



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201329070 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：102103789

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 03 月 02 日

(51)Int. Cl.：

C07D417/04 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D401/04 (2006.01)

C07D417/12 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61K31/501 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

(30)優先權：2009/03/02 美國

61/156,599

2009/09/23 美國

61/245,187

(71)申請人：艾姆公司(美國) IRM LLC (US)

百慕達

(72)發明人：張戴 CHENG, DAI (US)；張國寶 ZHANG, GUOBAO (US)；韓東 HAN, DONG (CN)；高文奇 GAO, WENQI (CN)；潘席風 PAN, SHIFENG (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 215 頁

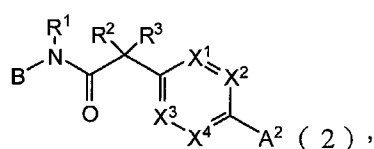
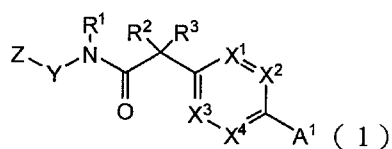
(54)名稱

調控WNT訊號傳導路徑之組合物及方法

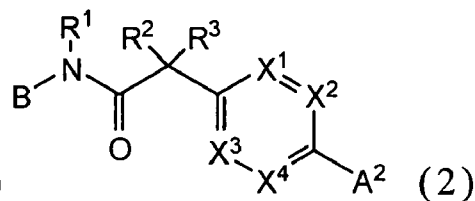
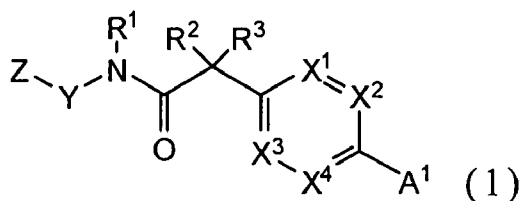
COMPOSITIONS AND METHODS FOR MODULATING THE WNT SIGNALING PATHWAY

(57)摘要

本發明係關於一種調控 Wnt 訊號傳導路徑之組合物及方法，其具有式(1)或(2)：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A^1 、 A^2 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、Y 及 Z 係如本文中所定義。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201329070 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：102103789

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 03 月 02 日

(51)Int. Cl.：

C07D417/04 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D401/04 (2006.01)

C07D417/12 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61K31/501 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

(30)優先權：2009/03/02 美國

61/156,599

2009/09/23 美國

61/245,187

(71)申請人：艾姆公司(美國) IRM LLC (US)

百慕達

(72)發明人：張戴 CHENG, DAI (US)；張國寶 ZHANG, GUOBAO (US)；韓東 HAN, DONG (CN)；高文奇 GAO, WENQI (CN)；潘席風 PAN, SHIFENG (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 215 頁

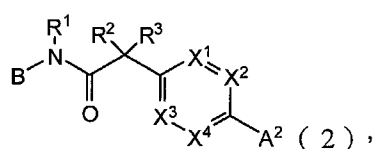
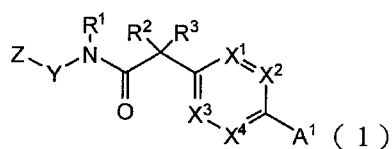
(54)名稱

調控WNT訊號傳導路徑之組合物及方法

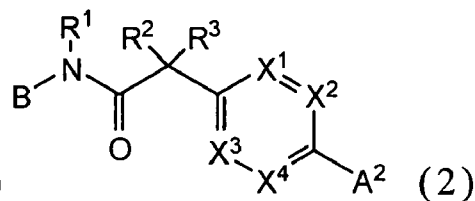
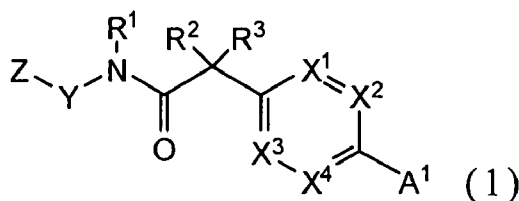
COMPOSITIONS AND METHODS FOR MODULATING THE WNT SIGNALING PATHWAY

(57)摘要

本發明係關於一種調控 Wnt 訊號傳導路徑之組合物及方法，其具有式(1)或(2)：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A^1 、 A^2 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、Y 及 Z 係如本文中所定義。



發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：

102102789

※申請日：

09.3.2

原申請案號：099106008

※IPC 分類：

C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/14
C07D 401/16
C07D 401/06
C07D 417/12
A61K 31/501
A61K 31/496
A61P 35/00
A61P 27/02
A61K 31/044
A61K 31/537

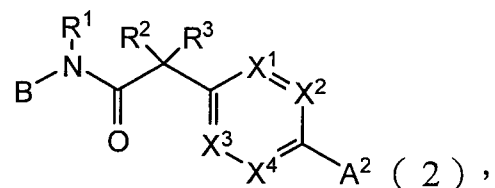
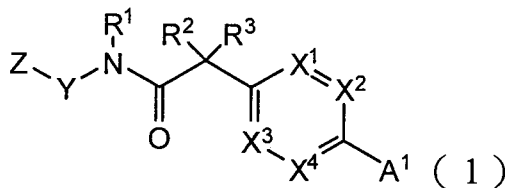
一、發明名稱：(中文/英文)

調控WNT訊號傳導路徑之組合物及方法

COMPOSITIONS AND METHODS FOR MODULATING THE WNT SIGNALING PATHWAY

二、中文發明摘要：

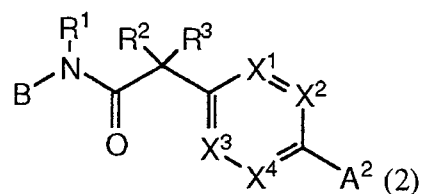
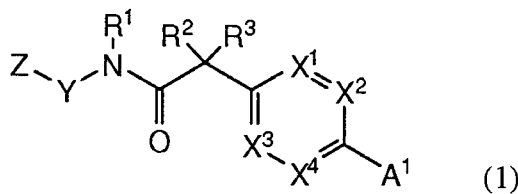
本發明係關於一種調控 Wnt 訊號傳導路徑之組合物及方法，其具有式(1)或(2)：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A^1 、 A^2 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、Y 及 Z 係如本文中所定義。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to compositions and methods for modulating the Wnt signaling pathway, having Formula (1) or (2):



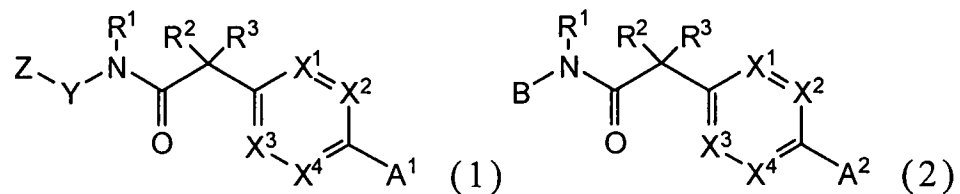
wherein R^1 , R^2 , R^3 , A^1 , A^2 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , Y and Z are as defined above.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種調控 Wnt 訊號傳導路徑之組合物及方法。

本申請案主張 2009 年 3 月 2 日申請之美國臨時申請案第 61/156,599 號及 2009 年 9 月 23 日申請之美國臨時申請案第 61/245,187 號之權利，其各者皆以全文引用的方式併入本文中。

【先前技術】

Wnt 基因家族編碼一大類與 Int1/Wnt1 原致癌基因及果蠅無翅基因(「Wg」)(果蠅 Wnt1 同源基因)有關之分泌蛋白(Cadigan 等人，(1997) Genes & Development 11:3286-3305)。Wnt 表現於各種組織及器官中且在許多發育過程中具有重要作用，包括果蠅分節；線蟲(*C. elegans*)內胚層發育；及哺乳動物中確立四肢極性、神經脊分化、腎臟形態發生、性別確定及腦發育(Parr 等人，(1994) Curr. Opinion Genetics & Devel. 4:523-528)。Wnt 路徑為動物發育(胚胎發生期間與成熟有機體中)之主要調節器(Eastman 等人，(1999) Curr Opin Cell Biol 11: 233-240；Peifer 等人，(2000) Science 287: 1606-1609)。

Wnt 訊號係由 Frizzled(「Fz」)家族之七個跨膜域受體傳導(Bhanot 等人，(1996) Nature 382:225-230)。Wnt 配位體結合 Fzd，且藉此活化細胞質蛋白質 Dishevelled(人類及小鼠中之 Dvl-1、2 及 3)(Boutros 等人，(1999) Mech Dev 83:

27-37)且使LRP5/6磷酸化。由此產生訊號防止犰狳蛋白(Armadillo)/ β -索煙素之磷酸化及降解，又從而使 β -索煙素穩定(Perrimon (1994) *Cell* 76:781-784)。該穩定由Dvl與軸蛋白(axin)結合所引起(Zeng等人，(1997) *Cell* 90:181-192)，軸蛋白為一種支架蛋白，其使包括GSK3、APC、CK1及 β -索煙素之各種蛋白質聚集在一起形成 β -索煙素破壞複合物。

無翅型(Wnt)Frizzled蛋白受體路徑涉及攜有與原發癌相關之多形性的重要調節基因。在下游訊號傳導過程中，胞內 β -索煙素積聚、移位至細胞核中，且隨後藉由與其他轉錄因子複合來增強基因表現(Uthoff等人，*Mol Carcinog*, 31:56-62 (2001))。缺乏Wnt訊號時，游離胞內 β -索煙素被併入由軸蛋白、腺瘤性息肉(APC)基因產物及肝糖合成酶激酶(GSK)-3 β 組成之複合物中。GSK-3 β 使軸蛋白、APC及 β -索煙素發生結合性磷酸化可為 β -索煙素指定泛素路徑且指定 β -索煙素由蛋白酶體降解(Uthoff等人，*Mol Carcinog*, 31:56-62 (2001)；Matsuzawa等人，*Mol Cell*, 7:915-926 (2001))。

Disheveled(Dvl)為位於frizzled受體下游及 β -索煙素上游的Wnt訊號傳導正向介體。GSK-3使Wnt路徑中之若干蛋白質磷酸化且有助於 β -索煙素之下游調節。APC基因突變為偶發性與遺傳性結腸直腸腫瘤形成之引發事件。APC突變體與腫瘤形成相關，因為該異常蛋白為Wnt訊號傳導級聯不可分割的部分。蛋白質產物含有若干充當 β -索煙素結合

位點及降解位點之功能域。發生於 β -索煙素胺基端區段之突變通常與磷酸化依賴性、泛素介導之降解有關且因此使 β -索煙素穩定。當穩定之細胞質索煙素積聚時，其移位至細胞核，與調控諸如c-myc之致癌基因表現的Tcf/Lef高遷移類轉錄因子相互作用。

已知Wnt/ β -索煙素訊號傳導可提高各種細胞類型之細胞存活(Orford等人, *J Cell Biol*, 146:855-868 (1999); Cox等人, *Genetics*, 155:1725-1740 (2000); Reya等人, *Immunity*, 13:15-24 (2000); Satoh等人, *Nat Genet*, 24:245-250 (2000); Shin等人, *Journal of Biological Chemistry*, 274:2780-2785 (1999); Chen等人, *J Cell Biol*, 152:87-96 (2001); Ioannidis等人, *Nat Immunol*, 2:691-697 (2001))。亦咸信Wnt訊號傳導路徑與腫瘤發展及/或進程相關(Polakakis等人, *Genes Dev*, 14:1837-1851 (2000); Cox等人, *Genetics*, 155:1725-1740 (2000); Bienz等人, *Cell*, 103:311-320 (2000); You等人, *J Cell Biol*, 157:429-440 (2002))。Wnt訊號傳導路徑之異常活化與各種人類癌症相關，該等癌症與c-Myc過度表現或擴增有關(Polakakis等人, *Genes Dev*, 14:1837-1851 (2000); Bienz等人, *Cell*, 103:311-320 (2000); Brown等人, *Breast Cancer Res*, 3:351-355 (2001); He等人, *Science*, 281:1509-1512 (1998); Miller等人, *Oncogene*, 18:7860-7872 (1999))。此外，c-Myc經鑑定為結腸直腸癌細胞中 β -索煙素/Tcf之轉錄靶之一(He等人, *Science*, 281:1509-1512 (1998); de La Coste等人, *Proc*

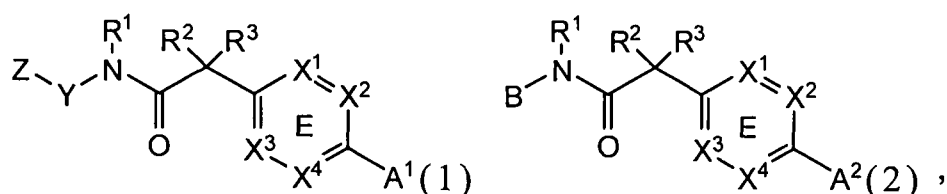
Natl Acad Sci USA, 95:8847-8851 (1998); Miller等人, *Oncogene*, 18:7860-7872 (1999); You等人, *J Cell Biol*, 157:429-440 (2002))。

因此，需要調控 Wnt 訊號傳導路徑之藥劑及方法，藉此治療、診斷、預防及/或改善與 Wnt 訊號傳導相關之病症。

【發明內容】

本發明係關於調控 Wnt 訊號傳導路徑之組合物及方法。

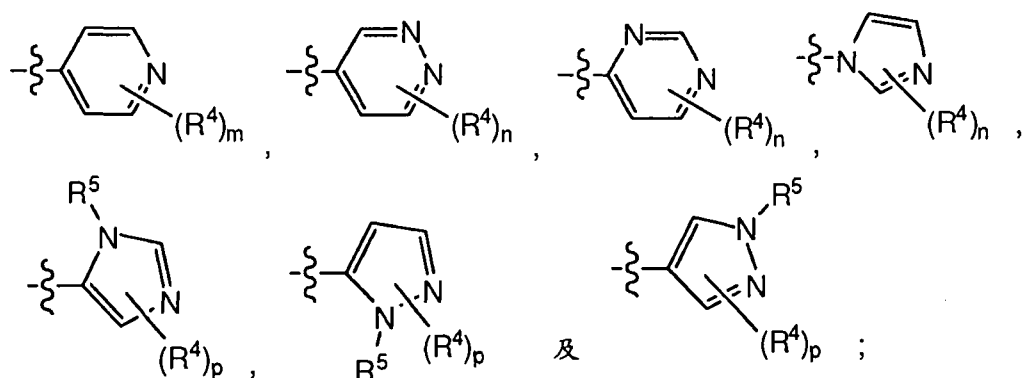
在一態樣中，本發明提供一種具有式(1)或(2)之化合物：



或其生理學上可接受之鹽，其中：

環E為視情況經取代之芳基或雜芳基；

A¹及A²獨立地為C₁₋₅雜環、喹啉基或選自以下之雜芳基：



其中A¹及A²之任何雜環可視情況經-LC(O)R¹⁰取代；

其中氮可視情況經氧化(參見例如表1之化合物156)。

B為苯并噻唑基、喹啉基或異喹啉基，其各視情況經1-3個 R^6 基團取代；

X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 獨立地為 CR^7 或N；

Y為苯基或含有1-2個選自N、O及S之雜原子的5-6員雜芳基；

Z為芳基、 C_{1-5} 雜環或含有1-2個選自N、O及S之雜原子的5-6員雜芳基；

Y及Z各視情況經1-3個 R^6 基團取代；

R^1 及 R^5 獨立地為H或 C_{1-6} 烷基；

R^2 及 R^3 獨立地為H、 C_{1-6} 烷基或鹵基；

R^4 為鹵基、氰基、 C_{1-6} 烷氧基或視情況經鹵基、烷氧基或胺基取代之 C_{1-6} 烷基；

R^6 為氫、鹵基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其各可視情況經鹵基、胺基、羥基、烷氧基或氰基取代；鹵基、CN、 $-L-W$ 、 NR^8R^9 、 $-L-C(O)R^{10}$ 、 $-L-C(O)OR^{10}$ 、 $-L-C(O)NR^8R^9$ 、 OR^{10} 、 $-L-S(O)_2R^{10}$ 或 $-L-S(O)_2NR^8R^9$ ；

R^7 為H、鹵基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-L-S(O)_2R^{10}$ 、氰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基(視情況經鹵基、胺基、羥基、烷氧基或氰基取代)； NR^8R^9 、 $-L-C(O)R^{10}$ 、 $-L-C(O)NR^8R^9$ 、 OR^{10} 、 $-L-S(O)_2R^{10}$ 或 $-L-S(O)_2NR^8R^9$ ；

R^8 及 R^9 獨立地為H、 $-L-W$ 或各可視情況經鹵基、胺基、羥基、烷氧基或氰基取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基；或 R^8 及 R^9 連同與其連接之原子可形成環；

R^{10} 為 H、-L-W 或各可視情況經鹵基、胺基、羥基、烷氧基或氰基取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基；

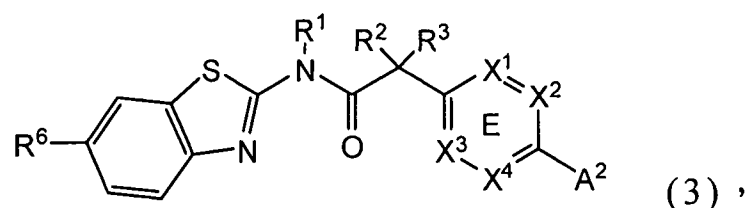
L 為一鍵或 $(CR_2)_{1-4}$ ，其中 R 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

W 為 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-5} 雜環、芳基或雜芳基；

m 為 0-4；n 為 0-3；且 p 為 0-2；及其溶劑合物、水合物、N-氧化物衍生物或前藥。

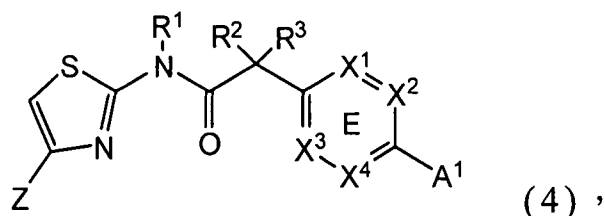
在上式(1)中，Y 為苯基、噻唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基或吡嗪基，其各視情況經 1-2 個 R^6 基團取代。在其他實例中，Z 為苯基、吡啶基、噻嗪、嘧啶、吡嗪、哌嗪基、哌啶基、嗎啉基、吡唑或 1,2,3,6-四氫吡啶，其各視情況經 1-2 個 R^6 基團取代。

在一實施例中，本發明提供一種式(3)化合物：

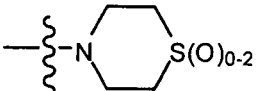


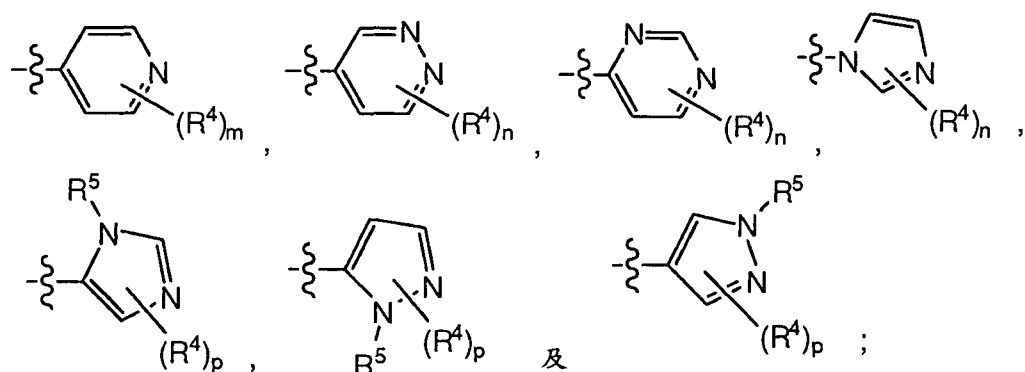
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 A^2 及 R^6 係如上所定義。

在另一實施例中，本發明提供一種式(4)化合物：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 A^1 及 Z 係如上所定義。

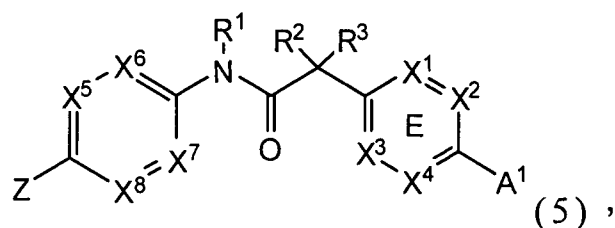
在上述式(1)、(2)、(3)或(4)之任一者中， A^1 及 A^2 獨立地為嗎啉基、哌嗪基、喹啉基、、或選自以下基團之雜芳基：

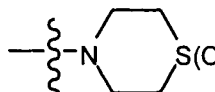


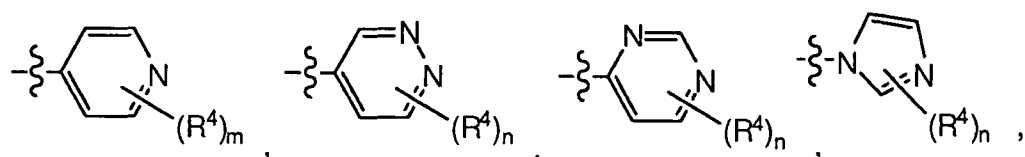
其中 A^1 及 A^2 之任何雜環可視情況經 $-C(O)CH_3$ 取代；其中 R^4 及 n 係如上所定義。

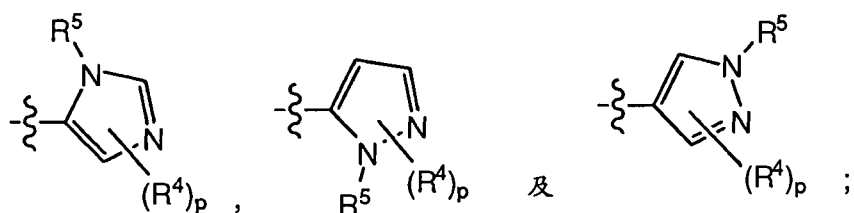
在一些實例中，上述式(1)、(2)、(3)或(4)任一者中之環E為苯基、吡啶基或嘧啶基，其各視情況經 R^7 取代，其中 R^7 係如上所定義。在特定實例中， R^7 可為H、鹵基、氰基或視情況經鹵化之 C_{1-6} 烷基。

在又一實施例中，本發明提供一種式(5)化合物：



其中 A^1 為經 $-C(O)CH_3$ 取代之哌嗪基、或選自以下：





環E為苯基或 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之一為N且其餘為 CR^7 ；

X^5 、 X^6 、 X^7 及 X^8 之一為N且其餘為 CR^{11} ；

Z為各含有1-2個氮雜原子之6員雜環或6員雜芳基，且其各視情況經1-2個 R^6 基團取代；

R^1 、 R^2 及 R^3 為H或 C_{1-6} 烷基；

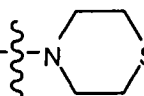
R^4 及 R^6 獨立地為氫、氰基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-L-C(O)R^{10}$ 、 $-L-C(O)OR^{10}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基；

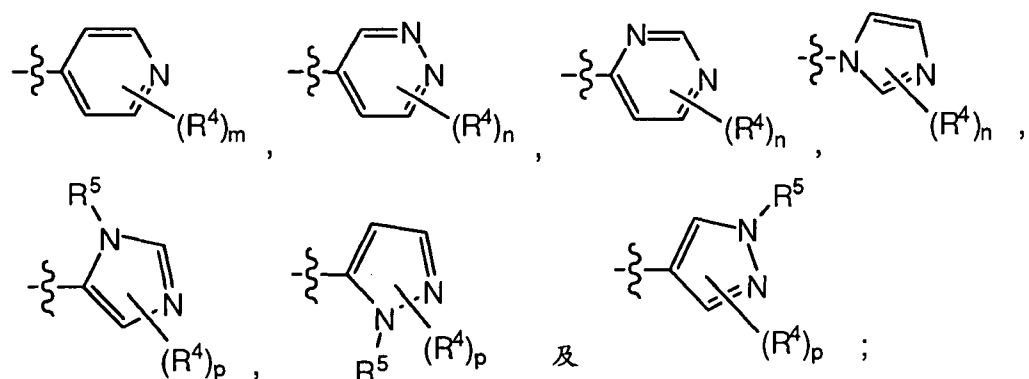
R^{10} 為 C_{1-6} 烷基或 $-L-W$ ；

L為一鍵或 $(CR_2)_{1-4}$ ，其中R為H或 C_{1-6} 烷基；

W為 C_{3-7} 環烷基；

R^7 及 R^{11} 獨立地為H、鹵基、氰基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-S(O)_2R^{10}$ 、或視情況經鹵化之 C_{1-6} 烷基；且m及n獨立地為0-1。

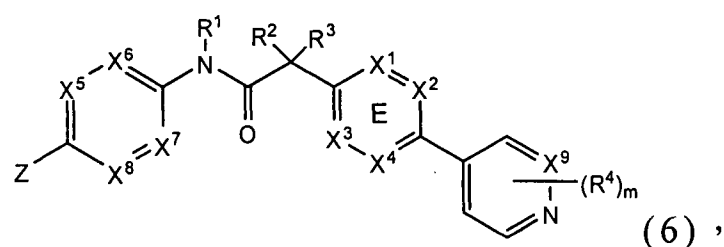
在另一實施例中，關於式(5)， A^1 為經 $-C(O)CH_3$ 取代之哌嗪基、或選自以下：



環E為苯基或 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之一為N且其餘為 CR^7 ； X^5 、 X^6 、 X^7 及 X^8 之一為N且其餘為 CR^{11} ；Z為各含有1-2個氮雜原子之6員雜環或6員雜芳基，且其各視情況經1-2個 R^6 基團取代； R^1 、 R^2 及 R^3 為H或 C_{1-6} 烷基； R^4 及 R^6 獨立地為氫、氰基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-L-C(O)R^{10}$ 、 $-L-C(O)OR^{10}$ 、視情況經鹵基取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基； R^{10} 為 C_{1-6} 烷基或 $-L-W$ ；L為一鍵或 $(CR_2)_{1-4}$ ，其中R為H或 C_{1-6} 烷基；W為 C_{3-7} 環烷基； R^7 及 R^{11} 獨立地為H、鹵基、氰基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-S(O)_2R^{10}$ 、或視情況經鹵化之 C_{1-6} 烷基；且m及n獨立地為0-2。

在一些實例中，式(5)中之 R^{10} 為 C_{1-6} 烷基。在其他實例中，式(5)中之Z為含有2個氮雜原子之6員雜芳基或含有2個氮雜原子之6員 C_4 雜環。在其他實例中， X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之一為N且其餘為 CR^7 。

在又一實施例中，本發明提供一種式(6)化合物：



其中 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 係選自N及 CR^7 ； X^5 、 X^6 、 X^7 及 X^8 之一為N且其餘為CH； X^9 係選自N及CH；Z係選自苯基、吡嗪基、吡啶基及哌嗪基；其中Z之各苯基、吡嗪基、吡啶基或哌嗪基視情況經 R^6 基團取代； R^1 、 R^2 及 R^3 為氫；m為1； R^4 係選自氫、鹵基、二氟甲基、三氟甲基及甲基；

R^6 係選自氫、鹵基及 $-C(O)R^{10}$ ；其中 R^{10} 為甲基；且 R^7 係選自氫、鹵基、氰基、甲基及三氟甲基。

在上述式(1)、(2)、(3)、(4)、(5)或(6)之任一者中， R^1 、 R^2 及 R^3 可為H。在其他實例中， R^4 及 R^6 係獨立地選自氫、鹵基、三氟甲基、甲基及 $-C(O)CH_3$ 。

本發明化合物之實例包括(但不限於)：4-(5-{2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]乙醯胺基}吡啶-2-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-1-甲酸第三丁酯、N-[6-(3-氟苯基)吡啶-3-基]-2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]乙醯胺、N-(6-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-(吡啶-4-基)苯基]乙醯胺、N-(6-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-(嗎啉-4-基)吡啶-3-基]乙醯胺、N-(6-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-(喹啉-4-基)苯基]乙醯胺、N-(6-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]乙醯胺、N-(6-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-(喹啉-4-基)吡啶-3-基]乙醯胺、N-(6-甲磺醯基-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-(吡啶-4-基)苯基]乙醯胺、N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-(吡啶-4-基)苯基]乙醯胺、N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-(吡啶-4-基)苯基]乙醯胺、N-(6-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-(吡啶-4-基)吡啶-3-基]乙醯胺、N-(6-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[3-甲基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]乙醯胺、N-(6-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基]乙醯胺、N-(6-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-(2-甲基嘧啶-4-基)苯基]乙醯胺、N-[4-(吡啶-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-2-[4-(吡啶-4-基)苯基]乙醯胺、N-[4-(吡啶-

4-基)-1,3-噻唑-2-基]-2-[4-(吡啶-4-基)苯基]乙醯胺、N-(6-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[2-甲基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]乙醯胺、2-[6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基]-N-(4-苯基-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺、N-(異喹啉-3-基)-2-[4-(吡啶-4-基)苯基]乙醯胺、N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基]乙醯胺、2-[4-(吡啶-4-基)苯基]-N-(喹啉-2-基)乙醯胺、N-(6-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[5-(2-甲基吡啶-4-基)嘧啶-2-基]乙醯胺、N-(6-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[5-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-2-基]乙醯胺、2-[3-甲基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]-N-(4-苯基-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺、2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]-N-(4-苯基-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺、2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]-N-(5-苯基吡啶-2-基)乙醯胺、2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]-N-(4-苯基吡啶-2-基)乙醯胺、2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]-N-[6-(三氟甲氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺、2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]-N-(5-苯基-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺、N-(6-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基]乙醯胺、2-[4-(2-乙基吡啶-4-基)苯基]-N-(6-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)乙醯胺、2-[2-甲基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]-N-(4-苯基-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺、N-[4-(4-甲氧基)-1,3-噻唑-2-基]-2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]乙醯胺、N-[4-(4-氟苯基)-1,3-噻唑-2-基]-2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]乙醯胺、N-[4-(3,4-二氟苯基)-1,3-噻唑-2-基]-2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]乙醯胺、2-[4-(2-甲基吡啶-4-

基)苯基]-N-(6-苯基吡啶-3-基)乙醯胺、N-(5-苯基吡啶-2-基)-2-[4-(噻吩-4-基)苯基]乙醯胺、N-[5-(4-甲基苯基)吡啶-2-基]-2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]乙醯胺、N-[5-(3-甲氧基苯基)吡啶-2-基]-2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]乙醯胺、N-[5-(2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]-2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]乙醯胺、N-[5-(4-甲氧基苯基)吡啶-2-基]-2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]乙醯胺、2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]-N-(5-苯基吡啶-2-基)乙醯胺、2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]-N-[5-(吡啶-2-基)吡啶-2-基]乙醯胺、2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-N-(4-苯基-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺、N-[5-(3-甲基苯基)吡啶-2-基]-2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]乙醯胺、2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)-3-三氟甲基)苯基]-N-(5-苯基吡啶-2-基)乙醯胺、2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]-N-[5-(吡啶-3-基)吡啶-2-基]乙醯胺、2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]-N-[5-(吡啶-4-基)吡啶-2-基]乙醯胺、2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]-N-(6-苯基噻吩-3-基)乙醯胺、2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]-N-(4-苯基苯基)乙醯胺、2-[6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基]-N-(5-苯基吡啶-2-基)乙醯胺、2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]-N-(2-苯基嘧啶-5-基)乙醯胺、2-[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]-N-(5-苯基吡啶-2-基)乙醯胺、N-(6-苯基吡啶-3-基)-2-[4-(噻吩-4-基)苯基]乙醯胺、N-[5-(4-氟苯基)吡啶-2-基]-2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]乙醯胺、N-[5-(3-氟苯基)吡啶-2-基]-2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]乙醯胺、N-[5-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]-2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)

苯基]乙醯胺、N-{5-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]吡啶-2-基}-2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]乙醯胺、2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]-N-[4-(吡啶-3-基)苯基]乙醯胺、N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-(噻吩-4-基)苯基]乙醯胺、2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]-N-(5-苯基嘧啶-2-基)乙醯胺、N-(6-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)-N-甲基-2-[4-(吡啶-4-基)苯基]乙醯胺、2-[4-(噻吩-4-基)苯基]-N-[4-(吡啶-3-基)苯基]乙醯胺、N-(6-苯基噻吩-3-基)-2-[4-(噻吩-4-基)苯基]乙醯胺、2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]-N-[5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基]乙醯胺、2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]-N-[5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基]乙醯胺、2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]-N-[5-(嘧啶-5-基)吡啶-2-基]乙醯胺、2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]-N-[4-(噻吩-4-基)苯基]乙醯胺、2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]-N-[5-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶-2-基]乙醯胺、2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]-N-[5-(噻吩-3-基)吡啶-2-基]乙醯胺、2-[5-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基]-N-(6-苯基吡啶-3-基)乙醯胺、2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]-N-[5-(噻吩-4-基)吡啶-2-基]乙醯胺、2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]-N-[6-(嗎啉-4-基)吡啶-3-基]乙醯胺、N-[5-(3-氟苯基)吡啶-2-基]-2-[5-甲基-6-(噻吩-4-基)吡啶-3-基]乙醯胺、2-[3-甲基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]-N-[5-(吡啶-2-基)吡啶-2-基]乙醯胺、2-[3-甲基-4-(噻吩-4-基)苯基]-N-[5-(吡啶-2-基)吡啶-2-基]乙醯胺、2-[6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基]-N-[5-(噻吩-3-基)吡啶-2-基]乙醯胺、N-[5-(噻吩-3-

基)吡啶-2-基]-2-[6-(噻嗪-4-基)吡啶-3-基]乙醯胺、2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-N-[5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基]乙醯胺、N-[5-(3-氟苯基)吡啶-2-基]-2-[5-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基]乙醯胺、N-[5-(3-氟苯基)吡啶-2-基]-2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺、2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]-N-[5-(噻嗪-4-基)吡啶-2-基]乙醯胺、N-[5-(3-氟苯基)吡啶-2-基]-2-[6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基]乙醯胺、N-[6-(3-氟苯基)吡啶-3-基]-2-[6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基]乙醯胺、2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]-N-[6-(噻嗪-4-基)吡啶-3-基]乙醯胺、2-[5-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基]-N-[5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基]乙醯胺、2-[5-甲基-6-(噻嗪-4-基)吡啶-3-基]-N-(6-苯基吡啶-3-基)乙醯胺、2-[6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基]-N-(6-苯基吡啶-3-基)乙醯胺、N-(6-苯基吡啶-3-基)-2-[6-(噻嗪-4-基)吡啶-3-基]乙醯胺、N-[6-(1-乙醯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶-3-基]-2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]乙醯胺、4-(5-{2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]乙醯胺基}吡啶-2-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-1-甲酸甲酯、N-[6-(1-甲磺醯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶-3-基]-2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]乙醯胺、N-[6-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-3-基]-2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]乙醯胺、2-[5-甲基-6-(噻嗪-4-基)吡啶-3-基]-N-[5-(吡啶-2-基)吡啶-2-基]乙醯胺、2-[6-(噻嗪-4-基)吡啶-3-基]-N-[5-(吡啶-2-基)吡啶-2-基]乙醯胺、2-[6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基]-N-(5-苯基嘧啶-2-基)乙醯

胺、N-[5-(3-氟苯基)嘧啶-2-基]-2-[6-(噻嗪-4-基)吡啶-3-基]乙醯胺、4-(5-{2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]乙醯胺基}吡啶-2-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-1-甲酸乙酯、4-(5-{2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]乙醯胺基}吡啶-2-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-1-甲酸丙-2-基酯、4-(5-{2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]乙醯胺基}吡啶-2-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-1-甲酸1-甲基環丙酯、2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]-N-[6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶-3-基]乙醯胺、N-[6-(3-氟苯基)吡啶-3-基]-2-[5-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基]乙醯胺、N-[6-(3-氟苯基)吡啶-3-基]-2-[5-甲基-6-(噻嗪-4-基)吡啶-3-基]乙醯胺、N-[6-(3-氟苯基)吡啶-3-基]-2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)-3-(三
 氟甲基)苯基]乙醯胺、N-[6-(3-氟苯基)吡啶-3-基]-2-[4-(噻嗪-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺、N-[6-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶-3-基]-2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]乙醯胺、N-[6-(1-乙基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶-3-基]-2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]乙醯胺、N-[6-(3-氟苯基)吡啶-3-基]-2-[6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基]乙醯胺、N-(6-苯基噻嗪-3-基)-2-[6-(噻嗪-4-基)吡啶-3-基]乙醯胺、2-[6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基]-N-(6-苯基噻嗪-3-基)乙醯胺及N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(3-氟基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺、N-(2,3'-聯吡啶-6'-基)-2-(4-(噻嗪-4-基)-3-(三氟甲基)苯基)乙醯胺、N-(5-(噻嗪-3-基)吡啶-2-基)-2-(4-(噻嗪-4-基)苯基)乙醯胺、N-(5-(3-氟苯基)吡啶-2-基)-2-(6-(噻嗪-4-基)吡啶-3-基)乙醯胺、N-(6-(3-氟

苯基)吡啶-3-基)-2-(6-(噻嗪-4-基)吡啶-3-基)乙醯胺、N-(6-(1-(2-胺基-2-側氧基乙基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶-3-基)-2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺、N-(6-(3-氟苯基)吡啶-3-基)-2-(4-(噻嗪-4-基)苯基)乙醯胺、N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-2-(4-(噻嗪-4-基)-3-(三氟甲基)苯基)乙醯胺、4-(5-(2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯、N-(5-(3-氟苯基)吡啶-2-基)-2-(4-(噻嗪-4-基)苯基)乙醯胺、N-(2,3'-聯吡啶-6'-基)-2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基)乙醯胺、N-(5-(噻嗪-3-基)吡啶-2-基)-2-(4-(噻嗪-4-基)-3-(三氟甲基)苯基)乙醯胺、N-(2-(3-氟苯基)嘧啶-5-基)-2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺、N-(2,3'-聯吡啶-6'-基)-2-(2',3-二甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺、4-(6-(2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯、N-(2,3'-聯吡啶-6'-基)-2-(2'-甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺、N-(6-(1-乙醯基哌啶-4-基)吡啶-3-基)-2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺、2-(2'-甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺、N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-2-(6-(噻嗪-4-基)吡啶-3-基)乙醯胺、2-(5-甲基-6-(噻嗪-4-基)吡啶-3-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺、N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺、4-(6-(2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸甲酯、2-(3-甲基-4-(噻嗪-4-基)苯基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺、2-(3-甲基-4-(噻嗪-4-基)苯基)-N-

(5-(噻嗪-4-基)吡啶-2-基)乙醯胺、2-(2',3-二甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)-N-(5-(噻嗪-4-基)吡啶-2-基)乙醯胺、2-(2',3-二甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)-N-(6-(噻嗪-4-基)吡啶-3-基)乙醯胺、2-(3-甲基-4-(噻嗪-4-基)苯基)-N-(5-(噻嗪-3-基)吡啶-2-基)乙醯胺、4-(6-(2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯、2-(3-甲基-4-(噻嗪-4-基)苯基)-N-(6-(噻嗪-4-基)吡啶-3-基)乙醯胺、2-(6-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-N-(5-(3-氟苯基)吡啶-2-基)乙醯胺、2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)-N-(5-(3-側氧基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)乙醯胺、4-(6-(2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲醯胺、N-(5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺、2-(4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺、2-(2',3-二甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)-N-(5-(噻嗪-3-基)吡啶-2-基)乙醯胺、2-(5-甲基-6-(噻嗪-4-基)吡啶-3-基)-N-(5-(噻嗪-3-基)吡啶-2-基)乙醯胺、2-(5-甲基-6-(噻嗪-4-基)吡啶-3-基)-N-(5-(噻嗪-4-基)吡啶-2-基)乙醯胺、N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(2',3-二甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺、N-(5-((3S,5R)-4-乙醯基-3,5-二甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺、N-(4-(1-乙醯基哌啶-4-基)苯基)-2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺、N-(6-(4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺、N-(6-(3-氟苯基)吡啶-3-基)-2-(5-甲基-6-(噻嗪-4-基)吡啶-3-基)乙醯胺、2-(2',3-二甲

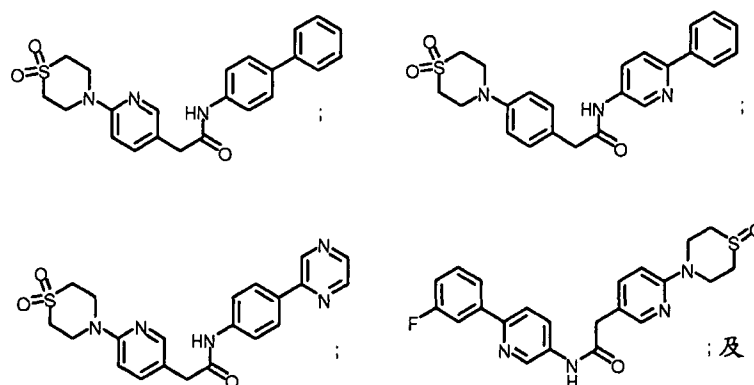
基-2,4'-聯吡啶-5-基)-N-(4-(吡嗪-2-基)苯基)乙醯胺、2-(2',3-二甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)-N-(4-(噻嗪-3-基)苯基)乙醯胺、2-(2-(2',3-二甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺基)-5-(吡嗪-2-基)吡啶1-氧化物、2',3-二甲基-5-(2-側氧基-2-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基胺基)乙基)-2,4'-聯吡啶-1'-氧化物、2-(2',3-二甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)-N-(6-(吡嗪-2-基)吡啶-3-基)乙醯胺、N-(5-(4-異丁醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺、N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(3-甲基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺、N-(6-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-2-(2',3-二甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺、(R)-N-(6-(4-乙醯基-3-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺、(S)-N-(6-(4-乙醯基-3-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺、(S)-N-(6-(4-乙醯基-3-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-2-(2',3-二甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺、(R)-N-(6-(4-乙醯基-3-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-2-(2',3-二甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺、N-(5-((3S,5R)-4-乙醯基-3,5-二甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(2',3-二甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺、4-(6-(2-(2',3-二甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸甲酯、4-(6-(2-(3-甲基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸甲酯、N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(3-氟-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺、N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(2'-甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺、N-(5-

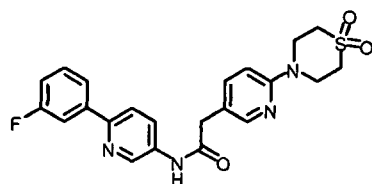
(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(3-氯-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺、4-(6-(2-(2',3-二甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸乙酯、N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基)乙醯胺、2-(3-氯基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)-N-(6-苯基吡啶-3-基)乙醯胺、2-(2',3-二甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)-N-(5-(4-丙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)乙醯胺、N-(5-(4-(氯基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺、N-(5-(4-氯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺、N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-氯吡啶-4-基)苯基)乙醯胺、N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-氯吡啶-4-基)苯基)乙醯胺、2-(3-氯基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺、2-(3-氯基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)-N-(6-(吡嗪-2-基)吡啶-3-基)乙醯胺、2-(3-氯基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)-N-(5-(噻嗪-3-基)吡啶-2-基)乙醯胺、N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(3-甲氧基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺、N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(3-氯-2'-甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺、(S)-N-(5-(4-乙醯基-3-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(3-氯基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺、(R)-N-(5-(4-乙醯基-3-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(2',3-二甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺、4-(6-(2-(2',3-二甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸異丙酯、N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-

基)-2-(3-氟基-2'-甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺、N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(2'-甲基-3-(三氟甲基)-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺、N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(3-氟-2'-甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺、N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(2-氟-5-甲基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺、N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-甲基嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基)乙醯胺、N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(2'-氟-3-甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺、N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(2',3-二氟-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺、N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-甲基嘧啶-4-基)苯基)乙醯胺、N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(5-氟嘧啶-4-基)苯基)乙醯胺、N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(2'-甲基-3-(甲磺醯基)-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺、N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(6-甲基嘧啶-4-基)苯基)乙醯胺、2-(2'-氟-3-甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺、2-(4-(2-氟吡啶-4-基)苯基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺、N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)苯基)乙醯胺、N-(6-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-2-(4-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)苯基)乙醯胺、2-(4-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)苯基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺、N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(5-氟嘧啶-4-基)-3-甲基苯基)乙醯胺、2-(2',3-二氟-2,4'-聯吡啶-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)

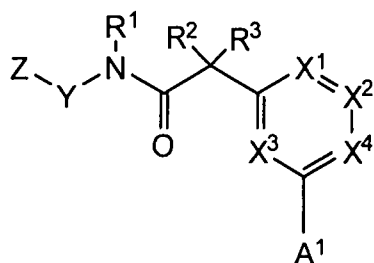
乙醯胺、2-(3-氟基-4-(2-氟吡啶-4-基)苯基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺、N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(3-氟-4-(2-氟吡啶-4-基)苯基)乙醯胺、2-(2'-氟-2,4'-聯吡啶-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺、N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(2'-氟-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺、2-(2',3-二氟-2,4'-聯吡啶-5-基)-N-(5-(噻嗪-3-基)吡啶-2-基)乙醯胺、N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(3-氟基-4-(2-氟吡啶-4-基)苯基)乙醯胺、2-(3-氟-4-(2-氟吡啶-4-基)苯基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺、2-(3-氟-4-(2-氟吡啶-4-基)苯基)-N-(5-(噻嗪-3-基)吡啶-2-基)乙醯胺、2-(3-氟基-4-(2-氟吡啶-4-基)苯基)-N-(5-(噻嗪-3-基)吡啶-2-基)乙醯胺、2-(4-(2-氟吡啶-4-基)苯基)-N-(5-(噻嗪-3-基)吡啶-2-基)乙醯胺及2-(2'-氟-3-甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)-N-(5-(噻嗪-3-基)吡啶-2-基)乙醯胺，或其生理學上可接受之鹽。

在另一實施例中，化合物係選自由以下組成之群：

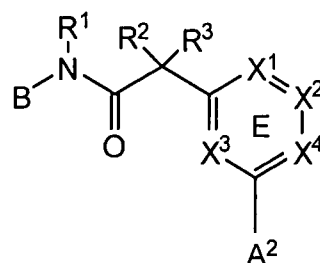




在另一實施例中，化合物具有式(10)或(11)：



(10)

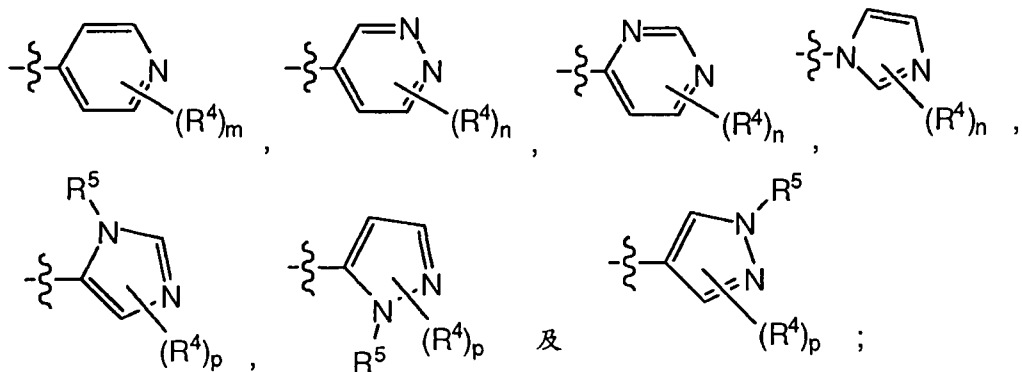


(11)

或其生理學上可接受之鹽，其中：

環E為視情況經取代之芳基或雜芳基；

A¹及A²獨立地為C₁₋₅雜環、喹啉基或選自以下基團之雜芳基：



其中A¹及A²之任何雜環可視情況經-LC(O)R¹⁰取代；

其中氮可視情況經氧化(參見例如表1之化合物156)。

B為苯并噻唑基、喹啉基或異喹啉基，其各視情況經1-3個R⁶基團取代；

X¹、X²、X³及X⁴獨立地為CR⁷或N；

Y為苯基或含有1-2個選自N、O及S之雜原子的5-6員雜芳基；

Z為芳基、C₁₋₅雜環或含有1-2個選自N、O及S之雜原子的5-6員雜芳基；

Y及Z各視情況經1-3個R⁶基團取代；

R¹及R⁵獨立地為H或C₁₋₆烷基；

R²及R³獨立地為H、C₁₋₆烷基或鹵基；

R⁴為鹵基、氰基、C₁₋₆烷氧基或視情況經鹵基、烷氧基或胺基取代之C₁₋₆烷基；

R⁶為氫、鹵基、C₁₋₆烷氧基、-S(O)₂R¹⁰、-C(O)OR¹⁰、-C(O)R¹⁰、-C(O)NR⁸R⁹、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基，其各可視情況經鹵基、胺基、羥基、烷氧基或氰基取代；鹵基、CN、-L-W、NR⁸R⁹、-L-C(O)R¹⁰、-L-C(O)OR¹⁰、-L-C(O)NR⁸R⁹、OR¹⁰、-L-S(O)₂R¹⁰或-L-S(O)₂NR⁸R⁹；

R⁷為H、鹵基、C₁₋₆烷氧基、-L-S(O)₂R¹⁰、氰基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基(視情況經鹵基、胺基、羥基、烷氧基或氰基取代)；NR⁸R⁹、-L-C(O)R¹⁰、-L-C(O)NR⁸R⁹、OR¹⁰、-L-S(O)₂R¹⁰或-L-S(O)₂NR⁸R⁹；

R⁸及R⁹獨立地為H、-L-W或各可視情況經鹵基、胺基、羥基、烷氧基或氰基取代之C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基；或R⁸及R⁹連同與其連接之原子可形成環；

R¹⁰為H、-L-W或各可視情況經鹵基、胺基、羥基、烷氧基或氰基取代之C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基；

L為一鍵或(CR₂)₁₋₄，其中R為H或C₁₋₆烷基；

W為C₃₋₇環烷基、C₁₋₅雜環、芳基或雜芳基；

m為0-4；n為0-3且p為0-2，及其溶劑合物、水合物、n-

氧化物衍生物或前藥。

在另一實施例中，式10及11之化合物係選自由以下組成之群：N-(6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)-2-(3-(吡啶-4-基)苯基)乙醯胺、N-(6-苯基吡啶-3-基)-2-(3-(吡啶-4-基)苯基)乙醯胺、2-(3-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)-N-(6-苯基吡啶-3-基)乙醯胺、N-(6-苯基吡啶-3-基)-2-(3-(噻吩-4-基)苯基)乙醯胺、2-(3-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)-N-(6-苯基吡啶-3-基)乙醯胺、N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(3-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺、2-(3-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)-N-(4-(噻吩-3-基)苯基)乙醯胺、2-(3-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)-N-(4-(吡嗪-2-基)苯基)乙醯胺、2-(3-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)-N-(6-(吡嗪-2-基)吡啶-3-基)乙醯胺、2-(2'-甲基-2,4'-聯吡啶-6-基)-N-(6-苯基吡啶-3-基)乙醯胺、2-(2'-甲基-2,4'-聯吡啶-4-基)-N-(6-苯基吡啶-3-基)乙醯胺、2-(4-氟基-3-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)-N-(6-苯基吡啶-3-基)乙醯胺、N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-氟基-3-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺、2-(2'-甲基-2,4'-聯吡啶-4-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺、N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(2'-甲基-2,4'-聯吡啶-4-基)乙醯胺及N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(2-氟基-2'-甲基-3,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供包含具有式(1)、(2)、(3)、(4)、(5)或(6)之化合物及生理學上可接受之載劑的醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明提供抑制細胞中 Wnt 訊號傳導之方法，其包含使有效量之具有式(1)、(2)、(3)、(4)、(5)或(6)之化合物或其醫藥組合物與細胞接觸。

在另一態樣中，本發明提供抑制細胞中豪豬基因(Porcupine gene)之方法，其包含使有效量之具有式(1)、(2)、(3)、(4)、(5)或(6)之化合物或其醫藥組合物與細胞接觸。

本發明亦提供治療、改善或預防哺乳動物所罹患之 Wnt 介導病症的方法，其包含將治療有效量之具有式(1)、(2)、(3)、(4)、(5)或(6)之化合物或其醫藥組合物視情況與第二種治療劑組合投與該哺乳動物。或者，本發明提供具有式(1)、(2)、(3)、(4)、(5)或(6)之化合物視情況與第二種治療劑組合的用途，係用於製造供治療 Wnt 介導病症的藥物。

本發明之化合物可投與例如罹患 Wnt 介導病症的哺乳動物，該病症選自癥痕瘤、纖維化，諸如皮膚纖維化、特發性肺纖維化、腎間質纖維化及肝臟纖維化；蛋白尿、腎臟移植排斥、骨關節炎、帕金森氏症(Parkinson's disease)、囊樣黃斑部水腫(CME)，諸如葡萄膜炎相關 CME；視網膜病變，諸如糖尿病性視網膜病變或早產兒視網膜病變；黃斑退化及與異常 Wnt 訊號傳導活性相關之細胞增殖病。

在特定實例中，本發明化合物可單獨或與化學治療劑組合用於治療細胞增殖病，其包括(但不限於)結腸直腸癌、乳癌、頭頸鱗狀細胞癌、食道鱗狀細胞癌、非小細胞肺

癌、胃癌、胰腺癌、白血病、淋巴瘤、神經母細胞瘤、視網膜母細胞瘤、肉瘤、骨肉瘤、軟骨肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、橫紋肌肉瘤、腦腫瘤、威爾姆氏腫瘤(Wilm's tumor)、基底細胞癌、黑色素瘤、頭頸癌、子宮頸癌及前列腺癌。

定義

「烷基」係指一部分及作為其他基團(例如經鹵基取代之烷基及烷氧基)之結構元素，且可為直鏈或分支鏈。如本文所用之視情況經取代之烷基、烯基或炔基可視情況經鹵化(例如 CF_3)，或其中一或多個碳可經雜原子(諸如NR、O或S)取代或置換，例如 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、烷硫基、硫代烷氧基、烷胺基等。

如本文所用之「碳環」係指含有碳原子之飽和或部分不飽和環、單環、稠合雙環或橋聯多環，其可視情況經例如 $=\text{O}$ 取代。碳環之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙烯、環己酮等。

如本文所用之「雜環」係如上述碳環所定義，其中一或多個環碳為雜原子。舉例而言，雜環可含有N、O、S、 $-\text{N}=\text{}$ 、 $\text{C}(\text{O})$ (參見例如表1化合物141)、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{NR}-$ ，其中R可為氫、 C_{1-4} 烷基或保護基。雜環之實例包括(但不限於)N-嗎啉基(morpholino)、吡咯啉基、吡咯啉基-2-酮、哌嗪基、哌啶基、哌啶基酮、1,4-二氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸-8-基等。

如本文中所用，任何取代基(例如 CH_2)中之H原子涵蓋所

有適合之同位素變化，例如H、 ^2H 及 ^3H 。

「Wnt蛋白」為Wnt訊號傳導路徑組份之配體，其與Frizzled受體結合以活化Wnt訊號傳導。Wnt蛋白之特定實例包括至少19個成員，包括：Wnt-1(參考序列：NM_005430)、Wnt-2(參考序列：NM_003391)、Wnt-2B (Wnt-13)(參考序列：NM_004185)、Wnt-3(參考序列：NM_030753)、Wnt3a(參考序列：NM_033131)、Wnt-4(參考序列：NM_030761)、Wnt-5A(參考序列：NM_003392)、Wnt-5B(參考序列：NM_032642)、Wnt-6(參考序列：NM_006522)、Wnt-7A(參考序列：NM_004625)、Wnt-7B(參考序列：NM_058238)、Wnt-8A(參考序列：NM_058244)、Wnt-8B(參考序列：NM_003393)、Wnt-9A (Wnt-14)(參考序列：NM_003395)、Wnt-9B (Wnt-15)(參考序列：NM_003396)、Wnt-10A(參考序列：NM_025216)、Wnt-10B(參考序列：NM_003394)、Wnt-11(參考序列：NM_004626)、Wnt-16(參考序列：NM_016087)。雖然各成員具有不同程度的序列一致性，但其各含有23-24個顯示高度保守間距的保守半胱胺酸殘基(McMahon, A P等人，Trends Genet. 8: 236-242 (1992); Miller J R., *Genome Biol.* 3(1): 3001.1-3001.15 (2002))。出於本發明之目的，Wnt蛋白及其活性變異體為結合Frizzled ECD或該Frz ECD之CRD組份之蛋白質。

「Wnt介導病症」為以異常Wnt訊號傳導為特徵之病症、病狀或疾病病況。在一特定態樣中，異常Wnt訊號傳

導為懷疑病變細胞或組織中 Wnt 訊號傳導之程度超過類似無病變細胞或組織中 Wnt 訊號傳導之程度。在一特定態樣中，Wnt 介導病症包括癌症。

術語「癌症」係指哺乳動物之生理病狀，其典型特徵為調節異常之細胞生長/增殖。癌症之實例包括(但不限於)：癌瘤、淋巴瘤、母細胞瘤及白血病。更特定之癌症實例包括(但不限於)：慢性淋巴球性白血病(CLL)、肺癌(包括非小細胞肺癌(NSCLC))、乳癌、卵巢癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、前列腺癌、結腸直腸癌、腸類癌、膀胱癌、胃癌、胰臟癌、肝臟(肝細胞)癌、肝母細胞瘤、食道癌、肺腺癌、間皮瘤、滑膜肉瘤、骨肉瘤、頭頸鱗狀細胞癌、青少年鼻咽血管纖維瘤、脂肉瘤、甲狀腺癌、黑色素瘤、基底細胞癌(BCC)、神經管胚細胞瘤及硬纖維瘤。

「治療」或「緩解」係指治療性處理及預防性措施，其中目標為預防或減緩(減輕)靶病理疾病或病狀或病症。需要治療者包括已患病者以及易患病者或欲預防病症者。當 Wnt 介導病症為癌症時，若患者根據本發明方法接受治療量之 Wnt 拮抗劑後顯示可觀察及/或可量測之以下一或多者之減少或消失，則該個體或哺乳動物「治療」成功或顯示減小之腫瘤負荷：癌細胞數目減少或癌細胞消失；腫瘤尺寸減小；癌細胞浸潤至周邊器官(包括癌症擴散至軟組織及骨骼)被抑制；腫瘤轉移被抑制；腫瘤生長在某種程度上被抑制及/或一或多種與特定癌症相關之症狀在某種程度上緩解；發病率及死亡率減少及生活品質改善。就 Wnt

拮抗劑可預防癌細胞生長及/或殺死現有癌細胞而言，其可為細胞生長抑制劑及/或細胞毒性劑。患者亦可感知此等病徵或症狀之減輕。

「哺乳動物」係指歸類為哺乳動物之任何動物，包括人類、家畜及農畜以及動物園動物、運動型動物或寵物，諸如狗、貓、牛、馬、綿羊、豬、山羊、兔等。在某些實施例中，哺乳動物為人類。

