

一类并环吡唑啉酮甲酰胺类化合物及其制备方法、药物组合物和用途

技术领域

本发明涉及药物化学和药物治疗学领域，具体涉及一类并环吡唑啉酮甲酰胺类化合物、其制备方法、含此类化合物的药物组合物及作为 AXL 抑制剂，特别是制备用于治疗肿瘤的药物的用途。

背景技术

恶性肿瘤已经成为严重威胁人类健康的主要疾病之一。《2014 年世界癌症报告》指出全球的癌症负担正在急剧加重，中国新增癌症病例已高居全球第一位，其中 2012 年新增病例约为 306 万例并造成约 220 万例死亡，约分别占全球总量的 20%和死亡病例的 25%。目前，肿瘤已超过心血管疾病，逐步上升为导致死亡的首要病因，对患者造成巨大的生理及心理上的痛苦，给患者家庭及国家带来巨大的经济负担。尽管目前已经有许多抗肿瘤药物面市，但是至今恶性肿瘤仍是难以克服的重大疾病，尤其是耐药等问题的出现。

与传统的细胞毒类化疗药物相比，小分子靶向酪氨酸激酶的抗肿瘤药物凭其优良的特异性和有效性、较好的患者耐受性、以及相对较少的毒副作用等特点，目前已经成为抗肿瘤药物研究的热点。受体酪氨酸激酶(RTK)是一类具有内源性 RTK 活性的细胞表面跨膜蛋白受体，其结构包括胞外配体结合区、跨膜区和胞内激酶区，通过从细胞外环境转导信号到细胞质和细胞核，调节正常的细胞进程，包括存活、生长、分化、粘附和运动。目前，已发现的受体酪氨酸激酶有 58 种，根据其激酶域的氨基酸序列的同源性和胞外结构的相似性，可以分为 20 个亚家族。其中，AXL 受体为受体酪氨酸激酶亚家族成员之一，首次在人类慢性髓细胞白血病中发现，与 Tyro3 (Etk2 或 Tif) 及 Mer (又名 Nyk, Eyk 或 Tyro12) 共同组成受体酪氨酸激酶亚家族(TAM family)。AXL 通过与其配体 Gas6 的结合，导致激酶超家族活化，在调控机体炎症免疫反应、维持机体吞噬作用的稳态、调节 NK 细胞的分化成熟等发挥重要的调节作用。目前已在多种实体瘤中发现了 AXL 的高表达，包括肺癌、乳腺癌、肝癌、胰腺癌、前列腺癌等，与肿瘤复发、不良预后密切相关。AXL 异常表达激活拮抗肿瘤细胞凋亡、促进肿瘤细胞侵袭、转移，促进肿瘤血管新生，多环节推动了肿瘤的发生发展。尤其值得关注的是，近年研究显示，AXL 的高表达可能介导 EGFR 的获得性耐药，临床研究表明高达 20%的 EGFR 耐药病人中存在 AXL 的高表达；临床前研究 AXL 抑制剂的联合用药可以有效克服 EGFR 抑制剂耐药。此外，AXL 过表达异常激活与其他靶向抑制剂以及化疗药物的耐药也密切相关，提示了 AXL 可能具有广泛的联合用药的应用空间。与其他激酶不同的是，AXL 在肿瘤微环境的巨噬细胞、树突状细胞中高表达，可以通过与肿瘤细胞以及其他基质细胞交互作用，协同促进肿瘤进展。因此，近年来，靶向 AXL 抑制剂的研发已成为抗肿瘤药物研究的前沿和热点。

目前，在研的 AXL 抑制剂已经达到 32 个，其中小分子抑制剂为 25 个。BergenBio 公司开发的化合物 BGB324 是目前唯一报道具有高选择性的 Axl 激酶抑制剂，但实际上对同家族成员 Mer 和 Tyro-3、以及对 ABL、InsR、EGFR、HER-2 和 PDGFR β 也有较强

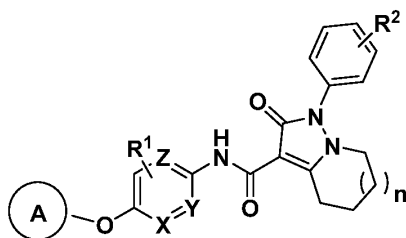
的抑制。临床前研究结果表明, BGB324 具有较好的药代和毒理学性质, 在两种转移的乳腺癌小鼠模型中, 能够阻止乳腺癌转移和延长存活期; 在肿瘤细胞和肿瘤基质细胞中, AXL 信号能够多水平调节乳腺癌的转移等, 目前已经进入了临床 II 研究。其他的临床研究或上市的化合物尽管对 AXL 也有较强的抑制作用, 如 Cabozantinib、BMS777607、
5 Ningetinib 等, 但均是靶向其他靶点的小分子受体酪氨酸激酶抑制剂, 对 AXL 的选择性不高, 属于多靶点的非选择性的激酶抑制剂。

综上所述, 本领域尚缺乏一类选择性靶向 AXL 激酶的小分子抑制剂。

发明内容

10 本发明的目的是提供一类选择性靶向 AXL 激酶的小分子抑制剂。

本发明的第一方面, 提供了一种具有如下通式 I 所示结构的并环吡唑啉酮甲酰胺类化合物, 或者其外消旋体、R-异构体、S-异构体、可药用盐或它们的混合物:



I

15

其中:

n 为 0~2 的整数, 优选 0 或 1;

X、Y 和 Z 为 CH 或 N;

20 R¹ 和 R² 各自独立地选自下组: 氢、氘、氚、卤素、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷氧基、取代或未取代的 C₃-C₈ 环烷基、C₂-C₆ 烯基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、羧基、和 -O[(CH₂)_qO]_rR³; 其中, 所述的取代指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代: 卤素、C₁-C₆ 烷基、卤素取代的 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷氧基羰基、C₃-C₈ 环烷基、卤素取代的 C₃-C₈ 环烷基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、羧基、巯基、磺酰基、C₆-C₁₀ 芳基、和 3-12
25 元杂环基;

R³ 选自氢、C₁-C₆ 烷基、卤素取代的 C₁-C₆ 烷基、和羟甲基;

q 为 1、2、3 或 4;

r 为 0、1、2、3 或 4;

或两个 R¹ 与其相邻的碳原子共同构成选自下组的基团: 苯环、5-8 元的杂芳环;

30 或两个 R² 与其相邻的碳原子共同构成选自下组的基团: 苯环、5-8 元的杂芳环;

Ⓐ 环选自下组: 取代或未取代的 7-20 元多环杂环、取代或未取代的 7-20 元多环芳环、取代或未取代的 7-20 元多环芳杂环, 其中, 所述的取代指基团上的氢原子被 1、2、3 或 4 个选自下组的取代基取代: 氘 (D)、氚 (T)、卤素、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷氧基、-O[(CH₂)_qO]_rR³、-NH[(CH₂)_qO]_rR³、
35 -NH(C=O)[(CH₂)_qO]_rR³、-NH(SO₂)[(CH₂)_qO]_rR³、-O(CH₂)_sAr、取代或未取代的 C₃-C₈ 环

烷氧基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 环氧烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 环胺烷基、氰基、硝基、氨基、胺基(较佳地 C_1-C_6 胺基)、羟基、羟甲基、羧基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_6-C_{10} 芳基氧基、取代或未取代的 3-12 元杂环基、取代或未取代的 3-12 元杂环基氧基和取代或未取代的 3-12 元杂环基胺基；其中，所述的芳杂环(基)、杂环(基)各自独立地含有 1~4 个选自氧、硫和氮中的杂原子；或两个相邻的取代基与其相连的原子可共同构成选自下组的结构：取代或未取代的 6-20 元杂环，所述的杂环可任选地包括 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 中的杂原子；

s 选自下组：0、1、2、3 或 4；

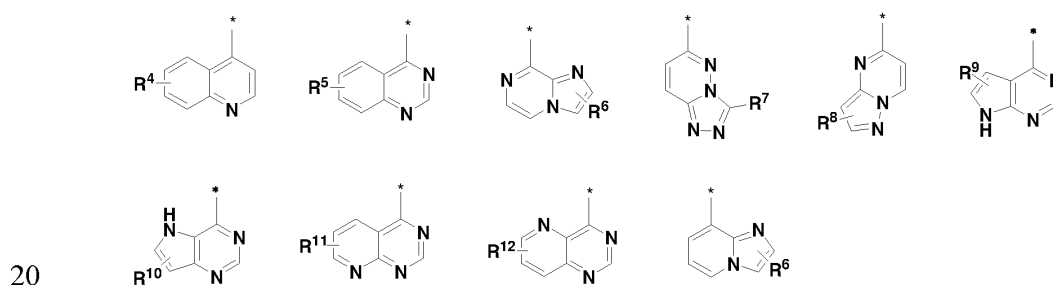
Ar 选自下组：取代或未取代的 C_6-C_{12} 芳基、取代或未取代的 5-12 元杂芳基；

10 除非特别说明，所述的取代指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代：卤素、 C_1-C_6 烷基、卤素取代的 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷氧基羰基、卤素取代的 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_8 环烷基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、羧基。

在另一优选例中，在本发明中，所述卤素为 F、Cl、Br 或 I。

15 在另一优选例中， R^1 和 R^2 各自独立地选自下组：氢、氘、氚、卤素、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基、氰基、羟基、羧基；其中，所述的取代指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代：卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷氧基羰基、氰基、氨基、羟基、羟甲基、羧基；或两个 R^1 与其相邻的碳原子共同构成选自下组的基团：苯环、5-8 元的杂芳环；

在另一优选例中，其中， $\textcircled{A}$ 环选自下组：



25 其中， R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 分别为 1-4 个选自下组的取代基：H、D、T、卤素、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基、 $-O[(CH_2)_qO]_lR^3$ 、 $-NH[(CH_2)_qO]_lR^3$ 、 $-NH(C=O)[(CH_2)_qO]_lR^3$ 、 $-NH(SO_2)[(CH_2)_qO]_lR^3$ 、 $-O(CH_2)_sAr$ 、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 环胺烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 环氧烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 环胺烷基、氰基、硝基、氨基、胺基(较佳地 C_1-C_6 胺基)、羟基、羟甲基、羧基、取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳基、取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳基氧基、取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳基胺基、取代或未取代的 3-12 元杂环基、取代或未取代的 3-12 元杂环基氧基和取代或未取代的 3-12 元杂环基胺基；或两个相邻的上述基团与其相连的原子可共同构成选自下组的结构：取代或未取代的 6-20 元杂环，所述的杂环可任选地包括 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 中的杂原子。

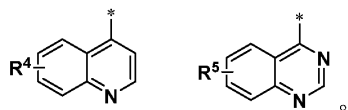
30 在另一优选例中，所述的 R^1 和 R^2 各自独立地为 1~3 个选自下组的取代基：氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、氰基、羟基；或两个 R^1 与其相邻的碳原子与其相连的原子可共同构成选自下组的基团：苯环、5-8 元的杂芳环。

在另一优选例中，所述的 R^1 各自独立地为 1~3 个选自下组的取代基：氟、氯、溴、

碘、甲氧基、三氟甲基, 或两个 R^1 与其相邻的碳原子共同构成苯环。

在另一优选例中, 所述的 R^2 各自独立地为 1~3 个氟。

在另一优选例中, 所述的 $\textcircled{A}$ 环选自下组:

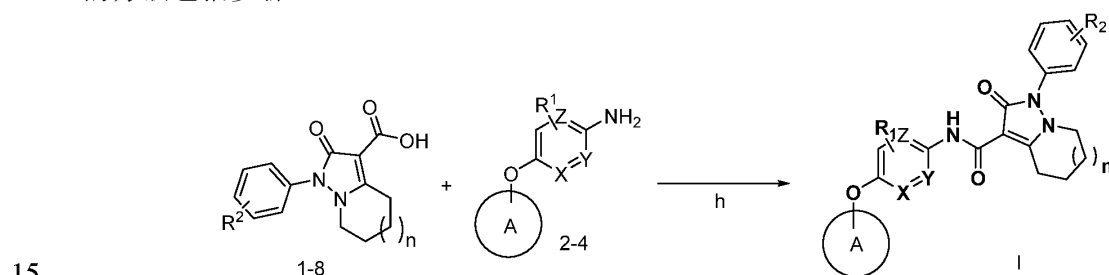


- 5 在另一优选例中, R^4 、 R^5 分别为 1-4 个选自下组的取代基: 取代或未取代的 C_1 - C_6 烷氧基、 $-O[(CH_2)_qO]_rR^3$ 、 $-NH[(CH_2)_qO]_rR^3$ 、 $-NH(C=O)[(CH_2)_qO]_rR^3$ 、 $-NH(SO_2)[(CH_2)_qO]_rR^3$ 、 $-O(CH_2)_sAr$ 、取代或未取代的 3-12 元杂环基氧基和取代或未取代的 3-12 元杂环基胺基; 或两个相邻的上述基团与其相连的原子可共同构成选自下组的结构: 取代或未取代的 6-20 元杂环, 所述的杂环可任选地包括 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 中的杂原子。

- 10 在另一优选例中, Ar 为取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基。

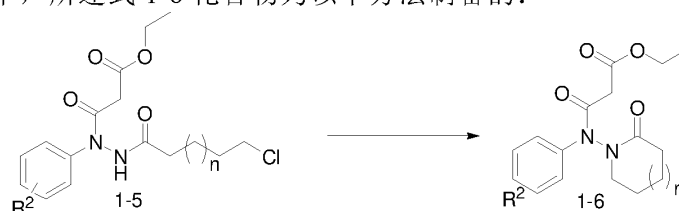
在另一优选例中, 所述并环吡唑啉酮甲酰胺类化合物为实施例中所出现的化合物 DC621001-DC621108。

本发明的第二方面, 提供了一种如本发明第一方面所述的化合物的制备方法, 所述的方法包括步骤:

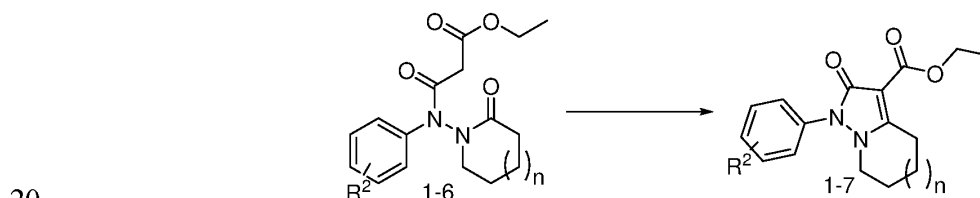


在惰性溶剂中, 用式 1-8 化合物与式 2-4 化合物反应, 得到式 I 化合物。

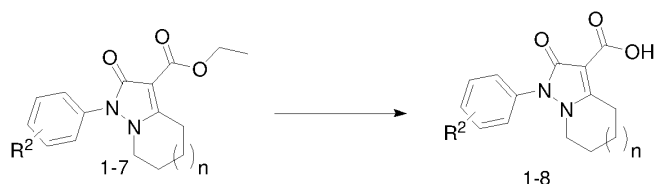
在另一优选例中, 所述式 1-8 化合物为以下方法制备的:



