2H),8.75(s,1H),9.74(s,1H)。

[1113] 实施例15-140:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(6-甲基-3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1114] TLC:Rf 0.68(乙酸乙酯:甲醇=9:1);

[1115] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.55(s,3H),5.85(s,2H),7.26(d,2H),7.42-7.53(m,6H),7.76(dd,1H),7.95(d,1H),8.20(s,1H),8.42(s,1H),8.50(d,1H),8.67(s,2H),9.28(s,1H)。

[1116] 实施例15-141:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-苯基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]脲

[1117] TLC:Rf 0.43(己烷:乙酸乙酯=1:3);

[1118] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 5.57(s,2H),7.27(d,2H),7.38(dd,1H),7.51-7.69(m,7H),

7.94 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.47 (s, 1H)。

[1119] 实施例15-142:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3', 4'-二甲基-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲

[1120] TLC:Rf 0.79(己烷:乙酸乙酯=1:3)；

[1121] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.29 (s, 6H), 5.56 (s, 2H), 7.13-7.56 (m, 10H), 7.93 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.45 (s, 1H)。

[1122] 实施例15-143:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(6-甲基-3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1123] TLC:Rf 0.69(乙酸乙酯:甲醇=9:1)；

[1124] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.55 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.35-7.57 (m, 6H), 7.77 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.28 (s, 1H)。

[1125] 实施例15-144:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2'-甲基-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲

[1126] TLC:Rf 0.59(二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1)；

[1127] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.04 (s, 3H), 5.86 (brs, 2H), 7.16-7.46 (m, 9H), 7.50 (d, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 9.45 (s, 1H)。

[1128] 实施例15-145:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2'-甲基-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲

[1129] TLC:Rf 0.56(二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1)；

[1130] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.04 (s, 3H), 5.56 (brs, 2H), 7.16-7.48 (m, 9H), 7.52 (d, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 9.45 (s, 1H)。

[1131] 实施例15-146:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2'-乙基-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲

[1132] TLC:Rf 0.51(己烷:乙酸乙酯=1:2)；

[1133] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 0.99 (t, 3H), 2.21-2.50 (m, 2H), 5.85 (s, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.15-7.51 (m, 10H), 7.66 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 9.47 (s, 1H)。

[1134] 实施例15-147:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2'-乙基-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲

[1135] TLC:Rf 0.50(己烷:乙酸乙酯=1:2)；

[1136] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 0.99 (t, 3H), 2.21-2.50 (m, 2H), 5.56 (s, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.22-7.56 (m, 10H), 7.66 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 9.47 (s, 1H)。

[1137] 实施例15-148:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}脲

[1138] TLC:Rf 0.16(己烷:乙酸乙酯:甲醇=6:4:0.4)；

[1139] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.56 (s, 2H), 7.13 (t, 1H), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.36 (dd, 1H), 7.46-7.57 (m, 3H), 7.92 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 8.90 (s, 1H), 9.77 (s, 1H)。

[1140] 实施例15-149:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-{5-氯-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}脲

- [1141] TLC:Rf 0.20 (己烷:乙酸乙酯:甲醇=6:4:0.4) ;
- [1142] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.56 (s, 2H) , 7.07 (s, 1H) , 7.20-7.32 (m, 3H) , 7.37 (dd, 1H) , 7.43-7.57 (m, 3H) , 7.92 (d, 1H) , 8.18 (s, 1H) , 8.37 (s, 2H) , 8.65 (s, 2H) , 9.43 (s, 1H) 。
- [1143] 实施例15-150:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-噻啶基}-3-[5-氯-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯基]脲
- [1144] TLC:Rf 0.45 (己烷:乙酸乙酯=1:2) ;
- [1145] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.85 (s, 2H) , 7.19-7.30 (m, 3H) , 7.38-7.54 (m, 4H) , 7.91-7.99 (m, 2H) , 8.24 (d, 1H) , 8.42 (d, 1H) , 8.69 (s, 2H) , 8.94 (s, 1H) , 9.76 (s, 1H) 。
- [1146] 实施例15-151:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-噻啶基}-3-[5-氯-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯基]脲
- [1147] TLC:Rf 0.39 (己烷:乙酸乙酯=1:2) ;
- [1148] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.56 (s, 2H) , 7.19-7.30 (m, 3H) , 7.36 (dd, 1H) , 7.44 (d, 1H) , 7.51 (d, 2H) , 7.92 (d, 1H) , 7.95 (d, 1H) , 8.24 (d, 1H) , 8.42 (d, 1H) , 8.68 (s, 2H) , 8.94 (s, 1H) , 9.75 (s, 1H) 。
- [1149] 实施例15-152:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-噻啶基}-3-[4'-乙基-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲
- [1150] TLC:Rf 0.31 (己烷:乙酸乙酯=2:3) ;
- [1151] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.24 (t, 3H) , 2.69 (q, 2H) , 5.57 (s, 2H) , 7.24-7.31 (m, 2H) , 7.34-7.56 (m, 9H) , 7.93 (d, 1H) , 8.09 (s, 1H) , 8.41 (s, 1H) , 8.67 (s, 2H) , 9.41 (s, 1H) 。
- [1152] 实施例15-153:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-噻啶基}-3-[5-氟-2-(3-吡啶基)苯基]脲
- [1153] TLC:Rf 0.51 (乙酸乙酯:甲醇=9:1) ;
- [1154] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.86 (s, 2H) , 7.02 (dt, 1H) , 7.24-7.31 (m, 3H) , 7.42 (d, 1H) , 7.49-7.55 (m, 3H) , 7.82 (dt, 1H) , 7.88 (dd, 1H) , 7.95 (d, 1H) , 8.12 (s, 1H) , 8.58-8.65 (m, 4H) , 9.23 (s, 1H) 。
- [1155] 实施例15-154:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-噻啶基}-3-[3,4-双(三氟甲基)苯基]脲
- [1156] 纯度(LC-MS/ELSD) :100% (保留时间:0.99分钟) ;
- [1157] 质量(ESI, Pos.) :569 (M+H) $^+$;
- [1158] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.87 (s, 2H) , 7.25-7.31 (m, 2H) , 7.43 (d, 1H) , 7.49-7.55 (m, 2H) , 7.86-7.98 (m, 3H) , 8.20 (s, 1H) , 8.74 (s, 2H) , 9.16 (s, 1H) , 9.77 (s, 1H) 。
- [1159] 实施例15-155:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-噻啶基}-3-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]脲
- [1160] 纯度(LC-MS/ELSD) :100% (保留时间:0.94分钟) ;
- [1161] 质量(ESI, Pos.) :515 (M+H) $^+$;
- [1162] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.39 (s, 3H) , 5.87 (s, 2H) , 7.25-7.32 (m, 2H) , 7.42-7.61 (m, 6H) , 7.95 (d, 1H) , 8.73 (s, 2H) , 8.98 (s, 1H) , 9.28 (s, 1H) 。
- [1163] 实施例15-156:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-噻啶基}-3-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]脲

- [1164] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.93分钟);
- [1165] 质量(ESI,Pos.):519(M+H)⁺;
- [1166] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 5.87(s,2H),7.25-7.32(m,2H),7.33-7.39(m,1H),7.43(d,1H),7.48-7.51(m,2H),7.63-7.74(m,2H),7.96(d,1H),8.73(s,2H),9.10(s,1H),9.62(s,1H)。
- [1167] 实施例15-157:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]脲
- [1168] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.90分钟);
- [1169] 质量(ESI,Pos.):531(M+H)⁺;
- [1170] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 3.84(s,3H),5.86(s,2H),7.07-7.15(m,1H),7.25-7.32(m,2H),7.41-7.56(m,5H),7.95(d,1H),8.73(s,2H),8.98(s,1H),9.38(s,1H)。
- [1171] 实施例15-158:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2,3-二氟-4-(三氟甲基)苯基]脲
- [1172] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.95分钟);
- [1173] 质量(ESI,Pos.):537(M+H)⁺;
- [1174] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 5.86(s,2H),7.25-7.32(m,2H),7.43(d,1H),7.48-7.61(m,3H),7.94-7.98(m,1H),8.13-8.21(m,1H),8.75(s,2H),9.36(s,2H)。
- [1175] 实施例15-159:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]脲
- [1176] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.87分钟);
- [1177] 质量(ESI,Pos.):531(M+H)⁺;
- [1178] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 3.84(s,3H),5.87(s,2H),7.19-7.31(m,3H),7.43(d,1H),7.49-7.54(m,2H),7.60(dd,1H),7.80(d,1H),7.95(d,1H),8.71(s,2H),8.90(s,1H),9.03(s,1H)。
- [1179] 实施例15-160:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]脲
- [1180] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.91分钟);
- [1181] 质量(ESI,Pos.):531(M+H)⁺;
- [1182] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 3.80(s,3H),5.87(s,2H),6.83-6.90(m,1H),7.24-7.31(m,3H),7.41-7.45(m,1H),7.46-7.55(m,3H),7.94-7.97(m,1H),8.72(s,2H),8.98(s,1H),9.31(s,1H)。
- [1183] 实施例15-161:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3,4-双(三氟甲基)苯基]脲
- [1184] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.92分钟);
- [1185] 质量(ESI,Pos.):553(M+H)⁺;
- [1186] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 5.58(s,2H),7.25-7.33(m,2H),7.38(dd,1H),7.51-7.58(m,2H),7.85-7.99(m,3H),8.19-8.23(m,1H),8.74(s,2H),9.17(s,1H),9.78(s,1H)。
- [1187] 实施例15-162:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]脲

- [1188] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.87分钟);
- [1189] 质量(ESI,Pos.):499(M+H)⁺;
- [1190] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.40(s,3H),5.58(s,2H),7.25-7.60(m,8H),7.94-7.96(m,1H),8.73(s,2H),8.98(s,1H),9.28(s,1H)。
- [1191] 实施例15-163:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]脲
- [1192] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.86分钟);
- [1193] 质量(ESI,Pos.):503(M+H)⁺;
- [1194] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 5.58(s,2H),7.25-7.43(m,4H),7.50-7.58(m,2H),7.63-7.75(m,2H),7.94(d,1H),8.73(s,2H),9.10(s,1H),9.61(s,1H)。
- [1195] 实施例15-164:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]脲
- [1196] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.87分钟);
- [1197] 质量(ESI,Pos.):515(M+H)⁺;
- [1198] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 3.97(s,3H),5.57(s,2H),7.25-7.57(m,7H),7.94(d,1H),8.29-8.36(m,1H),8.69-8.75(m,3H),9.66(s,1H)。
- [1199] 实施例15-165:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]脲
- [1200] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.83分钟);
- [1201] 质量(ESI,Pos.):515(M+H)⁺;
- [1202] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 3.83(s,3H),5.57(s,2H),7.07-7.14(m,1H),7.25-7.32(m,2H),7.35-7.57(m,5H),7.93(d,1H),8.72(s,2H),8.97(s,1H),9.37(s,1H)。
- [1203] 实施例15-166:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]脲
- [1204] 纯度(LC-MS/ELSD):88%(保留时间:0.83分钟);
- [1205] 质量(ESI,Pos.):503(M+H)⁺;
- [1206] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 5.58(s,2H),7.25-7.32(m,2H),7.35-7.58(m,4H),7.65-7.75(m,1H),7.92-8.00(m,2H),8.72(s,2H),9.01(s,1H),9.31(s,1H)。
- [1207] 实施例15-167:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]脲
- [1208] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.80分钟);
- [1209] 质量(ESI,Pos.):515(M+H)⁺;
- [1210] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 3.84(s,3H),5.58(s,2H),7.19-7.31(m,3H),7.38(dd,1H),7.50-7.57(m,2H),7.58-7.65(m,1H),7.78-7.83(m,1H),7.93-7.96(m,1H),8.72(s,2H),8.90(s,1H),9.03(s,1H)。
- [1211] 实施例15-168:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]脲
- [1212] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.84分钟);
- [1213] 质量(ESI,Pos.):515(M+H)⁺;

[1214] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.80 (s, 3H) , 5.57 (s, 2H) , 6.86 (s, 1H) , 7.25-7.58 (m, 7H) , 7.94 (d, 1H) , 8.72 (s, 2H) , 8.98 (s, 1H) , 9.31 (s, 1H) 。

[1215] 实施例15-169:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2,6-二氟-3-(三氟甲基)苯基]脲

[1216] 纯度(LC-MS/ELSD) : 100% (保留时间: 0.84分钟) ;

[1217] 质量(ESI, Pos.) : 537 (M+H) $^+$;

[1218] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.86 (s, 2H) , 7.24-7.30 (m, 2H) , 7.37-7.55 (m, 4H) , 7.71-7.82 (m, 1H) , 7.95 (d, 1H) , 8.67 (brs, 1H) , 8.72 (s, 2H) , 9.38 (brs, 1H) 。

[1219] 实施例15-170:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2,6-二氟-3-(三氟甲基)苯基]脲

[1220] 纯度(LC-MS/ELSD) : 100% (保留时间: 0.77分钟) ;

[1221] 质量(ESI, Pos.) : 521 (M+H) $^+$;

[1222] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.57 (s, 2H) , 7.24-7.31 (m, 2H) , 7.35-7.56 (m, 4H) , 7.71-7.82 (m, 1H) , 7.92-7.96 (m, 1H) , 8.66 (s, 1H) , 8.72 (s, 2H) , 9.37 (s, 1H) 。

[1223] 实施例15-171:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3,5-双(三氟甲基)苯基]脲

[1224] 纯度(LC-MS/ELSD) : 100% (保留时间: 1.00分钟) ;

[1225] 质量(ESI, Pos.) : 569 (M+H) $^+$;

[1226] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.87 (s, 2H) , 7.25-7.31 (m, 2H) , 7.42-7.45 (m, 1H) , 7.49-7.55 (m, 2H) , 7.65-7.70 (m, 1H) , 7.95-7.98 (m, 1H) , 8.15 (s, 2H) , 8.74 (s, 2H) , 9.21 (s, 1H) , 9.68 (s, 1H) 。

[1227] 实施例15-172:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3,5-双(三氟甲基)苯基]脲

[1228] 纯度(LC-MS/ELSD) : 100% (保留时间: 0.89分钟) ;

[1229] 质量(ESI, Pos.) : 485 (M+H) $^+$;

[1230] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.86 (s, 2H) , 7.05-7.13 (m, 1H) , 7.25-7.37 (m, 3H) , 7.43 (d, 1H) , 7.48-7.56 (m, 2H) , 7.95 (d, 1H) , 8.20 (dd, 1H) , 8.74 (s, 2H) , 8.97 (s, 1H) , 9.28 (s, 1H) 。

[1231] 实施例15-173:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3,5-双(三氟甲基)苯基]脲

[1232] 纯度(LC-MS/ELSD) : 100% (保留时间: 0.96分钟) ;

[1233] 质量(ESI, Pos.) : 501 (M+H) $^+$;

[1234] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.86 (s, 2H) , 7.20 (t, 1H) , 7.25-7.31 (m, 2H) , 7.43 (d, 1H) , 7.49-7.56 (m, 4H) , 7.95 (d, 1H) , 8.72 (s, 2H) , 9.09 (s, 1H) , 9.33 (s, 1H) 。

[1235] 实施例15-174:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-(3-氯-5-甲基苯基)脲

[1236] 纯度(LC-MS/ELSD) : 100% (保留时间: 0.91分钟) ;

[1237] 质量(ESI, Pos.) : 481 (M+H) $^+$;

[1238] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.32 (s, 3H) , 5.86 (s, 2H) , 6.86-6.90 (s, 1H) , 7.10-7.15 (m, 1H) , 7.24-7.31 (m, 2H) , 7.42-7.55 (m, 4H) , 7.95 (d, 1H) , 8.72 (s, 2H) , 8.92 (s, 1H) , 9.06 (s,

1H)。

[1239] 实施例15-175:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-(3-氯-5-氟苯基)脲

[1240] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.90分钟);

[1241] 质量(ESI,Pos.):485(M+H)⁺;

[1242] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 5.86(s,2H),6.98-7.06(m,1H),7.25-7.55(m,7H),7.95(d,1H),8.72(s,2H),9.06(s,1H),9.36(s,1H)。

[1243] 实施例15-176:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-(5-氯-2-甲氧基苯基)脲

[1244] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.90分钟);

[1245] 质量(ESI,Pos.):497(M+H)⁺;

[1246] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 3.88(s,3H),5.86(s,2H),6.98-7.08(m,2H),7.25-7.32(m,2H),7.43(d,1H),7.49-7.55(m,2H),7.95(d,1H),8.18(d,1H),8.56(s,1H),8.72(s,2H),9.59(s,1H)。

[1247] 实施例15-177:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-(3-氯-5-甲氧基苯基)脲

[1248] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.87分钟);

[1249] 质量(ESI,Pos.):497(M+H)⁺;

[1250] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 3.74(s,3H),5.86(s,2H),6.60-6.66(m,1H),6.95-7.00(m,1H),7.15-7.20(m,1H),7.24-7.30(m,2H),7.43(d,1H),7.45-7.55(m,2H),7.95(d,1H),8.71(s,2H),8.93(s,1H),9.13(s,1H)。

[1251] 实施例15-178:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[5-氯-2-(三氟甲基)苯基]脲

[1252] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.94分钟);

[1253] 质量(ESI,Pos.):535(M+H)⁺;

[1254] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 5.86(s,2H),7.25-7.31(m,2H),7.34-7.40(m,1H),7.43(d,1H),7.49-7.55(m,2H),7.72(d,1H),7.95(d,1H),8.10-8.14(m,1H),8.42(brs,1H),8.74(s,2H),9.67(brs,1H)。

[1255] 实施例15-179:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-(2,3-二氯苯基)脲

[1256] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.91分钟);

[1257] 质量(ESI,Pos.):501(M+H)⁺;

[1258] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 5.86(s,2H),7.25-7.55(m,7H),7.96(d,1H),8.08-8.15(m,1H),8.66(s,1H),8.74(s,2H),9.65(s,1H)。

[1259] 实施例15-180:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-(4-氯-2-甲氧基苯基)脲

[1260] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.89分钟);

[1261] 质量(ESI,Pos.):497(M+H)⁺;

[1262] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 3.90(s,3H),5.86(s,2H),6.96(dd,1H),7.10(d,1H),7.25-

7.31 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 9.52 (s, 1H)。

[1263] 实施例15-181:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-(4-氯-2-甲基苯基)脲

[1264] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.87分钟);

[1265] 质量(ESI, Pos.):481 (M+H)⁺;

[1266] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 2.23 (s, 3H), 5.86 (s, 2H), 7.18-7.31 (m, 4H), 7.42 (d, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.21 (s, 1H)。

[1267] 实施例15-182:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-(4-氯-2-氟苯基)脲

[1268] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.87分钟);

[1269] 质量(ESI, Pos.):485 (M+H)⁺;

[1270] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 5.86 (s, 2H), 7.20-7.55 (m, 7H), 7.95 (d, 1H), 8.09 (t, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 9.22 (s, 1H)。

[1271] 实施例15-183:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[4-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]脲

[1272] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.85分钟);

[1273] 质量(ESI, Pos.):545 (M+H)⁺;

[1274] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 3.36 (s, 3H), 5.86 (s, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.75-7.84 (m, 2H), 7.96 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 10.18 (s, 1H)。

[1275] 实施例15-184:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[4-氯-3-(甲基磺酰基)苯基]脲

[1276] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.75分钟);

[1277] 质量(ESI, Pos.):545 (M+H)⁺;

[1278] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 3.35 (s, 3H), 5.87 (s, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.95-7.96 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 9.56 (s, 1H)。

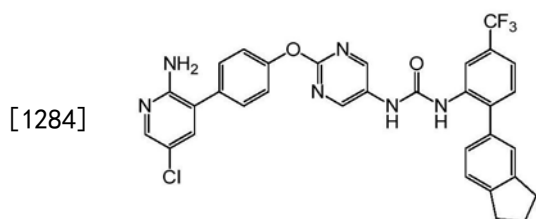
[1279] 实施例15-185:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]脲

[1280] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.93分钟);

[1281] 质量(ESI, Pos.):535 (M+H)⁺;

[1282] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 5.86 (s, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.71-7.79 (m, 2H), 7.95-8.01 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.57 (s, 1H)。

[1283] 实施例15-186:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(2,3-二氢-1H-茛-5-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲



[1285] TLC:Rf 0.49 (己烷:乙酸乙酯=1:2) ;

[1286] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.00-2.10 (m, 2H) , 2.93 (t, 4H) , 5.85 (s, 2H) , 7.17 (dd, 1H) , 7.25-7.27 (m, 3H) , 7.37-7.44 (m, 4H) , 7.50 (d, 2H) , 7.95 (d, 1H) , 8.04 (s, 1H) , 8.45 (s, 1H) , 8.67 (s, 2H) , 9.45 (s, 1H) 。

[1287] 实施例15-187:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(2,3-二氢-1H-茛-5-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1288] TLC:Rf 0.44 (己烷:乙酸乙酯=1:2) ;

[1289] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.00-2.10 (m, 2H) , 2.93 (t, 4H) , 5.57 (s, 2H) , 7.16 (dd, 1H) , 7.25-7.28 (m, 3H) , 7.35-7.44 (m, 4H) , 7.52 (d, 2H) , 7.93 (d, 1H) , 8.04 (s, 1H) , 8.45 (s, 1H) , 8.67 (s, 2H) , 9.45 (s, 1H) 。

[1290] 实施例15-188:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1291] TLC:Rf 0.28 (己烷:乙酸乙酯=1:2) ;

[1292] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.25 (t, 2H) , 4.60 (t, 2H) , 5.85 (s, 2H) , 6.91 (d, 1H) , 7.14 (dd, 1H) , 7.24-7.29 (m, 3H) , 7.37-7.42 (m, 3H) , 7.50 (d, 2H) , 7.95 (d, 1H) , 8.03 (s, 1H) , 8.44 (s, 1H) , 8.67 (s, 2H) , 9.45 (s, 1H) 。

[1293] 实施例15-189:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1294] TLC:Rf 0.24 (己烷:乙酸乙酯=1:2) ;

[1295] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.25 (t, 2H) , 4.60 (t, 2H) , 5.57 (s, 2H) , 6.91 (d, 1H) , 7.14 (dd, 1H) , 7.25-7.29 (m, 3H) , 7.35-7.42 (m, 3H) , 7.53 (d, 2H) , 7.94 (d, 1H) , 8.03 (s, 1H) , 8.45 (s, 1H) , 8.68 (s, 2H) , 9.45 (s, 1H) 。

[1296] 实施例15-190:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[5-(二氟甲基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]苯基]脲

[1297] TLC:Rf 0.40 (己烷:乙酸乙酯=1:2) ;

[1298] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.56 (s, 2H) , 7.08 (d, 1H) , 7.13 (t, 1H) , 7.26 (d, 2H) , 7.32-7.45 (m, 2H) , 7.51 (d, 2H) , 7.60 (d, 1H) , 7.92 (d, 1H) , 8.28 (s, 1H) , 8.41 (s, 1H) , 8.45 (s, 1H) , 8.65 (s, 2H) , 9.42 (s, 1H) 。

[1299] 实施例15-191:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[4-氯-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]苯基]脲

[1300] TLC:Rf 0.45 (己烷:乙酸乙酯=1:2) ;

[1301] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.56 (s, 2H) , 7.06 (d, 1H) , 7.25 (d, 2H) , 7.36 (dd, 1H) , 7.49-7.62 (m, 4H) , 7.92 (d, 1H) , 8.02 (d, 1H) , 8.35 (s, 1H) , 8.38-8.42 (m, 1H) , 8.64 (s, 2H) , 9.36 (s, 1H) 。

[1302] 实施例15-192:1-(2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基)-3-[2,3-二氟-4-(三氟甲基)苯基]脲

[1303] 纯度(LC-MS/ELSD):93%(保留时间:0.89分钟);

[1304] 质量(ESI,Pos.):521(M+H)⁺;

[1305] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ5.57(s,2H),7.26-7.33(m,2H),7.38(dd,1H),7.51-7.62(m,3H),7.94(d,1H),8.13-8.22(m,1H),8.75(s,2H),9.36(s,2H)。

[1306] 实施例15-193:1-(2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基)-3-[3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1307] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.00分钟);

[1308] 质量(ESI,Pos.):553(M+H)⁺。

[1309] 实施例15-194:1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(5-甲基-3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1310] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.89分钟);

[1311] 质量(ESI,Pos.):626(M+H)⁺;

[1312] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ2.38(s,3H),6.48(s,2H),7.24-8.54(m,13H),8.66(s,2H),9.29(s,1H)。

[1313] 实施例15-195:1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲

[1314] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.09分钟);

[1315] 质量(ESI,Pos.):611(M+H)⁺;

[1316] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ6.48(s,2H),7.25-7.31(m,2H),7.40-7.59(m,10H),8.09(s,1H),8.26-8.30(m,1H),8.40-8.44(m,1H),8.66(s,2H),9.40(s,1H)。

[1317] 实施例15-196:1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[5-苯基-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]脲

[1318] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.02分钟);

[1319] 质量(ESI,Pos.):612(M+H)⁺;

