



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201219383 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：100127241

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 08 月 01 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/14 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/08/02 美國

61/369,917

2010/08/09 美國

61/372,055

2010/10/07 美國

61/390,944

(71)申請人：阿斯特捷利康公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)

瑞典

(72)發明人：亞奎拉 布萊恩 AQUILA, BRIAN (US)；凱姆西 維克特 KAMHI, VICTOR

(US)；潘格 鮑 PENG, BO (US)；彭茲 提摩西 PONTZ, TIMOTHY (US)；珊

傑摩 卡洛斯 SAEH, JAMAL CARLOS (US)；桑克 庫瑪 THAKUR, KUMAR

(US)；楊斌 YANG, BIN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 161 頁

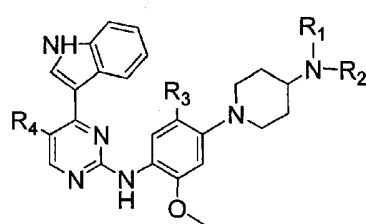
(54)名稱

化合物

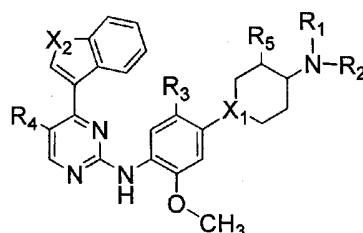
CHEMICAL COMPOUNDS

(57)摘要

本發明係關於式(I)及/或式(Ia)之化合物：

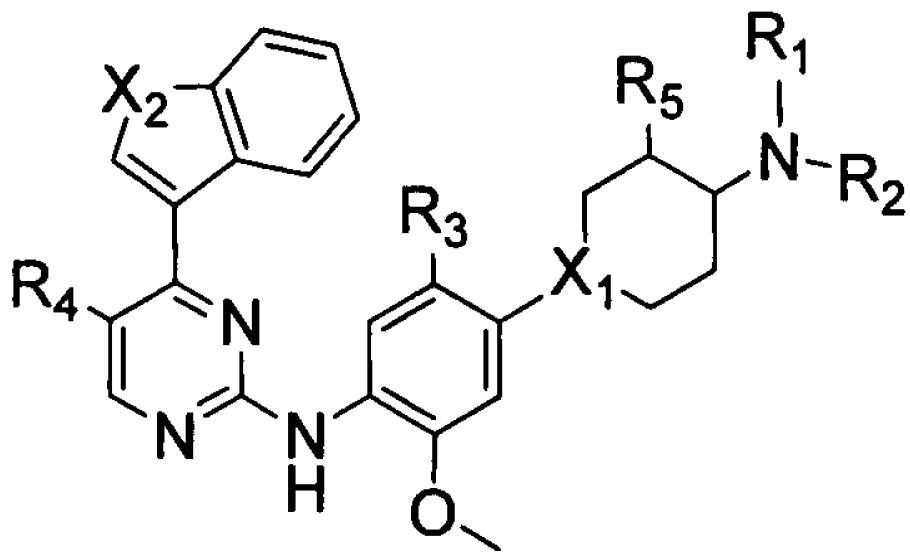


式 (Ia)



式 (I)

及其鹽，醫藥組合物，使用方法及其製備方法。該等化合物抑制 ALK 激酶活性且因此可用於治療癌症。



式 (I)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201219383 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：100127241

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 08 月 01 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/14 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/08/02 美國

61/369,917

2010/08/09 美國

61/372,055

2010/10/07 美國

61/390,944

(71)申請人：阿斯特捷利康公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)

瑞典

(72)發明人：亞奎拉 布萊恩 AQUILA, BRIAN (US)；凱姆西 維克特 KAMHI, VICTOR

(US)；潘格 鮑 PENG, BO (US)；彭茲 提摩西 PONTZ, TIMOTHY (US)；珊

傑摩 卡洛斯 SAEH, JAMAL CARLOS (US)；桑克 庫瑪 THAKUR, KUMAR

(US)；楊斌 YANG, BIN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 161 頁

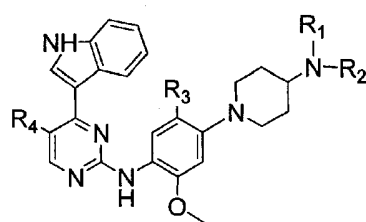
(54)名稱

化合物

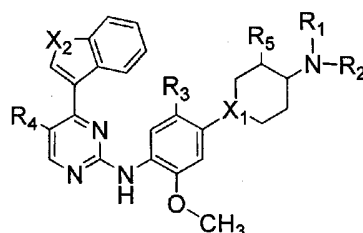
CHEMICAL COMPOUNDS

(57)摘要

本發明係關於式(I)及/或式(Ia)之化合物：



式 (Ia)



式 (I)

及其鹽，醫藥組合物，使用方法及其製備方法。該等化合物抑制 ALK 激酶活性且因此可用於治療癌症。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎化合物及其醫藥組合物。此外，本發明係關於用於治療及預防癌症之治療性方法及該等化合物在製造用於治療及預防癌症之藥物中的用途。

本申請案主張2010年8月2日申請之美國臨時專利申請案第61/369,917號；2010年8月9日申請之美國臨時專利申請案第61/372,055號；及2010年10月7日申請之美國臨時專利申請案第61/390,944號之優先權，其全部揭示內容均以引用的方式併入本文中。

【先前技術】

退行性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase；ALK)為由染色體2p23上之ALK基因編碼之200 kd受體酪胺酸激酶。ALK屬於胰島素受體超家族。ALK之正常表現受到緊密控制且侷限於睪丸、腸神經節細胞及神經組織。尚未充分瞭解該功能，因為剔除ALK之小鼠展現正常表型，然而新近資料表明ALK與神經元細胞分化及再生、突觸形成及肌細胞遷移有關。

首先在與一些退行性大細胞淋巴瘤(ALCL)有關之染色體易位中鑑別出ALK。約50%-60%病例與t(2;2)(p23;q35)染色體易位相關，該染色體易位產生由與核仁磷酸蛋白(nucleophosmin；NPM)(與穿梭核糖核蛋白有關之核仁蛋白)並置之ALK酪胺酸激酶受體之細胞內域組成的雜合基因。所得融合蛋白NPM-ALK具有組成性激酶活性且活體

外轉型多種永生化細胞株且藉由控制關鍵細胞過程(諸如細胞週期進程、存活、細胞遷移及細胞成形)而活體內支持腫瘤形成(Chiarle等人, Nature Reviews Cancer, 8:11-23, 2008)。類似地, 轉殖基因小鼠中由CD4啟動子驅動之NPM-ALK之表現引起多種起源之侵襲性淋巴瘤發展。若干信號傳導路徑與NPM-ALK陽性ALCL之發病機制有關。已顯示NPM-ALK活化信號轉導子及轉錄活化因子(STAT)家族中之若干成員, 包括STAT3及STAT5以及磷脂酶C- γ 及PI3-激酶/AKT路徑。除CD30陰性彌漫性大細胞淋巴瘤外, 已於ALCL中報導其他ALK融合搭配物, 但頻率較低。

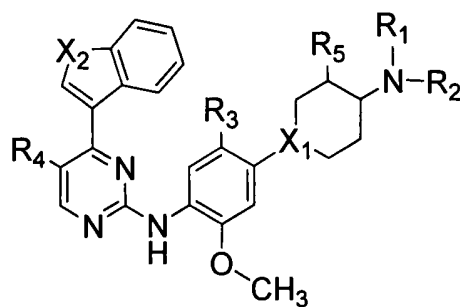
隨後在發炎性肌纖維母細胞腫瘤、食道鱗狀細胞癌、神經母細胞瘤且最近於非小細胞肺癌(NSCLC)中鑑別到使ALK連接至多種融合搭配物之易位(Soda等人, Nature 448:561-566, 2007)。在NSCLC中最初鑑別新穎易位, 其中染色體2p內之小反轉引起形成包含棘皮動物微管相關類蛋白質4(EML4)之部分及ALK基因的融合基因。小鼠3T3纖維母細胞中該融合蛋白之表現引起在培養物中產生轉型之病灶且在小鼠中產生腫瘤。於日本患者中首先報導NSCLC中EML4-ALK融合之頻率為6.7%。已在許多後續研究中證實存在EML4-ALK融合且亦報導或提出NSCLC中存在其他融合搭配物(Rikova等人, Cell 131:1190-1203, 2007; Perner等人, Neoplasia 10:298-302, 2008)。最近, 已於乳癌及結腸直腸癌患者腫瘤樣品中報導EML4-ALK融合(Lin

等人，Mol. Cancer Res. 7:1466-1476, 2009)。亦於神經母細胞瘤中觀測到生殖系及體細胞突變且ALK之增益/擴增與侵襲性臨床表型及死亡相關(Janoueix-Lerosey等人，Nature 455:967-970, 2008, Mosse等人，Nature 455:930-935, 2008)。

已顯示選擇性ALK抑制劑誘導活體外ALCL、NSCLC及神經母細胞瘤細胞株(具有活體外ALK重排、突變或擴增)之細胞週期停滯及細胞凋亡且在ALK陽性腫瘤異種移植模型中引起腫瘤生長抑制或退化(Christensen等人，Mol Cancer Ther. 6:3314-3322, 2007；McDermott等人，Cancer Res. 68:3389-3395, 2008；Koivunen等人，Clin Cancer Res. 14:4275-4283, 2008)。在藉由小型干擾RNA使EML4及ALK沉默後，亦在一些含有EML4-ALK融合之癌細胞株中觀測到顯著生長抑制或細胞死亡(Lin等人，Mol. Cancer Res. 7:1466-1476, 2009)。因此ALK抑制劑代表用於患者腫瘤含有ALK變異之患者之潛在療法。

【發明內容】

本發明係關於式(I)化合物：



式(I)

及/或其醫藥學上可接受之鹽。

式(I)及/或式(Ia)之化合物具有有益的有效、代謝、藥物動力學及/或藥效性質。式(I)及/或式(Ia)之化合物由於其抑制ALK激酶活性之能力而有效且亦適用於治療僅由或在一定程度上由ALK酪胺酸激酶介導之疾病或醫學病狀。式(I)及/或式(Ia)之化合物可用於治療由ALK引起之增殖性及過度增殖疾病/病狀。可由ALK引起之增殖性及過度增殖疾病/病狀之實例包括癌症，諸如：癌瘤；淋巴系造血性腫瘤；骨髓系造血性腫瘤；間質起源腫瘤；及其他腫瘤，諸如包括黑素瘤、精原細胞瘤、畸胎瘤、神經母細胞瘤及神經膠質瘤。

詳言之，式(I)及/或式(Ia)之化合物可用於治療非小細胞肺癌、乳癌、神經母細胞瘤、退行性大細胞淋巴瘤、食道鱗狀細胞癌及發炎性肌纖維母細胞腫瘤。在一些實施例中，式(I)及/或式(Ia)之化合物可用於治療非小細胞肺癌。在一些實施例中，式(I)及/或式(Ia)之化合物可用於治療乳癌。在一些實施例中，式(I)及/或式(Ia)之化合物可用於治療神經母細胞瘤。在一些實施例中，式(I)及/或式(Ia)之化合物可用於治療退行性大細胞淋巴瘤。在一些實施例中，式(I)及/或式(Ia)之化合物可用於治療食道鱗狀細胞癌。在一些實施例中，式(I)及/或式(Ia)之化合物可用於治療發炎性肌纖維母細胞腫瘤。

本發明亦係關於製造式(I)及/或式(Ia)之化合物之方法，含有式(I)及/或式(Ia)之化合物之醫藥組合物及其在製造用

於在溫血動物(諸如人)中產生抗癌作用之藥物中的用途。
根據本發明，亦提供使用該等化合物及/或其醫藥學上可
接受之鹽治療癌症之方法。

【實施方式】

I. 定義

「烷基」：如本文中所用，術語「烷基」係指具有指定數目之碳原子的直鏈及分支鏈飽和烴基。對個別烷基(諸如「丙基」)之提及僅針對直鏈形式且對個別分支鏈烷基(諸如「異丙基」)之提及僅針對分支鏈形式。在一態樣中，「烷基」可為「C₁₋₆烷基」。在另一態樣中，「烷基」及「C₁₋₆烷基」可為「C₁₋₄烷基」。在另一態樣中，「烷基」、「C₁₋₆烷基」及「C₁₋₄烷基」可為「C₁₋₃烷基」。在另一態樣中，「烷基」、「C₁₋₆烷基」及「C₁₋₄烷基」及「C₁₋₃烷基」可為甲基。在另一態樣中，「烷基」、「C₁₋₆烷基」及「C₁₋₄烷基」及「C₁₋₃烷基」可為孿二甲基。

「C₁₋₄烷基」：如本文中所用，術語「C₁₋₄烷基」係指具有1、2、3或4個碳原子之直鏈及分支鏈飽和烴基。在一些實施例中，「C₁₋₄烷基」為「C₁烷基」。在一些實施例中，「C₁₋₄烷基」為「C₂烷基」。在一些實施例中，「C₁₋₄烷基」為「C₃烷基」。在一些實施例中，「C₁₋₄烷基」為「C₄烷基」。

「C₁₋₆烷基」：如本文中所用，術語「C₁₋₆烷基」係指具有1、2、3、4、5或6個碳原子之直鏈及分支鏈飽和烴基。在一些實施例中，「C₁₋₆烷基」為「C₁烷基」。在一些實施

例中，「C₁₋₆烷基」為「C₂烷基」。在一些實施例中，「C₁₋₆烷基」為「C₃烷基」。在一些實施例中，「C₁₋₆烷基」為「C₄烷基」。在一些實施例中，「C₁₋₆烷基」為「C₅烷基」。在一些實施例中，「C₁₋₆烷基」為「C₆烷基」。

「3至6員碳環基」：如本文中所用，術語「3至6員碳環基」係指含有3至6個環原子之飽和、部分飽和或不飽和單環碳環，其中一或多個-CH₂-基團可視情況由相應數目-C(O)-基團置換。「3至6員碳環基」之說明性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、側氧基環戊基、環戊烯基、環己基及苯基。

「3至5員碳環基」：在一態樣中，「碳環基」及「3至6員碳環基」可為「3至5員碳環基」。術語「3至5員碳環基」係指含有3至5個環原子之飽和或部分飽和單環碳環，其中一或多個-CH₂-基團可視情況由相應數目-C(O)-基團置換。「3至5員碳環基」之說明性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、側氧基環戊基及環戊烯基。在一態樣中，「3至5員碳環基」可為例如環丙基。

「C₃₋₆環烷基」：在一態樣中，「3至6員碳環基」可為「C₃₋₆環烷基」。術語「C₃₋₆環烷基」意欲意謂飽和3至6員單環碳環。「C₃₋₆環烷基」包括例如環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

「有效量」：如本文中所用，片語「有效量」意謂足以顯著及積極改善所治療之症狀及/或病狀(例如提供正性臨床反應)的化合物或組合物量。用於醫藥組合物之活性成

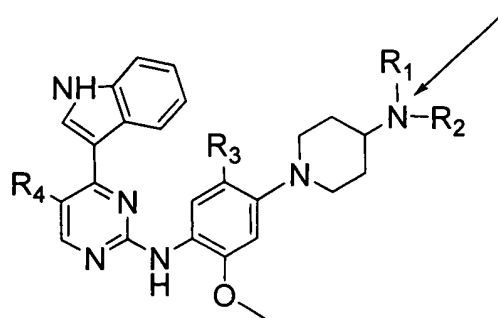
分之有效量將根據治療之特定病狀、病狀嚴重程度、治療持續時間、並行療法之性質、所用特定活性成分、所用特定醫藥學上可接受之賦形劑/載劑及屬於主治醫師之知識及技術範圍內的類似因素而變化。