(b1) 在惰性溶剂中, 用式 1-5 化合物进行反应, 得到式 1-6 化合物;



(b2) 在惰性溶剂中, 用式 1-6 化合物进行反应, 得到式 1-7 化合物;



(b3) 在惰性溶剂中，用式 1-7 化合物进行反应，得到式 1-8 化合物。

本发明的第三方面，提供了一种药物组合物，所述的药物组合物包括：治疗有效量的如本发明第一方面所述的式 I 化合物，或其药学上可接受的盐、外消旋体、R-异构体、S-异构体或它们的混合物中的一种或多种，以及任选的药学上可接受的载体、赋形剂、佐剂、辅料和/或稀释剂。

本发明的第四方面，提供了一种激酶抑制剂，所述的抑制剂包括：抑制有效量的如本发明第一方面所述的式 I 化合物，或其药学上可接受的盐、外消旋体、R-异构体、S-异构体或它们的混合物中的一种或多种，以及任选的药学上可接受的载体、赋形剂、佐剂、辅料和/或稀释剂；且所述的激酶选自下组：AXL、c-Met，或其组合。

本发明的第五方面，提供了一种如本发明第一方面所述的式 I 化合物用于选自下组的一个或多个方面的用途：(i)治疗或预防与激酶酶活或表达量相关的疾病；(ii)抑制激酶的活性，或降低激酶的表达量；(iii)制备治疗或预防与激酶活性相关的疾病的药物组合物；(iv)制备激酶抑制剂；

其中，所述的激酶选自下组：AXL、c-Met，或其组合。

在另一优选例中，所述的疾病为肿瘤，优选为选自下组的肿瘤：肺癌、胃癌、肝癌、肾癌、乳腺癌、胰腺癌、结直肠癌、卵巢癌、前列腺癌、甲状腺癌、食道癌、头颈癌、黑色素瘤、神经胶质瘤、急性骨髓性白血病等。

应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

附图说明

图 1 显示了化合物 DC621044 的酶谱选择性。

具体实施方式

本发明人经过长期而深入的研究，设计制备了一类结构新颖的并环吡唑啉酮甲酰胺类化合物。所述的化合物可以选择性抑制激酶例如 AXL，c-Met 等。基于上述发现，发明人完成了本发明。

本发明的一个目的在于提供一种通式 I 所示的并环吡唑啉酮甲酰胺类化合物、其可药用的盐、外消旋体、R-异构体、S-异构体或它们的混合物。

本发明的另一个目的在于提供一种上述通式 I 所示的并环吡唑啉酮甲酰胺类化合物的制备方法。

本发明的再一个目的在于提供一种药物组合物，其包含治疗有效量的选自上述通式 I 所示的并环吡唑啉酮甲酰胺类化合物、其可药用的盐、外消旋体、R-异构体、S-异构

体或它们的混合物中的一种或多种。

本发明的又一个目的在于提供一种 AXL 抑制剂,其包含选自上述通式 I 所示的并环吡唑啉酮甲酰胺类化合物、其可药用的盐、外消旋体、R-异构体、S-异构体或它们的混合物中的一种或多种。

5 本发明的又一个目的在于提供上述通式 I 所示的并环吡唑啉酮甲酰胺类化合物、其可药用的盐、外消旋体、R-异构体、S-异构体或它们的混合物用于治疗恶性肿瘤疾病。

术语

在本发明中，除非特别指出，所用术语具有本领域技术人员公知的一般含义。

10 在本发明中,术语“C₁-C₆烷基”是指具有1至6个碳原子的直链或支链烷基,非限制性地包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基等;优选乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

在本发明中，术语“C₁-C₆烷氧基”是指具有1至6个碳原子的直链或支链烷氧基，非限制性地包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和丁氧基等。

15 在本发明中，术语“C₂-C₆烯基”是指具有 2 至 6 个碳原子的含有一个双键的直链或支链烯基，非限制性地包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、异丁烯基、戊烯基和己烯基等。

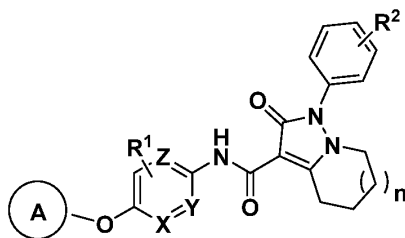
在本发明中，术语“C₂-C₆炔基”是指具有 2 至 6 个碳原子的含有一个三键的直链或支链炔基，非限制性地包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、异丁炔基、戊炔基和己炔基等。

在本发明中，术语“C₃-C₈ 环烷基”是指在环上具有 3 至 8 个碳原子的环状烷基，非
20 限制性地包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基和环癸基等。其他“环
烷基”术语具有类似的含义。

在本发明中,术语“C₆-C₁₀芳基”是指在环上不含杂原子的具有6至10个碳原子的芳香族环基,如苯基、萘基等。术语“C₆-C₁₂芳基”具有类似的含义。

25 并环吡啶啉酮甲酰胺类化合物

本发明提供了一种具有如下通式 I 所示结构的并环吡唑啉酮甲酰胺类化合物, 及其外消旋体、R-异构体、S-异构体、可药用盐或它们混合物:



I

30 在本发明更优选的实施方案中，本发明的通式 I 的化合物优选为如下具体化合物：

编号	中文名称	结构
----	------	----

DC621001	N-(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621002	N-(6-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621004	N-(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621006	N-(4-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基氧基)苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621007	N-(4-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基氧基)苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621008	2-氧代-1-苯基-N-(4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氧基)苯基)-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621009	N-(3-氟-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基氧基)苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621010	N-(6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621011	N-(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	

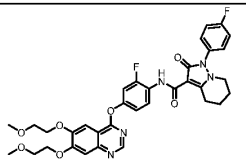
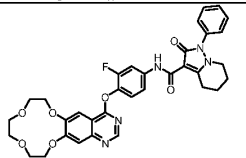
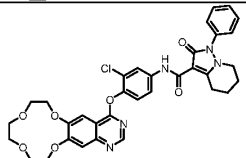
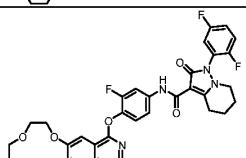
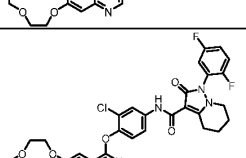
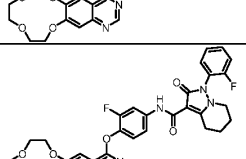
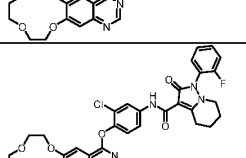
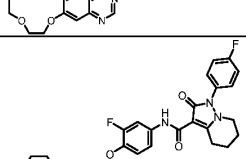
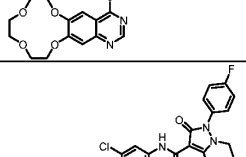
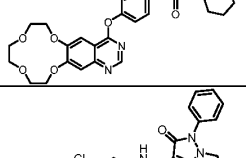
DC621012	N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621013	N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621014	N-(4-((7-苄氧基-6-甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621015	N-(4-((7-苄氧基-6-甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621016	N-(3-氟-4-(喹啉-4-基氧基)苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621017	N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-3-甲氧基苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621018	N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)-3-甲氧基苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621019	N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-3-甲基苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621020	N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)-3-甲基苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621021	N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-2-氟苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	

DC621022	1-(2,5-二氟苯基)-N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621023	1-(2,5-二氟苯基)-N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621024	1-(2,5-二氟苯基)-N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621025	1-(2,5-二氟苯基)-N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621026	1-(2,5-二氟苯基)-N-(4-((7-苄氧基-6-甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621027	1-(2,5-二氟苯基)-N-(4-((7-苄氧基-6-甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621028	1-(2,5-二氟苯基)-N-(3-氟-4-(喹啉-4-基氧基)苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621029	1-(2,5-二氟苯基)-N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-3-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621030	1-(2,5-二氟苯基)-N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)-3-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	

DC621031	1-(2,5-二氟苯基)-N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-3-甲基苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621032	1-(2,5-二氟苯基)-N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)-3-甲基苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621033	N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621034	N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621035	N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621036	N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621037	N-(4-((7-苄氧基-6-甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621038	N-(3-氟-4-(喹啉-4-基氧基)苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621039	N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-3-甲氧基苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621040	N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)-3-甲氧基苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	

DC621041	N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-3-甲基苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621042	N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)-3-甲基苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621043	N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621044	N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621045	N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621046	N-(4-((7-苄氧基-6-甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621047	N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-3-甲氧基苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621048	N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)-3-甲氧基苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621049	N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-3-甲基苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	

DC621050	N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)-3-甲基苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621051	N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)-2-氟苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621052	N-(3-氟-4-((5-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621053	1-(2,5-二氟苯基)-N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621054	1-(2,5-二氟苯基)-N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)-2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621055	1-(2,5-二氟苯基)-N-(3-氟-4-((5-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621056	N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-2-氟苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621057	N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)-2-氟苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621058	N-(3-氟-4-((5-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621059	N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-2-氟苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	

DC621060	N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)-2-氟苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621061	N-(3-氟-4-((7,8,10,11,13,14 六氢-[1,4,7,10]四氧杂环十二烷[2,3-g]喹唑啉-4-基)氧基)苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621062	N-(3-氯-4-((7,8,10,11,13,14 六氢-[1,4,7,10]四氧杂环十二烷[2,3-g]喹唑啉-4-基)氧基)苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621063	1-(2,5-二氟苯基)-N-(3-氟-4-((7,8,10,11,13,14 六氢-[1,4,7,10]四氧杂环十二烷[2,3-g]喹唑啉-4-基)氧基)苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621064	1-(2,5-二氟苯基)-N-(3-氯-4-((7,8,10,11,13,14 六氢-[1,4,7,10]四氧杂环十二烷[2,3-g]喹唑啉-4-基)氧基)苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621065	N-(3-氟-4-((7,8,10,11,13,14 六氢-[1,4,7,10]四氧杂环十二烷[2,3-g]喹唑啉-4-基)氧基)苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621066	N-(3-氯-4-((7,8,10,11,13,14 六氢-[1,4,7,10]四氧杂环十二烷[2,3-g]喹唑啉-4-基)氧基)苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621067	N-(3-氟-4-((7,8,10,11,13,14 六氢-[1,4,7,10]四氧杂环十二烷[2,3-g]喹唑啉-4-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621068	N-(3-氯-4-((7,8,10,11,13,14 六氢-[1,4,7,10]四氧杂环十二烷[2,3-g]喹唑啉-4-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621069	N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-3-氯苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	

DC621070	N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)-3-氯苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621071	N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-3-三氟甲基苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621072	N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)-3-三氟甲基苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621073	N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)萘-1-基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621074	N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)萘-1-基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621075	N-(5-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)吡啶-2-基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621076	N-(5-(6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)吡啶-2-基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621077	(R)-N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-4-基)氧基)苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621078	(S)-N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-4-基)氧基)苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621079	1-(2,5-二氟苯基)-N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-3-氯苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	

DC621080	1-(2,5-二氟苯基)-N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)-3-氯苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621081	1-(2,5-二氟苯基)-N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-3-三氟甲基苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621082	1-(2,5-二氟苯基)-N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)-3-三氟甲基苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621083	1-(2,5-二氟苯基)-N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)萘-1-基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621084	1-(2,5-二氟苯基)-N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)萘-1-基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621085	1-(2,5-二氟苯基)-N-(5-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)吡啶-2-基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621086	1-(2,5-二氟苯基)-N-(5-(6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)吡啶-2-基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621087	(R)-1-(2,5-二氟苯基)-N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-4-基)氧基)苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621088	(S)-1-(2,5-二氟苯基)-N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-4-基)氧基)苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621089	N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-3-氯苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	

DC621090	N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)-3-氯苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621091	N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-3-三氟甲基苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621092	N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)-3-三氟甲基苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621093	N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)萘-1-基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621094	N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)萘-1-基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621095	N-(5-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)吡啶-2-基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621096	N-(5-(6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)吡啶-2-基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621097	(R)-N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-4-基)氧基)苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621098	(S)-N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-4-基)氧基)苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621099	N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-3-氯苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621100	N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)-3-氯苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	

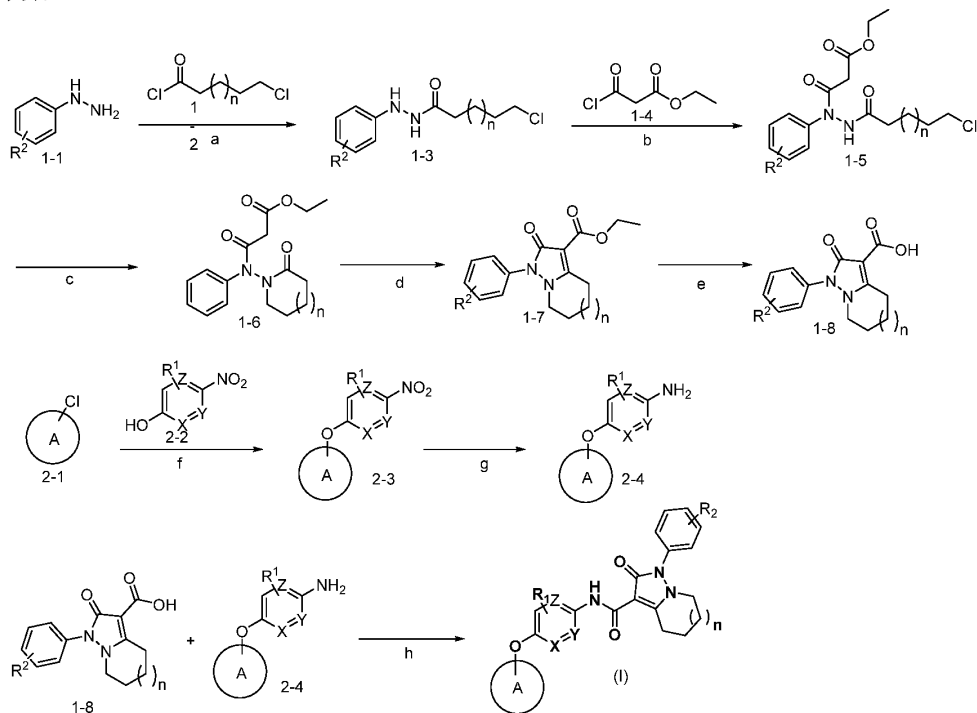
DC621101	N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-3-三氟甲基苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621102	N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)-3-三氟甲基苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621103	N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)萘-1-基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621104	N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)萘-1-基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621105	N-(5-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)吡啶-2-基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621106	N-(5-(6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)吡啶-2-基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621107	(R)-N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-4-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	
DC621108	(S)-N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-4-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	

