



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201618780 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：105104283

(22)申請日：中華民國 97 (2008) 年 03 月 14 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/4427(2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

C07D413/12 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D405/12 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2007/03/16

美國

60/895,379

2007/06/27

美國

60/946,637

2008/02/20

美國

61/030,025

(71)申請人：斯克里普斯研究院 (美國) THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE (US)

美國

(72)發明人：梁康興 LIANG, CONGXIN (US)；柯尼 馬塞爾 KOENIG, MARCEL (CH)；何元

鈞 HE, YUANJUN (CN)；赫姆伯格 帕爾 HOLMBERG, PAR (SE)

(74)代理人：憚軼群；陳文郎

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 220 頁

(54)名稱

黏著斑激酶之抑制劑

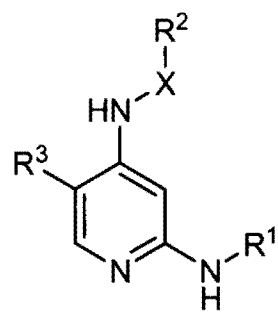
INHIBITORS OF FOCAL ADHESION KINASE

(57)摘要

本發明提供了黏著斑激酶抑制劑，該黏著斑激酶是一種參與細胞的細胞骨架與細胞外基質結合的酶，與諸如細胞遷移、增殖以及存活的過程有關。該抑制劑為 2,4-二氨基吡啶的衍生物，其中的取代基如所定義的。本發明還提供了使用該抑制劑治療癌症的方法和藉由鈀催化的偶合反應製備該抑制劑的方法。

The invention provides inhibitors of focal adhesion kinase, an enzyme involved in the attachment of the cytoskeleton of a cell to an extracellular matrix, which has been implicated in processes such as cell migration, proliferation, and survival. The inhibitors are derivatives of 2,4-diaminopyridine wherein the substituents are as defined. The invention also provides a method of using the inhibitors in treatment of cancer, and a method of preparation of the inhibitors by a palladium-catalyzed coupling reaction.

特徵化學式：



(I)

發明摘要

※ 申請案號： 105104283 (由 97109125 分案)

※ 申請日： 97.3.14

※IPC 分類：A61K 31/447 (2006.01) C07D 45/12

【發明名稱】(中文/英文)

黏著斑激酶之抑制劑

INHIBITORS OF FOCAL ADHESION KINASE

A61K 31/537 (2006.01) (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

【中文】

C07D 401/14 (2006.01)

本發明提供了黏著斑激酶抑制劑，該黏著斑激酶是一種參與細胞的細胞骨架與細胞外基質結合的酶，與諸如細胞遷移、增殖以及存活的過程有關。該抑制劑為2,4-二氨基吡啶的衍生物，其中的取代基如所定義的。本發明還提供了使用該抑制劑治療癌症的方法和藉由鈀催化的偶合反應製備該抑制劑的方法。

【英文】

The invention provides inhibitors of focal adhesion kinase, an enzyme involved in the attachment of the cytoskeleton of a cell to an extracellular matrix, which has been implicated in processes such as cell migration, proliferation, and survival. The inhibitors are derivatives of 2,4-diaminopyridine wherein the substituents are as defined. The invention also provides a method of using the inhibitors in treatment of cancer, and a method of preparation of the inhibitors by a palladium-catalyzed coupling reaction.

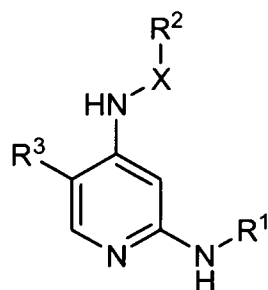
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ ）圖。（無）

【本代表圖之符號簡單說明】：

（無）

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

黏著斑激酶之抑制劑

INHIBITORS OF FOCAL ADHESION KINASE

【技術領域】

發明領域

[0001]本申請要求2007年3月16日申請的美國序號60/895,379、2007年6月27日申請的美國序號60/946,637以及2008年2月20日申請的美國序號61/030,025的優先權，通過引用將它們的內容完整併入本申請。

【先前技術】

發明背景

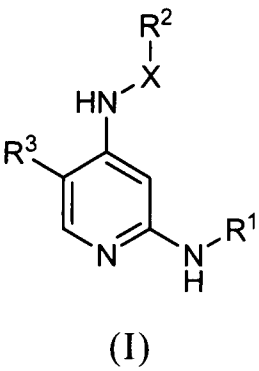
[0002]整合蛋白是細胞外基質分子的主要細胞表面受體，其在多種生物過程中具有關鍵作用。最近，黏著斑激酶(FAK)已被確定為整合蛋白激發的訊息傳導途徑的關鍵組成。FAK與整合蛋白和細胞骨架蛋白質在灶性接觸中的聚集被認為是造成FAK啟動的原因。來自多種不同途徑的最新結果顯示整合蛋白通過FAK發出訊息導致纖維結合蛋白上的細胞遷移增加以及潛在地調節細胞增殖和存活。JL Guan(1997 8月-9月), Int J Biochem Cell Biol., 29(8-9): 1085-96。與整合蛋白和黏著斑激酶(FAK)的相互作用調節癌細胞粘著和侵入至細胞外基質(ECM)。另外，FAK的磷酸化與細胞運動性和侵入的增加相關聯。癌細胞在多種ECM

蛋白質(包括IV型膠原)上的粘著和播散導致酪氨酸磷酸化和FAK啟動增加。H Sawai等(2005), *Molecular Cancer*, 4: 37。

【發明內容】

發明概要

[0003]本發明的實施方案提供了式(I)的化合物或其鹽、互變異構物、溶劑合物、水合物或前驅藥：



其中：

R¹和R²各自獨立地為5-10元未取代或取代的單環或雙環、芳環或部分芳環，其中各環獨立地包括0-3個選自由N、O和S組成的組的雜原子，且各環被0-3個獨立選自Y的取代基取代；

其中Y包括鹵素、羥基、氰基、巰基、硝基、三氟甲基、氧基、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、烷氧基、亞甲二氧基、亞乙二氧基、NH(R)、N(R)₂、SR、C(O)NH(R)、C(O)N(R)₂、RC(O)N(R)、C(O)C(O)NR₂、C(O)C(O)OR、RC(O)O、ROC(O)、ROC(O)O、RC(O)、RSO₂、RSO₂(C₁-C₃)烷基、SO₂N(R)₂、N(R)SO₂R、帶0-3個R的脲、(C₅-C₁₀)芳基、(C₂-C₁₀)雜芳基、(C₂-C₁₀)二氫雜芳基、(C₂-C₁₀)四氫雜芳基、(C₂-C₁₀)六氫雜芳基、(C₃-C₁₀)單環或雙環環烷基或(C₂-C₁₀)

單環或雙環雜環基，其中各R獨立地包括氫、芳基或(C₁-C₆)烷基，或其中兩個R基團與它們所連接的氮原子合起來而與該氮原子一起形成包括0-2個選自由N、O和S組成的組的其他雜原子的雜環，並被0-3個(C₁-C₃)烷基、羥基、(C₁-C₃)羧烷基或(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基取代；

其中，Y或R或二者中的任何烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基、雜芳基、二氫雜芳基、四氫雜芳基、六氫雜芳基、環烷基或雜環基，可被1-3個選自下列的取代基進一步取代：鹵素、羥基、氰基、巰基、硝基、三氟甲基、氧基、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、烷氧基、亞甲二氧基、亞乙二氧基、NH(R)、N(R)₂、SR、C(O)NH(R)、C(O)N(R)₂、RC(O)N(R)、C(O)C(O)NR₂、C(O)C(O)OR、RC(O)O、ROC(O)、ROC(O)O、RC(O)、RSO₂、RSO₂(C₁-C₃)烷基、SO₂N(R)₂、N(R)SO₂R、帶0-3個R的脲，或具有取代或未取代的(C₅-C₁₀)芳基、(C₂-C₁₀)雜芳基、(C₂-C₁₀)二氫雜芳基、(C₂-C₁₀)四氫雜芳基、(C₂-C₁₀)六氫雜芳基、(C₃-C₁₀)單環或雙環環烷基或(C₂-C₁₀)單環或雙環雜環基；

X是鍵或包括0-1個選自由O、S、NH以及NR組成的組的雜原子的(C₁-C₃)伸烷基，其中(C₁-C₃)伸烷基被0-1個羥基、鹵素、(C₁-C₃)烷氧基、(C₁-C₃)烷基氨基或(C₁-C₃)₂二烷基氨基取代；

R³是三氟甲基、鹵素、硝基或氰基。

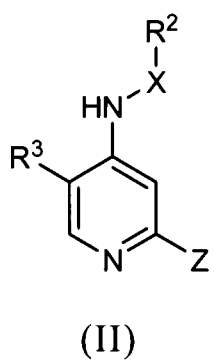
[0004]本發明化合物的一個實施方案是在吡啶5位上帶有鹵素、硝基、三氟甲基或氰基的2,4-二氨基-吡啶的衍生

物，其中取代基如上所述。具體實施例在下文提供。具有創造性的化合物的一個實施方案可用於抑制蛋白激酶例如黏著斑激酶(FAK)的活性。在無細胞或細胞FAK測定或二者中檢測了表1中所示的化合物1-123中的大多數，且所檢測的化合物均在上述無細胞測定中顯示針對黏著斑激酶的少於10 μ M的50%抑制濃度(IC₅₀)，除了在上文表1中所示的化合物3和5具有大於10 μ M的IC₅₀值之外；或在細胞測定中顯示於1 μ M濃度的大於約50%的FAK抑制，或二者均有。對某些化合物尚未評價生物活性。

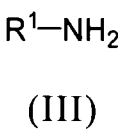
[0005]本發明的一個實施方案提供了一種在體外或體內抑制蛋白激酶的方法，其包括使有效濃度的本發明的化合物與該蛋白激酶接觸。該蛋白激酶可在體外被抑制，例如當進行確定本發明具體化合物的生物活性的測定時。該蛋白激酶還可在體內被抑制，即在活哺乳動物例如人類患者的身體組織中。

[0006]本發明的一個實施方案提供了一種治療由異常蛋白激酶活性介導的哺乳動物的病症(malcondition)的方法，其包括以對該哺乳動物產生有益作用的劑量、頻率和持續時間來進行本發明化合物的給藥。該病症可為癌症，且該哺乳動物可為人類患者。

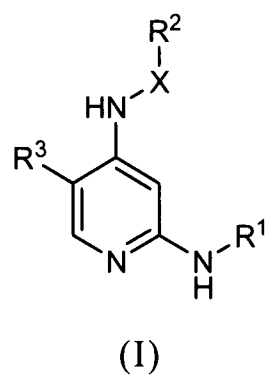
[0007]本發明的一個實施方案提供了一種製備式(I)的化合物的方法，其包括使式(II)的化合物：



與式(III)的化合物：

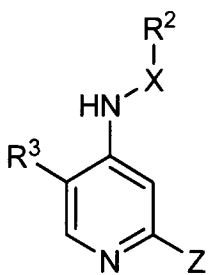


在零價的過渡金屬錯合物存在下和在足夠溫度下接觸足夠的時間以提供式(I)的產物：



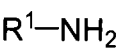
其中Z包括脫離基且R¹、R²以及R³如本文所定義。該零價過渡金屬錯合物可為零價鈀錯合物。該零價鈀錯合物可包括Pd₂(dba)₃，且可進一步包括膦配位子。該膦配位子可包括9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)-咕啉(xantphos)。該脫離基可為鹵素基團，例如氨基團。

[0008]本發明的另一個實施方案提供了一種製備式(I)的化合物的方法，其包括使式(II)的化合物：



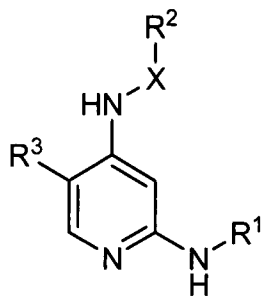
(II)

與式(III)的化合物：



(III)

在酸的存在下和在足夠溫度下接觸足夠的時間以提供式(I)的產物：



(I)

其中Z包括脫離基且R¹、R²以及R³如本文所定義。Z可為鹵素，例如氯。該酸可為鹽酸水溶液，且反應可在正丁醇中進行。

【圖式簡單說明】

(無)

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明
定義

[0009] 本文含義中的“治療”或“療法”是指緩解與疾病

或疾患有關的症狀，或抑制那些症狀的進一步進展或惡化，或預防或防禦該疾病或疾患。類似地，如本文所使用的，本發明化合物的“有效量”或“治療有效量”是指整體或部分緩解與疾患或病症有關的症狀，或阻止或減慢那些症狀的進一步進展或惡化，或預防或提供該疾患或病症防禦的化合物的量。特別地，“治療有效量”是指以所需劑量和時間段通過抑制黏著斑激酶(FAK)活性而獲得所需治療結果的有效量。治療有效量還是其中本發明的化合物的治療有益作用超過任何毒性或有害作用的量。例如，在治療癌症方面，本發明的FAK抑制劑的治療有效量是足以控制癌症、減輕癌症進展或緩解癌症症狀的量。

[0010]所有手性、非對映體、外消旋形式的結構是所期望的，除非特別的立體化學或異構形式被特別指明。本發明所使用的化合物可包括任何或所有不對稱原子以任何富集程度富集的或解析的光學異構物，該不對稱原子根據定義是顯而易見的。外消旋和非對映體混合物以及單獨的光學異構物可被分離或合成，使得基本上不含它們的對映或非對映配偶體(partners)，且這些均在本發明的範圍內。

[0011]通常，“取代的”是指本文所定義的一個或多個與其中含有的氫原子形成的鍵被一個或多個與非氫原子形成的鍵取代的有機基團，該非氫原子例如，但不限於：鹵素(即F、Cl、Br以及I)；下列基團中的氧原子，例如羥基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、氧(羰)基、羧基(包括羧酸、羧酸鹽以及羧酸酯)；下列基團中的硫原子，例如巯基、烷基和

芳硫醚基、亞砷基、砷基、磺醯基以及磺醯胺基；下列基團中的氮原子，例如胺、羥胺、脞、硝基、N-氧化物、醯肼、氮化物以及烯胺；以及各種其他基團中的其他雜原子。可與取代的碳(或其他)原子鍵結的取代基的非限制性實例包括F、Cl、Br、I、OR'、OC(O)N(R')₂、CN、CF₃、OCF₃、R'、O、S、C(O)、S(O)、亞甲二氧基、亞乙二氧基、N(R')₂、SR'、SOR'、SO₂R'、SO₂N(R')₂、SO₃R'、C(O)R'、C(O)C(O)R'、C(O)CH₂C(O)R'、C(S)R'、C(O)OR'、OC(O)R'、C(O)N(R')₂、OC(O)N(R')₂、C(S)N(R')₂、(CH₂)₀₋₂NHC(O)R'、N(R')N(R')C(O)R'、N(R')N(R')C(O)OR'、N(R')N(R')CON(R')₂、N(R')SO₂R'、N(R')SO₂N(R')₂、N(R')C(O)OR'、N(R')C(O)R'、N(R')C(S)R'、N(R')C(O)N(R')₂、N(R')C(S)N(R')₂、N(COR')COR'、N(OR')R'、C(=NH)N(R')₂、C(O)N(OR')R'，或C(=NOR')R'，其中R'可為氫或基於碳的部分，且其中該基於碳的部分本身可進一步被取代。

[0012]取代的烷基、烯基、炔基、環烷基和環烯基基團以及其他取代的基團還包括其中一個或多個與氫原子形成的鍵被一個或多個與碳原子或雜原子(例如但不限於羰基(氧基)、羧基、酯、醯胺、二醯亞胺、尿烷以及脲基中的氧，以及亞胺、羥亞胺、脞、脞、脞、脞以及脞中的氮)形成的鍵包括雙鍵或三鍵取代的基團。

[0013]取代的環基例如取代的芳基、雜環基和雜芳基還包括其中與氫原子形成的鍵被與碳原子形成的鍵取代的環和稠合環體系。因此，取代的芳基、雜環基和雜芳基還可



被本文所定義的烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基以及炔基取代，後者本身還可進一步被取代。

[0014] 本文所使用的術語“雜原子”是指能夠與碳形成共價鍵的非碳和非氫原子，且不以其他方式限制。典型的雜原子為N、O以及S。當提及硫(S)時，應理解為硫可為其存在的任何氧化狀態，因此包括亞磺($R-S(O)-R'$)和磺($R-S(O)_2-R'$)，除非指明氧化狀態；因此，術語“磺”僅包括硫的磺形式，術語“硫化物”僅包括硫的硫化物($R-S-R'$)形式。當使用語句例如“選自由O、NH、NR'以及S組成的組的雜原子”或“[變數]是O、S...”時，它們應理解為包括硫的所有硫化物、亞磺以及磺氧化狀態。

[0015] 烷基包括具有1至約20個碳原子、通常具有1至12個碳原子或在某些實施方案中1至8個碳原子的直鏈和支鏈烷基和環烷基。直鏈烷基的實例包括具有1至8個碳原子的那些，例如甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基以及正辛基。支鏈烷基的實例包括，但不限於異丙基、異丁基、仲丁基、叔丁基、新戊基、異戊基以及2,2-二甲基丙基。典型的取代的烷基可被上述列出的任何基團(例如氨基、羥基、氰基、羧基、硝基、巰基、烷氧基以及鹵素基團)取代一或多次。

[0016] 環烷基為形成環結構的烷基，其可為取代或未取代的。環烷基的實例包括，但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基以及環辛基。在一些實施方案中，環烷基具有3至8個環成員，而在其他實施方案中，環碳原

子的數量範圍為3至5、3至6或3至7。環烷基還包括：多環的環烷基，例如但不限於降冰片基、金剛烷基、冰片基、茨烯基、異茨烯基、以及薈烯基；稠合環，例如但不限於十氫萘基等。環烷基還包括被如上定義的直鏈或支鏈烷基取代的環。典型的取代的環烷基可為單取代或超過一次取代，例如但不限於2,2-二取代、2,3-二取代、2,4-二取代、2,5-二取代或2,6-二取代的環己基或單取代、雙取代或三取代的降冰片基或環庚基，它們可被例如氨基、羥基、氰基、羧基、硝基、巰基、烷氧基以及鹵素基團取代。

[0017]術語“碳環的”和“碳環”表示其中環的原子為碳的環結構。在一些實施方案中，碳環具有3至8個環成員，而在其他實施方案中，環碳原子的數量為4、5、6或7。除非特別指明與之不同，碳環可被與N取代基相同數量的取代基取代，其中N是具有例如氨基、羥基、氰基、羧基、硝基、巰基、烷氧基以及鹵素基團的碳環的大小。

[0018](環烷基)烷基(還被稱為環烷基烷基)為其中烷基的氫或碳鍵被與如上定義的環烷基形成的鍵取代的如上定義的烷基。

[0019]烯基包括如上所定義的直鏈和支鏈以及環狀的烷基，除了兩個碳原子之間存在至少一個雙鍵以外。因此，烯基具有2至約20個碳原子，且通常2至12個碳原子，或者在一些實施方案中2至8個碳原子。其實例除了別的以外，包括但不限於：乙烯基、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、

環己烯基、環戊烯基、環己二烯基、丁二烯基、戊二烯基以及己二烯基。

[0020]單獨或組合的術語“環烯基”是指其中環結構中存在至少一個雙鍵的環狀的烯基。環烯基包括兩個鄰近的碳原子之間具有至少一個雙鍵的環烷基。因此，例如環烯基包括但不限於環己烯基、環戊烯基以及環己二烯基。

[0021](環烯基)烷基為其中烷基的氫或碳鍵被與如上定義的環烯基形成的鍵取代的如上所定義的烷基。

[0022]炔基包括直鏈和支鏈烷基，除了兩個碳原子之間存在至少一個三鍵以外。因此，炔基具有2至約20個碳原子，且通常2至12個碳，或在一些實施方案中2至8個碳原子。其實例除了別的以外，包括但不限於 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C(CH_3)$ 、 $-C\equiv C(CH_2CH_3)$ 、 $-CH_2C\equiv CH$ 、 $-CH_2C\equiv C(CH_3)$ 以及 $-CH_2C\equiv C(CH_2CH_3)$ 。

[0023]芳基為不含雜原子的環狀芳族烴。因此，芳基包括，但不限於苯基、萵基、庚搭烯基、聯苯基、茛基(indacenyl)、葑基、菲基、聯伸三苯基、芘基、稠四苯基、蒽基(chrysenyl)、聯伸二苯基、蔥基以及蔡基。在一些實施方案中，芳基在基團的環部分含有6-14個碳。短語“芳基”包括含有稠合環的基團，例如稠合的芳族-脂肪族環體系(例如茛滿基、四氫蔡基等)，且還包括具有與環原子之一鍵結的其他基團(包括但不限於烷基、鹵素、氨基、羥基、氰基、羧基、硝基、巯基或烷氧基)的取代的芳基。典型的取代芳基可為單取代或超過一次取代，例如但不限於2-取代、3-

取代、4-取代、5-取代或6-取代的苯基或萘基，它們可被包括但不限於上述列出的那些基團取代。

[0024]芳烷基為其中烷基的氫或碳鍵被與如上所定義的芳基形成的鍵取代的如上所定義的烷基。典型的芳烷基包括苯甲基和苯乙基以及稠合的(環烷基芳基)烷基例如4-乙基-茚滿基。芳基部分或烷基部分或二者任選被其他基團取代，該其他基團包括但不限於烷基、鹵素、氨基、羥基、氰基、羧基、硝基、巯基或烷氧基。芳烯基為其中烷基的氫或碳鍵被與如上所定義的芳基形成的鍵取代的如上所定義的烯基。

[0025]雜環基基團包括含有3個或更多環成員(其中一個或多個為雜原子，例如但不限於N、O、S或P)的芳環和非芳環化合物。在一些實施方案中，雜環基基團包括3至20個環成員，而其他這樣的基團具有3至15個環成員。至少一個環含有雜原子，但多環體系中不必每一個環都含有雜原子。例如，二氧戊環基和苯並二氧戊環體系(亞甲基二氧苯環體系)為在本文含義內的兩種雜環基基團。被稱為C₂-雜環基的雜環基基團可為具有兩個碳原子和三個雜原子的5-環，具有兩個碳原子和4個雜原子的6-環等。同樣，C₄-雜環基可為具有一個雜原子的5-環，具有兩個雜原子的6-環等。碳原子的數量加上雜原子的數量的總和等於環原子的總數。

[0026]用語“雜環基基團”包括稠合環類，該稠合環類包括具有稠合的芳族和非芳族基團的那些。該用語還包括含

有雜原子的多環體系，例如但不限於奎寧環基(quinuclidyl)，且還包括具有與環成員之一鍵結的取代基的雜環基基團，該取代基包括但不限於烷基、鹵素、氨基、羥基、氰基、羧基、硝基、巰基或烷氧基。本文所定義的雜環基基團可為包括至少一個環雜原子的雜芳基或部分或完全飽和的環基團。雜環基基團包括，但不限於吡咯烷基、呋喃基、四氫呋喃基、二氧戊環基、呋啶基、呋嗪基、嗎啉基、吡咯基、吡啶基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、吡啶基、噻吩基、苯並噻吩基、苯並呋喃基、二氫苯並呋喃基、吲哚基、二氫吲哚基、氮雜吲哚基、吲唑基、苯並咪唑基、氮雜苯並咪唑基、苯並噁唑基、苯並噻唑基、苯並噻二唑基、咪唑並吡啶基、異噁唑並吡啶基、硫茛基(thianaphthalenyl)、嘌呤基、黃嘌呤基、腺嘌呤基、鳥嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、四氫喹啉基、喹噁啉基以及喹唑啉基。雜環基基團可被取代。典型的取代的雜環基基團可為單取代或超過一次取代，包括但不限於含有至少一個雜原子的環，其中該雜原子被如上所列出的那些取代基(包括但不限於烷基、鹵素、氨基、羥基、氰基、羧基、硝基、巰基以及烷氧基)單取代、雙取代、三取代、四取代、五取代、六取代或更高取代。

[0027]雜芳基基團為含有5個或更多環成員(其中一個或多個為雜原子，例如但不限於N、O以及S)的芳環化合物。被稱為C₂-雜芳基的雜芳基基團可為具有兩個碳原子和三個雜原子的5-環，具有兩個碳原子和四個雜原子的6-環

等。同樣地， C_4 -雜芳基可為具有一個雜原子的5-環，具有兩個雜原子的6-環等。碳原子的數量加上雜原子的數量總和等於環原子的總數量。雜芳基基團包括，但不限於下列基團：例如吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、吡啶基、噻吩基、苯並噻吩基、苯並呋喃基、吲哚基、氮雜吲哚基、喹啉基、苯並咪唑基、氮雜苯並咪唑基、苯並噁唑基、苯並噻唑基、苯並噻二唑基、咪唑並吡啶基、異噁唑並吡啶基、硫茛基、嘌呤基、黃嘌呤基、腺嘌呤基、鳥嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、喹噁啉基以及喹唑啉基。術語“雜芳基”和“雜芳基基團”包括稠合環化合物，例如其中至少一個環但不一定所有環是芳族的，包括四氫喹啉基、四氫異喹啉基、吲哚基以及2,3-二氫吲哚基。該術語還包括具有與環成員之一鍵結的其他基團的雜芳基基團，該其他基團包括但不限於烷基、鹵素、氨基、羥基、氰基、羧基、硝基、巰基或烷氧基。典型的取代的雜芳基基團可被如上所列出的那些基團取代一或多次。

[0028] 芳基和雜芳基基團的其他實例包括，但不限於苯基、聯苯基、茛基、萘基(1-萘基、2-萘基)、N-羥四唑基、N-羥三唑基、N-羥咪唑基、蔥基(1-蔥基、2-蔥基、3-蔥基)、噻吩基(2-噻吩基、3-噻吩基)、呋喃基(2-呋喃基、3-呋喃基)、吲哚基、噁二唑基、異噁唑基、喹唑啉基、茛基、咕啞基、異茛滿基、二苯甲基、吡啶基、噻唑基、吡咯基(2-吡咯基)、吡唑基(3-吡唑基)、咪唑基(1-咪唑基、2-咪唑基、

4-咪唑基、5-咪唑基)、三唑基(1,2,3-三唑-1-基、1,2,3-三唑-2-基、1,2,3-三唑-4-基、1,2,4-三唑-3-基)、噁唑基(2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基)、噻唑基(2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基)、吡啶基(2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、嘧啶基(2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基)、吡嗪基、噻嗪基(3-噻嗪基、4-噻嗪基、5-噻嗪基)、喹啉基(2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、6-喹啉基、7-喹啉基、8-喹啉基)、異喹啉基(1-異喹啉基、3-異喹啉基、4-異喹啉基、5-異喹啉基、6-異喹啉基、7-異喹啉基、8-異喹啉基)、苯並[b]呋喃基(2-苯並[b]呋喃基、3-苯並[b]呋喃基、4-苯並[b]呋喃基、5-苯並[b]呋喃基、6-苯並[b]呋喃基、7-苯並[b]呋喃基)、2,3-二氫-苯並[b]呋喃基(2-(2,3-二氫-苯並[b]呋喃基)、3-(2,3-二氫-苯並[b]呋喃基)、4-(2,3-二氫-苯並[b]呋喃基)、5-(2,3-二氫-苯並[b]呋喃基)、6-(2,3-二氫-苯並[b]呋喃基)、7-(2,3-二氫-苯並[b]呋喃基)、苯並[b]噻吩基(2-苯並[b]噻吩基、3-苯並[b]噻吩基、4-苯並[b]噻吩基、5-苯並[b]噻吩基、6-苯並[b]噻吩基、7-苯並[b]噻吩基)、2,3-二氫-苯並[b]噻吩基(2-(2,3-二氫-苯並[b]噻吩基)、3-(2,3-二氫-苯並[b]噻吩基)、4-(2,3-二氫-苯並[b]噻吩基)、5-(2,3-二氫-苯並[b]噻吩基)、6-(2,3-二氫-苯並[b]噻吩基)、7-(2,3-二氫-苯並[b]噻吩基)、吡啶基(1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、7-吡啶基)、吡啶基(1-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、7-吡啶基)、苯並咪唑基(1-苯並咪唑基、2-苯並咪唑基、4-苯並咪唑基、5-

苯並咪唑基、6-苯並咪唑基、7-苯並咪唑基、8-苯並咪唑基)、苯並噁唑基(1-苯並噁唑基、2-苯並噁唑基)、苯並噻唑基(1-苯並噻唑基、2-苯並噻唑基、4-苯並噻唑基、5-苯並噻唑基、6-苯並噻唑基、7-苯並噻唑基)、咔唑基(carbazolyl)(1-咔唑基、2-咔唑基、3-咔唑基、4-咔唑基)、5H-二苯並[b,f]氮雜(5H-二苯並[b,f]氮雜-1-基、5H-二苯並[b,f]氮雜-2-基、5H-二苯並[b,f]氮雜-3-基、5H-二苯並[b,f]氮雜-4-基、5H-二苯並[b,f]氮雜-5-基)、10,11-二氫-5H-二苯並[b,f]氮雜(10,11-二氫-5H-二苯並[b,f]氮雜-1-基、10,11-二氫-5H-二苯並[b,f]氮雜-2-基、10,11-二氫-5H-二苯並[b,f]氮雜-3-基、10,11-二氫-5H-二苯並[b,f]氮雜-4-基、10,11-二氫-5H-二苯並[b,f]氮雜-5-基)等。

[0029] 雜環基烷基為其中烷基的氫或碳鍵被與如上所定義的雜環基基團形成的鍵取代的如上所定義的烷基。典型的雜環基烷基包括，但不限於呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、吡啶-2-基甲基(α -皮考基)、吡啶-3-基甲基(β -皮考基)、吡啶-4-基甲基(γ -皮考基)、四氫呋喃-2-基乙基以及吡啶-2-基丙基。雜環基烷基可在雜環基部分、烷基部分或二者上被取代。

[0030] 雜芳烷基為其中烷基的氫或碳鍵被與如上所定義的雜芳基形成的鍵取代的如上所定義的烷基。雜芳烷基可在雜芳基部分、烷基部分或二者上被取代。

[0031] 術語“烷氧基”是指連接於如上所定義的烷基(包括環烷基)的氧原子。直鏈烷氧基的實例包括，但不限於甲

氧基、乙氧基、正丙氧基、正丁氧基、正戊氧基、正己氧基等。支鏈烷氧基的實例包括，但不限於異丙氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、異戊氧基、異己氧基等。環狀烷氧基的實例包括，但不限於環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基等。

[0032]術語“芳氧基”和“芳烷氧基”分別是指與氧原子鍵結的芳基和在烷基部分與氧原子鍵結的芳烷基。其實例包括但不限於苯氧基、萘氧基以及苄氧基。

[0033]當提及化合物時，術語“胺”(或“氨基”)包括伯胺、仲胺、叔胺以及季銨鹽，且還指含有一個或多個氨基的分子。當提及取代基時，該術語包括具有游離、鹽或季銨形式的鹼性氮的官能團，例如式 $-NR_2$ 或 $-NR_3^+$ ，其中各R可獨立地為氫、烷基、芳基、雜環基等。氨基包括但不限於 $-NH_2$ 、烷基氨基、二烷基氨基、芳氨基、烷芳氨基、二芳氨基、芳烷基氨基和雜環基氨基等。季銨鹽為本文含義內的胺或氨基，例如與碳部分鍵結的三甲基銨基為氨基。因此，鹽酸三甲銨和氯化四甲銨均為在本文含義內的銨離子和胺。

[0034]術語“醯胺”(或醯氨基)包括C-醯胺基和N-醯胺基，即分別為 $-C(O)NR_2$ 和 $-NRC(O)R$ 基團。因此，醯胺基團包括但不限於氨基甲醯基($-C(O)NH_2$)和甲醯胺基($-NHC(O)H$)。

[0035]術語“尿烷”(或“氨基甲醯”)包括N-尿烷基和O-尿烷基，即分別為 $-NRC(O)OR$ 和 $-OC(O)NR_2$ 。

[0036]術語“磺醯胺”(或“亞磺醯氨基”)包括S-磺醯胺基和N-磺醯胺基，其分別為 $-\text{SO}_2\text{NR}_2$ 和 $-\text{NRSO}_2\text{R}$ 基團。因此，磺醯胺基包括，但不限於氨磺醯基($-\text{SO}_2\text{NH}_2$)。

[0037]術語“脒”或“脒基”包括式 $-\text{C}(\text{NR})\text{NR}_2$ 的基團。通常，脒基為 $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ 。

[0038]術語“胍”或“胍基”包括式 $-\text{NRC}(\text{NR})\text{NR}_2$ 的基團。通常，胍基為 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 。

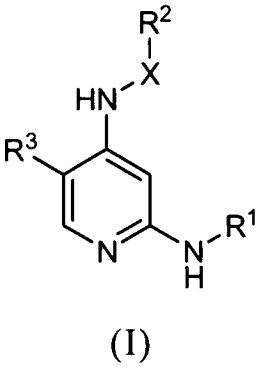
[0039]“鹵”、“鹵素”以及“鹵化物”包括氟、氯、溴以及碘。

[0040]術語“包括”、“包含”、“其組成爲……”是本文所使用的開放式術語，且不排除其他成分或組分的存在。在申請專利範圍部分，“包括”、“具有”或“包含”形式的使用意思是指不管包括、具有或包含什麼成分，該成分不一定是含有該詞的條款的主題所涵蓋的唯一成分。

[0041]另外，在以馬庫什基團的方式描述本發明的特徵或方面的情況中，本領域技術人員應知道還由此以馬庫什基團的任何個體成員或亞類成員的方式描述本發明。例如，如果將X描述為選自由溴、氯以及碘組成的組，則完全描述了X為溴的申請專利範圍和X為溴和氯的申請專利範圍。另外，在以馬庫什基團的方式描述本發明的特徵或方面的情況中，本領域技術人員應知道還由此以馬庫什基團的個體成員或亞類成員的任何組合的方式描述本發明。因此，例如，如果將X描述為選自由溴、氯以及碘組成的組，將Y描述為選自由甲基、乙基以及丙基組成的組，則完全描

述了X為溴的申請專利範圍和Y為甲基的申請專利範圍。
本發明的化合物

[0042] 本發明的一個實施方案提供了式(I)的化合物或其鹽、互變異構物、溶劑合物、水合物或前驅藥：



其中：

R¹和R²各自獨立地為5-10元未取代或取代的單環或雙環芳環或部分芳環，其中各環獨立地包括0-3個選自由N、O和S組成的組的雜原子，且各環被0-3個獨立選自Y的取代基取代；

其中Y包括鹵素、羥基、氰基、巰基、硝基、三氟甲基、氧基、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、烷氧基、亞甲二氧基、亞乙二氧基、NH(R)、N(R)₂、SR、C(O)NH(R)、C(O)N(R)₂、RC(O)N(R)、C(O)C(O)NR₂、C(O)C(O)OR、RC(O)O、ROC(O)、RC(O)、RSO₂、RSO₂(C₁-C₃)烷基、SO₂N(R)₂、N(R)SO₂R、帶0-3個R的脲、(C₅-C₁₀)芳基、(C₂-C₁₀)雜芳基、(C₂-C₁₀)二氫雜芳基、(C₂-C₁₀)四氫雜芳基、(C₂-C₁₀)六氫雜芳基、(C₃-C₁₀)單環或雙環環烷基或(C₂-C₁₀)單環或雙環雜環基，其中各R獨立地包括氫、芳基或(C₁-C₆)烷基，或其中兩個R基團與它們所連接的氮原子合起來而與該氮原

子一起形成包括0-2個選自由N、O和S組成的組的雜原子的雜環，並被0-3個(C₁-C₃)烷基、羥基、(C₁-C₃)烷氧基或(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基取代；

其中，Y或R或二者中的任何烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基、雜芳基、二氫雜芳基、四氫雜芳基、六氫雜芳基、環烷基或雜環基，可被1-3個選自下列的取代基進一步取代：鹵素、羥基、氰基、巰基、硝基、三氟甲基、氧基、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、烷氧基、亞甲二氧基、亞乙二氧基、NH(R)、N(R)₂、SR、C(O)NH(R)、C(O)N(R)₂、RC(O)N(R)、C(O)C(O)NR₂、C(O)C(O)OR、RC(O)O、ROC(O)、ROC(O)O、RC(O)、RSO₂、RSO₂(C₁-C₃)烷基、SO₂N(R)₂、N(R)SO₂R、帶0-3個R的脲，或具有取代或未取代的(C₅-C₁₀)芳基、(C₂-C₁₀)雜芳基、(C₂-C₁₀)二氫雜芳基、(C₂-C₁₀)四氫雜芳基、(C₂-C₁₀)六氫雜芳基、(C₃-C₁₀)單環或雙環環烷基或(C₂-C₁₀)單環或雙環雜環基；

X是鍵或包括0-1個選自由O、S、NH以及NR組成的組的雜原子的(C₁-C₃)烷基，其中(C₁-C₃)烷基被0-1個羥基、鹵素、(C₁-C₃)烷氧基、(C₁-C₃)烷基氨基或(C₁-C₃)₂二烷基氨基取代；烷基X可以以該烷基原子的任何組合與吡啶4-氨基和R²鍵結，包括在相同原子上鍵結，因而，例如正丙基可在正丙基的相同碳原子例如2-碳上同時與吡啶4-氨基和R²鍵結；可選地，吡啶4-氨基和R²可與烷基X的不同碳原子鍵結，例如在1,3-二取代的丙基的情況中；

R³是三氟甲基、鹵素、硝基或氰基。

[0043]該具有創造性的化合物的各實施方案是在吡啶5位上帶有鹵素、硝基、三氟甲基或氰基的2,4-二氨基吡啶的衍生物，其中2-氨基和4-氨基均帶有環結構，任選經1-3碳連接體X用於4-氨基取代。吡啶2-氨基和4-氨基取代基可為各自含有5-10個組成原子的單環或雙環、芳族或部分芳族、碳環或雜環體系，它們如本文所述可被進一步取代。

[0044] R^1 直接與吡啶2-氨基鍵結，但 R^2 可與吡啶4-氨基直接鍵結或可通過連接基團X連接，其中X包括鍵或 (C_1-C_3) 烷基，其中 (C_1-C_3) 烷基可包括0-1個選自由O、S、NH或NR組成的組的雜原子並可被0-1個羥基、鹵素、 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_3) 烷基氨基或 $(C_1-C_3)_2$ 二烷基氨基取代。在一個實施方案中，X是鍵。在另一個實施方案中，X是亞甲基。在另一個實施方案中，X是乙基(可為1,1或1,2鍵結)或正丙基(可以以任何化學可行方式與吡啶4-氨基和 R^2 鍵結)。其實例在表1中提供。

[0045]例如， R^1 可選自被如上所定義的0-3個Y基團取代的苯基、吡啶、嘧啶、噻唑、噁唑、吡唑、三唑、咪唑、吡嗪、噻嗪、三嗪、吡啶、2,3-二氫-異吡啶-1-酮或3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮基團。

[0046]在另一個實施方案中， R^2 可選自被0-3個Y基團取代的苯基、吡啶、嘧啶、噻唑、噁唑、吡唑、三唑、咪唑、吡嗪、噻嗪、三嗪、吡啶、2,3-二氫-異吡啶-1-酮或3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮。

[0047]更具體地， R^1 或 R^2 可為苯基，例如取代的苯基。

本發明的其他化合物可包括與吡啶氨基鍵結的雜環基團。例如 R^1 或 R^2 可為吡啶基、噻唑基、異吡啶基、喹啉基、嘧啶基等。

[0048] 苯基或雜芳基或部分還原的雜芳基可帶有如上所定義的取代基，例如它可帶有如下列表1中針對所選化合物所示的在各苯基取代基上示出的任何取代基，包括甲氧基、氧基、甲磺醯基、N-甲氨基磺醯基、嗎啉基、N-甲基甲醯胺或N,N-二甲基羧基氨基。其他取代基可通過例如選擇用於具有創造性的製備方法的合適試劑的簡單權宜方法來提供。

[0049] 在各實施方案中，本身或者用於該創造性方法實施方案的實踐中的該化合物或化合物組可為上述列出的實施方案的任何組合及/或亞組合中的任何一種。

[0050] 具有創造性的化合物的具體實例在表1和本文實施例部分提供。

製備方法

[0051] 本發明的實施方案提供了一種製備具有創造性的FAK抑制性化合物的方法，其包括使在2的位置上帶有脫離基的吡啶基團與芳基或雜芳氨基在作為催化劑的零價鈀錯合物的存在下偶合。對於“零價”是指錯合物的鈀金屬在0氧化狀態，即在配位子和作為中性金屬原子存在的鈀之間形成該錯合物。鈀催化劑可為 $Pd_2(dba)_3$ 、鈀金屬和二亞苄基丙酮的錯合物。帶有磷的配位子例如9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基磷基)咕啉(xantphos)的添加，可導致在鈀和含磷的

配位子之間形成錯合物，這還有效導致在帶有脫離基的吡啶衍生物和芳基或雜芳基胺之間產生偶合反應。

[0052]在2的位置上帶有脫離基的吡啶和芳基或雜芳基胺之間在零價鈹催化劑的存在下的偶合反應可在任何合適的有機溶劑例如在二噁烷中進行。可添加酸性清除劑例如碳酸銨。該反應可在任何合適的溫度下並持續任何合適的時間進行。例如，該反應溫度可為約100-140°C，且該反應可進行持續約20分鐘至約12小時。

[0053]本發明的另一個實施方案提供了一種製備具有創造性的FAK抑制性化合物的方法，其包括使在2位上帶有脫離基的吡啶基團與芳基或雜芳基在酸的存在下偶合。該酸可為鹽酸，例如鹽酸水溶液，且該反應可在正丁醇溶液中進行，例如在約140°C持續約12小時。

組合物和聯合治療

[0054]本發明的一個實施方案的另一個方面提供了本發明化合物的組合物，該組合物單獨或聯合另一種FAK抑制劑或另一種類型的激酶抑制劑或另一種類型的治療劑或所有前述物質使用。如本文所述，本發明的化合物包括立體異構物、互變異構物、溶劑合物、前驅藥、藥學上可接受的鹽及其混合物。含有本發明化合物的組合物可通過常規技術製備，例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第19版, 1995中描述的，其通過引用併入本文。該組合物可呈常規形式，例如膠囊、片劑、氣溶膠、溶液、懸浮液或局部應用。

[0055]典型的組合物包括抑制黏著斑激酶的酶促活性的本發明化合物和可為載體或稀釋劑的藥學上可接受的賦形劑。例如，該活性化合物通常與載體混合或由載體稀釋或包裝在載體內，該載體可為安瓿、膠囊、藥囊、紙或其他容器形式。當該活性化合物與載體混合時，或當該載體用作稀釋劑時，它可為用作該活性化合物的載體、賦形劑或介質的固體、半固體或液體物質。該活性化合物可吸附於例如包含在藥囊中的顆粒固體載體上。合適的載體的一些實例為水、鹽溶液、醇、聚乙二醇、聚羥乙氧基化蓖麻油、花生油、橄欖油、明膠、乳糖、石膏粉、蔗糖、糊精、碳酸鎂、糖、環糊精、直鏈澱粉、硬脂酸鎂、滑石、明膠、瓊脂、果膠、阿拉伯膠、硬脂酸或纖維素的低級烷基醚、矽酸、脂肪酸、脂肪酸胺、甘油單脂肪酸酯和甘油二脂肪酸酯、季戊四醇脂肪酸酯、聚氧乙烯、羥甲基纖維素和聚乙烯吡咯烷酮。類似地，該載體或稀釋劑可包括本領域已知的單獨或與蠟混合使用的任何持續釋放的物質，例如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0056]該製劑可與不會和該活性化合物有害地發生反應的助劑混合。這樣的添加劑可包括濕潤劑、乳化劑和懸浮劑、用於影響滲透壓的鹽、緩衝劑及/或著色物質、防腐劑、甜味劑或調味劑。如需要，還可對該組合物進行滅菌。

[0057]給藥途徑可為有效地將抑制黏著斑激酶的酶促活性的本發明的活性化合物運送至合適或需作用部位的任何途徑，例如口服、鼻、肺、口腔、皮下、皮內、透皮或

胃腸外，例如直腸、儲庫(depot)、皮下、靜脈內、尿道內、肌內、鼻內、眼用溶液或軟膏，口服途徑為優選。

[0058]如果固體載體用於口服給藥，該製劑可以製成片劑、以粉末或藥丸形式放入硬質明膠膠囊，或可為糖錠或錠劑形式。如果使用液體載體，該製劑可為糖漿、乳劑、軟明膠膠囊或無菌的可注射液體形式，該無菌的可注射液體例如水液體懸浮液或溶液或非水液體懸浮液或溶液。

[0059]可注射劑型通常包括水懸浮液或油懸浮液，其可使用合適的分散劑或濕潤劑和懸浮劑製備。可注射形式可為溶液相或為懸浮液形式，其可使用溶劑或稀釋劑製備。可接受的溶劑或載體包括無菌水、林格氏液或等滲透的鹽水溶液。可選地，無菌油可用作溶劑或懸浮劑。優選地，油或脂肪酸為非揮發性的，包括天然或合成油、脂肪酸、單酸甘油酯、甘油二酯或甘油三酯。

[0060]對於注射，該製劑還可為適於使用如上所述的合適溶液重溶的粉末。這些的實例包括，但不限於冷凍乾燥、旋轉乾燥或噴霧乾燥的粉末、無定形粉末、顆粒、沉澱或微粒。對於注射，該製劑可任選含有穩定劑、pH調節劑、表面活性劑、生物利用度調節劑以及這些的組合。該化合物可被配製成用於通過注射例如通過快速注射或持續注射的胃腸外給藥。用於注射的單位劑型可於安瓿或多劑量容器中。

[0061]本發明的製劑可被設計成通過應用本領域已知的程序在給藥於患者之後提供該活性成分的快速、持續或

延遲的釋放。因此，該製劑還可被配製成用於控制釋放或用於緩釋。

[0062]本發明所考慮的組合物可包括例如微胞或脂質體，或某些其他膠囊化的形式，或可以以延遲釋放形式給藥以提供延長的儲存及/或遞送效果。因此，該製劑可被壓制成藥丸或柱體並作為儲庫型注射劑進行肌內或皮下植入。這樣的植入物可應用已知的惰性材料，例如矽酮和生物可降解聚合物，例如聚乳酸-聚乙醇酸交酯。其他生物可降解聚合物的實例包括聚(原酸酯)和聚(酐)。

[0063]對於鼻給藥，該製劑可含有抑制黏著斑激酶的酶促活性的本發明的化合物，該化合物溶解或懸浮於液體載體(優選水載體)用於氣溶膠應用。該載體可含有添加劑例如增溶劑(例如丙二醇)、表面活性劑、吸收促進劑例如卵磷脂(磷脂酰膽鹼)或環糊精，或防腐劑例如對羥基苯甲酸酯。

[0064]對於胃腸外應用，特別合適的是可注射溶液或懸浮液，優選含有溶於聚羥基化蓖麻油的該活性化合物的水溶液。

[0065]具有滑石及/或碳水化合物載體或粘合劑等的片劑、錠劑或膠囊特別適於口服應用。用於片劑、錠劑或膠囊的優選載體包括乳糖、玉米澱粉及/或馬鈴薯澱粉。在可應用增甜的載體的情況中，可使用糖漿或醣劑。

[0066]可通過常規製造片劑的技術製備的典型片劑可含有：

核：

活性化合物(作為游離化合物或其鹽)	250 mg
膠態二氧化矽 (Aerosil)®	1.5 mg
微晶纖維素(Avicel)®	70 mg
改性的纖維素膠(Ac-Di-Sol)®	7.5 mg
硬脂酸鎂	適量

包衣：

HPMC約	9 mg
*Mywacett 9-40 T約	0.9 mg

*醃化的單酸甘油酯用作膜衣的塑化劑。

[0067]用於口服給藥的典型膠囊含有本發明的化合物 (250 mg)、乳糖(75 mg)以及硬脂酸鎂(15 mg)。將混合物通過60目的網篩並放入1號明膠膠囊。通過無菌地將250 mg本發明的化合物放入瓶中、無菌冷凍乾燥以及密封來製備典型的可注射製劑。對於使用，將瓶子的內容物與2 mL無菌生理鹽水混合以產生可注射製劑。

[0068]本發明的化合物可給藥於哺乳動物，特別是處於需要這樣治療、預防、消除、緩解或改善由FAK的作用介導的病症例如癌症的人。這樣的哺乳動物還包括以下動物：家養動物例如家庭寵物、農場動物和非家養動物例如野生動物。

[0069]本發明的化合物在寬劑量範圍內是有效的。例

如，在成年人的治療中，每天可使用從約0.05至約5000 mg、優選從約1至約2000 mg、且更優選約2和約2000 mg之間的劑量。典型的劑量為每天約10 mg至約1000 mg。在選擇用於患者的方案中，常需要從較高劑量開始且當病症在控制下時減小劑量。確切的劑量依賴於該化合物的活性、給藥方式、所需的治療、給藥形式、要治療的受治療者以及要治療的受治療者的體重，以及負責醫師或獸醫的偏好和經驗。本發明化合物的FAK抑制劑活性可通過使用測量FAK抑制的體外分析系統來確定。本發明的激酶抑制劑的抑制常數(即本領域已知的 K_i 或 IC_{50} 值)可通過實施例中描述的方法確定。

[0070]通常，以單位劑型分配本發明的化合物，該單位劑型的每單位劑量包括從約0.05 mg至約1000 mg的活性成分以及藥學上可接受的載體。

[0071]通常，適於口、鼻、肺或透皮給藥的劑型包括與藥學上可接受的載體或稀釋劑混合的從約125 μ g至約1250 mg、優選從約250 μ g至約500 mg以及更優選從約2.5 mg至約250 mg的該化合物。

[0072]劑型可每天給藥一次或每天給藥超過一次，例如每天兩次或三次。可選地，如果處方醫師認為可行的話，該劑型可不必頻繁地每天給藥，例如每隔一天一次，或每週一次。

[0073]本發明的實施方案還包括本發明化合物的前驅藥，該前驅藥當給藥時通過代謝或其他生理過程進行化學

轉化然後變成具有藥理活性的物質。通過代謝或其他生理過程的轉化包括，但不限於前驅藥被酶促(例如特異性的酶促催化)和非酶促(例如一般的或特定的酸或鹼誘導)化學轉化成具有藥理活性的物質。通常，這些前驅藥為本發明化合物的官能衍生物，其在體內容易地轉化成本發明的化合物。用於選擇和製備合適的前驅藥衍生物的常規方法在例如 *Design of Prodrugs*, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985 中有描述。

[0074] 在另一個實施方案中，提供了製備本文所描述的化合物的組合物的方法，其包括將本發明的化合物與藥學上可接受的載體或稀釋劑一起配製。在一些實施方案中，藥學上可接受的載體或稀釋劑適於口服給藥。在一些這樣的實施方案中，該方法還包括將該組合物配製成片劑或膠囊的步驟。在其他實施方案中，藥學上可接受的載體或稀釋劑適於胃腸外給藥。在一些這樣的實施方案中，該方法還包括將該組合物凍乾形成凍乾製品的步驟。

[0075] 本發明的化合物可與下列聯合而在治療上使用：i) 一種或多種其他 FAK 抑制劑和/或 ii) 一種或多種其他類型的蛋白激酶抑制劑及/或一種或多種其他類型的治療劑，它們可以以同一劑型或以分開的口服劑型(例如依序或非依序)口服給藥或通過一起或分開注射(例如依序或非依序)給藥。

[0076] 因此，在另一個實施方案中，本發明提供了聯合物，其包括：

a) 本文所描述的本發明的化合物；和

b) 一種或多種下列化合物，其包括：

i)本發明的其他化合物，

ii)其他蛋白激酶抑制劑，例如PYK2或src的抑制劑，

或

iii)其他抗癌劑。

[0077]本發明的聯合物包括來自單一製劑形式的(a)和(b)的化合物的混合物和來自作為分開的製劑的(a)和(b)的化合物的混合物。本發明的一些組合可作為於套件中的分開的製劑來包裝。在一些實施方案中，將來自(b)的兩種或更多種化合物一起配製，而將本發明的化合物分開配製。

[0078]在適用的情況中，要應用的其他試劑的劑量和配製方法在最新版《醫師案頭參考》(Physicians' Desk Reference)中有描述，其內容通過引用併入本文。

治療方法

[0079]本發明的一個實施方案提供一種使用本發明的化合物抑制蛋白激酶例如FAK的方法。該方法包括使該蛋白激酶與合適濃度的有創造性的化合物接觸。該接觸可在體外發生，例如在進行來測定具有創造性的化合物的激酶抑制活性的分析中，該化合物經受了與呈遞主管部門審批有關的實驗。例如，該分析包括對照化合物、實驗的具有創造性的化合物、研究中的激酶例如FAK、該酶的合適基質以及任選的某種信息基團例如螢光素或放射性標記的信息基團，連同進行分析的合適溶液和緩衝液。該分析的組

分可作為套件提供，包括如上所述的組分加上資訊性材料，例如小冊子或電腦可讀磁片。

[0080]用於抑制蛋白激酶例如FAK的方法還可在體內進行，即在哺乳動物例如人類患者或試驗動物的活體內。具有創造性的化合物可經如上所述的途徑之一例如口服提供給活有機體，或可於機體組織內局部提供，例如通過注射到有機體內的腫瘤。在具有創造性的化合物的存在下，發生激酶的抑制，並研究其作用。

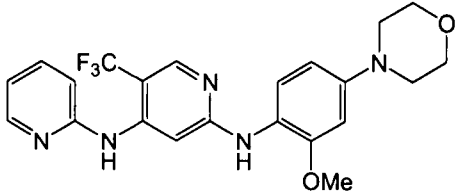
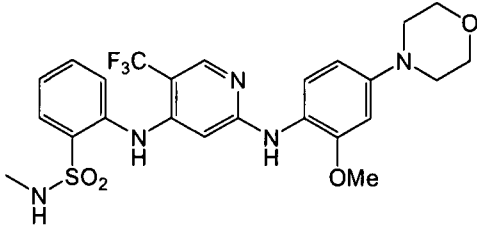
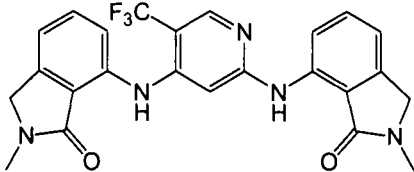
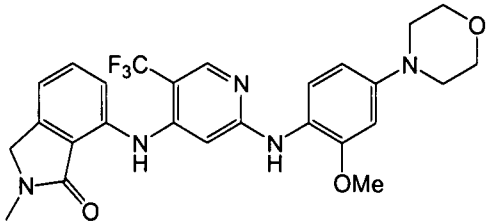
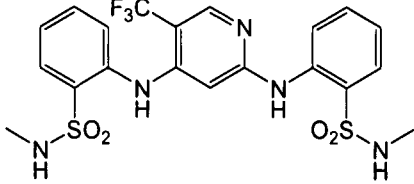
[0081]本發明的一個實施方案提供了一種治療患者中由異常蛋白激酶活性介導的病症的方法，其中以對該患者產生有益作用的劑量、頻率和持續時間來對該患者進行具有創造性的化合物的給藥。可通過任何合適的方法進行具有創造性的化合物的給藥，其實例如上所述。如上所討論的，認為癌症是例如在進行轉移的惡性細胞中由異常蛋白激酶活性特別是異常FAK活性介導的一種這樣的病症。認為這樣的異常活性的抑制可用來殺傷轉移的細胞、滅活它們、減小它們在體內的運動性，或逆轉它們的轉移性轉化。

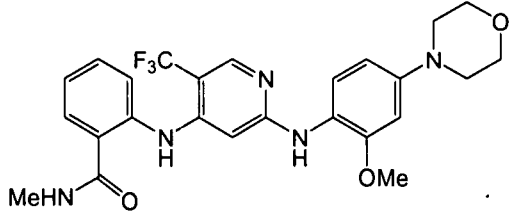
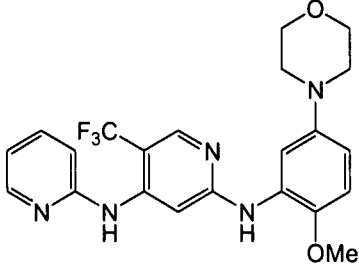
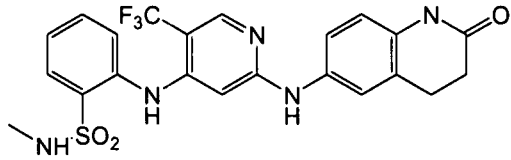
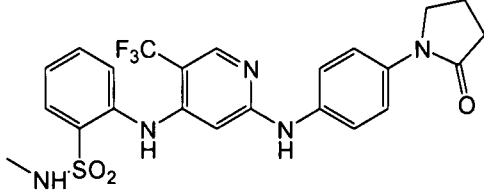
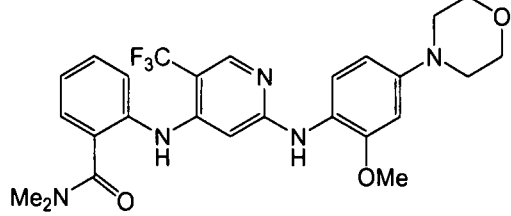
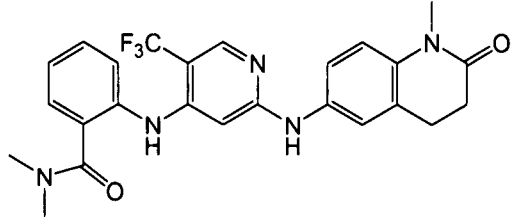
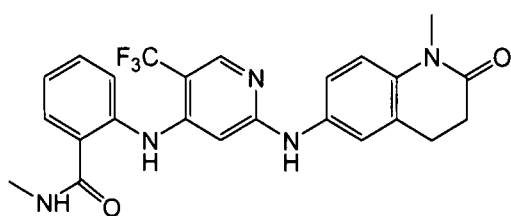
[0082]認為FAK抑制可有效治療癌症至少具有兩種機制。在第一種機制中，認為某些腫瘤由FAK啟動或驅使，使得FAK抑制足以殺傷腫瘤細胞。在第二種機制中，認為FAK參與了淋巴系統循環中的轉移性癌細胞至其中它們導致轉移性轉化新細胞群的部位的粘附。在這些情況中，阻止粘附不僅起到預防誘導癌症新部位的作用，且使得循環的轉移性細胞經歷細胞凋亡，從而導致它們死亡。

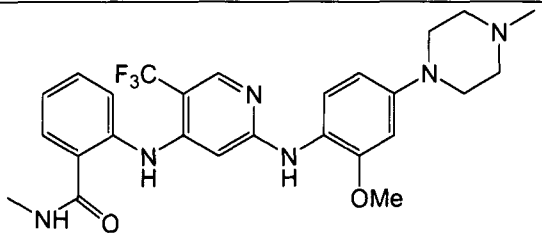
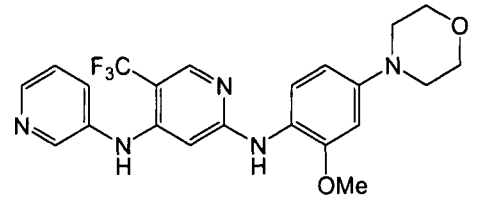
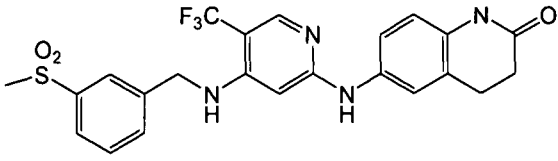
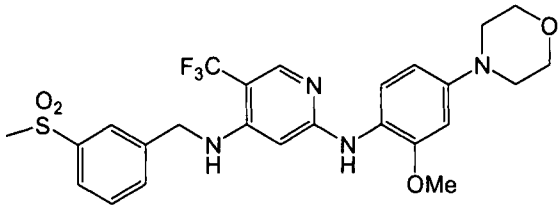
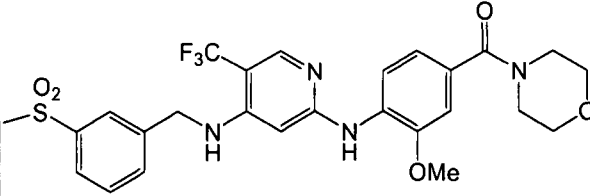
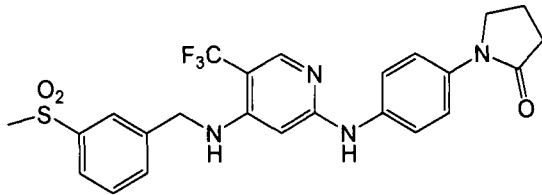
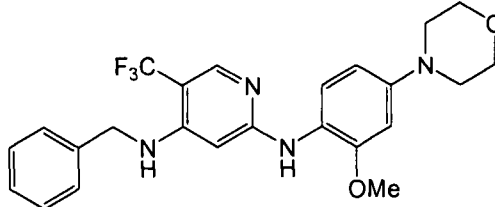
實施例

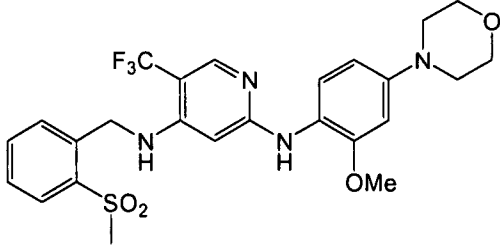
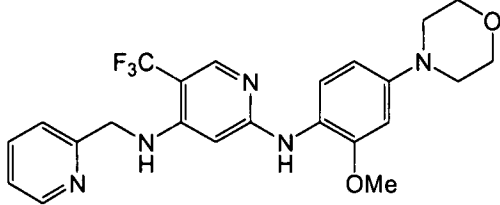
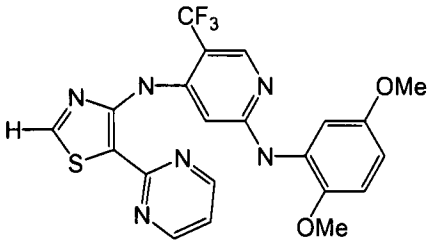
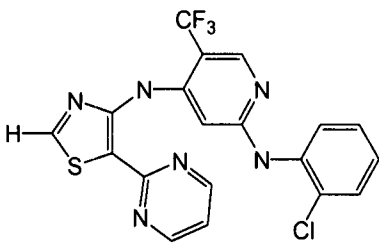
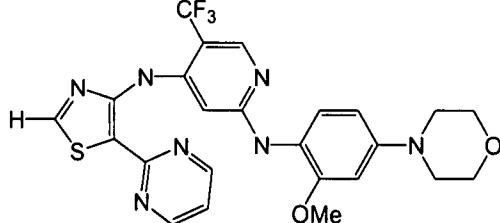
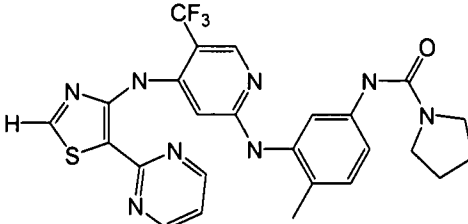
表1

