



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103588704 B

(45)授权公告日 2016.09.14

(21)申请号 201310403215.3	<i>C07D 417/12</i> (2006.01)
(22)申请日 2008.03.10	<i>C07D 413/12</i> (2006.01)
(65)同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 103588704 A	<i>C07D 405/12</i> (2006.01)
(43)申请公布日 2014.02.19	<i>C07D 491/113</i> (2006.01)
(30)优先权数据 60/895,379 2007.03.16 US	<i>A61K 31/5377</i> (2006.01)
60/946,637 2007.06.27 US	<i>A61K 31/4439</i> (2006.01)
61/030,025 2008.02.20 US	<i>A61K 31/44</i> (2006.01)
(62)分案原申请数据 200880015910.X 2008.03.10	<i>A61K 31/4709</i> (2006.01)
(73)专利权人 斯克里普斯研究学院 地址 美国加利福尼亚州	<i>A61K 31/496</i> (2006.01)
(72)发明人 梁从新 马塞尔·凯尼格 何元君 帕尔·霍姆伯格	<i>A61K 31/506</i> (2006.01)
(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227 代理人 彭鲲鹏 卢蓓	<i>A61K 31/4545</i> (2006.01)
(51)Int.Cl.	<i>A61K 31/444</i> (2006.01)
<i>C07D 213/74</i> (2006.01)	<i>A61K 31/541</i> (2006.01)
<i>C07D 213/81</i> (2006.01)	<i>A61K 31/497</i> (2006.01)
<i>C07D 401/14</i> (2006.01)	<i>A61K 31/443</i> (2006.01)
<i>C07D 401/12</i> (2006.01)	<i>A61P 35/00</i> (2006.01)
<i>C07D 417/14</i> (2006.01)	(56)对比文件
	WO 2004002410 A2,2004.01.08,
	WO 0162233 A2,2001.08.30,
	US 2003181474 A1,2003.09.25,
	US 2005090515 A1,2005.04.28,
	CN 1406231 A,2003.03.26,
	WO 2004011456 A1,2004.02.05,
	CN 1697830 A,2005.11.16,
	审查员 陈雅清
	权利要求书6页 说明书120页

(54)发明名称

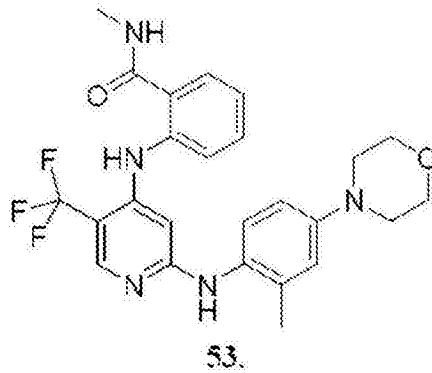
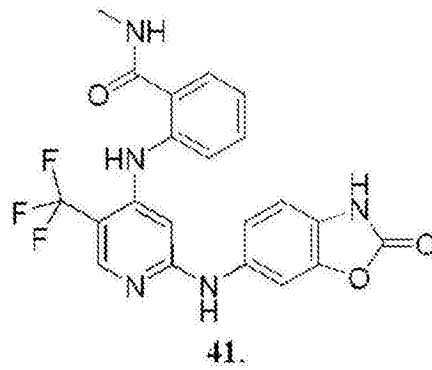
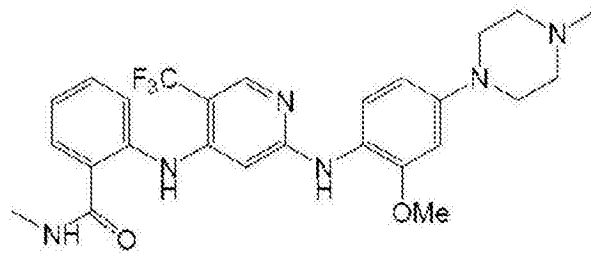
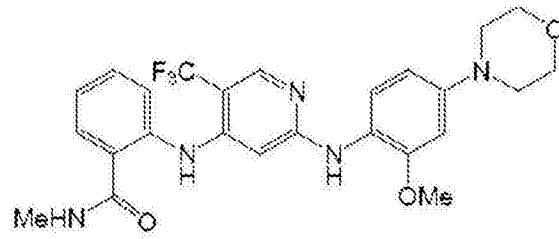
粘着斑激酶抑制剂

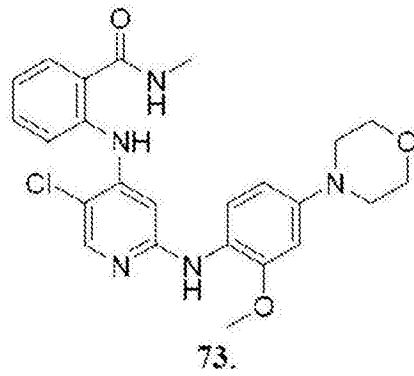
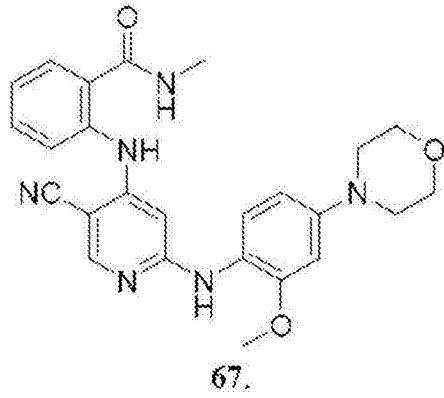
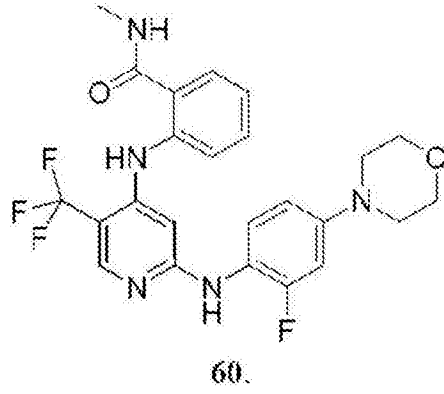
(57)摘要

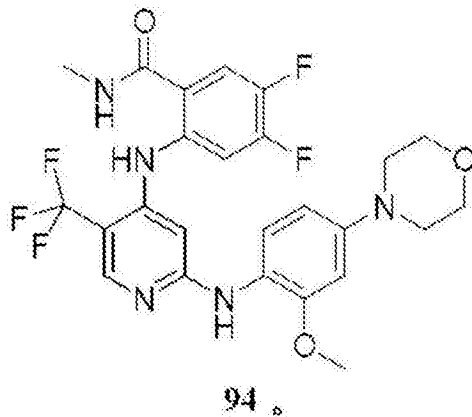
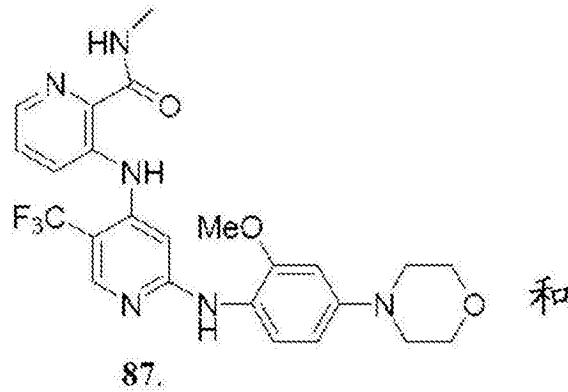
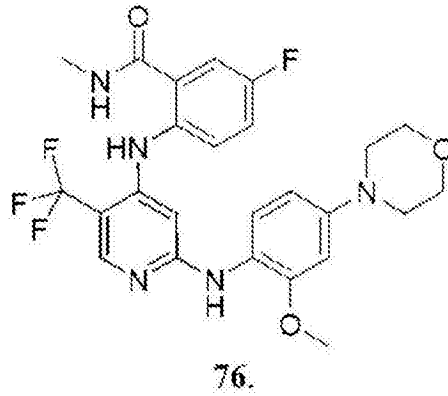
本发明提供了粘着斑激酶抑制剂,所述粘着斑激酶是涉及细胞的细胞骨架与细胞外基质相结合的酶,其涉及例如细胞迁移、细胞增殖和细胞生存的过程。所述抑制剂是5-取代的2,4-二氨基吡啶衍生物,其中所述取代基如本文所定义。本发明还提供了利用所述抑制剂治疗癌症的方法以及通过偶联反应制备所述抑制剂的方法。

CN 103588704 B

1. 化合物或其盐, 所述化合物选自:



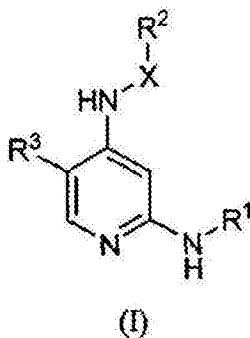




2. 权利要求1的化合物在制备用于体内抑制蛋白激酶的药剂中的用途。
3. 权利要求2的用途,其中所述蛋白激酶是粘着斑激酶。
4. 权利要求1的化合物在制备用于治疗由异常蛋白激酶活性介导的哺乳动物中不良状况的药物中的用途。
5. 权利要求4的用途,其中所述蛋白激酶是粘着斑激酶。
6. 权利要求4的用途,其中所述不良状况包括癌症。
7. 一种药物组合物,其包含权利要求1的化合物以及合适的赋形剂。
8. 一种药物组合,其包含权利要求1的化合物以及有效量的第二药物。
9. 一种药物组合物,其包含权利要求8的药物组合以及合适的赋形剂。
10. 权利要求8的药物组合或权利要求9的药物组合物在制备用于治疗哺乳动物中不良状况的药物中的用途。
11. 权利要求4至6或权利要求10中任一项的用途,其中所述哺乳动物是人患者。

12. 权利要求10的用途,其中所述不良状况是癌症。

13. 一种制备式(I)化合物或其盐的方法:



其中:

R^1 独立地选自苯基、吡啶、嘧啶、噻唑、咪唑、吡唑、三唑、咪唑、吡嗪、哒嗪、三嗪、吡啶、2,3-二氢-异吡啶-1-酮或3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮,其中任一个被0-3个Y基团取代;

R^2 独立地选自苯基、吡啶、嘧啶、噻唑、咪唑、吡唑、三唑、咪唑、吡嗪、哒嗪、三嗪、吡啶、2,3-二氢-异吡啶-1-酮或3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮,其中任一个被0-3个Y基团取代;

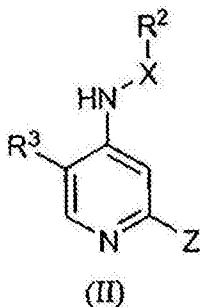
其中Y是卤素、羟基、氰基、硫代、硝基、三氟甲基、氧代、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、烷氧基、亚甲基二氧基、亚乙基二氧基、 $NH(R)$ 、 $N(R)_2$ 、 SR 、 $C(O)NH(R)$ 、 $C(O)N(R)_2$ 、 $RC(O)N(R)$ 、 $C(O)C(O)NR_2$ 、 $C(O)C(O)OR$ 、 $RC(O)O$ 、 $ROC(O)$ 、 $ROC(O)O$ 、 $RC(O)$ 、 RSO_2 、 $RSO_2(C_1-C_3)$ 烷基、 $SO_2N(R)_2$ 、 $N(R)SO_2R$ 、带有0-3个R的脒、 (C_5-C_{10}) 芳基、 (C_2-C_{10}) 杂芳基、 (C_2-C_{10}) 二氢杂芳基、 (C_2-C_{10}) 四氢杂芳基、 (C_2-C_{10}) 六氢杂芳基、 (C_3-C_{10}) 单环或双环烷基或者 (C_2-C_{10}) 单环或双环杂环基,其中每个R独立地是氢或者 (C_1-C_6) 烷基,或者两个R基团与其所连接的氮原子一起形成包含选自N、O、S、 $S(O)$ 和 $S(O)_2$ 的0-2个其它杂原子的杂环,所述杂环被0-3个 (C_1-C_3) 烷基、羟基、 (C_1-C_3) 羟基烷基或 (C_1-C_3) 烷氧基 (C_1-C_3) 烷基取代;

其中Y或R或者这两者的任意烷基、烯基、炔基、烷氧基、杂芳基、二氢杂芳基、四氢杂芳基、六氢杂芳基、环烷基或杂环基可进一步被1-3个选自以下的取代基取代:卤素、羟基、氰基、硫代、硝基、三氟甲基、氧代、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、烷氧基、亚甲基二氧基、亚乙基二氧基、 $NH(R)$ 、 $N(R)_2$ 、 SR 、 $C(O)NH(R)$ 、 $C(O)N(R)_2$ 、 $RC(O)N(R)$ 、 $C(O)C(O)NR_2$ 、 $C(O)C(O)OR$ 、 $RC(O)O$ 、 $ROC(O)$ 、 $ROC(O)O$ 、 $RC(O)$ 、 RSO_2 、 $RSO_2(C_1-C_3)$ 烷基、 $SO_2N(R)_2$ 、 $N(R)SO_2R$ 、带有0-3个R的脒、 (C_2-C_{10}) 杂芳基、 (C_2-C_{10}) 二氢杂芳基、 (C_2-C_{10}) 四氢杂芳基、 (C_2-C_{10}) 六氢杂芳基、 (C_3-C_{10}) 单环或双环烷基或者 (C_2-C_{10}) 单环或双环杂环基;

X是键;

R^3 是三氟甲基、卤素、硝基或氰基;

所述方法包括使式(II)化合物



与式(III)化合物

R^1-NH_2

(III)

在零价过渡金属络合物存在下在足够的温度下接触足够的时间以提供式(I)化合物，其中Z是卤素离去基团。

14. 权利要求13的方法，其中所述零价过渡金属络合物是零价钯络合物。

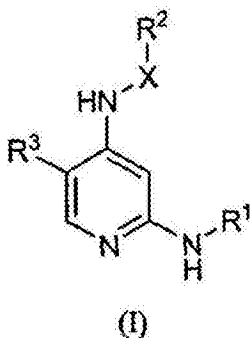
15. 权利要求14的方法，其中所述零价钯络合物包括 $Pd_2(dba)_3$ 。

16. 权利要求15的方法，其还包括存在膦配体。

17. 权利要求16的方法，其中所述膦配体包括9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦)咕吨。

18. 权利要求17的方法，其中Z是氯。

19. 一种制备式(I)化合物或其盐的方法：



其中：

R^1 独立地选自苯基、吡啶、嘧啶、噻唑、咪唑、吡唑、三唑、咪唑、吡嗪、哒嗪、三嗪、吡啶、2,3-二氢-异吡啶-1-酮或3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮，其中任一个被0-3个Y基团取代；

R^2 独立地选自苯基、吡啶、嘧啶、噻唑、咪唑、吡唑、三唑、咪唑、吡嗪、哒嗪、三嗪、吡啶、2,3-二氢-异吡啶-1-酮或3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮，其中任一个被0-3个Y基团取代；

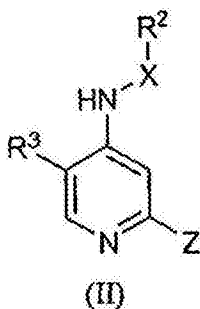
其中Y是卤素、羟基、氰基、硫代、硝基、三氟甲基、氧代、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、烷氧基、亚甲基二氧基、亚乙基二氧基、 $NH(R)$ 、 $N(R)_2$ 、 SR 、 $C(O)NH(R)$ 、 $C(O)N(R)_2$ 、 $RC(O)N(R)$ 、 $C(O)C(O)NR_2$ 、 $C(O)C(O)OR$ 、 $RC(O)O$ 、 $ROC(O)$ 、 $ROC(O)O$ 、 $RC(O)$ 、 RSO_2 、 $RSO_2(C_1-C_3)$ 烷基、 $SO_2N(R)_2$ 、 $N(R)SO_2R$ 、带有0-3个R的脒、 (C_5-C_{10}) 芳基、 (C_2-C_{10}) 杂芳基、 (C_2-C_{10}) 二氢杂芳基、 (C_2-C_{10}) 四氢杂芳基、 (C_2-C_{10}) 六氢杂芳基、 (C_3-C_{10}) 单环或双环烷基或者 (C_2-C_{10}) 单环或双环杂环基，其中每个R独立地是氢或者 (C_1-C_6) 烷基，或者两个R基团与其所连接的氮原子一起形成包含选自N、O、S、 $S(O)$ 和 $S(O)_2$ 的0-2个其它杂原子的杂环，所述杂环被0-3个 (C_1-C_3) 烷基、羟基、 (C_1-C_3) 羟基烷基或 (C_1-C_3) 烷氧基 (C_1-C_3) 烷基取代；

其中Y或R或者这两者的任意烷基、烯基、炔基、烷氧基、杂芳基、二氢杂芳基、四氢杂芳基、六氢杂芳基、环烷基或杂环基可进一步被1-3个选自以下的取代基取代：卤素、羟基、氰基、硫代、硝基、三氟甲基、氧代、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、烷氧基、亚甲基二氧基、亚乙基二氧基、NH(R)、N(R)₂、SR、C(O)NH(R)、C(O)N(R)₂、RC(O)N(R)、C(O)C(O)NR₂、C(O)C(O)OR、RC(O)O、ROC(O)、ROC(O)O、RC(O)、RSO₂、RSO₂(C₁-C₃)烷基、SO₂N(R)₂、N(R)SO₂R、带有0-3个R的脒、(C₂-C₁₀)杂芳基、(C₂-C₁₀)二氢杂芳基、(C₂-C₁₀)四氢杂芳基、(C₂-C₁₀)六氢杂芳基、(C₃-C₁₀)单环或双环环烷基或者(C₂-C₁₀)单环或双环杂环基；

X是键；

R³是三氟甲基、卤素、硝基或氰基；

所述方法包括使式(II)化合物



与式(III)化合物

R¹-NH₂

(III)

在酸存在下在足够的温度下接触足够的时间以提供式(I)产物，其中Z是离去基团。

20. 权利要求19的方法，其中Z是氯。

21. 权利要求19的方法，其中所述酸包括盐酸。

22. 权利要求19的方法，其中所述接触步骤是在正丁醇中进行的。

23. 一种体外抑制蛋白激酶的方法，其包括将有效浓度的权利要求1化合物与所述蛋白激酶相接触。

24. 权利要求23的方法，其中所述蛋白激酶是粘着斑激酶。

粘着斑激酶抑制剂

[0001] 本申请是申请号为200880015910.X的中国专利申请的分案申请,原申请是国际申请PCT/US2008/003205的中国国家阶段申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2007年3月16日提交的美国临时申请No.60/895,379、2007年6月27日提交的美国临时申请No.60/946,637以及2008年2月20日提交的美国临时申请No.61/030,025的优先权,所有这些申请在此通过引用整体并入本文。

技术领域

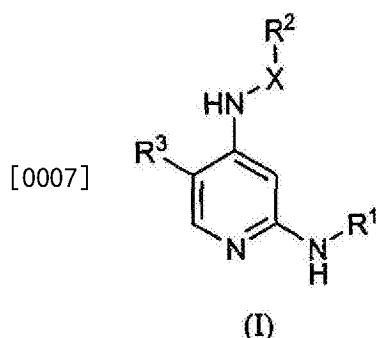
[0004] 本申请涉及粘着斑激酶抑制剂。

背景技术

[0005] 整合素是细胞外基质分子的重要细胞表面受体,其在很多生物学过程中起到至关重要的作用。近来已经证实了粘着斑激酶(focal adhesion kinase,FAK)是整合素所激发的信号传导通路的关键成分。有人提出FAK与整合素以及细胞骨架蛋白在接触斑(focal adhesion)中的聚集是引起FAK活化的原因。许多不同方法的近期结果已表明整合素通过FAK的信号传递导致纤连蛋白上的细胞迁移增加,并潜在地调节细胞增殖和存活。JL Guan (1997Aug-Sep),*Int J Biochem Cell Biol*,29(8-9):1085-96。整合素与粘着斑激酶(FAK)的相互作用调节癌细胞粘附和侵入到细胞外基质(ECM)中。此外,FAK磷酸化与细胞活动性和侵入的增加有关。癌细胞在多种ECM蛋白质(包括IV型胶原蛋白)上的粘附和扩散导致FAK酪氨酸磷酸化和活化增加。H Sawai等.(2005),*Molecular Cancer*,4:37。

发明内容

[0006] 本发明的一个实施方案提供了式(I)化合物或其盐、互变异构体、溶剂化物、水合物或前药:



[0008] 其中:

[0009] R^1 和 R^2 各自独立地是5-12元的单环、双环或多环的芳香性或部分芳香性的环系,其中各环系独立地包含选自N、O、S、S(O)和S(O)₂的0-3个杂原子,并且各环系被独立地选自Y的0-5个取代基取代;

[0010] 其中Y包括卤素、羟基、氰基、硫代、硝基、三氟甲基、氧代、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯

基、(C₂-C₆)炔基、烷氧基、亚甲基二氧基、亚乙基二氧基、NH(R)、N(R)₂、SR、C(O)NH(R)、C(O)N(R)₂、RC(O)N(R)、C(O)C(O)NR₂、C(O)C(O)OR、RC(O)O、ROC(O)、ROC(O)O、RC(O)、RSO₂、RSO₂(C₁-C₃)烷基、SO₂N(R)₂、N(R)SO₂R、带有0-3个R的脒、(C₅-C₁₀)芳基、(C₂-C₁₀)杂芳基、(C₂-C₁₀)二氢杂芳基、(C₂-C₁₀)四氢杂芳基、(C₂-C₁₀)六氢杂芳基、(C₃-C₁₀)单环或双环环烷基或者(C₂-C₁₀)单环或双环杂环基,其中每个R独立地包括氢或者取代或未取代的芳基或者取代或未取代的(C₁-C₆)烷基,或者两个R基团和其所连接的氮原子一起形成包含选自N、O、S、S(O)和S(O)₂的另外0-2个杂原子的杂环,所述杂环被0-3个(C₁-C₃)烷基、羟基、(C₁-C₃)羟基烷基或者(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基取代;

[0011] 其中Y或R或这两者的任意烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基、杂芳基、二氢杂芳基、四氢杂芳基、六氢杂芳基、环烷基或杂环基可进一步被1-3个选自以下的取代基取代:卤素、羟基、氰基、硫代、硝基、三氟甲基、氧代、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、烷氧基、亚甲基二氧基、亚乙基二氧基、NH(R)、N(R)₂、SR、C(O)NH(R)、C(O)N(R)₂、RC(O)N(R)、C(O)C(O)NR₂、C(O)C(O)OR、RC(O)O、ROC(O)、ROC(O)O、RC(O)、RSO₂、RSO₂(C₁-C₃)烷基、SO₂N(R)₂、N(R)SO₂R、带有0-3个R的脒、或者取代或未取代的(C₅-C₁₀)芳基、(C₂-C₁₀)杂芳基、(C₂-C₁₀)二氢杂芳基、(C₂-C₁₀)四氢杂芳基、(C₂-C₁₀)六氢杂芳基、(C₃-C₁₀)单环或双环环烷基、或者(C₂-C₁₀)单环或双环杂环基;

[0012] X是键或包含选自NR、O、S、S(O)和S(O)₂的0-1个杂原子的(C₁-C₃)烷基,其中所述(C₁-C₃)烷基被0-1个羟基、卤素、(C₁-C₃)烷氧基、(C₁-C₃)烷基氨基或(C₁-C₃)₂二烷基氨基取代;

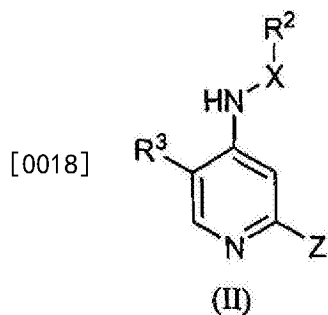
[0013] R³是三氟甲基、卤素、硝基或氰基。

[0014] 本发明化合物的一个实施方案是吡啶5位上具有卤素、硝基、三氟甲基或氰基的2,4-二氨基-吡啶衍生物,其中所述取代基如上文所述。具体实例在下文中提供。本发明化合物的一个实施方案可用于抑制蛋白激酶如粘着斑激酶(FAK)的活性。在无细胞的FAK测定或细胞FAK测定或者这两种测定中测试了表1中所示化合物1-123中的大部分,在所测试的化合物中,所有化合物在上述无细胞测定中均表现出对粘着斑激酶的50%抑制浓度(IC₅₀)小于10μM(除表1中化合物3和5以外,它们的IC₅₀值大于10μM);或者在1μM浓度下在细胞测定中显示出约50%的FAK抑制;或者表现出以上两种情况。某些化合物的生物活性还没有评价。

[0015] 本发明的一个实施方案提供了体外或体内抑制蛋白激酶的方法,所述方法包括使有效浓度的本发明化合物与蛋白激酶相接触。所述蛋白激酶可在体外被抑制,例如当进行测定以确定本发明具体化合物的生物活性时。所述蛋白激酶还可在体内被抑制,也就是说,在活哺乳动物(例如人患者)的身体组织内被抑制。

[0016] 本发明的一个实施方案提供了治疗哺乳动物中由异常蛋白激酶活性介导的不良状况的方法,所述方法包括以一定剂量、一定频率和一定持续时间施用本发明化合物以产生对所述哺乳动物的有益作用。所述不良状况可以是癌症,所述哺乳动物可以是人患者。

[0017] 本发明的一个实施方案提供了制备式(I)化合物的方法,所述方法包括在零价过渡金属络合物的存在下使式(II)化合物

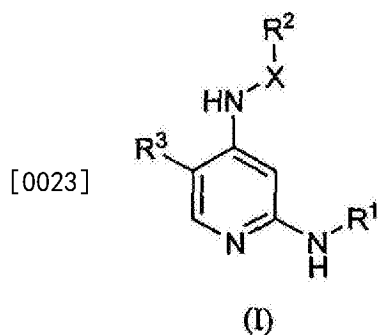


[0019] 与式(III)化合物

[0020] R^1-NH_2

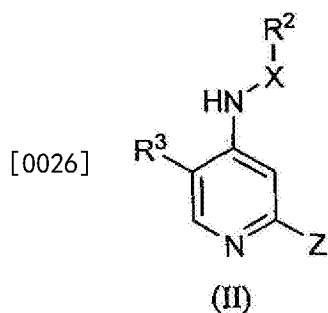
[0021] (III)

[0022] 在足够的温度下接触足够的时间以得到式(I)产物：



[0024] 其中Z包含离去基团, R^1 、 R^2 和 R^3 如本文所述。所述零价过渡金属络合物可以是零价钯络合物。所述零价钯络合物可以包括 $Pd_2(dba)_3$, 并且还可以包括膦配体。所述膦配体可以包括9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦)咕吨(xantphos)。所述离去基团可以是卤素, 例如氯。

[0025] 本发明的另一个实施方案提供了一种制备式(I)化合物的方法, 所述方法包括在酸存在下使式(II)化合物

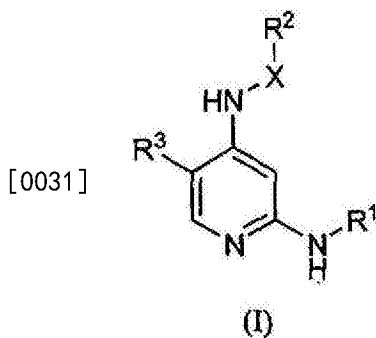


[0027] 与式(III)

[0028] R^1-NH_2

[0029] (III)

[0030] 在足够的温度下接触足够的时间以得到式(I)产物：



[0032] 其中Z包含离去基团, R¹、R²和R³如本文所述。Z可以是卤素, 例如氯。所述酸可以是盐酸水溶液, 所述反应可以在正丁醇中进行。

具体实施方式

[0033] 定义

[0034] 本文中的“治疗”指减轻与病症或疾病相关的症状, 或者抑制这些症状的进一步发展或恶化, 或者防止或预防所述疾病或病症。类似地, 本文所用的本发明化合物的“有效量”或“治疗有效量”指完全或部分减轻与病症或病况相关的症状, 或者停止或减慢这些症状的进展或恶化, 或者防止或者预防病症或病况的化合物的量。具体而言, “治疗有效量”指以一定剂量在所需的一段时间内通过抑制粘着斑激酶(FAK)活性而有效实现所期望治疗结果的量。治疗有效量也指本发明化合物的治疗有益作用超过任何毒性或有害作用的量。例如, 在治疗癌症的情况下, 本发明的FAK抑制剂的治疗有效量是足以控制癌症, 减缓癌症发展或减轻癌症症状的量。

[0035] 除非具体指明特定的立体化学或异构形式, 否则旨在包括所有手性的、非对映的、外消旋形式的结构。本发明中所用的化合物可包括在结构描述中是显而易见的任意或所有不对称原子的以任意程度富集的富集或拆分的光学异构体。外消旋和非对映体混合物二者以及单独的光学异构体可被分离或合成, 以基本上不含其对映体或非对映体, 所有这些均在本发明的范围内。

[0036] 一般而言, “取代”指本文所定义的有机基团所包含的一个或多个与氢原子键合的键被一个或多个与非氢原子键合的键所替代, 所述非氢原子例如但不限于卤素(即F、Cl、Br和I); 诸如羟基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、氧代(羰基)、羧基(包括羧酸、羧酸盐和羧酸酯)的基团中的氧原子; 诸如硫醇基、烷基和芳基硫化物、亚砷、砷、磺酰基和磺酰胺的基团中的硫原子; 诸如胺、羟胺、腈、硝基、N-氧化物、胍、叠氮化物和烯胺的基团中的氮原子; 以及多种其它基团中的其它杂原子。可与取代的碳(或其它)原子键合的取代基的非限定性实例包括F、Cl、Br、I、OR'、OC(O)N(R')₂、CN、CF₃、OCF₃、R'、O、S、C(O)、S(O)、亚甲基二氧基、亚乙基二氧基、N(R')₂、SR'、SOR'、SO₂R'、SO₂N(R')₂、SO₃R'、C(O)R'、C(O)C(O)R'、C(O)CH₂C(O)R'、C(S)R'、C(O)OR'、OC(O)R'、C(O)N(R')₂、OC(O)N(R')₂、C(S)N(R')₂、(CH₂)₀₋₂NHC(O)R'、N(R')N(R')C(O)R'、N(R')N(R')C(O)OR'、N(R')N(R')CON(R')₂、N(R')SO₂R'、N(R')SO₂N(R')₂、N(R')C(O)OR'、N(R')C(O)R'、N(R')C(S)R'、N(R')C(O)N(R')₂、N(R')C(S)N(R')₂、N(COR')COR'、N(OR')R'、C(=NH)N(R')₂、C(O)N(OR')R'或C(=NOR')R', 其中R'可以是氢或基于碳的部分, 所述基于碳的部分本身还可以被进一步取代。

[0037] 取代的烷基、烯基、炔基、环烷基和环烯基以及其它取代基还包括其中与氢原子键合的一个或多个键被与碳原子键合的一个或多个键、或与杂原子键合的一个或多个键(包括双键或三键)所替代的基团,所述杂原子例如但不限于羰基(氧代)、羧基、酯、酰胺、亚酰胺、氨基甲酸酯和脲基团中的氧;以及亚胺、羟亚胺、胍、脲、胍和脒中的氮。

[0038] 取代的环基(例如取代的芳基、杂环基和杂芳基)还包括其中与氢原子键合的键被与碳原子键合的键所替代的环和稠环系。因此,取代的芳基、杂环基和杂芳基还可被本文中所定义的烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基和炔基取代,这些取代基本身还可被进一步取代。

[0039] 本文所用的术语“杂原子”指能与碳形成共价键的非碳且非氢的原子,并且其不受另外限制。典型的杂原子是N、O和S。当指硫(S)时,除非规定了氧化态,否则应当理解为硫可以是在其中发现的任何氧化态,因此包括亚砷($R-S(O)-R'$)和砷($R-S(O)_2-R'$);因此,术语“砷”仅包括硫的砷形式;术语“硫化物”仅包括硫的硫化物($R-S-R,$)形式。当使用诸如“选自O、NH、NR'和S的杂原子”或“[变量]是O、S...”的短语时,应当将其理解为包括硫的所有硫化物、亚砷和砷的氧化态。

[0040] 烷基包括具有1至约20个碳原子,通常具有1-12个碳原子,或者在一些实施方案中具有1-8个碳原子的直链和带支链的烷基和环烷基。直链烷基的实例包括具有1-8个碳原子的那些,例如甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基以及正辛基。带支链的烷基的实例包括但不限于异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、新戊基、异戊基以及2,2-二甲基丙基。代表性的取代烷基可被上文列举的任意基团(例如氨基、羟基、氰基、羧基、硝基、硫代、烷氧基和卤素)取代一次或多次。

[0041] 环烷基是形成环结构的烷基,其可以是取代的或未取代的。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基以及环辛基。在一些实施方案中,所述环烷基是3-8元环,而在另一些实施方案中环碳原子数为3到5个、3到6个或3到7个。环烷基还包括多环环烷基,例如但不限于降冰片基、金刚烷基、冰片基、苧烯基、异苧烯基以及薔烯基(carenyl)和稠合环例如但不限于萘烷基等。环烷基还包括被上文所定义的直链或带支链的烷基取代的环。代表性的取代环烷基可以是单取代或多取代的,例如但不限于2,2-、2,3-、2,4-、2,5-或2,6-二取代的环己基或单取代、二取代或三取代的降冰片基或环庚基,其可被例如氨基、羟基、氰基、羧基、硝基、硫代、烷氧基和卤素所取代。

[0042] 术语“碳环的”和“碳环”指其中环原子是碳的环结构。在一些实施方案中,碳环是3-8元环,而在另一些实施方案中,环碳原子数是4、5、6或7。除非有相反的确切说明,所述碳环可被多达N个(其中N是碳环的大小)取代基取代,例如氨基、羟基、氰基、羧基、硝基、硫代、烷氧基和卤素。

[0043] (环烷基)烷基(也称为环烷基烷基)是如上文所述的烷基,其中烷基中与氢或碳的键被上文所述的与环烷基所成的键所替代。

[0044] 烯基包括如上文所述的直链和带支链的烷基以及环状烷基,所不同的是至少一个双键存在于两个碳原子之间。因此,烯基具有2至约20个碳原子,通常具有2-12个碳原子,或者在一些实施方案中具有2-8个碳原子。实例包括但不限于乙烯基、 $-CH=CH(CH_3)$ 、 $-CH=C(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH(CH_3)$ 、 $-C(CH_2CH_3)=CH_2$ 、环己烯基、环戊烯基、环己二烯基、丁二烯基、戊二烯基以及己二烯基等。

[0045] 术语“环烯基”单独或相组合表示其中环结构中存在至少一个双键的环状烯基。环烯基包括在两个相邻碳原子之间具有至少一个双键的环烷基。因此,例如,环烯基包括但不限于环己烯基、环戊烯基和环己二烯基。

[0046] (环烯基)烷基是上文所定义的烷基,其中烷基中与氢或碳所成的键被上文所述的与环烯基所成的键所替代。

[0047] 炔基包括直链和带支链的烷基,所不同的是两个碳原子之间存在至少一个三键。因此,炔基具有2至约20个碳原子,通常具有2-12个碳原子,或者在一些实施方案中具有2-8个碳原子。实例包括但不限于 $C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C(CH_3)$ 、 $-C\equiv C(CH_2CH_3)$ 、 $-CH_2C\equiv CH$ 、 $-CH_2C\equiv C(CH_3)$ 以及 $-CH_2C\equiv C(CH_2CH_3)$ 等。

[0048] 芳基是不含杂原子的环状芳香烃。因此,芳基包括但不限于苯基、萘基、庚间三烯并庚间三烯基(heptalenylyl)、联苯基、二环戊二烯并苯基(indacenylyl)、芴基、菲基、三亚苯基、芘基、萘并萘基(naphthacenylyl)、蒽基(chrysenylyl)、亚联苯基、蒽基和萘基。在一些实施方案中,芳基在所述基团的环部分中包含6-14个碳。术语“芳基”包括含有稠环的基团,例如稠合的芳香族-脂肪族环系(例如茛满基、四氢化萘基等),还包括具有与环原子之一键合的其它基团(包括但不限于烷基、卤素、氨基、羟基、氰基、羧基、硝基、硫代或烷氧基)的取代芳基。代表性的取代芳基可以是单取代或多取代的,例如但不限于2-、3-、4-、5-或6-取代的苯基或萘基,其可被包括但不限于上文所列举的基团取代。

[0049] 芳烷基是上文所定义的烷基,其中烷基中与氢或碳所成的键被上文所定义的与芳基所成的键所替代。代表性的芳烷基包括苄基和苯乙基以及稠合的(环烷基芳基)烷基,例如4-乙基-茛满基。芳基部分或烷基部分或二者任选地被其它基团取代,所述基团包括但不限于烷基、卤素、氨基、羟基、氰基、羧基、硝基、硫代或烷氧基。芳烯基是上文所定义的烯基,其中烷基中的与氢或碳所成的键被上文所定义的与芳基所成的键所替代。

[0050] 杂环基包括3元或更多元芳香环和非芳香环化合物,环中一个或多个是杂原子,例如但不限于N、O、S或P。在一些实施方案中,杂环基是3-20元环,而另一些这样的基团是3-15元环。至少一个环包含杂原子,但多环系中并不是每个环都必须含有杂原子。例如,二氧戊环基环和苯并二氧戊环基环系(亚甲基二氧基苯基环系)均是本文意义上的杂环基。被称为 C_2 -杂环基的杂环基是具有2个碳原子和3个杂原子的5元环,具有2个碳原子和4个杂原子的6元环等。同样, C_4 -杂环基是具有1个杂原子的5元环,具有2个杂原子的6元环等。碳原子数加杂原子数的总和等于环原子的总数。

[0051] 术语“杂环基”包括稠环类,其包括具有稠合的芳香基团和非芳香基团的那些。该术语还包括含有杂原子的多环系,例如但不限于奎宁环基(quinuclidyl),也包括具有与环成员之一键合的取代基的杂环基,所述取代基包括但不限于烷基、卤素、氨基、羟基、氰基、羧基、硝基、硫代或烷氧基。本文所定义的杂环基可以是杂芳基或含有至少一个环杂原子的部分或完全饱和的环状基团。杂环基包括但不限于吡咯烷基、咪唑基、四氢咪唑基、二氧戊环基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡啶基、噻吩基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、二氢苯并咪唑基、吡啶基、二氢吡啶基、氮杂吡啶基、吡唑基、苯并咪唑基、氮杂苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、咪唑并吡啶基、异噻唑并吡啶基、硫杂萘基、嘌呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉

基、异喹啉基、四氢喹啉基、喹啉基以及喹唑啉基。杂环基可被取代。代表性的取代杂环基可以是单取代的或多取代的,包括但不限于被例如上文所列举的取代基单取代、二取代、三取代、四取代、五取代、六取代或更高取代的含有至少一个杂原子的环,所述取代基包括但不限于烷基、卤素、氨基、羟基、氰基、羧基、硝基、硫代和烷氧基。

[0052] 杂芳基是5元或更多元环的芳香环化合物,其中一个或更多个环原子是杂原子,例如但不限于N、O和S。被称为C₂-杂芳基的杂芳基可以是具有2个碳原子和3个杂原子的5元环,具有2个碳原子和4个杂原子的6元环等。同样,C₄-杂芳基可以是具有1个杂原子的5元环,具有2个杂原子的6元环等。碳原子数加杂原子数的总和等于环原子的总数。杂芳基包括但不限于例如以下的基团:吡咯基、吡啶基、三唑基、四唑基、~~噁~~唑基、异~~噁~~唑基、噁唑基、吡啶基、噁吩基、苯并噁吩基、苯并呋喃基、吡啶基、氮杂吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、氮杂苯并咪唑基、苯并~~噁~~唑基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、咪唑并吡啶基、异~~噁~~唑并吡啶基、硫代萘基、嘌呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、喹啉基以及喹唑啉基。术语“杂芳基”和“杂芳基基团”包括稠环化合物,例如其中至少一个环(但不必是所有的环)是芳香性的,包括四氢喹啉基、四氢异喹啉基、吡啶基和2,3-二氢吡啶基。所述术语还包括具有与环成员之一键合的其它基团的杂芳基,所述其它基团包括但不限于烷基、卤素、氨基、羟基、氰基、羧基、硝基、硫代或烷氧基。代表性的取代杂芳基可以被例如上文所列举的基团取代一次或多次。

[0053] 芳基和杂芳基的其它实例包括但不限于苯基、联苯基、茚基、萘基(1-萘基、2-萘基)、N-羟基四唑基、N-羟基三唑基、N-羟基咪唑基、葱基(1-葱基、2-葱基、3-葱基)、噁吩基(2-噁吩基、3-噁吩基)、呋喃基(2-呋喃基、3-呋喃基)、吡啶基、~~噁~~二唑基、异~~噁~~唑基、喹啉基、茛基、咕吨基、异茛满基、二苯甲基、吡啶基、噁唑基、吡咯基(2-吡咯基)、吡啶基(3-吡啶基)、咪唑基(1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基)、三唑基(1,2,3-三唑-1-基、1,2,3-三唑-2-基、1,2,3-三唑-4-基、1,2,4-三唑-3-基)、~~噁~~唑基(2-~~噁~~唑基、4-~~噁~~唑基、5-~~噁~~唑基)、噁唑基(2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基)、吡啶基(2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、噁啶基(2-噁啶基、4-噁啶基、5-噁啶基、6-噁啶基)、吡嗪基、哒嗪基(3-哒嗪基、4-哒嗪基、5-哒嗪基)、喹啉基(2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、6-喹啉基、7-喹啉基、8-喹啉基)、异喹啉基(1-异喹啉基、3-异喹啉基、4-异喹啉基、5-异喹啉基、6-异喹啉基、7-异喹啉基、8-异喹啉基)、苯并[b]呋喃基(2-苯并[b]呋喃基、3-苯并[b]呋喃基、4-苯并[b]呋喃基、5-苯并[b]呋喃基、6-苯并[b]呋喃基、7-苯并[b]呋喃基)、2,3-二氢-苯并[b]呋喃基(2-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、3-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、4-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、5-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、6-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、7-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、苯并[b]噁吩基(2-苯并[b]噁吩基、3-苯并[b]噁吩基、4-苯并[b]噁吩基、5-苯并[b]噁吩基、6-苯并[b]噁吩基、7-苯并[b]噁吩基)、2,3-二氢-苯并[b]噁吩基、(2-(2,3-二氢-苯并[b]噁吩基)、3-(2,3-二氢-苯并[b]噁吩基)、4-(2,3-二氢-苯并[b]噁吩基)、5-(2,3-二氢-苯并[b]噁吩基)、6-(2,3-二氢-苯并[b]噁吩基)、7-(2,3-二氢-苯并[b]噁吩基)、吡啶基(1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、7-吡啶基)、咪唑基(1-咪唑基、3-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、6-咪唑基、7-咪唑基)、苯并咪唑基(1-苯并咪唑基、2-苯并咪唑基、4-苯并咪唑基、5-苯并咪唑基、6-苯并咪唑基、7-苯并咪唑基、8-苯并咪唑基)、

苯并咪唑基(1-苯并咪唑基、2-苯并咪唑基)、苯并噻唑基(1-苯并噻唑基、2-苯并噻唑基、4-苯并噻唑基、5-苯并噻唑基、6-苯并噻唑基、7-苯并噻唑基)、咪唑基(1-咪唑基、2-咪唑基、3-咪唑基、4-咪唑基)、5H-二苯并[b,f]氮杂萘(5H-二苯并[b,f]氮杂萘-1-基、5H-二苯并[b,f]氮杂萘-2-基、5H-二苯并[b,f]氮杂萘-3-基、5H-二苯并[b,f]氮杂萘-4-基、5H-二苯并[b,f]氮杂萘-5-基)、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂萘(10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂萘-1-基、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂萘-2-基、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂萘-3-基、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂萘-4-基、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂萘-5-基)等。

[0054] 杂环基烷基是本文所定义的烷基,其中烷基中与氢或碳所成的键被本文所定义的和杂环基所成的键所替代。代表性的杂环基烷基包括但不限于咪喃-2-基甲基、咪喃-3-基甲基、吡啶-2-基甲基(α -吡啶甲基)、吡啶-3-基甲基(β -吡啶甲基)、吡啶-4-基甲基(γ -吡啶甲基)、四氢咪喃-2-基乙基以及吡啶-2-基丙基。杂环基烷基可以在杂环基部分、烷基部分或二者上被取代。

[0055] 杂芳基烷基是本文所定义的烷基,其中烷基中与氢或碳所成的键被本文所定义的和杂芳基所成的键所替代。杂芳基烷基可以在杂芳基部分、烷基部分或二者上被取代。

[0056] 本文所用的术语“单环、双环或多环的芳香性或部分芳香性的环”指包含具有 $4n+2$ π 电子的不饱和环的环系或其部分还原(氢化)的形式。芳香性或部分芳香性的环可包括本身不是芳香性或部分芳香性的稠环、桥环或螺环。例如,萘和四氢化萘均是本文意义上的“单环、双环或多环的芳香性或部分芳香性的环”。而且,例如,苯并[2.2.2]-二环辛烷也是本文意义上的“单环、双环或多环的芳香性或部分芳香性的环”,包括与桥连二环系稠合的苯环。

[0057] 术语“烷氧基”指氧原子与烷基(包括环烷基,如本文所定义)连接的基团。直链烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、正丁氧基、正戊氧基、正己氧基等。带支链的烷氧基的实例包括但不限于异丙氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、异戊氧基、异己氧基等。环烷氧基的实例包括但不限于环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。

[0058] 术语“芳氧基”和“芳基烷氧基”分别指与氧原子键合的芳基以及在烷基部分上与氧原子键合的芳烷基。实例包括但不限于苯氧基、萘氧基和苄氧基。

[0059] 当指化合物时,术语“胺”(或“氨基”)包括伯胺、仲胺、叔胺和季铵盐,以及包含一个或多个氨基的分子。当指取代基时,该术语包括具有游离、盐或季铵化形式的碱性氮的官能团,例如式 $-NR_2$ 或 $-NR_3^+$,其中每个R可独立地是氢、烷基、芳基、杂环基等。氨基包括但不限于 $-NH_2$ 、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷基芳基氨基、二芳基氨基、芳烷基氨基以及杂环基氨基等。季铵盐是本文意义上的胺或氨基,例如与碳部分键合的三甲基铵基是氨基。因此,三甲基氯化铵和四甲基氯化铵均是本文意义上的铵离子和胺。

[0060] 术语“酰胺”(或“酰胺基”)包括C-和N-酰胺基,即分别为 $-C(O)NR_2$ 和 $-NRC(O)R$ 。因此,酰胺基包括但不限于氨基甲酰基($-C(O)NH_2$)和甲酰胺基($-NHC(O)H$)。

[0061] 术语“氨基甲酸酯”(或“氨基甲酰基”)包括N-和O-氨基甲酸酯基,即分别为 $-NRC(O)OR$ 和 $-OC(O)NR_2$ 。

[0062] 术语“磺酰胺”(或“磺酰胺基”)包括S-和N-磺酰胺基,即分别为 $-SO_2NR_2$ 和 $-NRSO_2R$ 。因此,磺酰胺基包括但不限于磺酰胺基($-SO_2NH_2$)。

[0063] 术语“脒”或“脒基”包括式 $-C(NR)NR_2$ 的基团。通常,脒基是 $-C(NH)NH_2$ 。

[0064] 术语“胍”或“胍基”包括式 $-NRC(NR)NR_2$ 的基团。通常,胍基是 $-NHC(NH)NH_2$ 。

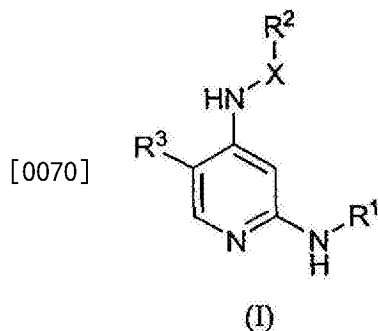
[0065] “卤”、“卤素”以及“卤化物”包括氟、氯、溴和碘。

[0066] 本文所用的术语“包含”、“包括”、“含有为是开放式术语,不排除存在其它要素或部分。在权利要求的要素中,形式“包含”、“具有为或“包括”的使用意指无论包含、具有或包括何种要素,这些要素都不必是含有该词的句子的主题所涵盖的唯一要素。

[0067] 此外,在按马库什群组描述本发明的特征或方面时,本领域技术人员应当认识到,本发明也因此按所述马库什群组的任意单个成员或成员亚组来描述。例如,如果X被描述为选自溴、氯和碘,则全面描述了X是溴的权利要求以及X是溴和氯的权利要求。此外,在按马库什群组描述本发明的特征或方面时,本领域技术人员应当认识到,本发明也因此按马库什群组的单个成员或成员亚组的任意组合来描述。因此,例如,如果X被描述为选自溴、氯和碘,Y被描述为选自甲基、乙基和丙基,则全面描述了X是溴的权利要求和Y是甲基的权利要求。

[0068] 本发明的化合物

[0069] 本发明的一个实施方案提供了式(I)化合物或其盐、互变异构体、溶剂化物、水合物或前药:



[0071] 其中

[0072] R^1 和 R^2 各自独立地是5-12元的单环、双环或多环的芳香性或部分芳香性的环系,其中各环系独立地包含选自N、O、S、S(O)和S(O)₂的0-3个杂原子,并且各环系被独立地选自Y的0-5个取代基取代;

[0073] 其中Y包括卤素、羟基、氰基、硫代、硝基、三氟甲基、氧代、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、烷氧基、亚甲基二氧基、亚乙基二氧基、NH(R)、N(R)₂、SR、C(O)NH(R)、C(O)N(R)₂、RC(O)N(R)、C(O)C(O)NR₂、C(O)C(O)OR、RC(O)O、ROC(O)、RC(O)、RSO₂、RSO₂(C₁-C₃)烷基、SO₂N(R)₂、N(R)SO₂R、带有0-3个R的脒、(C₅-C₁₀)芳基、(C₂-C₁₀)杂芳基、(C₂-C₁₀)二氢杂芳基、(C₂-C₁₀)四氢杂芳基、(C₂-C₁₀)六氢杂芳基、(C₃-C₁₀)单环或双环环烷基或者(C₂-C₁₀)单环或双环杂环基,其中每个R独立地包括氢或者取代或未取代的芳基或者取代或未取代的(C₁-C₆)烷基,或者两个R基团和与其所连接的氮原子一起形成包含选自N、O、S、S(O)和S(O)₂的另外0-2个杂原子的杂环,所述杂环被0-3个(C₁-C₃)烷基、羟基、(C₁-C₃)羟基烷基或(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基取代;

[0074] 其中Y或R或者这两者的任意烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基、杂芳基、二氢杂芳基、

四氢杂芳基、六氢杂芳基、环烷基或杂环基可进一步被1-3个选自以下的取代基取代：卤素、羟基、氰基、硫代、硝基、三氟甲基、氧代、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、烷氧基、亚甲基二氧基、亚乙基二氧基、NH(R)、N(R)₂、SR、C(O)NH(R)、C(O)N(R)₂、RC(O)N(R)、C(O)C(O)NR₂、C(O)C(O)OR、RC(O)O、ROC(O)、ROC(O)O、RC(O)、RSO₂、RSO₂(C₁-C₃)烷基、SO₂N(R)₂、N(R)SO₂R、带有0-3个R的脲、或者取代或未取代的(C₅-C₁₀)芳基、(C₂-C₁₀)杂芳基、(C₂-C₁₀)二氢杂芳基、(C₂-C₁₀)四氢杂芳基、(C₂-C₁₀)六氢杂芳基、(C₃-C₁₀)单环或双环环烷基、或者(C₂-C₁₀)单环或双环杂环基；

[0075] X是键或包含选自NR、O、S、S(O)和S(O)₂的0-1个杂原子的(C₁-C₃)烷基，其中所述(C₁-C₃)烷基被0-1个羟基、卤素、(C₁-C₃)烷氧基、(C₁-C₃)烷基氨基或(C₁-C₃)₂二烷基氨基取代；所述烷基X可在该烷基的原子的任意组合上(包括同一个原子)与吡啶-4-氨基键合以及与R²键合，例如正丙基可在该正丙基的同一个碳原子(例如2-碳)上同时与吡啶-4-氨基键合以及与R²键合；或者，吡啶-4-氨基和R²可以与所述烷基X的不同碳原子相键合，例如在1,3-二取代丙基的情况下；