[1320] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ6.48(s,2H),7.26-7.32(m,2H),7.49-7.66(m,8H),8.27-8.30(m,1H),8.42-8.46(m,2H),8.69(s,2H),8.75(s,1H),9.74(s,1H)。

[1321] 实施例15-197:1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-苯基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]脲

[1322] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.01分钟);

[1323] 质量(ESI,Pos.):612(M+H)⁺;

[1324] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ6.48(s,2H),7.25-7.32(m,2H),7.49-7.70(m,8H),8.26-8.30(m,1H),8.43(s,1H),8.68(s,2H),8.74-8.75(m,1H),8.76-8.78(m,1H),9.47(s,1H)。

[1325] 实施例15-198:1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[3',4'-二甲基-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲

[1326] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.17分钟);

[1327] 质量(ESI,Pos.):639(M+H)⁺;

[1328] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ2.29(s,6H),6.48(s,2H),7.12-7.58(m,10H),8.01(s,1H),

8.26-8.30 (m, 1H), 8.45-8.48 (m, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.46 (s, 1H)。

[1329] 实施例15-199:1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-噻啶基)-3-[2-(6-甲基-3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1330] 纯度(LC-MS/ELSD):98%(保留时间:0.84分钟);

[1331] 质量(ESI, Pos.):626 (M+H)⁺;

[1332] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 2.55 (s, 3H), 6.48 (s, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.39-7.59 (m, 6H), 7.75-7.80 (m, 1H), 8.19-8.23 (m, 1H), 8.26-8.30 (m, 1H), 8.41-8.44 (m, 1H), 8.49-8.53 (m, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.28 (s, 1H)。

[1333] 实施例15-200:1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-噻啶基)-3-[3-(三氟甲基)苯基]脲

[1334] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.96分钟);

[1335] 质量(ESI, Pos.):535 (M+H)⁺;

[1336] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 6.49 (s, 2H), 7.26-7.36 (m, 3H), 7.48-7.66 (m, 5H), 7.96-8.00 (m, 1H), 8.27-8.30 (m, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 9.33 (s, 1H)。

[1337] 实施例15-201:1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-噻啶基)-3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]脲

[1338] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.00分钟);

[1339] 质量(ESI, Pos.):553 (M+H)⁺;

[1340] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 6.49 (s, 2H), 7.26-7.34 (m, 2H), 7.49-7.59 (m, 4H), 7.72 (dd, 1H), 8.26-8.31 (m, 1H), 8.37 (t, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.14 (s, 1H), 9.34 (s, 1H)。

[1341] 实施例15-202:1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-噻啶基)-3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]脲

[1342] TLC:Rf 0.28 (乙酸乙酯);

[1343] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.20 (t, 3H), 2.68 (q, 2H), 5.57 (s, 2H), 7.25-7.46 (m, 5H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.34 (s, 1H)。

[1344] 实施例15-203:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-噻啶基}-3-[2-(6-乙基-3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1345] TLC:Rf 0.34 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1);

[1346] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.29 (t, 3H), 2.84 (q, 2H), 5.86 (brs, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.39-7.54 (m, 6H), 7.80 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.26 (s, 1H)。

[1347] 实施例15-204:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-噻啶基}-3-[2-(6-乙基-3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1348] TLC:Rf 0.34 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1);

[1349] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.29 (t, 3H), 2.84 (q, 2H), 5.58 (brs, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.41-7.55 (m, 5H), 7.80 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.26 (s, 1H)。

[1350] 实施例15-205:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-噻啶基}-3-[2-(5-乙基-3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1351] TLC:Rf 0.33 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1);

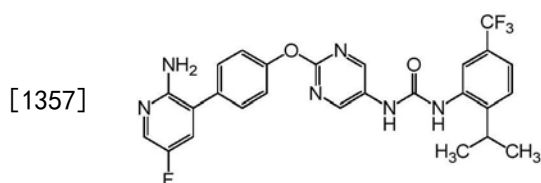
[1352] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.23 (t, 3H), 2.70 (q, 2H), 5.86 (brs, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.45-7.55 (m, 4H), 7.73 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.65 (s, 2H), 9.27 (s, 1H)。

[1353] 实施例15-206:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(5-乙基-3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1354] TLC:Rf 0.33 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1);

[1355] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.23 (t, 3H), 2.70 (q, 2H), 5.57 (brs, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.47-7.56 (m, 4H), 7.73 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.65 (s, 2H), 9.27 (s, 1H)。

[1356] 实施例15-207:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-异丙基-5-(三氟甲基)苯基]脲



[1358] TLC:Rf 0.38 (乙酸乙酯);

[1359] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.22 (d, 6H), 3.14-3.27 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.36-7.57 (m, 5H), 7.94 (d, 1H), 8.12-8.15 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.28 (s, 1H)。

[1360] 实施例15-208:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(甲基磺酰基)-4-(三氟甲基)苯基]脲

[1361] TLC:Rf 0.62 (乙酸乙酯);

[1362] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.42 (s, 3H), 5.58 (s, 2H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.05-8.12 (m, 2H), 8.46-8.56 (m, 1H), 8.76 (s, 2H), 9.04 (s, 1H), 10.36 (s, 1H)。

[1363] 实施例15-209:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1364] TLC:Rf 0.20 (己烷:乙酸乙酯=1:2);

[1365] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.85 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.63 (s, 1H)。

[1366] 实施例15-210:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1367] TLC:Rf 0.16 (己烷:乙酸乙酯=1:2);

[1368] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.56 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.63 (s, 1H)。

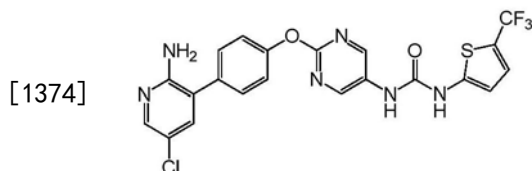
[1369] 实施例15-211:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-苯基脲

[1370] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.77分钟);

[1371] 质量(ESI,Pos.):433(M+H)⁺;

[1372] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ5.86(s,2H),6.98(t,1H),7.23-7.32(m,4H),7.41-7.55(m,5H),7.95(dd,1H),8.72(s,2H),8.85(s,1H),8.93(s,1H)。

[1373] 实施例15-212:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]脲



[1375] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.90分钟);

[1376] 质量(ESI,Pos.):507(M+H)⁺;

[1377] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ5.86(s,2H),6.62-6.66(m,1H),7.25-7.32(m,2H),7.38-7.45(m,2H),7.49-7.55(m,2H),7.95(d,1H),8.72(s,2H),9.23(s,1H),10.60(s,1H)。

[1378] 实施例15-213:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(4-吗啉基)-3-吡啶基]脲

[1379] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.71分钟);

[1380] 质量(ESI,Pos.):519(M+H)⁺;

[1381] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ2.96-3.03(m,4H),3.80-3.86(m,4H),5.86(s,2H),7.08(dd,1H),7.25-7.32(m,2H),7.43(d,1H),7.48-7.55(m,2H),7.95-8.02(m,2H),8.14(s,1H),8.28(dd,1H),8.74(s,2H),9.71(s,1H)。

[1382] 实施例15-214:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-(2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-基)脲

[1383] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.80分钟);

[1384] 质量(ESI,Pos.):475(M+H)⁺;

[1385] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ3.22(t,2H),4.60(t,2H),5.86(s,2H),6.76(t,1H),6.89(d,1H),7.24-7.30(m,2H),7.42(d,1H),7.49-7.55(m,2H),7.77(d,1H),7.95-7.98(m,1H),8.35(s,1H),8.71(s,2H),9.24(s,1H)。

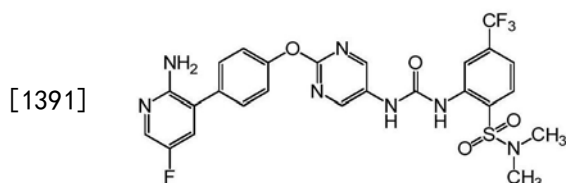
[1386] 实施例15-215:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-(2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)脲

[1387] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.75分钟);

[1388] 质量(ESI,Pos.):475(M+H)⁺;

[1389] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ3.14(t,2H),4.47(t,2H),5.86(s,2H),6.67(d,1H),7.06(dd,1H),7.24-7.29(m,2H),7.34-7.38(m,1H),7.42-7.44(m,1H),7.48-7.55(m,2H),7.95-7.98(m,1H),8.65-8.97(m,4H)。

[1390] 实施例15-216:2-[(2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基)氨基甲酰基]氨基]-N,N-二甲基-4-(三氟甲基)苯磺酰胺



[1392] TLC:Rf 0.57 (己烷:乙酸乙酯=1:4) ;

[1393] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.76 (s, 6H) , 5.57 (s, 2H) , 7.26-7.32 (m, 2H) , 7.38 (dd, 1H) , 7.51-7.64 (m, 3H) , 7.92-7.98 (m, 2H) , 8.61 (s, 1H) , 8.74 (s, 2H) , 8.99 (s, 1H) , 10.31 (s, 1H) 。

[1394] 实施例15-217:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(甲基磺酰基)苯基]脲

[1395] 纯度(LC-MS/ELSD) : 99% (保留时间:0.76分钟) ;

[1396] 质量(ESI, Pos.) : 511 (M+H) $^+$;

[1397] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.28 (s, 3H) , 5.87 (s, 2H) , 7.26-7.34 (m, 3H) , 7.42-7.45 (m, 1H) , 7.49-7.55 (m, 2H) , 7.66-7.73 (m, 1H) , 7.85 (dd, 1H) , 7.95-7.98 (m, 1H) , 8.15 (d, 1H) , 8.75 (s, 2H) , 8.77 (s, 1H) , 10.13 (s, 1H) 。

[1398] 实施例15-218:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(甲基磺酰基)苯基]脲

[1399] 纯度(LC-MS/ELSD) : 100% (保留时间:0.69分钟) ;

[1400] 质量(ESI, Pos.) : 495 (M+H) $^+$;

[1401] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.28 (s, 3H) , 5.57 (s, 2H) , 7.25-7.34 (m, 3H) , 7.38 (dd, 1H) , 7.51-7.57 (m, 2H) , 7.69 (td, 1H) , 7.85 (dd, 1H) , 7.94 (d, 1H) , 8.15 (d, 1H) , 8.75 (s, 2H) , 8.77 (s, 1H) , 10.13 (s, 1H) 。

[1402] 实施例15-219:1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(甲基磺酰基)苯基]脲

[1403] 纯度(LC-MS/ELSD) : 100% (保留时间:0.85分钟) ;

[1404] 质量(ESI, Pos.) : 545 (M+H) $^+$;

[1405] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.28 (s, 3H) , 6.49 (s, 2H) , 7.26-7.33 (m, 3H) , 7.50-7.59 (m, 3H) , 7.69 (td, 1H) , 7.85 (dd, 1H) , 8.15 (d, 1H) , 8.26-8.30 (m, 1H) , 8.75-8.81 (m, 3H) , 10.13 (s, 1H) 。

[1406] 实施例15-220:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-(5-氯-2-甲基苯基)脲

[1407] 纯度(LC-MS/ELSD) : 100% (保留时间:0.82分钟) ;

[1408] 质量(ESI, Pos.) : 465 (M+H) $^+$;

[1409] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.22 (s, 3H) , 5.57 (s, 2H) , 7.00 (dd, 1H) , 7.20 (d, 1H) , 7.28 (d, 2H) , 7.38 (dd, 1H) , 7.52 (d, 2H) , 7.93 (d, 1H) , 7.97 (d, 1H) , 8.26 (s, 1H) , 8.74 (s, 2H) , 9.30 (s, 1H) 。

[1410] 实施例15-221:1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[3'-(羟基甲基)-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲

[1411] 纯度(LC-MS/ELSD) : 99% (保留时间:1.01分钟) ;

[1412] 质量(ESI, Pos.) : 641 (M+H) $^+$;

[1413] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 4.58 (d, 2H) , 5.28 (t, 1H) , 6.48 (s, 2H) , 7.22-7.58 (m, 11H) , 8.06 (s, 1H) , 8.27 (s, 1H) , 8.42 (s, 1H) , 8.66 (s, 2H) , 9.42 (s, 1H) 。

[1414] 实施例15-222:1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-噻啶基)-3-[5-氯-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]苯基]脲

[1415] 纯度(LC-MS/ELSD) : 100% (保留时间: 1.06分钟) ;

[1416] 质量(ESI, Pos.) : 635 (M+H)⁺ ;

[1417] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.48 (s, 2H) , 7.08 (d, 1H) , 7.22-7.35 (m, 3H) , 7.43-7.59 (m, 4H) , 8.18 (d, 1H) , 8.23-8.29 (m, 1H) , 8.36-8.42 (m, 2H) , 8.66 (s, 2H) , 9.44 (s, 1H) 。

[1418] 实施例15-223:2-[(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-噻啶基)氨基甲酰基]氨基]-N-甲基-4-(三氟甲基)苯磺酰胺

[1419] TLC: Rf 0.36 (己烷: 乙酸乙酯 = 1: 4) ;

[1420] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.27-3.38 (m, 3H) , 6.49 (s, 2H) , 7.27-7.34 (m, 2H) , 7.49-7.63 (m, 4H) , 7.93-7.99 (m, 1H) , 8.02-8.13 (m, 1H) , 8.28 (s, 1H) , 8.56 (s, 1H) , 8.75 (s, 2H) , 8.90 (s, 1H) , 10.23 (s, 1H) 。

[1421] 实施例15-224:2-[(2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-噻啶基)氨基甲酰基]氨基]-N,N-二甲基-4-(三氟甲基)苯磺酰胺

[1422] 纯度(LC-MS/ELSD) : 100% (保留时间: 0.98分钟) ;

[1423] 质量(ESI, Pos.) : 608 (M+H)⁺ ;

[1424] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.76 (s, 6H) , 5.87 (s, 2H) , 7.28 (d, 2H) , 7.43 (d, 1H) , 7.52 (d, 2H) , 7.60 (d, 1H) , 7.92-7.98 (m, 2H) , 8.61 (s, 1H) , 8.75 (s, 2H) , 8.99 (s, 1H) , 10.31 (s, 1H) 。

[1425] 实施例15-225:1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-噻啶基)-3-[5-甲基-2-(甲基磺酰基)苯基]脲

[1426] 纯度(LC-MS/ELSD) : 100% (保留时间: 0.92分钟) ;

[1427] 质量(ESI, Pos.) : 559 (M+H)⁺ ;

[1428] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.37 (s, 3H) , 3.24 (s, 3H) , 6.49 (s, 2H) , 7.12 (d, 1H) , 7.28 (d, 2H) , 7.52 (d, 2H) , 7.55 (d, 1H) , 7.73 (d, 1H) , 7.99 (s, 1H) , 8.26-8.29 (m, 1H) , 8.72 (s, 1H) , 8.75 (s, 2H) , 10.12 (s, 1H) 。

[1429] 实施例15-226:1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-噻啶基)-3-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]脲

[1430] 纯度(LC-MS/ELSD) : 100% (保留时间: 0.97分钟) ;

[1431] 质量(ESI, Pos.) : 579 (M+H)⁺ 。

[1432] 实施例15-227:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-噻啶基}-3-[5-氟-2-(甲基磺酰基)苯基]脲

[1433] 纯度(LC-MS/ELSD) : 100% (保留时间: 0.85分钟) ;

[1434] 质量(ESI, Pos.) : 529 (M+H)⁺ ;

[1435] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.15 (d, 3H) , 5.87 (s, 2H) , 7.10-7.19 (m, 1H) , 7.28 (d, 2H) , 7.43 (d, 1H) , 7.52 (d, 2H) , 7.92 (dd, 1H) , 7.96 (d, 1H) , 8.11 (dd, 1H) , 8.75 (s, 2H) , 8.95 (s, 1H) , 10.29 (s, 1H) 。

[1436] 实施例15-228:1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-噻啶基)-

3-[2-(甲基硫基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1437] TLC:Rf 0.30(己烷:乙酸乙酯=1:2);

[1438] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.53 (s, 3H), 6.47 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.48-7.57 (m, 4H), 8.18 (s, 1H), 8.24-8.28 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.64 (s, 1H)。

1439 实施例15-229:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]脲

[1440] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.94分钟);

[1441] 质量(ESI, Pos.):519 (M+H) $^+$;

[1442] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.86 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.40-7.57 (m, 4H), 7.64-7.72 (m, 1H), 7.94-7.99 (m, 2H), 8.73 (s, 2H), 9.03 (s, 1H), 9.33 (s, 1H)。

1443 实施例15-230:1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[3'-(1-羟基乙基)-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲

[1444] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.05分钟);

[1445] 质量(ESI, Pos.):655 (M+H) $^+$;

[1446] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.36 (d, 3H), 4.79 (quint, 1H), 5.20 (d, 1H), 6.48 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.27-7.35 (m, 1H), 7.39-7.58 (m, 8H), 8.09 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.40 (s, 1H)。

1447 实施例15-231:1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]脲

[1448] TLC:Rf 0.55(乙酸乙酯);

[1449] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.42 (s, 3H), 6.48 (s, 2H), 7.08-7.14 (m, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.25-8.28 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.76 (s, 1H)。

1450 实施例15-232:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]脲

[1451] TLC:Rf 0.42(乙酸乙酯);

[1452] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.42 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 7.10 (dd, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.76 (s, 1H)。

1453 实施例15-233:1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]脲

[1454] TLC:Rf 0.61(乙酸乙酯:甲醇=9:1);

[1455] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.85 (s, 3H), 6.48 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.23 (s, 1H), 9.69 (s, 1H)。

1456 实施例15-234:1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1457] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.02分钟);

[1458] 质量(ESI, Pos.):615 (M+H) $^+$;

[1459] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.65 (s, 3H), 6.48 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.46-7.61 (m, 6H), 7.62

(d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 9.50 (s, 1H)。

[1460] 实施例15-235:2-[(2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基]氨基甲酰基)氨基]-N-乙基-N-甲基-4-(三氟甲基)苯磺酰胺

[1461] TLC:Rf 0.65 (乙酸乙酯);

[1462] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.04 (t, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.20 (q, 2H), 5.85 (s, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.94-8.01 (m, 2H), 8.54-8.58 (m, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)。

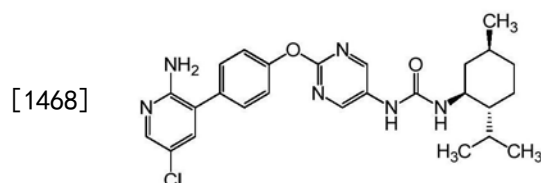
[1463] 实施例15-236:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)脲

[1464] 纯度(LC-MS/ELSD): 100% (保留时间: 0.65分钟);

[1465] 质量(ESI, Pos.): 441 (M+H)⁺;

[1466] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.32-1.50 (m, 2H), 1.71-1.83 (m, 2H), 3.32-3.42 (m, 2H), 3.60-3.89 (m, 3H), 5.85 (s, 2H), 6.48 (d, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.65 (s, 2H)。

[1467] 实施例15-237:rel-1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[(1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基]脲



[1469] 纯度(LC-MS/ELSD): 100% (保留时间: 1.01分钟);

[1470] 质量(ESI, Pos.): 495 (M+H)⁺;

[1471] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0.70-1.15 (m, 12H), 1.32-2.04 (m, 6H), 3.31-3.50 (m, 1H), 5.85 (s, 2H), 6.21 (d, 1H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.65-8.69 (m, 2H)。

[1472] 实施例15-238:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-(2-羟基环己基)脲

[1473] 纯度(LC-MS/ELSD): 100% (保留时间: 0.67分钟);

[1474] 质量(ESI, Pos.): 455 (M+H)⁺;

[1475] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.00-1.35 (m, 4H), 1.45-1.70 (m, 2H), 1.78-1.97 (m, 2H), 3.15-3.38 (m, 2H), 4.68 (d, 1H), 5.85 (s, 2H), 6.28 (d, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.94-7.98 (m, 1H), 8.62-8.69 (m, 3H)。

[1476] 实施例15-239:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-(2-羟基环己基)脲

[1477] 纯度(LC-MS/ELSD): 100% (保留时间: 0.65分钟);

[1478] 质量(ESI, Pos.): 455 (M+H)⁺。

[1479] 实施例15-240:2-[(2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基]氨基甲酰基)氨基]-N,N-二乙基-4-(三氟甲基)苯磺酰胺

[1480] TLC:Rf 0.45 (氯仿:甲醇=19:1);

[1481] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.03 (s, 6H) , 3.30 (q, 4H) , 5.87 (s, 2H) , 7.25-7.31 (m, 2H) , 7.43 (d, 1H) , 7.49-7.56 (m, 2H) , 7.58 (dd, 1H) , 7.96 (d, 1H) , 8.00 (d, 1H) , 8.49 (d, 1H) , 8.75 (s, 2H) , 8.84 (s, 1H) , 10.30 (s, 1H) 。

[1482] 实施例15-241:1-[2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基]-3-[5-氯-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)苯基]脲

[1483] TLC:Rf 0.40 (己烷:乙酸乙酯=1:2) ;

[1484] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.85 (s, 2H) , 7.23-7.32 (m, 3H) , 7.42 (d, 1H) , 7.47-7.54 (m, 3H) , 7.95 (d, 1H) , 8.24 (d, 1H) , 8.48 (s, 1H) , 8.56 (s, 1H) , 8.68 (s, 2H) , 9.04 (s, 1H) , 9.56 (s, 1H) 。

[1485] 实施例15-242:2-[(2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基)氨基甲酰基]氨基]-N-甲基苯磺酰胺

[1486] 纯度(LC-MS/ELSD) : 100% (保留时间:0.80分钟) ;

[1487] 质量(ESI, Pos.) : 526 (M+H) $^+$;

[1488] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.46 (s, 3H) , 6.04 (brs, 2H) , 7.19-7.33 (m, 3H) , 7.47-7.65 (m, 4H) , 7.72-7.80 (m, 2H) , 7.98 (d, 1H) , 8.12 (d, 1H) , 8.71-8.79 (m, 3H) , 10.06 (s, 1H) 。

[1489] 实施例15-243:2-[(2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基)氨基甲酰基]氨基]-N-丙基-4-(三氟甲基)苯磺酰胺

[1490] 纯度(LC-MS/ELSD) : 100% (保留时间:1.01分钟) ;

[1491] 质量(ESI, Pos.) : 622 (M+H) $^+$;

[1492] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 0.77 (t, 3H) , 1.32-1.47 (m, 2H) , 2.77-2.88 (m, 2H) , 6.15 (brs, 2H) , 7.27-7.35 (m, 2H) , 7.50-7.62 (m, 4H) , 7.96-8.04 (m, 2H) , 8.17-8.25 (m, 1H) , 8.54 (s, 1H) , 8.76 (s, 2H) , 8.89 (s, 1H) , 10.22 (s, 1H) 。

[1493] 实施例15-244:2-[(2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基)氨基甲酰基]氨基]-N,N-二甲基苯磺酰胺

[1494] 纯度(LC-MS/ELSD) : 100% (保留时间:0.85分钟) ;

[1495] 质量(ESI, Pos.) : 540 (M+H) $^+$;

[1496] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.69 (s, 6H) , 5.86 (s, 2H) , 7.25-7.32 (m, 3H) , 7.43 (d, 1H) , 7.49-7.56 (m, 2H) , 7.62-7.78 (m, 2H) , 7.96 (d, 1H) , 8.14 (d, 1H) , 8.74 (s, 2H) , 8.80 (s, 1H) , 10.14 (s, 1H) 。

[1497] 实施例15-245:2-[(2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基)氨基甲酰基]氨基]-N-(2-羟基丙基)-N-甲基-4-(三氟甲基)苯磺酰胺

[1498] 纯度(LC-MS/ELSD) : 100% (保留时间:0.97分钟) ;

[1499] 质量(ESI, Pos.) : 652 (M+H) $^+$ 。

[1500] 实施例15-246:2-[(2-[4-(2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基)氨基甲酰基]氨基]-N-乙基-N-甲基-4-(三氟甲基)苯磺酰胺

[1501] 纯度(LC-MS/ELSD) : 100% (保留时间:1.07分钟) ;

[1502] 质量(ESI, Pos.) : 656 (M+H) $^+$;

[1503] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.04 (s, 3H) , 2.80 (s, 3H) , 3.20 (q, 2H) , 6.49 (s, 2H) , 7.25-7.32 (m, 2H) , 7.50-7.64 (m, 4H) , 7.97 (d, 1H) , 8.26-8.29 (m, 1H) , 8.55 (d, 1H) , 8.75 (s, 2H) , 8.93

(s, 1H), 10.31 (s, 1H)。

[1504] 实施例15-247:2-[(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)氨基甲酰基]氨基-N,N-二乙基-4-(三氟甲基)苯磺酰胺

[1505] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.09分钟);

[1506] 质量(ESI,Pos.):670(M+H)⁺;

[1507] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ1.03(s,6H),3.27-3.35(m,4H),6.48(s,2H),7.25-7.32(m,2H),7.50-7.61(m,4H),8.00(d,1H),8.27-8.30(m,1H),8.47-8.49(m,1H),8.75(s,2H),8.85(s,1H),10.30(s,1H)。

[1508] 实施例15-248:1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(1-氮杂环丁烷基磺酰基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1509] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.05分钟);

[1510] 质量(ESI,Pos.):654(M+H)⁺;