與一或多種其他治療劑「組合」投與包括同時(並行)及以任何順序連續投與。

如本文所用之術語「醫藥組合」係指由混合或組合活性成份獲得之產物且包括活性成份之固定及非固定組合。術語「固定組合」意謂例如式(1)化合物及輔劑之活性成份均以單個實體或劑量之形式同時投與患者。術語「非固定組合」意謂例如式(1)化合物及輔劑之活性成份均作為獨立實體同時、並行或無特定時間限制而依序投與患者，其中該投藥在患者體內提供治療有效量之活性成份。後者亦應用於混合療法，例如投與三種或三種以上活性成份。

如本文中所用之「載劑」包括醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑，其在所用劑量及濃度下，對暴露於其之細胞或哺乳動物無毒。通常，生理上可接受之載劑為pH緩衝水溶液。生理上可接受之載劑實例包括緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸；低分子量(小於約10個殘基)多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水聚合物，諸如聚乙炔吡

咯啉酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、精胺酸或離胺酸；單醣、二醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如EDTA；糖醇，諸如甘露糖醇或山梨糖醇；成鹽相對離子，諸如鈉；及/或非離子界面活性劑，諸如TWEEN®、聚乙二醇(PEG)及PLURONICS®。

化合物(例如Wnt拮抗劑)之「有效量」為足以實現特定目的之量。「有效量」可憑經驗且可針對所述目的以常規方式判定。

術語「治療有效量」係指Wnt拮抗劑有效「治療」個體或哺乳動物之Wnt介導病症的量。在癌症狀況下，治療有效量之藥物可減少癌細胞數目；減小腫瘤尺寸；抑制(亦即，在某種程度上減緩或中止)癌細胞浸潤至周邊器官中；抑制腫瘤轉移；在某種程度上抑制腫瘤生長；及/或在某種程度上緩解一或多種與癌症相關之症狀。參見本文中「治療」之定義。就藥物可預防癌細胞生長及/或殺死現有癌細胞而言，其可為細胞生長抑制劑及/或細胞毒性劑。

「化學治療劑」為適用於治療癌症之化合物。化學治療劑之實例包括：烷基化劑，諸如噻替派(thiotepa)及CYTOXAN®環磷醯胺；烷基磺酸鹽，諸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶(aziridine)，諸如苯唑多巴(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、米特多巴(meturedopa)

及尤利多巴(uredopa)；伸乙基亞胺及甲基三聚氰胺，包括六甲密胺(altretamine)、三伸乙基密胺(triethylenemelamine)、三伸乙基磷醯胺(trietylenephosphoramide)、三伸乙基硫代磷醯胺(triethylenethiophosphoramide)及三羥甲基密胺(trimethylolomelamine)；多聚乙醯(acetogenin)(尤其布拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone))； Δ -9-四氫大麻酚(delta-9-tetrahydrocannabinol)(屈大麻酚(dronabinol, MARINOL®))； β -拉帕酮(beta-lapachone)；拉帕醇(lapachol)；秋水仙鹼(colchicine)；樺木酸(betulinic acid)；喜樹鹼(camptothecin)(包括合成類似物拓朴替康(topotecan)(HYCAMTIN®)、CPT-11(伊諾替康(irinotecan, CAMPTOSAR®)、乙醯基喜樹鹼(acetylcamptothecin)、斯考普萊叮(scopolectin)及9-胺基喜樹鹼)；苔蘚蟲素(bryostatin)；卡利斯塔叮(callystatin)；CC-1065(包括其合成類似物阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)及比折來新(bizelesin))；足葉草毒素(podophyllotoxin)；足葉草酸(podophyllinic acid)；替尼泊甙(teniposide)；念珠藻環肽(cryptophycin)(尤其念珠藻環肽1及念珠藻環肽8)；海兔毒素(dolastatin)；多卡米辛(duocarmycin)(包括合成類似物KW-2189及CB1-TM1)；艾榴素(eleutherobin)；盤克斯塔叮(pancratistatin)；沙考的汀(sarcodictyin)；海綿抑素(spongistatin)；氮芥，諸如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、環磷醯胺(cholophosphamide)、雌氮芥(estramustine)、異環磷醯

胺(ifosfamide)、二氯甲二乙胺(mechlorethamine)、鹽酸二
 氯甲二乙胺氧化物(mechlorethamine oxide hydrochloride)、
 美法倫(melphalan)、新氮芥(novembichin)、膽固醇苯乙酸
 氮芥(phenesterine)、松龍苯芥(prednimustine)、曲磷胺
 (trofosfamide)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)；亞硝基脲，
 諸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲黴素(chlorozotocin)、福
 莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀
 (nimustine)及拉甯司汀(ranimustine)；抗生素，諸如烯二
 炔抗生素(例如刺孢黴素(calicheamicin)，尤其刺孢黴素 γ II
 及刺孢黴素 ω II(參見例如 Agnew, Chem Intl. Ed. Engl.,
 33:183-186 (1994))；達內黴素(dynemicin)，包括達內黴素
 A；埃斯波黴素(esperamicin)；以及新抑癌素
 (neocarzinostatin)發色團及相關色蛋白烯二炔抗生素發色
 團)、克拉斯米辛(aclacinomysins)、放線菌素(actinomycin)、
 奧斯拉米辛(authramycin)、偶氮絲胺酸(azaserine)、博萊
 黴素(bleomycin)、放線菌素C(cactinomycin)、卡拉比辛
 (carabycin)、洋紅黴素(carminomycin)、嗜癌黴素
 (carzinophilin)、克羅米辛(chromomycinis)、放線菌素
 D(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、地托比星
 (detorubicin)、6-重氮基-5-側氧基-L-正白胺酸、
 ADRIAMYCIN®阿黴素(doxorubicin)(包括N-嗎啉基-阿黴
 素(morpholino-doxorubicin)、氰基-N-嗎啉基-阿黴素
 (cyanomorpholino-doxorubicin)、2-N-吡咯啉基-阿黴素(2-
 pyrrolino-doxorubicin)及去氧阿黴素(deoxydoxorubicin))、

表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊達比星(idarubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(mitomycin)(諸如絲裂黴素C)、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycin)、培洛黴素(peplomycin)、潑非黴素(potfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、奎那黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑菌素(streptonigrin)、鏈脲黴素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin)；抗代謝物，諸如甲胺喋呤(methotrexate)及5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)(5-FU)；葉酸類似物，諸如迪諾特寧(denopterin)、甲胺喋呤、蝶羅呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱(fludarabine)、6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine)、噻咪嘌呤(thiamiprine)、硫鳥嘌呤(thioguanine)；嘧啶類似物，諸如環胞苷(ancitabine)、阿紫胞苷(azacitidine)、6-氮尿苷(6-azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、雙脫氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)；雄性激素，諸如二甲甾酮(calusterone)、屈他雄酮丙酸酯(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、甾內酯(testolactone)；抗腎上腺劑，諸如氨魯米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如醛葉酸(frolinic acid)；乙

醯葡醛酯(aceglatone)；醛磷醯胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；伊利盧拉(eniluracil)；安吖啶(amsacrine)；倍思塔布(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；艾達曲克(edatraxate)；得弗伐胺(defofamine)；秋水仙胺(demecolcine)；地吖醌(diaziquone)；艾弗利散(elfomithine)；依利醋銨(elliptinium acetate)；埃坡黴素(epothilone)；乙環氧啉(etoglucid)；硝酸鎂(gallium nitrate)；羥基脲(hydroxyurea)；香菇多醣(lentinan)；羅尼達寧(lonidainine)；類美登素(maytansinoid)，諸如美登素(maytansine)及美登木素(ansamitocins)；米托胍脲(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫比達摩(mopidanmol)；硝拉維林(nitraerine)；噴司他丁(pentostatin)；凡那明(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醌(losoxantrone)；2-乙基醯肼(2-ethylhydrazide)；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK®多醣複合物(JHS Natural Products, Eugene, Oreg.)；雷佐生(razoxane)；根黴菌素(rhizoxin)；西佐糖(sizofuran)；鍺螺胺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2''-三氯三乙基胺；新月毒素(trichothecene)(尤其T-2毒素、弗納庫林A(verracurin A)、桿孢菌素A(roridin A)及胺癸叮(anguidine))；烏拉坦(urethan)；長春地辛(vindesine)(ELDISINE®, FILDESIN®)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露醇氮芥(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；甲托辛

(gacytosine)；阿糖胞苷(arabinoside)(「Ara-C」)；噻替派；類紫杉醇(taxoid)，例如TAXOL®太平洋紫杉醇(Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)、ABRAXANE™(不含十六醇聚氧乙烯醚、白蛋白經工程改造之太平洋紫杉醇奈米微粒調配物)(American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.)及TAXOTERE®多西他賽(doxetaxel)(Rhône-Poulenc Rorer, Antony, France)；克羅南布(chloranbucil)；吉西他濱(gemcitabine)(GEMZAR®)；6-硫鳥嘌呤；巰基嘌呤(mercaptopurine)；甲胺喋呤；鉑類似物，諸如順鉑(cisplatin)及卡鉑(carboplatin)；長春花鹼(vinblastine)(VELBAN®)；鉑；依託泊苷(etoposide, VP-16)；異環磷醯胺；米托蒽醌；長春新鹼(vincristine)(ONCOVIN®)；奧沙利鉑(oxaliplatin)；盧考弗文(leucovorin)；長春瑞賓(vinorelbine)(NAVELBINE®)；小藍莓(novantrone)；依達曲沙(edatrexate)；道諾黴素；胺基喋呤；伊班膦酸鹽(ibandronate)；拓撲異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(difluoromethylornithine, DMFO)；類視黃素，諸如視黃酸(retinoic acid)；卡培他濱(capecitabine)(XELODA®)；以上任一種治療劑之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物；以及以上兩種或兩種以上治療劑之組合，諸如CHOP(環磷醯胺、阿黴素、長春新鹼與潑尼松龍(prednisolone)之組合療法之縮寫)及FOLFOX(奧沙利鉑(ELOXATIN™)與5-FU及盧考弗文組合治療方案之縮寫)。

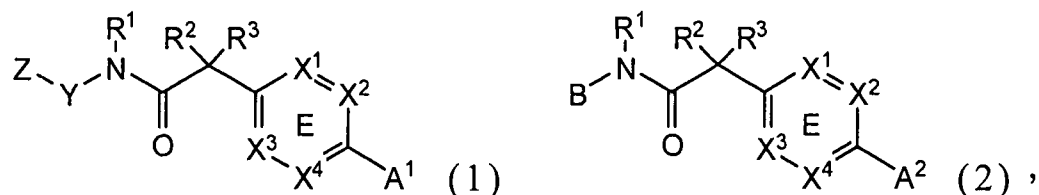
此外，「化學治療劑」可包括抗激素劑，其作用為調節、減少、阻斷或抑制可促進癌生長之激素的效應，且通常呈系統性或全身性治療之形式。其可為激素本身。實例包括抗雌激素及選擇性雌激素受體調節劑(SERM)，包括例如它莫西芬(tamoxifen)(包括NOLVADEX®它莫西芬)、EVISTA®雷洛西芬(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)、4-羥基它莫西芬(4-hydroxytamoxifen)、曲沃昔芬(trioxifene)、雷洛昔芬鹽酸鹽(keoxifene)、LY117018、歐納氏酮(onapristone)及FARESTON®托瑞米芬(toremifene)；抗黃體酮；雌激素受體減量調節劑(ERD)；具有抑制或制止卵巢之功能的藥劑，例如黃體生成激素釋放激素(LHRH)促效劑，諸如LUPRON®及ELIGARD®醋酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)、醋酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、醋酸布舍瑞林(buserelin acetate)及曲特瑞林(tripterelin)；其他抗雄性激素，諸如氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)及比卡魯胺(bicalutamide)；以及抑制芳香酶的芳香酶抑制劑(芳香酶可調節腎上腺中之雌激素產生)，諸如4(5)-咪唑、氨魯米特、MEGASE®醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)、AROMASIN®依西美坦(exemestane)、弗米斯坦(formestane)、法屈唑(fadrozole)、RIVISOR®伏氯唑(vorozole)、FEMARA®來曲唑(letrozole)及ARIMIDEX®阿那曲唑(anastrozole)。此外，該定義之化學治療劑包括：雙膦酸鹽，諸如氯屈膦酸鹽(clodronate)(例如BONEFOS®或OSTAC®)、DIDROCAL®依替膦酸鹽

(etidronate)、NE-58095、ZOMETA® 唑來膦酸/唑來膦酸鹽 (zoledronic acid/zoledronate)、FOSAMAX® 阿倫膦酸鹽 (alendronate)、AREDIA® 帕米膦酸鹽 (pamidronate)、SKELID® 替魯膦酸鹽 (tiludronate) 或 ACTONEL® 利塞膦酸鹽 (risedronate)；以及曲沙他濱 (troxacitabine) (1,3-二氧戊環核苷胞嘧啶類似物)；反義寡核苷酸，尤其抑制牽涉異常細胞增殖之訊號傳導路徑中之基因表現的彼等者，諸如 PKC- α 、Raf、H-Ras 及表皮生長因子受體 (EGF-R)；疫苗，諸如 THERATOPE® 疫苗及基因療法疫苗，例如 ALLOVECTIN® 疫苗、LEUVECTIN® 疫苗及 VAXID® 疫苗；LURTOTECAN® 拓撲異構酶 1 抑制劑；ABARELIX® rmRH；二甲苯磺酸拉帕替尼 (lapatinib ditosylate) (ErbB-2 與 EGFR 二元酪胺酸激酶小分子抑制劑，亦稱 GW572016)；及以上任一治療劑之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。

【實施方式】

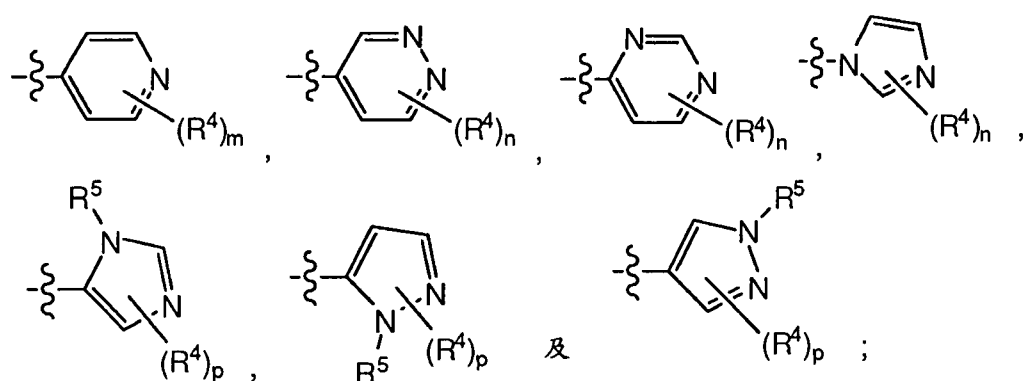
本發明係關於調控 Wnt 訊號傳導路徑之組合物及方法。

在一態樣中，本發明提供一種具有式(1)或(2)之化合物：



或其生理學上可接受之鹽，其中：環E為視情況經取代之芳基或雜芳基；A¹及A²獨立地為C₁₋₅雜環、喹啉基或選

自以下基團之雜芳基：

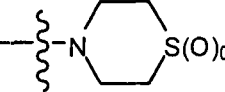


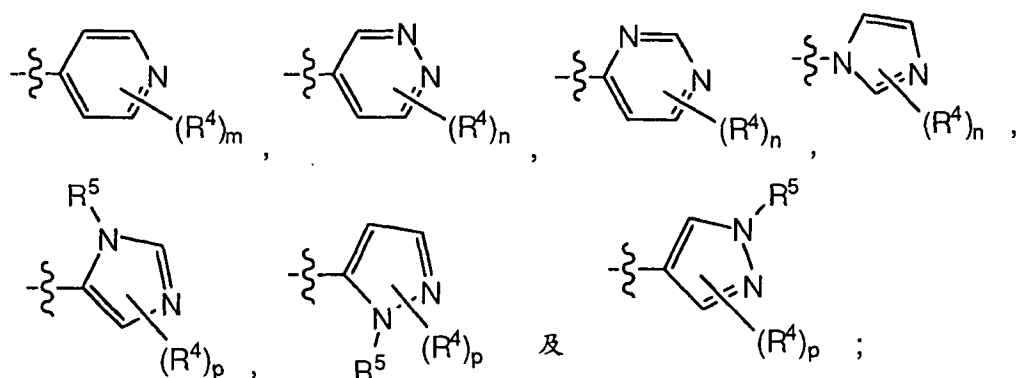
其中 A^1 及 A^2 之任何雜環可視情況經 $-LC(O)R^{10}$ 取代；B 為苯并噻唑基、喹啉基或異喹啉基，其各視情況經 1-3 個 R^6 基團取代； X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 獨立地為 CR^7 或 N；Y 為苯基或含有 1-2 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 5-6 員雜芳基；Z 為芳基、 C_{1-5} 雜環或含有 1-2 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 5-6 員雜芳基；Y 及 Z 各視情況經 1-3 個 R^6 基團取代； R^1 及 R^5 獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基； R^2 及 R^3 獨立地為 H、 C_{1-6} 烷基或鹵基； R^4 為鹵基、氰基、 C_{1-6} 烷氧基或視情況經鹵基、烷氧基或胺基取代之 C_{1-6} 烷基； R^6 為氫、鹵基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其各可視情況經鹵基、胺基、羥基、烷氧基或氰基取代；鹵基、CN、 $-L-W$ 、 NR^8R^9 、 $-L-C(O)R^{10}$ 、 $-L-C(O)OR^{10}$ 、 $-L-C(O)NR^8R^9$ 、 OR^{10} 、 $-L-S(O)_2R^{10}$ 或 $-L-S(O)_2NR^8R^9$ ； R^7 為 H、鹵基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-L-S(O)_2R^{10}$ 、視情況經鹵基、胺基、羥基、烷氧基或氰基取代之 C_{1-6} 烷基； NR^8R^9 、 $-L-C(O)R^{10}$ 、 $-L-C(O)NR^8R^9$ 、 OR^{10} 、 $-L-S(O)_2R^{10}$ 或 $-L-S(O)_2NR^8R^9$ ； R^8 及 R^9 獨立地為

H、-L-W或各可視情況經鹵基、胺基、羥基、烷氧基或氰基取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基；或 R^8 及 R^9 連同與其連接之原子可形成環； R^{10} 為H、-L-W或各可視情況經鹵基、胺基、羥基、烷氧基或氰基取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基；L為一鍵或 $(CR_2)_{1-4}$ ，其中R為H或 C_{1-6} 烷基；W為 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-5} 雜環、芳基或雜芳基；m為0-4；n為0-3且p為0-2。

在另一態樣中，Y為苯基、噻唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基或吡嗪基，其各視情況經1-2個 R^6 基團取代且 R^6 係如本發明之揭示內容中所定義。

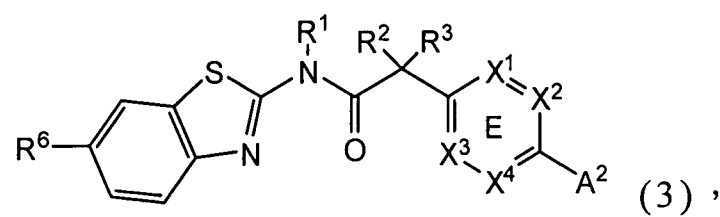
在另一態樣中，Z為苯基、吡啶基、噻嗪、嘧啶、吡嗪、哌嗪基、哌啶基、嗎啉基、吡唑或1,2,3,6-四氫吡啶，其各視情況經1-2個 R^6 基團取代且 R^6 係如本發明之揭示內容中所定義。

在另一態樣中， A^1 及 A^2 獨立地為嗎啉基、哌嗪基、喹啉基、或選自以下基團之雜芳基：



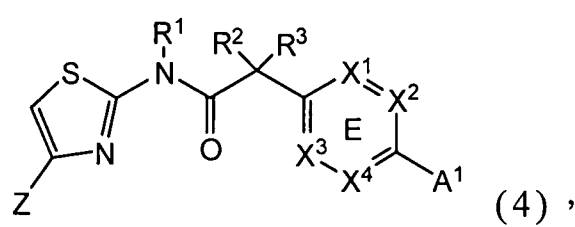
其中 A^1 及 A^2 之任何雜環可視情況經 $-C(O)CH_3$ 取代； R^4 、m、n及p係如本發明之揭示內容中所定義。

另一態樣為一種式(3)化合物：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 A^2 及 R^6 係如本發明之揭示內容中所定義。

另一態樣為一種式(4)化合物：

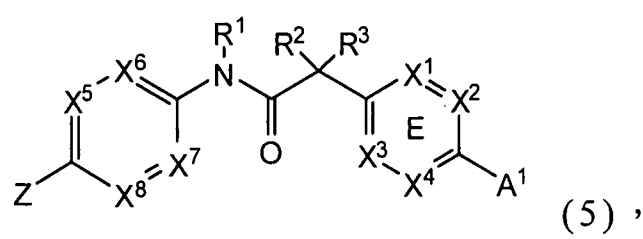


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 A^1 及 Z 係如本發明之揭示內容中所定義。

在另一態樣中，環 E 為苯基、吡啶基或嘧啶基，其各視情況經 R^7 取代。

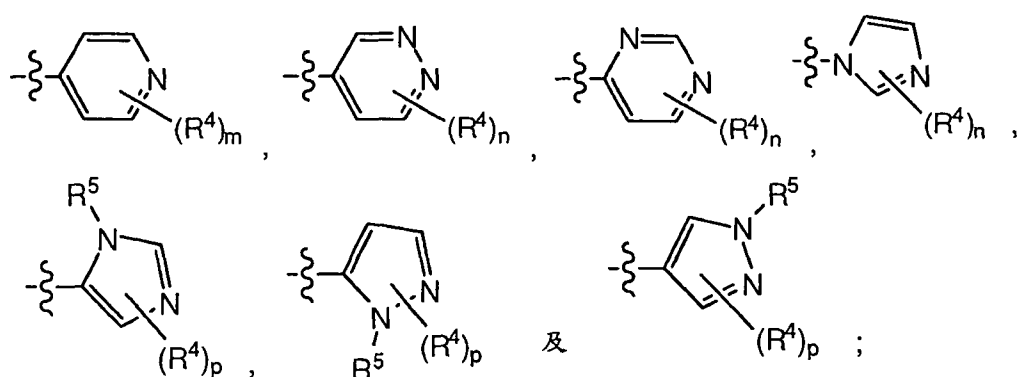
在另一態樣中， R^7 為 H 、鹵基、氟基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-S(O)_2R^{10}$ 或視情況經鹵化之 C_{1-6} 烷基。

另一態樣為一種式(5)化合物：



其中 A^1 為經 $-C(O)CH_3$ 取代之哌嗪基、 $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 或選

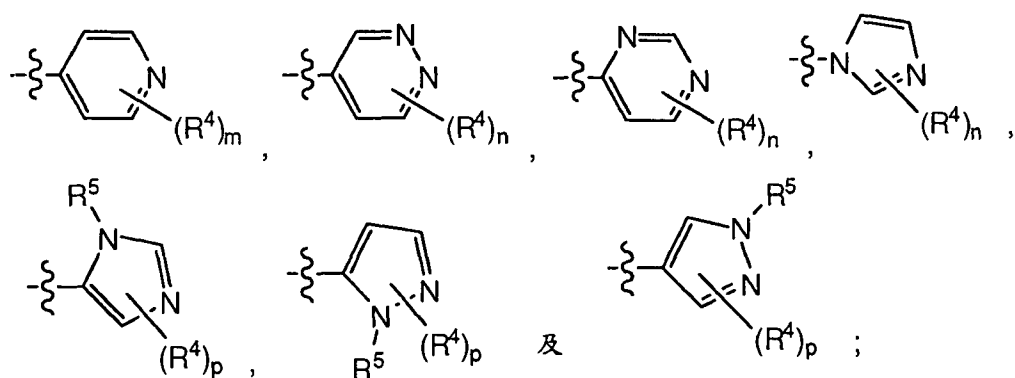
自：



環E為苯基或X¹、X²、X³及X⁴之一為N且其餘為CR⁷；X⁵、X⁶、X⁷及X⁸之一為N且其餘為CR¹¹；Z為各含有1-2個氮雜原子之6員雜環或6員雜芳基且其各視情況經1-2個R⁶基團取代；R¹、R²及R³為H或C₁₋₆烷基；R⁴及R⁶獨立地為氫、氰基、C₁₋₆烷氧基、-S(O)₂R¹⁰、-C(O)NR⁸R⁹、-L-C(O)R¹⁰、-L-C(O)OR¹⁰、視情況經鹵基取代之C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基；R¹⁰為C₁₋₆烷基或-L-W；L為一鍵或(CR₂)₁₋₄，其中R為H或C₁₋₆烷基；W為C₃₋₇環烷基；R⁷及R¹¹獨立地為H、鹵基、氰基、C₁₋₆烷氧基、-S(O)₂R¹⁰或視情況經鹵化之C₁₋₆烷基；且m、n及p獨立地為0-2。

在另一態樣中，A¹為經-C(O)CH₃取代之哌嗪基、

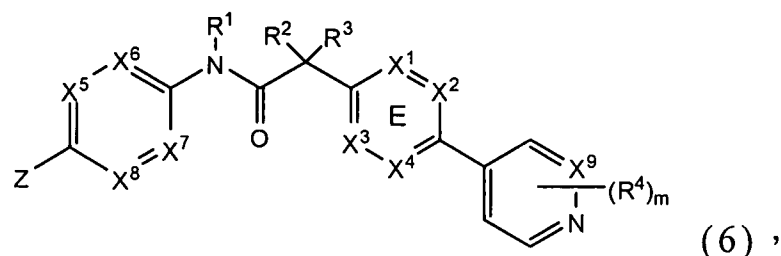
 或選自：



且m為0-2；n為0-2；且p為0-1。

在另一態樣中， X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之一為N且其餘為 CR^7 。

另一態樣為一種式(6)化合物：



其中 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 係選自N及 CR^7 ； X^5 、 X^6 、 X^7 及 X^8 之一為N且其餘為CH； X^9 係選自N及CH；Z係選自苯基、吡嗪基、吡啶基及哌嗪基，其中Z之各苯基、吡嗪基、吡啶基或哌嗪基視情況經 R^6 基團取代； R^1 、 R^2 及 R^3 為氫；m為1； R^4 係選自氫、鹵基及甲基； R^6 係選自氫、鹵基及 $-C(O)R^{10}$ ，其中 R^{10} 為甲基；且 R^7 係選自氫、甲基及三氟甲基。

在另一態樣中， R^1 、 R^2 及 R^3 為H；且 R^4 及 R^6 係獨立地選自氫、鹵基、甲基及 $-C(O)CH_3$ 。

在上述各式中，任何不對稱碳原子可呈(R)、(S)或(R,S)構型存在。因此，化合物可呈異構體混合物形式或呈純異構體形式存在，例如呈純對映異構體或非對映異構體形式存在。本發明進一步涵蓋本發明化合物之可能互變異構體。

本發明亦包括本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽的所有適合同位素變體。本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽的同位素變體定義為其中至少一個原子已置換為具有

相同原子序數但原子質量與自然界中一般發現之原子質量不同之原子。可併入本發明化合物及其醫藥學上可接受之鹽中的同位素之實例包括(但不限於)氫、碳、氮及氧之同位素，諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 及 ^{123}I 。本發明化合物及其醫藥學上可接受之鹽的某些同位素變體(例如合併諸如 ^3H 或 ^{14}C 之放射性同位素之彼等者)適用於藥物及/或基質組織分布研究。

在特定實例中，可使用易製備且可偵測之 ^2H 、 ^3H 及 ^{14}C 同位素。在其他實例中，以諸如 ^2H 之同位素取代可產生由較大代謝穩定性導致的特定治療優勢，諸如活體內半衰期延長或劑量需要量減少。本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽的同位素變體一般可藉由習知程序使用適合試劑的適當同位素變體製備。化合物之同位素變體可能會改變化合物代謝結果及/或使物理性質(諸如疏水性及其類似性質)發生微小改變。同位素變體可能會增強功效及安全性、增強生物可用性及半衰期、改變蛋白質結合、改變生物分布、增加活性代謝物比例及/或降低反應性或毒性代謝物形成。

本發明亦提供一種抑制細胞中Wnt訊號傳導之方法，其包含使細胞與有效量Wnt拮抗劑接觸。在一實施例中，細胞包含在哺乳動物中且投與量為治療有效量。在一實施例中，Wnt訊號傳導之抑制進一步導致細胞生長之抑制。在另一實施例中，細胞為癌細胞。

使用熟習此項技術者已知之方法量測細胞增殖之抑制。

舉例而言，適用於量測細胞增殖之檢定為可購自 Promega(Madison, Wis.)之 CellTiter-Glo™發光細胞存活率檢定。該檢定係根據定量存在之ATP(其為代謝活性細胞之指示)測定培養物中活細胞的數目。參見Crouch等人，(1993) *J. Immunol. Meth.* 160:81-88；美國專利第6,602,677號。該檢定可在96孔或384孔格式中進行，從而可達成自動高產量篩檢(HTS)。參見Cree等人，(1995) *AntiCancer Drugs* 6:398-404。該檢定程序涉及直接向培養細胞中添加單一試劑(CellTiter-Glo®試劑)。由此引起細胞溶解且生成藉由螢光素酶反應產生之發光訊號。發光訊號與ATP存在之量成比例，而ATP存在之量與培養物中存在之活細胞數目成正比。可由光度計或CCD相機成像裝置來記錄數據。發光輸出係以相對光單位(RLU)表示。細胞增殖之抑制亦可使用此項技術中已知之群落形成檢定來量測。

此外，本發明提供治療哺乳動物所罹患之Wnt介導病症的方法，其包含向該哺乳動物投與治療有效量之Wnt拮抗劑。在一實施例中，該病症為與Wnt訊號傳導表現活性異常(例如增加)相關之細胞增殖病。在另一實施例中，該病症由Wnt蛋白質表現增加所引起。在又一實施例中，細胞增殖病為癌症，諸如結腸癌、結腸直腸癌、乳癌；與各種HSC相關性病症有關之癌症，諸如白血病及各種其他血液相關癌症；及與神經元增生病有關之癌症，包括腦腫瘤，諸如神經膠質瘤、星形細胞瘤、腦膜瘤、許旺氏細胞瘤(Schwannomas)、垂體瘤、原始神經外胚層瘤(PNET)、髓

質母細胞瘤、顱咽管瘤、松果體區腫瘤及皮膚癌，包括基底細胞癌及鱗狀細胞癌。

藉由投與 Wnt 拮抗劑治療細胞增殖病產生可觀察及/或可量測之以下一或多者之減少或消失：癌細胞數目減少或癌細胞消失；腫瘤尺寸減小；癌細胞浸潤至周邊器官(包括癌症擴散至軟組織及骨骼)被抑制；腫瘤轉移被抑制；在某種程度上抑制腫瘤生長及/或在某種程度上緩解一或多種與特定癌症相關之症狀；發病率及死亡率減少及生活品質改善。就 Wnt 拮抗劑可預防癌細胞生長及/或殺死現有癌細胞而言，其可為細胞生長抑制劑及/或細胞毒性劑。患者亦可感知此等病徵或症狀之減輕。

用於評定疾病之成功治療及改善之以上參數可易由醫師所熟知之常規程序量測。對於癌症療法而言，可例如藉由評定疾病進展時間(TDP)及/或測定反應率(RR)來量測功效。可藉由分期測試及藉由骨骼掃描及鈣含量測試及可測定擴散至骨骼之其他酶之測試來測定癌轉移。亦可進行CT掃描來檢查擴散至骨盆及該區域中之淋巴結。使用胸部X射線及藉由已知方法量測肝酶含量來分別檢查癌轉移至肺及肝。監測疾病之其他常規方法包括經直腸超音波檢查術(TRUS)及經直腸穿刺生檢(TRNB)。在一特定實施例中，投與 Wnt 拮抗劑可減小腫瘤負荷(例如減小癌症尺寸或嚴重程度)。在另一特定實施例中，投與 Wnt 拮抗劑可殺死癌症。

藥理學及效用

本發明係關於調控 Wnt 訊號傳導路徑之組合物及方法。在特定實施例中，本發明提供的組合物及方法可藉由調控 Wnt 路徑之活化來抑制 Wnt 訊號轉導活性，藉此治療、診斷、預防及/或改善 Wnt 訊號傳導相關病症。

開發 Wnt 訊號傳導相關病症療法之當前範例係依靠靶向 β -索烇素或 β -索烇素下游 Wnt 路徑組份。然而，最近研究表明即使引發 Wnt 訊號傳導之事件可能已在下游發生，抑制胞外配位體-受體相互作用組份亦有效降低致瘤性。此外，無效 frizzled 受體 (Frz7 胞外域) 轉染至癌細胞株 (SK-CO-1) 中可恢復正常 β -索烇素表型。該細胞株由於同種接合子 APC^{-/-} 突變而具有活性 Wnt 訊號傳導。該等細胞當轉移於活體內時亦未顯示腫瘤形成。Vincan 等人，*Differentiation* 2005; 73: 142-153。此情況表明在細胞外層面抑制 Wnt 訊號傳導可下調由下游胞內 Wnt 訊號傳導路徑組份活化所產生之 Wnt 訊號傳導。此情況進一步表明，不論已活化 Wnt 訊號傳導之特定方式，Wnt 訊號傳導路徑之抑制劑可用於治療任何 Wnt 介導病症。

與 Wnt 訊號傳導活性相關之病症

Wnt 訊號傳導路徑之調節異常可由編碼各種 Wnt 訊號傳導路徑組份之基因的體細胞突變所引起。舉例而言，異常 Wnt 訊號傳導活性已與以下病症之 Wnt 配位體過度表現相關：非小細胞肺癌 (NSCLC) [You 等人，*Oncogene* 2004; 23: 6170-6174]、慢性淋巴球性白血病 (CLL) [Lu 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101: 3118-3123]、胃癌 [Kim 等

人，*Exp. Oncol.* 2003; 25: 211-215；Saitoh等人，*Int. J. Mol. Med.* 2002; 9: 515-519]、頭頸鱗狀細胞癌(HNSCC)[Rhee等人，*Oncogene* 2002; 21: 6598-6605]、結腸直腸癌[Holcombe等人，*J. Clin. Pathol-Mol. Pathol.* 2002; 55: 220-226]、卵巢癌[Ricken等人，*Endocrinology* 2002; 143: 2741-2749]、基底細胞癌(BCC)[Lo Muzio等人，*Anticancer Res.* 2002; 22: 565-576]及乳癌。此外，諸如sFRP及WIF-1之各種Wnt配位體調節分子之減少已與以下相關：乳癌[Klopocki等人，*Int. J. Oncol.* 2004; 25: 641-649；Ugolini等人，*Oncogene* 2001; 20: 5810-5817；Wissmann等人，*J. Pathol* 2003; 201: 204-212]、膀胱癌[Stoehr等人，*Lab Invest.* 2004; 84: 465-478；Wissmann等人，見上]、間皮瘤[Lee等人，*Oncogene* 2004; 23: 6672-6676]、結腸直腸癌[Suzuki等人，*Nature Genet.* 2004; 36: 417-422；Kim等人，*Mol. Cancer Ther.* 2002; 1: 1355-1359；Caldwell等人，*Cancer Res.* 2004; 64: 883-888]、前列腺癌[Wissman等人，見上]、NSCLC [Mazieres等人，*Cancer Res.* 2004; 64: 4717-4720]及肺癌[Wissman等人，見上]。

由Frz-LRP受體複合物之各種組份之過度表現所產生的異常Wnt訊號傳導亦已與某些癌症相關。舉例而言，LRP5過度表現已與骨肉瘤相關[Hoang等人，*Int. J. Cancer* 2004; 109: 106-111]，而Frz過度表現已與諸如以下之癌症相關：前列腺癌[Wissmann等人，見上]、HNSCC[Rhee等人，*Oncogene* 2002; 21: 6598-6605]、結腸直腸癌

[Holcombe等人，見上]、卵巢癌[Wissman等人，見上]、食道癌[Tanaka等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 95: 10164-10169]及胃癌[Kirikoshi等人，*Int. J. Oncol.* 2001; 19: 111-115]。另外，諸如Dishevelled之Wnt訊號傳導路徑組份之過度表現已與諸如以下之癌症相關：前列腺癌[Wissman等人，見上]、乳癌[Nagahata等人，*Cancer Sci.* 2003; 94: 515-518]、間皮瘤[Uematsu等人，*Cancer Res.* 2003; 63: 4547-4551]及子宮頸癌[Okino等人，*Oncol Rep.* 2003; 10: 1219-1223]。Frat-1過度表現已與諸如胰腺癌、食道癌、子宮頸癌、乳癌及胃癌之癌症相關。[Saitoh等人，*Int. J. Oncol.* 2002; 20: 785-789；Saitoh等人，*Int. J. Oncol* 2001; 19: 311-315]。軸蛋白功能損失(LOF)型突變已與以下癌症相關：肝細胞癌[Sato等人，*Nature Genet.* 2000; 24: 245-250；Taniguchi等人，*Oncogene* 2002; 21: 4863-4871]及神經管胚細胞瘤[Dahmen等人，*Cancer Res.* 2001; 61: 7039-7043；Yokota等人，*Int. J. Cancer* 2002; 101: 198-201]。

此外，多種癌症已與經由破壞「降解複合物」(諸如 β -索煙素中之功能增加型突變或APC中之功能損失型突變)活化 β -索煙素相關。 β -索煙素降解之減少致使細胞中存在較大量之功能性 β -索煙素，其接著造成靶基因轉錄增加，導致異常細胞增殖。舉例而言， β -索煙素編碼基因(亦即CTNNB1)中之突變已與諸如以下之癌症相關：胃癌[Clements等人，*Cancer Res.* 2002; 62: 3503-3506；Park等

人，*Cancer Res.* 1999; 59: 4257-4260]、結腸直腸癌[Morin等人，*Science* 1997; 275: 1787-1790；Ilyas等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997; 94: 10330-10334]、腸類癌[Fujimori等人，*Cancer Res.* 2001; 61: 6656-6659]、卵巢癌[Sunaga等人，*Genes Chrom. Cancer* 2001; 30: 316-321]、肺腺癌[Sunaga等人，見上]、子宮內膜癌[Fukuchi等人，*Cancer Res.* 1998; 58: 3526-3528；Kobayashi等人，*Japan. J. Cancer Res.* 1999; 90: 55-59；Mirabelli-Primdahl等人，*Cancer Res.* 1999; 59: 3346-3351]、肝細胞癌[Sato等人，*supra.*；Wong等人，*Cancer* 2001; 92: 136-145]、肝母細胞瘤[Koch等人，*Cancer Res.* 1999; 59: 269-273]、髓質母細胞瘤[Koch等人，*Int. J. Cancer* 2001; 93: 445-449]、胰臟癌[Abraham等人，*Am. J. Pathol* 2002; 160: 1361-1369]、甲狀腺癌[Garcia-Rostan等人，*Cancer Res.* 1999; 59: 1811-1815；Garcia-Rostan等人，*Am. J. Pathol* 2001; 158: 987-996]、前列腺癌[Chesire等人，*Prostate* 2000; 45: 323-334；Voeller等人，*Cancer Res.* 1998; 58: 2520-2523]、黑色素瘤[Reifenberger等人，*Int. J. Cancer* 2002; 100: 549-556]、毛髮基質瘤[Chan等人，*Nature Genet.* 1999; 21: 410-413]、威爾姆氏腫瘤[Koesters等人，*J. Pathol* 2003; 199: 68-76]、胰母細胞瘤[Abraham等人，*Am. J. Pathol* 2001; 159: 1619-1627]、脂肉瘤[Sakamoto等人，*Arch. Pathol. Lab Med.* 2002; 126: 1071-1078]、青少年鼻咽血管纖維瘤[Abraham等人，*Am. J. Pathol.* 2001; 158: 1073-1078]、硬

纖維瘤 [Tejpar 等人, *Oncogene* 1999; 18: 6615-6620 ; Miyoshi 等人, *Oncol. Res.* 1998; 10: 591-594]、滑膜肉瘤 [Saito 等人, *J. Pathol* 2000; 192: 342-350]。雖然功能損失型突變已與諸如以下之癌症相關：結腸直腸癌 [Fearon 等人, *Cell* 1990; 61: 759-767 ; Rowan 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000; 97: 3352-3357]、黑色素瘤 [Reifenberger 等人, *Int. J. Cancer* 2002; 100: 549-556 ; Rubinfeld 等人, *Science* 1997; 275: 1790-1792]、髓質母細胞瘤 [Koch 等人, *Int. J. Cancer* 2001; 93: 445-449 ; Huang 等人, *Am. J. Pathol* 2000; 156: 433-437] 及硬纖維瘤 [Tejpar 等人, *Oncogene* 1999; 18: 6615-6620 ; Alman 等人, *Am J. Pathol.* 1997; 151: 329-334]。

其他與異常 Wnt 訊號傳導相關之病症包括(但不限於)骨質疏鬆症、骨關節炎、多囊性腎病、糖尿病、精神分裂症、血管疾病、心臟疾病、非致癌性增生疾病及諸如阿茲海默氏病 (Alzheimer's disease) 之神經退化性疾病。

癌症及白血病中之異常 Wnt 訊號傳導

經由 β -素烴素之穩定發生的異常 Wnt 路徑活化在許多結腸直腸癌之腫瘤形成中起著重要作用。據估計 80% 結腸直腸癌 (CRC) 在腫瘤抑制因子 APC 中具有失活突變，使得 Wnt 訊號傳導連續不斷。此外，有愈來愈多的跡象表明 Wnt 路徑活化可能與黑色素瘤、乳癌、肝癌、肺癌、胃癌及其他癌症有關。

調節異常之 Wnt 訊號傳導路徑之活化亦為白血病發展之

先兆。實驗證明骨髓及淋巴譜系之致癌性生長取決於Wnt訊號傳導。Wnt訊號傳導已涉及調控骨髓白血病之慢性及急性形式。慢性骨髓性白血病患者之粒細胞-巨噬細胞祖細胞(Granulocyte-macrophage progenitor, GMP)及對治療具有抵抗性之患者的急性轉化期(blast crisis)細胞顯示活化之Wnt訊號傳導。此外，經由軸蛋白之異位表現來抑制 β -索煙素可降低活體外白血病細胞之繼代能力，表明慢性骨髓性白血病前驅細胞之生長及更新依賴於Wnt訊號傳導。Wnt過度表現亦使GMP獲得類似幹細胞之長期自我更新特性，證明Wnt訊號傳導對血液譜系正常發展至關重要之假設，但異常Wnt訊號傳導導致祖細胞轉型。

最近研究亦表明淋巴瘤形成亦可受Wnt訊號傳導影響。Wnt-16在攜有E2A-PbX移位的前B細胞白血病細胞株中過度表現，表明自分泌Wnt活性會引起腫瘤形成。McWhirter等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96: 11464-11469 (1999)。Wnt訊號傳導在正常B細胞祖細胞之生長及存活中之作用進一步證明該觀點。Reya等人，*Immunity* 13: 15-24 (2000)；Ranheim等人，*Blood* 105: 2487-2494 (2005)。亦已提出依賴於Wnt之自分泌可調節多發性骨髓瘤(終末分化B細胞癌症)之生長。Derksen等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101: 6122-6127 (2004)。亦發現原發性骨髓瘤及骨髓瘤細胞株可穩定地表現(亦即獨立於降解複合物)。雖然Wnt訊號傳導組份中不存在突變，但包括Wnt-5A及Wnt-10B之若干組份過度表現表明腫瘤依賴性及癌症自我更新

不必定依賴於 Wnt 訊號傳導路徑組份中出現之突變，而僅依賴於路徑本身之組成性活化。

自我更新之多能幹細胞轉變為骨髓祖細胞的同時伴隨 Wnt 訊號傳導之下調。Reya 等人，*Nature* 423: 409-414 (2003)。類似地， β -索煙素在淋巴祖細胞中之穩定表現可恢復多種分化選擇，即使該等細胞不具有通常與任一細胞類型相關之標記。Baba 等人，*Immunity* 23: 599-609 (2005)。

神經病症中之異常 Wnt 訊號傳導

亦已觀察到經由 β -索煙素活化 Wnt 訊號傳導可增加神經祖細胞之循環及擴增且該訊號傳導之損失會引起祖細胞代謝區之損失。Chenn 等人，*Science* 297: 365-369 (2002)；Zechner 等人，*Dev. Biol.* 258: 406-418 (2003)。正如 Wnt 訊號傳導之正常活化可促進神經元幹細胞之自我更新，異常 Wnt 路徑活化可在神經系統中致瘤。證明該結論之實驗證據為發現髓質母細胞瘤(小腦兒科腦腫瘤)在 β -索煙素及軸蛋白中含有突變，由此表明髓質母細胞瘤由響應於無控制的 Wnt 訊號傳導而轉型之原始祖細胞產生。Zurawel 等人，*Cancer Res.* 58: 896-899 (1998)；Dahmen 等人，*Cancer Res.* 61: 7039-7043 (2001)；Baeza 等人，*Oncogene* 22: 632-636 (2003)。因此，有力表明藉由本發明 Wnt 拮抗劑抑制 Wnt 訊號傳導可為治療各種神經元增生性病症之有效療法，包括腦腫瘤，諸如神經膠質瘤、星形細胞瘤、腦膜瘤、許旺氏細胞瘤、垂體瘤、原始神經外胚層瘤(PNET)、

髓質母細胞瘤、顱咽管瘤、松果體區腫瘤及非癌性神經纖維瘤。

造血幹細胞中之Wnt訊號傳導

造血幹細胞在多潛能造血幹細胞(HSC)轉變為譜系定型祖細胞(lineage-committed progenitor cell)之過程中產生循環系統之成熟血細胞。亦顯然，Wnt訊號傳導可促進HSC之自我更新及維持且功能異常Wnt訊號傳導導致由HSC產生之各種病症，諸如白血病及各種其他血液相關癌症。Reya等人，*Nature* 434: 843-850 (2005)；Baba等人，*Immunity* 23: 599-609 (2005)；Jamieson等人，*N. Engl. J. Med.* 351(7): 657-667 (2004)。Wnt訊號傳導通常在幹細胞轉變成定型骨髓祖細胞時減少。Reya等人，*Nature* 423: 409-414 (2003)。

不僅Wnt配位體本身由HSC產生，而且Wnt訊號傳導亦具有活性，由此表明自分泌或旁分泌調節。Rattis等人，*Curr. Opin. Hematol.* 11: 88-94 (2004)；Reya等人，*Nature* 423: 409-414 (2003)。另外， β -索煙素與Wnt3a均可促進鼠類HSC及祖細胞之自我更新，而Wnt-5A施用於人類造血祖細胞可促進活體外未分化祖細胞之擴增。Reya等人，見上；Willert等人，*Nature* 423: 448-452 (2003)；Van Den Berg等人，*Blood* 92: 3189-3202 (1998)。

除HSC外，顯然，胚胎幹細胞、表皮幹細胞及上皮幹細胞亦回應或依賴於Wnt訊號傳導而維持在未分化之增殖狀態。Willert等人，見上；Korinek等人，*Nat. Genet.* 19:

379-383 (1998)；Sato等人，*Nat. Med.* 10: 55-63 (2004)；Gat等人，*Cell* 95: 605-614 (1998)；Zhu等人，*Development* 126: 2285-2298 (1999)。因此使用本發明 Wnt拮抗劑抑制 Wnt訊號傳導可為治療造血功能異常所引起之病症(諸如白血病及各種血液相關癌症，諸如急性、慢性、淋巴及骨髓性白血病、骨髓發育不良症候群及骨髓增生病症)之療法。該等病症包括骨髓瘤、淋巴瘤(例如霍奇金氏(Hodgkin's)及非霍奇金氏(non-Hodgkin's)淋巴瘤)、慢性及非進行性貧血、進行性及症狀性血細胞缺乏症、真性紅血球增多症、特發性或原發性血小板增多症、特發性骨髓纖維化、慢性骨髓單核細胞性白血病(CMML)、套細胞淋巴瘤、皮膚 T-細胞淋巴瘤、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobinemia)。

老年化中之 Wnt訊號傳導

Wnt訊號傳導路徑亦可在老年化及年齡相關病症中起關鍵作用。如 Brack A S 等人，*Science*, 317(5839):807-10 (2007)中所報導，老年化小鼠之肌肉幹細胞經觀察在其開始增殖時可自肌原性譜系轉變為纖維發生譜系。該轉變與老年化肌原性祖細胞中典型 Wnt訊號傳導路徑活性增加有關且可由 Wnt抑制劑抑制。另外，老年化小鼠之血清組份結合 Frizzled 蛋白且可造成老年化細胞中 Wnt訊號傳導之升高。注射 Wnt3A 至幼年再生肌肉中可減少增生且增加結締組織之沈積。

在使用加速老年化之 Klotho 小鼠模型的研究中，Wnt訊

號傳導路徑已進一步涉及老年化過程，其中經測定，Klotho蛋白與Wnt蛋白在實體上相互作用且抑制Wnt蛋白。Liu H等人，Science, 317(5839):803-6 (2007)。在細胞培養模型中，Wnt-Klotho相互作用導致Wnt生物活性之抑制，而Klotho缺乏動物之組織及器官顯示Wnt訊號傳導增加之跡象。

投藥及醫藥組合物

一般而言，本發明化合物將以治療有效量，經由此項技術中已知之任何常用及可接受之方式，單獨或與一或多種治療劑組合投與。治療有效量可廣泛地視以下因素而變化：疾病嚴重程度、個體年齡及相對健康狀況、所用化合物之效力及其他因素。一般而言，以每公斤體重約0.03至2.5 mg之日劑量全身性投藥顯示可獲得滿意結果。較大型哺乳動物(例如人類)之指定日劑量係在約0.5 mg至約100 mg之範圍內，其可以例如高達一天四次之分次劑量或以延緩形式方便地投藥。適用於口服之單位劑型包含約1至50 mg活性成份。

本發明化合物可作為醫藥組合物經由任何習知之路徑投藥，尤其經腸，例如經口，例如呈錠劑或膠囊之形式；或非經腸，例如呈可注射溶液或懸浮液之形式；局部，例如呈洗劑、凝膠、軟膏或乳膏之形式，或呈經鼻或栓劑之形式投藥。

包含呈游離形式或醫藥學上可接受之鹽形式之本發明化合物與至少一種醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑結合的醫

藥組合物可以習知方式藉由混合、粒化或塗覆方法製造。舉例而言，口服組合物可為錠劑或明膠膠囊，其包含活性成份以及a)稀釋劑，例如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、纖維素及/或甘胺酸；b)潤滑劑，例如矽石、滑石、硬脂酸、其鎂鹽或鈣鹽及/或聚乙二醇；對於錠劑亦包含c)黏合劑，例如矽酸鎂鋁、澱粉糊、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙烯吡咯酮；及(若需要)d)崩解劑，例如澱粉、瓊脂、褐藻酸或其鈉鹽，或發泡性混合物；及/或e)吸附劑、著色劑、調味劑及甜味劑。可注射組合物可為等張水溶液或懸浮液，且栓劑可由脂肪乳液或懸浮液製備。

該等組合物可經滅菌及/或含有佐劑(諸如防腐劑、穩定劑、濕潤劑或乳化劑)、溶解促進劑、調節滲透壓之鹽及/或緩衝劑。另外，其亦可含有其他治療上有價值之物質。適用於經皮施用之調配物包括有效量之本發明化合物及載劑。載劑可包括可吸收之藥理學上可接受之溶劑以有助於通過主體皮膚。舉例而言，經皮裝置係呈繃帶形式，其包含襯底部件；儲集層，其含有化合物及視情況可選用之載劑；視情況可選用之速率控制障壁層以使化合物依可控且預定之速率在延長之時段內傳遞至主體之皮膚；及將裝置緊固於皮膚之構件。亦可使用基質經皮調配物。適於局部施用(例如用於皮膚及眼睛)之調配物可為此項技術中熟知之水溶液、軟膏、乳膏或凝膠。該等調配物可含有增溶劑、穩定劑、張力增強劑、緩衝劑及防腐劑。

本發明化合物可以治療有效量與一或多種治療劑組合(醫藥組合)投與。舉例而言，當本發明化合物與化學治療劑組合使用時可出現協同效應。當本發明化合物與其他療法結合投與時，共投與化合物之劑量當然將根據所用共投藥之類型、所用特殊藥物、所治療之病狀等而變化。

本發明亦提供一種醫藥組合，例如套組，其包含：a)第一種藥劑，其為如文中所揭示之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式的本發明化合物，及b)至少一種輔劑。該套組可包含其投藥說明書。

製造本發明化合物之方法

一般而言，式(1)化合物可按照以下實例中所述之任一種合成方法製備。在所述反應中，最終產物中所需要之反應性官能基(例如羥基、胺基、亞胺基、硫基或羧基)可加以保護以避免其不當地參與反應。習知保護基可根據標準實務使用(參見例如 T.W. Greene 及 P. G. M. Wuts in 「Protective Groups in Organic Chemistry」, John Wiley and Sons, 1991)。適用於所述合成方法之離去基包括鹵素離去基(例如氯或溴)及熟習此項技術者已知之其他習知離去基。

本發明化合物(包括其鹽)亦可呈水合物形式獲得，或其結晶體可包括例如用於結晶的溶劑(呈溶劑合物形式存在)。鹽通常可轉化成呈游離形式之化合物，例如用適合鹼性試劑，例如用鹼金屬碳酸鹽、鹼金屬碳酸氫鹽或鹼金屬氫氧化物(諸如碳酸鉀或氫氧化鈉)處理。呈鹼加成鹽形

式之本發明化合物可藉由適合酸(例如鹽酸等)處理而轉化為相應游離酸。由於呈游離形式之新穎化合物與呈其鹽(包括可用作中間物之彼等鹽,例如在純化或鑑別新穎化合物時)形式之彼等化合物之間的關係緊密,因此對游離化合物之任何提及適當時應理解為亦提及相應鹽。

可以本來已知之方式製備具有成鹽基團之本發明化合物之鹽。因此可藉由酸或適合陰離子交換劑處理而獲得式(1)、(2)、(3)、(4)或(5)化合物之酸加成鹽。本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽可由具有鹼性氮原子之式(1)、(2)、(3)、(4)或(5)化合物在有機或無機酸存在下形成為例如酸加成鹽。

適合無機酸包括(但不限於)氫鹵酸(諸如鹽酸)、硫酸或磷酸。適合有機酸包括(但不限於)羧酸、磷酸、磺酸或胺基磺酸,例如乙酸、丙酸、辛酸、癸酸、十二烷酸、乙醇酸、乳酸、反丁烯二酸、丁二酸、己二酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、胺基酸(諸如麩胺酸或天冬胺酸)、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、甲基順丁烯二酸、環己烷甲酸、金剛烷甲酸、苯甲酸、水楊酸、4-胺基水楊酸、鄰苯二甲酸、苯乙酸、杏仁酸、肉桂酸、甲烷磺酸或乙烷磺酸、2-羥基乙烷磺酸、乙烷-1,2-二磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、1,5-萘二磺酸、2-甲基苯磺酸、3-甲基苯磺酸或4-甲基苯磺酸、甲基硫酸、乙基硫酸、十二烷基硫酸、N-環己基胺基磺酸、N-甲基-胺基磺酸、N-乙基-胺基磺酸或N-丙基-胺基磺酸或其他有機質子

酸，諸如抗壞血酸。為分離或純化目的，亦可使用醫藥學上不可接受之鹽，例如苦味酸鹽或過氯酸鹽。對於治療用途而言，僅採用醫藥學上可接受之鹽或游離化合物(適當時採用醫藥製劑形式)。

呈未氧化形式之本發明化合物可由本發明化合物之N-氧化物在0至80°C下在適合之惰性有機溶劑(例如乙腈、乙醇、二噁烷水溶液或其類似物)中以還原劑(例如硫、二氧化硫、三苯基膦、硼氫化鋰、硼氫化鈉、三氯化磷、三溴化物或其類似物)處理來製備。

本發明化合物之前藥衍生物可依據一般技術者已知之方法(更多詳情參見例如 Saulnier等人，(1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*，第4卷，第1985頁)加以製備。舉例而言，適當之前藥可藉由使未衍生之本發明化合物與適合之胺基甲醯化劑(例如氯甲酸1,1-醯氧基烷酯、碳酸對硝基苯酯或其類似物)反應而製備。

本發明化合物之受保護衍生物可由一般技術者已知之方式製得。適用於保護基之形成及其移除之技術的詳細描述可見於 T. W. Greene, 「Protecting Groups in Organic Chemistry」，第三版，John Wiley and Sons, Inc., 1999。

本發明化合物可如下呈其個別立體異構體之形式製備：使化合物之外消旋混合物與光學活性解析劑反應以形成一對非對應異構化合物，分離非對映異構體且回收光學純對映異構體。對映異構體之解析可使用本發明化合物之共價非對映異構衍生物或使用可分離錯合物(例如結晶之非對

映異構鹽)來進行。非對映異構體具有不同物理特性(例如熔點、沸點、溶解度、反應性等)且可利用此等相異性而容易地分離。該等非對映異構體可藉由分級結晶、層析或藉由分離/解析技術基於溶解度差異而分離。接著藉由不會產生外消旋作用之任何實用方式回收光學純對映異構體以及解析劑。適用於將化合物之立體異構體自其外消旋混合物解析之技術的更詳細描述可見於Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, 「Enantiomers, Racemates and Resolutions」, John Wiley And Sons, Inc., 1981。

總之，本發明化合物可藉由如實例中所述之方法來製得；且

- (a)視情況將本發明化合物轉化為醫藥學上可接受之鹽；
- (b)視情況將鹽形式之本發明化合物轉化為非鹽形式；
- (c)視情況將呈未氧化形式之本發明化合物轉化為醫藥學上可接受之N-氧化物；
- (d)視情況將呈N-氧化物形式之本發明化合物轉化為其未氧化形式；
- (e)視情況自異構體混合物解析出本發明化合物之個別異構體；
- (f)視情況將未衍生之本發明化合物轉化為醫藥學上可接受之前藥衍生物；且
- (g)視情況將本發明化合物之前藥衍生物轉化為其未衍生形式。

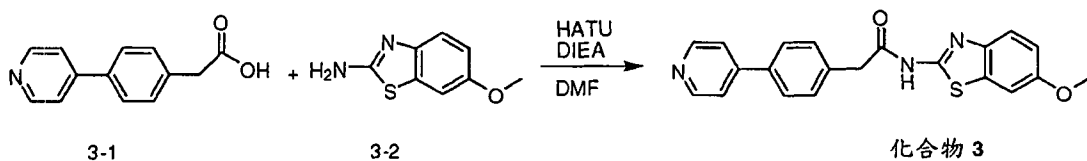
若未特定描述起始物質之製備，則該等化合物為已知

的，或可類似於此項技術中已知的方法或如下文實例中所揭示之方法加以製備。熟悉此項技術者應瞭解，上述轉化僅代表製備本發明化合物之方法，且可類似地使用其他熟知之方法。本發明進一步藉由(但不限於)以下說明本發明化合物製備之實例來例示。

