



- (21)申請案號：105140638 (22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 02 月 18 日
- (51)Int. Cl. : C07D401/12 (2006.01) C07D401/14 (2006.01)
 C07D487/04 (2006.01) A61K31/506 (2006.01)
 A61K31/519 (2006.01) A61P25/04 (2006.01)
 A61P29/00 (2006.01)
- (30)優先權：2013/02/19 日本 2013-029563
 2013/07/05 日本 2013-141246
- (71)申請人：小野藥品工業股份有限公司(日本) ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
 日本
- (72)發明人：竹內淳 TAKEUCHI, JUN (JP)；板谷敏 ITADANI, SATOSHI (JP)；橋村計哉
 HASHIMURA, KAZUYA (JP)；井倉誠泰 IKURA, MASAHIRO (JP)；東野勝人
 HIGASHINO, MASATO (JP)；康廣徹也 YASUHIRO, TETSUYA (JP)；長浦健
 NAGAURA, TAKESHI (JP)
- (74)代理人：洪武雄；陳昭誠
- 申請實體審查：有 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 256 頁

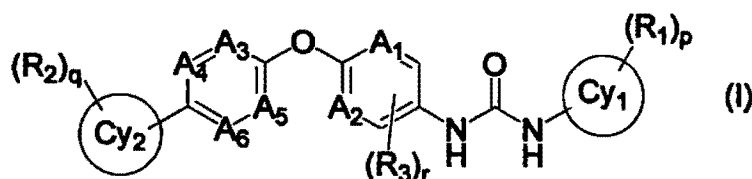
(54)名稱

Trk 抑制化合物

TRK INHIBITOR COMPOUND

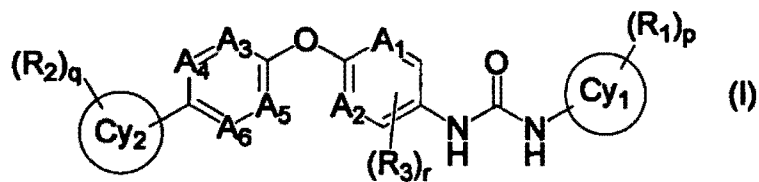
(57)摘要

本發明係提供一種於預防及/或治療 Trk 關連疾病，例如疼痛、搔癢症、下泌尿道障礙、氣喘、過敏性鼻炎、炎症性腸疾病或查加斯病等疾病中，將具有 Trk 抑制活性之化合物作為有效成分之藥劑。通式(I)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑化物或該等之前驅藥：



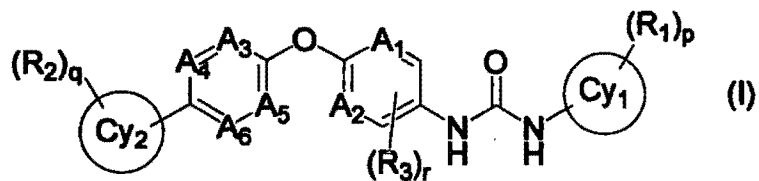
(式中，所有符號與說明書記載之符號同意義)係於預防及/或治療疼痛、搔癢症、下泌尿道障礙、氣喘、過敏性鼻炎、炎症性腸疾病或查加斯病等疾病中，有用於作為具有 Trk 抑制活性之藥劑成分。

The present invention provides a medicament containing a compound having Trk inhibitor activity as an active ingredient for prevention and/or treatment of the diseases such as pain, pruritus, lower urinary tract disorders, asthma, allergic rhinitis, inflammatory bowel disease, or Chagas disease. The compound represented by the following general formula (I)



(Wherein all symbols represent the same meaning as the symbols described in the specification.), the salt, N-oxide, solvate or prodrug thereof is efficient as a medical ingredient having Trk inhibitor activity for prevention and/or treatment of the diseases such as pain, pruritus, lower urinary tract disorders, asthma, allergic rhinitis, inflammatory bowel disease, or Chagas disease.

特徵化學式：



201716392

發明摘要

※ 申請案號：105140638 (由105107897分割)

C07D 401/12 (2006.01)

※ 申請日：103/02/18

※ IPC 分類：

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

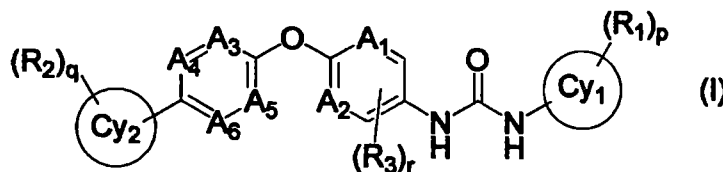
【發明名稱】(中文/英文)

Trk 抑制化合物

Trk INHIBITOR COMPOUND

【中文】

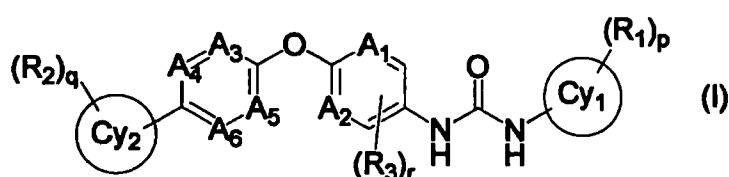
本發明係提供一種於預防及/或治療 Trk 關連疾病，例如疼痛、搔癢症、下泌尿道障礙、氣喘、過敏性鼻炎、炎症性腸疾病或查加斯病等疾病中，將具有 Trk 抑制活性之化合物作為有效成分之藥劑。通式(I)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑化物或該等之前驅藥：



(式中，所有符號與說明書記載之符號同意義)係於預防及/或治療疼痛、搔癢症、下泌尿道障礙、氣喘、過敏性鼻炎、炎症性腸疾病或查加斯病等疾病中，有用於作為具有 Trk 抑制活性之藥劑成分。

【英文】

The present invention provides a medicament containing a compound having Trk inhibitor activity as an active ingredient for prevention and/or treatment of the diseases such as pain, pruritus, lower urinary tract disorders, asthma, allergic rhinitis, inflammatory bowel disease, or Chagas disease. The compound represented by the following general formula (I)



(Wherein all symbols represent the same meaning as the symbols described in the specification.), the salt, N-oxide, solvate or prodrug thereof is efficient as a medical ingredient having Trk inhibitor activity for prevention and/or treatment of the diseases such as pain, pruritus, lower urinary tract disorders, asthma, allergic rhinitis, inflammatory bowel disease, or Chagas disease.

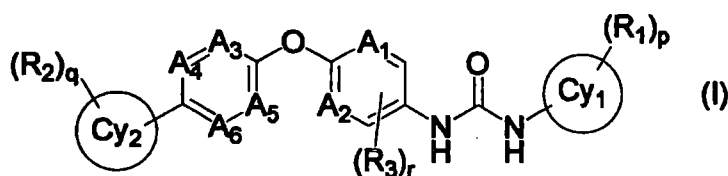
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

本案無圖式

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

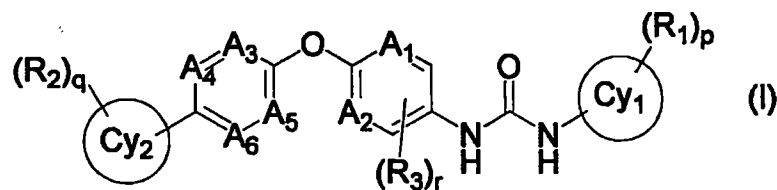
Trk 抑制化合物

Trk INHIBITOR COMPOUND

【技術領域】

【0001】 本發明係有關 Trk 抑制化合物或其鹽及含有該等作為有效成分之醫藥。詳言之，係有關通式(I)表示之 Trk 抑制化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑化物或該等之前驅藥(以下，稱為本發明化合物)：

【0002】



【0003】 (式中，所有符號與與後述者同意義)及含有該等作為有效成分之醫藥。

【先前技術】

【0004】 原肌球蛋白受體激酶(Tropomyosin receptor kinase) (以下，簡稱為 Trk)家族屬於受體型酪胺酸激酶，分類為神經成長因子(以下，簡稱為 NGF)的高親和性受體之 TrkA、腦衍生營養因子(BDNF)及神經營養素(以下，簡稱為 NT)-4/5 的高親和性受體之 TrkB 及 NT-3 的高親和性受體之 TrkC。任何一種 Trk 受體都於神經組織中高表現，且參予神經細胞分化或機能維持(參照非專利文獻 1)。另一方面，已知若藉由 NGF 將末梢神經之 TrkA 活化，則

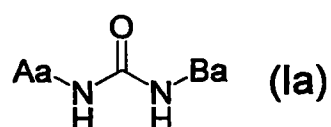
會誘發痛覺過敏(參照非專利文獻 2)，有根據使用抗 NGF 抗體之臨床及非臨床試驗結果或使用低分子 Trk 抑制劑之非臨床試驗結果，TrkA 參予變形性關節炎、慢性腰痛症、類風濕性關節炎、骨折、間質性膀胱炎及慢性胰臟炎等所伴隨之痛覺接受性疼痛、神經病變性疼痛及合併具有雙方疼痛之癌症性疼痛等疼痛之報告(參照非專利文獻 3 至 10)。另，有 Trk 受體於神經胚細胞瘤、前列腺癌及胰臟癌等癌細胞、肥大細胞或嗜酸性球等炎症細胞、T 細胞或 B 細胞等擔任免疫之細胞及角質細胞等中亦有表現，有可能參予癌細胞之增殖、遊走及轉移、潰瘍性大腸炎及克隆氏症(Crohn's disease)等炎症性疾病、氣喘、鼻炎及異位性皮膚炎等過敏性疾病以及乾癬等疾病之報告(參照非專利文獻 11 至 15)。因此，具有 Trk 抑制活性之化合物有可能可應用於痛覺接受性疼痛、神經病變性疼痛及合併具有雙方疼痛之疼痛、癌症、炎症性疾病、過敏性疾病及乾癬等之治療。

【0005】 由此等，若可創製抑制 Trk 之藥劑，則期待 Trk 抑制劑可能成為至今未曾有之新型疼痛等之預防劑及/或治療劑。

【0006】 另一方面，於專利文獻 1 中記載一種藉由酪胺酸激酶調節，用於處置或預防人類或其他哺乳類疾病之方法，係包含對需要之人類或其他哺乳類投予下述式(Ia)之化合物、其鹽、其異構體或其前驅藥之方法。

【0007】 通式(Ia)為：

【0008】



【0009】 (式中，Aa 為選自下述(i)至(iii)等群；

(i)可經 1 至 3 個任意獨立選自 Ra^1 、 ORa^1 、鹵素原子等群之取代基取代之苯基；

(ii)可經 1 至 3 個任意獨立選自 Ra^1 、 ORa^1 、鹵素原子等群之取代基取代之萘基；

(iii)可經 1 至 3 個任意獨立選自 Ra^1 、 ORa^1 、鹵素原子等群之取代基取代，且具有 1 至 3 個獨立選自氧原子、氮原子及硫原子所成群組之雜原子之 5 及 6 員單環雜芳基；

Ba 為選自下述(i)至(iii)等群；

(i)可經 1 至 3 個任意獨立選自 -La-Ma、 C_1-C_5 直鏈或支鏈烷基、鹵素原子等群之取代基取代之苯基；

(ii)可經 1 至 3 個任意獨立選自 -La-Ma、 C_1-C_5 直鏈或支鏈烷基、鹵素原子等群之取代基取代之萘基；

(iii)可經 1 至 3 個任意獨立選自 -La-Ma、 C_1-C_5 直鎖或支鏈烷基、鹵素原子等群之取代基取代，且具有 1 至 3 個獨立選自由氧原子、氮原子及硫原子所成群組之雜原子之 5 及 6 員單環雜芳基；

La 為選自 $-(CH_2)_{ma}-O-(CH_2)_{la}-$ 、 $-(CH_2)_{ma}-C(O)-(CH_2)_{la}-$ 等群，此處，變數 ma 及 la 為獨立選自 0 至 4 之整數；

Ma 為選自下述(i)至(iii)等群；

(i)可經 1 至 3 個任意獨立選自 Ra^1 、 ORa^1 、鹵素原子等群之取代基取代之苯基；

(ii)可經 1 至 3 個任意獨立選自 Ra^1 、 ORa^1 、鹵素原子等群之取代基取代之萘基；

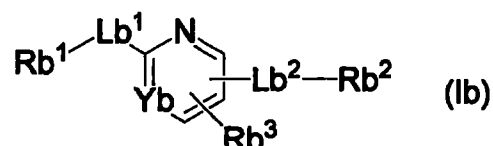
(iii)可經 1 至 3 個任意獨立選自 Ra^1 、 ORa^1 、鹵素原子等群之取代基取代，且具有 1 至 3 個獨立選自由氧原子、氮原子及硫原子所成群組之雜原子之 5 及 6 員單環雜芳基；

此處， Ra^1 為獨立選自由(a)氫原子、(b) C_1 - C_6 烷基、(c)苯基、(d)具有 1 至 4 個選自由氧原子、氮原子及硫原子所成群組之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基或 8 至 10 員二環雜芳基、(e) C_1 - C_3 烷基-苯基及(f)具有 1 至 4 個選自由氧原子、氮原子及硫原子所成群組之雜原子之烷基-雜芳基所成群組； Ra^1 不為氫原子時，可經 1 至 3 個任意獨立選自由 C_1 - C_5 直鏈、支鏈或環狀烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、羥基、胺基、 C_1 - C_3 烷基胺基、 C_2 - C_6 二烷基胺基、鹵素原子、氰基及硝基所成群組之取代基取代；摘錄一部分基之定義)。

【0010】 專利文獻 1 雖然記載該專利文獻 1 之化合物使用在抑制 KDR，而處置藉由 VEGF 誘發訊息傳遞路徑仲介之人類或其他哺乳類之疾病，尤其是視網膜症或早產兒視網膜症之方法中，惟，未記載或暗示該專利中記載之化合物具有 Trk 抑制活性，該專利亦未具體記載本發明化合物。

【0011】 又，專利文獻 2 雖記載通式(Ib)表示之化合物、或互變異構體、對映異構體、藥學上容許之鹽、水合物、溶劑化物、錯合物或該等之前驅藥為內因性肌營養不良相關蛋白(utrophin)正調節器，惟，未記載亦未暗示具有 Trk 阻礙活性。又，該專利未具體記載本發明化合物。

【0012】



【0013】 (式中，

Yb 為 N 或 CH；

Lb¹ 為鍵結、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-等；

Lb² 為鍵結、-NHC(O)NH-、-NHC(O)-等；

Rb¹ 為(i)Rb⁵或(ii)可經 1 個以上之鹵素原子、Rb⁵等取代之 C₁-C₆ 烷基；

Rb² 為(i)C₁-C₆ 烷基或(ii)芳基或雜芳基，各個基可經 1 個以上之鹵素原子、Rb⁹、ORb⁹、SRb⁹、N(Rb⁹)₂、C(O)Rb⁹等取代；

Rb³ 為氫原子、鹵素原子、C₁-C₆ 烷基等；

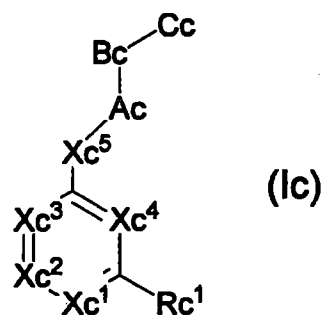
Rb⁵ 為環烷基、雜環、芳基、雜芳基，各個基可經 1 個以上之鹵素原子、ORb⁶、N(Rb⁶)₂、Rb⁷、ORb⁷等取代；

Rb⁷ 為環烷基、雜環、芳基、雜芳基，各個基可經 1 個以上之鹵素原子、羥基、N(Rb⁶)₂等取代；

各個 Rb⁶ 獨立地為氫原子或 C₁-C₄ 烷基；(摘錄一部分基之定義)。

【0014】 另，專利文獻 3 雖記載通式(Ic)表示之化合物或鹽、酯或該等之前驅藥為 B-Raf 阻礙活性，惟，未記載亦未暗示具有 Trk 阻礙活性。又，該專利文獻 3 完全未記載本發明化合物。

【0015】



【0016】(式中，

Ac 及 Cc 各自獨立地為選自由可經取代之芳基及雜芳基所成之群組；

Bc 為選自由 -N(H)C(O)N(H)- 及 -N(H)C(O)N(H)CH₂- 所成之群組；

Xc¹ 至 Xc⁴ 為選自由 C(Rc²) 及 N 所成之群組，Xc¹ 至 Xc⁴ 中至少有 1 個為 N；

Xc⁵ 為 C(Rc³)(Rc⁴)、N(Rc³)、O 及 S(O)_m；

Rc¹ 為選自由可經取代之雜芳基及雜環烷基所成之群組；(摘錄一部分基之定義)。

【0017】又，於至今所知之 Trk 抑制劑中，對於如本發明化合物之具有以「脲基-ring-O-ring-ring」為特徵之化學構造之化合物完全不知。

[先行技術文獻]

[專利文獻]

【0018】

專利文獻 1：國際公開第 2003/068228 號冊子

專利文獻 2：國際公開第 2010/057833 號冊子

專利文獻 3：國際公開第 2007/076473 號冊子

[非專利文獻]

【0019】

非專利文獻 1: Annual Review of Biochemistry、第 72 卷、609-642 頁、2003 年

非專利文獻 2: Trends in Pharmacological Sciences、第 27 卷、85-91 頁、2006 年

非專利文獻 3: New England Journal of Medicine、第 363 卷、1521-1531 頁、2010 年

非專利文獻 4: Pain、第 152 卷、2248-2258 頁、2011 年

非專利文獻 5: Journal of Urology、第 185 卷、1716-1721 頁、2011 年

非專利文獻 6: Pain、第 116 卷、8-16 頁、2005 年

非專利文獻 7: Bone、第 48 卷、389-398 頁、2011 年

非專利文獻 8: Molecular Pain、第 6 卷、87 頁、2010 年

非專利文獻 9: Journal of Pharmacological and Experimental Therapeutics、第 322 卷、282-287 頁、2007 年

非專利文獻 10: Gastroenterology、第 141 卷、370-377 頁、2011 年

非專利文獻 11: Expert Opinion Therapeutic Patents、第 19 卷、305-319 頁、2009 年

非專利文獻 12: Gut、第 46 卷、670-679 頁、2000 年

非專利文獻 13: Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology、第 10 卷、8-13 頁、2010 年

非專利文獻 14: Inflammation and Allergy Drug Targets、第 9

卷、173-180 頁、2010 年

非專利文獻 15：Journal of Investigative Dermatology、第 126

卷、1719-1727 頁、2006 年

【發明內容】

(發明欲解決之課題)

【0020】 本發明之課題為創製對於 Trk 具有選擇性抑制活性之化合物，發現有用於作為以疼痛為代表之種種疾病之預防及/或治療藥之化合物。

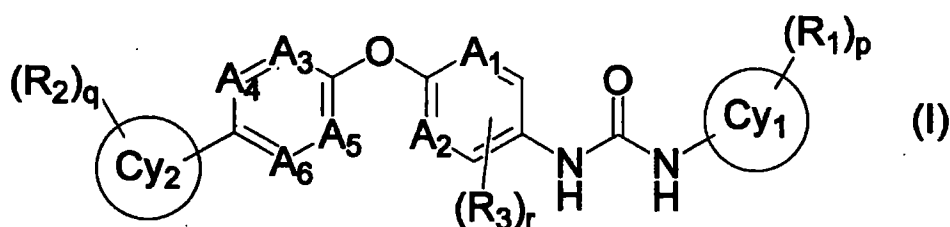
(解決課題之方法)

【0021】 本發明人等為了發現對於 Trk 具有選擇性抑制活性，可成為以疼痛為代表之種種疾病之預防及/或治療藥之化合物而進行深入研究之結果發現，後述通式(I)表示之化合物具有 Trk 抑制作用，具有優越之激酶選擇性及持續抑制 NGF 血管滲透性亢進，因而完成本發明。

【0022】 亦即，本發明係有關：

[1]一種通式(I)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑化物或該等之前驅藥；

【0023】



【0024】 (式中，

環 Cy₁ 表示 C3 至 10 之單環式碳環或二環式碳環、或者 4 至

10 員單環式雜環或二環式雜環，

環 Cy_2 表示將 1,3-噻唑-5-基之雜環除外之 4 至 10 員單環式雜環或二環式雜環，

R_1 表示

(1) 鹵素原子、
 (2) 可經選自由 (i) 鹵素原子及 (ii) 羥基所成群組之取代基取代之 C1 至 6 烷基、C2 至 6 烯基或 C2 至 6 炔基、

(3) 可經 1 至 2 個 R_5 取代之 C5 至 6 單環式碳環、

(4) 可經 1 至 2 個 R_5 取代之 5 至 6 員單環式雜環、

(5) $-S(O)_{m1}-R_6$ 、

(6) $-SO_2NR_7R_8$ 、

(7) $-C(O)OR_9$ 、

(8) $-NR_{10}C(O)R_{11}$ 、

(9) $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、

(10) $-OR_{14}$ 、

(11) $-NR_{15}R_{16}$ 、

(12) 氰基或

(13) 硝基、

R_5 表示

(1) 鹵素原子、

(2) $-S(O)_{m2}-R_{17}$ 、

(3) $-SO_2NR_{18}R_{19}$ 、

(4) $-C(O)OR_{20}$ 、

(5) $-NR_{21}C(O)R_{22}$ 、

(6)-C(O)NR₂₃R₂₄、

(7)-OR₂₅、

(8)-NR₂₆R₂₇、

(9)氰基、

(10)硝基或

(11)可經選自由(i)鹵素原子、(ii)羥基及(iii)側氧基所成群組之取代基取代之 C1 至 3 烷基，

R₅ 為 2 個時，R₅ 各自獨立，可相同亦可不同，

另，2 個 R₅ 各自獨立地為 C1 至 3 烷基或羥基，R₅ 位於 C5 至 6 單環式碳環或 5 至 6 員單環式雜環上之鄰接碳原子時，該等基可一同形成環，

R₆ 至 R₂₇ 各自獨立地表示(1)氫原子或者(2)可經(i)鹵素原子或(ii)羥基取代之 C1 至 6 烷基，

R₁₈ 及 R₁₉ 各自獨立地為 C1 至 6 烷基時，該等基可一同形成環，

R₂ 表示

(1)鹵素原子、

(2)可經(i)鹵素原子或(ii)羥基取代之 C1 至 6 烷基、

(3)可經(i)鹵素原子或(ii)羥基取代之 C3 至 6 環烷基、

(4)可經鹵素原子取代之 C1 至 6 烷氧基、

(5)-NR₂₈R₂₉、

(6)3 至 7 員單環式雜環或

(7)-O-(3 至 7 員單環式雜環)，

R₂₈ 及 R₂₉ 各自獨立地表示(1)氫原子或者(2)可經(i)鹵素原子或(ii)羥基取代之 C1 至 6 烷基，

A_1 及 A_2 各自獨立地表示 $=CR_3-$ 或 $=N-$ ，

A_3 、 A_4 、 A_5 及 A_6 各自獨立地表示 $=CR_4-$ 或 $=N-$ ，

R_3 及 R_4 各自獨立地表示氫原子或鹵素原子，

m_1 表示 0 至 2 之整數，

m_2 表示 0 至 2 之整數，

p 表示 0 至 7 之整數，

q 表示 0 至 7 之整數，

r 表示 0 至 2 之整數。

惟， p 、 q 及 r 各個表示 2 以上之整數時， R_1 、 R_2 及 R_3 各自獨立，可相同亦可不同)；

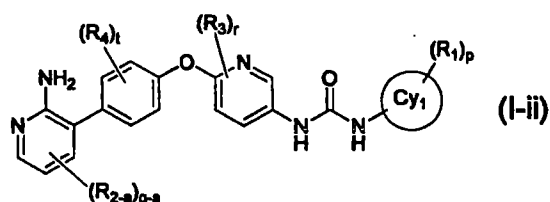
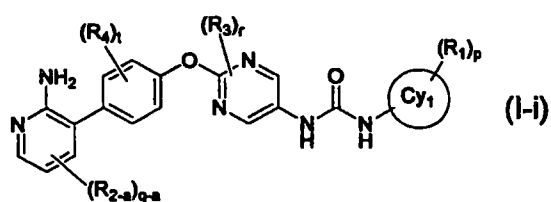
[2]如上述[1]記載之化合物，其中，該環 Cy_2 為將 1,3-噻唑-5-基之雜環除外之 5 至 10 員單環式芳族雜環或二環式芳族雜環；

[3]如上述[1]或[2]記載之化合物，其中，該環 Cy_2 為吡啶環、嘧啶環、吡啶并嘧啶環、咪啶并嘧啶環、咪啶并吡啶環、吡咯并吡啶環、咪啶并吡啶環或吡啶并吡啶環；

[4]如上述[1]至[3]中任何一項記載之化合物，其中， A_1 及 A_2 之任何一方為 $=N-$ ，另一方為 $=CH-$ 或是雙方都為 $=N-$ ， A_3 、 A_4 、 A_5 及 A_6 為 $=CH-$ ；

[5]如上述[1]記載之化合物，其中，通式(I)為通式(I-i)或通式(I-ii)表示者：

【0025】

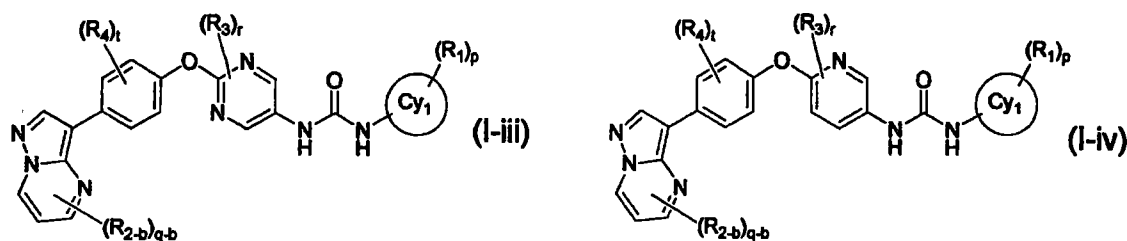


【0026】(式中， R_{2-a} 與 R_2 同意義， $q-a$ 表示 0 至 3 之整數， t 表示 0 至 4 之整數，其他符號與上述[1]記載之符號同意義。惟， $q-a$ 及 t 表示 2 以上之整數時， R_{2-a} 及 R_4 各自獨立，可相同亦可不同)；

[6]如上述[5]記載之化合物，其中， R_{2-a} 為 3 至 7 員單環式雜環；

[7]如上述[1]記載之化合物，其中，通式(I)為通式(I-iii)或通式(I-iv)表示者：

【0027】



【0028】(式中， R_{2-b} 與 R_2 同意義， $q-b$ 表示 0 至 4 之整數，其他符號與上述[1]及[5]記載之符號同意義。惟， $q-b$ 表示 2 以上之整數時， R_{2-b} 各自獨立，可相同亦可不同)；

[8]如上述[7]記載之化合物，其中，該 R_{2-b} 為 3 至 7 員單環式雜環；

[9]如上述[1]至[8]中任何一項記載之化合物，其中，該環 Cy_1 為苯環或 5 至 6 員單環式芳族雜環；

[10]如上述[9]記載之化合物，其中，該環 Cy_1 為苯環、吡啶環或吡啶環；

[11]一種醫藥組成物，由含有上述[1]記載之通式(I)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑化物或該等之前驅藥作為有效成分而成；

[12]如上述[11]記載之組成物，其中，該組成物為 Trk 抑制劑；

[13]如上述[11]記載之組成物，其中，該組成物為 Trk 關連疾病之預防及/或治療劑；

[14]如上述[13]記載之組成物，其中，該 Trk 關連疾病為疼痛、搔癢症、下泌尿道障礙、氣喘、過敏性鼻炎、炎症性腸疾病或查加斯病(Chaga' s disease)；

[15]如上述[14]記載之組成物，其中，該疼痛為變形性關節炎所伴隨之疼痛、癌性疼痛、慢性腰痛症、骨質疏鬆症所伴隨之腰痛、骨折痛、類風濕性關節炎所伴隨之疼痛、神經病變性疼痛、帶狀疱疹後疼痛、糖尿病性神經病變所伴隨之疼痛、纖維肌痛症、胰臟炎所伴隨之疼痛、間質性膀胱炎所伴隨之疼痛、子宮內膜異位症所伴隨之疼痛、過敏性腸症候群所伴隨之疼痛、偏頭痛、術後痛或齒髓炎所伴隨之疼痛；

[16]一種醫藥，為由上述[1]記載之通式(I)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑化物或該等之前驅藥，與至少一種以上選自對乙醯胺基酚(acetaminophen)、非類固醇性抗炎症藥、類鴉片藥、抗憂鬱藥、抗癲癇藥、N-甲基-D-天冬胺酸拮抗藥、肌肉鬆弛藥、抗心律不整藥、類固醇藥及雙膦酸酯藥組合形成；

[17]一種 Trk 關連疾病之預防及/或治療方法，其特徵為對病患投予有效量之上述[1]記載之通式(I)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑化物或該等之前驅藥；

[18]用於預防及/或治療 Trk 關連疾病之上述[1]記載之通式(I)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑化物或該等之前驅藥；

[19]一種 Trk 抑制方法，為對病患投予有效量之上述[1]記載之通式(I)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑化物或該等之前

驅藥；

[20]一種上述[1]記載之通式(I)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑化物或該等之前驅藥之用途，係用以製造 Trk 關連疾病之預防及/或治療劑；

[21]如上述[1]至[5]中任何一項記載之化合物，其為

(1)1-(2-(1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲、

(2)1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲、

(3)1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(5-(三氟甲基)-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)苯基)脲、

(4)1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)脲、

(5)1-(2-(1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(6-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)吡啶-3-基)脲、

(6)1-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(6-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)吡啶-3-基)脲、

(7)1-(6-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)吡啶-3-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲、

(8)1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲、

(9)1-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲、

(10)1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶

-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲、

(11)1-(2-(1H-吡啶-1-基)-4-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲、

(12)1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)脲、

(13)1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)脲、

(14)1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-{5-(三氟甲基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]苯基}脲、

(15)1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲、

(16)1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲、

(17)1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(4-氯-1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲、

(18)1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-{5-氯-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]苯基}脲、

(19)1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2,4-雙(三氟甲基)苯基]脲、

(20)1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(4-氯-1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲、

(21)1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(甲磺醯基)-5-(三氟甲基)苯基]脲、

(22)1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)

-3-[2-(甲磺醯基)-5-(三氟甲基)苯基]脲、

(23)1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(甲磺醯基)-5-(三氟甲基)苯基]脲或

(24)2-[[2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)胺基甲醯基]胺基]-N,N-二甲基-4-(三氟甲基)苯磺醯胺；

[22]如上述[1]至[4]或上述[7]中任何一項記載之化合物，其為

(1)1-(2-(4-(5-(氮雜環丁烷-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲、

(2)1-(2-(4-(5-(氮雜環丁烷-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲、

(3)1-(2-(4-(5-甲氧基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲、

(4)1-(2-(4-(吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲、

(5)1-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲、

(6)1-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲、

(7)1-{2-[4-(5-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲、

(8)1-(2-{4-[5-(乙胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[3'-甲基-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲、

(9)1-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲、

(10)1-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[3'-甲基-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲或

(11)1-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2'-甲基-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲；

[23]一種製品，包含(1)由含有上述[1]記載之通式(I)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑化物或該等之前驅藥所成之醫藥組成物、(2)容器、(3)指示上述組成物可用於預防及/或治療 Trk 關連疾病之宗旨之指示書、說明書、附加文件或製品標籤；

[24]如上述[23]記載之製品，其中，該 Trk 關連疾病為疼痛；

[25]一種製品，包含(1)由含有上述[1]記載之通式(I)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑化物或該等之前驅藥所成之醫藥組成物、(2)容器、(3)指示可將上述組成物與對乙醯胺基酚、非類固醇性抗炎症藥、類鴉片藥、抗憂鬱藥、抗癲癇藥、N-甲基-D-天冬胺酸拮抗藥、肌肉鬆弛藥、抗心律不整藥、類固醇藥及/或雙磷酸酯藥組合使用於預防及/或治療 Trk 關連疾病之宗旨之指示書、說明書、附加文件或製品標籤；

[26]如上述[25]記載之製品，其中，該 Trk 關連疾病為疼痛；

[27]一種製品，包含(1)含有上述[1]記載之通式(I)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑化物或該等之前驅藥，與對乙醯胺基酚、非類固醇性抗炎症藥、類鴉片藥、抗憂鬱藥、抗癲癇藥、N-甲基-D-天冬胺酸拮抗藥、肌肉鬆弛藥、抗心律不整藥、類固醇藥及/或雙磷酸酯藥組成形成複合劑形態之醫藥組成物、(2)容器、(3)指示上述組成物可用於預防及/或治療 Trk 關連疾病之宗旨之指示書、說明書、附加文件或製品標籤；

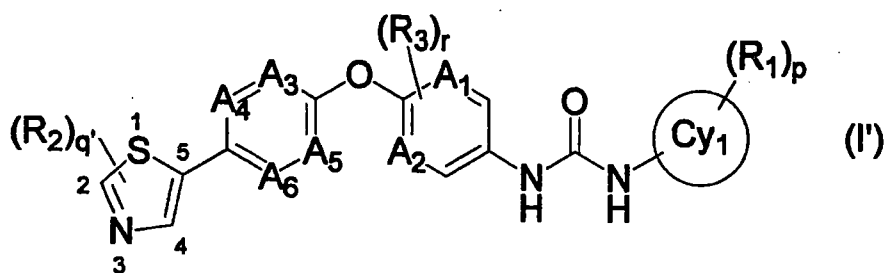
吡啶(quinolizine)、嘌呤、酞吡(phthalazine)、蝶啶(pteridine)、萘啶(naphthyridine)、喹啉、喹啉啞、喹啉、喹啉、苯并喹啉、苯并噻啉、苯并咪啉、苯并二氧雜環戊烯(benzodioxole)、苯并氧硫雜環戊烷(benzoxathiole)、苯并哌喃(chromene)、苯并呋喃、苯并噻二啉、苯并三啉、吡咯啉、吡咯啞、咪啉、咪啉啞、三啉、三啉啞、四啉、四啉啞、吡啉、吡啉啞、二氫吡啞、四氫吡啞、二氫吡啶、四氫吡啶、二氫嘧啞、四氫嘧啞、全氫嘧啞、二氫嗒吡、四氫嗒吡、全氫嗒吡、二氫吡啞、四氫吡啞、全氫吡啞、二氫呋喃、四氫呋喃、二氫吡喃、四氫吡喃、二氫喹啉、四氫喹啉、全氫喹啉、二氫噻吩、四氫噻吩、二氫噻喃、四氫噻喃、二氫噻啞、四氫噻啞、全氫噻啞、二氫喹啉、四氫喹啉(喹啉啞)、二氫異喹啉、四氫異喹啉(異喹啉啞)、二氫噻啞、四氫噻啞(噻啉啞)、二氫異噻啞、四氫異噻啞(異噻啉啞)、二氫呋喃、四氫呋喃、二氫喹二啉、四氫喹二啉(喹二啉啞)、二氫喹啶、四氫喹啶、二氫喹二吡、四氫喹二吡、二氫喹吡啞、四氫喹吡啞、全氫喹吡啞、二氫喹二吡啞、四氫喹二吡啞、全氫喹二吡啞、二氫噻二啉、四氫噻二啉(噻二啉啞)、二氫噻吡、四氫噻吡、二氫噻二吡、四氫噻二吡、二氫噻吡啞、四氫噻吡啞、全氫噻吡啞、二氫噻二吡啞、四氫噻二吡啞、全氫噻二吡啞、嗎啉、硫代嗎啉、氧硫雜環己烷(oxathiane)、吡啶啞、異吡啶啞、二氫苯并呋喃、全氫苯并呋喃、二氫異苯并呋喃、全氫異苯并呋喃、二氫苯并噻吩、全氫苯并噻吩、二氫異苯并噻吩、全氫異苯并噻吩、二氫吡啞、全氫吡啞、二氫喹啉、四氫喹啉、全氫喹啉、二氫異喹啉、四氫異喹啉、全氫異喹啉、二氫酞吡、四氫酞吡、全

氫酞吡、二氫萘啶、四氫萘啶、全氫萘啶、二氫喹啉、四氫喹啉、全氫喹啉、二氫喹啉、四氫喹啉、全氫喹啉、二氫噻吩、四氫噻吩、全氫噻吩、苯并氧硫雜環己烷、二氫苯并噻吩、二氫苯并噻啉、吡吡并嗎啉、二氫苯并噻啉、全氫苯并噻啉、二氫苯并噻啉、全氫苯并噻啉、二氫苯并咪啉、全氫苯并咪啉、二噻戊烷(dioxolane)、二噻烷、二噻茛烷、苯并二噻烷、硫代二氫苯并哌喃(thiochroman)、二氫苯并二噻英(dioxin)、二氫苯并氧硫雜環己二烯(benzoxathiin)、二氫苯并哌喃、吡啉并嘧啶、咪啉并嘧啶、咪啉并嘧啶、吡咯并嘧啶、咪啉并嘧啶、吡啉并嘧啶、咪啉并嘧啶及三噻并嘧啶環等。

【0033】 於本發明中，環 Cy_2 中之「將 1,3-噻啉-5-基之雜環除外之 4 至 10 員單環式雜環或二環式雜環」表示與將 1,3-噻啉-5-基之雜環除外之上述環 Cy_1 中之「4 至 10 員單環式雜環或二環式雜環」同意義。

【0034】 於本發明中，環 Cy_2 為「將 1,3-噻啉-5-基之雜環除外之 4 至 10 員單環式雜環或二環式雜環」之化合物為從通式(I)除去下述通式(I')之化合物。

【0035】



【0036】 (式中， q' 表示 0 至 2 之整數，其他符號與上述[1]記載之符號同意義。惟， q' 表示 2 時， R_2 各自獨立，可相同亦可不同)

於本發明中，「鹵素原子」為氟原子、氯原子、溴原子及碘原子。

【0037】 於本發明中，「C1 至 6 烷基」為例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、異丁基、戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1-甲基-1-乙基丙基、2-甲基-2-乙基丙基、1-乙基丁基、2-乙基丁基及 1,1-二甲基戊基等。

【0038】 於本發明中，「C2 至 6 烯基」為例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、3-甲基-1-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、3-甲基-3-丁烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基及 5-己烯基等。

【0039】 於本發明中，「C2 至 6 炔基」為例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、3-甲基-1-丁炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基及 5-己炔基等。

【0040】 於本發明中，「C5 至 6 單環式碳環」為例如環戊烷、環己烷、環戊烯、環己烯、環戊二烯、環己二烯及苯環。

【0041】 於本發明中，「5 至 6 員單環式雜環」為例如吡咯、咪唑、三唑、四唑、吡唑、吡啶、哌啶、六氫吡啶、吡啶、嘧啶、嗒啶、呋喃、吡喃、噻吩、噻喃、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、呋喃、噁二唑、噁吡啶、噁二吡啶、噻二唑、噻吡啶、噻二吡啶、吡咯啉、

吡咯啉、咪唑啉、咪唑啉、三唑啉、三唑啉、四唑啉、四唑啉、吡唑啉、吡唑啉、二氫吡啉、四氫吡啉、二氫吡嘧啶、四氫吡嘧啶、二氫嘧啶、四氫嘧啶、全氫嘧啶、二氫嘧啶、四氫嘧啶、全氫嘧啶、二氫咪唑、四氫咪唑、二氫噻吩、四氫噻吩、二氫噻喃、四氫噻喃、二氫吡喃、四氫吡喃、二氫噻吩、四氫噻吩、二氫噻喃、四氫噻喃、二氫嘧啶、四氫嘧啶(嘧啶啉)、二氫異嘧啶、四氫異嘧啶(異嘧啶啉)、二氫噻啶、四氫噻啶(噻啶啉)、二氫異噻啶、四氫異噻啶(異噻啶啉)、二氫咪唑、四氫咪唑、二氫嘧啶、四氫嘧啶、二氫噻吩、四氫噻吩、二氫噻喃、四氫噻喃、二氫嘧啶、四氫嘧啶、二氫噻吩、四氫噻吩、二氫噻喃、四氫噻喃、嗎啉、硫代嗎啉及氧硫雜環己烷環等。

【0042】 於本發明中，「C1 至 3 烷基」為甲基、乙基、正丙基及異丙基。

【0043】 於本發明中，「C3 至 6 環烷基」為環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

【0044】 於本發明中，「C1 至 6 之烷氧基」為例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、1-甲基丙氧基、第三丁氧基、異丁氧基、戊基氧基、1-甲基丁氧基、2-甲基丁氧基、3-甲基丁氧基、1,1-二甲基丙氧基、1,2-二甲基丙氧基、2,2-二甲基丙氧基、己基氧基、1-甲基戊基氧基、2-甲基戊基氧基、3-甲基戊基氧基、4-甲基戊基氧基、1,1-二甲基丁氧基、1,2-二甲基丁氧基、1,3-二甲基丁氧基、1-甲基-1-乙基丙氧基、1-甲基-2-乙基丙氧基、1,2-二甲基丁氧基、2,2-二甲基丁氧基、1-乙基-2-甲基丙氧基、2-乙基-2-甲基丙氧基及 1-乙基丁氧基等。

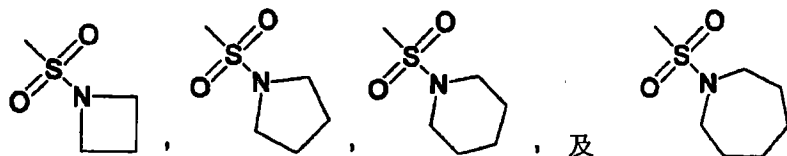
【0045】於本發明中，「3至7員單環式雜環」為例如氮雜環丙烷、氧雜環丁烷、氮雜環丁烷、吡咯、咪唑、三唑、四唑、吡唑、吡啶、哌啶、六氫吡啶、吡啶、嘧啶、嗒吡、吡啶、二吡啶、呋喃、吡喃、嘓呼、噻吩、噻喃、噻呼、嘓唑、異嘓唑、噻唑、異噻唑、呋咱、嘓二唑、嘓吡、嘓二吡、嘓吡呼、嘓二吡呼、噻二唑、噻吡、噻二吡、噻吡呼、噻二吡呼、吡咯啉、吡咯啶、咪唑啉、咪唑啶、三唑啉、三唑啶、四唑啉、四唑啶、吡唑啉、吡唑啶、二氫吡啶、四氫吡啶、二氫吡啶、四氫吡啶、二氫嘧啶、四氫嘧啶、全氫嘧啶、二氫嗒吡、四氫嗒吡、全氫嗒吡、二氫吡呼、四氫吡呼、全氫吡呼、二氫二吡呼、四氫二吡呼、全氫二吡呼、二氫呋喃、四氫呋喃、二氫吡喃、四氫吡喃、二氫嘓呼、四氫嘓呼、全氫嘓呼、二氫噻吩、四氫噻吩、二氫噻喃、四氫噻喃、二氫噻呼、四氫噻呼、全氫噻呼、二氫嘓唑、四氫嘓唑(嘓唑啶)、二氫異嘓唑、四氫異嘓唑(異嘓唑啶)、二氫噻唑、四氫噻唑(噻唑啶)、二氫異噻唑、四氫異噻唑(異噻唑啶)、二氫呋咱、四氫呋咱、二氫嘓二唑、四氫嘓二唑(嘓二唑啶)、二氫嘓吡、四氫嘓吡、二氫嘓二吡、四氫嘓二吡、二氫嘓吡呼、四氫嘓吡呼、全氫嘓吡呼、二氫嘓二吡呼、四氫嘓二吡呼、全氫嘓二吡呼、二氫噻二唑、四氫噻二唑(噻二唑啶)、二氫噻吡、四氫噻吡、二氫噻二吡、四氫噻二吡、二氫噻吡呼、四氫噻吡呼、全氫噻吡呼、二氫噻二吡呼、四氫噻二吡呼、全氫噻二吡呼、嗎啉、硫代嗎啉及氧硫雜環己烷環等。

【0046】於本發明中，「將1,3-噻唑-5-基之雜環除外之5至10員單環式芳族雜環或二環式芳族雜環」為例如吡咯、咪唑、三

式雜環，箭頭為對於環 Cy₁ 之鍵結)