詳言之，用於治療癌症之式(I)及/或式(Ia)之化合物之有效量為足以在溫血動物(諸如人)中在症狀上緩解癌症及骨髓增殖性疾病之症狀，減緩癌症及骨髓增殖性疾病之進程或降低具有癌症及骨髓增殖性疾病症狀之患者之惡化風險的量。

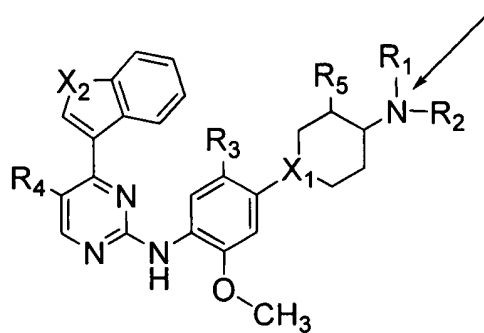
「鹵基」：如本文中所用，術語「鹵基」係指氟、氯、溴及碘。在一態樣中，術語「鹵基」可指氟、氯及溴。在另一態樣中，術語「鹵基」可指氟及氯。在又一態樣中，術語「鹵基」可指氟。在又一態樣中，術語「鹵基」可指氯。在又一態樣中，術語「鹵基」可指溴。

「4至7員雜環」：

如片語「 R^1 及 R^2 與其所連接之氮一起形成4至7員雜環」中所用術語「4至7員雜環」係指含有4至7個環原子之飽和或部分飽和單環，其中1個環原子為由以下式(I)及/或式(Ia)中之箭頭指示之氮：



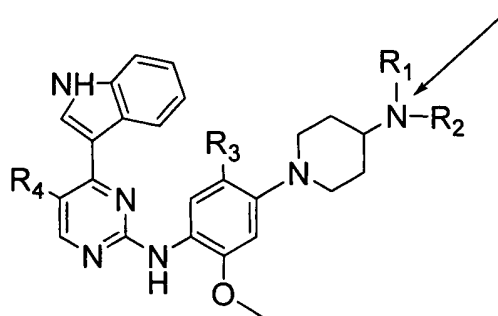
式(Ia)



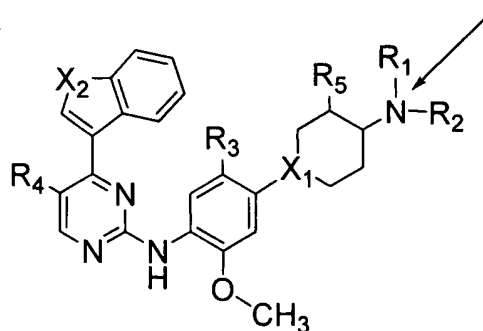
式(I)

除指示之氮以外，環亦可包括一或多個選自氮、硫及氧之雜原子。一或多個 $-\text{CH}_2-$ 基團可視情況由相應數目之 $-\text{C}(\text{O})-$ 基團置換。環硫原子可視情況經氧化以形成S-氧化物。「4至7員雜環」之說明性實例包括氮雜環丁烷基、1,4-二氮雜環庚烷-1-咪唑啉-1-基、咪唑啉-1-基、吡唑啉-1-基、高哌嗪-1-基、N-嗎啉基、1,4-氧氮雜環庚烷-4-基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、吡咯啉-1-基及硫代(N-嗎啉基)。

「4至6員雜環」：在一態樣中，「4至7員雜環」可為「4至6員雜環」。術語「4至6員雜環」係指含有4至6個環原子之飽和或部分飽和單環，其中1個環原子為以下式(I)及/或式(Ia)中之箭頭指示之氮：



式(Ia)



式(I)

除指示之氮以外，環亦可包括一或多個選自氮、硫及氧之雜原子。一或多個 $-\text{CH}_2-$ 基團可視情況由相應數目之 $-\text{C}(\text{O})-$ 基團置換。環硫原子可視情況經氧化以形成S-氧化物。「4至6員雜環」之說明性實例包括氮雜環丁烷基、咪唑啉-1-基、咪唑啉-1-基、吡唑啉-1-基、N-嗎啉基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、吡咯啉-1-基及硫代(N-嗎啉基)。

當式(I)及/或式(Ia)之化合物中特定R基團(例如 R^1 、 R^{20} 等)出現超過一次時，預期該R基團之每一次選擇在每次出現時與任何其他次出現時之任何選擇無關。舉例而言，稱為「 $-N(R)_2$ 」之基團將意欲涵蓋：1)其中兩個R取代基相同之 $-N(R)_2$ 基團，諸如其中兩個R取代基為例如 C_{1-6} 烷基之基團；及2)其中各R取代基不同之 $-N(R)_2$ 基團，諸如其中1個R取代基為例如H且另一個R取代基為例如碳環基之基團。

除非特定說明，否則基團之結合原子可為該基團之任何合適原子；舉例而言，丙基包括丙-1-基及丙-2-基。

「4至7員雜環基」：術語「4至7員雜環基」係指含有4至7個環原子之飽和、部分飽和或不飽和單環，其中至少1個環原子係選自氮、硫及氧且其中 $-CH_2-$ 基團可視情況由 $-C(O)-$ 基團置換。除非另有說明，否則「4至7員雜環基」可為碳或氮連接。環氮原子可視情況經氧化以形成N-氧化物。環硫原子可視情況經氧化以形成S-氧化物。「4至7員雜環基」之說明性實例包括吡啶-1-基、1,4-二氮雜環庚烷基、二氧離子基四氫噻吩基、2,4-二側氧基咪唑啉基、3,5-二側氧基哌啶基、呋喃基、高哌嗪-1-基、咪唑基、異噻唑基、異噁唑基、嗎啉基、1,4-氧氮雜環庚烷基、噁唑基、氧雜環丁烷基、側氧基咪唑啉基、3-側氧基-1-哌嗪基、2-側氧基吡咯啉基、2-側氧基四氫呋喃基、側氧基-1,3-噻唑啉基、哌嗪基、哌啶基、2H-哌喃基、吡唑基、吡啶基、吡咯基、吡咯啉基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑

基、噻嗪基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、噻唑基、1,3,4-噻二唑基、噻唑啉基、硫代嗎啉基、噻吩基、4*H*-1,2,4-三唑基及吡啶-*N*-氧基(pyridine-*N*-oxidyl)。

「4至6員雜環基」：在一態樣中，「4至7員雜環基」可為「4至6員雜環基」。術語「4至6員雜環基」係指含有4至6個環原子之飽和、部分飽和或不飽和單環，其中至少1個環原子係選自氮、硫及氧且其中-CH₂-基團可視情況由-C(O)-基團置換。除非另有說明，否則「4至6員雜環基」可為碳或氮連接。環氮原子可視情況經氧化以形成*N*-氧化物。環硫原子可視情況經氧化以形成*S*-氧化物。「4至6員雜環基」之說明性實例包括吡啶-1-基、二氧離子基四氫噻吩基、2,4-二側氧基咪唑啉基、3,5-二側氧基吡啶基、呋喃基、咪唑基、異噻唑基、異噁唑基、嗎啉基、噁唑基、氧雜環丁烷基、側氧基咪唑啉基、3-側氧基-1-哌嗪基、2-側氧基吡咯啉基、2-側氧基四氫呋喃基、側氧基-1,3-噻唑啉基、哌嗪基、哌啶基、2*H*-哌喃基、吡唑基、吡啶基、吡咯基、吡咯啉基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、噻嗪基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、噻唑基、1,3,4-噻二唑基、噻唑啉基、硫代嗎啉基、噻吩基、4*H*-1,2,4-三唑基及吡啶-*N*-氧基。

「4或5員雜環基」：在一態樣中，「4至7員雜環基」及「4至6員雜環基」可為「4或5員雜環基」。術語「4或5員雜環基」欲指含有4或5個環原子之飽和、部分飽和或不飽和單環，其中至少1個環原子係選自氮、硫及氧。除非另

有說明，否則「4或5員雜環基」可為碳或氮連接。環氮原子可視情況經氧化以形成N-氧化物。環硫原子可視情況經氧化以形成S-氧化物。「4或5員雜芳基」之說明性實例包括氮雜環丁烷基、呋喃基、咪唑基、異噻唑基、異噁唑、氧雜環丁烷基、噁唑基、吡唑基、吡咯啉基、吡咯基、四氫呋喃基、1,3,4-噻二唑基、噻唑啉基、噻唑基、噻吩基及4*H*-1,2,4-三唑基。

「4員雜環基」：在一態樣中，「4至7員雜環基」及「4至6員雜環基」可為「4員雜環基」。術語「4員雜環基」欲指含有4個環原子之飽和、部分飽和或不飽和單環，其中至少1個環原子係選自氮、硫及氧。除非另有說明，否則「4員雜環基」可為碳或氮連接。環氮原子可視情況經氧化以形成N-氧化物。環硫原子可視情況經氧化以形成S-氧化物。「4員雜環基」之說明性實例包括氮雜環丁烷基及氧雜環丁烷基。

「脫離基」：如本文中所用，片語「脫離基」欲指易於由親核試劑(諸如胺親核試劑及醇親核試劑或硫醇親核試劑)置換之基團。合適脫離基之實例包括鹵基(諸如氯及溴)及磺醯氧基(諸如甲烷磺醯氧基及甲苯-4-磺醯氧基)。

「視情況經取代」：如本文中所用，片語「視情況經取代」指示取代係視情況進行且因此所指定基團可為經取代或未經取代。在需要取代之情況下，指定基團上任何數目之氫可由選自所指示取代基之基團置換，限制條件為不超過特定取代基上原子之正常原子價且取代產生穩定化合

物。

在一態樣中，當特定基團指定為視情況經「一或多個」取代基取代時，該特定基團可未經取代。在另一態樣中，特定基團可帶有1個取代基。在另一態樣中，特定取代基可帶有2個取代基。在又一態樣中，特定基團可帶有3個取代基。在又一態樣中，特定基團可帶有4個取代基。在另一態樣中，特定基團可帶有1個或2個取代基。在又一態樣中，特定基團可未經取代或可帶有1個或2個取代基。

「醫藥學上可接受」：如本文中所用，術語「醫藥學上可接受」係指在正確醫學判斷範疇內適用於與人類及動物之組織接觸而無過量/過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症且符合合理益處/風險比之化合物、材料、組合物及/或劑型。

「醫藥學上可接受之鹽」：如本文中所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指在正確醫學判斷範疇內適用於與人類及動物之組織接觸而無過量/過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症且符合合理益處/風險比之鹽。醫藥學上可接受之鹽在此項技術中已為吾人所熟知。舉例而言，S.M. Berge等人於J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 第1-19頁中詳細描述醫藥學上可接受之鹽，該文獻以引用的方式併入本文中。

式(I)及/或式(Ia)之化合物可形成穩定的醫藥學上可接受之酸鹽或鹼鹽且在該等情況下適於以鹽形式投與化合物。

酸加成鹽之實例包括乙酸鹽、己二酸鹽、抗壞血酸鹽、

苯甲酸鹽、苯磺酸鹽(benzenesulfonate/besylate)、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、膽鹼、檸檬酸鹽、環己基胺基苯磺酸鹽、二乙二胺、乙烷磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、麩胺酸鹽、羥乙酸鹽、半硫酸鹽、2-羥基乙基磺酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、羥基順丁烯二酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、葡甲胺、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、過硫酸鹽、苯乙酸鹽、磷酸鹽、二磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、奎尼酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、胺基磺酸鹽、磺胺酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽(對甲苯磺酸鹽)、三氟乙酸鹽及十一烷酸鹽。在一些實施例中，酸加成鹽為乙酸鹽。在一些實施例中，酸加成鹽為苯磺酸鹽。在一些實施例中，酸加成鹽為檸檬酸鹽。在一些實施例中，酸加成鹽為反丁烯二酸鹽。在一些實施例中，酸加成鹽為鹽酸鹽。在一些實施例中，酸加成鹽為甲磺酸鹽。在一些實施例中，酸加成鹽為磷酸鹽。在一些實施例中，酸加成鹽為丙二酸鹽。在一些實施例中，酸加成鹽為丁二酸鹽。在一些實施例中，酸加成鹽為硫酸鹽。在一些實施例中，酸加成鹽為酒石酸鹽。鹼鹽之實例包括銨鹽；鹼金屬鹽，諸如鈉鹽、鋰鹽及鉀鹽；鹼土金屬鹽，諸如鋁鹽、鈣鹽及鎂鹽；與有機鹼(諸如二環己胺鹽及N-甲基-D-葡萄糖胺)形成之鹽；及與胺基酸(諸如精胺酸、離胺酸、鳥胺酸等)形成之鹽。此外，鹼性含氮基團可經諸如以下試

劑四級銨化：低碳烷基鹵化物，諸如甲基鹵化物、乙基鹵化物、丙基鹵化物及丁基鹵化物；硫酸二烷酯，諸如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯、硫酸二戊酯；長鏈鹵化物，諸如癸基鹵化物、十二烷基鹵化物、十四烷基鹵化物及十八烷基鹵化物；芳基烷基鹵化物，諸如溴甲苯等。較佳為無毒生理學上可接受之鹽，但其他鹽亦可適用，諸如用於分離或純化產物。

鹽可由習知方式形成，諸如藉由使產物之游離鹼形式與一當量或更多當量之適當酸於鹽不可溶之溶劑或介質中或於諸如水之溶劑中反應，該溶劑再於真空中排除或藉由冷凍乾燥排除或藉由在合適離子交換樹脂上使現有鹽之陰離子交換為另一種陰離子而排除)。