[0076] R³是三氟甲基、卤素、硝基或氰基。

[0077] 本发明化合物的多个实施方案是在吡啶5-位上具有卤素、硝基、三氟甲基或氰基的2,4-二氨基吡啶的衍生物，其中2-氨基和4-氨基均具有环结构，对于4-氨基取代基来说，任选地通过1-3个碳的连接基X相连。吡啶2-氨基和4-氨基取代基可以是单环或双环的芳香性或部分芳香性的碳环或杂环系，其各自包含5-10个构成原子，并还可如本文所述被进一步取代。

[0078] R¹直接与吡啶2-氨基键合，但是R²可直接与吡啶4-氨基键合或者可通过连接基团X连接，其中X包括键或(C₁-C₃)烷基，其中所述(C₁-C₃)烷基可包括选自O、S、NH或NR的0-1个杂原子，并且可被0-1个羟基、卤素、(C₁-C₃)烷氧基、(C₁-C₃)烷基氨基或(C₁-C₃)₂二烷基氨基取代。在一个实施方案中，X是键。在另一个实施方案中，X是亚甲基。在另一个实施方案中，X是乙基(其可以是1,1或1,2键合的)或正丙基(其可以任何化学上可行的方式与吡啶4-氨基和R²键合)。表1中提供了实例。

[0079] 例如，R¹可选自苯基、吡啶、嘧啶、噻唑、咪唑、吡唑、三唑、咪唑、吡嗪、哒嗪、三嗪、吡啶、2,3-二氢-异吡啶-1-酮或3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮，其被0-3个如上文所述的Y基团取代。

[0080] 在另一个实施方案中，R²可选自苯基、吡啶、嘧啶、噻唑、咪唑、吡唑、三唑、咪唑、吡嗪、哒嗪、三嗪、吡啶、2,3-二氢-异吡啶-1-酮或3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮，其被0-3个Y基团取代。

[0081] 更具体而言，R¹或R²可以是苯基，例如取代的苯基。

[0082] 本发明的其它化合物可包括与吡啶氨基键合的杂环基团。例如，R¹或R²可以是吡啶基、噻唑基、异吡啶基、喹啉基、嘧啶基等。

[0083] 苯基或杂芳基或部分还原的杂芳基可具有上文所定义的取代基，例如，其可具有以下表1中所示的所选化合物的各苯基取代基上所示的任意取代基，包括甲氧基、氧代、甲磺酰基、N-甲基氨基磺酰基、吗啉基、N-甲基甲酰胺或N,N-二甲基甲酰胺。可以例如通过选择用于本发明制备方法中合适试剂的简单方法来提供其它的取代基。

[0084] 在多个实施方案中，化合物或化合物组本身或如用于实施本发明方法的实施方案

中那样可以是上文所列实施方案的任意组合和/或亚组合中的任意一种。

[0085] 本发明化合物的具体实例提供在表1和本文的实施例部分中。

[0086] 制备方法

[0087] 本发明的一个实施方案提供了一种制备本发明的FAK抑制性化合物的方法,其包括将2-位上具有离去基团的吡啶基团与芳基或杂芳基氨基在起到催化剂作用的零价钯络合物的存在下进行偶联。“零价”意指络合物的钯金属处于0氧化态;也就是说,该复合物是由配体和作为中性金属原子而存在的钯形成的。所述钯催化剂可以是 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$,即钯金属和二亚苄基丙酮的络合物。加入含磷配体(例如xantphos,即9,9-二甲基-4,5-呋(二苯基磷)咕吨)可导致形成钯与所述含磷配体的络合物,其还可有效导致具有离去基团的吡啶衍生物与芳基或杂芳基胺之间的偶联反应。

[0088] 所述2-位上具有离去基团的吡啶与芳基或杂芳基胺在零价钯催化剂存在下的偶联反应可在任意合适的有机溶剂中进行,例如在二噁烷中进行。可加入酸清除剂,例如碳酸铯。该反应可在任意合适的温度下进行,并且可持续任意合适的时间。例如,反应温度可以是约100-140°C,反应可以持续约20分钟至约12小时。

[0089] 本发明的另一个实施方案提供了一种制备本发明的FAK抑制性化合物的方法,其包括将2-位上具有离去基团的吡啶基团与芳基或杂芳基氨基在酸的存在下进行偶联。所述酸可以是氢氯酸,例如含水盐酸,并且所述反应可在正丁醇溶液中进行,例如在约140°C下进行约12小时。组合物和联合治疗

[0090] 本发明另一方面的实施方案提供了本发明化合物的组合物,单独或与其它FAK抑制剂或其它类型的激酶抑制剂或其它类型的治疗剂或所有上述物质相组合。如本文所述,本发明化合物包括立体异构体、互变异构体、溶剂化物、前药、药学上可接受的盐及其混合物。含有本发明化合物的组合物可通过常规技术来制备,例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy,第19版,1995(在此通过引用并入本文)中所述的技术。所述组合物可以常规形式存在,例如胶囊、片剂、气雾剂、溶液剂、混悬剂或局部施用形式。

[0091] 典型的组合物包含本发明化合物以及可药用赋形剂,其中所述本发明化合物抑制粘着斑激酶的酶活性,所述赋形剂可以是载体或稀释剂。例如,通常将活性化合物与载体相混合,或用载体进行稀释,或包封在载体中,所述载体可以是安瓿、胶囊、袋(sachet)、纸或其它容器形式。当活性化合物与载体相混合时,或当载体起到稀释剂作用时,载体可以是用作活性化合物的载体、赋形剂或介质的固体、半固体或液体物质。活性化合物可被吸附到颗粒状固体载体上,例如容纳在袋中。合适的载体的一些实例是水、盐溶液、醇、聚乙二醇、多羟基乙氧基化蓖麻油、花生油、橄榄油、明胶、乳糖、石膏、蔗糖、糊精、碳酸镁、糖、环糊精、直链淀粉、硬脂酸镁、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、脂肪酸或纤维素低级烷基醚、硅酸、脂肪酸、脂肪酸胺、脂肪酸单甘油酯和二甘油酯、脂肪酸季戊四醇酯、聚氧乙烯、羟甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。类似地,所述载体或稀释剂可包括本领域公知的单独或与蜡混合的任意缓释材料,例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0092] 可将制剂和与活性化合物发生有害反应的辅助剂相混合。这样的添加剂可包括润湿剂、乳化剂和助悬剂、用于影响渗透压的盐、缓冲剂和/或着色物质、防腐剂、甜味剂或调味剂。必要时,还可对组合物进行灭菌。

[0093] 施用途径可以是将抑制粘着斑激酶之酶活性的本发明活性化合物有效转运至合

适的或所期望的作用部位的任何途径,例如口服、经鼻、肺、口含、真皮下、皮内、经皮或胃肠外(例如直肠)、贮库、皮下、静脉内、尿道内、肌肉内、鼻内、眼用溶液或软膏,口服途径是优选的。

[0094] 如果将固体载体用于口服施用时,可将制剂制成片,以粉末或丸粒形式置于硬明胶胶囊中,或者所述制剂可以是锭剂(troche)或糖锭剂(lozenge)的形式。如果使用液体载体,则所述制剂可以是糖浆、乳剂、软明胶胶囊或无菌注射液体(例如水性或非水性液体混悬剂或溶液剂)的形式。

[0095] 注射剂型通常包括水性混悬剂或油性混悬剂,其可利用合适的分散剂或润湿剂以及助悬剂来制备。注射形式可以是在溶液相中或者呈混悬剂的形式,其可以利用溶剂或稀释剂来制备。可接受的溶剂或载体包括灭菌水、林格氏液或等渗盐水溶液。或者,可将无菌油用作溶剂或助悬剂。优选地,所述油或脂肪酸是不挥发性的,包括天然油或合成油、脂肪酸、甘油单酯、甘油二酯或甘油三酯。

[0096] 就注射而言,制剂也可以是适于与上文所述的合适溶液重新构建的粉末。这些粉末的实例包括但不限于冷冻干燥粉末、旋转干燥粉末或喷雾干燥粉末、无定形粉末、颗粒、沉淀物或微粒。就注射而言,制剂可任选地包含稳定剂、pH调节剂、表面活性剂、生物利用度调节剂及其组合。可将化合物配制成通过注射(例如推注或连续输注)用于胃肠外施用。用于注射的单位剂型可以在安瓿或多剂量容器中。

[0097] 可通过本领域众所周知的方法将本发明的制剂设计成在施用给患者之后提供快速、缓慢或延迟释放活性成分。因此,也可将制剂配制成用于控制释放或缓慢释放。

[0098] 本发明的组合物可包括例如胶束或脂质体或一些其它包囊形式,或可以延迟释放形式施用以提供长期的贮存和/或递送作用。因此,可将制剂压制成丸粒或圆柱体并植入肌肉内或皮下作为贮库型注射剂。这样的植入物可使用已知的惰性物质,例如聚硅氧烷和生物可降解聚合物,例如聚丙交酯-聚乙交酯。其它生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。

[0099] 就经鼻施用而言,制剂可包含溶解或混悬在用于气雾剂施用的液体载体(优选水性载体)中的抑制粘着斑激酶之酶活性的本发明化合物。所述载体可包含添加剂,例如增溶剂(例如丙二醇)、表面活性剂、吸收促进剂(例如卵磷脂(磷脂酰胆碱)或环糊精)或者防腐剂(例如对羟基苯甲酸酯)。

[0100] 就胃肠外施用而言,特别合适的是注射溶液或混悬剂,优选含有溶解在多羟化蓖麻油(polyhydroxylated castor oil)中的活性化合物的水溶液。

[0101] 含有滑石和/或碳水化合物载体或粘合剂等片的片剂、糖丸或胶囊特别适用于口服施用。用于片剂、糖丸或胶囊的优选载体包括乳糖、玉米淀粉和/或马铃薯淀粉。在可以使用甜味剂载体的情形下,可使用糖浆或酏剂。

[0102] 可通过常规压片技术制备的典型片剂可包含:

<u>核心</u>		
	活性化合物(为游离化合物或其盐)	250mg
	胶体二氧化硅(Aerosil) [®]	1.5mg
	微晶纤维素(Avicel) [®]	70mg
[0103]	改性纤维素胶(Ac-Di-Sol) [®]	7.5 mg
	硬脂酸镁	适量
<u>包衣</u>		
	HPMC 约	9mg
	*Mywacett 9-40 T 约	0.9mg

[0104] *乙酰化甘油单酯,用作膜包衣的增塑剂

[0105] 供口服施用的典型胶囊包含本发明化合物(250mg)、乳糖(75mg)和硬脂酸镁(15mg)。将混合物通过60目筛并填装到1号明胶胶囊中。典型的注射剂是通过将250mg本发明化合物在无菌条件下置于西林瓶(vial)中,无菌冷冻干燥和密封而制备的。使用时,将西林瓶的内容物与2mL无菌生理盐水混合以制备注射剂。

[0106] 可将本发明化合物施用给需要这样的治疗、预防、消除、减轻或改善由FAK作用介导的不良状况(例如癌症)的哺乳动物(尤其是人)。这样的哺乳动物还包括家养动物(例如家养宠物、农场动物)以及非家养动物(例如野生动物)的动物。

[0107] 本发明化合物在宽剂量范围内有效。例如,在成人的治疗中,可使用约0.05-约5000mg/天的剂量,优选约1-约2000mg/天,更优选约2-约2000mg/天。典型剂量是约10mg-约1000mg/天。在为患者选择方案时,可常常需要从较高的剂量开始,当病症得到控制时降低剂量。准确的剂量将取决于化合物的活性、施用方式、所期望的治疗效果、施用形式、待治疗的对象、待治疗对象的体重以及主治医师或兽医的偏好和经验。可通过利用测量对FAK抑制作用的体外测定系统来确定本发明化合物的FAK抑制剂活性。可通过实施例所述的方法来测定本发明激酶抑制剂的抑制常数(即本领域公知的 K_i 或 IC_{50} 值)。

[0108] 一般来说,将本发明化合物分散在单位剂型中,其中每单位剂量包含约0.05mg至约1000mg活性成分以及可药用载体。

[0109] 通常,适于口服、经鼻、肺或经皮施用的剂型包含约125 μ g至约1250mg、优选约250 μ g至约500mg、更优选约2.5mg至约250mg化合物与可药用载体或稀释剂的混合物。

[0110] 可每日一次或一次以上(例如每日两次或三次)施用剂型。或者,如果有处方医生建议时,可以小于每日一次的频率(例如每隔一天或每周一次)施用剂型。

[0111] 本发明的一个实施方案还包括本发明化合物的前药,当施用时其通过代谢或其它生理过程而经历化学转化,然后变成药理活性物质。通过代谢或其它生理过程的转化包括但不限于将所述前药转化成药理活性物质的酶促(例如特异性的酶催化的)和非酶促(例如一般或特异性的酸或碱诱导的)化学转化。一般而言,这样的前药是本发明化合物的功能性衍生物,其在体内可容易地转化成本发明化合物。用于选择和制备合适前药衍生物的常规方法描述于例如Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985中。

[0112] 在另一个实施方案中,提供了制备本文所述化合物的组合物的方法,其包括将本发明化合物与可药用载体或稀释剂一起配制。在一些实施方案中,所述可药用载体或稀释剂适于口服施用。在一些这样的实施方案中,所述方法还可包括将所述组合物配制成片剂或胶囊的步骤。在另一些实施方案中,所述可药用载体或稀释剂适于胃肠外施用。在一些这

样的实施方案中,所述方法还包括将所述组合物冻干形成冻干制剂的步骤。

[0113] 本发明的化合物可治疗性地与i)一种或多种其它FAK抑制剂和/或ii)一种或多种其它类型的蛋白激酶抑制剂和/或一种或多种其它类型的治疗剂相组合使用,其可以同一剂型中口服施用、以分开的口服剂型(例如依次或非依次)口服施用或者一起或分开(例如依次或非依次)注射施用。

[0114] 因此,在另一个实施方案中,本发明提供了包含以下的组合:

[0115] a)本文所述的本发明化合物;以及

[0116] b)一种或多种化合物,其包括:

[0117] i)本发明的其它化合物,

[0118] ii)其它蛋白激酶抑制剂,例如PYK2或src抑制剂,或者

[0119] iii)其它抗癌剂。

[0120] 本发明的组合包括在单一制剂中的(a)和(b)化合物的混合物以及作为分开的制剂的(a)和(b)化合物。本发明的一些组合可作为分开的制剂包装在试剂盒中。在一些实施方案中,可将来自(b)的两种或更多种化合物配制在一起,而将本发明的化合物单独配制。

[0121] 如果适用,要使用的其它药剂的剂量和制剂如最新版本Physicians' Desk Reference中所述,其在此通过引用并入本文。

[0122] 治疗方法

[0123] 本发明的一个实施方案提供了一种利用本发明化合物来抑制蛋白激酶(例如FAK)的方法。所述方法包括使蛋白激酶与合适浓度的本发明化合物相接触。所述接触可在体外进行,例如通过为监管批准而提交的有关实验进行测定以确定本发明化合物的激酶抑制活性。例如,测定可包括对照化合物、本发明的试验化合物、所研究的激酶(例如FAK)、酶的合适底物、任选的某种报告物基团(例如荧光或放射性标记的报告基团)以及用于进行测定的合适的溶液和缓冲剂。测定的组分可以试剂盒形式提供,包括上文列举的组分以及信息资料例如小册子或计算机可读磁盘。

[0124] 用于抑制蛋白激酶(例如FAK)的方法也可在体内进行,也就是说,在哺乳动物(例如人患者或受试动物)的活体内进行。可通过上文所述的途径之一(例如口服)将本发明化合物提供到活生物体内,或可局部供应到机体组织内,例如注射到机体内的肿瘤中。在本发明化合物的存在下,产生对激酶的抑制,并且可研究其作用。

[0125] 本发明的一个实施方案提供了一种治疗患者中由异常蛋白激酶活性介导的不良状况的方法,其中以对患者产生有益作用的剂量、频率和持续时间向患者施用本发明化合物。可通过任意合适的途径施用本发明化合物,所述途径的实例如上文所述。如上文所述,认为癌症可以是一种由异常蛋白激酶活性(尤其是异常FAK活性)介导的不良状况,例如在正在经历转移的恶性细胞中。认为对这种异常活性的抑制可起到杀死转移细胞、使转移细胞失活、减少其在机体内的运动或逆转其转移性转化的作用。

[0126] 认为存在至少两种机制,通过其抑制FAK可起到有效治疗癌症的作用。在第一种机制中,认为某些肿瘤被FAK活化或驱动,从而抑制FAK将起到杀死肿瘤细胞的作用。在第二种机制中,认为FAK与淋巴系统循环中转移性癌细胞粘附到导致新细胞群转移性转化的部位上有关。在这些情形下,阻滞粘附不但起到防止诱生新癌症部位的作用,而且还引起循环的转移细胞经历凋亡,导致其死亡。

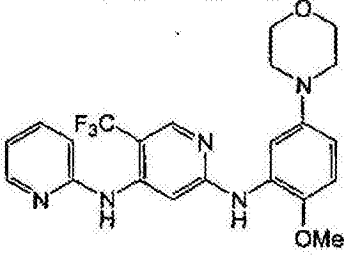
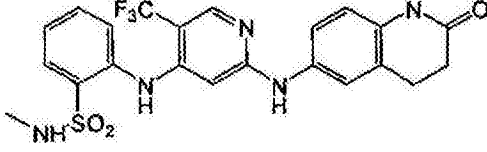
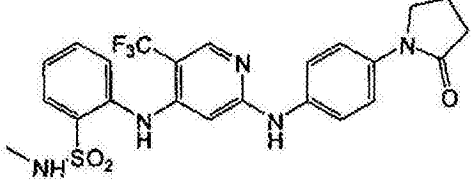
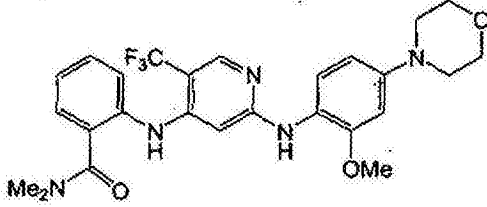
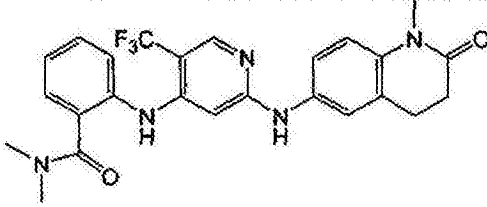
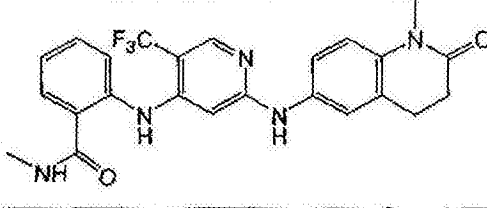
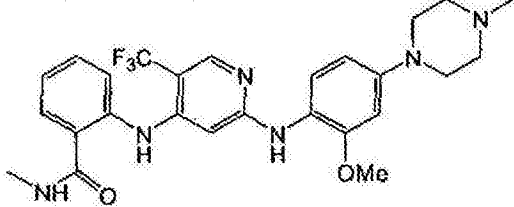
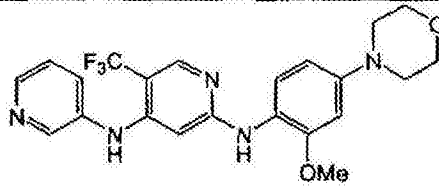
[0127] 实施例

[0128] 表1

[0129] 示例性的本发明化合物

[0130]

化合物编号	结构 (为TFA 盐)	合成 实施例	MW (MS, m/z, 为 TFA 盐)
1		实施例 1	673.5
2		实施例 3	537.6
3		实施例 9	581.5
4		实施例 8	627.6
5		--	629.6
6		实施例 10	501.5

7		实施例 2	446.2
8		实施例 4	492.1
9		实施例 5	506.15
10		实施例 6	516.2
11		实施例 7	484.15
12		实施例 11	470.2
13		实施例 12	515.2
14		实施例 13	673.5

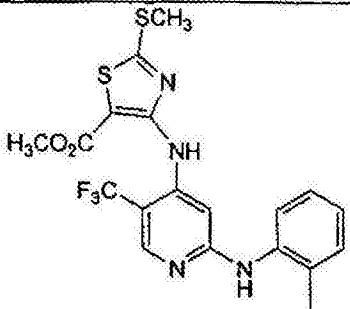
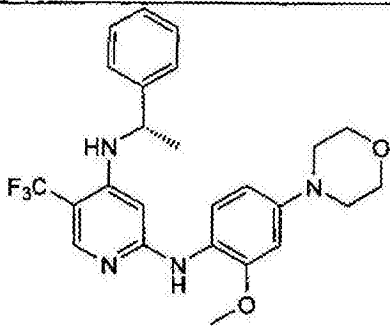
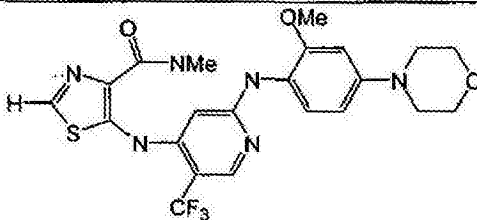
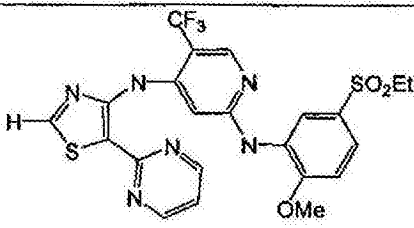
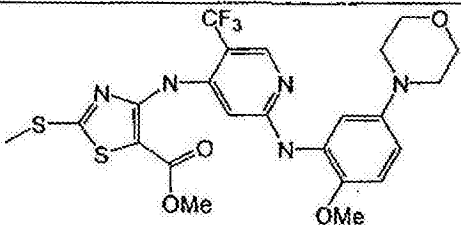
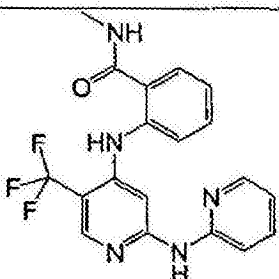
[0131]

15		实施例 15	604.5
16		实施例 14	650.6
17		实施例 16	565.2
18		实施例 17	505.2
19		实施例 18	459.3
20		实施例 19	537.2
21		实施例 20	460.3
22		--	588.5

[0132]

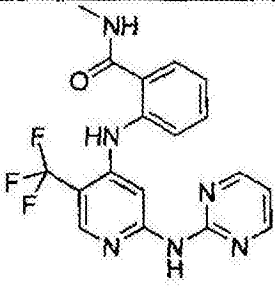
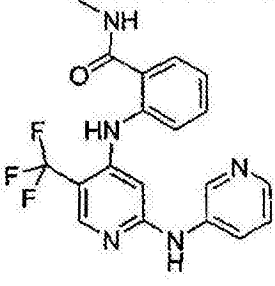
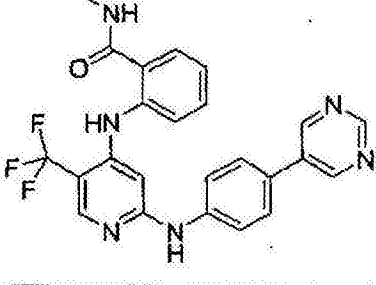
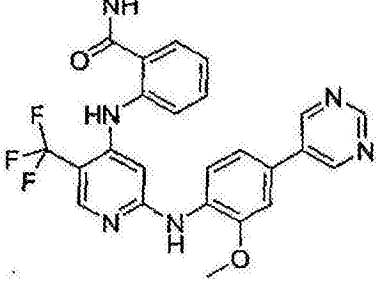
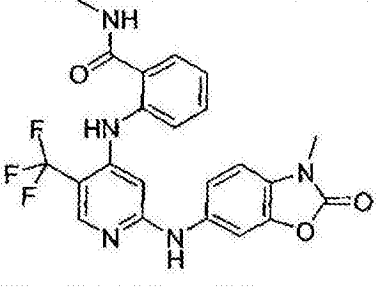
[0133]

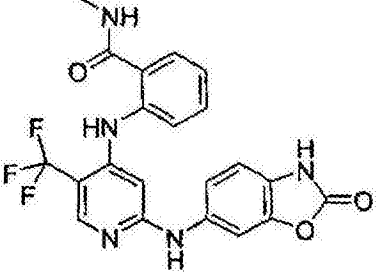
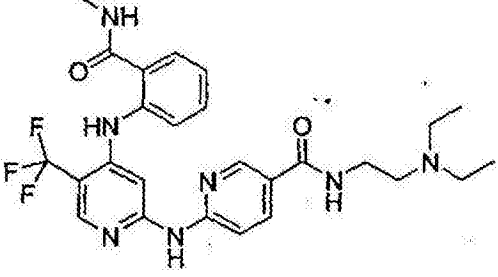
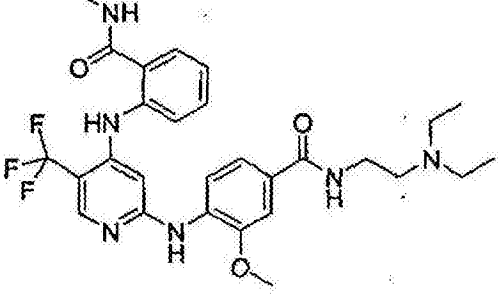
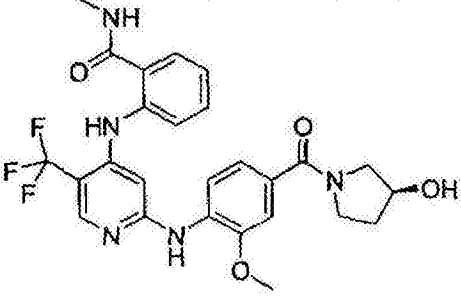
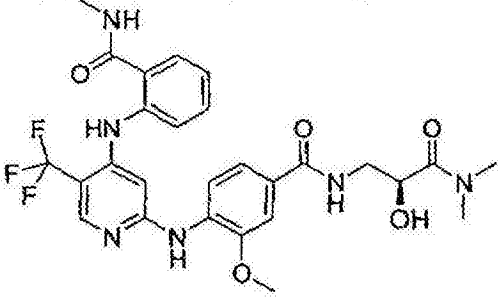
23		--	562.9
24		实施例 22	643.6
25		--	654.6
26		--	614.5
27		--	554.5
28		--	567.5
29		~	680.6

30		-	568.5
31		-	472.5
32		实施例 21	509.1
33		实施例 23	537.1
34		实施例 24	556.1
35		实施例 26	388.1

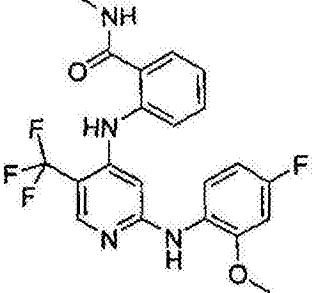
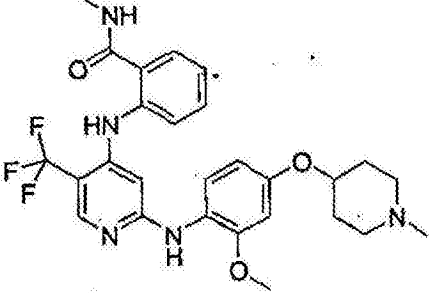
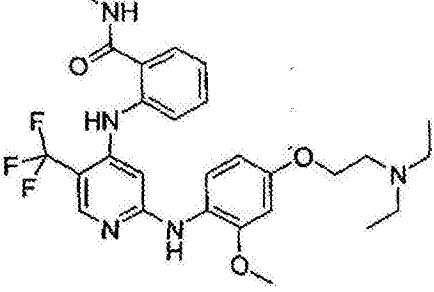
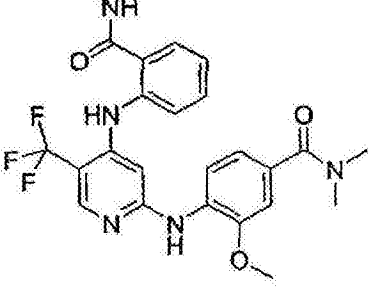
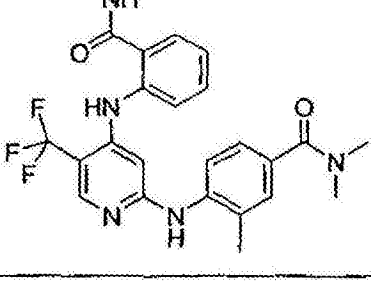
[0134]

[0135]

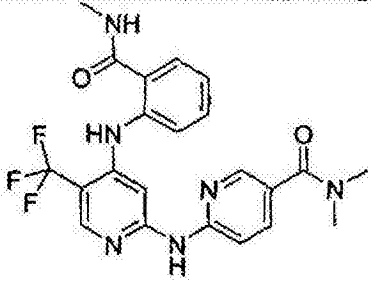
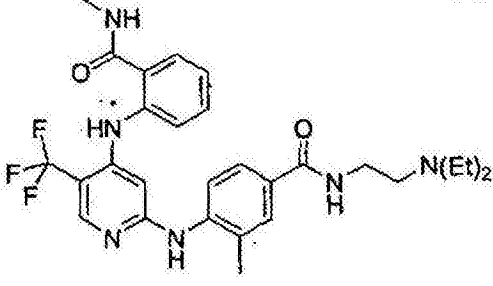
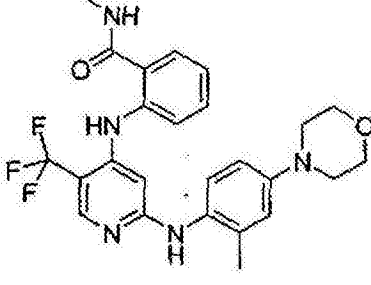
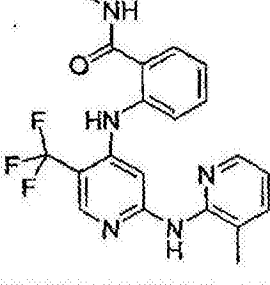
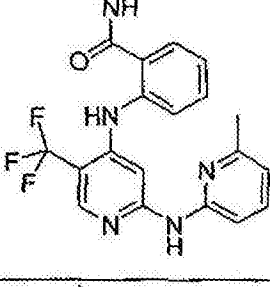
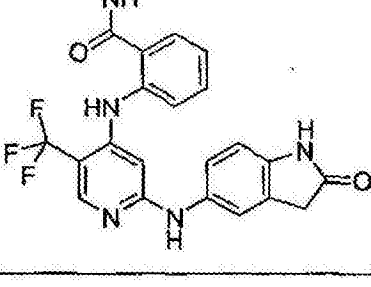
36		实施例 27	389.1
37		实施例 28	388.1
38		实施例 29	465.1
39		实施例 30	495.1
40		实施例 31	458.1

41		实施例 32	444.1
42		实施例 33	530.2
43		实施例 34	559.1
44		实施例 35	530.1
45		实施例 36	575.11

[0136]

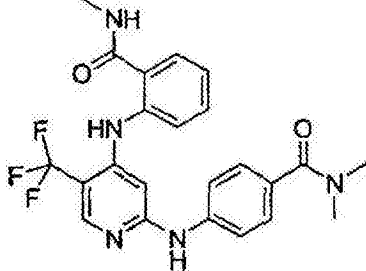
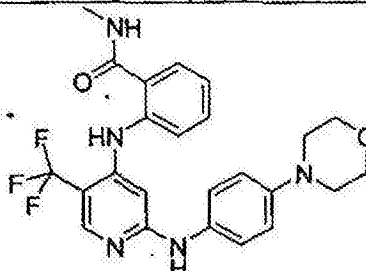
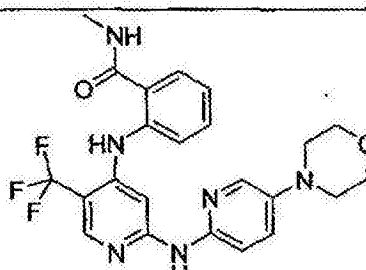
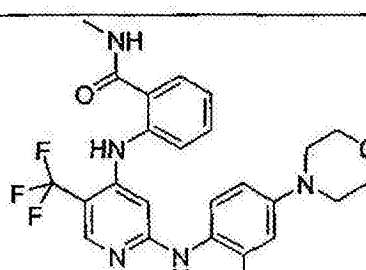
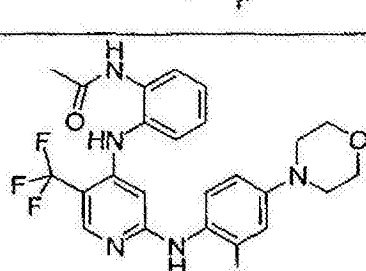
46		实施例 37	435.1
47		实施例 38	530.25
48		实施例 39	532.2
49		实施例 40	488.2
50		实施例 41	472.1

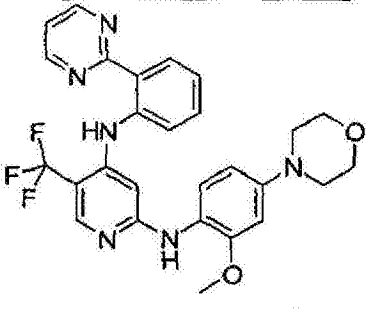
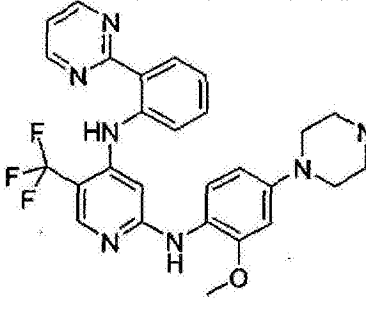
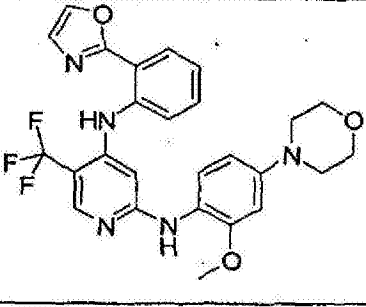
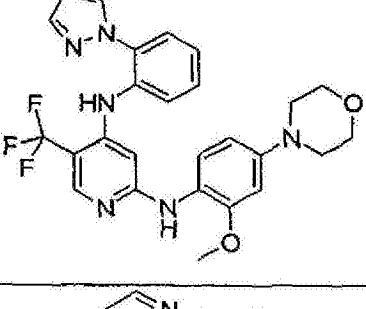
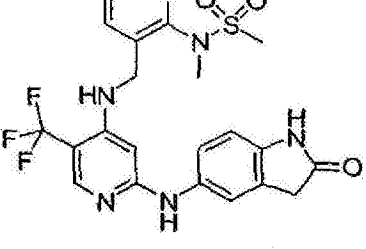
[0137]

51		实施例 42	459.15
52		实施例 43	543.2
53		实施例 44	486.2
54		实施例 45	402.2
55		实施例 46	402.2
56		实施例 47	442.1

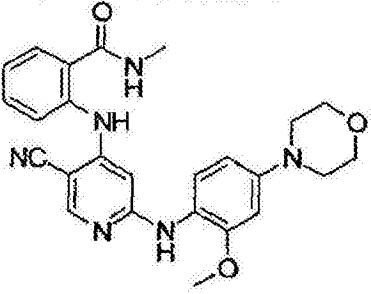
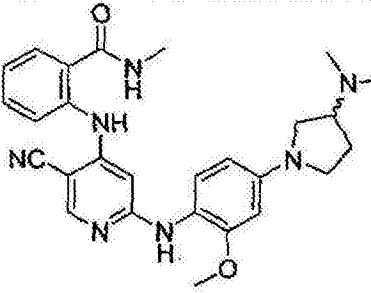
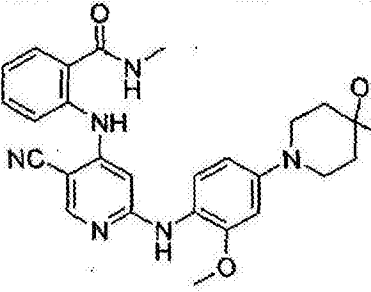
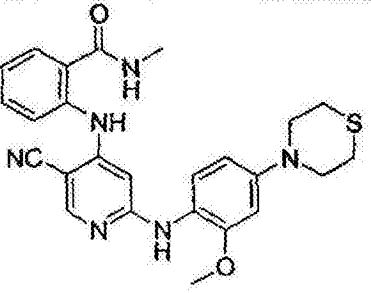
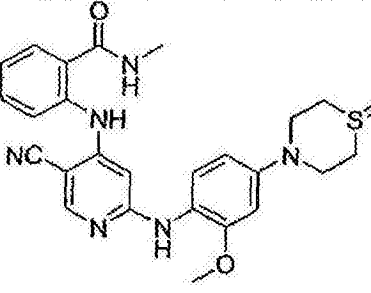
[0138]

[0139]

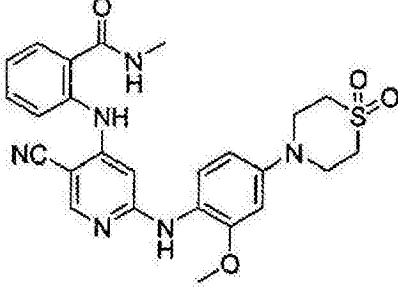
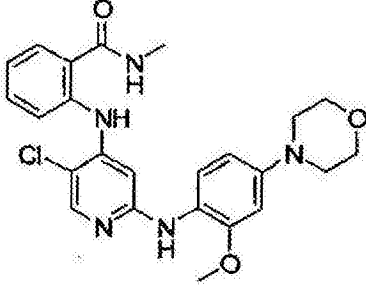
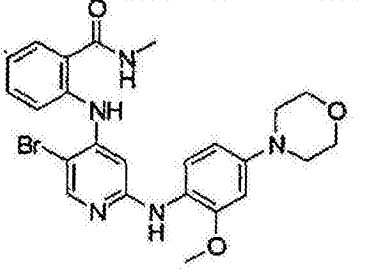
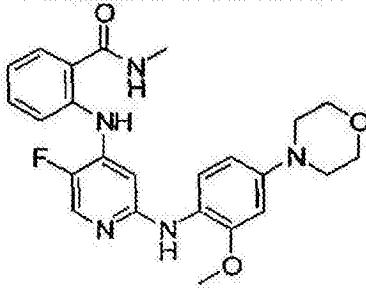
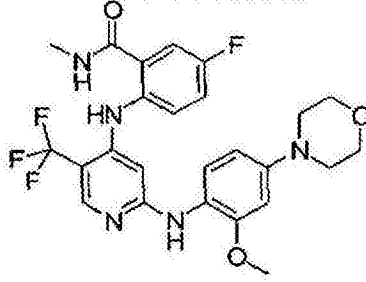
57		实施例 48	458.2
58		实施例 49	472.2
59		实施例 50	473.2
60		实施例 51	490.2
61		实施例 52	502.2

62		实施例 53	523.25
63		实施例 54	536.2
64		实施例 55	512.2
65		实施例 56	511.25
66		实施例 57	507.15

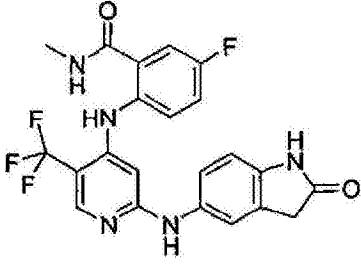
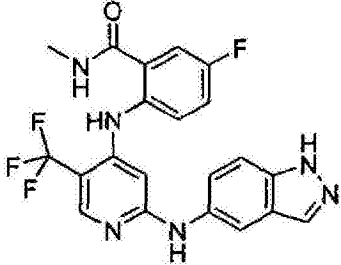
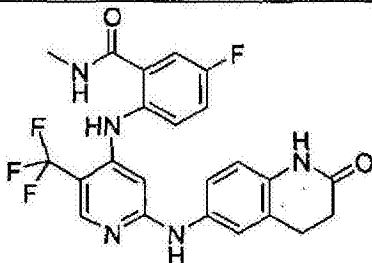
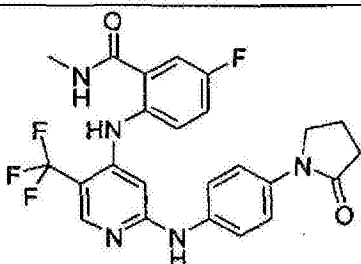
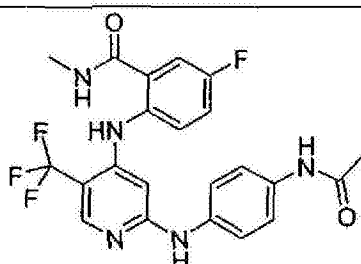
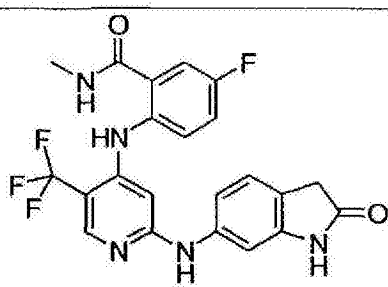
[0140]

67		实施例 58	459.2
68		实施例 59	486.2
69		实施例 60	515.2
70		实施例 61	475.2
71		实施例 62	491.5

[0141]

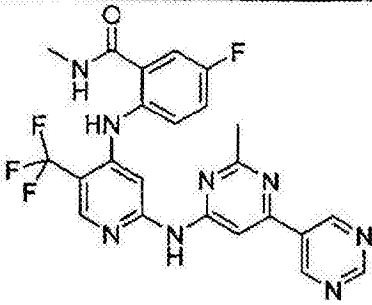
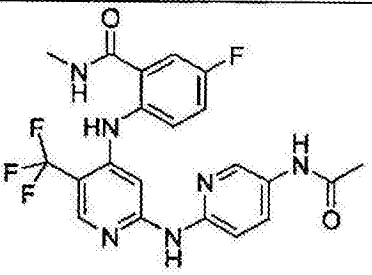
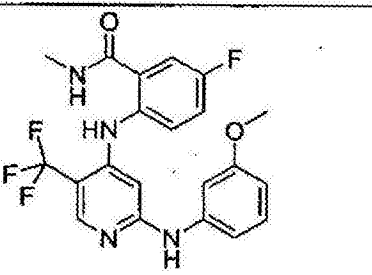
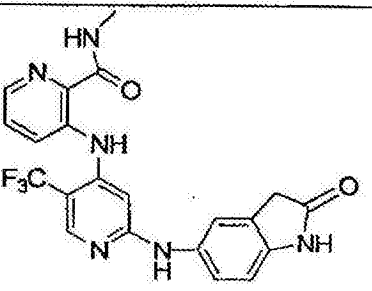
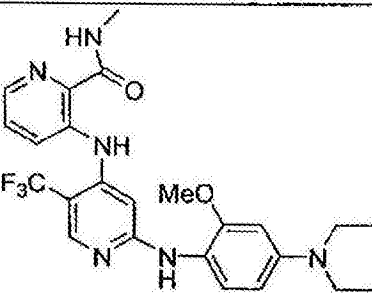
72		实施例 63	507.2
73		实施例 64	468.2
74		实施例 65	512.1
75		实施例 66	452.2
76		实施例 67	520.2

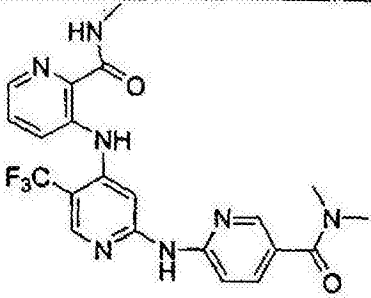
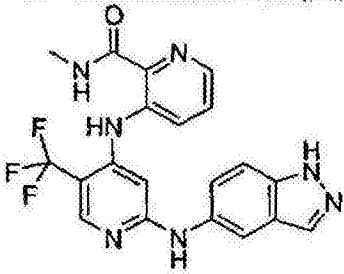
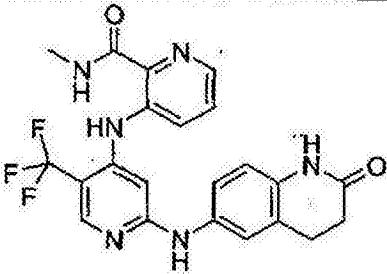
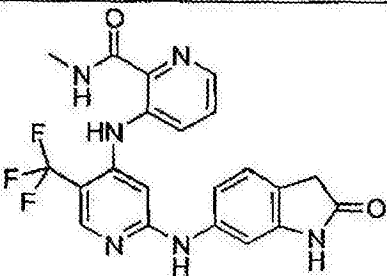
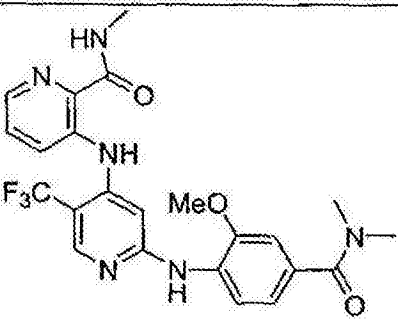
[0142]

77		实施例 68	460.1
78		实施例 69	445.1
79		实施例 70	474.15
80		实施例 71	488.2
81		实施例 72	462.1
82		实施例 73	460.2

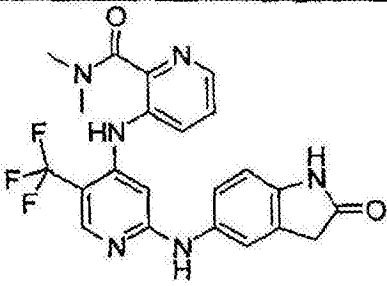
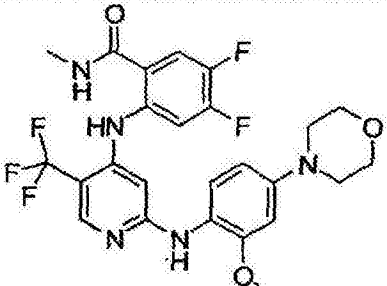
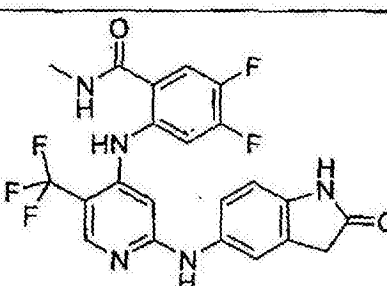
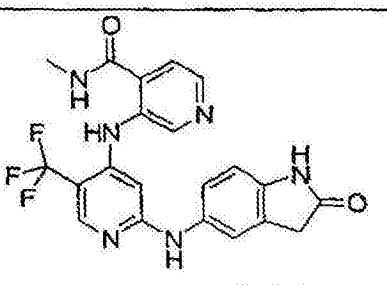
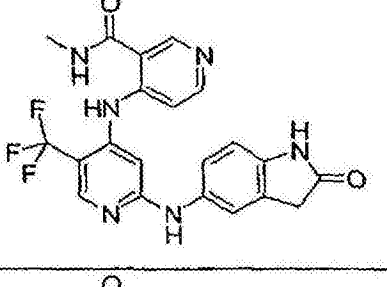
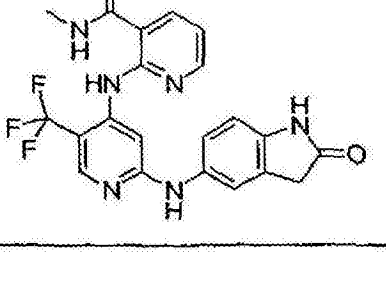
[0143]

[0144]

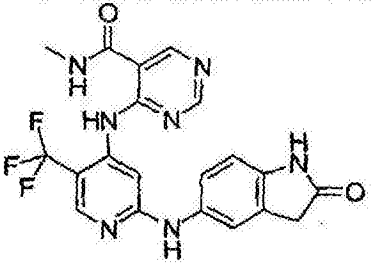
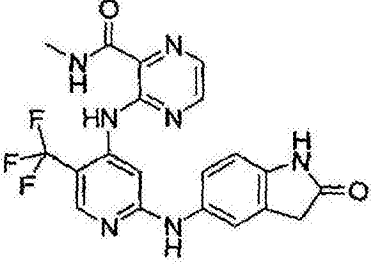
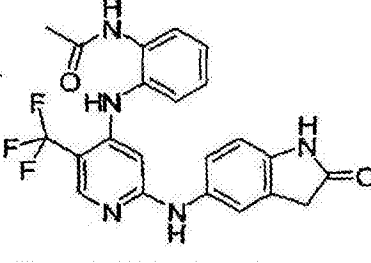
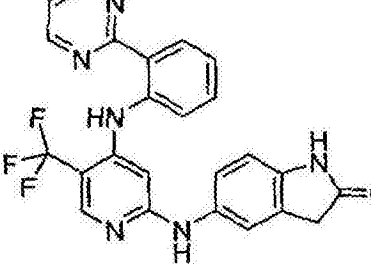
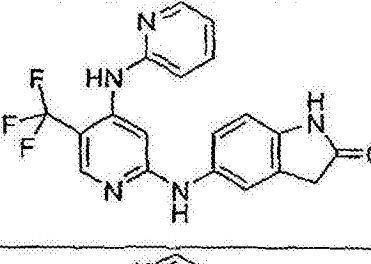
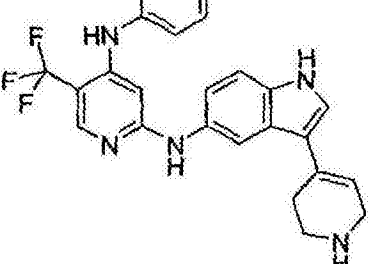
83		实施例 74	499.2
84		实施例 75	463.2
85		实施例 76	435.1
86		实施例 77	-
87		实施例 78	-

88		实施例 79	460.2
89		实施例 80	428.15
90		实施例 81	457.2
91		实施例 82	443.15
92		实施例 83	489.2

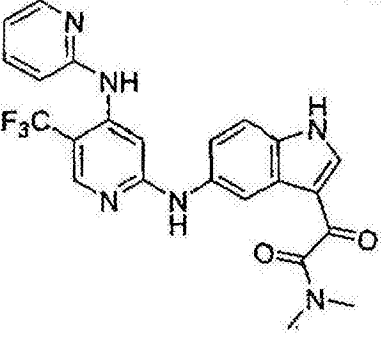
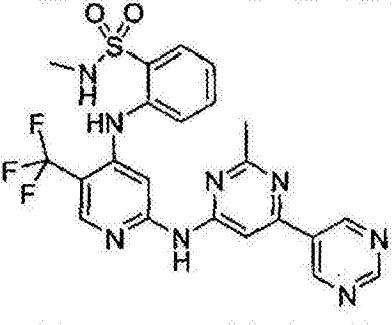
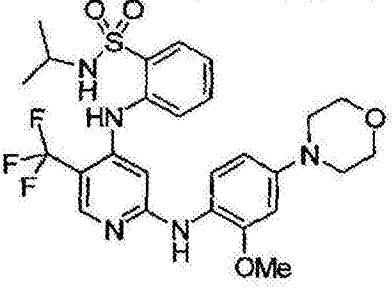
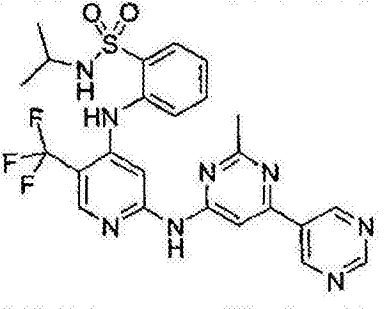
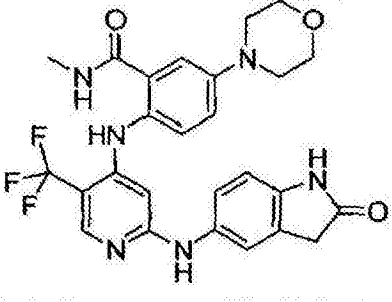
[0145]

93		实施例 84	457.15
94		实施例 85	538.2
95		实施例 86	478.1
96		实施例 87	443.2
97		实施例 88	443.2
98		实施例 89	443.1