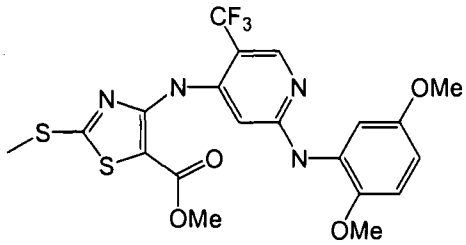
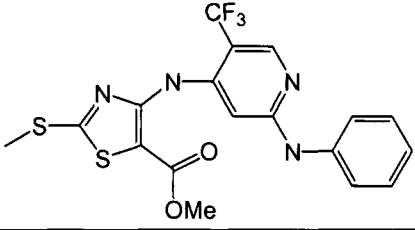
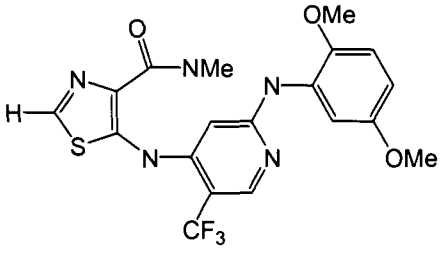
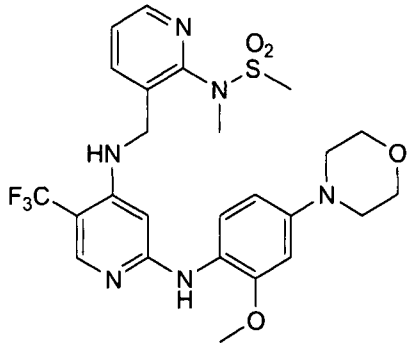
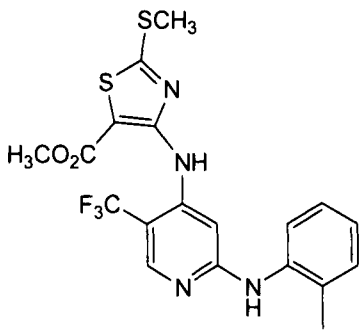
本發明的示例性化合物

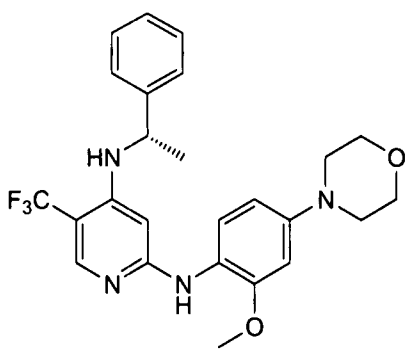
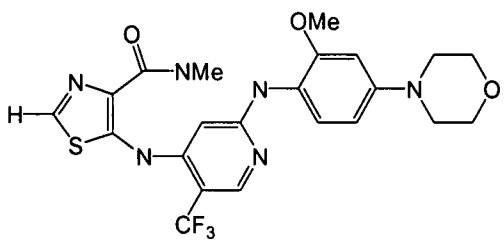
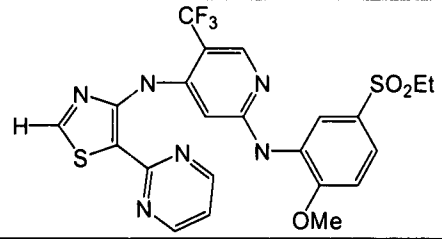
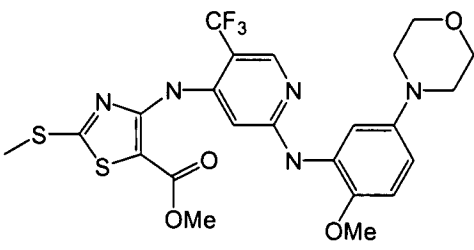
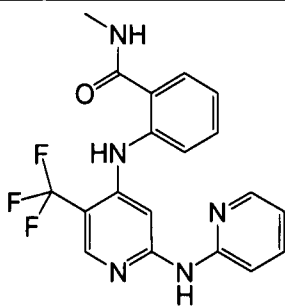
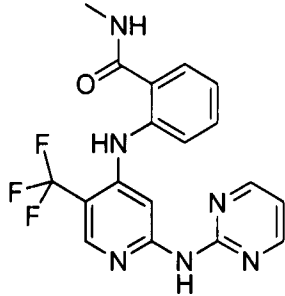
化合物 編號	結構(作為TFA鹽)	合成的 實施例	MW (MS, m/z, 作為TFA鹽)
1		實施例1	673.5
2		實施例3	537.6
3		實施例9	581.5
4		實施例8	627.6
5		--	629.6

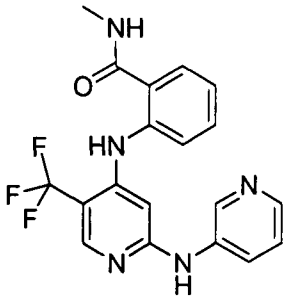
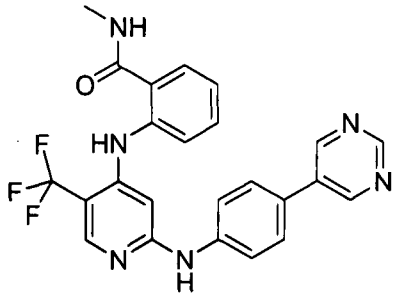
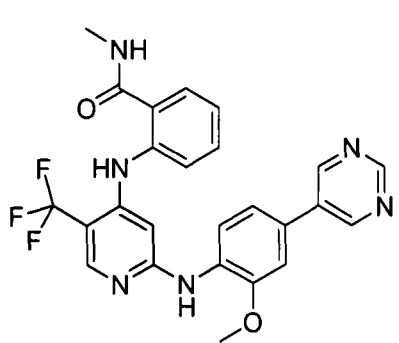
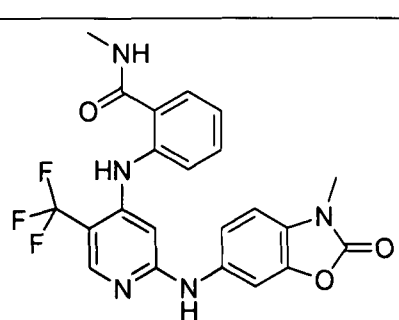
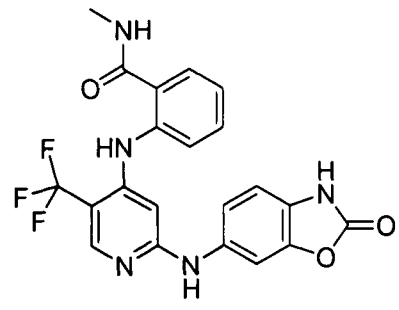
6		實施例10	501.5
7		實施例2	446.2
8		實施例4	492.1
9		實施例5	506.15
10		實施例6	516.2
11		實施例7	484.15
12		實施例11	470.2

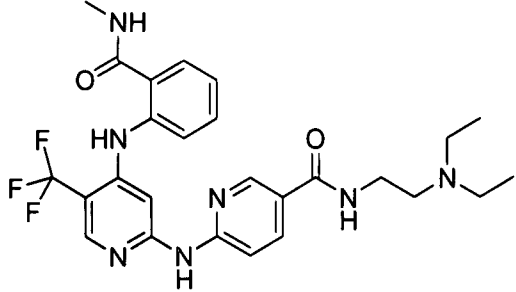
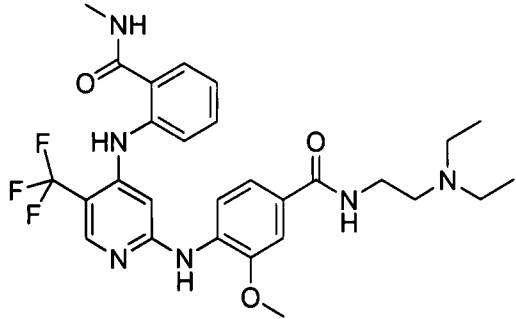
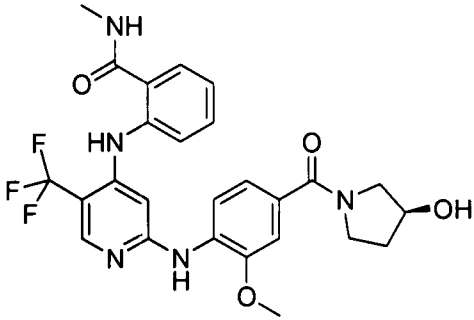
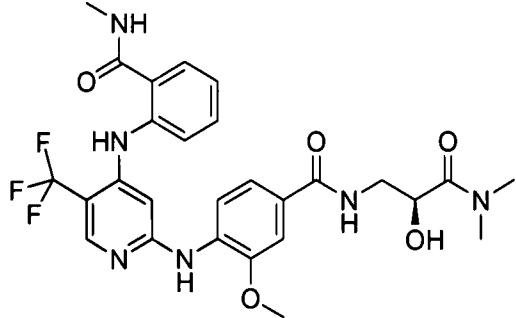
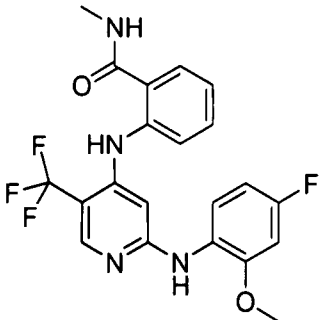
13		實施例12	515.2
14		實施例13	673.5
15		實施例15	604.5
16		實施例14	650.6
17		實施例16	565.2
18		實施例17	505.2
19		實施例18	459.3

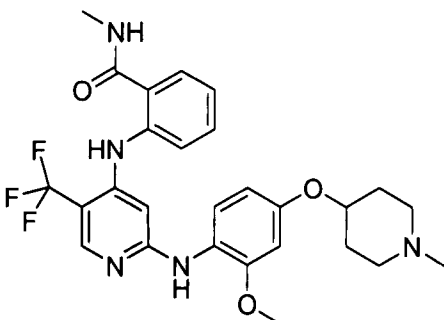
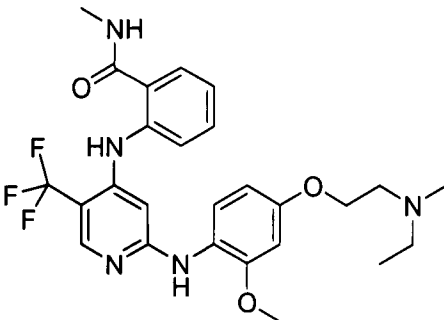
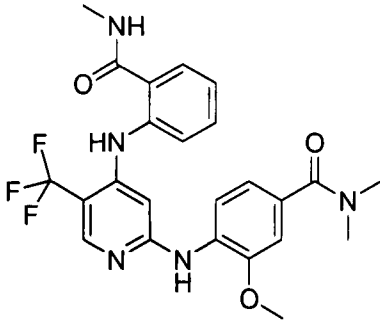
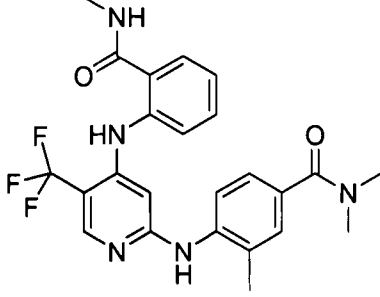
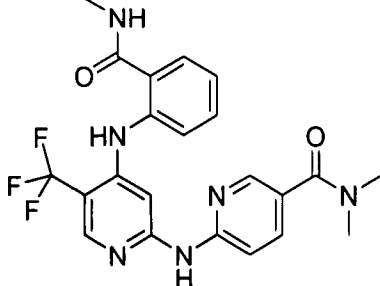
20		實施例19	537.2
21		實施例20	460.3
22		--	588.5
23		--	562.9
24		實施例22	643.6
25		--	654.6

26		--	614.5
27		--	554.5
28		--	567.5
29		--	680.6
30		--	568.5

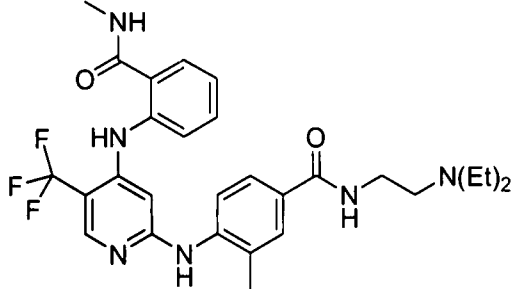
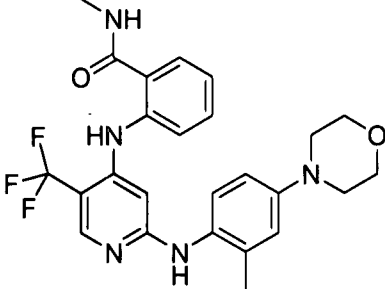
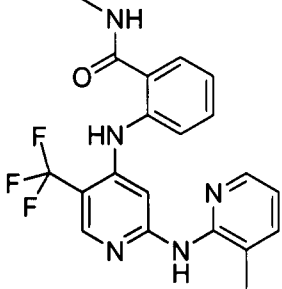
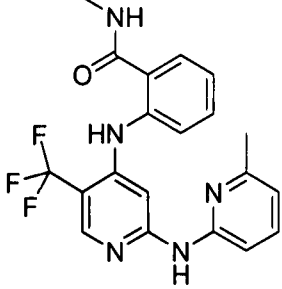
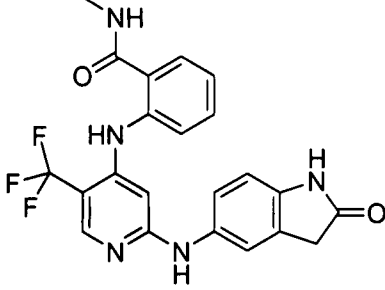
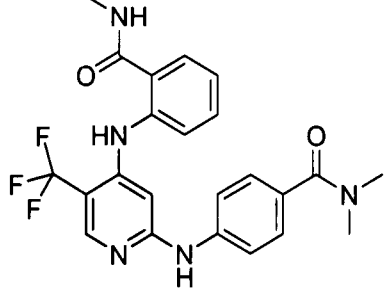
31		--	472.5
32		實施例21	509.1
33		實施例23	537.1
34		實施例24	556.1
35		實施例26	388.1
36		實施例27	389.1

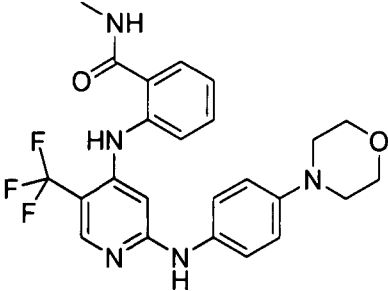
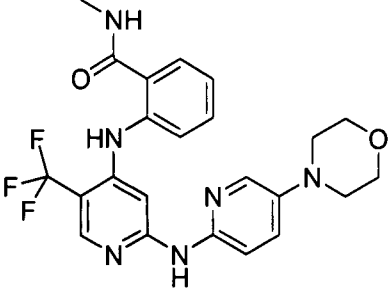
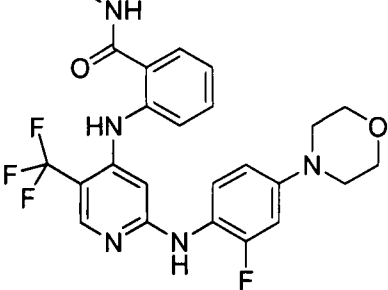
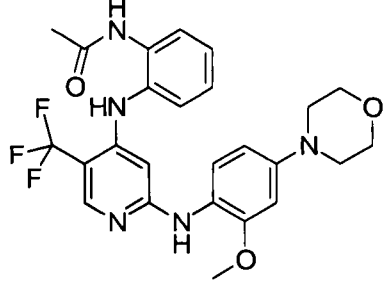
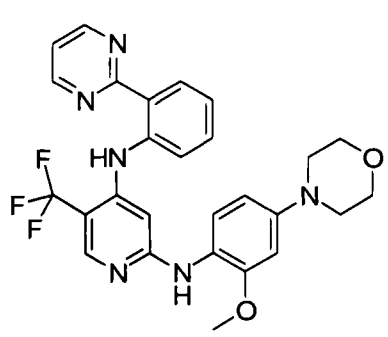
37		實施例28	388.1
38		實施例29	465.1
39		實施例30	495.1
40		實施例31	458.1
41		實施例32	444.1

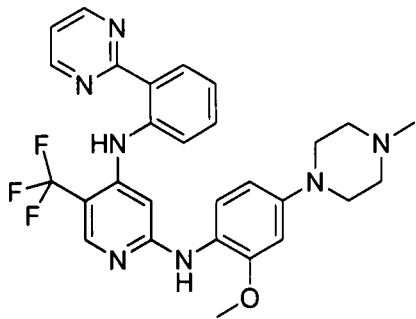
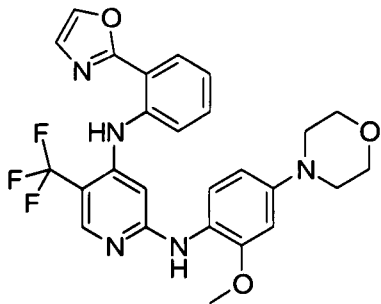
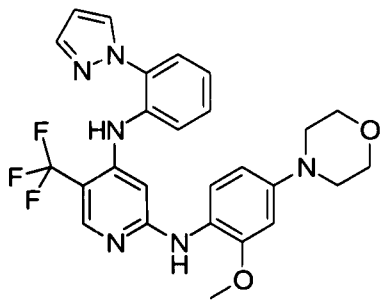
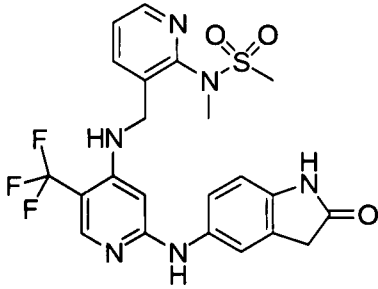
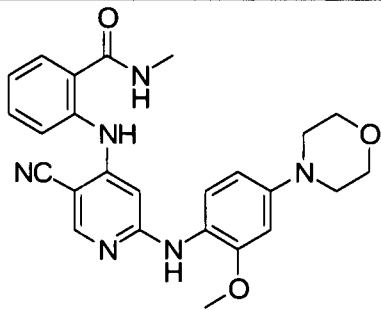
42		實施例33	530.2
43		實施例34	559.1
44		實施例35	530.1
45		實施例36	575.11
46		實施例37	435.1

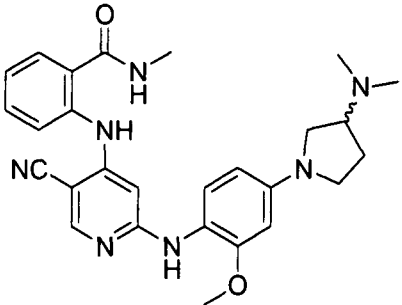
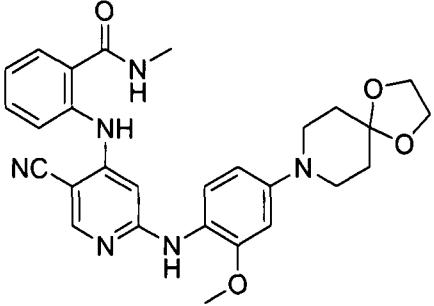
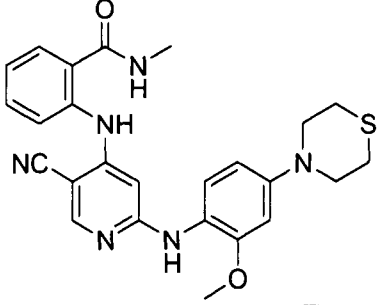
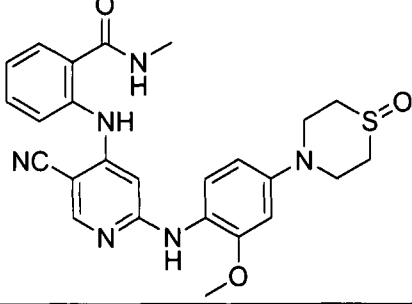
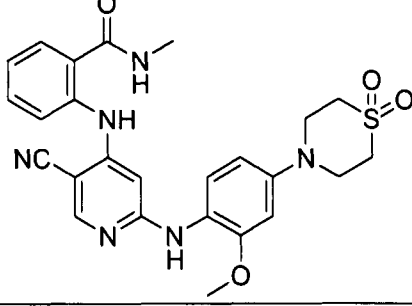
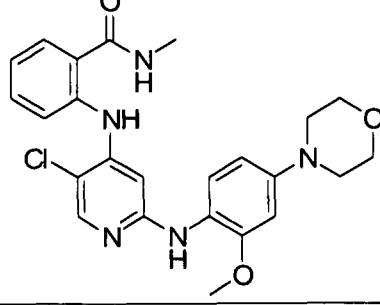
47		實施例38	530.25
48		實施例39	532.2
49		實施例40	488.2
50		實施例41	472.1
51		實施例42	459.15

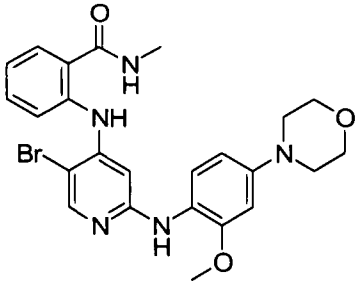
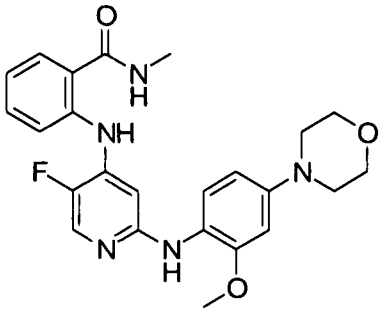
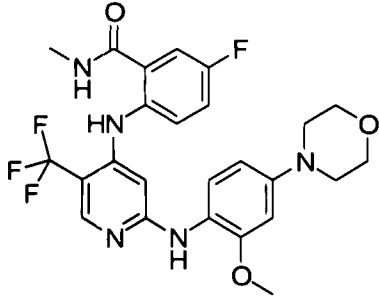
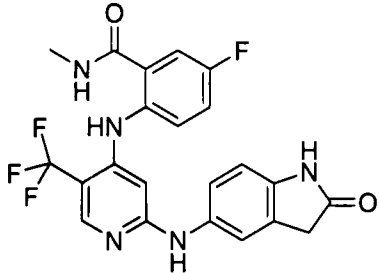
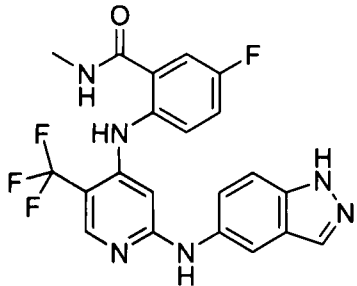


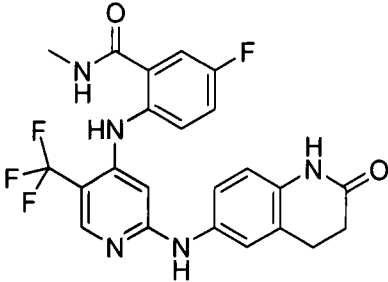
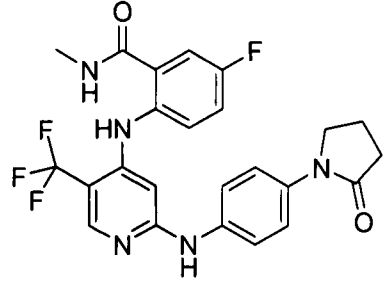
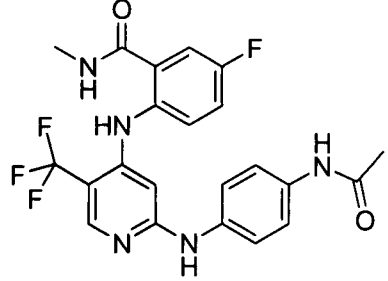
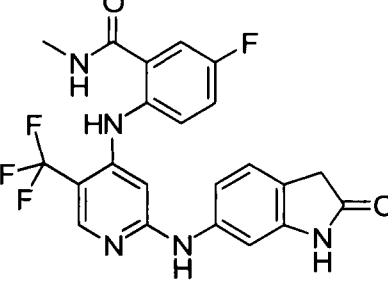
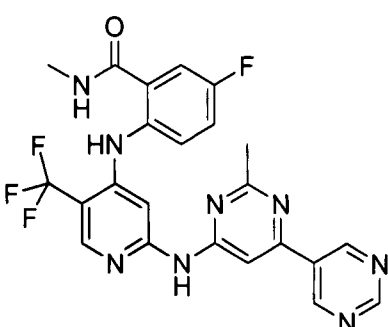
52		實施例43	543.2
53		實施例44	486.2
54		實施例45	402.2
55		實施例46	402.2
56		實施例47	442.1
57		實施例48	458.2

58		實施例49	472.2
59		實施例50	473.2
60		實施例51	490.2
61		實施例52	502.2
62		實施例53	523.25

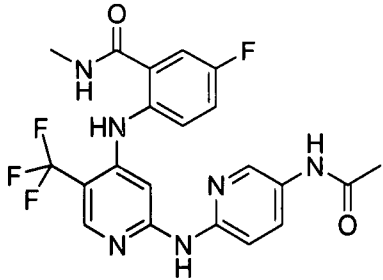
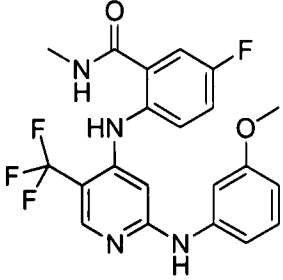
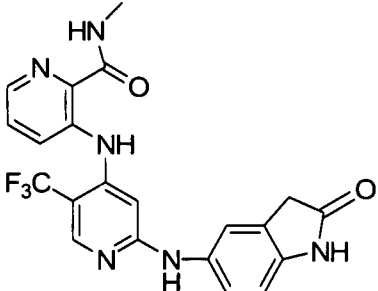
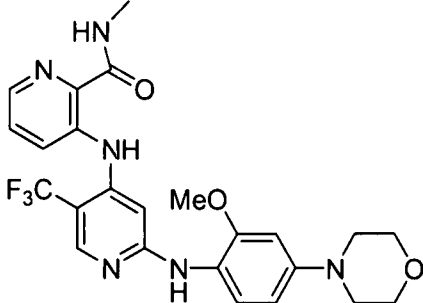
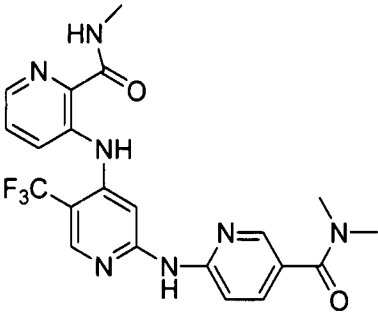
63		實施例54	536.2
64		實施例55	512.2
65		實施例56	511.25
66		實施例57	507.15
67		實施例58	459.2

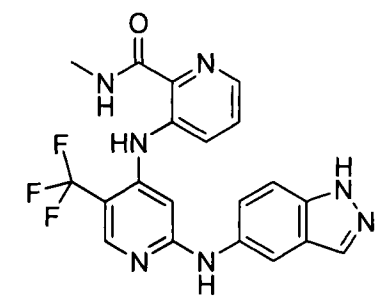
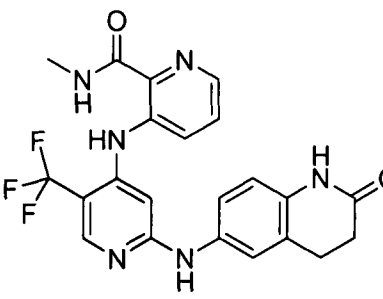
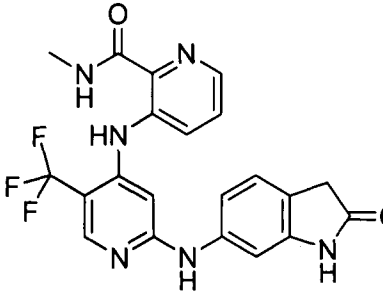
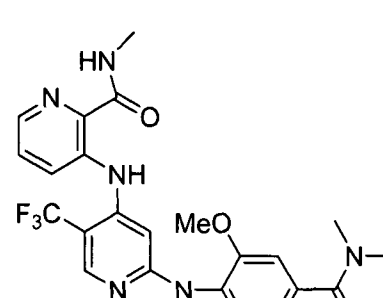
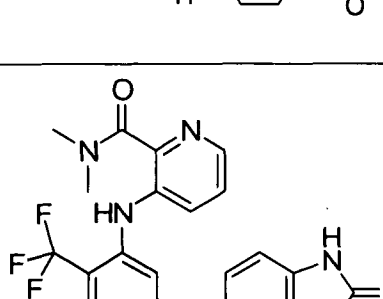
68		實施例59	486.2
69		實施例60	515.2
70		實施例61	475.2
71		實施例62	491.5
72		實施例63	507.2
73		實施例64	468.2

74		實施例65	512.1
75		實施例66	452.2
76		實施例67	520.2
77		實施例68	460.1
78		實施例69	445.1

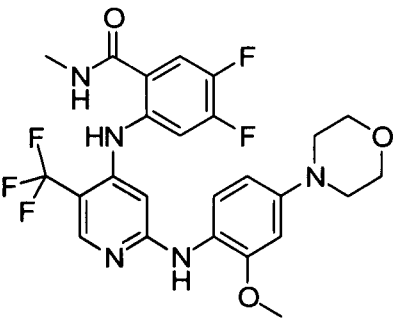
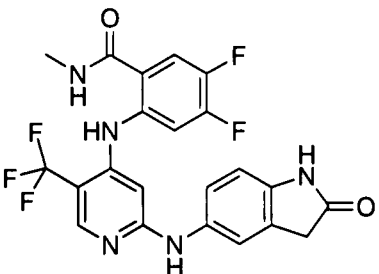
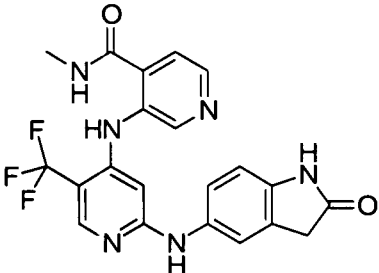
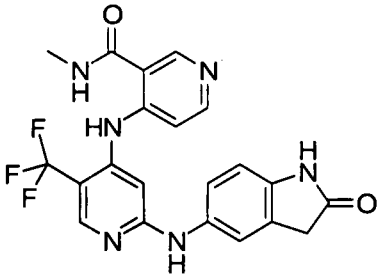
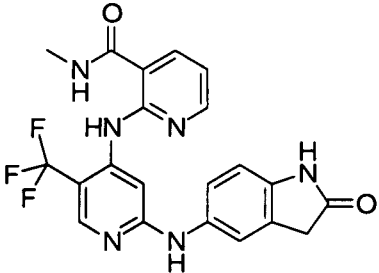
79		實施例70	474.15
80		實施例71	488.2
81		實施例72	462.1
82		實施例73	460.2
83		實施例74	499.2

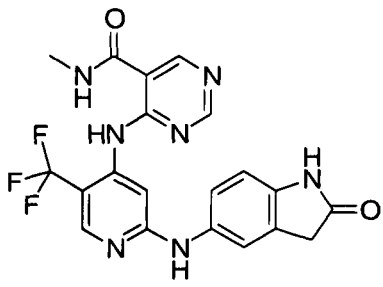
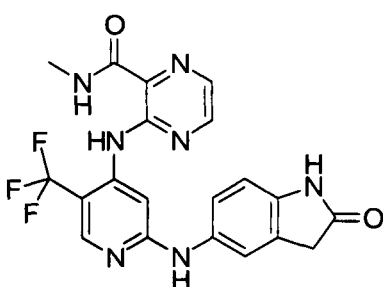
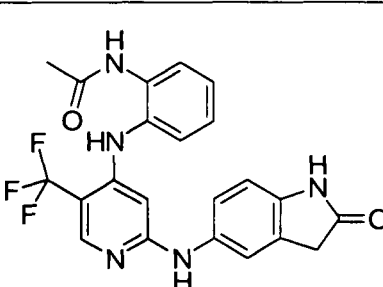
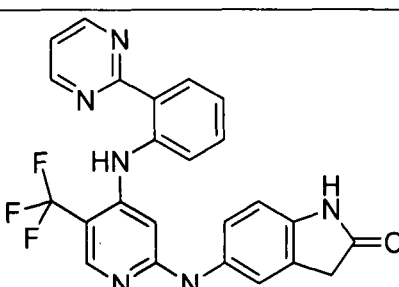
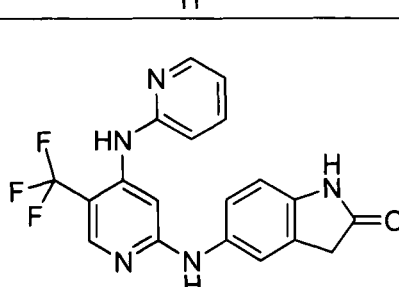


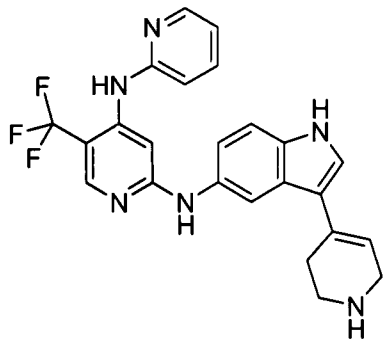
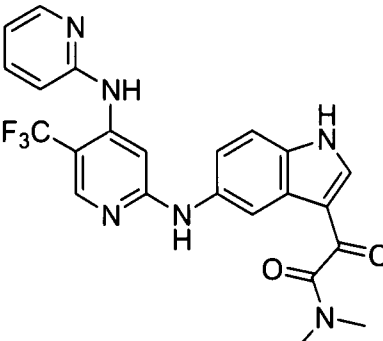
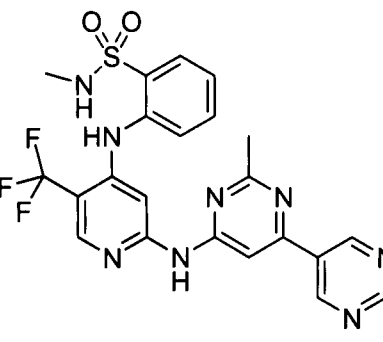
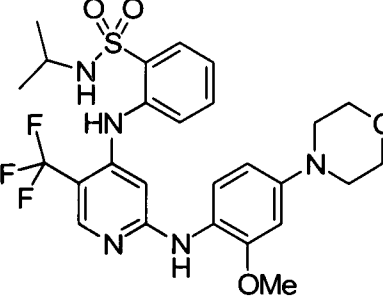
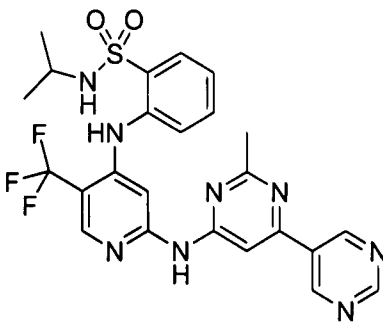
84		實施例75	463.2
85		實施例76	435.1
86		實施例77	--
87		實施例78	--
88		實施例79	460.2

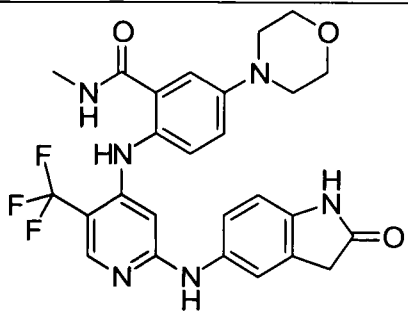
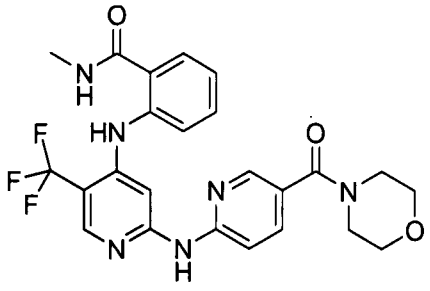
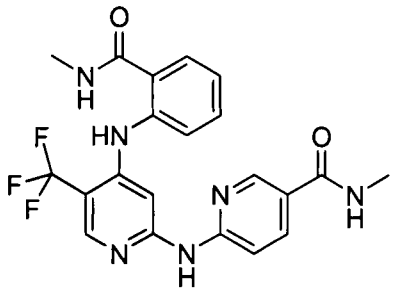
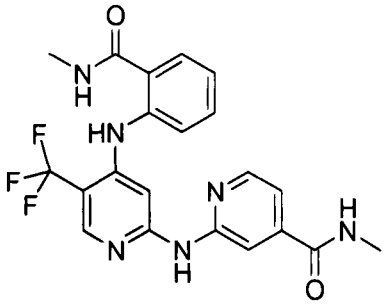
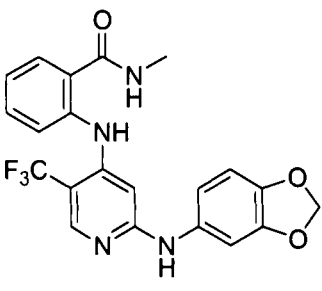
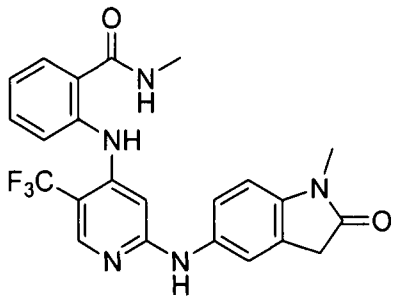
89		實施例80	428.15
90		實施例81	457.2
91		實施例82	443.15
92		實施例83	489.2
93		實施例84	457.15



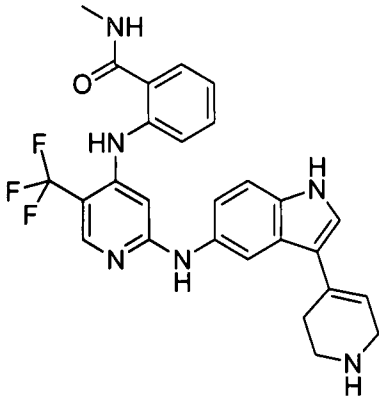
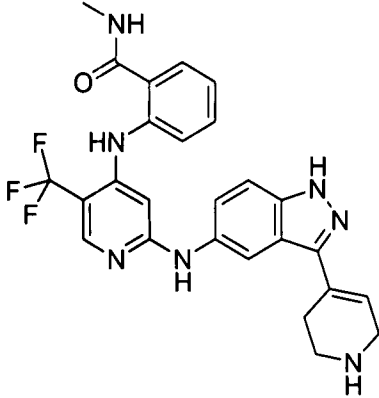
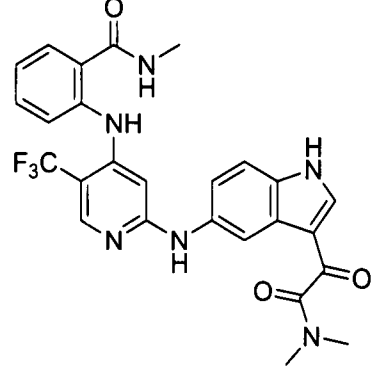
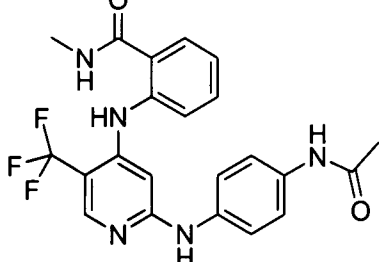
94		實施例85	538.2
95		實施例86	478.1
96		實施例87	443.2
97		實施例88	443.2
98		實施例89	443.1

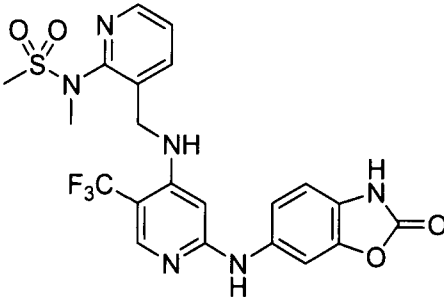
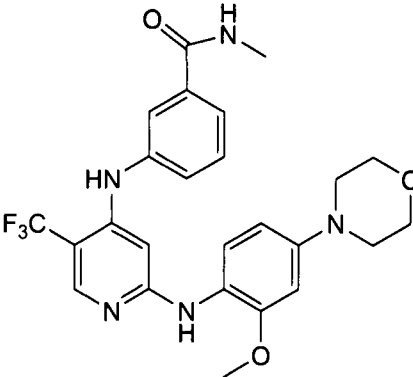
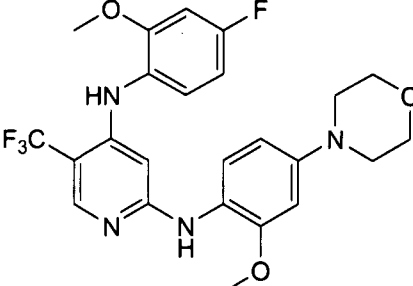
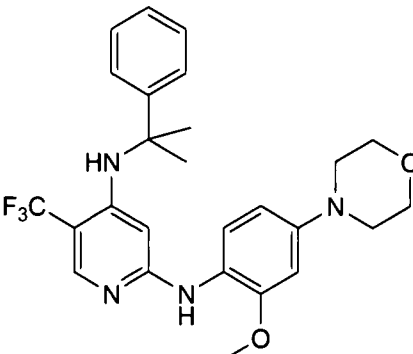
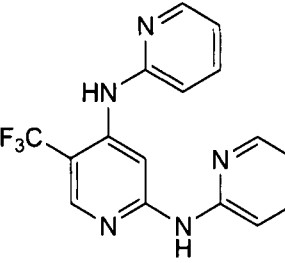
99		實施例90	444.15
100		實施例91	444.2
101		實施例92	442.2
102		實施例93	463.2
103		實施例94	386.2

104		實施例95	451.0
105		實施例96	469.2
106		實施例97	517.15
107		實施例98	--
108		實施例99	545.2

109		實施例100	527.2
110		實施例101	501.2
111		實施例102	445.1
112		實施例103	445.1
113		實施例104	431.1
114		實施例105	456.1



115		實施例106	506.98
116		實施例107	--
117		實施例108	525.1
118		實施例109	444.2

119		實施例110	509.1
120			615.5
121			606.5
122			600.6
123			445.3

[0083] 縮寫

DCM 二氯甲烷



DMSO	二甲基亞砷
FAK	黏著斑激酶
HPLC	高壓液相層析法
M	莫耳
MeOH	甲醇
MTBD	7-甲基-1,5,7-三氮雜二環[4.4.0]癸-5-烯
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	三(二亞苺基丙酮)二鈀(0)
TFA	三氟乙酸
Xantphos	9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)咕啞

[0084] 一般方法

[0085] 方法 A：將芳基鹵化物、苯胺或胺(1.5 eq)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.05-0.2 eq)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)咕啞(0.1-0.3 eq) 以及碳酸鈹(2 eq) 於二噁烷中的混合物在 Biotage Initiator 微波合成器中於 140℃ 加熱 2 小時。去除溶劑，並在水處理(work-up)及/或過濾之後，通過預備的 HPLC(0.1 % TFA 水/乙腈梯度)或矽膠層析法(二氯甲烷/甲醇或乙酸乙酯/己烷梯度)純化殘留物。

[0086] 方法 B：將芳基鹵化物、苯胺或胺(1.0 eq)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.05-0.2 eq)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)咕啞(0.1-0.3 eq) 以及碳酸鈹(2 eq) 於二噁烷中的混合物在 Biotage Initiator 微波合成器中於 120℃ 加熱 20-30 分鐘。去除溶劑，並在水處理及/或過濾之後，通過預備的 HPLC(0.1 % TFA 水/乙腈梯度)或矽膠層析法(二氯甲烷/甲醇或乙酸乙酯/己烷梯度)純化殘留物。

[0087] 方法 C：將芳基鹵化物、苯胺或胺(1.5 eq)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.05-0.2 eq)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)咕噸(0.1-0.3 eq) 以及碳酸銨(2 eq) 於二噁烷中的混合物在 Biotage Initiator 微波合成器中於 90-100°C 加熱 4 小時。去除溶劑，並在水處理及/或過濾之後，通過預備的 HPLC(0.1 % TFA 水/乙腈梯度)或矽膠層析法(二氯甲烷/甲醇或乙酸乙酯/己烷梯度)純化殘留物。

[0088] 方法 D：將芳基鹵化物、苯胺或胺(1.5 eq)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.05-0.2 eq)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)咕噸(0.1-0.3 eq) 以及碳酸銨(2 eq) 於二噁烷中的混合物在油浴中於 100°C 加熱 12-15 小時。去除溶劑，並在水處理及/或過濾之後，通過預備的 HPLC(0.1 % TFA 水/乙腈梯度)或矽膠層析法(二氯甲烷/甲醇或乙酸乙酯/己烷梯度)純化殘留物。

[0089] 方法 E：將芳基鹵化物、苯胺或胺(1 eq)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.05-0.2 eq)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)咕噸(0.1-0.3 eq) 以及碳酸銨(2 eq) 於二噁烷中的混合物在 Biotage Initiator 微波合成器中於 100°C 加熱 1 小時。去除溶劑，並在水處理及/或過濾之後，通過預備的 HPLC(0.1 % TFA 水/乙腈梯度)或矽膠層析法(二氯甲烷/甲醇或乙酸乙酯/己烷梯度)純化殘留物。

[0090] 方法 F：將芳基鹵化物、苯胺(1 eq)以及 HCl 水溶液(1 eq)於丁醇中的混合物在油浴中於 140-160°C 加熱 12-14 小時。中和，去除溶劑，並在水處理及/或過濾之後，通過預備的 HPLC(0.1 % TFA 水/乙腈梯度)或矽膠層析法(二氯甲

烷/甲醇或乙酸乙酯/己烷梯度)純化殘留物。

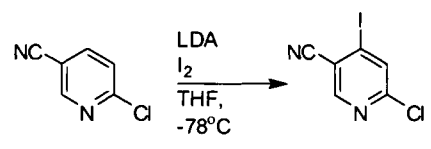
[0091]方法 G：向裝有合適的碘吡啶 (1 eq)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.05 eq)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)咕嚕 (0.05 eq)以及2-氨基-N-甲基苯甲醯胺 (1.05 eq)的25 mL圓底燒瓶中添加1,2-二氯苯，之後添加MTBD (2 eq)。使用橡膠隔片封閉圓底燒瓶並將氬氣吹掃通過該溶液30分鐘。於80 °C加熱反應物12小時。蒸發揮發物，並將粗產物經受預備的HPLC，得到所需產品。

[0092]方法 H：向裝有合適的吡啶衍生物 (1 eq)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.1 eq)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)咕嚕 (0.1 eq)以及苯胺 (1.05 eq)的25 mL圓底燒瓶中添加1,2-二氯苯，之後添加MTBD (2.5 eq)。在15分鐘內使用氬氣對反應混合物脫氣，之後加熱至90 °C。在於90 °C 16小時之後，蒸發揮發物。通過預備的HPLC進一步純化粗產物，得到所需產品。

[0093]製備4-碘吡啶的一般方法：在氬氣氛圍下，於0 °C向二異丙胺 (1.1 eq)的無水THF溶液滴加2.5 M的n-BuLi (1eq)己烷溶液。攪拌反應混合物30分鐘，然後冷卻至-78 °C。經注射器滴加預冷至-40 °C的合適的2,5-二取代吡啶 (1 eq)溶液。攪拌所產生的懸浮液15分鐘，之後添加冷卻至0 °C的於THF中的 I_2 (1.1 eq)溶液。再攪拌反應物10分鐘，然後使用 H_2O 和EtOAc稀釋反應混合物。分離有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。可通過預備的HPLC進一步純化粗產物物質。

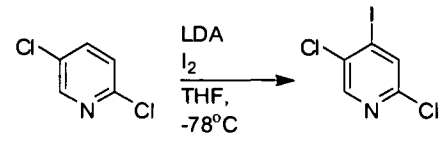
[0094]使用該方法製備下列化合物：

[0095] 6-氯-4-碘烟腈



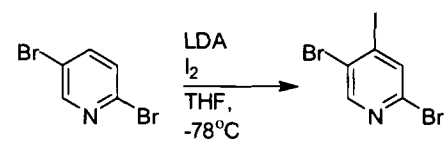
¹H NMR(THF-d₈) δ 8.51(s, 1H), 8.09(s, 1H) °

[0096] 2,5-二氯-4-碘吡啶



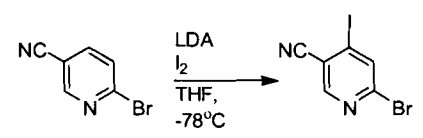
¹H NMR(CDCl₃) δ 8.37(s, 1H), 7.88(s, 1H) °

[0097] 2,5-二溴-4-碘吡啶



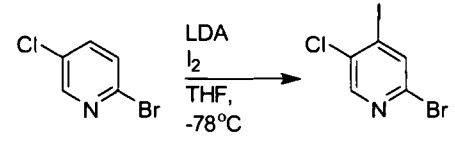
¹H NMR(THF-d₈) δ 8.37(s, 1H), 8.06(s, 1H) °

[0098] 6-溴-4-碘烟腈



¹H NMR(THF-d₈) δ 8.59(d, J=0.5 Hz, 1H), 8.35(d, J=0.5Hz, 1H) °

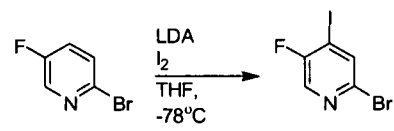
[0100] 2-溴-5-氯-4-碘吡啶



¹H NMR(THF-d₈) δ 8.37(d, J=0.4 Hz, 1H), 8.18(d, J=0.4 Hz, 1H) °

[0101] 2-溴-5-氟-4-碘吡啶

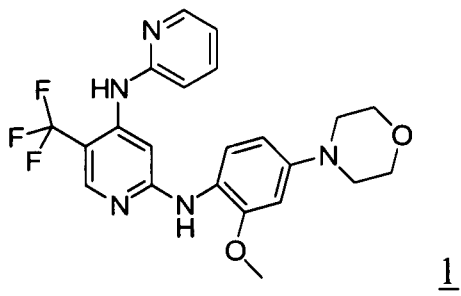




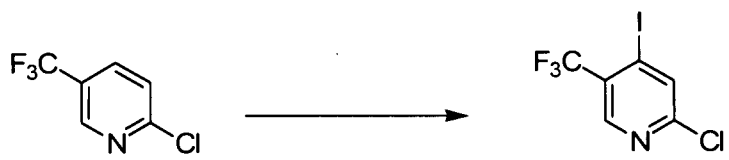
¹H NMR(THF-d₈) δ 8.37(s, 1H), 7.84(d, J = 4.4 Hz, 1H)。

實施例 1

[0102]N²-(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基)-N⁴-(吡啶-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺



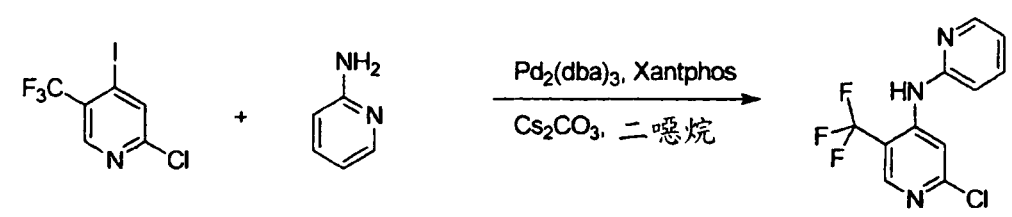
[0103]2-氯-4-碘-5-(三氟甲基)吡啶



[0104]文獻方法：Eur. J. Org. Chem., 2003, 1559-1568。

[0105] Eur. J. Org. Chem., 2004, 3793-3798。

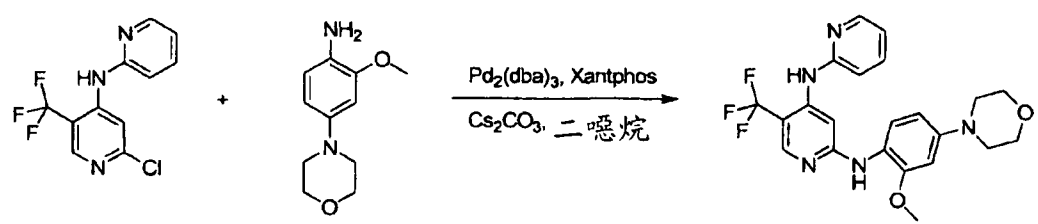
[0106]N-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)吡啶-2-胺



[0107]將方法A應用於2-氯-4-碘-5-(三氟甲基)吡啶(45 mg, 0.15 mmol)、2-氨基吡啶(28 mg, 0.30 mmol)、Pd₂(dba)₃(12 mg, 0.013 mmol)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦

基)咕噸(8 mg, 0.014 mmol)以及碳酸銨(108 mg, 0.33 mmol)於二噁烷(2.5 ml)中的混合物。

[0108]N²-(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基)-N⁴-(吡啶-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺



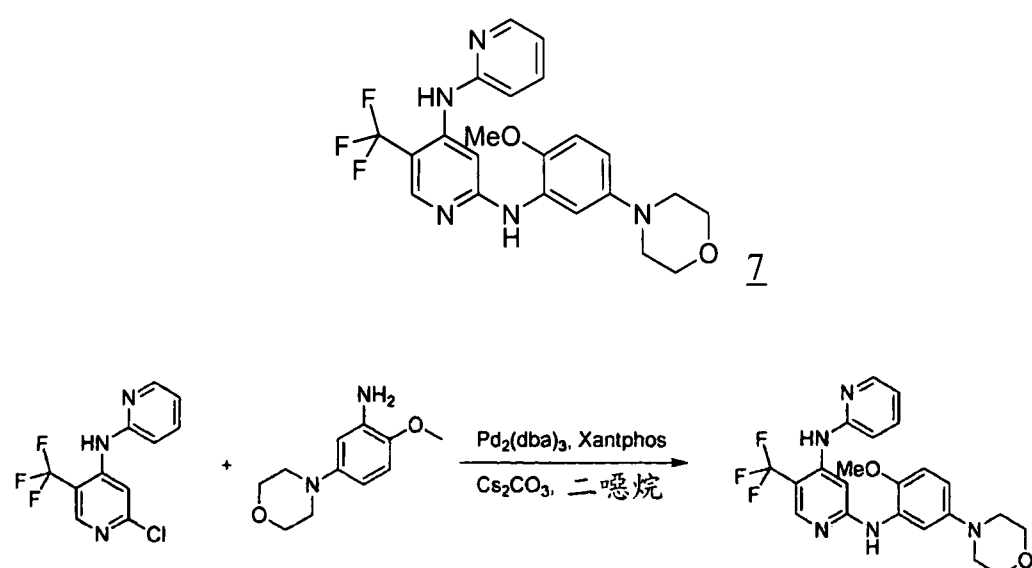
[0109]將方法A應用於N-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)吡啶-2-胺(16 mg, 0.059 mmol)、2-甲氧基-4-嗎啉基苯胺(17 mg, 0.082 mmol)、Pd₂(dba)₃(6 mg, 0.0066 mmol)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)咕噸(5.5 mg, 0.0095 mmol)以及碳酸銨(43 mg, 0.13 mmol)於二噁烷(3 ml)中的混合物。獲得為黃色固體的標題化合物的雙-TFA鹽。

[0110]¹H-NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.15(vbr s, 1H) 8.52(br s, 1H), 8.28(d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 7.79(dt, 1H), 7.50(s, 1H), 7.34(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10(t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.68(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.54(dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 3.78(s, 3H), 3.75(t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.15(t, J = 4.6 Hz, 4H) ; ¹⁹F-NMR(376 MHz, d₆-DMSO) δ -58.6(br s, 3F), -74.0(s, 6F) ; MS(m/z) : 446.2 [M+1]⁺。

實施例 2

[0111]N²-(2-甲氧基-5-嗎啉基苯基)-N⁴-(吡啶-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺



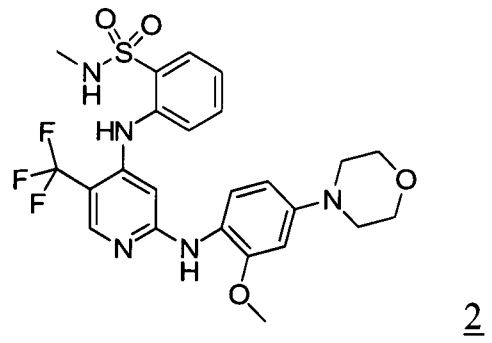


[0112]將方法A應用於N-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)吡啶-2-胺(40 mg, 0.15 mmol)、2-甲氧基-5-嗎啉基苯胺(44 mg, 0.21 mmol)、Pd₂(dba)₃(13 mg, 0.014 mmol)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)咕噸(14 mg, 0.024 mmol)以及碳酸鉀(101 mg, 0.31 mmol)於二噁烷(3 ml)中的混合物。獲得為黃色固體的標題化合物的TFA鹽。

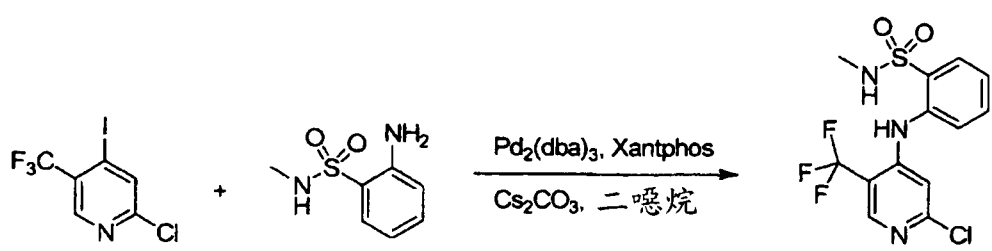
[0113] ¹H-NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.42(vbr s, 1H), 8.74(vbr s, 1H), 8.29(dd, J = 1.4, 5.0 Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 7.85-7.81(m, 1H), 7.64(s, 1H), 7.38(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30(br s, 1H), 7.14(dt, 1H), 7.05(d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.88(dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 3.76-3.73(s, t, 7H), 3.05(t, J = 4.4 Hz, 4H) ; MS(m/z) : 446.2 [M+1]⁺。

實施例 3

[0114]2-(2-(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯磺醯胺

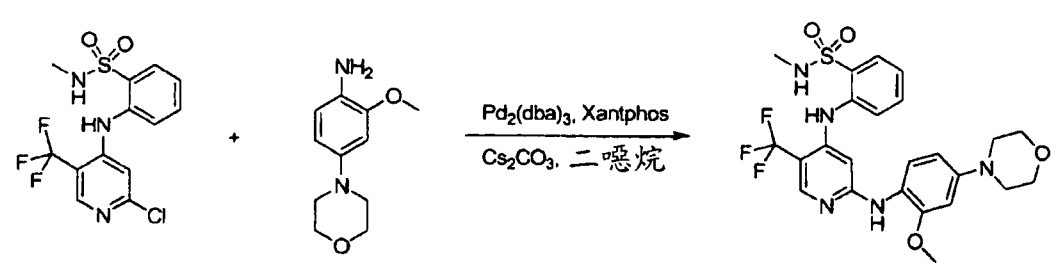


[0115] 2-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯磺醯胺



[0116] 將方法B應用於2-氯-4-碘-5-(三氟甲基)吡啶(40 mg, 0.13 mmol)、2-氨基-N-甲基苯磺醯胺(22 mg, 0.12 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11 mg, 0.012 mmol)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)咕啉(12 mg, 0.021 mmol)以及碳酸銫(79 mg, 0.24 mmol)於二噁烷(3.5 ml)中的混合物。

[0117] 2-(2-(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯磺醯胺



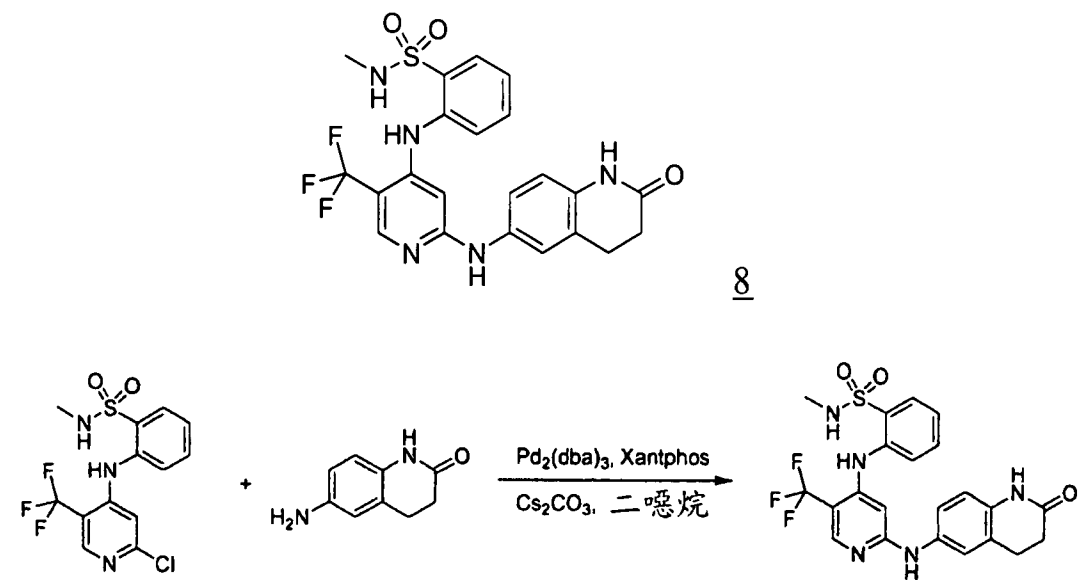
[0118] 將方法A應用於2-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯磺醯胺(25 mg, 0.068 mmol)、2-甲氧基-4-嗎

啉基苯胺 (25 mg, 0.12 mmol)、Pd₂(dba)₃(9 mg, 0.0098 mmol)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)咕啞(9 mg, 0.016 mmol)以及碳酸鉀(48 mg, 0.15 mmol)於二噁烷(3 ml)中的混合物。獲得為黃色固體的標題化合物的TFA鹽。

[0119] ¹H-NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 8.75(v br s, 1H), 8.30(br s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.81(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69-7.64(m, 2H), 7.59(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39-7.32(m, 2H), 6.63(d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.49(dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.42(s, 1H), 3.78(s, 3H), 3.74(t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.11(t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.44(d, J = 4.8 Hz, 3H); MS(m/z): 538.2 [M+1]⁺。