實例 1

N-(6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)-2-(4-(吡啶-4-基)苯基)乙

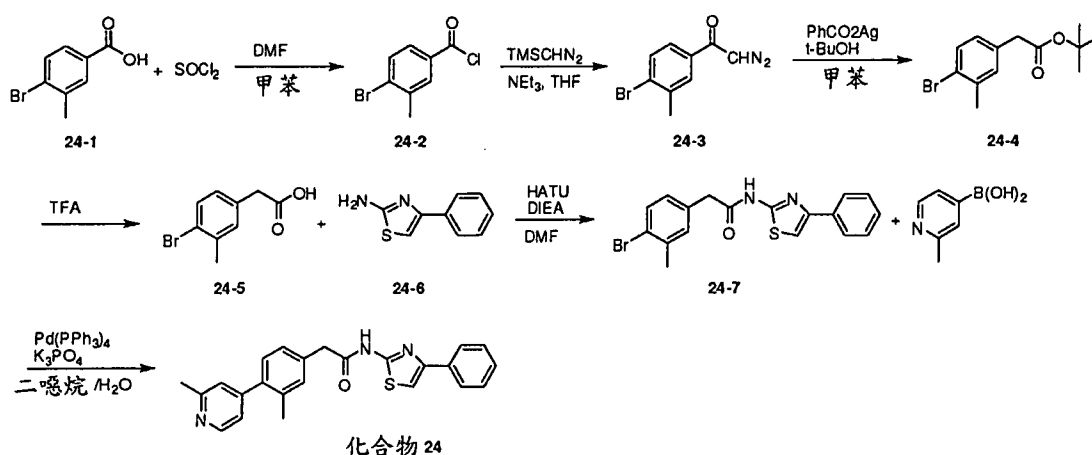
醯胺 (3)



在攪拌下向 2-(4-(吡啶-4-基)苯基)乙酸 3-1 (45 mg, 0.21 mmol)、6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-胺 3-2 (36 mg, 0.20 mmol) 及 DIEA (32 mg, 0.25 mmol) 於 DMF (0.5 mL) 中之混合物中添加 HATU (84 mg, 0.22 mmol)。攪拌溶液 2 小時後進行逆相 HPLC 純化，得到呈白色固體狀之化合物 3。MS m/z 376.1 (M+1); ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 12.60 (s, 1H), 8.70 (m, 2H), 7.87 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.72 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.63 (d, 1H, $J=2.8\text{Hz}$), 7.58 (m, 2H), 7.11 (dd, 1H, $J_1=8.8\text{Hz}$, $J_2=2.4\text{Hz}$), 3.96 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)。

實例 2

2-(3-甲基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)-N-(4-苯基噻唑-2-基)乙醯胺(24)



步驟1：在室溫下，向3-甲基-4-溴苯甲酸24-1(2.15 g, 10 mmol)於甲苯(15 mL，無水)中之懸浮液中添加SOCl₂(1.4 mL，約1.9當量)及3滴DMF。在攪拌下使混合物回流2小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物。將所得殘餘物溶解於THF(25 mL，無水)中且隨後在0℃下添加NEt₃(2.2 mL)及TMSCHN₂(8.2 mL×2.0 M，含於己烷中)。攪拌12小時後，將混合物傾入飽和NaHCO₃溶液(60 mL)中且以乙酸乙酯(3×60 mL)萃取。以鹽水洗滌所合併之萃取物，經Na₂SO₄乾燥且蒸發，得到粗中間物24-3。在攪拌下，該粗中間物分數小份添加至NEt₃(4.2 mL)、PhCO₂Ag(0.70 g)於第三丁醇(50 mL)及甲苯(20 mL)中之回流溶液中。回流1小時後，冷卻反應混合物至室溫。添加活性碳粉末至反應混合物中，接著經矽藻土過濾。以乙酸乙酯(100 mL)稀釋濾液且以鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥後，在減壓下濃縮所得溶液。殘餘物藉由以DCM-EtOAc(30:1)作為溶離劑之矽膠管柱層析加以純化，產生第三丁基酯24-4。

步驟2：溶解酯24-4(810 mg, 2.84 mmol)於DCM(16 mL)

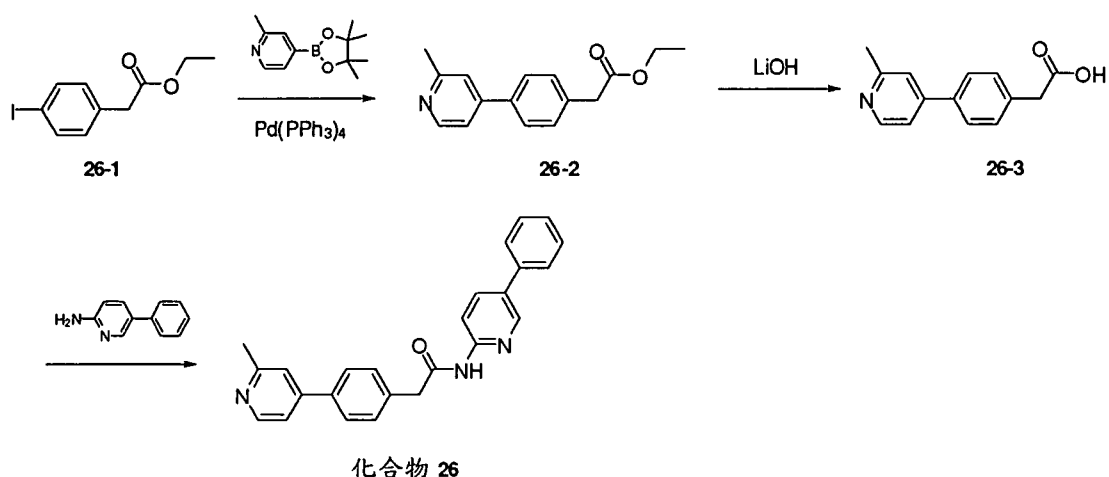
中且添加三氟乙酸(2 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。蒸發溶劑DCM且將殘餘物溶解於乙酸乙酯(50 mL)中並以Na₂CO₃溶液(10%水溶液, 50 mL)萃取該有機溶液。以HCl溶液使水相酸化至pH 2且以乙酸乙酯(50 mL)萃取沈澱物。經Na₂SO₄乾燥後, 蒸發有機溶劑得到酸24-5。

步驟3: 向化合物24-5(92 mg, 0.4 mmol)、4-苯基-2-胺基噻唑24-6(76 mg, 0.44 mmol)及HATU(167 mg, 0.44 mmol)於DMF(1.6 mL)中之混合物中添加DIEA(100 μ L, 0.58 mmol)且在室溫下攪拌混合物隔夜。接著將其再分配於乙酸乙酯(50 mL)與水(40 mL)之間。經Na₂SO₄乾燥有機相且蒸發溶劑。對殘餘物進行矽膠層析得到化合物24-7。

步驟4: 在96°C下, 在氫氣下攪拌化合物24-7(33 mg, 0.085 mmol)、2-甲基吡啶-4-基酮酸(23 mg, 0.17 mmol)、Pd(PPh₃)₄(9.8 mg, 0.0085 mmol)及K₃PO₄(36 mg, 0.17 mmol)於二噁烷(0.6 mL)及水(0.06 mL)中之混合物隔夜。冷卻至室溫後, 經矽藻土過濾反應混合物, 以乙酸乙酯(50 mL)稀釋且以水(50 mL $\times$ 2)洗滌有機溶液並經Na₂SO₄乾燥。蒸發後, 對所得殘餘物進行逆相HPLC, 得到呈白色固體狀之化合物24。MS *m/z* 400.14 (M+1); ¹H NMR 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ 12.58 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, J=5.6Hz), 7.92 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.24 (d, 1H, J=8.0Hz), 3.83(s,2H), 2.56 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。

實例3

2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)-N-(5-苯基吡啶-2-基)乙醯
胺 (26)



步驟1：向密封管中添加2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶(2.2 g, 10 mmol)、2-(4-碘苯基)乙酸乙酯 26-1(2.9 g, 10 mmol)、Pd(PPh₃)₄(0.231 g, 0.2 mmol)、甲苯(30 mL)、乙醇(10 mL)及2 M Na₂CO₃(10 mL)。以氮氣沖洗反應混合物且在90℃下攪拌10小時。冷卻至室溫後，將反應混合物於200 mL乙酸乙酯中稀釋且以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌且隨後以鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機相且隨後旋轉蒸發至乾。粗產物藉由矽膠急驟層析(以含於己烷中之50%乙酸乙酯溶離)純化，得到呈油狀之2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙酸乙酯 26-2。MS *m/z* 256.1 (M+1)。

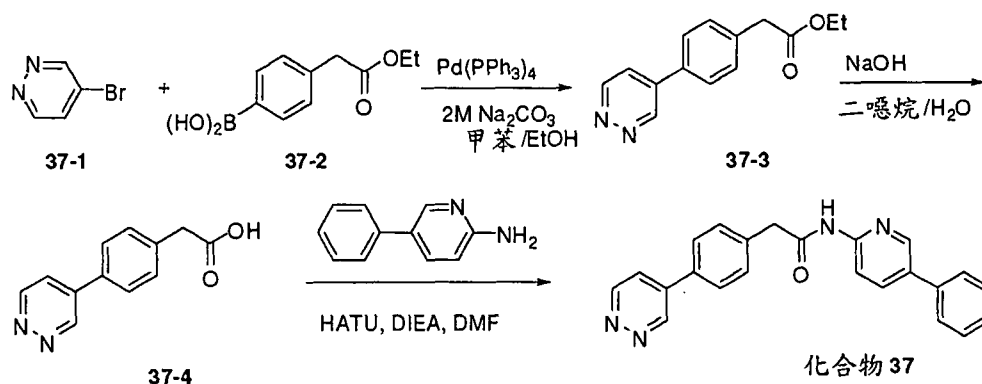
步驟2：在60℃下攪拌2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙酸乙酯 26-2(1.81 g, 7.1 mmol)、LiOH(0.17 g, 7.1 mmol)於THF(30 mL)、甲醇(10 mL)及H₂O(10 mL)中之混合物1小時。冷卻至0℃後，在0℃下以1 N HCl中和混合物且隨後旋轉蒸發至乾，產生2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙酸 26-3。

產物無需進一步純化即可用於下一步驟。MS m/z 228.1 (M+1)。

步驟3：在室溫下向2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙酸26-3(50 mg, 0.2 mmol)、5-苯基吡啶-2-胺(41 mg, 0.24 mmol)及六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂(HATU)(114 mg, 0.3 mmol)於1.5 mL DMF中之混合物中添加N,N-二異丙基乙胺(DIEA, 104 μ L, 0.6 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。藉由旋轉蒸發移除溶劑。藉由逆相HPLC純化粗產物，得到呈白色固體狀之2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)-N-(5-苯基吡啶-2-基)乙醯胺26。MS m/z 380.17 (M+1); ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 10.84 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 8.42 (d, 1H, $J=6.4\text{Hz}$), 8.10 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.04 (dd, 1H, $J_1=8.8\text{Hz}$, $J_2=2.4\text{ Hz}$), 7.70 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.44 (m, 5H), 7.33 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.46 (s, 3H)。

實例 4

N-(5-苯基吡啶-2-基)-2-(4-(噻嗪-4-基)苯基)乙醯胺(37)



步驟1：向密封管中添加4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基醯酸37-2(310 mg, 1.5 mmol)、4-溴噻嗪37-1(158 mg, 1

mmol)、Pd(PPh₃)₄(70 mg, 0.1 mmol)、甲苯(4 mL)、乙醇(1 mL)及2 M Na₂CO₃(1.5 mL)。用氮氣對反應混合物鼓泡2分鐘且在90℃下攪拌10小時。冷卻至室溫後，以乙酸乙酯(50 mL)稀釋反應混合物，以飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機相且隨後藉由旋轉蒸發濃縮至乾。藉由矽膠急驟層析(以含於己烷中之50%乙酸乙酯溶離)純化粗產物，得到呈淺黃色固體狀之2-(4-(噻嗪-4-基)苯基)乙酸乙酯37-3。MS *m/z* 243.1 (M+1)。

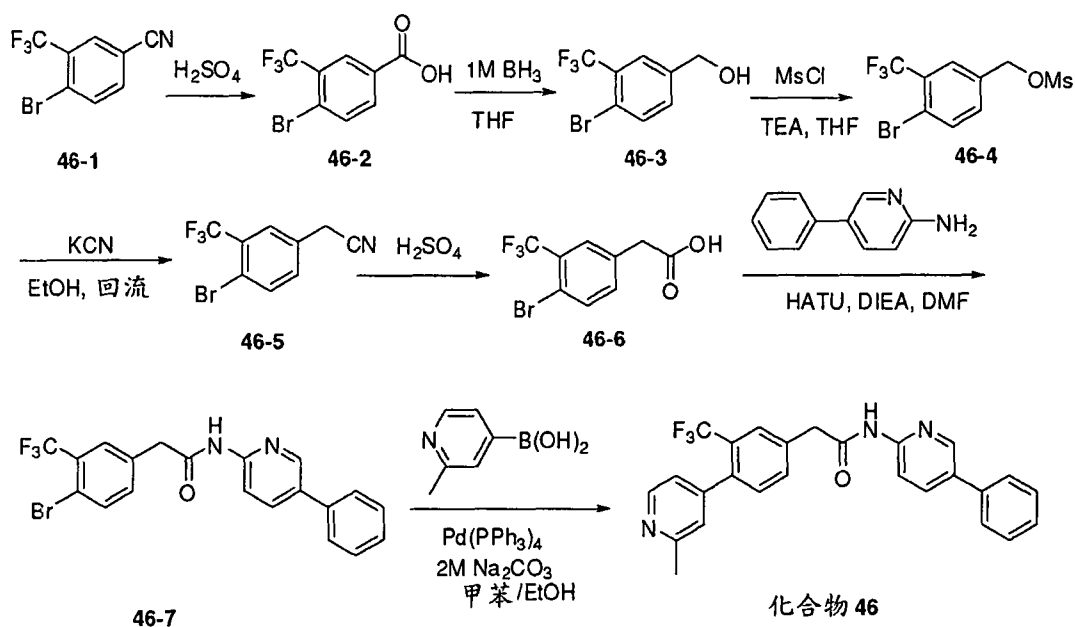
步驟2：使2-(4-(噻嗪-4-基)苯基)乙酸乙酯37-3(150 mg, 0.62 mmol)及NaOH(120 mg, 3 mmol)混合於二噁烷(1.5 mL)及H₂O(1.5 mL)中且在80℃下攪拌1小時。冷卻至0℃後，以1 N HCl水溶液處理混合物至pH 1，且旋轉蒸發至乾。以乙酸乙酯(100 mL×3)萃取粗產物。濃縮所合併之有機相，得到呈淺黃色固體狀之2-(4-(噻嗪-4-基)苯基)乙酸37-4。MS *m/z* 215.1 (M+1)。

步驟3：在室溫下向2-(4-(噻嗪-4-基)苯基)乙酸37-4(43 mg, 0.2 mmol)、5-苯基吡啶-2-胺(41 mg, 0.24 mmol)及六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂(HATU)(117 mg, 0.3 mmol)於DMF(1 mL)中之混合物中添加DIEA(104 μL, 0.6 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。藉由逆相HPLC純化粗產物，得到呈白色固體狀之N-(5-苯基吡啶-2-基)-2-(4-(噻嗪-4-基)苯基)乙醯胺37。MS *m/z* 367.1 (M+1); ¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ 9.45-9.44 (m, 1H), 9.22 (dd, 1H, *J*₁=1.2 Hz, *J*₂=11.2 Hz), 8.44 (d, 1H,

$J=2.4$ Hz), 8.29 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 7.92 (dd, 1H, $J_1=16.8$ Hz, $J_2=2.4$ Hz), 7.70-7.66 (m, 3H), 7.56-7.51 (m, 4H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 1H), 3.85 (s, 2H)。

實例 5

2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基)-N-(5-苯基吡啶-2-基)乙醯胺(46)



步驟 1：向含有 3-三氟甲基-4-溴苯甲腈 **46-1** (5.0 g, 20 mmol) 之燒瓶中添加水 (20 mL) 且逐滴滴加濃硫酸 (20 mL)。在 100°C 下攪拌反應混合物 10 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物傾入二氯甲烷 (150 mL) 及水 (100 mL) 中。以碳酸鈉粉末中和混合物至 pH 9。以 1 N 鹽酸水溶液酸化水層至 pH 1，且以乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。以鹽水洗滌所合併之有機層，經 Na₂SO₄ 乾燥且隨後旋轉蒸發至乾，產生呈白色固體狀之 4-溴-3-(三氟甲基)苯甲酸 **46-2**。MS m/z 269.1 (M+1)。

步驟2：在0℃下向4-溴-3-(三氟甲基)苯甲酸**46-2**(1.35 g, 5 mmol)之THF(10 mL)溶液中緩慢添加含有1 M $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 之THF(20 mL)。使混合物升至室溫且攪拌4小時。在0℃下以水淬滅反應。蒸發所有溶劑且使殘餘物再溶解於乙酸乙酯(100 mL)中，以飽和 NaHCO_3 水溶液、水及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且隨後濃縮。藉由矽膠急驟層析(以含於己烷中之40%乙酸乙酯溶離)純化粗產物，得到呈白色固體狀之(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)甲醇**46-3**。MS m/z 237.1 (M+1)。

步驟3：在10℃下向(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)甲醇**46-3**(956 mg, 3.75 mmol)及三乙胺(455 mg, 4.5 mmol)於THF(9 mL)中之溶液中緩慢添加甲烷磺醯氯(430 mg, 3.75 mmol)之THF(1 mL)溶液。攪拌混合物1小時。濾出固體且以乙醚洗滌。蒸發濾液產生呈淺黃色固體狀之甲烷磺酸4-溴-3-(三氟甲基)苄基酯**46-4**。MS m/z 233.1 (M+1)。

步驟4：向甲烷磺酸4-溴-3-(三氟甲基)苄基酯**46-4**(1.295 g, 3.75 mmol)之乙醇(10 mL)溶液中添加氰化鉀(364 mg, 5.6 mmol)之水(2 mL)溶液。使混合物回流2小時。混合物冷卻至室溫後，蒸發所有溶劑且使殘餘物再溶解於二氯甲烷(50 mL)中，以水及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮至乾，得到呈深棕色油狀之2-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)乙腈**46-5**，其係直接用於下一步驟。MS m/z 264.1 (M+1)。

步驟5：向含有2-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)乙腈**46-5**(880 mg, 3.3 mmol)之燒瓶中添加水(4.5 mL)且逐滴滴加濃硫酸

(4.5 mL)。在115°C下攪拌反應混合物4小時。冷卻至室溫後，將反應混合物傾入水(100 mL)中。以碳酸鈉粉末中和所得溶液至pH 12，以1 N HCl水溶液處理至pH為約2且以二氯甲烷(50 mL×3)萃取。以鹽水洗滌所合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥且隨後旋轉蒸發至乾，得到呈淺黃色固體狀之2-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)乙酸**46-6**。MS *m/z* 283.1 (M+1)。

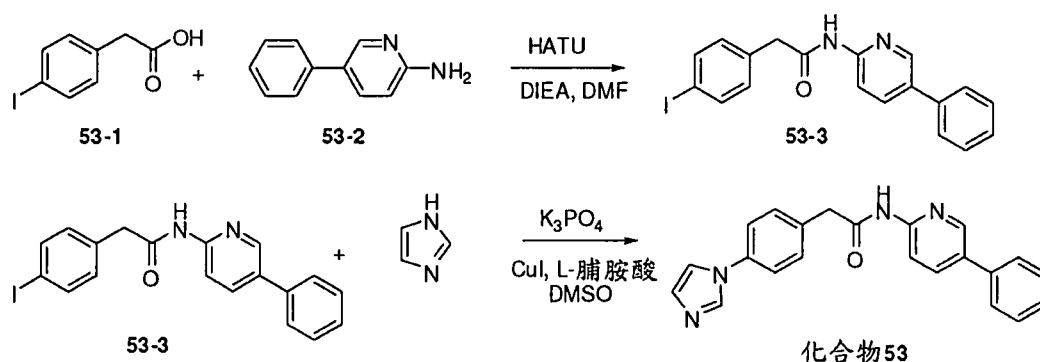
步驟6：在室溫下向2-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)乙酸**46-6**(71 mg, 0.25 mmol)、5-苯基吡啶-2-胺(64 mg, 0.38 mmol)及HATU(148 mg, 0.38 mmol)於DMF(1 mL)中之混合物中添加DIEA(125 μL, 0.75 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。以乙酸乙酯(50 mL)稀釋混合物，以飽和NaHCO₃水溶液、水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且藉由旋轉蒸發濃縮。藉由矽膠急驟層析(以含於己烷中之40%乙酸乙酯溶離)純化粗產物，得到呈淺黃色固體狀之2-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N-(5-苯基吡啶-2-基)乙醯胺**46-7**。MS *m/z* 435.2 (M+1)。

步驟7：向密封管中添加2-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N-(5-苯基吡啶-2-基)乙醯胺**46-7**(73 mg, 0.17 mmol)、2-甲基吡啶-4-基酮酸(35 mg, 0.255 mmol)、Pd(PPh₃)₄(12 mg, 0.017 mmol)、甲苯(0.8 mL)、乙醇(0.2 mL)及2 M Na₂CO₃(0.5 mL)。用氮氣對反應混合物鼓泡2分鐘且在90°C下攪拌10小時。冷卻至室溫後，以乙酸乙酯(50 mL)稀釋反應混合物且以飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥

有機相且藉由旋轉蒸發濃縮至乾。藉由逆相HPLC純化粗產物，得到呈白色固體狀之2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基)-N-(5-苯基吡啶-2-基)乙醯胺**46**。MS m/z 448.1 (M+1); ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 8.48-8.45 (m, 2H), 8.28 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.92 (dd, 1H, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=2.4$ Hz), 7.75 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=1.2$ Hz), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.28 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.14 (s, 1H), 7.10 (d, 1H, $J=5.2$ Hz), 3.86 (s, 2H), 2.59 (s, 3H)。

實例 6

2-(4-(1H-咪唑-1-基)苯基)-N-(5-苯基吡啶-2-基)乙醯胺
(53)



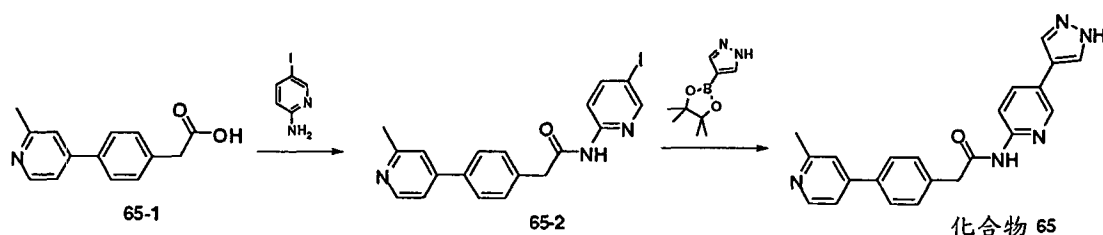
步驟1：在室溫下向2-(4-碘苯基)乙酸**53-1**(816 mg, 3.14 mmol)、5-苯基吡啶-2-胺**53-2**(534 mg, 3.14 mmol)及HATU(1.19 g, 3.14 mmol)於DMF(1 mL)中之溶液中添加DIEA(1.57 mL, 9.42 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。以乙酸乙酯(50 mL)稀釋混合物，以飽和 NaHCO_3 水溶液、水及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且藉由旋轉蒸發濃縮。藉由矽膠急驟層析(以含於己烷中之40%乙酸乙酯溶離)純化粗

產物，得到呈淺黃色固體狀之2-(4-碘苯基)-N-(5-苯基吡啶-2-基)乙醯胺**53-3**。MS m/z 415.2 (M+1)。

步驟2：在100℃、乾燥氬氣氛圍下攪拌2-(4-碘苯基)-N-(5-苯基吡啶-2-基)乙醯胺**53-3**(41 mg, 0.1 mmol)、咪唑(10 mg, 0.15 mmol)、磷酸鉀(41 mg, 0.3 mmol)、CuI(2 mg, 0.01 mmol)及L-脯氨酸(2.3 mg, 0.02 mmol)於DMSO(0.5 mL)中之混合物10小時。藉由逆相HPLC純化粗產物，得到呈白色固體狀之2-(4-(1H-咪唑-1-基)苯基)-N-(5-苯基吡啶-2-基)乙醯胺**53**。MS m/z 355.1 (M+1); ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 8.47-8.46 (m, 1H), 8.29 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 7.99 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H, $J_1=16.8$ Hz, $J_2=2.4$ Hz), 7.88 (s, 1H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.49-7.38 (m, 6H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.83 (s, 2H)。

實例7

N-(5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺(65)



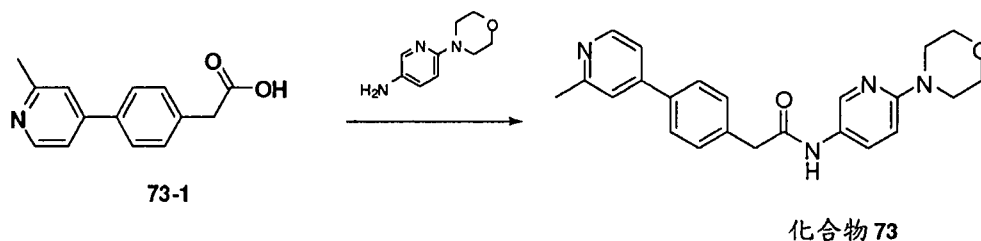
步驟1：在室溫下向2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙酸**65-1**(300 mg, 1.3 mmol)、5-碘吡啶-2-胺(344 mg, 1.6 mmol)及HATU(590 mg, 1.6 mmol)於DMF(8 mL)中之溶液中添加DIEA(503 mg, 3.9 mmol)。在室溫下攪拌2小時後，使反應

混合物於乙酸乙酯中稀釋且依次以飽和 NaHCO_3 溶液及鹽水洗滌。經 MgSO_4 乾燥有機相。移除溶劑且藉由矽膠急驟層析純化粗產物，產生呈灰白色固體狀之 N -(5-碘吡啶-2-基)-2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺 **65-2**。MS m/z 430.1 ($M+1$)。

步驟 2：使 N -(5-碘吡啶-2-基)-2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺 **65-2** (20 mg, 0.046 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶 (13.5 mg, 0.07 mmol) 及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 mg, 0.004 mmol) 於甲苯 (3 mL)/乙醇 (1 mL)/ Na_2CO_3 (2 M, 1 mL) 中混合。在 90°C 下攪拌反應混合物 10 小時。藉由旋轉蒸發移除溶劑且使殘餘物溶解於 DMSO 中。藉由過濾移除無機鹽。藉由逆相 HPLC 純化含於 DMSO 中之粗產物，得到呈灰白色固體狀之 N -(5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺 **65**。MS m/z 370.2 ($M+1$)。

實例 8

2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)- N -(6- N -嗎啉基吡啶-3-基)乙醯胺 (**73**)

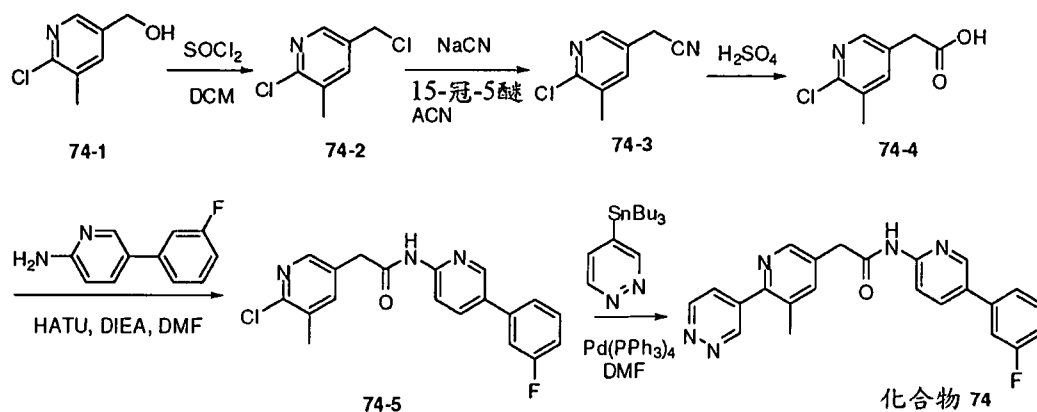


在室溫下向 2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙酸 **73-1** (40 mg, 0.18 mmol)、6- N -嗎啉基吡啶-3-胺 (40 mg, 0.22 mmol)

及 HATU(80 mg, 0.21 mmol)於 2 mL DMF 中之混合物中添加 DIEA(104 μ L, 0.6 mmol)。在室溫下攪拌混合物 2 小時。藉由旋轉蒸發移除溶劑。藉由逆相 HPLC 純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物 73。MS m/z 389.19 ($M+1$); ^1H NMR 400 MHz (DMSO-d_6) δ 11.30 (s, 1H), 8.82 (d, 1H, $J=6.4\text{Hz}$), 8.57 (d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 8.35 (m, 1H), 8.24 (dd, 1H, $J_1=6.4\text{ Hz}$, $J_2=1.6\text{ Hz}$), 8.19 (dd, 1H, $J_1=10.0\text{ Hz}$, $J_2=2.8\text{ Hz}$), 8.02 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.42 (d, 2H, $J=9.6\text{ Hz}$), 3.87 (s, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.66 (m, 4H), 2.80 (s, 3H)。

實例 9

N-(5-(3-氯苯基)吡啶-2-基)-2-(5-甲基-6-(噻嗪-4-基)吡啶-3-基)乙醯胺 (74)



步驟 1：在 0°C 下，向 (6-氯-5-甲基吡啶-3-基) 甲醇 74-1 (1.57 g, 10 mmol) 之二氯甲烷 (15 mL) 溶液中緩慢地逐滴滴加亞硫醯氯 (3.6 mL, 50 mmol)。在室溫下攪拌混合物 2 小時，以二氯甲烷 (100 mL) 及水 (100 mL) 稀釋，以碳酸鈉粉末中和至 pH 8。以二氯甲烷 (50 mL) 進一步萃取水層。以鹽水洗滌所合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥且藉由旋轉蒸

發濃縮至乾，產生呈淺黃色固體狀之2-氯-5-(氯甲基)-3-甲基吡啶 **74-2**，其係直接用於下一步驟。MS m/z 176.1 (M+1)。

步驟2：在40℃下攪拌2-氯-5-(氯甲基)-3-甲基吡啶 **74-2** (1.64 g, 9.4 mmol)、氰化鈉 (1.85 g, 37 mmol) 及15-冠-5醚 (0.1 mL, 0.47 mmol) 於乙腈 (30 mL) 中之混合物4小時。在混合物冷卻至室溫後，蒸發溶劑且將殘餘物再溶解於乙酸乙酯 (100 mL) 中，以水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮至乾，產生呈淡紅色固體狀之2-(6-氯-5-甲基吡啶-3-基)乙腈 **74-3**，其無需進一步純化即可用於下一步驟。MS m/z 167.1 (M+1)。

步驟3：向含有2-(6-氯-5-甲基吡啶-3-基)乙腈 **74-3** (1.12 g, 6.75 mmol) 之燒瓶中添加水 (9.0 mL) 且逐滴滴加濃硫酸 (9.0 mL)。在100℃下攪拌反應混合物4小時。冷卻至室溫後，將反應混合物傾入水 (100 mL) 中。以碳酸鈉粉末中和所得溶液至pH約為3且以乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。以鹽水洗滌所合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥且隨後藉由旋轉蒸發進行乾燥，得到呈淺黃色固體狀之2-(6-氯-5-甲基吡啶-3-基)乙酸 **74-4**，其係直接用於下一步驟。MS m/z 186.1 (M+1)。

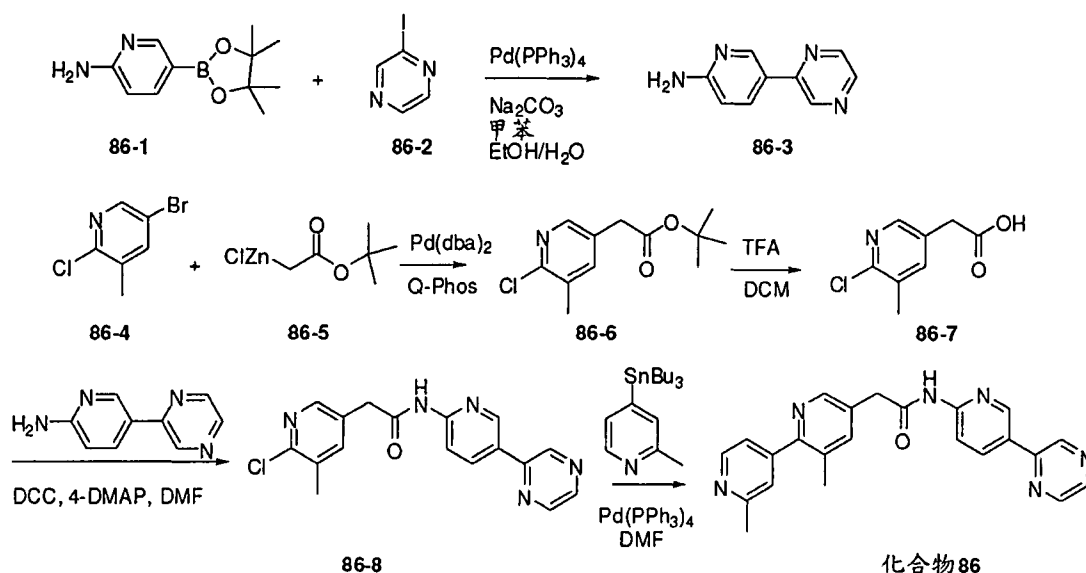
步驟4：在室溫下向2-(6-氯-5-甲基吡啶-3-基)乙酸 **74-4** (222 mg, 1.2 mmol)、5-苯基吡啶-2-胺 (336 mg, 1.8 mmol) 及HATU (684 mg, 1.8 mmol) 於DMF (5 mL) 中之混合物中添加DIEA (600 μL, 3.6 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。

以乙酸乙酯(100 mL)稀釋混合物，以飽和NaHCO₃水溶液、水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且藉由旋轉蒸發濃縮。藉由矽膠急驟層析(以含於二氯甲烷中之40%乙酸乙酯溶離)純化粗產物，得到呈暗黃色固體狀之2-(6-氯-5-甲基吡啶-3-基)-N-(5-(3-氟苯基)吡啶-2-基)乙醯胺**74-5**。MS *m/z* 356.1(M+1)。

步驟5：在氬氣下，向含有2-(6-氯-5-甲基吡啶-3-基)-N-(5-(3-氟苯基)吡啶-2-基)乙醯胺**74-5**(54 mg, 0.15 mmol)、4-(三丁基錫烷基)噻嗪(55mg, 0.15 mmol)及Pd(PPh₃)₄(16 mg, 0.015 mmol)之反應管中添加DMF(0.8 mL)。在120℃下攪拌混合物10小時。藉由逆相HPLC純化粗產物，得到呈白色固體狀之N-(5-(3-氟苯基)吡啶-2-基)-2-(5-甲基-6-(噻嗪-4-基)吡啶-3-基)乙醯胺**74**。MS *m/z* 400.1 (M+1); ¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ 9.42 (dd, 1H, *J*₁=4.8 Hz, *J*₂=1.2 Hz), 9.29 (dd, 1H, *J*₁=10.4 Hz, *J*₂=1.2 Hz), 8.56 (d, 1H, *J*=1.6 Hz), 8.46 (d, 1H, *J*=1.6 Hz), 8.28 (d, 1H, *J*=8.8 Hz), 7.90 (dd, 1H, *J*₁=17.6 Hz, *J*₂=2.4 Hz), 7.72 (d, 1H, *J*=1.6 Hz), 7.70 (dd, 1H, *J*₁=10.8 Hz, *J*₂=2.0 Hz), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.44 (s, 3H)。

實例10

2-(2',3'-二甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺(**86**)



步驟1：向密封管中添加5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)吡啶-2-胺 **86-1** (2.2 g, 10 mmol)、2-碘吡嗪 **86-2** (2.06 g, 10 mmol)、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (577 mg, 0.5 mmol)、甲苯 (70 mL)、乙醇 (15 mL) 及 2 M Na_2CO_3 (15 mL)。用氮氣對反應混合物鼓泡2分鐘且在90°C下攪拌10小時。冷卻至室溫後，蒸發溶劑且使殘餘物再溶解於二氯甲烷 (200 mL) 中且以 1 M HCl 水溶液 (50 mL) 處理。分離兩層且以 10% NaOH 水溶液處理水層來調節 pH 至約 13。以乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取所得懸浮液。以 H₂O (50 mL) 及鹽水 (50 mL) 洗滌所合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮，得到呈白色固體狀之 5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-胺 **86-3**。MS m/z 173.1 (M+1); ¹H NMR 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ 9.12 (d, 1H, $J=1.6$ Hz), 8.73 (m, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.46 (d, 1H, $J=2.8$ Hz), 8.12 (dd, 1H, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=2.4$ Hz), 6.55 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 6.46 (s, 2H)。

步驟2：向密封管中添加5-溴-2-氯-3-甲基吡啶 **86-4** (4.69 g, 22.72 mmol)、含於乙醚中之 0.5 M 氯化(2-第三丁氧基-2-

側氧基乙基)鋅(II)**86-5**(50 mL, 25 mmol)、Pd(dba)₂(262 mg, 0.45 mmol)、Q-phos(320 mg, 0.45 mmol)及THF(75 mL)。用氮氣對反應混合物鼓泡1分鐘且在70℃下攪拌4小時。冷卻至室溫後，蒸發所有溶劑且使殘餘物再溶解於乙酸乙酯中，以水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且藉由旋轉蒸發濃縮至乾。藉由矽膠急驟層析(以含於己烷中之20%乙酸乙酯溶離)純化粗產物，得到呈紅色油狀之2-(6-氯-5-甲基吡啶-3-基)乙酸第三丁酯**86-6**。MS *m/z* 242.1 (M+1)。

步驟3：在室溫下攪拌2-(6-氯-5-甲基吡啶-3-基)乙酸第三丁酯**86-6**(7.8 g, 32 mmol)及TFA(32 mL)於DCM(32 mL)中之混合物3小時。利用碳酸鈉調節溶液pH至約12且以二氯甲烷進行萃取。藉由1 N HCl水溶液酸化水相至pH 3且攪拌15分鐘。以二氯甲烷(100 mL×3)萃取懸浮液。以水及鹽水洗滌所合併之有機相，經Na₂SO₄乾燥且隨後乾燥，得到呈淺黃色固體狀之2-(6-氯-5-甲基吡啶-3-基)乙酸**86-7**。MS *m/z* 186.1 (M+1); ¹H NMR 400 MHz (CD₃Cl) δ 8.17 (d, 1H, *J*=2.0 Hz), 7.55 (d, 1H, *J*=2.0 Hz), 3.63 (s, 2H), 2.38 (s, 3H)。

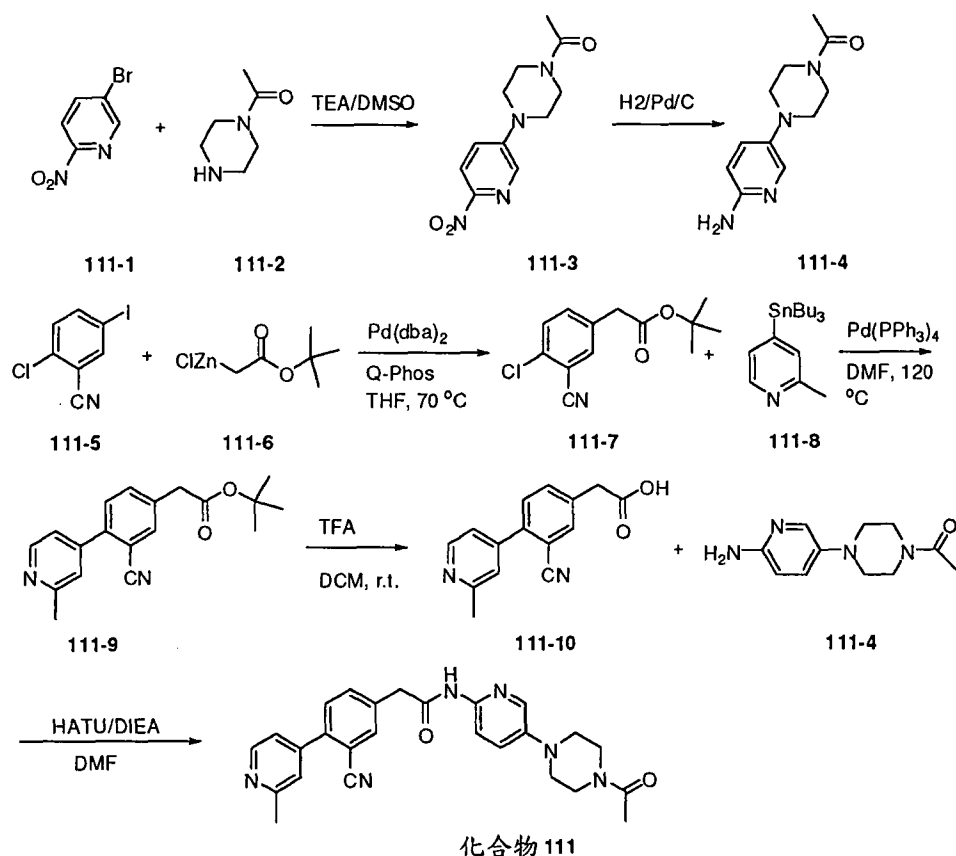
步驟4：在室溫下攪拌2-(6-氯-5-甲基吡啶-3-基)乙酸**86-7**(3.0 g, 16.2 mmol)、5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-胺**86-3**(2.80 g, 16.2 mmol)、1,3-二環己基碳化二亞胺(4 g, 19.44 mmol)及4-(二甲基胺基)吡啶(324 mg, 3.24 mmol)於DMF(45 mL)中之混合物10小時。過濾反應混合物以移除固體且以乙酸乙酯稀釋濾液，以水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且藉由旋轉

蒸發濃縮至乾。藉由矽膠急驟層析(以含於二氯甲烷中之5%甲醇溶離)純化粗產物，得到呈淺黃色固體狀之2-(6-氯-5-甲基吡啶-3-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺 **86-8**。MS m/z 340.2 (M+1); ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 11.09(s 1H), 9.31 (d, 1H, $J=1.6$ Hz), 9.11 (d, 1H, $J=1.6$ Hz), 8.72 (m, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.51 (dd, 1H, $J_1=8.6$ Hz, $J_2=2.4$ Hz), 8.21 (m, 2H), 7.76 (d, 1H, $J=1.6$ Hz), 3.82 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)。

步驟5：在氬氣下向含有2-(6-氯-5-甲基吡啶-3-基)-N-(5-(3-氯苯基)吡啶-2-基)乙醯胺 **86-8** (3.34 g, 9.4 mmol)、2-甲基-4-(三丁基錫烷基)吡啶 (3.47 g, 9.4 mmol) 及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1 g, 0.94 mmol) 之反應燒瓶中添加 DMF (45 mL)。在 120°C 下攪拌混合物 10 小時。將 1 N KF 水溶液添加至混合物中且在其冷卻至室溫後攪拌 15 分鐘。藉由過濾收集所形成的固體且藉由矽膠急驟層析(以含於二氯甲烷中之10%甲醇溶離)進一步純化，得到呈白色固體狀之2-(2',3'-二甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺(化合物 **86**)。MS m/z 397.2 (M+1); ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 11.13(s 1H), 9.31 (d, 1H, $J=1.6$ Hz), 9.11 (d, 1H, $J=1.6$ Hz), 8.72 (m, 1H), 8.62 (d, 1H, $J=2.8$ Hz), 8.53 (m, 3H), 8.24 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 7.73 (d, 1H, $J=1.6$ Hz), 7.42 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H, $J_1=4.8$ Hz, $J_2=0.8$ Hz), 3.87 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

實例 11

N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(3-氯基-4-(2-甲
基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺 (111)



步驟 1：向密封管中添加 5-溴-2-硝基吡啶 **111-1** (2.3 g, 11.4 mmol)、1-(哌嗪-1-基)乙酮 **111-2** (1.6 g, 12.8 mmol)、三乙胺 (4.8 mL, 34.2 mmol) 及 DMSO (5 mL)。加熱反應物至 120℃ 且攪拌 16 小時。冷卻反應物至室溫。藉由旋轉蒸發移除三乙胺。在 15 mL 乙酸乙酯中濕磨殘餘物。藉由過濾收集固體且以少量乙酸乙酯洗滌，得到呈淡黃色固體狀之 1-(4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酮 **111-3**。MS m/z 251.1 (M+1)。

步驟 2：向圓底燒瓶中添加 1-(4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酮 **111-3** (2.6 g, 10.4 mmol)、Pd/C (0.5 g) 及甲醇 (50 mL)。藉由附接一個氫氣球而在氫氣氛圍下攪拌反應物 4 小

時。以氮氣沖洗反應物且藉由過濾移除固體。藉由旋轉蒸發移除溶劑。藉由矽膠急驟層析純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酮 **111-4**。MS m/z 221.1 (M+1). ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 7.62 (d, 1H, $J=2.8$ Hz), 7.20 (dd, 1H, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=2.8$ Hz), 6.41 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 5.47 (s, 2H), 3.55 (m, 4H), 2.93 (t, 2H, $J=5.2$ Hz), 2.86 (t, 2H, $J=5.2$ Hz), 2.03 (s, 3H)。

步驟3：在密封管中，在70°C、氮氣下攪拌2-氯-5-碘苯甲腈 **111-5** (1.30 g, 5 mmol)、含於乙醚中之0.5 M氯化(2-第三丁氧基-2-側氧基乙基)鋅(II) **111-6** (11 mL, 5.5 mmol)、Pd(dba) $_2$ (144 mg, 0.25 mmol)、Q-phos (178 mg, 0.25 mmol) 及 THF (20 mL) 中之混合物18小時。冷卻至室溫後，蒸發溶劑且將殘餘物再溶解於乙酸乙酯中，以水及鹽水洗滌，經Na $_2$ SO $_4$ 乾燥且藉由旋轉蒸發濃縮至乾。藉由矽膠急驟層析(以含於己烷中之30%乙酸乙酯溶離)純化粗產物，得到呈棕色油狀之2-(4-氯-3-氰基苯基)乙酸第三丁酯 **111-7**。MS m/z 252.1 (M+1)。

步驟4：在120°C、氮氣下攪拌2-(4-氯-3-氰基苯基)乙酸第三丁酯 **111-7** (572 mg, 2.28 mmol)、2-甲基-4-(三丁基錫烷基)吡啶 **111-8** (870 mg, 2.28 mmol) 與Pd(PPh $_3$) $_4$ (220 mg, 0.2 mmol) 及DMF (9 mL) 之混合物10小時。冷卻至室溫後，以乙酸乙酯稀釋混合物，以飽和Na $_2$ S $_2$ O $_3$ 水溶液、水及鹽水洗滌，經Na $_2$ SO $_4$ 乾燥且藉由旋轉蒸發濃縮至乾。藉由矽膠急驟層析(以含於二氯甲烷中之5%甲醇溶離)純化粗產

物，得到呈黃色油狀之2-(3-氟基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙酸第三丁酯 **111-9**。MS m/z 309.2 (M+1)。

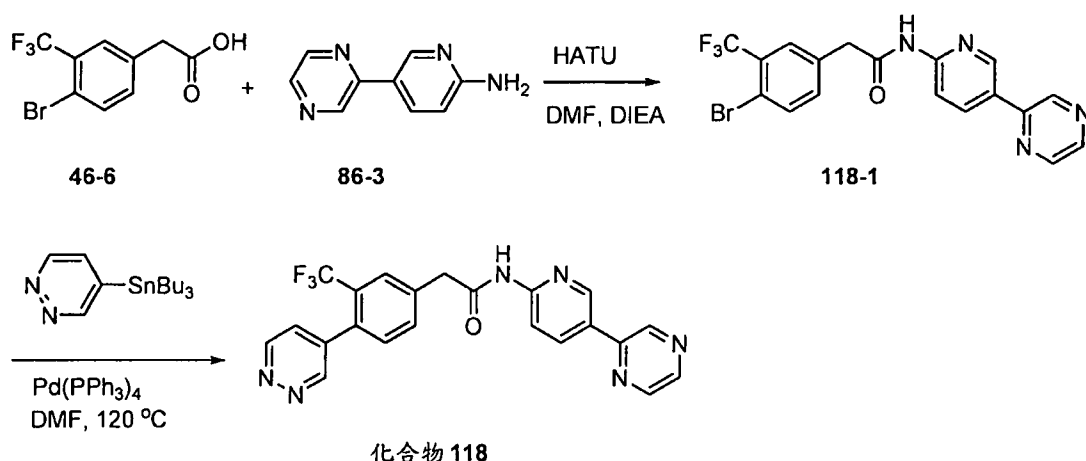
步驟5：在室溫下攪拌2-(3-氟基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙酸第三丁酯 **111-9** (656 mg, 2.13 mmol)及TFA(2 mL)於DCM(2 mL)中之混合物3小時。用Na₂CO₃調整溶液pH至約12且以二氯甲烷萃取。藉由1 N HCl水溶液酸化水相至pH 3且攪拌15分鐘。蒸發溶劑且殘餘固體以含於乙酸乙酯中之20%甲醇萃取並過濾以移除不溶物。藉由旋轉蒸發將濾液濃縮至乾，得到含有2-(3-氟基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙酸 **111-10**之黏性固體，其係直接用於下一步驟。MS m/z 253.1 (M+1)。

步驟6：向酸 **111-10** (150 mg來自上一步驟之粗產物等於約25 mg, 0.1 mmol)、1-(4-(6-胺基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酮(22 mg, 0.1 mmol) **111-4**、六氟磷酸o-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂(HATU, 40 mg, 0.105 mmol)之混合物中添加DMF(1 mL)及二異丙基乙胺(DIEA, 38.7 mg, 0.3 mmol)且在室溫下攪拌混合物隔夜。接著使其再分配於水(30 mL)與乙酸乙酯(30 mL)之間。經Na₂SO₄乾燥有機相且藉由旋轉蒸發濃縮至乾。對油狀殘餘物進行逆相製備型HPLC及矽膠層析，得到呈白色固體狀之N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(3-氟基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺(化合物111)。MS m/z 455.3 (M+1)。

實例12

N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-2-(4-(噻嗪-4-基)-3-(三氟甲

基)苯基)乙醯胺(118)



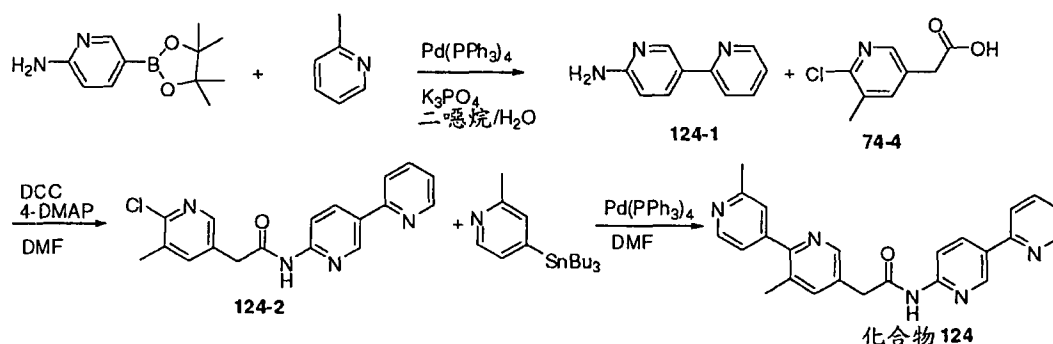
步驟1：在室溫下向2-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)乙酸**46-6**(128 mg, 0.5 mmol)、5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-胺**86-3**(95 mg, 0.55 mmol)及六氟磷酸*o*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基鎂(HATU, 214 mg, 0.55 mmol)於DMF(2 mL)中之混合物中添加二異丙基乙胺(DIEA, 250 μ L, 1.5 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。將混合物用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，以飽和NaHCO₃水溶液、水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且藉由旋轉蒸發濃縮。藉由矽膠急驟層析(以含於二氯甲烷中之5%甲醇溶離)純化粗產物，得到呈淡橙色固體狀之2-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-*N*-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺**118-1**。MS *m/z* 438.2 (M+1)。

步驟2：在氫氣下向含有2-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-*N*-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺**118-1**(53 mg, 0.12 mmol)、4-(三丁基錫烷基)噻嗪(54 mg, 0.14 mmol)及Pd(PPh₃)₄(14 mg, 0.012 mmol)之反應管中添加DMF(0.6 mL)。在120°C下攪拌混合物10小時。直接對粗產物溶液進

行逆相HPLC，得到呈白色固體狀之N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-2-(4-(噻嗪-4-基)-3-(三氟甲基)苯基)乙醯胺118。MS m/z 437.1 ($M+1$); ^1H NMR 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11.14 (s, 1H), 9.35 (dd, 2H), 9.31 (d, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.72 (dd, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 4.00 (s, 2H)。

實例 13

N-(2,3'-聯吡啶-6'-基)-2-(2',3-二甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺(124)



步驟1：向反應管中添加5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶-2-胺(220 mg, 1.00 mmol)、2-碘吡啶(205 mg, 1.00 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (57.7 mg, 0.05 mmol)及 K_3PO_4 (424 mg, 2.00 mmol)。對反應管抽真空且回填氫氣。添加二噁烷(3.0 mL)及水(0.3 mL)且在 96°C 下加熱混合物隔夜。冷卻至室溫後，經矽藻土過濾反應混合物(以乙酸乙酯洗滌)且藉由蒸發濃縮。使殘餘物再分配於乙酸乙酯(40 mL)與0.1 N HCl溶液(40 mL)之間。以乙酸乙酯(40 mL $\times$ 2)進一步萃取酸性水相且以 Na_2CO_3 處理以使pH值為約9且藉由蒸發水

進行濃縮。以回流之乙酸乙酯(40 mL)萃取固體殘餘物得到2,3'-聯吡啶-6'-胺(124-1)，其無需進一步純化即用於反應。

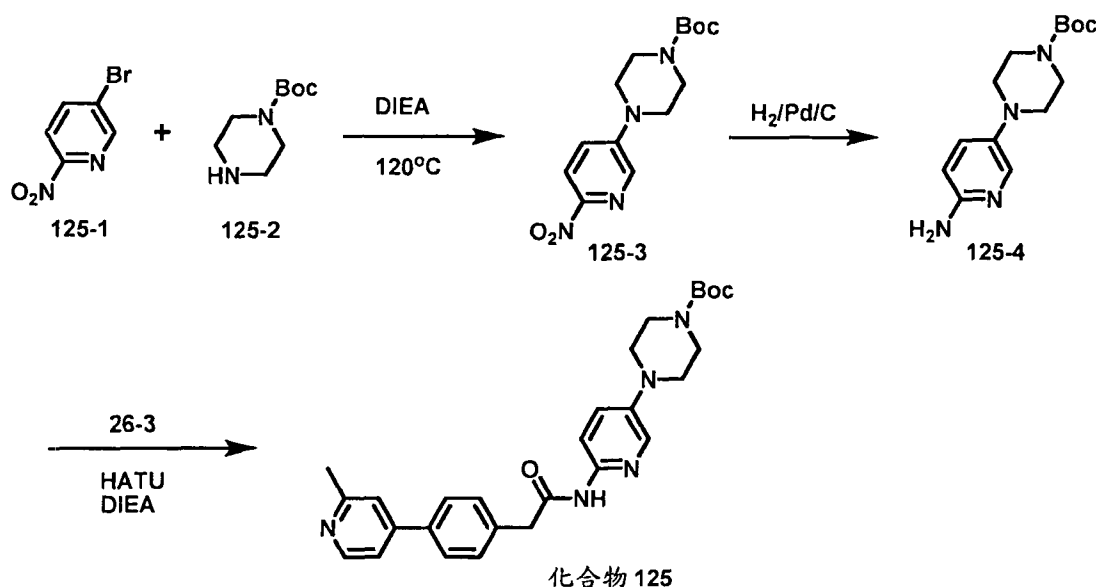
步驟2：在室溫下攪拌2-(6-氯-5-甲基吡啶-3-基)乙酸74-4(57 mg, 0.31 mmol)、2,3'-聯吡啶-6'-胺124-1(51 mg, 0.30 mmol)、1,3-二環己基碳化二亞胺(75 mg, 0.36 mmol)及4-(二甲基胺基)吡啶(6 mg, 0.06 mmol)於DMF(1.2 mL)中之混合物10小時。經矽藻土過濾反應混合物，以乙酸乙酯(30 mL)洗滌且稀釋且以水(930 mL×2)萃取。經Na₂SO₄乾燥有機相且藉由蒸發濃縮。以乙酸乙酯作為溶離劑對殘餘物進行矽膠管柱層析，得到呈白色固體狀之N-(2,3'-聯吡啶-6'-基)-2-(6-氯-5-甲基吡啶-3-基)乙醯胺124-2。

步驟3：向反應管中添加N-(2,3'-聯吡啶-6'-基)-2-(6-氯-5-甲基吡啶-3-基)乙醯胺124-2(52 mg, 0.15 mmol)、2-甲基-4-(三丁基錫烷基)吡啶(115 mg, 0.3 mmol)及Pd(PPh₃)₄(35 mg, 0.03 mmol)。對反應管抽真空且回填氫氣。添加DMF(1.0 mL)且在118°C油浴中加熱混合物隔夜。冷卻至室溫後，經矽藻土過濾混合物、以乙酸乙酯(30 mL)洗滌且稀釋且以0.1 N HCl溶液(30 mL)萃取。以Na₂CO₃處理酸性水相以使pH值為約9且以乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。經Na₂SO₄乾燥所合併之有機相且藉由蒸發濃縮。用含於DCM中之5% MeOH作為溶離劑對殘餘物進行矽膠管柱層析，得到呈白色固體狀之N-(2,3'-聯吡啶-6'-基)-2-(2',3'-二甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺124。MS *m/z*

396.3 (M+1); ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 8.93~8.89 (m, 1H), 8.72~8.67 (m, 1 H), 8.59 (d, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 8.37~8.29 (m, 2 H), 8.23 (bs, 1 H), 7.76 (m, 1H), 7.71 (m, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.33 (bs, 1 H), 7.30~7.24 (m, 1 H), 3.81 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.38 (s, 3 H)。

實例 14

4-(6-(2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(125)