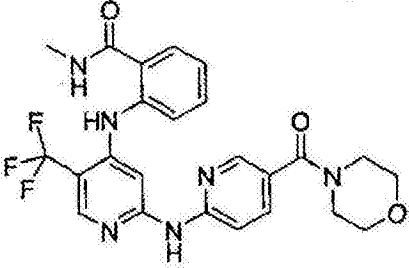
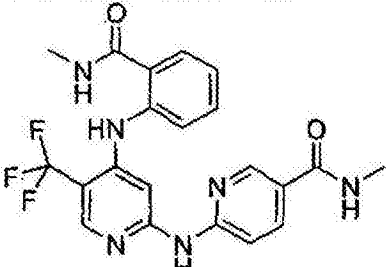
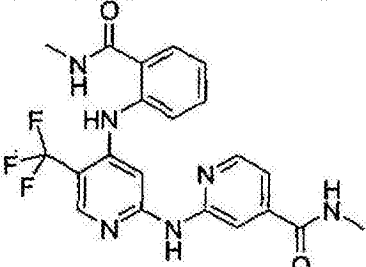
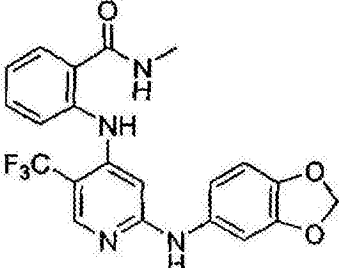
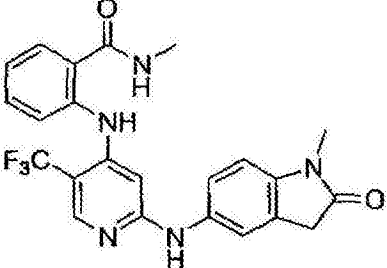
[0146]

99		实施例 90	444.15
100		实施例 91	444.2
101		实施例 92	442.2
102		实施例 93	463.2
103		实施例 94	386.2
104		实施例 95	451.0

[0147]

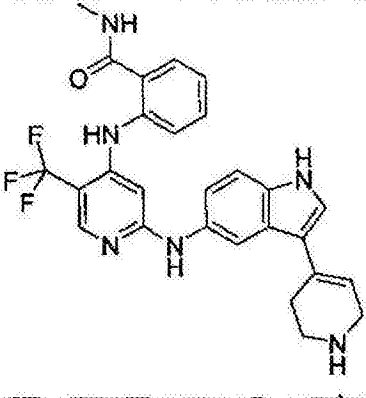
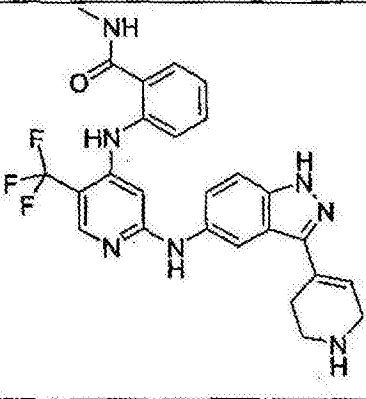
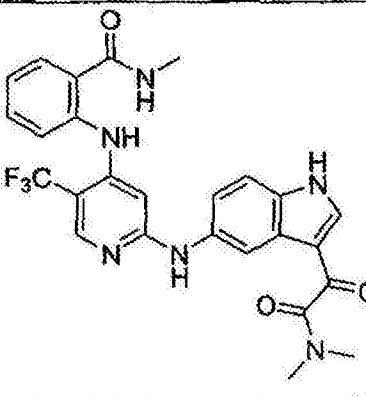
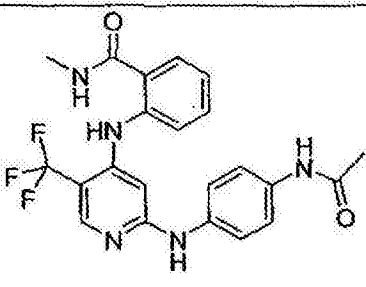
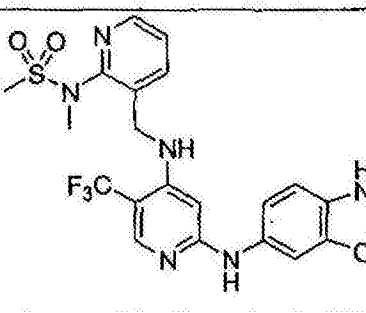
105		实施例 96	469.2
106		实施例 97	517.15
107		实施例 98	--
108		实施例 99	545.2
109		实施例100	527.2

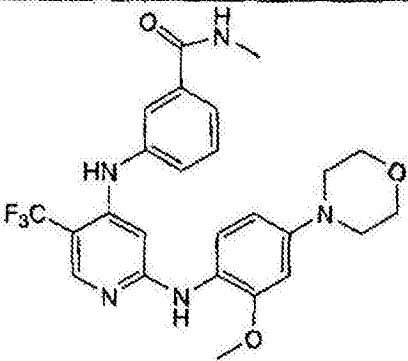
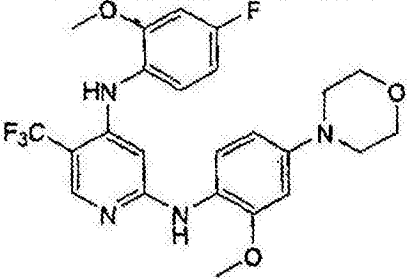
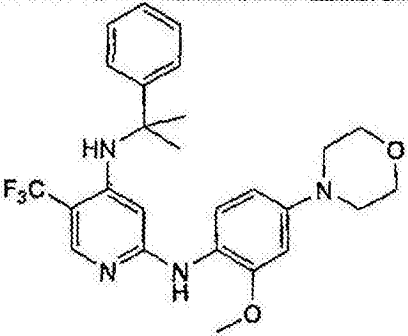
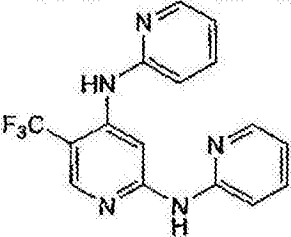
[0148]

110		实施例101	501.2
111		实施例102	445.1
112		实施例103	445.1
113		实施例104	431.1
114		实施例105	456.1

[0149]

[0150]

115		实施例106	506.98
116		实施例107	-
117		实施例108	525.1
118		实施例109	444.2
119		实施例110	509.1

120		615.5
121		606.5
122		600.6
123		445.3

[0151]

[0152] 缩写

[0153] DCM

二氯甲烷

[0154] DMSO

二甲基亚砷

[0155] FAK

粘着斑激酶

[0156] HPLC

高压液相色谱

[0157] M

摩尔/升

[0158] MeOH

甲醇

[0159] MTBD

7-甲基-1,5,7-三氮杂二环[4.4.0]癸-5-烯

[0160] Pd₂(dba)₃

三(二亚苄基丙酮)二钯(0)

[0161] TFA

三氟乙酸

[0162] Xantphos

9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦)咕吨

[0163] 一般方法

[0164] 方法A:在140℃于Biotage Initiator微波合成仪中将芳基卤化物、苯胺或胺(1.5当量)、Pd₂(dba)₃(0.05-0.2当量)、xantphos(0.1-0.3当量)以及碳酸铯(2当量)在二噁烷中的混合物加热2小时。除去溶剂,以水处理和/或过滤后,通过制备性HPLC(0.1%TFA在水/乙腈梯度中)或硅胶色谱(二氯甲烷/甲醇或乙酸乙酯/己烷梯度)纯化残留物。

[0165] 方法B:在120℃于Biotage Initiator微波合成仪中将芳基卤化物、苯胺或胺(1.0当量)、Pd₂(dba)₃(0.05-0.2当量)、xantphos(0.1-0.3当量)以及碳酸铯(2当量)在二噁烷中的混合物加热20-30分钟。除去溶剂,以水处理和/或过滤后,通过制备性HPLC(0.1%TFA在水/乙腈梯度中)或硅胶色谱(二氯甲烷/甲醇或乙酸乙酯/己烷梯度)纯化残留物。

[0166] 方法C:在90-100℃于Biotage Initiator微波合成仪中将芳基卤化物、苯胺或胺(1.5当量)、Pd₂(dba)₃(0.05-0.2当量)、xantphos(0.1-0.3当量)以及碳酸铯(2当量)在二噁烷中的混合物加热4小时。除去溶剂,以水处理和/或过滤后,通过制备性HPLC(0.1%TFA在水/乙腈梯度中)或硅胶色谱(二氯甲烷/甲醇或乙酸乙酯/己烷梯度)纯化残留物。

[0167] 方法D:在100℃于油浴中将芳基卤化物、苯胺或胺(1.5当量)、Pd₂(dba)₃(0.05-0.2当量)、xantphos(0.1-0.3当量)以及碳酸铯(2当量)在二噁烷中的混合物加热12-15小时。除去溶剂,以水处理和/或过滤后,通过制备性HPLC(0.1%TFA在水/乙腈梯度中)或硅胶色谱(二氯甲烷/甲醇或乙酸乙酯/己烷梯度)纯化残留物。

[0168] 方法E:在100℃于Biotage Initiator微波合成仪中将芳基卤化物、苯胺或胺(1当量)、Pd₂(dba)₃(0.05-0.2当量)、xantphos(0.1-0.3当量)以及碳酸铯(2当量)在二噁烷中的混合物加热1小时。除去溶剂,以水处理和/或过滤后,通过制备性HPLC(0.1%TFA在水/乙腈梯度中)或硅胶色谱(二氯甲烷/甲醇或乙酸乙酯/己烷梯度)纯化残留物。

[0169] 方法F:在140-160℃于油浴中将芳基卤化物、苯胺(1当量)以及盐酸(1当量)在正丁醇中的混合物加热12-14小时。中和,除去溶剂,以水处理和/或过滤后,通过制备性HPLC(0.1%TFA在水/乙腈梯度中)或硅胶色谱(二氯甲烷/甲醇或乙酸乙酯/己烷梯度)纯化残留物。

[0170] 方法G:将1,2-二氯苯加入装有合适的碘吡啶(1当量)、Pd₂(dba)₃(0.05当量)、xantphos(0.05当量)以及2-氨基-N-甲基苯甲酰胺(1.05当量)的25mL圆底烧瓶中,然后加入MTBD(2当量)。将橡胶隔膜盖在所述圆底烧瓶上,向溶液中吹氩气30分钟。在80℃加热反应12小时。蒸发挥发物,将粗产物进行制备性HPLC,得到预期的产物。

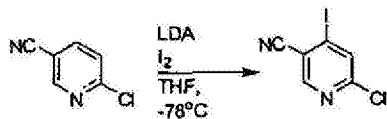
[0171] 方法H:将1,2-二氯苯加入装有合适的吡啶衍生物(1当量)、Pd₂(dba)₃(0.1当量)、xantphos(0.1当量)以及苯胺(1.05当量)的25mL圆底烧瓶中,然后加入MTBD(2.5当量)。利用氩气将反应混合物脱气15分钟,然后加热至90℃。90℃下16小时后,蒸发掉挥发物。将粗产物通过制备性HPLC进一步纯化,得到预期的产物。

[0172] 制备4-碘吡啶的一般方法:在0℃下于氩气氛中将n-BuLi(1当量)在己烷中的2.5M溶液滴加入二异丙基胺(1.1当量)在无水THF中的溶液中。将反应混合物搅拌30分钟,然后冷却至-78℃。通过注射器滴加预冷至-40℃的合适的2,5-二取代吡啶(1当量)的溶液。搅拌所得混悬液15分钟,其后加入冷却至0℃的在THF中的I₂溶液(1.1当量)。再搅拌反应10分钟,然后利用H₂O和EtOAc稀释反应混合物。分离有机层,以Na₂SO₄干燥,浓缩。粗物质可通过

制备性HPLC进一步纯化。

[0173] 以下面的方式制备下述化合物：

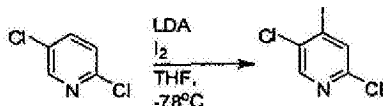
[0174] 6-氯-4-碘烟腈



[0175]

1H NMR (THF- d_8) δ 8.51 (s, 1H), 8.09 (s, 1H)

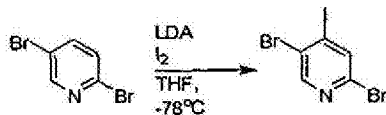
[0176] 2,5-二氯-4-碘吡啶



[0177]

1H NMR (CDCl $_3$) δ 8.37 (s, 1H), 7.88 (s, 1H)

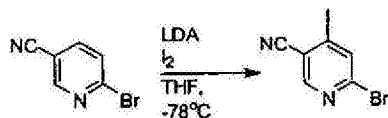
[0178] 2,5-二溴-4-碘吡啶



[0179]

1H NMR (THF- d_8) δ 8.37 (s, 1H), 8.06 (s, 1H)

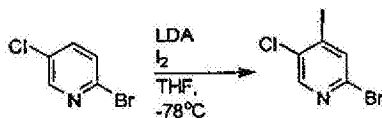
[0180] 6-溴-4-碘烟腈



[0181]

1H NMR (THF- d_8) δ 8.59 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H)

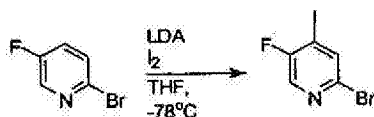
[0182] 2-溴-5-氯-4-碘吡啶



[0183]

1H NMR (THF- d_8) δ 8.37 (d, $J = 0.4$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 0.4$ Hz, 1H)

[0184] 2-溴-5-氟-4-碘吡啶

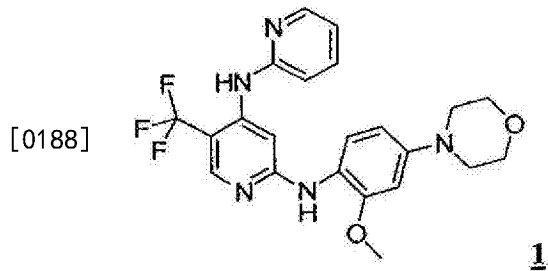


[0185]

1H NMR (THF- d_8) δ 8.37 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H)

[0186] 实施例1

[0187] N²(2-甲氧基-4-吗啉代苯基)-N⁴-(吡啶-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺



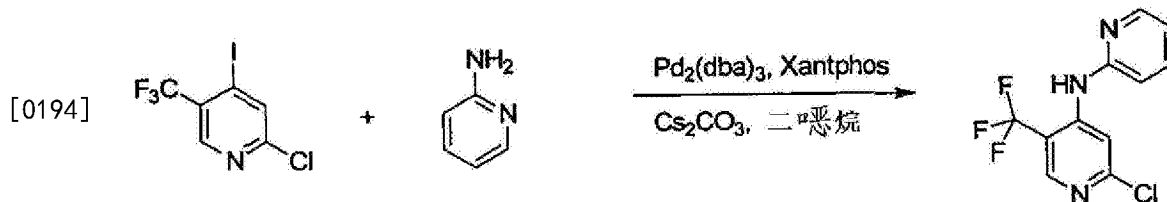
[0189] 2-氯-4-碘-5-(三氟甲基)吡啶



[0191] Eur. J. Org. Chem., 2003, 1559-1568

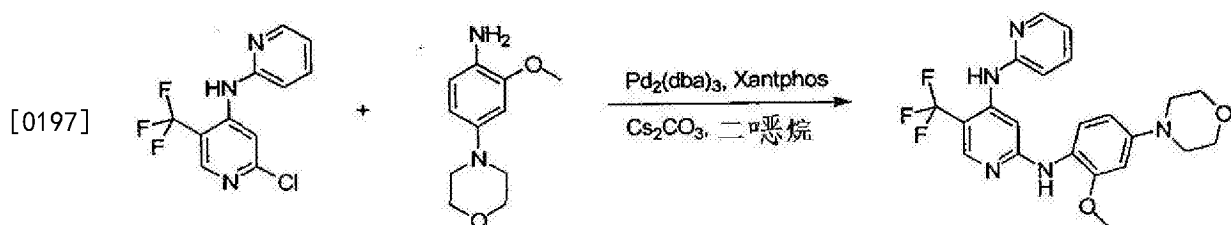
[0192] 文献方法: Eur. J. Org. Chem., 2004, 3793-3798。

[0193] N-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)吡啶-2-胺



[0195] 将方法A应用于2-氯-4-碘-5-(三氟甲基)吡啶(45mg, 0.15mmol)、2-氨基吡啶(28mg, 0.30mmol)、Pd₂(dba)₃(12mg, 0.013mmol)、xantphos(8mg, 0.014mmol)以及碳酸铯(108mg, 0.33mmol)在二氯乙烷(2.5ml)中的混合物。

[0196] N²(2-甲氧基-4-吗啉代苯基)-N⁴-(吡啶-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺

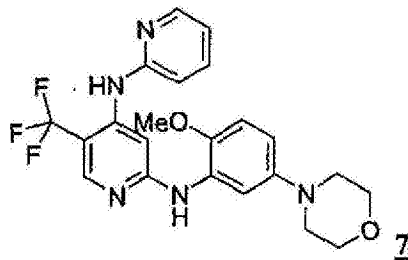


[0198] 将方法A应用于N-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)吡啶-2-胺(16mg, 0.059mmol)、2-甲氧基-4-吗啉代苯胺(17mg, 0.082mmol)、Pd₂(dba)₃(6mg, 0.0066mmol)、xantphos(5.5mg, 0.0095mmol)以及碳酸铯(43mg, 0.13mmol)在二氯乙烷(3ml)中的混合物。得到标题化合物的二TFA盐,为黄色固体。

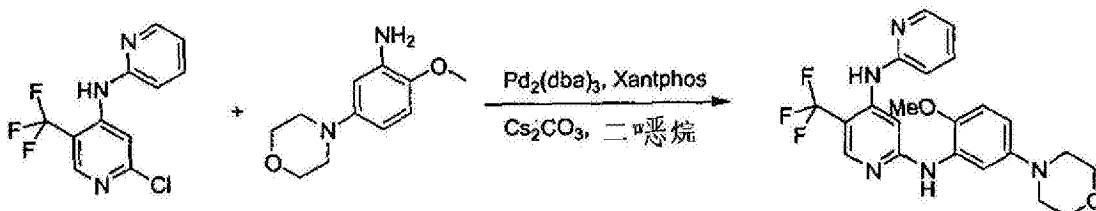
[0199] ¹H-NMR(400MHz, d₆-DMSO)δ 9.15(vbrs, 1H), 8.52(brs, 1H), 8.28(d, J=4.0Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 7.79(dt, 1H), 7.50(s, 1H), 7.34(d, J=7.6Hz, 1H), 7.29(d, J=8.4Hz, 1H), 7.10(t, J=5.6Hz, 1H), 6.68(d, J=2.4Hz, 1H), 6.54(dd, J=2.2, 8.6Hz, 1H), 3.78(s, 3H), 3.75(t, J=4.8Hz, 4H), 3.15(t, J=4.6Hz, 4H); ¹⁹F-NMR(376MHz, d₆-DMSO)δ -58.6(brs, 3F), -74.0(s, 6F); MS(m/z): 446.2[M+1]⁺

[0200] 实施例2

[0201] N²-(2-甲氧基-5-吗啉代苯基)-N⁴-(吡啶-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺



[0202]

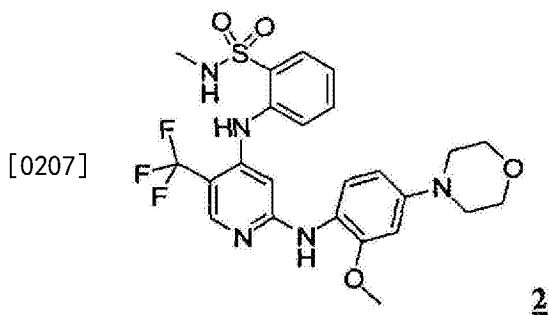


[0203] 将方法A应用于N-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)吡啶-2-胺(40mg, 0.15mmol)、2-甲氧基-5-吗啉代苯胺(44mg, 0.21mmol)、Pd₂(dba)₃(13mg, 0.014mmol)、xantphos(14mg, 0.024mmol)以及碳酸铯(101mg, 0.31mmol)在二氯乙烷(3ml)中的混合物。得到标题化合物的TFA盐,为黄色固体。

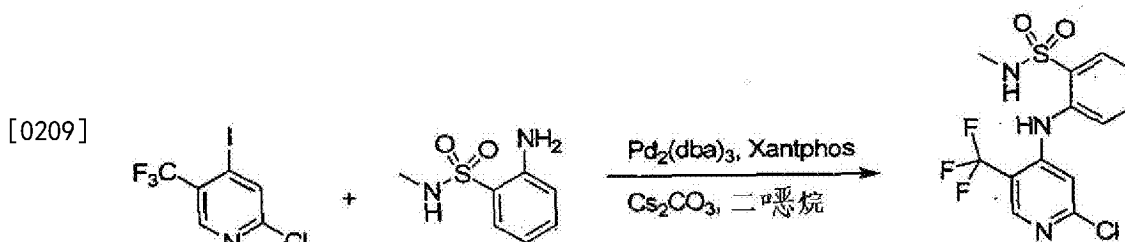
[0204] ¹H-NMR(400MHz, d₆-DMSO)δ9.42(vbrs, 1H), 8.74(vbrs, 1H), 8.29(dd, J=1.4, 5.0Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 7.85-7.81(m, 1H), 7.64(s, 1H), 7.38(d, J=8.0Hz, 1H), 7.30(brs, 1H), 7.14(dt, 1H), 7.05(d, J=9.2Hz, 1H), 6.88(dd, J=2.8, 8.8Hz, 1H), 3.76-3.73(s, t, 7H), 3.05(t, J=4.4Hz, 4H); MS(m/z): 446.2[M+]⁺

[0205] 实施例3

[0206] 2-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯磺酰胺



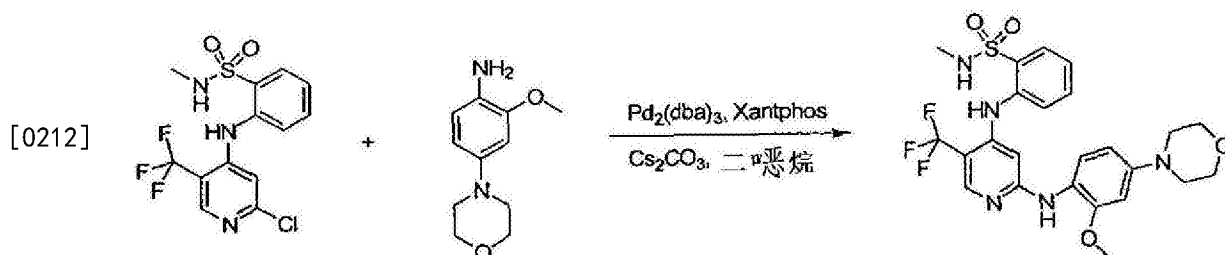
[0207] 2-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯磺酰胺



[0208] 将方法B应用于2-氯-4-碘-5-(三氟甲基)吡啶(40mg, 0.13mmol)、2-氨基-N-甲基

苯磺酰胺(22mg, 0.12mmol)、Pd₂(dba)₃(11mg, 0.012mmol)、xantphos(12mg, 0.021mmol)以及碳酸铯(79mg, 0.24mmol)在二噁烷(3.5ml)中的混合物。

[0211] 2-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯磺酰胺

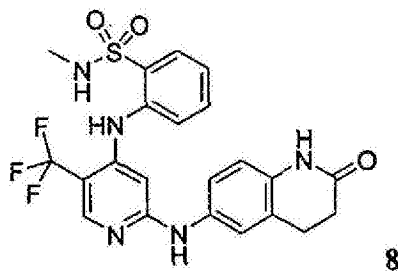


[0213] 将方法A应用于2-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯磺酰胺(25mg, 0.068mmol)、2-甲氧基-4-吗啉代苯胺(25mg, 0.12mmol)、Pd₂(dba)₃(9mg, 0.0098mmol)、xantphos(9mg, 0.016mmol)以及碳酸铯(48mg, 0.15mmol)在二噁烷(3ml)中的混合物。得到标题化合物的TFA盐,为浅黄色固体。

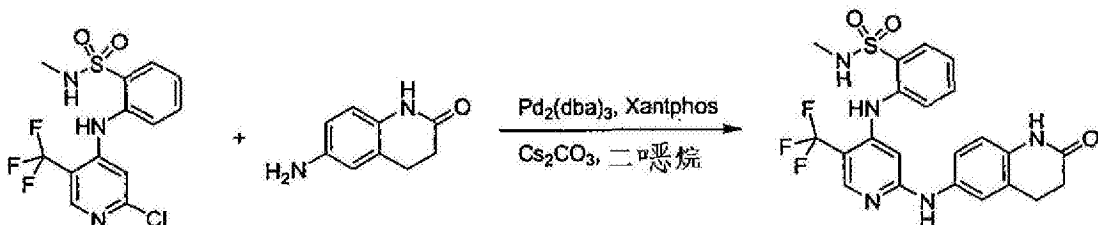
[0214] ¹H-NMR(400MHz, d₆-DMSO)δ8.75(vbrs, 1H), 8.30(brs, 1H), 8.16(s, 1H), 7.81(d, J=7.6Hz, 1H), 7.69-7.64(m, 2H), 7.59(d, J=8.0Hz, 1H), 7.39-7.32(m, 2H), 6.63(d, J=2.0Hz, 1H), 6.49(dd, J=2.0, 8.8Hz, 1H), 6.42(s, 1H), 3.78(s, 3H), 3.74(t, J=4.8Hz, 4H), 3.11(t, J=4.4Hz, 4H), 2.44(d, J=4.8Hz, 3H); MS(n/z): 538.2[M+1]⁺

[0215] 实施例4

[0216] N-甲基-2-(2-(2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯磺酰胺



[0217]



[0218] 将方法A应用于2-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯磺酰胺(31mg, 0.085mmol)、6-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(21mg, 0.13mmol)、Pd₂(dba)₃(10mg, 0.011mmol)、xantphos(10mg, 0.017mmol)以及碳酸铯(75mg, 0.23mmol)在二噁烷(3ml)中的混合物。得到标题化合物的TFA盐,为浅黄色固体。

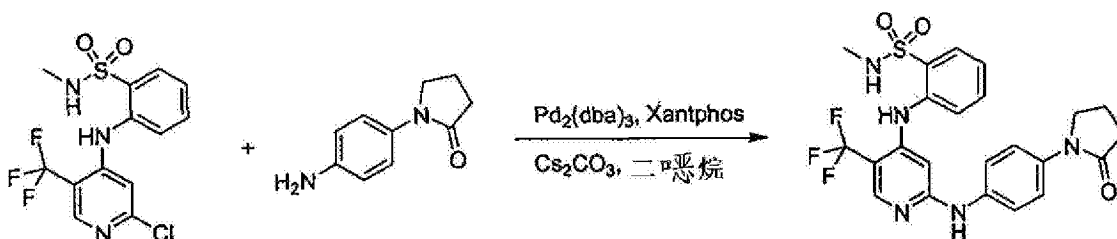
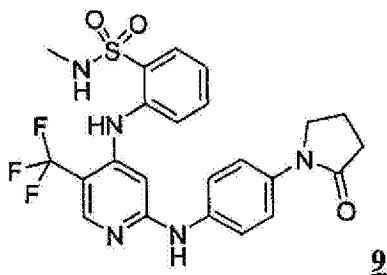
[0219] ¹H-NMR(400MHz, d₆-DMSO)δ10.01(s, 1H), 9.32(brs, 1H), 8.26(s, d, 2H), 7.83(d, J=

8.4Hz, 1H), 7.73-7.64(m, 2H), 7.35-7.31(m, 2H), 7.22(dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H), 6.78(d, J=8.4Hz, 1H), 6.51(s, 1H), 2.83(t, J=7.6Hz, 2H), 2.44-2.40(s, t, 5H); ^{19}F -NMR(376MHz, d_6 -DMSO) δ -58.8(s), -74.7(s); MS(m/z): 492.1[M+1]⁺

[0220] 实施例5

[0221] N-甲基-2-(2-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯磺酰胺

[0222]

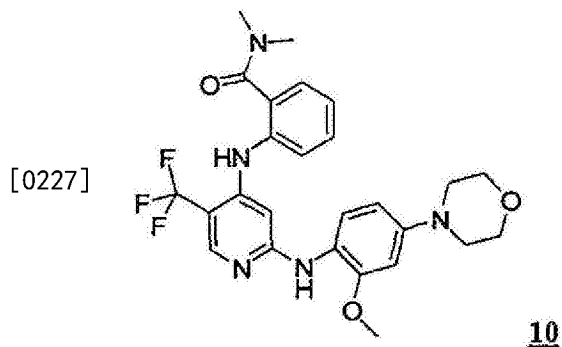


[0223] 将方法D应用于2-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯磺酰胺(34mg, 0.093mmol)、1-(4-氨基苯基)吡咯烷-2-酮(25mg, 0.14mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12mg, 0.013mmol)、xantphos(12mg, 0.021mmol)以及碳酸铯(84mg, 0.27mmol)在二氯乙烷(3.5ml)中的混合物。得到标题化合物的TFA盐,为浅黄色固体。

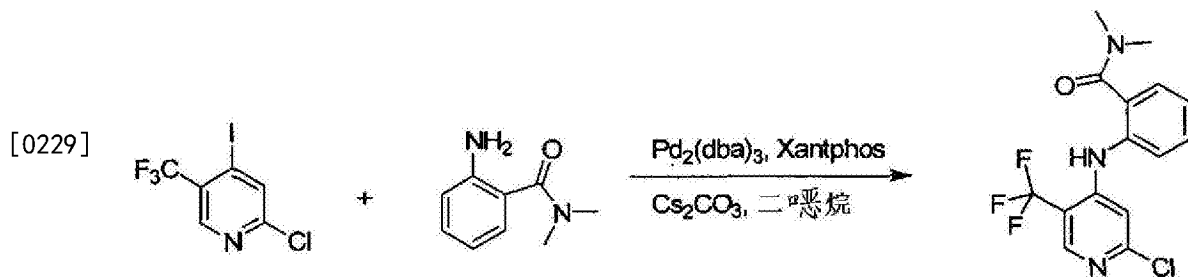
[0224] ^1H -NMR(400MHz, d_6 -DMSO) δ 9.38(brs, 1H), 8.31(s, 1H), 8.19(brs, 1H), 7.82(d, J=8.0Hz, 1H), 7.73(dd, 1H), 7.68(dd, J=0.8, 4.0Hz, 2H), 7.56(s, 4H), 7.33-7.29(m, 1H), 6.63(s, 1H), 3.80(t, J=7.0Hz, 2H), 2.47(s, 3H), 2.44(d, 2H), 2.07-2.03(m, 2H); ^{19}F -NMR(376MHz, d_6 -DMSO) δ -58.7(s, 3F), -74.7(s, 3F); MS(m/z): 506.15[M+1]⁺

[0225] 实施例6

[0226] 2-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

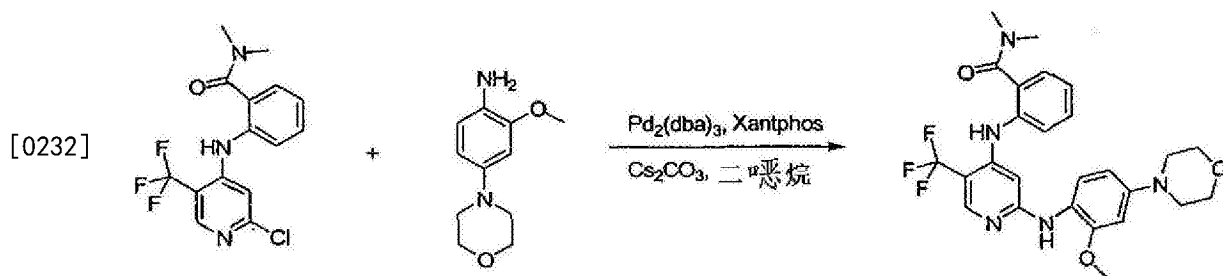


[0227] 2-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N,N-二甲基苯甲酰胺



[0230] 应用了方法B。

[0231] 2-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

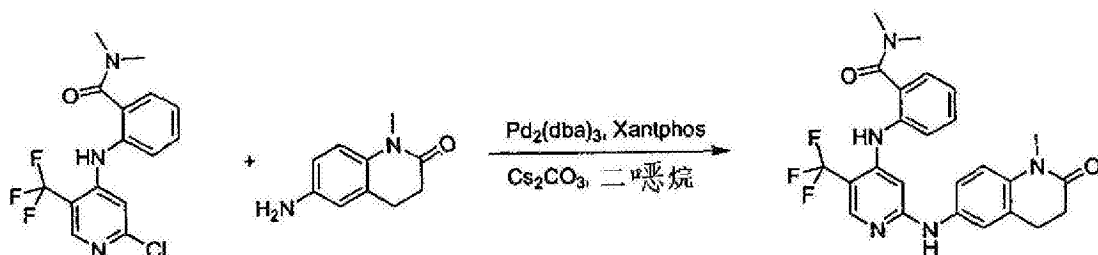
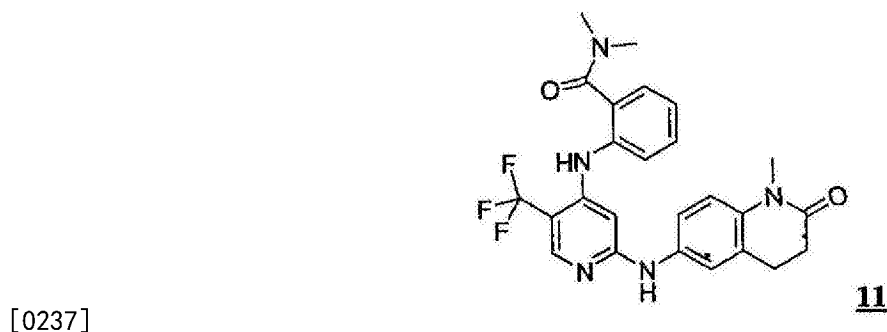


[0233] 应用了方法C。得到了标题化合物的TFA盐。

[0234] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (宽s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.19 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.64 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.50 (dd, $J=8.4\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (m, 4H), 3.15 (m, 4H), 2.92 (s, 3H), 2.86 (s, 3H); $\text{MS}(m/z)$: 516.2 $[\text{M}+1]^+$

[0235] 实施例7

[0236] N,N-二甲基-2-(2-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲酰胺



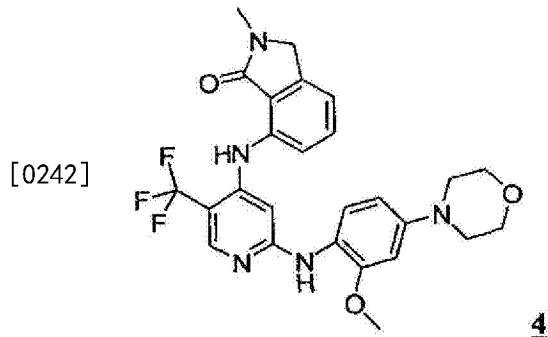
[0238] 应用了方法C。得到了标题化合物的TFA盐。

[0239] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 9.54 (brs, 1H), 8.46 (brs, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.54-7.44 (m, 3H), 7.38 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.01 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.21

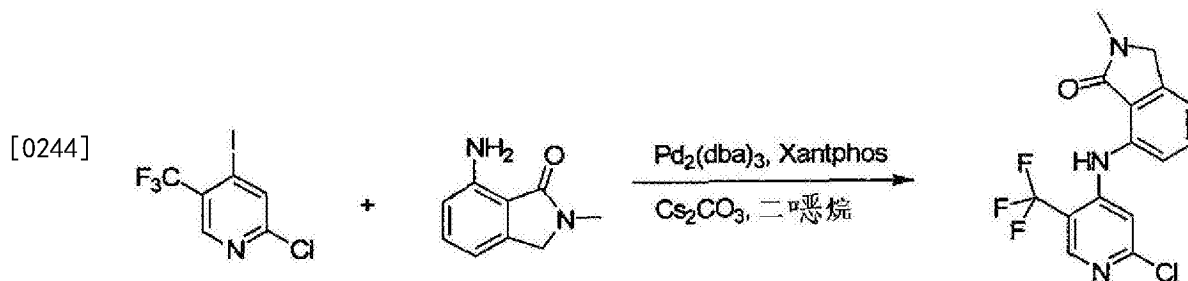
(s, 3H), 2.92(s, 3H), 2.87(s, 3H), 2.81(t, J=7.2Hz, 2H), 2.50(t, 被DMSO部分地覆盖, 2H);
 ^{19}F -NMR(376MHz, d_6 -DMSO) δ -59.8(s, 3F), -74.5(s, 3F); MS(m/z): 484.15[M+1]⁺

[0240] 实施例8

[0241] 7-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-2-甲基异吲哚-1-酮

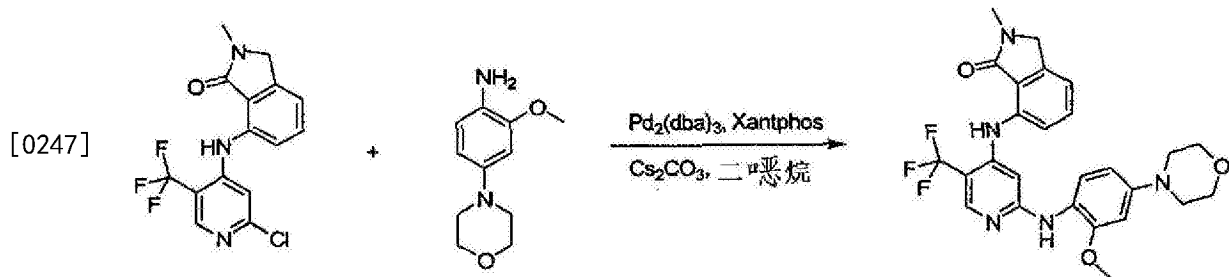


[0243] 7-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-2-甲基异吲哚-1-酮



[0245] 应用了方法B。

[0246] 7-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-2-甲基异吲哚-1-酮

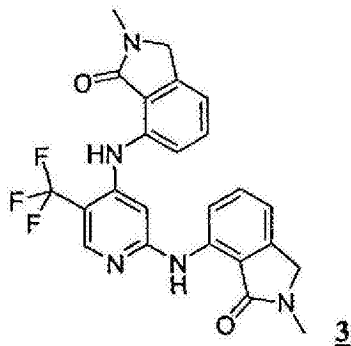


[0248] 应用了方法C。得到了标题化合物的TFA盐。

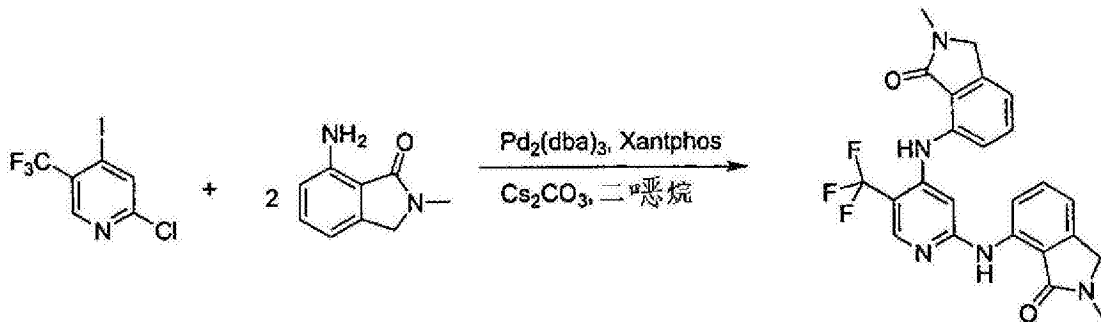
[0249] ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 9.45(s, 1H), 8.90(宽s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.52(m, 1H), 7.43(m, 1H), 7.19(d, J=7.2Hz, 1H), 6.82(s, 1H), 6.67(d, J=2.4Hz, 1H), 6.51(dd, J=8.8Hz, 2.4Hz, 1H), 4.47(s, 2H), 3.82(s, 3H), 3.74(m, 4H), 3.13(m, 4H), 3.05(s, 3H); MS(m/z): 514.2[M+1]⁺

[0250] 实施例9

[0251] 7,7'-(5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二基)双(氮烷二基)双(2-甲基异吲哚-1-酮)



[0252]



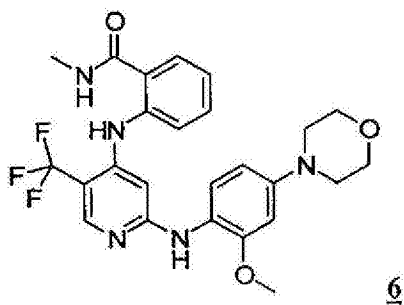
[0253] 应用了方法A。得到了标题化合物的TFA盐。

[0254] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.97 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.07 (s, 6H); MS(m/z): 468.2[M+1]⁺

[0255] 实施例10

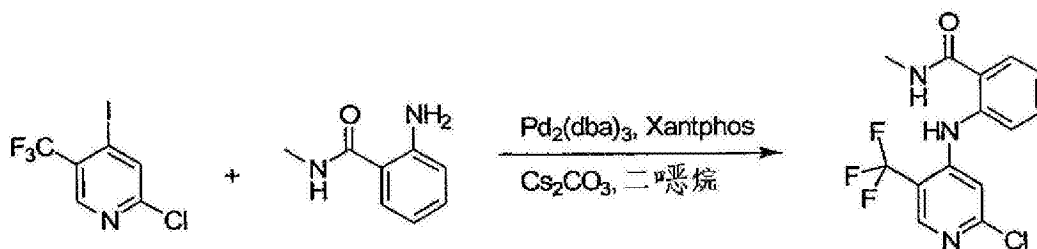
[0256] 2-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺

[0257]



[0258] 2-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺

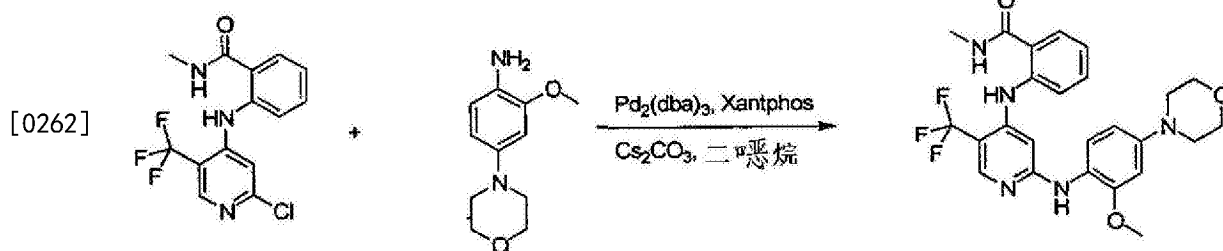
[0259]



[0260] 将方法B应用于2-氯-4-碘-5-(三氟甲基)吡啶(103mg, 0.34mmol)、2-氨基-N-甲基苯甲酰胺(51mg, 0.34mmol)、Pd₂(dba)₃(30mg, 0.033mmol)、xantphos(28mg, 0.014mmol)以及

碳酸铯(234mg,0.72mmol)在二噁烷(4.5ml)中的混合物。

[0261] 2-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺



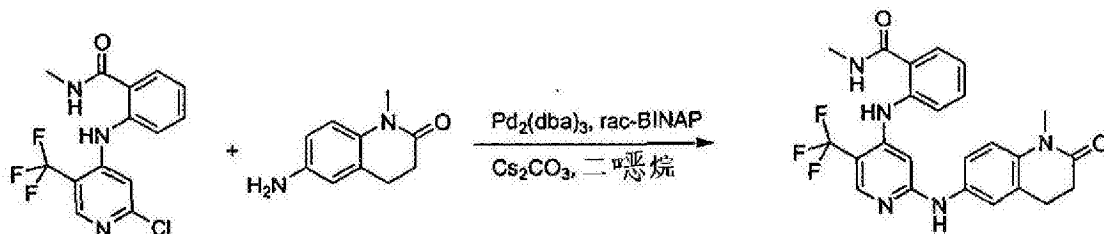
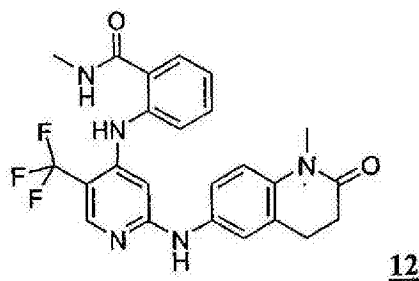
[0263] 将方法C应用于2-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺(23mg,0.070mmol)、2-甲氧基-4-吗啉代苯胺(23mg,0.11mmol)、Pd₂(dba)₃(9mg,0.0098mmol)、xantphos(8mg,0.014mmol)以及碳酸铯(34mg,0.10mmol)在二噁烷(3ml)中的混合物。得到标题化合物,为浅黄色固体。

[0264] ¹H-NMR(400MHz,d₆-DMSO)δ10.35(br s,1H),9.00(vbr s,1H),8.69(t,J=4.4Hz,1H),8.10(s,1H),7.72(d,J=7.6Hz,1H),7.53-7.49(m,2H),7.29(d,J=8.0Hz,1H),7.18(brs,1H),6.65(d,J=2.4Hz,1H),6.52(s,1H),6.52(dd,1H),3.79(s,1H),3.74(t,J=4.6Hz,4H),3.13(t,J=4.6Hz,4H),2.76(d,J=4.4Hz,3H);MS(m/z):502.2[M+1]⁺

[0265] 实施例11

[0266] N-甲基-2-(2-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲酰胺

[0267]



[0268] 将方法C应用于2-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺(32mg,0.097mmol)、6-氨基-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(19mg,0.11mmol)、Pd₂(dba)₃(9mg,0.0098mmol)、rac-BINAP(10mg,0.016mmol)以及碳酸铯(62mg,0.19mmol)在二噁烷(3ml)中的混合物。得到标题化合物的TFA盐,为浅黄色固体。

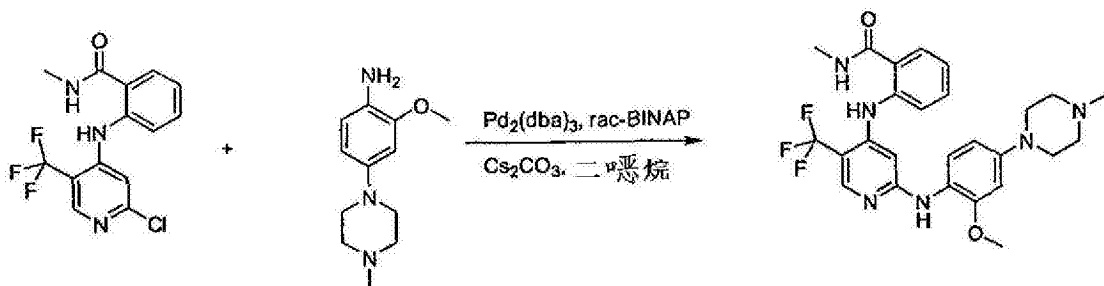
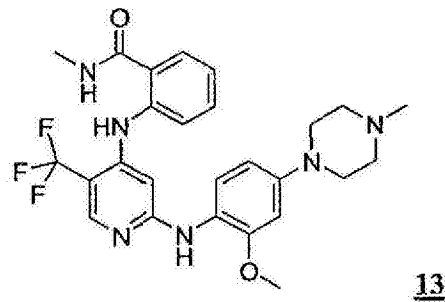
[0269] ¹H-NMR(400MHz,d₆-DMSO)δ10.26(s,1H),9.37(br s,1H),9.69(q,J=4.4Hz,1H),

8.26(s, 1H), 7.72(dd, J=1.2, 8.0Hz, 1H), 7.60(dd, J=1.0, 7.6Hz, 1H), 7.52(dt, 1H), 7.42-7.36(m, 2H), 7.15(dt, 1H), 7.03(d, J=8.8Hz, 1H), 6.69(s, 1H), 3.22(s, 3H), 2.84(t, J=7.2Hz, 2H), 2.76(d, J=4.4Hz, 3H), 2.50(t, 被DMSO部分地覆盖, 2H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ -59.4(s, 3F), -74.6(s, 3F); MS(m/z): 470.2[M+1]⁺

[0270] 实施例12

[0271] 2-(2-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺

[0272]

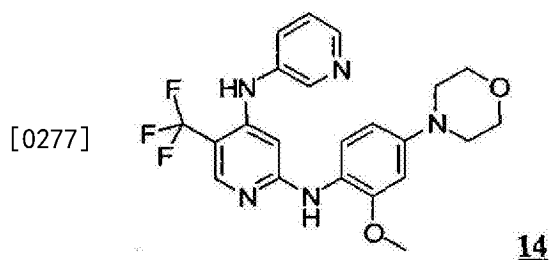


[0273] 将方法C应用于2-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺(30mg, 0.091mmol)、2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg, 0.18mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11mg, 0.012mmol), *rac*-BINAP(12mg, 0.019mmol)以及碳酸铯(75mg, 0.23mmol)在二氯乙烷(3ml)中的混合物。得到标题化合物的二TFA盐,为浅黄色固体。

[0274] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10.35(s, 1H), 9.80(br s, 1H), 9.05(vbr s, 1H), 8.69(q, J=4.5Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 7.72(d, J=8.0Hz, 1H), 7.54-7.49(m, 2H), 7.40(d, J=8.8Hz, 1H), 7.18-7.15(m, 1H), 6.70(d, J=2.4Hz, 1H), 6.57(s, 1H), 6.54(d, J=2.4Hz, 1H), 3.86(br d, 2H), 3.80(s, 3H), 3.52(br d, 2H), 3.15(br q, 2H), 2.94(br t, 2H), 2.87(s, 3H), 2.76(d, J=4.8Hz, 3H); MS(m/z): 515.2[M+1]⁺

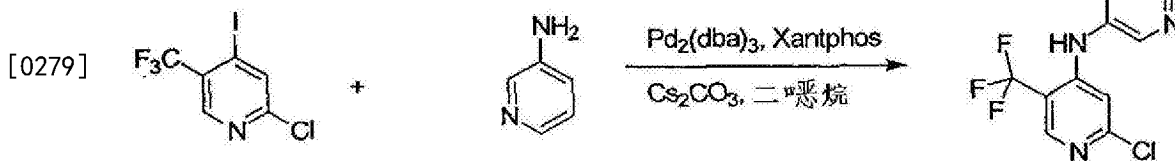
[0275] 实施例13

[0276] N²-(2-甲氧基-4-吗啉代苯基)-N⁴-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺



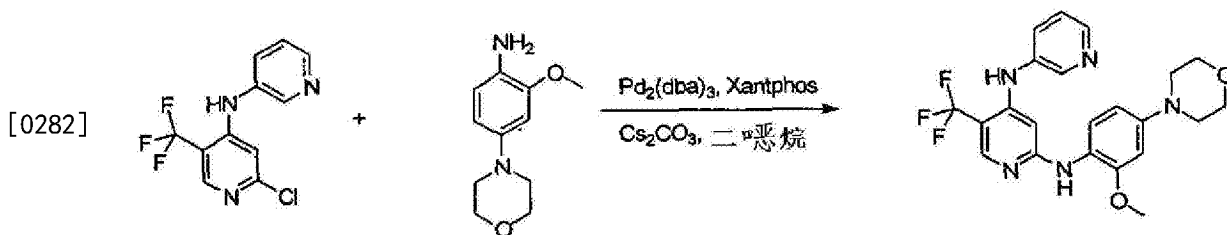
[0277]

[0278] N-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)吡啶-3-胺



[0280] 将方法B应用于2-氯-4-碘-5-(三氟甲基)吡啶(105mg, 0.34mmol)、3-氨基吡啶(34mg, 0.36mmol)、Pd₂(dba)₃(20mg, 0.022mmol)、xantphos(20mg, 0.035mmol)以及碳酸铯(225mg, 0.69mmol)在二噁烷(4.5ml)中的混合物。

[0281] N²-(2-甲氧基-4-吗啉代苯基)-N⁴-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺

