

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2024 年 12 月 12 日 (12.12.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/251270 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 239/48 (2006.01) A61K 31/505 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2024/098202

(22) 国际申请日: 2024 年 6 月 7 日 (07.06.2024)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202310677984.6 2023年6月8日 (08.06.2023) CN

(71) 申请人: 希格生科 (深圳) 有限公司 (SIGNET THERAPEUTICS INC.) [CN/CN]; 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道2号289数字半岛6层A601-A610, Guangdong 518048 (CN)。

(72) 发明人: 张海生 (ZHANG, Haisheng); 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道2号289数字半岛6层A601-A610, Guangdong 518048 (CN)。陈友喜 (CHEN, Youxi); 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道2号289数字半岛6层A601-A610, Guangdong 518048 (CN)。卓鉢 (ZHUO, Shu); 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道2号289数字半岛6层A601-A610, Guangdong 518048 (CN)。李林 (LI, Lin); 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道2号289数字半岛6层A601-A610, Guangdong 518048 (CN)。程辉敏 (CHENG, Huimin); 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道2号顺丰工业厂房3层, Guangdong 518017 (CN)。陈誉 (CHEN, Yu); 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道2号顺丰工业厂房3层, Guangdong 518017 (CN)。牛春意 (NIU, Chunyi); 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道2号顺丰工业厂房3层, Guangdong 518017 (CN)。

(74) 代理人: 北京睿阳联合知识产权代理有限公司 (IPSUNNY); 中国北京市海淀区北三环西路99号院西海国际中心1号楼0911室, Beijing 100089 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

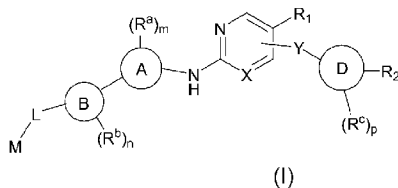
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。
- 在修改权利要求的期限届满之前进行, 在收到该修改后将重新公布(细则48.2(h))。

(54) Title: NITROGEN-CONTAINING AROMATIC RING COMPOUND AND MEDICAL USE THEREOF

(54) 发明名称: 含氮芳环化合物及其医药用途



(57) Abstract: The present application relates to a compound as shown in formula I, a composition comprising the compound and a medical use of the compound. The compound of the present application has a relatively good treatment effect on cancer, pulmonary hypertension and pathological angiogenesis.

(57) 摘要: 本申请涉及一种式I所示化合物、含有这类化合物的组合物以及该类化合物的医药用途。本申请的化合物对癌症、肺动脉高压、病理性血管生成具有较好的治疗效果。

WO 2024/251270 A1

含氮芳环化合物及其医药用途

相关申请的交叉引用

本申请要求于 2023 年 6 月 8 日递交的申请号为 2023106779846 的中国专利申请的优先权，在此引用上述中国专利申请的内容全文以作为本申请的一部分。

技术领域

本申请涉及一种含氮芳环化合物及其医药用途。

背景技术

黏着斑激酶(FAK)，也称为 PTK2(蛋白质酪氨酸激酶 2)，是一种非受体酪氨酸激酶，位于多条信号传导通路交汇处，可以被整合素、生长因子受体、G 蛋白偶联受体、细胞因子激活。

FAK 不仅可以作为细胞质激酶参与信号传导，在细胞核内也起着重要作用，可以通过泛素化促进 p53 降解，从而导致癌细胞生长和增殖。唐等人报道了 FAK 还可以调节 GATA4 和 IL-33 的表达，从而减少炎症反应和免疫逃逸。FAK 在体内广泛表达，在细胞生长、增殖、迁移、黏附中发挥重要作用，参与胚胎发育及疾病(癌症及心血管疾病等)的发生发展。在许多种类的癌症中发现了 FAK 的过度表达。例如有研究发现 GTP 酶 RHOA Y42C 突变是弥漫性胃癌当中最常见的功能获得型突变之一，而 RHOA Y42C 突变的小鼠对 FAK 抑制剂敏感，这提示抑制 FAK 的活性可能成为治疗弥漫性胃癌的新策略。

在 FAK 发挥作用的过程中，跨膜整合素受体与细胞外基质 (ECM) 的结合将 FAK 招募到整合素聚集的部位。FAK 不直接与整合素相互作用，而是通过其羧基末端 FAT 结构域与细胞膜和其他粘附蛋白结合。一旦被招募，非活化状态的 FAK 通过 Y397 的自磷酸化激活其催化活性。磷酸化后，FAK 作为分子支架，可以招募 Src 家族激酶，Src 可以磷酸化 FAK 的 Y576 和 Y577 位点，进一步的增强 FAK 的活性，同时促进其招募下游的含有 SH2 结构域的蛋白例如 Grb2 和 PI3K 等。当 Grb2 与 FAK 结合后可以进一步的招募 SOS 形成复合物从而进一步的激活下游的 Ras-MAPK 信号通路。

基于以上，FAK 及其信号通路相关靶点被认为是抗癌药物开发的潜在靶点。而针对 FAK 的抑制剂目前尚未有药物上市，仅有一些药物进入了临床阶段，例如 Defactinib、IN10018、GSK-2256098 等。因此，研发新的调节 FAK 信号通路的化合物至关重要。

YAP(Yes-associated protein)为 Yes 相关蛋白，是 Hippo 通路的转录共激活因子，定位于人类染色体 11q22，通过增强转录因子的活性促进基因表达。外界信号激活 MST1/2，与调节蛋白 SAV1 结合后磷酸化 LATS1/2、MOB，继而直接磷酸化 YAP/TAZ，磷酸化后的 YAP/TAZ 停滞在细胞质内，转录抑制。当此信号通路被阻断或失活，未磷酸化的 YAP/TAZ 由细胞质转入细胞核，与 TEADs、Smad、Runx1/2、p63/p73、ErbB4 等转录因子结合促进基因转录。

Hippo-YAP 通路是近年来发现的具有调节器官体积、维持细胞增殖凋亡平衡的信号通路，与肿瘤细胞的失控性增殖密切相关。哺乳动物中 Hippo-YAP 通路的主要功能是抑制转录调节因子 YAP 和 TAZ 的活性而负调控肿瘤的进程，因而 Hippo 通路也被认为是抑癌通路。具体来说，该通路的核心成员包括丝氨酸/苏氨酸激酶 MST1、MST2、LATS1 及 LATS2，支架蛋白 SAV1(与 MST1 和 MST2 结合)、MOB1(与 LATS1 和 LATS2 结合)，转录共激活子 YAP，及包含 TEA 结合域的转录因子 TEAD。简而言之，当 Hippo 通路激活时，MST1/2 激酶磷酸化激活 LATS1/2，激活的 LATS1/2 进而磷酸化 YAP，磷酸化的 YAP 失活并随后出核，而细胞质内的 YAP 被蛋白酶体降解。

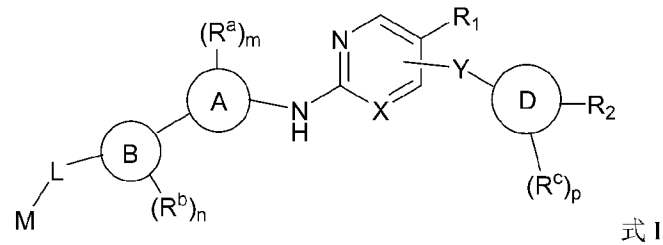
研究证实，Hippo 通路参与多种肿瘤如肺癌、结肠癌、卵巢癌、前列腺癌、肝癌等的进展。然而，在人类肿瘤中，Hippo 通路的基因突变较少发生。基于此，得出人类肿瘤中 Hippo 通路的失调除了源自 Hippo 通路本身关键蛋白的突变之外，更多的是由于肿瘤细胞内其它异常表达的蛋白或信号通路与 Hippo 通路之间交叉对话。另外，Hippo 信号通路在肿瘤中的作用与 YAP/TAZ 的核转位密切相关。最近，在多种肿瘤中发现 YAP 呈高表达，这与高的病理分级，晚期 TNM 阶段，淋巴结转移等相关，且存在细胞核定位的现象。

基于此，对活性 YAP 的抑制，可以阻断相关的信号通路，起到潜在抑制肿瘤的作用，为药物开发提供指导。

发明内容

为了解决现有技术中存在的上述技术问题之一，本申请提供了一种可用作黏着斑激酶(FAK)抑制剂的化合物，以及含有这类化合物的组合物和该类化合物的用途。

第一方面，本申请提供一种化合物，其为式 I 所示的化合物或式 I 所示化合物的立体异构体、互变异构体、对映异构体、非对映异构体、消旋体、几何异构体、氮氧化物、溶剂化物、水合物、晶型、酯、同位素标记化合物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药：



其中, X 选自 N 或者 -CH-;

Y 选自 -NH-、-CH₂-、O、S 或其组合;

环 A 选自 6-15 元芳环或者 5-15 元杂芳环;

环 B 选自 5-15 元部分不饱和碳环、5-15 元部分不饱和碳杂环、6-15 元芳环或者 5-15 元杂芳环;

L 表示单键或者 C₁₋₁₀ 亚烷基;

M 选自氢、C₁₋₁₀ 烷基、3-15 元饱和或者部分不饱和的碳环基、3-15 元饱和或者部分不饱和的杂环基, 可选地, M 中的烷基、饱和或者部分不饱和的碳环基、饱和或者部分不饱和的杂环基被一个或多个 R₃ 取代, R₃ 选自卤素、氰基、羟基、烷基、环烷基、杂环烷基、卤代烷基、烷氧基、-R¹-CN、-R¹-NR²R³、-R¹-(OH)_q、-R¹-COOH、-R¹-C(=O)NR²R³、-C(=O)R¹-OH、-C(=O)R¹、-C(=O)OR¹、-C(=O)CF₃、-S(=O)₂R¹、-C(=O)OR¹、-C(=O)R¹CN、-R¹-NR²-R³-(OH)_q、-R¹-NR²-R³-COOH、-R¹-NR²-R³-C(=O)NR²R³、-R¹-NR²-C(=O)R³-OH、-R¹-NR²-C(=O)R³、-R¹-NR²-S(=O)₂R³;

可选地, 环 A 与环 B 之间稠合成环;

可选地, 环 B 与 M 之间稠合成环;

环 D 选自 6-15 元芳环或者 5-15 元杂芳环;

R₁ 选自卤素、氰基、硝基、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 卤代烷基、C₁₋₁₀ 杂烷基、C₁₋₁₀ 卤代杂烷基、C₃₋₁₅ 饱和或部分不饱和的碳环基、C₃₋₁₅ 饱和或部分不饱和的杂环基、6-15 元芳基、C₇₋₁₅ 芳基烷基、5-15 元杂芳基或 C₄₋₁₅ 杂芳基烷基;

R₂ 选自 -C(=O)NR⁴R⁵、-C(=O)NR⁴-OR⁵、-S(=O)₂NR⁴R⁵、-NR⁴S(=O)₂R⁵ 或者 -R⁶-C(=O)NR⁴R⁵, 可选地, R⁴ 与环 D 上的碳原子或者杂原子连接形成 5-6 元环; 可选地, R⁵ 与环 D 上的碳原子或者杂原子连接形成 5-6 元环;

各取代基 R^a、R^b、R^c、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 和 R⁶ 各自独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、杂烷基、烷氧基、饱和或部分不饱和的碳环基、饱和或部分不饱和的碳环基烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、饱和或部分不饱和的杂环基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;

可选地, 取代基 R^a、R^b、R^c、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 和 R⁶ 各自独立地被一个或多个选自氘、羟基、氨基、氰基、卤素、烷基、环烷基、烷氧基、芳基中的一个或多个取代;

可选地, R^a、R^b、R^c、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 和 R⁶ 中, 如果存在两个取代基相邻, 所述两个相邻的取代基与其连接的原子一起连接形成饱和或部分不饱和的碳环基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基或杂芳基;

m 独立地选自 0、1、2、3 或 4;

n 独立地选自 0、1、2 或 3;

p 独立地选自 0、1、2、3 或 4;

q 独立地选自 0、1 或 2。

在一些实施方式中, X 选自 N。

在一些实施方式中, Y 选自 -NH-。在一些实施方式中, Y 选自 -NH-CH₂-。在一些实施方式中, Y 选自 -CH₂-CH₂-。在一些实施方式中, Y 选自 O。在一些实施方式中, Y 选自 S。

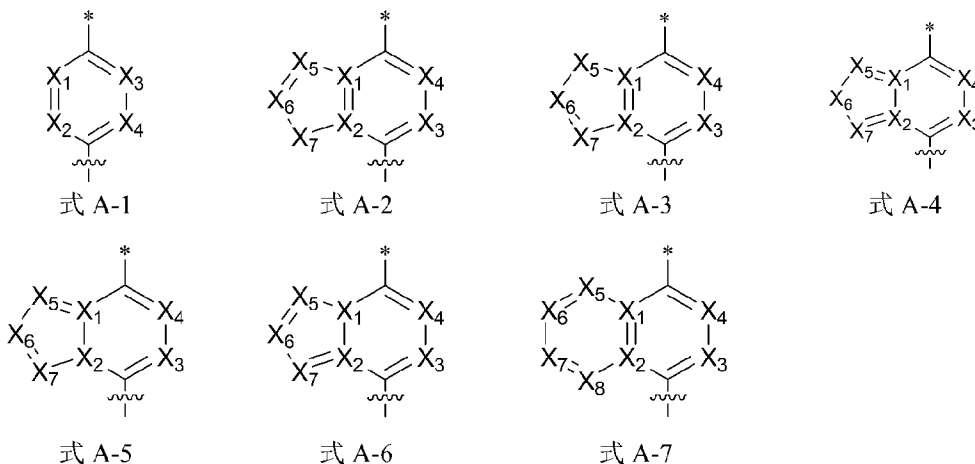
在一些实施方式中, 环 A 选自 6-12 元芳环 (例如 6、7、8、9、10、11 或 12 元芳环) 或者 5-12 元杂芳环 (例如 5、6、7、8、9、10、11 或 12 元杂芳环)。

在一些实施方式中, 环 A 选自 6-10 元芳环或者 5-10 元杂芳环。

在一些实施方式中, 环 A 选自苯环、萘环、5 元杂芳环、6 元杂芳环、苯环与 5 元杂芳环形成的并

环、苯环与 6 元杂芳环形成的并环、5 元杂芳环与 6 元杂芳环形成的并环。

在一些实施方式中，环 A 选自式 A-1 至式 A-7 所示的基团：



其中， X_1 至 X_8 各自独立地选自 C、N、O、S、-NH- 或者 -CH-，

“*”表示环 A 与 -NH- 键合的位置，“~”表示环 A 与环 B 键合的位置。

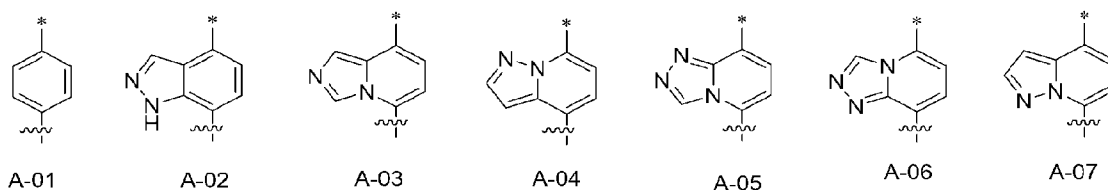
在一些实施方式中，式 A-1 至式 A-7 中， X_1 至 X_8 各自独立地选自 C 和 -CH-。

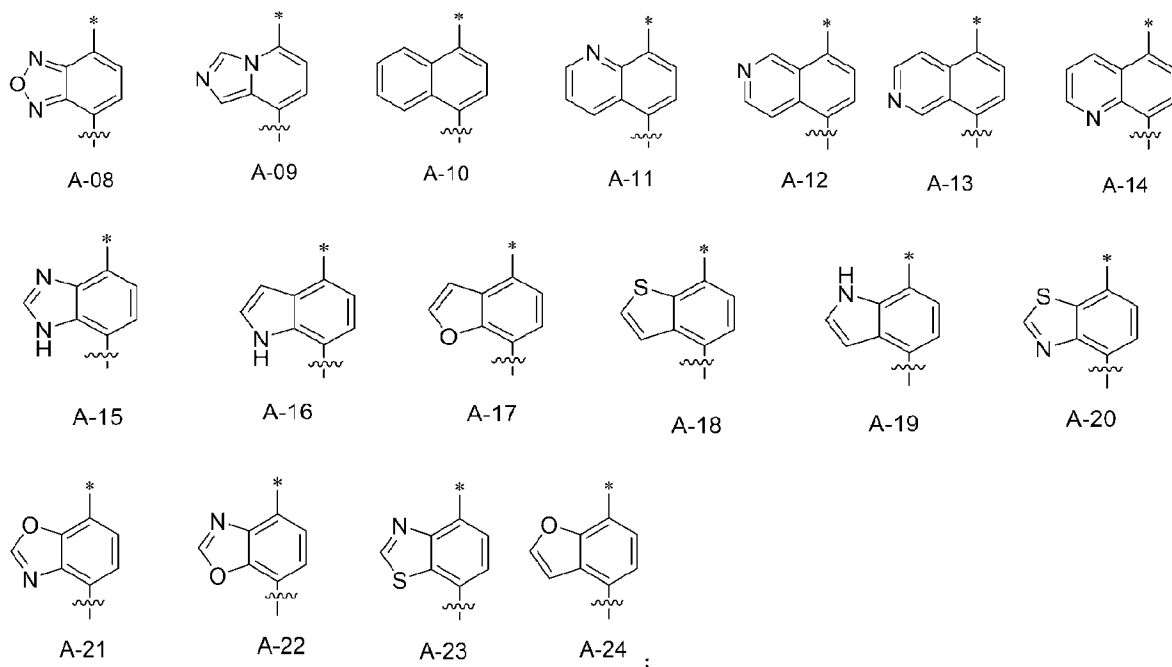
在一些实施方式中，式 A-1 至式 A-7 中， X_3 和 X_4 均为 -CH-， X_1 和 X_2 各自独立地选自 C、-CH-、N 和 -NH-， X_5 、 X_6 、 X_7 和 X_8 中的至少一个选自 N、O、S 或者 -NH-，并且 X_5 、 X_6 、 X_7 和 X_8 中相邻的三个或四个不同时为 N。在一些具体实施方式中，式 A-1 至式 A-7 中， X_3 和 X_4 均为 -CH-， X_1 和 X_2 各自独立地选自 C、-CH-、N 和 -NH-， X_5 、 X_6 、 X_7 和 X_8 中的任意一个选自 N、O、S 或者 -NH-。在一些具体实施方式中，式 A-1 至式 A-7 中， X_3 和 X_4 均为 -CH-， X_1 和 X_2 各自独立地选自 C、-CH-、N 和 -NH-， X_5 、 X_6 、 X_7 和 X_8 中的任意两个选自 N、O、S 或者 -NH-，且 X_5 、 X_6 、 X_7 和 X_8 中相邻的两个不同时为 O，也不同时为 S。在一些具体实施方式中，式 A-1 至式 A-7 中， X_3 和 X_4 均为 -CH-， X_1 和 X_2 各自独立地选自 C、-CH-、N 和 -NH-， X_5 、 X_6 、 X_7 和 X_8 中的任意三个选自 N、O、S 或者 -NH-，且 X_5 、 X_6 、 X_7 和 X_8 中相邻的三个不同时为 N。

在一些实施方式中，环 A 中的取代基 R^a 各自独立地选自氘、氨基、羟基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-12 元饱和或部分不饱和的碳环基、3-12 元饱和或部分不饱和的杂环基、6-15 元芳基或者 5-15 元杂芳基。在一些实施方式中，环 A 中的取代基 R^a 各自独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{1-6} 烷氧基。在一些实施方式中， R^a 被选自氘、羟基、氨基、氰基、卤素、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-10} 烷氧基、6-15 元芳基中的一个或多个取代。在一些实施方式中， R^a 与环 A 上的碳原子一起连接形成 3-6 元环。在一些实施方式中， R^a 与环 A 上的碳原子一起连接形成 5-6 元环。

在一些实施方式中，m 独立地选自 0、1 或 2。

在一些实施方式中，环 A 选自以下基团组成的组：

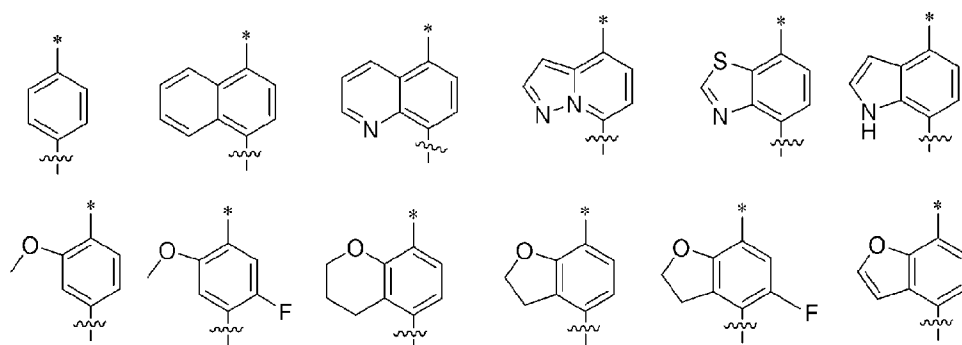
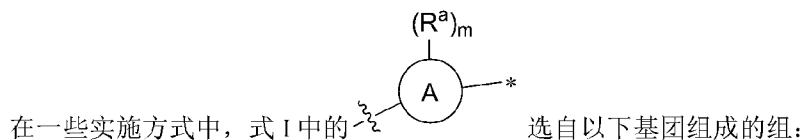




“*”表示环 A 与-NH-键合的位置，“~”表示环 A 与环 B 键合的位置。

在一些具体实施方式中，环 A 选自苯环、萘环、喹啉环、异喹啉环、苯并吡咯环、苯并噻唑环和苯并咪唑环。

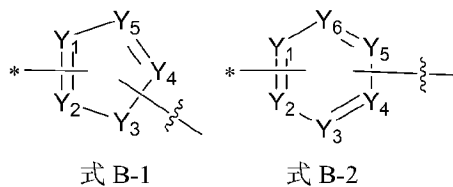
在一些实施方式中，环 A 中的取代基 R^a 各自独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、环戊基、环己基、乙烯基、丙烯基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、苯基和萘基。在一些实施方式中，环 A 中的取代基 R^a 各自独立地选自氢、氟、氯、溴、碘、甲氧基、乙氧基和丙氧基。



“*”表示环 A 与-NH-键合的位置，“~”表示环 A 与环 B 键合的位置。

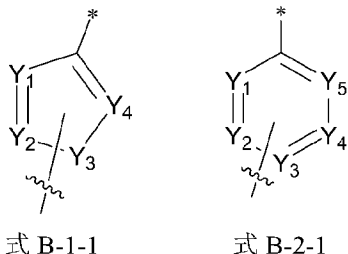
在一些实施方式中，环 B 选自 5-12 元部分不饱和碳环、5-12 元部分不饱和碳杂环、6-12 元芳环或者 5-12 元杂芳环。在一些实施方式中，环 B 选自 5-10 元部分不饱和碳环、5-10 元部分不饱和碳杂环、6-10 元芳环或者 5-10 元杂芳环。在一些实施方式中环 B 选自 5-6 元部分不饱和碳环、5-6 元部分不饱和碳杂环、苯环或者 5-6 元杂芳环。

在一些实施方式中，环 B 选自式 B-1 或式 B-2 所示的基团：



其中, Y_1 至 Y_6 各自独立地选自 C、N、O、S、-NH- 或者 -CH-, “*” 表示环 B 与环 A 键合的位置, “~” 表示环 B 与 M 键合的位置。

在一些实施方式中, 环 B 选自式 B-1-1 或式 B-2-1 所示的基团:



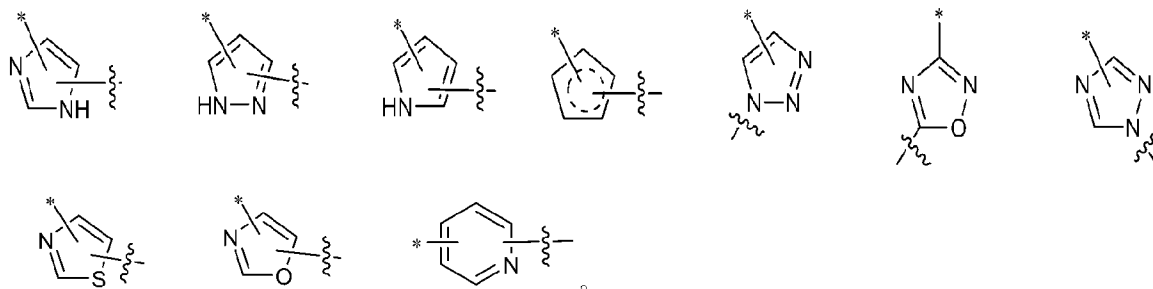
其中, Y_1 至 Y_5 各自独立地选自 C、N、O、S、-NH- 或者 -CH-。

在一些实施方式中, 式 B-1-1 和式 B-2-1 中, Y_1 至 Y_5 中的至少 1 个选自 N、O、S 和 -NH-。在一些实施方式中, 式 B-1-1 和式 B-2-1 中, Y_1 至 Y_5 中的至少 2 个选自 N 和 -NH-。在一些实施方式中, 式 B-1-1 和式 B-2-1 中, Y_1 至 Y_5 中的任意 2 个或任意三个选自 N 和 -NH-。在一些实施方式中, 式 B-1-1 中, Y_1 和 Y_4 选自 -CH-, Y_2 和 Y_3 选自 N。

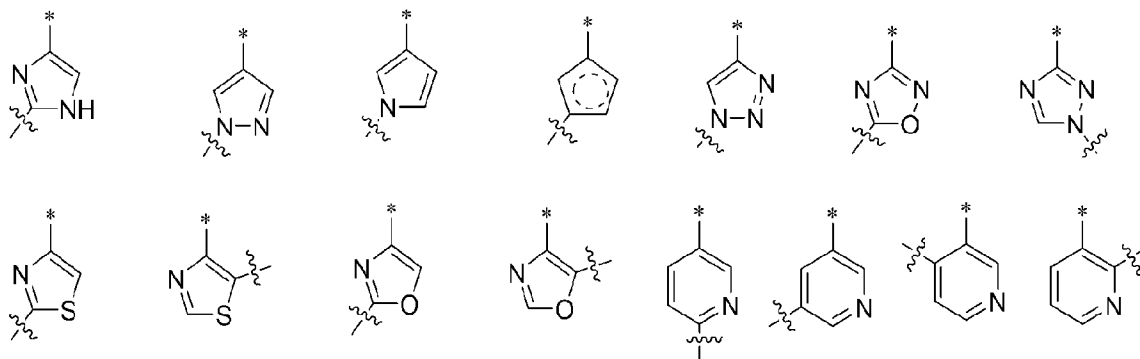
在一些实施方式中, 环 B 中的取代基 R^b 各自独立地选自氘、氨基、羟基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-12 元饱和或部分不饱和的碳环基、3-12 元饱和或部分不饱和的杂环基、6-15 元芳基或者 5-15 元杂芳基。在一些实施方式中, 环 B 中的取代基 R^b 各自独立地选自氘和 C_{1-6} 烷基。在一些实施方式中, R^b 被选自氘、羟基、氨基、氰基、卤素、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-10} 烷氧基、6-15 元芳基中的一个或多个取代。

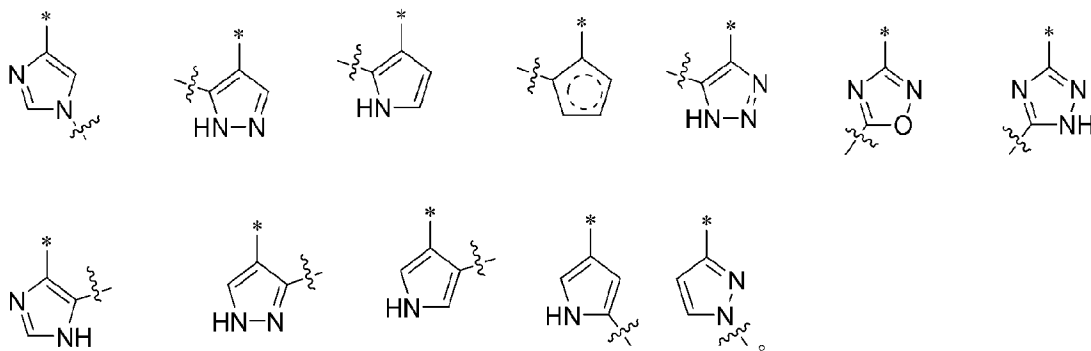
在一些实施方式中, n 独立地选自 0、1 或 2。

在一些实施方式中, 环 B 选自以下基团组成的组:



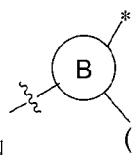
在一些实施方式中, 环 B 选自以下基团组成的组:



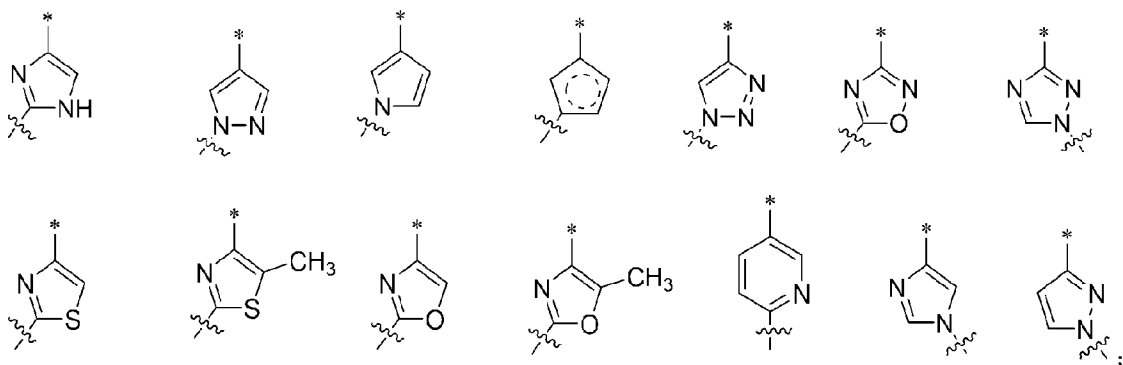


在一些实施方式中，环 B 中的取代基 R^b 各自独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、环戊基、环己基、烯基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、苯基和萘基；或者，环 B 中的取代基 R^b 各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基和戊基。在一些实施方式中，环 B 中的取代基 R^b 各自独立地选自氢和甲基。

在一些具体实施方式中，环 B 为吡啶环。

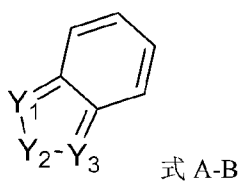


在一些实施方式中，式 I 中的 $(R^b)_n$ 选自以下基团组成的组：



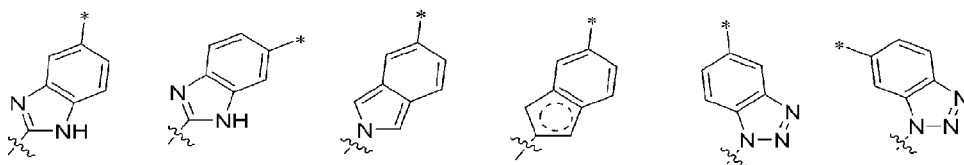
“*”表示环 B 与环 A 键合的位置，“~”表示环 B 与 M 键合的位置。

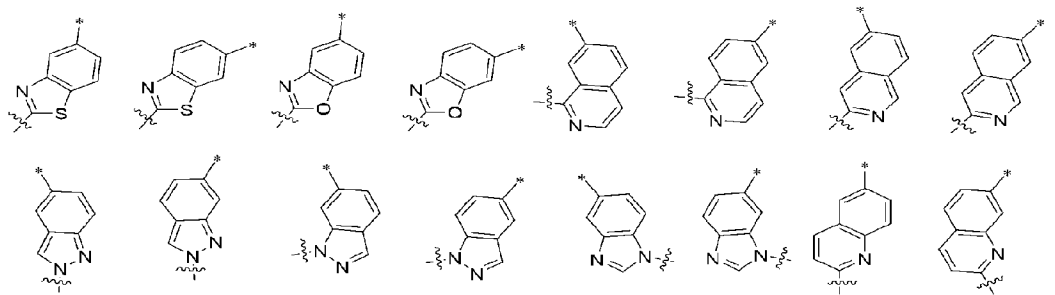
在一些实施方式中，环 B 与环 A 稠合形成 6-15 元环，例如 6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15 元环。在一些实施方式中，环 B 与环 A 稠合形成 6-10 元环。在一些实施方式中，环 B 与环 A 稠合形成的环具有下式 A-B 所示的结构：



其中， Y_1 至 Y_3 各自独立地选自 C、N、O、S、-NH-或者-CH-。

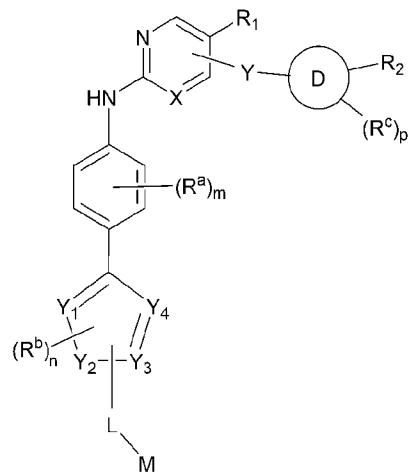
在一些实施方式中，环 B 与环 A 稠合形成的环选自以下结构组成的组：



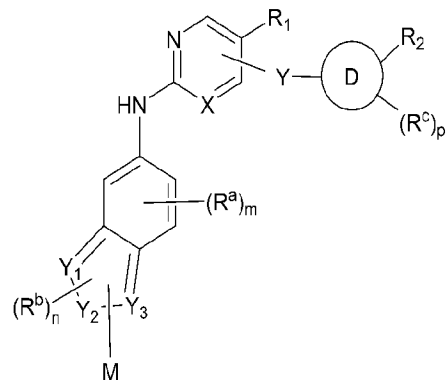


其中“*”表示环 A 与-NH-键合的位置，“~”表示环 B 与 M 键合的位置。

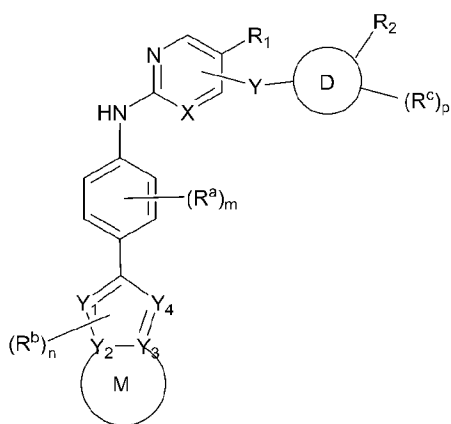
在一些实施方式中，式 I 所示化合物选自式 I-1 至式 I-6 所示的结构：



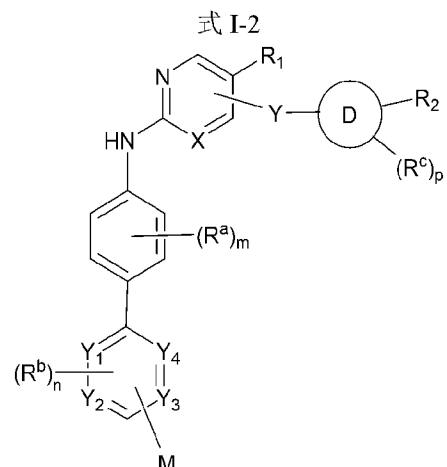
式 I-1



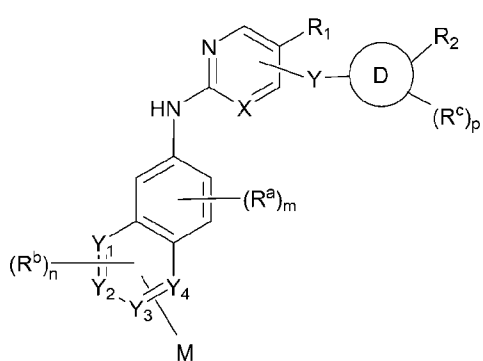
式 I-2



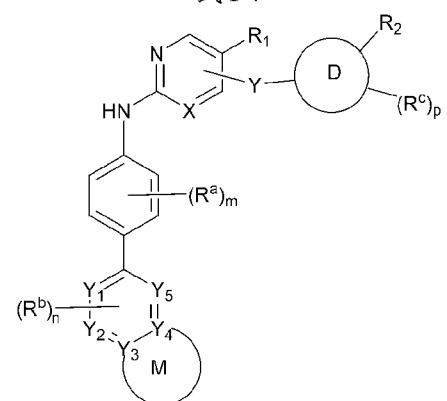
式 I-3



式 I-4



式 I-5



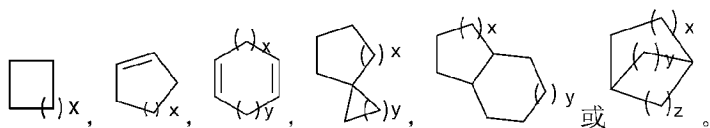
式 I-6

其中, X、Y、R₁、R₂、R^a、R^b、R^c、L、M、环D、m、n和p的定义同式I, Y₁至Y₅的定义同式B-1和式B-2。

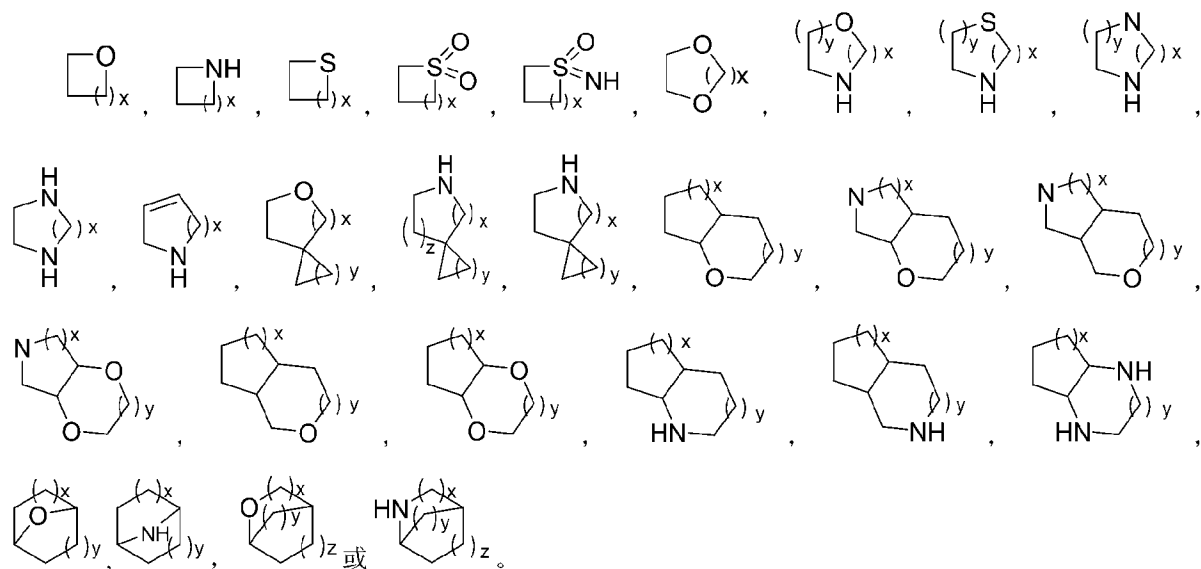
在一些实施方式中, 上述式I-1至式I-6中, R^a与其相连的苯环上的碳原子连接成5-6元环。

在一些实施方式中, 式I-1至式I-3中, Y₁至Y₅中的至少一个选自O、S或N。在一些实施方式中, 式I-1至式I-3中, Y₂和Y₃均为N。在一些实施方式中, 式I-1至式I-3中, Y₂和Y₁均为N。

在一些实施方式中, M所涉及的饱和或者部分不饱和的碳环基中的碳环选自以下结构;

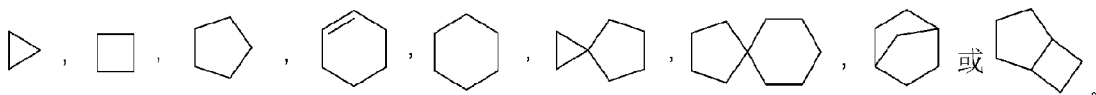


在一些实施方式中, M所涉及的饱和或者部分不饱和的杂环基中的杂环选自以下结构;

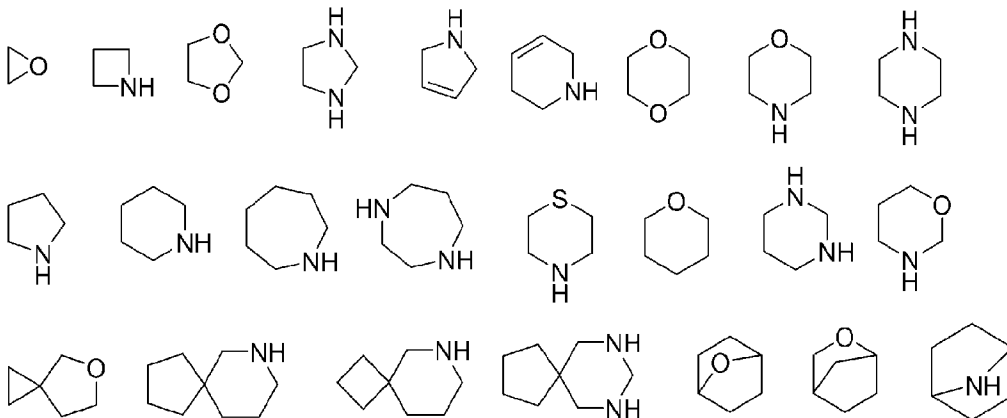


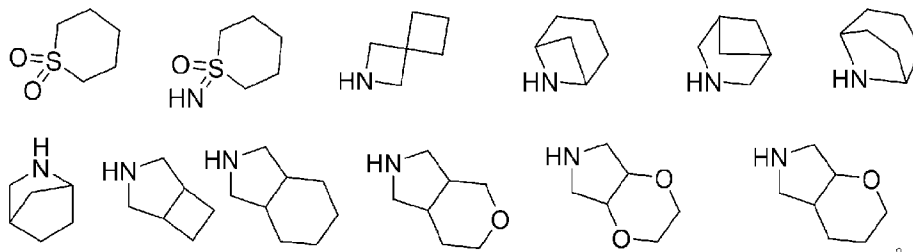
M中, 上述各x独立地为0、1、2或3; 各y和z各自独立地为0、1、2或3。

在一些实施方式中, M所涉及的饱和或者部分不饱和的碳环基中的碳环选自以下结构:

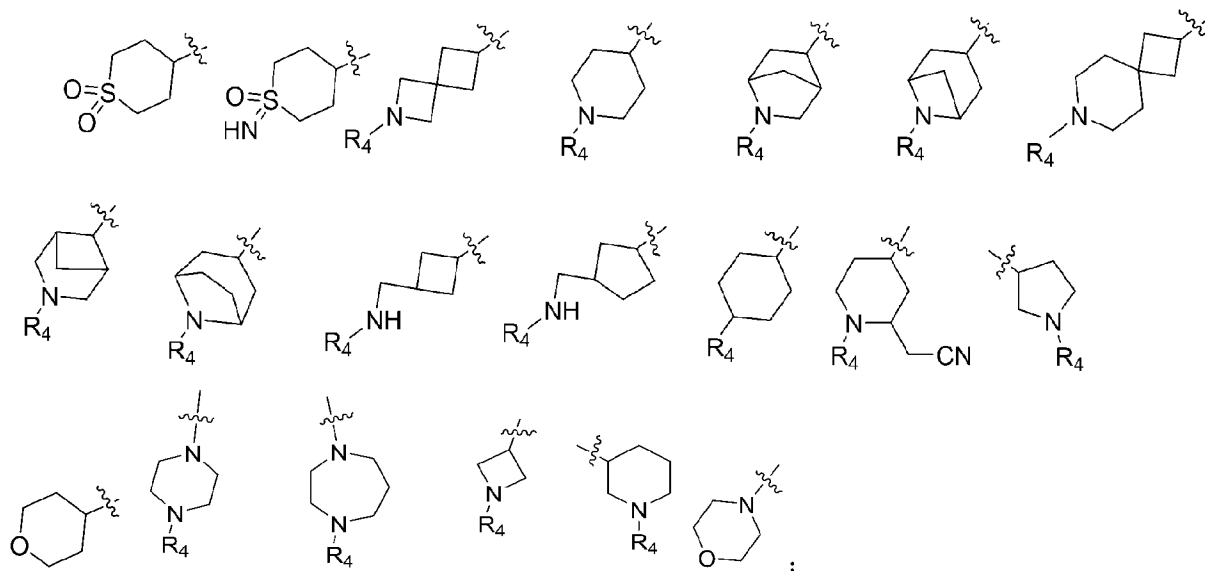


在一些实施方式中, M所涉及的饱和或者部分不饱和的杂环基中的杂环选自以下结构组成的组:



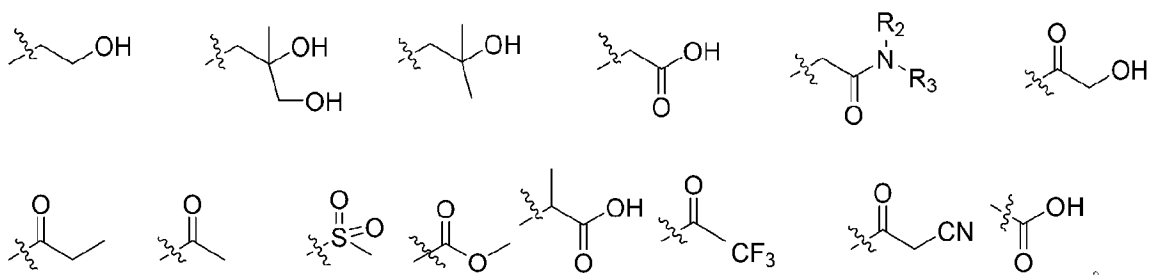


在一些实施方式中, M 选自氢、C₁₋₆ 烷基或者以下基团组成的组:

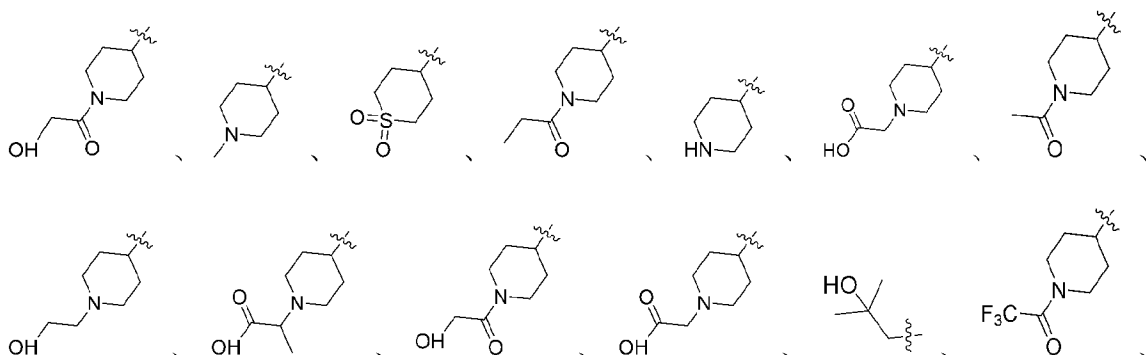


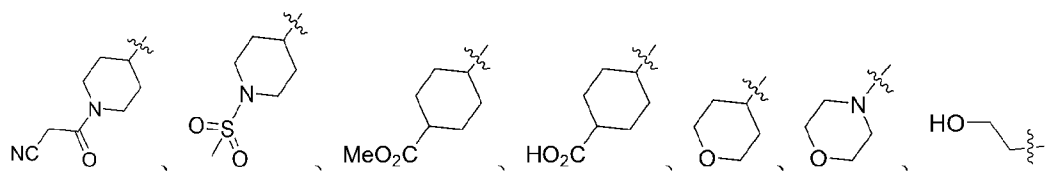
其中, R₄ 选自氢、C₁₋₆ 的烷基、C₃₋₆ 的环烷基、C₃₋₆ 的杂环烷基、-R¹-C(=O)NR²R³、-C(=O)R¹-OH、-C(=O)R¹、-R¹-COOH、-C(=O)OR¹、-R¹-OH、-C(=O)CF₃、-C(=O)R¹CN 或-S(=O)₂R¹; R¹、R²和 R³ 的定义同式 I。

在一些具体实施方式中, R₄ 选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基或者以下基团:



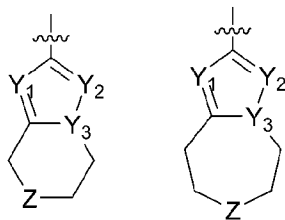
在一些实施方式中, M 选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基和以下基团组成的组:





在一些实施方式中, M 选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基。在一些实施方式中, M 所涉及的烷基被选自卤素、羟基、氰基、C₃₋₈ 杂环烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基中的一个或多个取代。

在一些实施方式中, 环 B 与 M 稠合形成 6-15 元环, 例如 6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15 元环。在一些实施方式中, 环 B 与 M 稠合形成 6-10 元环。在一些实施方式中, 环 B 与 M 稠合形成的环具有下式 B-M-1 和式 B-M-2 所示的结构:

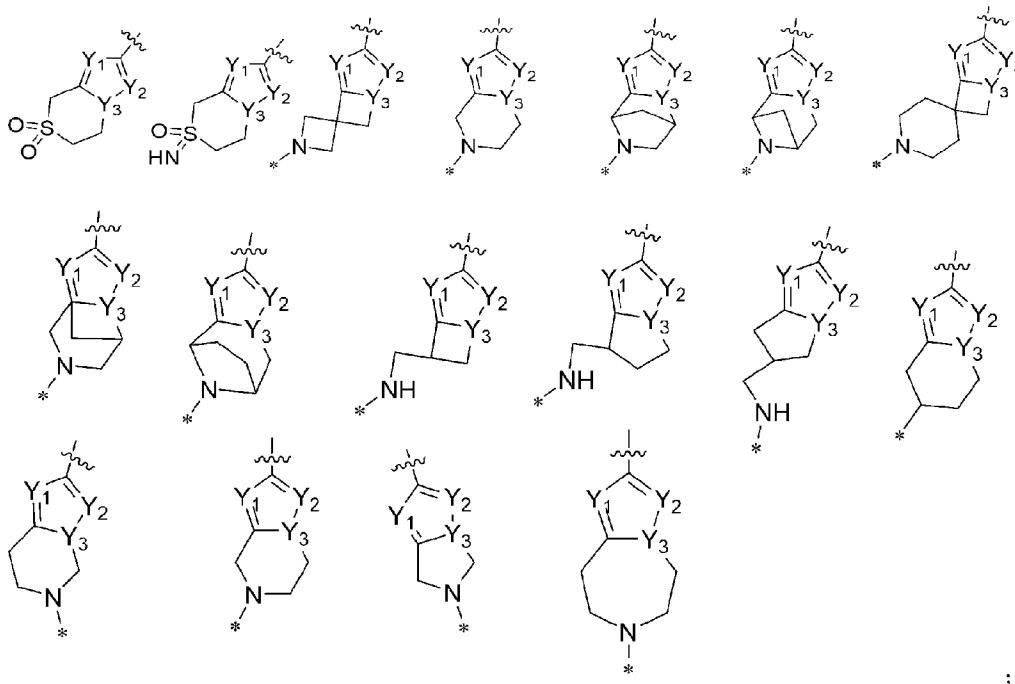


式 B-M-1

式 B-M-2

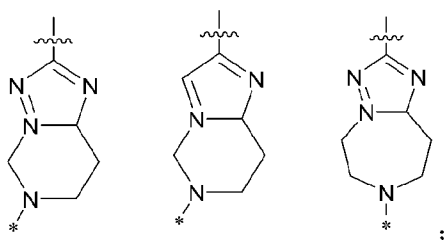
其中, Y₁ 至 Y₃ 各自独立地选自 C、N、-NH-或者-CH-, Z 选自-CH₂-, -NH-, O、S。

在一些具体实施方式中, 环 B 与 M 稠合形成的环选自以下结构组成的组:



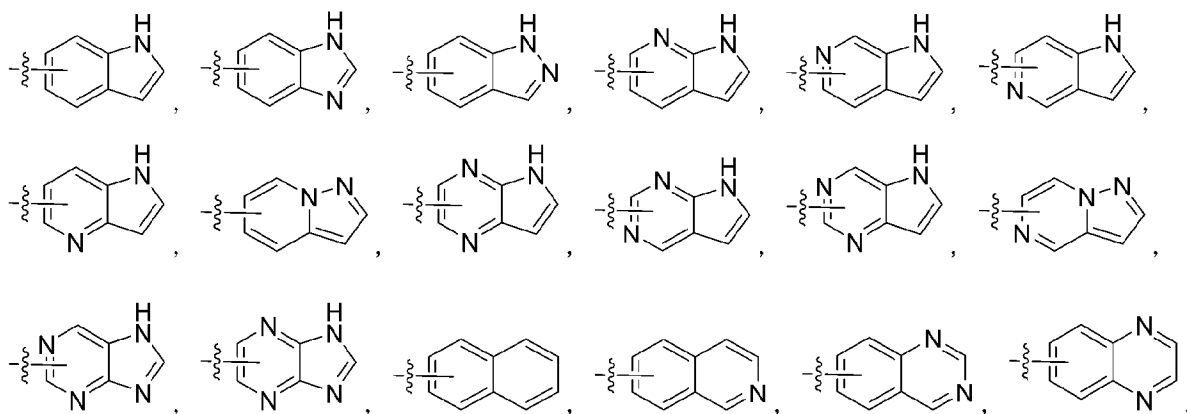
其中, Y₁ 和 Y₂ 各自独立地选自 C、N、-NH-或者-CH-; “*”表示 M 与 R₄ 键合的位置, “~”表示环 B 与环 A 键合的位置。

在一些具体实施方式中, 环 B 与 M 稠合形成的环选自以下结构组成的组:



“*”表示M与R₄键合的位置，“~”表示环B与环A键合的位置。

在一些实施方式中，环D选自6-10元芳环或者5-10元杂芳环。在一些实施方式中，环D选自6-10元芳环或5-10元氮杂芳环。在一些实施方式中，环D选自苯环或6元氮杂芳环。在一些实施方式中，环D选自苯环、咪唑环、吡唑环、三氮唑环、四氮唑环、噁唑环、噻唑环、呋喃环、噻吩环、吡咯环、吡啶环、嘧啶环、吡嗪环、哒嗪环和以下基团组成的组：

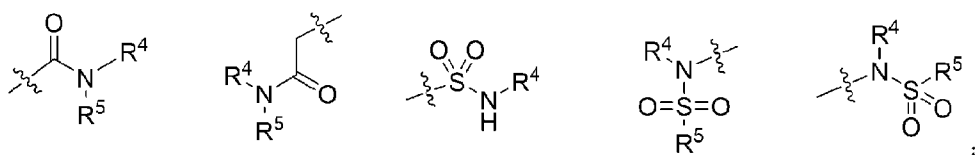


“~”表示环D与Y键合的位置。

在一些实施方式中，环D选自苯环、吡啶环、嘧啶环和哒嗪环。

在一些实施方式中，环D中的取代基R^c各自独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、卤素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆杂烷基、C₁₋₆烷氧基、3-12元饱和或部分不饱和的碳环基、3-12元饱和或部分不饱和的杂环基、6-15元芳基或者5-15元杂芳基。在一些实施方式中，环D中的取代基R^c各自独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、环戊基、环己基、烯基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、苯基和萘基。在一些实施方式中，R^c被选自氘、羟基、氨基、氰基、卤素、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₁₋₁₀烷氧基、6-15元芳基中的一个或多个取代。在一些实施方式中，p独立地选自0、1或2。在一些具体实施方式中，环D中的取代基R^c各自独立地选自氘、氨基、羟基、氰基、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、环戊基、环己基、烯基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、苯基和萘基。

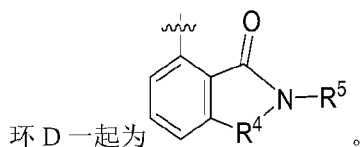
在一些实施方式中，R₂选自以下基团组成的组：



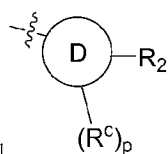
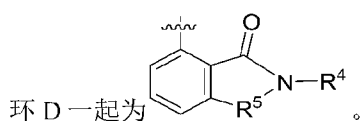
其中，R⁴和R⁵各自独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、卤素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆杂烷基、C₁₋₆烷氧基、3-12元饱和或部分不饱和的碳环基、3-12元饱和或部分不饱和的杂环基、6-15元芳基或者5-15元杂芳基。在一些实施方式中，R⁴和R⁵各自独立地被选自氘、羟基、氨基、氰基、卤素、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₁₋₁₀烷氧基、6-15元芳基中的一个或多个取代。在一些实施方式中，R⁴和R⁵各自独立地选自氢、氘、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基和6-15元芳基。在一些具体实施方式中，R⁴和R⁵各自独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、氘代甲基、氘代乙基、氘代丙基、氘代异丙基、氘代丁基、氘代叔丁基、氘代戊基、环

戊基、环己基、烯基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、苯基和萘基。

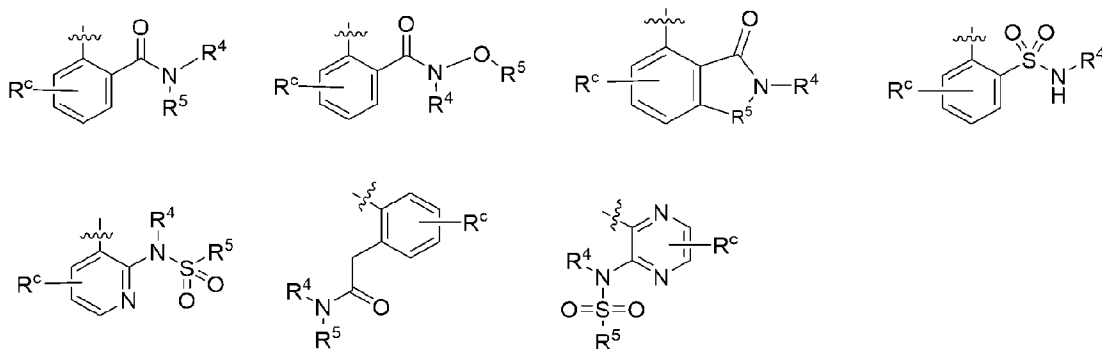
在一些实施方式中， R_2 中的取代基 R^4 与环D上的碳原子或者杂原子连接形成5-6元环，例如 R_2 与



在一些实施方式中， R_2 中的取代基 R^5 与环D上的碳原子或者杂原子连接形成5-6元环，例如 R_2 与



在一些实施方式中，式I中的 $(R^c)_p$ 选自以下基团组成的组：



其中， R^4 、 R^5 和 R^c 的定义同前文。

在一些实施方式中， R_1 选自卤素、氰基、硝基、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基和 C_{1-10} 卤代烷基。在一些实施方式中， R_1 选自卤素、氰基和 C_{1-6} 的卤代烷基。在一些具体实施方式中， R_1 选自氟、氯、溴、碘、氰基、 CF_3 、 CHF_2 和 CH_2F 。在一些具体实施方式中， R_1 选自氟、氯、溴、碘、氰基和 CF_3 。

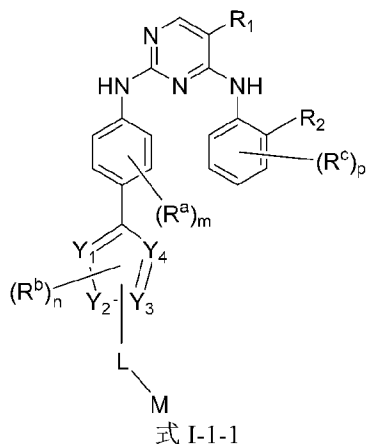
在一些实施方式中，各取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、卤素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{1-10} 杂烷基、 C_{1-10} 烷氧基、3-15元饱和或部分不饱和的碳环基、 C_{4-15} 饱和或部分不饱和的碳环基烷基、3-15元饱和或部分不饱和的杂环基、 C_{3-15} 饱和或部分不饱和的杂环基烷基、6-15元芳基、 C_{7-20} 芳基烷基、5-15元杂芳基或 C_{4-20} 杂芳基烷基；可选地，取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地被一个或多个选自氘、羟基、氨基、氰基、卤素、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-10} 烷氧基、6-15元芳基中的一个或多个取代。

在一些实施方式中，各取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-12元饱和或部分不饱和的碳环基、 C_{4-12} 饱和或部分不饱和的碳环基烷基、3-12元饱和或部分不饱和的杂环基、 C_{3-12} 饱和或部分不饱和的杂环基烷基、6-12元芳基、 C_{7-15} 芳基烷基、3-12元杂芳基或 C_{4-15} 杂芳基烷基；可选地，取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地被选自氘、羟基、氨基、氰基、氟、氯、溴、碘、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、6-12元芳基中的一个或多个取代。

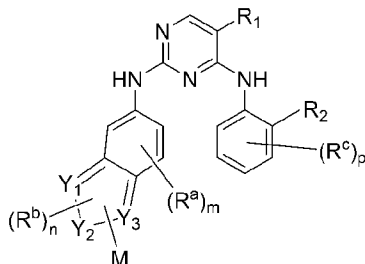
在一些实施方式中，各取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、乙烯基、丙烯基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、苯基和萘基。可选地，取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地被选自氘、羟基、氨基、氰基、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、环戊基、环己基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、苯基和萘基中的一个或多个取代。