本发明提供了通式 I 化合物的可药用的盐，具体地为通式 I 化合物与无机酸或有机酸反应形成常规的可药用盐。例如，常规的可药用盐可通过通式 I 化合物与无机酸或有机酸反应制得，所述无机酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、胺基磺酸和磷酸等，以及所述有机酸包括柠檬酸、酒石酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、萘磺酸、乙磺酸、萘二磺酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、富马酸、琥珀酸、丙酸、草酸、三氟乙酸、硬脂酸、扑酸、羟基马来酸、苯乙酸、苯甲酸、水杨酸、谷氨酸、抗坏血酸、

对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸和羟乙磺酸等；或者通式 I 化合物与无机碱形成的钠盐、钾盐、钙盐、铝盐或铵盐；或者通式 I 化合物与有机碱形成的甲胺盐、乙胺盐或乙醇胺盐。

本发明另一方面提供了一种通式 I 表示的化合物的制备方法，该制备方法按照如下方案 1、方案 2 或方案 3 进行。

方案 1:



其中， R^1 、 R^2 、 X 、 Y 、 Z 和 n 的定义与上文通式 I 中的定义相同。

步骤 a: 将 1-1 (1 equiv) 溶于适量的 DCM 中，再加入 10% 的 Na_2CO_3 水溶液 (2 equiv)，
10 然后在 0 °C 下搅拌逐滴加入 1-2 (1.1 equiv)。反应移至室温，搅拌过夜；

步骤 b: 将 1-3 (1 equiv) 溶于适量的 DCM 中，再加入无水 Na_2CO_3 (2 equiv)，然后
搅拌逐滴加入 1-4 (2 equiv)，反应室温搅拌过夜；

步骤 c: 将 1-5 (1 equiv) 溶于适量的 DMF 中，再在 0 °C 下搅拌缓慢加入 NaH (3 equiv)，
反应移至室温，搅拌 5 h；

15 步骤 d: 将 1-6 (1 equiv) 溶于适量的 DBU (4 equiv) 中，然后升温至 50 °C，搅拌加热
5 h；

步骤 e: 将 1-7 (1 equiv) 溶于适量的 EtOH 中，再加入 2 N 的 KOH 水溶液 (3 equiv)；
搅拌回流 2 h，然后酸化。

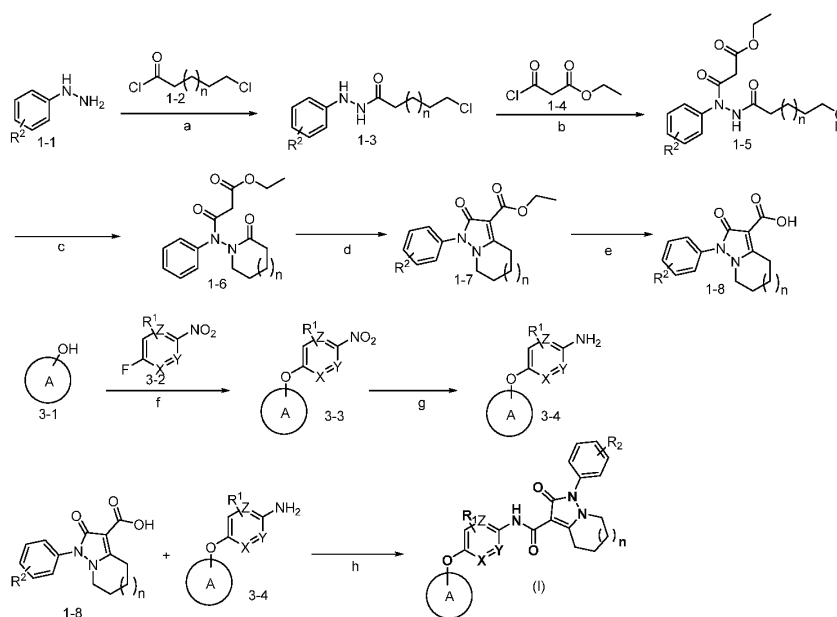
20 步骤 f: 将 2-1 (1 equiv) 溶于适量的 DMF 中，再加入 2-2 (1.2 equiv)， K_2CO_3 (2.5 equiv)；
然后升温至 100 °C，搅拌加热至反应结束；碱可用碳酸钾、叔丁醇钾，温度在 80-130 °C
之间，时间在 12-36 h；

步骤 g: 将 2-3 (1 equiv) 溶于适量的 EtOH/ H_2O (1:1) 中，再加入铁粉 (5 equiv)， NH_4Cl
(5 equiv)，然后搅拌回流 2 h。

步骤 h: 将 1-8 (1 equiv)，2-3 (1.05 equiv) 溶于适量的 DCM 中，再加入 HATU (1.5

equiv), DIPEA (2 equiv), 然后室温搅拌过夜。

方案 2:

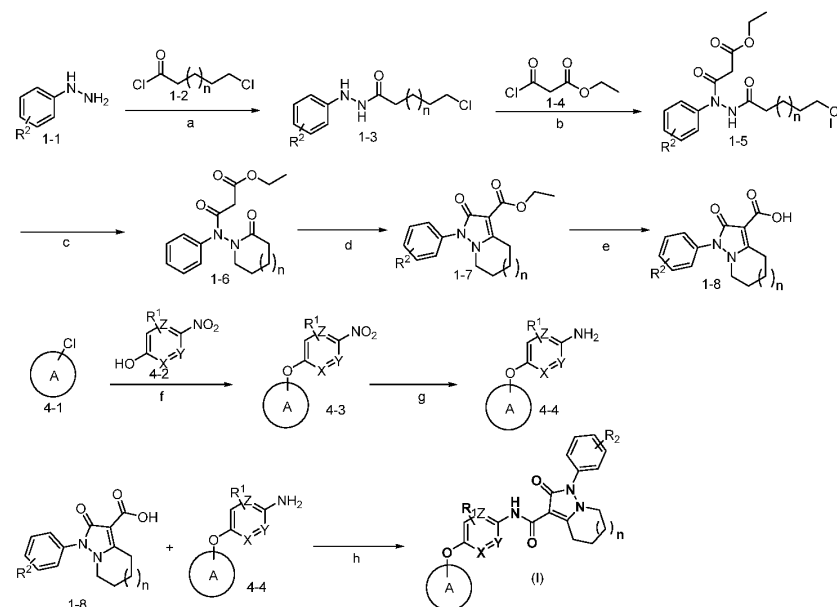


其中, R^1 、 R^2 、 X 、 Y 、 Z 和 n 的定义与上文通式 I 中的定义相同。

- 5 步骤 f: 将 3-1 (1 equiv) 溶于适量的 DMF 中, 再在 0 °C 下搅拌缓慢加入 NaH (3 equiv), 搅拌半个小时后, 再加入 3-2 (1.1 equiv), 然后移至室温, 搅拌至反应结束;

步骤 a-e, g-h: 具体操作同上述方案 1。

方案 3:



- 10 其中, R^1 、 R^2 、 X 、 Y 、 Z 和 n 的定义与上文通式 I 中的定义相同。

步骤 f: 将 4-1 (1 equiv) 溶于适量的 PhCl 中, 再加入 4-2 (1.1 equiv), 140 °C 搅拌回流过夜;

步骤 a-e, g-h: 具体操作同上述方案 1。

本发明的另一方面提供了一种药物组合物，其含有治疗有效量的选自上述通式(I)的化合物、其可药用的盐、对映异构体、非对映异构体或外消旋体中的一种或多种，以及任选地，一种或多种可药用的载体、赋形剂、佐剂、辅料和/或稀释剂。所述辅料例如为

5 为气味剂、香味剂、甜味剂等。
本发明所提供的药物组合物优选含有重量比为 1-99% 的活性成份，优选的比例是通式 I 化合物作为活性成分占总重量的 65wt%~99wt%，其余部分为药学可接受的载体、稀释液或溶液或盐溶液。

10 本发明所提供的化合物和药物组合物可以是多种形式，如片剂、胶囊、粉剂、糖浆、溶液状、悬浮液和喷雾剂等，并可以存在于适宜的固体或液体的载体或稀释液中和适宜的用于注射或滴注的消毒器具中。

本发明的药物组合物的各种剂型可按照药学领域的常规制备方法制备。其制剂配方的单位计量中通常包含 0.05-400mg 通式 I 化合物，优选地，制剂配方的单位计量中包含 1mg-300mg 通式 I 化合物。

15 本发明的化合物和药物组合物可对哺乳动物临床使用，包括人和动物，可以通过口、鼻、皮肤、肺或者胃肠道等的给药途径。最优选为口服。最优选日剂量为 0.01-400 mg/kg 体重，一次性服用，或 0.01-200 mg/kg 体重分次服用。不管用何种服用方法，个人的最佳剂量应依据具体的治疗而定。通常情况下是从小剂量开始，逐渐增加剂量一直到找到最适合的剂量。

20 本发明还提供了一种 AXL 激酶抑制剂，其包含选自上述通式 I 所示的化合物、其可药用的盐、外消旋体、R-异构体、S-异构体或它们的混合物中的一种或多种，以及任选地一种或多种可药用的载体、赋形剂、佐剂、辅料和/或稀释剂。

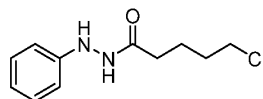
本发明的化合物和组合物用于治疗 and 预防与 AXL 激酶通路相关的恶性肿瘤。

25 因此，本发明的又一方面提供了上述通式 I 所示的化合物、其可药用的盐、外消旋体、R-异构体、S-异构体或它们的混合物在制备用于治疗与 AXL 激酶通路相关的恶性肿瘤。

下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数按重量计算。

实施例 1 N-(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621001)

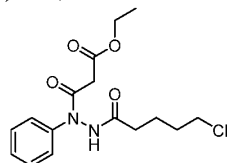
1.1 5-氯-N'-苯基戊酰肼的合成



35 向 500 mL 茄形瓶中加入 10 g 苯肼, 10% 的 Na_2CO_3 水溶液(180 mL)和 200 mL DCM, 0 °C 下搅拌 10 min 后, 再逐滴加入 5-氯戊酰氯(11.85 mL), 滴加完毕, 先在此温度下搅拌 10 min, 然后移至室温, 搅拌过夜。用薄层层析(TLC)监测反应。反应结束后, 分离

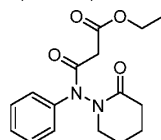
有机层, 含水层再用 100 mL DCM 提取 3 次, 合并有机层, 有机层依次用饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 抽滤, 滤液旋干, 得红棕色油状液体 16 g。LRMS (EI) m/z : 227 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (无需纯化, 可直接投下一步)

5 1.2 3-(2-(5-氯戊酰基)-1-苯基胍基)-3-氧代丙酸乙酯的合成



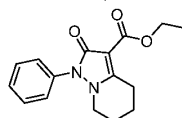
将 16 g 5-氯-N'-苯基戊酰胍溶于 250 mL DCM 中, 再加入 15.0 g 无水 Na_2CO_3 , 室温搅拌下逐滴加入 60 mL 氯甲酰乙酸乙酯(19.0 mL)的 DCM 溶液, 滴加完毕, 室温搅拌过夜。用薄层层析(TLC)监测反应。反应结束后, 反应液用硅藻土过滤, 固体用适量水和 DCM 洗涤, 滤液分离有机层, 含水层再用 100 mL DCM 提取 3 次, 合并有机层, 有机层依次用饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 抽滤, 滤液旋干, 得黄色油状液体 17 g。LRMS (EI) m/z : 341 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (无需纯化, 可直接投下一步)

1.3 3-氧代-3-((2-氧代哌啶-1-基)(苯基)氨基)丙酸乙酯的合成



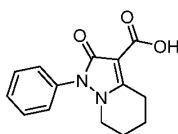
将 17 g 3-(2-(5-氯戊酰基)-1-苯基胍基)-3-氧代丙酸乙酯溶于 250 mL DMF 中, 0 °C 下搅拌 10 min 后, 再缓慢加入 6.0g NaH, 加完后, 先在此温度下搅拌 10 min, 然后移至室温, 反应 5 h。用薄层层析(TLC)监测反应。反应结束后, 反应液用饱和 NaH_2PO_4 调节 PH 至 7, 然后过滤, 滤液用大量水稀释, 然后用 100 mL EA 提取 3 次, 合并有机层, 有机层依次用饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 抽滤, 滤液旋干, 得黄色油状液体 14 g。LRMS (EI) m/z : 305 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (无需纯化, 可直接投下一步)

1.4 2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯的合成



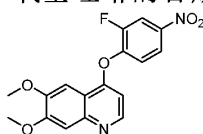
将 14 g 3-氧代-3-((2-氧代哌啶-1-基)(苯基)氨基)丙酸乙酯溶于 35 mL DBU 中, 然后升温至 50 °C, 搅拌加热 5 h。用薄层层析(TLC)监测反应。反应结束后, 反应液用饱和 NaH_2PO_4 调节 PH 至 7, 然后用 100 mL DCM 提取 3 次, 合并有机层, 有机层依次用饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 抽滤, 滤液旋干, 得黄色油状液体 12 g。LRMS (EI) m/z : 287 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (无需纯化, 可直接投下一步)

1.5 2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸的合成



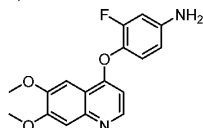
将 12 g 2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯溶于 100 mL EtOH 中, 再加入 58 mL 2 N 的 KOH 水溶液, 然后搅拌回流 2 h。用薄层层析(TLC)监测反应。反应结束后, 先旋掉部分 EtOH, 再用 EA 提取反应液, 然后用 2 N HCl 调节含水层的 PH 至 3, 析出棕色固体, 抽滤, 得固体 10 g。LRMS (EI) m/z : 259 (M+H)⁺

1.6 4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-6,7-二甲氧基喹啉的合成



向 100 mL 茄形瓶中加入 5g 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉, 4.2g 2-氟-4-硝基苯酚, 7.69 g K₂CO₃ 和 50 mL DMF, 然后 100 °C 搅拌过夜。用薄层层析(TLC)监测反应。反应结束后, 向反应液中加入大量水, 析出黄色固体, 抽滤, 得固体 6.5 g。LRMS (EI) m/z : 345 (M+H)⁺