實施例 4

[0120] N-甲基-2-(2-(2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯磺醯胺



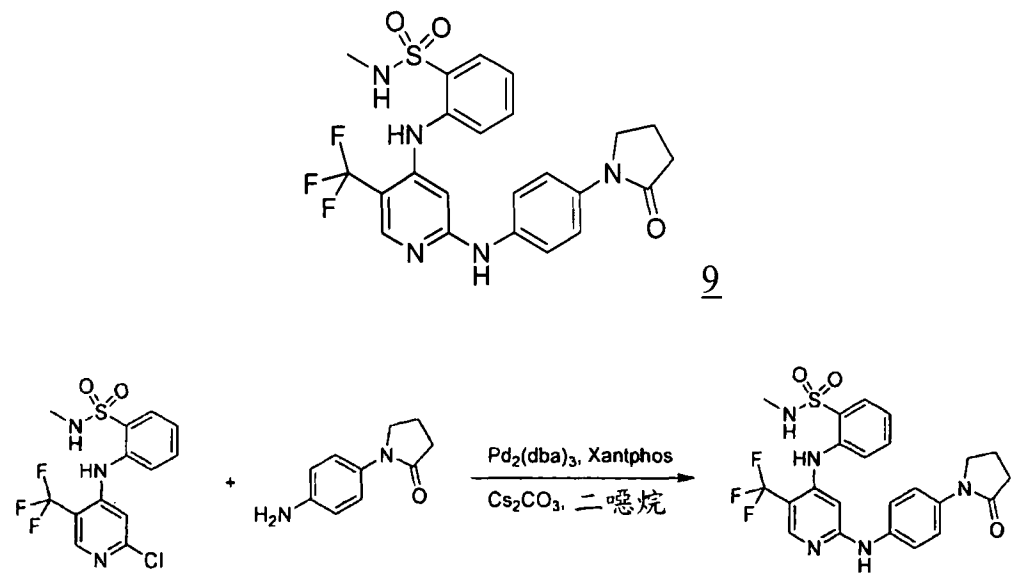
[0121] 將方法A應用於2-(2-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯磺醯胺(31 mg, 0.085 mmol)、6-氨基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(21 mg, 0.13 mmol)、Pd₂(dba)₃(10 mg, 0.011

mmol)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)咕噸(10 mg, 0.017 mmol)以及碳酸鉀(75 mg, 0.23 mmol)於二噁烷(3 ml)中的混合物。獲得為淡黃色固體的標題化合物的TFA鹽。

[0122] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10.01(s, 1H), 9.32(br s, 1H), 8.26(s,d, 2H), 7.83(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.73-7.64(m, 2H), 7.35-7.31(m, 2H), 7.22(dd, $J = 2.0, 8.4$ Hz, 1H), 6.78(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.51(s, 1H), 2.83(t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.44-2.40(s, t, 5H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ -58.8(s), -74.7(s); MS(m/z): 492.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

實施例 5

[0123] N-甲基-2-(2-(4-(2-氧吡咯烷-1-基)苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯磺醯胺



[0124] 將方法D應用於2-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯磺醯胺(34 mg, 0.093 mmol)、1-(4-氨基苯基)吡咯烷-2-酮(25 mg, 0.14 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12 mg, 0.013 mmol)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)咕噸(12 mg, 0.021

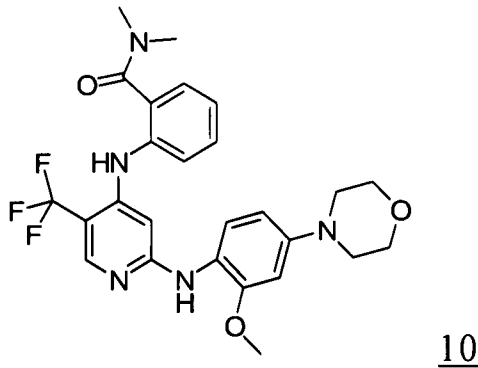


mmol)以及碳酸銨(84 mg, 0.27 mmol)於二噁烷(3.5 ml)中的混合物。獲得為淡黃色固體的標題化合物的TFA鹽。

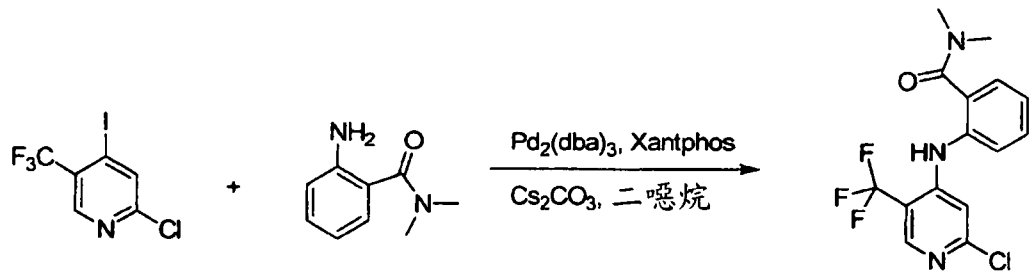
[0125] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 9.38(br s, 1H), 8.31(s, 1H), 8.19(br s, 1H), 7.82(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73(dd, 1H), 7.68(dd, $J = 0.8, 4.0$ Hz, 2H), 7.56(s, 4H), 7.33-7.29(m, 1H), 6.63(s, 1H), 3.80(t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.47(s, 3H), 2.44(d, 2H), 2.07-2.03(m, 2H) ; $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ -58.7(s, 3F), -74.7(s, 3F) ; MS(m/z) : 506.15 $[\text{M}+1]^+$ 。

實施例 6

[0126] 2-(2-(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N,N-二甲基苯甲醯胺



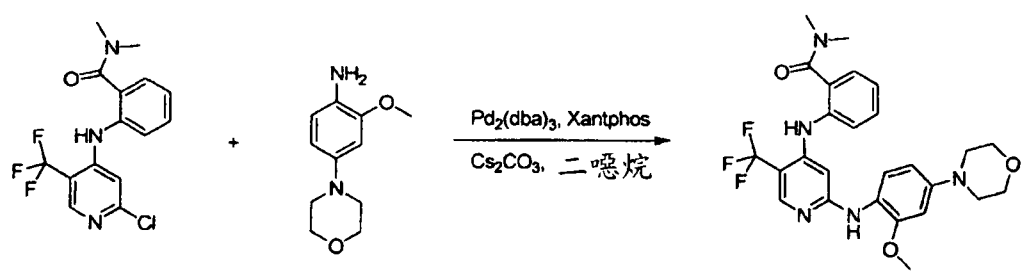
[0127] 2-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N,N-二甲基苯甲醯胺



[0128] 應用方法B。

[0129] 2-(2-(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基氨基)-5-(三氟甲基)

吡啶-4-基氨基)-N,N-二甲基苯甲醯胺

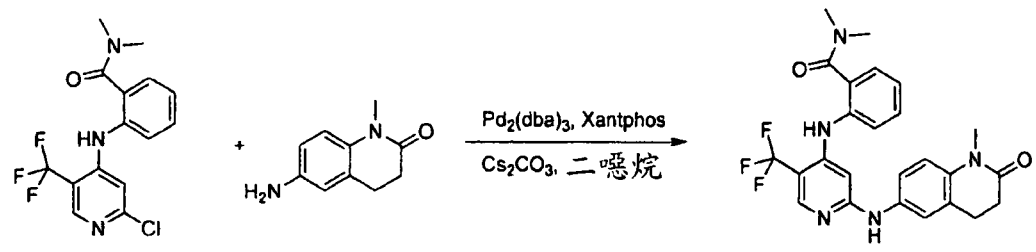
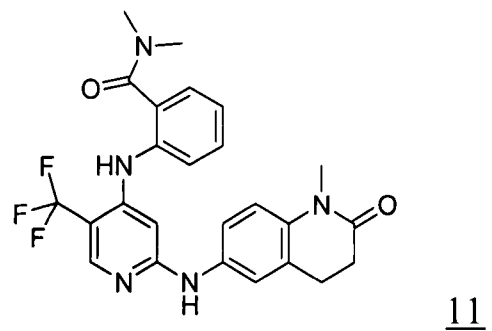


[0130]應用方法C。獲得作為TFA鹽的標題化合物。

[0131] ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.37(寬峰 s, 1H), 8.76(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.54(m, 1H), 7.45(m, 2H), 7.35(m, 1H), 7.19(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.64(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.50(dd, $J = 8.4$ Hz, 2.4Hz, 1H), 3.76(s, 3H), 3.73(m, 4H), 3.15(m, 4H), 2.92(s, 3H), 2.86(s, 3H); MS(m/z): 516.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

實施例 7

[0132]N,N-二甲基-2-(2-(1-甲基-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲醯胺

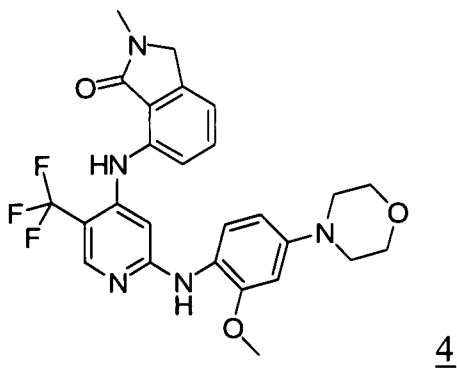


[0133]應用方法C。獲得作為TFA鹽的標題化合物。

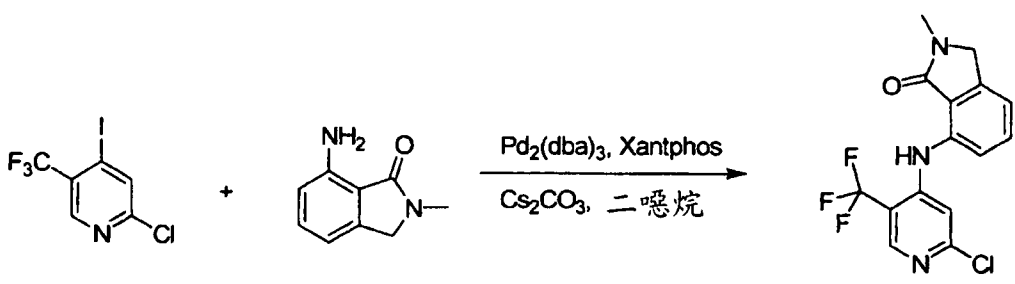
[0134] ¹H-NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.54(br s, 1H), 8.46(br s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.54-7.44(m, 3H), 7.38(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.35-7.28(m, 2H), 7.01(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.18(s, 1H), 3.21(s, 3H), 2.92(s, 3H), 2.87(s, 3H), 2.81(t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.50(t, 部分被 DMSO 掩蓋, 2H); ¹⁹F-NMR(376 MHz, d₆-DMSO) δ -59.8(s, 3F), -74.5(s, 3F); MS(m/z): 484.15 [M+1]⁺。

實施例 8

[0135] 7-(2-(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-2-甲基異吲哚啉-1-酮

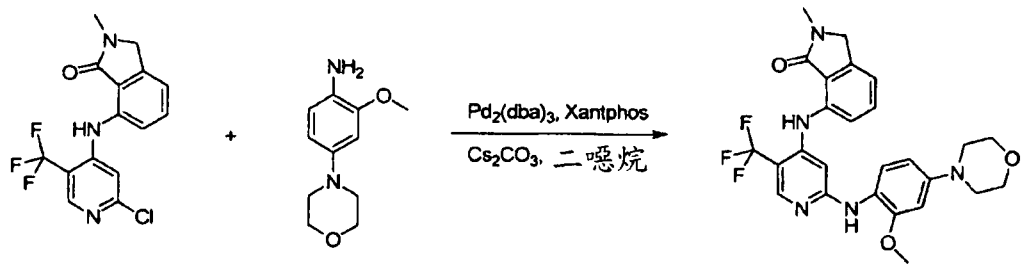


[0136] 7-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-2-甲基異吲哚啉-1-酮



[0137] 應用方法B。

[0138] 7-(2-(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-2-甲基異吲哚啉-1-酮

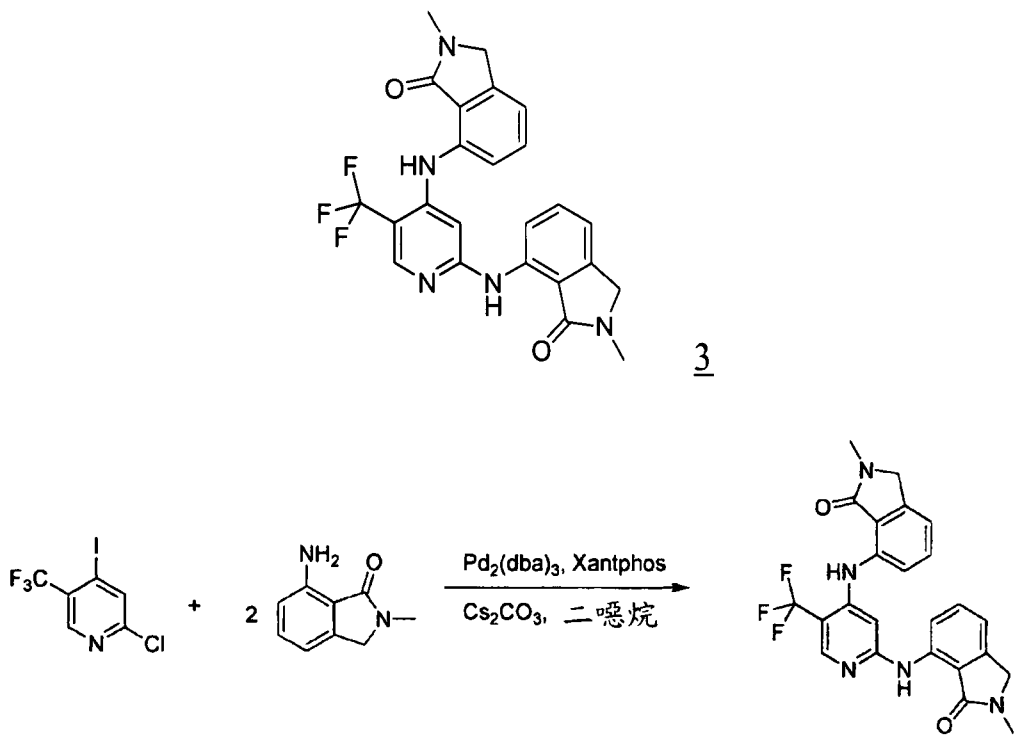


[0139] 應用方法C。獲得作為TFA鹽的標題化合物。

[0140] ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 9.45(s, 1H), 8.90(寬峰 s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.52(m, 1H), 7.43(m, 1H), 7.19(d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.82(s, 1H), 6.67(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.51(dd, $J = 8.8$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 4.47(s, 2H), 3.82(s, 3H), 3.74(m, 4H), 3.13(m, 4H), 3.05(s, 3H); MS(m/z): 514.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

實施例 9

[0141] 7,7'-(5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二基)雙(氮烷二基)雙(2-甲基異吲哚啉-1-酮)

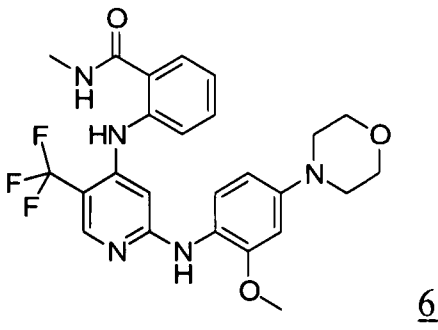


[0142]應用方法A。獲得作為TFA鹽的標題化合物。

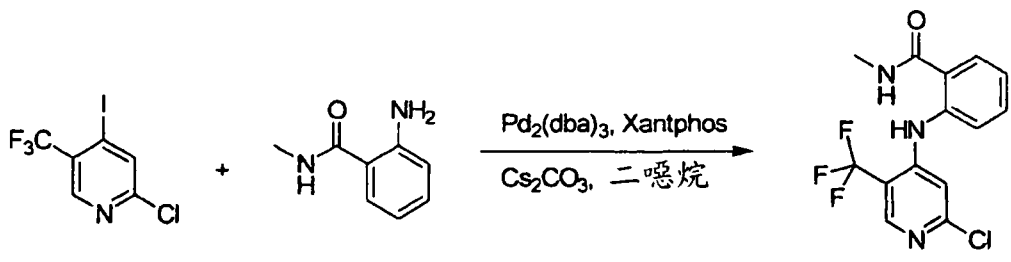
[0143] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.97(s, 1H), 9.47(s, 1H),8.46(s, 1H), 8.39(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60(m, 2H), 7.51(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21(m, 1H), 7.12(d, J = 7.2 Hz, 1H),7.06(s, 1H), 4.49(s, 2H), 4.46(s, 2H), 3.07(s, 6H) ; MS(m/z) : 468.2 [M+1]⁺。

實施例 10

[0144]2-(2-(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲醯胺



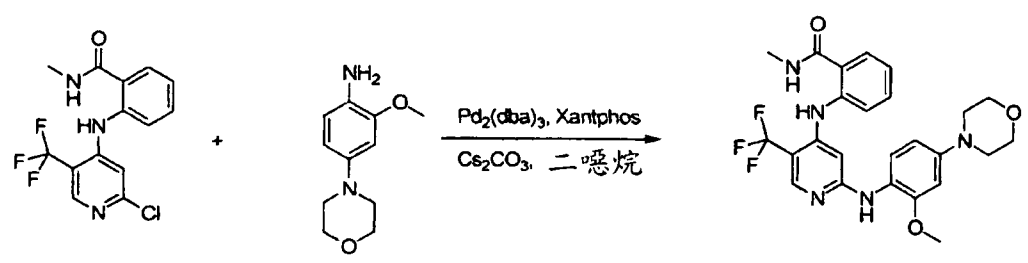
[0145]2-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲醯胺



[0146]將方法B應用於2-氯-4-碘-5-(三氟甲基)吡啶(103 mg, 0.34 mmol)、2-氨基-N-甲基苯甲醯胺(51 mg, 0.34 mmol)、Pd₂(dba)₃(30 mg, 0.033 mmol)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)咕啞(28 mg, 0.014 mmol)以及碳酸銨(234 mg,

0.72 mmol)於二噁烷(4.5 ml)中的混合物。

[0147] 2-(2-(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲醯胺



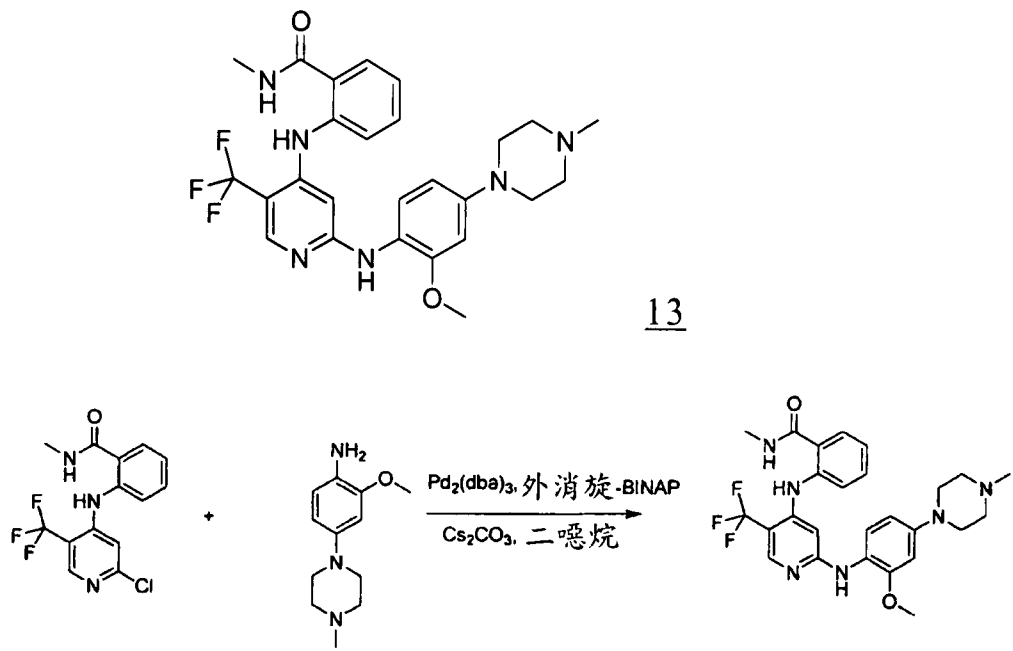
[0148] 將方法C應用於2-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲醯胺(23 mg, 0.070 mmol)、2-甲氧基-4-嗎啉基苯胺(23 mg, 0.11 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9 mg, 0.0098 mmol)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)咕啞(8 mg, 0.014 mmol)以及碳酸銨(34 mg, 0.10 mmol)於二噁烷(3 ml)中的混合物。獲得為淡黃色固體的標題化合物。

[0149] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10.35(br s, 1H), 9.00(vbr s, 1H), 8.69(t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.10(s, 1H), 7.72(d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.53-7.49(m, 2H), 7.29(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.18(br s, 1H), 6.65(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.52(s, 1H), 6.52(dd, 1H), 3.79(s, 1H), 3.74(t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.13(t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.76(d, $J = 4.4$ Hz, 3H); $\text{MS}(\text{m/z})$: 502.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

實施例 11

[0150] N-甲基-2-(2-(1-甲基-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲醯胺





[0154]將方法C應用於2-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲醯胺(30 mg, 0.091 mmol)、2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(40 mg, 0.18 mmol)、Pd₂(dba)₃(11 mg, 0.012 mmol)、外消旋-BINAP(12 mg, 0.019 mmol)以及碳酸鉀(75 mg, 0.23 mmol)於二噁烷(3 ml)中的混合物。獲得為淡黃色固體的標題化合物的雙TFA鹽。

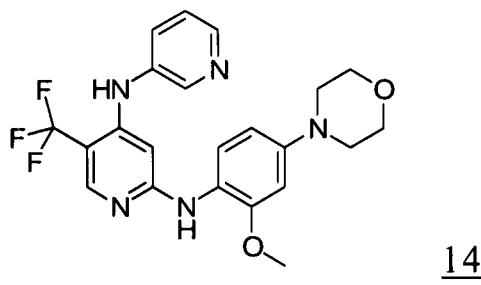
[0155]¹H-NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 10.35(s, 1H), 9.80(br s, 1H), 9.05(vbr s, 1H), 8.69(q, J = 4.5 Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 7.72(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54-7.49(m, 2H), 7.40(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18-7.15(m, 1H), 6.70(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.57(s, 1H), 6.54(d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.86(br d, 2H), 3.80(s, 3H), 3.52(br d, 2H), 3.15(br q, 2H), 2.94(br t, 2H), 2.87(s, 3H), 2.76(d, J = 4.8 Hz, 3H) ; MS(m/z) : 515.2 [M+1]⁺。

實施例 13

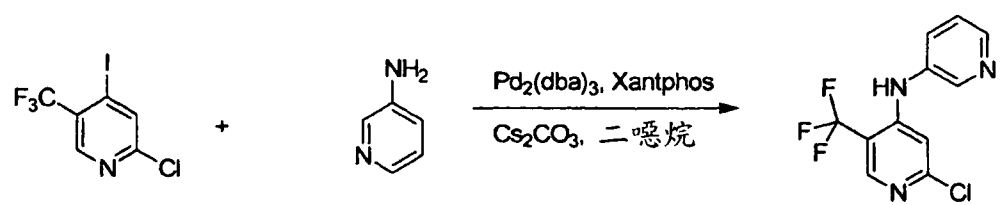
[0156]N²-(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基)-N⁴-(吡啶-3-



基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺

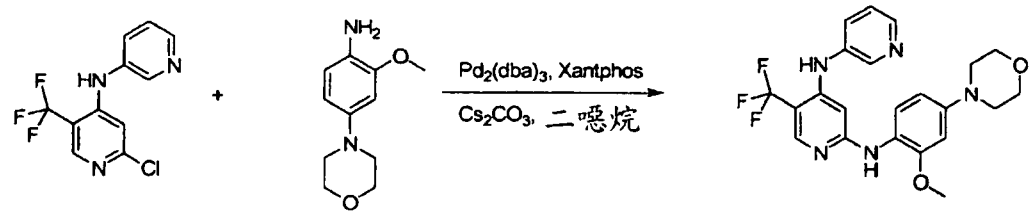


[0157] N-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)吡啶-3-胺



[0158] 將方法B應用於2-氯-4-碘-5-(三氟甲基)吡啶(105 mg, 0.34 mmol)、3-氨基吡啶(34 mg, 0.36 mmol)、Pd₂(dba)₃(20 mg, 0.022 mmol)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦)咕啉(20 mg, 0.035 mmol)以及碳酸銨(225 mg, 0.69 mmol)於二噁烷(4.5 ml)中的混合物。

[0159] N²-(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基)-N⁴-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺



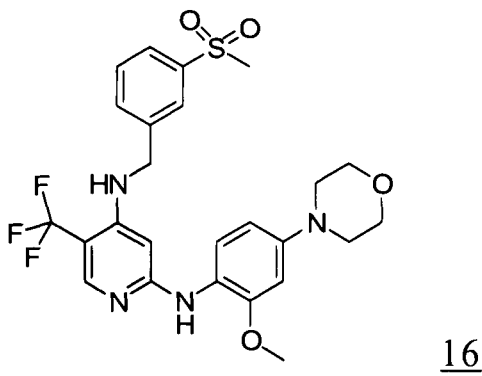
[0160] 將方法C應用於N-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)吡啶-3-胺(48 mg, 0.17 mmol)、2-甲氧基-4-嗎啉基苯胺(55 mg, 0.27 mmol)、Pd₂(dba)₃(22 mg, 0.024 mmol)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦)咕啉(24 mg, 0.041 mmol)以及碳酸銨(121 mg, 0.37 mmol)於二噁烷(3 ml)中的混合物。獲得為淡

黃色固體的標題化合物的雙TFA鹽。

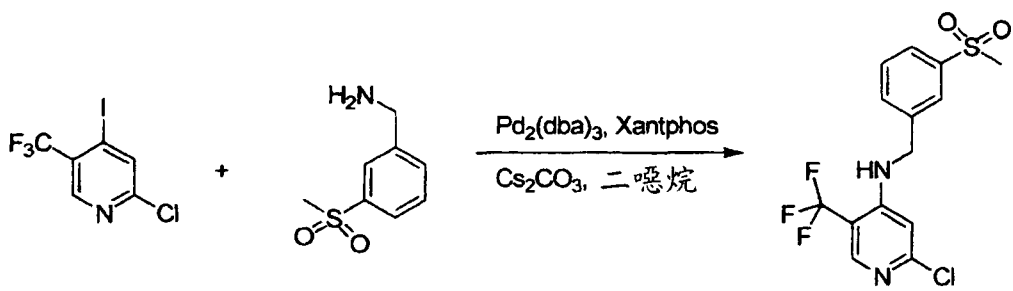
[0161] ¹H-NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.42(vbr s, 1H), 8.95(br s, 1H), 8.57(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.53(d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.84(dd, J = 2.0, 6.8 Hz, 1H), 7.58(dd, J = 4.8, 8.0 Hz, 1H), 7.17(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.64(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.52(dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.01(s, 1H), 3.77(s, 3H), 3.74(t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.15(t, J = 4.8 Hz, 4H); ¹⁹F-NMR(376 MHz, d₆-DMSO) δ -59.6(s, 3F), -73.4(s, 6F); MS(m/z): 446.2 [M+1]⁺。

實施例 14

[0162] N²-(2-甲氧基-4-嗎啉基苄基)-N⁴-(3-(甲基磺醯基)苄基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺



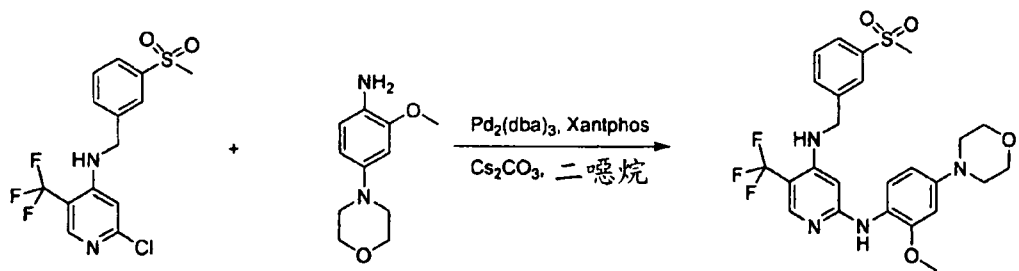
[0163] 2-氯-N-(3-(甲基磺醯基)苄基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-胺



[0164] 應用方法E。



[0165] N²-(2-甲氧基-4-嗎啉基苄基)-N⁴-(3-(甲基磺醯基)苄基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺

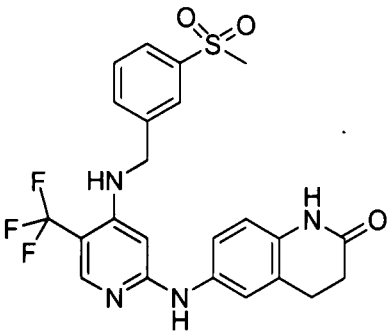


[0166] 應用方法C。獲得作為TFA鹽的標題化合物。

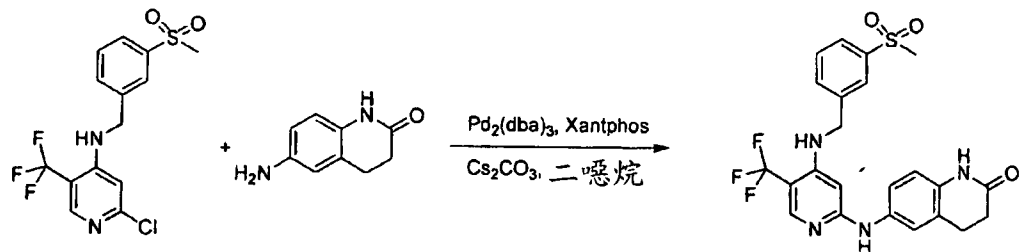
[0167] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.92(s, 1H), 7.86(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 7.66(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54(d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.98(d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.63(s, 1H), 6.48(d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.73(s, 1H), 4.55(d, J = 6 Hz, 2H), 3.75(m, 4H), 3.68(s, 3H), 3.21(s, 3H), 3.17(m, 4H) ; MS(m/z) : 537.25 [M+1]⁺。

實施例 15

[0168] 6-(4-(3-(甲基磺醯基)苄基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮



15

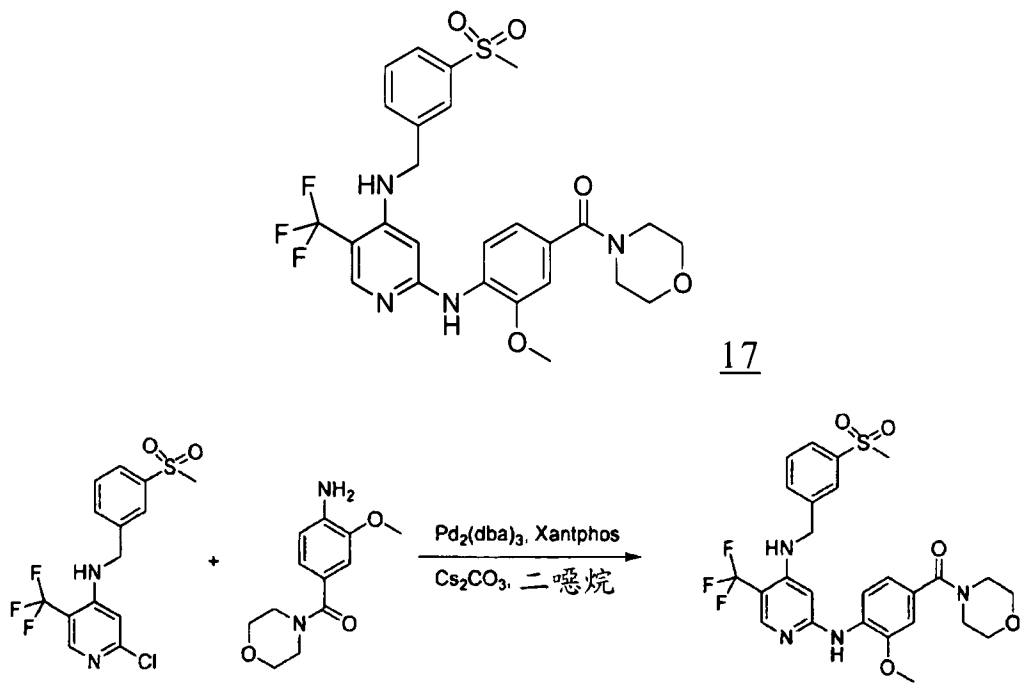


[0169] 應用方法C。獲得作為TFA鹽的標題化合物。

[0170] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.01(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.84(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.67(m, 1H), 7.59(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.16(s, 1H), 7.04(d, J = 6.8Hz, 1H), 6.74(d, J = 8.4Hz, 1H), 5.80(s, 1H), 4.46(d, J = 6Hz, 2H), 3.19(s, 3H), 2.77(t, J = 7.4Hz, 2H), 2.39(t, J = 7.4 Hz, 2H) ; MS(m/z) : 491.25 [M+1]⁺ ; MS(m/z) : 491.2 [M+1]⁺。

實施例 16

[0171] (3-甲氧基-4-(4-(3-(甲基磺醯基)苄基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)苯基)(嗎啉基)甲酮



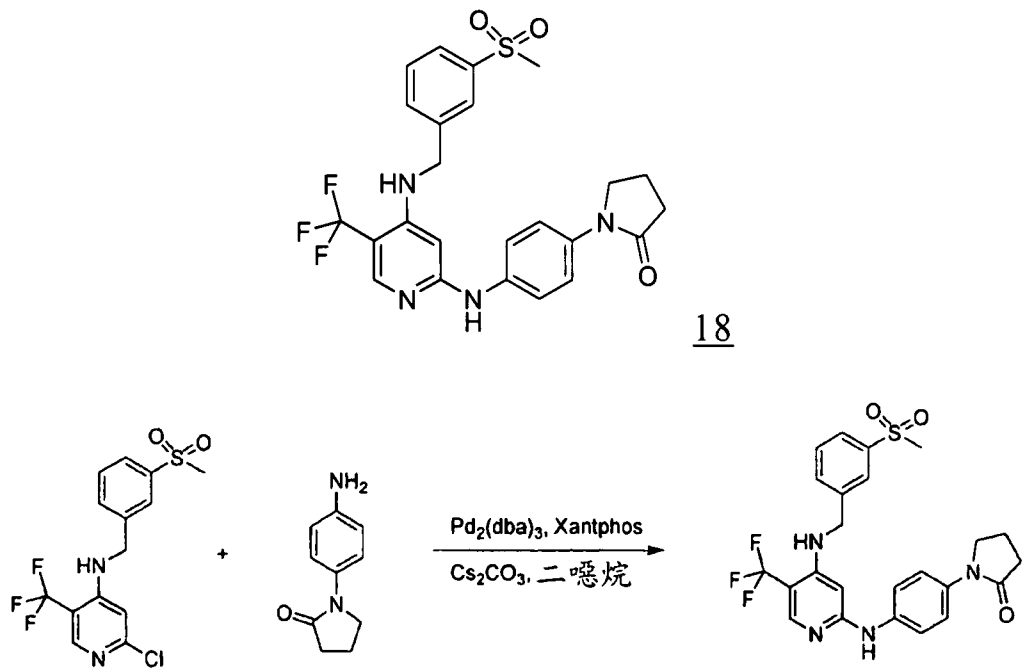
[0172] 應用方法C。獲得作為TFA鹽的標題化合物。



[0173] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.06(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.84(m, 2H), 7.64(m, 2H), 7.04(s, 1H), 6.93(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.20(s, 1H), 4.55(d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.80(s, 3H), 3.50(m, 8H), 3.21(s, 3H) ; MS(m/z) : 565.2 [M+1]⁺ 。

實施例 17

[0174] 1-(4-(4-(3-(甲基磺醯基)苄基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)苯基)吡咯烷-2-酮



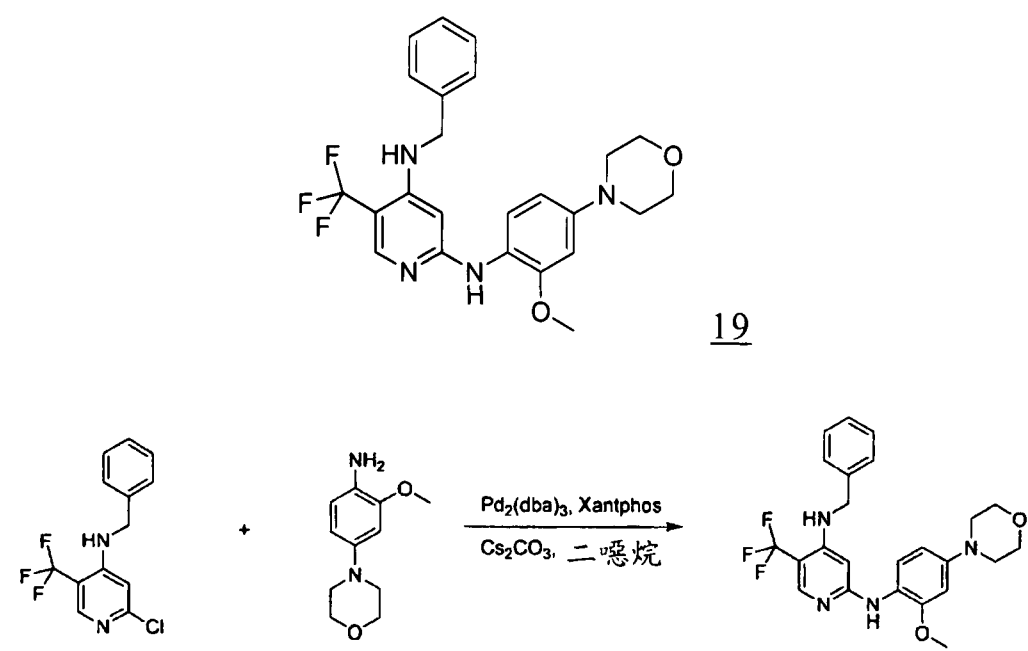
[0175] 應用方法C。獲得作為TFA鹽的標題化合物。

[0176] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.06(s, 1H), 7.86(m, 2H), 7.66(m, 1H), 7.58(m, 1H), 7.53(m, 2H), 5.82(s, 1H), 4.54(d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.80(t, J = 7.6Hz, 2H), 3.19(s, 3H), 2.67(m, 1H), 2.32(m, 1H), 2.02(m, 2H) ; MS(m/z) : 505.2 [M+1]⁺ 。

實施例 18

[0177] N⁴-苄基-N²-(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基)-5-(三氟甲

基)吡啶-2,4-二胺

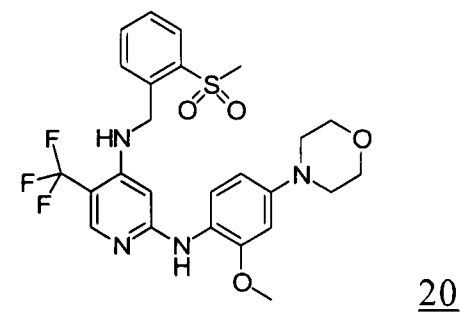


[0178] 應用方法C。獲得作為TFA鹽的標題化合物。

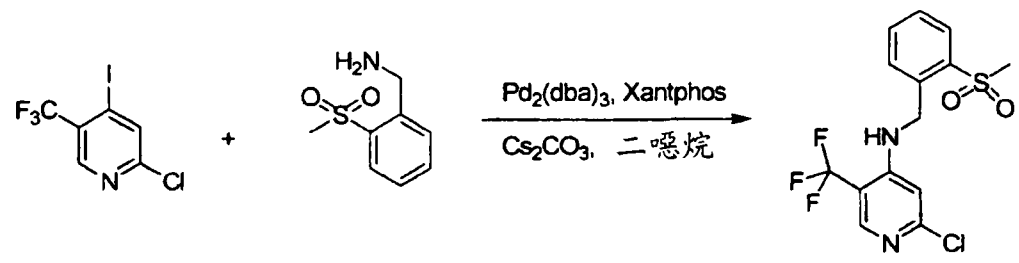
[0179] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ 9.44(寬峰s, 1H), 8.15(寬峰 s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.36(m, 2H), 7.28(m, 1H), 7.19(m, 2H), 6.94(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.65(s, 1H), 6.51(dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.69(s, 1H), 4.41(d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.76(m, 4H), 3.67(s, 3H), 3.19(m, 4H) ; MS(m/z) : 459.3 [M+1]⁺。

實施例 19

[0180] N²-(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基)-N⁴-(2-(甲基磺醯基)苄基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺

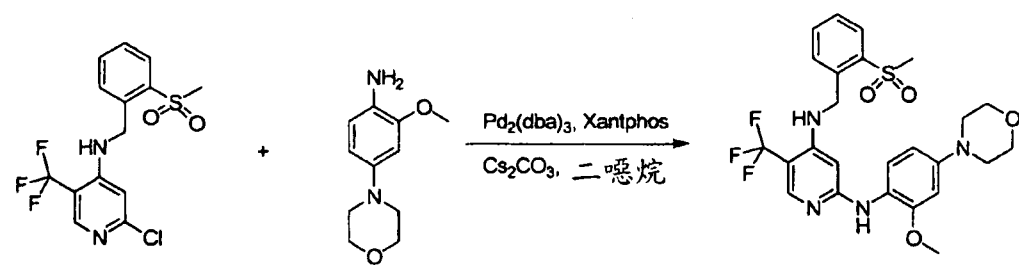


[0181] 2-氯-N-(2-(甲基磺醯基)苄基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-胺



[0182] 應用方法E。

[0183] N²-(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基)-N⁴-(2-(甲基磺醯基)苄基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺

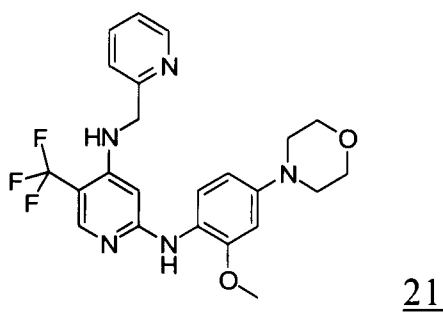


[0184] 應用方法C。獲得作為TFA鹽的標題化合物。

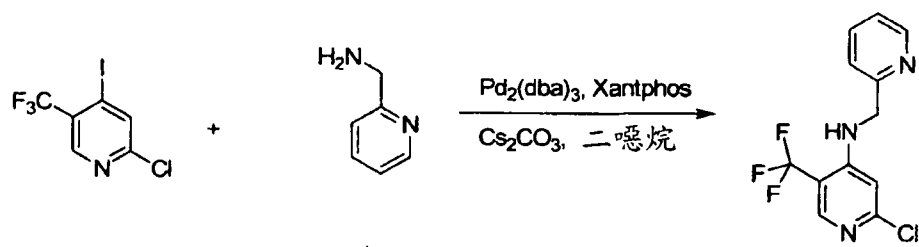
[0185] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.99(m, 2H), 7.74(m, 1H), 7.61(m, 1H), 7.34(d, J = 7.6Hz, 1H), 6.90(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.55(s, 1H), 6.40(d, J = 8.0Hz, 1H), 5.51(s, 1H), 4.86(d, J = 5.6Hz, 2H), 3.75(m, 4H), 3.60(s, 3H), 3.18(s, 3H), 3.15(m, 4H); MS(m/z): 537.2 [M+1]⁺。

實施例 20

[0186] N²-(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基)-N⁴-(吡啶-2-基甲基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺

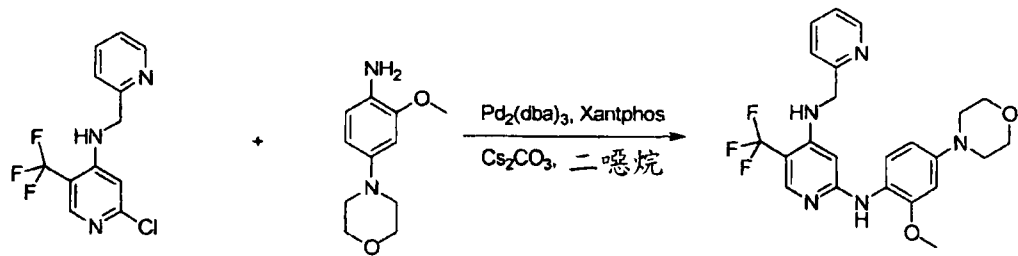


[0187] 2-氯-N-(吡啶-2-基甲基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-胺



[0188] 應用方法E。

[0189] N²-(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基)-N⁴-(吡啶-2-基甲基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺

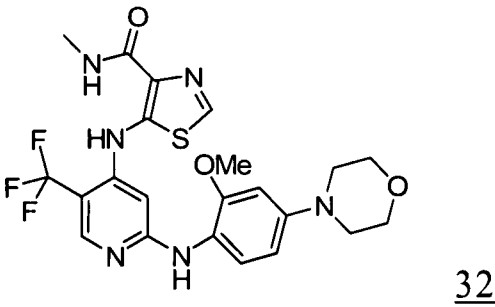


[0190] 應用方法C。獲得作為雙TFA鹽的標題化合物。

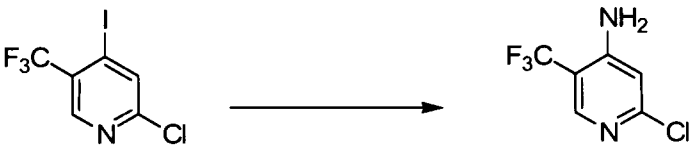
[0191] MS(m/z) : 460.3 [M+1]⁺。

實施例 21

[0192] 5-(2-(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基噻唑-4-甲醯胺

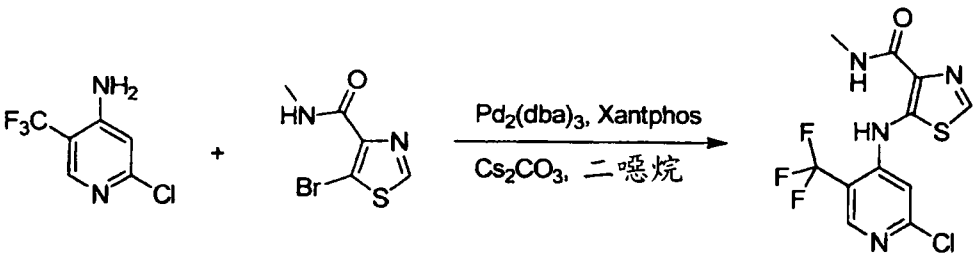


[0193] 2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-胺



[0194] 將2-氯-4-碘-5-(三氟甲基)吡啶溶於7 M氨水/甲醇。於Biotage Initiator微波合成器中在130℃加熱1小時。獲得2-取代和4-取代產物的混合物。去除溶劑，並通過矽膠層析(DCM/MeOH)梯度純化殘留物。分離純淨的標題化合物。

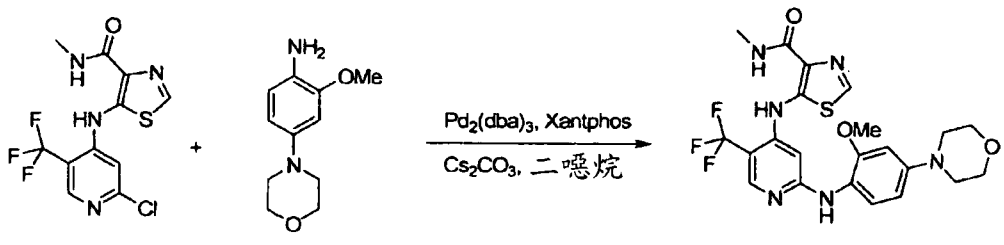
[0195] 5-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基噁唑-4-甲醯胺



[0196] 將2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-胺(41 mg, 0.21 mmol)和5-溴-N-甲基噁唑-4-甲醯胺(54 mg, 0.24 mmol；從相應的乙基酯合成)、Pd₂(dba)₃(19 mg, 0.021 mmol)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)咕啉(37 mg, 0.064 mmol)以及碳酸鉀(138 mg, 0.42 mmol)於二噁烷(3.5 ml)中的混合物於Biotage Initiator微波合成器中在140 °C加熱2小時。去除溶

劑，並通過矽膠層析(DCM/MeOH梯度)純化殘留物，以27%的分離產率得到為淡黃色固體的標題化合物。

[0197] 5-(2-(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基噻唑-4-甲醯胺

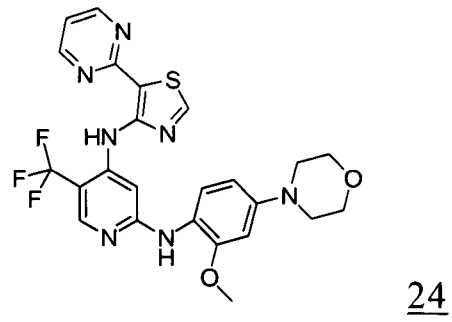


[0198] 應用方法C。獲得標題化合物的TFA鹽。

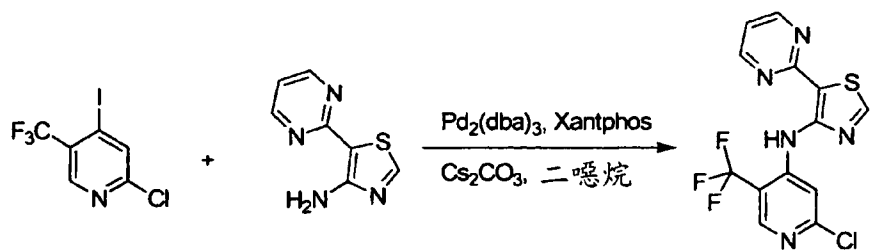
[0199] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 10%DMSO/ $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 11.33(s, 1H), 8.90(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.45(d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 7.52-7.48(m, 1H), 7.40(d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.66(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.53(dd, $J = 2.4, 7.6$ Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 3.75(br t, 4H), 3.12(br t, 4H), 2.78(d, 3H) ; $\text{MS}(\text{m/z})$: 509.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

實施例 22

[0200] N^2 -(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基)- N^4 -(5-(嘧啶-2-基)噻唑-4-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺

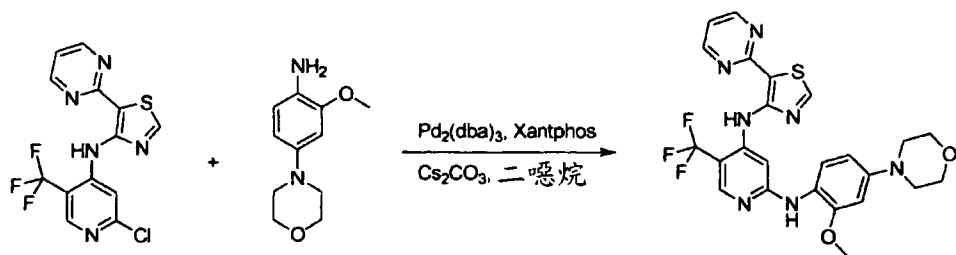


[0201] N -(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)-5-(嘧啶-2-基)噻唑-4-胺



[0202]將方法A應用於2-氯-4-碘-5-(三氟甲基)吡啶(69 mg, 0.22 mmol)、5-(嘧啶-2-基)噻唑-4-胺(26 mg, 0.15 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (17 mg, 0.019 mmol)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)咕噸(14 mg, 0.029 mmol)以及碳酸銫(97 mg, 0.30 mmol)於二噁烷(3.5 ml)中的混合物。

[0203] N^2 -(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基)- N^4 -(5-(嘧啶-2-基)噻唑-4-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺



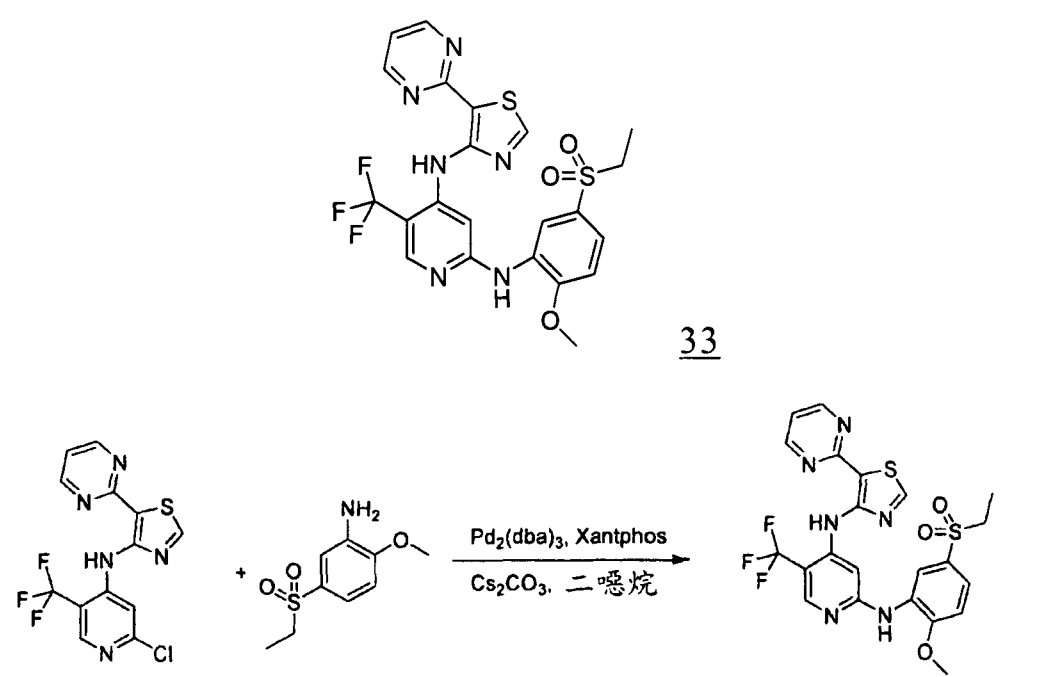
[0204]將方法A應用於N-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)-5-(嘧啶-2-基)噻唑-4-胺(11 mg, 0.03 mmol)、2-甲氧基-4-嗎啉基苯胺(15 mg, 0.07 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8 mg, 0.0088 mmol)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)咕噸(7 mg, 0.061 mmol)以及碳酸銫(97 mg, 0.30 mmol)於二噁烷(3.5 ml)中的混合物。獲得作為TFA鹽的標題化合物。

[0205] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 10% DMSO-d_6 -DMSO) δ 11.00(s, 1H), 9.08(s, 1H), 8.75(d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.11(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.31-7.29(m, 2H), 6.58(s, 1H),

6.45(d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.7-2.7(s, 2 t, 11H, 被DMSO和水掩蓋)；MS(m/z)：530.2 [M+1]⁺。

實施例 23

[0206] N²-(5-(乙基磺醯基)-2-甲氧基苯基)-N⁴-(5-(嘓啶-2-基)噻唑-4-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺



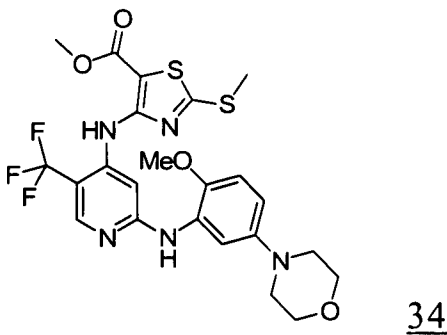
[0207] 將方法A應用於N-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)-5-(嘓啶-2-基)噻唑-4-胺(7 mg, 0.019 mmol)、5-(乙基磺醯基)-2-甲氧基苯胺(8 mg, 0.037 mmol)、Pd₂(dba)₃(7 mg, 0.0076 mmol)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)咕噸(7 mg, 0.012 mmol) 以及碳酸鈯(31 mg, 0.095 mmol) 於二噁烷(2 ml)中的混合物。獲得為淡黃色固體的標題化合物的TFA鹽。

[0208] ¹H-NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.15(s, 1H), 9.27(s, 1H), 8.94(s, 1H), 8.85(d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.58(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.53(dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.38(t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.28(d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.96(s,

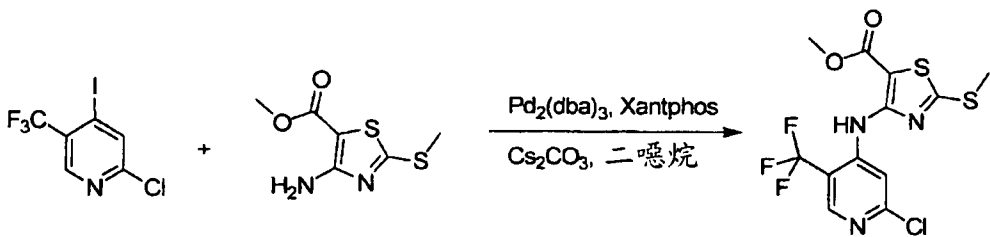
3H), 3.21(q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.13(t, J = 7.2 Hz, 3H) ;
¹⁹F-NMR(376 MHz, d₆-DMSO) δ -60.0(s), -74.4(s) ;
MS(m/z) : 537.1 [M+1]⁺ 。

實施例 24

[0209] 甲基4-(2-(2-甲氧基-5-嗎啉基苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-2-(甲硫基)噻唑-5-羧酸酯

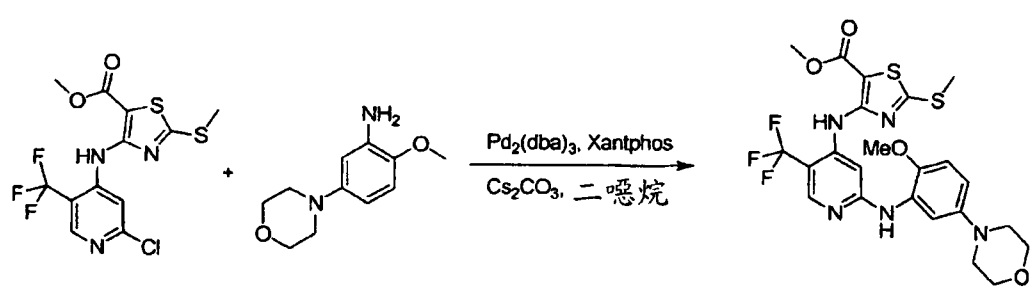


[0210] 甲基4-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-2-(甲硫基)噻唑-5-羧酸酯



[0211] 將方法A應用於2-氯-4-碘-5-(三氟甲基)吡啶(156 mg, 0.51 mmol)和甲基4-氨基-2-(甲硫基)噻唑-5-羧酸酯(86 mg, 0.42 mmol)、Pd₂(dba)₃(26 mg, 0.028 mmol)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)咕啞(21 mg, 0.036 mmol) 以及碳酸鉀(270 mg, 0.83 mmol) 於二噁烷(4.5 ml)中的混合物。

[0212] 甲基4-(2-(2-甲氧基-5-嗎啉基苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-2-(甲硫基)噻唑-5-羧酸酯



[0213]將方法A應用於甲基4-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-2-(甲硫基)噻唑-5-羧酸酯(33 mg, 0.086 mmol)、2-甲氧基-5-嗎啉基苯胺(38 mg,0.18 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9 mg, 0.0098 mmol)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)咕噸(8 mg, 0.014 mmol) 以及碳酸鉀(58 mg, 0.18 mmol)於二噁烷(3.5 ml)中的混合物。獲得為黃色固體的標題化合物的TFA鹽。

[0214] ^1H -NMR(400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.66(s, 1H), 8.92(br s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.28(s, 1H), 7.00(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.78(dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.74(s, t, 7H), 3.02(t, J = 4.6 Hz, 4H) ; ^{19}F -NMR(376 MHz, d_6 -DMSO) δ -58.6(s, 3F), -74.2(s, 3F) ; MS(m/z) : 556.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

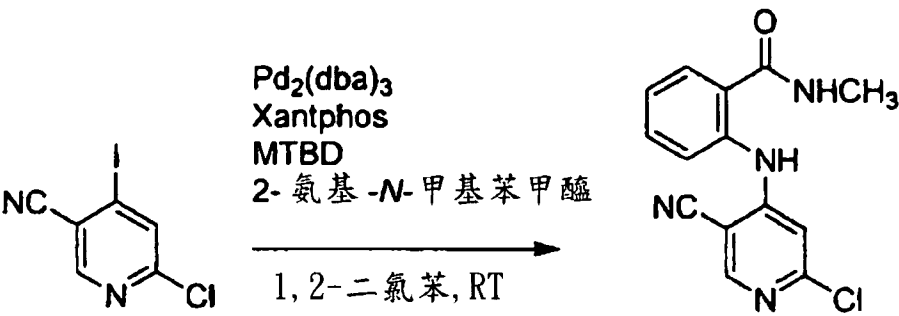
實施例 25

[0215]碘吡啶Buchwald Hartwig氨基化的一般方法

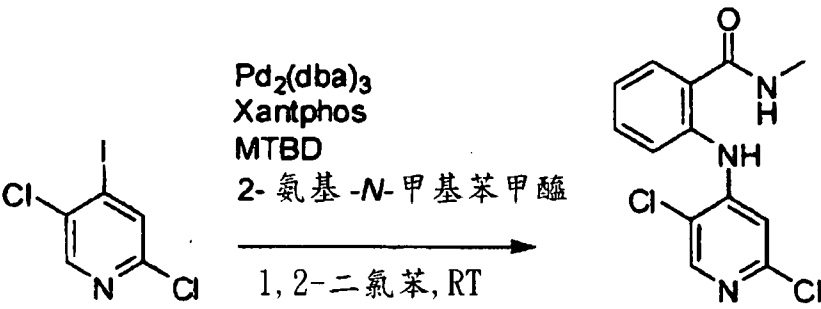
[0216]向裝有合適的碘吡啶(1 eq)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.05eq)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)咕噸(0.05 eq)以及2-氨基-N-甲基苯甲醯胺(1.05 eq)的25mL圓底燒瓶中添加1,2-二氯苯，之後添加MTBD(2 eq)。使用橡膠隔片封閉圓底燒瓶並將氬氣吹掃通過該溶液30分鐘。蒸發揮發物，並將粗產物經受預備的HPLC，得到所需產品。通過該方法製備下列化

合物：

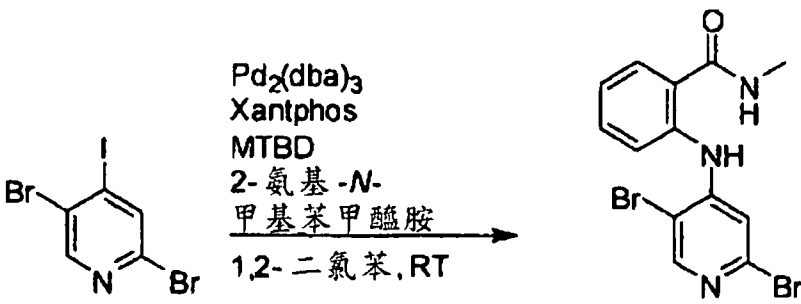
[0217] 2-(2-氯-5-氰基吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲醯胺