「保護基」：如本文中所用，術語「保護基」欲指用於防止所選反應基團(諸如羧基、胺基、羥基及巰基)進行不合需要之反應的基團。

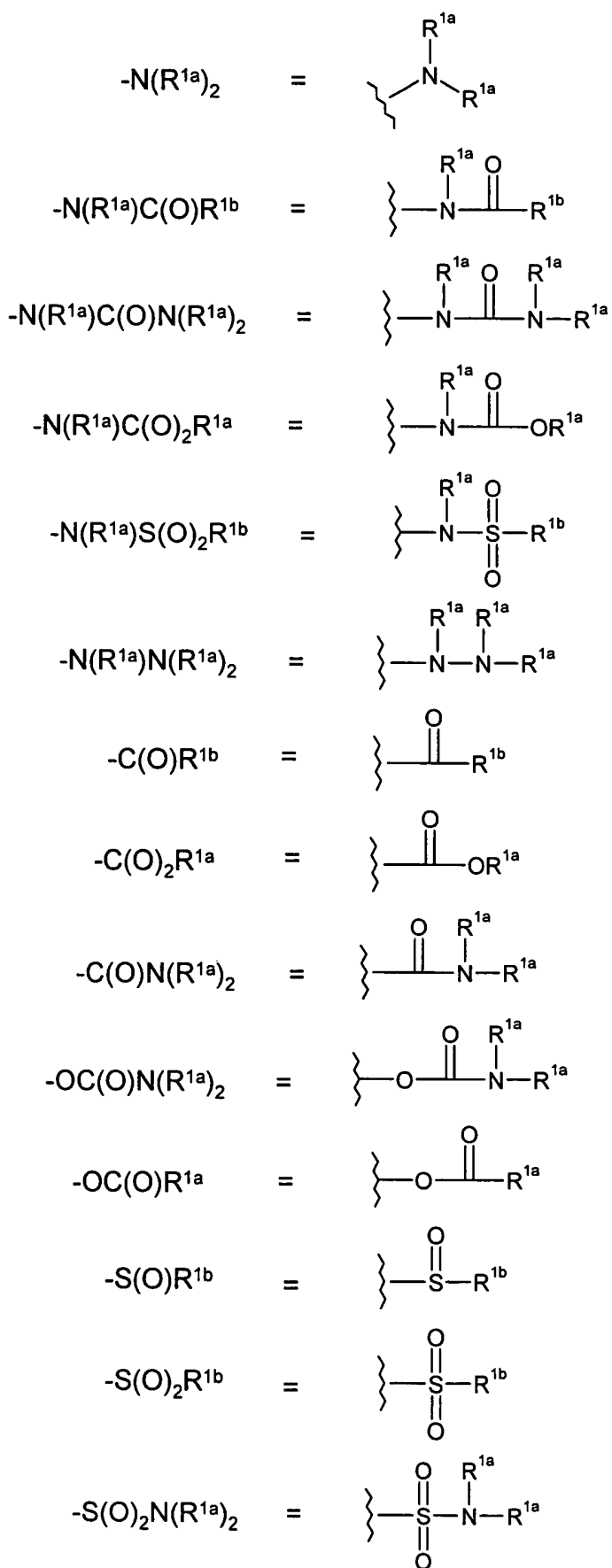
用於羥基之合適保護基之說明性實例包括(但不限於)醯基；烷醯基，諸如乙醯基；芳醯基，諸如苯甲醯基；矽烷基，諸如三甲基矽烷基；及芳基甲基，諸如苯甲基。上述羥基保護基之脫除保護基之條件將必然隨保護基之選擇而變化。因此，舉例而言，可例如藉由以合適鹼(諸如鹼金屬氫氧化物，例如氫氧化鋰或氫氧化鈉)水解來移除醯基，諸如烷醯基或芳醯基。或者，可例如藉由氟化物或藉由酸之水溶液移除矽烷基，諸如三甲基矽烷基；或可例如藉由在催化劑(諸如鈀/碳)存在下之氫化作用移除芳基甲

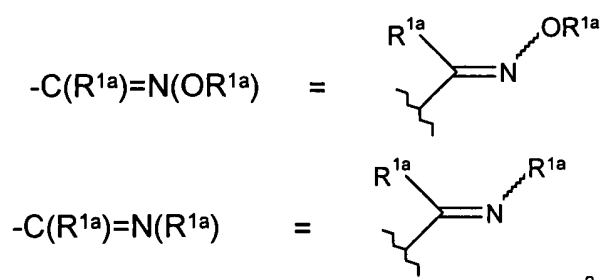
基，諸如苯甲基。

用於胺基之合適保護基之說明性實例包括(但不限於)醯基；烷醯基，諸如乙醯基；烷氧基羰基，諸如甲氧基羰基、乙氧基羰基及第三丁氧基羰基；芳基甲氧基羰基，諸如苯甲氧基羰基；及芳醯基，諸如苯甲醯基。上述胺基保護基之脫除保護基之條件將必然隨保護基之選擇而變化。因此，舉例而言，可例如藉由以合適鹼(諸如鹼金屬氫氧化物，例如氫氧化鋰或氫氧化鈉)水解來移除醯基，諸如烷醯基或烷氧基羰基或芳醯基。或者，可例如藉由用合適酸(諸如鹽酸、硫酸、磷酸或三氟乙酸)處理來移除醯基(諸如第三丁氧基羰基)，且可例如藉由於催化劑(諸如鈀/碳)上進行之氫化作用或藉由用例如三氯化硼之路易斯酸(Lewis acid)處理來移除芳基甲氧基羰基，諸如苯甲氧基羰基。用於一級胺基之合適替代保護基為例如鄰苯二甲醯基，其可藉由用烷基胺(例如二甲基胺基丙基胺或2-羥基乙基胺)或用肼處理來移除。用於胺之另一合適保護基為例如環醚，諸如四氫呋喃，其可藉由用合適酸(諸如三氟乙酸)處理來移除。

可使用化學技術中熟知的習知技術在合成中之任何適宜階段移除保護基，或可在稍後反應步驟或處理期間移除保護基。

參考取代基 R^1 以用於說明性目的，以下取代基定義具有所示結構：





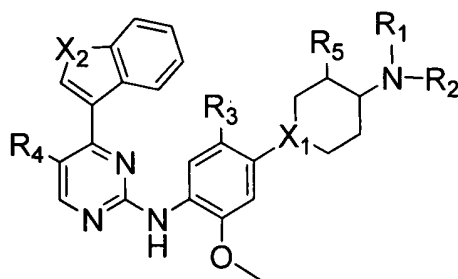
本文中於許多情形中討論之化合物係藉由ACD/Name(ACD/Labs®)命名及/或檢驗。

「治療」：術語「治療」包括投與足以緩解或消除病況、疾病或病症(例如ALK相關病狀及疾病，例如癌症)之至少一種症狀的治療有效量之化合物。

II. 本發明化合物

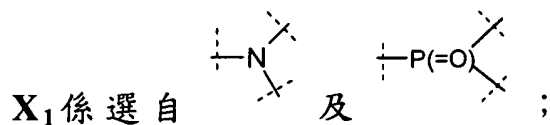
本發明提供之化合物包括上文一般描述之化合物且由本文中揭示之該等化合物中之每一者之所有類別、子類及種類進一步說明。

本發明係關於式(I)化合物：



式(I)

及/或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



X_2 係選自 -NH- 及 -N(C₁₋₄烷基)- ；

R^1 係選自H及 C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-4} 烷基視情況經一或多個羥基取代；

R^2 係選自H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及4至7員雜環基，其中該 C_{1-4} 烷基視情況經一或多個羥基取代；

或 R^1 及 R^2 與其所連接之氮一起形成4至7員雜環，其中該4至7員雜環視情況在碳上經一或多個 R^{20} 取代，且其中若該4至7員雜環含有-NH-部分，則該氮視情況經 R^{20*} 取代；

R^3 係選自H、鹵基及甲基；

R^4 係選自鹵基、-CN、甲基及三氟甲基；

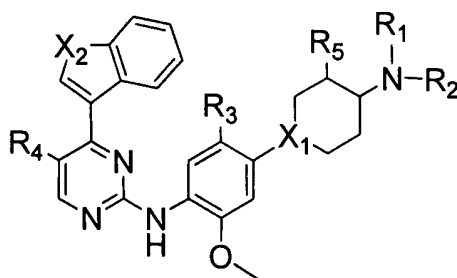
R^5 係選自H、鹵基及 C_{1-4} 烷基；

R^{20} 在每次出現時選自鹵基及 C_{1-6} 烷基；

R^{20*} 係選自 C_{1-6} 烷基、3至6員碳環基、 $-S(O)R^{20b}$ 及 $-S(O)_2R^{20b}$ ；且

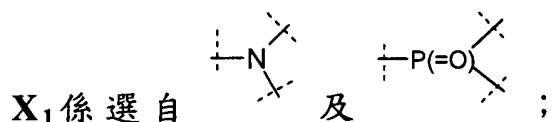
R^{20b} 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基及3至6員碳環基。

在某些實施例中，本發明提供式(I)化合物：



式(I)

及/或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



X_2 係選自 -NH- 及 -N(C₁₋₄烷基)- ;

R^1 係選自 H 及 C₁₋₂烷基，其中該 C₁₋₂烷基視情況經一或多個羥基取代；

R^2 係選自 H、C₁₋₂烷基、C₃環烷基及4員雜環基，其中該 C₁₋₂烷基視情況經一或多個羥基取代；

或 R^1 及 R^2 與其所連接之氮一起形成5至6員雜環，其中該5至6員雜環視情況在碳上經一或多個 R^{20} 取代，且其中若該5至6員雜環含有 -NH- 部分，則該氮視情況經 R^{20*} 取代；

R^3 係選自 H、鹵基及甲基；

R^4 係選自鹵基、-CN、甲基及三氟甲基；

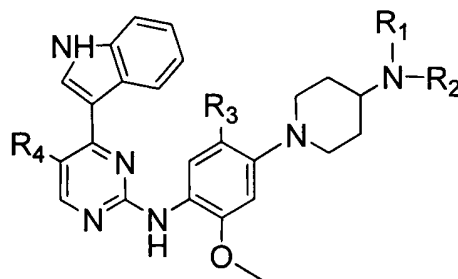
R^5 係選自 H、鹵基及 C₁₋₂烷基；

R^{20} 在每次出現時選自鹵基及甲基；

R^{20*} 係選自 C₁₋₃烷基及 -S(O)₂R^{20b}；且

R^{20b} 為甲基。

在某些實施例中，本發明提供式(Ia)化合物：



式 (Ia)

及/或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 係選自H及 C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-4} 烷基視情況經一或多個羥基取代；

R^2 係選自H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及4至7員雜環基，其中該 C_{1-4} 烷基視情況經一或多個羥基取代；

或 R^1 及 R^2 與其所連接之氮一起形成4至7員雜環，其中該4至7員雜環視情況在碳上經一或多個 R^{20} 取代，且其中若該4至7員雜環含有-NH-部分，則該氮視情況經 R^{20*} 取代；

R^3 係選自H、鹵基及甲基；

R^4 係選自鹵基、-CN、甲基及三氟甲基；

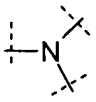
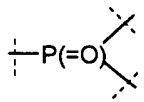
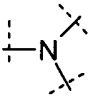
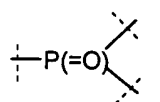
R^{20} 在每次出現時獨立地選自鹵基及 C_{1-6} 烷基；

R^{20*} 係選自 C_{1-6} 烷基、3至6員碳環基、 $-S(O)R^{20b}$ 及 $-S(O)_2R^{20b}$ ；且

R^{20b} 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基及3至6員碳環基。

本發明之其他實施例如下。該等其他實施例係關於式(I)及/或式(Ia)之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽。在適當情況下，上文或下文中所定義之定義、申請專利範圍或實施例中之任一者可使用該等特定取代基。

X_1 實施例

如上文一般定義， X_1 係選自  及 。在一些實施例中， X_1 為 。在一些實施例中， X_1 為 。

X₂實施例

如上文一般定義，X₂係選自-NH-及-N(C₁₋₄烷基)-。在一些實施例中，X₂為-NH-。在一些實施例中，X₂為-N(C₁₋₄烷基)-。

R¹實施例

如上文一般定義，R¹係選自H及C₁₋₄烷基，其中該C₁₋₄烷基視情況經一或多個羥基取代。

在一態樣中，R¹係選自H及C₁₋₄烷基。

在另一態樣中，R¹係選自H及甲基。

在一些實施例中，R¹為H。在一些實施例中，R¹為C₁₋₄烷基。在一些實施例中，R¹為甲基。在一些實施例中，R¹為C₂烷基。在一些實施例中，R¹為C₃烷基。在一些實施例中，R¹為C₄烷基。在一些實施例中，R¹為經羥基取代之C₂烷基。

R²實施例

如上文一般定義，R²係選自H、C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基及4至7員雜環基，其中該C₁₋₄烷基視情況經一或多個羥基取代。

在一態樣中，R²係選自H、C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基及4或5員雜環基。

在另一態樣中，R²係選自H、甲基、環丙基及氧雜環丁烷基。

在一些實施例中，R²為H。在一些實施例中，R²為C₁₋₄烷基。在一些實施例中，R²為甲基。在一些實施例中，R²

為經羥基取代之 C_2 烷基。在一些實施例中， R^2 為 C_{3-6} 環烷基。在一些實施例中， R^2 為4至7員雜環基。在一些實施例中， R^2 為4員雜環基。在一些實施例中， R^2 為氧雜環丁烷基。

R^1 及 R^2 實施例

如上文一般定義， R^1 及 R^2 可與其所連接之氮一起形成4至7員雜環，其中該4至7員雜環視情況在碳上經一或多個 R^{20} 取代，且其中若該4至7員雜環含有-NH-部分，則該氮視情況經 R^{20*} 取代。

在一態樣中， R^1 係選自H及 C_{1-4} 烷基；且

R^2 係選自H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及4或5員雜環基。

在另一態樣中， R^1 係選自H及甲基；且

R^2 係選自H、甲基、環丙基及氧雜環丁烷基。

在另一態樣中， R^1 及 R^2 與其所連接之氮一起形成5或6員雜環，其中該5或6員雜環視情況在碳上經一或多個 R^{20} 取代，且其中若該5或6員雜環含有-NH-部分，則該氮視情況經 R^{20*} 取代；

R^{20} 在每次出現時獨立地選自鹵基及 C_{1-3} 烷基；且

R^{20*} 為 C_{1-3} 烷基。

在另一態樣中， R^1 及 R^2 與其所連接之氮一起形成N-嗎啉基環、哌嗪基環或吡咯啉基環，其中該N-嗎啉基環、哌嗪基環及吡咯啉基環視情況在碳上經一或多個 R^{20} 取代，且其中該哌嗪基環視情況在氮上經 R^{20*} 取代；

R^{20} 在每次出現時獨立地選自氟及甲基；且

R^{20*} 係選自甲基及異丙基。

在一些實施例中， R^1 及 R^2 與其所連接之氮一起形成哌嗪基。在一些實施例中， R^1 及 R^2 與其所連接之氮一起形成1-甲基哌嗪基。在一些實施例中， R^1 及 R^2 與其所連接之氮一起形成4-甲基哌嗪基。在一些實施例中， R^1 及 R^2 與其所連接之氮一起形成1-(甲基磺醯基)哌嗪基。在一些實施例中， R^1 及 R^2 與其所連接之氮一起形成氟環戊烷基。在一些實施例中， R^1 及 R^2 與其所連接之氮一起形成1-異丙基哌嗪基。在一些實施例中， R^1 及 R^2 與其所連接之氮一起形成2,6-二甲基嗎啉基。

R^{20} 實施例

如上文一般定義， R^{20} 在每次出現時選自鹵基及 C_{1-6} 烷基。

在一些實施例中， R^{20} 為甲基。在一些實施例中， R^{20} 為氟。

R^{20*}

如上文一般定義， R^{20*} 係選自 C_{1-6} 烷基、3至6員碳環基、 $-S(O)R^{20b}$ 及 $-S(O)_2R^{20b}$ 。

在一些實施例中， R^{20*} 為甲基。在一些實施例中， R^{20*} 為 $-S(O)_2R^{20b}$ 。在一些實施例中， R^{20*} 為 C_3 烷基。在一些實施例中， R^{20*} 為異丙基。

R^{20b} 實施例

如上文一般定義， R^{20b} 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基及3至6員碳環基。

在一些實施例中， R^{20b} 為甲基。

R^3 實施例

如上文一般定義， R^3 係選自H、鹵基及甲基。

在一態樣中， R^3 係選自H及甲基。

在一些實施例中， R^3 為H。在一些實施例中， R^3 為H。

在一些實施例中， R^3 為鹵基。在一些實施例中， R^3 為氟。

在一些實施例中， R^3 為氯。

R^4 實施例

如上文一般定義， R^4 係選自鹵基、-CN、甲基及三氟甲基。

在一態樣中， R^4 係選自鹵基及甲基。

在另一態樣中， R^4 係選自氯及甲基。

在一些實施例中， R^4 為鹵基。在一些實施例中， R^4 為溴。在一些實施例中， R^4 為氯。在一些實施例中， R^4 為氟。在一些實施例中， R^4 為-CN。在一些實施例中， R^4 為甲基。在一些實施例中， R^4 為三氟甲基。