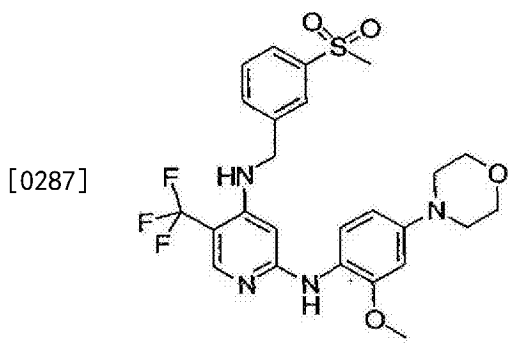


[0283] 将方法C应用于N-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)吡啶-3-胺(48mg, 0.17mmol)、2-甲氧基-4-吗啉代苯胺(55mg, 0.27mmol)、Pd₂(dba)₃(22mg, 0.024mmol)、xantphos(24mg, 0.041mmol)以及碳酸铯(121mg, 0.37mmol)在二噁烷(3ml)中的混合物。得到标题化合物的二TFA盐,为浅黄色固体。

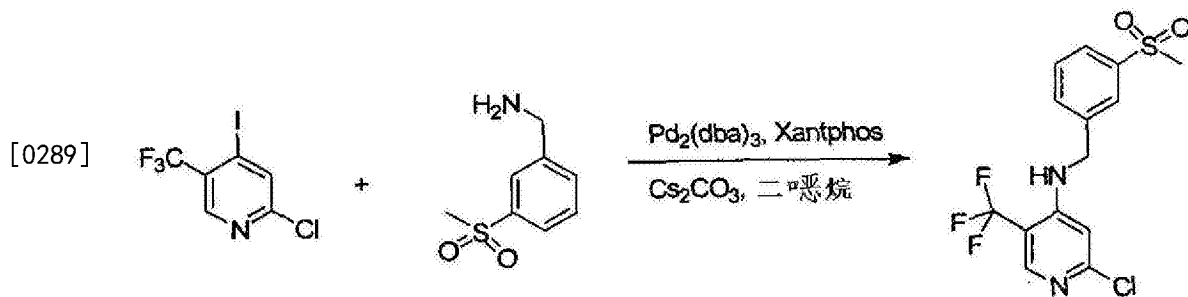
[0284] ¹H-NMR(400MHz, d₆-DMSO)δ9.42(vbr s, 1H), 8.95(br s, 1H), 8.57(d, J=2.0Hz, 1H), 8.53(d, J=4.4Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.84(dd, J=2.0, 6.8Hz, 1H), 7.58(dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H), 7.17(d, J=8.4Hz, 1H), 6.64(d, J=2.4Hz, 1H), 6.52(dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H), 6.01(s, 1H), 3.77(s, 3H), 3.74(t, J=4.8Hz, 4H), 3.15(t, J=4.8Hz, 4H); ¹⁹F-NMR(376MHz, d₆-DMSO)δ-59.6(s, 3F), -73.4(s, 6F); MS(m/z): 446.2[M+1]⁺

[0285] 实施例14

[0286] N²-(2-甲氧基-4-吗啉代苯基)-N⁴-(3-(甲磺酰基)苄基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺

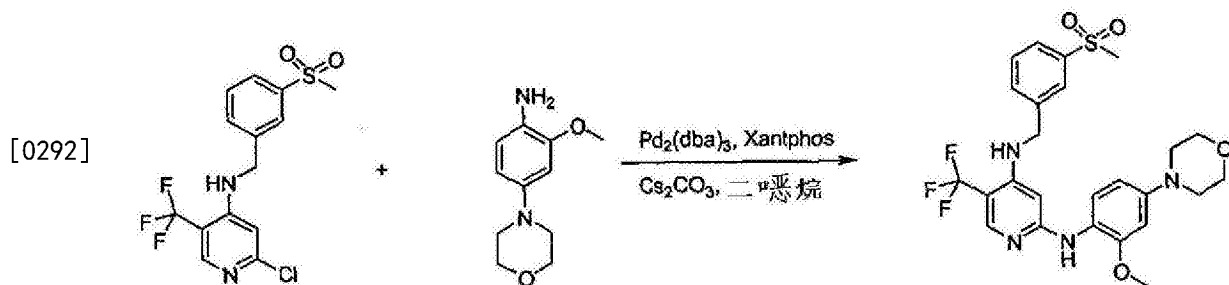


[0288] 2-氯-N-(3-(甲磺酰基)苄基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-胺



[0290] 应用了方法E。

[0291] N^2 -(2-甲氧基-4-吗啉代苄基)- N^4 -(3-(甲磺酰基)苄基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺

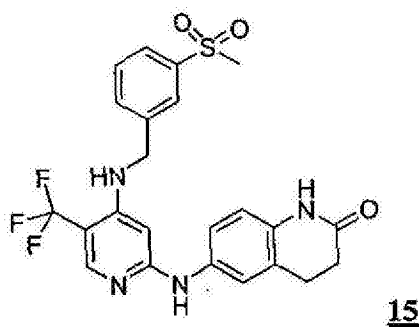


[0293] 应用了方法C。得到标题化合物的TFA盐。

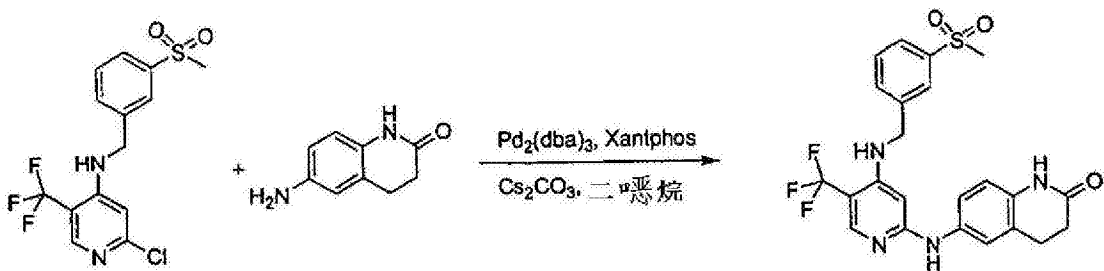
[0294] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.86 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.48 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.55 (d, $J=6\text{Hz}$, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.17 (m, 4H); $\text{MS}(m/z)$: 537.25 $[\text{M}+1]^+$

[0295] 实施例15

[0296] 6-(4-(3-(甲磺酰基)苄基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮



[0297]

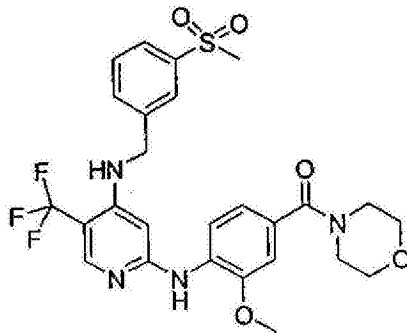


[0298] 应用了方法C.得到标题化合物的TFA盐。

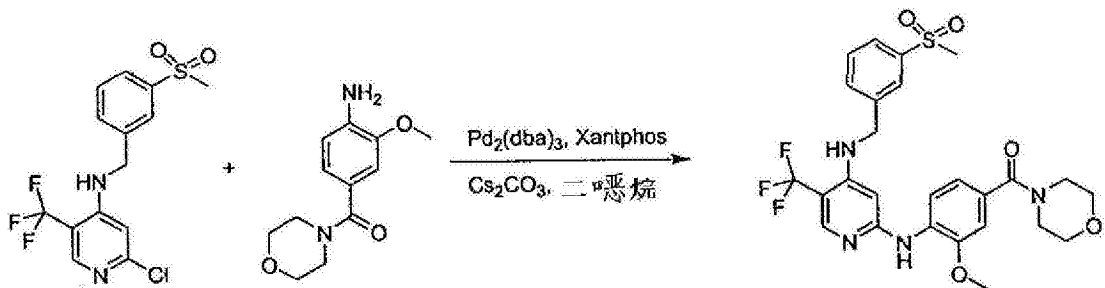
[0299] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.01(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.84(d, J=8.4Hz, 1H), 7.67(m, 1H), 7.59(d, J=7.6Hz, 1H), 7.16(s, 1H), 7.04(d, J=6.8Hz, 1H), 6.74(d, J=8.4Hz, 1H), 5.80(s, 1H), 4.46(d, J=6Hz, 2H), 3.19(s, 3H), 2.77(t, J=7.4Hz, 2H), 2.39(t, J=7.4Hz, 2H); MS(m/z): 491.25[M+1] $^+$; MS(m/z): 491.2[M+1] $^+$

[0300] 实施例16

[0301] (3-甲氧基-4-(4-(3-(甲磺酰基)苄基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)苯基)(吗啉代)甲酮



[0302]



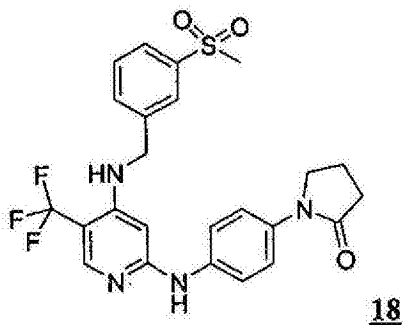
[0303] 应用了方法C.得到标题化合物的TFA盐。

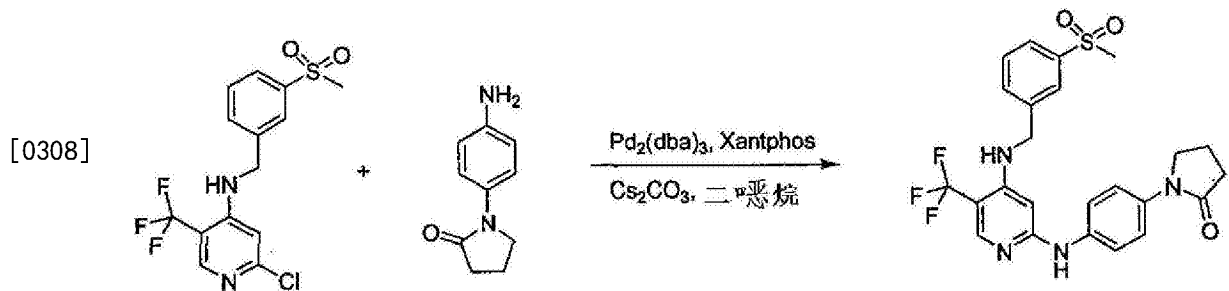
[0304] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.06(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.84(m, 2H), 7.64(m, 2H), 7.04(s, 1H), 6.93(d, J=8.4Hz, 1H), 6.20(s, 1H), 4.55(d, J=6.0Hz, 2H), 3.80(s, 3H), 3.50(m, 8H), 3.21(s, 3H); MS(m/z): 565.2[M+1] $^+$

[0305] 实施例17

[0306] 1-(4-(4-(3-(甲磺酰基)苄基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)苯基)吡咯烷-2-酮

[0307]



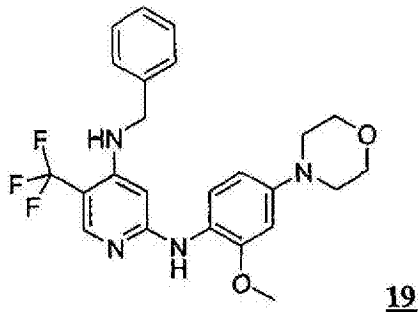


[0309] 应用了方法C。得到标题化合物的TFA盐。

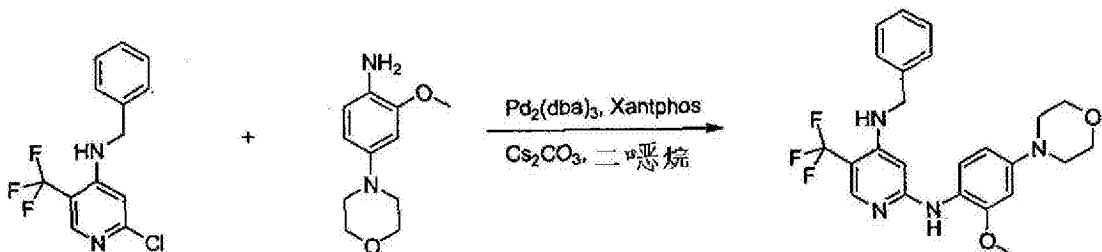
[0310] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.06(s, 1H), 7.86(m, 2H), 7.66(m, 1H), 7.58(m, 1H), 7.53(m, 2H), 5.82(s, 1H), 4.54(d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.80(t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 3.19(s, 3H), 2.67(m, 1H), 2.32(m, 1H), 2.02(n, 2H); MS(m/z): 505.2[M+1] $^+$

[0311] 实施例18

[0312] N^4 -苄基- N^2 -(2-甲氧基-4-吗啉代苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺



[0313]

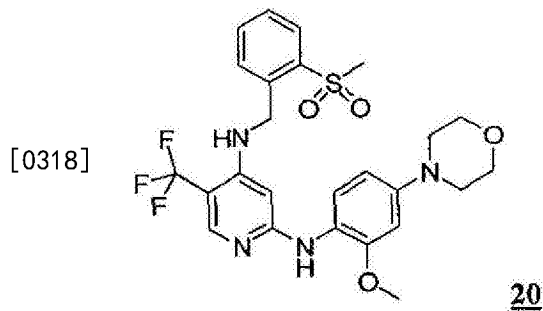


[0314] 应用了方法C。得到了标题化合物的TFA盐。

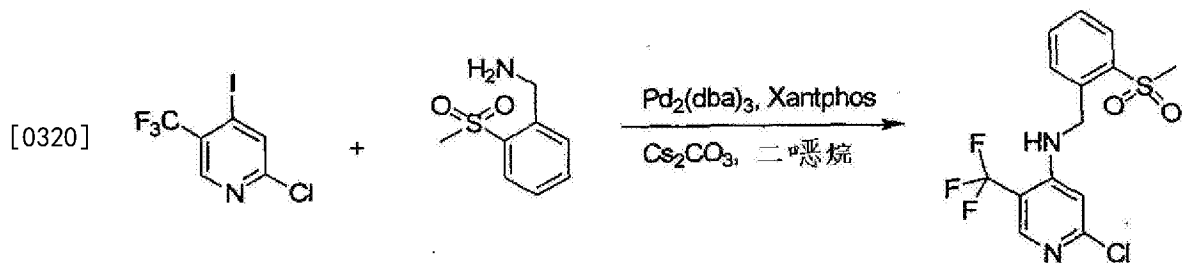
[0315] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.44(宽s, 1H), 8.15(宽s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.36(m, 2H), 7.28(m, 1H), 7.19(m, 2H), 6.94(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.65(s, 1H), 6.51(dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.4Hz, 1H), 5.69(s, 1H), 4.41(d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.76(m, 4H), 3.67(s, 3H), 3.19(m, 4H); MS(m/z): 459.3[M+1] $^+$

[0316] 实施例19

[0317] N^2 -(2-甲氧基-4-吗啉代苯基)- N^4 -(2-(甲磺酰基)苄基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺

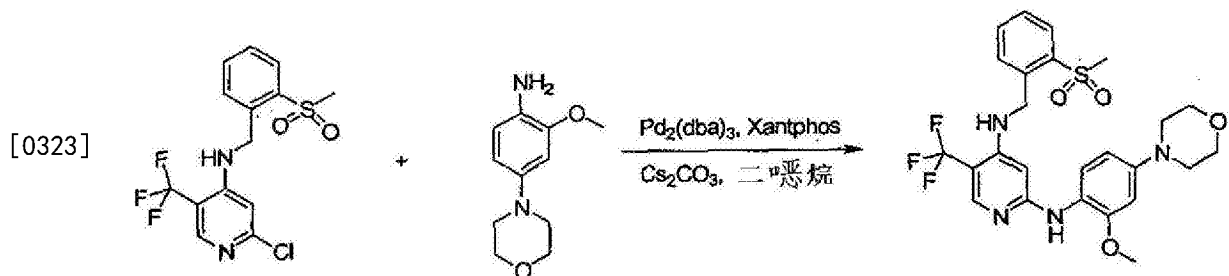


[0319] 2-氯-N-(2-(甲磺酰基)苄基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-胺



[0321] 应用了方法E。

[0322] N²-(2-甲氧基-4-吗啉代苄基)-N⁴-(2-(甲磺酰基)苄基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺

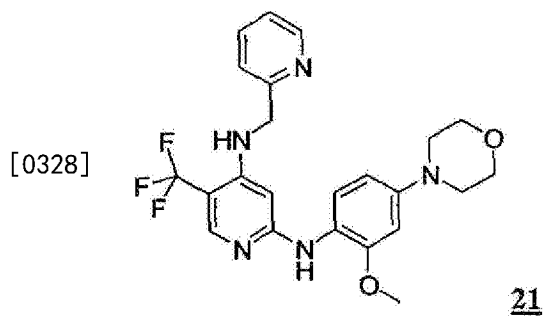


[0324] 应用了方法C。得到了标题化合物的TFA盐。

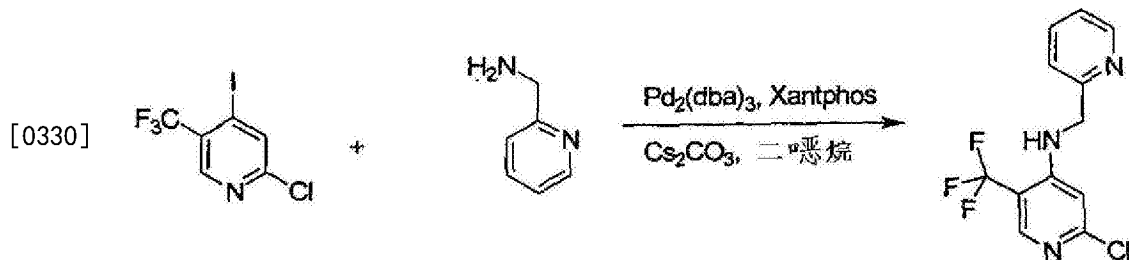
[0325] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ7.99(m, 2H), 7.74(m, 1H), 7.61(m, 1H), 7.34(d, J=7.6Hz, 1H), 6.90(d, J=8.4Hz, 1H), 6.55(s, 1H), 6.40(d, J=8.0Hz, 1H), 5.51(s, 1H), 4.86(d, J=5.6Hz, 2H), 3.75(m, 4H), 3.60(s, 3H), 3.18(s, 3H), 3.15(m, 4H); MS(m/z): 537.2 [M+1]⁺

[0326] 实施例20

[0327] N²-(2-甲氧基-4-吗啉代苄基)-N⁴-(吡啶-2-基甲基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺

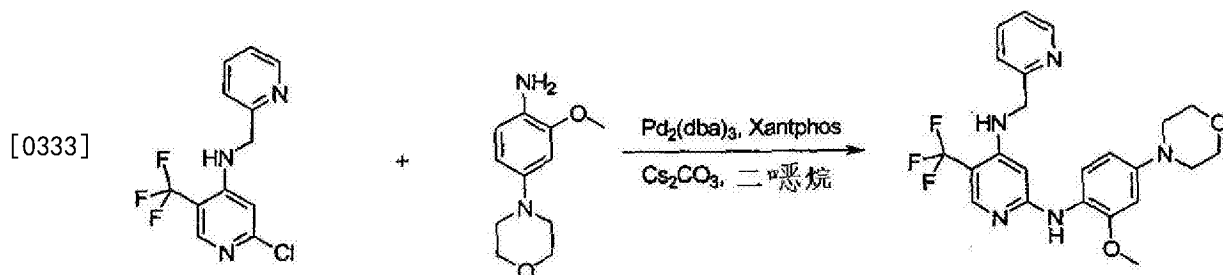


[0329] 2-氯-N-(吡啶-2-基甲基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-胺



[0331] 应用了方法E。

[0332] N²-(2-甲氧基-4-吗啉代苯基)-N⁴-(吡啶-2-基甲基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺

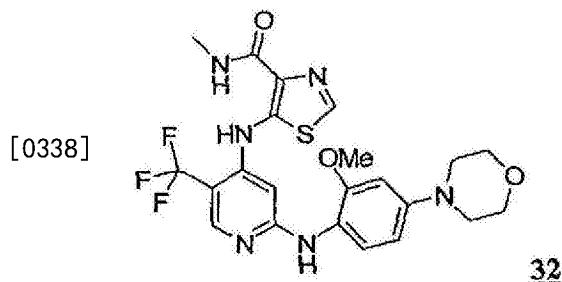


[0334] 应用了方法C。得到了标题化合物的二TFA盐。

[0335] MS(m/z): 460.3[M+1]⁺。

[0336] 实施例21

[0337] 5-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基噻唑-4-甲酰胺

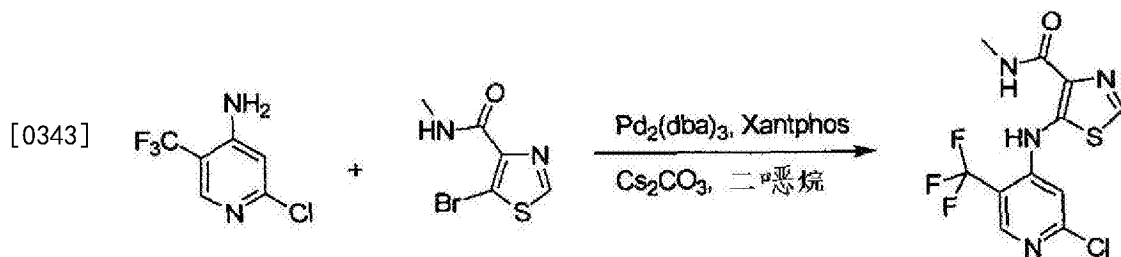


[0339] 2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-胺



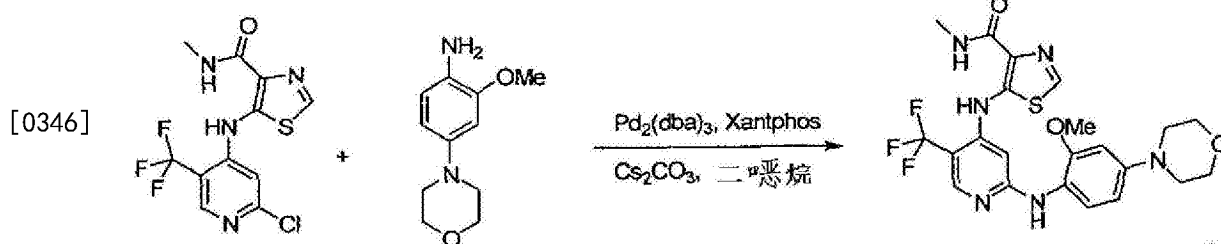
[0341] 将2-氯-4-碘-5-(三氟甲基)吡啶溶解在7M的氨水/甲醇中。在130℃下于Biotage Initiator微波合成仪中加热1小时。得到2-取代和4-取代产物的混合物。除去溶剂,通过凝胶色谱(DCM/MeOH)梯度纯化残留物。分离出纯的标题化合物。

[0342] 5-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基噻唑-4-甲酰胺



[0344] 在140℃下于Biotage Initiator微波合成仪中加热2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-胺(41mg, 0.21mmol)和5-溴-N-甲基噻唑-4-甲酰胺(54mg, 0.24mmol, 由相应的乙酯合成)、Pd₂(dba)₃(19mg, 0.021mmol)、xantphos(37mg, 0.064mmol)以及碳酸铯(138mg, 0.42mmol)在二噁烷(3.5ml)中的混合物2小时。除去溶剂, 通过凝胶色谱(DCM/MeOH梯度)纯化残留物, 得到浅黄色固体的标题化合物, 分离后的产率为27%。

[0345] 5-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基噻唑-4-甲酰胺

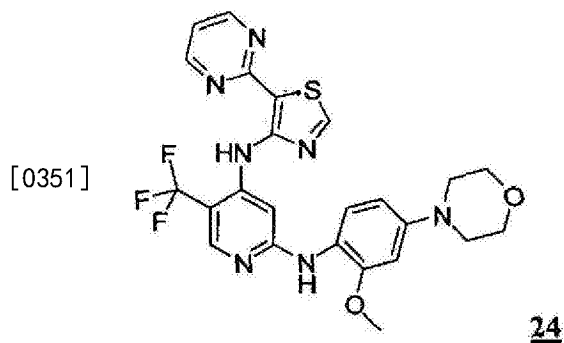


[0347] 应用了方法C。得到了标题化合物的TFA盐。

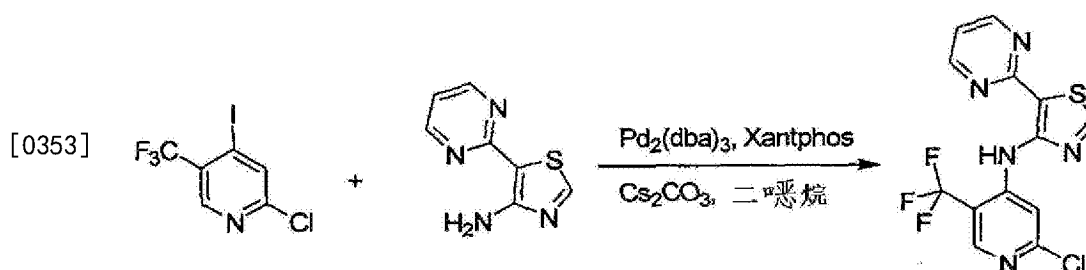
[0348] ¹H-NMR(400MHz, 10%DMSO/d₆-DMSO) δ 11.33(s, 1H), 8.90(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.45(d, J=4.4Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 7.52-7.48(m, 1H), 7.40(d, J=8.8Hz, 1H), 6.66(d, J=2.4Hz, 1H), 6.53(dd, J=2.4, 7.6Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 3.75(br t, 4H), 3.12(br t, 4H), 2.78(d, 3H); MS(m/z): 509.1[M+1]⁺

[0349] 实施例22

[0350] N²-(2-甲氧基-4-吗啉代苯基)-N⁴-(5-(嘧啶-2-基)噻唑-4-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺

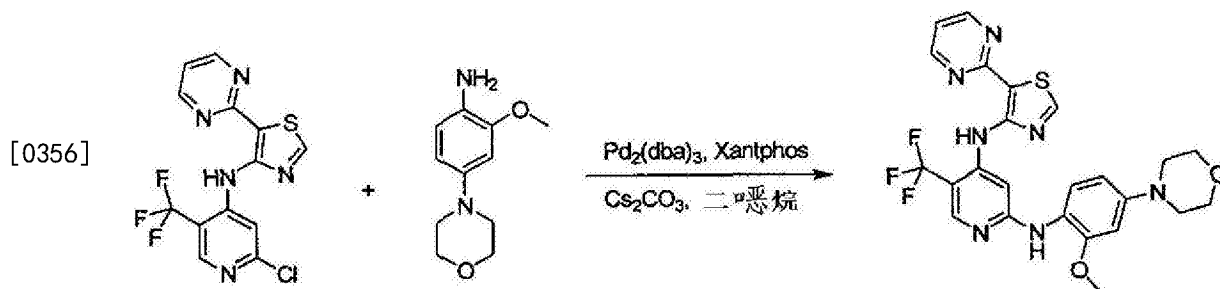


[0352] N-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)-5-(嘧啶-2-基)噻唑-4-胺



[0354] 将方法A应用于2-氯-4-碘-5-(三氟甲基)吡啶(69mg, 0.22mmol)、5-(嘧啶-2-基)噻唑-4-胺(26mg, 0.15mmol)、Pd₂(dba)₃(17mg, 0.019mmol)、xantphos(14mg, 0.029mmol)以及碳酸铯(97mg, 0.30mmol)在二噁烷(3.5ml)中的混合物。

[0355] N^2 -(2-甲氧基-4-吗啉代苯基)- N^4 -(5-(嘧啶-2-基)噻唑-4-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺

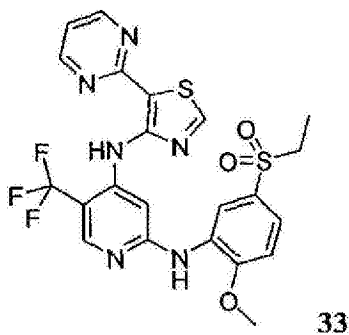


[0357] 将方法A应用于N-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)-5-(嘧啶-2-基)噻唑-4-胺(11mg, 0.03mmol)、2-甲氧基-4-吗啉代苯胺(15mg, 0.07mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (8mg, 0.0088mmol)、xantphos(7mg, 0.061mmol)以及碳酸铯(97mg, 0.30mmol)在二噁烷(3.5ml)中的混合物。得到标题化合物的TFA盐。

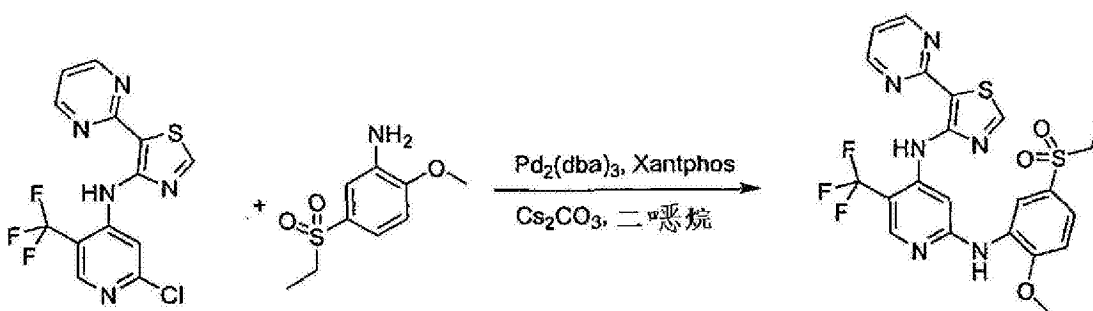
[0358] 1H -NMR(400MHz, 10% DMSO/ d_6 -DMSO) δ 11.00(s, 1H), 9.08(s, 1H), 8.75(d, $J=4.8$ Hz, 2H), 8.11(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.31-7.29(m, 2H), 6.58(s, 1H), 6.45(d, $J=8+4$ Hz, 1H), 3.7-2.7(s, 2t, 11H, 被DMSO和水覆盖); MS(m/z): 530.2[M+] $^+$

[0359] 实施例23

[0360] N^2 -(5-(乙磺酰基)-2-甲氧基苯基)- N^4 -(5-(嘧啶-2-基)噻唑-4-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺



[0361]



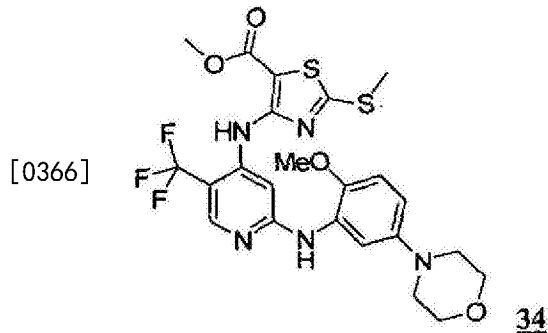
[0362] 将方法A应用于N-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)-5-(嘧啶-2-基)噻唑-4-胺(7mg, 0.019mmol)、5-(乙磺酰基)-2-甲氧基苯胺(8mg, 0.037mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (7mg, 0.0076mmol)、xantphos(7mg, 0.012mmol)以及碳酸铯(31mg, 0.095mmol)在二噁烷(2ml)中的混合物。得到标题化合物的TFA盐, 为浅黄色固体。

[0363] 1H -NMR(400MHz, d_6 -DMSO) δ 11.15(s, 1H), 9.27(s, 1H), 8.94(8, 1H), 8.85(d, $J=$

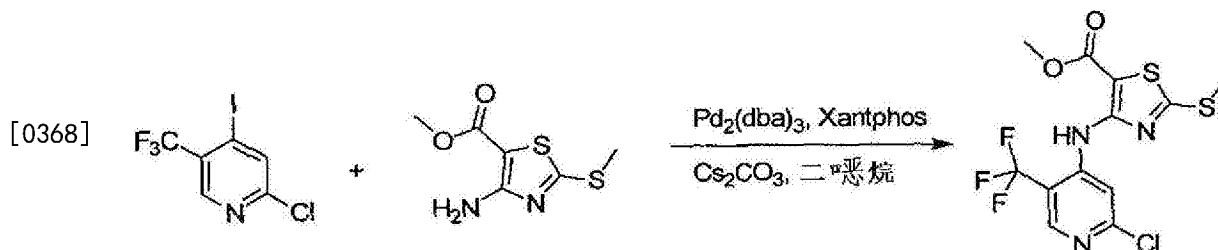
4.8Hz, 2H), 8.58(d, J=2.0Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.53(dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H), 7.38(t, J=5.0Hz, 1H), 7.28(d, J=7.3Hz, 1H), 3.96(s, 3H), 3.21(q, J=7.2Hz, 2H), 1.13(t, J=7.2Hz, 3H); ^{19}F -NMR(376MHz, d_6 -DMSO) δ -60.0(s), -74.4(s); MS(m/z): 537.1[M+1] $^+$

[0364] 实施例24

[0365] 4-(2-(2-甲氧基-5-吗啉代苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-2-(甲硫基)噻唑-5-羧酸甲酯

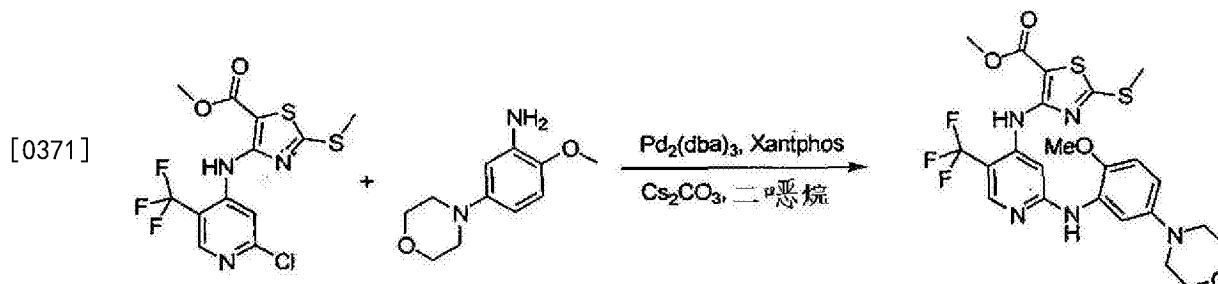


[0367] 4-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-2-(甲硫基)噻唑-5-羧酸甲酯



[0369] 将方法A应用于2-氯-4-碘-5-(三氟甲基)吡啶(156mg, 0.51mmol)、4-氨基-2-(甲硫基)噻唑-5-羧酸甲酯(86mg, 0.42mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (26mg, 0.028mmol)、xantphos(21mg, 0.036mmol)以及碳酸铯(270mg, 0.83mmol)在二噁烷(4.5ml)中的混合物。

[0370] 4-(2-(2-甲氧基-5-吗啉代苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-2-(甲硫基)噻唑-5-羧酸甲酯



[0372] 将方法A应用于4-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-2-(甲硫基)噻唑-5-羧酸甲酯(33mg, 0.086mmol)、2-甲氧基-5-吗啉代苯胺(38mg, 0.18mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9mg, 0.0098mmol)、xantphos(8mg, 0.014mmol)以及碳酸铯(58mg, 0.18mmol)在二噁烷(3.5ml)中的混合物。得到标题化合物的TFA盐, 为黄色固体。

[0373] ^1H -NMR(400MHz, d_6 -DMSO) δ 9.66(s, 1H), 8.92(br s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.28(s, 1H), 7.00(d, J=8.8Hz, 1H), 6.78(dd, J=2.8, 8.8Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.74(s, t, 7H), 3.02(t, J=4.6Hz, 4H); ^{19}F -NMR(376MHz, d_6 -DMSO) δ -58.6(s, 3F), -74.2(s, 3F); MS(m/

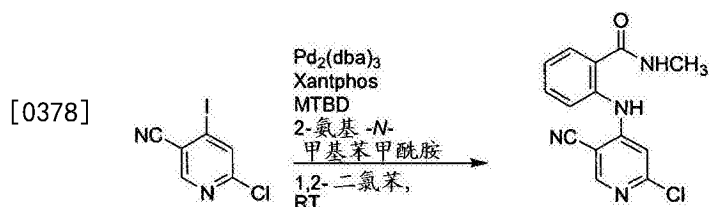
z):556.1[M+1]⁺

[0374] 实施例25

[0375] 碘吡啶的Buchwald Hartwig胺化反应的一般方法

[0376] 将1,2-二氯苯加入装有合适的碘吡啶(1当量)、Pd₂(dba)₃(0.05当量)、xantphos(0.05当量)以及2-氨基-N-甲基苯甲酰胺(1.05当量)的25mL圆底烧瓶中,然后加入MTBD(2当量)。将橡胶隔膜盖在所述圆底烧瓶上,向溶液中吹氩气30分钟。蒸发挥发物,将粗产物进行制备性HPLC,得到预期的产物。通过该方法制备下述化合物:

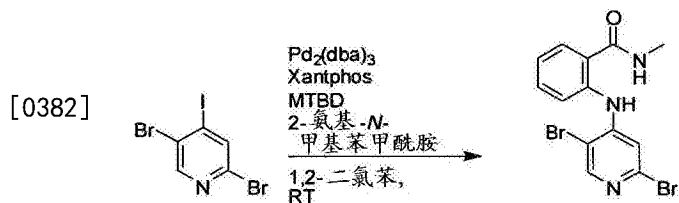
[0377] 2-(2-氯-5-氰基吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺



[0379] 2-(2,5-二氯吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺

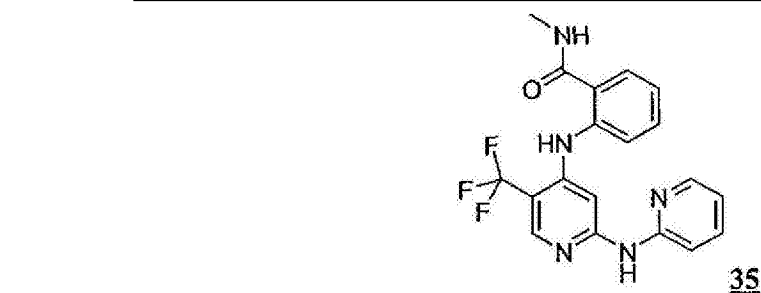


[0381] 2-(2,5-二溴吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺

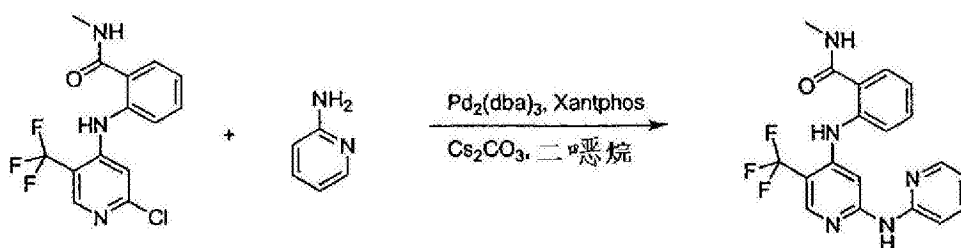


[0383] 实施例26

[0384] N-甲基-2-(2-吡啶-2-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲酰胺



[0385]

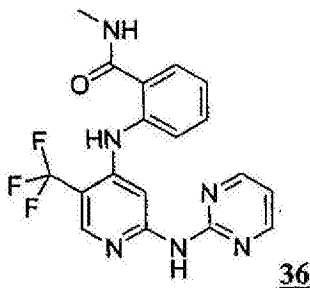


[0386] 将方法C应用于2-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺(48mg, 0.15mmol)、2-氨基吡啶(20mg, 0.21mmol)、Pd₂(dba)₃(11mg, 0.012mmol)、xantphos(11mg, 0.019mmol)以及碳酸铯在二噁烷(3ml)中的混合物。得到标题化合物的TFA盐,为黄色固体。

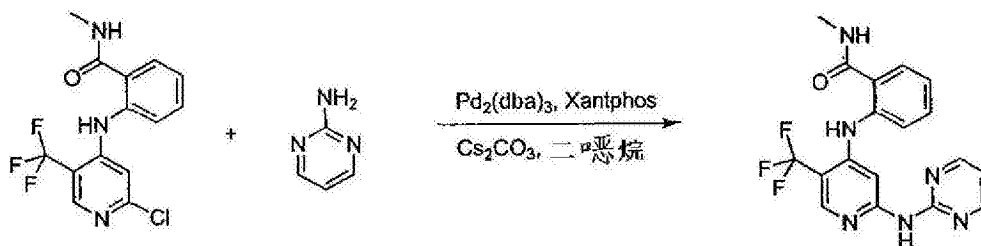
[0387] ¹H-NMR(400MHz, d₆-DMSO)δ10.97(br s, 1H), 10.54(s, 1H), 8.74(q, J=4.4Hz, 1H), 8.43(s, 1H), 8.29(dd, J=1.1, 5.2Hz, 1H), 7.92(t, J=7.3Hz, 1H), 7.76(dd, J=1.4, 7.9Hz, 1H), 7.67(dd, J=0.9, 8.2Hz, 1H), 7.59(dt, J=1.3, 7.3Hz, 1H), 7.41(br s, 1H), 7.35(d, J=8.5Hz, 1H), 7.26(dt, J=0.8, 7.5Hz, 1H), 7.13(t, J=6.2Hz, 1H), 2.77(d, J=4.6Hz, 3H); MS (m/z): 388.1[M+1]⁺

[0388] 实施例27

[0389] N-甲基-2-(2-(嘧啶-2-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲酰胺



[0390]

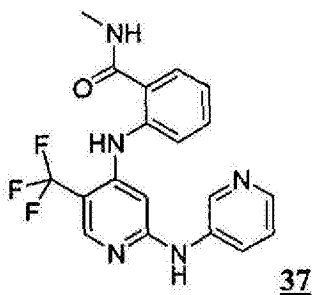


[0391] 将方法C应用于2-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺(41mg, 0.12mmol)、2-氨基嘧啶(20mg, 0.21mmol)、Pd₂(dba)₃(11mg, 0.012mmol)、xantphos(11mg, 0.019mmol)以及碳酸铯(75mg, 0.23mmol)在二噁烷(3.5ml)中的混合物。得到标题化合物的TFA盐,为黄色固体。

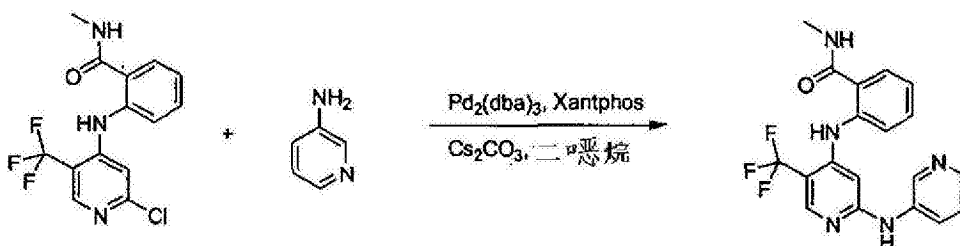
[0392] ¹H-NMR(400MHz, d₆-DMSO)δ11.09(br s, 1H), 10.72(s, 1H), 8.76(q, J=4.4Hz, 1H), 8.65(d, J=4.9Hz, 2H), 8.47(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.77(dd, J=1.3, 7.9Hz, 1H), 7.70(dd, J=0.7, 8.2Hz, 1H), 7.62(dt, J=1.4, 7.9Hz, 1H), 7.31-7.25(m, 1H), 7.16(t, J=4.9Hz, 1H), 2.77(d, J=4.6Hz, 3H); ¹⁹F-NMR(376MHz, d₆-DMSO)δ-60.8(s, 3F), -74.4(s, 3F); Ms(m/z): 389.1[M+1]⁺

[0393] 实施例28

[0394] N-甲基-2-(2-(吡啶-3-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲酰胺



[0395]

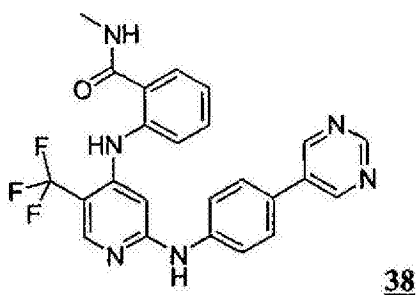


[0396] 将方法C应用于2-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺(42mg, 0.13mmol)、3-氨基吡啶(17mg, 0.18mmol)、Pd₂(dba)₃(11mg, 0.012mmol)、xantphos(11mg, 0.019mmol)以及碳酸铯(82mg, 0.25mmol)在二噁烷(3.0ml)中的混合物。得到标题化合物的TFA盐,为黄色固体。

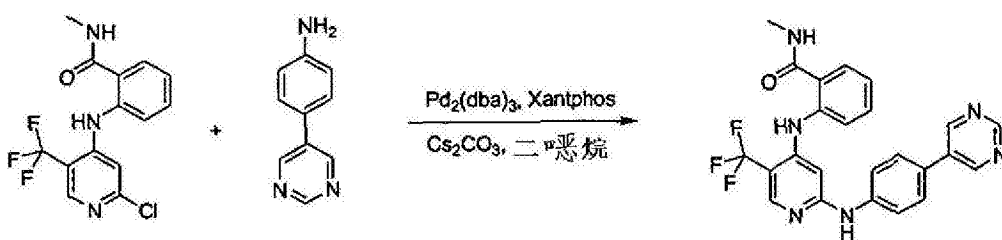
[0397] ¹H-NMR(400MHz, d₆-DMSO) δ 10.33(s, 1H), 10.09(s, 1H), 9.30(d, J=2.3Hz, 1H), 8.72(q, J=4.4Hz, 1H), 8.40-8.36(m, 3H), 7.81(dd, J=5.3, 8.6Hz, 1H), 7.75(dd, J=1.4, 7.9Hz, 1H), 7.62(dd, J=0.9, 8.2Hz, 1H), 7.54(dt, J=1.3, 8.2Hz, 1H), 7.21-7.17(m, 1H), 6.88(s, 1H), 2.77(d, J=4.5Hz, 3H); ¹⁹F-NMR(376MHz, d₆-DMSO) δ -59.8(s, 3F), -74.5(s, 4.4F); MS(m/z): 388.1[M+]⁺

[0398] 实施例29

[0399] N-甲基-2-(2-(4-(嘧啶-5-基)苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲酰胺



[0400]

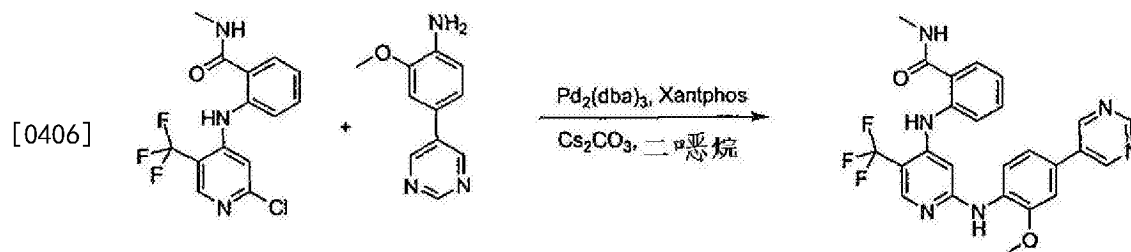
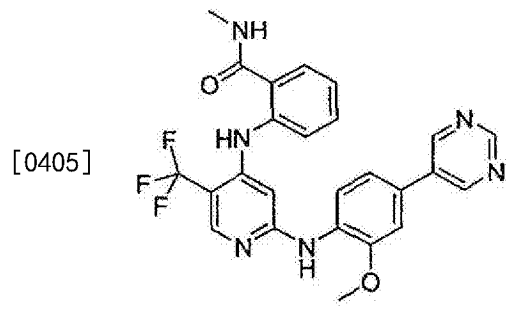


[0401] 应用了方法C。得到了标题化合物的TFA盐,为浅黄色固体。

[0402] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.26(s, 1H), 9.54(s, 1H), 9.12(s, 1H), 9.12(s, 2H), 8.70(q, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 8.34(s, 1H), 7.81-7.72(m, 5H), 6.20(dd, $J=0.9, 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.55(dt, $J=1.3, 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.12(m, 1H), 6.84(s, 1H), 2.77(d, $J=4.6\text{Hz}$, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz, d_6 -DMSO) δ -59.4(s, 3F), -74.6(s, 3F); MS(m/z): 465.1[M+1] $^+$

[0403] 实施例30

[0404] 2-(2-(2-甲氧基-4-(嘧啶-5-基)苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺

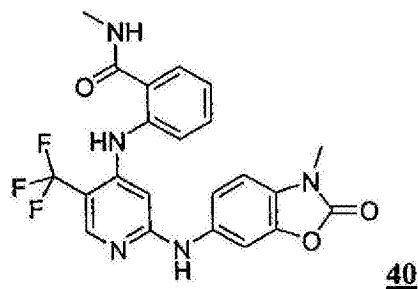


[0407] 将方法C应用于2-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺(42mg, 0.13mmol)、2-甲氧基-4-(嘧啶-5-基)苯胺(33mg, 0.16mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11mg, 0.012mmol)、xantphos(12mg, 0.021mmol)以及碳酸铯(84mg, 0.26mmol)在二噁烷(3.5ml)中的混合物。得到标题化合物的TFA盐,为浅黄色固体。

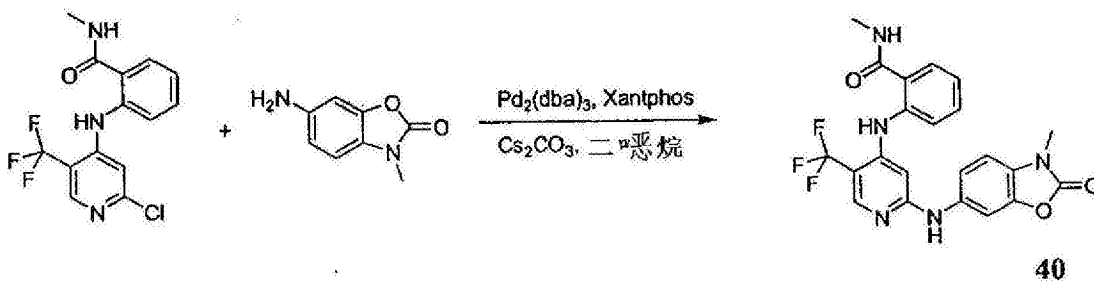
[0408] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.30(s, 1H), 9.18(s, 2H), 9.14(s, 1H), 8.84(br s, 1H), 8.69(q, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.29(s, 1H), 8.25(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.72(dd, $J=1.3, 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.60-7.51(m, 2H), 7.46(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.38(dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.06(s, 1H), 2.77(d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H); Ms(m/z): 495.1[M+1] $^+$

[0409] 实施例31

[0410] N-甲基-2-(2-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]咪唑-6-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲酰胺



[0411]



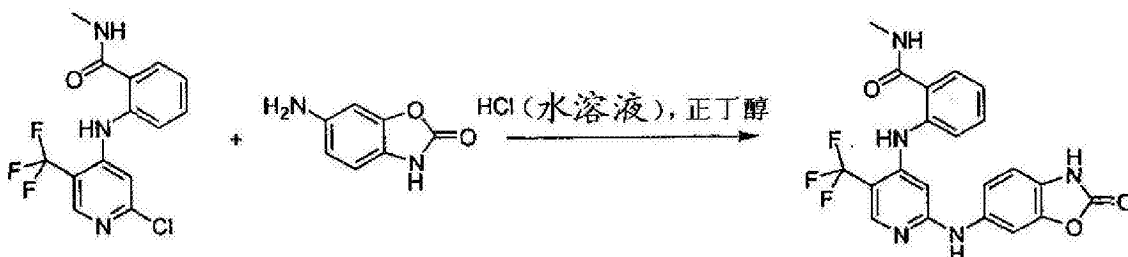
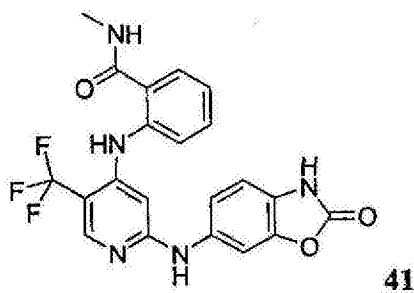
[0412] 应用了方法C。得到标题化合物的TFA盐,为浅黄色固体。