[0218] 2-(2,5-二氯吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲醯胺

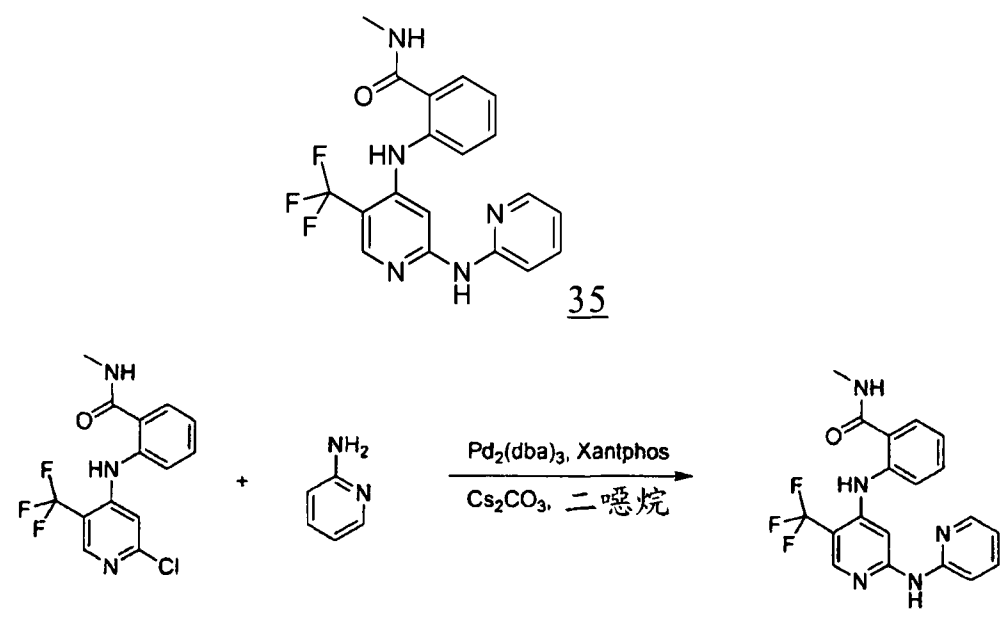


[0219] 2-(2,5-二溴吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲醯胺



實施例 26

[0220] N-甲基-2-(2-(吡啶-2-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲醯胺



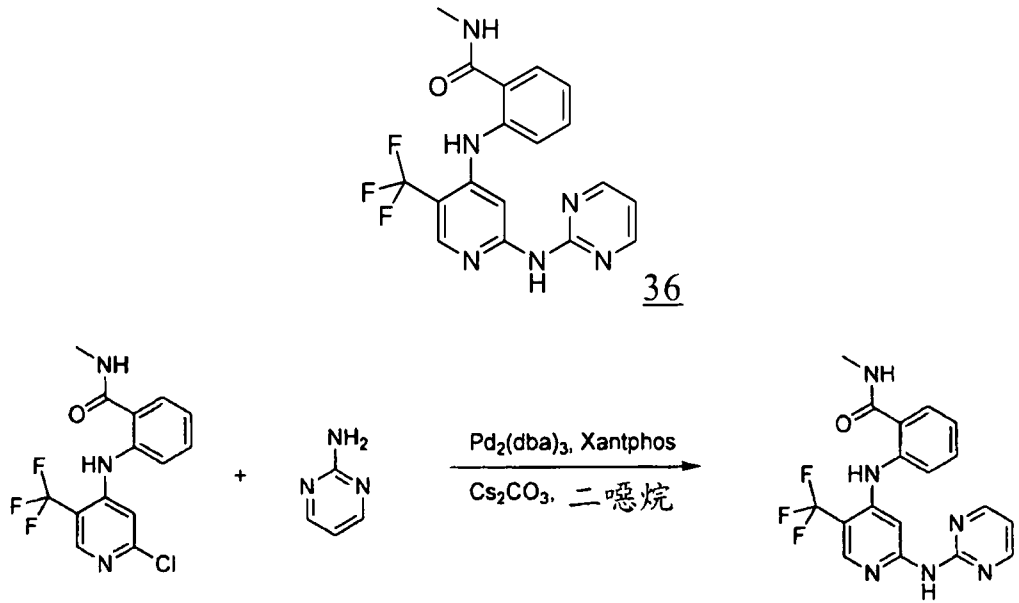
[0221]將方法C應用於2-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲醯胺(48 mg,0.15mmol)、2-氨基吡啶(20mg,0.21mmol)、Pd₂(dba)₃(11mg,0.012mmol)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)咕嗶(11mg,0.019mmol)以及碳酸鉀於二噁烷(3ml)中的混合物。獲得為黃色固體的標題化合物的TFA鹽。

[0222] ¹H-NMR(400 MHz,d₆-DMSO) δ 10.97(br s, 1H), 10.54(s, 1H), 8.74(q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.43(s, 1H), 8.29(dd, J = 1.1, 5.2 Hz, 1H),7.92(t, J = 7.3 Hz, 1H),7.76(dd, J = 1.4, 7.9 Hz, 1H), 7.67(dd, J = 0.9, 8.2 Hz, 1H),7.59(dt, J = 1.3, 7.3 Hz, 1H), 7.41(br s, 1H), 7.35(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.26(dt, J = 0.8, 7.5 Hz, 1H),7.13(t, J = 6.2 Hz, 1H), 2.77(d, J = 4.6 Hz, 3H) ; MS (m/z) : 388.1 [M+1]⁺。

實施例 27

[0223]N-甲基-2-(2-(嘧啶-2-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲醯胺



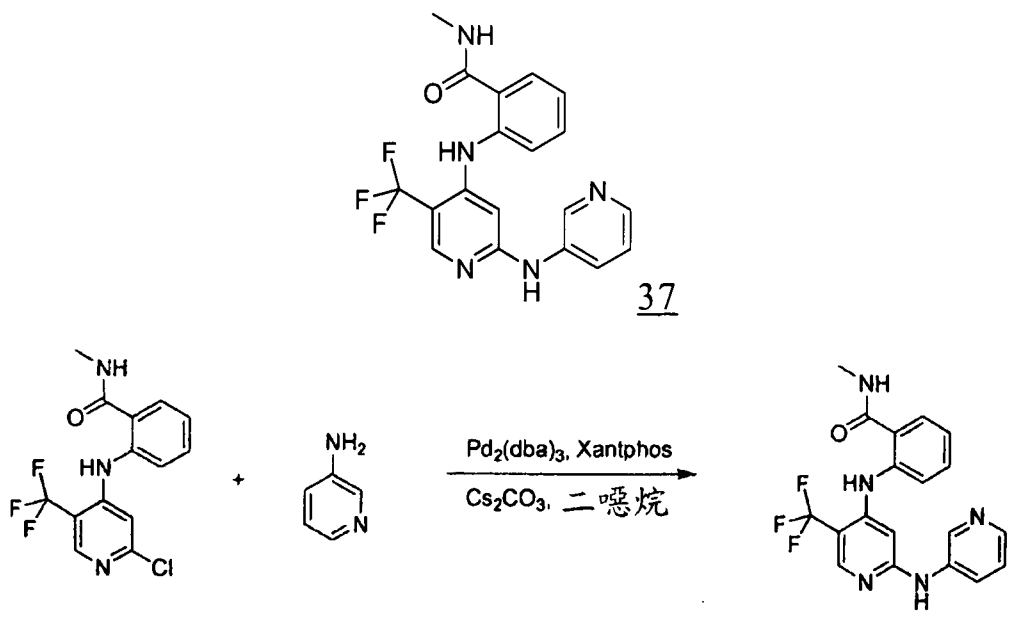


[0224]將方法C應用於2-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲醯胺(41 mg, 0.12 mmol)、2-氨基嘧啶(20 mg, 0.21 mmol)、Pd₂(dba)₃(11 mg, 0.012 mmol)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)咕啉(11 mg, 0.019 mmol)以及碳酸銫(75 mg, 0.23 mmol)於二噁烷(3.5 ml)中的混合物。獲得為黃色固體的標題化合物的TFA鹽。

[0225] ¹H-NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.09(br s, 1H), 10.72(s, 1H), 8.76(q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.65(d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.47(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.77(dd, J = 1.3, 7.9 Hz, 1H), 7.70(dd, J = 0.7, 8.2 Hz, 1H), 7.62(dt, J = 1.4, 7.9 Hz, 1H), 7.31-7.25(m, 1H), 7.16(t, J = 4.9 Hz, 1H), 2.77(d, J = 4.6 Hz, 3H) ; ¹⁹F-NMR(376 MHz, d₆-DMSO) δ -60.8(s, 3F), -74.4(s, 3F) ; MS(m/z) : 389.1 [M+1]⁺。

實施例 28

[0226]N-甲基-2-(2-(吡啶-3-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲醯胺

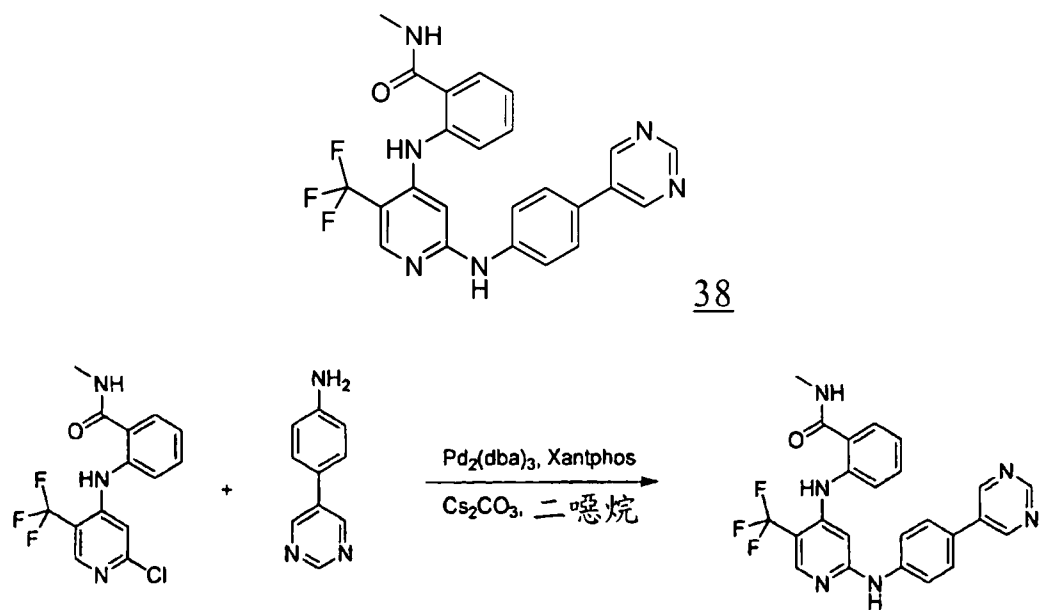


[0227]將方法C應用於2-(2-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲醯胺(42 mg, 0.13 mmol)、3-氨基吡啶(17 mg, 0.18 mmol)、Pd₂(dba)₃(11 mg, 0.012 mmol)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)咕啉(11 mg, 0.019 mmol) 以及碳酸銨(82 mg, 0.25 mmol) 於二噁烷(3.0 ml)中的混合物。獲得為黃色固體的標題化合物的TFA鹽。

[0228]¹H-NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 10.33(s, 1H), 10.09(s, 1H), 9.30(d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.72(q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.40-8.36(m, 3H), 7.81(dd, J = 5.3, 8.6 Hz, 1H), 7.75(dd, J = 1.4, 7.9 Hz, 1H), 7.62(dd, J = 0.9, 8.2 Hz, 1H), 7.54(dt, J = 1.3, 8.2 Hz, 1H), 7.21-7.17(m, 1H), 6.88(s, 1H), 2.77(d, J = 4.5 Hz, 3H); ¹⁹F-NMR(376 MHz, d₆-DMSO) δ -59.8(s, 3F), -74.5(s, 4.4F); MS(m/z): 388.1 [M+1]⁺。

實施例 29

[0229]N-甲基-2-(2-(4-(嘧啶-5-基)苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲醯胺

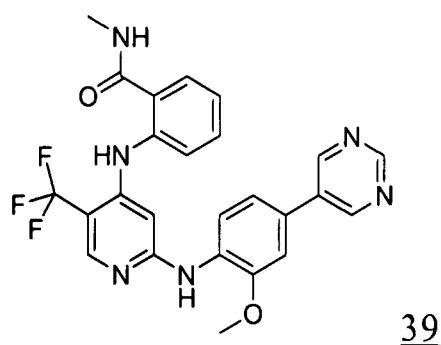


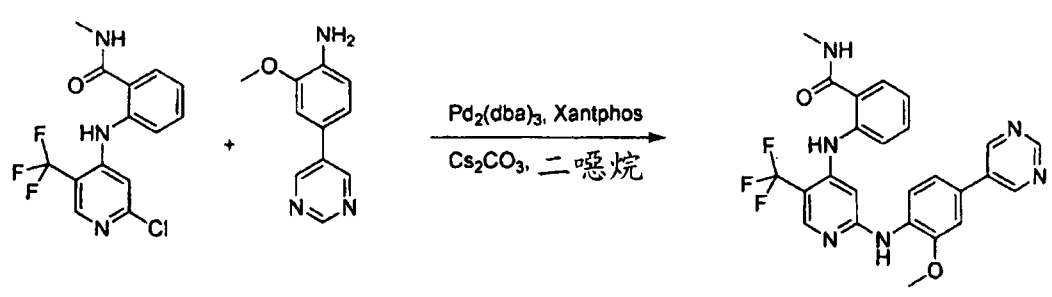
[0230] 應用方法C。獲得為淡黃色固體的標題化合物的TFA鹽。

[0231] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10.26(s, 1H), 9.54(s, 1H), 9.12(s, 1H), 9.12(s, 2H), 8.70(q, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 7.81-7.72(m, 5H), 6.20(dd, $J = 0.9, 8.2$ Hz, 1H), 7.55(dt, $J = 1.3, 7.7$ Hz, 1H), 7.17-7.12(m, 1H), 6.84(s, 1H), 2.77(d, $J = 4.6$ Hz, 3H) ; $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ -59.4(s, 3F), -74.6(s, 3F) ; MS(m/z) : 465.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

實施例 30

[0232] 2-(2-(2-(2-甲氧基-4-(嘧啶-5-基)苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲醯胺



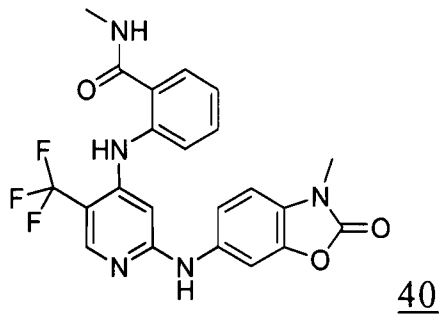


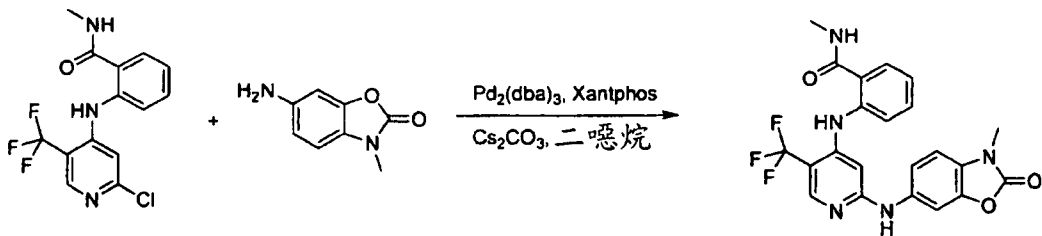
[0233]將方法C應用於2-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲醯胺(42 mg, 0.13 mmol)、2-甲氧基-4-(嘧啶-5-基)苯胺(33 mg, 0.16 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11 mg, 0.012 mmol)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)咕啞(12 mg, 0.021 mmol) 以及碳酸銨(84 mg, 0.26 mmol) 於二噁烷(3.5 ml)中的混合物。獲得為淡黃色固體的標題化合物的TFA鹽。

[0234] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10.30(s, 1H), 9.18(s, 2H), 9.14(s, 1H), 8.84(br s, 1H), 8.69(q, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.29(s, 1H), 8.25(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.72(dd, $J = 1.3, 7.9$ Hz, 1H), 7.60-7.51(m, 2H), 7.46(d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.38(dd, $J = 2.0, 8.4$ Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 2.77(d, $J = 4.6$ Hz, 1H) ; $\text{MS}(\text{m/z})$: 495.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

實施例 31

[0235]N-甲基-2-(2-(3-甲基-2-氧-2,3-二氫苯並[d]噁唑-6-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲醯胺



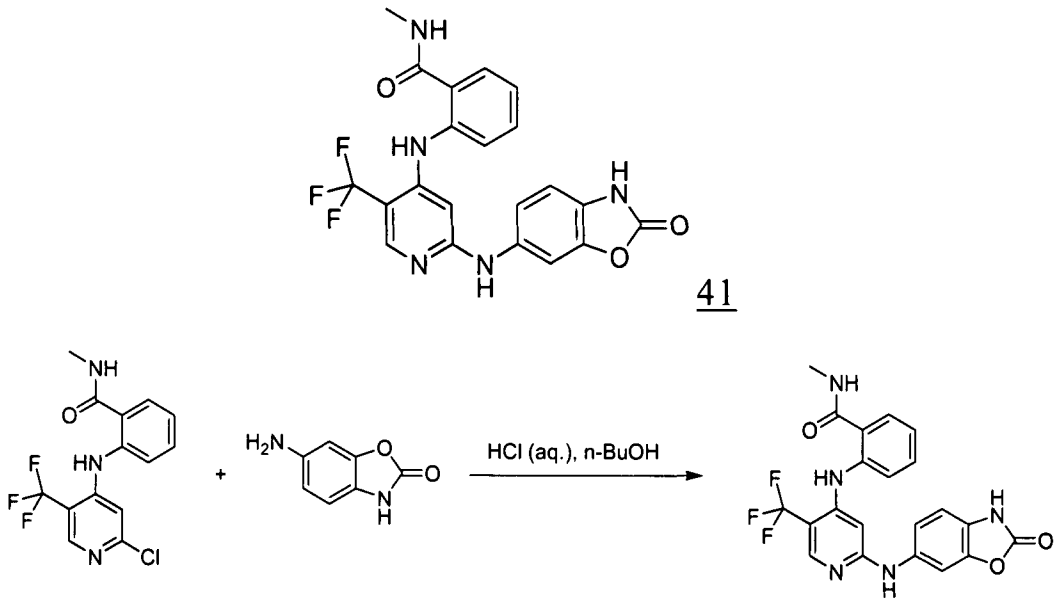


[0236] 應用方法C。獲得為淡黃色固體的標題化合物的TFA鹽。

[0237] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10.30(s, 1H), 9.54(br s, 1H), 8.70(q, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 7.77(d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.73(dd, $J = 1.3, 7.9$ Hz, 1H), 7.60(dd, $J = 0.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.52(dt, $J = 1.3, 7.8$ Hz, 1H), 7.24(dd, $J = 1.9, 8.5$ Hz, 1H), 7.19-7.14(m, 2H), 6.71(s, 1H), 3.32(s, 3H), 2.76(d, $J = 4.5$ Hz, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ -59.5(s, 3F), -74.8(s, 3F); MS(m/z): 458.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

實施例 32

[0238] N-甲基-2-(2-(2-氧-2,3-二氫苯並[d]噁唑-6-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲醯胺

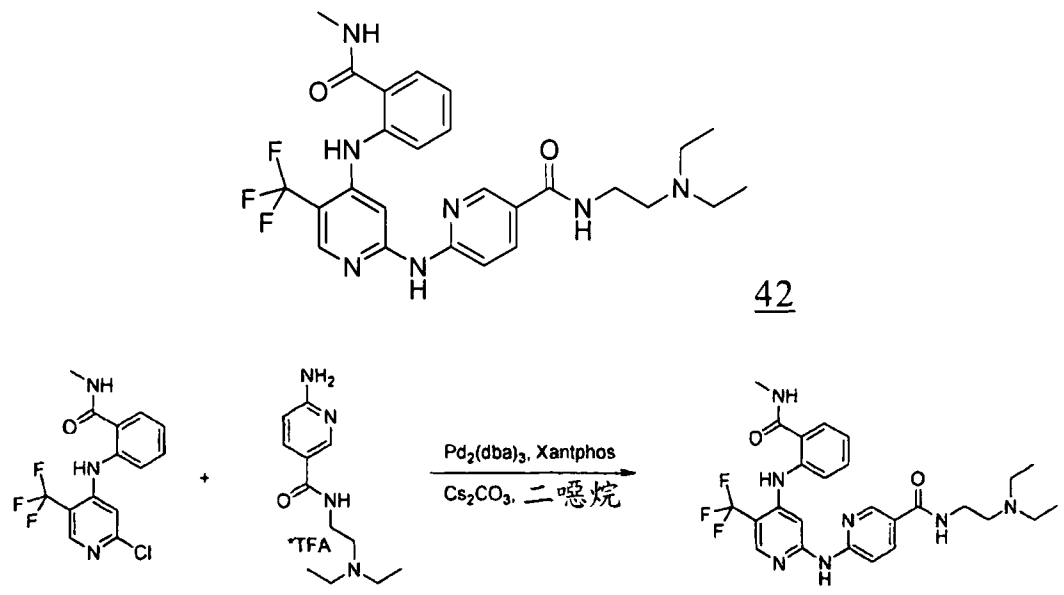


[0239]應用方法F。獲得為白色固體的標題化合物的TFA鹽。

[0240] ¹H-NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.48(s, 1H), 10.23(s, 1H), 9.38(s, 1H), 8.69(q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 7.75(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.72(dd, J = 1.4, 7.9 Hz, 1H), 7.59(dd, J = 0.8, 8.2 Hz, 1H), 7.51(dt, J = 1.3, 7.8 Hz, 1H), 7.18-7.12(m, 2H), 7.00(d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.76(d, J = 4.6 Hz, 1H); ¹⁹F-NMR(376 MHz, d₆-DMSO) δ -59.3(s, 3F), -74.4(s, 3F); MS(m/z): 444.1 [M+1]⁺。

實施例 33

[0241]N-(2-(二乙基氨基)乙基)-6-(4-(2-(甲基氨基甲酰基)苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)煙酰胺



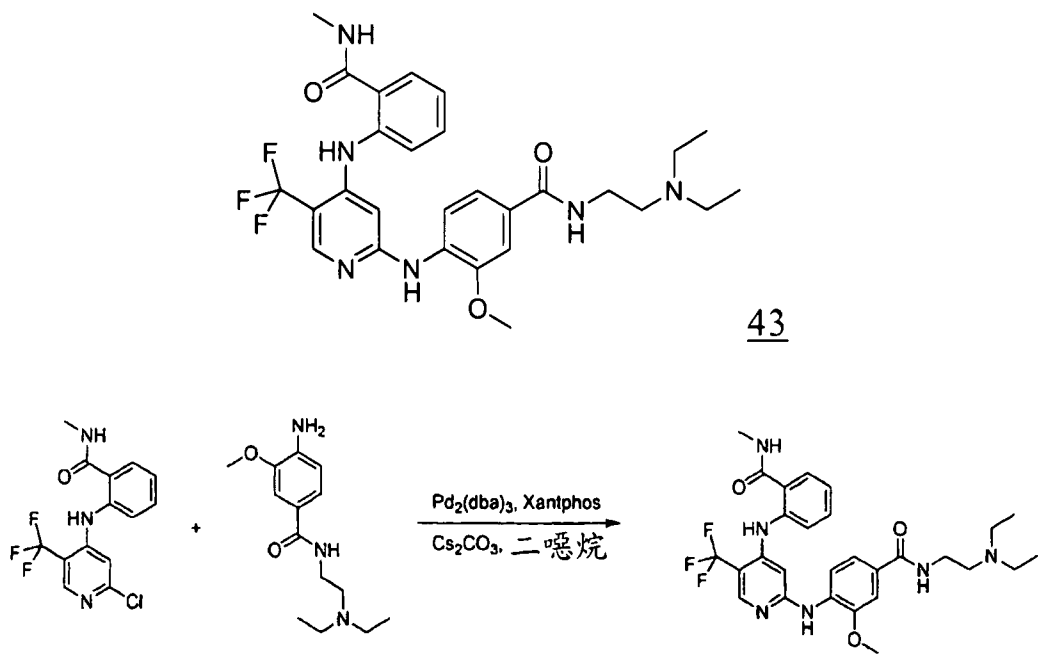
[0242]將方法C應用於2-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺(41mg, 0.12 mmol)、6-氨基-N-(2-(二乙基氨基)乙基)煙酰胺、TFA鹽(63mg, 0.18 mmol)、Pd₂(dba)₃(18 mg, 0.020 mmol)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基磷

基)咕噸(17mg,0.029 mmol)以及碳酸鉍(133 mg, 0.41 mmol)於二噁烷(4.0 ml)中的混合物。獲得為淡黃色固體的標題化合物的雙TFA鹽。

[0243] ¹H-NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 10.51(s, 1H), 10.45(br s, 1H), 9.19(br s, 1H), 8.74-8.69(m, 1H), 8.65(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.40(s, 1H), 8.10(dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.99(s, 1H), 7.75(dd, J = 1.4, 7.9 Hz, 1H), 7.67(t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.58-7.54(m, 1H), 7.20-7.16(m, 1H), 3.60(q, J = 6.1 Hz, 2H), 3.26-3.18(m, 6H), 2.78(d, J = 4.6 Hz, 3H), 1.21(t, J = 7.2 Hz, 6H) ; ¹⁹F-NMR(376 MHz, d₆-DMSO) δ -59.9(s, 3F), -74.2(s, 6F) ; MS(m/z) : 530.2 [M+1]⁺。

實施例 34

[0244] N-(2-(二乙基氨基)乙基)-3-甲氧基-4-(4-(2-(氨基甲醯基)苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)苯甲醯胺

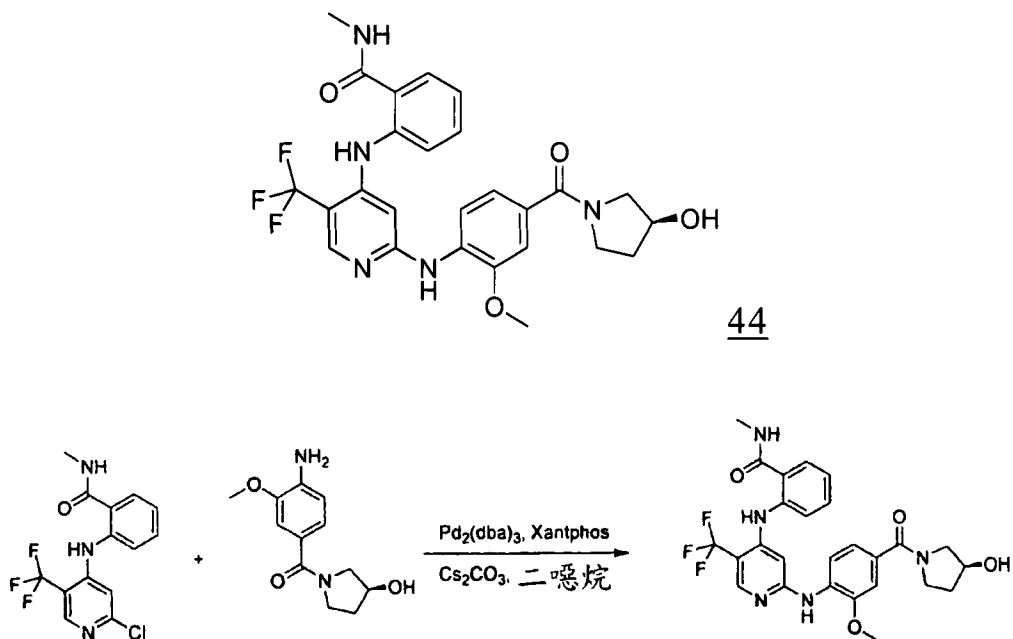


[0245]應用方法D。

[0246]¹H NMR (400MHz, CD₃CN-d₃) δ 10.47 (寬峰 s, 1H), 10.19 (寬峰 s, 1H), 9.94 (寬峰 s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 4H), 7.19-7.15 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.70 (q, J = 4.8 Hz, 2H), 3.29 (q, J = 4.8 Hz, 2H), 3.24-3.17 (m, 4H), 2.82 (d, J = 4.8Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.2Hz, 6H) ; ESI-MS (m/z) : 559.1 (M+1)。

實施例 35

[0247](S)-2-(2-(4-(3-羥基吡咯烷-1-羰基)-2-甲氧基苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲醯胺



[0248]應用方法D。獲得標題化合物的TFA鹽。

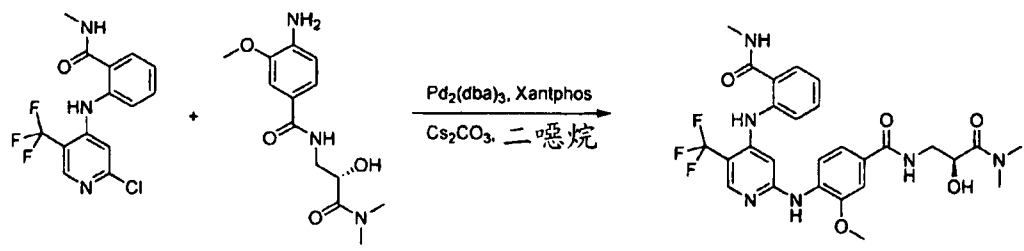
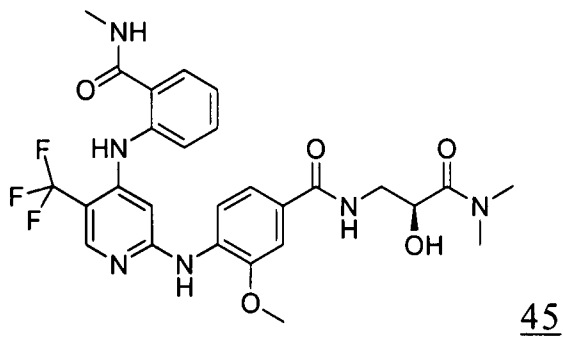
[0249]¹H NMR (400MHz, CD₃CN-d₃) δ 10.48 (s, 1H), 10.11 (寬峰 s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.22-7.10 (m, 4H), 6.47 (d, J = 4.8 Hz,



1H), 4.44, 4.33 (2s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.67-3.54 (m, 3H), 3.45-3.37 (m, 2H), 3.22 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 4.8 Hz, 3H) ; ESI-MS (m/z) : 530.1 (M+1) 。

實施例 36

[0250] (S)-N-(3-(二甲基氨基)-2-羥基-3-氧丙基)-3-甲氧基-4-(4-(2-(甲基氨基甲酰基)苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)苯甲酰胺

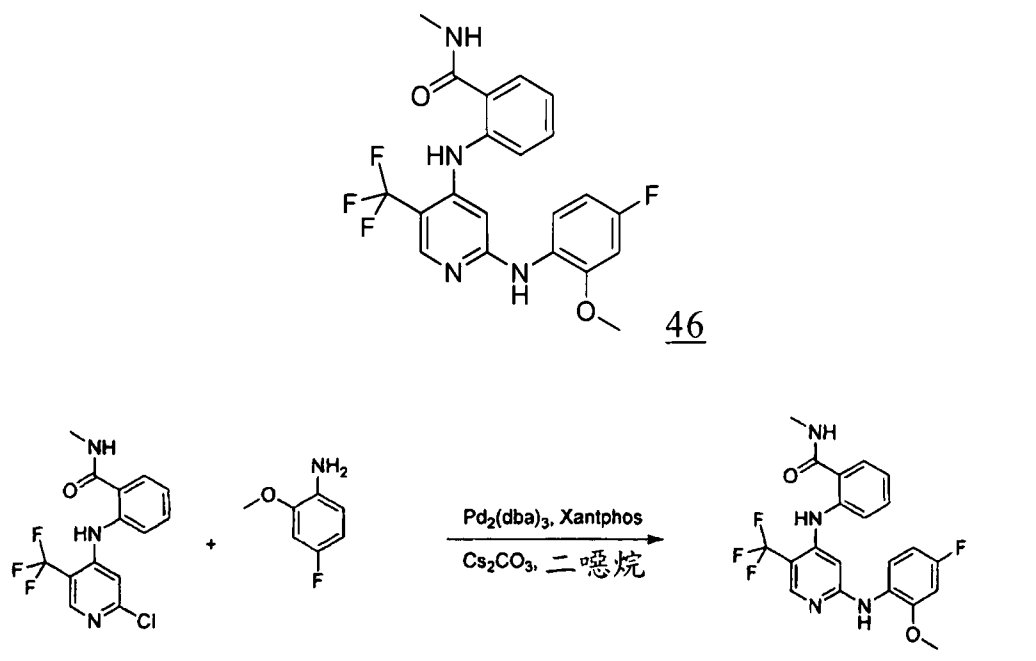


[0251] 應用方法D。獲得標題化合物的TFA鹽。

[0252] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.34 (s, 1H), 8.95 (寬峰 s, 1H), 8.71-8.69 (m, 1H), 8.53-8.50 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 7.6 Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.59-7.46 (m, 3H), 7.15 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.56-4.53 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.53-3.47 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.77 (d, J = 4.8 Hz, 3H) ; ESI-MS (m/z) : 575.11 (M+1) 。

實施例 37

[0253] 2-(2-(4-氟-2-甲氧基苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲醯胺



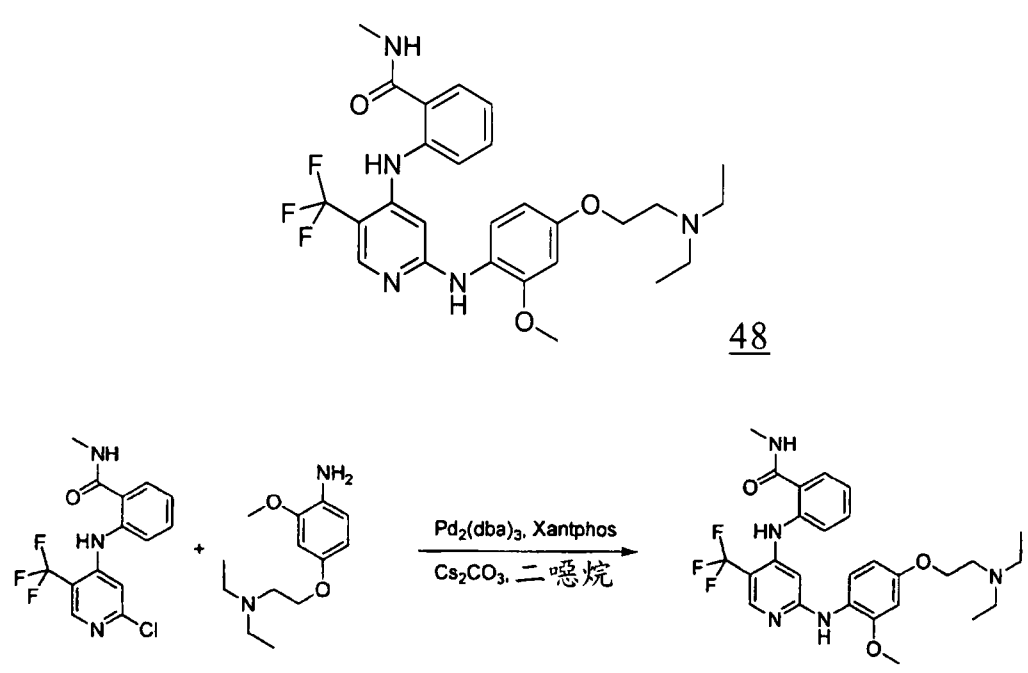
[0254] 應用方法D。獲得標題化合物的TFA鹽。

[0255] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.33 (s, 1H), 9.02 (寬峰 s, 1H), 8.71-8.68 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.01 (dd, J = 11.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.77 (td, J = 8.8 Hz, 2.8 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.76 (d, J = 4.4 Hz, 3H) ; ESI-MS (m/z) : 435.1 (M+1)。

實施例 38

[0256] 2-(2-(2-甲氧基-4-(1-甲基吡啶-4-基氧)苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲醯胺



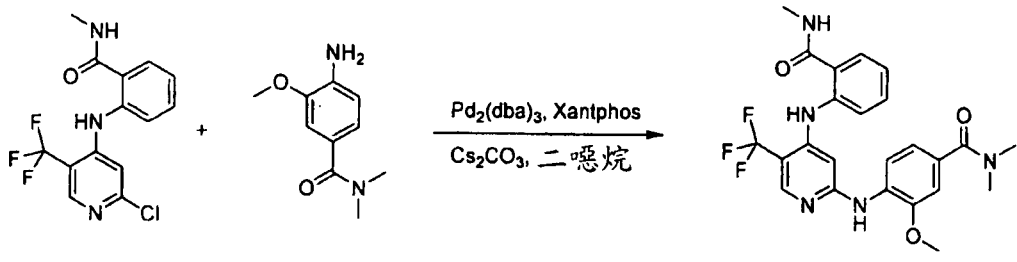
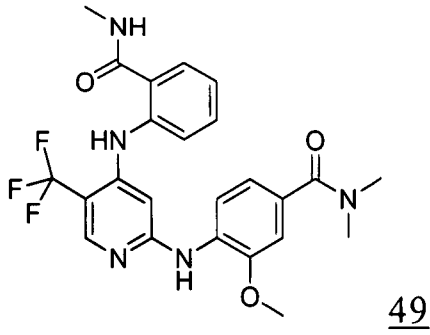


[0260] 應用方法D。獲得標題化合物的雙TFA鹽。

[0261] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.28 (s, 1H), 9.40 (寬峰 s, 1H), 8.72 (寬峰 s, 1H), 8.69-8.65 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.12 (td, J = 7.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.57 (dd, J = 8.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.51 (q, J = 4.8 Hz, 2H), 3.29-3.18 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 6H) ; ESI-MS (m/z) : 532.2 (M+1)。

實施例 40

[0262] 3-甲氧基-N,N-二甲基-4-(4-(2-(甲基氨基甲酰基) 苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)苯甲酰胺

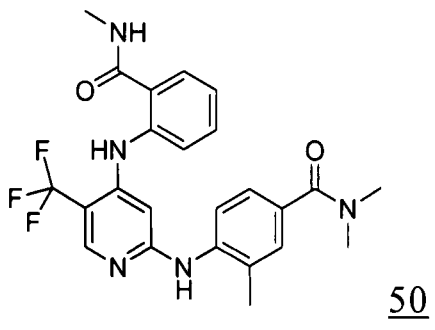


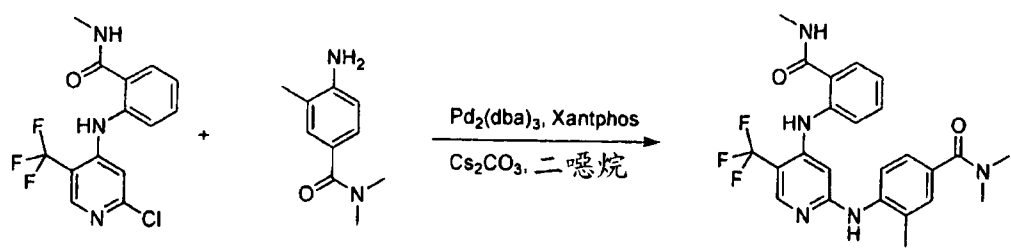
[0263] 應用方法D。獲得標題化合物的TFA鹽。

[0264] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.32 (s, 1H), 8.96 (寬峰 s, 1H), 8.69 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.15 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.0Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 7.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.96(s, 6H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H) ; ESI-MS (m/z) : 488.2(M+1)。

實施例 41

[0265] N,N,3-三甲基-4-(4-(2-(甲基氨基甲酰基)苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)苯甲酰胺



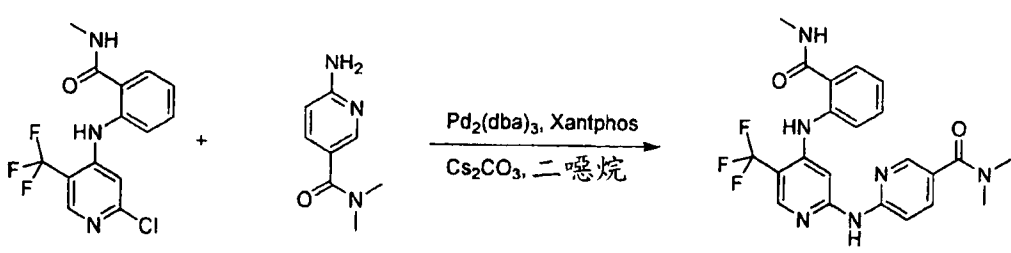
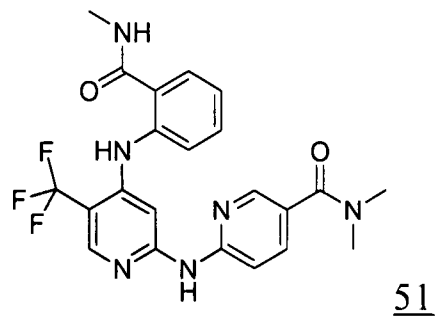


[0266] 應用方法D。獲得標題化合物的TFA鹽。

[0267] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.29 (s, 1H), 9.00 (寬峰 s, 1H), 8.69 (q, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.0$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.50 (td, $J = 7.2$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.0$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.15 (td, $J = 7.4$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 2.94 (s, 6H), 2.76 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.22 (s, 3H) ; ESI-MS (m/z) : 472.1 ($M+1$)。

實施例 42

[0268] N,N-二甲基-6-(4-(2-(甲基氨基甲酰基)苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)煙酰胺

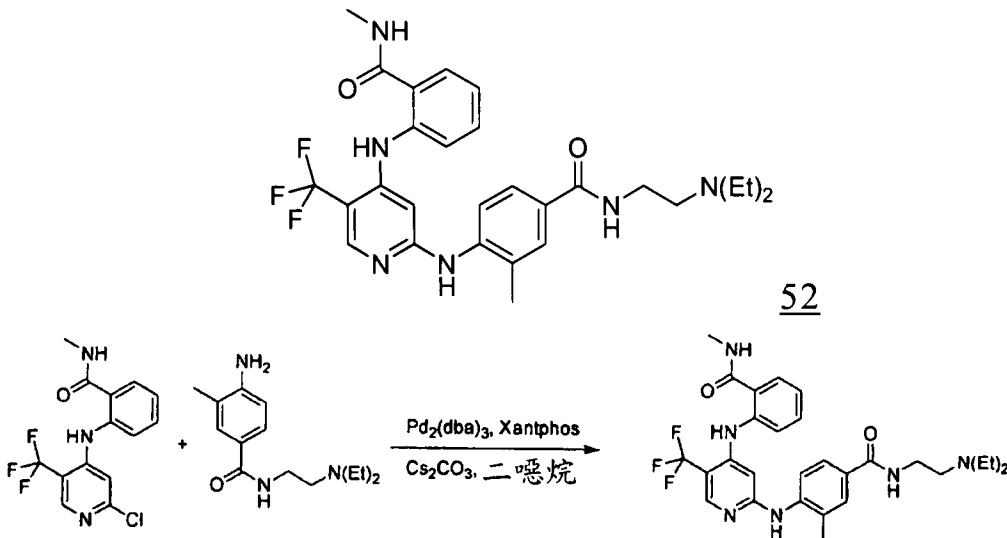


[0269] 應用方法D。獲得標題化合物的TFA鹽。

[0270] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.63 (寬峰 s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.73 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (td, J = 7.8 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.98 (s, 6H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H) ; ESI-MS (m/z) : 459.15 (M+1) 。

實施例 43

[0271] N-(2-(二乙基氨基)乙基)-3-甲基-4-(4-(2-(甲基氨基甲醯基)苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)苯甲醯胺



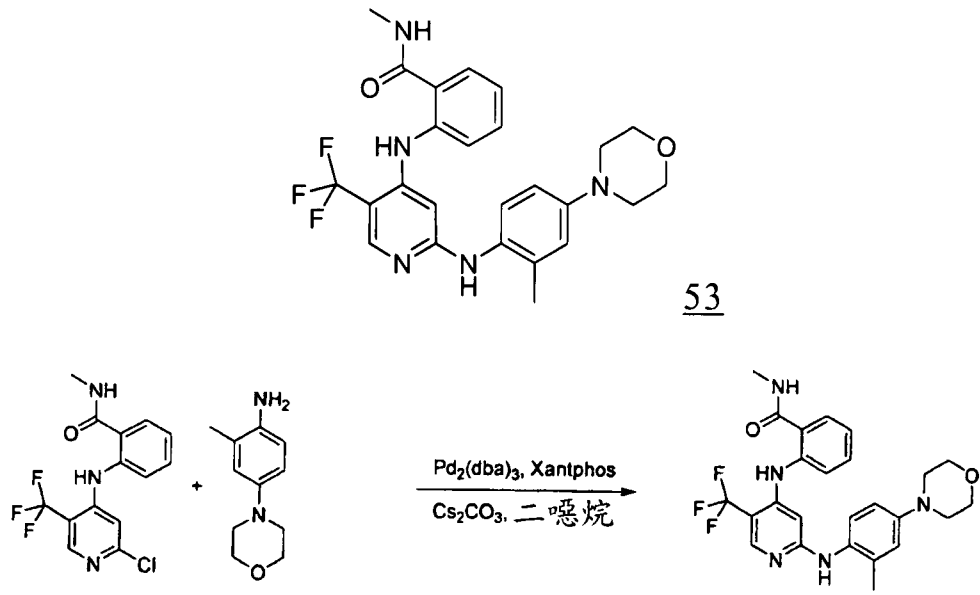
[0272] 應用方法D。獲得標題化合物的雙TFA鹽。

[0273] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.30 (s, 1H), 9.38 (寬峰 s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.71 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.65 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.76-7.71 (m, 3H), 7.66 (dd, J = 8.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (td, J = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (td, J = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.59 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.26-3.18 (m, 6H), 2.76 (d, J =

4.8 Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 6H) ; ESI-MS (m/z) : 543.2 (M+1) 。

實施例 44

[0274] N-甲基-2-(2-(2-甲基-4-嗎啉基苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲醯胺



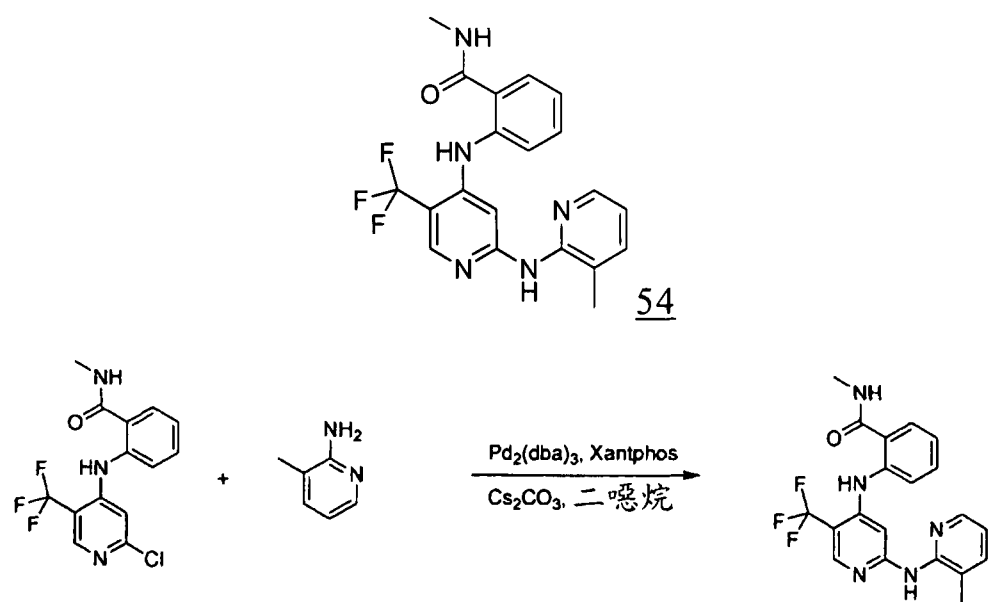
[0275] 應用方法D。獲得標題化合物的TFA鹽。

[0276] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.43 (s, 1H), 9.35 (寬峰 s, 1H), 8.71 (q, J = 4.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.4 Hz, 2.8 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.73 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.10 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.13 (s, 3H) ; ESI-MS (m/z) : 486.2 (M+1) 。

實施例 45

[0277] N-甲基-2-(2-(3-甲基吡啶-2-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲醯胺



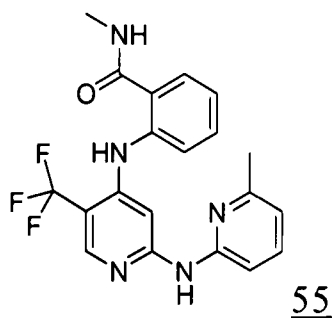


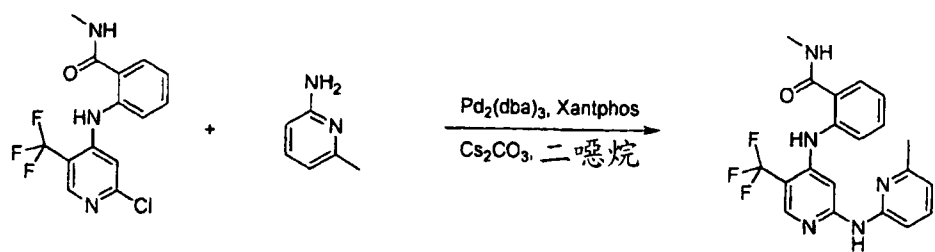
[0278] 應用方法D。獲得為白色固體的標題化合物的TFA鹽。

[0279] ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10.57 (s, 1H), 9.69 (br s, 1H), 8.75 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.21 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.86 (br d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.1, 7.9 Hz, 1H), 7.69-7.59 (m, 3H), 7.26 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H) ; ¹⁹F-NMR (376 MHz, d₆-DMSO) δ -60.6 (br s, 3F), -73.8 (s, 3F) ; MS (m/z) : 402.2 [M+1]⁺。

實施例 46

[0280] N-甲基-2-(2-(6-甲基吡啶-2-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲醯胺



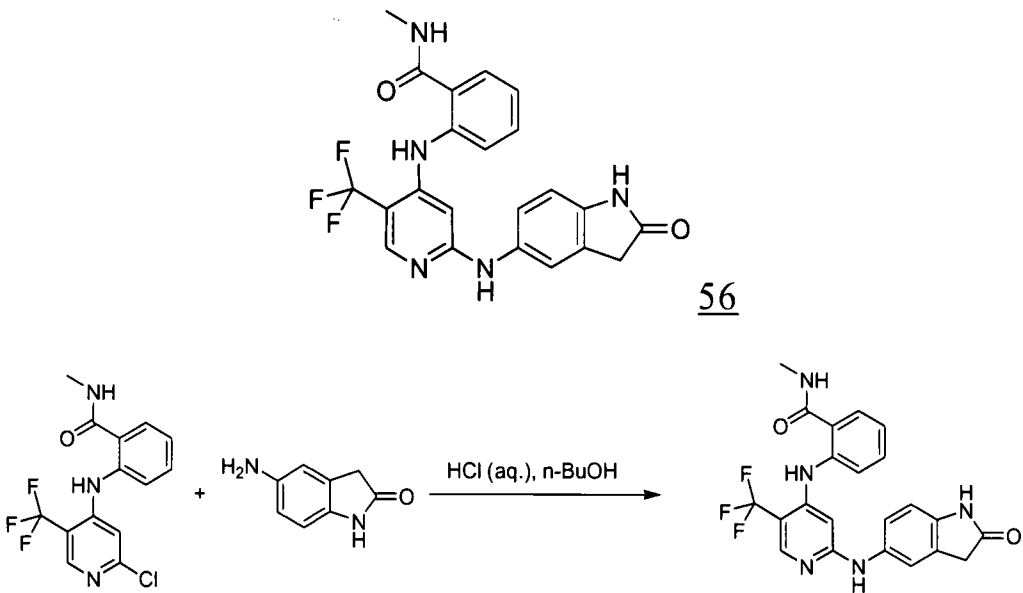


[0281]應用方法D。獲得為白色固體的標題化合物的TFA鹽。

[0282] ^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.76 (br s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.74 (q, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.77-7.67 (m, 4H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 2.43 (s, 3H); ^{19}F -NMR (376 MHz, d_6 -DMSO) δ -60.4 (br s, 3F), -74.3 (s, 3F); MS (m/z): 402.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

實施例 47

[0283]N-甲基-2-(2-(2-氧吲哚啉-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲醯胺

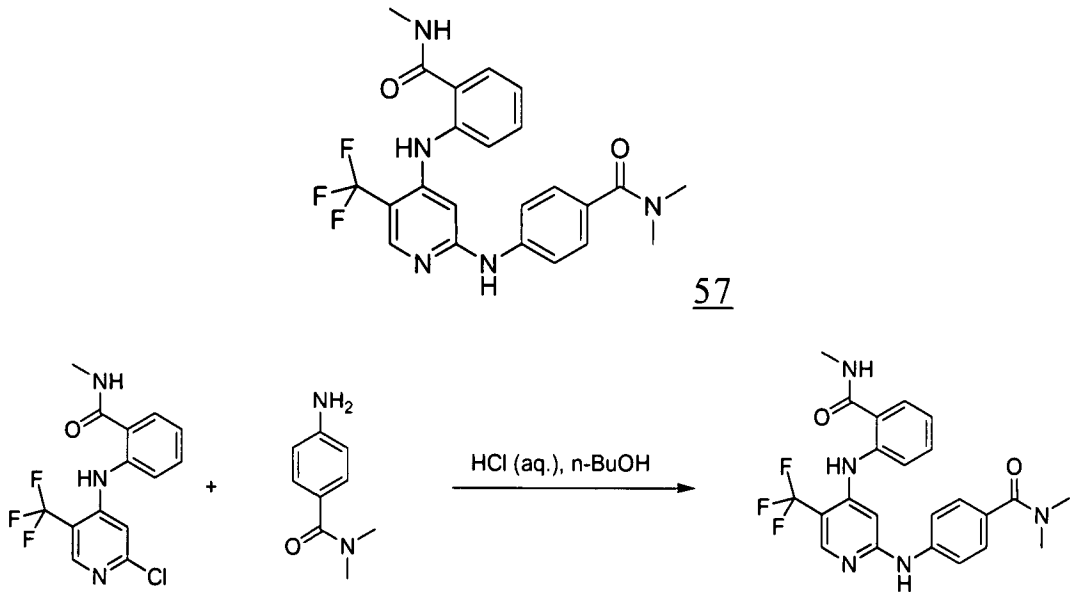


[0284]應用方法F。獲得標題化合物的TFA鹽。

[0285] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.31 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.68 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (td, J = 7.8 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H) ; ESI-MS (m/z) : 442.1 (M+1) 。

實施例 48

[0286] N,N-二甲基-4-(4-(2-(甲基氨基甲酰基)苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)苯甲酰胺



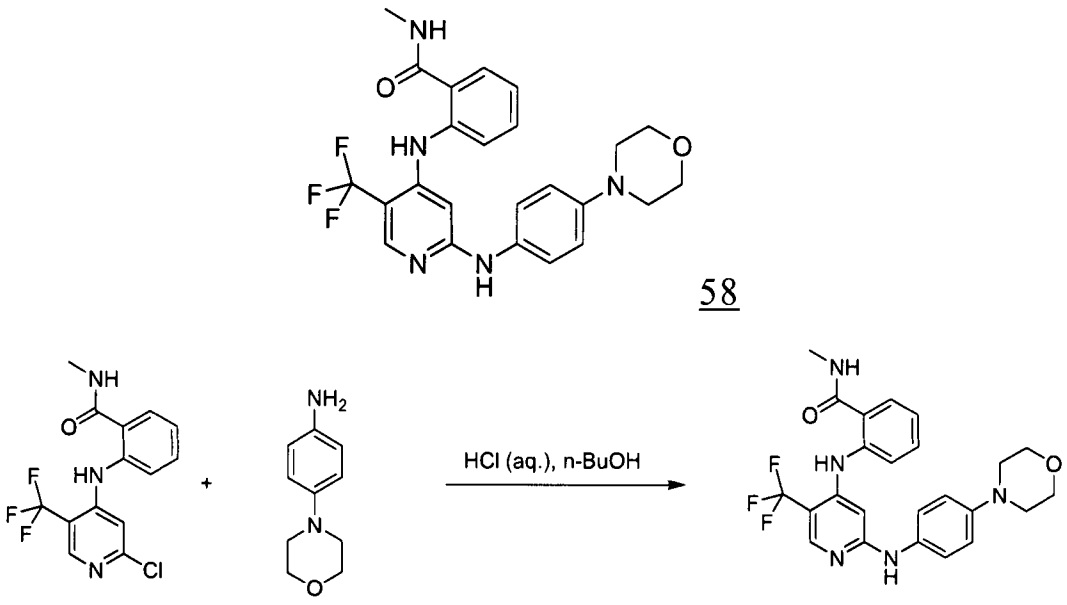
[0287] 應用方法F。獲得標題化合物的TFA鹽。

[0288] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.26 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.70 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 8.0 Hz, 1.2Hz, 1H), 7.67-7.65 (m, 2H), 7.60 (dd, J = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.53 (td, J = 7.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.36-7.34 (m, 2H), 7.15 (td, J = 7.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 2.95 (s,

6H), 2.77 (d, J = 4.8 Hz, 3H) ; ESI-MS (m/z) : 458.2 (M+1)。

實施例 49

[0289] N-甲基-2-(2-(4-嗎啉基苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲醯胺



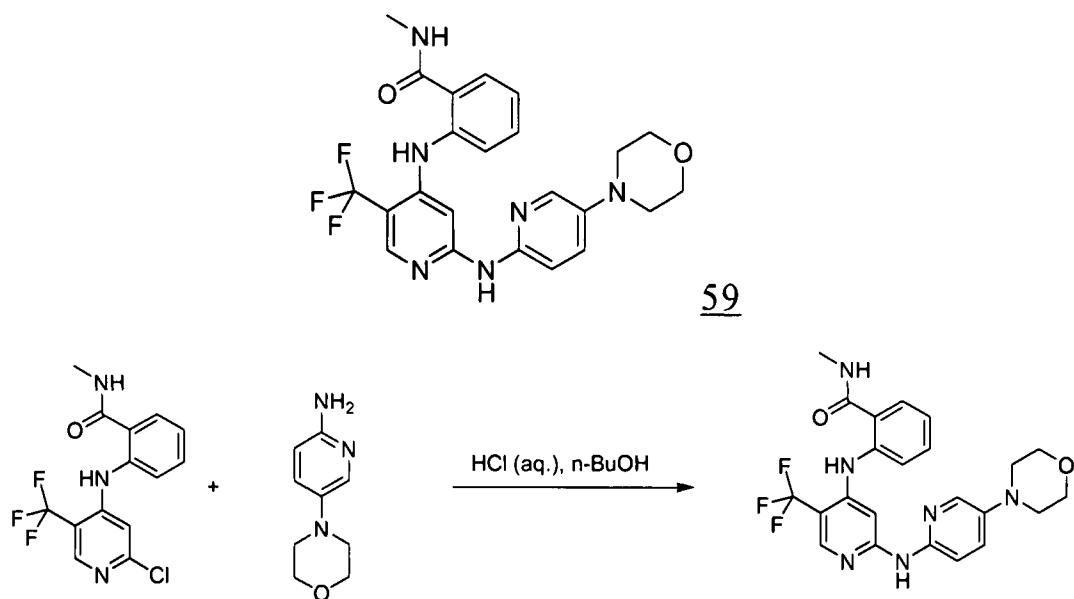
[0290] 應用方法F。獲得標題化合物的TFA鹽。

[0291] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.36 (s, 1H), 9.50 (寬峰 s, 1H), 8.70 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 8.0 Hz, 1.2Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.4 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.53 (td, J = 8.0 Hz, 1.2Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.18 (td, J = 7.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 3.75 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.09 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H) ; ESI-MS (m/z) : 472.2 (M+1)。

實施例 50

[0292] N-甲基-2-(2-(5-嗎啉基吡啶-2-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲醯胺



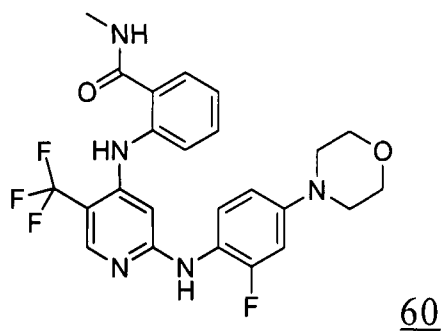


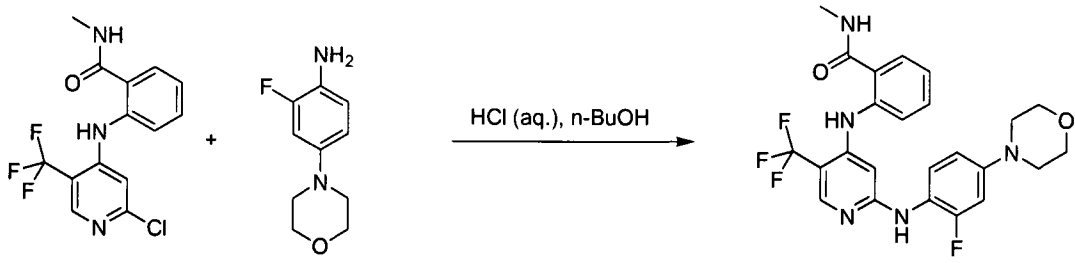
[0293]應用方法F。獲得標題化合物的TFA鹽。

[0294] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.70 (寬峰 s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.73 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.86 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.59 (td, J = 7.8 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 3H), 3.76 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.11 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.77 (d, J = 4.8 Hz, 3H) ; ESI-MS (m/z) : 473.2 (M+1)。

實施例 51

[0295] 2-(2-(2-氟-4-嗎啉基苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲醯胺



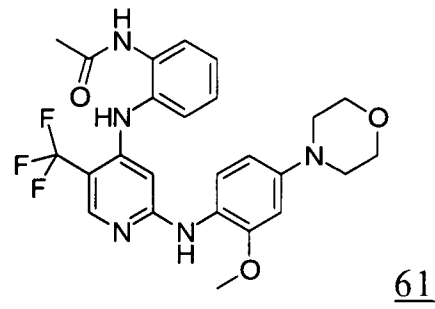


[0296] 應用方法F。獲得標題化合物。

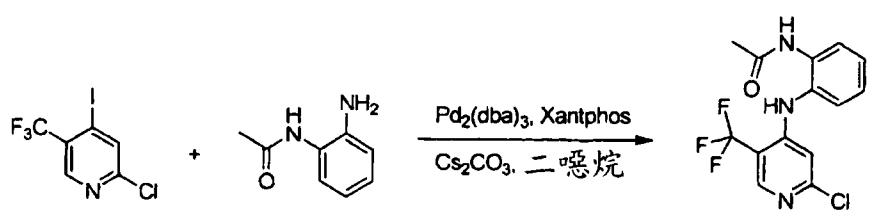
[0297] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.27 (s, 1H), 8.96 (寬峰 s, 1H), 8.68 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.55-7.45 (m, 3H), 7.13 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 14.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 9.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.72 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.10 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H); ESI-MS (m/z): 490.2 (M+1)。

實施例 52

[0298] N-(2-(2-(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯基)乙醯胺

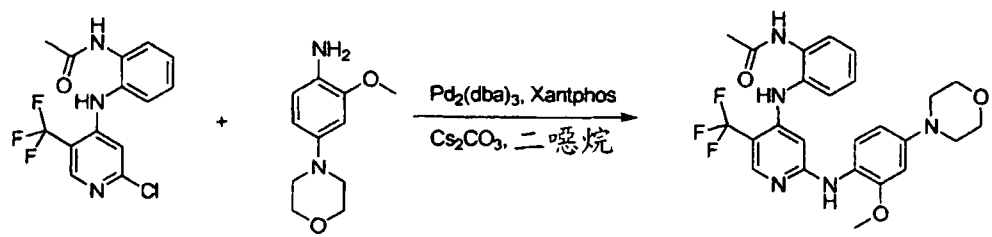


[0299] N-(2-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯基)乙醯胺



[0300] 應用方法B。

[0301] N-(2-(2-(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯基)乙醯胺

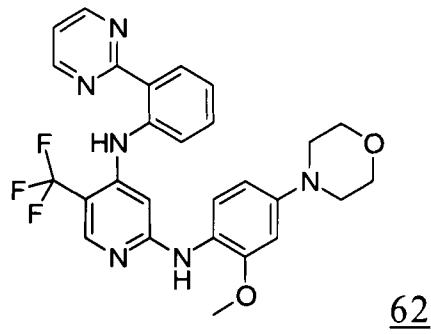


[0302] 應用方法C。獲得作為TFA鹽的標題化合物。

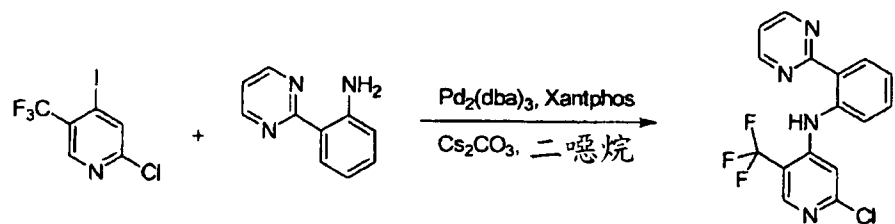
[0303] ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN-d₃) δ 9.94 (寬峰 s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.36-7.25 (m, 4H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.79 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.15 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.07 (s, 3H) ; ESI-MS (m/z) : 502.2 (M+1)。

實施例 53

[0304] N²-(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基)-N⁴-(2-(嘧啶-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺

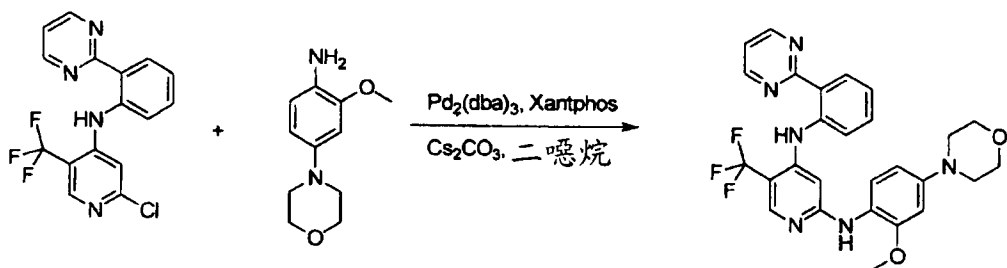


[0305] 2-氯-N-(2-(嘧啶-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-胺



[0306] 將 2-氯-4-碘-5-(三氟甲基)吡啶 (142 mg, 0.46 mmol)、2-(嘧啶-2-基)苯胺 (78 mg, 0.46 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (23 mg, 0.025 mmol)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)咕啉 (23 mg, 0.040 mmol) 以及碳酸銨 (325 mg, 1.0 mmol) 於二噁烷 (4.5 ml) 中的混合物於 Biotage Initiator 微波合成器中在 130 °C 微波加熱 30 分鐘。去除溶劑，並通過預備的 HPLC (0.1 % TFA 水/乙腈梯度) 純化殘留物，獲得標題化合物。

[0307] N^2 -(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基)- N^4 -(2-(嘧啶-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺

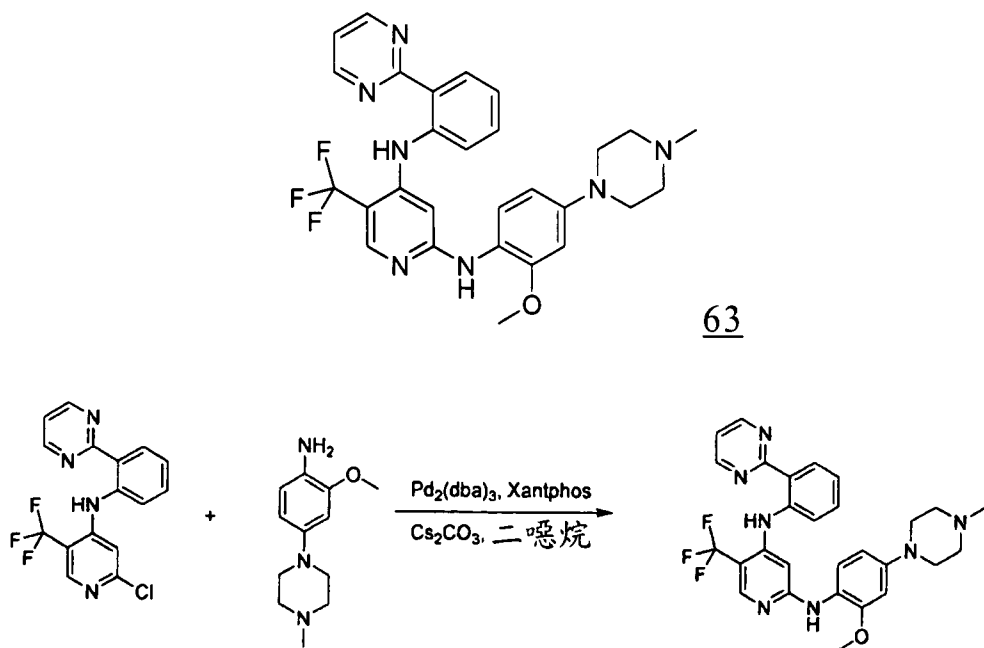


[0308] 將方法 C 應用於 2-氯-N-(2-(嘧啶-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-胺 (22 mg, 0.063 mmol)、2-甲氧基-4-嗎啉基苯胺 (20 mg, 0.096 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10 mg, 0.011 mmol)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)咕啉 (15 mg, 0.026 mmol) 以及碳酸銨 (61 mg, 0.19 mmol) 於二噁烷 (2.8 ml) 中的混合物。獲得為黃色固體的標題化合物的 TFA 鹽。

[0309] ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.36 (s, 1H), 9.22 (br s, 1H), 8.93 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.41 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.52 (dd, J = 2.1, 8.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.14 (t, J = 4.5 Hz, 4H); MS(m/z): 523.25 [M+1]⁺.