步驟 1：向密封管中添加 5-溴-2-硝基吡啶 **125-1** (5.1 g, 25.2 mmol)、哌嗪-1-甲酸第三丁酯 **125-2** (4.7 g, 25.2 mmol)、DIEA (12 mL, 75 mmol) 及 DMSO (20 mL)。加熱反應物至 120°C 且攪拌 16 小時。冷卻反應物至室溫。藉由旋轉蒸發移除三乙胺。在 15 mL 乙酸乙酯中濕磨殘餘物。藉由過濾收集固體且以少量乙酸乙酯洗滌，得到呈淡黃色固體狀之 4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯 **125-3**。

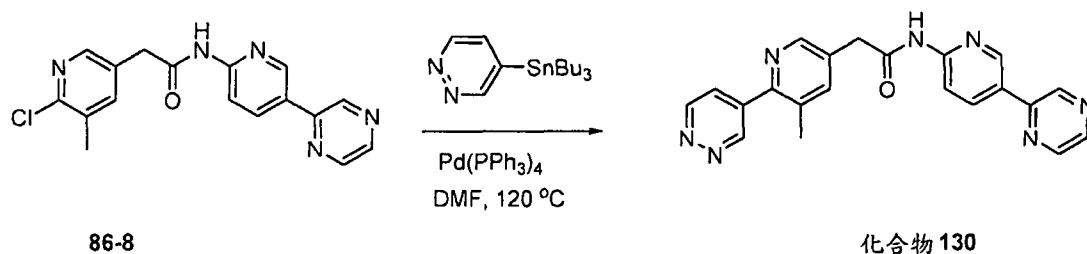
MS m/z 309.2 (M+1)。

步驟2：向圓底燒瓶中添加4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**125-3**(3.4 g, 11 mmol)、Pd/C(0.5 g)及甲醇(100 mL)。藉由附接一個氫氣球而在氫氣氛圍下攪拌反應物4小時。以氫氣沖洗反應物且藉由過濾移除固體。藉由旋轉蒸發移除溶劑，得到呈紫色固體狀之4-(6-胺基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**125-4**。MS m/z 279.2 (M+1)。

步驟3：在室溫下向2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙酸**26-3**(1.1 g, 4.8 mmol)、4-(6-胺基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**125-4**(1.3 g, 4.6 mmol)及六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂(HATU)(2.0 g, 5.3 mmol)於DMF(15 mL)中之混合物中添加DIEA(2.4 mL, 13.8 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。將反應混合物於乙酸乙酯中稀釋，依次以飽和NaHCO₃、鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥。藉由旋轉蒸發移除溶劑得到4-(6-(2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**125**。MS m/z 488.2 (M+1); ¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ10.55 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.42 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.08 (b, 2H), 2.57 (s, 2H), 2.54 (s, 4H), 2.51 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)。

實例15

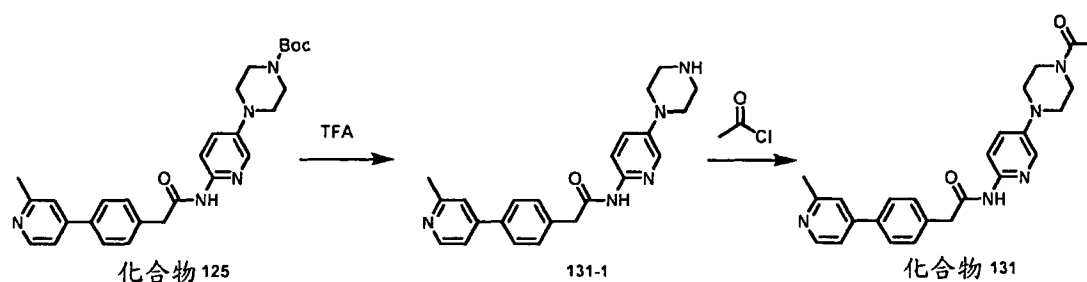
2-(5-甲基-6-(噻嗪-4-基)吡啶-3-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺(**130**)



步驟1：在氫氣下向含有2-(6-氯-5-甲基吡啶-3-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺 86-8 (70 mg, 0.21 mmol)、4-(三丁基錫烷基)噻嗪 (79 mg, 0.21 mmol) 及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (22 mg, 0.021 mmol) 之反應管中添加 DMF (0.9 mL)。在 120°C 下攪拌混合物 10 小時。藉由逆相 HPLC 純化粗 DMF 溶液，得到呈白色固體狀之 2-(5-甲基-6-(噻嗪-4-基)吡啶-3-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺 130。MS m/z 384.2 ($\text{M}+1$); ^1H NMR 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11.15 (s, 1H), 9.47 (d, 1H), 9.34 (dd, 1H), 9.31 (d, 1H), 9.11 (dd, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.79 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.42 (s, 3H)。

實例 16

N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺 (131)



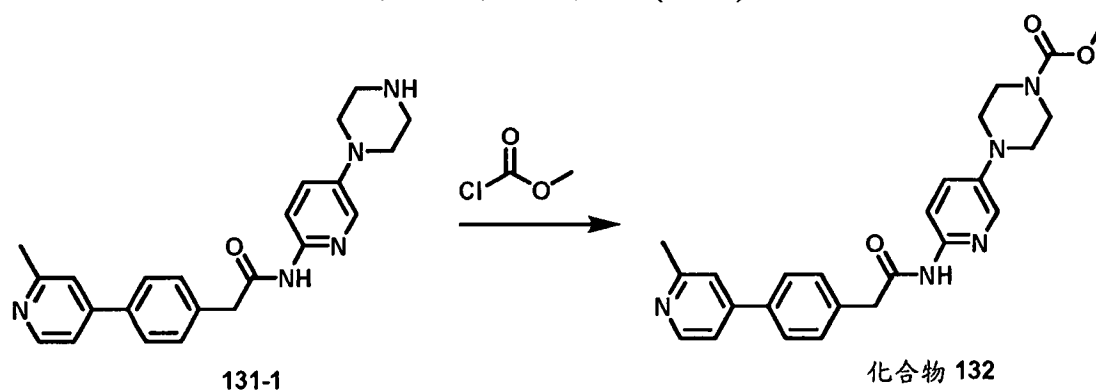
步驟1：向 4-(6-(2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯 (125) (1.5 g, 3 mmol) 之

DCM(10 mL)溶液中添加TFA(10 mL)。攪拌反應物2小時。藉由旋轉蒸發移除過量TFA及溶劑，得到2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)乙醯胺 **131-1**。該化合物無需進一步純化即可用於下一步驟。MS m/z 388.2 (M+1)。

步驟2：向2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)乙醯胺 **131-1**(20 mg, 0.05 mmol)之THF(1 mL)溶液中添加DIEA(19 mg, 0.15 mmol)及乙醯氯(3.9 μ L, 0.055 mmol)。在室溫下攪拌反應物40分鐘。藉由旋轉蒸發移除溶劑且藉由逆相HPLC純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺 **131**。MS m/z 430.2 (M+1); ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 10.50 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.09 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.97 (s, 3H)。

實例 17

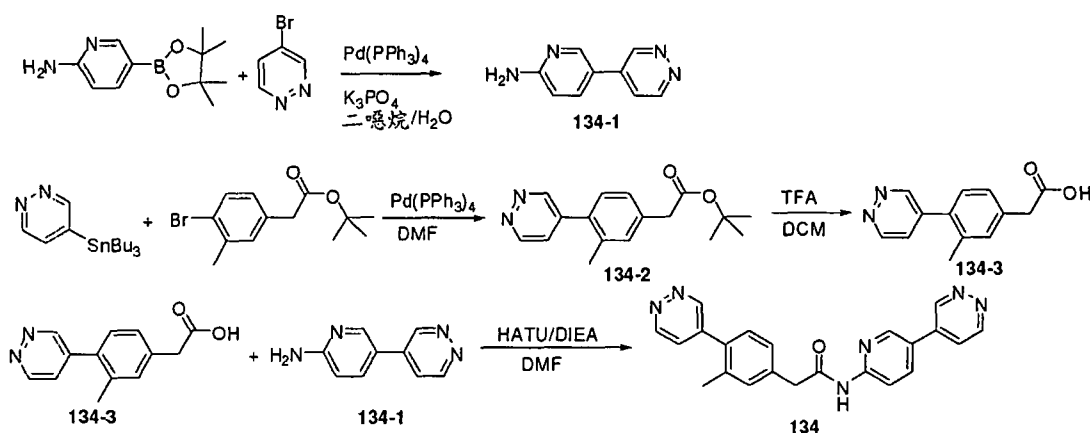
4-(6-(2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸甲酯(132)



向2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)乙醯胺**131-1**(20 mg, 0.05 mmol)之THF(1 mL)溶液中添加DIEA(19 mg, 0.15 mmol)及氯甲酸甲酯(5.2 mg, 0.055 mmol)。在室溫下攪拌反應物40分鐘。藉由旋轉蒸發移除溶劑且藉由逆相HPLC純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺**132**。MS m/z 446.2 ($M+1$); ^1H NMR 400 MHz (DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.35 (dd, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.43 (t, 4H), 3.03 (t, 3H), 2.65 (s, 3H)。

實例 18

2-(3-甲基-4-(噻嗪-4-基)苯基)-N-(5-(噻嗪-4-基)吡啶-2-基)乙醯胺(134)



步驟1：向反應管中添加5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼
 噻-2-基)吡啶-2-胺(220 mg, 1.00 mmol)、4-溴噻吩(159 mg,
 1.00 mmol)、Pd(PPh₃)₄(57.7 mg, 0.05 mmol)及K₃PO₄(424
 mg, 2.00 mmol)。對反應管抽真空且回填氬氣。添加二噁

烷(3.0 mL)及水(0.3 mL)且在96°C下加熱混合物隔夜。冷卻至室溫後，經矽藻土過濾(以乙酸乙酯洗滌)反應混合物且藉由蒸發濃縮。隨後以含於DCM中之5%甲醇作為溶離劑進行矽膠管柱層析，得到呈棕色固體狀之5-(噻嗪-4-基)吡啶-2-胺**134-1**。

步驟2：在118°C、氬氣氛圍下攪拌2-(4-溴-3-甲基苯基)乙酸第三丁酯(855 mg, 3.00 mmol)、4-(三丁基錫烷基)噻嗪(1162 mg, 3.15 mmol)、Pd(PPh₃)₄(173 mg, 0.15 mmol)及DMF(10 mL)之混合物隔夜。冷卻至室溫後，藉由蒸發DMF濃縮混合物，再溶解於乙酸乙酯(50 mL)中且以水(50 mL×2)洗滌。經Na₂SO₄乾燥且蒸發濃縮後，用乙酸乙酯/己烷(1:1)作為溶離劑對混合物進行矽膠管柱層析，得到呈油狀之2-(3-甲基-4-(噻嗪-4-基)苯基)乙酸第三丁酯**134-2**。

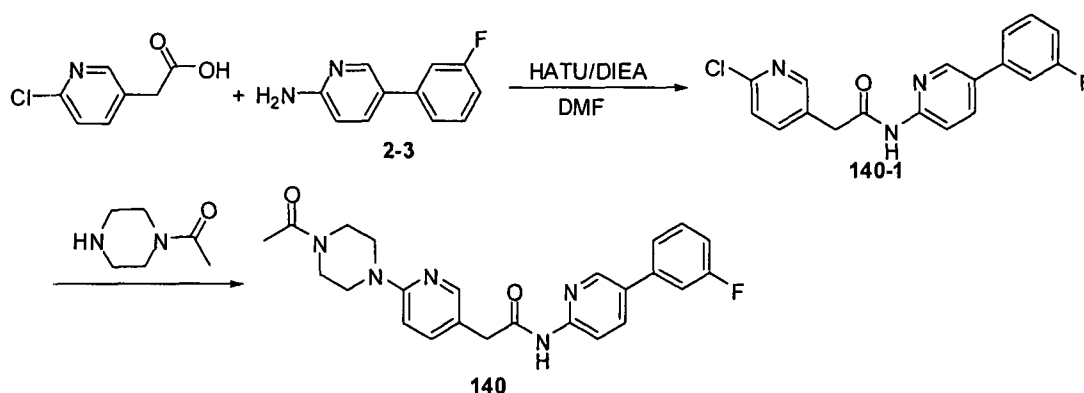
步驟3：在室溫下在含有三氟乙酸(TFA, 3 mL)之DCM(15 mL)中攪拌步驟2所得之酯**134-2**隔夜。蒸發濃縮後，使殘餘物再分配於乙酸乙酯(30 mL)與5% Na₂CO₃水溶液(30 mL)之間。用6 N HCl溶液酸化水相至pH約為2且以乙酸乙酯(40 mL×2)萃取。蒸發有機萃取物得到呈固體狀之2-(3-甲基-4-(噻嗪-4-基)苯基)乙酸**134-3**，其無需進一步純化即可用於反應。

步驟4：在室溫下攪拌5-(噻嗪-4-基)吡啶-2-胺**134-1**(53 mg, 0.31 mmol)、2-(3-甲基-4-(噻嗪-4-基)苯基)乙酸**134-3**(73 mg, 0.32 mmol)、HATU(122 mg, 0.32 mmol)及DIEA(80 µL, 0.46 mmol)於DMF(1.0 mL)中之混合物隔夜。

接著使其分配於乙酸乙酯(40 mL)與3% Na_2CO_3 水溶液(40 mL)之間且以0.5 N HCl溶液(30 mL)萃取。以 Na_2CO_3 處理水性萃取物以調節pH至約10，接著用乙酸乙酯(30 mL×2)進行萃取。經 Na_2SO_4 乾燥所合併之有機萃取物且蒸發濃縮。對殘餘物進行逆相HPLC，產生呈灰白色固體狀之2-(3-甲基-4-(噁嗪-4-基)苯基)-N-(5-(噁嗪-4-基)吡啶-2-基)乙醯胺134。MS m/z 383.2 ($M+1$)。

實例 19

2-(6-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-N-(5-(3-氟苯基)吡啶-2-基)乙醯胺(140)

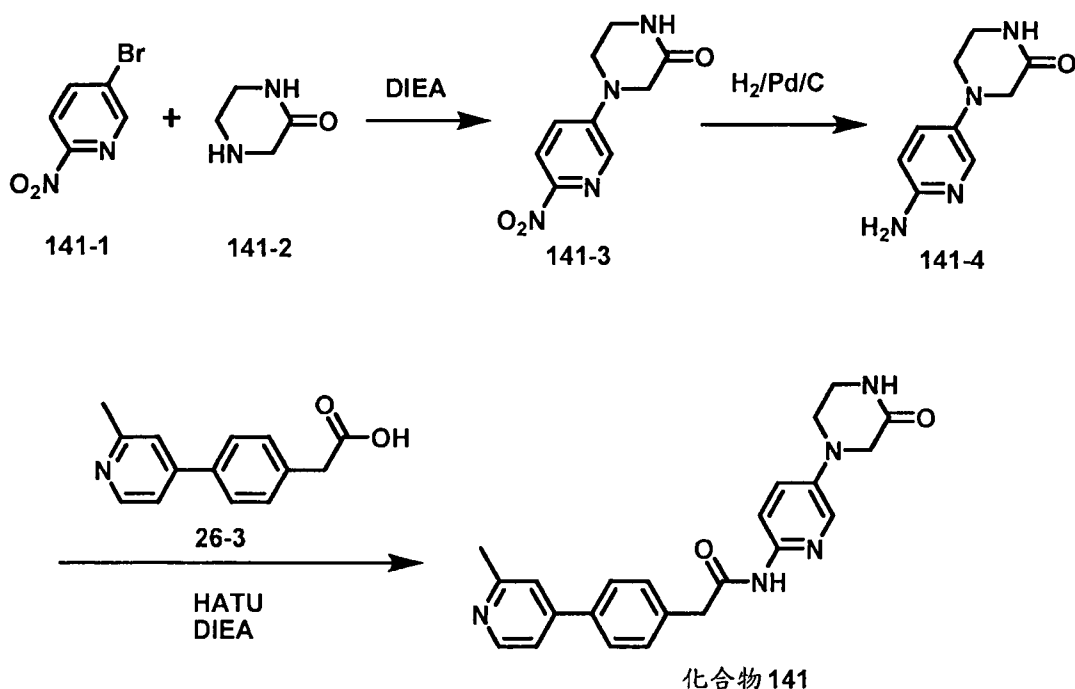


步驟1：在室溫下攪拌2-(6-氯吡啶-3-基)乙酸(521 mg, 3.03 mmol)、5-(3-氟苯基)吡啶-2-胺(570 mg, 3.03 mmol)、HATU(1250 mg, 3.29 mmol)及DIEA(784 μl , 4.50 mmol)於DMF(10 mL)中之混合物隔夜。通常藉由在減壓下蒸發移除DMF。將殘餘物溶解於EtOAc(50 mL)中，以3% Na_2CO_3 溶液(30 mL)及水(50 mL)洗滌且經 Na_2SO_4 乾燥。蒸發濃縮後，對殘餘物進行矽膠管柱層析，得到2-(6-氯吡啶-3-基)-N-(5-(3-氟苯基)吡啶-2-基)乙醯胺140-1。

步驟2：在108℃下加熱2-(6-氯吡啶-3-基)-N-(5-(3-氟苯基)吡啶-2-基)乙醯胺**140-1**(100 mg, 0.29 mmol)及1-(哌嗪-1-基)乙酮(0.8 mL)4小時。將混合物溶解於EtOAc(30 mL)中，以水(40 mL)洗滌且經Na₂SO₄乾燥。蒸發濃縮後，對殘餘物進行逆相HPLC，產生呈固體狀之2-(6-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-N-(5-(3-氟苯基)吡啶-2-基)乙醯胺**140**。

實例 20

2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)-N-(5-(3-側氧基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)乙醯胺(**141**)



步驟1：向密封管中添加5-溴-2-硝基吡啶**141-1**(1.01 g, 5 mmol)、哌嗪-2-酮**141-2**(0.6 g, 6 mmol)、DIEA(1.8 mL, 18 mmol)及DMSO(6 mL)。加熱反應物至120℃且攪拌16小時。冷卻反應物至室溫。藉由旋轉蒸發移除DIEA。在15 mL乙酸乙酯中濕磨殘餘物。藉由過濾收集固體且以少量

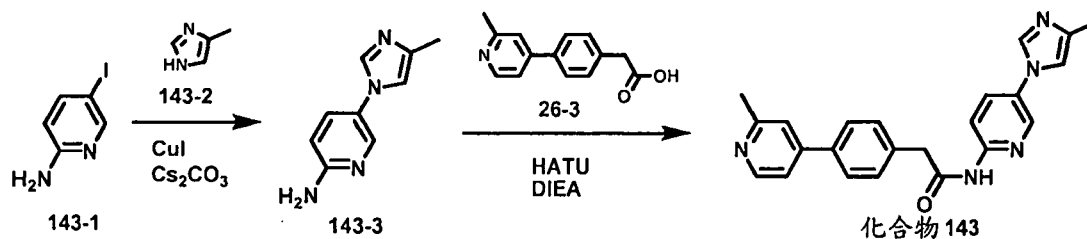
乙酸乙酯洗滌，得到呈淡黃色固體狀之4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-2-酮**141-3**。MS m/z 223.2 (M+1)。

步驟2：向圓底燒瓶中添加4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-2-酮**141-3**(0.7 g, 3.1 mmol)、Pd/C(0.2 g)及甲醇(20 mL)。藉由附接氫氣球而在氫氣氛圍下攪拌反應物4小時。用氫氣沖洗反應物且藉由過濾移除固體。藉由旋轉蒸發移除溶劑，得到呈紫色固體狀之4-(6-胺基吡啶-3-基)哌嗪-2-酮**141-4**。MS m/z 193.2 (M+1)。

步驟3：在室溫下向2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙酸**26-3**(22 mg, 0.1 mmol)、4-(6-胺基吡啶-3-基)哌嗪-2-酮**141-4**(19 mg, 0.1 mmol)及六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂(HATU)(40 mg, 0.1 mmol)於DMF(1 mL)中之混合物中添加DIEA(52 μ L, 0.3 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。將反應混合物於DMSO中稀釋且藉由逆相HPLC純化，得到2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)-N-(5-(3-側氧基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)乙醯胺**141**。MS m/z 402.2 (M+1); ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 10.53 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.05-8.01 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.48-7.48 (m, 3H), 7.41 (dd, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.54-2.50 (m, 7H), 1.24 (s, 2H)。

實例21

N-(5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺(**143**)

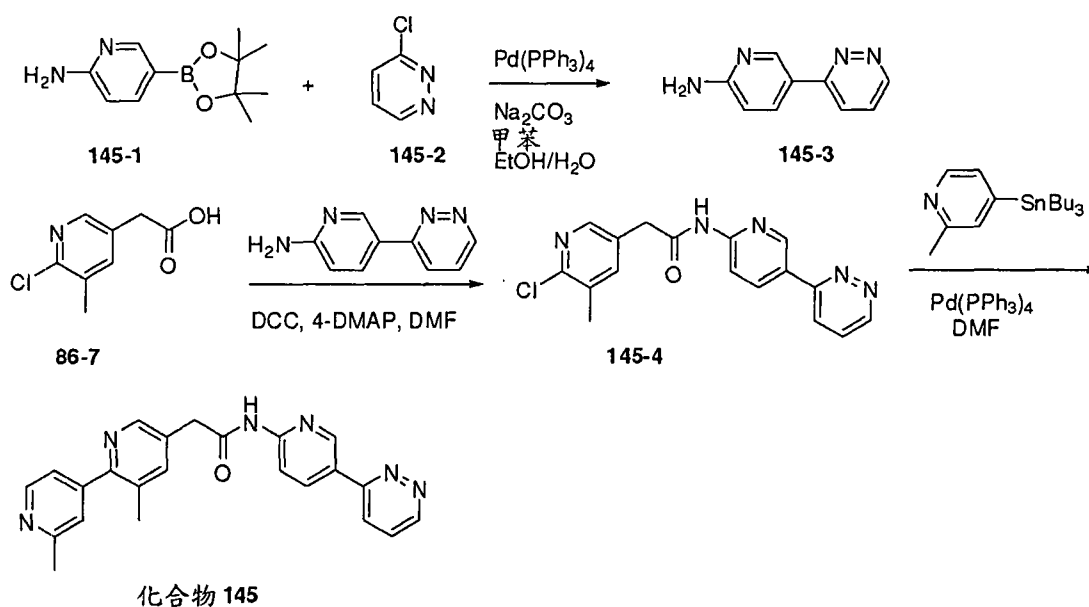


步驟1：向饋有5-碘吡啶-2-胺**143-1**(1.1 g, 5 mmol)、4-甲基-1H-咪唑**143-2**(0.61 g, 7.4 mmol)、CuI(0.31 g, 1.63 mmol)及Cs₂CO₃(3.25 g, 10 mmol)之密封管中添加DMF(10 mL)。以氮氣沖洗反應容器且密封。在室溫下攪拌反應物30分鐘，隨後加熱至110℃歷時24小時。將反應物於乙酸乙酯中稀釋且藉由過濾移除鹽。乾燥濾液且藉由矽膠急驟層析(以含於乙酸乙酯中之10%甲醇溶離)純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-2-胺**143-3**。MS *m/z* 175.2 (M+1)。

步驟2：在室溫下向2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙酸**26-3**(22 mg, 0.1 mmol)、5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-2-胺**143-3**(18 mg, 0.1 mmol)及六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂(HATU)(40 mg, 0.1 mmol)於DMF(1 mL)中之混合物中添加DIEA(52 μL, 0.3 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。將反應混合物於DMSO中稀釋且藉由逆相HPLC純化，得到N-(5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺**143**。MS *m/z* 384.1 (M+1); ¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ10.91 (s, 1H), 8.58 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.99 (m, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。

實例 22

2-(2',3'-二甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺 (145)



步驟 1：向密封燒瓶中添加 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)吡啶-2-胺 **145-1** (1.54 g, 7 mmol)、3-氯吡嗪 **145-2** (0.8 g, 7 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (500 mg, 0.7 mmol)、甲苯 (50 mL)、乙醇 (12 mL) 及 2 M Na₂CO₃ (11 mL)。使用氮氣對反應混合物鼓泡 2 分鐘且在 90°C 下攪拌 10 小時。冷卻至室溫後，蒸發溶劑且將殘餘物再溶解於二氯甲烷 (200 mL) 中且以 1 M HCl 水溶液 (50 mL) 處理。分離兩層且以 10% NaOH 水溶液處理水層以調節 pH 至約 13。蒸發所得溶液且殘餘固體用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取。濃縮所合併之有機相得到呈深棕色固體狀之 5-(吡嗪-3-基)吡啶-2-胺 **145-3**。MS *m/z* 173.1 (M+1)。

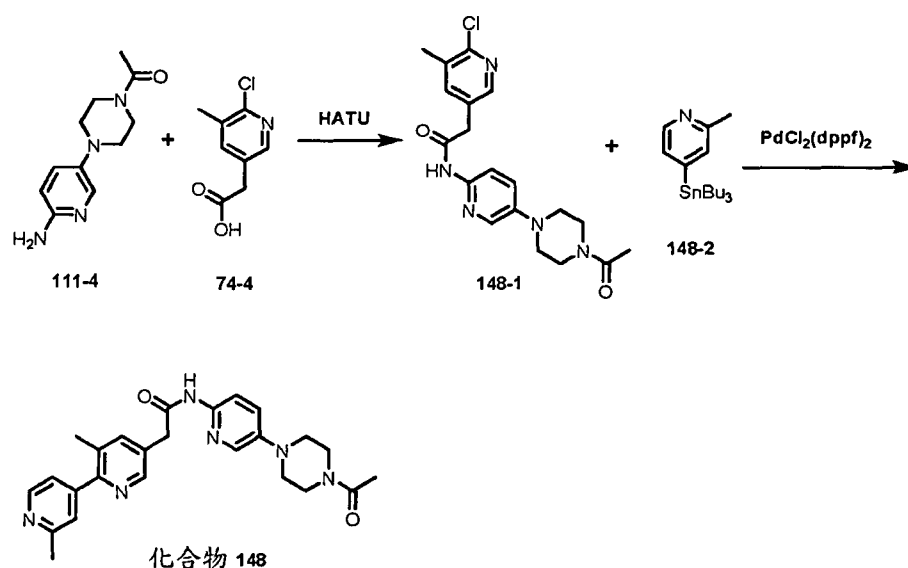
步驟 2：在室溫下攪拌 2-(6-氯-5-甲基吡啶-3-基)乙酸 **86-7** (241 mg, 1.3 mmol)、5-(吡嗪-3-基)吡啶-2-胺 **145-3** (224

mg, 1.3 mmol)、1,3-二環己基碳化二亞胺(325 mg, 1.6 mmol)及4-(二甲基氨基)吡啶(26 mg, 0.26 mmol)於DMF(6 mL)中之混合物10小時。過濾反應混合物以移除固體且以乙酸乙酯稀釋濾液，以水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且藉由旋轉蒸發濃縮至乾。藉由矽膠急驟層析(以含於二氯甲烷中之5%甲醇溶離)純化粗產物，得到呈淺黃色固體狀之2-(6-氯-5-甲基吡啶-3-基)-N-(5-(噻嗪-3-基)吡啶-2-基)乙醯胺**145-4**。MS *m/z* 340.2 (M+1)。

步驟3：在氫氣下向含有2-(6-氯-5-甲基吡啶-3-基)-N-(5-(噻嗪-3-基)吡啶-2-基)乙醯胺**145-4**(68 mg, 0.2 mmol)、2-甲基-4-(三丁基錫烷基)吡啶(76 mg, 0.2 mmol)及Pd(PPh₃)₄(22 mg, 0.02 mmol)之反應管中添加DMF(0.9 mL)。在120°C下攪拌混合物10小時。藉由逆相HPLC純化粗產物(澄清溶液)得到呈白色固體狀之2-(2',3-二甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺**145**。MS *m/z* 397.2 (M+1); ¹H NMR 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ 11.14 (s, 1H), 9.22 (dd, 1H), 9.13 (d, 1H), 8.56 (dd, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。

實例 23

N-(5-(4-乙醯基吡嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(2',3-二甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺(**148**)



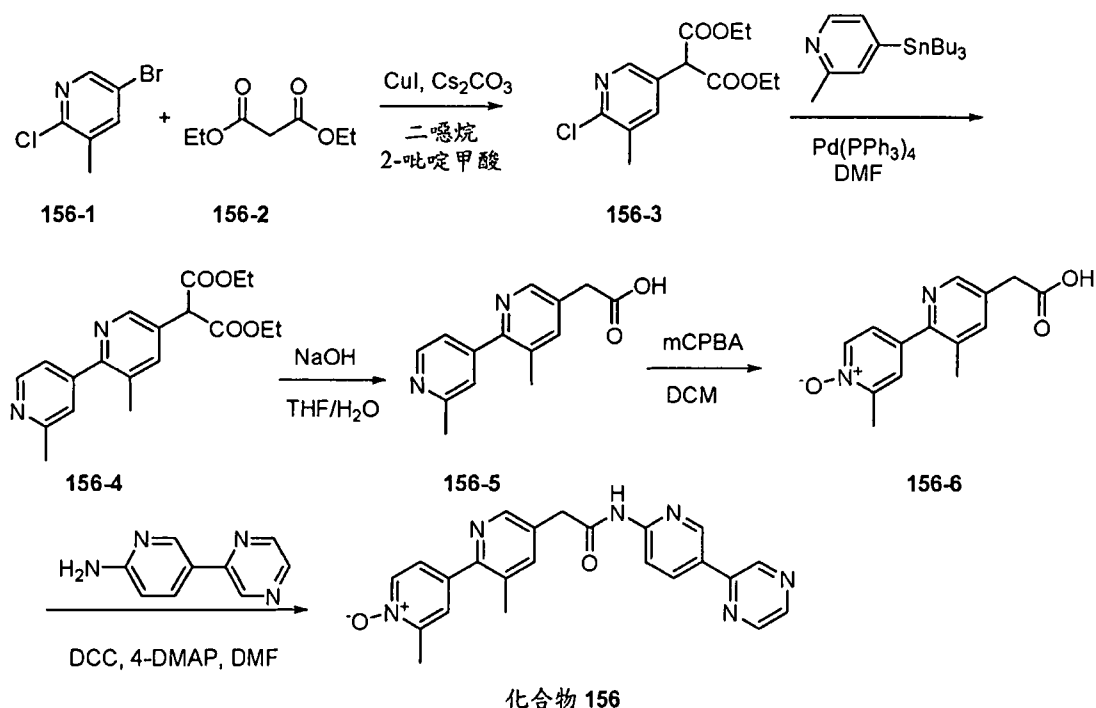
步驟1：在室溫下向2-(6-氯-5-甲基吡啶-3-基)乙酸74-4(100 mg, 0.54 mmol)、1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酮111-4(140 mg, 0.64 mmol)及六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂(HATU)(220 mg, 0.58 mmol)於DMF(2 mL)中之混合物中添加DIEA(280 μ L, 1.62 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。將反應混合物於乙酸乙酯中稀釋，依次以飽和NaHCO₃、鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥。藉由旋轉蒸發移除溶劑得到N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(6-氯-5-甲基吡啶-3-基)乙醯胺148-1(210 mg, 100%)。MS *m/z* 388.1 (M+1)。

步驟2：向N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(6-氯-5-甲基吡啶-3-基)乙醯胺148-1(80 mg, 0.21 mmol)及2-甲基-4-(三丁基錫烷基)吡啶148-2(75 mg, 0.21 mmol)於DMF(1.5 mL)中之混合物中添加[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(30 mg, 0.18 mmol)。在110℃下攪拌反應物20小時。冷卻至室溫後，藉由逆相HPLC純化反應混合物，得到呈灰白色固體狀之N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-

2-(2',3-二甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺 **148**。MS m/z 445.2 (M+1); ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 10.57 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36-7.34 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.50 (b, 4H), 3.09 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.97 (s, 3H)。

實例 24

2-甲基-4-(3-甲基-5-(2-側氧基-2-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基胺基)乙基)吡啶-2-基)吡啶1-氧化物 (**156**)



步驟 1：向燒瓶中添加 5-溴-2-氯-3-甲基吡啶 **156-1** (4.13 g, 20 mmol)、CuI (380 mg, 2.00 mmol)、Cs₂CO₃ (18 g, 60 mmol)、2-吡啶甲酸 (480 mg, 4.00 mmol)。對燒瓶抽真空且回填氬氣 3 次。將無水二噁烷 (40 mL) 添加至燒瓶中，接著添加丙二酸二乙酯 **156-2** (6 mL, 40 mmol)。在 96°C、氬氣

下攪拌混合物36小時。冷卻至室溫後，使混合物分配於乙酸乙酯與水之間。經 Na_2SO_4 乾燥有機部分，過濾且藉由旋轉蒸發濃縮。藉由急驟層析(以含於己烷中之20%乙酸乙酯溶離)純化粗產物，得到呈無色油狀之2-(6-氯-5-甲基吡啶-3-基)丙二酸二乙酯 **156-3**。MS m/z 286.1 ($M+1$)。

步驟2：在氬氣下向含有2-(6-氯-5-甲基吡啶-3-基)丙二酸二乙酯 **156-3** (1.00 g, 4.00 mmol)、2-甲基-4-(三丁基錫烷基)吡啶 (1.53 g, 4.00 mmol) 及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (440 mg, 0.4 mmol) 之反應燒瓶中添加DMF (20 mL)。在120°C下攪拌混合物10小時。混合物冷卻至室溫後，向其中添加1 N KF水溶液且攪拌15分鐘。以乙酸乙酯稀釋混合物且分離兩層。以水及鹽水進一步洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，藉由旋轉蒸發濃縮至乾。藉由矽膠急驟層析(以含於二氯甲烷中之5%甲醇溶離)純化粗產物，得到呈無色油狀之2-(2',3-二甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)丙二酸二乙酯 **156-4**。MS m/z 343.1 ($M+1$)。

步驟3：在65°C下攪拌2-(2',3-二甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)丙二酸二乙酯 **156-4** (935 mg, 3 mmol) 及NaOH (480 mg, 12 mmol) 於THF (1.8 mL) 及水 (1.8 mL) 中之混合物3小時。冷卻至室溫後，以3 N HCl水溶液處理混合物以調節pH為約3，且隨後攪拌15分鐘。將所得溶液蒸乾且殘餘固體以含於乙酸乙酯中之20%甲醇萃取。濃縮有機萃取物得到呈白色固體狀之2-(2',3-二甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)乙酸 **156-5**。MS m/z 243.1 ($M+1$)。

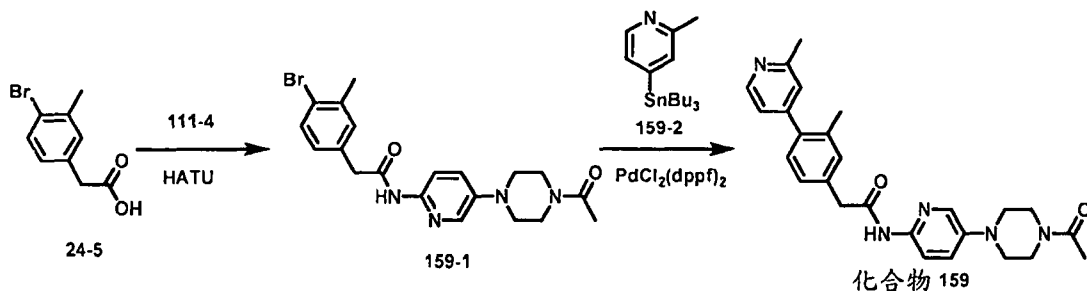
步驟4：在0°C下將mCPBA (91 mg, 0.41 mmol) 分數小份

添加至2-(2',3-二甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)乙酸**156-5**(100 mg, 0.41 mmol)於二氯甲烷(3 mL)及甲醇(0.5 mL)中之溶液中。在0°C下攪拌混合物3小時，且隨後濃縮至乾，得到呈白色固體狀之4-(5-(羧甲基)-3-甲基吡啶-2-基)-2-甲基吡啶1-氧化物**156-6**，其無需進一步純化即可用於下一步驟。MS m/z 259.1 (M+1)。

步驟5：在室溫下攪拌得自步驟4之4-(5-(羧甲基)-3-甲基吡啶-2-基)-2-甲基吡啶1-氧化物**156-6**(0.41 mmol)、5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-胺**86-3**(141 mg, 0.82 mmol)、1,3-二環己基碳化二亞胺(188 mg, 0.90 mmol)及4-(二甲基胺基)吡啶(16 mg, 0.16 mmol)於DMF(2 mL)中之混合物10小時。過濾粗產物移除不溶物且藉由逆相HPLC純化濾液，得到呈白色固體狀之2-甲基-4-(3-甲基-5-(2-側氧基-2-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基胺基)乙基)吡啶-2-基)吡啶1-氧化物**156**。MS m/z 413.2 (M+1); ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 11.12 (s, 1H), 9.31 (d, 1H), 9.11 (d, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.52 (dd, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。

實例25

N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(3-甲基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺(**159**)



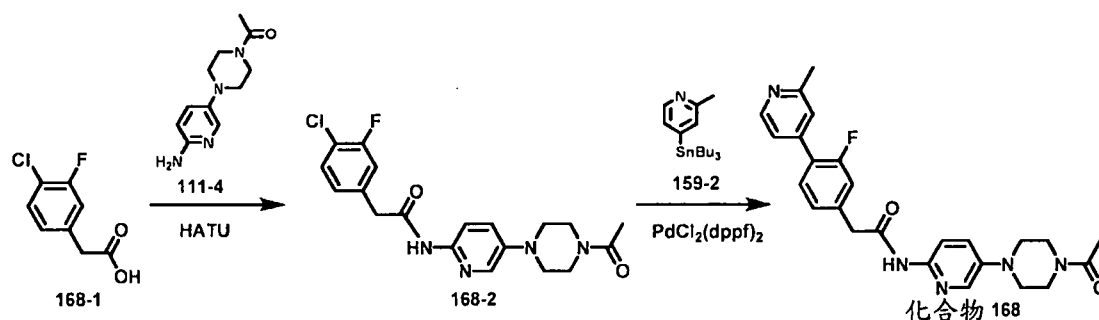
步驟1：向2-(4-溴-3-甲基苯基)乙酸**24-5**(100 mg, 0.44 mmol)、1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酮**111-4**(96 mg, 0.44 mmol)及HATU(200 mg, 0.53 mmol)於DMF(2 mL)中之混合物中添加DIEA(230 μ L, 1.32 mmol)且在室溫下攪拌混合物隔夜。使反應混合物分配於乙酸乙酯與水之間。以鹽水洗滌有機相且經Na₂SO₄乾燥並蒸發溶劑。對殘餘物進行矽膠急驟層析得到N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-溴-3-甲基苯基)乙醯胺**159-1**。MS m/z 431.1 (M+1)。

步驟2：向N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-溴-3-甲基苯基)乙醯胺**159-1**(65 mg, 0.15 mmol)及2-甲基-4-(三丁基錫烷基)吡啶**159-2**(58 mg, 0.15 mmol)於DMF(0.8 mL)中之混合物中添加[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)(30 mg, 0.036 mmol)。在110℃下攪拌反應物20小時。冷卻至室溫後，將反應混合物於DMSO中稀釋且藉由逆相HPLC純化，得到呈灰白色固體狀之N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(3-甲基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺**159**。MS m/z 444.2 (M+1); ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 10.47 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.12-7.09

(m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.08 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.97 (s, 3H)。

實例 26

N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(3-氟-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺 (168)



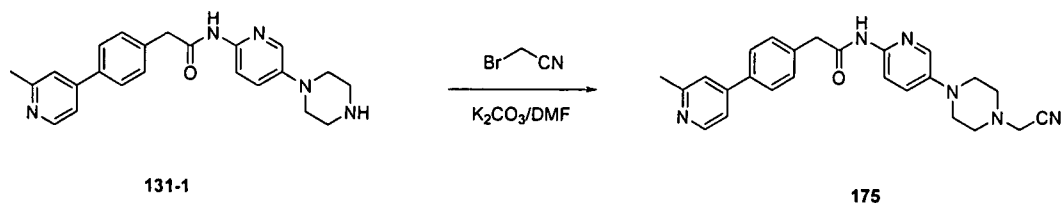
步驟 1：向 2-(4-氯-3-氟苯基)乙酸 **168-1** (188 mg, 1.0 mmol)、1-(4-(6-胺基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酮 **111-4** (220 mg, 1.0 mmol) 及 HATU (400 mg, 1.05 mmol) 於 DMF (4 mL) 中之混合物中添加 DIEA (521 μ L, 3.0 mmol) 且在室溫下攪拌混合物隔夜。將反應混合物分配於乙酸乙酯與水之間。以鹽水洗滌有機相且經 Na_2SO_4 乾燥並蒸發溶劑。對殘餘物進行矽膠急驟層析得到 N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-氯-3-氟苯基)乙醯胺 **168-2**。MS m/z 391.1 ($M+1$)。

步驟 2：向 N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-氯-3-氟苯基)乙醯胺 **168-2** (80 mg, 0.2 mmol) 及 2-甲基-4-(三丁基錫烷基)吡啶 (78 mg, 0.2 mmol) 於 DMF (0.6 mL) 中之混合物中添加 [1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈾(II) (33 mg, 0.04 mmol)。在 110 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌反應物 20 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物於 DMSO 中稀釋且藉由逆相 HPLC 純化，得到呈

(s, 1H), 7.45 (m, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.58 (b, 4H), 3.14 (b, 2H), 3.09 (b, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。

實例 28

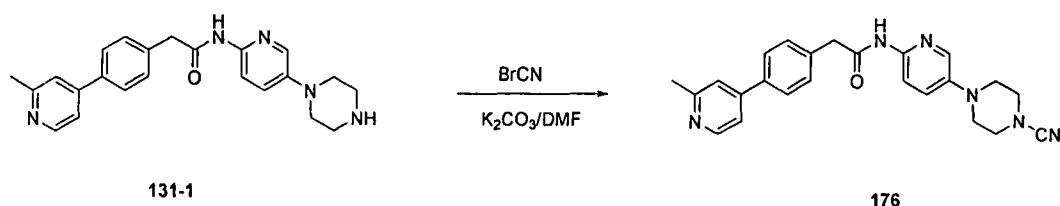
N-(5-(4-(氰基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺 (175)



步驟 1：在室溫下攪拌 2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)乙醯胺 131-1 (39 mg, 0.10 mmol)、2-溴乙腈 (8 μ L, 0.12 mmol) 及碳酸鉀 (28 mg, 0.20 mmol) 於 DMF (1 mL) 中之混合物隔夜。將混合物傾入水 (5 mL) 中且以乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3) 萃取。經 Na₂SO₄ 乾燥所合併之有機相且濃縮。藉由逆相 HPLC 純化粗產物得到 N-(5-(4-(氰基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺 175。MS m/z 427.2 (M+1); ¹H NMR 400 MHz (MeOD) δ 8.37 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.48-7.44 (m, 3H), 7.36 (dd, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.17 (t, 4H), 2.69 (t, 4H), 2.54 (s, 3H)。

實例 29

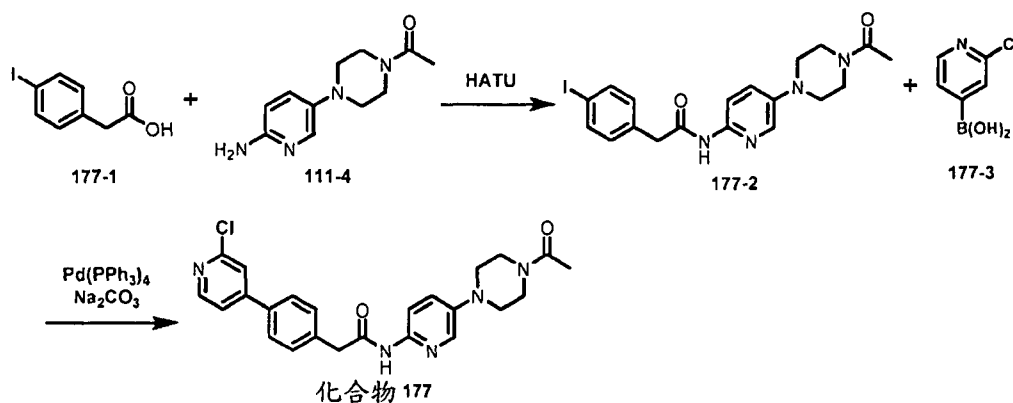
N-(5-(4-氰基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺 (176)



步驟1：在室溫下攪拌2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)乙醯胺 **131-1** (39 mg, 0.10 mmol)、溴化氰 (13 mg, 0.12 mmol) 及碳酸鉀 (28 mg, 0.20 mmol) 於 DMF (1 mL) 中之混合物隔夜。將混合物傾入水 (5 mL) 中且以乙酸乙酯萃取 (5 mL×3)。經 Na₂SO₄ 乾燥所合併之有機相且濃縮。藉由逆相 HPLC 純化粗產物得到 N-(5-(4-氰基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺 **176**。MS *m/z* 413.2 (M+1); ¹H NMR 400 MHz (MeOD) δ 8.39 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.35 (t, 4H), 3.18 (t, 4H), 2.55 (s, 3H)。

實例 30

N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-氯吡啶-4-基)苯基)乙醯胺 (177)



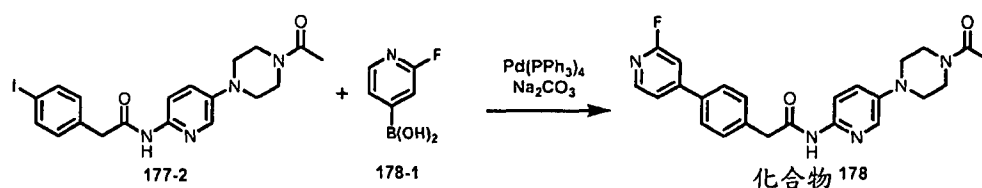
步驟1：在室溫下向2-(4-碘苯基)乙酸 **177-1** (524 mg, 2.0 mmol)、1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酮 **111-4** (440

mg, 2.0 mmol)及六氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鋸(HATU)(798 mg, 2.1 mmol)於DMF(10 mL)中之混合物中添加DIEA(1.04 mL, 6.0 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。將反應混合物於乙酸乙酯中稀釋，依次以飽和NaHCO₃、鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥。藉由旋轉蒸發移除溶劑，得到呈褐色固體狀之N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-碘苯基)乙醯胺177-2。MS *m/z* 465.2 (M+1)。

步驟2：向密封管中添加N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-碘苯基)乙醯胺177-2(100 mg, 0.22 mmol)、2-氟吡啶-4-基醯酸177-3(52 mg, 0.33 mmol)、Pd(PPh₃)₄(23 mg, 0.02 mmol)、飽和Na₂CO₃(1 mL)、乙醇(1 mL)及甲苯(3 mL)。加熱反應物至110℃且攪拌16小時。將反應物冷卻至室溫，接著以乙酸乙酯萃取。藉由矽膠急驟層析(以乙酸乙酯溶離)純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-氟吡啶-4-基)苯基)乙醯胺177。MS *m/z* 450.1 (M+1); ¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ10.51 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.09 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 1.97 (s, 3H)。

實例31

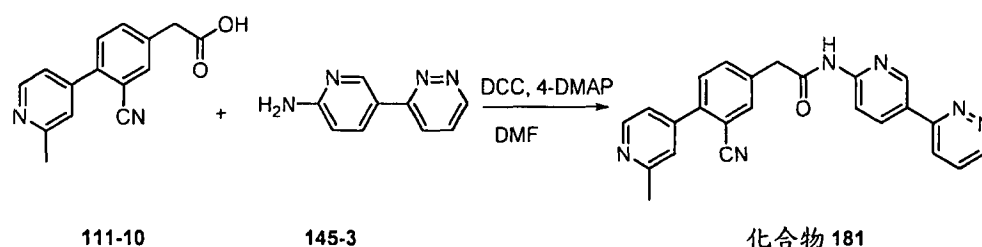
N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-氟吡啶-4-基)苯基)乙醯胺(178)



向密封管中添加N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-碘苯基)乙醯胺177-2(520 mg, 1.1 mmol)、2-氟吡啶-4-基醯酸178-1(237 mg, 1.6 mmol)、Pd(PPh₃)₄(65 mg, 0.055 mmol)、飽和Na₂CO₃(5 mL)、乙醇(5 mL)及甲苯(15 mL)。加熱反應物至110°C且攪拌16小時。冷卻反應物至室溫，接著以乙酸乙酯萃取。藉由矽膠急驟層析(以乙酸乙酯溶離)純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-氟吡啶-4-基)苯基)乙醯胺178。MS *m/z* 434.2 (M+1); ¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ10.58 (s, 1H), 8.30 (d, 1H, J=5.6 Hz), 8.04 (d, 1H, J=2.8 Hz), 7.94 (d, 1H, J=9.2 Hz), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 3H), 7.44 (dd, 1H, J1=9.2 Hz, J2=2.8 Hz), 3.76 (s, 2H), 3.59 (b, 4H), 3.16 (t, 2H, J=2.8 Hz), 3.09 (t, 2H, J=2.8 Hz), 2.04 (s, 3H)。

實例 32

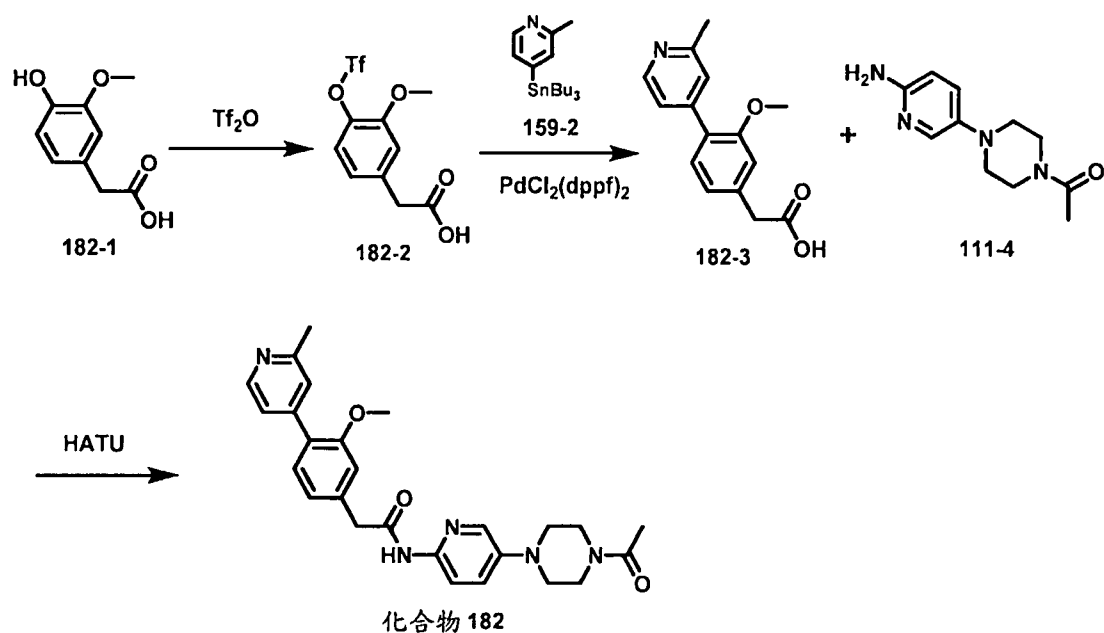
2-(3-氰基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)-N-(5-(噻嗪-3-基)吡啶-2-基)乙醯胺(181)



步驟1：在室溫下攪拌2-(3-氰基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙酸111-10(50 mg, 0.2 mmol)、5-(噻嗪-3-基)吡啶-2-胺145-3(34 mg, 0.2 mmol)、1,3-二環己基碳化二亞胺(50 mg, 0.24 mmol)及4-(二甲基氨基)吡啶(4 mg, 0.04 mmol)於DMF(0.9 mL)中之混合物10小時。過濾粗產物以移除不溶物且藉由逆相HPLC純化濾液，得到呈白色固體狀之2-(3-氰基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)-N-(5-(噻嗪-3-基)吡啶-2-基)乙醯胺181。MS m/z 407.2 (M+1); ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 11.13 (s, 1H), 9.22 (dd, 1H), 9.13 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.56 (dd, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.83-7.79 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42 (dd, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.56 (s, 3H)。

實例 33

N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(3-甲氧基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺(182)



步驟1：在0℃下向2-(4-羥基-3-甲氧基苯基)乙酸**182-1**(364 mg, 2 mmol)及TEA(404 mg, 4 mmol)於DCM(40 mL)中之溶液中緩慢添加三氟甲磺酸酐(564 mg, 2 mmol)。添加後使反應物升至室溫且在室溫下攪拌1小時。接著使反應混合物分配於DCM與水之間。以鹽水洗滌有機相且經Na₂SO₄乾燥。藉由旋轉蒸發移除溶劑得到2-(3-甲氧基-4-(三氟甲基磺醯氧基)苯基)乙酸**182-2**(590 mg, 95%)。

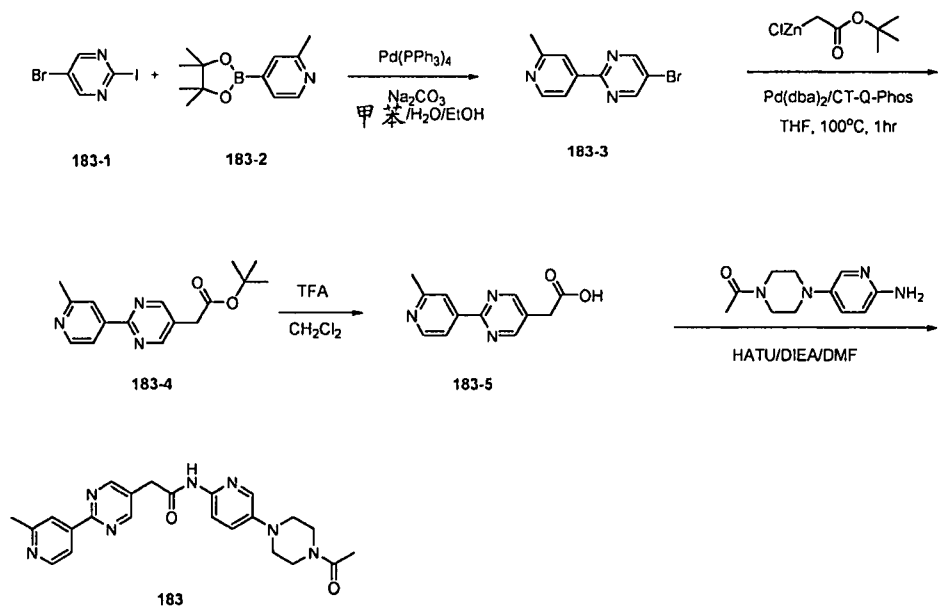
步驟2：向2-(3-甲氧基-4-(三氟甲基磺醯氧基)苯基)乙酸**182-2**(590 mg, 1.9 mmol)及2-甲基-4-(三丁基錫烷基)吡啶(730 mg, 1.9 mmol)於DMF(2.0 mL)中之混合物中添加[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(33 mg, 0.04 mmol)。在110℃下攪拌反應物20小時。冷卻至室溫後，將反應混合物於DMSO中稀釋且藉由逆相HPLC純化得到2-(3-甲氧基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙酸**182-3**。MS *m/z* 258.1 (M+1)。

步驟3：向2-(3-甲氧基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙酸**182-3**(26 mg, 0.1 mmol)、1-(4-(6-胺基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酮**111-4**(22 mg, 0.1 mmol)及HATU(38 mg, 0.1 mmol)於DMF(0.6 mL)中之混合物中添加DIEA(52 μL, 0.3 mmol)且在室溫下攪拌混合物隔夜。將反應混合物於DMSO中稀釋且藉由逆相HPLC純化，得到N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(3-甲氧基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺**182**。MS *m/z* 460.2 (M+1); ¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ10.52 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (d, 1H),

7.43-7.30 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.72 (b, 2H), 3.57 (b, 2H), 3.14 (b, 2H), 3.07(b, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.23 (s, 3H)。

實例 34

N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺(183)



步驟1：向密封管中添加5-溴-2-碘嘧啶**183-1**(114 mg, 0.4 mmol)、2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶**183-2**(88 mg, 0.4 mmol)、Pd(PPh₃)₄(23 mg, 0.02 mmol)、Na₂CO₃(170 mg, 1.6 mmol)、甲苯(0.4 mL)、H₂O(0.4 mL)及乙醇(0.1 mL)。在100°C下攪拌反應混合物10小時。冷卻至室溫後，蒸發溶劑且將殘餘物再溶解於水(3 mL)中且以乙酸乙酯(5 mL×3)萃取。經Na₂SO₄乾燥所合併之有機相且濃縮。藉由矽膠急驟層析(以含於己烷中之20%乙酸乙酯溶離)純化殘餘物，得到5-溴-2-(2-甲基吡啶-4-基)嘧啶**183-3**。MS *m/z* 250.0 (M+1)。

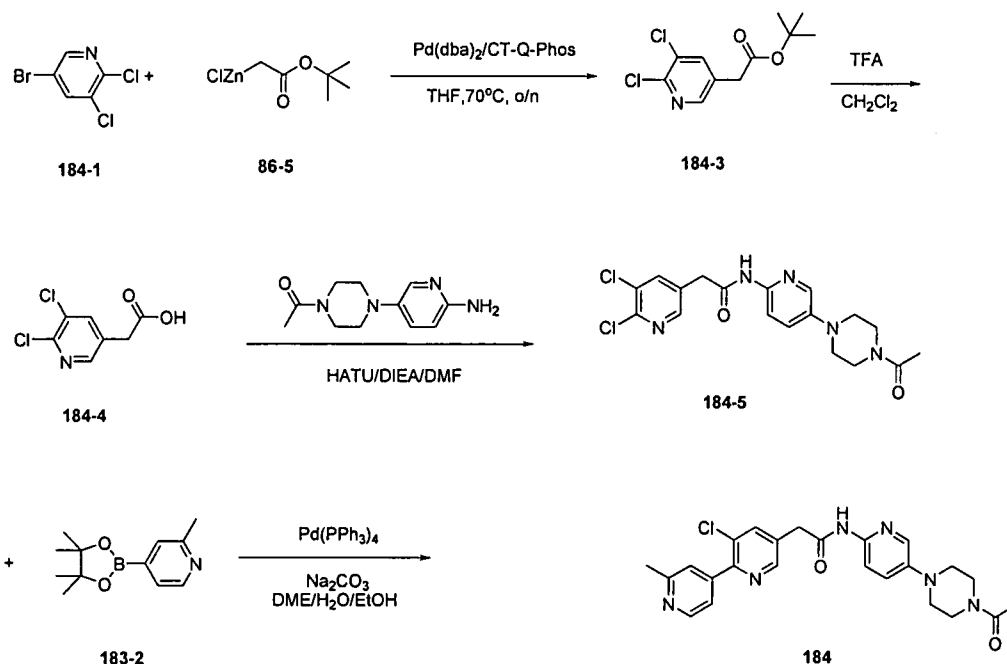
步驟2：向密封管中添加5-溴-2-(2-甲基吡啶-4-基)嘧啶**183-3**(50 mg, 0.20 mmol)、含於乙醚中之0.5 M氯化(2-第三丁氧基-2-側氧基乙基)鋅(II)(0.60 mL, 0.30 mmol)、Pd(dba)₂(6 mg, 0.01 mmol)、Q-phos(14 mg, 0.02 mmol)及THF(1.5 mL)。用氮氣對反應混合物鼓泡1分鐘且在100℃下攪拌1小時。冷卻至室溫後，蒸發所有溶劑且將殘餘物再溶解於乙酸乙酯中，以水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且藉由旋轉蒸發濃縮至乾。藉由矽膠急驟層析(以含於己烷中之25%乙酸乙酯溶離)純化粗產物，得到2-(2-(2-甲基吡啶-4-基)嘧啶-5-基)乙酸第三丁酯**183-4**。MS *m/z* 286.2 (M+1)。