在一些实施方式中，式 I 中，L 表示单键或者 C₁₋₆ 亚烷基。在一些实施方式中，式 I 中，L 表示单键或者 C₁₋₄ 亚烷基。在一些实施方式中，式 I 中，L 表示单键或者 C₁₋₃ 亚烷基。在一些实施例中，式 I 中，L 表示单键。在一些实施例中，式 I 中，L 表示亚甲基。在一些实施例中，式 I 中，L 表示亚乙基。在一些实施例中，式 I 中，L 表示亚丙基。

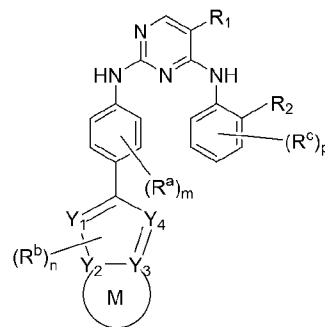
在一些实施方式中，式 I 所示化合物具有下式 I-1-1 至式 I-1-6 所示的结构：



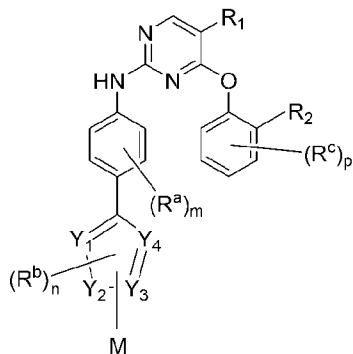
式 I-1-1



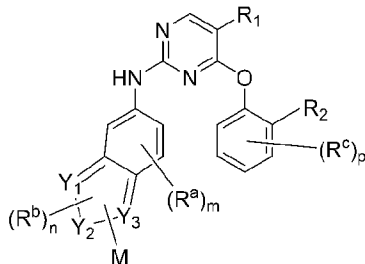
式 I-1-2



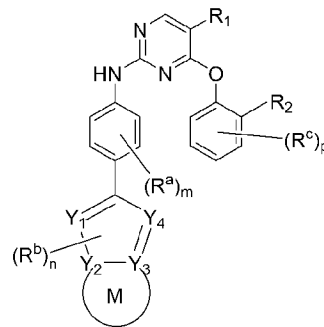
式 I-1-3



式 I-1-4



式 I-1-5



式 I-1-6

其中, L 、 M 、 R_1 、 R_2 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 m 、 n 和 p 的定义同式 I, Y_1 至 Y_4 的定义同式 B-1 和式 B-2。

在一些实施方式中，上述式 I-1-1 至式 I-1-6 中，R₁ 为氟、氯、溴、碘、三氟甲基或氰基。

在一些实施方式中, 上述式 I-1-1 至式 I-1-6 中, R_2 为 $-C(=O)-NR^4R^5$, 其中 R^4 和 R^5 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和氘代 C_{1-6} 烷基。

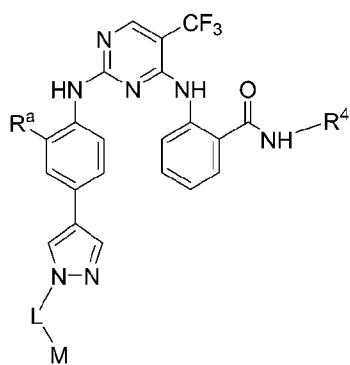
在一些实施方式中，上述式 I-1-1 至式 I-1-6 中，各 R^a 独立地为氢或 C₁₋₆ 烷基。

在一些实施方式中，上述式 I-1-1 至式 I-1-6 中，各 R^b独立地为氢或 C₁₋₆烷基。

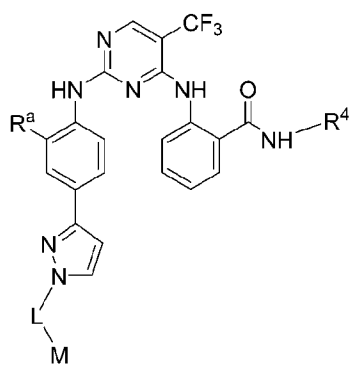
在一些实施方式中, 式 I-1-1、式 I-1-2、式 I-1-4 和式 I-1-5 中, Y_2 选自 -NH-、O 或 S, Y_1 、 Y_3 、 Y_4 中的任意一个或者任意两个为 N。

在一些实施方式中, 式 I-1-3 和式 I-1-6 中, Y_1 至 Y_4 中的任意一个或者任意两个或者任意三个选自 N 和-NH-。

在一些实施方式中，式 I 所示化合物具有下式 I-a 至式 I-b 所示的结构：



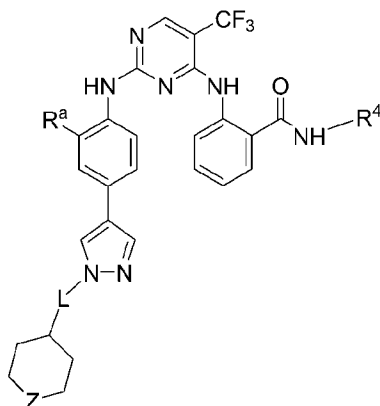
式 I-a



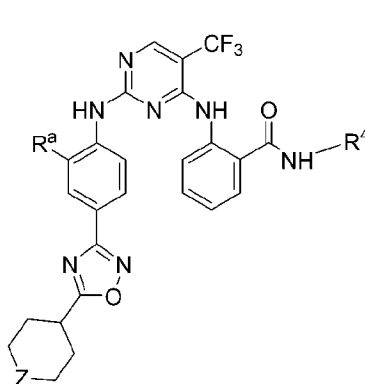
式 I-b;

其中, L、M、R^a和R⁴的定义同本申请前述定义。

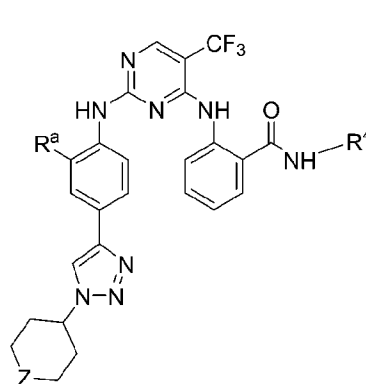
在一些实施方式中, 式 I 所示化合物具有下式 I-1-a 至式 I-1-f 中任一项所示的结构:



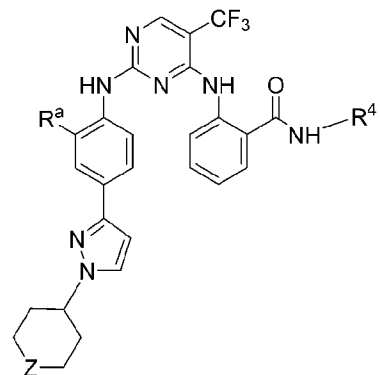
式 I-1-a



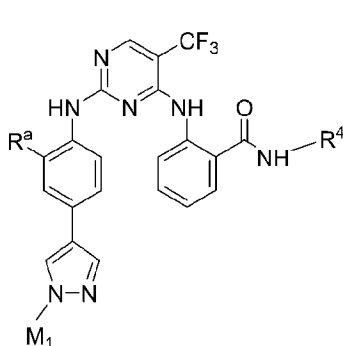
式 I-1-b



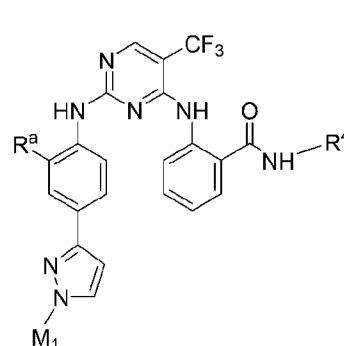
式 I-1-c



式 I-1-d



式 I-1-e



式 I-1-f

其中, R^a为氢、甲氧基、乙氧基或丙氧基; R⁴选自 C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基和 C₁₋₄氘代烷基; 各 M₁独立地选自氢和 C₁₋₆烷基, L为单键或 C₁₋₄亚烷基; 各 Z 独立地选自 O、-S(=O)₂、CR₅R₆或者 NR₇, R₅、R₆和 R₇各自独立地选自氢、甲基、-C(=O)CH₂-OH、-C(=O)CH₂CH₃、-CH₂-COOH、-C(=O)CH₃、-CH₂-CH₂-OH、-CH(CH₃)-COOH、-C(=O)CF₃、-COOH、-C(=O)CH₂CN、-S(=O)₂-CH₃或-C(=O)OCH₃。

在一些实施方式中, R^a与其相连的苯环上的碳原子连接成 5 元环。在一些实施方式中, R^a与其相连的苯环上的碳原子连接成 6 元环。

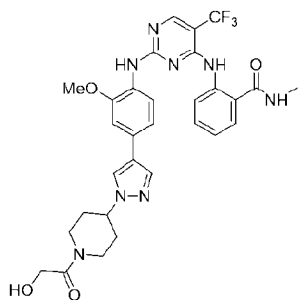
在一些实施方式中, R⁴选自甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、氘代甲基、氘代乙基、氘代丙基或氘代异丙基。

在一些实施方式中, L 为单键、亚甲基、亚乙基或亚丙基。在一些实施方式中, L 为单键。在一些实施方式中, L 为亚甲基。在一些实施方式中, L 为亚乙基。在一些实施方式中, L 为亚丙基。

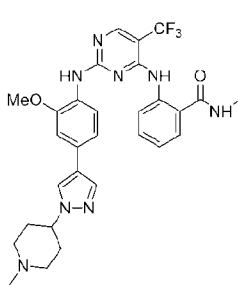
在一些实施方式中, 各 M₁独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、异丁基。在一些实施方式中, 各 M₁中的烷基独立地被选自羟基、5-6 元杂环烷基中的一个或多个取代。

在一些实施方式中, 式 I 表示的化合物为以下化合物或其立体异构体、互变异构体、对映异构体、

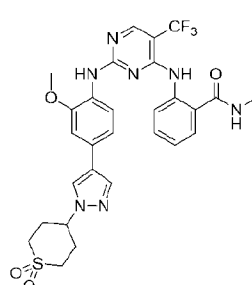
非对映异构体、消旋体、几何异构体、氮氧化物、溶剂化物、水合物、晶型、酯、同位素标记化合物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药：



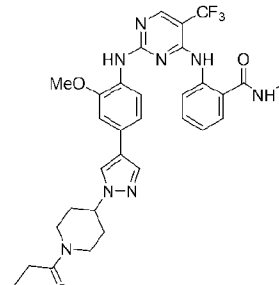
01



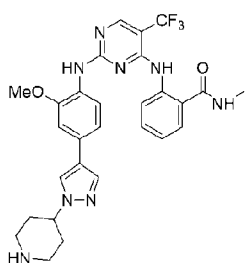
02



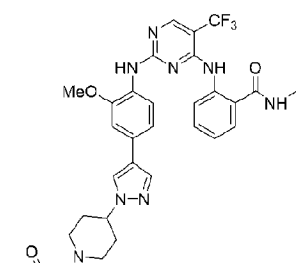
03



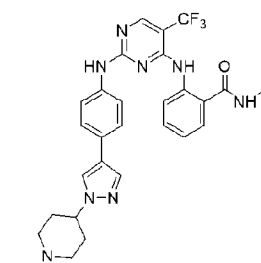
04



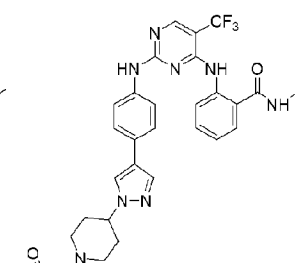
05



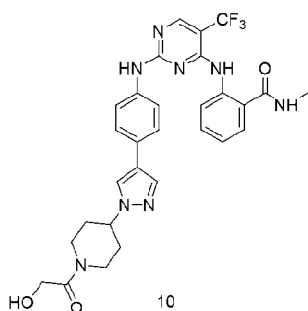
06



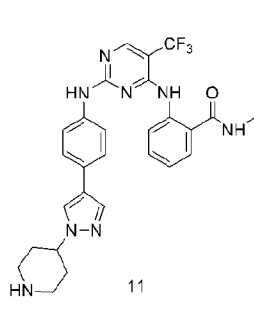
08



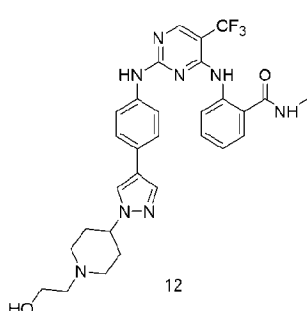
09



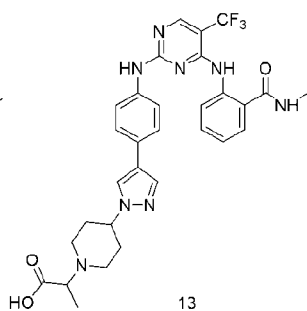
10



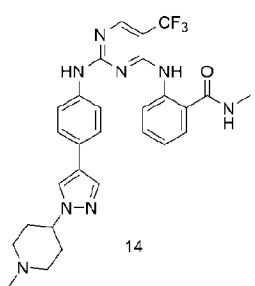
11



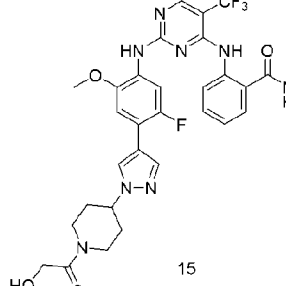
12



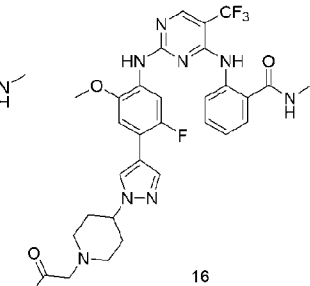
13



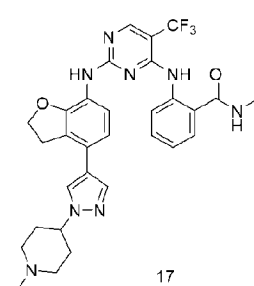
14



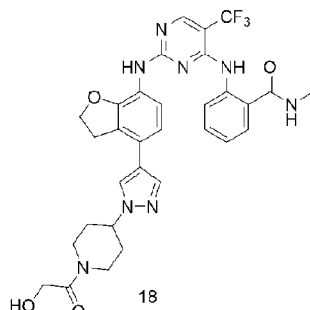
15



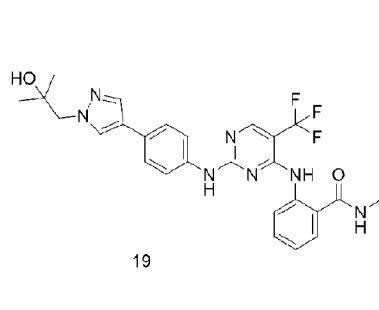
16



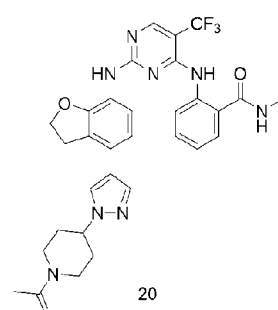
17



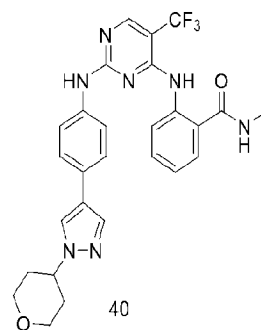
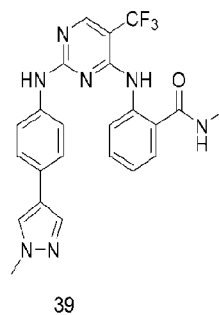
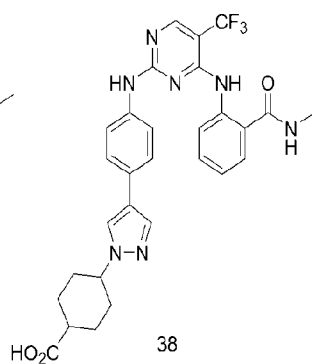
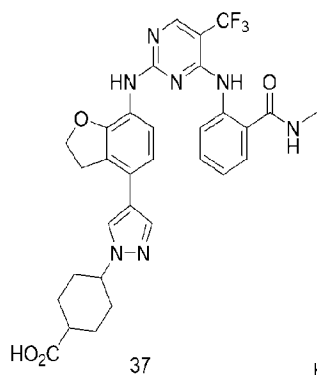
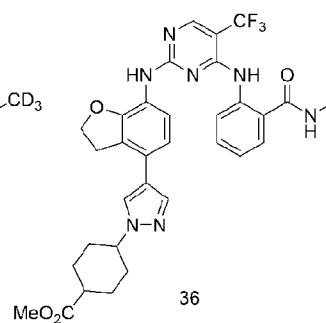
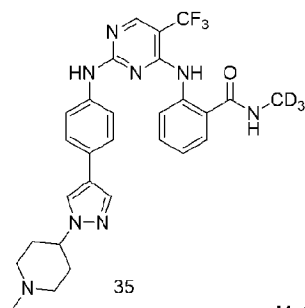
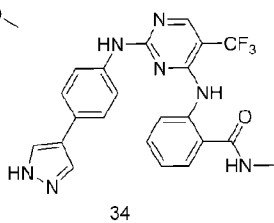
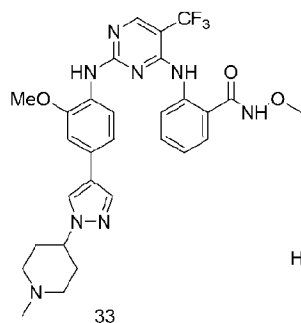
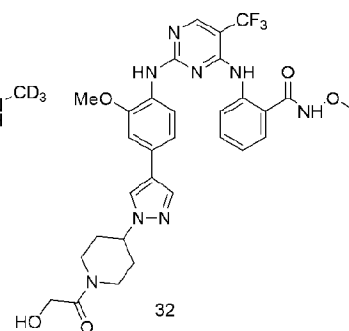
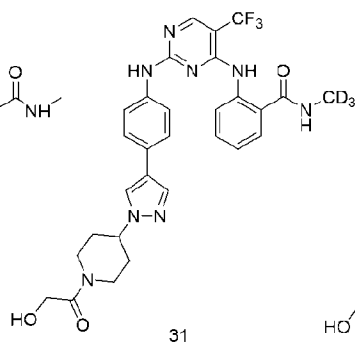
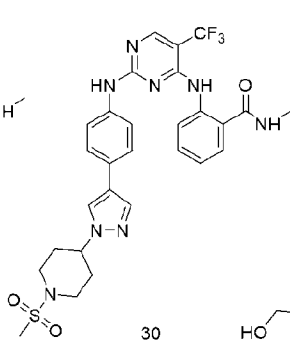
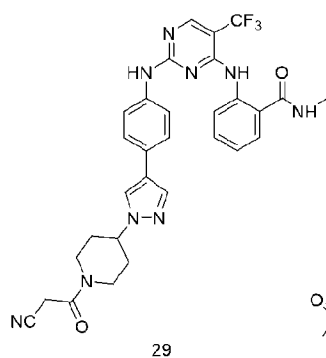
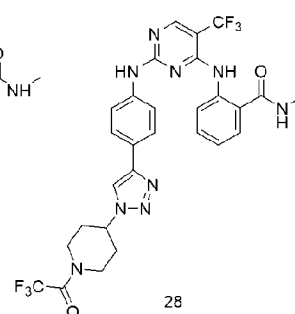
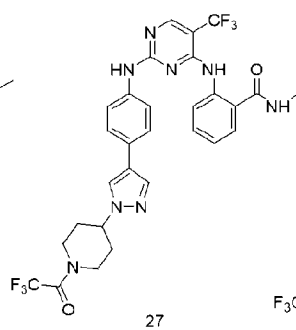
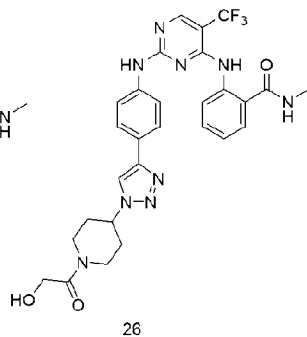
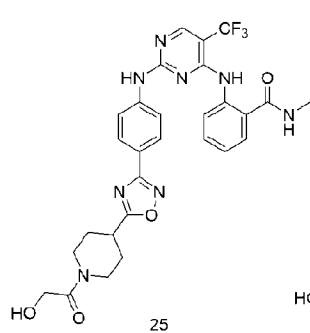
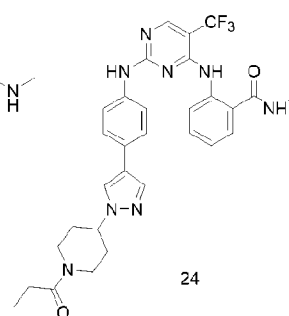
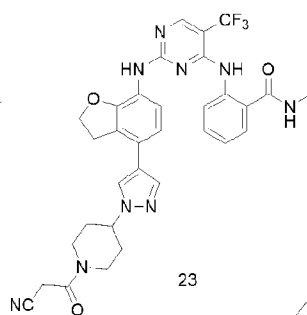
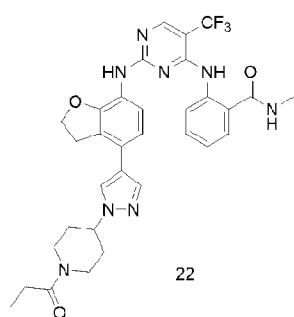
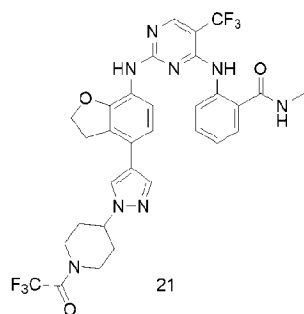
18

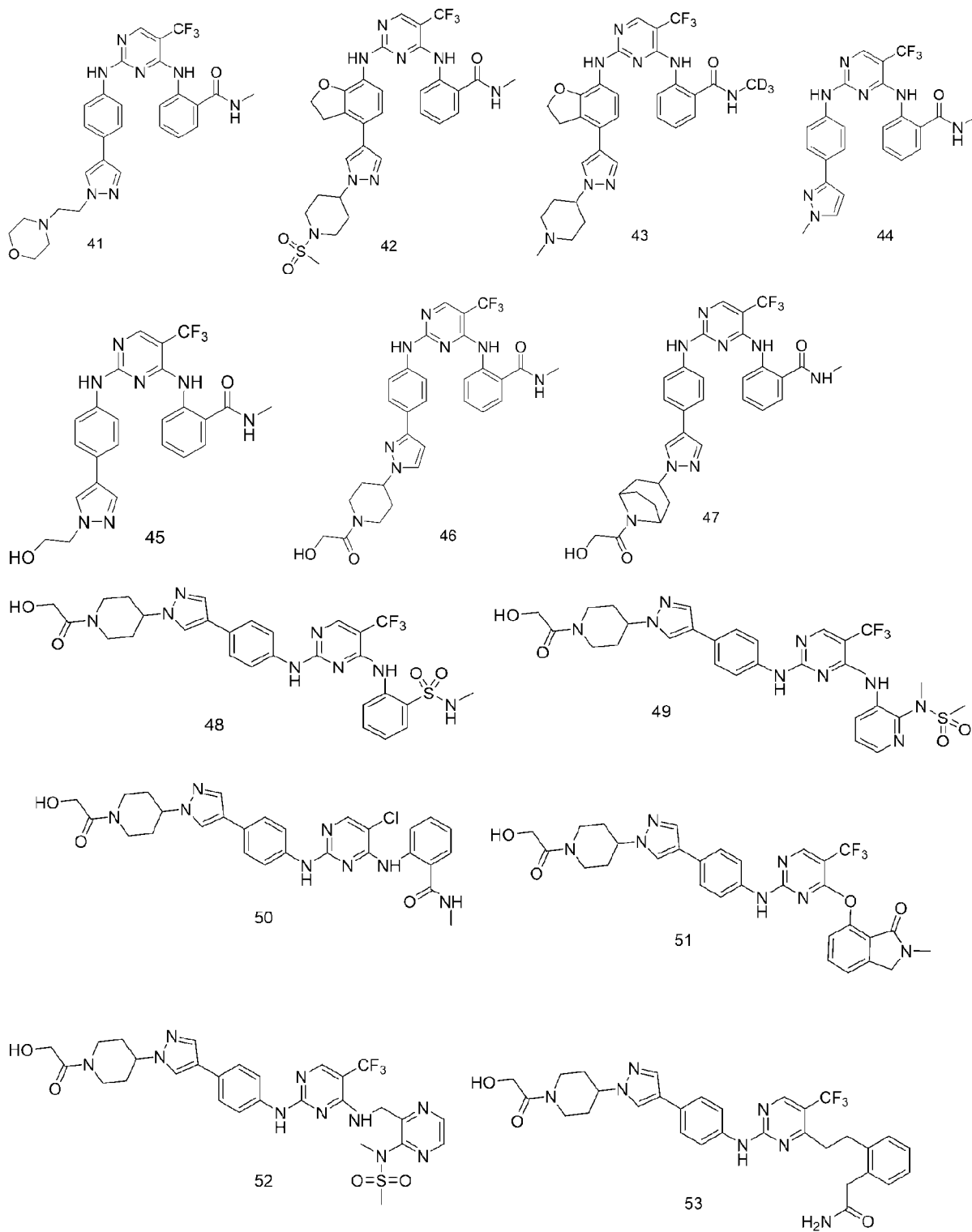


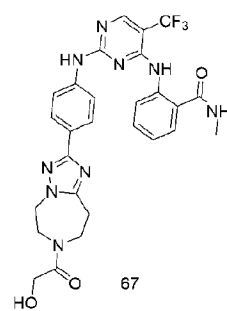
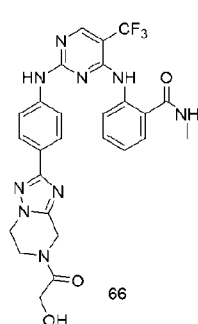
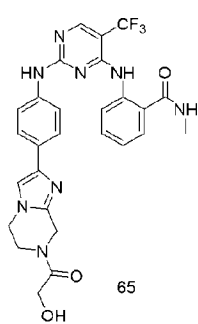
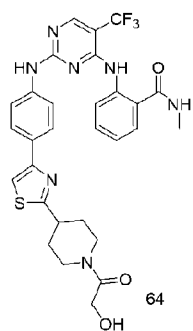
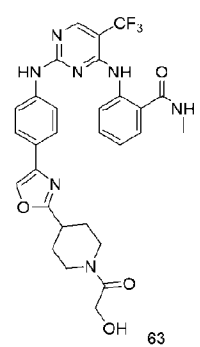
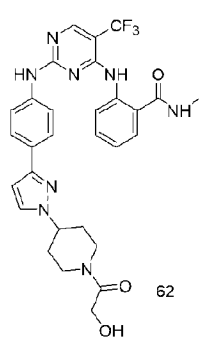
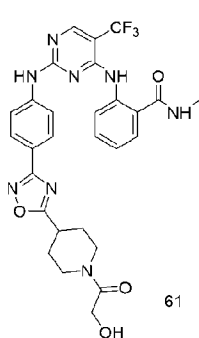
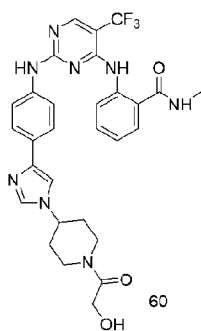
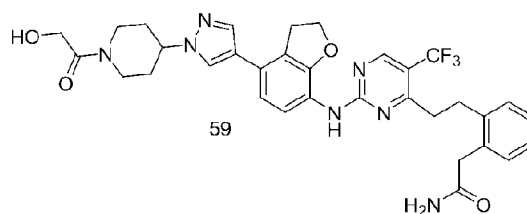
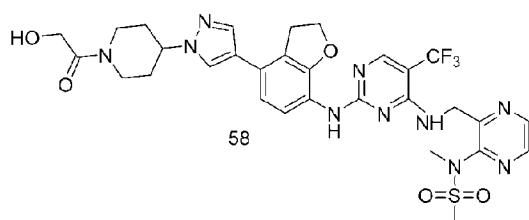
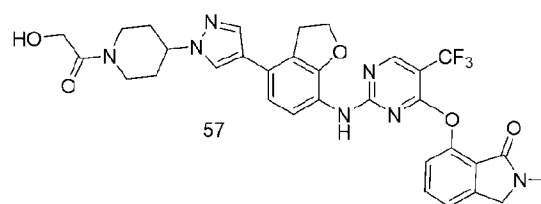
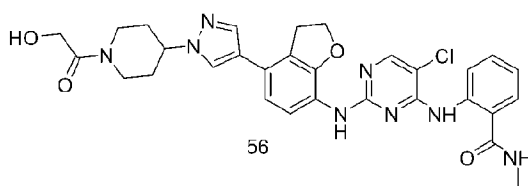
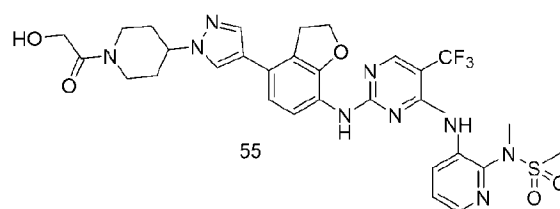
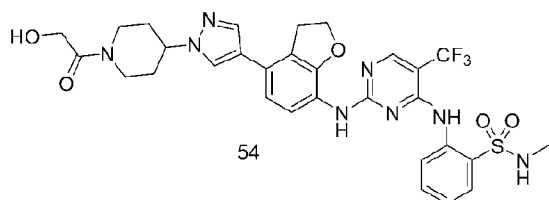
19

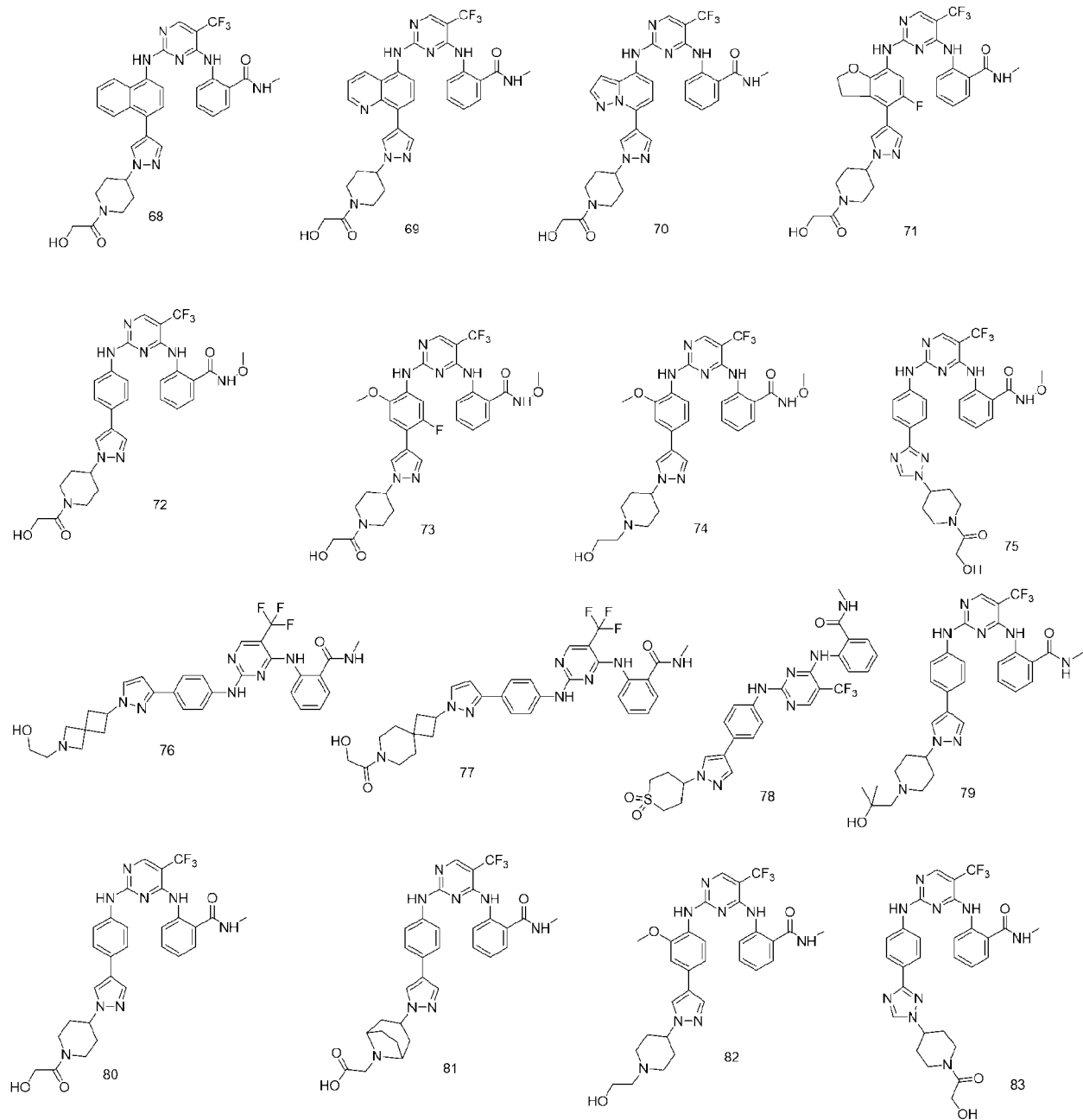


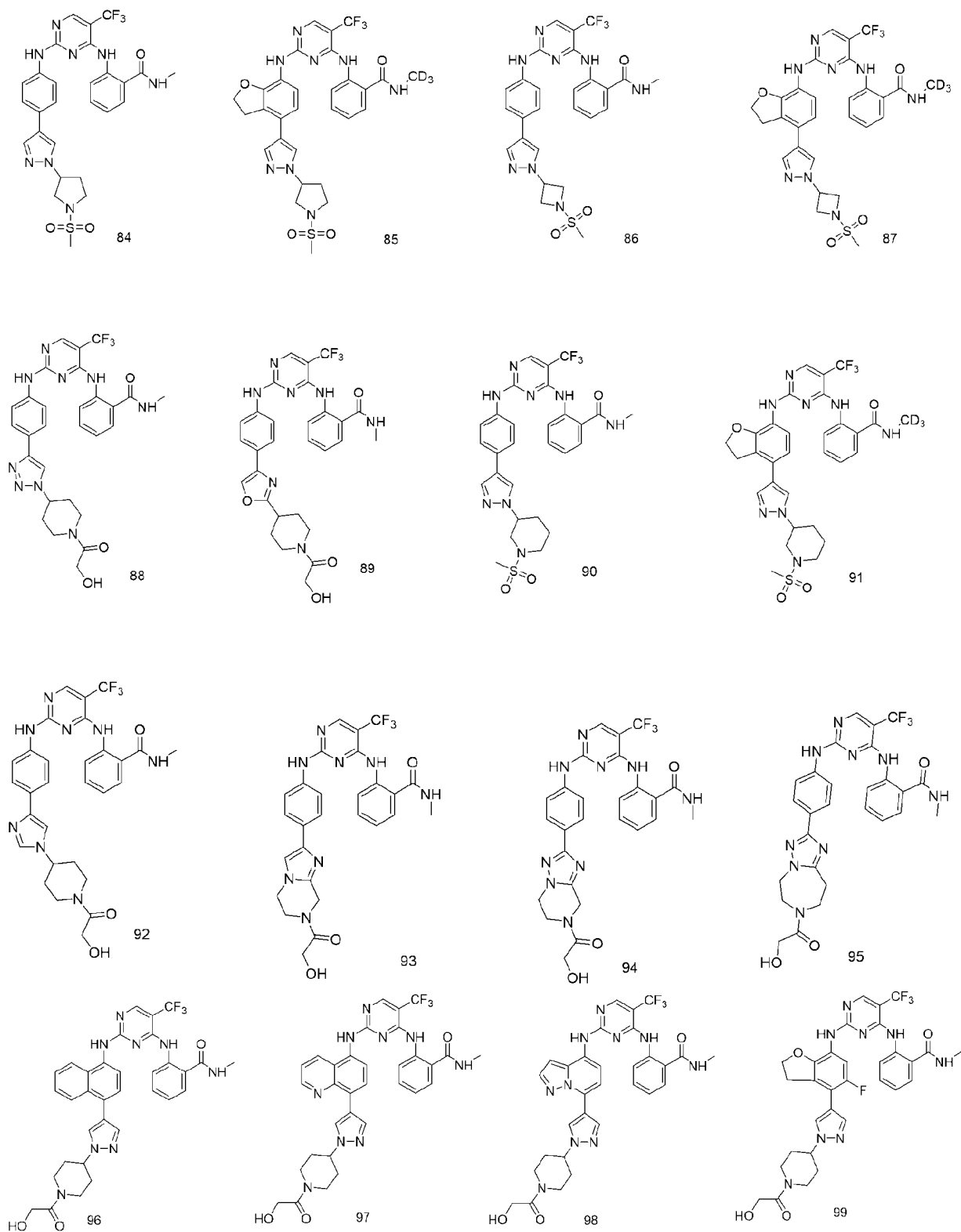
20

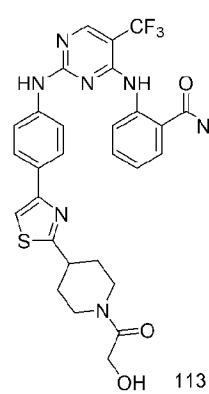
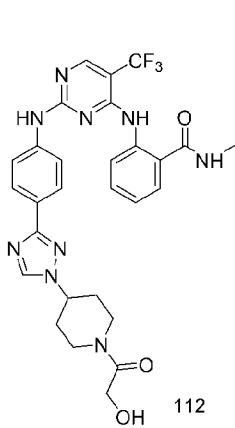
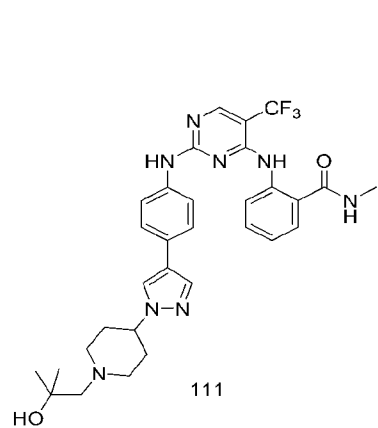
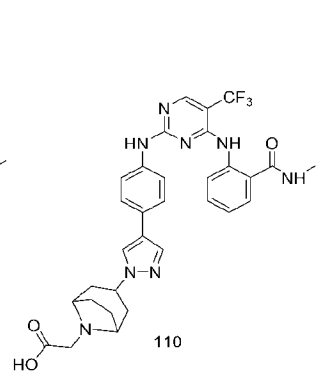
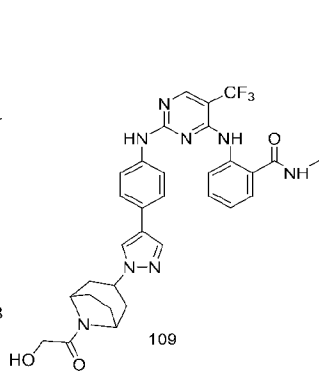
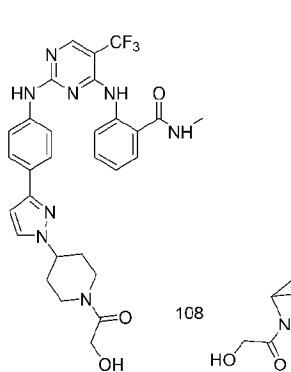
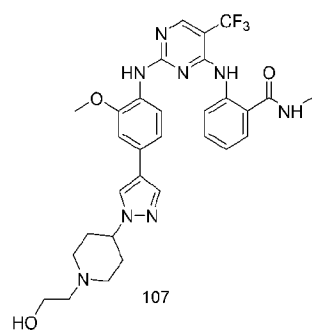
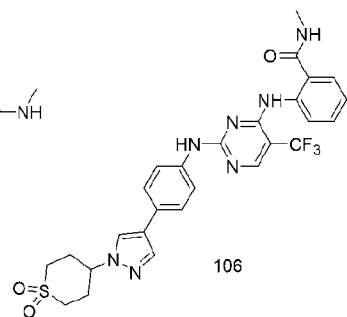
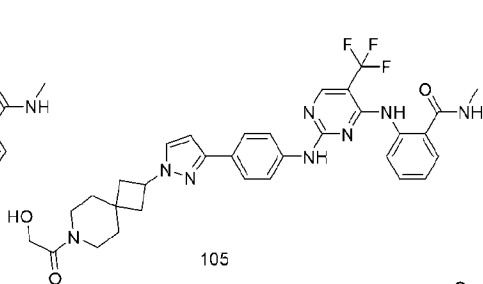
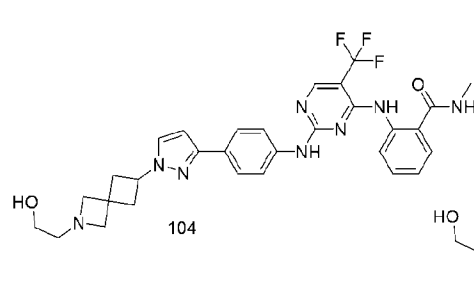
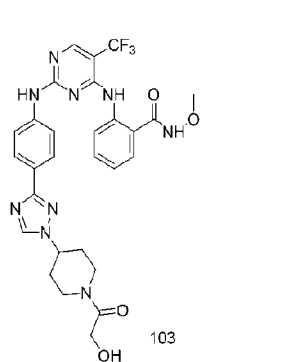
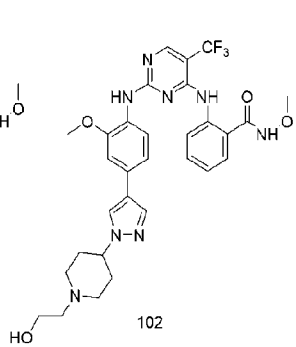
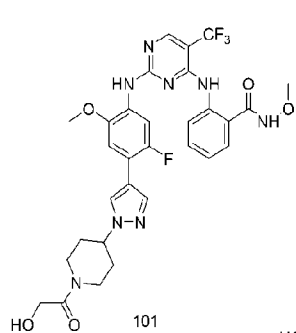
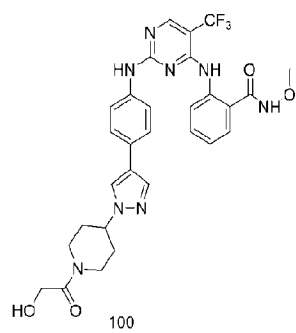


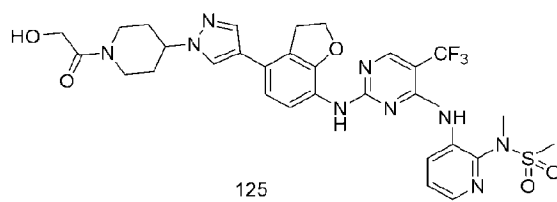
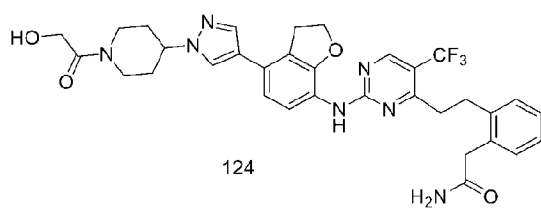
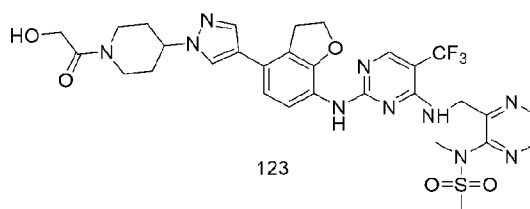
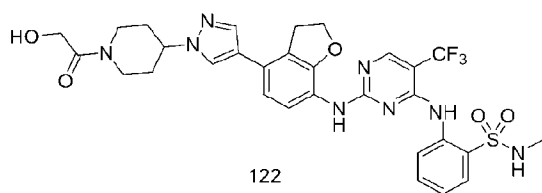
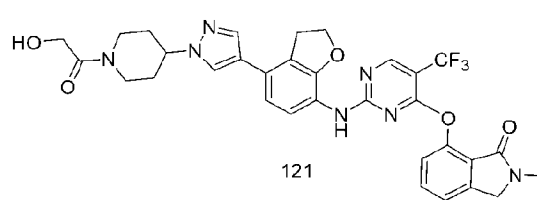
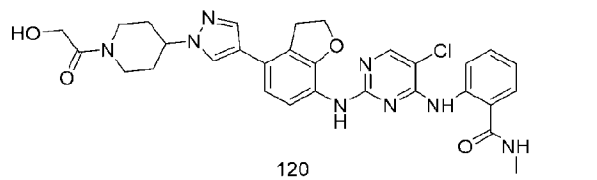
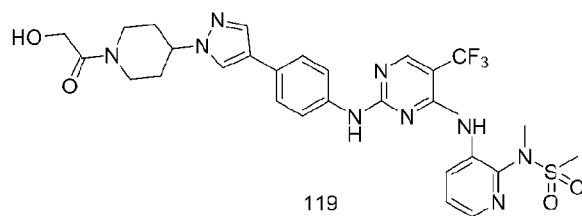
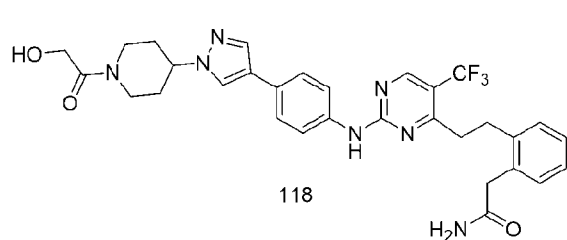
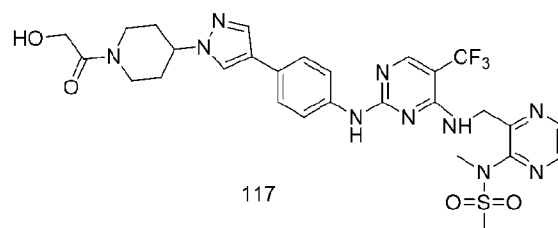
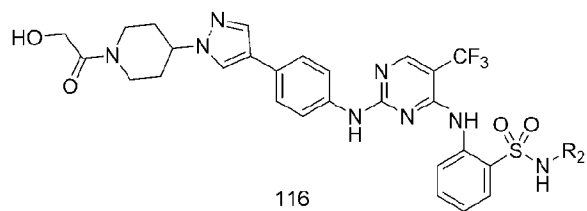
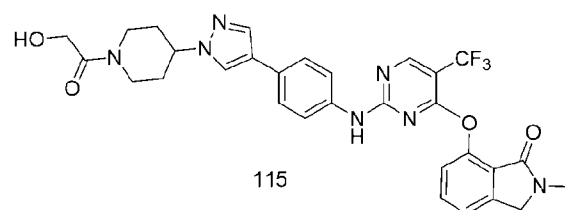
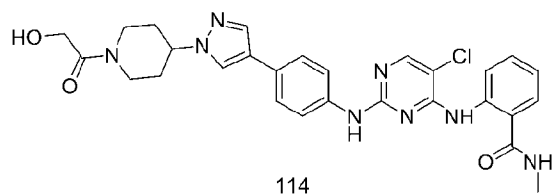


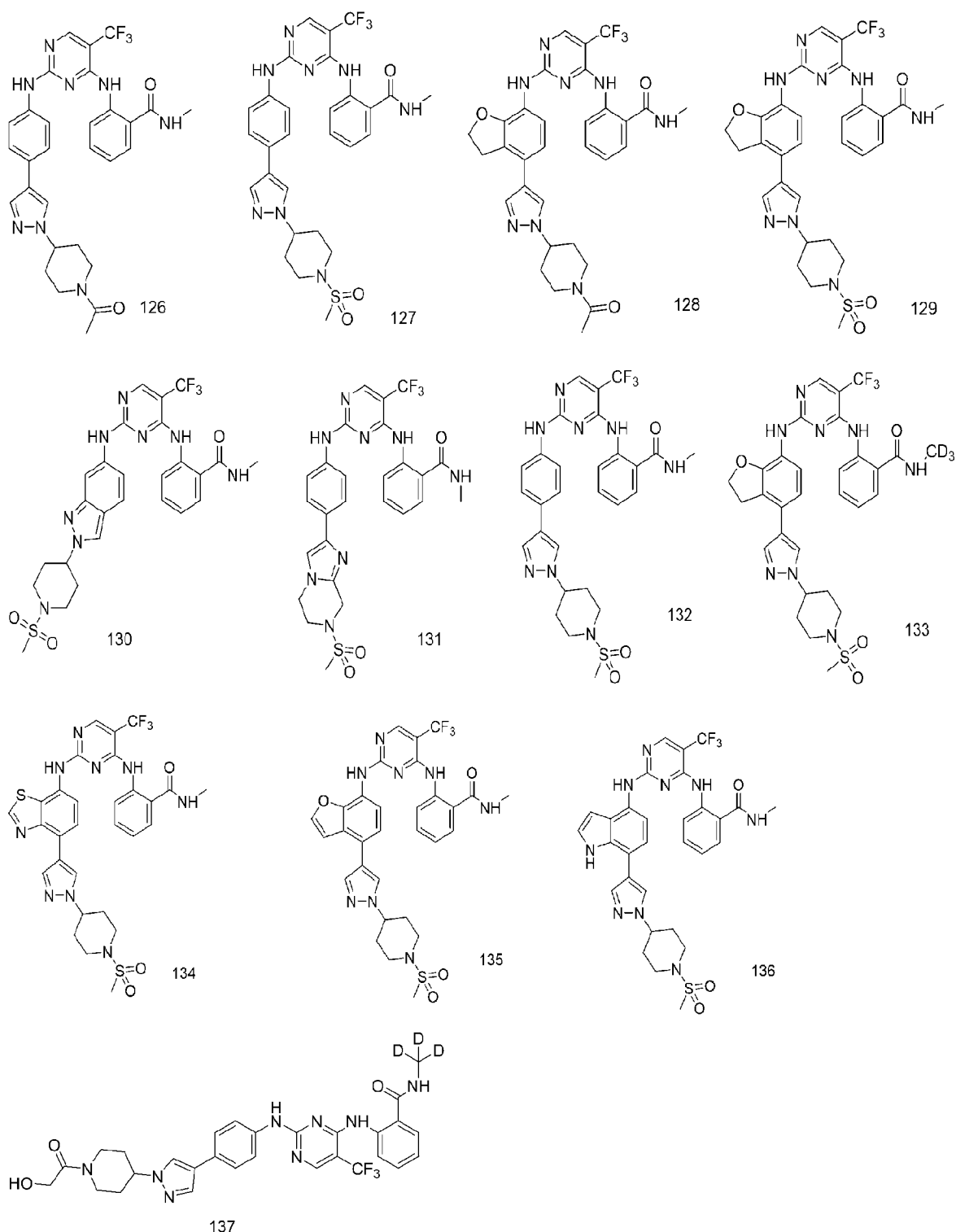












第二方面，本申请提供一种药物组合物，包含上述的化合物或其立体异构体、互变异构体、对映异构体、非对映异构体、消旋体、几何异构体、氮氧化合物、溶剂化物、水合物、晶型、酯、同位素标记化合物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，及其药学上可接受的赋形剂。

第三方面，本申请提供上述的化合物或上述的药物组合物在制备用于预防或治疗 FAK 相关疾病的药物中的用途。

在一些实施方式中，所述 FAK 相关疾病选自癌症、肺动脉高压或病理性血管生成，可选地，所述癌症包括肺癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头颈部癌症、皮肤或眼内黑色素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛门区域的癌症、胃癌、结肠癌、乳腺癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、鞘癌、外阴癌症、

霍奇金病、食道癌、小肠癌、内分泌系统的癌症、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾脏或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统(CNS)肿瘤、原发性 CNS 淋巴瘤、脊柱轴癌、脑干神经胶质瘤、垂体腺瘤或者前述癌症中一种或多种的组合。在一些实施例中，所述癌症是胃癌。在一些实施例中，所述癌症是弥漫性胃癌。

第四方面，本申请提供一种如上述的化合物或其对映异构体、非对映异构体、消旋体、互变异构体、立体异构体、几何异构体、氮氧化物、代谢产物或其药学上可接受的盐、水合物、同位素或前药或如上述的药物组合物在制备调节或治疗与 YAP 相关疾病的药物中的用途。

在一些实施方式中，所述 YAP 相关疾病选自癌症；所述癌症选自：皮肤癌、骨癌、神经胶质瘤、乳腺癌、肾上腺癌、膀胱癌、食道癌、头部或颈部癌症、肝癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、小肠癌、甲状腺癌、尿道癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、输卵管癌、肾盂癌、阴道癌、外阴癌、慢性或急性白血病、结肠癌、黑色素瘤、血液系统恶性肿瘤、霍奇金淋巴瘤、肺癌、淋巴细胞性淋巴瘤、中枢神经系统肿瘤(CNS)、卵巢癌、胰腺癌、垂体腺瘤、前列腺癌、软组织肉瘤、胃癌和子宫癌中的一种或多种。可选地，所述癌症选自：胃癌、肺癌、结肠癌、卵巢癌、前列腺癌、肝癌中的一种或多种。在一些实施例中，所述癌症是胃癌。在一些实施例中，所述癌症是弥漫性胃癌。

第五方面，本申请提供一种如上述的化合物或其对映异构体、非对映异构体、消旋体、互变异构体、立体异构体、几何异构体、氮氧化物、代谢产物或其药学上可接受的盐、水合物、同位素或前药或如上述的药物组合物在制备调节或治疗与 FAK 和 YAP 相关疾病的药物中的用途。

在一些实施方式中，所述与 FAK 和 YAP 相关疾病选自癌症。

在一些实施方案中，所述癌症选自：皮肤癌、骨癌、神经胶质瘤、乳腺癌、肾上腺癌、膀胱癌、食道癌、头部或颈部癌症、肝癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、小肠癌、甲状腺癌、尿道癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、输卵管癌、肾盂癌、阴道癌、外阴癌、慢性或急性白血病、结肠癌、黑色素瘤、血液系统恶性肿瘤、霍奇金淋巴瘤、肺癌、淋巴细胞性淋巴瘤、中枢神经系统肿瘤(CNS)、卵巢癌、胰腺癌、垂体腺瘤、前列腺癌、软组织肉瘤、胃癌和子宫癌中的一种或多种。

在一些实施方案中，所述 YAP 相关疾病中的癌症选自：肺癌、结肠癌、卵巢癌、前列腺癌、肝癌、胃癌中的一种或多种。

在一些实施方案中，所述的 FAK 相关疾病选自癌症、肺动脉高压、病理性血管生成。

在一些实施方案中，所述 FAK 相关疾病中的癌症选自：皮肤癌、骨癌、神经胶质瘤、乳腺癌、肾上腺癌、膀胱癌、食道癌、头部或颈部癌症、肝癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、小肠癌、甲状腺癌、尿道癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、输卵管癌、肾盂癌、阴道癌、外阴癌、慢性或急性白血病、结肠癌、黑色素瘤、血液系统恶性肿瘤、霍奇金淋巴瘤、肺癌、淋巴细胞性淋巴瘤、中枢神经系统肿瘤(CNS)、卵巢癌、胰腺癌、垂体腺瘤、前列腺癌、软组织肉瘤、胃癌、子宫癌等。在一些实施例中，所述癌症是胃癌。在一些实施例中，所述癌症是弥漫性胃癌。

第六方面，本申请提供一种调节 Hippo-YAP 信号通路的方法，包括施用上述的化合物或其对映异构体、非对映异构体、消旋体、互变异构体、立体异构体、几何异构体、氮氧化物、代谢产物或其药学上可接受的盐、水合物、同位素或前药或如上述的药物组合物。

第七方面，本申请提供如上述的化合物或其对映异构体、非对映异构体、消旋体、互变异构体、立体异构体、几何异构体、氮氧化物、代谢产物或其药学上可接受的盐、水合物、同位素或前药或如上述的药物组合物在制备 Hippo-YAP 信号通路抑制剂中的应用。

第八方面，本申请提供一种预防或治疗 YAP 相关疾病的方法，包括施用如上述的化合物或其对映异构体、非对映异构体、消旋体、互变异构体、立体异构体、几何异构体、氮氧化物、代谢产物或其药学上可接受的盐、水合物、同位素或前药或如上述的药物组合物。

在一些实施方式中，YAP 相关疾病包括皮肤癌、骨癌、神经胶质瘤、乳腺癌、肾上腺癌、膀胱癌、食道癌、头部或颈部癌症、肝癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、小肠癌、甲状腺癌、尿道癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、输卵管癌、肾盂癌、阴道癌、外阴癌、慢性或急性白血病、结肠癌、黑色素瘤、血液系统恶性肿瘤、霍奇金淋巴瘤、肺癌、淋巴细胞性淋巴瘤、中枢神经系统肿瘤(CNS)、卵巢癌、胰腺癌、垂体腺瘤、前列腺癌、软组织肉瘤、胃癌和子宫癌中一种或多种的组合。

第九方面，本申请提供一种预防或治疗 FAK 相关疾病的方法，包括施用如上述的化合物或其对映异

构体、非对映异构体、消旋体、互变异构体、立体异构体、几何异构体、氮氧化物、代谢产物或其药学上可接受的盐、水合物、同位素或前药或如上述的药物组合物。

在一些实施方式中，所述 FAK 相关疾病选自癌症、肺动脉高压或病理性血管生成。

在一些实施方式中，所述癌症包括肺癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头颈部癌症、皮肤或眼内黑色素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛门区域的癌症、胃癌、结肠癌、乳腺癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、鞘瘤、外阴癌症、霍奇金病、食道癌、小肠癌、内分泌系统的癌症、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾脏或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统(CNS)肿瘤、原发性 CNS 淋巴瘤、脊柱轴癌、脑干神经胶质瘤、垂体腺瘤或者前述癌症中一种或多种的组合。

在一些实施例中，所述癌症是胃癌。在一些实施例中，所述癌症是弥漫性胃癌。

第十方面，本申请提供一种用于抑制细胞或受试者中的 FAK 激酶和/或 YAP 蛋白活性的方法，所述方法包括将细胞与上述的化合物或其对映异构体、非对映异构体、消旋体、互变异构体、立体异构体、几何异构体、氮氧化物、代谢产物或其药学上可接受的盐、水合物、同位素或前药或如上述的药物组合物接触；或者向受试者施用上述的化合物或其对映异构体、非对映异构体、消旋体、互变异构体、立体异构体、几何异构体、氮氧化物、代谢产物或其药学上可接受的盐、水合物、同位素或前药或如上述的药物组合物。

在一些实施方案中，所述细胞为哺乳动物细胞。在一些实施方案中，所述受试者为哺乳动物，优选为人。

本申请的实施方式提供的化合物除了对 FAK 有良好的抑制作用，还对 YAP 具有较好的抑制作用。本申请的实施方式提供的化合物对癌症、肺动脉高压、病理性血管生成具有较好的治疗效果和较好的临床应用前景。

附图说明

图 1 显示了本申请实施例中制备的化合物 01 和化合物 02 在弥漫性胃癌 (DGC) 小鼠类器官 MDO-MCR 模型中对 FAK 和 YAP 的抑制效果。

图 2 显示了本申请实施例中制备的化合物 10、化合物 11、化合物 12 和化合物 13 在弥漫性胃癌 (DGC) 小鼠类器官 MDO-MCR 模型中对 FAK 的抑制效果。

图 3 显示了本申请实施例中制备的化合物 13、化合物 15 和化合物 16 在弥漫性胃癌 (DGC) 小鼠类器官 MDO-MCR 模型中对 FAK 的抑制效果。

图 4 显示了本申请实施例中制备的化合物 20、化合物 21、化合物 22、化合物 23、化合物 24 和化合物 25 在弥漫性胃癌 (DGC) 小鼠类器官 MDO-MCR 模型中对 FAK 和 YAP 的抑制效果。

图 5 显示了本申请实施例中制备的化合物 26、化合物 27、化合物 28、化合物 29、化合物 30 和化合物 14 在弥漫性胃癌 (DGC) 小鼠类器官 MDO-MCR 模型中对 FAK 和 YAP 的抑制效果。

图 6 显示了本申请实施例中制备的化合物 01 和化合物 02 在人弥漫性胃癌肿瘤细胞系 SNU668 模型中对 FAK 的抑制效果。

图 7 显示了本申请实施例制备的化合物 03 和化合物 04 在人弥漫性胃癌肿瘤细胞系 SNU668 模型中对 FAK 的抑制效果。

图 8 显示了本申请实施例制备的化合物 26、化合物 27、化合物 28、化合物 29 和化合物 30 在人弥漫性胃癌肿瘤细胞系 SNU668 模型中对 FAK 和 YAP 的抑制效果。

图 9 显示了本申请实施例制备的化合物 31、化合物 32、化合物 33、化合物 34、化合物 35、化合物 36 和化合物 37 在人弥漫性胃癌肿瘤细胞系 SNU668 模型中对 FAK 和 YAP 的抑制效果。

具体实施方式

为使本申请的目的、技术方案及优点更加清楚明白，以下结合实施例和附图，对本申请进行进一步的详细说明。此处所描述的具体实施例仅用于解释本申请，并不用于构成对本申请的任何限制。

定义和一般术语

除非另外说明，本申请所使用的所有科技术语具有与本申请所属领域技术人员的通常理解相同的含义。本申请涉及的所有专利和公开出版物通过引用方式整体并入本申请。

本申请所使用的术语“受试对象”是指动物。典型地所述动物是哺乳动物。受试对象，例如也指灵长

类动物(例如人类, 男性或女性)、牛、绵羊、山羊、马、犬、猫、兔、大鼠、小鼠、鱼、鸟等。在一些实施方案中, 所述受试对象是灵长类动物。在另一些实施方案中, 所述受试对象是人。

本申请所使用的术语“患者”是指人(包括成人和儿童)或者其他动物。在一些实施方案中, “患者”是指人。

本申请所使用的术语“立体异构体”是指具有相同化学构造, 但原子或基团在空间上排列方式不同的化合物。立体异构体包括对映异构体、非对映异构体、构象异构体(旋转异构体)、几何异构体(顺/反异构体)、阻转异构体, 等等。除非其他方面表明, 本申请所描述的结构式的所有立体异构体或立体异构体的混合物都属于本申请的范围。

