

公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 97130560

※ 申請日期： 97.8.11

※IPC 分類：

A61K 31/44

A61K 31/505

A61K 31/506

A61K 31/4439

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎的氮雜聯苯胺基苯甲酸衍生物

New Azabiphenylaminobenzoic Acid Derivatives

二、申請人：(共 1 人)

艾美羅有限公司 / ALMIRALL, S.A.

☐ 指定

為應受送達人

代表人：(中文/英文) (簽章)

皮奧歐維茲/Pio Orviz、賽維爾 勞拉多/Xavier Llauroadó

住居所或營業所地址：(中文/英文)

西班牙 08022 巴塞隆納隆麥特 151 號

Ronda del General Mitre 151, 08022 Barcelona, Spain

國 籍：(中文/英文) 西班牙/SPAIN

三、發明人：(共 7 人)

1、 茱莉歐 凱薩·卡斯楚 帕洛米諾 拉里亞/

JULIO CESAR · CASTRO PALOMINO LARIA

2、 艾瑪·特理卡柏拉斯 貝拉特/EMMA · TERRICABRAS BELART

3、 蒙薩特·艾拉 索拉/MONTSERRAT · ERRA SOLA

4、 伊羅莎·納瓦羅 拉米羅/ELOISA · NAVARRO ROMERO

5、 席維·雅方奎那 保/SILVIA · FONQUERNA POU

6、 阿嵐沙蘇·卡爾達斯 費哥拉斯/ARANZAZU · CARDUS FIGUERAS

7、 馬利亞 伊翠拉·洛索亞 泰瑞比歐/

MARIA ESTRELLA · LOZOYA TORIBIO

國 籍：(中文/英文)

1、德國/GERMANY

2-7：西班牙/SPAIN

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 西班牙；2007 年 08 月 10 日；P200702261
2. 歐洲專利；2008 年 03 月 13 日；08382011.8

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

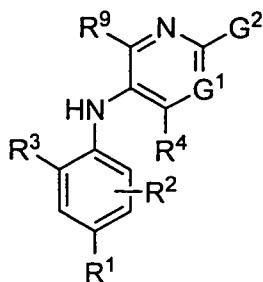
國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

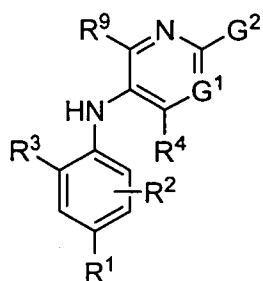
五、中文發明摘要：



(式 1)

本發明揭露新穎的具有式 (I) 之化學結構之氮雜聯苯胺基苯甲酸衍生物；以及其製備方法；包括其的醫藥組合物；以及其在療法中用作二氫乳清酸脫氫酶 (DHODH) 抑制劑的用途。

六、英文發明摘要：



Formula (I)

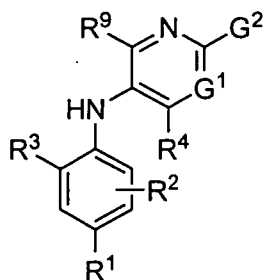
New azabiphenylaminobenzoic acid derivatives having the chemical structure of formula (I) are disclosed; as well as process for their preparation, pharmaceutical compositions comprising them and their use in therapy as inhibitors of the dehydroorotate dihydrogenase (DHODH).

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(式 1)

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明是關於新穎之二氫乳清酸脫氫酶 (dihydroorotate dehydrogenase, DHODH) 抑制劑。所述化合物適用於治療、預防或抑制已知藉由抑制二氫乳清酸脫氫酶容易得到改善的疾病及病症，諸如自體免疫疾病、免疫及發炎性疾病、破壞性骨病、惡性贅生性疾病、血管生成相關病症、病毒性疾病及傳染性疾病。

【先前技術】

二氫乳清酸脫氫酶 (DHODH) 為催化嘧啶生物合成途徑中之第四步驟 (亦即，伴隨電子經由黃素單核苷酸 (flavin mononucleotide) 中間物轉移至泛醌 (ubiquinone) (輔因子 Q) 的同時，二氫乳清酸 (dihydroorotate) 轉化為乳清酸 (orotate)) 的酶 (Loffler 等人, Mol Cell Biochem, 1997)。與僅具有此從無到有途徑作為嘧啶源之寄生蟲 (惡性瘧原蟲 (Plasmodium falciparum)) (McRobert 等人, Mol Biochem Parasitol 2002) 及細菌 (大腸桿菌 (E.coli)) 相比，哺乳動物細胞具有另一補救途徑。

在恆穩增殖期間，不依賴於 DHODH 之補救途徑似乎足以用於對細胞供應嘧啶鹼基。只有具有高轉換率之細胞且尤其 T 淋巴細胞及 B 淋巴細胞需要所述從無到有途徑來進行增殖。在所述細胞中，DHODH 抑制使細胞週期進程停止，從而抑制 DNA 合成並因此抑制細胞增殖 (Breedveld FC 等人, Ann Rheum Dis 2000)。

因此，DHODH 抑制劑在以引起慢性炎症及組織毀壞之異常及失控細胞增殖為特徵的人類疾病中展現有益的(免)疫抑制及抗增殖效應。

除制止淋巴細胞增殖外，DHODH 抑制劑（亦即，特立氟胺(teriflunomide)、馬力提穆斯(Maritimus)(FK778)及布喹那(brequinar)）亦因抑制細胞因子產生及核因子(NF)- κ B-信號傳導、單核細胞遷移及轉型生長因子 β -1 產生之增強而具有消炎作用，且誘導 1 型 T 輔助細胞(T helper cell type 1, Th1) 轉變為 2 型(Th2) 的亞群分化(Manna 等人, J Immunol 2000) (Dimitrova 等人, J. Immunol 2002)。此外，由 RANKL 介導之破骨細胞分化因 DHODH 抑制而減輕(Urushibara 等人, Arthritis Rheum 2004)。

在兩種已進入臨床試驗之 DHODH 抑制劑布喹那(Dexter D.L. 等人; Cancer Res. 1985) 及特立氟胺(A77-1726) 的共結晶實驗中，發現兩者結合於共同位點，亦認為此共同位點為輔因子泛醌之結合位點(Liu 等人; Struc. Fold. Des. 2000)。

以商品名 Arava 出售的來氟米特(Leflunomide) (EP 0 780 128、WO 97/34600) 為第一種進入市場之 DHODH 抑制劑。來氟米特為特立氟胺之前藥，而特立氟胺為以中等效力抑制人類 DHODH 之活性代謝物(Fox 等人, J. Rheumatol. 增刊. 1998)。

來氟米特為來自 Aventis 之疾病調節抗風濕藥物

(disease modifying anti-rheumatic drug, DMARD), 其已於 1998 年獲美國食品與藥品管理局 (FDA) 批准用於治療類風濕性關節炎且於 2004 年獲歐洲藥品監管局 (EMA) 批准用於治療牛皮癬性關節炎。目前, 來氟米特正被積極開發用於治療全身性紅斑狼瘡、韋格納氏肉芽腫病 (Wegener's granulomatosis) (Metzler 等人; Rheumatology 2004; 43 (3), 315-320) 及 HIV 感染。此外, 其活性代謝物特立氟胺可有效治療多發性硬化症且當前正處於臨床試驗第 III 階段 (O'Connor 等人, Neurology 2006)。

其他緊密相關疾病 (諸如強直性脊椎炎 (Haibel 等人; Ann. Rheum. Dis. 2005)、多關節炎型幼年特發性關節炎 (Silverman 等人; Arthritis Rheum. 2005) 及類肉瘤病 (Baughman 等人; Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2004)) 中出現其他資料。此外, 來氟米特及 FK778 已對細胞巨大病毒展現優良的抗病毒活性。目前, 指定來氟米特為器官移植後細胞巨大病毒疾病之二線療法 (John 等人, Transplantation 2004)。此外, 來氟米特在可由習知給藥獲得之濃度下使 HIV 複製降低約 75% (Schlapfer E 等人, AIDS 2003)。

鑒於藉由抑制二氫乳清酸脫氫酶而介導之生理學效應, 最近已揭露若干種 DHODH 抑制劑用於治療或預防自體免疫疾病、免疫及發炎性疾病、破壞性骨病、惡性贅生性疾病、血管生成相關病症、病毒性疾病及傳染性疾病。參見例如 WO 06/044741、WO 06/022442、WO 06/001961、

WO 04/056747、WO 04/056746、WO 03/006425、WO 02/080897 及 WO 99/45926。

DHODH 抑制在其中起作用之疾病或病症包含（不限於）自體免疫疾病、免疫及發炎性疾病、破壞性骨病、惡性贅生性疾病、血管生成相關病症、病毒性疾病及傳染性疾病。

可預防或治療之自體免疫疾病包含（但不限於）類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化症、牛皮癬、強直性脊椎炎、韋格納氏肉芽腫病、多關節炎型幼年特發性關節炎、發炎性腸病（諸如潰瘍性結腸炎及克羅恩氏病（Crohn's disease））、萊特氏症候群（Reiter's syndrome）、肌肉纖維疼痛及 1 型糖尿病。

可預防或治療之免疫及發炎性疾病包含（但不限於）哮喘、慢性阻塞性肺部疾病（COPD）、呼吸窘迫症候群、急性或慢性胰腺炎、移植體抗宿主疾病、慢性類肉瘤病、移植排斥反應、接觸性皮炎、異位性皮炎、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、貝切特氏症候群（Behcet syndrome）、發炎性眼病（諸如結膜炎及葡萄膜炎）。

可預防或治療之破壞性骨病包含（但不限於）骨質疏鬆症、骨關節炎及多發性骨髓瘤相關骨病。

可預防或治療之惡性贅生性疾病包含（但不限於）前列腺癌、卵巢癌及腦癌。

可預防或治療之血管生成相關病症包含（但不限於）血管瘤、眼新血管生成、黃斑變性或糖尿病性視網膜病。

可預防或治療之病毒性疾病包含（但不限於）HIV 感染、肝炎及細胞巨大病毒感染。

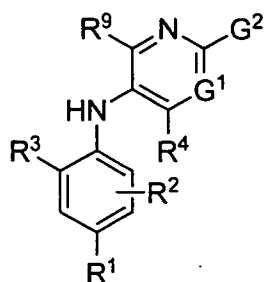
可預防或治療之傳染性疾病包含（但不限於）敗血症、敗血性休克、內毒素性休克、革蘭氏陰性敗血症（Gram negative sepsis）、中毒性休克症候群、志賀氏桿菌病（Shigellosis）及其他原蟲感染（諸如瘧疾）。

【發明內容】

現已發現，某些氮雜聯苯胺基苯甲酸衍生物為新穎的有效 DHODH 抑制劑且因此可用於治療或預防所述疾病。

本發明之其他目的在於提供一種製備所述化合物之方法；包括有效量之所述化合物的醫藥組合物；所述化合物用於製備治療藉由抑制 DHODH 容易得到改善之病理性病狀或疾病之藥物的用途，其中所述病理性病狀或疾病選自類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、強直性脊椎炎、多發性硬化症、韋格納氏肉芽腫病、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬及類肉瘤病；及治療藉由抑制 DHODH 容易得到改善之病理性病狀或疾病的方法，其中所述病理性病狀或疾病選自類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、強直性脊椎炎、多發性硬化症、韋格納氏肉芽腫病、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬及類肉瘤病，所述方法包括將本發明之化合物投與需要治療之個體。

因此，本發明是關於一種用於治療或預防藉由抑制二氫乳清酸脫氫酶容易得到改善之病理性病狀或疾病的式（I）化合物



其中：

R^1 選自由以下各基所構成之族群：氫原子、鹵素原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 環烷基、 $-CF_3$ 及 $-OCF_3$ ；

R^2 選自由氫原子、鹵素原子及 C_{1-4} 烷基所構成之族群；

R^3 選自由以下各基所構成之族群： $-COOR^5$ 、 $-CONHR^5$ 、四唑基、 $-SO_2NHR^5$ 及 $-CONHSO_2R^5$ 基團，其中 R^5 選自由氫原子及直鏈或支鏈 C_{1-4} 烷基所構成之族群；

R^4 選自由氫原子及 C_{1-4} 烷基所構成之族群；

R^9 選自由氫原子及苯基所構成之族群；

G^1 表示選自 N 及 CR^6 之基團，其中 R^6 選自由以下各基所構成之族群：氫原子、鹵素原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 環烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、單環含氮 C_{5-7} 雜芳基、單環含氮 C_{3-7} 雜環基及視需要經一或多個選自鹵素原子及 C_{1-4} 烷基之取代基取代的 C_{6-10} 芳基；

G^2 表示選自以下各基之基團：

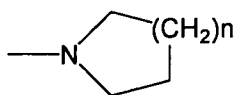
• 氫原子、羥基、鹵素原子、 C_{3-4} 環烷基、 C_{1-4} 烷氧基及 $-NR^aR^b$ ，其中

R^a 表示 C_{1-4} 烷基且 R^b 選自由 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基

-C₁₋₄ 烷基所構成之族群，或者

R^a 及 R^b 連同其所連接之氮原子一起形成視需要含有一個氧原子作為另一雜原子的 6 員至 8 員飽和雜環；

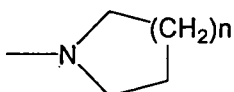
● 含有一或多個氮原子的單環或雙環 5 員至 10 員雜芳族環，其視需要經一或多個選自以下各基之取代基取代：鹵素原子、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₄ 環烷基、C₃₋₄ 環烷氧基、-CF₃、-OCF₃ 及 -CONR⁷R⁸，其中 R⁷ 及 R⁸ 獨立地選自氫原子、直鏈或支鏈 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₇ 環烷基，或者 R⁷ 及 R⁸ 連同其所連接之氮原子一起形成下式之基團：



其中 n 為 0 至 3 之整數；

及

● 苯基，其視需要經一或多個選自以下各基之取代基取代：鹵素原子、C₁₋₄ 烷基、羥基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₄ 環烷基、C₃₋₄ 環烷氧基、氰基、-CF₃、-OCF₃、-CONR⁷R⁸、噁二唑基、三唑基、吡唑基及咪唑基，其中噁二唑基、三唑基、吡唑基及咪唑基視需要經 C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₇ 環烷基取代且其中 R⁷ 及 R⁸ 獨立地選自氫原子、直鏈或支鏈 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₇ 環烷基，或者 R⁷ 及 R⁸ 連同其所連接之氮原子一起形成下式之基團：



其中 n 為 0 至 3 之整數；

或者， G^2 連同 R^6 一起形成非芳族 C_{5-10} 碳環基或 C_{6-10} 芳基；

及其醫藥學上可接受之鹽及 N-氧化物。

如本文中所使用，術語烷基涵蓋具有 1 至 4 個碳原子的視需要經取代之直鏈或支鏈烴基。烷基上之較佳取代基為鹵素原子及羥基。

實例包含甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基及第三丁基。

如本文中所使用，術語烷氧基涵蓋各具有 1 至 4 個碳原子的視需要經取代之直鏈或支鏈含氧基團。烷氧基上之較佳取代基為鹵素原子及羥基。

實例包含甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基。

如本文中所使用，術語環烷基涵蓋視需要經取代之飽和碳環基團，且除非另有說明，否則環烷基通常具有 3 至 7 個碳原子、較佳 3 至 4 個碳原子。

實例包含環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。當環烷基帶有 2 個或 2 個以上取代基時，取代基可相同或不同。環烷基上之較佳取代基為鹵素原子及羥基。

如本文中所使用，術語環烷氧基涵蓋飽和含氧碳環基團，且除非另有說明，否則環烷氧基通常具有 3 至 8 個碳原子、較佳 3 至 4 個碳原子。

實例包含環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基及環庚氧基。當環烷氧基帶有 2 個或 2 個以上取代基時，取代基可相同或不同。環烷氧基上之較佳取代基為鹵素原子及羥基。

如本文中所使用，術語芳基涵蓋視需要經取代的 C_6-C_{10} 單環或多環芳基，諸如苯基、萘基、蒽基及菲基。苯基較佳。

所述視需要經取代之芳基通常未經取代或經可相同或不同之 1、2 或 3 個取代基取代。取代基較佳選自鹵素原子（較佳氟原子）、羥基、烷氧基羰基（其中烷基部分具有 1 至 4 個碳原子）、羥基羰基、胺甲醯基、硝基、氰基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基及 C_1-C_4 羥基烷基。當芳基帶有 2 個或 2 個以上取代基時，取代基可相同或不同。除非另有說明，否則芳基上之取代基本身通常未經取代。

如本文中所使用，術語雜芳基與雜芳族環可互換使用，且通常涵蓋包括至少一個雜芳族環且含有至少一個選自 O、S 及 N 之雜原子的 5 員至 14 員環系統、較佳 5 員至 10 員環系統。雜芳基可為單一環（單環）或兩個或兩個以上稠環（多環），其中至少一個環含有雜原子。

如本文中所使用，術語雜環基通常涵蓋非芳族飽和或不飽和 C_3-C_{10} 碳環系統，諸如 5 員、6 員或 7 員基團，其中一或多個（例如 1、2、3 或 4 個）碳原子（較佳 1 或 2 個碳原子）經選自 N、O 及 S 之雜原子置換。飽和雜環基較佳。

如本文中所使用，術語鹵素原子涵蓋氯、氟、溴或碘原子，通常為氯、氟或溴原子。術語鹵基當用作字首時具有相同含義。

如本文中所使用，本發明之通用結構中所存在的某些原子、基團、部分、鏈或環“視需要經取代”。此意謂所述原子、基團、部分、鏈或環可未經取代或在任何位置經一或多個（例如 1、2、3 或 4 個）取代基取代，由此與未經取代之原子、基團、部分、鏈或環結合之氫原子經化學上可接受之原子、基團、部分、鏈或環置換。當存在兩個或兩個以上取代基時，各取代基可相同或不同。

如本文中所使用，術語醫藥學上可接受之鹽涵蓋與醫藥學上可接受之酸或鹼所形成的鹽。醫藥學上可接受之酸包含：無機酸，例如鹽酸、硫酸、磷酸、二磷酸、氫溴酸、氫碘酸及硝酸；及有機酸，例如檸檬酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、蘋果酸、扁桃酸、抗壞血酸、草酸、丁二酸、酒石酸、苯甲酸、乙酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸、環己基胺磺酸（cyclohexylsulfamic）（環拉酸（cyclamic））或對甲苯磺酸。醫藥學上可接受之鹼包含鹼金屬（例如鈉或鉀）氫氧化物及鹼土金屬（例如鈣或鎂）氫氧化物及有機鹼，例如烷基胺、芳基烷基胺及雜環胺。

本發明之其他較佳鹽為四級銨化合物，其中等量的陰離子（ X^- ）與 N 原子之正電荷結合。 X^- 可為各種無機酸之陰離子，諸如氯離子、溴離子、碘離子、硫酸根、硝酸根、磷酸根；或有機酸之陰離子，諸如乙酸根、順丁烯二酸根、

反丁烯二酸根、檸檬酸根、草酸根、丁二酸根、酒石酸根、蘋果酸根、扁桃酸根、三氟乙酸根、甲烷磺酸根及對甲苯磺酸根。 X^- 較佳為選自氯離子、溴離子、碘離子、硫酸根、硝酸根、乙酸根、順丁烯二酸根、草酸根、丁二酸根或三氟乙酸根之陰離子。 X^- 更佳為氯離子、溴離子、三氟乙酸根或甲烷磺酸根。

在 R^3 為 COOH 基團之特定情況下，有利的是藉由用如上所述之醫藥學上可接受之鹼所衍生之陽離子置換羧基之氫原子而得到衍生於相應羧酸的鹽。

如本文中所使用， N -氧化物是使用便利的氧化劑，由分子中所存在之三級鹼式胺或亞胺形成。

病理性病狀或疾病較佳選自類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、強直性脊椎炎、多發性硬化症、韋格納氏肉芽腫病、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬及類肉瘤病。

R^1 通常選自由以下各基所構成之族群：氫原子、氟原子、氯原子、溴原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 環烷基及 $-\text{CF}_3$ 基團。

R^2 通常選自由氫、鹵素原子及甲基所構成之族群。

G^1 通常選自由以下各基所構成之族群：氮原子、 CCl 、 CF 、 CH 、 $\text{C}(\text{CH}_3)$ 、 C (環丙基)、 C (苯基)及 $\text{C}(\text{CF}_3)$ 基團。

G^2 通常表示選自以下各基之基團：

- 氮原子、鹵素原子、 C_{3-4} 環烷基、 C_{1-2} 烷氧基及 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ，其中

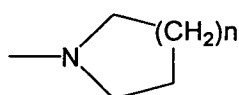
R^a 表示 C_{1-2} 烷基且 R^b 選自由 C_{1-2} 烷基及 C_{1-2} 烷氧基 $-\text{C}_{1-2}$ 烷基所構成之族群，或者

R^a 及 R^b 連同其所連接之氮原子一起形成視需要含有一個氧原子作為另一雜原子的 6 員或 7 員飽和雜環；

- 含有一或兩個氮原子的單環或雙環 5 員至 10 員雜芳族環，其視需要經一或多個選自鹵素原子及 C_{1-4} 烷基之取代基取代；

及

- 苯基，其視需要經一、兩或三個選自以下各基之取代基取代：鹵素原子、 C_{1-4} 烷基、羥基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-4} 環烷基、 C_{3-4} 環烷氧基、氰基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CONR^7R^8$ 及噁二唑基，其中噁二唑基視需要經 C_{1-4} 烷基或 C_{3-7} 環烷基取代且其中 R^7 及 R^8 獨立地選自氫原子、直鏈或支鏈 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 環烷基，或 R^7 及 R^8 連同其所連接之氮原子一起形成下式之基團：



其中 n 為 1 或 2；

或者， G^2 連同 R^6 一起形成非芳族 C_6 碳環基或苯基。

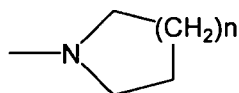
G^2 更通常表示選自以下各基之基團：

- 氫原子、氟原子、環丙基、甲氧基、 $-NMeEt$ 、 $-NEt_2$ 、 $-N(Me)-(CH_2)_2-O-CH_3$ 、6-嗎啉基、氮雜環庚烷-1-基及哌啶-1-基；

- 視需要經一或兩個選自 Me 及 F 之取代基取代的吡啶基、嘧啶基、喹啉基或吡嗪基環；

及

● 苯基，其視需要經一、兩或三個選自以下各基之取代基取代：氟、氯、甲基、羥基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、環丙基、環丙氧基、氰基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ 及噁二唑基，其中噁二唑基視需要經甲基取代且其中 R^7 及 R^8 獨立地選自氫原子、甲基、異丙基、環丙基，或者 R^7 及 R^8 連同其所連接之氮原子一起形成下式之基團：



其中 n 為 1；

或者， G^2 連同 R^6 一起形成非芳族 C_6 碳環基或苯基。

在本發明之一實施例中， R^1 選自由以下各基所構成之族群：氫原子、鹵素原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 環烷基、 $-\text{CF}_3$ 及 $-\text{OCF}_3$ ；

R^2 選自由氫原子、鹵素原子及 C_{1-4} 烷基所構成之族群；

R^3 選自由以下各基所構成之族群： $-\text{COOR}^5$ 、 $-\text{CONHR}^5$ 、四唑基、 $-\text{SO}_2\text{NHR}^5$ 及 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^5$ 基團，其中 R^5 選自由氫原子及直鏈或支鏈 C_{1-4} 烷基所構成之族群；

R^4 選自由氫原子及 C_{1-4} 烷基所構成之族群；

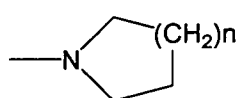
R^9 表示氫原子；

G^1 表示選自 N 及 CR^6 之基團，其中 R^6 選自由以下各基所構成之族群：氫原子、鹵素原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 環烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、單環含氮 C_{5-7} 雜芳基、單

環含氮 C_{3-7} 雜環基及視需要經一或多個選自鹵素原子及 C_{1-4} 烷基之取代基取代的 C_{6-10} 芳基；

G^2 表示選自以下各基之基團：

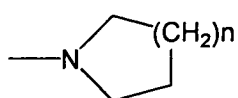
- 含有氮原子的單環或雙環 5 員至 10 員雜芳族環，其視需要經一或多個選自以下各基之取代基取代：鹵素原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-4} 環烷基、 C_{3-4} 環烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 及 $-CONR^7R^8$ ，其中 R^7 及 R^8 獨立地選自氫原子、直鏈或支鏈 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 環烷基，或者 R^7 及 R^8 連同其所連接之氮原子一起形成下式之基團：



其中 n 為 0 至 3 之整數；

及

- 苯基，其視需要經一或多個選自以下各基之取代基取代：鹵素原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-4} 環烷基、 C_{3-4} 環烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CONR^7R^8$ 、噁二唑基、三唑基、吡唑基及咪唑基，其中噁二唑基、三唑基、吡唑基及咪唑基視需要經 C_{1-4} 烷基或 C_{3-7} 環烷基取代且其中 R^7 及 R^8 獨立地選自氫原子、直鏈或支鏈 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 環烷基，或者 R^7 及 R^8 連同其所連接之氮原子一起形成下式之基團：



其中 n 為 0 至 3 之整數；

及其醫藥學上可接受之鹽及 N-氧化物。

R^1 通常選自由 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 環烷基及 $-CF_3$ 所構成之族群，較佳甲基及環丙基，更佳環丙基。

R^2 通常選自氫或鹵素原子，較佳氫原子。

R^3 通常選自 $COOR^5$ 、 $-CONHR^5$ 及四唑基； R^3 較佳為 $COOH$ 基團。

R^4 通常表示氫原子或甲基，較佳氫原子。

R^9 通常表示氫原子。

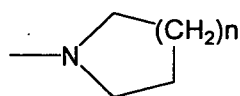
G^1 通常表示選自以下各基之基團： N 、 CH 、 $C(CH_3)$ 、 C (環丙基)、 C (苯基)或 $C(CF_3)$ 基團。

G^2 通常選自由以下各基所構成之族群：甲氧基、環丙基及視需要經取代之苯基、吡啶基、喹啉基、嘧啶基及吡嗪基， G^2 更佳選自由以下各基所構成之族群：視需要經取代之苯基、吡啶基、喹啉基、嘧啶基及吡嗪基，最佳為視需要經取代之苯基、4-吡啶基、5-喹啉基及 2-吡嗪基。

在本發明之另一實施例中， R^1 選自甲基或環丙基， R^2 表示氫原子， R^3 為 $COOH$ 基團， R^4 表示氫原子或甲基， G^1 選自 N 、 CH 、 $C(CH_3)$ 、 C (環丙基)、 C (苯基)及 $C(CF_3)$ 基團，且 G^2 表示選自由以下各基所構成之族群的基團：視需要經取代之苯基、4-吡啶基、5-喹啉基、2-吡嗪基， R^9 更佳表示氫基團。

在本發明之另一實施例中， R^1 選自甲基或環丙基， R^2 表示氫原子， R^3 為 $COOH$ 基團， R^4 表示氫原子， G^1 選自

氮原子及 CH 、 $\text{C}(\text{CH}_3)$ 及 $\text{C}(\text{CF}_3)$ 基團，且 G^2 表示視需要經一或兩個選自以下各基之取代基取代的苯基：氯、氟、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、三氟甲氧基及 $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ ，其中 R^7 為氫且 R^8 為環丙基，或者 R^7 及 R^8 連同其所連接之氮原子一起形成下式之基團：



其中 n 為 1。

本發明之特定個別化合物包含：

5-環丙基-2-(2-苯基嘓啶-5-基胺基)苯甲酸

2-(6-環丙基-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

5-(2-羧基-4-環丙基苯基胺基)-3-甲基-2-苯基吡啶 1-氧化物

5-甲基-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

5-環丙基-2-(6-羥基-5-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

5-環丙基-2-(2-(2,6-二氟-4-羥基苯基)嘓啶-5-基胺基)苯甲酸

5-環丙基-2-(6-甲氧基-5-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

2-(5-氟-6-苯基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(6-(乙基(甲基)胺基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

5-環丙基-2-(3'-氟-2,4'-聯吡啶-5-基胺基)苯甲酸

2-(6-(二乙基胺基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲

酸

2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(5-氯-6-苯基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

5-環丙基-2-(2-(2-環丙基苯基)嘧啶-5-基胺基)苯甲酸

5-環丙基-2-(5-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

5-甲基-2-(喹啉-3-基胺基)苯甲酸

5-甲基-2-(5,6,7,8-四氫喹啉-3-基胺基)苯甲酸

2-(5-氯-2-苯基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

5-環丙基-2-(5,6-二苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

5-環丙基-2-(2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-5-基胺基)苯甲酸

5-環丙基-2-(5-甲基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

2-(2-(3-環丙氧基苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲

酸

5-甲基-2-(6-嗎啉基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

5-甲基-2-(5-甲基-6-嗎啉基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

5-環丙基-2-(6-環丙基-5-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

2-(6-(2-環丙基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯

甲酸

2-(6-(2-氰基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲

酸

2-(2-(3-氯苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸

5-甲基-2-(6-苯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

5-甲基-2-(5-甲基-6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

2-(6-(氮雜環庚烷-1-基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基
苯甲酸

2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-苯基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯
甲酸

2-(2,3'-聯吡啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸

2-(3'-氯-2,4'-聯吡啶-5-基胺基)-5-甲基苯甲酸

5-甲基-2-(3-甲基-2,2'-聯吡啶-5-基胺基)苯甲酸

2-(5,6-二氟吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(6-(3-甲氧基苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

2-(6-(3-乙氧基苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

2-(6-(3-乙氧基苯基)吡啶-3-基胺基)-5-氟苯甲酸

2-(6-(3-乙氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

2-(6-(3-乙氧基苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(6-(3-乙氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯
甲酸

2-(6-(3-乙氧基-2-氟苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

2-(6-(3-乙氧基苯基)-4-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯
甲酸

2-(6-(3-乙氧基苯基)-4-甲基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

5-溴-2-(6-(3-乙氧基苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

5-氯-2-(6-(3-乙氧基苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

2-(6-(5-乙氧基-2-氟苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

2-(6-(3-乙氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-(三氟甲
基)苯甲酸

2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-(三氟甲
基)苯甲酸

2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯
甲酸

2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-6-甲基苯
甲酸

5-氟-2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)苯甲
酸

2-(6-(5-乙氧基-2-氟苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲
酸

2-(6-(2-氟-5-甲氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲
基苯甲酸

2-(6-(2-氟-5-甲氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲
基苯甲酸乙酯

2-(6-(2-氟苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-苯基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯
甲酸

2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-苯基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯
甲酸乙酯

5-甲基-2-(5-甲基-6-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

5-甲基-2-(5-甲基-6-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸乙酯

5-甲基-2-(5-甲基-6-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-3-基胺
基)苯甲酸

5-甲基-2-(5-甲基-6-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-3-基胺

基)苯甲酸乙酯

2-(5-環丙基-6-(3-甲氧基苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基
苯甲酸

2-(5-環丙基-6-(3-甲氧基苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基
苯甲酸乙酯

2-(6-(2-氟-5-異丙氧基苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯
甲酸

2-(6-(3-異丙氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基
苯甲酸

2-(6-(3-異丙氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基
苯甲酸乙酯

2-(6-(3-環丙氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基
苯甲酸

2-(6-(3-環丙氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基
苯甲酸第三丁酯

2-(6-(2-氯苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(6-(2-氯苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸
第三丁酯

2-(6-(3-胺甲鹽基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基
苯甲酸

2-(6-(3-胺甲鹽基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基
苯甲酸乙酯

2-(6-(2-氟-5-甲氧基苯基)-4-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲
基苯甲酸

2-(6-(2-氟-5-甲氧基苯基)-4-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸乙酯

2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸乙酯

2-(6-(3-(二甲基胺甲醯基)苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(6-(3-(二甲基胺甲醯基)苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸乙酯

2-(6-(3-異丙氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-3-甲基苯甲酸

2-(6-(3-異丙氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-3-甲基苯甲酸第三丁酯

3-甲基-2-(5-甲基-6-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

3-甲基-2-(5-甲基-6-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸第三丁酯

2-(6-(2-氯苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(6-(2-氯苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯

3-氟-2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

3-氟-2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)苯甲酸第三丁酯

5-環丙基-2-(5-甲基-6-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-3-基氨基)苯甲酸

5-環丙基-2-(5-甲基-6-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-3-基氨基)苯甲酸乙酯

5-環丙基-2-(5-甲基-6-苯基吡啶-3-基氨基)苯甲酸

5-環丙基-2-(5-甲基-6-苯基吡啶-3-基氨基)苯甲酸乙酯

5-甲基-2-(5-甲基-6-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基氨基)苯甲酸

5-甲基-2-(5-甲基-6-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基氨基)苯甲酸第三丁酯

2-(6-(3-氯苯基)-5-甲基吡啶-3-基氨基)-5-甲基苯甲酸

2-(6-(3-氯苯基)-5-甲基吡啶-3-基氨基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯

2-(6-(2-氟苯基)-5-甲基吡啶-3-基氨基)-5-甲基苯甲酸

2-(6-(2-氟苯基)-5-甲基吡啶-3-基氨基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯

5-甲基-2-(5-甲基-6-(喹啉-5-基)吡啶-3-基氨基)苯甲酸

5-甲基-2-(5-甲基-6-(喹啉-5-基)吡啶-3-基氨基)苯甲酸第三丁酯

2-(3'-氟-3-甲基-2,4'-聯吡啶-5-基氨基)-5-甲基苯甲酸

2-(3'-氟-3-甲基-2,4'-聯吡啶-5-基氨基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯

5-甲基-2-(5-甲基-6-(吡嗪-2-基)吡啶-3-基氨基)苯甲酸

5-甲基-2-(5-甲基-6-(吡嗪-2-基)吡啶-3-基氨基)苯甲酸

第三丁酯

5-環丙基-2-(6-苯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

5-環丙基-2-(6-苯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸乙酯

5-環丙基-2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

5-環丙基-2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸乙酯

5-氯-2-(6-(2-氟苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

5-氯-2-(6-(2-氯苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

5-氯-2-(6-(喹啉-5-基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

2-(6-(2-氯苯基)吡啶-3-基胺基)-5-環丙基苯甲酸

2-(6-(2-氯苯基)吡啶-3-基胺基)-5-環丙基苯甲酸乙酯

5-氯-2-(6-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

5-氟-2-(6-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

2-(3'-氟-2,4'-聯吡啶-5-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(2-(2-氟苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(2-(2-氟苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁

酯

2-(6-(2,6-二氟苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(6-(2,6-二氟苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸乙

酯

2-(2-(2-氯苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸

2-(2-(2-氯苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸甲酯
 2-(2-(2-氯苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-甲基苯甲酸
 2-(2-(2-氯苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁
 酯
 5-甲基-2-(5-甲基-6-(3-(吡咯啶-1-羰基)苯基)吡啶-3-基
 胺基)苯甲酸
 2-(6-(3-(環丙基胺甲鹽基)苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺
 基)-5-甲基苯甲酸
 5-環丙基-2-(2-(2-氟苯基)嘧啶-5-基胺基)苯甲酸
 2-(2-(2-三氟甲基苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲
 酸
 2-(2-鄰甲苯基嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸
 2-(2-(2-環丙氧基苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲
 酸
 2-(2-(2,5-二氟苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸
 2-(2-(2,3-二氟苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸
 2-(2-(2-氟-5-氯苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸
 2-(2-(2-三氟甲基苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-甲基苯甲酸
 2-(2-(2-氟-5-三氟甲氧基苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙
 基苯甲酸
 2-(6-(2-三氟甲基苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸
 2-(6-苯基吡啶-3-基胺基)-5-環丙基苯甲酸
 2-(6-(2-氟苯基)吡啶-3-基胺基)-5-環丙基苯甲酸
 2-(6-(3,5-二氟吡啶-4-基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲

酸

2-(6-(3-環丙基胺甲醯基苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基
苯甲酸

2-(6-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(6-(2,5-二氟苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(6-(2-氟苯基)吡啶-3-基胺基)-5-環丙基-3-氟苯甲酸

2-(6-(2,3,6-三氟苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(6-(3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)吡啶-3-基胺
基)-5-甲基苯甲酸

2-(5-甲基-6-(嘧啶-5-基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(6-(2,3-二氟苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(6-(5-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲
基苯甲酸，及

2-(6-(4-胺甲醯基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基
苯甲酸

及其醫藥學上可接受之鹽及 N-氧化物。

以下化合物尤其備受關注：

5-環丙基-2-(2-苯基嘧啶-5-基胺基)苯甲酸

5-(2-羧基-4-環丙基苯基胺基)-3-甲基-2-苯基吡啶 1-氧
化物

5-甲基-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

2-(5-氟-6-苯基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

5-環丙基-2-(3'-氟-2,4'-聯吡啶-5-基胺基)苯甲酸

2-(5-氯-6-苯基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

5-環丙基-2-(2-(2-環丙基苯基)嘧啶-5-基胺基)苯甲酸
 5-環丙基-2-(5-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸
 2-(5-氯-2-苯基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸
 5-環丙基-2-(5,6-二苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸
 5-環丙基-2-(2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-5-基胺基)苯甲酸
 2-(2-(3-環丙氧基苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲
 酸
 5-甲基-2-(6-嗎啉基吡啶-3-基胺基)苯甲酸
 5-甲基-2-(5-甲基-6-嗎啉基吡啶-3-基胺基)苯甲酸
 5-環丙基-2-(6-環丙基-5-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸
 2-(6-(2-環丙基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯
 甲酸
 2-(6-(2-氟基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲
 酸
 2-(2-(3-氯苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸
 5-甲基-2-(6-苯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸
 5-甲基-2-(5-甲基-6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸
 2-(6-(氮雜環庚烷-1-基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基
 苯甲酸
 2-(2,3'-聯吡啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸
 2-(3'-氯-2,4'-聯吡啶-5-基胺基)-5-甲基苯甲酸
 5-甲基-2-(3-甲基-2,2'-聯吡啶-5-基胺基)苯甲酸
 2-(6-(3-乙氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯
 甲酸

2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

5-甲基-2-(5-甲基-6-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

2-(6-(3-異丙氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

5-環丙基-2-(5-甲基-6-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

5-環丙基-2-(5-甲基-6-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

2-(6-(2-氟苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

5-環丙基-2-(6-苯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

5-環丙基-2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

2-(6-(2-氯苯基)吡啶-3-基胺基)-5-環丙基苯甲酸

2-(2-(2-氯苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸

2-(2-(2-氯苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(6-(2,6-二氟苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

5-甲基-2-(5-甲基-6-(3-(吡咯啶-1-羰基)苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

2-(6-(3-(環丙基胺甲鹽基)苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

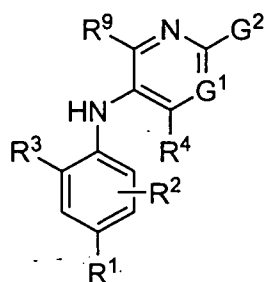
5-環丙基-2-(2-(2-氟苯基)嘧啶-5-基胺基)苯甲酸，

及其醫藥學上可接受之鹽及 N-氧化物。

式 (I) 化合物為新穎化合物，其限制條件為，當 G^2

為氫或氯原子、甲氧基或丁氧基，或連同 R^6 一起形成苯基時，則 R^1 不為氫原子或氯原子。

因此，本發明亦關於式 (I) 化合物



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^9 、 G^1 及 G^2 如以上所定義，其限制條件為，當 G^2 為氫或氯原子、甲氧基或丁氧基，或連同 R^6 一起形成苯基時，則 R^1 不為氫原子或氯原子。

可遵循圖 1 中所描繪之合成流程製備通式 (I) 之化合物。

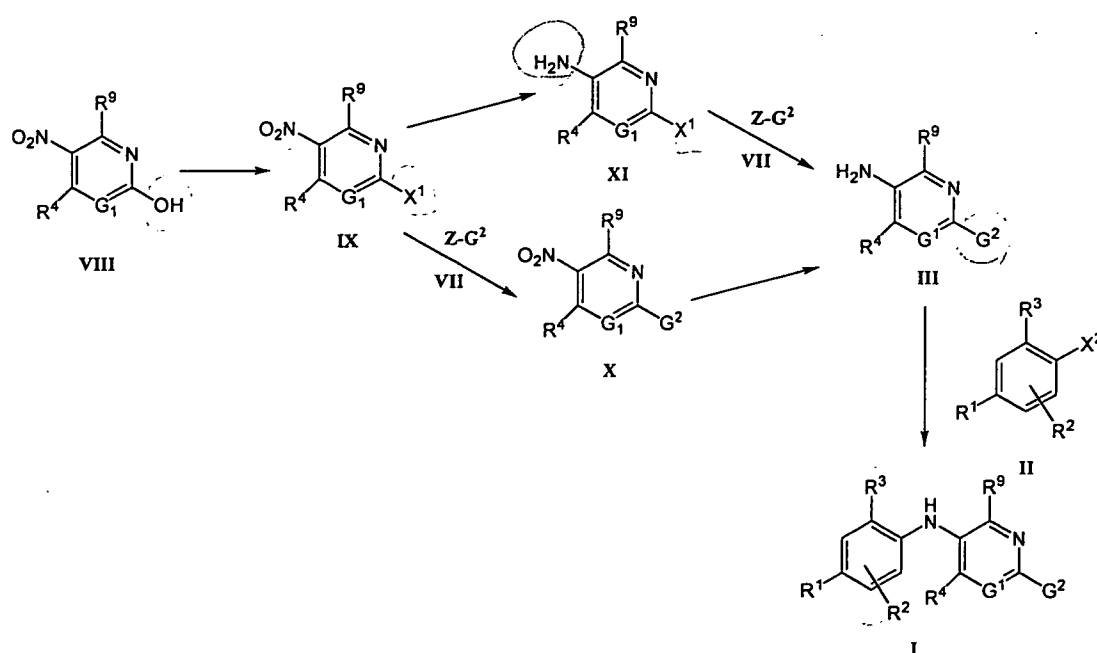


圖 1

可藉由使 R^1 、 R^2 及 R^3 如上所述且 X^2 為氯原子或溴原子之中間物 (II) 與 R^4 、 R^9 、 G^1 及 G^2 如上所述之中間物 (III) 反應來製備通式 (I) 之化合物。所述反應可在 80°C 至 160°C 之溫度範圍內，於高沸點溶劑（諸如甲苯、二甲苯、DMF、水或二噁烷）中，在鹼（諸如 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 或 NaO^tBu ）存在下，使用膦配位基（諸如外消旋-2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘 (BINAP) 或 4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯並呋喃 (Xanthphos))，在鈀催化劑（諸如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 或參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)) 上，在惰性氣氛下進行 0.5 至 24 小時。所述反應亦可於微波爐中在 100°C 至 160°C 範圍內之溫度下進行 0.5 至 15 小時。

或者，所述反應可在 80°C 至 160°C 之溫度範圍內，於高沸點溶劑（諸如甲苯、二甲苯、DMF、水或二噁烷）中，使用鹼（諸如 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 或 Na_2CO_3 ），由銅催化劑（諸如 Cu 與 Cu_2O 之混合物）介導 0.5 至 24 小時。所述反應亦可於微波爐中在 100°C 至 160°C 範圍內之溫度下進行 0.5 至 15 小時。

可藉由在室溫下 1 至 24 小時，於溶劑（諸如 EtOAc、MeOH、THF 或 EtOH）中，視需要在 ZnBr_2 存在下，使用氫及催化劑（諸如 Pd/C、Pt/C、 PtO_2 、 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 或阮尼鎳 (Ni-Raney)) 還原硝基而由中間物 (X) 獲得通式 (III) 之中間物。

或者，亦可經由使 X^1 為氯或溴原子之中間物 (XI) 與 Z 為硼酸、硼酸酯、三烷基錫烷或鋅酸酯衍生物之中間物 (VII) 反應而獲得通式 (III) 之中間物。所述反應可在 40°C 至 160°C 之溫度範圍內，於高沸點溶劑（諸如甲苯、二甲苯、DMF、水、二噁烷或 THF）中，在鹼（諸如 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 或 NaO^tBu ）存在下，視需要使用膦配位基（諸如 BINAP、三環己基膦 ($\text{P}(\text{Cy})_3$) 或 4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯並呿喃），在惰性氣氛下，由鈀催化劑（諸如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 或 [1,1'-雙(二苯膦基)-二茂鐵]二氯鈀(II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{DCM}$)) 介導 0.5 至 24 小時。所述反應亦可於微波爐中在 100°C 至 160°C 之溫度範圍內進行 0.5 至 15 小時。在 Z 為三烷基錫烷衍生物的特定情況下，添加 CuI 作為輔催化劑。

可藉由使 X^1 為氯或溴原子之中間物 (IX) 與 Z 為硼酸、硼酸酯、三烷基錫烷或鋅酸酯衍生物之中間物 (VII) 反應而獲得通式 (X) 之中間物。所述反應可在 40°C 至 160°C 之溫度範圍內，於高沸點溶劑（諸如甲苯、二甲苯、DMF、水、二噁烷或 THF）中，在鹼（諸如 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 或 NaO^tBu ）存在下，視需要使用膦配位基（諸如 BINAP、 $\text{P}(\text{Cy})_3$ 或 4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯並呿喃），在惰性氣氛下由鈀催化劑（諸如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 或 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$) 介導 0.5 至 24 小時。所述反應亦可於微波爐中在 100°C 至 160°C 之溫度範圍內進行 0.5 至 15 小時。在 Z 為三烷基錫烷衍生物的特定情