[0413] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.30(s, 1H), 9.54(br s, 1H), 8.70(q, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.28(s, 1H), 7.77(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.73(dd, $J=1.3, 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.60(dd, $J=0.8, 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.52(dt, $J=1.3, 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.24(dd, $J=1.9, 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.14(m, 2H), 6.71(s, 1H), 3.32(s, 3H), 2.76(d, $J=4.5\text{Hz}$, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz, d_6 -DMSO) δ -59.5(s, 3F), -74.8(s, 3F); MS(m/z): 458.1[M+1]⁺

[0414] 实施例32

[0415] N-甲基-2-(2-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]咪唑-6-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲酰胺

[0416]

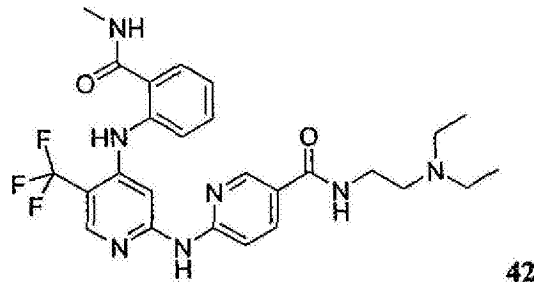


[0417] 应用了方法F。得到标题化合物的TFA盐,为白色固体。

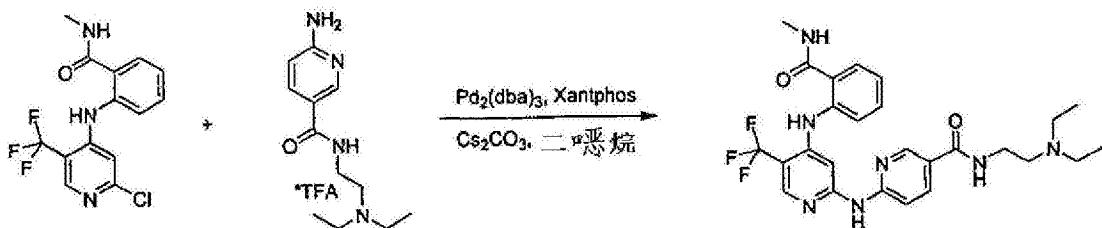
[0418] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ 11.48(s, 1H), 10.23(s, 1H), 9.38(s, 1H), 8.69(q, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.27(s, 1H), 7.75(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.72(dd, $J=1.4, 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.59(dd, $J=0.8, 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.51(dt, $J=1.3, 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.12(m, 2H), 7.00(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 2.76(d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz, d_6 -DMSO) δ -59.3(s, 3F), -74.4(s, 3F); MS(m/z): 444.1[M+1]⁺

[0419] 实施例33

[0420] N-(2-(二乙氨基)乙基)-6-(4-(2-(甲基氨基甲酰基)苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)烟酰胺



[0421]

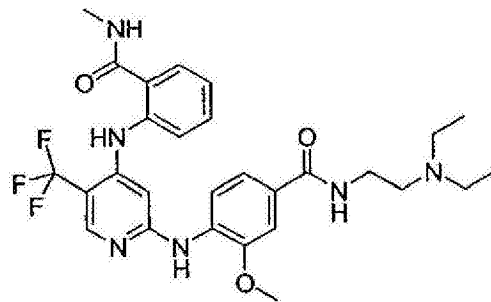


[0422] 将方法C应用于2-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺(41mg, 0.12mmol)、6-氨基-N-(2-(二乙氨基)乙基)烟酰胺的TFA盐(63mg, 0.18mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18mg, 0.020mmol)、xantphos(17mg, 0.029mmol)以及碳酸铯(133mg, 0.41mmol)在二噁烷(4.0ml)中的混合物。得到标题化合物的二TFA盐, 为浅黄色固体。

[0423] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.51(s, 1H), 10.45(br s, 1H), 9.19(br s, 1H), 8.74-8.69(m, 1H), 8.65(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.40(s, 1H), 8.10(dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.99(s, 1H), 7.75(dd, $J=1.4, 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.67(t, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.58-7.54(m, 1H), 7.20-7.16(m, 1H), 3.60(q, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.26-3.18(m, 6H), 2.78(d, $J=4.6\text{Hz}$, 3H), 1.21(t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz, d_6 -DMSO) δ -59.9(s, 3F), -74.2(s, 6F); MS(m/z): 530.2[M+1]⁺

[0424] 实施例34

[0425] N-(2-(二乙氨基)乙基)-3-甲氧基-4-(4-(2-(甲基氨基甲酰基)苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)苯甲酰胺



43

[0426]



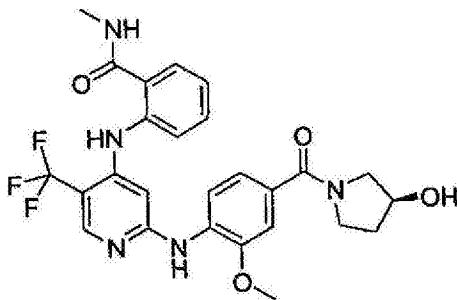
[0427] 应用了方法D。

[0428] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{CD}_3\text{CN-d}_3$) δ 10.47(宽s, 1H), 10.19(宽s, 1H), 9.94(broad s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.68(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.60(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.46(m, 4H), 7.19-7.15(m, 2H), 6.51(s, 1H), 3.92(s, 3H), 3.70(q, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 3.29(q, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 3.24-3.17(m, 4H), 2.82(d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H), 1.27(t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H); ESI-MS(m/z): 559.1(M+1)

[0429] 实施例35

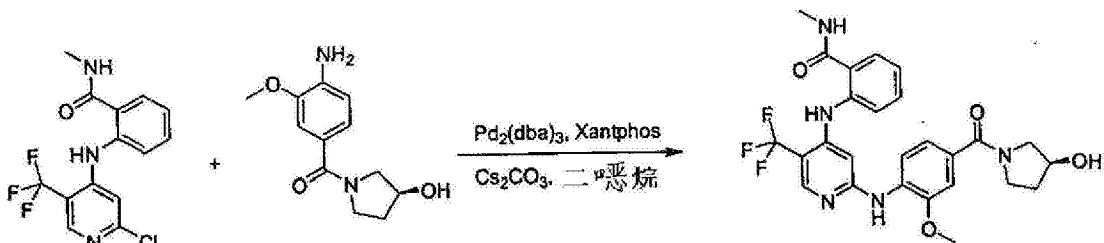
[0430] (S)-2-(2-(4-(3-羟基吡咯烷-1-羰基)-2-甲氧基苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺

[0431]



44

[0432]



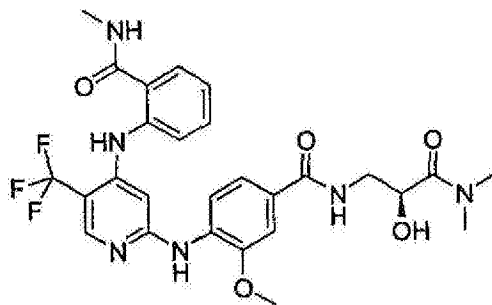
[0433] 应用了方法D。得到了标题化合物的TFA盐。

[0434] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{CD}_3\text{CN-d}_3$) δ 10.48(s, 1H), 10.11(宽s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.61(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.46(m, 3H), 7.22-7.10(m, 4H), 6.47(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.44, 4.33(2s, 1H), 3.88(s, 3H), 3.67-3.54(m, 3H), 3.45-3.37(m, 2H), 3.22(d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 2.83(d, J

=4.8Hz, 3H); ESI-MS(m/z): 530.1(M+1)

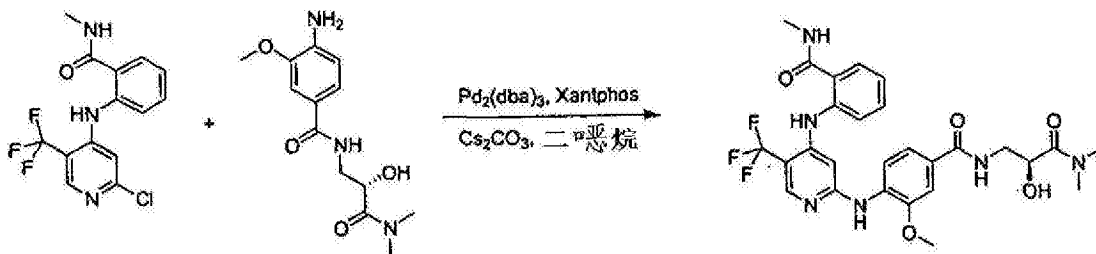
[0435] 实施例36

[0436] (S)-N-(3-(二甲基氨基)-2-羟基-3-氧代丙基)-3-甲氧基-4-(4-(2-(甲基氨基甲酰基)苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)苯甲酰胺



45

[0437]

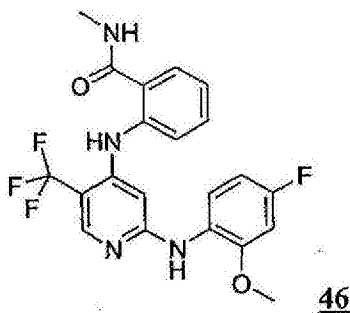


[0438] 应用了方法D。得到了标题化合物的TFA盐。

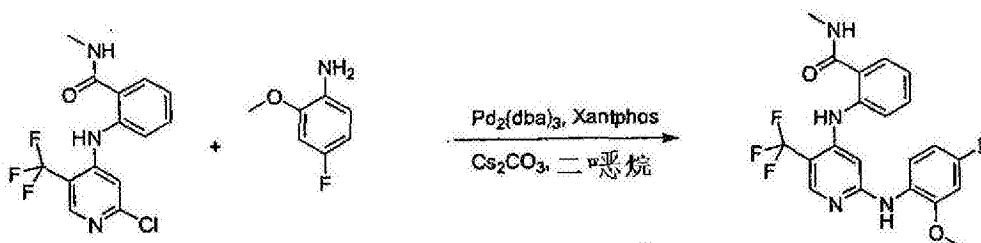
[0439] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.34(s, 1H), 8.95(宽s, 1H), 8.71-8.69(m, 1H), 8.53-8.50(m, 1H), 8.30(s, 1H), 8.17(d, J=8.4Hz, 1H), 7.72(dd, J=7.6Hz, 1.0Hz, 1H), 7.59-7.46(m, 3H), 7.15(t, J=6.8Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 4.56-4.53(m, 1H), 3.89(s, 3H), 3.53-3.47(m, 1H), 3.27-3.20(m, 1H), 3.08(s, 3H), 2.85(s, 3H), 2.77(d, J=4.8Hz, 3H); ESI-MS(m/z): 575.11(M+1)

[0440] 实施例37

[0441] 2-(2-(4-氟-2-甲氧基苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺



[0442]

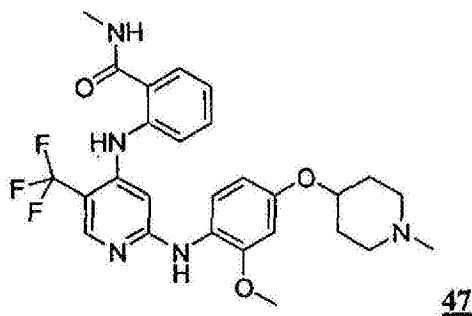


[0443] 应用了方法D。得到了标题化合物的TFA盐。

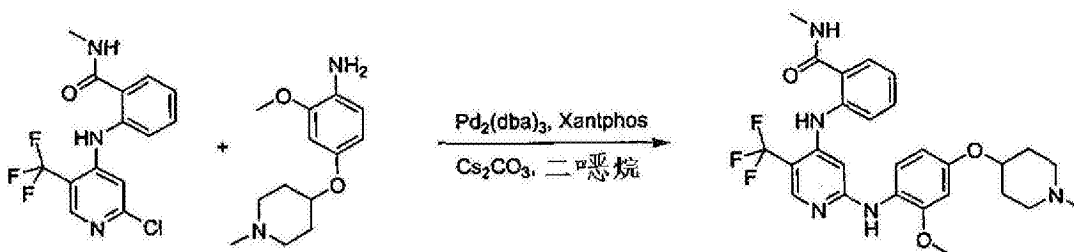
[0444] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.33(s, 1H), 9.02(宽s, 1H), 8.71-8.68(m, 1H), 8.19(s, 1H), 7.72(d, J=7.6Hz, 1H), 7.68-7.64(m, 1H), 7.54-7.51(m, 2H), 7.19-7.15(m, 1H), 7.01(dd, J=11.0Hz, 2.4Hz, 1H), 6.77(td, J=8.8Hz, 2.8Hz, 1H), 6.66(s, 1H), 3.82(s, 3H), 2.76(d, J=4.4Hz, 3H); ESI-MS(m/z): 435.1(M+1)

[0445] 实施例38

[0446] 2-(2-(2-甲氧基-4-(1-甲基哌啶-4-基氧基)苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺



[0447]



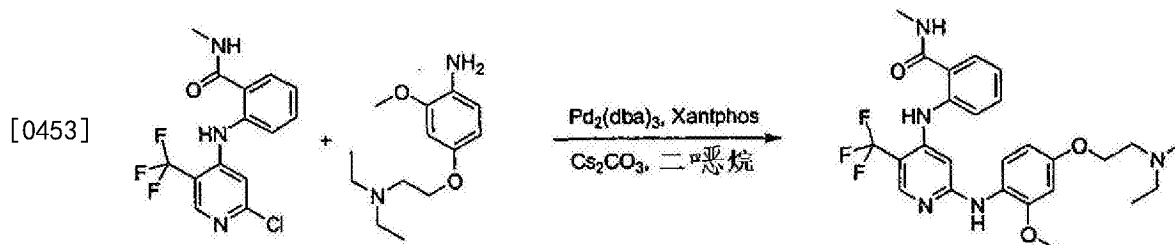
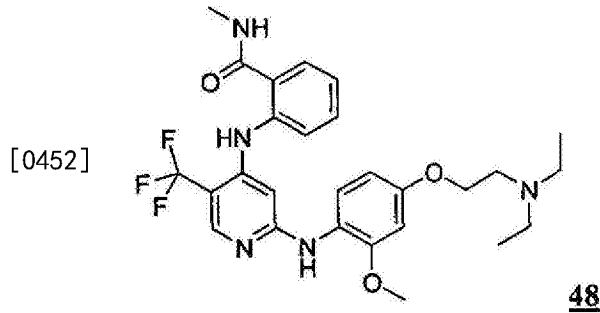
[0448] 应用了方法D。得到了标题化合物的二TFA盐。

[0449] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.21(s, 1H), 9.47(宽s, 1H), 8.67-8.64(m, 1H), 8.51(宽s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.69(d, J=7.2Hz, 1H), 7.57(t, J=9.0Hz, 1H), 7.50-7.45(m, 2H), 7.09(td, J=7.2Hz, 2.0Hz, 1H), 6.71(d, J=2.4Hz, 1H), 6.63-6.55(m, 2H), 4.70-4.44(m,

1H), 3.79(s, 3H), 3.51(d, J=12.0Hz, 1H), 3.33(d, J=10.8Hz, 1H), 3.21-3.04(m, 2H), 2.82(dd, J=12.8Hz, 4.8Hz, 3H), 2.76(d, J=4.8Hz, 3H), 2.27-2.32(m, 1H), 2.07-2.04(m, 1H), 1.98-1.91(m, 1H), 1.76-1.65(m, 1H); ESI-MS(m/z): 530.25(M+1)

[0450] 实施例39

[0451] 2-(2-(4-(2-(二乙氨基)乙氧基)-2-甲氧基苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺

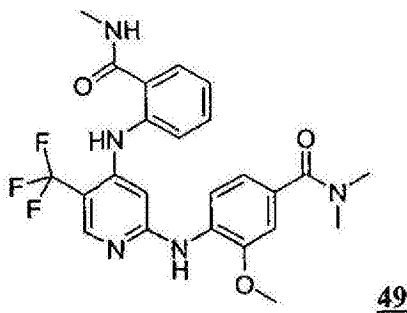


[0454] 应用了方法D.得到了标题化合物的二TFA盐。

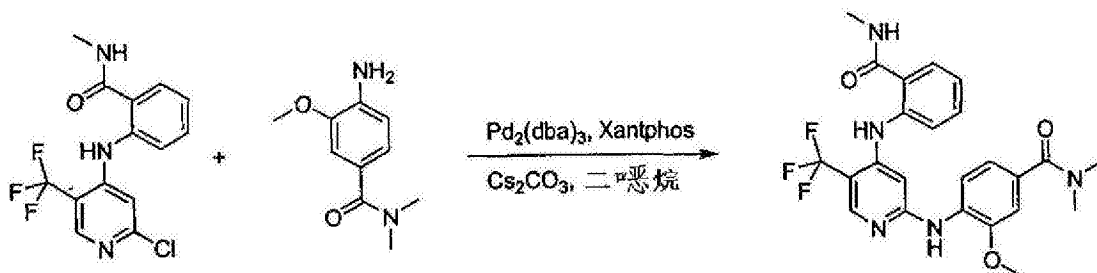
[0455] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.28(s, 1H), 9.40(宽s, 1H), 8.72(宽s, .1H), 8.69-8.65(m, 1H), 8.17(s, 1H), 7.71(d, J=8.0Hz, 1H), 7.56(d, J=8.0Hz, 1H), 7.52-7.46(m, 2H), 7.12(td, J=7.0Hz, 2.0Hz, 1H), 6.68(d, J=2.8Hz, 1H), 6.61(s, 1H), 6.57(dd, J=8.0Hz, 2.4Hz, 1H), 4.30(t, J=4.8Hz, 2H), 3.81(s, 3H), 3.51(q, J=4.8Hz, 2H), 3.29-3.18(m, 4H), 2.76(d, J=4.8Hz, 3H), 1.24(t, J=7.2Hz, 6H); ESI-MS(m/z): 532.2(M+1).

[0456] 实施例40

[0457] 3-甲氧基-N,N-二甲基-4-(4-(2-(甲基氨基甲酰基)苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)苯甲酰胺



[0458]

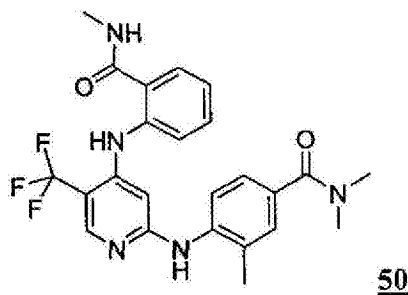


[0459] 应用了方法D。得到了标题化合物的TFA盐。

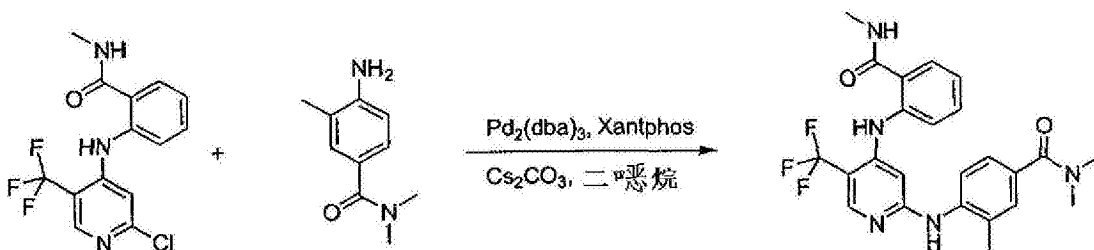
[0460] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.32 (s, 1H), 8.96 (宽s, 1H), 8.69 (q, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.71 (dd, $J=8.0\text{Hz}$, 1.2Hz, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.15 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.97 (dd, $J=7.6\text{Hz}$, 2.4Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.96 (s, 6H), 2.76 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H); ESI-MS (m/z): 488.2 (M+1)

[0461] 实施例41

[0462] N,N,3-三甲基-4-(4-(2-(甲基氨基甲酰基)苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)苯甲酰胺



[0463]



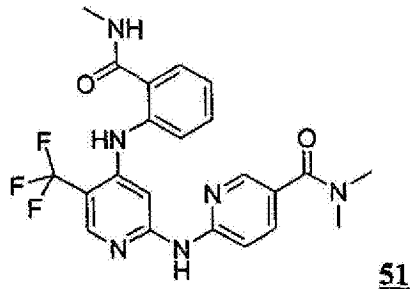
[0464] 应用了方法D。得到了标题化合物的TFA盐。

[0465] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.29 (s, 1H), 9.00 (宽s, 1H), 8.69 (q, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.70 (dd, $J=8.0\text{Hz}$, 1.2Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.50 (td, $J=7.2\text{Hz}$,

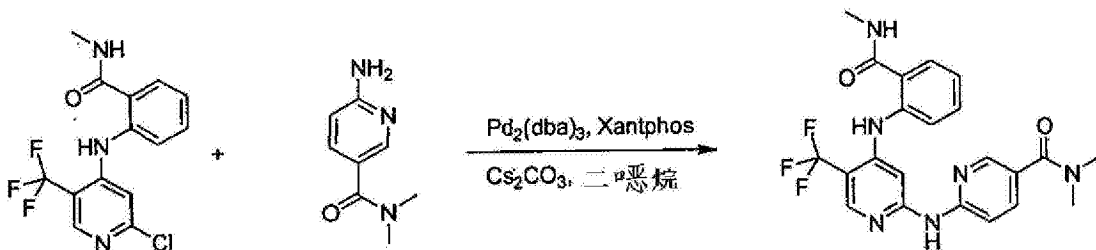
1.2Hz, 1H), 7.27(d, J=1.2Hz, 1H), 7.22(dd, J=8.0Hz, 2.0Hz, 1H), 7.15(td, J=7.4Hz, 1.2Hz, 1H), 6.66(s, 1H), 2.94(s, 6H), 2.76(d, J=4.8Hz, 3H), 2.22(s, 3H); ESI-MS(m/z): 472.1(M+1)

[0466] 实施例42

[0467] N,N-二甲基-6-(4-(2-(甲基氨基甲酰基)苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)烟酰胺



[0468]

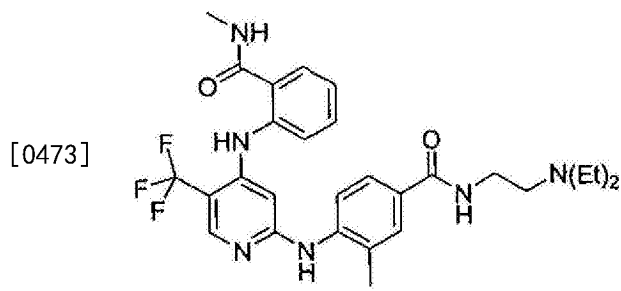


[0469] 应用了方法D。得到了标题化合物的TFA盐。

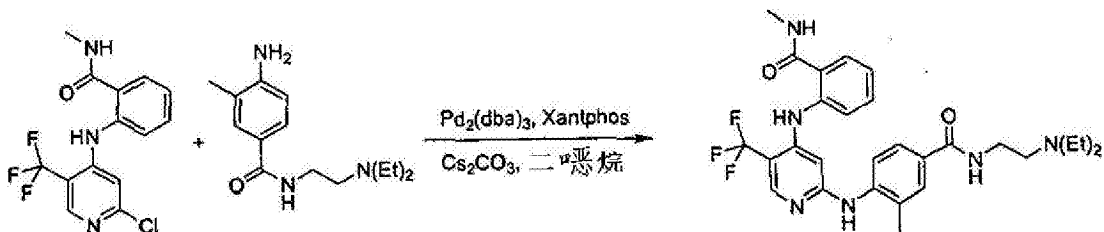
[0470] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 10.63(宽s, 1H), 10.52(s, 1H), 8.73(q, J=4.8Hz, 1H), 8.41(s, 1H), 8.28(d, J=2.0Hz, 1H), 7.83(dd, J=8.8Hz, 2.4Hz, 1H), 7.75(dd, J=7.6Hz, 1.2Hz, 1H), 7.68(d, J=8.0Hz, 1H), 7.59(td, J=7.8Hz, 1.2Hz, 1H), 7.50(d, J=8.8Hz, 1H), 7.22(t, J=7.6Hz, 1H), 2.98(s, 6H), 2.76(d, J=4.8Hz, 3H); ESI-MS(m/z): 459.15(M+1)

[0471] 实施例43

[0472] N-(2-(二乙氨基)乙基)-3-甲基-4-(4-(2-(甲基氨基甲酰基)苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)苯甲酰胺



[0473]



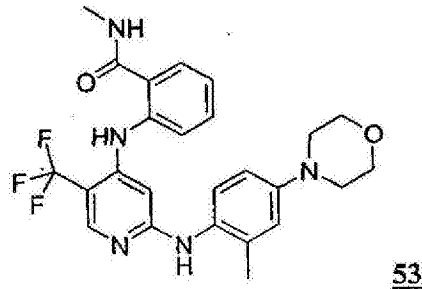
[0474]

[0475] 应用了方法D。得到了标题化合物的二TFA盐。

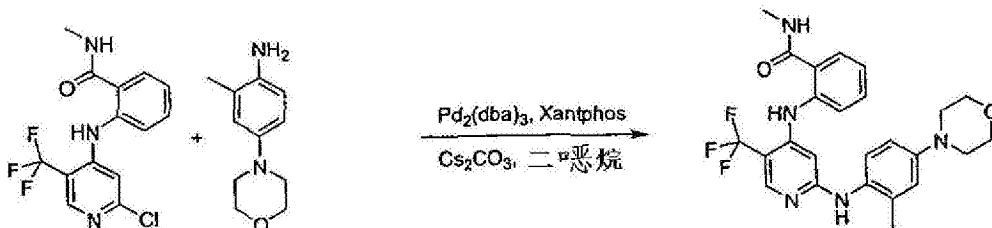
[0476] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.30(s, 1H), 9.38(宽s, 1H), 8.87(s, 1H), 8.71(q, J=4.8Hz, 1H), 8.65(t, J=5.2Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 7.76-7.71(m, 3H), 7.66(dd, J=8.6Hz, 2.0Hz, 1H), 7.58(d, J=7.6Hz, 1H), 7.50(td, J=7.6Hz, 1.2Hz, 1H), 7.13(td, J=7.6Hz, 1.2Hz, 1H), 6.84(s, 1H), 3.59(q, J=6.4Hz, 2H), 3.26-3.18(m, 6H), 2.76(d, J=4.8Hz, 3H), 2.26(s, 3H), 1.21(t, J=7.2Hz, 6H); ESI-MS(m/z): 543.2(M+1)

[0477] 实施例44

[0478] N-甲基-2-(2-(2-甲基-4-吗啉代苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲酰胺



[0479]

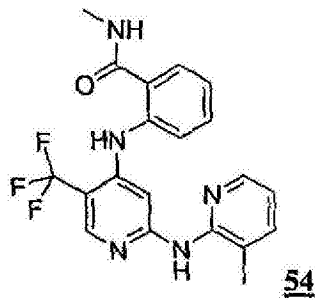


[0480] 应用了方法D。得到了标题化合物的TFA盐。

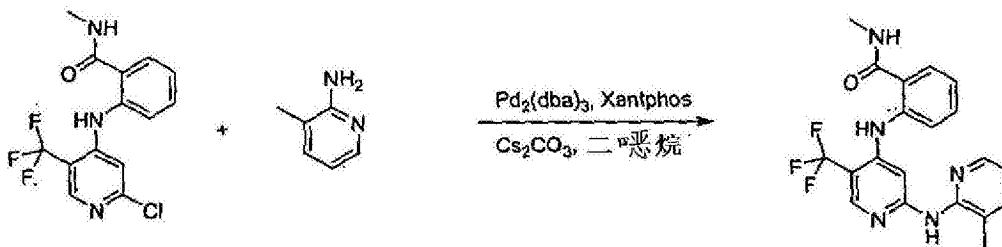
[0481] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.43(s, 1H), 9.35(宽s, 1H), 8.71(q, J=4.0Hz, 1H), 8.10(s, 1H), 7.72(d, J=7.6Hz, 1H), 7.55-7.49(m, 2H), 7.21(t, J=7.6Hz, 1H), 7.16(d, J=8.4Hz, 1H), 6.88(d, J=2.8Hz, 1H), 6.83(dd, J=8.4Hz, 2.8Hz, 1H), 6.44(s, 1H), 3.73(t, J=4.8Hz, 4H), 3.10(t, J=4.8Hz, 4H), 2.76(d, J=4.8Hz, 3H), 2.13(s, 3H); ESI-MS(m/z): 486.2(M+1)

[0482] 实施例45

[0483] N-甲基-2-(2-(3-甲基吡啶-2-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲酰胺

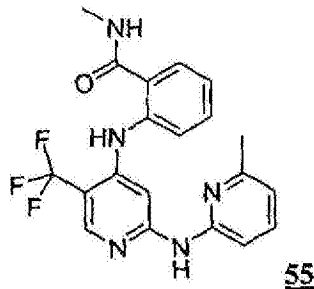


[0484]

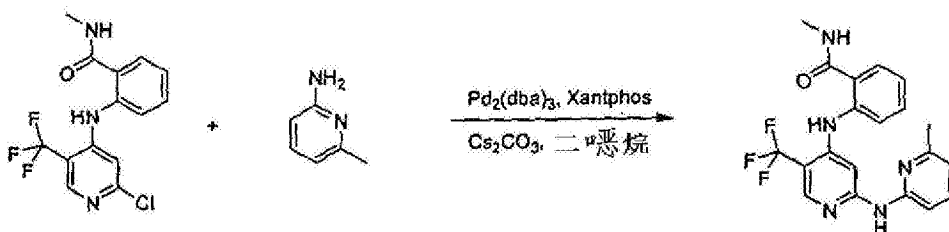


[0485] 应用了方法D。得到了标题化合物的TFA盐,为白色固体。

[0486] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.57(s, 1H), 9.69(br s, 1H), 8.75(q, J=4.6Hz, 1H), 8.44(s, 1H), 8.21(d, J=4.5Hz, 1H), 7.86(br d, J=6.7Hz, 1H), 7.77(dd, J=1.1, 7.9Hz, 1H), 7.69-7.59(m, 3H), 7.26(t, J=7.1Hz, 1H), 7.17(t, J=6.4Hz, 1H), 2.77(d, J=4.6Hz, 3H), 2.35(s, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz, d_6 -DMSO) δ -60.6(brs, 3F), -73.8(s, 3F); MS(m/z): 402.2[M+1]⁺

[0487] 实施例46[0488] N-甲基-2-(2-(6-甲基吡啶-2-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲酰胺

[0489]

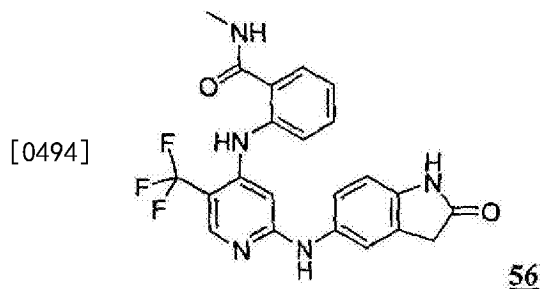


[0490] 应用了方法D。得到了标题化合物的TFA盐,为白色固体。

[0491] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.76(br s, 1H), 10.53(s, 1H), 8.74(q, J=4.4Hz, 1H), 8.51(s, 1H), 7.77-7.67(m, 4H), 7.60-7.56(m, 1H), 7.25(t, J=7.5Hz, 1H), 7.10(d, J=8.3Hz, 1H), 6.94(d, J=7.3Hz, 1H), 2.77(d, J=4.5Hz, 3H), 2.43(s, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz, d_6 -DMSO) δ -60.4(brs, 3F), -74.3(s, 3F); MS(m/z): 402.2[M+1]⁺

[0492] 实施例47

[0493] N-甲基-2-(2-(2-氧代吡啶啉-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲酰胺



[0495]

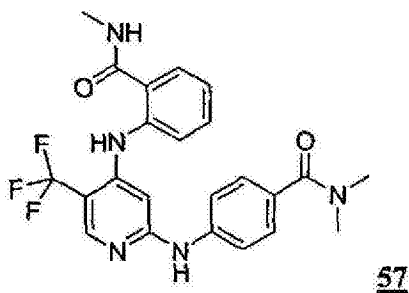


[0496] 应用了方法F。得到了标题化合物的TFA盐。

[0497] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.31(s, 1H), 10.26(s, 1H), 9.33(s, 1H), 8.68(q, J=4.8Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 7.71(dd, J=8.0Hz, 1.2Hz, 1H), 7.58(d, J=7.6Hz, 1H), 7.52(td, J=7.8Hz, 1.2Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 7.23(d, J=8.4Hz, 1H), 7.15(t, J=6.8Hz, 1H), 6.76(d, J=8.4Hz, 1H), 6.64(s, 1H), 3.46(s, 2H), 2.76(d, J=4.8Hz, 3H); ESI-MS(m/z): 442.1(M+1)

[0498] 实施例48

[0499] N,N-二甲基-4-(4-(2-(甲基氨基甲酰基)苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)苯甲酰胺



[0500]



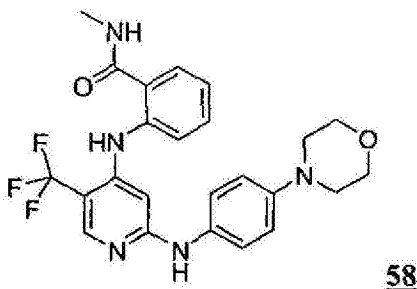
[0501] 应用了方法F。得到了标题化合物的TFA盐。

[0502] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.26(s, 1H), 9.53(s, 1H), 8.70(q, J=4.8Hz, 1H), 8.32(s, 1H), 7.73(dd, J=8.0Hz, 1.2Hz, 1H), 7.67-7.65(m, 2H), 7.60(dd, J=8.0Hz, 1.2Hz, 1H),

7.53(td, J=7.2Hz, 1.2Hz, 1H), 7.36-7.34(m, 2H), 7.15(td, J=7.2Hz, 1.2Hz, 1H), 6.82(s, 1H), 2.95(s, 6H), 2.77(d, J=4.8Hz, 3H); ESI-MS(m/z): 458.2(M+1)

[0503] 实施例49

[0504] N-甲基-2-(2-(4-吗啉代苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲酰胺



[0505]

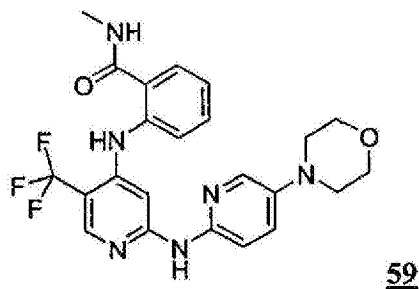


[0506] 应用了方法F.得到了标题化合物的TFA盐。

[0507] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 10.36(s, 1H), 9.50(宽s, 1H), 8.70(q, J=4.8Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 7.72(dd, J=8.0Hz, 1.2Hz, 1H), 7.58(dd, J=8.4Hz, 0.8Hz, 1H), 7.53(td, J=8.0Hz, 1.2Hz, 1H), 7.35(d, J=8.8Hz, 2H), 7.18(td, J=7.4Hz, 1.2Hz, 1H), 6.98(d, J=9.2Hz, 2H), 6.62(s, 1H), 3.75(t, J=4.4Hz, 4H), 3.09(t, J=4.4Hz, 4H), 2.76(d, J=4.8Hz, 3H); ESI-MS(m/z): 472.2(M+1)

[0508] 实施例50

[0509] N-甲基-2-(2-(5-吗啉代吡啶-2-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲酰胺



[0510]

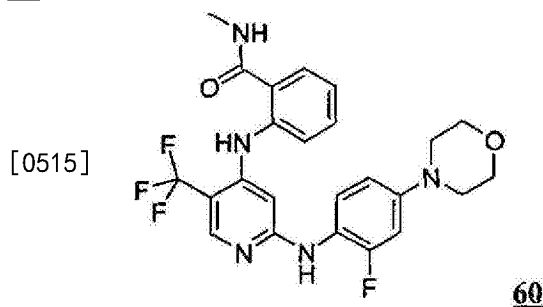


[0511] 应用了方法F。得到了标题化合物的TFA盐。

[0512] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.70(宽s, 1H), 10.51(s, 1H), 8.73(q, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.39(s, 1H), 7.86(d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 7.76(dd, $J=7.6\text{Hz}$, 1.2Hz, 1H), 7.67-7.64(m, 2H), 7.59(td, $J=7.8\text{Hz}$, 1.2Hz, 1H), 7.29-7.23(m, 3H), 3.76(t, $J=4.4\text{Hz}$, 4H), 3.11(t, $J=4.4\text{Hz}$, 4H), 2.77(d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H); ESI-MS(m/z): 473.2(M+1)

[0513] 实施例51

[0514] 2-(2-(2-氟-4-吗啉代苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺



[0515]

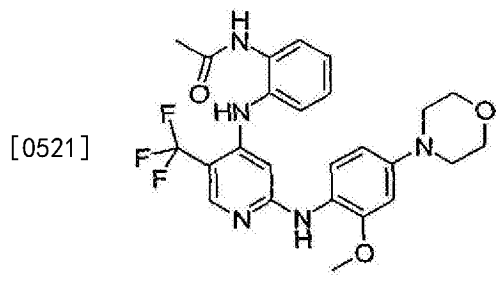


[0516]

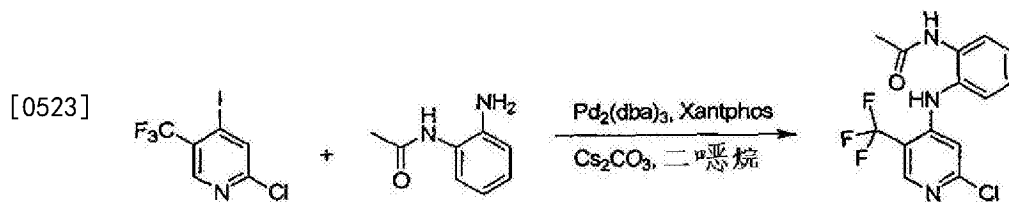
[0517] 应用了方法F。得到了标题化合物。

[0518] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.27(s, 1H), 8.96(宽s, 1H), 8.68(q, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.17(s, 1H), 7.71(dd, $J=8.0\text{Hz}$, 1.2Hz, 1H), 7.55-7.45(m, 3H), 7.13(t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 6.85(dd, $J=14.2\text{Hz}$, 2.4Hz, 1H), 6.74(dd, $J=9.0\text{Hz}$, 2.4Hz, 1H), 6.62(s, 1H), 3.72(t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 3.10(t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.76(d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H); ESI-MS(m/z): 490.2(M+1)

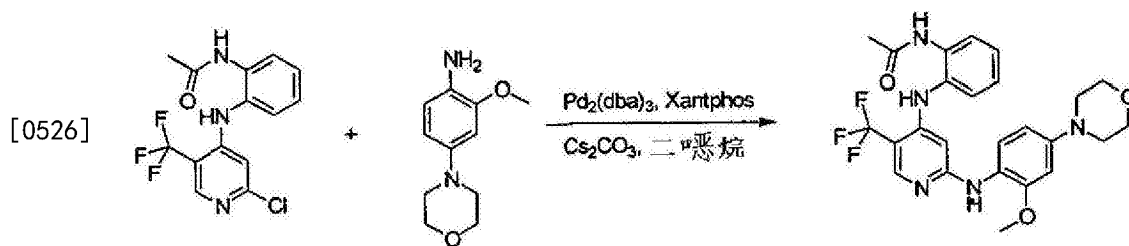
[0519] 实施例52

[0520] N-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯基)乙酰胺

[0522] N-(2-(2-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯基)乙酰胺



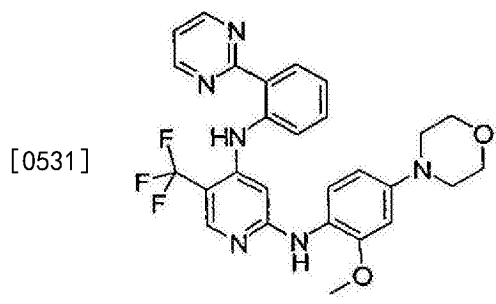
[0524] 应用了方法B。

[0525] N-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯基)乙酰胺

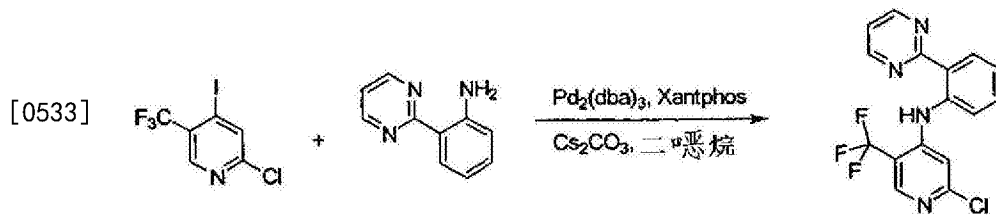
[0527] 应用了方法C。得到了标题化合物的TFA盐。

[0528] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{CD}_3\text{CN}-d_3$) δ 9.94(宽s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.36-7.25(m, 4H), 7.00(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.57(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.49(dd, $J=8.8\text{Hz}$, 2.4Hz, 1H), 5.67(s, 1H), 3.79(t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 3.77(s, 3H), 3.15(t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.07(s, 3H); ESI-MS(m/z): 502.2(M+1)

[0529] 实施例53

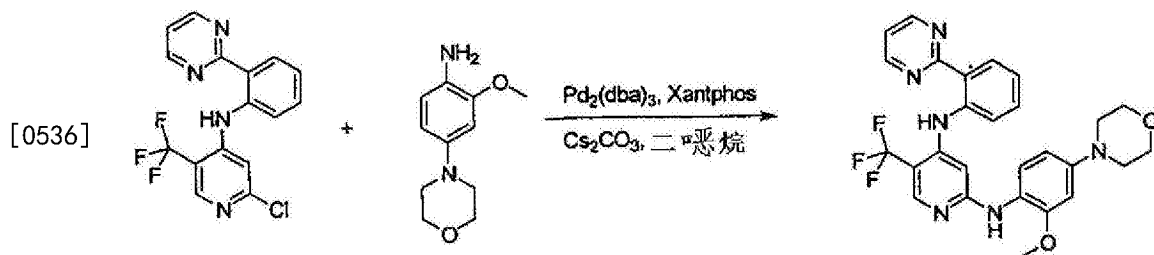
[0530] N^2 -(2-甲氧基-4-吗啉代苯基)- N^4 -(2-(嘧啶-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺

[0532] 2-氯-N-(2-(嘧啶-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-胺



[0534] 在130℃于Biotage Initiator微波合成仪中微波加热2-氯-4-碘-5-(三氟甲基)吡啶(142mg, 0.46mmol)、2-(嘧啶-2-基)苯胺(78mg, 0.46mmol)、Pd₂(dba)₃(23mg, 0.025mmol)、xantphos(23mg, 0.040mmol)以及碳酸铯(325mg, 1.0mmol)在二噁烷(4.5ml)中的混合物30分钟。除去溶剂,通过制备性HPLC(0.1%TFA在水/乙腈梯度中)纯化残留物得到标题化合物。

[0535] N²(2-甲氧基-4-吗啉代苯基)-N⁴-(2-(嘧啶-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺



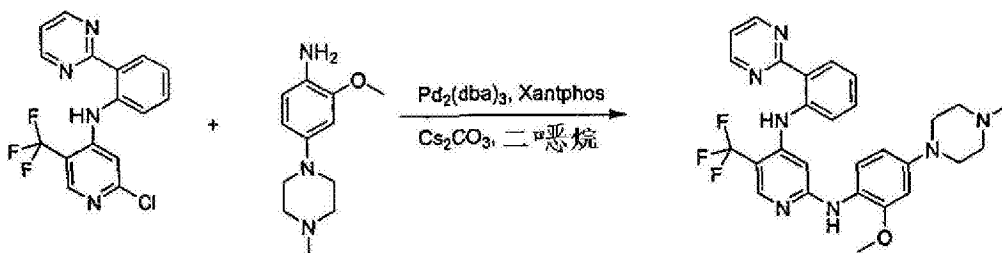
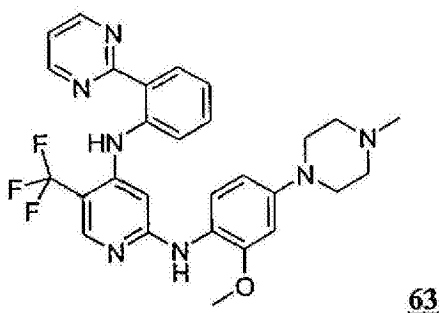
[0537] 将方法C应用于2-氯-N-(2-(嘧啶-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-胺(22mg, 0.063mmol)、2-甲氧基-4-吗啉代苯胺(20mg, 0.096mmol)、Pd₂(dba)₃(10mg, 0.011mmol)、xantphos(15mg, 0.026mmol)以及碳酸铯(61mg, 0.19mmol)在二噁烷(2.8ml)中的混合物。得到标题化合物的TFA盐,为黄色固体。

[0538] ¹H-NMR(400MHz, d₆-DMSO)δ11.36(s, 1H), 9.22(br s, 1H), 8.93(d, J=4.9Hz, 2H), 8.41(dd, J=1.4, 8.0Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 7.64(d, J=8.2Hz, 1H), 7.57(t, J=7.6Hz, 1H), 7.52(t, J=4.9Hz, 1H), 7.31(t, J=7.5Hz, 1H), 7.25(d, J=8.5Hz, 1H), 6.66(d, J=2.1Hz, 1H), 6.61(s, 1H), 6.52(dd, J=2.1, 8.6Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 3.74(t, J=4.6Hz, 4H), 3.14(t, J=4.5Hz, 4H); MS(m/z): 523.25[M+1]⁺

[0539] 实施例54

[0540] N²(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-N⁴-(2-(嘧啶-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺

[0541]



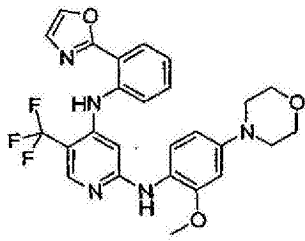
[0542] 将方法C应用于2-氯-N-(2-(咪唑-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-胺(30mg, 0.086mmol)、2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(31mg, 0.14mmol)、Pd₂(dba)₃(11mg, 0.012mmol)、xantphos(11mg, 0.019mmol)以及碳酸铯(590mg, 0.18mmol)在二噁烷(3ml)中的混合物。得到标题化合物的二TFA盐,为黄色固体。

[0543] ¹H-NMR(400MHz, d₆-DMSO)δ11.31(s, 1H), 9.82(brs, 1H), 8.93(d, J=4.9Hz, 3H), 8.42(dd, J=1.5, 8.0Hz, 1H), 8.17(s, 1H), 7.62(d, J=7.6Hz, 1H), 7.57-7.51(m, 2H), 7.39(d, J=8.5Hz, 1H), 7.26(t, J=7.5Hz, 1H), 6.70(d, J=2.5Hz, 1H), 6.63(s, 1H), 6.55(dd, J=2.5, 8.7Hz, 1H), 3.86(d, J=13.3Hz, 2H), 3.80(s, 3H), 3.53(J=11.5Hz, 2H), 3.20-3.10(m, 2H), 2.94(t, J=12.1Hz, 2H), 2.87(s, 3H); ¹⁹F-NMR(376MHz, d₆-DMSO)δ-59.6(s, 3F), -74.1(s, 6F); MS(m/z): 536.2[M+1]⁺

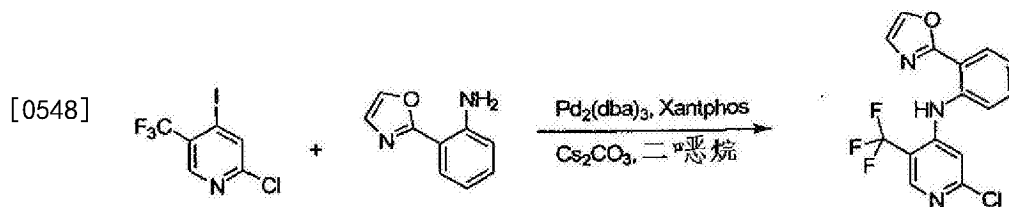
[0544] 实施例55

[0545] N²-(2-甲氧基-4-吗啉代苯基)-N⁴-(2-(咪唑-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2, 4-二胺

[0546]



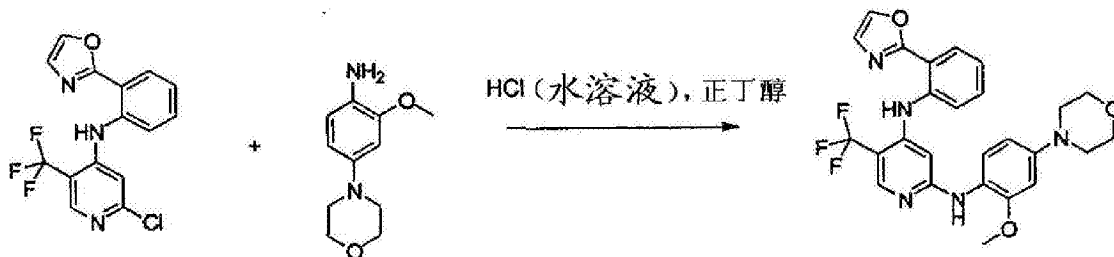
[0547] 2-氯-N-(2-(咪唑-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-胺



[0549] 应用了方法B。

[0550] N^2 -(2-甲氧基-4-吗啉代苯基)- N^4 -(2-(1H-吡唑-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺

[0551]

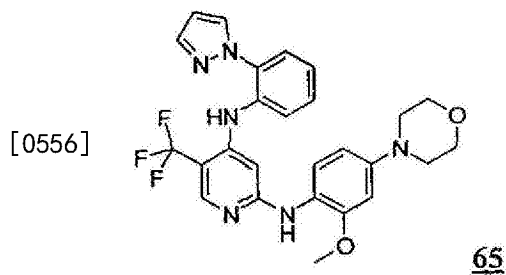


[0552] 应用了方法F。得到了标题化合物的TFA盐，为浅黄色固体。

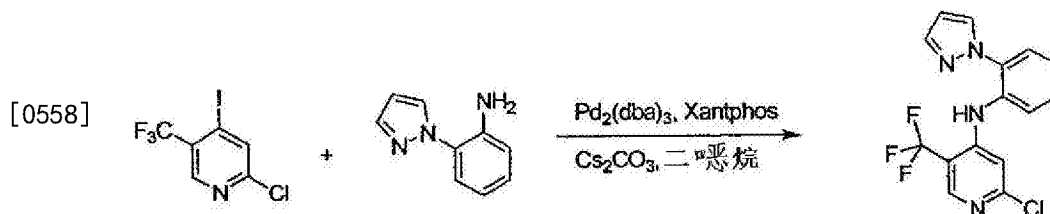
[0553] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.08(s, 1H), 9.00(vbr s, 1H), 8.29(d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 8.16(br s, 1H), 8.04(dd, $J=1.2, 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.61-7.52(m, 2H), 7.47(d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.25(m, 2H), 6.64(2.4Hz, 1H), 6.54-6.48(m, 2H), 3.78(s, 1H), 3.74(t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 3.12(t, $J=4.7\text{Hz}$, 4H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz, d_6 -DMSO) δ -59.0(brs, 3F), -74.2(s, 3F); MS (m/z): 512.2[M+1]⁺

[0554] 实施例56

[0555] N^4 -(2-(1H-吡唑-1-基)苯基)- N^2 -(2-甲氧基-4-吗啉代苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺



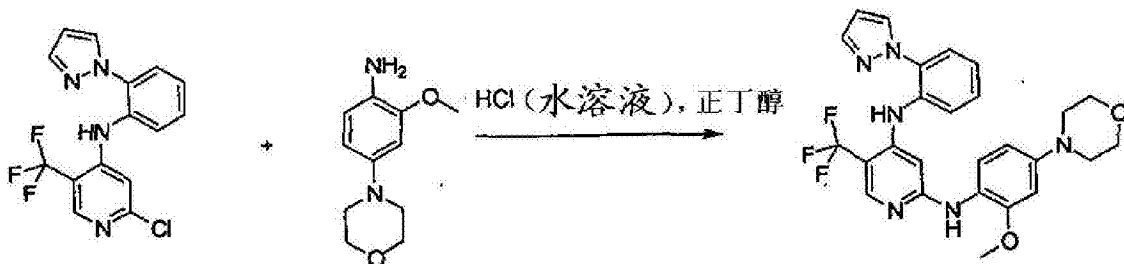
[0557] N-(2-(1H-比唑-1-基)苯基)-2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-胺