實施例 54

[0310] N²-(2-甲氧基-4-(4-甲基吡嗪-1-基)苯基)-N⁴-(2-(嘧啶-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺



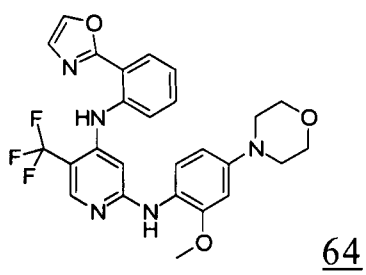
[0311] 將方法 C 應用於 2-氯-N-(2-(嘧啶-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-胺(30 mg, 0.086 mmol)、2-甲氧基-4-(4-甲基吡嗪-1-基)苯胺(31mg, 0.14 mmol)、Pd₂(dba)₃(11mg, 0.012 mmol)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)咕啉(11 mg, 0.019 mmol)以及碳酸鈰(590 mg, 0.18 mmol)於二噁烷

(3 ml)中的混合物。獲得為黃色固體的標題化合物的雙TFA鹽。

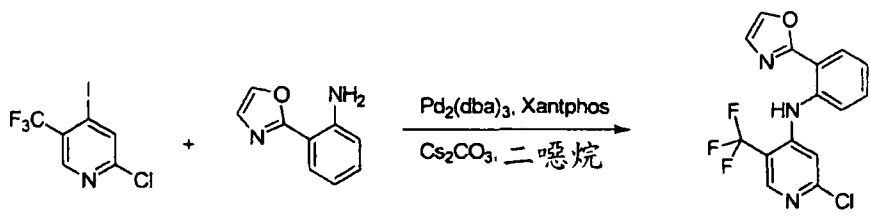
[0312] ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.31 (s, 1H), 9.82 (br s, 1H), 8.93 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 8.42 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.55 (dd, J = 2.5, 8.7 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.53 (J = 11.5 Hz, 2H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.94 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H) ; ¹⁹F-NMR (376 MHz, d₆-DMSO) δ -59.6 (s, 3F), -74.1 (s, 6F) ; MS (m/z) : 536.2 [M+1]⁺。

實施例 55

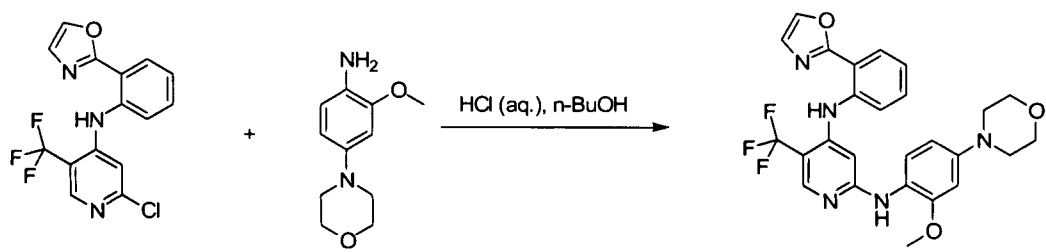
[0313] N²-(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基)-N⁴-(2-(噁唑-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺



[0314] 2-氯-N-(2-(噁唑-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-胺



[0316] N²-(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基)-N⁴-(2-(噁唑-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺

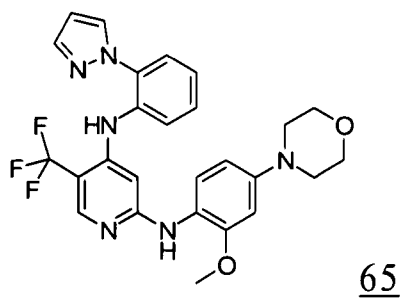


[0317] 應用方法F。獲得為淡黃色固體的標題化合物的TFA鹽。

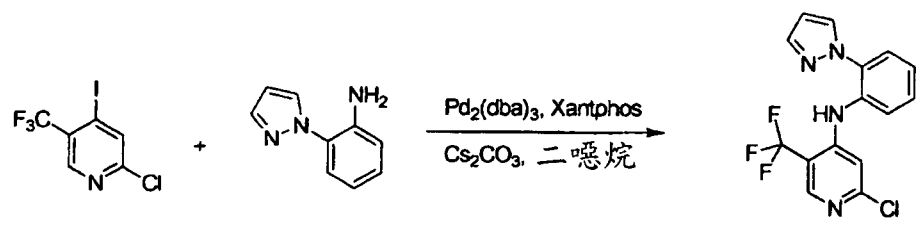
[0318] ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10.08 (s, 1H), 9.00 (vbr s, 1H), 8.29 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.16 (br s, 1H), 8.04 (dd, J = 1.2, 7.9 Hz, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.47 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 6.64 (2.4 Hz, 1H), 6.54-6.48 (m, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.74 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.12 (t, J = 4.7 Hz, 4H); ¹⁹F-NMR (376 MHz, d₆-DMSO) δ -59.0 (br s, 3F), -74.2 (s, 3F); MS (m/z): 512.2 [M+1]⁺。

實施例 56

[0319] N⁴-(2-(1H-吡唑-1-基)苯基)-N²-(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺

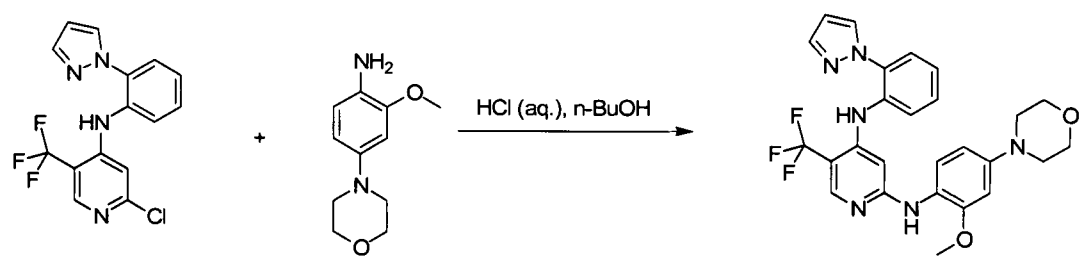


[0320] N-(2-(1H-吡唑-1-基)苯基)-2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-胺



[0321] 應用方法B。

[0322] N^4 -(2-(1H-吡啶-1-基)苯基)- N^2 -(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺

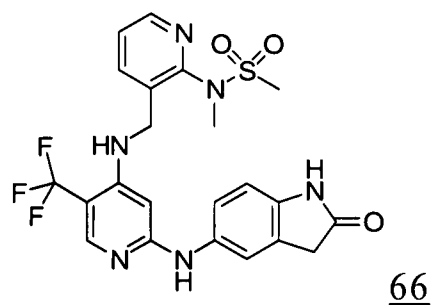


[0323] 應用方法F。獲得為淡黃色固體的標題化合物的TFA鹽。

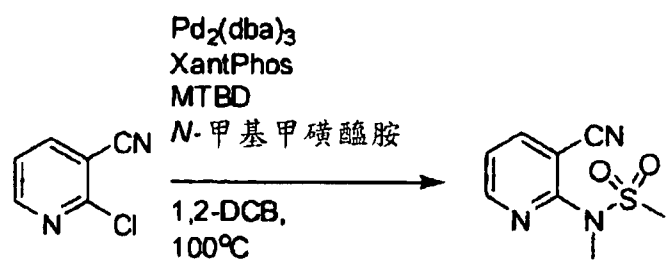
[0324] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 9.33 (br s, 1H), 9.25 (vbr s, 1H), 8.21 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.78 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 1.4, 7.8$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 1.3, 8.0$ Hz, 1H), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.54-6.52 (m, 1H), 6.49 (dd, $J = 2.5, 8.7$ Hz, 1H), 6.06 (br s, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.74 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 3.13 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H); MS (m/z): 511.25 $[\text{M}+1]^+$ 。

實施例 57

[0325] N -甲基- N -(3-((2-(2-氧吡啶-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)甲基)吡啶-2-基)甲磺醯胺



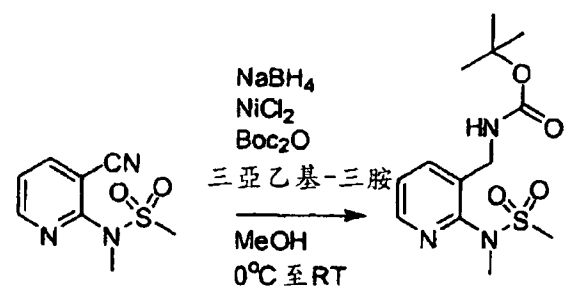
[0326] N-(3-氰基吡啶-2-基)-N-甲基甲磺醯胺



[0327] 向裝有2-氯煙腈(1 g, 7.2 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (662 mg, 0.72 mmol)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)咕噸(418 mg, 0.72 mmol)的50 mL圓底燒瓶中添加1,2-二氯苯(10 mL)和MTBD(3.11 mL, 21.7 mmol)。使用氬氣吹掃得到的混合物，之後加熱至100℃ 1小時。將反應混合物倒入40 mL緩衝液(pH 4)中，並分離各層。使用相同體積的緩衝液再洗一次有機層。經 Na_2SO_4 乾燥揮發物，並濃縮。通過快速柱層析法[SiO_2 , $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (95 : 5)]進一步純化粗產物，得到1.1 g (5.2 mmol, 72%)的N-(3-氰基吡啶-2-基)-N-甲基甲磺醯胺。

[0328] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (dd, J = 1.9, 4.9 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 1.9, 7.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 4.9, 7.8 Hz, 1H), 3.41 (s, 1H), 3.20 (s, 1H)。

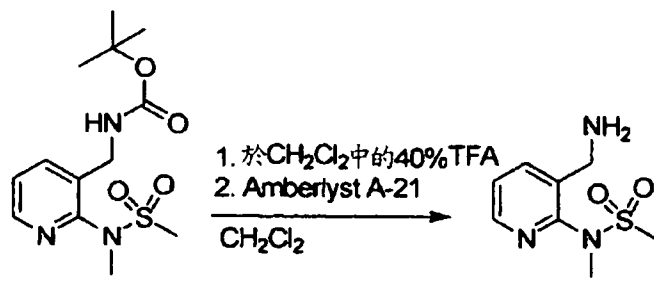
[0329] 叔丁基(2-(N-甲基甲基亞磺醯氨基)吡啶-3-基)甲基氨基甲酸酯



[0330]在氬氣氛圍下於0℃向N-(3-氰基吡啶-2-基)-N-甲基甲磺醯胺(299 mg, 1.4 mmol)的MeOH (10 mL)溶液添加Boc₂O (650 μL, 2.8 mmol)和NiCl₂·6H₂O (34 mg, 0.14 mmol)。然後逐份添加NaBH₄ (375 mg, 9.9 mmol)。反應物放出熱量。在0℃攪拌所得的反應混合物1小時，然後添加二亞乙基三胺(154μL,1.4 mmol)。允許反應混合物升至室溫，並留待攪拌另外30分鐘。濃縮揮發物。向剩餘的殘留物添加EtOAc (30 mL)和飽和NaHCO₃水溶液(20 mL)。分離各層，並使用另一份NaHCO₃飽和水溶液(20 mL)清洗有機層。經Na₂SO₄乾燥有機層，並蒸發。通過快速層析法[SiO₂, CHCl₃/MeOH (9 : 1)]得到358 mg(1.1 mmol, 80%)的叔丁基(2-(N-甲基甲基亞磺醯氨基)吡啶-3-基)甲基氨基甲酸酯。

[0331]¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35(dd, J =1.9, 4.7 Hz, 1H),7.91(m,1H),7.31(dd,J=4.7,7.7Hz,1H)),5.34(bs,1H),4.48(d,J = 6.4 Hz,1H),3.27(s, 1H), 3.04 (s,1H),1.44 (s, 9H)。

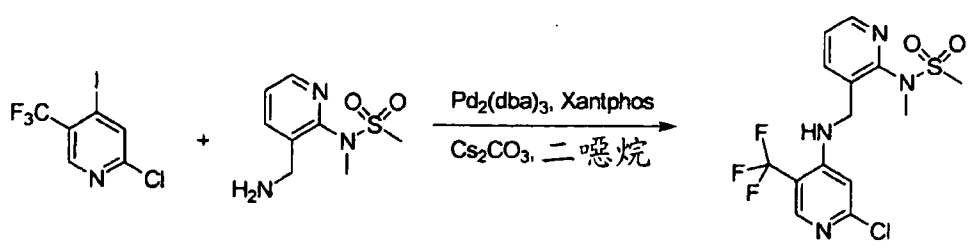
[0332]N-(3-(氨基甲基)吡啶-2-基)-N-甲基甲磺醯胺



[0333]向裝有叔丁基(2-(N-甲基甲基亞磺醯氨基)吡啶-3-基)甲基氨基甲酸酯(118 mg, 0.26 mmol)的25 mL圓底燒瓶添加TFA於CH₂Cl₂中的40%溶液(4 mL)。攪拌所得的混合物20分鐘，然後蒸發揮發物。將甲苯(4 mL)添加至粗產物，然後進行蒸發。重複該步驟一次。使用Amberlyst A-21 (1.8 g)處理於CH₂Cl₂ (4mL)中的粗產物殘留物溶液，並攪拌30分鐘。濾出Amberlyst A-21樹脂並使用CH₂Cl₂ (20 mL)清洗。蒸發揮發物，得到N-(3-(氨基甲基)吡啶-2-基)-N-甲基甲磺醯胺(50 mg, 0.23 mmol, 88%)。

[0334] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (app d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.92 (app d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.33 (app t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.08 (s, 1H)。

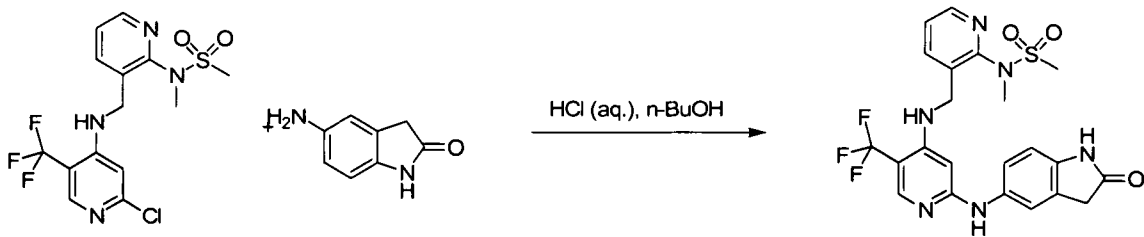
[0335] N-(3-((2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)甲基)吡啶-2-基)-N-甲基甲磺醯胺



[0336]於80°C加熱2-氯-4-碘-5-(三氟甲基)吡啶(1eq.)、N-(3-(氨基甲基)吡啶-2-基)-N-甲基甲磺醯胺(1eq.)、

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)咕噸以及碳酸鉀於二噁烷中的混合物12小時。去除溶劑，並通過預備的HPLC(0.1%TFA水/乙腈梯度)純化殘留物，得到標題化合物。

[0337] N-甲基-N-(3-((2-(2-氧吡啶-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)甲基)吡啶-2-基)甲磺醯胺

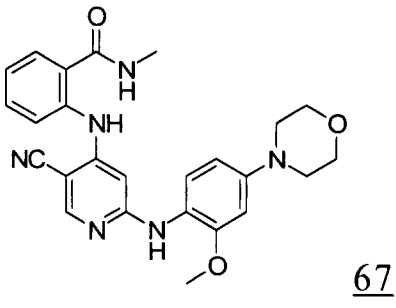


[0338] 應用方法F。獲得標題化合物的TFA鹽。

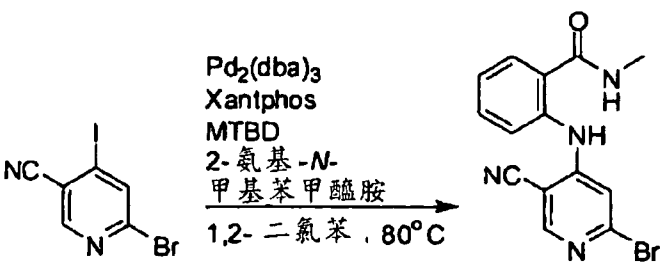
[0339] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 9.35 (寬峰 s, 1H), 8.49 (dd, $J = 4.6$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.66 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H). 7.07 (s, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.54 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.01 (s, 3H); ESI-MS (m/z): 507.15 ($M+1$).

實施例 58

[0340] 2-(5-氰基-2-(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基氨基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲醯胺

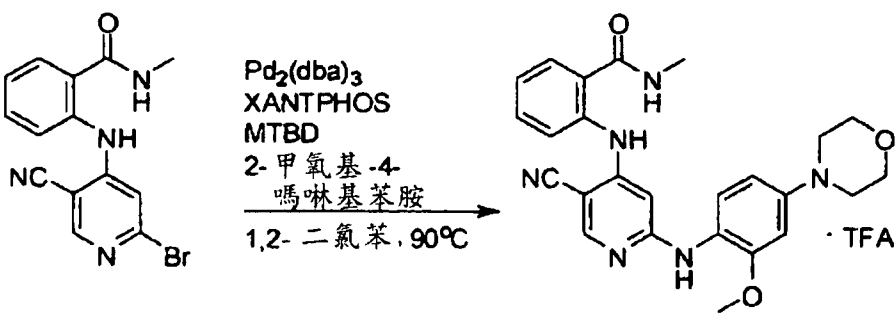


[0341] 2-(2-溴-5-氰基吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲醯胺



[0342] 應用方法G。

[0343] 2-(5-氰基-2-(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基氨基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲醯胺

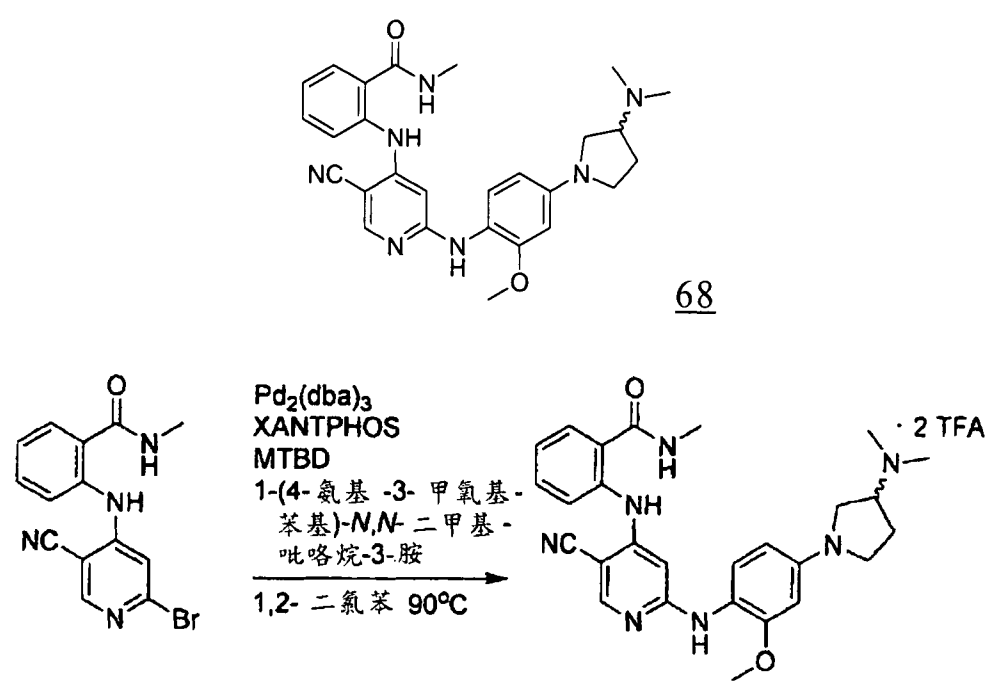


[0344] 應用方法H。獲得標題化合物的TFA鹽。

[0345] ^1H NMR (400 MHz, THF-d_8) δ 10.77 (s, 1H), 9.94 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.77-7.76 (m, 1H), 7.50 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.41-6.39 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.66-3.63 (m, 4H), 3.01-2.99 (m, 4H), 2.76 (d, 4.6 Hz, 3H); MS (m/z): 459.2 [$\text{M}+1$] $^+$ 。

實施例 59

[0346] 2-(5-氰基-2-(4-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-2-甲氧基苯基氨基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲醯胺

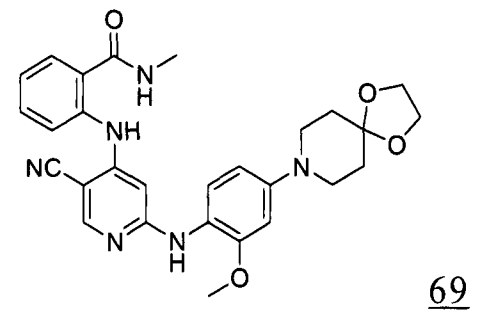


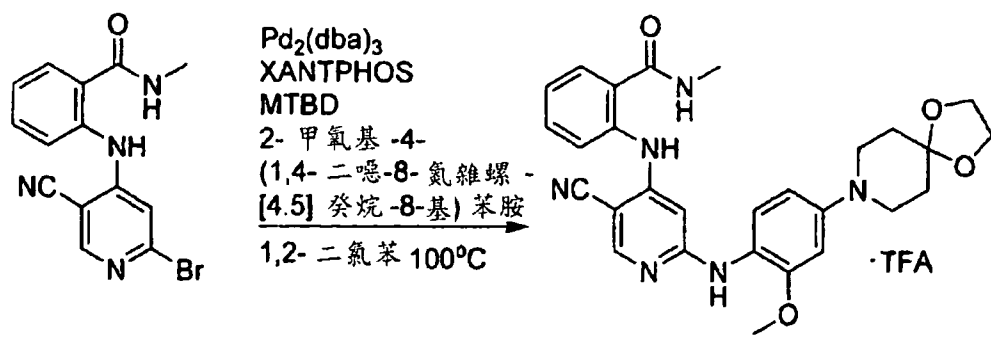
[0347] 應用方法H。獲得標題化合物的雙TFA鹽。

[0348] ¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 11.69 (br s, 1H), 10.67 (s, 1H), 10.30 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 0.8, 7.9 Hz, 1H), 7.48–7.41 (m, 2H), 7.22–7.18 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 2.5, 8.6 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.91–3.84 (m, 4H), 3.66 (m, 1H), 3.60–3.52 (m, 2H), 3.32 (app d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.86–2.84 (m, 9H), 2.47 (m, 1H), 2.35 (m, 1H) ; MS (m/z) : 486.2[M+1]⁺。

實施例 60

[0349] 2-(5-氰基-2-(2-甲氧基-4-(1,4-二噁-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)苯基氨基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲醯胺



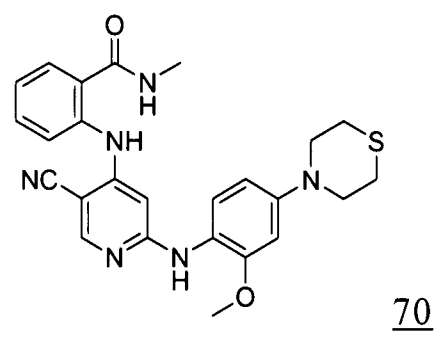


[0350] 應用方法H。獲得標題化合物的TFA鹽。

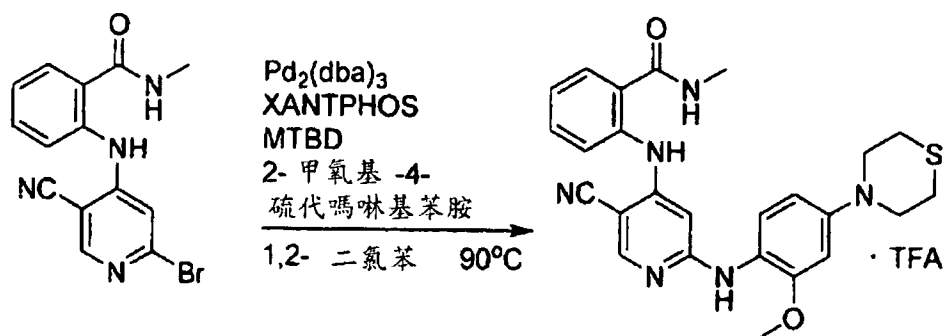
[0351] ¹H-NMR (400 MHz, THF-d₈) δ 10.65 (s, 1H), 9.56 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.72 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 1.1, 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30–7.25 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.44 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.82–3.81 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.27–3.17 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 1.67 (t, J = 5.6 Hz, 4H); MS (m/z): 515.2 [M+1]⁺。

實施例 61

[0352] 2-(5-氰基-2-(2-甲氧基-4-硫代嗎啉基苯基氨基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲醯胺



70

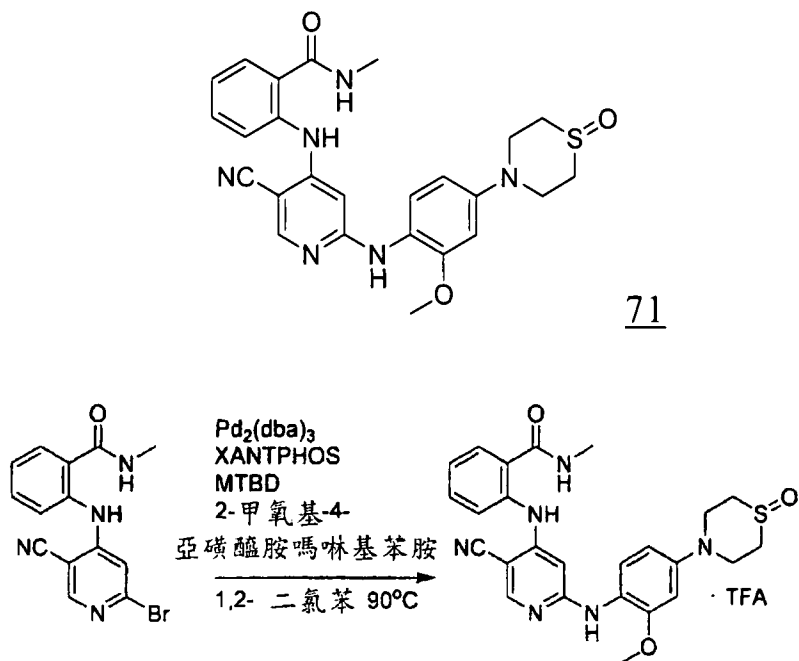


[0353] 應用方法H。獲得標題化合物的TFA鹽。

[0354] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, THF-d_8) δ 10.54 (s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 4.2\text{Hz}$, 1H), 7.50 (dd, $J = 1.2, 7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.42–7.36 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.42–3.32 (m, 4H), 2.76 (d, $J = 4.6\text{ Hz}$, 3H), 2.58 (t, $J = 5.2\text{ Hz}$, 4H); MS (m/z): 475.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

實施例 62

[0355] 2-{5-氰基-2-[2-甲氧基-4-(1-氧-1λ⁴-硫代嗎啉-4-基)-苯基氨基]-吡啶-4-基氨基}-N-甲基-苯甲醯胺

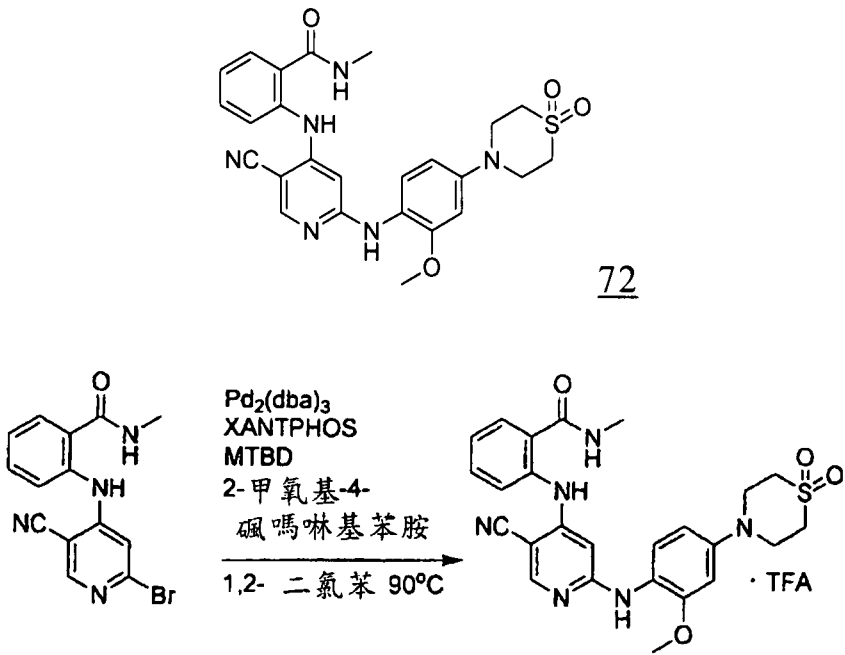


[0356]應用方法H。獲得標題化合物的TFA鹽。

[0357] ¹H-NMR (400 MHz, THF-d₈) δ 10.52 (s, 1H), 8.78 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.70 (d, J = 4.2Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 1.2, 7.8 Hz, 1H), 7.42–7.36 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.42–3.32 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.58 (t, J = 5.2 Hz, 4H) ; MS (m/z) : 491.5 [M+1]⁺。

實施例 63

[0358] 2-{5-氰基-2-[4-(1,1-二氧-1λ⁶-硫代嗎啉-4-基)-2-甲氧基-苯基氨基]-吡啶-4-基氨基}-N-甲基-苯甲醯胺



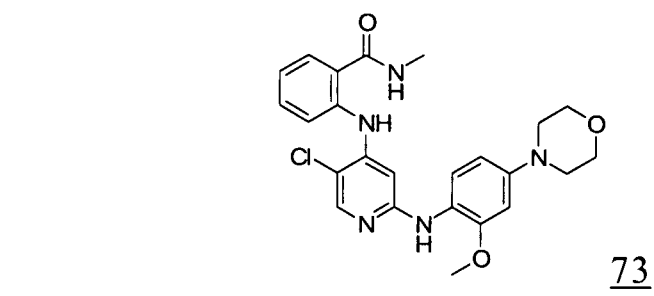
[0359]應用方法H。獲得標題化合物的TFA鹽。

[0360] ¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 10.56 (s, 1H), 10.08 (br s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.53 (dd, J = 1.1, 7.9 Hz, 1H), 7.39–7.32 (m, 2H), 7.13–7.09 (m, 3H), 6.53 (d, J = 2.5Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.77–3.74 (m,

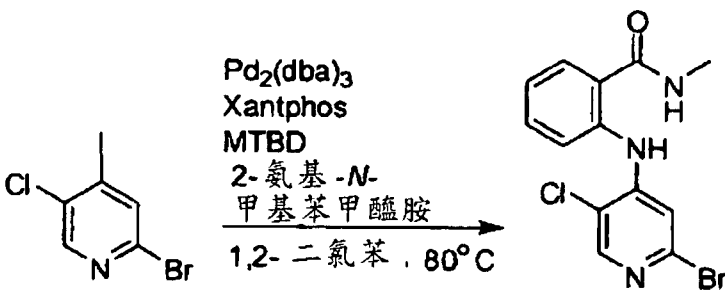
7H), 2.95 (t, J = 5.2Hz, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H) ; MS (m/z) : 507.2 [M+1]⁺ 。

實施例 64

[0361] 2-(5-氯-2-(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基氨基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲醯胺

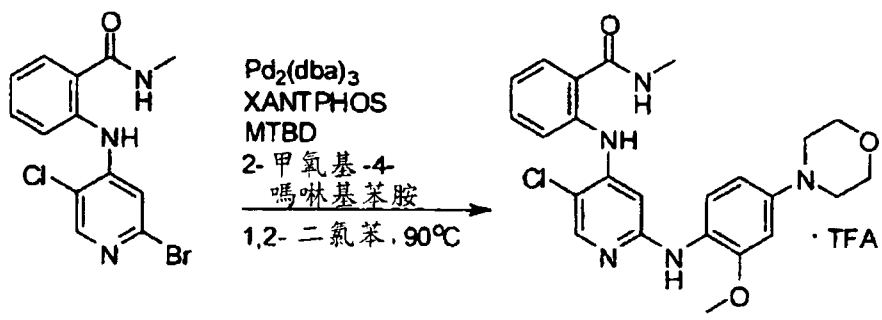


[0362] 2-(2-溴-5-氯吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲醯胺



[0363] 應用方法G 。

[0364] 2-(5-氯-2-(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基氨基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲醯胺

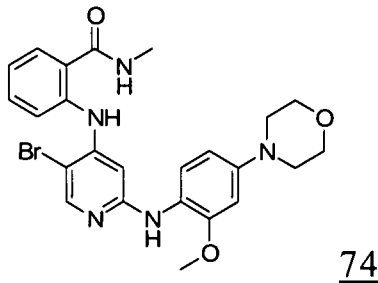


[0365] 應用方法H 。

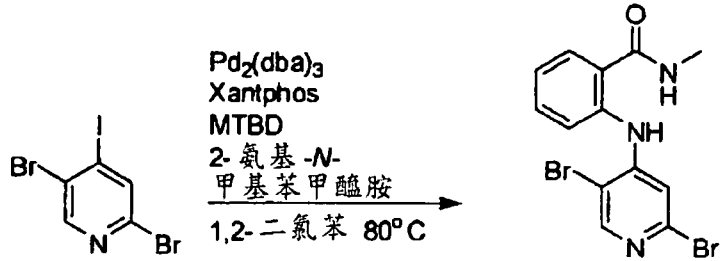
[0366] ¹H NMR(400 MHz, THF-d₈) δ 10.76 (s, 1H),10.41(br s, 1H),7.94 (s, 1H),7.79 (m, 1H),7.50 (dd J = 7.8,1.2 Hz,1H), 7.40(d, J= 8.2 Hz, 1H),7.30-7.26(m,1H),7.11,(d,J = 8.6Hz, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.51 (bs,1H),6.41-6.38(m,1H),6.26(s,1H),3.74(s,3H),3.65-3.64(m, 4H),3.01-2.99(m,4H),2.75(d,J=4.6 Hz,3H) ; MS(m/z) : 468.2 [M+1]⁺。

實施例 65

[0367] 2-(5-溴-2-(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基氨基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲醯胺

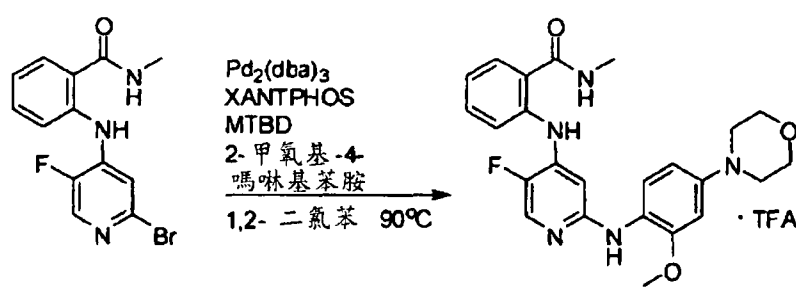


[0368] 2-(2,5-二溴吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲醯胺



[0369] 應用方法G。

[0370] 2-(5-溴-2-(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基氨基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲醯胺

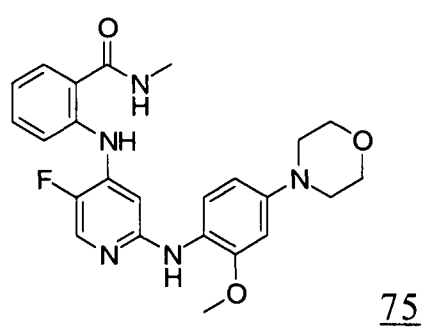


[0371] 應用方法H。獲得標題化合物的TFA鹽。

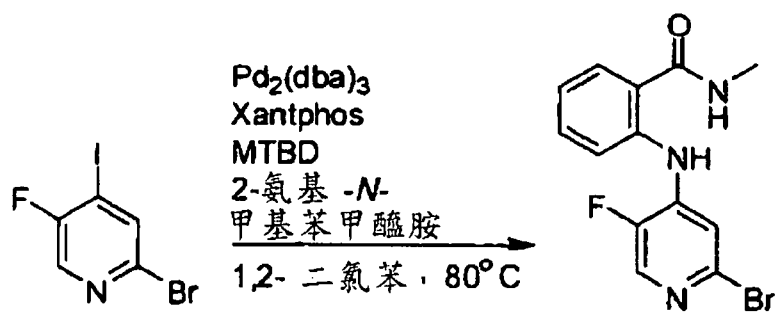
[0372] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, THF-d_8) δ 10.80 (br s, 1H), 10.70 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.78 (br t, 1H), 7.50 (dd, $J = 1.2$, 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.28 (dt, 1H), 7.04-6.97 (m, 2H), 6.52 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.40 (dd, $J = 2.5$, 8.6 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.65 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.00 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.75 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H); MS (m/z): 512.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

實施例 66

[0373] 2-(5-氟-2-(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基氨基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲醯胺

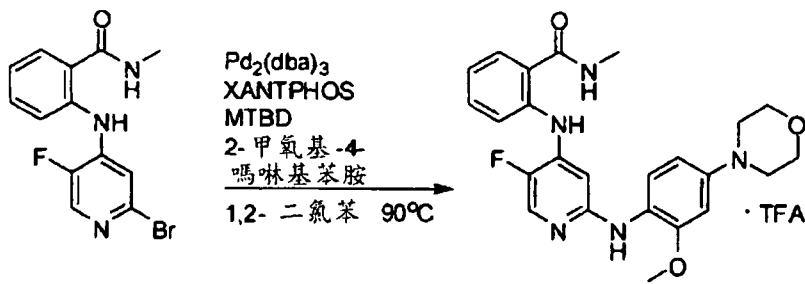


[0374] 2-(2-溴-5-氟吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲醯胺



[0375] 應用方法 G。

[0376] 2-(5-氟-2-(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基氨基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲醯胺

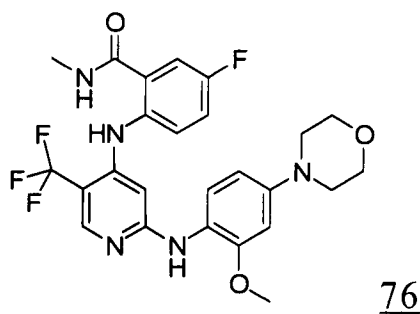


[0377] 應用方法 H。獲得標題化合物的 TFA 鹽。

[0378] ¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 10.47 (br s, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.60 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.17 – 7.12 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 2.6, 8.7 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.72–3.69 (m, 7H), 3.09 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.75 (d, J = 4.8 Hz, 3H) ; MS (m/z) : 452.2 [M+1]⁺。

實施例 67

[0379] 5-氟-2-(2-(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲醯胺



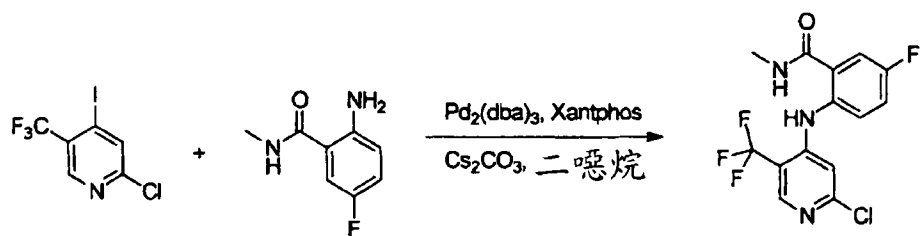
[0380] 5-氟-N-甲基-2-硝基苯甲醯胺

[0381] 將5-氟-2-硝基苯甲酸(4.775 g, 25.8 mmol)、鹽酸甲胺 (2.626 g, 38.9 mmol)、EDCI (5.982 g, 31.2 mmol)、HOBt (4.227 g, 31.3 mmol)以及三乙胺 (7.2 mL, 51.65 mmol) 於DMF (50 mL)中的混合物在室溫攪拌24小時。使用乙酸乙酯稀釋，並使用飽和的碳酸氫鈉、鹽水清洗，並經硫酸鎂乾燥。去除溶劑並通過矽膠層析法(combiflash-companion；乙酸乙酯/己烷梯度)純化殘留物，得到為黃色固體的標題化合物(產率：90%)。

[0382] 2-氨基-5-氟-N-甲基苯甲醯胺

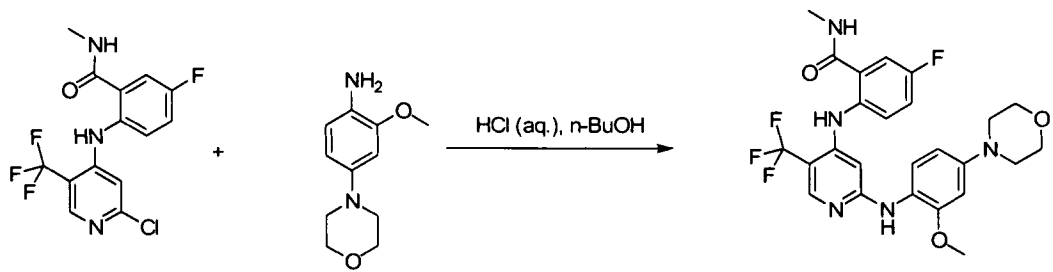
[0383] 在氬氣下將Pd/C (10 % wt, 860 mg)添加至5-氟-N-甲基-2-硝基苯甲醯胺 (4.58 g, 23.4 mmol)。添加甲醇(50 mL)，並使用氬氣瓶取代氬氣瓶。在室溫攪拌混合物24小時。將其通過矽藻土填料(celite pad)過濾並去除溶劑，得到定量產率的標題化合物的淡黃色固體。

[0384] 2-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-5-氟-N-甲基苯甲醯胺



[0385] 應用方法B。

[0386] 5-氟-2-(2-(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲醯胺



[0387] 應用方法F。獲得為黃色固體的標題化合物的HCl鹽。

[0388] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, HCl鹽) δ 10.09 (s, 1H), 9.83 (br s, 1H), 8.81 (q, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.86 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 3.18 (q, $J = 4.5$ Hz, 4H), 2.74 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ -60.5 (s, 3F), -116.1 (br s, 1F); MS (m/z): 520.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0389] 4-(3-甲氧基-4-硝基苯基)嗎啉

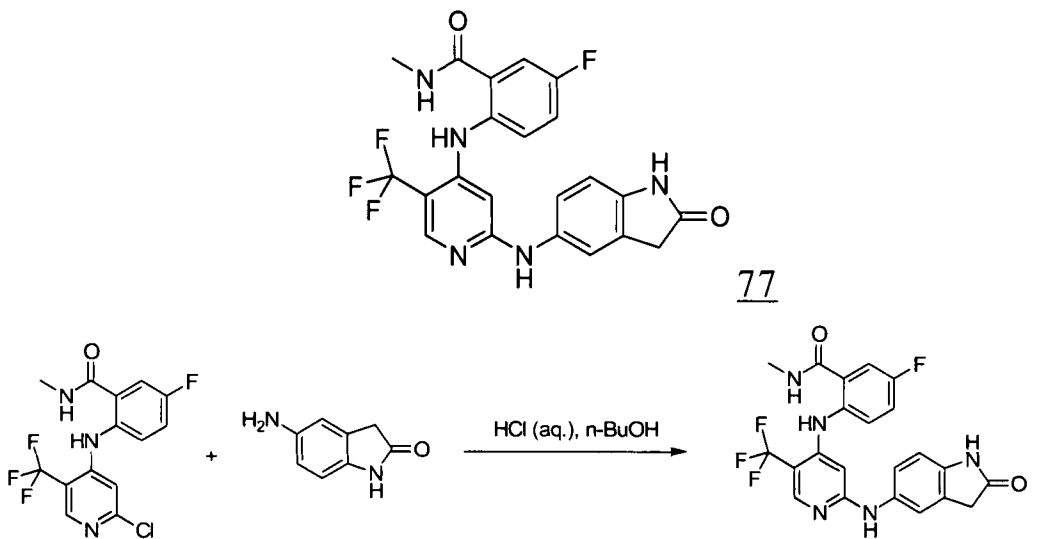
[0390] 向4-氟-2-甲氧基-1-硝基苯 (24.4 g, 0.14 mol)的200 mL DMF溶液添加嗎啉 (25.7 mL, 0.28 mol)，然後添加 K_2CO_3 (23.6 g, 0.17 mol)。於室溫攪拌混合物48小時。將混合物倒入0.7 L H_2O 中，並通過過濾收集沉澱。再使用0.5 L H_2O 漂洗沉澱。通過空氣流吹掃風乾所得的固體24小時，由此得到29.3 g的 4-(3-甲氧基-4-硝基苯基)嗎啉 (0.12 mol, 86%)。

[0391]2-甲氧基-4-嗎啉基苯胺

[0392]將裝有於300 mL MeOH中的4-(3-甲氧基-4-硝基苯基)嗎啉 (15.7g, 66 mmol)的1L圓底燒瓶抽真空，然後使用氬氣裝填。再重複該順序兩次。將反應器放置於氬氣流下並添加Pd(C) (10%, 1.57 g)。在添加完Pd(C)之後，將反應器抽真空，並使用氬氣裝填。再重複該抽真空/裝填順序兩次。在18小時之後，通過將氬氣引入圓底燒瓶而將氬氣抽真空。通過矽藻土填料過濾反應混合物。使用200 mL EtOAc清洗矽藻土。蒸發揮發物，得到13.4 g的2-甲氧基-4-嗎啉基苯胺 (64 mmol, 97%)。

實施例 68

[0393]5-氟-N-甲基-2-(2-(2-氧吲哚啉-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲醯胺



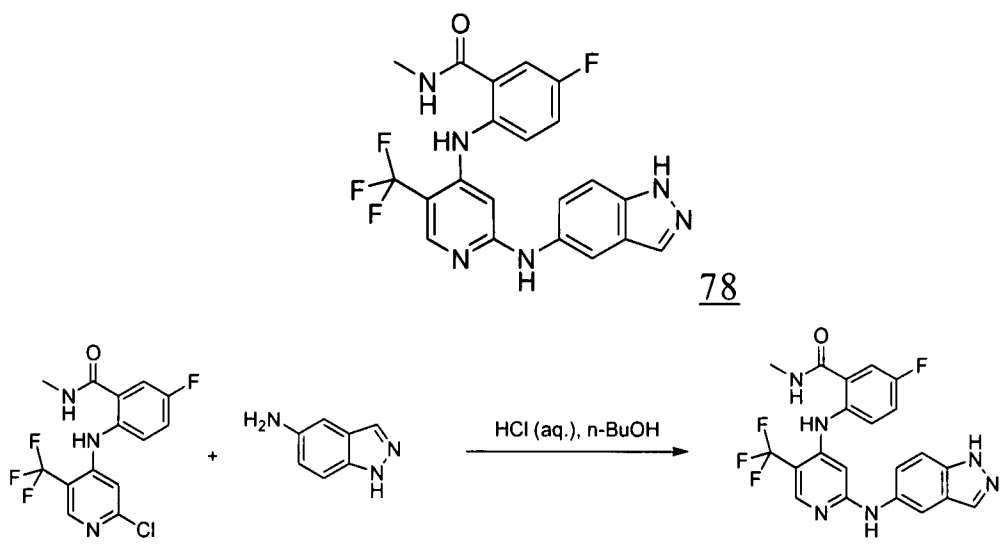
[0394]應用方法F。獲得為淡黃色固體的標題化合物的TFA鹽。

[0395]¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10.31 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.34 (br s, 1H), 8.70 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.19 (s,

1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.75 (d, J = 4.6 Hz, 3H); ¹⁹F-NMR (376 MHz, d₆-DMSO) δ -59.5 (s, 3F), -74.6 (s, 3F), -118.5 (br s, 1F); MS (m/z): 460.1 [M+1]⁺。

實施例 69

[0396] 2-(2-(1H-吡唑-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-5-氟-N-甲基苯甲醯胺

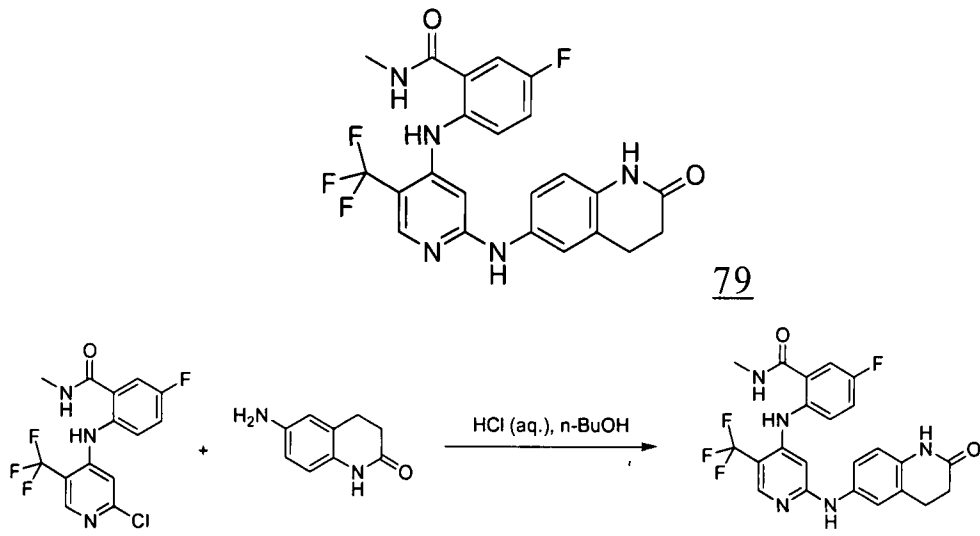


[0397] 應用方法F。獲得為淡黃色固體的標題化合物的HCl鹽。

[0398] ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO, HCl鹽) δ 13.10 (vbr s, 1H), 10.06 (s, 2H), 8.76 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 4.9, 9.0 Hz, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.44 (dt, J = 3.0, 8.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 2.74 (d, J = 4.6 Hz, 3H); ¹⁹F-NMR (376 MHz, d₆-DMSO) δ -60.1 (s, 3F), -117.1 (br s, 1F); MS (m/z): 445.1 [M+1]⁺。

實施例 70

[0399] 5-氟-N-甲基-2-(2-(2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲醯胺

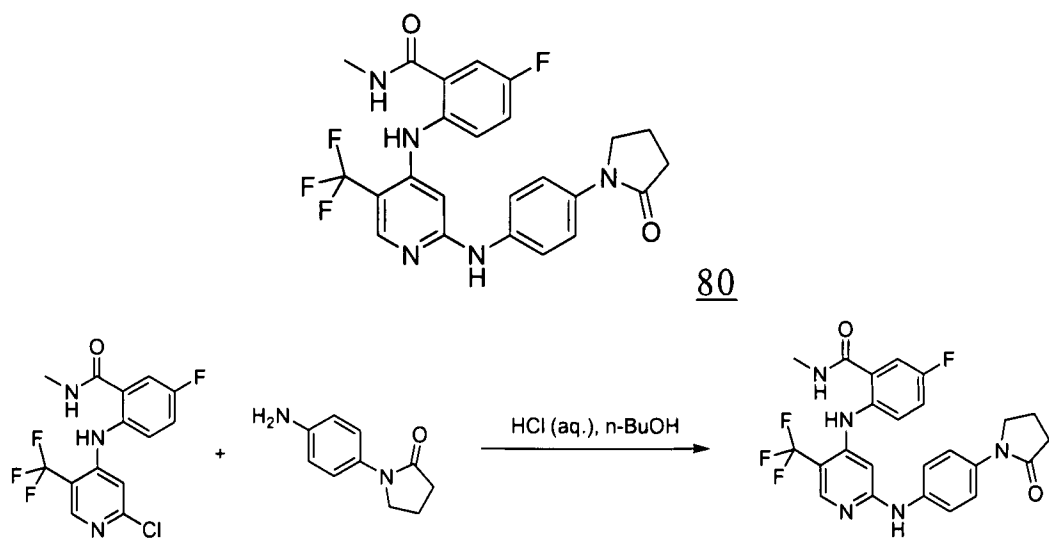


[0400] 應用方法F。獲得為淡黃色固體的標題化合物的HCl鹽。

[0401] ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO, HCl鹽) δ 10.10 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.92 (br s, 1H), 8.76 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.65-7.58 (m, 2H), 7.42 (dt, J = 3.0, 8.5 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 2.3, 8.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 2.86 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.74 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.24-2.41 (m, 2H) ; ¹⁹F-NMR (376 MHz, d₆-DMSO) δ -60.1 (s, 3F), -117.1 (br s, 1F) ; MS (m/z) : 474.15 [M+1]⁺。

實施例 71

[0402] 5-氟-N-甲基-2-(2-(4-(2-氧吡咯烷-1-基)苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲醯胺

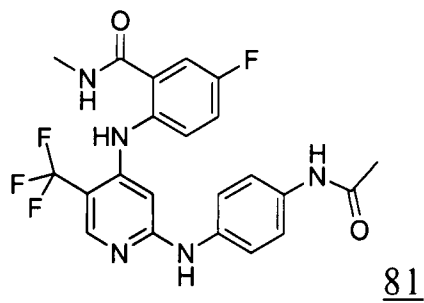


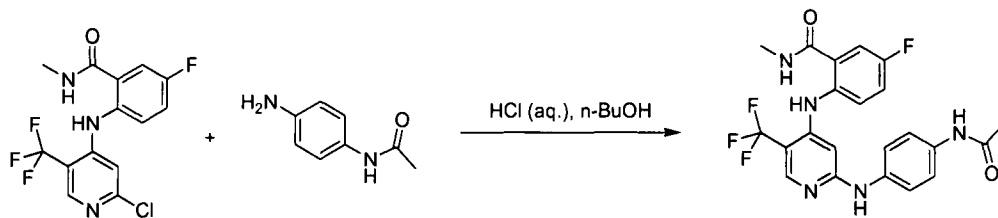
[0403]應用方法F。獲得為淡黃色固體的標題化合物的TFA鹽。

[0404] ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.90 (s, 1H), 9.44 (br s, 1H), 8.72 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.63-7.50 (m, 6H), 7.42 (dt, J = 3.0, 8.5 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.80 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.76 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.46 (t, J = 3.3 Hz, 2H), 2.09-2.01 (m, 2H) ; ¹⁹F-NMR (376 MHz, d₆-DMSO) δ -59.45 (s, 3F), -74.8 (s, 3F), -118.75 (br s, 1F) ; MS (m/z) : 488.2 [M+1]⁺。

實施例 72

[0405]2-(2-(4-乙醯氨基苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-5-氟-N-甲基苯甲醯胺



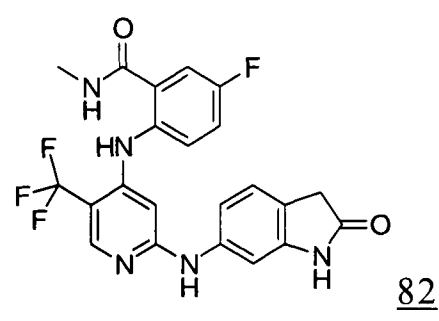


[0406]應用類似於方法F的步驟。獲得為淡黃色固體的標題化合物的TFA鹽。

[0407] ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.85 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.29 (br s, 1H), 8.71 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.49-7.37 (m, 5H), 6.55 (s, 1H), 2.75 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.01 (s, 3H) ; ¹⁹F-NMR (376 MHz, d₆-DMSO) δ -59.3 (s, 3F), -74.5 (s, 3F), -119.1 (br s, 1F) ; MS (m/z) : 462.1 [M+1]⁺。