[1511] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ2.02-2.15(m,2H),3.77-3.82(m,4H),6.49(s,2H),7.25-7.32(m,2H),7.49-7.66(m,4H),7.99(d,1H),8.26-8.29(m,1H),8.68(d,1H),8.75(s,2H),8.94(s,1H),10.35(s,1H)。

[1512] 实施例15-249:2-[(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)氨基甲酰基]氨基-N-(2-羟基丙基)-N-甲基-4-(三氟甲基)苯磺酰胺

[1513] LC-MS/ELSD:保留时间:1.02分钟;

[1514] 质量(ESI,Pos.):686(M+H)⁺。

[1515] 实施例15-250:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1516] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.95分钟);

[1517] 质量(ESI,Pos.):587(M+H)⁺;

[1518] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ1.17(s,6H),1.61-1.70(m,2H),2.63-2.75(m,2H),4.37(s,1H),5.86(s,2H),7.27(d,2H),7.32-7.44(m,3H),7.51(d,2H),7.95(d,1H),8.09(s,1H),8.39(s,1H),8.74(s,2H),9.28(s,1H)。

[1519] 实施例15-251:1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(3-羟基-3-甲基-1-丁炔-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1520] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.01分钟);

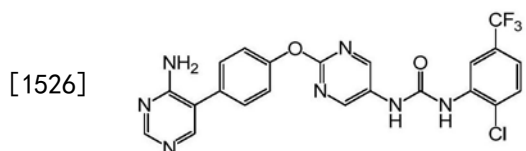
[1521] 质量(ESI,Pos.):583(M+H)⁺;

[1522] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ1.54(s,6H),5.60(s,1H),5.86(s,2H),7.28(d,2H),7.35(dd,1H),7.43(d,1H),7.52(d,2H),7.58(d,1H),7.96(d,1H),8.32(s,1H),8.35(d,1H),8.74(s,2H),9.84(s,1H)。

[1523] 实施例16

[1524] 进行与实施例6→实施例7类似的操作,用4-氨基-5-溴嘧啶代替3-溴-5-氯吡啶-2-胺,且用相应的氨基甲酸酯或异氰酸酯化合物代替实施例3制备的化合物,得到具有以下物理性质的本发明化合物。

[1525] 实施例16-1:1-(2-(4-(4-氨基嘧啶-5-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)脲



[1527] TLC:Rf 0.58 (乙酸乙酯:甲醇=19:1);

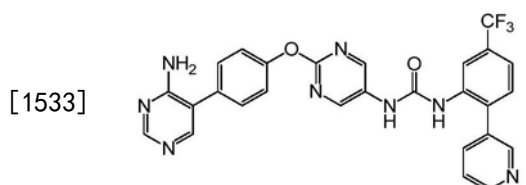
[1528] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.66 (s, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.75-8.79 (m, 3H), 9.72 (s, 1H)。

[1529] 实施例16-2:1-(2-(4-(4-氨基嘧啶-5-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲

[1530] TLC:Rf 0.51 (乙酸乙酯:甲醇=19:1);

[1531] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.67 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.43-7.54 (m, 4H), 8.03 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.10 (s, 1H), 9.30 (s, 1H)。

[1532] 实施例16-3:1-(2-(4-(4-氨基嘧啶-5-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲



[1534] TLC:Rf 0.45 (乙酸乙酯:甲醇:氨水=9:1:0.5);

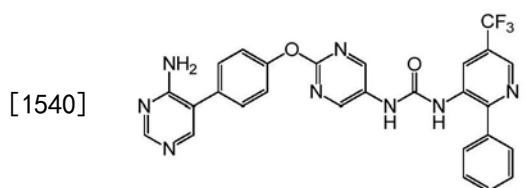
[1535] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.66 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.45-7.58 (m, 5H), 7.89 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.60-8.68 (m, 4H), 9.24 (s, 1H)。

[1536] 实施例16-4:1-(2-(4-(4-氨基嘧啶-5-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

[1537] TLC:Rf 0.51 (乙酸乙酯:甲醇:氨水=9:1:0.5);

[1538] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.67 (s, 2H), 7.27-7.34 (m, 3H), 7.47-7.54 (m, 3H), 7.62 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 9.32 (s, 1H)。

[1539] 实施例16-5:1-(2-(4-(4-氨基嘧啶-5-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-苯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)脲



[1541] TLC:Rf 0.25 (乙酸乙酯);

[1542] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.65 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.45-7.67 (m, 7H), 8.02 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.60 (s, 1H)。

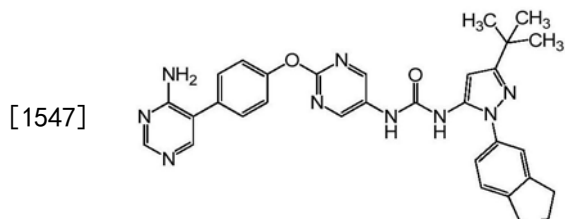
[1543] 实施例16-6:1-(2-(4-(4-氨基嘧啶-5-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(3,4-二甲基苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)脲

[1544] TLC:Rf 0.68 (乙酸乙酯:甲醇=9:1);

[1545] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.31 (s, 6H), 6.65 (s, 2H), 7.25-7.48 (m, 7H), 8.02 (s, 1H),

8.35-8.40 (m, 2H), 8.60-8.65 (m, 3H), 8.77 (s, 1H), 9.55 (s, 1H)。

[1546] 实施例16-7:1-(2-(4-(4-氨基嘧啶-5-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(叔丁基)-1-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-1H-吡唑-5-基)脲



[1548] TLC:Rf 0.49 (乙酸乙酯:甲醇=10:1)；

[1549] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.25 (s, 9H), 2.05 (quint., 2H), 2.85-2.95 (m, 4H), 6.33 (s, 1H), 6.65 (s, 2H), 7.18-7.30 (m, 3H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.46 (d, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.19 (s, 1H)。

[1550] 实施例16-8:1-(2-(4-(4-氨基嘧啶-5-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(叔丁基)-1-(邻甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲

[1551] TLC:Rf 0.48 (乙酸乙酯:甲醇=9:1)；

[1552] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.25 (s, 9H), 1.99 (s, 3H), 6.34 (s, 1H), 6.66 (s, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.31-7.48 (m, 6H), 8.02 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 9.07 (s, 1H)。

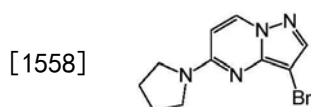
[1553] 实施例17:3-溴-5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶

[1554] 将5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶 (9g) 在THF (147mL) 中的溶液在5°C 搅拌。向该反应混合物中加入N-溴琥珀酰亚胺 (11g) 并在室温搅拌1小时。向该反应混合物中加入亚硫酸氢钠水溶液并搅拌5分钟, 然后将THF减压蒸馏。向所得残余物中加入饱和碳酸钠水溶液并用乙酸乙酯萃取。将得到的有机层用饱和碳酸钠水溶液洗涤两次, 用水洗涤一次并用饱和氯化钠水溶液洗涤一次。将得到的有机层用硫酸钠干燥并过滤, 然后将溶剂蒸馏除去, 得到具有以下物理特征的标题化合物 (13.6g)。

[1555] TLC:Rf 0.40 (己烷:乙酸乙酯=4:1)；

[1556] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.85 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.54 (d, 1H)。

[1557] 实施例18:3-溴-5-(吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶



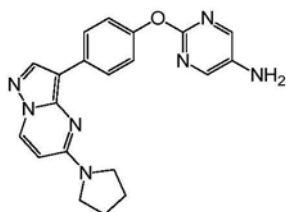
[1559] 向实施例17制备的化合物 (2.5g) 在二甲基亚砜 (以下简称为DMSO) (20mL) 中的溶液中加入三乙胺 (2.25mL) 和吡咯烷 (1.3mL) 并将该混合物在室温搅拌1小时。将该反应混合物倒至碳酸氢钠水溶液中并用乙酸乙酯萃取。将得到的有机层用水和饱和氯化钠水溶液洗涤并用无水硫酸钠干燥。将得到的有机层过滤, 然后蒸馏除去溶剂。向所得残余物中加入叔丁基甲基醚并过滤, 得到具有以下物理特征的标题化合物 (2.49g)。

[1560] TLC:Rf 0.30 (己烷:乙酸乙酯=2:1)；

[1561] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.95-2.12 (br s, 4H), 3.35-3.85 (br s, 4H), 6.14 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.18 (d, 1H)。

[1562] 实施例19:2-(4-(5-(吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-胺

[1563]



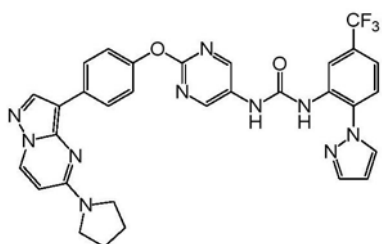
[1564] 进行与实施例6类似的操作,用实施例18制备的化合物代替3-溴-5-氯吡啶-2-胺,得到具有以下物理特性的标题化合物。

[1565] TLC:Rf 0.52(二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1);

[1566] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.94-2.08(br s,4H),3.40-3.74(br s,4H),5.05-5.35(br s,2H),6.41(d,1H),7.04(d,2H),7.96(s,2H),8.05(d,2H),8.33(s,1H),8.61(d,1H)。

[1567] 实施例20:1-(2-(1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(5-(吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

[1568]



[1569] 进行与实施例7类似的操作,用实施例19制备的化合物代替实施例6制备的化合物,得到具有以下物理性质的本发明化合物。

[1570] TLC:Rf 0.50(乙酸乙酯);

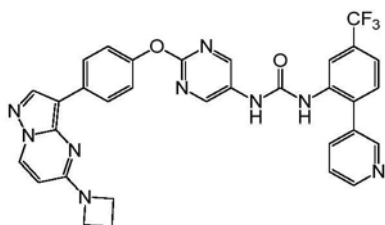
[1571] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.94-2.08(br s,4H),3.40-3.72(br s,4H),6.42(d,1H),6.67(dd,1H),7.15(d,2H),7.51(dd,1H),7.74(d,1H),7.95(d,1H),8.10(d,2H),8.36(s,1H),8.40(d,1H),8.58(d,1H),8.62(d,1H),8.67(s,2H),9.68(br s,1H),9.92(br s,1H)。

[1572] 实施例21

[1573] 进行与实施例7类似的操作,用实施例19制备的化合物或相应的胺化合物代替实施例19制备的化合物,并用实施例3制备的化合物或相应的氨基甲酸酯或异氰酸酯化合物代替实施例3制备的化合物,得到具有以下物理性质的本发明化合物。

[1574] 实施例21-1:1-(2-(4-(5-(氮杂环丁烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

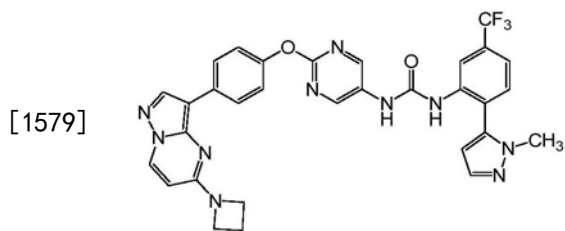
[1575]



[1576] TLC:Rf 0.22(氯仿:甲醇=19:1);

[1577] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.32-2.42(m,2H),4.12-4.18(m,4H),6.23(d,1H),7.10-7.16(m,2H),7.46-7.58(m,3H),7.86-7.90(m,1H),8.03-8.09(m,2H),8.22(s,1H),8.35-8.39(m,2H),8.60-8.68(m,5H),9.21(s,1H)。

[1578] 实施例21-2:1-(2-(4-(5-(氮杂环丁烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲



[1580] TLC:Rf 0.33 (乙酸乙酯);

[1581] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.37 (t, 2H), 3.65 (s, 3H), 4.15 (t, 4H), 6.23 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 8.04-8.10 (m, 3H), 8.36 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.64 (s, 2H), 9.46 (s, 1H)。

[1582] 实施例21-3:1-(2-(4-(5-(氮杂环丁烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

[1583] TLC:Rf 0.66 (乙酸乙酯);

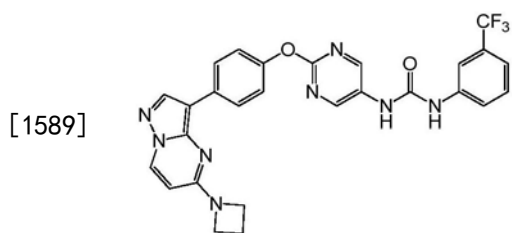
[1584] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.35-2.44 (m, 5H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.48 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.06 (d, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.78 (s, 1H), 9.87 (s, 1H)。

[1585] 实施例21-4:1-(2-(1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(5-(氮杂环丁烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

[1586] TLC:Rf 0.47 (乙酸乙酯);

[1587] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.37 (t, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.51 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.07 (d, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.58-8.67 (m, 4H), 9.68 (s, 1H), 9.92 (s, 1H)。

[1588] 实施例21-5:1-(2-(4-(5-(氮杂环丁烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲



[1590] TLC:Rf 0.19 (氯仿:甲醇=19:1);

[1591] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.33-2.43 (m, 2H), 4.06-4.12 (m, 4H), 6.25 (d, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.05-8.12 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)。

[1592] 实施例21-6:1-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(5-(吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

[1593] TLC:Rf 0.34 (乙酸乙酯);

[1594] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.94-2.05 (m, 4H), 3.51-3.67 (m, 4H), 6.43 (d, 1H), 7.14 (d,

2H), 7.47-7.58 (m, 3H), 7.89 (dd, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.38 (d, 2H), 8.61-8.68 (m, 5H), 9.22 (s, 1H)。

[1595] 实施例21-7:1-(2-(4-(5-(吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

[1596] TLC:Rf 0.68 (乙酸乙酯);

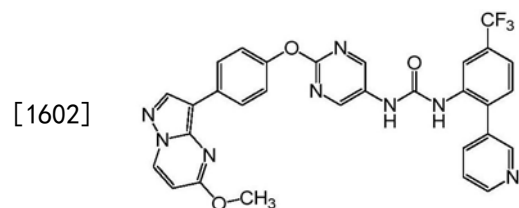
[1597] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.95-2.04 (m, 4H), 3.52-3.65 (m, 4H), 6.44 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.57 (t, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.76 (s, 2H), 10.23 (s, 1H)。

[1598] 实施例21-8:1-(2-苯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-(2-(4-(5-(吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

[1599] TLC:Rf 0.76 (乙酸乙酯);

[1600] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.92-2.05 (m, 4H), 3.52-3.65 (m, 4H), 6.43 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.56 (d, 3H), 7.65-7.68 (m, 2H), 8.11 (d, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.44 (s, 1H)。

[1601] 实施例21-9:1-(2-(4-(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲



[1603] TLC:Rf 0.45 (乙酸乙酯);

[1604] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 4.03 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.46-7.58 (m, 3H), 7.89 (dt, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.64-8.68 (m, 4H), 8.93 (d, 1H), 9.23 (s, 1H)。

[1605] 实施例21-10:1-(2-(1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

[1606] TLC:Rf 0.45 (氯仿:甲醇=19:1);

[1607] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 4.04 (s, 3H), 6.62 (d, 1H), 6.68 (t, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.09-8.14 (m, 2H), 8.42 (d, 1H), 8.58-8.61 (m, 2H), 8.70 (s, 2H), 8.94 (d, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.96 (s, 1H)。

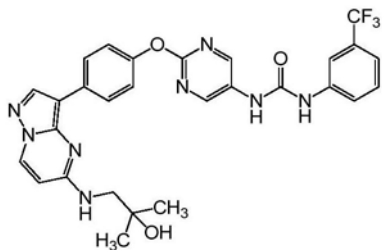
[1608] 实施例21-11:1-(2-(4-(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

[1609] TLC:Rf 0.45 (己烷:乙酸乙酯=1:2);

[1610] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 4.04 (s, 3H), 6.62 (d, 1H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.96-8.00 (m, 1H), 8.10-8.15 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.94 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.32 (s, 1H)。

[1611] 实施例21-12:1-(2-(4-(5-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

[1612]

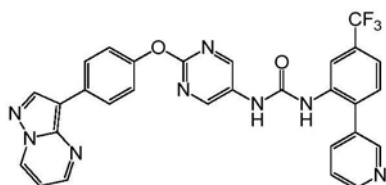


[1613] TLC:Rf 0.41 (氯仿:甲醇=9:1);

[1614] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.19 (s, 6H), 3.43 (d, 2H), 4.62 (s, 1H), 6.48 (d, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.96-8.00 (m, 1H), 8.06-8.12 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 9.32 (s, 1H)。

[1615] 实施例21-13:1-(2-(4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

[1616]



[1617] TLC:Rf 0.22 (乙酸乙酯);

[1618] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.11 (dd, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.47-7.58 (m, 3H), 7.86-7.91 (m, 1H), 8.16 (d, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.60-8.68 (m, 5H), 8.76 (s, 1H), 9.16 (dd, 1H), 9.23 (s, 1H)。

[1619] 实施例21-14:1-(2-(4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

[1620] TLC:Rf 0.65 (乙酸乙酯);

[1621] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.11 (dd, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.66 (dd, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.16 (dd, 1H), 9.32 (s, 1H)。

[1622] 实施例21-15:1-(2-(1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

[1623] TLC:Rf 0.74 (乙酸乙酯);

[1624] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.67 (t, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.64-8.70 (m, 3H), 8.75 (s, 1H), 9.15 (dd, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.94 (s, 1H)。

[1625] 实施例21-16:1-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

[1626] TLC:Rf 0.60 (乙酸乙酯);

[1627] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.10 (dd, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.67-8.70 (m, 2H), 8.75 (s, 2H), 9.15 (s, 1H), 9.63 (s, 1H)。

[1628] 实施例21-17:1-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-

基) 苯氧基) 嘧啶-5-基) 脲

[1629] TLC:Rf 0.65 (乙酸乙酯);

[1630] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.11 (dd, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.37-7.44 (m, 1H), 7.46 (t, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.51 (dd, 1H), 8.65 (dd, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.15 (dd, 1H), 9.28 (s, 1H)。

实施例21-18:1-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

[1632] TLC:Rf 0.69 (乙酸乙酯);

[1633] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.10 (dd, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.56 (d, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.15 (dd, 1H), 9.69 (s, 1H)。

实施例21-19:1-(2-甲基-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

[1635] TLC:Rf 0.72 (乙酸乙酯);

[1636] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.32 (s, 3H), 7.11 (dd, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.76 (s, 1H), 9.16 (dd, 1H), 9.31 (s, 1H)。

实施例21-20:1-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

[1638] TLC:Rf 0.76 (乙酸乙酯);

[1639] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.11 (dd, 1H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.54-7.72 (m, 2H), 8.18 (d, 2H), 8.65-8.76 (m, 4H), 9.09 (s, 1H), 9.16-9.20 (m, 1H), 9.51 (s, 1H)。

实施例21-21:1-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

[1641] TLC:Rf 0.76 (乙酸乙酯);

[1642] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.36 (s, 3H), 7.10 (dd, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.65 (dd, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.15 (d, 1H), 9.17 (d, 1H)。

实施例21-22:1-(2-苯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-(2-(4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

[1644] TLC:Rf 0.77 (乙酸乙酯);

[1645] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.11 (dd, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.52-7.62 (m, 3H), 7.62-7.69 (m, 2H), 8.17 (d, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.62-8.80 (m, 6H), 9.16 (dd, 1H), 9.45 (d, 1H)。

实施例21-23:1-(3-(二氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

[1647] TLC:Rf 0.73 (乙酸乙酯);

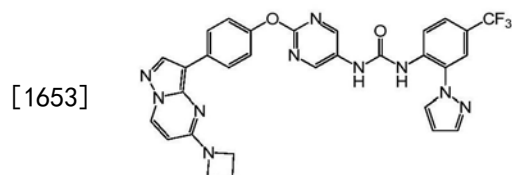
[1648] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.00 (t, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.66 (dd, 1H), 8.71-8.76 (m, 3H), 8.89 (s, 1H), 9.17 (d, 2H)。

[1649] 实施例21-24:1-(3,5-二氟苯基)-3-(2-(4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脒

[1650] TLC:Rf 0.74 (乙酸乙酯);

[1651] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.80 (dt, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.19 (dd, 2H), 7.26 (d, 2H), 8.17 (d, 2H), 8.66 (dd, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.16 (dd, 1H), 9.30 (s, 1H)。

[1652] 实施例21-25:1-(2-(1H-吡唑-1-基)-4-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(5-(氮杂环丁烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脒



[1654] TLC:Rf 0.63 (乙酸乙酯);

[1655] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.45-2.42 (m, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 6.65 (t, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.60 (d, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.43 (dd, 2H), 8.63 (d, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.54 (s, 1H), 9.26 (s, 1H)。

[1656] 实施例21-26:1-(2-(4-(5-(氮杂环丁烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)脒

[1657] TLC:Rf 0.44 (己烷:乙酸乙酯=1:2);

[1658] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.36-2.42 (m, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.07 (d, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.78 (s, 1H), 9.73 (s, 1H)。

[1659] 实施例21-27:1-(2-(4-(5-(氮杂环丁烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-苯基脒

[1660] TLC:Rf 0.20 (氯仿:甲醇=19:1);

[1661] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.33-2.43 (m, 2H), 4.11-4.19 (m, 4H), 6.25 (d, 1H), 6.95-7.02 (m, 1H), 7.13-7.19 (m, 2H), 7.25-7.34 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 2H), 8.06-8.10 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.91 (s, 1H)。

[1662] 实施例21-28:1-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(5-(吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脒

[1663] TLC:Rf 0.62 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1);

[1664] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.92-2.06 (br s, 4H), 3.40-3.70 (br s, 4H), 6.43 (d, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.12 (d, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 9.75 (s, 1H)。

[1665] 实施例21-29:1-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脒

[1666] TLC:Rf 0.80 (乙酸乙酯);

[1667] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.10 (dd, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.42 (d, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.16 (d, 1H), 9.74 (s, 1H)。

[1668] 实施例21-30:1-{2-[4-(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1669] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.01分钟);

[1670] 质量(ESI,Pos.):602(M+H)⁺;

[1671] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 3.65(s,3H),4.03(s,3H),6.45(d,1H),6.61(d,1H),7.22(d,2H),7.46-7.52(m,2H),7.62(d,1H),8.09-8.12(m,3H),8.56(s,1H),8.59(s,1H),8.66(s,2H),8.93(d,1H),9.48(s,1H)。

[1672] 实施例21-31:1-{2-[4-(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1673] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.37(s,3H),4.03(s,3H),6.45(d,1H),6.61(d,1H),7.20-7.25(m,2H),7.48(dd,1H),7.69(d,1H),8.09-8.13(m,2H),8.28(d,1H),8.57(d,1H),8.58(s,1H),8.68(s,2H),8.93(d,1H),9.80(s,1H),9.90(s,1H)。

[1674] 实施例21-32:1-{2-[4-(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1675] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.08分钟);

[1676] 质量(ESI,Pos.):602(M+H)⁺;

[1677] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.14(s,3H),4.03(s,3H),6.61(d,1H),7.22(d,2H),7.49(dd,1H),7.70(d,1H),7.78(s,1H),8.11(d,2H),8.18(s,1H),8.57-8.58(m,2H),8.69(s,2H),8.93(d,1H),9.83(s,1H),9.95(s,1H)。

[1678] 实施例21-33:1-{2-[4-(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(3-吡啶基)-4-(三氟甲基)苯基]脲

[1679] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.92分钟);

[1680] 质量(ESI,Pos.):599(M+H)⁺;

[1681] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 4.03(s,3H),6.61(d,1H),7.19-7.24(m,2H),7.53-7.57(m,2H),7.75(dd,1H),7.88-7.92(m,1H),8.08-8.12(m,2H),8.24-8.29(m,2H),8.58(s,1H),8.64-8.68(m,4H),8.93(d,1H),9.28(brs,1H)。

[1682] 实施例21-34:1-[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]-3-{2-[4-(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}脲

[1683] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.05分钟);

[1684] 质量(ESI,Pos.):556(M+H)⁺;

[1685] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 4.03(s,3H),6.61(d,1H),7.24(d,2H),7.40(dd,1H),7.73(d,1H),8.11(d,2H),8.57-8.59(d,2H),8.73(s,2H),8.78(s,1H),8.94(d,1H),9.70(s,1H)。

[1686] 实施例21-35:1-{2-[4-(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1687] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.00分钟);

[1688] 质量(ESI,Pos.):536(M+H)⁺;

[1689] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.32(s,3H),4.03(s,3H),6.61(d,1H),7.24(d,2H),7.30(d,1H),7.41(d,1H),8.09-8.13(m,2H),8.28(s,1H),8.37(s,1H),8.59(s,1H),8.73(s,2H),8.94(d,1H),9.32(s,1H)。

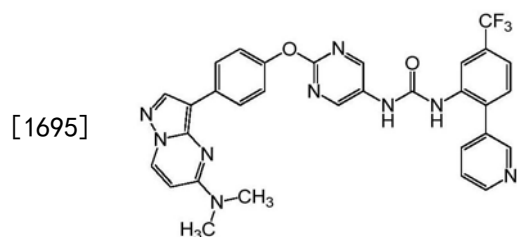
[1690] 实施例21-36:1-(2,4-二氯苯基)-3-{2-[4-(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}脒