本申请所使用的术语“对映异构体”是指互为实物与镜像而不可重叠的立体异构体。

本申请所使用的术语“非对映异构体”是指分子具有两个或多个手性中心, 并且分子间为非镜像的关系的立体异构体。

本申请所使用的术语“消旋体 (racemic modification)”是指分子旋光性运动的一种形式, 有外消旋体和内消旋体; 外消旋体 (raceme) 是具有旋光性的手性分子与其对映体的等摩尔混合物, 它由旋光方向相反、旋光能力相同的分子等量混合而成, 其旋光性因这些分子间的作用而相互抵消, 因而不是旋光的, 常用 D, L-标记; 内消旋体 (mesomer) 是指分子内具有 2 个或多个非对称中心, 但又有其他对称因素, 如对称面存在, 因而使整个分子不具有旋光性的, 没有对映体存在, 通常以 meso 或 i 表示。

本申请所使用的术语“几何异构体”包括: 顺反式异构体, 全同立体异构聚合体及间同立体异构聚合体, 由立体障碍引起的转动异构体等。

本申请所使用的术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指具有不同能量的可通过低能垒 (low energy barrier) 互相转化的结构异构体。若互变异构是可能的(如在溶液中), 则可以达到互变异构体的化学平衡。例如, 质子互变异构体 (proton tautomer) (也称为质子转移互变异构体 (prototropic tautomer)) 包括通过质子迁移来进行的互相转化, 如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体 (valence tautomer) 包括通过一些成键电子的重组来进行的互相转化。酮-烯醇互变异构的具体实例是戊烷-2,4-二酮和 4-羟基戊-3-烯-2-酮互变异构体的互变。互变异构的另一个实例是酚-酮互变异构。酚-酮互变异构的一个具体实例是吡啶-4-醇和吡啶-4(1H)-酮互变异构体的互变。除非另外指出, 本申请化合物的所有互变异构体形式都在本申请的范围之内。

本申请所使用的术语“氮氧化合物”是指当化合物含几个胺官能团时, 可将 1 个或大于 1 个的氮原子氧化形成 N-氧化物。N-氧化物的特殊实例是叔胺的 N-氧化物或含氮杂环氮原子的 N-氧化物。可用氧化剂例如过氧化氢或过酸 (例如过氧羧酸) 处理相应的胺形成 N-氧化物 (参见 Advanced Organic Chemistry, Wiley Interscience, 第 4 版, Jerry March, pages)。尤其是, N-氧化物可用 L.W.Deady 的方法制备 (Syn.Comm. 1977, 7, 509-514), 其中例如在惰性溶剂例如二氯甲烷中, 使胺化合物与间-氯过氧苯甲酸 (MCPBA) 反应。

本申请所使用的术语“溶剂化物”是指一个或多个溶剂分子与本申请的化合物所形成的缔合物。形成溶剂化物的溶剂包括, 但并不限于, 水, 异丙醇, 乙醇, 甲醇, 二甲亚砜, 乙酸乙酯, 乙酸和氨基乙醇。

本申请所使用的术语“水合物”是指溶剂分子是水所形成的缔合物。

本申请所使用的术语“代谢产物”是指具体的化合物或其盐在体内通过代谢作用所得到的产物。一个化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定, 其活性可以通过如本申请所描述的那样采用试验的方法进行表征。这样的产物可以通过给药化合物经过氧化, 还原, 水解, 酰氨化, 脱酰氨作用, 酯化, 脱脂作用, 酶裂解等等方法得到。相应地, 本申请包括化合物的代谢产物, 包括将本申请的化合物与哺乳动物充分接触一段时间所产生的代谢产物。

术语“酯”包括含有键连到与羰基上的碳键连的氧原子的碳原子或杂原子的化合物或片段。术语“酯”包括烷氧羰基基团, 如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、丁氧羰基、戊氧羰基等。

应当理解的是, 本申请的化合物可以描述为不同的互变异构体。还应当理解的是, 当化合物具有互变异构形式时, 所有的互变异构体形式都意图包括在本申请的范围之内, 并且该化合物的命名不排除任何互变异构体形式。应理解, 某些互变异构体可能比其他互变异构体具有更高水平的活性。

术语“晶型”是指化合物 (或它的盐或溶剂化物) 可以以不同的晶体堆积排列形式结晶的晶体结构, 所有的晶体结构都具有相同的元素组成。不同晶型通常具有不同的 X-射线衍射图、红外光谱、熔点、密

度、硬度、晶体形状、光学和电学性质、稳定性和溶解性。重结晶溶剂、结晶速率、储存温度以及其他因素可能会导致一种晶体形式占主导地位。化合物的晶型可通过在不同的条件下的结晶化来制得。

术语“同位素标记”是用一种同位素代替某一化合物分子中的相应元素的过程。“同位素”为质量不同但化学性质相同的同一种元素。把分子中的某一原子用它的同位素来代替的方法叫做同位素标记。

本申请所使用的术语“药学上可接受的”是指这样的化合物、原料、组合物和/或剂型，它们在合理医学判断的范围内，适用于与患者组织接触而无过度毒性、刺激性、变态反应或与合理的利益/风险比相对称的其他问题和并发症，并有效用于既定用途。

本申请所使用的术语“药学上可接受盐”是指本申请的化合物的有机盐和无机盐。本申请所使用的术语“前药”代表一个化合物在体内转化为式 I、I-a、I-b、I-1 至 I-6、I-1-1 至 I-1-6、I-1-a 至 I-1-f 所示的化合物。这样的转化受前体药物在血液中水解或在血液或组织中经酶转化为母体结构的影响。本申请前体药物类化合物可以是酯，在现有的发明中酯可以作为前体药物的有苯酯类，脂肪族(C₁₋₂₄)酯类，酰氧基甲基酯类，碳酸酯，氨基甲酸酯类和氨基酸酯类。例如本申请里的一个化合物包含羟基，即可以将其酰化得到前体药物形式的化合物。其他的前体药物形式包括磷酸酯，如这些磷酸酯类化合物是经母体上的羟基磷酸化得到的。

如本申请所使用的术语“治疗”任何疾病或病症，在其中一些实施方案中指改善疾病或病症(即减缓或阻止或减轻疾病或其至少一种临床症状的发展)。在另一些实施方案中，“治疗”指缓和或改善至少一种身体参数，包括可能不为患者所察觉的身体参数。在另一些实施方案中，“治疗”指从身体上(例如稳定可察觉的症状)或生理学上(例如稳定身体的参数)或上述两方面调节疾病或病症。在另一些实施方案中，“治疗”指预防或延迟疾病或病症的发作、发生或恶化。

本申请中，单独作为前缀使用的术语“C_{m-n}”的基团是指具有 m 至 n 个碳原子的任何基团，C_m是指具有 m 个碳原子的任何基团。例如，C₁₋₂₀ 烷基是指含 1 至 20 个碳原子的烷基；C₁₋₈ 烷氧基是指含 1 至 8 个碳原子的烷氧基；C₂₋₆ 烯基是指含 2 至 6 个碳原子的烯基；C₆ 卤代烷基是指含有 6 个碳原子的卤代烷基。本申请中“C_{m-n}”与“C_m-C_n”可以互换使用，均表示具有 m 至 n 个碳原子的某一基团，例如 C₁₋₆”与“C₁-C₆”均表示该基团具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子。

本申请中，单独作为前缀使用的术语“m-n 元”的基团是指具有 m 至 n 个环原子的环，如在“3-6 元饱和或部分不饱和的碳环基”表示碳环基有 3 至 6 个环原子，“3-6 元饱和或部分不饱和的杂环基”表示杂环基有 3 至 6 个环原子；“6-10 元芳基”表示芳基有 6 至 10 个环原子；“5-10 元杂芳基”表示杂芳基有 5 至 10 个环原子。

本申请所使用的术语“取代”或“取代的”表示所给结构中的一个或多个氢原子被具体取代基所取代。当所给出的结构式中不止一个位置能被选自具体基团的一个或多个取代基所取代，那么取代基可以相同或不同地在各个位置取代。

在本说明书的各部分，本申请公开化合物的取代基按照基团种类或范围公开。特别指出，本申请包括这些基团种类和范围的各个成员的每一个独立的次级组合。例如，术语“C₁₋₆ 烷基”特别指独立公开的甲基、乙基、C₃ 烷基、C₄ 烷基、C₅ 烷基和 C₆ 烷基。

在本申请的各部分，描述了连接取代基。当该结构清楚地需要连接基团时，针对该基团所列举的马库什变量应理解为连接基团。例如，如果该结构需要连接基团并且针对该变量的马库什基团定义列举了“烷基”或“芳基”，则应该理解，该“烷基”或“芳基”分别代表连接的亚烷基基团或亚芳基基团。

术语“烷基”本身或作为另一取代基的一部分，是指具有指定的碳原子数的直链或支链烃基(即，C₁₋₆ 是指包含 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子)。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基及其类似烷基。

术语“杂烷基”是指烷基中的碳原子被 1、2、3 个选自 N、O、S、Si 或 P 的杂原子取代的基团，且其中，氮和硫原子任选地被氧化，本申请中“C₁-C₆ 杂烷基”是指包含 1-6 (即 1、2、3、4、5 或 6) 个碳原子，和 1、2、3 个选自 N、O、S 或 P 的杂原子的基团，代表性的例子包括(但不限于): CH₃OCH₂-、CH₃SCH₂-、CH₃CH₂OCH₂-等。

术语“卤代烷基”表示烷基基团被一个或多个卤素原子所取代，其中烷基具有如本申请所述的含义。当卤代烷基为连接基团时，且针对该马库什基团定义列举了“卤代烷基”，则“卤代烷基”表示连接的亚卤代烷基基团。卤代烷基的实例包含，但不限于，单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氟乙基、2-氟乙基、1,2-二氟乙基、1,1-二氟乙基、2,2-二氟乙基、单氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、2-氯乙基、1-氯乙基、1,2-二氯乙基、1,1-二氯乙基、2,2-二氯乙基、1,1-二溴乙基，等等。

术语“烯基”表示含一个或多个双键且具有指定的碳原子数的直链或支链的烃基。例如，“C₂₋₆烯基”指含有 2 至 6 个碳原子。烯基包括但不限于：乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基、庚烯基、辛烯基等。

术语“炔基”表示含一个或多个三键且具有指定的碳原子数的直链或支链的烃基。例如，“C₂₋₆炔基”指含有 2 至 6 个碳原子。炔基包括但不限于：乙炔基、丙炔基、丁炔基等。

术语“环烷基”是指包括饱和单环（如，C₃₋₆）、双环（如，C₅₋₁₂稠合双环、C₅₋₁₂元螺双环）或多环的环状烷基，“C₃₋₆环烷基”指该环烷基含有 3 至 6 个碳原子，“C₃₋₁₂环烷基”指该环烷基含有 3 至 12 个碳原子。本申请的代表性的环烷基包括但不限于：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降茛烷基等。

术语“杂环烷基”与“饱和的杂环基”可以替换使用，是环烷基中至少一个环的碳原子被杂原子替换形成的基团，杂原子可以是氧、氮、硫、磷、硅等。杂环烷基的示例包括吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、高哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唞烷基、噻唑烷基、噻唑烷基、哌嗪基、高哌嗪基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、环氧丙基、氮杂环庚基、氧杂环庚基、硫杂环庚基、4-甲氧基-哌啶-1-基、1,2,3,6-四氢吡啶-1-基、二氧杂环己基。杂环基团的实例还包括，1,1-二氧化硫代吗啉基，和其中环上两个碳原子被氧原子所取代如噻唞二酮基等。

术语“烷氧基”表示烷基基团通过氧原子与分子其余部分相连，其中烷基基团具有如本申请所述的含义。所述烷氧基可以任选地被一个或多个本申请描述的取代基所取代。当烷氧基为连接基团时，且针对该马库什基团定义列举了“烷氧基”，则“烷氧基”表示连接的亚烷氧基基团。烷氧基的实例包括，但并不限于，甲氧基(MeO、-OCH₃)，乙氧基(EtO、-OCH₂CH₃)，1-丙氧基(n-PrO、n-丙氧基、-OCH₂CH₂CH₃)，2-丙氧基(i-PrO、i-丙氧基、-OCH(CH₃)₂)，1-丁氧基(n-BuO、n-丁氧基、-OCH₂CH₂CH₂CH₃)，2-甲基-1-丙氧基(i-BuO、i-丁氧基、-OCH₂CH(CH₃)₂)，2-丁氧基(s-BuO、s-丁氧基、-OCH(CH₃)CH₂CH₃)，2-甲基-2-丙氧基(t-BuO、t-丁氧基、-OC(CH₃)₃)，1-戊氧基(n-戊氧基、-OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)，2-戊氧基(-OCH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)，3-戊氧基(-OCH(CH₂CH₃)₂)，2-甲基-2-丁氧基(-OC(CH₃)₂CH₂CH₃)，3-甲基-2-丁氧基(-OCH(CH₃)CH(CH₃)₂)，3-甲基-1-丁氧基(-OCH₂CH₂CH(CH₃)₂)，2-甲基-1-丁氧基(-OCH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)，等等。

术语“卤素”，是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。术语“羟基”是指“-OH”。术语“氨基”是指“-NH₂”。术语“氰基”是指“-CN”或“-C≡N”。术语“氢”是指 H，包含 ¹H、²H、³H。术语“杂原子”是指 N、O、S、P、Si 等。

术语“饱和或部分不饱和的碳环基”与“饱和或部分不饱和的碳环”可以互换使用，表示由碳原子作为环原子组成的非芳香性的饱和或部分不饱和单环、多环体系。在一些实施例中，多环体系为双环或三环。饱和或部分不饱和的碳环基包括饱和或部分不饱和的单碳环基、饱和或部分不饱和的螺碳环基、饱和或部分不饱和的稠碳环基、饱和或部分不饱和的桥碳环基。在一些实施方案中，饱和或部分不饱和的碳环基表示 3-15 元饱和或部分不饱和的碳环基；在一些实施方案中，饱和或部分不饱和的碳环基表示 3-12 元饱和或部分不饱和的碳环基；在另一些实施方案中，饱和或部分不饱和的碳环基表示 3-10 元饱和或部分不饱和的碳环基；在另一些实施方案中，饱和或部分不饱和的碳环基表示 3-7 元饱和或部分不饱和的碳环基。所述饱和或部分不饱和的碳环基可以独立任选地被一个或多个本申请所描述的取代基所取代。当饱和或部分不饱和的碳环基为连接基团时，术语“饱和或部分不饱和的碳环基”则表示为“饱和或部分不饱和的亚碳环基”。

术语“饱和或部分不饱和的杂环基”与“饱和或部分不饱和的杂环”、“饱和或部分不饱和的碳杂环”、“饱和或部分不饱和的碳杂环基”可以互换使用，表示非芳香性的饱和或部分不饱和单环、多环体系，该体系中环原子至少包含一个碳原子和包含一个或多个杂原子。所述杂原子具有如本申请所述的含义。除非另外说明，饱和或部分不饱和的杂环基可以通过其碳原子与分子其余部分相连，也可以通过杂原子与分子其余部分相连。在一些实施例中，多环体系为双环或三环。饱和或部分不饱和的杂环基包括饱和或部分不饱和的单杂环基、饱和或部分不饱和的螺杂环基、饱和或部分不饱和的稠杂环基、饱和或部分不饱和的桥杂环基。在一些实施方案中，饱和或部分不饱和的杂环基表示 3-15 元饱和或部分不饱和的杂环基；在一些实施方案中，饱和或部分不饱和的杂环基表示 3-12 元饱和或部分不饱和的杂环基；在另一些实施方案中，饱和或部分不饱和的杂环基表示 3-10 元饱和或部分不饱和的杂环基；在另一些实施方案中，饱和或部分不饱和的杂环基表示 3-7 元饱和或部分不饱和的杂环基；在另一些实施方案中，饱和或部分不饱和的杂环基表示 3-6 元饱和或部分不饱和的杂环基。所述饱和或部分不饱和的杂环基可以独立

任选地被一个或多个本申请所描述的取代基所取代。当饱和或部分不饱和的杂环基为连接基团时，术语“饱和或部分不饱和的杂环基”则表示为“饱和或部分不饱和的亚杂环基”。

术语“芳基”与“芳环”可以互换使用，表示由碳原子作为环原子组成的芳香性的单环、多环体系。在一些实施例中，多环体系为双环或三环。在一些实施例中，芳基为 6-15 元芳基；在一些实施例中，芳基为 6-12 元芳基；在另一些实施例中，芳基为 6-10 元芳基；在另一些实施例中，芳基为苯基或萘基。当芳基为连接基团时，则芳基表示连接的亚芳基基团。所述芳基基团可以独立任选地被一个或多个本申请所描述的取代基所取代。

术语“杂芳基”与“杂芳环”可以互换使用，表示由至少一个碳原子和一个或多个杂原子作为环原子组成的芳香性的单环、多环体系。所述杂原子具有如本申请所述的含义。杂芳基基团的实例包括，但并不限于，2-呋喃基、3-呋喃基、N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、N-吡咯基、2-吡咯基、吡嗪基、3-吡咯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、哒嗪基(如 3-哒嗪基)、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、四唑基(如 5-四唑基)、三唑基(如 2-三唑基和 5-三唑基)、2-噻吩基、3-噻吩基、吡唑基(如 2-吡唑基)、异噻唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,3-硫代二唑基、1,3,4-硫代二唑基、1,2,5-硫代二唑基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基(如 2-吲哚基)、嘌呤基、喹啉基(如 2-喹啉基，3-喹啉基，4-喹啉基)、异喹啉基(如 1-异喹啉基、3-异喹啉基或 4-异喹啉基)、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]噻嗪基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基，等等。当芳基为连接基团时，则芳基表示连接的亚芳基基团。所述芳基基团可以独立任选地被一个或多个本申请所描述的取代基所取代。

如本申请所描述的，除非另外详细说明，本申请所使用的组合基团，如羟基烷基、氨基烷基、羟基烷氧基、氨基烷氧基、烷基氨基、饱和或部分不饱和的碳环基烷基、饱和或部分不饱和的杂环基烷基、芳基烷基、杂芳基烷基中所涉及的基团，如氨基、羟基、烷基、烷氧基、饱和或部分不饱和的碳环基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基、杂芳基具有本申请所述的定义。

如本申请所描述的，除非另外详细说明，环类取代基，例如饱和或部分不饱和的碳环基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基、杂芳基，可以通过环上的任何可连接的位置与分子其余部分相连。例如，哌啶基包含哌啶-1-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基和哌啶-4-基。如本申请所描述的，取代基 R 由一个键连接到中心的环上形成的环体系代表取代基 R 可以在与其相连的环上的任何可取代或任何合理的位置进行取代。像本申请所描述的，一个键连接到环的中心上形成的环体系代表此连接键可以在环体系上任何可连接的位置与分子其余部分相连。如本申请所描述，若一个环上有两个附着点与分子其余部分相连，则该两个附着点可以在环上任何可连接的位置与分子其余部分连接，同时连接的两端可以互换。

本申请所使用的“药学上可接受的赋形剂”意指与给药剂型或药物组合物一致性相关的药学上可接受的材料，混合物或溶媒。每种赋形剂在混合时必须与药物组合物的其它成分相容，以避免对患者给药时会大大降低本申请公开化合物的功效的相互作用和会导致不是药学上可接受的药物组合物的相互作用。此外，每种赋形剂必须是药学上可接受的，例如，具有足够高的纯度。合适的药学上可接受的赋形剂会依所选具体剂型而不同。此外，可根据它们在组合物中的特定功能来选择药学上可接受的赋形剂。例如，可选择能有助于生产均一剂型的某些药学上可接受的赋形剂。可选择能有助于生产稳定剂型的某些药学上可接受的赋形剂。可选择对患者给药时有助于携带或运输本申请化合物从身体的一个器官或部分到身体的另一个器官或部分的某些药学上可接受的赋形剂。可选择增强患者依从性的某些药学上可接受的赋形剂。

一些合适的赋形剂实例包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、藻酸盐、西黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆和甲基纤维素。合适的药学上可接受的赋形剂还包括以下类型的赋形剂：溶媒、抛射剂、增溶剂、助溶剂、乳化剂、着色剂、黏合剂、崩解剂、填充剂、润滑剂、润湿剂、渗透压调节剂、稳定剂、助流剂、矫味剂、防腐剂、助悬剂、包衣材料、芳香剂、抗黏着剂、抗氧剂、螯合剂、渗透促进剂、pH 调节剂、增塑剂、表面活性剂、发泡剂、消泡剂、增稠剂、包合剂、保湿剂、吸收剂、稀释剂、絮凝剂与反絮凝剂和助滤剂。技术人员可认识到，某些药学上可接受的赋形剂可提供不止一种功能，并提供可供选择的功能，这取决于制

剂中存在多少该赋形剂和制剂中存在哪些其他赋形剂。可以采用本领域的已知方法来配制本申请化合物，以便对患者给药后能快速、持续或延缓释放出活性组份。

技术人员掌握本领域的知识和技能，以使它们能选择用于本申请的适当量的合适的药学上可接受的赋形剂。此外，存在大量技术人员可获得的资源，它们描述药学上可接受的赋形剂，并用于选择合适的药学上可接受的赋形剂。实例包括 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), and The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)。

如本申请中使用的，“药学上可接受的载体”包括任何和全部的溶剂和溶剂混合物，涂层，络合剂，固体载体，分散体介质，表面活性赋形剂，抗菌和抗真菌药，用于药物活性物质的等渗和吸收延迟剂，和其混合物，这些同样是本领域已知的。

在 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D.B.Troy, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J.Swarbrick and J.C.Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York 中披露了用于配制药学上可接受的组合物的各种载体，和用于其制备的公知技术，这些文献各自的内容通过引用并入本申请。除任何诸如因产生任何不期望的生物作用，或以有害方式与药学上可接受组合物中的任何其它成分发生相互作用而与本申请化合物不相容的任何常用载体外，关注其应用属于本申请的范围。

合适的药学上可接受的载体取决于药物形式并且是本领域技术人员所知的。用于药学上可接受的载体的非限制性实例包括具有选自如下组分的那些：乳糖，明胶，糖醇(例如淀粉，甘露醇，玉米淀粉等)，植物油，滑石，硬脂酸镁，胶体二氧化硅，羧甲基纤维素，微晶纤维素，十二烷基硫酸钠，Tween 缓冲水溶液，共聚维酮，聚山梨酸酯，乙醇，丙二醇，聚二醇(优选地聚乙二醇，例如 PEG400)，80(即 PEG(20)，山梨糖醇一油酸酯)，DMSO，水和助溶剂的混合物，例如包括醇如乙醇和/或聚二醇如聚乙二醇的水溶液，多元醇如甘油和/或聚乙二醇与脂肪酸的酯，表面活性剂如阴离子、阳离子、非离子和两性表面活性剂，络合剂如环糊精，例如 α -环糊精(α -CD)或者羟丙基- β -环糊精(HP- β -CD)，胆汁酸或者脂质，例如动物或者植物磷脂的盐，成胶剂，和油如玉米油，或前面提及的两种或更多种组分的混合物。

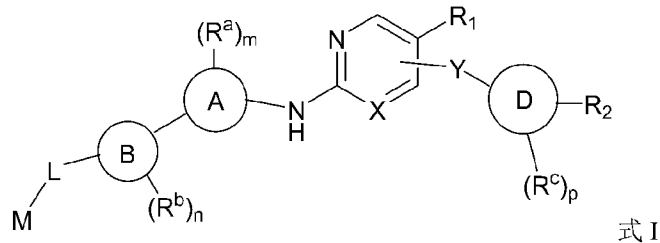
除非其他方面表明，本申请给出的任何结构式也意欲表示这些化合物未被同位素富集的形式以及同位素富集的形式。同位素富集的化合物具有本申请给出的通式描绘的结构，除了一个或多个原子被具有所选择原子量或质量数的原子替换。可引入本申请化合物中的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素，如 ^2H ， ^3H ， ^{11}C ， ^{13}C ， ^{14}C ， ^{15}N ， ^{17}O ， ^{18}O ， ^{18}F ， ^{31}P ， ^{32}P ， ^{35}S ， ^{36}Cl 和 ^{125}I 。其中存在放射性同位素，如 ^3H ， ^{14}C 和 ^{18}F 的那些化合物，或者其中存在非放射性同位素，如 ^2H 和 ^{13}C 。该类同位素富集的化合物可用于代谢研究(使用 ^{14}C)、反应动力学研究(使用例如 ^2H 或 ^3H)、检测或成像技术，如正电子发射断层扫描术(PET)或包括药物或底物组织分布测定的单光子发射计算机断层成像术(SPECT)，或可用于患者的放疗中。 ^{18}F 富集的化合物对 PET 或 SPECT 研究而言是特别理想的。同位素富集的式 I、I-a、I-b、I-1 至 I-6、I-1-1 至 I-1-6、I-1-a 至 I-1-f 所示化合物可以通过本领域技术人员熟悉的常规技术或本申请中的实施例和制备过程所描述使用合适的同位素标记试剂替代原来使用过的未标记试剂来制备。

此外，较重同位素特别是氘(即， ^2H 或 D)的取代可提供某些治疗优点，这些优点是由代谢稳定性更高带来的。例如，体内半衰期增加或剂量需求降低或治疗指数得到改善带来的。应当理解，本申请中的氘被看做式 I、I-a、I-b、I-1 至 I-6、I-1-1 至 I-1-6、I-1-a 至 I-1-f 化合物的取代基。可以用同位素富集因子来定义该类较重同位素特别是氘的浓度。本申请所使用的术语“同位素富集因子”是指所指定同位素的同位素丰度和天然丰度之间的比例。如果本申请化合物的取代基被指定为氘，该化合物对各指定的氘原子而言具有至少 3500(各指定氘原子处 52.5%的氘掺入)、至少 4000(60%的氘掺入)、至少 4500(67.5%的氘掺入)、至少 5000(75%的氘掺入)、至少 5500(82.5%的氘掺入)、至少 6000(90%的氘掺入)、至少 6333.3(95%的氘掺入)、至少 6466.7(97%的氘掺入)、至少 6600(99%的氘掺入)或至少 6633.3(99.5%的氘掺入)的同位素富集因子。本申请可药用的溶剂化物包括其中结晶溶剂可以是同位素取代的例如 D_2O 、丙酮- d_6 、DMSO- d_6 的那些溶剂化物。

化合物、药物组合物和施用方法

如本文所用，术语“本申请的化合物”或“本申请的活性成分”可互换使用，指式 I 所示的化合物或其

立体异构体、互变异构体、对映异构体、非对映异构体、消旋体、几何异构体、氮氧化合物、溶剂化物、水合物、晶型、酯、同位素标记化合物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药：



其中，X选自N或者-CH-；

Y选自-NH-、-CH₂-、O、S或其组合；

环A选自6-15元芳环或者5-15元杂芳环；

环B选自5-15元部分不饱和碳环、5-15元部分不饱和碳杂环、6-15元芳环或者5-15元杂芳环；

L表示单键或者C₁₋₁₀亚烷基；

M选自氢、C₁₋₁₀烷基、3-15元饱和或者部分不饱和的碳环基、3-15元饱和或者部分不饱和的杂环基，可选地，M中所涉及的烷基、饱和或者部分不饱和的碳环基、饱和或者部分不饱和的杂环基被一个或多个R₃取代，R₃选自卤素、氰基、羟基、烷基、环烷基、杂环烷基、卤代烷基、烷氧基、-R¹-CN、-R¹-NR²R³、-R¹-(OH)_q、-R¹-COOH、-R¹-C(=O)NR²R³、-C(=O)R¹-OH、-C(=O)R¹、-C(=O)OR¹、-C(=O)CF₃、-S(=O)₂R¹、-C(=O)OR¹、-C(=O)R¹CN、-R¹-NR²-R³-(OH)_q、-R¹-NR²-R³-COOH、-R¹-NR²-R³-C(=O)NR²R³、-R¹-NR²-C(=O)R³-OH、-R¹-NR²-C(=O)R³、-R¹-NR²-S(=O)₂R³；

可选地，环A与环B之间稠合成环；

可选地，环B与M之间稠合成环；

环D选自6-15元芳环或者5-15元杂芳环；

R₁选自卤素、氰基、硝基、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₁₋₁₀杂烷基、C₁₋₁₀卤代杂烷基、C₃₋₁₅饱和或部分不饱和的碳环基、C₃₋₁₅饱和或部分不饱和的杂环基、6-15元芳基、C₇₋₁₅芳基烷基、5-15元杂芳基或C₆₋₁₅杂芳基烷基；

R₂选自-C(=O)NR⁴R⁵、-C(=O)NR⁴-OR⁵、-S(=O)₂NR⁴R⁵、-NR⁴S(=O)₂R⁵或者-R⁶-C(=O)NR⁴R⁵，可选地，R⁴与环D上的碳原子或者杂原子连接形成5-6元环；可选地，R⁵与环D上的碳原子或者杂原子连接形成5-6元环；

各取代基R^a、R^b、R^c、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和R⁶各自独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、杂烷基、烷氧基、饱和或部分不饱和的碳环基、饱和或部分不饱和的碳环基烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、饱和或部分不饱和的杂环基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳基烷基；

可选地，取代基R^a、R^b、R^c、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和R⁶各自独立地被一个或多个选自氘、羟基、氨基、氰基、卤素、烷基、环烷基、烷氧基、芳基中的一个或多个取代；

可选地，R^a、R^b、R^c、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和R⁶中，如果存在两个取代基相邻，所述两个相邻的取代基与其连接的原子一起连接形成饱和或部分不饱和的碳环基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基或杂芳基；

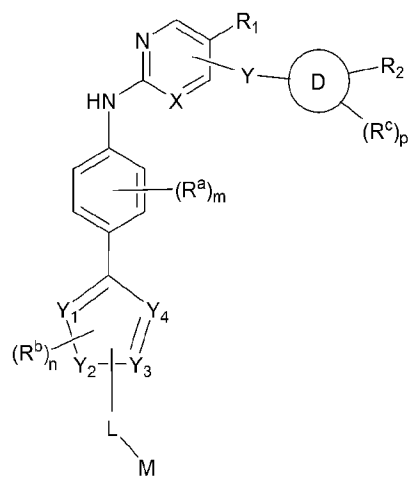
m独立地选自0、1、2、3或4；

n独立地选自0、1、2或3；

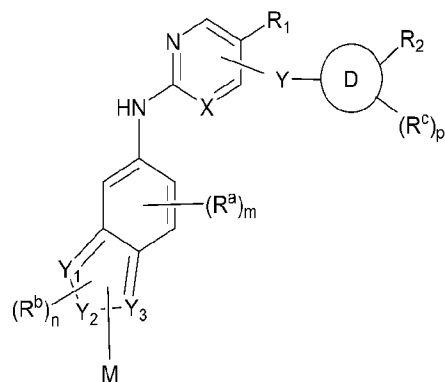
p独立地选自0、1、2、3或4；

q独立地选自0、1或2。

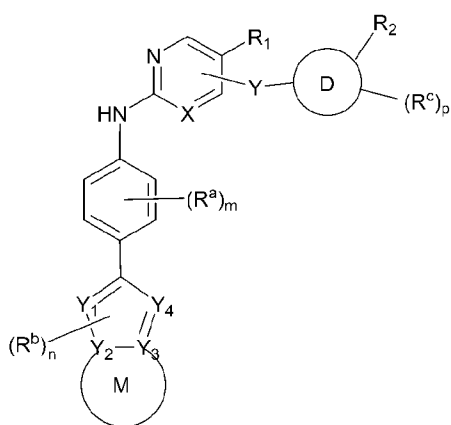
在一些实施方式中，式I所示化合物选自式I-1至式I-6所示的结构：



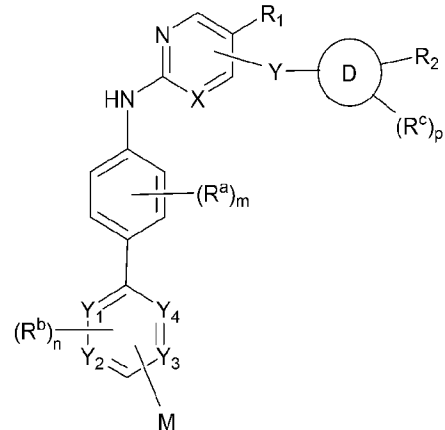
式 I-1



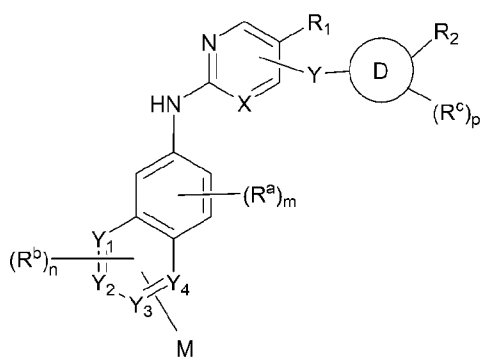
式 I-2



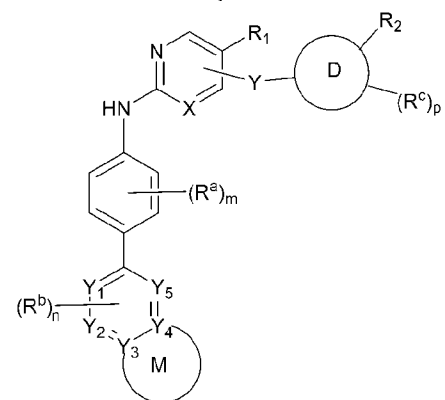
式 I-3



式 I-4



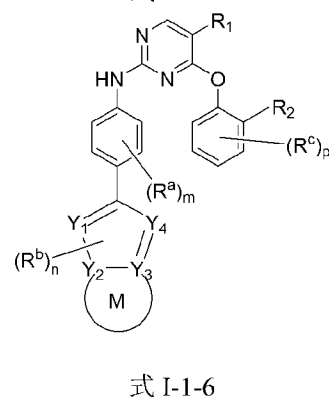
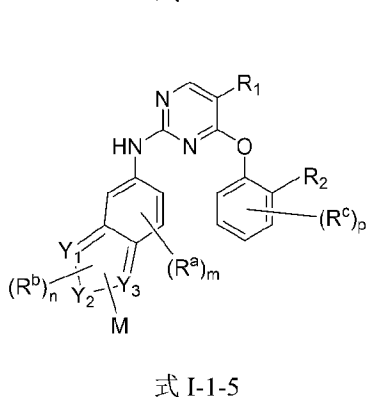
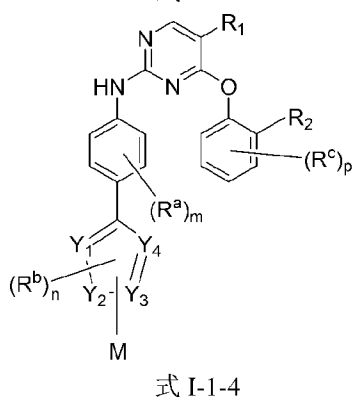
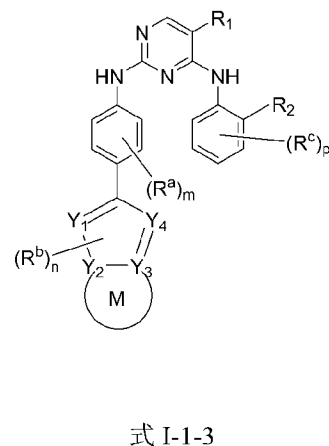
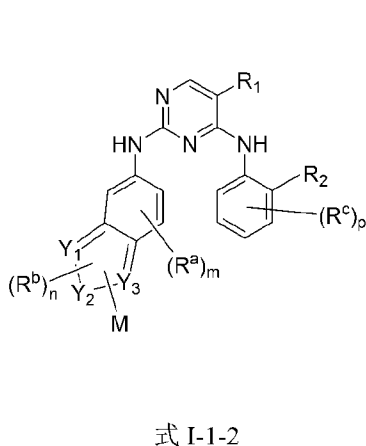
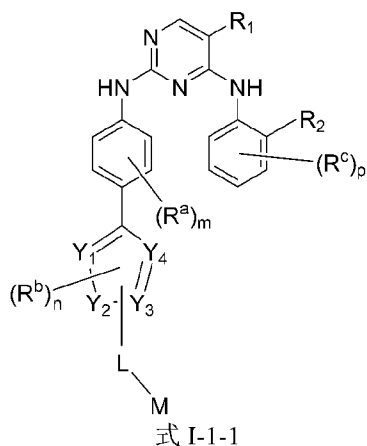
式 I-5



式 I-6

其中, X、Y、R₁、R₂、R^a、R^b、R^c、L、M、环 D、m、n、p、Y₁至 Y₅的定义如本申请前文所述的定义。

在一些实施方式中, 式 I 所示化合物具有下式 I-1-1 至式 I-1-6 所示的结构:



其中, L、M、R₁、R₂、R^a、R^b、R^c、m、n、p、Y₁至Y₄的定义如本申请前文所述的定义。

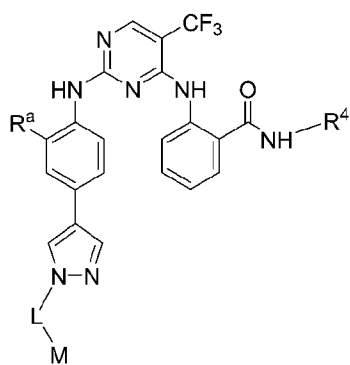
在一些实施方式中, R₁选自卤素、氰基、硝基、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基和C₁₋₁₀卤代烷基。在一些实施方式中, R₁选自卤素、氰基和C₁₋₆的卤代烷基。在一些实施方式中, R₁选自氟、氯、溴、碘、氰基、CF₃、CHF₂和CH₂F。在一些实施方式中, R₁选自氟、氯、溴、碘、氰基和CF₃。

在一些实施方式中, 各取代基 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和R⁶各自独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、卤素、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₁₋₁₀杂烷基、C₁₋₁₀烷氧基、3-15元饱和或部分不饱和的碳环基、C₄₋₁₅饱和或部分不饱和的碳环基烷基、3-15元饱和或部分不饱和的杂环基、C₃₋₁₅饱和或部分不饱和的杂环基烷基、6-15元芳基、C₇₋₂₀芳基烷基、5-15元杂芳基或C₄₋₂₀杂芳基烷基。在一些实施方式中, 取代基 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和R⁶各自独立地被选自氘、羟基、氨基、氰基、卤素、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₁₋₁₀烷氧基、6-15元芳基中的一个或多个取代。

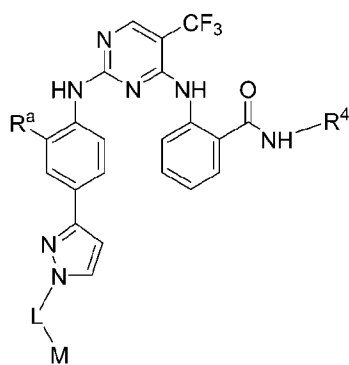
在一些实施方式中, 各取代基 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和R⁶各自独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、卤素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆杂烷基、C₁₋₆烷氧基、3-10元饱和或部分不饱和的碳环基、C₄₋₁₂饱和或部分不饱和的碳环基烷基、3-10元饱和或部分不饱和的杂环基、C₃₋₁₂饱和或部分不饱和的杂环基烷基、6-10元芳基、C₇₋₁₅芳基烷基、5-10元杂芳基或C₄₋₁₅杂芳基烷基。在一些实施方式中, 取代基 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和R⁶各自独立地被选自氘、羟基、氨基、氰基、氟、氯、溴、碘、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₆烷氧基、6-12元芳基中的一个或多个取代。

在一些实施方式中, 各取代基 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和R⁶各自独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、乙烯基、丙烯基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、苯基和萘基。在一些实施方式中, 取代基 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和R⁶各自独立地被选自氘、羟基、氨基、氰基、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、环戊基、环己基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、苯基和萘基中的一个或多个取代。

在一些实施方式中, 式 I 所示化合物具有下式 I-a 至式 I-b 所示的结构:



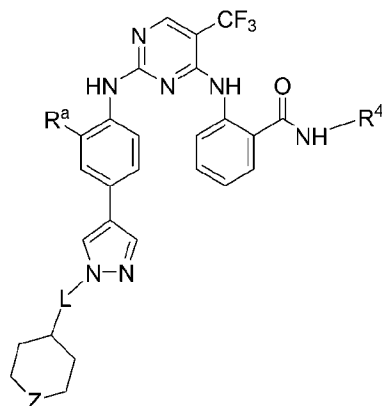
式 I-a



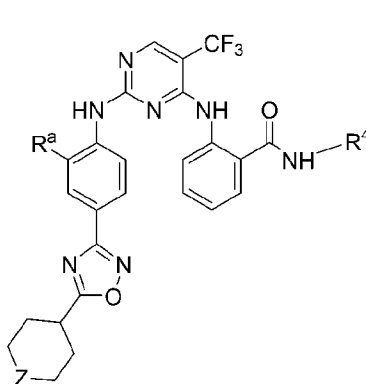
式 I-b;

其中, L、M、R^a和 R⁴的定义同本文前述定义。

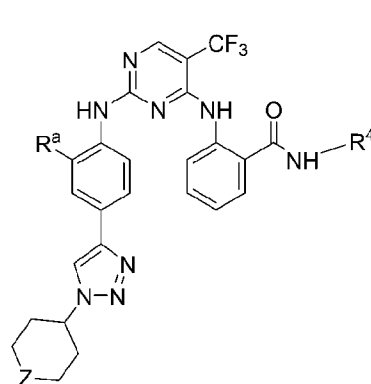
在一些实施方式中, 式 I 所示化合物具有下式 I-1-a 至式 I-1-f 所示的结构:



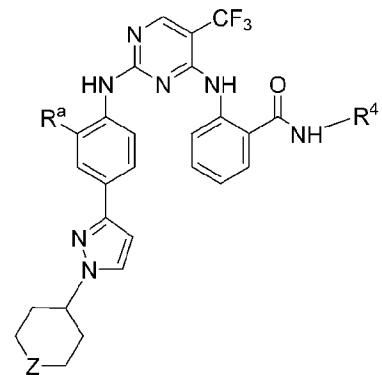
式 I-1-a



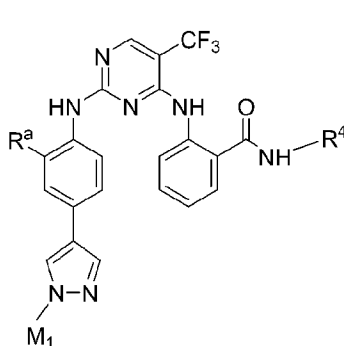
式 I-1-b



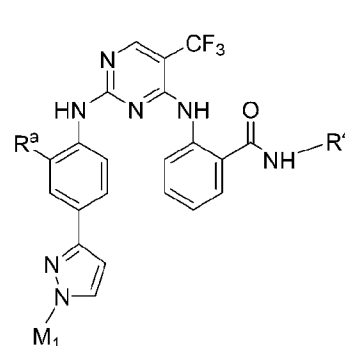
式 I-1-c



式 I-1-d



式 I-1-e



式 I-1-f

上述式 I-1-a 至式 I-1-f 中, R^a为氢、甲氧基、乙氧基或丙氧基;

R⁴选自 C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基和 C₁₋₄氘代烷基; 或者, R⁴选自甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、氘代甲基、氘代乙基、氘代丙基或氘代异丙基;

各 M₁独立地选自氢和 C₁₋₆烷基, 或者, 各 M₁独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、异丁基; 可选地, 各 M₁中的烷基独立地被选自羟基、5-6 元杂环烷基中的一个或多个取代;

L 为单键或 C₁₋₄亚烷基;

各 Z 独立地选自 O、-S(=O)₂、CR₅R₆或者 NR₇, R₅、R₆和 R₇各自独立地选自氢、甲基、-C(=O)CH₂-OH、-C(=O)CH₂CH₃、-CH₂-COOH、-C(=O)CH₃、-CH₂-CH₂-OH、-CH(CH₃)-COOH、-C(=O)CF₃、-COOH、-C(=O)CH₂CN、-S(=O)₂-CH₃或-C(=O)OCH₃。

在一些实施方式中, 上述式 I-1-a 至式 I-1-f 中, R^a与其相连的苯环上的碳原子连接成 5 元环。在一些实施方式中, 上述式 I-1-a 至式 I-1-f 中, R^a与其相连的苯环上的碳原子连接成 6 元环。

本申请的药物组合物, 包含本申请所述的化合物, 及其药学上可接受的赋形剂。本申请的组合物中化合物的量能有效地治疗或减轻患者的 FAK 和/或 YAP 相关的疾病。

在一些实施方案中,本申请提供一种药物组合物,其进一步包含附加治疗剂,其中所述附加治疗剂包括其他抗癌剂、其他治疗肺动脉高压药或它们的组合。

像本申请所描述的,本申请药学组合物进一步包含药学上可接受的赋形剂,这些像本申请所应用的,包括任何溶剂,稀释剂,或其他液体赋形剂,分散剂或悬浮剂,表面活性剂,等渗剂,增稠剂,乳化剂,防腐剂,固体粘合剂或润滑剂,等等,适合于特有的目标剂型。如以下文献所描述的: In Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D.B.Troy, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J.Swarbrick and J.C.Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York, 综合此处文献的内容,表明不同的赋形剂可应用于药学上可接受的组合物的制剂和它们公知的制备方法。除了任何常规的赋形剂与本申请的化合物不相容的范围,例如所产生的任何不良的生物效应或与药学上可接受的组合物的任何其他组分以有害的方式产生的相互作用,它们的用途也是本申请所考虑的范围。

本申请的药物组合物进一步包括 i)一种或多种其它 FAK 抑制剂和/或 ii)一种或多种其它类型的蛋白激酶抑制剂和/或一种或多种其它类型的治疗剂。其中一种或多种其它类型的蛋白激酶抑制剂包括如 PYK2 或 src 抑制剂等,其它类型的治疗剂包括其他抗癌剂、其他治疗肺动脉高压药等。

本文所使用的术语“治疗有效量”是指足以显示出有意义的患者益处(例如病毒负荷减少)的各活性组分的总量。当可用于治疗时,治疗有效量的本申请化合物,尤其是式 I、式 I-1 至 I-6、式 I-1-1 至 I-1-6、式 I-1-a 至 I-1-f 化合物及其药学上可接受的盐可作为未加工的化学药品给予,还可作为药物组合物的活性成分提供。因此,本申请内容还提供药物组合物,该药物组合物包括治疗有效量的本本申请化合物,尤其是式 I、式 I-1 至 I-6、式 I-1-1 至 I-1-6、式 I-1-a 至 I-1-f 化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

当使用单独的活性成分单独给药时,该术语仅指该成分。当组合应用时,该术语则是指不论组合,依次或同时给药时,都引起治疗效果的活性成分的组合量。本申请化合物,尤其是式 I、式 I-1 至 I-6、式 I-1-1 至 I-1-6、式 I-1-a 至 I-1-f 化合物及其药学上可接受的盐如上所述。从与制剂其他成分相容以及对其接受者无害的意义上讲,载体、稀释剂或赋形剂必须是可接受的。根据本申请内容的另一方面,还提供用于制备药物制剂的方法,该方法包括将本申请化合物,尤其是式 I、式 I-1 至 I-6、式 I-1-1 至 I-1-6、式 I-1-a 至 I-1-f 化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂混匀。

与一种或多种赋形剂结合以制备单剂型的活性成分的量将必需根据治疗的宿主和具体的给药路径而变化。例如,预期用于口服给药至人的制剂通常会包含,例如 0.5mg-2g 与合适和方便量的赋形剂复合的活性成分(合适的 0.5mg-1g 活性成分,例如 0.5mg-0.5g 活性剂,更合适地 0.5-100mg,例如 1-30mg),所述赋形剂可为总组合物的约 5%-约 98%重量。式 I、式 I-1 至 I-6、式 I-1-1 至 I-1-6、式 I-1-a 至 I-1-f 化合物与载体材料混合以制备单一剂型的活性成分的量将根据待治疗的疾病、疾病的严重程度、给药时间、给药途径、所用化合物的排泄速率、治疗时间和患者年龄、性别、体重和情况而改变。优选的单位剂型是含有本文上述活性成分的日剂量或分剂量或其适宜分数的单位剂型。可用显然低于化合物最佳剂量的小剂量开始治疗。此后,以较小的增量来加大剂量直到在这种情况下达到最佳效果。一般而言,最理想地给予化合物的浓度水平是通常可在抗肿瘤方面提供有效结果而又不至于引起任何有害或有毒的副作用。

在采用本申请化合物进行治疗或预防过程中,假如需要分开的剂量,通常会给药以使得获得的日剂量为例如 0.1 mg/kg-75 mg/kg 体重。总之,当采用肠胃外路径时将给予较低剂量。因此,例如,就静脉或腹腔给药而言,通常使用的剂量为例如 0.1 mg/kg-30 mg/kg 体重。同样,就吸入给药而言,将采用的剂量为例如 0.05 mg/kg-25 mg/kg 体重。口服给药也是合适的,特别是以片剂形式。通常,单位剂型将包含约 0.5 mg-0.5 g 本申请化合物且单位剂型可每日给药一次、二次、三次或四次或如果需要的话,以更高频率给药。

本申请的化合物及其组合物的医药剂型可以以速释、控释、缓释或靶药物释放系统形式提供。例如,常用剂型包括溶液和悬浮液、(微)乳液、软膏、凝胶和贴片、脂质体、片剂、糖衣药丸、软壳或硬壳胶囊、栓剂、胚珠、植入物、非晶形或结晶粉末、气溶胶和冻干制剂。视所用的给药途径而定,可能需要特殊装置来施用或给予药物,例如注射器和针、吸入器、泵、注射笔、涂药器或专用瓶(Special flask)。药物剂型常常由药物、赋形剂和容器/密封系统组成。可将一种或多种赋形剂(又称为非活性成分)添加到本申请的化合物中来改善或促进药物的制造、稳定性、给药和安全性,并且可提供获得所需药物释放曲

线的方法。因此,添加到药物中的赋形剂类型可视各种因素而定,例如药物的物理和化学特性、给药途径和制备步骤。在该领域中存在药用赋形剂并且包括各种药典中所列的那些。(参见美国药典(U.S.Pharmacopeia, USP)、日本药典(Japanese Pharmacopoeia, JP)、欧洲药典(European Pharmacopoeia, EP)和英国药典(British pharmacopoeia, BP);美国食品与药品管理局(the U.S.Food and Drug Administration, www.fda.gov)药物评价与研究中心(Center for Drug Evaluation and Research, CEDR)出版物,例如《非活性组分指南》(Inactive Ingredient Guide, 1996);Ash 和 Ash 编写的《药物添加剂手册》(Handbook of Pharmaceutical Additives, 2002, 联合信息资源公司(Synapse Information Resources, Inc., Endicott NY; etc.))。

药物组合物适于通过任何合适的途径给药,例如通过口服(包括口腔或舌下)、直肠、鼻、局部(包括口腔、舌下或经皮)、阴道或胃肠外(包括皮下、皮内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内、静脉内或者真皮下注射或输注)途径。可按药剂学领域的任何已知方法制备这类制剂,例如通过将活性成分与载体或赋形剂混合。优选口服给药或注射给药。

适于口服给药的药物制剂按独立的单位提供,例如胶囊剂或片剂;散剂或颗粒剂;水性或非水性液体中的溶液剂或混悬剂;可食用泡沫制剂或起泡制剂(whip);或水包油乳液剂或油包水乳液剂。

举例来说,对于以片剂或胶囊剂形式的口服给药,活性药物组分可与药学上可接受的口服无毒惰性载体(例如乙醇、甘油、水等)相混合。通过将化合物粉碎成合适的微细尺寸,并与被同样粉碎的药用载体(例如淀粉或甘露醇等可食用的糖类)混匀来制备散剂。还可存在矫味剂、防腐剂、分散剂和着色剂。

通过制备如上所述的粉状混合物,并装填到成形的明胶壳内,来制备胶囊剂。在装填操作之前,可将助流剂和润滑剂(例如胶态二氧化硅、滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固态聚乙二醇)加到粉状混合物中。还可加入当服下胶囊剂时将改进药物可利用性的崩解剂或增溶剂(例如琼脂、碳酸钙或碳酸钠)。

此外需要或必需时,也可将合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂掺到混合物中。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖(例如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米甜味剂、天然和合成树脂(例如阿拉伯树脂、西黄蓍胶或藻酸钠)、羧甲基纤维素、聚乙二醇等。用于这些剂型的润滑剂包括油酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、皂土、黄原胶等。例如,通过制成粉状混合物,制粒或预压片,加入润滑剂和崩解剂,压制成片,从而制成片剂。将适当粉碎的化合物与如上述所述的稀释剂或基料、任选与粘合剂(例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶或聚乙烯吡咯烷酮)、溶解阻止剂(例如石蜡)、吸收加速剂(季盐)和/或吸收剂(例如皂土、高岭土或磷酸二钙)混合,来制备粉状混合物。可用粘合剂(例如糖浆、淀粉浆、阿拉伯胶浆(acadiamucilage)或纤维素材料或聚合材料溶液)润湿后加压过筛,将粉状混合物制粒。制粒的一个替代方法是,可将粉状混合物通过压片机,结果是将形成不佳的团块再击碎制成颗粒。可通过加入硬脂酸、硬脂酸盐,滑石粉或矿物油使颗粒润滑以防止粘到压片机的冲模上。然后将经润滑的混合物压制成片。本申请内容的化合物还可与自由流动的惰性载体混合,无需通过制粒或预压片步骤便可压制成片。可提供透明或不透明的虫胶密封衣、糖衣或聚合材料衣和蜡质抛光衣(polish coating of wax)组成的保护性包衣材料。可将染料加到这些包衣材料中以区分不同的单位剂量。

口服液体制剂例如溶液剂、糖浆剂和酏剂可以剂量单位形式制备,从而给定量含有预定量的化合物。糖浆剂可通过将化合物溶于适当调味的水溶液中来制备,而酏剂可通过使用无毒溶媒来制备。还可加入增溶剂和乳化剂(例如乙氧基化异硬脂醇和聚氧乙烯山梨醇醚)、防腐剂、矫味添加剂(例如薄荷油或天然甜味剂或糖精或其他人造甜味剂)等。

如果适当的话,可将用于口服给药的剂量单位制剂微胶囊化。也可将制剂制成延时或持续释放,例如通过包衣或包埋在聚合物、蜡等微粒材料中。

本申请化合物,尤其是式 I、式 I-1 至 I-6、式 I-1-1 至 I-1-6、式 I-1-a 至 I-1-f 化合物及其药学上可接受的盐还可以脂质体递药系统给予,例如小单层脂质体、大单层脂质体和多层脂质体。脂质体可由多种磷脂(例如胆固醇、十八烷基胺或磷脂酰胆碱)构成。

本申请化合物,尤其是式 I、式 I-1 至 I-6、式 I-1-1 至 I-1-6、式 I-1-a 至 I-1-f 化合物及其药学上可接受的盐也可通过使用单克隆抗体作为单独的载体(化合物分子与之偶联)递药。化合物也可与作为可靶向药物载体的可溶性聚合物偶联。这类聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酸酯苯酚、聚羟乙基天冬酰胺苯酚或被棕榈酰残基取代的聚氧化乙烯聚赖氨酸。此外,化合物可与一类生物可降解的聚合物偶联,用于达到药物的控释,这类聚合物例如聚乳酸、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联共聚物或两性性嵌段共聚物。

适于经皮给药的药物制剂可作为离散的贴剂(discrete patch)以在长时间内保持与接受者表皮密切接触。例如, 活性成分可由通过离子导入贴剂递药, 通常可参见 *Pharmaceutical Research* 1986, 3(6), 318。适于局部给药的药物制剂可制成软膏剂、乳膏剂、混悬剂、洗剂、散剂、溶液剂、糊剂、凝胶剂、喷雾剂、气雾剂、油制剂或透皮贴剂。适于直肠给药的药物制剂可作为栓剂或作为灌肠剂提供。适于阴道给药的药物制剂可以阴道栓、阴道塞、乳膏剂、霜剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾剂提供。适于胃肠外给药的药物制剂包括水性和非水性无菌注射溶液剂及水性和非水性无菌混悬剂, 水性和非水性无菌注射溶液剂可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使所述制剂与待接受者血液等渗的溶质, 水性和非水性无菌混悬剂可包括悬浮剂和增稠剂。制剂可以单位剂量或多剂量容器提供, 例如密封的安瓿和小瓶, 并可保存在冷冻干燥(冻干)条件下, 只需在临用前加入无菌液体载体, 例如注射用水。临用时配制的注射溶液剂和混悬剂可由无菌粉针剂、颗粒剂和片剂制备。适于经鼻给药的药物制剂(其中载体为固体)包括粒径为例如 20-500 微米范围的粗粉剂, 通过以鼻吸方式给药, 即通过鼻通道从接近鼻子的粗粉剂容器中快速吸入。其中载体为液体、适于作为鼻腔喷雾剂或滴鼻剂给药的合适制剂包括活性成分的水性溶液剂或油性溶液剂。适于通过吸入给药的药物制剂包括干粉、气溶胶、悬浮剂或溶液组合物。通过吸入递送至肺的干粉剂组合物, 典型地包含与作为细微粉碎的粉末的一种或多种药学上可接受的赋形剂一起的、作为细微粉碎的粉末的本申请式(I)化合物或药学上可接受的盐。特别适合用于干粉剂的药学上可接受的赋形剂为本领域技术人员已知, 并且包括乳糖、淀粉、甘露醇和单-、二-和多糖类。可通过例如, 微粉化(micronisation)和碾磨, 制备细微粉碎的粉末。一般来说, 尺寸减小的(如微粉化的)化合物可通过约 1 至约 10 微米的 D50 值(例如, 如采用激光衍射法检测的)定义。

可经由储库干粉吸入器(RDPI)给予患者干粉剂, 所述吸入器有适宜储存干粉剂形式的多次给药(未经计量的剂量)的药物的储库。RDPI 典型地包括用于计量每个从储库至递送位置的药物剂量的装置。例如, 计量装置可包括计量杯, 其可从第一位置移动至第二位置, 在第一位置杯可装载来自储库的药物, 在第二位置制备可用于患者吸入的计量的药物剂量。或者, 干粉剂可呈现为用于多-剂量干粉剂吸入器(MDPI)的胶囊(如明胶或塑料)、药筒或泡罩包装。MDPI 是吸入器, 其中药物包含在多-剂量包装中, 含有(或用其它方式携带)多重限定的剂量(或其部分)的药物。当干粉剂呈现为泡罩包装时, 其包括多个用于容纳干粉剂形式的药物的泡罩。泡罩典型地以规则的方式排列以易于使药物从其中释放。例如, 通常可在圆盘型泡罩包装上以圆形方式排列泡罩, 或可将泡罩拉长呈, 例如, 包括条或带形式。

可通过将本申请的式 I 化合物或药学上可接受的盐悬浮或溶解于液化抛射剂中形成气雾剂。适宜的抛射剂包括卤代烃、烃类和其它液化气。代表性的抛射剂包括: 三氯氟甲烷(抛射剂 11)、二氯氟甲烷(抛射剂 12)、二氯四氟乙烷(抛射剂 114)、四氟乙烷(HFA-134a)、1, 1-二氟乙烷(HFA-152a)、二氟甲烷(HFA-32)、五氟乙烷(HFA-12)、七氟丙烷(HFA-227a)、全氟丙烷、全氟丁烷、全氟戊烷、丁烷、异丁烷和戊烷。典型地经由计量剂量吸入器(MDI)将包含本申请多晶形物或盐的气雾剂给予患者。这样的装置为本领域技术人员所知晓。气雾剂可含额外的药学上可接受的赋形剂, 所述赋形剂通常随同 MDI 使用, 例如表面活性剂、滑润剂、共溶剂和其它赋形剂以改善制剂的物理稳定性、改善阀门特性、改善溶解性或改善口味。

应当了解的是, 除了以上特别提到的成分以外, 制剂还包括与所述制剂类型有关的本领域常用的其它成分, 例如适于口服给药的这类制剂可包括矫味剂。

本申请化合物或含有本申请化合物的组合物适用于 FAK 相关疾病的预防和治疗, 其中 FAK 相关疾病包括癌症、肺动脉高压、免疫性疾病、关节炎、炎性肠病、病理性血管生成等。本申请化合物及其药物组合物尤其用于制备治疗癌症、肺动脉高压、病理性血管生成的药物。本申请的化合物或其药物组合物可治疗性地与: i) 一种或多种其它 FAK 抑制剂和/或, ii) 一种或多种其它类型的蛋白激酶抑制剂和/或一种或多种其它类型的治疗剂相组合使用, 其可以同一剂型中口服施用、以分开的口服剂型(例如依次或非依次)口服施用或者一起或分开(例如依次或非依次)注射施用。其中, 其它类型的治疗剂中包括其它抗癌剂、其他治疗肺动脉高压药。

预计本申请化合物或其药物组合物具有(除了其它特性外)抗肿瘤特性, 所述抗肿瘤特性被认为是来源于对 FAK 的抑制, 例如所述化合物或其药物组合物可展现抗增殖和/或促凋亡和/或抗侵袭和/或抗细胞运动和/或抗血管发生活性。这种化合物似乎可用于治疗, 例如 FAK 引发的肿瘤, 具体是作为抗癌药剂。