況下，添加 CuI 作為輔催化劑。

式 (XI) 之中間物有市售或可藉由在室溫下 1 至 24 小時，於溶劑（諸如 EtOAc、MeOH、THF 或 EtOH）中，視需要在 ZnBr_2 存在下，使用氫及催化劑（諸如 Pd/C、Pt/C、 PtO_2 、 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 或阮尼鎳）還原硝基而由式 (IX) 之中間物製備。

式 (IX) 之中間物有市售或可由式 (VIII) 之中間物獲得。所述反應可在 70°C 至 140°C 之間的溫度範圍內，在 POCl_3 或 POBr_3 存在下，藉助於 PCl_5 或 PBr_3 進行 15 分鐘至 24 小時。

在 R^6 為選自 C_{3-4} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-7} 雜環基或 C_{5-7} 雜芳基之基團的特定情況下，可遵循圖 2 中所描繪之合成流程獲得通式 (IIIb) 之中間物。

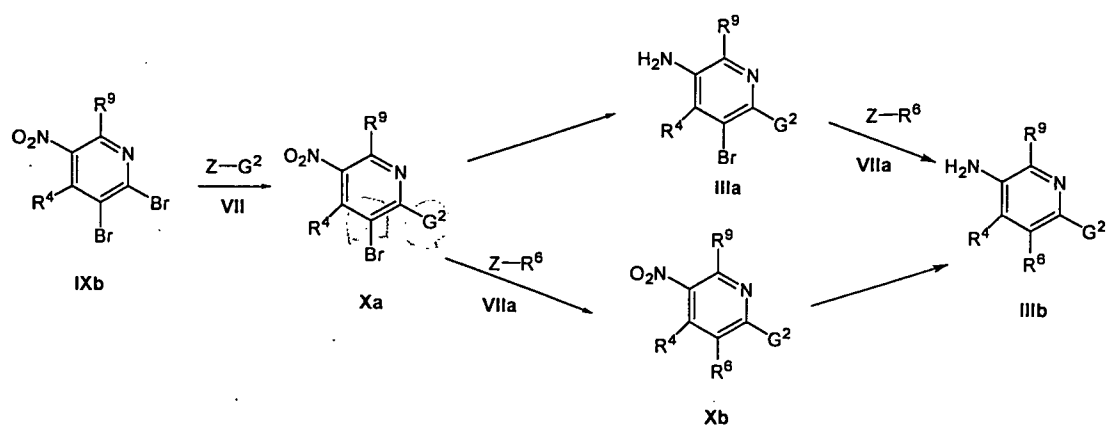


圖 2

可藉由使中間物 (IIIa) 與 Z 為硼酸、硼酸酯、三烷基錫烷或鋅酸酯衍生物之中間物 (VIIa) 反應來獲得 R^4 、 R^9 及 G^2 如上所述之中間物 (IIIb)。所述反應可在 40°C 至

160°C之溫度範圍內，於高沸點溶劑（諸如甲苯、二甲苯、DMF、水、二噁烷或 THF）中，在鹼（諸如 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 或 NaO^tBu ）存在下，視需要使用膦配位基（諸如 BINAP、 $\text{P}(\text{Cy})_3$ 或 4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯並呿喃），在惰性氣氛下由鈀催化劑（諸如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 或 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{DCM}$ ）介導 0.5 至 24 小時。所述反應亦可於微波爐中在 100°C 至 160°C 之溫度範圍內進行 0.5 至 15 小時。在 Z 為三烷基錫烷衍生物之特定情況下，添加 CuI 作為輔催化劑。

或者，可藉由在室溫下 1 至 24 小時，於溶劑（諸如 EtOAc 、 MeOH 、THF 或 EtOH ）中，視需要在 ZnBr_2 存在下，使用氫及催化劑（諸如 Pd/C 、 Pt/C 、 PtO_2 、 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 或阮尼鎳）還原硝基而由通式 (Xb) 之中間物獲得通式 (IIIb) 之中間物。

可藉由在室溫下 1 至 24 小時，於溶劑（諸如 EtOAc 、 MeOH 、THF 或 EtOH ）中，視需要在 ZnBr_2 存在下，使用氫及催化劑（諸如 Pd/C 、 Pt/C 、 PtO_2 、 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 或阮尼鎳）還原硝基而由通式 (Xa) 之中間物獲得 R^4 及 G^2 如上所述之通式 (IIIa) 之中間物。

可藉由使 R^4 及 G^2 如上所述的通式 (Xa) 之中間物與 Z 為硼酸、硼酸酯、三烷基錫烷或鋅酸酯衍生物的中間物 (VIIa) 反應來獲得通式 (Xb) 之中間物。所述反應可在 40°C 至 160°C 之溫度範圍內，於高沸點溶劑（諸如甲苯、二甲苯、DMF、水、二噁烷或 THF）中，在鹼（諸如 Cs_2CO_3 、

K_2CO_3 或 NaO^tBu) 存在下，視需要使用膦配位基（諸如 BINAP、 $P(Cy)_3$ 或 4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯並呿喃），在惰性氣氛下由鈀催化劑（諸如 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 或 $PdCl_2(dppf)DCM$ ）介導 0.5 至 24 小時。所述反應亦可於微波爐中在 $100^\circ C$ 至 $160^\circ C$ 之溫度範圍內進行 0.5 至 15 小時。在 Z 為三烷基錫烷的特定情況下，添加 CuI 作為輔催化劑。

可藉由使中間物 (IXb) 與 Z 為硼酸、硼酸酯、三烷基錫烷或鋅酸酯衍生物的中間物 (VII) 反應來獲得通式 (Xa) 之中間物。所述反應可在 $40^\circ C$ 至 $160^\circ C$ 之溫度範圍內，於高沸點溶劑（諸如甲苯、二甲苯、DMF、水或二噁烷或 THF）中，在鹼（諸如 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 或 NaO^tBu ）存在下，視需要使用膦配位基（諸如 BINAP、 $P(Cy)_3$ 或 4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯並呿喃），在惰性氣氛下由鈀催化劑（諸如 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 或 $PdCl_2(dppf)DCM$ ）介導 0.5 至 24 小時。所述反應亦可於微波爐中在 $100^\circ C$ 至 $160^\circ C$ 之溫度範圍內進行 0.5 至 15 小時。在 Z 為三烷基錫烷衍生物的特定情況下，添加 CuI 作為輔催化劑。

通式 (IXb) 之中間物有市售或可藉由類似於圖 1 中針對式 (IX) 之中間物所示的方法製備。

在替代程序中，可遵循圖 3 中所示的合成流程製備通式 (I) 之化合物。

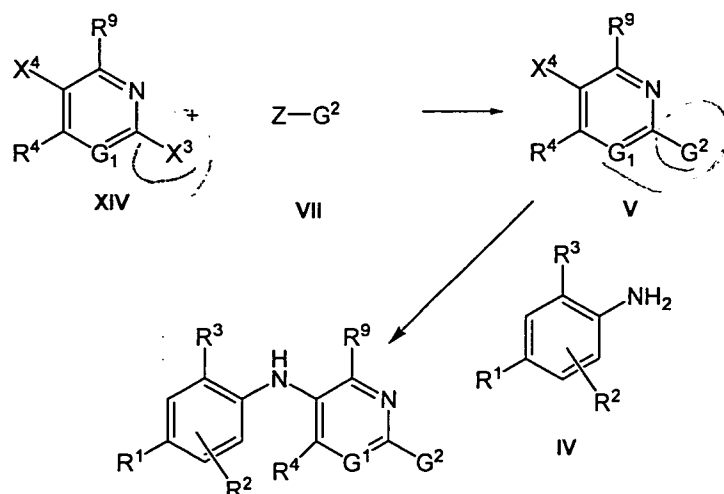


圖 3

可藉由使 R^1 、 R^2 及 R^3 如上所述的中間物 (IV) 與 R^4 、 R^9 、 G^1 及 G^2 如上所述且 X^4 表示溴或碘原子或三烷基錫烷衍生物的中間物 (V) 反應來製備通式 (I) 之化合物。

當 X^4 為溴或碘原子時，所述反應可在 80°C 至 160°C 之溫度範圍內，於高沸點溶劑（諸如甲苯、二甲苯、DMF、水或二噁烷）中，在鹼（諸如 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 或 NaO^tBu ）存在下，使用膦配位基（諸如 BINAP 或 4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯並呋喃），由鈀催化劑（諸如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 或 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ）介導 0.5 至 24 小時。所述反應亦可於微波爐中在 100°C 至 160°C 之溫度範圍內進行 0.5 至 15 小時。

當 X^4 為三烷基錫烷衍生物時，在 25°C 與 90°C 之間的溫度範圍內，於溶劑（諸如乙腈、甲苯、二氯甲烷或 THF）中，在鹼（諸如三乙胺、1,2-二甲基吡啶、 CsF 或氟化四正丁銨 (TBAF)）存在下，使用含銅催化劑（諸如 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ）。

可藉由使 X^3 為溴或氯原子的中間物 (XIV) 與 Z 為硼

酸硼酸酯、三烷基錫烷或鋅酸酯衍生物之中間物 (VII) 反應來製備通式 (V) 之中間物。所述反應可在 40°C 至 160°C 之溫度範圍內，於高沸點溶劑（諸如甲苯、二甲苯、DMF、水、二噁烷或 THF）中，在鹼（諸如 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 或 NaO^tBu ）存在下，視需要使用膦配位基（諸如 BINAP、 $\text{P}(\text{Cy})_3$ 或 4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯並呋喃），在惰性氣氛下由鈀催化劑（諸如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 或 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{DCM}$ ）介導 0.5 至 24 小時。所述反應亦可於微波爐中在 100°C 至 160°C 之溫度範圍內進行 0.5 至 15 小時。當 Z 為三烷基錫烷時，添加 CuI 作為輔催化劑。

在另一替代程序中，可遵循圖 4 中所示的合成流程製備通式 (I) 之化合物。

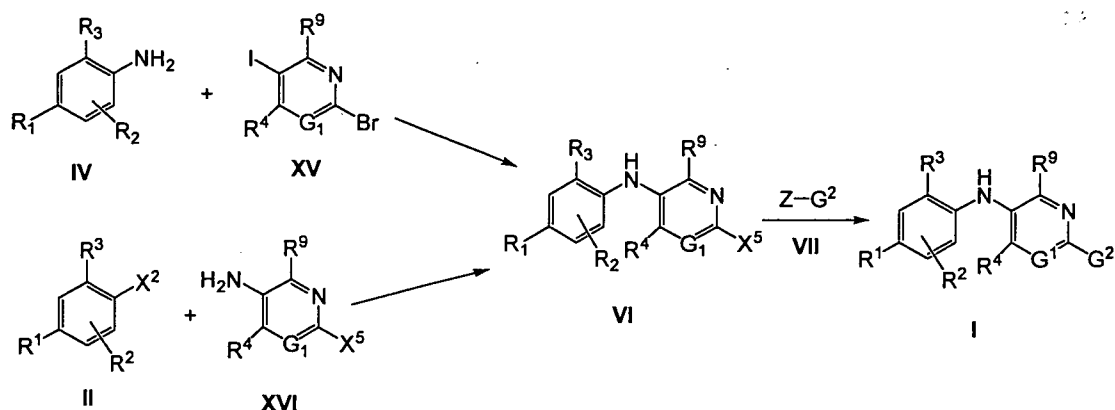


圖 4

可藉由使 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^9 及 G^1 如上所述且 X^5 為氯或溴原子的中間物 (VI) 與 G^2 如上所述且 Z 選自硼酸、硼酸酯、三烷基錫烷及鋅酸酯衍生物的中間物 (VII)

反應來製備通式(I)之化合物。所述反應可在 40°C 至 160°C 之溫度範圍內，於高沸點溶劑（諸如甲苯、二甲苯、DMF、水或二噁烷或 THF）中，在鹼（諸如 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 或 NaO^tBu ）存在下，視需要使用膦配位基（諸如 BINAP、 $\text{P}(\text{Cy})_3$ 或 4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯並呿喃），在惰性氣氛下由鈀催化劑（諸如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 或 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{DCM}$ ）介導 0.5 至 24 小時。或者，所述反應可於微波爐中在 100°C 至 160°C 之溫度範圍內進行 0.5 至 15 小時。當 Z 為三烷基錫烷衍生物時，添加 CuI 作為輔催化劑。

可藉由使 R^1 、 R^2 、 R^3 及 X^2 如上所述的中間物 (II) 與 R^4 、 G^1 及 X^5 如上所述的中間物 (XVI) 反應來獲得通式 (VI) 之中間物。所述反應可在 80°C 至 160°C 之溫度範圍內，於高沸點溶劑（諸如甲苯、二甲苯、DMF、水或二噁烷）中，在鹼（諸如 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 或 NaO^tBu ）存在下，使用膦配位基（諸如 BINAP 或 4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯並呿喃），在惰性氣氛下由鈀催化劑（諸如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 或 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ）介導 0.5 至 24 小時。所述反應亦可於微波爐中在 100°C 至 160°C 之溫度範圍內進行 0.5 至 15 小時。或者，所述反應可在 80°C 至 160°C 之溫度範圍內，於高沸點溶劑（諸如甲苯、二甲苯、DMF、水或二噁烷）中，使用鹼（諸如 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 或 Na_2CO_3 ），由銅催化劑（諸如 Cu 或 Cu_2O ）介導 0.5 至 24 小時。所述反應亦可於微波爐中在 100°C 至 160°C 之溫度範圍內進行 0.5 至 15

小時。

亦可經由使 R^1 、 R^2 及 R^3 如上所述的中間物 (IV) 與 R^4 、 R^9 及 G^1 如上所述的中間物 (XV) 反應來獲得通式 (VI) 之中間物。所述反應可在 80°C 至 160°C 之溫度範圍內，於高沸點溶劑（諸如甲苯、二甲苯、DMF、水或二噁烷）中，在鹼（諸如 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 或 NaO^tBu ）存在下，使用磷配位基（諸如 BINAP 或 4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯並呿喃），在惰性氣氛下由鈀催化劑（諸如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 或 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ）介導 0.5 至 24 小時。所述反應亦可於微波爐中在 100°C 至 160°C 之溫度範圍內進行 0.5 至 15 小時。

在 G^2 表示氫原子或烷氧基的特定情況下，可遵循圖 5 中所描繪的合成流程製備式 (IIIc) 及 (IIId) 之中間物。

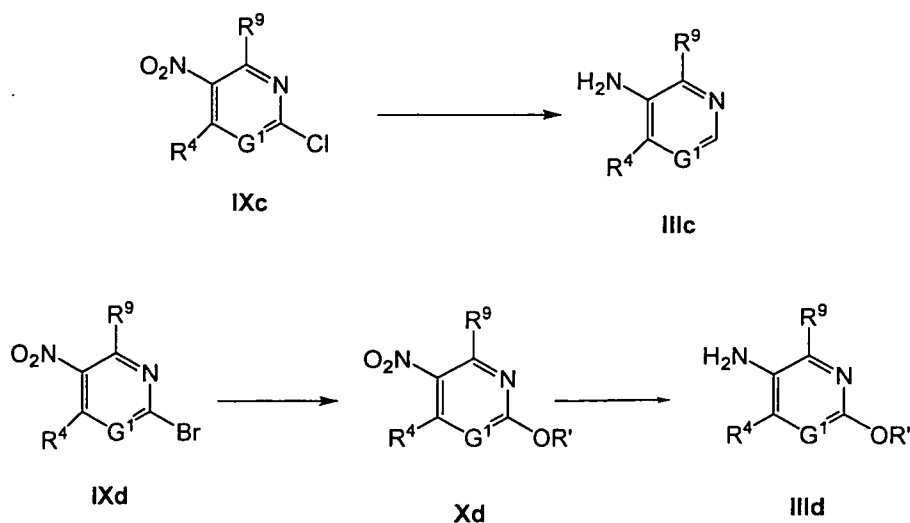


圖 5

可藉由在室溫下，於溶劑（諸如 EtOAc、MeOH、THF 或 EtOH）中，視需要在 ZnBr_2 或 $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 或 Fe-HCl 存

在下，使用氫及催化劑（諸如 Pd/C、Pt/C、PtO₂、Pd(OH)₂ 或阮尼鎳）將通式 (IXc) 之中間物還原 1 至 24 小時來獲得通式 (IIIc) 之中間物。

另一方面，可藉由在溶劑（諸如 EtOAc）中，在 ZnBr₂ 或 SnCl₂·H₂O 或 Fe-HCl 存在下，使用氫及催化劑（諸如 Pd/C、Pt/C、PtO₂、Pd(OH)₂ 或阮尼鎳）將通式 (Xd) 之中間物還原來獲得 R' 為甲基的通式 (IIIId) 之中間物。

可藉由在甲醇存在下在 100°C 下加熱而由式 (IXd) 之中間物獲得通式 (Xd) 之中間物。

通式 (IXc) 及 (IXd) 之中間物有市售或可藉由類似於圖 1 中針對式 (IX) 之中間物所示的方法製備。

在 G¹ 為 CR⁶（其中 R⁶ 為 -CF₃）的特定情況下，可遵循圖 6 中所示的合成流程製備通式 (IXa) 之中間物。

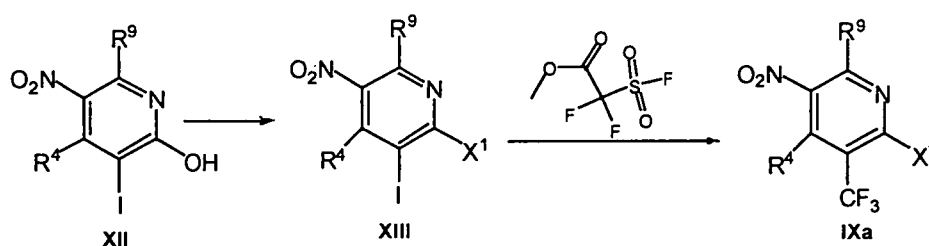


圖 6

可藉由在 40°C 至 130°C 之溫度範圍內，於溶劑（諸如 DMF 或甲苯）中，在 2,2-二氟-2-(氟磺基)乙酸甲酯存在下反應 1 至 48 小時而由式 (XIII) 之中間物獲得通式 (IXa) 之中間物。

可由通式 (XII) 之中間物獲得式 (XIII) 之中間物。

所述反應可在 70°C 至 140°C 之間的溫度範圍內，在 POCl_3 或 POBr_3 存在下，藉助於 PCl_5 或 PBr_3 進行 15 分鐘至 24 小時。

一般而言，式 (II) 及 (IV) 之中間物有市售。然而，在 R^1 為環丙基的特定情況下，可遵循圖 7 中所示的合成流程獲得所述中間物。

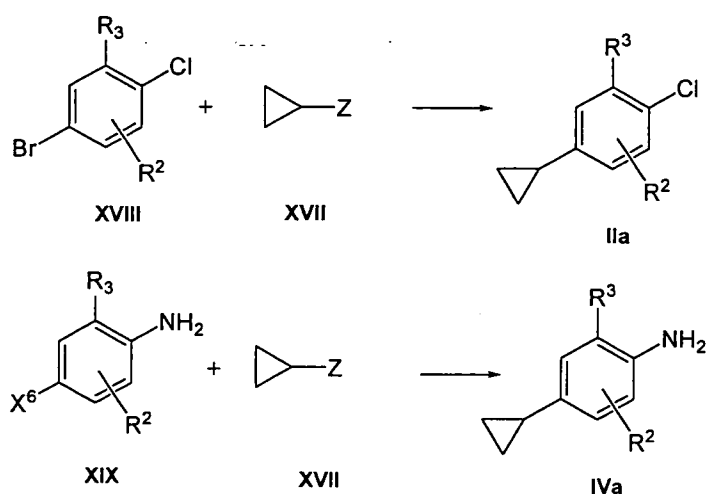


圖 7

可藉由使 X^6 為溴或氯原子的中間物 (XVIII) 及 (XIX) 分別與 Z 為硼酸或硼酸酯衍生物的中間物 (XVII) 反應來製備式 (IIa) 及 (IVa) 之中間物。所述反應可在 40°C 至 160°C 之溫度範圍內，於高沸點溶劑 (諸如甲苯、二甲苯、DMF、水、二噁烷或 THF) 中，在鹼 (諸如 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 或 NaO^tBu) 存在下，視需要使用膦配位基 (諸如 BINAP、 $\text{P}(\text{Cy})_3$ 或 4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯並呋喃)，在惰性氣氛下由鈀催化劑 (諸如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 或 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{DCM}$) 介導 0.5 至

24 小時。所述反應亦可於微波爐中在 100°C 至 160°C 之溫度範圍內進行 0.5 至 15 小時。

在 G^2 表示羥基的特定情況下，可遵循圖 8 中所描繪的流程製備式 (Id) 之化合物。

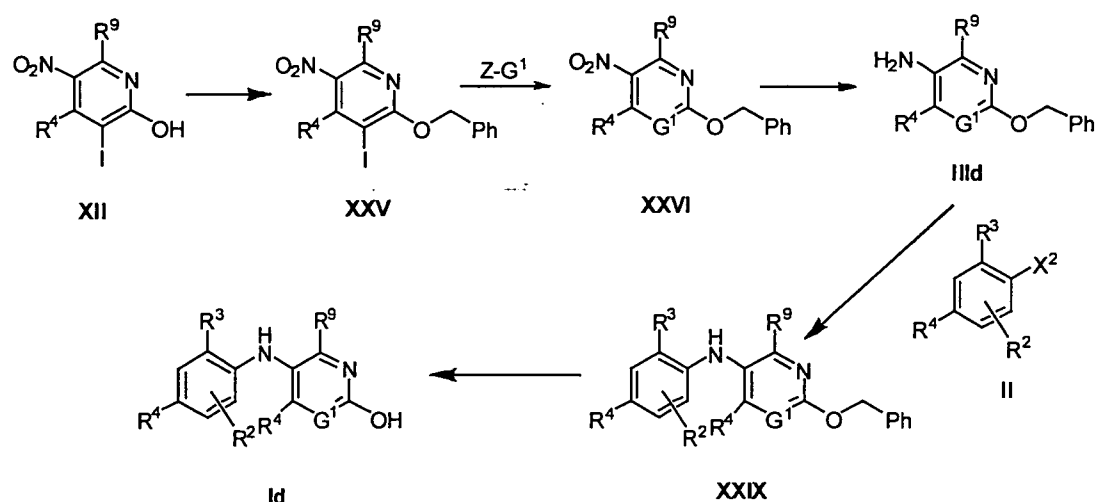


圖 8

可藉由在 25°C 與 60°C 之間的溫度下用三氟乙酸處理 30 分鐘至 24 小時而由通式 (XXIX) 之中間物獲得通式 (Id) 之化合物。

可經由通式 (IIIId) 之中間物與通式 (II) 之中間物反應而獲得通式 (XXIX) 之中間物。所述反應可在 40°C 至 160°C 之溫度範圍內，於高沸點溶劑（諸如甲苯、二甲苯、DMF、水或二噁烷或 THF）中，在鹼（諸如 CS_2CO_3 、 K_2CO_3 或 NaO^tBu ）存在下，視需要使用磷配位基（諸如 BINAP、三環己基磷 ($P(Cy)_3$) 或 4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯並呿喃），在惰性氣氛下由鈀催化劑（諸如 $Pd(OAc)_2$ 、

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 或 [1,1'-雙(二苯膦基)-二茂鐵]二氯鈀(II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{DCM}$) 介導 0.5 至 24 小時。所述反應亦可於微波爐中在 100°C 至 160°C 之溫度範圍內進行 0.5 至 15 小時。

可藉由在室溫下，於溶劑（諸如 EtOAc 、 MeOH 、 THF 或 EtOH ）中，視需要在 ZnBr_2 或 $\text{SnCl}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ 或 Fe-HCl 存在下，使用氫及催化劑（諸如 Pd/C 、 Pt/C 、 PtO_2 、 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 或阮尼鎳）將通式 (XXVI) 之中間物還原 1 至 24 小時來獲得通式 (IIIId) 之中間物。

可經由通式 (XXV) 之中間物與 Z-G^1 （其中 Z 為硼酸、硼酸酯、三烷基錫烷或鋅酸酯衍生物）反應而獲得通式 (XXVI) 之中間物。所述反應可在 40°C 至 160°C 之溫度範圍內，於高沸點溶劑（諸如甲苯、二甲苯、 DMF 、水或二噁烷或 THF ）中，在鹼（諸如 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 或 NaO^tBu ）存在下，視需要使用膦配位基（諸如 BINAP 、三環己基膦 ($\text{P}(\text{Cy})_3$) 或 4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯並呋喃），在惰性氣氛下由鈀催化劑（諸如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 或 [1,1'-雙(二苯膦基)-二茂鐵]二氯鈀(II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{DCM}$) 介導 0.5 至 24 小時。所述反應亦可於微波爐中在 100°C 至 160°C 之溫度範圍內進行 0.5 至 15 小時。在 Z 為三烷基錫烷衍生物的特定情況下，添加 CuI 作為輔催化劑。在 Z 為鋅酸酯衍生物的特定情況下，由相應的芳基衍生物當場預形成此中間物。

可經由在 60°C 與 120°C 之間的溫度下，於溶劑（諸如

甲苯、苯或 DMF) 中，在鹼(諸如 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 或 Ag_2CO_3) 存在下，使通式 (XII) 之中間物與苺基溴反應 5 至 24 小時而獲得通式 (XXV) 之中間物。

在替代程序中，亦可遵循圖 9 中所示的合成流程獲得 R^3 為羧酸的本發明之式 (Ib) 化合物。

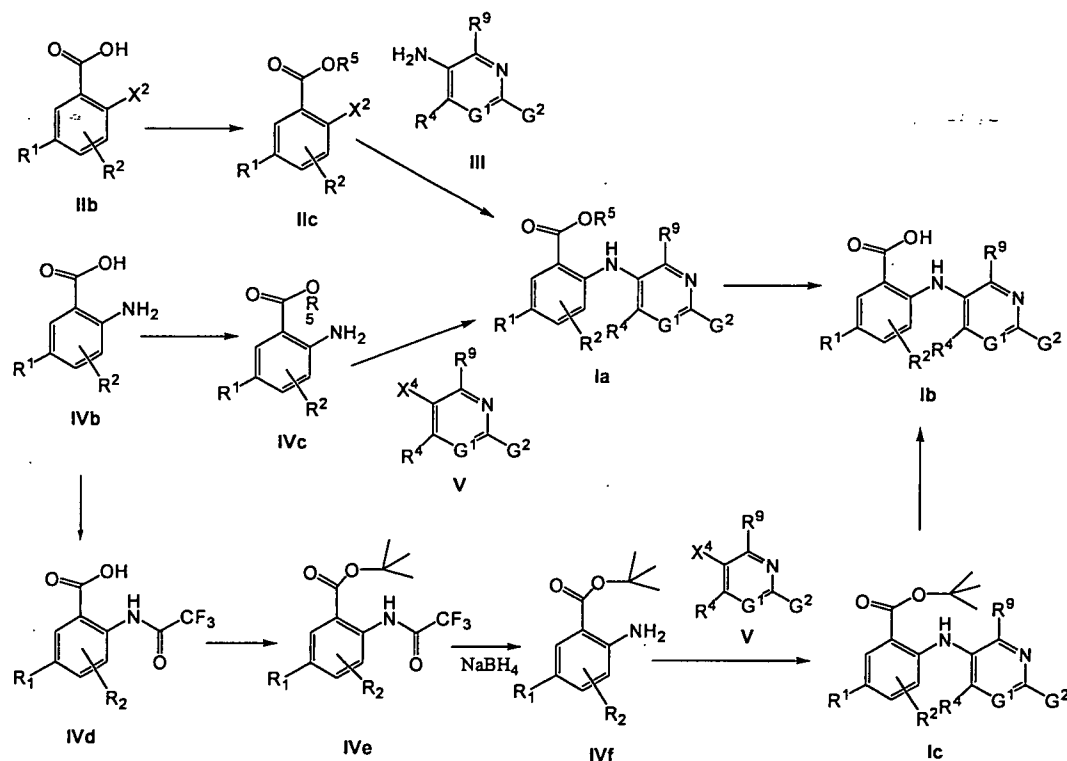


圖 9

可藉由水解式 (Ia) 或 (Ic) 化合物 (其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^9 、 G^1 及 G^2 如上所述且 R^5 為 C_{1-4} 烷基) 來製備通式 (Ib) 之化合物。當 R^5 為甲基或乙基時，在 20°C 與 70°C 之間的溫度範圍內，在溶劑 (諸如乙醇或 THF) 中使用氫氧化鈉或氫氧化鋰水溶液，歷時 1 至 16 小時。當 R^5 為第三丁基時，可在 20°C 與 80°C 之間的溫度範圍內，於溶劑 (諸

如二氯甲烷、THF 或二噁烷) 中，在使用三氟乙酸或氯化氫之酸性條件下，將式 (Ic) 之化合物水解 30 分鐘至 16 小時。

可遵循圖 1 中所描繪之由中間物 (II) 及 (III) 獲得式 (I) 化合物之相同程序、藉由使 X^2 如上所述的中間物 (IIc) 與中間物 (III) 反應來獲得通式 (Ia) 之化合物。

或者，亦可遵循圖 3 中所描繪之由中間物 (IV) 及 (V) 獲得式 (I) 化合物之相同程序，藉由中間物 (IVc) 與中間物 (V) 反應來獲得通式 (Ia) 之化合物。

可分別在 25°C 至 110°C 之溫度範圍內，於溶劑 (諸如甲醇、乙醇或二噁烷) 中，在酸 (諸如 HCl 或 H_2SO_4) 存在下反應 1 至 48 小時而由中間物 (IIb) 及 (IVb) 獲得式 (IIc) 及 (IVc) 之中間物。

可遵循圖 3 中所描繪之由中間物 (IV) 及 (V) 獲得式 (I) 化合物之相同程序，藉由中間物 (IVf) 與中間物 (V) 反應來獲得通式 (Ic) 之化合物。

可在 0°C 與室溫之間的溫度範圍內，於溶劑 (諸如甲醇或乙醇) 中，在 $NaBH_4$ 存在下由中間物 (IVe) 獲得通式 (IVf) 之中間物。

可藉由在 25°C 與 100°C 之間的溫度範圍內，於溶劑 (諸如乙醇、甲苯、二氯甲烷或 DMF) 中，在碳酸二第三丁酯或 1,1-二第三丁氧基-N,N-二甲基甲胺存在下反應 2 至 24 小時而由中間物 (IVd) 獲得通式 (IVe) 之中間物。

可藉由在 25°C 與 70°C 之間的溫度範圍內，在三氟乙酸

或三氟乙酸酐存在下反應 1 至 24 小時而由通式 (IVb) 之中間物獲得通式 (IVd) 之中間物。

在 R^1 為 $-\text{CF}_3$ 的特定情況下，可遵循圖 10 中所示的合成流程獲得通式 (IVc) 之中間物。

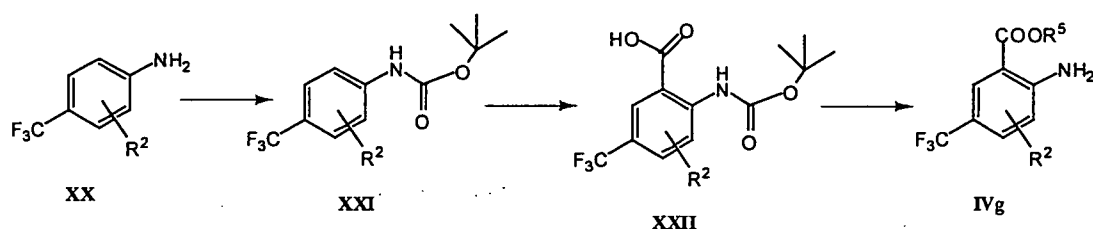


圖 10

可藉由在 70°C 至 120°C 之間的溫度範圍內，於醇性溶劑（諸如乙醇或甲醇）中，在無機酸（諸如 HCl 或 H_2SO_4 ）存在下反應 8 至 24 小時而由式 (XXII) 之中間物獲得通式 (IVg) 之中間物。

可由通式 (XXI) 之中間物獲得通式 (XXII) 之中間物。所述反應可在 -78°C 至 -40°C 之間的溫度範圍內，於溶劑（諸如乙醚或 THF）中，在正丁基鋰及三甲基乙二胺及鼓入之 CO_2 存在下進行 0.5 至 3 小時。

可由通式 (XX) 之中間物獲得通式 (XXI) 之中間物。所述反應可在室溫下在碳酸二第三丁酯及 NaOH 水溶液存在下進行 6 至 48 小時。

在 R^3 為四唑基的特定情況下，可遵循圖 11 中所示的合成流程獲得式 (Ie) 之化合物。

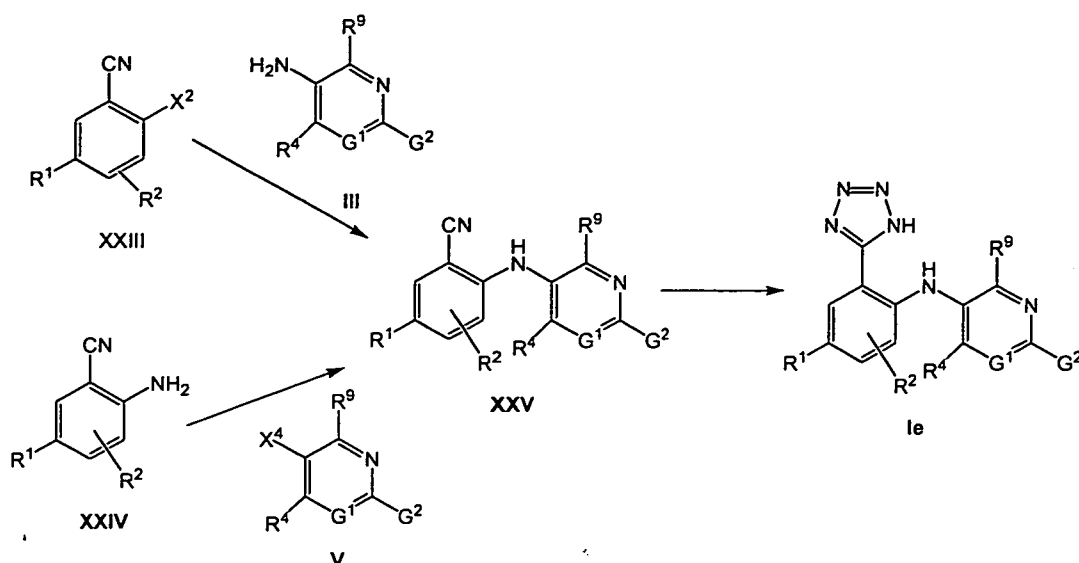


圖 11

可由通式 (XXV) 之中間物獲得通式 (Ie) 之化合物。所述反應可在 100°C 至 150°C 之間的溫度範圍內，於高沸點溶劑（諸如 DMF 或二甲苯）中，在 N_3SnMe_3 或疊氮化鈉與 NH_4Cl 或 Bu_3SnCl 存在下進行 20 至 120 小時。

可遵循圖 1 中所描繪之由中間物 (II) 及 (III) 獲得通式 (I) 之化合物的程序，藉由 R^1 、 R^2 及 X^2 如上所述的通式 (XXIII) 之中間物與中間物 (III) 反應來獲得通式 (XXXV) 之中間物。或者，可遵循圖 3 中所描繪之由中間物 (V) 及 (IV) 獲得通式 (I) 之化合物的程序，藉由 R^1 及 R^2 如上所述的通式 (XXIV) 之中間物與中間物 (V) 反應來獲得通式 (XXXV) 之中間物。

Z 及 G^2 如上所述的通式 (VII) 之中間物有市售。然而，在 G^2 為環丙氧基苯基的特定情況下，可遵循圖 12 中所描繪的合成流程獲得所述中間物。

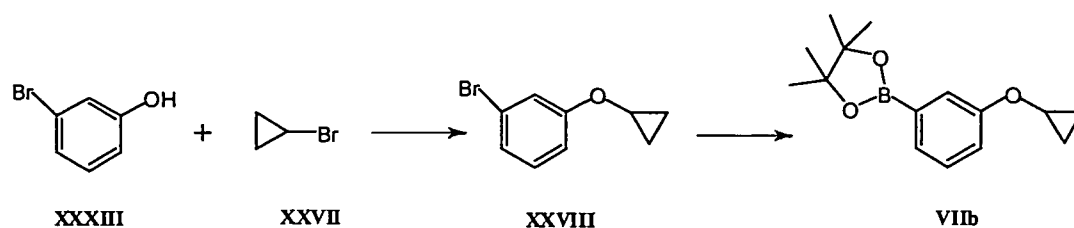
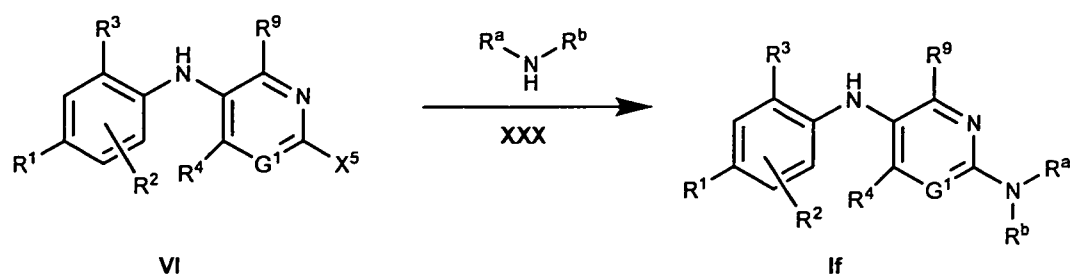


圖 12

可藉由在 130°C 與 180°C 之間的溫度範圍內，於高沸點溶劑（諸如 DMF 或 DMSO）中，在 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼戊烷)、 $\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{DCM}$ 及鹼（諸如 KAcO ）存在下反應 45 分鐘至 24 小時而由 1-溴-3-環丙氧基苯（XXVIII）獲得中間物（VIIb）。或者，所述反應可於微波爐中進行。

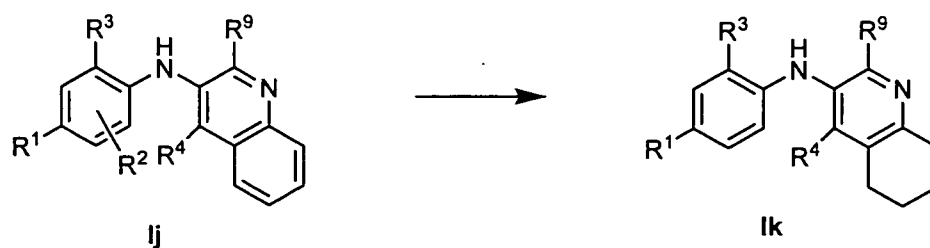
可藉由在 130°C 與 180°C 之間的溫度範圍內，於高沸點溶劑（諸如 DMF 或 DMSO）中，在鹼（諸如 Cs_2CO_3 或 K_2CO_3 ）存在下反應 6 至 24 小時而由 3-溴苯酚（XXXIII）及溴環丙烷（XXVII）獲得 1-溴-3-環丙氧基苯（XXVIII）。或者，所述反應可於微波爐中進行。

在 G^2 為 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 基團的特定情況下，可遵循圖 13 中所示的合成流程，由通式（VI）之中間物（其中 X^5 為溴原子）與通式（XXX）之中間物反應而獲得式（If）之化合物。

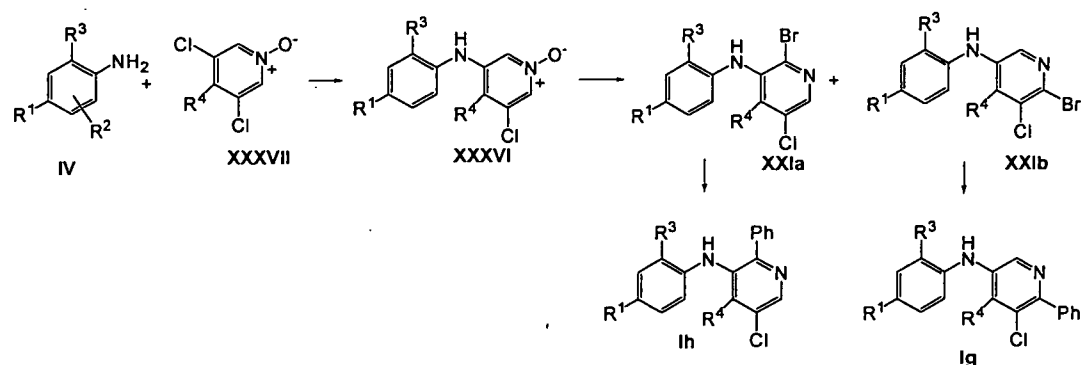
**圖 13**

所述反應可在 40°C 至 160°C 之溫度範圍內，於高沸點溶劑（諸如甲苯、二甲苯、DMF、水或二噁烷或 THF）中，在鹼（諸如 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 或 NaO^tBu ）存在下，使用 1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)咪唑鎘氯化物，在惰性氣氛下由鈀催化劑（諸如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 或 [1,1'-雙(二苯膦基)-二茂鐵]二氯鈀(II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{DCM}$) 介導 0.5 至 24 小時。所述反應亦可於微波爐中在 100°C 至 160°C 之溫度範圍內進行 0.5 至 15 小時。

在 G^1 - G^2 為四氫喹啉基胺基的特定情況下，可如圖 14 中所示，在室溫下，於溶劑（諸如三氟乙酸、乙酸、 EtOAc 、 MeOH 、THF 或 EtOH ）中，視需要在 ZnBr_2 或 $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 或 Fe-HCl 存在下，使用氫及催化劑（諸如 Pd/C 、 Pt/C 、 PtO_2 、 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 或阮尼鎳）將 G^1 - G^2 為喹啉基胺基 (Ij) 的通式 (I) 之化合物還原 1 至 24 小時來製備式 (Ik) 之化合物。

**圖 14**

在通式 (Ih) 及 (Ig) 之化合物的特定情況下，其可如圖 15 中所示分別由通式 (XXIa) 及 (XXIb) 之中間物獲得。

**圖 15**

式 (Ih) 及 (Ig) 之化合物之反應可藉由在 40°C 至 160°C 之溫度範圍內，於高沸點溶劑（諸如甲苯、二甲苯、DMF、水或二噁烷或 THF）中，在鹼（諸如 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 或 NaO^tBu ）存在下，視需要使用膦配位基（諸如 BINAP、三環己基膦 ($\text{P}(\text{Cy})_3$) 或 4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯並呋喃），在惰性氣氛下由鈀催化劑（諸如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 或 [1,1'-雙(二苯膦基)-二茂鐵]二氯鈀(II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{DCM}$)）使苯基硼酸反應。

0.5 至 24 小時來進行。所述反應亦可於微波爐中在 100°C 至 160°C 之溫度範圍內進行 0.5 至 15 小時。

可藉由在回流下用二氯甲烷中之 POBr_3 處理 2 至 3 小時而由通式 (XXXVI) 之中間物獲得通式 (XXIa) 及 (XXIb) 之中間物。可由通式 (IV) 之中間物與通式 (XXXVII) 之中間物反應來獲得通式 (XXIV) 之中間物。所述反應可在 80°C 至 160°C 之溫度範圍內，於高沸點溶劑（諸如甲苯、二甲苯、DMF、水或二噁烷）中，在鹼（諸如 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 或 NaO^tBu ）存在下，使用膦配位基（諸如 BINAP 或 4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯並呿喃），由鈀催化劑（諸如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 或 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ）介導 0.5 至 24 小時。所述反應亦可於微波爐中在 100°C 至 160°C 之溫度範圍內進行 0.5 至 15 小時。

通式 (II)、(IV)、(VII)、(VIIa)、(VIII)、(XII)、(IXb)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(XVIII)、(XIX)、(XX)、(IIb)、(IVb)、(XXIII)、(XXIV)、(XXV)、(XXVI)、(XXVII)、(XXXIII) 及 (XXXVII) 之化合物有市售或可遵循此項技術中已知的習知合成方法獲得。

本發明之化合物及其中所用中間物之合成藉由以下實例 (1 至 118) (包含製備實例 (中間物 1 至 74)) 說明，所述實例不以任何方式限定本發明之範圍。

【實施方式】

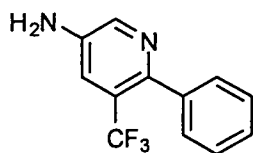
在 Varian Mercury 200 光譜儀上記錄 ^1H 核磁共振光譜。使用 ESI 離子化在 Micromass ZMD 質譜儀上記錄低解

析度質譜 (m/z)。使用配備有 Symmetry C18 (2.1×10 mm, 3.5 mM) 管柱之 Waters 2690 系統獲得層析分離。移動相為甲酸 (0.4 mL)、氨水 (0.1 mL)、甲醇 (500 mL) 及乙腈 (500 mL) (B) 與甲酸 (0.46 mL)、氨水 (0.115 mL) 及水 (1000 mL) (A)：最初以 0% 之 B 流動 0.5 min，接著以 0% 至 95% 之 B 流動 6.5 min，且接著以 95% 之 B 流動 1 min。兩次注射之間的重新平衡時間為 1 min。流率為 0.4 mL/min。注射體積為 5 微升。在 210 nm 下收集二極體陣列層析圖。