[1691] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.03分钟);

[1692] 质量(ESI,Pos.):522(M+H)⁺;

[1693] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 4.03(s,3H),6.61(d,1H),7.23(d,2H),7.39(dd,1H),7.63(d,1H),8.10-8.16(m,3H),8.57(s,1H),8.59(s,1H),8.71(s,2H),8.93(d,1H),9.58(s,1H)。

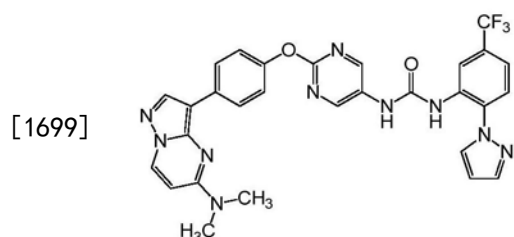
[1694] 实施例21-37:1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脒



[1696] TLC:Rf 0.32(氯仿:甲醇=19:1);

[1697] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 3.19(s,6H),6.62(d,1H),7.12-7.17(m,2H),7.46-7.57(m,3H),7.86-7.90(m,1H),8.06-8.11(m,2H),8.22(s,1H),8.37-8.38(m,2H),8.61-8.68(m,5H),9.21(s,1H)。

[1698] 实施例21-38:1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脒



[1700] TLC:Rf 0.30(氯仿:甲醇=19:1);

[1701] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 3.19(s,6H),6.63(d,1H),6.67-6.68(m,1H),7.14-7.17(m,2H),7.52(dd,1H),7.75(d,1H),7.95(d,1H),8.08-8.11(m,2H),8.39(s,1H),8.41(d,1H),8.59(d,1H),8.64(d,1H),8.68(s,2H),9.69(s,1H),9.93(s,1H)。

[1702] 实施例21-39:1-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-3-{2-[4-(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}脒

[1703] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.01分钟);

[1704] 质量(ESI,Pos.):540(M+H)⁺;

[1705] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 4.03(s,3H),6.61(d,1H),7.21-7.26(m,2H),7.39-7.53(m,2H),8.09-8.14(m,2H),8.53(dd,1H),8.59(s,1H),8.73(s,2H),8.93(d,1H),9.02-9.36(br s,2H)。

[1706] 实施例21-40:1-[5-氯-2-(3-吡啶基)苯基]-3-{2-[4-(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}脒

[1707] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.87分钟);

[1708] 质量 (ESI, Pos.) : 565 (M+H)⁺;

[1709] ¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ4.03 (s, 3H), 6.60 (d, 1H), 7.20-7.30 (m, 4H), 7.53 (dd, 1H), 7.81-7.85 (m, 1H), 8.08-8.12 (m, 4H), 8.55-8.64 (m, 5H), 8.93 (d, 1H), 9.18 (s, 1H)。

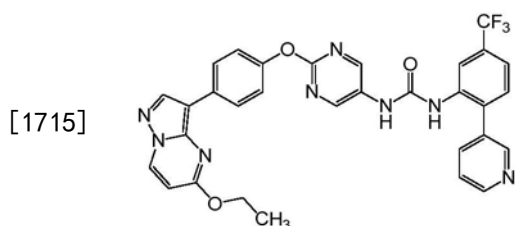
[1710] 实施例21-41: 1-{2-[4-(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[5-(三氟甲基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基]脲

[1711] 纯度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保留时间: 1.09分钟);

[1712] 质量 (ESI, Pos.) : 656 (M+H)⁺;

[1713] ¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ4.03 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 8.09-8.13 (m, 2H), 8.47-8.48 (m, 2H), 8.58 (s, 2H), 8.65 (s, 2H), 8.93 (d, 1H), 9.46 (s, 1H)。

[1714] 实施例21-42: 1-{2-[4-(5-乙氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲



[1716] 纯度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保留时间: 0.98分钟);

[1717] 质量 (ESI, Pos.) : 613 (M+H)⁺;

[1718] ¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ1.40 (t, 3H), 4.49 (q, 2H), 6.58 (d, 1H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.47-7.58 (m, 3H), 7.87-7.91 (m, 1H), 8.05-8.10 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.64-8.68 (m, 4H), 8.92 (d, 1H), 9.23 (s, 1H)。

[1719] 实施例21-43: 1-{2-[4-(5-环丁基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1720] 纯度 (LC-MS/ELSD) : 99% (保留时间: 1.03分钟);

[1721] 质量 (ESI, Pos.) : 623 (M+H)⁺;

[1722] ¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ1.85-2.12 (m, 2H), 2.33-2.42 (m, 4H), 3.73-3.84 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.47-7.58 (m, 3H), 7.87-7.91 (m, 1H), 8.18-8.23 (m, 3H), 8.39 (s, 1H), 8.64-8.68 (m, 5H), 9.01 (d, 1H), 9.23 (s, 1H)。

[1723] 实施例21-44: 1-{2-[4-(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1724] 纯度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保留时间: 1.09分钟);

[1725] 质量 (ESI, Pos.) : 589 (M+H)⁺;

[1726] ¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ4.03 (s, 3H), 6.62 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.58 (dd, 1H), 8.05-8.13 (m, 3H), 8.33 (s, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.93 (d, 1H), 9.66 (s, 1H), 10.00 (s, 1H)。

[1727] 实施例21-45: 1-[5-氯-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]-3-{2-[4-(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}脲

[1728] 纯度 (LC-MS/ELSD) : 99% (保留时间: 1.08分钟);

[1729] 质量 (ESI, Pos.) : 555 (M+H)⁺;

[1730] ¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.03 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.09-8.13 (m, 2H), 8.26 (s, 2H), 8.33 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.93 (d, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.91 (s, 1H)。

[1731] 实施例21-46: 1-(2-{4-[5-(1-氮杂环丁烷基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲

[1732] TLC:Rf 0.24 (氯仿:甲醇=19:1);

[1733] ¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.31-2.44 (m, 2H), 4.10-4.19 (m, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.39-7.59 (d, 7H), 8.03-8.12 (m, 3H), 8.37 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.60-8.66 (m, 3H), 9.37 (s, 1H)。

[1734] 实施例21-47: 1-(2-{4-[5-(1-氮杂环丁烷基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(6-甲基-3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1735] TLC:Rf 0.33 (氯仿:甲醇=19:1);

[1736] ¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.32-2.43 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 4.10-4.19 (m, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.11-7.18 (m, 2H), 7.40-7.51 (m, 3H), 7.76 (dd, 1H), 8.03-8.10 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.41-8.43 (m, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.61-8.69 (m, 3H), 9.25 (s, 1H)。

[1737] 实施例21-48: 1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(6-甲基-3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1738] TLC:Rf 0.30 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=8:4:1);

[1739] ¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.55 (s, 3H), 3.19 (s, 6H), 6.63 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.38-7.52 (m, 3H), 7.76 (dd, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.64 (d, 1H), 9.25 (s, 1H)。

[1740] 实施例21-49: 1-(2-{4-[5-(1-氮杂环丁烷基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[4'-甲基-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲

[1741] TLC:Rf 0.32 (氯仿:甲醇=19:1);

[1742] ¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.30-2.45 (m, 5H), 4.10-4.19 (m, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.11-7.18 (m, 2H), 7.30-7.47 (m, 6H), 8.01-8.10 (m, 3H), 8.37 (s, 1H), 8.42-8.45 (m, 1H), 8.62-8.66 (m, 3H), 9.39 (s, 1H)。

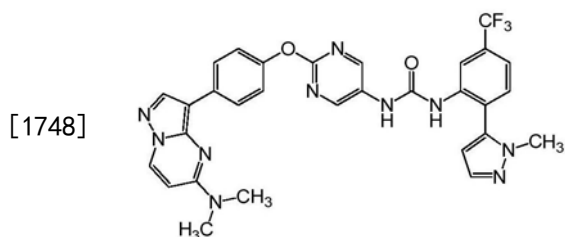
[1743] 实施例21-50: 1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-苯基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]脲

[1744] 纯度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保留时间: 1.01分钟);

[1745] 质量 (ESI, Pos.) : 612 (M+H)⁺;

[1746] ¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.19 (s, 6H), 6.63 (d, 1H), 7.12-7.19 (m, 2H), 7.51-7.68 (m, 5H), 8.05-8.13 (m, 2H), 8.36-8.47 (m, 2H), 8.62-8.67 (m, 3H), 8.71-8.73 (m, 1H), 8.75-8.78 (m, 1H), 9.45 (s, 1H)。

[1747] 实施例21-51: 1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲



[1749] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.98分钟);

[1750] 质量(ESI,Pos.):615(M+H)⁺;

[1751] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ3.19(s,6H),3.65(s,3H),6.45(d,1H),6.63(d,1H),7.13-7.19(m,2H),7.44-7.54(m,2H),7.62(d,1H),8.06-8.14(m,3H),8.38(s,1H),8.56(s,1H),8.63-8.68(m,3H),9.47(s,1H)。

[1752] 实施例21-52:1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1753] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.04分钟);

[1754] 质量(ESI,Pos.):615(M+H)⁺;

[1755] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ2.37(s,3H),3.19(s,6H),6.45(d,1H),6.63(d,1H),7.14-7.21(m,2H),7.48(dd,1H),7.69(d,1H),8.07-8.14(m,2H),8.28(d,1H),8.39(s,1H),8.57(d,1H),8.63-8.70(m,3H),9.80(s,1H),9.89(s,1H)。

[1756] 实施例21-53:1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-{5-(三氟甲基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}脲

[1757] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.07分钟);

[1758] 质量(ESI,Pos.):669(M+H)⁺;

[1759] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ3.19(s,6H),6.63(d,1H),7.10-7.20(m,3H),7.58(dd,1H),7.70(d,1H),8.07-8.14(m,2H),8.38(s,1H),8.45-8.50(m,2H),8.57(s,1H),8.63-8.67(m,3H),9.45(s,1H)。

[1760] 实施例21-54:1-[2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]-3-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)脲

[1761] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.06分钟);

[1762] 质量(ESI,Pos.):635(M+H)⁺;

[1763] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ3.19(s,6H),6.63(d,1H),7.14-7.20(m,2H),7.53(dd,1H),7.70(d,1H),8.06-8.14(m,3H),8.39(s,1H),8.56-8.71(m,5H),9.09(s,1H),9.78(s,1H)。

[1764] 实施例21-55:1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-{5-(三氟甲基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯基}脲

[1765] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.02分钟);

[1766] 质量(ESI,Pos.):670(M+H)⁺;

[1767] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ3.19(s,6H),6.63(d,1H),7.13-7.20(m,2H),7.60-7.65(m,1H),7.81(d,1H),8.05-8.14(m,2H),8.38(s,1H),8.50(d,1H),8.57-8.68(m,4H),9.21(s,1H),9.33(s,1H)。

[1768] 实施例21-56:1-[5-氯-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]-3-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)脲

- [1769] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.02分钟);
- [1770] 质量(ESI,Pos.):568(M+H)⁺;
- [1771] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 3.19(s,6H),6.63(d,1H),7.13-7.21(m,2H),7.29(dd,1H),7.80(d,1H),8.07-8.14(m,2H),8.26(s,2H),8.32(d,1H),8.38(s,1H),8.64(d,1H),8.68(s,2H),9.36(s,1H),9.90(s,1H)。
- [1772] 实施例21-57:1-[5-氯-2-(3-吡啶基)苯基]-3-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)脒
- [1773] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.83分钟);
- [1774] 质量(ESI,Pos.):578(M+H)⁺;
- [1775] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 3.19(s,6H),6.62(d,1H),7.15(d,2H),7.21-7.30(m,2H),7.49-7.55(m,1H),7.80-7.85(m,1H),8.06-8.12(m,4H),8.38(s,1H),8.56-8.66(m,5H),9.17(s,1H)。
- [1776] 实施例21-58:1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(1H-吡唑-1-基)-4-(三氟甲基)苯基]脒
- [1777] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.02分钟);
- [1778] 质量(ESI,Pos.):601(M+H)⁺;
- [1779] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 3.19(s,6H),6.60-6.68(m,2H),7.16(d,2H),7.74(dd,1H),7.80-7.85(m,1H),7.92-7.95(m,1H),8.10(d,2H),8.37-8.46(m,3H),8.61-8.69(m,3H),9.55(s,1H),9.94(s,1H)。
- [1780] 实施例21-59:1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]脒
- [1781] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.00分钟);
- [1782] 质量(ESI,Pos.):553(M+H)⁺;
- [1783] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 3.16(s,6H),6.62(d,1H),7.17(d,2H),7.54(d,1H),7.70(d,1H),8.06-8.16(m,2H),8.32-8.42(m,2H),8.64(d,1H),8.72(s,2H),9.17(s,1H),9.40(s,1H)。
- [1784] 实施例21-60:1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[3-(三氟甲基)苯基]脒
- [1785] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.97分钟);
- [1786] 质量(ESI,Pos.):535(M+H)⁺;
- [1787] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 3.19(s,6H),6.63(d,1H),7.17(d,2H),7.32(d,1H),7.51(t,1H),7.62(d,1H),7.97(s,1H),8.10(d,2H),8.39(s,1H),8.64(d,1H),8.70(s,2H),8.96(s,1H),9.31(s,1H)。
- [1788] 实施例21-61:1-[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]-3-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)脒
- [1789] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.03分钟);
- [1790] 质量(ESI,Pos.):569(M+H)⁺;
- [1791] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 3.19(s,6H),6.63(d,1H),7.17(d,2H),7.39(d,1H),7.72(d,1H),8.11(d,2H),8.39(s,1H),8.57(d,1H),8.65(d,1H),8.72(s,2H),8.78(s,1H),9.69(s,

1H)。

[1792] 实施例21-62:1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1793] TLC:Rf 0.18(己烷:乙酸乙酯=1:4)；

[1794] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.32 (s, 3H), 3.19 (s, 6H), 6.62 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.37 (d, 2H), 8.64 (d, 1H), 8.71 (s, 2H), 9.30 (s, 1H)。

[1795] 实施例21-63:1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1796] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.99分钟)；

[1797] 质量(ESI, Pos.):553 (M+H)⁺；

[1798] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.19 (s, 6H), 6.62 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.36-7.43 (m, 1H), 7.45-7.54 (m, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.49-8.56 (m, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.71 (s, 2H), 9.08 (s, 1H), 9.27 (s, 1H)。

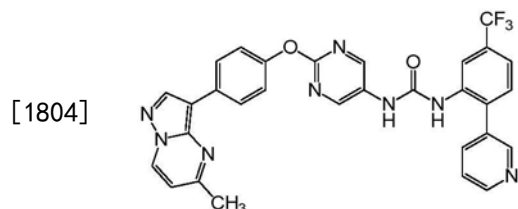
[1799] 实施例21-64:1-(2,4-二氯苯基)-3-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)脲

[1800] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.01分钟)；

[1801] 质量(ESI, Pos.):535 (M+H)⁺；

[1802] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.19 (s, 6H), 6.62 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.09 (d, 2H), 8.13 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.56 (s, 1H)。

[1803] 实施例21-65:1-{2-[4-(5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲



[1805] TLC:Rf 0.43(二氯甲烷:甲醇=9:1)；

[1806] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.60 (s, 3H), 6.99 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.45-7.59 (m, 3H), 7.89 (d, 1H), 8.14 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.61-8.72 (m, 5H), 9.00 (d, 1H), 9.23 (s, 1H)。

[1807] 实施例21-66:1-(2-{4-[5-(乙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

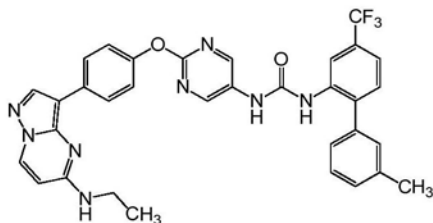
[1808] TLC:Rf 0.31(氯仿:甲醇=19:1)；

[1809] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.22 (t, 3H), 3.38-3.47 (m, 2H), 6.26 (d, 1H), 7.11-7.18 (m, 2H), 7.46-7.65 (m, 4H), 7.86-7.92 (m, 1H), 8.04-8.11 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.37-8.41 (m, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.61-8.69 (m, 4H), 9.22 (s, 1H)。

[1810] 实施例21-67:1-(2-{4-[5-(乙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧

啉基)-3-[3'-甲基-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲

[1811]



[1812] TLC:Rf 0.36(氯仿:甲醇=19:1);

[1813] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.22 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.36-3.48 (m, 2H), 6.26 (d, 1H), 7.11-7.46 (m, 8H), 7.60 (t, 1H), 8.00-8.11 (m, 3H), 8.30 (s, 1H), 8.42-8.48 (m, 2H), 8.63 (s, 2H), 9.39 (s, 1H)。

实施例21-68:1-(2-{4-[5-(1-氮杂环丁烷基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1815] TLC:Rf 0.43(氯仿:甲醇=19:1);

[1816] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.32-2.44 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 4.10-4.20 (m, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.61-7.66 (m, 1H), 8.04-8.11 (m, 3H), 8.38 (s, 1H), 8.61-8.67 (m, 2H), 8.73 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 10.27 (s, 1H)。

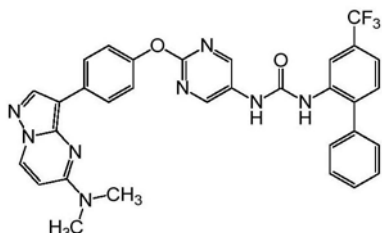
实施例21-69:1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1818] TLC:Rf 0.48(乙酸乙酯);

[1819] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.19 (s, 6H), 3.38 (s, 3H), 6.63 (d, 1H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.61-7.69 (m, 1H), 8.05-8.15 (m, 3H), 8.39 (s, 1H), 8.63-8.68 (m, 2H), 8.73 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 10.27 (s, 1H)。

实施例21-70:1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲

[1821]



[1822] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.09分钟);

[1823] 质量(ESI, Pos.):611 (M+H)⁺;

[1824] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.19 (s, 6H), 6.62 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.40-7.58 (m, 7H), 8.06-8.12 (m, 3H), 8.38 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.61-8.66 (m, 3H), 9.36 (s, 1H)。

实施例21-71:1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[4'-甲基-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲

[1826] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.13分钟);

[1827] 质量(ESI, Pos.):625 (M+H)⁺;

[1828] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.39 (s, 3H), 3.19 (s, 6H), 6.62 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.28-7.47

(m, 6H), 8.03 (s, 1H), 8.09 (d, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.61-8.66 (m, 3H), 9.39 (s, 1H)。

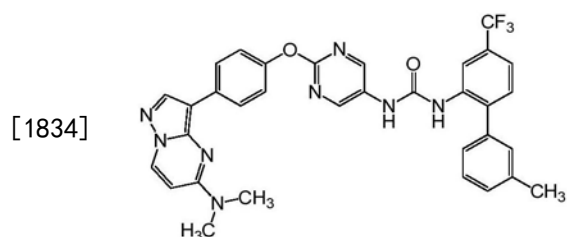
[1829] 实施例21-72:1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[4'-乙基-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲

[1830] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.16分钟);

[1831] 质量(ESI, Pos.):639 (M+H)⁺;

[1832] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ1.24 (t, 3H), 2.68 (q, 2H), 3.19 (s, 6H), 6.62 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.35-7.49 (m, 6H), 8.03-8.12 (m, 3H), 8.38 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.61-8.66 (m, 3H), 9.38 (s, 1H)。

[1833] 实施例21-73:1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[3'-甲基-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲



[1835] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.13分钟);

[1836] 质量(ESI, Pos.):625 (M+H)⁺;

[1837] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ2.38 (s, 3H), 3.19 (s, 6H), 6.62 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.19-7.32 (m, 3H), 7.36-7.47 (m, 3H), 8.02 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.66 (s, 1H), 9.40 (s, 1H)。

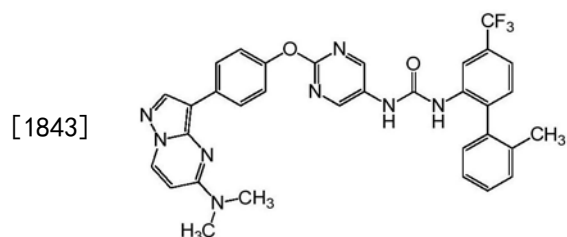
[1838] 实施例21-74:1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[3'-乙基-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲

[1839] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.17分钟);

[1840] 质量(ESI, Pos.):639 (M+H)⁺;

[1841] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ1.22 (t, 3H), 2.68 (q, 2H), 3.19 (s, 6H), 6.62 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.22-7.36 (m, 3H), 7.40-7.49 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.66 (d, 1H), 9.38 (s, 1H)。

[1842] 实施例21-75:1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2'-甲基-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲



[1844] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.14分钟);

[1845] 质量(ESI, Pos.):625 (M+H)⁺;

[1846] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ2.04 (s, 3H), 3.19 (s, 6H), 6.62 (d, 1H), 7.10-7.22 (m, 3H),

7.26-7.46 (m, 5H), 7.70 (s, 1H), 8.09 (d, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.62 (s, 2H), 8.65 (s, 1H), 9.42 (s, 1H)。

[1847] 实施例21-76:1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[3',4'-二甲基-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲

[1848] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.17分钟);

[1849] 质量(ESI,Pos.):639(M+H)⁺;

[1850] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.29(s,6H),3.19(s,6H),6.62(d,1H),7.12-7.19(m,3H),7.19-7.22(m,1H),7.30(d,1H),7.36(d,1H),7.42(dd,1H),8.00(s,1H),8.09(d,2H),8.38(s,1H),8.44-8.48(m,1H),8.62-8.67(m,3H),9.42(s,1H)。

[1851] 实施例21-77:1-(2-{4-[5-(甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(甲基磺酰基)-4-(三氟甲基)苯基]脲

[1852] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.93分钟);

[1853] 质量(ESI,Pos.):599(M+H)⁺;

[1854] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.93(d,3H),3.41(s,3H),6.27(d,1H),7.17(d,2H),7.56-7.67(m,1H),8.03-8.17(m,4H),8.32(s,1H),8.43-8.55(m,2H),8.73(s,2H),9.03(s,1H),10.33(s,1H)。

[1855] 实施例21-78:1-(2-{4-[5-(甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2'-甲基-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲

[1856] TLC:Rf 0.38(氯仿:甲醇=19:1);

[1857] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.04(s,3H),2.92(d,3H),6.28(d,1H),7.11-7.45(m,8H),7.56-7.73(m,2H),8.06-8.13(m,2H),8.31(s,1H),8.46(d,1H),8.51-8.54(m,1H),8.62(s,2H),9.42(s,1H)。

[1858] 实施例21-79:1-(2-{4-[5-(甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1859] TLC:Rf 0.30(氯仿:甲醇=19:1);

[1860] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.92(d,3H),6.27(d,1H),7.11-7.18(m,2H),7.46-7.65(m,4H),7.89(dt,1H),8.06-8.14(m,2H),8.23(s,1H),8.31(s,1H),8.39(s,1H),8.46(d,1H),8.61-8.69(m,4H),9.22(s,1H)。

[1861] 实施例21-80:1-(2-{4-[5-(甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲

[1862] TLC:Rf 0.42(氯仿:甲醇=19:1);

[1863] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.92(d,3H),6.26(d,1H),7.11-7.17(m,2H),7.38-7.64(m,8H),8.04-8.12(m,3H),8.31(s,1H),8.39-8.42(m,1H),8.46(d,1H),8.63(s,2H),9.35(s,1H)。

[1864] 实施例21-81:1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(甲基亚磺酰基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1865] TLC:Rf 0.14(乙酸乙酯);

[1866] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.89(s,3H),3.19(s,6H),6.62(d,1H),7.15(d,2H),7.64(d,1H),7.90(d,1H),8.09(d,2H),8.26(s,1H),8.38(s,1H),8.63(d,1H),8.70(s,2H),9.22(s,

1H), 9.65 (s, 1H)。

[1867] 实施例21-82:1-(2-[4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基]-5-嘧啶基)-3-[3'-(1-羟基乙基)-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲

[1868] 纯度(LC-MS/ELSD):99%(保留时间:1.07分钟);

[1869] 质量(ESI,Pos.):655(M+H)⁺;

[1870] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.36(d,3H),3.19(s,6H),4.74-4.83(m,1H),5.20-5.23(m,1H),6.62(d,1H),7.15(d,2H),7.27-7.36(m,1H),7.38-7.56(m,5H),8.04-8.26(m,3H),8.37(s,1H),8.38(s,1H),8.63(s,2H),8.66(s,1H),9.36(s,1H)。

[1871] 实施例21-83:1-{2-[4-(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(1H-吡唑-1-基)-4-(三氟甲基)苯基]脲

[1872] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.05分钟);

[1873] 质量(ESI,Pos.):588(M+H)⁺;

[1874] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 4.03(s,3H),6.61(d,1H),6.65-6.66(m,1H),7.20-7.25(m,2H),7.73-7.83(m,2H),7.93(d,1H),8.00-8.13(m,2H),8.41-8.44(m,2H),8.58(s,1H),8.69(s,2H),8.93(d,1H),9.56(brs,1H),9.95(brs,1H)。

[1875] 实施例21-84:1-[3-(二氟甲基)苯基]-3-{2-[4-(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}脲