因此, 预计本申请化合物或其药物组合物可用于治疗单独或部分由 FAK 介导的疾病或医学病症, 即

所述化合物可用于在需要这种治疗的温血动物内产生 FAK 抑制效果。因此，本申请化合物提供治疗恶性细胞的方法，其特征为抑制 FAK。具体而言，本申请化合物或其药物组合物可用于产生单独或部分由抑制 FAK 功能介导的抗增殖和/或促凋亡和/或抗侵袭和/或抗细胞运动和/或抗血管发生活性效果。具体地，预计本申请化合物可用于预防或治疗对抑制 FAK 敏感的那些肿瘤，所述肿瘤与，例如血管发生、增殖和信号转导步骤有关，所述步骤引起这些肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移和特别是血管发生。因此，本申请化合物可用于治疗过度增殖疾病，包括癌症。良性或恶性肿瘤可能影响任何组织并包括非实体瘤如白血病、多发性骨髓瘤或淋巴瘤，和实体瘤，例如胆管癌、骨癌(包括尤文氏瘤)、膀胱癌、脑癌/CNS 癌、乳腺癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、头颈癌、肝癌、肺癌(包括非小细胞肺癌和小细胞肺癌)、神经癌(包括成神经细胞瘤)、食管癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、皮肤癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、子宫颈癌和外阴癌和卡波西氏肉瘤。预计本申请化合物可用于治疗致病性血管发生(病理性血管发生)，例如用于治疗上文中所述的癌症和产生不合适或致病性血管发生的其它疾病，如老年性黄斑变性(AMD)及与实体瘤相关的癌症。

本申请化合物或含有本申请化合物的组合物适用于 YAP 相关疾病的预防和治疗。优选地，所述 YAP 相关疾病选自癌症；所述癌症选自：皮肤癌、骨癌、神经胶质瘤、乳腺癌、肾上腺癌、膀胱癌、食道癌、头部或颈部癌症、肝癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、小肠癌、甲状腺癌、尿道癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、输卵管癌、肾盂癌、阴道癌、外阴癌、慢性或急性白血病、结肠癌、黑色素瘤、血液系统恶性肿瘤、霍奇金淋巴瘤、肺癌、淋巴细胞性淋巴瘤、中枢神经系统肿瘤(CNS)、卵巢癌、胰腺癌、垂体腺瘤、前列腺癌、软组织肉瘤、胃癌和子宫癌中的一种或多种；更优选地，所述癌症选自：肺癌、结肠癌、卵巢癌、前列腺癌、肝癌中的一种或多种。

本申请化合物或含有本申请化合物的组合物适用于调节或治疗与 FAK 和 YAP 相关疾病。优选地，所述与 FAK 和 YAP 相关疾病选自癌症；所述癌症选自：皮肤癌、骨癌、神经胶质瘤、乳腺癌、肾上腺癌、膀胱癌、食道癌、头部或颈部癌症、肝癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、小肠癌、甲状腺癌、尿道癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、输卵管癌、肾盂癌、阴道癌、外阴癌、慢性或急性白血病、结肠癌、黑色素瘤、血液系统恶性肿瘤、霍奇金淋巴瘤、肺癌、淋巴细胞性淋巴瘤、中枢神经系统肿瘤(CNS)、卵巢癌、胰腺癌、垂体腺瘤、前列腺癌、软组织肉瘤、胃癌和子宫癌中的一种或多种；更优选地，所述癌症选自：肺癌、结肠癌、卵巢癌、前列腺癌、肝癌中的一种或多种。

本申请的化合物或其药物组合物可以单独或者，如需要，与其它的活性化合物结合使用。当与下列一起使用时，认为具有式 I、式 I-1 至 I-6、式 I-1-1 至 I-1-6、式 I-1-a 至 I-1-f 化合物是有效的：烷基化剂，血管生成抑制剂，抗体，代谢拮抗剂，抗有丝分裂剂，抗增殖剂，抗病毒剂，极光激酶抑制剂，其它细胞程序死亡促进剂(例如，Bcl-xL, Bcl-w 和 Bfl-1)抑制剂，死亡受体途径的活化剂，Bcr-Abl 激酶抑制剂，BiTE(Bi 特异性 T 细胞接合器(Engager))抗体，抗体药物共轭物，生物反应改性剂，依赖细胞周期蛋白的激酶抑制剂，细胞周期抑制剂，环加氧酶-2 抑制剂，DVDs，白血病病毒癌基因同系物(ErbB2)受体抑制剂，生长因子抑制剂，热休克蛋白(HSP)-90 抑制剂，组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)抑制剂，激素疗法，免疫，细胞程序死亡蛋白的抑制剂(IAPs)，插入抗生素，激酶抑制剂，驱动蛋白抑制剂，Jak2 抑制剂，雷帕霉素抑制剂的温血动物靶向，微小 RNA，分裂素-活化的胞外信号调节激酶抑制剂，多价结合蛋白，非甾体抗炎药(NSAIDs)，聚 ADP(腺苷二磷酸)-核糖聚合酶(PARP)抑制剂，铂化学治疗，polo 样激酶(Plk)抑制剂，磷酸肌醇-3 激酶(PI3K)抑制剂，蛋白体抑制剂，嘌呤类似物，嘧啶类似物，受体酪氨酸激酶抑制剂，酒石酸麦角胺生物碱(etinoids)/三棱(deltoids)植物生物碱，小的抑制性核糖核酸(siRNAs)，局部异构酶抑制剂，泛素连接酶抑制剂，等，和一或多种这些药剂的组合。

在一些实施方案中，联合给药时，有两种方式：1)将本申请所述的化合物或药物组合物与可联用的其他活性药物分别制成单独的制剂，两种剂型可以相同或不同，使用时可以先后使用，也可以同时使用；先后使用时，给予第二种药物时第一种药物还未丧失其在体内的有效作用；2)将本申请化合物或药物组合物和可联用的其他活性药物制成单一制剂，同时给药。

本申请式 I、式 I-1 至 I-6、式 I-1-1 至 I-1-6、式 I-1-a 至 I-1-f 化合物或其药学上可接受的盐可与其他治疗剂联合给药，所述的其他治疗剂包括其他可用于治疗肺动脉高压(PHA)的治疗剂。这些治疗剂包括血管舒张药，例如依前列醇(Flolan TM)，他达拉非(Adcirca TM)或安贝生坦(Volibris TM)，等。

本申请的化合物或药学上可接受的组合物的“有效量”或“有效剂量”是指处理或减轻一个或多个本申

请所提到病症的严重度的有效量。根据本申请的方法，化合物和组合物可以是任何给药量和任何给药途径来有效地用于处理或减轻疾病的严重程度。必需的准确的量将根据患者的情况而改变，这取决于种族，年龄，患者的一般条件，感染的严重程度、特殊的因素、给药方式，等等。化合物或组合物可以和一个或多个其他治疗剂联合给药，如本申请所讨论的。

合成方法

以下方案和实例中描述了制备式 I 的化合物的方法。原料和中间体从商业来源购买，由已知步骤制备，或以其他方式说明。在某些情况下，可以改变执行反应方案的步骤的顺序，以促进反应或避免不需要的副反应产物。下面更具体地描述本申请式 I 化合物的制备方法，但这些具体方法不对本申请构成任何限制。本申请化合物还可以任选将在本说明书中描述的或本领域已知的各种合成方法组合起来而方便的制得，这样的组合可由本申请所属领域的技术人员容易的进行。

本领域的技术人员将认识到：本申请所描述的化学反应可以用来合适地制备许多本申请的其他化合物，且用于制备本申请的化合物的其它方法都被认为是在本申请的范围之内。例如，根据本申请那些非例证的化合物的合成可以成功地被所属领域的技术人员通过修饰方法完成，如适当的保护干扰基团，通过利用其他已知的试剂除了本申请所描述的，或将反应条件做一些常规的修改。另外，本申请所公开的反应或已知的反应条件也公认地适用于本申请其他化合物的制备。

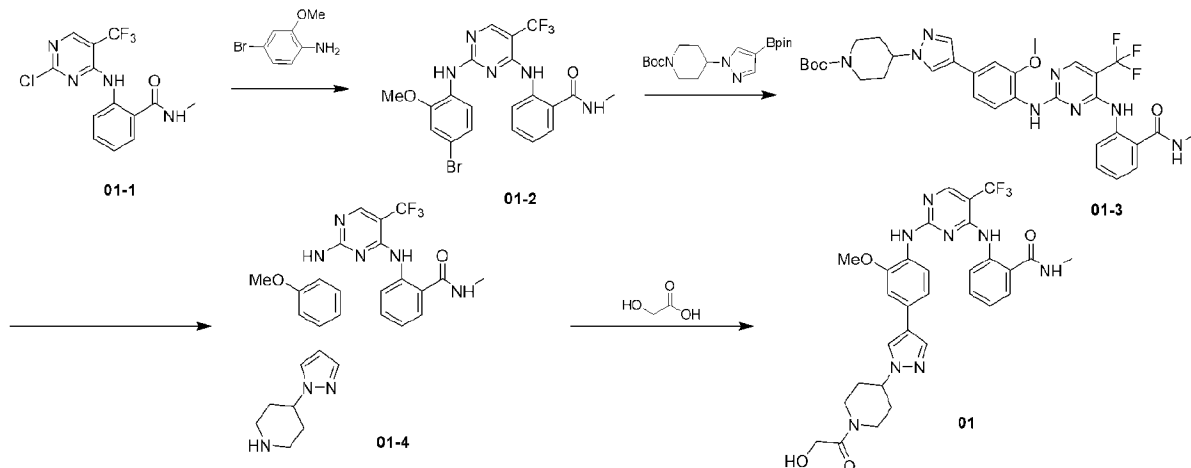
本申请的化合物结构是通过核磁共振(NMR)和液质联用色谱 (LC-MS) 来确定的。NMR 是使用 Bruker AVANCE-400 和 Bruker AVANCE-500 核磁仪检测的，测定溶剂包含氘代二甲亚砜 (DMSO-*d*6)、氘代丙酮 (CD₃COCD₃)、氘代氯仿 (CDCl₃)及 氘代甲醇 (CD₃OD) 等，内标采用四甲基硅烷 (TMS)，化学位移以百万分之一 (ppm) 的单位计量。液质联用色谱 (LC-MS) 是使用 Agilent 1260 质谱仪检测的。HPLC 的测定使用 Agilent 1100 高压色谱仪 (Microsorb 5 micron C18 5 100 x 3.0mm 色谱柱)。薄层层析硅胶板使用青岛 GF254 硅胶板，TLC 采用的是 0.15-0.20 mm，制备薄层色谱采用的是 0.4 mm-0.5 mm。柱层析一般使用青岛硅胶 200-300 目硅胶作为载体。

本申请实施例中的起始原料都是已知并有市售的，或者可以采用或按照本领域已报道的文献资料合成的。除特别说明外，本申请所有反应均在干燥的惰性气体(如氮气或氩气)保护下通过连续磁力搅拌进行，反应温度均为摄氏度。

下面结合具体实施例，进一步阐述本申请。应理解，这些实施例仅用于说明本申请而不适用于限制本申请的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数按重量计算。除非另行定义，文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外，任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本申请方法中。文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

实施例 1

2-({2-[4-{1-[1-(2-羟基乙酰基)六氢吡啶-4-基]吡唑-4-基}-2-甲氧基苯基]氨基}-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺的合成(化合物 01)



步骤 1: 2-({2-[4-溴-2-甲氧基苯基]氨基}-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺

向 2-([2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (1000 mg, 3.024 mmol) 和 4-溴-2-甲氧基苯胺 (610.98 mg, 3.024 mmol) 在二氧六环 (10 mL) 中的溶液中加入 HCl (0.756 mL), 滴加完毕后在 100°C 下搅拌 18 小时。LCMS 监测反应完成后, 将混合物减压浓缩得到粗品。粗品用甲醇 (0.5 mL) 打浆并过滤, 得到 2-([2-([4-溴-2-甲氧基苯基]氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (1.3 g, 2.619 mmol, 产率: 86.62%), 为黄色固体。

步骤 2: 2-甲基丙-2-基 4-[4-(3-甲氧基-4-[4-([2-([甲氨基]羰基)苯基]氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氨基)苯基]吡啶-1-基]六氢吡啶-1-甲酸酯

向 2-([2-([4-溴-2-甲氧基苯基]氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-5-(三氟甲基)吡啶-4-基]氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (450.0 mg, 0.907 mmol) 和 2-甲基丙-2-基 4-[4-(4,4,4,5,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-1-基]六氢吡啶-1-羧酸盐 (410.64 mg, 1.088 mmol) 在 H₂O (1.7 mL) 和二氧六环 (6.8 mL) 中的溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂ (66.37 mg, 0.091 mmol), 和 Na₂CO₃ (240.33 mg, 2.268 mmol), 然后将反应物在 90°C 下搅拌 18 小时。TLC (PE:EA=2:1) 显示反应完毕后, 将反应液倒入 20 mL 水中, 用 EtOAc (20 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品。粗品通过快速柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1), 得到化合物 2-甲基丙-2-基 4-[4-(3-甲氧基-4-[4-([2-([甲氨基]羰基)苯基]氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氨基)苯基]吡啶-1-基]六氢吡啶-1-羧酸酯 (580.0 mg, 0.87 mmol, 产率: 95.94%), 为黄色固体。

步骤 3: 2-([2-([4-[1-(六氢吡啶-4-基)吡啶-4-基]-2-甲氧基苯基]氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基)-N-甲基苯甲酰胺

将 2-甲基丙-2-基 4-[4-(3-甲氧基-4-[4-([2-([甲氨基]羰基)苯基]氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氨基)苯基]吡啶-1-基]六氢吡啶-1-羧酸酯 (387 mg, 0.58 mmol) 在二氧六环 (4 mL) 的溶液中添加 HCl (4 mL, 0.58 mmol), 然后将反应液在 25°C 下搅拌 1 小时。LCMS 显示反应结束后, 将混合物减压浓缩得到粗品。粗品可直接使用, 不用进一步纯化。得到棕色固体化合物 2-([2-([4-[1-(六氢吡啶-4-基)吡啶-4-基]-2-甲氧基苯基]氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (320.0 mg, 0.57 mmol, 产率: 97.30%)。

步骤 4: 2-([2-([4-[1-[1-(2-羟基乙酰基)六氢吡啶-4-基]吡啶-4-基]-2-甲氧基苯基]氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基)-N-甲基苯甲酰胺

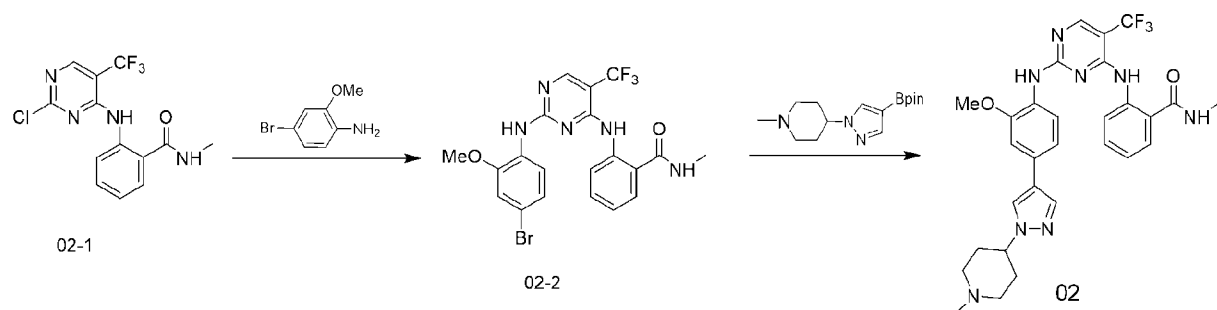
向 2-([2-([4-[1-(六氢吡啶-4-基)吡啶-4-基]-2-甲氧基苯基]吡啶-4-基]-2-甲基苯基]氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (450.0 mg, 0.79 mmol) 和羟基乙酸 (120.8 mg, 1.59 mmol) 在 DMA (8 mL) 的溶液中加入 HOBt (214.65 mg, 1.588 mmol), EDCI (304.51 mg, 1.588 mmol) 和 DIEA (0.658 mL, 3.971 mmol)。将反应混合物在 25°C 下搅拌 1 小时。TLC (PE:EA=0:1) 显示反应结束后, 将反应液倒入 1 mL 水中, 用 EtOAc (3 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (5 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品。粗品通过反向制备色谱法纯化得到化合物 01, (217.67 mg, 0.348 mmol, 产率: 43.88%)

MS m/z (ESI): 625.2[M+H]⁺.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.7-8.8 (m, 2H), 8.3-8.5 (m, 3H), 7.94 (s, 1H), 7.6-7.7 (m, 2H), 7.29 (d, 2H, *J*=1.5 Hz), 7.0-7.2 (m, 2H), 4.59 (t, 1H, *J*=5.0 Hz), 4.47 (ddd, 2H, *J*=4.3, 7.0, 11.1 Hz), 4.15 (t, 2H, *J*=4.9 Hz), 3.85 (s, 4H), 3.1-3.2 (m, 2H), 2.77 (d, 3H, *J*=4.5 Hz), 2.11 (d, 2H, *J*=10.6 Hz), 1.8-2.0 (m, 2H).

实施例 2

2-([2-([2-甲氧基-4-[1-(1-甲基六氢吡啶-4-基)吡啶-4-基]苯基]氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基)-N-甲基苯甲酰胺的合成 (化合物 02)



步骤 1: 2-({2-[(4-溴-2-甲氧基苯基) 氨基]-5- (三氟甲基) 嘧啶-4-基}氨基) -N-甲基苯甲酰胺

向 2-({2-氯-5- (三氟甲基) 嘧啶-4-基}氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (1000 mg, 3.024 mmol) 和 4-溴-2-甲氧基苯胺 (610.98 mg, 3.024 mmol) 在二氧六环 (10 mL) 中的溶液中加入 HCl (0.756 mL), 滴加完毕后在 100°C 下搅拌 18 小时。LCMS 监测反应完成后, 将混合物减压浓缩得到粗品。粗品用甲醇 (0.5 mL) 打浆并过滤, 得到 2-({2-[(4-溴-2-甲氧基苯基) 氨基]-5- (三氟甲基) 嘧啶-4-基}氨基) -N-甲基苯甲酰胺 (1.3g, 2.619 mmol, 产率: 86.62%), 为黄色固体。

步骤 2: 2-({2-[(2-甲氧基-4-[1- (1-甲基六氢吡啶-4-基) 吡啶-4-基]苯基}氨基) -5- (三氟甲基) 嘧啶-4-基}氨基)-N-甲基苯甲酰胺

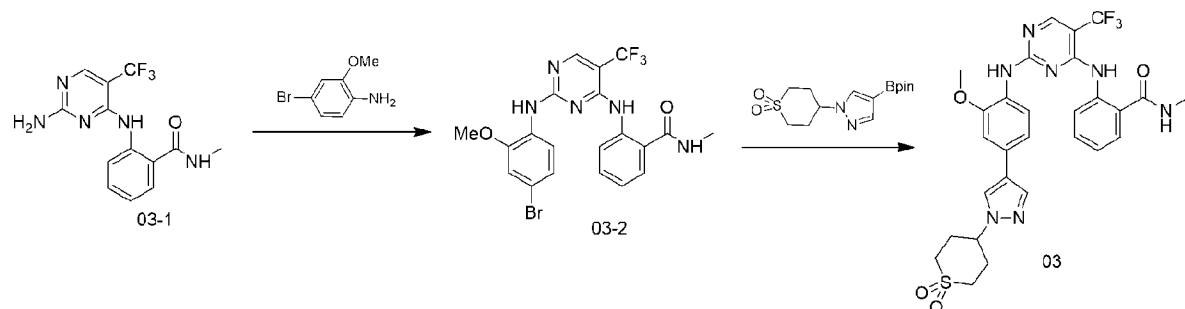
向 2-({2-[(4-溴-2-甲氧基苯基) 氨基]-5- (三氟甲基) 嘧啶-4-基}-5- (三氟甲基) 吡啶-4-基}氨基) -N-甲基苯甲酰胺 (100.0 mg, 0.20 mmol) 和 1-甲基-4-({4.4.4.5.5-四甲基-1.3,2-二氧杂硼烷-2-基}) 吡啶-1-基]六氢吡啶 (100.0 mg, 0.34 mmol) 在二氧六环 (1 mL) 和 H₂O (0.343 mmol) 的混合物中加入 Pd(dppf) Cl₂·CH₂Cl₂ (16.5 mg, 0.02 mmol) 以及 Na₂CO₃ (42.7 mg, 0.40 mmol)。将反应混合物在 100°C 下搅拌 18 小时。LCMS 显示反应结束后。将反应液倒入 5 mL 水中, 用 EtOAc (5 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (5 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品。粗品通过反向制备色谱法进行纯化, 得到化合物 02 (10.86 mg, 0.02 mmol, 产率: 9.28%)。

MS m/z (ESI): 581.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.7-8.8 (m, 2H), 8.4-8.5 (m, 1H), 8.3-8.4 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.67 (d, 1H, *J*=7.8 Hz), 7.59 (d, 1H, *J*=7.9 Hz), 7.28 (d, 2H, *J*=1.1 Hz), 7.0-7.2 (m, 2H), 4.17 (d, 1H, *J*=4.1 Hz), 3.85 (s, 3H), 2.9-3.0 (m, 3H), 2.77 (d, 3H, *J*=4.5 Hz), 2.29 (s, 3H), 1.9-2.1 (m, 6H).

实施例 3

2-({2-[(4-[1- (1,1-二氧代-1λ6-噻嗪-4-基) 吡啶-4-基]-2-甲氧基苯基}氨基) -5- (三氟甲基) 嘧啶-4-基}氨基)-N-甲基苯甲酰胺的合成(化合物 03)



步骤 1: 2-({2-[(4-溴-2-甲氧基苯基) 氨基]-5- (三氟甲基) 嘧啶-4-基}氨基) -N-甲基苯甲酰胺

向 2-({2-氯-5- (三氟甲基) 嘧啶-4-基}氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (1000 mg, 3.024 mmol) 和 4-溴-2-甲氧基苯胺 (610.98 mg, 3.024 mmol) 在二氧六环 (10 mL) 中的溶液中加入 HCl (0.756 mL), 滴加完毕后在 100°C 下搅拌 18 小时。LCMS 监测反应完成后, 将混合物减压浓缩得到粗品。粗品用甲醇 (0.5 mL) 打浆并过滤, 得到 2-({2-[(4-溴-2-甲氧基苯基) 氨基]-5- (三氟甲基) 嘧啶-4-基}氨基) -N-甲基苯甲酰胺 (1.3g, 2.619 mmol, 产率: 86.62%), 为黄色固体。

步骤 2: 2-({2-[(4-[1- (1,1-二氧代-1λ6-噻嗪-4-基) 吡啶-4-基]-2-甲氧基苯基}氨基) -5- (三氟甲基) 嘧啶-4-基}氨基)-N-甲基苯甲酰胺

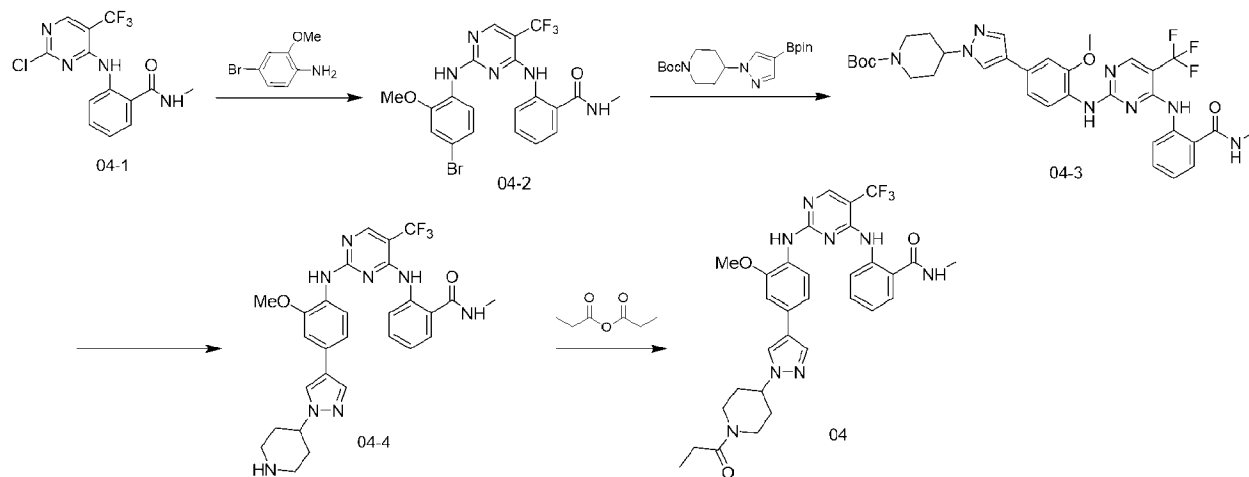
向 2-({2-[(4-溴-2-甲氧基苯基) 氨基]-5- (三氟甲基) 嘧啶-4-基}氨基) -N-甲基苯甲酰胺 (75.3 mg, 0.15 mmol) 在 H₂O (0.25 mL) 和二氧六环 (1 mL) 中的溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (11.3 mg, 0.01 mmol) 和 Na₂CO₃ (29.2 mg, 0.28 mmol)。然后将反应物在 100°C 下搅拌 1 小时。LCMS 显示反应完毕后, 将反应液倒入 5 mL 水中, 用 EtOAc (10 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品。粗品反向制备色谱法纯化得到化合物 03 (27.22mg, 0.043mmol, 产率: 31.38%)

MS m/z (ESI): 616.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (METHANOL-*d*₄, 400 MHz) δ 8.3-8.4 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.97 (d, 1H, *J*=8.3 Hz), 7.88 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, *J*=6.9 Hz), 7.43 (t, 1H, *J*=7.7 Hz), 7.1-7.2 (m, 2H), 7.06 (d, 1H, *J*=8.3 Hz), 4.6-4.7 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.2-3.3 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.6-2.8 (m, 2H), 2.49 (dd, 2H, *J*=3.5, 14.3 Hz).

实施例 4

2-{{2- (2-甲氧基-4-[1- (1-丙酰基六氢吡啶-4-基) 吡唑-4-基]苯基}氨基) -5- (三氟甲基) 嘧啶-4-基}氨基}-N-甲基苯甲酰胺的合成(化合物 04)



步骤 1: 2- (2-{{2-[(4-溴-2-甲氧基苯基) 氨基]-5- (三氟甲基) 嘧啶-4-基}氨基) -N-甲基苯甲酰胺

向 2-{{2-氯-5- (三氟甲基) 嘧啶-4-基}氨基}-N-甲基苯甲酰胺 (1000 mg, 3.024 mmol) 和 4-溴-2-甲氧基苯胺 (610.98 mg, 3.024 mmol) 在二氧六环 (10 mL) 中的溶液中加入 HCl (0.756 mL), 滴加完毕后在 100°C 下搅拌 18 小时。LCMS 监测反应完成后, 将混合物减压浓缩得到粗品。粗品用甲醇 (0.5 mL) 打浆并过滤, 得到 2- (2-{{2-[(4-溴-2-甲氧基苯基) 氨基]-5- (三氟甲基) 嘧啶-4-基}氨基) -N-甲基苯甲酰胺 (1.3g, 2.619 mmol, 产率: 86.62%), 为黄色固体。

步骤 2: 2-甲基丙-2-基 4-[4- (3-甲氧基-4-[4- (2- (甲氨基) 羰基]苯基}氨基) -5- (三氟甲基) 嘧啶-2-基}氨基]苯基]吡唑-1-基]六氢吡啶-1-甲酸酯

向 2- (2-{{2-[(4-溴-2-甲氧基苯基) 氨基]-5- (三氟甲基) 嘧啶-4-基}-5- (三氟甲基) 吡啶-4-基}氨基) -N-甲基苯甲酰胺 (450.0 mg, 0.907 mmol) 和 2-甲基丙-2-基 4-[4- (4.4.4,5,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基) 吡唑-1-基]六氢吡啶-1-甲酸酯 (410.64 mg, 1.088 mmol) 在 H₂O (1.7 mL) 和二氧六环 (6.8 mL) 中的溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂ (66.37 mg, 0.091 mmol), 和 Na₂CO₃ (240.33 mg, 2.268 mmol), 然后将反应物在 100°C 下搅拌 18 小时。TLC (PE:EA=2:1) 显示反应完毕后, 将反应液倒入 20 mL 水中, 用 EtOAc (20 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品。粗品通过快速柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯= 1/1), 得到化合物 2-甲基丙-2-基 4-[4- (3-甲氧基-4-[4- (2- (甲氨基) 羰基]苯基}氨基) -5- (三氟甲基) 嘧啶-2-基}氨基]苯基]吡唑-1-基]六氢吡啶-1-甲酸酯 (580.0mg, 0.87 mmol, 产率: 95.94%), 为黄色固体。

步骤 3: 2-{{2- (4-[1- (六氢吡啶-4-基) 吡唑-4-基]-2-甲氧基苯基}氨基) -5- (三氟甲基) 嘧啶-4-基}氨基}-N-甲基苯甲酰胺

将 2-甲基丙-2-基 4-[4- (3-甲氧基-4-[4- (2- (甲氨基) 羰基]苯基}苯基}氨基) -5- (三氟甲基) 嘧

啉-2-基]氨基}苯基]吡啶-1-基]氢杂氢吡啶-1-羧酸酯 (387 mg, 0.58 mmol) 在二氧六环 (4 mL) 的溶液中添加 HCl (4 mL, 0.58 mmol), 然后将反应液在 25°C 下搅拌 1 小时。LCMS 显示反应结束后, 将混合物减压浓缩得到粗品。粗品可直接使用, 不用进一步纯化。得到棕色固体化合物 2-([2-([4-[1-(六氢吡啶-4-基)吡啶-4-基]-2-甲氧基苯基]氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (320.0 mg, 0.57 mmol, 产率: 97.30%)。

步骤 4: 2-([2-([2-甲氧基-4-[1-(1-丙酰基六氢吡啶-4-基)吡啶-4-基]苯基]氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基)-N-甲基苯甲酰胺

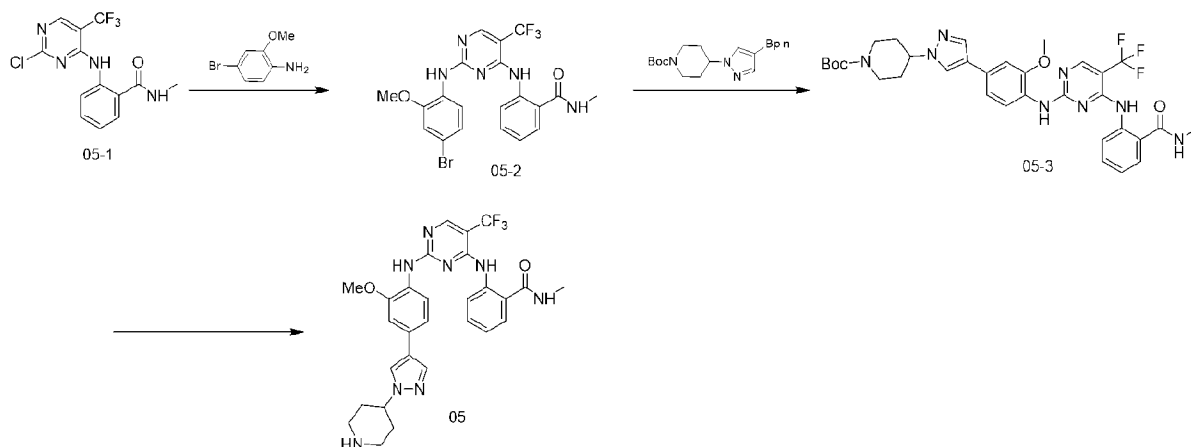
向 2-([2-([4-[1-(六氢吡啶-4-基)吡啶-4-基]-2-甲氧基苯基]氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (100.0 mg, 0.18 mmol) 的 DCM (1 mL) 溶液中加入 TEA (98.13 μ L, 0.71 mmol)。LCMS 显示反应结束后, 将反应液倒入 3 mL 水中, 用 EtOAc (5 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (5 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品。粗品通过反向制备色谱法纯化得到化合物 04 (48.42 mg, 0.076 mmol, 产率: 43.14%)。

MS m/z (ESI): 623.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.6-8.8 (m, 2H), 8.2-8.5 (m, 3H), 7.94 (s, 1H), 7.5-7.7 (m, 2H), 7.28 (d, 2H, *J*=1.3 Hz), 7.0-7.2 (m, 2H), 4.4-4.6 (m, 2H), 3.9-4.1 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.77 (d, 3H, *J*=4.5 Hz), 2.2-2.5 (m, 3H), 2.0-2.2 (m, 2H), 1.7-2.0 (m, 2H), 1.02 (t, 3H, *J*=7.4 Hz).

实施例 5

22-([2-([4-[1-(六氢吡啶-4-基)吡啶-4-基]-2-甲氧基苯基]氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基)-N-甲基苯甲酰胺的合成(化合物 05)



步骤 1: 2-([2-([4-溴-2-甲氧基苯基]氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基)-N-甲基苯甲酰胺

向 2-([2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (1000 mg, 3.024 mmol) 和 4-溴-2-甲氧基苯胺 (610.98 mg, 3.024 mmol) 在二氧六环 (10 mL) 中的溶液中加入 HCl (0.756 mL), 滴加完毕后在 100°C 下搅拌 18 小时。LCMS 监测反应完成后, 将混合物减压浓缩得到粗品。粗品用甲醇 (0.5 mL) 打浆并过滤, 得到 2-([2-([4-溴-2-甲氧基苯基]氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (1.3 g, 2.619 mmol, 产率: 86.62%), 为黄色固体。

步骤 2: 2-甲基丙-2-基 4-[4-(3-甲氧基-4-[4-(2-([甲氨基]羰基)苯基]氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氨基}苯基]吡啶-1-基]六氢吡啶-1-甲酸酯

向 2-([2-([4-溴-2-甲氧基苯基]氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-5-(三氟甲基)吡啶-4-基]氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (450.0 mg, 0.907 mmol) 和 2-甲基丙-2-基 4-[4-(4.4.4,5,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-1-基]六氢吡啶-1-甲酸酯 (410.64 mg, 1.088 mmol) 在 H₂O (1.7 mL) 和二氧六环 (6.8 mL) 中的溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂ (66.37 mg, 0.091 mmol), 和 Na₂CO₃ (240.33 mg, 2.268 mmol), 然后将反应物在 105°C 下搅拌 18 小时。TLC (PE:EA=2:1) 显示反应完毕后, 将反应液倒入 20 mL 水中, 用 EtOAc (20 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品。粗品通过快速柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1), 得到化合物 2-甲基丙-2-基 4-[4-(3-甲氧基-4-[4-(2-([甲氨基]羰基)苯基]氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氨基}苯基]吡啶-1-基]

六氢吡啶-1-羧酸酯 (580.0mg, 0.87 mmol, 产率: 95.94%), 为黄色固体。

步骤 3: 2-([2-(4-[1-(六氢吡啶-4-基)吡唑-4-基]-2-甲氧基苯基)氨基]-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基]-N-甲基苯甲酰胺

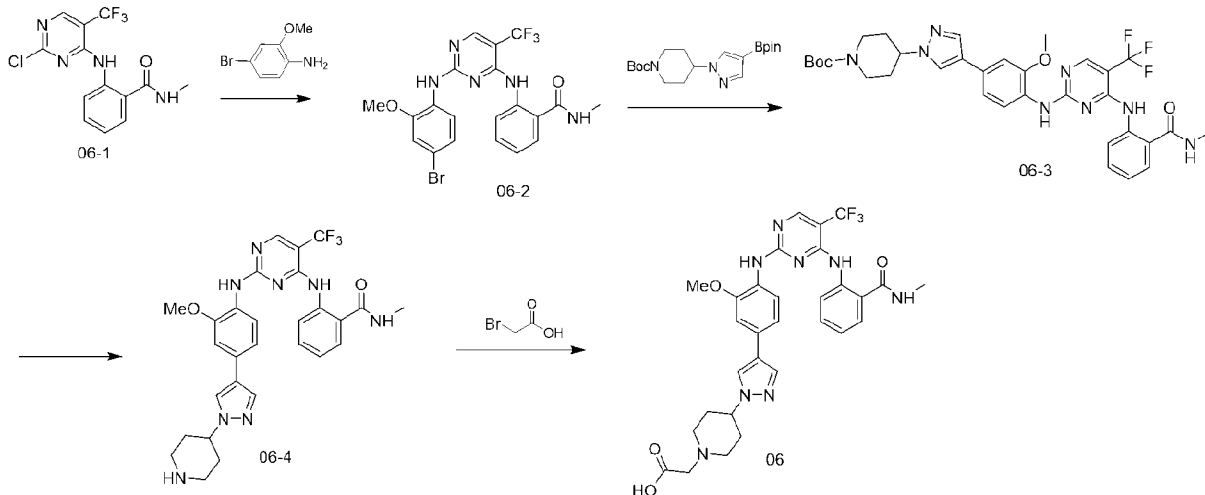
将 2-甲基丙-2-基 4-[4-(3-甲氧基-4-[4-(2-(甲氨基)羰基]苯基)苯基)氨基]-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氨基]苯基]吡唑-1-基]氢杂氢吡啶-1-羧酸酯 (387 mg, 0.58 mmol) 在二氧六环 (4 mL) 的溶液中添加 HCl (4 mL, 0.58 mmol), 然后将反应液在 25°C 下搅拌 1 小时。LCMS 显示反应结束后, 将混合物减压浓缩得到粗品 (320.0 mg, 0.57 mmol, 产率: 97.30%)。取 20 mg 粗品通过反向制备色谱法纯化得到化合物 05 (10.1 mg, 纯度: 99.08%)。

MS m/z (ESI): 567.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.2-11.6 (m, 1H), 8.71 (d, 2H, *J*=1.9 Hz), 8.4-8.5 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.5-7.7 (m, 2H), 7.28 (s, 2H), 7.0-7.2 (m, 2H), 4.1-4.3 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.07 (d, 2H, *J*=12.3 Hz), 2.77 (d, 3H, *J*=4.4 Hz), 2.62 (t, 2H, *J*=11.8 Hz), 2.00 (d, 2H, *J*=11.0 Hz), 1.82 (2H, *J*=3.8, 11.9 Hz).

实施例 6

2-([2-(4-[1-[1-(2-羟基乙酰基)六氢吡啶-4-基]吡唑-4-基]-2-甲氧基苯基)氨基]-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基]-N-甲基苯甲酰胺的合成(化合物 06)



步骤 1: 2-([2-(4-溴-2-甲氧基苯基)氨基]-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基]-N-甲基苯甲酰胺

向 2-[2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基]-N-甲基苯甲酰胺 (1000 mg, 3.024 mmol) 和 4-溴-2-甲氧基苯胺 (610.98 mg, 3.024 mmol) 在二氧六环 (10 mL) 中的溶液中加入 HCl (0.756 mL), 滴加完毕后在 100°C 下搅拌 18 小时。LCMS 监测反应完成后, 将混合物减压浓缩得到粗品。粗品用甲醇 (0.5 mL) 打浆并过滤, 得到 2-([2-(4-溴-2-甲氧基苯基)氨基]-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基]-N-甲基苯甲酰胺 (1.3g, 2.619 mmol, 产率: 86.62%), 为黄色固体。

步骤 2: 2-甲基丙-2-基 4-[4-(3-甲氧基-4-[4-(2-(甲氨基)羰基]苯基)氨基]-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氨基]苯基]吡唑-1-基]六氢吡啶-1-羧酸酯

向 2-([2-([4-溴-2-甲氧基苯基)氨基]-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-5-(三氟甲基)吡唑-4-基)氨基]-N-甲基苯甲酰胺 (450.0 mg, 0.907 mmol) 和 2-甲基丙-2-基 4-[4-(4,4,4,5,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡唑-1-基]六氢吡啶-1-羧酸盐 (410.64 mg, 1.088 mmol) 在 H₂O (1.7 mL) 和二氧六环 (6.8 mL) 中的溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂ (66.37 mg, 0.091 mmol), 和 Na₂CO₃ (240.33 mg, 2.268 mmol), 然后将反应物在 105°C 下搅拌 18 小时。TLC (PE:EA=2:1) 显示反应完毕后, 将反应液倒入 20 mL 水中, 用 EtOAc (20 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品。粗品通过快速柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=1/1), 得到化合物 2-甲基丙-2-基 4-[4-(3-甲氧基-4-[4-(2-(甲氨基)羰基]苯基)氨基]-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氨基]苯基]吡唑-1-基]六氢吡啶-1-羧酸酯 (580.0mg, 0.87 mmol, 产率: 95.94%), 为黄色固体。

步骤 3: 2-{[2-({4-[1-(六氢吡啶-4-基)吡唑-4-基]-2-甲氧基苯基}氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基}-N-甲基苯甲酰胺

将 2-甲基丙-2-基 4-[4-(3-甲氧基-4-{4-[2-(甲氨基)羰基]苯基}苯基}氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氨基]苯基吡唑-1-基]氢杂氢吡啶-1-羧酸酯 (387 mg, 0.58 mmol) 在二氧六环 (4 mL) 的溶液中添加 HCl (4 mL, 0.58 mmol), 然后将反应液在 25°C 下搅拌 1 小时。LCMS 显示反应结束后, 将混合物减压浓缩得到粗品。粗品可直接使用, 不用进一步纯化。得到棕色固体化合物 2-{[2-({4-[1-(六氢吡啶-4-基)吡唑-4-基]-2-甲氧基苯基}氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基}-N-甲基苯甲酰胺 (320.0 mg, 0.57 mmol, 产率: 97.30%)。

步骤 4: 2-({2-[4-{1-[1-(2-羟基乙酰基)六氢吡啶-4-基]吡唑-4-基}-2-甲氧基苯基}氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基}氨基)-N-甲基苯甲酰胺

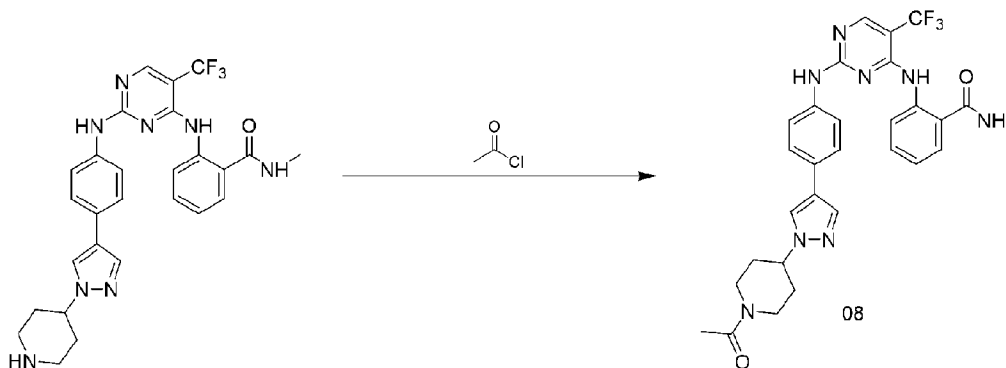
向 2-{[2-({4-[1-(六氢吡啶-4-基)吡唑-4-基]-2-甲氧基苯基}氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基}-N-甲基苯甲酰胺 (50.0 mg, 0.09 mmol) 和溴乙酸 (12.9 mg, 0.09 mmol) 在 DMF (0.5 mL) 的溶液中加入 DIEA (17.1 mg, 0.13 mmol), 然后将反应在 25°C 下搅拌 1 小时。LCMS 显示反应结束后, 将反应液倒入 1 mL 水中, 用 EtOAc (5 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (5 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品。粗品通过反向制备色谱法纯化得到化合物 06 (19.97 mg, 0.032 mmol, 产率: 36.33%)。

MS m/z (ESI): 625.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.7-8.8 (m, 2H), 8.3-8.5 (m, 3H), 7.93 (s, 1H), 7.67 (d, 2H, *J*=8.3 Hz), 7.29 (d, 2H, *J*=1.3 Hz), 7.0-7.2 (m, 2H), 4.1-4.3 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 3.10 (d, 4H, *J*=11.6 Hz), 2.77 (d, 3H, *J*=4.5 Hz), 2.0-2.1 (m, 4H).

实施例 8

(1-乙酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基苯基}氨基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺(化合物 08)



将 2-((2-(((4-(六氢吡啶-3-基氨基)-2,3-二氧代环丁-4-烯基)氨基)甲基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (30 mg, 0.06 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (39 μL, 0.22 mmol) 溶解于 2.5 mL DMF 中, 冰浴下搅拌 10 分钟后逐滴加入乙酰氯 (5 μL, 0.7 mmol) 的 DMF (0.5 mL) 溶液, 滴加完毕后, 在冰浴下搅拌 1 h 自然升至室温。TLC 点板监测原料反应完全后, 将反应液倒入 20 mL 水中淬灭, 用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 合并有机相后用 10% 氯化钠溶液 (20 mL) 洗涤两次后再用饱和氯化钠溶液 (20 mL) 洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 通过反向制备色谱法纯化得到化合物 08 (15 mg, 0.03 mmol, 产率: 45.74%)。

MS m/z (ESI): 579.2 [M+H]⁺.

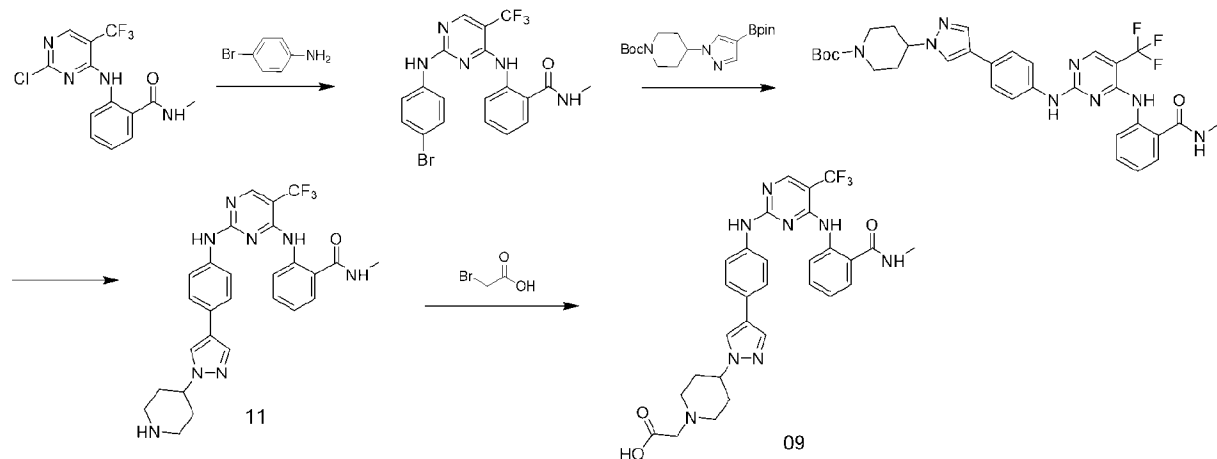
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 11.37 (br s, 1H), 9.84 (br s, 1H), 8.74 (br d, 1H, *J*=4.4 Hz), 8.45 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, *J*=7.9 Hz), 7.65 (br d, 2H, *J*=7.8 Hz), 7.4-7.6 (m, 3H), 7.19 (t, 1H, *J*=7.6 Hz), 4.4-4.5 (m, 2H), 3.94 (br d, 1H, *J*=13.9 Hz), 3.2-3.3 (m, 1H), 2.7-2.8 (m, 4H), 2.0-2.1 (m, 5H), 1.7-2.0 (m, 2H)

实施例 9 & 实施例 11

2-(4-(4-(4-((2-(1-乙酰基哌啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)-1H-吡唑-1-基)哌

哌啶-1-基)乙酸的合成(化合物 09)

N-甲基-2-((2-((4-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)苯甲酰胺的合成(化合物 11)



步骤 1: 2-((2-((4-溴苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺

将 2-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (1 g, 3.02 mmol) 和 4-溴苯胺 (520.2 mg, 3.02 mmol) 溶于 30 mL 正丁醇中, 逐滴加入 4 M 盐酸的二氧六环溶液 (227 μ L, 0.91 mmol) 后, 升至 100°C 搅拌过夜。TLC 监测反应完成后, 将混合物减压过滤, 用正丁醇 (5 mL*3) 洗涤滤饼, 得到白色固体 2-((2-((4-溴苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (1105 mg, 2.37 mmol, 产率: 78.37%)

步骤 2: 4-(4-(4-((2-(甲基氨基甲酰基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

将 2-((2-((4-溴苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (800 mg, 1.72 mmol), 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (776.8 mg, 2.06 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (125.6 mg, 0.17 mmol) 和碳酸钠 (454.6 mg, 4.29 mmol) 溶于 6 mL 1,4-二氧六环与 1.5 mL 水的混合溶剂中, 氮气抽排三次后在氮气保护下加热至 90°C 搅拌过夜。TLC 监测反应完成后, 将混合物过滤, 减压浓缩除去大部分溶剂后, 加入 20 mL 水用乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 合并有机相后用 10% 氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤两次后再用饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 合并有机相减压浓缩后通过硅胶柱层析法纯化得到 4-(4-(4-((2-(甲基氨基甲酰基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (734.6 mg, 1.15 mmol, 产率: 67.25%)

步骤 3: N-甲基-2-((2-((4-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)苯甲酰胺

往 4-(4-(4-((2-(甲基氨基甲酰基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (734.6 mg, 1.15 mmol) 中加入 15 mL 二氯甲烷, 边搅拌边逐滴加入 10 mL 的 4 M 盐酸的 1,4-二氧六环溶液, 加毕室温下反应搅拌 1.5 h。TLC 监测反应完成后, 将反应液减压浓缩除去溶剂, 得到化合物 11 (650 mg, 1.13 mmol, 产率: 98.30%)。

MS m/z (ESI): 537.2 $[M+H]^+$.

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.36 (br s, 1H), 9.84 (br s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.44 (s, 2H), 8.2-8.3 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (br d, 1H, $J=7.3$ Hz), 7.64 (br s, 2H), 7.4-7.6 (m, 3H), 7.1-7.3 (m, 1H), 4.39 (br s, 1H), 2.95 (br s, 1H), 2.79 (br d, 3H, $J=4.1$ Hz), 2.0-2.2 (m, 3H), 1.48 (br s, 3H), 0.92 (br t, 2H, $J=6.5$ Hz).

步骤 4: 2-(4-(4-(4-((2-(甲基氨基甲酰基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙酸

将化合物 11 (100 mg, 0.18 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺溶解于 10 mL DMF 中, 冰浴下搅拌 10 分钟后逐滴加入 2-溴乙酸 (25.5 mg, 0.18 mmol), 滴加完毕后, 在冰浴下搅拌 1 h 自然升至室温。TLC 点板监测原料反应完全后, 将反应液倒入 40 mL 水中淬灭, 用乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 合并有机相后用 10%

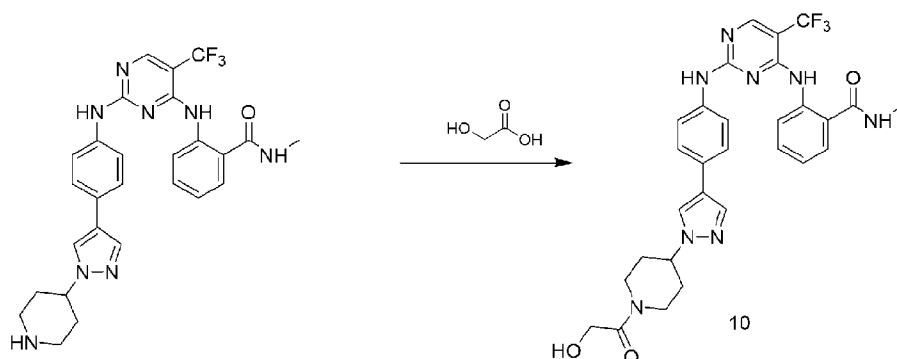
氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤两次后再用饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 通过反向制备色谱法纯化得到化合物 09 (18 mg, 0.03 mmol, 产率: 17.24%)。

MS m/z (ESI): 595.2[M+H]⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.36 (br s, 1H), 9.83 (br s, 1H), 8.74 (br d, 1H, J=4.5 Hz), 8.45 (s, 2H), 8.19 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.84 (s, 1H), 7.73 (dd, 1H, J=1.3, 7.9 Hz), 7.64 (br d, 2H, J=7.6 Hz), 7.4-7.5 (m, 3H), 7.19 (t, 1H, J=7.5 Hz), 4.1-4.2 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 3.09 (br d, 2H, J=11.8 Hz), 2.79 (d, 3H, J=4.5 Hz), 2.5-2.6 (m, 2H), 2.06 (br d, 4H, J=3.5 Hz)

实施例 10

2-((2-((4-(1-(1-(2-羟基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (化合物 10) 的合成



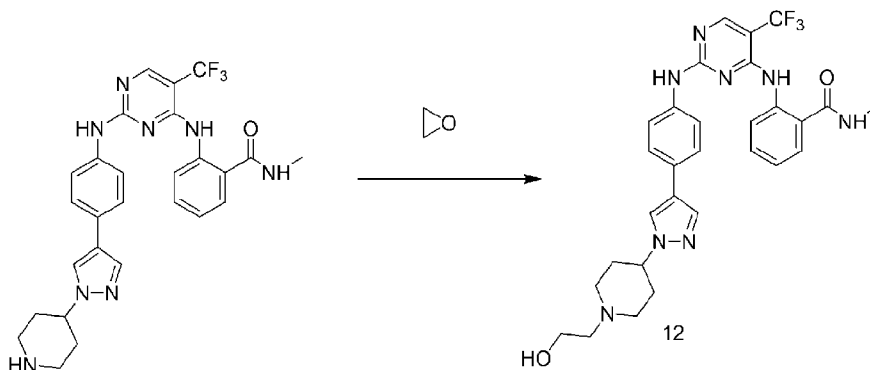
将 2-((2-((4-((4-(六氢吡啶-3-基氨基)-2,3-二氧代环丁-4-烯基)氨基}甲基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (50 mg, 0.09 mmol), 2-羟基乙酸(8.0 mg, 0.11 mmol), 1-羟基苯并三唑 (23.6 mg, 0.18 mmol), 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(33.5 mg, 0.18 mmol) 溶于 2 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 加入 N,N-二异丙基乙胺(76 μL, 0.44 mmol) 后室温下搅拌 18 h。TLC 监测原料反应完全后, 加入 20 mL 水用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 合并有机相减压浓缩后通过反向制备色谱法纯化得到化合物 10 (19.5 mg, 0.03 mmol, 产率: 37.49%)。

MS m/z (ESI): 595.3[M+H]⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.38 (br s, 1H), 9.85 (br s, 1H), 8.75 (br d, 1H, J=4.4 Hz), 8.45 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.73 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.64 (br d, 2H, J=7.3 Hz), 7.4-7.5 (m, 3H), 7.19 (t, 1H, J=7.6 Hz), 4.4-4.5 (m, 2H), 4.14 (brd, 3H, J=6.4 Hz), 3.82 (br d, 1H, J=13.0 Hz), 3.15 (br t, 1H, J=12.1 Hz), 2.8-2.9 (m, 4H), 2.08 (br d, 2H, J=10.9 Hz), 1.8-2.0(m, 2H) .

实施例 12

2-((2-((4-(1-(1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺的合成 (化合物 12)



将 2-((2-((4-((4-(六氢吡啶-3-基氨基)-2,3-二氧代环丁-4-烯基)氨基}甲基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (50 mg, 0.09 mmol) 溶于 2 mL 3 M 环氧乙烷的四氢呋喃溶液中, 室温下

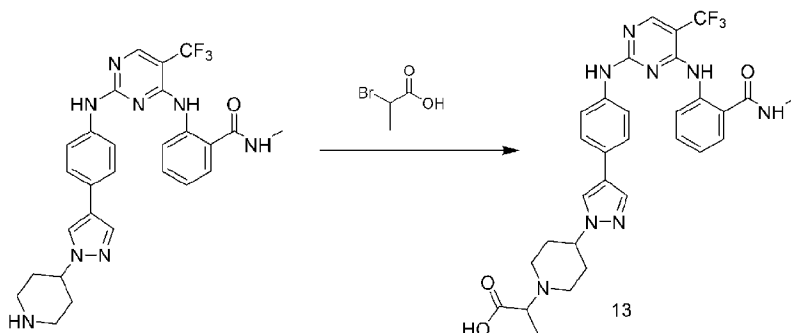
搅拌 18 h。LCMS 监测原料不再继续反应后, 将反应液减压浓缩后通过反向制备色谱法纯化得到化合物 12 (9.2 mg, 0.02 mmol, 产率: 18.16%)。

MS m/z (ESI): 581.3[M+H]⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.42 (br s, 1H), 9.89 (br s, 1H), 8.81 (br d, 1H, J=4.4 Hz), 8.51 (s, 2H), 8.2-8.3 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H, J=1.3, 7.9 Hz), 7.70 (br d, 2H, J=7.8 Hz), 7.5-7.6 (m, 3H), 7.25 (t, 1H, J=7.2 Hz), 4.1-4.2 (m, 1H), 3.59 (t, 2H, J=6.3 Hz), 3.06 (br d, 2H, J=11.1 Hz), 2.85 (d, 3H, J=4.5 Hz), 2.5-2.5 (m, 2H), 2.22 (br t, 2H, J=11.0 Hz).

实施例 13

2-(4-(4-(4-((2-(甲基氨基甲酰基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)丙酸的合成 (化合物 13)



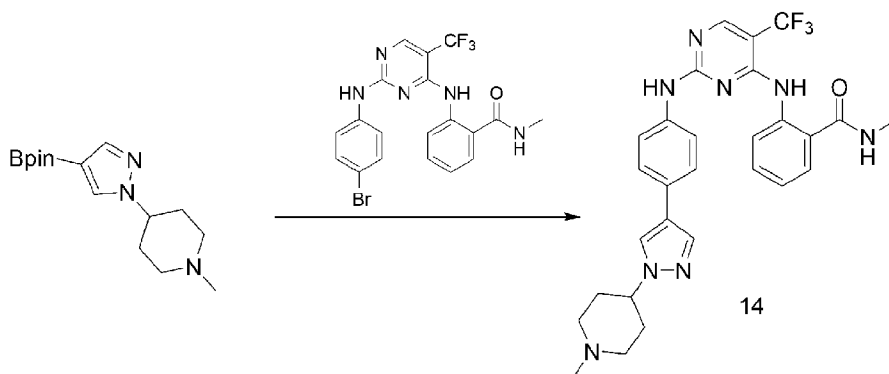
将 2-((2-((4-((4-(六氢吡啶-3-基氨基)-2,3-二氧代环丁-4-烯基)氨基}甲基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (100 mg, 0.18 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (122 μL, 0.70 mmol) 溶解于 3 mL DMF 中, 冰浴下搅拌 10 分钟后逐滴加入 2-溴丙酸 (19 μL, 0.21 mmol), 滴加完毕后, 在冰浴下搅拌 1 h 自然升至室温。TLC 点板监测原料反应完全后, 将反应液倒入 40 mL 水中淬灭, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并有机相后用 10% 氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤两次后再用饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 通过反向制备色谱法纯化得到化合物 13 (6.1 mg, 0.01 mmol, 产率: 5.73%)。

MS m/z (ESI): 609.3[M+H]⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.38 (br s, 1H), 9.85 (br s, 1H), 8.76 (br d, 1H, J=4.3 Hz), 8.4-8.6 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, J=7.1 Hz), 7.65 (br d, 2H, J=7.0 Hz), 7.4-7.5 (m, 3H), 7.18 (t, 1H, J=7.6 Hz), 4.29 (br s, 1H), 3.61 (br s, 1H), 3.20 (br d, 2H, J=10.4 Hz), 2.79 (d, 5H, J=4.5 Hz), 2.15 (br s, 4H), 1.32 (br d, 3H, J=7.0 Hz).