製備實例

合成中間物

中間物 1



6-苯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺

A. 2-氯-3-碘-5-硝基吡啶

在氬氣氛下，將 3-碘-5-硝基吡啶-2-醇 (37.60 mmol, 10 g)、 POCl_3 (86.47 mmol, 7.94 ml) 及 PCl_5 (48.87 mmol, 10.2 g) 之混合物在 140°C 下加熱 45 分鐘。將混合物在室溫下冷卻，緩慢傾倒在冰水上且用二氯甲烷萃取。用水、 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌有機相。蒸發溶劑，且藉由用己烷/DCM 混合物溶離之 SiO_2 層析法純化粗混合物，得到

7.32 g (產率 69%) 之預期產物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.90 (s, 1H), 9.19 (s, 1H)。

B. 2-氯-5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶

在希萊克管 (schlenk tube) 中，將 2-氯-3-碘-5-硝基吡啶 (17.58 mmol, 5.00 g)、2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲酯 (8.79 mmol, 1.12 ml) 及 CuI (2.64 mmol, 0.5 g) 於 DMF (30 ml) 中之混合物在氬氣氛下在 70°C 下加熱 3 小時。添加 2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲酯 (4.40 mmol, 0.6 ml) 且將混合物在 70°C 加熱 16 小時。蒸發溶劑且於乙酸乙酯與水之間萃取粗混合物。藉由用己烷/DCM 混合物溶離之 SiO_2 層析法純化粗混合物，得到 1.19 g (產率 30%) 之預期產物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.82 (s, 1H), 9.41 (s, 1H)。

C. 6-氯-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺

在氬氣氛下，將 2-氯-5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶 (5.25 mmol, 1.19 g)、 ZnBr_2 (1.05 mmol, 0.200 g) 及 5% Pt(C) (1.58 mmol, 0.31 g) 於乙酸乙酯 (50 ml) 中之混合物攪拌 20 小時。將催化劑濾出且用溫乙醇洗滌固體。蒸發溶劑，得到預期產物 (0.95 g, 產率 92%)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 5.59 (bs, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.92 (s, 1H)。

D. N-(5-溴-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙醯胺

將 6-氯-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺 (2.95 mmol, 0.58 g) 及 30% HBr 於乙酸 (6 ml) 中之混合物於密封管中在 100°C 下加熱隔夜。將粗混合物傾倒入冰水中，用 2N NaOH 水溶液將 pH 值設定為 10，且用 CHCl_3 萃取。

在減壓下移除溶劑，得到 0.680 g (82%產率) 預期產物。

ESI/MS (m/e, %): 281.96 (100.0%), 283.96 (97.3%)。

E. N-(6-苯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙醯胺

在希萊克管中，在氬氣氛下，將 N-(5-溴-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙醯胺 (2.40 mmol, 0.680 g)、苯基硼酸 (3.22 mmol, 0.392 g)、碳酸鉍 (6.87 mmol, 2.238 g) 及 $\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.24 mmol, 0.196 g) 於二噁烷/水 3:1 (20 ml) 中之混合物在 110°C 下加熱隔夜。蒸發溶劑且經由用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 混合物溶離之 SiO_2 純化粗混合物，得到 0.478 g (71%產率) 預期化合物。

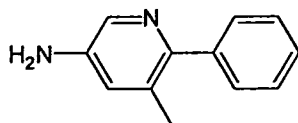
ESI/MS (m/e, %): 280 (100.0%)。

F. 6-苯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺

向 N-(6-苯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙醯胺 (1.68 mmol, 0.280 g) 於乙醇 (6 ml) 中之溶液中添加 2 N NaOH 水溶液 (5 ml)。將混合物在 110°C 下加熱 3 小時。移除溶劑，將 pH 值設定於 8 且用 CHCl_3 萃取。移除溶劑，得到 0.394 g (98%產率) 預期產物。

ESI/MS (m/e, %): 238 (100.0%)。

中間物 2



A. 3-甲基-5-硝基-2-苯基吡啶

在希萊克管中，將 2-溴-3-甲基-5-硝基吡啶 (4.6 mmol, 1.0 g)、苯基硼酸 (4.6 mmol, 0.560 g)、PdCl₂dppf.DCM (0.47 mmol, 0.4 g)、Cs₂CO₃ (13.8 mmol, 4.5 g) 於二噁烷/水 4:1 混合物 (18 ml) 中之混合物在 100°C 下在氬氣氛下加熱 14 小時。蒸發溶劑且於水與乙酸乙酯之間萃取粗混合物。藉由用己烷/乙酸乙酯混合物溶離之 SiO₂ 層析法純化固體殘餘物，得到主產物 3-甲基-5-硝基-2-苯基吡啶 (0.95 g, 產率 97%)。

ESI/MS (m/e, %): 215 [(M+1)⁺, 100]。

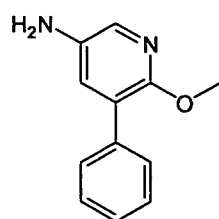
B. 5-甲基-6-苯基吡啶-3-胺

將 3-甲基-5-硝基-2-苯基吡啶 (4.43 mmol, 0.95 g) 及 Pd/C 10% (0.1 g) 於乙醇 (40 ml) 中之混合物在氬氣氛下攪拌 16 小時。將催化劑濾出且用溫乙醇充分洗滌固體。蒸發濾液且藉由用 DCM/甲醇混合物溶離之 SiO₂ 層析法純化粗物質，得到 0.65 g (產率 80%) 預期產物。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.29 (s, 3H), 6.90 (m, 1H), 7.30- 7.50 (m, 5H), 8.04 (m, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 185 [(M+1)⁺, 100]。

中間物 3



6-甲氧基-5-苯基吡啶-3-胺

A. 5-硝基-3-苯基吡啶-2-醇

在希萊克管中，在 100°C 下，在氬氣氛下，將 3-碘-5-硝基吡啶-2-醇 (7.52 mmol, 2 g)、苯基硼酸 (8.28 mmol, 1.01 g)、PdCl₂dppf.DCM (0.75 mmol, 0.6 g)、Cs₂CO₃ (22.56 mmol, 7.4 g) 在二噁烷/水 4:1 混合物 (26 ml) 中之混合物加熱 4 小時。蒸發溶劑且於水與乙酸乙酯之間萃取粗混合物。蒸發有機相且將粗物質懸浮於甲醇中，得到固體，將固體濾出且在真空下乾燥隔夜，得到 1.2 g (74% 產率) 預期產物。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.31 - 7.54 (m, 3H), 7.61 - 7.76 (m, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.44 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 215 [(M-1)⁻, 100]。

B. 2-溴-5-硝基-3-苯基吡啶

將 5-硝基-3-苯基吡啶-2-醇 (4.63 mmol, 1 g)、POBr₃ (4.74 mmol, 0.45 ml) 及 PBr₃ (4.71 mmol, 1.4 g) 之混合物在 120°C 下加熱 3.5 小時。將粗混合物傾倒於冰與水之混合物中且用 DCM 萃取。將有機相乾燥且蒸發，得到 0.8 g (產率 62%) 預期產物。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.38 - 7.61 (m, 5H),

8.39 (d, $J=2.20$ Hz, 1H), 9.19 (d, $J=2.20$ Hz, 1H)。

C. 2-甲氧基-5-硝基-3-苯基吡啶

在 100°C 下，在氬氣氛下，將 2-溴-5-硝基-3-苯基吡啶 (0.72 mmol, 0.2 g)、2-環丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷 (0.86 mmol, 0.16 ml)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.04 mmol, 0.05 g)、 K_2CO_3 (2 mmol, 0.28 g) 於甲苯/甲醇 4:1 混合物 (10 ml) 中之混合物用微波加熱 30 分鐘。蒸發溶劑且於水與乙酸乙酯之間萃取粗混合物。藉由用己烷/乙酸乙酯混合物溶離之 SiO_2 層析法純化固體殘餘物，得到 2-甲氧基-5-硝基-3-苯基吡啶 (0.1 g, 產率 55%) 意外產物。

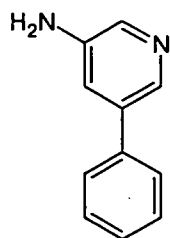
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4.11 (s, 3H) 7.41 - 7.54 (m, 3H) 7.54 - 7.64 (m, 2H) 8.41 (d, $J=2.75$ Hz, 1H) 9.07 (d, $J=2.75$ Hz, 1H)。

D. 6-甲氧基-5-苯基吡啶-3-胺

將 2-甲氧基-5-硝基-3-苯基吡啶 (0.43 mmol, 0.1 g) 與 Pd/C 10% (0.14 mmol, 0.015 g) 於乙醇 (2 ml) 中之混合物在氬氣氛下攪拌 16 小時。將催化劑濾出且用溫乙醇充分洗滌固體。蒸發濾液，得到 0.085 g (98% 產率) 預期產物。

ESI/MS (m/e , %): 201 $[(M+1)^+]$, 100。

中間物 4



A. 2-氯-3-碘-5-硝基吡啶

在氬氣氛下，將 3-碘-5-硝基吡啶-2-醇 (37.6 mmol, 10 g)、 POCl_3 (86.47 mmol, 7.94 ml) 及 PCl_5 (48.87 mmol, 10.2 g) 之混合物在 140°C 下加熱 1 小時。將粗混合物傾倒於冰與水之混合物中且用 DCM 萃取。藉由用己烷/二氯甲烷混合物溶離之 SiO_2 層析法純化固體殘餘物，得到 2-氯-3-碘-5-硝基吡啶 (7.32 g, 產率 69%) 預期產物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.91 (d, $J=2.47$ Hz, 1H) 9.19 (d, $J=2.47$ Hz, 1H)。

B. 2-氯-5-硝基-3-苯基吡啶

在希萊克管中，在氬氣氛下，將 2-氯-3-碘-5-硝基吡啶 (1.76 mmol, 0.5 g)、苯基硼酸 (1.94 mmol, 0.24 g)、 $\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{DCM}$ (0.18 mmol, 0.1 g)、 Cs_2CO_3 (5.28 mmol, 1.7 g) 於二噁烷/水 4:1 混合物 (6.5 ml) 中之混合物在 120°C 下加熱 4 小時。蒸發溶劑且於水與乙酸乙酯之間萃取粗混合物。藉由用己烷/二氯甲烷混合物溶離之 SiO_2 層析法純化固體殘餘物，得到 2-氯-5-硝基-3-苯基吡啶 (0.23 g, 產率 55%) 預期產物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.36 - 7.67 (m, 5H) 8.47 (d, $J=2.75$ Hz, 1H) 9.23 (d, $J=2.75$ Hz, 1H)。

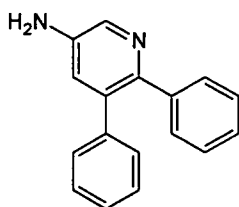
C. 5-苯基吡啶-3-胺

將 2-氯-5-硝基-3-苯基吡啶 (0.43 mmol, 0.1 g)、KOA_c (0.43 mmol, 0.042 g) 及 Pd/C 10% (0.03 g) 於乙醇 (4 ml) 中之混合物在氫氣氛下攪拌 24 小時。將催化劑濾出且用溫乙醇充分洗滌固體。藉由用二氯甲烷/甲醇混合物溶離之 SiO₂ 層析法純化固體殘餘物，得到 5-苯基吡啶-3-胺 (0.05 g, 產率 69%) 預期產物。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.15 - 7.23 (m, 1H), 7.37 - 7.51 (m, 3H), 7.52 - 7.63 (m, 2 H), 8.09 (d, 1H), 8.27 (d, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 171 [(M+1)⁺, 100]。

中間物 5



5,6-二苯基吡啶-3-胺

A. 3-溴-5-硝基吡啶-2-醇

在 40°C 下，向 5-硝基吡啶-2-醇 (0.06 mol, 8.6 g) 於 400 ml 水中之溶液中添加 3.7 ml Br₂。將混合物在 40°C 下攪拌 2.5 小時且接著在室溫下攪拌隔夜。將所形成的固體濾出，用水洗滌且在真空下乾燥隔夜，得到 12.5 g (93% 產率) 預期產物。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.57 (d, 1H)

8.74 (s, 2H)。

B. 2,3-二溴-5-硝基吡啶

以 3-溴-5-硝基吡啶-2-醇 (9.13 mmol, 2 g) 起始，遵循中間物 2 (步驟 B) 中所述之程序獲得 (2.23 g, 產率 87%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.48 - 8.84 (m, 1 H)
8.94 - 9.31 (m, 1 H)

ESI/MS (m/e , %): 267 $[(M-1)^-, 100]$ 。

C. 5-硝基-2,3-二苯基吡啶

以 2,3-二溴-5-硝基吡啶 (3.55 mmol, 1 g) 起始，遵循中間物 2 (步驟 A) 中所述之程序以次要產物形式獲得 (0.2 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.03 - 7.65 (m, 10H), 8.52 (d, $J=2.47$ Hz, 1H), 9.49 (d, $J=2.47$ Hz, 1H)。

ESI/MS (m/e , %): 277 $[(M+1)^+, 100]$ 。

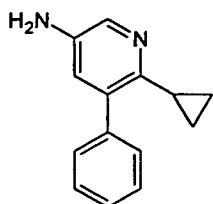
D. 5,6-二苯基吡啶-3-胺

在氫氣氛下，將 5-硝基-2,3-二苯基吡啶 (0.74 mmol, 0.21 g) 與 Pd/C 10% (0.02 g) 於甲醇 (5 ml) 中之混合物攪拌 16 小時。將催化劑濾出且用甲醇充分洗滌固體。藉由用己烷/乙酸乙酯混合物溶離之 SiO_2 層析法純化固體殘餘物，得到 0.14 g (74%產率) 預期產物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.79 (s, 2H), 7.04 (d, $J=2.75$ Hz, 1H), 7.11 - 7.36 (m, 10H), 8.20 (d, $J=2.75$ Hz, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 247 [(M+1)⁺, 100]。

中間物 6



6-環丙基-5-苯基吡啶-3-胺

A. 2-環丙基-5-硝基-3-苯基吡啶

在希萊克管中，在氬氣氛下，將 2-氯-5-硝基-3-苯基吡啶（中間物 3（步驟 B）中所述）（1.43 mmol，0.4 g）、2-環丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷（1.59 mmol，0.29 ml）、PdCl₂dppf.DCM（0.14 mmol，0.12 g）、Cs₂CO₃（4.3 mmol，1.4 g）於二噁烷/水 4:1 混合物（6.5 ml）中之混合物在 100°C 下加熱 16 小時。蒸發溶劑且於水與乙酸乙酯之間萃取粗混合物。藉由用己烷/乙酸乙酯混合物溶離之 SiO₂ 層析法純化固體殘餘物，得到 2-環丙基-5-硝基-3-苯基吡啶（0.06 g，17% 產率）預期產物。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.45 - 0.55 (m, 2H), 0.56 - 0.70 (m, 2H), 2.10 - 2.30 (m, 1H), 7.42 - 7.57 (m, 5H), 8.23 - 8.30 (m, 1H), 9.21 - 9.29 (m, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 241 [(M+1)⁺, 100]。

B. 6-環丙基-5-苯基吡啶-3-胺

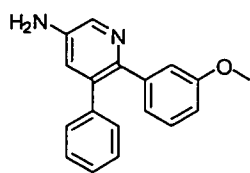
將 2-環丙基-5-硝基-3-苯基吡啶（0.25 mmol，0.06 g）與 SnCl₂.H₂O（0.89 mmol，0.2 g）於乙醇（2 ml）中之混

合物在 80°C 下加熱 1 小時。蒸發溶劑且將粗殘餘物溶於水中。將溶液用 6 N NaOH 水溶液中中和且用二氯甲烷萃取。藉由用二氯甲烷/甲醇混合物溶離之 SiO_2 層析法純化固體殘餘物，得到 6-環丙基-5-苯基吡啶-3-胺 (0.03 g, 57% 產率) 預期產物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.61 - 0.92 (m, 2H), 0.89 - 1.10 (m, 2H), 1.78 - 2.12 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 6.87 (d, $J=2.75$ Hz, 1H), 7.31 - 7.57 (m, 5H), 7.78 - 8.15 (m, $J=2.75$ Hz, 1H)。

ESI/MS (m/e , %): 211 $[(M+1)^+, 100]$ 。

中間物 7 (方法 1)



6-(3-甲氧基苯基)-5-苯基吡啶-3-胺

A. 3-溴-2-(3-甲氧基苯基)-5-硝基吡啶

以 2,3-二溴-5-硝基吡啶 (如中間物 5 (步驟 B) 所述) (9.33 mmol, 2.630 g) 及 3-甲氧基苯基硼酸 (9.33 mmol, 1.42 g) 起始，遵循中間物 2 (步驟 A) 中所述之程序獲得 (1.15 g, 39% 產率)。

ESI/MS (m/e , %): 309 $[(M+1)^+, 100]$, 311 $[(M+1)^+, 80]$ 。

B. 2-(3-甲氧基苯基)-5-硝基-3-苯基吡啶

以 3-溴-2-(3-甲氧基苯基)-5-硝基吡啶 (0.97 mmol,

0.300 g) 及苯基硼酸 (1.07 mmol, 0.130 g) 起始，遵循中間物 2 (步驟 A) 中所述之程序獲得 (0.257 g, 87% 產率)。

ESI/MS (m/e , %): 307 $[(M+1)^+, 100]$ 。

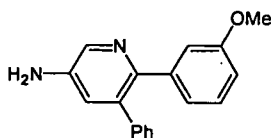
C. 6-(3-甲氧基苯基)-5-苯基吡啶-3-胺

以 2-(3-甲氧基苯基)-5-硝基-3-苯基吡啶 (0.84 mmol, 0.257 g) 起始，遵循中間物 5 (步驟 D) 中所述之程序獲得 (0.160 g, 69% 產率)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 3.60 (s, 3H), 6.73-6.76 (m, 1H), 6.80-6.83 (m, 1H), 6.85-6.88 (m, 1H), 7.07-7.16 (m, 1H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.25-7.29 (m, 3H), 8.18-8.20 (m, 1H)。

ESI/MS (m/e , %): 277 $[(M+1)^+, 100]$ 。

中間物 7 (方法 2)



6-(3-甲氧基苯基)-5-苯基吡啶-3-胺

A. 2,3-二溴-5-硝基吡啶

將 3-溴-5-硝基吡啶-2-醇、POBr₃ 及 PBr₃ 之混合物在 120°C 下加熱 3.5 小時。將粗混合物傾倒於冰與水之混合物中且用 DCM 萃取。藉由用己烷/乙酸乙酯混合物溶離之 SiO₂ 急驟層析純化粗混合物，得到 2.63 g (產率 73%) 預期產物。

δ ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 8.95 (s, 1H), 9.18 (s,

1H)。

B. 3-溴-2-(3-甲氧基苯基)-5-硝基吡啶

以 2,3-二溴-5-硝基吡啶 (9.33 mmol, 2.63 g)、3-甲氧基苯基硼酸 (9.33 mmol, 1.42 g) 起始，遵循中間物 27 中所述之程序獲得 (1.15 g, 產率 40%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3.80 (s, 3H), 7.09-7.12 (d, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.42-7.47 (t, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.40 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 309 $[(M+1)^+, 100]$, 311 $[(M+1)^+, 98]$ 。

C. 2-(3-甲氧基苯基)-5-硝基-3-苯基吡啶

以 3-溴-2-(3-甲氧基苯基)-5-硝基吡啶 (0.97 mmol, 0.300 g)、苯基硼酸 (1.07 mmol, 0.130 g) 起始，遵循中間物 27 中所述之程序獲得 (0.258 g, 87% 產率)。

δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 3.64 (s, 3H), 6.89-6.99 (m, 3H), 7.21-7.24 (m, 3H), 7.32-7.37 (m, 4H), 8.50 (s, 1H), 9.47 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 307 $[(M+1)^+, 100]$ 。

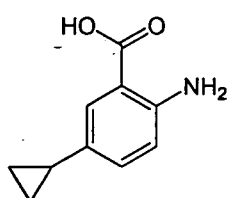
D. 6-(3-甲氧基苯基)-5-苯基吡啶-3-胺

在氫氣氛下，將 2-(3-甲氧基苯基)-5-硝基-3-苯基吡啶 (0.84 mmol, 0.257 g) 與 Pd/C 10% (0.08 mmol, 0.009 g) 於乙醇 (5 ml) 中之混合物攪拌 16 小時。將催化劑濾出且用溫乙醇充分洗滌固體。蒸發濾液且藉由用 DCM/甲醇混合物溶離之 SiO_2 層析法純化粗物質，得到 0.160 g (產率 69%) 預期產物。

δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 3.60 (s, 3H), 3.91 (bs, 2H), 6.73-6.80 (m, 1H), 6.81-6.83 (t, 1H), 6.85-6.88 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.07-7.12 (t, 1H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.22-7.29 (m, 4H), 8.18 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 277 $[(\text{M}+1)^+, 100]$ 。

中間物 8



2-胺基-5-環丙基苯甲酸

A. 2-胺基-5-環丙基苯甲酸甲酯

在希萊克管中，在氮氣氛下，將 2-胺基-5-溴苯甲酸甲酯 (43.47 mmol, 10 g)、環丙基硼酸 (112.92 mmol, 9.700 g)、 K_3PO_4 (144.16 mmol, 30.6 g)、 $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ (3.47 mmol, 0.780 g)、 $\text{P}(\text{Cy})_3$ (7.85 mmol, 2.2 g) 於甲苯 (170 ml) 及水 (10 ml) 中之混合物在 100°C 下加熱 2 小時。將反應混合物經由矽藻土過濾且將有機相分離並蒸發，得到 7.34 g (產率 77%) 預期產物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.48 - 0.66 (m, 2H), 0.75 - 0.95 (m, 2H), 1.80 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 6.59 (d, $J=8.50$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J=8.50, 2.15$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H)。

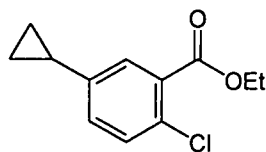
ESI/MS (m/e, %): 192 $[(\text{M}+1)^+, 87]$ 。

B. 2-胺基-5-環丙基苯甲酸

將 2 N NaOH 水溶液 (150 mmol, 75 ml) 添加至中間物 36 (24.58 mmol, 4.70 g) 於 MeOH/THF 8:1 混合物 (225 ml) 中之溶液中，且將混合物在 60°C 下加熱 15 小時。蒸發有機溶劑，將水相酸化至 pH 5 且用乙酸乙酯萃取。蒸發溶劑，得到 3.93 g (產率 83%) 預期產物。

ESI/MS (*m/e*, %): 178 [(M+1)⁺, 100]。

中間物 9



2-氯-5-環丙基苯甲酸乙酯

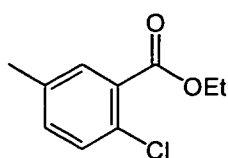
在希萊克管中，在氬氣氛下，將 5-溴-2-氯苯甲酸乙酯 (7.60 mmol, 2 g)、2-環丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷 (7.59 mmol, 1.3 g)、Cs₂CO₃ (18.97 mmol, 6.18 g)、PdCl₂dppf·CH₂Cl₂ (0.76 mmol, 0.620 g) 於二噁烷 (70 ml) 及水 (15 ml) 中之混合物在 110°C 下加熱 2 小時。蒸發溶劑且於乙酸乙酯與水之間萃取混合物。藉由用己烷/乙酸乙酯混合物溶離之 SiO₂ 層析法純化粗混合物，得到 1.5 g (產率 92%) 預期產物。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.67-0.71 (t, 3H), 0.97-1.01 (m, 2H), 1.38-1.43 (t, 3H), 1.85-1.91 (m, 1H), 4.36-4.43 (q, 2H), 7.07-7.10 (d, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.49

(s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 225 [(M+1)+, 100]。

中間物 10



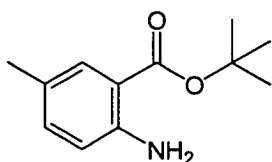
2-氯-5-甲基苯甲酸乙酯

將 H_2SO_4 (35 mmol, 1.82 ml) 添加至 2-氯-5-甲基苯甲酸 (7.62 mmol, 1.30 g) 於乙醇 (16 ml) 中之溶液中，且將混合物回流 20 小時。蒸發溶劑且將粗殘餘物溶於水中。將溶液用 6 N NaOH 水溶液中中和且用 CHCl_3 萃取。蒸發有機相，得到 1.46 g (產率 96%) 預期產物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.41 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.40 (q, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.61 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 199 [(M+1)+, 100]。

中間物 11



2-氨基-5-甲基苯甲酸第三丁酯

A. 5-甲基-2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)苯甲酸

在三瓶頸圓底燒瓶中，在 20°C 與 30°C 之間的溫度下，

在三氟乙酸酐 (283.0 mmol, 40 ml) 上以多份添加 2-氨基-5-甲基苯甲酸 (39.69 mmol, 6 g)。將混合物在室溫下攪拌 2 小時且在低於 30°C 的溫度下緩慢添加水，同時在外部用冰冷卻燒瓶。將所形成的固體濾出且在真空下乾燥隔夜，得到 9.51 g (產率 91%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.41 (s, 2H), 7.50-7.53 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.57-8.60 (d, 1H), 11.89 (bs, 1H)。

B. 5-甲基-2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)苯甲酸第三丁酯

向 5-甲基-2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)苯甲酸 (20.23 mmol, 5.0 g) 於甲苯 (40 ml) 中之溶液中逐滴添加 1,1-二-第三丁氧基-N,N-二甲基甲胺 (80.92 mmol, 19.40 ml)。將混合物在 80°C 下攪拌 6 小時且蒸發溶劑。藉由用 DCM/MeOH 混合物溶離之 SiO_2 層析法純化粗混合物，得到 6.01 g (產率 98%) 預期產物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.63 (s, 9H), 2.37 (s, 3H), 7.38-7.41 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.51-8.54 (d, 1H), 12.36 (bs, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 304 $[(\text{M}+1)^+]$, 100]。

C. 2-氨基-5-甲基苯甲酸第三丁酯

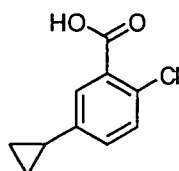
用冰水浴冷卻 5-甲基-2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)苯甲酸第三丁酯 (19.78 mmol, 6.0 g) 於乙醇 (19 ml) 中之懸浮液。以多份添加 NaBH_4 (39.57 mmol, 1.50 g) 且將混合物在室溫下攪拌 3 小時。緩慢添加水 (40 ml) 並蒸發。將

固體用 CHCl_3 溶解並用水及鹽水洗滌。蒸發有機相，得到 3.73 g (產率 91%) 預期產物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.59 (s, 9H), 2.23 (s, 3H), 5.52 (bs, 2H), 6.56-6.59 (d, 1H), 7.05-7.08 (d, 1H), 7.60 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 208 $[(\text{M}+1)^+, 100]$ 。

中間物 12

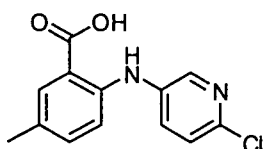


2-氯-5-環丙基苯甲酸

以中間物 9 (50 mmol, 16.4 g) 起始，遵循中間物 8 (步驟 B) 中所述之程序獲得 (9.6 g, 91% 產率)。

ESI/MS (m/e, %): 197 $[(\text{M}+1)^+, 100]$ 。

中間物 13



2-(6-氯吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

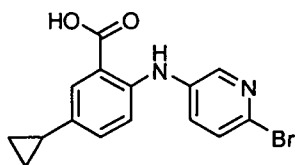
在氫氣氛下，將 6-氯吡啶-3-胺 (11.67 mmol, 1.5 g) 與 2-溴-5-甲基苯甲酸 (23.34 mmol, 5.02 g)、Cu (1.17 mmol, 0.1 g)、 Cu_2O (0.58 mmol, 0.1 g) 及 K_2CO_3 (23.34

mmol, 3.2 g) 於 1,2-二甲氧基乙烷 (15 ml) 中之混合物在 130°C 下加熱 16 小時。添加水且經由矽藻土過濾混合物。添加 2 N HCl 水溶液直至 pH 值為 6, 且將所形成的固體濾出。藉由用 DCM/MeOH 混合物溶離之層析法純化粗物質, 得到 1.40 g (產率 46%)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 2.24 (s, 3H), 7.16-7.19 (d, 1H), 7.25-7.27 (d, 1H), 7.38-7.41 (d, 1H), 7.67-7.73 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 9.45 (bs, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 263 [(M+1) $^+$, 100]。

中間物 14

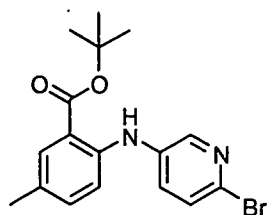


2-(6-溴吡啶-3-基胺基)-5-環丙基苯甲酸

以 6-溴吡啶-3-胺 (28.90 mmol, 5 g) 及中間物 12 (34.68 mmol, 6.82 g) 起始, 遵循中間物 13 中所述的程序獲得 (0.680 g, 6% 產率)。

ESI/MS (m/e, %): 333 [(M+1) $^+$, 100], 335 [(M+1) $^+$, 97]。

中間物 15



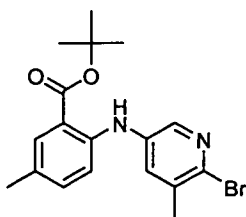
2-(6-溴吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯

在希萊克管中，將 2-胺基-5-甲基苯甲酸第三丁酯 (2.89 mmol, 0.600 g)、2-溴-5-碘吡啶 (2.89 mmol, 0.822 g)、BINAP (0.29 mmol, 0.096 g)、Pd₂(dba)₃ (0.14 mmol, 0.132 g) 及 NaO^tBu (5.79 mmol, 0.556 g) 於甲苯 (15 ml) 中之混合物在 120°C 下加熱 3 小時。向粗反應物中添加水及乙酸乙酯。再次用更多的乙酸乙酯萃取水相。將有機相用水及鹽水洗滌，乾燥，過濾且真空濃縮。藉由層析法 (Biotage 40S, SiO₂, 0% 至 10% 之己烷:乙酸乙酯) 純化粗混合物，得到 0.422 g (產率 40%) 預期產物。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.61 (s, 9H), 2.29 (s, 3H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.35-7.43 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 9.44 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 363 [(M+1)⁺, 100]。

中間物 16



2-(6-溴-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯

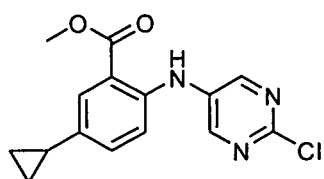
以中間物 11 (3.30 mmol, 0.683 g) 及 2-溴-5-碘-3-甲基吡啶 (3.30 mmol, 0.982 g) 起始，遵循中間物 15 中所

述的程序獲得。純化之後，獲得 0.552 g (產率 44%) 預期產物。

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.29 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 7.11-7.21 (m, 2H), 7.39 (d, $J=1.95$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.14 (d, $J=2.73$ Hz, 1H), 9.39 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e , %): 377, 379 $[(M+1)^+$, 90]。

中間物 17

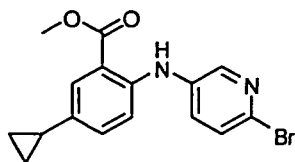


2-(2-氯嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸甲酯

在希萊克管中，將 2-胺基-5-環丙基苯甲酸甲酯 (中間物 8 (步驟 A) 中所述) (26.15 mmol, 5 g)、5-溴-2-氯嘧啶 (26.93 mmol, 5.21 g)、4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯並呋喃 (1.07 mmol, 0.6 g)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.07 mmol, 0.6 g) 及 Cs_2CO_3 (36.65 mmol, 11.9 g) 於二噁烷 (210 ml) 中之混合物在 100°C 下加熱隔夜。向粗反應物中添加水及乙酸乙酯。再次用更多的乙酸乙酯萃取水相。將有機相用水及鹽水洗滌，乾燥，過濾且真空濃縮。藉由逆相層析法 (0% 至 100% 之水:MeOH/AcN 1:1) 純化粗混合物，得到 6 g (60% 產率) 預期產物。

ESI/MS (m/e , %): 304 $[(M+1)^+$, 90]。

中間物 18

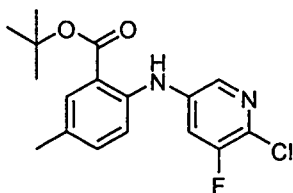


2-(6-溴吡啶-3-基胺基)-5-環丙基苯甲酸甲酯

以 2-胺基-5-環丙基苯甲酸甲酯 (中間物 8 (步驟 A) 中所述) (1.05 mmol, 0.200 g)、2-溴-5-碘吡啶 (1.05 mmol, 0.297 g) 及 Cs_2CO_3 (2.09 mmol, 0.682 g) 替代 NaO^tBu 起始, 遵循中間物 15 中所述的程序獲得 (0.155 g, 43% 產率)。

ESI/MS (m/e, %): 347 $[(M+1)^+, 100]$, 349 $[(M+1)^+, 97]$ 。

中間物 19

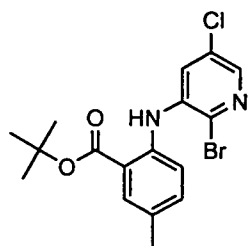


2-(6-氯-5-氟吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯

以中間物 11 (2.77 mmol, 0.573 g) 及 5-溴-2-氯-3-氟吡啶 (2.77 mmol, 0.582 g) 起始, 遵循中間物 18 中所述的程序獲得 (0.721 g, 51% 產率)。

ESI/MS (m/e, %): 337 $[(M+1)^+, 100]$, 339 $[(M+1)^+, 32]$ 。

中間物 20



2-(2-溴-5-氯吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯

A. 2-(2-氧化物-5-氯吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯

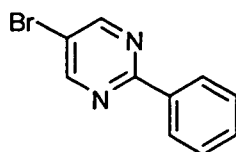
以中間物 11 (8.54 mmol, 1.77 g) 及 3,5-二氯吡啶 1-氧化物 (10.25 mmol, 1.68 g) 起始，遵循中間物 17 中所述的程序獲得 (1.36 g, 44%產率)。

ESI/MS (m/e, %): 336 [(M+1)⁺, 100]。

B. 2-(2-溴-5-氯吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯

將 POBr₃ (4.53 mmol, 1.300 g) 以多份添加至 2-(2-氧化物-5-氯吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯 (1.79 mmol, 0.6 g) 於 DCM (50 ml) 中之溶液中。將混合物回流 2.5 小時。將粗混合物傾倒於水、冰及 NaHCO₃-K₂CO₃ 之混合物中。用乙酸乙酯萃取水相且將整個有機相經由 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並移除溶劑。藉由用己烷/乙酸乙酯混合物溶離之 SiO₂ 急驟層析純化粗混合物，得到 0.070 g (10%產率) 2-(2-溴-5-氯吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯 (20A) 及 0.060 g (9%產率) 2-(6-溴-5-氯吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯 (20B)。

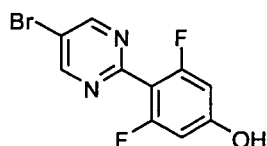
中間物 21



將 5-溴-2-吡啶(1.76 mmol, 0.500 g)、苯基硼酸(1.93 mmol, 0.235 g)、2 M K_2CO_3 水溶液 (4.40 mmol, 2.2 ml)、 $Pd(PPh_3)_4$ (0.18 mmol, 0.203 g) 於二噁烷 (10 ml) 中之混合物於微波爐中在 $110^\circ C$ 下加熱隔夜。蒸發溶劑且於水與乙酸乙酯之間萃取固體殘餘物。蒸發有機相並藉由用己烷/乙酸乙酯混合物溶離之 SiO_2 層析法純化粗殘餘物，得到 0.329 g (產率 65%) 預期產物。

ESI/MS (m/e, %): 235 $[(M+1)^+, 100]$, 237 $[(M+1)^+, 97]$ 。

中間物 22



4-(5-溴吡啶-2-基)-3,5-二氟苯酚

A. 5-溴-2-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)吡啶

在三頸圓底燒瓶中，在氬氣氛下，在 $-78^\circ C$ 下，將 $n-BuLi$ (9.13 mmol, 3.65 ml) 於 THF (2.5 M) 中之溶液添加至 1,3-二氟-5-甲氧基苯 (8.39 mmol, 0.98 ml) 於 THF (40 ml)

中之混合物中。將混合物在 -78°C 下攪拌 30 分鐘且接著將其加熱至 -50°C 。逐滴添加 ZnCl_2 (9.13 mmol, 18.3 ml) 於 THF (0.5 M) 中之溶液並將混合物在此溫度下攪拌 20 分鐘。分別添加 5-溴-2-碘嘧啶 (7.02 mmol, 2.0 g) 於 THF (5 ml) 中之溶液及 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.70 mmol, 0.81 g)，並將粗混合物在 40°C 下加熱隔夜。蒸發溶劑並經由用己烷/乙酸乙酯混合物溶離之 SiO_2 純化粗混合物，得到 0.89 g (39% 產率) 預期產物。

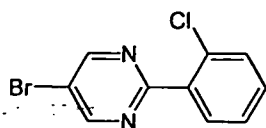
ESI/MS (m/e, %): 301 $[(\text{M}+1)^+, 100]$, 303 $[(\text{M}+1)^+, 97]$ 。

B. 4-(5-溴嘧啶-2-基)-3,5-二氟苯酚

在 0°C 下，將 BBr_3 溶液 (1 M, 於 DCM 中) (22 ml, 22 mmol) 逐滴添加至 5-溴-2-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)嘧啶 (0.887 g, 2.95 mmol) 於 DCM 中之溶液中，且將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。接著將此混合物傾倒於冷 MeOH 上且緩慢添加固體 NaHCO_3 直至 pH 值=4-5。過濾所得懸浮液並蒸發濾液。將所得固體再溶解於乙酸乙酯中，用水及鹽水洗滌，乾燥並濃縮，得到白色固體狀之所要化合物 (0.817 g, 85% 產率)。

ESI/MS (m/e, %): 287 $[(\text{M}+1)^+, 100]$, 289 $[(\text{M}+1)^+, 97]$ 。

中間物 23

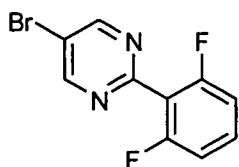


5-溴-2-(2-氯苯基)嘧啶

以 5-溴-2-碘嘧啶 (2.14 mmol, 0.61 g)、2-氯苯基硼酸 (2.37 mmol, 0.37 g) 起始，遵循中間物 21 中所述的程序獲得 (0.400 g, 產率 69%)。

ESI/MS (*m/e*, %): 269 [(*M*+1)⁺, 48], 271 [(*M*+1)⁺, 100], 273 [(*M*+1)⁺, 23]。

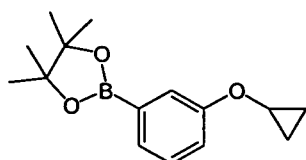
中間物 24



在三頸圓底燒瓶中，在氬氣氛下，在 -78°C 下，將 *n*-BuLi (7.3 ml) 於 THF (2.5 M) 中之溶液添加至 1,3-二氟苯 (11.59 mmol, 2.14 ml) 於 THF (45 ml) 中之混合物中。將混合物在 -78°C 下攪拌 30 分鐘且接著將其加熱至 -50°C。逐滴添加 ZnCl₂ (11.5 ml) 於 THF (1 M) 中之溶液且將混合物在此溫度下攪拌 20 分鐘。分別添加 5-溴-2-碘嘧啶 (10.53 mmol, 3.0 g) 於 THF (5 ml) 中之溶液及 Pd(PPh₃)₄ (0.74 mmol, 0.85 g)，並將粗混合物在 40°C 下加熱隔夜。蒸發溶劑並藉由用水-MeOH/AcN 系統溶離之逆相層析法純化粗混合物，得到 1.376 g (產率 49%) 預期產物。

ESI/MS (*m/e*, %): 271 [(*M*+1)⁺, 100], 273 [(*M*+1)⁺, 98]。

中間物 25



2-(3-環丙氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷

A. 1-溴-3-環丙氧基苯

將 3-溴苯酚 (4.80 mmol, 0.83 g)、溴環丙烷 (27.71 mmol, 2.22 ml)、 K_2CO_3 (23.15 mmol, 3.2 g) 於 DMF (18 ml) 中之混合物在 $180^\circ C$ 下於微波爐中加熱 8 小時。添加水及乙醚且蒸發有機相，得到 0.85 g 預期產物。

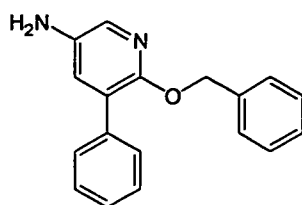
B. 3-環丙氧基苯基硼酸

在微波爐中，在氫氣氛下，將 1-溴-3-環丙氧基苯 (1.36 mmol, 0.289 g)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼戊烷) (2.11 mmol, 0.321 mmol)、 $PdCl_2dppf \cdot DCM$ (0.14 mmol, 0.112 g)、 $KAcO$ (6.11 mmol, 0.600 g) 於 DMSO (3 ml) 中之混合物在 $130^\circ C$ 下加熱 45 分鐘。添加乙酸乙酯並經由矽藻土過濾。將有機相用水洗滌並蒸發。藉由使用水/AcN/MeOH 系統梯度之逆相層析法純化粗混合物，得到 0.090 g (產率 23%) 預期產物。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.8 (m, 4H), 1.3 (s, 12H), 3.8 (m, 1H), 7.1 (dd, $J=7.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.4 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.5 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 260 $[(M+1)^+]$, 100。

中間物 26



6-(苄氧基)-5-苯基吡啶-3-胺

A. 2-(苄氧基)-3-碘-5-硝基吡啶

將 2.5 ml (溴甲基)苯及 5.1 g 之 Ag_2CO_3 添加至 3-碘-5-硝基吡啶-2-醇 (0.011 mol, 3 g) 於 30 ml 甲苯中之溶液中。將混合物在 70°C 下攪拌 6 小時。將粗物質經由矽藻土過濾並用乙酸乙酯洗滌。蒸發溶劑，得到 3.6 g (產率 90%) 預期產物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.56 (s, 2H), 7.33 - 7.46 (m, 3H), 7.46 - 7.54 (m, 2H), 8.84 (d, 1H), 9.03 (d, 1H)。

B. 2-(苄氧基)-5-硝基-3-苯基吡啶

以 2-(苄氧基)-3-碘-5-硝基吡啶 (1.4 mmol, 0.5 g) 起始，遵循中間物 2 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (0.3 g, 產率 70%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.59 (s, 2 H) 7.29 - 7.53 (m, 8 H) 7.54 - 7.72 (m, 2 H) 8.44 (s, 1 H) 9.24 (m, 1 H)。

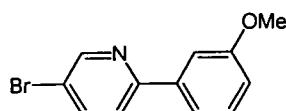
C. 6-(苄氧基)-5-苯基吡啶-3-胺

將 0.1 mL 之 35% HCl 及 0.27 g 之 Fe 添加至 2-(苄氧基)

基)-5-硝基-3-苯基吡啶 (0.98 mmol, 0.3 g) 於 10 mL 乙醇中之溶液中。將混合物在 90°C 下加熱 4 小時。將粗物質經由矽藻土過濾並用乙醇洗滌。蒸發溶劑，添加乙酸乙酯並用 4% NaHCO₃ 水溶液、水及鹽水洗滌。藉由用 DCM/MeOH 混合物溶離之層析法純化粗物質，得到 0.22 g (79% 產率) 預期產物。

ESI/MS (m/e, %): 277 [(M+1)⁺, 100]。

中間物 27



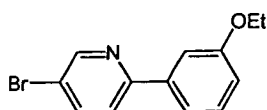
5-溴-2-(3-甲氧基苯基)吡啶

在希萊克管中，在氬氣氛下，在 100°C 下，將 2,5-二溴吡啶 (2.11 mmol, 0.500 g)、3-甲氧基苯基硼酸 (2.11 mmol, 0.321 g)、PdCl₂dppf·DCM (0.21 mmol, 0.172 g)、Cs₂CO₃ (6.33 mmol, 2.063 g) 於二噁烷/水 4:1 混合物 (14.5 ml) 中之混合物加熱 14 小時。蒸發溶劑且於水與乙酸乙酯之間萃取粗混合物。藉由用己烷/乙酸乙酯混合物溶離之 SiO₂ 層析法純化固體殘餘物，得到主產物 5-溴-2-(3-甲氧基苯基)吡啶 (0.242 g, 產率 43%) 及次要產物 2-溴-5-(3-甲氧基苯基)吡啶 (0.039 g)。

δ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 3.89 (s, 3H), 6.97-7.00 (m, 1H), 7.35-7.40 (t, 1H), 7.50-7.63 (m, 3H), 7.85-7.88 (m, 1H), 8.73 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 264 [(M+1)⁺, 100], 266 [(M+1)⁺, 97]。

中間物 28



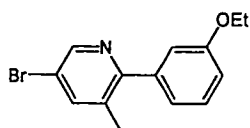
5-溴-2-(3-乙氧基苯基)吡啶

以 2,5-二溴吡啶 (8.44 mmol, 2.0 g)、3-乙氧基苯基硼酸 (8.44 mmol, 1.40 g) 起始，遵循中間物 27 中所述的程序獲得 (0.977 g, 產率 45%)。

δ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.43-1.47 (t, 3H), 4.09-4.16 (q, 2H), 6.96-6.99 (m, 1H), 7.34-7.40 (t, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.60-7.63 (d, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 8.73 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 278 [(M+1)⁺, 100], 280 [(M+1)⁺, 97]。

中間物 29



5-溴-2-(3-乙氧基苯基)-3-甲基吡啶

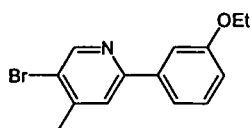
以 2,5-二溴-3-甲基吡啶 (11.96 mmol, 3.0 g)、3-乙氧基苯基硼酸 (11.96 mmol, 1.98 g) 起始，遵循中間物 27