[1876] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.92分钟);

[1877] 质量(ESI,Pos.):504(M+H)⁺;

[1878] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 4.03(s,3H),6.61(d,1H),7.00-7.24(m,4H),7.42(t,1H),7.52(d,1H),7.78(s,1H),8.10-8.13(m,2H),8.59(s,1H),8.71(s,2H),8.90-8.95(m,2H),9.16(s,1H)。

[1879] 实施例21-85:1-(2,5-二氯苯基)-3-{2-[4-(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}脲

[1880] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.04分钟);

[1881] 质量(ESI,Pos.):522(M+H)⁺;

[1882] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 4.03(s,3H),6.61(d,1H),7.12(dd,1H),7.21-7.26(m,2H),7.51(d,1H),8.09-8.14(m,2H),8.26(s,1H),8.59(s,1H),8.63(s,1H),8.72(s,2H),8.93(d,1H),9.66(s,1H)。

[1883] 实施例21-86:1-(2,5-二氟苯基)-3-{2-[4-(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}脲

[1884] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.94分钟);

[1885] 质量(ESI,Pos.):490(M+H)⁺;

[1886] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 4.03(s,3H),6.61(d,1H),6.81-6.89(m,1H),7.21-7.34(m,3H),7.93-8.00(m,1H),8.10-8.14(m,2H),8.59(s,1H),8.72(s,2H),8.92-8.96(m,2H),9.25(s,1H)。

[1887] 实施例21-87:1-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-3-{2-[4-(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}脲

[1888] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.06分钟);

[1889] 质量 (ESI, Pos.) : 556 (M+H)⁺;

[1890] ¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.03 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.00-8.14 (m, 2H), 8.43 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.76 (s, 1H)。

[1891] 实施例21-88: 1-{2-[4-(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1892] 纯度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保留时间: 1.00分钟);

[1893] 质量 (ESI, Pos.) : 603 (M+H)⁺;

[1894] ¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.38 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.62 (d, 1H), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.58-7.71 (m, 2H), 8.08-8.13 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.51-8.60 (m, 2H), 8.67 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.68 (s, 1H)。

[1895] 实施例21-89: 1-[5-氯-2-(1H-吡唑-1-基)苯基]-3-{2-[4-(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}脲

[1896] 纯度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保留时间: 1.05分钟);

[1897] 质量 (ESI, Pos.) : 554 (M+H)⁺;

[1898] ¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.03 (s, 3H), 6.59-6.62 (m, 2H), 7.19-7.24 (m, 3H), 7.51 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.08-8.12 (m, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 8.92 (d, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.87 (s, 1H)。

[1899] 实施例21-90: 1-(2-{4-[5-(3-氧杂环丁烷基氧基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1900] 纯度 (LC-MS/ELSD) : 94% (保留时间: 0.89分钟);

[1901] 质量 (ESI, Pos.) : 641 (M+H)⁺;

[1902] ¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.67-4.71 (m, 2H), 4.99 (t, 2H), 5.71-5.79 (m, 1H), 6.69 (d, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.47-7.58 (m, 3H), 7.83-7.91 (m, 1H), 8.00-8.04 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.64-8.69 (m, 4H), 9.00 (d, 1H), 9.24 (s, 1H)。

[1903] 实施例21-91: 1-[5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-3-{2-[4-(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}脲

[1904] 纯度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保留时间: 0.95分钟);

[1905] 质量 (ESI, Pos.) : 555 (M+H)⁺;

[1906] ¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.03 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.31 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 8.06-8.12 (m, 3H), 8.27 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.58 (s, 1H)。

[1907] 实施例21-92: 1-(2-{4-[5-(1-氮杂环丁烷基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-{5-(三氟甲基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}脲

[1908] 纯度 (LC-MS/ELSD) : 99% (保留时间: 1.10分钟);

[1909] 质量 (ESI, Pos.) : 681 (M+H)⁺;

[1910] ¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.23 (d, 1H), 7.12-7.17 (m, 3H), 7.58 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.04-8.09 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.62-8.65 (m, 3H), 9.45 (s, 1H)。

[1911] 实施例21-93:1-(2-{4-[5-(1-氮杂环丁烷基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1912] 纯度(LC-MS/ELSD):98%(保留时间:1.10分钟);

[1913] 质量(ESI,Pos.):627(M+H)⁺;

[1914] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ2.15(s,3H),2.32-2.42(m,2H),4.15(t,4H),6.24(d,1H),7.15(d,2H),7.49(dd,1H),7.70(d,1H),7.78(s,1H),8.05-8.09(m,2H),8.18(s,1H),8.37(s,1H),8.58(d,1H),8.62-8.68(m,3H),9.82(s,1H),9.94(s,1H)。

[1915] 实施例21-94:1-(2-{4-[5-(1-氮杂环丁烷基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(3-吡啶基)-4-(三氟甲基)苯基]脲

[1916] 纯度(LC-MS/ELSD):97%(保留时间:0.93分钟);

[1917] 质量(ESI,Pos.):624(M+H)⁺;

[1918] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ2.32-2.42(m,2H),4.15(t,4H),6.24(d,1H),7.11-7.16(m,2H),7.53-7.58(m,2H),7.76(dd,1H),7.88-7.92(m,1H),8.06(d,2H),8.23(s,1H),8.28(d,1H),8.37(s,1H),8.62-8.68(m,5H),9.27(s,1H)。

[1919] 实施例21-95:1-(2-{4-[5-(1-氮杂环丁烷基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[5-氯-2-(1H-吡唑-1-基)苯基]脲

[1920] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.03分钟);

[1921] 质量(ESI,Pos.):579(M+H)⁺;

[1922] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ2.32-2.42(m,2H),4.15(t,4H),6.24(d,1H),6.62(t,1H),7.13-7.17(m,2H),7.22(dd,1H),7.51(d,1H),7.89(d,1H),8.04-8.09(m,2H),8.26(d,1H),8.28(d,1H),8.37(s,1H),8.62-8.66(m,3H),9.37(s,1H),9.87(s,1H)。

[1923] 实施例21-96:1-(2-{4-[5-(1-氮杂环丁烷基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[5-氯-2-(3-吡啶基)苯基]脲

[1924] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.86分钟);

[1925] 质量(ESI,Pos.):590(M+H)⁺;

[1926] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ2.32-2.42(m,2H),4.15(t,4H),6.24(d,1H),7.11-7.16(m,2H),7.23(dd,1H),7.28(d,1H),7.53(dd,1H),7.80-7.85(m,1H),8.04-8.12(m,4H),8.37(s,1H),8.59-8.65(m,5H),9.17(s,1H)。

[1927] 实施例21-97:1-(2-{4-[5-(1-氮杂环丁烷基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1928] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.08分钟);

[1929] 质量(ESI,Pos.):614(M+H)⁺;

[1930] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ2.32-2.42(m,2H),4.15(t,4H),6.24(d,1H),7.13-7.18(m,2H),7.58(dd,1H),8.05-8.09(m,3H),8.32(s,2H),8.38(s,1H),8.62-8.66(m,2H),8.69(s,2H),9.66(s,1H),9.99(s,1H)。

[1931] 实施例21-98:1-(2-{4-[5-(1-氮杂环丁烷基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]脲

[1932] 纯度(LC-MS/ELSD):96%(保留时间:0.94分钟);

[1933] 质量(ESI,Pos.):580(M+H)⁺;

[1934] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.31 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 8.05-8.08 (m, 3H), 8.27 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.59-8.65 (m, 4H), 9.57 (s, 1H)。

[1935] 实施例21-99:1-(2-{4-[5-(1-氮杂环丁烷基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[5-氯-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]脲

[1936] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.06分钟);

[1937] 质量(ESI,Pos.):580(M+H)⁺;

[1938] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.05-8.09 (m, 2H), 8.26 (s, 2H), 8.33 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.68 (s, 2H), 9.36 (s, 1H), 9.90 (s, 1H)。

[1939] 实施例21-100:1-(2-{4-[5-(1-氮杂环丁烷基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1940] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.03分钟);

[1941] 质量(ESI,Pos.):581(M+H)⁺;

[1942] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.14-7.19 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.05-8.09 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.78 (s, 1H), 9.69 (s, 1H)。

[1943] 实施例21-101:1-(2-{4-[5-(1-氮杂环丁烷基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1944] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.00分钟);

[1945] 质量(ESI,Pos.):565(M+H)⁺;

[1946] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.38-7.53 (m, 2H), 8.04-8.09 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.71 (s, 2H), 9.08 (s, 1H), 9.27 (s, 1H)。

[1947] 实施例21-102:1-(2-{4-[5-(1-氮杂环丁烷基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1948] 纯度(LC-MS/ELSD):99%(保留时间:1.03分钟);

[1949] 质量(ESI,Pos.):561(M+H)⁺;

[1950] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 2.32-2.42 (m, 5H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.05-8.09 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.37-8.38 (m, 2H), 8.64 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.31 (s, 1H)。

[1951] 实施例21-103:1-(2-{4-[5-(1-氮杂环丁烷基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-(2,5-二氯苯基)脲

[1952] 纯度(LC-MS/ELSD):97%(保留时间:1.06分钟);

[1953] 质量(ESI,Pos.):547(M+H)⁺;

[1954] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.10-7.18 (m, 3H), 7.50 (d, 1H), 8.05-8.09 (m, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.63-8.71 (m, 4H), 9.66 (s, 1H)。

[1955] 实施例21-104:1-(2-{4-[5-(1-氮杂环丁烷基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-(2,5-二氯苯基)脲

基}-5-嘧啶基)-3-(2,4-二氯苯基)脲

[1956] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.02分钟);

[1957] 质量(ESI,Pos.):547(M+H)⁺;

[1958] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.32-2.42(m,2H),4.15(t,4H),6.24(d,1H),7.13-7.17(m,2H),7.38(dd,1H),7.63(d,1H),8.04-8.09(m,2H),8.14(d,1H),8.37(s,1H),8.56(brs,1H),8.66(d,1H),8.70(s,2H),9.57(brs,1H)。

[1959] 实施例21-105:1-(2-{4-[5-(1-氮杂环丁烷基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-(2,5-二氟苯基)脲

[1960] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.93分钟);

[1961] 质量(ESI,Pos.):515(M+H)⁺;

[1962] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.32-2.42(m,2H),4.15(t,4H),6.24(d,1H),6.81-6.88(m,1H),7.13-7.18(m,2H),7.25-7.34(m,1H),7.94-8.00(m,1H),8.05-8.09(m,2H),8.38(s,1H),8.64(d,1H),8.70(s,2H),8.95(s,1H),9.25(s,1H)。

[1963] 实施例21-106:1-(2-{4-[5-(1-氮杂环丁烷基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[3-(二氟甲基)苯基]脲

[1964] 纯度(LC-MS/ELSD):99%(保留时间:0.90分钟);

[1965] 质量(ESI,Pos.):529(M+H)⁺;

[1966] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.32-2.42(m,2H),4.15(t,4H),6.24(d,1H),6.81-7.19(m,4H),7.41(t,1H),7.51(d,1H),7.77(s,1H),8.05-8.09(m,2H),8.38(s,1H),8.64(d,1H),8.70(s,2H),8.89(s,1H),9.16(s,1H)。

[1967] 实施例21-107:1-{6-[4-(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-3-吡啶基}-3-[2-(3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1968] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.96分钟);

[1969] 质量(ESI,Pos.):598(M+H)⁺;

[1970] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 4.02(s,3H),6.60(d,1H),6.99(d,1H),7.10-7.15(m,2H),7.45-7.58(m,3H),7.87-7.91(m,1H),7.97(dd,1H),8.07-8.09(m,4H),8.42(s,1H),8.56(s,1H),8.64-8.69(m,2H),8.92(d,1H),9.16(s,1H)。

[1971] 实施例21-108:1-{6-[4-(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-3-吡啶基}-3-[2-(1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1972] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.08分钟);

[1973] 质量(ESI,Pos.):587(M+H)⁺;

[1974] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 4.02(s,3H),6.60(d,1H),6.66-6.68(m,1H),7.01(d,1H),7.11-7.16(m,2H),7.49(dd,1H),7.73(d,1H),7.94(d,1H),7.99(dd,1H),8.06-8.11(m,2H),8.16(d,1H),8.40(d,1H),8.56(s,1H),8.60(s,1H),8.92(d,1H),9.54(s,1H),9.80(s,1H)。

[1975] 实施例21-109:1-{6-[4-(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-3-吡啶基}-3-{5-(三氟甲基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}脲

[1976] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.13分钟);

[1977] 质量(ESI,Pos.):655(M+H)⁺;

[1978] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 4.02 (s, 3H) , 6.60 (d, 1H) , 7.01 (d, 1H) , 7.12-7.15 (m, 3H) , 7.55 (dd, 1H) , 7.68 (d, 1H) , 7.96 (dd, 1H) , 8.07-8.13 (m, 3H) , 8.43 (s, 1H) , 8.47 (d, 1H) , 8.52 (d, 1H) , 8.56 (s, 1H) , 8.92 (d, 1H) , 9.38 (s, 1H) 。

[1979] 实施例21-110:1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1980] 纯度(LC-MS/ELSD) : 100% (保留时间: 1.06分钟) ;

[1981] 质量(ESI, Pos.) : 615 (M+H)⁺ 。

[1982] 实施例21-111:1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(3-吡啶基)-4-(三氟甲基)苯基]脲

[1983] 纯度(LC-MS/ELSD) : 100% (保留时间: 0.89分钟) ;

[1984] 质量(ESI, Pos.) : 612 (M+H)⁺ ;

[1985] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 3.19 (s, 6H) , 6.63 (d, 1H) , 7.12-7.19 (m, 2H) , 7.52-7.60 (m, 2H) , 7.75 (dd, 1H) , 7.90 (dt, 1H) , 8.07-8.13 (m, 2H) , 8.22 (s, 1H) , 8.28 (d, 1H) , 8.38 (s, 1H) , 8.62-8.70 (m, 5H) , 9.26 (s, 1H) 。

[1986] 实施例21-112:1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(甲基磺酰基)-4-(三氟甲基)苯基]脲

[1987] TLC:Rf 0.50 (乙酸乙酯) ;

[1988] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 3.32 (s, 6H) , 3.41 (s, 3H) , 6.63 (d, 1H) , 7.15-7.22 (m, 2H) , 8.04-8.15 (m, 4H) , 8.39 (s, 1H) , 8.48-8.55 (m, 1H) , 8.65 (d, 1H) , 8.73 (s, 2H) , 9.03 (s, 1H) , 10.33 (s, 1H) 。

[1989] 实施例21-113:1-(2-{4-[5-(1-氮杂环丁烷基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(甲基磺酰基)-4-(三氟甲基)苯基]脲

[1990] TLC:Rf 0.37 (氯仿:甲醇=19:1) ;

[1991] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 2.31-2.42 (m, 2H) , 3.41 (s, 3H) , 4.12-4.18 (m, 4H) , 6.24 (d, 1H) , 7.10-7.19 (m, 2H) , 8.01-8.11 (m, 4H) , 8.37 (s, 1H) , 8.49 (d, 1H) , 8.63 (d, 1H) , 8.73 (s, 2H) , 9.02 (s, 1H) , 10.32 (s, 1H) 。

[1992] 实施例21-114:1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(5-甲基-3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1993] 纯度(LC-MS/ELSD) : 100% (保留时间: 0.89分钟) ;

[1994] 质量(ESI, Pos.) : 626 (M+H)⁺ ;

[1995] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 2.38 (s, 3H) , 3.19 (s, 6H) , 6.63 (d, 1H) , 7.13-7.19 (m, 2H) , 7.44-7.53 (m, 2H) , 7.69-7.73 (m, 1H) , 8.07-8.13 (m, 2H) , 8.18 (s, 1H) , 8.38 (s, 1H) , 8.42-8.45 (m, 2H) , 8.51-8.54 (m, 1H) , 8.63-8.67 (m, 3H) , 9.25 (s, 1H) 。

[1996] 实施例21-115:1-(2-{4-[5-(1-氮杂环丁烷基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(5-甲基-3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[1997] 纯度(LC-MS/ELSD) : 99% (保留时间: 0.90分钟) ;

[1998] 质量(ESI, Pos.) : 638 (M+H)⁺ ;

[1999] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 2.32-2.47 (m, 5H) , 4.12-4.19 (m, 4H) , 6.24 (d, 1H) , 7.12-7.18 (m, 2H) , 7.43-7.53 (m, 2H) , 7.70-7.73 (m, 1H) , 8.04-8.10 (m, 2H) , 8.18 (s, 1H) , 8.37 (s, 1H) ,

8.42-8.46 (m, 2H), 8.51-8.54 (m, 1H), 8.63-8.66 (m, 3H), 9.26 (s, 1H)。

[2000] 实施例21-116:1-(2-{4-[5-(1-氮杂环丁烷基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[3',4'-二甲基-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲

[2001] 纯度(LC-MS/ELSD):99%(保留时间:1.19分钟);

[2002] 质量(ESI,Pos.):651(M+H)⁺;

[2003] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ2.30(s,6H),2.33-2.44(m,2H),4.11-4.19(m,4H),6.24(d,1H),7.12-7.18(m,3H),7.20-7.22(m,1H),7.28-7.46(m,3H),8.00(s,1H),8.04-8.10(m,2H),8.37(s,1H),8.45-8.48(m,1H),8.62-8.66(m,3H),9.42(s,1H)。

[2004] 实施例21-117:1-(2-{4-[5-(1-氮杂环丁烷基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[3'-甲基-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲

[2005] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.15分钟);

[2006] 质量(ESI,Pos.):637(M+H)⁺;

[2007] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ2.32-2.43(m,5H),4.11-4.20(m,4H),6.24(d,1H),7.12-7.18(m,2H),7.20-7.32(m,3H),7.37-7.48(m,3H),8.00-8.11(m,3H),8.37(s,1H),8.43-8.46(m,1H),8.63-8.66(m,3H),9.41(s,1H)。

[2008] 实施例21-118:1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(甲基磺酰基)苯基]脲

[2009] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.86分钟);

[2010] 质量(ESI,Pos.):545(M+H)⁺;

[2011] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ3.19(s,6H),3.28(s,3H),6.63(d,1H),7.14-7.20(m,2H),7.27(td,1H),7.65-7.71(m,1H),7.85(dd,1H),8.09-8.18(m,3H),8.39(s,1H),8.65(d,1H),8.72-8.78(m,3H),10.09(s,1H)。

[2012] 实施例21-119:1-(2-{4-[5-(甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[2013] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.92分钟);

[2014] 质量(ESI,Pos.):599(M+H)⁺;

[2015] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ2.93(d,3H),3.38(s,3H),6.27(d,1H),7.17(d,2H),7.56-7.68(m,2H),8.03-8.18(m,3H),8.32(s,1H),8.47(d,1H),8.63(s,1H),8.73(s,2H),8.96(s,1H),10.28(s,1H)。

[2016] 实施例21-120:1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(乙基磺酰基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[2017] TLC:Rf 0.24(己烷:乙酸乙酯=1:4);

[2018] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ1.14(t,3H),3.18(s,6H),3.45(q,2H),6.61(d,1H),7.16(d,2H),7.62(dd,1H),8.01(d,1H),8.10(d,2H),8.38(s,1H),8.61-8.67(m,2H),8.72(s,2H),8.99(s,1H),10.28(s,1H)。

[2019] 实施例21-121:1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(甲基磺基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[2020] TLC:Rf 0.28(乙酸乙酯);

[2021] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ2.53(s,3H),3.19(s,6H),6.62(d,1H),7.16(d,2H),7.40(dd,

1H), 7.54 (d, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.19 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.62 (s, 1H)。

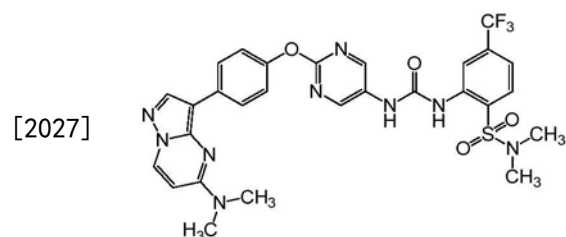
[2022] 实施例21-122:1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[5-氟-2-(甲基磺酰基)苯基]脲

[2023] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.93分钟);

[2024] 质量(ESI, Pos.):599 (M+H)⁺;

[2025] ¹H-NMR (DMSO-d₆):δ3.20 (s, 6H), 3.30 (s, 3H), 6.63 (d, 1H), 7.09-7.21 (m, 3H), 7.91 (dd, 1H), 8.08-8.17 (m, 3H), 8.39 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 10.26 (s, 1H)。

[2026] 实施例21-123:2-[[2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基]氨基甲酰基]氨基]-N,N-二甲基-4-(三氟甲基)苯磺酰胺



[2028] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.04分钟);

[2029] 质量(ESI, Pos.):642 (M+H)⁺;

[2030] ¹H-NMR (DMSO-d₆):δ2.75 (s, 6H), 3.19 (s, 6H), 6.63 (d, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.11 (d, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 10.28 (s, 1H)。

[2031] 实施例21-124:2-[[2-{4-[5-(1-氮杂环丁烷基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基]氨基甲酰基]氨基]-N,N-二甲基-4-(三氟甲基)苯磺酰胺

[2032] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.06分钟);

[2033] 质量(ESI, Pos.):654 (M+H)⁺;

[2034] ¹H-NMR (DMSO-d₆):δ2.31-2.44 (m, 2H), 2.75 (s, 6H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.08 (d, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 10.28 (s, 1H)。

[2035] 实施例21-125:2-[[2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基]氨基甲酰基]氨基]-4-氟-N,N-二甲基苯磺酰胺

[2036] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.98分钟);

[2037] 质量(ESI, Pos.):592 (M+H)⁺。

[2038] 实施例21-126:1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[3'-(羟基甲基)-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲

[2039] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.04分钟);

[2040] 质量(ESI, Pos.):641 (M+H)⁺;

[2041] ¹H-NMR (DMSO-d₆):δ3.19 (s, 6H), 4.58 (d, 2H), 5.28 (t, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.37-7.56 (m, 4H), 8.04 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.62-8.68 (m, 3H), 9.39 (s, 1H)。

[2042] 实施例21-127:1-(2-{4-[5-(1-氮杂环丁烷基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[3'-(羟基甲基)-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲

[2043] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.05分钟);

[2044] 质量(ESI,Pos.):653(M+H)⁺;

[2045] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ2.37(quint,2H),4.15(t,4H),4.58(d,2H),5.30(t,1H),6.24(s,1H),7.14(d,2H),7.24-7.56(m,6H),8.02-8.09(m,3H),8.37(s,1H),8.42(s,1H),8.60-8.63(m,3H),9.38(s,1H)。

[2046] 实施例21-128:1-(2-{4-[5-(1-氮杂环丁烷基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[3'-(羟基乙基)-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲

[2047] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.08分钟);

[2048] 质量(ESI,Pos.):667(M+H)⁺;

[2049] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ1.36(d,3H),2.37(quint,2H),4.15(t,4H),4.75-4.82(m,1H),5.21(d,1H),6.24(d,1H),7.14(d,2H),7.29-7.34(m,1H),7.38-7.53(m,5H),8.02-8.10(m,3H),8.37(s,2H),8.62-8.64(m,3H),9.37(s,1H)。

[2050] 实施例21-129:1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[3'-(2-羟基-2-丙基)-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲

[2051] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.06分钟);

[2052] 质量(ESI,Pos.):669(M+H)⁺。

[2053] 实施例21-130:1-[3'-(羟基甲基)-4-(三氟甲基)-2-联苯基]-3-{2-[4-(5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}脲

[2054] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.02分钟);

[2055] 质量(ESI,Pos.):612(M+H)⁺;

[2056] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ2.60(s,3H),4.58(d,2H),5.28(t,1H),6.98(d,1H),7.23(d,2H),7.30(d,1H),7.34-7.56(m,5H),8.05(s,1H),8.14(d,2H),8.42(d,1H),8.65(s,2H),8.66(s,1H),9.00(d,1H),9.40(s,1H)。

[2057] 实施例21-131:1-[3'-(1-羟基乙基)-4-(三氟甲基)-2-联苯基]-3-{2-[4-(5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}脲

[2058] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.04分钟);

[2059] 质量(ESI,Pos.):626(M+H)⁺;

[2060] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ1.36(d,3H),2.60(s,3H),4.74-4.83(m,1H),5.21(d,1H),6.98(d,1H),7.23(d,2H),7.27-7.35(m,1H),7.39-7.52(m,5H),8.07(s,1H),8.10-8.17(m,2H),8.37(s,1H),8.64(s,2H),8.66(s,1H),9.00(d,1H),9.38(s,1H)。

[2061] 实施例21-132:1-[3'-(2-羟基-2-丙基)-4-(三氟甲基)-2-联苯基]-3-{2-[4-(5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}脲

[2062] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.06分钟);

[2063] 质量(ESI,Pos.):640(M+H)⁺;

[2064] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ1.45(s,6H),2.60(s,3H),5.07(s,1H),6.98(d,1H),7.23(d,2H),7.24-7.31(m,1H),7.41-7.59(m,5H),8.08(s,1H),8.11-8.18(m,2H),8.34(s,1H),8.64(s,2H),8.66(s,1H),9.00(d,1H),9.37(s,1H)。