实施例 14

N-甲基-2-[[2-[(4-[1-(1-甲基六氢吡啶-4-基)吡唑-4-基]苯基)氨基]-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基]苯甲酰胺的合成 (化合物 14)



氮气保护下, 向 2-((2-[(4-溴苯基)氨基]-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (50 mg, 0.107 mmol) 和 1-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3-二氧戊环-2-基)吡唑-1-基]六氢吡啶 (37.76 mg, 0.129 mmol) 在二氧六环 (1 mL) 和水 (0.3 mL) 的溶液中加入 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁] 二氯化钾二氯甲烷络合物 (7.85 mg, 0.011

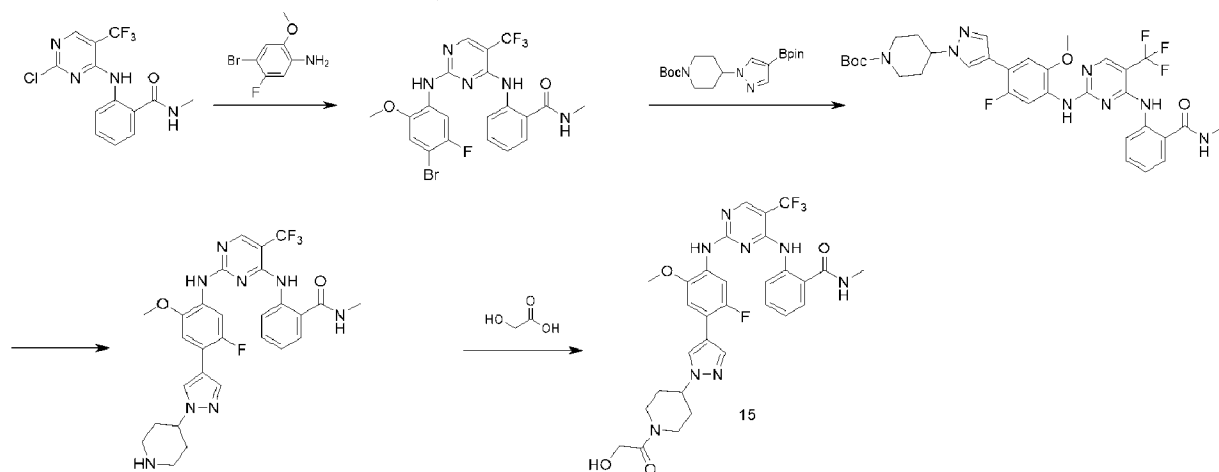
mmol)和碳酸钠(22.73 mg, 0.214 mmol)。将混合物在 100 °C下搅拌 2 小时。LCMS (N230741-028-P1A) 检测有产物生成。将反应液倒入 50 mL 水中稀释, 用乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取, 合并有机相后用饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法 (二氯甲烷: 甲醇=1: 99 到 70:30) 纯化得到粗产物。粗产物再通过反向制备色谱法纯化得到化合物 14(17.00 mg, 0.028 mmol, 产率: 26.55%)。

MS m/z (ESI): 551.2[M+H]⁺。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.5-11.2 (m, 1H), 9.83 (br s, 1H), 8.75 (br d, 1H, J=4.5 Hz), 8.45 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (dd, 1H, J=1.1, 7.9 Hz), 7.64 (br d, 2H, J=7.6 Hz), 7.4-7.5 (m, 3H), 7.19 (t, 1H, J=7.6 Hz), 4.1-4.2 (m, 1H), 2.90 (br d, 2H, J=11.3 Hz), 2.79 (d, 3H, J=4.5 Hz), 2.24 (s, 3H), 2.1-2.2 (m, 2H), 1.9-2.0 (m, 4H)。

实施例 15

2-(2-(5-氟-4-(1-(1-(2-羟基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-氨基)-N-甲基苯甲酰胺的合成 (化合物 15)



步骤 1: 2-(2-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)氨基)-5-三氟甲基嘧啶-4-氨基)-N-甲基苯甲酰胺

将 2-(2-氯-5-三氟甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (1 g, 3.024 mmol) 溶解于 30 mL 正丁醇溶液中, 加入 4-溴-5-氟-2-甲氧基苯胺 (0.67 g, 3.024 mmol) 和盐酸-二氧六环溶液 (0.227 mL, 0.907 mmol) 升至 100°C 反应搅拌 15 h。冷却至室温加入 20 mL 水, 用二氯甲烷 (15 mL×3) 萃取, 合并有机相后用饱和氯化钠溶液 (40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法 (甲醇: 二氯甲烷=1/10) 纯化得到 2-(2-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)氨基)-5-三氟甲基嘧啶-4-氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (1.142 g, 2.221 mmol, 产率: 73.43%)。

步骤 2: 4-(4-(2-氟-5-甲氧基-4-(4-(2-甲基氨基甲酰基)苯基)氨基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基氨基)苯基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

将 2-(2-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)氨基)-5-三氟甲基嘧啶-4-氨基)-N-甲基苯甲酰胺 **8010319_02** (700 mg, 1.36 mmol) 溶解于 12 mL 1,4-二氧六环溶液和 2 mL 水溶液中, 加入无水碳酸钠 (360.7 mg, 3.4 mmol) 和 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯 (111 mg, 0.13 mmol), 加入 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (616.2 mg, 1.632 mmol), 氮气保护下升至 90°C 反应搅拌 15 h。冷却至室温加入 20 mL 水, 用二氯甲烷 (15 mL×3) 萃取, 合并有机相后用饱和氯化钠溶液 (40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法 (乙酸乙酯: 石油醚=1/1) 纯化得到 4-(4-(2-氟-5-甲氧基-4-(4-(2-甲基氨基甲酰基)苯基)氨基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基氨基)苯基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (546 mg, 0.797 mmol, 58.59%)。

步骤 3: 2-(2-(5-氟-2-甲氧基-4-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺

将 4-(4-(2-氟-5-甲氧基-4-(4-(2-甲基氨基甲酰基)苯基)氨基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基氨基)苯基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (546 mg, 0.797 mmol) 溶解于 5 mL 二氯甲烷溶液中, 冰浴下滴加

盐酸-二氧六环溶液 (4 mL, 8 mmol), 0°C下反应 1 小时, 反应结束后真空浓缩除去溶剂, 得到粗品 2-(2-(5-氟-2-甲氧基-4-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (460 mg, 0.786 mmol, 产率: 98.6%)。

步骤 4: 2-(2-(5-氟-4-(1-(1-(2-羟基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺

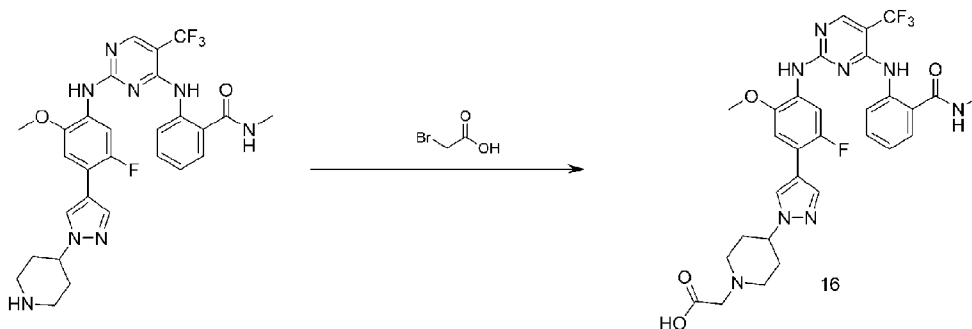
将 2-(2-(5-氟-2-甲氧基-4-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (80 mg, 0.136 mmol) 溶解于 8 mL N,N-二甲基甲酰胺溶液中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (120 μ L, 0.683 mmol)、1-羟基苯并三唑 (37 mg, 0.273 mmol)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (52.47 mg, 0.273 mmol) 和 2-羟基乙酸 (11.45 mg, 0.149 mmol), 室温反应搅拌 15 h。冷却至室温加入 20 mL 水, 用二氯甲烷 (15 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相后用饱和氯化钠溶液 (40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法 (甲醇: 二氯甲烷=1/10) 纯化得到化合物 15 (40 mg, 0.062 mmol, 产率: 45.48%)。

MS m/z (ESI): 643.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.3-11.4 (m, 1H), 8.7-8.8 (m, 1H), 8.6-8.7 (m, 1H), 8.3-8.5 (m, 2H), 8.2-8.3 (m, 1H), 7.9-8.0 (m, 1H), 7.8-7.9 (m, 1H), 7.7-7.8 (m, 1H), 7.39 (br t, 1H, J=7.1 Hz), 7.3-7.3 (m, 1H), 7.1-7.2 (m, 1H), 4.4-4.6 (m, 3H), 4.1-4.2 (m, 2H), 3.8-3.9 (m, 4H), 3.15 (br t, 1H, J=12.2 Hz), 2.7-2.9 (m, 4H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.9-2.0 (m, 1H), 1.7-1.9 (m, 1H).

实施例 16

2-(4-(2-氟-5-甲氧基-4-(4-(2-甲基氨基甲酰基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基氨基)苯基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-乙酸的合成 (化合物 16)



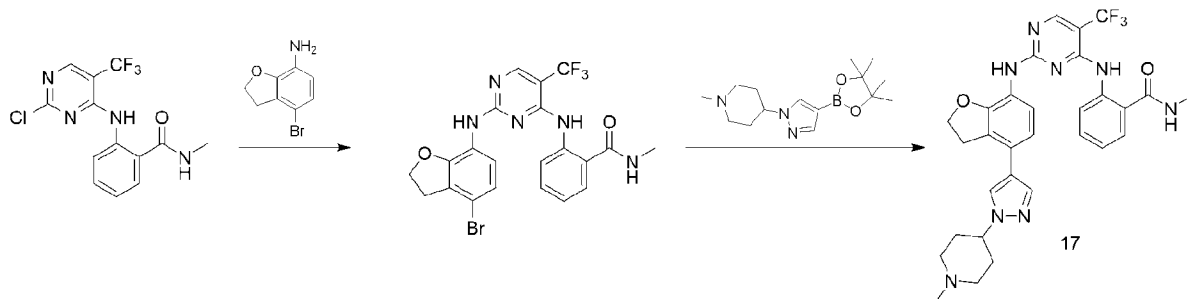
将 2-(2-(5-氟-2-甲氧基-4-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (80 mg, 0.136 mmol) 溶解于 1.2 mL N,N-二甲基甲酰胺溶液中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (120 μ L, 0.683 mmol) 和 2-溴乙酸 (20 mg, 0.14 mmol), 室温反应搅拌 15 h。冷却至室温加入 20 mL 水, 用二氯甲烷 (15 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相后用饱和氯化钠溶液 (40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法 (甲醇: 二氯甲烷=1/10) 纯化得到化合物 16 (26 mg, 0.04 mmol, 产率: 29.56%)。

MS m/z (ESI): 643.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.3-11.5 (m, 1H), 8.7-8.9 (m, 1H), 8.6-8.7 (m, 1H), 8.3-8.5 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.8-7.9 (m, 1H), 7.71 (d, 1H, J=7.3 Hz), 7.4-7.4 (m, 1H), 7.31 (d, 1H, J=7.3 Hz), 7.1-7.2 (m, 1H), 4.2-4.3 (m, 1H), 3.89 (s, 4H), 3.09 (br d, 3H, J=11.9 Hz), 2.78 (d, 4H, J=4.5 Hz), 2.5-2.6 (m, 2H), 2.0-2.1 (m, 4H).

实施例 17

N-甲基-2-(2-(4-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基的合成 (化合物 17)



步骤 1: 合成 2-((2-((4-溴-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺

将 2-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (600 mg, 1.81 mmol) 和 4-溴-2,3-二氢苯并呋喃-7-胺 (387 mg, 1.81 mmol) 溶于正丁醇 (25 mL), 再加入盐酸二氧六环溶液 (4M) (0.136 mL), 100°C 搅拌反应 12 小时。反应结束, 旋去大部分溶剂, 过滤, 得到灰色固体即是 2-((2-((4-溴-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (700 mg, 76%)。

步骤 2: 合成 N-甲基-2-((2-((4-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)

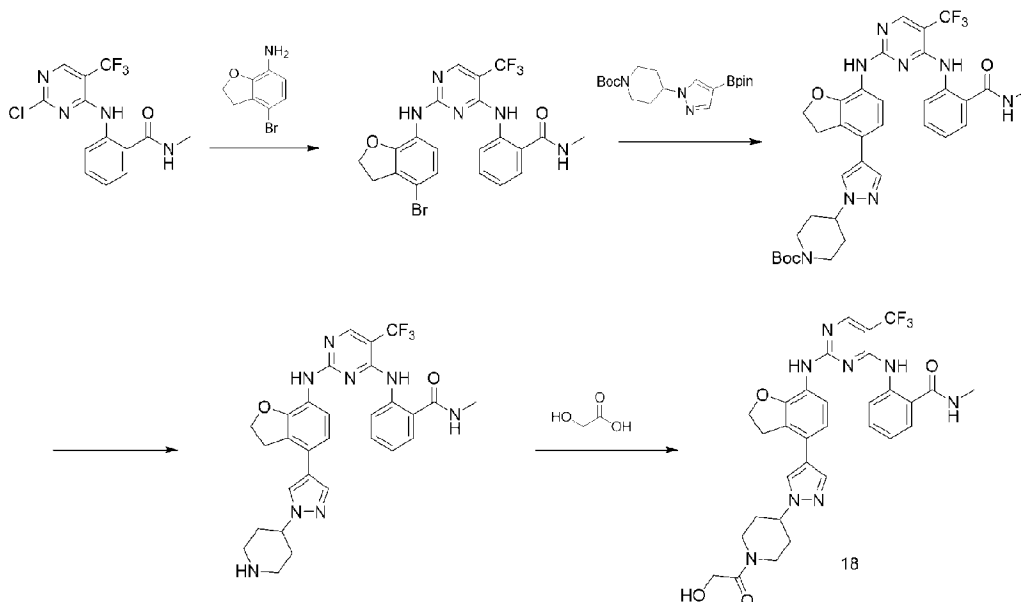
将 2-((2-((4-溴-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (150 mg, 0.29 mmol)、1-甲基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶 (103 mg, 0.35 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (25 mg, 0.03 mmol) 和碳酸钠 (63 mg, 0.58 mmol) 溶于二氧六环 (2 mL) 水 (0.1 mL), 置换氮气三次并氮气保护, 100°C 搅拌反应 12 小时。反应结束, 加入水和二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析得到化合物 17 (70 mg, 41%)。

MS m/z (ESI): 593.3 [M+H]⁺

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 11.50 (s, 1H), 9.12 (br s, 1H), 8.71 (br d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.35 (s, 2H), 8.19 - 8.11 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.66 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.32 - 7.11 (m, 2H), 7.06 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.53 (br t, J = 7.9 Hz, 2H), 4.22 - 4.12 (m, 1H), 3.39 (br s, 2H), 2.89 (br d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.77 (br d, J = 3.9 Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.10 - 1.98 (m, 6H).

实施例 18

2-((2-((4-(1-(1-(2-羟基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)的合成 (化合物 18)



步骤 1: 合成 2-((2-((4-溴-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺

将 2-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (600 mg, 1.81 mmol) 和 4-溴-2,3-二氢苯并呋喃-7-胺 (387 mg, 1.81 mmol) 溶于正丁醇 (25 mL), 再加入盐酸二氧六环溶液 (4M) (0.136

mL), 100°C搅拌反应 12 小时。反应结束, 旋去大部分溶剂, 过滤, 得到灰色固体即是 2-((2-((4-溴-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (700 mg, 产率: 76%)。

步骤 2: 合成 4-(4-(7-(4-(2-(甲基氨基甲酰基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

将 2-((2-((4-溴-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (200 mg, 0.39 mmol)、4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (178 mg, 0.47 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (32 mg, 0.04 mmol) 和碳酸钠 (83 mg, 0.78 mmol) 溶于二氧六环 (2 mL) 水 (0.1 mL), 置换氮气三次并氮气保护, 100°C搅拌反应 12 小时。反应结束, 加入水和二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析得到 4-(4-(7-(4-(2-(甲基氨基甲酰基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (160 mg, 产率: 60%)。

步骤 3: 合成 N-甲基-2-(2-(4-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基

将 4-(4-(7-(4-(2-(甲基氨基甲酰基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (160 mg, 0.24 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 在冰浴中加入盐酸二氧六环溶液 (4M) (0.5 mL), 室温搅拌反应 1 小时。反应结束, 旋干除去溶剂, 干燥, 得到 N-甲基-2-(2-(4-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基 (130 mg, 产率: 96%)。

步骤 4: 合成 2-(2-(4-(1-(1-(2-羟基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基

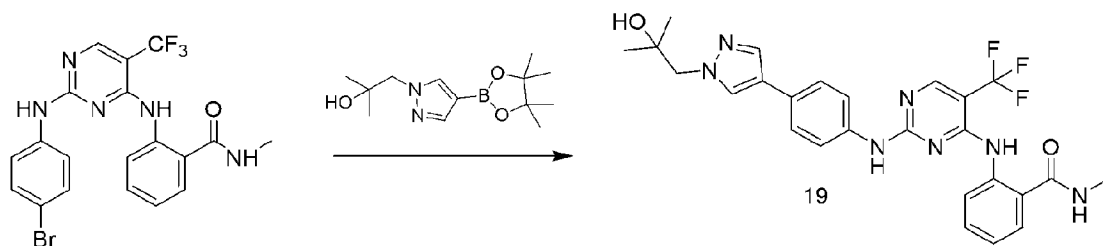
将 N-甲基-2-(2-(4-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基 (130 mg, 0.22 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (1.5 mL), 加入 2-羟基乙酸 (20 mg, 0.27 mmol)、EDCI (86 mg, 0.44 mmol)、HOBt (61 mg, 0.44 mmol) 和 DIEA (0.11 mL, 0.66 mmol), 室温搅拌反应 12 小时。反应结束, 加入水和二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析得到化合物 18 (55 mg, 产率: 38%)。

MS m/z (ESI): 637.2 [M+H]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.49 (s, 1H), 9.08 (br s, 1H), 8.68 (br d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.60 - 8.40 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (br s, 2H), 7.09 - 7.02 (m, 2H), 4.58 - 4.41 (m, 5H), 4.19 - 4.08 (m, 2H), 3.83 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 3.23 - 3.06 (m, 1H), 2.88 - 2.75 (m, 4H), 2.09 (br d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.02 - 1.80 (m, 2H).

实施例 19

2-((2-((4-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺的合成 (化合物 19)



将 2-((2-((4-溴苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (80 mg, 0.17 mmol), 2-甲基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼喃-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙醇 (54.8 mg, 0.21 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (12.6 mg, 0.02 mmol) 和碳酸钠 (45.5 mg, 0.43 mmol) 溶于 2 mL 1,4-二氧六环与 0.5 mL 水的混合溶剂中, 氮气抽排三次后在氮气保护下加热至 90°C 搅拌过夜。TLC 监测反应完成后, 将混合物过滤, 减压浓缩除去大部分溶剂后, 加入 10 mL 水用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 合并有机相后用 10% 氯化钠溶液 (20 mL) 洗涤两次后再用饱和氯化钠溶液 (20 mL) 洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 合并有机相减压浓缩后通过硅胶柱层析法纯化得到化合物 19 (46.1 mg, 0.09 mmol,

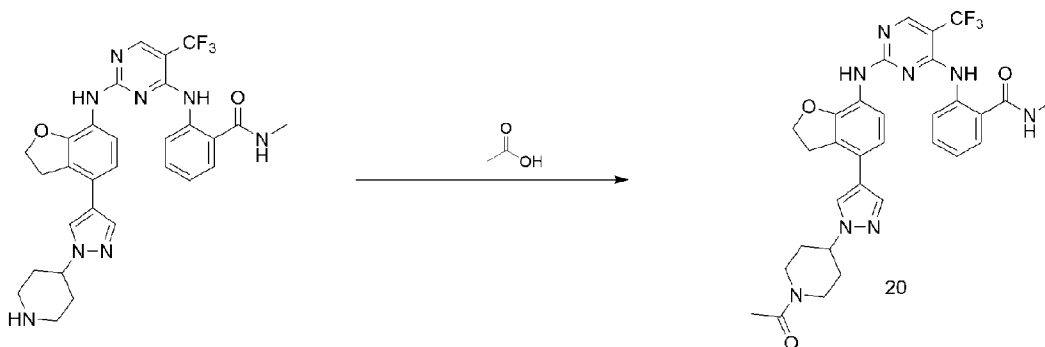
产率：51.03%)

MS m/z (ESI): 526.2[M+H]⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.36 (br s, 1H), 9.84 (br s, 1H), 8.75 (br d, 1H, J=4.4 Hz), 8.45 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.65 (br d, 2H, J=7.1 Hz), 7.4-7.5 (m, 3H), 7.19 (t, 1H, J=7.6 Hz), 4.74 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 2.79 (d, 3H, J=4.5 Hz), 1.10 (s, 6H).

实施例 20

2-((2-((4-(1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基的合成(化合物 20)



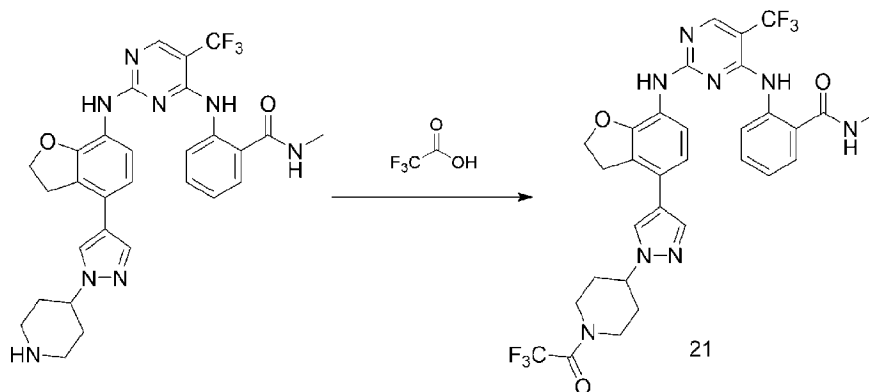
将 N-甲基-2-((2-((4-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基 (50 mg, 0.09 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL), 加入乙酸 (20 mg, 0.1 mmol)、EDCI (33 mg, 0.17 mmol)、HOBt (23 mg, 0.17 mmol) 和 DIEA (33 mg, 0.26 mmol), 室温搅拌反应 12 小时。反应结束, 加入水和二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析得到化合物 20 (30 mg, 产率: 56%)。

MS m/z (ESI) : 621.2 [M+H]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.48 (s, 1H), 9.08 (br s, 1H), 8.69 (br d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.48 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (br s, 2H), 7.09 - 7.01 (m, 2H), 4.58 - 4.43 (m, 4H), 3.95 (br d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.32 - 3.17 (m, 3H), 2.80 - 2.70 (m, 4H), 2.13 - 2.03 (m, 5H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.82 (br dd, J = 4.1, 12.0 Hz, 1H).

实施例 21

N-甲基-2-((2-((4-(1-(1-(2,2,2-三氟乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基的合成(化合物 21)



将 N-甲基-2-((2-((4-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基 (50 mg, 0.09 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL), 加入三氟乙酸 (11.4 mg, 0.1 mmol)、EDCI (33 mg, 0.17 mmol)、HOBt (23 mg, 0.17 mmol) 和 DIEA (33 mg, 0.26 mmol), 室温搅拌反应 12 小时。反应结束, 加入水和二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析得到化合物 21 (10 mg, 产率: 18%)。

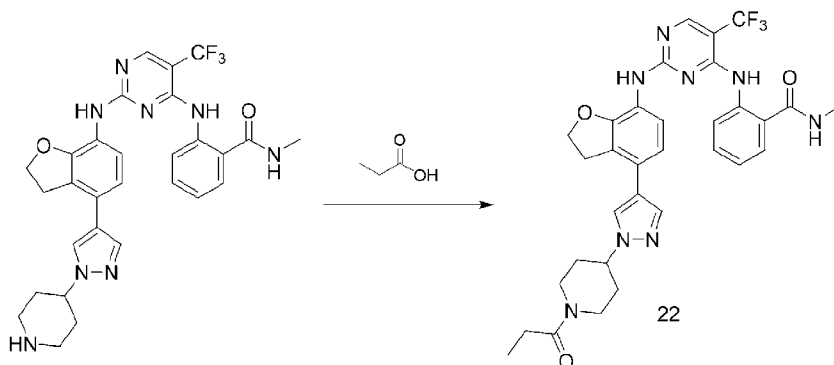
MS m/z (ESI) : 675.2 [M+H]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.49 (s, 1H), 9.09 (br s, 1H), 8.69 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.59 - 8.32 (m, 2H),

8.19 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66 (br d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.21 (br s, 2H), 7.09 - 7.02 (m, 2H), 4.65 - 4.51 (m, 3H), 4.41 (br d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.99 (br d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.53 - 3.46 (m, 1H), 3.40 - 3.37 (m, 2H), 3.14 (br t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 2.25 - 2.17 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 2H).

实施例 22

N-甲基-2-((2-((4-(1-(1-丙酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)的合成(化合物 22)



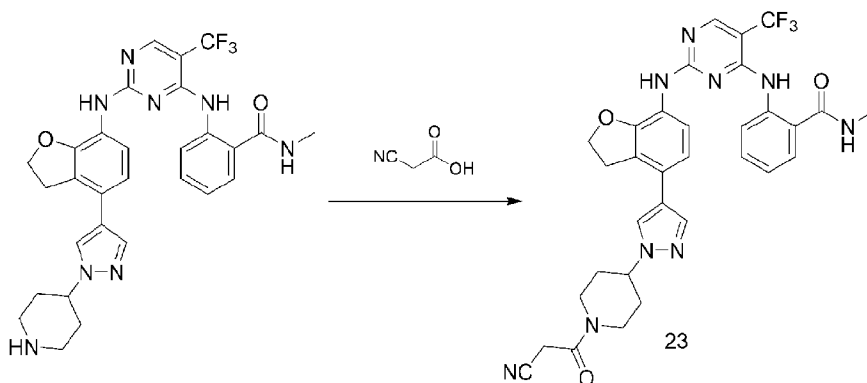
将 N-甲基-2-((2-((4-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基 (50 mg, 0.09 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL), 加入丙酸 (7.4 mg, 0.1 mmol)、EDCI (33 mg, 0.17 mmol)、HOBt (23 mg, 0.17 mmol) 和 DIEA (33 mg, 0.26 mmol), 室温搅拌反应 12 小时。反应结束, 加入水和二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析得到化合物 22 (25 mg, 产率: 46%)。

MS m/z (ESI): 635.2 $[M+H]^+$

1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11.50 (s, 1H), 9.11 (br s, 1H), 8.71 (br d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.60 - 8.29 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66 (br d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.20 (br s, 2H), 7.08 - 7.01 (m, 2H), 4.58 - 4.44 (m, 4H), 3.98 (br d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.44 - 3.38 (m, 2H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 2.81 - 2.70 (m, 4H), 2.42 - 2.34 (m, 2H), 2.08 (br t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.92 (br dd, $J = 3.5, 11.9$ Hz, 1H), 1.81 (br dd, $J = 3.9, 11.9$ Hz, 1H), 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

实施例 23

2-((2-((4-(1-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)的合成(化合物 23)



将 N-甲基-2-((2-((4-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基 (50 mg, 0.09 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL), 加入 2-氰基乙酸 (8.5 mg, 0.1 mmol)、EDCI (33 mg, 0.17 mmol)、HOBt (23 mg, 0.17 mmol) 和 DIEA (33 mg, 0.26 mmol), 室温搅拌反应 12 小时。反应结束, 加入水和二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析得到化合物 23 (15 mg, 27%)。

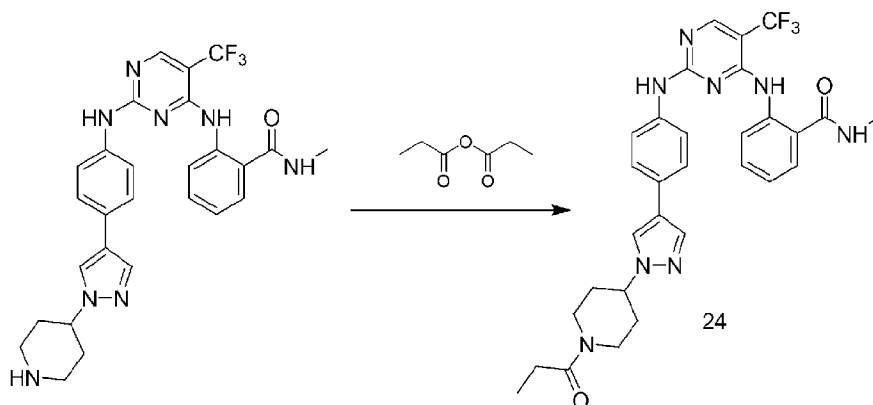
MS m/z (ESI): 646.2 $[M+H]^+$

1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11.50 (s, 1H), 9.12 (br s, 1H), 8.71 (br d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.35 (s, 2H), 8.15 (s,

1H), 7.86(s, 1H), 7.66 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.11 (m, 2H), 7.09 - 7.01 (m, 2H), 4.59 - 4.39 (m, 4H), 4.18 - 4.05 (m, 2H), 3.79(br d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.42 - 3.38 (m, 2H), 3.24 (br t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.89 - 2.81 (m, 1H), 2.77 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.13 -1.97 (m, 3H), 1.87 (br dd, J = 3.9, 12.1 Hz, 1H).

实施例 24

N-甲基-2-((2-((4-(1-(1-丙酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯甲酰胺的合成 (化合物 24)



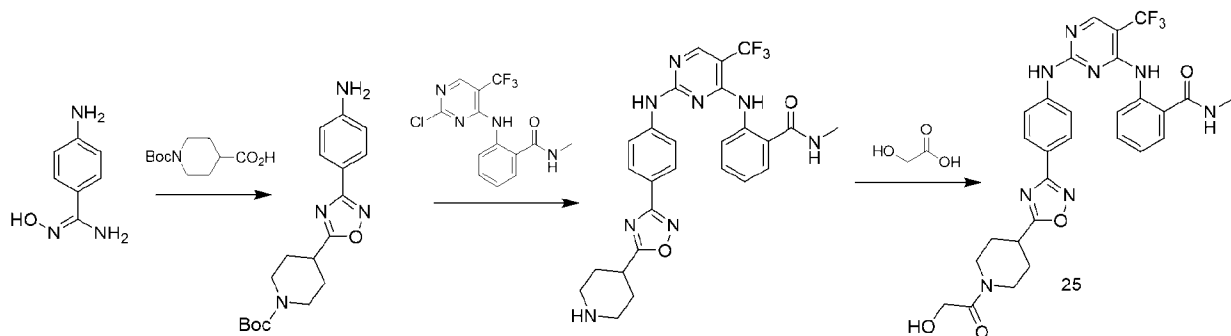
将 2-((2-((4-((4-(六氢吡啶-3-基氨基)-2,3-二氧代环丁-4-烯基)氨基}甲基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (100 mg, 0.19 mmol) 和三乙胺(104 μ L, 0.60 mmol)溶解于 4 mL DMF 中, 冰浴下搅拌 10 分钟后逐滴加入丙酸酐(24 μ L, 0.19 mmol), 滴加完毕后, 在冰浴下搅拌 10 min 自然升至室温后搅拌 3 h。TLC 点板监测原料反应完全后, 将反应液倒入 40 mL 水中淬灭, 用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相后用 10%氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤两次后再用饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 通过反向制备色谱法纯化得到化合物 24 (73 mg, 0.12 mmol, 产率: 65.78%)。

MS m/z (ESI): 593.3[M+H]⁺.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ : 11.30 (br s, 1H), 9.77 (br s, 1H), 8.68 (br d, 1H, J=4.3 Hz), 8.38 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.58 (br d, 2H, J=7.8 Hz), 7.4-7.5 (m, 3H), 7.12 (t, 1H, J=7.6 Hz), 4.3-4.5 (m, 2H), 3.91 (br d, 1H, J=13.4 Hz), 3.0-3.2 (m, 1H), 2.6-2.7 (m, 4H), 2.3-2.4 (m, 2H), 1.9-2.1 (m, 2H), 1.6-1.9 (m, 2H), 0.95 (t, 3H, J=7.4 Hz).

实施例 25

2-((2-((4-((5-[1-(2-羟基乙酰基)六氢吡啶-4-基]-1,2,4-恶二唑-3-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺的合成 (化合物 25)



步骤 1: 2-甲基丙-2-基 4-[3-(4-氨基苯基)-1, 2, 4-恶二唑-5-基]六氢吡啶-1-羧酸酯

将[(E)-氨基(4-氨基苯基)亚甲基]胺(164.8 mg, 1.09 mmol), 1-[[2-(2-甲基丙基-2-基)氧基]羰基]六氢吡啶-4-羧酸(300 mg, 1.31 mmol), N,N-二异丙基乙胺(342 μ L, 1.96 mmol)和 O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基脲脒-M-六氟磷酸盐(413.4 mg, 1.09 mmol)溶于 DMF (10 mL) 中, 在 80 $^{\circ}$ C 下搅拌过夜。TLC 监测反应完成后, 加入 100 mL 水用乙酸乙酯 (80 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (100 mL) 洗涤一

次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 合并有机相减压浓缩后通过柱层析色谱法纯化得到 2-甲基丙-2-基 4-[3-(4-氨基苯基)-1,2,4-恶二唑-5-基]六氢吡啶-1-羧酸酯(347 mg, 1.010 mmol, 产率: 92.43%)

步骤 2: 2-{[2-({4-[5-(六氢吡啶-4-基)-1,2,4-恶二唑-3-基]苯基}氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基}-N-甲基苯甲酰胺

将 2-甲基丙-2-基 4-[3-(4-氨基苯基)-1,2,4-恶二唑-5-基]六氢吡啶-1-羧酸酯(320 mg, 0.93 mmol) 和 2-{[2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基}-N-甲基苯甲酰胺(307.3mg, 0.93mmol) 溶于 8 mL 正丁醇中, 逐滴加入 4 M 盐酸的二氧六环溶液 (70 μ L), 升温至 100°C 搅拌过夜。TLC 监测反应完成后, 减压浓缩除去溶剂, 加入 3 mL 乙酸乙酯使固体析出, 过滤, 用 5 mL $\times$ 3 正丁醇洗涤滤饼得到 2-{[2-({4-[5-(六氢吡啶-4-基)-1,2,4-恶二唑-3-基]苯基}氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基}-N-甲基苯甲酰胺 (327 mg, 0.61 mmol, 产率: 65.36%)

步骤 3: 2-{[2-({4-[5-[1-(2-羟基乙酰基)六氢吡啶-4-基]-1,2,4-恶二唑-3-基]苯基}氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基}-N-甲基苯甲酰胺

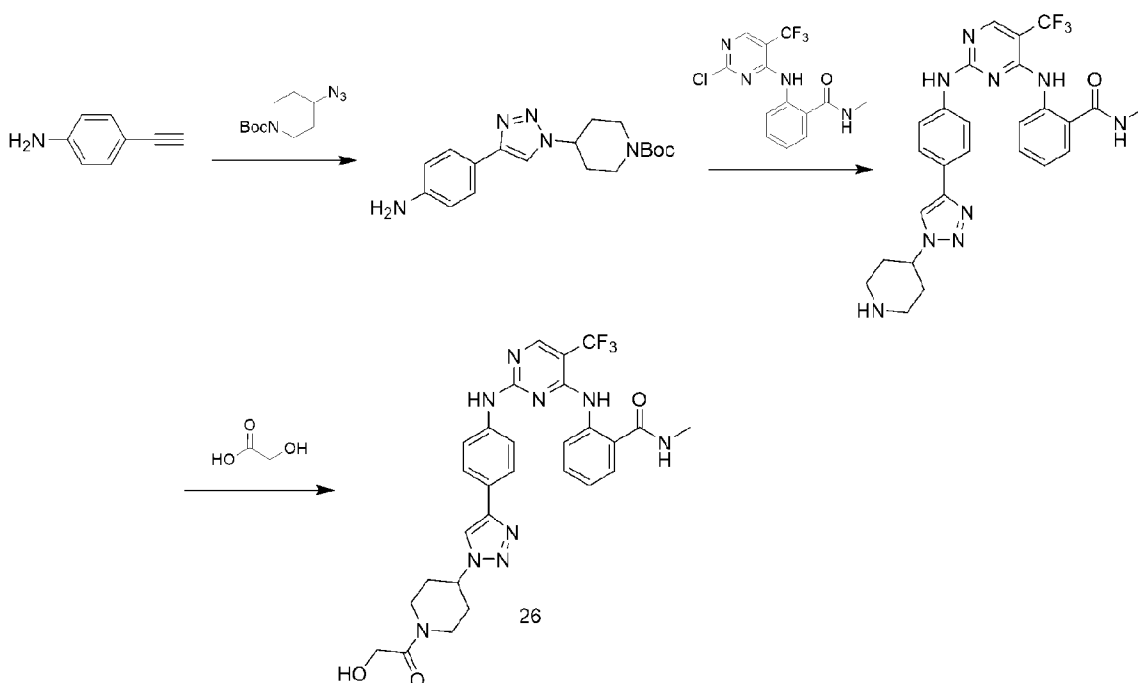
将 2-{[2-({4-[5-(六氢吡啶-4-基)-1,2,4-恶二唑-3-基]苯基}氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基}-N-甲基苯甲酰胺 (100 mg, 0.19mmol), 2-羟基乙酸(17.0 mg, 0.22 mmol), 1-羟基苯并三唑(50.2 mg, 0.37 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(71.2mg, 0.37 mmol) 溶于 5 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 加入 N,N-二异丙基乙胺(162 μ L, 0.93 mmol) 后室温下搅拌 18 h。TLC 监测原料反应完全后, 加入 20 mL 水用乙酸乙酯(20 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 合并有机相减压浓缩后通过反向制备色谱法纯化得到化合物 25 (73.7 mg, 0.12mmol, 产率: 66.31%)。

MS m/z (ESI): 597.2[M+H]⁺.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ : 11.27 (br s, 1H), 10.09 (br s, 1H), 8.68 (br d, 1H, J=4.0 Hz), 8.3-8.5 (m, 2H), 7.8-7.8 (m, 4H), 7.68 (d, 1H, J=7.1 Hz), 7.46 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.16 (t, 1H, J=7.6 Hz), 4.47 (t, 1H, J=5.3 Hz), 4.25 (br d, 1H, J=13.1 Hz), 4.05 (br dd, 2H, J=5.1, 7.5 Hz), 3.69 (br d, 1H, J=12.6 Hz), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.0-3.2 (m, 1H), 2.8-2.9 (m, 1H), 2.72 (d, 3H, J=4.5 Hz), 2.04 (br dd, 2H, J=3.1, 13.2 Hz), 1.72 (br d, 1H, J=11.0 Hz), 1.60 (br d, 1H, J=10.3 Hz).

实施例 26

2-((2-((4-(1-(1-(2-羟基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺的合成 (化合物 26)



步骤 1: 4-(4-(4-氨基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

将 4-氨基苯乙炔 (300 mg, 2.56 mmol) 和 2-甲基丙-2-基 4-叠氮基六氢吡啶-1-羧酸酯 (579.5 mg, 2.56 mmol) 溶于 10 mL THF 中, 缓慢加入 10 mL 水至体系变浑浊, 加入三乙胺 (1 mL, 7.17 mmol) 和碘化亚铜 (48.8 mg, 0.26 mmol), 室温下搅拌过夜。TLC 监测反应完成后, 减压浓缩除去大部分溶剂后, 加入 20 mL 水用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并有机相后用饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 合并有机相减压浓缩后通过硅胶柱层析法纯化得到 4-(4-(4-氨基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (625 mg, 1.82 mmol, 产率: 71.07%)

步骤 2: N-甲基-2-((2-((4-(1-(哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯甲酰胺

将 4-(4-(4-氨基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (400 mg, 1.17 mmol) 和 2-[[2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基]-N-甲基苯甲酰胺 (385.2 mg, 1.17 mmol) 溶于 5 mL 正丁醇中, 逐滴加入 4 M 盐酸的二氧六环溶液 (87 μ L), 升温至 100°C 搅拌过夜。TLC 监测反应完成后, 减压浓缩除去溶剂, 加入 3 mL 乙酸乙酯使固体析出, 过滤, 用 5 mL×3 正丁醇洗涤滤饼得到 N-甲基-2-((2-((4-(1-(哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯甲酰胺 (581 mg, 1.08 mmol, 产率: 92.78%)

步骤 3: 2-((2-((4-(1-(1-(2-羟基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺

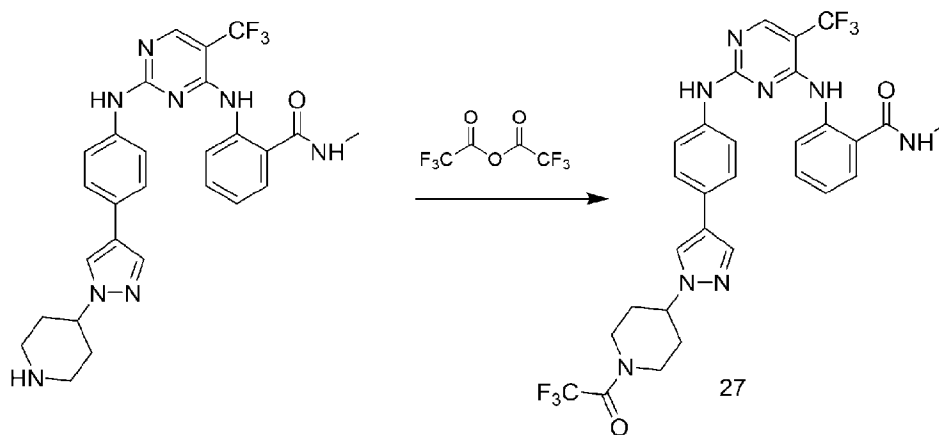
将 N-甲基-2-((2-((4-(1-(哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯甲酰胺 (100 mg, 0.19 mmol), 2-羟基乙酸 (17.0 mg, 0.22 mmol), 1-羟基苯并三唑 (50.3 mg, 0.37 mmol), 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (71.3 mg, 0.37 mmol) 溶于 5 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (162 μ L, 0.93 mmol) 后室温下搅拌 18 h。TLC 监测原料反应完全后, 加入 20 mL 水用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 合并有机相减压浓缩后通过反向制备色谱法纯化得到化合物 26 (70.9 mg, 0.120 mmol, 产率: 62.95%)。

MS m/z (ESI): 596.2[M+H]⁺.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ : 11.34 (br s, 1H), 9.96 (br s, 1H), 8.75 (br d, 1H, J=4.4 Hz), 8.61 (s, 1H), 8.4-8.6 (m, 2H), 7.7-7.8 (m, 5H), 7.52 (t, 1H, J=7.9 Hz), 7.21 (t, 1H, J=7.5 Hz), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.60 (t, 1H, J=5.4 Hz), 4.48 (br d, 1H, J=12.5 Hz), 4.1-4.2 (m, 2H), 3.86 (br d, 1H, J=12.5 Hz), 3.2-3.3 (m, 1H), 2.8-3.0 (m, 1H), 2.80 (d, 3H, J=4.5 Hz), 2.17 (br d, 2H, J=10.1 Hz), 1.8-2.0 (m, 2H).

实施例 27

N-甲基-2-((2-((4-(1-(1-(2,2,2-三氟乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯甲酰胺的合成 (化合物 27)



将 2-((2-((4-((4-(六氢吡啶-3-基氨基)-2,3-二氧代环丁-4-烯基)氨基)甲基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (80 mg, 0.15 mmol) 和三乙胺 (83 μ L, 0.60 mmol) 溶解于 5 mL DMF 中, 冰浴下搅拌 10 分钟后逐滴加入三氟乙酸酐 (41 μ L, 0.30 mmol), 滴加完毕后, 在冰浴下搅拌 10 min 自然升至室温后搅拌过夜。TLC 点板监测原料反应完全后, 将反应液倒入 40 mL 水中淬灭, 用乙酸乙酯 (20

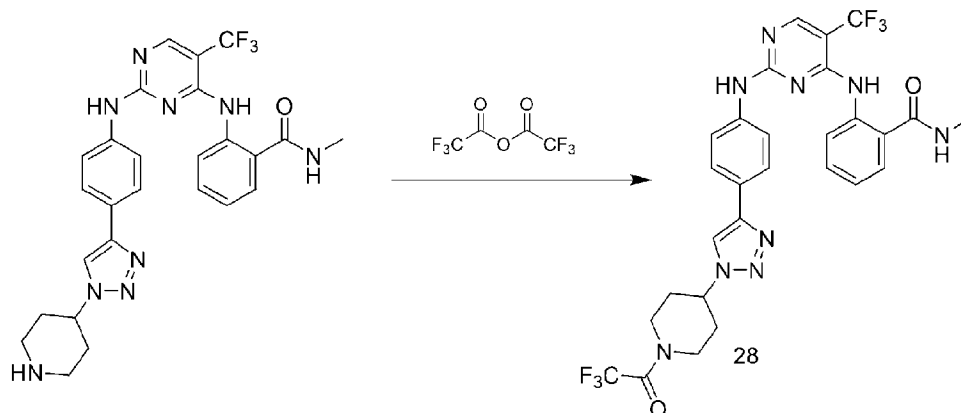
mL×3) 萃取, 合并有机相后用 10%氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤两次后再用饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 通过反向制备色谱法纯化得到化合物 27 (26 mg, 0.04 mmol, 产率: 27.10%)。

MS m/z (ESI): 633.2[M+H]⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.37 (br s, 1H), 9.83 (br s, 1H), 8.74 (br d, 1H, J=4.5 Hz), 8.54 (br s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.65 (br d, 2H, J=8.0 Hz), 7.4-7.6 (m, 3H), 7.19 (t, 1H, J=7.5 Hz), 4.5-4.6 (m, 1H), 4.40 (br d, 1H, J=13.6 Hz), 3.99 (br d, 1H, J=13.8 Hz), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.80 (d, 3H, J=4.5 Hz), 2.1-2.3 (m, 2H), 1.9-2.0 (m, 2H).

实施例 28

N-甲基-2-((2-((4-(1-(2,2,2-三氟乙酰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯甲酰胺的合成 (化合物 28)



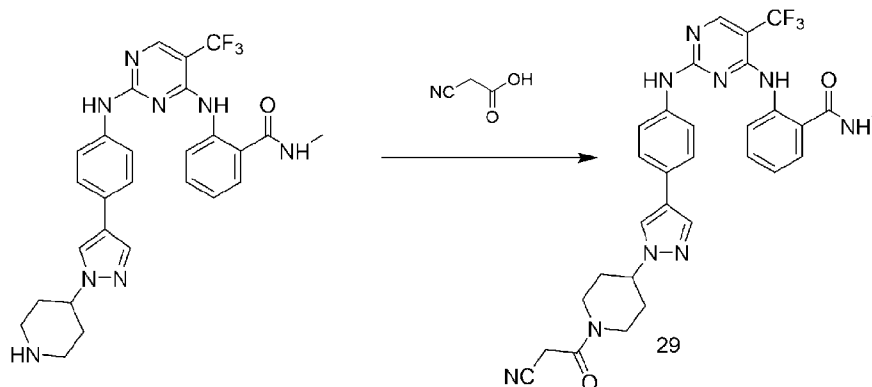
将 N-甲基-2-((2-((4-(1-(哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯甲酰胺 (100 mg, 0.19 mmol) 和三乙胺 (103 μL, 0.74 mmol) 溶解于 5 mL DMF 中, 冰浴下搅拌 10 分钟后逐滴加入三氟乙酸酐 (52 μL, 0.37 mmol), 滴加完毕后, 在冰浴下搅拌 10 min 自然升至室温后搅拌过夜。TLC 点板监测原料反应完全后, 将反应液倒入 40 mL 水中淬灭, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并有机相后用 10%氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤两次后再用饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 通过反向制备色谱法纯化得到化合物 28 (25.2 mg, 0.04 mmol, 产率: 21.36%)。

MS m/z (ESI): 634.2[M+H]⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.35 (br s, 1H), 9.96 (br s, 1H), 8.75 (br d, 1H, J=4.5 Hz), 8.65 (s, 1H), 8.4-8.6 (m, 2H), 7.7-7.8 (m, 5H), 7.52 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.21 (t, 1H, J=7.5 Hz), 4.9-5.0 (m, 1H), 4.42 (br d, 1H, J=13.6 Hz), 4.01 (br d, 1H, J=13.5 Hz), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 1H), 2.80 (d, 3H, J=4.5 Hz), 2.2-2.3 (m, 2H), 2.04 (ddq, 2H, J=4.3, 7.5, 12.0 Hz).

实施例 29

2-((2-((4-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺的合成 (化合物 29)



将 2-((2-((4-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (100 mg, 0.19 mmol) 和三乙胺 (103 μL, 0.74 mmol) 溶解于 5 mL DMF 中, 冰浴下搅拌 10 分钟后逐滴加入 2-氰基乙酸 (52 μL, 0.37 mmol), 滴加完毕后, 在冰浴下搅拌 10 min 自然升至室温后搅拌过夜。TLC 点板监测原料反应完全后, 将反应液倒入 40 mL 水中淬灭, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并有机相后用 10%氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤两次后再用饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 通过反向制备色谱法纯化得到化合物 29 (25.2 mg, 0.04 mmol, 产率: 21.36%)。

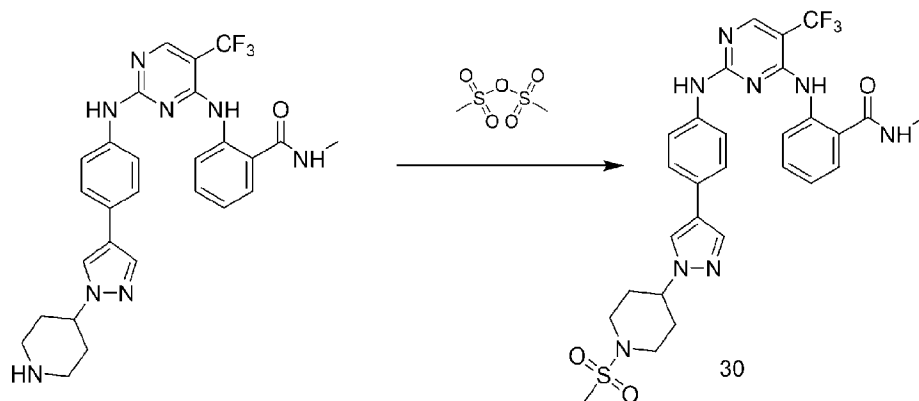
啉-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (80 mg, 0.15 mmol), 2-氰基乙酸(15.2 mg, 0.18 mmol), 1-羟基苯并三唑 (40.3 mg, 0.30 mmol), 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(57.2 mg, 0.30 mmol) 溶于 2 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 加入 N,N-二异丙基乙胺(130 μ L, 0.75 mmol) 后室温下搅拌 18 h。TLC 监测原料反应完全后, 加入 20 mL 水用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 合并有机相减压浓缩后通过反向制备色谱法纯化得到化合物 29 (30.9 mg, 0.05 mmol, 产率: 34.31%)。

MS m/z (ESI): 604.2[M+H]⁺.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ : 11.37 (br s, 1H), 9.84 (br s, 1H), 8.75 (br d, 1H, J=4.4 Hz), 8.45 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.65 (br d, 2H, J=7.4 Hz), 7.4-7.6 (m, 3H), 7.18 (t, 1H, J=7.6 Hz), 4.4-4.5 (m, 2H), 4.1-4.2 (m, 2H), 3.78 (br d, 1H, J=13.9 Hz), 3.2-3.3 (m, 1H), 2.8-2.9 (m, 4H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.9-2.0 (m, 1H), 1.83 (dq, 1H, J=4.1, 12.1 Hz).

实施例 30

N-甲基-2-((2-((4-(1-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯甲酰胺的合成 (化合物 30)



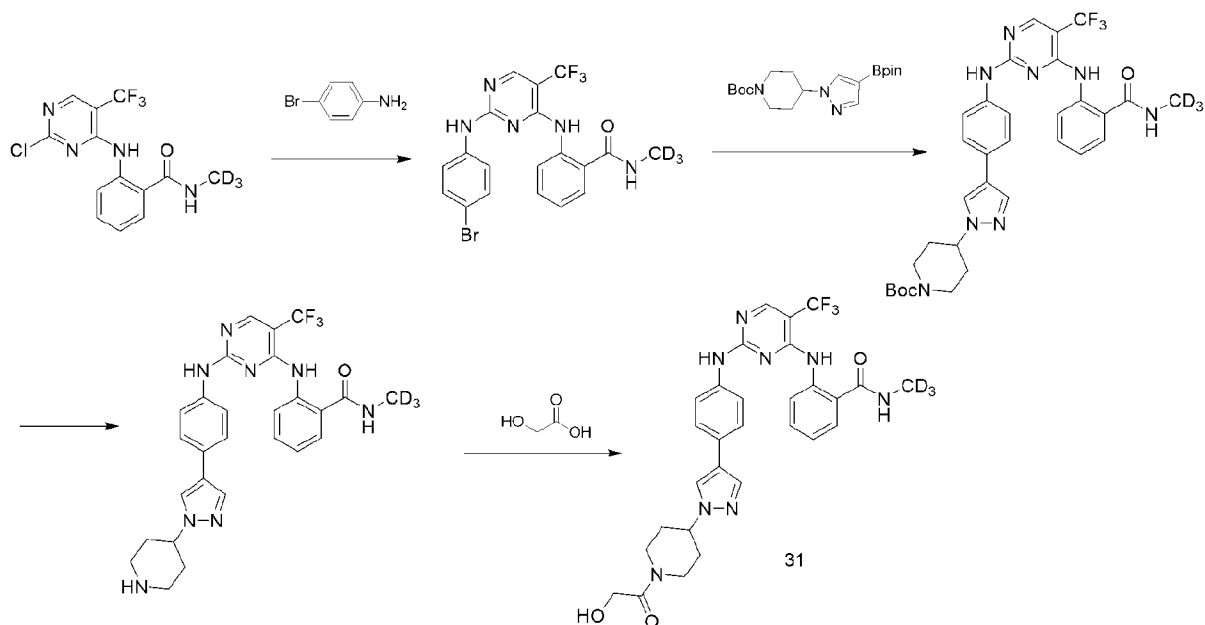
将 2-((2-((4-(1-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (80 mg, 0.15 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺(104 μ L, 0.60 mmol)溶解于 4 mL DMF 中, 冰浴下搅拌 10 分钟后缓慢加入甲磺酸酐(39.0 mg, 0.22 mmol), 加毕, 在冰浴下搅拌 3 h 自然升至室温。TLC 点板监测原料反应完全后, 将反应液倒入 40 mL 水中淬灭, 用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相后用 10%氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤两次后再用饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 通过反向制备色谱法纯化得到化合物 30 (36.2 mg, 0.06 mmol, 产率: 38.50%)。

MS m/z (ESI): 615.2[M+H]⁺.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ : 11.37 (br s, 1H), 9.84 (br s, 1H), 8.74 (br d, 1H, J=4.4 Hz), 8.4-8.6 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.66 (br d, 2H, J=7.6 Hz), 7.4-7.6 (m, 3H), 7.19 (t, 1H, J=7.4 Hz), 4.3-4.4 (m, 1H), 3.69 (br d, 2H, J=12.3 Hz), 2.9-3.0 (m, 5H), 2.80 (d, 3H, J=4.5 Hz), 2.17 (br d, 2H, J=10.1 Hz), 2.0-2.1 (m, 2H) Hz).

实施例 31

2-({2-[4-{1-[1-(2-羟基乙酰基)六氢吡啶-4-基]吡唑-4-基}苯基]氨基}-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-(三氟甲基)苯甲酰胺的合成 (化合物 31)



步骤 1: 2-[[2-((4-溴苯基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基]-N-(三氟甲基)苯甲酰胺

向 2-[[2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基]-N-(三氟甲基)苯甲酰胺 (150.0 mg, 0.45 mmol) 和 4-溴苯胺 (77.33 mg, 0.45 mmol) 在 n-BuOH (2 mL) 中的溶液中加入 HCl 二氧六环溶液 (0.23 mL)，然后将反应在 100°C 下搅拌 18 小时。LCMS 监测反应完成后，将混合物减压浓缩得到粗品。粗品用 EtOAc (8.0 mL) 打浆并过滤，得到 2-[[2-((4-溴苯基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基]-N-(三氟甲基)苯甲酰胺 (180.0 mg, 0.396 mmol, 产率: 88.15%)，为黄色固体。

步骤 2: 2-甲基丙-2-基 4-[[4-[[4-((2-[[三氟甲基)氨基]羰基]苯基)氨基]-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氨基]苯基]吡啶-1-基]六氢吡啶-1-甲酸酯

向 2-[[2-[[4-溴苯基]氨基]-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-5-(三氟甲基)吡啶-4-基]氨基]-N-(三氟甲基)苯甲酰胺 (160.0 mg, 0.34 mmol) 和 2-甲基丙烷-2-基甲酰胺添加 Pd(dppf)Cl₂ (24.95 mg, 0.034 mmol) 和 Na₂CO₃ (72.27 mg, 0.68 mmol) 然后将反应在 100°C 下搅拌 1 小时。LCMS 显示反应完毕后，将反应液倒入 20 mL 水中，用 EtOAc (5 mL) 萃取，合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (5 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗品。粗品通过快速柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1)，得到化合物 2-甲基丙-2-基 4-[[4-[[4-((2-[[三氟甲基)氨基]羰基]苯基)氨基]-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氨基]苯基]吡啶-1-基]六氢吡啶-1-甲酸酯 (180.0 mg, 0.28 mmol, 产率: 82.53%)，为黄色固体。

步骤 3: 2-[[2-((4-[1-(六氢吡啶-4-基)吡啶-4-基]苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基]-N-(三氟甲基)苯甲酰胺

将 2-甲基丙-2-基 4-[[4-[[4-((2-[[三氟甲基)氨基]羰基]苯基)氨基]-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氨基]苯基]吡啶-1-基]六氢吡啶-1-羧酸盐 (60.0 mg, 0.09 mmol) 在二氧六环 (0.6 mL) 中的溶液中加入 HCl (23.45 μL, 0.09 mmol)。然后在 25°C 下搅拌反应 1 小时。LCMS 显示反应结束后，将混合物减压浓缩得到粗品。粗品可直接使用，不用进一步纯化，得到棕色固体化合物 2-[[2-((4-[1-(六氢吡啶-4-基)吡啶-4-基]苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基]-N-(三氟甲基)苯甲酰胺 (50.0 mg, 0.093 mmol, 产率: 98.79%)。

步骤 4: 2-((2-((4-[1-(2-羟基乙酰基)六氢吡啶-4-基]吡啶-4-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-(三氟甲基)苯甲酰胺

向 2-[[2-((4-[1-(六氢吡啶-4-基)吡啶-4-基]苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基]-N-(三氟甲基)苯甲酰胺 (50.0 mg, 0.09 mmol) 和 羟基乙酸 (14.15 mg, 0.19 mmol) 的 DMA (1 mL) 溶液中加入 HOBt (25.13 mg, 0.19 mol)，EDCI (35.66 mg, 0.19 mmol) 和 DIEA (60.10 mg, 0.47 mmol)，然后将反应在 25°C 下搅拌 1 小时。CMS 显示反应物 1 的消耗和所需产物的产生。LCMS 显示反应结束后，将反应液倒入 5 mL 水中，用 EtOAc (5 mL) 萃取，合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (5 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗品。粗品通过反向制备色谱法纯化得到化合物 31 (5.69 mg, 0.01

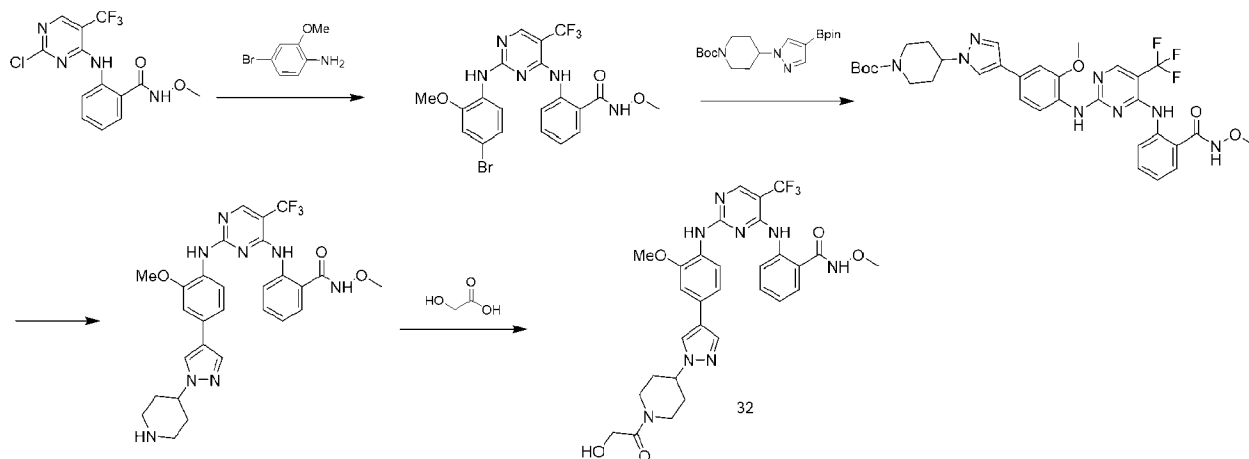
mmol, 产率: 10.27%)。

MS m/z (ESI): 598.3[M+H]⁺.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.39 (d, 1H, *J*=2.3 Hz), 9.85 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.7-7.7 (m, 1H), 7.64 (d, 2H, *J*=7.6 Hz), 7.4-7.6 (m, 4H), 7.18 (t, 1H, *J*=7.7 Hz), 4.4-4.5 (m, 2H), 4.14 (d, 2H, *J*=6.4 Hz), 3.83 (s, 2H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.7-2.0 (m, 3H).