1.7 4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯胺的合成



将 6.5 g 4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-6,7-二甲氧基喹啉溶于 80 mL EtOH/H₂O (1:1) 中, 再加入 5.26 g 铁粉, 5.03 g NH₄Cl, 然后搅拌回流 2 h。用薄层层析(TLC)监测反应。反应结束后, 反应液用硅藻土过滤, 固体用适量 EA 洗涤, 滤液分离有机层, 含水层再用 100 mL EA 提取 3 次, 合并有机层, 有机层依次用饱和食盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 抽滤, 滤液旋干, 得黄色固体 5 g。LRMS (EI) m/z : 315 (M+H)⁺ (无需纯化, 可直接投下一步)

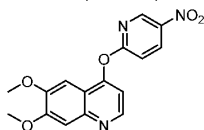
1.8 终产物 DC621001 的合成

向 25 mL 茄形瓶中加入 100 mg 2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲酸, 128 mg 4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯胺, 221 mg HATU, 0.16 mL DIPEA 和 15 mL DCM, 然后室温搅拌过夜。用薄层层析(TLC)监测反应。反应结束后, 反应液加 25 mL 水稀释, 分离有机层, 含水层再用 25 mL DCM 提取 3 次, 合并有机层, 有机层依次用饱和食盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 抽滤, 滤液旋干, 纯化得白色固体 180 mg, 收率 84%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.83 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 13.1, 2.3 Hz, 1H), 7.65 – 7.38 (m, 8H), 7.36 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 6H), 3.59 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.88 – 1.78 (m, 2H)。LRMS (EI) m/z : 555 (M+H)⁺。

实施例 2 N-(6-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六

氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621002)

2.6 6,7-二甲氧基-4-((5-硝基吡啶-2-基)氧基)喹啉的合成



- 将 5 g 6,7-二甲氧基喹啉-4-醇溶于 80 mL DMF 中,再在 0 °C 下搅拌缓慢加入 3 g NaH, 搅拌半个小时后,再加入 3.8 g 2-氟-5-硝基吡啶,然后移至室温搅拌。用薄层层析(TLC)监测反应。反应结束后,向反应液中加入大量饱和氯化铵水溶液,淬灭过量的 NaH,含水层用 100mL EA 提取 3 次,合并有机层,有机层依次用饱和食盐水洗涤,无水 Na₂SO₄干燥,抽滤,滤液旋干,得黄色固体。LRMS (EI) *m/z*: 328 (M+H)⁺(无须纯化,可直接进行下一步)
- 其余步骤如实施例 1,得产物 DC621002,收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.71 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.58 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.20 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.02 – 1.93 (m, 2H), 1.88 – 1.72 (m, 2H).
- LRMS (EI) *m/z*: 538 (M+H)⁺.

实施例 3 N-(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621004)

- 将 2-氟-4-硝基苯酚替换成对硝基苯酚,将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1,得产物 DC621004,收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.68 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 – 7.54 (m, 3H), 7.52 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.57 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.22 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.03 – 1.95 (m, 2H), 1.86 – 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 538 (M+H)⁺.

实施例 4 N-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基氧基)苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621006)

- 将 2-氟-4-硝基苯酚替换成对硝基苯酚,将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 8-氯咪唑并[1,2-a]吡啶,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1,得产物 DC621006,收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.66 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 2H), 7.62 – 7.55 (m, 2H), 7.54 – 7.43 (m, 3H), 7.32 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.28 – 7.18 (m, 2H), 3.57 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.22 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.02 – 1.94 (m, 2H), 1.86 – 1.78 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 467 (M+H)⁺.

- 实施例 5** N-(4-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基氧基)苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621007)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成对硝基苯酚,将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 6-氯-[1,2,4]

三唑并[4,3-b]哒嗪, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621007, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.67 (s, 1H), 9.40 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.41 (dd, *J* = 9.8, 0.6 Hz, 1H), 7.73 – 7.63 (m, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.54 – 7.44 (m, 3H), 7.34 – 7.25 (m, 3H), 3.57 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.03 – 1.94 (m, 2H), 1.88 – 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 468 (M+H)⁺.

实施例 6 2-氧代-1-苯基-N-(4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氧基)苯基)-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621008)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成对硝基苯酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621008, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.66 (s, 1H), 9.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.55 – 7.43 (m, 3H), 7.21 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.41 – 6.27 (m, 1H), 3.57 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.22 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.04 – 1.95 (m, 2H), 1.88 – 1.76 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 467 (M+H)⁺.

实施例 7 N-(3-氟-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基氧基)苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621009)

将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成咪唑并[1,2-a]吡啶-8-醇, 将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 1,2-二氟-4-硝基苯, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 2, 得产物 DC621009, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.75 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.00 – 7.88 (m, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 3H), 7.54 – 7.43 (m, 3H), 7.29 – 7.16 (m, 2H), 6.82 – 6.76 (m, 1H), 6.52 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.58 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.02 – 1.95 (m, 2H), 1.87 – 1.79 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 484 (M+H)⁺.

实施例 8 N-(6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621010)

将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成咪唑并[1,2-a]吡啶-8-醇, 将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 2-氟-5-硝基吡啶, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 2, 得产物 DC621010, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.57 (s, 1H), 8.44 (dd, *J* = 6.7, 0.9 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.54 – 7.41 (m, 4H), 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.56 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.19 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.13 – 1.94 (m, 2H), 1.87 – 1.73 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 467 (M+H)⁺.

实施例 9 N-(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621011)

将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621011, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.81 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.93 (dd, *J* = 12.9, 2.3 Hz, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 3H), 7.55 – 7.46 (m,

3H), 7.44 – 7.39 (m, 2H), 7.31 (dd, $J = 8.8, 1.7$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.59 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.07 – 1.95 (m, 2H), 1.89 – 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 556 (M+H)⁺.

5 **实施例 10** N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621012)

将 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉替换成 4-氯-6,7-二((2-甲氧基乙氧基)喹唑啉), 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621012, 收率 85%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.81 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.93 (dd, $J = 12.9, 2.2$ Hz, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 3H),
10 7.55 – 7.38 (m, 5H), 7.31 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.42 – 4.28 (m, 4H), 3.85 – 3.69 (m, 4H), 3.59 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.22 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.07 – 1.95 (m, 2H), 1.89 – 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 644 (M+H)⁺.

15 **实施例 11** N-(4-(N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621013)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成对硝基苯酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉替换成 4-氯-6,7-二((2-甲氧基乙氧基)喹唑啉), 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621013, 收率 85%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.63 – 7.56 (m, 3H), 7.55 – 7.44 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 8.9$ Hz,
20 2H), 4.43 – 4.26 (m, 4H), 3.81 – 3.73 (m, 4H), 3.58 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.23 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.05 – 1.94 (m, 2H), 1.87 – 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 626 (M+H)⁺.

25 **实施例 12** N-(4-((7-苄氧基-6-甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621014)

将 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉替换成 4-氯-7-苄氧基-6-甲氧基喹唑啉, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621014, 收率 85%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.81 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.93 (dd, $J = 12.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 7.53 (t, $J = 4.0$ Hz, 3H), 7.52 – 7.41 (m 7H), 7.32 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.59
30 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.04 – 1.95 (m, 2H), 1.87 – 1.79 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 632 (M+H)⁺.

35 **实施例 13** N-(4-((7-苄氧基-6-甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621015)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成对硝基苯酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉替换成 4-氯-7-苄氧基-6-甲氧基喹唑啉, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621015, 收率 85%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 2H), 7.65 – 7.57 (m, 3H), 7.55 – 7.41 (m, 8H), 7.39 – 7.35 (m, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.57 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.03 – 1.94 (m, 2H), 1.87

– 1.76 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 614 (M+H)⁺.

实施例 14 N-(3-氟-4-(喹啉-4-基氧基)苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621016)

5 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯喹啉, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621016, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.80 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.05–7.88 (m, 3H), 7.70–7.64 (m, 2H), 7.62–7.54 (m, 3H), 7.53–7.43 (m, 3H), 7.40–7.29 (m, 2H), 3.58 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.04–1.94 (m, 2H), 1.87–1.78 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 495 (M+H)⁺.

10

实施例 15 N-(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-甲氧基苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621017)

15 将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 2-甲氧基-4-硝基苯酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621017, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.71 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.63–7.55 (m, 3H), 7.54–7.50 (m, 2H), 7.49–7.45 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.58 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.05–1.96 (m, 2H), 1.87–1.77 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 568 (M+H)⁺.

20 **实施例 16** N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基)氧基)-3-甲氧基苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621018)

25 将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 2-甲氧基-4-硝基苯酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-6,7-二((2-甲氧基乙氧基)喹啉), 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621018, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.71 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.62–7.54 (m, 4H), 7.53–7.44 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 4.39–4.26 (m, 4H), 3.80–3.73 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.58 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.23 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.07–1.93 (m, 2H), 1.88–1.77 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 656 (M+H)⁺.

30 **实施例 17** N-(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-甲基苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621019)

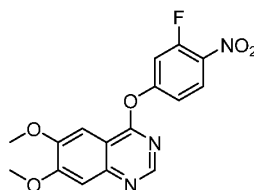
35 将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 2-甲基-4-硝基苯酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621019, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.64 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.63–7.56 (m, 4H), 7.55–7.50 (m, 2H), 7.49–7.45 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.57 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.02–1.95 (m, 2H), 1.86–1.79 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 552 (M+H)⁺.

实施例 18 N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基)氧基)-3-甲基苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621020)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 2-甲基-4-硝基苯酚，将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-6,7-二((2-甲氧基乙氧基)喹啉)，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 DC621020，收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.64 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 3H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.39 – 4.29 (m, 4H), 3.79 – 3.75 (m, 4H), 3.57 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.22 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.03 – 1.94 (m, 2H), 1.88 – 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 640 (M+H)⁺.

实施例 19 N-(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-2-氟苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621021)

3.6 4-(3-氟-4-硝基苯氧基)-6,7-二甲氧基喹啉的合成



向 100 mL 茄形瓶中加入 5g 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉，4.2g 3-氟-4-硝基苯酚，50 mL PhCl，然后 140 °C 搅拌过夜。用薄层层析(TLC)监测反应。反应结束后，旋掉 PhCl，析出黄色固体，抽滤，得固体 6.5 g。LRMS (EI) *m/z* 346 (M+H)⁺

其余步骤如实施例 1，得产物 DC621021，收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.89 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.50 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.50 – 7.46 (m, 2H), 7.44 – 7.39 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.58 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.22 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.04 – 1.94 (m, 2H), 1.88 – 1.78 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 556 (M+H)⁺.

实施例 20 1-(2,5-二氟苯基)-N-(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621022)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成对硝基苯酚，将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉，将苯肼替换成 2,5-二氟苯肼，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 DC621022，收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.46 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 4H), 7.59 – 7.51 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.58 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.06 – 1.93 (m, 2H), 1.89 – 1.75 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 574 (M+H)⁺.

30

实施例 21 1-(2,5-二氟苯基)-N-(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621023)

将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉，将苯肼替换成 2,5-二氟苯肼，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 DC621023，收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.57 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.92 (dd, *J* = 12.9, 2.4 Hz, 1H), 7.69 – 7.52 (m, 4H), 7.45 – 7.37 (m, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.60 (t, *J* =

35

5.8 Hz, 2H), 3.21 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.05 – 1.93 (m, 2H), 1.89 – 1.75 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 592 (M+H)⁺.

实施例 22 1-(2,5-二氟苯基)-N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621024)

将 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉替换成 4-氯-6,7-二((2-甲氧基乙氧基)喹唑啉), 将苯肼替换成 2,5-二氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621024, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.57 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.92 (dd, $J = 12.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.68 – 7.52 (m, 5H), 7.44 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 1H), 4.38 – 4.31 (m, 4H), 3.80 – 3.72 (m, 4H), 3.53 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.04 – 1.95 (m, 2H), 1.87 – 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 680 (M+H)⁺.

实施例 23 1-(2,5-二氟苯基)-N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621025)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成对硝基苯酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉替换成 4-氯-6,7-二((2-甲氧基乙氧基)喹唑啉), 将苯肼替换成 2,5-二氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621025, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.46 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.73 – 7.49 (m, 6H), 7.41 (s, 1H), 7.34 – 7.21 (m, 2H), 4.37 – 4.28 (m, 4H), 3.79 – 3.73 (m, 4H), 3.59 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.04 – 1.93 (m, 2H), 1.87 – 1.76 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 662 (M+H)⁺.

实施例 24 1-(2,5-二氟苯基)-N-(4-((7-苄氧基-6-甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621026)

将 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉替换成 4-氯-7-苄氧基-6-甲氧基喹唑啉, 将苯肼替换成 2,5-二氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621026, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.57 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.92 (dd, $J = 12.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 3H), 7.58 – 7.51 (m, 4H), 7.47 – 7.37 (m, 4H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.58 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.21 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.05 – 1.93 (m, 2H), 1.87 – 1.75 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 668 (M+H)⁺.

实施例 25 1-(2,5-二氟苯基)-N-(4-((7-苄氧基-6-甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621027)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成对硝基苯酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉替换成 4-氯-7-苄氧基-6-甲氧基喹唑啉, 将苯肼替换成 2,5-二氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621027, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.46 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.73 – 7.49 (m, 9H), 7.44 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.41 – 7.34 (m, 1H), 7.26 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.35 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.58 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.21 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.06 – 1.91 (m, 2H), 1.88 – 1.76 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 650 (M+H)⁺.

实施例 26 1-(2,5-二氟苯基)-N-(3-氟-4-(喹啉-4-基氧基)苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621028)

将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯喹啉, 将苯肼替换成 2,5-二氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621028, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.57 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.05 - 7.91 (m, 3H), 7.76 - 7.49 (m, 6H), 7.45 - 7.24 (m, 2H), 3.59 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.20 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.86 - 1.75 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 531 (M+H)⁺.

实施例 27 1-(2,5-二氟苯基)-N-(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621029)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 2-甲氧基-4-硝基苯酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉, 将苯肼替换成 2,5-二氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621029, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.49 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.70 - 7.51 (m, 5H), 7.38 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.53 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.22 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.03 - 1.95 (m, 2H), 1.86 - 1.78 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 604 (M+H)⁺.

实施例 28 1-(2,5-二氟苯基)-N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基)氧基)-3-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621030)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 2-甲氧基-4-硝基苯酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-6,7-二((2-甲氧基乙氧基)喹啉), 将苯肼替换成 2,5-二氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621030, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.49 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.71 - 7.51 (m, 5H), 7.40 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 4.43 - 4.26 (m, 4H), 3.79 - 3.71 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.52 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.22 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 692 (M+H)⁺.