[0559] 应用了方法B。

[0560] N^4 -(2-(1H-比唑-1-基)苯基)- N^2 -(2-甲氧基-4-吗啉代苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺

[0561]

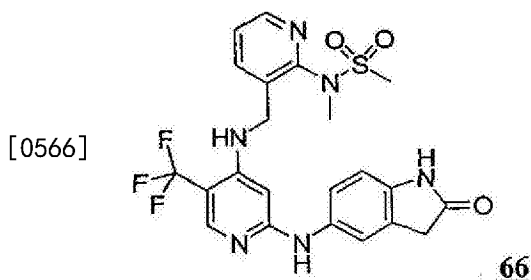


[0562] 应用了方法F。得到了标题化合物的TFA盐,为浅黄色固体。

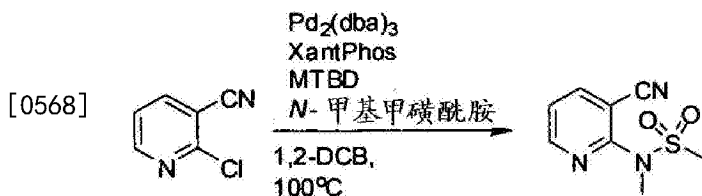
[0563] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 9.33(br s, 1H), 9.25(vbr s, 1H), 8.21(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.98(br s, 1H), 7.78(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.70(dd, $J=1.4, 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.59(dd, $J=1.3, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.42(m, 2H), 7.16(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.63(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.54-6.52(m, 1H), 6.49(dd, $J=2.5, 8.7\text{Hz}$, 1H), 6.06(br s, 1H), 3.76(s, 1H), 3.74(t, $J=5.1\text{Hz}$, 4H), 3.13(t, $J=4.7\text{Hz}$, 4H); Ms(m/z): 511.25[M+] $^+$

[0564] 实施例57

[0565] N-甲基-N-(3-((2-(2-氧代吡啶-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)甲基)吡啶-2-基)甲磺酰胺



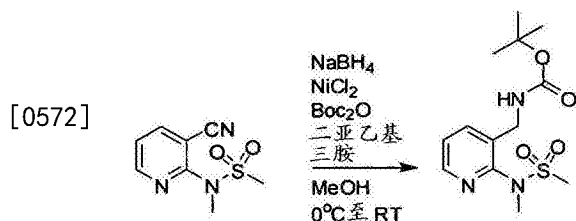
[0567] N-(3-氰基吡啶-2-基)-N-甲基甲磺酰胺



[0569] 将1,2-二氯苯(10mL)和MTBD(3.11mL, 21.7mmol)加入装有2-氯烟腈(1g, 7.2mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (662mg, 0.72mmol)、xantphos(418mg, 0.72mmol)的50mL圆底烧瓶中。利用氩气吹洗反应混合物,然后在100°C加热1小时。将反应混合物倒入40mL缓冲液(pH4)中,分离层。利用相同体积的缓冲液再清洗有机层一次。将挥发物用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。通过快速柱色谱[$\text{SiO}_2, \text{CHCl}_3/\text{MeOH}(95:5)$]进一步纯化粗产物得到1.1g(5.2mmol, 72%)N-(3-氰基吡啶-2-基)-N-甲基甲磺酰胺。

[0570] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.66(dd, $J=1.9, 4.9\text{Hz}$, 1H), 8.06(dd, $J=1.9, 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.39(dd, $J=4.9, 7.8\text{Hz}$, H), 3.41(s, 1H), 3.20(s, 1H)

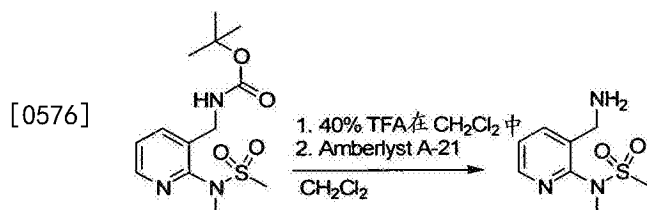
[0571] (2-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)甲基氨基甲酸叔丁酯



[0573] 在0℃下于氩气氛下将Boc₂O(650μL, 2.8mmol)和NiCl₂·6H₂O(34mg, 0.14mmol)加入N-(3-氰基吡啶-2-基)-N-甲基甲磺酰胺(299mg, 1.4mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中。然后分批加入NaBH₄(375mg, 9.9mmol)。反应是放热的。在0℃下搅拌所得反应混合物1小时, 然后加入二亚乙基三胺(154μL, 1.4mmol)。使反应混合物温热至室温, 再搅拌30分钟。浓缩挥发物。向剩余的残留物中添加EtOAc(30mL)和饱和NaHCO₃水溶液(20mL)。分离层, 再用一份饱和NaHCO₃水溶液(20mL)清洗有机层。有机层用Na₂SO₄干燥, 蒸发。通过快速色谱[SiO₂, CHCl₃/MeOH(9:1)]得到358mg(1.1mmol, 80%)(2-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)甲基氨基甲酸叔丁酯。

[0574] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ8.35(dd, J=1.9, 4.7Hz, 1H), 7.91(m, 1H), 7.31(dd, J=4.7, 7.7Hz, 1H), 5.34(bs, 1H), 4.48(d, J=6.4Hz, 1H), 3.27(s, 1H), 3.04(s, 1H), 1.44(s, 9H)

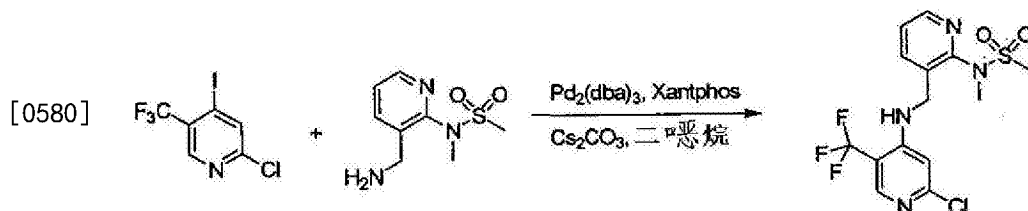
[0575] N-(3-(氨基甲基)吡啶-2-基)-N-甲基甲磺酰胺



[0577] 将TFA在CH₂Cl₂中的40%溶液(4mL)加入装有(2-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)甲基氨基甲酸叔丁酯(118mg, 0.26mmol)的25mL圆底烧瓶中。搅拌所得混合物20分钟, 然后蒸发挥发物。向粗产物中加入甲苯(4mL), 然后蒸发。重复该步骤1次。利用Amberlyst A-21(1.8g)处理粗残留物在CH₂Cl₂(4mL)中的溶液, 搅拌30分钟。将Amberlyst A-21树脂过滤出来并用CH₂Cl₂(20mL)清洗。蒸发掉挥发物以得到N-(3-(氨基甲基)吡啶-2-基)-N-甲基甲磺酰胺(50mg, 0.23mmol, 88%)。

[0578] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ8.38(约d, J=2.5Hz, 1H), 7.92(约d, J=7.0Hz, 1H), 7.33(约t, J=4.8Hz, 1H), 4.03(s, 1H), 3.26(s, 1H), 3.08(s, 1H)

[0579] N-(3-((2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)甲基)吡啶-2-基)-N-甲基甲磺酰胺

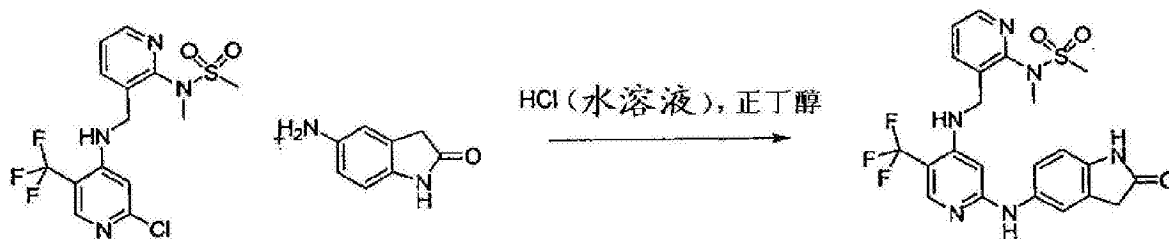


[0581] 在80℃加热2-氯-4-碘-5-(三氟甲基)吡啶(1当量)、N-(3-(氨基甲基)吡啶-2-基)-N-甲基甲磺酰胺(1当量)、Pd₂(dba)₃、xantphos以及碳酸铯在1,2-二氯乙烷中的混合物12小时。除去溶剂, 通过制备性HPLC(0.1%TFA在水/乙腈梯度中)纯化残留物, 得到标题化合物。

[0582] N-甲基-N-(3-((2-(2-氧代吡啶啉-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)甲

基)吡啶-2-基)甲磺酰胺

[0583]

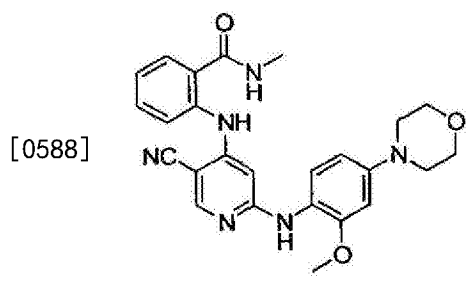


[0584] 应用了方法F。得到了标题化合物的TFA盐。

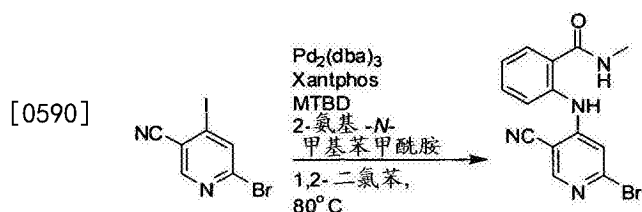
[0585] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 1H), 9.35 (宽s, 1H), 8.49 (dd, $J=4.6\text{Hz}$, 2.0Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.66 (dd, $J=7.6\text{Hz}$, 1.6Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.92 (dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.0Hz, 1H), 6.69 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.54 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.01 (s, 3H); ESI-MS (m/z): 507.15 (M+1)

[0586] 实施例58

[0587] 2-(5-氰基-2-(2-甲氧基-4-吗啉代苯基氨基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺

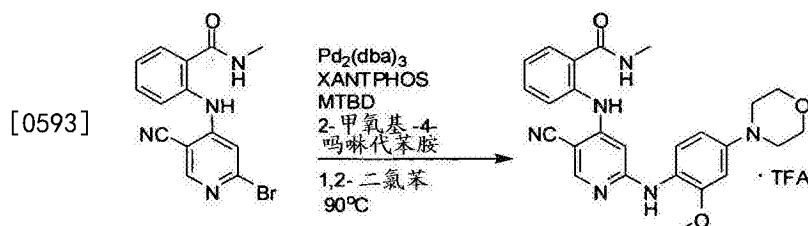


[0589] 2-(2-溴-5-氰基吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺



[0591] 应用了方法G。

[0592] 2-(5-氰基-2-(2-甲氧基-4-吗啉代苯基氨基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺

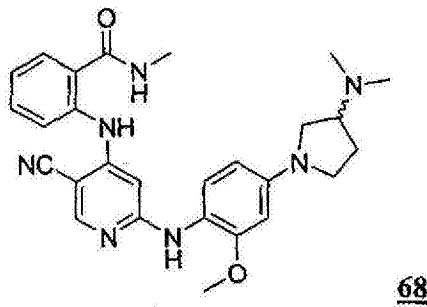


[0594] 应用了方法H。得到了标题化合物的TFA盐。

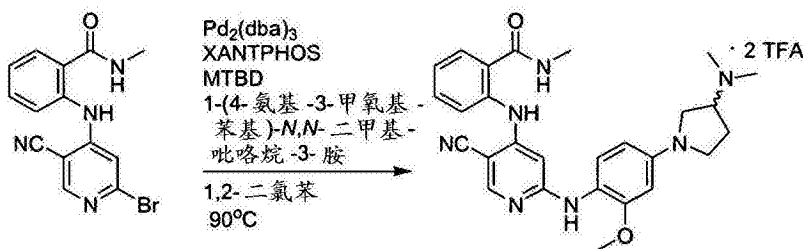
[0595] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, THF- d_8) δ 10.77 (s, 1H), 9.94 (brs, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.77-7.76 (m, 1H), 7.50 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.41-6.39 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.66-3.63 (m, 4H), 3.01-2.99 (m, 4H), 2.76 (d, 4.6Hz, 3H); MS (m/z): 459.2 [M+1] $^+$

[0596] 实施例59

[0597] 2-(5-氰基-2-(4-(3-二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-2-甲氧基苯基氨基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺



[0598]

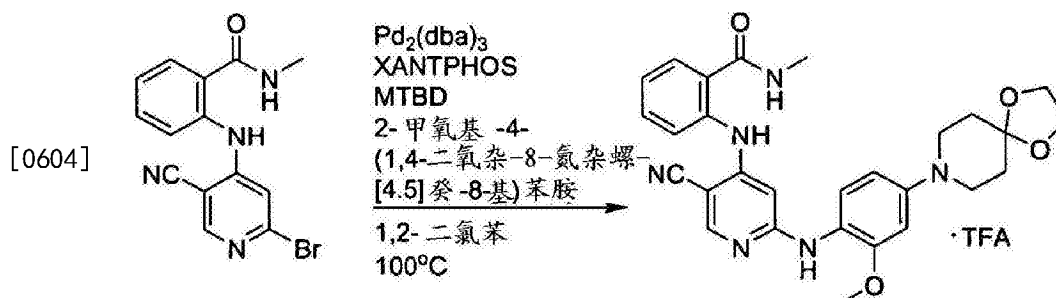
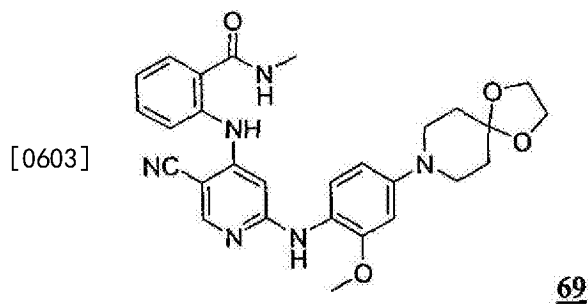


[0599] 应用了方法H。得到了标题化合物的二TFA盐。

[0600] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3CN) δ 11.69(br s, 1H), 10.67(s, 1H), 10.30(br s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.62(dd, $J=0.8, 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.41(m, 2H), -7.22-7.18(m, 2H), 7.09(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.26(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.20(dd, $J=2.5, 8.6\text{Hz}$, 1H), 6.15(s, 1H), 3.91-3.84(m, 4H), 3.66(m, 1H), 3.60-3.52(m, 2H), 3.32(app d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 2.86-2.84(m, 9H), 2.47(m, 1H), 2.35(m, 1H); MS(m/z): 486.2[M+1]⁺

[0601] 实施例60

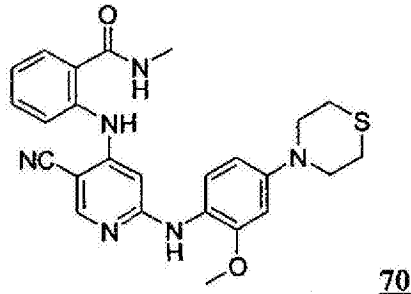
[0602] 2-(5-氰基-2-(2-甲氧基-4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯基氨基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺



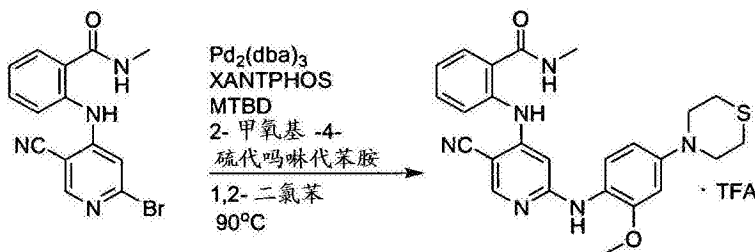
[0605] 应用了方法H。得到了标题化合物的TFA盐。

[0606] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, THF- d_8) δ 10.65(s, 1H), 9.56(br s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.72(d, J=4.3Hz, 1H), 7.50(dd, J=1.1, 7.8Hz, 1H), 7.39(d, J=8.2Hz, 1H), 7.30-7.25(m, 2H), 6.96(m, 1H), 6.56(s, 1H), 6.44(m, 1H), 6.24(s, 1H), 3.82-3.81(m, 4H), 3.72(s, 3H), 3.27-3.17(m, 4H), 2.76(d, J=4.6Hz, 3H), 1.67(t, J=5.6Hz, 4H); MS(m/z): 515.2[M+1]⁺

[0607] 实施例612-(5-氰基-2-(2-甲氧基-4-硫代吗啉代苯基氨基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺



[0608]

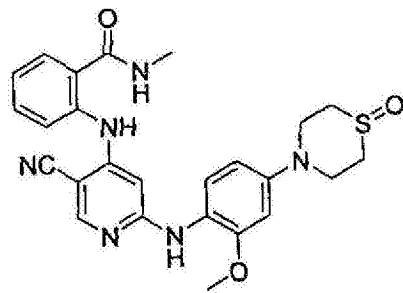


[0609] 应用了方法H.得到了标题化合物的TFA盐。

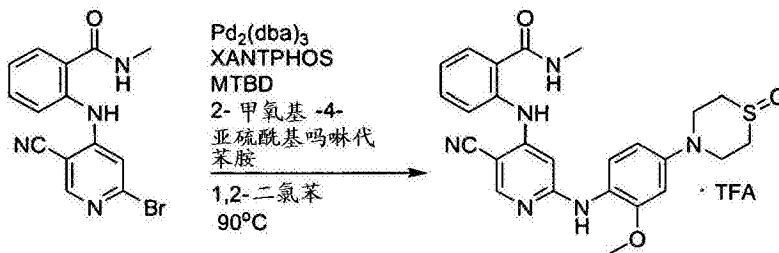
[0610] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, THF- d_8) δ 10.54(s, 1H), 8.88(br s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.70(d, J=4.2Hz, 1H), 7.50(dd, J=1.2, 7.8Hz, 1H), 7.42-7.36(m, 2H), 7.28(m, 1H), 6.94(m, 1H), 6.47(s, 1H), 6.37(m, 1H), 6.30(s, 1H), 3.71(s, 3H), 3.42-3.32(m, 4H), 2.76(d, J=4.6Hz, 3H), 2.58(t, J=5.2Hz, 4H); MS(m/z): 475.2[M+1]⁺

[0611] 实施例62

[0612] 2-{5-氰基-2-[2-甲氧基-4-(1-氧代-1 λ^4 -硫代吗啉-4-基)苯基氨基[吡啶-4-基氨基]-N-甲基苯甲酰胺

**71**

[0613]

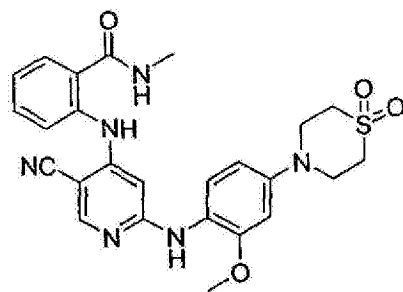


[0614] 应用了方法H.得到了标题化合物的TFA盐。

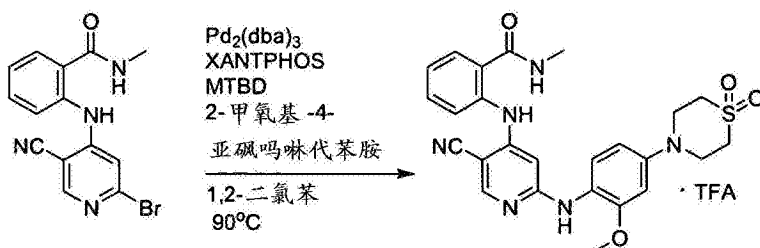
[0615] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, THF- d_8)610.52(s, 1H), 8.78(br s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.70(d, J=4.2Hz, 1H), 7.50(dd, J=1.2, 7.8Hz, 1H), 7.42-7.36(m, 2H), 7.28(m, 1H), 6.94(m, 1H), 6.47(s, 1H), 6.37(m, 1H), 6.30(s, 1H), 3.71(s, 3H), 3.42-3.32(m, 4H), 2.76(d, J=4.6Hz, 3H), 2.58(t, J=5.2Hz, 4H); MS(m/z): 491.5[M+1]⁺

[0616] 实施例63

[0617] 2-{5-氰基-2-[4-(1,1-二氧化-1 λ^6 -硫代吗啉-4-基)-2-甲氧基-苯基氨基]吡啶-4-基氨基}-N-甲基苯甲酰胺

**72**

[0618]



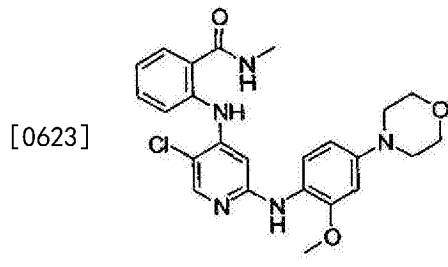
[0619] 应用了方法H.得到了标题化合物的TFA盐。

[0620] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3CN) δ 10.56(s, 1H), 10.08(宽s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.53(dd, J=1.1, 7.9Hz, 1H), 7.39-7.32(m, 2H), 7.13-7.09(m, 3H), 6.53(d, J=2.5Hz, 1H), 6.47(dd, J=2.4, 8.6Hz, 1H), 6.11(s, 1H), 3.77-3.74(m, 7H), 2.95(t, J=5.2Hz, 4H), 2.76(d, J=4.8Hz,

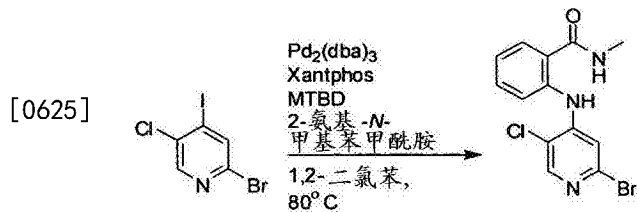
3H);MS(m/z):507.2[M+1]⁺

[0621] 实施例64

[0622] 2-(5-氯-2-(2-甲氧基-4-吗啉代苯基氨基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺

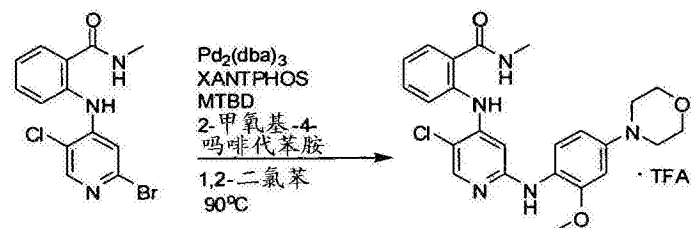


[0624] 2-(2-溴-5-氯吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺



[0626] 应用了方法G。

[0627] 2-(5-氯-2-(2-甲氧基-4-吗啉代苯基氨基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺

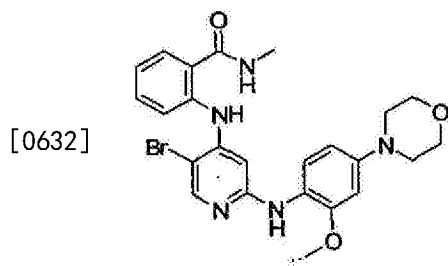


[0628] 应用了方法H。得到了标题化合物的TFA盐。

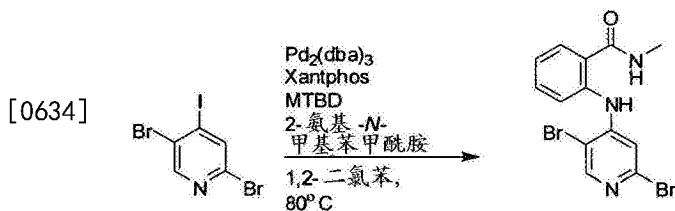
[0629] ¹H NMR(400MHz, THF-d_s)δ10.76(s, 1H), 10.41(宽s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.79(m, 1H), 7.50(dd J=7.8, 1.2Hz, 1H), 7.40(d, J=8.2Hz, 1H), 7.30-7.26(m, 1H), 7.11, (d, J=8.6Hz, 1H), 6.99-6.95(m, 1H), 6.51(bs, 1H), 6.41-6.38(m, 1H), 6.26(s, 1H), 3.74(s, 3H), 3.65-3.64(m, 4H), 3.01-2.99(m, 4H), 2.75(d, J=4.6Hz, 3H);MS(m/z):468.2[M+1]⁺

[0630] 实施例65

[0631] 2-(5-溴-2-(2-甲氧基-4-吗啉代苯基氨基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺

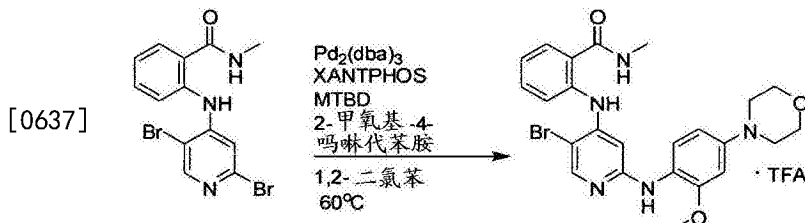


[0633] 2-(2,5-二溴吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺



[0635] 应用了方法G。

[0636] 2-(5-溴-2-(2-甲氧基-4-吗啉代苯基氨基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺

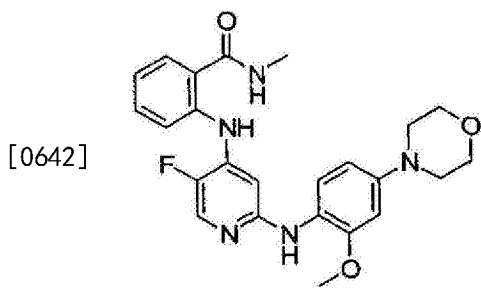


[0638] 应用了方法H。得到了标题化合物的TFA盐。

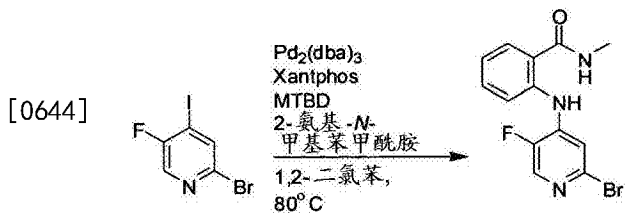
[0639] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, THF- d_8)610.80(宽s, 1H), 10.70(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.78(宽t, 1H), 7.50(dd, J=1.2, 7.8Hz, 1H), 7.39(d, J=8.2Hz, 1H), 7.28(dt, 1H), 7.04- δ .97(m, 2H), 6.52(d, J=2.4Hz, 1H), 6.40(dd, J=2.5, 8.6Hz, 1H), 6.19(s, 1H), 3.74(s, 3H), 3.65(t, J=4.8Hz, 4H), 3.00(t, J=4.8Hz, 4H), 2.75(d, J=4.6Hz, 3H); MS(m/z): 512.1[M+1] $^+$

[0640] 实施例66

[0641] 2-(5-氟-2-(2-甲氧基-4-吗啉代苯基氨基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺

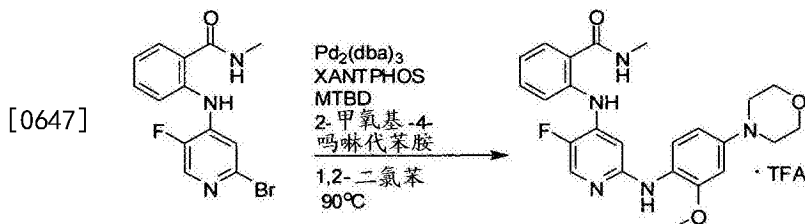


[0643] 2-(2-溴-5-氯吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺



[0645] 应用了方法G。

[0646] 2-(5-氟-2-(2-甲氧基-4-吗啉代苯基氨基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺

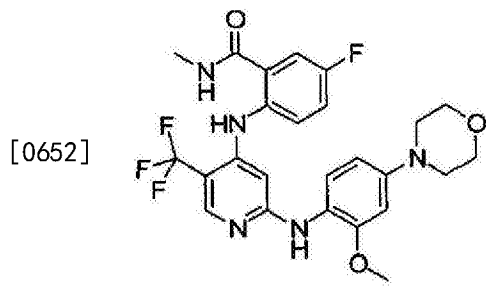


[0648] 应用了方法H。得到了标题化合物的TFA盐。

[0649] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3CN) δ 10.47(宽s, 1H), 9.31(s, 1H), 7.60(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.55(ddd, $J=1.2, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.37(m, 2H), 7.17-7.12(m, 2H), 6.99(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.56(d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 6.46(dd, $J=2.6, 8.7\text{Hz}$, 1H), 6.28(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 3.72-3.69(m, 7H), 3.09(t, $J=4.9\text{Hz}$, 4H), 2.75(d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H); MS(m/z): 452.2[M+1] $^+$

[0650] 实施例67

[0651] 5-氟-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺



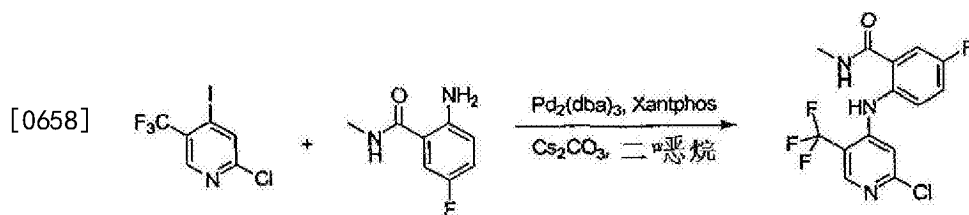
[0653] 5-氟-N-甲基-2-硝基苯甲酰胺

[0654] 室温下搅拌5-氟-2-硝基苯甲酸(4.775g, 25.8mmol)、盐酸甲胺(2.626g, 38.9mmol)、EDCI(5.982g, 31.2mmol)、HOBt(4.227g, 31.3mmol)以及三乙胺(7.2mL, 51.65mmol)在DMF(50mL)中的混合物24小时。利用乙酸乙酯稀释并用饱和碳酸氢钠、盐水清洗,以硫酸镁干燥。除去溶剂,通过硅胶色谱(combiflash-companion, 乙酸乙酯/己烷梯度)纯化残留物,得到黄色固体的标题化合物(产率:90%)。

[0655] 2-氨基-5-氟-N-甲基苯甲酰胺

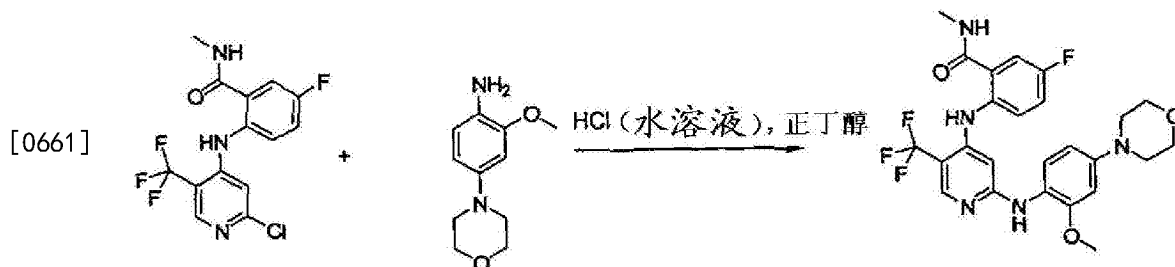
[0656] 在氩气下将Pd/C(10wt%, 860mg)加入5-氟-N-甲基-2-硝基苯甲酰胺(4.58g, 23.4mmol)中。加入甲醇(50mL),用氢气球替代氩气球。室温下搅拌混合物24小时。通过硅藻土(celite)层过滤,除去溶剂以定量产率得到浅黄色固体的标题化合物。

[0657] 2-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-5-氟-N-甲基苯甲酰胺



[0659] 应用了方法B。

[0660] 5-氟-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺



[0662] 应用了方法F。得到了标题化合物的盐酸盐,为黄色固体。

[0663] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO, HCl-盐) δ 10.09(s, 1H), 9.83(br s, 1H), 8.81(q, J=4.5Hz, 1H), 8.10(s, 1H), 7.63-7.56(m, 2H), 7.49-7.44(m, 1H), 7.17(d, J=8.2Hz, 1H), 6.70(s, 1H), 6.58(d, J=8.1Hz, 1H), 6.34(s, 1H), 3.79(s, 3H), 3.86(t, J=4.7Hz, 4H), 3.18(q, J=4.5Hz, 4H), 2.74(d, J=4.6Hz, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz, d_6 -DMSO) δ -60.5(s, 3F), -116.1(br s, 1F); MS(m/z): 520.2[M+1]⁺

[0664] 4-(3-甲氧基-4-硝基苯基)吗啉

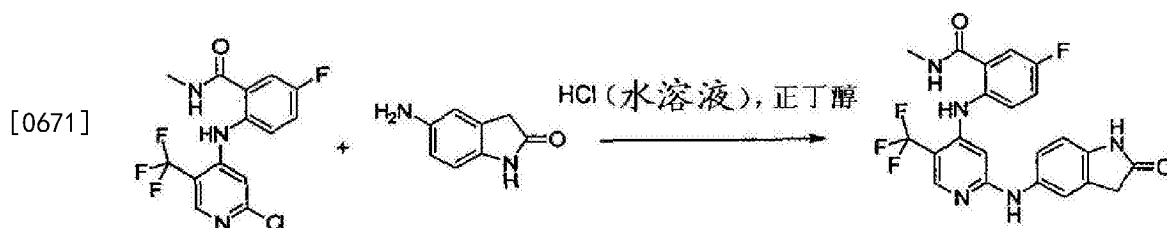
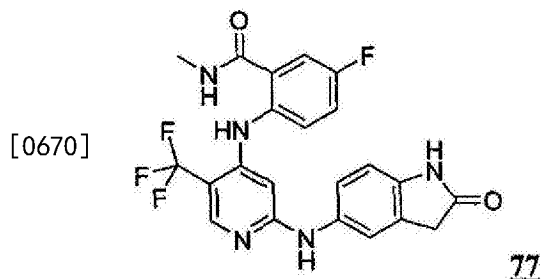
[0665] 将吗啉(25.7mL, 0.28mol)加入4-氟-2-甲氧基-1-硝基苯(24.4g, 0.14mol)在200mL DMF中的溶液中, 然后加入 K_2CO_3 (23.6g, 0.17mol)。室温下搅拌混合物48小时。将混合物倒入0.7L H_2O 中, 通过过滤收集沉淀物。再用0.5L H_2O 清洗沉淀物。通过吹空气流24小时将所得固体进行空气干燥, 由此得到29.3g 4-(3-甲氧基-4-硝基苯基)吗啉(0.12mol, 86%)。

[0666] 2-甲氧基-4-吗啉代苯胺

[0667] 对1L圆底烧瓶(装有在300mL MeOH中的4-(3-甲氧基-4-硝基苯基)吗啉(15.7g, 66mmol))进行排气, 然后回充氩气。再重复该操作次序两次。将反应容器保持在氩气流下, 加入Pd(C)(10%, 1.57g)。添加完Pd(C)后, 对反应容器排气并回充氢气。重复该排气/回充次序两次。18小时后, 通过向圆底烧瓶中引入氩气而将氢气排出。通过硅藻土层过滤反应混合物。利用200mL EtOAc清洗硅藻土。蒸发挥发物, 得到13.4g 2-甲氧基-4-吗啉代苯胺(64mmol, 97%)。

[0668] 实施例68

[0669] 5-氟-N-甲基-2-(2-(2-氧代吡啶啉-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲酰胺



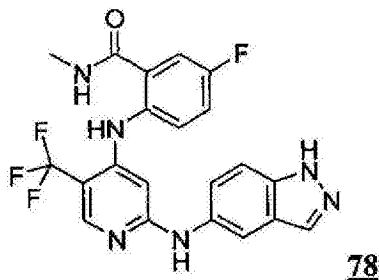
[0672] 应用了方法F。得到了标题化合物的TFA盐, 为浅黄色固体。

[0673] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.31(s, 1H), 9.88(s, 1H), 9.34(br s, 1H), 8.70(q, J=4.4Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 7.62-7.55(m, 2H), 7.45-7.41(m, 2H), 7.21(dd, J=2.0, 8.3Hz, 1H), 6.77(d, J=8.3Hz, 1H), 6.47(s, 1H), 3.46(s, 2H), 2.75(d, J=4.6Hz, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz, d_6 -DMSO) δ -59.5(s, 3F), -74.6(s, 3F), -118.5(brs, 1F); MS(m/z): 460.1[M+1]⁺

[0674] 实施例69

[0675] 2-(2-(1H-吡啶-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-5-氟-N-甲基苯甲酰胺

胺



[0676]



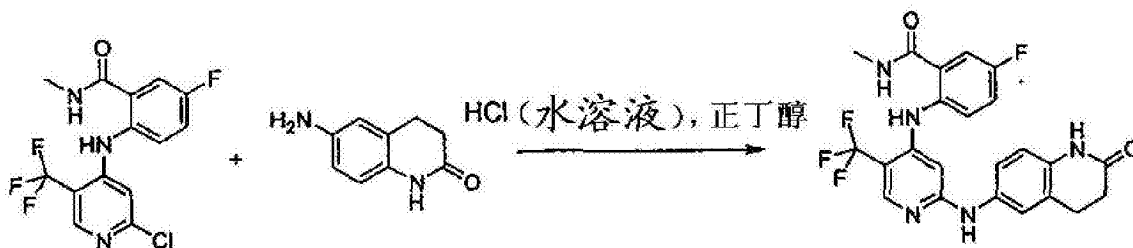
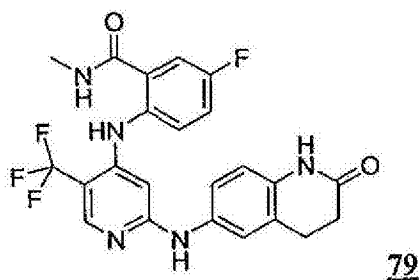
[0677] 应用了方法F。得到了标题化合物的盐酸盐,为浅黄色固体。

[0678] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, HCl-盐) δ 13.10 (非常宽s, 1H), 10.06 (s, 2H), 8.76 (q, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (dd, $J=4.9, 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.44 (dt, $J=3.0, 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.30 (dd, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.51 (s, 1H), 2.74 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ -60.1 (s, 3F), -117.1 (宽s, 1F); MS (m/z): 445.1 [$\text{M}+1$] $^+$

[0679] 实施例70

[0680] 5-氟-N-甲基-2-(2-(2-氧化-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲酰胺

[0681]



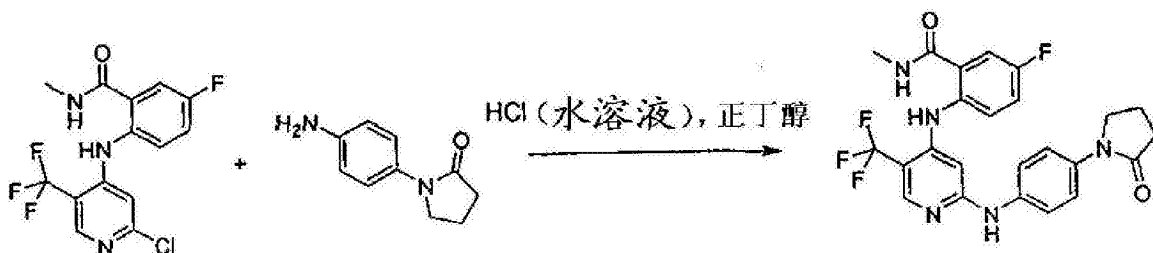
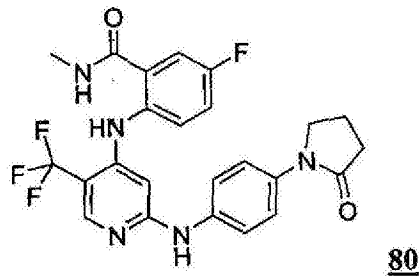
[0682] 应用了方法F。得到了标题化合物的盐酸盐,为浅黄色固体。

[0683] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, HCl-盐) δ 10.10(s, 1H), 10.03(s, 1H), 9.92(宽s, 1H), 8.76(q, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.21(s, 1H), 7.65-7.58(m, 2H), 7.42(dt, $J=3.0, 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.25(s, 1H), 7.14(dd, $J=2.3, 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.84(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.45(s, 1H), 2.86(t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.74(d, $J=4.6\text{Hz}$, 3H), 2.24-2.41(m, 2H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ -60.1(s, 3F), -117.1(宽s, 1F); $\text{MS}(m/z)$: 474.15[M+1] $^+$

[0684] 实施例71

[0685] 5-氟-N-甲基-2-(2-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲酰胺

[0686]



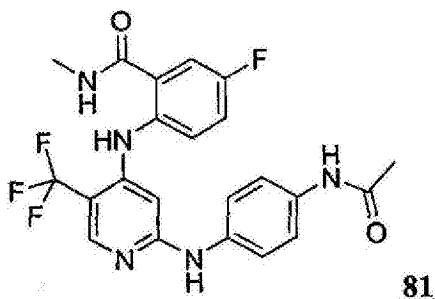
[0687] 应用了方法F。得到了标题化合物的TFA盐,为浅黄色固体。

[0688] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 9.90(s, 1H), 9.44(宽s, 1H), 8.72(q, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 8.24(s, 1H), 7.63-7.50(m, 6H), 7.42(dt, $J=3.0, 8.5\text{Hz}$, 1H), 6.57(s, 1H), 3.80(t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.76(d, $J=4.6\text{Hz}$, 3H), 2.46(t, $J=3.3\text{Hz}$, 2H), 2.09-2.01(m, 2H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ -59.45(s, 3F), -74.8(s, 3F), -118.75(宽s, 1F); $\text{MS}(m/z)$: 488.2[M+1] $^+$

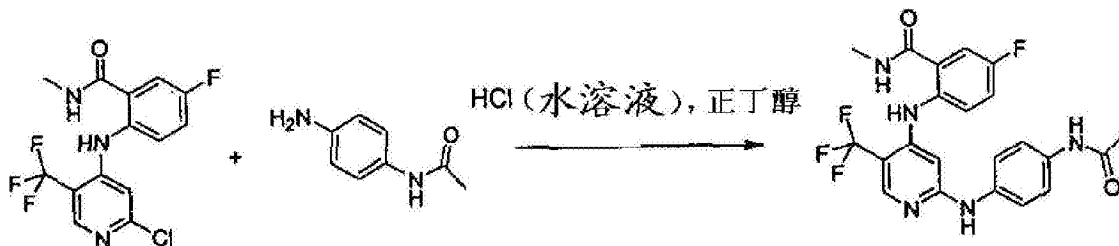
[0689] 实施例72

[0690] 2-(2-(4-乙酰胺基苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-5-氟-N-甲基苯甲酰胺

[0691]



[0692]



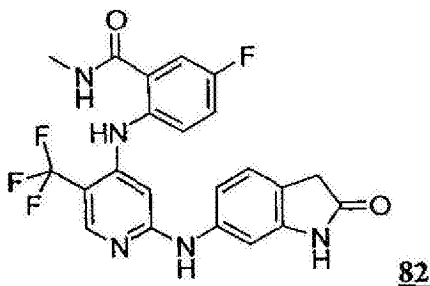
[0693] 应用了类似于方法F的方法。得到了标题化合物的TFA盐,为浅黄色固体。

[0694] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ 9.85(s, 1H), 9.84(s, 1H), 9.29(宽s, 1H), 8.71(q, J=4.5Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 7.62-7.55(m, 2H), 7.49-7.37(m, 5H), 6.55(s, 1H), 2.75(d, J=4.6Hz, 3H), 2.01(s, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz, d_6 -DMSO) δ -59.3(s, 3F), -74.5(s, 3F), -119.1(宽s, 1F); MS(m/z): 462.1[M+1]⁺

[0695] 实施例73

[0696] 5-氟-N-甲基-2-(2-(2-氧代吡咯啉-6-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲酰胺

[0697]

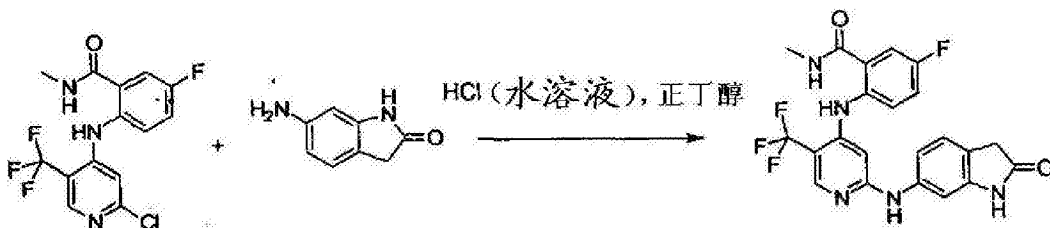


[0698] 6-氨基羟吡咯(6-aminooxindole)

[0699] 在氩气下将甲醇(15mL)和在EtOH(10mL)中的1.25M HCl加入2,4-二硝基苯乙酸(837mg, 3.7mmol)和Pd/C(10%, 205mg)中。利用氢气球替代氩气球并在室温下搅拌12小时,在50℃下搅拌24小时。将其冷却至室温,通过硅藻土过滤。除去溶剂,通过硅胶色谱(DCM/甲醇梯度)纯化残留物,得到红色固体的标题化合物。

[0700] 5-氟-N-甲基-2-(2-(2-氧代吡咯啉-6-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲酰胺

[0701]

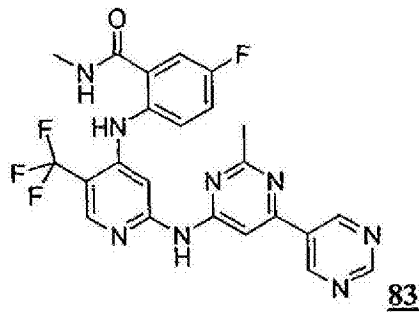


[0702] 应用了方法F。得到了标题化合物的TFA盐,为浅黄色固体。

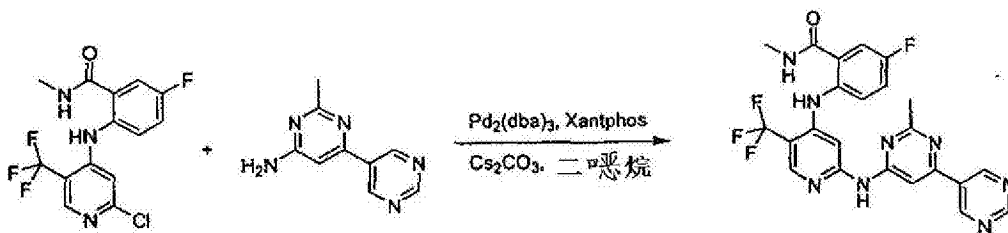
[0703] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.34(s, 1H), 9.86(s, 1H), 9.29(s, 1H), 8.72(q, J=4.5Hz, 1H), 8.24(s, 1H), 7.62-7.56(m, 2H), 7.43(dt, J=3.0, 8.5Hz, 1H), 7.25(d, J=1.5Hz, 1H), 7.08(d, J=8.0Hz, 1H), 7.01(dd, J=1.9, 8.1Hz, 1H), 6.62(s, 1H), 3.38(s, 2H), 2.76(d, J=4.5Hz, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz, d_6 -DMSO) δ -59.3(s, 3F), -74.5(s, 3F), -119.3(宽s, 1F); MS(m/z): 460.2[M+1]⁺

[0704] 实施例74

[0705] 5-氟-N-甲基-2-(2-(2-甲基-4,5'-联嘧啶-6-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲酰胺



[0706]



[0707] 应用了方法B。得到标题化合物的TFA盐,为浅黄色固体。

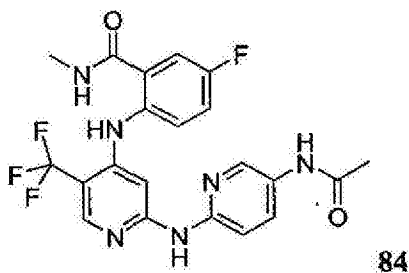
[0708] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10.55(s, 1H), 10.09(s, 1H), 9.32(s, 1H), 9.32(s, 2H), 8.76(q, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 8.45(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.70(dd, $J=4.9, 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.61(dd, $J=3.0, 9.4\text{Hz}$, 1H), 7.47(dt, $J=3.0, 8.5\text{Hz}$, 1H), 2.77(d, $J=4.5\text{Hz}$, 3H), 2.49(s, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ -60.0(s, 3F), -74.8(s, 3F), -118.8(宽s, 1F); MS(m/z): 499.2[M+1] $^+$

[0709] 2-甲基-4,5'-联嘧啶-6-胺

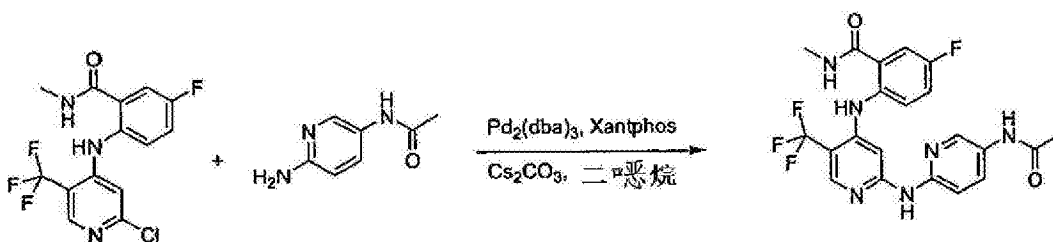
[0710] 在氩气下向微波瓶中添加6-氯-2-甲基嘧啶-4-胺(700mg, 4.88mmol)、嘧啶-5-基硼酸(725mg, 5.86mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (684mg, 0.97mmol)、二噁烷(10ml)以及 Na_2CO_3 (2M, 7mL, 14mmol)。在160°C下微波加热所述瓶1小时。加水,用10%MeOH/ CHCl_3 (3×50mL)萃取。合并有机层,减压下浓缩,通过硅胶色谱纯化粗产物,得到白色固体的标题化合物;MS(m/z):[M+H] $^+$ 188.2。

[0711] 实施例75

[0712] 2-(2-(5-乙酰基吡啶-2-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-5-氟-N-甲基苯甲酰胺



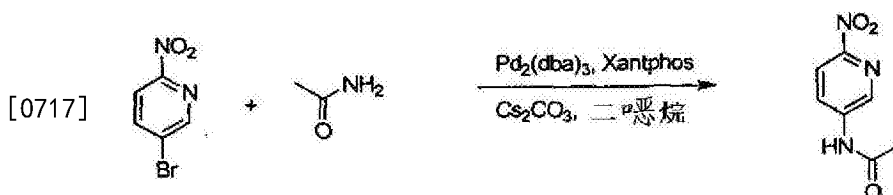
[0713]



[0714] 应用了方法B。得到了标题化合物的TFA盐,为浅黄色固体。

[0715] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.68(非常宽s, 1H), 10.14(宽s, 1H), 10.08(s, 1H), 8.73(q, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 8.56(宽s, 1H), 8.37(s, 1H), 7.96(dd, $J=2.5, 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.67(dd, $J=4.9, 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.61(dd, $J=3.0, 9.4\text{Hz}$, 1H), 7.47(dt, $J=2.9, 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.31(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.25(宽s, 1H), 2.76(d, $J=4.6\text{Hz}$, 3H), 2.06(s, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz, d_6 -DMSO) δ -60.35(宽s, 3F), -74.1(s, 3F), -117.7(宽s, 1F); MS(m/z): 463.2[M+1]⁺