於本發明中，「R₅ 為 -SO₂NR₁₈R₁₉，R₁₈ 及 R₁₉ 各自獨立地為 C1 至 6 烷基時，該等基可一同形成環」為例如下述之基等。

【0051】



【0052】於本發明中，環 Cy₁ 較好為 C5 至 6 單環式碳環或 5 至 6 員單環式雜環。

【0053】於本發明中，環 Cy₁ 更好為環戊烷、環己烷、苯、吡喃、噁喃、吡咯啉、哌啉、六氫吡啶、咪唑啉、咪唑啉、嗎啉、硫代嗎啉及 5 至 6 員單環式芳族雜環。

【0054】於本發明中，環 Cy₁ 再好為苯及 5 至 6 員單環式芳族雜環。

【0055】於本發明中，環 Cy₁ 再更好為苯、吡咯、咪唑、吡啶、吡啶、吡啶、嘧啶、噻吩、咪唑、異咪唑、噻唑及異噻唑環。

【0056】於本發明中，環 Cy₁ 還要更好為苯、咪唑、吡啶、吡啶、吡啶、嘧啶及噻吩環。

【0057】於本發明中，環 Cy₁ 另更好為苯、吡啶及吡啶環。

【0058】於本發明中，環 Cy₁ 最好為苯及吡啶環。

【0059】於本發明中，環 Cy₂ 較好為將 1,3-噻唑-5-基之雜環除外之 5 至 10 員單環式芳族雜環或二環式芳族雜環。

【0060】於本發明中，環 Cy₂ 更好為吡啶、吡啶、嘧啶、噻

【0066】 於本發明中， R_1 更好為(1)鹵素原子、(2)甲基、(3)三氟甲基、(4)二氟甲基、(5)單氟甲基、(6)三氯甲基、(7)二氯甲基、(8)單氯甲基、(9)可經 1 至 2 個 R_5 取代之苯環、(10)可經 1 至 2 個 R_5 取代之吡咯、咪唑、三唑、四唑、吡唑、吡啶、吡啶、嘧啶、嘧啶、咪唑、噻吩、嘧啶、異嘧啶、噻唑、異噻唑、呋喃、嘧啶、嘧啶及噻二唑環、(11)甲磺醯基及(12) N,N -二甲磺醯胺。

【0067】 於本發明中， R_1 另較好為(1)鹵素原子、(2)甲基、(3)三氟甲基、(4)二氟甲基、(5)單氟甲基、(6)苯環、(7)茚烷環、(8)甲苯基、(9)二甲基苯環、(10)可經 1 至 2 個 R_5 取代之咪唑、三唑、吡唑及吡啶環及(11)甲磺醯基。

【0068】 於本發明中， R_1 再更好為(1)鹵素原子、(2)三氟甲基、(3)二氟甲基、(4)苯環、(5)茚烷環、(6)甲苯基、(7)二甲基苯環、(8)可經 1 至 2 個甲基、二氟甲基或三氟甲基取代之咪唑、三唑、吡唑及吡啶環及(9)甲磺醯基。

【0069】 於本發明中， R_1 另更好為(1)三氟甲基、(2)二氟甲基、(3)苯環及(4)可經 1 至 2 個甲基、二氟甲基或三氟甲基取代之三唑、吡唑及吡啶環及(5)甲磺醯基。

【0070】 於本發明中， R_1 最好為(1)三氟甲基及(2)可經 1 至 2 個甲基、二氟甲基或三氟甲基取代之三唑、吡唑及吡啶環。

【0071】 於本發明中， R_5 較好為(1)鹵素原子、(2)可經鹵素原子取代之甲基及(3)可經羥基或側氧基取代之 C_1 至 3 烷基。

【0072】 於本發明中， R_5 更好為甲基、三氟甲基、二氟甲基、乙醯基及羥基乙基。

【0073】 於本發明中， R_5 最好為甲基、三氟甲基及二氟甲基。

【0074】 於本發明中， R_2 較好為(1)鹵素原子、(2)可經鹵素原子或羥基取代之 C1 至 3 烷基、(3)C3 至 6 環烷基、(4)C1 至 3 烷氧基、(5)胺基、(6)可經羥基取代之甲胺基、乙胺基、正丙胺基、異丙胺基、正丁胺基、第二丁胺基、第三丁胺基、異丁胺基及二甲胺基、(7)3 至 7 員單環式雜環及(8)-O-(3 至 7 員單環式雜環)。

【0075】 於本發明中， R_2 更好為鹵素原子、甲基、三氟甲基、二氟甲基、單氟甲基、羥基甲基、羥基乙基、2-甲基-羥基乙基、環丙基、甲氧基、乙氧基、胺基、甲胺基、乙胺基、二甲胺基、2-甲基-2-羥基丙胺基、氧雜環丁烷基氧基、氮雜環丁烷環、吡咯啉環及哌啉環。

【0076】 於本發明中， R_2 另較好為鹵素原子、甲基、環丙基、甲氧基、胺基、二甲胺基、氧雜環丁烷基氧基、氮雜環丁烷環、吡咯啉環及哌啉環。

【0077】 於本發明中， R_2 再更好為鹵素原子、甲基、胺基、氮雜環丁烷環及吡咯啉環。

【0078】 於本發明中， R_2 最好為氟原子、氯原子、甲基、胺基及氮雜環丁烷環。

【0079】 於本發明中， R_3 較好為氫原子及氟原子，最好為氫原子。

【0080】 於本發明中， R_4 較好為氫原子及氟原子，最好為氫原子。

【0081】 於本發明中， R_6 較好為可經鹵素原子取代之 C1 至 3 烷基。

【0082】 於本發明中， R_6 更好為甲基、乙基及正丙基。

【0083】 於本發明中， R_7 及 R_8 較好各自獨立地為氫原子及可經經基取代之 C1 至 3 烷基。

【0084】 於本發明中， R_7 及 R_8 更好各自獨立地為氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基及 2-羥基丙基。

【0085】 於本發明中， R_7 及 R_8 另較好各自獨立地為氫原子、甲基、乙基及正丙基。

【0086】 於本發明中， R_9 較好為氫原子、甲基及乙基。

【0087】 於本發明中， R_{10} 至 R_{16} 較好各自獨立地為氫原子、甲基、乙基及正丙基。

【0088】 於本發明中， R_{17} 較好為可經鹵素原子取代之 C1 至 3 烷基。

【0089】 於本發明中， R_{17} 更好為甲基、乙基及正丙基。

【0090】 於本發明中， R_{18} 及 R_{19} 較好各自獨立地為氫原子及可經經基取代之 C1 至 3 烷基。

【0091】 於本發明中， R_{18} 及 R_{19} 更好各自獨立地為氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基及 2-羥基丙基。

【0092】 於本發明中， R_{18} 及 R_{19} 另更好各自獨立地為氫原子、甲基、乙基及正丙基。

【0093】 於本發明中， R_{20} 較好為氫原子、甲基及乙基。

【0094】 於本發明中， R_{21} 至 R_{29} 較好各自獨立地為氫原子、甲基、乙基及正丙基。

【0095】 於本發明中， m_1 較好為 2 之整數。

【0096】 於本發明中， m_2 較好為 2 之整數。

【0097】 於本發明中， p 較好為 0 至 3 之整數。

【0098】 於本發明中， q 較好為 0 至 3 之整數。

【0099】 於本發明中， r 較好為 0 至 1 之整數。

【0100】 於本發明中， R_{2-a} 及 R_{2-b} 各自獨立地為與 R_2 同意義，較佳之基亦與 R_2 相同。

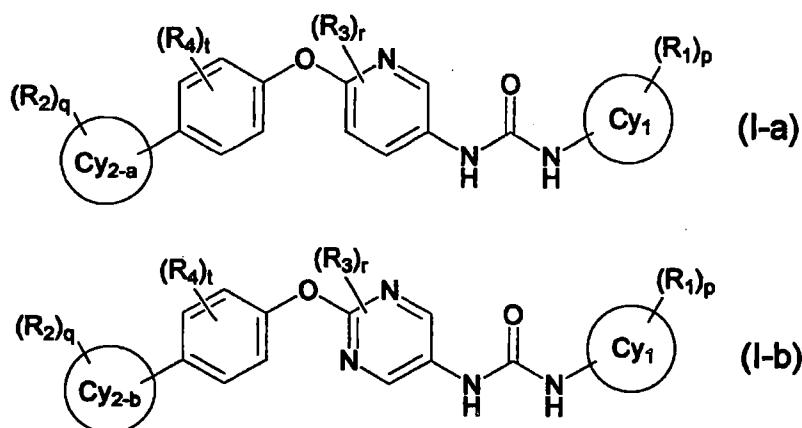
【0101】 於本發明中， $q-a$ 較好為 0 至 1 之整數。

【0102】 於本發明中， $q-b$ 較好為 0 至 1 之整數。

【0103】 於本發明中，通式(I)較好為上述之環 Cy_1 、環 Cy_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_{2-a} 、 R_{2-b} 、 m_1 、 m_2 、 p 、 q 、 r 、 t 、 $q-a$ 及 $q-b$ 之各個較佳定義之組合。

【0104】 於本發明中，通式(I)更好為通式(I-a)或通式(I-b)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑化物或該等之前驅藥。

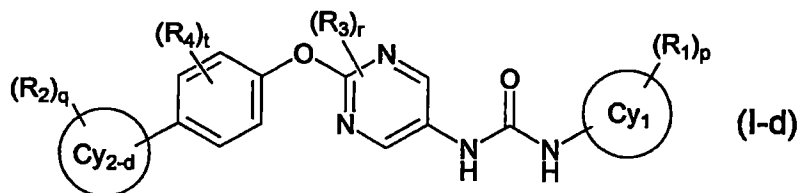
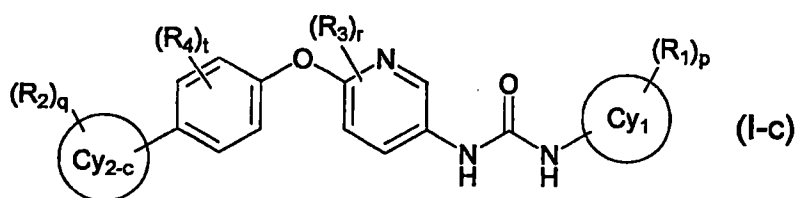
【0105】



【0106】 (式中，環 Cy_{2-a} 及環 Cy_{2-b} 表示將 1,3-噁唑-5-基之雜環除外之 5 至 10 員單環式芳族雜環或二環式芳族雜環，其他符號表示與上述[1]及[5]記載之符號同意義)

【0107】 於本發明中，通式(I)另較好為通式(I-c)或通式(I-d)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑化物或該等之前驅藥。

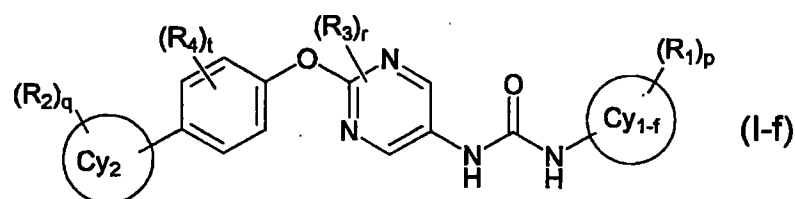
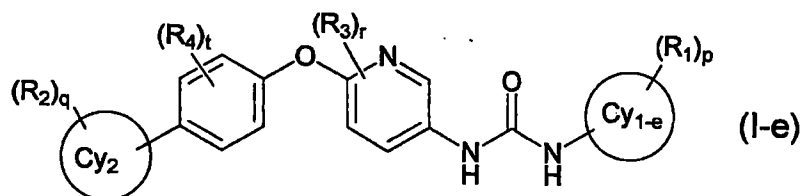
【0108】



【0109】(式中，環 Cy_{2-c} 及環 Cy_{2-d} 表示吡啶環、嘧啶環、吡啶并嘧啶環、咪啶并嘧啶環、咪啶并吡啶環、吡咯并吡啶環、咪啶并吡啶環或吡啶并吡啶環，其他符號與上述[1]及[5]記載之符號同意義)

【0110】於本發明中，通式(I)更好為通式(I-e)或通式(I-f)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑化物或該等之前驅藥。

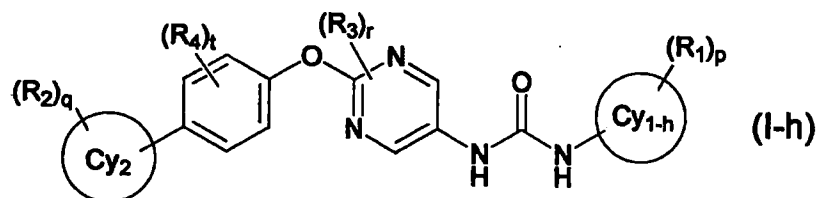
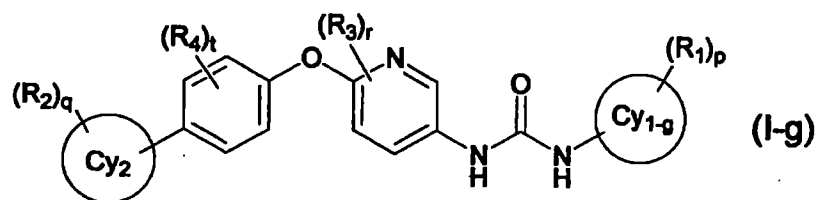
【0111】



【0112】(式中，環 Cy_{1-e} 及環 Cy_{1-f} 表示苯環或 5 至 6 員單環式芳族雜環，其他符號與上述[1]及[5]記載之符號同意義)。

【0113】於本發明中，通式(I)另較好為通式(I-g)或通式(I-h)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑化物或該等之前驅藥。

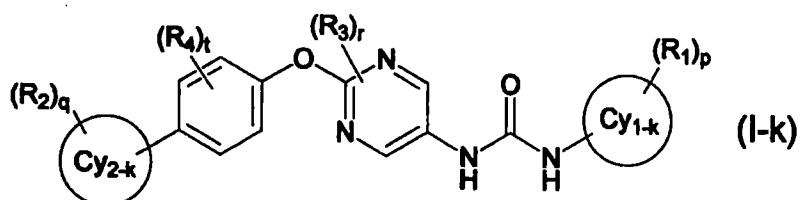
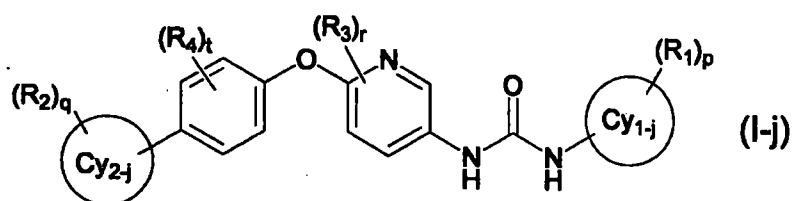
【0114】



【0115】(式中，環 Cy_{1-g} 及環 Cy_{1-h} 表示苯環、吡啶環或吡嗪環，其他符號與上述[1]及[5]記載之符號同意義)

【0116】於本發明中，通式(I)更好為通式(I-j)或通式(I-k)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑化物或該等之前驅藥。

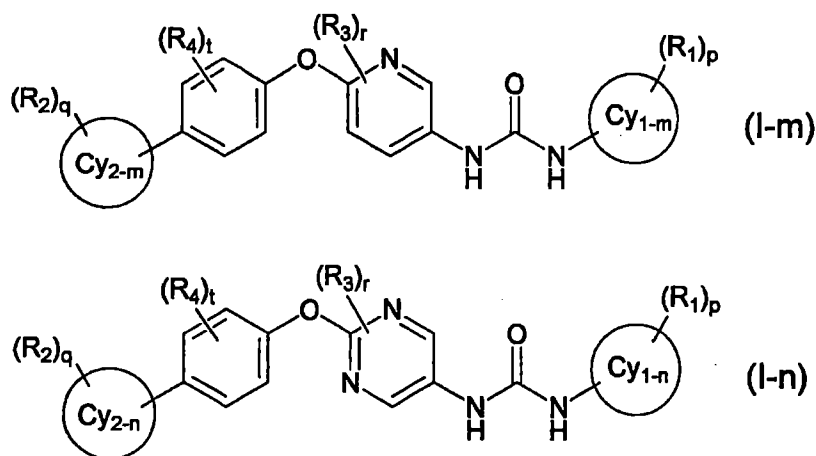
【0117】



【0118】(式中，環 Cy_{2-j} 及環 Cy_{2-k} 表示將 1,3-噁唑-5-基之雜環除外之 5 至 10 員單環式芳族雜環或二環式芳族雜環，環 Cy_{1-j} 及環 Cy_{1-k} 表示苯環或 5 至 6 員單環式芳族雜環，其他符號與上述[1]及[5]記載之符號同意義)

【0119】於本發明中，通式(I)更好為通式(I-m)或通式(I-n)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑化物或該等之前驅藥。

【0120】



【0121】(式中，環 Cy_{2-m} 及環 Cy_{2-n} 表示吡啶環、嘧啶環、吡啶并嘧啶環、咪唑并嘧啶環、咪唑并吡啶環、吡咯并吡啶環、咪唑并吡啶環或吡啶并吡啶環，環 Cy_{1-m} 及環 Cy_{1-n} 表示苯環、吡啶環或吡啶環，其他符號與上述[1]及[5]記載之符號同意義)

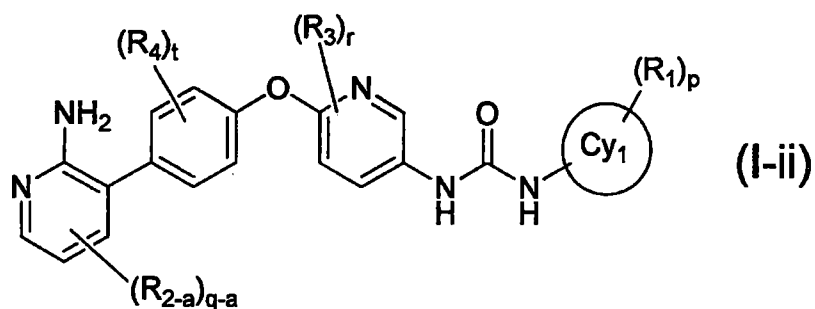
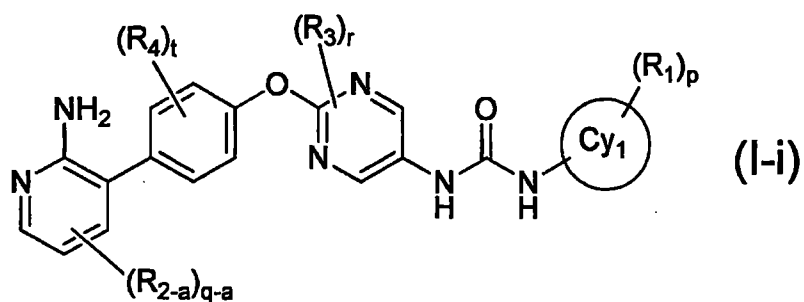
【0122】於本發明中，通式(I-n)表示之 Cy_{2-n} 為嘧啶環之化合物較好為後述實施例 16-1 至實施例 16-8 之本發明化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑化物或該等之前驅藥。

【0123】於本發明中，通式(I-m)或通式(I-n)表示之環 Cy_{2-m} 或 Cy_{2-n} 為咪唑并嘧啶環之化合物較好為後述實施例 22-1 至實施例 22-67 之本發明化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑化物或該等之前驅藥。

【0124】於本發明中，通式(I-m)或通式(I-n)較好為後述實施例 23-1 至實施例 23-12 之本發明化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑化物或該等之前驅藥。

【0125】於本發明中，通式(I)更好為通式(I-i)或通式(I-ii)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑化物或該等之前驅藥。

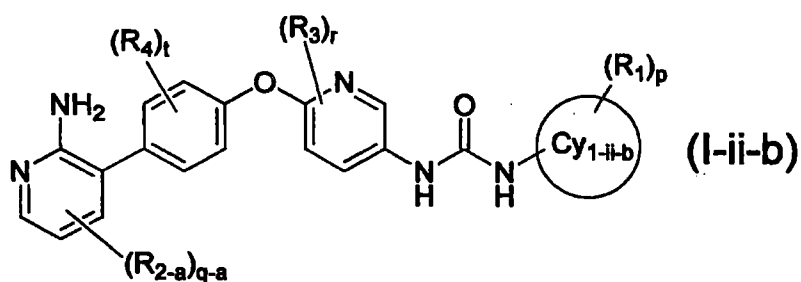
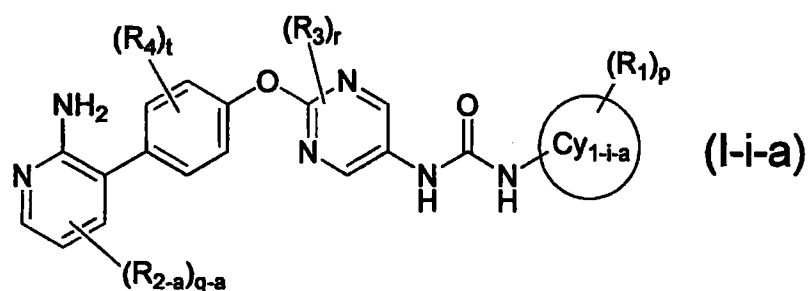
【0126】



【0127】 (式中，所有符號與上述[1]及[5]記載之符號同意義)

【0128】 於本發明中，通式(I-i)或通式(I-ii)較好為通式(I-i-a)或通式(I-ii-b)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑化物或該等之前驅藥。

【0129】

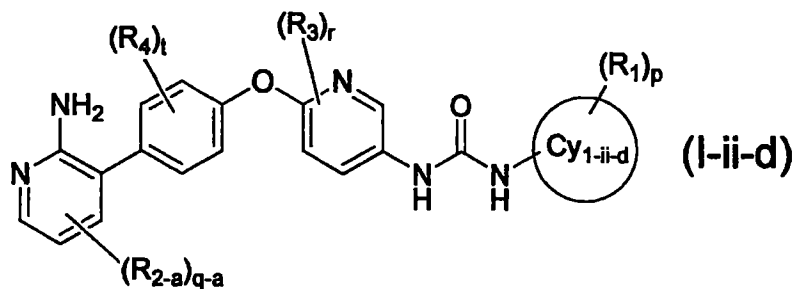
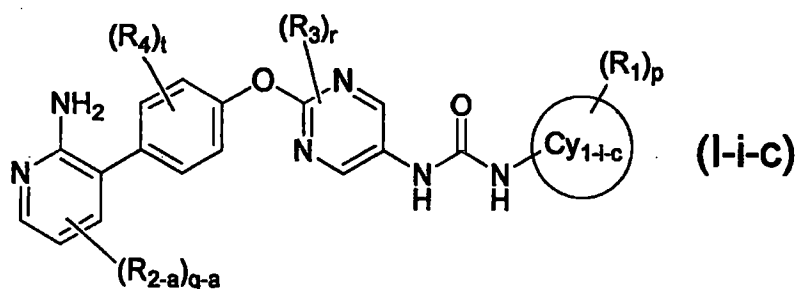


【0130】 (式中，環 Cy_{1-i-a} 及環 Cy_{1-ii-b} 表示苯環或 5 至 6 員單

環式芳族雜環，其他符號與上述[1]及[5]記載之符號同意義)

【0131】於本發明中，通式(I-i)或通式(I-ii)更好為通式(I-i-c)或通式(I-ii-d)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑化物或該等之前驅藥。

【0132】

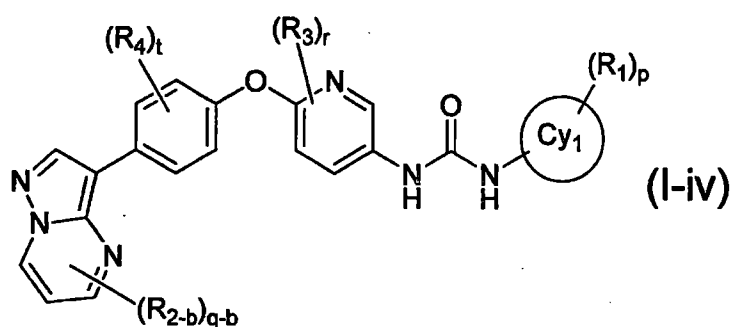
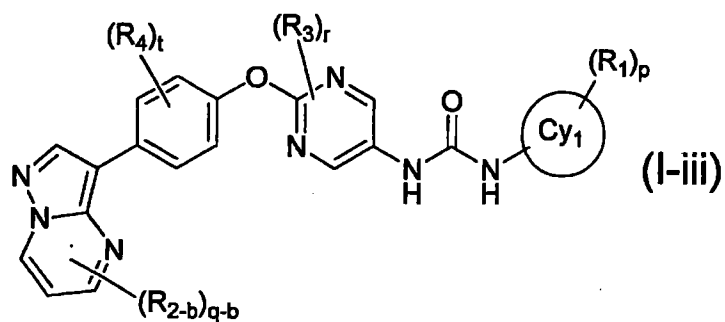


【0133】(式中，環 Cy_{1-i-c} 及環 Cy_{1-ii-d} 表示苯環、吡啶環或吡嗪環，其他符號與上述[1]及[5]記載之符號同意義)

【0134】於本發明中，通式(I-i)或通式(I-ii)最好為後述實施例 7、實施例 8-1 至實施例 8-22、實施例 9-1 至實施例 9-3、實施例 11、實施例 12、實施例 13-1 至實施例 13-4、實施例 14-1 至實施例 14-20 或實施例 15-1 至實施例 15-251 之本發明化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑化物或該等之前驅藥。

【0135】於本發明中，通式(I)另較好為通式(I-iii)或通式(I-iv)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑化物或該等之前驅藥。

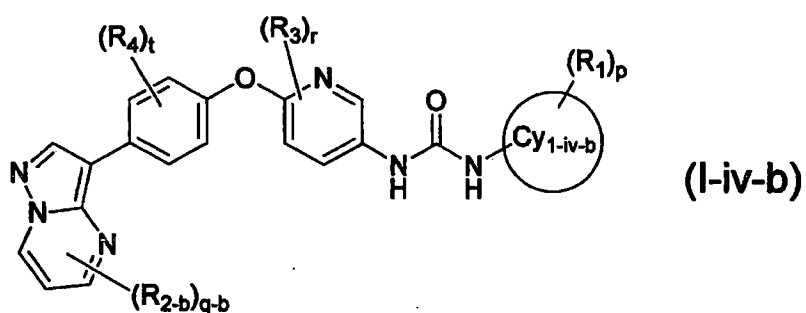
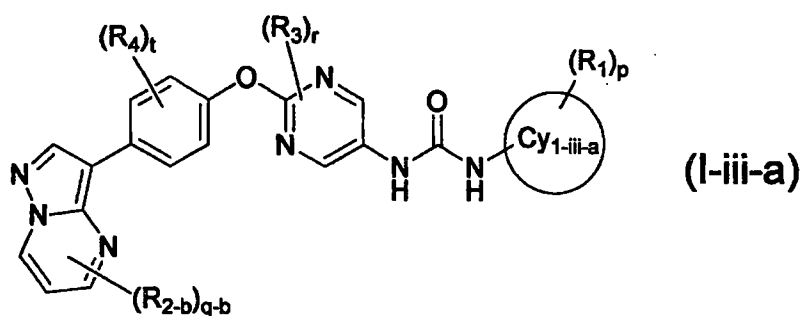
【0136】



【0137】 (式中，所有符號表示與上述[1]、[5]及[7]記載之符號同意義)

【0138】 於本發明中，通式(I-iii)或通式(I-iv)較好為通式(I-iii-a)或通式(I-iv-b)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑化物或該等之前驅藥。

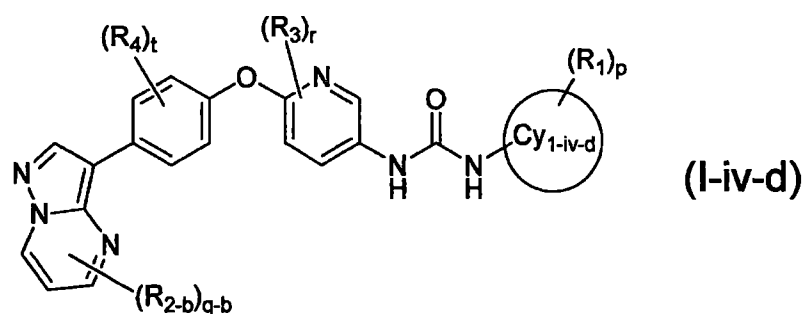
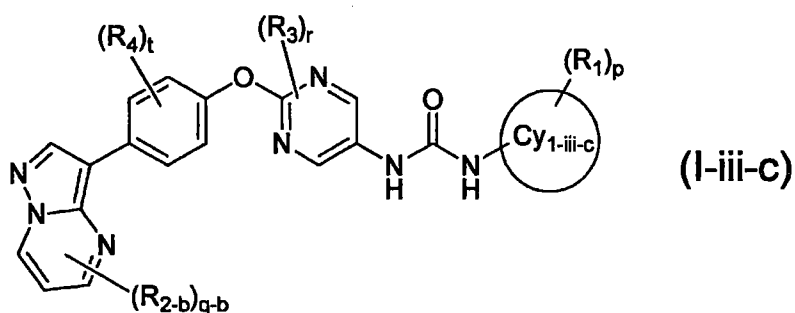
【0139】



【0140】(式中，環 $Cy_{1-iii-a}$ 及環 Cy_{1-iv-b} 表示苯環或 5 至 6 員單環式芳族雜環，其他符號表示與上述[1]、[5]及[7]記載之符號同意義)

【0141】於本發明中，通式(I-iii)或通式(I-iv)更好為通式(I-iii-c)或通式(I-iv-d)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑化物或該等之前驅藥。

【0142】



【0143】(式中，環 $Cy_{1-iii-c}$ 及環 Cy_{1-iv-d} 表示苯環或吡啶環，其他符號表示與上述[1]、[5]及[7]記載之符號同意義)

【0144】於本發明中，通式(I-iii)或通式(I-iv)最好為後述實施例 20 或實施例 21-1 至實施例 21-134 之本發明化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑化物或該等之前驅藥。

【0145】於本發明中，若無特別指示，包含所有之異構體。例如於烷基、烯基、炔基及烷氧基等包含直鏈者及支鏈者。另，環、稠環中之異構體(E、Z、順式、反式體)、因不對稱碳原子存

在等而產生之異構體(R、S 體， α 、 β 體，對映異構體、非對映異構體)、具有旋光性之光學活性體(D、L、d、l 體)、藉由層析儀分離之極性體(高極性體、低極性體)、平衡化合物、旋轉異構體、該等之任意比例之混合物、消旋混合物均包含於本發明中。又，於本發明中，包含所有因互變異構性而產生之異構體。

【0146】 於本發明中，若無特別說明，則以業者都明瞭之符號：

【0147】



【0148】 表示鍵結於紙面之另一側(亦即 α -配置)，符號

【0149】



【0150】 表示鍵結於靠近紙面側(亦即 β 配置)，符號

【0151】



【0152】

表示為 α -配置或 β -配置，符號

【0153】



【0154】 表示 α -配置與 β -配置之任意比例之混合物。

[鹽]

通式(I)表示之化合物係以公知之方法轉換為鹽。

【0155】 鹽較好為藥學上容許之鹽。

【0156】 鹽較好為水溶性鹽。

【0157】 鹽可列舉例如酸加成鹽、鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽或胺鹽等。

【0158】 酸加成鹽可列舉例如：如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽之無機酸鹽，或如乙酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽、苯甲酸鹽、檸檬酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、三氟乙酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、羥乙磺酸鹽、葡糖醛酸鹽或葡糖酸鹽之有機酸鹽。

【0159】 鹼金屬鹽可列舉例如鉀及鈉等。

【0160】 鹼土金屬鹽可列舉例如鈣及鎂等。

【0161】 銨鹽可列舉例如四甲基銨等。

【0162】 胺鹽可列舉例如三乙胺、甲胺、二甲胺、環戊胺、苯甲胺、苯乙胺、哌啶、單乙醇胺、二乙醇胺、三(羥基甲基)胺基甲烷、離胺酸、精胺酸及 N-甲基-D-還原葡糖胺等。

【0163】 又，本發明化合物可以任意方法作成 N-氧化物。N-氧化物表示通式(I)表示之化合物之氮原子經氧化者，具體而言，在通式(I)表示之化合物中之 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 或 A_6 為=N-時，表示該氮原子經氧化者。或者，在 Cy_1 或 Cy_2 為含氮雜環時，表示該氮原子經氧化者。另，表示胺基經氧化者。

【0164】 通式(I)表示之化合物及其鹽可轉換為溶劑化物。

【0165】 溶劑化物較好為無毒性且為水溶性。適當之溶劑化物可列舉例如水或如醇系溶劑(例如乙醇等)之溶劑化物。

[前驅藥]

通式(I)表示之化合物之前驅藥為於生體內藉由酵素或胃酸等之反應，轉換為通式(I)表示之化合物之化合物。通式(I)表示之化

合物之前驅藥可列舉例如通式(I)表示之化合物具有胺基時，為該胺基經醯基化、烷基化、磷酸化之化合物(例如通式(I)表示之化合物之胺基經二十烷醯基化、丙胺醯基化、戊胺基羰基化、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基羰基化、四氫呋喃基化、吡咯啉基甲基化、三甲基乙醯氧基甲基化、乙醯氧基甲基化、第三丁基化之化合物等)；通式(I)表示之化合物具有羥基時，為該羥基經醯基化、烷基化、磷酸化、硼酸化之化合物(例如通式(I)表示之化合物之羥基經乙醯基化、棕櫚醯基化、丙醯基化、三甲基乙醯基化、琥珀醯基化、富馬醯基化、丙胺醯基化、二甲胺基甲基羰基化之化合物等)；通式(I)表示之化合物具有羧基時，為該羧基經酯化、醯胺化之化合物(例如通式(I)表示之化合物之羧基經乙基酯化、苯基酯化、羧基甲基酯化、二甲胺基甲基酯化、三甲基乙醯氧基甲基酯化、1-{{(乙氧基羰基)氧基}乙基酯化、酞基酯(phthalidyl ester)化、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯化、1-{{(環己基氧基)羰基}氧基}乙基酯化、甲基醯胺化之化合物等)等。該等化合物可藉由其本身公知之方法製造。又，通式(I)表示之化合物之前驅藥可為水合物及非水合物中之任何一種。又，通式(I)表示之化合物之前驅藥亦可為以如廣川書店 1990 年刊「醫藥品之開發」第 7 卷「分子設計」163 至 198 頁中記載之生理條件轉換為通式(I)表示之化合物者。

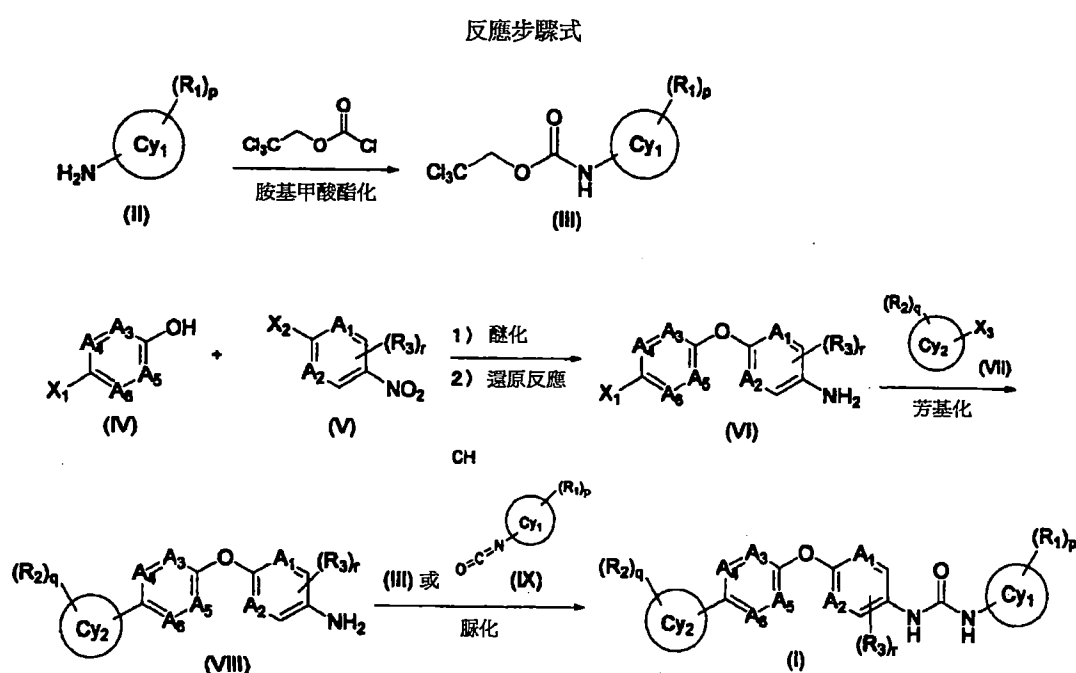
【0166】 另，構成通式(I)表示之化合物之各原子亦可經其同位素(例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{16}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{77}Br 、 ^{125}I 等)等取代。

[本發明化合物之製造方法]

通式(I)表示之本發明化合物可以公知之方法，例如根據以下表示之方法、以該等方法為基準之方法或實施例中表示之方法製造。又，於以下之各製造方法中，原料化合物可作為鹽使用。該等鹽可使用作為通式(I)之藥學上容許之鹽所記載之鹽。

【0167】通式(I)之本發明化合物可藉例如以下之反應步驟式所表示之方法製造。

【0168】



【0169】(式中， X_1 表示硼酸基(-B(OH)₂)或硼酸酯基(-B(OR_i)(OR_{ii})(式中，R_i及R_{ii}表示C1至3烷基，R_i及R_{ii}可一同形成環)，例如4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基等)， X_2 表示鹵素原子， X_3 表示鹵素原子，其他符號與上述[1]記載之符號同意義)

又，具有胺基、酯基或羥基之本發明化合物可依需要使用以對於該等基廣泛使用之保護基，例如「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition(Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」中記載之

保護基保護之化合物，進行至上述反應步驟式中記載之脲化反應為止之反應後進行公知之去保護反應或進行例如「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition(Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」中記載之去保護反應而製造。

【0170】 於反應步驟式中，從通式(II)表示之化合物製造通式(III)表示之化合物之反應步驟(胺基甲酸酯化反應)為公知之方法。藉由該反應獲得之通式(III)表示之化合物係藉由例如使用通式(II)表示之化合物及 2,2,2-三氯乙氧基碳醯氯，於有機溶劑(例如吡啶、乙酸乙酯、二氯甲烷、二噁烷、二乙醚或將該等有機溶劑適當混合之溶劑等)或該等有機溶劑與水之混合溶劑中，在鹼(例如 4-二甲胺基吡啶、吡啶、三乙胺、碳酸氫鈉等)存在或不存在下，於約-20°C 至 80°C 之溫度進行反應而製造。

【0171】 於反應步驟式中，從通式(IV)表示之化合物製造通式(VI)表示之化合物之反應步驟(醚化反應、還原反應)為公知之方法。藉由該反應獲得之通式(VI)表示之化合物係藉由例如使用通式(IV)表示之化合物及通式(V)表示之化合物，於有機溶劑(例如二甲亞砷、二甲基甲醯胺、甲醇、乙腈、四氫呋喃或將該等有機溶劑適當混合之溶劑等)或該等有機溶劑與水之混合溶劑中，在鹼(例如氟化鉀、碳酸鉀、磷酸三鉀、氫氧化鈉、氫化鈉、三乙胺等)存在下，於約 0°C 至 120°C 之溫度進行反應所獲得之化合物於氫氣環境下，於有機溶劑(例如甲醇、乙醇、乙酸乙酯、四氫呋喃、乙酸、1,2-二甲氧基乙烷或將該等有機溶劑適當混合之溶劑等)或該等有機溶劑與水之混合溶劑中，於觸媒(例如銀觸媒(例如乙酸銀

等)、鉑觸媒(例如鉑-碳、氧化鉑等)、銻觸媒(例如銻-碳等)、鐵觸媒(例如乙酸鐵等)、鈮觸媒(例如鈮-碳等)、鈮觸媒(例如鈮-碳、氫氧化鈮等)、鋅觸媒(溴化鋅、碘化鋅、乙酸鋅等)、雷氏鎳(Raney nickel)或將該等觸媒適當混合之觸媒等)存在下，於室溫至約 80°C 之溫度進行反應，或者於有機溶劑(例如乙酸、鹽酸、乙醇、甲醇、二甲基甲醯胺、甲苯或將該等有機溶劑適當混合之溶劑等)或該等有機溶劑與水之混合溶劑中，於觸媒(例如鐵觸媒(例如鐵、氯化鐵、鐵-氯化銨等)、鋅觸媒(例如鋅等)、鎳觸媒(例如氯化鎳等)、銱觸媒(例如銱等)、錫觸媒(例如錫、氯化錫等)或將該等觸媒適當混合之觸媒等)存在下，於室溫至約 80°C 之溫度進行反應而製造。

【0172】 於反應步驟式中，從通式(VI)表示之化合物製造通式(VIII)表示之化合物之反應步驟(芳基化反應)為公知之方法。藉由該反應獲得之通式(VIII)表示之化合物係藉由例如使用通式(VI)表示之化合物及通式(VII)表示之化合物，於有機溶劑(例如二甲基乙醯胺、二甲基甲醯胺、醇(例如甲醇、乙醇、異丙醇等)、碳酸二乙酯、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、甲苯或將該等有機溶劑適當混合之溶劑等)或該等有機溶劑與水之混合溶劑中，於鹼(例如碳酸銻、乙酸鉀、碳酸鉀、碳酸鈉、第三丁醇鋰、碳酸銀、磷酸三鉀、三乙胺或將該等鹼適當混合之鹼等)存在下或不存在下，於觸媒(例如鈮觸媒(例如氫氧化鈮、乙酸鈮、雙(三-第三丁基膦)鈮、鈮(O)四(三苯基膦)、雙(三苯基膦)二氯鈮(II)或將該等觸媒適當混合之觸媒等))中，於室溫至約 120°C 之溫度進行反應而製造。

【0173】 於反應步驟式中，從通式(VIII)表示之化合物製造通式(I)表示之本發明化合物之反應步驟(脲化反應)為使用通式(VIII)

表示之化合物及通式(III)或通式(IX)表示之化合物進行之反應，可在本說明書中記載之實施例之條件或公知之條件下進行。

【0174】於反應步驟式中，作為起始原料所使用之通式(II)、(IV)、(V)、(V II)及(IX)表示之化合物為公知者或可藉由使用公知之方法，例如「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition(Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」中記載之方法而容易的製造。

【0175】又，通式(I)之本發明化合物亦可藉由例如作為另一方法之使用上述反應步驟式中通式(VIII)表示之化合物及 2,2,2-三氯乙氧基碳醯氯製造之胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯衍生物，與通式(II)表示之化合物進行脲化反應而製造。

【0176】於通式(I)表示之本發明化合物中，對於上述表示之化合物以外之化合物可藉由將本說明書中記載之實施例或公知之方法，例如「Comprehensive Organic Transformations:A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」中記載之方法組合使用而製造。

【0177】於本說明書中之各反應中，伴隨加熱之反應為如業者所明瞭的，可使用水浴、油浴、砂浴或微波進行。

【0178】於本說明書中之各反應中，可適當使用附載於高分子聚合物(例如聚苯乙烯、聚丙烯醯胺、聚丙烯、聚乙二醇等)之固體載體試藥。

【0179】於本說明書中之各反應中，反應生成物可藉由通常之精製方法，例如於常壓下或減壓下蒸餾、使用矽膠或矽酸鎂之高速液相層析、薄層層析、離子交換樹脂、清除劑樹脂(scavenger

resin)或管柱層析或者洗淨、再結晶等方法精製。精製可於每個反應進行，亦可於數個反應完成後進行。

[毒性]

本發明化合物之毒性夠低。本發明化合物為未呈現例如肝毒性及消化道障礙等，且腦轉移性低之化合物。因此，本發明化合物作為醫藥品，可安全的使用。

[醫藥品之適用]

本發明化合物由於顯示 Trk 抑制活性，故有用於作為 Trk 關連疾病，例如疼痛、搔癢症、下泌尿道障礙、氣喘、過敏性鼻炎、炎症性腸疾病或查加斯病等之預防及/或治療劑。