步驟3：在室溫下攪拌2-(2-(2-甲基吡啶-4-基)嘧啶-5-基)乙酸第三丁酯**183-4**(35 mg, 0.12 mmol)及TFA(0.5 mL)於DCM(3 mL)中之混合物2小時。在高真空下將溶劑蒸乾。將粗產物2-(2-(2-甲基吡啶-4-基)嘧啶-5-基)乙酸**183-5**溶解於DMF(2 mL)中。向溶液中添加1-(4-(6-胺基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酮(35 mg, 0.16 mmol)及DIEA(107 μL, 0.61 mmol)且隨後添加六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鋇(70 mg, 0.18 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。藉由旋轉蒸發移除溶劑。藉由逆相HPLC純化粗產物得到N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(2-(2-甲基吡啶-4-基)嘧啶-5-基)乙醯胺**183**。MS *m/z* 433.2 (M+1); ¹H NMR 400 MHz (MeOD) δ 8.47 (s, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.87 (d, 1H),

7.38 (dd, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.64 (t, 2H), 3.15 (t, 2H), 3.09 (t, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。

實例 35

N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(3-氯-2'-甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺(184)



步驟 1：向密封管中添加 5-溴-2,3-二氯吡啶 **184-1** (113 mg, 0.50 mmol)、含於乙醚中之 0.5 M 氯化(2-第三丁氧基-2-側氧基乙基)鋅(II) **86-5** (1.2 mL, 0.60 mmol)、Pd(dba)₂ (14 mg, 0.025 mmol)、Q-phos (36 mg, 0.05 mmol) 及 THF (1.5 mL)。用氮氣對反應混合物鼓泡 1 分鐘且在 70°C 下攪拌隔夜。冷卻至室溫後，蒸發所有溶劑且將殘餘物再溶解於乙酸乙酯中，以水及鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且藉由旋轉蒸發濃縮至乾。藉由矽膠急驟層析(以含於己烷中之 20% 乙酸乙酯溶離)純化粗產物，得到 2-(5,6-二氯吡啶-3-基)乙酸第三丁酯 **184-3**。MS *m/z* 262.1 (M+1)。

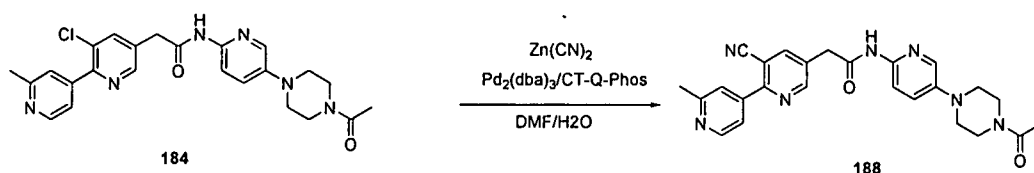
步驟2：在室溫下攪拌2-(5,6-二氯吡啶-3-基)乙酸第三丁酯**184-3**(130 mg, 0.49 mmol)及TFA(0.5 mL)於DCM(3 mL)中之混合物2小時。在高真空下將溶劑蒸乾。將粗產物2-(5,6-二氯吡啶-3-基)乙酸**184-4**溶解於DMF(3 mL)中。向溶液中添加1-(4-(6-胺基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酮(128 mg, 0.58 mmol)及DIEA(435 μ L, 2.5 mmol)且隨後添加六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鏽(277 mg, 0.73 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。藉由旋轉蒸發移除溶劑。藉由矽膠急驟層析(以含於CH₂Cl₂中之5% MeOH溶離)純化殘餘物，得到N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(5,6-二氯吡啶-3-基)乙醯胺**184-5**。MS m/z 408.1 (M+1)。

步驟3：向密封管中添加N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(5,6-二氯吡啶-3-基)乙醯胺**184-5**(65 mg, 0.16 mmol)、2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶**183-2**(42 mg, 0.19 mmol)、Pd(PPh₃)₄(9 mg, 0.08 mmol)、Na₂CO₃(84 mg, 0.79 mmol)、DME(0.5 mL)、H₂O(0.5 mL)及乙醇(0.1 mL)。在100°C下攪拌反應混合物隔夜。冷卻至室溫後，藉由旋轉蒸發移除溶劑。藉由逆相HPLC純化粗產物得到N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(2-(2-甲基吡啶-4-基)嘧啶-5-基)乙醯胺**184**。MS m/z 465.2 (M+1); ¹H NMR 400 MHz (MeOD) δ 8.52 (d, 2H), 8.46 (d, 1H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.36 (dd, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.67 (t,

2H), 3.62 (t, 2H), 3.13 (t, 2H), 3.08 (t, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

實例 36

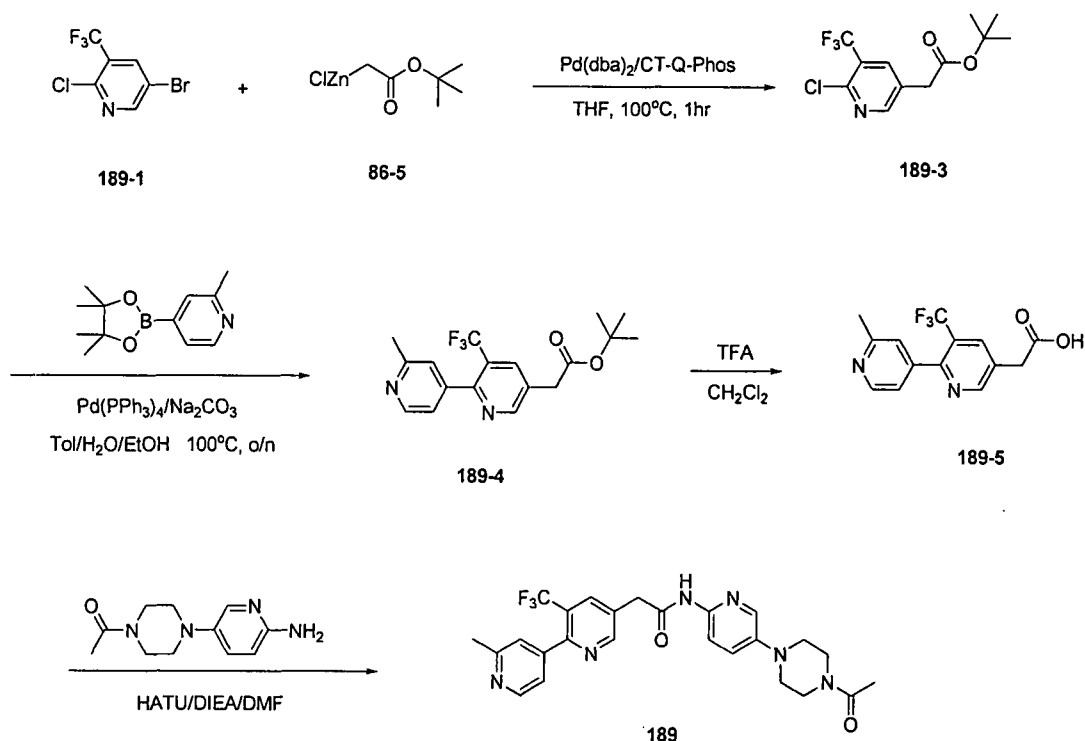
N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(3-氯基-2'-甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺(188)



步驟1：向密封管中添加N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(3-氯-2'-甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺**184**(46 mg, 0.10 mmol)、氰化鋅(14 mg, 0.12 mmol)、Pd₂(dba)₃(9 mg, 0.010 mmol)、Q-phos(9mg, 0.022 mmol)及1 mL DMF/H₂O(99/1, v/v)。用氮氣對反應混合物鼓泡1分鐘且在130℃下攪拌隔夜。冷卻至室溫後，蒸發溶劑且藉由逆相HPLC純化粗產物，得到N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(3-氯基-2'-甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺**188**。MS *m/z* 456.2 (M+1); ¹H NMR 400 MHz (MeOD) δ 8.85 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.39 (dd, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。

實例 37

N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(2'-甲基-3-(三氯甲基)-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺(189)



步驟1：向密封管中添加5-溴-2-氯-3-(三氟甲基)吡啶 **189-1** (170 mg, 0.65 mmol)、含於乙醚中之0.5 M氯化(2-第三丁氧基-2-側氧基乙基)鋅(II) **86-5** (1.57 mL, 0.78 mmol)、Pd(dba)₂ (19 mg, 0.03 mmol)、Q-phos (46 mg, 0.06 mmol)及THF (3 mL)。用氮氣對反應混合物鼓泡1分鐘且在100°C下攪拌1小時。冷卻至室溫後，蒸發所有溶劑且將殘餘物再溶解於乙酸乙酯中，以水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且藉由旋轉蒸發濃縮至乾。藉由矽膠急驟層析(以含於己烷中之20%乙酸乙酯溶離)純化粗產物，得到2-(6-氯-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙酸第三丁酯 **189-3**。MS *m/z* 296.1 (M+1)。

步驟2：向密封管中添加2-(6-氯-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙酸第三丁酯 **189-3** (318 mg, 1.08 mmol)、2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶 (283 mg, 1.29 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (62 mg, 0.05 mmol)、Na₂CO₃ (342 mg, 3.22 mmol)、甲苯 (3 mL)、H₂O (3 mL)及乙醇 (0.75 mL)。

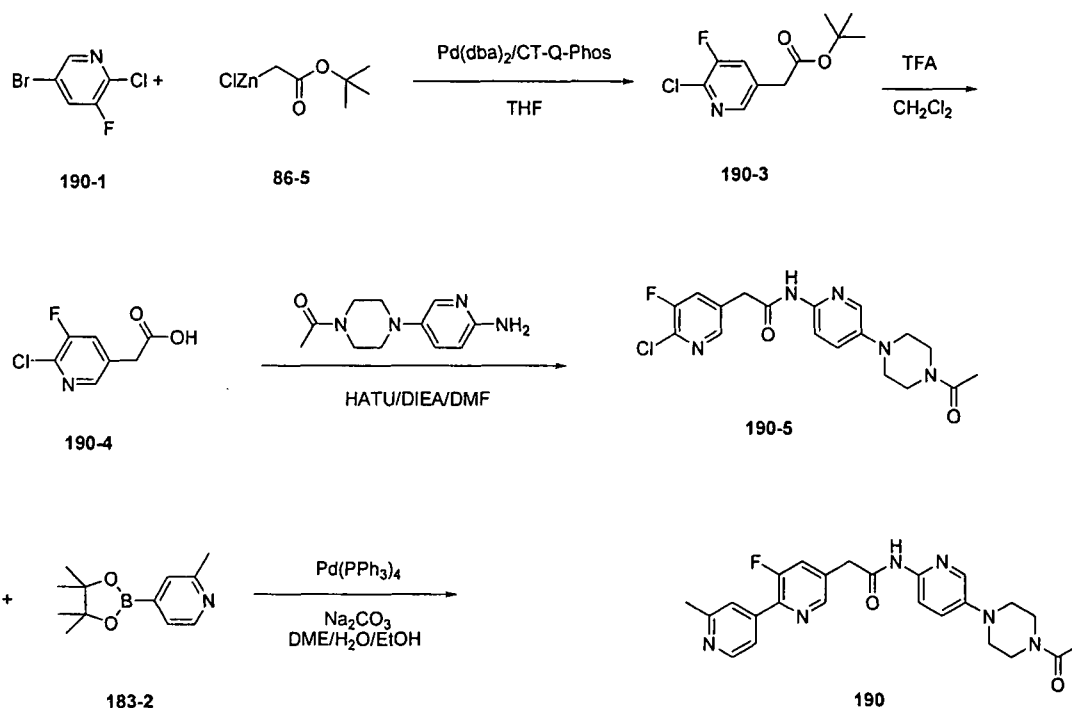
在100°C下攪拌反應混合物隔夜。冷卻至室溫後，蒸發溶劑且將殘餘物再溶解於水(10 mL)中且以乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。經Na₂SO₄乾燥所合併之有機相且濃縮。藉由矽膠急驟層析(以含於己烷中之30%乙酸乙酯溶離)純化殘餘物，得到2-(2'-甲基-3-(三氟甲基)-2,4'-聯吡啶-5-基)乙酸第三丁酯**189-4**。MS *m/z* 35.2 (M+1)。

步驟3：在室溫下攪拌2-(2'-甲基-3-(三氟甲基)-2,4'-聯吡啶-5-基)乙酸第三丁酯**189-4**(230 mg, 0.65 mmol)及TFA(1 mL)於DCM(5 mL)中之混合物5小時。在高真空下將溶劑蒸乾。將粗產物2-(2'-甲基-3-(三氟甲基)-2,4'-聯吡啶-5-基)乙酸**189-5**溶解於DMF(4 mL)中。向溶液中添加1-(4-(6-胺基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酮(173 mg, 0.78 mmol)及DIEA(910 μL, 5.22 mmol)且隨後添加六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂(372 mg, 0.98 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。藉由旋轉蒸發移除溶劑。藉由逆相HPLC純化粗產物得到N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(2'-甲基-3-(三氟甲基)-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺**189**。MS *m/z* 499.2 (M+1); ¹H NMR 400 MHz (MeOD) δ 8.78 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。

實例 38

N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(3-氟-2'-甲基-

2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺(190)



步驟1：向密封管中添加5-溴-2-氯-3-氟吡啶**190-1**(210 mg, 1.0 mmol)、含於乙醚中之0.5 M氯化(2-第三丁氧基-2-側氧基乙基)鋅(II)**86-5**(2.4 mL, 1.2 mmol)、Pd(dba)₂(29 mg, 0.005 mmol)、Q-phos(71 mg, 0.10 mmol)及THF(3 mL)。用氮氣對反應混合物鼓泡1分鐘且在100℃下攪拌1小時。冷卻至室溫後，蒸發所有溶劑且將殘餘物再溶解於乙酸乙酯中，以水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且藉由旋轉蒸發濃縮至乾。藉由矽膠急驟層析(以含於己烷中之20%乙酸乙酯溶離)純化粗產物，得到2-(6-氯-5-氟吡啶-3-基)乙酸第三丁酯**190-3**。MS *m/z* 246.1 (M+1)。

步驟2：在室溫下攪拌2-(6-氯-5-氟吡啶-3-基)乙酸第三丁酯**190-3**(123mg, 0.50 mmol)及TFA(0.5 mL)於DCM(3 mL)中之混合物2小時。在高真空下將溶劑蒸乾。將粗產物2-

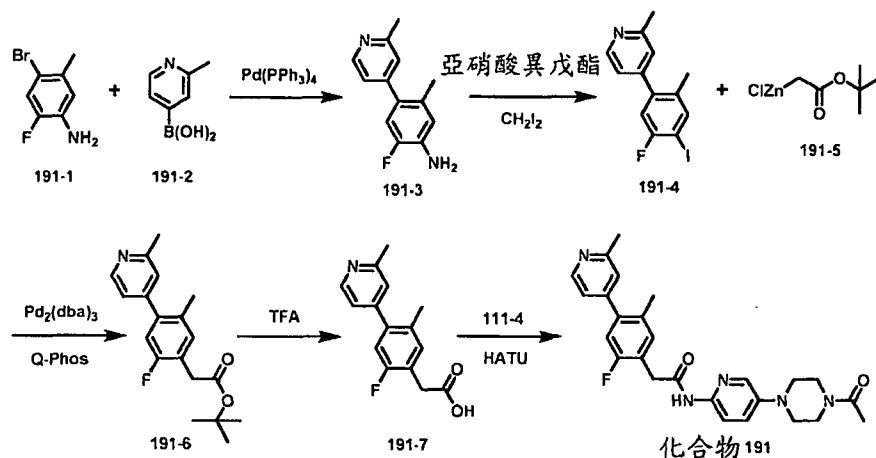
(6-氯-5-氟吡啶-3-基)乙酸**190-4**溶解於DMF(3 mL)中。向溶液中添加1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酮(110 mg, 0.50 mmol)及DIEA(500 μ L, 2.87 mmol)且隨後添加六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鋸(285 mg, 0.75 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。藉由旋轉蒸發移除溶劑。藉由矽膠急驟層析(以含於CH₂Cl₂中之5% MeOH溶離)純化殘餘物, 得到N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(6-氯-5-氟吡啶-3-基)乙醯胺**190-5**。MS m/z 392.2 (M+1)。

步驟3: 向密封管中添加N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(6-氯-5-氟吡啶-3-基)乙醯胺**190-5**(59 mg, 0.15 mmol)、2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶**183-2**(49 mg, 0.23 mmol)、Pd(PPh₃)₄(9 mg, 0.08 mmol)、Na₂CO₃(79 mg, 0.75 mmol)、甲苯(0.8 mL)、H₂O(0.8 mL)及乙醇(0.2 mL)。在100°C下攪拌反應混合物隔夜。冷卻至室溫後, 藉由旋轉蒸發移除溶劑。藉由逆相HPLC純化粗產物得到N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(3-氟-2'-甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺**190**。MS m/z 449.2 (M+1); ¹H NMR 400 MHz (MeOD) δ 8.48-8.46 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.36 (dd, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.67 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.13 (t, 2H), 3.08 (t, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

實例 39

N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(2-氯-5-甲基-4-

(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺(191)



步驟1：向饋有4-溴-2-氟-5-甲基苯胺**191-1**(2.04 g, 10 mmol)、2-甲基吡啶-4-基硼酸**191-2**(1.37 g, 10 mmol)及Pd(PPh₃)₄(0.4 g, 0.35 mmol)之圓底燒瓶中添加甲苯(30 mL)、乙醇(10 mL)及飽和碳酸鈉(10 mL)。以氮氣沖洗燒瓶且加熱反應物至回流歷時10小時。在反應物冷卻至室溫後，將其分配於乙酸乙酯與飽和NaHCO₃之間且以鹽水洗滌有機相並經Na₂SO₄乾燥。藉由旋轉蒸發移除溶劑且藉由矽膠急驟層析(以含於己烷中之50%乙酸乙酯溶離)純化殘餘物，得到2-氟-5-甲基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯胺**191-3**。MS *m/z* 217.1 (M+1)。

步驟2：在-10℃下向2-氟-5-甲基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯胺**191-3**(1.02 g, 4.7 mmol)之CH₂I₂(16 mL)溶液中緩慢添加亞硝酸異戊酯(6 mL)。20分鐘後，加熱反應物至100℃歷時2小時。藉由旋轉蒸發移除溶劑且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中且以Na₂S₂O₅、鹽水洗滌並旋轉蒸發至乾。藉由矽膠急驟層析(以含於己烷中之40%乙酸乙酯溶離)純化殘餘物，得到4-(5-氟-4-碘-2-甲基苯基)-2-甲基吡啶**191-4**。MS

m/z 328.10 (M+1)。

步驟3：向饋有4-(5-氟-4-碘-2-甲基苯基)-2-甲基吡啶**191-4**(200 mg, 0.6 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (28 mg, 0.03 mmol)及Q-Phos(21 mg, 0.03 mmol)之密封管中添加無水THF(2.5 mL)。以氮氣沖洗反應容器且隨後添加氯化(2-第三丁氧基-2-側氧基乙基)鋅(II)(0.5 M, 含於乙醚中, 1.34 mL, 0.67 mmol)。加熱反應物至70℃歷時12小時。藉由旋轉蒸發移除溶劑且藉由矽膠急驟層析(以含於己烷中之50%乙酸乙酯溶離)純化殘餘物, 得到2-(2-氟-5-甲基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙酸第三丁酯**191-5**。MS m/z 316.10 (M+1)。

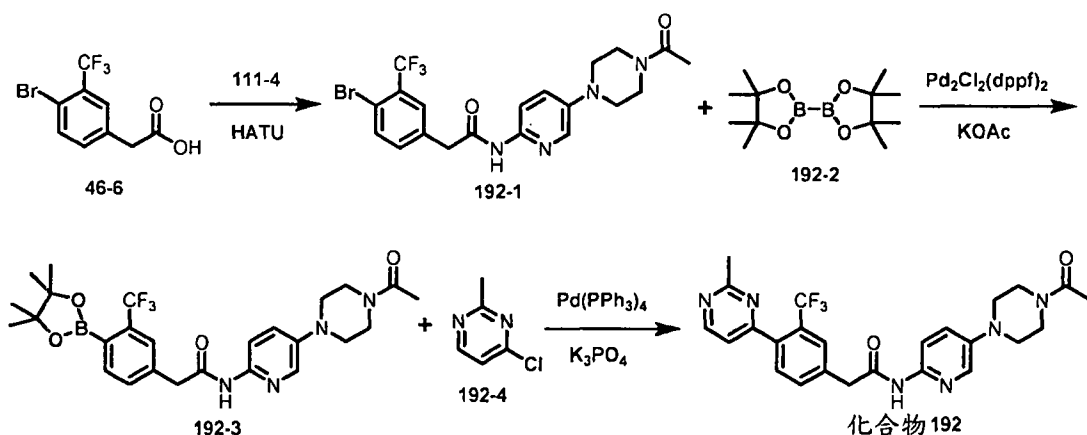
步驟4：向2-(2-氟-5-甲基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙酸第三丁酯**191-5**(80 mg, 0.37 mmol)之DCM(2 mL)溶液中添加TFA(2 mL)。在室溫下攪拌反應物2小時。藉由旋轉蒸發移除溶劑及TFA, 得到2-(2-氟-5-甲基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙酸**191-6**。該產物無需進一步純化即可用於下一步驟。

步驟5：向2-(2-氟-5-甲基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙酸**191-6**(35 mg, 0.13 mmol)、1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酮**111-4**(30 mg, 0.13 mmol)及HATU(50 mg, 0.13 mmol)於DMF(1.0 mL)中之混合物中添加DIEA(67 μL , 0.4 mmol)且在室溫下攪拌混合物隔夜。將反應混合物於DMSO中稀釋且藉由逆相HPLC純化, 得到N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(2-氟-5-甲基-4-(2-甲基吡啶-4-基))

苯基)乙醯胺**191**。MS m/z 462.2 (M+1); ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 10.51 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.53 (b, 4H), 3.14 (b, 2H), 3.07 (b, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

實例 40

N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-甲基嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基)乙醯胺(**192**)



步驟 1：向 2-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)乙酸**46-6**(564 mg, 2.0 mmol)、1-(4-(6-胺基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酮**111-4**(440 mg, 2.0 mmol)及 HATU(798 mg, 2.1 mmol)於 DMF(6 mL)中之混合物中添加 DIEA(1.04 mL, 6.0 mmol)且在室溫下攪拌混合物隔夜。將反應混合物分配於乙酸乙酯與水之間。以鹽水洗滌有機相且經 Na_2SO_4 乾燥並蒸發溶劑。對殘餘物進行矽膠急驟層析，得到 N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)乙醯胺**192-1**(920 mg, 95%)。MS m/z 485.1 (M+1)。

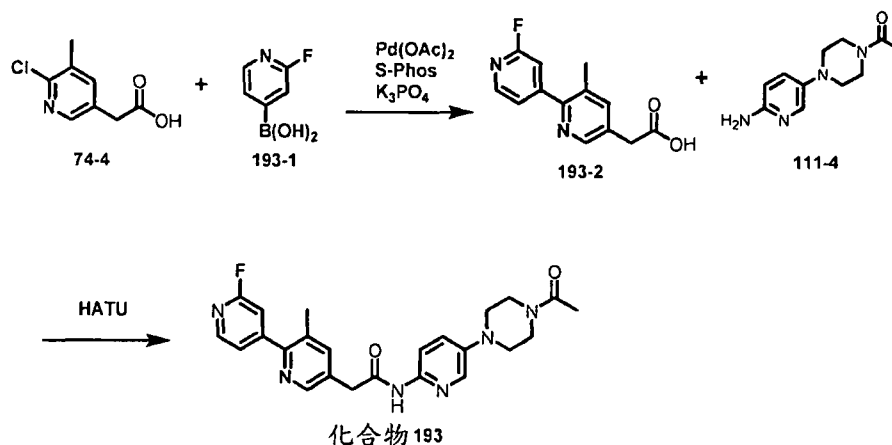
步驟 2：以氮氣沖洗 N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-

基)-2-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)乙醯胺 **192-1** (0.48 g, 1 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼啉)**192-2** (0.51 g, 2 mmol)、KOAc (0.29 g, 3 mmol)、PdCl₂(dppf)₂·CH₂Cl₂ (82 mg, 0.1 mmol) 於 DMSO (5 mL) 中之混合物且加熱至 100°C 歷時 2 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯與水之間。以鹽水洗滌有機相且經 Na₂SO₄ 乾燥。蒸發溶劑且對殘餘物進行矽膠急驟層析，得到 N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-3-(三氟甲基)苯基)乙醯胺 **192-3**。MS *m/z* 533.2 (M+1)。

步驟 3：以氮氣沖洗 N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-3-(三氟甲基)苯基)乙醯胺 **192-3** (53 mg, 0.1 mmol)、4-氯-2-甲基嘧啶 **192-4** (18 mg, 0.14 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (11 mg, 0.01 mmol) 及 K₃PO₄ (42 mg, 0.2 mmol) 於二噁烷 (1.0 mL) 中之混合物且加熱至 100°C 歷時 2 小時。藉由過濾移除鹽且濾液藉由旋轉蒸發至乾。藉由逆相 HPLC 純化殘餘物得到 N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-甲基嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基)乙醯胺 **192**。MS *m/z* 499.2 (M+1); ¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ 10.58 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.66 (b, 4H), 3.14 (b, 2H), 3.07 (b, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。

實例 41

N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(2'-氟-3-甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺 (193)



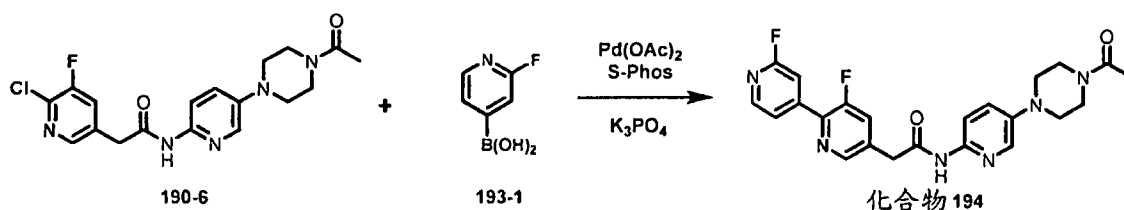
步驟1：向反應小瓶中添加含於1 mL 2-丁醇中之2-(6-氯-5-甲基吡啶-3-基)乙酸 **74-4** (185 mg, 1 mmol)、2-氟吡啶-4-基硼酸 **193-1** (220 mg, 1.5 mmol)、Pd(OAc)₂ (12 mg, 0.05 mmol)、S-Phos (41 mg, 0.1 mmol) 及 K₃PO₄ (636 mg, 3 mmol)。加熱反應物至100℃且攪拌2小時。冷卻反應物至室溫且隨後於DMSO中稀釋。過濾反應混合物且藉由逆相HPLC純化濾液，得到呈白色固體狀之2-(2'-氟-3-甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)乙酸 **193-2**。MS *m/z* 247.2 (M+1)。

步驟2：在室溫下向反應小瓶中添加含於DMF (1 mL) 中之2-(2'-氟-3-甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)乙酸 **193-2** (60 mg, 0.17 mmol)、1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酮 **111-4** (50 mg, 0.22 mmol)、六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鏽 (HATU) (115 mg, 0.3 mmol) 及 DIEA (104 μL, 0.58 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。以DMSO稀釋反應物且隨後藉由逆相HPLC純化，得到呈白色固體狀之N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(2'-氟-3-甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺 **193**。

2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺 **193**。MS m/z 449.2 ($M+1$); ^1H NMR 400 MHz (DMSO-d_6) δ 10.58 (s, 1H), 8.42 (d, 1H, $J=1.6$ Hz), 8.28 (d, 1H, $J=5.2$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J=2.8$ Hz), 7.87 (d, 1H, $J=9.2$ Hz), 7.67 (d, 1H, $J=1.6$ Hz), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.37 (dd, 1H, $J_1=9.2$ Hz, $J_2=3.2$ Hz), 7.30 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.50 (b, 4H), 3.09 (t, 2H, $J=5.2$ Hz), 3.02 (t, 2H, $J=5.2$ Hz), 2.30 (s, 3H), 1.97 (s, 3H)。

實例 42

N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(2',3-二氟-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺 (**194**)

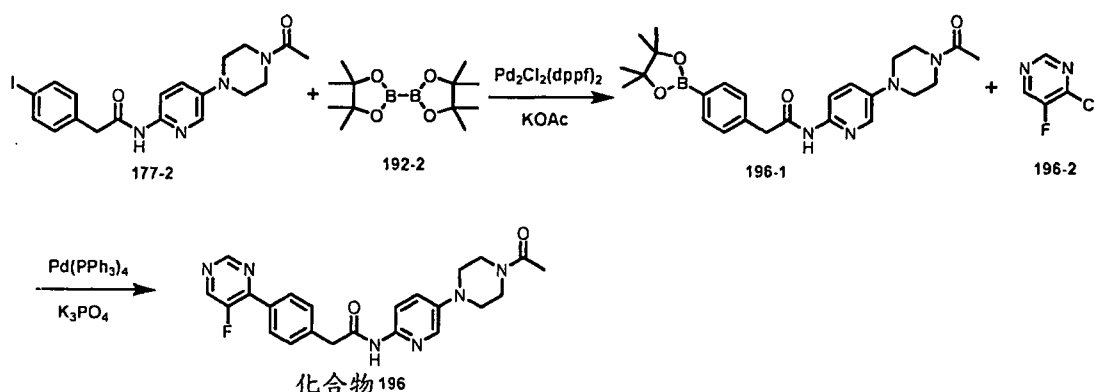


向反應小瓶中添加含於2-丁醇(0.3 mL)中之N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(6-氯-5-氟吡啶-3-基)乙醯胺 **190-6**(66 mg, 0.17 mmol)、2-氟吡啶-4-基醯酸 **193-1**(35mg, 0.25 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 mg, 0.009 mmol)、S-Phos(7 mg, 0.017 mmol)及 K_3PO_4 (108 mg, 0.51 mmol)。加熱反應物至 100°C 且攪拌2小時。冷卻反應物至室溫且隨後於DMSO中稀釋。過濾反應混合物且藉由逆相HPLC純化濾液，得到N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(2',3-二氟-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺 **194**。MS m/z 453.1 ($M+1$)。

實例 43

N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(5-氟嘧啶-4-

基)苯基)乙醯胺(196)



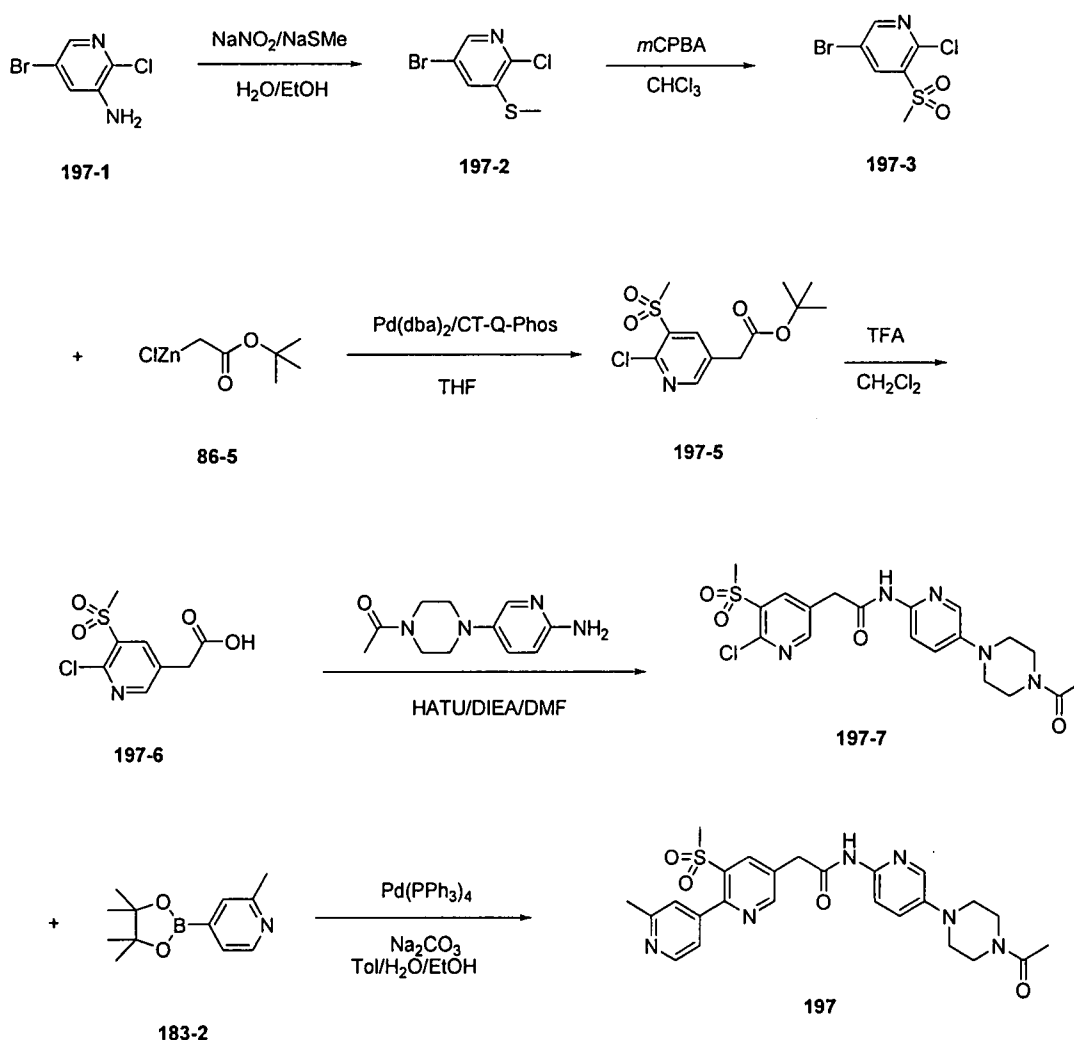
步驟 1：以氮氣沖洗 N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-碘苯基)乙醯胺 177-2 (398 mg, 0.86 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼啉) 192-2 (380 mg, 1.5 mmol)、KOAc (270 mg, 2.7 mmol)、PdCl₂(dppf)₂·CH₂Cl₂ (70 mg, 0.086 mmol) 於 DMSO (5 mL) 中之混合物且加熱至 90°C 歷時 2 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯與水之間。以鹽水洗滌有機相且經 Na₂SO₄ 乾燥。蒸發溶劑且對殘餘物進行矽膠急驟層析，得到 N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙醯胺 196-1。MS m/z 465.2 (M+1)。

步驟 2：以氮氣沖洗 N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙醯胺 196-1 (30 mg, 0.065 mmol)、4-氯-5-氟嘧啶 196-2 (28 mg, 0.21 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (12 mg, 0.01 mmol) 及 K₃PO₄ (90 mg, 0.424 mmol) 於二噁烷 (0.6 mL) 中之混合物且加熱至 110°C 歷時 2 小時。藉由過濾移除鹽且濾液藉由旋轉蒸發至乾。藉由逆相 HPLC 純化殘餘物得到 N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡

啉-2-基)-2-(4-(5-氟嘧啶-4-基)苯基)乙醯胺 **196**。MS m/z 435.10 ($M+1$); ^1H NMR 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10.54 (s, 1H), 9.06 (d, 1H), 8.90 (d, 1H), 7.98 (m, 3H), 7.86 (d, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.37 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.50 (m, 4H), 3.09 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 1.97 (s, 3H)。

實例 44

N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(2'-甲基-3-(甲磺醯基)-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺 (197)



步驟 1：根據文獻程序由 5-溴-2-氯吡啶-3-胺 **197-1** 合成 5-溴-2-氯-3-(甲磺醯基)吡啶 **197-3**。

步驟2：向密封管中添加5-溴-2-氯-3-(甲磺醯基)吡啶 **197-3** (60 mg, 0.22 mmol)、含於乙醚中之0.5 M氯化(2-第三丁氧基-2-側氧基乙基)鋅(II) **86-5** (0.54 mL, 0.27 mmol)、Pd(dba)₂ (6.4 mg, 0.001 mmol)、Q-phos (16 mg, 0.02 mmol) 及 THF (1 mL)。用氮氣對反應混合物鼓泡1分鐘且在100℃下攪拌1小時。冷卻至室溫後，蒸發所有溶劑且將殘餘物再溶解於乙酸乙酯中，以水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且藉由旋轉蒸發濃縮至乾。藉由矽膠急驟層析(以含於己烷中之20%乙酸乙酯溶離)純化粗產物，得到2-(6-氯-5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)乙酸第三丁酯 **197-5**。MS *m/z* 306.1 (M+1)。

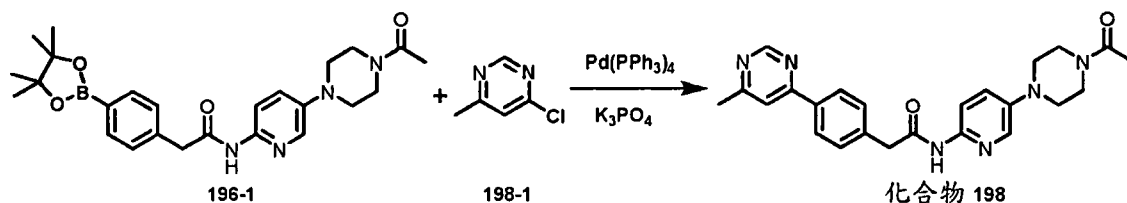
步驟3：在室溫下攪拌2-(6-氯-5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)乙酸第三丁酯 **197-5** (40 mg, 0.13 mmol) 及 TFA (0.5 mL) 於 DCM (3 mL) 中之混合物2小時。在高真空下將溶劑蒸乾。將粗產物2-(6-氯-5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)乙酸 **197-6** 溶解於 DMF (2 mL) 中。向溶液中添加1-(4-(6-胺基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酮 (35 mg, 0.16 mmol) 及 DIEA (114 μL, 0.65 mmol) 且隨後添加六氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂 (75 mg, 0.20 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。藉由旋轉蒸發移除溶劑。藉由矽膠急驟層析(以含於CH₂Cl₂中之5% MeOH溶離)純化殘餘物，得到N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(6-氯-5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)乙醯胺 **197-7**。MS *m/z* 452.1 (M+1)。

步驟4：向密封管中添加N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-

2-基)-2-(6-氯-5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)乙醯胺**197-7**(30 mg, 0.07 mmol)、2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶**183-2**(22 mg, 0.10 mmol)、Pd(PPh₃)₄(4 mg, 0.003 mmol)、Na₂CO₃(22 mg, 0.20 mmol)、甲苯(0.4 mL)、H₂O(0.4mL)及乙醇(0.1 mL)。在100℃下攪拌反應混合物隔夜。冷卻至室溫後，藉由旋轉蒸發移除溶劑。藉由逆相HPLC純化粗產物得到N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(2'-甲基-3-(甲磺醯基)-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺**197**。MS *m/z* 509.2 (M+1); ¹H NMR 400 MHz (MeOD) δ 8.81 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.47 (s, 1H) 7.41 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.15 (t, 2H), 3.09 (t, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。

實例 45

N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(6-甲基嘧啶-4-基)苯基)乙醯胺(**198**)

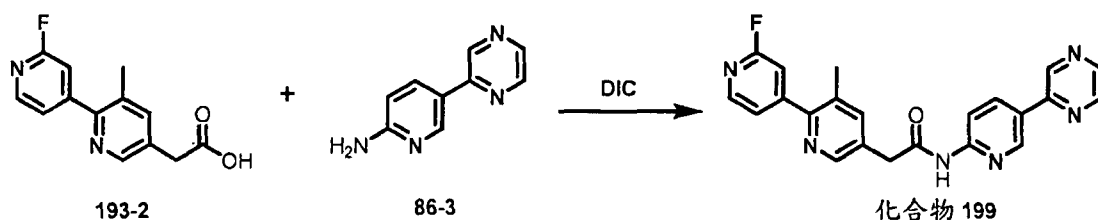


以氮氣沖洗N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙醯胺**196-1**(20 mg, 0.04 mmol)、4-氯-6-甲基嘧啶**198-1**(8 mg, 0.06 mmol)、Pd(PPh₃)₄(2 mg, 0.002 mmol)及K₃PO₄(25 mg, 0.12 mmol)於二噁烷(0.6 mL)中之混合物且加熱至110℃歷時2小

時。藉由過濾移除鹽且濾液藉由旋轉蒸發至乾。藉由逆相 HPLC 純化殘餘物得到 N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(6-甲基嘧啶-4-基)苯基)乙醯胺 **198**。MS m/z 431.20 ($M+1$); ^1H NMR 400 MHz (DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.45-7.40 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.58 (b, 2H), 3.15 (b, 2H), 3.08 (b, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.53 (s, 2H), 2.04 (s, 3H)。

實例 46

2-(2'-氟-3-甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺 (**199**)

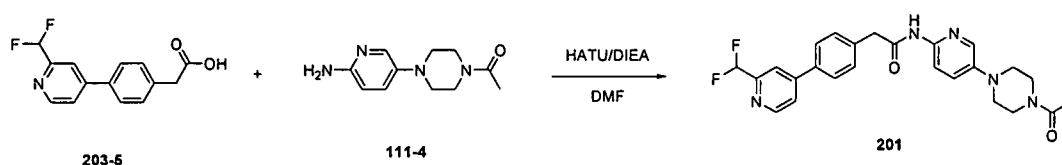


在室溫下向 2-(2'-氟-3-甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)乙酸 **193-2** (50 mg, 0.2 mmol) 及 5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-胺 **86-3** (36 mg, 0.2 mmol) 於 DCM (1 mL) 中之混合物中添加 N,N'-二異丙基碳化二亞胺 (46 μL , 0.3 mmol)。在室溫下攪拌混合物 24 小時。藉由旋轉蒸發移除溶劑且將殘餘物溶解於 DMSO 中且隨後藉由逆相 HPLC 純化，得到呈白色固體狀之 2-(2'-氟-3-甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺 **199**。MS m/z 401.2 ($M+1$); ^1H NMR 400 MHz (DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 9.25 (d, 1H, $J=1.6$ Hz), 9.05 (m, 1H), 8.66

(m, 1H), 8.57 (d, 1H, J=2.4 Hz), 8.47-8.45 (m, 2H), 8.28 (d, 1H, J=5.2 Hz), 8.16 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.71 (d, 1H, J=1.6 Hz), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.31 (s, 3H)。

實例 47

N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)苯基)乙醯胺 (201)

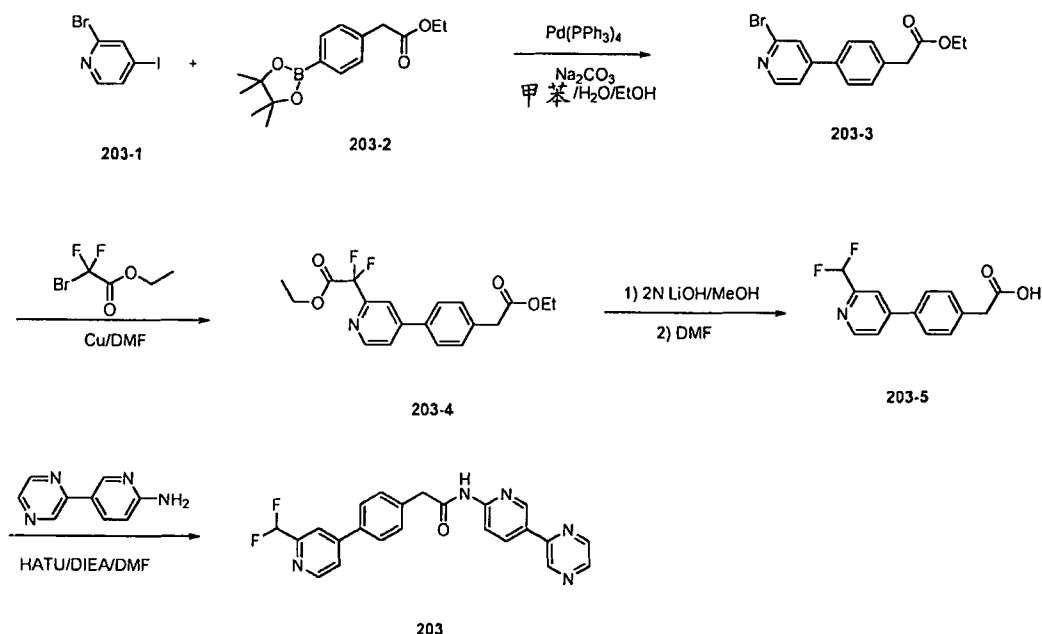


步驟 1：在室溫下攪拌 2-(4-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)苯基)乙酸 **203-5** (30 mg, 0.11 mmol)、1-(4-(6-胺基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酮 **111-4** (28 mg, 0.13 mmol)、N,N-二異丙基乙胺 (99 μ L, 0.57 mmol) 及六氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鏽 (65 mg, 0.17 mmol) 於 DMF (2 mL) 中之混合物 3 小時。藉由旋轉蒸發移除溶劑。藉由逆相 HPLC 純化粗產物得到 N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)苯基)乙醯胺 **201**。MS m/z 418.2 (M+1); ^1H NMR 400 MHz (MeOD) δ 8.61 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.80-7.72 (m, 4H), 7.49 (d, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.73 (t, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.66-3.58 (m, 4H), 3.52-3.47 (m, 2H), 3.45-3.40 (m, 2H), 2.09 (s, 3H)。

實例 48

2-(4-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)苯基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡

啉-2-基)乙醯胺(203)



步驟1：向密封管中添加2-溴-4-碘吡啉**203-1**(568 mg, 2.0 mmol)、2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸乙酯**203-2**(580 mg, 2.0 mmol)、Pd(PPh₃)₄(116 mg, 0.1 mmol)、Na₂CO₃(636 mg, 6.0 mmol)、甲苯(4 mL)、H₂O(4 mL)及乙醇(1 mL)。用氮氣對反應混合物鼓泡2分鐘且在80℃下攪拌10小時。冷卻至室溫後，蒸發溶劑且將殘餘物再溶解於水(5 mL)中並以乙酸乙酯(5 mL×3)萃取。經Na₂SO₄乾燥所合併之有機相且濃縮。藉由矽膠急驟層析(以含於己烷中之15%乙酸乙酯溶離)純化殘餘物，得到2-(4-(2-溴吡啉-4-基)苯基)乙酸乙酯**203-3**。MS *m/z* 320.1 (M+1)。

步驟2：向密封管中添加2-(4-(2-溴吡啉-4-基)苯基)乙酸乙酯**203-3**(440 mg, 1.37 mmol)、2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(1.7 mL, 13.7 mmol)、Cu(1.3 g, 20.6 mmol)及DMF(5

mL)。用氮氣對反應混合物鼓泡1分鐘且在80℃下攪拌1小時。冷卻至室溫後，經矽藻土層過濾混合物且濃縮。藉由矽膠急驟層析(以含於己烷中之20%乙酸乙酯溶離)純化殘餘物得到2-(4-(4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)吡啶-2-基)-2,2-二氟乙酸乙酯**203-4**。MS m/z 364.2 (M+1)。

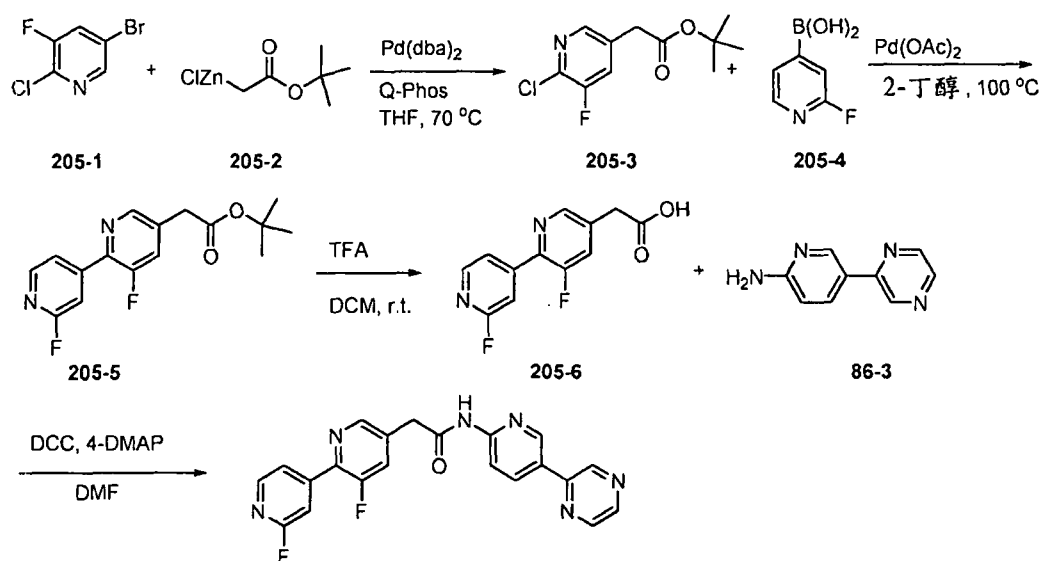
步驟3：將2-(4-(4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)吡啶-2-基)-2,2-二氟乙酸乙酯**203-4**(476 mg, 1.3 mmol)溶解於5 mL MeOH及2 mL 2 N LiOH中。在55℃下攪拌反應混合物12小時。冷卻至室溫後，將混合物再溶解於5 mL DMF及1.5 mL濃HCl中。在130℃下攪拌溶液3小時。冷卻至室溫後，將溶液傾入5 mL水中且以乙酸乙酯(5 mL×3)萃取。經Na₂SO₄乾燥所合併之有機相且濃縮。藉由矽膠急驟層析(以含於CH₂Cl₂中之5% MeOH溶離)純化殘餘物，得到2-(4-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)苯基)乙酸**203-5**。MS m/z 264.1 (M+1)。

步驟4：在室溫下攪拌2-(4-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)苯基)乙酸**203-5**(70 mg, 0.27 mmol)、5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-胺(55 mg, 0.32 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(139 μ L, 0.80 mmol)及六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鏽(152 mg, 0.40 mmol)於DMF(2mL)中之混合物隔夜。藉由旋轉蒸發移除溶劑。藉由逆相HPLC純化粗產物得到2-(4-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)苯基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺**203**。MS m/z 418.2 (M+1); ¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ 8.99 (d, 1H), 8.90 (dd, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.63

(dd, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.40-8.33 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.50-7.49 (m, 2H), 6.70 (t, 1H), 3.87 (s, 2H)。

實例 49

2-(2',3'-二氟-2,4'-聯吡啶-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺 (205)



化合物 205

步驟 1：在密封管中，在 70°C、氫氣下攪拌 5-溴-2-氯-3-氟吡啶 **205-1** (631 mg, 3 mmol)、含於乙醚中之 0.5 M 氯化 (2-第三丁氧基-2-側氧基乙基) 鋅 (II) **205-2** (6.6 mL, 3.3 mmol)、Pd(dba)₂ (87 mg, 0.15 mmol)、1,2,3,4,5-五苯基-1'-(二-第三丁基膦基)二茂鐵 (Q-phos, 107 mg, 0.15 mmol) 及 THF (12 mL) 之混合物 18 小時。冷卻至室溫後，蒸發溶劑且將殘餘物再溶解於乙酸乙酯中，以水及鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且藉由旋轉蒸發濃縮至乾。藉由矽膠急驟層析 (以含於己烷中之 30% 乙酸乙酯溶離) 純化粗產物，得到呈

棕色油狀之2-(6-氯-5-氟吡啶-3-基)乙酸第三丁酯 **205-3**。

MS m/z 246.1 (M+1)。

步驟2：在氫氣下向含有2-(6-氯-5-氟吡啶-3-基)乙酸第三丁酯 **205-3** (370 mg, 1.5 mmol)、2-氟吡啶-4-基酮酸 **205-4** (318 mg, 2.25 mmol)、Pd(OAc)₂ (17 mg, 0.075 mmol)、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯 (62 mg, 0.15 mmol)、K₃PO₄ (800 mg, 9 mmol)之燒瓶中添加2-丁醇 (1.5 mL)。在100°C下攪拌反應混合物10小時。冷卻至室溫後，將混合物以乙酸乙酯稀釋，以水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且藉由旋轉蒸發濃縮至乾。藉由矽膠急驟層析(以含於二氯甲烷中之20%乙酸乙酯溶離)純化粗產物，得到呈黃色油狀之2-(2',3-二氟-2,4'-聯吡啶-5-基)乙酸第三丁酯 **205-5**。MS m/z 307.1 (M+1)。

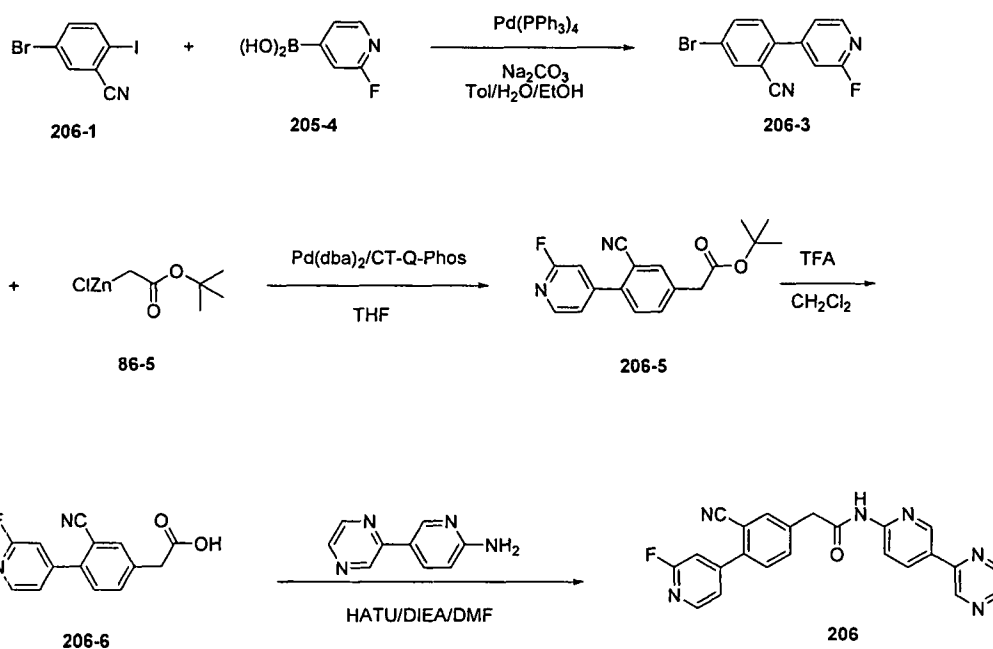
步驟3：在室溫下攪拌2-(2',3-二氟-2,4'-聯吡啶-5-基)乙酸第三丁酯 **205-5** (248 mg, 0.81 mmol)及TFA (0.8 mL)於DCM (0.8 mL)中之混合物3小時。藉由Na₂CO₃調節溶液至pH為約12且以二氯甲烷萃取。藉由1 N HCl水溶液酸化水相至pH 3且攪拌15分鐘。蒸發溶劑且殘餘固體以含於乙酸乙酯中之20%甲醇萃取且過濾移除不溶物。藉由旋轉蒸發濃縮濾液至乾，得到2-(2',3-二氟-2,4'-聯吡啶-5-基)乙酸 **205-6**，其係直接用於下一步驟。MS m/z 251.1 (M+1)。

步驟4：在室溫下攪拌2-(2',3-二氟-2,4'-聯吡啶-5-基)乙酸 **205-6** (50 mg, 0.2 mmol)、5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-胺 **86-3** (34 mg, 0.2 mmol)、1,3-二環己基碳化二亞胺 (50 mg, 0.24

mmol)及4-(二甲基氨基)吡啶(4 mg, 0.04 mmol)於DMF(0.9 mL)中之混合物10小時。過濾粗產物且直接對濾液進行逆相HPLC, 得到呈白色固體狀之2-(2',3-二氟-2,4'-聯吡啶-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺**205**。MS m/z 405.2 (M+1); ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 11.16 (s, 1H), 9.31 (d, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.72 (dd, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.61-8.60 (m, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.01 (s, 2H)。

實例 50

N-(5-(4-乙醯基吡嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(3-氟基-4-(2-氟吡啶-4-基)苯基)乙醯胺(206)



步驟1：向密封管中添加5-溴-2-碘苯甲腈**206-1**(500 mg, 1.6 mmol)、2-氟吡啶-4-基醯酸**205-4**(229 mg, 1.6 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (94 mg, 0.08 mmol)、 Na_2CO_3 (516 mg, 4.9 mmol)、甲苯(2 mL)、 H_2O (2 mL)及乙醇(0.5 mL)。在 120°C

下攪拌反應混合物隔夜。冷卻至室溫後，蒸發溶劑且將殘餘物再溶解於水(5 mL)中且以乙酸乙酯(8 mL×3)萃取。經Na₂SO₄乾燥所合併之有機相且濃縮。藉由矽膠急驟層析(以含於己烷中之15%乙酸乙酯溶離)純化殘餘物，得到5-溴-2-(2-氟吡啶-4-基)苯甲腈**206-3**。MS *m/z* 277.1 (M+1)。