中所述的程序獲得 (1.30 g, 產率 37%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.43-1.47 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.06-4.13 (q, 2H), 6.92-6.95 (dd, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.09-7.12 (d, 1H), 7.34-7.40 (t, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.41 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 292 $[(\text{M}+1)^+, 100]$, 294 $[(\text{M}+1)^+, 97]$ 。

中間物 30



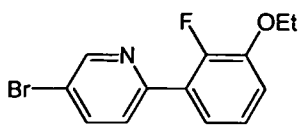
5-溴-2-(3-乙氧基苯基)-4-甲基吡啶

以 2,5-二溴-4-甲基吡啶 (7.97 mmol, 2.0 g)、3-乙氧基苯基硼酸 (7.97 mmol, 1.32 g) 起始，遵循中間物 27 中所述的程序獲得 (1.14 g, 產率 49%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.42-1.46 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.08-4.15 (q, 2H), 6.94-6.97 (dd, 1H), 7.32-7.38 (t, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 8.68 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 292 $[(\text{M}+1)^+, 100]$, 294 $[(\text{M}+1)^+, 97]$ 。

中間物 31

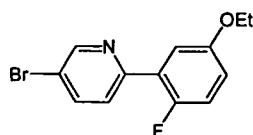


5-溴-2-(3-乙氧基-2-氟苯基)吡啶

以 2,5-二溴吡啶 (8.44 mmol, 2.0 g)、3-乙氧基-2-氟苯基硼酸 (8.43 mmol, 1.55 g) 起始，遵循中間物 27 中所述的程序獲得 (1.18 g, 產率 47%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.48 (t, 3H), 4.15 (q, 2H), 7.03 (td, 1H), 7.16 (td, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 8.77 (d, 1H)。

ESI/MS (m/e , %): 296 $[(M+1)^+$, 100]。

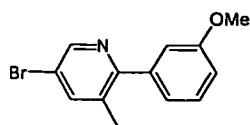
中間物 32**5-溴-2-(5-乙氧基-2-氟苯基)吡啶**

以 2,5-二溴吡啶 (8.44 mmol, 2.0 g)、5-乙氧基-2-氟苯基硼酸 (8.43 mmol, 1.55 g) 起始，遵循中間物 27 中所述的程序獲得 (1.18 g, 產率 47%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.42 (t, 3H), 4.08 (q, 2H), 6.09 (m, 1H), 7.07 (td, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.76 (d, 1H)。

ESI/MS (m/e , %): 296 $[(M+1)^+$, 100]。

中間物 33



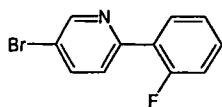
5-溴-2-(3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶

以 2,5-二溴-3-甲基吡啶 (15.94 mmol, 4.0 g)、3-甲氧基苯基硼酸 (15.93 mmol, 2.42 g) 起始，遵循中間物 27 中所述的程序獲得 (1.00 g, 產率 23%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 2.35 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.96 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.57 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e , %): 278 $[(M+1)^+$, 100]。

中間物 34

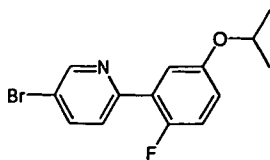


5-溴-2-(2-氟苯基)吡啶

以 2,5-二溴吡啶 (4.22 mmol, 1.0 g)、2-氟苯基硼酸 (4.22 mmol, 2.42 g) 起始，遵循中間物 27 中所述的程序獲得 (0.534 g, 產率 50%)。

ESI/MS (m/e , %): 252 $[(M+1)^+$, 100]。

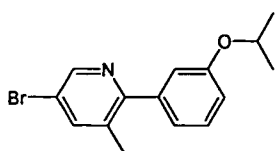
中間物 35



5-溴-2-(2-氟-5-異丙氧基苯基)吡啶

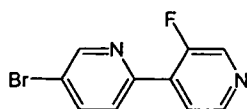
以 2,5-二溴吡啶 (4.22 mmol, 1.0 g)、2-氟-5-異丙氧基苯基硼酸 (4.22 mmol, 0.836 g) 起始，遵循中間物 27 中所述的程序獲得 (0.600 g, 產率 45%)。

ESI/MS (m/e , %): 310 $[(M+1)^+, 100]$ 。

中間物 36**5-溴-2-(3-異丙氧基苯基)-3-甲基吡啶**

以 2,5-二溴吡啶 (4.22 mmol, 1.0 g)、2-氟-5-異丙氧基苯基硼酸 (4.22 mmol, 0.836 g) 起始，遵循中間物 27 中所述的程序獲得 (0.731 g, 產率 45%)。

ESI/MS (m/e , %): 306 $[(M+1)^+, 100]$ 。

中間物 37**5-溴-3'-氟-2,4'-聯吡啶**

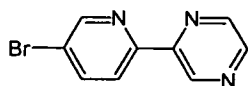
在希萊克管中，在氫氣氛下，在 130°C 下，將 2,5-二溴吡啶 (2.11 mmol, 0.500 g)、3-氟-4-(三丁基錫烷基)吡啶 (2.32 mmol, 0.896 g)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.21 mmol, 0.148

g)、CuI (0.43 mmol, 0.080 g) 於 DMF (5 ml) 中之混合物加熱 12 小時。蒸發溶劑且於水與乙酸乙酯之間萃取粗混合物。藉由用 DCM/甲醇混合物溶離之 SiO₂ 層析法純化固體殘餘物，得到 0.330 g (產率 62%) 預期產物。

δ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.82-7.85 (d, 1H), 7.94-8.02 (m, 2H), 8.54-8.59 (m, 2H), 8.82 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 253 [(M+1)⁺, 100]。

中間物 38

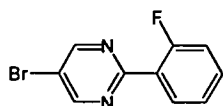


2-(5-溴吡啶-2-基)吡嗪

以 2,5-二溴吡啶 (2.11 mmol, 0.5 g)、2-(三丁基錫烷基)吡嗪 (2.32 mmol, 0.857 g) 起始，遵循中間物 37 中所述的程序獲得 (0.310 g, 產率 60%)。

ESI/MS (m/e, %): 236 [(M+1)⁺, 100]。

中間物 39



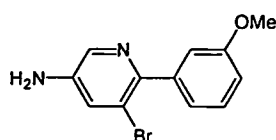
5-溴-2-(2-氟苯基)嘧啶

將 5-溴-2-碘嘧啶 (2.58 mmol, 0.500 g)、2-氟苯基硼酸 (3.87 mmol, 0.542 g)、2 M K₂CO₃ 水溶液 (7.76 mmol, 3.9 ml)、Pd(PPh₃)₄ 於二噁烷 (12 ml) 中之混合物在 110°C

下加熱隔夜。蒸發溶劑且於水與乙酸乙酯之間萃取固體殘餘物。蒸發有機相並藉由用己烷/乙酸乙酯混合物溶離之 SiO_2 層析法純化粗殘餘物，得到 0.466 g (產率 56%) 預期產物。

ESI/MS (m/e, %): 253 $[(M+1)^+]$, 100], 255 $[(M+1)^+]$, 97]。

中間物 40



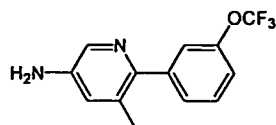
5-溴-6-(3-甲氧基苯基)吡啶-3-胺

在氫氣氛下，將中間物 16B (0.84 mmol, 0.257 g)、 ZnBr_2 (0.17 mmol, 0.038 g) 及 Pt/C 10% (0.08 mmol, 0.016 g) 於乙酸乙酯 (5 ml) 中之混合物攪拌 20 小時。將催化劑濾出且用溫乙醇充分洗滌固體。蒸發濾液且藉由用 DCM/甲醇混合物溶離之 SiO_2 層析法純化粗物質，得到 0.170 g (產率 73%) 預期產物。

δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 3.86 (s, 3H), 6.91-6.95 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.20-7.23 (d, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 8.11 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 279 $[(M+1)^+]$, 100], 281 $[(M+1)^+]$, 100]。

中間物 41



5-甲基-6-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-3-胺

A. 3-甲基-5-硝基-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶

以 2-溴-3-甲基-5-硝基吡啶 (4.61 mmol, 1.0 g)、3-(三氟甲氧基)苯基硼酸 (4.61 mmol, 0.95 g) 起始，遵循中間物 27 中所述的程序獲得 (1.25 g, 產率 91%)。

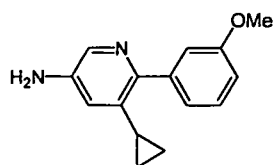
ESI/MS (m/e , %): 299 $[(M+1)^+$, 100]。

B. 5-甲基-6-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-3-胺

以 3-甲基-5-硝基-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶 (4.19 mmol, 1.25 g) 起始，遵循中間物 7 (方法 2) (步驟 D) 中所述的程序獲得 (0.890 g, 產率 79%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 2.29 (s, 3H), 6.89 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.43 (d, 2H), 8.02 (s, 1H)。

中間物 42



5-環丙基-6-(3-甲氧基苯基)吡啶-3-胺

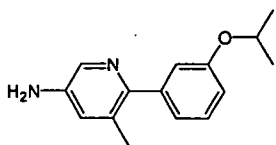
以 5-溴-6-(3-甲氧基苯基)吡啶-3-胺 (中間物 40) (0.61 mmol, 0.172 g)、2-環丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷 (0.68 mmol, 0.123 ml) 起始，遵循中間物 27 中所述的

程序獲得 (0.1 g, 產率 68%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 0.65-0.69 (m, 2H), 0.91-0.95 (m, 2H), 3.61-3.66 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 6.55 (s, 1H), 6.88-6.92 (dd, 1H), 7.15-7.21 (m, 2H), 7.30-7.35 (t, 1H), 7.98 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 241 $[(\text{M}+1)^+, 100]$ 。

中間物 43



6-(3-異丙氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-胺

A. 2-(3-異丙氧基苯基)-3-甲基-5-硝基吡啶

以 2-溴-3-甲基-5-硝基吡啶 (4.61 mmol, 1.0 g)、3-異丙氧基苯基硼酸 (4.61 mmol, 0.83 g) 起始，遵循中間物 27 中所述的程序獲得 (1.03 g, 產率 82%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.39 (s, 6H), 2.53 (s, 3H), 4.61-4.65 (m, 1H), 7.00-7.03 (d, 1H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.38-7.43 (t, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.34 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 273 $[(\text{M}+1)^+, 100]$ 。

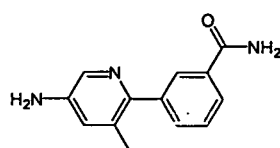
B. 6-(3-異丙氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-胺

以 2-(3-異丙氧基苯基)-3-甲基-5-硝基吡啶 (3.78 mmol, 1.03 g) 起始，遵循中間物 7 (方法 2) (步驟 D) 中所述的程序獲得 (0.660 g, 產率 72%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.34 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 4.57-4.63 (m, 1H), 6.86-6.90 (m, 2H), 7.01-7.04 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 1H), 8.02 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e , %): 243 $[(M+1)^+$, 100]。

中間物 44



3-(5-胺基-3-甲基吡啶-2-基)苯甲醯胺

A. 3-(3-甲基-5-硝基吡啶-2-基)苯甲醯胺

以 2-溴-3-甲基-5-硝基吡啶 (0.92 mmol, 0.200 g)、3-胺甲醯基苯基硼酸 (0.92 mmol, 0.152 g) 起始，遵循中間物 27 中所述的程序獲得 (0.225 g, 產率 95%)。

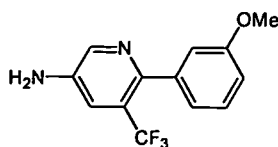
ESI/MS (m/e , %): 258 $[(M+1)^+$, 100]。

B. 3-(5-胺基-3-甲基吡啶-2-基)苯甲醯胺

以 3-(3-甲基-5-硝基吡啶-2-基)苯甲醯胺 (0.913 mmol, 0.235 g) 起始，遵循中間物 7 (方法 2) (步驟 D) 中所述的程序獲得 (0.135 g, 產率 65%)。

ESI/MS (m/e , %): 228 $[(M+1)^+$, 100]。

中間物 45

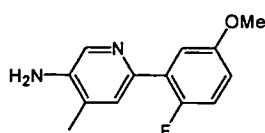


6-(3-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺

在微波爐中，以中間物 60 (1.02 mmol, 0.200 g)、3-甲氧基苯基硼酸 (1.22 mmol, 0.185 g) 起始，遵循中間物 27 中所述的程序達 60 分鐘獲得 (0.077 g, 產率 28%)。

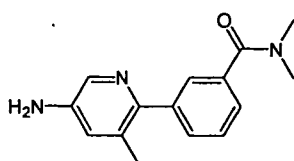
δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 3.85 (s, 3H), 6.94-7.06 (m, 2H), 7.27-7.36 (m, 2H), 8.25-8.29 (m, 2H)。

ESI/MS (m/e , %): 269 $[(M+1)^+$, 100]。

中間物 46**6-(2-氟-5-甲氧基苯基)-4-甲基吡啶-3-胺**

以 6-氯-4-甲基吡啶-3-胺 (7.01 mmol, 1.000 g)、2-氟-5-甲氧基苯基硼酸 (7.01 mmol, 1.191 g) 起始，遵循中間物 27 中所述的程序獲得 (1.225 g, 產率 76%)。

ESI/MS (m/e , %): 233 $[(M+1)^+$, 100]。

中間物 47**3-(5-胺基-3-甲基吡啶-2-基)-N,N-二甲基苯甲醯胺**

A. N,N-二甲基-3-(3-甲基-5-硝基吡啶-2-基)苯甲醯胺

以 2-溴-3-甲基-5-硝基吡啶(2.30 mmol, 0.500 g)、3-(二甲基-胺甲醯基)苯基硼酸 (2.33 mmol, 0.450 g) 起始，遵循中間物 27 中所述的程序獲得 (0.620 g, 產率 94%)。

ESI/MS (m/e, %): 286 [(M+1)⁺, 100]。

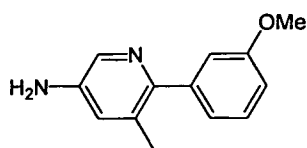
B. 3-(5-胺基-3-甲基吡啶-2-基)-N,N-二甲基苯甲醯胺

以 N,N-二甲基-3-(3-甲基-5-硝基吡啶-2-基)苯甲醯胺 (2.30 mmol, 0.657 g) 起始，遵循中間物 7 (方法 2) (步驟 D) 中所述的程序獲得 (0.440 g, 產率 75%)。

δ ¹H NMR (CDCl₃): 2.28 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.37-7.53 (m, 4H), 8.02 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 256 [(M+1)⁺, 100]。

中間物 48



6-(3-甲氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-胺

A. 2-(3-甲氧基苯基)-3-甲基-5-硝基吡啶

以 2-溴-3-甲基-5-硝基吡啶 (13.82 mmol, 3.0 g)、3-甲氧基苯基硼酸 (13.82 mmol, 2.10 g) 起始，遵循中間物

27 中所述的程序獲得 (2.43 g, 產率 72%)。

δ ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 2.51 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 6.93 - 7.20 (m, 3 H), 7.31 - 7.52 (m, 1 H), 8.39 (d, $J=1.95$ Hz, 1 H), 9.33 (d, $J=3.12$ Hz, 1 H)。

ESI/MS (m/e , %): 245 $[(M+1)^+, 95]$ 。

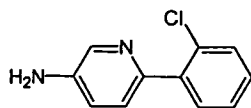
B. 6-(3-甲氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-胺

以 2-(3-甲氧基苯基)-3-甲基-5-硝基吡啶 (9.83 mmol, 2.40 g) 起始, 遵循中間物 7 (方法 2) (步驟 D) 中所述的程序獲得 (2.12 g, 產率 100%)。

δ ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 2.29 (s, 3H), 3.50 - 3.77 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.89 (d, $J=2.73$ Hz, 2H), 6.94 - 7.13 (m, 2H), 7.17 - 7.44 (m, 1H), 8.02 (d, $J=2.34$ Hz, 1H)。

ESI/MS (m/e , %): 215 $[(M+1)^+, 95]$ 。

中間物 49



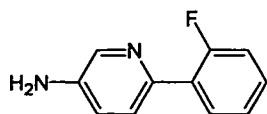
6-(2-氯苯基)吡啶-3-胺

以 5-溴吡啶-2-胺 (5.78 mmol, 1.0 g)、2-氯苯基硼酸 (6.94 mmol, 1.08 g) 起始, 遵循中間物 27 中所述的程序獲得 (0.900 g, 產率 76%)。

δ ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 3.80 (s, 2H), 7.03-7.07 (d, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.56-7.59 (d, 1H), 8.20 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 205 [(M+1)⁺, 100]。

中間物 50

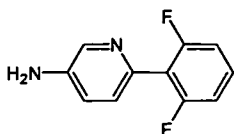


6-(2-氟苯基)吡啶-3-胺

以 6-氯吡啶-3-胺 (3.50 mmol, 0.45 g)、2-氟苯基硼酸 (6.94 mmol, 0.97 g) 起始，遵循中間物 39 中所述的程序獲得 (0.210 g, 產率 31%)。

ESI/MS (m/e, %): 189 [(M+1)⁺, 100]。

中間物 51



6-(2,6-二氟苯基)吡啶-3-胺

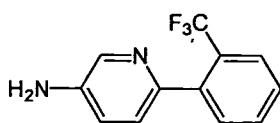
在三頸圓底燒瓶中，在氬氣氛下，在 -78°C 下，將 n-BuLi (10.2 ml) 於 THF (2.5 M) 中之溶液添加至 1,3-二氟苯 (23.24 mmol, 2.29 ml) 於 THF (30 ml) 中之混合物中。將混合物在 -78°C 下攪拌 30 分鐘且接著將其加熱至 -50°C。逐滴添加 ZnCl₂ (51 ml) 於 THF (0.5 M) 中之溶液且將混合物在此溫度下攪拌 20 分鐘。分別添加 6-溴吡啶-3-胺 (11.56 mmol, 2.0 g) 於 THF (20 ml) 中之溶液及 Pd(PPh₃)₄ (1.16 mmol, 1.3 g)，且將粗混合物在 40°C 下加熱隔夜。蒸發溶

劑並藉由用水-MeOH/AcN 系統溶離之逆相層析法純化粗混合物，得到 0.72 g (產率 30%) 預期產物。

δ ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 3.83 (s, 2H), 6.95-7.00 (m, 2H), 7.06-7.09 (d, 1H), 7.23-7.32 (m, 2H), 8.24 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 207 $[(\text{M}+1)^+, 100]$ 。

中間物 52

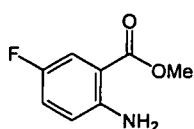


6-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-胺

以 6-溴吡啶-3-胺、2-(三氟甲基)苯基硼酸起始，遵循中間物 27 中所述的程序獲得 (2.05 g, 產率 59%)。

ESI/MS (m/e, %): 239 $[(\text{M}+1)^+, 100]$ 。

中間物 53



2-氨基-5-氟苯甲酸甲酯

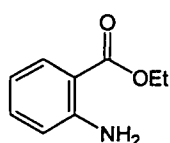
將 2-氨基-5-氟苯甲酸 (9.29 mmol, 1.440 g) 於 HCl/MeOH 混合物 (3 N, 30 ml) 中之溶液在 100°C 下加熱隔夜。蒸發溶劑並於 DCM 與 K_2CO_3 飽和水溶液之間萃取粗混合物。蒸發有機相並藉由用己烷/乙酸乙酯混合物溶離之 SiO_2 層析法純化粗混合物，得到 0.650 g (產率 42%)

預期產物。

δ ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 3.9 (s, 3H), 5.6 (s, 2H), 6.6 (dd, $J=9.0, 4.7$ Hz, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.5 (dd, $J=9.8, 3.1$ Hz, 1H)。

ESI/MS (m/e , %): 170 $[(M+1)^+, 100]$ 。

中間物 54

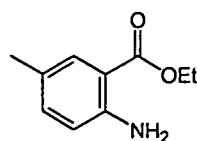


2-氨基苯甲酸乙酯

將 H_2SO_4 (45 mmol, 2.5 ml) 添加至 2-氨基苯甲酸 (7.29 mmol, 1.0 g) 於乙醇 (20 ml) 中之溶液中，且將混合物回流 20 小時。蒸發溶劑且將粗殘餘物溶於水中。將溶液用 6 N NaOH 水溶液中和且用 CHCl_3 萃取。蒸發有機相，得到 0.939 g (產率 78%) 預期產物。

δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.38 (t, 3H), 4.33 (q, 2H), 5.74 (s, 2H), 6.61-6.66 (m, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.88 (d, 1H)。

中間物 55



2-氨基-5-甲基苯甲酸乙酯

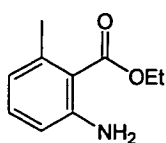
以 2-氨基-5-甲基苯甲酸 (151.16 mmol, 5.58 g) 起始，

遵循中間物 54 中所述的程序獲得 (5.83 g, 產率 88%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.38 (t, 3H), 2.23 (s, 3H), 4.33 (q, 2H), 5.55 (s, 2H), 6.59 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 180 $[(\text{M}+1)^+, 100]$ 。

中間物 56



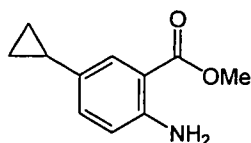
2-胺基-6-甲基苯甲酸乙酯

以 2-胺基-6-甲基苯甲酸 (13.23 mmol, 2 g) 起始, 遵循中間物 55 中所述的程序獲得 (0.342 g, 產率 12%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.37-1.42 (t, 3H), 2.44 (s, 3H), 4.33-4.41 (q, 2H), 5.08 (bs, 2H), 6.52-6.54 (m, 2H), 7.05-7.10 (t, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 180 $[(\text{M}+1)^+, 100]$ 。

中間物 57



2-胺基-5-環丙基苯甲酸甲酯

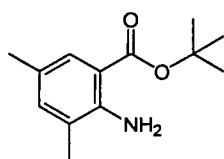
在希萊克管中, 在氮氣氛下, 將 2-胺基-5-溴苯甲酸甲酯 (43.47 mmol, 10 g)、環丙基硼酸 (112.92 mmol, 9.700

g)、 K_3PO_4 (144.16 mmol, 30.6 g)、 $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ (3.47 mmol, 0.780 g)、 $\text{P}(\text{Cy})_3$ (7.85 mmol, 2.2 g) 於甲苯 (170 ml) 及水 (10 ml) 中之混合物在 100°C 下加熱 2 小時。經由矽藻土過濾反應混合物且將有機相分離並蒸發，得到 7.34 g (產率 77%) 預期產物。

δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 0.48 - 0.66 (m, 2H) 0.75 - 0.95 (m, 2H), 1.80 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 6.59 (d, $J=8.50$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J=8.50, 2.15$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 192 $[(\text{M}+1)^+, 87]$ 。

中間物 58



2-氨基-3,5-二甲基苯甲酸第三丁酯

A. 3,5-二甲基-2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)苯甲酸

以 2-氨基-3,5-二甲基苯甲酸 (18.16 mmol, 3 g) 起始，遵循中間物 11 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (3.44 g, 產率 72%)。

δ ^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2.16 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 7.36 (d, $J=1.95$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=1.95$ Hz, 1H), 10.87 (s, 1H) 12.98 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 262 $[(\text{M}+1)^+, 100]$ 。

B. 3,5-二甲基-2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)苯甲酸第三丁酯

以 3,5-二甲基-2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)苯甲酸 (13.17 mmol, 3.44 g) 起始，遵循中間物 11 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (2.10 g, 產率 50%)。

δ ^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.47 (s, 9H), 2.16 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 7.34 (d, $J=1.95$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=1.95$ Hz, 1H), 10.93 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e , %): 318 $[(M+1)^+$, 100]。

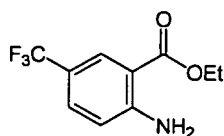
C. 2-胺基-3,5-二甲基苯甲酸第三丁酯

以 3,5-二甲基-2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)苯甲酸第三丁酯 (6.62 mmol, 2.10 g) 起始，遵循中間物 11 (步驟 C) 中所述的程序獲得 (1.37 g, 產率 83%)。

δ ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 1.53 (s, 9H) 2.07 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 6.24 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.37 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e , %): 222 $[(M+1)^+$, 83]。

中間物 59



2-胺基-5-(三氟甲基)苯甲酸乙酯

A. 4-(三氟甲基)苯基胺基甲酸第三丁酯

將 4-三氟甲基苯胺 (40 mmol, 5 ml)、碳酸二第三丁酯 (40 mmol, 8.7 g)、NaOH 水溶液 (20 ml) 於 THF (20

ml) 中之 1 N 溶液的混合物在室溫下攪拌 12 小時。添加碳酸二第三丁酯 (20 mmol, 4.2 g)、1 N NaOH 水溶液並將混合物在室溫下攪拌 24 小時。蒸發溶劑並添加 EtOAc。將溶液用 2 N HCl 水溶液及鹽水洗滌，且接著蒸發。藉由用己烷/EtOAc 混合物溶離之 SiO_2 層析法純化粗混合物，得到 9.3 g (產率 90%) 預期產物。

δ ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.46 (s, 9H), 7.69-7.72 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.35-8.38 (d, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 263 $[(M+1)^+, 100]$ 。

B. 2-(第三丁氧基羰基氨基)-5-(三氟甲基)苯甲酸

在三瓶頸圓底燒瓶中，在 -78°C 下冷卻 4-(三氟甲基)苯基-胺基甲酸第三丁酯 (11.5 mmol, 3.0 g) 與 TMDEA (34.4 mmol, 5.2 ml) 於無水乙醚 (70 ml) 中之混合物。在 -65°C 下，歷經 20 分鐘緩慢添加 2.5 M *n*-BuLi (34.4 mmol, 13.8 ml) 於己烷中之溶液。在 -78°C 下過 10 分鐘之後，將混合物在 -10°C 下加熱且攪拌 2 小時。將溶液冷卻至 -78°C ，且用乾 CO_2 鼓泡 1 小時且接著加熱至室溫。添加 NH_4Cl 飽和水溶液 (35 ml) 並用乙醚萃取。蒸發有機相並藉由用 DCM/MeOH 混合物溶離之 SiO_2 純化粗混合物，得到 2.2 g (產率 85%) 預期產物。

δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.52 (s, 9H), 3.54 (s, 1H), 7.73-7.76 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.57-8.61 (m, 1H), 10.30 (bs, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 306 $[(M+1)^+, 100]$ 。

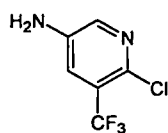
C. 2-氨基-5-(三氟甲基)苯甲酸乙酯

將 2-(第三丁氧基羰基胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸 (7.21 mmol, 2.2 g)、 H_2SO_4 (36 mmol, 1.92 ml) 於乙醇 (25 ml) 中之混合物在 100°C 下攪拌 16 小時。蒸發溶劑，添加水，將 pH 值調為 6 並用 CHCl_3 萃取。藉由用 DCM/MeOH 混合物溶離之 SiO_2 層析法純化粗混合物，得到 0.69 g (產率 41%) 預期產物。

δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.38-1.43 (t, 3H), 4.32-4.39 (q, 2H), 6.10 (bs, 2H), 6.68-6.71 (d, 1H), 6.44-6.47 (d, 1H), 8.14 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 234 [(M+1) $^+$, 100]。

中間物 60



6-氯-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺

A. 2-氯-3-碘-5-硝基吡啶

在氬氣氛下，將 3-碘-5-硝基吡啶-2-醇 (37.60 mmol, 10 g)、 POCl_3 (86.47 mmol, 7.94 ml) 及 PCl_5 (48.87 mmol, 10.2 g) 之混合物在 140°C 下加熱 45 分鐘。將混合物在室溫下冷卻，緩慢傾倒在冰水上且用二氯甲烷萃取。用水、 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌有機相。蒸發溶劑，且藉由用己烷/DCM 混合物溶離之 SiO_2 層析法純化粗混合物，得到 7.32 g (產率 69%) 預期產物。

δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.90 (s, 1H), 9.19 (s, 1H)。

B. 2-氯-5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶

在希萊克管中，將 2-氯-3-碘-5-硝基吡啶 (17.58 mmol, 5.00 g)、2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲酯 (8.79 mmol, 1.12 ml) 及 CuI (2.64 mmol, 0.5 g) 於 DMF (30 ml) 中之混合物在氬氣氛下在 70°C 下加熱 3 小時。添加 2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲酯 (4.40 mmol, 0.6 ml) 且將混合物在 70°C 加熱 16 小時。蒸發溶劑且於乙酸乙酯與水之間萃取粗混合物。藉由用己烷/DCM 混合物溶離之 SiO_2 層析法純化粗混合物，得到 1.19 g (產率 30%) 預期產物。

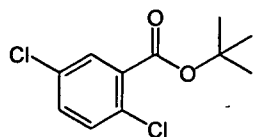
δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.82 (s, 1H), 9.41 (s, 1H)。

C. 6-氯-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺

在氬氣氛下，將 2-氯-5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶 (5.25 mmol, 1.19 g)、 ZnBr_2 (1.05 mmol, 0.200 g) 及 5% Pt(C) (1.58 mmol, 0.31 g) 於乙酸乙酯 (50 ml) 中之混合物攪拌 20 小時。將催化劑濾出且用溫乙醇洗滌固體。蒸發溶劑，得到預期產物 (0.95 g, 產率 92%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 5.59 (bs, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.92 (s, 1H)。

中間物 61



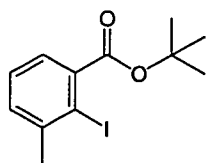
2,5-二氯苯甲酸第三丁酯

以 2,5-二氯苯甲酸 (10.5 mmol, 2.0 g) 起始，遵循中間物 11 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (1.64 g, 產率 61%)。

δ ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 1.6 (s, 12H), 7.3 (m, 2H), 7.7 (m, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 247 $[(\text{M}+1)^+]$, 100], 249 $[(\text{M}+1)^+]$, 64]。

中間物 62



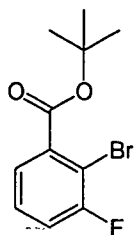
2-碘-3-甲基苯甲酸第三丁酯

以 2-碘-3-甲基苯甲酸 (3.82 mmol, 1.0 g) 起始，遵循中間物 61 中所述的程序獲得 (1.05 g, 產率 86%)。

δ ^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.49-1.62 (m, 9H), 2.43 (s, 3H), 7.06-7.53 (m, 3H)。

ESI/MS (m/e, %): 319 $[(\text{M}+1)^+]$, 100]。

中間物 63

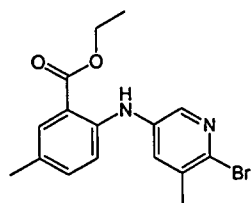


2-溴-3-氟苯甲酸第三丁酯

以 2-溴-3-氟苯甲酸 (10.36 mmol, 2.27 g) 起始，遵循中間物 61 中所述的程序獲得 (1.39 g, 產率 49%)。

ESI/MS (m/e, %): 275 [(M+1)⁺, 100], 277 [(M+1)⁺, 97]。

中間物 64

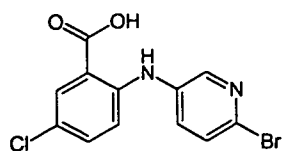


2-(6-溴-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸乙酯

以 2-胺基-5-甲基苯甲酸乙酯 (0.56 mmol, 0.100 g) 及 2-溴-5-碘-3-甲基吡啶 (1.0 mmol, 0.166 g) 起始，遵循中間物 16 中所述的程序獲得 (0.050 g, 產率 25%)。

ESI/MS (m/e, %): 349 [(M+1)⁺, 100], 351 [(M+1)⁺, 100]。

中間物 65

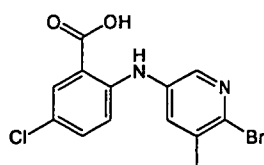


2-(6-溴吡啶-3-基胺基)-5-氯苯甲酸

在氮氣氛下，將 6-溴吡啶-3-胺 (27.27 mmol, 4.70 g)、2,5-二氯苯甲酸 (54.34 mmol, 10.38 g)、Cu (2.71 mmol, 0.2 g)、Cu₂O (1.36 mmol, 0.2 g) 及 K₂CO₃ (54.27 mmol, 7.5 g) 於 1,2-二甲氧基乙烷 (40 ml) 中之混合物在微波爐中在 130°C 下加熱 14 小時。添加水並將混合物經由矽藻土過濾且用 AcOEt 萃取。用 K₂CO₃ 飽和水溶液及鹽水洗滌有機相。蒸發溶劑，得到 3.08 g (產率 31%) 預期產物。

ESI/MS (m/e, %): 327 [(M+1)⁺, 77], 329 [(M+1)⁺, 100], 331 [(M+1)⁺, 24]。

中間物 66

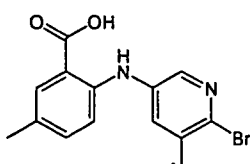


2-(6-溴-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-氯苯甲酸

以 6-溴-5-甲基吡啶-3-胺 (5.35 mmol, 1.0 g) 及 2,5-二氯苯甲酸 (10.68 mmol, 2.04 g) 起始，遵循中間物 13 中所述的程序獲得 (0.51 g, 產率 24%)。

ESI/MS (m/e, %): 341 [(M+1)⁺, 77], 343 [(M+1)⁺, 100], 345 [(M+1)⁺, 24]。

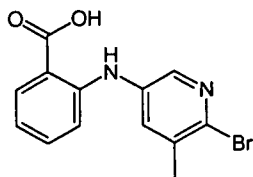
中間物 67



2-(6-溴-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

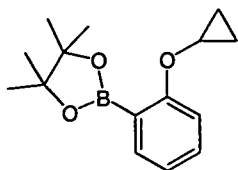
以 6-溴-5-甲基吡啶-3-胺 (7.70 mmol, 1.44 g) 及 2-氯-5-甲基苯甲酸 (15.36 mmol, 2.62 g) 起始，遵循中間物 13 中所述的程序獲得 (0.51 g, 產率 20%)。

ESI/MS (m/e , %): 321 $[(M+1)^+$, 100], 323 $[(M+1)^+$, 97]。

中間物 68**2-(6-溴-5-甲基吡啶-3-基胺基)苯甲酸**

以 6-溴-5-甲基吡啶-3-胺 (2.70 mmol, 0.5 g) 及 2-溴苯甲酸 (4.03 mmol, 0.81 g) 起始，遵循中間物 13 中所述的程序獲得 (0.17 g, 產率 14%)。

ESI/MS (m/e , %): 307 $[(M+1)^+$, 100], 309 $[(M+1)^+$, 97]。

中間物 69

2-(2-環丙氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷**A. 1-溴-2-環丙氧基苯**

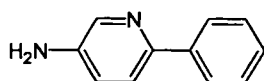
以 2-溴苯酚 (9.25 mmol, 1.60 g) 起始，遵循中間物 25 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (1.86 g, 產率 75%)。

B. 2-環丙氧基苯基硼酸

以 1-溴-2-環丙氧基苯 (6.90 mmol, 1.86 g) 起始，遵循中間物 25 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (0.245 g, 產率 14%)。

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.8 (m, 4 H) 1.3 (s, 12 H) 3.8 (無, 2 H) 3.8 (m, 1 H) 6.9 (m, 1 H) 7.2 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H) 7.4 (m, 1 H) 7.6 (m, 1 H)。

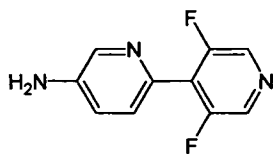
ESI/MS (m/e , %): 261 $[(M+1)^+$, 100]。

中間物 70**6-苯基吡啶-3-胺**

以 6-溴吡啶-3-胺及苯基硼酸起始，遵循中間物 39 中所述的程序獲得 (71%產率)。

ESI/MS (m/e , %): 171 $[(M+1)^+$, 100]。

中間物 71

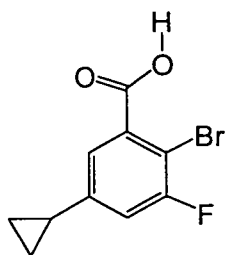


3',5'-二氟-2,4'-聯吡啶-5-胺

以 6-溴吡啶-3-胺及 3,5-二氟-4-(三丁基錫烷基)吡啶起始，遵循實例 34(步驟 A)中所述的程序獲得(50%產率)。

ESI/MS (*m/e*, %): 208 [(*M*+1)⁺, 100]。

中間物 72



2-溴-5-環丙基-3-氟苯甲酸

A. 3-環丙基-5-氟苯甲酸

以 3-氯-5-氟苯甲酸起始，遵循中間物 8 (步驟 A) 中所述的程序獲得(16%產率)。

ESI/MS (*m/e*, %): 179 [(*M*-1)⁻, 100]。

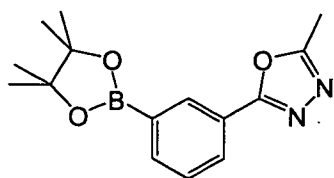
B. 2-溴-5-環丙基-3-氟苯甲酸

在惰性氣氛下，在-65℃下，將 1.4 M 之 *sec*-BuLi 溶液 (8 ml, 11.20 mmol) 逐滴添加至 TMDA (1.3 ml, 8.61 mmol) 於無水 THF (9 mL) 中之溶液中。接著，逐滴添加 3-環丙基-5-氟苯甲酸 (0.69 g, 3.83 mmol) 於無水 THF (3 mL)

中之溶液且攪拌 1 小時。接著，逐滴添加 1,2-二溴四氯乙烷 (5 g, 15.48 mmol) 於無水 THF (11 mL) 中之溶液達 1 小時且再攪拌 20 分鐘。獲得白色懸浮液。移除冷卻浴，且在 -20°C 下添加水 (30 mL) 及乙醚 (30 mL)。將有機層分離且將水相用 2 N HCl 水溶液 (13 mL, 視需要) 酸化 (直至 pH 1) 且用乙醚萃取。將有機相用水及鹽水洗滌，乾燥，過濾且真空濃縮，得到預期化合物與起始物質之 1:1 混合物 (38% 產率)，其未經進一步純化便可使用。

ESI/MS (m/e , %): 257 $[(M-1)^-]$, 100], 259 $[(M-1)^-]$, 97]。

中間物 73



2-甲基-5-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)苯基)-1,3,4-噁二唑

A. 3-碘苯甲酸乙酯

以 3-碘苯甲酸起始，遵循中間物 10 中所述的程序獲得 (75% 產率)。

ESI/MS (m/e , %): 277 $[(M+1)^+]$, 100]。

B. 3-碘苯甲醯肼

在希萊克管中，將 3-碘苯甲酸乙酯 (1.80 g, 6.52 mmol) 與水合肼 (3.18 ml, 65.2 mmol) 於乙醇 (25 ml) 中之混合物在 80°C 下加熱隔夜。蒸發溶劑且將粗物質再溶解於

DCM 中且用水及鹽水洗滌。將有機層乾燥，過濾且真空濃縮，得到白色固體狀之標題化合物（88%產率）。

ESI/MS (m/e, %): 263 [(M+1)⁺, 100]。

C. 2-(3-碘苯基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑

在希萊克管中，將 3-碘苯甲醯肼（510 mg, 1.95 mmol）與 1,1,1-三乙氧基乙烷（1.14 ml, 6.23 mmol）於乙酸（15 ml）中之混合物在 150°C 下加熱 3 小時。蒸發溶劑且將粗物質再溶解於乙酸乙酯中且用 4% NaHCO₃ 溶液、水及鹽水洗滌。將有機層乾燥，過濾且真空濃縮，得到白色固體狀之標題化合物（92%產率）。

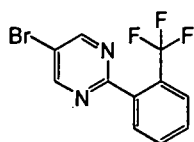
ESI/MS (m/e, %): 287 [(M+1)⁺, 100]

D. 2-甲基-5-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)苯基)-1,3,4-噁二唑

以 2-(3-碘苯基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑起始，遵循中間物 25（步驟 B）中所述的程序獲得（62%產率）。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.4 (s, 12 H) 2.6 (s, 3 H) 7.5 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H) 8.0 (t, *J*=7.4 Hz, 1 H) 8.2 (m, 1 H) 8.4 (s, 1 H)

中間物 74



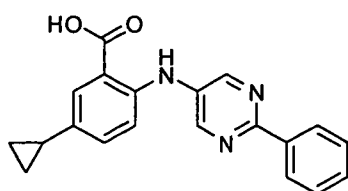
5-溴-2-(2-(三氟甲基)苯基)嘧啶

以 5-溴-2-噻啉及 2-(三氟甲基)苯基硼酸起始，遵循中間物 21 中所述的程序獲得（52%產率）。

ESI/MS (m/e, %): 303 [(M+1)⁺, 100], 305[(M+1)⁺, 97]。

實例

實例 1



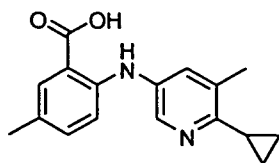
5-環丙基-2-(2-苯基噻啉-5-基胺基)苯甲酸

在希萊克管中，在氬氣氛下，將中間物 8 (0.20 g, 1.15 mmol)、中間物 21 (0.30 g, 1.15 mmol)、碳酸鉀 (1.72 mmol, 0.238 g)、Cu₂O (0.06 mmol, 0.008 g) 及 Cu (0.11 mmol, 0.007 g) 於 DME (5 ml) 中之混合物在 130°C 下加熱隔夜。蒸發溶劑且經由用 CH₂Cl₂/MeOH 混合物溶離之 SiO₂ 純化粗混合物，得到 0.120 g (57%產率) 預期化合物。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.6 (s, 2 H) 0.9 (m, 2 H) 1.9 (m, 1 H) 7.2 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 7.3 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H) 7.5 (m, 2 H) 7.7 (m, 1 H) 8.3 (d, *J*=7.0 Hz, 2 H) 8.5 (m, 1 H) 8.8 (s, 2 H) 9.4 (s, 1 H) 13.3 (m, 1 H)。

ESI/MS (m/e, %): 332 [(M+1)⁺, 100]。

實例 2



2-(6-環丙基-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

A. 2-(6-環丙基-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯

在希萊克管中，在氬氣氛下，將中間物 16 (1.33 mmol, 0.502 g)、環丙基硼酸 (1.83 mmol, 0.157 g)、 K_3PO_4 (4.52 mmol, 0.960 g)、 PCy_3 (0.14 mmol, 0.040 g) 及 $Pd(AcO)_2$ (0.07 mmol, 0.015 g) 於甲苯/水 20:1 混合物 (25 ml) 中之混合物在 $110^\circ C$ 下加熱 72 小時。將粗混合物傾倒於水中且用乙酸乙酯萃取。將有機相經由 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且移除溶劑，得到 0.514 g (83% 產率) 預期產物。

ESI/MS (m/e , %): 339 $[(M+1)^+, 100]$ 。

B. 2-(6-環丙基-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

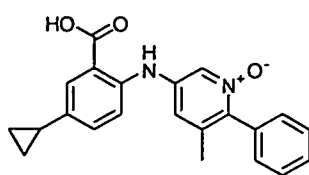
將 2-(6-環丙基-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯 (1.52 mmol, 0.514 g) 於 TFA (5 ml) 中之溶液在室溫下攪拌 30 分鐘。在減壓下將溶劑縮減體積且藉由使用 30% 至 100% (水-ACN) 梯度之逆相層析法純化粗混合物，得到 0.150 g (35% 產率) 預期產物。

^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm: 0.75-1.06 (m, 4H), 2.05 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 7.03 (d, $J=8.61$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.61$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.71 (s, 1H),

8.15 (s, 1H,) 9.35 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 283 [(M+1)+, 100]。

實例 3



5-(2-羧基-4-環丙基苯基胺基)-3-甲基-2-苯基吡啶 1-氧化物

A. 5-環丙基-2-(5-甲基-6-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸乙酯

在希萊克管中，在氬氣氛下，將中間物 9 (0.67 mmol, 0.150 g)、中間物 2 (0.67 mmol, 0.123 g)、Cs₂CO₃ (0.94 mmol, 0.3 g)、4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯並呋喃 (0.13 mmol, 0.077 g) 及 Pd₂(dba)₃ (0.07 mmol, 0.061 g) 於二噁烷 (2.5 ml) 中之混合物在 110°C 下加熱 12 小時。蒸發溶劑且於水與乙酸乙酯之間萃取粗混合物。蒸發有機相，得到 0.245 g (產率 99%) 預期產物。

ESI/MS (m/e, %): 373 [(M+1)+, 100]。

B. 5-環丙基-2-(5-甲基-6-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

將步驟 A 所得的固體殘餘物溶於乙醇 (5 ml) 中且添加 2 N NaOH 水溶液 (0.67 ml)。將混合物在 60°C 下加熱 2 小時，蒸發溶劑且將所得固體懸浮於水中。將 pH 值調為

6.5 且用 CHCl_3 萃取。經由用 MeOH/NH_3 10:1 溶離之 SCX 濾筒純化粗混合物，得到 0.070 g (產率 29%) 預期產物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.63 (q, 2H), 0.90 (q, 2H), 1.84 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 7.12 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.38-7.58 (m, 6H), 7.73 (s, 1H), 8.51 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 345 [(M+1)+, 100]。