【0180】 更具體而言，疼痛可列舉例如變形性關節炎所伴隨之疼痛、癌性疼痛、慢性腰痛症、骨質粗鬆症所伴隨之腰痛、骨折痛、類風濕性關節炎所伴隨之疼痛、神經病變性疼痛、帶狀疱疹後疼痛、糖尿病性神經病變所伴隨之疼痛、纖維肌痛症、胰臟炎所伴隨之疼痛、間質性膀胱炎伴所隨之疼痛、子宮內膜異位症所伴隨之疼痛、過敏性腸症候群所伴隨之疼痛、偏頭痛、術後痛、齒髓炎所伴隨之疼痛等。搔癢症可列舉全身性皮膚搔癢症、局部性皮膚搔癢症、老人性皮膚搔癢症、妊娠搔癢症、肛門搔癢症、外陰部搔癢症等。炎症性腸疾病可列舉例如潰瘍性大腸炎、克隆氏症等。

【0181】 本發明化合物作為疼痛之預防及/或治療劑特別有用。

【0182】 本發明化合物可為了下列因素而與其他藥劑組合，並作成併用劑投予：

- 1)補齊及/或增強該化合物的預防及/或治療效果；
- 2)改善該化合物的動態/吸收、減低投予量；及/或
- 3)減輕該化合物的副作用。

【0183】 本發明化合物與其他藥劑的併用劑可以在 1 個製劑中調配兩個成分之複合劑形態投予，亦可採取製作成個別的製劑並投予的形態。製作成個別的製劑並投予時，包含同時投予及時間差投予。以時間差投予可先投予本發明化合物，再投予其他藥劑，亦可先投予其他藥劑再投予本發明化合物。各個的投予方法可相同亦可不同。

【0184】 藉由上述併用劑達成預防及/或治療效果的藥劑並無特別限制，只要是將本發明化合物之預防及/或治療效果補齊及/或增強的藥劑即可。

【0185】 作為用以補齊及/或增強本發明化合物對於疼痛之預防及/或治療效果之其他藥劑可列舉例如對乙醯胺基酚、非類固醇性抗炎症藥、類鴉片藥、抗憂鬱藥、抗癲癇藥、N-甲基-D-天冬胺酸拮抗藥、肌肉鬆弛藥、抗心律不整藥、類固醇藥及雙磷酸酯藥等。

【0186】 非類固醇系抗炎症藥可列舉例如雙水楊酸酯(sasapyrine)、水楊酸鈉、阿斯匹林(aspirin)、阿斯匹林·二鋁酸酯調和等阿斯匹林製劑、二氟苯水楊酸(diflunisal)、吲哚美辛(indomethacin)、舒洛芬(suprofen)、烏芬那酯(ufenamate)、二甲基異丙基萘、丁苯羥酸(bufexamac)、聯苯乙酸(felbinac)、待克菲那(diclofenac)、托美汀鈉(tolmetin sodium)、奇諾力(clinoril)、芬布芬(fenbufen)、萘丁美酮(nabumetone)、丙谷美辛(proglumetacin)、吡

哌美辛法呢酯(indomethacin farnesil)、阿西美辛(acemetacin)、馬來酸丙谷美辛、胺芬酸鈉(amfenac sodium)、莫苯唑酸(mofezolac)、依托度酸(etodolac)、布洛芬(ibuprofen)、布洛芬吡啶甲醇(ibuprofen piconol)、那普洛仙(naproxen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、氟比洛芬酯(flurbiprofen axetil)、酮洛芬(ketoprofen)、菲諾洛芬鈣(fenoprofen calcium)、噻洛芬(tiaprofen)、奧沙普秦(oxaprozin)、普拉洛芬(pranoprofen)、洛索洛芬鈉(loxoprofen sodium)、阿明洛芬(alminoprofen)、扎托洛芬(zaltoprofen)、甲芬那酸(mefenamic acid)、甲芬那酸鋁(mefenamic acid aluminum)、托芬那酸(tolfenamic acid)、夫洛非寧(floctafenine)、酮基保泰松(ketophenylbutazone)、羥基保泰松(oxyphenbutazone)、吡羅昔康(piroxicam)、替諾昔康(tenoxicam)、安吡昔康(ampiroxicam)、聯苯乙酸(napageln)軟膏、依匹啞(epirizole)、鹽酸噻拉米特(tiaramide hydrochloride)、鹽酸替諾立定(tinoridine hydrochloride)、依莫法宗(emorfazone)、舒爾必寧(sulpyrin)、米格來寧(migrenin)、散利痛(saridon)、協德斯 G(Sedes G)、阿米匹羅-N(amipylo-N)、索魯朋(sorbon)、比林(pyrine)系感冒藥、對乙醯胺基酚(acetaminophen)、非那西丁(phenacetin)、甲磺酸二甲替吡(dimetotiazine mesilate)、美洛昔康(meloxicam)、塞來昔布(celecoxib)、羅菲昔布(rofecoxib)、伐迪昔布(valdecoxib)、西美曲特(simetride)複合劑及非比林系感冒藥等。

【0187】 類鴉片藥可列舉例如可待因(codeine)、吩坦尼(fentanyl)、氫嗎啡酮(hydromorphone)、左啡諾(levorphanol)、哌替啶(meperidine)、美沙酮(methadone)、嗎啡(morphine)、羥考酮(oxycodone)、羥嗎啡酮(oxymorphone)及丙氧芬(propoxyphene)等。

【0188】 抗憂鬱藥可列舉例如三環系抗憂鬱藥(例如鹽酸阿米替林(amitriptyline HCl)、鹽酸米帕明(imipramine HCl)、鹽酸氯米帕明(clomipramine HCl)、鹽酸度硫平(dosulepin HCl)、鹽酸去甲替林(nortriptyline HCl)、鹽酸洛非帕明(lofepramine HCl)、馬來酸曲米帕明(trimipramine maleate)、阿莫沙平(amoxapine))、四環系抗憂鬱藥(例如鹽酸馬普替林(maprotiline HCl)、鹽酸米安色林(mianserin HCl)、馬來酸司普替林(setiptiline maleate))、單胺氧化酶(MAO)抑制劑(鹽酸沙夫吡(safrazine HCl)、血清素(serotonin)及正腎上腺素(noradrenaline)再回收抑制劑(SNRI)(例如鹽酸米那普侖(milnacipran HCl)、鹽酸文拉法辛(venlafaxine HCl)等)、選擇性血清素再回收抑制劑(SSRI)(例如馬來酸氟伏沙明(flvoxamine maleate)、鹽酸帕羅西汀(paroxetine HCl)、鹽酸氟西汀(fluxetine HCl)、鹽酸西酞普蘭(citalopram HCl)及血清素再回收抑制劑(例如鹽酸曲唑酮(trazodone HCl)等。

【0189】 抗癲癇藥可列舉例如苯巴比妥(phenobarbital)、普利德敏(puridomin)、苯妥英(phenytoin)、乙琥胺(ethosuximide)、唑尼沙胺(zonisamide)、硝西洋(nitrazepam)、氯硝西洋(clonazepam)、卡馬西平(carbamazepine)、丙戊酸鈉(sodium valproate)、乙醯偶氮胺(acetazolamide)及磺斯安(sulthiame)等。

【0190】 N-甲基-D-天冬胺酸拮抗藥可列舉例如鹽酸 K 他命(ketamine HCl)、鹽酸金剛烷胺(amantadine HCl)、鹽酸美金剛(memantine HCl)、右旋美沙酚(dextromethorphan)及美沙酮(methadone)等。

【0191】 肌肉鬆弛藥可列舉例如琥珀醯膽鹼(succinylcholine)、

琥珀醯膽鹼鎂(suxamethonium)、維庫溴鎂(vecuronium bromide)、潘庫溴鎂(pancuronium bromide)及丹曲林鈉(dantrolene sodium)等。

【0192】 抗心律不整藥可列舉例如普魯卡因胺(procainamide)、雙異丙吡胺(disopyramide)、西苯唑啉(cibenzoline)、吡哌醇(pirmenol)、利多卡因(lidocaine)、美西律(mexiletine)、安搏律定(aprindine)、吡西卡尼(pilsicainide)、氟卡尼(flecainide)、普羅帕酮(propafenone)、普萘洛爾(propranolol)、阿替洛爾(atenolol)、比索洛爾(bisoprolol)、胺碘酮(amiodarone)、索他洛爾(sotalol)、維拉帕米(verapamil)、迪太贊(diltiazem)及苜普地爾(bepridil)等。

【0193】 類固醇藥作為外用藥可列舉例如氯倍他松丙酸酯(clobetasol propionate)、雙氟拉松乙酸酯(diflorasone acetate)、氟欣諾能(flucinonide)、莫美他松糠酸酯(mometasone furoate)、倍他米松二丙酸酯(betamethasone dipropionate)、倍他米松丁酸丙酸酯(betamethasone butyrate propionate)、倍他米松戊酸酯(betamethasone valerate)、二氟潑尼酯(difluprednate)、布地奈德(budesonide)、二氟可托龍戊酸酯(diflucortolone valerate)、安席奈德(amcinonide)、哈西奈德(halcinonide)、地塞米松(dexamethasone)、地塞米松丙酸酯(dexamethasone propionate)、地塞米松戊酸酯(dexamethasone valerate)、地塞米松乙酸酯(dexamethasone acetate)、氫化可的松乙酸酯(hydrocortisone acetate)、氫化可的松丁酸酯(hydrocortisone butyrate)、氫化可的松丁酸丙酸酯(hydrocortisone butyrate propionate)、德普羅酮丙酸酯(deprodone propionate)、氫化潑尼松戊酸乙酸酯(prednisolone valerate acetate)、丙酮化氟席奈德(flucinolone acetonide)、貝可米松丙酸酯(beclomethasone propionate)、

去炎松縮丙酮(triamcinolone acetonide)、氟米松三甲基乙酸酯(flumethasone pivalate)、阿氯米松丙酸酯(alclomethasone propionate)、氯倍他松丁酸酯(clobetasone butyrate)、氫化潑尼松(prednisolone)、倍氯米松丙酸酯(peclomethasone propionate)及氟氫縮松(fludroxycortide)等。

【0194】 作為內服藥或注射藥可列舉可的松乙酸酯(cortisone acetate)、氫化可的松(hydrocortisone)、氫化可的松磷酸鈉(hydrocortisone sodium phosphate)、氫化可的松琥珀酸鈉(hydrocortisone sodium succinate)、氟氫可的松乙酸酯(fludrocortisone acetate)、氫化潑尼松(prednisolone)、氫化潑尼松乙酸酯(prednisolone acetate)、氫化潑尼松琥珀酸鈉(prednisolone sodium succinate)、氫化潑尼松丁基乙酸酯(prednisolone butyl acetate)、氫化潑尼松磷酸鈉(prednisolone sodium phosphate)、鹵潑尼松乙酸酯(halopredone acetate)、甲基氫化潑尼松(methylprednisolone)、甲基氫化潑尼松乙酸酯(methylprednisolone acetate)、甲基氫化潑尼松琥珀酸鈉(methylprednisolone sodium succinate)、去炎松(triamcinolone)、去炎松乙酸酯(triamcinolone acetate)、去炎松縮丙酮(triamcinolone acetonide)、地塞米松(dexamethasone)、地塞米松乙酸酯(dexamethasone acetate)、地塞米松磷酸鈉(dexamethasone sodium phosphate)、地塞米松棕櫚酸酯(dexamethasone palmitate)、對氟米松乙酸酯(paramethasone acetate)及倍他米松(betamethasone)等。

【0195】 作為吸入藥可列舉倍氯米松丙酸酯(beclomethasone propionate)、氟替卡松丙酸酯(fluticasone propionate)、布地奈德(budesonide)、氟尼縮松(flunisolide)、去炎松(triamcinolone)、

ST-126P、環索奈德(ciclesonide)、地塞米松棕櫚酸酯(dexamethasone palmitate)、莫美他松糠酸酯(mometasone furoate)、磺酸普拉睾酮(prasterone sulfonate)、地夫可特(deflazacort)、磺庚甲基氫化潑尼松(methylprednisolone suleptanate)及甲基氫化潑尼松琥珀酸鈉等。

【0196】 雙膦酸酯藥可列舉例如依替膦酸酯(etidronate)、帕米膦酸酯(pamidronate)、阿侖膦酸酯(alendronate)、利塞膦酸酯(risedronate)、唑來膦酸酯(zoledronate)及米諾膦酸酯(minodronate)等。

【0197】 本發明化合物與其他藥劑之質量比並無特別限制。

【0198】 亦可將任意 2 種以上之其他藥劑組合投予。

【0199】 又，補齊及/或增強本發明化合物的預防及/或治療效果之其他藥劑係根據上述機制為基礎，不僅包含至今所發現者，亦包含今後發現者。

【0200】 以上述之目的使用本發明化合物或本發明化合物與其他藥劑之併用劑，通常與藥學上容許之擔體一同作成適當之醫藥組成物製劑化，以全身性或局部性、經口或非經口之形態投予。

【0201】 投予量依年齡、體重、症狀、治療效果、投予方法、處理時間等而異，通常係成人每人每次以 1mg 至 1000mg 之範圍，且一日一次至數次經口投予，或者成人每人每次以 0.1mg 至 100mg 之範圍，且一日一次至數次非經口投予，或一日以 1 小時至 24 小時之範圍靜脈內持續投予。

【0202】 當然，如上所述，由於投予量依種種條件而改變，有比上述投予量少之量即足夠的情況，亦有需要投予超過範圍量的情況。

【0203】 投予本發明之化合物或本發明化合物與其他藥劑的併用劑時，可作為經口投予用之內服用固形劑、內服用液劑及非經口投予用之注射劑、外用劑、栓劑、點眼劑、吸入劑等使用。

【0204】 經口投予用之內服用固形劑包含錠劑、丸劑、膠囊劑、散劑、顆粒劑等。膠囊劑包含硬膠囊及軟膠囊。又，錠劑包含舌下錠、口腔內貼附錠、口腔內速崩解錠等。

【0205】 於該等內服用固形劑中，一種或一種以上之活性物質可維持原狀，或可與賦形劑(乳糖、甘露糖醇、葡萄糖、微結晶纖維素、澱粉等)、黏合劑(羥丙基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、矽酸鋁酸鎂等)、崩解劑(纖維素乙醇酸鈣等)、潤滑劑(硬脂酸鎂等)、安定劑、溶解輔助劑(谷胺酸、天冬胺酸等)等混合，根據常法製劑化並使用。又，可依需要以包覆劑(白糖、明膠、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯等)包覆，亦可包覆 2 層以上。另，亦包含如明膠之可被吸收物質之膠囊。

【0206】 經口投予用的內服用液劑包含藥劑上容許的水劑、懸浮劑、乳劑、糖漿劑、醃劑等。於該等液劑中，一種或一種以上之活性物質係溶解、懸浮或乳化於通常使用之稀釋劑(精製水、乙醇或該等之混合液等)。另，該液劑亦可含有濕潤劑、懸浮化劑、乳化劑、甜味劑、風味劑、芳香劑、保存劑、緩衝劑等。

【0207】 非經口投予用之外用劑之劑型包含例如軟膏劑、凝膠劑、乳膏劑、濕布劑、貼布劑、塗敷劑、噴霧劑、吸入劑、噴劑(spray)、霧劑(aerosol)、點眼劑及點鼻劑等。該等含有一種或一種以上之活性物質，且根據公知之方法或通常使用之處方調製。

【0208】 噴霧劑、吸入劑及噴劑除了通常使用之稀釋劑以

外，亦可含有如亞硫酸氫鈉之安定劑及賦予等張性之緩衝劑，例如如氯化鈉、檸檬酸鈉或檸檬酸之等張劑。噴劑之製造方法詳細記載於例如美國專利第 2,868,691 號及美國專利第 3,095,355 號中。

【0209】作為非經口投予用之注射劑係包含溶解或懸浮於溶液、懸浮液、乳濁液及用時溶劑中使用之固體注射劑。注射劑為將一種或一種以上之活性物質溶解、懸浮或乳化於溶劑中使用。溶劑可使用例如注射用蒸餾水、生理食鹽水、植物油；如丙二醇、聚乙二醇、乙醇之醇類等及該等之組合。另，該注射劑亦可含有安定劑、溶解輔助劑(谷胺酸、天冬胺酸、聚山梨醇酯 80(註冊商標)等)、懸浮化劑、乳化劑、無痛化劑、緩衝劑、保存劑等。該等係於最後步驟進行滅菌或藉由無菌操作法製造。又，可製造無菌之固體劑，例如凍結乾燥品，並在使用前溶解於無菌化或無菌之注射用蒸餾水或其他溶劑使用。

【0210】作為非經口投予用之其他組成物包含含有一種或一種以上之活性物質，藉由常法處方之直腸投予用之栓劑及陰道內投予用之子宮帽托等。

【0211】於本發明中，「製品」至少包含一種(1)含有本發明化合物而成之醫藥組成物或含有本發明化合物與其他藥劑之併用劑而成之複合劑形態之醫藥組成物、(2)含有上述組成物之容器、(3)揭示上述之組成物可依需要與適當之併用劑(較好為對乙醯胺基酚、非類固醇性抗炎症藥、類鴉片藥、抗憂鬱藥、抗癲癇藥、N-甲基-D-天冬胺酸拮抗藥、肌肉鬆弛藥、抗心律不整藥、類固醇藥及/或雙膦酸酯藥等)組合，用於預防及/或治療 Trk 關連疾病之主旨之指示書、說明書、附加文件或製品標籤(包含於美國之標籤

或相當於貼標籤者)等。

【0212】 此處，附加文件相當於日本藥事法之「附加文件」(亦稱為說明書)、於歐洲聯盟(EU)稱為指令之「製品情報概要(Summary of Product Characteristics : SPC or SmPC)」、於美國稱為聯邦規則之「美國附加文件(US Package Insert : USPI)」或於其他國家相當於該等文件之記載醫藥品正當使用必需事項且附加於醫藥品之公文文件。

【0213】 對於該等文件中記載之事項，例如只要是日本之附加文件，於藥事法第 52 條、第 54 條及第 68 條之 4 等(依需要參照平成 9 年 4 月 25 日之藥發第 606 號、607 號及/或相關通知等)、只要是歐洲聯盟之製品情報概要，於 Directive 2001/83/EC Article 11 等(依需要參照 A guideline on SmPC 及/或相關之指南等)、只要是美國之美國附加文件，於 21 CFR 201.100 等(依需要參照 21 CFR 201.57 及/或相關之聯邦規則等)中有詳細之規定，通常，包含適應症、用法、用量、投予方法、警告及/或禁忌等之情報。

【0214】 又，於美國中，除了上述美國附加文件之外，作為標籤(Label)或貼標籤(Labeling or Labelling)，依 21 CFR 201 Subpart B 中之規定而記載美國附加文件中所記載之內容之一部分或全部。此處，標籤為直接表示於容器上者，貼標籤為除了標籤之外還包含在包裝上之印刷或隨著製品附隨之印刷物等之概念。

【0215】 於本發明中，「容器」為直接內包含有本發明化合物而成之醫藥組成物或含有本發明化合物與其他藥劑之併用劑而成之複合劑形態之醫藥組成物者，亦有稱為「直接容器(immediate container)」、「直接包膜(immediate wrapper)」或「內封袋(inner seals)」

等。容器包含例如罐、瓶、箱、安瓿、小瓶(vial)、管、點眼劑用單劑量容器、紙、布、乙烯樹脂袋、塑膠袋、SP片、PTP片、塑膠容器等。

【0216】 內包醫藥組成物之容器係如上所述，以組合指示書、說明書、附加文件或製品標籤(包含相當於美國之標籤或貼標籤)等之至少一種之狀態，通常藉由外部之容器(outer container)或外部之包膜(outer wrapper)包裝，於市場流通。

【0217】 又，本發明亦揭示一種含有本發明化合物而成之醫藥組成物或含有本發明化合物與其他藥劑之併用劑而成之複合劑形態之醫藥組成物之廣告方法，其係包含促使作為對象之視聽者使用上述組成物來預防及/或治療 Trk 關連疾病之方法。

【0218】 於上述方法中，將敘述在預防及/或治療 Trk 關連疾病時，使用含有本發明化合物而成之醫藥組成物或含有本發明化合物與其他藥劑之併用劑而成之複合劑型態之醫藥組成物之有用性，尤其在健康方面之優點之情報公開發行(public distribution)。相關情報之發布除了藉由言語通訊之外，亦藉由適當之廣告媒體進行。此處，廣告媒體可任意使用報紙、雜誌、電視、收音機、錄影帶、小冊子、傳單、海報、社交網站、工作系統、電子郵件、電子看板、數位電子看板、網站廣告(網站首頁/網站、橫幅廣告等)、屋外廣告(廣告板、霓虹燈、大型映象裝置等)、交通廣告(電車/巴士/計程車等之掛式海報、窗上廣告、額面廣告、車站廣告等)、影片/幻燈片廣告(電影院之銀幕廣告等)、POP 廣告(店頭廣告、店內廣告等)、直接廣告(直接郵寄(DM)、夾報傳單、傳單廣告等)、特殊廣告(日曆或原子筆等之新奇廣告等)、其他之廣告(空

中文字、板凳廣告等)等。只要是該業者，可容易地製造該等廣告媒體。

【0219】 除非特別定義，本說明書中使用之所有技術、科學用語及簡稱與在本發明領域之業者通常理解者同意義。

【0220】 本專利申請以於 2013 年 2 月 19 日提出專利申請之日本出願第 2013-029563 號及於 2013 年 7 月 5 日提出專利申請之日本出願第 2013-141246 號為基礎，主張優先權，援用該日本專利申請中記載之所有記載內容。

【0221】 又，於本說明書中，明白指示引用之所有專利文獻及非專利文獻或參考文獻之內容可作為本說明書之一部分於此引用。

[實施例]

【0222】 以下，根據實施例對本發明作詳細的敘述，惟，本發明不只限於該等例。

【0223】 在經由層析分離之部份及 TLC 中所表示之括弧內的溶劑表示使用之溶出溶劑或展開溶劑，比率表示體積比。

【0224】 在 NMR 的部份所表示之括弧內之溶劑表示測定時使用之溶劑。

【0225】 LC-MS/ELSD 係以下述條件實施：
(管柱：Waters ACQUITY C₁₈(粒徑：1.7 x 10⁻⁶m；管柱長：30 x 2.1 mm I.D.)；流速：1.0mL/分鐘；管柱溫度：40℃；移動相(A)：0.1%三氟乙酸水溶液；移動相(B)：0.1%三氟乙酸-乙腈溶液；梯度(記載移動相(A)：移動相(B)之比率)：[0 分鐘]95：5；[0.1 分鐘]95：5；[1.2 分鐘]5：95；[1.4 分鐘]5：95；[1.41 分鐘]95：5；[1.5 分鐘]95：

5；檢測器：UV(PDA)、ELSD、MS。

【0226】 本說明書中使用之化合物名稱通常使用以 IUPAC 之規則為基準進行命名之電腦程式 ACD/Name(註冊商標)、或 Chemdraw Ultra(版本 12.0、Cambridge Soft 公司製造)或是以 IUPAC 命名法為基準命名者。

【0227】 實施例 1：1-(2-硝基-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶

於 1H-吡啶(0.39g)之二甲亞砜(以下，簡稱為 DMSO)(5.2mL)溶液中加入第三丁醇鉀(0.7g)。將反應混合物於室溫攪拌 40 分鐘。逐次少量加入 1-氟-2-硝基-4-(三氟甲基)苯(1.1g)，另將反應混合物攪拌 90 分鐘。於反應混合物中注入飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取。獲得之有機層以水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥後減壓濃縮。將獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=10：1→2：1)精製，獲得具有以下物性值之標題化合物(0.43g)。

TLC：Rf 0.43(己烷：乙酸乙酯=3：1)；

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)： δ 6.61-6.64(m, 1H), 7.82(d, 1H), 8.07(d, 1H), 8.20(dd, 1H), 8.45-8.49(m, 2H)。

【0228】 實施例 2：2-(1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯胺

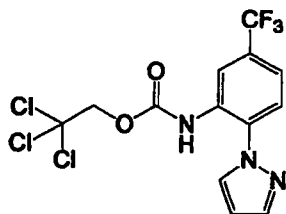
於實施例 1 製造之化合物(430mg)之甲醇(16mL)溶液中加入鈀-碳(5% wet, 380mg)。將該反應混合物作成在氫氣環境下，於室溫攪拌 6 小時。反應混合物以矽藻土(商品名)過濾後將濾液濃縮，獲得具有以下物性值之標題化合物(357mg)。

TLC：Rf 0.56(己烷：乙酸乙酯=3：1)；

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)： δ 6.10 (s, 2H), 6.52-6.56 (m, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.21 (d, 1H)。

【0229】 實施例 3：(2-(1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯

【0230】



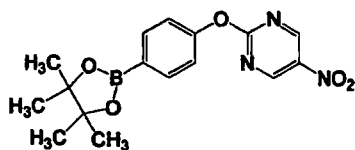
【0231】 於實施例 2 製造之化合物(356mg)之乙酸乙酯(8mL)溶液中加入碳酸氫鈉(400mg)及氯甲酸 2,2,2-三氯乙酯(430mg)。將反應混合物於室溫攪拌 150 分鐘。於反應混合物中加入水，以乙酸乙酯萃取。獲得之有機層以硫酸鎂乾燥後減壓濃縮。將獲得之殘渣經由矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=10：1→2：1)精製，獲得具有以下物性值之標題化合物(610mg)。

TLC：Rf 0.60(己烷：乙酸乙酯=3：1)；

¹H-NMR(DMSO-*d*₆)：δ 4.93 (s, 2H), 6.63-6.66 (m, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.6 (s, 1H)。

【0232】 實施例 4：5-硝基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)嘧啶

【0233】



【0234】 於 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯酚(10g)之四氫呋喃(以下，簡稱為 THF)(91mL)溶液中加入三乙

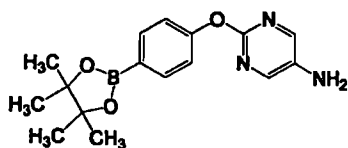
胺(7mL)及 2-氯-5-硝基嘧啶(7.6g)。將反應混合物於 0°C 攪拌 1 小時。將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液、水及飽和食鹽水洗淨。獲得之有機層以硫酸鈉乾燥後減壓濃縮，獲得具有以下物性值之標題化合物(17g)。

TLC : Rf 0.45(己烷 : 乙酸乙酯=4 : 1) ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 1.35 (s, 12H), 7.20 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 9.31 (s, 2H)。

【0235】實施例 5 : 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)嘧啶-5-胺

【0236】



【0237】於實施例 4 製造之化合物(17g)之乙醇(187mL)及乙酸乙酯(94mL)混合溶液中加入氫氧化鈣(20% wet、1.56g)。將反應混合物於氫氣環境下，於 35°C 攪拌 4 小時。於反應混合物中加入甲醇(90mL)及活性碳(0.32g)，於室溫攪拌 5 分鐘。將反應混合物以矽藻土(商品名)過濾後將濾液濃縮。於獲得之殘渣中加入第三丁基甲醚/己烷之 1 : 1 混合溶劑，濾取析出之固體，獲得具有以下物性值之標題化合物(12.8g)。

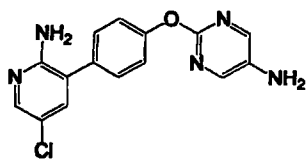
TLC : Rf 0.29(己烷 : 乙酸乙酯=1 : 1) ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 1.33 (s, 12H), 3.51 (br s, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 8.06 (s, 2H)。

【0238】實施例 6 : 2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-

胺

【0239】



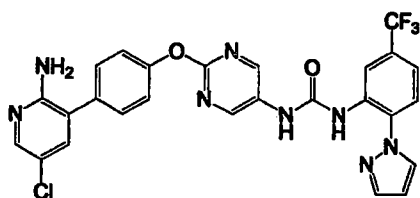
【0240】於實施例 5 製造之化合物(1g)之 2-丙醇(6.4mL)及 1,2-二甲氧基乙烷(1.6mL)之混合溶液中加入 3-溴-5-氯吡啶-2-胺(662mg)、磷酸鉀水溶液(2M、3.2mL)及雙(三苯基磷)二氯化鈾(112mg)。將反應混合物於氫氣環境下，於 85°C 攪拌 2 小時。將反應混合物冷卻至室溫後以乙酸乙酯稀釋，以水洗淨。將獲得之有機層以鹽酸(0.5M、120mL)逆萃取。將獲得之水層以飽和碳酸鈉水溶液中中和，以乙酸乙酯萃取。將獲得之有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後過濾。將獲得之有機層濃縮至約 100mL。經濃縮之溶液以管柱層析(富士矽(Fuji Silysia)Chromatorex NH DM1020(商品名)、乙酸乙酯)精製，獲得具有以下物性值之標題化合物(857mg)。

TLC：Rf 0.32(二氯甲烷：乙酸乙酯：甲醇=8：4：1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 5.28 (br s, 2H), 5.82 (br s, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.94 (d, 1H), 7.99 (s, 2H)。

【0241】實施例 7：1-(2-(1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

【0242】



【0243】 於實施例 6 製造之化合物(400mg)及實施例 3 製造之化合物(513mg)之 N,N-二甲基乙醯胺(以下,簡稱為 DMA)(2.6mL)溶液中加入三乙胺(0.018mL)。於氫氣環境下將反應混合物於 65°C 攪拌 21 小時。將反應混合物冷卻至室溫後以乙酸乙酯稀釋。將獲得之有機層以水洗淨 3 次及以飽和食鹽水洗淨 1 次。將獲得之有機層以硫酸鈉乾燥,過濾後濃縮。獲得之殘渣以矽膠管柱層析(二氯甲烷:乙酸乙酯=2:1)精製,獲得具有以下物性值之本發明化合物(465mg)。

TLC: Rf 0.29(己烷:乙酸乙酯=1:3);

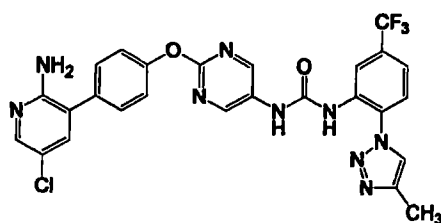
¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 5.86 (br s, 2H), 6.68 (dd, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.46-7.56 (m, 3H), 7.75 (d, 1H), 7.92-7.99 (m, 2H), 8.41 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.71 (br s, 1H), 9.97 (br s, 1H)。

【0244】 實施例 8

使用相當之胺基甲酸酯化合物或異氰酸酯化合物替代實施例 3 製造之化合物,進行與實施例 7 相同之操作,獲得具有以下物性值之本發明化合物。

【0245】 實施例 8-1: 1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)咪啶-5-基)-3-(2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

【0246】

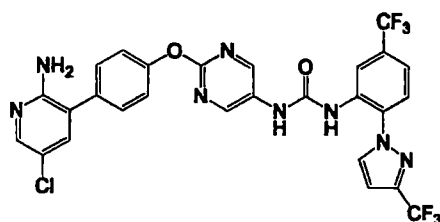


【0247】 TLC : Rf 0.21(己烷 : 乙酸乙酯=1 : 3) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.38 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.58-8.61 (m, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.76 (s, 1H), 9.69 (s, 1H)。

【0248】 實施例 8-2 : 1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(5-(三氟甲基)-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)脲

【0249】



【0250】 TLC : Rf 0.80(乙酸乙酯 : 己烷=2 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.85 (s, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.47 (s, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.48 (s, 1H)。

【0251】 實施例 8-3 : 1-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

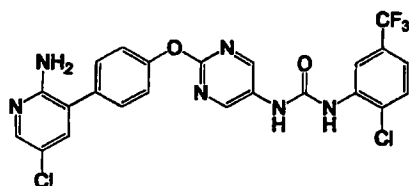
TLC : Rf 0.69(乙酸乙酯) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.84 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.61 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.67 (s, 3H), 8.71 (s, 1H), 9.65 (s, 1H)。

【0252】 實施例 8-4 : 1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶

-5-基)-3-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)脲

【0253】



【0254】 TLC : Rf 0.52(己烷 : 乙酸乙酯=1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.85 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.86-7.89 (m, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 9.76 (s, 1H)。

【0255】 實施例 8-5 : 1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(5-(三氟甲基)-2-(4-三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)苯基)脲

TLC : Rf 0.36(己烷 : 乙酸乙酯=1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.85 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.56 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.54-8.59 (m, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.98 (d, 2H), 9.75 (s, 1H)。

【0256】 實施例 8-6 : 1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(3-(二氟甲基)-1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

TLC : Rf 0.27(己烷 : 乙酸乙酯=1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.85 (s, 2H), 6.90-6.96 (m, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.53-7.59 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.41-8.46 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 9.66 (s, 1H)。

【0257】 實施例 8-7 : 1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(5-(三氟甲基)-2-(3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)脲

脲

TLC : Rf 0.62(己烷 : 乙酸乙酯=1 : 2) ;

¹H-NMR(DMSO- d₆) : δ 5.85 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.63 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.47-8.50 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.24 (s, 1H), 9.33 (s, 1H)。

【0258】 實施例 8-8 : 1-(2-(3-乙醯基-1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

TLC : Rf 0.34(己烷 : 乙酸乙酯=1 : 2) ;

¹H-NMR(DMSO- d₆) : δ 2.58 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.57 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.74 (s, 1H), 9.63 (s, 1H)。

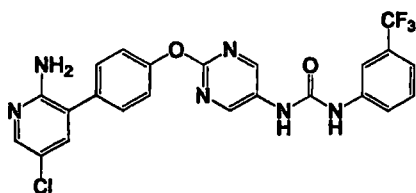
【0259】 實施例 8-9 : 1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(3-甲基-1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

TLC : Rf 0.50(乙酸乙酯 : 己烷=2 : 1) ;

¹H-NMR(DMSO- d₆) : δ 2.37 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 6.45 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.47-7.54 (m, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.81 (s, 1H), 9.92 (s, 1H)。

【0260】 實施例 8-10 : 1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

【0261】



【0262】 TLC : Rf 0.47(己烷 : 乙酸乙酯=1 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.27-7.34 (m, 3H), 7.42-7.53 (m, 4H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.88-7.92 (m, 2H), 8.73 (s, 2H)。

【0263】 實施例 8-11 : 1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)咪啶-5-基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲

TLC : Rf 0.50(己烷 : 乙酸乙酯=1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.85 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.38-7.55 (m, 5H), 7.95 (d, 1H), 8.51-8.55 (m, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.09 (s, 1H), 9.30 (s, 1H)。

【0264】 實施例 8-12 : 1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)咪啶-5-基)-3-(2-(4-甲基-1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

TLC : Rf 0.55(乙酸乙酯 : 己烷=2 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.15 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.49-7.52 (m, 3H), 7.69 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.70 (d, 2H), 9.83 (s, 1H), 9.97 (s, 1H)。

【0265】 實施例 8-13 : 1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)咪啶-5-基)-3-(2-(5-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

TLC : Rf 0.63(乙酸乙酯) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.19 (s, 3H), 5.84 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.45 (s, 1H)。

【0266】 實施例 8-14：1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-甲基-5-(三氟甲基)苯基)脲

TLC：Rf 0.30(乙酸乙酯：己烷=2：1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ ： δ 2.32 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.34 (s, 1H)。

【0267】 實施例 8-15：1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(3-(1-羥乙基)-1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

TLC：Rf 0.19(己烷：乙酸乙酯=1：2)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ ： δ 1.44 (d, 3H), 4.92 (quint., 1H), 5.23 (d, 1H), 5.85 (s, 2H), 6.58 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.47-7.54 (m, 3H), 7.72 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.28-8.31 (m, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.69 (s, 2H), 9.69 (s, 1H), 9.85 (s, 1H)。

【0268】 實施例 8-16：1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

TLC：Rf 0.46(乙酸乙酯)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ ： δ 5.85 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.66 (s, 1H)。

【0269】 實施例 8-17：1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)脲

TLC：Rf 0.80(乙酸乙酯)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ ： δ 2.36 (d, 3H), 5.85 (s, 2H), 7.26 (dd, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.51 (dd, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.96

(d, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 9.18 (s, 1H)。

【0270】實施例 8-18：1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲

TLC：Rf 0.26(乙酸乙酯：己烷=1：1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 5.85 (s, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.27 (dd, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.51 (dd, 2H), 7.53-7.65 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.11 (s, 1H), 9.52 (s, 1H)。

【0271】實施例 8-19：1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)脲

TLC：Rf 0.53(乙酸乙酯：己烷=3：1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 5.85 (s, 2H), 7.25 (dd, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.04 (s, 1H), 9.44 (s, 1H)。

【0272】實施例 8-20：1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(5-甲基-1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

TLC：Rf 0.39(乙酸乙酯：己烷=2：1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.20 (s, 3H), 5.84 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.73 (s, 1H)。

【0273】實施例 8-21：1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

TLC：Rf 0.28(己烷：乙酸乙酯=1：2)；

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.19 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.46-7.63 (m, 4H), 7.92-7.97 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.38 (s, 1H)。

【0274】 實施例 8-22 : 1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)吡啶-5-基)-3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)脲

TLC : Rf 0.80(乙酸乙酯) ;

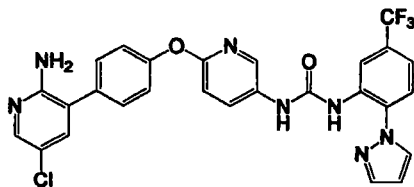
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.86 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.84 (s, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.15 (s, 1H), 9.51 (s, 1H)。

【0275】 實施例 9

使用 3-溴-5-氯吡啶-2-胺，或者使用 3-溴-5-氯吡啶-2-胺替代 3-溴-5-氯吡啶-2-胺，使用 2-氯-5-硝基吡啶替代 2-氯-5-硝基吡啶，使用實施例 3 製造之化合物，或者使用相當之胺基甲酸酯化合物替代實施例 3 製造之化合物，進行與實施例 4→實施例 5→實施例 6→實施例 7 相同之操作，獲得具有以下物性值之本發明化合物。

【0276】 實施例 9-1 : 1-(2-(1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(6-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)吡啶-3-基)脲

【0277】



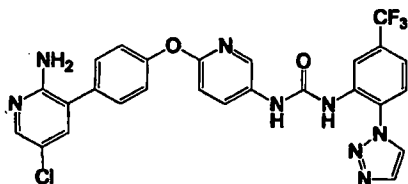
【0278】 TLC : Rf 0.62(己烷 : 乙酸乙酯=1 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.85 (s, 2H), 6.67 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.45-7.51 (m, 3H), 7.72 (d, 1H), 7.93-7.94 (m,

2H), 8.00 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.82 (s, 1H)。

【0279】實施例 9-2：1-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(6-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)吡啶-3-基)脲

【0280】



【0281】TLC：Rf 0.69(乙酸乙酯)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 5.84 (s, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.59-8.61 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 9.57 (s, 1H)。

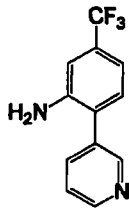
【0282】實施例 9-3：1-(2-(1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(6-(4-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)吡啶-3-基)脲

TLC：Rf 0.27(己烷：乙酸乙酯=1：3)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 5.55 (s, 2H), 6.67 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.34 (dd, 1H), 7.47-7.50 (m, 3H), 7.72 (d, 1H), 7.91-7.94 (m, 2H), 8.01 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.82 (s, 1H)。

【0283】實施例 10：2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯胺

【0284】



【0285】 於 2-溴-5-(三氟甲基)苯胺(10g)與吡啶-3-基硼酸(5.63g)之乙腈(20mL)溶液中加入水(10mL)、碳酸鈉(14.57g)及雙(三苯基膦)二氯化鈣(II)(1.46g)。在氬氣環境下將反應混合物於 100°C 攪拌 14 小時。將反應混合物冷卻至室溫後以乙酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鎂乾燥後減壓濃縮。獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=1：0→0：1)精製，以己烷洗淨後乾燥，獲得具有以下物性值之標題化合物(7.62g)。

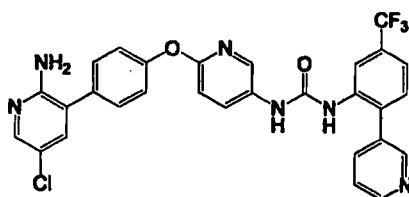
TLC：Rf 0.56(乙酸乙酯：己烷=3：1)；

¹H-NMR(DMSO-*d*₆)：δ 5.40 (s, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.60 (d, 1H)。

【0286】 實施例 11：1-(6-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)吡啶-3-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

使用 2-氯-5-硝基吡啶替代 2-氯-5-硝基嘧啶，使用實施例 10 製造之化合物替代實施例 2 製造之化合物，進行與實施例 3→實施例 4→實施例 5→實施例 6→實施例 7 相同之操作，獲得具有以下物性值之本發明化合物。

【0287】



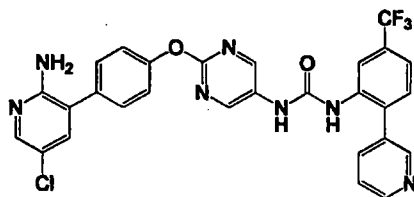
【0288】 TLC：Rf 0.43(乙酸乙酯)；

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.80 (s, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.16 (s, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.90 (dt, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.11-8.15 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.64-8.71 (m, 2H), 9.20 (s, 1H)。

【0289】 實施例 12 : 1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

使用實施例 10 製造之化合物替代實施例 2 製造之化合物，進行與實施例 3 \rightarrow 實施例 7 相同之操作，獲得具有以下物性值之本發明化合物。

【0290】



【0291】 TLC : R_f 0.60(乙酸乙酯 : 甲醇=19 : 1) ;

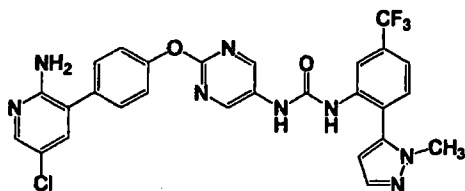
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.84 (s, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.48-7.58 (m, 5H), 7.89 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.65-8.68 (m, 4H), 9.23 (s, 1H)。

【0292】 實施例 13

使用相當之硼酸化合物或硼酸酯化合物替代 3-吡啶硼酸，進行與實施例 10 \rightarrow 實施例 3 \rightarrow 實施例 7 相同之操作，獲得具有以下物性值之本發明化合物。

【0293】 實施例 13-1 : 1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

【0294】

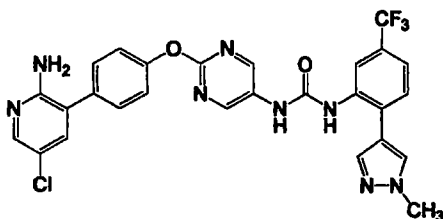


【0295】 TLC : Rf 0.60(乙酸乙酯) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.65 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.50-7.52 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 9.49 (s, 1H)。

【0296】 實施例 13-2 : 1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)咪唑啶-5-基)-3-(2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

【0297】



【0298】 TLC : Rf 0.40(乙酸乙酯 : 甲醇=9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.92 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.39-7.42 (m, 2H), 7.49-7.51 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.24-8.27 (m, 2H), 8.71 (s, 2H), 9.41 (s, 1H)。

【0299】 實施例 13-3 : 1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)咪唑啶-5-基)-3-(2-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

TLC : Rf 0.78(乙酸乙酯 : 己烷=2 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.73 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 9.32 (s, 1H)。

【0300】 實施例 13-4：1-(2-(4-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

TLC：Rf 0.48(乙酸乙酯)；

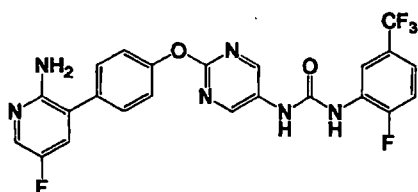
¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 4.03 (s, 3H), 8.57 (s, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.94 (dd, 3H), 8.65 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.93 (s, 1H), 10.77 (s, 1H)。

【0301】 實施例 14

使用 3-溴-5-氟吡啶-2-胺替代 3-溴-5-氯吡啶-2-胺，使用實施例 3，或者使用相當之胺基甲酸酯化合物或異氰酸酯化合物替代實施例 3，進行與實施例 6→實施例 7 相同之操作，獲得具有以下物性值之本發明化合物。

【0302】 實施例 14-1：1-(2-(4-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲

【0303】



【0304】 TLC：Rf 0.65(己烷：乙酸乙酯=1：9)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 5.56 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.35-7.54 (m, 5H), 7.93 (d, 1H), 8.51-8.53(m, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.09 (s, 1H), 9.29 (s, 1H)。

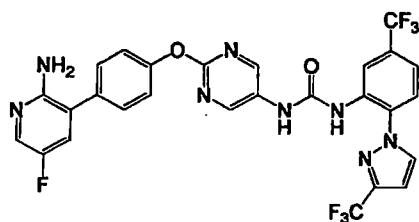
【0305】 實施例 14-2：1-(2-(4-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