[0716] N-(6-硝基吡啶-3-基)乙酰胺



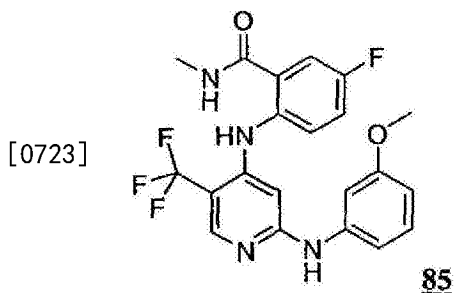
[0718] 应用了类似于方法A的方法,但是加热48小时。

[0719] N-(6-硝基吡啶-3-基)乙酰胺

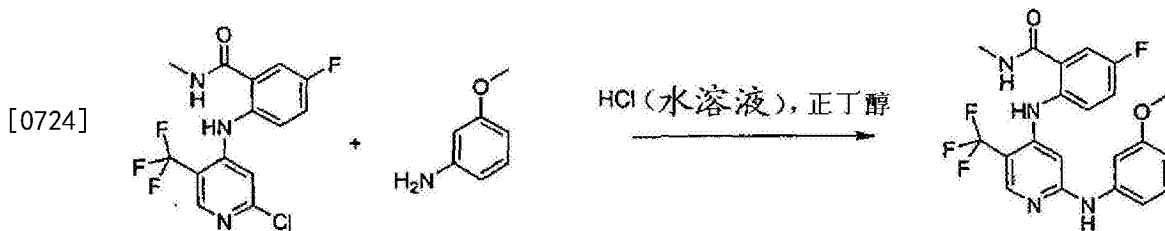
[0720] 在氩气下将Pd/C(10%Pd在碳中)加入在甲醇(150mL)中的N-(6-硝基吡啶-3-基)乙酰胺中。使用氢气球作为氢源。室温下搅拌反应过夜。通过硅藻土过滤混合物,清洗硅藻土层数次。除去溶剂,得到预期的产物(定量产率)。

[0721] 实施例76

[0722] 5-氟-2-(2-(3-甲氧基苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺



[0723]

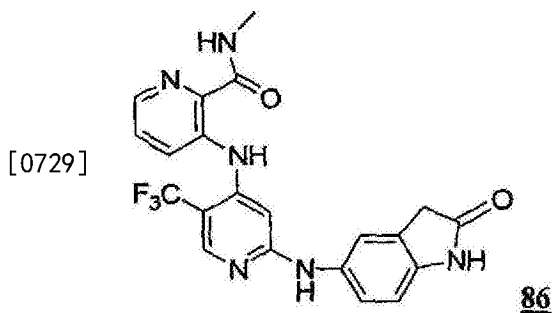


[0725] 应用了方法F。得到了标题化合物的TEA盐,为浅黄色固体。

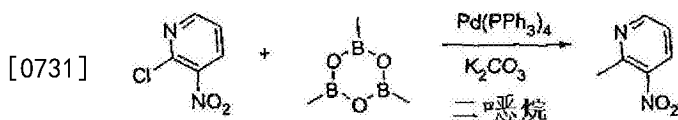
[0726] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ 9.88(s, 1H), 9.41(s, 1H), 8.71(q, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 8.27(s, 1H), 7.63—7.56(m, 2H), 7.43—7.38(m, 1H), 7.23(t, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.19(t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.08—7.06(m, 1H), 6.60(s, 1H), 6.59—6.56(m, 1H), 3.73(s, 3H), 2.76(d, $J=4.6\text{Hz}$, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz, d_6 -DMSO) δ -59.5(s, 3F), -74.8(s, 3F), -118.8(宽s, 1F); MS(m/z): 435.1[M+1]⁺

[0727] 实施例77

[0728] N-甲基-3-(2-(2-氧代吡啶-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)吡啶甲酰胺



[0730] 2-甲基-3-硝基吡啶



[0732] 参考文献:Gray, M.; Andrews, I. P.; Hook, D. F.; Kitteringham, J.; Voyle, M.; Tetrahedron Lett.; 2000, 41, 6237—6240。

[0733] 将2-氯-3-硝基吡啶(50g, 0.315mol, 1.0当量)、TMB(50mL, 1.1当量)、 $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}(0)$ (36.4 g, 0.1当量)、 K_2CO_3 (130.6 g, 3.0当量)以及二甲苯(1500 mL)的混合物在氩气下回流2天。将混合物冷却至室温,通过硅藻土层过滤以除去 K_2CO_3 和催化剂。利用EtOAc清洗硅藻土层。合并有机溶液,浓缩得到粗产物,通过硅胶色谱(0%—40%EtOAc/己烷(Hex))纯化,得到预期的产物2-甲基-3-硝基吡啶(30.5g, 分离后的产率为70%)(注意:当反应回流24小时时,分离后的产率为42%)。

[0734] 3-硝基吡啶甲酸

[0735] 参考文献:Journal of the American Chemical Society(1954), 76, 3167—8。

[0736] 将在水(66 mL)中的硝基甲基吡啶(0.92 g 6.66 mmol)加热至90°C并用高锰酸钾(1.97g, 13.32 mmol)处理30分钟,同时搅拌。将反应混合物冷却至50°C并过滤。首先用水清洗二氧化锰,然后用EtOAc清洗以除去未反应的原料,然后用EtOAc萃取滤液3次。蒸发水层至小体积,用略超过计算量的氯化氢处理以将溶液酸化至pH5—6。减压下除去水。将粗酸溶

解在甲醇中,过滤混合物,利用甲醇清洗。浓缩合并的甲醇溶液得到所述酸,不再进一步纯化(42%转化率,可重复利用回收的58%的硝基甲基吡啶来制备所述酸)。

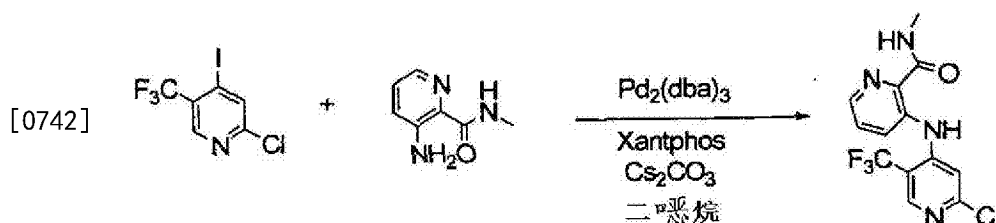
[0737] N-甲基-3-硝基吡啶甲酰胺

[0738] 向3-硝基吡啶甲酸(8.7 g,51.8 mmol,1.0当量)、盐酸甲胺(4.2 g,1.2当量)、EDC(14.9 g,1.5当量)、HOBT(8.4 g,1.2当量)在DMF(30 mL)中的混合物中添加DIEA(54mL,6.0当量)。室温下搅拌混合物过夜。浓缩粗产物并将其溶解在EtOAc中。利用饱和NaHCO₃溶液清洗。除去溶剂,通过硅胶色谱(20%-80%EtOAc/己烷)纯化粗产物,得到预期的产物N-甲基-3-硝基吡啶甲酰胺(3.0 g,分离后的产率为32%)。

[0739] 3-氨基-N-甲基吡啶甲酰胺

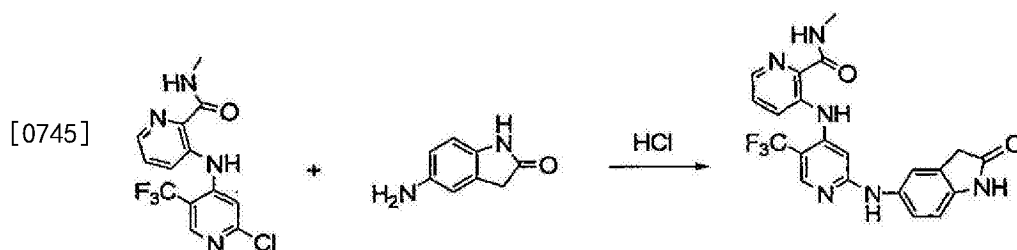
[0740] 在氩气下将Pd/C(10%Pd在碳中,0.45g,15wt%)加入在甲醇(150mL)中的N-甲基-3-硝基吡啶甲酰胺(3.0g,16.6mmol)中。使用氢气球作为氢源。室温下搅拌反应过夜。通过硅藻土过滤混合物,清洗硅藻土层数次。除去溶剂,得到预期的产物(定量产率)。

[0741] 3-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基吡啶甲酰胺



[0743] 在90℃下于油浴中搅拌2-氯-4-碘-5-(三氟甲基)吡啶(0.615g,2.0mmol,1.0当量)、3-氨基-N-甲基吡啶甲酰胺(0.303g,1.2当量)、Pd₂(dba)₃(0.183g,0.1当量)、Xantphos(0.347g,0.3当量)、Cs₂CO₃(1.3g,2.0当量)在二氯乙烷(15mL)中的混合物过夜。将混合物冷却至室温,通过硅藻土层过滤。利用甲醇清洗硅藻土层。除去溶剂得到粗产物,通过硅胶色谱(20%-80%EtOAc/己烷)纯化,得到预期的产物(0.146g,分离后的产率为22%)。

[0744] N-甲基-3-(2-(2-氧代吡咯啉-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)吡啶甲酰胺



[0746] 向高压瓶中添加3-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基吡啶甲酰胺(0.205g,0.62mmol)、5-氨基吡咯啉-2-酮(0.138g,1.2当量)以及n-BuOH(5mL)。将HCl(约1.25M HCl在乙醇中,0.5mL,1.0当量)加入上述混合物中。将瓶密封,在160℃下于油浴中加热并搅拌过夜。将混合物冷却至室温,减压下浓缩得到粗产物。将粗产物溶解在EtOAc中,用饱和NaHCO₃溶液清洗。浓缩有机层,通过硅胶色谱(20%-100%EtOAc/己烷)纯化粗产物。从EtOAc中沉淀所述产物并过滤,得到作为游离碱的预期产物(分离后的产率为56%)。将所述产物转化成盐酸盐。

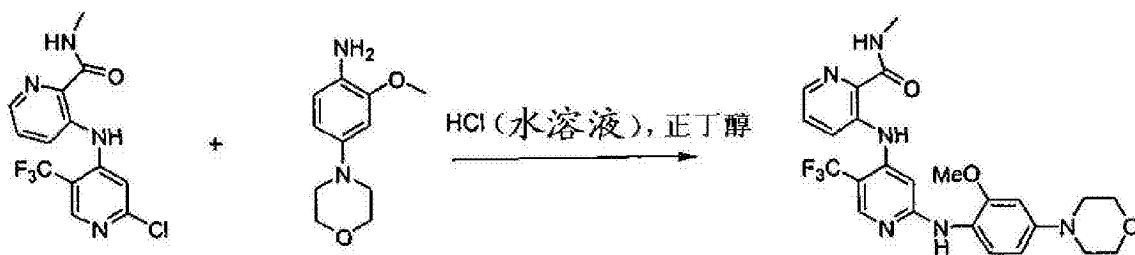
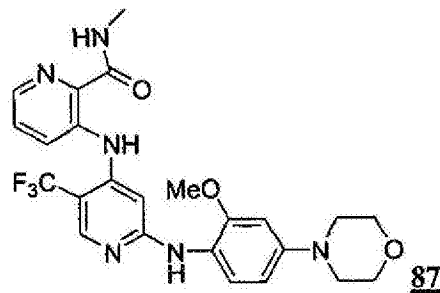
[0747] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,HCl-盐)δ11.25(s,1H),10.37(s,1H),9.77(br s,1H),

9.09(q, J=4.7Hz, 1H), 8.30(dd, J=1.2, 4.4Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 8.11(dd, J=1.2, 8.5Hz, 1H), 7.60(dd, J=4.4, 8.5Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 7.24(dd, J=2.1, 8.3Hz, 1H), 6.80(d, J=8.3Hz, 1H), 6.77(s, 1H), 3.49(s, 2H), 2.81(d, J=4.9Hz, 3H); ^{19}F -NMR(376MHz, d_6 -DMSO) δ -59.45(s, 3F)

[0748] 实施例78

[0749] 3-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基吡啶甲酰胺

[0750]

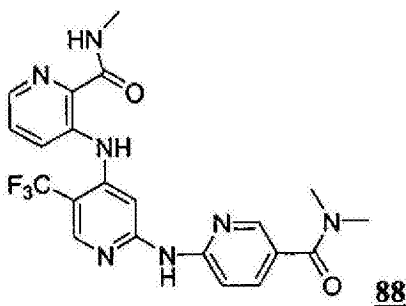


[0751] 应用了方法F。得到了标题化合物的TFA盐,为固体。

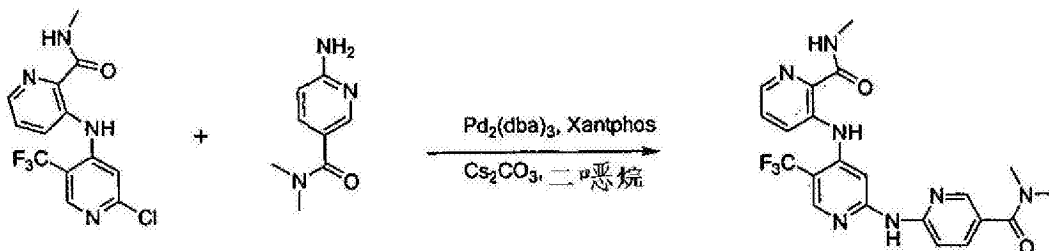
[0752] ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 11.28(s, 1H), 9.27(宽s, 1H), 9.09(q, J=4.8Hz, 1H), 8.31(dd, J=4.6Hz, 0.8Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 8.04(dd, J=8.2Hz, 0.8Hz, 1H), 7.62-7.58(m, 1H-), 7.3g(d, J=8.4Hz, 1H), 7.10-6.69(m, 2H), 6.55(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 3.81(s, 3H), 3.75(t, J=4.4Hz, 4H), 3.15(t, J=4.4Hz, 4H), 2.81(d, J=4.8Hz, 3H)

[0753] 实施例79

[0754] 3-(2-(5-二甲基氨基甲酰基)吡啶-2-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基吡啶甲酰胺

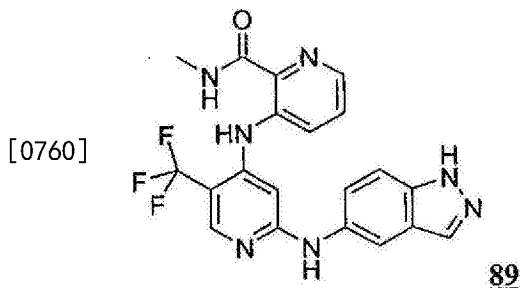


[0755]

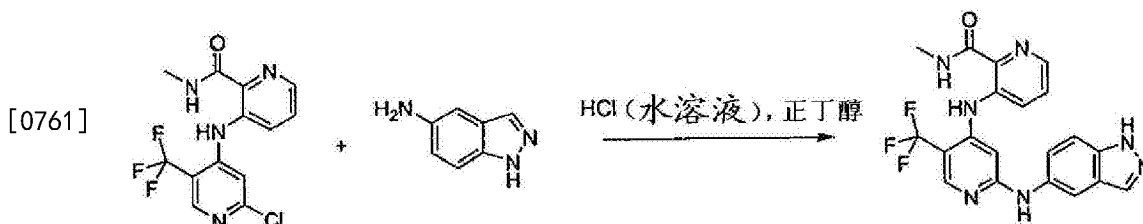


[0756] 应用了方法D。得到了标题化合物的TFA盐,为浅黄色固体。

[0757] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.36(s, 1H), 10.54(宽s, 1H), 9.10(q, J=4.8Hz, 1H), 8.46(s, 1H), 8.32-8.30(m, 2H), 8.19(dd, J=8.4Hz, 1.2Hz, 1H), 7.97(s, 1H), 7.83(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.68-7.65(m, 1H), 7.58(d, J=8.8Hz, 1H), 2.98(s, 6H), 2.82(d, J=4.8Hz, 3H); ESI-MS(m/z): 460.2(M+1)

[0758] 实施例80[0759] 3-(2-(1H-吡唑-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基吡啶甲酰胺

[0760]



[0761]

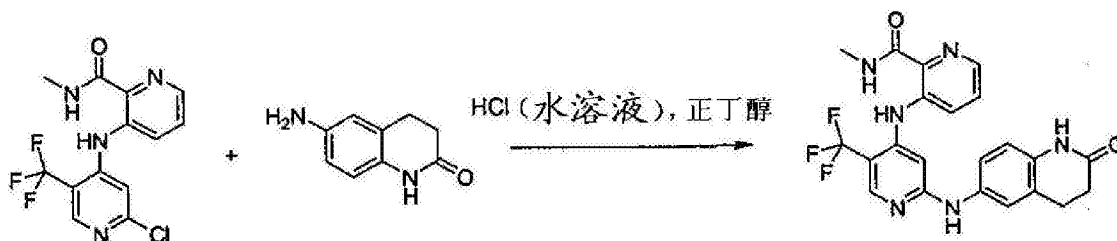
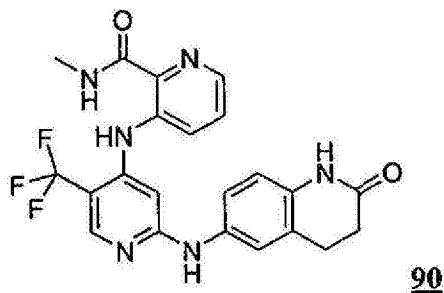
[0762] 应用了方法F。得到标题化合物的盐酸盐,为浅黄色固体。

[0763] ^1H -NMR(400MHz, d_6 -DMSO, HCl-盐) δ 13.0(非常宽s, 1H), 11.29(s, 1H), 9.97(宽s, 1H), 9.08(q, J=4.7Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 8.29(dd, J=1.2, 3.2Hz, 1H), 8.14(dd, J=1.2, 8.5Hz, 1H), 8.07(d, J=0.9Hz, 1H), 7.99(d, J=0.9Hz, 1H), 7.60(dd, J=4.4, 8.5Hz, 1H), 7.56(d, J=8.8Hz, 1H), 7.36(dd, J=2.0, 8.9Hz, 1H), 6.84(s, 1H), 2.81(d, J=4.9Hz, 3H); ^{19}F -NMR(376MHz, d_6 -DMSO) δ -59.5(s, 3F); MS(m/z): 428.15[M+1] $^+$

[0764] 实施例81

[0765] N-甲基-3-(2-(2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)吡啶甲酰胺

[0766]

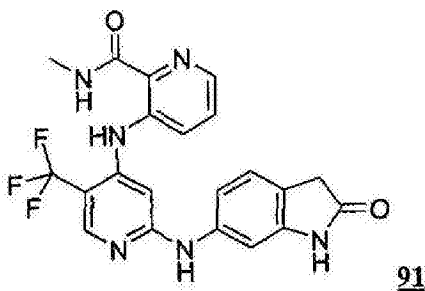


[0767] 应用了方法F。得到了标题化合物的盐酸盐,为浅黄色固体。

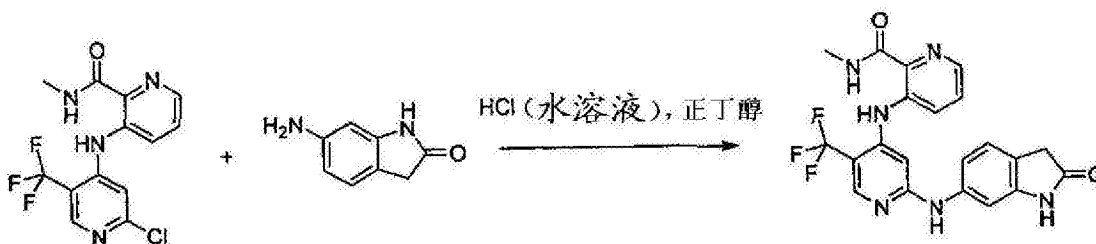
[0768] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO, HCl-盐) δ 11.18(s, 1H), 10.03(s, 1H), 9.56(宽s, 1H), 9.07(q, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 8.30(s, 1H), 8.28(dd, $J=1.2, 4.4\text{Hz}$, 1H), 8.10(dd, $J=1.2, 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.57(dd, $J=4.4, 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.38(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.24(dd, $J=2.3, 8.5\text{Hz}$, 1H), 6.82(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.78(s, 1H), 2.86(t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.81(d, $J=4.9\text{Hz}$, 3H), 2.45-2.41(m, 2H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz, d_6 -DMSO) δ -59.2(s, 3F); MS(m/z): 457.2[M+1] $^+$

[0769] 实施例82

[0770] N-甲基-3-(2-(2-氧代吡啶啉-6-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)吡啶甲酰胺



[0771]

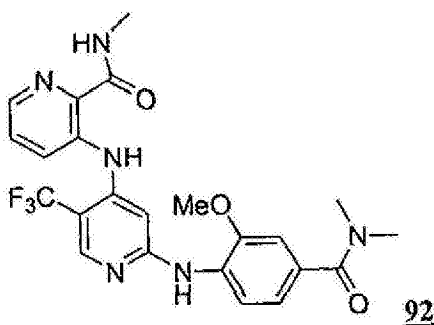


[0772] 应用了方法F。得到了标题化合物的TFA盐,为浅黄色固体。

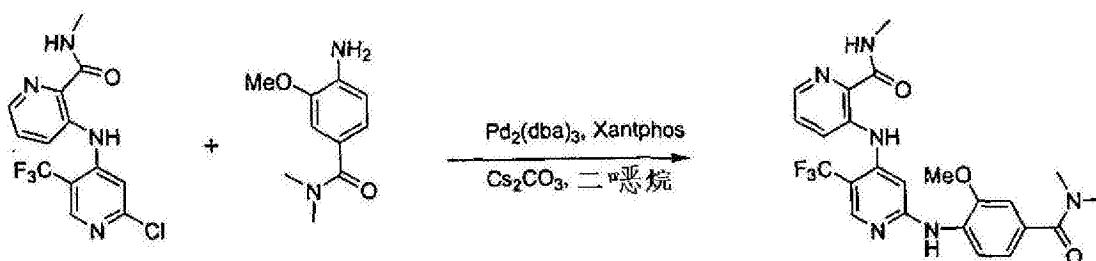
[0773] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ 11.08(s, 1H), 10.35(s, 1H), 9.38(s, 1H), 9.05(q, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.33(s, 1H), 8.26(dd, $J=1.3, 4.4\text{Hz}$, 1H), 8.08(dd, $J=1.3, 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.59(dd, $J=4.4, 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.31(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.11-7.04(m; 2H), 6.85(s, 1H), 3.39(s, 2H), 2.81(d, $J=4.9\text{Hz}$, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz, d_6 -DMSO) δ -59.0(s, 3F), -74.7(s, 3F); MS(m/z): 443.15[M+1]⁺

[0774] 实施例83

[0775] 3-(2-(4-二甲基氨基甲酰基)-2-甲氧基苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基吡啶甲酰胺



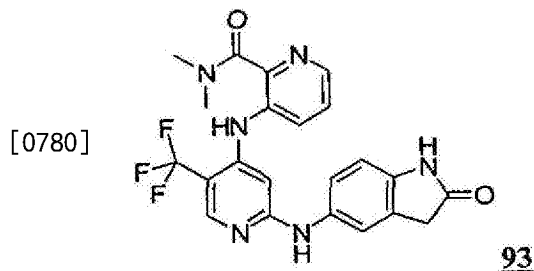
[0776]



[0777] 应用了方法D。得到了标题化合物的TFA盐,为浅黄色固体。ESI-MS(m/z): 489.2(M+1)。

[0778] 实施例84

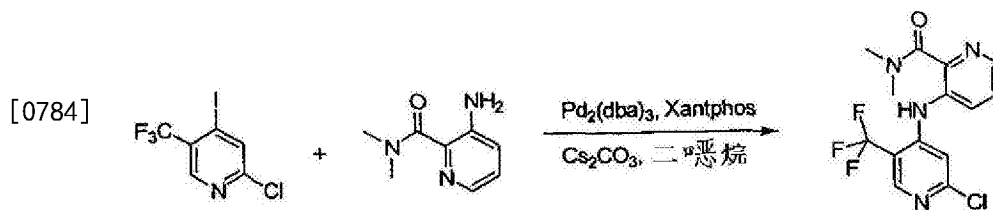
[0779] N,N-二甲基-3-(2-(2-氧代吡啶-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)吡啶甲酰胺



[0781] 3-氨基-N,N-二甲基吡啶甲酰胺

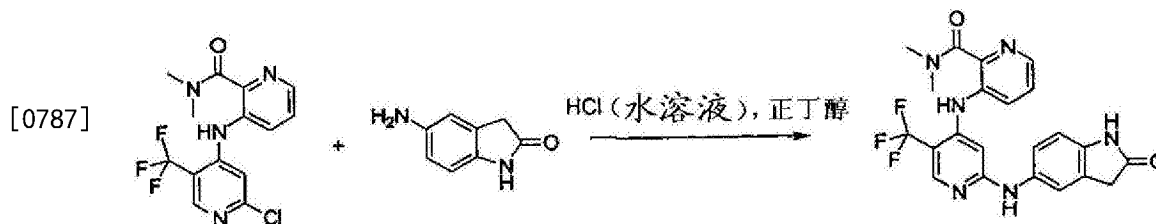
[0782] 向3-氨基吡啶甲酸(0.32g, 2.32mmol)、盐酸二甲胺(0.227g, 1.2当量)、EDC(0.667g, 1.5当量)、HOBT(0.376g, 1.2当量)在DMF(10mL)中的混合物中添加DIEA(2.0mL, 5.0当量)。室温下搅拌混合物过夜。浓缩粗产物并溶解在EtOAc中。利用饱和 NaHCO_3 清洗。除去溶剂,通过硅胶色谱(0%-20%MeOH/DCM)纯化粗产物,得到预期的产物3-氨基-N,N-二甲基吡啶甲酰胺(0.375g, 分离后的产率为约98%)。

[0783] 3-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N,N-二甲基吡啶甲酰胺



[0785] 应用了方法C。

[0786] N,N-二甲基-3-(2-(2-氧代吡啶-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)吡啶甲酰胺

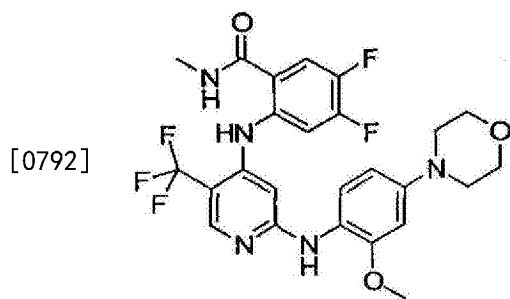


[0788] 应用了方法F。得到了标题化合物的TFA盐,为固体。

[0789] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.32(s, 1H), 9.43(宽s, 1H), 8.66(宽s, 1H), 8.43(dd, J=4.6Hz, 1.6Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 8.01(dd, J=8.2Hz, 1.2Hz, 1H), 7.58-7.54(m, 1H), 7.40(s, 1H), 7.20(dd, J=8.2Hz, 2.4Hz, 1H), 6.75(d, J=8.4Hz, 1H), 6.20(s, 1H), 3.45(s, 2H), 2.97(s, 3H), 2.96(s, 3H); ESI-MS(m/z): 457.15(M+1)

[0790] 实施例85

[0791] 4,5-二氟-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺



94

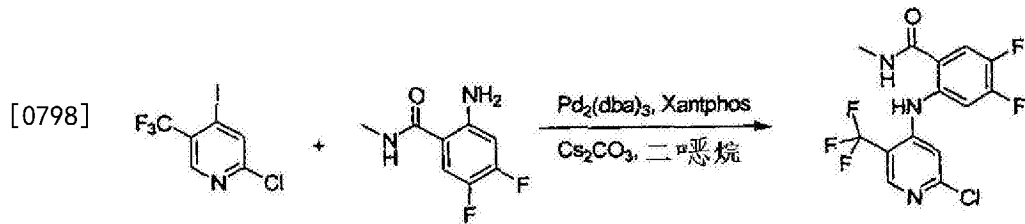
[0793] 4,5-二氟-N-甲基-2-硝基苯甲酰胺

[0794] 向4,5-二氟-2-硝基苯甲酸(1.872g, 9.22mmol)、盐酸甲胺(0.75g, 1.2当量)、EDC(2.12g, 1.2当量)、HOBt(1.5g, 1.2当量)在DMF(20mL)中的混合物中添加DIEA(5.0mL, 3.0当量)。室温下搅拌混合物15分钟。浓缩粗产物并溶解在EtOAc中。利用饱和 NaHCO_3 清洗。除去溶剂,通过硅胶色谱(20%-80%EtOAc/己烷)纯化粗产物,得到预期的产物4,5-二氟-N-甲基-2-硝基苯甲酰胺(1.33g, 分离后的产率为67%)。

[0795] 2-氨基-4,5-二氟-N-甲基苯甲酰胺

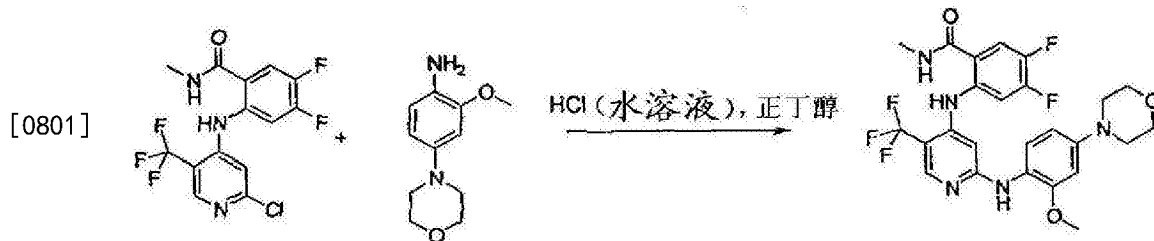
[0796] 在氩气下将Pd/C(10%Pd在碳中, 200mg, 15wt%)加入到在甲醇(50mL)中的4,5-二氟-N-甲基-2-硝基苯甲酰胺(1.33g, 6.15mmol)中。使用氢气球作为氢源。室温下搅拌反应过夜。通过硅藻土过滤混合物,清洗硅藻土层数次。除去溶剂,通过硅胶色谱纯化粗产物,得到预期的产物(定量产率)。

[0797] 2-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-4,5-二氟-N-甲基苯甲酰胺



[0799] 应用了方法C。

[0800] 4,5-二氟-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺

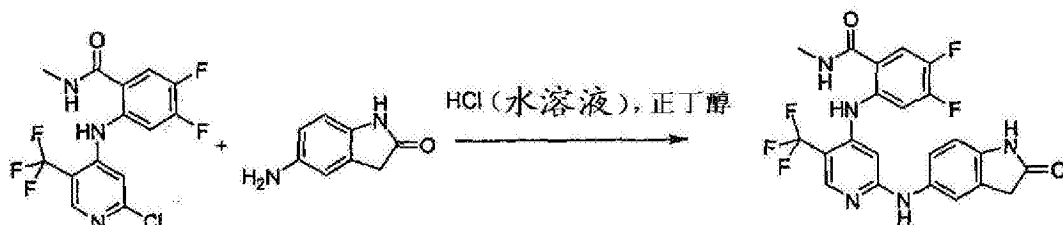
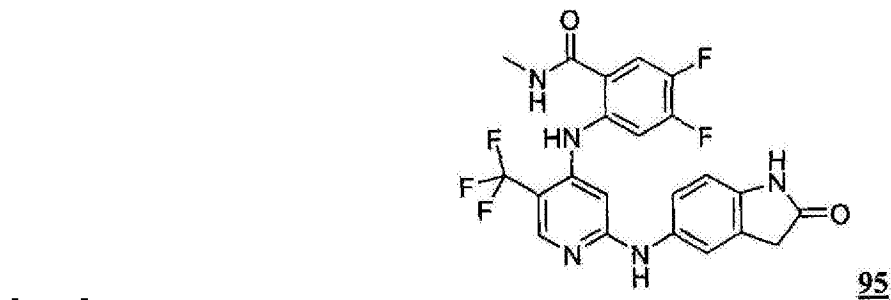


[0802] 应用了方法F。得到了标题化合物的盐酸盐,为固体。

[0803] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.60(s, 1H), 10.06(宽s, 1H), 8.97-8.91(m, 1H), 8.16(s, 1H), 7.97-7.92(m, 1H), 7.75-7.69(m, 1H), 7.27(d, J=6.4Hz, 1H), 6.80(s, 1H), 6.66-6.60(m, 2H), 3.81(s, 3H), 3.80-3.76(m, 4H), 3.25-3.20(m, 4H), 2.75(d, J=4.8Hz, 3H); ESI-MS(m/z): 538.2(M+1)

[0804] 实施例86

[0805] 4,5-二氟-N-甲基-2-(2-(2-氧代吡咯啉-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-苯甲酰胺



[0807] 应用了方法F。得到了标题化合物的盐酸盐,为固体。

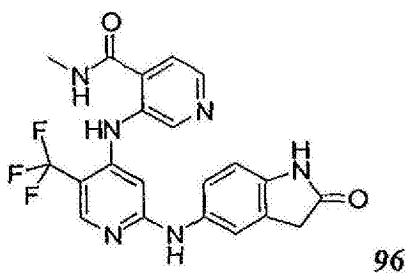
[0808] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.60(s, 1H), 10.45(s, 1H), 10.21(宽s, 1H), 8.95-8.90(m, 1H), 8.26(s, 1H), 7.95-7.92(m, 1H), 7.79-7.73(m, 1H), 7.36(s, tH), 7.22(dd, J=8.2Hz, 2.0Hz, 1H), 6.82(d, J=8.4Hz, 1H), 6.65(s, 1H), 3.47(s, 2H), 2.74(d, J=4.8Hz, 3H);

ESI-MS(m/z):478.1(M+1)

[0809] 实施例87

[0810] N-甲基-3-(2-(2-氧代吡啶啉-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)异烟酰胺

[0811]



[0812] N-甲基-3-硝基异烟酰胺

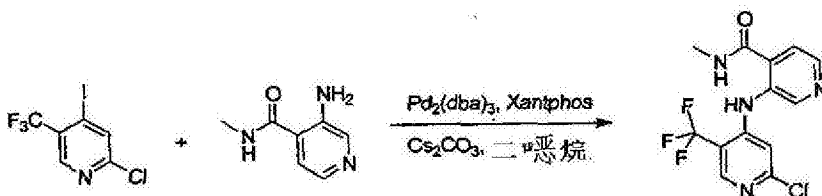
[0813] 向3-硝基异烟酸(4.78g, 28.4mmol)、盐酸甲胺(2.88g, 1.5当量)、EDC(6.53g, 1.2当量)、HOBt(4.59g, 1.2当量)在DMF(50mL)中的混合物中添加DIEA(25mL, 5.0当量)。室温下搅拌混合物过夜。浓缩粗产物并溶解在EtOAc中。利用饱和NaHCO₃溶液清洗。除去溶剂,通过硅胶色谱(0%-20%MeOH/DCM)纯化粗产物,得到预期的产物N-甲基-3-硝基异烟酰胺(878mg,分离后的产率为17%)。

[0814] 3-氨基-N-甲基异烟酰胺

[0815] 在氩气下将Pd/C(10%Pd在碳中, 100mg, 11wt%)加入到在甲醇(50mL)中的N-甲基-3-硝基异烟酰胺(0.878g)中。使用氢气球作为氢源。室温下搅拌反应过夜。通过硅藻土过滤混合物,清洗硅藻土层数次。合并甲醇相,浓缩,通过硅胶色谱纯化粗产物,得到预期的产物(定量产率)。

[0816] 3-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基异烟酰胺

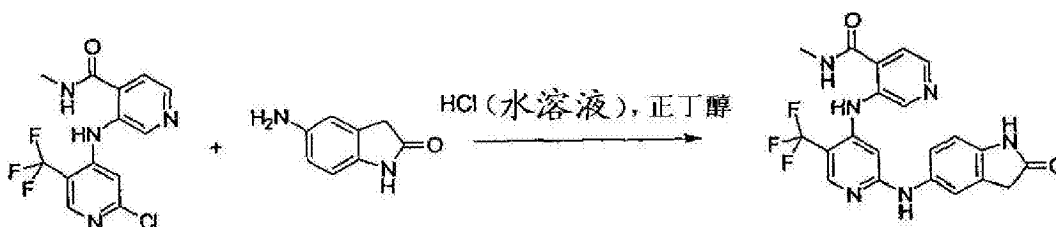
[0817]



[0818] 应用了方法C。

[0819] N-甲基-3-(2-(2-氧代吡啶啉-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)异烟酰胺

[0820]

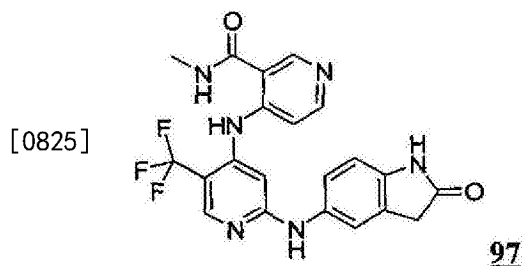


[0821] 应用了方法F。得到了标题化合物的盐酸盐。

[0822] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ10.44(s, 1H), 10.13(宽s, 1H), 10.04(s, 1H), 9.12(q, J=4.8Hz, 1H), 8.91(s, 1H), 8.51(d, J=4.8Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 7.77(d, J=5.2Hz, 1H), 7.34(s, 1H), 7.19(dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H), 6.81(d, J=8.4Hz, 1H), 6.56(s, 1H), 3.49(s, 2H), 2.77(d, J=4.8Hz, 3H); ESI-MS(m/z):443.2(M+1)

[0823] 实施例88

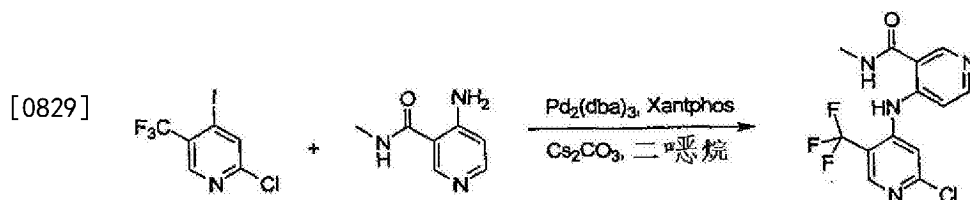
[0824] N-甲基-4-(2-(2-氧代吡啶-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)烟酰胺



[0826] 4-氨基-N-甲基烟酰胺

[0827] 向4-氨基烟酸(691mg, 5.0mmol)、盐酸甲胺(410mg, 1.2当量)、EDC(1.15g, 1.2当量)、HOBt(810mg, 1.2当量)在DMF(20mL)中的混合物中添加DIEA(3.0mL, 3.0当量)。室温下搅拌混合物过夜。浓缩粗产物并溶解在EtOAc中。利用饱和NaHCO₃溶液清洗。浓缩, 通过硅胶色谱(0%-20%MeOH/DCM)纯化粗产物, 得到预期的产物4-氨基-N-甲基烟酰胺。

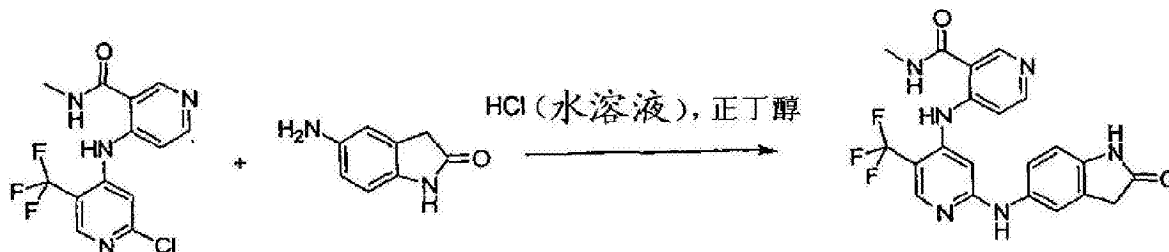
[0828] 4-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基烟酰胺



[0830] 应用了方法C。

[0831] N-甲基-4-(2-(2-氧代吡啶-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)烟酰胺

[0832]



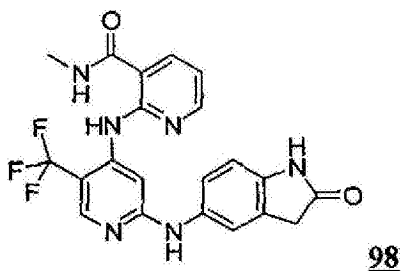
[0833] 应用了方法F。得到了标题化合物的盐酸盐。

[0834] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ11.43(s, 1H), 10.29(s, 1H), 9.47(s, 1H), 9.08(宽d, J=3.6Hz, 1H), 8.87(s, 1H), 8.49-8.41(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.50(d, J=6.4Hz, 1H), 7.32(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 6.85(s, 1H), 6.78(d, J=8.4Hz, 1H), 3.48(s, 2H), 2.82(d, J=4.8Hz, 3H); ESI-MS(m/z): 443.2(M+1)

[0835] 实施例89

[0836] N-甲基-2-(2-(2-氧代吡啶-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)烟酰胺

[0837]

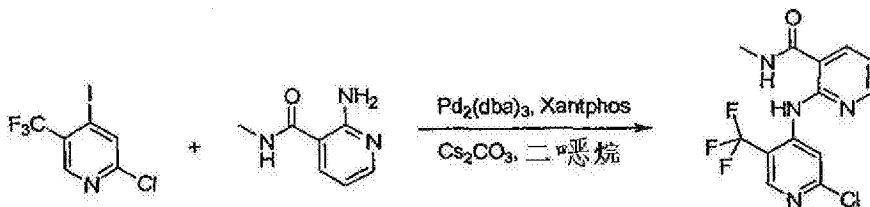


[0838] 2-氨基-N-甲基烟酰胺

[0839] 向2-氨基烟酸(2.0g, 14.5mmol)、盐酸甲胺(1.47g, 1.5当量)、EDC(4.49g, 1.5当量)、HOBt(2.35g, 1.2当量)在DMF(20mL)中的混合物中添加DIEA(7.6mL, 3.0当量)。室温下搅拌混合物过夜。浓缩粗产物并溶解在EtOAc中。利用饱和NaHCO₃溶液清洗。除去溶剂, 通过硅胶色谱(0%–20%MeOH/DCM)纯化粗产物, 得到预期的产物2-氨基-N-甲基烟酰胺(2.16g, 分离后的产率为约98%)。

[0840] 2-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基烟酰胺

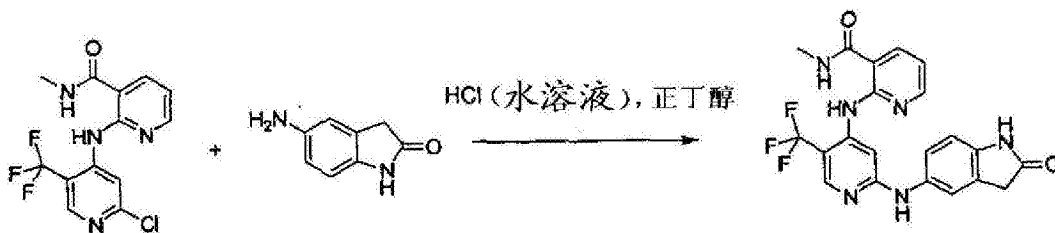
[0841]



[0842] 应用了方法C。

[0843] N-甲基-2-(2-(2-氧代咪唑啉-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)烟酰胺

[0844]



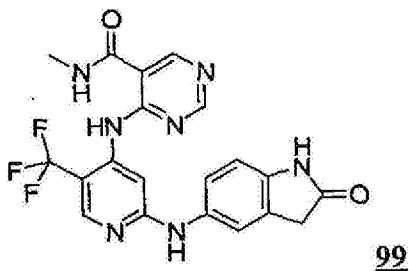
[0845] 应用了方法F。得到了作为固体的标题化合物。

[0846] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.57(s, 1H), 10.29(s, 1H), 9.40(宽s, 1H), 8.90–8.85(m, 1H), 8.42(dd, J=4.8Hz, 1.6Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 8.20(dd, J=8.0Hz, 2.0Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.32(dd, J=8.4Hz, 2.0Hz, 1H), 7.13–7.09(m, 1H), 6.78(d, J=8.4Hz, 1H), 3.49(s, 2H), 2.81(d, J=4.8Hz, 3H); ESI-MS(m/z): 443.1(M+1)

[0847] 实施例90

[0848] N-甲基-4-(2-(2-氧代咪唑啉-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)咪唑啉-5-甲酰胺

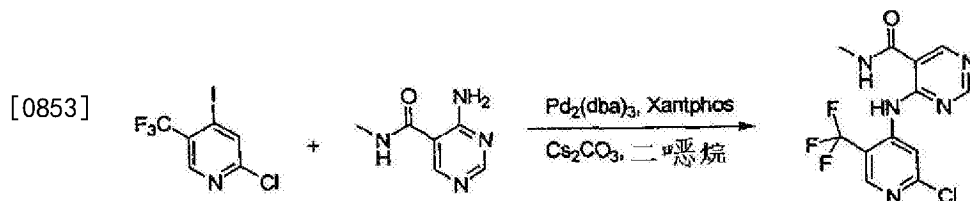
[0849]



[0850] 4-氨基-N-甲基嘧啶-5-甲酰胺

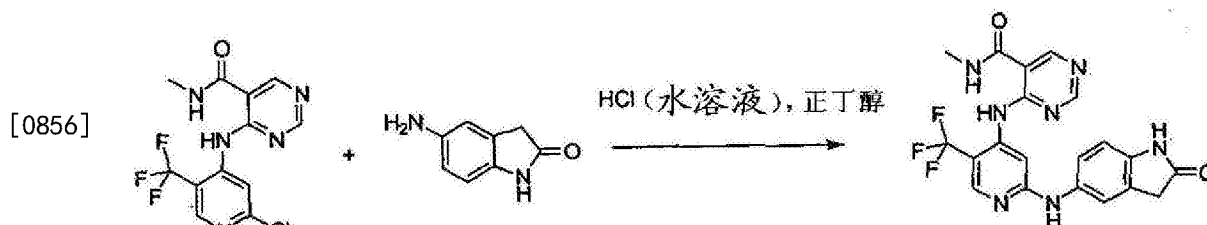
[0851] 向4-氨基嘧啶-5-羧酸(0.75g, 5.39mmol)、盐酸甲胺(0.44g, 1.2当量)、EDC(1.67g, 1.5当量)、HOBT(0.87g, 1.2当量)在DMF(20mL)中的混合物中添加DIEA(3.8mL, 4.0当量)。室温下搅拌混合物过夜。浓缩粗产物并溶解在EtOAc中。利用饱和NaHCO₃溶液清洗。除去溶剂,通过硅胶色谱(0%-20%MeOH/DCM)纯化粗产物,得到预期的产物4-氨基-N-甲基嘧啶-5-甲酰胺(0.701g, 分离后的产率为85%)。

[0852] 4-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基嘧啶-5-甲酰胺



[0854] 应用了方法C。

[0855] N-甲基-4-(2-(2-氧代吡咯啉-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺

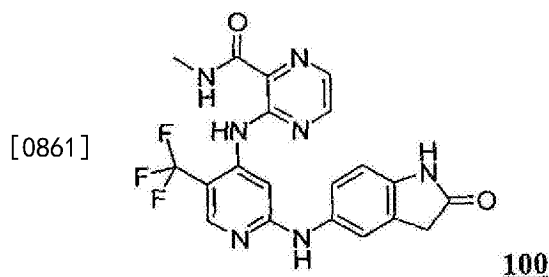


[0857] 应用了方法F。得到了标题化合物的TFA盐。

[0858] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.76(s, 1H), 10.28(s, 1H), 9.48(s, 1H), 9.05-9.01(m, 1H), 8.98(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.33(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.35(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 6.78(d, J=8.4Hz, 1H), 3.49(s, 2H), 2.83(d, J=4.8Hz, 3H); ESI-MS(m/z): 444.15 (M+1)

[0859] 实施例91

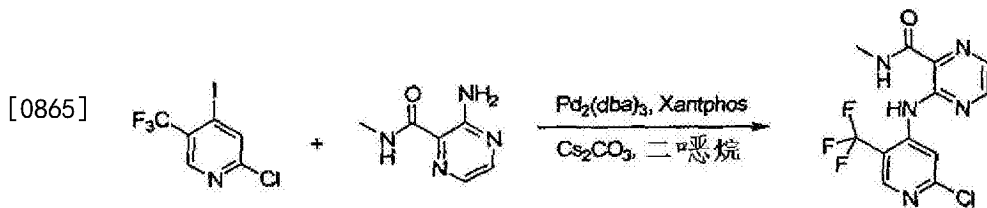
[0860] N-甲基-3-(2-(2-氧代吡咯啉-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)吡嗪-2-甲酰胺



[0862] 3-氨基-N-甲基吡嗪-2-甲酰胺

[0863] 室温下搅拌3-氨基吡嗪-2-羧酸(965mg, 6.94mmol)、盐酸甲胺(697mg, 10.3mmol)、EDCI(1.61g, 8.4mmol)、HOBT(1.136g, 8.4mmol)和DIEA(2.42mL, 13.9mmol)在DMF(24mL)中的混合物48小时。利用乙酸乙酯稀释并用饱和碳酸氢钠、盐水清洗,以硫酸镁干燥。除去溶剂,通过硅胶色谱(combiflash-companion, DCM/MeOH梯度)纯化残留物,得到标题化合物。

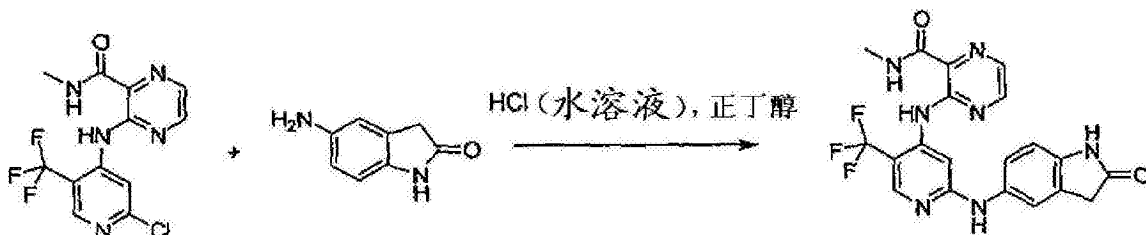
[0864] 3-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基吡嗪-2-甲酰胺



[0866] 应用了方法B。

[0867] N-甲基-3-(2-(2-氧代吡咯啉-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)吡嗪-2-甲酰胺

[0868]

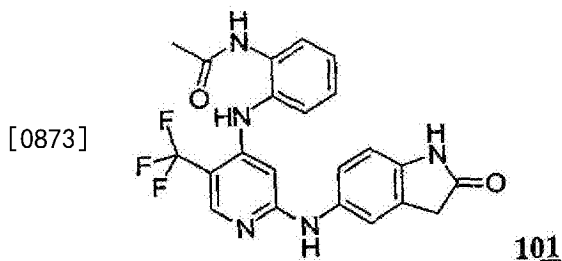


[0869] 应用了方法F。得到了标题化合物的TFA盐,为浅褐色固体。

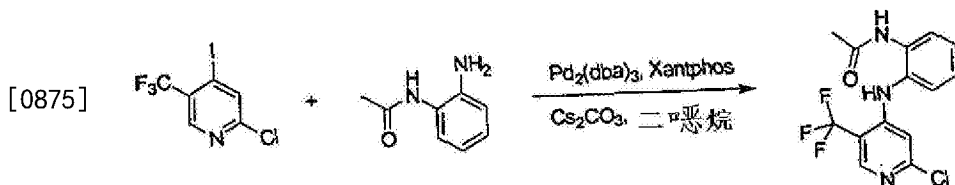
[0870] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.98 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.18 (q, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 8.52 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.26 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.33 (dd, $J=2.1, 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.94 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz, d_6 -DMSO) δ -58.8 (s, 3F), -74.6 (s, 3F); MS (m/z): 444.2 [$M+1$] $^+$

[0871] 实施例92

[0872] N-(2-(2-(2-氧代吡咯啉-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯基)乙酰胺

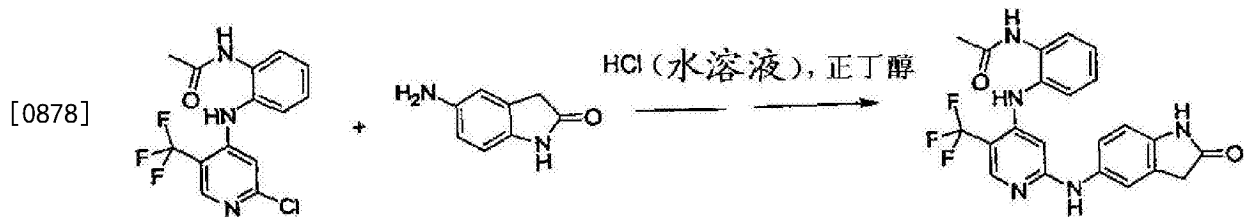


[0874] N-(2-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯基)乙酰胺



[0876] 应用了方法C。

[0877] N-(2-(2-(2-氧代吡咯啉-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯基)乙酰胺