实施例 29 1-(2,5-二氟苯基)-N-(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-甲基苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621031)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 2-甲基-4-硝基苯酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉, 将苯肼替换成 2,5-二氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621031, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.42 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.70 - 7.48 (m, 6H), 7.39 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.58 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.02 - 1.95 (m, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 588 (M+H)⁺.

实施例 30 1-(2,5-二氟苯基)-N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基)氧基)-3-甲基苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621032)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 2-甲基-4-硝基苯酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-6,7-二((2-甲氧基乙氧基)喹啉), 将苯肼替换成 2,5-二氟苯肼, 其余所需原料、试剂

及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621032, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.42 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.67 – 7.50 (m, 6H), 7.42 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.39 – 4.31 (m, 4H), 3.80 – 3.73 (m, 4H), 3.59 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.01 – 1.93 (m, 2H), 1.88 – 1.72 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 676 (M+H)⁺.

实施例 31 N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621033)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成对硝基苯酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉替换成 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉, 将苯肼替换成 2-氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621033, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.54 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.72 – 7.60 (m, 4H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.47 – 7.41 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.56 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.04 – 1.93 (m, 2H), 1.86 – 1.78 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 556 (M+H)⁺.

实施例 32 N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621034)

将 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉替换成 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉, 将苯肼替换成 2-氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621034, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.66 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 12.9, 2.4 Hz, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 2H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.47 – 7.38 (m, 3H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.57 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.02 – 1.94 (m, 2H), 1.86 – 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 574 (M+H)⁺.

实施例 33 N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621035)

将 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉替换成 4-氯-6,7-二((2-甲氧基乙氧基)喹唑啉), 将苯肼替换成 2-氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621035, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.66 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 12.9, 2.4 Hz, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 3H), 7.54 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 3H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 4.42 – 4.27 (m, 4H), 3.79 – 3.72 (m, 4H), 3.58 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.02 – 1.92 (m, 2H), 1.85 – 1.78 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 662 (M+H)⁺.

实施例 34 N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621036)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成对硝基苯酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉替换成 4-氯-6,7-二((2-甲氧基乙氧基)喹唑啉), 将苯肼替换成 2-氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621036, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.54 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.71 – 7.59 (m, 5H), 7.53 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.26 (d, J =

8.9 Hz, 2H), 4.39 – 4.24 (m, 4H), 3.79 – 3.73 (m, 4H), 3.53 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.03 – 1.94 (m, 2H), 1.86 – 1.76 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 644 (M+H)⁺.

5 **实施例 35** N-(4-((7-苄氧基-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621037)

将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-7-苄氧基-6-甲氧基喹啉, 将苯肼替换成 2-氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621037, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.66 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.92 (dd, $J = 12.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.69 – 7.58 (m, 3H), 7.57 – 7.51 (m, 4H), 7.47 – 7.35 (m, 5H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.60 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.20 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.02 – 1.93 (m, 2H), 1.86 – 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 650 (M+H)⁺.

15 **实施例 36** N-(3-氟-4-(喹啉-3-基氧基)苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621038)

将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯喹啉, 将苯肼替换成 2-氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621038, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.65 (s, 1H), 8.87 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.05 – 7.89 (m, 3H), 7.70 – 7.50 (m, 6H), 7.44 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 2H), 3.54 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.20 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.01 – 2.00 (m, 2H), 1.86 – 1.76 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 513 (M+H)⁺.

实施例 37 N-(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-甲氧基苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621039)

25 将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 2-甲氧基-4-硝基苯酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉, 将苯肼替换成 2-氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621039, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.57 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 2H), 7.53 (t, $J = 9.0$ Hz, 3H), 7.44 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.50 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.02 – 1.95 (m, 2H), 1.84 – 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 586 (M+H)⁺.

30

实施例 38 N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基)氧基)-3-甲氧基苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621040)

35 将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 2-甲氧基-4-硝基苯酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-6,7-二((2-甲氧基乙氧基)喹啉), 将苯肼替换成 2-氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621040, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.57 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.58 – 7.50 (m, 3H), 7.48 – 7.38 (m, 2H), 7.18 (s, 2H), 4.38 – 4.27 (m, 4H), 3.80 – 3.72 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.50 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.22 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.03 – 1.93 (m, 2H), 1.86 – 1.76 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 674 (M+H)⁺.

实施例 39 N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-3-甲基苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621041)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 2-甲基-4-硝基苯酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉替换成 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉, 将苯肼替换成 2-氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621041, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.50 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.69 – 7.58 (m, 4H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.44 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.54 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.01 – 1.96 (m, 2H), 1.86 – 1.78 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 570 (M+H)⁺.

10

实施例 40 N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)-3-甲基苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621042)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 2-甲基-4-硝基苯酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉替换成 4-氯-6,7-二((2-甲氧基乙氧基)喹唑啉), 将苯肼替换成 2-氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621042, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.50 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.68 – 7.58 (m, 4H), 7.56 – 7.49 (m, 2H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.40 – 4.29 (m, 4H), 3.79 – 3.73 (m, 4H), 3.54 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.02 – 1.93 (m, 2H), 1.83 – 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 658 (M+H)⁺.

20

实施例 41 N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621043)

将 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉替换成 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉, 将苯肼替换成 4-氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621043, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.66 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.92 (dd, *J* = 12.9, 2.4 Hz, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 2H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.47 – 7.38 (m, 3H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.57 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.03 – 1.93 (m, 2H), 1.86 – 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 574 (M+H)⁺.

实施例 42 N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621044)

将 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉替换成 4-氯-6,7-二((2-甲氧基乙氧基)喹唑啉), 将苯肼替换成 4-氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621044, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.77 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.92 (dd, *J* = 12.9, 2.3 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 2H), 7.48 – 7.37 (m, 4H), 7.34 – 7.27 (m, 1H), 4.40 – 4.29 (m, 4H), 3.79 – 3.73 (m, 4H), 3.56 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.20 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.01 – 1.93 (m, 2H), 1.86 – 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 662 (M+H)⁺.

实施例 43 N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧

代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621045)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成对硝基苯酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-6,7-二((2-甲氧基乙氧基)喹啉), 将苯肼替换成 4-氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621045, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.65 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 7.71 – 7.65 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 2H), 7.48 – 7.39 (m, 3H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 4.45 – 4.22 (m, 4H), 3.79 – 3.74 (m, 4H), 3.56 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.03 – 1.94 (m, 2H), 1.85 – 1.78 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 644 (M+H)⁺.

10 实施例 44 N-(4-((7-苄氧基-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621046)

将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-7-苄氧基-6-甲氧基喹啉, 将苯肼替换成 4-氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621046, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.77 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.92 (dd, $J = 12.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 5H), 7.47 – 7.37 (m, 7H), 7.31 – 7.21 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.56 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.20 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.03 – 1.93 (m, 2H), 1.85 – 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 650 (M+H)⁺.

20 实施例 45 N-(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-甲氧基苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621047)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 2-甲氧基-4-硝基苯酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉, 将苯肼替换成 4-氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621047, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.68 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 4H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.56 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.21 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.02 – 1.92 (m, 2H), 1.86 – 1.74 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 586 (M+H)⁺.

30 实施例 46 N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基)氧基)-3-甲氧基苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621048)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 2-甲氧基-4-硝基苯酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-6,7-二((2-甲氧基乙氧基)喹啉), 将苯肼替换成 4-氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621048, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.68 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 4H), 7.48 – 7.38 (m, 3H), 7.18 (s, 2H), 4.37 – 4.30 (m, 4H), 3.81 – 3.73 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.56 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.04 – 1.92 (m, 2H), 1.87 – 1.76 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 674 (M+H)⁺.

35 实施例 47 N-(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-甲基苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621049)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 2-甲基-4-硝基苯酚，将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉，将苯肼替换成 4-氟苯肼，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 DC621049，收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.61 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 3.1 Hz, 2H), 7.57 – 7.49 (m, 3H), 7.44 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.56 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.02 – 1.95 (m, 2H), 1.85 – 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 570 (M+H)⁺.

10 实施例 48 N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)-3-甲基苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621050)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 2-甲基-4-硝基苯酚，将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-6,7-二((2-甲氧基乙氧基)喹唑啉)，将苯肼替换成 4-氟苯肼，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 DC621050，收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.61 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 3H), 7.48 – 7.40 (m, 3H), 7.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.38 – 4.30 (m, 4H), 3.79 – 3.73 (m, 4H), 3.56 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.02 – 1.95 (m, 2H), 1.86 – 1.76 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 658 (M+H)⁺.

20 实施例 49 N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)-2-氟苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621051)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 3-氟-4-硝基苯酚，将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-6,7-二((2-甲氧基乙氧基)喹唑啉)，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 21，得产物 DC621051，收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.89 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.50 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 3H), 7.53 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.44 – 7.39 (m, 2H), 7.21 – 7.11 (m, 1H), 4.40 – 4.26 (m, 4H), 3.79 – 3.73 (m, 4H), 3.58 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.22 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.03 – 1.95 (m, 2H), 1.87 – 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 644 (M+H)⁺.

30 实施例 50 N-(3-氟-4-((5-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621052)

将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-5-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 DC621052，收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.54 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.89 (dd, *J* = 12.8, 2.3 Hz, 1H), 7.79 – 7.75 (m, 3H), 7.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.54 – 7.44 (m, 3H), 7.43 – 7.35 (m, 3H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 3.57 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.03 – 1.95 (m, 2H), 1.86 – 1.78 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 561 (M+H)⁺.

实施例 51 1-(2,5-二氟苯基)-N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621053)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 3-氟-4-硝基苯酚，将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉，将苯肼替换成 2,5-二氟苯肼，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 21，得产物 DC621053，收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.45 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.67 – 7.50 (m, 6H), 7.42 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.55 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.01 – 1.95 (m, 2H), 1.88 – 1.74 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 592 (M+H)⁺.

实施例 52 1-(2,5-二氟苯基)-N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)-2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-甲酰胺(DC621054)

10 将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 3-氟-4-硝基苯酚，将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-6,7-二((2-甲氧基乙氧基)喹唑啉)，将苯肼替换成 2,5-二氟苯肼，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 21，得产物 DC621054，收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.67 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.48 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.69 – 7.54 (m, 4H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 7.20 – 7.13 (m, 1H), 4.38 – 4.29 (m, 4H), 3.79 – 3.73 (m, 4H), 3.53 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.05 – 1.93 (m, 2H), 1.89 – 1.75 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 680 (M+H)⁺.

实施例 53 1-(2,5-二氟苯基)-N-(3-氟-4-((5-苯基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-甲酰胺(DC621055)

20 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-5-苯基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶，将苯肼替换成 2,5-二氟苯肼，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 DC621055，收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.54 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.88 (dd, *J* = 12.8, 2.2 Hz, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 3H), 7.68 – 7.53 (m, 3H), 7.45 – 7.35 (m, 3H), 7.28 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.57 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.07 – 1.96 (m, 2H), 1.88 – 1.76 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 597 (M+H)⁺.

实施例 54 N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-2-氟苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-甲酰胺(DC621056)

30 将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 3-氟-4-硝基苯酚，将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉，将苯肼替换成 2-氟苯肼，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 21，得产物 DC621056，收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.75 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.47 – 7.38 (m, 3H), 7.19 – 7.14 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.52 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.03 – 1.93 (m, 2H), 1.87 – 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 574 (M+H)⁺.

实施例 55 N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)-2-氟苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-甲酰胺(DC621057)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 3-氟-4-硝基苯酚，将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-6,7-二((2-甲氧基乙氧基)喹唑啉)，将苯肼替换成 2-氟苯肼，其余所需原料、试剂及制备

方法同实施例 21, 得产物 DC621057, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.74 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.49 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 3H), 7.20 – 7.13 (m, 1H), 4.38 – 4.26 (m, 4H), 3.79 – 3.73 (m, 4H), 3.52 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.03 – 1.93 (m, 2H), 1.86 – 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 662 (M+H)⁺.

实施例 56 N-(3-氟-4-((5-苯基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-甲酰胺(DC621058)

将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-5-苯基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶, 将苯肼替换成 2-氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621058, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.54 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.88 (dd, *J* = 12.8, 2.3 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 7.70 – 7.58 (m, 2H), 7.53 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.46 – 7.34 (m, 4H), 7.27 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.54 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.20 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.02 – 1.93 (m, 2H), 1.86 – 1.76 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 579 (M+H)⁺.

实施例 57 N-(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-2-氟苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-甲酰胺(DC621059)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 3-氟-4-硝基苯酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉, 将苯肼替换成 4-氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 21, 得产物 DC621059, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.75 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.47 – 7.38 (m, 3H), 7.19 – 7.14 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.53 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.22 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.03 – 1.96 (m, 2H), 1.87 – 1.75 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 574 (M+H)⁺.

实施例 58 N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基)氧基)-4-氟苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-甲酰胺(DC621060)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 3-氟-4-硝基苯酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-6,7-二((2-甲氧基乙氧基)喹啉), 将苯肼替换成 4-氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 21, 得产物 DC621060, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.85 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.50 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 3H), 7.47 – 7.39 (m, 4H), 7.21 – 7.12 (m, 1H), 4.37 – 4.29 (m, 4H), 3.79 – 3.73 (m, 4H), 3.56 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.20 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.03 – 1.94 (m, 2H), 1.87 – 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 662 (M+H)⁺.

实施例 59 N-(3-氟-4-((7,8,10,11,13,14-六氢-[1,4,7,10]四氧杂环十二烷[2,3-*g*]喹啉-4-基)氧基)苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-甲酰胺(DC621061)

将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-7,8,10,11,13,14-六氢-[1,4,7,10]四氧杂环十二烷[2,3-*g*]喹啉, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621061, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.80 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.93 (dd, *J* = 12.9, 2.4 Hz,

1H), 7.83 (s, 1H), 7.59 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.54 – 7.44 (m, 4H), 7.41 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.9, 1.5$ Hz, 1H), 4.40 – 4.30 (m, 4H), 3.84 – 3.79 (m, 2H), 3.76 – 3.72 (m, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.58 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.21 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.02 – 1.94 (m, 2H), 1.86 – 1.78 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 642 (M+H)⁺.

5

实施例 60 N-(3-氯-4-((7,8,10,11,13,14-六氢-[1,4,7,10]四氧杂环十二烷[2,3-g]喹唑啉-4-基)氧基)苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621062)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 2-氯-4-硝基苯酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉替换成 4-氯-7,8,10,11,13,14-六氢-[1,4,7,10]四氧杂环十二烷[2,3-g]喹唑啉, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621062, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.79 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 3H), 7.55 – 7.41 (m, 5H), 4.41 – 4.29 (m, 4H), 3.85 – 3.79 (m, 2H), 3.77 – 3.72 (m, 2H), 3.65 (s, 4H), 3.49 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.21 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.02 – 1.95 (m, 2H), 1.86 – 1.78 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 658 (M+H)⁺.