實施例 73

[0408] 5-氟-N-甲基-2-(2-(2-氧吲哚啉-6-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲醯胺

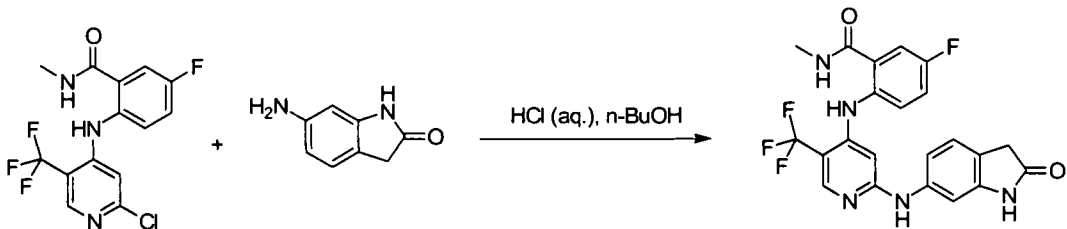


[0409] 6-氨基羧吲哚

[0410] 在氬氣下將甲醇(15 mL) 和於EtOH (10 ml)中的 1.25 M HCl添加至2,4-二硝基苯基乙酸(837 mg, 3.7mmol)和 Pd/C (10% ; 205 mg)。使用氬氣瓶取代氬氣瓶，並在RT(室溫)攪拌12小時，在50 °C攪拌24小時。將其冷卻至RT並通過矽藻土過濾。去除溶劑，並通過矽膠層析法(DCM/甲醇

梯度)純化殘留物，得到為紅色固體的標題化合物。

[0411] 5-氟-N-甲基-2-(2-(2-氧吲哚啉-6-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲醯胺

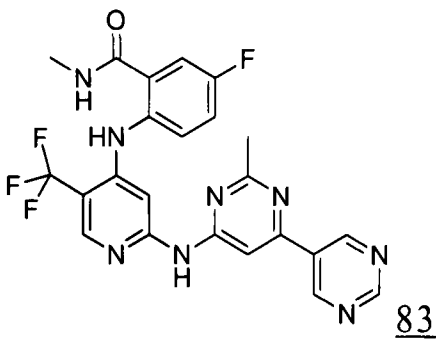


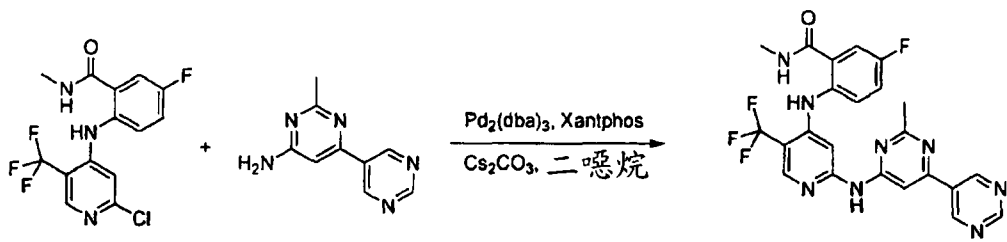
[0412] 應用方法F。獲得為淡黃色固體的標題化合物的TFA鹽。

[0413] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10.34 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.72 (q, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.43 (dt, $J = 3.0, 8.5$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 1.9, 8.1$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.38 (s, 2H), 2.76 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ -59.3 (s, 3F), -74.5 (s, 3F), -119.3 (br s, 1F); MS (m/z): 460.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

實施例 74

[0414] 5-氟-N-甲基-2-(2-(2-甲基-4,5'-二嘧啶-6-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲醯胺





[0415]應用方法B。獲得為淡黃色固體的標題化合物的TFA鹽。

[0416] ^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.55 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.32 (s, 2H), 8.76 (q, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.70 (dd, $J = 4.9$, 9.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 3.0$, 9.4 Hz, 1H), 7.47 (dt, $J = 3.0$, 8.5 Hz, 1H), 2.77 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 2.49 (s, 3H); ^{19}F -NMR (376 MHz, d_6 -DMSO) δ -60.0 (s, 3F), -74.8 (s, 3F), -118.8 (br s, 1F); MS (m/z): 499.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

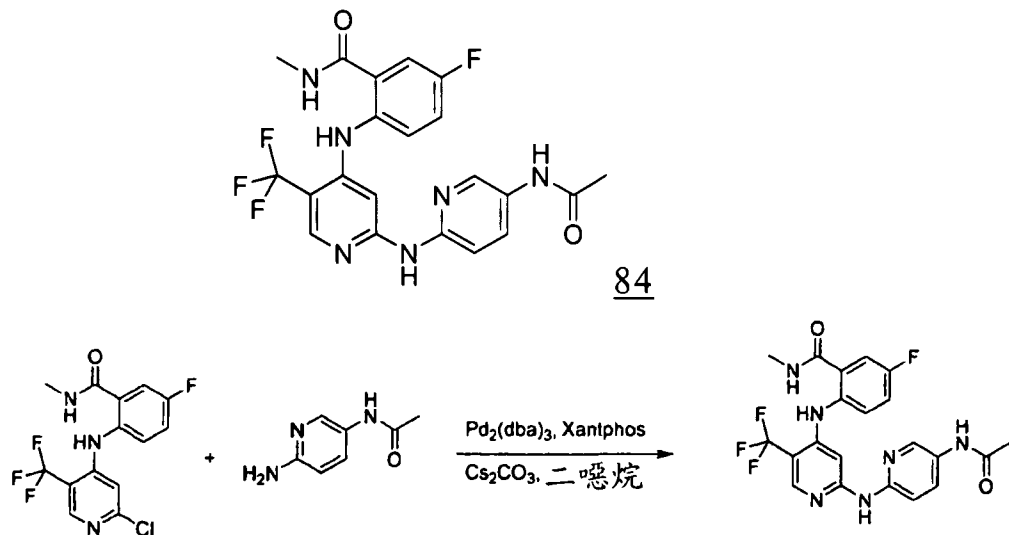
[0417]2-甲基-4,5'-二嘧啶-6-胺

[0418]在氬氣下，向微波管形瓶添加6-氯-2-甲基嘧啶-4-胺 (700 mg, 4.88 mmol)、嘧啶-5-基硼酸(725 mg, 5.86 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (684 mg, 0.97 mmol)、二噁烷 (10 mL) 以及 Na_2CO_3 (2 M, 7 mL, 14 mmol)。在160 °C微波加熱管形瓶1小時。添加水並使用10% MeOH/ CHCl_3 (3*50mL)提取。合併有機層，並在減壓下濃縮，並通過矽膠層析法純化粗產物，得到為白色固體的標題化合物；MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 188.2。

實施例 75

[0419]2-(2-(5-乙醯氨基吡啶-2-基氨基)-5-(三氟甲基)-

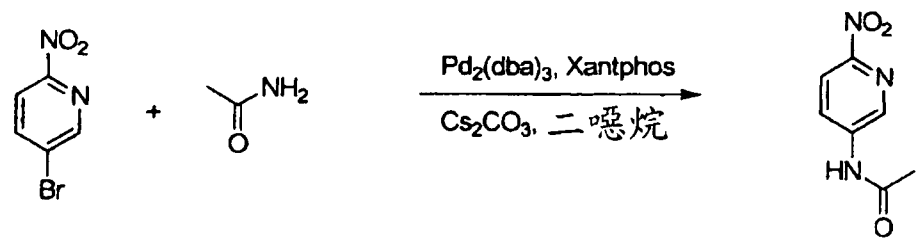
吡啶-4-基氨基)-5-氟-N-甲基苯甲醯胺



[0420] 應用方法B。獲得為淡黃色固體的標題化合物的TFA鹽。

[0421] ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10.68 (vbr s, 1H), 10.14 (br s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.73 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 2.5, 9.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 4.9, 9.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 3.0, 9.4 Hz, 1H), 7.47 (dt, J = 2.9, 8.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.25 (br s, 1H), 2.76 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.06 (s, 3H) ; ¹⁹F-NMR (376 MHz, d₆-DMSO) δ -60.35 (br s, 3F), -74.1 (s, 3F), -117.7 (br s, 1F) ; MS (m/z) : 463.2 [M+1]⁺。

[0422] N-(6-硝基吡啶-3-基)乙醯胺



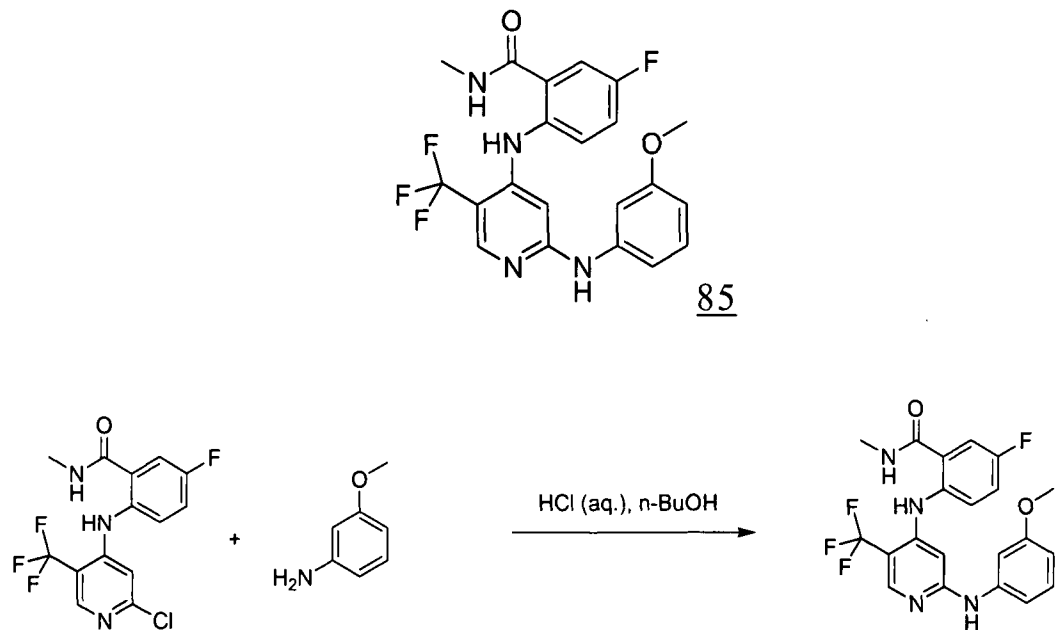
[0423] 使用類似於方法A的步驟，但加熱48小時。

[0424] N-(6-硝基吡啶-3-基)乙醯胺

[0425] 在氫氣下，向於甲醇(150 mL)中的N-(6-硝基吡啶-3-基)乙醯胺添加Pd/C (於碳中的10% Pd)。氫氣瓶用作氫氣源。在室溫下過夜攪拌反應物。通過矽藻土過濾混合物，並清洗矽藻土填料幾次。去除溶劑獲得所需產物(定量產率)。

實施例 76

[0426] 5-氟-2-(2-(3-甲氧基苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲醯胺



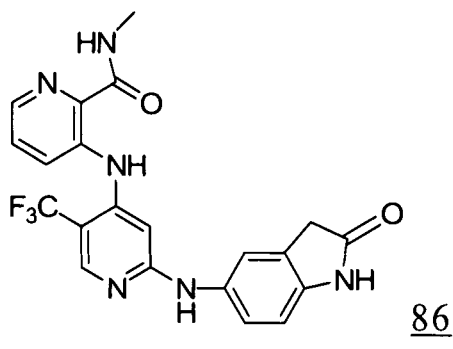
[0427] 應用方法F。獲得為淡黃色固體的標題化合物的TFA鹽。

[0428] ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.71 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.23 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.59-6.56 (m,

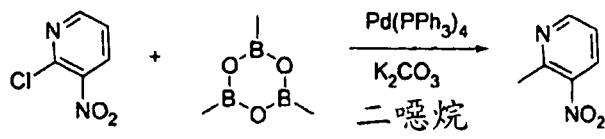
1H), 3.73 (s, 3H), 2.76 (d, J = 4.6 Hz, 3H) ; ¹⁹F-NMR (376 MHz, d₆-DMSO) δ -59.5 (s, 3F), -74.8 (s, 3F), -118.8 (br s, 1F) ; MS (m/z) : 435.1 [M+1]⁺ 。

實施例 77

[0429] N-甲基-3-(2-(2-氧吡啶啉-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)吡啶醯胺



[0430] 2-甲基-3-硝基吡啶



[0431] 參考文獻：Gray, M. ; Andrews, I.P. ; Hook, D.F. ; Kitteringham, J. ; Voyle, M. ; Tetrahedron Lett. ; 2000, 41, 6237 – 6240 。

[0432] 在氬氣下，回流2-氯-3-硝基吡啶 (50 g, 0.315mol, 1.0 eq)、TMB (50 mL, 1.1 eq)、(PPh₃)₄Pd (0) (36.4 g, 0.1 eq)、K₂CO₃ (130.6 g, 3.0 eq)以及二噁烷(1500 mL)的混合物2天。將混合物冷卻至室溫，並通過矽藻土填料過濾去除K₂CO₃和催化劑。使用EtOAc清洗矽藻土填料。合併有機溶液，並濃縮得到粗產物，該粗產物通過矽膠層析法(0%~40%

EtOAc/Hex)純化得到所需產物2-甲基-3-硝基吡啶 (30.5g, 分離產率70%) (注意：當回流反應物24小時時獲得分離產率42%)。

[0433] 3-硝基吡啶甲酸

[0434] 參考文獻：Journal of the American Chemical Society (1954), 76, 3167-8。

[0435] 將於水(66 mL)中的硝基甲基吡啶(0.92 g, 6.66 mmol)加熱至90°C，並在攪拌的同時使用過錳酸鉀 (1.97 g, 13.32 mmol)處理30分鐘時間。將反應混合物冷卻至50°C並過濾。首先使用水然後再用EtOAc清洗二氧化錳以去除未反應的原料，然後使用EtOAc提取三次過濾物。蒸發水層至小體積，並使用稍高於計算量的氯化氫處理以酸化溶液至pH 5~6。在減壓下去除水。將酸粗產物溶解於甲醇，過濾混合物，並使用甲醇清洗。濃縮合併的甲醇溶液，獲得酸，未進一步純化 (42%轉化，58%回收的硝基甲基吡啶可重新用於製造酸)。

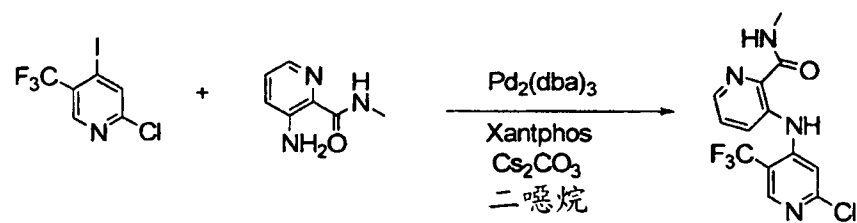
[0436] N-甲基-3-硝基吡啶醯胺

[0437] 向於DMF (30 mL)中的3-硝基吡啶甲酸 (8.7 g, 51.8 mmol, 1.0eq)、鹽酸甲胺 (4.2 g, 1.2 eq)、EDC (14.9 g, 1.5eq)、HOBt (8.4 g, 1.2 eq)的混合物添加DIEA (54 mL, 6.0 eq)。室溫過夜攪拌混合物。濃縮粗產物，並溶解於EtOAc。使用飽和的NaHCO₃溶液清洗。去除溶劑並通過矽膠層析法 (20%~80% EtOAc/Hex)純化粗產物獲得所需產物N-甲基-3-硝基吡啶醯胺(3.0 g, 分離產率32%)。

[0438] 3-氨基-N-甲基吡啶醯胺

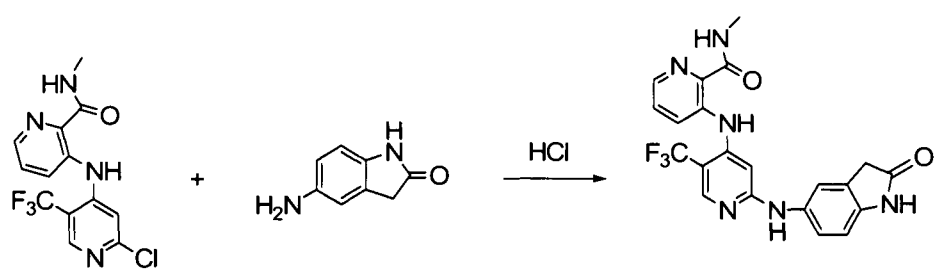
[0439] 在氬氣下，向於甲醇(150 mL)中的N-甲基-3-硝基吡啶醯胺(3.0 g, 16.6 mmol)添加Pd/C (於碳中的10% Pd，0.45 g, 15 wt%)。氬氣瓶用作氬氣源。在室溫下過夜攪拌反應物。通過矽藻土過濾混合物，並清洗矽藻土填料幾次。去除溶劑獲得所需產物(定量產率)。

[0440] 3-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基吡啶醯胺



[0441] 於油浴中在90 °C過夜攪拌於二噁烷 (15 mL) 中的2-氯-4-碘-5-(三氟甲基)吡啶 (0.615 g, 2.0 mmol, 1.0 eq)、3-氨基-N-甲基吡啶醯胺 (0.303 g, 1.2 eq)、Pd₂(dba)₃ (0.183 g, 0.1 eq)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)咕啞(0.347 g, 0.3 eq)、Cs₂CO₃(1.3g,2.0eq)的混合物。將混合物冷卻至室溫，並通過矽藻土填料過濾。使用甲醇清洗矽藻土填料。去除溶劑獲得粗產物，通過矽膠層析法(20%~80% EtOAc/Hex)純化粗產物得到所需產物 (0.146g, 分離產率 22%)。

[0442] N-甲基-3-(2-(2-氧吡啶啉-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)吡啶醯胺



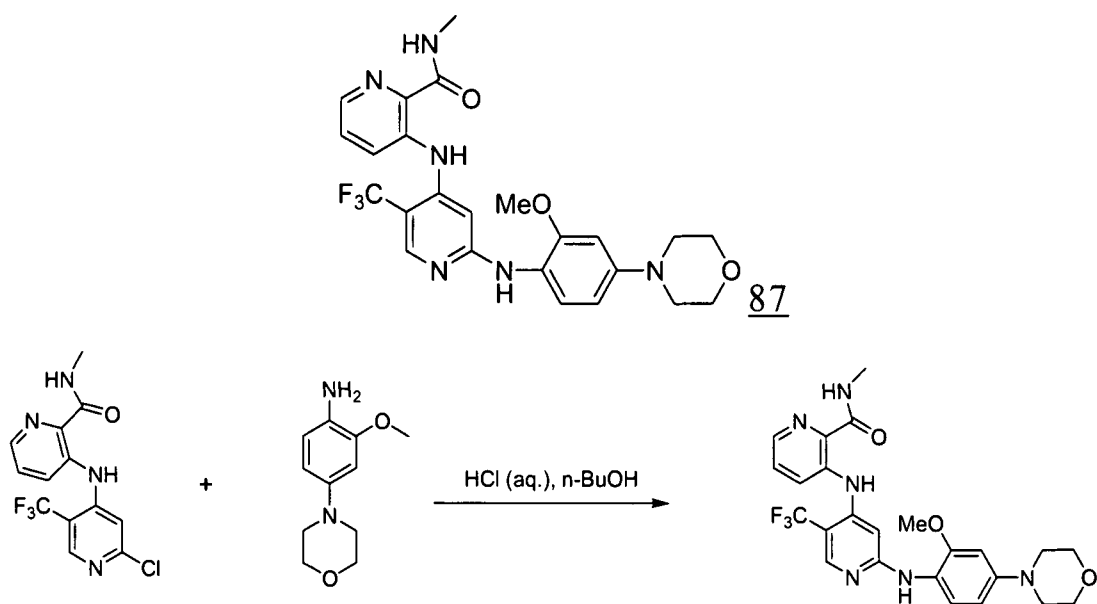
[0443] 向高壓管形瓶中添加3-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基吡啶醯胺 (0.205 g, 0.62 mmol)、5-氨基吲哚啉-2-酮 (0.138 g, 1.2 eq)和n-BuOH (5 mL)。將HCl (於乙醇中的~1.25M HCl, 0.5 mL, 1.0eq)添加至上述混合物。密封管形瓶，在油浴中於160 °C過夜攪拌下加熱。將混合物冷卻至室溫，並在減壓下濃縮，獲得粗產物。將粗產物溶解於EtOAc，並使用飽和的NaHCO₃溶液清洗。濃縮有機層，並通過矽膠層析法(20%~100% EtOAc/Hex)純化粗產物。從EtOAc沉澱該產物，並過濾獲得作為游離碱的所需產物(分離產率56%)。將產物轉化為HCl鹽。

[0444] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, HCl鹽) δ 11.25 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 9.77 (br s, 1H), 9.09 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 1.2, 4.4 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 1.2, 8.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 4.4, 8.5 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.81 (d, J = 4.9 Hz, 3H) ; ¹⁹F-NMR (376 MHz, d₆-DMSO) δ -59.45 (s, 3F)。

實施例 78

[0445] 3-(2-(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基吡啶醯胺



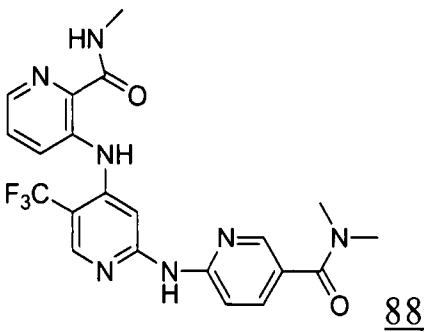


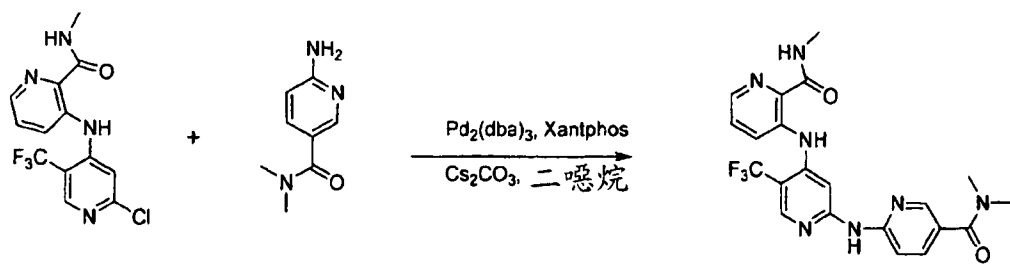
應用方法F。獲得固體的標題化合物的TFA鹽。

[0446] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.28 (s, 1H), 9.27 (寬峰 s, 1H), 9.09 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 4.6 Hz, 0.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 8.2 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10-6.69 (m, 2H), 6.55 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.15 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.81 (d, J = 4.8 Hz, 3H)。

實施例 79

[0447] 3-(2-(5-(二甲基氨基甲醯基)吡啶-2-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基吡啶醯胺



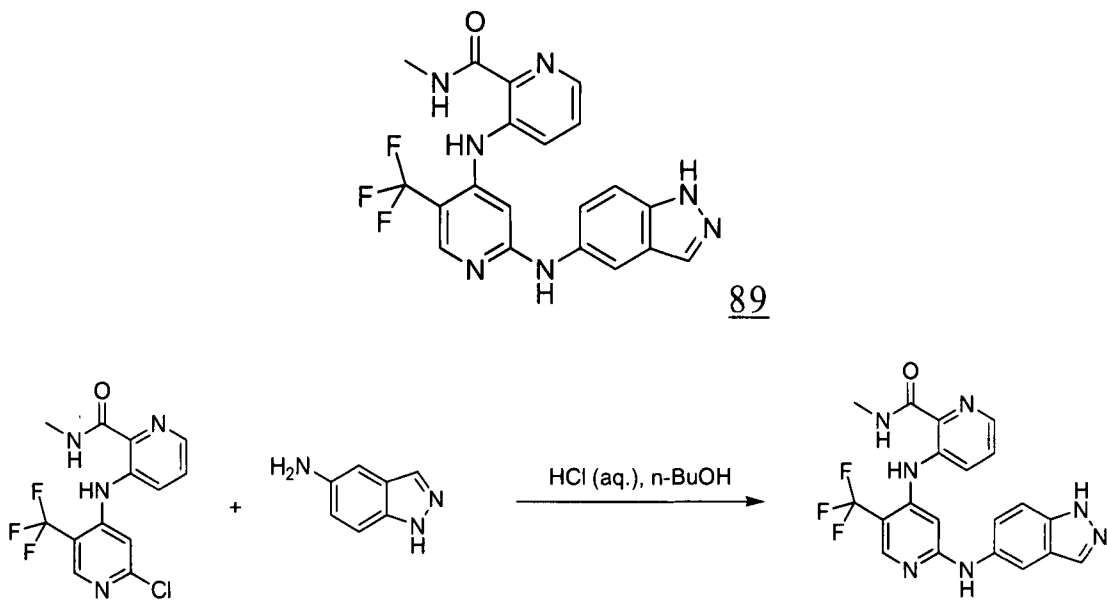


[0448] 應用方法D。獲得為淡黃色固體的標題化合物的TFA鹽。

[0449] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.36 (s, 1H), 10.54 (寬峰s, 1H), 9.10(q, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.46(s, 1H), 8.32-8.30 (m, 2H), 8.19 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.98 (s, 6H), 2.82 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H) ;
ESI-MS (m/z) : 460.2 (M+1)。

實施例 80

[0450] 3-(2-(1H-吡啶-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基吡啶醯胺

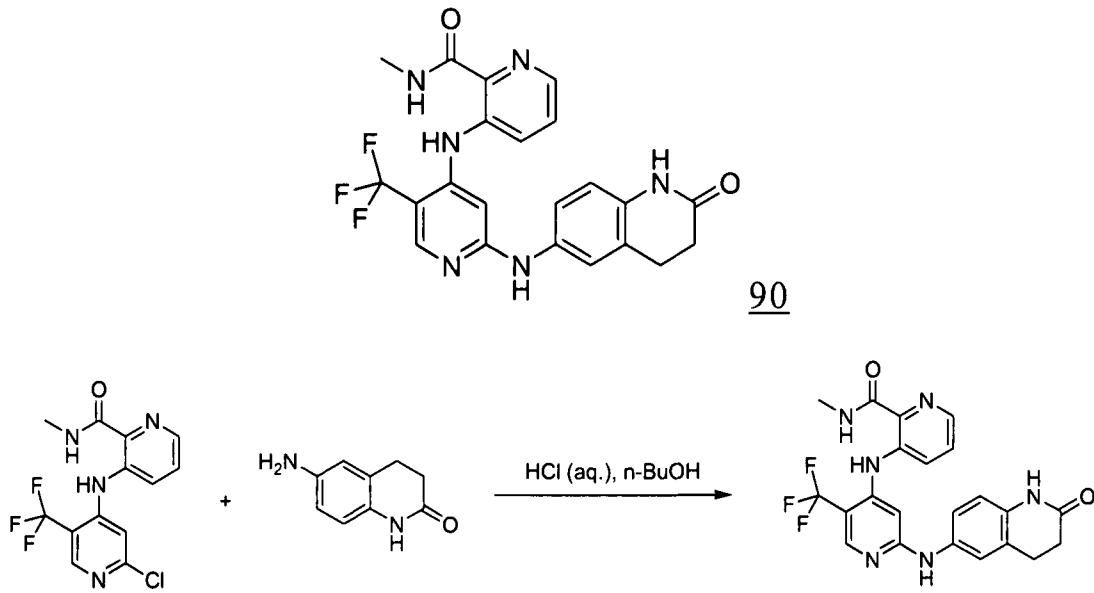


應用方法F。獲得為淡黃色固體的標題化合物的HCl鹽。

[0451] ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO, HCl鹽) δ 13.0 (vbr s, 1H), 11.29 (s, 1H), 9.97 (br s, 1H), 9.08 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 1.2, 3.2 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 1.2, 8.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 4.4, 8.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 2.0, 8.9 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 2.81 (d, J = 4.9 Hz, 3H); ¹⁹F-NMR (376 MHz, d₆-DMSO) δ -59.5 (s, 3F); MS (m/z): 428.15 [M+1]⁺。

實施例 81

[0452] N-甲基-3-(2-(2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)吡啶醯胺



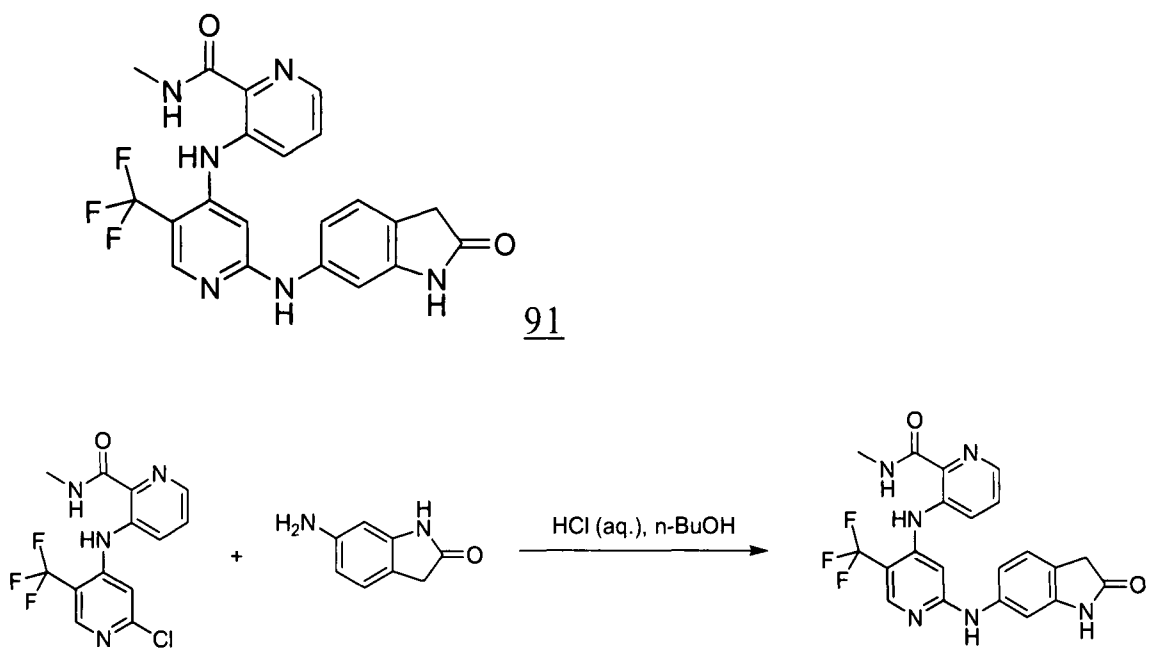
[0453] 應用方法F。獲得為淡黃色固體的標題化合物的HCl鹽。

[0454] ¹H-NMR(400 MHz, d₆-DMSO, HCl鹽)δ 11.18(s, 1H), 10.03(s, 1H), 9.56(br s, 1H), 9.07(q, J = 4.7 Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 8.28(dd, J = 1.2, 4.4 Hz, 1H), 8.10(dd, J = 1.2,

8.5 Hz, 1H), 7.57(dd, J = 4.4, 8.5 Hz, 1H), 7.38(d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.24(dd, J = 2.3, 8.5 Hz, 1H), 6.82(d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.78(s, 1H), 2.86(t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.81(d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.45-2.41(m, 2H) ; ^{19}F -NMR(376 MHz, d_6 -DMSO) δ -59.2(s, 3F) ; MS(m/z) : 457.2 [M+1] $^{+}$ 。

實施例 82

[0455]N-甲基-3-(2-(2-氧吡啶啉-6-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)吡啶醯胺



應用方法F。獲得為淡黃色固體的標題化合物的TFA鹽。

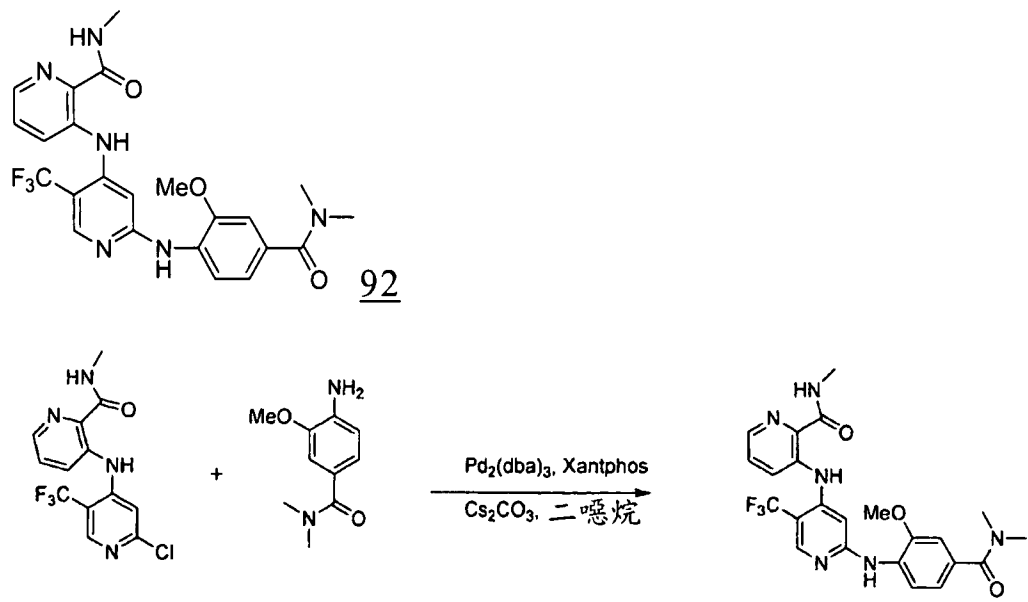
[0456] ^1H -NMR(400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.08(s, 1H), 10.35(s, 1H), 9.38(s, 1H), 9.05(q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 8.26(dd, J = 1.3, 4.4 Hz, 1H), 8.08(dd, J = 1.3, 8.5 Hz, 1H), 7.59(dd, J = 4.4, 8.5 Hz, 1H), 7.31(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.11-7.04(m, 2H), 6.85(s, 1H), 3.39(s, 2H), 2.81(d, J = 4.9 Hz, 3H) ; ^{19}F -NMR(376 MHz, d_6 -DMSO) δ -59.0(s, 3F), -74.7(s,



3F)；MS(m/z)：443.15 [M+1]⁺。

實施例 83

[0457] 3-(2-(4-(二甲基氨基甲醯基)-2-甲氧基苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基吡啶醯胺

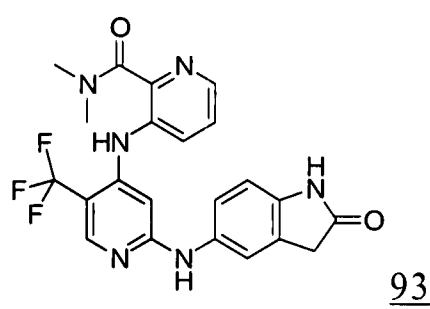


[0458] 應用方法D。獲得為淡黃色固體的標題化合物的TFA鹽。

[0459] ESI-MS(m/z)：489.2(M+1)。

實施例 84

[0460] N,N-二甲基-3-(2-(2-氧吲哚啉-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)吡啶醯胺

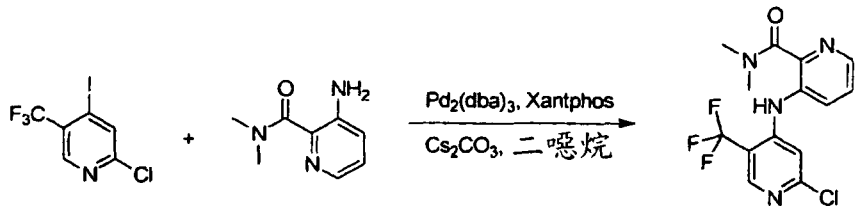


[0461] 3-氨基-N,N-二甲基吡啶醯胺

[0462] 向3-氨基吡啶甲酸(0.32 g, 2.32 mmol)、鹽酸二甲

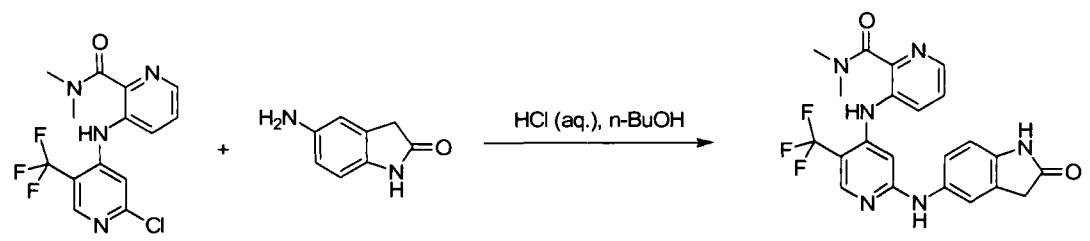
胺(0.227 g, 1.2 eq)、EDC(0.667 g, 1.5 eq)、HOBT(0.376 g, 1.2 eq)於DMF(10mL)中的混合物添加DIEA(2.0 mL, 5.0 eq)。室溫過夜攪拌混合物。濃縮粗產物，並溶解於EtOAc。使用飽和的NaHCO₃清洗。去除溶劑並通過矽膠層析法(0%~20% MeOH/DCM)純化粗產物獲得所需產物3-氨基-N,N-二甲基吡啶醯胺(0.375 g,分離產率~98%)。

[0463] 3-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N,N-二甲基吡啶醯胺



[0464] 應用方法C。

[0465] N,N-二甲基-3-(2-(2-氧吲哚啉-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)吡啶醯胺

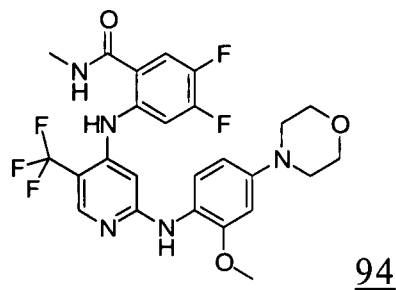


應用方法F。獲得固體的標題化合物的TFA鹽。

[0466] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ 10.32(s, 1H), 9.43(寬峰 s, 1H), 8.66(寬峰 s, 1H), 8.43(dd, J = 4.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 8.01(dd, J = 8.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.58-7.54(m, 1H), 7.40(s, 1H), 7.20(dd, J = 8.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.75(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.20(s, 1H), 3.45(s, 2H), 2.97(s, 3H), 2.96(s, 3H)；ESI-MS(m/z)：457.15(M+1)。

實施例 85

[0467] 4,5-二氟-2-(2-(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲醯胺



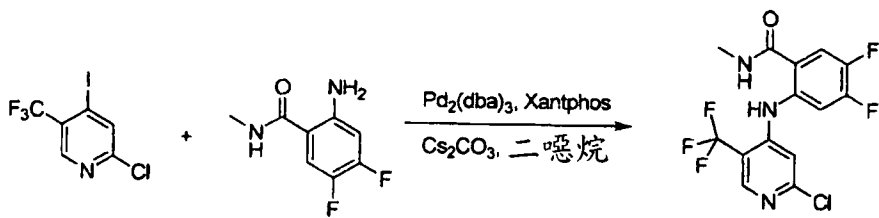
[0468] 4,5-二氟-N-甲基-2-硝基苯甲醯胺

[0469] 向4,5-二氟-2-硝基苯甲酸(1.872 g, 9.22 mmol)、鹽酸甲胺(0.75 g, 1.2 eq)、EDC(2.12 g, 1.2 eq)、HOBt(1.5 g, 1.2eq)於DMF(20mL)中的混合物添加DIEA(5.0 mL, 3.0 eq)。室溫攪拌混合物15分鐘。濃縮，並將粗產物溶解於EtOAc。使用飽和的NaHCO₃清洗。去除溶劑並通過矽膠層析法(20%~80% EtOAc/Hex)純化粗產物獲得所需產物4,5-二氟-N-甲基-2-硝基苯甲醯胺(1.33 g, 分離產率67%)。

[0470] 2-氨基-4,5-二氟-N-甲基苯甲醯胺

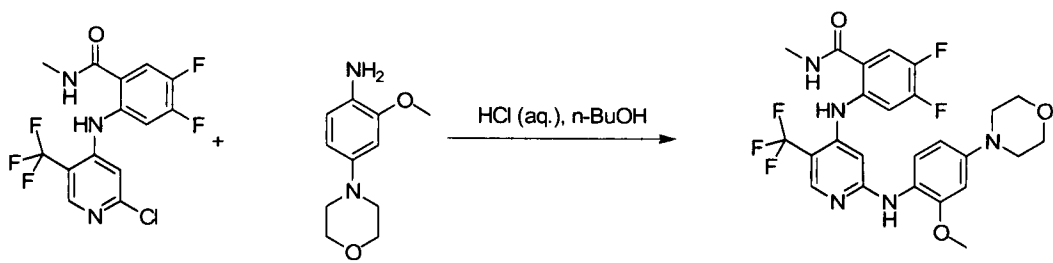
[0471] 在氫氣下，向於甲醇(50 mL)中的4,5-二氟-N-甲基-2-硝基苯甲醯胺(1.33 g, 6.15 mmol)添加Pd/C(於碳中的10% Pd, 200 mg, 15 wt%)。氫氣瓶用作氫氣源。在室溫下過夜攪拌反應物。通過矽藻土過濾混合物，並清洗矽藻土填料幾次。去除溶劑，通過矽膠層析法純化粗產物獲得所需產物(定量產率)。

[0472] 2-(2-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-4,5-二氟-N-甲基苯甲醯胺



[0473] 應用方法C。

[0474] 4,5-二氟-2-(2-(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲醯胺

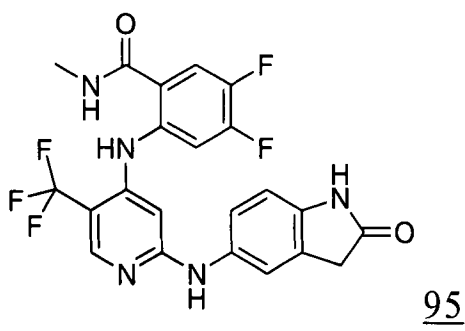


應用方法F。獲得固體的標題化合物的HCl鹽。

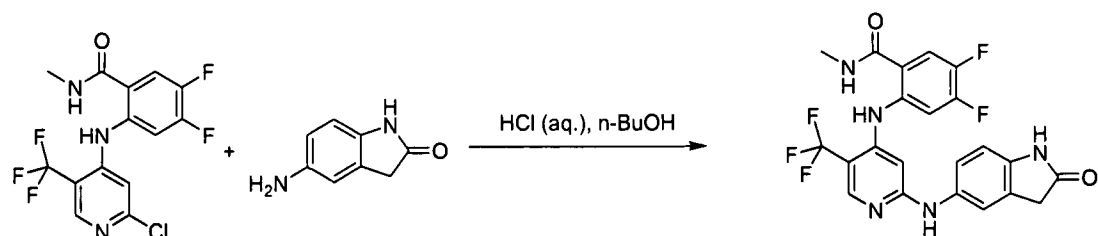
[0475] ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60(s, 1H), 10.06(寬峰 s, 1H), 8.97-8.91(m, 1H), 8.16(s, 1H), 7.97-7.92(m, 1H), 7.75-7.69(m, 1H), 7.27(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H), 6.80(s, 1H), 6.66-6.60(m, 2H), 3.81(s, 3H), 3.80-3.76(m, 4H), 3.25-3.20(m, 4H), 2.75(d, $J = 4.8\text{ Hz}$, 3H); ESI-MS(m/z): 538.2($\text{M}+1$)。

實施例 86

[0476] 4,5-二氟-N-甲基-2-(2-(2-氧吲哚啉-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲醯胺



95

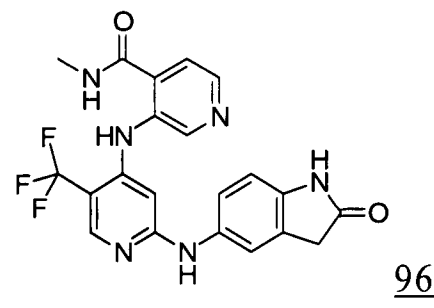


應用方法F。獲得固體的標題化合物的HCl鹽。

[0477] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ 10.60(s, 1H), 10.45(s, 1H), 10.21(寬峰 s, 1H), 8.95-8.90(m, 1H), 8.26(s, 1H), 7.95-7.92(m, 1H), 7.79-7.73(m, 1H), 7.36(s, 1H), 7.22(dd, J = 8.2Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.82(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.65(s, 1H), 3.47(s, 2H), 2.74(d, J = 4.8 Hz, 3H) ; ESI-MS(m/z) : 478.1(M+1)。

實施例 87

[0478] N-甲基-3-(2-(2-氧吲哚啉-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)異煙醯胺



[0479] N-甲基-3-硝基異煙醯胺

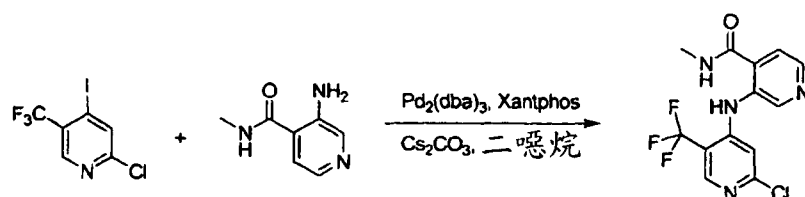
[0480] 向3-硝基異煙酸(4.78 g, 28.4 mmol)、鹽酸甲胺(2.88 g, 1.5 eq)、EDC(6.53 g, 1.2 eq)、HOBt(4.59 g, 1.2 eq)於DMF(50mL)中的混合物添加DIEA(25 mL, 5.0 eq)。室溫攪拌混合物過夜。濃縮，並將粗產物溶解於EtOAc。使用飽和的NaHCO₃溶液清洗。去除溶劑並通過矽膠層析法

(0%~20% MeOH/DCM)純化粗產物獲得所需產物N-甲基-3-硝基異煙醯胺(878 mg, 分離產率17%)。

[0481]3-氨基-N-甲基異煙醯胺

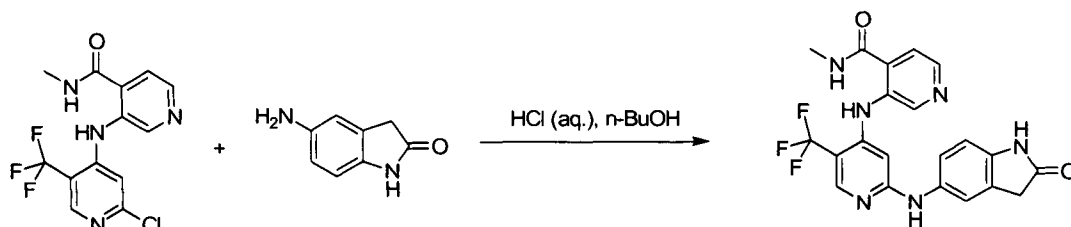
[0482]在氫氣下，向於甲醇(50 mL)中的N-甲基-3-硝基異煙醯胺(0.878 g)添加Pd/C(於碳中的10% Pd, 100 mg, 11wt%)。氫氣瓶用作氫氣源。在室溫下過夜攪拌反應物。通過矽藻土過濾混合物，並清洗矽藻土填料幾次。合併甲醇相，濃縮，並通過矽膠層析法純化粗產物獲得所需產物(定量產率)。

[0483]3-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基異煙醯胺



[0484]應用方法C。

[0485]N-甲基-3-(2-(2-氧吲哚啉-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)異煙醯胺



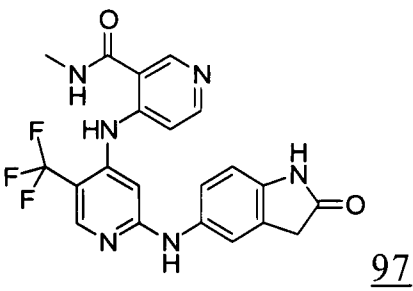
應用方法F。獲得標題化合物的HCl鹽。

[0486] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.44(s, 1H), 10.13(寬峰 s, 1H), 10.04(s, 1H), 9.12(q, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.91(s, 1H), 8.51(d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 7.77(d, $J =$

5.2 Hz, 1H), 7.34(s, 1H), 7.19(dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.81(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.56(s, 1H), 3.49(s, 2H), 2.77(d, J = 4.8 Hz, 3H); ESI-MS(m/z): 443.2(M+1)。

實施例 88

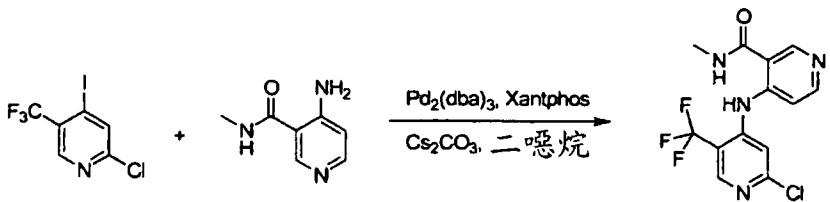
[0487] N-甲基-4-(2-(2-氧吡啶-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)煙醯胺



[0488] 4-氨基-N-甲基煙醯胺

[0489] 向4-氨基煙酸(691 mg, 5.0 mmol)、鹽酸甲胺(410 mg, 1.2 eq)、EDC(1.15 g, 1.2 eq)、HOBt(810 mg, 1.2 eq)於DMF(20mL)中的混合物添加DIEA(3.0 mL, 3.0 eq)。室溫攪拌混合物過夜。濃縮，並溶解於EtOAc。使用飽和的NaHCO₃溶液清洗。濃縮並通過矽膠層析法(0%~20% MeOH/DCM)純化獲得所需產物4-氨基-N-甲基煙醯胺。

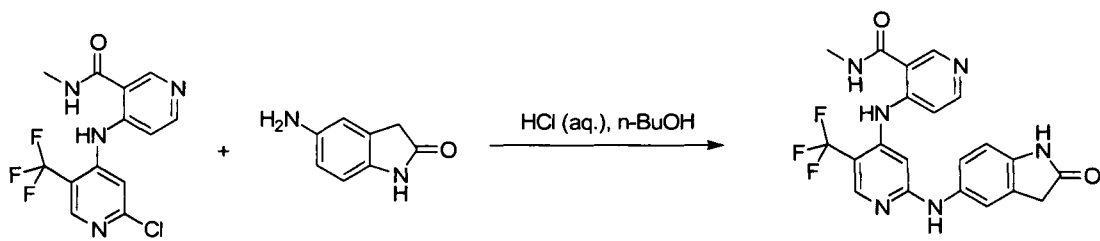
[0490] 4-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基煙醯胺



[0491] 應用方法C。

[0492] N-甲基-4-(2-(2-氧吡啶-5-基氨基)-5-(三氟甲

基)吡啶-4-基氨基)煙醯胺

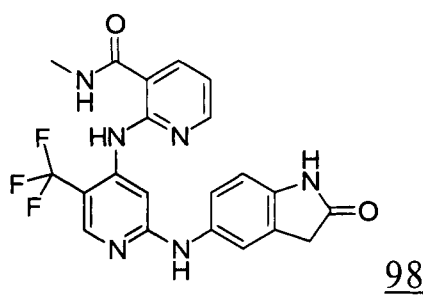


應用方法F。獲得標題化合物的HCl鹽。

[0493] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ 11.43(s, 1H), 10.29(s, 1H), 9.47(s, 1H), 9.08(br d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.87(s, 1H), 8.49-8.41(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.50(d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.32(dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.85(s, 1H), 6.78(d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.48(s, 2H), 2.82(d, J = 4.8 Hz, 3H); ESI-MS(m/z) : 443.2(M+1)。

實施例 89

[0494] N-甲基-2-(2-(2-氧吲哚啉-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)煙醯胺

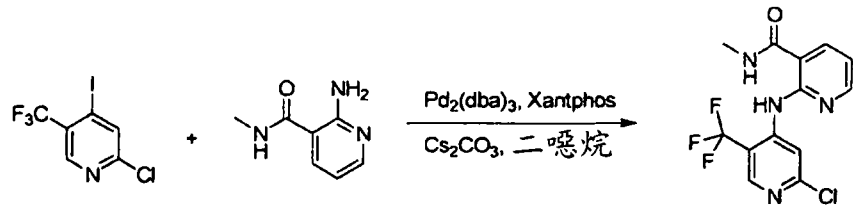


[0495] 2-氨基-N-甲基煙醯胺

[0496] 向2-氨基煙酸(2.0 g, 14.5 mmol)、鹽酸甲胺(1.47 g, 1.5 eq)、EDC(4.49 g, 1.5 eq)、HOBT(2.35 g, 1.2 eq)於DMF(20mL)中的混合物添加DIEA(7.6 mL, 3.0 eq)。室溫過夜攪拌混合物。濃縮粗產物，並將粗產物溶解於EtOAc。使用飽和的NaHCO₃清洗。去除溶劑，並通過矽膠層析法

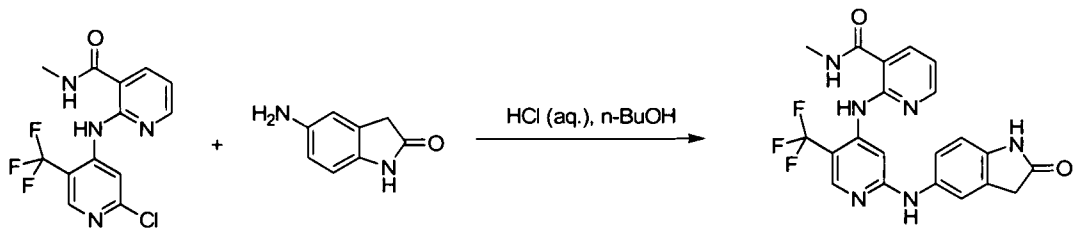
(0%~20% MeOH/DCM)純化粗產物獲得所需產物2-氨基-N-甲基煙醯胺(2.16 g,分離產率~98%)。

[0497] 2-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基煙醯胺



[0498] 應用方法C。

[0499] N-甲基-2-(2-(2-氧吡啶-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)煙醯胺



應用方法F。獲得固體的標題化合物。

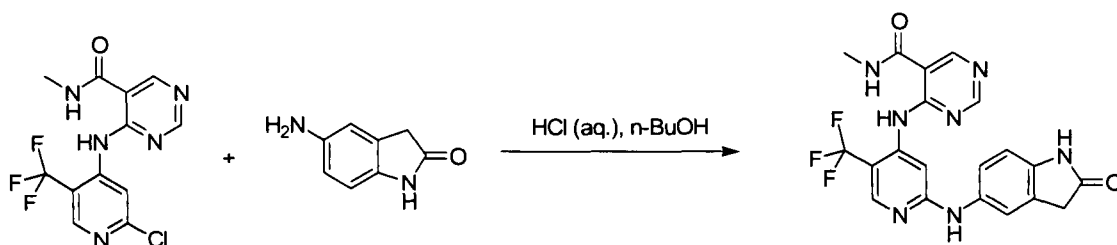
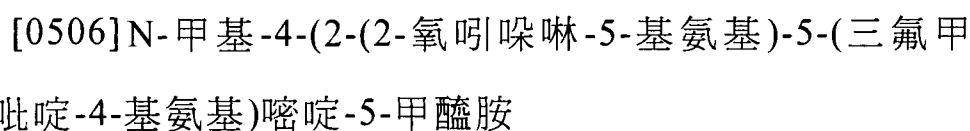
[0500] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.57(s, 1H), 10.29(s, 1H), 9.40(寬峰 s, 1H), 8.90-8.85(m, 1H), 8.42(dd, $J = 4.8$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 8.20(dd, $J = 8.0$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.32(dd, $J = 8.4$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.13-7.09(m, 1H), 6.78(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.49(s, 2H), 2.81(d, $J = 4.8$ Hz, 3H) ; ESI-MS(m/z) : 443.1($M+1$)。

實施例 90

[0501] N-甲基-4-(2-(2-氧吡啶-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)嘧啶-5-甲醯胺



[0504] 4-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基嘧
5-甲醯胺

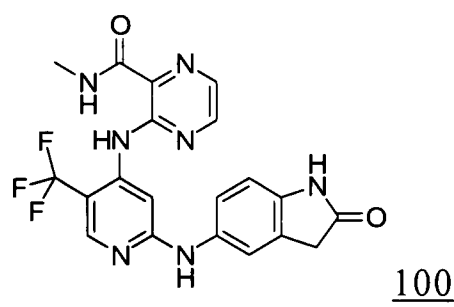


應用方法F。獲得標題化合物的TFA鹽。

[0507] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ 11.76(s, 1H), 10.28(s, 1H), 9.48(s, 1H), 9.05-9.01(m, 1H), 8.98(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.33(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.35(dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.78(d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.49(s, 2H), 2.83(d, J = 4.8 Hz, 3H) ; ESI-MS(m/z) : 444.15(M+1)。

實施例 91

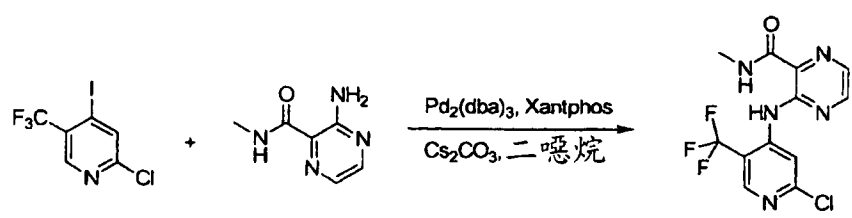
[0508] N-甲基-3-(2-(2-氧吡啶-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)吡嗪-2-甲醯胺



[0509] 3-氨基-N-甲基吡嗪-2-甲醯胺

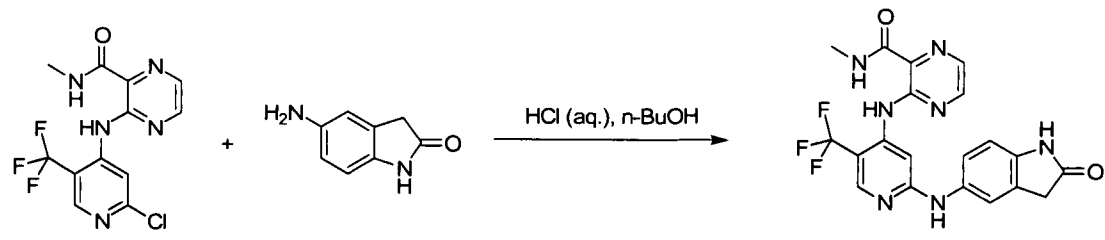
[0510] 室溫攪拌 3-氨基吡嗪-2-羧酸 (965 mg, 6.94 mmol)、鹽酸甲胺(697 mg, 10.3 mmol)、EDCI(1.61 g, 8.4 mmol)、HOBT(1.136 g, 8.4 mmol)以及DIEA(2.42 mL, 13.9 mmol)於DMF(24mL)中的混合物48小時。使用乙酸乙酯稀釋，使用飽和的碳酸氫鈉、鹽水清洗，並經硫酸鎂乾燥。去除溶劑，並通過矽膠層析法(combiflash-companion ; DCM/MeOH梯度)純化殘留物獲得標題化合物。

[0511] 3-(2-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基吡嗪-2-甲醯胺



[0512] 應用方法B。

[0513] N-甲基-3-(2-(2-氧吡啶啉-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)吡嗪-2-甲醯胺

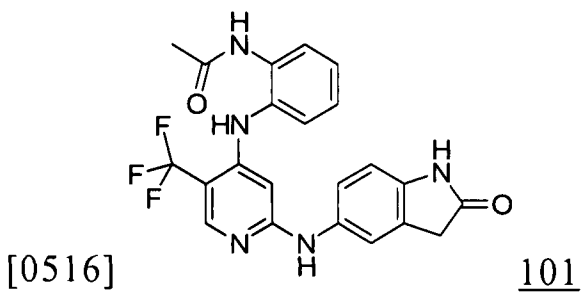


應用方法F。獲得為棕色固體的標題化合物的TFA鹽。

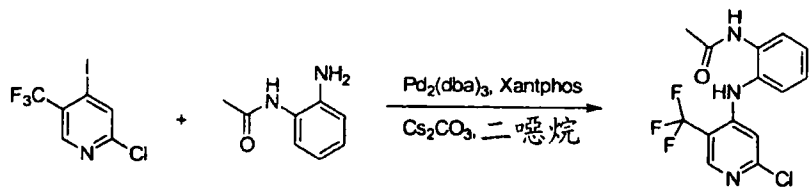
[0514] ¹H-NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.98(s, 1H), 10.30(s, 1H), 9.47(s, 1H), 9.18(q, J = 4.7 Hz, 1H), 8.52(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 8.26(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.10(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.33(dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 6.79(d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.49(s, 2H), 2.94(d, J = 4.8 Hz, 3H); ¹⁹F-NMR(376 MHz, d₆-DMSO) δ -58.8(s, 3F), -74.6(s, 3F); MS(m/z): 444.2 [M+1]⁺。

實施例 92

[0515] N-(2-(2-(2-氧吡啶啉-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯基)乙醯胺

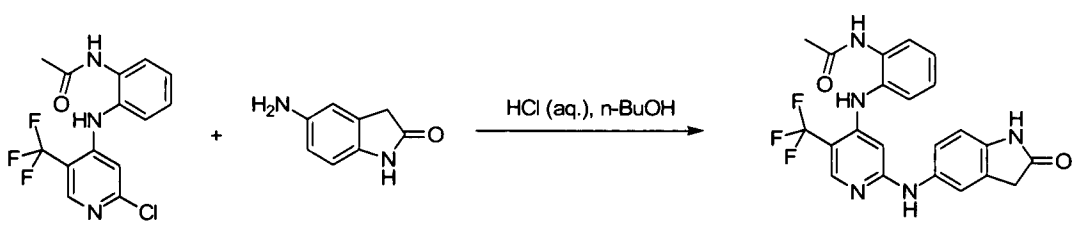


[0517] N-(2-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯基)乙醯胺



[0518] 應用方法 C。

[0519] N-(2-(2-(2-氧吲哚啉-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯基)乙醯胺