R^5 實施例

如上文一般定義， R^5 係選自H、鹵基及 C_{1-4} 烷基。

在一態樣中， R^5 係選自H、鹵基及 C_{1-4} 烷基。在另一態樣中， R^5 係選自H。在另一態樣中， R^5 係選自鹵基。在另一態樣中， R^5 係選自氯。在另一態樣中， R^5 係選自 C_{1-4} 烷基。在另一態樣中， R^5 係選自 C_{1-2} 烷基。在另一態樣中， R^5 係選自 C_2 烷基。在另一態樣中， R^5 係選自二甲基。

在一些實施例中， R^5 為H。在一些實施例中， R^5 為 C_2 烷

基。在一些實施例中， R^5 為二甲基。在一些實施例中， R^5 為 C_2 烷基。在一些實施例中， R^5 為二甲基。在一些實施例中， R^5 為孿二甲基。在一些實施例中， R^5 為鹵基。在一些實施例中， R^5 為氟。

R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 實施例

在一態樣中， R^1 及 R^2 與其所連接之氮一起形成4至7員雜環，其中該4至7員雜環視情況在碳上經一或多個 R^{20} 取代，且其中若該4至7員雜環含有-NH-部分，則該氮視情況經 R^{20*} 取代；

R^3 係選自H、鹵基及甲基；

R^4 係選自鹵基、-CN、甲基及三氟甲基；

R^{20} 在每次出現時獨立地選自鹵基及 C_{1-4} 烷基；

R^{20*} 係選自 C_{1-4} 烷基、3至6員碳環基、 $-S(O)R^{20b}$ 及 $-S(O)_2R^{20b}$ ；且

R^{20b} 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基及3至6員碳環基。

在一態樣中， R^1 及 R^2 與其所連接之氮一起形成5或6員雜環，其中該5或6員雜環視情況在碳上經一或多個 R^{20} 取代，且其中若該5或6員雜環含有-NH-部分，則該氮視情況經 R^{20*} 取代；

R^3 係選自H、鹵基及甲基；

R^4 係選自鹵基、-CN、甲基及三氟甲基；

R^{20} 在每次出現時獨立地選自鹵基及 C_{1-3} 烷基；且

R^{20*} 為 C_{1-3} 烷基。

在一態樣中， R^1 及 R^2 與其所連接之氮一起形成5或6員雜環，其中若該5或6員雜環含有-NH-部分，則該氮視情況經 R^{20*} 取代；

R^3 係選自H、鹵基及甲基；

R^4 係選自鹵基、-CN、甲基及三氟甲基；且

R^{20*} 為 C_{1-3} 烷基。

在式(I)及/或式(Ia)之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽之另一態樣中，

R^1 係選自H及 C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-4} 烷基視情況經一或多個羥基取代；

R^2 係選自H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及4至7員雜環基，其中該 C_{1-4} 烷基視情況經一或多個羥基取代；

R^3 係選自H、鹵基及甲基；且

R^4 係選自鹵基、-CN、甲基及三氟甲基。

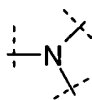
在一態樣中， R^1 係選自H及 C_{1-4} 烷基。

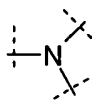
R^2 係選自H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及4或5員雜環基。

R^3 係選自H、鹵基及甲基；且

R^4 係選自鹵基、-CN、甲基及三氟甲基。

X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 實施例



在一態樣中， X_1 為； X_2 為-NH-； R^1 為H； R^2 為H；或 R^1 及 R^2 與其所連接之氮一起形成4至7員雜環，其中該4至7員雜環含有視情況經 R^{20*} 取代之-NH-部分； R^{20*} 為 C_{1-6} 烷基； R^3 為H； R^4 係選自鹵基及甲基；且 R^5 為H。

在一態樣中， X_1 為 ； X_2 為 -NH-； R^1 為 H； R^2 為 H； R^3 為 H； R^4 為 鹵基；且 R^5 為 H。

在一態樣中， X_1 為 ； X_2 為 -NH-； R^1 為 H； R^2 為 H； R^3 為 H； R^4 為 氯；且 R^5 為 H。

在一態樣中， X_1 為 ； X_2 為 -NH-； R^1 及 R^2 與其所連接之氮一起形成4至7員雜環，其中該4至7員雜環含有視情況經 R^{20*} 取代之 -NH-部分； R^{20*} 為 C_1 烷基； R^3 為 H； R^4 為 甲基；且 R^5 為 H。

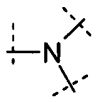
在一態樣中， X_1 為 ； X_2 為 -NH-； R^1 及 R^2 與其所連接之氮一起形成6員雜環，其中該6員雜環含有視情況經 C_1 烷基取代之 -NH-部分； R^3 為 H； R^4 為 甲基；且 R^5 為 H。

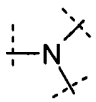
在一態樣中， X_1 為 ； X_2 為 -NH-； R^1 及 R^2 與其所連接之氮一起形成哌嗪基環，其中該哌嗪基環視情況經 C_1 烷基取代； R^3 為 H； R^4 為 甲基；且 R^5 為 H。

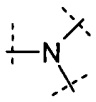
在一態樣中， X_1 為 ； X_2 為 -NH-； R^1 及 R^2 與其所連接之氮一起形成4-甲基哌嗪基； R^3 為 H； R^4 為 甲基；且 R^5 為 H。

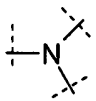
在一態樣中， X_1 為 ； X_2 為 -NH-； R^1 及 R^2 與其所連接之氮一起形成4至7員雜環，其中該4至7員雜環含有視情

況經 R^{20*} 取代之 -NH- 部分； R^{20*} 為 C_1 烷基； R^3 為 H； R^4 為鹵基；且 R^5 為 H。

在一態樣中， X_1 為 ； X_2 為 -NH-； R^1 及 R^2 與其所連接之氮一起形成 4 至 7 員雜環，其中該 4 至 7 員雜環含有視情況經 R^{20*} 取代之 -NH- 部分； R^{20*} 為 C_1 烷基； R^3 為 H； R^4 為氯；且 R^5 為 H。

在一態樣中， X_1 為 ； X_2 為 -NH-； R^1 及 R^2 與其所連接之氮一起形成 6 員雜環，其中該 6 員雜環含有視情況經 C_1 烷基取代之 -NH- 部分； R^3 為 H； R^4 為氯；且 R^5 為 H。

在一態樣中， X_1 為 ； X_2 為 -NH-； R^1 及 R^2 與其所連接之氮一起形成哌嗪基環，其中該哌嗪基環視情況經 C_1 烷基取代； R^3 為 H； R^4 為氯；且 R^5 為 H。

在一態樣中， X_1 為 ； X_2 為 -NH-； R^1 及 R^2 與其所連接之氮一起形成 4-甲基哌嗪基； R^3 為 H； R^4 為氯；且 R^5 為 H。

本文中亦提供：

呈三氟乙酸鹽形式之 N-(4-(4-胺基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

呈三氟乙酸鹽形式之 5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(甲基胺基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺；

5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(哌嗪-1-基)哌

啉-1-基)苯基)嘧啶-2-胺；

4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(甲基胺基)哌啶-1-基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-胺；

呈三氟乙酸鹽形式之N-(4-(4-胺基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-胺；

呈三氟乙酸鹽形式之5-氯-N-(4-(4-(環丙基胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

呈三氟乙酸鹽形式之5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺；

4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-胺；

5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺；

N-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-胺；

5-氯-N-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

N-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-5-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺；

4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-5-甲基-4-(4-(4-甲基哌

嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-胺；

5-氯-N-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-甲基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

N-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-甲基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-胺；

N-(4-(4-胺基哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-甲基苯基)-5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

N-(4-(4-胺基哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-甲基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-胺；

2-(1-(4-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)-3-甲氧基苯基)哌啶-4-基胺基)乙醇；

呈三氟乙酸鹽形式之5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-{4-[4-(甲基磺醯基)哌嗪-1-基]哌啶-1-基}苯基)嘧啶-2-胺；

呈三氟乙酸鹽形式之5-氯-N-(4-{4-[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]哌啶-1-基}-2-甲氧基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

呈三氟乙酸鹽形式之5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(4-(4-(4-異丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)嘧啶-2-胺；

呈三氟乙酸鹽形式之5-氯-N-(4-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基(N-嗎啉基))哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

(R)-5-氯-N-(4-(4-(3-氟吡咯啶-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-甲基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

呈三氟乙酸鹽形式之5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(氧雜環丁烷-3-基胺基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺；

(5-溴-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺；

4-(1H-吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基胺基)嘧啶-5-甲腈；

呈三氟乙酸鹽形式之N-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

N-(4-(4-胺基-3,3-二甲基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

5-氯-N-(4-(3,3-二甲基-4-(甲基胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

5-氯-N-(4-(4-(二甲基胺基)-3,3-二甲基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

N-(4-((3R,4S)-4-胺基-3-氟哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

5-氯-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺鹽酸鹽；

N-(4-(4-胺基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-5-氯-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺TFA鹽；

5-氯-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

5-氯-N-[5-氯-2-甲氧基-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-哌啶

基]苯基]-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

N-[5-氟-2-甲氧基-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-哌啶基]苯基]-4-(1H-吡啶-3-基)-5-甲基-嘧啶-2-胺；

5-氟-N-[5-氟-2-甲氧基-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-哌啶基]苯基]-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

5-氟-N-[5-氟-2-甲氧基-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-哌啶基]苯基]-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

N-[4-(4-胺基-1-哌啶基)-2-甲氧基-苯基]-5-氟-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；及

N-[4-(4-胺基-1-氧離子基亞磷-1-基)-2-甲氧基苯基]-5-氟-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺。

在某些實施例中，本發明提供本文中所列舉之任何化合物及(若為游離鹼)其醫藥學上可接受之鹽。

本文中亦提供：

呈三氟乙酸鹽形式之N-(4-(4-胺基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-5-氟-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

呈三氟乙酸鹽形式之5-氟-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(甲基胺基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺；

5-氟-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺；

4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(甲基胺基)哌啶-1-基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-胺；

呈三氟乙酸鹽形式之N-(4-(4-胺基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-胺；

呈三氟乙酸鹽形式之5-氯-N-(4-(4-(環丙基胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

呈三氟乙酸鹽形式之5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺；

4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-胺；

5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺；

N-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-胺；

5-氯-N-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

N-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-5-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺；

4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-5-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-胺；

5-氯-N-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-甲基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

N-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-甲基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-胺；

N-(4-(4-胺基哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-甲基苯基)-5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

N-(4-(4-胺基哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-甲基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-胺；

2-(1-(4-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)-3-甲氧基苯基)哌啶-4-基胺基)乙醇；

呈三氟乙酸鹽形式之5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-{4-[4-(甲基磺醯基)哌嗪-1-基]哌啶-1-基}苯基)嘧啶-2-胺；

呈三氟乙酸鹽形式之5-氯-N-(4-{4-[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]哌啶-1-基}-2-甲氧基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

呈三氟乙酸鹽形式之5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(4-(4-(4-異丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)嘧啶-2-胺；

呈三氟乙酸鹽形式之5-氯-N-(4-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基(N-嗎啶基))哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

(R)-5-氯-N-(4-(4-(3-氟吡咯啶-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-甲基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

呈三氟乙酸鹽形式之5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(氧雜環丁烷-3-基胺基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺；

(5-溴-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺；

4-(1H-吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基氨基)嘧啶-5-甲腈；及

呈三氟乙酸鹽形式之N-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺。

本文中亦提供：

呈三氟乙酸鹽形式之N-(4-(4-氨基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

呈三氟乙酸鹽形式之5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺；

5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺；

4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-胺；

呈三氟乙酸鹽形式之N-(4-(4-氨基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-胺；

呈三氟乙酸鹽形式之5-氯-N-(4-(4-(環丙基氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

呈三氟乙酸鹽形式之5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺；

4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-胺；

5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-

基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺；

N-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-胺；

5-氯-N-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

N-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-5-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺；

4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-5-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-胺；

5-氯-N-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-甲基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

N-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-甲基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-胺；

N-(4-(4-胺基哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-甲基苯基)-5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

N-(4-(4-胺基哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-甲基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-胺；

2-(1-(4-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)-3-甲氧基苯基)哌啶-4-基胺基)乙醇；

呈三氟乙酸鹽形式之5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-{4-[4-(甲基磺醯基)哌嗪-1-基]哌啶-1-基}苯基)嘧啶-2-胺；

呈三氟乙酸鹽形式之5-氯-N-(4-{4-[(3R)-3-氟吡咯啉-1-基]哌啶-1-基}-2-甲氧基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

呈三氟乙酸鹽形式之5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(4-(4-(4-異丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)嘧啶-2-胺；

呈三氟乙酸鹽形式之5-氯-N-(4-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基(N-嗎啉基))哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

(R)-5-氯-N-(4-(4-(3-氟吡咯啉-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-甲基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

呈三氟乙酸鹽形式之5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(氧雜環丁烷-3-基胺基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺；

(5-溴-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺；

4-(1H-吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基胺基)嘧啶-5-甲腈；

呈三氟乙酸鹽形式之N-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

N-(4-(4-胺基-3,3-二甲基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

5-氯-N-(4-(3,3-二甲基-4-(甲基胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

5-氯-N-(4-(4-(二甲基胺基)-3,3-二甲基哌啶-1-基)-2-甲

氧基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

N-(4-((3R,4S)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

5-氯-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺鹽酸鹽；

N-(4-(4-氨基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-5-氯-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺TFA鹽；

5-氯-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

5-氯-N-[5-氯-2-甲氧基-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-哌啶基]苯基]-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

N-[5-氯-2-甲氧基-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-哌啶基]苯基]-4-(1H-吡啶-3-基)-5-甲基-嘧啶-2-胺；

5-氯-N-[5-氯-2-甲氧基-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-哌啶基]苯基]-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

5-氯-N-[5-氯-2-甲氧基-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-哌啶基]苯基]-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

N-[4-(4-氨基-1-哌啶基)-2-甲氧基-苯基]-5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；及

N-[4-(4-氨基-1-氧離子基亞磷-1-基)-2-甲氧基苯基]-5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺。

在一態樣中，提供選自以下之化合物：

N-(4-(4-氨基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺；

5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺；

4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-胺；

N-(4-(4-氨基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-胺；

5-氯-N-(4-(4-(環丙基氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺；

4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-胺；

5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺；

N-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-胺；

5-氯-N-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

N-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-5-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺；

4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-5-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-胺；

5-氯-N-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-甲基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

N-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-甲基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-胺；

N-(4-(4-胺基哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-甲基苯基)-5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

N-(4-(4-胺基哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-甲基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-胺；

2-(1-(4-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)-3-甲氧基苯基)哌啶-4-基胺基)乙醇；

5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-{4-[4-(甲基磺基)哌嗪-1-基]哌啶-1-基}苯基)嘧啶-2-胺；

5-氯-N-(4-{4-[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]哌啶-1-基}-2-甲氧基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(4-(4-(4-異丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)嘧啶-2-胺；