15

实施例 61 1-(2,5-二氟苯基)-N-(3-氟-4-((7,8,10,11,13,14-六氢-[1,4,7,10]四氧杂环十二烷[2,3-g]喹唑啉-4-基)氧基)苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621063)

将 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉替换成 4-氯-7,8,10,11,13,14-六氢-[1,4,7,10]四氧杂环十二烷[2,3-g]喹唑啉, 将苯肼替换成 2,5-二氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621063, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.57 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.92 (dd, $J = 12.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.69 – 7.50 (m, 4H), 7.42 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.7, 1.3$ Hz, 1H), 4.42 – 4.26 (m, 4H), 3.84 – 3.78 (m, 2H), 3.77 – 3.70 (m, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.47 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.21 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.04 – 1.94 (m, 2H), 1.87 – 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 678 (M+H)⁺.

25

实施例 62 1-(2,5-二氟苯基)-N-(3-氯-4-((7,8,10,11,13,14-六氢-[1,4,7,10]四氧杂环十二烷[2,3-g]喹唑啉-4-基)氧基)苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621064)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 2-氯-4-硝基苯酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉替换成 4-氯-7,8,10,11,13,14-六氢-[1,4,7,10]四氧杂环十二烷[2,3-g]喹唑啉, 将苯肼替换成 2,5-二氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621064, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.56 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.69 – 7.52 (m, 4H), 7.50 – 7.41 (m, 2H), 4.39 – 4.30 (m, 4H), 3.84 – 3.79 (m, 2H), 3.77 – 3.72 (m, 2H), 3.65 (s, 4H), 3.49 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.21 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.03 – 1.95 (m, 2H), 1.86 – 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 694 (M+H)⁺.

35

实施例 63 N-(3-氟-4-((7,8,10,11,13,14-六氢-[1,4,7,10]四氧杂环十二烷[2,3-g]喹唑啉-4-基)氧基)苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

(DC621065)

将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-7,8,10,11,13,14-六氢-[1,4,7,10]四氧杂环十二烷[2,3-g]喹啉，将苯肼替换成 2-氟苯肼，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 DC621065，收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.66 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.92 (dd, *J* = 12.9, 2.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 – 7.61 (m, 2H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.43 (dd, *J* = 18.6, 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.41 – 4.29 (m, 4H), 3.85 – 3.79 (m, 2H), 3.77 – 3.72 (m, 2H), 3.65 (s, 4H), 3.47 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.04 – 1.92 (m, 2H), 1.86 – 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 660 (M+H)⁺.

10 实施例 64 N-(3-氯-4-((7,8,10,11,13,14-六氢-[1,4,7,10]四氧杂环十二烷[2,3-g]喹啉-4-基)氧基)苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (DC621066)

15 将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 2-氯-4-硝基苯酚，将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-7,8,10,11,13,14-六氢-[1,4,7,10]四氧杂环十二烷[2,3-g]喹啉，将苯肼替换成 2-氟苯肼，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 DC621066，收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.64 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70 – 7.59 (m, 2H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.49 – 7.41 (m, 3H), 4.40 – 4.29 (m, 4H), 3.86 – 3.79 (m, 2H), 3.78 – 3.71 (m, 2H), 3.65 (s, 4H), 3.48 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.20 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.03 – 1.94 (m, 2H), 1.87 – 1.76 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 676 (M+H)⁺.

20

实施例 65 N-(3-氟-4-((7,8,10,11,13,14-六氢-[1,4,7,10]四氧杂环十二烷[2,3-g]喹啉-4-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (DC621067)

25 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-7,8,10,11,13,14-六氢-[1,4,7,10]四氧杂环十二烷[2,3-g]喹啉，将苯肼替换成 4-氟苯肼，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 DC621067，收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.77 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.92 (dd, *J* = 12.9, 2.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 3H), 7.48 – 7.37 (m, 3H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 4.39 – 4.31 (m, 4H), 3.84 – 3.79 (m, 2H), 3.77 – 3.72 (m, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.56 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.20 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.01 – 1.94 (m, 2H), 1.87 – 1.78 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 660 (M+H)⁺.

30

实施例 66 N-(3-氯-4-((7,8,10,11,13,14-六氢-[1,4,7,10]四氧杂环十二烷[2,3-g]喹啉-4-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (DC621068)

35 将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 2-氯-4-硝基苯酚，将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-7,8,10,11,13,14-六氢-[1,4,7,10]四氧杂环十二烷[2,3-g]喹啉，将苯肼替换成 4-氟苯肼，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 DC621068，收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.76 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 3H), 7.49 – 7.41 (m, 4H), 4.38 – 4.30 (m, 4H), 3.85 – 3.78 (m, 2H), 3.77 – 3.71 (m,

2H), 3.65 (s, 4H), 3.56 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.20 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.01 – 1.94 (m, 2H), 1.86 – 1.78 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 676 (M+H)⁺.

5 实施例 67 N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-3-氯苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621069)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 2-氯-4-硝基苯酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉替换成 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621069, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.79 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 3H), 7.54 – 7.50 (m, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 5H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 10 3.58 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.21 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.02 – 1.96 (m, 2H), 1.87 – 1.79 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 572 (M+H)⁺.

15 实施例 68 N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)-3-氯苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621070)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 2-氯-4-硝基苯酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉替换成 4-氯-6,7-二((2-甲氧基乙氧基)喹唑啉), 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621070, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.81 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.60 – 7.46 (m, 3H), 7.41 – 7.31 (m, 3H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 7.03 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.43 – 4.29 (m, 4H), 3.84 – 3.67 (m, 4H), 3.58 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 20 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.06 – 1.96 (m, 2H), 1.88 – 1.76 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 660 (M+H)⁺.

25 实施例 69 N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-3-三氟甲基苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621071)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 2-三氟甲基-4-硝基苯酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉替换成 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621071, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.81 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 3H), 7.41 – 7.28 (m, 4H), 6.80 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.58 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.06 – 1.95 30 (m, 2H), 1.88 – 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 606 (M+H)⁺.

35 实施例 70 N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)-3-三氟甲基苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621072)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 2-三氟甲基-4-硝基苯酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉替换成 4-氯-6,7-二((2-甲氧基乙氧基)喹唑啉), 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621072, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.64 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 – 7.46 (m, 2H), 7.44 – 7.27 (m, 5H), 6.81 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.37 – 4.26 (m, 4H), 3.80 – 3.75 (m, 4H), 3.59 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.22 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.07 – 1.93 (m, 2H), 1.88 – 1.77 (m, 2H). LRMS (EI)

m/z : 694 (M+H)⁺.

实施例 71 N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)萘-1-基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621073)

- 5 将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 4-硝基-1-萘酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉替换成 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 21, 得产物 DC621073, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 14.9, 3.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 14.8, 3.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.69 – 7.46 (m, 3H), 7.44 – 7.28 (m, 5H), 6.81 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.58 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.03 – 1.95 (m, 2H), 1.87 – 1.78 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 588 (M+H)⁺.
- 10

实施例 72 N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)-3-三氟甲基苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621074)

- 15 将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 4-硝基-1-萘酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉替换成 4-氯-6,7-二((2-甲氧基乙氧基)喹唑啉), 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 21, 得产物 DC621074, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.64 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 14.9, 3.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 14.9, 3.0 Hz, 1H), 7.68 – 7.47 (m, 3H), 7.44 – 7.30 (m, 5H), 6.82 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.38 – 4.27 (m, 4H), 3.78 – 3.71 (m, 4H), 3.56 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.04 – 1.95 (m, 2H), 1.86 – 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 676 (M+H)⁺.
- 20

实施例 73 N-(5-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)吡啶-2-基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621075)

- 25 将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 5-羟基-2-硝基吡啶, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉替换成 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621075, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.89 (s, 1H), 8.82 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 – 7.41 (m, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 4H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.59 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.04 – 1.94 (m, 2H), 1.88 – 1.78 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 539 (M+H)⁺.
- 30

实施例 74 N-(5-(6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)吡啶-2-基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621076)

- 35 将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 5-羟基-2-硝基吡啶, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉替换成 4-氯-6,7-二((2-甲氧基乙氧基)喹唑啉), 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621076, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.89 (s, 1H), 8.84 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.14 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 2H), 7.40 – 7.24 (m, 4H), 4.39 – 4.25 (m, 4H), 3.78 – 3.71 (m, 4H), 3.59 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.02 – 1.95 (m, 2H), 1.88 – 1.76 (m, 2H).

LRMS (EI) m/z : 627 (M+H)⁺.

实施例 75 (R)-N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-4-基)氧基)苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621077)

- 5 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉替换成(R)-4-氯-6-甲氧基-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621077, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.89 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 – 7.42 (m, 3H), 7.39 – 7.28 (m, 4H), 7.13 (dd, J = 15.0, 3.0 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 14.9, 10.0 Hz, 1H), 5.03 – 4.95 (m, 1H), 4.23 – 4.13 (m, 1H), 4.07 – 4.01 (m, 1H), 3.91(s, 3H) 3.87 – 3.80 (m, 1H), 3.78 – 3.73 (m, 1H), 3.58 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.44 – 2.31 (m, 1H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 2.02 – 1.95 (m, 2H), 1.88 – 1.76 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 612 (M+H)⁺.

实施例 76 (S)-N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-4-基)氧基)苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621078)

- 15 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉替换成(S)-4-氯-6-甲氧基-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621078, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.89 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.66 – 7.41 (m, 3H), 7.37 – 7.27 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 15.0, 3.0 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 14.9, 10.0 Hz, 1H), 5.05 – 4.97 (m, 1H), 4.21 – 4.12 (m, 1H), 4.06 – 4.02 (m, 1H), 3.93(s, 3H) 3.86 – 3.80 (m, 1H), 3.77 – 3.72 (m, 1H), 3.59 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.45 – 2.30 (m, 1H), 2.18 – 2.11 (m, 1H), 2.04 – 1.93 (m, 2H), 1.85 – 1.75 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 612 (M+H)⁺.

施例 77 1-(2,5-二氟苯基)-N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-3-氯苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621079)

- 25 将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 2-氯-4-硝基苯酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉替换成 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉, 将苯肼替换成 2,5-二氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621079, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.56 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.68 – 7.53 (m, 4H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.55 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.04 – 1.94 (m, 2H), 1.89 – 1.76 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 608 (M+H)⁺.

实施例 78 1-(2,5-二氟苯基)-N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)-3-氯苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621080)

- 35 将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 2-氯-4-硝基苯酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉替换成 4-氯-6,7-二((2-甲氧基乙氧基)喹唑啉), 将苯肼替换成 2,5-二氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621080, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.57 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.72 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 15.0, 2.9 Hz, 1H), 7.18 – 7.07 (m, 1H), 7.05 – 6.92 (m, 2H), 6.64 – 6.54 (m, 1H), 4.39 – 4.32 (m, 4H), 3.82 – 3.74 (m, 4H), 3.55 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.24 (t, J = 6.2

Hz, 2H), 2.06 – 1.97 (m, 2H), 1.85 – 1.76 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 696 (M+H)⁺.

实施例 79 1-(2,5-二氟苯基)-N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-3-三氟甲基苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621081)

- 5 将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 2-三氟甲基-4-硝基苯酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉替换成 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉, 将苯肼替换成 2,5-二氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621081, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.57 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.86 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 14.9, 3.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.16 – 7.07 (m, 1H), 7.03 – 6.95 (m, 1H), 6.81 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.67 – 6.52 (m, 10 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.58 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.06 – 1.95 (m, 2H), 1.88 – 1.73 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 642 (M+H)⁺.

实施例 80 1-(2,5-二氟苯基)-N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)-3-三氟甲基苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621082)

- 15 将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 2-三氟甲基-4-硝基苯酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉替换成 4-氯-6,7-二((2-甲氧基乙氧基)喹唑啉), 将苯肼替换成 2,5-二氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621082, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.68 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.85 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 15.0, 2.9 Hz, 1H), 7.17 – 7.07 (m, 1H), 7.02 – 6.93 (m, 1H), 6.80 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.63 – 20 6.54 (m, 1H), 4.38 – 4.30 (m, 4H), 3.83 – 3.74 (m, 4H), 3.58 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.24 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.05 – 1.93 (m, 2H), 1.88 – 1.76 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 730 (M+H)⁺.

实施例 81 1-(2,5-二氟苯基)-N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)萘-1-基)-2-氧代-25 -1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621083)

- 将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 4-硝基-1-萘酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉替换成 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉, 将苯肼替换成 2,5-二氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 21, 得产物 DC621083, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.42 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 14.9, 3.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 14.9, 3.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.67 – 30 7.55 (m, 2H), 7.43 – 7.32 (m, 1H), 7.17 – 7.08 (m, 1H), 7.02 – 6.93 (m, 1H), 6.81 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.63 – 6.52 (m, 1H), 6.05 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.56 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.03 – 1.94 (m, 2H), 1.89 – 1.78 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 624 (M+H)⁺.

35 **实施例 82** 1-(2,5-二氟苯基)-N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)萘-1-基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621084)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 4-硝基-1-萘酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉替换成 4-氯-6,7-二((2-甲氧基乙氧基)喹唑啉), 将苯肼替换成 2,5-二氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 21, 得产物 DC621084, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.42

(s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.25 (dd, $J = 14.9, 3.0$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98 (dd, $J = 14.9, 3.1$ Hz, 1H), 7.67 – 7.58 (m, 1H), 7.48 – 7.31 (m, 2H), 7.18 – 7.08 (m, 1H), 7.03 – 6.94 (m, 1H), 6.82 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.64 – 6.53 (m, 1H), 6.06 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.38 – 4.30 (m, 4H), 3.80 – 3.72 (m, 4H), 3.58 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.23 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.03 – 1.95 (m, 2H), 1.85 – 1.71 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 712 (M+H)⁺.

实施例 83 1-(2,5-二氟苯基)-N-(5-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)吡啶-2-基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621085)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 5-羟基-2-硝基吡啶, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉, 将苯肼替换成 2,5-二氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621085, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.45 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (dd, $J = 15.0, 3.1$ Hz, 1H), 7.16 – 7.07 (m, 1H), 7.02 – 6.93 (m, 1H), 6.63 – 6.52 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.57 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.02 – 1.94 (m, 2H), 1.87 – 1.75 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 575 (M+H)⁺.

实施例 84 1-(2,5-二氟苯基)-N-(5-(6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基)吡啶-2-基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621086)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 5-羟基-2-硝基吡啶, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-6,7-二((2-甲氧基乙氧基)喹啉), 将苯肼替换成 2,5-二氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621086, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.67 (s, 1H), 8.86 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.29 (dd, $J = 15.0, 3.1$ Hz, 1H), 7.18 – 7.08 (m, 1H), 7.03 – 6.92 (m, 1H), 6.64 – 6.54 (m, 1H), 4.37 – 4.29 (m, 4H), 3.78 – 3.72 (m, 4H), 3.55 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.23 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.02 – 1.93 (m, 2H), 1.86 – 1.75 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 663 (M+H)⁺.