TLC：Rf 0.16(乙酸乙酯：己烷=1：1)；

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.56 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.53 (dd, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 9.431 (s, 1H)。

【0306】 實施例 14-3 : 1-(2-(4-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(5-(三氟甲基)-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)脲

【0307】



【0308】 TLC : Rf 0.74(乙酸乙酯 : 己烷=2 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.56 (s, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.47 (s, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.48 (s, 1H)。

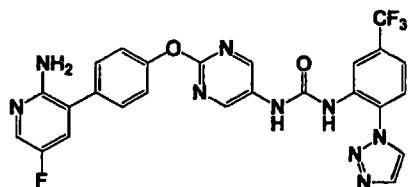
【0309】 實施例 14-4 : 1-(2-(1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

TLC : Rf 0.49(乙酸乙酯 : 己烷=2 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.56 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.53 (d, 3H), 7.75 (d, 1H), 7.92-7.98 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.70 (s, 1H), 9.96 (s, 1H)。

【0310】 實施例 14-5 : 1-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

【0311】

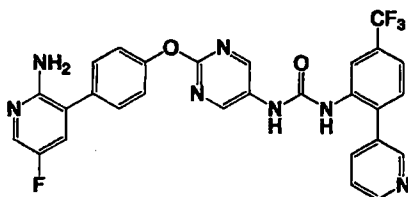


【0312】 TLC : Rf 0.69(乙酸乙酯) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.55 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.67 (s, 3H), 8.71 (s, 1H), 9.65 (s, 1H)。

【0313】 實施例 14-6 : 1-(2-(4-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

【0314】



【0315】 TLC : Rf 0.62(乙酸乙酯 : 甲醇=19 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.55 (s, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.48-7.58 (m, 5H), 7.89 (dd, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.64-8.68 (m, 4H), 9.23 (s, 1H)。

【0316】 實施例 14-7 : 1-(2-(4-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

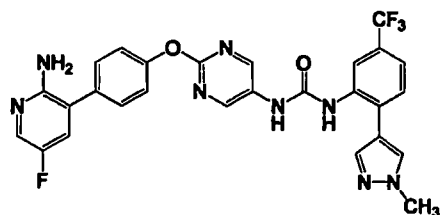
TLC : Rf 0.33(乙酸乙酯 : 己烷=3 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.38 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.52 (dd, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.68 (d, 2H), 8.76 (s, 1H), 9.69 (s, 1H)。

【0317】 實施例 14-8 : 1-(2-(4-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶

-5-基)-3-(2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

【0318】



【0319】 TLC : Rf 0.31(乙酸乙酯 : 甲醇=9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.92 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.51-7.55 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 9.42 (s, 1H)。

【0320】 實施例 14-9 : 1-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

TLC : Rf 0.50(乙酸乙酯) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.65 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.49-7.54 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 9.49 (s, 1H)。

【0321】 實施例 14-10 : 1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

TLC : Rf 0.44(乙酸乙酯) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.56 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.78 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.66 (s, 1H)。

【0322】 實施例 14-11 : 1-(2-(4-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-甲基-5-(三氟甲基)苯基)脲

TLC : Rf 0.38(乙酸乙酯 : 己烷=2 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 2.32 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 7.25-7.46 (m, 5H), 7.54 (d, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.33 (s, 1H)。

【0323】 實施例 14-12 : 1-(2-(4-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)脲

TLC : Rf 0.71(己烷 : 乙酸乙酯=1 : 9) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 5.56 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.78 (s, 1H), 9.71 (s, 1H)。

【0324】 實施例 14-13 : 1-(2-(4-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(4-甲基-1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

TLC : Rf 0.50(乙酸乙酯 : 己烷=2 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 2.15 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.47-7.55 (m, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.83 (s, 1H), 9.96 (s, 1H)。

【0325】 實施例 14-14 : 1-(2-(4-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(5-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

TLC : Rf 0.63(乙酸乙酯) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 2.20 (s, 3H), 5.55 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.46 (s, 1H)。

【0326】 實施例 14-15 : 1-(2-(4-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)脲

TLC : Rf 0.43(己烷 : 乙酸乙酯=1 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 2.36 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.30-7.42 (m, 2H), 7.50-7.60 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 9.18 (s, 1H)。

【0327】 實施例 14-16 : 1-(2-(4-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(3-甲基-1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

TLC : Rf 0.45(乙酸乙酯 : 己烷=2 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 2.37 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.48-7.60 (m, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.81 (s, 1H), 9.92 (s, 1H)。

【0328】 實施例 14-17 : 1-(2-(4-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲

TLC : Rf 0.20(乙酸乙酯 : 己烷=1 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 5.57 (s, 2H), 7.22-7.33 (m, 3H), 7.38 (dd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.11 (s, 1H), 9.52 (s, 1H)。

【0329】 實施例 14-18 : 1-(2-(4-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)脲

TLC : Rf 0.46(乙酸乙酯 : 己烷=3 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 5.56 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.72 (d, 2H), 9.05 (s, 1H), 9.44 (s, 1H)。

【0330】 實施例 14-19 : 1-(2-(4-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)脲

TLC : Rf 0.80(乙酸乙酯) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 5.57 (s, 2H), 7.27 (dd, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.53 (dd, 2H), 7.83 (d, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.13 (s, 1H), 9.49 (s, 1H)。

【0331】 實施例 14-20 : 1-(2-(4-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

TLC : Rf 0.39(乙酸乙酯 : 己烷=2 : 1) ;

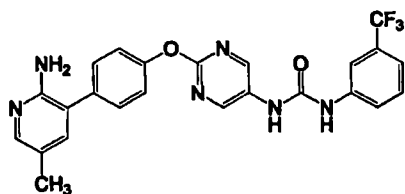
¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 2.20 (s, 3H), 5.50 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.51-7.55 (m, 4H), 7.75 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.73 (s, 1H)。

【0332】 實施例 15

使用 3-溴-5-氯吡啶-2-胺，或者使用相當之胺化合物替代 3-溴-5-氯吡啶-2-胺，使用 2-氯-5-硝基嘧啶，或者使用 2-氯-5-硝基嘧啶替代 2-氯-5-硝基嘧啶，使用相當之胺基甲酸酯化合物或異氰酸酯化合物替代實施例 3 製造之化合物，進行與實施例 4→實施例 5→實施例 6→實施例 7 相同之操作，獲得具有以下物性值之本發明化合物。

【0333】 實施例 15-1 : 1-(2-(4-(2-胺基-5-甲基吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

【0334】

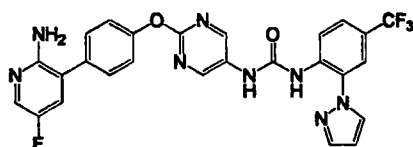


【0335】 TLC : Rf 0.22(乙酸乙酯 : 甲醇=9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.16 (s, 3H), 5.47 (s, 2H), 7.21-7.27 (m, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.47-7.54 (m, 3H), 7.62 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 9.32 (s, 1H)。

【0336】 實施例 15-2 : 1-(2-(1H-吡啶-1-基)-4-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

【0337】



【0338】 TLC : Rf 0.54(乙酸乙酯 : 己烷=2 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.56 (s, 2H), 6.66 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.52 (dd, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 8.42-8.44 (m, 2H), 8.70 (s, 2H), 9.57 (s, 1H), 9.97 (s, 1H)。

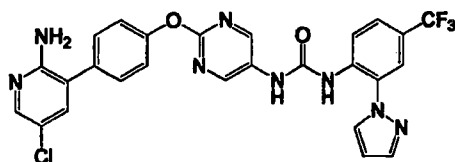
【0339】 實施例 15-3 : 1-(2-(4-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)脲

TLC : Rf 0.37(二氯甲烷 : 甲醇=9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.56 (s, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 9.77 (s, 1H)。

【0340】 實施例 15-4 : 1-(2-(1H-吡啶-1-基)-4-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

【0341】

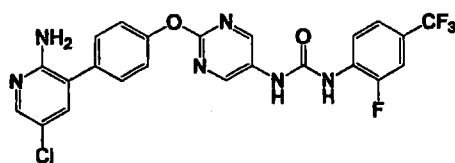


【0342】 TLC : Rf 0.40(己烷 : 乙酸乙酯=1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.83 (s, 2H), 6.67 (t, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.74-7.77 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.94-7.97 (m, 2H), 8.43-8.45 (m, 2H), 8.72 (s, 2H), 9.57 (s, 1H), 9.96 (s, 1H)。

【0343】 實施例 15-5 : 1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)脲

【0344】

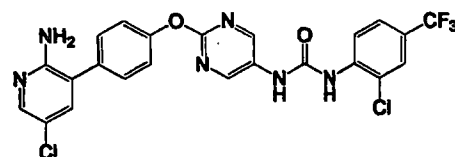


【0345】 TLC : Rf 0.45(乙酸乙酯 : 己烷=2 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.84 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.46-7.55 (m, 3H), 7.67 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.38 (t, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.24 (br, 2H)。

【0346】 實施例 15-6 : 1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)脲

【0347】



【0348】 TLC : Rf 0.45(己烷 : 乙酸乙酯=1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.85 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.52

(d, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 9.77 (s, 1H)。

【0349】 實施例 15-7：1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2,4-二氯苯基)脲

TLC：Rf 0.59(乙酸乙酯：己烷=2：1)；

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)： δ 5.85 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.59 (s, 1H)。

【0350】 實施例 15-8：1-(2-(4-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2,4-二氯苯基)脲

TLC：Rf 0.50(乙酸乙酯：己烷=2：1)；

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)： δ 5.56 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.35-7.43 (m, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.59 (s, 1H)。

【0351】 實施例 15-9：1-(2-(4-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2,4,5-三氟苯基)脲

TLC：Rf 0.40(乙酸乙酯)；

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)： δ 5.56 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.08-8.15 (m, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 9.21 (s, 1H)。

【0352】 實施例 15-10：1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2,4-二氟苯基)脲

TLC：Rf 0.45(乙酸乙酯：己烷=3：1)；

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)： δ 5.85 (s, 2H), 7.04 (t, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.31

(dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.94-8.04 (m, 2H), 8.71-8.72 (m, 3H), 9.16 (s, 1H)。

【0353】 實施例 15-11：1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2,5 二氯苯基)脲

TLC：Rf 0.56(乙酸乙酯：己烷=2：1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 5.85 (s, 2H), 7.12 (dd, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.49-7.55 (m, 3H), 7.95-7.97 (m, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.74 (d, 2H), 9.68 (s, 1H)。

【0354】 實施例 15-12：1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2,5-二氟苯基)脲

TLC：Rf 0.54(乙酸乙酯：己烷=3：1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 5.85 (s, 2H), 6.84 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.51 (dd, 2H), 7.93-8.01 (m, 2H), 8.73 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 9.27 (s, 1H)。

【0355】 實施例 15-13：1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(二氟甲基)苯基)脲

TLC：Rf 0.34(二氯甲烷：甲醇=9：1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 5.85 (s, 2H), 7.00 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.49-7.53 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 9.17 (s, 1H)。

【0356】 實施例 15-14：1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(4-氟苯基)脲

TLC：Rf 0.50(乙酸乙酯：己烷=3：1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 5.84 (s, 2H), 7.06-7.13 (m, 2H), 7.25 (d, 2H),

7.42 (d, 1H), 7.46-7.51 (m, 4H), 7.94 (d, 1H), 8.71 (d, 2H), 9.40 (br, 2H)。

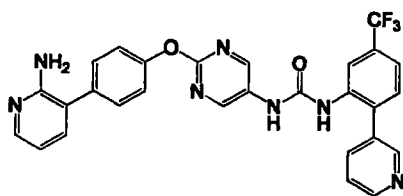
【0357】 實施例 15-15：1-(2-(4-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2,5 二氯苯基)脲

TLC：Rf 0.50(乙酸乙酯：己烷=2：1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 5.56 (s, 2H), 7.12 (dd, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.68 (s, 1H)。

【0358】 實施例 15-16：1-(2-(4-(2-胺基吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

【0359】



【0360】 TLC：Rf 0.47(乙酸乙酯：甲醇=19：1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 5.57 (s, 2H), 6.66 (t, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.46-7.58 (m, 6H), 7.89 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.65-8.68 (m, 3H), 9.24 (s, 1H)。

【0361】 實施例 15-17：1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3,4-二氯苯基)脲

TLC：Rf 0.79(乙酸乙酯：己烷=3：1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 5.85 (s, 2H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.30-7.40 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.59-7.67 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 9.16 (s, 1H)。

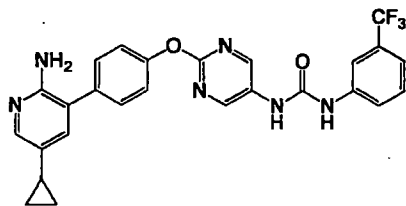
【0362】 實施例 15-18：1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(3-甲基-1H-吡啶-1-基)-4-(三氟甲基)苯基)脲

TLC：Rf 0.23(己烷：乙酸乙酯=1：1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.36 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 6.43 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.63 (s, 1H), 9.92 (s, 1H)。

【0363】 實施例 15-19：1-(2-(4-(2-胺基-5-環丙基吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

【0364】



【0365】 TLC：Rf 0.54(乙酸乙酯：甲醇=9：1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 0.59-0.64 (m, 2H), 0.81-0.87 (m, 2H), 1.77-1.86 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.47-7.54 (m, 3H), 7.62 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 9.32 (s, 1H)。

【0366】 實施例 15-20：1-(2-(4-(2-胺基-5-甲基吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

TLC：Rf 0.53(乙酸乙酯：甲醇：氨水=9：1：0.5)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.15 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 7.20-7.24 (m, 3H), 7.46-7.58 (m, 5H), 7.78 (s, 1H), 7.87-7.90 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.64-8.68 (m, 4H), 9.24 (s, 1H)。

【0367】 實施例 15-21：1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)苯基)脲

TLC：Rf 0.51(乙酸乙酯)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ ： δ 5.84 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.51-7.56 (m, 5H), 7.76 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.66-8.68 (m, 2H), 9.28 (s, 1H)。

【0368】 實施例 15-22：1-(2-(4-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(二氟甲基)苯基)脲

TLC：Rf 0.33(二氯甲烷：甲醇=9：1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ ： δ 5.57 (s, 2H), 7.00 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.36-7.45 (m, 2H), 7.51-7.55 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 9.17 (s, 1H)。

【0369】 實施例 15-23：1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲

TLC：Rf 0.82(乙酸乙酯)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ ： δ 5.85 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.64 (d, 4H), 7.95 (d, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 9.37 (s, 1H)。

【0370】 實施例 15-24：1-(2-(4-(2-胺基吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

TLC：Rf 0.20(乙酸乙酯：甲醇=19：1)；

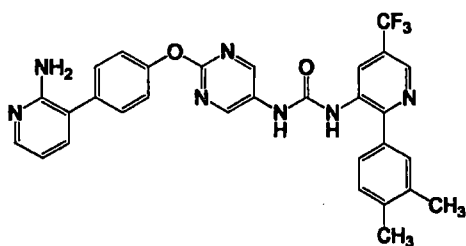
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ ： δ 5.58 (s, 2H), 6.60 (dd, 1H), 7.25-7.37 (m, 4H), 7.47-7.63 (m, 4H), 7.94-7.97 (m, 2H), 8.73 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 9.33 (s, 1H)。

【0371】 實施例 15-25：1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(4-(三氟甲基)-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)-苯基)脲
TLC：Rf 0.39(己烷：乙酸乙酯=1：1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ ： δ 5.85 (s, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.50 (s, 1H)。

【0372】 實施例 15-26：1-(2-(4-(2-胺基吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(3,4-二甲基苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)脲

【0373】



【0374】 TLC：Rf 0.29(己烷：乙酸乙酯=1：4)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ ： δ 2.31 (s, 6H), 5.57 (s, 2H), 6.66 (dd, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.31-7.42(m, 4H), 7.48 (d, 2H), 7.95 (dd, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.68-8.72 (m, 3H), 8.78 (s, 1H), 9.51 (s, 1H)。

【0375】 實施例 15-27：1-(2-(4-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2,4-二氟苯基)脲

TLC：Rf 0.40(乙酸乙酯：己烷=2：1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ ： δ 5.55 (s, 2H), 7.00-7.09 (m, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.28-7.39 (m, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.93 (d, 1H), 7.96-8.02 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 9.15 (s, 1H)。

【0376】 實施例 15-28：1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧

啶-5-基)-3-(2-氟苯基)脲

TLC : Rf 0.50(乙酸乙酯 : 己烷=3 : 1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 5.85 (s, 2H), 7.03-7.06 (m, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (dd, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.04 (t, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.15 (br, 2H)。

【0377】 實施例 15-29 : 1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2,4,6-三氟苯基)脲

TLC : Rf 0.60(己烷 : 乙酸乙酯=1 : 9) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 5.85 (s, 2H), 7.24-7.30 (m, 4H), 7.42 (d, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.22 (s, 1H)。

【0378】 實施例 15-30 : 1-(2-(4-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)苯基)脲

TLC : Rf 0.50(乙酸乙酯) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 5.56 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.53-7.55 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.89-7.94 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.67-8.69 (m, 2H), 9.29 (s, 1H)。

【0379】 實施例 15-31 : 1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-氯-4-(三氟甲基)苯基)脲

TLC : Rf 0.40(乙酸乙酯 : 己烷=2 : 1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 5.85 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.46-7.55 (m, 3H), 7.74 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.09 (s, 1H), 9.55 (s, 1H)。

【0380】 實施例 15-32 : 1-(2-(4-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3,4-二氟苯基)脲

TLC : Rf 0.73(乙酸乙酯) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 5.56 (s, 2H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.59-7.67 (m, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 9.16 (s, 1H)。

【0381】 實施例 15-33 : 1-(2-(4-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)脲

TLC : Rf 0.45(乙酸乙酯 : 己烷=2 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 5.56 (s, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.52-7.56 (m, 3H), 7.69-7.76 (m, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.32-8.42 (m, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.12 (d, 1H), 9.33 (s, 1H)。

【0382】 實施例 15-34 : 1-(2-(4-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2,5-二氟苯基)脲

TLC : Rf 0.80(乙酸乙酯) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 5.57 (s, 2H), 6.81-6.87 (m, 1H), 7.25-7.58 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.92-8.00 (m, 2H), 8.73 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 9.26 (s, 1H)。

【0383】 實施例 15-35 : 1-(2-(4-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-氯-4-(三氟甲基)苯基)脲

TLC : Rf 0.40(乙酸乙酯 : 己烷=2 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 5.57 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.53 (d, 3H), 7.75 (d, 1H), 7.94 (dd, 2H), 8.73 (s, 2H), 9.11 (s, 1H), 9.57 (s, 1H)。

【0384】 實施例 15-36 : 1-(2-(4-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲

TLC : Rf 0.80(乙酸乙酯) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 5.58 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.61-7.68 (m, 4H), 7.93 (d, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 9.37 (s, 1H)。

【0385】 實施例 15-37 : 1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(5-甲基-1H-吡啶-1-基)-4-(三氟甲基)苯基)脲

TLC : Rf 0.54(己烷 : 乙酸乙酯=1 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 2.18 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.75 (s, 1H)。

【0386】 實施例 15-38 : 1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3,5-二氟苯基)脲

TLC : Rf 0.68(乙酸乙酯) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 5.85 (s, 2H), 6.81-6.87 (m, 1H), 7.19 (dd, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.96 (d, 1H), 8.71 (s, 2H), 9.03 (s, 1H), 9.36 (s, 1H)。

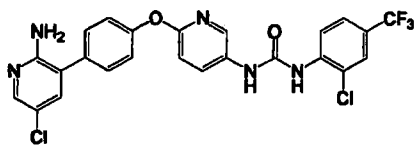
【0387】 實施例 15-39 : 1-(2-(4-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2,4,6-三氟苯基)脲

TLC : Rf 0.59(己烷 : 乙酸乙酯=1 : 9) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 5.56 (s, 2H), 7.25-7.30 (m, 4H), 7.37 (dd, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.24 (s, 1H)。

【0388】 實施例 15-40 : 1-(6-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)吡啶-3-基)-3-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)脲

【0389】



【0390】 TLC : Rf 0.64(己烷 : 乙酸乙酯=1 : 3) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 5.84 (s, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.70 (s, 1H)。

【0391】 實施例 15-41 : 1-(2-(4-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3,5-二氟苯基)脲

TLC : Rf 0.68(乙酸乙酯) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 5.56 (s, 2H), 6.81 (t, 1H), 7.20 (dd, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.02 (s, 1H), 9.35 (s, 1H)。

【0392】 實施例 15-42 : 1-(2-(4-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2,3,4-三氟苯基)脲

TLC : Rf 0.50(乙酸乙酯 : 己烷=2 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 5.56 (s, 2H), 7.28 (d, 3H), 7.38 (dd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.76-7.80 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 9.20 (s, 1H)。

【0393】 實施例 15-43 : 1-(2-(4-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2,3-二氟苯基)脲

TLC : Rf 0.49(乙酸乙酯) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 5.56 (s, 2H), 7.05-7.16 (m, 2H), 7.29 (d, 2H),

7.38 (dd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.26 (s, 1H)。

【0394】 實施例 15-44：1-(6-(4-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)吡啶-3-基)-3-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)脲

TLC：Rf 0.52(己烷：乙酸乙酯=1：3)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 5.55 (s, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.34 (dd, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.70 (s, 1H)。

【0395】 實施例 15-45：1-(2-(4-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2,6-二氟苯基)脲

TLC：Rf 0.75(乙酸乙酯)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 5.55 (s, 2H), 7.12-7.28 (m, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.36 (dd, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 9.18 (s, 1H)。

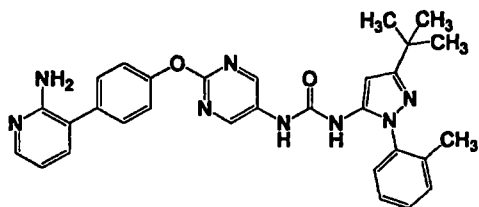
【0396】 實施例 15-46：1-(2-(4-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2,3,5,6-四氟苯基)脲

TLC：Rf 0.50(乙酸乙酯：己烷=2：1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 5.56 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.74-7.88 (m, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.89 (s, 1H), 9.33 (s, 1H)。

【0397】 實施例 15-47：1-(2-(4-(2-胺基吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(第三丁基)-1-(鄰-甲苯基)-1H-吡啶-5-基)脲

【0398】



【0399】 TLC : Rf 0.35(乙酸乙酯) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 1.26 (s, 9H), 1.99 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.66 (dd, 1H), 7.20-7.50 (m, 9H), 7.94 (dd, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 9.07 (s, 1H)。

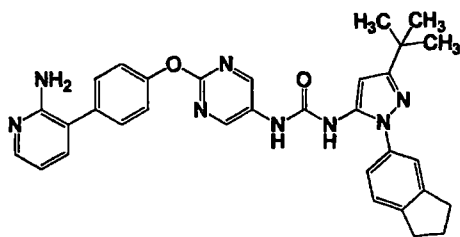
【0400】 實施例 15-48 : 1-(2-(4-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(第三丁基)-1-(鄰-甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲

TLC : Rf 0.71(乙酸乙酯 : 甲醇=9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 1.26 (s, 9H), 1.99 (s, 3H), 5.84 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.31-7.43 (m, 5H), 7.50 (d, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 9.07 (s, 1H)。

【0401】 實施例 15-49 : 1-(2-(4-(2-氨基吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(第三丁基)-1-(2,3-二氫-1H-茚-5-基)-1H-吡唑-5-基)脲

【0402】



【0403】 TLC : Rf 0.68(乙酸乙酯 : 甲醇=10 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 1.25 (s, 9H), 2.06 (quint., 2H), 2.85-2.94 (m, 4H), 5.56 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.62-6.69 (m, 1H), 7.19-7.27 (m, 3H), 7.30-7.37 (m, 3H), 7.47 (d, 2H), 7.92-7.96 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.66

(s, 2H), 9.18 (s, 1H)。

【0404】 實施例 15-50：1-(2-(4-(2-胺基-5-甲基吡啶-3-基)苯氧基)吡啶-5-基)-3-(3-(第三丁基)-1-(鄰-甲苯基)-1H-吡啶-5-基)脲

TLC：Rf 0.67(乙酸乙酯：甲醇=9：1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 1.26 (s, 9H), 1.99 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 3H), 7.31-7.48 (m, 6H), 7.78 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 9.06 (s, 1H)。

【0405】 實施例 15-51：1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

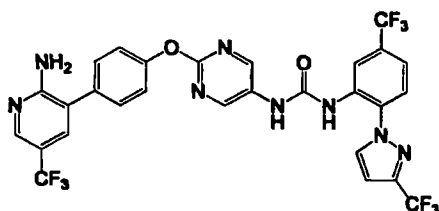
純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.01 分)；

MASS(ESI, Pos.)：601(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 6.49 (s, 2H), 6.67-6.69 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.50-7.56 (m, 4H), 7.76 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.71 (s, 1H), 9.97 (s, 1H)。

【0406】 實施例 15-52：1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-{5-(三氟甲基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]苯基}脲

【0407】



【0408】 純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.07 分)；

MASS(ESI, Pos.)：669(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 6.48 (s, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.28 (d, 2H),

7.50-7.60 (m, 4H), 7.71 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.48 (s, 1H)。

【0409】 實施例 15-53：1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.00 分)；

MASS(ESI, Pos.)：568(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 5.86 (s, 2H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.65 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.67 (s, 1H), 10.03 (s, 1H)。

【0410】 實施例 15-54：1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[5-氯-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]脲

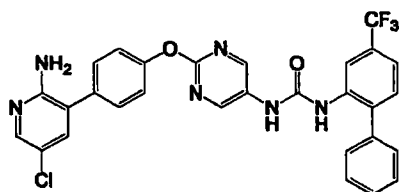
純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.97 分)；

MASS(ESI, Pos.)：534(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 5.86 (s, 2H), 7.25-7.31 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.32 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.37 (s, 1H), 9.93 (s, 1H)。

【0411】 實施例 15-55：1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

【0412】



【0413】 TLC：R_f 0.61(己烷：乙酸乙酯=1：4)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 5.85 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.40-7.60 (m, 10H),

7.95 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.39 (s, 1H)。

【0414】 實施例 15-56：1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(2-甲基-3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

TLC：Rf 0.58(乙酸乙酯：甲醇=19：1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.25 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.35-7.56 (m, 6H), 7.60-7.68 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.94-7.98 (m, 1H), 8.52-8.56 (m, 1H), 8.58-8.62 (m, 1H), 8.65 (s, 2H), 9.29 (s, 1H)。

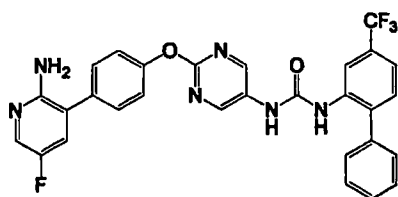
【0415】 實施例 15-57：1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[5-苯基-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]脲

TLC：Rf 0.38(己烷：乙酸乙酯=1：4)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 5.86 (s, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.50-7.66 (m, 7H), 7.95 (d, 1H), 8.43-8.46 (m, 2H), 8.69 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 9.74 (s, 1H)。

【0416】 實施例 15-58：1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

【0417】



【0418】 TLC：Rf 0.60(己烷：乙酸乙酯=1：4)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 5.57 (s, 2H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.34-7.58 (m, 10H), 7.92-7.96 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.39 (s, 1H)。

【0419】 實施例 15-59：1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-

嘧啶基}-3-[2-(4-氟-1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

TLC : Rf 0.56(己烷 : 乙酸乙酯=1 : 4) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 5.86 (s, 2H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.48-7.58 (m, 3H), 7.67-7.73 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.03-8.07 (m, 1H), 8.56-8.60 (m, 2H), 8.70 (s, 2H), 9.27 (s, 1H), 9.85 (s, 1H)。

【0420】 實施例 15-60 : 1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(4-氟-1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

TLC : Rf 0.50(己烷 : 乙酸乙酯=1 : 4) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 5.57 (s, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.51-7.59 (m, 3H), 7.66-7.73 (m, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.03-8.07 (m, 1H), 8.55-8.60 (m, 2H), 8.70 (s, 2H), 9.27 (s, 1H), 9.85 (s, 1H)。

【0421】 實施例 15-61 : 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-苯基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]脲

TLC : Rf 0.43(己烷 : 乙酸乙酯=1 : 3) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 5.86 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.49-7.70 (m, 7 H), 7.95 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.47 (s, 1H)。

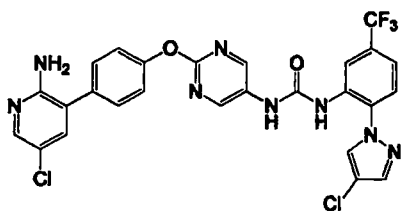
【0422】 實施例 15-62 : 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3',4'-二甲基-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

TLC : Rf 0.72(己烷 : 乙酸乙酯=1 : 3) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 2.29 (s, 6H), 5.85 (s, 2H), 7.12-7.55 (m, 10 H), 7.95 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.44 (s, 1H)。

【0423】 實施例 15-63 : 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(4-氯-1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

【0424】



【0425】 TLC : Rf 0.43(氯仿 : 甲醇=19 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.86 (s, 2H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.47-7.57 (m, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.11 (s, 1H), 9.81 (s, 1H)。

【0426】 實施例 15-64 : 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[4'-甲基-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

TLC : Rf 0.63(二氯甲烷 : 乙酸乙酯 : 甲醇=8 : 4 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.39 (s, 3H), 5.86 (brs, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.29-7.49 (m, 7H), 7.50 (d, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.42 (s, 1H)。

【0427】 實施例 15-65 : 1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[4'-甲基-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

TLC : Rf 0.55(二氯甲烷 : 乙酸乙酯 : 甲醇=8 : 4 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.39 (s, 3H), 5.56 (brs, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.29-7.48 (m, 7H), 7.52 (d, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.42 (s, 1H)。

【0428】 實施例 15-66 : 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3'-甲基-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

TLC : Rf 0.58(二氯甲烷 : 乙酸乙酯 : 甲醇=8 : 4 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.39 (s, 3H), 5.86 (brs, 2H), 7.19-7.55 (m,

11H), 7.95 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.43 (s, 1H)。

【0429】 實施例 15-67：1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3'-甲基-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

TLC：Rf 0.53(二氯甲烷：乙酸乙酯：甲醇=8：4：1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ ： δ 2.38 (s, 3H), 5.57 (brs, 2H), 7.19-7.48 (m, 9H), 7.52 (d, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.43 (s, 1H)。

【0430】 實施例 15-68：1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-{2-[4-(二氟甲基)-1H-吡啶-1-基]-5-(三氟甲基)苯基}脲

TLC：Rf 0.20(己烷：乙酸乙酯：甲醇=6：4：0.4)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ ： δ 5.85 (s, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.48-7.57 (m, 3H), 7.74 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.70 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.85 (s, 1H)。

【0431】 實施例 15-69：1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-{2-[4-(二氟甲基)-1H-吡啶-1-基]-5-(三氟甲基)苯基}脲

TLC：Rf 0.16(己烷：乙酸乙酯：甲醇=6：4：0.4)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ ： δ 5.56 (s, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.49-7.57 (m, 3H), 7.74 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.70 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.85 (s, 1H)。

【0432】 實施例 15-70：1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-{5-氟-2-[4-(二氟甲基)-1H-吡啶-1-基]苯基}脲

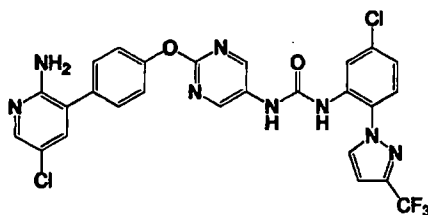
TLC：Rf 0.17(己烷：乙酸乙酯：甲醇=6：4：0.4)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ ： δ 5.85 (s, 2H), 7.14 (t, 1H), 7.22-7.29 (m, 3H),

7.41 (d, 1H), 7.47-7.53 (m, 3H), 7.94 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 9.78 (s, 1H)。

【0433】 實施例 15-71：1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-{5-氯-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]苯基}脲

【0434】



【0435】 TLC：Rf 0.21(己烷：乙酸乙酯：甲醇=6：4：0.4)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 5.85 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.22-7.31 (m, 3H), 7.39-7.53 (m, 4H), 7.94 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.37 (d, 2H), 8.65 (s, 2H), 9.43 (s, 1H)。

【0436】 實施例 15-72：1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-{5-氯-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]苯基}脲

TLC：Rf 0.29(己烷：乙酸乙酯=2：3)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 1.25 (t, 3H), 2.69 (q, 2H), 5.86 (s, 2H), 7.20-7.55 (m, 11H), 7.95 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.40 (s, 1H)。

【0437】 實施例 15-73：1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3'-乙基-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

TLC：Rf 0.32(己烷：乙酸乙酯=2：3)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 1.22 (t, 3H), 2.68 (q, 2H), 5.85 (s, 2H), 7.24-7.55 (m, 11H), 7.94 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.38-7.42 (m, 1H), 8.65 (s, 2H), 9.41 (s, 1H)。

【0438】 實施例 15-74：1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3'-乙基-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

TLC：Rf 0.33(己烷：乙酸乙酯=2：3)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 1.22 (t, 3H), 2.68 (q, 2H), 5.57 (s, 2H), 7.24-7.56 (m, 11H), 7.94 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.41 (s, 1H)。

【0439】 實施例 15-75：1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.94 分)；

MASS(ESI, Pos.)：531(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 3.97 (s, 3H), 5.86 (s, 2H), 7.25-7.33 (m, 4H), 7.43 (d, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.96 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.66 (s, 1H)。

【0440】 實施例 15-76：1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(甲磺醯基)-4-(三氟甲基)苯基]脲

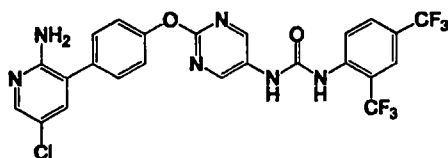
純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.90 分)；

MASS(ESI, Pos.)：579(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 3.42 (s, 3H), 5.87 (s, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.96 (dd, 1H), 8.04-8.12 (m, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.76 (s, 2H), 9.04 (s, 1H), 10.36 (s, 1H)。

【0441】 實施例 15-77：1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2,4-雙(三氟甲基)苯基]脲

【0442】



【0443】 純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.98分)；

MASS(ESI, Pos.)：569(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 5.86 (s, 2H), 7.26-7.34 (m, 2H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.95-7.99 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.80 (s, 1H)。

【0444】 實施例 15-78：1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-(5-氯-2-甲基苯基)脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.88分)；

MASS(ESI, Pos.)：481(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.22 (s, 3H), 5.86 (s, 2H), 7.01 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.95-7.99 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.30 (s, 1H)。

【0445】 實施例 15-79：1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-(5-氯-2-甲基苯基)脲

TLC：Rf 0.32(氯仿：甲醇=19：1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 5.86 (s, 2H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.46-7.56 (m, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 9.11 (s, 1H), 9.81 (s, 1H)。

【0446】 實施例 15-80：1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-{5-(二氟甲基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]苯基}脲

TLC：Rf 0.47(己烷：乙酸乙酯=1：2)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 5.85 (s, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.40-8.43 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.42 (s, 1H)。

【0447】 實施例 15-81 : 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-{4-氯-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]苯基}脲

TLC : Rf 0.51(己烷 : 乙酸乙酯=1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 5.84 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.53-7.61 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.37-8.42 (m, 1H), 8.63 (s, 2H), 9.35 (s, 1H)。

【0448】 實施例 15-82 : 1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-{2-[3-(二氟甲基)-1H-吡啶-1-基]-5-(三氟甲基)苯基}脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 1.04 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 651(M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 6.48 (s, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.49-7.60 (m, 4H), 7.73 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 9.66 (s, 1H)。

【0449】 實施例 15-83 : 1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-{5-(三氟甲基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯基}脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 1.02 分) ;

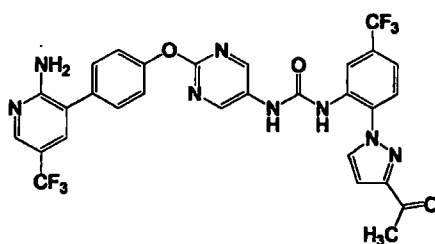
MASS(ESI, Pos.) : 670(M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 6.48 (s, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.48-7.58 (m,

3H), 7.72 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.66-8.69 (m, 3H), 9.24 (s, 1H), 9.33 (s, 1H)。

【0450】 實施例 15-84：1-[2-(3-乙醯基-1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]-3-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘓啶基)脲

【0451】



【0452】 純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.01 分)；

MASS(ESI, Pos.)：643(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.59 (s, 3H), 6.48 (s, 2H), 7.04-7.07 (m, 1H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.48-7.62 (m, 4H), 7.75 (d, 1H), 8.25-8.29 (m, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 9.64 (s, 1H)。

【0453】 實施例 15-85：1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘓啶基)-3-[2-(2-甲基-3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.84 分)；

MASS(ESI, Pos.)：626(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.25 (s, 3H), 6.48 (s, 2H), 7.23-7.57 (m, 8H), 7.63 (dd, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.59 (dd, 1H), 8.65 (s, 2H), 9.29 (s, 1H)。

【0454】 實施例 15-86：1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘓啶基)-3-[2-(4-氟-1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

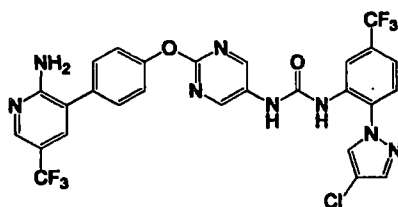
純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 1.02 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 619(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 6.49 (s, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.48-7.58 (m, 4H), 7.68 (d, 1H), 8.03-8.07 (m, 1H), 8.26-8.30 (m, 1H), 8.56-8.63 (m, 2H), 8.70 (s, 2H), 9.27 (s, 1H), 9.85 (s, 1H)。

【0455】 實施例 15-87 : 1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(4-氯-1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

【0456】



【0457】 純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 1.06 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 635(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 6.49 (s, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.50-7.59 (m, 4H), 7.70 (d, 1H), 8.07-8.09 (m, 1H), 8.26-8.30 (m, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.63-8.64 (m, 1H), 8.69 (s, 2H), 9.11 (s, 1H), 9.81 (s, 1H)。

【0458】 實施例 15-88 : 1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 1.04 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 569(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 6.49 (s, 2H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.50-7.60 (m, 3H), 7.70 (dd, 1H), 7.89-7.93 (m, 1H), 8.26-8.31 (m, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.81 (s, 1H), 9.78 (s, 1H)。

【0459】 實施例 15-89 : 1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]

苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.02分)；

MASS(ESI, Pos.)：569(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 6.49 (s, 2H), 7.26-7.34 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.50-7.59 (m, 3H), 7.73 (d, 1H), 8.26-8.30 (m, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 9.72 (s, 1H)。

【0460】 實施例 15-90：1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.98分)；

MASS(ESI, Pos.)：553(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 6.49 (s, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.38-7.59 (m, 5H), 8.26-8.30 (m, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.11 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)。

【0461】 實施例 15-91：1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-(2,5-二氯苯基)脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.01分)；

MASS(ESI, Pos.)：535(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 6.49 (s, 2H), 7.12 (dd, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.50-7.59 (m, 4H), 8.26-8.30 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.68 (s, 1H)。

【0462】 實施例 15-92：1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-(2,4-二氯苯基)脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.00分)；

MASS(ESI, Pos.)：535(M+H)⁺；

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 6.49 (s, 2H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.50-7.59 (m, 3H), 7.64 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.27-8.30 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.60 (s, 1H)。

【0463】 實施例 15-93: 1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD): 100%(保持時間: 0.98 分);

MASS(ESI, Pos.): 549(M+H)⁺;

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 2.32 (s, 3H), 6.49 (s, 2H), 7.27-7.34 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.50-7.59 (m, 3H), 8.26-8.30 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.34 (s, 1H)。

【0464】 實施例 15-94: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-異丙基-5-(三氟甲基)苯基]脲

TLC: Rf 0.67(乙酸乙酯);

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 1.22 (d, 6H), 3.21 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.39-7.56 (m, 5H), 7.95 (d, 1H), 8.12-8.15 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.28 (s, 1H)。

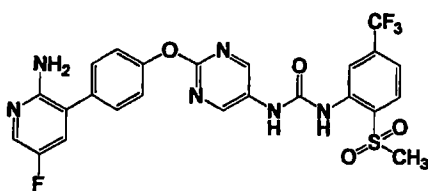
【0465】 實施例 15-95: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-乙基-5-(三氟甲基)苯基]脲

TLC: Rf 0.35(乙酸乙酯);

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 1.20 (t, 3H), 2.69 (q, 2H), 5.86 (s, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.33-7.46 (m, 3H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.24-8.27 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.34 (s, 1H)。

【0466】 實施例 15-96: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(甲磺醯基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

【0467】



【0468】 TLC : Rf 0.44(氯仿 : 甲醇=19 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.38 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.61-7.67 (m, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.04-8.09 (m, 1H), 8.61-8.65 (m, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)。

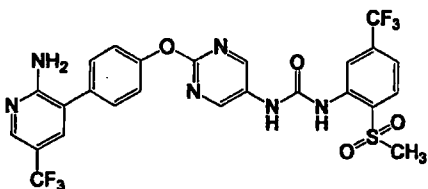
【0469】 實施例 15-97 : 1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(甲磺醯基)-4-(三氟甲基)苯基]脛

TLC : Rf 0.31(氯仿 : 甲醇=19 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.42 (s, 3H), 6.49 (s, 2H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.49-7.58 (m, 3H), 8.03-8.11 (m, 2H), 8.25-8.30 (m, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.76 (s, 2H), 9.04 (s, 1H), 10.36 (s, 1H)。

【0470】 實施例 15-98 : 1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(甲磺醯基)-5-(三氟甲基)苯基]脛

【0471】



【0472】 TLC : Rf 0.32(氯仿 : 甲醇=19 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.38 (s, 3H), 6.49 (s, 2H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.48-7.58 (m, 3H), 7.64 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.24-8.29 (m, 1H),

8.61-8.64 (m, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)。

【0473】 實施例 15-99：1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(4-氯-1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

TLC：Rf 0.28(己烷：乙酸乙酯=1：2)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 5.56 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.51-7.57 (m, 3 H), 7.68-7.74 (m, 1 H), 7.93 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 9.10 (s, 1H), 9.80 (s, 1H)。

【0474】 實施例 15-100：1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3-甲基-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.94 分)；

MASS(ESI, Pos.)：515(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.36 (s, 3H), 5.86 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 9.23 (s, 1H)。

【0475】 實施例 15-101：1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.93 分)；

MASS(ESI, Pos.)：515(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.32 (s, 3H), 5.86 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.47-7.54 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.39 (s, 1H)。

【0476】 實施例 15-102：1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2,5-雙(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.97 分)；

MASS(ESI, Pos.) : 569(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 5.86 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.90-7.97 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.73 (s, 1H) .

【0477】 實施例 15-103: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]脲

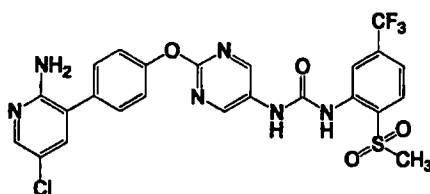
純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.93 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 531(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 3.96 (s, 3H), 5.86 (s, 2H), 7.17-7.37 (m, 4H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.60 (s, 1H) .

【0478】 實施例 15-104: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(甲磺醯基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

【0479】



【0480】 純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.91 分) ;

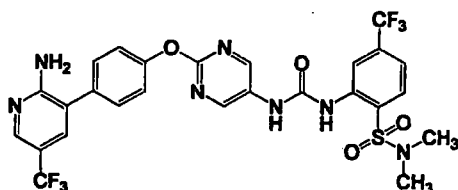
MASS(ESI, Pos.) : 579(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 3.38 (s, 3H), 5.87 (s, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.62-7.67 (m, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.61-8.65 (m, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 10.31 (s, 1H) .