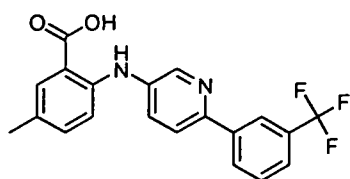
C. 5-(2-羧基-4-環丙基苯基胺基)-3-甲基-2-苯基吡啶 1-氧化物

在 0°C 及氫氣氛下，將 mCPBA 以多份添加至 5-環丙基-2-(5-甲基-6-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸 (0.29 mmol, 0.1 g) 於 4 ml 二氯甲烷中之經攪拌溶液中。添加之後，將混合物在室溫下攪拌隔夜。蒸發溶劑且將固體殘餘物與水/乙酸乙酯混合物一起濕磨。將固體濾出，得到 0.035 g (33% 產率) 預期產物。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0.62 (d, 2H), 0.92 (d, 2H), 1.28 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 7.16 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.31 (s, 3H), 7.46 (s, 3H), 7.66 (s, 1H), 8.10 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 361 [(M+1)+, 100]。

實例 4



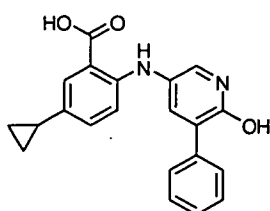
5-甲基-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

在希萊克管中，在氬氣氛下，在 120°C 下，將中間物 13 (0.57 mmol, 0.150 g)、3-(三氟甲基)苯基硼酸 (0.63 mmol, 0.119 g)、碳酸鉍 (1.71 mmol, 0.558 g) 及 PdCl₂dppf·CH₂Cl₂ (0.006 mmol, 0.047 g) 於 3:1 二噁烷/水 (4 ml) 中之混合物加熱隔夜。蒸發溶劑且經由用 CH₂Cl₂/MeOH 混合物溶離之 SiO₂ 純化粗混合物，得到 0.120 g (56% 產率) 預期化合物。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 2.27 (s, 3H), 7.31-7.33 (m, 3H), 7.73-7.76 (m, 4H), 8.04-8.22 (m, 1H), 8.33-8.38 (m, 2H), 8.60 (s, 1H), 9.64 (bs, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 373 [(M+1)⁺, 100]。

實例 5



5-環丙基-2-(6-羥基-5-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

A. 2-(6-(苄氧基)-5-苯基吡啶-3-基胺基)-5-環丙基苯甲酸

以中間物 9 (0.78 mmol, 0.175 g) 及中間物 26 (0.78 mmol, 0.215 g) 起始，遵循實例 3 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (0.155 g, 42% 產率)。

ESI/MS (m/e, %): 437 [(M+1)⁺, 100]。

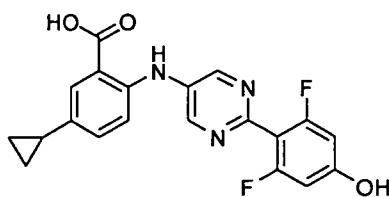
B. 5-環丙基-2-(6-羥基-5-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲

酸

在 45°C 下，將 2-(6-(苄氧基)-5-苯基吡啶-3-基胺基)-5-環丙基苯甲酸甲酯 (0.34 mmol, 0.155 g) 於 TFA (1.3 ml) 中之溶液攪拌 30 分鐘。在減壓下移除溶劑。將粗混合物溶解於乙醇 (2 ml) 中，添加 2 N NaOH 水溶液且在室溫下攪拌 16 小時。移除溶劑並將粗物質用 2 N HCl 水溶液中和且用 CHCl₃ 萃取。藉由 SCX 濾筒離子交換法純化粗混合物，得到 0.060 g 產物 (50% 產率)。

ESI/MS (m/e, %): 347 [(M+1)⁺, 100]。

實例 6



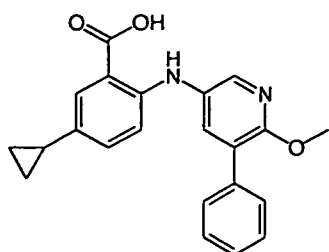
5-環丙基-2-(2-(2,6-二氟-4-羥基苯基)嘧啶-5-基胺基)苯甲酸

以中間物 8 (0.491 g, 2.77 mmol) 及中間物 22 (2.5 mmol, 0.817 g) 起始，遵循實例 1 中所述的程序獲得 (0.52 g, 產率 51%)。

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0.6 (m, 2 H) 0.9 (m, 2 H) 1.9 (m, 1 H) 6.6 (d, *J*=9.4 Hz, 2 H) 7.1 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H) 7.3 (m, 1 H) 7.7 (s, 1 H) 8.8 (s, 2 H) 10.9 (s, 1 H)。

ESI/MS (m/e, %): 384 [(M+1)⁺, 100]。

實例 7



5-環丙基-2-(6-甲氧基-5-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

A. 5-環丙基-2-(6-甲氧基-5-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸乙酯

在希萊克管中，在氬氣氛下，在 120°C 下，將中間物 9 (0.45 mmol, 0.1 g)、中間物 3 (0.42 mmol, 0.085 g)、Pd₂dba₃ (0.04 mmol, 0.041 g)、4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯並呔喃 (0.09 mmol, 0.052 g) 及 Cs₂CO₃ (0.62 mmol, 0.2 g) 於二噁烷 (3 ml) 中之混合物加熱 18 小時。蒸發溶劑且於水與乙酸乙酯之間萃取粗混合物。藉由用二氯甲烷/甲醇混合物溶離之 SiO₂ 層析法純化固體殘餘物，得到 0.035 g 相應酯衍生物。

ESI/MS (m/e, %): 389 [(M+1)⁺, 100]。

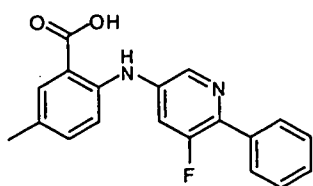
B. 5-環丙基-2-(6-甲氧基-5-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

將步驟 A 所得的固體殘餘物溶於 2.5 ml 乙醇中且添加 0.180 ml 之 2 N NaOH 水溶液。將混合物在 60°C 下加熱 2 小時，蒸發溶劑且將所得固體懸浮於水中。將 pH 值調為 6.5 且用 CHCl₃ 萃取。經由用 MeOH/NH₃ 10:1 溶離之 SCX 濾筒純化粗混合物，得到 0.025 g (產率 77%) 預期產物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.63 (m, 2 H) 0.79 - 1.16 (m, 2 H) 1.64 - 2.09 (m, 1 H) 3.81 - 4.34 (m, 3 H) 6.69 - 7.03 (m, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 7.21 - 8.01 (m, 7 H) 8.08 (s, 1 H)。

ESI/MS (m/e, %): 361 $[(\text{M}+1)^+, 100]$ 。

實例 8



2-(5-氟-6-苯基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

A. 2-(5-氟-6-苯基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯

在微波爐中，在希萊克管中，將中間物 19 (0.99 mmol, 0.332 g)、苯基硼酸 (1.48 mmol, 0.180 g)、碳酸鉀 (3.15 mmol, 0.436 g) 及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.10 mmol, 0.114 g) 於 DMF (10 ml) 中之混合物在 120°C 下加熱 5 小時。將粗混合物傾倒於水中且用乙酸乙酯萃取。將有機相經由 MgSO_4 乾燥並過濾且移除溶劑。經由用己烷與乙酸乙酯之混合物溶離之 SiO_2 純化粗混合物，得到 0.313 g (68% 產率) 預期產物。

ESI/MS (m/e, %): 384 $[(\text{M}+1)^+, 100]$ 。

B. 2-(5-氟-6-苯基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

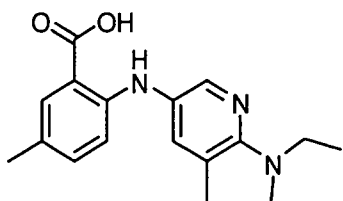
將 2-(5-氟-6-苯基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯 (0.83 mmol, 0.313 g) 於 TFA (5 ml) 中之溶液在室

溫下攪拌 30 分鐘。在減壓下將溶劑縮減體積且藉由使用 30%至 100% (水-ACN) 梯度之逆相層析法純化粗混合物，得到 0.119 g (40%產率) 預期產物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2.29 (s, 3 H) 7.29 - 7.55 (m, 6 H) 7.64 (d, $J=13.69$ Hz, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.88 (d, $J=7.04$ Hz, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 9.56 - 9.76 (m, 1 H)。

ESI/MS (m/e , %): 323 $[(M+1)^+$, 100]。

實例 9



2-(6-(乙基(甲基)胺基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

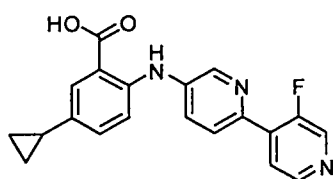
將 N-甲基乙胺 (0.1 ml, 1.16 mmol) 及 K^tBuO (1.67 mmol, 0.187 g) 添加至中間物 16 (1.06 mmol, 0.4 g) 於無水二噁烷 (3.5 ml) 中之溶液中。使氮氣鼓泡通過。添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.01 mmol, 0.01 g) 及 1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)咪唑鎢氯化物 (0.03 mmol, 0.014 g) 且再次使惰性氣體鼓泡。將其在 120°C 下用微波加熱 5 小時。添加 0.207 ml (2.40 mmol) 以上的胺、560 mg (5.00 mmol) K^tBuO 、30 mg (0.03 mmol) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、42 mg (0.09 mmol) 1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)咪唑鎢氯化物及 1 ml 以上的溶劑。重建惰性氣氛。將其在先前條件下微波加熱 5 小時。將其

傾倒於水中且用乙醚洗滌。將鹼性水性有機相酸化至 pH 1-3 且用乙醚萃取。將有機相乾燥，過濾且真空濃縮。藉由層析法（SiO₂，二氯甲烷:甲醇 10:0.5）純化粗物質，得到 0.08 g（2%產率）預期化合物。

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.08 (t, J=7.19 Hz, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.72 (s, 3 H), 3.05 (q, J=7.19 Hz, 2 H), 6.90 (d, J=8.40 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J=8.40, 1.95 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=1.95 Hz, 1 H), 7.68 (d, J=1.95 Hz, 1 H), 7.99 (d, J=1.95 Hz, 1 H)。

ESI/MS (m/e, %): 300 [(M+1)⁺, 100]。

實例 10



5-環丙基-2-(3'-氟-2,4'-聯吡啶-5-基胺基)苯甲酸

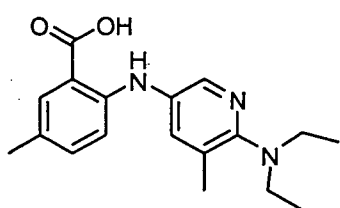
在希萊克管中，將中間物 14（1.66 mmol，0.676 g）、3-氟-4-(三丁基錫烷基)吡啶（1.66 mmol，0.642 g）、PdCl₂dppf·DCM（0.17 mmol，0.136 g）及 CuI（0.33 mmol，0.063 g）於 DMF（12 ml）中之混合物在 120°C 下加熱隔夜。經由矽藻土過濾混合物且蒸發溶劑。於乙醚與水之間萃取粗混合物。蒸發有機相並藉由用己烷/乙酸乙酯混合物溶離之 SiO₂ 純化粗殘餘物，得到 0.049 g（9%產率）預期產物。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0.6 (m, 2 H), 0.9

(m, 2 H), 1.9 (m, 1 H), 7.2 (dd, $J=8.6, 2.3$ Hz, 1 H), 7.4 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.7 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.8 (dd, $J=8.6, 2.7$ Hz, 1 H), 7.9 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 8.0 (dd, $J=6.7, 5.1$ Hz, 1 H), 8.5 (d, $J=4.3$ Hz, 1 H), 8.6 (m, 2 H) 9.6 (m, 1 H)。

ESI/MS (m/e , %): 350 $[(M+1)^+, 100]$ 。

實例 11



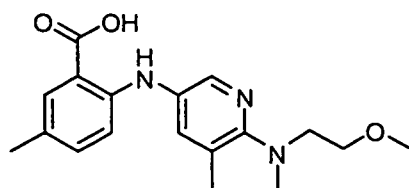
2-(6-(二乙基胺基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

以中間物 16 (400 mg, 1.06 mmol) 及二乙胺 (0.12 ml, 1.17 mmol) 起始，遵循實例 9 中所述的程序獲得。純化之後，獲得 0.040 g (10% 產率) 預期產物。

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.00 (t, $J=7.03$ Hz, 6 H), 2.20 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 3.11 (q, $J=7.03$ Hz, 4 H), 6.93 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 7.13 - 7.25 (m, 1 H), 7.44 (d, $J=2.00$ Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 8.02 (d, $J=2.73$ Hz, 1 H), 9.25 (s, 1 H), 12.98 (s, 1 H)。

ESI/MS (m/e , %): 314 $[(M+1)^+, 100]$ 。

實例 12



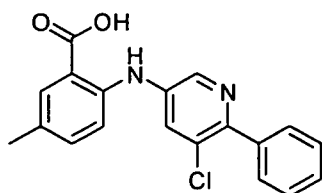
2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

以中間物 16 (400 mg, 1.06 mmol) 及 2-甲氧基-N-甲基乙胺 (0.14 ml, 1.51 mmol) 起始，遵循實例 9 中所述的程序獲得。純化之後，獲得 0.040 g (10% 產率) 預期產物。

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2.21 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.79 (s, 3 H), 3.07 - 3.27 (m, 5 H), 3.51 (t, $J=6.05$ Hz, 2 H), 6.90 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 7.06 - 7.24 (m, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.87 - 8.19 (m, 1 H), 8.73 - 10.03 (m, 1 H)。

ESI/MS (m/e , %): 330 $[(M+1)^+$, 100]。

實例 13



2-(5-氯-6-苯基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

A. 2-(5-氯-6-苯基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯

以 0.230 g (0.58 mmol) 中間物 20A 及 0.106 g (0.87

mmol) 苯基硼酸起始，遵循實例 8 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (0.005 g, 3% 產率)。

ESI/MS (m/e , %): 395 [(M-1)+, 100]

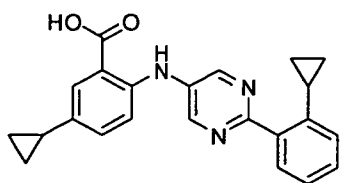
B. 2-(5-氯-6-苯基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

以 1 ml TFA 中之 0.006 g (0.02 mmol) 2-(5-氯-6-苯基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯起始，遵循實例 8 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (0.005 g, 87% 產率)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2.20 (s, 3 H), 7.02 - 7.54 (m, 7 H), 7.63 (s, 1 H), 8.23 (d, $J=17.22$ Hz, 1 H) 8.63 (s, 1 H)。

ESI/MS (m/e , %): 337 [(M-1)-, 100]。

實例 14



5-環丙基-2-(2-(2-環丙基苯基)嘧啶-5-基胺基)苯甲酸

A. 2-(2-(2-氯苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸甲酯

在希萊克管中，在氬氣氛下，將 2-胺基-5-環丙基苯甲酸甲酯 (中間物 8 (步驟 A) 中所述) (0.75 mmol, 0.165 g)、中間物 23 (5-溴-2-(2-氯苯基)嘧啶) (0.75 mmol, 0.202 g)、 Cs_2CO_3 (1.06 mmol, 0.345 g)、4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯並呋喃 (0.15 mmol, 0.089 g) 及 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.08

mmol, 0.074 g) 於二噁烷 (4 ml) 中之混合物在 110°C 下加熱 12 小時。經由矽藻土過濾之後，蒸發溶劑且經由用己烷/乙酸乙酯溶離之 SiO_2 純化粗混合物，得到 0.210 g (72% 產率) 相應酯衍生物。

ESI/MS (m/e, %): 380 $[(M+1)^+, 100]$, 382 $[(M+1)^+, 35]$ 。

B. 2-(2-(2-氯苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸

將步驟 A 所得的固體殘餘物溶於甲醇 (3 ml) 中且添加 2 N NaOH 水溶液 (1 ml)。將混合物在 60°C 下加熱 2 小時，蒸發溶劑且將所得固體懸浮於水中。將 pH 值調為 6.5 且用 CHCl_3 萃取。經由用 DCM/MeOH 2% 溶離之 SiO_2 純化粗混合物，得到 0.170 g (產率 81%) 預期產物。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.2 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 7.8 (dd, $J=8.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.9 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.0 (m, 2H), 8.1 (m, 1H), 8.2 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.3 (m, 1H), 9.4 (s, 2H), 10.0 (s, 1H), 13.8 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 366 $[(M+1)^+, 100]$, 368 $[(M+1)^+, 35]$ 。

C. 5-環丙基-2-(2-(2-環丙基苯基)嘧啶-5-基胺基)苯甲酸

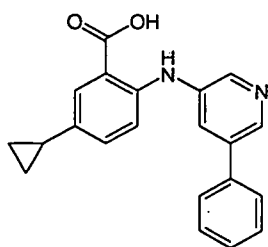
在希萊克管中，在氬氣氛下，將 2-(2-(2-氯苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸 (0.55 mmol, 0.200 g)、環丙基硼酸 (0.71 mmol, 0.061 g)、 K_3PO_4 (1.86 mmol, 0.395 g)、 PCy_3 (0.05 mmol, 0.015 g) 及 $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ (0.03 mmol,

0.006 g) 於甲苯/水 6:1 混合物 (6 ml) 中之混合物在 110°C 下加熱 72 小時。將粗混合物傾倒於水中且用乙酸乙酯萃取。將有機相經由 MgSO_4 乾燥，過濾，並移除溶劑。藉由用 100% 水至 100% MeOH/AcN 1:1 之梯度溶離之逆相層析法純化粗混合物，得到 0.016 g (71% 產率)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0.6 (m, 4 H), 0.9 (m, 4H), 1.9 (m, 2H), 7.0 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.3 (m, 3H), 7.5 (s, 1H), 7.6 (m, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.8 (s, 2H), 9.5 (s, 1H), 13.2 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e , %): 372 $[(M+1)^+$, 100]。

實例 15



5-環丙基-2-(5-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

A. 5-環丙基-2-(5-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸乙酯

以中間物 9 (0.29 mmol, 0.066 g) 及中間物 4 (0.29 mmol, 0.05 g) 起始，遵循實例 7 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (0.084 g, 79% 產率)。

ESI/MS (m/e , %): 359 $[(M+1)^+$, 100]。

B. 5-環丙基-2-(5-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

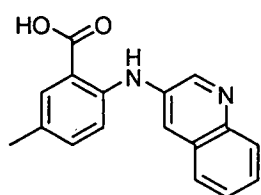
以 0.084 g 之 5-環丙基-2-(5-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲

酸乙酯起始，遵循實例 7(步驟 B)中所述的程序獲得(0.07 g, 87%產率)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0.58 (m, 2 H) 0.76 - 0.99 (m, 2 H) 1.76 - 2.06 (m, 1 H) 6.92 - 8.09 (m, 9 H) 8.22 - 8.68 (m, 2 H)。

ESI/MS (m/e, %): 331 [(M+1) $^+$, 100]。

實例 16



5-甲基-2-(喹啉-3-基氨基)苯甲酸

A. 5-甲基-2-(喹啉-3-基氨基)苯甲酸乙酯

以 2-氨基-5-甲基苯甲酸乙酯 (0.395 g, 2.20 mmol) 及 3-溴喹啉 (0.46 g, 2.20 mmol) 起始，遵循實例 14 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (0.845 g, 97%產率)。

ESI/MS (m/e, %): 307 [(M+1) $^+$, 100]。

B. 5-甲基-2-(喹啉-3-基氨基)苯甲酸

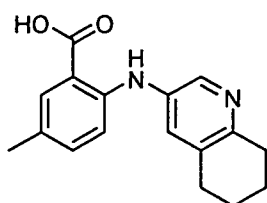
以 5-甲基-2-(喹啉-3-基氨基)苯甲酸乙酯 (0.845 g, 2.1 mmol) 起始，遵循實例 14(步驟 B)中所述的程序獲得(0.542 g, 產率 86%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2.3 (s, 3H), 7.3 (dd, $J=8.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.8 (s, 1H), 7.9 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.9 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.1 (d, $J=2.3$ Hz,

1H), 8.8 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 9.7 (s, 1H), 13.2 (s, 1 H)。

ESI/MS (m/e , %): 279 $[(M+1)^+$, 100]。

實例 17



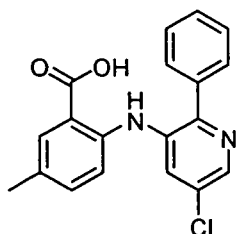
5-甲基-2-(5,6,7,8-四氫喹啉-3-基胺基)苯甲酸

以 PtO_2 (0.11 mmol, 0.028 g) 為催化劑，將 5-甲基-2-(喹啉-3-基胺基)苯甲酸 (實例 16) (1.08 mmol, 0.30 g) 於 TFA (2.5 ml) 中之溶液在壓力 (58 psi) 下氫化，直至全部起始物質消失。之後，將反應混合物過濾，濃縮且再溶解於水中。藉由添加 2 N NaOH 將 pH 值調整為 4-5，且形成固體。所形成的此黃色固體為所要化合物 (0.249 mg, 79% 產率)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.8 (m, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.8 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.9 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 7.2 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.4 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 9.4 (s, 1 H), 13.3 (s, 1 H)。

ESI/MS (m/e , %): 283 $[(M+1)^+$, 100]。

實例 18



2-(5-氯-2-苯基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

A. 2-(5-氯-2-苯基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯

以中間物 20B (0.58 mmol, 0.230 g) 及苯基硼酸 (0.87 mmol, 0.106 g) 起始，遵循實例 8 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (0.008 g, 3% 產率)。

ESI/MS (m/e, %): 395 [(M+1)+, 100]。

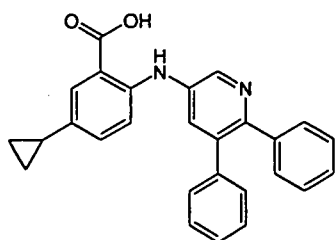
B. 2-(5-氯-2-苯基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

以 2-(5-氯-2-苯基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯 (0.17 mmol, 0.068 g) 起始，遵循實例 8 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (0.025 g, 34% 產率)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2.20 (s, 3H), 7.19 - 7.71 (m, 8H), 7.88 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.48 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 339 [(M+1)+, 100]。

實例 19



5-環丙基-2-(5,6-二苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

A. 5-環丙基-2-(5,6-二苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸乙酯

以中間物 9 (0.71 mmol, 0.16 g) 及中間物 5 (0.55 mmol, 0.135 g) 起始，遵循實例 7 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (0.09 g, 38% 產率)。

ESI/MS (m/e, %): 435 [(M+1)⁺, 100]。

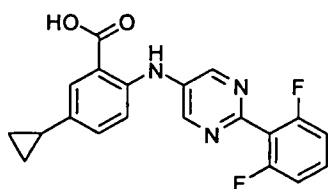
B. 5-環丙基-2-(5,6-二苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

以 0.090 g (0.21 mmol) 5-環丙基-2-(5,6-二苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸乙酯起始，遵循實例 7 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (0.035 g, 42% 產率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.65 (d, 2 H) 0.90 (d, 2 H) 1.75-1.99 (m, 1 H) 7.06 - 7.41 (m, 12 H) 7.61 (s, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 8.62 (s, 1 H)。

ESI/MS (m/e, %): 407 [(M+1)⁺, 100]。

實例 20



5-環丙基-2-(2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-5-基胺基)苯甲酸

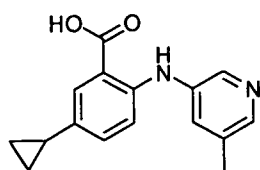
在希萊克管中，在氬氣氛下，將中間物 8 (0.90 g, 5.77 mmol) 及中間物 24 (1.38 g, 5.09 mmol)、Cs₂CO₃ (12.18 mmol, 3.97 g)、4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯並呋喃

(1.02 mmol, 0.59 g) 及 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.51 mmol, 0.47 g) 於二噁烷 (30 ml) 中之混合物在 110°C 下加熱 12 小時。蒸發溶劑且於酸化水與乙酸乙酯之間萃取粗混合物。將有機相經由 MgSO_4 乾燥，過濾，並移除溶劑。將粗混合物與 DCM 一起濕磨，得到 1.145 g (61% 產率) 預期產物。

^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0.6 (m, 2H) 0.9 (m, 2H) 1.9 (m, 1H) 7.2 (m, 3H) 7.4 (m, 1H) 7.6 (m, 1H) 7.7 (d, $J=2.3$ Hz, 1H) 8.8 (s, 2H) 9.5 (s, 1H) 13.3 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e , %): 368 $[(M+1)^+$, 100]。

實例 21



5-環丙基-2-(5-甲基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

A. 5-環丙基-2-(5-甲基吡啶-3-基胺基)苯甲酸乙酯

以中間物 9 (0.89 mmol, 0.2 g) 及 5-甲基吡啶-3-胺 (0.89 mmol, 0.096 g) 起始，遵循實例 7 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (0.11 g, 42% 產率)。

ESI/MS (m/e , %): 297 $[(M+1)^+$, 100]。

B. 5-環丙基-2-(5-甲基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

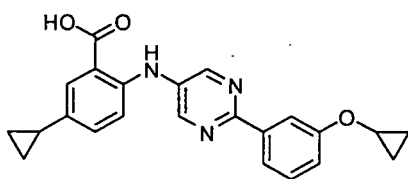
將步驟 A 所得的固體殘餘物溶於 4 ml 乙醇中且添加 0.4 ml 之 2 N NaOH 水溶液。將混合物在 25°C 下攪拌 16 小時，蒸發溶劑且將所得固體懸浮於水中。將 pH 值調為 6.5

且用 CHCl_3 萃取，得到 0.06 g (產率 60%) 預期產物。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0.59 (d, 2H), 0.90 (d, 2H), 1.89 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 7.16 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.26 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e , %): 269 $[(M+1)^+$, 100]。

實例 22



2-(2-(3-環丙氧基苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸

A. 2-(2-(3-環丙氧基苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸甲酯

在希萊克管中，在氬氣氛下，將中間物 17 (0.305 g, 1 mmol) 及中間物 25 (0.260 g, 1 mmol)、2 M K_2CO_3 (1.98 mmol, 1 ml) 及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1 mmol, 0.114 g) 於二噁烷 (7 ml) 中之混合物在 110°C 下加熱 12 小時。蒸發溶劑且於水與乙酸乙酯之間萃取粗混合物。將有機相經由 MgSO_4 乾燥，過濾，並移除溶劑。藉由用己烷/乙酸乙酯混合物分離之 SiO_2 層析法純化粗混合物，得到 0.205 g (49% 產率) 預期產物。

ESI/MS (m/e , %): 402 $[(M+1)^+$, 100]。

B. 2-(2-(3-環丙氧基苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基

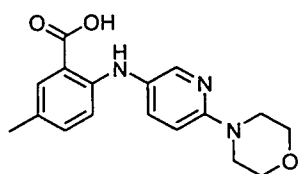
苯甲酸

以 2-(2-(3-環丙氧基苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸甲酯起始，遵循實例 21（步驟 B）中所述的程序獲得（0.136 g，產率 64%）。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0.7 (m, 4H), 0.9 (m, 4H), 1.9 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 7.1 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.2 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.3 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.4 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.9 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 8.8 (m, 2H), 9.6 (s, 1H), 13.2 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e , %): 388 $[(M+1)^+]$, 100]。

實例 23



5-甲基-2-(6-嗎啉基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

A. 5-甲基-2-(6-嗎啉基吡啶-3-基胺基)苯甲酸第三丁酯

將嗎啉（0.55 mmol，0.050 g）添加至中間物 15（0.28 mmol，0.1 g）於乙氧基乙醇（1 ml）中之溶液中。將混合物於密封管中在 130°C 下加熱 16 小時。添加 0.050 g（0.55 mmol）嗎啉且將混合物在 130°C 下再加熱 24 小時。蒸發溶劑並藉由用己烷/乙酸乙酯混合物溶離之 SiO_2 純化粗混合物，得到 0.056 g（55%產率）預期產物。

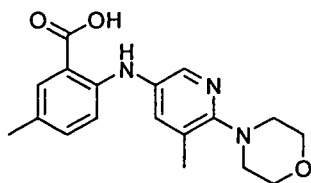
ESI/MS (m/e, %): 370 [(M+1)⁺, 100]。

B. 5-甲基-2-(6-嗎啉基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

將 5-甲基-2-(6-嗎啉基吡啶-3-基胺基)苯甲酸第三丁酯於 TFA (0.6 ml, 7.58 mmol) 中之溶液在室溫下攪拌 1 小時。蒸發溶劑且將殘餘物於乙醚中濕磨。將所形成的固體濾出，得到 0.047 g (73%產率) 預期產物。

ESI/MS (m/e, %): 314 [(M+1)⁺, 100]。

實例 24



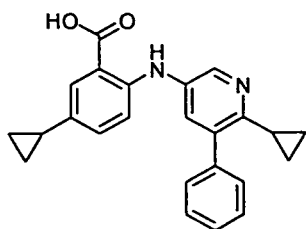
5-甲基-2-(5-甲基-6-嗎啉基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

以中間物 16 (1.06 mmol, 0.400 g) 及嗎啉 (1.17 mmol, 0.102 ml) 起始，遵循實例 9 中所述的程序獲得 (0.060 g, 17%產率)。

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2.19 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.99 (m, 4H), 3.54 - 3.91 (m, 4H), 6.93 (d, J=8.59 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.59 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.62 - 10.25 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 328 [(M+1)⁺, 100]。

實例 25



5-環丙基-2-(6-環丙基-5-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

A. 5-環丙基-2-(6-環丙基-5-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸乙酯

以中間物 9 (0.16 mmol, 0.035 g) 及中間物 6 (0.14 mmol, 0.03 g) 起始，遵循實例 7 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (0.025 g, 44%產率)。

ESI/MS (m/e , %): 399 $[(M+1)^+, 100]$ 。

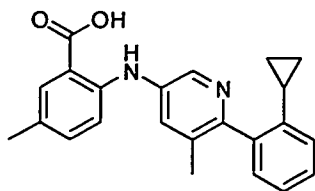
B. 5-環丙基-2-(6-環丙基-5-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

以 5-環丙基-2-(6-環丙基-5-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸乙酯 (0.025 g, 0.06 mmol) 起始，遵循實例 7 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (0.005 g, 22%產率)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.55 - 0.71 (m, 2H), 0.78 - 0.99 (m, 4H), 1.07 - 1.20 (m, 2H), 1.76 - 1.93 (m, 1H), 1.96 - 2.23 (m, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.33 - 7.56 (m, 6H), 7.78 (s, 1H), 8.28 - 8.57 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e , %): 371 $[(M+1)^+, 100]$ 。

實例 26



2-(6-(2-環丙基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

A. 2-(6-(2-氯苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯

以中間物 16 (0.53 mmol, 0.200 g) 及 2-氯苯基硼酸 (0.79 mmol, 0.124 g) 起始，遵循實例 22 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (0.150 g, 產率 95%)。

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ ppm:: 1.62 (s, 9H), 2.14 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 6.90 - 7.59 (m, 7H), 7.74 (m, 1H), 8.45 (d, $J=2.34$ Hz, 1H), 9.48 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e , %): 409 $[(M+1)^+$, 96]。

B. 2-(6-(2-環丙基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯

以 2-(6-(2-氯苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯 (0.49 mmol, 0.200 g) 及環丙基硼酸 (1.47 mmol, 0.126 g) 起始，遵循實例 14 (步驟 C) 中所述的程序獲得 (0.152 g, 63% 產率)。

ESI/MS (m/e , %): 409 $[(M+1)^+$, 96]。

C. 2-(6-(2-環丙基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

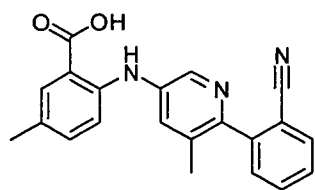
以 2-(6-(2-環丙基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基

苯甲酸第三丁酯 (0.150 g, 0.37 mmol) 起始，遵循實例 8 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (0.012 g, 10% 產率)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0.59 - 0.68 (m, 2H), 0.78 (d, $J=8.61$ Hz, 2H), 1.47-1.60 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 6.91 (d, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J=7.43, 1.17$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J=6.85$ Hz, 1H), 7.25 - 7.35 (m, 3H), 7.58 (d, $J=2.35$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.36 (d, $J=2.74$ Hz, 1H)。

ESI/MS (m/e , %): 359 $[(M+1)^+, 100]$ 。

實例 27



2-(6-(2-氰基苯基)-5-甲基吡啶-3-基氨基)-5-甲基苯甲酸

A. 2-(6-(2-氰基苯基)-5-甲基吡啶-3-基氨基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯

以中間物 16 (1.06 mmol, 0.400 g) 及 2-氰基苯基硼酸 (1.59 mmol, 0.233 g) 起始，遵循實例 8 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (0.164 g, 34% 產率)。

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.29 - 1.70 (s, 9H), 2.18 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.43 - 8.07 (m, 6H), 8.40 (d, $J=2.34$ Hz, 1H), 9.22 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e , %): 400 $[(M+1)^+, 100]$ 。

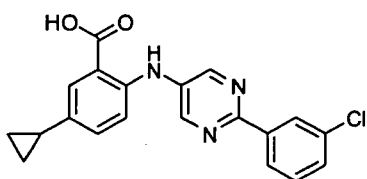
B. 2-(6-(2-氯基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

以 2-(6-(2-氯基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯 (0.164 g, mmol) 起始，遵循實例 8 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (0.013 g, 10%產率)。

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2.19 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 7.31 (m, 2H), 7.50-7.7 (m, 3H), 7.70 -7.87 (m, 2H), 7.90-8.00 (m, 1H) 8.39 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 344 [(M+1) $^+$, 100]。

實例 28



2-(2-(3-氯苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸

A. 2-(2-(3-氯苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸甲酯

以中間物 17 (0.99 mmol, 0.300 g) 及 3-氯苯基硼酸 (0.99 mmol, 0.155 g) 起始，遵循實例 22 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (0.433 g, 61%產率)。

ESI/MS (m/e, %): 380 [(M+1) $^+$, 100], 368 [(M+1) $^+$, 35]。

B. 2-(2-(3-氯苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸

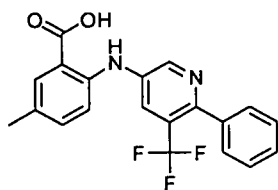
以 2-(2-(3-氯苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸甲

酯 (0.433 g, 0.60 mmol) 起始，遵循實例 22 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (0.217 g, 產率 60%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0.6 (m, 2H), 0.9 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.6 (m, 3H), 8.3 (m, 2H), 8.8 (s, 2H), 9.5 (s, 1H), 13.3 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 366 [(M+1) $^+$, 100], 368 [(M+1) $^+$, 35]。

實例 29

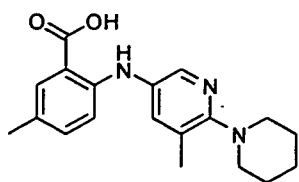


5-甲基-2-(6-苯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基氨基)苯甲酸

在希萊克管中，在氫氣氛下，將 2-溴-5-甲基苯甲酸 (0.57 mmol, 0.120 g)、中間物 1 (1.12 mmol, 0.265 g)、碳酸鉀 (1.12 mmol, 0.153 g)、 Cu_2O (0.06 mmol, 0.008 g) 及 Cu (0.06 mmol, 0.004 g) 於 DME (2 ml) 中之混合物在 130°C 下加熱隔夜。蒸發溶劑且經由用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 混合物溶離之 SiO_2 純化粗混合物，得到 0.120 g (57% 產率) 預期化合物。

ESI/MS (m/e, %): 373 [(M+1) $^+$, 100]。

實例 30



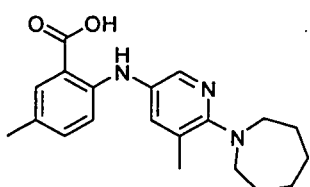
5-甲基-2-(5-甲基-6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基氨基)苯甲酸

以中間物 16 (1.06 mmol, 0.400 g) 及哌啶 (1.16 mmol, 0.115 ml) 起始，遵循實例 9 中所述的程序獲得 (0.163 g, 47% 產率)。

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.43-1.78 (m, 6H), 2.07 - 2.30 (m, 6H), 2.74 - 3.11 (m, 4H), 6.92 (d, $J=8.69$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J=8.69, 2.15$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=1.95$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.01 (d, $J=2.73$ Hz, 1H)。

ESI/MS (m/e , %): 326 $[(M+1)^+, 100]$ 。

實例 31



2-(6-(氮雜環庚烷-1-基)-5-甲基吡啶-3-基氨基)-5-甲基苯甲酸

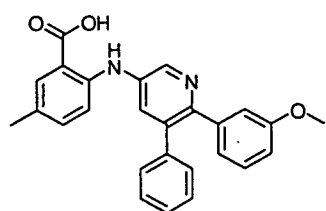
以中間物 16 (1.06 mmol, 0.400 g) 及氮雜環庚烷 (1.17 mmol, 0.132 g) 起始，遵循實例 9 中所述的程序獲得 (0.089 g, 21% 產率)。

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.49 - 1.84 (m,

8H), 2.20 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.00 - 3.63 (m, 4H), 6.84 (d, $J=8.59$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J=8.59, 1.95$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=2.73$ Hz, 1H), 7.59 - 7.72 (m, 1H), 7.82 - 8.05 (m, 1H), 9.20 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e , %): 340 $[(M+1)^+, 100]$ 。

實例 32



2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-苯基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

A. 2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-苯基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸乙酯

以中間物 10 (0.81 mmol, 0.161 g) 及中間物 7 (0.81 mmol, 0.223 g) 起始，遵循實例 7 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (0.100 g, 29%產率)。

ESI/MS (m/e , %): 439 $[(M+1)^+, 100]$ 。

B. 2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-苯基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

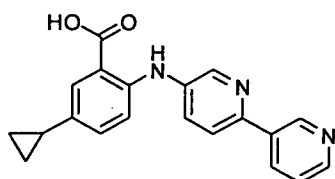
以 2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-苯基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸乙酯 (0.23 mmol, 0.100 g) 起始，遵循實例 7 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (0.060 g, 64%產率)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2.24 (s, 3H),

3.56 (s, 3H), 6.76-6.84 (m, 3H), 7.09-7.14 (t, 1H), 7.21-7.38 (m, 7H), 7.56-7.58 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.55-8.57 (d, 1H), 9.53 (bs, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 411 [(M+1)⁺, 100]。

實例 33



2-(2,3'-聯吡啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸

A. 2-(2,3'-聯吡啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸甲酯
以中間物 18 (0.45 mmol, 0.155 g) 及吡啶-3-基硼酸 (0.67 mmol, 0.082 g) 起始，遵循實例 22 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (0.067 g, 49% 產率)。

ESI/MS (m/e, %): 346 [(M+1)⁺, 100]。

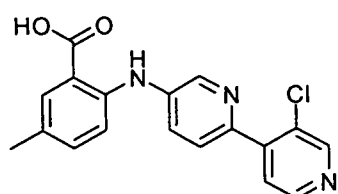
B. 2-(2,3'-聯吡啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸

以 2-(2,3'-聯吡啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸甲酯 (0.067 g, 0.19 mmol) 起始，遵循實例 22 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (0.064 g, 產率 79%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0.6 (m, 2H), 0.9 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 7.2 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.3 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.5 (dd, *J*=7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.7 (dd, *J*=8.5, 2.7 Hz, 1H), 8.0 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 8.4 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.6 (m, 2H), 9.2 (s, 1H), 9.6 (s, 1H), 13.2 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 332 [(M+1)⁺, 100]。

實例 34



2-(3'-氯-2,4'-聯吡啶-5-基胺基)-5-甲基苯甲酸

A. 2-(3'-氯-2,4'-聯吡啶-5-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯

在希萊克管中，在氬氣氛下，將中間物 15 (0.77 mmol, 0.28 g)、3-氯-4-(三丁基錫烷基)吡啶 (0.86 mmol, 0.345 g)、PdCl₂(PPh₃)₂ (0.08 mmol, 0.055 g) 及 CuI (0.16 mmol, 0.03 g) 於二噁烷 (4 ml) 中之混合物在 120°C 下加熱 18 小時。蒸發溶劑且於水與乙酸乙酯之間萃取粗混合物。蒸發有機相且經由用二氯甲烷/甲醇混合物溶離之 SiO₂ 純化粗殘餘物，得到 0.3 g (產率 98%) 相應酯衍生物。

ESI/MS (m/e, %): 396 [(M+1)⁺, 100]。

B. 2-(3'-氯-2,4'-聯吡啶-5-基胺基)-5-甲基苯甲酸

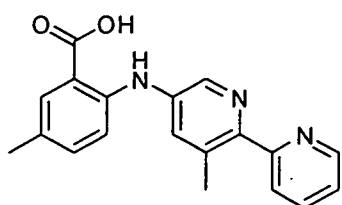
將步驟 A 所得的固體殘餘物溶於 3 ml 三氟乙酸中且在室溫下攪拌 1 小時。蒸發溶劑且將固體殘餘物與異丙醚/己烷混合物一起濕磨。濾出固體，得到 0.16 g (產率 62%) 預期產物。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 2.28 (s, 3H), 7.25 - 7.44 (m, 3H), 7.65 - 7.72 (m, 1H), 7.72 - 7.83 (m, 3H),

8.53 - 8.67 (m, 2H)。

ESI/MS (m/e, %): 340 [(M+1)⁺, 100]。

實例 35



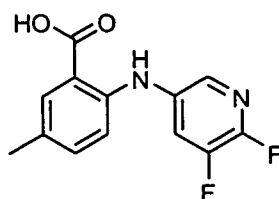
5-甲基-2-(3-甲基-2,2'-聯吡啶-5-基胺基)苯甲酸

將 2-(三丁基錫烷基)吡啶 (1.56 mmol, 0.574 g) 添加至中間物 16 (1.07 mmol, 0.403 g) 於 DMF (7 ml) 中之溶液中。使氮氣鼓泡通過且添加 Pd(PPh₃)₄ (0.08 mmol, 0.091 g)。將其在 120°C 下微波加熱 5 小時。將其冷卻至室溫且傾倒於水中。將其用乙酸乙酯萃取且用水及鹽水洗滌有機相。將其乾燥，過濾並真空濃縮。藉由管柱層析法 (SiO₂, 己烷:乙酸乙酯 1:1) 純化粗物質，得到 0.310 g (77% 產率) 預期產物。

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.50 (s, 9H), 2.27 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 7.23 - 7.43 (m, 3H), 7.52 (d, J=1.95 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.89 (d, J=3.51 Hz, 2H), 8.39 (d, J=2.34 Hz, 1H), 8.63 (d, J=5.08 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 320 [(M+1)⁺, 100]。

實例 36



2-(5,6-二氟吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

A. 2-(5,6-二氟吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯

以中間物 11 (0.48 mmol, 0.1 g) 及 5-氯-2,3-二氟吡啶 (0.48 mmol, 0.072 g) 起始，遵循實例 7 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (0.13 g, 產率 84%)。

ESI/MS (m/e, %): 321[(M+1)⁺, 100]。

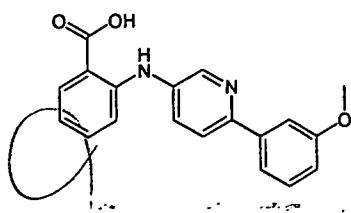
B. 2-(5,6-二氟吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

將步驟 A 所得的固體殘餘物溶於 0.78 ml 三氟乙酸中且在室溫下攪拌 1 小時。蒸發溶劑且將固體殘餘物與異丙醚/己烷混合物一起濕磨。濾出固體，得到 0.01 g (產率 15%) 預期產物。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.32 (s, 3 H) 6.86 - 7.15 (m, 1 H) 7.37 - 7.68 (m, 1 H) 7.88 (s, 2 H) 9.22 (s, 1 H)。

ESI/MS (m/e, %): 325 [(M+1)⁺, 100]。

實例 37



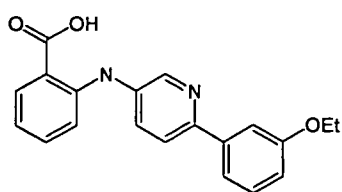
2-(6-(3-甲氧基苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

在希萊克管中，在氫氣氛下，將 5-溴-2-(3-甲氧基苯基)吡啶（中間物 27，0.91 mmol，0.23 g）、2-胺基苯甲酸乙酯（中間物 33，0.91 mmol，0.15 g）、BINAP（0.05 mmol，0.028 g）、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （0.05 mmol，0.042 g）及 NaO^tBu （1.82 mmol，0.175 g）於甲苯（4 ml）中之混合物在 110°C 下加熱 12 小時。蒸發溶劑且將固體殘餘物與 2 N HCl 水溶液一起濕磨且用 CHCl_3 萃取。藉由用己烷/乙酸乙酯混合物溶離之 SiO_2 急驟層析法純化粗混合物，得到 0.078 g（產率 26%）預期化合物。

δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 3.93 (s, 3H), 6.84-6.90 (m, 1H), 6.97-7.01 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.71-7.77 (m, 2H), 8.09-8.12 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.67 (bs, 1H)。

ESI/MS (m/e , %): 321 $[(M+1)^+$, 100]。

實例 38



2-(6-(3-乙氧基苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

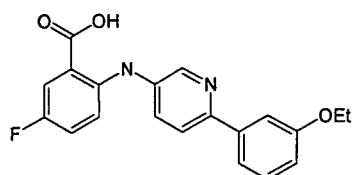
以中間物 54（1.09 mmol，0.180 g）及中間物 28（1.09 mmol，0.303 g）起始，遵循實例 37 中所述的程序獲得（0.070

g, 產率 19%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.42-1.47 (t, 3H), 4.11-4.16 (q, 2H), 6.82-6.86 (t, 1H), 6.94-6.97 (d, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.38-7.41 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.68-7.76 (m, 2H), 8.07-8.10 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.72 (bs, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 335 $[(\text{M}+1)^+, 100]$ 。