5-氯-N-(4-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基(N-嗎啉基))哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

(R)-5-氯-N-(4-(4-(3-氟吡咯啶-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-甲基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(氧雜環丁烷-3-基胺基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺；

(5-溴-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺；

4-(1H-吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基胺基)嘧啶-5-甲腈；

N-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

N-(4-(4-胺基-3,3-二甲基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

5-氯-N-(4-(3,3-二甲基-4-(甲基胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

5-氯-N-(4-(4-(二甲基胺基)-3,3-二甲基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

N-(4-((3R,4S)-4-胺基-3-氟哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

N-(4-((3S,4R)-4-胺基-3-氟哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

5-氯-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

N-(4-(4-胺基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-5-氯-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

5-氯-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

5-氟-N-[5-氟-2-甲氧基-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-哌啶基]苯基]-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

N-[5-氟-2-甲氧基-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-哌啶基]苯基]-4-(1H-吡啶-3-基)-5-甲基-嘧啶-2-胺；

5-氯-N-[5-氯-2-甲氧基-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-哌啶基]苯基]-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

5-氯-N-[5-氯-2-甲氧基-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-哌啶基]苯基]-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

N-[4-(4-氨基-1-哌啶基)-2-甲氧基-苯基]-5-氟-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

(順)-N-[4-(4-氨基-1-氧離子基亞磷-1-基)-2-甲氧基苯基]-5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

(反)-N-[4-(4-氨基-1-氧離子基亞磷-1-基)-2-甲氧基苯基]-5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

(順)-N-[4-(4-氨基-1-氧離子基亞磷-1-基)-2-甲氧基苯基]-4-(1H-吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-胺；

(反)-N-[4-(4-氨基-1-氧離子基亞磷-1-基)-2-甲氧基苯基]-4-(1H-吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-胺；

N-[4-[(3R,4R)-4-氨基-3-氟-1-哌啶基]-2-甲氧基-苯基]-5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

N-[4-[(3S,4S)-4-氨基-3-氟-1-哌啶基]-2-甲氧基-苯基]-5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

N-(4-((3S,4R)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；及

N-(4-((3R,4S)-4-胺基-3-氟哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

及/或其醫藥學上可接受之鹽。

在一態樣中，提供選自以下之化合物：

N-(4-(4-胺基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-胺；及

5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺；

及/或其醫藥學上可接受之鹽。

本說明書中，諸如 C_{x-y} 烷基及其類似物(其中 x 及 y 為整數)之術語中所用字首 C_{x-y} 指示基團中存在之碳原子之數值範圍；舉例而言， C_{1-4} 烷基包括 C_1 烷基(甲基)、 C_2 烷基(乙基)、 C_3 烷基(丙基及異丙基)及 C_4 烷基(丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基及第三丁基)。

式(I)及/或式(Ia)之化合物可具有一或多個對掌性中心，且應瞭解本發明涵蓋所有該等立體異構體，包括對映異構體及非對映異構體。因此，應瞭解，當某些式(I)及/或式(Ia)之化合物由於一或多個不對稱碳原子可以光學活性或外消旋形式存在時，本發明之定義中包括具有上述活性之任何該等光學活性或外消旋形式。本發明涵蓋如本文中所定義之所有該等具有活性之立體異構體。

可藉由此項技術中熟知的標準有機化學技術進行光學活

性形式之合成，例如藉由自光學活性起始物質合成或藉由外消旋形式之離析。可使用已知程序使外消旋體分離為個別對映異構體(參見例如 Advanced Organic Chemistry: 第3版：作者J March, 第104-107頁)。合適程序包含藉由外消旋物質與對掌性助劑之反應形成非對映異構衍生物，接著分離(例如藉由層析)非對映異構體且接著裂解助劑物質。類似地，可使用下文中提及之標準實驗室技術評估上述活性。

因此，在整個本說明書中，當提及式(I)及/或式(Ia)之化合物時，應瞭解術語化合物包括抑制人類或動物中之ALK酪胺酸激酶活性的異構體、異構體之混合物、溶劑合物、立體異構體及多晶型物。

可使用習知技術分離立體異構體，例如層析或分步結晶。可藉由分離外消旋體(例如藉由分步結晶、離析或HPLC)來分離對映異構體。可藉由藉助於非對映異構體之不同物理性質進行分離(例如藉由分步結晶、HPLC或急驟層析)來分離非對映異構體。或者，可在不會引起外消旋化或差向異構化之條件下自對掌性起始物質藉由對掌性合成或藉由對掌性試劑之衍生作用來製備特定立體異構體。當分離特定立體異構體時，宜分離為實質上不含其他立體異構體，例如含有小於20重量%，尤其小於10重量%且更特定言之小於5重量%之其他立體異構體。

應瞭解，當上文定義之某些式(I)及/或式(Ia)之化合物可以互變異構形式存在時，本發明之定義中包括任何具有上

述活性之該等互變異構形式。因此，本發明係關於抑制人類或動物中之ALK酪胺酸激酶活性的式(I)及/或式(Ia)之化合物之所有互變異構形式。

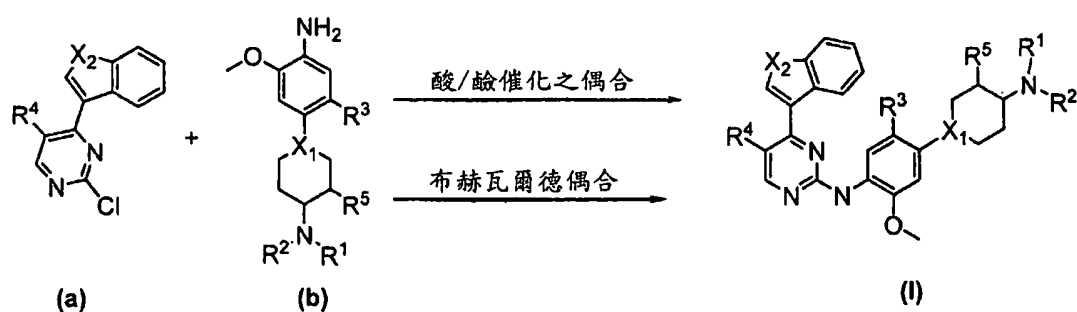
亦應瞭解，某些式(I)及/或式(Ia)之化合物可以溶劑化以及非溶劑化形式(例如水合形式)存在。應瞭解，本發明涵蓋所有該等溶劑化形式。

III. 一般製備方法

本發明提供製備式(I)及/或式(Ia)之化合物之合成方法，其包含在合適催化性酸或鹼存在下或使用布赫瓦爾德偶合(Buchwald coupling)使式(a)之2-氯嘧啶化合物與式(b)之苯胺化合物偶合。在某些實施例中，進一步純化式(I)及/或式(Ia)之化合物。

在某些實施例中，通常根據以下闡述之流程1中描繪之步驟製備式(I)及/或式(Ia)之化合物。

流程 1



在以上流程1中，於本文中所描述之類別及子類中定義 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X_1 及 X_2 。

在某些實施例中，本發明提供製備式(I)化合物之方法，其包含提供式(a)之2-氯嘧啶化合物、式(b)之苯胺化合物

及使式(a)化合物與式(b)化合物偶合。

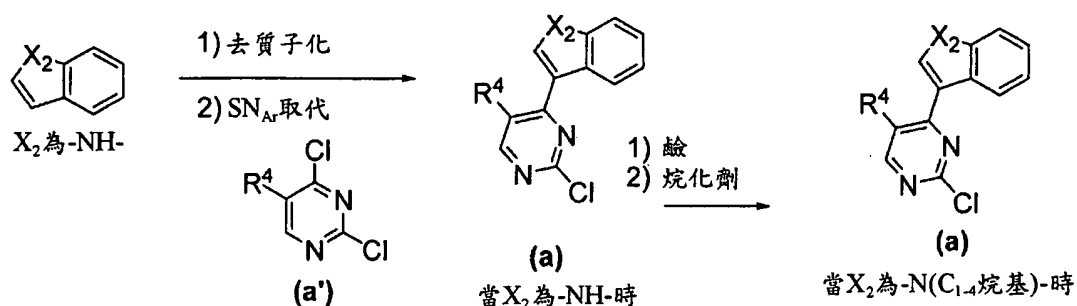
如流程1中所描繪，在約100°C至約170°C之溫度下在合適溶劑存在下經由直接酸或鹼催化之偶合反應使式(a)之2-氯嘧啶化合物與式(b)之苯胺化合物偶合。在一些實施例中，偶合反應之溫度為100°C。在一些實施例中，偶合反應之溫度為110°C。在一些實施例中，偶合反應之溫度為120°C。在一些實施例中，偶合反應之溫度為130°C。在一些實施例中，偶合反應之溫度為140°C。在一些實施例中，偶合反應之溫度為150°C。在一些實施例中，偶合反應之溫度為160°C。在一些實施例中，偶合反應之溫度為170°C。在一些實施例中，合適的酸催化劑為鹽酸水溶液。在一些實施例中，合適的酸催化劑為對甲苯磺酸(PTSA)。在一些實施例中，合適的鹼催化劑為二異丙基乙胺(DIPEA)。在一些實施例中，合適的溶劑包括醇溶劑。例示性醇溶劑包括(但不限於)異丙醇、正丁醇、戊醇、三氟乙醇及/或乙醇與N-甲基吡咯啶酮(NMP)之混合物。

根據替代實施例，在約60°C至約170°C之溫度下在適當鈀催化劑、配位體、鹼及合適溶劑存在下在一般技術者已知的偶合條件(例如布赫瓦爾德偶合反應條件)下使式(a)之2-氯嘧啶化合物與式(b)之苯胺化合物偶合。在一些實施例中，合適的溫度為約80°C至約150°C。在一些實施例中，合適的溫度為約90°C至約140°C。在一些實施例中，合適的溫度為約90°C。在一些實施例中，合適的溫度為約100°C。在一些實施例中，合適的溫度為約110°C。在一些

實施例中，合適的溫度為約120℃。在一些實施例中，合適的溫度為約130℃。在一些實施例中，合適的溫度為約140℃。在一些實施例中，合適的鈀催化劑包括(但不限於)Pd₂(dba)₃。在一些實施例中，合適的配位體包括(但不限於)BINAP。在一些實施例中，合適的鹼包括(但不限於)第三丁醇鈉。在一些實施例中，合適的溶劑包括(但不限於)甲苯。

在某些實施例中，當X₂為-NH-時及/或當X₂為-N(C₁₋₄烷基)-時，通常根據以下闡述之流程2中描繪之步驟製備式(a)之化合物。

流程2



在以上流程2中，於本文中所描述之類別及子類中定義X₂及R⁴。

如流程2中所描繪，藉由使用合適的格林納試劑 (grignard reagent) 使1H-吡啶去質子化來進行一鍋反應 (one-pot reaction) 以形成式(a)化合物，且隨後使用合適溶劑藉由添加式(a')之二氯嘧啶化合物來進行取代反應以形成其中X₂為-NH-之式(a)化合物。在一些實施例中，合適的溶劑包括(但不限於)二氯甲烷及/或二氯乙烷。在一些實

施例中，合適的溶劑為二氯甲烷。在一些實施例中，合適的溶劑包括為二氯乙烷。在一些實施例中，合適的溶劑為二氯甲烷與二氯乙烷之混合物。

使用合適的格林納試劑在合適溶劑存在下進行流程2中之去質子化步驟。在一些實施例中，合適的格林納試劑包括(但不限於)碘化甲基鎂、溴化乙基鎂及溴化異丙基鎂。在一些實施例中，合適的格林納試劑為碘化甲基鎂。在一些實施例中，合適的格林納試劑為溴化乙基鎂。在一些實施例中，合適的格林納試劑為溴化異丙基鎂。在一些實施例中，合適的溫度為約 -20°C 至約室溫(亦即約 25°C)。在一些實施例中，合適的溫度為約 -10°C 至約 20°C 。在一些實施例中，合適的溫度為約 0°C 至約 10°C 。在一些實施例中，合適的溫度為約 0°C 。

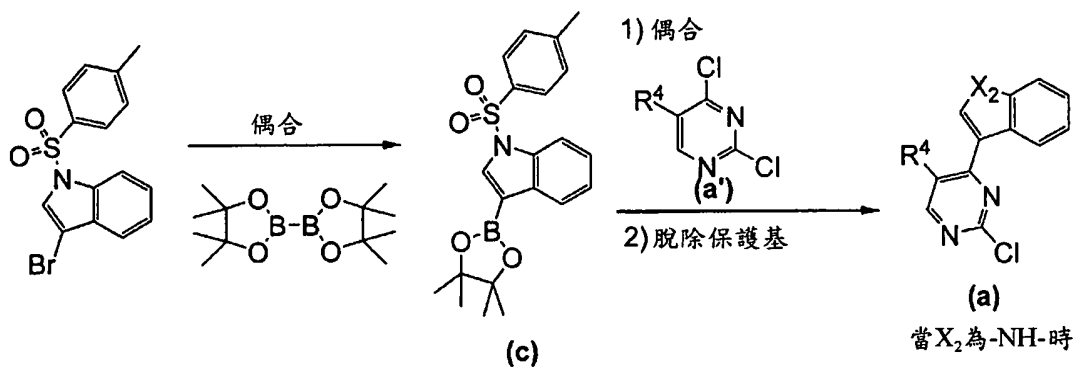
在合適溫度範圍內進行流程2中之取代步驟。在一些實施例中，合適的溫度為約 0°C 至約 25°C 。在一些實施例中，合適的溫度為約 0°C 至約 20°C 。在一些實施例中，合適的溫度為約 0°C 至約 10°C 。在一些實施例中，合適的溫度為約 0°C 至約 5°C 。在一些實施例中，合適的溫度為約 0°C 。

根據另一實施例，用合適的鹼及烷化劑處理其中 X_2 為 $-\text{NH}-$ 之式(a)化合物以形成其中 X_2 為 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})-$ 之式(a)化合物。在一些實施例中，合適的鹼包括(但不限於) NaH 及/或 KOt-Bu 。在一些實施例中，合適的烷化劑包括(但不限於)甲基碘、乙基碘、異丙基碘、正丙基碘及/或正丁基

碘。

在某些實施例中，當 X_2 為-NH-時，通常根據以下闡述之流程3中描繪之步驟製備起始物質式(a)化合物。

流程3



在以上流程3中，於本文中所描述之類別及子類中定義 R^4 及 X_2 。

如流程3中所描繪，藉由在一般技術者已知的偶合條件(例如鈴木(Suzuki)偶合條件)下用4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啉)處理3-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚來製備式(c)之硼酸酯。式(c)之硼酸酯與式(a')之二氯嘧啶化合物在一般技術者已知的偶合條件(例如鈴木偶合條件)下進一步偶合，接著在溶劑存在下使用合適的鹼在約50°C至150°C之溫度下進行後續脫除保護基，以形成其中 X_2 為-NH-之式(a)化合物。在一些實施例中，合適的溫度為約70°C至130°C。在一些實施例中，合適的溫度為約70°C至110°C。在一些實施例中，合適的溫度為70°C。在一些實施例中，合適的溫度為80°C。在一些實施例中，合