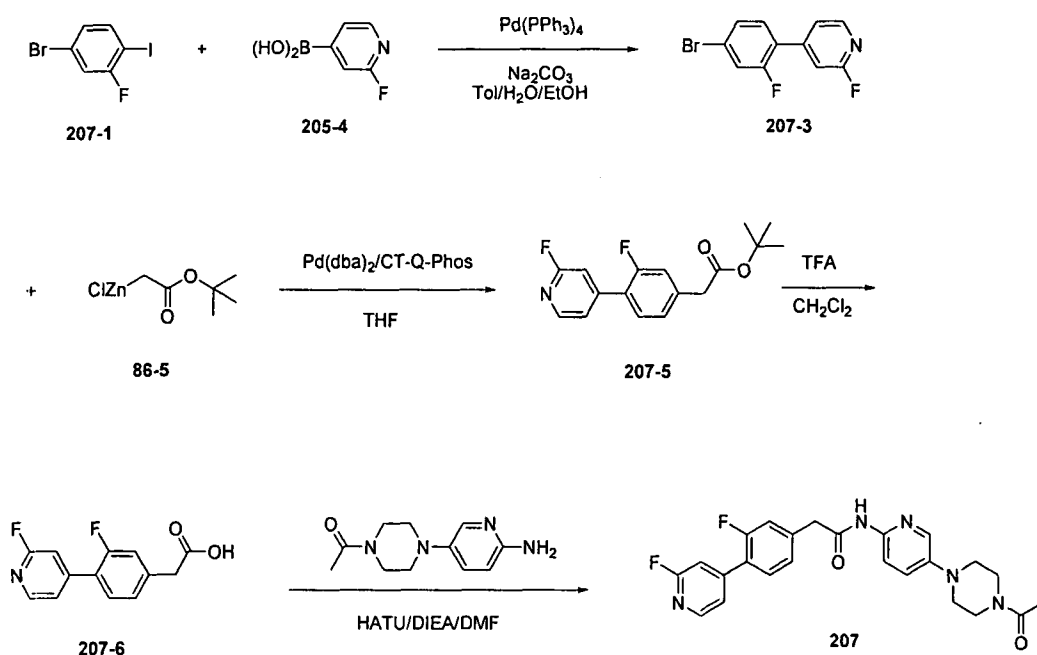
步驟2：向密封管中添加5-溴-2-(2-氟吡啶-4-基)苯甲腈**206-3**(42 mg, 0.16 mmol)、含於乙醚中之0.5 M氯化(2-第三丁氧基-2-側氧基乙基)鋅(II)**86-5**(0.46 mL, 0.23 mmol)、Pd(dba)₂(4.4 mg, 0.008 mmol)、Q-phos(10.8 mg, 0.015 mmol)及THF(1 mL)。用氮氣對反應混合物鼓泡1分鐘且在100°C下攪拌1小時。冷卻至室溫後，蒸發所有溶劑且將殘餘物再溶解於乙酸乙酯中，以水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且藉由旋轉蒸發濃縮至乾。藉由矽膠急驟層析(以含於己烷中之20%乙酸乙酯溶離)純化粗產物，得到2-(3-氟基-4-(2-氟吡啶-4-基)苯基)乙酸第三丁酯**206-5**。MS *m/z* 313.2 (M+1)。

步驟3：在室溫下攪拌2-(3-氟基-4-(2-氟吡啶-4-基)苯基)乙酸第三丁酯**206-5**(35 mg, 0.11 mmol)及TFA(0.5 mL)於DCM(3 mL)中之混合物5小時。在高真空下將溶劑蒸乾。將粗產物2-(3-氟基-4-(2-氟吡啶-4-基)苯基)乙酸**206-6**溶解於DMF(2 mL)中。向溶液中添加5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-胺(23 mg, 0.13 mmol)及DIEA(98 µL, 0.56 mmol)且隨後添加六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂(64 mg, 0.17 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。藉由旋轉蒸

發移除溶劑。藉由逆相HPLC純化粗產物得到N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(3-氟基-4-(2-氟吡啶-4-基)苯基)乙醯胺 **206**。MS m/z 411.2 (M+1); ^1H NMR 400 MHz (MeOD) δ 9.09 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.52 (dt, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.93 (s, 2H)。

實例 51

N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(3-氟-4-(2-氟吡啶-4-基)苯基)乙醯胺 (**207**)



步驟1：向密封管中添加4-溴-2-氟-1-碘苯 **207-1** (600 mg, 2.0 mmol)、2-氟吡啶-4-基醯酸 **205-4** (282 mg, 2.0 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (116 mg, 0.1 mmol)、 Na_2CO_3 (636 mg, 6.0 mmol)、甲苯 (2 mL)、 H_2O (2 mL) 及乙醇 (0.5 mL)。在 120°C 下攪拌反應混合物隔夜。冷卻至室溫後，蒸發溶劑且將殘

餘物再溶解於水(5 mL)中且以乙酸乙酯(8 mL×3)萃取。經Na₂SO₄乾燥所合併之有機相且濃縮。藉由矽膠急驟層析(以含於己烷中之15%乙酸乙酯溶離)純化殘餘物，得到4-(4-溴-2-氟苯基)-2-氟吡啶**207-3**。MS *m/z* 270.1 (M+1)。

步驟2：向密封管中添加4-(4-溴-2-氟苯基)-2-氟吡啶**207-3**(210 mg, 0.76 mmol)、含於乙醚中之0.5 M氯化(2-第三丁氧基-2-側氧基乙基)鋅(II)**86-5**(2.3 mL, 1.14 mmol)、Pd(dba)₂(22 mg, 0.04 mmol)、Q-phos(54 mg, 0.07 mmol)及THF(5 mL)。用氮氣對反應混合物鼓泡1分鐘且在100℃下攪拌1小時。冷卻至室溫後，蒸發所有溶劑且將殘餘物再溶解於乙酸乙酯中，以水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且藉由旋轉蒸發濃縮至乾。藉由矽膠急驟層析(以含於己烷中之20%乙酸乙酯溶離)純化粗產物，得到2-(3-氟-4-(2-氟吡啶-4-基)苯基)乙酸第三丁酯**207-5**。MS *m/z* 306.2 (M+1)。

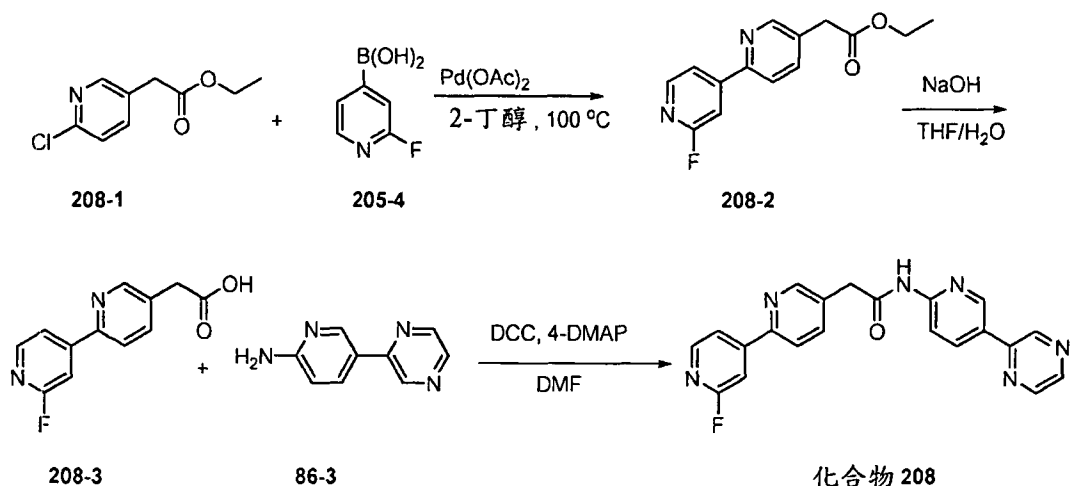
步驟3：在室溫下攪拌2-(3-氟-4-(2-氟吡啶-4-基)苯基)乙酸第三丁酯**207-5**(100 mg, 0.33 mmol)及TFA(0.5 mL)於DCM(3 mL)中之混合物5小時。在高真空下將溶劑蒸乾。將粗產物2-(3-氟-4-(2-氟吡啶-4-基)苯基)乙酸**207-6**(50 mg, 0.20 mmol)溶解於DMF(2 mL)中，向溶液中添加1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酮(53 mg, 0.24 mmol)及DIEA(174 μL, 1.0 mmol)且隨後添加六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基銲(114 mg, 0.30 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。藉由旋轉蒸發移除溶劑。藉由逆相HPLC純化粗產物得到N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-

基)-2-(3-氟-4-(2-氟吡啶-4-基)苯基)乙醯胺 **207**。MS m/z 452.2 ($M+1$); ^1H NMR 400 MHz (MeOD) δ 8.21 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.30-7.21 (m, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.14 (t, 2H), 3.09 (t, 2H, $J=5.2$ Hz), 2.09 (s, 3H)。

實例 52

2-(2'-氟-2,4'-聯吡啶-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)

乙醯胺 (**208**)



步驟 1：在氬氣下，向含有 2-(6-氯吡啶-3-基)乙酸乙酯 **208-1** (300 mg, 1.5 mmol)、2-氟吡啶-4-基硼酸 **205-4** (318 mg, 2.25 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (17 mg, 0.075 mmol)、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯 (62 mg, 0.15 mmol)、 K_3PO_4 (800 mg, 9 mmol) 之燒瓶中添加 2-丁醇 (1.5 mL)。在 100°C 下攪拌反應混合物 10 小時。冷卻至室溫後，將混合物以乙酸乙酯稀釋，以水及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且藉由旋轉蒸發濃縮至乾。藉由矽膠急驟層析 (以含於二氯甲

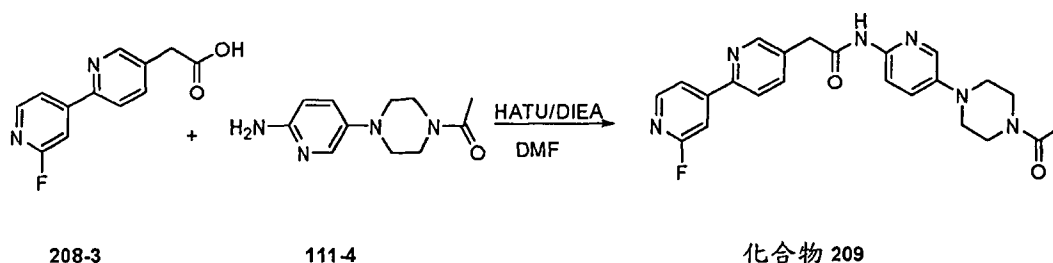
烷中之40%乙酸乙酯溶離)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之2-(2'-氟-2,4'-聯吡啶-5-基)乙酸乙酯**208-2**。MS m/z 261.1 (M+1)。

步驟2：在65°C下攪拌2-(2'-氟-2,4'-聯吡啶-5-基)乙酸乙酯**208-2**(93 mg, 0.36 mmol)及NaOH(57 mg, 1.43 mmol)於THF(0.5 mL)及水(0.5 mL)中之混合物3小時。冷卻至室溫後，以3 N HCl水溶液處理混合物以調節pH為約3且隨後攪拌15分鐘。將所得溶液蒸乾且殘餘固體以含於乙酸乙酯中之20%甲醇萃取。濃縮有機部分得到呈灰白色固體狀之2-(2'-氟-2,4'-聯吡啶-5-基)乙酸**208-3**。MS m/z 233.1(M+1)。

步驟3：在室溫下攪拌2-(2'-氟-2,4'-聯吡啶-5-基)乙酸**208-3**(42 mg, 0.18 mmol)、5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-胺**86-3**(31 mg, 0.18 mmol)、1,3-二環己基碳化二亞胺(45 mg, 0.22 mmol)及4-(二甲基胺基)吡啶(4 mg, 0.036 mmol)於DMF(0.9 mL)中之混合物10小時。過濾粗產物且藉由逆相HPLC純化濾液，得到呈白色固體狀之2-(2'-氟-2,4'-聯吡啶-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺**208**。MS m/z 387.1 (M+1); ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 11.14 (s, 1H), 9.31 (d, 1H), 9.11 (d, 1H), 8.73-8.71 (m, 2H), 8.62 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.23-8.17 (m, 2H), 8.06-8.02 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 3.94 (s, 2H)。

實例 53

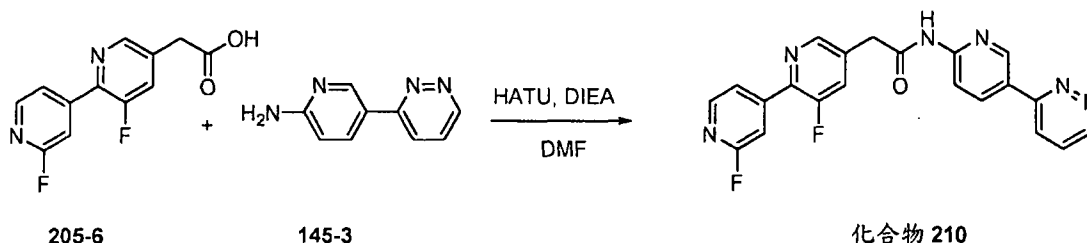
N-(5-(4-乙醯基吡嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(2'-氟-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺(**209**)



步驟 1：向 2-(2'-氟-2,4'-聯吡啶-5-基)乙酸 208-3 (42 mg, 0.18 mmol)、1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酮 111-4 (40 mg, 0.18 mmol)、六氟磷酸 *o*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基鏽 (HATU, 68 mg, 0.18 mmol) 之混合物中添加 DMF (1 mL) 及二異丙基乙胺 (DIEA, 0.15 mL, 0.9 mmol) 且在室溫下攪拌混合物隔夜。直接對粗產物 (澄清的 DMF 溶液) 進行逆相 HPLC，得到呈白色固體狀之 *N*-(5-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(2'-氟-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺 209。MS m/z 435.2 ($M+1$); ^1H NMR 400 MHz ($\text{DMSO-}d_6$) δ 10.65 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.05-8.02 (m, 2H), 7.94-7.90 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.42 (dd, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.57-3.54 (m, 4H), 3.15-3.13 (m, 2H), 3.09-3.06 (m, 2H), 2.03 (s, 3H)。

實例 54

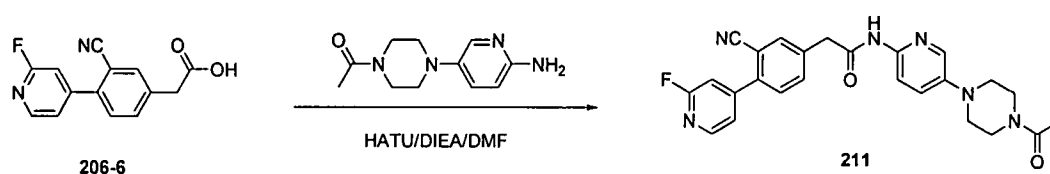
2-(2',3-二氟-2,4'-聯吡啶-5-基)-*N*-(5-(噻嗪-3-基)吡啶-2-基)乙醯胺 (210)



步驟1：向2-(2',3-二氟-2,4'-聯吡啶-5-基)乙酸205-6(25 mg, 0.1 mmol)、5-(噻嗪-3-基)吡啶-2-胺145-3(17 mg, 0.1 mmol)、六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎔(HATU, 38 mg, 0.1 mmol)之混合物中添加DMF(0.5 mL)及二異丙基乙胺(DIEA, 0.05 mL, 0.3 mmol)且在室溫下攪拌混合物隔夜。直接藉由逆相HPLC純化粗DMF溶液，得到呈白色固體狀之2-(2',3-二氟-2,4'-聯吡啶-5-基)-N-(5-(噻嗪-3-基)吡啶-2-基)乙醯胺**210**。MS m/z 405.1 (M+1); ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 11.18 (s, 1H), 9.23 (d, 1H), 9.14 (d, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.56 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.91-7.86 (m, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.02 (s, 2H)。

實例 55

N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(3-氟基-4-(2-氟吡啶-4-基)苯基)乙醯胺(**211**)

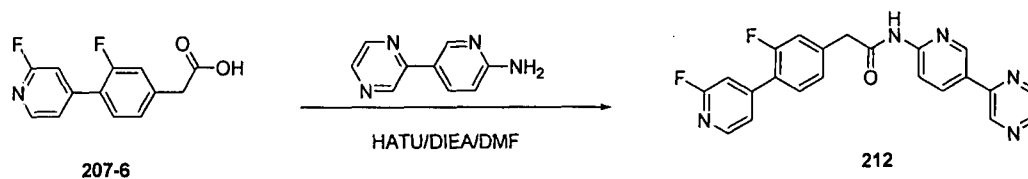


步驟1：將2-(3-氟基-4-(2-氟吡啶-4-基)苯基)乙酸**206-6**(50 mg, 0.20 mmol)溶解於DMF(2 mL)中。向溶液中添加1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酮(52 mg, 0.23 mmol)及DIEA(170 μL , 0.98 mmol)且隨後添加六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎔(111 mg, 0.29 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。藉由旋轉蒸發移除溶劑。藉由

逆相 HPLC 純化粗產物，得到 N-(5-(4-乙醯基吡嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(3-氟-4-(2-氟吡啶-4-基)苯基)乙醯胺 **211**。
 MS m/z 459.2 (M+1); ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 10.64 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.62 (dt, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (dd, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.59-3.54 (m, 4H), 3.15 (t, 2H), 3.08 (t, 2H), 2.04 (s, 3H)。

實例 56

2-(3-氟-4-(2-氟吡啶-4-基)苯基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺 (**212**)

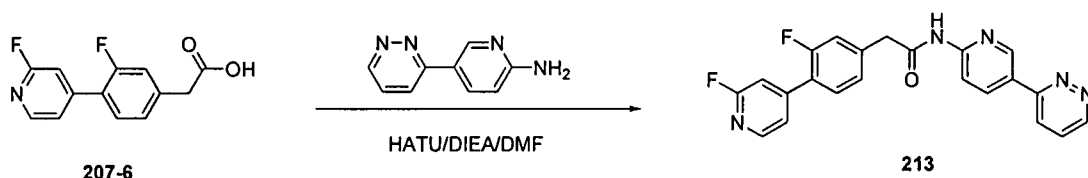


步驟 1：將 2-(3-氟-4-(2-氟吡啶-4-基)苯基)乙酸 **207-6** (50 mg, 0.20 mmol) 溶解於 DMF (2 mL) 中，向溶液中添加 5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-胺 (41 mg, 0.24 mmol) 及 DIEA (174 μL , 1.0 mmol) 且隨後添加六氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂 (114 mg, 0.30 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。藉由旋轉蒸發移除溶劑。藉由逆相 HPLC 純化粗產物得到 2-(3-氟-4-(2-氟吡啶-4-基)苯基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺 **212**。MS m/z 404.1 (M+1); ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 11.10 (s, 1H), 9.31 (d, 1H), 9.11 (dd, 1H), 8.73-8.71 (m, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.70-7.52 (m, 2H), 7.43-7.34 (m,

3H), 3.89 (s, 2H)。

實例 57

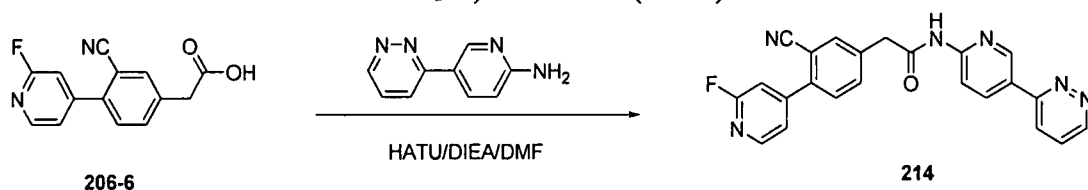
2-(3-氟-4-(2-氟吡啶-4-基)苯基)-N-(5-(噻嗪-3-基)吡啶-2-基)乙醯胺 (213)



步驟 1：將 2-(3-氟-4-(2-氟吡啶-4-基)苯基)乙酸 **207-6** (37 mg, 0.15 mmol) 溶解於 DMF (2 mL) 中，向溶液中添加 5-(噻嗪-3-基)吡啶-2-胺 (31 mg, 0.18 mmol) 及 DIEA (131 μ L, 0.75 mmol) 且隨後添加六氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂 (86 mg, 0.23 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。藉由旋轉蒸發移除溶劑。藉由逆相 HPLC 純化粗產物得到 2-(3-氟-4-(2-氟吡啶-4-基)苯基)-N-(5-(噻嗪-3-基)吡啶-2-基)乙醯胺 **213**。MS m/z 404.2 ($M+1$); ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 11.11 (s, 1H), 9.22 (dd, 1H), 9.13 (dd, 1H), 8.55 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.44-7.35 (m, 3H), 3.90 (s, 2H)。

實例 58

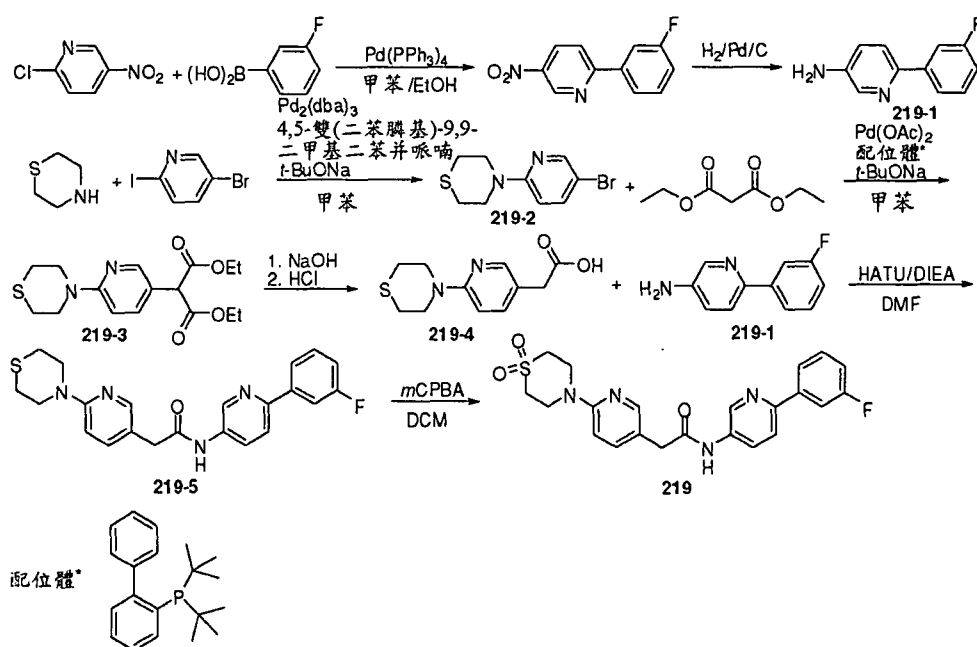
2-(3-氟基-4-(2-氟吡啶-4-基)苯基)-N-(5-(噻嗪-3-基)吡啶-2-基)乙醯胺 (214)



步驟1：將2-(3-氟基-4-(2-氟吡啶-4-基)苯基)乙酸**206-6**(38 mg, 0.15 mmol)溶解於DMF(2 mL)中，向溶液中添加5-(噻嗪-3-基)吡啶-2-胺(31 mg, 0.18 mmol)及DIEA(131 μ L, 0.75 mmol)且隨後添加六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鏽(86 mg, 0.23 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。藉由旋轉蒸發移除溶劑。藉由逆相HPLC純化粗產物得到2-(3-氟基-4-(2-氟吡啶-4-基)苯基)-N-(5-(噻嗪-3-基)吡啶-2-基)乙醯胺**214**。MS m/z 411.2 (M+1); ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 11.14 (s, 1H), 9.23 (dd, 1H), 9.13 (d, 1H), 8.56 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.30 (dd, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.86-7.78 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.63(dt, 1H), 7.50 (s, 1H), 3.97 (s, 2H)。

實例59

N-(6-(3-氟苯基)吡啶-3-基)-2-(S,S-二側氧基-6-硫代N-嗎啉基吡啶-3-基)乙醯胺(219)



步驟1：向圓底燒瓶中添加2-氯-5-硝基吡啶(3.2 g, 20 mmol)、(3-氟苯基)硼酸(2.8 g, 20 mmol)、Pd(PPh₃)₄(0.46 g, 0.4 mmol)、甲苯(60 mL)、乙醇(20 mL)及Na₂CO₃(2 M, 20 mL)。用氮氣對反應混合物鼓泡2分鐘且在110°C下回流加熱2小時。冷卻至室溫後，以乙酸乙酯(500 mL)稀釋反應混合物且以飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機相且藉由旋轉蒸發濃縮至乾。藉由矽膠急驟層析(以含於己烷中之50%至100%乙酸乙酯溶離)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之2-(3-氟苯基)-5-硝基吡啶。MS *m/z* 219.1 (M+1)。

步驟2：向圓底燒瓶中添加2-(3-氟苯基)-5-硝基吡啶(3.8 g, 17 mmol)、Pd/C(0.5 g)及甲醇(100 mL)。藉由附接氫氣球而在氫氣氛圍下攪拌反應物4小時。以氮氣沖洗反應物且藉由過濾移除固體。藉由旋轉蒸發移除溶劑，得到呈棕色固體狀之6-(3-氟苯基)吡啶-3-胺219-1。MS *m/z* 189.1 (M+1)。

步驟3：在98°C、氫氣下，攪拌硫代嗎啉(1.03 g, 10.0 mmol)、5-溴-2-碘吡啶(3.69 g, 13 mmol)、Pd₂(dba)₃(200 mg, 0.2 mmol)、4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃(510 mg, 0.6 mmol)及*t*-BuONa(1.44 g, 15 mmol)於甲苯(50 mL)中之混合物3小時。冷卻至室溫後，經矽藻土過濾混合物且以乙酸乙酯洗滌。蒸發濾液且以含於己烷中之0-5%乙酸乙酯作為溶離劑對殘餘物進行矽膠管柱層析，得到呈固體狀之4-(5-溴吡啶-2-基)硫代嗎啉219-2。

步驟4：在98℃、氬氣下，攪拌4-(5-溴吡啶-2-基)硫代嗎啉219-2(2.37 g, 9.15 mmol)、丙二酸二乙酯(2.04 g, 12.8 mmol)、Pd(OAc)₂(102 mg, 0.46 mmol)、聯苯-2-基-二-第三丁基膦(270 mg, 0.9 mmol)及*t*-BuONa(1.76 g, 18.3 mmol)於甲苯(45 mL)中之混合物1小時。冷卻至室溫後，經矽藻土過濾混合物且以乙酸乙酯洗滌。蒸發濾液且對殘餘物進行矽膠管柱層析，得到2-(6-硫代N-嗎啉基吡啶-3-基)丙二酸二乙酯219-3。

步驟5：將2-(6-硫代N-嗎啉基吡啶-3-基)丙二酸酯219-3(564 mg, 1.67 mmol)與NaOH(334 mg, 8.35 mmol)於二噁烷(5 mL)及水(5 mL)中攪拌4小時。添加HCl溶液以調節pH為約1且在88℃下加熱反應混合物1小時。接著使用Na₂CO₃調節pH至約4，隨後蒸發溶劑。以乙酸乙酯萃取殘餘物且經Na₂SO₄乾燥有機萃取物並藉由旋轉蒸發濃縮。利用逆相HPLC進行純化，產生2-(6-硫代N-嗎啉基吡啶-3-基)乙酸219-4。

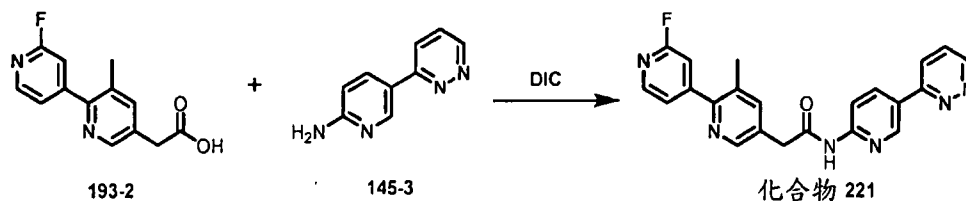
步驟6：在室溫下攪拌2-(6-硫代N-嗎啉基吡啶-3-基)乙酸219-4(92 mg, 0.39 mmol)、6-(3-氟苯基)吡啶-3-胺219-1(73 mg, 0.39 mmol)、HATU(162 mg, 0.43 mmol)及DIEA(104 µl, 0.6 mmol)於DMF(1.0 mL)中之混合物隔夜。接著將其再分配於水(30 mL)與乙酸乙酯(40 mL)之間。經Na₂SO₄乾燥有機相且藉由旋轉蒸發濃縮。利用矽膠管柱層析(以1:10至2:1之乙酸乙酯/己烷作為溶離劑)得到呈固體狀之N-(6-(3-氟苯基)吡啶-3-基)-2-(6-硫代N-嗎啉基吡啶-3-

基)乙醯胺 219-5。

步驟 7：在 0℃ 下、以含於 DCM(2 mL) 中之 mCPBA 處理 N-(6-(3-氟苯基)吡啶-3-基)-2-(6-硫代 N-嗎啉基吡啶-3-基)乙醯胺 219-5(114 mg, 0.28 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。以乙酸乙酯(30 mL)稀釋混合物，以 5% Na₂CO₃ 溶液洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且藉由旋轉蒸發濃縮。對殘餘物進行逆相 HPLC 純化且得到呈固體狀之 N-(6-(3-氟苯基)吡啶-3-基)-2-(S,S-二側氧基-6-硫代 N-嗎啉基吡啶-3-基)乙醯胺 219。MS *m/z* 396.3 (M+1); ¹H NMR 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ 10.53 (s, 1 H), 8.82 (d, 1 H), 8.16 (dd, 1 H), 8.11 (d, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 7.92~7.80 (m, 2 H), 7.60 (dd, 1 H), 7.50 (m, 1 H), 7.22 (m, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 4.06~4.01 (m, 4 H), 3.61 (s, 2 H), 3.10~3.05 (m, 4 H)。

實例 60

2-(2'-氟-3-甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)-N-(5-(噻嗪-3-基)吡啶-2-基)乙醯胺 (221)

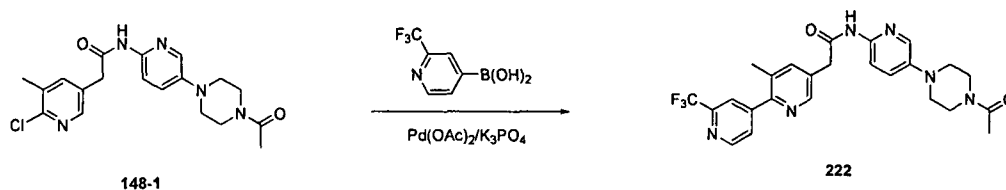


在室溫下，向 2-(2'-氟-3-甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)乙酸 193-2(25 mg, 0.1 mmol) 及 5-(噻嗪-3-基)吡啶-2-胺 145-3(17 mg, 0.1 mmol) 於 DCM(1 mL) 中之混合物中添加 N,N'-二異丙基碳化二亞胺(22 μL, 0.15 mmol)。在室溫下攪拌混合物 24 小時。藉由旋轉蒸發移除溶劑且將殘餘物溶解於 DMSO

中且隨後藉由逆相HPLC純化，得到呈白色固體狀之2-(2'-
 氟-3-甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)
 乙醯胺 **221**。MS m/z 401.1 (M+1); ^1H NMR 400 MHz
 (DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H), 9.17 (dd, 1H), 9.07 (d, 1H), 8.51
 (dd, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.18 (d,
 1H), 7.76 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.31 (s, 1H),
 3.83 (s, 2H), 2.31 (s, 3H)。

實例 61

N-(5-(4-乙醯基吡嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(3-甲基-2'-(三
 氟甲基)-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺 (**222**)

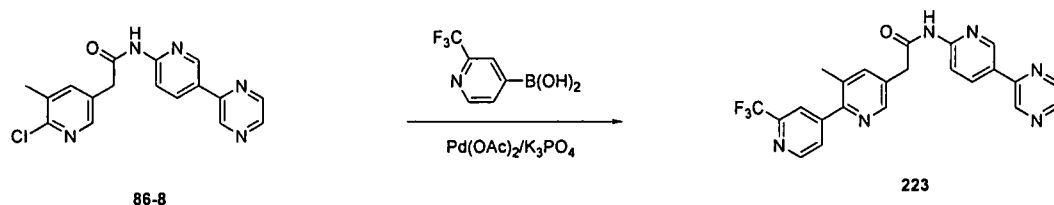


向密封管中添加N-(5-(4-乙醯基吡嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-
 (6-氯-5-甲基吡啶-3-基)乙醯胺 **148-1** (123 mg, 0.32 mmol)、
 2-(三氟甲基)吡啶-4-基硼酸 (61 mg, 0.32 mmol)、
 Pd(OAc)_2 (3.6 mg, 0.016 mmol)、2,6-二甲氧基-1,1'-聯苯-2-
 基)二環己基膦 (13.0 mg, 0.032 mmol) 及 K_3PO_4 (202 mg,
 0.95 mmol)。接著以氮氣淨化該管及其內含物。脫氣後添
 加甲苯 (1.0 mL)，在 120°C 下攪拌混合物隔夜。冷卻至室溫
 後，將混合物傾入水中且以乙酸乙酯 (8 mL $\times$ 3) 萃取。經
 Na_2SO_4 乾燥所合併之有機相且濃縮。藉由逆相HPLC純化
 殘餘物得到N-(5-(4-乙醯基吡嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(3-甲
 基-2'-(三氟甲基)-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺 **222**。MS m/z

498.8 (M+1); ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 8.81 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68-7.64 (m, 2H), 7.30 (dd, 1H), 3.80-3.75 (m, 4H), 3.63 (t, 2H), 3.14 (t, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

實例 62

2-(3-甲基-2'-(三氟甲基)-2,4'-聯吡啶-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺 (223)

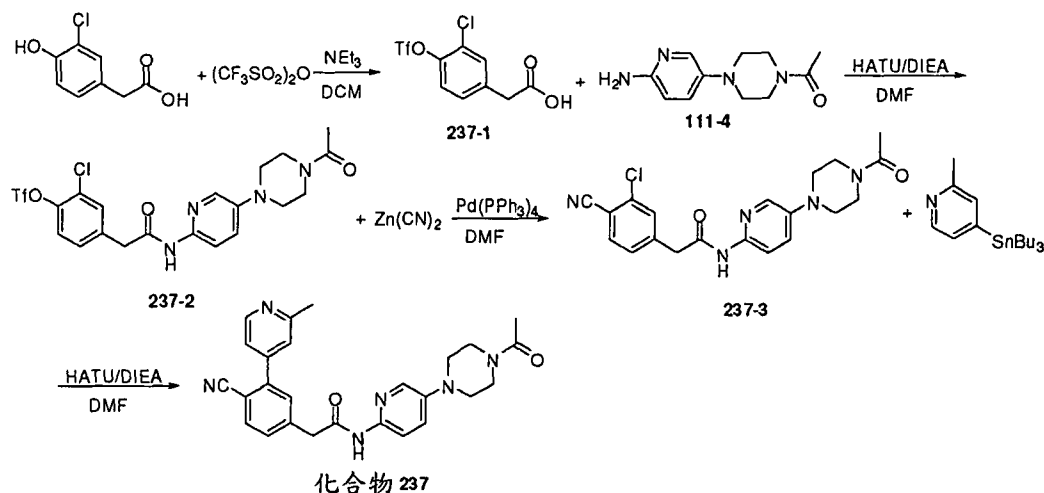


向密封管中添加 2-(6-氯-5-甲基吡啶-3-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺 86-8 (85 mg, 0.25 mmol)、2-(三氟甲基)吡啶-4-基硼酸 (48 mg, 0.25 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2.8 mg, 0.013 mmol)、2,6-二甲氧基-1,1'-聯苯-2-基)二環己基膦 (10.2 mg, 0.025 mmol) 及 K_3PO_4 (159 mg, 0.75 mmol)。接著以氮氣淨化該管及其內含物。脫氣後添加甲苯 (1.0 mL)，在 100°C 下攪拌混合物 2 小時。冷卻至室溫後，將混合物傾入水中且以乙酸乙酯 (8 mL $\times$ 3) 萃取。經 Na_2SO_4 乾燥所合併之有機相且濃縮。藉由逆相 HPLC 純化殘餘物得到 2-(3-甲基-2'-(三氟甲基)-2,4'-聯吡啶-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺 223。MS m/z 450.8 (M+1); ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 9.01 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (dd, 1H), 8.56-8.51 (m, 2H), 8.37 (s, 2H), 7.89 (s,

1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.40 (s, 3H)。

實例 63

N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-氯基-3-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺(237)



步驟 1：向 2-(3-氯-4-羥基苯基)乙酸 (560 mg, 3.00 mmol)、三氟甲烷磺酸酐 (888 mg, 3.15 mmol) 於 DCM (30 mL) 中之混合物中添加三乙胺 (1.1 ml, 8.06 mmol) 且在室溫下攪拌混合物 2 小時。接著將其以 HCl 溶液 (1 N, 30 ml $\times$ 2) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且藉由旋轉蒸發濃縮，得到 2-(3-氯-4-(三氟甲基磺醯氧基)苯基)乙酸 237-1 (749 mg, 粗產物)，其無需進一步純化即可直接用於反應。

步驟 2：在室溫下攪拌 2-(3-氯-4-(三氟甲基磺醯氧基)苯基)乙酸 237-1、1-(4-(6-胺基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酮 111-4 (112 mg, 0.51 mmol)、HATU (232 mg, 0.61 mmol) 及 DIEA (0.26 ml, 1.49 mmol) 於 DMF (2.0 mL) 中之溶液隔夜。直接對溶液進行逆相 HPLC，得到三氟甲磺酸 4-(2-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-2-側氧基乙基)-2-氯苯酯

237-2。

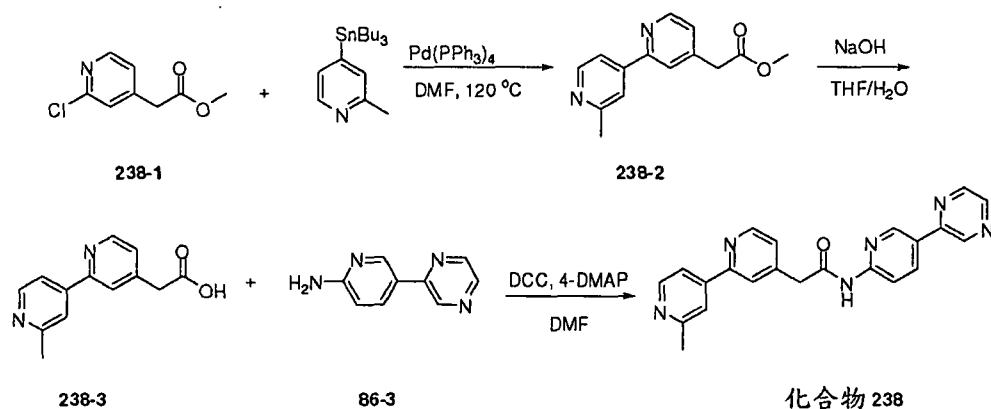
步驟3：在80℃、氬氣下，攪拌三氟甲磺酸4-(2-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-2-側氧基乙基)-2-氯苯酯237-2(65 mg, 0.125 mmol)、Zn(CN)₂(30 mg, 0.255 mmol)、Pd(PPh₃)₄(14 mg, 0.012 mmol)於DMF(0.6 mL)中之混合物96小時。冷卻至室溫後，經矽藻土過濾，以乙酸乙酯洗滌且藉由蒸發溶劑濃縮。對殘餘物進行逆相HPLC純化，得到呈固體狀之N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(3-氯-4-氟基苯基)乙醯胺237-3。

步驟4：在118℃、氬氣下，攪拌呈固體狀之N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(3-氯-4-氟基苯基)乙醯胺237-3(17 mg, 0.043 mmol)、2-甲基-4-(三丁基錫烷基)吡啶(24.5 mg, 0.064 mmol)、Pd(PPh₃)₄(5 mg, 0.0043 mmol)於DMF(0.6 mL)中之混合物隔夜。冷卻至室溫後，經矽藻土過濾同時以乙酸乙酯(30 mL)洗滌且稀釋。接著以水(40 mL)洗滌且以0.5 N HCl(30 mL)萃取。用Na₂CO₃處理水性萃取液以將pH調節至約9之後，以乙酸乙酯(30 mL×2)萃取乙酸乙酯。經Na₂SO₄乾燥所合併之有機相，藉由旋轉蒸發濃縮且以含於乙酸乙酯(0至5%)中之MeOH作為溶離劑對殘餘物進行矽膠管柱層析，得到呈固體狀之N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-氟基-3-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺237。MS *m/z* 455.2 (M+1); ¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ 8.62 (d, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 8.02 (bs, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.79 (d, 1 H), 7.53~7.47 (m, 2 H), 7.34 (bs, 1 H), 7.31~7.26

(m, 2 H), 3.82 (s, 2 H), 3.80~3.75 (m, 2 H), 3.65~3.60 (m, 2 H), 3.16~3.08 (m, 4 H), 2.64 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H)。

實例 64

2-(2'-甲基-2,4'-聯吡啶-4-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺 (238)



步驟 1：在氬氣下，向含有 2-(2-氯吡啶-4-基)乙酸甲酯 **238-1** (1.00 g, 5.38 mmol)、2-甲基-4-(三丁基錫烷基)吡啶 (2.06 g, 5.38 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (594 mg, 0.54 mmol) 之燒瓶中添加 DMF (15 mL)。在 120°C 下攪拌反應混合物 10 小時。冷卻至室溫後，以乙酸乙酯稀釋混合物，以水及鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且藉由旋轉蒸發濃縮至乾。藉由矽膠急驟層析 (以含於二氯甲烷中之 5% 甲醇溶離) 純化粗產物，得到呈暗橙色油狀之 2-(2'-甲基-2,4'-聯吡啶-4-基)乙酸甲酯 **238-2**。MS *m/z* 243.1 (M+1)。

步驟 2：在 80°C 下攪拌 2-(2'-甲基-2,4'-聯吡啶-4-基)乙酸甲酯 **238-2** (621 mg, 2.56 mmol) 及 NaOH (409 mg, 10.24 mmol) 於 1,4-二噁烷 (6 mL) 及水 (6 mL) 中之混合物 3 小時。冷卻至室溫後，以 3 N HCl 水溶液處理混合物以調節 pH 至

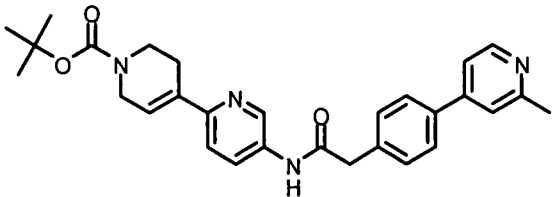
約4，且隨後攪拌15分鐘。將所得溶液蒸乾且殘餘固體以含於乙酸乙酯中之20%甲醇萃取。濃縮有機萃取物得到呈灰白色固體狀之2-(2'-甲基-2,4'-聯吡啶-4-基)乙酸**238-3**。

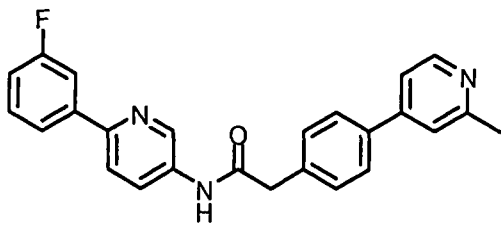
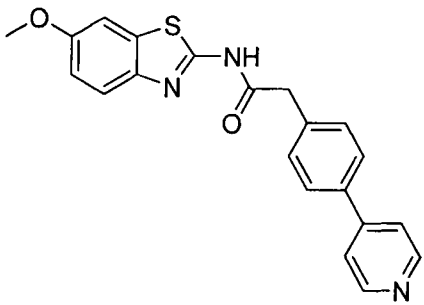
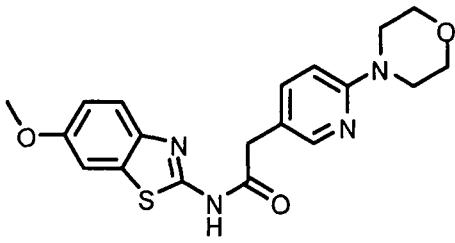
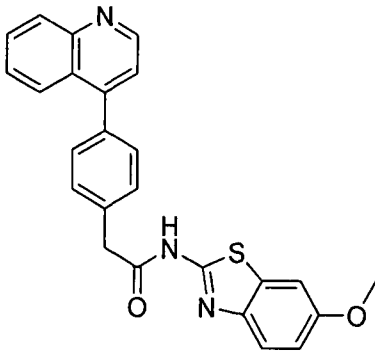
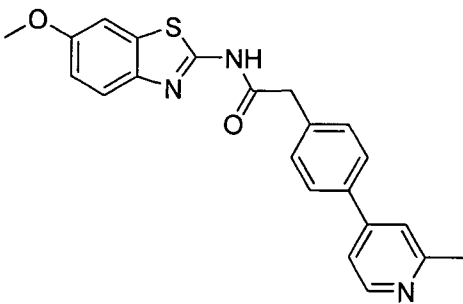
MS m/z 229.1(M+1)。

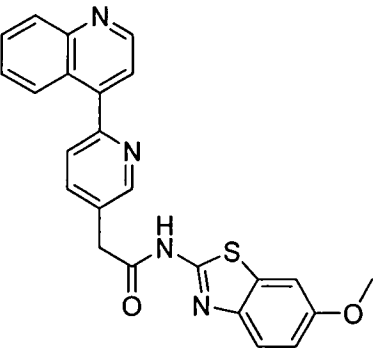
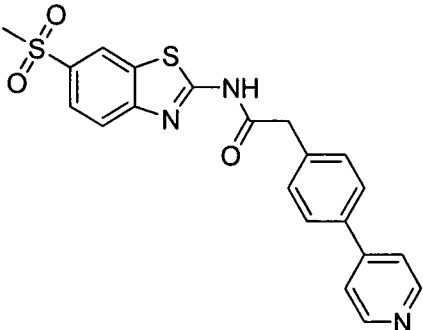
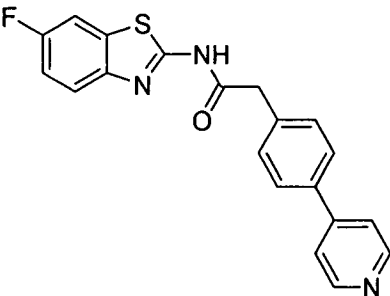
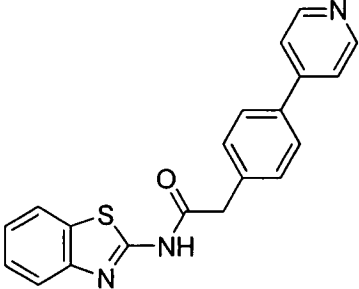
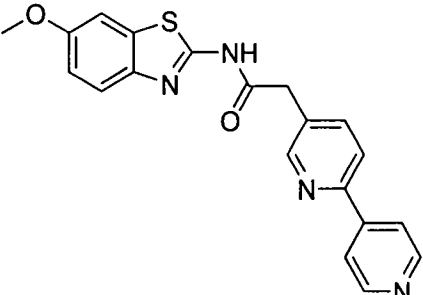
步驟3：在室溫下攪拌2-(2'-甲基-2,4'-聯吡啶-4-基)乙酸**238-3**(46 mg, 0.2 mmol)、5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-胺**86-3**(34 mg, 0.2 mmol)、1,3-二環己基碳化二亞胺(50 mg, 0.24 mmol)及4-(二甲基胺基)吡啶(4 mg, 0.04 mmol)於DMF(0.9 mL)中之混合物10小時。過濾粗產物以移除不溶物且直接對濾液進行逆相HPLC純化，得到呈白色固體狀之2-(2'-甲基-2,4'-聯吡啶-4-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺**238**。MS m/z 383.1 (M+1); ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 11.14 (s, 1H), 9.30 (d, 1H), 9.11 (dd, 1H), 8.73-8.71 (m, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.56 (s, 3H)。

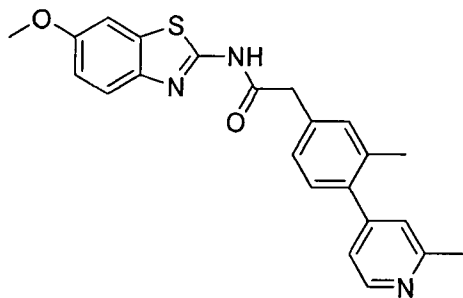
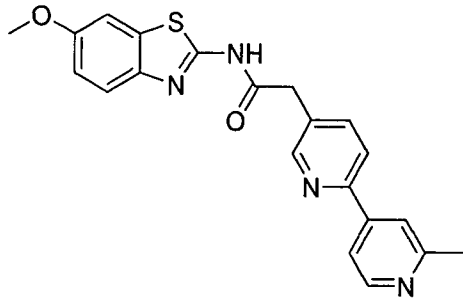
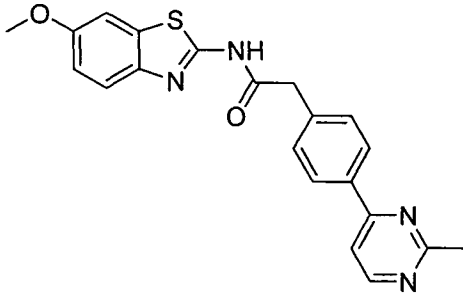
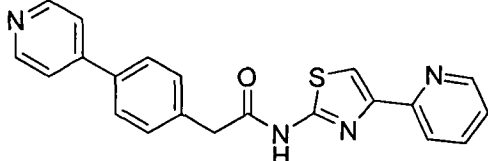
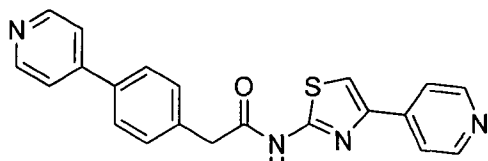
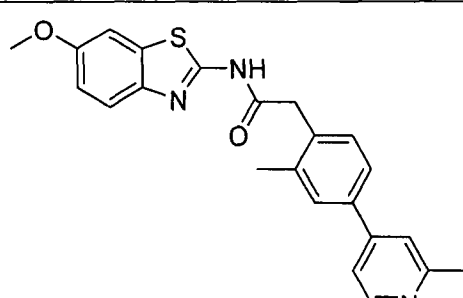
例示性本發明化合物總結於表1中，其中IC₅₀值係使用Wnt-Luc報導體檢定所量測。

表 1

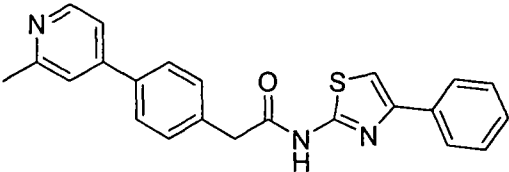
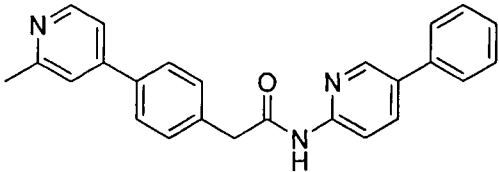
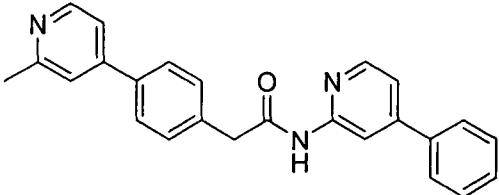
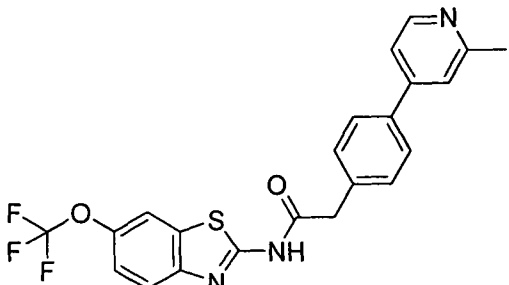
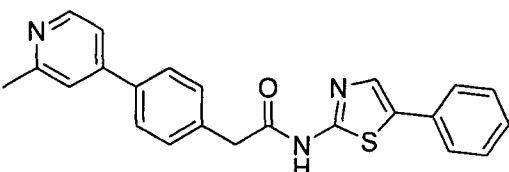
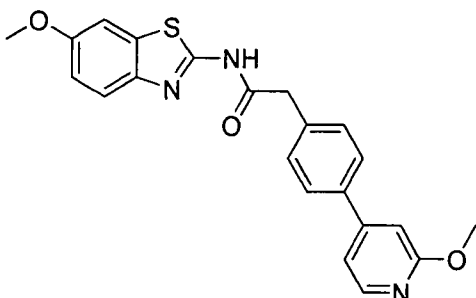
化合物	結構	MS (m/z) (M+1)	LC滯留 時間 (分鐘)	IC ₅₀ (nM)
1		485.30	1.465	1.5

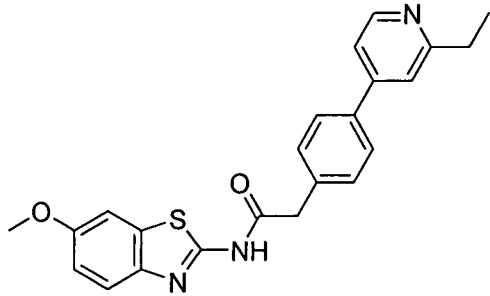
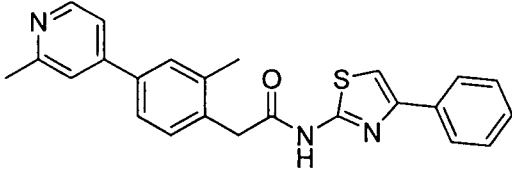
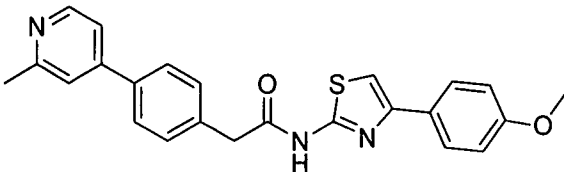
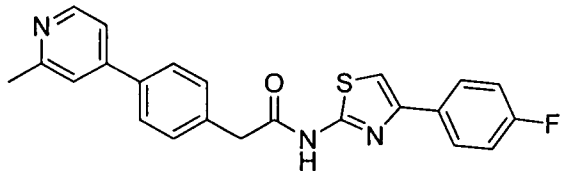
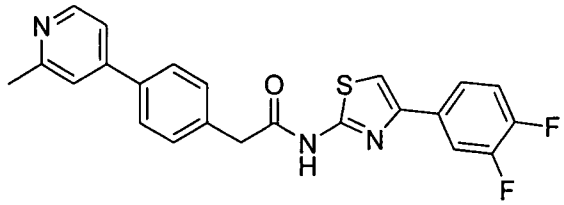
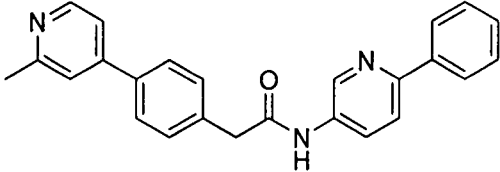
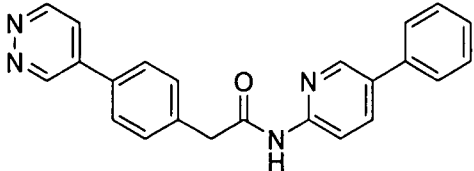
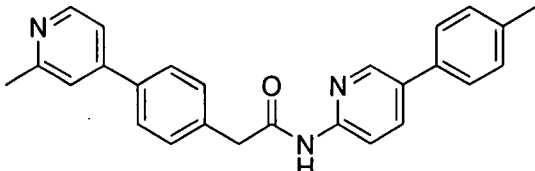
化合物	結構	MS (m/z) (M+1)	LC滯留 時間 (分鐘)	IC ₅₀ (nM)
2		398.2	1.48	
3		376.10	1.445	1.6
4		385.2	1.342	774
5		426.12	1.730	481.3
6		390.12	1.581	0.5

化合物	結構	MS (m/z) (M+1)	LC滯留 時間 (分鐘)	IC ₅₀ (nM)
7		427.12	1.573	405.9
8		424.07	1.195	13.8
9		364.08	1.526	18.6
10		346.09	1.487	581.4
11		377.10	1.361	20.0

化合物	結構	MS (m/z) (M+1)	LC滯留 時間 (分鐘)	IC ₅₀ (nM)
12		404.14	1.562	2.4
13		391.12	1.372	15.1
14		391.12	2.098	54.9
15		373.10	0.924	669
16		373.10	1.203	110.6
17		404.14	1.552	6.8

化合物	結構	MS (m/z) (M+1)	LC滯留 時間 (分鐘)	IC ₅₀ (nM)
18		387.12	1.590	22.2
19		340.14	1.45	211.1
20		379.10	1.528	114.9
21		340.14	1.258	834.8
22		392.11	1.515	1243
23		391.12	1.454	34.6
24		400.14	1.777	5.0

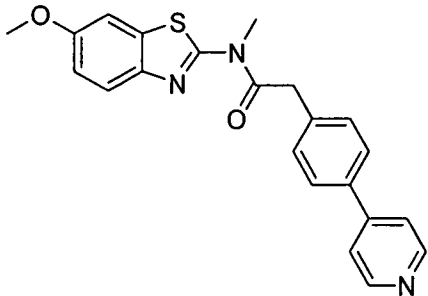
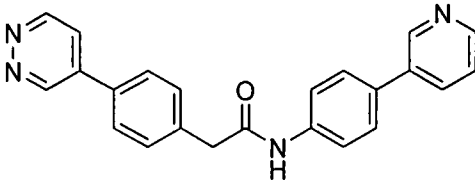
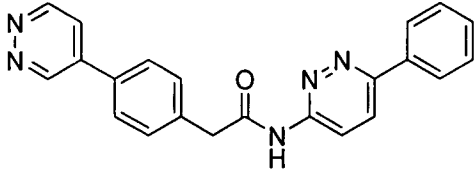
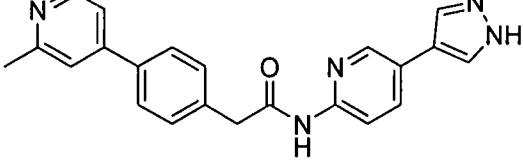
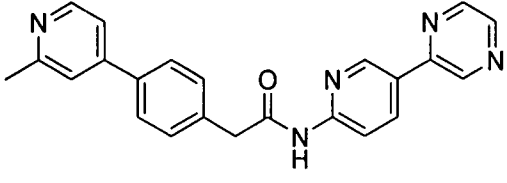
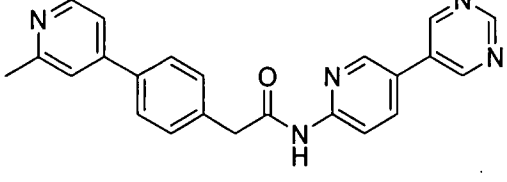
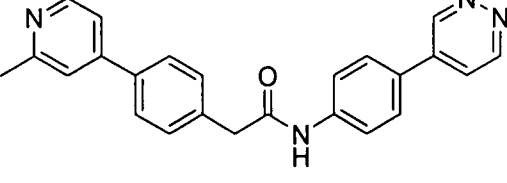
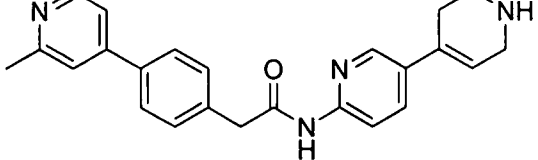
化合物	結構	MS (m/z) (M+1)	LC滯留 時間 (分鐘)	IC ₅₀ (nM)
25		386.12	1.686	19.5
26		380.17	1.717	<0.4
27		380.17	2.518	806.6
28		444.09	1.988	505.4
29		386.12	1.641	18.9
30		406.11	2.051	19.0