實例 39



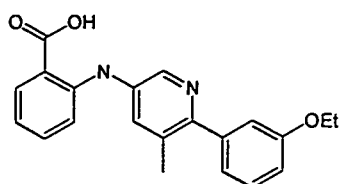
2-(6-(3-乙氧基苯基)吡啶-3-基胺基)-5-氟苯甲酸

以中間物 53 (0.59 mmol, 0.100 g) 及中間物 28 (0.59 mmol, 0.164 g) 起始, 遵循實例 37 中所述的程序獲得 (0.090 g, 產率 43%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.32-1.37 (t, 3H), 4.05-4.12 (q, 2H), 6.91-6.95 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 3H), 7.58-7.65 (m, 3H), 7.69-7.72 (m, 1H), 7.90-7.93 (d, 1H), 8.54-8.56 (m, 1H), 9.52 (bs, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 353 $[(\text{M}+1)^+, 100]$ 。

實例 40



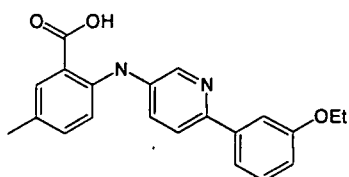
2-(6-(3-乙氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基氨基)苯甲酸

以中間物 54 (0.91 mmol, 0.165 g) 及中間物 29 (0.91 mmol, 0.265 g) 起始, 遵循實例 37 中所述的程序獲得 (0.050 g, 產率 20%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.40-1.44 (t, 3H), 2.36 (s, 3H), 4.08-4.13 (q, 2H), 6.79-6.83 (t, 1H), 6.94-6.97 (m, 1H), 7.08-7.10 (m, 2H), 7.34-7.41 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 8.00-8.03 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.79 (bs, 1H)。

ESI/MS (m/e , %): 349 $[(M+1)^+$, 100]。

實例 41



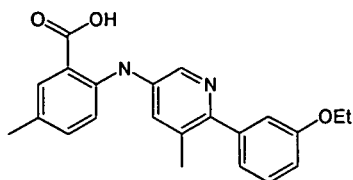
2-(6-(3-乙氧基苯基)吡啶-3-基氨基)-5-甲基苯甲酸

以中間物 55 (0.84 mmol, 0.150 g) 及中間物 28 (0.91 mmol, 0.233 g) 起始, 遵循實例 37 中所述的程序獲得 (0.150 g, 產率 51%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.45 (t, 3H), 2.31 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.65 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 349 [(M+1)⁺, 100]。

實例 42



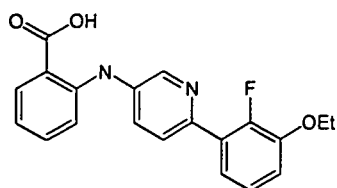
2-(6-(3-乙氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

以中間物 55 (0.56 mmol, 0.100 g) 及中間物 29 (0.56 mmol, 0.163 g) 起始, 遵循實例 37 中所述的程序獲得 (0.036 g, 產率 18%)。

δ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.38-1.43 (t, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.07-4.12 (q, 2H), 6.93-6.96 (d, 1H), 7.07-7.09 (m, 2H), 7.17-7.20 (m, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.33-7.37 (t, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.10 (bs, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 363 [(M+1)⁺, 100]。

實例 43



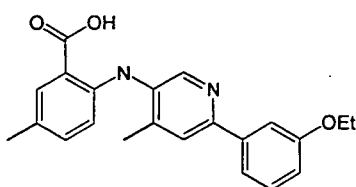
2-(6-(3-乙氧基-2-氟苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

以中間物 54 (0.91 mmol, 0.165 g) 及中間物 31 (0.91 mmol, 0.269 g) 起始, 遵循實例 37 中所述的程序獲得 (0.150 g, 產率 46%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.49 (t, 3H), 4.16 (q, 2H), 6.85 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.32-7.49 (m, 3H), 7.69 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.63 (d, 1H)。

ESI/MS (m/e , %): 353 $[(M+1)^+, 100]$ 。

實例 44



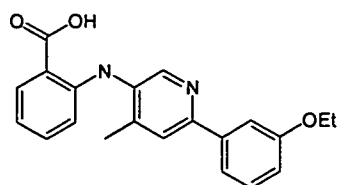
2-(6-(3-乙氧基苯基)-4-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

以中間物 55 (0.56 mmol, 0.100 g) 及中間物 30 (0.56 mmol, 0.292 g) 起始, 遵循實例 37 中所述的程序獲得 (0.158 g, 產率 78%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.32-1.37 (t, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 4.07-4.12 (q, 2H), 6.86-6.94 (m, 2H), 7.20-7.23 (d, 1H), 7.32-7.38 (t, 1H), 7.61-7.65 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.47 (bs, 1H)。

ESI/MS (m/e , %): 363 $[(M+1)^+, 100]$ 。

實例 45



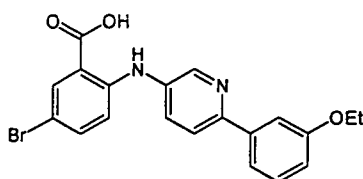
2-(6-(3-乙氧基苯基)-4-甲基吡啶-3-基氨基)苯甲酸

以中間物 54 (0.61 mmol, 0.100 g) 及中間物 30 (0.61 mmol, 0.176 g) 起始, 遵循實例 37 中所述的程序獲得 (0.070 g, 產率 33%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.43-1.48 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.12-4.19 (q, 2H), 6.77-6.82 (t, 1H), 6.89-6.97 (m, 2H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.55-7.57 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.06-8.08 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.31 (bs, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 349 $[(\text{M}+1)^+, 100]$ 。

實例 46



5-溴-2-(6-(3-乙氧基苯基)吡啶-3-基氨基)苯甲酸

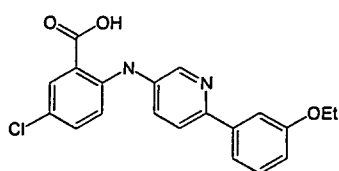
以 2-氨基-5-溴苯甲酸甲酯 (0.43 mmol, 0.100 g) 及中間物 28 (0.43 mmol, 0.121 g) 起始, 遵循實例 37 中所述的程序獲得 (0.072 g, 產率 40%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, MeOD): 1.30-1.34 (t, 3H), 3.98-4.05 (q, 2H), 6.84-6.87 (m, 1H), 7.12-7.15 (d, 1H),

7.13-7.26 (t, 1H), 7.35-7.41 (m, 3H), 7.68-7.73 (m, 2H), 8.00-8.02 (m, 1H), 8.39 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 413 [(M+1)⁺, 100]; 415 [(M+1)⁺, 97.4]。

實例 47



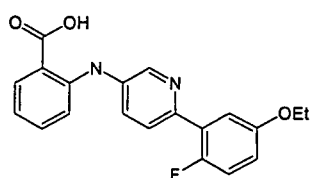
5-氯-2-(6-(3-乙氧基苯基)吡啶-3-基氨基)苯甲酸

以 2-氨基-5-氯苯甲酸甲酯 (0.54 mmol, 0.100 g) 及中間物 28 (0.54 mmol, 0.150 g) 起始，遵循實例 37 中所述的程序獲得 (0.081 g, 產率 41%)。

δ ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 1.32-1.37 (t, 3H), 4.05-4.13 (q, 2H), 6.93-6.96 (d, 1H), 7.26-7.28 (d, 1H), 7.33-7.39 (t, 1H), 7.44-7.47 (d, 1H), 7.59-7.61 (m, 2H), 7.74-7.77 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.93-7.96 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.71 (bs, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): [369 (M+1)⁺, 100; 371(M+1)⁺, 32]。

實例 48



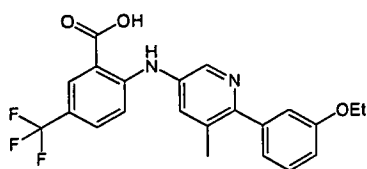
2-(6-(5-乙氧基-2-氟苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

以中間物 54 (0.61 mmol, 0.100 g) 及中間物 32 (0.61 mmol, 0.179 g) 起始, 遵循實例 37 中所述的程序獲得 (0.040 g, 產率 19%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.43 (t, 3H), 4.10 (q, 2H), 6.82-6.90 (m, 2H), 7.07 (dd, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.78 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.62 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e , %): 353 $[(M+1)^+$, 100]。

實例 49



2-(6-(3-乙氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸

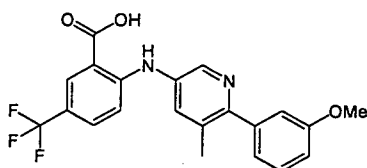
在希萊克管中, 在氬氣氛下, 將中間物 29 (0.66 mmol, 0.194 g)、中間物 59 (0.66 mmol, 0.155 g)、BINAP (0.07 mmol, 0.041 g)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.03 mmol, 0.030 g) 及 NaO^tBu (1.66 mmol, 0.159 g) 於甲苯 (4 ml) 中之混合物在 110°C 下加熱 12 小時。蒸發溶劑且將固體殘餘物與 2 N HCl 水溶液一起濕磨且用 CHCl_3 萃取。將粗混合物溶於乙醇 (3 ml) 中且添加 0.2 ml 之 2 N NaOH 水溶液且在室溫下攪拌隔夜。將固體殘餘物與水一起濕磨, 用 2 N HCl 水溶液中和

並用 CHCl_3 萃取。藉由用己烷/乙酸乙酯混合物溶離之 SiO_2 急驟層析法純化粗混合物，得到 0.061 g (產率 21%) 預期化合物。

δ ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.31-1.35 (t, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.02-4.06 (q, 2H), 6.91-6.94 (d, 1H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.48-7.50 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 12.42 (bs, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 417 $[(\text{M}+1)^+, 100]$ 。

實例 50



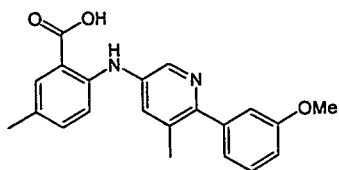
2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸

以中間物 59 (0.43 mmol, 0.100 g) 及中間物 33 (0.43 mmol, 0.12 g) 起始，遵循實例 49 中所述的程序獲得 (0.050 g, 產率 27%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2.32 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.93-6.96 (d, 1H), 7.07-7.11 (m, 2H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 12.15 (bs, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 403 $[(\text{M}+1)^+, 100]$ 。

實例 51



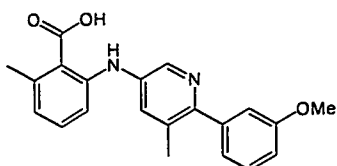
2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

在希萊克管中，在氬氣氛下，將中間物 33 (2.55 mmol, 0.71 g)、中間物 55 (2.57 mmol, 0.46 g)、BINAP (0.25 mmol, 0.158 g)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.13 mmol, 0.116 g) 及 NaO^tBu (6.35 mmol, 0.610 g) 於甲苯 (20 ml) 中之混合物在 110°C 下加熱 12 小時。蒸發溶劑，將固體殘餘物懸浮於水中，pH 值調為 6.5 且用 CHCl_3 萃取。藉由用己烷/乙酸乙酯混合物溶離之 SiO_2 急驟層析法純化粗混合物，得到 0.580 g (產率 65%) 預期化合物。

δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 2.28 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.51 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 349 $[(\text{M}+1)^+, 100]$ 。

實例 52



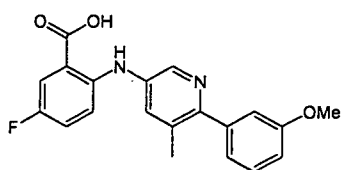
2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-6-甲基苯

甲酸

以中間物 56 (0.76 mmol, 0.212 g) 及中間物 33 (0.76 mmol, 0.136 g) 起始, 遵循實例 51 中所述的程序獲得 (0.085 g, 產率 32%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 2.29 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.74-6.76 (m, 1H), 6.92-6.95 (m, 1H), 7.03-7.07 (m, 2H), 7.17-7.19 (m, 2H), 7.32-7.36 (t, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.43 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 349[(M+1)⁺, 100]。

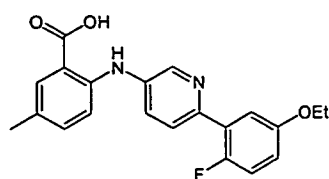
實例 53**5-氟-2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)苯甲酸**

以中間物 53 (0.53 mmol, 0.148 g) 及中間物 33 (0.53 mmol, 0.090 g) 起始, 遵循實例 51 中所述的程序獲得 (0.043 g, 產率 22%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2.31 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.93-6.96 (m, 1H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.31-7.36 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.62-7.65 (d, 1H), 8.38 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 353 [(M+1)⁺, 100]。

實例 54



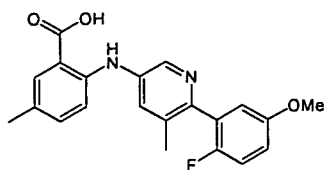
2-(6-(5-乙氧基-2-氟苯基)吡啶-3-基氨基)-5-甲基苯甲酸

以中間物 55 (0.81 mmol, 0.240 g) 及中間物 32 (0.82 mmol, 0.147 g) 起始, 遵循實例 51 中所述的程序獲得 (0.110 g, 產率 37%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.39 (t, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.12 (q, 2H), 7.01 (m, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.80 (m, 3H), 8.64 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e , %): 367 $[(M+1)^+, 100]$ 。

實例 55



2-(6-(2-氟-5-甲氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基氨基)-5-甲基苯甲酸

A. 2-(6-(2-氟-5-甲氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基氨基)-5-甲基苯甲酸乙酯

在希萊克管中, 在氫氣氛下, 將中間物 64 (0.14 mmol, 0.050 g)、2-氟-5-甲氧基苯基硼酸 (0.14 mmol, 0.024 g)、

$\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{DCM}$ (0.01 mmol, 0.012 g) 及 Cs_2CO_3 (0.43 mmol, 0.140 g) 於 4:1 二噁烷/水混合物 (1.5 ml) 中之混合物在 110°C 下加熱 12 小時。蒸發溶劑並經由用 $\text{MeOH}:\text{NH}_3$ 10:1 溶離之 SCX 濾筒純化粗混合物，得到 0.048 g 相應酯衍生物。

ESI/MS (m/e , %): 395 $[(M+1)^+$, 100]。

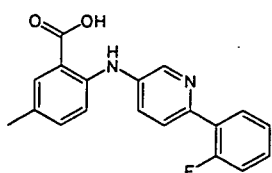
B. 2-(6-(2-氟-5-甲氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

將步驟 A 所得的固體殘餘物溶於 2 ml 乙醇中且添加 0.150 ml 之 2 N NaOH 水溶液。將混合物在 60°C 下加熱 2 小時，蒸發溶劑且將所得固體懸浮於水中。將 pH 值調為 6.5 且用 CHCl_3 萃取。經由用 $\text{MeOH}:\text{NH}_3$ 10:1 溶離之 SCX 濾筒純化粗混合物，得到 0.030 g (產率 67%) 預期產物。

δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 2.25 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.91-6.99 (m, 2H), 7.07 (t, 1H), 7.21-7.31 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.51 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e , %): 367 $[(M+1)^+$, 100]。

實例 56



2-(6-(2-氟苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

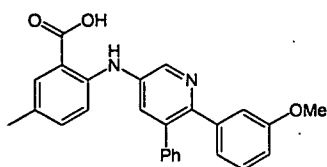
以中間物 55 (0.85 mmol, 0.213 g) 及中間物 34 (0.85

mmol, 0.140 g) 起始, 遵循實例 51 中所述的程序獲得 (0.08 g, 產率 28%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 2.25 (s, 3H), 7.27-7.35 (m, 4H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.70-7.75 (m, 3H), 7.92-7.97 (m, 1H), 8.58 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 323 $[(\text{M}+1)^+, 100]$ 。

實例 57



2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-苯基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

A. 2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-苯基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸乙酯

在希萊克管中, 在氬氣氛下, 將中間物 10 (0.81 mmol, 0.161 g)、中間物 7 (0.81 mmol, 0.223 g)、 Cs_2CO_3 (1.13 mmol, 0.369 g)、4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯並呋喃 (0.16 mmol, 0.094 g) 及 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.08 mmol, 0.074 g) 於二噁烷 (3 ml) 中之混合物在 110°C 下加熱 12 小時。經由矽藻土過濾之後, 蒸發溶劑且經由用己烷/乙酸乙酯溶離之 SiO_2 純化粗混合物, 得到 0.100 g (28% 產率) 相應酯衍生物。

δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.41-1.46 (t, 3H), 2.31 (s,

3H), 3.63 (s, 3H), 4.35-4.42 (q, 2H), 6.77-6.80 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.92-6.94 (d, 1H), 7.11-7.14 (s, 1H), 7.19-7.35 (m, 7H), 7.59-7.61 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61-7.63 (d, 1H), 9.52 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 439 [(M+1)⁺, 100]。

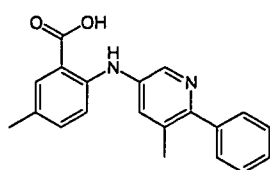
B. 2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-苯基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

將步驟 A 所得的固體殘餘物溶於乙醇 (5 ml) 中且添加 2 N NaOH 水溶液 (0.250 ml)。將混合物在 60°C 下加熱 2 小時，蒸發溶劑且將所得固體懸浮於水中。將 pH 值調為 6.5 且用 CHCl₃ 萃取。經由用 DCM/MeOH 2% 溶離之 SiO₂ 純化粗混合物，得到 0.060 g (產率 63%) 預期產物。

δ ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2.24 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 6.75-6.84 (m, 2H), 7.09-7.15 (t, 1H), 7.20-7.24 (m, 3H), 7.32-7.38 (m, 5H), 7.56 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.60 (bs, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 411 [(M+1)⁺, 100]。

實例 58



5-甲基-2-(5-甲基-6-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

A. 5-甲基-2-(5-甲基-6-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

乙酯

以中間物 10 (5.03 mmol, 1 g) 及中間物 2 (5.05 mmol, 0.93 g) 起始，遵循實例 57 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (1 g, 產率 57%)。

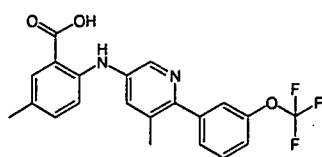
ESI/MS (*m/e*, %): 347 [(*M*+1)⁺, 100]。

B. 5-甲基-2-(5-甲基-6-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

以 5-甲基-2-(5-甲基-6-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸乙酯 (1 g, 3.18 mmol) 起始，遵循實例 57 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (0.51 g, 產率 52%)。

δ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 2.27 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.39-7.56 (m, 6H), 7.82 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)。

ESI/MS (*m/e*, %): 319 [(*M*+1)⁺, 100]。

實例 59**5-甲基-2-(5-甲基-6-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸****A. 5-甲基-2-(5-甲基-6-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸乙酯**

以中間物 10 (0.50 mmol, 0.1 g) 及中間物 41 (0.50 mmol, 0.135 g) 起始，遵循實例 57 (步驟 A) 中所述的

程序獲得 (0.083 g, 產率 38%)。

ESI/MS (m/e, %): 431 [(M+1)⁺, 100]。

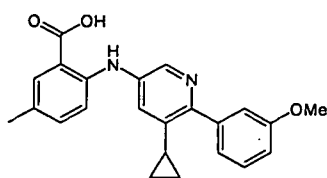
B. 5-甲基-2-(5-甲基-6-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

以 5-甲基-2-(5-甲基-6-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸乙酯 (0.083 g, 0.19 mmol) 起始, 遵循實例 57 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (0.50 g, 產率 64%)。

δ ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2.30 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 7.34 (s, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.63-7.65 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 8.46 (d, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 403 [(M+1)⁺, 100]。

實例 60



2-(5-環丙基-6-(3-甲氧基苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

A. 2-(5-環丙基-6-(3-甲氧基苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸乙酯

以中間物 10 (0.42 mmol, 0.082 g) 及中間物 42 (0.42 mmol, 0.100 g) 起始, 遵循實例 57 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (0.047 g, 產率 27%)。

δ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.68-0.73 (m, 2H),

0.93-0.98 (m, 2H), 1.42-1.46 (t, 3H), 1.99-2.07 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.35-4.42 (q, 2H), 6.93-6.96 (m, 1H), 7.08-7.10 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 3H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.42-7.44 (m, 1H), 9.38 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 403 [(M+1)⁺, 100]。

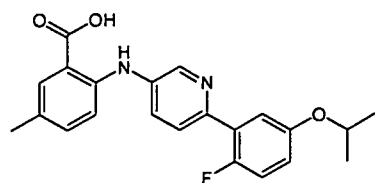
B. 2-(5-環丙基-6-(3-甲氧基苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

以 2-(5-環丙基-6-(3-甲氧基苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸乙酯 (0.047 g, 0.12 mmol) 起始，遵循實例 57 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (0.32 g, 產率 73%)。

δ ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 0.72-0.76 (m, 2H), 0.90-0.93 (m, 2H), 1.91-1.96 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 6.93-6.96 (d, 1H), 7.15-7.23 (m, 4H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.34-7.38 (t, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.45 (bs, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 375 [(M+1)⁺, 100]。

實例 61



2-(6-(2-氟-5-異丙氧基苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

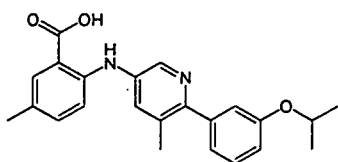
以中間物 55 (1 mmol, 0.180 g) 及中間物 35 (1 mmol, 0.311 g) 起始，遵循實例 51 中所述的程序獲得 (0.065 g,

產率 17%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.34-1.36 (d, 6H), 2.30 (s, 3H), 4.55-4.64 (m, 1H), 6.85-6.90 (m, 1H), 7.04-7.10 (t, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.62 (bs, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 381[(M+1) $^+$, 100]。

實例 62



2-(6-(3-異丙氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

A. 2-(6-(3-異丙氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸乙酯

以中間物 10 (0.76 mmol, 0.183 g) 及中間物 43 (0.76 mmol, 0.150 g) 起始，遵循實例 57 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (0.204 g, 產率 67%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.34-1.36 (d, 6H), 1.41-1.45 (t, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.34-4.41 (q, 2H), 4.57-4.65 (m, 1H), 6.89-6.92 (d, 1H), 7.06-7.09 (m, 2H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.31-7.35 (t, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.39 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 405 (M+1) $^+$, 100]。

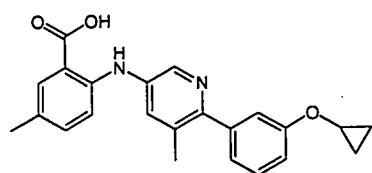
B. 2-(6-(3-異丙氧基苯基)-5-苯基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

以 2-(6-(3-異丙氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸乙酯 (0.204 g, 0.50 mmol) 起始，遵循實例 57 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (0.140 g, 產率 73%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 1.26-1.28 (d, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.60-4.68 (m, 1H), 6.89-6.93 (d, 1H), 7.01-7.06 (m, 2H), 7.23-7.34 (m, 4H), 7.56 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.52 (bs, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 377 [(M+1) $^+$, 100]。

實例 63



2-(6-(3-環丙氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

A. 2-(6-(3-環丙氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯

在微波爐中，將中間物 16 (0.66 mmol, 0.250 g)、中間物 25 (0.99 mmol, 0.257 g)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.06 mmol, 0.075 g) 及 K_2CO_3 (2.32 mmol, 0.320 g) 於 DMF (7 ml) 中之混合物在 130°C 下加熱 2 小時。經由矽藻土過濾混合物且蒸發溶劑。經由用己烷/乙酸乙酯混合物溶離之 SiO_2 純化

粗混合物，得到 0.110 g (產率 92%) 相應酯衍生物。

δ ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6): 0.74 - 0.79 (m, 2 H), 0.79 - 0.86 (m, 2 H), 1.62 (s, 9 H), 2.30 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.57 - 3.90 (m, 1H), 6.97 - 7.24 (m, 4H), 7.27 - 7.49 (m, 3H), 7.68 - 7.81 (m, 1H), 8.46 (d, $J=2.34$ Hz, 1H), 9.44 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 431 [(M+1) $^+$, 92]。

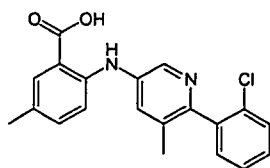
B. 2-(6-(3-環丙氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

將步驟 A 所得的固體殘餘物溶於 1.5 ml 三氟乙酸中且在室溫下攪拌 45 分鐘。蒸發溶劑且將固體殘餘物與乙醚/己烷混合物一起濕磨。將固體濾出，得到 0.093 g (產率 74%) 預期產物。

δ ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6): 0.69 (m, 2H), 0.75 - 0.89 (m, H), 2.29 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.90 (m, 1H), 7.15 - 7.57 (m, 5H), 7.78 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.55 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 375 [(M+1) $^+$, 100]。

實例 64



2-(6-(2-氯苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

A. 2-(6-(2-氯苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯

甲酸第三丁酯

以中間物 16 (0.53 mmol, 0.200 g) 及 2-氯苯基硼酸 (0.79 mmol, 0.124 g) 起始，遵循實例 63 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (0.150 g, 產率 95%)。

δ ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 1.62 (s, 9H), 2.14 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 6.90 - 7.59 (m, 7H), 7.74 (m, 1H), 8.45 (d, $J=2.34$ Hz, 1H), 9.48 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e , %): 409 $[(M+1)^+$, 96]。

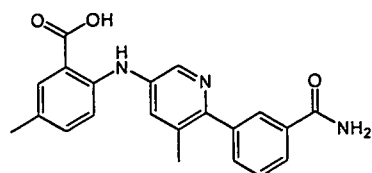
B. 2-(6-(2-氯苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

以 2-(6-(2-氯苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯 (0.150 g, 0.37 mmol) 起始，遵循實例 63 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (0.088 g, 51% 產率)。

δ ^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2.10 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 7.16 - 7.70 (m, 6H), 7.70 - 7.89 (m, 2H), 8.44 (m, 1H), 9.56 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e , %): 353 $[(M+1)^+$, 100]。

實例 65



2-(6-(3-胺甲醯基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

A. 2-(6-(3-胺甲鹽基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸乙酯

以中間物 10 (0.60 mmol, 0.120 g) 及中間物 44 (0.59 mmol, 0.135 g) 起始，遵循實例 63 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (0.210 g, 產率 91%)。

ESI/MS (m/e, %): 390 [(M+1)⁺, 100]。

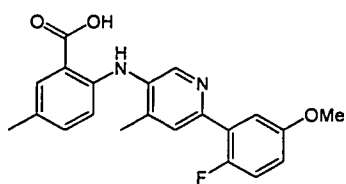
B. 2-(6-(3-胺甲鹽基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

以 2-(6-(3-胺甲鹽基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸乙酯 (0.235 g, 0.6 mmol) 起始，遵循實例 63 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (0.140 g, 產率 64%)。

δ ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2.30 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.43 (m, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 362 [(M+1)⁺, 100]。

實例 66



2-(6-(2-氟-5-甲氧基苯基)-4-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

A. 2-(6-(2-氟-5-甲氧基苯基)-4-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

基)-5-甲基苯甲酸乙酯

以中間物 10 (0.76 mmol, 0.150 g) 及中間物 46 (0.76 mmol, 0.175 g) 起始，遵循實例 57 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (0.150 g, 產率 54%)。

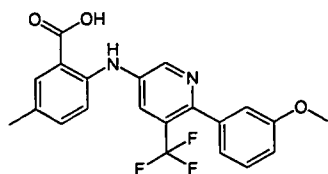
ESI/MS (m/e, %): 395 [(M+1)⁺, 100]。

B. 2-(6-(2-氟-5-甲氧基苯基)-4-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

以 2-(6-(2-氟-5-甲氧基苯基)-4-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸乙酯 (0.150 g, 0.38 mmol) 起始，遵循實例 57 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (0.076 g, 55% 產率)。

ESI/MS (m/e, %): 367 [(M+1)⁺, 100]。

實例 67



2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

A. 2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸乙酯

以中間物 10 (0.29 mmol, 0.058 g) 及中間物 45 (0.29 mmol, 0.078 g) 起始，遵循實例 57 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (0.055 g, 產率 43%)。

δ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.42-1.46 (t, 3H), 2.34 (s,

3H), 3.85 (s, 3H), 4.36-4.43 (q, 2H), 6.97-7.00 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.08-7.11 (d, 1H), 7.27-7.38 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 7.88-7.90 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.39 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 431 [(M+1)⁺, 100]。

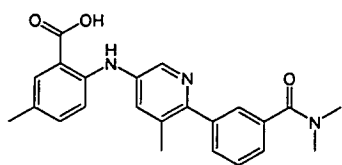
B. 2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

以 2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸乙酯 (0.055 g, 0.13 mmol) 起始，遵循實例 57 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (0.022 g, 產率 42%)。

δ ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2.25 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 6.96-7.01 (m, 3H), 7.20-7.23 (d, 1H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 8.67 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 403 [(M+1)⁺, 100]。

實例 68



2-(6-(3-(二甲基胺甲醯基)苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

A. 2-(6-(3-(二甲基胺甲醯基)苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸乙酯

以中間物 10 (0.76 mmol, 0.150 g) 及中間物 47 (0.76 mmol, 0.195 g) 起始，遵循實例 57 (步驟 A) 中所述的

程序獲得 (0.125 g, 產率 40%)。

ESI/MS (m/e , %): 418 $[(M+1)^+, 100]$ 。

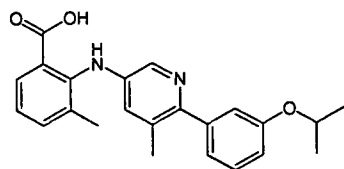
B. 2-(6-(3-(二甲基胺甲鹽基)苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

以 2-(6-(3-(二甲基胺甲鹽基)苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸乙酯 (0.125 g, 0.30 mmol) 起始, 遵循實例 57 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (0.060 g, 產率 50%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 2.28 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 7.20-7.28 (m, 3H), 7.46-7.60 (m, 4H), 7.78 (m, 1H), 8.52 (m, 1H)。

ESI/MS (m/e , %): 390 $[(M+1)^+, 100]$ 。

實例 69



2-(6-(3-異丙氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-3-甲基苯甲酸

A. 2-(6-(3-異丙氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-3-甲基苯甲酸第三丁酯

以中間物 62 (0.62 mmol, 0.197 g) 及中間物 43 (0.62 mmol, 0.150 g) 起始, 遵循實例 57 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (0.25 g, 產率 94%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.31 (d, 3 H), 1.34 (d, 3

H), 1.56 (s, 9 H), 2.12 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 4.33 - 4.71 (m, 1 H), 6.65 - 6.91 (m, 2 H), 6.98 - 7.13 (m, 3 H), 7.27 - 7.41 (m, 2 H), 7.82 (dd, $J=7.81$ Hz, 1 H), 8.03 (d, $J=2.73$ Hz, 1 H), 8.66 (s, 1 H)。

ESI/MS (m/e , %): 433 $[(M+1)^+, 90]$ 。

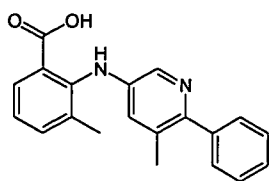
B. 2-(6-(3-異丙氧基苯基)-5-苯基吡啶-3-基胺基)-3-甲基苯甲酸

以 2-(6-(3-異丙氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-3-甲基苯甲酸第三丁酯 (0.25 g, 0.65 mmol) 起始，遵循實例 63 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (0.092 g, 產率 28%)。

δ ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1.28 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 4.53 - 4.78 (m, 1 H), 6.93 - 7.14 (m, 3 H), 7.19 (s, 1 H), 7.32 (t, $J=7.44$ Hz, 1 H), 7.42 (t, $J=7.44$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J=7.04$ Hz, 1 H), 7.77 (d, $J=7.04$ Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H)。

ESI/MS (m/e , %): 377 $[(M+1)^+, 100]$ 。

實例 70



3-甲基-2-(5-甲基-6-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

A. 3-甲基-2-(5-甲基-6-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸第三丁酯

以中間物 62 (0.82 mmol, 0.260 g) 及中間物 2 (0.81 mmol, 0.150 g) 起始，遵循實例 57 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (0.280 g, 產率 90%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.58 (s, 9H), 2.14 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 6.84 (d, $J=2.73$ Hz, 1H), 6.97 - 7.15 (m, $J=7.61$, 7.61 Hz, 1H), 7.28 - 7.58 (m, 6H), 7.86 (m, 1H), 8.06 (d, $J=2.73$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H)。

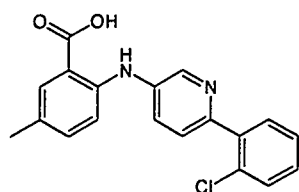
ESI/MS (m/e , %): 375 $[(M+1)^+$, 90]。

B. 3-甲基-2-(5-甲基-6-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

以 3-甲基-2-(5-甲基-6-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸第三丁酯 (0.25 g, 0.67 mmol) 起始，遵循實例 63 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (0.120 g, 產率 42%)。

δ ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2.19 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.31 (t, $J=7.63$ Hz, 1H), 7.47 - 7.61 (m, 6H), 7.77 (d, $J=6.65$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=2.74$ Hz, 1H), 8.79 (s, 1H)。

實例 71



2-(6-(2-氯苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

A. 2-(6-(2-氯苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯

以中間物 15 (0.25 mmol, 0.090 g) 及 2-氯苯基硼酸 (0.37 mmol, 0.058 g) 起始，遵循實例 63 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (0.043 g, 產率 43%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.62 (s, 9H), 2.31 (s, 3H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 3H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.61-7.65 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.54 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 395 $[(\text{M}+1)^+, 100]$ 。

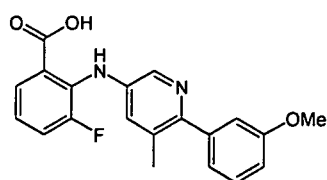
B. 2-(6-(2-氯苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

以 2-(6-(2-氯苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯 (0.042 g, 0.11 mmol) 起始，遵循實例 63 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (0.020 g, 產率 54%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2.27 (s, 3H), 7.30-7.32 (m, 2H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.56-7.64 (m, 3H), 7.73-7.75 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.56-8.58 (d, 1H), 9.58 (bs, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 339 $[(\text{M}+1)^+, 100]$ 。

實例 72



3-氟-2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

A. 3-氟-2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)

苯甲酸第三丁酯

以中間物 63 (0.91 mmol, 0.250 g) 及中間物 48 (0.91 mmol, 0.195 g) 起始, 遵循實例 57 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (0.310 g, 產率 80%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.60 (s, 9H), 2.33 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.90-7.38 (m, 7H), 7.78 (d, $J=7.81$ Hz, 1H), 8.06 - 8.45 (m, 1H), 9.05 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e , %): 409 $[(M+1)^+$, 97]。

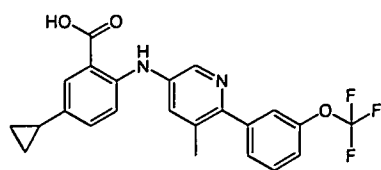
B. 3-氟-2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

以 3-氟-2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)苯甲酸第三丁酯 (0.300 g, 0.73 mmol) 起始, 遵循實例 63 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (0.258 g, 產率 74%)。

δ ^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2.31 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.93 - 7.69 (m, 7H), 7.81 (d, $J=7.81$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 9.08 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e , %): 353 $[(M+1)^+$, 100]。

實例 73



5-環丙基-2-(5-甲基-6-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

A. 5-環丙基-2-(5-甲基-6-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸乙酯

以中間物 9 (0.67 mmol, 0.150 g) 及中間物 41 (0.67 mmol, 0.179 g) 起始，遵循實例 57 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (0.300 g, 產率 99%)。

ESI/MS (*m/e*, %): 457 [(*M*+1)⁺, 100]。

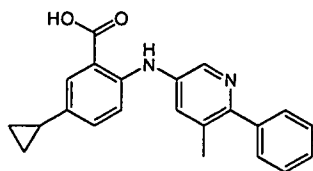
B. 5-環丙基-2-(5-甲基-6-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

以 5-環丙基-2-(5-甲基-6-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸乙酯 (0.125 g, 0.30 mmol) 起始，遵循實例 57 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (0.300 g, 產率 68%)。

δ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.63 (qd, 2H), 0.90 (qd, 2H), 1.84 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 7.12 (dd, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.44-7.50 (m, 3H), 7.76 (m, 1H), 8.46 (m, 1H)。

ESI/MS (*m/e*, %): 429 [(*M*+1)⁺, 100]。

實例 74



5-環丙基-2-(5-甲基-6-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

A. 5-環丙基-2-(5-甲基-6-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸乙酯

以中間物 9 (0.67 mmol, 0.150 g) 及中間物 2 (0.67 mmol, 0.123 g) 起始，遵循實例 57 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (0.245 g, 產率 99%)。

ESI/MS (m/e, %): 373 [(M+1)⁺, 100]。

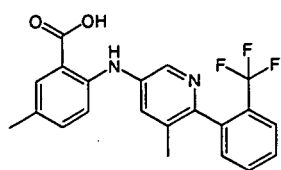
B. 5-環丙基-2-(5-甲基-6-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

以 5-環丙基-2-(5-甲基-6-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸乙酯 (0.245 g, 0.67 mmol) 起始，遵循實例 57 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (0.070 g, 產率 29%)。

δ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.63 (q, 2H), 0.90 (q, 2H), 1.84 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 7.12 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.38-7.58 (m, 6H), 7.73 (s, 1H), 8.51 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 345 [(M+1)⁺, 100]。

實例 75



5-甲基-2-(5-甲基-6-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

A. 5-甲基-2-(5-甲基-6-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸第三丁酯

以中間物 16 (0.53 mmol, 0.200 g) 及 2-(三氟甲基)-苯基硼酸 (0.53 mmol, 0.151 g) 起始，遵循實例 63 (步

驟 A) 中所述的程序獲得 (0.032 g, 產率 14%)。

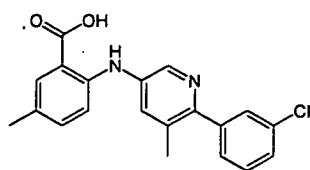
B. 5-甲基-2-(5-甲基-6-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

以 5-甲基-2-(5-甲基-6-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸第三丁酯 (0.032 g, 0.072 mmol) 起始, 遵循實例 63 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (0.016 g, 產率 55%)。

δ ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6): 2.01 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 7.28 - 7.37 (m, 1H), 7.46 (d, $J=6.25$ Hz, 1H), 7.59 - 8.02 (m, 5 H), 8.37 (d, $J=1.95$ Hz, 1 H), 9.54 (s, 1 H)。

ESI/MS (m/e, %): 387 [(M+1) $^+$, 96]。

實例 76



2-(6-(3-氯苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

A. 2-(6-(3-氯苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯

以中間物 16 (0.53 mmol, 0.200 g) 及 3-氯苯基硼酸 (0.53 mmol, 0.124 g) 起始, 遵循實例 63 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (0.165 g, 產率 76%)。

B. 2-(6-(3-氯苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

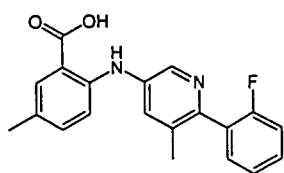
以 2-(6-(3-氯苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲

酸第三丁酯 (0.165 g, 0.40 mmol) 起始，遵循實例 63 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (0.118 g, 產率 83%)。

δ ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6): 2.28 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 7.23 - 7.42 (m, 1H), 7.43 - 7.83 (m, 7H), 8.43 (d, $J=2.73$ Hz, 1H), 9.53 (s, 1 H)。

ESI/MS (m/e , %): 353 [(M+1) $^+$, 94]。

實例 77



2-(6-(2-氟苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

A. 2-(6-(2-氟苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯

以中間物 16 (1.06 mmol, 0.400 g) 及 2-氟苯基硼酸 (1.60 mmol, 0.224 g) 起始，遵循實例 63 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (0.310 g, 產率 74%)。

B. 2-(6-(2-氟苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

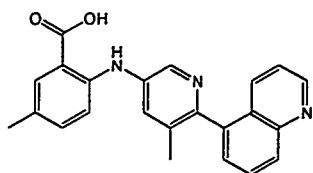
以 2-(6-(2-氟苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯 (0.310 g, 0.79 mmol) 起始，遵循實例 63 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (0.262 g, 產率 74%)。

δ ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6): 2.18 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 7.14 - 7.65 (m, 6H), 7.68 - 7.92 (m, 2H), 8.45 (d,

$J=2.34$ Hz, 1H), 9.55 (s, 1 H)。

ESI/MS (m/e , %): 337 $[(M+1)^+$, 96]。

實例 78



5-甲基-2-(5-甲基-6-(喹啉-5-基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

A. 5-甲基-2-(5-甲基-6-(喹啉-5-基)吡啶-3-基胺基)

苯甲酸第三丁酯

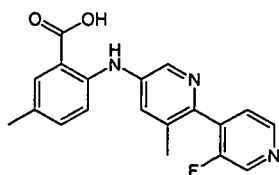
以中間物 16 (1.46 mmol, 0.550 g) 及喹啉-5-基硼酸 (2.19 mmol, 0.378 g) 起始，遵循實例 63 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (0.683 g, 產率 94%)。

B. 5-甲基-2-(5-甲基-6-(喹啉-5-基)吡啶-3-基胺基)

苯甲酸

以 5-甲基-2-(5-甲基-6-(喹啉-5-基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸第三丁酯 (0.583 g, 1.37 mmol) 起始，遵循實例 63 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (0.562 g, 產率 85%)。

實例 79



2-(3'-氟-3-甲基-2,4'-聯吡啶-5-基胺基)-5-甲基苯甲酸

A. 2-(3'-氟-3-甲基-2,4'-聯吡啶-5-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯

在希萊克管中，將中間物 16 (1.46 mmol, 0.550 g)、3-氟-4-(三丁基錫烷基)吡啶 (1.46 mmol, 0.564 g)、PdCl₂dppf.DCM (0.15 mmol, 0.120 g) 及 CuI (0.42 mmol, 0.080 g) 於 DMF (10 ml) 中之混合物在 120°C 下加熱 4.5。經由矽藻土過濾混合物且蒸發溶劑。於乙酸乙酯與水之間萃取粗混合物。蒸發有機相且經由用己烷/乙酸乙酯混合物溶離之 SiO₂ 純化粗殘餘物，得到 0.360 g (產率 62%) 相應酯衍生物。

ESI/MS (m/e, %): 394 [(M+1)⁺, 100]。

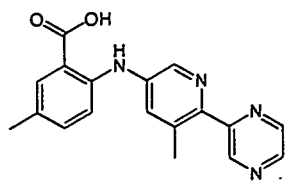
B. 2-(3'-氟-3-甲基-2,4'-聯吡啶-5-基胺基)-5-甲基苯甲酸

以 2-(3'-氟-3-甲基-2,4'-聯吡啶-5-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯 (0.351 g, 0.89 mmol) 起始，遵循實例 63 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (0.291 g, 產率 72%)。

δ ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2.29 (s, 3H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.75-7.79 (m, 2H), 7.89 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.65-8.67 (m, 2H)。

ESI/MS (m/e, %): 322 [(M+1)⁺, 100]。

實例 80



5-甲基-2-(5-甲基-6-(吡嗪-2-基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

A. 5-甲基-2-(5-甲基-6-(吡嗪-2-基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸第三丁酯

以中間物 16 (0.53 mmol, 0.200 g) 及 2-(三丁基錫烷基)吡嗪 (0.53 mmol, 0.196 g) 起始，遵循實例 79 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (0.100 g, 產率 50%)。

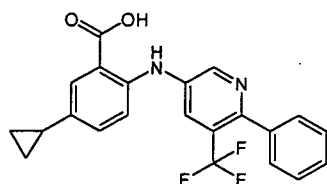
B. 5-甲基-2-(5-甲基-6-(吡嗪-2-基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

以 5-甲基-2-(5-甲基-6-(吡嗪-2-基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸第三丁酯 (0.100 g, 0.25 mmol) 起始，遵循實例 63 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (0.048 g, 產率 56%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 2.20 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 7.20 - 7.40 (m, 2H), 7.54 (dd, $J=6.44$, 4.88 Hz, 1H), 7.66 (d, $J=1.95$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.44 (d, $J=3.12$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J=4.68$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J=1.95$ Hz, 1H), 9.54 (s, 1 H)。

ESI/MS (m/e , %): 338 $[(M+1)^+$, 98]。

實例 81



5-環丙基-2-(6-苯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基胺基)苯甲

酸

A. 5-環丙基-2-(6-苯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸乙酯

以中間物 9 (0.36 mmol, 0.080 g) 及中間物 1 (0.43 mmol, 0.084 g) 起始，遵循實例 57 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (0.043 g, 產率 28%)。

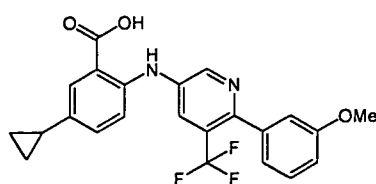
ESI/MS (m/e, %): 427 [(M+1)⁺, 100]。

B. 5-環丙基-2-(6-苯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

以 5-環丙基-2-(6-苯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸乙酯 (0.043 g, 0.10 mmol) 起始，遵循實例 57 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (0.028 g, 產率 70%)。