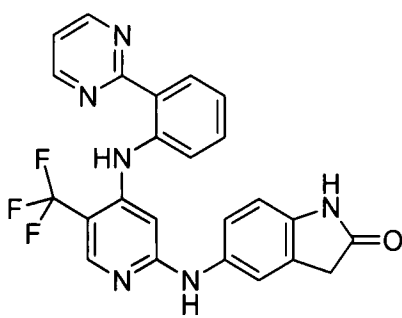


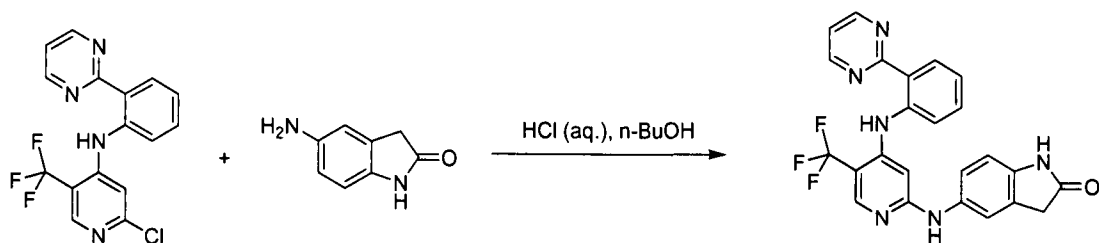
應用類似於方法 F 的步驟。獲得標題化合物的 TFA 鹽。

[0520] ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.33(s, 1H), 10.14(s, 1H), 9.43(寬峰 s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.90(寬峰 s, 1H), 7.50-7.46(m, 1H), 7.37-7.27(m, 4H), 7.15-7.10(m, 1H), 6.75(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.04(s, 1H), 3.44(s, 2H), 2.05(s, 3H); ESI-MS(m/z): 442.2($\text{M}+1$)。

實施例 93

[0521] 5-(4-(2-(嘓啶-2-基)苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)吲哚啉-2-酮



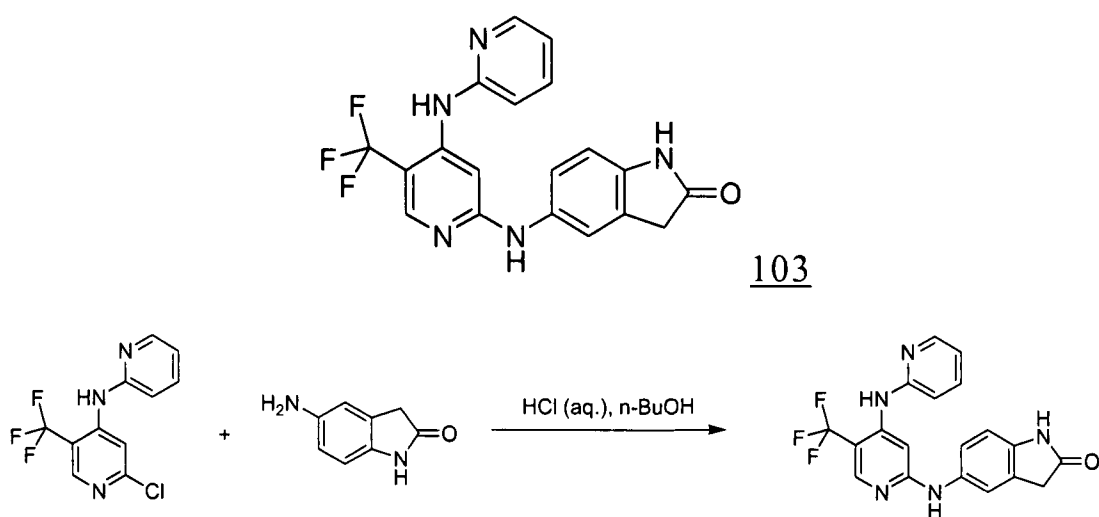


應用方法F。獲得為黃色固體的標題化合物的TFA鹽。

[0522] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 11.26(s, 1H), 10.30(s, 1H), 9.36(br s, 1H), 8.93(d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.42(dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 7.68(dd, $J = 0.8, 8.2$ Hz, 1H), 7.59-7.55(m, 1H), 7.51(t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.42(s, 1H), 7.29-7.25(m, 1H), 7.22(dd, $J = 2.1, 8.3$ Hz, 1H), 6.76(d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.71(s, 1H), 3.46(s, 1H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ -59.6(s, 3F), -74.6(s, 3F); MS(m/z): 463.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

實施例 94

[0523] 5-(4-(吡啶-2-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)吲哚啉-2-酮

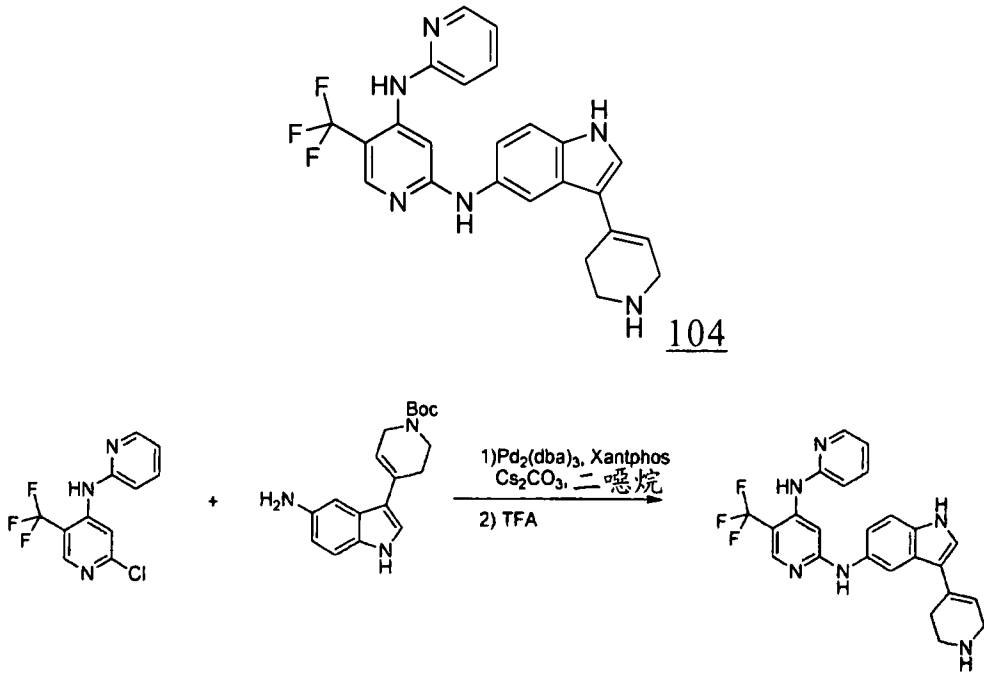


應用方法F。獲得為淡黃色固體的標題化合物的TFA鹽。

[0524] ¹H-NMR(400 MHz, d₆-DMSO)δ 10.33(s, 1H), 9.53(s, 1H), 8.45(br s, 1H), 8.29(dd, J = 1.2, 5.0 Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 7.81-7.76(m, 1H), 7.53(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.33(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.26(dd, J = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 7.08-7.05(m, 1H), 6.79(d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.48(s, 2H) ; ¹⁹F-NMR(376 MHz, d₆-DMSO)δ -58.2(s, 3F), -74.6(s, 3F) ; MS(m/z) : 386.2 [M+1]⁺ 。

實施例 95

[0525] N⁴-(吡啶-2-基)-N²-(3-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-1H-吲哚-5-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺



[0526] 應用方法D，之後進行TFA處理。通過預備的HPLC純化。獲得固體的標題化合物的雙TFA鹽。

[0527] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ 9.70(vbr s, 1H), 9.08(寬峰 s, 2H), 8.86(寬峰 s, 1H), 8.71(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.41(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.40-8.36(m, 1H), 8.17(s, 1H), 7.91(d,

$J = 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.83-7.79(m, 1H), 7.43(d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.32(dd, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 2.0 Hz , 1H), 7.12-7.08(m, 1H), 6.23(s, 1H), 3.89-3.82(m, 2H), 3.43-3.34(m, 2H), 2.82-2.75(m, 2H); ESI-MS(m/z): 451.0($M+1$)。

[0528] 叔丁基 4-(5-硝基-1H-吡啶-3-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸酯

[0529] 將叔丁基 3-溴-5-硝基-1H-吡啶-1-羧酸酯(341.2 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq)、叔丁基 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸酯(309.2 mg, 1.0 eq)、 $(PPh_3)_4Pd(0)$ (231.1 mg, 0.2 eq)、 Na_2CO_3 (2M, 1.5 mL, 3.0 eq) 以及二噁烷(10mL)的混合物進行除氣，並於微波合成器中在 $120^\circ C$ 加熱 2 小時。將混合物冷卻至室溫，並通過矽藻土填料過濾去除 K_2CO_3 和催化劑。使用 EtOAc 清洗矽藻土填料。去除溶劑，並通過矽膠層析法(0%~20% MeOH/DCM)純化粗產物得到所需產物叔丁基 4-(5-硝基-1H-吡啶-3-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸酯(184.1 mg, 分離產率 54%)。

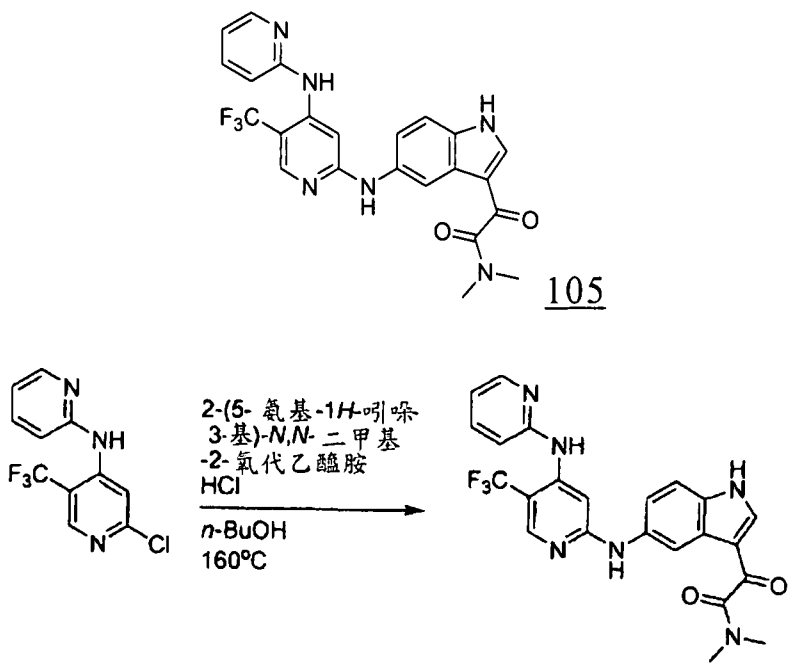
[0530] 叔丁基 4-(5-氨基-1H-吡啶-3-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸酯

[0531] 向 7.4 mL 二噁烷、5.5 mL 乙醇以及 3.7 mL 蒸餾水的溶液添加叔丁基 4-(5-硝基-1H-吡啶-3-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸酯(184 mg, 0.54 mmol)。向混合物中添加粉末狀鐵(0)(0.15 g, 5.0 eq)和氯化銨(0.885g, 4.0 eq)。氫氣下加熱反應物至 $70^\circ C$ 3 小時。冷卻反應物，過濾，並使用 MeOH 清洗。去除溶劑獲得粗產物，通過矽膠層析法純化粗產物，

得到所需化合物叔丁基4-(5-氨基-1H-吡啶-3-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸酯。

實施例 96

[0532] N,N-二甲基-2-氧-2-(5-(4-(吡啶-2-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)-1H-吡啶-3-基)乙醯胺



[0533] 應用方法F。獲得固體的標題化合物的TFA鹽。

[0534] ¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ 12.26(d, J = 2.7 Hz, 1H), 9.67(br s, 1H), 8.41(br s, 1H), 8.22 – 8.16(m, 3H), 8.02(d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.71(m, 1H), 7.54(s, 1H), 7.46 – 7.39(m, 2H), 7.27(d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.97(m, 1H), 2.92(s, 3H), 2.86(s, 3H) ; MS(m/z) : 469.2 [M+1]⁺。

[0535] N,N-二甲基-2-(5-硝基-1H-吡啶-3-基)-2-氧代乙醯胺

[0536] 參考文獻：Macor, J.E. ; Post, R. ; Ryan, K. Synth. Commun. 1993, 23, 65-72。

[0537]向5-硝基吡啶(5.00 g, 30.8 mmol)和苯鄰二甲醯亞胺(2.00g, 40%重量)於無水乙醚(125 mL)的攪拌混合物中添加草醯氯(8.09 mL, 95.6 mmol)。室溫攪拌得到的混合物24小時。濾出固體，使用幾份乙醚漂洗，並風乾15分鐘。將該中間產物懸浮於100 mL無水乙醚中並冷卻至0°C。向該混合物中小增量添加於THF(154 mL, 0.308 mol)中的2M 二甲胺。在完成添加之後，再於室溫攪拌反應物1小時。蒸發揮發物，並於回流的MeOH中重結晶粗產物，得到N,N-二甲基-2-(5-硝基-1H-吡啶-3-基)-2-氧代乙醯胺(5.2 g, 20.02 mmol, 65%)。

[0538] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.77(bs, 1H), 8.97(d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.42(s, 1H), 8.16(dd, J = 2.3, 8.9 Hz, 1H), 7.73(d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.02(s, 3H), 2.96(s, 3H)。

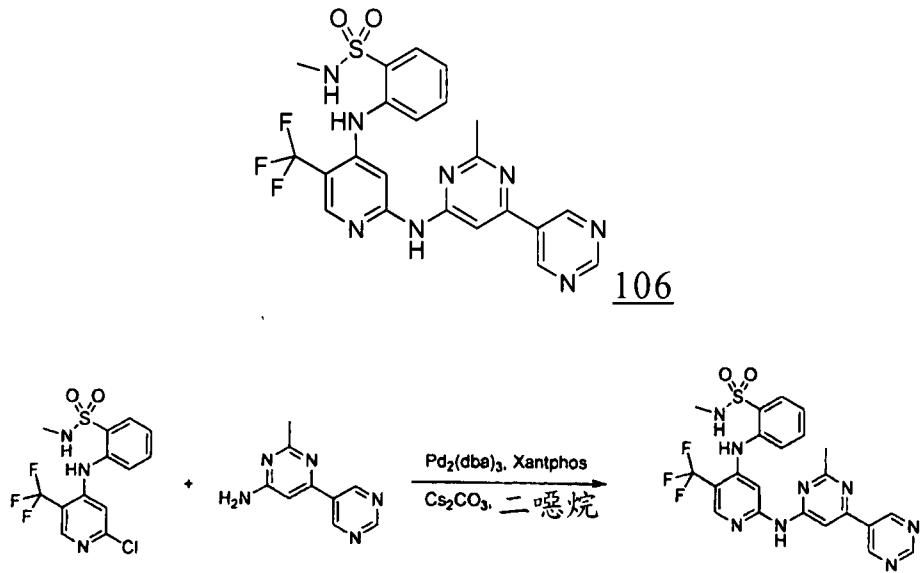
[0539] N,N-二甲基-2-(5-硝基-1H-吡啶-3-基)-2-氧代乙醯胺

[0540]在氬氣氛圍下攪拌N,N-二甲基-2-(5-硝基-1H-吡啶-3-基)-2-氧代乙醯胺(500 mg, 1.91 mmol)和10%鈀碳於MeOH(30 mL)中的混合物12小時。通過矽藻土過濾反應混合物，並使用MeOH(100 mL)清洗矽藻土填料。濃縮揮發物，獲得N,N-二甲基-2-(5-硝基-1H-吡啶-3-基)-2-氧代乙醯胺(0.375 mg, 1.62 mmol, 85%)。

[0541] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.93(bs, 1H), 7.86(s, 1H), 7.37(bs, 1H), 7.24(d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.66(dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 4.95(bs, 2H), 3.03(s, 3H), 2.95(s, 3H)。

實施例 97

[0542]N- 甲基 -2-(2-(2- 甲基 -4,5'- 二 嘧 啶 -6- 基 氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯磺醯胺

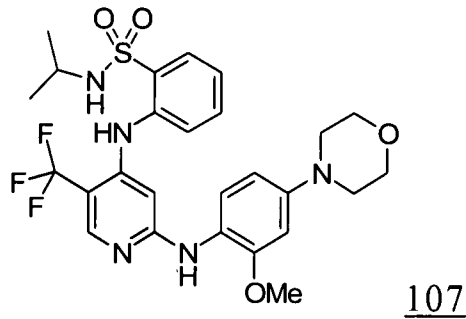


[0543]應用方法D。獲得為白色固體的標題化合物。

[0544] ^1H -NMR(400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.54(s, 1H), 9.32(s, 3H), 8.51(s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.87(dd, $J = 1.2, 7.9$ Hz, 1H), 7.77-7.73(m, 3H), 7.40-7.36(m, 1H), 2.45(d, $J = 5.0$ Hz, 3H), 2.43(s, 3H); ^{19}F -NMR(376 MHz, d_6 -DMSO) δ -59.3(s, 3F); MS(m/z): 517.15 $[\text{M}+1]^+$ 。

實施例 98

[0545]N- 異丙基 -2-(2-(2- 甲 氧 基 -4- 嗎 啉 基 苯 基 氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯磺醯胺



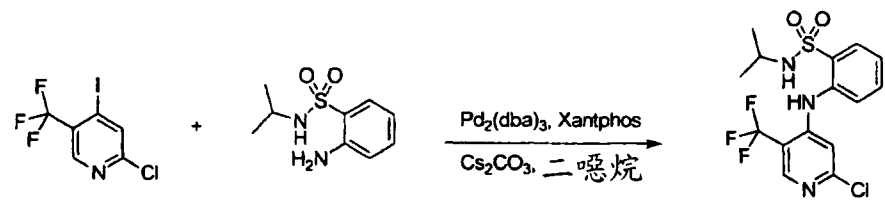
[0546]N-異丙基-2-硝基苯磺醯胺

[0547]向 2-硝基苯-1-磺醯氨(1.11 g, 5.0 mmol)於 MeOH(30 mL)中的溶液添加異丙胺(0.85 mL, 2.0 eq)和 Et₃N(1.4 mL, 2.0 eq)。室溫過夜攪拌混合物。去除溶劑，通過矽膠層析法純化粗產物，獲得所需產物N-異丙基-2-硝基苯磺醯胺(0.774 g,分離產率63%)。

[0548]2-氨基-N-異丙基苯磺醯胺

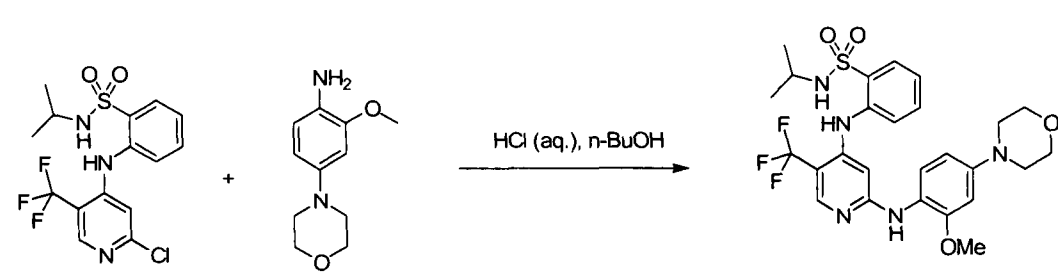
[0549]在氫氣保護下，向甲醇(50 mL)中的N-異丙基-2-硝基苯磺醯胺(774 mg)添加Pd/C(於碳中的10%Pd, 150 mg, 19wt%)。氫氣瓶用作氫氣源。在室溫下過夜攪拌反應物。通過矽藻土過濾混合物，並清洗矽藻土填料幾次。去除溶劑並通過矽膠層析法純化粗產物獲得所需產物2-氨基-N-異丙基苯磺醯胺(定量產率)。

[0550]2-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-異丙基苯磺醯胺



[0551]應用方法C。

[0552]N-異丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-嗎啉基苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯磺醯胺

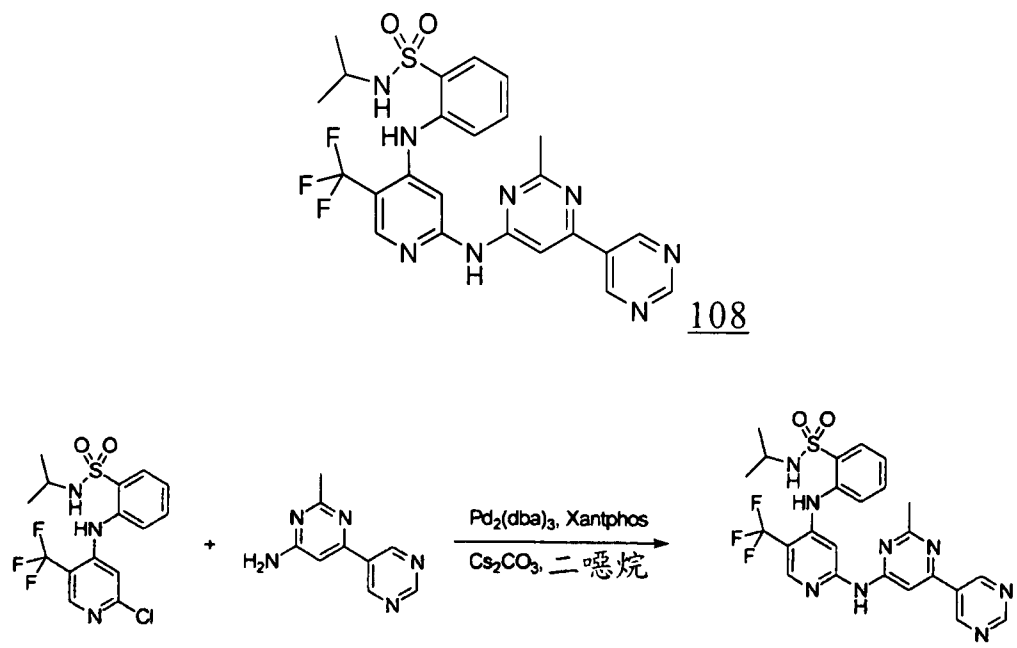


應用方法F。獲得固體的標題化合物的TFA鹽。

[0553] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ 9.01(寬峰 s, 1H), 8.26(寬峰 s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.86(dd, J = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.80(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68-7.62(m, 1H), 7.56(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34-7.30(m, 2H), 6.63(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49(dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.39(s, 1H), 3.78(s, 3H), 3.74(t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.30-3.24(m, 1H), 3.11(t, J = 4.4 Hz, 4H), 0.94(s, 3H), 0.92(s, 3H)。

實施例 99

[0554] N-異丙基-2-(2-(2-甲基-4,5'-二嘧啶-6-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯磺醯胺



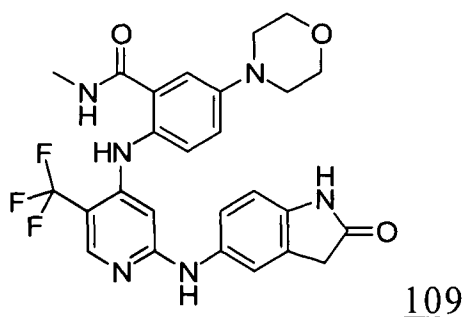
[0555] 應用方法D。獲得固體的標題化合物的TFA鹽。

[0556] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ 10.62(寬峰 s, 1H), 9.33(s, 1H), 9.31(s, 2H), 8.53(s, 1H), 8.27(寬峰 s, 1H), 8.25(寬峰 s, 1H), 7.92-7.85(m, 3H), 7.73-7.66(m, 2H),

7.36-7.32(m, 1H), 3.32-3.26(m, 1H), 2.39(s, 3H), 0.93(s, 3H), 0.91(s, 3H); ESI-MS(m/z): 545.2(M+1)。

實施例 100

[0557] N-甲基-5-嗎啉基-2-(2-(2-氧吡啶-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲醯胺



[0558] 5-氟-N-甲基-2-硝基苯甲醯胺

[0559] 向5-氟-2-硝基苯甲酸(371 mg, 2.0 mmol)、鹽酸甲胺(162 mg, 1.2 eq)、EDC(575 mg, 1.5 eq)、HOBt(324 mg, 1.2 eq)於DMF(10 mL)中的混合物添加DIEA(1.8 mL, 5.0 eq)。室溫過夜攪拌混合物。濃縮粗產物，並溶解於EtOAc。使用飽和的NaHCO₃溶液清洗。去除溶劑並通過矽膠層析法(0%~20% MeOH/DCM)純化粗產物獲得所需產物5-氟-N-甲基-2-硝基苯甲醯胺(356 mg, 分離產率 90%)。

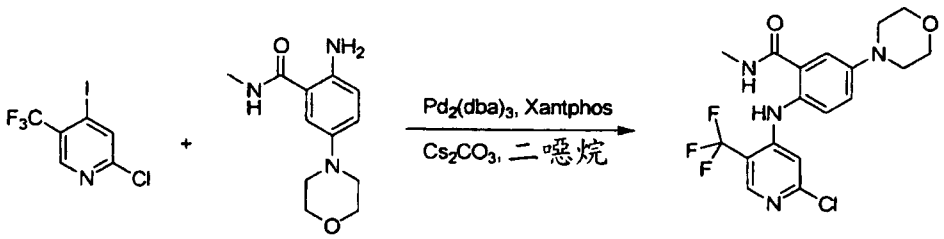
[0560] N-甲基-5-嗎啉基-2-硝基苯甲醯胺

[0561] 向5-氟-N-甲基-2-硝基苯甲醯胺(178 mg, 0.9 mmol)和嗎啉(94 mg, 1.2 eq)於無水DMF(3.0 mL)中的溶液添加Cs₂CO₃(350 mg, 1.2 eq)。於油浴中在100°C過夜攪拌混合物。冷卻混合物，去除溶劑獲得粗產物，並通過矽膠層析法純化粗產物獲得所需化合物N-甲基-5-嗎啉基-2-硝基苯甲醯胺(206 mg, 分離產率 86%)。

[0562] 2-氨基-N-甲基-5-嗎啉基苯甲醯胺

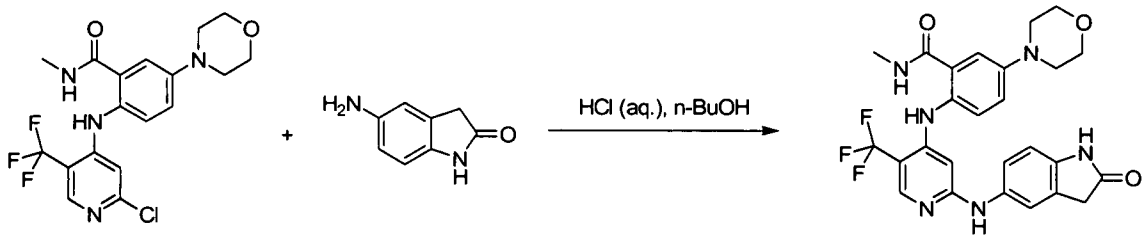
[0563] 在氬氣下向乙醇(20 mL)中的N-甲基-5-嗎啉基-2-硝基苯甲醯胺(256 mg)添加Pd/C(於碳中的10% Pd, 50 mg, 20wt%)。氬氣瓶用作氬氣源。在室溫下過夜攪拌反應物。通過矽藻土過濾混合物，並清洗矽藻土填料幾次。去除溶劑，並通過矽膠層析法純化粗產物獲得所需產物2-氨基-N-甲基-5-嗎啉基苯甲醯胺(定量產率)。

[0564] 2-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基-5-嗎啉基苯甲醯胺



[0565] 應用方法C。

[0566] N-甲基-5-嗎啉基-2-(2-(2-氧吲哚啉-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲醯胺



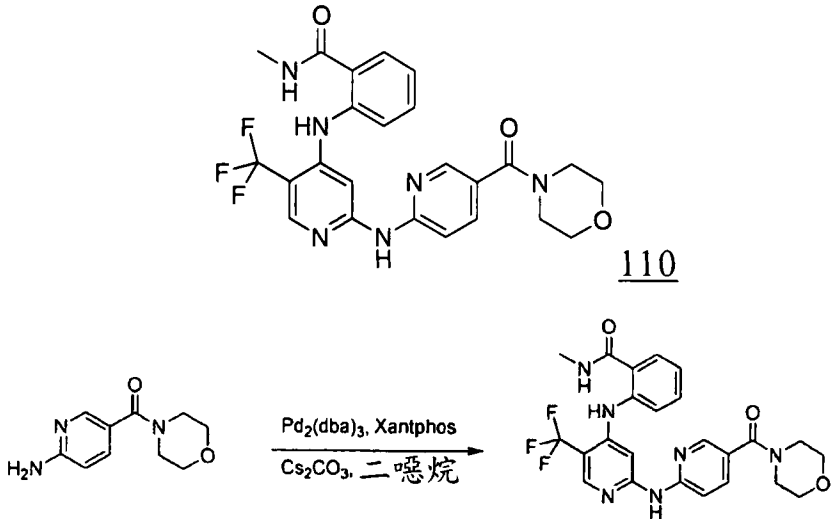
應用方法F。獲得固體的標題化合物的TFA鹽。

[0567] ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.37(s, 1H), 9.67(s, 1H), 9.56(寬峰 s, 1H), 8.57(q, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 7.40(d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.31(s, 1H), 7.20-7.12(m, 3H),

6.79(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.33(s, 1H), 3.76(t, J = 4.4 Hz, 4H),
3.47(s, 2H), 3.16(t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.74(d, J=4.8 Hz, 3H) ;
ESI-MS(m/z) : 527.2(M+1) 。

實施例 101

[0568]N- 甲 基 -2-(2-(5-(嗎 啉 -4- 羰 基) 吡 啶 -2- 基 氨
基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲醯胺

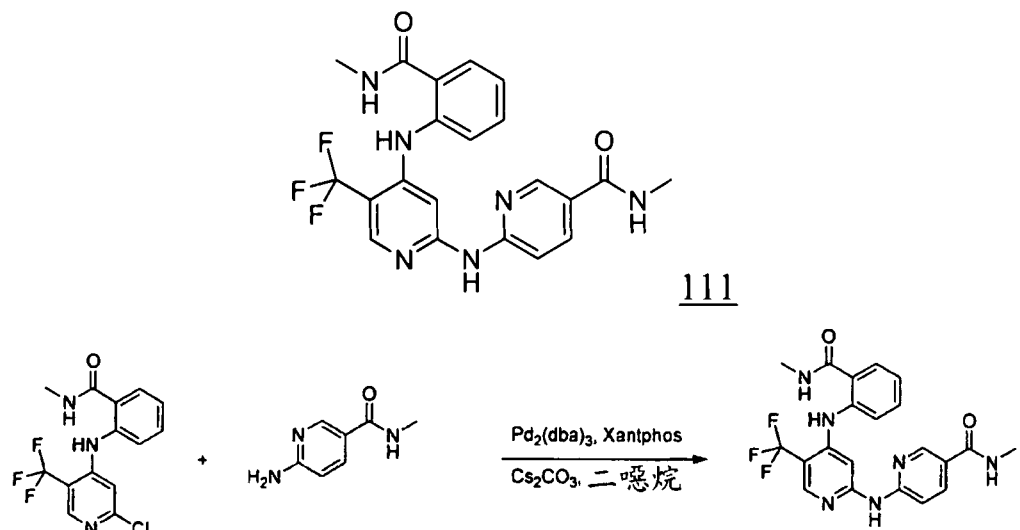


[0569]應用方法D。獲得為白色固體的標題化合物的
TFA鹽。

[0570] ¹H-NMR(400 MHz, d₆-DMSO)δ 10.55(br s, 1H),
10.50(s, 1H), 8.71(q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.40(s, 1H), 8.27(d, J =
2.0 Hz, 1H), 7.81(dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 2H), 7.75(dd, J = 1.4,
7.9 Hz, 1H), 7.68(dd, J = 0.7, 8.2 Hz, 1H), 7.60-7.56(m, 1H),
7.53(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.23-7.19(m, 1H), 3.61(br s, 4H),
3.51(br s, 4H), 2.77(d, J = 4.6 Hz, 3H) ; ¹⁹F-NMR(376 MHz,
d₆-DMSO)δ -60.1(s, 3F), -74.45(s, 3F) ; MS(m/z) : 501.2
[M+1]⁺ 。

實施例 102

[0571]N- 甲 基 -6-(4-(2-(甲 基 氨 基 甲 醯 基) 苯 基 氨 基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)煙醯胺

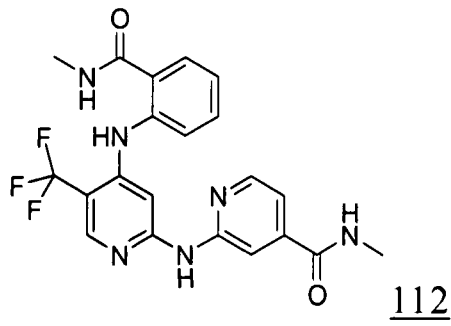


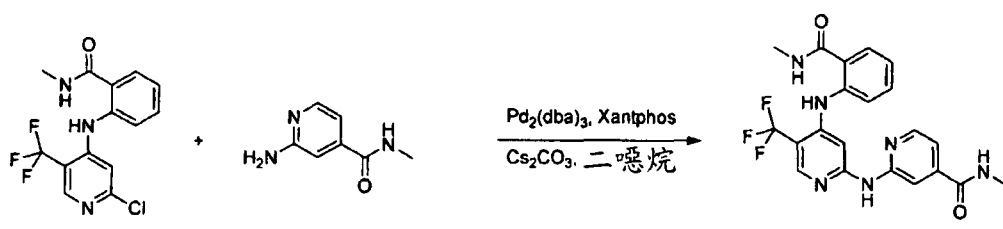
[0572]應用方法D。獲得為白色固體的標題化合物。

[0573] ¹H-NMR(400 MHz, d₆-DMSO)δ 10.47(br s, 1H), 10.37(br s, 1H), 8.71(q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.62(d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.39(q, s, 2H), 8.08(dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 8.03(br s, 1H), 7.74(dd, J = 1.4, 7.9 Hz, 1H), 7.68(dd, J = 0.7, 8.2 Hz, 1H), 7.59-7.55(m, 2H), 7.20-7.16(m, 1H), 2.78(d, J = 4.6 Hz, 6H) ; ¹⁹F-NMR(376 MHz, d₆-DMSO)δ -59.8(s, 3F) ; MS(m/z) : 445.1 [M+1]⁺。

實施例 103

[0574]N- 甲 基 -2-(4-(2-(甲 基 氨 基 甲 醯 基) 苯 基 氨 基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)異煙醯胺



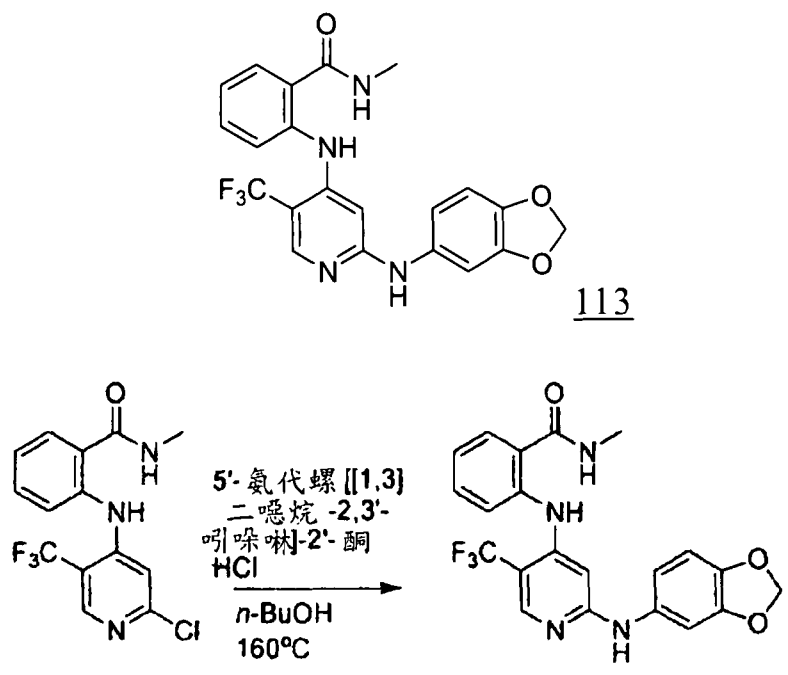


[0575]應用方法D。獲得為白色固體的標題化合物的TFA鹽。

[0576] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10.63(br s, 1H), 10.51(s, 1H), 8.73-8.66(m, 2H), 8.41(s, 1H), 8.33(d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.77-7.74(m, 2H), 7.69-7.66(m, 2H), 7.61-7.56(m, 1H), 7.32(dd, $J = 1.1, 5.3$ Hz, 1H), 7.24-7.20(m, 1H), 2.79(d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 2.77(d, $J = 4.6$ Hz, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ -60.2(s, 3F), -74.4(s, 3F); MS(m/z): 445.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

實施例 104

[0577]2-(2-(苯並 [d][1,3] 間二氧雜環戊烯 -5- 基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲醯胺

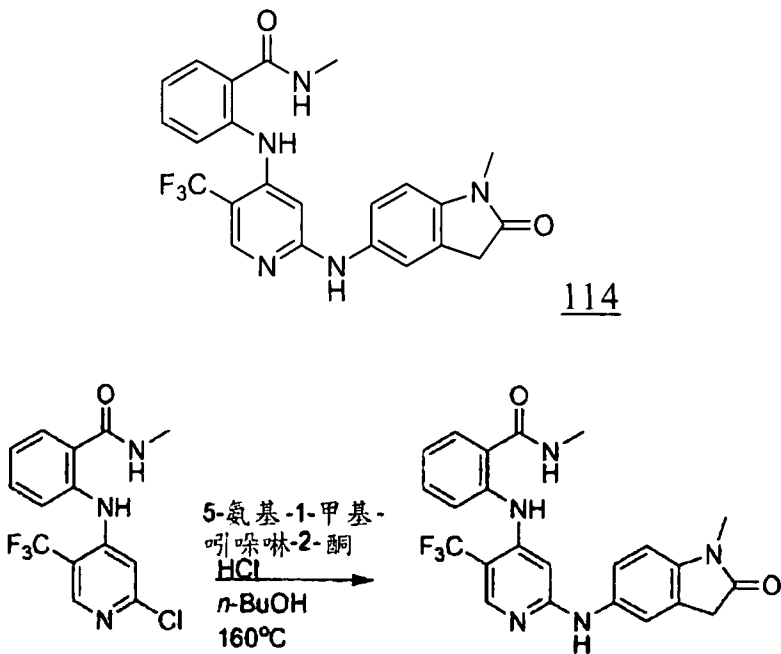


[0578]應用方法F。獲得固體的標題化合物的TFA鹽。

[0579] ¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ 10.28(s, 1H), 9.37(s, 1H), 8.68(d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 7.72(dd, J = 1.4, 7.9 Hz, 1H), 7.58(dd, J = 1.0, 8.2 Hz, 1H), 7.53–7.48(m, 1H), 7.24(br s, 1H), 7.18–7.13(m, 1H), 6.87–6.86(m, 2H), 6.65(s, 1H), 5.98(s, 2H), 2.76(d, J = 4.6 Hz, 3H) ; MS(m/z) : 431.1 [M+1]⁺。

實施例 105

[0580]N- 甲 基 -2-(2-(1- 甲 基 -2- 氧 吲 哚 啉 -5- 基 氨 基)-5-(三 氟 甲 基)吡 啶-4-基 氨 基)苯 甲 醯 胺



[0581]應用方法F。獲得固體的標題化合物的TFA鹽。

[0582] ¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ 10.29(s, 1H), 9.42(br s, 1H), 8.68(d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 7.72(dd, J = 1.3, 7.9 Hz, 1H), 7.60–7.49(m, 3H), 7.33(dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.16(m, 1H), 6.93(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.65(s, 1H),

3.54(s, 2H), 3.10(s, 3H), 2.76(d, $J = 4.6$ Hz, 3H) ; MS(m/z) : 456.1 $[M+1]^+$ 。

[0583] 2-氯-N-甲基-N-(4-硝基苯基)乙醯胺

[0584] 參考文獻: Hennessy, E. J.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 12084-12085 。

[0585] 將一份氯乙醯氯(1.05 mL, 13.1 mmol)添加至N-甲基-4-硝基苯胺(1.0 g, 6.57 mmol)、KOH(1.11 g, 19.7 mmol)於12 mL EtOAc和12 mL H₂O中的兩相混合物中，冷卻至0°C。在該溫度攪拌所得的混合物5分鐘，然後去除冰浴，並允許其升至RT。再於RT攪拌反應物1小時。

[0586] 1-甲基-5-硝基吡啶-2-酮

[0587] 參考文獻: Hennessy, E. J.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 12084-12085

[0588] 於80°C加熱2-氯-N-甲基-N-(4-硝基苯基)乙醯胺(100 mg, 0.44 mmol)、Pd₂(dba)₃(20 mg, 0.022 mmol)、2-(二叔丁基膦基)聯苯(13 mg, 0.044 mmol)和三乙胺(91 μ l, 0.66 mmol)於甲苯中的混合物3小時。通過NMR測定該反應完成78%。

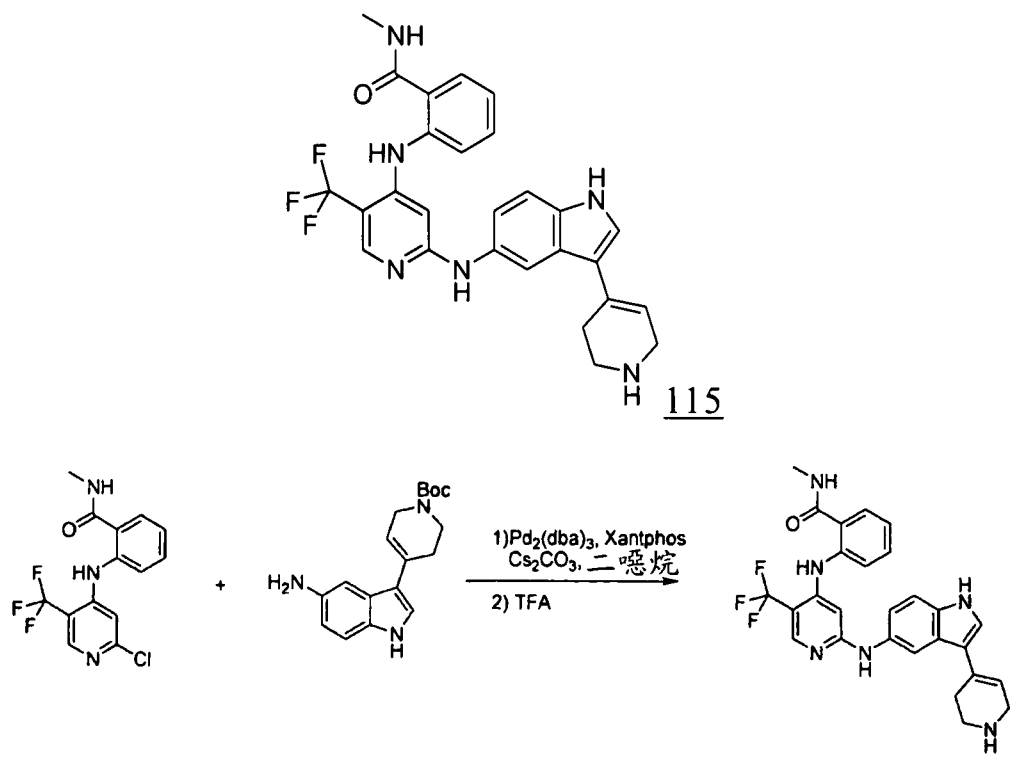
[0589] 5-氨基-1-甲基吡啶-2-酮

[0590] 向1-甲基-5-硝基吡啶-2-酮(92 mg, 0.48 mmol)於20 mL MeOH中的懸浮液添加Pd(C)(9.2 mg, 10重量 %)。使用橡膠隔片封閉圓底燒瓶並放在氫氣氛圍下。18小時之後，通過將氫氣引入圓底燒瓶將氫氣抽真空。通過矽藻土過濾反應混合物。使用EtOAc(2X 30 mL)清洗矽藻土。蒸發

揮發物，獲得定量產率的標題化合物。

實施例 106

[0591]N-甲基-2-(2-(3-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲醯胺



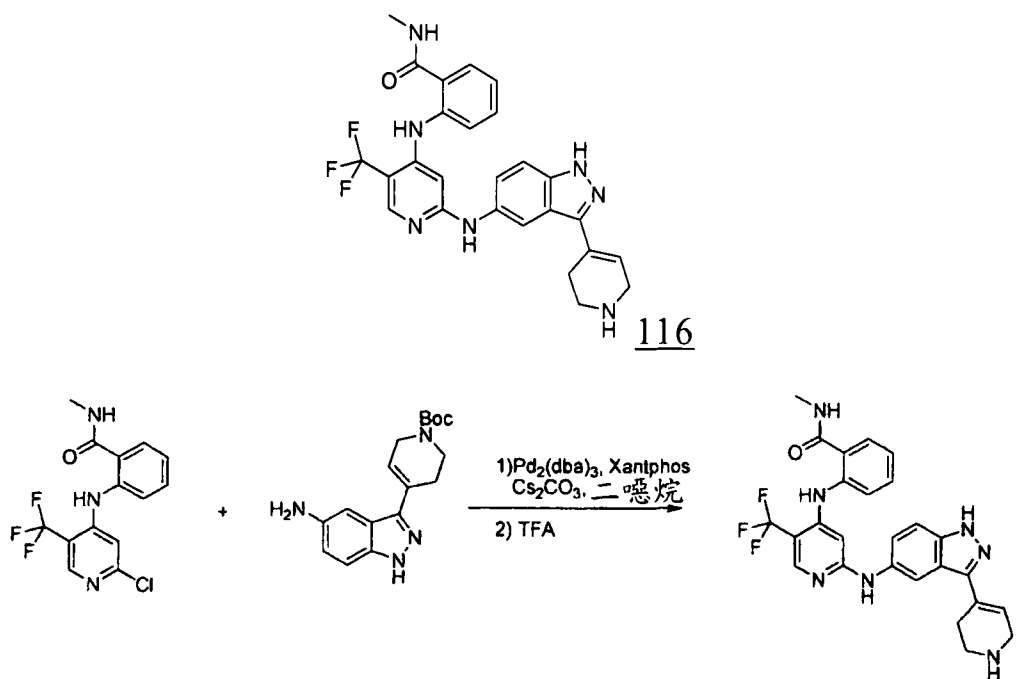
[0592]應用方法D，之後進行TFA處理。通過預備的HPLC純化。獲得固體的標題化合物的雙TFA鹽。

[0593]¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ 10.75(s, 1H), 9.05(寬峰 s, 2H), 8.77-8.72(m, 1H), 8.68(s, 1H), 8.29(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.10(s, 1H), 7.79-7.77(m, 2H), 7.74(s, 1H), 7.55-7.51(m, 2H), 7.21-7.13(m, 2H), 6.19(s, 1H), 3.87-3.80(m, 2H), 3.40-3.33(m, 2H), 2.79(d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.77-2.72(m, 2H)；ESI-MS(m/z)：506.98(M+1)。

實施例 107

[0594]N-甲基-2-(2-(3-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-1H-吡

唑-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲醯胺



[0595]應用方法D，之後進行TFA處理。通過預備的HPLC純化。獲得固體的標題化合物的雙TFA鹽。

[0596] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ 10.64(s, 1H), 9.11(寬峰 s, 1H), 8.77(q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.67-8.64(m, 2H), 7.91(s, 1H), 7.80(dd, J = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.69(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58-7.53(m, 1H), 7.47(s, 1H), 7.24-7.19(m, 2H), 6.58(s, 1H), 3.92-3.86(m, 2H), 3.41-3.33(m, 2H), 2.80-2.75(m, 5H)。

[0597]叔丁基4-(5-硝基-1H-吡唑-3-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸酯

[0598]將3-溴-5-硝基-1H-吡唑(484.1 mg, 2.0 mmol, 1.0 eq)、叔丁基4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸酯(927.7 mg, 1.0 eq)、(PPh₃)₄Pd(0)(462 mg, 0.2 eq)、Na₂CO₃(2M, 3.0 mL, 3.0 eq)於二噁烷(12mL)中

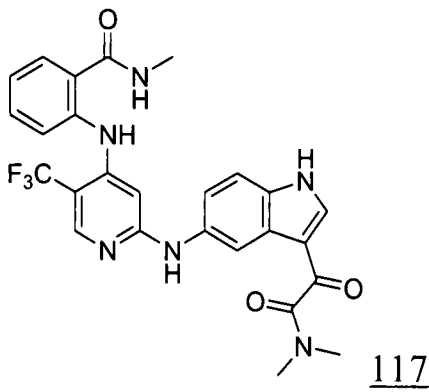
的混合物進行除氣，並於微波合成器中在120 °C加熱2小時。將混合物冷卻至室溫，並通過矽藻土填料過濾去除Na₂CO₃和催化劑。使用EtOAc清洗矽藻土填料。去除溶劑，並通過矽膠層析法(0%~20% MeOH/DCM)純化粗產物得到所需產物叔丁基4-(5-硝基-1H-吡啶-3-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸酯(618 mg,分離產率90%)。

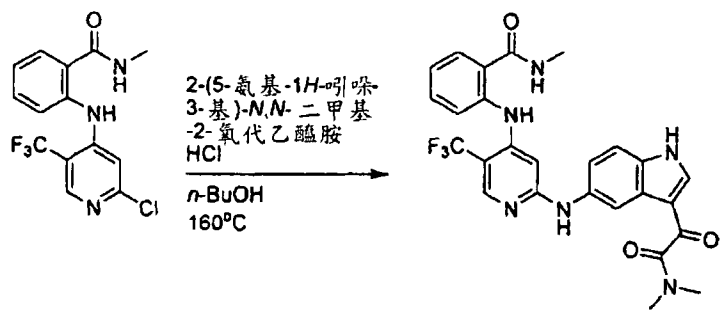
[0599]叔丁基4-(5-氨基-1H-吡啶-3-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸酯

[0600]向25 mL二噁烷、19 mL乙醇以及12 mL蒸餾水的溶液添加叔丁基4-(5-硝基-1H-吡啶-3-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸酯(618 mg, 1.79 mmol)。向混合物中添加粉末狀鐵(0)(502 mg, 5.0 eq)和氯化銨(385 mg, 4.0 eq)。氬氣下加熱反應物至70°C3小時。冷卻反應物，過濾，並使用MeOH清洗。去除溶劑獲得粗產物，通過矽膠層析法純化粗產物，得到所需化合物叔丁基4-(5-氨基-1H-吡啶-3-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸酯。

實施例 108

[0601]N,N-二甲基-2-氧-2-(5-(4-(吡啶-2-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)-1H-吡啶-3-基)乙醯胺



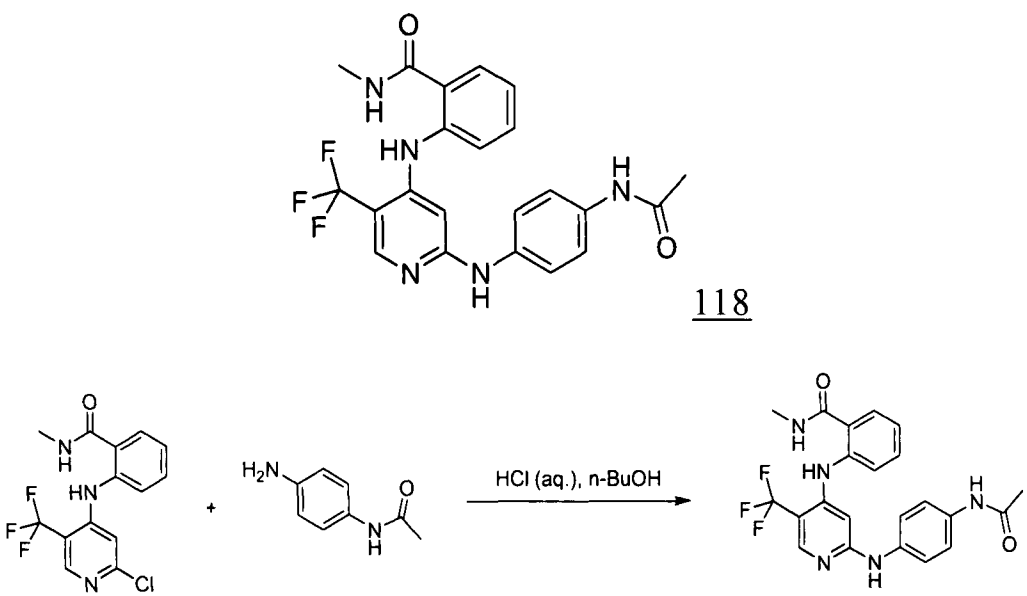


[0602] 應用方法F。獲得標題化合物的TFA鹽。

[0603] ¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.19(d, J = 2.8 Hz, 1H), 10.26(s, 1H), 9.45(br s, 1H), 8.60(m, 1H) 8.18(s, 1H), 8.12(s, 1H), 8.00(d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.63 dd, (J = 1.4, 7.9 Hz, 1H), 7.53(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 – 7.37(m, 3H), 7.05(m, 1H), 6.68(s, 1H), 2.92(s, 3H), 2.86(s, 3H), 2.69(d, J = 4.6 Hz, 3H) ; MS(m/z) : 525.1 [M+1]⁺。

實施例 109

[0604] 2-(2-(4-乙醯氨基苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲醯胺



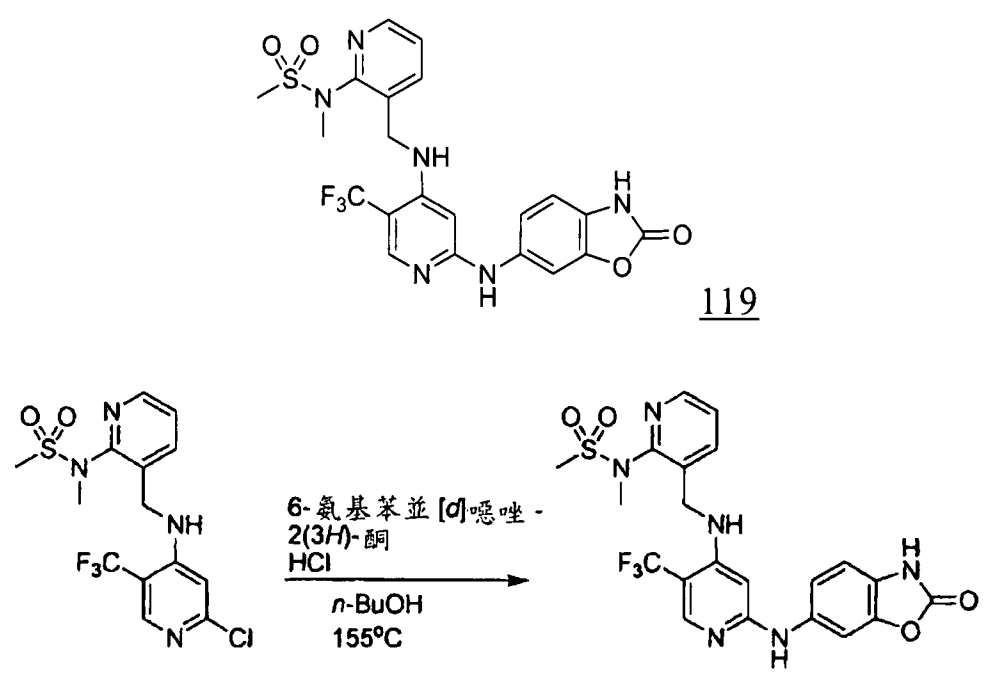
[0605] 應用類似於方法F的步驟。獲得為淡黃色固體的

標題化合物的TFA鹽。

[0606] ¹H-NMR(400 MHz, d₆-DMSO)δ 10.24(s, 1H), 9.84(s, 1H), 9.33(br s, 1H), 8.67(q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.24(s, 1H), 7.71(dd, J = 1.4, 7.9 Hz, 1H), 7.58(dd, J = 0.8, 7.9 Hz, 1H), 7.52-7.43(m, 5H), 7.16-7.12(m, 1H), 6.70(s, 1H), 2.76(d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.01(s, 3H) ; ¹⁹F-NMR(376 MHz, d₆-DMSO)δ -59.3(s, 3F), -74.45(s, 3F) ; MS(m/z) : 444.2 [M+1]⁺。

實施例 110

[0607] N-甲基-N-(3-((2-(2-氧-2,3-二氫苯並[d]噁唑-6-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-甲基)吡啶-2-基)甲磺醯胺



[0608] 應用方法F。獲得標題化合物的TFA鹽。

[0609] ¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ 11.54(s, 1H), 9.18(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.60(d, J = 7.0 Hz, 1H),

7.42(m, 1H), 7.35(寬峰 s, 1H), 7.21(m, 1H), 6.92–6.86(m, 2H), 5.56(s, 1H), 4.51(寬峰 s, 2H), 3.06(s, 3H), 2.97(s, 3H); MS(m/z): 509.1 [M+1]⁺。

實施例 111：FAK生物化學測定

[0610]在Greiner FIA黑色384孔低容積培養盤中進行所有實驗。

[0611]將200nM Ulight-poly GT基質(Perkin Elmer)和於激酶緩衝液(50mM Hepes pH 7.3, 10mM MgCl₂, 1mM EGTA, 0.01%Tween-20, 2mM二硫蘇糖醇(dithriothreitol))中的10μM ATP的5μl混合物分配至孔中。將20μl的90% DMSO/10%含待測化合物的水溶液添加至孔。通過添加於激酶緩衝液中的5μl 1nM FAK(411-686, Src啟動並重提純)啟動激酶反應。50分鐘之後，在RT使用於檢測緩衝液(Perkin Elmer, Lance檢測緩衝液)中的5μl 40mM EDTA終止反應，之後添加於檢測緩衝液中的5μl 8nM LANCE Ei-W1024抗磷酸酪氨酸(PY20)抗體。在RT孵育1小時之後，於Viewlux上以HTRF模式讀板。

實施例 112：FAK細胞測定

[0612]FAK pY397 ELISA測定：使用10% FBS-DMEM將MDA MB231細胞鋪於6孔培養盤。在使得過夜結合之後，使用化合物處理細胞1小時，之後通過PBS清洗。裂解細胞，並使用來自Biosource/Invitrogen(Carlsbad, CA)的FAK ELISA套件對裂解物中磷酸化FAK的量進行定量。

[0613]在該測定中檢測了表1中所示的化合物1-123中

的大多數，且所檢測的化合物均在上述無細胞測定中顯示針對黏著斑激酶的少於10 μM 的50%抑制濃度(IC_{50})，除了在上文表1中所示的化合物3和5具有大於10 μM 的 IC_{50} 值之外；或在細胞測定中顯示於1 μM 濃度的大於約50%的FAK抑制，或二者均有。對某些化合物尚未評價生物活性。

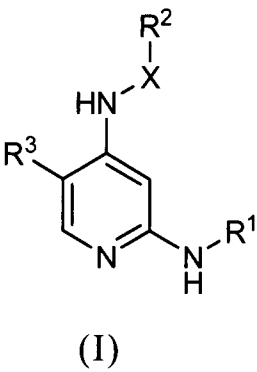
[0614]說明書中引用的所有專利公佈、專利以及專利文獻均通過引用併入本申請，如同各自通過引用併入。在任何不一致的情況中，優選考慮本發明公開內容，包括其中的任何定義。已參照各非限制性實施例和實施方案描述了本發明。然而，應該知道可以做出許多變化和修改，而其仍保留在本發明的精神和範圍內。

【符號說明】

(無)

申請專利範圍

1. 一種式(I)的化合物，或其鹽或其互變異構物：



其中：

R¹和R²各自獨立地為5-10元未取代或取代的單環或雙環、芳環或部分芳環，其中各環獨立地包括0-3個選自由N、O和S組成的組的雜原子，且各環被0-3個獨立選自Y的取代基取代；

其中Y包括鹵素、羥基、氰基、巰基、硝基、三氟甲基、氧基、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、烷氧基、亞甲二氧基、亞乙二氧基、NH(R)、N(R)₂、SR、C(O)NH(R)、C(O)N(R)₂、RC(O)N(R)、C(O)C(O)NR₂、C(O)C(O)OR、RC(O)O、ROC(O)、ROC(O)O、RC(O)、RSO₂、RSO₂(C₁-C₃)烷基、SO₂N(R)₂、N(R)SO₂R、帶0-3個R的脬、(C₅-C₁₀)芳基、(C₂-C₁₀)雜芳基、(C₂-C₁₀)二氫雜芳基、(C₂-C₁₀)四氫雜芳基、(C₂-C₁₀)六氫雜芳基、(C₃-C₁₀)單環或雙環環烷基或(C₂-C₁₀)單環或雙環雜環基，其中各R獨立地包括氫、芳基或(C₁-C₆)烷基，或其中兩個R基團與它們所連接的氮原子合起來而與該氮原

子一起形成包括0-2個選自由N、O和S組成的組的其他雜原子的雜環，並被0-3個(C₁-C₃)烷基、羥基、(C₁-C₃)羥烷基或(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基取代；

其中，Y或R或兩者的任何烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基、雜芳基、二氫雜芳基、四氫雜芳基、六氫雜芳基、環烷基或雜環基，可被1-3個選自下列的取代基進一步取代：鹵素、羥基、氰基、巰基、硝基、三氟甲基、氧基、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、烷氧基、亞甲二氧基、亞乙二氧基、NH(R)、N(R)₂、SR、C(O)NH(R)、C(O)N(R)₂、RC(O)N(R)、C(O)C(O)NR₂、C(O)C(O)OR、RC(O)O、ROC(O)、ROC(O)O、RC(O)、RSO₂、RSO₂(C₁-C₃)烷基、SO₂N(R)₂、N(R)SO₂R、帶0-3個R的脲，或具有取代或未取代的(C₅-C₁₀)芳基、(C₅-C₁₀)雜芳基、(C₅-C₁₀)二氫雜芳基、(C₅-C₁₀)四氫雜芳基、(C₅-C₁₀)六氫雜芳基、(C₃-C₁₀)單環或雙環環烷基或(C₃-C₁₀)單環或雙環雜環基；

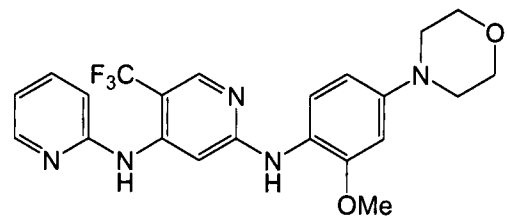
X是鍵或包括0-1個選自由O、S以及NH組成的組的雜原子的(C₁-C₃)伸烷基，其中(C₁-C₃)伸烷基被0-1個羥基、鹵素、(C₁-C₃)烷氧基、(C₁-C₃)烷基氨基或(C₁-C₃)₂二烷基氨基取代；