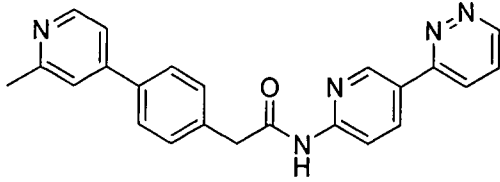
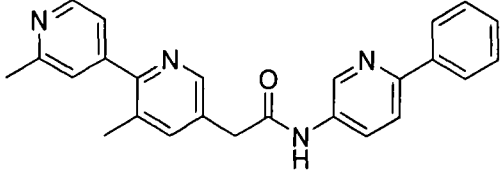
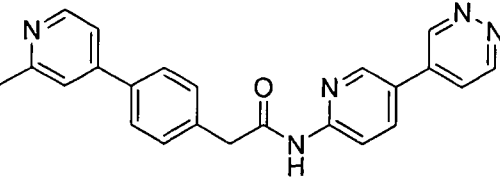
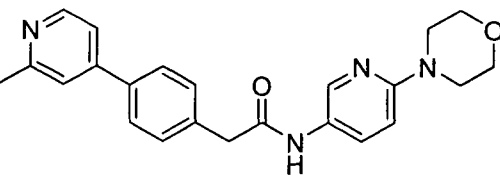
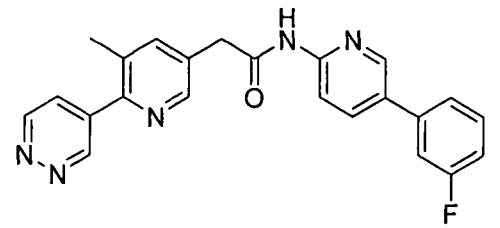
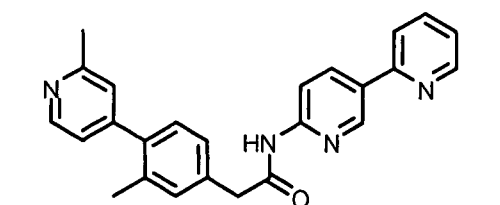
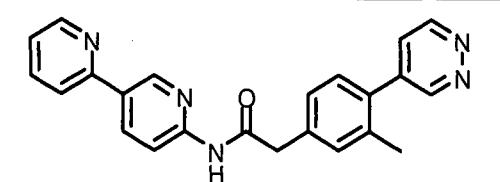
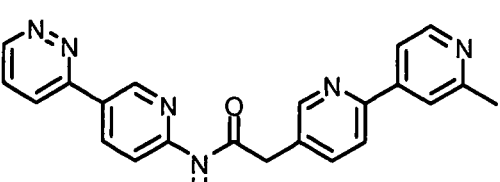
化合物	結構	MS (m/z) (M+1)	LC滯留 時間 (分鐘)	IC ₅₀ (nM)
31		404.14	1.576	28.0
32		400.14	1.776	16.0
33		416.14	1.722	19.4
34		404.12	1.773	92.3
35		422.11	1.857	24.7
36		380.17	1.916	<0.11
37		367.15	1.934	.28
38		394.18	1.441	0.85

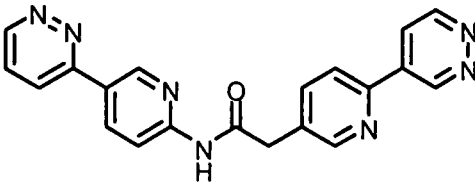
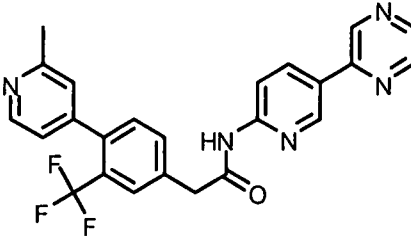
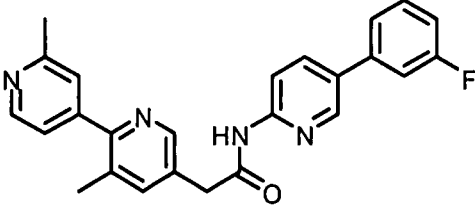
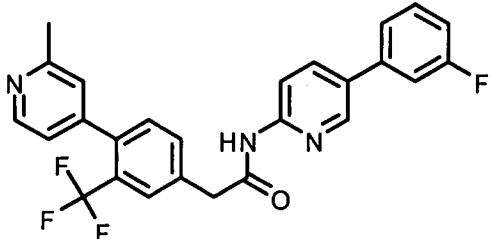
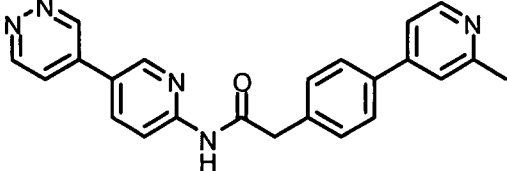
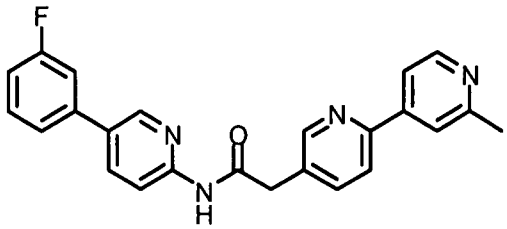
化合物	結構	MS (m/z) (M+1)	LC滯留 時間 (分鐘)	IC ₅₀ (nM)
39		410.18	1.591	1.4
40		410.18	1.508	92.9
41		410.18	1.606	0.88
42		381.16	1.747	4.0
43		381.16	1.016	4.7
44		454.11	2.086	2.5
45		394.18	1.635	0.87
46		448.16	1.838	0.68

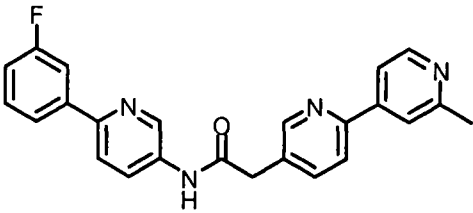
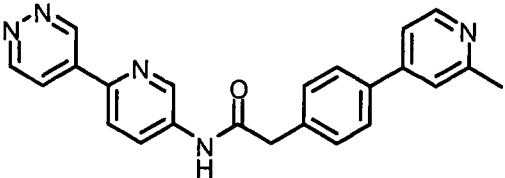
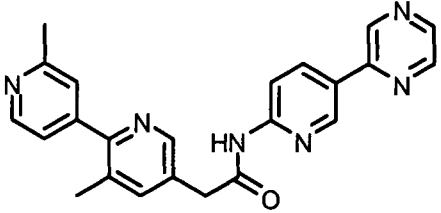
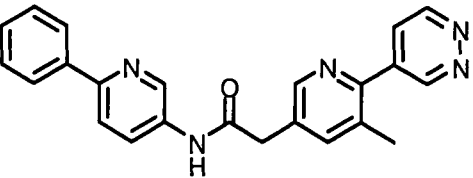
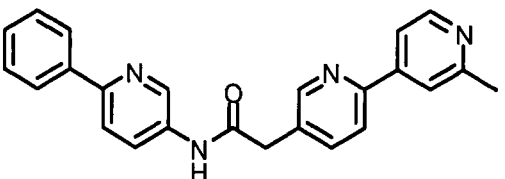
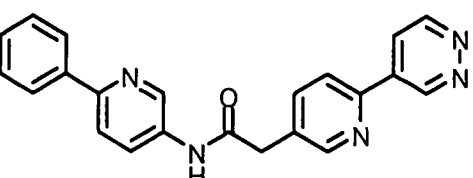
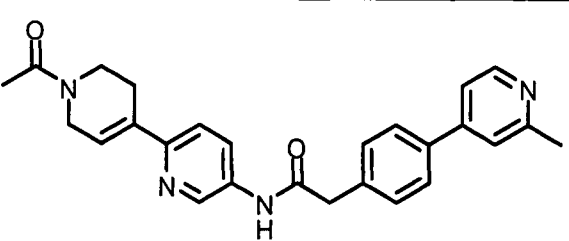
化合物	結構	MS (m/z) (M+1)	LC滯留 時間 (分鐘)	IC ₅₀ (nM)
47		381.16	0.892	0.07
48		381.16	0.899	2.8
49		381.16	1.470	0.14
50		379.17	2.086	0.24
51		381.16	1.392	<0.14
52		381.16	1.53	5.5
53		355.15	1.394	0.62
54		367.15	1.296	1.6

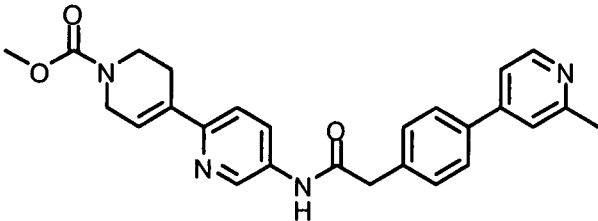
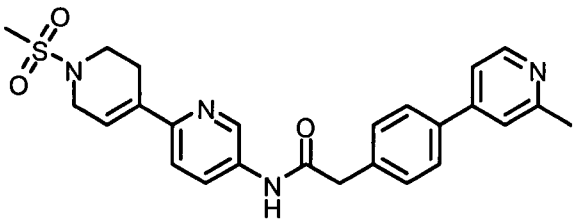
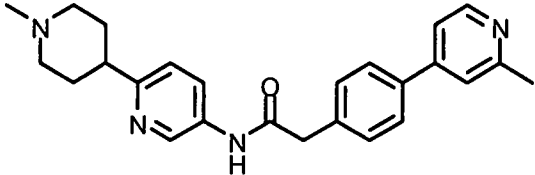
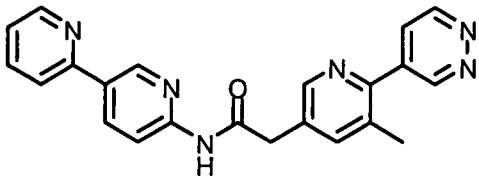
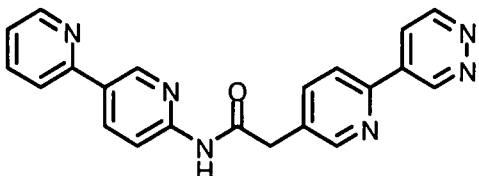
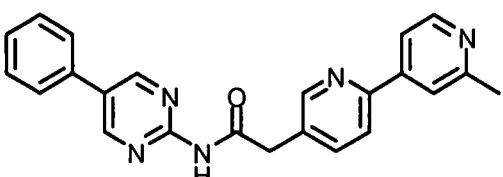
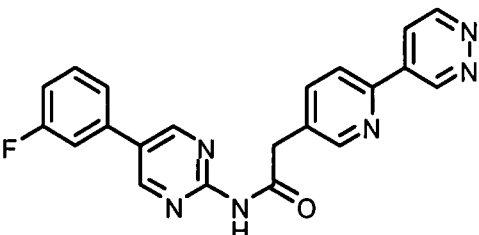
化合物	結構	MS (m/z) (M+1)	LC滯留 時間 (分鐘)	IC ₅₀ (nM)
55		398.16	1.594	0.89
56		398.16	1.651	<0.09
57		416.24	0.764	40.3
58		417.22	1.015	565.2
59		380.17	0.935	<0.11
60		365.08	1.703	140.8
61		381.16	1.436	16.0

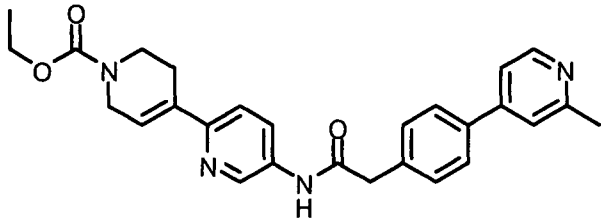
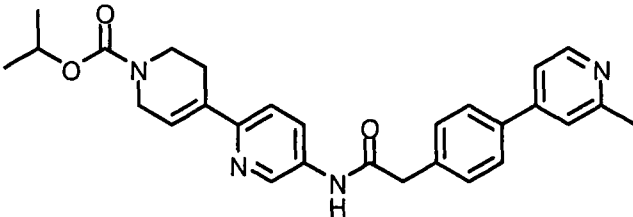
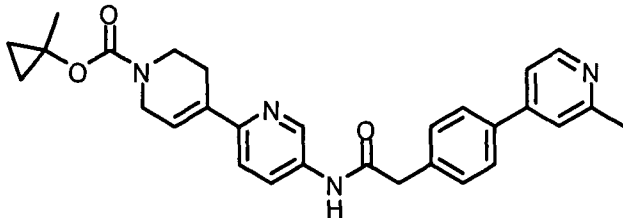
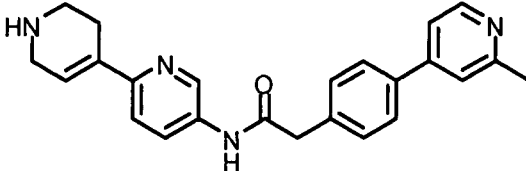
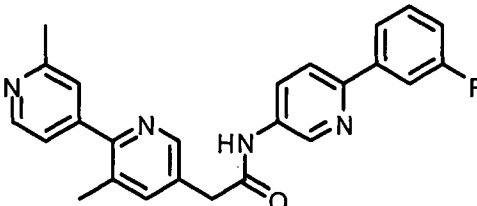
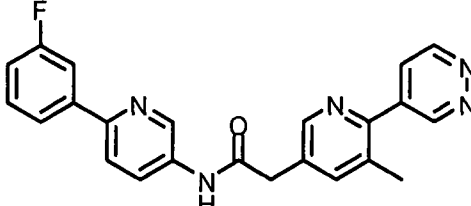
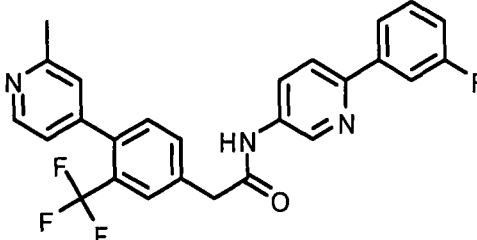
化合物	結構	MS (m/z) (M+1)	LC滯留 時間 (分鐘)	IC ₅₀ (nM)
62		390.12	1.572	188.8
63		367.15	1.004	0.948
64		368.14	1.708	0.68
65		370.16	1.75	2.0
66		382.16	1.124	0.36
67		382.16	1.148	0.42
68		381.16	1.149	1.4
69		385.19	0.806	41.8

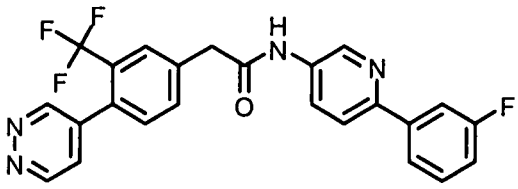
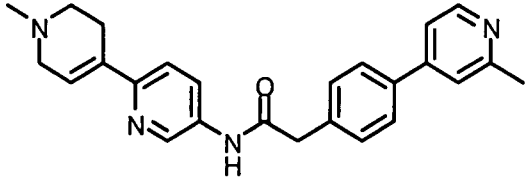
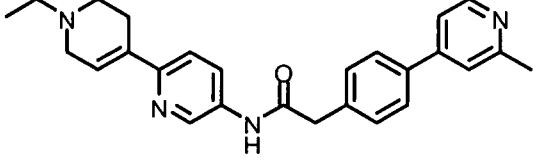
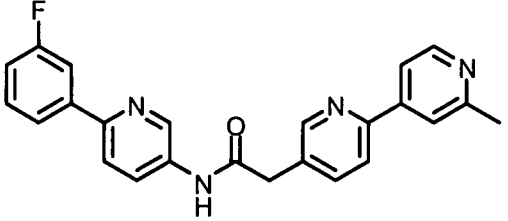
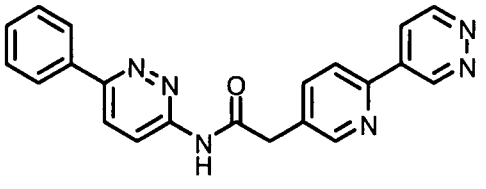
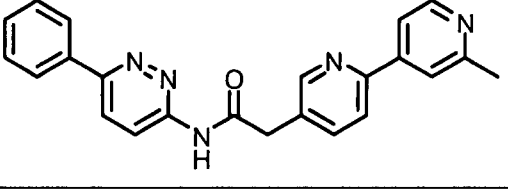
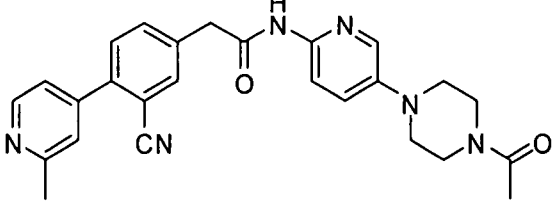
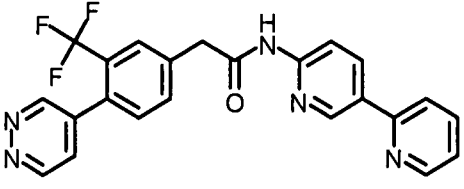
化合物	結構	MS (m/z) (M+1)	LC滯留 時間 (分鐘)	IC ₅₀ (nM)
70		382.16	0.585	0.15
71		395.18	1.110	0.71
72		382.16	0.431	1.1
73		389.19	0.823	615.7
74		400.1	1.655	<0.1
75		395.20	1.068	0.1
76		382.20	1.159	0.12
77		383.20	0.859	1.3

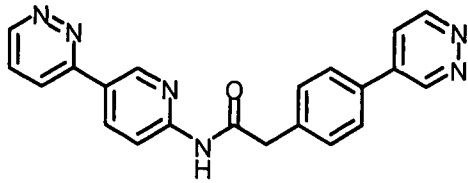
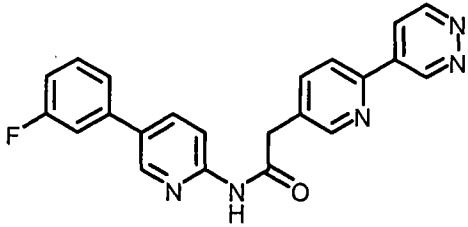
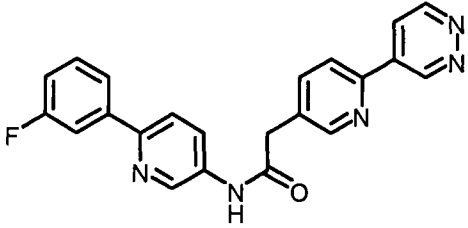
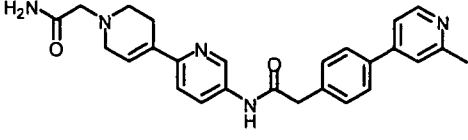
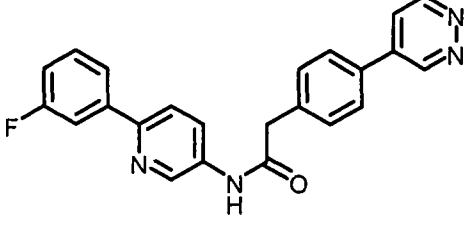
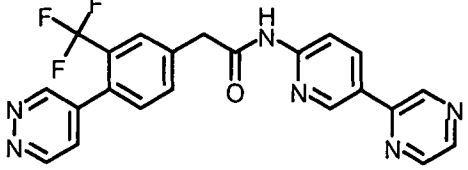
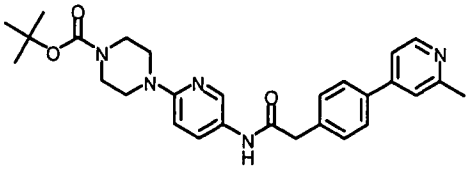
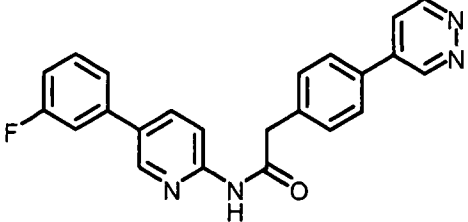
化合物	結構	MS (m/z) (M+1)	LC滯留 時間 (分鐘)	IC ₅₀ (nM)
78		370.10	0.878	9
79		450.20	1.251	0.13
80		413.20	1.538	0.13
81		465.20	1.837	0.2
82		382.20	1.016	0.9
83	 ¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 8.67 (t, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.09 (d, 2H), 8.02 (d, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.49 (s, 3H).	399.20	1.505	0.06

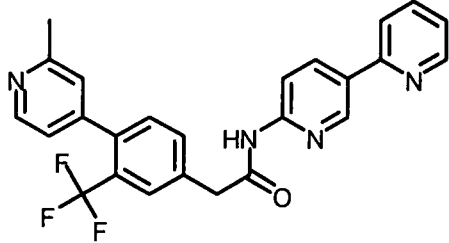
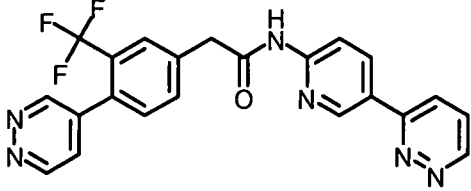
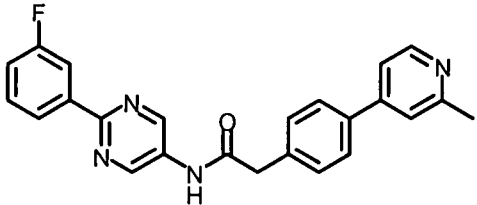
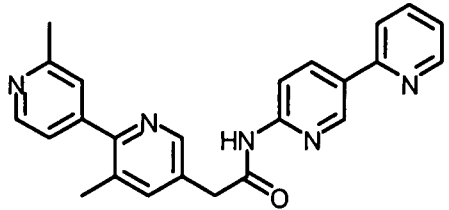
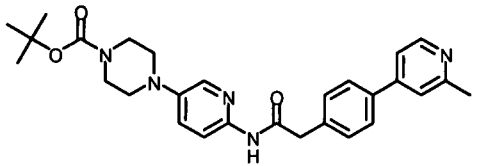
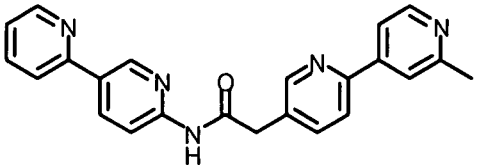
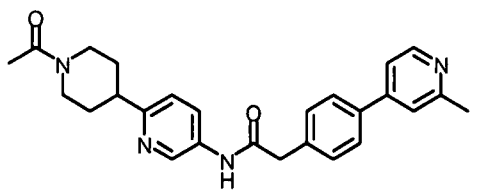
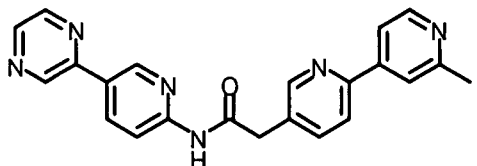
化合物	結構	MS (m/z) (M+1)	LC滯留 時間 (分鐘)	IC ₅₀ (nM)
84	 ¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ 10.59 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.29 (s, 3H).	399.20	1.456	128
85		382.20	1.022	37
86		397.20	1.074	0.38
87		382.20	1.428	0.72
88		381.2	1.15	0.38
89		368.2	1.19	2.8
90		427.1	0.931	0.66

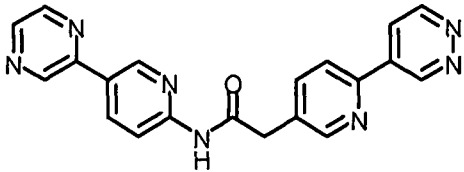
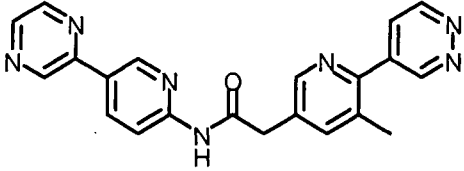
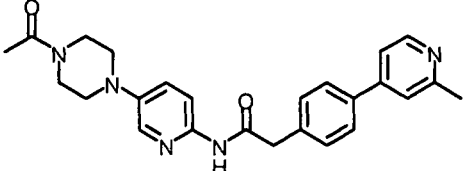
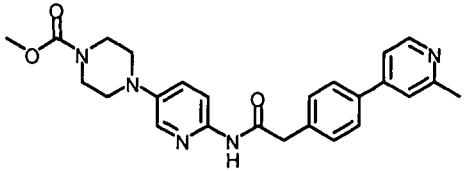
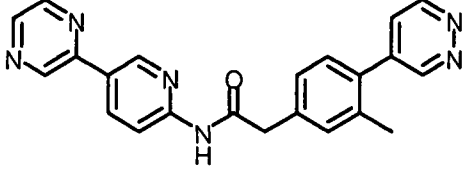
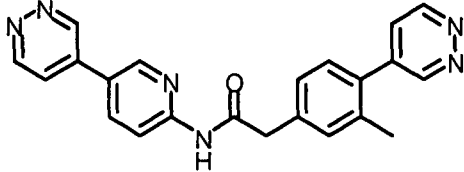
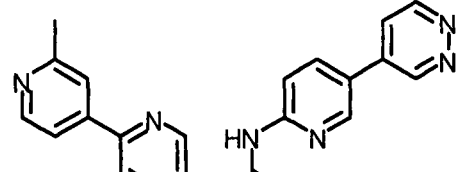
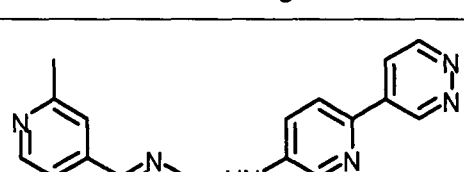
化合物	結構	MS (m/z) (M+1)	LC滯留 時間 (分鐘)	IC ₅₀ (nM)
91		443.1	1.089	0.3
92		463.1	1.052	31
93		401.2	0.775	705
94		383.20	0.983	2.1
95		369.2	1.23	1.8
96		382.1	1.274	2.5
97		387.10	1.901	

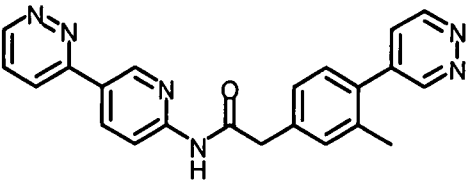
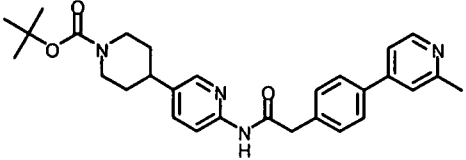
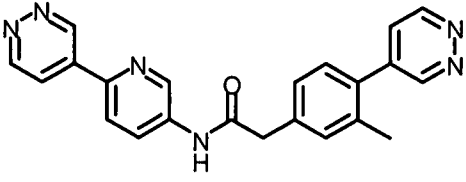
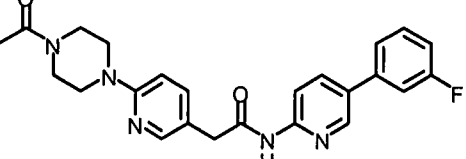
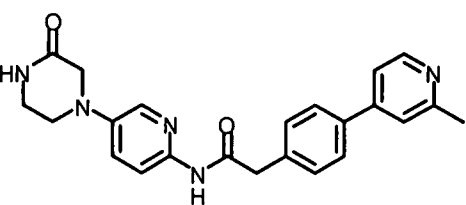
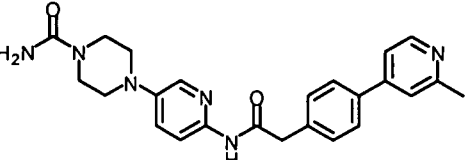
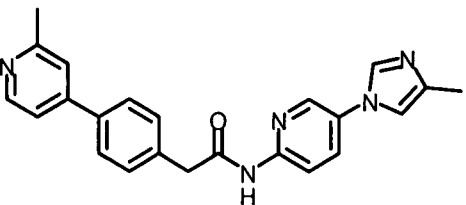
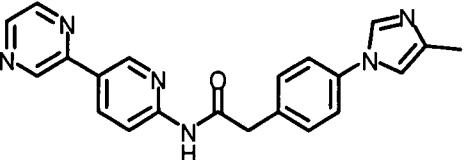
化合物	結構	MS (m/z) (M+1)	LC滯留 時間 (分鐘)	IC ₅₀ (nM)
98		457.2	1.159	
99		471.2	1.277	
100		483.2	1.280	
101		385.2	0.791	66
102		413.20	1.393	0.23
103		400.20	1.496	0.59
104		466.20	1.669	0.29

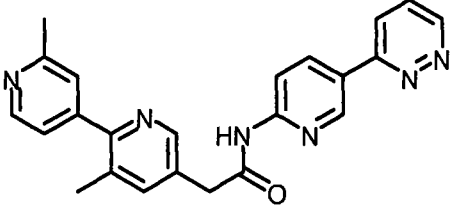
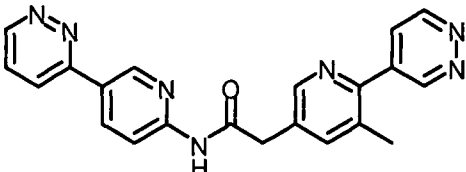
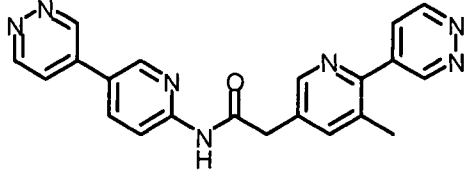
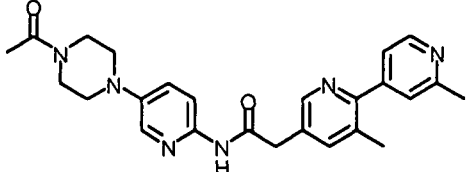
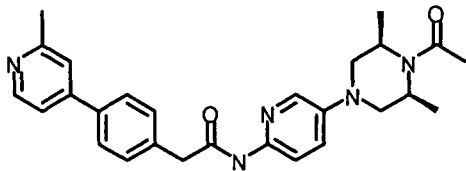
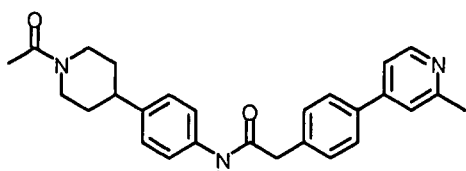
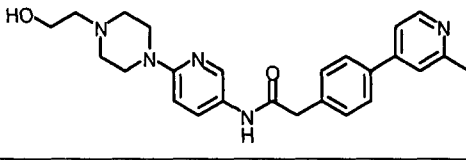
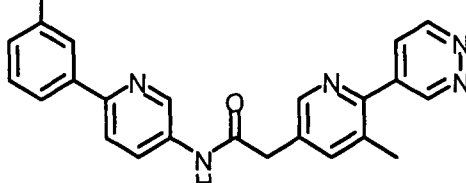
化合物	結構	MS (m/z) (M+1)	LC滯留 時間 (分鐘)	IC ₅₀ (nM)
105		453.10	1.940	0.11
106		399.2	0.781	19
107		413.2	0.810	35
108		399.2	1.354	0.2
109		369.2	1.74	1.3
110		382.2	1.36	0.08
111		455.2		0.11
112		436.10	1.915	0.1

化合物	結構	MS (m/z) (M+1)	LC滯留 時間 (分鐘)	IC ₅₀ (nM)
113		369.20	1.759	0.8
114		386.10	1.709	0.6
115		386.10	4.545	1.6
116		442.20	0.781	12.4
117		385.10	1.611	1.1
118		437.10	1.395	0.1
119		488.20	1.234	1.3
120		385.10	1.787	0.1

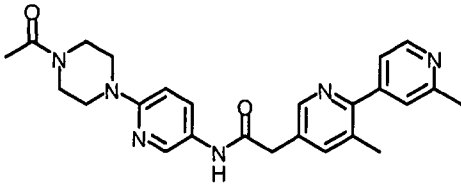
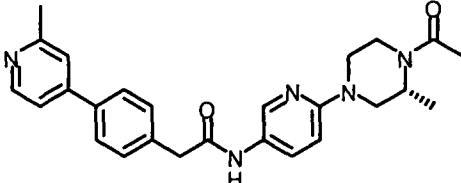
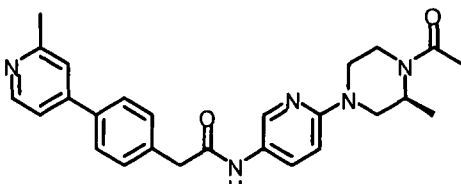
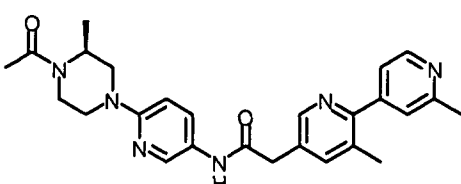
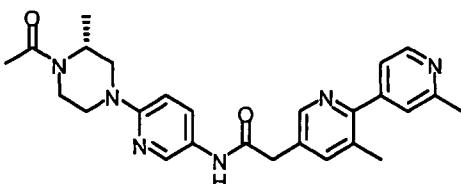
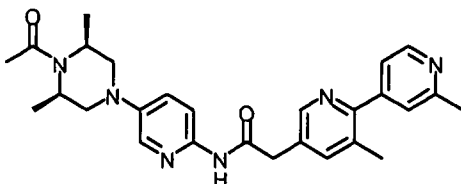
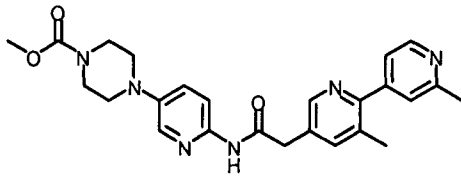
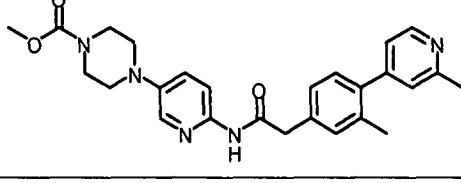
化合物	結構	MS (m/z) (M+1)	LC滯留 時間 (分鐘)	IC ₅₀ (nM)
121		449.20	1.230	0.1
122		437.10	1.459	0.2
123		399.10	1.611	0.9
124		396.20	0.949	0.2
125		488.20	1.408	0.2
126		382.20	0.947	0.5
127		429.20	0.801	780
128		383.20	1.080	0.4

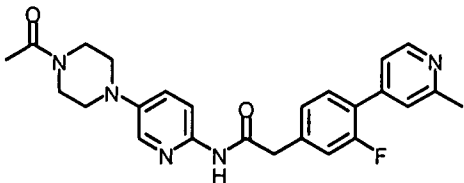
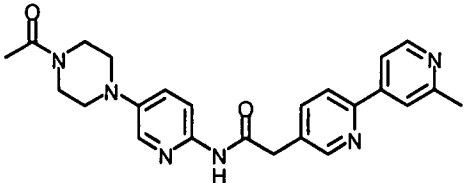
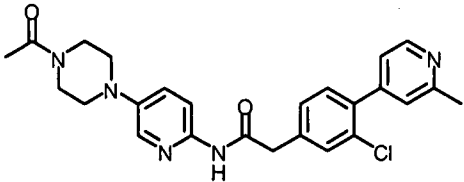
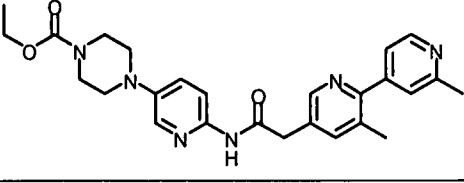
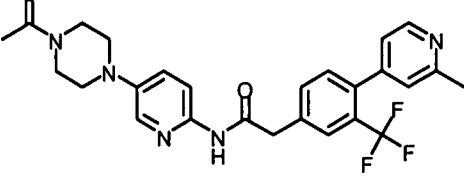
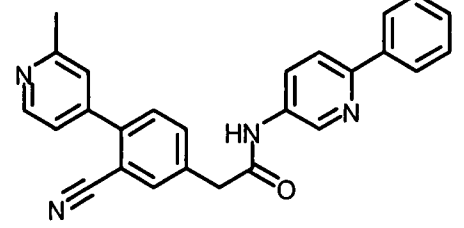
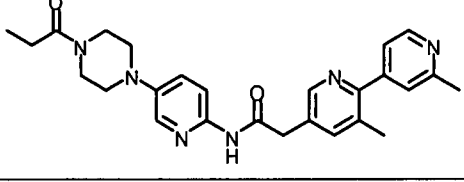
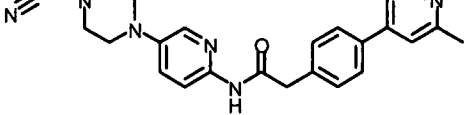
化合物	結構	MS (m/z) (M+1)	LC滯留 時間 (分鐘)	IC ₅₀ (nM)
129		370.20	1.173	7.1
130		384.20	2.383	0.7
131		430.20	0.880	0.3
132		446.20	1.042	0.1
133		383.20	1.369	0.1
134		383.20	0.958	0.8
135		397.20	2.197	3.2
136		397.10	0.918	127

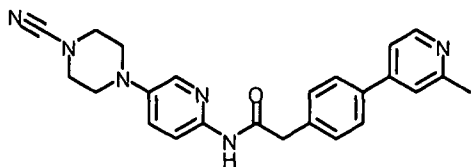
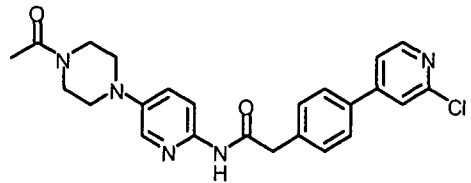
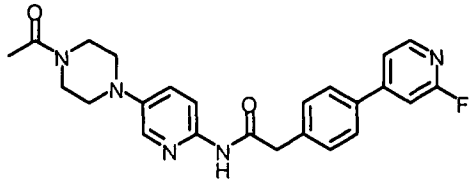
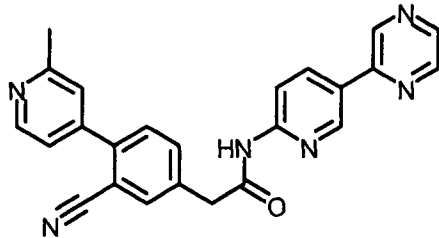
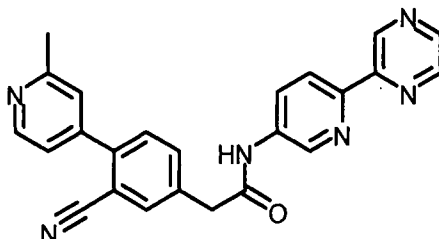
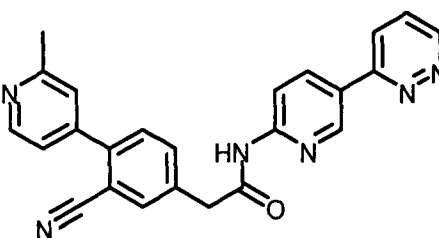
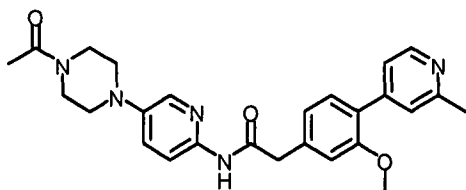
化合物	結構	MS (m/z) (M+1)	LC滯留 時間 (分鐘)	IC ₅₀ (nM)
137		383.20	1.220	0.9
138		487.20	1.545	2.7
139		383.20	1.221	10.3
140		434.20	1.433	4.3
141		402.10	0.826	19.5
142		431.20	0.885	1.4
143		384.10	0.948	0.6
144		430.20	0.843	17.4

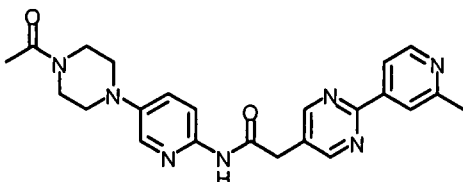
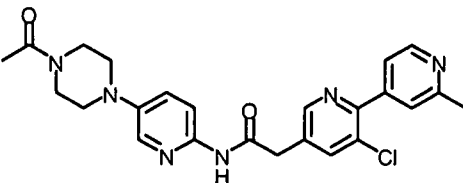
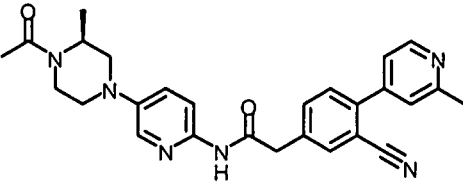
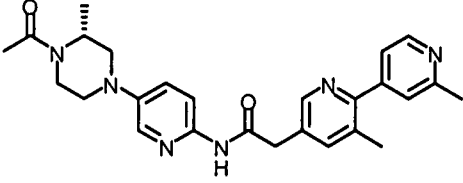
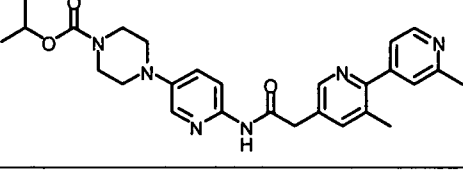
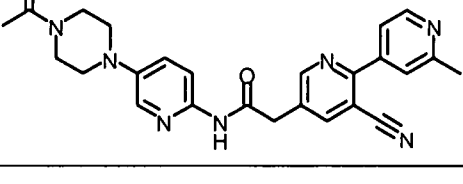
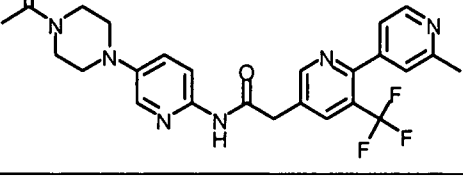
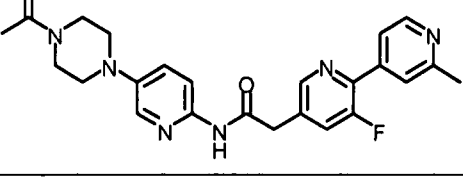
化合物	結構	MS (m/z) (M+1)	LC滯留 時間 (分鐘)	IC ₅₀ (nM)
145		397.20	0.950	1.0
146		384.20	1.004	5.7
147		384.20	0.979	55
148		445.20	0.772	1.6
149		458.20	0.990	4.2
150		428.20	1.271	65
151		432.20	0.750	163
152		400.20	1.459	0.3

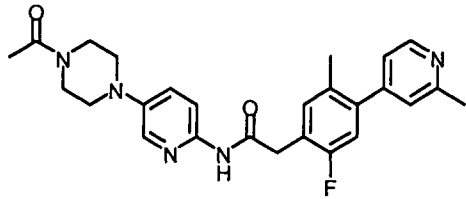
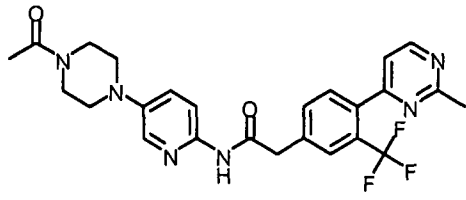
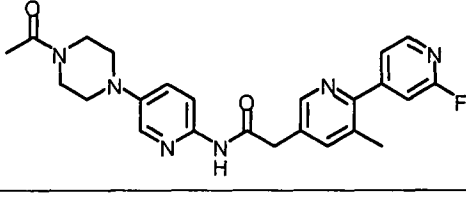
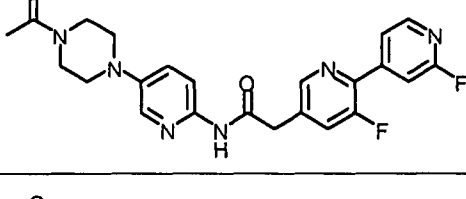
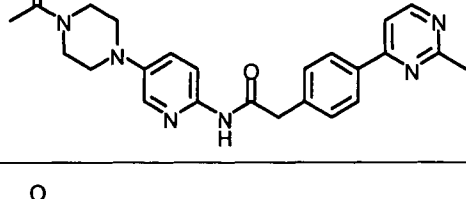
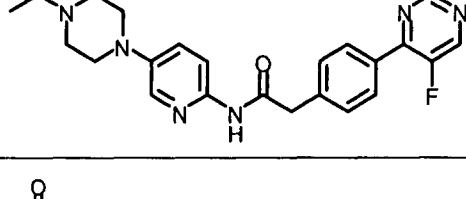
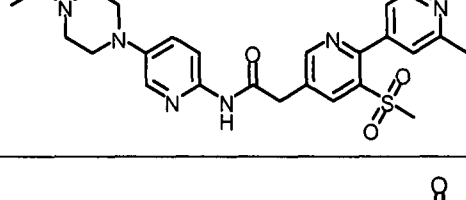
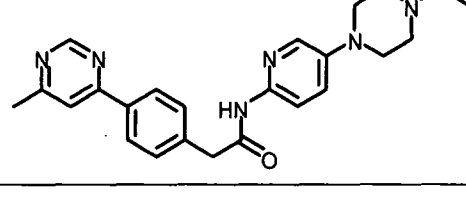
化合物	結構	MS (m/z) (M+1)	LC滯留 時間 (分鐘)	IC ₅₀ (nM)
153		396.20	1.160	0.8
154		396.20	1.011	2.5
155		413.20	0.864	
156		413.20	1.027	8.0
157		397.20	1.040	1.6
158		458.20	1.075	50.6
159		444.20	0.942	0.2

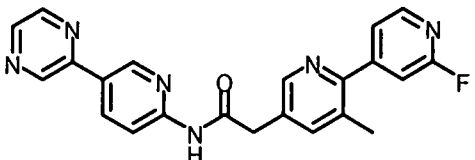
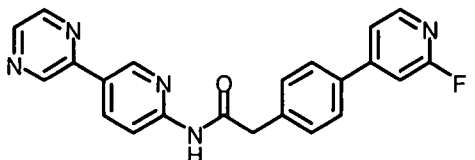
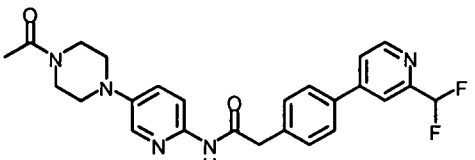
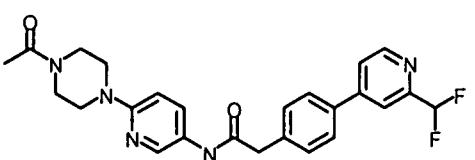
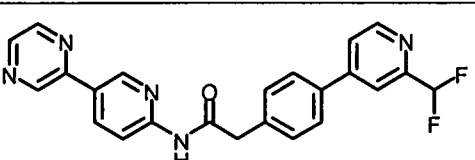
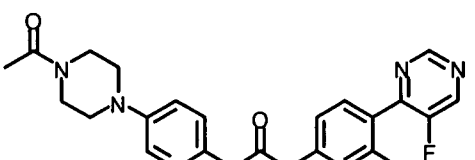
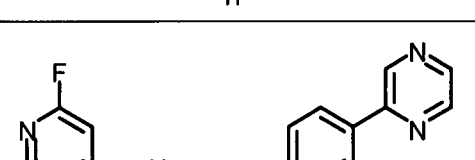
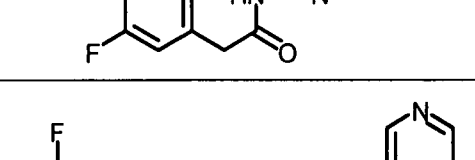
化合物	結構	MS (m/z) (M+1)	LC滯留 時間 (分鐘)	IC ₅₀ (nM)
160		445.20	0.462	67
161		444.20	0.802	45
162		444.20	1.070	10
163		459.20	0.747	102
164		459.20	0.726	51
165		473.20	0.965	14
166		474.20	1.818	0.1
167		460.20	1.161	0.1

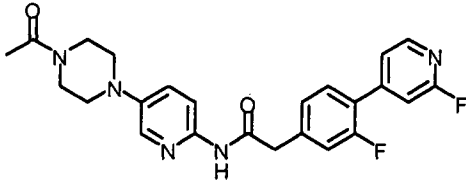
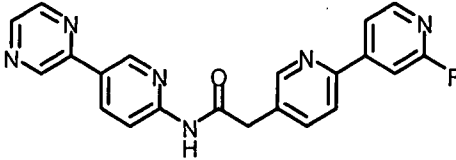
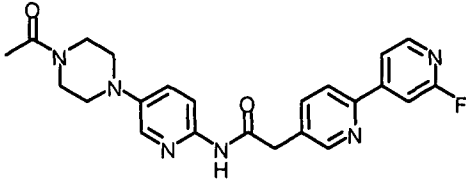
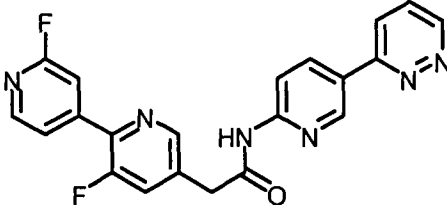
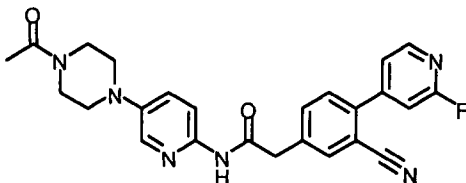
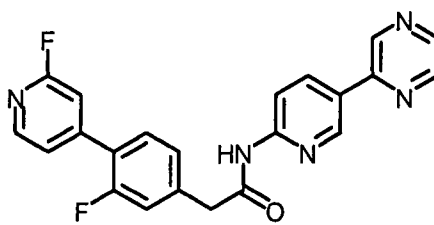
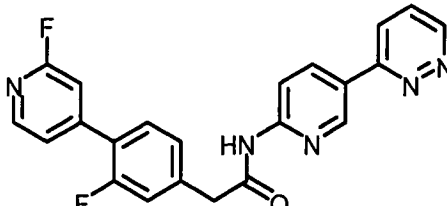
化合物	結構	MS (m/z) (M+1)	LC滯留 時間 (分鐘)	IC ₅₀ (nM)
168		448.10	0.963	0.1
169		431.20	0.479	258
170		464.10	0.999	0.1
171		475.20	1.084	0.2
172		498.20	1.071	0.1
173		405.20	1.250	0.1
174		459.20	0.822	0.5
175		427.20	1.076	1.1

化合物	結構	MS (m/z) (M+1)	LC滯留 時間 (分鐘)	IC ₅₀ (nM)
176		413.20	1.097	0.4
177		450.10	1.433	0.2
178		434.20	1.367	0.1
179		407.20	1.124	0.1
180		407.20	1.111	0.1
181		407.20	1.036	0.1
182		460.20	0.928	0.1

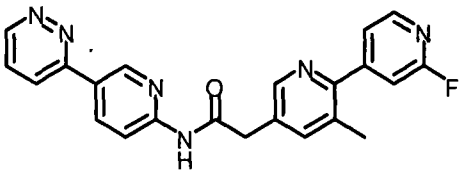
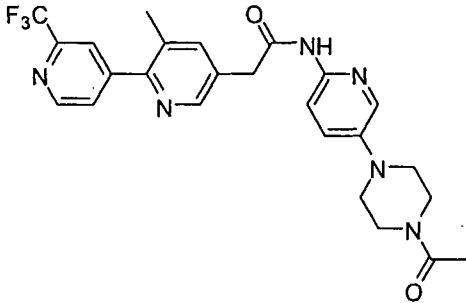
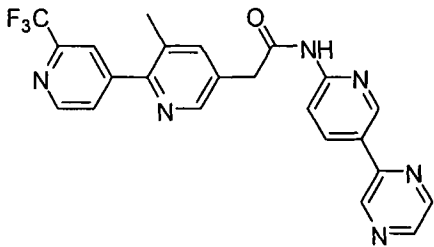
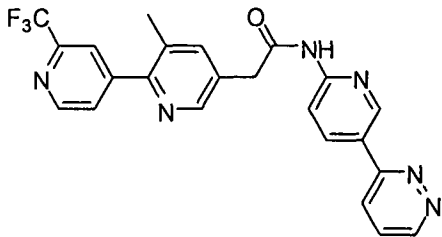
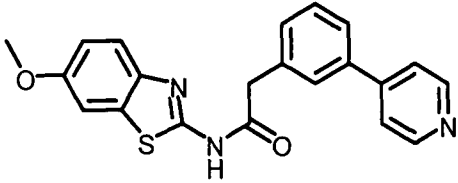
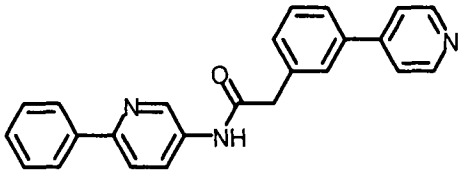
化合物	結構	MS (m/z) (M+1)	LC滯留 時間 (分鐘)	IC ₅₀ (nM)
183		433.20	0.598	0.3
184		465.20	1.046	0.1
185		469.20	0.726	0.1
186		459.20	0.885	7.6
187		489.20	1.202	0.1
188		456.2	0.889	0.2
189		499.2	1.084	0.1
190		449.2	0.922	0.2

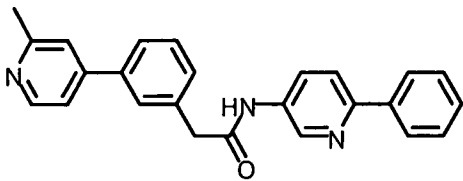
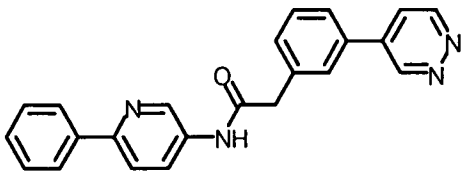
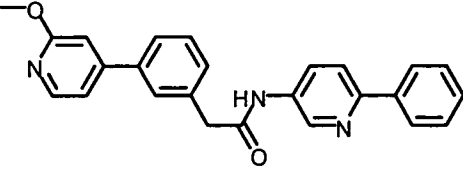
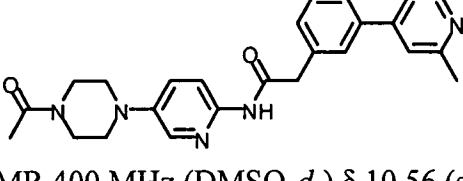
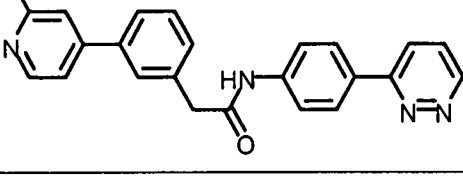
化合物	結構	MS (m/z) (M+1)	LC滯留 時間 (分鐘)	IC ₅₀ (nM)
191		462.20	0.970	0.04
192		499.20	1.319	0.2
193		449.20	1.080	0.1
194		453.10	1.311	1.3
195		431.20	1.042	14
196		435.10	1.215	6.7
197		509.2	0.742	71
198		431.20	1.289	63

化合物	結構	MS (m/z) (M+1)	LC滯留 時間 (分鐘)	IC ₅₀ (nM)
199		401.10	1.388	0.2
200		386.10	1.837	0.2
201		466.3	1.339	2.5
202		466.3	1.430	
203		418.2	1.860	4.7
204		449.10	1.239	7
205		405.20	1.851	0.1
206		411.2	1.888	0.2

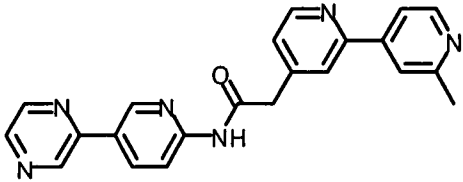
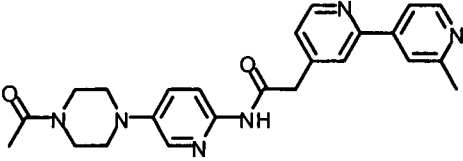
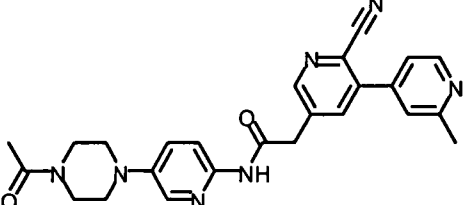
化合物	結構	MS (m/z) (M+1)	LC滯留 時間 (分鐘)	IC ₅₀ (nM)
207		452.2	1.752	0.2
208		387.10	1.683	0.4
209		435.20	1.331	5.4
210		405.10	1.725	0.4
211		459.2	1.638	0.1
212		404.1	2.043	0.2
213		404.2	2.069	0.1

化合物	結構	MS (m/z) (M+1)	LC滯留 時間 (分鐘)	IC ₅₀ (nM)
214		411.2	1.905	0.2
215		422.20	1.720	4.2
216		422.20	1.444	2.1
217		424.20	1.086	6.7
218		425.20	0.272	2.3
219		441.20	0.331	0.8
220		386.10	1.644	0.3

化合物	結構	MS (m/z) (M+1)	LC滯留 時間 (分鐘)	IC ₅₀ (nM)
221		401.10	1.216	0.3
222		498.8	2.218	
223		450.8	1.859	
224				
225		376.10	1.761	118
226	 ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.57 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.65 (d, 2H), 8.17 (dd, 1H), 8.05-8.02 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (m, 3H), 7.50-7.44 (m, 4H), 7.39-7.36 (m, 1H), 3.83 (s, 2H).	366.20	1.190	1.9

化合物	結構	MS (m/z) (M+1)	LC滯留 時間 (分鐘)	IC ₅₀ (nM)
227	 1H NMR 400 MHz (DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.63 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.04-8.02 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67 (dt, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 5H), 7.40-7.36 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.54 (s, 3H).	380.20	1.189	0.6
228	 1H NMR 400 MHz (DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.57 (s, 1H), 9.65(m, 1H), 9.29 (dd, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.04-8.00 (m, 3H), 7.94-7.91 (m, 2H), 7.83(dt, 1H), 7.55-7.44 (m, 4H), 7.40-7.37 (m, 1H), 3.84 (s, 2H).	367.20	1.356	22
229	 1H NMR 400 MHz (DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.62 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.04-8.02 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (dt, 1H), 7.48-7.44 (m, 4H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.10 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.82 (s, 2H).	396.20	1.705	95
230	 1H NMR 400 MHz (DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.56 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (dt, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46-7.40 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.56-3.54 (m, 4H), 3.14-3.04 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).	430.30	0.917	29
231		380.80	1.483	6

化合物	結構	MS (m/z) (M+1)	LC滯留 時間 (分鐘)	IC ₅₀ (nM)
	¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.48 (s, 1H), 9.15 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.14-8.12 (m, 2H), 7.81-7.79 (m, 3H), 7.75 (dd, 1H), 7.67 (dt, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46-7.44 (m, 3H), 3.80 (s, 2H), 2.54 (s, 3H).			
232		381.20	1.289	1.3
233		382.20	1.156	14
234		381.20	0.241	2.9
235	 ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.63 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04-8.02 (m, 2H), 7.94 (d, 2H), 7.84 (dd, 1H), 7.48-7.45 (m, 3H), 7.40-7.37 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.56 (s, 3H).	380.90	1.499	0.2
236		405.20	1.267	0.2
237		455.20	0.653	1.5

化合物	結構	MS (m/z) (M+1)	LC滯留 時間 (分鐘)	IC ₅₀ (nM)
238		383.20	1.621	0.9
239	 1H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.65 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.05-8.04 (m, 2H), 7.93-7.90 (m, 2H), 7.82 (dd, 1H), 7.42-7.40 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.57-3.55 (m, 4H), 3.15-3.06 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).	431.30	0.770	123
240		456.20	1.087	10