实施例 32

2-({2-[4-{1-[1-(2-羟基乙酰基)六氢吡啶-4-基]吡唑-3-基}-2-甲氧基苯基]氨基}-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)-N-甲氧基苯甲酰胺的合成(化合物 32)



步骤 1: 2-({2-[4-溴-2-甲氧基苯基]氨基}-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)-N-甲氧基苯甲酰胺

向 2-({2-[4-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基]氨基}-N-甲氧基苯甲酰胺 (1.0 g, 2.88 mmol) 和 4-溴-2-甲氧基苯胺 (0.64 g, 3.17 mmol) 的二氧六环 (10.0 mL) 溶液中加入 HCl (0.72 mL, 2.88 mmol), 然后在 100°C 下搅拌反应 18 小时。LCMS 显示反应结束后。LCMS 监测反应完成后, 将混合物减压浓缩得到粗品。粗品用 EtOAc (20.0 mL) 打浆并过滤, 得到 2-({2-[4-溴-2-甲氧基苯基]氨基}-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)-N-甲氧基苯甲酰胺 (607.0 mg, 1.19 mmol, 产率: 41.08%), 为黄色固体。

步骤 2: 2-甲基丙-2-基-4-(4-{3-甲氧基-4-[4-{[2-(4-氧代-3-氮杂-2-氧杂丁-4-基)苯基]氨基}-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基]苯基]吡唑-1-基)六氢吡啶-1-甲酸酯

向 2-({2-[4-溴-2-甲氧基苯基]氨基}-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲酯)吡啶-4-基]-氨基)-N-甲氧基苯甲酰胺 (200.0 mg, 0.39 mmol) 和 2-甲基丙-2-基-4-[4-(4,4,4,5,5-四甲基-1,3,3,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡唑-1-基]六氢吡啶-1-羧酸盐 (162.03 mg, 0.43 mmol) 在 H₂O (0.5 mL) 和二氧六环 (2 mL) 的溶液中加入 Na₂CO₃ (82.76 mg, 0.78 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (28.57 mg, 0.04 mmol), 反应在 100°C 下搅拌 18 小时。LCMS 显示反应完毕后, 将反应液倒入 20 mL 水中, 用 EtOAc (5 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (5 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品。粗品通过快速柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1), 得到化合物 2-甲基丙-2-基-4-(4-{3-甲氧基-4-[4-{[2-(4-氧代-3-氮杂-2-氧杂丁-4-基)苯基]氨基}-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基]苯基]吡唑-1-基)六氢吡啶-1-甲酸酯 (225.0 mg, 0.33 mmol, 产率: 84.42%), 为黄色固体。

步骤 3: 2-({2-[4-{1-[1-(2-羟基乙酰基)六氢吡啶-4-基]吡唑-3-基}-2-甲氧基苯基]氨基}-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)-N-甲氧基苯甲酰胺

将 2-甲基丙-2-基-4-(4-{3-甲氧基-4-[4-{[2-(4-氧代-3-氮杂-2-氧杂丁-4-基)苯基]氨基}-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基]苯基]吡唑-1-基)六氢吡啶-1-甲酸酯 (100 mg, 0.146 mmol) 在二氧六环 (1 mL) 中的溶液中加入 HCl (36.62 μL, 0.15 mmol), 然后在 25°C 下搅拌反应 1 小时。LCMS 显示反应结束后, 将混合物减压浓缩得到粗品。粗品可直接使用, 不用进一步纯化, 得到棕色固体化合物 2-({2-[4-{1-[1-(2-羟基乙酰基)六氢吡啶-4-基]吡唑-3-基}-2-甲氧基苯基]氨基}-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)-N-甲氧基苯甲酰胺 (80.0 mg, 0.14 mmol, 产率: 93.75%)。

步骤 4: 2-({2-[4-{1-[1-(2-羟基乙酰基)六氢吡啶-4-基]吡唑-3-基}-2-甲氧基苯基]氨基}-5-(三

氟甲基)嘧啶-4-基}氨基)-N-甲氧基苯甲酰胺

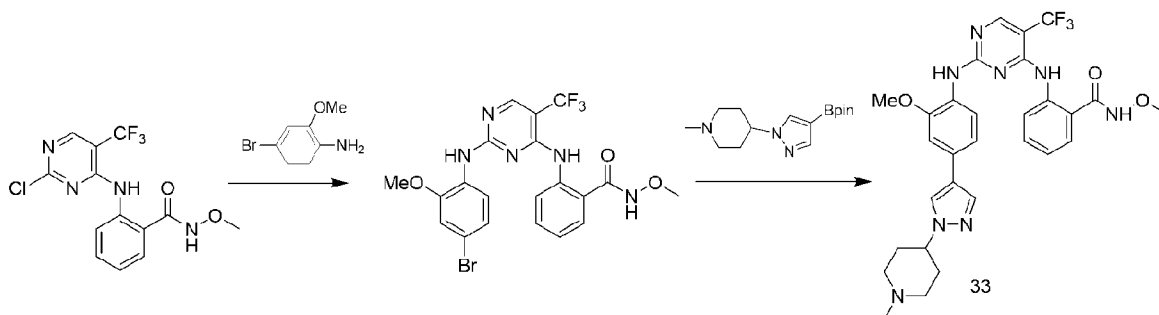
向 2-{[2-({4-[1-(六氢吡啶-4-基)吡啶-3-基]-2-甲氧基苯基}氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基}-N-甲氧基苯甲酰胺 (150 mg, 0.25 mmol) 和羟基乙酸 (39.16 mg, 0.52 mmol) 的 DMA (1 mL) 溶液中加入 HOBt (69.58 mg, 0.52 mmol), EDCI (98.71 mg, 0.52 mmol) 和 DIEA (166.39 mg, 1.29 mmol), 然后将反应在 25°C 下搅拌 1 小时。LCMS 显示反应结束后, 将反应液倒入 5 mL 水中, 用 EtOAc (5 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (5 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品。粗品通过反向制备色谱法纯化得到化合物 32 (39.42 mg, 0.061 mmol, 产率: 23.62%)。

MS m/z (ESI): 641.2[M+H]⁺.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.97 (d, 1H, *J*=1.4 Hz), 10.72 (d, 1H, *J*=1.8 Hz), 8.76 (s, 1H), 8.3-8.4 (m, 3H), 7.94 (s, 1H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.28 (d, 2H, *J*=1.6 Hz), 7.0-7.2 (m, 2H), 4.58 (t, 1H, *J*=5.4 Hz), 4.46 (s, 2H), 4.15 (t, 2H, *J*=5.5 Hz), 3.85 (s, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.1-2.2 (m, 2H), 1.7-2.0 (m, 2H).

实施例 33

N-甲氧基-2-{[2-({2-甲氧基-4-[1-(1-甲基六氢吡啶-4-基)吡啶-4-基]苯基}氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基}苯甲酰胺的合成 (化合物 33)

**步骤 1: 2-({2-[4-溴-2-甲氧基苯基]氨基}-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基}氨基)-N-甲氧基苯甲酰胺**

向 2-{[2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基}-N-甲氧基苯甲酰胺 (1.0 g, 2.88 mmol) 和 4-溴-2-甲氧基苯胺 (0.64 g, 3.17 mmol) 的二氧六环 (10.0 mL) 溶液中加入 HCl (0.72 mL, 2.88 mmol), 然后在 100°C 下搅拌反应 18 小时。LCMS 显示反应结束后。LCMS 监测反应完成后, 将混合物减压浓缩得到粗品。粗品用 EtOAc (20.0 mL) 打浆并过滤, 得到 2-({2-[4-溴-2-甲氧基苯基]氨基}-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基}氨基)-N-甲氧基苯甲酰胺 (607.0 mg, 1.19 mmol, 产率: 41.08%), 为黄色固体。

步骤 2: N-甲氧基-2-{[2-({2-甲氧基-4-[1-(1-甲基六氢吡啶-4-基)吡啶-4-基]苯基}氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基}苯甲酰胺

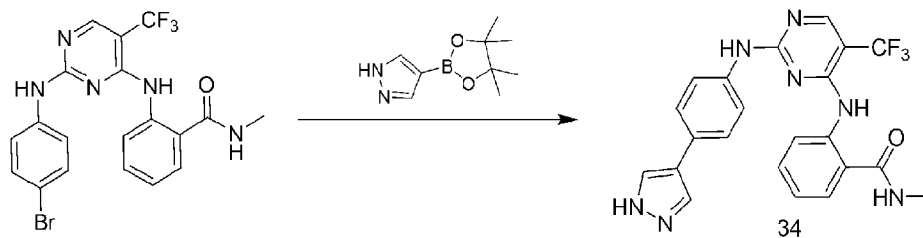
向 2-({2-[4-溴-2-甲氧基苯基]氨基}-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-5-(三氟甲酯)嘧啶-4-基}氨基)-N-甲氧基苯甲酰胺 (200.0 mg, 0.39 mmol) 和 1-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-1-基]六氢吡啶 (125.1 mg, 0.43 mmol) 在 H₂O (0.4 mL) 和二氧六环 (1.6 mL) 的溶液中加入 Na₂CO₃ (82.76 mg, 0.78 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (28.57 mg, 0.04 mmol)。反应在 100°C 下搅拌 18 小时。LCMS 显示反应结束后, 将反应液倒入 5 mL 水中, 用 EtOAc (5 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (5 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品。粗品通过反向制备色谱法纯化得到化合物 33 (37.1 mg, 0.06 mmol, 产率: 15.93%)。

MS m/z (ESI): 597.3[M+H]⁺.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10.70 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.2-8.5 (m, 3H), 7.92 (s, 1H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 2H), 7.0-7.2 (m, 2H), 4.12 (td, 1H, *J*=5.3, 10.3 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.89 (d, 2H, *J*=11.4 Hz), 2.23 (s, 3H), 1.9-2.1 (m, 6H).

实施例 34

2-[2-{[4-(1H-吡啶-4-基)苯基]氨基}-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基]-N-甲基苯甲酰胺的合成 (化合物 34)



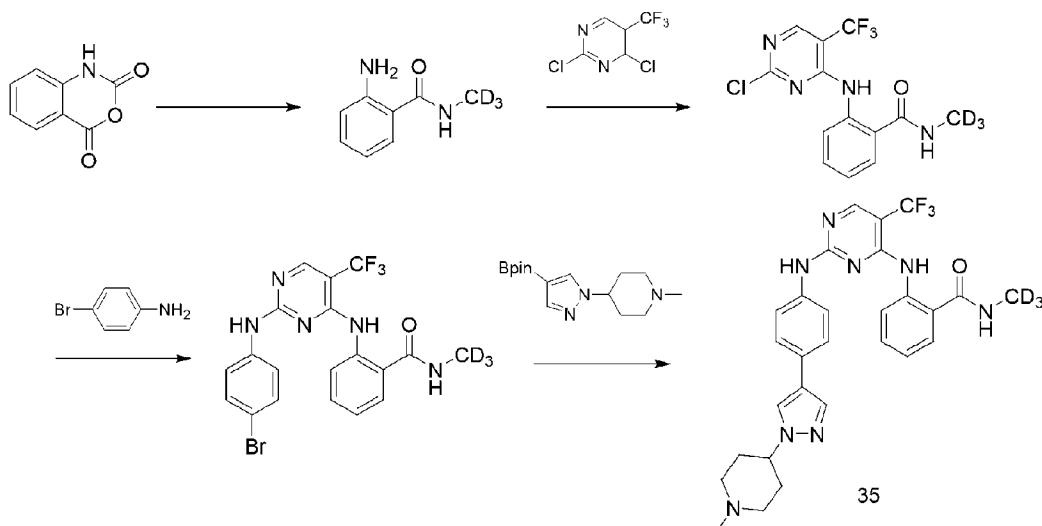
向 2-((4-溴苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-5-(三氟甲基)吡啶-4-基]氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (750 mg, 1.61 mmol) 和 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑 (468.18 mg, 2.41 mmol) 在二氧六环 (7.5 mL) 和 H₂O (1.9 mL) 中的混合物中加入 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (131.68 mg, 0.16 mmol) 以及 Na₂CO₃ (340.98 mg, 3.22 mmol) 将反应混合物在 100°C 下搅拌 2 小时。LCMS 显示反应结束后。将反应液倒入 5 mL 水中, 用 EtOAc (5 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (5 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品。粗品通过反向制备色谱法进行纯化, 得到化合物 34 (241.0 mg, 0.53 mmol, 产率: 33.04%), 为白色固体。

MS m/z (ESI): 454.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 12.7-13.1 (m, 1H), 11.36 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.74 (d, 1H, *J*=4.5 Hz), 8.44 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, *J*=1.5 Hz), 7.88 (d, 1H, *J*=2.4 Hz), 7.72 (d, 1H, *J*=7.8 Hz), 7.63 (d, 2H, *J*=7.4 Hz), 7.4-7.5 (m, 4H), 7.18 (t, 1H, *J*=7.6 Hz), 2.79 (d, 3H, *J*=4.5 Hz), 2.54 (s, 1H).

实施例 35

2-[[2-(4-溴苯基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基]氨基]-N-(三氟甲基)苯甲酰胺的合成 (化合物 35)



步骤 1: 2-氨基-N-(三氟甲基)苯甲酰胺

向 2, 4-二氢-1H-苯并[d][1, 3]恶嗪-2, 4-二酮 (1 克, 6.130 毫摩尔) 和 2, 3-二氢-1H-异吡啶盐酸盐 (138.77 毫克, 0.89 毫摩尔) 和盐酸三氟代甲胺 (1.30 克, 18.390 毫摩尔) 的 DMF (20 毫升) 溶液中加入 DMF (20 毫升)。将混合物在 50°C 下搅拌 12 小时。显检测有产物生成。将混合物用水 (100mL) 稀释并用乙酸乙酯 (60mL*2) 萃取, 合并有机相后用饱和氯化钠溶液 (60 mL) 洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液将合并的有机层干燥并浓缩, 得到残余物。白色固体 2-氨基-N-(三氟甲基)苯甲酰胺 (780 mg, crude) 用于下一步, 无需进一步纯化。

步骤 2: 2-[[2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基]-N-(三氟甲基)苯甲酰胺

向 2-氨基-N-(三氟甲基)苯甲酰胺 (700 mg, 4.57 mmol) 和 2, 4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶 (991.38mg, 4.569 mmol) 在正丁醇 (20 mL) 中的溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺 (0.798 mL, 4.569 mmol)。将混合物在 25°C 下搅拌 2 小时。检测有产物生成。将混合物用水 (100mL) 稀释并用乙酸乙酯 (100mL*2) 萃取, 合并有机相后用饱和氯化钠溶液 (60 mL) 洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液将合并的有机层干燥并浓缩, 得到残余物。残余物经制备高效液相色谱纯化得到白色固体 2-

{2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基}-N-(三氟甲基)苯甲酰胺 (400 mg, 1.199mmol, 产率: 26.23%)。

步骤3: 2-{[2-(4-溴苯基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基}-N-(三氟甲基)苯甲酰胺

向 2-{[2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基}-N-(三氟甲基)苯甲酰胺 (100 mg, 0.300mmol) 和 4-溴苯胺 (51.55mg, 0.300mmol) 和盐酸三氟代甲胺 (1.30g, 18.390mmol) 在正丁醇 (2mL) 中的溶液中加入盐酸-二氧六环 (4 M, 0.150mL)。将混合物在 100°C 下搅拌 12 小时。LCMS 检测有产物生成。将混合物浓缩以得到残留物。将残留物在乙酸乙酯 (3 mL) 打浆得到黄色固体 2-{[2-(4-溴苯基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基}-N-(三氟甲基)苯甲酰胺 (100 mg, 粗品)。

步骤4: 2-{[2-(4-溴苯基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基]氨基}-N-(三氟甲基)苯甲酰胺

向 2-{[2-(4-溴苯基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基}-N-(三氟甲基)苯甲酰胺 (100mg, 0.220mmol) 和 1-甲基-4-[4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼环-2-基)吡唑-1-基]六氢吡啶 (96.15mg, 0.330mmol) 在二氧六环 (1.6mL) 和水 (0.4mL) 的溶液中加入 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁] 二氯化钯 (16.11mg, 0.022mmol) 和碳酸钠 (46.66mg, 0.440mmol)。将混合物在 100°C 下搅拌 2 小时。将混合物在 25°C 下搅拌 2 小时。LCMS 检测有产物生成。将混合物用水 (100mL) 稀释并用乙酸乙酯 (100mL*2) 萃取, 合并有机相后用饱和氯化钠溶液 (60 mL) 洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液将合并的有机层干燥并浓缩, 得到残余物。残余物经制备高效液相色谱纯化, 得到化合物 35 (10.32 mg, 0.023 mmol, 产率: 10.32%)。

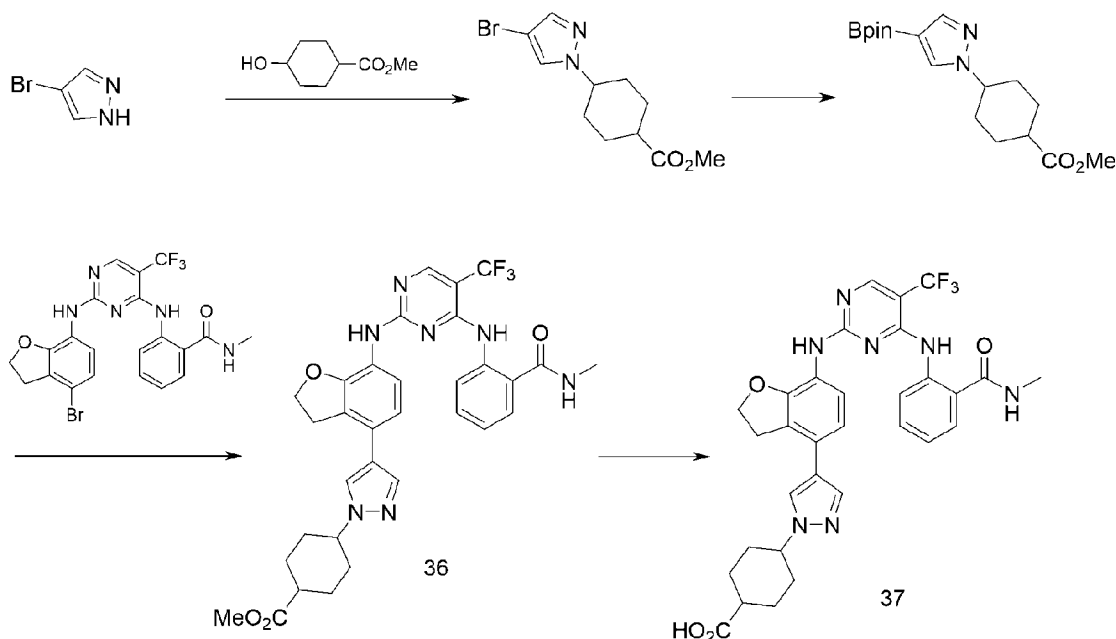
MS m/z (ESI): 554.3[M+H]⁺.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.37 (br d, 1H, J=2.4 Hz), 9.83 (br s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (br d, 1H, J=7.8 Hz), 7.64 (br d, 2H, J=7.1 Hz), 7.6-7.4 (m, 4H), 7.18 (br t, 1H, J=7.5 Hz), 4.2-4.0 (m, 1H), 2.87 (br d, 2H, J=10.4 Hz), 2.22 (s, 3H), 2.1-2.0 (m, 6H).

实施例 36 & 实施例 37

4-(4-(4-(2-甲基氨基甲酰基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基氨基)苯基)-1H-吡唑-1-基)环己烷-1-羧酸甲酯的合成(化合物 36)

4-(4-(4-(4-(2-甲基氨基甲酰基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2, 3-二氢苯并呋喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)环己烷-1-羧酸的合成(化合物 37)



步骤1: 4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)环己烷-1-羧酸甲酯

将 4-溴-1H-吡唑 (1 g, 6.804 mmol) 溶解于 10 mL 四氢呋喃溶液中, 加入 4-羟基环己烷-1-羧酸甲酯 (1.056 mL, 7.485 mmol)、偶氮二甲酸二异丙酯 (2.679 mL, 13.608 mmol) 和三苯基膦 (3.57 g, 13.608 mmol), 室温并氮气保护下反应搅拌 15 h。向体系中加入 20 mL 水, 用二氯甲烷 (15mL*3) 萃取, 合

并有机相后用饱和氯化钠溶液 (40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法 (石油醚: 乙酸乙酯=4: 1) 纯化得到 4-(4-溴-1H-吡唑-1-基) 环己烷-1-羧酸甲酯 (762 mg, 2.654 mmol, 39%)。

步骤 2: 4-[4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼烷-2-基) 吡唑-1-基] 环己烷-1-羧酸甲酯

将 4-(4-溴-1H-吡唑-1-基) 环己烷-1-羧酸甲酯 (750 mg, 2.542 mmol) 溶解于 10 mL 1,4-二氧六环溶液中, 加入 4, 4, 5, 5-四甲基-2-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼烷-2-基)-1, 3, 2-二氧杂硼烷 (1 g, 3.813 mmol)、醋酸钾 (624 mg, 6.335 mmol) 和二氯[1,1'-二(二苯基膦)二茂铁]钯 (186.01 mg, 0.254 mmol)。氮气保护下, 升至 100°C 反应搅拌 15 h。冷却至室温加入 20 mL 水, 用二氯甲烷 (15 mL×3) 萃取, 合并有机相后用饱和氯化钠溶液 (40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法 (石油醚: 乙酸乙酯=4: 1) 纯化得到 4-[4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼烷-2-基) 吡唑-1-基] 环己烷-1-羧酸甲酯 (350 mg, 1.047 mmol, 41.19%)。

步骤 3: 4-(4-(4-(2-甲基氨基甲酰基) 苯基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-2-基) 氨基)-2, 3-二氢苯并呋喃-4-基)-1H-吡唑-1-基) 环己烷-1-羧酸甲酯 (36)

将 4-[4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼烷-2-基) 吡唑-1-基] 环己烷-1-羧酸甲酯 (55.23 mg, 0.165 mmol) 溶解于 6 mL 1,4-二氧六环溶液中, 加入 2-(2-(4-溴-2, 3-二氢苯并呋喃-7-基) 氨基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (70 mg, 0.138 mmol)、无水碳酸钠 (36.49 mg, 0.344 mmol)、二氯[1,1'-二(二苯基膦)二茂铁]钯 (10.08 mg, 0.014 mmol) 和 1.5 mL 去离子水。氮气保护下, 升至 90°C 反应搅拌 15 h。冷却至室温加入 10 mL 水, 用二氯甲烷 (6 mL×3) 萃取, 合并有机相后用饱和氯化钠溶液 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 纯化得到化合物 36 (43 mg, 0.068 mmol, 49.12%)。

MS m/z (ESI): 635.65 [M+H]⁺.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.4-11.6 (m, 1H), 9.0-9.2 (m, 1H), 8.6-8.8 (m, 1H), 8.3-8.4 (m, 1H), 8.1-8.2 (m, 1H), 7.8-7.9 (m, 1H), 7.6-7.7 (m, 1H), 7.1-7.3 (m, 2H), 6.9-7.1 (m, 2H), 4.53 (br t, 2H, *J*=8.7 Hz), 4.1-4.3 (m, 1H), 3.4-3.4 (m, 2H), 2.7-2.8 (m, 3H), 2.6-2.7 (m, 1H), 1.8-2.2 (m, 7H), 1.6-1.8 (m, 2H), 1.2-1.3 (m, 1H).

步骤 4: 4-(4-(4-(2-甲基氨基甲酰基) 苯基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-2-基) 氨基)-2, 3-二氢苯并呋喃-4-基)-1H-吡唑-1-基) 环己烷-1-羧酸 (37)

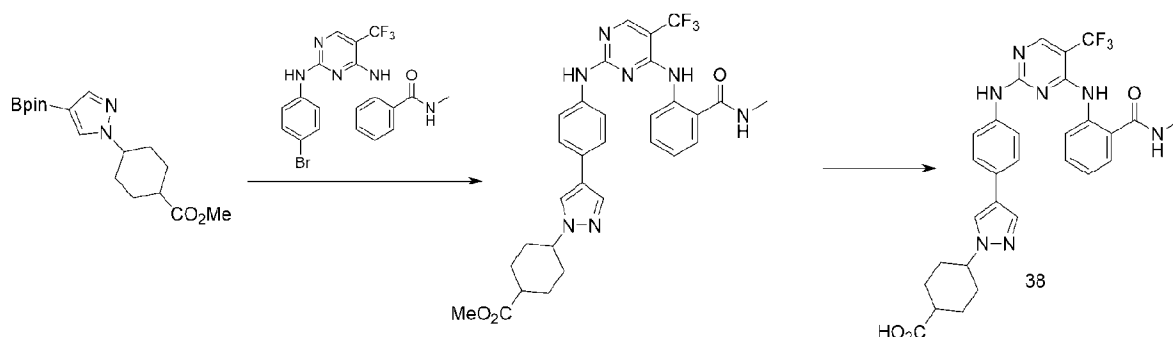
将化合物 36 (25 mg, 0.039 mmol) 溶解于 3 mL 四氢呋喃溶液中, 将氢氧化锂 (8.25 mg, 0.197 mmol) 溶于 3 mL 去离子水中, 再滴加进反应体系里。室温下反应搅拌 15 h。加入 8 mL 水, 用二氯甲烷 (6 mL×3) 萃取, 合并有机相后用饱和氯化钠溶液 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 纯化得到化合物 37 (12.7 mg, 0.020 mmol, 50.14%)。

MS m/z (ESI): 622.23 [M+H]⁺.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.4-11.6 (m, 1H), 9.0-9.2 (m, 1H), 8.6-8.8 (m, 1H), 8.3-8.4 (m, 1H), 8.1-8.2 (m, 1H), 7.8-7.9 (m, 1H), 7.6-7.7 (m, 1H), 7.1-7.3 (m, 2H), 6.9-7.1 (m, 2H), 4.53 (br t, 2H, *J*=8.7 Hz), 4.1-4.3 (m, 1H), 3.4-3.4 (m, 2H), 2.7-2.8 (m, 3H), 2.6-2.7 (m, 1H), 1.8-2.2 (m, 7H), 1.6-1.8 (m, 2H), 1.2-1.3 (m, 1H).

实施例 38

4-(4-(4-(2-甲基氨基甲酰基) 苯基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-2-基) 氨基)-2, 3-二氢苯并呋喃-4-基)-1H-吡唑-1-基) 环己烷-1-羧酸甲酯的合成 (化合物 38)



步骤 1: 4-(4-(4-(2-甲基氨基甲酰基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基氨基)苯基)-1H-吡唑-1-基)环己烷-1-羧酸甲酯

将 4-[4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼烷-2-基)吡唑-1-基]环己烷-1-羧酸甲酯(60.21mg, 0.180 mmol) 溶解于 6 mL 1,4-二氧六环溶液中, 加入 2-(2-(4-溴苯基)氨基)-5-三氟甲基嘧啶-4-氨基)-N-甲基苯甲酰胺(70 mg, 0.138 mmol)、无水碳酸钠(39.78 mg, 0.375 mmol)、二氯[1,1'-二(二苯基膦)二茂铁]钯(10.99 mg, 0.015 mmol)和去离子水 1.5 mL。氮气保护下, 升至 90°C 反应搅拌 15 h。冷却至室温加入 10 mL 水, 用二氯甲烷(6mL×3)萃取, 合并有机相后用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法(石油醚: 乙酸乙酯=1: 1)纯化得到 4-(4-(4-(2-甲基氨基甲酰基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基氨基)苯基)-1H-吡唑-1-基)环己烷-1-羧酸甲酯(60 mg, 0.101 mmol, 67.32%)。

MS m/z (ESI): 594.24 [M+H]⁺.

步骤 2: 4-(4-(4-(2-甲基氨基甲酰基)苯基氨基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基氨基)苯基)-1H-吡唑-1-基)环己烷-1-羧酸

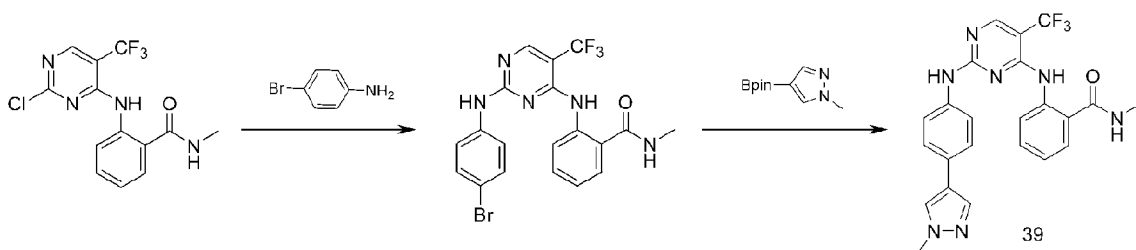
将 4-(4-(4-(2-甲基氨基甲酰基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基氨基)苯基)-1H-吡唑-1-基)环己烷-1-羧酸甲酯(40 mg, 0.039 mmol) 溶解于 3 mL 四氢呋喃溶液中, 将氢氧化锂(14.14 mg, 0.337 mmol)溶于 3 mL 去离子水中, 再滴加进反应体系里。室温下反应搅拌 15 h。加入 8 mL 水, 用二氯甲烷(6mL×3)萃取, 合并有机相后用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法(石油醚: 乙酸乙酯=1: 1)纯化得到化合物 38(12.7 mg, 0.019 mmol, 28.19%)。

MS m/z (ESI): 580.22 [M+H]⁺.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.3-11.5 (m, 1H), 9.7-9.9 (m, 1H), 8.7-8.8 (m, 1H), 8.4-8.5 (m, 1H), 8.1-8.2 (m, 1H), 7.8-7.8 (m, 1H), 7.7-7.7 (m, 1H), 7.6-7.7 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 3H), 7.18 (t, 1H, J=7.8 Hz), 4.1-4.2 (m, 1H), 2.8-2.8 (m, 3H), 2.6-2.6 (m, 1H), 1.9-2.1 (m, 7H), 1.6-1.7 (m, 2H), 1.1-1.4 (m, 1H).

实施例 39

N-甲基-2-[(2-[(4-(1-甲基吡唑-4-基)苯基]氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-氨基]苯甲酰胺)的合成(化合物 39)



步骤 1: 2-[(2-[(4-溴苯基)氨基]-5-三氟甲基嘧啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺

将 2-[2-氯-5-三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基)-N-甲基苯甲酰胺(600 g, 1.814 mmol) 溶解于 20 mL 1-正丁醇溶液中, 加入 4-溴苯胺(312.1 mg, 1.814 mmol)和盐酸-二氧六环(200 μL, 0.544 mmol), 升温至 100°C 反应搅拌 15 h。冷却至室温后, 将反应体系里的溶剂真空浓缩, 在加入 10 mL 乙酸乙酯溶液, 此时有大量固体析出, 过滤并用乙酸乙酯清洗滤饼, 将滤饼在真空中干燥得到 2-[(2-[(4-溴苯基)氨基]-5-三氟甲基嘧啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺(520 mg, 1.115 mmol, 61.47%)。

步骤 2: N-甲基-2-[(2-[(4-(1-甲基吡唑-4-基)苯基]氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-氨基]苯甲酰胺

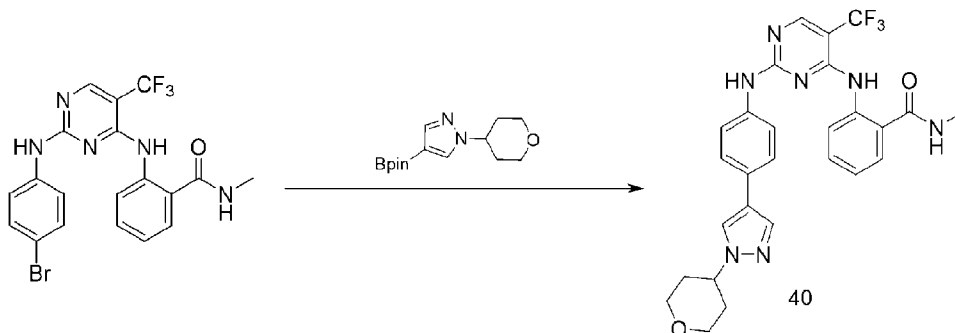
将 2-[(2-[(4-溴苯基)氨基]-5-三氟甲基嘧啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺(60 mg, 0.129 mmol) 溶解于 5 mL 1,4-二氧六环溶液中, 加入 1-甲基-4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼烷-2-基)吡唑(32.13 mg, 0.154 mmol)、无水碳酸钠(34.1 mg, 0.322 mmol)、二氯[1,1'-二(二苯基膦)二茂铁]钯(9.42 mg, 0.013 mmol)和 1.2 mL 去离子水。氮气保护下, 升至 90°C 反应搅拌 15 h。冷却至室温加入 10 mL 水, 用二氯甲烷(6mL×3)萃取, 合并有机相后用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法(石油醚: 乙酸乙酯=1: 1)纯化得到化合物 39(30 mg, 0.062 mmol, 48.40%)。

MS m/z (ESI): 468.17 [M+H]⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.2-11.5 (m, 1H), 9.8-9.9 (m, 1H), 8.7-8.8 (m, 1H), 8.4-8.6 (m, 2H), 8.0-8.1 (m, 1H), 7.8-7.8 (m, 1H), 7.7-7.7 (m, 1H), 7.63 (br d, 2H, J=6.0 Hz), 7.50 (br s, 1H), 7.45 (br d, 2H, J=8.0 Hz), 7.1-7.2 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 3H), 2.79 (br d, 3H, J=4.1 Hz).

实施例 40

N-甲基-2-([2-([4-[1-(3, 4, 5, 6-四氢-2H-吡喃-4-基)吡唑-4-基]苯基]氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基)苯甲酰胺的合成 (化合物 40)



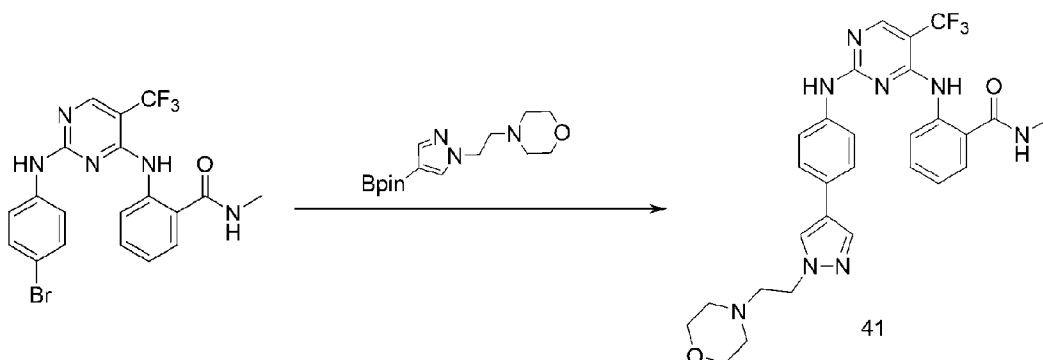
将 2-([2-([4-[1-(3, 4, 5, 6-四氢-2H-吡喃-4-基)吡唑-4-基]苯基]氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (60 mg, 0.129 mmol) 溶解于 5 mL 1,4-二氧六环溶液中, 加入 1-([4-[1-(3, 4, 5, 6-四氢-2H-吡喃-4-基)吡唑-4-基]苯基]氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (32.13 mg, 0.155 mmol)、无水碳酸钠 (34.1 mg, 0.322 mmol)、二氯[1,1'-二(二苯基膦)二茂铁]钾 (9.42 mg, 0.013 mmol) 和 1.2 mL 去离子水。氮气保护下, 升至 90°C 反应搅拌 15 h。冷却至室温加入 10 mL 水, 用二氯甲烷 (6mL×3) 萃取, 合并有机相后用饱和氯化钠溶液 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 纯化得到化合物 40 (20.5 mg, 0.037 mmol, 28.83%)。

MS m/z (ESI): 538.21 [M+H]⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.3-11.4 (m, 1H), 9.8-9.9 (m, 1H), 8.7-8.8 (m, 1H), 8.4-8.6 (m, 2H), 8.2-8.2 (m, 1H), 7.8-7.9 (m, 1H), 7.7-7.8 (m, 1H), 7.6-7.7 (m, 2H), 7.5-7.5 (m, 1H), 7.48 (br d, 2H, J=8.6 Hz), 7.2-7.2 (m, 1H), 4.40 (qd, 1H, J=5.2, 10.5 Hz), 3.9-4.0 (m, 2H), 3.48 (dt, 2H, J=3.5, 11.1 Hz), 2.79 (d, 3H, J=4.5 Hz), 1.93 (br d, 4H, J=4.4 Hz).

实施例 41

N-甲基-2-([2-([4-[1-[2-(1, 4-噁嗪-4-基)乙基]吡唑-3-基]苯基]氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基)苯甲酰胺的合成 (化合物 41)



将 2-([2-([4-[1-[2-(1, 4-噁嗪-4-基)乙基]吡唑-3-基]苯基]氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (50 mg, 0.107 mmol) 溶解于 4 mL 1,4-二氧六环溶液中, 加入 4-[2-[4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼烷-2-基)吡唑-1-基]乙基]-1, 4-噁嗪 (33.60 mg, 0.109 mmol)、无水碳酸钠 (28.41 mg, 0.268 mmol)、二氯[1,1'-二(二苯基膦)二茂铁]钾 (7.85 mg, 0.011 mmol) 和 1 mL 去离子水。氮气保护下, 升至 90°C 反应搅拌 15 h。冷却至室温加入 10 mL 水, 用二氯甲烷 (6mL×3) 萃取, 合并有机相后用饱和氯化钠溶液 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 纯化得到化合物 41。

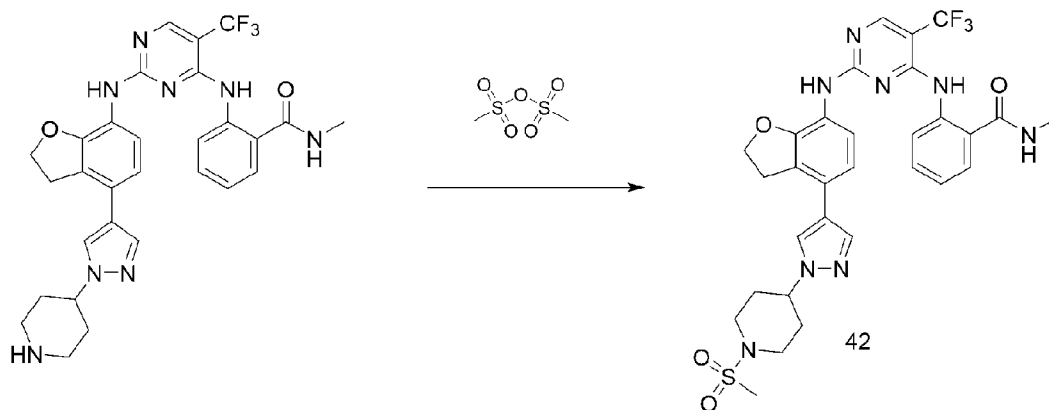
合物 41 (24.83 mg, 0.043 mmol, 40.20%)。

MS m/z (ESI): 567.24 [M+H]⁺.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.3-11.4 (m, 1H), 9.8-9.9 (m, 1H), 8.7-8.8 (m, 1H), 8.4-8.6 (m, 2H), 8.1-8.2 (m, 1H), 7.8-7.8 (m, 1H), 7.7-7.8 (m, 1H), 7.6-7.7 (m, 2H), 7.5-7.5 (m, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.1-7.2 (m, 1H), 4.2-4.3 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 4H), 2.8-2.8 (m, 3H), 2.73 (t, 2H, J=6.6 Hz), 2.42 (br s, 4H).

实施例 42

N-甲基-2-((2-((4-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基的合成(化合物 42)



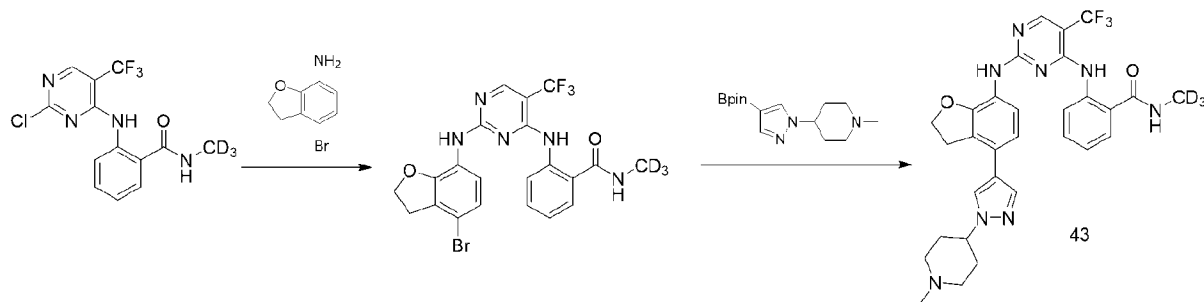
将 N-甲基-2-((2-((4-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基 (50 mg, 0.09 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL), 加入甲基磺酰基 (17.4 mg, 0.1 mmol)、EDCI (33 mg, 0.17 mmol)、HOBT (23 mg, 0.17 mmol) 和 DIEA (33 mg, 0.26 mmol), 室温搅拌反应 12 小时。反应结束, 加入水和二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析得到化合物 42 (6 mg, 产率: 10%)。

MS m/z (ESI): 657.2 [M+H]⁺

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 11.50 (s, 1H), 9.12 (br s, 1H), 8.70 (br d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.35 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.66 (br d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.12 (m, 2H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 4.54 (br t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 3.69 (br d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.01 - 2.89 (m, 6H), 2.77 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.21 - 2.14 (m, 2H), 2.12 - 1.93 (m, 3H).

实施例 43

2-([2-({4-[1-(1-甲基六氢吡啶-4-基)吡唑-4-基]-2, 3-二氢-1-苯并呋喃-7-基}氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基)-N-(三氟甲基)苯甲酰胺的合成(化合物 43)



步骤 1: 2-([2-({4-溴-2, 3-二氢-1-苯并呋喃-7-基}氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基)-N-(三氟甲基)苯甲酰胺

向 2-([2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基)-N-(三氟甲基)苯甲酰胺 (140 mg, 0.420 mmol) 和 4-溴-2, 3-二氢-1-苯并呋喃-7-胺 (89.80 mg, 0.420 mmol) 的二氧六环 (3mL) 溶液中加入盐酸-二氧六环 (4 M, 0.210mL)。LCMS 检测有产物生成。将混合物浓缩以得到残留物。将残留物在乙酸乙酯 (1 mL) 打浆得到黄色固体 2-([2-({4-溴-2, 3-二氢-1-苯并呋喃-7-基}氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基)-N-(三氟甲基)苯甲酰胺 (160 mg, 粗品)。

MS m/z (ESI): 511.0[M+H]⁺.

步骤 2: 2-([2-(4-[1-(1-甲基六氢吡啶-4-基)吡啶-4-基]-2, 3-二氢-1-苯并呋喃-7-基)氨基]-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-(三氟甲基)苯甲酰胺

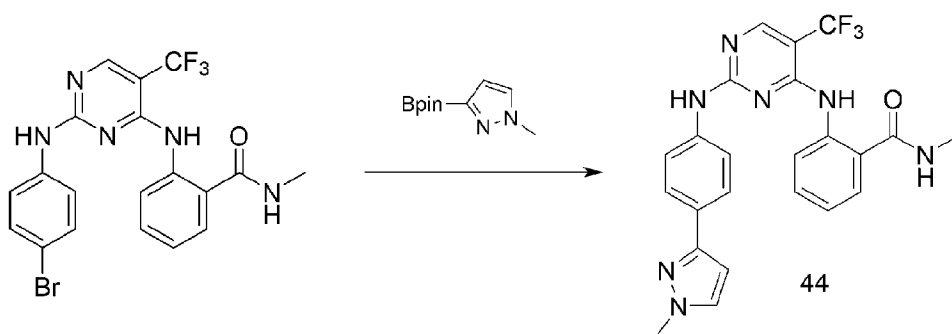
向 2-([2-(4-溴-2, 3-二氢-1-苯并呋喃-7-基)氨基]-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-(三氟甲基)苯甲酰胺 (70 mg, 0.137 mmol) 和 1-甲基-4-[4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-1-基]六氢吡啶 (39.87 mg, 0.137 mmol) 在二氧六环 (1mL) 和水 (0.3mL) 中的溶液中加入碳酸钠 (29.02 mg, 0.274 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (10.02mg, 0.014mmol)。将混合物在氮气保护下在 100°C 搅拌 2 小时。LCMS 检测有产物生成。将混合物用水 (60mL) 稀释并用乙酸乙酯 (60mL*2) 萃取, 合并有机相后用饱和氯化钠溶液 (60 mL) 洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液将合并的有机层干燥并浓缩, 得到残余物。残余物经制备高效液相色谱纯化, 得到化合物 43 (22.51 mg, 0.038 mmol, 产率: 27.48%)。

MS m/z (ESI): 596.3[M+H]⁺.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.55 (s, 1H), 9.62 (br d, 1H, J=1.5 Hz), 9.16 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.68 (br d, 1H, J=7.8 Hz), 7.24 (s, 1H), 7.0-7.1 (m, 3H), 4.5-4.6 (m, 2H), 4.51 (br s, 1H), 3.60 (br d, 2H, J=12.1 Hz), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.1-3.2 (m, 2H), 2.85 (br d, 3H, J=4.4 Hz), 2.4-2.3 (m, 2H), 2.3-2.2 (m, 2H).

实施例 44

N-甲基-2-([2-(4-[1-(1-甲基吡啶-3-基)苯基]氨基]-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯甲酰胺的合成 (化合物 44)



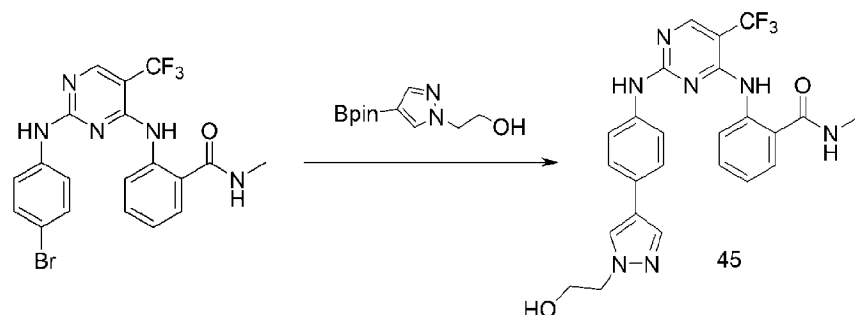
将 2-([2-(4-溴苯基)氨基]-5-三氟甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (50 mg, 0.107 mmol) 溶解于 4 mL 1,4-二氧六环溶液中, 加入 1-甲基-3-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶 (26.78 mg, 0.129 mmol)、无水碳酸钠 (28.41 mg, 0.268 mmol)、二氯[1,1'-二(二苯基膦)二茂铁]钯 (7.85 mg, 0.011 mmol) 和 1 mL 去离子水。氮气保护下, 升至 90°C 反应搅拌 15 h。冷却至室温加入 10 mL 水, 用二氯甲烷 (6mL*3) 萃取, 合并有机相后用饱和氯化钠溶液 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 纯化得到化合物 44 (23.8 mg, 0.050 mmol, 46.25%)。

MS m/z (ESI): 468.17 [M+H]⁺.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.3-11.4 (m, 1H), 9.8-10.0 (m, 1H), 8.7-8.8 (m, 1H), 8.4-8.6 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 6H), 7.4-7.6 (m, 1H), 7.2-7.2 (m, 1H), 6.6-6.7 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.79 (br d, 3H, J=4.1 Hz).

实施例 45

2-([2-(4-[1-(2-羟乙基)吡啶-3-基]苯基)氨基]-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺的合成 (化合物 45)



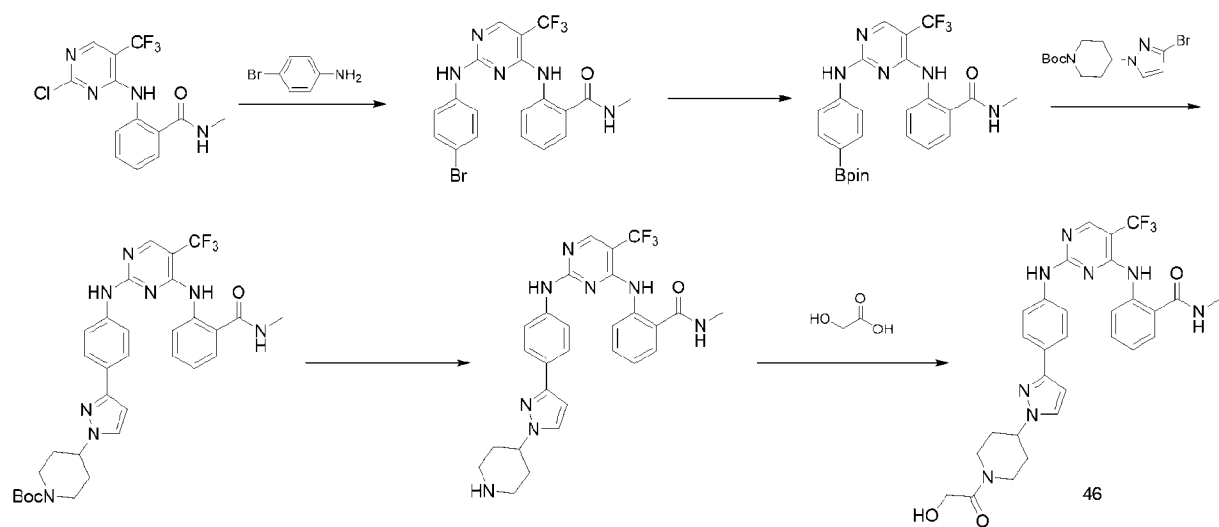
将 2-(2-[(4-溴苯基)氨基]-5-三氟甲基嘧啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (50 mg, 0.107 mmol) 溶解于 4 mL 1,4-二氧六环溶液中, 加入 1-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)-1H-4-吡唑硼酸频哪醇酯 (30.64 mg, 0.129 mmol)、无水碳酸钠 (28.41 mg, 0.268 mmol)、二氯[1,1'-二(二苯基膦)二茂铁]钯 (7.85 mg, 0.011 mmol) 和 1 mL 去离子水。氮气保护下, 升至 90°C 反应搅拌 15 h。冷却至室温加入 10 mL 水, 用二氯甲烷 (6 mL×3) 萃取, 合并有机相后用饱和氯化钠溶液 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 纯化得到化合物 45 (20.8 mg, 0.041 mmol, 38.68%)。

MS m/z (ESI): 498.18 [M+H]⁺.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.3-11.4 (m, 1H), 9.8-9.9 (m, 1H), 8.73 (br s, 1H), 8.4-8.6 (m, 2H), 8.1-8.1 (m, 1H), 7.8-7.9 (m, 1H), 7.7-7.8 (m, 1H), 7.6-7.7 (m, 2H), 7.5-7.6 (m, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.2-7.2 (m, 1H), 4.9-5.0 (m, 1H), 4.1-4.2 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 2H), 2.79 (d, 3H, J=4.5 Hz).

实施例 46

2-(2-(4-(1-(1-(2-羟基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)氨基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺的合成(化合物 46)



步骤1: 2-(2-[4-溴苯基]氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺

向 2-{[2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基}-N-甲基苯甲酰胺 (1 g, 3.024 mmol) 和 4-溴苯胺 (1.04 g, 3.024 mmol) 在正丁醇 (15 mL) 中的溶液中加入盐酸-二氧六环 (4 M, 0.227 mL)。将混合物在 100°C 下搅拌 12 小时。LCMS 检测有产物生成。将混合物浓缩以得到残留物。将残留物在乙酸乙酯 (15 mL) 打浆得到黄色固体 2-{2-[4-溴苯基]氨基}-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基氨基}-N-甲基苯甲酰胺 (400 mg, 粗品)。

步骤2: N-甲基-2-[(2-{[4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼烷-2-基) 苯基]氨基}-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基]苯甲酰胺

在氮气保护下，向 2-（{2-[（4-溴苯基）氨基]-5-（三氟甲基）嘧啶-4-基}氨基）-N-甲基苯甲酰胺（400 mg, 0.858mmol）和 4, 4, 5, 5-四甲基-2-（4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼烷-2-基）-1, 3, 2-二氧杂硼烷（326.78mg, 1.287mmol）在二氧六环（5 mL）中的溶液中加入醋酸钾（210.48mg,

2.145mmol) 和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钡 (62.77mg, 0.086mmol) 在下。将混合物在氮气保护下在 100°C 搅拌 12 小时。LCMS 检测有产物生成。将混合物用水 (100mL) 稀释并用乙酸乙酯 (100mL*2) 萃取, 合并有机相后用饱和氯化钠溶液 (60 mL) 洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液将合并的有机层干燥并浓缩, 得到残余物。残余物经柱层析 (二氧化硅, 石油醚: 乙酸乙酯 =99: 1-2: 1) 纯化, 得到白色固体 N-甲基-2-[(2-{[4- (4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼烷-2-基) 苯基]氨基}-5- (三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基]苯甲酰胺 (360 mg, 0.701mmol, 产率: 81.75%)。

步骤 3: 2-甲基丙-2-基 4-[3- (4-{[4- (2-[(甲基氨基) 羰基]苯基)氨基]-5- (三氟甲基) 嘧啶-2-基]氨基}苯基) 吡啶-1-基]六氢吡啶-1-羧酸酯

向 N-甲基-2-[(4- (4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼烷-2-基) 苯基]氨基}-5- (三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基]苯甲酰胺 (260mg, 0.506mmol) 和 2-甲基丙-2-基 4- (3-溴吡啶-1-基) 六氢吡啶-1-羧酸酯 (167.26mg, 0.506mmol) 在水 (1mL) 和二氧六环 (3 mL) 中的溶液中加入碳酸钠 (161.05mg, 1.519mmol) 和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钡 (37.06mg, 0.051mmol)。在氮气保护下, 将混合物在下在 100°C 搅拌 2 小时。LCMS 检测有产物生成。将混合物用水 (100mL) 稀释并用乙酸乙酯 (60mL*2) 萃取, 合并有机相后用饱和氯化钠溶液 (60 mL) 洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液将合并的有机层干燥并浓缩, 得到残余物。残余物经柱层析 (二氧化硅, 石油醚: 乙酸乙酯 =99: 1-1: 1) 纯化, 得到黄色固体 2-甲基丙-2-基 4-[3- (4-{[4- (2-[(甲基氨基) 羰基]苯基)氨基]-5- (三氟甲基) 嘧啶-2-基]氨基}苯基) 吡啶-1-基]六氢吡啶-1-羧酸酯 (150 mg, 0.236 mmol, 产率: 46.51%)。

步骤 4: 2-{[2- (4-溴苯基) -5-三氟甲基嘧啶-4-基]氨基}-N- (三氟甲基) 苯甲酰胺

向 2-甲基丙-2-基 4-[3- (4-{[4- (2-[(甲基氨基) 羰基]苯基)氨基]-5- (三氟甲基) 嘧啶-2-基]氨基}苯基) 吡啶-1-基]六氢吡啶-1-羧酸乙腈 (150 mg, 0.236 mmol) 的乙腈 (2 mL) 溶液中加入盐酸/二氧六环 (2 mL)。将混合物在 25°C 下搅拌 12 小时。LCMS 检测到有产物生成。将混合物浓缩得到化合物 2-{[2- (4-[1- (六氢吡啶-4-基) 吡啶-3-基]苯基)氨基]-5- (三氟甲基) 嘧啶-4-基]氨基}-N-甲基苯甲酰胺 (140 mg, 粗品)

步骤 5: 2-{[2- (4-溴苯基) -5-三氟甲基嘧啶-4-基]氨基}-N- (三氟甲基) 苯甲酰胺

向 2-{[2- (4-[1- (六氢吡啶-4-基) 吡啶-4-基]苯基)氨基]-5- (三氟甲基) 嘧啶-4-基]氨基}-N-甲基苯甲酰胺 (120mg, 0.224mmol) 和羟基乙酸 (20.41mg, 0.268mmol) 在 N,N-二甲基乙酰胺 (3 mL) 中的溶液中加入 1-羟基苯并三唑 (60.44mg, 0.447mmol), N,N-二异丙基乙胺 (0.078, 0.447mmol) 和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺 (214.37mg, 1.118mmol)。将混合物在 25°C 下搅拌 12 小时。LCMS 检测到有产物生成。将混合物反向制备色谱法纯化得到化合物 46 (25.52 mg, 0.043 mmol, 产率: 19.15%)

MS m/z (ESI): 595.2[M+H]⁺.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.5-11.1 (m, 1H), 9.90 (br s, 1H), 8.75 (br d, 1H, J=4.5 Hz), 8.46 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, J=2.3 Hz), 7.7-7.7 (m, 1H), 7.7-7.6 (m, 4H), 7.50 (br t, 1H, J=7.5 Hz), 7.19 (t, 1H, J=7.6 Hz), 6.66 (d, 1H, J=2.3 Hz), 4.56 (t, 1H, J=5.5 Hz), 4.4-4.5 (m, 2H), 4.14 (dd, 2H, J=5.6, 8.4 Hz), 3.9-3.8 (m, 1H), 3.15 (br t, 1H, J=12.3 Hz), 2.79 (d, 3H, J=4.5 Hz), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 2H).