ESI/MS (m/e, %): 399 [(M+1)⁺, 100]。

實例 82



5-環丙基-2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

A. 5-環丙基-2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸乙酯

以中間物 9 (1.1 mmol, 0.250 g) 及中間物 45 (1.12 mmol, 0.300 g) 起始，遵循實例 57 (步驟 A) 中所述的

程序獲得 (0.518 g, 產率 55%)。

ESI/MS (m/e , %): 457 $[(M+1)^+, 100]$ 。

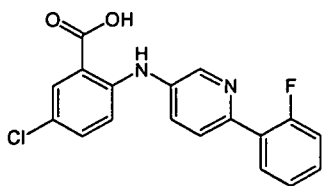
B. 5-環丙基-2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

以 5-環丙基-2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸乙酯 (0.518 g, 0.61 mmol) 起始, 遵循實例 57 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (0.070 g, 產率 27%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 0.65 (q, 2H), 0.94 (q, 2H), 1.86 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 6.98-7.09 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.73 (m, 1H)。

ESI/MS (m/e , %): 429 $[(M+1)^+, 100]$ 。

實例 83



5-氯-2-(6-(2-氟苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

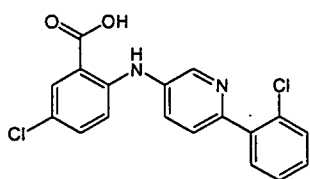
在希萊克管中, 在氮氣氛下, 將中間物 65 (0.92 mmol, 0.300 g)、2-氟苯基硼酸 (1.10 mmol, 0.154 g)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.06 mmol, 0.064 g) 及 K_2CO_3 (2.56 mmol, 0.354 g) 於甲苯/甲醇混合物 (12.5 ml, 4:1) 中之混合物在 80°C 下加熱 14 小時。將混合物用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。蒸發有機相。藉由使用水/乙腈/甲醇溶劑梯度之逆相層析法純化

粗混合物，得到 0.157 g (產率 49%) 預期產物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.4 (m, 5H), 7.9 (m, 4H), 8.7 (s, 1H), 9.7 (s, 1H), 13.6 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 343 $[(M+1)^+, 100]$, 345 $[(M+1)^+, 35]$ 。

實例 84



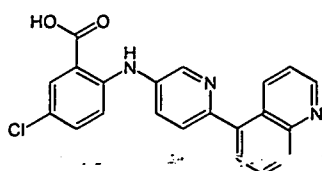
5-氯-2-(6-(2-氯苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

以中間物 65 (0.76 mmol, 0.250 g) 及 2-氯苯基硼酸 (0.91 mmol, 0.143 g) 起始，遵循實例 83 中所述的程序獲得 (0.083 g, 產率 29%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.3 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H), 7.5 (m, 3 H), 7.6 (m, 2 H), 7.7 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 7.8 (dd, $J=8.4, 2.5$ Hz, 1 H), 7.9 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H), 8.6 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 9.7 (s, 1 H), 13.6 (s, 1 H)。

ESI/MS (m/e, %): 359 $[(M+1)^+, 100]$, 361 $[(M+1)^+, 60]$, 363 $[(M+1)^+, 15]$ 。

實例 85



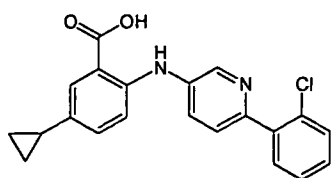
5-氯-2-(6-(喹啉-5-基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

以中間物 65 (0.76 mmol, 0.250 g) 及喹啉-5-基硼酸 (0.91 mmol, 0.158 g) 起始，遵循實例 83 中所述的程序獲得 (0.160 g, 產率 53%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.4 (m, 2H), 7.6 (dd, $J=8.6, 3.9$ Hz, 1H), 7.7 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.8 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.9 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.1 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.6 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.7 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.9 (m, 1H)。

ESI/MS (m/e , %): 376 $[(M+1)^+, 100]$, 378 $[(M+1)^+, 35]$ 。

實例 86



2-(6-(2-氯苯基)吡啶-3-基胺基)-5-環丙基苯甲酸

A. 2-(6-(2-氯苯基)吡啶-3-基胺基)-5-環丙基苯甲酸

乙酯

以中間物 9 (0.58 mmol, 0.130 g) 及中間物 49 (0.58 mmol, 0.118 g) 起始，遵循實例 57 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (0.141 g, 產率 62%)。

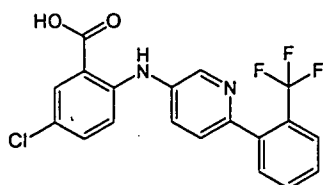
ESI/MS (m/e , %): 393 $[(M+1)^+, 100]$ 。

B. 2-(6-(2-氯苯基)吡啶-3-基胺基)-5-環丙基苯甲酸

以 2-(6-(2-氯苯基)吡啶-3-基胺基)-5-環丙基苯甲酸乙酯 (0.141 g, 0.36 mmol) 起始，遵循實例 57 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (0.051 g, 產率 39%)。

ESI/MS (*m/e*, %): 365 [(*M*+1)⁺, 100]。

實例 87



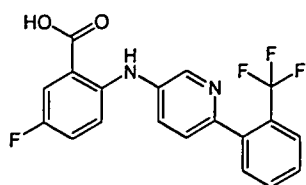
5-氯-2-(6-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

以中間物 65 (0.76 mmol, 0.250 g) 及 2-(三氟甲基)苯基硼酸 (0.83 mmol, 0.158 g) 起始，遵循實例 83 中所述的程序獲得 (0.064 g, 產率 21%)。將混合物用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。蒸發有機相且用乙醚及甲醇洗滌所得固體。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7.3 (m, 3H), 7.7 (m, 5H), 8.0 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 12.1 (s, 1H)。

ESI/MS (*m/e*, %): 393 [(*M*+1)⁺, 100], 395 [(*M*+1)⁺, 35]。

實例 88



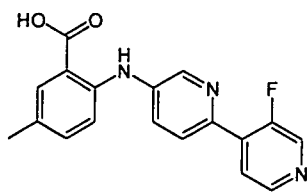
5-氟-2-(6-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

在希萊克管中，在氮氣氛下，將中間物 52 (0.91 mmol, 0.200 g)、2-溴-5-氟苯甲酸 (0.94 mmol, 0.225 g)、Cu (0.16 mmol, 0.010 g)、Cu₂O (0.06 mmol, 0.009 g)、K₂CO₃ (1.01 mmol, 0.140 g) 於二乙氧基乙烷 (1.5 ml) 中之混合物在 130°C 下加熱 14 小時。將粗混合物用水及乙酸乙酯稀釋且經由矽藻土過濾。蒸發有機相且藉由使用水/乙腈/甲醇溶劑梯度之逆相層析法純化固體殘餘物，得到 0.092 g (產率 27%) 預期產物。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7.4 (m, 2H), 7.4 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.6 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.8 (m, 2H), 7.9 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.5 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 9.6 (s, 1H)。

ESI/MS (*m/e*, %): 377 [(*M*+1)⁺, 100]。

實例 89



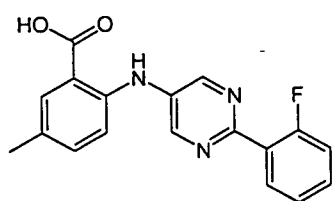
2-(3'-氟-2,4'-聯吡啶-5-基胺基)-5-甲基苯甲酸

以中間物 55 (0.56 mmol, 0.100 g) 及中間物 37 (0.55 mmol, 0.253 g) 起始，遵循實例 51 中所述的程序獲得 (0.082 g, 產率 46%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2.27 (s, 3H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.74-7.77 (m, 2H), 7.86-7.89 (d, 1H), 7.97-8.01 (m, 1H), 8.49-8.51 (d, 1H), 8.63-8.66 (m, 2H), 9.63 (bs, 1H)。

ESI/MS (m/e , %): 324 $[(M+1)^+$, 100]。

實例 90



2-(2-(2-氟苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-甲基苯甲酸

A. 2-(2-(2-氟苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯

以中間物 11 (1.41 mmol, 0.293 g) 及中間物 39 (1.42 mmol, 0.466 g) 起始，遵循實例 57 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (0.138 g, 產率 21%)。

ESI/MS (m/e , %): 380 $[(M+1)^+$, 100]。

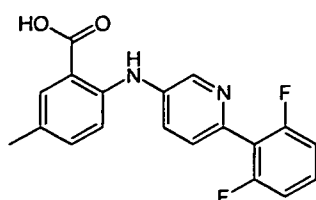
B. 2-(2-(2-氟苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-甲基苯甲酸

以 2-(2-(2-氟苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯 (0.138 g, 0.29 mmol) 起始，遵循實例 63 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (0.060 g, 產率 63%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7.3 (m, 4H), 7.5 (m, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.0 (m, 1H), 8.8 (s, 2H), 9.7 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e , %): 324 $[(M+1)^+$, 100]。

實例 91



2-(6-(2,6-二氟苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

A. 2-(6-(2,6-二氟苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸乙酯

以中間物 51 (0.76 mmol, 0.156 g) 及中間物 10 (0.76 mmol, 0.150 g) 起始，遵循實例 57 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (0.133 g, 產率 48%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.41-1.46 (t, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.35-4.42 (q, 2H), 6.98-7.03 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.41-7.44 (d, 1H), 7.63-7.67 (dd, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.64-8.66 (d, 1H), 9.50 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 369 $[(\text{M}+1)^+, 100]$ 。

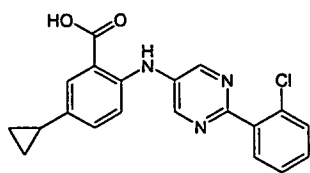
B. 2-(6-(2,6-二氟苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

以 2-(6-(2,6-二氟苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸乙酯 (0.133 g, 0.36 mmol) 起始，遵循實例 57 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (0.080 g, 產率 65%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2.25 (s, 3H), 7.14-7.32 (m, 4H), 7.44-7.54 (m, 2H), 7.71-7.72 (d, 1H), 7.75-7.77 (m, 1H), 8.54-8.55 (d, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 341 [(M+1)⁺, 100]。

實例 92



2-(2-(2-氯苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸

A. 2-(2-(2-氯苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸甲酯

以中間物 23 (0.76 mmol, 0.202 g) 及中間物 57 (0.75 mmol, 0.165 g) 起始，遵循實例 57 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (0.210 g, 產率 72%)。

ESI/MS (m/e, %): 380 [(M+1)⁺, 100], 382 [(M+1)⁺, 35]。

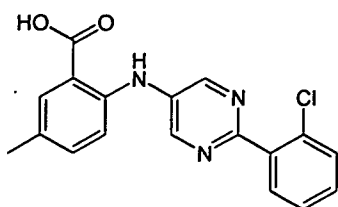
B. 2-(2-(2-氯苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸

以 2-(2-(2-氯苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸甲酯 (0.210 g, 0.55 mmol) 起始，遵循實例 57 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (0.170 g, 產率 81%)。

δ ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 1.2 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 7.8 (dd, *J*=8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.9 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 8.0 (m, 2H), 8.1 (m, 1H), 8.2 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 8.3 (m, 1H), 9.4 (s, 2H), 10.0 (s, 1H), 13.8 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 366 [(M+1)⁺, 100], 368 [(M+1)⁺, 35]。

實例 93



2-(2-(2-氯苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-甲基苯甲酸

A. 2-(2-(2-氯苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯

以中間物 23 (0.74 mmol, 0.200 g) 及中間物 11 (0.75 mmol, 0.165 g) 起始，遵循實例 57 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (0.203 g, 產率 69%)。

ESI/MS (m/e , %): 396 $[(M+1)^+$, 100], 398 $[(M+1)^+$, 35]。

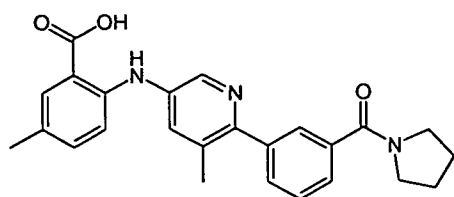
B. 2-(2-(2-氯苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-甲基苯甲酸

以 2-(2-(2-氯苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯 (0.203 g, 0.51 mmol) 起始，遵循實例 63 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (0.170 g, 產率 97%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2.3 (s, 3H), 7.3 (d, $J=3.9$ Hz, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.6 (m, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.8 (s, 2H), 9.5 (s, 1H), 13.3 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e , %): 340 $[(M+1)^+$, 100], 342 $[(M+1)^+$, 35]。

實例 94



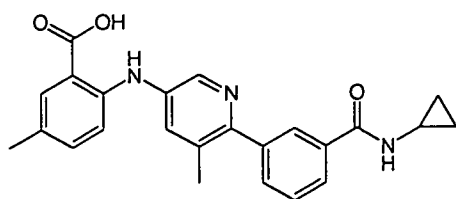
5-甲基-2-(5-甲基-6-(3-(吡咯啉-1-羰基)苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

以中間物 67 (0.31 mmol, 0.100 g) 及 3-(吡咯啉-1-羰基)苯基硼酸 (0.37 mmol, 0.082 g) 起始，遵循實例 83 中所述的程序獲得 (0.050 g, 產率 39%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 0.59 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.51 (td, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.49 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 402 [(M+1) $^+$, 100]。

實例 95



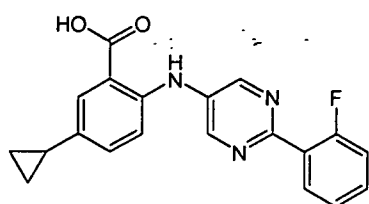
2-(6-(3-(環丙基胺甲鹽基)苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

以中間物 67 (0.31 mmol, 0.100 g) 及 3-(環丙基胺甲鹽基)苯基硼酸 (0.38 mmol, 0.077 g) 起始，遵循實例 83 中所述的程序獲得 (0.055 g, 產率 44%)。

δ ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.84 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.39-3.48 (m, 4H), 7.27 (s, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.39 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 416 $[(\text{M}+1)^+, 100]$ 。

實例 96



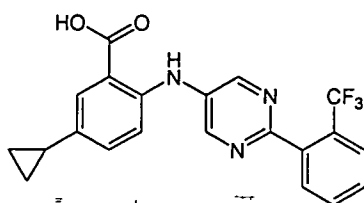
5-環丙基-2-(2-(2-氟苯基)嘧啶-5-基胺基)苯甲酸

以中間物 39 (1.01 mmol, 0.255 g) 及中間物 8 (1.47 mmol, 0.261 g) 起始, 遵循實例 88 中所述的程序獲得 (0.140 g, 產率 39%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0.6 (d, $J=5.1$ Hz, 2H), 0.9 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 1.9 (m, 1H), 7.2 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.3 (m, 3H), 7.5 (m, 1H), 7.7 (s, 1H), 8.0 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.8 (s, 2H), 9.5 (s, 1H) 13.2 (s, 1H)。

ESI/MS (m/e, %): 350 $[(\text{M}+1)^+, 100]$ 。

實例 97



5-環丙基-2-(2-(2-(三氟甲基)苯基)嘧啶-5-基胺基)苯甲酸

A. 5-環丙基-2-(2-(2-(三氟甲基)苯基)嘧啶-5-基胺基)苯甲酸甲酯

以中間物 17 (1.89 mmol, 0.660 g) 及 3-(三氟甲基)苯基硼酸 (2.89 mmol, 0.550 g) 起始，遵循實例 22 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (0.290 g, 34% 產率)。

ESI/MS (m/e, %): 414 [(M+1)+, 100]。

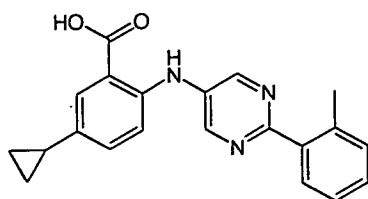
B. 5-環丙基-2-(2-(2-(三氟甲基)苯基)嘧啶-5-基胺基)苯甲酸

以 5-環丙基-2-(2-(2-(三氟甲基)苯基)嘧啶-5-基胺基)苯甲酸甲酯 (0.290 g, 0.64 mmol) 起始，遵循實例 22 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (0.167 g, 產率 63%)。

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.6 (m, 2 H) 0.9 (m, 2 H) 1.9 (m, 1 H) 7.3 (m, 2 H) 7.8 (m, 5 H) 8.8 (s, 2 H) 9.5 (s, 1 H)。

ESI/MS (m/e, %): 400 [(M+1)+, 100]。

實例 98



5-環丙基-2-(2-鄰甲苯基嘧啶-5-基胺基)苯甲酸

A. 5-環丙基-2-(2-鄰甲苯基嘧啶-5-基胺基)苯甲酸甲酯

以中間物 17 及鄰甲苯基硼酸起始，遵循實例 22（步驟 A）中所述的程序獲得（34%產率）。

ESI/MS (m/e, %): 360 [(M+1)+, 100]。

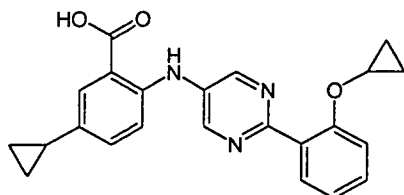
B. 5-環丙基-2-(2-鄰甲苯基嘧啶-5-基胺基)苯甲酸

以 5-環丙基-2-(2-鄰甲苯基嘧啶-5-基胺基)苯甲酸甲酯起始，遵循實例 22（步驟 B）中所述的程序獲得（77%產率）。

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ , ppm 0.6 (m, 2 H) 0.9 (m, 2 H) 1.9 (s, 1 H) 2.5 (s, 3 H) 7.2 (m, 5 H) 7.7 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 7.8 (m, 1 H) 8.8 (s, 2 H) 9.5 (s, 1 H)。

ESI/MS (m/e, %): 346 [(M+1)+, 100]。

實例 99



2-(2-(2-環丙氧基苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸

A. 2-(2-(2-環丙氧基苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸甲酯

以中間物 17 及中間物 69 起始，遵循實例 22（步驟 A）中所述的程序獲得（72%產率）。

ESI/MS (m/e, %): 402 [(M+1)+, 100]。

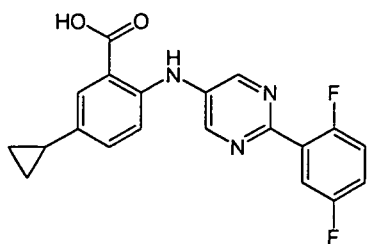
B. 2-(2-(2-環丙氧基苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸

以 2-(2-(2-環丙氧基苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸甲酯起始，遵循實例 22（步驟 B）中所述的程序獲得（75%產率）。

^1H NMR (200 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0.9 (m, 8 H) 1.9 (m, 1 H) 3.9 (s, 1 H) 7.1 (m, 1 H) 7.3 (m, 2 H) 7.4 (m, 2 H) 7.6 (d, $J=7.4$ Hz, 1 H) 7.7 (s, 1 H) 8.8 (s, 2 H) 9.5 (s, 1 H)。

ESI/MS (m/e, %): 388 [(M+1)+, 100]。

實例 100



5-環丙基-2-(2-(2,5-二氟苯基)嘧啶-5-基胺基)苯甲酸

A. 5-環丙基-2-(2-(2,5-二氟苯基)嘧啶-5-基胺基)苯甲酸甲酯

以中間物 17 及 2,5-二氟苯基硼酸起始，遵循實例 22（步驟 A）中所述的程序獲得（62%產率）。

ESI/MS (m/e, %): 382 [(M+1)+, 100]。

B. 5-環丙基-2-(2-(2,5-二氟苯基)嘧啶-5-基胺基)苯

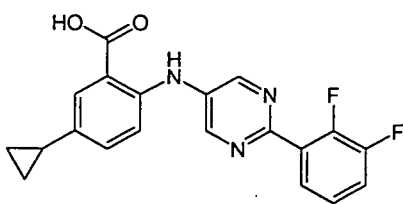
甲酸

以 5-環丙基-2-(2-(2,5-二氟苯基)嘧啶-5-基胺基)苯甲酸甲酯起始，遵循實例 22(步驟 B)中所述的程序獲得(88%產率)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.6 (m, 2 H) 0.9 (d, $J=6.7$ Hz, 2 H) 1.9 (s, 1 H) 7.3 (m, 4 H) 7.7 (m, 2 H) 8.8 (s, 2 H) 9.5 (s, 1 H) 13.3 (s, 1 H)。

ESI/MS (m/e , %): 368 [(M+1)+, 100]。

實例 101



5-環丙基-2-(2-(2,3-二氟苯基)嘧啶-5-基胺基)苯甲酸

A. 5-環丙基-2-(2-(2,3-二氟苯基)嘧啶-5-基胺基)苯甲酸甲酯

以中間物 17 及 2,3-二氟苯基硼酸起始，遵循實例 22(步驟 A)中所述的程序獲得(71%產率)。

ESI/MS (m/e , %): 382 [(M+1)+, 100]。

B. 5-環丙基-2-(2-(2,3-二氟苯基)嘧啶-5-基胺基)苯甲酸

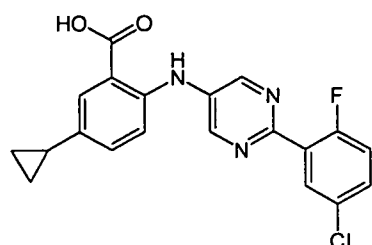
以 5-環丙基-2-(2-(2,3-二氟苯基)嘧啶-5-基胺基)苯甲酸甲酯起始，遵循實例 22(步驟 B)中所述的程序獲得(93%

產率)。

^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.6 (m, 2 H) 0.9 (m, 2 H) 1.9 (m, 1 H) 7.3 (m, 3 H) 7.5 (m, 1 H) 7.7 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 7.8 (m, 1 H) 8.8 (s, 2 H) 9.5 (s, 1 H)。

ESI/MS (m/e, %): 368 [(M+1)⁺, 100]。

實例 102



2-(2-(5-氯-2-氟苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸

A. 2-(2-(5-氯-2-氟苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸甲酯

以中間物 17 及 5-氯-2-氟苯基硼酸起始，遵循實例 22 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (70%產率)。

ESI/MS (m/e, %): 398 [(M+1)⁺, 100], 400 [(M+1)⁺, 35]。

B. 2-(2-(5-氯-2-氟苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸

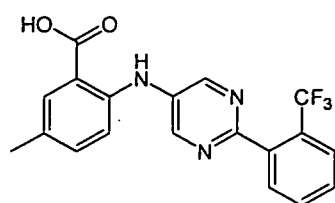
以 2-(2-(5-氯-2-氟苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸甲酯起始，遵循實例 22(步驟 B)中所述的程序獲得(45%產率)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.6 (m, 2 H) 0.9

(m, 2 H) 1.9 (m, 1 H) 7.2 (dd, $J=8.6, 2.0$ Hz, 1 H) 7.4 (m, 2 H) 7.6 (m, 1 H) 7.7 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 8.0 (dd, $J=6.7, 2.7$ Hz, 1 H) 8.8 (s, 2 H) 9.5 (s, 1 H) 13.3 (s, 1 H)。

ESI/MS (m/e , %): 384 $[(M+1)^+, 100]$, 386 $[(M+1)^+, 35]$ 。

實例 103



5-甲基-2-(2-(2-(三氟甲基)苯基)嘧啶-5-基胺基)苯甲酸

A. 5-甲基-2-(2-(2-(三氟甲基)苯基)嘧啶-5-基胺基)苯甲酸第三丁酯

以中間物 11 及中間物 74 起始，遵循實例 7 中所述的程序獲得 (86%產率)。

ESI/MS (m/e , %): 388 $[(M+1)^+, 100]$ 。

B. 5-甲基-2-(2-(2-(三氟甲基)苯基)嘧啶-5-基胺基)苯甲酸

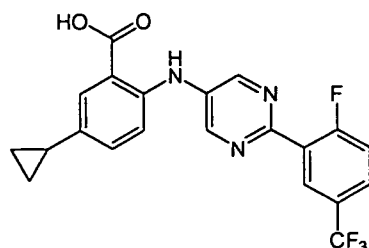
以 5-甲基-2-(2-(2-(三氟甲基)苯基)嘧啶-5-基胺基)苯甲酸第三丁酯起始，遵循實例 36 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (88%產率)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.3 (s, 3 H) 7.3 (s, 2 H) 7.7 (dd, $J=7.8, 3.7$ Hz, 1 H) 7.8 (s, 3 H) 7.9 (d, $J=8.2$

Hz, 1 H) 8.8 (s, 2 H) 9.6 (s, 1 H)。

ESI/MS (m/e, %): 374 [(M+1)⁺, 100]。

實例 104



5-環丙基-2-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)嘧啶-5-基胺基)苯甲酸

A. 5-環丙基-2-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)嘧啶-5-基胺基)苯甲酸甲酯

以中間物 17 及 2-氟-5-(三氟甲基)苯基硼酸起始，遵循實例 22 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (47%產率)。

ESI/MS (m/e, %): 404 [(M+1)⁺, 100]。

B. 5-環丙基-2-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)嘧啶-5-基胺基)苯甲酸

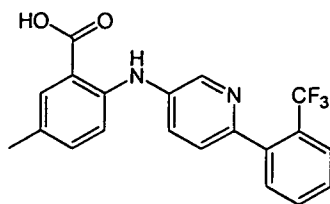
以 5-環丙基-2-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)嘧啶-5-基胺基)苯甲酸甲酯起始，遵循實例 22 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (44%產率)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.6 (m, 2 H) 0.9 (m, 2 H) 1.9 (m, 1 H) 7.2 (dd, *J*=8.6, 2.3 Hz, 1 H) 7.4 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 7.6 (m, 1 H) 7.7 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 7.9 (dd, *J*=5.5, 3.5 Hz, 1 H) 8.4 (d, *J*=5.1 Hz, 1 H) 8.9 (s, 2 H) 9.5 (s,

1 H) 13.3 (s, 1 H)。

ESI/MS (m/e, %): 418 [(M+1)⁺, 100]。

實例 105



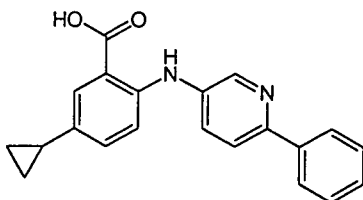
5-甲基-2-(6-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

以中間物 52 及 2-氯-5-甲基苯甲酸起始，遵循實例 1 中所述的程序獲得 (9%產率)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.3 (s, 3 H) 7.3 (m, 2 H) 7.4 (dd, *J*=8.5, 1.9 Hz, 1 H) 7.6 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H) 7.6 (t, *J*=7.3 Hz, 1 H) 7.8 (m, 3 H) 7.9 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H) 8.5 (s, 1 H) 9.7 (s, 1 H)。

ESI/MS (m/e, %): 373 [(M+1)⁺, 100]。

實例 106



5-環丙基-2-(6-(2-氟苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

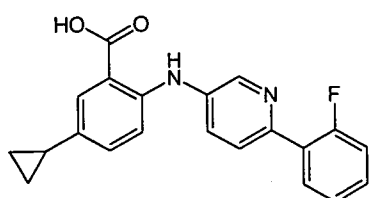
以中間物 70 及中間物 12 起始，遵循實例 1 中所述的

程序獲得 (44%產率)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.6 (m, 2 H) 0.9 (q, $J=6.0$ Hz, 2 H) 1.9 (m, 1 H) 7.2 (m, 2 H) 7.4 (t, $J=7.0$ Hz, 1 H) 7.4 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H) 7.7 (m, 2 H) 7.9 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 8.0 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H) 8.5 (s, 1 H) 9.6 (s, 1 H)。

ESI/MS (m/e , %): 331 $[(M+1)^+, 100]$ 。

實例 107



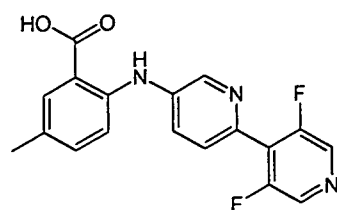
5-環丙基-2-(6-(2-氟苯基)吡啶-3-基氨基)苯甲酸

以中間物 50 及中間物 12 起始，遵循實例 1 中所述的程序獲得 (14%產率)。

^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.6 (m, 2 H) 0.9 (m, 2 H) 1.9 (m, 1 H) 7.3 (m, 5 H) 7.7 (m, 3 H) 7.9 (m, 1 H) 8.6 (s, 1 H) 9.6 (s, 1 H)。

ESI/MS (m/e , %): 349 $[(M+1)^+, 100]$ 。

實例 108



2-(3',5'-二氟-2,4'-聯吡啶-5-基胺基)-5-甲基苯甲酸

A. 2-(3',5'-二氟-2,4'-聯吡啶-5-基胺基)-5-甲基苯甲酸乙酯

以中間物 10 及中間物 71 起始，遵循實例 7 (步驟 A) 中所述的程序獲得 (29%產率)。

ESI/MS (m/e, %): 370 [(M+1)⁺, 100]。

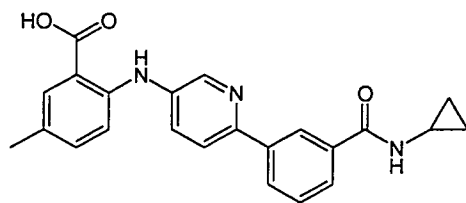
B. 2-(3',5'-二氟-2,4'-聯吡啶-5-基胺基)-5-甲基苯甲酸

以 2-(3',5'-二氟-2,4'-聯吡啶-5-基胺基)-5-甲基苯甲酸乙酯起始，遵循實例 21 (步驟 B) 中所述的程序獲得 (51%產率)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.3 (s, 3 H) 7.2 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.4 (m, 1 H) 7.6 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.8 (m, 2 H) 8.6 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H) 8.7 (m, 2 H)。

ESI/MS (m/e, %): 342 [(M+1)⁺, 100]。

實例 109



2-(6-(3-(環丙基胺甲醯基)苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

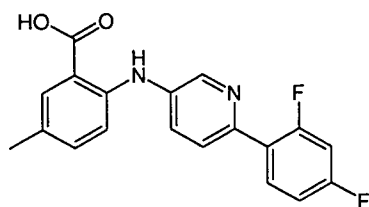
以中間物 13 及 3-(環丙基胺甲醯基)苯基硼酸起始，遵

循實例 4 中所述的程序獲得 (59%產率)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.6 (m, 2 H) 0.7 (m, 2 H) 2.3 (s, 3 H) 2.9 (m, 1 H) 7.3 (s, 2 H) 7.5 (t, $J=7.6$ Hz, 1 H) 7.8 (m, 3 H) 8.0 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 8.2 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H) 8.5 (s, 1 H) 8.6 (s, 2 H) 9.7 (s, 1 H)。

ESI/MS (m/e , %): 388 $[(M+1)^+, 100]$ 。

實例 110



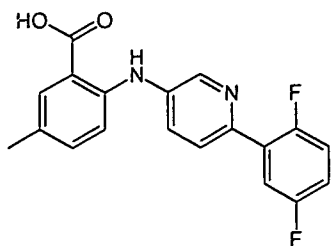
2-(6-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

以中間物 13 及 2,4-二氟苯基硼酸起始，遵循實例 4 中所述的程序獲得 (45%產率)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.3 (s, 3 H) 7.3 (m, 4 H) 7.7 (m, 3 H) 8.0 (m, 1 H) 8.6 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H) 9.6 (s, 1 H) 13.2 (s, 1 H)。

ESI/MS (m/e , %): 341 $[(M+1)^+, 100]$ 。

實例 111



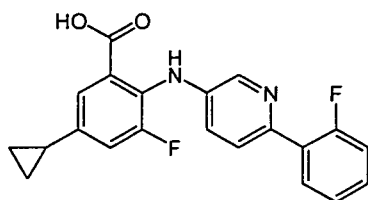
2-(6-(2,5-二氟苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

以中間物 13 及 2,5-二氟苯基硼酸起始，遵循實例 4 中所述的程序獲得（33%產率）。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.3 (s, 3 H) 7.4 (m, 4 H) 7.8 (m, 4 H) 8.6 (d, $J=1.9$ Hz, 1 H) 9.6 (s, 1 H)。

ESI/MS (m/e , %): 341 $[(M+1)^+, 100]$ 。

實例 112



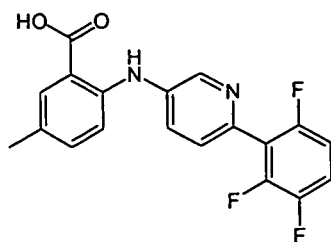
5-環丙基-3-氟-2-(6-(2-氟苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

以中間物 50 及中間物 72 起始，遵循實例 1 中所述的程序獲得（22%產率）。

^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.7 (m, 2 H) 1.0 (m, 2 H) 2.0 (m, 1 H) 7.1 (m, 2 H) 7.2 (m, 1 H) 7.4 (m, 2 H) 7.5 (s, 1 H) 7.6 (dd, $J=8.8, 2.1$ Hz, 1 H) 7.9 (m, 1 H) 8.3 (s, 1 H)。

ESI/MS (m/e , %): 367 $[(M+1)^+, 100]$ 。

實例 113



5-甲基-2-(6-(2,3,6-三氟苯基)吡啶-3-基氨基)苯甲酸

A. 5-甲基-2-(6-(2,3,6-三氟苯基)吡啶-3-基氨基)苯甲酸第三丁酯

以中間物 15 及 1,2,4-三氟苯起始，遵循中間物 51 中所述的程序獲得（93%產率）。

ESI/MS (m/e , %): 415 $[(M+1)^+, 100]$ 。

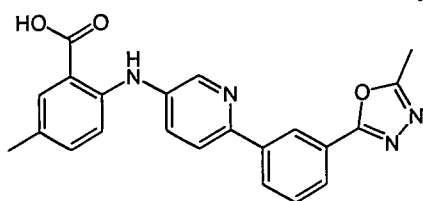
B. 5-甲基-2-(6-(2,3,6-三氟苯基)吡啶-3-基氨基)苯甲酸

以 5-甲基-2-(6-(2,3,6-三氟苯基)吡啶-3-基氨基)苯甲酸第三丁酯起始，遵循實例 36（步驟 B）中所述的程序獲得（66%產率）。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.3 (s, 3 H) 7.3 (m, 3 H) 7.6 (m, 2 H) 7.8 (m, 2 H) 8.6 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H) 9.6 (s, 1 H)。

ESI/MS (m/e , %): 359 $[(M+1)^+, 100]$ 。

實例 114



5-甲基-2-(6-(3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

A. 5-甲基-2-(6-(3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸第三丁酯

以中間物 15 及中間物 73 起始，遵循實例 4 中所述的程序獲得（74%產率）。

ESI/MS (m/e, %): 443 [(M+1)⁺, 100]。

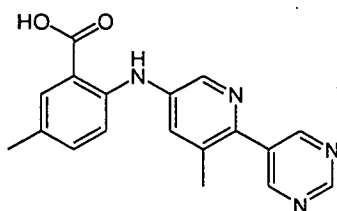
B. 5-甲基-2-(6-(3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

以 5-甲基-2-(6-(3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸第三丁酯起始，遵循實例 36（步驟 B）中所述的程序獲得（74%產率）。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.3 (s, 3 H) 2.6 (s, 3 H) 7.3 (s, 2 H) 7.7 (t, *J*=8.0 Hz, 1 H) 7.8 (m, 2 H) 8.0 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H) 8.0 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 8.3 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H) 8.6 (m, 2 H) 9.6 (s, 1 H)。

ESI/MS (m/e, %): 387 [(M+1)⁺, 100]。

實例 115



5-甲基-2-(5-甲基-6-(嘧啶-5-基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

A. 5-甲基-2-(5-甲基-6-(嘧啶-5-基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸第三丁酯

以中間物 16 及嘧啶-5-基硼酸起始，遵循實例 4 中所述的程序獲得（64%產率）。

ESI/MS (m/e, %): 377 [(M+1)⁺, 100]。

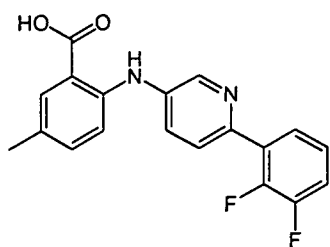
B. 5-甲基-2-(5-甲基-6-(嘧啶-5-基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

以 5-甲基-2-(5-甲基-6-(嘧啶-5-基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸第三丁酯起始，遵循實例 36（步驟 B）中所述的程序獲得（89%產率）。

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.3 (s, 3 H) 2.4 (s, 3 H) 7.3 (s, 2 H) 7.7 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 7.7 (s, 1 H) 8.5 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 9.0 (s, 2 H) 9.2 (s, 1 H) 9.5 (s, 1 H)。

ESI/MS (m/e, %): 321 [(M+1)⁺, 100]。

實例 116



2-(6-(2,3-二氟苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

A. 2-(6-(2,3-二氟苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯

以中間物 15 及 2,3-二氟苯基硼酸起始，遵循實例 4 中所述的程序獲得（85%產率）。

ESI/MS (m/e, %): 397 [(M+1)⁺, 100]。

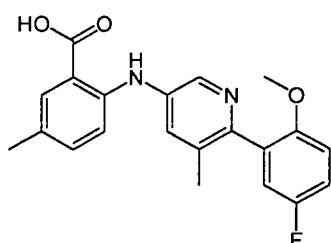
B. 2-(6-(2,3-二氟苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

以 2-(6-(2,3-二氟苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯起始，遵循實例 36（步驟 B）中所述的程序獲得（73%產率）。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.3 (s, 3 H) 7.3 (m, 3 H) 7.5 (m, 1 H) 7.7 (m, 4 H) 8.6 (s, 1 H) 9.7 (s, 1 H)。

ESI/MS (m/e, %): 341 [(M+1)⁺, 100]。

實例 117



2-(6-(5-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

A. 2-(6-(5-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯

以中間物 16 及 5-氟-2-甲氧基苯基硼酸起始，遵循實例 4 中所述的程序獲得（78%產率）。

ESI/MS (m/e, %): 423 [(M+1)⁺, 100]。

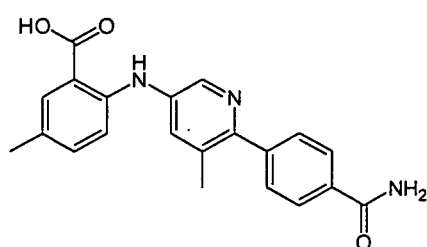
B. 2-(6-(5-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

以 2-(6-(5-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯起始，遵循實例 36（步驟 B）中所述的程序獲得（77%產率）。

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.1 (s, 3 H) 2.3 (s, 3 H) 3.8 (s, 3 H) 7.2 (m, 2 H) 7.3 (m, 3 H) 7.8 (m, 2 H) 8.4 (s, 1 H) 9.5 (s, 1 H)。

ESI/MS (m/e, %): 367 [(M+1) $^+$, 100]。

實例 118



2-(6-(4-胺甲醯基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

A. 2-(6-(4-胺甲醯基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

以中間物 16 及 4-胺甲醯基苯基硼酸起始，遵循實例 4 中所述的程序獲得（62%產率）。

ESI/MS (m/e, %): 418 [(M+1) $^+$, 100]。

B. 2-(6-(4-胺甲醯基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

以 2-(6-(4-胺甲醯基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯起始，遵循實例 36（步驟 B）中所述的程序獲得（78%產率）。

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.3 (s, 3 H) 2.3 (s, 3 H) 7.3 (s, 2 H) 7.5 (s, 1 H) 7.7 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H) 7.8 (m, 2 H) 8.0 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H) 8.1 (s, 1 H) 8.5 (d, $J=2.3$ Hz, 2 H) 9.5 (s, 1 H)。

ESI/MS (m/e , %): 362 $[(M+1)^+, 100]$ 。

藥理學活性

人類 DHODH 活性抑制檢定

使用利用 DCIP (2,6-二氯酚-靛酚) 之色素原還原檢定法研究 DHODH 活性及其抑制。將受質氧化 (二氫乳清酸; L-DHO) 以及輔受質還原 (輔酶 Q; CoQ) 與色素原還原聯繫起來，因此酶活性引起色素原在 600 nm 下吸光度降低。

將酶萃取物 (8 μl ，約 1.5 μg 人類蛋白質) 培育於 96 孔板中。檢定混合物 (200 μl) 含有於檢定緩衝液 (100 mM HEPES pH 8.0、150 mM NaCl、10% 甘油、0.05% Triton X-100) 中之 200 μM CoQD、100 μM L-DHO、120 μM DCIP 以及 2 μl 測試化合物。將所述化合物以 1 mM 之儲備濃度溶於 DMSO 中，且在 10 μM 至 1 pM 範圍內的不同濃度下進行測試以計算 IC_{50} (50%抑制所需的抑制劑濃度)。

藉由添加酶引發反應，且接著在室溫下培育 10 分鐘，隨後藉由使用標準儀器 (Spectramax) 計算吸光度在 600 nm

下之降幅來量測 DCIP 還原。

所有反應均重複進行兩次，且使用 ABase 軟體作圖以確定各化合物之 IC_{50} 值。

表 1 展示本發明之某些化合物在人類 DHODH 抑制檢定中的活性，證明所述化合物為 DHODH 強抑制劑。

實例	hDHODH IC_{50} (nM)
1	105
4	98
6	57
7	49
8	18
14	57
15	113
18	62
19	10
22	114
25	28
30	41
31	119
34	109
41	190
42	30
44	78
50	138
51	21
54	19
56	91
58	53
61	28
62	11
64	14
65	190
66	97
67	12
68	33

71	32
73	5
74	6
75	20
76	10
77	5
79	37
81	2
82	7
84	145
86	4
89	90
91	19
92	3
93	57
94	9
95	12
96	10
97	9
98	12
100	38
104	21
107	8
110	146
113	77
117	46

功能檢定：抑制淋巴細胞增殖

使用費科爾 (Ficoll) 密度離心法製備健康志願者之外周血液單核細胞 (PBMC)。在 96 孔平底培養板中，在補充有 5% 胎牛血清、2 mM L-麩胺鹽胺及青黴素/鏈黴素的 RPMI 1640 中以 1×10^5 個細胞/孔接種細胞。接著，將 PBMC 用 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 植物血凝素 (PHA, Sigma) 活化且與一系列不同稀釋濃度的測試化合物一起培育 3 天。此後，將細胞用

每孔 0.5 μCi 氚化胸苷脈衝且培育隔夜。接著，經由濾紙收穫培養物且用 B-計數器計數。由劑量反應曲線計算各化合物之 IC_{50} 值。

已使用此檢定法測試之本發明化合物具有小於 10 μM 之 IC_{50} 。本發明之較佳化合物具有小於 4 μM 、較佳小於 2 μM 、最佳小於 1 μM 之 IC_{50} 。

如所述結果所證明，本發明之化合物可有效抑制 DHODH，從而抑制細胞（尤其淋巴細胞）以高轉換率增殖。

本發明之氮雜聯苯胺基苯甲酸衍生物適用於治療或預防已知藉由用二氫乳清酸脫氫酶抑制劑治療容易得到改善的疾病。所述疾病包含（但不限於）類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、強直性脊椎炎、多發性硬化症、韋格納氏肉芽腫病、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬及類肉瘤病。

因此，本發明之氮雜聯苯胺基苯甲酸衍生物及包括所述化合物及/或其鹽之醫藥組合物可用於治療人體或動物體之病症之方法中，所述方法包括將有效量之本發明之氮雜聯苯胺基苯甲酸衍生物或其醫藥學上可接受之鹽投與需要所述治療之個體。

在治療已知藉由用二氫乳清酸脫氫酶抑制劑治療容易得到改善的疾病中，亦可將本發明之氮雜聯苯胺基苯甲酸衍生物與其他活性化合物組合。

本發明之組合視需要可包括一或多種已知適用於治療以下疾病之其他活性物質：自體免疫疾病、免疫及發炎性

疾病、破壞性骨病、惡性贅生性疾病、血管生成相關病症、病毒性疾病及傳染性疾病，所述活性物質諸如：(a) 抗 TNF- α 單株抗體，諸如英利昔單抗 (Infliximab)、塞妥珠單抗 (Certolizumab pegol)、戈利木單抗 (Golimumab)、阿達木單抗 (Adalimumab) 及 AME-527 (獲自 Applied Molecular Evolution)；(b) 抗代謝物化合物，諸如咪唑立賓 (Mizoribine)、環磷醯胺 (Cyclophosphamide) 及硫唑嘌呤 (Azathiopirine)；(c) 鈣調神經磷酸酶 (Calcineurin) (PP-2B) 抑制劑/INS 表現抑制劑，諸如環孢素 A (cyclosporine A)、他克莫司 (Tacrolimus) 及 ISA-247 (獲自 Isotechnika)；(d) 環加氧酶抑制劑，諸如醋氯芬酸 (Aceclofenac)、雙氯芬酸 (Diclofenac)、塞利昔布 (Celecoxib)、羅非昔布 (Rofecoxib)、依託昔布 (Etoricoxib)、伐地昔布 (Valdecoxib)、盧米昔布 (Lumiracoxib)、西米考昔 (Cimicoxib) 及 LAS-34475 (獲自 Laboratorios Almirall, S.A.)；(e) TNF- α 拮抗劑，諸如依那西普 (Etanercept)、來那西普 (Lenercept)、奧那西普 (Onercept) 及培那西普 (Pegsunercept)；(f) NF- κ B (NFKB) 活化抑制劑，諸如柳氮磺胺吡啶 (Sulfasalazine) 及艾拉莫德 (Iguratimod)；(g) IL-1 受體拮抗劑，諸如阿那白滯素 (Anakinra) 及 AMG-719 (獲自 Amgen)；(h) 二氫葉酸還原酶 (DHFR) 抑制劑，諸如甲胺喋呤 (Methrotexate)、胺基喋呤 (Aminopterin) 及 CH-1504 (獲自 Chelsea)；(i) 肌苷 5'-單磷酸脫氫酶 (IMPDH) 抑制劑，諸如咪唑立賓