【0481】 實施例 15-105: 2-[[2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基]-5-嘧啶基]胺基甲醯基]胺基]-N,N-二甲基-4-(三氟甲基)苯

磺醯胺

【0482】



【0483】 TLC : Rf 0.64(己烷 : 乙酸乙酯=1 : 4) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 2.76 (s, 6H), 6.49 (s, 2H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.50-7.65 (m, 4H), 7.94 (d, 1H), 8.26-8.30 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 10.31 (s, 1H)。

【0484】 實施例 15-106 : 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3'-(羥甲基)-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.95 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 607(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 4.59 (d, 2H), 5.28 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 7.22-7.33 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.37-7.53 (m, 7H), 7.93-7.98 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.42 (s, 1H)。

【0485】 實施例 15-107 : 1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3'-(羥甲基)-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 99%(保持時間 : 0.88 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 591(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 4.58 (d, 2H), 5.28 (t, 1H), 5.57 (s, 2H), 7.22-7.32 (m, 3H), 7.35-7.56 (m, 8H), 7.94 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.42 (s, 1H)。

【0486】 實施例 15-108 : 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-

嘧啶基}-3-[3'-(1-羥乙基)-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.98分)；

MASS(ESI, Pos.)：621(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 1.36 (d, 3H), 4.74-4.93 (m, 1H), 5.21 (d, 1H), 5.86 (s, 2H), 7.22-7.36 (m, 3H), 7.38-7.56 (m, 8H), 7.95 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.40 (s, 1H)。

【0487】實施例 15-109：1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3'-(1-羥乙基)-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.91分)；

MASS(ESI, Pos.)：605(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 1.36 (d, 3H), 4.74-4.93 (m, 1H), 5.21 (d, 1H), 5.57 (s, 2H), 7.22-7.57 (m, 11H), 7.94 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.40 (s, 1H)。

【0488】實施例 15-110：1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(乙磺醯基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

TLC：R_f 0.59(己烷：乙酸乙酯=1：4)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 1.15 (t, 3H), 3.45 (q, 2H), 6.48 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.24-8.28 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 10.32 (s, 1H)。

【0489】實施例 15-111：1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[5-氟-2-(甲磺醯基)苯基]脲

TLC：R_f 0.38(氯仿：甲醇=19：1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 3.33 (s, 3H), 5.86 (s, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H),

7.36 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.88 (s, 1H), 10.26 (s, 1H)。

【0490】 實施例 15-112：1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[5-氟-2-(甲磺醯基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.92 分)；

MASS(ESI, Pos.)：563(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 3.31 (s, 3H), 6.49 (s, 2H), 7.09-7.19 (m, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.50-7.60 (m, 3H), 7.92 (dd, 1H), 8.11 (dd, 1H), 8.25-8.32 (m, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 10.29 (s, 1H)。

【0491】 實施例 15-113：2-[[2-(4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基)-5-嘧啶基)胺基甲醯基]胺基]-4-氟-N,N-二甲基苯磺醯胺

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.98 分)；

MASS(ESI, Pos.)：592(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.70 (s, 6H), 6.49 (s, 2H), 7.09-7.18 (m, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.48-7.59 (m, 3H), 7.80 (dd, 1H), 8.11 (dd, 1H), 8.25-8.30 (m, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 10.29 (s, 1H)。

【0492】 實施例 15-114：1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

TLC：R_f 0.25(己烷：乙酸乙酯=1：2)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.53 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.35-7.43 (m, 2H), 7.49-7.56 (m, 3H), 7.92 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.64 (s, 1H)。

【0493】 實施例 15-115：1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(甲亞磺醯基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

TLC : Rf 0.34(乙酸乙酯) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 2.88 (s, 3H), 6.47 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.48-7.57 (m, 3H), 7.65 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.73 (s, 2H), 9.25 (s, 1H), 9.68 (s, 1H)。

【0494】 實施例 15-116 : 1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(甲亞磺醯基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

TLC : Rf 0.32(乙酸乙酯) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 2.88 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.88-7.94 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.24 (s, 1H), 9.68 (s, 1H)。

【0495】 實施例 15-117 : 1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[5-氯-2-(甲亞磺醯基)苯基]脲

TLC : Rf 0.43(乙酸乙酯 : 甲醇=19 : 1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 2.86 (s, 3H), 6.48 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.25-8.29 (m, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.24 (s, 1H), 9.69 (s, 1H)。

【0496】 實施例 15-118 : 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3'-(2-羥基-2-丙烷基)-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 1.00 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 635(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.45 (s, 6H), 5.07 (s, 1H), 5.85 (s, 2H), 7.21-7.33 (m, 3H), 7.40-7.60 (m, 8H), 7.95 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 9.38 (s, 1H)。

【0497】 實施例 15-119 : 1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]

苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[3'-(2-羥基-2-丙烷基)-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.06分)；

MASS(ESI, Pos.)：669(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 1.45 (s, 6H), 5.07 (s, 1H), 6.48 (s, 2H), 7.22-7.34(m, 3H), 7.41-7.60 (m, 8H), 8.10 (s, 1H), 8.25-8.29 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 9.39 (s, 1H)。

【0498】實施例 15-120：1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[5-氯-2-(1H-吡啶-1-基)苯基]脲

TLC：Rf 0.43(己烷：乙酸乙酯=3：7)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 5.87 (s, 2H), 6.63-6.64 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 4H), 7.91 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.40 (s, 1H), 9.91 (s, 1H)。

【0499】實施例 15-121：1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[4-氯-2-(1H-吡啶-1-基)苯基]脲

TLC：Rf 0.52(己烷：乙酸乙酯=3：7)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 5.86 (s, 2H), 6.61-6.65 (m, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.69 (s, 2H), 9.37 (s, 1H), 9.85 (s, 1H)。

【0500】實施例 15-122：1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.87分)；

MASS(ESI, Pos.)：568(M+H)⁺；

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.86 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.89-7.92 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.68-8.70 (m, 4H), 9.69 (brs, 1H)。

【0501】 實施例 15-123: 1-{6-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-3-吡啶基}-3-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲

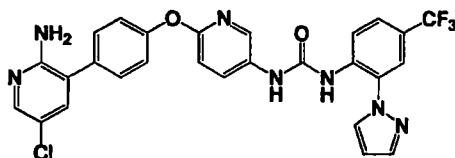
純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.99 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 518(M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.85 (s, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.39-7.53 (m, 5H), 7.94 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.56 (dd, 1H), 8.96 (d, 1H), 9.25 (s, 1H)。

【0502】 實施例 15-124: 1-{6-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-3-吡啶基}-3-[2-(1H-吡啶-1-基)-4-(三氟甲基)苯基]脲

【0503】



【0504】 純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 1.01 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 566(M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.85 (s, 2H), 6.65 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.93-8.00 (m, 3H), 8.22 (d, 1H), 8.42-8.44 (m, 2H), 9.42 (s, 1H), 9.84 (s, 1H)。

【0505】 實施例 15-125: 1-{6-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-3-吡啶基}-3-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.93 分)；

MASS(ESI, Pos.)：567(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 5.85 (s, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.59-8.61 (m, 2H), 8.69 (s, 1H), 9.57 (s, 1H)。

【0506】 實施例 15-126：1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[5-氯-2-(3-吡啶基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：98%(保持時間：0.79 分)；

MASS(ESI, Pos.)：544(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 5.86 (s, 2H), 7.23-7.30 (m, 4H), 7.42 (d, 1H), 7.49-7.55 (m, 3H), 7.80-7.85 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.56-8.65 (m, 4H), 9.21 (s, 1H)。

【0507】 實施例 15-127：1-{2-[4-(2-胺基-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.76 分)；

MASS(ESI, Pos.)：533(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 5.58 (s, 2H), 6.64-6.68 (m, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.47-7.54 (m, 3H), 7.75 (d, 1H), 7.93-7.95 (m, 2H), 8.42 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.60-10.08 (br, 2H)。

【0508】 實施例 15-128：1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.90 分)；

MASS(ESI, Pos.)：612(M+H)⁺；

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 6.48 (s, 2H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.50-7.58 (m, 6H), 7.86-7.91 (m, 1H), 8.25-8.28 (m, 2H), 8.38 (d, 1H), 8.62-8.71 (m, 4H), 9.25 (s, 1H)。

【0509】 實施例 15-129 : 1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲
純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.93 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 602(M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 6.48 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.50-7.56 (m, 3H), 7.61 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.69-8.73 (m, 4H), 9.67 (s, 1H)。

【0510】 實施例 15-130 : 1-{6-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-3-吡啶基}-3-{5-(三氟甲基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}脲
純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 1.08 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 634(M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 5.85 (s, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.14-7.18 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.56 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 9.40 (s, 1H)。

【0511】 實施例 15-131 : 1-{6-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-3-吡啶基}-3-{5-(三氟甲基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}脲
純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 1.01 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 618(M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 5.55 (s, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.14-7.18 (m, 3H), 7.41 (dd, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.55 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.92 (d,

1H), 7.97 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.46-8.47 (m, 1H), 8.51 (d, 1H), 9.39 (s, 1H)。

【0512】 實施例 15-132: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3-(1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD): 100%(保持時間: 0.93 分);

MASS(ESI, Pos.): 567(M+H)⁺;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 5.87 (s, 2H), 6.58-6.59 (m, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.80-7.84 (m, 3H), 8.00 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.09 (s, 1H), 9.55 (s, 1H)。

【0513】 實施例 15-133: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3-(3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD): 100%(保持時間: 0.82 分);

MASS(ESI, Pos.): 578(M+H)⁺;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 5.87 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.50-7.55 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.95-7.96 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.09-8.13 (m, 1H), 8.62-8.64 (m, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.90 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.44 (s, 1H)。

【0514】 實施例 15-134: 1-{6-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-3-吡啶基}-3-[2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD): 100%(保持時間: 0.96 分);

MASS(ESI, Pos.): 581(M+H)⁺;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.39 (s, 3H), 5.84 (s, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.14-7.17 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.56 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.38 (d, 1H),

8.61-8.62 (m, 2H), 9.59 (s, 1H)。

【0515】 實施例 15-135: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD): 98%(保持時間: 0.85 分);

MASS(ESI, Pos.): 534(M+H)⁺;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 5.86 (s, 2H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.48-7.53 (m, 3H), 7.95 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.60 (s, 1H)。

【0516】 實施例 15-136: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(5-甲基-3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

TLC: Rf 0.58(乙酸乙酯: 甲醇=19: 1);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.38 (s, 3H), 5.86 (s, 2H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.40-7.54 (m, 5H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.40-8.47 (m, 2H), 8.51-8.55 (m, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.28 (s, 1H)。

【0517】 實施例 15-137: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(5-甲基-3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

TLC: Rf 0.45(乙酸乙酯: 甲醇=19: 1);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.38 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 7.22-7.31 (m, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.43-7.58 (m, 4H), 7.68-7.75 (m, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.40-8.46 (m, 2H), 8.51-8.55 (m, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.29 (s, 1H)。

【0518】 實施例 15-138: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(2-甲基-3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

TLC: Rf 0.18(乙酸乙酯: 甲醇=19: 1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.25 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.33-7.56 (m, 6H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.56-8.61 (m, 1H), 8.65 (s, 2H), 9.28 (s, 1H)。

【0519】 實施例 15-139: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[5-苯基-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]脲

TLC : Rf 0.44(己烷 : 乙酸乙酯=1 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.57 (s, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.50-7.65 (m, 7H), 7.94 (d, 1H), 8.42-8.47 (m, 2H), 8.69 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 9.74 (s, 1H)。

【0520】 實施例 15-140: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(6-甲基-3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

TLC : Rf 0.68(乙酸乙酯 : 甲醇=9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.55 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.42-7.53 (m, 6H), 7.76 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.28 (s, 1H)。

【0521】 實施例 15-141: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-苯基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]脲

TLC : Rf 0.43(己烷 : 乙酸乙酯=1 : 3) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.57 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.51-7.69 (m, 7H), 7.94 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.47 (s, 1H)。

【0522】 實施例 15-142: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3', 4'-二甲基-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

TLC : Rf 0.79(己烷 : 乙酸乙酯=1 : 3) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 2.29 (s, 6H), 5.56 (s, 2H), 7.13-7.56 (m, 10H), 7.93 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.45 (s, 1H)。

【0523】 實施例 15-143: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(6-甲基-3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

TLC: Rf 0.69(乙酸乙酯: 甲醇=9: 1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 2.55 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.35-7.57 (m, 6H), 7.77 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.28 (s, 1H)。

【0524】 實施例 15-144: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2'-甲基-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

TLC: Rf 0.59(二氯甲烷: 乙酸乙酯: 甲醇=8: 4: 1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 2.04 (s, 3H), 5.86 (brs, 2H), 7.16-7.46 (m, 9H), 7.50 (d, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 9.45 (s, 1H)。

【0525】 實施例 15-145: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2'-甲基-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

TLC: Rf 0.56(二氯甲烷: 乙酸乙酯: 甲醇=8: 4: 1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 2.04 (s, 3H), 5.56 (brs, 2H), 7.16-7.48 (m, 9H), 7.52 (d, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 9.45 (s, 1H)。

【0526】 實施例 15-146: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2'-乙基-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

TLC: Rf 0.51(己烷: 乙酸乙酯=1: 2);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 0.99 (t, 3H), 2.21-2.50 (m, 2H), 5.85 (s, 2H),

7.16 (d, 1H), 7.15-7.51 (m, 10H), 7.66 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 9.47 (s, 1H)。

【0527】 實施例 15-147: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2'-乙基-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

TLC: Rf 0.50(己烷: 乙酸乙酯=1: 2);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0.99 (t, 3H), 2.21-2.50 (m, 2H), 5.56 (s, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.22-7.56 (m, 10H), 7.66 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 9.47 (s, 1H)。

【0528】 實施例 15-148: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-吡啶-1-基]苯基}脲

TLC: Rf 0.16(己烷: 乙酸乙酯: 甲醇=6: 4: 0.4);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 5.56 (s, 2H), 7.13 (t, 1H), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.36 (dd, 1H), 7.46-7.57 (m, 3H), 7.92 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 8.90 (s, 1H), 9.77 (s, 1H)。

【0529】 實施例 15-149: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-{5-氯-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]苯基}脲

TLC: Rf 0.20(己烷: 乙酸乙酯: 甲醇=6: 4: 0.4);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 5.56 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.20-7.32 (m, 3H), 7.37 (dd, 1H), 7.43-7.57 (m, 3H), 7.92 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.65 (s, 2H), 9.43 (s, 1H)。

【0530】 實施例 15-150: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[5-氯-2-(4-氟-1H-吡啶-1-基)苯基]脲

TLC: Rf 0.45(己烷: 乙酸乙酯=1: 2);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 5.85 (s, 2H), 7.19-7.30 (m, 3H), 7.38-7.54 (m,

4H), 7.91-7.99 (m, 2H), 8.24 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 9.76 (s, 1H)。

【0531】實施例 15-151: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[5-氯-2-(4-氟-1H-吡啶-1-基)苯基]脲

TLC: Rf 0.39(己烷: 乙酸乙酯=1: 2);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 5.56 (s, 2H), 7.19-7.30 (m, 3H), 7.36 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 9.75 (s, 1H)。

【0532】實施例 15-152: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[4'-乙基-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

TLC: Rf 0.31(己烷: 乙酸乙酯=2: 3);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.24 (t, 3H), 2.69 (q, 2H), 5.57 (s, 2H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.34-7.56 (m, 9H), 7.93 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.41 (s, 1H)。

【0533】實施例 15-153: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[5-氟-2-(3-吡啶基)苯基]脲

TLC: Rf 0.51(乙酸乙酯: 甲醇=9: 1);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 5.86 (s, 2H), 7.02 (dt, 1H), 7.24-7.31 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.49-7.55 (m, 3H), 7.82 (dt, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.58-8.65 (m, 4H), 9.23 (s, 1H)。

【0534】實施例 15-154: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3,4-雙(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD): 100%(保持時間: 0.99 分);

MASS(ESI, Pos.): 569(M+H)⁺;

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 5.87 (s, 2 H), 7.25-7.31 (m, 2 H), 7.43 (d, 1 H), 7.49-7.55 (m, 2 H), 7.86-7.98 (m, 3 H), 8.20 (s, 1 H), 8.74 (s, 2 H), 9.16 (s, 1 H), 9.77 (s, 1 H)。

【0535】 實施例 15-155: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.94 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 515(M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 2.39 (s, 3H), 5.87 (s, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.42-7.61 (m, 6H), 7.95 (d, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 9.28 (s, 1H)。

【0536】 實施例 15-156: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.93 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 519(M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 5.87 (s, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.63-7.74 (m, 2H), 7.96 (d, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.10 (s, 1H), 9.62 (s, 1H)。

【0537】 實施例 15-157: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.90 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 531(M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 3.84 (s, 3H), 5.86 (s, 2H), 7.07-7.15 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.41-7.56 (m, 5H), 7.95 (d, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 9.38 (s, 1H)。

【0538】 實施例 15-158: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2,3-二氟-4-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.95 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 537(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 5.86 (s, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.48-7.61 (m, 3H), 7.94-7.98 (m, 1H), 8.13-8.21 (m, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.36 (s, 2H)。

【0539】 實施例 15-159: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.87 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 531(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 3.84 (s, 3H), 5.87 (s, 2H), 7.19-7.31 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.90 (s, 1H), 9.03 (s, 1H)。

【0540】 實施例 15-160: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.91 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 531(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 3.80 (s, 3H), 5.87 (s, 2H), 6.83-6.90 (m, 1H), 7.24-7.31 (m, 3H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.46-7.55 (m, 3H), 7.94-7.97 (m, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)。

【0541】 實施例 15-161: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3,4-雙(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.92 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 553(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 5.58 (s, 2H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.85-7.99 (m, 3H), 8.19-8.23 (m, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.17 (s, 1H), 9.78 (s, 1H)。

【0542】 實施例 15-162 : 1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.87 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 499(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 2.40 (s, 3H), 5.58 (s, 2H), 7.25-7.60 (m, 8H), 7.94-7.96 (m, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 9.28 (s, 1H)。

【0543】 實施例 15-163 : 1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.86 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 503(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 5.58 (s, 2H), 7.25-7.43 (m, 4H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.63-7.75 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.10 (s, 1H), 9.61 (s, 1H)。

【0544】 實施例 15-164 : 1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.87 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 515(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 3.97 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 7.25-7.57 (m, 7H), 7.94 (d, 1H), 8.29-8.36 (m, 1H), 8.69-8.75 (m, 3H), 9.66 (s, 1H)。

【0545】 實施例 15-165 : 1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-

嘧啶基}-3-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.83分)；

MASS(ESI, Pos.)：515(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 3.83 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 7.07-7.14 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.35-7.57 (m, 5H), 7.93 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 9.37 (s, 1H)。

【0546】實施例 15-166：1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：88%(保持時間：0.83分)；

MASS(ESI, Pos.)：503(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 5.58 (s, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.35-7.58 (m, 4H), 7.65-7.75 (m, 1H), 7.92-8.00 (m, 2H), 8.72 (s, 2H), 9.01 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)。

【0547】實施例 15-167：1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.80分)；

MASS(ESI, Pos.)：515(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 3.84 (s, 3H), 5.58 (s, 2H), 7.19-7.31 (m, 3H), 7.38 (dd, 1H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.58-7.65 (m, 1H), 7.78-7.83 (m, 1H), 7.93-7.96 (m, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.90 (s, 1H), 9.03 (s, 1H)。

【0548】實施例 15-168：1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.84分)；

MASS(ESI, Pos.)：515(M+H)⁺；

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 3.80 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.25-7.58 (m, 7H), 7.94 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)。

【0549】 實施例 15-169: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2,6-二氟-3-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.84 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 537(M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 5.86 (s, 2H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.37-7.55 (m, 4H), 7.71-7.82 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.67 (brs, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.38 (brs, 1H)。

【0550】 實施例 15-170: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2,6-二氟-3-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.77 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 521(M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 5.57 (s, 2H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.35-7.56 (m, 4H), 7.71-7.82 (m, 1H), 7.92-7.96 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.37 (s, 1H)。

【0551】 實施例 15-171: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 1.00 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 569(M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 5.87 (s, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.95-7.98 (m, 1H), 8.15 (s, 2H), 8.74 (s, 2H), 9.21 (s, 1H), 9.68 (s, 1H)。

【0552】 實施例 15-172: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.89 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 485(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 5.86 (s, 2H), 7.05-7.13 (m, 1H), 7.25-7.37 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.20 (dd, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 9.28 (s, 1H)。

【0553】 實施例 15-173: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.96 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 501(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 5.86 (s, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.49-7.56 (m, 4H), 7.95 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.09 (s, 1H), 9.33 (s, 1H)。

【0554】 實施例 15-174: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-(3-氯-5-甲基苯基)脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.91 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 481(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 3.32 (s, 3H), 5.86 (s, 2H), 6.86-6.90 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.42-7.55 (m, 4H), 7.95 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 9.06 (s, 1H)。

【0555】 實施例 15-175: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-(3-氯-5-氟苯基)脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.90 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 485(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 5.86 (s, 2H), 6.98-7.06 (m, 1H), 7.25-7.55 (m, 7H), 7.95 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.06 (s, 1H), 9.36 (s, 1H)。

【0556】 實施例 15-176: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-(5-氯-2-甲氧基苯基)脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.90 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 497(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 3.88 (s, 3H), 5.86 (s, 2H), 6.98-7.08 (m, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.59 (s, 1H)。

【0557】 實施例 15-177: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-(3-氯-5-甲氧基苯基)脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.87 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 497(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 3.74 (s, 3H), 5.86 (s, 2H), 6.60-6.66 (m, 1H), 6.95-7.00 (m, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 9.13 (s, 1H)。

【0558】 實施例 15-178: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[5-氯-2-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.94 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 535(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 5.86 (s, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.95 (d, 1H),

8.10-8.14 (m, 1H), 8.42 (brs, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.67 (brs, 1H)。

【0559】實施例 15-179: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-吡啶基}-3-(2,3-二氯苯基)脲

純度(LC-MS/ELSD): 100%(保持時間: 0.91 分);

MASS(ESI, Pos.): 501(M+H)⁺;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 5.86 (s, 2H), 7.25-7.55 (m, 7H), 7.96 (d, 1H), 8.08-8.15 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.65 (s, 1H)。

【0560】實施例 15-180: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-吡啶基}-3-(4-氯-2-甲氧基苯基)脲

純度(LC-MS/ELSD): 100%(保持時間: 0.89 分);

MASS(ESI, Pos.): 497(M+H)⁺;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 3.90 (s, 3H), 5.86 (s, 2H), 6.96 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 9.52 (s, 1H)。

【0561】實施例 15-181: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-吡啶基}-3-(4-氯-2-甲基苯基)脲

純度(LC-MS/ELSD): 100%(保持時間: 0.87 分);

MASS(ESI, Pos.): 481(M+H)⁺;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.23 (s, 3H), 5.86 (s, 2H), 7.18-7.31 (m, 4H), 7.42 (d, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.21 (s, 1H)。

【0562】實施例 15-182: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-吡啶基}-3-(4-氯-2-氟苯基)脲

純度(LC-MS/ELSD): 100%(保持時間: 0.87 分);

MASS(ESI, Pos.) : 485(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 5.86 (s, 2H), 7.20-7.55 (m, 7H), 7.95 (d, 1H), 8.09 (t, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 9.22 (s, 1H)。

【0563】 實施例 15-183 : 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[4-氯-2-(甲磺醯基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.85 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 545(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 3.36 (s, 3H), 5.86 (s, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.75-7.84 (m, 2H), 7.96 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 10.18 (s, 1H)。

【0564】 實施例 15-184 : 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[4-氯-3-(甲磺醯基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.75 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 545(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 3.35 (s, 3H), 5.87 (s, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.95-7.96 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 9.56 (s, 1H)。

【0565】 實施例 15-185 : 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]脲

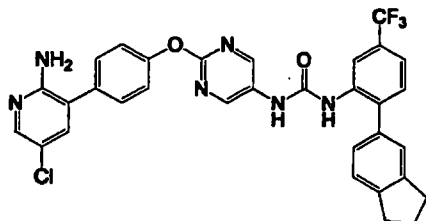
純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.93 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 535(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 5.86 (s, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.71-7.79 (m, 2H), 7.95-8.01 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.57 (s, 1H)。

【0566】 實施例 15-186: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(2,3-二氫-1H-茛-5-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

【0567】



【0568】 TLC : Rf 0.49(己烷 : 乙酸乙酯=1 : 2) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 2.00-2.10 (m, 2H), 2.93 (t, 4H), 5.85 (s, 2H), 7.17 (dd, 1H), 7.25-7.27 (m, 3H), 7.37-7.44 (m, 4H), 7.50 (d, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.45 (s, 1H)。

【0569】 實施例 15-187: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(2,3-二氫-1H-茛-5-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

TLC : Rf 0.44(己烷 : 乙酸乙酯=1 : 2) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 2.00-2.10 (m, 2H), 2.93 (t, 4H), 5.57 (s, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.25-7.28 (m, 3H), 7.35-7.44 (m, 4H), 7.52 (d, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.45 (s, 1H)。

【0570】 實施例 15-188: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

TLC : Rf 0.28(己烷 : 乙酸乙酯=1 : 2) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 3.25 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 5.85 (s, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.24-7.29 (m, 3H), 7.37-7.42 (m, 3H), 7.50 (d, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.45 (s, 1H)。

【0571】 實施例 15-189: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

TLC : Rf 0.24(己烷 : 乙酸乙酯=1 : 2) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 3.25 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 5.57 (s, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.25-7.29 (m, 3H), 7.35-7.42 (m, 3H), 7.53 (d, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 9.45 (s, 1H)。

【0572】 實施例 15-190 : 1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-{5-(二氟甲基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]苯基}脲

TLC : Rf 0.40(己烷 : 乙酸乙酯=1 : 2) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 5.56 (s, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.32-7.45 (m, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 9.42 (s, 1H)。

【0573】 實施例 15-191 : 1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-{4-氯-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]苯基}脲

TLC : Rf 0.45(己烷 : 乙酸乙酯=1 : 2) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 5.56 (s, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.49-7.62 (m, 4H), 7.92 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.38-8.42 (m, 1H), 8.64 (s, 2H), 9.36 (s, 1H)。

【0574】 實施例 15-192 : 1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2,3-二氟-4-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 93%(保持時間 : 0.89 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 521(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 5.57 (s, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.51-7.62 (m, 3H), 7.94 (d, 1H), 8.13-8.22 (m, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.36 (s, 2H)。

【0575】 實施例 15-193 : 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-

嘧啶基}-3-[3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.00 分)；

MASS(ESI, Pos.)：553(M+H)⁺；

【0576】 實施例 15-194：1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(5-甲基-3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.89 分)；

MASS(ESI, Pos.)：626(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.38 (s, 3H), 6.48 (s, 2H), 7.24-8.54 (m, 13H), 8.66 (s, 2H), 9.29 (s, 1H)。

【0577】 實施例 15-195：1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.09 分)；

MASS(ESI, Pos.)：611(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 6.48 (s, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.40-7.59 (m, 10H), 8.09 (s, 1H), 8.26-8.30 (m, 1H), 8.40-8.44 (m, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.40 (s, 1H)。

【0578】 實施例 15-196：1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[5-苯基-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.02 分)；

MASS(ESI, Pos.)：612(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 6.48 (s, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.49-7.66 (m, 8H), 8.27-8.30 (m, 1H), 8.42-8.46 (m, 2H), 8.69 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 9.74 (s, 1H)。

【0579】 實施例 15-197：1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]

苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-苯基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.01 分)；

MASS(ESI, Pos.)：612(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 6.48 (s, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.49-7.70 (m, 8H), 8.26-8.30 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.74-8.75 (m, 1H), 8.76-8.78 (m, 1H), 9.47 (s, 1H)。

【0580】 實施例 15-198：1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[3', 4'-二甲基-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.17 分)；

MASS(ESI, Pos.)：639(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.29 (s, 6H), 6.48 (s, 2H), 7.12-7.58 (m, 10H), 8.01 (s, 1H), 8.26-8.30 (m, 1H), 8.45-8.48 (m, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.46 (s, 1H)。

【0581】 實施例 15-199：1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(6-甲基-3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：98%(保持時間：0.84 分)；

MASS(ESI, Pos.)：626(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.55 (s, 3H), 6.48 (s, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.39-7.59 (m, 6H), 7.75-7.80 (m, 1H), 8.19-8.23 (m, 1H), 8.26-8.30 (m, 1H), 8.41-8.44 (m, 1H), 8.49-8.53 (m, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.28 (s, 1H)。

【0582】 實施例 15-200：1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[3-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.96 分)；

MASS(ESI, Pos.)：535(M+H)⁺；

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 6.49 (s, 2H), 7.26-7.36 (m, 3H), 7.48-7.66 (m, 5H), 7.96-8.00 (m, 1H), 8.27-8.30 (m, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 9.33 (s, 1H)。

【0583】 實施例 15-201 : 1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 1.00 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 553(M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 6.49 (s, 2H), 7.26-7.34 (m, 2H), 7.49-7.59 (m, 4H), 7.72 (dd, 1H), 8.26-8.31 (m, 1H), 8.37 (t, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.14 (s, 1H), 9.34 (s, 1H)。

【0584】 實施例 15-202 : 1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]脲

TLC : Rf 0.28(乙酸乙酯) ;

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 1.20 (t, 3H), 2.68 (q, 2H), 5.57 (s, 2H), 7.25-7.46 (m, 5H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.34 (s, 1H)。

【0585】 實施例 15-203 : 1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(6-乙基-3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

TLC : Rf 0.34(二氯甲烷 : 乙酸乙酯 : 甲醇=8 : 4 : 1) ;

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 1.29 (t, 3H), 2.84 (q, 2H), 5.86 (brs, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.39-7.54 (m, 6H), 7.80 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.26 (s, 1H)。

【0586】 實施例 15-204 : 1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(6-乙基-3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

TLC : Rf 0.34(二氯甲烷 : 乙酸乙酯 : 甲醇=8 : 4 : 1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.29 (t, 3H), 2.84 (q, 2H), 5.58 (brs, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.41-7.55 (m, 5H), 7.80 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.26 (s, 1H)。

【0587】 實施例 15-205 : 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(5-乙基-3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

TLC : Rf 0.33(二氯甲烷 : 乙酸乙酯 : 甲醇=8 : 4 : 1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.23 (t, 3H), 2.70 (q, 2H), 5.86 (brs, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.45-7.55 (m, 4H), 7.73 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.65 (s, 2H), 9.27 (s, 1H)。

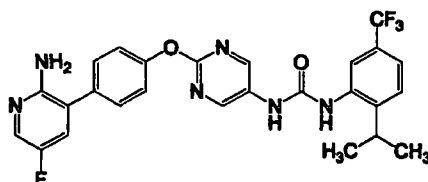
【0588】 實施例 15-206 : 1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(5-乙基-3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

TLC : Rf 0.33(二氯甲烷 : 乙酸乙酯 : 甲醇=8 : 4 : 1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.23 (t, 3H), 2.70 (q, 2H), 5.57 (brs, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.47-7.56 (m, 4H), 7.73 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.65 (s, 2H), 9.27 (s, 1H)。

【0589】 實施例 15-207 : 1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-異丙基-5-(三氟甲基)苯基]脲

【0590】



【0591】 TLC : Rf 0.38(乙酸乙酯) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 1.22 (d, 6H), 3.14-3.27 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.36-7.57 (m, 5H), 7.94 (d, 1H), 8.12-8.15 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.28 (s, 1H)。

【0592】 實施例 15-208 : 1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(甲磺醯基)-4-(三氟甲基)苯基]脲

TLC : Rf 0.62(乙酸乙酯) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 3.42 (s, 3H), 5.58 (s, 2H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.05-8.12 (m, 2H), 8.46-8.56 (m, 1H), 8.76 (s, 2H), 9.04 (s, 1H), 10.36 (s, 1H)。

【0593】 實施例 15-209 : 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(4-氰基-1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

TLC : Rf 0.20(己烷 : 乙酸乙酯=1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 5.85 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.63 (s, 1H)。

【0594】 實施例 15-210 : 1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(4-氰基-1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

TLC : Rf 0.16(己烷 : 乙酸乙酯=1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 5.56 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.63 (s, 1H)。

【0595】 實施例 15-211 : 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-苯基脲

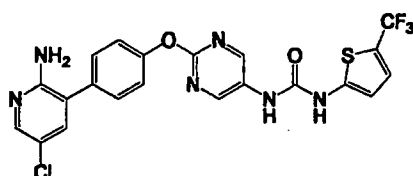
純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.77 分)；

MASS(ESI, Pos.)：433(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 5.86 (s, 2H), 6.98 (t, 1H), 7.23-7.32 (m, 4H), 7.41-7.55 (m, 5H), 7.95 (dd, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.93 (s, 1H)。

【0596】 實施例 15-212：1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]脲

【0597】



【0598】 純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.90 分)；

MASS(ESI, Pos.)：507(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 5.86 (s, 2H), 6.62-6.66 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.23 (s, 1H), 10.60 (s, 1H)。

【0599】 實施例 15-213：1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(4-嗎啉基)-3-吡啶基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.71 分)；

MASS(ESI, Pos.)：519(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.96-3.03 (m, 4H), 3.80-3.86 (m, 4H), 5.86 (s, 2H), 7.08 (dd, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.95-8.02 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.71 (s, 1H)。

【0600】 實施例 15-214: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-7-基)脲

純度(LC-MS/ELSD): 100%(保持時間: 0.80 分);

MASS(ESI, Pos.): 475(M+H)⁺;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 3.22 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 5.86 (s, 2H), 6.76 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.95-7.98 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 9.24 (s, 1H)。

【0601】 實施例 15-215: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)脲

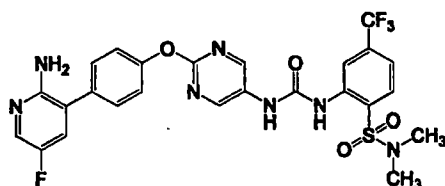
純度(LC-MS/ELSD): 100%(保持時間: 0.75 分);

MASS(ESI, Pos.): 475(M+H)⁺;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 3.14 (t, 2H), 4.47 (t, 2H), 5.86 (s, 2H), 6.67 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.95-7.98 (m, 1H), 8.65-8.97 (m, 4H)。

【0602】 實施例 15-216: 2-[(2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基)胺基甲醯基)胺基]-N,N-二甲基-4-(三氟甲基)苯磺醯胺

【0603】



【0604】 TLC: R_f 0.57(己烷: 乙酸乙酯=1: 4);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.76 (s, 6H), 5.57 (s, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H),

7.38 (dd, 1H), 7.51-7.64 (m, 3H), 7.92-7.98 (m, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 10.31 (s, 1H)。

【0605】 實施例 15-217: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(甲磺醯基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 99%(保持時間 : 0.76 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 511(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 3.28 (s, 3H), 5.87 (s, 2H), 7.26-7.34 (m, 3H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.66-7.73 (m, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.95-7.98 (m, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.77 (s, 1H), 10.13 (s, 1H)。

【0606】 實施例 15-218: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(甲磺醯基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.69 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 495(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 3.28 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 7.25-7.34 (m, 3H), 7.38 (dd, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.69 (td, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.77 (s, 1H), 10.13 (s, 1H)。

【0607】 實施例 15-219 : 1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(甲磺醯基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.85 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 545(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 3.28 (s, 3H), 6.49 (s, 2H), 7.26-7.33 (m, 3H), 7.50-7.59 (m, 3H), 7.69 (td, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.26-8.30 (m, 1H), 8.75-8.81 (m, 3H), 10.13 (s, 1H)。

【0608】 實施例 15-220: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-(5-氯-2-甲基苯基)脲

純度(LC-MS/ELSD): 100%(保持時間: 0.82 分);

MASS(ESI, Pos.): 465(M+H)⁺;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.22 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 7.00 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.93 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.30 (s, 1H)。

【0609】 實施例 15-221: 1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[3'-(羥甲基)-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD): 99%(保持時間: 1.01 分);

MASS(ESI, Pos.): 641(M+H)⁺;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 4.58 (d, 2H), 5.28 (t, 1H), 6.48 (s, 2H), 7.22-7.58 (m, 11H), 8.06 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.42 (s, 1H)。

【0610】 實施例 15-222: 1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-{5-氯-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]苯基}脲

純度(LC-MS/ELSD): 100%(保持時間: 1.06 分);

MASS(ESI, Pos.): 635(M+H)⁺;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 6.48 (s, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.22-7.35 (m, 3H), 7.43-7.59 (m, 4H), 8.18 (d, 1H), 8.23-8.29 (m, 1H), 8.36-8.42 (m, 2H), 8.66 (s, 2H), 9.44 (s, 1H)。

【0611】 實施例 15-223: 2-[[2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)胺基甲醯基]胺基]-N-甲基-4-(三氟甲基)苯磺醯胺

TLC : Rf 0.36(己烷 : 乙酸乙酯=1 : 4) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 3.27-3.38 (m, 3H), 6.49 (s, 2H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.49-7.63 (m, 4H), 7.93-7.99 (m, 1H), 8.02-8.13 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.90 (s, 1H), 10.23 (s, 1H)。

【0612】 實施例 15-224 : 2-[(2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基)胺基甲醯基)胺基]-N,N-二甲基-4-(三氟甲基)苯磺醯胺

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.98 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 608(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 2.76 (s, 6H), 5.87 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.92-7.98 (m, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 10.31 (s, 1H)。

【0613】 實施例 15-225 : 1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[5-甲基-2-(甲磺醯基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.92 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 559(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 2.37 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 6.49 (s, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.26-8.29 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 10.12 (s, 1H)。

【0614】 實施例 15-226 : 1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[5-氯-2-(甲磺醯基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.97 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 579(M+H)⁺。

【0615】 實施例 15-227 : 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-

嘧啶基}-3-[5-氟-2-(甲磺醯基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.85分)；

MASS(ESI, Pos.)：529(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 3.15 (d, 3H), 5.87 (s, 2H), 7.10-7.19 (m, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.92 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.11 (dd, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 10.29 (s, 1H)。

【0616】 實施例 15-228：1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(甲磺基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

TLC：Rf 0.30(己烷：乙酸乙酯=1：2)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.53 (s, 3H), 6.47 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.48-7.57 (m, 4H), 8.18 (s, 1H), 8.24-8.28 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.64 (s, 1H)。

【0617】 實施例 15-229：1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.94分)；

MASS(ESI, Pos.)：519(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 5.86 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.40-7.57 (m, 4H), 7.64-7.72 (m, 1H), 7.94-7.99 (m, 2H), 8.73 (s, 2H), 9.03 (s, 1H), 9.33 (s, 1H)。

【0618】 實施例 15-230：1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[3'-(1-羥乙基)-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.05分)；

MASS(ESI, Pos.)：655(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 1.36 (d, 3H), 4.79 (quint, 1H), 5.20 (d, 1H),

6.48 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.27-7.35 (m, 1H), 7.39-7.58 (m, 8H), 8.09 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.40 (s, 1H)。

【0619】 實施例 15-231：1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[5-氯-2-(甲硫基)苯基]脲

TLC：Rf 0.55(乙酸乙酯)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.42 (s, 3H), 6.48 (s, 2H), 7.08-7.14 (m, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.25-8.28 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.76 (s, 1H)。

【0620】 實施例 15-232：1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[5-氯-2-(甲硫基)苯基]脲

TLC：Rf 0.42(乙酸乙酯)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.42 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 7.10 (dd, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.76 (s, 1H)。

【0621】 實施例 15-233：1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[5-氯-2-(甲亞磺醯基)苯基]脲

TLC：Rf 0.61(乙酸乙酯：甲醇=9：1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.85 (s, 3H), 6.48 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.23 (s, 1H), 9.69 (s, 1H)。

【0622】 實施例 15-234：1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.02 分)；

MASS(ESI, Pos.) : 615(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 3.65 (s, 3H), 6.48 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.46-7.61 (m, 6H), 7.62 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 9.50 (s, 1H)。

【0623】 實施例 15-235 : 2-[(2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基]胺基甲醯基)胺基]-N-乙基-N-甲基-4-(三氟甲基)苯磺醯胺

TLC : Rf 0.65(乙酸乙酯) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.04 (t, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.20 (q, 2H), 5.85 (s, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.94-8.01 (m, 2H), 8.54-8.58 (m, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)。

【0624】 實施例 15-236 : 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)脲

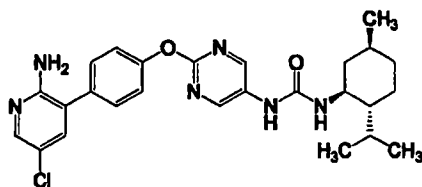
純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.65 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 441(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.32-1.50 (m, 2H), 1.71-1.83 (m, 2H), 3.32-3.42 (m, 2H), 3.60-3.89 (m, 3H), 5.85 (s, 2H), 6.48 (d, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.65 (s, 2H)。

【0625】 實施例 15-237 : rel-1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[(1R,2S,5R)-2-異丙基-5-甲基環己基]脲

【0626】



【0627】 純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.01分)；

MASS(ESI, Pos.)：495(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 0.70-1.15 (m, 12H), 1.32-2.04 (m, 6H), 3.31-3.50 (m, 1H), 5.85 (s, 2H), 6.21 (d, 1H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.65-8.69 (m, 2H)。

【0628】 實施例 15-238：1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-(2-羥基環己基)脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.67分)；

MASS(ESI, Pos.)：455(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 1.00-1.35 (m, 4H), 1.45-1.70 (m, 2H), 1.78-1.97 (m, 2H), 3.15-3.38 (m, 2H), 4.68 (d, 1H), 5.85 (s, 2H), 6.28 (d, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.94-7.98 (m, 1H), 8.62-8.69 (m, 3H)。

【0629】 實施例 15-239：1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-(2-羥基環己基)脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.65分)；

MASS(ESI, Pos.)：455(M+H)⁺；

【0630】 實施例 15-240：2-[(2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基)胺基甲醯基]胺基]-N,N-二乙基-4-(三氟甲基)苯磺醯胺

TLC：R_f 0.45(氯仿：甲醇=19：1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 1.03 (s, 6H), 3.30 (q, 4H), 5.87 (s, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.84 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)。

【0631】 實施例 15-241 : 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[5-氯-2-(4-氰基-1H-吡啶-1-基)苯基]脲

TLC : Rf 0.40(己烷 : 乙酸乙酯=1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 5.85 (s, 2H), 7.23-7.32 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.47-7.54 (m, 3H), 7.95 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 9.04 (s, 1H), 9.56 (s, 1H)。

【0632】 實施例 15-242 : 2-[(2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基)胺基甲醯基)胺基]-N-甲基苯磺醯胺

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.80 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 526(M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 2.46 (s, 3H), 6.04 (brs, 2H), 7.19-7.33 (m, 3H), 7.47-7.65 (m, 4H), 7.72-7.80 (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.71-8.79 (m, 3H), 10.06 (s, 1H)。

【0633】 實施例 15-243 : 2-[(2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基)胺基甲醯基)胺基]-N-丙基-4-(三氟甲基)苯磺醯胺

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 1.01 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 622(M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 0.77 (t, 3H), 1.32-1.47 (m, 2H), 2.77-2.88 (m, 2H), 6.15 (brs, 2H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.50-7.62 (m, 4H), 7.96-8.04 (m, 2H), 8.17-8.25 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.89 (s, 1H),

10.22 (s, 1H)。

【0634】 實施例 15-244：2-[(2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基]胺基甲醯基)胺基]-N,N-二甲基苯磺醯胺

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.85 分)；

MASS(ESI, Pos.)：540(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.69 (s, 6H), 5.86 (s, 2H), 7.25-7.32 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.62-7.78 (m, 2H), 7.96 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 10.14 (s, 1H)。

【0635】 實施例 15-245：2-[(2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基]胺基甲醯基)胺基]-N-(2-羥丙基)-N-甲基-4-(三氟甲基)苯磺醯胺

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.97 分)；

MASS(ESI, Pos.)：652(M+H)⁺；

【0636】 實施例 15-246：2-[(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)胺基甲醯基]胺基]-N-乙基-N-甲基-4-(三氟甲基)苯磺醯胺

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.07 分)；

MASS(ESI, Pos.)：656(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 1.04 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.20 (q, 2H), 6.49 (s, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.50-7.64 (m, 4H), 7.97 (d, 1H), 8.26-8.29 (m, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 10.31 (s, 1H)。

【0637】 實施例 15-247：2-[(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)胺基甲醯基]胺基]-N,N-二乙基-4-(三氟甲基)苯磺醯胺