R³是三氟甲基、氟、氯或氰基。

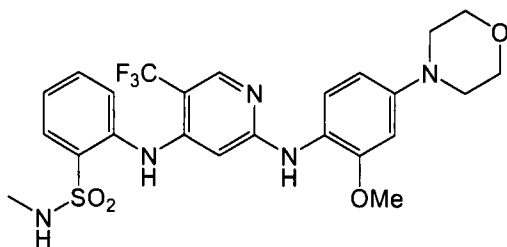
- 2. 如請求項1的化合物，其中R¹獨立選自0-3個Y基團取代的苯基、吡啶、嘧啶、噻唑、噁唑、吡唑、三唑、咪唑、吡嗪、噻嗪、三嗪、吡啶、2,3-二氫-異吡啶-1-酮或3,4-

二氫-1H-喹啉-2-酮。

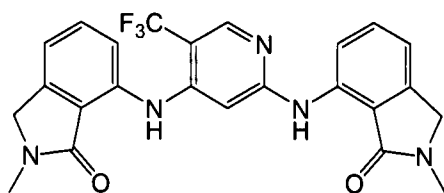
- 3. 如請求項1的化合物，其中R²獨立選自0-3個Y基團取代的苯基、吡啶、嘧啶、噻唑、噁唑、吡唑、三唑、咪唑、吡嗪、噻嗪、三嗪、呋喃、2,3-二氫-異呋喃-1-酮或3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮。
- 4. 如請求項1的化合物，其中R³是三氟甲基。
- 5. 如請求項1的化合物，其包括：



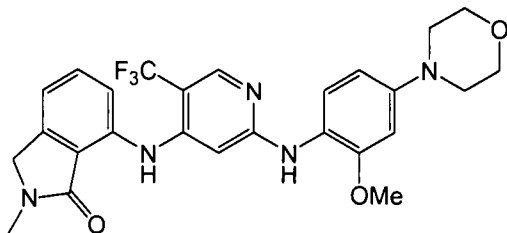
1 ;



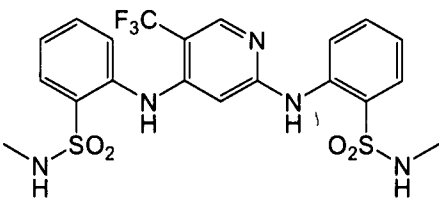
2 ;



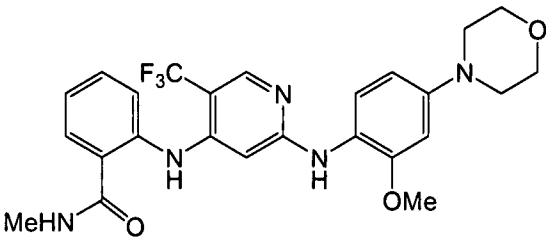
3 ;



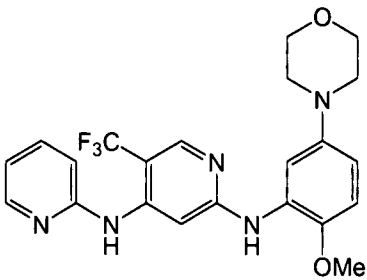
4 ;



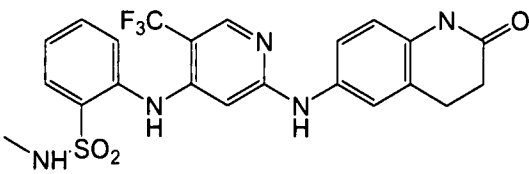
5 ;



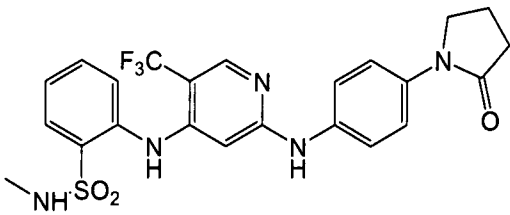
6 ;



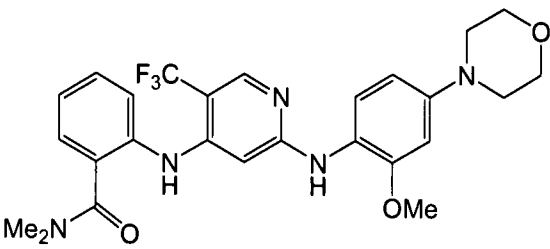
7 ;



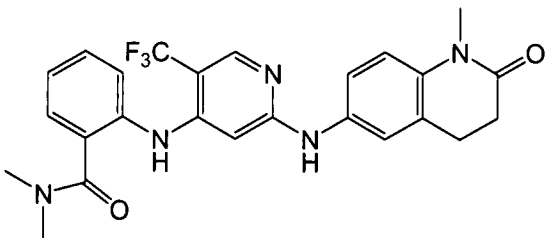
8 ;



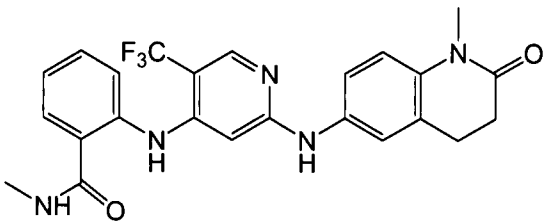
9 ;



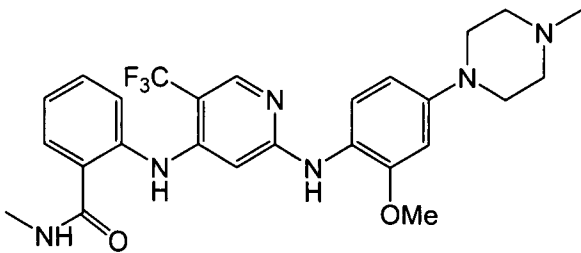
10 ;



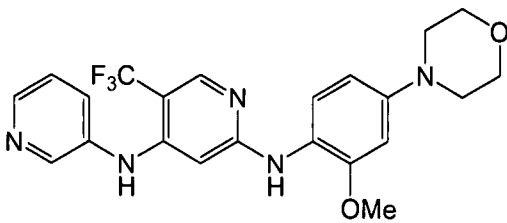
11 ;



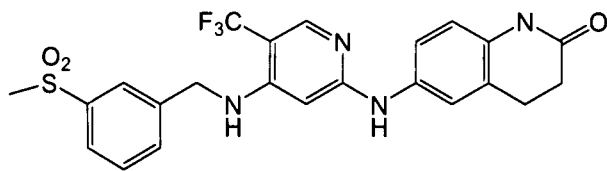
12 ;



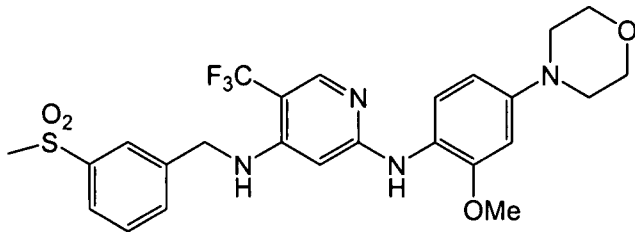
13 ;



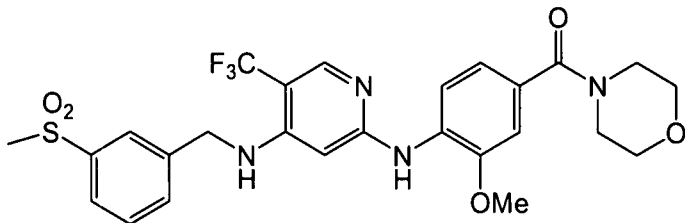
14 ;



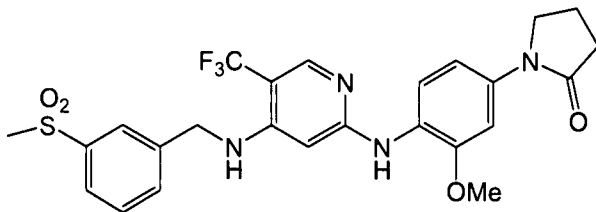
15 ;



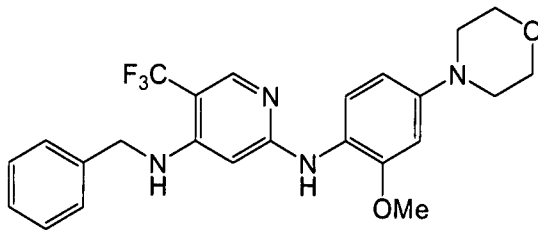
16 ;



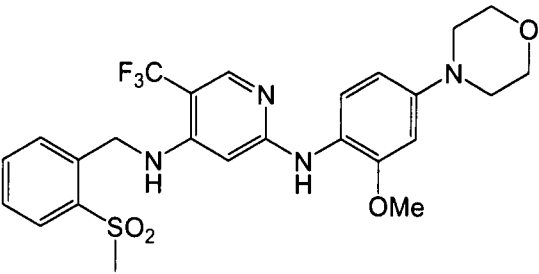
17 ;



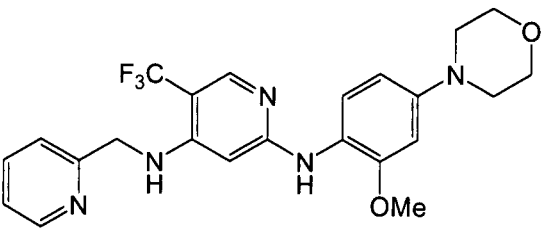
18 ;



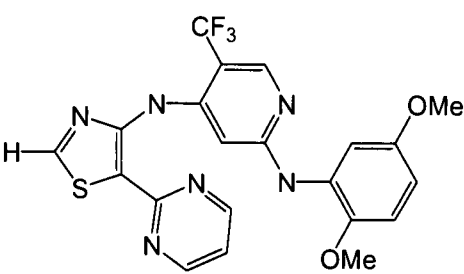
19 ;



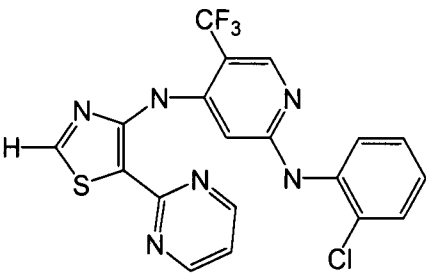
20 ;



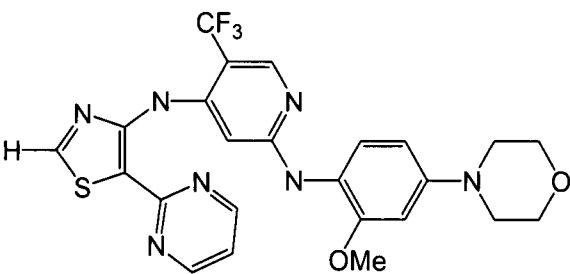
21 ;



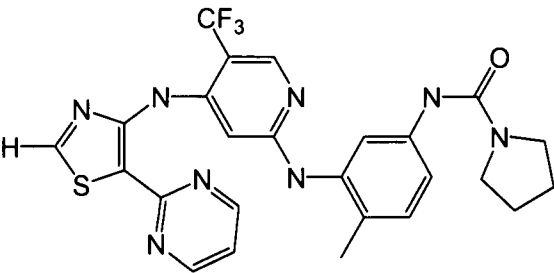
22 ;



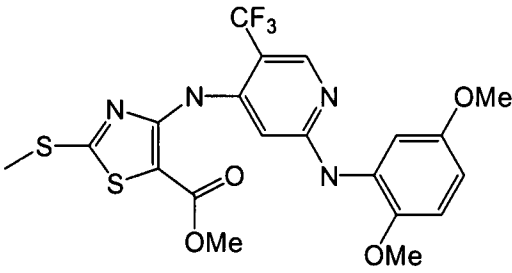
23 ;



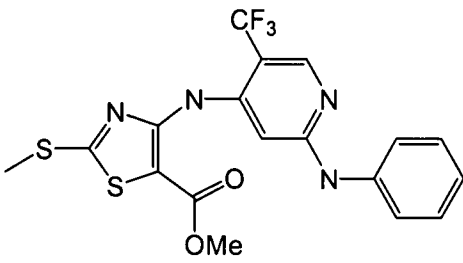
24 ;



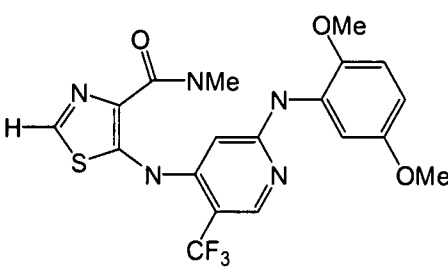
25 ;



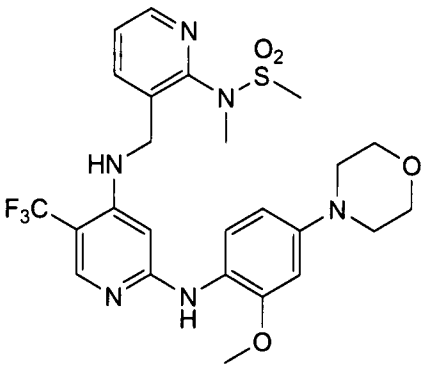
26 ;



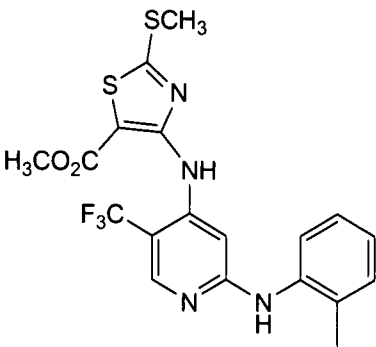
27 ;



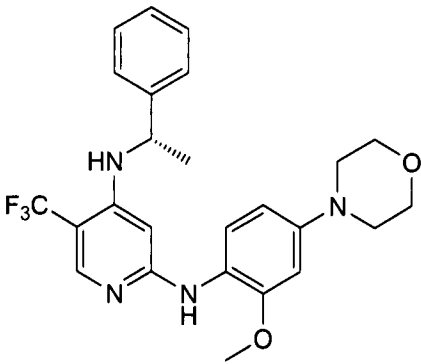
28 ;



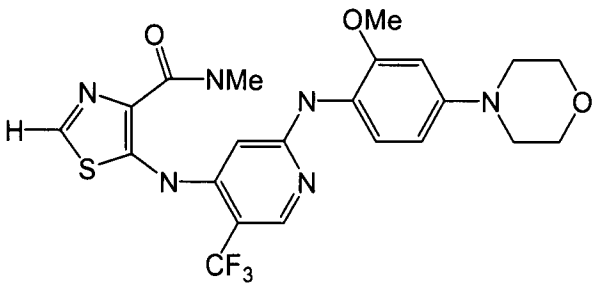
29 ;



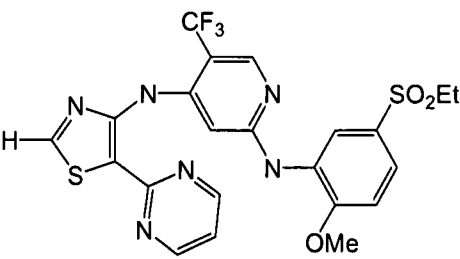
30 ;



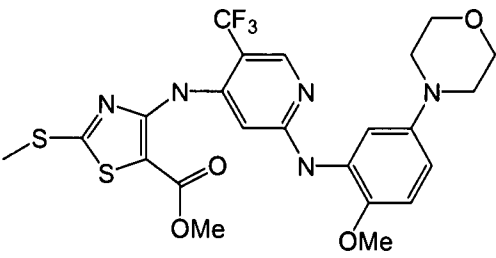
31 ;



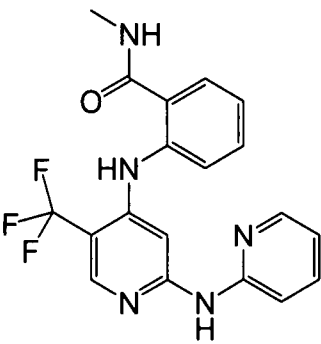
32 ;



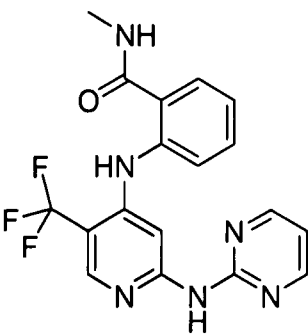
33 ;



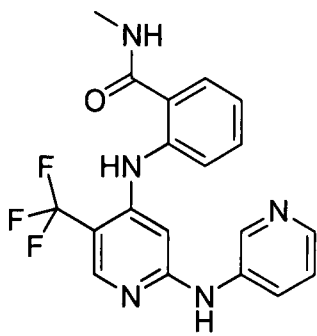
34 ;



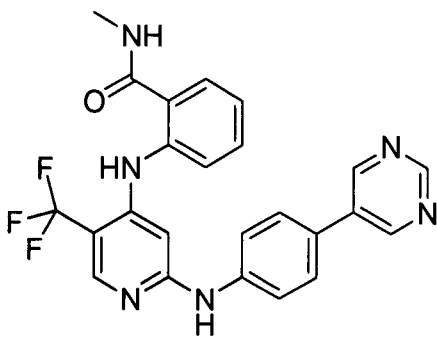
35 ;



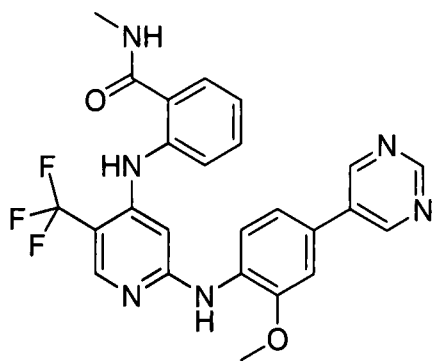
36 ;



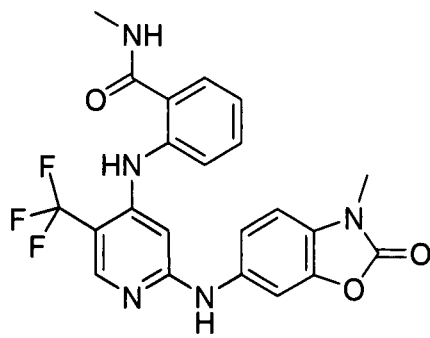
37 ;



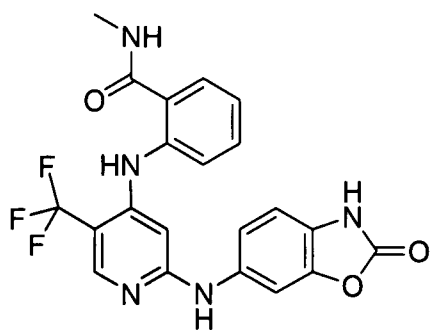
38 ;



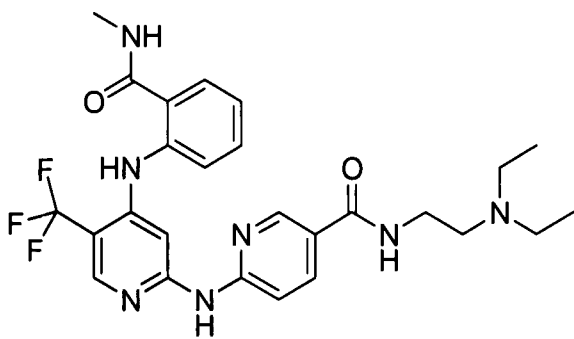
39 ;



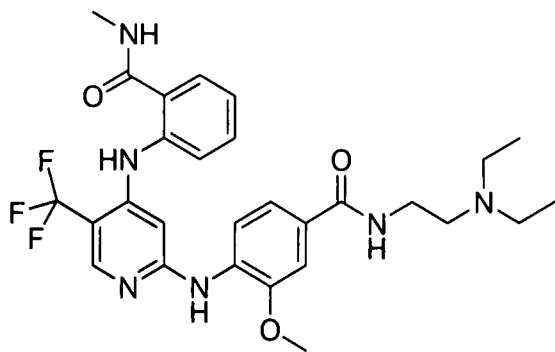
40 ;



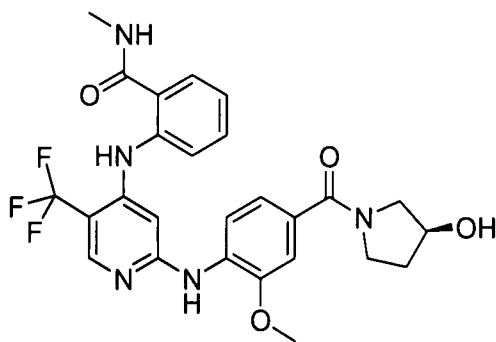
41 ;



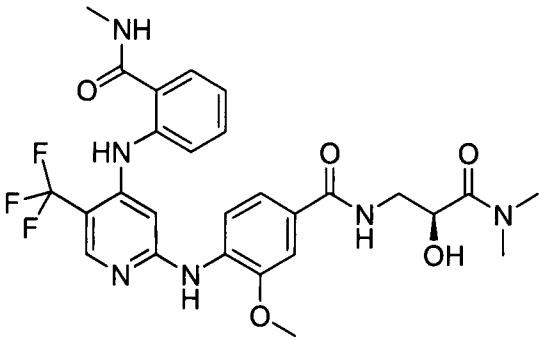
42 ;



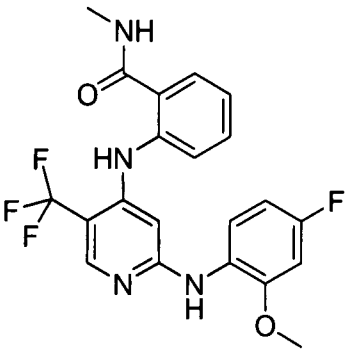
43 ;



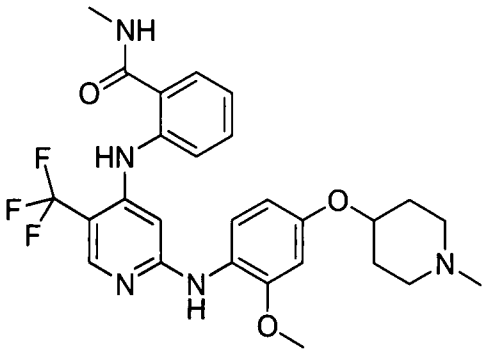
44 ;



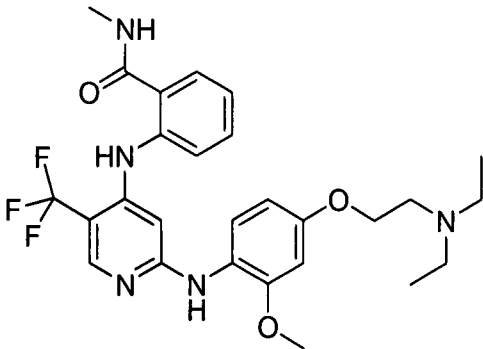
45 ;



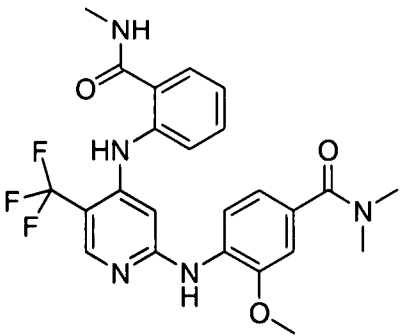
46 ;



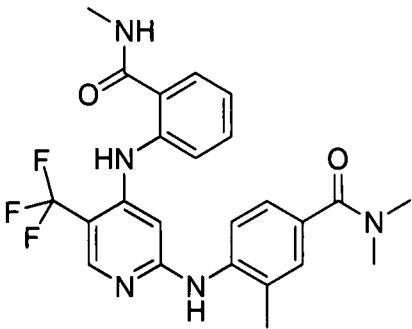
47 ;



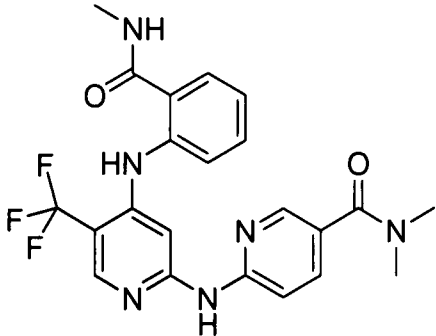
48 ;



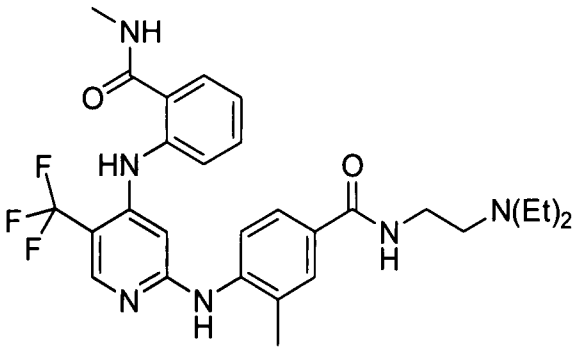
49 ;



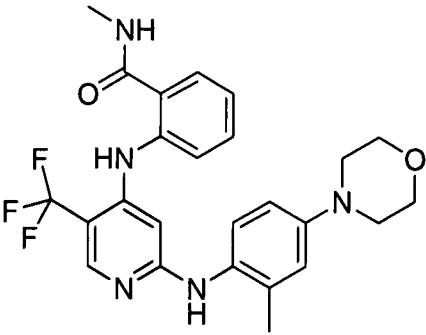
50 ;



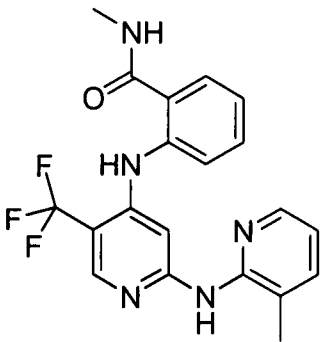
51 ;



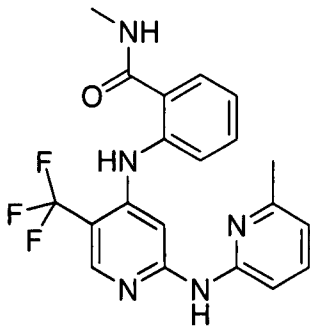
52 ;



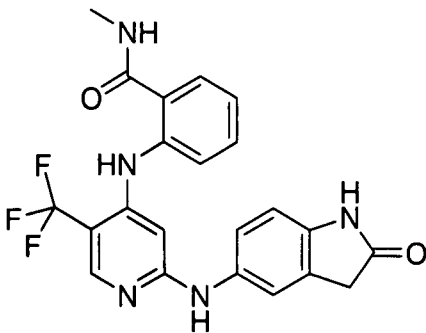
53 ;



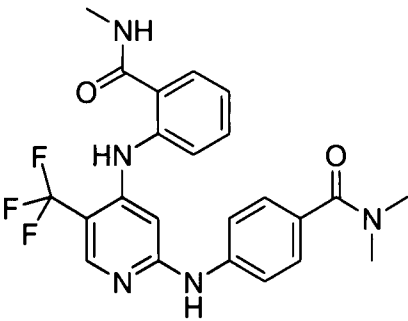
54 ;



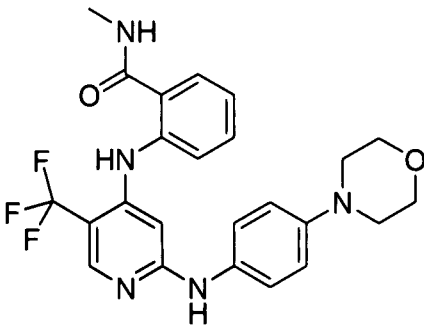
55 ;



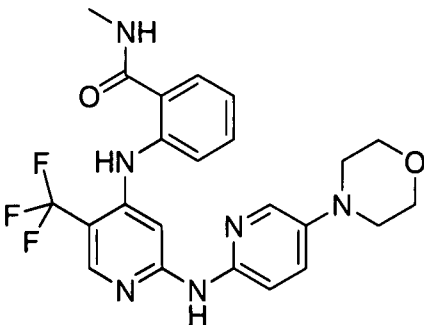
56 ;



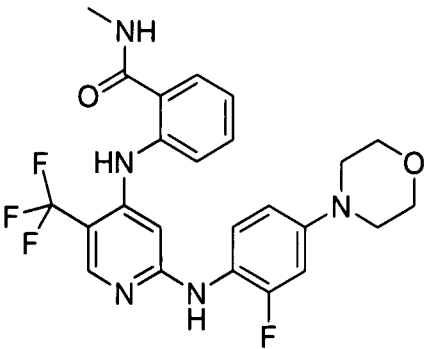
57 ;



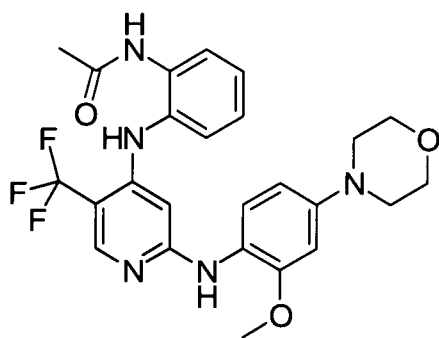
58 ;



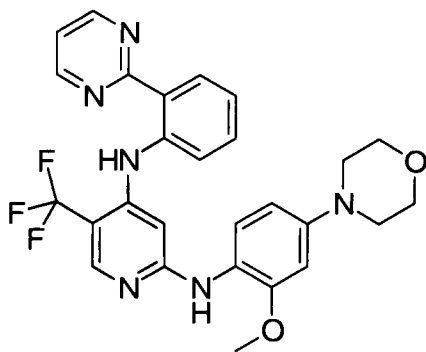
59 ;



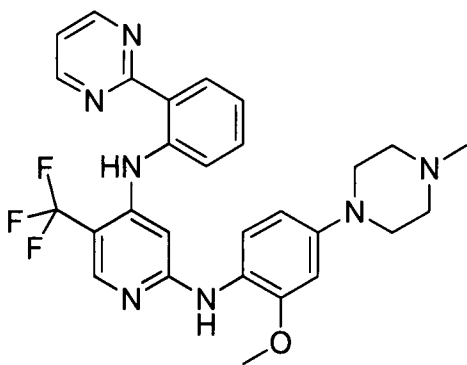
60 ;



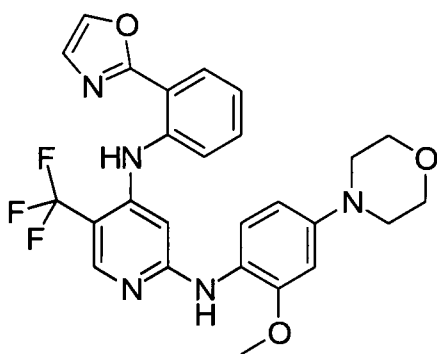
61 ;



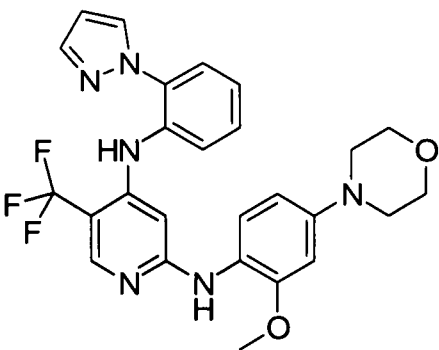
62 ;



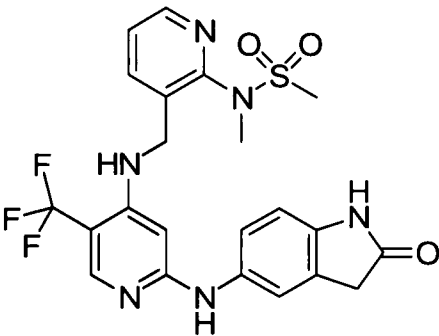
63 ;



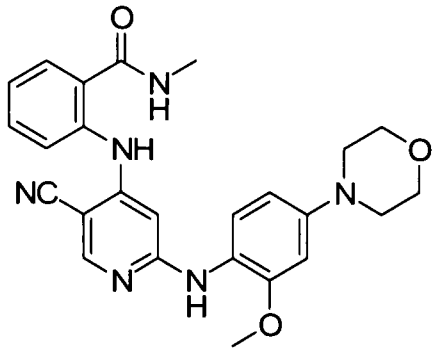
64 ;



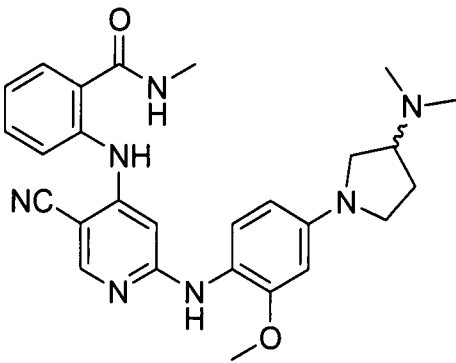
65 ;



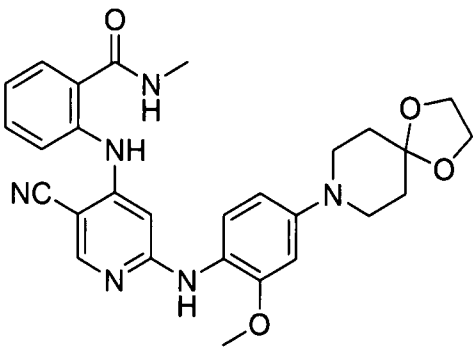
66 ;



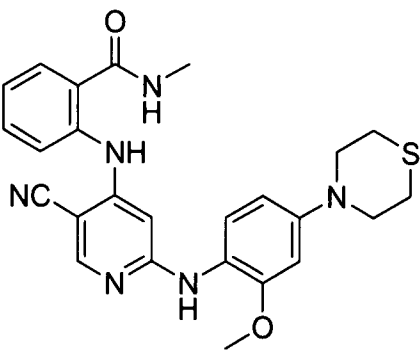
67 ;



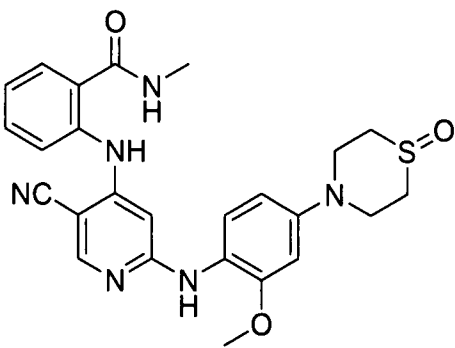
68 ;



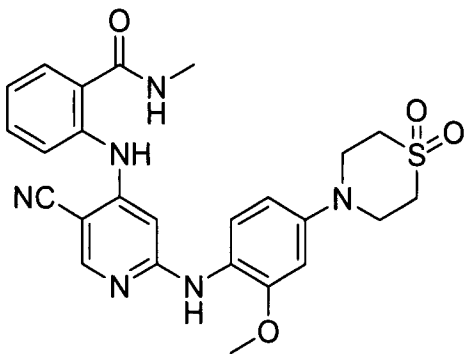
69 ;



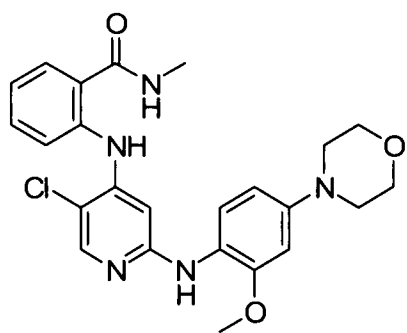
70 ;



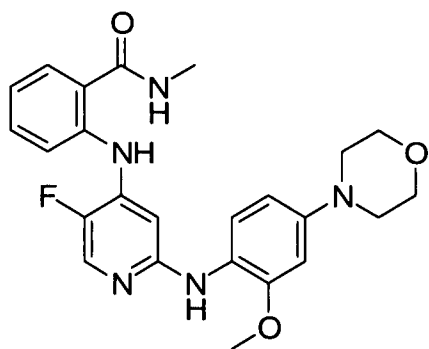
71 ;



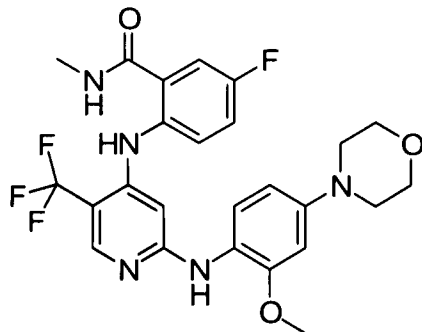
72 ;



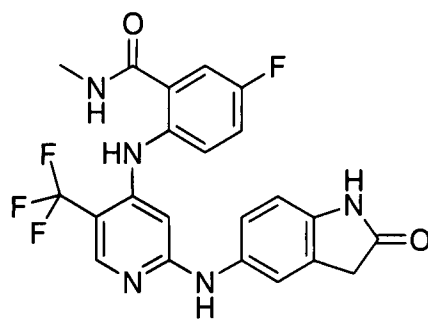
73 ;



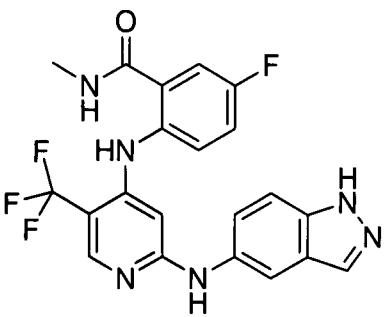
75 ;



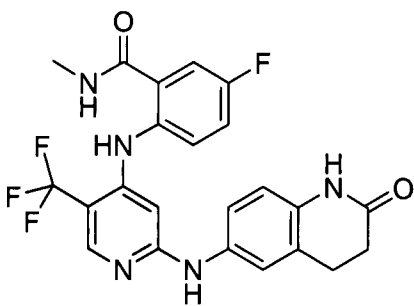
76 ;



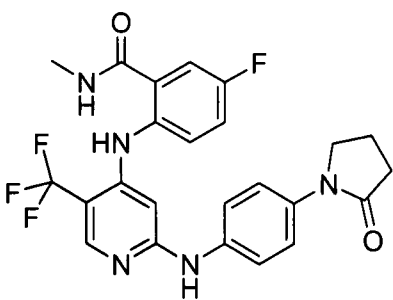
77 ;



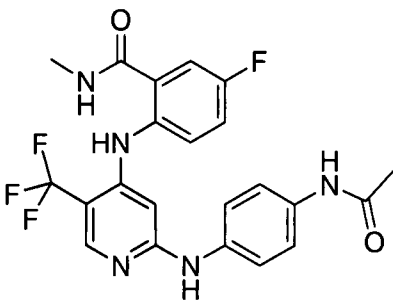
78 ;



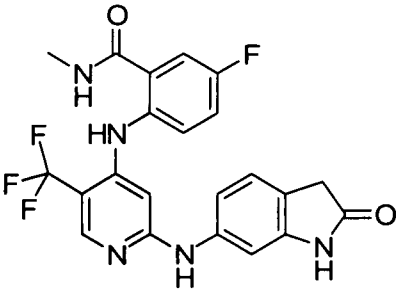
79 ;



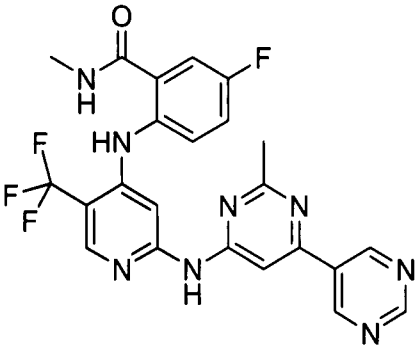
80 ;



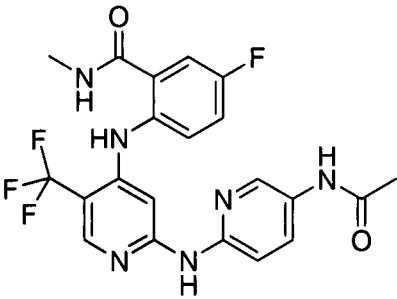
81 ;



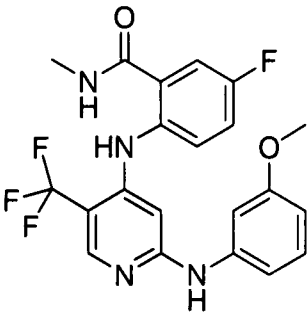
82 ;



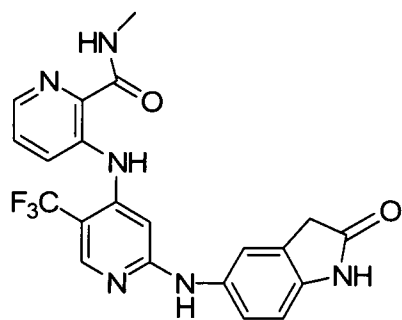
83 ;



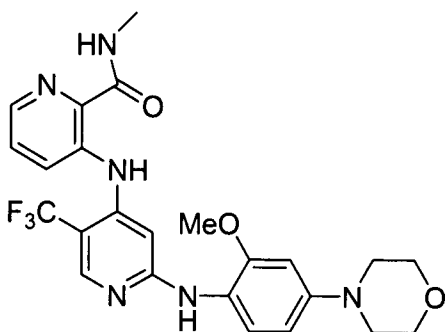
84 ;



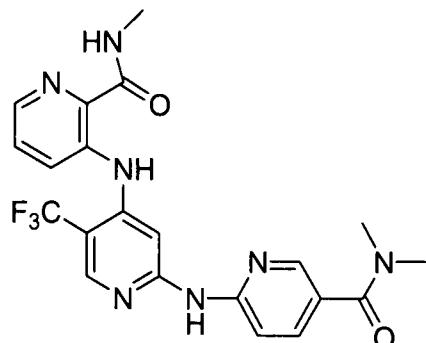
85 ;



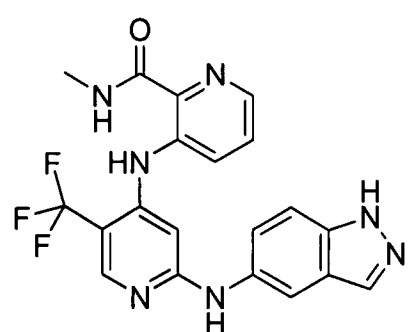
86 ;



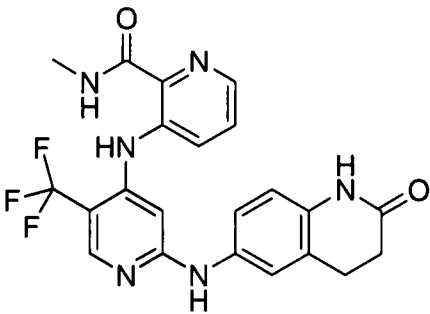
87 ;



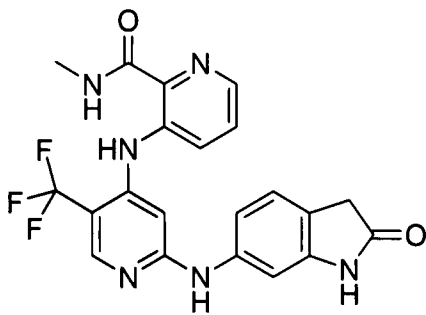
88 ;



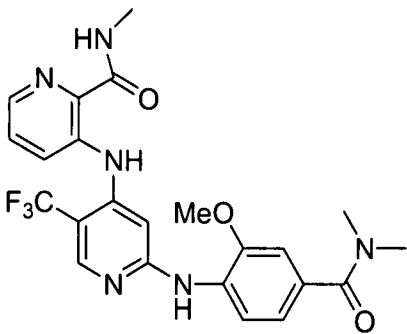
89 ;



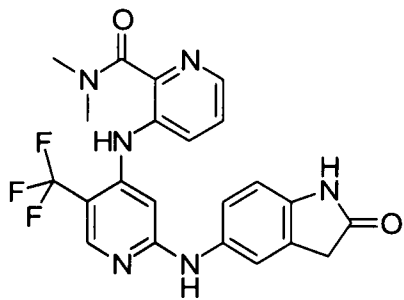
90 ;



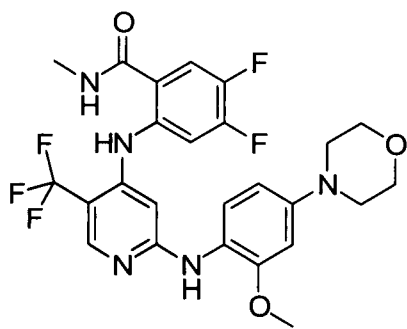
91 ;



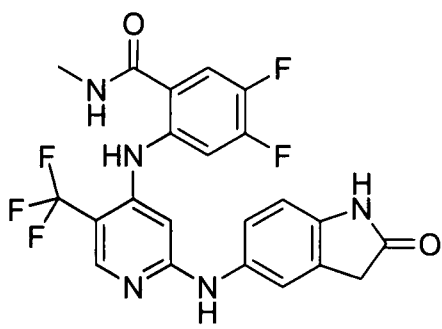
92 ;



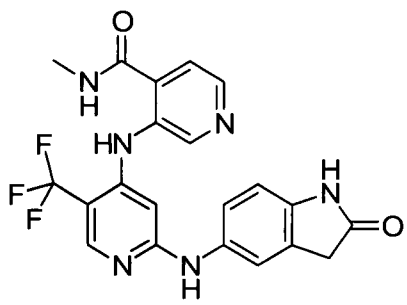
93 ;



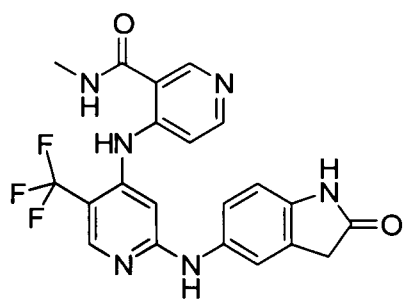
94 ;



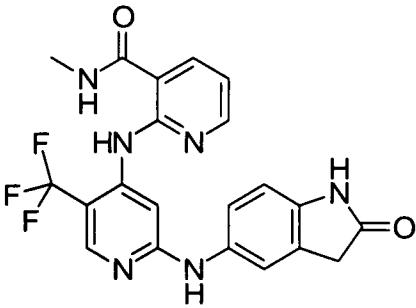
95 ;



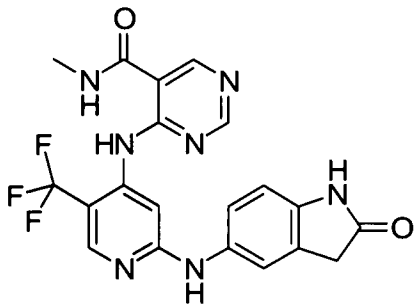
96 ;



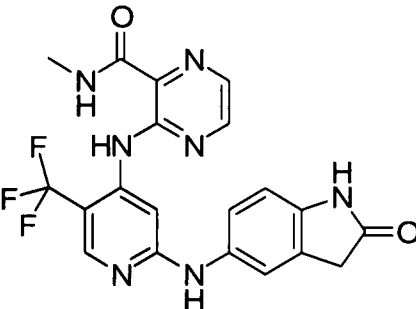
97 ;



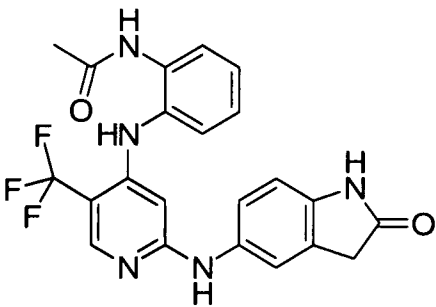
98 ;



99 ;

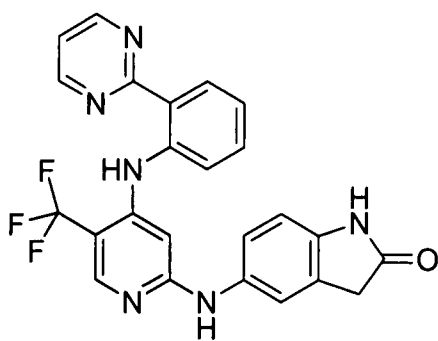


100 ;

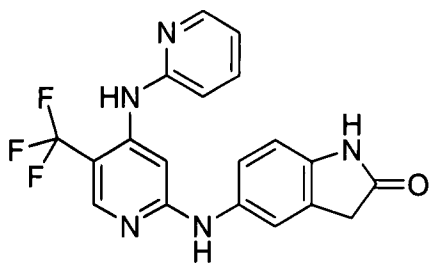


101 ;

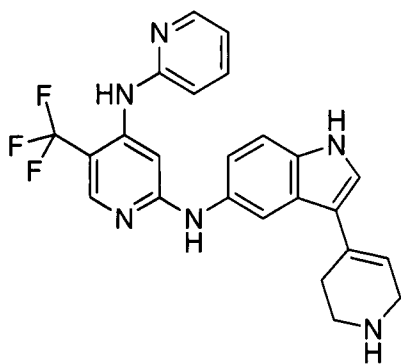
...



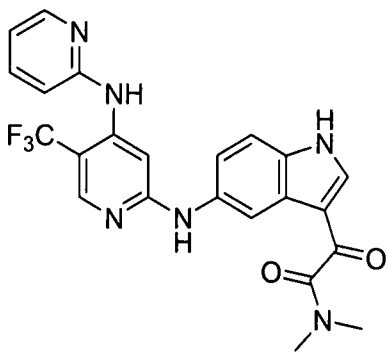
102 ;



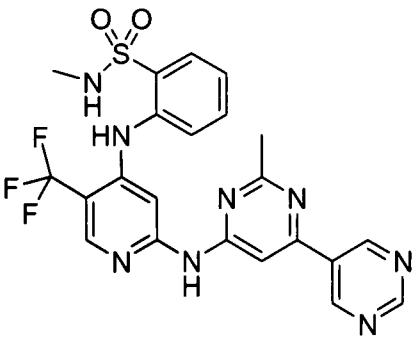
103 ;



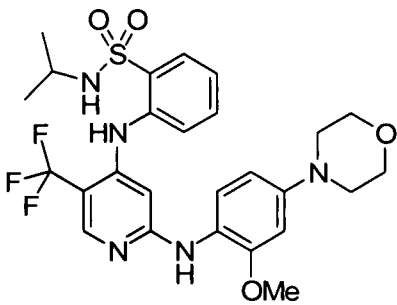
104 ;



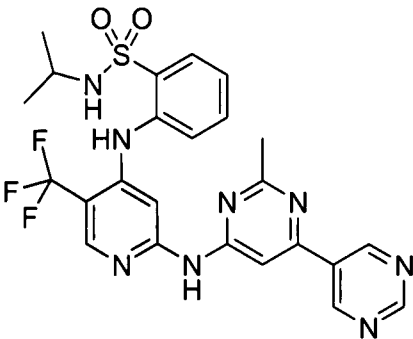
105 ;



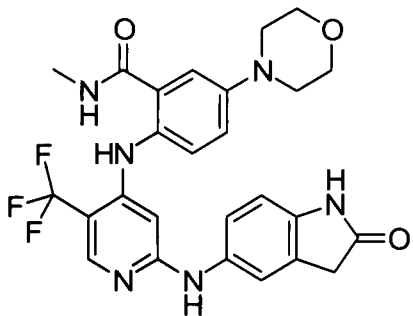
106 ;



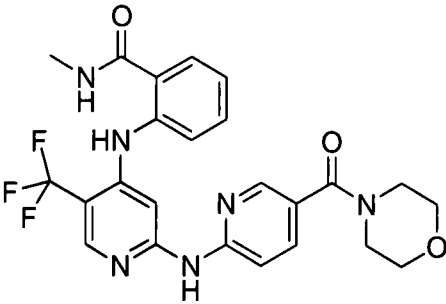
107 ;



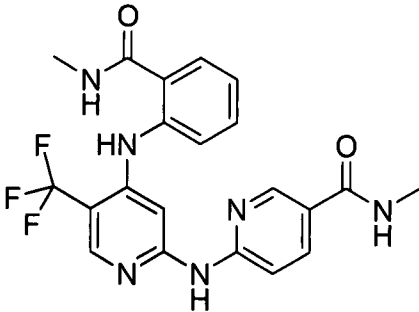
108 ;



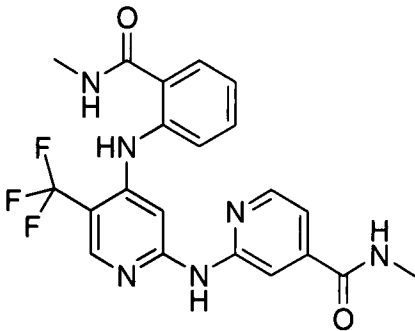
109 ;



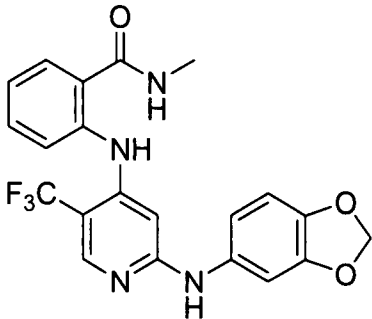
110 ;



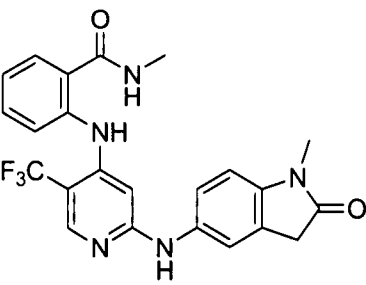
111 ;



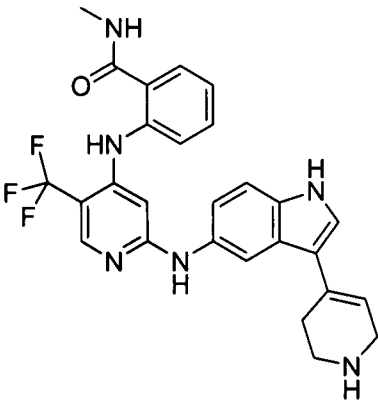
112 ;



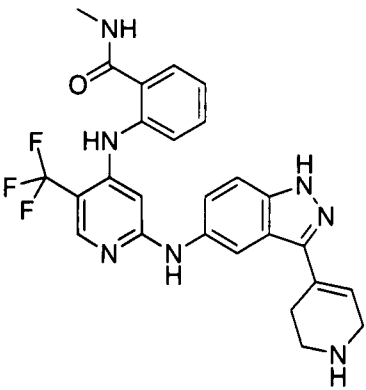
113 ;



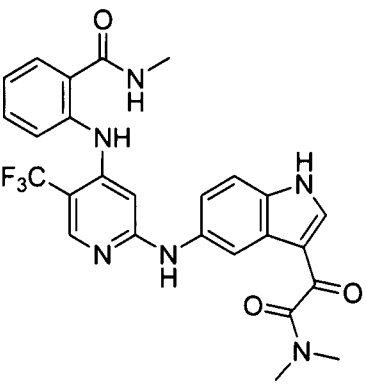
114 ;



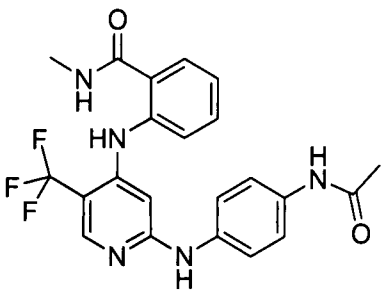
115 ;



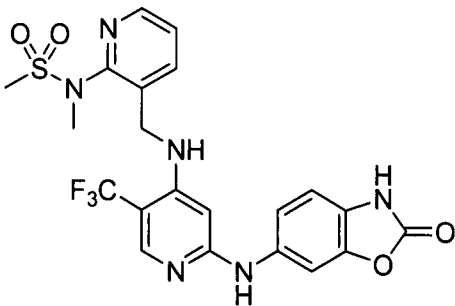
116 ;



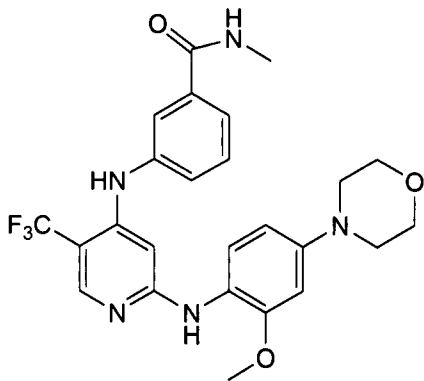
117 ;



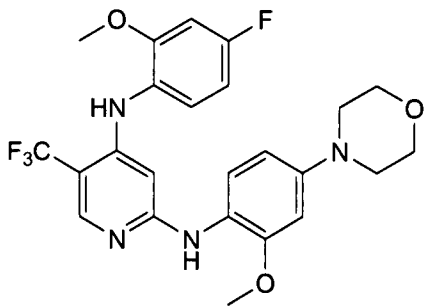
118 ;



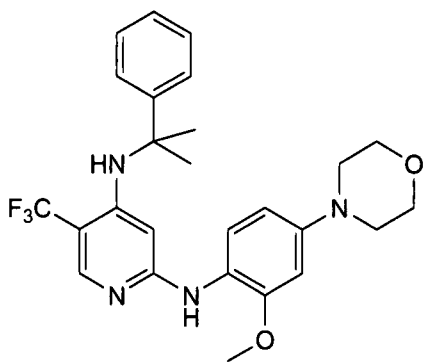
119 ;



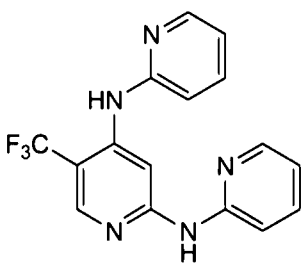
120 ;



121 ;



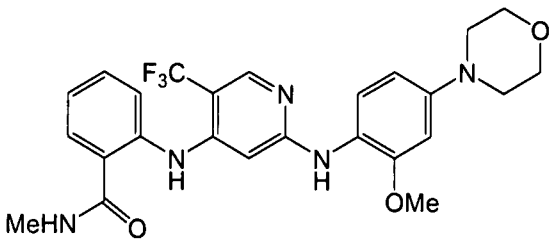
122 ; 或



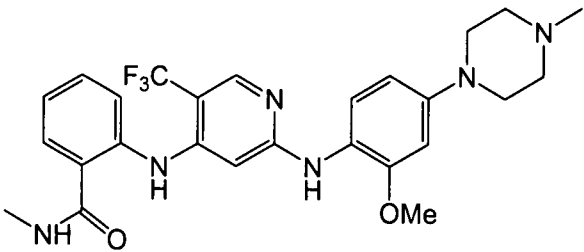
123 ;

或其鹽，或其組合。

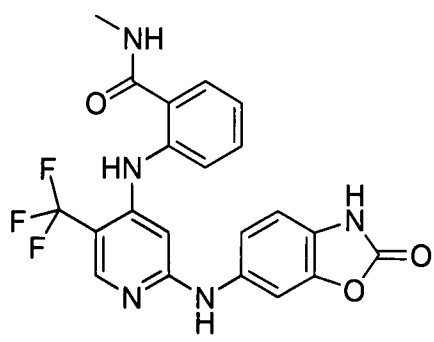
- 6. 一種如請求項1-5中任一項的化合物用於製備一藥物之用途，該藥物係用於治療由異常黏著斑激酶活性介導的哺乳動物的病症。
- 7. 如請求項6的用途，其中該病症包括癌症。
- 8. 一種藥物組合物，其包括請求項1-5項中任一項的化合物和合適的賦形劑。
- 9. 一種選自下述所構成之組群之化合物：



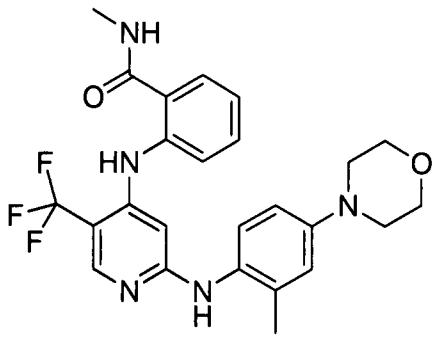
6 ;



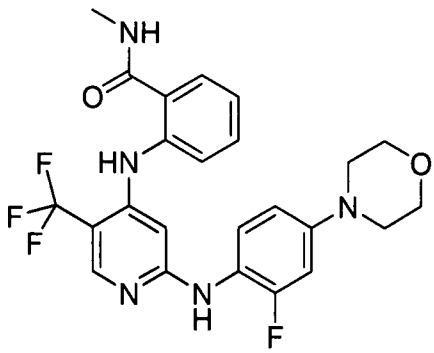
13 ;



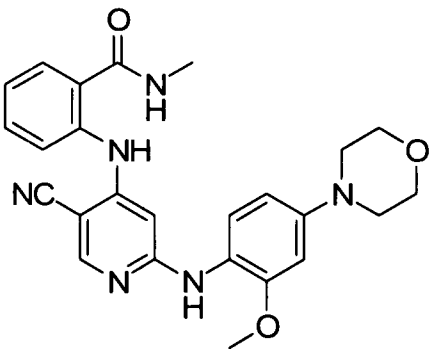
41 ;



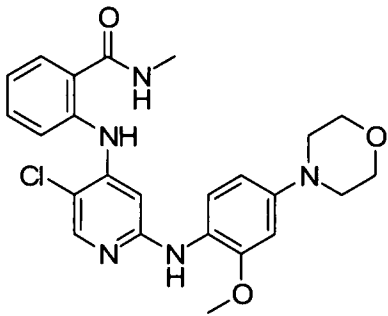
53 ;



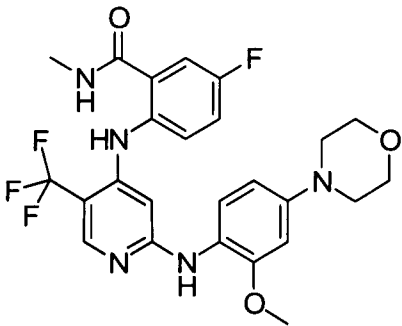
60 ;



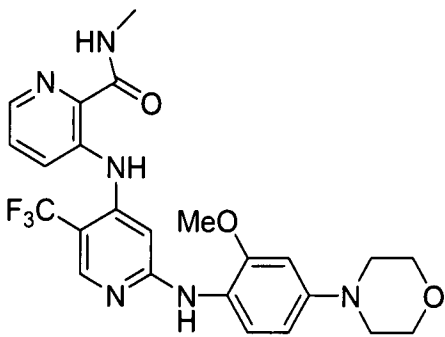
67 ;



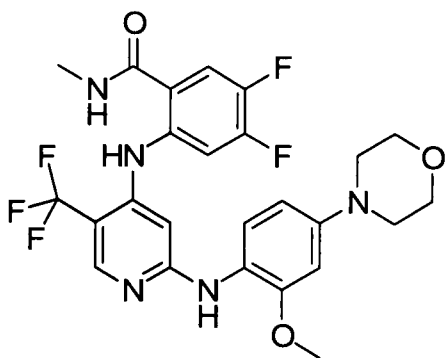
73 ;



76 ;



87 ; 及



94 ;

或其鹽。

10. 一種藥物組合物，其包括請求項9的化合物和合適的賦形劑。