[2065] 实施例21-133:1-[2-[4-(5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基]-3-[5-(三氟甲基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基]脲

[2066] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.09分钟);

[2067] 质量(ESI,Pos.):640(M+H)⁺;

[2068] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ2.60(s,3H),6.98(d,1H),7.12(d,1H),7.23(d,2H),7.58(dd,1H),7.70(d,1H),8.14(d,2H),8.47(s,2H),8.57(s,1H),8.63-8.67(m,3H),9.00(d,1H),9.46(s,1H)。

[2069] 实施例21-134:1-[2-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基)苯基]-3-(2-{4-[5-(3-氧杂环丁烷基氧基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)脲

[2070] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.97分钟);

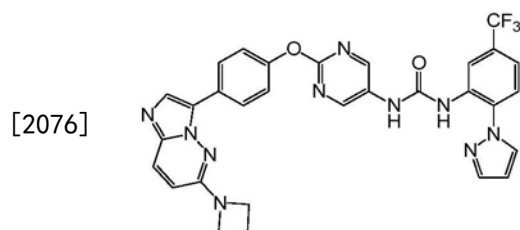
[2071] 质量(ESI,Pos.):642(M+H)⁺;

[2072] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ3.38(s,3H),4.63-4.76(m,2H),4.96-5.04(m,2H),5.76(quint,1H),6.70(d,1H),7.26(d,2H),7.64(d,1H),7.99-8.11(m,3H),8.59-8.64(m,2H),8.75(s,2H),8.93-9.03(m,2H),10.29(s,1H)。

[2073] 实施例22

[2074] 进行与实施例7类似的操作,用由6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪制备的相应的胺化合物代替由5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶制备的实施例19,且用实施例3制备的化合物或相应的氨基甲酸酯或异氰酸酯化合物代替实施例3制备的化合物,得到具有以下物理性质的本发明化合物。

[2075] 实施例22-1:1-(2-(1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(6-(氮杂环丁烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲



[2077] TLC:Rf 0.50(乙酸乙酯:甲醇=9:1);

[2078] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ2.32-2.42(m,2H),4.08(t,4H),6.64-6.68(m,2H),7.27(d,2H),7.51(d,1H),7.74(d,1H),7.88(d,1H),7.95(s,2H),8.21(d,2H),8.40(d,1H),8.58(s,1H),8.69(s,2H),9.69(s,1H),9.95(s,1H)。

[2079] 实施例22-2:1-(2-(4-(6-(氮杂环丁烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

[2080] TLC:Rf 0.52(乙酸乙酯:甲醇=9:1);

[2081] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ2.32-2.42(m,2H),4.08(t,4H),6.66(d,1H),7.24-7.27(m,2H),7.47-7.58(m,3H),7.87-7.95(m,3H),8.20-8.23(m,3H),8.38(s,1H),8.65-8.68(m,4H),9.24(s,1H)。

[2082] 实施例22-3:1-(2-(4-(6-(氮杂环丁烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

[2083] TLC:Rf 0.28(氯仿:甲醇=19:1);

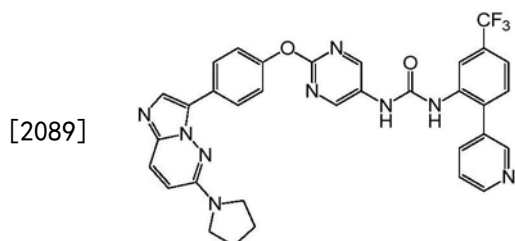
[2084] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.33-2.43 (m, 2H) , 4.06-4.12 (m, 4H) , 6.67 (d, 1H) , 7.25-7.36 (m, 3H) , 7.52 (t, 1H) , 7.62 (d, 1H) , 7.90 (d, 1H) , 7.96-7.99 (m, 2H) , 8.19-8.26 (m, 2H) , 8.73 (s, 2H) , 8.99 (s, 1H) , 9.31 (s, 1H) 。

[2085] 实施例22-4:1-(2-(4-(6-(氮杂环丁烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-苯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)脲

[2086] TLC:Rf 0.34 (氯仿:甲醇=19:1) ;

[2087] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.33-2.43 (m, 2H) , 4.06-4.11 (m, 4H) , 6.68 (d, 1H) , 7.25-7.29 (m, 2H) , 7.53-7.61 (m, 3H) , 7.64-7.69 (m, 2H) , 7.90 (d, 1H) , 7.97 (s, 1H) , 8.20-8.25 (m, 2H) , 8.43 (s, 1H) , 8.69 (s, 2H) , 8.72-8.75 (m, 1H) , 8.76-8.79 (m, 1H) , 9.47 (s, 1H) 。

[2088] 实施例22-5:1-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(6-(吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲



[2090] TLC:Rf 0.59 (乙酸乙酯:甲醇=9:1) ;

[2091] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.96-2.01 (m, 4H) , 3.47-3.52 (m, 4H) , 6.87 (d, 1H) , 7.25-7.28 (m, 2H) , 7.50-7.58 (m, 3H) , 7.85-7.94 (m, 3H) , 8.23-8.28 (m, 3H) , 8.39 (s, 1H) , 8.65-8.68 (m, 4H) , 9.24 (s, 1H) 。

[2092] 实施例22-6:1-(2-(4-(6-(吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

[2093] TLC:Rf 0.40 (乙酸乙酯) ;

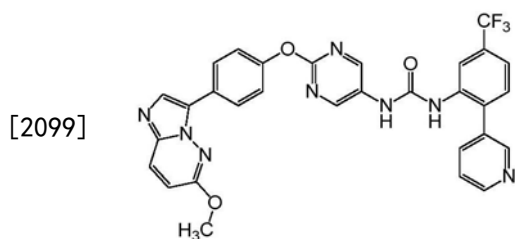
[2094] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.96-2.02 (m, 4H) , 3.47-3.54 (m, 4H) , 6.88 (d, 1H) , 7.26-7.36 (m, 3H) , 7.53 (t, 1H) , 7.61 (dd, 1H) , 7.87 (d, 1H) , 7.95-7.99 (m, 2H) , 8.28 (d, 2H) , 8.73 (s, 2H) , 8.98 (s, 1H) , 9.31 (s, 1H) 。

[2095] 实施例22-7:1-(2-苯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-(2-(4-(6-(吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

[2096] TLC:Rf 0.50 (乙酸乙酯:甲醇=9:1) ;

[2097] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.96-2.03 (m, 4H) , 3.46-3.55 (m, 4H) , 6.87 (d, 1H) , 7.27 (d, 2H) , 7.52-7.69 (m, 5H) , 7.86 (d, 1H) , 7.94 (s, 1H) , 8.26 (d, 2H) , 8.40-8.44 (m, 1H) , 8.67-8.78 (m, 4H) , 9.45 (s, 1H) 。

[2098] 实施例22-8:1-(2-(4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲



[2100] TLC:Rf 0.27 (乙酸乙酯:甲醇=9:1);

[2101] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 4.01 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.47-7.58 (m, 3H), 7.87-7.91 (m, 1H), 8.07-8.10 (m, 2H), 8.20-8.24 (m, 3H), 8.39 (s, 1H), 8.65-8.69 (m, 4H), 9.25 (s, 1H)。

[2102] 实施例22-9:1-(2-(1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

[2103] TLC:Rf 0.68 (乙酸乙酯:甲醇=9:1);

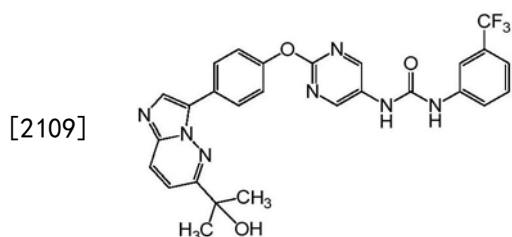
[2104] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 4.02 (s, 3H), 6.68 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.07-8.10 (m, 2H), 8.21-8.24 (m, 2H), 8.41 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 8.71 (s, 2H), 9.70 (s, 1H), 9.97 (s, 1H)。

[2105] 实施例22-10:1-(2-(4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

[2106] TLC:Rf 0.59 (乙酸乙酯:甲醇=9:1);

[2107] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 4.02 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.31-7.34 (m, 3H), 7.51 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.07-8.10 (m, 2H), 8.21-8.24 (m, 2H), 8.74 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)。

[2108] 实施例22-11:1-(2-(4-(6-(2-羟基丙-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲



[2110] TLC:Rf 0.20 (氯仿:甲醇=19:1);

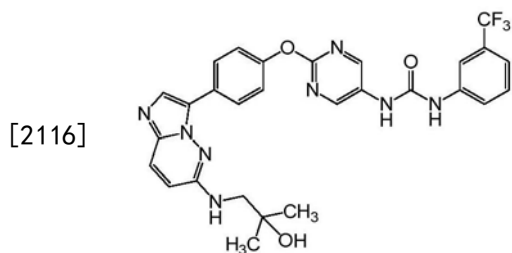
[2111] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.59 (s, 6H), 5.61 (s, 1H), 7.31-7.38 (m, 3H), 7.50-7.64 (m, 3H), 7.97-8.00 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.22-8.28 (m, 3H), 8.75 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 9.32 (s, 1H)。

[2112] 实施例22-12:1-(2-(4-(6-(1-羟基乙基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

[2113] TLC:Rf 0.19 (氯仿:甲醇=19:1);

[2114] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.49 (d, 3H), 4.85-4.93 (m, 1H), 5.74 (d, 1H), 7.31-7.37 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.60-7.65 (m, 1H), 7.97-8.00 (m, 1H), 8.18-8.25 (m, 4H), 8.75 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 9.32 (s, 1H)。

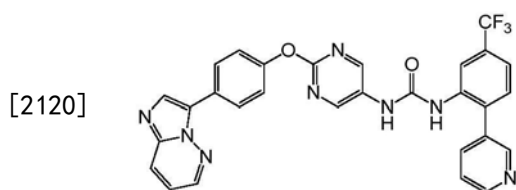
[2115] 实施例22-13:1-(2-(4-(6-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲



[2117] TLC:Rf 0.35 (乙酸乙酯:甲醇=9:1);

[2118] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.19 (s, 6H), 3.27 (d, 2H), 4.57 (s, 1H), 6.87-6.90 (m, 2H), 7.26-7.34 (m, 3H), 7.51 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.20-8.25 (m, 2H), 8.73 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)。

[2119] 实施例22-14:1-(2-(4-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲



[2121] TLC:Rf 0.50 (乙酸乙酯:甲醇=19:1);

[2122] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.26-7.34 (m, 3H), 7.47-7.58 (m, 3H), 7.87-7.93 (m, 1H), 8.15-8.28 (m, 5H), 8.38 (s, 1H), 8.63-8.70 (m, 5H), 9.24 (s, 1H)。

[2123] 实施例22-15:1-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

[2124] TLC:Rf 0.45 (乙酸乙酯);

[2125] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.27-7.38 (m, 4H), 7.59-7.65 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.16-8.28 (m, 4H), 8.58 (s, 1H), 8.63-8.73 (m, 4H), 9.66 (s, 1H)。

[2126] 实施例22-16:1-(2-(1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

[2127] TLC:Rf 0.38 (己烷:乙酸乙酯=1:2);

[2128] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.67-6.72 (m, 1H), 7.26-7.40 (m, 3H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.95-8.00 (m, 1H), 8.16-8.30 (m, 4H), 8.40-8.45 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.64-8.68 (m, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.70 (s, 1H), 9.96 (s, 1H)。

[2129] 实施例22-17:1-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

[2130] TLC:Rf 0.27 (乙酸乙酯);

[2131] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.28-7.43 (m, 4H), 7.74 (d, 1H), 8.16-8.27 (m, 4H), 8.56 (dd, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.78 (s, 1H), 9.72 (s, 1H)。

[2132] 实施例22-18:1-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

[2133] TLC:Rf 0.30 (乙酸乙酯);

[2134] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.27-7.54 (m, 5H), 8.16-8.27 (m, 4H), 8.53 (dd, 1H), 8.63 (dd, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.08 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)。

[2135] 实施例22-19:1-(2-(4-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-甲基-5-(三氟甲基)苯基)脲

[2136] TLC:Rf 0.43 (乙酸乙酯);

[2137] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.32 (s, 3H), 7.27-7.41 (m, 6H), 8.17-8.26 (m, 6H), 8.64 (dd, 1H), 8.75 (s, 2H)。

[2138] 实施例22-20:1-(2-(4-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

[2139] TLC:Rf 0.47 (乙酸乙酯);

[2140] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.27-7.36 (m, 4H), 7.51 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.17-8.26 (m, 4H), 8.64 (d, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)。

[2141] 实施例22-21:1-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

[2142] TLC:Rf 0.22 (乙酸乙酯);

[2143] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.22-7.37 (m, 4H), 7.62 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.15-8.27 (m, 4H), 8.26 (d, 1H), 8.63 (dd, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.12 (s, 1H), 9.52 (s, 1H)。

[2144] 实施例22-22:1-(2-(4-(6-(氮杂环丁烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)脲

[2145] TLC:Rf 0.57 (乙酸乙酯:甲醇=9:1; CHROMATOREX NH TLC PLATE);

[2146] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.08 (t, 4H), 6.67 (d, 1H), 7.27-7.30 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.88-7.91 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.21-8.24 (m, 2H), 8.44 (d, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.82 (br s, 1H), 9.76 (brs, 1H)。

[2147] 实施例22-23:1-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

[2148] TLC:Rf 0.53 (乙酸乙酯:甲醇=9:1);

[2149] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 4.02 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.07-8.10 (m, 2H), 8.21-8.24 (m, 2H), 8.43 (d, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 9.78 (s, 1H)。

[2150] 实施例22-24:1-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

[2151] TLC:Rf 0.33 (乙酸乙酯);

[2152] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.31 (dd, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.88-7.92 (m, 1H), 8.17-8.28 (m, 4H), 8.43 (d, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 9.78 (s, 1H)。

[2153] 实施例22-25:1-(2-(4-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲

[2154] TLC:Rf 0.20 (己烷:乙酸乙酯=1:3);

[2155] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.28 (dd, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.61-7.69 (m, 4H), 8.16-8.28 (m,

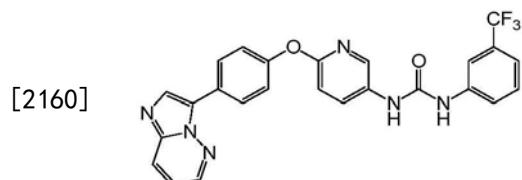
4H), 8.64 (d, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 9.37 (s, 1H)。

[2156] 实施例22-26: 1-(2-(4-(6-(氮杂环丁烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3,5-二氟苯基)脲

[2157] TLC:Rf 0.25 (乙酸乙酯);

[2158] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.76-6.85 (m, 1H), 7.19 (dd, 2H), 7.27-7.35 (m, 3H), 8.17-8.27 (m, 4H), 8.64 (dd, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.15 (s, 1H), 9.46 (s, 1H)。

[2159] 实施例22-27: 1-(6-(4-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基)吡啶-3-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲



[2161] TLC:Rf 0.51 (乙酸乙酯);

[2162] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.07 (d, 1H), 7.22-7.31 (m, 4H), 7.50 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.97-8.00 (m, 1H), 8.03 (dd, 1H), 8.14-8.25 (m, 5H), 8.63 (dd, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.14 (s, 1H)。

[2163] 实施例22-28: 1-{2-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[2164] 纯度(LC-MS/ELSD): 96% (保留时间: 0.87分钟);

[2165] 质量(ESI, Pos.): 602 (M+H)⁺;

[2166] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.65 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 6.45 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 8.07-8.23 (m, 5H), 8.56 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 9.50 (s, 1H)。

[2167] 实施例22-29: 1-{2-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(3-甲基-1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[2168] 纯度(LC-MS/ELSD): 99% (保留时间: 0.94分钟);

[2169] 质量(ESI, Pos.): 602 (M+H)⁺;

[2170] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.37 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.45 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.49 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.07-8.11 (m, 2H), 8.23-8.25 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.71 (s, 2H), 9.81 (s, 1H), 9.93 (s, 1H)。

[2171] 实施例22-30: 1-{2-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(4-甲基-1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[2172] 纯度(LC-MS/ELSD): 96% (保留时间: 0.95分钟);

[2173] 质量(ESI, Pos.): 602 (M+H)⁺;

[2174] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.14 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.49 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.07-8.11 (m, 2H), 8.19-8.24 (m, 3H), 8.57 (d, 1H), 8.71 (s, 2H), 9.84 (s, 1H), 9.98 (s, 1H)。

[2175] 实施例22-31: 1-{2-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(3-吡啶基)-4-(三氟甲基)苯基]脲

[2176] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.78分钟);

[2177] 质量(ESI,Pos.):599(M+H)⁺;

[2178] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ4.01(s,3H),6.95(d,1H),7.31(d,2H),7.54-7.57(m,2H),7.76(dd,1H),7.88-7.92(m,1H),8.07-8.10(m,2H),8.20-8.29(m,4H),8.65-8.69(m,4H),9.30(s,1H)。

[2179] 实施例22-32:1-{2-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]脲

[2180] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.87分钟);

[2181] 质量(ESI,Pos.):536(M+H)⁺;

[2182] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ2.32(s,3H),4.02(s,3H),6.95(d,1H),7.29-7.34(m,3H),7.42(d,1H),8.08-8.11(m,2H),8.20-8.25(m,2H),8.28(s,1H),8.38(s,1H),8.75(s,2H),9.34(s,1H)。

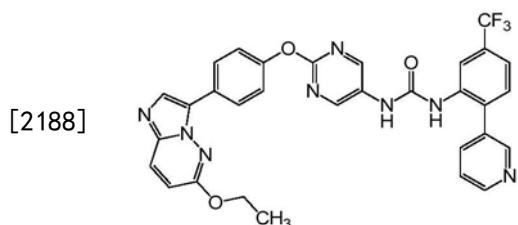
[2183] 实施例22-33:1-{2-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-{5-(三氟甲基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}脲

[2184] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.97分钟);

[2185] 质量(ESI,Pos.):656(M+H)⁺;

[2186] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ4.01(s,3H),6.93(d,1H),7.12(s,1H),7.31(d,2H),7.58(d,1H),7.70(d,1H),8.07-8.10(m,2H),8.21(d,2H),8.47(s,2H),8.59(s,1H),8.67(s,2H),9.49(s,1H)。

[2187] 实施例22-34:1-{2-[4-(6-乙氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲



[2189] 纯度(LC-MS/ELSD):99%(保留时间:0.86分钟);

[2190] 质量(ESI,Pos.):613(M+H)⁺;

[2191] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ1.41(t,3H),4.40(q,2H),6.92(d,1H),7.28-7.32(m,2H),7.47-7.58(m,3H),7.87-7.91(m,1H),8.05-8.09(m,2H),8.16-8.20(m,2H),8.24(s,1H),8.38(s,1H),8.64-8.68(m,4H),9.24(s,1H)。

[2192] 实施例22-35:1-(2-{4-[6-(3-氧杂环丁烷基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[2193] 纯度(LC-MS/ELSD):99%(保留时间:0.79分钟);

[2194] 质量(ESI,Pos.):641(M+H)⁺;

[2195] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ4.70(dd,2H),4.95(t,2H),5.62-5.71(m,1H),7.02(d,1H),7.32-7.36(m,2H),7.36-7.59(m,3H),7.87-7.91(m,1H),8.06-8.10(m,3H),8.15(d,1H),8.25(s,1H),8.39(s,1H),8.65-8.69(m,4H),9.26(s,1H)。

[2196] 实施例22-36:1-{2-[4-(6-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-

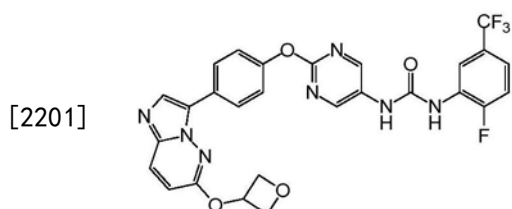
3-[2-(3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[2197] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.76分钟);

[2198] 质量(ESI,Pos.):583(M+H)⁺;

[2199] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.59(s,3H),7.19(d,1H),7.29-7.34(m,2H),7.47-7.58(m,3H),7.87-7.91(m,1H),8.09(d,1H),8.16-8.24(m,4H),8.39(s,1H),8.64-8.69(m,4H),9.25(s,1H)。

[2200] 实施例22-37:1-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-3-(2-{4-[6-(3-氧杂环丁烷基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)脲



[2202] TLC:Rf 0.31(氯仿:甲醇=19:1);

[2203] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 4.70(dd,2H),4.96(dd,2H),5.63-5.71(m,1H),7.03(d,1H),7.34-7.55(m,4H),8.06-8.13(m,3H),8.15(d,1H),8.53(dd,1H),8.76(s,2H),9.13(s,1H),9.32(s,1H)。

[2204] 实施例22-38:1-[3'-(2-羟基-2-丙基)-4-(三氟甲基)-2-联苯基]-3-(2-{4-[6-(3-氧杂环丁烷基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)脲

[2205] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.94分钟);

[2206] 质量(ESI,Pos.):698(M+H)⁺;

[2207] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.45(s,6H),4.70(dd,2H),4.95(dd,2H),5.07(s,1H),5.61-5.72(m,1H),7.02(d,1H),7.29(d,1H),7.35(d,2H),7.41-7.60(m,5H),8.03-8.19(m,5H),8.34(s,1H),8.67(s,2H),9.39(s,1H)。

[2208] 实施例22-39:1-{2-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(1H-吡唑-1-基)-4-(三氟甲基)苯基]脲

[2209] 纯度(LC-MS/ELSD):98%(保留时间:0.91分钟);

[2210] 质量(ESI,Pos.):588(M+H)⁺;

[2211] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 4.01(s,3H),6.65-6.66(m,1H),6.95(d,1H),7.32(d,2H),7.75(d,1H),7.83(s,1H),7.94(d,1H),8.07-8.11(m,2H),8.22(d,2H),8.41-8.44(m,2H),8.71(s,2H),9.57(s,1H),9.98(s,1H)。

[2212] 实施例22-40:1-[3-(二氟甲基)苯基]-3-{2-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}脲

[2213] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.77分钟);

[2214] 质量(ESI,Pos.):504(M+H)⁺;

[2215] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 4.02(s,3H),6.82-7.19(m,3H),7.31-7.35(m,2H),7.42(t,1H),7.52(d,1H),7.78(s,1H),8.08-8.11(m,2H),8.20-8.25(m,2H),8.74(s,2H),8.92(s,1H),9.17(s,1H)。

[2216] 实施例22-41:1-[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]-3-{2-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]

哒嗪-3-基) 苯氧基]-5-嘧啶基} 脲

[2217] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.91分钟);

[2218] 质量(ESI,Pos.):556(M+H)⁺;

[2219] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 4.02(s,3H),6.95(d,1H),7.31-7.36(m,2H),7.40(dd,1H),7.73(d,1H),8.08-8.11(m,2H),8.21-8.25(m,2H),8.57(d,1H),8.76(s,2H),8.79(s,1H),9.72(s,1H)。

实施例22-42:1-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-3-{2-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基) 苯氧基]-5-嘧啶基} 脲

[2221] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.87分钟);

[2222] 质量(ESI,Pos.):540(M+H)⁺;

[2223] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 4.02(s,3H),6.95(d,1H),7.31-7.36(m,2H),7.38-7.54(m,2H),8.08-8.11(m,2H),8.20-8.25(m,2H),8.53(dd,1H),8.75(s,2H),9.10(d,1H),9.31(s,1H)。

实施例22-43:1-(2,5-二氯苯基)-3-{2-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基) 苯氧基]-5-嘧啶基} 脲

[2225] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.89分钟);

[2226] 质量(ESI,Pos.):522(M+H)⁺;

[2227] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 4.02(s,3H),6.95(d,1H),7.11(dd,1H),7.31-7.35(m,2H),7.50(d,1H),8.07-8.10(m,2H),8.20-8.26(m,3H),8.64(s,1H),8.74(s,2H),9.68(s,1H)。

实施例22-44:1-(2,4-二氯苯基)-3-{2-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基) 苯氧基]-5-嘧啶基} 脲

[2229] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.89分钟);

[2230] 质量(ESI,Pos.):522(M+H)⁺;

[2231] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 4.02(s,3H),6.95(d,1H),7.31-7.35(m,2H),7.39(dd,1H),7.64(d,1H),8.07-8.11(m,2H),8.14(d,1H),8.20-8.25(m,2H),8.58(s,1H),8.74(s,2H),9.60(s,1H)。

实施例22-45:1-(2,5-二氟苯基)-3-{2-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基) 苯氧基]-5-嘧啶基} 脲

[2233] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.79分钟);

[2234] 质量(ESI,Pos.):490(M+H)⁺;

[2235] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 4.02(s,3H),6.81-6.90(m,1H),6.95(d,1H),7.26-7.35(m,3H),7.94-8.00(m,1H),8.08-8.12(m,2H),8.20-8.25(m,2H),8.74(s,2H),8.97(s,1H),9.28(s,1H)。

实施例22-46:1-{2-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基) 苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[2237] 纯度(LC-MS/ELSD):99%(保留时间:0.86分钟);

[2238] 质量(ESI,Pos.):603(M+H)⁺;