檢定

Wnt訊號傳導路徑抑制的 Wnt-Luc報導體檢定

在 37℃、含有 5% CO₂之空氣氛圍下，將小鼠萊氏細胞 (leydig cell)TM3 細胞 (獲自美國菌種保存中心，ATCC, Manassas, VA)於哈姆氏 F12培養基 (Ham's F12 medium)與杜貝克氏改良伊格爾氏培養基 (Dulbecco's modified Eagle's medium)(Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA)之 1:1 混合物中培養，後者培養基補充有 2.5% FBS(Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA)及 5% 馬血清 (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA)、50 單位 / 毫升 青黴素 及 50 μg/mL 鏈黴素 (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA)。按照製造商方案用 30 μL FuGENE6(Roche

Diagnostics, Indianapolis, IN)使10 cm培養皿中之TM3細胞共轉染8 μg STF報導體質體(含有由Wnt反應元件驅動之螢光素酶基因)及2 μg pcDNA3.1-Neo(Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA)。用400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ G418(Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA)選擇穩定細胞株(TM3 Wnt-Luc)。用胰蛋白酶處理TM3 Wnt-Luc細胞及L-細胞Wnt3a細胞(獲自美國菌種保存中心, ATCC, Manassas, VA; 在37°C、含有5% CO_2 之空氣氛圍下, 於補充有10% FBS(Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA)及50單位/毫升青黴素及50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 鏈黴素(Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA)之杜貝克氏改良伊格爾氏培養基(Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA)中培養)且於具有補充有2% FBS之DMEM培養基的384孔盤中共培養且用不同濃度之本發明化合物處理。24小時後, 使用Bright-Glo™螢光素酶檢定系統(Promega, Madison, WI)檢定螢火蟲螢光素酶活性。當化合物之作用使發光訊號降低50%時量測 IC_{50} 。

Wnt訊號傳導路徑抑制之Wnt-Luc報導體檢定

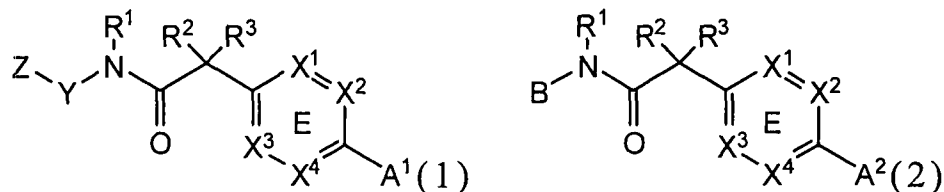
在37°C、含有5% CO_2 之空氣氛圍下, 將人類胚腎293細胞(獲自美國菌種保存中心, ATCC, Manassas, VA)於補充有10% FBS(Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA)、50單位/毫升青黴素及50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 鏈黴素(Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA)之DMEM培養基(Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA)中培養。按照製造商方案用30 μL FuGENE6(Roche Diagnostics, Indianapolis, IN)使10 cm培養皿中之293細胞共轉染8 μg

STF報導體質體(含有由Wnt反應元件驅動之螢光素酶基因)及2 μ g pcDNA3.1-Neo(Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA)。用400 μ g/mL G418(Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA)選擇穩定細胞株(293 Wnt-Luc)。用胰蛋白酶處理293 Wnt-Luc細胞及L-細胞Wnt3a細胞(獲自美國菌種保存中心, ATCC, Manassas, VA)且於具有補充有2% FBS之DMEM培養基的384孔盤中共培養且用不同濃度之本發明化合物處理。24小時後, 使用Bright-Glo™螢光素酶檢定系統(Promega, Madison, WI)檢定螢火蟲螢光素酶活性。當化合物之作用使發光訊號降低50%時量測IC₅₀。

應瞭解, 文中所述之實例及實施例僅出於說明性目的且熟習此項技術者可根據其提出各種修改或變化, 且該等修改或變化包括於申請案之精神及範圍及隨附申請專利範圍之範疇內。本文所引用之所有公開案、專利及專利申請案係以引用的方式併入本文中以用於所有目的。

七、申請專利範圍：

1. 一種具有式(1)或(2)之化合物或其生理學上可接受之鹽，

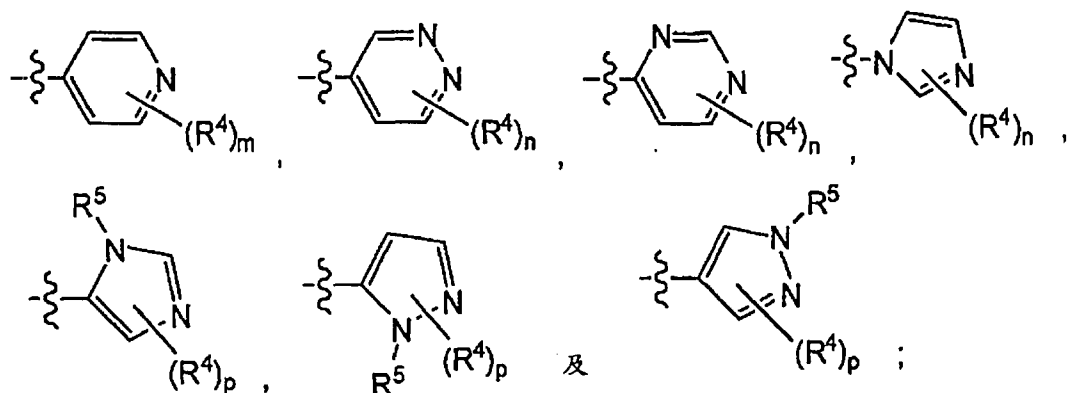


其中：

環E為視情況經取代之芳基或雜芳基；

A¹及A²獨立地為選自嗎啉基、哌嗪基及 S(O)₀₋₂

之雜環、喹啉基或選自以下基團之雜芳基：



其中A¹及A²之任何雜環可視情況經-LC(O)R¹⁰取代；

B為苯并噻唑基、喹啉基或異喹啉基，其各視情況經1-3個R⁶基團取代；

X¹、X²、X³及X⁴獨立地為CR⁷或N；

Y為苯基、噻唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基或吡嗪基，其各視情況經1-2個R⁶基團取代；

Z為芳基、選自吡啶基、噻嗪、嘧啶、吡嗪、哌嗪基、哌啶基、嗎啉基、吡唑或1,2,3,6-四氫吡啶之雜環或

含有 1-2 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 5-6 員雜芳基；

Y 及 Z 各視情況經 1-3 個 R^6 基團取代；

R^1 及 R^5 獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^2 及 R^3 為 H；

R^4 為鹵基、氰基、 C_{1-6} 烷氧基或視情況經鹵基、烷氧基或胺基取代之 C_{1-6} 烷基；

R^6 為氫、鹵基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其各可視情況經鹵基、胺基、羥基、烷氧基或氰基取代；鹵基、CN、 $-L-W$ 、 NR^8R^9 、 $-L-C(O)R^{10}$ 、 $-L-C(O)OR^{10}$ 、 $-L-C(O)NR^8R^9$ 、 OR^{10} 、 $-L-S(O)_2R^{10}$ 或 $-L-S(O)_2NR^8R^9$ ；

R^7 為氫、鹵基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-L-S(O)_2R^{10}$ 、視情況經鹵基、胺基、羥基、烷氧基或氰基取代之 C_{1-6} 烷基； NR^8R^9 、 $-L-C(O)R^{10}$ 、 $-L-C(O)NR^8R^9$ 、 OR^{10} 、 $-L-S(O)_2R^{10}$ 或 $-L-S(O)_2NR^8R^9$ ；

R^8 及 R^9 獨立地為 H、 $-L-W$ 或各可視情況經鹵基、胺基、羥基、烷氧基或氰基取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基；或 R^8 及 R^9 連同與其連接之原子可形成環；

R^{10} 為 H、 $-L-W$ 或各可視情況經鹵基、胺基、羥基、烷氧基或氰基取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基；

L 為一鍵或 $(CR_2)_{1-4}$ ，其中 R 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

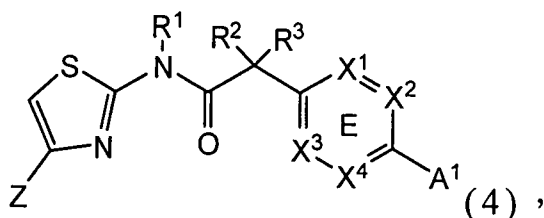
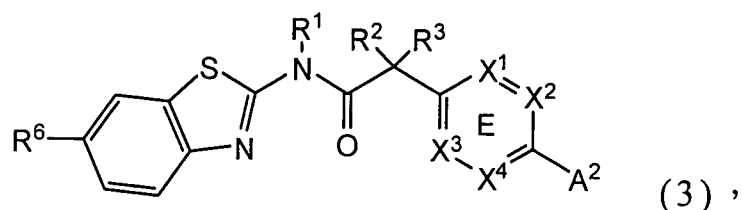
W 為 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-5} 雜環、芳基或雜芳基；

m 為 0-4；

n 為 0-3；且

p 為 0-2。

2. 如請求項 1 之化合物，其中該化合物具有式 (3) 或式 (4)：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 A^1 、 A^2 、Z 及 R^6 係如請求項 1 中所定義。

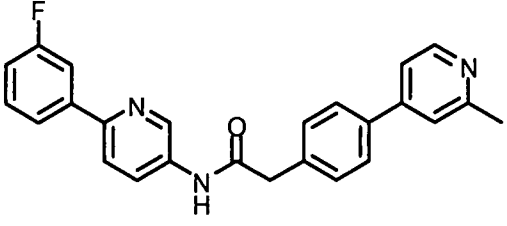
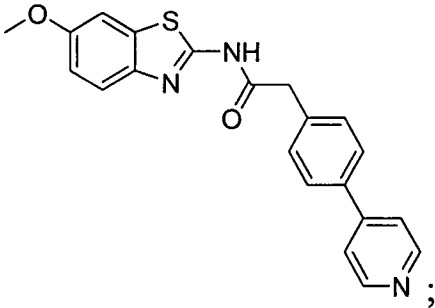
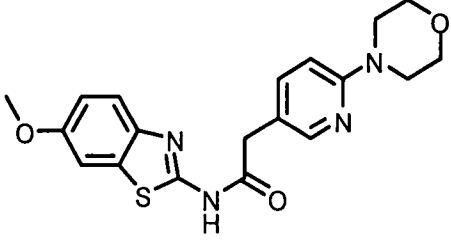
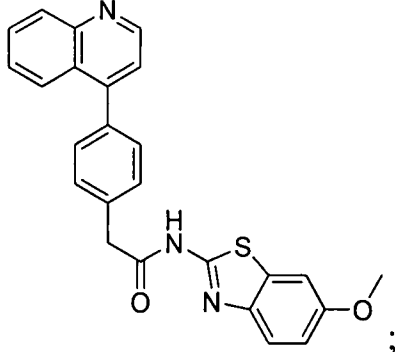
3. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中 Z 為苯基、噻吩、嘧啶、吡嗪、哌嗪基、哌啶基、嗎啉基、吡唑或 1,2,3,6-四氫吡啶，其各視情況經 1-2 個 R^6 基團取代且 R^6 係如請求項 1 中所定義。
4. 如請求項 3 之化合物，其中 Z 為苯基、哌嗪基、哌啶基、嗎啉基或 1,2,3,6-四氫吡啶，其各視情況經 1-2 個 R^6 基團取代且 R^6 係如請求項 1 中所定義。
5. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中 A^1 及 A^2 之任何雜環可視情況經 $-C(O)CH_3$ 取代。
6. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中環 E 為苯基、吡啶基或嘧啶基，其各視情況經 R^7 取代。
7. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中 R^7 為 H、鹵基、氰基、 C_{1-6}

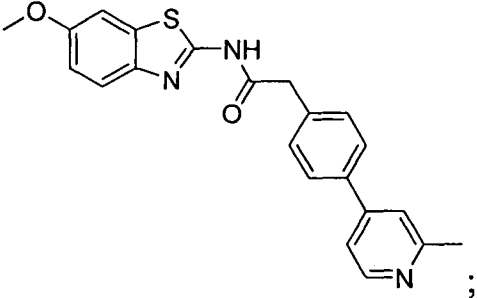
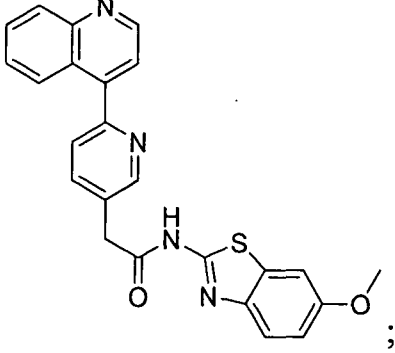
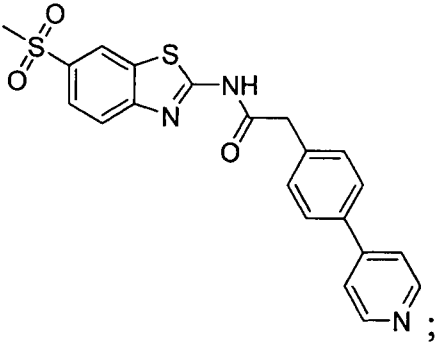
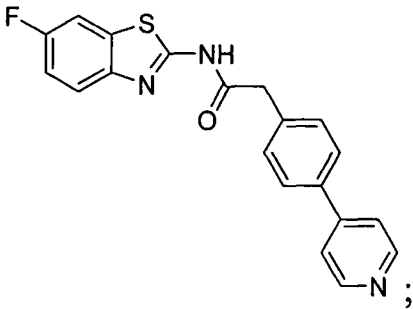
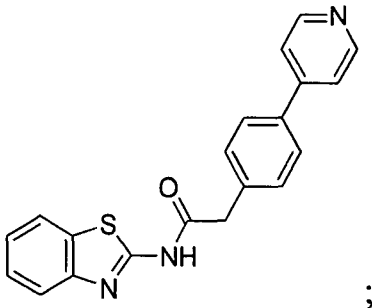
烷氧基、 $-S(O)_2R^{10}$ 或視情況經鹵化之 C_{1-6} 烷基。

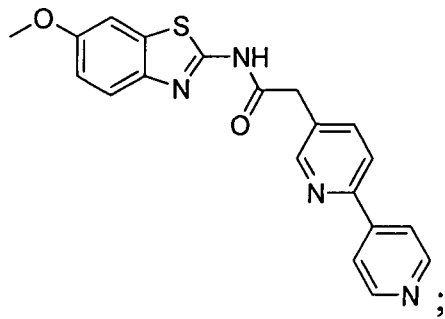
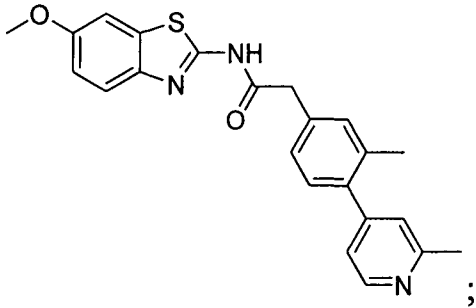
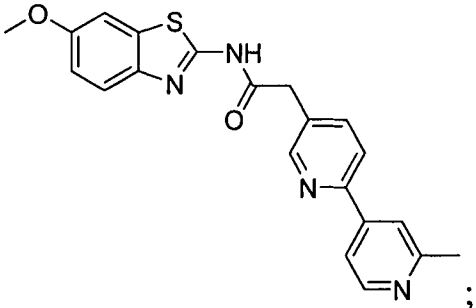
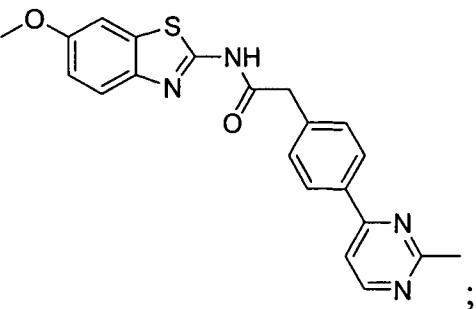
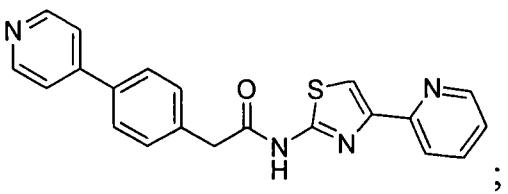
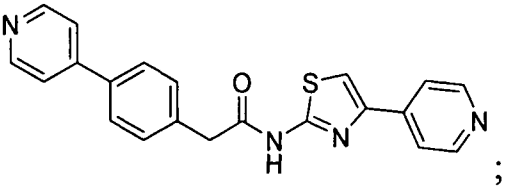
8. 如請求項1或2之化合物，其中 R^1 、 R^2 及 R^3 為H。

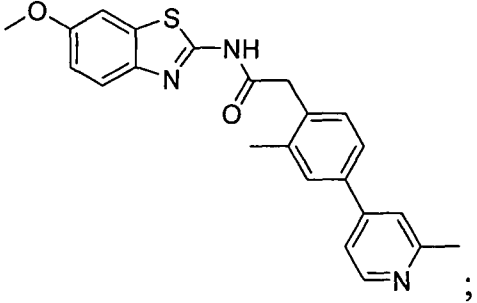
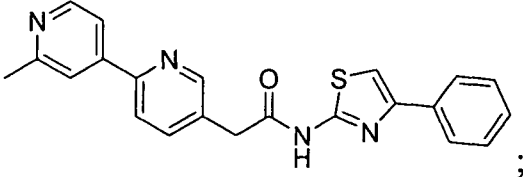
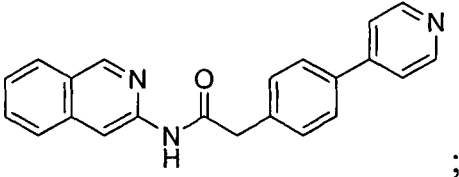
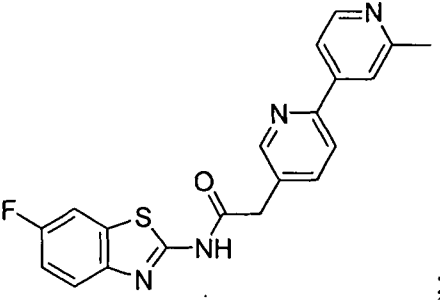
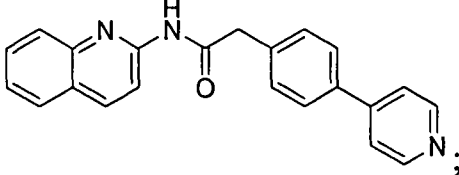
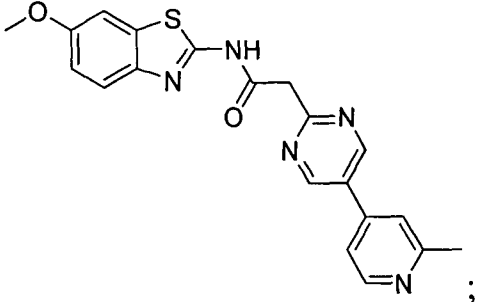
9. 如請求項1或2之化合物，其中 R^4 及 R^6 係獨立地選自氫、鹵基、甲基、三氟甲基及 $-C(O)CH_3$ 。

10. 如請求項1或2之化合物，其中該化合物係選自：

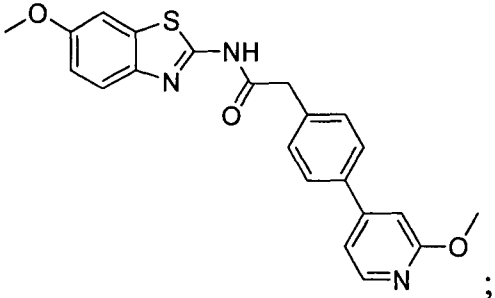
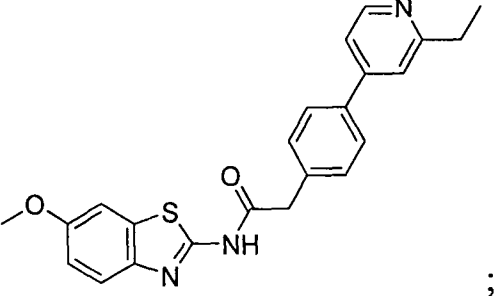
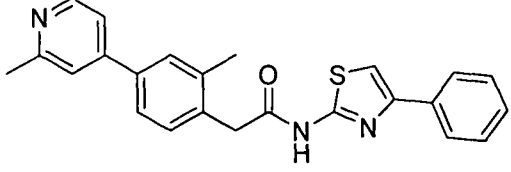
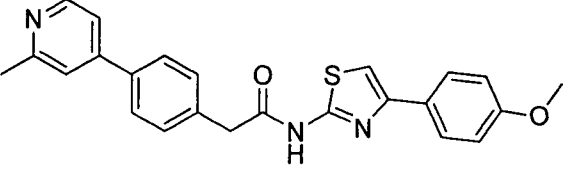
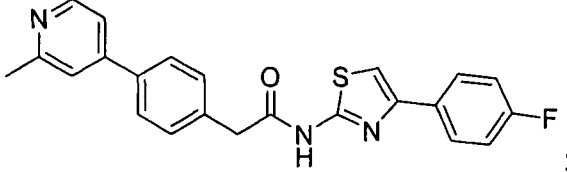
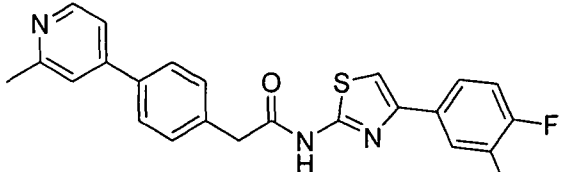
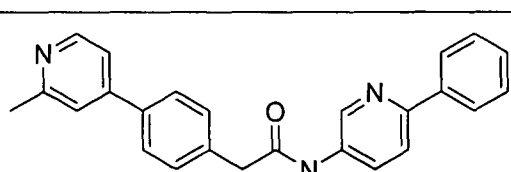
2	
3	
4	
5	

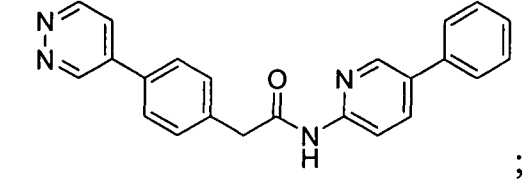
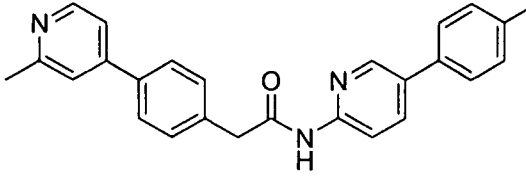
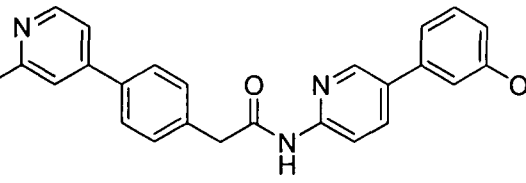
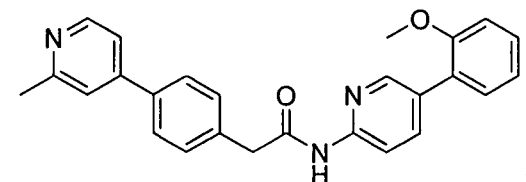
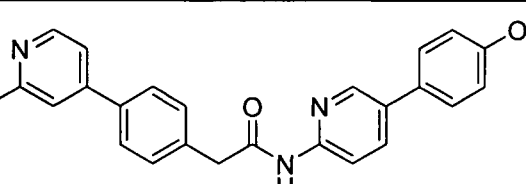
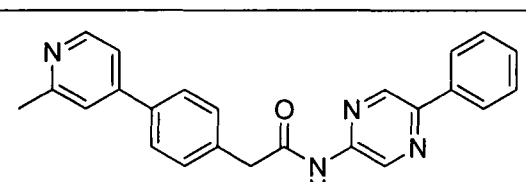
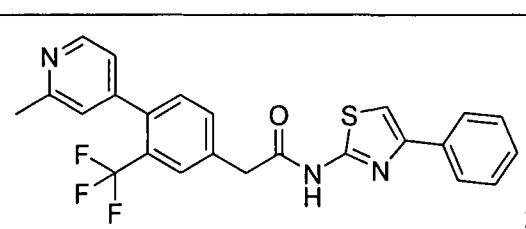
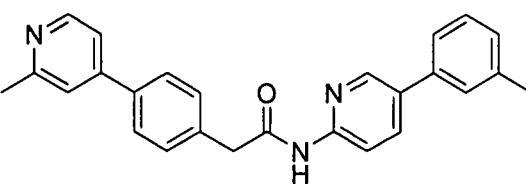
6	 <chem>COc1ccc2nc(NC(=O)Cc3ccc(cc3-c4ccc(C)cn4)cs2</chem> ;
7	 <chem>COc1ccc2nc(NC(=O)Cc3ccc(cc3-c4ccc5cnc6ccccc65)cs2</chem> ;
8	 <chem>CS(=O)(=O)c1ccc2nc(NC(=O)Cc3ccc(cc3-c4ccc(C)cn4)cs2</chem> ;
9	 <chem>Fc1ccc2nc(NC(=O)Cc3ccc(cc3-c4ccc(C)cn4)cs2</chem> ;
10	 <chem>c1ccc2nc(NC(=O)Cc3ccc(cc3-c4ccc(C)cn4)cs2</chem> ;

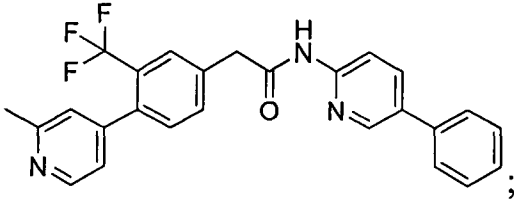
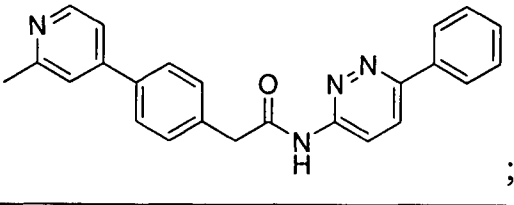
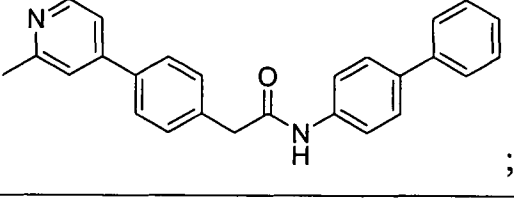
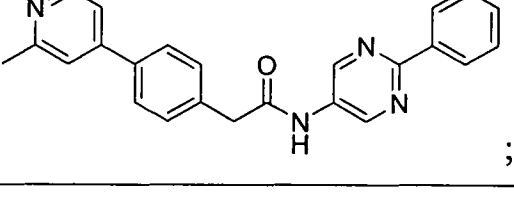
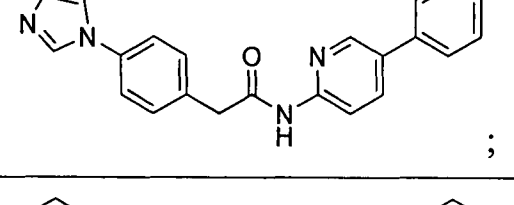
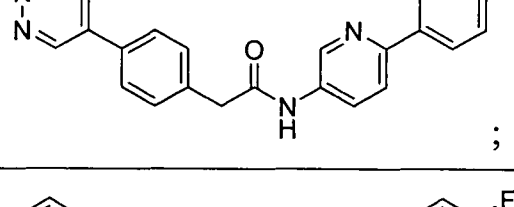
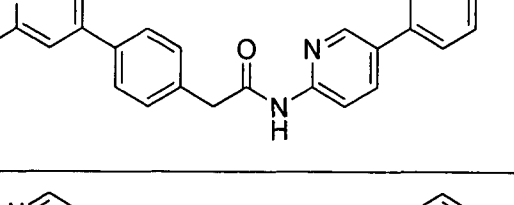
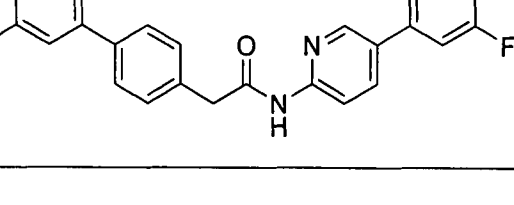
11	
12	
13	
14	
15	
16	

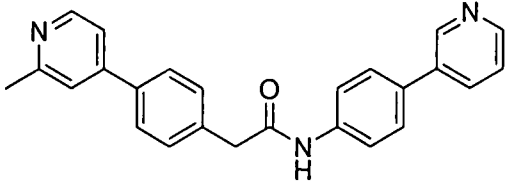
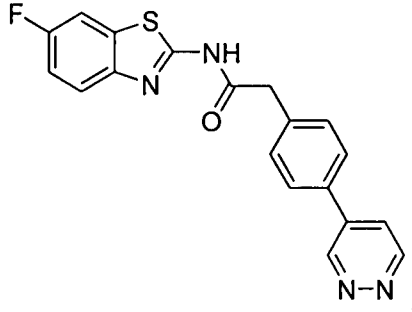
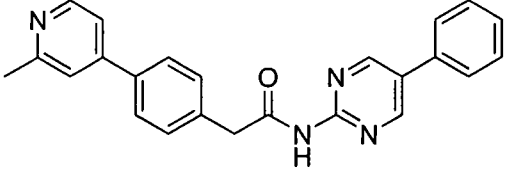
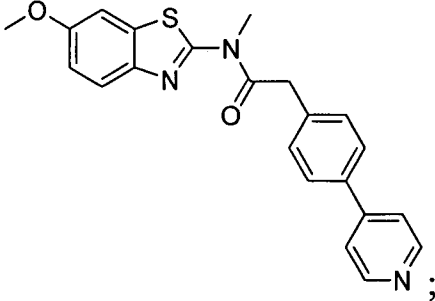
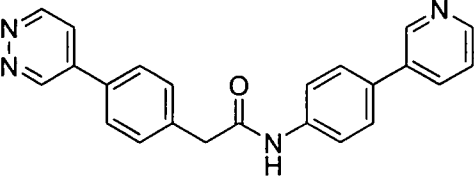
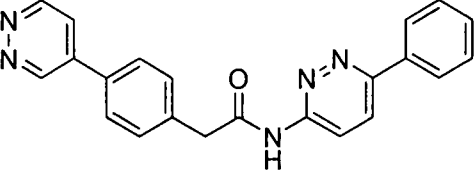
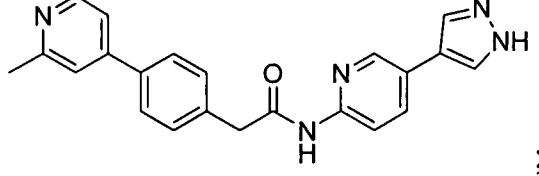
17	
18	
19	
20	
21	
22	

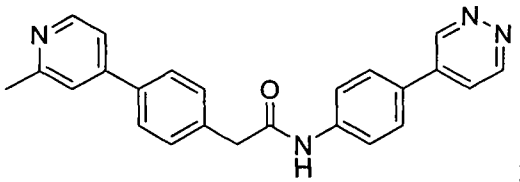
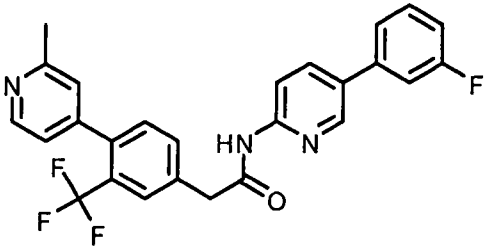
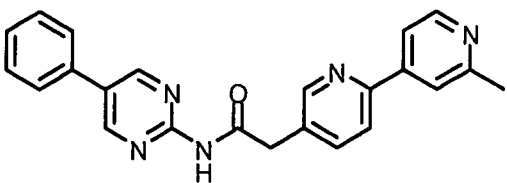
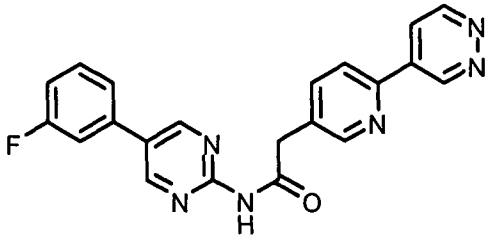
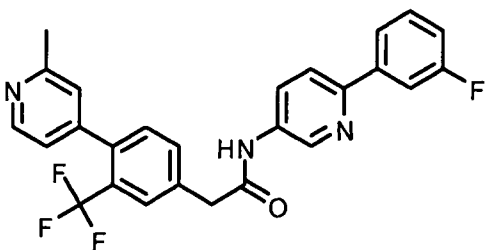
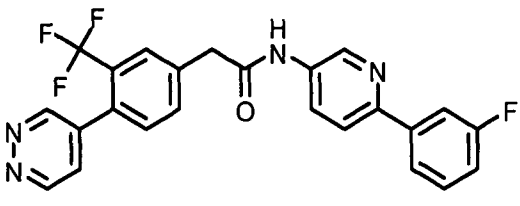
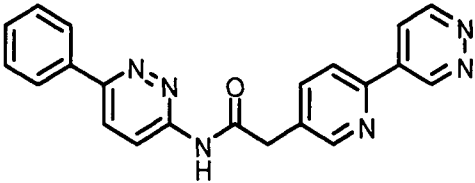
23	<chem>COc1ccc2nc(NC(=O)Cc3ccc(cc3-c4ccncc4)nc2s1</chem> ;
24	<chem>Cc1ccncc1-c2ccc(cc2)Cc3C(=O)Nc4nc5ccccc5n4</chem> ;
25	<chem>Cc1ccncc1-c2ccc(cc2)Cc3C(=O)Nc4nc5ccccc5n4</chem> ;
26	<chem>Cc1ccncc1-c2ccc(cc2)Cc3C(=O)Nc4nc5ccccc5n4</chem> ;
27	<chem>Cc1ccncc1-c2ccc(cc2)Cc3C(=O)Nc4nc5ccccc5n4</chem> ;
28	<chem>Cc1ccncc1-c2ccc(cc2)Cc3C(=O)Nc4nc5ccccc5n4</chem> ;
29	<chem>Cc1ccncc1-c2ccc(cc2)Cc3C(=O)Nc4nc5ccccc5n4</chem> ;

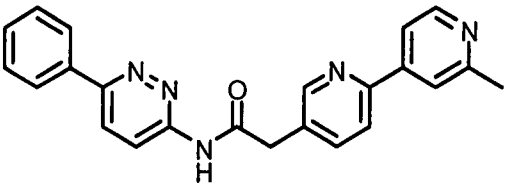
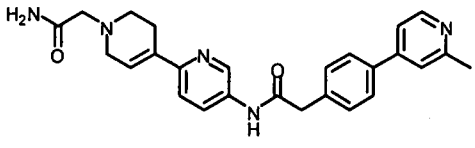
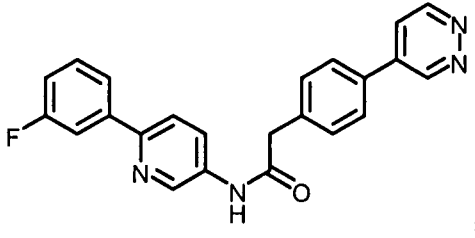
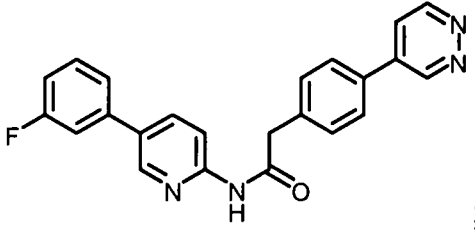
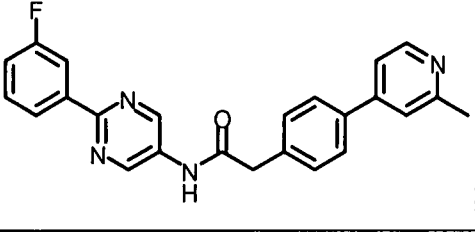
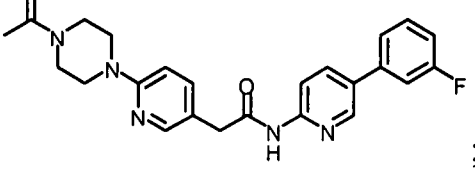
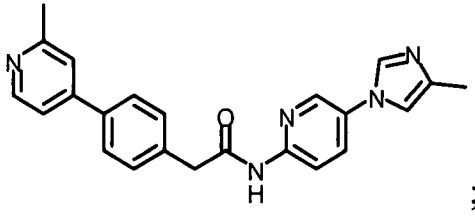
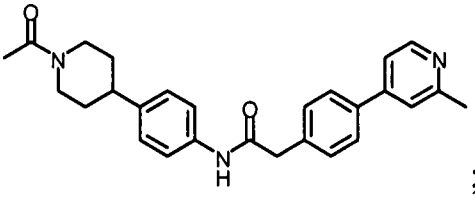
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	

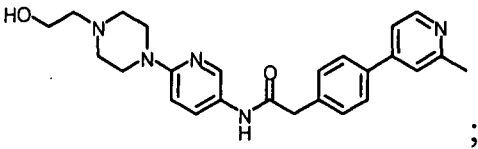
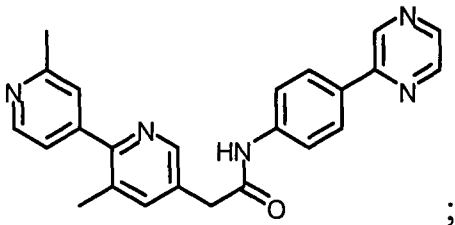
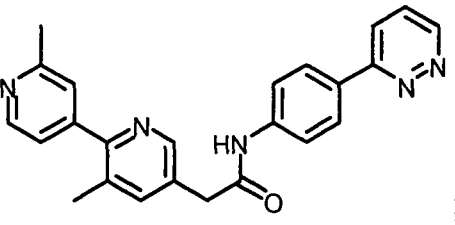
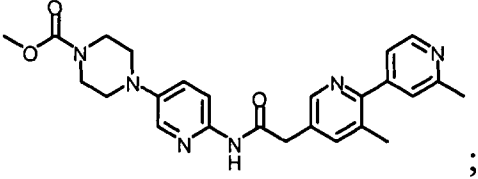
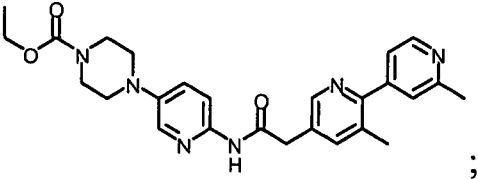
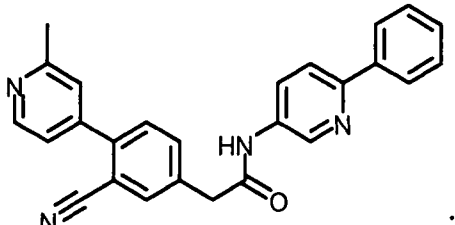
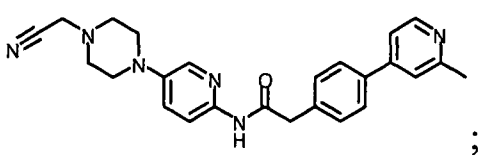
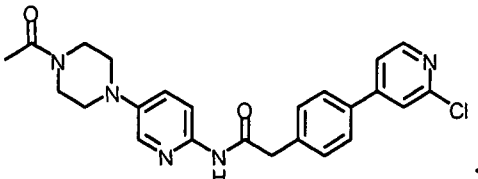
37	 ;
38	 ;
39	 ;
40	 ;
41	 ;
42	 ;
44	 ;
45	 ;

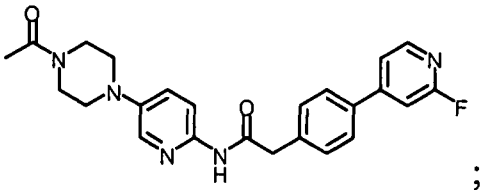
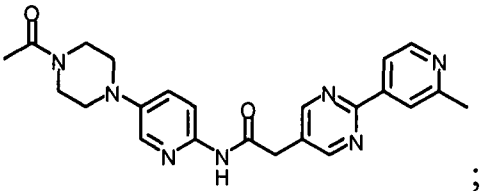
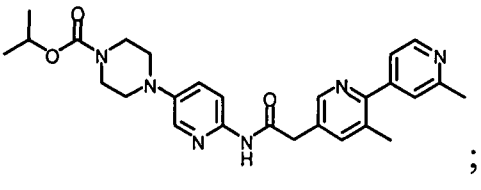
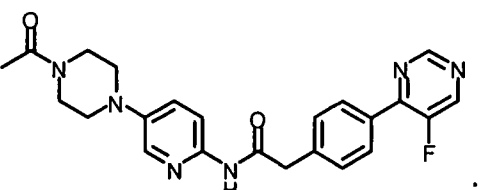
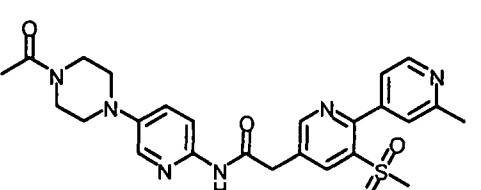
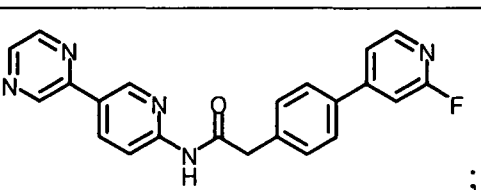
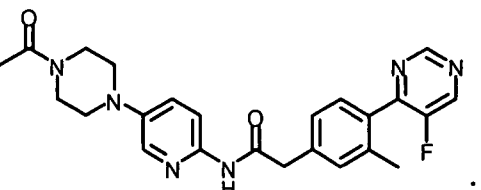
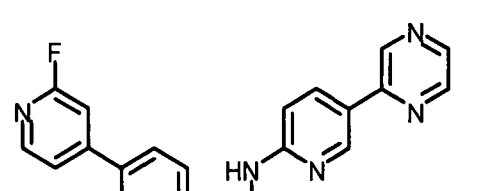
46	
49	
50	
52	
53	
54	
55	
56	

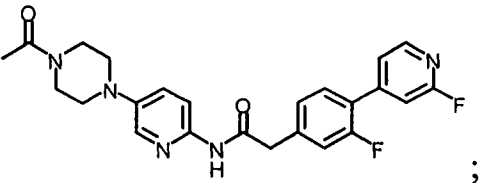
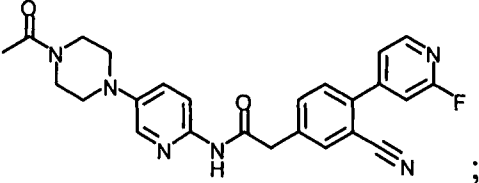
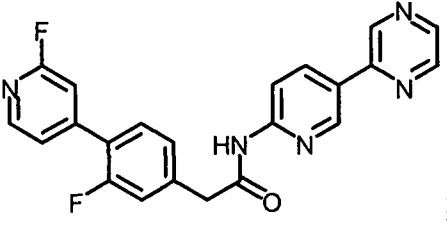
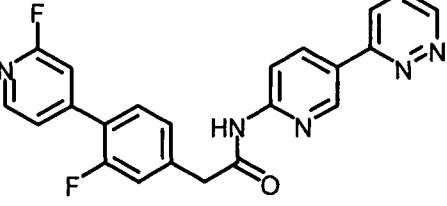
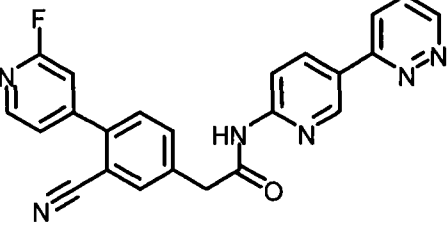
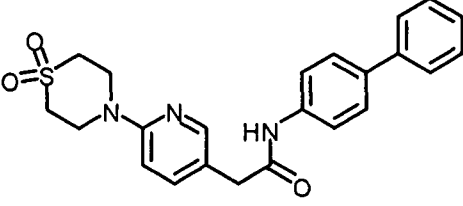
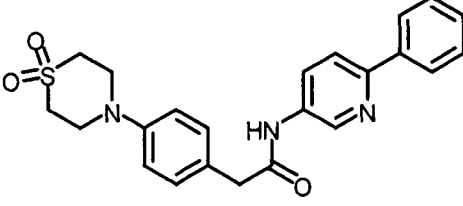
59	 ;
60	 ;
61	 ;
62	 ;
63	 ;
64	 ;
65	 ;

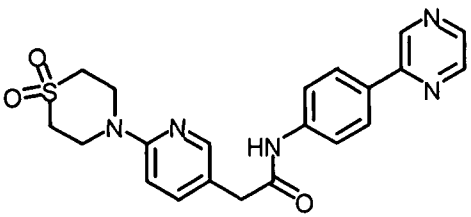
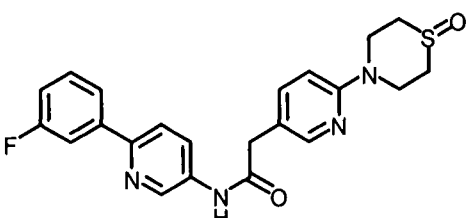
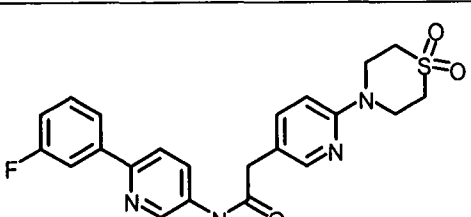
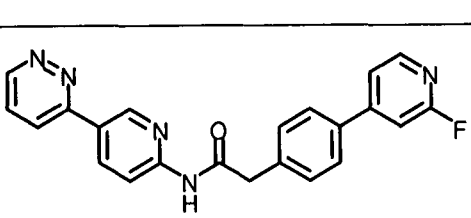
68	 ;
81	 ;
96	 ;
97	 ;
104	 ;
105	 ;
109	 ;

110	 ;
116	 ;
117	 ;
120	 ;
123	 ;
140	 ;
143	 ;
150	 ;

151	 ;
153	 ;
154	 ;
166	 ;
171	 ;
173	 ;
175	 ;
177	 ;

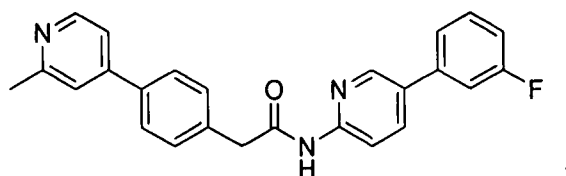
178	
183	
187	
196	
197	
200	
204	
206	

207	
211	
212	
213	
214	
215	
216	

217	 ;
218	 ;
219	 ;
220	 ;

或其生理學上可接受之鹽。

11. 如請求項10之化合物，其係



或其生理學上可接受之鹽。

12. 一種化合物，其選自：N-(6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)-2-(3-(吡啶-4-基)苯基)乙醯胺、N-(6-苯基吡啶-3-基)-2-(3-(吡啶-4-基)苯基)乙醯胺、2-(3-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)-N-(6-苯基吡啶-3-基)乙醯胺、N-(6-苯基吡啶-3-基)-2-(3-(噻吩-4-基)苯基)乙醯胺、2-(3-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)-N-(6-苯基吡啶-3-基)乙醯胺、N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-

基)吡啶-2-基)-2-(3-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺、2-(3-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)-N-(4-(噻嗪-3-基)苯基)乙醯胺、2-(3-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)-N-(4-(吡嗪-2-基)苯基)乙醯胺、2-(3-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)-N-(6-(吡嗪-2-基)吡啶-3-基)乙醯胺、2-(2'-甲基-2,4'-聯吡啶-6-基)-N-(6-苯基吡啶-3-基)乙醯胺、2-(2'-甲基-2,4'-聯吡啶-4-基)-N-(6-苯基吡啶-3-基)乙醯胺、2-(4-氟基-3-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)-N-(6-苯基吡啶-3-基)乙醯胺、N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(4-氟基-3-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙醯胺、2-(2'-甲基-2,4'-聯吡啶-4-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺、N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(2'-甲基-2,4'-聯吡啶-4-基)乙醯胺、N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(2-氟基-2'-甲基-3,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺、2-(2-(2',3-二甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)乙醯胺基)-5-(吡嗪-2-基)吡啶1-氧化物及2',3-二甲基-5-(2-側氧基-2-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基胺基)乙基)-2,4'-聯吡啶-1'-氧化物，或其醫藥學上可接受之鹽。

13. 如請求項1、2及12中任一項之化合物，係用於治療。
14. 如請求項1、2及12中任一項之化合物，係用於治療Wnt介導病症。
15. 如請求項14之化合物，其中該Wnt介導病症為癥痕瘤、纖維化、蛋白尿、腎臟移植排斥、骨關節炎、帕金森氏症(Parkinson's disease)、囊樣黃斑部水腫、視網膜病變、黃斑退化或與異常Wnt訊號傳導活性相關之細胞增

殖病。

16. 如請求項15之化合物，其中該病症為選自以下群組之與異常 Wnt 訊號傳導活性相關之細胞增殖病：結腸直腸癌、乳癌、頭頸鱗狀細胞癌、食道鱗狀細胞癌、非小細胞肺癌、胃癌、胰臟癌、白血病、淋巴瘤、神經母細胞瘤、視網膜母細胞瘤、肉瘤、骨肉瘤、軟骨肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、橫紋肌肉瘤、腦腫瘤、威爾姆氏腫瘤(Wilm's tumor)、基底細胞癌、黑色素瘤、頭頸癌、子宮頸癌及前列腺癌。
17. 一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1至12中任一項之化合物及生理學上可接受之載劑。
18. 一種如請求項1至12中任一項之化合物或如請求項17之醫藥組合物的用途，係用於製造供治療 Wnt 介導病症的藥物。
19. 如請求項18之用途，其中該 Wnt 介導病症為癥痕瘤、纖維化、蛋白尿、腎臟移植排斥、骨關節炎、帕金森氏症(Parkinson's disease)、囊樣黃斑部水腫、視網膜病變、黃斑退化或與異常 Wnt 訊號傳導活性相關之細胞增殖病。
20. 如請求項19之用途，其中該病症為選自以下群組之與異常 Wnt 訊號傳導活性相關之細胞增殖病：結腸直腸癌、乳癌、頭頸鱗狀細胞癌、食道鱗狀細胞癌、非小細胞肺癌、胃癌、胰臟癌、白血病、淋巴瘤、神經母細胞瘤、視網膜母細胞瘤、肉瘤、骨肉瘤、軟骨肉瘤、尤文氏肉

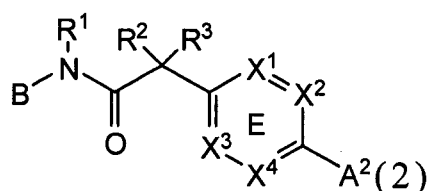
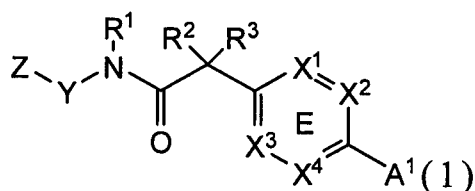
瘤 (Ewing's sarcoma)、橫紋肌肉瘤、腦腫瘤、威爾姆氏腫瘤 (Wilm's tumor)、基底細胞癌、黑色素瘤、頭頸癌、子宮頸癌及前列腺癌。

21. 一種如請求項1至12中任一項之化合物或如請求項17之醫藥組合物的用途，係用於製造供治療可以抑制Wnt訊號傳導治療之疾病的藥物。

七、申請專利範圍：

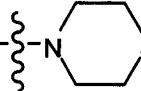
102 年 2 月 1 日 修正

1. 一種具有式(1)或(2)之化合物或其生理學上可接受之鹽，

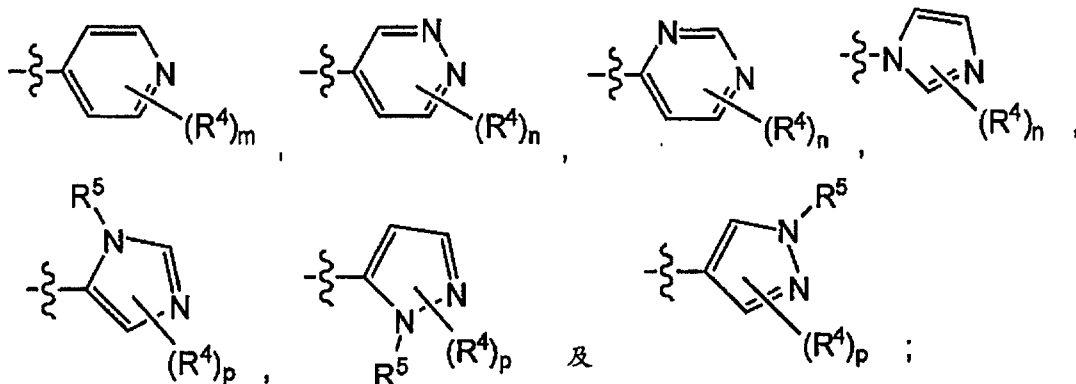


其中：

環E為視情況經取代之芳基或雜芳基；

A¹及A²獨立地為選自嗎啉基、哌嗪基及  S(O)₀₋₂

之雜環、喹啉基或選自以下基團之雜芳基：



其中A¹及A²之任何雜環可視情況經-LC(O)R¹⁰取代；

B為苯并噁唑基、喹啉基或異喹啉基，其各視情況經1-3個R⁶基團取代；

X¹、X²、X³及X⁴獨立地為CR⁷或N；

Y為苯基、噁唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基或吡嗪基，其各視情況經1-2個R⁶基團取代；

Z為芳基、選自哌嗪基、哌啶基、嗎啉基或1,2,3,6-四氫吡啶之雜環或含有1-2個選自N、O及S之雜原子的5-6員雜芳基；

Y 及 Z 各視情況經 1-3 個 R^6 基團取代；

R^1 及 R^5 獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^2 及 R^3 為 H；

R^4 為鹵基、氰基、 C_{1-6} 烷氧基或視情況經鹵基、烷氧基或胺基取代之 C_{1-6} 烷基；

R^6 為氫、鹵基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其各可視情況經鹵基、胺基、羥基、烷氧基或氰基取代；鹵基、CN、 $-L-W$ 、 NR^8R^9 、 $-L-C(O)R^{10}$ 、 $-L-C(O)OR^{10}$ 、 $-L-C(O)NR^8R^9$ 、 OR^{10} 、 $-L-S(O)_2R^{10}$ 或 $-L-S(O)_2NR^8R^9$ ；

R^7 為氫、鹵基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-L-S(O)_2R^{10}$ 、視情況經鹵基、胺基、羥基、烷氧基或氰基取代之 C_{1-6} 烷基； NR^8R^9 、 $-L-C(O)R^{10}$ 、 $-L-C(O)NR^8R^9$ 、 OR^{10} 、 $-L-S(O)_2R^{10}$ 或 $-L-S(O)_2NR^8R^9$ ；

R^8 及 R^9 獨立地為 H、 $-L-W$ 或各可視情況經鹵基、胺基、羥基、烷氧基或氰基取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基；或 R^8 及 R^9 連同與其連接之原子可形成環；

R^{10} 為 H、 $-L-W$ 或各可視情況經鹵基、胺基、羥基、烷氧基或氰基取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基；

L 為一鍵或 $(CR_2)_{1-4}$ ，其中 R 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

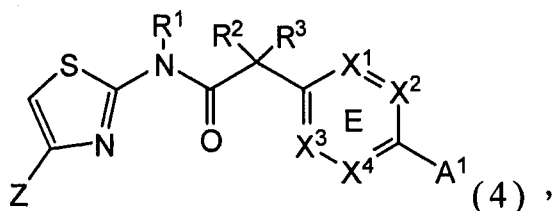
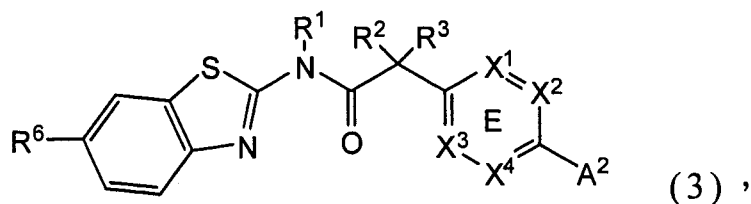
W 為 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-5} 雜環、芳基或雜芳基；

m 為 0-4；

n 為 0-3；且

p 為 0-2。

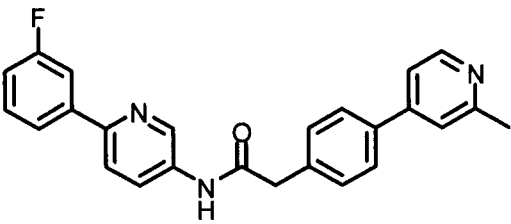
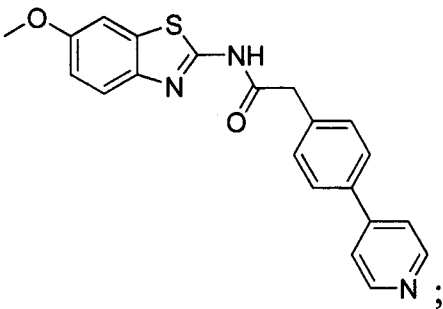
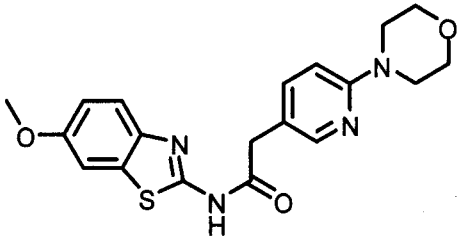
2. 如請求項 1 之化合物，其中該化合物具有式 (3) 或式 (4)：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 A^1 、 A^2 、 Z 及 R^6 係如請求項 1 中所定義。

3. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中 Z 為苯基、吡啶基、噻吩、嘧啶、吡嗪、哌嗪基、哌啶基、嗎啉基、吡唑或 1,2,3,6-四氫吡啶，其各視情況經 1-2 個 R^6 基團取代且 R^6 係如請求項 1 中所定義。
4. 如請求項 3 之化合物，其中 Z 為苯基、噻吩、嘧啶、吡嗪、哌嗪基、哌啶基、嗎啉基、吡唑或 1,2,3,6-四氫吡啶，其各視情況經 1-2 個 R^6 基團取代且 R^6 係如請求項 1 中所定義。
5. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中 A^1 及 A^2 之任何雜環可視情況經 $-C(O)CH_3$ 取代。
6. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中環 E 為苯基、吡啶基或嘧啶基，其各視情況經 R^7 取代。
7. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中 R^7 為 H、鹵基、氰基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-S(O)_2R^{10}$ 或視情況經鹵化之 C_{1-6} 烷基。

8. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中 R^1 、 R^2 及 R^3 為 H。
9. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中 R^4 及 R^6 係獨立地選自氫、鹵基、甲基、三氟甲基及 $-C(O)CH_3$ 。
10. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中該化合物係選自：

2	
3	
4	
5	