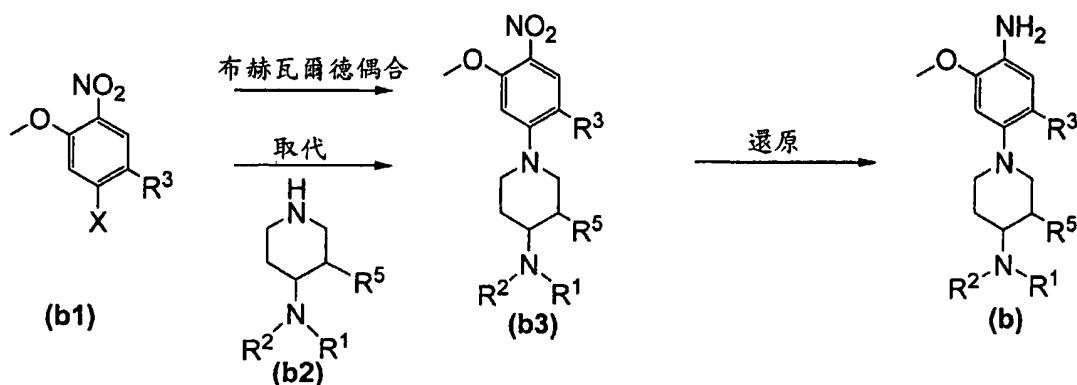
適的溫度為 90°C。在一些實施例中，合適的溫度為 100°C。在一些實施例中，合適的溫度為 110°C。

在一些實施例中，用於鈴木偶合反應之合適的鈀催化劑包括(但不限於) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 及 / 或 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 。在一些實施例中，用於鈴木偶合反應之合適的配位體包括(但不限於) PPh_3 、 $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ 及 / 或 PCy_3 。在一些實施例中，用於鈴木偶合反應之合適的無機鹼包括(但不限於)碳酸鈉、碳酸鉀、乙酸鉀、氫氧化鈉及 / 或乙醇鈉。在一些實施例中，用於鈴木偶合反應之合適溶劑包括(但不限於)二噁烷、THF、DMSO、DMF、乙醇、甲苯及 / 或水與二噁烷、THF、DMSO、DMF、乙醇及 / 或甲苯之混合物。

在一些實施例中，用於流程 3 中後續脫除保護基之合適的鹼包括(但不限於)氫氧化鈉、甲醇鈉、碳酸鈉及 / 或第三丁醇鈉。在一些實施例中，用於流程 3 中後續脫除保護基之合適溶劑包括(但不限於)甲醇、異丙醇、第三丁醇、正丁醇、正戊醇及 / 或四氫呋喃與甲醇、異丙醇、第三丁醇、正丁醇、正戊醇之混合物。

在某些實施例中，通常根據以下闡述之流程 4 中描繪之步驟製備起始物質式(b)化合物。

流程 4



在以上流程 4 中，於本文中所描述之類別及子類中定義 R¹、R²、R³ 及 R⁵。X 為鹵基或合適的脫離基。例示性鹵基包括氟、氯、溴及碘。例示性脫離基包括(但不限於)甲苯磺酸酯基、甲磺酸酯基、硝基及三氟甲磺酸酯基。

如流程 4 中所描繪，在約室溫至回流溫度下在合適鹼及合適溶劑存在下用式 (b2) 之哌啶基化合物經由取代反應處理式 (b1) 之硝基苯化合物來製備式 (b3) 之硝基苯化合物。在一些實施例中，偶合反應之溫度為約室溫至約回流溫度。在一些實施例中，偶合反應之溫度為約室溫。在一些實施例中，偶合反應之溫度為約回流溫度。在一些實施例中，偶合反應之溫度為約 60°C。在一些實施例中，合適的鹼包括(但不限於)碳酸鉀。在一些實施例中，合適的溶劑包括(但不限於)乙腈、丙酮、DMF 及/或 DMSO。

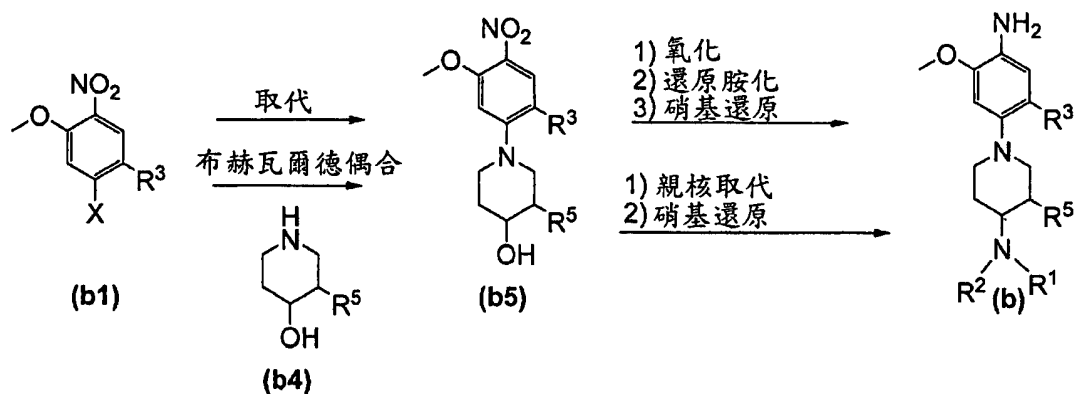
根據替代實施例，藉由在約 60°C 至約 170°C 之溫度下在適當的鈀催化劑、配位體、鹼及合適溶劑存在下在一般技術者已知的偶合條件(例如布赫瓦爾德偶合反應條件)下用式 (b2) 之哌啶基化合物處理式 (b1) 之硝基苯化合物來製備式 (b3) 之硝基苯化合物。在一些實施例中，合適的溫度為

約 80°C 至約 150°C。在一些實施例中，合適的溫度為約 90°C 至約 140°C。在一些實施例中，合適的溫度為約 90°C。在一些實施例中，合適的溫度為約 100°C。在一些實施例中，合適的溫度為約 110°C。在一些實施例中，合適的溫度為約 120°C。在一些實施例中，合適的溫度為約 130°C。在一些實施例中，合適的溫度為約 140°C。在一些實施例中，合適的鈀催化劑包括(但不限於) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 。在一些實施例中，合適的配位體包括(但不限於)BINAP。在一些實施例中，合適的鹼包括(但不限於)第三丁醇鈉。在一些實施例中，合適的溶劑包括(但不限於)甲苯。

如流程 4 中所描繪，藉由使用一般技術者已知之硝基還原條件進一步還原式(b3)之硝基苯化合物來製備式(b)之苯胺化合物。該等達成硝基還原之條件及/或試劑包括(但不限於)催化氫化(使用諸如鐵、鋅及/或三氯化鈦之還原劑)、二氯化錫還原、三價鐵(Fe^{3+})催化之肼還原、亞硫酸氫鈉還原及/或硫化鈉還原。

或者，在某些實施例中，通常根據以下闡述之流程 5 中描繪之步驟製備起始物質式(b)化合物。

流程 5



在以上流程5中，於本文中所描述之類別及子類中定義 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^5 。X為鹵基。例示性鹵基包括氟、氯、溴及/或碘。

如流程5中所描繪，藉由使用與本文中流程4所描述類似之程序及條件用式(b4)之哌啶基化合物處理式(b1)之硝基苯化合物來製備式(b5)之硝基苯化合物。

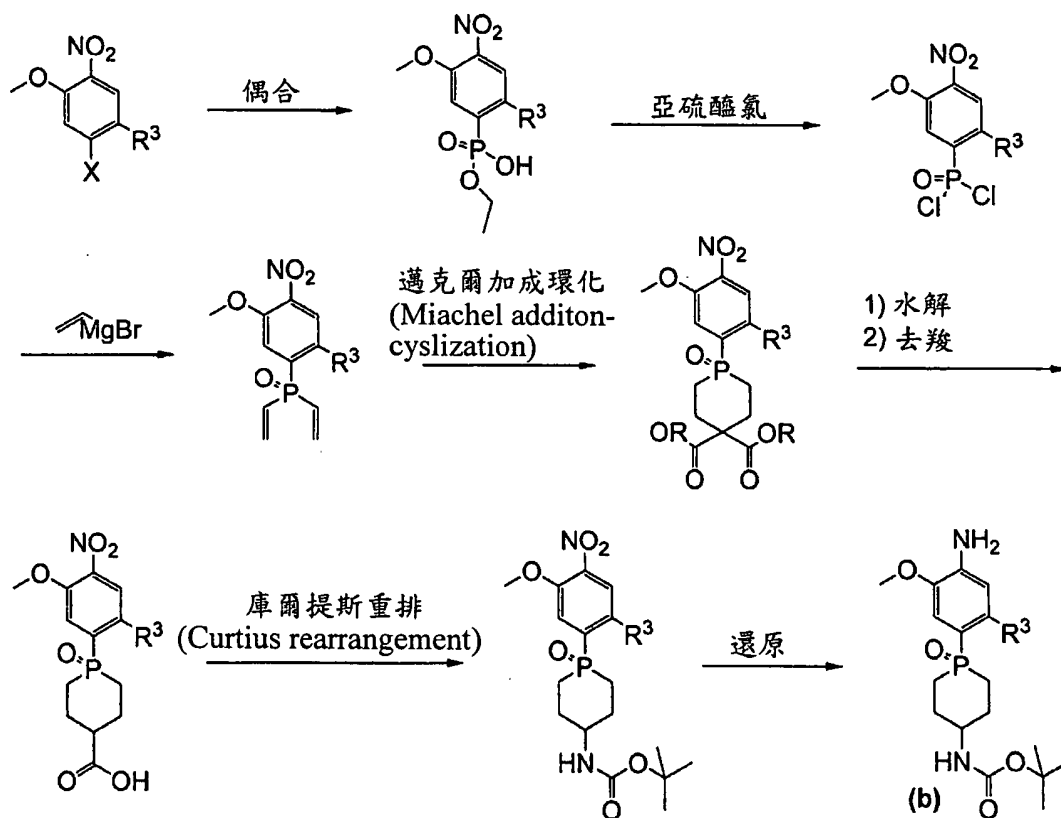
如流程5中所描繪，藉由使用一般技術者已知的氧化條件進一步氧化式(b5)之硝基苯化合物，接著進行還原胺化及硝基還原來製備式(b)之苯胺化合物。所用氧化方法包括(但不限於)用於使醇基氧化為酮或醛基之方法。用於達成氧化之例示性條件及/或試劑包括(但不限於)斯文氧化(Swern oxidation)、戴斯-馬丁氧化(Dess-Martin oxidation)、瓊斯試劑(Jone's Reagent)及/或二氧化錳。用於達成還原胺化之條件及/或試劑包括(但不限於)硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉或三乙醯氧基硼氫化鈉。用於達成硝基還原之條件及/或試劑包括(但不限於)催化氫化(使用諸如鐵、鋅及/或三氯化鈦之還原試劑)、二氯化錫還原、三價鐵(Fe^{3+})催化之肼還原、亞硫酸氫鈉還原及/或硫化鈉還原。

根據替代實施例，藉由使式(b5)之硝基苯化合物之羥基轉化為烷化劑，接著進行用胺基進行之親核取代及硝基還原來製備式(b)之苯胺化合物。使式(b5)之硝基苯化合物之羥基轉化的例示性烷化劑包括(但不限於)磺酸酯及/或鹵化物。用於達成硝基還原之條件及/或試劑包括(但不限於)催化氫化(使用諸如鐵、鋅及/或三氯化鈦之還原劑)、二氯化

錫還原、三價鐵(Fe^{3+})催化之肼還原、亞硫酸氫鈉還原及/或硫化鈉還原。

在某些實施例中，通常根據以下闡述之流程6中描繪之步驟製備起始物質式(b)化合物。

流程6



在以上流程6中，於本文中所描述之類別及子類中定義 R^3 。

如流程6中所描繪，藉由本文中所描述之例示性程序製備式(b)之苯胺化合物。更特定言之，請參見實例42。

效用

式(I)及/或式(Ia)之化合物由於其抑制ALK激酶活性之能力而有效。因此式(I)及/或式(Ia)之化合物亦適用於治療僅

由或在一定程度上由ALK酪胺酸激酶介導之疾病或醫學病狀。ALK可引起之增殖性及過度增殖疾病/病狀的實例包括癌症，諸如：癌瘤(諸如膀胱癌、腦癌、乳癌、結腸癌、腎癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、胃癌、子宮頸癌、結腸癌、甲狀腺癌及皮膚癌)；淋巴系造血性腫瘤(諸如急性淋巴球性白血病、B細胞淋巴瘤及柏克特淋巴瘤(Burkett's lymphoma))；骨髓系造血性腫瘤(諸如急性及慢性骨髓性白血病及前髓細胞白血病)；間質起源腫瘤(諸如纖維肉瘤及橫紋肌肉瘤)；及其他腫瘤，包括黑色素瘤、精原細胞瘤、畸胎瘤、神經母細胞瘤及神經膠質瘤。

已顯示式(I)及/或式(Ia)之化合物抑制酪胺酸激酶，尤其ALK家族，且如下文描述之ALK檢定證明。

在一些實施例中，顯示式(I)及/或式(Ia)之化合物抑制ALK激酶。在一些實施例中，顯示式(I)及/或式(Ia)之化合物抑制IGF1R激酶。在一些實施例中，顯示式(I)及/或式(Ia)之化合物抑制EGFR激酶。在一些實施例中，顯示式(I)及/或式(Ia)之化合物抑制FGFR激酶。在一些實施例中，顯示式(I)及/或式(Ia)之化合物抑制INSR激酶。

在一些實施例中，顯示式(I)及/或式(Ia)之化合物抑制ALK酪胺酸激酶及一或多種選自IGF1R激酶、EGFR激酶、FGFR激酶及/或INSR激酶之激酶。在一些實施例中，式(I)及/或式(Ia)之化合物由於其抑制ALK激酶活性及抑制

IGF1R激酶活性之能力而有效。在一些實施例中，式(I)及/或式(Ia)之化合物由於其抑制ALK激酶活性及抑制EGFR激酶活性之能力而有效。在一些實施例中，式(I)及/或式(Ia)之化合物由於其抑制ALK激酶活性及抑制FGFR激酶活性之能力而有效。在一些實施例中，式(I)及/或式(Ia)之化合物由於其抑制ALK激酶活性及抑制INSR激酶活性之能力而有效。

式(I)及/或式(Ia)之化合物應亦適用作測定潛在藥劑抑制酪胺酸激酶，尤其ALK家族之能力的標準及試劑。其將以包含本發明化合物之商品化套組形式提供。

儘管式(I)及/或式(Ia)之化合物之藥理學性質可隨結構變化而變化，但典型式(I)及/或式(Ia)之化合物在IC₅₀濃度(達成50%抑制之濃度)或低於30 μM含量之劑量下具有ALK抑制活性。

藉由在Caliper LC3000讀取器(Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA)上使用遷移率變動檢定(mobility shift assay)量測激酶磷酸化肽受質內酪胺酸殘基之能力來測定ALK激酶活性，該檢定量測磷酸化及未磷酸化之受質之螢光且計算比值以測定轉換百分比。

為量測ALK激酶活性，所用ALK酶為於昆蟲細胞中表現且經由自體磷酸化活體外活化之N端GST標記之重組型人類ALK胺基酸1058-1620(Genbank寄存編號NP_004295)。此可自市售來源(Invitrogen, Carlsbad, CA)購買或由