实施例 85 (R)-1-(2,5-二氟苯基)-N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621087)

将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成(R)-4-氯-6-甲氧基-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹啉, 将苯肼替换成 2,5-二氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621087, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.89 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 15.9, 2.9$ Hz, 1H), 7.18 – 7.06 (m, 2H), 7.02 – 6.93 (m, 1H), 6.85 (dd, $J = 15.0, 10.1$ Hz, 1H), 6.64 – 6.53 (m, 1H), 5.04 – 4.96 (m, 1H), 4.22 – 4.13 (m, 1H), 4.07 – 4.02 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.86 – 3.80 (m, 1H), 3.79 – 3.73 (m, 1H), 3.56 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.21 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.42 – 2.31 (m, 1H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 2.02 – 1.94 (m, 2H), 1.88 – 1.79 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 648 (M+H)⁺.

实施例 86 (S)-1-(2,5-二氟苯基)-N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹啉

-4-基)氧基)苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621088)

将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成(S)-4-氯-6-甲氧基-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹啉, 将苯肼替换成 2,5-二氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621088, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.88 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (dd, *J* = 15.9, 2.9 Hz, 1H), 7.17 – 7.07 (m, 2H), 7.01 – 6.93 (m, 1H), 6.86 (dd, *J* = 15.0, 10.1 Hz, 1H), 6.62 – 6.53 (m, 1H), 5.03 – 4.96 (m, 1H), 4.21 – 4.13 (m, 1H), 4.08 – 4.02 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.87 – 3.80 (m, 1H), 3.79 – 3.71 (m, 1H), 3.54 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.23 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.42 – 2.33 (m, 1H), 2.18 – 2.11 (m, 1H), 2.02 – 1.95 (m, 2H), 1.89 – 1.79 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 648 (M+H)⁺.

10

实施例 87 N-(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-氯苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621089)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 2-氯-4-硝基苯酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉, 将苯肼替换成 2-氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621089, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.64 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.49 – 7.40 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.56 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.03 – 1.93 (m, 2H), 1.86 – 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 590 (M+H)⁺.

20 **实施例 88** N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基)氧基)-3-氯苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621090)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 2-氯-4-硝基苯酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-6,7-二((2-甲氧基乙氧基)喹啉), 将苯肼替换成 2-氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621090, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.66 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.24 (dd, *J* = 15.0, 2.9 Hz, 1H), 7.06 – 6.93 (m, 3H), 6.92 – 6.82 (m, 1H), 6.70 – 6.55 (m, 1H), 4.41 – 4.27 (m, 4H), 3.79 – 3.71 (m, 4H), 3.58 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.01 – 1.92 (m, 2H), 1.86 – 1.78 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 678 (M+H)⁺.

30 **实施例 89** N-(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-三氟甲基苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621091)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 2-三氟甲基-4-硝基苯酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉, 将苯肼替换成 2-氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621091, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.57 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 – 7.73 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.37 (dd, *J* = 14.9, 3.0 Hz, 1H), 7.10 – 6.95 (m, 2H), 6.93 – 6.83 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 6.68 – 6.56 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.50 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.22 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.02 – 1.95 (m, 2H), 1.84 – 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 624 (M+H)⁺.

35

实施例 90 N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)-3-三氟甲基苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621092)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 2-三氟甲基-4-硝基苯酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉替换成 4-氯-6,7-二((2-甲氧基乙氧基)喹唑啉), 将苯肼替换成 2-氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621092, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.50 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.37 (dd, *J* = 15.0, 3.1 Hz, 1H), 7.06 – 6.95 (m, 2H), 6.92 – 6.83 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 6.67 – 6.56 (m, 1H), 4.40 – 4.28 (m, 4H), 3.79 – 3.73 (m, 4H), 3.56 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.23 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.02 – 1.94 (m, 2H), 1.83 – 1.75 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 712 (M+H)⁺.

10

实施例 91 N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)萘-1-基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621093)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 4-硝基-1-萘酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉替换成 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉, 将苯肼替换成 2-氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 21, 得产物 DC621093, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.57 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.24 (dd, *J* = 14.9, 3.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 14.9, 3.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68 – 7.53 (m, 2H), 7.42 – 7.34 (m, 1H), 7.08 – 6.94 (m, 2H), 6.92 – 6.84 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 6.65 – 6.56 (m, 1H), 6.05 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.54 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.23 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.03 – 1.95 (m, 2H), 1.84 – 1.75 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 606 (M+H)⁺.

20

实施例 92 N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)萘-1-基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621094)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 4-硝基-1-萘酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉替换成 4-氯-6,7-二((2-甲氧基乙氧基)喹唑啉), 将苯肼替换成 2-氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 21, 得产物 DC621094, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.57 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.24 (dd, *J* = 14.9, 3.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 14.9, 3.0 Hz, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 1H), 7.47 – 7.29 (m, 2H), 7.06 – 6.95 (m, 2H), 6.92 – 6.83 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 6.70 – 6.56 (m, 1H), 6.05 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.39 – 4.27 (m, 4H), 3.81 – 3.72 (m, 4H), 3.53 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.24 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.02 – 1.93 (m, 2H), 1.85 – 1.76 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 694 (M+H)⁺.

30

实施例 93 N-(5-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)吡啶-2-基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621095)

35

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 5-羟基-2-硝基吡啶, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉替换成 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉, 将苯肼替换成 2-氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621095, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.75 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.28

(dd, $J = 15.0, 2.9$ Hz, 1H), 7.07 – 6.94 (m, 2H), 6.91 – 6.85 (m, 1H), 6.67 – 6.56 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.54 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.24 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.02 – 1.93 (m, 2H), 1.85 – 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 557 (M+H)⁺.

5 **实施例 94** N-(5-(6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基)吡啶-2-基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621096)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 5-羟基-2-硝基吡啶, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-6,7-二((2-甲氧基乙氧基)喹啉), 将苯肼替换成 2-氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621096, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.74 (s, 1H), 8.86 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29 (dd, $J = 14.9, 3.0$ Hz, 1H), 7.15 – 6.95 (m, 2H), 6.94 – 6.79 (m, 1H), 6.67 – 6.56 (m, 1H), 4.36 – 4.26 (m, 4H), 3.79 – 3.74 (m, 4H), 3.55 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.23 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.02 – 1.93 (m, 2H), 1.86 – 1.75 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 645 (M+H)⁺.

15

实施例 95 (R)-N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621097)

将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成(R)-4-氯-6-甲氧基-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹啉, 将苯肼替换成 2-苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621097, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.89 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.58 (dd, $J = 16.0, 3.0$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.15 (dd, $J = 15.0, 3.0$ Hz, 1H), 7.09 – 6.95 (m, 2H), 6.93 – 6.81 (m, 2H), 6.67 – 6.57 (m, 1H), 5.05 – 4.96 (m, 1H), 4.21 – 4.13 (m, 1H), 4.06 – 4.02 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.85 – 3.80 (m, 1H), 3.78 – 3.73 (m, 1H), 3.54 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.20 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.44 – 2.31 (m, 1H), 2.18 – 2.11 (m, 1H), 2.02 – 1.95 (m, 2H), 1.88 – 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 630 (M+H)⁺.

20
25

实施例 96 (S)-N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621098)

将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成(S)-4-氯-6-甲氧基-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹啉, 将苯肼替换成 2-氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621098, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.88 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (dd, $J = 16.0, 3.0$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.13 (dd, $J = 15.0, 3.0$ Hz, 1H), 7.09 – 6.97 (m, 2H), 6.93 – 6.84 (m, 2H), 6.67 – 6.59 (m, 1H), 5.07 – 4.96 (m, 1H), 4.23 – 4.13 (m, 1H), 4.06 – 4.01 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.86 – 3.80 (m, 1H), 3.78 – 3.71 (m, 1H), 3.56 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.42 – 2.31 (m, 1H), 2.18 – 2.11 (m, 1H), 2.04 – 1.95 (m, 2H), 1.89 – 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 630 (M+H)⁺.

30
35

实施例 97 N-(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-氯苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621099)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 2-氯-4-硝基苯酚，将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉，将苯肼替换成 4-氟苯肼，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 DC621099，收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.76 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 3H), 7.49 – 7.40 (m, 5H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.56 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.20 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.02 – 1.94 (m, 2H), 1.85 – 1.78 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 590 (M+H)⁺.

实施例 98 N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基)氧基)-3-氯苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621100)

10 将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 2-氯-4-硝基苯酚，将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-6,7-二((2-甲氧基乙氧基)喹啉)，将苯肼替换成 4-氟苯肼，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 DC621100，收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.66 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.26 (dd, *J* = 14.9, 3.0 Hz, 1H), 7.07 – 6.95 (m, 3H), 6.88 (dd, *J* = 15.0, 10.0 Hz, 2H), 4.42 – 4.27 (m, 4H), 3.79 – 3.72 (m, 4H), 3.57 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.22 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.02 – 1.92 (m, 2H), 1.87 – 1.78 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 678 (M+H)⁺.

实施例 99 N-(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-三氟甲基苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621101)

20 将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 2-三氟甲基-4-硝基苯酚，将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉，将苯肼替换成 4-氟苯肼，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 DC621101，收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.57 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.38 (dd, *J* = 14.9, 3.0 Hz, 1H), 7.05 – 6.95 (m, 2H), 6.94 – 6.75 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.53 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.20 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.01 – 1.95 (m, 2H), 1.85 – 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 624 (M+H)⁺.

实施例 100 N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基)氧基)-3-三氟甲基苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621102)

30 将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 2-三氟甲基-4-硝基苯酚，将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-6,7-二((2-甲氧基乙氧基)喹啉)，将苯肼替换成 4-氟苯肼，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 DC621102，收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.50 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.45 – 7.32 (m, 2H), 7.15 – 6.95 (m, 2H), 6.94 – 6.70 (m, 3H), 4.40 – 4.29 (m, 4H), 3.79 – 3.72 (m, 4H), 3.58 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.24 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.03 – 1.94 (m, 2H), 1.84 – 1.75 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 712 (M+H)⁺.

实施例 101 N-(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)萘-1-基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621103)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 4-硝基-1-萘酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉, 将苯肼替换成 4-氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 21, 得产物 DC621103, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.57 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.23 (dd, *J* = 14.9, 3.0 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 14.9, 3.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.66 – 7.48 (m, 2H), 7.42 – 7.33 (m, 1H), 7.04 – 6.95 (m, 2H), 6.89 – 6.78 (m, 3H), 6.04 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.56 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.02 – 1.95 (m, 2H), 1.86 – 1.75 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 606 (M+H)⁺.

实施例 102 N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)萘-1-基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621104)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 4-硝基-1-萘酚, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-6,7-二((2-甲氧基乙氧基)喹唑啉), 将苯肼替换成 4-氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 21, 得产物 DC621104, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.57 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.25 (dd, *J* = 14.9, 3.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 14.8, 3.1 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.49 – 7.26 (m, 2H), 7.09 – 6.95 (m, 2H), 6.94 – 6.74 (m, 3H), 6.06 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.38 – 4.27 (m, 4H), 3.83 – 3.72 (m, 4H), 3.51 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.22 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.02 – 1.94 (m, 2H), 1.87 – 1.76 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 694 (M+H)⁺.

实施例 103 N-(5-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)吡啶-2-基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621105)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 5-羟基-2-硝基吡啶, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉, 将苯肼替换成 4-氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621105, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.75 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.29 (dd, *J* = 15.0, 3.1 Hz, 1H), 7.12 – 6.95 (m, 2H), 6.94 – 6.81 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.56 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.23 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.02 – 1.94 (m, 2H), 1.85 – 1.76 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 557 (M+H)⁺.

实施例 104 N-(5-(6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基)吡啶-2-基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621106)

将 2-氟-4-硝基苯酚替换成 5-羟基-2-硝基吡啶, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成 4-氯-6,7-二((2-甲氧基乙氧基)喹唑啉), 将苯肼替换成 4-氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621106, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.74 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.28 (dd, *J* = 15.0, 2.9 Hz, 1H), 7.11 – 6.94 (m, 2H), 6.92 – 6.82 (m, 2H), 4.36 – 4.25 (m, 4H), 3.79 – 3.73 (m, 4H), 3.57 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.02 – 1.94 (m, 2H), 1.86 – 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 645 (M+H)⁺.

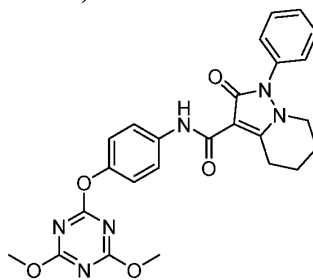
实施例 105 (R)-N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621107)

将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成(R)-4-氯-6-甲氧基-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹啉, 将苯肼替换成 4-苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621107, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.89 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (dd, *J* = 15.9, 2.9 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 15.0, 3.1 Hz, 1H), 7.07 – 6.93 (m, 2H), 6.91 – 6.77 (m, 3H), 5.05 – 4.97 (m, 1H), 4.22 – 4.13 (m, 1H), 4.06 – 4.01 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.86 – 3.80 (m, 1H), 3.78 – 3.72 (m, 1H), 3.56 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.22 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.44 – 2.33 (m, 1H), 2.19 – 2.11 (m, 1H), 2.02 – 1.96 (m, 2H), 1.88 – 1.76 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 630 (M+H)⁺.

实施例 106 (S)-N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2,4,5,6,7-六氢吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(DC621108)

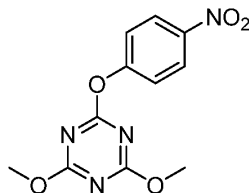
将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替换成(S)-4-氯-6-甲氧基-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹啉, 将苯肼替换成 4-氟苯肼, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 DC621108, 收率 80%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.88 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (dd, *J* = 15.9, 2.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 15.0, 3.1 Hz, 1H), 7.05 – 6.93 (m, 2H), 6.92 – 6.78 (m, 3H), 5.06 – 4.97 (m, 1H), 4.21 – 4.13 (m, 1H), 4.07 – 4.01 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.87 – 3.80 (m, 1H), 3.78 – 3.73 (m, 1H), 3.56 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.42 – 2.33 (m, 1H), 2.18 – 2.11 (m, 1H), 2.03 – 1.96 (m, 2H), 1.88 – 1.78 (m, 2H). LRMS (EI) *m/z*: 630 (M+H)⁺.