[2239] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.38(s,3H),4.01(s,3H),6.95(d,1H),7.30-7.34(m,2H),7.59(dd,1H),7.70(d,1H),8.07-8.10(m,2H),8.20-8.24(m,2H),8.39(s,1H),8.60(s,1H),8.69

(s, 2H), 8.76 (s, 1H), 9.70 (s, 1H)。

[2240] 实施例22-47:1-[5-氯-2-(1H-吡唑-1-基)苯基]-3-{2-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基]-5-噻啶基}脲

[2241] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.88分钟);

[2242] 质量(ESI, Pos.):554 (M+H)⁺;

[2243] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 4.01 (s, 3H), 6.61-6.63 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.07-8.10 (m, 2H), 8.19-8.24 (m, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.69 (s, 2H), 9.37 (s, 1H), 9.89 (s, 1H)。

[2244] 实施例22-48:1-[5-氯-2-(3-吡啶基)苯基]-3-{2-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基]-5-噻啶基}脲

[2245] 纯度(LC-MS/ELSD):77%(保留时间:0.75分钟);

[2246] 质量(ESI, Pos.):565 (M+H)⁺;

[2247] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 4.02 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.22-7.34 (m, 4H), 7.54 (dd, 1H), 7.80-7.85 (m, 1H), 8.07-8.23 (m, 6H), 8.59-8.66 (m, 4H), 9.20 (brs, 1H)。

[2248] 实施例22-49:1-{6-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基]-3-吡啶基}-3-[2-(3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[2249] 纯度(LC-MS/ELSD):98%(保留时间:0.83分钟);

[2250] 质量(ESI, Pos.):598 (M+H)⁺;

[2251] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 4.00 (s, 3H), 6.94 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.45-7.59 (m, 3H), 7.87-7.91 (m, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.06-8.21 (m, 6H), 8.42 (s, 1H), 8.64-8.69 (m, 2H), 9.18 (s, 1H)。

[2252] 实施例22-50:1-{6-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基]-3-吡啶基}-3-[2-(1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[2253] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.95分钟);

[2254] 质量(ESI, Pos.):587 (M+H)⁺;

[2255] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 4.01 (s, 3H), 6.67-6.68 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.00-8.10 (m, 3H), 8.18-8.21 (m, 3H), 8.40 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.83 (s, 1H)。

[2256] 实施例22-51:1-{6-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基]-3-吡啶基}-3-{5-(三氟甲基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}脲

[2257] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:1.01分钟);

[2258] 质量(ESI, Pos.):655 (M+H)⁺;

[2259] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 4.01 (s, 3H), 6.94 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.55 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.01-8.21 (m, 5H), 8.45-8.52 (m, 3H), 9.40 (s, 1H)。

[2260] 实施例22-52:1-(2-{4-[6-(3-氧杂环丁烷基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]苯氧基}-5-噻啶基)-3-[3-(三氟甲基)苯基]脲

[2261] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.84分钟);

[2262] 质量(ESI, Pos.):564 (M+H)⁺;

[2263] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 4.68-4.72 (m, 2H) , 4.93-4.98 (m, 2H) , 5.63-5.72 (m, 1H) , 7.02 (d, 1H) , 7.31-7.40 (m, 3H) , 7.51 (t, 1H) , 7.61 (d, 1H) , 7.96-8.00 (m, 1H) , 8.07-8.17 (m, 4H) , 8.74 (s, 2H) , 9.00 (s, 1H) , 9.32 (s, 1H) 。

[2264] 实施例22-53:1-[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]-3-(2-{4-[6-(3-氧杂环丁烷基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)脲

[2265] 纯度(LC-MS/ELSD) : 100% (保留时间: 0.90分钟) ;

[2266] 质量(ESI, Pos.) : 598 (M+H)⁺ ;

[2267] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 4.68-4.73 (m, 2H) , 4.93-4.99 (m, 2H) , 5.63-5.72 (m, 1H) , 7.03 (d, 1H) , 7.35-7.43 (m, 3H) , 7.73 (d, 1H) , 8.07-8.17 (m, 4H) , 8.57 (d, 1H) , 8.76 (s, 2H) , 8.80 (s, 1H) , 9.73 (s, 1H) 。

[2268] 实施例22-54:1-[2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]-3-(2-{4-[6-(3-氧杂环丁烷基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)脲

[2269] 纯度(LC-MS/ELSD) : 100% (保留时间: 0.86分钟) ;

[2270] 质量(ESI, Pos.) : 578 (M+H)⁺ ;

[2271] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.32 (s, 3H) , 4.67-4.74 (m, 2H) , 4.93-4.99 (m, 2H) , 5.63-5.71 (m, 1H) , 7.03 (d, 1H) , 7.27-7.45 (m, 4H) , 8.07-8.18 (m, 4H) , 8.27-8.30 (m, 1H) , 8.39 (s, 1H) , 8.76 (s, 2H) , 9.35 (s, 1H) 。

[2272] 实施例22-55:1-(2,4-二氯苯基)-3-(2-{4-[6-(3-氧杂环丁烷基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)脲

[2273] 纯度(LC-MS/ELSD) : 100% (保留时间: 0.87分钟) ;

[2274] 质量(ESI, Pos.) : 564 (M+H)⁺ ;

[2275] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 4.67-4.74 (m, 2H) , 4.92-5.00 (m, 2H) , 5.63-5.72 (m, 1H) , 7.03 (d, 1H) , 7.34-7.43 (m, 3H) , 7.64 (dd, 1H) , 8.06-8.19 (m, 5H) , 8.59 (s, 1H) , 8.75 (s, 2H) , 9.61 (s, 1H) 。

[2276] 实施例22-56:1-(5-氯-2-甲基苯基)-3-(2-{4-[6-(3-氧杂环丁烷基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)脲

[2277] 纯度(LC-MS/ELSD) : 100% (保留时间: 0.84分钟) ;

[2278] 质量(ESI, Pos.) : 544 (M+H)⁺ ;

[2279] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.22 (s, 3H) , 4.70 (dd, 2H) , 4.96 (dd, 2H) , 5.63-5.72 (m, 1H) , 6.98-7.05 (m, 2H) , 7.20 (d, 1H) , 7.36 (d, 2H) , 7.98 (d, 1H) , 8.05-8.19 (m, 4H) , 8.27 (s, 1H) , 8.75 (s, 2H) , 9.31 (s, 1H) 。

[2280] 实施例22-57:1-(2,5-二氟苯基)-3-(2-{4-[6-(3-氧杂环丁烷基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)脲

[2281] 纯度(LC-MS/ELSD) : 99% (保留时间: 0.81分钟) ;

[2282] 质量(ESI, Pos.) : 532 (M+H)⁺ ;

[2283] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 4.70 (dd, 2H) , 4.96 (dd, 2H) , 5.62-5.72 (m, 1H) , 6.81-6.92 (m, 1H) , 7.03 (d, 1H) , 7.23-7.32 (m, 1H) , 7.38 (d, 2H) , 7.93-8.01 (m, 1H) , 8.04-8.19 (m, 4H) , 8.75 (s, 2H) , 8.98 (s, 1H) , 9.29 (s, 1H) 。

[2284] 实施例22-58:1-[5-甲基-2-(甲基磺酰基)苯基]-3-(2-{4-[6-(3-氧杂环丁烷基

氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]苯氧基]-5-嘧啶基)脲

[2285] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.77分钟);

[2286] 质量(ESI,Pos.):588(M+H)⁺;

[2287] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.37(s,3H),3.24(s,3H),4.71(dd,2H),4.96(dd,2H),5.62-5.72(m,1H),7.03(d,1H),7.12(d,1H),7.37(d,2H),7.73(d,1H),7.99(s,1H),8.05-8.20(m,4H),8.73(s,1H),8.77(s,2H),10.13(s,1H)。

[2288] 实施例22-59:1-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-3-(2-{4-[6-(3-氧杂环丁烷基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]苯氧基]-5-嘧啶基)脲

[2289] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.83分钟);

[2290] 质量(ESI,Pos.):608(M+H)⁺;

[2291] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 3.32(s,3H),4.70(dd,2H),4.95(dd,2H),5.63-5.71(m,1H),7.03(d,1H),7.23-7.31(m,3H),7.85(d,1H),8.03-8.19(m,4H),8.33(d,1H),8.77(s,2H),8.88(s,1H),10.14(s,1H)。

[2292] 实施例22-60:1-[5-氟-2-(甲基磺酰基)苯基]-3-(2-{4-[6-(3-氧杂环丁烷基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]苯氧基]-5-嘧啶基)脲

[2293] 纯度(LC-MS/ELSD):99%(保留时间:0.79分钟);

[2294] 质量(ESI,Pos.):592(M+H)⁺;

[2295] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 3.32(s,3H),4.71(dd,2H),4.96(dd,2H),5.62-5.72(m,1H),7.03(d,1H),7.20-7.30(m,1H),7.37(d,2H),7.92(dd,1H),8.03-8.20(m,5H),8.76(s,2H),8.95(s,1H),10.30(s,1H)。

[2296] 实施例22-61:1-[2-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基)苯基]-3-(2-{4-[6-(3-氧杂环丁烷基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]苯氧基]-5-嘧啶基)脲

[2297] 纯度(LC-MS/ELSD):98%(保留时间:0.87分钟);

[2298] 质量(ESI,Pos.):642(M+H)⁺;

[2299] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 3.39(s,3H),4.70(dd,2H),4.95(dd,2H),5.62-5.73(m,1H),7.03(d,1H),7.37(d,2H),7.64(d,1H),8.03-8.20(m,5H),8.63(s,1H),8.77(s,2H),8.98(s,1H),10.32(s,1H)。

[2300] 实施例22-62:1-[2-(甲基磺酰基)苯基]-3-(2-{4-[6-(3-氧杂环丁烷基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]苯氧基]-5-嘧啶基)脲

[2301] 纯度(LC-MS/ELSD):93%(保留时间:0.73分钟);

[2302] 质量(ESI,Pos.):574(M+H)⁺;

[2303] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 3.28(s,3H),4.70(dd,2H),4.96(dd,2H),5.62-5.73(m,1H),7.03(d,1H),7.25-7.33(m,1H),7.37(d,2H),7.62-7.72(m,1H),7.85(dd,1H),8.04-8.20(m,5H),8.77(s,3H),10.14(s,1H)。

[2304] 实施例22-63:2-[(2-[4-(6-乙氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基]氨基甲酰基)氨基]-N,N-二甲基-4-(三氟甲基)苯磺酰胺

[2305] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.99分钟);

[2306] 质量(ESI,Pos.):643(M+H)⁺;

[2307] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.41(t,3H),2.76(s,6H),4.42(q,2H),6.92(d,1H),7.33(d,

2H), 7.60 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.05-8.10 (m, 2H), 8.20 (d, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 10.31 (s, 1H)。

[2308] 实施例22-64:1-[2-[4-(6-乙氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基]-3-[2-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

[2309] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.94分钟);

[2310] 质量(ESI,Pos.):614(M+H)⁺;

[2311] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ1.41(t,3H),3.38(s,3H),4.42(q,2H),6.93(d,1H),7.33(d,2H),7.64(d,1H),8.03-8.26(m,3H),8.20(d,2H),8.63(s,1H),8.76(s,2H),8.97(s,1H),10.31(s,1H)。

[2312] 实施例22-65:1-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-3-{2-[4-(6-乙氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}脲

[2313] 纯度(LC-MS/ELSD):100%(保留时间:0.91分钟);

[2314] 质量(ESI,Pos.):580(M+H)⁺;

[2315] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ1.43(t,3H),3.32(s,3H),4.45(q,2H),7.26(d,1H),7.35-7.41(m,3H),7.85(d,1H),8.18(d,2H),8.27(d,1H),8.33(d,1H),8.40(s,1H),8.77(s,2H),8.89(s,1H),10.33(s,1H)。

[2316] 实施例22-66:1-[3'-(羟基甲基)-4-(三氟甲基)-2-联苯基]-3-(2-{4-[6-(3-氧杂环丁烷基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)脲

[2317] 纯度(LC-MS/ELSD):99%(保留时间:1.07分钟);

[2318] 质量(ESI,Pos.):670(M+H)⁺;

[2319] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ4.58(d,2H),4.70(dd,2H),4.95(dd,2H),5.29(t,1H),5.67(quint,1H),7.03(d,1H),7.27-7.56(m,8H),8.04-8.15(m,4H),8.15(d,1H),8.42(d,1H),8.68(s,2H),9.43(s,1H)。

[2320] 实施例22-67:1-[3'-(1-羟基乙基)-4-(三氟甲基)-2-联苯基]-3-(2-{4-[6-(3-氧杂环丁烷基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)脲

[2321] 纯度(LC-MS/ELSD):99%(保留时间:0.94分钟);

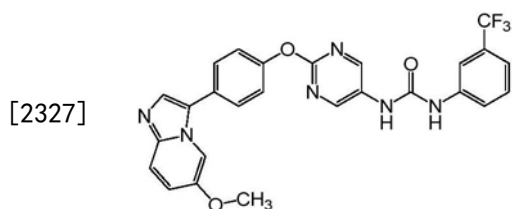
[2322] 质量(ESI,Pos.):684(M+H)⁺;

[2323] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ1.36(d,3H),4.70(dd,2H),4.76-4.83(m,1H),4.95(dd,2H),5.21(d,1H),5.67(quint,1H),7.02(d,1H),7.27-7.56(m,8H),8.03-8.13(m,4H),8.15(d,1H),8.37(s,1H),8.67(s,2H),9.41(s,1H)。

[2324] 实施例23

[2325] 进行与实施例7类似的操作,用由相应的双环杂环化合物制备的相应的胺化合物代替由5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶制备的实施例19,且用实施例3制备的化合物或相应的氨基甲酸酯或异氰酸酯化合物代替实施例3制备的化合物,得到具有以下物理性质的本发明化合物。

[2326] 实施例23-1:1-(2-(4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲



[2328] TLC:Rf 0.52 (乙酸乙酯:甲醇=9:1);

[2329] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.81 (s, 3H), 7.10 (dd, 1H), 7.30-7.37 (m, 3H), 7.52 (t, 1H), 7.54-7.65 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.73-7.77 (m, 2H), 7.98-8.03 (m, 2H), 8.75 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 9.32 (s, 1H)。

[2330] 实施例23-2:1-(2-(4-(6-(2-羟基丙-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

[2331] TLC:Rf 0.26 (氯仿:甲醇=19:1);

[2332] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.48 (s, 6H), 5.30 (s, 1H), 7.30-7.43 (m, 4H), 7.49-7.74 (m, 6H), 7.95-7.99 (m, 1H), 8.50-8.53 (m, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 9.32 (s, 1H)。

[2333] 实施例23-3:1-(2-(1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

[2334] TLC:Rf 0.59 (乙酸乙酯:甲醇=9:1);

[2335] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.67 (t, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.27-7.37 (m, 3H), 7.51 (d, 1H), 7.64-7.77 (m, 5H), 7.95 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.55-8.58 (m, 2H), 8.71 (s, 2H), 9.70 (s, 1H), 9.97 (s, 1H)。

[2336] 实施例23-4:1-(2-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

[2337] TLC:Rf 0.27 (乙酸乙酯);

[2338] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.95-7.00 (m, 1H), 7.27-7.36 (m, 3H), 7.48-7.60 (m, 3H), 7.64-7.72 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.88 (dt, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.65-8.69 (m, 4H), 9.25 (s, 1H)。

[2339] 实施例23-5:1-(2-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

[2340] TLC:Rf 0.46 (乙酸乙酯);

[2341] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.95-7.05 (m, 1H), 7.28-7.38 (m, 4H), 7.52 (t, 1H), 7.60-7.74 (m, 4H), 7.78 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.02 (s, 1H), 9.34 (s, 1H)。

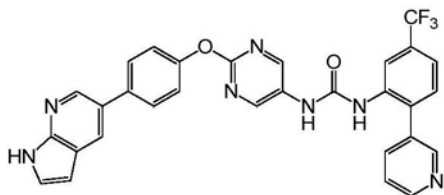
[2342] 实施例23-6:1-(2-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-苯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)脲

[2343] TLC:Rf 0.29 (乙酸乙酯);

[2344] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.95-7.01 (m, 1H), 7.27-7.37 (m, 3H), 7.54-7.78 (m, 9H), 8.43 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 9.48 (s, 1H)。

[2345] 实施例23-7:1-(2-(4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

[2346]



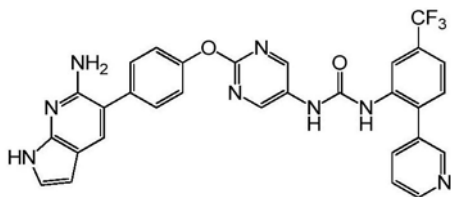
[2347] TLC:Rf 0.23 (乙酸乙酯);

[2348] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.49 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.47-7.58 (m, 4H), 7.73 (d, 2H), 7.90 (d, 1H), 8.19-8.25 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.49-8.51 (m, 1H), 8.65-8.68 (m, 4H), 9.24 (s, 1H), 11.7 (s, 1H)。[2349] 实施例23-8:1-(2-(4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

[2350] TLC:Rf 0.60 (乙酸乙酯);

[2351] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.49-6.50 (m, 1H), 7.26-7.36 (m, 3H), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.50-8.53 (m, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 11.7 (s, 1H)。[2352] 实施例23-9:1-(2-(4-(6-氨基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

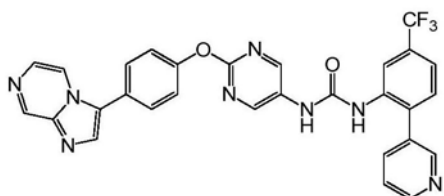
[2353]



[2354] TLC:Rf 0.35 (乙酸乙酯);

[2355] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.19 (s, 2H), 6.20-6.24 (m, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.46-7.58 (m, 6H), 7.88-7.92 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.63-8.68 (m, 4H), 9.23 (s, 1H), 10.9 (s, 1H)。[2356] 实施例23-10:1-(2-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

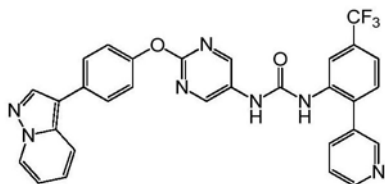
[2357]



[2358] TLC:Rf 0.34 (二氯甲烷:甲醇=9:1);

[2359] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.38 (d, 2H), 7.46-7.59 (m, 3H), 7.78 (d, 2H), 7.85-7.91 (m, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.58-8.69 (m, 5H), 9.13 (d, 1H), 9.25 (s, 1H)。[2360] 实施例23-11:1-(2-(4-(吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

[2361]

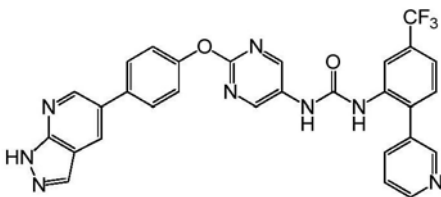


[2362] TLC:Rf 0.29 (乙酸乙酯);

[2363] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.94 (t, 1H), 7.74-7.35 (m, 3H), 7.46-7.58 (m, 3H), 7.71 (d, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.36-8.38 (m, 2H), 8.64-8.74 (m, 5H), 9.22 (s, 1H)。

[2364] 实施例23-12:1-(2-(4-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

[2365]



[2366] TLC:Rf 0.23 (乙酸乙酯);

[2367] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.29 (d, 2H), 7.47-7.58 (m, 3H), 7.79 (d, 2H), 7.87-7.93 (m, 1H), 8.18-8.21 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.64-8.68 (m, 4H), 8.83 (d, 1H), 9.23 (s, 1H), 13.7 (s, 1H)。

[2368] 药理学实验例:

[2369] 药理学实验例1:使用人TrkA-表达细胞测量TrkA激酶抑制活性

[2370] 细胞系统中的TrkA激酶抑制活性是使用表达人TrkA和NFAT-bla的CHO-K1细胞(CellSenser™ TrkA-NFAT-bla CHO-K1细胞, Invitrogen)测量的。

[2371] 测试前一天,将CellSenser™ TrkA-NFAT-bla CHO-K1细胞悬浮于测试培养基中(Opti-MEM1减少血清培养基(Reduced Serum Medium)(Invitrogen),其含有0.5%透析的胎牛血清(Invitrogen)、0.1mM非必需氨基酸(Invitrogen)、1mM丙酮酸钠(Invitrogen)和抗生素(100U/mL青霉素和100 μ g/mL链霉素(Invitrogen)))并置于密度为 2.4×10^4 细胞/40 μ L/孔的96孔澄清底板上(Corning, Catalogue No.:3882)。在这些孔中,仅加入40 μ L/孔的测试培养基(无细胞)。测试当天,将10mM本发明化合物(DMSO溶液)分配于96孔板(Costar, Catalogue No.:3363)并用DMSO以3的几何比进行连续稀释。将连续稀释液用测试培养基稀释100倍,以制备具有10倍浓度的本发明化合物的溶液(DMSO浓度:1%)。向细胞放置的板中以5 μ L/孔加入本发明化合物,并将该板在37 $^{\circ}$ C的含有5%CO₂,95%空气的CO₂培养箱中培养30分钟。对于对照和空白对照,将含有1%DMSO的测定培养基以5 μ L/孔加入,代替本发明化合物的溶液。接着,将含有NGF(Mouse 2.5s,Natural,Invitrogen)的测试培养基以5 μ L/孔加至该板(NGF的最终浓度:50ng/ml)并将该板在37 $^{\circ}$ C的含有5%CO₂,95%空气的CO₂培养箱中培养5小时。对于空白对照组,加入测试培养基,代替5 μ L/孔的NGF。将报告测试检测试剂(reporter assay detection reagent)(10 μ L/孔)加至该板,然后将该板在室温避光培养120分钟。所述报告测试检测试剂是由LiveBLazer™-FRET B/G Loading Kit(Invitrogen)制备的。在Analyst GT中(Molecular Devices Japan,K.K.),将孔在405nm用激发光照射,

并测定460nm和530nm的荧光强度。根据以下公式1计算各孔时间分辨荧光共振能量转移 (TR-FRET) 的比率：

[2372] [公式1]

[2373] $TR-FRET \text{ 比率} = (A_{460X} - A_{460F}) / (A_{530X} - A_{530F})$

[2374] 其中：

[2375] A_{460X} ：本发明化合物、对照或空白对照在460nm的荧光强度；

[2376] A_{460F} ：无细胞在460nm的荧光强度；

[2377] A_{530X} ：本发明化合物、对照或空白对照在530nm的荧光强度；和

[2378] A_{530F} ：无细胞在530nm的荧光强度。

[2379] 根据以下公式2计算本发明化合物的TR-FRET抑制率(%)：

[2380] [公式2]

[2381] $\text{抑制率}(\%) = \{1 - (A_X - A_B) / (A_C - A_B)\} \times 100$

[2382] 其中

[2383] A_X ：当加入本发明化合物时的TR-FRET比率；

[2384] A_B ：空白对照的TR-FRET；和

[2385] A_C ：对照的TR-FRET。

[2386] 由基于本发明化合物在各浓度的抑制率的抑制曲线计算本发明化合物的 IC_{50} 值。

[2387] 结果发现，本发明化合物具有0.5 μ M或更低的 IC_{50} 值且具有TrkA抑制活性。一些本发明化合物的 IC_{50} 值如下表1或2所示。

[2388] 表1

实施例	TrkA 抑制活性 (IC_{50} ; μ M)
7	0.001
8-1	0.001
8-2	0.002
8-4	0.001
[2389] 9-1	0.003
9-2	0.001
11	0.001
13-1	0.002
14-5	0.001
14-6	0.001

[2390]	15-4	0.001
	15-5	0.003
	15-6	0.002
	15-52	0.004
	15-55	0.004
	15-58	0.002
	15-63	0.002
	15-71	0.002
	15-77	0.002
	15-87	0.001
	15-96	0.0004
	15-98	0.0008
	15-104	0.0005
	15-105	0.004

[2391] 表2

[2392]

实施例	TrkA抑制活性 (IC ₅₀ ; μM)
21-1	0.001
21-2	0.001
21-9	0.001
21-13	0.001
21-37	0.001
21-51	0.001
21-65	0.0007
21-67	0.004
21-70	0.002
21-73	0.003
21-75	0.004
22-8	0.001
22-9	0.001
22-34	0.001
23-3	0.001
23-7	0.002
23-10	0.001
23-11	0.001
23-12	0.001

[2393] 药理实验例2:除了Trk的激酶的酶抑制活性测试(选择性试验)

[2394] 将试样(本发明化合物)溶于二甲基亚砜中以制备测试浓度(3μM)的100倍的浓度。将该溶液用测试缓冲液(20mM HEPES, 0.01% Triton X-100, 2mM DTT, pH 7.5)进一步稀释至25倍,得到试样溶液。以类似的方式,用阳性对照物质制备阳性对照物质溶液。