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.09 分)；

MASS(ESI, Pos.)：670(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 1.03 (s, 6H), 3.27-3.35 (m, 4H), 6.48 (s, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.50-7.61 (m, 4H), 8.00 (d, 1H), 8.27-8.30 (m, 1H), 8.47-8.49 (m, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.85 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)。

【0638】 實施例 15-248：1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(1-氮雜環丁烷基磺醯基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.05 分)；

MASS(ESI, Pos.)：654(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.02-2.15 (m, 2H), 3.77-3.82 (m, 4H), 6.49 (s, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.49-7.66 (m, 4H), 7.99 (d, 1H), 8.26-8.29 (m, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 10.35 (s, 1H)。

【0639】 實施例 15-249：2-[[2-(4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基)-5-嘧啶基)胺基甲醯基]胺基]-N-(2-羥丙基)-N-甲基-4-(三氟甲基)苯磺醯胺

LC-MS/ELSD：保持時間：1.02 分；

MASS(ESI, Pos.)：686(M+H)⁺；

【0640】 實施例 15-250：1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(3-羥基-3-甲基丁基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.95 分)；

MASS(ESI, Pos.)：587(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 1.17 (s, 6H), 1.61-1.70 (m, 2H), 2.63-2.75 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.32-7.44 (m, 3H), 7.51

(d, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.28 (s, 1H)。

【0641】 實施例 15-251: 1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(3-羥基-3-甲基-1-丁炔-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD): 100%(保持時間: 1.01 分);

MASS(ESI, Pos.): 583(M+H)⁺;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.54 (s, 6H), 5.60 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.84 (s, 1H)。

【0642】 實施例 16

使用 4-胺基-5-溴嘧啶替代 3-溴-5-氯吡啶-2-胺, 使用相當之胺基甲酸酯化合物或異氰酸酯化合物替代實施例 3 製造之化合物, 進行與實施例 6→實施例 7 相同之操作, 獲得具有以下物性值之本發明化合物。

【0643】 實施例 16-1: 1-(2-(4-(4-胺基嘧啶-5-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)脲

【0644】



【0645】 TLC: R_f 0.58(乙酸乙酯: 甲醇=19: 1);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 6.66 (s, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.75-8.79 (m, 3H), 9.72 (s, 1H)。

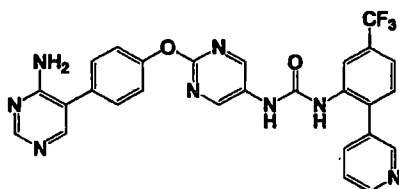
【0646】 實施例 16-2：1-(2-(4-(4-胺基嘧啶-5-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲

TLC：Rf 0.51(乙酸乙酯：甲醇=19：1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 6.67 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.43-7.54 (m, 4H), 8.03 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.10 (s, 1H), 9.30 (s, 1H)。

【0647】 實施例 16-3：1-(2-(4-(4-胺基嘧啶-5-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

【0648】



【0649】 TLC：Rf 0.45(乙酸乙酯：甲醇：氨水=9：1：0.5)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 6.66 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.45-7.58 (m, 5H), 7.89 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.60-8.68 (m, 4H), 9.24 (s, 1H)。

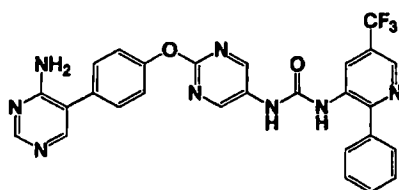
【0650】 實施例 16-4：1-(2-(4-(4-胺基嘧啶-5-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

TLC：Rf 0.51(乙酸乙酯：甲醇：氨水=9：1：0.5)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 6.67 (s, 2H), 7.27-7.34 (m, 3H), 7.47-7.54 (m, 3H), 7.62 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 9.32 (s, 1H)。

【0651】 實施例 16-5：1-(2-(4-(4-胺基嘧啶-5-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-苯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)脲

【0652】



【0653】 TLC : Rf 0.25(乙酸乙酯) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 6.65 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.45-7.67 (m, 7H), 8.02 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.60 (s, 1H)。

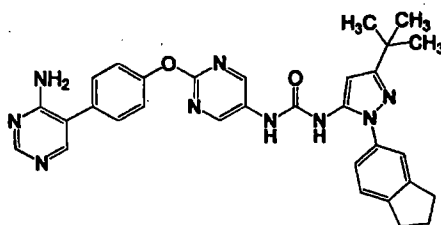
【0654】 實施例 16-6 : 1-(2-(4-(4-胺基嘧啶-5-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(3,4-二甲基苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)脲

TLC : Rf 0.68(乙酸乙酯 : 甲醇=9 : 1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 2.31 (s, 6H), 6.65 (s, 2H), 7.25-7.48 (m, 7H), 8.02 (s, 1H), 8.35-8.40 (m, 2H), 8.60-8.65 (m, 3H), 8.77 (s, 1H), 9.55 (s, 1H)。

【0655】 實施例 16-7 : 1-(2-(4-(4-胺基嘧啶-5-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(第三丁基)-1-(2,3-二氫-1H-茚-5-基)-1H-吡啶-5-基)脲

【0656】



【0657】 TLC : Rf 0.49(乙酸乙酯 : 甲醇=10 : 1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.25 (s, 9H), 2.05 (quint., 2H), 2.85-2.95 (m, 4H), 6.33 (s, 1H), 6.65 (s, 2H), 7.18-7.30 (m, 3H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.46 (d, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.66 (s, 2H),

9.19 (s, 1H)。

【0658】 實施例 16-8：1-(2-(4-(4-胺基嘧啶-5-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(第三丁基)-1-(鄰-甲苯基)-1H-吡啶-5-基)脲

TLC：Rf 0.48(乙酸乙酯：甲醇=9：1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.25 (s, 9H), 1.99 (s, 3H), 6.34 (s, 1H), 6.66 (s, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.31-7.48 (m, 6H), 8.02 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 9.07 (s, 1H)。

【0659】 實施例 17：3-溴-5-氯吡啶并[1,5-a]嘧啶

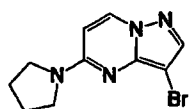
將 5-氯吡啶并[1,5-a]嘧啶(9g)之 THF(147mL)溶液於 5°C 攪拌。於反應混合物中加入 N-溴丁二醯亞胺(11g)，於室溫攪拌 1 小時。於反應混合物中加入亞硫酸氫鈉水溶液，攪拌 5 分鐘後減壓蒸餾除去 THF。於獲得之殘渣中加入飽和碳酸鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取。將獲得之有機層以飽和碳酸鈉水溶液洗淨 2 次，以水洗淨 1 次及以飽和食鹽水洗淨 1 次。獲得之有機層以硫酸鈉乾燥，過濾後蒸餾除去溶劑，獲得具有以下物性值之標題化合物(13.6g)。

TLC：Rf 0.40(己烷：乙酸乙酯=4：1)；

¹H-NMR(CDCl₃): δ 6.85 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.54 (d, 1H)。

【0660】 實施例 18：3-溴-5-(吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶

【0661】



【0662】 於實施例 17 製造之化合物(2.5g)之二甲亞砜(以下，簡稱為 DMSO)(20mL)溶液中加入三乙胺(2.25mL)及吡咯啶(1.3mL)，於室溫攪拌 1 小時。將反應混合物倒入碳酸氫鈉水溶液

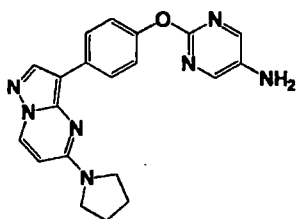
中，以乙酸乙酯萃取。獲得之有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將獲得之有機層過濾後蒸餾除去溶劑。於獲得之殘渣中加入第三丁基甲醚，濾取，獲得具有以下物性值之標題化合物(2.49g)。

TLC : Rf 0.30(己烷 : 乙酸乙酯=2 : 1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.95-2.12 (br s, 4H), 3.35-3.85 (br s, 4H), 6.14 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.18 (d, 1H)。

【0663】 實施例 19 : 2-(4-(5-(吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-胺

【0664】



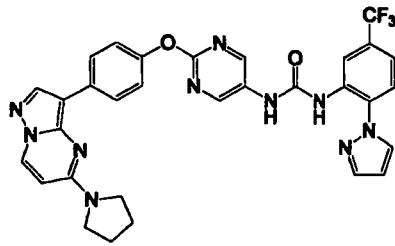
【0665】 使用實施例 18 製造之化合物替代 3-溴-5-氯吡啶-2-胺，進行與實施例 6 相同之操作，獲得具有以下物性值之標題化合物。

TLC : Rf 0.52(二氯甲烷 : 乙酸乙酯 : 甲醇=8 : 4 : 1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.94-2.08 (br s, 4H), 3.40-3.74 (br s, 4H), 5.05-5.35 (br s, 2H), 6.41 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.96 (s, 2H), 8.05 (d, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.61 (d, 1H)。

【0666】 實施例 20 : 1-(2-(1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(5-(吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

【0667】



【0668】 使用實施例 19 製造之化合物替代實施例 6 製造之化合物，進行與實施例 7 相同之操作，獲得具有以下物性值之本發明化合物。

TLC : Rf 0.50(乙酸乙酯)；

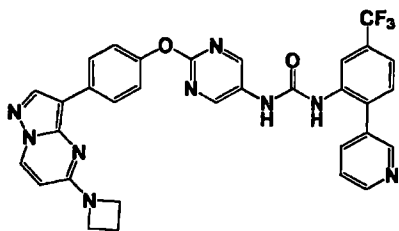
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.94-2.08 (br s, 4H), 3.40-3.72 (br s, 4H), 6.42 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.51 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.68 (br s, 1H), 9.92 (br s, 1H)。

【0669】 實施例 21

使用實施例 19 製造之化合物，或者使用相當之胺化合物替代實施例 19 製造之化合物，使用實施例 3 製造之化合物，或者使用相當之胺基甲酸酯化合物或異氰酸酯化合物替代實施例 3 製造之化合物，進行與實施例 7 相同之操作，獲得具有以下物性值之本發明化合物。

【0670】 實施例 21-1：1-(2-(4-(5-(氮雜環丁烷-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

【0671】

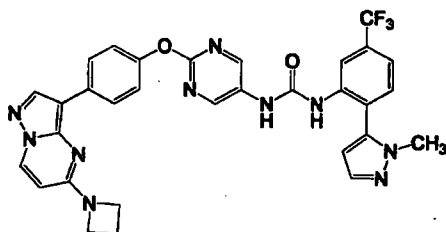


【0672】 TLC : Rf 0.22(氯仿 : 甲醇=19 : 1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.12-4.18 (m, 4H), 6.23 (d, 1H), 7.10-7.16 (m, 2H), 7.46-7.58 (m, 3H), 7.86-7.90 (m, 1H), 8.03-8.09 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.35-8.39 (m, 2H), 8.60-8.68 (m, 5H), 9.21 (s, 1H)。

【0673】 實施例 21-2 : 1-(2-(4-(5-(氮雜環丁烷-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

【0674】



【0675】 TLC : Rf 0.33(乙酸乙酯) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 2.37 (t, 2H), 3.65 (s, 3H), 4.15 (t, 4H), 6.23 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 8.04-8.10 (m, 3H), 8.36 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.64 (s, 2H), 9.46 (s, 1H)。

【0676】 實施例 21-3 : 1-(2-(4-(5-(氮雜環丁烷-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(3-甲基-1H-吡啶-1-基)-5-(三氟

甲基)苯基)脲

TLC : Rf 0.66(乙酸乙酯) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 2.35-2.44 (m, 5H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.48 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.06 (d, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.78 (s, 1H), 9.87 (s, 1H)。

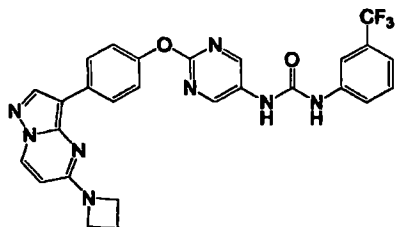
【0677】 實施例 21-4 : 1-(2-(1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(5-(氮雜環丁烷-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

TLC : Rf 0.47(乙酸乙酯) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 2.37 (t, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.51 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.07 (d, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.58-8.67 (m, 4H), 9.68 (s, 1H), 9.92 (s, 1H)。

【0678】 實施例 21-5 : 1-(2-(4-(5-(氮雜環丁烷-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

【0679】



【0680】 TLC : Rf 0.19(氯仿 : 甲醇=19 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 2.33-2.43 (m, 2H), 4.06-4.12 (m, 4H), 6.25 (d, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.05-8.12 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.71 (s, 2H),

8.96 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)。

【0681】 實施例 21-6：1-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(5-(吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

TLC：Rf 0.34(乙酸乙酯)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ ： δ 1.94-2.05 (m, 4H), 3.51-3.67 (m, 4H), 6.43 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.47-7.58 (m, 3H), 7.89 (dd, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.38 (d, 2H), 8.61-8.68 (m, 5H), 9.22 (s, 1H)。

【0682】 實施例 21-7：1-(2-(4-(5-(吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

TLC：Rf 0.68(乙酸乙酯)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ ： δ 1.95-2.04 (m, 4H), 3.52-3.65 (m, 4H), 6.44 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.57 (t, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.76 (s, 2H), 10.23 (s, 1H)。

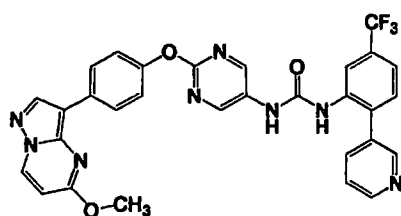
【0683】 實施例 21-8：1-(2-苯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-(2-(4-(5-(吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

TLC：Rf 0.76(乙酸乙酯)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ ： δ 1.92-2.05 (m, 4H), 3.52-3.65 (m, 4H), 6.43 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.56 (d, 3H), 7.65-7.68 (m, 2H), 8.11 (d, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.44 (s, 1H)。

【0684】 實施例 21-9：1-(2-(4-(5-甲氧基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

【0685】



【0686】 TLC : Rf 0.45(乙酸乙酯) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 4.03 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.46-7.58 (m, 3H), 7.89 (dt, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.64-8.68 (m, 4H), 8.93 (d, 1H), 9.23 (s, 1H)。

【0687】 實施例 21-10 : 1-(2-(1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(5-甲氧基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

TLC : Rf 0.45(氯仿 : 甲醇=19 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 4.04 (s, 3H), 6.62 (d, 1H), 6.68 (t, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.09-8.14 (m, 2H), 8.42 (d, 1H), 8.58-8.61 (m, 2H), 8.70 (s, 2H), 8.94 (d, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.96 (s, 1H)。

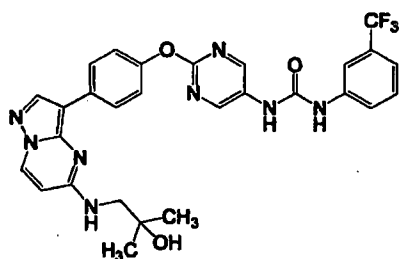
【0688】 實施例 21-11 : 1-(2-(4-(5-甲氧基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

TLC : Rf 0.45(己烷 : 乙酸乙酯=1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 4.04 (s, 3H), 6.62 (d, 1H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.96-8.00 (m, 1H), 8.10-8.15 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.94 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.32 (s, 1H)。

【0689】 實施例 21-12 : 1-(2-(4-(5-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

【0690】

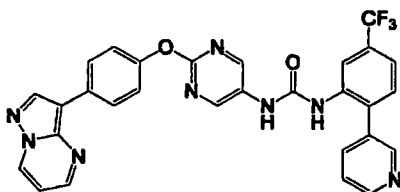


【0691】 TLC : Rf 0.41(氯仿 : 甲醇=9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.19 (s, 6H), 3.43 (d, 2H), 4.62 (s, 1H), 6.48 (d, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.96-8.00 (m, 1H), 8.06-8.12 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 9.32 (s, 1H)。

【0692】 實施例 21-13 : 1-(2-(4-(吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

【0693】



【0694】 TLC : Rf 0.22(乙酸乙酯) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.11 (dd, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.47-7.58 (m, 3H), 7.86-7.91 (m, 1H), 8.16 (d, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.60-8.68 (m, 5H), 8.76 (s, 1H), 9.16 (dd, 1H), 9.23 (s, 1H)。

【0695】 實施例 21-14 : 1-(2-(4-(吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

TLC : Rf 0.65(乙酸乙酯) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.11 (dd, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.66 (dd, 1H), 8.71 (s,

2H), 8.76 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.16 (dd, 1H), 9.32 (s, 1H)。

【0696】 實施例 21-15：1-(2-(1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

TLC：Rf 0.74(乙酸乙酯)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ ： δ 6.67 (t, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.64-8.70 (m, 3H), 8.75 (s, 1H), 9.15 (dd, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.94 (s, 1H)。

【0697】 實施例 21-16：1-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

TLC：Rf 0.60(乙酸乙酯)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ ： δ 7.10 (dd, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.67-8.70 (m, 2H), 8.75 (s, 2H), 9.15 (s, 1H), 9.63 (s, 1H)。

【0698】 實施例 21-17：1-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

TLC：Rf 0.65(乙酸乙酯)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ ： δ 7.11 (dd, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.37-7.44 (m, 1H), 7.46 (t, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.51 (dd, 1H), 8.65 (dd, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.15 (dd, 1H), 9.28 (s, 1H)。

【0699】 實施例 21-18：1-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

TLC：Rf 0.69(乙酸乙酯)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ ： δ 7.10 (dd, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.40 (dd, 1H),

7.72 (d, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.56 (d, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.15 (dd, 1H), 9.69 (s, 1H)。

【0700】 實施例 21-19：1-(2-甲基-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

TLC：Rf 0.72(乙酸乙酯)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.32 (s, 3H), 7.11 (dd, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.76 (s, 1H), 9.16 (dd, 1H), 9.31 (s, 1H)。

【0701】 實施例 21-20：1-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

TLC：Rf 0.76(乙酸乙酯)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 7.11 (dd, 1H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.54-7.72 (m, 2 H), 8.18 (d, 2H), 8.65-8.76 (m, 4 H), 9.09 (s, 1H), 9.16-9.20 (m, 1H), 9.51 (s, 1H)。

【0702】 實施例 21-21：1-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

TLC：Rf 0.76(乙酸乙酯)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.36 (s, 3H), 7.10 (dd, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.65 (dd, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.15 (d, 1H), 9.17 (d, 1H)。

【0703】 實施例 21-22：1-(2-苯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-(2-(4-(吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

TLC：Rf 0.77(乙酸乙酯)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 7.11 (dd, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.52-7.62 (m, 3

H), 7.62-7.69 (m, 2 H), 8.17 (d, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.62-8.80 (m, 6 H), 9.16 (dd, 1H), 9.45 (d, 1H)。

【0704】 實施例 21-23: 1-(3-(二氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

TLC : Rf 0.73(乙酸乙酯) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 7.00 (t, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.66 (dd, 1H), 8.71-8.76 (m, 3 H), 8.89 (s, 1H), 9.17 (d, 2H)。

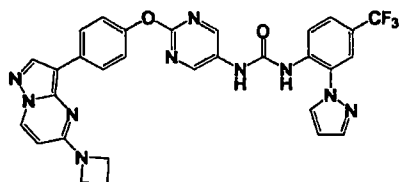
【0705】 實施例 21-24 : 1-(3,5-二氟苯基)-3-(2-(4-(吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

TLC : Rf 0.74(乙酸乙酯) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 6.80 (dt, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.19 (dd, 2H), 7.26 (d, 2H), 8.17 (d, 2H), 8.66 (dd, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.16 (dd, 1H), 9.30 (s, 1H)。

【0706】 實施例 21-25 : 1-(2-(1H-吡啶-1-基)-4-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(5-(氮雜環丁烷-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

【0707】



【0708】 TLC : Rf 0.63(乙酸乙酯) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 2.45-2.42(m, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 6.65 (t, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.93 (d, 1H),

8.60 (d, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.43 (dd, 2H), 8.63 (d, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.54 (s, 1H), 9.26 (s, 1H)。

【0709】 實施例 21-26：1-(2-(4-(5-(氮雜環丁烷-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)脲

TLC：Rf 0.44(己烷：乙酸乙酯=1：2)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.36-2.42 (m, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.07 (d, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.78 (s, 1H), 9.73 (s, 1H)。

【0710】 實施例 21-27：1-(2-(4-(5-(氮雜環丁烷-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-苯基脲

TLC：Rf 0.20(氯仿：甲醇=19：1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.33-2.43 (m, 2H), 4.11-4.19 (m, 4H), 6.25 (d, 1H), 6.95-7.02 (m, 1H), 7.13-7.19 (m, 2H), 7.25-7.34 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 2H), 8.06-8.10 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.91 (s, 1H)。

【0711】 實施例 21-28：1-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(5-(吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

TLC：Rf 0.62(二氯甲烷：乙酸乙酯：甲醇=8：4：1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 1.92-2.06 (br s, 4H), 3.40-3.70 (br s, 4H), 6.43 (d, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.12 (d, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 9.75 (s, 1H)。

【0712】 實施例 21-29：1-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

TLC : Rf 0.80(乙酸乙酯) ;

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 7.10 (dd, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.42 (d, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.16 (d, 1H), 9.74 (s, 1H)。

【0713】 實施例 21-30 : 1-{2-[4-(5-甲氧基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 1.01 分) ;

MASS(ESI , Pos.) : 602(M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 3.65 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.45 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 8.09-8.12 (m, 3H), 8.56 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.93 (d, 1H), 9.48 (s, 1H)。

【0714】 實施例 21-31 : 1-{2-[4-(5-甲氧基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(3-甲基-1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 2.37 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.45 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.48 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.09-8.13 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.93 (d, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.90 (s, 1H)。

【0715】 實施例 21-32 : 1-{2-[4-(5-甲氧基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(4-甲基-1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 1.08 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 602(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 2.14 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.49 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.11 (d, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.57-8.58 (m, 2H), 8.69 (s, 2H), 8.93 (d, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.95 (s, 1H)。

【0716】 實施例 21-33 : 1-{2-[4-(5-甲氧基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(3-吡啶基)-4-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.92 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 599(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 4.03 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.53-7.57 (m, 2H), 7.75 (dd, 1H), 7.88-7.92 (m, 1H), 8.08-8.12 (m, 2H), 8.24-8.29 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.64-8.68 (m, 4H), 8.93 (d, 1H), 9.28 (brs, 1H)。

【0717】 實施例 21-34 : 1-[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]-3-{2-[4-(5-甲氧基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 1.05 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 556(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 4.03 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.11 (d, 2H), 8.57-8.59 (d, 2H), 8.73 (s, 2H), 8.78 (s, 1H), 8.94 (d, 1H), 9.70 (s, 1H)。

【0718】 實施例 21-35 : 1-{2-[4-(5-甲氧基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 1.00 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 536(M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.32 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.09-8.13 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.94 (d, 1H), 9.32 (s, 1H)。

【0719】 實施例 21-36 : 1-(2,4-二氯苯基)-3-{2-[4-(5-甲氧基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}脲

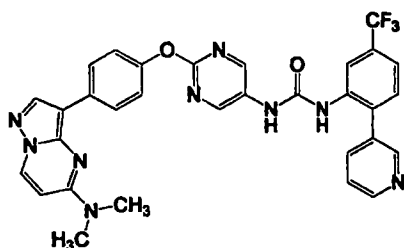
純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 1.03 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 522(M+H) $^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 4.03 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.10-8.16 (m, 3H), 8.57 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.93 (d, 1H), 9.58 (s, 1H)。

【0720】 實施例 21-37 : 1-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

【0721】

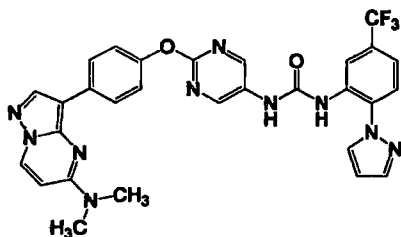


【0722】 TLC : R_f 0.32(氯仿 : 甲醇=19 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.19 (s, 6H), 6.62 (d, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.46-7.57 (m, 3H), 7.86-7.90 (m, 1H), 8.06-8.11 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.37-8.38 (m, 2H), 8.61-8.68 (m, 5H), 9.21 (s, 1H)。

【0723】 實施例 21-38 : 1-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

【0724】



【0725】 TLC : Rf 0.30(氯仿 : 甲醇=19 : 1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 3.19 (s, 6H), 6.63 (d, 1H), 6.67-6.68 (m, 1H), 7.14-7.17 (m, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.08-8.11 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.68 (s, 2H), 9.69 (s, 1H), 9.93 (s, 1H)。

【0726】 實施例 21-39 : 1-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-3-{2-[4-(5-甲氧基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 1.01 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 540(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 4.03 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.39-7.53 (m, 2H), 8.09-8.14 (m, 2H), 8.53 (dd, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.93 (d, 1H), 9.02-9.36 (br s, 2H)。

【0727】 實施例 21-40 : 1-[5-氯-2-(3-吡啶基)苯基]-3-{2-[4-(5-甲氧基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.87 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 565(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 4.03 (s, 3H), 6.60 (d, 1H), 7.20-7.30 (m, 4H), 7.53 (dd, 1H), 7.81-7.85 (m, 1H), 8.08-8.12 (m, 4H), 8.55-8.64 (m, 5H), 8.93 (d, 1H), 9.18 (s, 1H)。

【0728】 實施例 21-41 : 1-{2-[4-(5-甲氧基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)}

苯氧基]-5-嘧啶基}-3-{5-(三氟甲基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]苯基}脲

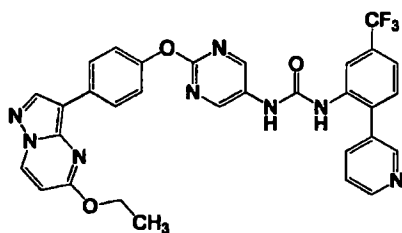
純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.09 分)；

MASS(ESI, Pos.)：656(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 4.03 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 8.09-8.13 (m, 2H), 8.47-8.48 (m, 2H), 8.58 (s, 2H), 8.65 (s, 2H), 8.93 (d, 1H), 9.46 (s, 1H)。

【0729】 實施例 21-42：1-{2-[4-(5-乙氧基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

【0730】



【0731】 純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.98 分)；

MASS(ESI, Pos.)：613(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 1.40 (t, 3H), 4.49 (q, 2H), 6.58 (d, 1H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.47-7.58 (m, 3H), 7.87-7.91 (m, 1H), 8.05-8.10 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.64-8.68 (m, 4H), 8.92 (d, 1H), 9.23 (s, 1H)。

【0732】 實施例 21-43：1-{2-[4-(5-環丁基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：99%(保持時間：1.03 分)；

MASS(ESI, Pos.)：623(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 1.85-2.12 (m, 2H), 2.33-2.42 (m, 4H), 3.73-

3.84 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.47-7.58 (m, 3H), 7.87-7.91 (m, 1H), 8.18-8.23 (m, 3H), 8.39 (s, 1H), 8.64-8.68 (m, 5H), 9.01 (d, 1H), 9.23 (s, 1H)。

【0733】 實施例 21-44：1-{2-[4-(5-甲氧基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲
純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.09 分)；

MASS(ESI, Pos.)：589(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 4.03 (s, 3H), 6.62 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.58 (dd, 1H), 8.05-8.13 (m, 3H), 8.33 (s, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.93 (d, 1H), 9.66 (s, 1H), 10.00 (s, 1H)。

【0734】 實施例 21-45：1-[5-氯-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]-3-{2-[4-(5-甲氧基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}脲
純度(LC-MS/ELSD)：99%(保持時間：1.08 分)；

MASS(ESI, Pos.)：555(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 4.03 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.09-8.13 (m, 2H), 8.26 (s, 2H), 8.33 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.93 (d, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.91 (s, 1H)。

【0735】 實施例 21-46：1-(2-{4-[5-(1-氮雜環丁烷基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

TLC：R_f 0.24(氯仿：甲醇=19：1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.31-2.44 (m, 2H), 4.10-4.19 (m, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.39-7.59 (d, 7H), 8.03-8.12 (m, 3H), 8.37 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.60-8.66 (m, 3H), 9.37 (s, 1H)。

【0736】 實施例 21-47：1-(2-{4-[5-(1-氮雜環丁烷基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(6-甲基-3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

TLC：Rf 0.33(氯仿：甲醇=19：1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.32-2.43 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 4.10-4.19 (m, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.11-7.18 (m, 2H), 7.40-7.51 (m, 3H), 7.76 (dd, 1H), 8.03-8.10 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.41-8.43 (m, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.61-8.69 (m, 3H), 9.25 (s, 1H)。

【0737】 實施例 21-48：1-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(6-甲基-3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

TLC：Rf 0.30(二氯甲烷：乙酸乙酯：甲醇=8：4：1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.55 (s, 3H), 3.19 (s, 6H), 6.63 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.38-7.52 (m, 3H), 7.76 (dd, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.64 (d, 1H), 9.25 (s, 1H)。

【0738】 實施例 21-49：1-(2-{4-[5-(1-氮雜環丁烷基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[4'-甲基-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

TLC：Rf 0.32(氯仿：甲醇=19：1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.30-2.45 (m, 5H), 4.10-4.19 (m, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.11-7.18 (m, 2H), 7.30-7.47 (m, 6H), 8.01-8.10 (m, 3H), 8.37 (s, 1H), 8.42-8.45 (m, 1H), 8.62-8.66 (m, 3H), 9.39 (s, 1H)。

【0739】 實施例 21-50：1-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-

基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-苯基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]脲

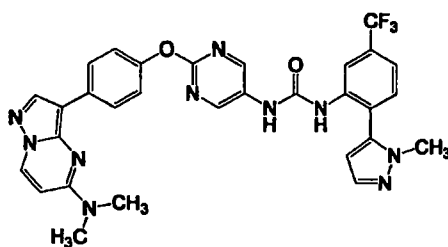
純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.01 分)；

MASS(ESI, Pos.)：612(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 3.19 (s, 6H), 6.63 (d, 1H), 7.12-7.19 (m, 2H), 7.51-7.68 (m, 5H), 8.05-8.13 (m, 2H), 8.36-8.47 (m, 2H), 8.62-8.67 (m, 3H), 8.71-8.73 (m, 1H), 8.75-8.78 (m, 1H), 9.45 (s, 1H)。

【0740】 實施例 21-51：1-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

【0741】



【0742】 純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.98 分)；

MASS(ESI, Pos.)：615(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 3.19 (s, 6H), 3.65 (s, 3H), 6.45 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.13-7.19 (m, 2H), 7.44-7.54 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 8.06-8.14 (m, 3H), 8.38 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.63-8.68 (m, 3H), 9.47 (s, 1H)。

【0743】 實施例 21-52：1-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(3-甲基-1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.04 分)；

MASS(ESI, Pos.)：615(M+H)⁺；

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 2.37 (s, 3H), 3.19 (s, 6H), 6.45 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.14-7.21 (m, 2H), 7.48 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.07-8.14 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.63-8.70 (m, 3H), 9.80 (s, 1H), 9.89 (s, 1H)。

【0744】 實施例 21-53 : 1-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-{5-(三氟甲基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]苯基}脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 1.07 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 669(M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 3.19 (s, 6H), 6.63 (d, 1H), 7.10-7.20 (m, 3H), 7.58 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.07-8.14 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.45-8.50 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.63-8.67 (m, 3H), 9.45 (s, 1H)。

【0745】 實施例 21-54 : 1-[2-(4-氯-1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]-3-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 1.06 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 635(M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 3.19 (s, 6H), 6.63 (d, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.06-8.14 (m, 3H), 8.39 (s, 1H), 8.56-8.71 (m, 5H), 9.09 (s, 1H), 9.78 (s, 1H)。

【0746】 實施例 21-55 : 1-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-{5-(三氟甲基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯基}脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 1.02 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 670(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 3.19 (s, 6H), 6.63 (d, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.60-7.65 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.05-8.14 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.57-8.68 (m, 4H), 9.21 (s, 1H), 9.33 (s, 1H)。

【0747】 實施例 21-56 : 1-[5-氯-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]-3-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 1.02 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 568(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 3.19 (s, 6H), 6.63 (d, 1H), 7.13-7.21 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.07-8.14 (m, 2H), 8.26 (s, 2H), 8.32 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.68 (s, 2H), 9.36 (s, 1H), 9.90 (s, 1H)。

【0748】 實施例 21-57 : 1-[5-氯-2-(3-吡啶基)苯基]-3-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.83 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 578(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 3.19 (s, 6H), 6.62 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.21-7.30 (m, 2H), 7.49-7.55 (m, 1H), 7.80-7.85 (m, 1H), 8.06-8.12 (m, 4H), 8.38 (s, 1H), 8.56-8.66 (m, 5H), 9.17 (s, 1H)。

【0749】 實施例 21-58 : 1-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(1H-吡唑-1-基)-4-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 1.02 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 601(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 3.19 (s, 6H), 6.60-6.68 (m, 2H), 7.16 (d, 2H),

7.74 (dd, 1H), 7.80-7.85 (m, 1H), 7.92-7.95 (m, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.37-8.46 (m, 3H), 8.61-8.69 (m, 3H), 9.55 (s, 1H), 9.94 (s, 1H)。

【0750】 實施例 21-59: 1-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD): 100%(保持時間: 1.00 分);

MASS(ESI, Pos.): 553(M+H)⁺;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 3.16 (s, 6H), 6.62 (d, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.06-8.16 (m, 2H), 8.32-8.42 (m, 2H), 8.64 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.17 (s, 1H), 9.40 (s, 1H)。

【0751】 實施例 21-60: 1-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[3-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD): 100%(保持時間: 0.97 分);

MASS(ESI, Pos.): 535(M+H)⁺;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 3.19 (s, 6H), 6.63 (d, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)。

【0752】 實施例 21-61: 1-[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]-3-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)脲

純度(LC-MS/ELSD): 100%(保持時間: 1.03 分);

MASS(ESI, Pos.): 569(M+H)⁺;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 3.19 (s, 6H), 6.63 (d, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.11 (d, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.78 (s, 1H), 9.69 (s, 1H)。

【0753】 實施例 21-62: 1-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-

基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]脲

TLC : Rf 0.18(己烷 : 乙酸乙酯=1 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 2.32 (s, 3H), 3.19 (s, 6H), 6.62 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.37 (d, 2H), 8.64 (d, 1H), 8.71 (s, 2H), 9.30 (s, 1H)。

【0754】 實施例 21-63 : 1-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.99 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 553(M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 3.19 (s, 6H), 6.62 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.36-7.43 (m, 1H), 7.45-7.54 (m, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.49-8.56 (m, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.71 (s, 2H), 9.08 (s, 1H), 9.27 (s, 1H)。

【0755】 實施例 21-64 : 1-(2,4-二氯苯基)-3-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)脲

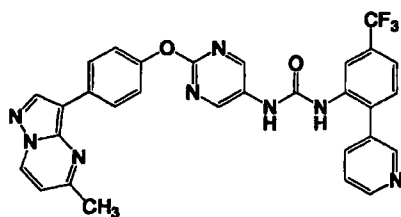
純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 1.01 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 535(M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 3.19 (s, 6H), 6.62 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.09 (d, 2H), 8.13 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.56 (s, 1H)。

【0756】 實施例 21-65 : 1-{2-[4-(5-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

【0757】



【0758】 TLC : Rf 0.43(二氯甲烷 : 甲醇=9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.60 (s, 3H), 6.99 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.45-7.59 (m, 3H), 7.89 (d, 1H), 8.14 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.61-8.72 (m, 5H), 9.00 (d, 1H), 9.23 (s, 1H)。

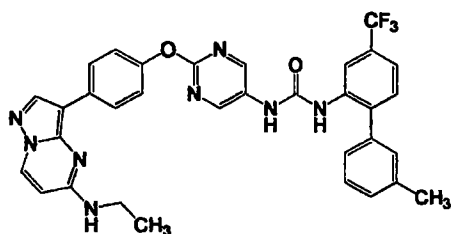
【0759】 實施例 21-66 : 1-(2-{4-[5-(乙胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

TLC : Rf 0.31(氯仿 : 甲醇=19 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.22 (t, 3H), 3.38-3.47 (m, 2H), 6.26 (d, 1H), 7.11-7.18 (m, 2H), 7.46-7.65 (m, 4H), 7.86-7.92 (m, 1H), 8.04-8.11 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.37-8.41 (m, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.61-8.69 (m, 4H), 9.22 (s, 1H)。

【0760】 實施例 21-67 : 1-(2-{4-[5-(乙胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[3'-甲基-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

【0761】



【0762】 TLC : Rf 0.36(氯仿 : 甲醇=19 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.22 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.36-3.48 (m, 2H), 6.26 (d, 1H), 7.11-7.46 (m, 8H), 7.60 (t, 1H), 8.00-8.11 (m, 3H), 8.30

(s, 1H), 8.42-8.48 (m, 2H), 8.63 (s, 2H), 9.39 (s, 1H)。

【0763】 實施例 21-68：1-(2-{4-[5-(1-氮雜環丁烷基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(甲磺醯基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

TLC：Rf 0.43(氯仿：甲醇=19：1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.32-2.44 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 4.10-4.20 (m, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.61-7.66 (m, 1H), 8.04-8.11 (m, 3H), 8.38 (s, 1H), 8.61-8.67 (m, 2H), 8.73 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 10.27 (s, 1H)。

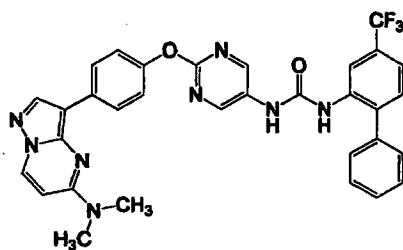
【0764】 實施例 21-69：1-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(甲磺醯基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

TLC：Rf 0.48(乙酸乙酯)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 3.19 (s, 6H), 3.38 (s, 3H), 6.63 (d, 1H), 7.15-7.22(m, 2H), 7.61-7.69 (m, 1H), 8.05-8.15 (m, 3H), 8.39 (s, 1H), 8.63-8.68 (m, 2H), 8.73 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 10.27 (s, 1H)。

【0765】 實施例 21-70：1-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

【0766】



【0767】 純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.09 分)；

MASS(ESI, Pos.)：611(M+H)⁺；

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.19 (s, 6H), 6.62 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.40-7.58 (m, 7H), 8.06-8.12 (m, 3H), 8.38 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.61-8.66 (m, 3H), 9.36 (s, 1H)。

【0768】 實施例 21-71 : 1-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[4'-甲基-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 1.13 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 625(M+H) $^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.39 (s, 3H), 3.19 (s, 6H), 6.62 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.28-7.47 (m, 6H), 8.03 (s, 1H), 8.09 (d, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.61-8.66 (m, 3H), 9.39 (s, 1H)。

【0769】 實施例 21-72 : 1-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[4'-乙基-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

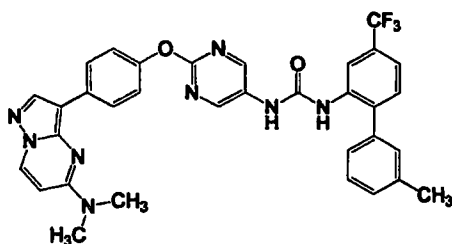
純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 1.16 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 639(M+H) $^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.24 (t, 3H), 2.68 (q, 2H), 3.19 (s, 6H), 6.62 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.35-7.49 (m, 6H), 8.03-8.12 (m, 3H), 8.38 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.61-8.66 (m, 3H), 9.38 (s, 1H)。

【0770】 實施例 21-73 : 1-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[3'-甲基-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

【0771】



【0772】 純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.13 分)；

MASS(ESI, Pos.)：625(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.38 (s, 3H), 3.19 (s, 6H), 6.62 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.19-7.32 (m, 3H), 7.36-7.47 (m, 3H), 8.02 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.66 (s, 1H), 9.40 (s, 1H)。

【0773】 實施例 21-74：1-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[3'-乙基-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

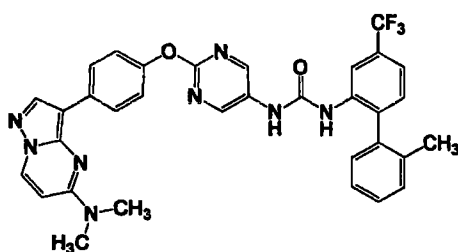
純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.17 分)；

MASS(ESI, Pos.)：639(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 1.22 (t, 3H), 2.68 (q, 2H), 3.19 (s, 6H), 6.62 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.22-7.36 (m, 3H), 7.40-7.49 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.66 (d, 1H), 9.38 (s, 1H)。

【0774】 實施例 21-75：1-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2'-甲基-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

【0775】



【0776】 純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.14 分)；

MASS(ESI, Pos.)：625(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.04 (s, 3H), 3.19 (s, 6H), 6.62 (d, 1H), 7.10-

7.22 (m, 3H), 7.26-7.46 (m, 5H), 7.70 (s, 1H), 8.09 (d, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.62 (s, 2H), 8.65 (s, 1H), 9.42 (s, 1H)。

【0777】 實施例 21-76：1-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[3',4'-二甲基-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.17 分)；

MASS(ESI, Pos.)：639(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.29 (s, 6H), 3.19 (s, 6H), 6.62 (d, 1H), 7.12-7.19 (m, 3H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.09 (d, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.44-8.48 (m, 1H), 8.62-8.67 (m, 3H), 9.42 (s, 1H)。

【0778】 實施例 21-77：1-(2-{4-[5-(甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(甲磺醯基)-4-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.93 分)；

MASS(ESI, Pos.)：599(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.93 (d, 3H), 3.41 (s, 3H), 6.27 (d, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.56-7.67 (m, 1H), 8.03-8.17 (m, 4H), 8.32 (s, 1H), 8.43-8.55 (m, 2H), 8.73 (s, 2H), 9.03 (s, 1H), 10.33 (s, 1H)。

【0779】 實施例 21-78：1-(2-{4-[5-(甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2'-甲基-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

TLC：Rf 0.38(氯仿：甲醇=19：1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.04 (s, 3H), 2.92 (d, 3H), 6.28 (d, 1H), 7.11-7.45 (m, 8H), 7.56-7.73 (m, 2H), 8.06-8.13 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.51-8.54 (m, 1H), 8.62 (s, 2H), 9.42 (s, 1H)。

【0780】 實施例 21-79：1-(2-{4-[5-(甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

TLC：Rf 0.30(氯仿：甲醇=19：1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.92 (d, 3H), 6.27 (d, 1H), 7.11-7.18 (m, 2H), 7.46-7.65 (m, 4H), 7.89 (dt, 1H), 8.06-8.14 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.61-8.69 (m, 4H), 9.22 (s, 1H)。

【0781】 實施例 21-80：1-(2-{4-[5-(甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

TLC：Rf 0.42(氯仿：甲醇=19：1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.92 (d, 3H), 6.26 (d, 1H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.38-7.64 (m, 8H), 8.04-8.12 (m, 3H), 8.31 (s, 1H), 8.39-8.42 (m, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.63 (s, 2H), 9.35 (s, 1H)。

【0782】 實施例 21-81：1-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(甲亞磺醯基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

TLC：Rf 0.14(乙酸乙酯)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.89 (s, 3H), 3.19 (s, 6H), 6.62 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.09 (d, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.22 (s, 1H), 9.65 (s, 1H)。

【0783】 實施例 21-82：1-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[3'-(1-羥乙基)-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：99%(保持時間：1.07 分)；

MASS(ESI, Pos.)：655(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 1.36 (d, 3H), 3.19 (s, 6H), 4.74-4.83 (m, 1H),

5.20-5.23 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.27-7.36 (m, 1H), 7.38-7.56 (m, 5H), 8.04-8.26 (m, 3H), 8.37 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.66 (s, 1H), 9.36 (s, 1H)。

【0784】 實施例 21-83：1-{2-[4-(5-甲氧基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(1H-吡啶-1-基)-4-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.05 分)；

MASS(ESI, Pos.)：588(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 4.03 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 6.65-6.66 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.73-7.83 (m, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.00-8.13 (m, 2H), 8.41-8.44 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.93 (d, 1H), 9.56 (brs, 1H), 9.95 (brs, 1H)。

【0785】 實施例 21-84：1-[3-(二氟甲基)苯基]-3-{2-[4-(5-甲氧基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.92 分)；

MASS(ESI, Pos.)：504(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 4.03 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 7.00-7.24 (m, 4H), 7.42 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.10-8.13 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.90-8.95 (m, 2H), 9.16 (s, 1H)。

【0786】 實施例 21-85：1-(2,5-二氯苯基)-3-{2-[4-(5-甲氧基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.04 分)；