对比例 1 N-(4-((4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (DC621003)



DC621003

关键中间体 2,4-二甲氧基-6-(4-硝基苯氧基)-1,3,5-三嗪的合成

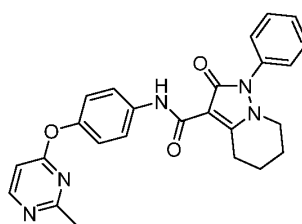


向 100 mL 茄形瓶中加入 5g 2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪, 4.4g 对硝基苯酚, 18.6 g Cs₂CO₃ 和 75 mL DMF, 然后室温搅拌过夜。用薄层层析(TLC)监测反应。反应结束后,

向反应液中加入大量水,析出黄色固体,抽滤,得固体 7 g。LRMS (EI) m/z : 279 (M+H)⁺。(无须纯化,可直接进行下一步)

其余步骤如实施例 1,得产物 DC621003,收率 82%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.67 (s, 1H), 7.69 – 7.62 (m, 2H), 7.62 – 7.55 (m, 2H), 7.53 – 7.43 (m, 3H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.56 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.01 – 1.95 (m, 2H), 1.87 – 1.74 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173.7, 173.3, 163.1, 161.5, 153.9, 147.1, 137.1, 133.1, 129.8, 129.3, 127.7, 122.4, 120.1, 96.5, 55.7, 46.8, 23.8, 22.2, 19.0. LRMS (EI) m/z 489 (M+H)⁺.

10 对比例 2 N-(4-((2-甲基嘧啶-4-基)氧基)苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2,4,5,6,7-六氢[1,5- α]吡啶-3-甲酰胺 (DC621005)



DC621005

将 2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪替换成 4-氯-2-甲基嘧啶,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 107,得产物 DC621005,收率 83%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.67 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.54 – 7.44 (m, 3H), 7.16 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.04 – 1.92 (m, 2H), 1.87 – 1.73 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169.4, 168.1, 163.1, 161.5, 159.5, 153.9, 147.6, 136.8, 133.1, 129.8, 129.3, 127.7, 122.5, 120.6, 105.4, 96.5, 46.8, 25.9, 23.9, 22.2, 19.1. LRMS (EI) m/z 442 (M+H)⁺.

药理活性试验实施例

实验实施例 1: 化合物对受体酪氨酸激酶 AXL 酶活影响筛选

检测方法: 酶联免疫吸附测定(ELISA)

25 受试受体酪氨酸激酶: AXL

试验批次: 2 批次

试剂、耗材与仪器: 实验中所用激酶由本实验室利用昆虫杆状病毒表达系统表达纯化蛋白激酶区重组蛋白;多聚谷氨酸-酪氨酸肽段【Poly(Glu, Tyr)_{4:1}】及钒酸钠购自 Sigma 公司;抗磷酸化单抗 PY99 购自 Santa Cruz 公司;辣根过氧化物酶标记羊抗鼠二抗购自 Calbiochem 公司;ATP 及 OPD 购自上海生工;其余所用试剂均购自国药集团化学试剂有限公司。反应酶标板(#2592)购自 Corning 公司。实验读板用全波长型酶标仪为 Molecular Device 公司产品,型号: SpectraMax 190;实验用水为国药集团产蒸馏水。

30 化合物配制: 化合物 12000g 离心 5min,加入 DMSO 配制成 10⁻²M 储液,涡旋均匀后超声 10min 待用, -40°C 保存。测试时将化合物用 DMSO 从储液稀释到所测试浓度的 100 倍(体系中 DMSO 浓度为 1%)。

试验方法:

- 1、酶反应底物 Poly(Glu,Tyr)4:1 用无钾离子的 PBS(10mM 磷酸钠缓冲液, 150mM NaCl, pH7.2-7.4)稀释成 20 $\mu\text{g/mL}$, 125 μL /孔包被酶标板, 置 37°C 反应 12-16 小时。弃去孔中液体。洗板, 用 T-PBS(含 0.1% Tween-20 的无钾离子的 PBS, 200 μL /孔)洗板三次, 每次 5 分钟。于 37°C 烘箱中干燥酶标板 1-2 小时。
- 2、每孔加入以反应缓冲液(50 mM HEPES pH 7.4, 50 mM MgCl_2 , 0.5 mM MnCl_2 , 0.2 mM Na_3VO_4 , 1 mM DTT)稀释的 ATP 溶液 49 μL , 每孔中加入 1 μL 待测试化合物, 再加入 50 μL 以反应缓冲液稀释的 AXL 激酶域重组蛋白启动反应, 每次实验需设无 ATP 对照孔两孔。置 37 °C 摇床(100rpm)反应 1 小时。弃去孔中液体, T-PBS 洗板三次。
- 3、加入抗体 PY99 稀释液(抗体用含 BSA 5mg/mL 的 T-PBS 1:500 稀释), 100 μL /孔, 37°C 摇床反应 0.5 小时。弃去孔中液体, T-PBS 洗板三次。
- 4、加入辣根过氧化物酶标记的羊抗鼠二抗稀释液(抗体用含 BSA 5mg/ml 的 T-PBS 1:2000 稀释), 100 μL /孔, 37°C 摇床反应 0.5 小时。弃去孔中液体, T-PBS 洗板三次。
- 5、加入 2mg/ml 的 OPD 显色液 100 μL /孔【用含有 0.03% H_2O_2 的 0.1M 柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液(pH=5.4)稀释】, 25°C 避光反应 1-10 分钟。
- 6、加入 2M H_2SO_4 50 μL /孔中止反应, 用可调波长式微孔板酶标仪 VERSAmax 读数, 波长为 490nm。
- 7、结果分析

$$\text{抑制率}(\%) = \left(1 - \frac{\text{化合物OD值} - \text{无ATP对照孔OD值}}{\text{阴性对照OD值} - \text{无ATP对照孔OD值}}\right) \times 100\%$$

IC₅₀ 值采用酶标仪随机附带软件以四参数法回归求得。

表 1. 化合物对受体酪氨酸激酶 AXL 酶活抑制率(%)

化合物	AXL 活性				
	1000 (nM)	100(nM)	10(nM)	1(nM)	IC ₅₀ (nM)
	抑制率(%)				
DC621001	/	100	80.0	32.2	2.5±0.3
DC621004	100	95.2	35.2	/	/
DC621011	/	100	66.6	17.0	8.1±0.2
DC621022	/	100	66.5	13.5	9.1±0.2
DC621023	/	100	80.2	37.5	5.5±1.6
DC621024	/	100	72.5	29.9	8.7±1.0
DC621034	/	89.4	70.1	14.2	9.4±3.2
DC621043	100	98.5	49.1	/	7.8±1.1
DC621044	/	80.7	61.2	20.7	7.6±0.3
DC621051	/	100	54.2	8.2	/
DC621053	/	89.8	60.0	28.0	/
DC621054	/	95.9	58.2	12.2	/
DC621056	/	98.8	69.4	24.0	/
DC621057	/	91.9	55.1	16.0	/

5	DC621059	/	94.4	61.6	32.5	/
	DC621060	/	84.2	54.4	21.5	/
	DC621061	/	91.8	66.7	22.9	/
	DC621062	/	70.6	43.0	6.3	/
	DC621063	/	91.8	60.5	11.5	/
10	DC621064	/	83.4	47.4	30.8	/
	DC621065	/	95.0	45.8	29.6	/
	DC621067	/	89.0	54.5	8.6	/
	DC621068	/	85.8	55.1	16.5	/
	DC621069	/	96.0	71.2	9.7	/
	DC621070	/	91.1	60.5	2.4	/
	DC621072	/	75.9	52.1	34.8	/
	DC621079	/	100	82.9	34.4	/
	DC621080	/	100	76.4	35.5	/
	DC621081	/	79.2	34.9	16.3	/
	DC621089	/	97.8	52.2	31.6	/
	DC621090	/	92.7	62.9	21.1	/
	DC621092	/	78.0	61.0	4.8	/
	DC621099	/	100	64.4	19.2	/
	DC621100	/	93.0	59.2	18.9	/
	XL-184	/	/	/	/	10.6±1.8
15	DC621003	-7.2	2.8	-15.5	/	/
	DC621005	-7.8	18.3	-14.6	/	/

注：“/”未测。

结论：申请人发现，A环为双环的化合物活性更优，当A环为单环时，如对照化合物 DC621003 和 DC621005，在 1000、100、10 nM 几乎没有活性。经初步的体外酶抑制检测，共发现有 25 个化合物具有良好的 AXL 激酶抑制活性，其 10 nM 浓度下对 AXL 的抑制率超过 50% (表 1 所示)。我们完成 DC621001 等 8 个化合物的 IC₅₀ 测定，发现其抑制 IC₅₀ 低于 10 nM，具有强效的 AXL 抑制活性，优于阳性药 R428 和 Cabozantinib。

20 实验实施例 2：化合物的激酶谱选择性研究

鉴于化合物对 AXL 强效抑制活性，我们挑选了其中一个化合物 DC621044 进行了 369 种激酶谱的筛选，以期考察化合物对激酶谱的选择性。

结果如图 1 和下表中所示：

激酶	50nM 激酶活性抑制%	
	DC621044	
	第一次	第二次
MER	99.43	99.54

c-MET	98.57	99.03
AXL	94.59	95.16
HIPK4	77.19	77.20
DDR1	64.14	64.17
TRKA	59.24	60.31
EPHA6	57.33	57.78
LCK	52.82	53.10
TRKB	52.09	52.23
FGR	41.19	41.21
TYRO3/SKY	41.05	41.18
BLK	29.50	29.85
FLT3	28.01	29.28
PLK4/SAK	27.20	29.76
RON/MST1R	25.88	27.16
IRR/INSRR	25.84	28.27
TRKC	23.78	24.10
ASK1/MAP3K5	22.48	23.52
FYN	22.41	27.73
MLK2/MAP3K10	22.40	23.88
c-Src	20.04	20.97
BRK	18.91	19.39
EGFR	17.88	18.59
FRK/PTK5	17.12	17.67

研究结果发现，化合物 DC621044 具有良好的对于 AXL 激酶的选择性。在筛选的 369 种激酶中，化合物 DC621044 仅对 AXL 激酶同家族的 MER 和 TYRO3 激酶，以及同源性较高的 c-Met 激酶有较一定的抑制，而对其他激酶基本没有抑制作用，展现出了良好的激酶谱选择性。DC621044 比本领域中已经报道的 AXL 抑制剂 R428 和 Cabozantinib 具有更好的选择性，这为选择性的 AXL 抑制剂的开发提供了较好的基础。

实验实施例 3：体外 c-Met 激酶抑制活性研究

基于化合物 DC621044 进行了 369 种激酶谱的筛选结果，发现该化合物对 c-Met 有一定的抑制活性，我们进一步筛选部分化合物对 c-Met 激酶的抑制活性。如表 2 所示，有 18 个化合物在 10nM 浓度下对 c-Met 激酶的抑制率超过 50%，表现出良好的 c-Met 抑制活性。

表 2. 化合物对受体酪氨酸激酶 c-Met 酶活抑制

化合物 (nM)	100	10	1	化合物 (nM)	100	10	1
	抑制率 (%)				抑制率 (%)		

DC621001	92.0	84.7	51.7	DC621054	94.1	48.9	61.1
	100	97.6	72.4		100	69.6	60.0
DC621011	86.6	74.4	34.5	DC621055	96.0	68.2	30.8
	100	89.2	84.6		100	74.2	53.9
DC621022	81.9	41.7	35.4	DC621056	92.0	72.8	16.7
	96.5	57.0	51.1		94.1	49.8	42.1
DC621023	99.2	80.9	58.9	DC621057	94.6	55.2	34.0
	100	92.3	60.9		95.9	64.0	51.3
DC621024	99.4	66.8	40.5	DC621058	89.2	54.6	17.4
	100	80.5	53.5		83.6	45.1	65.0
DC621034	97.5	48.3	34.8	DC621060	91.9	43.9	18.3
	97.0	66.5	63.9		95.4	58.1	51.7
DC621044	97.1	69.4	30.6	DC621061	94.7	51.1	35.7
	100	75.1	52.3		95.7	62.4	61.1
DC621051	93.9	62.4	39.5	DC621062	99.8	78.1	35.9
	97.5	75.9	55.2		100	98.9	68.6
DC621052	84.5	55.1	32.7	DC621063	94.8	46.4	17.7
	94.1	85.0	43.0		99.2	56.2	32.4
DC621053	92.8	50.9	24.0	DC621068	100	71.2	34.0
	98.7	68.5	59.0		100	85.9	46.0
DC621072	95.8	67.6	24.1				
	96.6	68.4	34.3				
DC621080	97.1	68.8	9.1				
	93.5	58.3	19.6				
DC621092	94.2	71.6	25.3				
	89.8	53.1	16.8				
DC621100	94.4	63.7	22.1				
	89.1	38.0	-1.4				
DC621101	96.5	75.0	27.2				
	91.0	60.9	19.6				
DC621102	99.1	77.2	25.6				
	93.9	53.4	17.2				

实验实施例 4：化合物对 BaF3/TEL-AXL 细胞增殖效应的影响

在上述酶活性研究结果的基础上，我们进一步探索了化合物对受体酪氨酸激酶 AXL 介导的细胞增殖影响。如表 3 所示，化合物 DC621024、DC621044、DC621051 等多个化合物在 1nM 浓度下对 BaF3/TEL-AXL 细胞增殖抑制率>70%，表现出强效的细胞增值抑制作用。

5

表 3. 化合物对 BaF3/TEL-AXL 细胞的增殖抑制

浓度	100	10	1	浓度	100	10	1
----	-----	----	---	----	-----	----	---

(nM)	抑制率(%)			(nM)	抑制率(%)		
DC621001	82.0	54.9	48.4	DC621054	84.7	82.8	79.6
	71.3	59.1	16.2		86.1	82.5	81.8
DC621011	84.8	60.5	52.1	DC621056	86.6	70.0	45.3
	83.9	56.1	3.7		84.9	74.1	58.8
DC621022	83.2	71.8	66.3	DC621057	87.5	83.2	69.5
	80.9	58.0	48.3		86.0	83.2	76.6
DC621023	76.8	66.5	62.2	DC621059	83.7	71.4	68.4
	65.0	67.6	41.4		84.2	82.7	78.3
DC621024	85.0	81.0	79.8	DC621060	85.4	71.0	64.5
	81.3	80.5	75.0		85.3	73.4	66.3
DC621044	85.9	79.8	78.9	DC621063	82.3	67.2	47.8
	88.2	75.9	64.2		78.2	66.0	61.0
DC621051	86.7	85.8	84.7	DC621067	80.8	87.2	80.6
	86.6	85.9	82.9		83.0	85.4	74.8
DC621053	83.8	67.5	65.3				
	84.2	71.6	56.7				

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

5