化合物生物学评价

试验例 1: 本申请化合物体外酶学抑制活性

1.试剂、耗材、仪器参见表 1。

表 1

试剂	供应商
HEPES	Life Technologies
BRIJ 35 detergent (10%)	Merck
MgCl ₂	Sigma
HTRF KinEASE-TK kit	Cisbio
FAK	Signalchem

ATP	Promega
DTT (DL-Dithiothreitol)	Invitrogen
DMSO	Sigma
Defactinib	MCE
耗材	供应商
384-Well Polypropylene microplate, Clear, Flatt Bottom, Bar Code	Labcyte
384-well plate, white, low volume, round-bottom	Greiner
仪器	供应商
Envision 2104 multi-label Reader	PerkinElmer
Centrifuge	Eppendorf
Plate shaker	Thermo
Echo	Labcyte

2.实验步骤

- 1) 使用 Echo 550 将化合物稀释液转移到测定板中(784075, Greiner) ;
- 2) 密封检测板, 1000g 离心 1min;
- 3) 用 1x 激酶缓冲液制备 2X FAK;
- 4) 在 384 孔分析板(784075, Greiner)中, 每孔加入 5μL 2X FAK;
- 5) 1000g 离心 30s, 室温孵育 10min;
- 6) 在 1X 激酶缓冲液中制备 2x TK-substrate-biotin 和 ATP 的混合物;
- 7) 每孔加入 5μL TK-substrate-biotin 和 ATP 的混合物开始反应;
- 8) 1000g 离心 30s, 密封检测板, 室温孵育 60min;
- 9) 用 HTRF 检测缓冲液制备 4X Sa-XL 665;
- 10) 每孔加入 5μL Sa-XL 665 和 5μL TK-antibody-Cryptate;
- 11) 1000g 离心板 30s, RT 1h;
- 12) 在 Envision 2104 plate reader 上读取 615 nm (Cryptate)和 665 nm (XL665)的荧光信号。

3.数据分析

- 1)对于每个筛选板, 计算 DMSO 组(作为空白对照组, 缩写为 VC)和 100 nM Defactinib 组(作为阳参组, 缩写为 PC)的平均数据和标准偏差(SD);
- 2)化合物的抑制百分率
$$\% \text{ inhibition} = 100 - (\text{Signal}_{\text{cmpd}} - \text{Signal}_{\text{Ave_PC}}) / (\text{Signal}_{\text{Ave_VC}} - \text{Signal}_{\text{Ave_PC}}) \times 100;$$
- 3)采用 XLfit 5.3.1 的非线性回归方程计算 IC50, 公式如下:
$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope})}),$$

X: Log(化合物浓度),
Y: 抑制率(% inh),
Top and Bottom: 和 Y 的单位一致,
logIC50: 和 X 的单位一致,
HillSlope: 坡度系数或坡度。

4.实验结果

具体化合物的 FAK 激酶活性 IC₅₀ 活性数据见表 2。

表 2

化合物编号	IC ₅₀ (nM)	化合物编号	IC ₅₀ (nM)
Defactinib	1.57	23	0.76
IN10018	0.66	24	0.84

01	1.24	25	0.86
02	1.06	26	0.64
03	0.84	27	1.31
04	0.99	28	0.94
05	0.82	29	0.68
06	0.77	30	0.82
08	0.74	31	1.07
09	0.73	32	0.70
10	1.00	33	0.74
11	0.95	34	0.61
12	1.02	35	0.61
13	0.90	36	1.28
14	0.73	37	0.59
15	0.93	38	0.71
16	0.84	39	0.59
17	0.91	40	0.72
18	0.68	41	0.71
19	0.78	42	0.74
20	0.82	43	0.88
21	1.23	44	0.70
22	0.81	45	0.70

试验例 2：化合物体外弥漫性胃癌（DGC）小鼠类器官 MDO-MCR 模型中的药效学评价

实验步骤：

1.细胞铺板

a. MDO-MCR 长到 70%-80%，吸除培养基上清，用 PBS 润洗 2 次吸除；每孔加入 1mL Tryple，左右上下摇晃均匀，放入培养箱中消化 5min；将细胞吹散成单个或两三个细胞团，加入含 2%FBS 的 PBS 终止消化，移至 15mL 离心管中，加冷的 PBS 到 10mL,放入离心机中 1000 rpm 离心 5min.吸除上清，加入 1mLPBS 重悬，计数；

b.用基质胶将细胞重悬成每毫升 1.6×10^6 细胞悬液，按 6 孔板每孔 6 滴，每滴 25 μ L 加入细胞，将 6 孔板倒置放置培养箱 30min 待基质胶固化，每孔加入 2mL 培养基，放入细胞培养箱中过夜培养。

2.细胞给药

a.提前拿出小分子药物母液解冻，并涡旋混合均匀；b. 拿出种好细胞的培养板，吸 2 μ L 1mM 的母液（稀释 1000 倍）轻轻的沿孔壁加入，加入后立刻轻晃混匀；每个小分子每孔的给药浓度为 1 μ M；c. 所有的孔都加完后，轻晃混匀，记录好时间，放回细胞培养箱中，48h 后收样。

3.提取蛋白

a. 去上清培养基，用 PBS 清洗 2 次，加入 1mL 胶去除液，放冰上摇晃至基质胶裂解约 1h，收集至离心管离心，再加 PBS 离心洗涤一次；

b.在沉淀中加入用含磷酸酶抑制剂和蛋白酶抑制剂的 RIPA 裂解液裂解细胞，冰上超声 10s 后，12000rpm 离心 10min，取上清，测定蛋白浓度并调整蛋白浓度，加入 4 $\times$ loading buffer，煮蛋白。

4.WB 检测

进行 SDS-PAGE 电泳：80v,30min,120v,60min；转膜：80v,60min；封闭：5%脱脂牛奶 1H，一抗：P-FAKY397（1：1000,CST），non-p-YAP（1：2000, Abcam），p-YAP（1：1000, CST），actin（1：10000, CST），用 5%BSA·TBST 配，4℃过夜孵育；二抗（Goat-anti-mouse-IgG 和 Goat-anti-rabbit-IgG，1:3000, Proteintech）：用 5%脱脂牛奶配·TBST，室温孵育 1h。使用 Thermo 显影液。

结果如图 1、图 2、图 3、图 4 和图 5 所示，表明本申请化合物在类器官 MDO-MCR 模型中，可以抑制 FAK 的磷酸化（抑制 FAK 激酶活性，减少磷酸化的 p-FAK 397），同时抑制激活的 YAP（抑制 YAP 活性，减少非磷酸化的 non-p-YAP，即增加 p-YAP S127）。

因此，本申请化合物可以通过抑制 FAK 激酶和/或抑制激活的 YAP，以达到治疗疾病（尤其是癌症）的目的。

试验例 3：化合物体外在人弥漫性胃癌肿瘤细胞系 SNU-668 或 MDO_MCR 类器官模型中的药效学评价（细胞增殖抑制检测）

1. 实验步骤
- 1)细胞铺板
- a. SNU-668 细胞（货号 00668, KCLB）鼠类器官 MDO-MCR 长到 70%-80%，吸除培养基上清，用 PBS 润洗一次吸除；
- b. SNU-668 细胞：10cm 皿中加入 1mL 0.25%胰酶，左右上下摇晃均匀，放入培养箱中消化 2-3min；拿出培养皿，加入 2-3mL 完全培养基终止消化，移至 15mL 离心管中，放入离心机中 1000 rpm 离心 5min；吸除上清，加入 1mL 完全培养基重悬，计数；拿出 96 孔板，每孔铺 1000 个细胞，放入细胞培养箱中过夜培养；
- c. MDO-MCR：6 孔板每孔加入 1mL type1，左右上下摇晃均匀，放入培养箱中消化 5min；显微镜下观察，吹散成单个或两三个细胞团，加入含 2%FBS 的 PBS 终止消化，移至 15mL 离心管中，加冷的 PBS 到 10mL,放入离心机中 1000 rpm 离心 5min；吸除上清，加入 1mL PBS 重悬，计数；用基质胶将细胞重悬成浓度每毫升 2×10^5 细胞悬液，按 96 孔板每孔 5μL 细胞悬液点在孔中央，放入细胞培养箱中倒扣 15min 待基质胶固化，加入 100μL 培养基放培养箱过夜培养。
- 2)细胞给药
- a. 提前拿出待测试药物溶化，涡旋均匀；
- b. 每个小分子依据 10mM 母液，用培养基分别将每种化合物按 1:3 稀释成 9 个浓度梯度；
- c. 拿出种好细胞的培养板，吸出培养基，用排枪沿孔壁缓慢加入 100μL 新鲜培养基，标记好每孔的编号，分别将对应的小分子及浓度，用排枪吸 100μL 含药物培养基轻轻的沿孔壁加入孔中；
- d. 所有的孔都加完后，轻轻摇晃培养板，使药物扩散均匀，记录好时间，放回细胞培养箱中。
- 3)CELL TITER-GLO 检测
- 给药 4 天后，弃培养基，将培养基和 cell titer-glo 检测液 1:1 混合，每孔加入 100μL，室温震荡孵育 10min，酶标仪检测。

2. 实验结论

实验结果（详见表 3）表明本申请部分化合物可以抑制人弥漫性胃癌肿瘤细胞系模型的细胞生长，抑制活性优于临床阶段的 FAK 抑制剂 Defactinib 和 IN10018。

表 3

化合物编号	SNU668 细胞增殖 IC ₅₀ (μM)	MDO_MCR 细胞增殖 IC ₅₀ (μM)	化合物编号	SNU668 细胞增殖 IC ₅₀ (μM)	MDO_MCR 细胞增殖 IC ₅₀ (μM)
Defactinib	2.173		23	0.01	0.01
IN10018	8.40		24	0.14	0.0003
01	0.04	0.03	25	0.20	0.0011
02	0.02	0.01	26	0.08	0.02
03	0.04	0.02	27	0.06	0.0031
04	0.06	0.03	28	0.05	0.01
05	0.10	0.01	29	0.08	0.0009
06	3.80	25.61	30	0.06	0.0004
08	0.11	0.0004	31	0.03	0.0002
09	5.36	2.07	32	2.20	0.51
10	0.06	0.10	33	0.04	0.01

11	0.07	0.03	34	0.03	0.0039
12	0.04	0.01	35	0.01	0.0003
13	0.68	1.96	36	0.15	0.34
14	0.06	0.01	37	0.89	0.58
15	0.12	0.26	38	0.18	0.26
16	0.59	7.19	39	0.02	0.0022
17	0.0008	0.04	40	0.02	0.0002
18	0.10	0.11	41	0.02	0.0002
19	0.11	0.0003	42	0.01	0.02
20	0.0015	0.01	43	0.01	0.0032
21	0.01	0.07	44	0.03	0.0002
22	0.01	0.03	45	0.02	0.0008

试验例 4：化合物体内药代动力学评价

1. 试验设计

3只雄性SD大鼠分别单次灌胃给予5 mg/kg或10 mg/kg的化合物1次，给药前及给药后0.25h、0.5h、1h、2h、4h、6h、8h、24 h采血。

2. 制剂配制

5 mg/kg给药剂量溶液配制：精准称量5.5 mg化合物（按纯度折算），加入0.55mL DMSO 搅拌并超声得到澄清溶液。取以上溶液0.5mL，向其中加入1 mL Solutol，搅拌1min；加入生理盐水8.5 mL，搅拌1min，得澄清溶液，溶液浓度0.5mg/mL。

10 mg/kg给药剂量溶液配制：精准称量12 mg化合物（按纯度折算），加入0.6mL DMSO 搅拌并超声得到澄清溶液。取以上溶液0.5mL，向其中加入1 mL Solutol，搅拌1min；加入生理盐水8.5 mL，搅拌1min，得澄清溶液，溶液浓度1.0mg/mL。

3. 动物操作

将步骤2配制的制剂按照10mL/kg的剂量对大鼠进行灌胃给药。大鼠给药前过夜禁食，给药后4小时恢复供食；整个试验期间动物正常饮水。

4. 分析方法

血浆浓度使用LC-MS/MS方法进行测定。

5. 实验结果

实验结果显示本申请的化合物在大鼠体内具有良好的药物代谢动力学参数，具体结果见表4。

表 4

化合物编号	化合物 01	化合物 02	化合物 03	化合物 08	Defactinib
给药途径	灌胃	灌胃	灌胃	灌胃	灌胃
剂量（mg/kg）	10	5	5	5	5
药代动力学参数	-	-	-	-	-
T _{1/2} (h)	1.60	3.19	2.30	2.16	1.20
T _{max} (h)	3.33	4.67	2.83	2.67	4.00
C _{max} (ng/mL)	1720	360.81	266	426	99.51
AUC _{0-last} (ng/mL·h)	10094	4155.15	1479	2137	424.2
AUC _{0-inf} (ng/mL·h)	10259	4188.83	1697	2235	440.54

试验例 5：本申请化合物体外在人弥漫性胃癌肿瘤细胞系 SNU-668 模型中的药效学评价（western blot 检测 FAK 和 YAP 活性）

1. 实验步骤

1) 细胞铺板

a. SNU-668 细胞（货号 00668，KCLB）长到 80%-90%密度，吸除培养基上清，用 PBS 润洗一次吸除；

b. 10cm 皿加入 1mL 胰酶，放入培养箱中消化 3-5min；

c. 拿出培养板，加入 5mL1640 培养基（含 10%FBS）终止消化，移至 15mL 离心管中,放入离心机 1000 rpm 离心 5min；

d. 吸除上清，加入 5mL1640 培养基（含 10%FBS）,充分重悬混匀后，计数；

e. 将细胞稀释成每毫升 1.5×10^5 细胞悬液，12 孔板每孔加入 1mL 细胞悬液，放入细胞培养箱中培养 24h。

2) 细胞给药

a. 提前拿出待测试化合物母液 (1mM)，用 DMSO 溶化，并吹打数次混合均匀；

b. 拿出种好细胞的培养板，吸 1 μ L 1mM 的母液 (稀释 1000 倍) 轻轻的沿孔壁加入，加入后立刻轻晃混匀；

c. 所有的孔都加完后，轻轻摇匀，记录好时间，放回细胞培养箱中，48h 后收样。

3) 提取蛋白

a. 给药 48h 后，弃培养基，用 PBS 清洗，弃去 PBS；

b. 用含磷酸酶抑制剂和 PMSF 的 RIPA 裂解液裂解细胞，4°C 12000rpm 离心 10min，取上清，测定蛋白浓度并调整蛋白浓度，加入 4 $\times$ loading buffer，煮蛋白。

4) Western blot检测

进行 SDS-PAGE 电泳：80v,30min,120v,60min；转膜：80v,60min；封闭：5%脱脂牛奶 1h，一抗：P-FAKY397 (1: 1000,CST)，non-p-YAP (1: 2000, Abcam)，p-YAP (1: 1000, CST)，actin (1: 10000, CST)，用 5%BSA·TBST 配，4°C 过夜孵育；二抗 (Goat-anti-mouse-IgG 和 Goat-anti-rabbit-IgG, 1:3000, Proteintech)：用 5%脱脂牛奶配·TBST，室温孵育 1h。使用 Thermo 显影液。

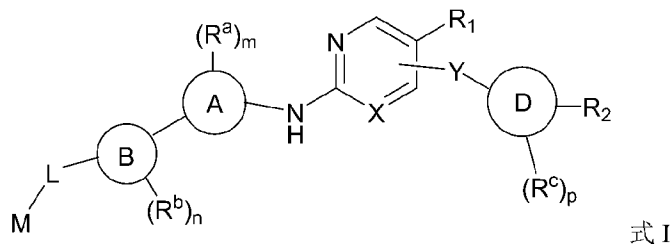
2. 实验结论

结果如图 6、图 7、图 8 和图 9 所示，表明本申请化合物在人弥漫性胃癌肿瘤细胞系 SNU668 模型中，可以抑制 FAK 的磷酸化 (抑制 FAK 激酶活性，减少磷酸化的 p-FAK 397)，同时抑制激活的 YAP (抑制 YAP 活性，减少非磷酸化的 non-p-YAP，即增加 p-YAP S127)。

尽管上面已经示出和描述了本申请的实施例，可以理解的是，上述实施例是示例性的，不能理解为对本申请的限制，本领域的普通技术人员在本申请的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。

权利要求书

1. 一种化合物，其为式 I 所示的化合物或其立体异构体、互变异构体、对映异构体、非对映异构体、消旋体、几何异构体、氮氧化合物、溶剂化物、水合物、晶型、酯、同位素标记化合物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药：



其中，X 选自 N 或者 -CH-；

Y 选自 -NH-、-CH₂-、O、S 或其组合；

环 A 选自 6-15 元芳环或者 5-15 元杂芳环；

环 B 选自 5-15 元部分不饱和碳环、5-15 元部分饱和碳杂环、6-15 元芳环或者 5-15 元杂芳环；

L 表示单键或者 C₁₋₁₀ 亚烷基；

M 选自氢、C₁₋₁₀ 烷基、3-15 元饱和或者部分不饱和的碳环基、3-15 元饱和或者部分不饱和的杂环基，可选地，M 中所涉及的烷基、饱和或者部分不饱和的碳环基、饱和或者部分不饱和的杂环基被一个或多个 R₃ 取代，R₃ 选自卤素、氰基、羟基、烷基、环烷基、杂环烷基、卤代烷基、烷氧基、-R¹-CN、-R¹-NR²R³、-R¹-(OH)_q、-R¹-COOH、-R¹-C(=O)NR²R³、-C(=O)R¹-OH、-C(=O)R¹、-C(=O)OR¹、-C(=O)CF₃、-S(=O)₂R¹、-C(=O)OR¹、-C(=O)R¹CN、-R¹-NR²-R³-(OH)_q、-R¹-NR²-R³-COOH、-R¹-NR²-R³-C(=O)NR²R³、-R¹-NR²-C(=O)R³-OH、-R¹-NR²-C(=O)R³、-R¹-NR²-S(=O)₂R³；

可选地，环 A 与环 B 之间稠合成环；

可选地，环 B 与 M 之间稠合成环；

环 D 选自 6-15 元芳环或者 5-15 元杂芳环；

R₁ 选自卤素、氰基、硝基、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 卤代烷基、C₁₋₁₀ 杂烷基、C₁₋₁₀ 卤代杂烷基、C₃₋₁₅ 饱和或部分不饱和的碳环基、C₃₋₁₅ 饱和或者部分不饱和的杂环基、6-15 元芳基、C₇₋₁₅ 芳基烷基、5-15 元杂芳基或 C₆₋₁₅ 杂芳基烷基；

R₂ 选自 -C(=O)NR⁴R⁵、-C(=O)NR⁴-OR⁵、-S(=O)₂NR⁴R⁵、-NR⁴S(=O)₂R⁵ 或者 -R⁶-C(=O)NR⁴R⁵，可选地，R⁴ 与环 D 上的碳原子或者杂原子连接形成 5-6 元环；可选地，R⁵ 与环 D 上的碳原子或者杂原子连接形成 5-6 元环；

各取代基 R^a、R^b、R^c、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 和 R⁶ 各自独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、杂烷基、烷氧基、饱和或部分不饱和的碳环基、饱和或部分不饱和的碳环基烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、饱和或部分不饱和的杂环基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳基烷基；

可选地，取代基 R^a、R^b、R^c、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 和 R⁶ 各自独立地被选自氘、羟基、氨基、氰基、卤素、烷基、环烷基、烷氧基、芳基中的一个或多个取代；

可选地，R^a、R^b、R^c、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 和 R⁶ 中，如果存在两个取代基相邻，所述两个相邻的取代基与其连接的原子一起连接形成饱和或部分不饱和的碳环基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基或杂芳基；

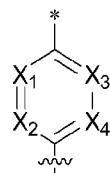
m 独立地选自 0、1、2、3 或 4；

n 独立地选自 0、1、2 或 3；

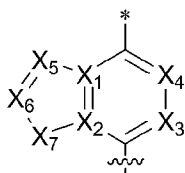
p 独立地选自 0、1、2、3 或 4；

q 独立地选自 0、1 或 2。

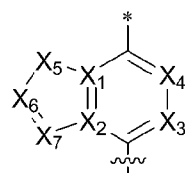
2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，环 A 选自 6-10 元芳环或者 5-10 元杂芳环；可选地，环 A 选自式 A-1 至式 A-7 所示的基团：



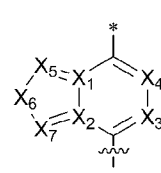
式 A-1



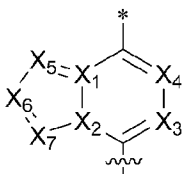
式 A-2



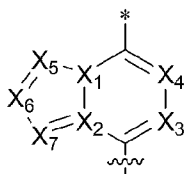
式 A-3



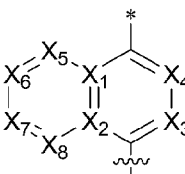
式 A-4



式 A-5



式 A-6



式 A-7

其中, X_1 至 X_8 各自独立地选自 C、N、O、S、-NH- 或者 -CH-,

“*”表示环 A 与 -NH- 键合的位置, “~”表示环 A 与环 B 键合的位置;

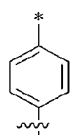
可选地, 式 A-1 至式 A-7 中, X_1 至 X_8 各自独立地选自 C 和 -CH-; 或者, X_1 和 X_2 各自独立地选自 C、-CH-、N 和 -NH-, X_3 和 X_4 均为 -CH-, X_5 、 X_6 、 X_7 和 X_8 中的至少一个选自 N、O、S 或者 -NH-;

可选地, 环 A 中的取代基 R^a 各自独立地选自氘、氨基、羟基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-12 元饱和或部分不饱和的碳环基、3-12 元饱和或部分不饱和的杂环基、6-15 元芳基或者 5-15 元杂芳基; 或者, 环 A 中的取代基 R^a 各自独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{1-6} 烷氧基; 可选地, R^a 被选自氘、羟基、氨基、氰基、卤素、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-10} 烷氧基、6-15 元芳基中的一个或多个取代;

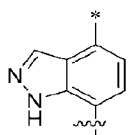
可选地, R^a 与环 A 上的碳原子一起连接形成 3-6 元环;

可选地, m 独立地选自 0、1 或 2。

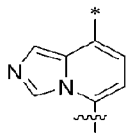
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其特征在于, 环 A 选自以下基团组成的组:



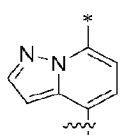
A-01



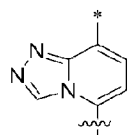
A-02



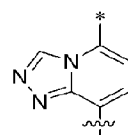
A-03



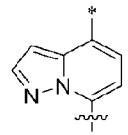
A-04



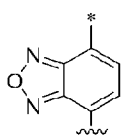
A-05



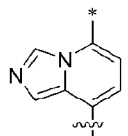
A-06



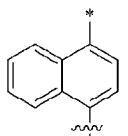
A-07



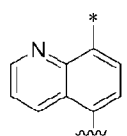
A-08



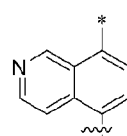
A-09



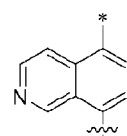
A-10



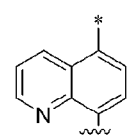
A-11



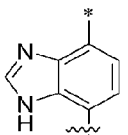
A-12



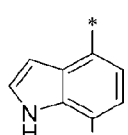
A-13



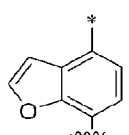
A-14



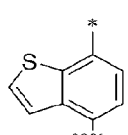
A-15



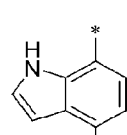
A-16



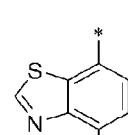
A-17



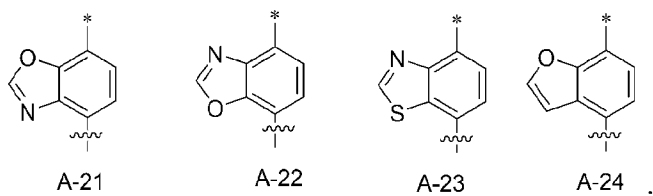
A-18



A-19



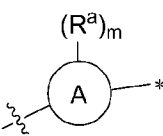
A-20

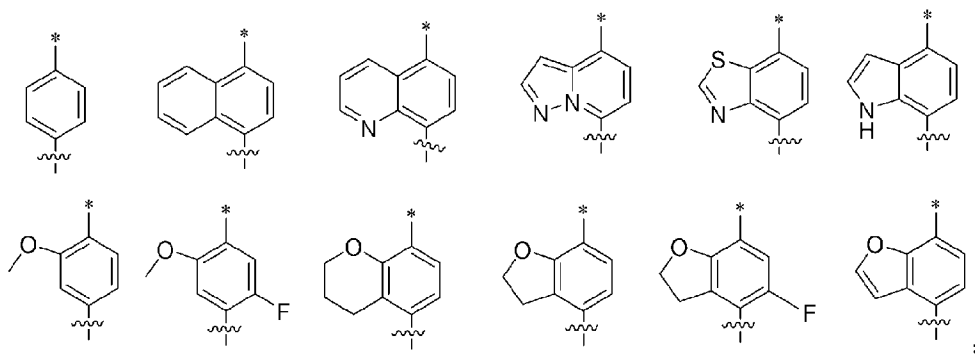


“*”表示环 A 与-NH-键合的位置，“~”表示环 A 与环 B 键合的位置；

可选地，环 A 为苯环；

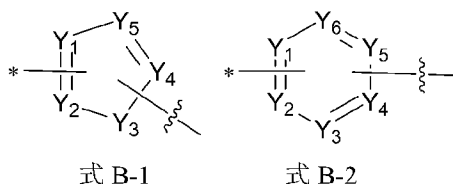
可选地，环 A 中的取代基 R^a 各自独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、环戊基、环己基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、苯基和萘基；或者，环 A 中的取代基 R^a 各自独立地选自氢、氟、氯、溴、碘、甲氧基、乙氧基和丙氧基。

4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的化合物，其特征在于，式 I 中的  选自以下基团组成的组：



“*”表示环 A 与-NH-键合的位置，“~”表示环 A 与环 B 键合的位置。

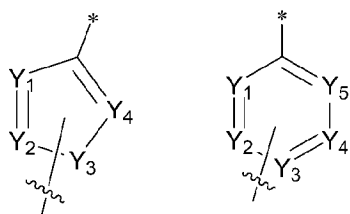
5. 根据权利要求 1-4 任一项所述的化合物，其特征在于，环 B 选自 5-10 元部分不饱和碳环、5-10 元部分不饱和碳杂环、6-10 元芳环或者 5-10 元杂芳环；或者，环 B 选自 5-6 元部分不饱和碳环、5-6 元部分不饱和碳杂环、苯环或者 5-6 元杂芳环；可选地，环 B 选自式 B-1 或式 B-2 所示的基团：



其中， Y_1 至 Y_6 各自独立地选自 C、N、O、S、-NH-或者-CH-；

“*”表示环 B 与环 A 键合的位置，“~”表示环 B 与 M 键合的位置；

可选地，环 B 选自式 B-1-1 或式 B-2-1 所示的基团：



式 B-1-1

式 B-2-1

其中， Y_1 至 Y_5 各自独立地选自 C、N、O、S、-NH-或者-CH-；

可选地，式 B-1-1 和式 B-2-1 中， Y_1 至 Y_5 中的至少 1 个选自 N、O、S 和-NH-，或者， Y_1 至 Y_5 中的

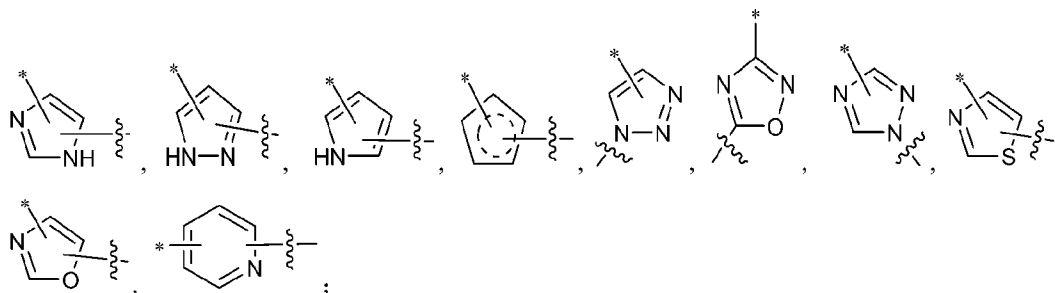
任意一个或任意两个或任意三个选自 N 和 -NH-;

可选地, 环 B 中的取代基 R^b 各自独立地选自氘、氨基、羟基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-12 元饱和或部分不饱和的碳环基、3-12 元饱和或部分不饱和的杂环基、6-15 元芳基或者 5-15 元杂芳基, 或者, 环 B 中的取代基 R^b 各自独立地选自氘和 C_{1-6} 烷基;

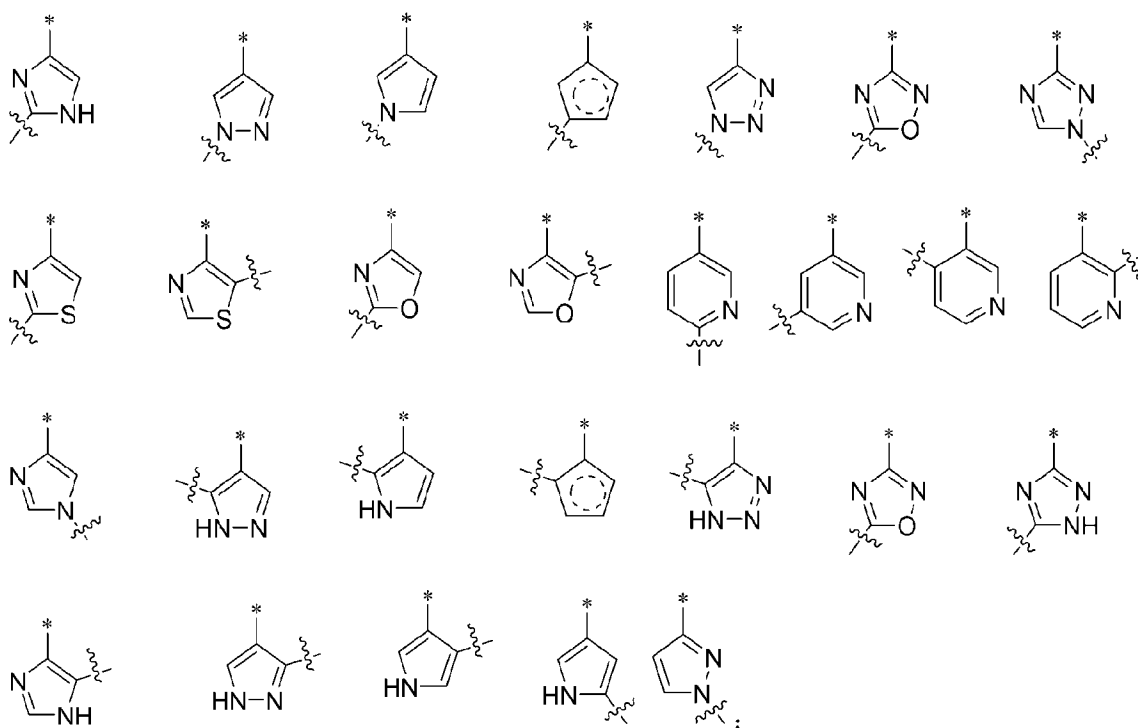
可选地, R^b 被选自氘、羟基、氨基、氰基、卤素、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-10} 烷氧基、6-15 元芳基中的一个或多个取代;

可选地, n 独立地选自 0、1 或 2。

6. 根据权利要求 1-5 任一项所述的化合物, 其特征在于, 环 B 选自以下基团组成的组:



可选地, 环 B 选自以下基团组成的组:

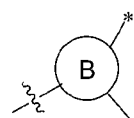


“*”表示环 B 与环 A 键合的位置, “~”表示环 B 与 M 键合的位置;

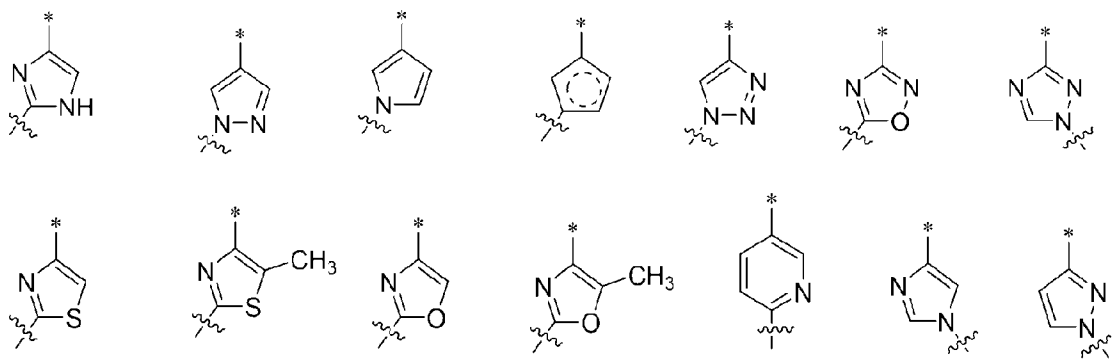
可选地, 环 B 为吡啶环;

可选地, 环 B 中的取代基 R^b 各自独立地选自氘、氨基、羟基、氰基、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、环戊基、环己基、烯基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、苯基和萘基; 或者, 环 B 中的取代基 R^b 各自独立地选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基和戊基;

可选地, 环 B 与环 A 稠合形成 6-15 元环, 或者, 环 B 与 M 稠合形成 6-15 元环。

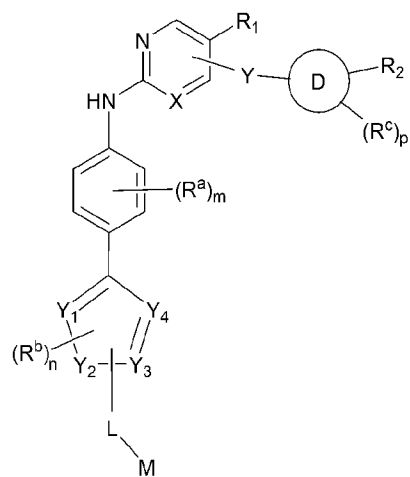


7. 根据权利要求 1-6 任一项所述的化合物, 其特征在于, 式 I 中的
的组:

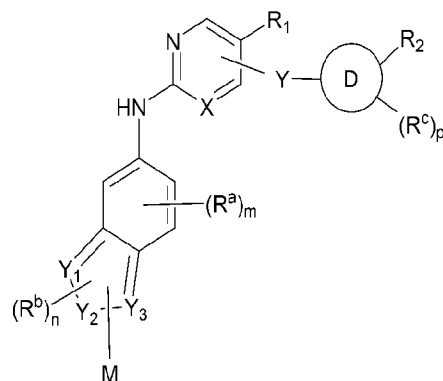


“*”表示环 B 与环 A 键合的位置, “~”表示环 B 与 M 键合的位置。

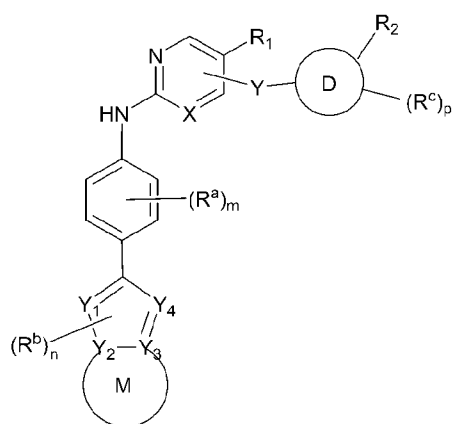
8. 根据权利要求 1-7 任一项所述的化合物, 其特征在于, 式 I 所示化合物选自式 I-1 至式 I-6 所示的结构:



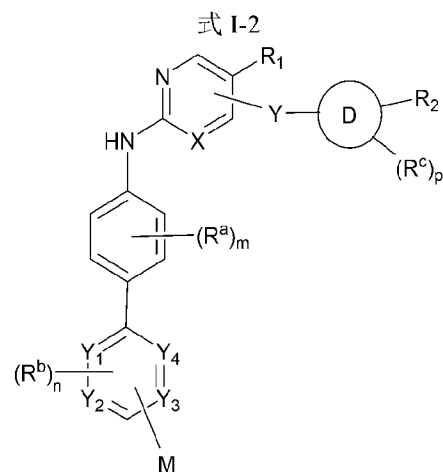
式 I-1



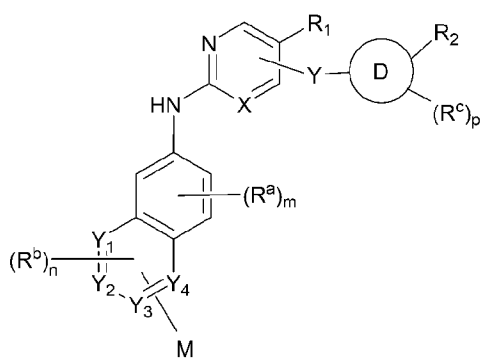
式 I-2



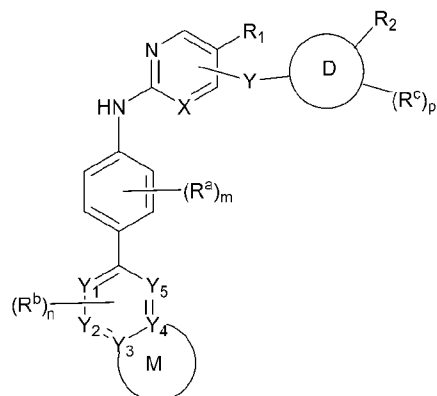
式 I-3



式 I-4



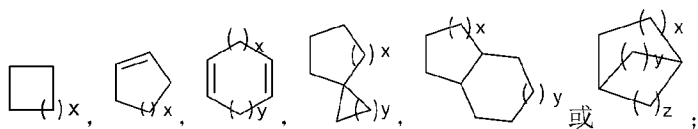
式 I-5



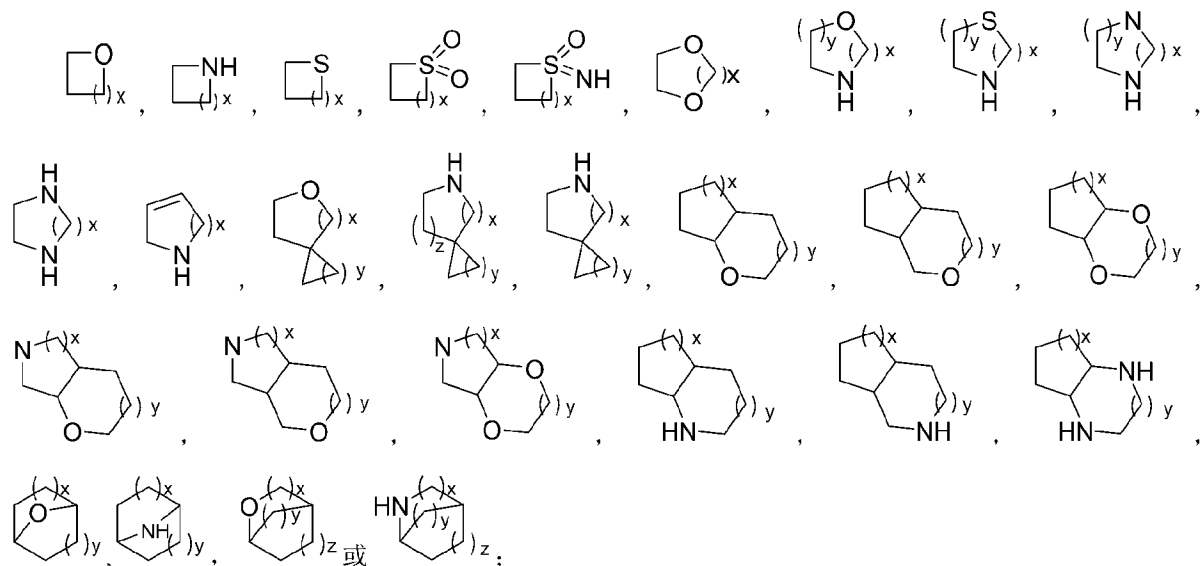
式 I-6

其中, X、Y、R₁、R₂、R^a、R^b、R^c、L、M、环 D、m、n 和 p 的定义同式 I, Y₁ 至 Y₅ 的定义同式 B-1 和式 B-2; 可选地, R^a 与其相连的苯环上的碳原子连接成 5 元环或者 6 元环。

9. 根据权利要求 1-8 任一项所述的化合物, 其特征在于, M 所涉及的饱和或者部分不饱和的碳环基中的碳环选自以下结构;

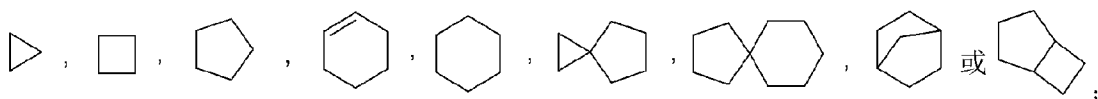


M 所涉及的饱和或者部分不饱和的杂环基中的杂环选自以下结构;

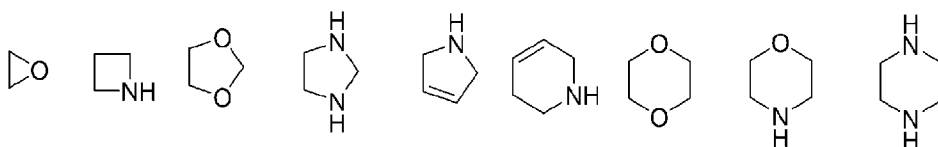


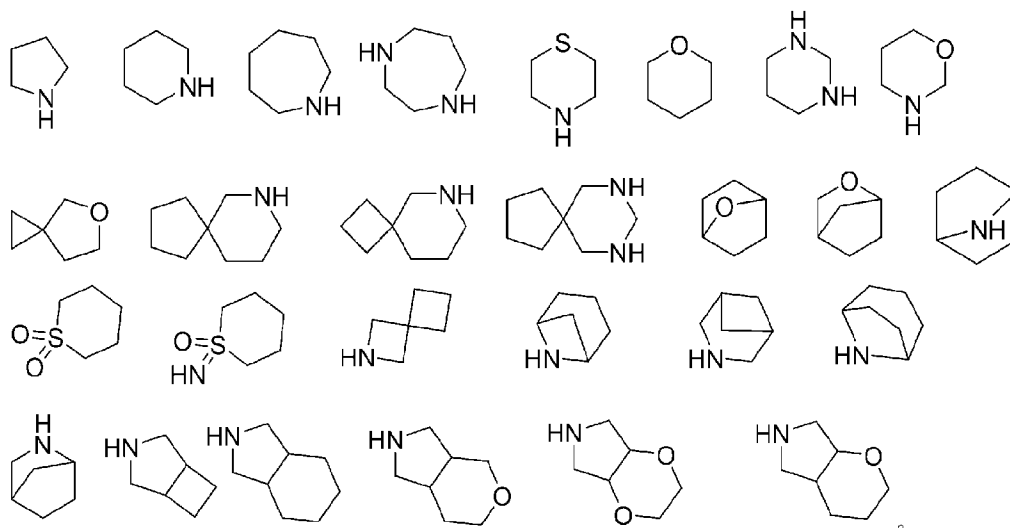
环 M 中, 各 x 独立地为 0、1、2 或 3; 各 y 和 z 各自独立地为 0、1、2 或 3;

可选地, M 所涉及的饱和或者部分不饱和的碳环基中的碳环选自以下结构:

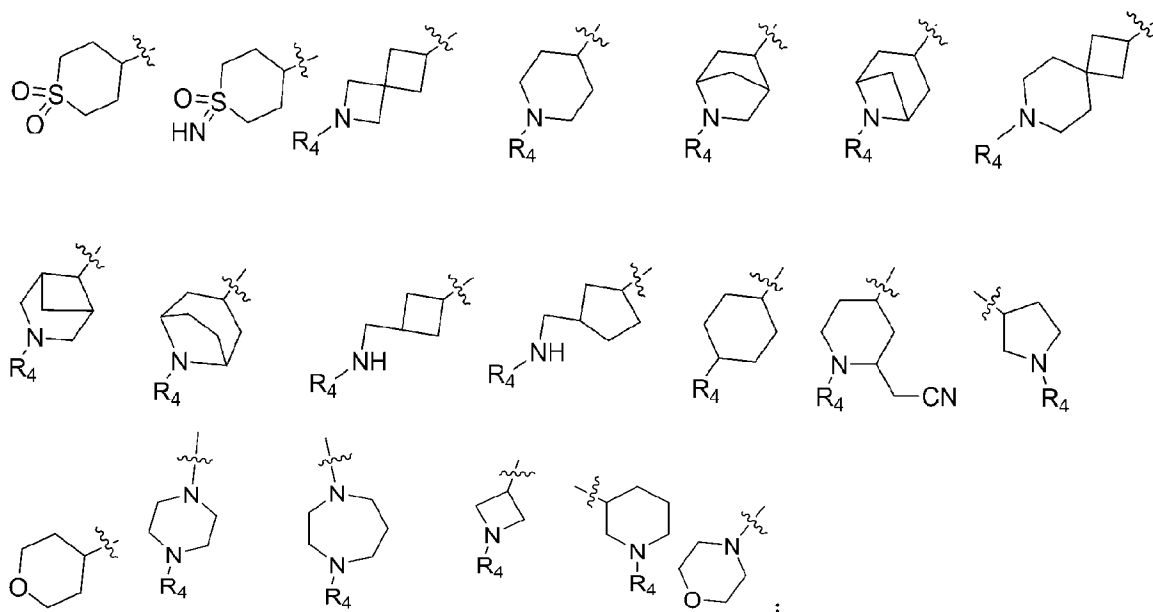


可选地, M 所涉及的饱和或者部分不饱和的杂环基中的杂环选自以下结构:



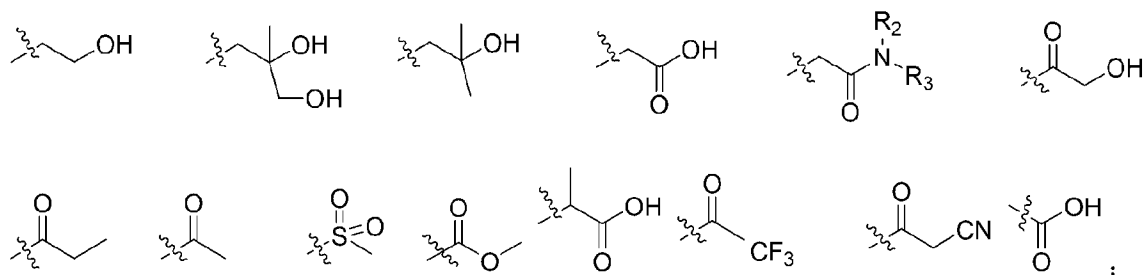


10. 根据权利要求 1-9 任一项所述的化合物, 其特征在于, M 选自氢、C₁₋₆ 烷基或者以下基团组成的组:



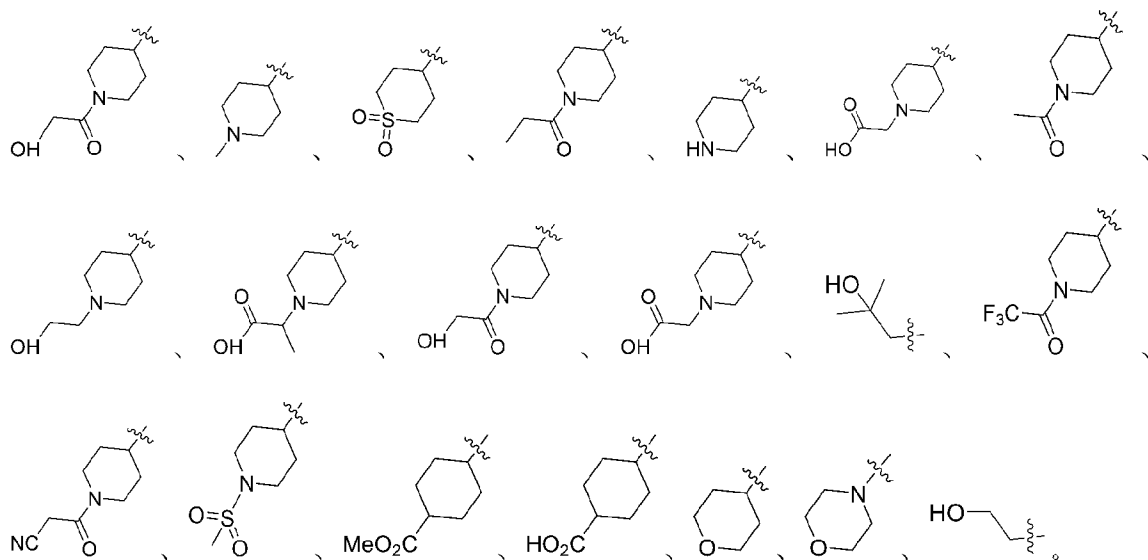
其中, R₄选自氢、C₁₋₆的烷基、C₃₋₆的环烷基、C₃₋₆的杂环烷基、-R¹-C(=O)NR²R³、-C(=O)R¹-OH、-C(=O)R¹、-R¹-COOH、-C(=O)OR¹、-R¹-OH、-C(=O)CF₃、-C(=O)R¹CN 或-S(=O)₂R¹; R¹、R²和R³的定义同式 I;

可选地, R₄选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基或者以下基团:

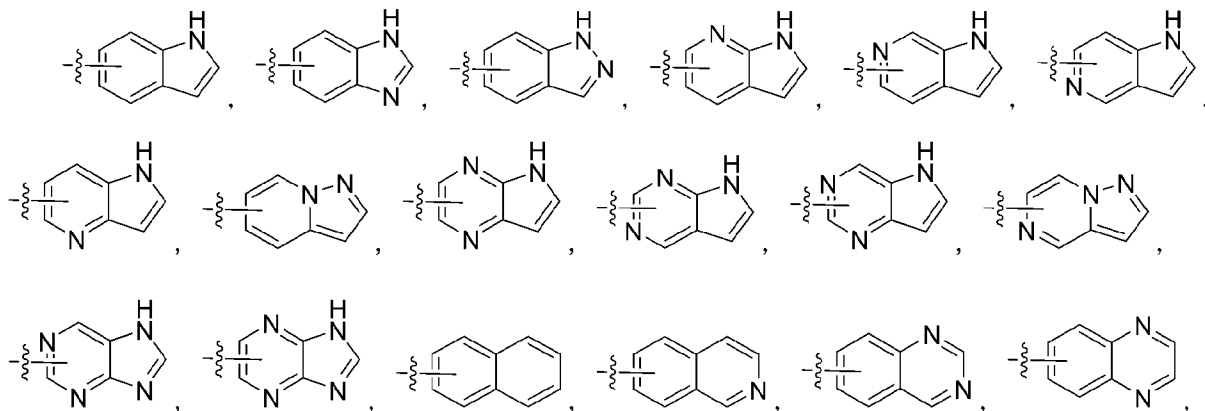


可选地, M 所涉及的烷基被选自卤素、羟基、氰基、C₃₋₈ 杂环烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基中的一个或多个取代。

11. 根据权利要求 1-10 任一项所述的化合物, 其特征在于, M 选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基和以下基团组成的组:

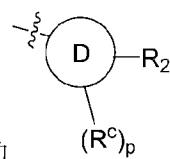


12. 根据权利要求 1-11 任一项所述的化合物, 其特征在于, 环 D 选自 6-10 元芳环或者 5-10 元杂芳环; 或者, 环 D 选自 6-10 元芳环或 5-10 元氮杂芳环; 或者, 环 D 选自苯环或 6 元氮杂芳环; 或者, 环 D 选自苯环、咪唑环、吡唑环、三氮唑环、四氮唑环、噁唑环、噻唑环、呋喃环、噻吩环、吡咯环、吡啶环、嘧啶环、吡嗪环、哒嗪环和以下基团组成的组:

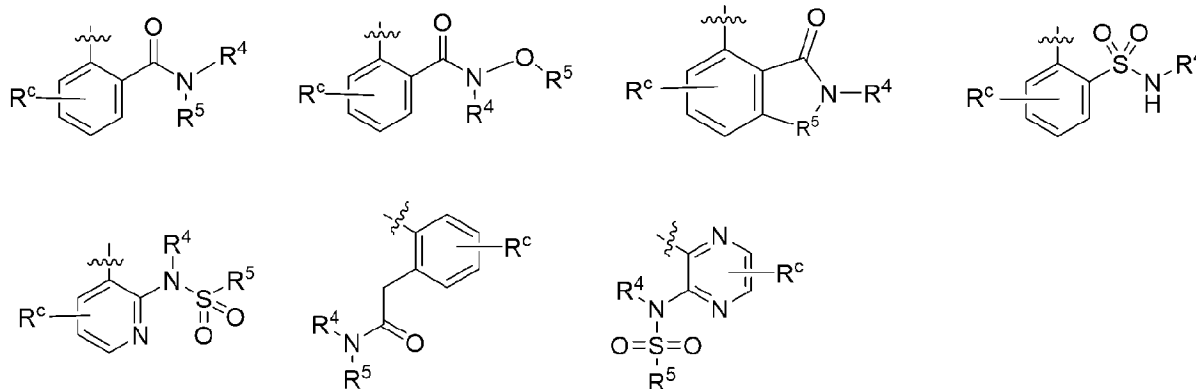


“~”表示环 D 与 Y 键合的位置;

可选地, 环 D 选自苯环、吡啶环、嘧啶环和哒嗪环。



13. 根据权利要求 1-12 任一项所述的化合物, 其特征在于, 式 I 中的
成的组:



其中, R^4 、 R^5 和 R^c 各自独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-12 元饱和或部分不饱和的碳环基、3-12 元饱和或部分不饱和的杂环基、6-15 元芳基或者 5-15 元杂芳基; 可选地, R^4 、 R^5 和 R^c 各自独立地被选自氘、羟基、氨基、氰基、卤素、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-10} 烷氧基、6-15 元芳基中的一个或多个取代;

或者, R^4 和 R^5 各自独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、氘代甲基、氘代乙基、氘代丙基、氘代异丙基、氘代丁基、氘代叔丁基、氘代戊基、环戊基、环己基、烯基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、苯基和萘基;

或者, 环 D 中的取代基 R^c 各自独立地选自氘、氨基、羟基、氰基、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、环戊基、环己基、烯基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、苯基和萘基;

可选地, p 独立地选自 0、1 或 2。

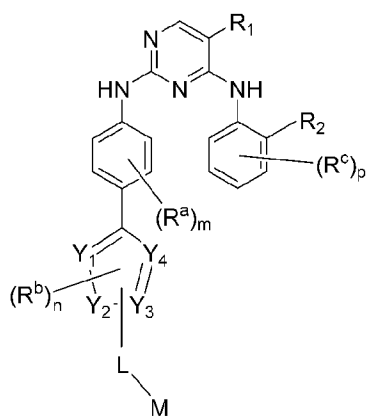
14. 根据权利要求 1-13 任一项所述的化合物, 其特征在于, R_1 选自卤素、氰基、硝基、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基和 C_{1-10} 卤代烷基; 或者, R_1 选自卤素、氰基和 C_{1-6} 的卤代烷基; 或者, R_1 选自氟、氯、溴、碘、氰基、 CF_3 、 CHF_2 和 CH_2F ; 或者, R_1 选自氟、氯、溴、碘、氰基和 CF_3 ;

可选地, 各取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、卤素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{1-10} 杂烷基、 C_{1-10} 烷氧基、3-15 元饱和或部分不饱和的碳环基、 C_{4-15} 饱和或部分不饱和的碳环基烷基、3-15 元饱和或部分不饱和的杂环基、 C_{3-15} 饱和或部分不饱和的杂环基烷基、6-15 元芳基、 C_{7-20} 芳基烷基、5-15 元杂芳基或 C_{4-20} 杂芳基烷基; 可选地, 取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地被选自氘、羟基、氨基、氰基、卤素、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-10} 烷氧基、6-15 元芳基中的一个或多个取代;

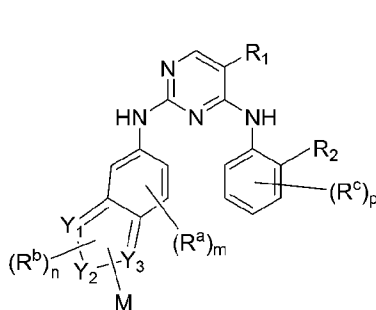
可选地, 各取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-10 元饱和或部分不饱和的碳环基、 C_{4-12} 饱和或部分不饱和的碳环基烷基、3-10 元饱和或部分不饱和的杂环基、 C_{3-12} 饱和或部分不饱和的杂环基烷基、6-10 元芳基、 C_{7-15} 芳基烷基、5-10 元杂芳基或 C_{4-15} 杂芳基烷基; 可选地, 取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地被选自氘、羟基、氨基、氰基、氟、氯、溴、碘、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、6-12 元芳基中的一个或多个取代;

可选地, 各取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、乙烯基、丙烯基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、苯基和萘基; 可选地, 取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地被选自氘、羟基、氨基、氰基、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、环戊基、环己基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、苯基和萘基中的一个或多个取代。

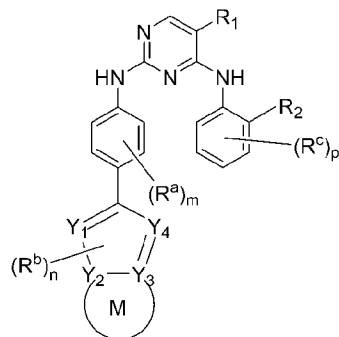
15. 根据权利要求 1-14 任一项所述的化合物, 其特征在于, 式 I 所示化合物具有下式 I-1-1 至式 I-1-6 所示的结构:



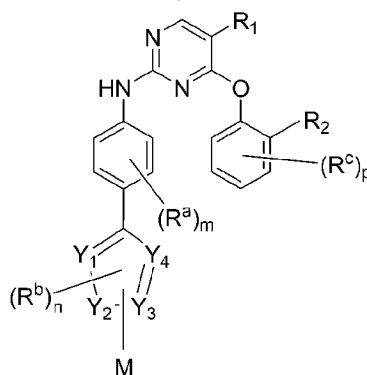
式 I-1-1



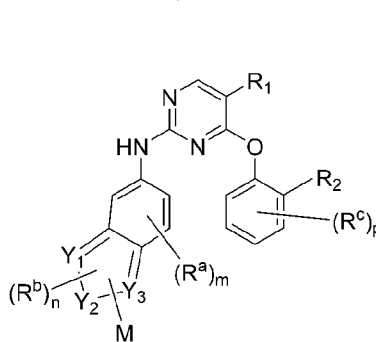
式 I-1-2



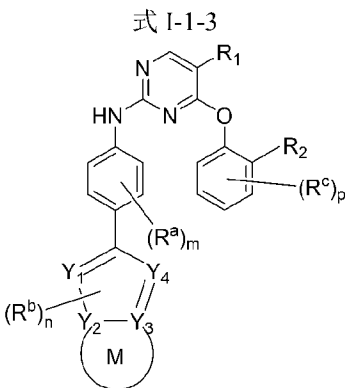
式 I-1-3



式 I-1-4



式 I-1-5



式 I-1-6

其中, L 、 M 、 R_1 、 R_2 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 m 、 n 和 p 的定义同式 I, Y_1 至 Y_4 的定义同式 B-1 和式 B-2;

可选地，式 I-1-1 至式 I-1-6 中，R 选自氟、氯、溴、碘、三氟甲基或氰基；

可选地，式 I-1-1 至式 I-1-6 中，R₂ 选自 -C(=O)-NR⁴R⁵，R⁴ 和 R⁵ 各自独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 氈代烷基；

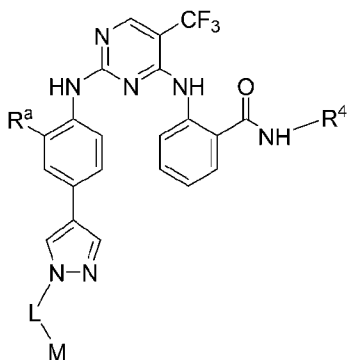
可选地，式 I-1-1 至式 I-1-6 中，各 R^a 独立地选自氢或 C₁₋₆ 烷氧基；

可选地，式 I-1-1 至式 I-1-6 中，各 R^b 独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基；

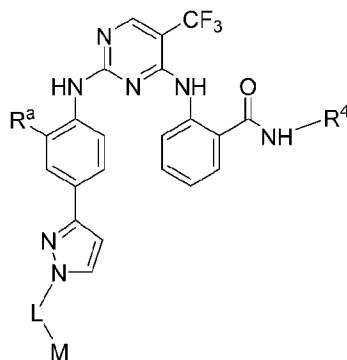
可选地, 式 I-1-1、式 I-1-2、式 I-1-4 和式 I-1-5 中, Y_2 选自 -NH-、O 或 S, Y_1 、 Y_3 、 Y_4 中的任意一个或者任意两个为 N;

可选地，式 I-1-3 和式 I-1-6 中，Y₁ 至 Y₄ 中的任意一个或者任意两个或者任意三个选自 N 和 -NH-。

16. 根据权利要求 1-15 任一项所述的化合物, 其特征在于, 式 I 所示化合物具有下式 I-a 至式 I-b 所示的结构:



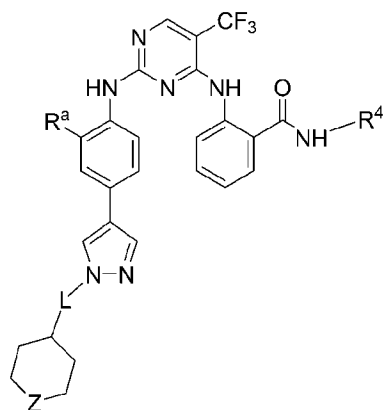
式 I-a



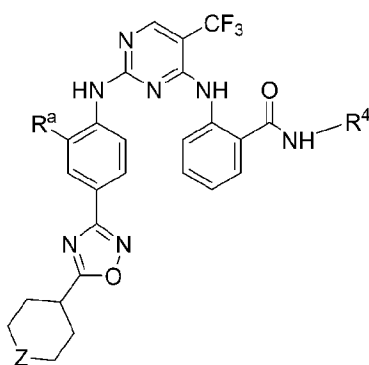
式 I-b;

其中，L、M、R^a和R⁴的定义同权利要求 1-15 任一项所述的定义。

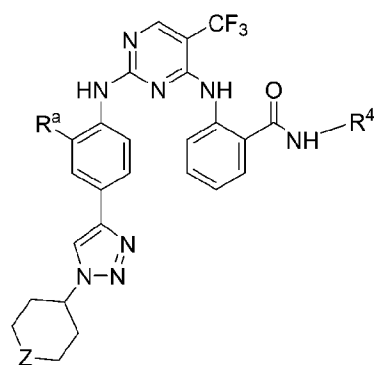
17. 根据权利要求 1-16 任一项所述的化合物, 其特征在于, 式 I 所示化合物具有下式 I-1-a 至式 I-1-f 所示的结构:



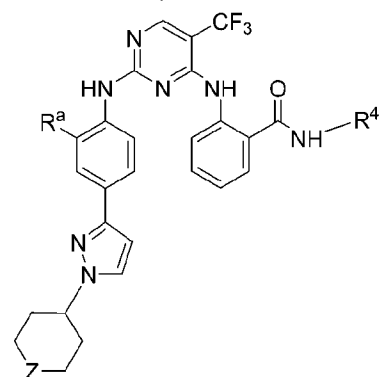
式 I-1-a



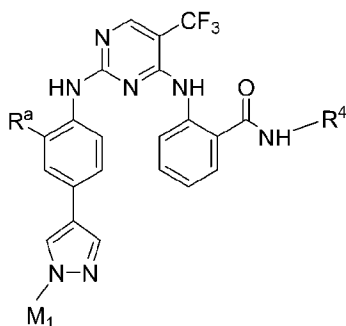
式 I-1-b



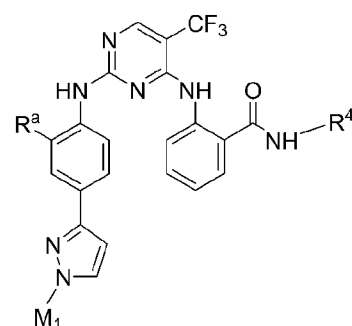
式 I-1-c



式 I-1-d



式 I-1-e



式 I-1-f

其中, R^a 为氢、甲氧基、乙氧基或丙氧基; 可选地, R^a 与其相连的苯环上的碳原子连接成 5 元环;

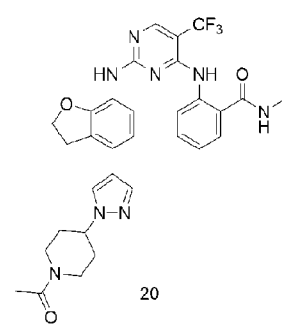
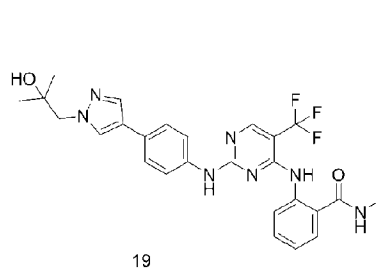
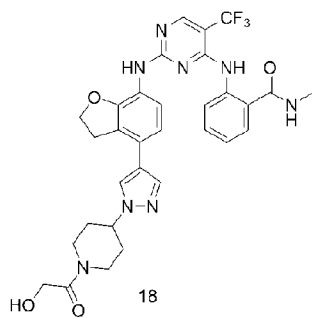
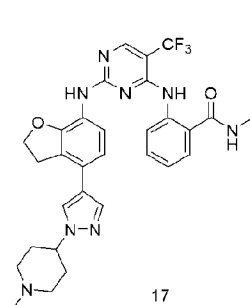
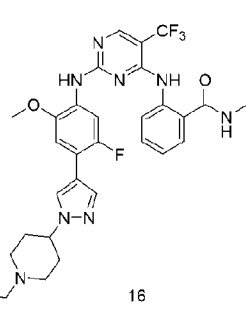
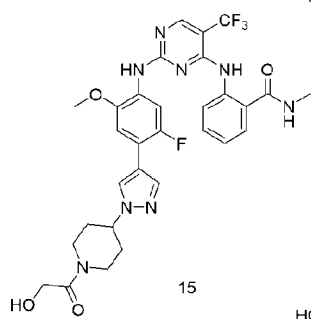
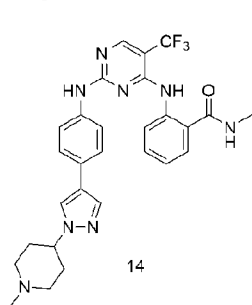
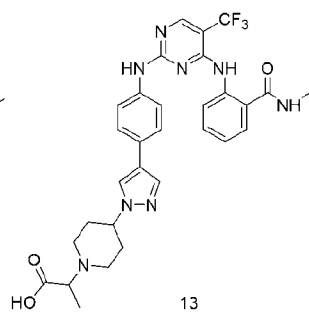
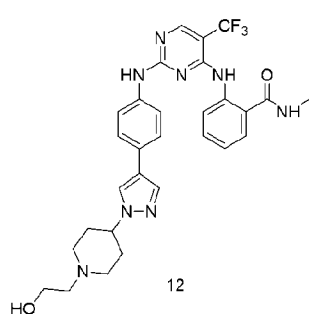
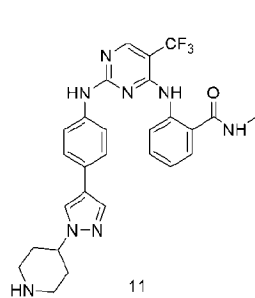
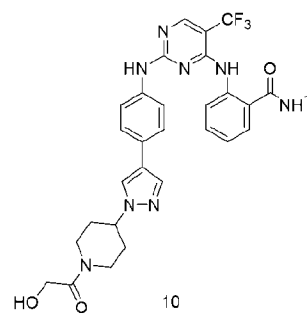
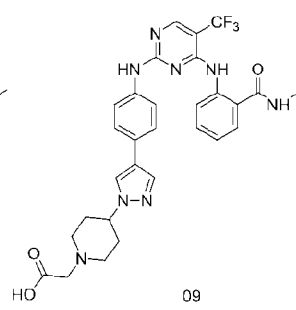
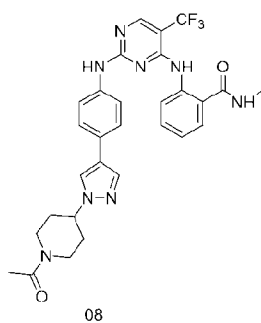
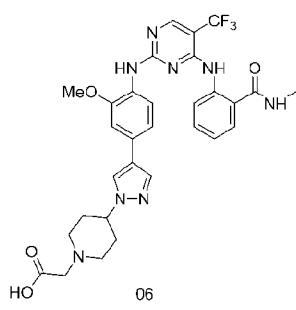
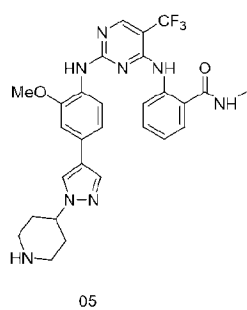
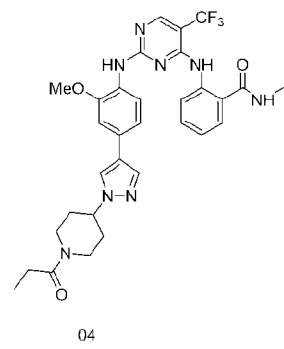
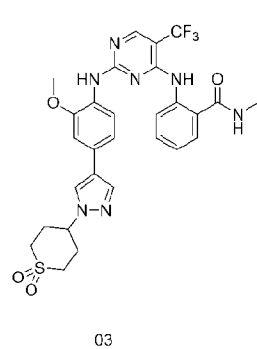
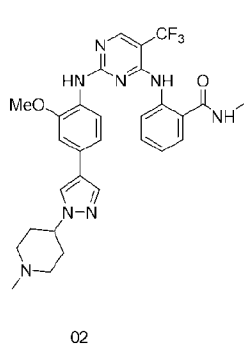
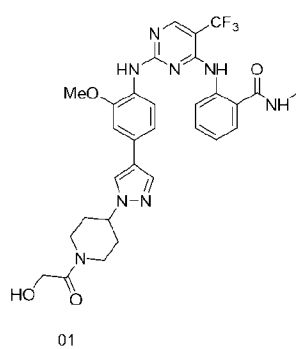
R^4 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 氘代烷基; 或者, R^4 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、氘代甲基、氘代乙基、氘代丙基或氘代异丙基;