AstraZeneca製備。激酶與FAM標記之SRCtide受質(5FAM-GEEPLYWSFPAKKK-NH₂，AnaSpec, Fremont, CA)、30 μM三磷酸腺苷(ATP，Km濃度)或5 mM ATP、50 mM HEPES緩衝液(pH 7.3)、1 mM DTT、0.01% Tween 20、50 μg/ml BSA及10 mM MgCl₂一起在室溫下培育90分鐘。接著，藉由添加含有最終濃度為36 mM乙二胺四乙酸(EDTA)、65 mM HEPES緩衝液(pH 7.3)、0.2%克汀試劑3(Coatin Reagent 3)(Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA)及0.003% Tween 20之淬滅緩衝液終止激酶反應。在384孔微量滴定板中進行反應且使用Caliper LC3000讀取器在由100 mM HEPES(pH 7.3)、15.8 mM EDTA、0.1%克汀試劑3(Caliper, MA)、0.015% Brij-35、5% DMSO及5.6 mM MgCl₂組成之分離緩衝液存在下偵測反應產物。Caliper LC3000上設定之分離條件為-1.7 PSI，-400 V上游電壓，-2000 V下游電壓，0.2秒樣品採集、45秒採集後時間(post sip)及150秒最終延遲。基於板中之Max信號(DMSO對照)及Min信號(EDTA對照)量測化合物對ALK酶活性之抑制百分比。將資料圖形化且藉由IDBS ActivityBase程式計算IC₅₀。

當於上述檢定中進行測試時，以下表1中列舉之實例具有在所示IC₅₀(μM)下量測之ALK抑制活性。

表 1

實例	ALK酶IC ₅₀ (μ M)*	ALK酶IC ₅₀ (μ M)**
1	0.015	0.021
2	0.023	-
3	0.070	-
4	0.052	-
5	0.030	-
6	0.058	-
7	0.041	0.079
8	0.061	-
9	0.050	0.068
10	0.020	-
11	0.086	-
12	0.023	0.021
13	0.050	-
14	0.024	-
15	0.144	-
16	0.019	-
17	0.047	-
18	0.027	-
19	0.052	-
20	0.029	-
21	0.235	-
22	0.057	-
23	0.028	-
24	0.140	-
25	0.390	-
26	0.113	-
27	0.033	-
28	0.024	-

29	0.021	-
30	0.182	0.151
31	0.088	0.136
32	0.343	0.356
33	0.025	0.030
34	0.148	-
35	0.098	-
36	1.484	-
37	0.244	-
38	0.258	-
39	0.225	-
40	0.198	-
41	0.068	-
42	nt	0.083
43	nt	0.158
44	nt	0.020
45	nt	0.061
46	nt	0.039
47	nt	nt
50	nt	0.022
51	nt	0.031

*=數據點為涵蓋多次測試結果之幾何平均值且呈現於本申請案主張優先權之檔案中。

**=數據點為涵蓋多次重新測試結果之幾何平均值(累積值)，其中一些由於本申請案主張優先權之優先權檔案而已獲得。

nt=未測試。

實例 1、9 及 10 係使用如下替代性 ALK 方案另外測試：

ALK(h)與 8 mM MOPS pH 7.0、0.2 mM EDTA、250 μ M KKKSPGEYVNIEFG、10 mM 乙酸鎂及 [γ - ^{33} P-ATP](比活性為約 500 cpm/pmol，濃度視需要而定)一起培育。藉由添加 MgATP 混合物起始反應。在室溫下培育 40 分鐘後，藉由添加 3% 磷酸溶液終止反應。將 10 μ L 反應物點漬於 P30 濾墊上且於 75 mM 磷酸中歷時 5 分鐘洗滌 3 次且在甲醇中洗滌 1 次，接著乾燥且進行閃爍計數。當於上述檢定中進行測試時，實例 1、9 及 10 各自之 ALK 抑制活性 ($IC_{50}(\mu M)$) 分別為 0.004、0.019 及 0.006。

在一態樣中，提供式 (I) 及 / 或式 (Ia) 之化合物及 / 或其醫藥學上可接受之鹽，其係用作藥物。

在另一態樣中，提供式 (I) 及 / 或式 (Ia) 之化合物及 / 或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造用以治療或預防至少一種以下疾病之藥物：癌瘤、淋巴系造血性腫瘤、骨髓系造血性腫瘤、間質起源腫瘤、黑素瘤、精原細胞瘤、畸胎瘤、神經母細胞瘤及神經膠質瘤。

在另一態樣中，提供式 (I) 及 / 或式 (Ia) 之化合物及 / 或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造用以治療至少一種以下疾病之藥物：非小細胞肺癌、乳癌、神經母細胞瘤、退行性大細胞淋巴瘤、食道鱗狀細胞癌及發炎性肌纖維母細胞腫瘤。

在另一態樣中，提供式 (I) 及 / 或式 (Ia) 之化合物及 / 或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造用以治療癌症之藥物。

在另一態樣中，提供式(I)及/或式(Ia)之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造用以在溫血動物(諸如人)中產生抗增殖性或促細胞凋亡作用之藥物。

在另一態樣中，提供式(I)及/或式(Ia)之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造用以在溫血動物(諸如人)中產生ALK抑制作用之藥物。

在另一態樣中，提供治療或預防至少一種以下疾病之方法：癌瘤、淋巴系造血性腫瘤、骨髓系造血性腫瘤、間質起源腫瘤、黑素瘤、精原細胞瘤、畸胎瘤、神經母細胞瘤及神經膠質瘤，該方法包含投與該動物有效量之式(I)及/或式(Ia)之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一態樣中，提供治療溫血動物(諸如人)中至少一種以下疾病之方法：非小細胞肺癌、乳癌、神經母細胞瘤、退行性大細胞淋巴瘤、食道鱗狀細胞癌及發炎性肌纖維母細胞腫瘤，該方法包含投與該動物有效量之式(I)及/或式(Ia)之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一態樣中，提供在溫血動物(諸如人)中產生抗增殖性或促細胞凋亡作用之方法，該方法包含投與該動物有效量之式(I)及/或式(Ia)之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一態樣中，提供在溫血動物(諸如人)中產生ALK抑制作用之方法，該方法包含投與該動物有效量之式(I)及/或式(Ia)之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一態樣中，提供在溫血動物(諸如人)中治療癌症之

方法，該方法包含投與該動物有效量之式(I)及/或式(Ia)之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一態樣中，提供式(I)及/或式(Ia)之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療至少一種以下疾病：癌瘤、淋巴系造血性腫瘤、骨髓系造血性腫瘤、間質起源腫瘤、黑素瘤、精原細胞瘤、畸胎瘤、神經母細胞瘤及神經膠質瘤。

在另一態樣中，提供式(I)及/或式(Ia)之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療至少一種以下疾病：非小細胞肺癌、乳癌、神經母細胞瘤、退行性大細胞淋巴瘤、食道鱗狀細胞癌及發炎性肌纖維母細胞腫瘤。

在又一態樣中，提供式(I)及/或式(Ia)之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於在溫血動物(諸如人)中產生抗增殖性或促細胞凋亡作用。

在另一態樣中，提供式(I)及/或式(Ia)之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於在溫血動物(諸如人)中產生ALK抑制作用。

在另一態樣中，提供式(I)及/或式(Ia)之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於在溫血動物(諸如人)中治療癌症。

在另一態樣中，提供包含式(I)及/或式(Ia)之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽以及至少一種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑之醫藥組合物。

本發明組合物可呈適於以下各者之形式：口服使用(例

如呈錠劑、口含劑、硬膠囊或軟膠囊、水性或油性懸浮液、乳液、可分散性散劑或顆粒劑、糖漿或酏劑形式)、局部使用(例如呈乳膏、軟膏、凝膠或水性或油性溶液或懸浮液形式)、吸入投與(例如呈細粉狀散劑或液體氣霧劑形式)、吹入投與(例如呈細粉狀散劑形式)或非經腸投與(例如呈供靜脈內、皮下、肌肉內或肌肉內給藥之無菌水性或油性溶液形式或呈供直腸給藥之栓劑形式)。在一些實施例中，本發明之化合物及/或組合物可經口投與(亦即I.P.O.，亦稱為口服)。

本發明組合物可藉由習知程序，使用此項技術中所熟知之習知醫藥賦形劑獲得。因此，意欲口服使用之組合物可含有例如一或多種著色劑、甜味劑、調味劑及/或防腐劑。

用於錠劑調配物之合適的醫藥學上可接受之賦形劑包括例如惰性稀釋劑，諸如乳糖、碳酸鈉、磷酸鈣或碳酸鈣；造粒劑及崩解劑，諸如玉米澱粉或褐藻酸；黏合劑，諸如澱粉；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石；防腐劑，諸如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸丙酯；及抗氧化劑，諸如抗壞血酸。錠劑調配物可未經包覆或經包覆以改變其崩解及隨後活性成分在胃腸道內之吸收，或改良其穩定性及/或外觀，在任一情況下，均使用在此項技術中熟知之習知包衣劑及程序。

供口服使用之組合物可呈活性成分與惰性固體稀釋劑(例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土)混合之硬明膠膠囊形式，

或呈活性成分與水或油(諸如花生油、液體石蠟或橄欖油)混合之軟明膠膠囊形式。

水性懸浮液一般含有呈細粉形式或呈奈米或微米尺寸化粒子形式之活性成分以及一或多種懸浮劑，諸如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、褐藻酸鈉、聚乙烯-吡咯啉酮、黃耆膠及阿拉伯膠(gum acacia)；分散劑或濕潤劑，諸如卵磷脂，或氧化烯與脂肪酸之縮合產物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)，或氧化乙烯與長鏈脂族醇之縮合產物(例如十七伸乙基氧基十六烷醇)，或氧化乙烯與衍生自脂肪酸及己糖醇之偏酯的縮合產物(諸如聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯)，或氧化乙烯與衍生自脂肪酸及己糖醇酐之偏酯的縮合產物(例如聚乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯)。該等水性懸浮液亦可含有一或多種防腐劑，諸如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸丙酯；抗氧化劑，諸如抗壞血酸；著色劑；調味劑；及/或甜味劑，諸如蔗糖、糖精或阿斯巴甜糖(aspartame)。

可藉由將活性成分懸浮於植物油(諸如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油)或礦物油(諸如液體石蠟)中來調配油性懸浮液。油性懸浮液亦可含有增稠劑，諸如蜂蠟、硬石蠟或十六烷醇。可添加甜味劑(諸如上文所列之甜味劑)及調味劑，以提供可口之口服製劑。該等組合物可藉由添加抗氧化劑(諸如抗壞血酸)來防腐。

適於藉由添加水來製備水性懸浮液之可分散性散劑及顆粒劑一般含有活性成分以及分散劑或濕潤劑、懸浮劑及一

或多種防腐劑。合適的分散劑或濕潤劑及懸浮劑已由上文提及之該等試劑舉例說明。亦可存在其他賦形劑，諸如甜味劑、調味劑及著色劑。

本發明醫藥組合物亦可呈水包油乳液形式。油相可為諸如橄欖油或花生油之植物油，或諸如液體石蠟之礦物油，或任何該等物質之混合物。合適的乳化劑可為例如天然存在之膠質(諸如阿拉伯膠或黃耆膠)、天然存在之磷脂(諸如大豆、卵磷脂)、衍生自脂肪酸及己糖醇酐之酯或偏酯(例如脫水山梨糖醇單油酸酯)及該等偏酯與氧化乙烯之縮合產物，諸如聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯。乳液亦可含有甜味劑、調味劑及防腐劑。

糖漿及醃劑可以甜味劑(諸如甘油、丙二醇、山梨糖醇、阿斯巴甜糖或蔗糖)調配，且亦可含有緩和劑、防腐劑、調味劑及/或著色劑。

醫藥組合物亦可呈無菌可注射水性或油性懸浮液形式，其可根據已知程序使用上述適當分散劑或濕潤劑及懸浮劑中之一或多者來調配。無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如於1,3-丁二醇中之溶液。

供吸入投與之組合物可呈經配置以作為含有細粉狀固體或液體小滴之氣霧劑分配活性成分之習知加壓氣霧劑形式。可使用諸如揮發性氟化烴或烴之習知氣霧劑推進劑，且宜配置氣霧劑裝置以分配定量之活性成分。

關於調配物之其他資訊，請讀者參看 Comprehensive

Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; 編輯委員會主席), Pergamon Press 1990之第5卷, 第25.2章。

與一或多種賦形劑組合以產生單一劑型之活性成分的量必將隨所治療主體及特定投藥途徑而變化。舉例而言, 意欲用於向人類經口投與之調配物將一般含有例如0.5 mg至4 g活性劑與適當且合宜量之賦形劑混配, 所述賦形劑可在總組合物之約5重量%至約98重量%之間變化。單位劑型將一般含有約1 mg至約2 g活性成分。在一些實施例中, 單位劑型含有約1 mg至約1 g活性成分。在一些實施例中, 單位劑型含有約1 mg至約800 mg活性成分。在一些實施例中, 單位劑型含有約1 mg至約500 mg活性成分。在一些實施例中, 單位劑型含有約150 mg至約1 g活性成分。在一些實施例中, 單位劑型含有約150 mg至約750 mg活性成分。在一些實施例中, 單位劑型含有約150 mg至約500 mg活性成分。關於投藥途徑及給藥方案之其他資訊, 請讀者參看Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; 編輯委員會主席), Pergamon Press 1990之第5卷, 第25.3章。

如上所述, 特定疾病病況之治療性或預防性處理所需的劑量大小必將視治療主體、投藥途徑及所治療疾病之嚴重程度而變化。可使用0.1-50 mg/kg範圍內之日劑量。因此, 可由治療任何特定患者之醫師確定最佳劑量。

組合

本文所定義之抗癌治療可作為單一療法應用, 或除本發

明化合物外亦可包括習知外科手術或放射線療法或化學療法。該化學療法可包括以下類別抗腫瘤劑中之一或多者：

- (i) 抗增殖性/抗腫瘤藥及其組合，如腫瘤內科中所用，諸如烷化劑（例如順鉑 (cis-platin)、卡鉑 (carboplatin)、環磷醯胺 (cyclophosphamide)、氮芥 (nitrogen mustard)、美法倫 (melphalan)、苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、白消安 (busulphan) 及亞硝基脲 (nitrosourea))；抗代謝劑（例如抗葉酸劑，諸如氟嘧啶，包括 5-氟尿嘧啶及喃氟啶 (tegafur)、雷替曲塞 (raltitrexed)、甲胺喋呤 (methotrexate)、阿糖胞苷 (cytosine arabinoside) 及羥基脲）；抗腫瘤抗生素（例如蒽環黴素 (anthracycline)，諸如阿德力黴素 (adriamycin)、博來黴素 (bleomycin)、小紅梅 (doxorubicin)、柔紅黴素 (daunomycin)、表柔比星 (epirubicin)、艾達黴素 (idarubicin)、絲裂黴素 -C (mitomycin-C)、放線菌素 (dactinomycin) 及光神黴素 (mithramycin))；抗有絲分裂劑（例如長春花屬生物鹼 (vinca alkaloids)，諸如長春新鹼 (vincristine)、長春鹼 (vinblastine)、長春地辛 (vindesine) 及長春瑞濱 (vinorelbine)；及紫杉烷類 (taxoid)，諸如紫杉醇 (taxol) 及紫杉德 (taxotere))；及拓撲異構酶抑制劑（例如表鬼白毒素 (epipodophyllotoxins)，諸如依託泊苷 (etoposide) 及替尼泊苷 (teniposide)、安吖啶 (amsacrine)、拓撲替康 (topotecan) 及喜樹鹼 (camptothecin))；及蛋