(Mizoribine)、病毒唑 (Ribavirin)、噻唑羧胺核苷 (Tiazofurin)、阿米替韋 (Amitivir)、黴酚酸嗎啉乙酯 (Mycophenolate mofetil)、利巴韋林 (Ribamidine) 及美利麥普 (Merimepodib)；(j) 糖皮質激素，諸如潑尼龍 (Prednisolone)、甲潑尼龍 (Methylprednisolone)、地塞米松 (Dexamethasone)、皮質醇 (Cortisol)、氫化可的松 (Hydrocortisone)、曲安奈德 (Triamcinolone acetonide)、醋酸氟輕鬆 (Fluocinolone acetonide)、氟輕鬆 (Fluocinonide)、新戊酸氯可托龍 (Clocortolone pivalate)、醋酸氫可的松 (Hydrocortisone aceponate)、磺庚甲潑尼龍 (Methylprednisolone suleptanate)、丁酸丙酸倍他米松 (Betamethasone butyrate propionate)、潑尼松 (Deltacortisone)、去氫潑尼松 (Deltadehydrocortisone)、強的松 (Prednisone)、地塞米松磷酸鈉 (Dexamethasone sodium phosphate)、曲安西龍 (Triamcinolone)、戊酸倍他米松 (Betamethasone valerate)、倍他米松 (Betamethasone)、氫化可的松丁二酸鈉 (Hydrocortisone sodium succinate)、潑尼龍磷酸鈉 (Prednisolone sodium phosphate)、丙丁氫化可的松 (Hydrocortisone probutate) 及二氟潑尼酯 (Difluprednate)；(k) 抗 CD20 單株抗體，諸如利妥昔單抗 (Rituximab)、奧法木單抗 (Ofatumumab)、奧萊珠單抗 (Ocrelizumab)、維特珠單抗 (Veltuzumab) 及 TRU-015 (獲自 Trubion Pharmaceuticals)；(l) B-目標細胞療法，諸如 BLYSS、BAFF、TACI-Ig 及 APRIL；(m) p38

抑制劑，諸如 AMG-548 (獲自 Amgen)、ARRY-797 (獲自 Array Biopharma)、乙二磺酸氯美噻唑 (Chlormethiazole edisylate)、多拉瑪匹莫德 (Doramapimod)、PS-540446、BMS-582949 (獲自 BMS)、SB-203580、SB-242235、SB-235699、SB-281832、SB-681323、SB-856553 (皆獲自 GlaxoSmithKline)、KC-706 (獲自 Kemia)、LEO-1606、LEO-15520 (皆獲自 Leo)、SC-80036、SD-06、PH-797804 (皆獲自 Pfizer)、RWJ-67657 (獲自 R.W. Johnson)、RO-3201195、RO-4402257 (皆獲自 Roche)、AVE-9940 (獲自 Aventis)、SCIO-323、SCIO-469 (皆獲自 Scios)、TA-5493 (獲自 Tanabe Seiyaku) 及 VX-745、VX-702 (皆獲自 Vertex)，及西班牙專利申請案第 P200600396 號及第 P200602174 號中所主張或所述之化合物；(n) Jak3 抑制劑，諸如 CP690550 (獲自 pfizer)、R-348；(o) Syk 抑制劑，諸如 R-112、R-406 及 R-788 (皆獲自 Rigel)；(p) MEK 抑制劑，諸如 ARRY-142886、ARRY-438162 (皆獲自 Array Biopharma)、AZD-6244 (獲自 AstraZeneca)、PD-098059、PD-0325901 (皆獲自 Pfizer)、AR-119、AS703026；(q) P2X7 受體拮抗劑，諸如 AZD-9056 (獲自 AstraZeneca)；(r) S1P1 促效劑，諸如芬戈莫德 (Fingolimod)、CS-0777 (獲自 Sankyo) 及 R-3477 (獲自 Actelion)、ONO-4641 及 KRP-203 (獲自 Novartis)；(s) 抗 CD49 單株抗體，諸如那他珠單抗 (Natalizumab)；(t) 整合素抑制劑，諸如西倫吉肽 (Cilengitide)、非拉司特

(Firategrast)、鹽酸沃特司特 (Valategrast hydrochloride)、SB-273005、SB-683698 (皆獲自 Glaxo)、HMR-1031 (獲自 Sanofi-Aventis)、R-1295 (獲自 Roche)、BMS-587101 (獲自 BMS) 及 CDP-323 (獲自 UCB Celltech); (u) 抗 CD88 單株抗體，諸如庫利珠單抗 (Eculizumab) 及哌克珠單抗 (Pexelizumab); (v) IL-6 受體拮抗劑，諸如 CBP-1011 (獲自 InKine) 及 C-326 (獲自 Amgen); (w) 抗 IL-6 單株抗體，諸如艾斯莫單抗 (Elsilimomab)、CNTO-328 (獲自 Centocor) 及 VX-30 (獲自 Vaccinex); (x) 抗 CD152 單株抗體，諸如皮利木單抗 (Ipilimumab) 及替西木單抗 (Ticilimumab); (y) 包括與部分人免疫球蛋白 G1 連接之人類細胞毒素 T-淋巴細胞結合抗原 4 (CTLA-4) 之胞外域的融合蛋白質，諸如阿巴西普 (Abatacept); (z) 適用於治療骨病之藥劑，諸如雙膦酸鹽 (Bisphosphonate)，諸如替魯膦酸二鈉 (Tiludronate disodium)、氯屈膦酸二鈉 (Clodronate disodium)、帕米膦酸二鈉 (Disodium pamidronate)、依替膦酸二鈉 (Etidronate disodium)、西地風 (Xydiphone) (K,Na 鹽)、阿侖膦酸鈉 (Alendronate sodium)、奈立膦酸鹽 (Neridronate)、二甲基-APD、奧帕膦酸鈉鹽 (Olpadronic acid sodium salt)、米諾膦酸 (Minodronic acid)、阿普敏 (Apomine)、水合伊班膦酸鈉 (Ibandronate sodium hydrate) 及利塞膦酸鈉 (Risedronate sodium); (aa) VEGF Try 激酶抑制劑，諸如哌加他尼八鈉 (Pegaptanib octasodium)、丁二酸凡塔藍尼 (Vatalanib

succinate)、索拉非尼 (Sorafenib)、範得它尼 (Vandetanib)、蘋果酸舒尼替尼 (Sunitinib malate)、西地尼布 (Cediranib)、鹽酸帕唑帕尼 (Pazopanib hydrochloride) 及 AE-941 (獲自 AEterna Zentaris); (bb) 對自體免疫疾病有效的其他化合物, 諸如氯金酸鈉 (Gold salt)、羥氯喹 (hydroxycloquinine)、青黴胺 (Penicilamine)、K-832、SMP114 及 AD452; (cc) 嘌呤-核苷磷酸化酶抑制劑, 諸如鹽酸福咯德森 (Forodesine hydrochloride)、R-3421 (獲自阿爾伯特·愛因斯坦醫學院 (Albert Einstein College of Medicine))、CI-972 與 CI-1000 (皆獲自 Pfizer); (dd) 抗 RANKL 單株抗體, 諸如丹諾素單抗 (Denosumab); (ee) 抗 CD25 單株抗體, 諸如伊諾莫單抗 (Inolimomab)、達利昔單抗 (Dacliximab)、巴斯利單抗 (Basiliximab) 及 LMB-2 (獲自美國國家癌症學會 (US National Cancer Institute)); (ff) 組蛋白脫乙酰基酶 (HDAC) 抑制劑, 諸如雙丙戊酸鈉 (Divalproex sodium)、乙酰地那林 (Acetyldinaline)、縮肽 (Depsipeptide)、丁酸鈉 (Sodium butyrate)、苯基丁酸鈉 (Sodium phenylbutyrate)、伏立諾他 (Vorinostat)、MS-27-275 (獲自 Mitsui)、丙戊酸 (Valproic acid)、吡羅醯胺 (Pyroxamide)、三丁酸甘油酯 (Tributylin)、PX-105684 (獲自 TopoTarget)、MG-0103 (獲自 MethylGene)、G2M-777 (獲自 TopoTarget) 及 CG-781 (獲自 Celera); 及 (gg) 抗群落刺激因子 (GM-CSF) 單株抗體, 諸如 KB-002 (獲自 KaloBios)。

當本發明之氮雜聯苯胺基苯甲酸衍生物用於治療類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、強直性脊椎炎、多發性硬化症、韋格納氏肉芽腫病、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬及類肉瘤病時，將其與已知適用於治療所述疾病（諸如類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、強直性脊椎炎、多發性硬化症、韋格納氏肉芽腫病、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬及類肉瘤病）之其他活性化合物組合使用可能有利。

欲與本發明之氮雜聯苯胺基苯甲酸衍生物組合以用於治療或預防類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、強直性脊椎炎、多發性硬化症、韋格納氏肉芽腫病、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬或類肉瘤病的尤其較佳之活性化合物為：(a) 抗 TNF- α 單株抗體，諸如英利昔單抗、塞妥珠單抗、戈利木單抗、阿達木單抗及 AME-527（獲自 Applied Molecular Evolution）；(b) TNF- α 拮抗劑，諸如依那西普、來那西普、奧那西普及培那西普；(c) 鈣調神經磷酸酶（PP-2B）抑制劑/INS 表現抑制劑，諸如環孢素 A、他克莫司及 ISA-247（獲自 Isotechnika）；(d) IL-1 受體拮抗劑，諸如阿那白滯素及 AMG-719（獲自 Amgen）；(e) 抗 CD20 單株抗體，諸如利妥昔單抗、奧法木單抗、奧萊珠單抗、維特珠單抗及 TRU-015（獲自 Trubion Pharmaceuticals）；(f) p38 抑制劑，諸如 AMG-548（獲自 Amgen）、ARRY-797（獲自 Array Biopharma）、乙二磺酸氯美噻唑、多拉瑪匹莫德、PS-540446、BMS-582949（獲自 BMS）、SB-203580、SB-242235、SB-235699、SB-281832、SB-681323、SB-856553

(皆獲自 GlaxoSmithKline)、KC-706 (獲自 Kemia)、LEO-1606、LEO-15520 (皆獲自 Leo)、SC-80036、SD-06、PH-797804 (皆獲自 Pfizer)、RWJ-67657 (獲自 R.W. Johnson)、RO-3201195、RO-4402257 (皆獲自 Roche)、AVE-9940 (獲自 Aventis)、SCIO-323、SCIO-469 (皆獲自 Scios)、TA-5493 (獲自 Tanabe Seiyaku) 及 VX-745、VX-702 (皆獲自 Vertex), 及西班牙專利申請案第 P200600396 號及第 P200602174 號中所主張或所述的化合物; (g) NF- κ B (NFKB) 活化抑制劑, 諸如柳氮磺胺吡啶及艾拉莫德; 及 (h) 二氫葉酸還原酶 (DHFR) 抑制劑, 諸如甲胺喋呤、胺基喋呤及 CH-1504 (獲自 Chelsea)。

本發明之組合可用於治療藉由抑制二氫乳清酸脫氫酶容易得到改善的病症。因此, 本申請案涵蓋治療所述病症之方法, 以及本發明之組合用於製備供治療所述病症之用之藥物的用途。

所述病症之較佳實例為類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、強直性脊椎炎、多發性硬化症、韋格納氏肉芽腫病、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬及類肉瘤病, 更佳為類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎及牛皮癬, 且最佳為類風濕性關節炎。

本發明之組合中的活性化合物視欲治療之病症之性質而定可由任何適當途徑投與, 例如經口投與 (以糖漿、錠劑、膠囊、口含劑、控制釋放型製劑、快速溶解型製劑等形式)、局部投與 (以乳膏、軟膏、洗液、鼻噴霧劑或氣霧

劑等形式)、注射投與(皮下、皮內、肌肉內、靜脈內等)或吸入投與(以乾粉、溶液、分散液等形式)。

所述組合中的活性化合物(亦即本發明之二氫乳清酸脫氫酶抑制劑與其他任選活性化合物)可於同一醫藥組合物中共同投與或於旨在分別、同時、伴隨或依序投與之不同組合物中由相同或不同途徑投與。

本發明之一執行形式是由一種多部分套組組成,其包括本發明之二氫乳清酸脫氫酶抑制劑以及說明與另一種適用於治療類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、強直性脊椎炎、多發性硬化症、韋格納氏肉芽腫病、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬及類肉瘤病之活性化合物同時、並行、分別或依序使用之說明書。

本發明之另一執行形式是由一種包裝組成,其包括式(I)之二氫乳清酸脫氫酶抑制劑及另一種適用於治療類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、強直性脊椎炎、多發性硬化症、韋格納氏肉芽腫病、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬及類肉瘤病的活性化合物。

醫藥調配物可方便地以單位劑型呈現且可藉由製藥技術中熟知的任何方法製備。

適於經口投與的本發明之調配物可以如下形式呈現:各含有預定量之活性成分的離散單位,諸如膠囊、藥包或錠劑;散劑或顆粒;於水性液體或非水性液體中之溶液或懸浮液;或水包油型液體乳液或油包水型液體乳液。活性成分亦可以大丸劑、舐劑或糊劑之形式呈現。

糖漿調配物一般將由化合物或鹽於含有調味劑或著色劑之液體載劑（例如乙醇、花生油、橄欖油、甘油或水）中之懸浮液或溶液組成。

若組合物呈錠劑形式，則可使用製備固體調配物所常用的任何醫藥載劑。所述載劑之實例包含硬脂酸鎂、滑石粉、明膠、阿拉伯膠、硬脂酸、澱粉、乳糖及蔗糖。

錠劑可視需要在一或多種配合劑存在下藉由壓縮或成形法製備。可藉由於適當機器中壓縮視需要與黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、潤滑劑、表面活性劑或分散劑混合的自由流動形式（諸如粉末或顆粒）之活性成分來製備壓縮錠劑。可藉由使經惰性液體稀釋劑濕潤之粉狀化合物混合物於適當機器中成形來製備成形錠劑。錠劑視需要可經包覆或刻痕且可調配，以便提供其中之活性成分之緩慢或控制釋放。

若組合物呈膠囊形式，則任何常規封裝法均為適當的，例如將上述載劑用於硬明膠膠囊中。若組合物呈軟明膠膠囊之形式，則常用於製備分散液或懸浮液之任何醫藥載劑（例如水性樹膠、纖維素、矽酸鹽或油類）均可予以考慮且可納入軟明膠膠囊中。

用於藉由吸入法局部傳遞至肺之乾粉組合物可例如於供吸入器或吹入器用之明膠膠囊及藥筒或層壓鋁箔發泡藥中呈現。調配物一般含有本發明之化合物與適當粉末基質（載劑物質）（諸如乳糖或澱粉）之吸入用粉末混合物。較佳使用乳糖。各膠囊或藥筒一般可含有介於 2 μg 與 150 μg

之間的各治療活性成分。或者，可呈現無賦形劑之活性成分。

經鼻傳遞之典型組合物包含上述用於吸入之組合物，且更包含呈於惰性媒劑（諸如水）中之溶液或懸浮液形式的可經鼻用泵投與之非加壓組合物，所述惰性媒劑視需要與習知賦形劑（諸如緩衝劑、抗微生物劑、張力調節劑及黏度調節劑）組合。

典型的真皮及經皮調配物包括習知的水性或非水性媒劑（例如乳膏、軟膏、洗液或糊劑），或呈藥膏、貼片或膜形式。

組合物較佳為單位劑型，例如錠劑、膠囊或計量氣霧劑劑量，以使得患者可投與單次劑量。

達成治療效果所需的各活性化合物之量當然將隨特定活性化合物、投藥途徑、正在治療之個體以及所治療之特定病症或疾病而變化。

有效劑量一般在每日 2-2000 mg 活性成分範圍內。每日劑量可分每日一或多次治療、較佳 1 至 4 次治療投與。活性成分較佳每日投與一或兩次。

將活性化合物組合使用時，預期所有活性劑將同時投與或在極近的時刻投與。或者，一或兩種活性化合物可在上午投與，且其他活性化合物可在當日稍後投與。或者，在另一方案中，一或兩種活性化合物可每日投與兩次，且其他活性化合物每日投與一次，可與每日兩次給藥中的一次同時投與或分開投與。較佳至少兩種且更佳所有活性化

合物將同時一起投與。較佳至少兩種且更佳所有活性化合物將以混合物形式投與。

引用以下製劑形式作為調配物實例：

組合物實例 1

根據以下配方製備 50,000 個膠囊，各自含有 100 mg 之 5-環丙基-2-(5-甲基-6-(3-三氟甲氧基)苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸（活性成分）：

活性成分	5 Kg
單水合乳糖	10 Kg
膠體二氧化矽	0.1 Kg
玉米澱粉	1 Kg
硬脂酸鎂	0.2 Kg

程序

經由 60 目篩篩選以上成分，且裝載於適當混合器中且填入 50,000 個明膠膠囊中。

組合物實例 2

根據以下配方製備 50,000 個錠劑，各自含有 50 mg 之 5-環丙基-2-(5-甲基-6-(3-三氟甲氧基)苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸（活性成分）：

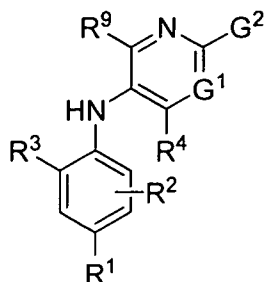
活性成分	2.5 Kg
微晶纖維素	1.95 Kg
噴霧乾燥乳糖	9.95 Kg
羧甲基澱粉	0.4 Kg
硬脂酸反丁烯二酸鈉	0.1 Kg
膠體二氧化矽	0.1 Kg

程序

使所有粉末穿過孔徑為 0.6 mm 之篩網，接著在適當混合器中混合 20 分鐘，且使用 9 mm 盤形且扁平之斜刀衝頭壓縮成 300 mg 錠劑。錠劑崩解時間為約 3 分鐘。

十、申請專利範圍：

1. 一種式 (I) 化合物的用途，其用於製備供治療或預防藉由抑制二氫乳清酸脫氫酶容易得到改善之病理性病狀或疾病之用的藥物：



(I)

其中：

R¹ 選自由以下各基所構成之族群：氫原子、鹵素原子、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₄ 環烷基、-CF₃ 以及 -OCF₃；

R² 選自由氫原子、鹵素原子以及 C₁₋₄ 烷基所構成之族群；

R³ 為 -COOH 基團；

R⁴ 選自由氫原子以及 C₁₋₄ 烷基所構成之族群；

R⁹ 選自由氫原子以及苯基所構成之族群；

G¹ 表示選自 N 以及 CR⁶ 之基團，其中 R⁶ 選自由以下各基所構成之族群：氫原子、鹵素原子、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₄ 環烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-CF₃、-OCF₃、單環含氮 C₅₋₇ 雜芳基、單環含氮 C₃₋₇ 雜環基以及視需要經一或多個選自鹵素原子以及 C₁₋₄ 烷基之取代基取代的 C₆₋₁₀ 芳基；

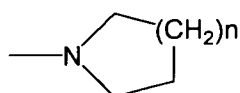
G² 表示選自以下各基之基團：

氮原子、羥基、鹵素原子、 C_{3-4} 環烷基、 C_{1-4} 烷氧基以及 $-NR^aR^b$ ，其中

R^a 表示 C_{1-4} 烷基且 R^b 選自由 C_{1-4} 烷基以及 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基所構成之族群，或者

R^a 以及 R^b 連同其所連接之氮原子一起形成視需要含有一個氧原子作為另一雜原子的 6 員至 8 員飽和雜環；

含有一或多個氮原子的單環或雙環 5 員至 10 員雜芳族環，其視需要經一或多個選自以下各基之取代基取代：鹵素原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-4} 環烷基、 C_{3-4} 環烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 以及 $-CONR^7R^8$ ，其中 R^7 以及 R^8 獨立地選自氮原子、直鏈或支鏈 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 環烷基，或者 R^7 以及 R^8 連同其所連接之氮原子一起形成下式之基團：

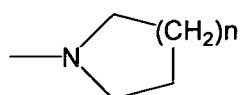


其中 n 為 0 至 3 之整數；

以及

苯基，其視需要經一或多個選自以下各基之取代基取代：鹵素原子、 C_{1-4} 烷基、羥基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-4} 環烷基、 C_{3-4} 環烷氧基、氰基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CONR^7R^8$ 、噁二唑基、三唑基、吡唑基以及咪唑基，其中所述噁二唑基、所述三唑基、所述吡唑基以及所述咪唑基視需要

經 C_{1-4} 烷基或 C_{3-7} 環烷基取代，且其中 R^7 以及 R^8 獨立地選自氫原子、直鏈或支鏈 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 環烷基，或者 R^7 以及 R^8 連同其所連接之氮原子一起形成下式之基團：



其中 n 為 0 至 3 之整數；

或者， G^2 連同 R^6 一起形成非芳族 C_{5-10} 碳環基或 C_{6-10} 芳基；

以及其醫藥學上可接受之鹽及 N-氧化物。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中所述病理性病狀或疾病選自類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、強直性脊椎炎、多發性硬化症、韋格納氏肉芽腫病 (Wegener's granulomatosis)、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬以及類肉瘤病。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中 R^1 選自由以下各基所構成之族群：氫原子、氟原子、氯原子、溴原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 環烷基以及 $-CF_3$ 基團。

4. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中 R^2 選自由氫原子、鹵素原子以及甲基所構成之族群。

5. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中 G^1 選自由以下各基所構成之族群：氮原子、 CCl 、 CF 、 CH 、 $C(CH_3)$ 、 C (環丙基)、 C (苯基)以及 $C(CF_3)$ 基團。

6. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中 G^2 表示選

自以下各基之基團：

氮原子、鹵素原子、 C_{3-4} 環烷基、 C_{1-2} 烷氧基以及 $-NR^aR^b$ ，其中

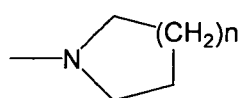
R^a 表示 C_{1-2} 烷基且 R^b 選自由 C_{1-2} 烷基以及 C_{1-2} 烷氧基- C_{1-2} 烷基所構成之族群，或者

R^a 以及 R^b 連同其所連接之氮原子一起形成視需要含有一個氧原子作為另一雜原子的 6 員或 7 員飽和雜環；

含有一或兩個氮原子之單環或雙環 5 員至 10 員雜芳族環，其視需要經一或多個選自鹵素原子以及 C_{1-4} 烷基之取代基取代；

以及

苯基，其視需要經一、兩或三個選自以下各基之取代基取代：鹵素原子、 C_{1-4} 烷基、羥基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-4} 環烷基、 C_{3-4} 環烷氧基、氰基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CONR^7R^8$ 以及噁二唑基，其中所述噁二唑基視需要經 C_{1-4} 烷基或 C_{3-7} 環烷基取代且其中 R^7 以及 R^8 獨立地選自氮原子、直鏈或支鏈 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 環烷基，或 R^7 以及 R^8 連同其所連接之氮原子一起形成下式之基團：



其中 n 為 1 或 2；

或者， G^2 連同 R^6 一起形成非芳族 C_6 碳環基或苯基。

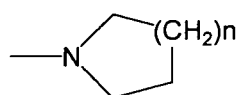
7. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中 G^2 表示選自以下各基之基團：

氫原子、氟原子、環丙基、甲氧基、-NMeEt、-NEt₂、-N(Me)-(CH₂)₂-O-CH₃、6-嗎啉基、氮雜環庚烷-1-基以及哌啶-1-基；

吡啶基、嘧啶基、喹啉基或吡嗪基環，其視需要經一或兩個選自 Me 以及 F 之取代基取代；

以及

苯基，其視需要經一、兩或三個選自以下各基之取代基取代：氟、氯、甲基、羥基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、環丙基、環丙氧基、氰基、-CF₃、-OCF₃、噁二唑基以及-CONR⁷R⁸基團，其中所述噁二唑基視需要經甲基取代且其中 R⁷ 以及 R⁸ 獨立地選自氫原子、甲基、異丙基、環丙基，或者 R⁷ 以及 R⁸ 連同其所連接之氮原子一起形成下式之基團：



其中 n 為 1；

或者， G^2 連同 R⁶ 一起形成非芳族 C₆ 碳環基或苯基。

8. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中 G^2 表示選自以下各基之基團：甲氧基、環丙基以及視需要經取代之苯基、吡啶基、喹啉基、嘧啶基以及吡嗪基。

9. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中：

R^1 選自由以下各基所構成之族群：氫原子、鹵素原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 環烷基、 $-CF_3$ 以及 $-OCF_3$ ；

R^2 選自由氫原子、鹵素原子以及 C_{1-4} 烷基所構成之族群；

R^3 選自由以下各基所構成之族群： $-COOR^5$ 、 $-CONHR^5$ 、四唑基、 $-SO_2NHR^5$ 以及 $-CONHSO_2R^5$ 基團，其中 R^5 選自由氫原子以及直鏈或支鏈 C_{1-4} 烷基所構成之族群；

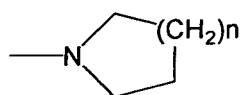
R^4 選自由氫原子以及 C_{1-4} 烷基所構成之族群；

R^9 表示氫原子；

G^1 表示選自 N 以及 CR^6 之基團，其中 R^6 選自由以下各基所構成之族群：氫原子、鹵素原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 環烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、單環含氮 C_{5-7} 雜芳基、單環含氮 C_{3-7} 雜環基以及視需要經一或多個選自鹵素原子以及 C_{1-4} 烷基之取代基取代的 C_{6-10} 芳基；

G^2 表示選自以下各基之基團：

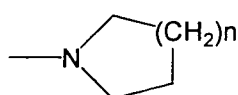
含有氮原子的單環或雙環 5 員至 10 員雜芳族環，其視需要經一或多個選自以下各基之取代基取代：鹵素原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-4} 環烷基、 C_{3-4} 環烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 以及 $-CONR^7R^8$ ，其中 R^7 以及 R^8 獨立地選自氫原子、直鏈或支鏈 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 環烷基，或者 R^7 以及 R^8 連同其所連接之氮原子一起形成下式之基團：



其中 n 為 0 至 3 之整數；

以及

苯基，其視需要經一或多個選自以下各基之取代基取代：鹵素原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-4} 環烷基、 C_{3-4} 環烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CONR^7R^8$ 、噁二唑基、三唑基、吡唑基以及咪唑基，其中所述噁二唑基、所述三唑基、所述吡唑基以及所述咪唑基視需要經 C_{1-4} 烷基或 C_{3-7} 環烷基取代且其中 R^7 以及 R^8 獨立地選自氫原子、直鏈或支鏈 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 環烷基，或者 R^7 以及 R^8 連同其所連接之氮原子一起形成下式之基團：



其中 n 為 0 至 3 之整數。

10. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中 R^1 選自由 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 環烷基以及 $-CF_3$ 基團所構成之族群。

11. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中 R^1 選自由甲基以及環丙基所構成之族群。

12. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中 R^1 為環丙基。

13. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中 R^2 選自氫原子或鹵素原子。

14.如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中 R^2 為氫原子。

15.如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中 R^4 表示氫原子或甲基。

16.如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中 R^9 表示氫原子。

17.如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中 G^1 選自由以下各基所構成之族群：氮原子以及 CH 、 $C(CH_3)$ 、 C (環丙基)、 C (苯基)以及 $C(CF_3)$ 基團。

18.如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中 G^2 表示選自以下各基之基團：視需要經取代之苯基、吡啶基、喹啉基、嘧啶基以及吡嗪基。

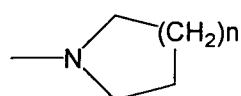
19.如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中 G^2 表示選自由以下各基所構成之族群的基團：視需要經取代之苯基、4-吡啶基、5-喹啉基以及 2-吡嗪基。

20.如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中 R^1 選自甲基或環丙基， R^2 表示氫原子， R^3 為 $COOH$ 基團， R^4 表示氫原子或甲基， G^1 選自氮原子以及 CH 、 $C(CH_3)$ 、 C (環丙基)、 C (苯基)以及 $C(CF_3)$ 基團，且 G^2 表示選自由以下各基所構成之族群的基團：視需要經取代之苯基、4-吡啶基、5-喹啉基以及 2-吡嗪基。

21.如申請專利範圍第 22 項所述之用途，其中 R^9 表示氫原子。

22.如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中 R^1 選自

甲基或環丙基， R^2 表示氫原子， R^3 為 COOH 基團， R^4 表示氫原子， G^1 選自氮原子以及 CH 、 $\text{C}(\text{CH}_3)$ 以及 $\text{C}(\text{CF}_3)$ 基團，且 G^2 表示視需要經一或兩個選自以下各基之取代基取代的苯基：氯、氟、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、三氟甲氧基以及 $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ ，其中 R^7 為氫且 R^8 為環丙基，或者 R^7 以及 R^8 連同其所連接之氮原子一起形成下式之基團：



其中 n 為 1。

23. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其為下列化合物之一：

5-環丙基-2-(2-苯基嘧啶-5-基胺基)苯甲酸

2-(6-環丙基-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

5-(2-羧基-4-環丙基苯基胺基)-3-甲基-2-苯基吡啶 1-氧化物

5-甲基-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

5-環丙基-2-(6-羥基-5-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

5-環丙基-2-(2-(2,6-二氟-4-羥基苯基)嘧啶-5-基胺基)苯甲酸

5-環丙基-2-(6-甲氧基-5-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

2-(5-氟-6-苯基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(6-(乙基(甲基)胺基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲

基苯甲酸

5-環丙基-2-(3'-氟-2,4'-聯吡啶-5-基胺基)苯甲酸

2-(6-(二乙基胺基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(5-氯-6-苯基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

5-環丙基-2-(2-(2-環丙基苯基)嘧啶-5-基胺基)苯甲酸

5-環丙基-2-(5-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

5-甲基-2-(喹啉-3-基胺基)苯甲酸

5-甲基-2-(5,6,7,8-四氫喹啉-3-基胺基)苯甲酸

2-(5-氯-2-苯基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

5-環丙基-2-(5,6-二苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

5-環丙基-2-(2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-5-基胺基)苯甲酸

5-環丙基-2-(5-甲基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

2-(2-(3-環丙氧基苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸

5-甲基-2-(6-嗎啉基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

5-甲基-2-(5-甲基-6-嗎啉基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

5-環丙基-2-(6-環丙基-5-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

2-(6-(2-環丙基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(6-(2-氟苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯
甲酸

2-(2-(3-氯苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸

5-甲基-2-(6-苯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基胺基)苯甲
酸

5-甲基-2-(5-甲基-6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基胺基)苯甲
酸

2-(6-(氮雜環庚烷-1-基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲
基苯甲酸

2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-苯基吡啶-3-基胺基)-5-甲基
苯甲酸

2-(2,3'-聯吡啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸

2-(3'-氯-2,4'-聯吡啶-5-基胺基)-5-甲基苯甲酸

5-甲基-2-(3-甲基-2,2'-聯吡啶-5-基胺基)苯甲酸

2-(5,6-二氟吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(6-(3-甲氧基苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

2-(6-(3-乙氧基苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

2-(6-(3-乙氧基苯基)吡啶-3-基胺基)-5-氟苯甲酸

2-(6-(3-乙氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

2-(6-(3-乙氧基苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(6-(3-乙氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基
苯甲酸

2-(6-(3-乙氧基-2-氟苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

2-(6-(3-乙氧基苯基)-4-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基

苯甲酸

2-(6-(3-乙氧基苯基)-4-甲基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

5-溴-2-(6-(3-乙氧基苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

5-氯-2-(6-(3-乙氧基苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

2-(6-(5-乙氧基-2-氟苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

2-(6-(3-乙氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-(三氟
甲基)苯甲酸2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-(三氟
甲基)苯甲酸2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基
苯甲酸2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-6-甲基
苯甲酸5-氟-2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)苯
甲酸2-(6-(5-乙氧基-2-氟苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯
甲酸2-(6-(2-氟-5-甲氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-
甲基苯甲酸2-(6-(2-氟-5-甲氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-
甲基苯甲酸乙酯

2-(6-(2-氟苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-苯基吡啶-3-基胺基)-5-甲基
苯甲酸

2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-苯基吡啶-3-基胺基)-5-甲基
苯甲酸乙酯

5-甲基-2-(5-甲基-6-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

5-甲基-2-(5-甲基-6-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸乙酯

5-甲基-2-(5-甲基-6-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-3-基
胺基)苯甲酸

5-甲基-2-(5-甲基-6-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-3-基
胺基)苯甲酸乙酯

2-(5-環丙基-6-(3-甲氧基苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲
基苯甲酸

2-(5-環丙基-6-(3-甲氧基苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲
基苯甲酸乙酯

2-(6-(2-氟-5-異丙氧基苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基
苯甲酸

2-(6-(3-異丙氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲
基苯甲酸

2-(6-(3-異丙氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲
基苯甲酸乙酯

2-(6-(3-環丙氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲
基苯甲酸

2-(6-(3-環丙氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲
基苯甲酸第三丁酯

2-(6-(2-氯苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲
酸

2-(6-(2-氯苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三丁酯

2-(6-(3-胺甲醯基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(6-(3-胺甲醯基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸乙酯

2-(6-(2-氟-5-甲氧基苯基)-4-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(6-(2-氟-5-甲氧基苯基)-4-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸乙酯

2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸乙酯

2-(6-(3-(二甲基胺甲醯基)苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(6-(3-(二甲基胺甲醯基)苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸乙酯

2-(6-(3-異丙氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-3-甲基苯甲酸

2-(6-(3-異丙氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-3-甲基苯甲酸第三丁酯

3-甲基-2-(5-甲基-6-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

3-甲基-2-(5-甲基-6-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸第三

丁酯

2-(6-(2-氯苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(6-(2-氯苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三

丁酯

3-氟-2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)苯
甲酸

3-氟-2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)苯
甲酸第三丁酯

5-環丙基-2-(5-甲基-6-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-3-
基胺基)苯甲酸

5-環丙基-2-(5-甲基-6-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-3-
基胺基)苯甲酸乙酯

5-環丙基-2-(5-甲基-6-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸

5-環丙基-2-(5-甲基-6-苯基吡啶-3-基胺基)苯甲酸乙
酯

5-甲基-2-(5-甲基-6-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基胺
基)苯甲酸

5-甲基-2-(5-甲基-6-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基胺
基)苯甲酸第三丁酯

2-(6-(3-氯苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲
酸

2-(6-(3-氯苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲
酸第三丁酯

2-(6-(2-氯苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲

酸

2-(6-(2-氟苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲
酸第三丁酯

5-甲基-2-(5-甲基-6-(喹啉-5-基)吡啶-3-基胺基)苯甲
酸

5-甲基-2-(5-甲基-6-(喹啉-5-基)吡啶-3-基胺基)苯甲
酸第三丁酯

2-(3'-氟-3-甲基-2,4'-聯吡啶-5-基胺基)-5-甲基苯甲
酸

2-(3'-氟-3-甲基-2,4'-聯吡啶-5-基胺基)-5-甲基苯甲
酸第三丁酯

5-甲基-2-(5-甲基-6-(吡嗪-2-基)吡啶-3-基胺基)苯甲
酸

5-甲基-2-(5-甲基-6-(吡嗪-2-基)吡啶-3-基胺基)苯甲
酸第三丁酯

5-環丙基-2-(6-苯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基胺基)苯
甲酸

5-環丙基-2-(6-苯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基胺基)苯
甲酸乙酯

5-環丙基-2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-
基胺基)苯甲酸

5-環丙基-2-(6-(3-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-
基胺基)苯甲酸乙酯

5-氯-2-(6-(2-氟苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

5-氯-2-(6-(2-氯苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

5-氯-2-(6-(喹啉-5-基)吡啶-3-基胺基)苯甲酸

2-(6-(2-氯苯基)吡啶-3-基胺基)-5-環丙基苯甲酸

2-(6-(2-氯苯基)吡啶-3-基胺基)-5-環丙基苯甲酸乙

酯

5-氯-2-(6-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲

酸

5-氟-2-(6-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基胺基)苯甲

酸

2-(3'-氟-2,4'-聯吡啶-5-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(2-(2-氟苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(2-(2-氟苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三

丁酯

2-(6-(2,6-二氟苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(6-(2,6-二氟苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

乙酯

2-(2-(2-氯苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸

2-(2-(2-氯苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸甲

酯

2-(2-(2-氯苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(2-(2-氯苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-甲基苯甲酸第三

丁酯

5-甲基-2-(5-甲基-6-(3-(吡咯啶-1-羰基)苯基)吡啶
-3-基胺基)苯甲酸

2-(6-(3-(環丙基胺甲醯基)苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

5-環丙基-2-(2-(2-氟苯基)嘧啶-5-基胺基)苯甲酸

2-(2-(2-三氟甲基苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸

2-(2-鄰甲苯基嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸

2-(2-(2-環丙氧基苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸

2-(2-(2,5-二氟苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸

2-(2-(2,3-二氟苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸

2-(2-(2-氟-5-氯苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸

2-(2-(2-三氟甲基苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(2-(2-氟-5-三氟甲氧基苯基)嘧啶-5-基胺基)-5-環丙基苯甲酸

2-(6-(2-三氟甲基苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(6-苯基吡啶-3-基胺基)-5-環丙基苯甲酸

2-(6-(2-氟苯基)吡啶-3-基胺基)-5-環丙基苯甲酸

2-(6-(3,5-二氟吡啶-4-基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(6-(3-環丙基胺甲醯基苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(6-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(6-(2,5-二氟苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(6-(2-氟苯基)吡啶-3-基胺基)-5-環丙基-3-氟苯甲酸

2-(6-(2,3,6-三氟苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(6-(3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(5-甲基-6-(嘧啶-5-基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

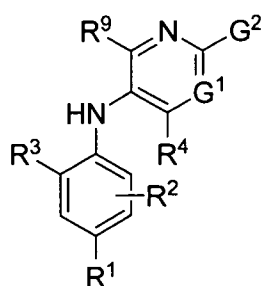
2-(6-(2,3-二氟苯基)吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(6-(5-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

2-(6-(4-胺甲醯基苯基)-5-甲基吡啶-3-基胺基)-5-甲基苯甲酸

以及其醫藥學上可接受之鹽及 N-氧化物。

24. 一種式 (I) 化合物



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^9 、 G^1 以及 G^2 如申請專利範圍第 1 至 23 項中任一項中所定義，其限制條件為，當 G^2 為氫或氯原子、甲氧基或丁氧基或連同 R^6 一起形成苯基時，則 R^1 不為氫原子或氯原子。

25. 如申請專利範圍第 24 項所述之化合物，其用於治療人體或動物體。

26. 一種醫藥組合物，其包括如申請專利範圍第 24 項所述之化合物以及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

27. 一種組合產品，其包括 (i) 如申請專利範圍第 1 至 23 項中任一項所述之化合物；以及 (ii) 另一種選自以下各物的化合物：

- a) 抗 TNF- α 單株抗體；
- b) TNF- α 拮抗劑；
- c) 鈣調神經磷酸酶 (PP-2B) 抑制劑/INS 表現抑制劑；
- d) IL-1 受體拮抗劑；
- e) 抗 CD20 單株抗體；
- f) p38 抑制劑；
- g) NF- κ B (NFKB) 活化抑制劑；
- h) 二氫葉酸還原酶 (DHFR) 抑制劑。

28. 如申請專利範圍第 27 項所述之組合產品，其中：

- a) 該抗 TNF- α 單株抗體係選自於英利昔單抗 (Infliximab)、塞妥珠單抗 (Certolizumab pegol)、戈利木單抗 (Golimumab)、阿達木單抗 (Adalimumab) 以

及 Applied Molecular Evolution 之 AME-527；

b) 該 TNF- α 拮抗劑係選自於依那西普 (Etanercept)、來那西普 (Lenercept)、奧那西普 (Onercept) 以及培那西普 (Pegsunercept)；

c) 該鈣調神經磷酸酶 (PP-2B) 抑制劑/INS 表現抑制劑係選自於環孢素 A (cyclosporine A)、他克莫司 (Tacrolimus) 以及 Isotechnika 之 ISA-247；

d) 該 IL-1 受體拮抗劑係選自於阿那白滯素 (Anakinra) 以及 Amgen 之 AMG-719；

e) 該抗 CD20 單株抗體係選自於利妥昔單抗 (Rituximab)、奧法木單抗 (Ofatumumab)、奧萊珠單抗 (Ocrelizumab)、維特珠單抗 (Veltuzumab) 以及 Trubion Pharmaceuticals 之 TRU-015；

f) 該 p38 抑制劑係選自於 AMG-548 (獲自 Amgen)、ARRY-797 (獲自 Array Biopharma)、乙二磺酸氯美噻唑 (Chlormethiazole edisylate)、多拉瑪匹莫德 (Doramapimod)、PS-540446、BMS-582949 (獲自 BMS)、SB-203580、SB-242235、SB-235699、SB-281832、SB-681323、SB-856553 (皆獲自 GlaxoSmithKline)、KC-706 (獲自 Kemia)、LEO-1606、LEO-15520 (皆獲自 Leo)、SC-80036、SD-06、PH-797804 (皆獲自 Pfizer)、RWJ-67657 (獲自 R.W. Johnson)、RO-3201195、RO-4402257 (皆獲自 Roche)、AVE-9940 (獲自 Aventis)、SCIO-323、SCIO-469 (皆獲自 Scios)、TA-5493 (獲自

Tanabe Seiyaku) 以及 VX-745 及 VX-702 (皆獲自 Vertex) ;

g) 該 NF- κ B (NFKB) 活化抑制劑係選自於柳氮磺胺吡啶 (Sulfasalazine) 以及艾拉莫德 (Iguratimod) ;

h) 該二氫葉酸還原酶 (DHFR) 抑制劑係選自於甲胺喋呤 (Methotrexate)、胺基喋呤 (Aminopterin) 以及 Chelsea 之 CH-1504。

29. 一種組合產品，其包括 (i) 如申請專利範圍第 24 項所述之化合物；以及 (ii) 另一種選自以下各物的化合物：

a) 抗 TNF- α 單株抗體；

b) TNF- α 拮抗劑；

c) 鈣調神經磷酸酶 (PP-2B) 抑制劑/INS 表現抑制劑；

d) IL-1 受體拮抗劑；

e) 抗 CD20 單株抗體；

f) p38 抑制劑；

g) NF- κ B (NFKB) 活化抑制劑；

h) 二氫葉酸還原酶 (DHFR) 抑制劑。

30. 如申請專利範圍第 29 項所述之組合產品，其中：

a) 該抗 TNF- α 單株抗體係選自於英利昔單抗 (Infliximab)、塞妥珠單抗 (Certolizumab pegol)、戈利木單抗 (Golimumab)、阿達木單抗 (Adalimumab) 以及 Applied Molecular Evolution 之 AME-527；

b) 該 TNF- α 拮抗劑係選自於依那西普 (Etanercept)、來那西普 (Lenercept)、奧那西普 (Onercept) 以及培那西普 (Pegsunercept)；

c) 該鈣調神經磷酸酶 (PP-2B) 抑制劑/INS 表現抑制劑係選自於環孢素 A (cyclosporine A)、他克莫司 (Tacrolimus) 以及 Isotechnika 之 ISA-247；

d) 該 IL-1 受體拮抗劑係選自於阿那白滯素 (Anakinra) 以及 Amgen 之 AMG-719；

e) 該抗 CD20 單株抗體係選自於利妥昔單抗 (Rituximab)、奧法木單抗 (Ofatumumab)、奧萊珠單抗 (Ocrelizumab)、維特珠單抗 (Veltuzumab) 以及 Trubion Pharmaceuticals 之 TRU-015；

f) 該 p38 抑制劑係選自於 AMG-548 (獲自 Amgen)、ARRY-797 (獲自 Array Biopharma)、乙二磺酸氯美噻唑 (Chlormethiazole edisylate)、多拉瑪匹莫德 (Doramapimod)、PS-540446、BMS-582949 (獲自 BMS)、SB-203580、SB-242235、SB-235699、SB-281832、SB-681323、SB-856553 (皆獲自 GlaxoSmithKline)、KC-706 (獲自 Kemia)、LEO-1606、LEO-15520 (皆獲自 Leo)、SC-80036、SD-06、PH-797804 (皆獲自 Pfizer)、RWJ-67657 (獲自 R.W. Johnson)、RO-3201195、RO-4402257 (皆獲自 Roche)、AVE-9940 (獲自 Aventis)、SCIO-323、SCIO-469 (皆獲自 Scios)、TA-5493 (獲自 Tanabe Seiyaku) 以及 VX-745 及 VX-702 (皆獲自

Vertex) ;

g) 該 NF- κ B (NF κ B) 活化抑制劑係選自於柳氮磺胺吡啶 (Sulfasalazine) 以及艾拉莫德 (Iguratimod) ;

h) 該二氫葉酸還原酶 (DHFR) 抑制劑係選自於甲胺喋呤 (Methotrexate)、胺基喋呤 (Aminopterin) 以及 Chelsea 之 CH-1504 。