MASS(ESI, Pos.)：522(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 4.03 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 8.09-8.14 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.59 (s,

1H), 8.63 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.93 (d, 1H), 9.66 (s, 1H)。

【0787】 實施例 21-86：1-(2,5-二氟苯基)-3-{2-[4-(5-甲氧基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.94 分)；

MASS(ESI, Pos.)：490(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 4.03 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 6.81-6.89 (m, 1H), 7.21-7.34 (m, 3H), 7.93-8.00 (m, 1H), 8.10-8.14 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.92-8.96 (m, 2H), 9.25 (s, 1H)。

【0788】 實施例 21-87：1-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-3-{2-[4-(5-甲氧基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.06 分)；

MASS(ESI, Pos.)：556(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 4.03 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.00-8.14 (m, 2H), 8.43 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.76 (s, 1H)。

【0789】 實施例 21-88：1-{2-[4-(5-甲氧基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.00 分)；

MASS(ESI, Pos.)：603(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.38 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.62 (d, 1H), 7.20-7.24(m, 2H), 7.58-7.71 (m, 2H), 8.08-8.13 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.51-8.60 (m, 2H), 8.67 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.68 (s, 1H)。

【0790】 實施例 21-89：1-[5-氯-2-(1H-吡啶-1-基)苯基]-3-{2-[4-(5-

甲氧基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.05 分)；

MASS(ESI, Pos.)：554(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 4.03 (s, 3H), 6.59-6.62 (m, 2H), 7.19-7.24 (m, 3H), 7.51 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.08-8.12 (m, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 8.92 (d, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.87 (s, 1H)。

【0791】 實施例 21-90：1-(2-{4-[5-(3-氧雜環丁烷基氧基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：94%(保持時間：0.89 分)；

MASS(ESI, Pos.)：641(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 4.67-4.71 (m, 2H), 4.99 (t, 2H), 5.71-5.79 (m, 1H), 6.69 (d, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.47-7.58 (m, 3H), 7.83-7.91 (m, 1H), 8.00-8.04 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.64-8.69 (m, 4H), 9.00 (d, 1H), 9.24 (s, 1H)。

【0792】 實施例 21-91：1-[5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-3-{2-[4-(5-甲氧基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.95 分)；

MASS(ESI, Pos.)：555(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 4.03 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.31 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 8.06-8.12 (m, 3H), 8.27 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.58 (s, 1H)。

【0793】 實施例 21-92：1-(2-{4-[5-(1-氮雜環丁烷基)吡啶并[1,5-a]

嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-{5-(三氟甲基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]苯基}脲

純度(LC-MS/ELSD)：99%(保持時間：1.10分)；

MASS(ESI, Pos.)：681(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.23 (d, 1H), 7.12-7.17 (m, 3H), 7.58 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.04-8.09 (m, 2H), 8.37(s, 1H), 8.48(s, 2H), 8.57(s, 1H), 8.62-8.65 (m, 3H), 9.45 (s, 1H)。

【0794】 實施例 21-93：1-(2-{4-[5-(1-氮雜環丁烷基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(4-甲基-1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：98%(保持時間：1.10分)；

MASS(ESI, Pos.)：627(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.15 (s, 3H), 2.32-2.42 (m, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.49 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.05-8.09 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.62-8.68 (m, 3H), 9.82 (s, 1H), 9.94 (s, 1H)。

【0795】 實施例 21-94：1-(2-{4-[5-(1-氮雜環丁烷基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(3-吡啶基)-4-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：97%(保持時間：0.93分)；

MASS(ESI, Pos.)：624(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.76 (dd, 1H), 7.88-7.92 (m, 1H), 8.06 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.62-8.68

(m, 5H), 9.27 (s, 1H)。

【0796】 實施例 21-95：1-(2-{4-[5-(1-氮雜環丁烷基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[5-氯-2-(1H-吡啶-1-基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.03 分)；

MASS(ESI, Pos.)：579(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 6.62 (t, 1H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.22 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.04-8.09 (m, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.62-8.66 (m, 3H), 9.37 (s, 1H), 9.87 (s, 1H)。

【0797】 實施例 21-96：1-(2-{4-[5-(1-氮雜環丁烷基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[5-氯-2-(3-吡啶基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.86 分)；

MASS(ESI, Pos.)：590(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.23 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.80-7.85 (m, 1H), 8.04-8.12 (m, 4H), 8.37 (s, 1H), 8.59-8.65 (m, 5H), 9.17 (s, 1H)。

【0798】 實施例 21-97：1-(2-{4-[5-(1-氮雜環丁烷基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.08 分)；

MASS(ESI, Pos.)：614(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H), 8.05-8.09 (m, 3H), 8.32 (s, 2H),

8.38 (s, 1H), 8.62-8.66 (m, 2H), 8.69 (s, 2H), 9.66 (s, 1H), 9.99 (s, 1H)。

【0799】 實施例 21-98：1-(2-{4-[5-(1-氮雜環丁烷基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：96%(保持時間：0.94 分)；

MASS(ESI, Pos.)：580(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.31 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 8.05-8.08 (m, 3H), 8.27 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.59-8.65 (m, 4H), 9.57 (s, 1H)。

【0800】 實施例 21-99：1-(2-{4-[5-(1-氮雜環丁烷基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[5-氯-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.06 分)；

MASS(ESI, Pos.)：580(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.05-8.09 (m, 2H), 8.26 (s, 2H), 8.33 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.68 (s, 2H), 9.36 (s, 1H), 9.90 (s, 1H)。

【0801】 實施例 21-100：1-(2-{4-[5-(1-氮雜環丁烷基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.03 分)；

MASS(ESI, Pos.)：581(M+H)⁺；

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.14-7.19 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.05-8.09 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.78 (s, 1H), 9.69 (s, 1H)。

【0802】 實施例 21-101: 1-(2-{4-[5-(1-氮雜環丁烷基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 1.00 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 565(M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.38-7.53 (m, 2H), 8.04-8.09 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.71 (s, 2H), 9.08 (s, 1H), 9.27 (s, 1H)。

【0803】 實施例 21-102: 1-(2-{4-[5-(1-氮雜環丁烷基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 99%(保持時間 : 1.03 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 561(M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 2.32-2.42 (m, 5H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.05-8.09 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.37-8.38 (m, 2H), 8.64 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.31 (s, 1H)。

【0804】 實施例 21-103: 1-(2-{4-[5-(1-氮雜環丁烷基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-(2,5-二氯苯基)脲

純度(LC-MS/ELSD) : 97%(保持時間 : 1.06 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 547(M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H),

7.10-7.18 (m, 3H), 7.50 (d, 1H), 8.05-8.09 (m, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.63-8.71 (m, 4H), 9.66 (s, 1H)。

【0805】 實施例 21-104: 1-(2-{4-[5-(1-氮雜環丁烷基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-(2,4-二氯苯基)脲

純度(LC-MS/ELSD): 100%(保持時間: 1.02 分);

MASS(ESI, Pos.): 547(M+H)⁺;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.04-8.09 (m, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.56 (brs, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.57 (brs, 1H)。

【0806】 實施例 21-105: 1-(2-{4-[5-(1-氮雜環丁烷基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-(2,5-二氟苯基)脲

純度(LC-MS/ELSD): 100%(保持時間: 0.93 分);

MASS(ESI, Pos.): 515(M+H)⁺;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 6.81-6.88 (m, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.25-7.34 (m, 1H), 7.94-8.00 (m, 1H), 8.05-8.09 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 9.25 (s, 1H)。

【0807】 實施例 21-106: 1-(2-{4-[5-(1-氮雜環丁烷基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[3-(二氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD): 99%(保持時間: 0.90 分);

MASS(ESI, Pos.): 529(M+H)⁺;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 6.81-7.19 (m, 4H), 7.41 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.05-8.09

(m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.89 (s, 1H), 9.16 (s, 1H)。

【0808】 實施例 21-107：1-{6-[4-(5-甲氧基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-3-吡啶基}-3-[2-(3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.96 分)；

MASS(ESI, Pos.)：598(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 4.02 (s, 3H), 6.60 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.45-7.58 (m, 3H), 7.87-7.91 (m, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.07-8.09 (m, 4H), 8.42 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.64-8.69 (m, 2H), 8.92 (d, 1H), 9.16 (s, 1H)。

【0809】 實施例 21-108：1-{6-[4-(5-甲氧基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-3-吡啶基}-3-[2-(1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.08 分)；

MASS(ESI, Pos.)：587(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 4.02 (s, 3H), 6.60 (d, 1H), 6.66-6.68 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.49 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.06-8.11 (m, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.80 (s, 1H)。

【0810】 實施例 21-109：1-{6-[4-(5-甲氧基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-3-吡啶基}-3-{5-(三氟甲基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]苯基}脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.13 分)；

MASS(ESI, Pos.)：655(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 4.02 (s, 3H), 6.60 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.12-

7.15 (m, 3H), 7.55 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.07-8.13 (m, 3H), 8.43 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.38 (s, 1H)。

【0811】 實施例 21-110：1-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(4-甲基-1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.06 分)；

MASS(ESI, Pos.)：615(M+H)⁺；

【0812】 實施例 21-111：1-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(3-吡啶基)-4-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.89 分)；

MASS(ESI, Pos.)：612(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 3.19 (s, 6H), 6.63 (d, 1H), 7.12-7.19 (m, 2H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.75 (dd, 1H), 7.90 (dt, 1H), 8.07-8.13 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.62-8.70 (m, 5H), 9.26 (s, 1H)。

【0813】 實施例 21-112：1-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(甲磺醯基)-4-(三氟甲基)苯基]脲

TLC：Rf 0.50(乙酸乙酯)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 3.32 (s, 6H), 3.41 (s, 3H), 6.63 (d, 1H), 7.15-7.22 (m, 2H), 8.04-8.15 (m, 4H), 8.39 (s, 1H), 8.48-8.55 (m, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.03 (s, 1H), 10.33 (s, 1H)。

【0814】 實施例 21-113：1-(2-{4-[5-(1-氮雜環丁烷基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(甲磺醯基)-4-(三氟甲基)苯基]

脲

TLC : Rf 0.37(氯仿 : 甲醇=19 : 1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 2.31-2.42 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 4.12-4.18 (m, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.10-7.19 (m, 2H), 8.01-8.11 (m, 4H), 8.37 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.02 (s, 1H), 10.32 (s, 1H)。

【0815】 實施例 21-114 : 1-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(5-甲基-3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.89 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 626(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 2.38 (s, 3H), 3.19 (s, 6H), 6.63 (d, 1H), 7.13-7.19 (m, 2H), 7.44-7.53 (m, 2H), 7.69-7.73 (m, 1H), 8.07-8.13 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.42-8.45 (m, 2H), 8.51-8.54 (m, 1H), 8.63-8.67 (m, 3H), 9.25 (s, 1H)。

【0816】 實施例 21-115 : 1-(2-{4-[5-(1-氮雜環丁烷基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(5-甲基-3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 99%(保持時間 : 0.90 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 638(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 2.32-2.47 (m, 5H), 4.12-4.19 (m, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.43-7.53 (m, 2H), 7.70-7.73 (m, 1H), 8.04-8.10 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.42-8.46 (m, 2H), 8.51-8.54 (m, 1H), 8.63-8.66 (m, 3H), 9.26 (s, 1H)。

【0817】 實施例 21-116 : 1-(2-{4-[5-(1-氮雜環丁烷基)吡啶并[1,5-a]

嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[3',4'-二甲基-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：99%(保持時間：1.19分)；

MASS(ESI, Pos.)：651(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.30 (s, 6H), 2.33-2.44 (m, 2H), 4.11-4.19 (m, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.12-7.18 (m, 3H), 7.20-7.22 (m, 1H), 7.28-7.46 (m, 3H), 8.00 (s, 1H), 8.04-8.10 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.45-8.48 (m, 1H), 8.62-8.66 (m, 3H), 9.42 (s, 1H)。

【0818】實施例 21-117：1-(2-{4-[5-(1-氮雜環丁烷基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[3'-甲基-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.15分)；

MASS(ESI, Pos.)：637(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.32-2.43 (m, 5H), 4.11-4.20 (m, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.20-7.32 (m, 3H), 7.37-7.48 (m, 3H), 8.00-8.11 (m, 3H), 8.37 (s, 1H), 8.43-8.46 (m, 1H), 8.63-8.66 (m, 3H), 9.41 (s, 1H)。

【0819】實施例 21-118：1-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(甲磺醯基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.86分)；

MASS(ESI, Pos.)：545(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 3.19 (s, 6H), 3.28 (s, 3H), 6.63 (d, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.27 (td, 1H), 7.65-7.71 (m, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.09-8.18 (m, 3H), 8.39 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.72-8.78 (m, 3H),

10.09 (s, 1H)。

【0820】 實施例 21-119：1-(2-{4-[5-(甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(甲磺醯基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.92 分)；

MASS(ESI, Pos.)：599(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.93 (d, 3H), 3.38 (s, 3H), 6.27 (d, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.56-7.68 (m, 2H), 8.03-8.18 (m, 3H), 8.32 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 10.28 (s, 1H)。

【0821】 實施例 21-120：1-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(乙磺醯基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

TLC：Rf 0.24(己烷：乙酸乙酯=1：4)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 1.14 (t, 3H), 3.18 (s, 6H), 3.45 (q, 2H), 6.61 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.62 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.61-8.67 (m, 2H), 8.72 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 10.28 (s, 1H)。

【0822】 實施例 21-121：1-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

TLC：Rf 0.28(乙酸乙酯)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.53 (s, 3H), 3.19 (s, 6H), 6.62 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.19 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.62 (s, 1H)。

【0823】 實施例 21-122：1-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[5-氟-2-(甲磺醯基)苯基]脲

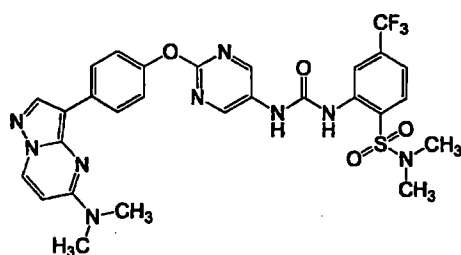
純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.93 分)；

MASS(ESI, Pos.)：599(M+H)⁺；

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.20 (s, 6H), 3.30 (s, 3H), 6.63 (d, 1H), 7.09-7.21 (m, 3H), 7.91 (dd, 1H), 8.08-8.17 (m, 3H), 8.39 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 10.26 (s, 1H)。

【0824】 實施例 21-123 : 2-[[2-[[4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基]-5-嘧啶基)胺基甲醯基]胺基]-N,N-二甲基-4-(三氟甲基)苯磺醯胺

【0825】



【0826】 純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 1.04 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 642(M+H) $^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.75 (s, 6H), 3.19 (s, 6H), 6.63 (d, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.11 (d, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 10.28 (s, 1H)。

【0827】 實施例 21-124 : 2-[[2-[[4-[5-(1-氮雜環丁烷基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基]-5-嘧啶基)胺基甲醯基]胺基]-N,N-二甲基-4-(三氟甲基)苯磺醯胺

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 1.06 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 654(M+H) $^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.31-2.44 (m, 2H), 2.75 (s, 6H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.08 (d, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.98 (s, 1H),

10.28 (s, 1H)。

【0828】 實施例 21-125：2-{(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)胺基甲醯基]胺基}-4-氟-N,N-二甲基苯磺醯胺

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.98 分)；

MASS(ESI, Pos.)：592(M+H)⁺；

【0829】 實施例 21-126：1-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[3'-(羥甲基)-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.04 分)；

MASS(ESI, Pos.)：641(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 3.19 (s, 6H), 4.58 (d, 2H), 5.28 (t, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.37-7.56 (m, 4H), 8.04 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.62-8.68 (m, 3H), 9.39 (s, 1H)。

【0830】 實施例 21-127：1-(2-{4-[5-(1-氮雜環丁烷基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[3'-(羥甲基)-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.05 分)；

MASS(ESI, Pos.)：653(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.37 (quint, 2H), 4.15 (t, 4H), 4.58 (d, 2H), 5.30 (t, 1H), 6.24 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.24-7.56 (m, 6H), 8.02-8.09 (m, 3H), 8.37 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.60-8.63 (m, 3H), 9.38 (s, 1H)。

【0831】 實施例 21-128：1-(2-{4-[5-(1-氮雜環丁烷基)吡啶并[1,5-a]

嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[3'-(羥乙基)-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.08分)；

MASS(ESI, Pos.)：667(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 1.36 (d, 3H), 2.37 (quint, 2H), 4.15 (t, 4H), 4.75-4.82 (m, 1H), 5.21 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.38-7.53 (m, 5H), 8.02-8.10 (m, 3H), 8.37 (s, 2H), 8.62-8.64 (m, 3H), 9.37 (s, 1H)。

【0832】 實施例 21-129：1-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[3'-(2-羥基-2-丙烷基)-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.06分)；

MASS(ESI, Pos.)：669(M+H)⁺；

【0833】 實施例 21-130：1-[3'-(羥甲基)-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]-3-{2-[4-(5-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.02分)；

MASS(ESI, Pos.)：612(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.60 (s, 3H), 4.58 (d, 2H), 5.28 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.34-7.56 (m, 5H), 8.05 (s, 1H), 8.14 (d, 2H), 8.42 (d, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.66 (s, 1H), 9.00 (d, 1H), 9.40 (s, 1H)。

【0834】 實施例 21-131：1-[3'-(1-羥乙基)-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]-3-{2-[4-(5-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：1.04分)；

MASS(ESI, Pos.) : 626(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.36 (d, 3H), 2.60 (s, 3H), 4.74-4.83 (m, 1H), 5.21 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.27-7.35 (m, 1H), 7.39-7.52 (m, 5H), 8.07 (s, 1H), 8.10-8.17 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.66 (s, 1H), 9.00 (d, 1H), 9.38 (s, 1H)。

【0835】 實施例 21-132: 1-[3'-(2-羥基-2-丙烷基)-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]-3-{2-[4-(5-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 1.06 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 640(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.45 (s, 6H), 2.60 (s, 3H), 5.07 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.24-7.31 (m, 1H), 7.41-7.59 (m, 5H), 8.08 (s, 1H), 8.11-8.18 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.66 (s, 1H), 9.00 (d, 1H), 9.37 (s, 1H)。

【0836】 實施例 21-133 : 1-{2-[4-(5-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-{5-(三氟甲基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]苯基}脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 1.09 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 640(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 2.60 (s, 3H), 6.98 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.14 (d, 2H), 8.47 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.63-8.67 (m, 3H), 9.00 (d, 1H), 9.46 (s, 1H)。

【0837】 實施例 21-134 : 1-[2-(甲磺醯基)-5-(三氟甲基)苯基]-3-(2-{4-[5-(3-氧雜環丁烷基氧基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧

啶基)脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.97 分)；

MASS(ESI, Pos.)：642(M+H)⁺；

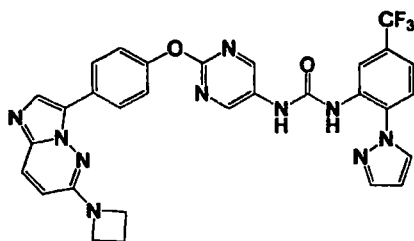
¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 3.38 (s, 3H), 4.63-4.76 (m, 2H), 4.96-5.04 (m, 2H), 5.76 (quint, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.99-8.11 (m, 3H), 8.59-8.64 (m, 2H), 8.75 (s, 2H), 8.93-9.03 (m, 2H), 10.29 (s, 1H)。

【0838】 實施例 22

使用藉由使用 6-氯咪唑并[1,2-b]嗒吡所製造之相當之胺化合物替代藉由使用 5-氯吡啶并[1,5-a]嘧啶所製造之實施例 19，使用實施例 3 製造之化合物，或者使用相當之胺基甲酸酯化合物或異氰酸酯化合物替代實施例 3 製造之化合物，進行與實施例 7 相同之操作，獲得具有以下物性值之本發明化合物。

【0839】 實施例 22-1：1-(2-(1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(6-(氮雜環丁烷-1-基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

【0840】



【0841】 TLC：R_f 0.50(乙酸乙酯：甲醇=9：1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.08 (t, 4H), 6.64-6.68 (m, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.95 (s,

2H), 8.21 (d, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 9.69 (s, 1H), 9.95 (s, 1H)。

【0842】 實施例 22-2：1-(2-(4-(6-(氮雜環丁烷-1-基)咪唑并[1,2-b]噻吡-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

TLC：Rf 0.52(乙酸乙酯：甲醇=9：1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.08 (t, 4H), 6.66 (d, 1H), 7.24-7.27 (m, 2H), 7.47-7.58 (m, 3H), 7.87-7.95 (m, 3H), 8.20-8.23 (m, 3H), 8.38 (s, 1H), 8.65-8.68 (m, 4H), 9.24 (s, 1H)。

【0843】 實施例 22-3：1-(2-(4-(6-(氮雜環丁烷-1-基)咪唑并[1,2-b]噻吡-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

TLC：Rf 0.28(氯仿：甲醇=19：1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.33-2.43 (m, 2H), 4.06-4.12 (m, 4H), 6.67 (d, 1H), 7.25-7.36 (m, 3H), 7.52 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.96-7.99 (m, 2H), 8.19-8.26 (m, 2H), 8.73 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)。

【0844】 實施例 22-4：1-(2-(4-(6-(氮雜環丁烷-1-基)咪唑并[1,2-b]噻吡-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-苯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)脲

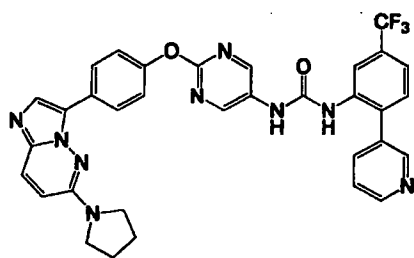
TLC：Rf 0.34(氯仿：甲醇=19：1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.33-2.43 (m, 2H), 4.06-4.11 (m, 4H), 6.68 (d, 1H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.53-7.61 (m, 3H), 7.64-7.69 (m, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.20-8.25 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.72-8.75 (m, 1H), 8.76-8.79 (m, 1H), 9.47 (s, 1H)。

【0845】 實施例 22-5：1-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-

(4-(6-(吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

【0846】



【0847】 TLC : Rf 0.59(乙酸乙酯 : 甲醇=9 : 1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.96-2.01 (m, 4H), 3.47-3.52 (m, 4H), 6.87 (d, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.50-7.58 (m, 3H), 7.85-7.94 (m, 3H), 8.23-8.28 (m, 3H), 8.39 (s, 1H), 8.65-8.68 (m, 4H), 9.24 (s, 1H)。

【0848】 實施例 22-6 : 1-(2-(4-(6-(吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

TLC : Rf 0.40(乙酸乙酯) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.96-2.02 (m, 4H), 3.47-3.54(m, 4H), 6.88 (d, 1H), 7.26-7.36 (m, 3H), 7.53 (t, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.95-7.99 (m, 2H), 8.28 (d, 2H), 8.73 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)。

【0849】 實施例 22-7 : 1-(2-苯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-(2-(4-(6-(吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

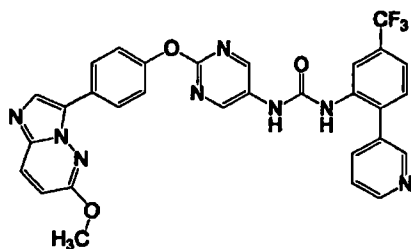
TLC : Rf 0.50(乙酸乙酯 : 甲醇=9 : 1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.96-2.03 (m, 4H), 3.46-3.55 (m, 4H), 6.87 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.52-7.69 (m, 5H), 7.86 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.26 (d, 2H), 8.40-8.44 (m, 1H), 8.67-8.78 (m, 4H), 9.45 (s, 1H)。

【0850】 實施例 22-8 : 1-(2-(4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基)

苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

【0851】



【0852】 TLC : Rf 0.27(乙酸乙酯 : 甲醇=9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 4.01 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.47-7.58 (m, 3H), 7.87-7.91 (m, 1H), 8.07-8.10 (m, 2H), 8.20-8.24 (m, 3H), 8.39 (s, 1H), 8.65-8.69 (m, 4H), 9.25 (s, 1H)。

【0853】 實施例 22-9: 1-(2-(1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

TLC : Rf 0.68(乙酸乙酯 : 甲醇=9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 4.02 (s, 3H), 6.68 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.07-8.10 (m, 2H), 8.21-8.24 (m, 2H), 8.41 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 8.71 (s, 2H), 9.70 (s, 1H), 9.97 (s, 1H)。

【0854】 實施例 22-10 : 1-(2-(4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

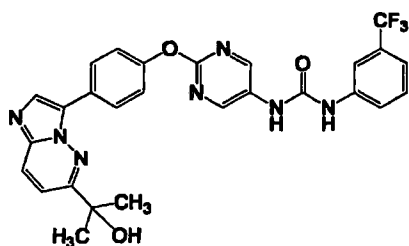
TLC : Rf 0.59(乙酸乙酯 : 甲醇=9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 4.02 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.31-7.34 (m, 3H), 7.51 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.07-8.10 (m, 2H), 8.21-8.24 (m, 2H), 8.74 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)。

【0855】 實施例 22-11 : 1-(2-(4-(6-(2-羥基丙烷-2-基)咪唑并[1,2-b]

嗒吡-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

【0856】



【0857】 TLC : Rf 0.20(氯仿 : 甲醇=19 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.59 (s, 6H), 5.61 (s, 1H), 7.31-7.38 (m, 3H), 7.50-7.64 (m, 3H), 7.97-8.00 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.22-8.28 (m, 3H), 8.75 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 9.32 (s, 1H)。

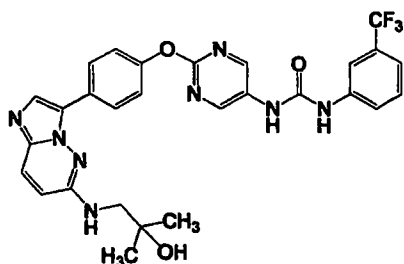
【0858】 實施例 22-12 : 1-(2-(4-(6-(1-羥乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

TLC : Rf 0.19(氯仿 : 甲醇=19 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.49 (d, 3H), 4.85-4.93 (m, 1H), 5.74 (d, 1H), 7.31-7.37 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.60-7.65 (m, 1H), 7.97-8.00 (m, 1H), 8.18-8.25 (m, 4H), 8.75 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 9.32 (s, 1H)。

【0859】 實施例 22-13 : 1-(2-(4-(6-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

【0860】

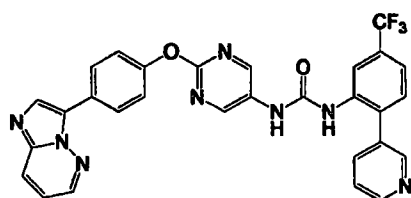


【0861】 TLC : Rf 0.35(乙酸乙酯 : 甲醇=9 : 1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.19 (s, 6H), 3.27 (d, 2H), 4.57 (s, 1H), 6.87-6.90 (m, 2H), 7.26-7.34 (m, 3H), 7.51 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.20-8.25 (m, 2H), 8.73 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)。

【0862】 實施例 22-14 : 1-(2-(4-(咪唑并[1,2-b]嗒咩-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

【0863】



【0864】 TLC : Rf 0.50(乙酸乙酯 : 甲醇=19 : 1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 7.26-7.34(m, 3H), 7.47-7.58(m, 3H), 7.87-7.93 (m, 1H), 8.15-8.28(m, 5H), 8.38(s, 1H), 8.63-8.70(m, 5H), 9.24(s, 1H)。

【0865】 實施例 22-15 : 1-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(咪唑并[1,2-b]嗒咩-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

TLC : Rf 0.45(乙酸乙酯) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 7.27-7.38 (m, 4H), 7.59-7.65 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.16-8.28 (m, 4H), 8.58 (s, 1H), 8.63-8.73 (m, 4H), 9.66 (s, 1H)。

【0866】 實施例 22-16 : 1-(2-(1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(咪唑并[1,2-b]嗒咩-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

TLC : Rf 0.38(己烷 : 乙酸乙酯=1 : 2) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 6.67-6.72 (m, 1H), 7.26-7.40 (m, 3H), 7.50-

7.57(m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.95-8.00 (m, 1H), 8.16-8.30 (m, 4H), 8.40-8.45 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.64-8.68 (m, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.70 (s, 1H), 9.96 (s, 1H)。

【0867】 實施例 22-17：1-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

TLC：Rf 0.27(乙酸乙酯)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ ： δ 7.28-7.43 (m, 4H), 7.74 (d, 1H), 8.16-8.27 (m, 4H), 8.56 (dd, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.78 (s, 1H), 9.72 (s, 1H)。

【0868】 實施例 22-18：1-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

TLC：Rf 0.30(乙酸乙酯)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ ： δ 7.27-7.54 (m, 5H), 8.16-8.27 (m, 4H), 8.53 (dd, 1H), 8.63 (dd, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.08 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)。

【0869】 實施例 22-19：1-(2-(4-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-甲基-5-(三氟甲基)苯基)脲

TLC：Rf 0.43(乙酸乙酯)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ ： δ 2.32 (s, 3H), 7.27-7.41 (m, 6H), 8.17-8.26 (m, 6H), 8.64 (dd, 1H), 8.75 (s, 2H)。

【0870】 實施例 22-20：1-(2-(4-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

TLC：Rf 0.47(乙酸乙酯)；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ ： δ 7.27-7.36 (m, 4H), 7.51 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.17-8.26 (m, 4H), 8.64 (d, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.99 (s,

1H), 9.31 (s, 1H)。

【0871】 實施例 22-21：1-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

TLC：Rf 0.22(乙酸乙酯)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 7.22-7.37 (m, 4H), 7.62 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.15-8.27 (m, 4H), 8.26 (d, 1H), 8.63 (dd, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.12 (s, 1H), 9.52 (s, 1H)。

【0872】 實施例 22-22：1-(2-(4-(6-(氮雜環丁烷-1-基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)脲

TLC：Rf 0.57(乙酸乙酯：甲醇=9：1；CHROMATOREX NH TLC PLATE)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.08 (t, 4H), 6.67 (d, 1H), 7.27-7.30 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.88-7.91 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.21-8.24 (m, 2H), 8.44 (d, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.82 (br s, 1H), 9.76 (brs, 1H)。

【0873】 實施例 22-23：1-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

TLC：Rf 0.53(乙酸乙酯：甲醇=9：1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 4.02 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.07-8.10 (m, 2H), 8.21-8.24 (m, 2H), 8.43 (d, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 9.78 (s, 1H)。

【0874】 實施例 22-24：1-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

TLC：Rf 0.33(乙酸乙酯)；

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 7.31 (dd, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.88-7.92(m, 1H), 8.17-8.28 (m, 4H), 8.43 (d, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 9.78 (s, 1H)。

【0875】 實施例 22-25: 1-(2-(4-(咪唑并[1,2-b]嗒咩-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲

TLC: Rf 0.20(己烷: 乙酸乙酯=1: 3);

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 7.28 (dd, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.61-7.69 (m, 4H), 8.16-8.28 (m, 4H), 8.64 (d, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 9.37 (s, 1H)。

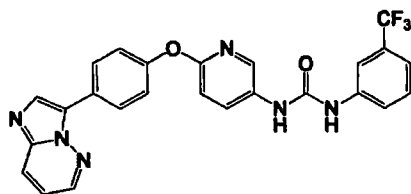
【0876】 實施例 22-26: 1-(2-(4-(6-(氮雜環丁烷-1-基)咪唑并[1,2-b]嗒咩-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3,5-二氟苯基)脲

TLC: Rf 0.25(乙酸乙酯);

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 6.76-6.85 (m, 1H), 7.19 (dd, 2H), 7.27-7.35 (m, 3H), 8.17-8.27 (m, 4H), 8.64 (dd, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.15 (s, 1H), 9.46 (s, 1H)。

【0877】 實施例 22-27: 1-(6-(4-(咪唑并[1,2-b]嗒咩-3-基)苯氧基)吡啶-3-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

【0878】



【0879】 TLC: Rf 0.51(乙酸乙酯);

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 7.07 (d, 1H), 7.22-7.31 (m, 4H), 7.50 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.97-8.00 (m, 1H), 8.03 (dd, 1H), 8.14-8.25 (m, 5H),

8.63 (dd, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.14 (s, 1H)。

【0880】 實施例 22-28：1-{2-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]嗒啉-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：96%(保持時間：0.87 分)；

MASS(ESI, Pos.)：602(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 3.65 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 6.45 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 8.07-8.23 (m, 5H), 8.56 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 9.50 (s, 1H)。

【0881】 實施例 22-29：1-{2-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]嗒啉-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(3-甲基-1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：99%(保持時間：0.94 分)；

MASS(ESI, Pos.)：602(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.37 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.45 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.49 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.07-8.11 (m, 2H), 8.23-8.25 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.71 (s, 2H), 9.81 (s, 1H), 9.93 (s, 1H)。

【0882】 實施例 22-30：1-{2-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]嗒啉-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(4-甲基-1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：96%(保持時間：0.95 分)；

MASS(ESI, Pos.)：602(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.14 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.32

(d, 2H), 7.49 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.07-8.11 (m, 2H), 8.19-8.24 (m, 3H), 8.57 (d, 1H), 8.71 (s, 2H), 9.84 (s, 1H), 9.98 (s, 1H)。

【0883】 實施例 22-31：1-{2-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]嗒啉-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(3-吡啶基)-4-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.78 分)；

MASS(ESI, Pos.)：599(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 4.01 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.54-7.57(m, 2H), 7.76(dd, 1H), 7.88-7.92(m, 1H), 8.07-8.10 (m, 2H), 8.20-8.29 (m, 4H), 8.65-8.69 (m, 4H), 9.30 (s, 1H)。

【0884】 實施例 22-32：1-{2-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]嗒啉-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.87 分)；

MASS(ESI, Pos.)：536(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.32 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.29-7.34 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 8.08-8.11 (m, 2H), 8.20-8.25 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.34 (s, 1H)。

【0885】 實施例 22-33：1-{2-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]嗒啉-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-{5-(三氟甲基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]苯基}脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.97 分)；

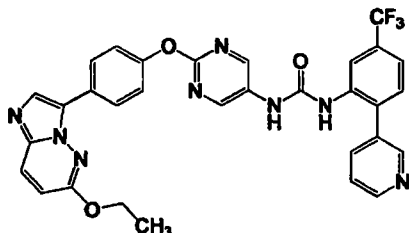
MASS(ESI, Pos.)：656(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 4.01 (s, 3H), 6.93 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.07-8.10 (m, 2H), 8.21 (d, 2H),

8.47 (s, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.49 (s, 1H)。

【0886】 實施例 22-34：1-{2-[4-(6-乙氧基咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

【0887】



【0888】 純度(LC-MS/ELSD)：99%(保持時間：0.86 分)；

MASS(ESI, Pos.)：613(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 1.41(t, 3H), 4.40(q, 2H), 6.92(d, 1H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.47-7.58(m, 3H), 7.87-7.91(m, 1H), 8.05-8.09 (m, 2H), 8.16-8.20 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.64-8.68 (m, 4H), 9.24 (s, 1H)。

【0889】 實施例 22-35：1-(2-{4-[6-(3-氧雜環丁烷基氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：99%(保持時間：0.79 分)；

MASS(ESI, Pos.)：641(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 4.70 (dd, 2H), 4.95 (t, 2H), 5.62-5.71 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.36-7.59 (m, 3H), 7.87-7.91 (m, 1H), 8.06-8.10 (m, 3H), 8.15 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.65-8.69 (m, 4H), 9.26 (s, 1H)。

【0890】 實施例 22-36：1-{2-[4-(6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基)

苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

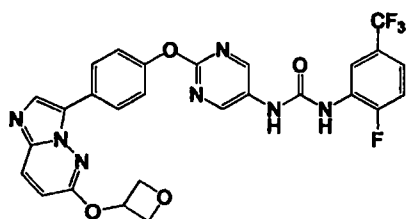
純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.76 分)；

MASS(ESI, Pos.)：583(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.59 (s, 3H), 7.19 (d, 1H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.47-7.58 (m, 3H), 7.87-7.91 (m, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.16-8.24 (m, 4H), 8.39 (s, 1H), 8.64-8.69 (m, 4H), 9.25 (s, 1H)。

【0891】 實施例 22-37：1-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-3-(2-{4-[6-(3-氧雜環丁烷基氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)脲

【0892】



【0893】 TLC：R_f 0.31(氯仿：甲醇=19：1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 4.70 (dd, 2H), 4.96 (dd, 2H), 5.63-5.71 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.34-7.55 (m, 4H), 8.06-8.13 (m, 3H), 8.15 (d, 1H), 8.53 (dd, 1H), 8.76 (s, 2H), 9.13 (s, 1H), 9.32 (s, 1H)。

【0894】 實施例 22-38：1-[3'-(2-羥基-2-丙烷基)-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]-3-(2-{4-[6-(3-氧雜環丁烷基氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.94 分)；

MASS(ESI, Pos.)：698(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 1.45(s, 6H), 4.70 (dd, 2H), 4.95 (dd, 2H), 5.07 (s, 1H), 5.61-5.72(m, 1H), 7.02(d, 1H), 7.29(d, 1H), 7.35(d, 2H), 7.41-

7.60 (m, 5H), 8.03-8.19 (m, 5H), 8.34 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.39 (s, 1H)。

【0895】 實施例 22-39：1-{2-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(1H-吡唑-1-基)-4-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：98%(保持時間：0.91 分)；

MASS(ESI, Pos.)：588(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 4.01 (s, 3H), 6.65-6.66 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.07-8.11 (m, 2H), 8.22 (d, 2H), 8.41-8.44 (m, 2H), 8.71 (s, 2H), 9.57 (s, 1H), 9.98 (s, 1H)。

【0896】 實施例 22-40：1-[3-(二氟甲基)苯基]-3-{2-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.77 分)；

MASS(ESI, Pos.)：504(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 4.02 (s, 3H), 6.82-7.19 (m, 3H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.08-8.11 (m, 2H), 8.20-8.25 (m, 2H), 8.74 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 9.17 (s, 1H)。

【0897】 實施例 22-41：1-[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]-3-{2-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.91 分)；

MASS(ESI, Pos.)：556(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 4.02 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.08-8.11 (m, 2H), 8.21-8.25 (m, 2H), 8.57 (d, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 9.72 (s, 1H)。

【0898】 實施例 22-42：1-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-3-{2-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.87 分)；

MASS(ESI, Pos.)：540(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 4.02 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.38-7.54 (m, 2H), 8.08-8.11 (m, 2H), 8.20-8.25 (m, 2H), 8.53 (dd, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.10 (d, 1H), 9.31 (s, 1H)。

【0899】 實施例 22-43：1-(2,5-二氯苯基)-3-{2-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.89 分)；

MASS(ESI, Pos.)：522(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 4.02 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 8.07-8.10 (m, 2H), 8.20-8.26 (m, 3H), 8.64 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.68 (s, 1H)。

【0900】 實施例 22-44：1-(2,4-二氯苯基)-3-{2-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.89 分)；

MASS(ESI, Pos.)：522(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 4.02 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.07-8.11 (m, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.20-8.25 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.60 (s, 1H)。

【0901】 實施例 22-45：1-(2,5-二氟苯基)-3-{2-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.79 分)；

MASS(ESI, Pos.) : 490(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 4.02 (s, 3H), 6.81-6.90 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.26-7.35 (m, 3H), 7.94-8.00 (m, 1H), 8.08-8.12 (m, 2H), 8.20-8.25 (m, 2H), 8.74 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 9.28 (s, 1H)。

【0902】 實施例 22-46 : 1-{2-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]嗒啉-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 99%(保持時間 : 0.86 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 603(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 2.38 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.07-8.10 (m, 2H), 8.20-8.24 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.76 (s, 1H), 9.70 (s, 1H)。

【0903】 實施例 22-47 : 1-[5-氯-2-(1H-吡啶-1-基)苯基]-3-{2-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]嗒啉-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.88 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 554(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 4.01 (s, 3H), 6.61-6.63 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.07-8.10 (m, 2H), 8.19-8.24 (m, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.69 (s, 2H), 9.37 (s, 1H), 9.89 (s, 1H)。

【0904】 實施例 22-48 : 1-[5-氯-2-(3-吡啶基)苯基]-3-{2-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]嗒啉-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}脲

純度(LC-MS/ELSD) : 77%(保持時間 : 0.75 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 565(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 4.02 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.22-7.34 (m, 4H), 7.54 (dd, 1H), 7.80-7.85 (m, 1H), 8.07-8.23 (m, 6H), 8.59-8.66 (m, 4H), 9.20 (brs, 1H) .

【0905】 實施例 22-49 : 1-{6-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]嗒咩-3-基)苯氧基]-3-吡啶基}-3-[2-(3-吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 98%(保持時間 : 0.83 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 598(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 4.00 (s, 3H), 6.94 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.18-7.23(m, 2H), 7.45-7.59(m, 3H), 7.87-7.91(m, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.06-8.21 (m, 6H), 8.42 (s, 1H), 8.64-8.69 (m, 2H), 9.18 (s, 1H) .

【0906】 實施例 22-50 : 1-{6-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]嗒咩-3-基)苯氧基]-3-吡啶基}-3-[2-(1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.95 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 587(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 4.01 (s, 3H), 6.67-6.68 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.00-8.10 (m, 3H), 8.18-8.21 (m, 3H), 8.40 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.83 (s, 1H) .