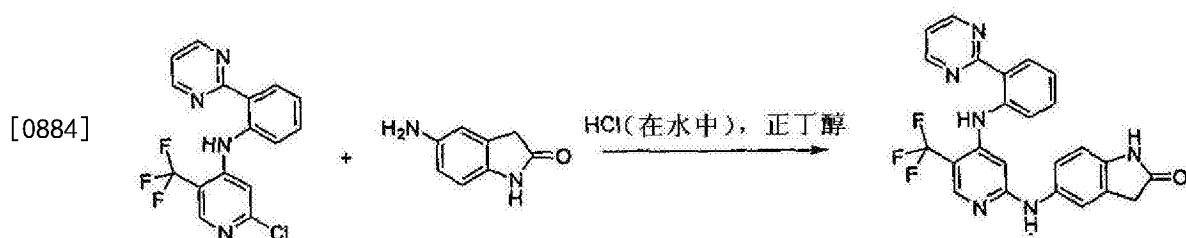
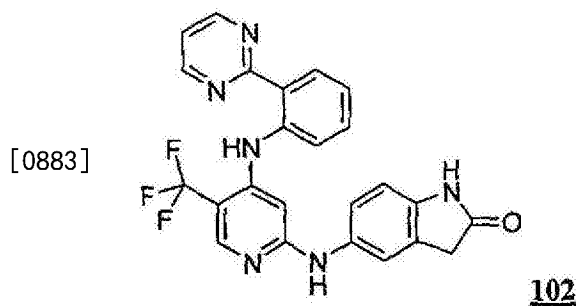


[0879] 应用了类似于方法F的方法。得到了标题化合物的TFA盐。

[0880] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33(s, 1H), 10.14(s, 1H), 9.43(宽s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.90(宽s, 1H), 7.50-7.46(m, 1H), 7.37-7.27(m, 4H), 7.15-7.10(m, 1H), 6.75(d, J=8.4Hz, 1H), 6.04(s, 1H), 3.44(s, 2H), 2.05(s, 3H); ESI-MS(m/z): 442.2(M+1)

[0881] 实施例93

[0882] 5-(4-(2-嘧啶-2-基)苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)吡啶-2-酮



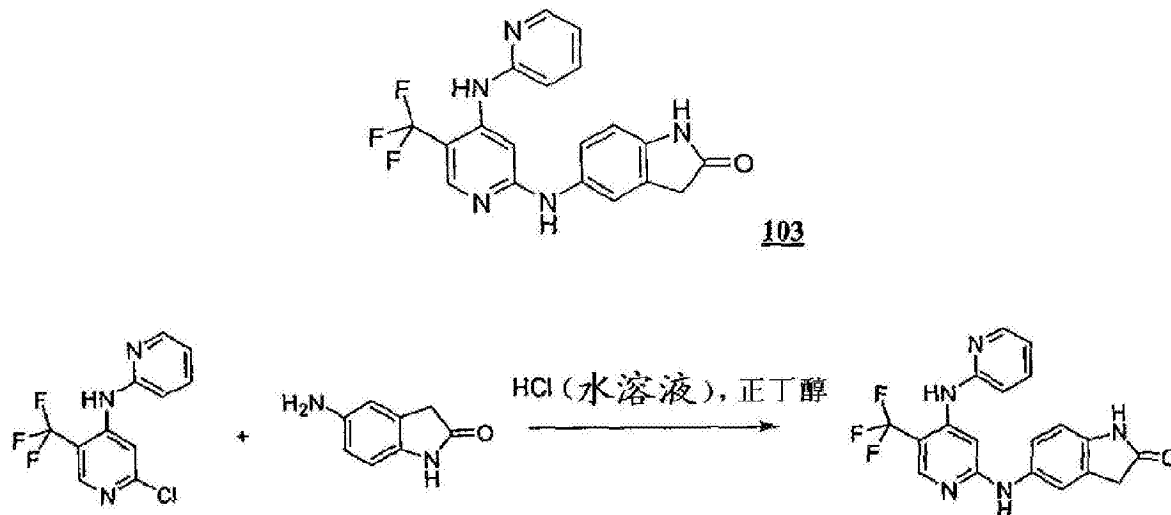
[0885] 应用了方法F。得到了标题化合物的TFA盐,为黄色固体。

[0886] ^1H -NMR(400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.26(s, 1H), 10.30(s, 1H), 9.36(宽s, 1H), 8.93(d, J=4.9Hz, 2H), 8.42(dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 7.68(dd, J=0.8, 8.2Hz, 1H), 7.59-7.55(m, 1H), 7.51(t, J=4.9Hz, 1H), 7.42(s, 1H), 7.29-7.25(m, 1H), 7.22(dd, J=2.1, 8.3Hz, 1H), 6.76(d, J=8.3Hz, 1H), 6.71(s, 1H), 3.46(s, 1H); ^{19}F -NMR(376MHz, d_6 -DMSO) δ -59.6(s, 3F), -74.6(s, 3F); MS(m/z): 463.2[M+1] $^+$

[0887] 实施例94

[0888] 5-(4-吡啶-2-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)吡啶-2-酮

[0889]

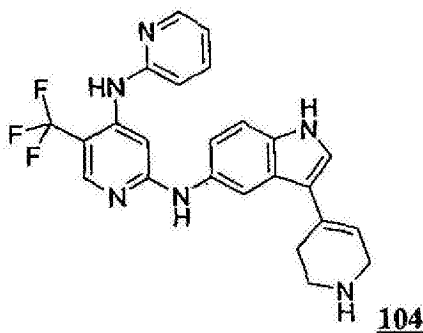


[0890] 应用了方法F。得到了标题化合物的TFA盐,为浅黄色固体。

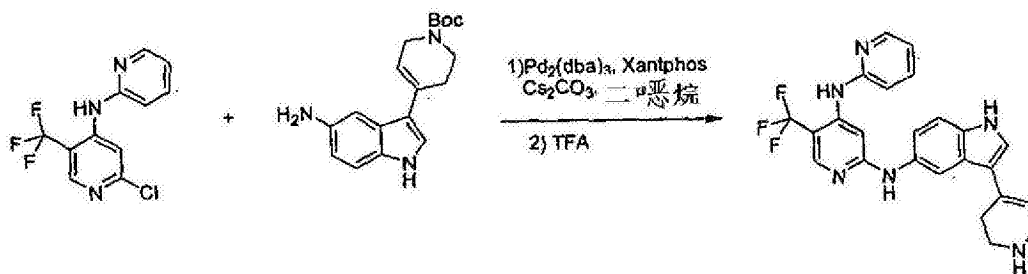
[0891] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10.33 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.45 (宽s, 1H), 8.29 (dd, $J=1.2, 5.0$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J=2.1, 8.3$ Hz, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.79 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 3.48 (s, 2H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ -58.2 (s, 3F), -74.6 (s, 3F); MS (m/z): 386.2 [$\text{M}+1$] $^+$

[0892] 实施例95

[0893] N^4 -(吡啶-2-基)- N^2 -(3-(1.2.3.6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡咯-5-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2,4-二胺



[0894]



[0895] 应用了方法D,然后用TFA处理。通过制备性HPLC纯化。得到标题化合物的二TFA盐,为固体。

[0896] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (vbr s, 1H), 9.08 (宽s, 2H), 8.86 (宽s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.41 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.40-8.36 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91 (d, $J=$

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

[0897] 4-(5-硝基-1H-吡啶-3-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯

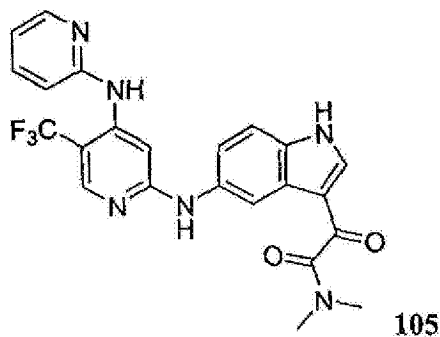
[0898] 将3-溴-5-硝基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(341.2mg, 1.0mmol, 1.0当量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(309.2mg, 1.0当量)、(PPh₃)₄Pd(0)(231.1mg, 0.2当量)、Na₂CO₃(2M, 1.5mL, 3.0当量)以及二噁烷(10mL)的混合物脱气并在120℃下于微波炉合成仪中加热2小时。将混合物冷却至室温,通过硅藻土层过滤除去Na₂CO₃和催化剂。利用EtOAc清洗硅藻土层。除去溶剂,通过硅胶色谱(0%-20% MeOH/DCM)纯化粗产物,得到预期的产物4-(5-硝基-1H-吡啶-3-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(184.1mg, 分离后的产率为54%)。

[0899] 4-(5-氨基-1H-吡啶-3-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯

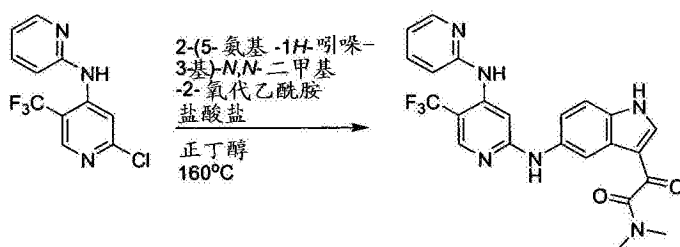
[0900] 将4-(5-硝基-1H-吡啶-3-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(184mg, 0.54mmol)加入7.4mL二噁烷、5.5mL乙醇和3.7mL蒸馏水的溶液中。向混合物中加入粉末状的铁(0)(0.15g, 5.0当量)和氯化铵(0.885g, 4.0当量)。在氩气下将反应加热至70℃3小时。冷却反应混合物,过滤并用MeOH清洗。除去溶剂,得到粗产品,将其通过硅胶色谱纯化,得到预期的化合物4-(5-氨基-1H-吡啶-3-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯。

[0901] 实施例96

[0902] N,N-二甲基-2-氧代-2-(5-(4-(吡啶-2-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)-1H-吡啶-3-基)乙酰胺



[0903]



[0904] 应用了方法F。得到了标题化合物的TFA盐,为固体。

[0905] ¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.26(d, J=2.7Hz, 1H), 9.67(宽s, 1H), 8.41(宽s, 1H), 8.22-8.16(m, 3H), 8.02(d, J=3.2Hz, 1H), 7.71(m, 1H), 7.54(s, 1H), 7.46-7.39(m, 2H), 7.27(d, J=8.3Hz, 1H), 6.97(m, 1H), 2.92(s, 3H), 2.86(s, 3H); MS(m/z): 469.2[M+1]⁺

[0906] N,N-二甲基-2-(5-硝基-1H-吡咯-3-基)-2-氧代乙酰胺

[0907] 参考文献:Macor, J.E.; Post, R.; Ryan, K. Synth. Commun. 1993, 23, 65-72。

[0908] 向5-硝基吡咯(5.00g, 30.8mmol)和邻苯二甲酰亚胺(2.00g, 40wt%)在无水醚(125mL)中的搅拌的混合物中添加草酰氯(8.09mL, 95.6mmol)。室温下搅拌所得混合物24小时。过滤出固体,用几份醚清洗,空气干燥15分钟。将该中间体混悬在100mL无水醚中并冷却至0℃。向该混合物中逐渐添加在THF中的2M的二甲胺(154mL, 0.308mol)。添加结束后,室温下再搅拌反应1小时。蒸发挥发物,在回流的MeOH中重结晶粗产物,得到N,N-二甲基-2-(5-硝基-1H-吡咯-3-基)-2-氧代乙酰胺(5.2g, 20.02mmol, 65%)。

[0909] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.77(bs, 1H), 8.97(d, J=2.3Hz, 1H), 8.42(s, 1H), 8.16(dd, J=2.3, 8.9Hz, 1H), 7.73(d, J=9.0 Hz, 1H), 3.02(s, 3H), 2.96(s, 3H)

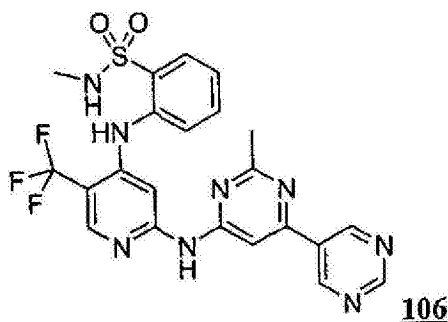
[0910] N,N-二甲基-2-(5-硝基-1H-吡咯-3-基)-2-氧代乙酰胺

[0911] 在氢气氛下将N,N-二甲基-2-(5-硝基-1H-吡咯-3-基)-2-氧代乙酰胺(500mg, 1.91mmol)和10%钨碳在MeOH(30mL)中的混合物搅拌12小时。通过硅藻土过滤反应混合物,利用MeOH(100mL)清洗硅藻土层。浓缩挥发物,得到N,N-二甲基-2-(5-硝基-1H-吡咯-3-基)-2-氧代乙酰胺(0.375mg, 1.62mmol, 85%)。

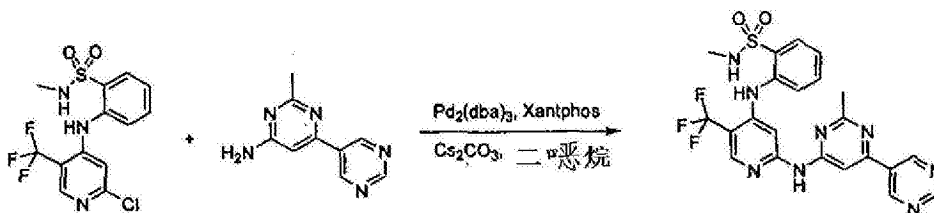
[0912] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.93(bs, 1H), 7.86(s, 1H), 7.37(bs, 1H), 7.24(d, J=8.6Hz, 1H), 6.66(dd, J=2.2, 8.6Hz, 1H), 4.95(bs, 2H), 3.03(s, 3H), 2.95(s, 3H)

[0913] 实施例97

[0914] N-甲基-2-(2-(2-甲基-4,5'-联嘧啶-6-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯磺酰胺



[0915]

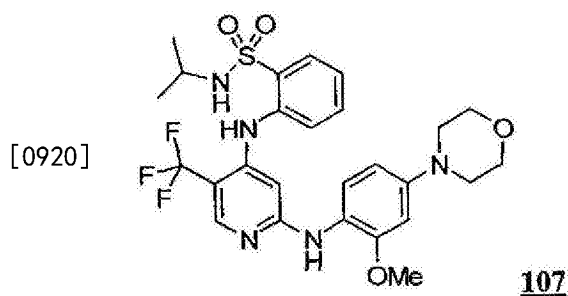


[0916] 应用了方法D。得到了标题化合物的TFA盐,为白色固体。

[0917] ^1H -NMR(400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.54(s, 1H), 9.32(s, 3H), 8.51(s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.87(dd, J=1.2, 7.9Hz, 1H), 7.77-7.73(m, 3H), 7.40-7.36(m, 1H), 2.45(d, J=5.0 Hz, 3H), 2.43(s, 3H); ^{19}F -NMR(376MHz, d_6 -DMSO) δ -59.3(s, 3F); MS(m/z): 517.15[M+1] $^+$

[0918] 实施例98

[0919] N-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯磺酰胺



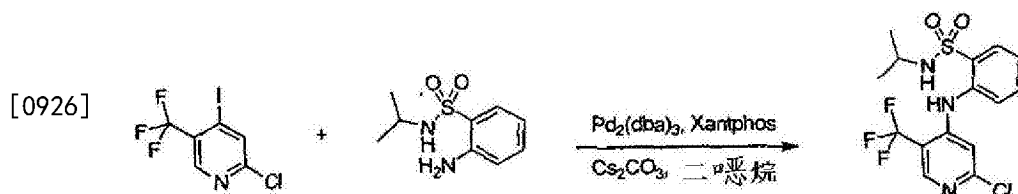
[0921] N-异丙基-2-硝基苯磺酰胺

[0922] 向2-硝基苯-1-磺酰氯(1.11g, 5.0mmol)在MeOH(30mL)中的溶液中添加异丙胺(0.85mL, 2.0当量)和Et₃N(1.4mL, 2.0当量)。室温下搅拌混合物过夜。除去溶剂, 通过硅胶色谱纯化粗产物, 得到预期的产物N-异丙基-2-硝基苯磺酰胺(0.774g, 分离后的产率为63%)。

[0923] 2-氨基-N-异丙基苯磺酰胺

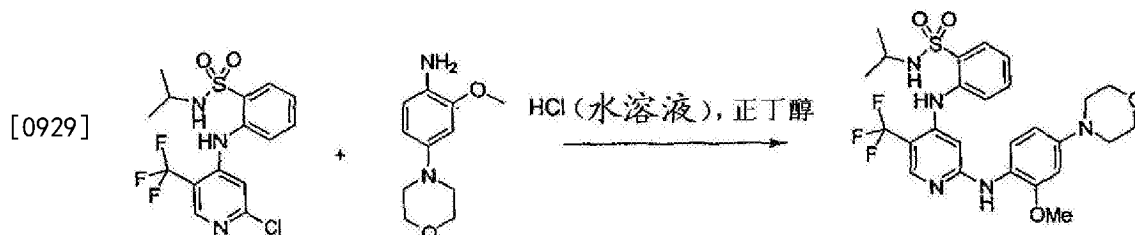
[0924] 在氩气保护下将Pd/C(10%Pd在碳中, 150mg, 19wt%)加入到在甲醇(50mL)中的N-异丙基-2-硝基苯磺酰胺(774mg)中。使用氢气球作为氢源。室温下搅拌反应过夜。通过硅藻土过滤混合物, 清洗硅藻土层数次。除去溶剂, 通过硅胶色谱纯化粗产物, 得到预期的产物2-氨基-N-异丙基苯磺酰胺(定量产率)。

[0925] 2-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-异丙基苯磺酰胺



[0927] 应用了方法C。

[0928] N-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯磺酰胺

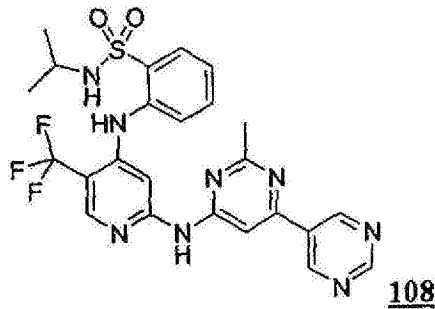


[0930] 应用了方法F。得到了标题化合物的TFA盐, 为固体。

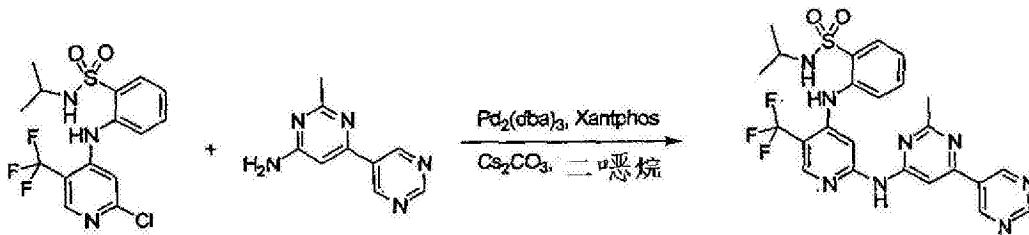
[0931] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.01(宽s, 1H), 8.26(宽s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.86(dd, J=8.0Hz, 1.2Hz, 1H), 7.80(d, J=8.0Hz, 1H), 7.68-7.62(m, 1H), 7.56(d, J=8.0Hz, 1H), 7.34-7.30(m, 2H), 6.63(d, J=2.4Hz, 1H), 6.49(dd, J=8.8Hz, 2.4Hz, 1H), 6.39(s, 1H), 3.78(s, 3H), 3.74(t, J=4.4Hz, 4H), 3.30-3.24(m, 1H), 3.11(t, J=4.4Hz, 4H), 0.94(s, 3H), 0.92(s, 3H)

[0932] 实施例99

[0933] N-异丙基-2-(2-(2-甲基-4,5'-联嘧啶-6-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯磺酰胺



[0934]



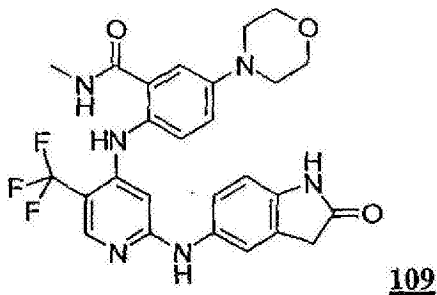
[0935] 应用了方法D。得到了标题化合物的TFA盐,为固体。

[0936] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.62(宽s, 1H), 9.33(s, 1H), 9.31(s, 2H), 8.53(s, 1H), 8.27(宽s, 1H), 8.25(宽s, 1H), 7.92-7.85(m, 3H), 7.73-7.66(m, 2H), 7.36-7.32(m, 1H), 3.32-3.26(m, 1H), 2.39(s, 3H), 0.93(s, 3H), 0.91(s, 3H); ESI-MS(m/z): 545.2(M+1)

[0937] 实施例100

[0938] N-甲基-5-吗啉代-2-(2-(2-氧代吡咯啉-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲酰胺

[0939]



[0940] 5-氟-N-甲基-2-硝基苯甲酰胺

[0941] 向5-氟-2-硝基苯甲酸(371mg, 2.0mmol)、盐酸甲胺(162mg, 1.2当量)、EDC(575mg, 1.5当量)、HOBt(324mg, 1.2当量)在DMF(10mL)中的混合物中添加DIEA(1.8mL, 5.0当量)。室温下搅拌混合物过夜。浓缩粗产物并溶解在EtOAc中。利用饱和 NaHCO_3 溶液清洗。除去溶剂, 通过硅胶色谱(0%-20%MeOH/DCM)纯化粗产物, 得到预期的产物5-氟-N-甲基-2-硝基苯甲酰胺(356mg, 分离后的产率90%)。

[0942] N-甲基-5-吗啉代-2-硝基苯甲酰胺

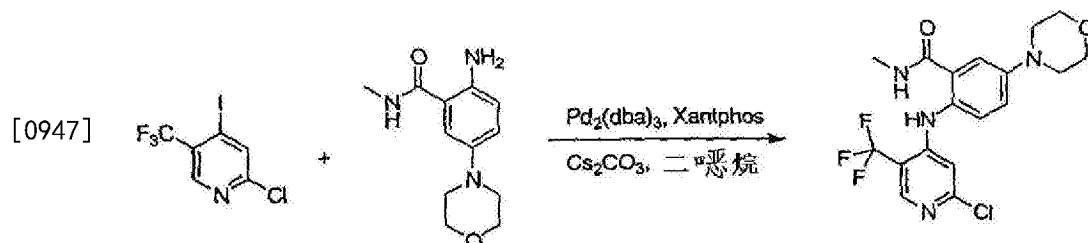
[0943] 向5-氟-N-甲基-2-硝基苯甲酰胺(178mg, 0.9mmol)和吗啉(94mg, 1.2当量)在无水DMF(3.0mL)中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (350mg, 1.2当量)。在100℃下于油浴中搅拌混合物过夜。冷却混合物, 除去溶剂, 得到粗产物, 将其通过硅胶色谱纯化, 得到预期的化合物N-甲基-5-

吗啉代-2-硝基苯甲酰胺(206mg,分离后的产率为86%)。

[0944] 2-氨基-N-甲基-5-吗啉代苯甲酰胺

[0945] 在氩气下将Pd/C(10%Pd在碳中,50mg,20wt%)加入到在乙醇(20mL)中的N-甲基-5-吗啉代-2-硝基苯甲酰胺(256mg)中。使用氢气球作为氢源。室温下搅拌反应过夜。通过硅藻土过滤混合物,清洗硅藻土层数次。除去溶剂,通过硅胶色谱纯化粗产物,得到预期的产物2-氨基-N-甲基-5-吗啉代苯甲酰胺(定量产率)。

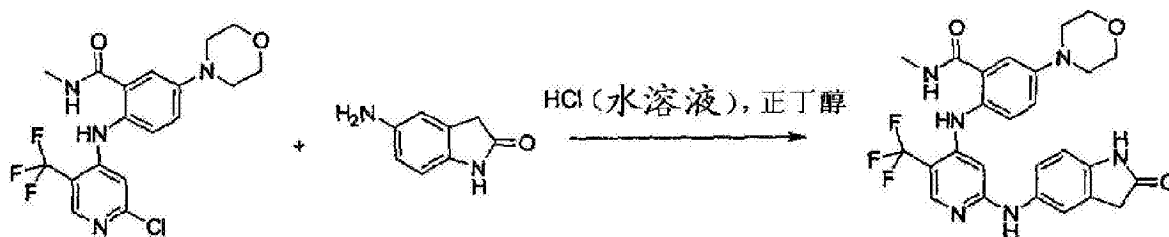
[0946] 2-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基-5-吗啉代苯甲酰胺



[0948] 应用了方法C。

[0949] N-甲基-5-吗啉代-2-(2-(2-氧代吲哚啉-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲酰胺

[0950]

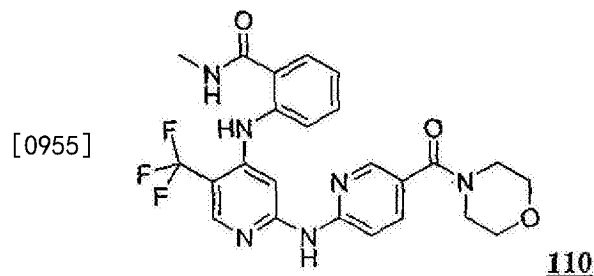


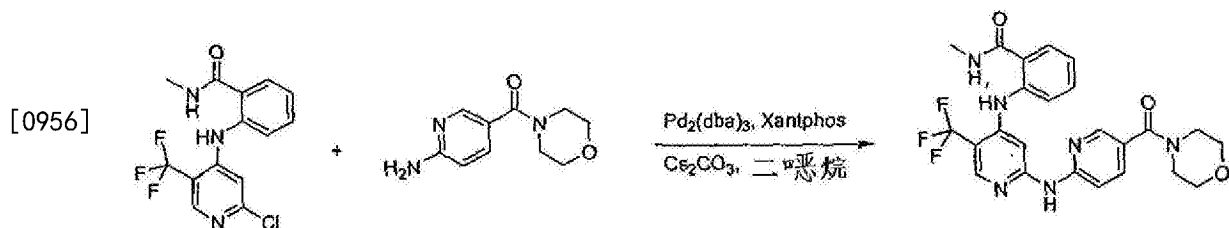
[0951] 应用了方法F。得到了标题化合物的TFA盐,为固体。

[0952] $^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 11.37(s,1H),9.67(s,1H),9.56(宽s,1H),8.57(q,J=4.8Hz,1H),8.13(s,1H),7.40(d,J=8.8Hz,1H),7.31(s,1H),7.20-7.12(m,3H),6.79(d,J=8.4Hz,1H),6.33(s,1H),3.76(t,J=4.4Hz,4H),3.47(s,2H),3.16(t,J=4.4Hz,4H),2.74(d,J=4.8Hz,3H);ESI-MS(m/z):527.2(M+1)

[0953] 实施例101

[0954] N-甲基-2-(2-(5-(吗啉-4-羰基)吡啶-2-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲酰胺



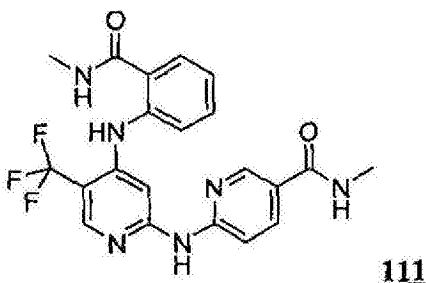


[0957] 应用了方法D。得到了标题化合物的TFA盐,为白色固体。

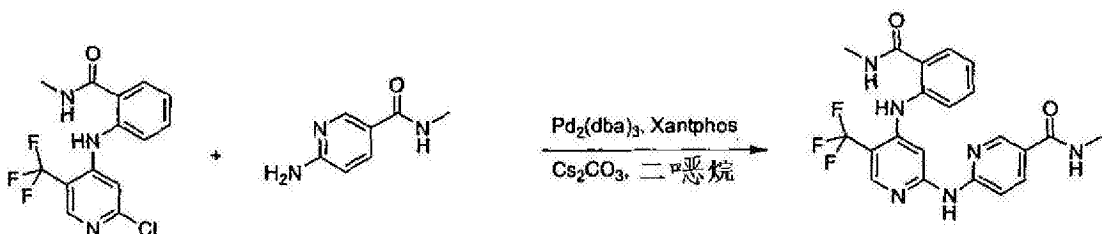
[0958] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.55(宽s, 1H), 10.50(s, 1H), 8.71(q, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.40(s, 1H), 8.27(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.81(dd, $J=2.3, 8.6\text{Hz}$, 2H), 7.75(dd, $J=1.4, 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.68(dd, $J=0.7, 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.60-7.56(m, 1H), 7.53(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.19(m, 1H), 3.61(宽s, 4H), 3.51(宽s, 4H), 2.77(d, $J=4.6\text{Hz}$, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz, d_6 -DMSO) δ -60.1(s, 3F), -74.45(s, 3F); MS(m/z): 501.2[M+1]⁺

[0959] 实施例102

[0960] N-甲基-6-(4-(2-(甲基氨基甲酰基)苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)烟酰胺



[0961]

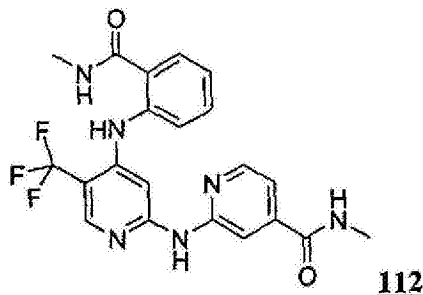


[0962] 应用了方法D。得到了标题化合物,为白色固体。

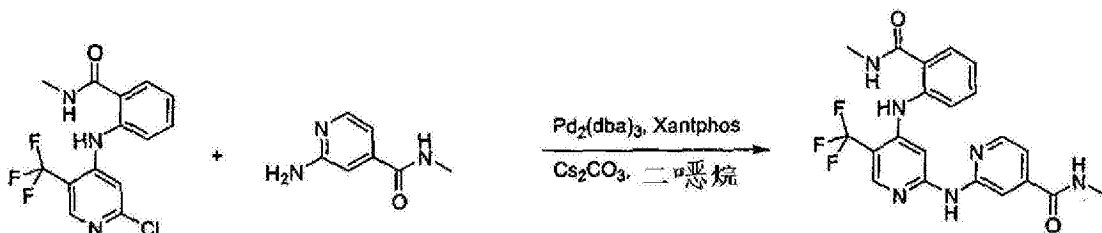
[0963] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.47(宽s, 1H), 10.37(宽s, 1H), 8.71(q, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.62(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.39(q, s, 2H), 8.08(dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$, 1H), 8.03(宽s, 1H), 7.74(dd, $J=1.4, 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.68(dd, $J=0.7, 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.59-7.55(m, 2H), 7.20-7.16(m, 1H), 2.78(d, $J=4.6\text{Hz}$, 6H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz, d_6 -DMSO) δ -59.8(s, 3F); MS(m/z): 445.1[M+1]⁺

[0964] 实施例103

[0965] N-甲基-2-(4-(2-(甲基氨基甲酰基)苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)异烟酰胺



[0966]

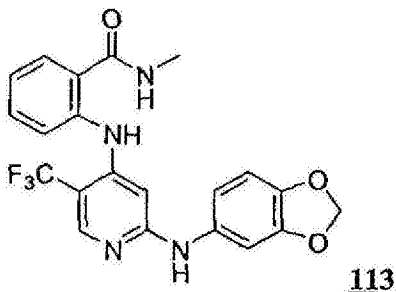


[0967] 应用了方法D。得到了标题化合物的TFA盐,为白色固体。

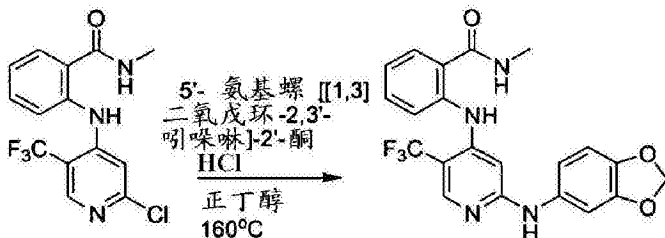
[0968] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.63(宽s, 1H), 10.51(s, 1H), 8.73-8.66(m, 2H), 8.41(s, 1H), 8.33(d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.77-7.74(m, 2H), 7.69-7.66(m, 2H), 7.61-7.56(m, 1H), 7.32(dd, $J=1.1, 5.3\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.20(m, 1H), 2.79(d, $J=4.6\text{Hz}$, 3H), 2.77(d, $J=4.6\text{Hz}$, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz, d_6 -DMSO) δ -60.2(s, 3F), -74.4(s, 3F); MS(m/z): 445.1[M+1] $^+$

[0969] 实施例104

[0970] 2-(2-(苯并[d][1,3]二氧杂戊烷-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺



[0971]

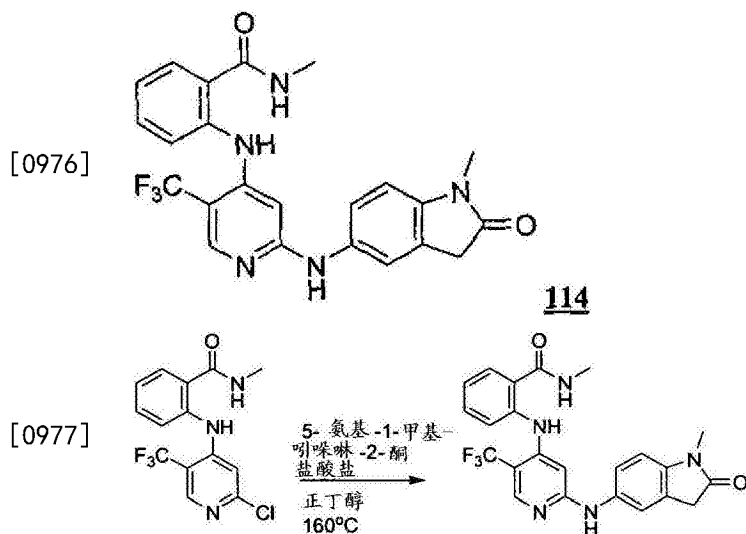


[0972] 应用了方法F。得到了标题化合物的TFA盐,为固体。

[0973] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.28(s, 1H), 9.37(s, 1H), 8.68(d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 8.23(s, 1H), 7.72(dd, $J=1.4, 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.58(dd, $J=1.0, 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.48(m, 1H), 7.24(宽s, 1H), 7.18-7.13(m, 1H), 6.87-6.86(m, 2H), 6.65(s, 1H), 5.98(s, 2H), 2.76(d, $J=4.6\text{Hz}$, 3H); MS(m/z): 431.1[M+1] $^+$

[0974] 实施例105

[0975] N-甲基-2-(2-(1-甲基-2-氧代吡啶-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲酰胺



[0978] 应用了方法F。得到了标题化合物的TFA盐,为固体。

[0979] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.29(s, 1H), 9.42(宽s, 1H), 8.68(d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 8.23(s, 1H), 7.72(dd, $J=1.3, 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.60-7.49(m, 3H), 7.33(dd, $J=2.1, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.16(m, 1H), 6.93(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.65(s, 1H), 3.54(s, 2H), 3.10(s, 3H), 2.76(d, $J=4.6\text{Hz}$, 3H); $\text{MS}(m/z)$: 456.1[M+1] $^+$

[0980] 2-氯-N-甲基-N-(4-硝基苯基)乙酰胺

[0981] 参考文献: Hennessy, E. J.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 12084-12085.

[0982] 将氯乙酰氯(1.05mL, 13.1mmol)一次性加入到N-甲基-4-硝基苯胺(1.0g, 6.57mmol)、KOH(1.11g, 19.7mmol)在12mL EtOAc和12mL H_2O 中的两相混合物中,冷却至0 $^\circ\text{C}$ 。在此温度下搅拌所得混合物5分钟,然后移去冰浴,将其温热至室温。将反应在室温下再搅拌1小时。

[0983] 1-甲基-5-硝基吡啶-2-酮

[0984] 参考文献: Hennessy, E. J.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 12084-12085.

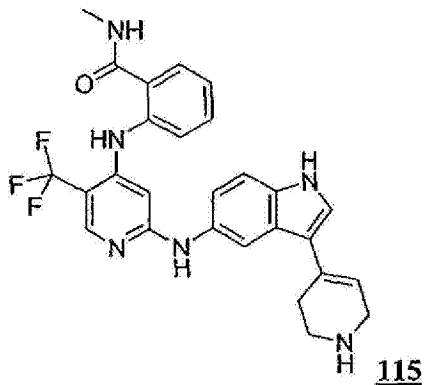
[0985] 在80 $^\circ\text{C}$ 下加热2-氯-N-甲基-N-(4-硝基苯基)乙酰胺(100mg, 0.44mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20mg, 0.022mmol)、2-(二叔丁基膦)联苯(13mg, 0.044mmol)以及三乙胺(91 μl , 0.66mmol)在甲苯中的混合物3小时。通过NMR检测发现反应完成了78%。

[0986] 5-氨基-1-甲基吡啶-2-酮

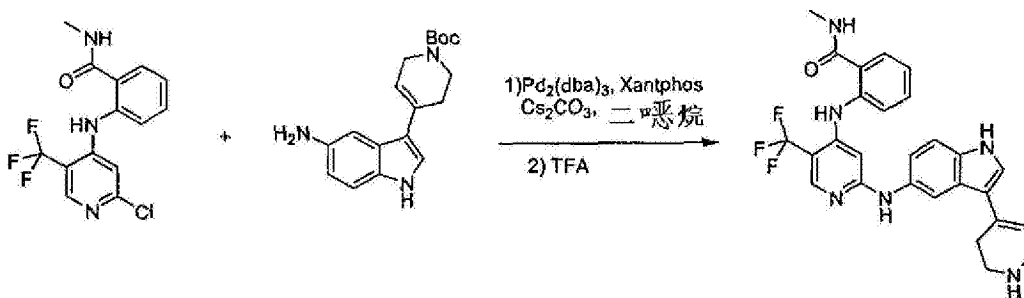
[0987] 向1-甲基-5-硝基吡啶-2-酮(92mg, 0.48mmol)在20mL MeOH中的混悬液中添加Pd(C)(9.2mg, 10wt%)。将橡胶隔膜盖在所述圆底烧瓶上,将圆底烧瓶置于氢气氛下。18小时后,通过向所述圆底烧瓶中引入氩气而排出氢气。通过硅藻土过滤反应混合物。用EtOAc(2 \times 30ml)清洗硅藻土。蒸发挥发物,以定量产率得到标题化合物。

[0988] 实施例106

[0989] N-甲基-2-(2-(3-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基氨基)-5-(三氟甲基)

吡啶-4-基氨基)苯甲酰胺

[0990]

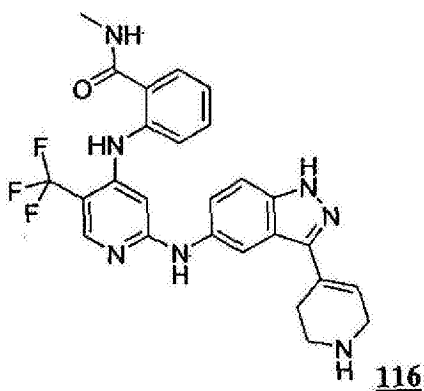


[0991] 应用了方法D,然后用TFA处理。通过制备性HPLC纯化,得到标题化合物的二TFA盐,为固体。

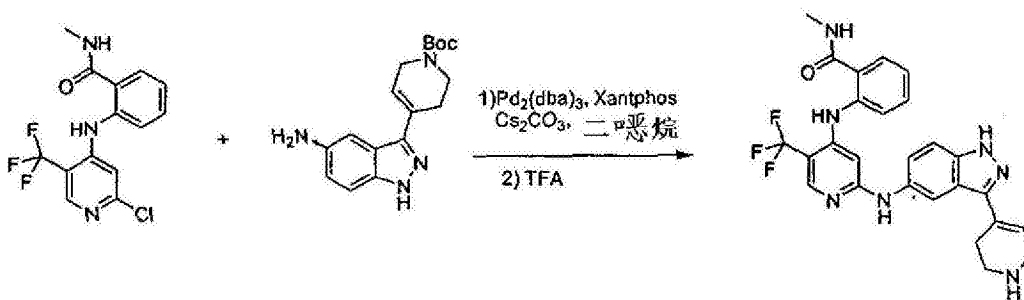
[0992] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.75(s, 1H), 9.05(宽s, 2H), 8.77-8.72(m, 1H), 8.68(s, 1H), 8.29(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.10(s, 1H), 7.79-7.77(m, 2H), 7.74(s, 1H), 7.55-7.51(m, 2H), 7.21-7.13(m, 2H), 6.19(s, 1H), 3.87-3.80(m, 2H), 3.40-3.33(m, 2H), 2.79(d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H), 2.77-2.72(m, 2H); ESI-MS(m/z): 506.98(M+1)

[0993] 实施例107

[0994] N-甲基-2-(2-(3-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡唑-5-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)苯甲酰胺



[0995]



[0996] 应用了方法D,然后用TFA处理。通过制备性HPLC纯化,得到标题化合物的二TFA盐,为固体。

[0997] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 10.64(s, 1H), 9.11(宽s, 1H), 8.77(q, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.67-8.64(m, 2H), 7.91(s, 1H), 7.80(dd, $J=8.0\text{Hz}$, 1.2Hz, 1H), 7.69(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.58-7.53(m, 1H), 7.47(s, 1H), 7.24-7.19(m, 2H), 6.58(s, 1H), 3.92-3.86(m, 2H), 3.41-3.33(m, 2H), 2.80-2.75(m, 5H)

[0998] 4-(5-硝基-1H-吡唑-3-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯

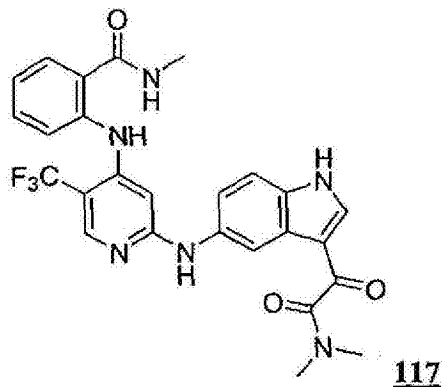
[0999] 将3-溴-5-硝基-1H-吡唑(484.1mg, 2.0mmol, 1.0当量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(927.7mg, 1.0当量)、(PPh₃)₄Pd(0)(462mg, 0.2当量)、Na₂CO₃(2M, 3.0mL, 3.0当量)以及二噁烷(12mL)的混合物脱气并在120℃下于微波合成仪中加热2小时。将混合物冷却至室温,通过硅藻土层过滤除去Na₂CO₃和催化剂。利用EtOAc清洗硅藻土层。除去溶剂,通过硅胶色谱(0%-20%MeOH/DCM)纯化粗产物,得到预期的产物4-(5-硝基-1H-吡唑-3-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(618mg, 分离后的产率为90%)。

[1000] 4-(5-氨基-1H-吡唑-3-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯

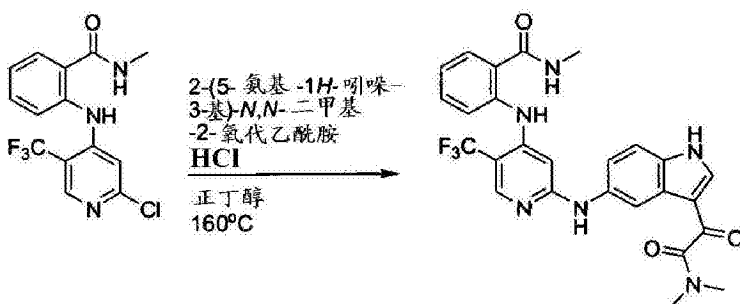
[1001] 将4-(5-硝基-1H-吡唑-3-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(618mg, 1.79mmol)加入到25mL二噁烷、19mL乙醇和12mL蒸馏水的溶液中。向此混合物中加入粉末状的铁(0)(502mg, 5.0当量)和氯化铵(385mg, 4.0当量)。在氩气下将反应加热至70℃3小时。将反应冷却,过滤并用MeOH清洗。除去溶剂,得到粗产物,将其通过硅胶色谱纯化,得到预期的化合物4-(5-氨基-1H-吡唑-3-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯。

[1002] 实施例108

[1003] N,N-二甲基-2-氧代-2-(5-(4-(吡啶-2-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-3-基)乙酰胺



[1004]

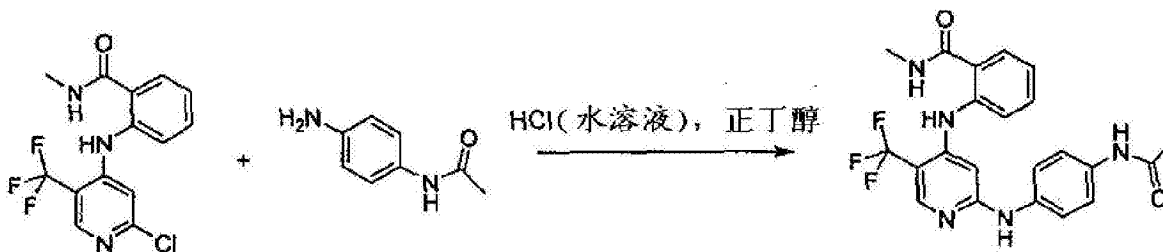
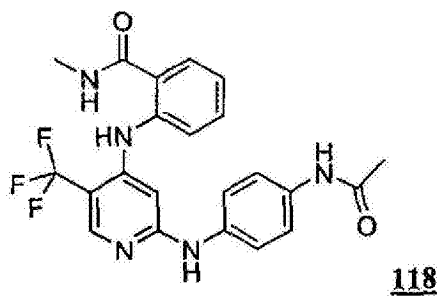


[1005] 应用了方法F。得到了标题化合物的TFA盐。

[1006] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.19(d, J=2.8Hz, 1H), 10.26(s, 1H), 9.45(宽s, 1H), 8.60(m, 1H)8.18(s, 1H), 8.12(s, 1H), 8.00(d, J=3.3Hz, 1H), 7.63dd, (J=1.4, 7.9Hz, 1H), 7.53(d, J=7.6Hz, 1H), 7.44-7.37(m, 3H), 7.05(m, 1H), 6.68(s, 1H), 2.92(s, 3H), 2.86(s, 3H), 2.69(d, J=4.6Hz, 3H); MS(m/z): 525.1[M+1]⁺

[1007] 实施例109[1008] 2-(2-(4-乙酰胺基苯基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺

[1009]

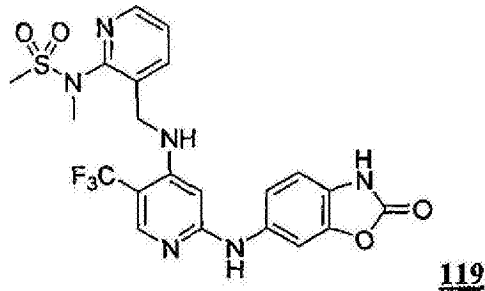


[1010] 应用了类似于方法F的方法。得到了标题化合物的TFA盐,为浅黄色固体。

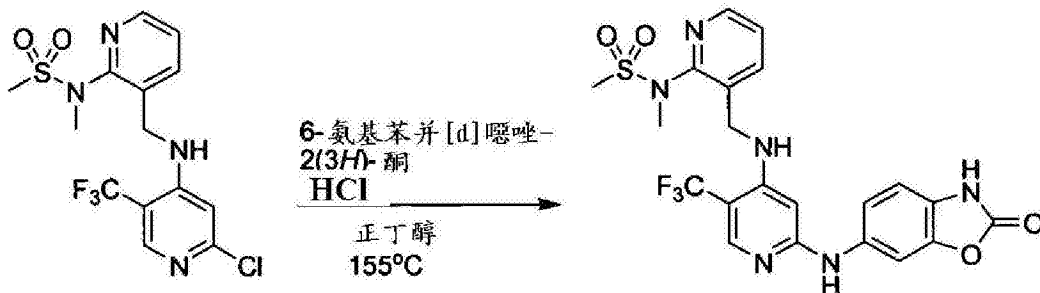
[1011] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.24(s, 1H), 9.84(s, 1H), 9.33(宽s, 1H), 8.67(q, J=4.4Hz, 1H), 8.24(s, 1H), 7.71(dd, J=1.4, 7.9Hz, 1H), 7.58(dd, J=0.8, 7.9Hz, 1H), 7.52-7.43(m, 5H), 7.16-7.12(m, 1H), 6.70(s, 1H), 2.76(d, J=4.5Hz, 3H), 2.01(s, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz, d_6 -DMSO) δ -59.3(s, 3F), -74.45(s, 3F); MS(m/z): 444.2[M+1]⁺

[1012] 实施例110

[1013] N-甲基-N-(3-((2-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-甲基)吡啶-2-基)甲磺酰胺



[1014]



[1015] 应用了方法F。得到了标题化合物的TFA盐。

[1016] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.54(s, 1H), 9.18(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.60(d, J=7.0Hz, 1H), 7.42(m, 1H), 7.35(宽s, 1H), 7.21(m, 1H), 6.92-6.86(m, 2H), 5.56(s, 1H), 4.51(宽s, 2H), 3.06(s, 3H), 2.97(s, 3H); MS(m/z): 509.1[M+1]⁺

[1017] 实施例111:FAK生物化学测定

[1018] 所有试验均是在Greiner FIA黑色384孔小容量板中进行的。

[1019] 将200nM Ulight-poly GT底物(Perkin Elmer)和10 μM ATP在激酶缓冲液(50mM HEPES, pH7.3, 10mM MgCl_2 , 1mM EGTA, 0.01% Tween-20, 2mM 二硫苏糖醇)中的5 μl 混合物分配到孔中。将20 μl 含有待测试化合物的90% DMSO/10%水加入孔中。通过加入5 μl 在激酶缓冲液中的1nM FAK(411-686, 由Src活化并再次纯化)使激酶反应开始。在室温下反应50分钟后,利用5 μl 在检测缓冲液(Perkin Elmer, Lance检测缓冲液)中的40mM EDTA终止反应,然后加入5 μl 在检测缓冲液中的8nM LANCE Ei-W1024抗磷酸化酪氨酸(PY20)抗体。在室温下孵育1小时后,在Viewlux上以HTRF模式读板。

[1020] 实施例112:FAK细胞测定

[1021] FAK pY397ELISA测定:将MDA MB231细胞铺板于在10%FBS-DMEM中的6-孔盘中。使细胞贴壁过夜后,用化合物处理细胞1小时,然后用PBS清洗。裂解细胞,利用来自Biosource/Invitrogen(Carlsbad, CA)的FAK ELISA试剂盒对裂解液中的磷酸化FAK进行定

量。

[1022] 在该测定中测试了表1中所示化合物1-123的大部分,在所测试的化合物中,所有化合物在上述无细胞测定中均显示出对粘着斑激酶的50%抑制浓度(IC_{50})小于 $10\mu\text{M}$ (表1中所示的化合物3和5除外,其 IC_{50} 值大于 $10\mu\text{M}$);或者在 $1\mu\text{M}$ 浓度的细胞测定中显示出大于约50%的FAK抑制;或者同时表现为以上两种情况。对某些化合物的生物活性还未进行评价。

[1023] 本说明书中所引用的所有出版物、专利和专利文件均在此通过引用并入本文,如同其分别通过引用而并入本文一样。在有任何不一致的情形下,以本发明的公开内容(包括本文中的任何定义)为准。已经参考了许多非限定性实施例和实施方案描述了本发明。然而,应当理解的是,可在本发明的精神和范围内进行许多改变和变动。