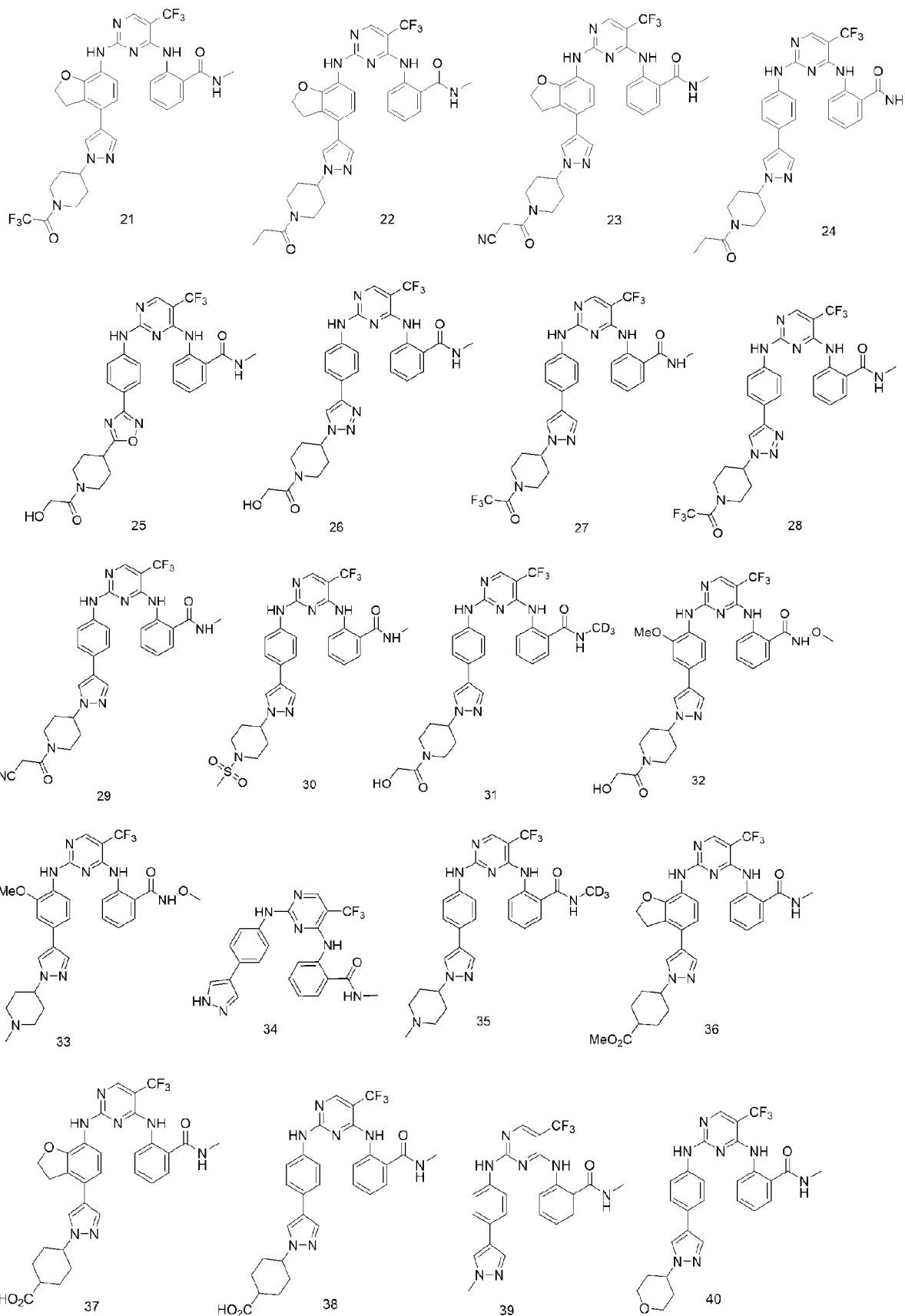
各 M_1 独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基, 或者, 各 M_1 独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、异丁基; 可选地, 各 M_1 中的烷基独立地被选自羟基、5-6 元杂环烷基中的一个或多个取代;

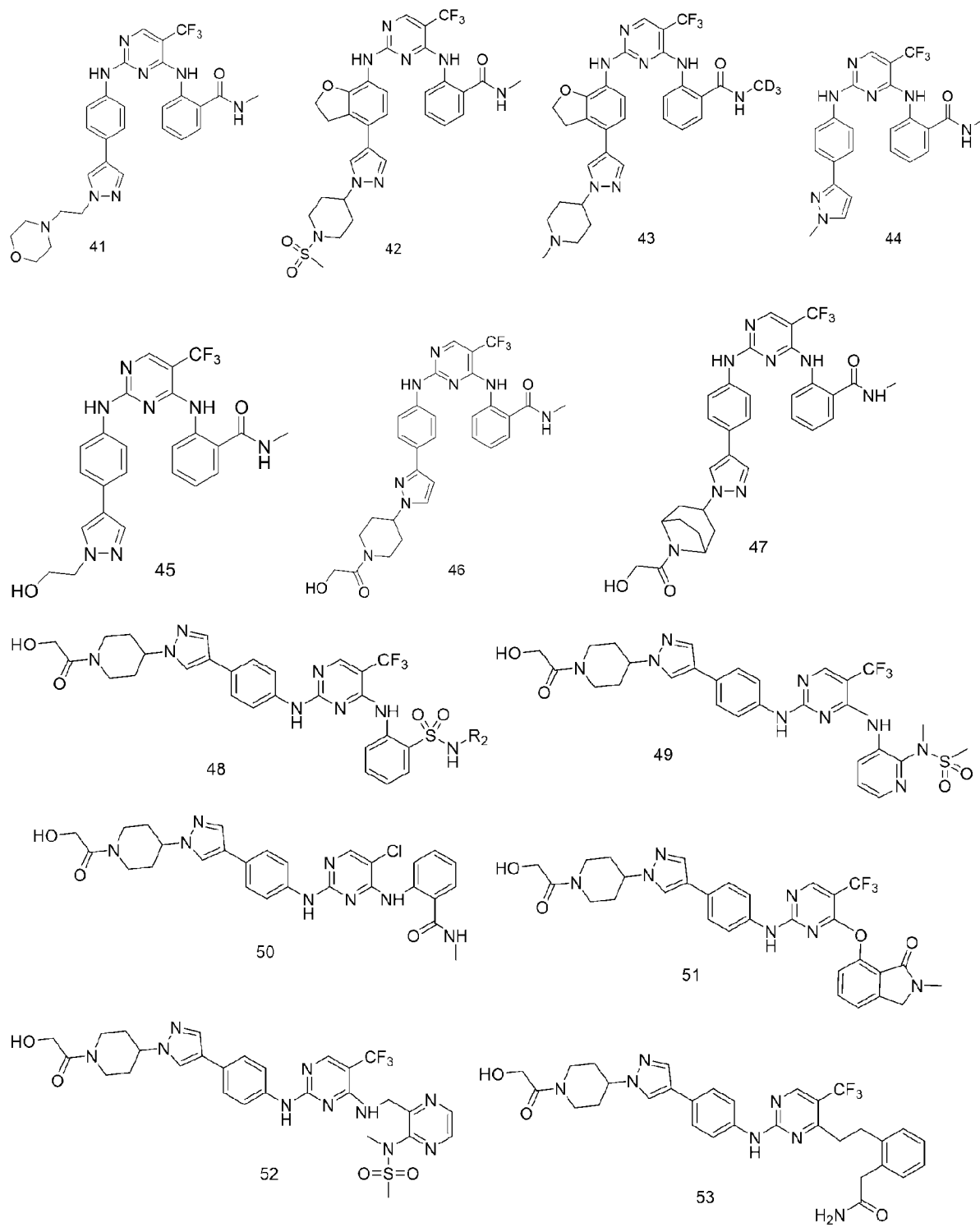
L 为单键或 C_{1-4} 亚烷基; 或者 L 为单键、亚甲基、亚乙基或亚丙基;

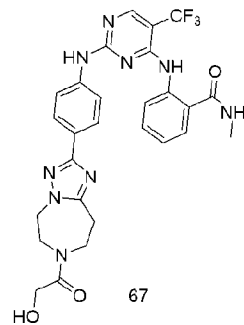
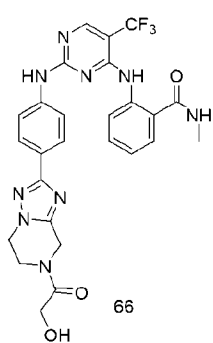
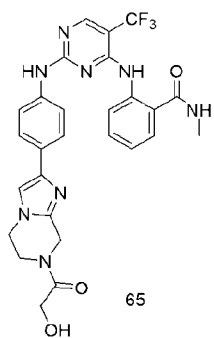
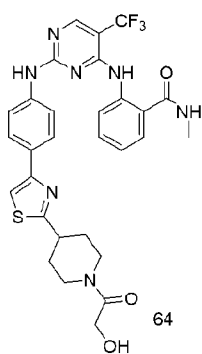
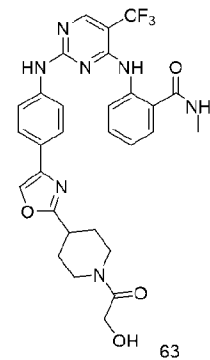
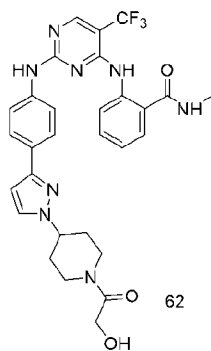
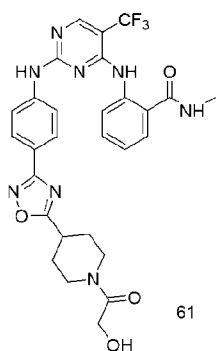
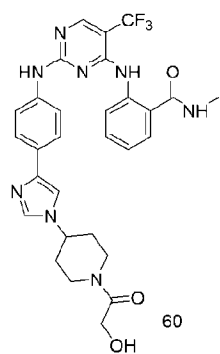
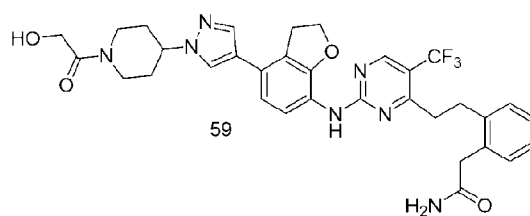
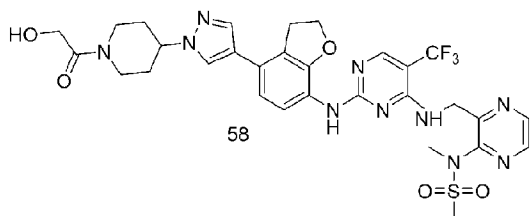
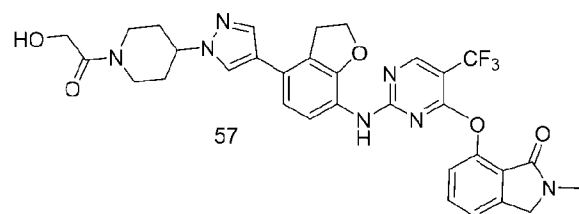
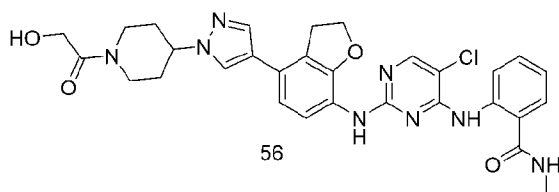
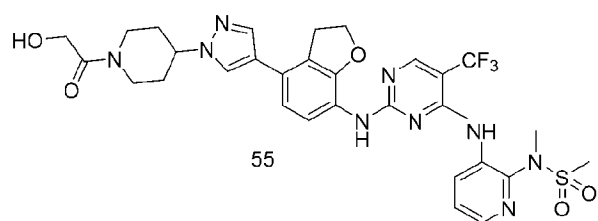
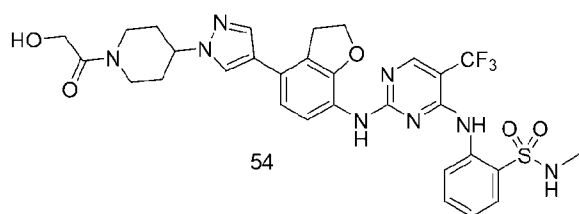
各 Z 独立地选自 O、 $-S(=O)_2$ 、 CR_5R_6 或者 NR_7 , R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立地选自氢、甲基、 $-COOH$ 、 $-C(=O)CH_2OH$ 、 $-C(=O)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)COOH$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(=O)CH_2CN$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 或 $-C(=O)OCH_3$ 。

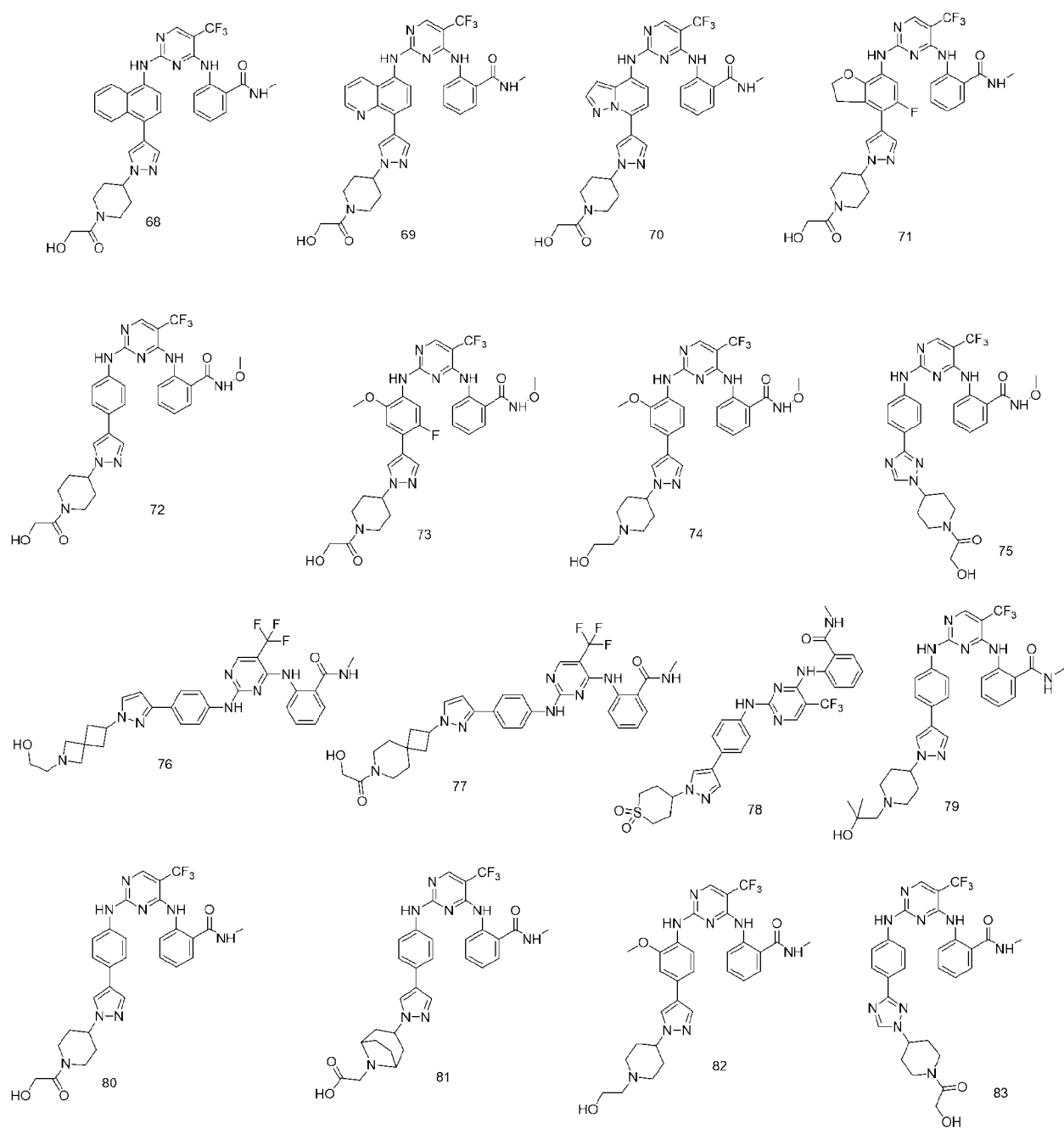
18. 根据权利要求 1-17 任一项所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物为以下所示的化合物或其立体异构体、互变异构体、对映异构体、非对映异构体、消旋体、几何异构体、氮氧化合物、溶剂化物、水合物、晶型、酯、同位素标记化合物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药:

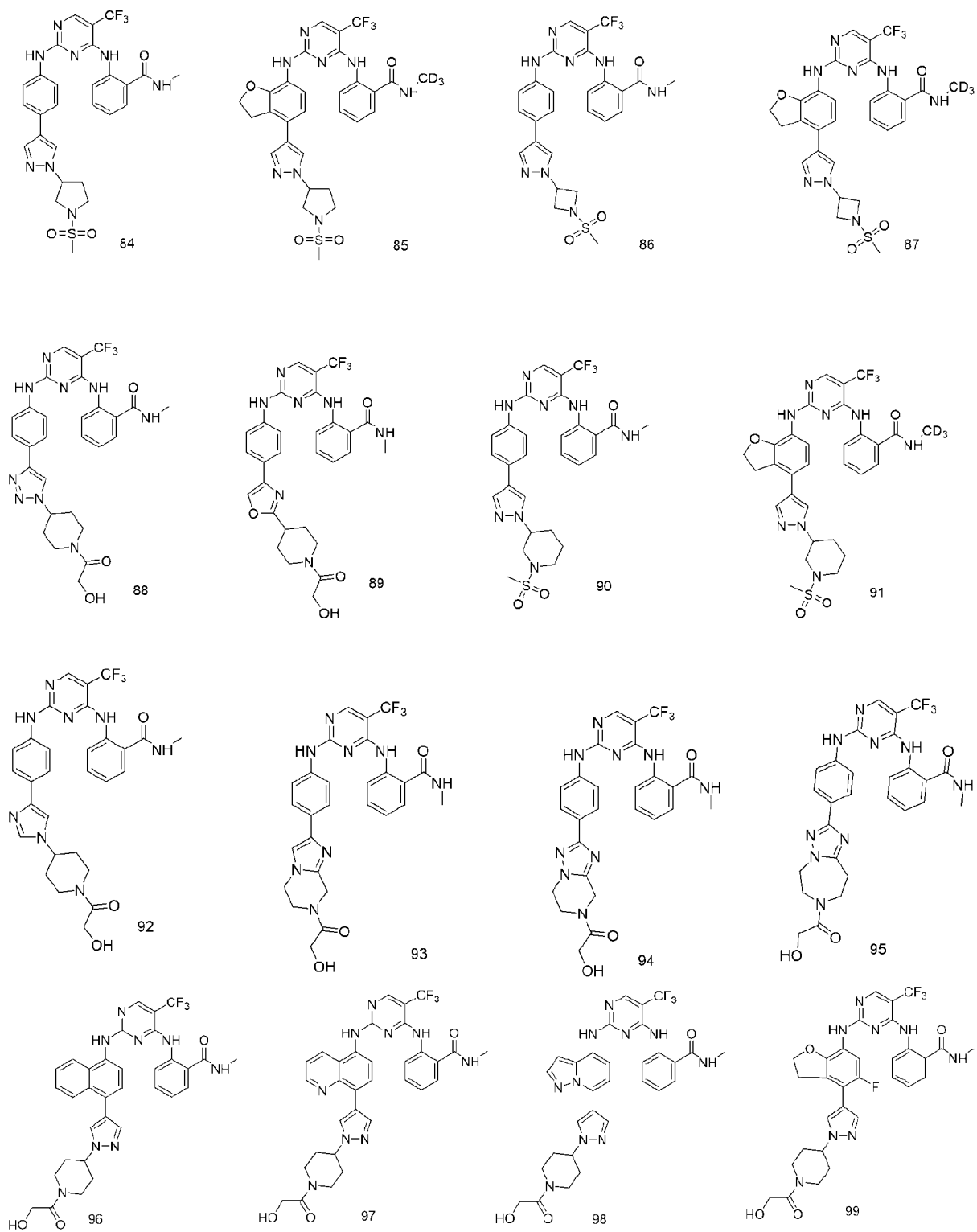


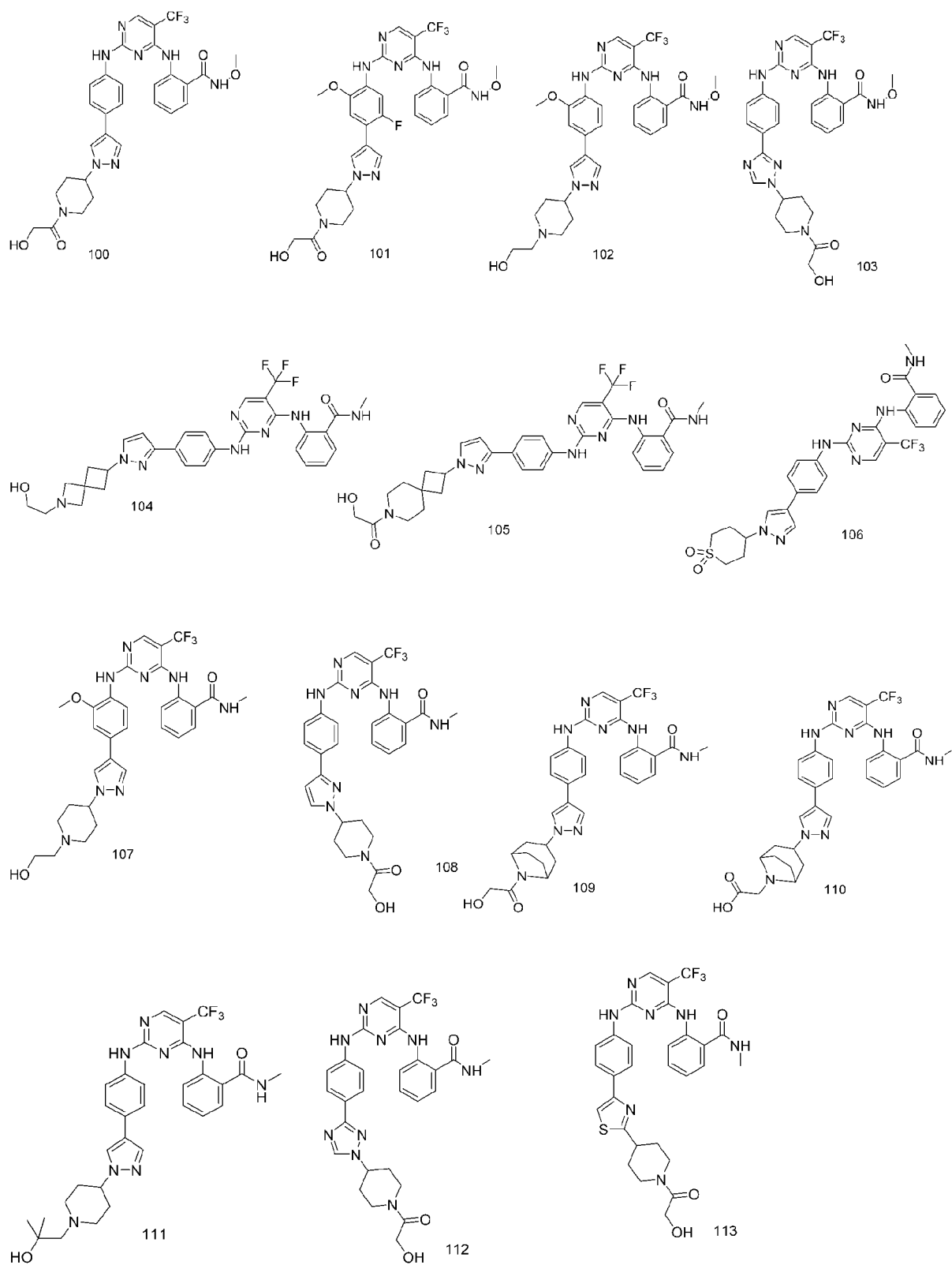


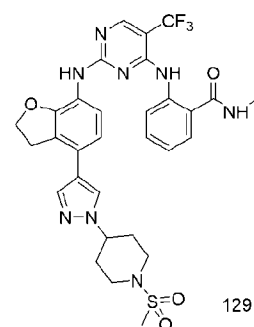
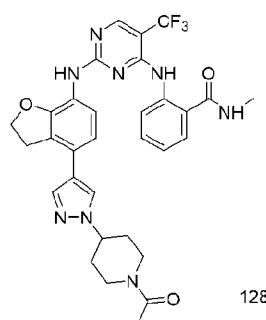
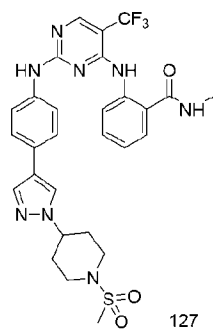
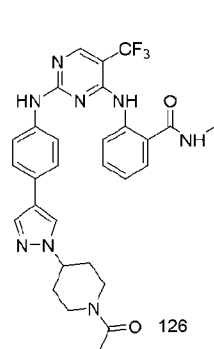
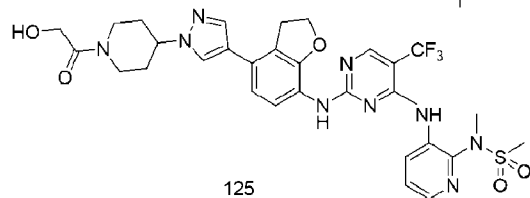
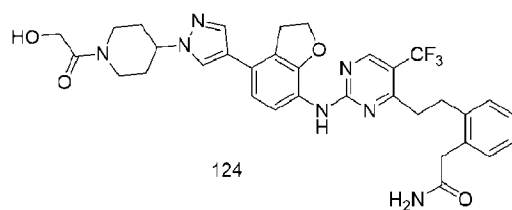
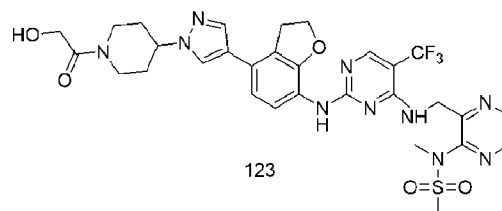
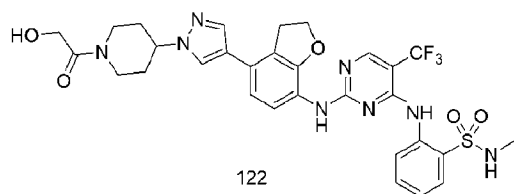
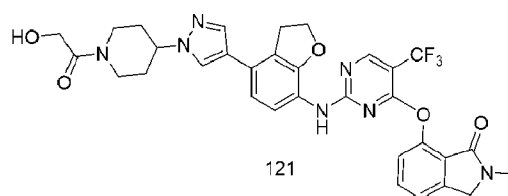
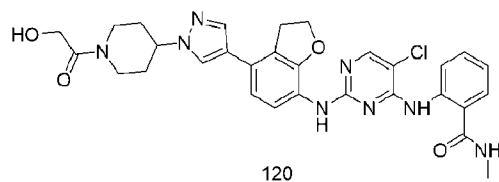
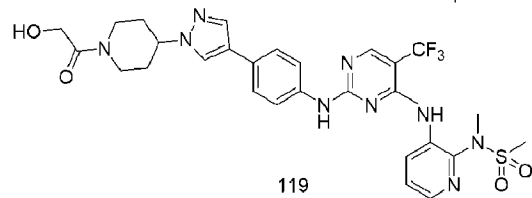
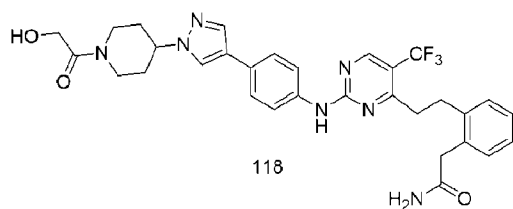
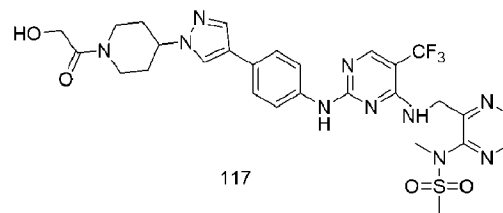
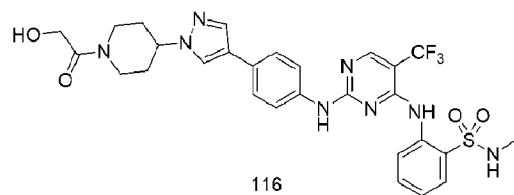
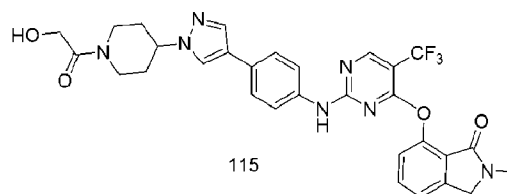
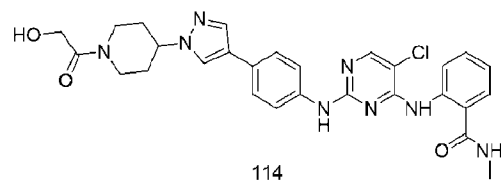


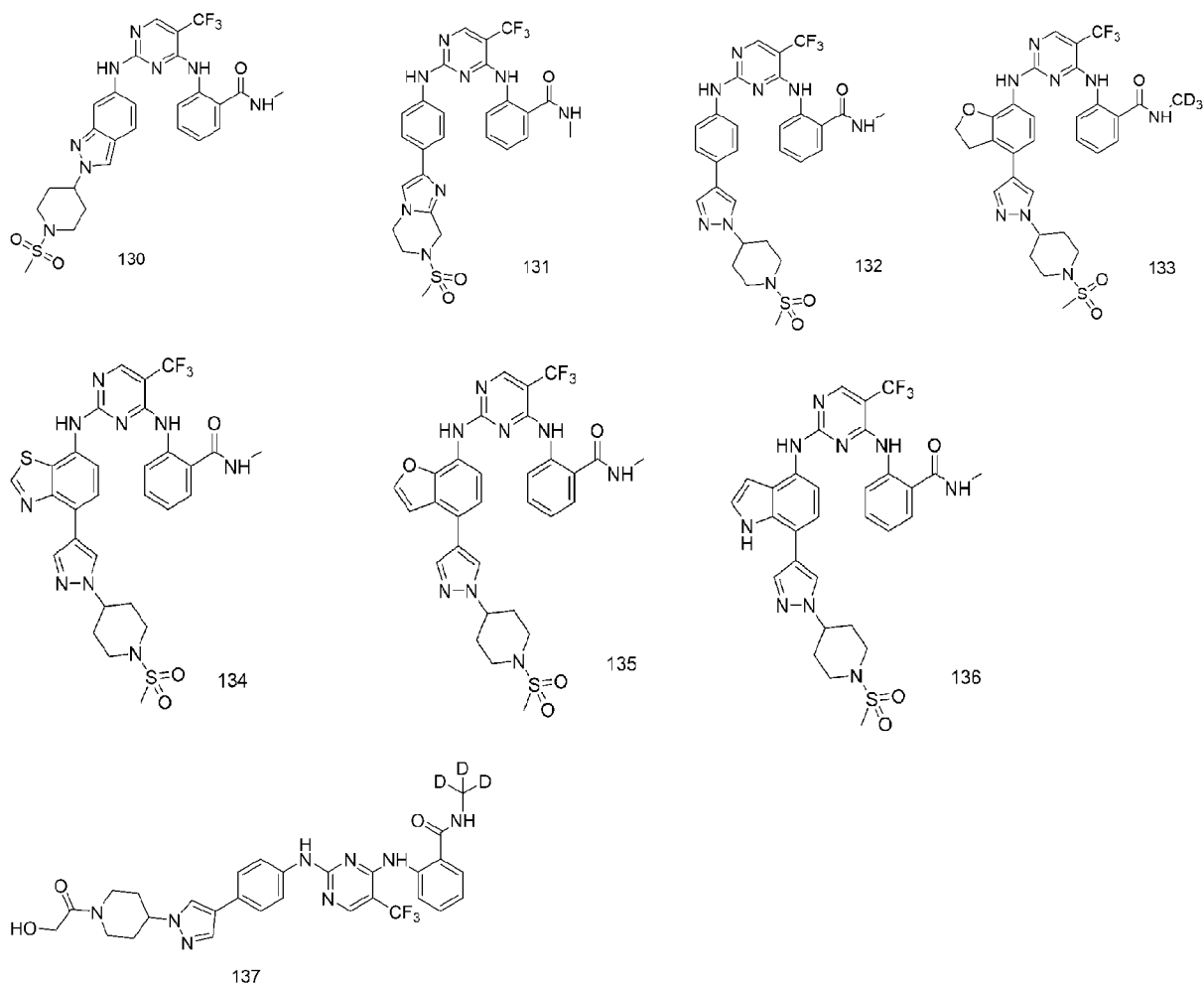












19. 一种药物组合物，包含权利要求 1-18 任意一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、对映异构体、非对映异构体、消旋体、几何异构体、氮氧化物、溶剂化物、水合物、晶型、酯、同位素标记化合物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，及其药学上可接受的赋形剂。

20. 权利要求 1-18 任意一项所述的化合物或权利要求 19 所述的药物组合物在制备用于预防或治疗 FAK 相关疾病的药物中的用途。

21. 根据权利要求 20 所述用途，其中所述 FAK 相关疾病选自癌症、肺动脉高压或病理性血管生成；

可选地，所述癌症包括肺癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头颈部癌症、皮肤或眼内黑色素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛门区域的癌症、胃癌、结肠癌、乳腺癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、鞘癌、外阴癌症、霍奇金病、食道癌、小肠癌、内分泌系统的癌症、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾脏或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统(CNS)肿瘤、原发性 CNS 淋巴瘤、脊柱轴癌、脑干神经胶质瘤、垂体腺瘤或者前述癌症中一种或多种的组合；

可选地，所述癌症是胃癌；可选地，所述癌症是弥漫性胃癌。

22. 一种如权利要求 1-18 中任一项所述的化合物或其对映异构体、非对映异构体、消旋体、互变异构体、立体异构体、几何异构体、氮氧化物、代谢产物或其药学上可接受的盐、水合物、同位素或前药或如权利要求 19 所述的药物组合物在制备调节或治疗与 YAP 相关疾病的药物中的用途；

可选地，所述 YAP 相关疾病选自癌症；所述癌症选自：皮肤癌、骨癌、神经胶质瘤、乳腺癌、肾上腺癌、膀胱癌、食道癌、头部或颈部癌症、肝癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、小肠癌、甲状腺癌、尿道癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、输卵管癌、肾盂癌、阴道癌、外阴癌、慢性或急性白血病、结肠癌、黑色素瘤、血液系统恶性肿瘤、霍奇金淋巴瘤、肺癌、淋巴细胞性淋巴瘤、中枢神经系统肿瘤(CNS)、卵巢癌、胰腺癌、垂体腺瘤、前列腺癌、软组织肉瘤、胃癌和子宫癌中的一种或多种；

或者，所述癌症选自：胃癌、肺癌、结肠癌、卵巢癌、前列腺癌、肝癌中的一种或多种。

23. 一种如权利要求 1-18 中任一项所述的化合物或其对映异构体、非对映异构体、消旋体、互变异构体、立体异构体、几何异构体、氮氧化物、代谢产物或其药学上可接受的盐、水合物、同位素或前药或如权利要求 19 所述的药物组合物在制备调节或治疗与 FAK 和 YAP 相关疾病的药物中的用途；

可选地，所述与 FAK 和 YAP 相关疾病选自癌症；

可选地，所述癌症选自：皮肤癌、骨癌、神经胶质瘤、乳腺癌、肾上腺癌、膀胱癌、食道癌、头部或颈部癌症、肝癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、小肠癌、甲状腺癌、尿道癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、输卵管癌、肾盂癌、阴道癌、外阴癌、慢性或急性白血病、结肠癌、黑色素瘤、血液系统恶性肿瘤、霍奇金淋巴瘤、肺癌、淋巴细胞性淋巴瘤、中枢神经系统肿瘤(CNS)、卵巢癌、胰腺癌、垂体腺瘤、前列腺癌、软组织肉瘤、胃癌和子宫癌中的一种或多种；

或者，所述癌症选自：胃癌、肺癌、结肠癌、卵巢癌、前列腺癌、肝癌中的一种或多种；

可选地，所述癌症是胃癌。

24. 一种调节 Hippo-YAP 信号通路的方法，包括施用如权利要求 1-18 中任一项所述的化合物或其对映异构体、非对映异构体、消旋体、互变异构体、立体异构体、几何异构体、氮氧化物、代谢产物或其药学上可接受的盐、水合物、同位素或前药或如权利要求 19 所述的药物组合物。

25. 如权利要求 1-18 中任一项所述的化合物或其对映异构体、非对映异构体、消旋体、互变异构体、立体异构体、几何异构体、氮氧化物、代谢产物或其药学上可接受的盐、水合物、同位素或前药或如权利要求 19 所述的药物组合物在制备 Hippo-YAP 信号通路抑制剂中的应用。

26. 一种预防或治疗 YAP 相关疾病的方法，包括施用如权利要求 1-18 中任一项所述的化合物或其对映异构体、非对映异构体、消旋体、互变异构体、立体异构体、几何异构体、氮氧化物、代谢产物或其药学上可接受的盐、水合物、同位素或前药或如权利要求 19 所述的药物组合物；

可选地，YAP 相关疾病包括皮肤癌、骨癌、神经胶质瘤、乳腺癌、肾上腺癌、膀胱癌、食道癌、头部或颈部癌症、肝癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、小肠癌、甲状腺癌、尿道癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、输卵管癌、肾盂癌、阴道癌、外阴癌、慢性或急性白血病、结肠癌、黑色素瘤、血液系统恶性肿瘤、霍奇金淋巴瘤、肺癌、淋巴细胞性淋巴瘤、中枢神经系统肿瘤(CNS)、卵巢癌、胰腺癌、垂体腺瘤、前列腺癌、软组织肉瘤、胃癌和子宫癌中一种或多种的组合。

27. 一种预防或治疗 FAK 相关疾病的方法，包括施用如权利要求 1-18 中任一项所述的化合物或其对映异构体、非对映异构体、消旋体、互变异构体、立体异构体、几何异构体、氮氧化物、代谢产物或其药学上可接受的盐、水合物、同位素或前药或如权利要求 19 所述的药物组合物；

可选地，所述 FAK 相关疾病选自癌症、肺动脉高压或病理性血管生成；

可选地，所述癌症包括肺癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头颈部癌症、皮肤或眼内黑色素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛门区域的癌症、胃癌、结肠癌、乳腺癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、鞘瘤、外阴癌症、霍奇金病、食道癌、小肠癌、内分泌系统的癌症、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾脏或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统(CNS)肿瘤、原发性 CNS 淋巴瘤、脊柱轴瘤、脑干神经胶质瘤、垂体腺瘤或者前述癌症中一种或多种的组合。

28. 一种用于抑制细胞或受试者中的 FAK 激酶和/或 YAP 蛋白活性的方法，所述方法包括将细胞与权利要求 1-18 中任一项所述的化合物或其对映异构体、非对映异构体、消旋体、互变异构体、立体异构体、几何异构体、氮氧化物、代谢产物或其药学上可接受的盐、水合物、同位素或前药或如权利要求 19 所述的药物组合物接触；或者向受试者施用权利要求 1-18 中任一项所述的化合物或其对映异构体、非对映异构体、消旋体、互变异构体、立体异构体、几何异构体、氮氧化物、代谢产物或其药学上可接受的盐、水合物、同位素或前药或如权利要求 19 所述的药物组合物。

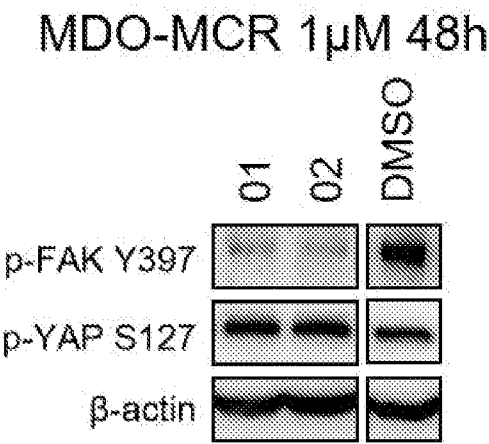


图 1

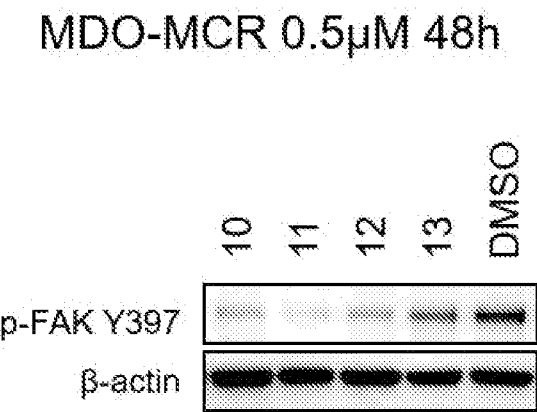


图 2

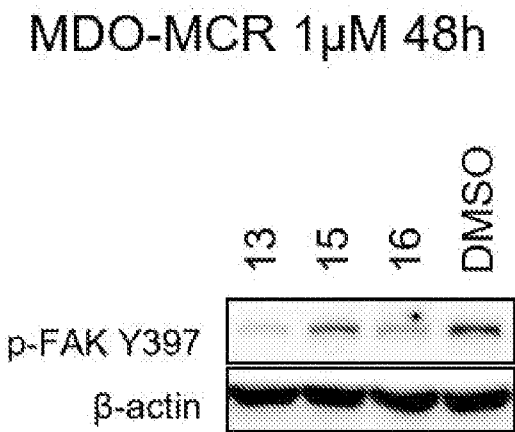


图 3

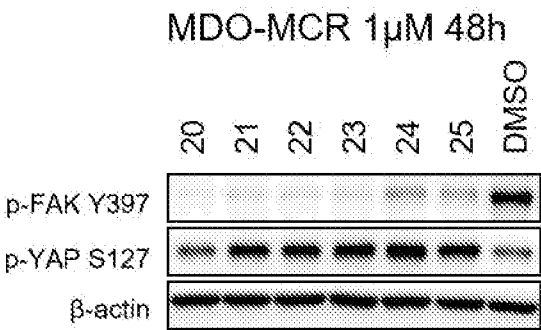


图 4

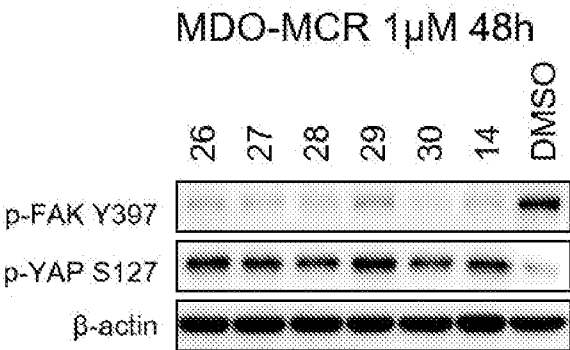


图 5

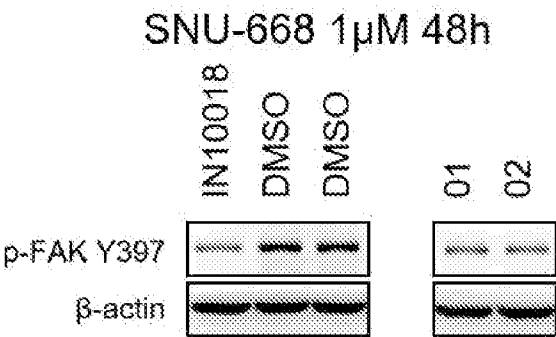


图 6

SNU-668 1μM 48h

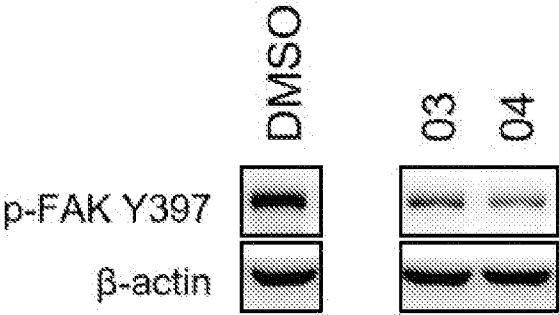


图 7

SNU-668 1μM 48h

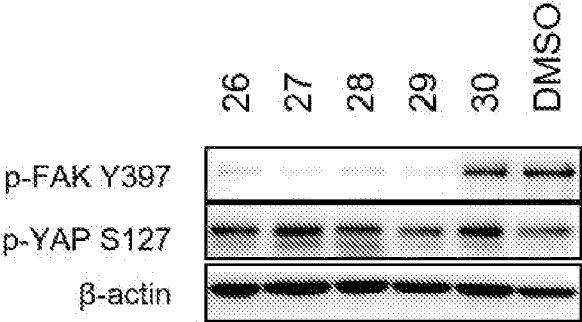


图 8

SNU-668 1μM 48h

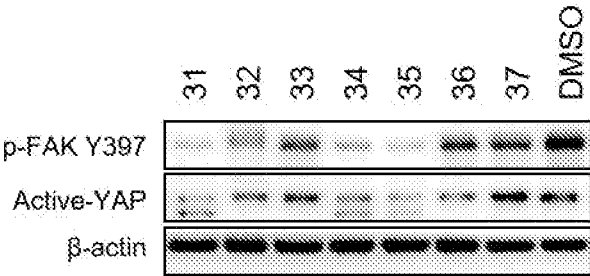


图 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/098202

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D239/48(2006.01)i; C07D403/12(2006.01)i; C07D403/14(2006.01)i; A61K31/505(2006.01)i; A61K31/506(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D239/- C07D403/- A61K31/- A61P35/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNXTX, ENTXT, DWPI, STN(REG, CAPLUS, MARPAT): FAK, YAP, PTK, 黏着斑激酶, 粘着斑激酶, 酪氨酸激酶, 嘧啶, 癌, 肿瘤, pyrimidine, focal adhesion kinase, cancer, tumor, STN结构式检索, STN structural formula search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 118063394 A (BEIJING NORMAL UNIVERSITY) 24 May 2024 (2024-05-24) claims 5 and 8-10, in particular compounds 4 and 8	1-3, 5-6, 12-14, 19-21
X	CN 112538072 A (QILU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 23 March 2021 (2021-03-23) claims 1 and 25-28, in particular compound 52	1-6, 12-14, 19
X	CN 101563327 A (GENENTECH INC.) 21 October 2009 (2009-10-21) claim 1, and description, pages 4 and 18-33, in particular compounds 99-101 and 103	1-6, 12-14, 19
X	SONG, Xinyi et al. "Synthesis and SAR of 2,4-diaminopyrimidines as Potent c-jun N-terminal Kinase Inhibitors" <i>Medicinal Chemistry Communications</i> , 29 February 2012 (2012-02-29), 238-243 table 2, in particular compounds 17 and 18	1-6, 12-14, 19
X	CN 110734454 A (CSPC ZHONGQI PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY (SHIJIAZHUANG) CO., LTD. et al.) 31 January 2020 (2020-01-31) claim 1, and description, paragraph 98, last line, compounds 1-2, and paragraphs 108-109 and 141-144	1-2, 5-6, 12-14, 19-21



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 September 2024

Date of mailing of the international search report

30 September 2024

Name and mailing address of the ISA/CN

**China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District,
Beijing 100088**

Authorized officer

Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 114929675 A (SAMJIN PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al.) 19 August 2022 (2022-08-19) claims 1-12, in particular compound 4	1-23, 25
A	CN 101679264 A (SCRIPPS RESEARCH INST. et al.) 24 March 2010 (2010-03-24) entire document	1-23, 25
A	WO 2005016894 A1 (NOVARTIS AG et al.) 24 February 2005 (2005-02-24) entire document	1-23, 25
A	SHI, Mingsong et al. "Molecular Docking, Molecular Dynamics Simulations, and Free Energy Calculation Insights into the Binding Mechanism between VS-4718 and Focal Adhesion Kinase" ACS Omega, Vol. vol. 7, 31 August 2022 (2022-08-31), pp. 32442-32456	1-23, 25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/098202

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **24, 26-28**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 24 and 26-28 relate to a disease diagnosis or treatment method, which falls within subject matter for which no search is required by the International Searching Authority as defined in PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/098202

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	118063394	A	24 May 2024	None			
CN	112538072	A	23 March 2021	None			
CN	101563327	A	21 October 2009	US	2010144732	A1	10 June 2010
				AU	2007337088	A1	03 July 2008
				CA	2670645	A1	03 July 2008
				WO	2008079719	A1	03 July 2008
				EP	2099771	A1	16 September 2009
CN	110734454	A	31 January 2020	WO	2018108084	A1	21 June 2018
				EP	3553064	A1	16 October 2019
				EP	3553064	A4	10 June 2020
				EP	3553064	B1	07 June 2023
				US	2019308993	A1	10 October 2019
				US	10730887	B2	04 August 2020
				US	2020354376	A1	12 November 2020
				US	10968234	B2	06 April 2021
				JP	2020503378	A	30 January 2020
				JP	6854496	B2	07 April 2021
CN	114929675	A	19 August 2022	JP	2023504468	A	03 February 2023
				JP	7390487	B2	01 December 2023
				WO	2021111311	A2	10 June 2021
				WO	2021111311	A3	22 July 2021
				US	2023049557	A1	16 February 2023
				EP	4074697	A2	19 October 2022
				EP	4074697	A4	03 January 2024
				KR	20210069585	A	11 June 2021
				KR	102472103	B1	29 November 2022
CN	101679264	A	24 March 2010	WO	2008115369	A2	25 September 2008
				WO	2008115369	A3	13 November 2008
				JP	2014148542	A	21 August 2014
				ES	2485040	T3	12 August 2014
				EP	2134689	A2	23 December 2009
				EP	2134689	B1	23 April 2014
				JP	2010521458	A	24 June 2010
				JP	5569956	B2	13 August 2014
				CA	2681015	A1	25 September 2008
				CA	2681015	C	21 June 2016
				US	2013281443	A1	24 October 2013
				US	9580439	B2	28 February 2017
				EP	2727909	A1	07 May 2014
				US	2011046121	A1	24 February 2011
				US	8501763	B2	06 August 2013
				TW	200901996	A	16 January 2009
				TWI	536991	B	11 June 2016
				TW	201618780	A	01 June 2016
				PL	2134689	T3	31 October 2014
				DK	2134689	T3	30 June 2014
WO	2005016894	A1	24 February 2005	ES	2424881	T3	09 October 2013
				EP	1660458	A1	31 May 2006
				EP	1660458	B1	25 January 2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/098202

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		JP 2007502260 A	08 February 2007
		JP 4607879 B2	05 January 2011
		JP 2010241830 A	28 October 2010
		SI 2287156 T1	30 September 2013
		ECSP 066371 A	30 August 2006
		HRP 20120335 T1	31 May 2012
		KR 20060039938 A	09 May 2006
		KR 100904570 B1	25 June 2009
		DK 1660458 T3	07 May 2012
		PL 1660458 T3	31 July 2012
		AU 2008229685 A1	30 October 2008
		AU 2008229685 B2	28 July 2011
		EP 2287156 A1	23 February 2011
		EP 2287156 B1	29 May 2013
		MY 147449 A	14 December 2012
		SI 1660458 T1	31 May 2012
		NZ 585188 A	30 September 2011
		HRP 20130724 T1	11 October 2013
		CY 1117015 T1	05 April 2017
		CY 1112571 T1	10 February 2016
		RU 2006107785 A	20 September 2007
		RU 2395500 C2	27 July 2010
		CA 2533320 A1	24 February 2006
		IS 8349 A	13 March 2006
		IS 2873 B	15 March 2014
		PT 1660458 E	27 April 2012
		IL 173129 A0	11 June 2006
		SG 145749 A1	29 September 2008
		MA 27994 A1	03 July 2006
		TNSN 06052 A1	03 October 2007
		HK 1091813 A1	26 January 2007
		AU 2004264382 A1	24 February 2005
		BRPI 0413616 A	17 October 2006
		BRPI 0413616 B1	28 April 2020
		BRPI 0413616 B8	25 May 2021
		NO 20061214 L	15 May 2006
		NO 333306 B1	29 April 2013
		US 2011098280 A1	28 April 2011
		AR 045458 A1	26 October 2005
		MXPA 06001759 A	12 May 2006
		DK 2287156 T3	26 August 2013
		PL 2287156 T3	29 November 2013
		CO 5680434 A2	29 September 2006
		PT 2287156 E	26 August 2013
		TW 200526598 A	16 August 2005
		TWI 378923 B	11 December 2012
		BR 122019017579 B1	11 August 2020
		BR 122019017579 B8	27 July 2021
		ZA 200600464 B	27 December 2006
		US 2008132504 A1	05 June 2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/098202

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		US 7893074 B2	22 February 2011
		ES 2380206 T3	09 May 2012
		ATE 542801 T1	15 February 2012

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2024/098202
A. 主题的分类 C07D239/48(2006.01)i; C07D403/12(2006.01)i; C07D403/14(2006.01)i; A61K31/505(2006.01)i; A61K31/506(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) IPC: C07D239/- C07D403/- A61K31/- A61P35/- 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNTXT,ENTXT,DWPI,STN(REG,CAPLUS,MARPAT): FAK, YAP, PTK, 黏着斑激酶, 粘着斑激酶, 酪氨酸激酶, 嘧啶, 癌, 肿瘤, pyrimidine, focal adhesion kinase, cancer, tumor, STN结构式检索		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN 118063394 A (北京师范大学) 2024年5月24日 (2024 - 05 - 24) 权利要求5、8-10, 特别是化合物4、8	1-3、5-6、 12-14、19-21
X	CN 112538072 A (齐鲁制药有限公司) 2021年3月23日 (2021 - 03 - 23) 权利要求1、25-28, 特别是化合物52	1-6、12-14、19
X	CN 101563327 A (健泰科生物技术公司) 2009年10月21日 (2009 - 10 - 21) 权利要求1, 说明书第4、18-33页, 特别是化合物99-101、103	1-6、12-14、19
X	Xinyi Song等. "Synthesis and SAR of 2,4-diaminopyrimidines as potent c-jun N-terminal kinase inhibitors" 《Med. Chem. Commun.》, 2012年2月29日 (2012 - 02 - 29), 238-243 表2, 特别是化合物17、18	1-6、12-14、19
X	CN 110734454 A (石药集团中奇制药技术(石家庄)有限公司等) 2020年1月31日 (2020 - 01 - 31) 权利要求1, 说明书第98段末行第1-2化合物, 说明书第108-109、141-144段	1-2、5-6、 12-14、19-21
X	CN 114929675 A (三进制药株式会社等) 2022年8月19日 (2022 - 08 - 19) 权利要求1-12, 特别是化合物4	1-23、25
☒ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “D” 申请人在国际申请中引证的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “p” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2024年9月28日		国际检索报告邮寄日期 2024年9月30日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088		授权官员 曹雪娇 电话号码 (+86) 010-62089657

C. 相关文件		
类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 101679264 A (斯克里普斯研究院等) 2010年3月24日 (2010 - 03 - 24) 全文	1-23、25
A	WO 2005016894 A1 (NOVARTIS AG等) 2005年2月24日 (2005 - 02 - 24) 全文	1-23、25
A	Mingsong Shi等. "Molecular Docking, Molecular Dynamics Simulations, and Free Energy Calculation Insights into the Binding Mechanism between VS-4718 and Focal Adhesion Kinase" 《ACS Omega》, 第7卷, 2022年8月31日 (2022 - 08 - 31), 第32442-32456页	1-23、25

第II栏

某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1.

☒

权利要求： 24、26-28
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
权利要求24、26-28涉及疾病的诊断或治疗方法，属于PCT细则39.1(4)定义的不要求国际检索单位检索的主题。
2.

☐

权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3.

☐

权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/098202

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	118063394	A	2024年5月24日	无			
CN	112538072	A	2021年3月23日	无			
CN	101563327	A	2009年10月21日	US	2010144732	A1	2010年6月10日
				AU	2007337088	A1	2008年7月3日
				CA	2670645	A1	2008年7月3日
				WO	2008079719	A1	2008年7月3日
				EP	2099771	A1	2009年9月16日
CN	110734454	A	2020年1月31日	WO	2018108084	A1	2018年6月21日
				EP	3553064	A1	2019年10月16日
				EP	3553064	A4	2020年6月10日
				EP	3553064	B1	2023年6月7日
				US	2019308993	A1	2019年10月10日
				US	10730887	B2	2020年8月4日
				US	2020354376	A1	2020年11月12日
				US	10968234	B2	2021年4月6日
				JP	2020503378	A	2020年1月30日
				JP	6854496	B2	2021年4月7日
CN	114929675	A	2022年8月19日	JP	2023504468	A	2023年2月3日
				JP	7390487	B2	2023年12月1日
				WO	2021111311	A2	2021年6月10日
				WO	2021111311	A3	2021年7月22日
				US	2023049557	A1	2023年2月16日
				EP	4074697	A2	2022年10月19日
				EP	4074697	A4	2024年1月3日
				KR	20210069585	A	2021年6月11日
				KR	102472103	B1	2022年11月29日
CN	101679264	A	2010年3月24日	WO	2008115369	A2	2008年9月25日
				WO	2008115369	A3	2008年11月13日
				JP	2014148542	A	2014年8月21日
				ES	2485040	T3	2014年8月12日
				EP	2134689	A2	2009年12月23日
				EP	2134689	B1	2014年4月23日
				JP	2010521458	A	2010年6月24日
				JP	5569956	B2	2014年8月13日
				CA	2681015	A1	2008年9月25日
				CA	2681015	C	2016年6月21日
				US	2013281443	A1	2013年10月24日
				US	9580439	B2	2017年2月28日
				EP	2727909	A1	2014年5月7日
				US	2011046121	A1	2011年2月24日
				US	8501763	B2	2013年8月6日
				TW	200901996	A	2009年1月16日
				TWI	536991	B	2016年6月11日
				TW	201618780	A	2016年6月1日
				PL	2134689	T3	2014年10月31日
				DK	2134689	T3	2014年6月30日
WO	2005016894	A1	2005年2月24日	ES	2424881	T3	2013年10月9日
				EP	1660458	A1	2006年5月31日
				EP	1660458	B1	2012年1月25日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/098202

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		JP 2007502260 A	2007年2月8日
		JP 4607879 B2	2011年1月5日
		JP 2010241830 A	2010年10月28日
		SI 2287156 T1	2013年9月30日
		ECSP 066371 A	2006年8月30日
		HRP 20120335 T1	2012年5月31日
		KR 20060039938 A	2006年5月9日
		KR 100904570 B1	2009年6月25日
		DK 1660458 T3	2012年5月7日
		PL 1660458 T3	2012年7月31日
		AU 2008229685 A1	2008年10月30日
		AU 2008229685 B2	2011年7月28日
		EP 2287156 A1	2011年2月23日
		EP 2287156 B1	2013年5月29日
		MY 147449 A	2012年12月14日
		SI 1660458 T1	2012年5月31日
		NZ 585188 A	2011年9月30日
		HRP 20130724 T1	2013年10月11日
		CY 1117015 T1	2017年4月5日
		CY 1112571 T1	2016年2月10日
		RU 2006107785 A	2007年9月20日
		RU 2395500 C2	2010年7月27日
		CA 2533320 A1	2006年2月24日
		IS 8349 A	2006年3月13日
		IS 2873 B	2014年3月15日
		PT 1660458 E	2012年4月27日
		IL 173129 A0	2006年6月11日
		SG 145749 A1	2008年9月29日
		MA 27994 A1	2006年7月3日
		TNSN 06052 A1	2007年10月3日
		HK 1091813 A1	2007年1月26日
		AU 2004264382 A1	2005年2月24日
		BR - 0413616 A	2006年10月17日
		PI	
		BR - 0413616 B1	2020年4月28日
		PI	
		BR - 0413616 B8	2021年5月25日
		PI	
		NO 20061214 L	2006年5月15日
		NO 333306 B1	2013年4月29日
		US 2011098280 A1	2011年4月28日
		AR 045458 A1	2005年10月26日
		MXPA 06001759 A	2006年5月12日
		DK 2287156 T3	2013年8月26日
		PL 2287156 T3	2013年11月29日
		CO 5680434 A2	2006年9月29日
		PT 2287156 E	2013年8月26日
		TW 200526598 A	2005年8月16日
		TWI 378923 B	2012年12月11日
		BR 122019017579 B1	2020年8月11日
		BR 122019017579 B8	2021年7月27日

PCT/CN2024/098202

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)