【0907】 實施例 22-51 : 1-{6-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]嗒咩-3-基)苯氧基]-3-吡啶基}-3-{5-(三氟甲基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]苯基}脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 1.01 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 655(M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 4.01 (s, 3H), 6.94 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.55 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.01-8.21 (m, 5H), 8.45-8.52 (m, 3H), 9.40 (s, 1H)。

【0908】 實施例 22-52 : 1-(2-{4-[6-(3-氧雜環丁烷基氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[3-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.84 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 564(M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 4.68-4.72(m, 2H), 4.93-4.98(m, 2H), 5.63-5.72 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.31-7.40 (m, 3H), 7.51 (t, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.96-8.00 (m, 1H), 8.07-8.17 (m, 4H), 8.74 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 9.32 (s, 1H)。

【0909】 實施例 22-53 : 1-[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]-3-(2-{4-[6-(3-氧雜環丁烷基氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.90 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 598(M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 4.68-4.73(m, 2H), 4.93-4.99(m, 2H), 5.63-5.72 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.35-7.43 (m, 3H), 7.73 (d, 1H), 8.07-8.17 (m, 4H), 8.57 (d, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 9.73 (s, 1H)。

【0910】 實施例 22-54 : 1-[2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]-3-(2-{4-[6-(3-氧雜環丁烷基氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)脲

純度(LC-MS/ELSD) : 100%(保持時間 : 0.86 分) ;

MASS(ESI, Pos.) : 578(M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 2.32 (s, 3H), 4.67-4.74 (m, 2H), 4.93-4.99 (m, 2H), 5.63-5.71 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.27-7.45 (m, 4H), 8.07-8.18 (m,

4H), 8.27-8.30 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 9.35 (s, 1H)。

【0911】 實施例 22-55：1-(2,4-二氯苯基)-3-(2-{4-[6-(3-氧雜環丁烷基氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.87 分)；

MASS(ESI, Pos.)：564(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 4.67-4.74(m, 2H), 4.92-5.00(m, 2H), 5.63-5.72 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.34-7.43 (m, 3H), 7.64 (dd, 1H), 8.06-8.19 (m, 5H), 8.59 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.61 (s, 1H)。

【0912】 實施例 22-56：1-(5-氯-2-甲基苯基)-3-(2-{4-[6-(3-氧雜環丁烷基氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.84 分)；

MASS(ESI, Pos.)：544(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.22 (s, 3H), 4.70 (dd, 2H), 4.96 (dd, 2H), 5.63-5.72 (m, 1H), 6.98-7.05 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.98 (d, 1H), 8.05-8.19 (m, 4H), 8.27 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.31 (s, 1H)。

【0913】 實施例 22-57：1-(2,5-二氟苯基)-3-(2-{4-[6-(3-氧雜環丁烷基氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)脲

純度(LC-MS/ELSD)：99%(保持時間：0.81 分)；

MASS(ESI, Pos.)：532(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 4.70 (dd, 2H), 4.96 (dd, 2H), 5.62-5.72 (m, 1H), 6.81-6.92 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.23-7.32 (m, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.93-8.01 (m, 1H), 8.04-8.19 (m, 4H), 8.75 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 9.29 (s, 1H)。

【0914】 實施例 22-58：1-[5-甲基-2-(甲磺醯基)苯基]-3-(2-{4-[6-(3-

氧雜環丁烷基氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.77 分)；

MASS(ESI, Pos.)：588(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 2.37 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 4.71 (dd, 2H), 4.96 (dd, 2H), 5.62-5.72 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.05-8.20 (m, 4H), 8.73 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 10.13 (s, 1H)。

【0915】 實施例 22-59：1-[5-氯-2-(甲磺醯基)苯基]-3-(2-{4-[6-(3-氧雜環丁烷基氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.83 分)；

MASS(ESI, Pos.)：608(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 3.32 (s, 3H), 4.70 (dd, 2H), 4.95 (dd, 2H), 5.63-5.71 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.23-7.31 (m, 3H), 7.85 (d, 1H), 8.03-8.19 (m, 4H), 8.33 (d, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.88 (s, 1H), 10.14 (s, 1H)。

【0916】 實施例 22-60：1-[5-氟-2-(甲磺醯基)苯基]-3-(2-{4-[6-(3-氧雜環丁烷基氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)脲

純度(LC-MS/ELSD)：99%(保持時間：0.79 分)；

MASS(ESI, Pos.)：592(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 3.32 (s, 3H), 4.71 (dd, 2H), 4.96 (dd, 2H), 5.62-5.72 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.92 (dd, 1H), 8.03-8.20 (m, 5H), 8.76 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)。

【0917】 實施例 22-61：1-[2-(甲磺醯基)-5-(三氟甲基)苯基]-3-(2-{4-[6-(3-氧雜環丁烷基氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯氧基}-5-

嘧啶基)脲

純度(LC-MS/ELSD)：98%(保持時間：0.87分)；

MASS(ESI, Pos.)：642(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 3.39 (s, 3H), 4.70 (dd, 2H), 4.95 (dd, 2H), 5.62-5.73 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 8.03-8.20 (m, 5H), 8.63 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 10.32 (s, 1H)。

【0918】 實施例 22-62：1-[2-(甲磺醯基)苯基]-3-(2-{4-[6-(3-氧雜環丁烷基氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)脲

純度(LC-MS/ELSD)：93%(保持時間：0.73分)；

MASS(ESI, Pos.)：574(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 3.28 (s, 3H), 4.70 (dd, 2H), 4.96 (dd, 2H), 5.62-5.73 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.25-7.33 (m, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.62-7.72 (m, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.04-8.20 (m, 5H), 8.77 (s, 3H), 10.14 (s, 1H)。

【0919】 實施例 22-63：2-[(2-[4-(6-乙氧基咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基]胺基甲磺醯基)胺基]-N,N-二甲基-4-(三氟甲基)苯磺醯胺

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.99分)；

MASS(ESI, Pos.)：643(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 1.41 (t, 3H), 2.76 (s, 6H), 4.42 (q, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.05-8.10 (m, 2H), 8.20 (d, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 10.31 (s, 1H)。

【0920】 實施例 22-64：1-{2-[4-(6-乙氧基咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(甲磺醯基)-5-(三氟甲基)苯基]脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.94 分)；

MASS(ESI, Pos.)：614(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 1.41 (t, 3H), 3.38 (s, 3H), 4.42 (q, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 8.03-8.26 (m, 3H), 8.20 (d, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 10.31 (s, 1H)。

【0921】 實施例 22-65：1-[5-氯-2-(甲磺醯基)苯基]-3-{2-[4-(6-乙氧基咪唑并[1,2-b]嗒啉-3-基)苯氧基]-5-嘧啶基}脲

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.91 分)；

MASS(ESI, Pos.)：580(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 1.43 (t, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.45 (q, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.35-7.41 (m, 3H), 7.85 (d, 1H), 8.18 (d, 2H), 8.27 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.89 (s, 1H), 10.33 (s, 1H)。

【0922】 實施例 22-66：1-[3'-(羥甲基)-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]-3-(2-{4-[6-(3-氧雜環丁烷基氧基)咪唑并[1,2-b]嗒啉-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)脲

純度(LC-MS/ELSD)：99%(保持時間：1.07 分)；

MASS(ESI, Pos.)：670(M+H)⁺；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 4.58 (d, 2H), 4.70 (dd, 2H), 4.95 (dd, 2H), 5.29 (t, 1H), 5.67 (quint, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.27-7.56 (m, 8H), 8.04-8.15 (m, 4H), 8.15 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.68 (s, 2H), 9.43 (s, 1H)。

【0923】 實施例 22-67：1-[3'-(1-羥乙基)-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]-3-(2-{4-[6-(3-氧雜環丁烷基氧基)咪唑并[1,2-b]嗒啉-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)脲

純度(LC-MS/ELSD)：99%(保持時間：0.94 分)；

MASS(ESI, Pos.)：684(M+H)⁺；

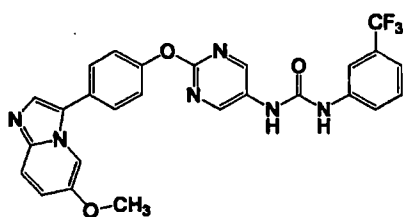
¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.36 (d, 3H), 4.70 (dd, 2H), 4.76-4.83 (m, 1H), 4.95 (dd, 2H), 5.21 (d, 1H), 5.67 (quint, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.27-7.56 (m, 8H), 8.03-8.13 (m, 4H), 8.15 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.41 (s, 1H)。

【0924】 實施例 23

使用藉由使用相當之二環式雜環化合物所製造之相當之胺化合物替代藉由使用 5-氯吡啶并[1,5-a]嘧啶所製造之實施例 19，使用實施例 3 製造之化合物，或者使用相當之胺基甲酸酯化合物或異氰酸酯化合物替代實施例 3 製造之化合物，進行與實施例 7 相同之操作，獲得具有以下物性值之本發明化合物。

【0925】 實施例 23-1：1-(2-(4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

【0926】



【0927】 TLC：R_f 0.52(乙酸乙酯：甲醇=9：1)；

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 3.81 (s, 3H), 7.10 (dd, 1H), 7.30-7.37 (m, 3H), 7.52 (t, 1H), 7.54-7.65 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.73-7.77 (m, 2H), 7.98-8.03 (m, 2H), 8.75 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 9.32 (s, 1H)。

【0928】 實施例 23-2：1-(2-(4-(6-(2-羥基丙烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

TLC : Rf 0.26(氯仿 : 甲醇=19 : 1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.48 (s, 6H), 5.30 (s, 1H), 7.30-7.43 (m, 4H), 7.49-7.74 (m, 6H), 7.95-7.99 (m, 1H), 8.50-8.53 (m, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 9.32 (s, 1H)。

【0929】 實施例 23-3 : 1-(2-(1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲

TLC : Rf 0.59(乙酸乙酯 : 甲醇=9 : 1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 6.67 (t, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.27-7.37 (m, 3H), 7.51 (d, 1H), 7.64-7.77 (m, 5H), 7.95 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.55-8.58 (m, 2H), 8.71 (s, 2H), 9.70 (s, 1H), 9.97 (s, 1H)。

【0930】 實施例 23-4 : 1-(2-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

TLC : Rf 0.27(乙酸乙酯) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 6.95-7.00(m, 1H), 7.27-7.36(m, 3H), 7.48-7.60 (m, 3H), 7.64-7.72 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.88 (dt, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.65-8.69 (m, 4H), 9.25 (s, 1H)。

【0931】 實施例 23-5 : 1-(2-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

TLC : Rf 0.46(乙酸乙酯) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 6.95-7.05 (m, 1H), 7.28-7.38 (m, 4H), 7.52 (t, 1H), 7.60-7.74 (m, 4H), 7.78 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.02 (s, 1H), 9.34 (s, 1H)。

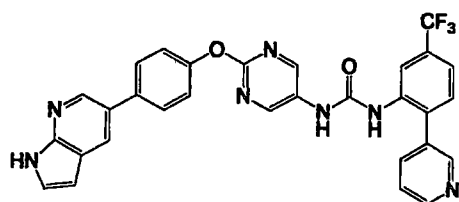
【0932】 實施例 23-6 : 1-(2-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-苯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)脲

TLC : Rf 0.29(乙酸乙酯) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 6.95-7.01(m, 1H), 7.27-7.37(m, 3H), 7.54-7.78(m, 9H), 8.43 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 9.48 (s, 1H)。

【0933】 實施例 23-7: 1-(2-(4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

【0934】



【0935】 TLC : Rf 0.23(乙酸乙酯) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 6.49 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.47-7.58 (m, 4H), 7.73 (d, 2H), 7.90 (d, 1H), 8.19-8.25 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.49-8.51 (m, 1H), 8.65-8.68 (m, 4H), 9.24 (s, 1H), 11.7 (s, 1H)。

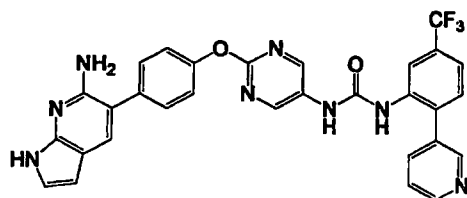
【0936】 實施例 23-8: 1-(2-(4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

TLC : Rf 0.60(乙酸乙酯) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 6.49-6.50(m, 1H), 7.26-7.36(m, 3H), 7.46-7.54(m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.50-8.53 (m, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 11.7 (s, 1H)。

【0937】 實施例 23-9 : 1-(2-(4-(6-胺基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

【0938】

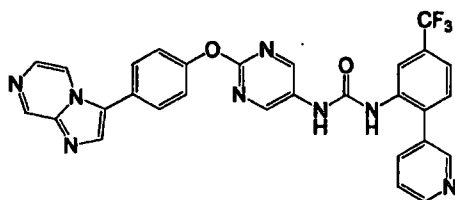


【0939】 TLC : Rf 0.35(乙酸乙酯) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 5.19 (s, 2H), 6.20-6.24 (m, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.46-7.58 (m, 6H), 7.88-7.92 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.63-8.68 (m, 4H), 9.23 (s, 1H), 10.9 (s, 1H)。

【0940】 實施例 23-10 : 1-(2-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

【0941】

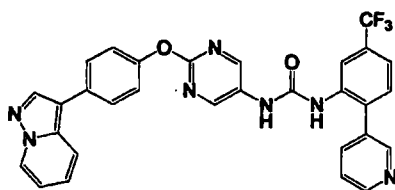


【0942】 TLC : Rf 0.34(二氯甲烷 : 甲醇=9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 7.38 (d, 2H), 7.46-7.59 (m, 3H), 7.78 (d, 2H), 7.85-7.91 (m, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.58-8.69 (m, 5H), 9.13 (d, 1H), 9.25 (s, 1H)。

【0943】 實施例 23-11 : 1-(2-(4-(吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

【0944】

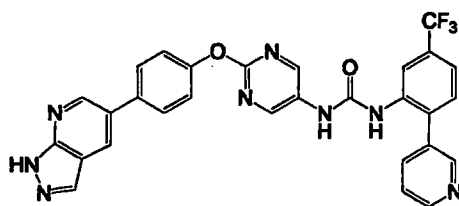


【0945】 TLC : Rf 0.29(乙酸乙酯) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.94 (t, 1H), 7.74-7.35 (m, 3 H), 7.46-7.58 (m, 3H), 7.71 (d, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.36-8.38 (m, 2H), 8.64-8.74 (m, 5H), 9.22 (s, 1H)。

【0946】 實施例 23-12: 1-(2-(4-(1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲

【0947】



【0948】 TLC: Rf 0.23(乙酸乙酯);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.29 (d, 2H), 7.47-7.58 (m, 3H), 7.79 (d, 2H), 7.87-7.93 (m, 1H), 8.18-8.21 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.64-8.68 (m, 4H), 8.83 (d, 1H), 9.23 (s, 1H), 13.7 (s, 1H)。

藥理實驗例:

藥理實驗例 1: 測定使用人類 TrkA 表現細胞之 TrkA 激酶抑制活性

對於細胞系之 TrkA 激酶之抑制活性係使用人類 TrkA 及表現 NFAT-bla 之 CHO-K1 細胞(CellSenser™ TrkA-NFAT-bla CHO-K1 細胞, Invitrogen 公司製造)實施。

在分析的前一天將 CellSenser™ TrkA-NFAT-bla CHO-K1 細胞懸浮於分析培養基(含有 0.5% 透析處理完成之牛胎兒血清(Invitrogen 公司製造)、0.1mM 非必需胺基酸(Invitrogen 公司製造)、1mM 丙酮酸鈉(Invitrogen 公司製造)及抗生物質(100U/mL 盤尼西林(penicillin)及 100 μ g/mL 鏈黴素(streptomycin)(Invitrogen 公司製造))

之加轉染試劑無血清介質(Opti-MEM1 Reduced Serum Medium)(Invitrogen 公司製造)中，以 2.4×10^4 細胞/ $40 \mu\text{L}$ /洞之密度播種於 96 洞透明底盤(Corning 公司製造，產品編號：3882)。又，於一部分的洞只添加 $40 \mu\text{L}$ /洞之分析培養基(無細胞)。在分析當天於 96 洞盤(Costar 公司製造，產品編號：3363)中分注 10mM 之本發明化合物(DMSO 溶液)後，以 DMSO 階段稀釋，調製 3 倍公比之稀釋系列。將該稀釋系列以分析培養基稀釋 100 倍，調製 10 倍濃度之本發明化合物溶液(DMSO 濃度 1%)。於已播種細胞之盤中添加本發明化合物 $5 \mu\text{L}$ /洞，於 5%CO₂、95%空氣、37°C 之 CO₂ 恆溫箱內培養 30 分鐘。對照組及空白組係添加 $5 \mu\text{L}$ /洞之含有 1%DMSO 之分析培養基替代本發明化合物溶液。然後於盤中添加含有 NGF(小鼠 2.5s、天然型、Invitrogen 公司製造)之分析培養基 $5 \mu\text{L}$ /洞(NGF 之最終濃度：50ng/mL)，於 5%CO₂、95%空氣、37°C 之 CO₂ 恆溫箱內培養 5 小時。空白群係添加 $5 \mu\text{L}$ /洞之分析培養基替代 NGF。於盤中添加報導基因分析(reporter assay)檢測用試藥 $10 \mu\text{L}$ /洞後，於遮光下，於室溫培養 120 分鐘。又，報導基因分析檢測用試藥以 LiveBLAzer™-FRET B/G Loading Kit(Invitrogen 公司製造)調製。使用 Analyst GT((Molecular Devices 日本(股)公司製造)，於各洞掃射 405nm 之激發光，測定 460nm 及 530nm 之螢光強度。使用下述之數式 1 算出各洞之時差性螢光共振能量轉移(TR-FRET)比。

【0949】 [數 1]

$$\text{TR-FRET 比} = (A_{460x} - A_{460F}) / (A_{530x} - A_{530F})$$

【0950】 A_{460x} ：本發明化合物、對照組或空白組 460nm 之螢光強度

A_{460F} ：無細胞 460nm 之螢光強度

A_{530X} ：本發明化合物、對照組或空白組 530nm 之螢光強度

A_{530F} ：無細胞 530nm 之螢光強度

本發明化合物之 TR-FRET 抑制率(%)係使用下述之數式 2 算出。

【0951】 [數 2]

$$\text{抑制率(\%)} = \{1 - (A_x - A_B) / (A_C - A_B)\} \times 100$$

【0952】 A_x ：添加本發明化合物時之 TR-FRET 比

A_B ：空白組之 TR-FRET 比

A_C ：對照組之 TR-FRET 比

本發明化合物之 IC_{50} 值係根據本發明化合物各濃度之抑制率，從抑制曲線算出。

【0953】 該結果，本發明化合物之 IC_{50} 值在 $0.5 \mu M$ 以下，明瞭本發明化合物具有 TrkA 抑制活性。例如，數個本發明化合物之 IC_{50} 值為如下述表 1 及表 2 所示。

【0954】 [表 1]

實施例	TrkA抑制活性 (IC ₅₀ ; μ M)
7	0.001
8-1	0.001
8-2	0.002
8-4	0.001
9-1	0.003
9-2	0.001
11	0.001
13-1	0.002
14-5	0.001
14-6	0.001
15-4	0.001
15-5	0.003
15-6	0.002
15-52	0.004
15-55	0.004
15-58	0.002
15-63	0.002
15-71	0.002
15-77	0.002
15-87	0.001
15-96	0.0004
15-98	0.0008
15-104	0.0005
15-105	0.004

【0955】 [表 2]

實施例	TrkA 抑制活性 (IC ₅₀ ; μ M)
21-1	0.001
21-2	0.001
21-9	0.001
21-13	0.001
21-37	0.001
21-51	0.001
21-65	0.0007
21-67	0.004
21-70	0.002
21-73	0.003
21-75	0.004
22-8	0.001
22-9	0.001
22-34	0.001
23-3	0.001
23-7	0.002
23-10	0.001
23-11	0.001
23-12	0.001

【0956】 藥理實驗例 2：對於 Trk 以外之其他激酶之酵素抑制活性試驗(選擇性實驗)

將被驗物質(本發明化合物)溶解於二甲亞砷，調製 3 μ M 試驗濃度之 100 倍濃度之溶液。將該溶液更以分析緩衝液(20mM HEPES、0.01% TritonX-100、2mM DTT, pH7.5)稀釋 25 倍，作為被驗物質溶液。陽性對照物質亦同樣操作，調製陽性對照物質溶液。

【0957】 將以分析緩衝液調製之 $5\mu\text{L}$ 之 4 倍濃度被驗物質溶液、 $5\mu\text{L}$ 之 4 倍濃度基質/ATP/金屬溶液(鎂)及 $10\mu\text{L}$ 之 2 倍濃度激酶溶液於聚丙烯製造之 384 洞盤之洞內混合，於室溫進行反應 1 小時。添加 $60\mu\text{L}$ 之終止緩衝液(termination buffer)(QuickScout Screening Assist MSA；Carna Biosciences)將反應停止。將反應溶液中之基質肽與磷酸化肽分離、定量。激酶反應係以從基質肽高峰高度(S)與磷酸化肽高峰高度(P)計算之生成物比($P/(P+S)$)評估。作為其他之激酶係使用例如 b-Raf 及 KDR 之激酶，進行激酶選擇性實驗。以下之表 3 表示於各個激酶酵素抑制活性試驗中使用之基質、基質濃度、ATP 濃度及陽性對照物質。

【0958】 [表 3]

激酶	基質		ATP(μM)	陽性對照物質
	名稱	(nM)		
b-Raf	MAP2K1	1	1000	ZM336372
KDR	CSKtide	1000	75	Staurosporine

【0959】 將含有所有反應組成之對照洞之平均信號作為 0% 抑制、背景洞(未添加酵素)之平均信號作為 100% 抑制，從各被驗物質試驗洞之平均信號計算抑制率。其結果，在 $3\mu\text{M}$ 濃度之本發明化合物對於各激酶之抑制率如以下表 4 所示。

【0960】[表 4]

實施例	抑制率 (%)	
	b-R a f	KDR
7	40	0
8-1	6.5	0
8-2	21	0
13-1	33	7.5
14-5	13	0
14-6	45	1.7
15-4	0	0
15-6	37	0
15-52	20	0
15-55	30	0
15-58	30	0
15-63	43	0
15-71	40	0
15-77	32	0
15-87	34	0
15-96	22	2
15-98	23	8
15-104	53	18
15-105	26	0
21-1	36	1.5
21-2	30	1
21-37	50	16
21-51	49	9
21-65	58	19
21-67	19	0
21-70	19	0
21-73	21	0
21-75	41	0
22-34	56	19

【0961】 從該結果明瞭，本發明化合物對於 TrkA 以外之其他激酶，例如 b-Raf 及 KDR 之激酶之抑制弱，對於 TrkA 有強的抑制。換言之，本發明化合物從藥理實施例 1 之結果，對於 TrkA 抑制係強力到 IC_{50} 在 $0.5 \mu M$ 以下，另一方面，從藥理實施例 2 之結果，對於 TrkA 以外之上述激酶，即使於 $3 \mu M$ 濃度之化合物，仍只抑制 0% 至約 58%。所以，明瞭本發明化合物對於 TrkA 抑制之選擇性高，具有優越之激酶選擇性。

藥理實驗例 3：對於大鼠 NGF 誘發血管滲透性亢進之抑制作用

評估本發明化合物於體內之對於 TrkA 之抑制活性。於剃掉背部毛的雄性 CD(SD)IGS 大鼠(7 至 9 週齡、日本 Charles River 公司製造)經口投予溶解於介質之本發明化合物(投予容量：5mL/kg)。對於對照群及正常群，經口投予介質(投予容量：5mL/kg)。投予 6、12 小時或 14 小時後，在鹵神(halothane)麻醉下，於背部 3 個地方皮內投予使用含有 0.1%BSA(Sigma-Aldrich 公司製造)之生理食鹽液調製之 $3 \mu g/mL$ 之 NGF(小鼠 2.5 s、天然型、Invitrogen 公司製造)溶液(投予容量； $50 \mu L/site$)。對於正常群，於背部 3 個地方皮內投予含有 0.1%BSA 之生理食鹽液(投予容量； $50 \mu L/site$)。皮內投予後馬上於尾靜脈內投予以生理食鹽液溶解之 1%伊凡斯藍(Evans blue)(東京化成(股)公司製造)(投予容量：3mL/kg)。投予 10 分鐘後切斷腹部大動脈，放血致死。切取皮內投予部位(3 個地方)之背部皮膚，將該皮膚試樣一個個移至 48 洞盤(旭硝子公司製造)之各洞中。於盤中每個洞加入甲醯胺 0.8mL/洞，蓋上蓋子後，於 $60^{\circ}C$ 培養一晚。將 $200 \mu L$ 之甲醯胺萃取液移至 96 洞盤，使用吸光微量盤分析儀(Microplate reader)(SpectraMAX190, Molecular

Devices 日本(股)公司製造)測定甲醯胺中所萃取出之伊凡斯藍之吸光度(波長：620nm)。同時測定溶解於甲醯胺之伊凡斯藍之標品(0、0.78、1.56、3.13、6.25、12.5、25 及 50 μ g/mL)之吸光度(波長：620nm)作成校正曲線。從該校正曲線與各試樣之吸光度算出各試樣之伊凡斯藍濃度。算出從同一個體採取之 3 個地方之皮膚試樣之伊凡斯藍濃度之平均值，作為該個體之值。使用以下之式算出本發明化合物之大鼠 NGF 誘發血管滲透性亢進抑制率。

【0962】 [數 3]

$$\text{抑制率(\%)} = \{1 - (A_x - A_N) / (A_c - A_N)\} \times 100$$

【0963】 A_x ：被驗化合物之伊凡斯藍濃度(同一個體之 3 試樣之平均值)

A_N ：正常群之伊凡斯藍濃度(同一個體之 3 試樣之平均值)

A_c ：對照群之伊凡斯藍濃度(同一個體之 3 試樣之平均值)

其結果，本發明化合物(3mg/kg；投予 6 小時後)之大鼠 NGF 誘發血管滲透性亢進抑制率為約 70%，明瞭本發明化合物即使經過長時間，亦強力抑制血管滲透性之亢進。

【0964】 例如，數個本發明化合物(1 mg/kg；投予 14 小時後或 12 小時後)之大鼠 NGF 誘發血管滲透性亢進抑制率為如以下之表 5 及表 6 所示。

【0965】[表 5]

實施例	血管滲透性亢進抑制率 (%) (投予後時間 (h))
7	97% (14 h)
8-1	94% (14 h)
8-2	100% (14 h)
8-4	96% (14 h)
9-1	86% (14 h)
9-2	100% (14 h)
11	100% (14 h)
13-1	100% (14 h)
14-5	93% (14 h)
14-6	78% (12 h)
15-4	100% (14 h)
15-5	92% (14 h)
15-6	95% (14 h)
15-52	96% (14 h)
15-55	94% (14 h)
15-58	100% (14 h)
15-63	99% (14 h)
15-71	100% (14 h)
15-77	100% (14 h)
15-87	86% (14 h)
15-96	90% (14 h)
15-98	80% (14 h)
15-104	100% (14 h)
15-105	100% (14 h)

【0966】[表 6]

實施例	血管滲透性亢進抑制率 (%) (投予後時間 (h))
21-1	87% (14 h)
21-2	100% (14 h)
21-9	100% (14 h)
21-13	100% (12 h)
21-37	98% (14 h)
21-51	95% (14 h)
21-65	92% (14 h)
21-67	90% (14 h)
21-70	100% (14 h)
21-73	92% (14 h)
21-75	100% (14 h)
22-8	100% (14 h)
22-9	100% (14 h)
22-34	91% (14 h)

【0967】藥理實驗例 4：對於單碘代乙酸鈉誘發之模型大鼠之鎮痛作用

使用單碘代乙酸鈉(以下，簡稱為 MIA)(Sigma-Aldrich Japan)誘發之模型大鼠，評估本發明化合物之鎮痛作用。

【0968】(1)製作 MIA 誘發之模型大鼠

在異氟烷(isoflurane)麻醉下剷除大鼠右後腳膝周邊的毛，使用附有 29G 注射針之注射筒(BD Rhoads、日本 Becton・Dickinson 公司製造)，於右後腳關節腔內投予 120mg/mL 之 MIA 溶液 25 μ L。於正常對照群投予生理食鹽液 25 μ L。

【0969】 (2)群構成及群分組

以正常對照群、發病對照群、被驗物質投予群及曲馬多(Tramadol)投予群或嗎啡投予群之群構成進行。除了正常對照群以外，測定以上述(1)之方法製作之 MIA 誘發 14 日後之模型大鼠右後腳之負荷重量比率(測定方法於後述)，以各群右後腳負荷重量比率無偏差之方式進行群分組。

【0970】 (3)投予被驗物質、曲馬多或嗎啡

將被驗物質之本發明化合物以 Wellsolve(Celeste 公司製造)溶解，調製成 0.1、0.3 或 1mg/mL 溶液。將調製之 0.1、0.3 或 1mg/mL 溶液以蒸餾水稀釋 5 倍，調製成 0.02、0.06 或 0.2mg/mL 溶液(Wellsolve 之最終濃度：20%)。將陽性對照藥之曲馬多以生理食鹽液溶解，調製成 2mg/mL 溶液。或將陽性對照藥之嗎啡以生理食鹽液溶解，調製成 0.6mg/mL 溶液。對於被驗物質投予群，從 MIA 誘發 14 日至 23 日後為止，將被驗物質溶液(0.1、0.3 或 1mg/kg)每日 2 次，反覆經口投予 10 日。另，於測定 MIA 誘發 24 日後之右後腳負荷重量比率之 3 小時前經口投予被驗物質溶液，於 1 小時前皮下投予生理食鹽液。對於曲馬多投予群或嗎啡投予群，從 MIA 誘發 14 日至 23 日後為止，1 日 2 次，反覆經口投予 20%Wellsolve 10 日。另，於測定 MIA 誘發 24 日後之右後腳負荷重量比率之 3 小時前經口投予 20%Wellsolve，於 1 小時前皮下投予曲馬多溶液(10mg/kg)或嗎啡溶液(3mg/kg)。又，對於正常對照群及發病對照群，從 MIA 誘發 14 日至 23 日後為止，1 日 2 次，反覆經口投予 20% Wellsolve 10 日。另，於測定 MIA 誘發 24 日後之右後腳負荷重量比率之 3 小時前經口投予 20%Wellsolve，於 1

小時前皮下投予生理食鹽液。

【0971】 (4)右後腳負荷重量比率之測定

使用 Linton Incapacitance Tester (MJS Technology Inc., UK)測定左右後腳之負荷重量。亦即，將大鼠移至 Linton Incapacitance Tester 上之專用籠子，左右之後腳以正確姿勢分別站在 2 對之重量測定感測器上。確認大鼠之姿勢無左右及前後偏差後，測定左及右後腳各個之負荷重量 3 秒鐘。將每個個體反覆操作負荷重量測定 3 次。為了獲得安定之測定值，在從 MIA 誘發當日至誘發 14 日後為止之間，5 日以上將大鼠放在專用籠子內馴服 20 分鐘以上。另，於負荷重量測定前亦馴化約 10 分鐘，測定負荷重量。測定於 MIA 誘發 14 日後之群分組前及於 24 日後之正常對照群、發病對照群、被驗物質投予群(投予 3 小時後)、曲馬多投予群(投予 1 小時後)及嗎啡投予群(投予 1 小時後)之左右後腳負荷重量。依據左右後腳負荷重量之平均值以下述之數式 4 算出於兩後腳負荷重量中之右後腳之負荷重量比率。測定在盲檢下實施。依據 MIA 誘發 24 日後之各群之右後腳負荷重量比率以下述之數式 5 算出被驗物質之本發明化合物之改善率，評估被驗物質(本發明化合物)之鎮痛作用。

【0972】 [數 4]

$$\text{右後肢負荷重量比率 } B (\%) = \{A_R / (A_R + A_L) \times 100\}$$

【0973】 A_R : 右後腳之負荷重量(同一個體測定 3 次之值之平均值)

A_L : 左後腳之負荷重量(同一個體測定 3 次之值之平均值)

【0974】 [數 5]

$$\text{被驗物質的改善率 } (\%) = \{1 - (B_T - B_C) / (B_N - B_C)\} \times 100$$

【0975】 B_c：正常對照群之平均值

B_N：發病對照群之平均值

B_T：被驗物質投予群之平均值

其結果，本發明化合物之改善率具有與作為鎮痛藥廣泛使用之曲馬多及嗎啡同等以上之改善率。因此，明瞭本發明化合物之鎮痛作用具有與曲馬多及嗎啡同等以上之鎮痛作用。

【0976】 例如，數個本發明化合物對於 MIA 誘發模型大鼠之鎮痛作用(改善率)如以下之表 7(使用曲馬多作為陽性對照藥時之結果)及表 8(使用嗎啡作為陽性對照藥時之結果)所示。

【0977】 [表 7]

實施例	改善率 (%)
7	61
8-1	60
14-5	47
15-6	51
21-9	64
21-13	66
陽性對照藥	改善率 (%)
曲馬多	43

【0978】[表 8]

實施例	改善率 (%)
1 4 - 6	5 3
1 5 - 5 2	6 0
1 5 - 5 5	6 2
1 5 - 6 3	5 3
1 5 - 7 7	5 5
1 5 - 8 7	5 7
1 5 - 9 8	5 7
1 5 - 1 0 4	5 4
2 1 - 3 7	6 7
2 1 - 5 1	6 8
2 1 - 7 0	6 1
2 1 - 7 3	6 2
陽性對照藥	改善率 (%)
嗎啡	5 4

【0979】[製劑例]

製劑例 1

將以下之各成分根據常法混合後打錠，獲得每錠中含有 10mg 活性成分之錠劑 1 萬錠。

- 1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲…………… 100g
- 羧甲基纖維素鈣(崩解劑)…………… 20g
- 硬脂酸鎂(潤滑劑)…………… 10g
- 微結晶纖維素…………… 870g

製劑例 2

將以下之各成分根據常法混合後以除塵過濾器過濾，每支安瓿填充 5mL，以高壓釜加熱滅菌，獲得每安瓿中含有 20mg 活性成分之安瓿 1 萬支。

- 1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲…………… 200g
- 甘露糖醇…………… 20g
- 蒸餾水…………… 50L

[產業上利用之可能性]

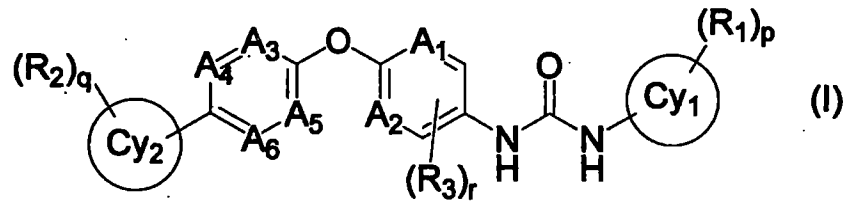
【0980】本發明之化合物具有 Trk 抑制活性，對於 Trk 參予之疾病，例如疼痛、搔癢症、下泌尿道障礙、氣喘、過敏性鼻炎、炎症性腸疾病或查加斯病等疾病之預防及/或治療有效。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種通式(I)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑化物或該等之前驅藥；



式中，

環 Cy₁ 表示 C3 至 10 之單環式碳環或二環式碳環、或者 4 至 10 員單環式雜環或二環式雜環，

環 Cy₂ 表示將 1,3-噁唑-5-基之雜環除外之 4 至 10 員單環式雜環或二環式雜環，

R₁ 表示

- (1) 鹵素原子、
- (2) 可經選自由(i)鹵素原子及(ii)羥基所成群組之取代基取代之 C1 至 6 烷基、C2 至 6 烯基或 C2 至 6 炔基、
- (3) 可經 1 至 2 個 R₅ 取代之 C5 至 6 單環式碳環、
- (4) 可經 1 至 2 個 R₅ 取代之 5 至 6 員單環式雜環、
- (5) -S(O)_{m1}-R₆、
- (6) -SO₂NR₇R₈、
- (7) -C(O)OR₉、
- (8) -NR₁₀C(O)R₁₁、
- (9) -C(O)NR₁₂R₁₃、
- (10) -OR₁₄、
- (11) -NR₁₅R₁₆、

(12) 氰基或

(13) 硝基，

R₅ 表示

(1) 鹵素原子、

(2) -S(O)_m-R₁₇、

(3) -SO₂NR₁₈R₁₉、

(4) -C(O)OR₂₀、

(5) -NR₂₁C(O)R₂₂、

(6) -C(O)NR₂₃R₂₄、

(7) -OR₂₅、

(8) -NR₂₆R₂₇、

(9) 氰基、

(10) 硝基或

(11) 可經選自由(i)鹵素原子、(ii)羥基及(iii)側氧基所成群組之取代基取代之 C1 至 3 烷基，

R₅ 為 2 個時，R₅ 各自獨立，可相同亦可不同，

另，2 個 R₅ 各自獨立地為 C1 至 3 烷基或羥基，R₅ 附接至 C5 至 6 單環式碳環或 5 至 6 員單環式雜環上之鄰接碳原子時，該等基可一同形成環，

R₆ 至 R₂₇ 各自獨立地表示(1)氫原子或者(2)可經(i)鹵素原子或(ii)羥基取代之 C1 至 6 烷基，

R₁₈ 及 R₁₉ 各自獨立地為 C1 至 6 烷基時，該等基可一同形成環，

R₂ 表示

(1) 鹵素原子、

- (2)可經(i)鹵素原子或(ii)羟基取代之 C1 至 6 烷基、
- (3)可經(i)鹵素原子或(ii)羟基取代之 C3 至 6 環烷基、
- (4)可經鹵素原子取代之 C1 至 6 烷氧基、
- (5)-NR₂₈R₂₉、
- (6)3 至 7 員單環式雜環或
- (7)-O-(3 至 7 員單環式雜環)，

R₂₈ 及 R₂₉ 各自獨立地表示(1)氫原子或者(2)可經(i)鹵素原子或(ii)羟基取代之 C1 至 6 烷基，

A₁ 及 A₂ 各自獨立地表示=CR₃-或=N-，

A₃、A₄、A₅ 及 A₆ 各自獨立地表示=CR₄-或=N-，

R₃ 及 R₄ 各自獨立地表示氫原子或鹵素原子，

m₁ 表示 0 至 2 之整數，

m₂ 表示 0 至 2 之整數，

p 表示 0 至 7 之整數，

q 表示 0 至 7 之整數，

r 表示 0 至 2 之整數，

惟，p、q 及 r 各自表示 2 以上之整數時，R₁、R₂ 及 R₃ 各自獨立，可相同亦可不同，

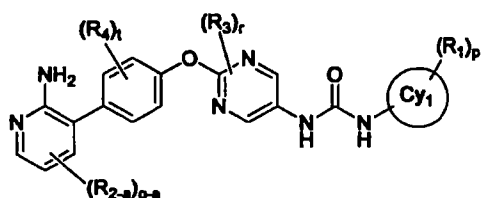
惟，排除 1-(2-(4-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲，以及

1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(甲磺醯基)-5-(三氟甲基)苯基]脲。

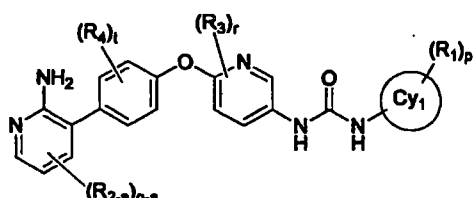
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中，該環 Cy₂ 為將 1,3-噻唑-5-基之雜環除外之 5 至 10 員單環式芳族雜環或二環式芳

族雜環者。

- 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之化合物，其中，該環 Cy_2 為吡啶環、嘓啶環、吡啶并嘓啶環、咪啶并嗒吡啶環、咪啶并吡啶環、吡咯并吡啶環、咪啶并吡啶環或吡啶并吡啶環者。
- 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任何一項所述之化合物，其中，該 A_1 及 A_2 任何一方為 $=N-$ ，另一方為 $=CH-$ 或是雙方都為 $=N-$ ， A_3 、 A_4 、 A_5 及 A_6 為 $=CH-$ 者。
- 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中，通式(I)為通式(I-i)或通式(I-ii)表示者：



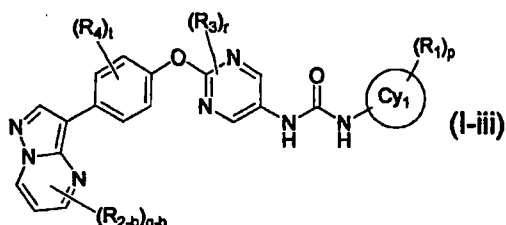
(I-i)



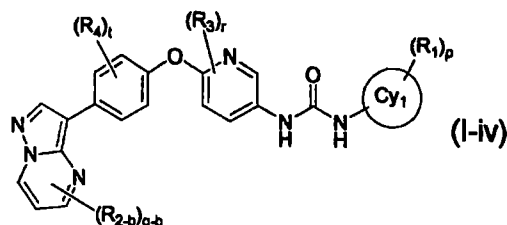
(I-ii)

式中， R_{2-a} 與 R_2 同意義， $q-a$ 表示 0 至 3 之整數， t 表示 0 至 4 之整數，其他符號與如申請專利範圍第 1 項所記載之符號同意義，惟， $q-a$ 及 t 表示 2 以上之整數時， R_{2-a} 及 R_4 各自獨立，可相同亦可不同。

- 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中，該通式(I)為通式(I-iii)或通式(I-iv)表示者：



(I-iii)



(I-iv)

式中， R_{2-b} 與 R_2 同意義， $q-b$ 表示 0 至 4 之整數，其他符號與如申請專利範圍第 1 項及第 5 項所記載之符號同意義，惟， $q-b$ 表示 2 以上之整數時， R_{2-b} 各自獨立，可相同亦可不同。

7. 如申請專利範圍第 1 項至第 6 項中任何一項所述之化合物，其中，該環 Cy₁ 為苯環或 5 至 6 員單環式芳族雜環。
8. 如申請專利範圍第 7 項所述之化合物，其中，該環 Cy₁ 為苯環、吡啶環或吡嗪環者。
9. 如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任何一項所述記載之化合物，其中，該化合物為
 - (1)1-(2-(1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲、
 - (2)1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲、
 - (3)1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(5-(三氟甲基)-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)苯基)脲、
 - (4)1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)脲、
 - (5)1-(2-(1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(6-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)吡啶-3-基)脲、
 - (6)1-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(6-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)吡啶-3-基)脲、
 - (7)1-(6-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)吡啶-3-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲、
 - (8)1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲、
 - (9)1-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲、

- (11)1-(2-(1H-吡啶-1-基)-4-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)脲、
- (12)1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)脲、
- (13)1-(2-(4-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)脲、
- (14)1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-{5-(三氟甲基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]苯基}脲、
- (15)1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲、
- (16)1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲、
- (17)1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(4-氯-1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲、
- (18)1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-{5-氯-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]苯基}脲、
- (19)1-{2-[4-(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2,4-雙(三氟甲基)苯基]脲、
- (20)1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(4-氯-1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲、
- (21)1-{2-[4-(2-胺基-5-氟-3-吡啶基)苯氧基]-5-嘧啶基}-3-[2-(甲磺醯基)-5-(三氟甲基)苯基]脲、
- (22)1-(2-{4-[2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2-(甲磺醯基)-5-(三氟甲基)苯基]脲、或

(24)2-{{(2-{{4-{{2-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基}苯氧基}-5-嘧啶基)胺基甲醯基}胺基}}-N,N-二甲基-4-(三氟甲基)苯磺醯胺。

10. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項及第 6 項中任何一項所述之化合物，其中，該化合物為

(1)1-(2-(4-(5-(氮雜環丁烷-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲、

(2)1-(2-(4-(5-(氮雜環丁烷-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲、

(3)1-(2-(4-(5-甲氧基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲、

(4)1-(2-(4-(吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)嘧啶-5-基)-3-(2-(吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)脲、

(5)1-(2-{{4-{{5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}苯氧基}-5-嘧啶基}-3-{{2-{{3-吡啶基}-5-(三氟甲基)苯基}脲、

(6)1-(2-{{4-{{5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}苯氧基}-5-嘧啶基}-3-{{2-{{1-甲基-1H-吡啶-5-基}-5-(三氟甲基)苯基}脲、

(7)1-{{2-{{4-{{5-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}苯氧基}-5-嘧啶基}-3-{{2-{{3-吡啶基}-5-(三氟甲基)苯基}脲、

(8)1-(2-{{4-{{5-(乙胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}苯氧基}-5-嘧啶基}-3-{{3'-甲基-4-(三氟甲基)-2-聯苯基}脲、

(9)1-(2-{{4-{{5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}苯氧基}-5-嘧啶基}-3-{{4-(三氟甲基)-2-聯苯基}脲、

(10)1-(2-{{4-{{5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}苯氧基}-5-嘧啶基}-3-{{3'-甲基-4-(三氟甲基)-2-聯苯基}脲、或

(11)1-(2-{4-[5-(二甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]苯氧基}-5-嘧啶基)-3-[2'-甲基-4-(三氟甲基)-2-聯苯基]脲。

11. 一種醫藥組成物，係含有如申請專利範圍第 1 項所述之通式(I)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑化物或該等之前驅藥作為有效成分。
12. 如申請專利範圍第 11 項所述之醫藥組成物，其係 Trk 抑制劑。
13. 如申請專利範圍第 11 項所述之醫藥組成物，其係 Trk 關連疾病之預防及/或治療劑。
14. 如申請專利範圍第 13 項所述之醫藥組成物，其中，該 Trk 關連疾病為癌症、疼痛、搔癢症、下泌尿道障礙、氣喘、過敏性鼻炎、炎症性腸疾病或查加斯病。
15. 如申請專利範圍第 14 項所述之醫藥組成物，其中，該疼痛為變形性關節炎所伴隨之疼痛、癌性疼痛、慢性腰痛症、骨質疏鬆症所伴隨之腰痛、骨折痛、類風濕性關節炎所伴隨之疼痛、神經病變性疼痛、帶狀疱疹後疼痛、糖尿病性神經病變所伴隨之疼痛、纖維肌痛症、胰臟炎所伴隨之疼痛、間質性膀胱炎所伴隨之疼痛、子宮內膜異位症所伴隨之疼痛、過敏性腸症候群所伴隨之疼痛、偏頭痛、術後痛或齒髓炎所伴隨之疼痛。
16. 一種醫藥，為由如申請專利範圍第 1 項所述之通式(I)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑化物或該等之前驅藥，與至少一種以上選自對乙醯胺基酚(acetaminophen)、非類固醇性抗炎症藥、類鴉片藥、抗憂鬱藥、抗癲癇藥、N-甲基-D-天冬胺酸拮抗藥、肌肉鬆弛藥、抗心律不整藥、類固醇藥及雙膦酸酯藥組合形成。

17. 一種 Trk 關連疾病之預防及/或治療方法，其係對病患投予有效量之如申請專利範圍第 1 項所述之通式(I)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑化物或該等之前驅藥。
18. 一種用於預防及/或治療 Trk 關連疾病之如申請專利範圍第 1 項所述之通式(I)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑化物或該等之前驅藥。
19. 一種 Trk 抑制方法，其係對病患投予有效量之如申請專利範圍第 1 項所述之通式(I)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑化物或該等之前驅藥。
20. 一種申請專利範圍第 1 項所述之通式(I)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑化物或該等之前驅藥之用途，係用以製造 Trk 關連疾病之預防及/或治療劑。