[2395] 将用测试缓冲液制备的该试样的4倍浓度溶液(5 μ L)、5 μ L底物/ATP/金属(Mg)的4倍浓度溶液和10 μ L激酶的2倍浓度溶液混合于聚丙烯384孔板的孔中并让其在室温反应1小时。通过加入60 μ L终止缓冲液(QuickScout Screening Assist MSA;Carna Biosciences)将该反应终止。将该反应溶液中的底物肽和磷酸化的肽分离并定量。该激酶反应是用生成比(P/(P+S))进行评估的,该生成比是由底物肽的峰高度(S)和磷酸化肽的峰高度(P)计算的。激酶选择性实验中所用的其他激酶是,例如,b-Raf和KDR。下表3表示的是在各激酶的酶抑制活性实验中所使用的底物、底物浓度、ATP浓度和阳性对照底物。

[2396] 表3

[2397]

激酶	底物		ATP (μ M)	阳性对照
	名称	(nM)		
b-Raf	MAP2K1	1	1000	ZM336372
KDR	CSKtide	1000	75	星状孢子碱

[2398] 抑制率是由含各试样的测试孔的平均信号强度计算的,前提是含有所有反应成分的各对照孔的平均信号强度为0%抑制而背景孔(未加入酶)的平均信号强度为100%抑制。结果发现,3 μ M浓度的本发明化合物具有的激酶抑制率如下表4所示。

[2399] 表4

实施例	抑制率 (%)	
	b-Raf	KDR
7	40	0
8-1	6.5	0
8-2	21	0
13-1	33	7.5
14-5	13	0
14-6	45	1.7
15-4	0	0
15-6	37	0
15-52	20	0
15-55	30	0
15-58	30	0
15-63	43	0
15-71	40	0
15-77	32	0
15-87	34	0

[2400]

[2401]	15-96	22	2
	15-98	23	8
	15-104	53	18
	15-105	26	0
	21-1	36	1.5
	21-2	30	1
	21-37	50	16
	21-51	49	9
	21-65	58	19
	21-67	19	0
	21-70	19	0
	21-73	21	0
	21-75	41	0
	22-34	56	19

[2402] 从这个结果可以证明,本发明化合物显示出对除了TrkA之外的激酶(例如,b-Raf和KDR)的低的抑制,而对TrkA展现出强烈的抑制。换句话说,本发明化合物对TrkA的抑制为0.5 μ M或更低的IC₅₀,结果如药理学实施例1所示,而本发明化合物抑制TrkA之外的激酶,即使是在3 μ M的浓度仅为0%至约58%,结果如药理学实施例2所示。因此,可以证明,本发明化合物对TrkA的抑制具有高度选择性且具有出色的激酶选择性。

[2403] 药理学实验3:大鼠NGF诱导的血管超渗透性的抑制

[2404] 将本发明化合物的TrkA抑制活性在体内进行评估。将溶于介质中的本发明化合物口服给药(给药体积:5mL/kg)至雄性CD(SD)IGS大鼠(7-至9周龄,Charles River laboratories Japan,Inc.),将其剃光后背。将介质口服给药(给药体积:5mL/kg)至对照组和正常组。给药6、12或14小时后,将3 μ g/mL制备于含0.1%BSA(Sigma-Aldrich)的盐水中的NGF(Mouse 2.5s,Natural,Invitrogen)溶液皮内给药(剂量;50 μ L/位点)于氟烷麻醉动物后背的3个位点处。对于正常组,将含0.1%BSA的盐水皮内给药(剂量;50 μ L/位点)至其后背的3个位点。皮内给药后立即将1%伊文思蓝(Tokyo Chemical Industriy Co.,Ltd.)尾静脉给药(给药体积:3mL/kg)。给药10分钟后,通过切开腹主动脉放血将该动物处死。将背部皮内给药的位点(3个位点)切除并将该皮肤样品分别转移至48孔板(Asahi Glass Co.,Ltd.)的孔中。将甲酰胺(0.8mL/孔)加至该板并将该板密封并在60 $^{\circ}$ C培养过夜。将甲酰胺萃取液(200 μ L)转移至96孔板并将于甲酰胺中萃取的伊文思蓝的吸光度(波长:620nm)在吸光度酶标仪(SpectraMAX 190,Molecular Devices Japan,K.K.)上进行测量。同时测定溶于甲酰胺的伊文思蓝标准样品(0、0.78、1.56、3.13、6.25、12.5、25和50 μ g/mL)的吸光度(波长:620nm),以产生校准曲线。基于该校准曲线和样品的吸光度,计算样品中伊文思蓝的浓度。将从一个动物中收集的三个皮肤样品的伊文思蓝浓度取平均值,得到该动物的值。本发明化合物对大鼠NGF诱导的血管超渗透性的抑制率是根据以下公式计算的:

[2405] [公式3]

[2406] 抑制率(%) = $\{1 - (A_X - A_N) / (A_C - A_N)\} \times 100$

[2407] 其中A_X:测试化合物的伊文思蓝浓度(一个动物的三个样品的平均值);

[2408] A_N:正常组的伊文思蓝浓度(一个动物的三个样品的平均值);

[2409] Ac:对照组的伊文思蓝浓度(一个动物的三个样品的平均值)。

[2410] 因此,本发明化合物(3mg/kg;给药后6小时)具有约70%的大鼠NGF诱导的血管超渗透性的抑制率,并发现,本发明化合物即使是在很长一段时间之后仍强烈地抑制血管超渗透性。

[2411] 例如,一些本发明化合物(1mg/kg;给药后14或12小时)具有的大鼠NGF诱导的血管超渗透性的抑制率如下表5和6所示。

[2412] 表5

实施例	血管超渗透性的抑制率 (%) (给药后的时间(h))
7	97% (14 h)
8-1	94% (14 h)
8-2	100% (14 h)
8-4	96% (14 h)
9-1	86% (14 h)
9-2	100% (14 h)
[2413] 11	100% (14 h)
13-1	100% (14 h)
14-5	93% (14 h)
14-6	78% (12 h)
15-4	100% (14 h)
15-5	92% (14 h)
15-6	95% (14 h)
15-52	96% (14 h)
15-55	94% (14 h)
15-58	100% (14 h)
15-63	99% (14 h)
15-71	100% (14 h)
15-77	100% (14 h)
[2414] 15-87	86% (14 h)
15-96	90% (14 h)
15-98	80% (14 h)
15-104	100% (14 h)
15-105	100% (14 h)

[2415] 表6

[2416]

实施例	血管超渗透性的抑制率 (%)
	(给药后的时间(h))
21-1	87% (14 h)
21-2	100% (14 h)
21-9	100% (14 h)
21-13	100% (12 h)
21-37	98% (14 h)
21-51	95% (14 h)
21-65	92% (14 h)
21-67	90% (14 h)
21-70	100% (14 h)
21-73	92% (14 h)
21-75	100% (14 h)
22-8	100% (14 h)
22-9	100% (14 h)
22-34	91% (14 h)

[2417] 药理学实验例4:对单碘醋酸钠诱导的模型大鼠的镇痛作用

[2418] 使用单碘醋酸钠(以下简称为MIA)(Sigma-Aldrich Japan)诱导的模型大鼠来评估本发明化合物的镇痛作用。

[2419] (1) MIA诱导的模型大鼠的产生

[2420] 在异氟烷麻醉下,将大鼠剃掉右后肢膝盖周围的毛并将25 μ L 120mg/mL的MIA溶液用配有29G针头的注射器(BD Lo-Dose,Beckton Dickinson Japan)给药至该右后肢膝关节。向正常对照组给药25 μ L的盐水。

[2421] (2) 各组的组成和分组

[2422] 所包括的各组为正常对照组、疾病对照组、试样组和曲马朵或吗啡组。除了正常对照组,将大鼠进行分组,使得在用上文(1)所述的方法产生的MIA诱导后14天的模型大鼠的右后肢负重比(weight load ratio)(该比率的测量在下文进行描述)在各组间相同。

[2423] (3) 试样、曲马朵或吗啡的施用

[2424] 将作为试样的本发明化合物分别溶于Wellsolve(Celeste Corporation)以制备浓度为0.1、0.3和1mg/mL的溶液。将所制备的0.1、0.3或1mg/mL的溶液用蒸馏水5倍稀释以制备0.02、0.06或0.2mg/mL的溶液(Wellsolve的最终浓度:20%)。将阳性对照药物(曲马朵)溶于盐水以制备2mg/mL的溶液。或者,将阳性对照药物(吗啡)溶于盐水以制备0.6mg/mL的溶液。用MIA诱导后第14天至第23天,将试样溶液(0.1、0.3或1mg/kg)以每天两次口服给药至试样组,持续10天。在用MIA诱导后的第24天,在测量右后肢负重比前3小时,将该试样溶液再进行口服给药,并在测量前1小时皮下给药盐水。曲马朵组或吗啡组口服接受20%Wellsolve,每天两次,持续10天,即从用MIA诱导后的第14天至第23天。在用MIA诱导后的第24天,在测量右后肢负重比前3小时,将20%Wellsolve再进行口服给药,并在测量前1小时皮下给药曲马朵溶液(10mg/kg)或吗啡溶液(3mg/kg)。正常对照组和疾病对照组接受20%Wellsolve,每天两次,持续10天,即从用MIA诱导后的第14天至第23天。在用MIA诱导后的第

24天,在测量右后肢负重比前3小时,将20%Wellsolve再进行口服给药,并在测量前1小时皮下给药盐水。

[2425] (4) 右后肢负重比的测量

[2426] 用Linton Incapacitance Tester (MJS Technology INC.,UK) 测量左右后肢的负重。即,将大鼠转移至Linton Incapacitance Tester的笼子中并调节使得右后肢和左后肢分别在—对重力传感器中的每个上。在确定该大鼠左右且前后平衡后,分别测量左后肢和右后肢的负重3秒钟。该测量每只大鼠重复3次。为了获得稳定的结果,在用MIA诱导当天至诱导后第14天之间持续5天或更多天,将大鼠每天在笼中适应20分钟或更久。此外,在测量前立即将大鼠在笼子中再适应10分钟。对于正常对照组、疾病对照组、试样组(给药后3小时)、曲马朵组(给药后1小时)和吗啡组(给药后1小时),在用MIA诱导后第14天且在分组前,以及在诱导后第24天,测量左右后肢的负重。基于右后肢和左后肢负重平均值,根据下列公式4计算相对于两后肢负重的右后肢负重比。以盲方式(blind manner)进行该测量。根据下列公式5,作为试样的本发明化合物的改善百分比是基于用MIA诱导后第24天各组的右后肢负重比计算的,从而评估该试样(本发明化合物)的镇痛作用。

[2427] [公式4]

[2428] 右后肢负重比B(%) = {A_R / (A_R+A_L) × 100}

[2429] 其中:

[2430] A_R:右后肢负重(每只大鼠三次测量的平均值);和

[2431] A_L:左后肢的负重(每只大鼠三次测量的平均值)。

[2432] [公式5]

[2433] 试样的改善百分比(%) = {1 - (B_T-B_C) / (B_N-B_C) } × 100

[2434] 其中:

[2435] B_C:正常对照组的平均值;

[2436] B_N:疾病对照组的平均值;和

[2437] B_T:试样组的平均值。

[2438] 因此,本发明化合物具有改善百分比,其大于或等于通常用作镇痛剂的曲马朵和吗啡的改善百分比。因此,发现,本发明化合物具有相当于或优于曲马朵和吗啡的镇痛作用。

[2439] 一些本发明化合物对MIA诱导的模型大鼠的镇痛作用(改善百分比)的实施例如下表7(用阳性对照药曲马朵得到的结果)和表8(用阳性对照药吗啡得到的结果)所示。

[2440] 表7

[2441]

实施例	改善百分比(%)
7	61
8-1	60
14-5	47
15-6	51
21-9	64
21-13	66

阳性对照药	改善百分比 (%)
曲马朵	43

[2442] 表8

[2443]

实施例	改善百分比 (%)
14-6	53

[2444]

15-52	60
15-55	62
15-63	53
15-77	55
15-87	57
15-98	57
15-104	54
21-37	67
21-51	68
21-70	61
21-73	62
阳性对照药	改善百分比 (%)
吗啡	54

[2445] [制剂实施例]

[2446] 制剂实施例1

[2447] 根据常规方法,将以下成分混合并压制成片,得到10,000片,每片含有10mg活性成分。

[2448]

1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(4-甲基-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲	100 g
羧甲基纤维素钙 (崩解剂)	20 g
硬脂酸镁 (润滑剂)	10 g
微晶纤维素	870 g

[2449] 制剂实施例2

[2450] 根据常规方法将以下成分混合,经粉尘过滤器过滤,以5ml分配于安瓿中并在高压釜中热灭菌,得到10,000个安瓿,每个安瓿里含有20mg的活性成分。

[2451] 1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(4-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲 200g

[2452] 甘露醇 20g

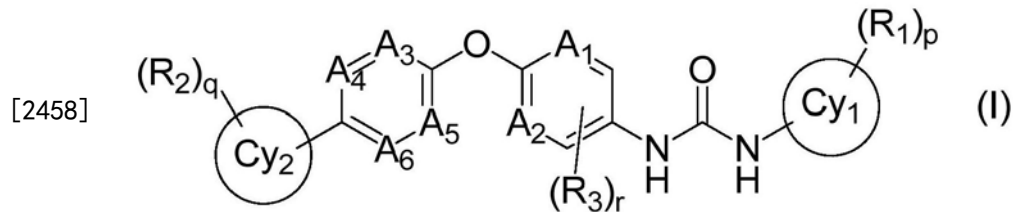
[2453] 蒸馏水 50L

[2454] 工业实用性

[2455] 本发明化合物具有Trk抑制活性并因此用于预防和/或治疗Trk参与的疾病,例如,疼痛、瘙痒、下泌尿道功能障碍、哮喘、过敏性鼻炎、炎性肠病和查加斯病。

[2456] 本发明涉及以下方面:

[2457] 1. 通式 (I) 代表的化合物、其盐、其N-氧化物、其溶剂合物或其前药:



[2459] 其中:

[2460] 环Cy₁代表C3-10单环碳环或双环碳环或4-至10-元单环杂环或双环杂环;

[2461] 环Cy₂代表4-至10-元单环杂环或双环杂环,不包括杂环1,3-噻唑-5-基基团;

[2462] R₁代表:

[2463] (1) 卤素;

[2464] (2) C1-6烷基、C2-6烯基或C2-6炔基,其任选地被选自以下的取代基取代:(i) 卤素和(ii) 羟基;

[2465] (3) C5-6单环碳环,其任选地被以下基团所取代:一个或两个R₅基团;

[2466] (4) 5-至6-元单环杂环,其任选地被以下基团所取代:一个或两个R₅基团;

[2467] (5) -S(O)_{m1}-R₆;

[2468] (6) -SO₂NR₇R₈;

[2469] (7) -C(O)OR₉;

[2470] (8) -NR₁₀C(O)R₁₁;

[2471] (9) -C(O)NR₁₂R₁₃;

[2472] (10) -OR₁₄;

[2473] (11) -NR₁₅R₁₆;

[2474] (12) 氰基;或

[2475] (13) 硝基;

[2476] R₅代表:

[2477] (1) 卤素;

[2478] (2) -S(O)_{m2}-R₁₇;

[2479] (3) -SO₂NR₁₈R₁₉;

[2480] (4) -C(O)OR₂₀;

[2481] (5) -NR₂₁C(O)R₂₂;

[2482] (6) -C(O)NR₂₃R₂₄;

[2483] (7) -OR₂₅;

[2484] (8) -NR₂₆R₂₇;

[2485] (9) 氰基;

[2486] (10) 硝基;或

[2487] (11) C1-3烷基,其任选地被选自以下的取代基取代:(i) 卤素,(ii) 羟基和(iii) 氧

代基团；

[2488] 当存在两个R₅基团时，该R₅基团可独立地相同或不同；

[2489] 此外，当两个R₅基团各自独立地为C1-3烷基或羟基，且R₅基团连接至C5-6单环碳环或5-至6-元单环杂环上彼此相邻的碳原子时，它们可一起形成环；

[2490] R₆至R₂₇各自独立地表示(1)氢原子或(2)C1-6烷基，其任选地被以下基团所取代：
(i) 卤素或(ii)羟基；

[2491] 当R₁₈和R₁₉各自独立地为C1-6烷基，R₁₈和R₁₉基团可一起形成环；

[2492] R₂代表：

[2493] (1) 卤素；

[2494] (2) C1-6烷基，其任选地被以下基团所取代：(i) 卤素或(ii)羟基；

[2495] (3) C3-6环烷基，其任选地被以下基团所取代：(i) 卤素或(ii)羟基；

[2496] (4) C1-6烷氧基，其任选地被卤素所取代；

[2497] (5) -NR₂₈R₂₉；

[2498] (6) 3-至7-元单环杂环；或

[2499] (7) -O- (3-至7-元单环杂环)；

[2500] R₂₈和R₂₉各自独立地表示(1)氢原子或(2)C1-6烷基，其任选地被以下基团所取代：
(i) 卤素或(ii)羟基；

[2501] A₁和A₂各自独立地表示=CR₃-或=N-；

[2502] A₃、A₄、A₅和A₆各自独立地表示=CR₄-或=N-；

[2503] R₃和R₄各自独立地表示氢原子或卤素；

[2504] m₁代表0至2的整数；

[2505] m₂代表0至2的整数；

[2506] p代表0至7的整数；

[2507] q代表0至7的整数；

[2508] r代表0至2的整数；

[2509] 前提是，当p、q和r分别表示2或更大的整数时，R₁、R₂和R₃基团可各自独立地相同或不同。

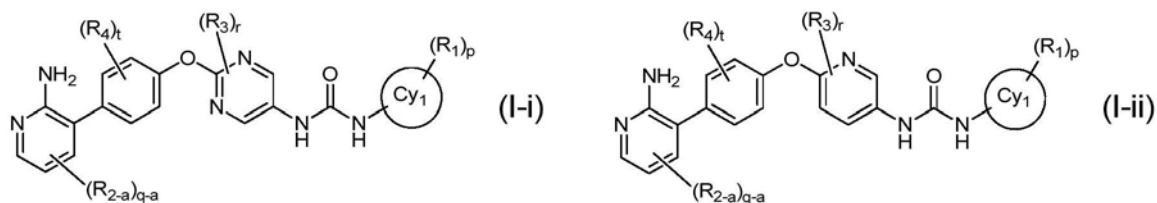
[2510] 2. 1的化合物，其中该环C_{y2}是5-至10-元单环芳族杂环或双环芳族杂环，不包括杂环1,3-噻唑-5-基基团。

[2511] 3. 1或2的化合物，其中该环C_{y2}是吡啶环、嘧啶环、吡唑并嘧啶环、咪唑并吡啶环、咪唑并吡啶环、吡咯并吡啶环、咪唑并吡啶环或吡唑并吡啶环。

[2512] 4. 根据1-3中任一项的化合物，其中A₁和A₂中的一个为=N-而另一个为=CH-或两个都为=N-且A₃、A₄、A₅和A₆是=CH-。

[2513] 5. 1的化合物，其中通式(I)由通式(I-i)或通式(I-ii)所代表：

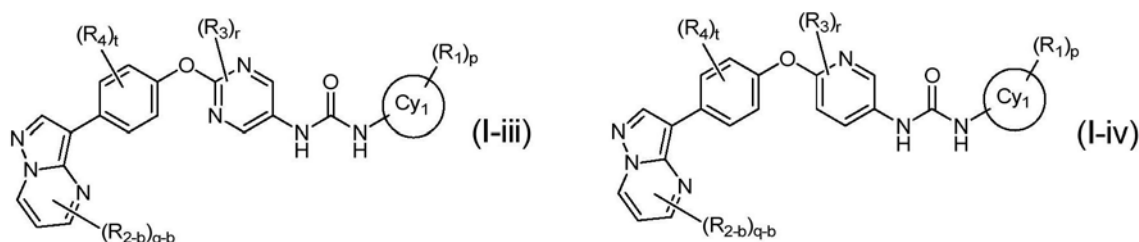
[2514]



[2515] 其中 R_{2-a} 代表了与 R_2 相同的含义; $q-a$ 代表0-3的整数; t 代表0-4的整数;且其他符号具有与1所述的相同的含义,前提是,当 $q-a$ 和 t 代表2或更大的整数时, R_{2-a} 和 R_4 基团可各自独立地相同或不同。

[2516] 6. 1的化合物,其中通式(I)由通式(I-iii)或通式(I-iv)所表示:

[2517]



[2518] 其中 R_{2-b} 代表了与 R_2 相同的含义; $q-b$ 代表0-4的整数;且其他符号具有与1和5所述的相同的含义,前提是,当 $q-b$ 代表2或更大的整数时, R_{2-b} 基团可各自独立地相同或不同。

[2519] 7. 根据1-6中任一项的化合物,其中所述环 Cy_1 是苯环或5-至6-元单环芳族杂环。

[2520] 8. 7的化合物,其中该环 Cy_1 是苯环、吡啶环或吡唑环。

[2521] 9. 根据1-5中任一项的化合物,其为:

[2522] (1) 1-(2-(1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)吡啶-5-基)脲;

[2523] (2) 1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)吡啶-5-基)-3-(2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲;

[2524] (3) 1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)吡啶-5-基)-3-(5-(三氟甲基)-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)脲;

[2525] (4) 1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)吡啶-5-基)-3-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)脲;

[2526] (5) 1-(2-(1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(6-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)吡啶-3-基)脲;

[2527] (6) 1-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(6-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)吡啶-3-基)脲;

[2528] (7) 1-(6-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)吡啶-3-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲;

[2529] (8) 1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)吡啶-5-基)-3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲;

[2530] (9) 1-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)吡啶-5-基)脲;

- [2531] (10) 1-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲;
- [2532] (11) 1-(2-(1H-吡唑-1-基)-4-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲;
- [2533] (12) 1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)脲;
- [2534] (13) 1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)脲;
- [2535] (14) 1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-{5-(三氟甲基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}脲;
- [2536] (15) 1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲;
- [2537] (16) 1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲;
- [2538] (17) 1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲;
- [2539] (18) 1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-{5-氯-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}脲;
- [2540] (19) 1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2,4-双(三氟甲基)苯基]脲;
- [2541] (20) 1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲;
- [2542] (21) 1-{2-[4-(2-氨基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基)苯基]脲;
- [2543] (22) 1-(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基)苯基]脲;
- [2544] (23) 1-{2-[4-(2-氨基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基)苯基]脲;或
- [2545] (24) 2-{[(2-{4-[2-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)氨基甲酰基]氨基}-N,N-二甲基-4-(三氟甲基)苯磺酰胺。
- [2546] 10. 根据1-4和6中任一项的化合物,其为:
- [2547] (1) 1-(2-(4-(5-(氮杂环丁烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲;
- [2548] (2) 1-(2-(4-(5-(氮杂环丁烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲;
- [2549] (3) 1-(2-(4-(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲;
- [2550] (4) 1-(2-(4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲;

[2551] (5) 1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲;

[2552] (6) 1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲;

[2553] (7) 1-{2-[4-(5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲;

[2554] (8) 1-(2-{4-[5-(乙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[3'-甲基-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲;

[2555] (9) 1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲;

[2556] (10) 1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[3'-甲基-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲;或

[2557] (11) 1-(2-{4-[5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2'-甲基-4-(三氟甲基)-2-联苯基]脲。

[2558] 11. 药物组合物,其包含作为活性成分的1的通式(I)代表的化合物、其盐、其N-氧化物、其溶剂合物或其前药。

[2559] 12. 11的组合物,其为Trk抑制剂。

[2560] 13. 11的组合物,其为Trk相关疾病的预防剂和/或治疗剂。

[2561] 14. 13的组合物,其中所述Trk相关疾病是癌症、疼痛、瘙痒、下泌尿道功能障碍、哮喘、过敏性鼻炎、炎性肠病或查加斯病。

[2562] 15. 14的组合物,其中所述疼痛是骨关节炎疼痛、癌症疼痛、慢性腰背痛、骨质疏松的腰背痛、骨折疼痛、类风湿性关节炎疼痛、神经性疼痛、带状疱疹后疼痛、糖尿病神经病变疼痛、纤维肌痛、胰腺炎痛、间质性膀胱炎痛、子宫内膜异位症疼痛、肠易激综合征疼痛、偏头痛、手术后疼痛或牙髓炎疼痛。

[2563] 16. 药物,其为1的通式(I)代表的化合物、其盐、其N-氧化物、其溶剂合物或其前药与选自对乙酰氨基酚、非甾体抗炎药、阿片类药物、抗抑郁药、抗癫痫药、N-甲基-D-天冬氨酸拮抗剂、肌肉松弛药、抗心律不齐药、类固醇和二碳磷酸盐化合物中的至少一种的组合。

[2564] 17. 预防和/或治疗Trk相关疾病的方法,其包括向患者给药有效量的1的通式(I)代表的化合物、其盐、其N-氧化物、其溶剂合物或其前药。

[2565] 18. 1的通式(I)代表的化合物、其盐、其N-氧化物、其溶剂合物或其前药,用于预防和/或治疗Trk相关疾病。

[2566] 19. 抑制Trk的方法,其包括向患者给药有效量的1的通式(I)代表的化合物、其盐、其N-氧化物、其溶剂合物或其前药。

[2567] 20. 1的通式(I)代表的化合物、其盐、其N-氧化物、其溶剂合物或其前药在制备Trk相关疾病的预防剂和/或治疗剂中的用途。