白酶體抑制劑(例如硼替佐米(bortezomib) [Velcade[®]])；及阿那格雷劑(agent anegrilide) [Agrylin[®]]；及 α 干擾素劑；

- (ii) 細胞生長抑制劑，諸如抗雌激素(例如他莫西芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)、雷諾昔酚(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)及艾多昔芬(iodoxyfene))、雌激素受體下調劑(例如氟維司群(fulvestrant))、抗雄激素(例如比卡魯胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)及乙酸環丙孕酮(cyproterone acetate))，LHRH拮抗劑或LHRH促效劑(例如戈舍瑞林(goserelin)、亮丙瑞林(leuprorelin)及布舍瑞林(buserelin))；助孕素(progestogen)(例如乙酸甲地孕酮(megestrol acetate))；芳香酶抑制劑(例如阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、維拉唑(vorazole)及依西美坦(exemestane))；及5 α -還原酶抑制劑，諸如非那雄安(finasteride)；
- (iii) 抑制癌細胞侵襲劑(例如金屬蛋白酶抑制劑，諸如馬立馬司他(marimastat)，及尿激酶纖維蛋白溶酶原活化因子受體功能抑制劑)；
- (iv) 生長因子功能抑制劑，例如該等抑制劑包括生長因子抗體、生長因子受體抗體(例如抗erbb2抗體曲妥珠單抗(trastuzumab)[Herceptin[™]]及抗erbb1抗體西妥昔單抗(cetuximab)[C225])、法呢基轉移酶抑制劑、酪

胺酸激酶抑制劑及絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑，例如表皮生長因子家族抑制劑(例如EGFR家族酪胺酸激酶抑制劑，諸如*N*-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-(*N*-嗎啉基)丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非替尼(gefitinib))、*N*-(3-乙炔基苯基)-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(埃羅替尼(erlotinib)，OSI-774)及6-丙烯醯胺基-*N*-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-(*N*-嗎啉基)丙氧基)喹唑啉-4-胺(CI 1033))，例如血小板衍生生長因子家族抑制劑及例如肝細胞生長因子家族抑制劑，例如磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑及例如有絲分裂原活化蛋白激酶(MEK1/2)抑制劑及例如蛋白激酶B(PKB/Akt)抑制劑，例如Src酪胺酸激酶家族及/或艾貝爾森(Abelson；Abl)酪胺酸激酶家族之抑制劑，諸如AZD0530及達沙替尼(dasatinib；BMS-354825)及甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate；Gleevec™)；及任何改良STAT信號傳導之試劑；

- (v) 抗血管生成劑，諸如抑制血管內皮生長因子作用之試劑(例如抗血管內皮細胞生長因子抗體貝伐單抗(bevacizumab)[Avastin™]，諸如在國際專利申請案WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856及WO 98/13354中揭示之化合物)及藉由其他機制起作用之化合物(例如雷諾麥德(linomide)、整合素 $\alpha v \beta 3$ 功能之抑制劑及血管抑制素(angiostatin))；

- (vi) 血管破壞劑，諸如康貝塔他汀A4(Combretastatin A4)

及國際專利申請案 WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434及 WO 02/08213中揭示之化合物；

- (vii) 反義療法，例如針對上文所列之目標之反義療法，諸如 ISIS 2503(抗 ras 反義療法)；
- (viii) 基因治療方法，包括例如置換異常基因(諸如異常 p53 或異常 BRCA1 或 BRCA2)之方法；GDEPT(基因定向酶前藥治療)方法，諸如使用胞嘧啶去胺酶、胸苷激酶或細菌性硝基還原酶之方法；以及增強患者對化學療法或放射線療法之耐受性的方法，諸如多藥物抗性基因治療；
- (ix) 免疫治療方法，包括例如增加患者腫瘤細胞之免疫原性的離體及活體內方法，諸如用細胞激素(諸如介白素 2、介白素 4 或顆粒球-巨噬細胞群落刺激因子)轉染；降低 T 細胞無反應性(anergy)之方法；使用轉染之免疫細胞(諸如細胞激素轉染之樹突狀細胞)之方法；使用細胞激素轉染之腫瘤細胞株之方法及使用抗個體基因型抗體之方法及使用免疫調節藥物沙利竇邁 (thalidomide) 及來那度胺 (lenalidomide) [Revlimid®]之方法；及
- (x) 其他治療方案，包括：地塞米松(dexamethasone)、蛋白酶體抑制劑(包括硼替佐米(bortezomib))、異維甲酸(isotretinoin)(13-順視黃酸)、沙利竇邁、瑞複美特(revemid)、利妥昔單抗(Rituxamab)、ALIMTA、

Cephalon激酶抑制劑 CEP-701及 CEP-2563、抗-Trk或抗-NGF單株抗體、利用¹³¹I-間碘苯甲胍(¹³¹I-MIBG)之靶向放射線治療、繼化學療法後使用或不使用顆粒球-巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)之抗-G(D2)單株抗體療法。

該等聯合治療可藉由同時、相繼或分別給與個別治療組分而達成。該等組合產物使用上述劑量範圍內的本發明化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽以及核定劑量範圍內的其他醫藥活性劑。

除其在治療性藥劑中之用途外，式(I)及/或式(Ia)之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽亦適用作發展及標準化活體外及活體內測試系統之藥理學工具以評估ALK抑制劑在實驗動物(諸如貓、犬、兔、猴子、大鼠及小鼠)中的作用，作為探尋新穎治療劑的一部分。

在本發明之任何上述醫藥組合物、過程、方法、用途、藥物及製造特徵中，本文中所描述之本發明化合物之任何替代實施例亦適用。

如以下實例中所描繪，在某些例示性實施例中，根據以下一般程序製備化合物。應瞭解，儘管一般方法描繪本發明之某些化合物之合成，但以下一般方法及一般技術者已知的其他方法亦可應用於本文中所描述之所有化合物及該等化合物中之每一者之子類及種類。

實例

現將參考以下說明性實例進一步描述本發明，其中除非

另有說明，否則以下規則適用：

- (i) 溫度以攝氏度(°C)提供；操作係在室溫下或環境溫度(亦即在18°C -25°C範圍內)進行；
- (ii) 除非另有說明，否則經無水硫酸鎂乾燥有機溶液；在至多60°C之浴溫度下使用旋轉蒸發器在減壓下(4.5-30 mmHg)進行有機溶劑之蒸發；
- (iii) 層析意謂矽膠急驟層析；在矽膠板上進行薄層層析(TLC)；
- (iv) 一般而言，在反應過程後進行TLC或液相層析/質譜分析且反應時間僅作為說明提供；
- (v) 最終產物具有令人滿意之質子核磁共振(NMR)譜及/或質譜資料；
- (vi) 產率僅作為說明提供且未必為可由認真過程發展獲得；若需要更多物質，則重複製備；
- (vii) NMR資料以主要特徵質子之 δ 值形式提供，提供為相對於作為內標之四甲基矽烷(TMS)之百萬分率(ppm)，除非另有說明，否則於DMSO- d_6 中在300 MHz下測定；
- (viii) 化學符號具有其常用含義；
- (ix) 溶劑比率以體積:體積(v/v)形式提供；
- (x) 「ISCO」係指使用自ISCO, Inc, 4700 Superior Street Lincoln, NE, USA獲得之預填充矽膠濾筒(12 g、40 g等)之正相急驟管柱層析(根據製造商說明書使用)；
- (xi) 「Gilson®層析」係指使用自Gilson®, Inc. 3000

Parmenter Street, Middleton, WI 53562-0027, U.S.A
獲得之尺寸 20 mm/100 及 50 mm/250 之 YMC-AQC18 逆相 HPLC 管柱 (除非另有說明) 於作為移動相之含 0.1% TFA 之 H₂O/MeCN (除非另有說明) 中進行的層析 (根據製造商說明書使用) ;

(xii) 「 Biotage® 」 係指使用自 Biotage® Inc, 1725 Discovery Drive Charlottesville, Virginia 22911, USA 獲得之預填充矽膠濾筒 (12 g、40 g、80 g 等) 之正相急驟管柱層析 (根據製造商說明書使用) ;

(xiii) 「 SFC (超臨界流體層析) 」 係指分析型 SFC (具有二極體陣列偵測器之 ASC-1000 分析型 SFC 系統) 及 / 或製備型 SFC (APS-1000 AutoPrep 製備型 SFC) , 根據製造商說明書使用 , 自 SFC Mettler Toledo AutoChem, Inc. 7075 Samuel Morse Drive Columbia MD 21046, USA. 獲得 ;

(xiv) Chiralcel OJ® 及 Chiralcel AD-H®、Chiralcel AD-S® 或 Chiralpak® 管柱係根據製造商說明書使用且自 Chiral Technologies, Inc. 800 North Five Points Road West Chester, PA 19380, USA 獲得 ;

(xv) Parr 氫化器或 Parr 震盪器型氫化器為用於在催化劑存在下在至多 5 個大氣壓 (60 psi) 之壓力及至多 80°C 之溫度下用氫處理化學物質之系統 ; 及

(xvi) 可能使用以下縮寫 :

BINAP

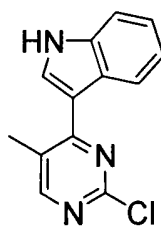
2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘

Boc ₂ O	第三丁氧基羰基酐
DAST	三氟化二乙基胺基硫
DCM	二氯甲烷
DIPEA	<i>N,N</i> -二異丙基乙胺
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
dppf	1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵
DMAP	4-二甲基胺基吡啶
DMSO	二甲亞砜
e.e.	對映體過量
EtOAc	乙酸乙酯
Et ₂ O	乙醚
GC	氣相層析
HPLC	高效液相層析
h或hr	小時
LDA	二異丙基胺基鋰
mins	分鐘
NMP	<i>N</i> -甲基吡咯啉酮
o/n	隔夜
Pd ₂ (dba) ₃	參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)
<i>i</i> PrOH	異丙醇
rac.	外消旋
RT	室溫
TBME	第三丁基甲醚
TEA	三乙胺

TFA	三 氟 乙 酸
THF	四 氫 呋 喃
TMS	三 甲 基 矽 烷 基
Tosyl、Ts	對 甲 苯 磺 醯 基

中間物 1

3-(2-氯-5-甲基嘓啶-4-基)-1H-吲哚



在 0°C 下氮氣下碘化甲基鎂 (3 M 於乙醚中，30.7 mL，92.02 mmol) 經 20 分鐘添加至 1H-吲哚 (7.19 g，61.35 mmol) 於 DCE (25 mL) 中之溶液中。接著在 0°C 下含 2,4-二氯-5-甲基嘓啶 (10 g，61.35 mmol) 之 DCE (20 mL) 經 20 分鐘緩慢添加至反應混合物中且在 0°C 下再攪拌反應混合物 30 分鐘。接著使反應混合物溫至室溫且攪拌 30 分鐘。接著冷卻反應混合物至 0°C 且緩慢添加水 (50 mL)。藉由真空過濾收集所得黃色固體。接著使固體懸浮於 10% 檸檬酸水溶液 (150 mL) 中且攪拌 10 分鐘，過濾，接著用水及乙醚洗滌，得到呈黃色固體狀之標題產物 (8.10 g，54.2%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 10.74 (br. s., 1 H), 8.47-8.44 (m, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 7.40-7.36 (m, 1 H), 7.21-7.17 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H)。m/z 244。

使用與關於中間物 1 之合成所描述類似之方法自所示起

起始物質製備中間物2至5：

中間物2

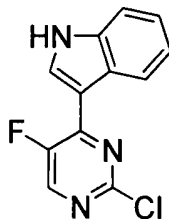
3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1H-吲哚



起始物質：2,4,5-三氯嘧啶及1H-吲哚。m/z 265。

中間物3

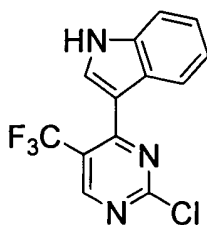
3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1H-吲哚



起始物質：2,4-二氯-5-氟嘧啶及1H-吲哚。m/z 248。

中間物4

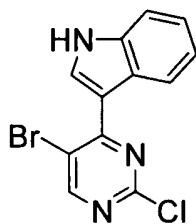
3-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚



起始物質：2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶及1H-吲哚。m/z 298。

中間物 5

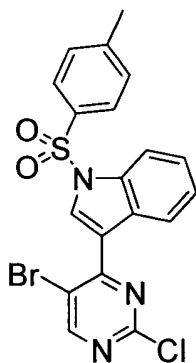
3-(5-溴-2-氯嘓啶-4-基)-1H-吲哚



起始物質：5-溴-2,4-二氯嘓啶及1H-吲哚。m/z 309。

中間物 6

3-(5-溴-2-氯嘓啶-4-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚

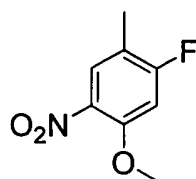


冷卻含 3-(5-溴-2-氯嘓啶-4-基)-1H-吲哚(中間物 5, 1.23 g, 4 mmol)之 THF(40.0 ml)及 DMF(5 ml)至 -10°C 。添加氫化鈉(0.19 g, 4.80 mmol)且在 -10°C 下攪拌反應物 30 分鐘。接著添加 4-甲基苯-1-磺醯氯(0.84 g, 4.40 mmol)。使反應混合物溫至室溫且攪拌 15 小時。添加水(10 mL)且藉由真空過濾收集所得固體, 得到標題產物(1.36 g, 73.5%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.11 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.15 (d, 1 H), 8.09-7.93 (m, 3 H), 7.56-7.35 (m, 4 H), 2.34 (s, 3 H)。m/z 463。

中間物 7

1-氟-5-甲氧基-2-甲基-4-硝基苯

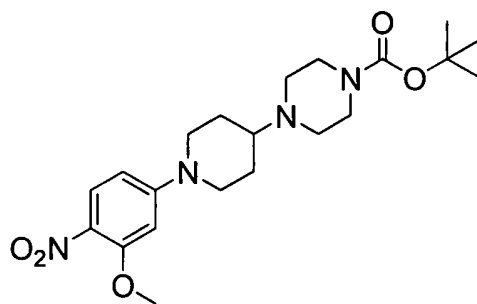


在氮氣下 -78°C (乾冰/丙酮浴) 下將塑膠分液漏斗中含氟化氫 (70%) 之吡啶 (47.4 ml, 0.48 mol) 經 20 分鐘逐滴添加至塑料瓶中之吡啶 (16 mL) 中。注意：反應為放熱反應。添加完成後，在 -78°C 下攪拌反應物 10 分鐘。接著添加 5-甲氧基-2-甲基-硝基苯胺 (9.11 g, 0.05 mol) 且在 -78°C 下再攪拌反應混合物 10 分鐘。接著添加亞硝酸鈉 (5.8 g, 0.08 mol) 且在 -78°C 下再攪拌反應混合物 10 分鐘。使反應混合物溫至室溫且接著加熱至 60°C 保持 2 小時。接著冷卻反應混合物至室溫且添加冰/水混合物 (300 mL)。藉由真空過濾收集所得沈澱物，用水洗滌且在真空中乾燥。使固體產物自甲基環己烷再結晶，得到呈黃色晶體狀之標題產物 (5.8 g, 63%)。

^1H NMR (300 MHz, 氯仿- d) δ ppm 7.82 (d, 1 H), 6.75 (d, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 2.25 (d, 3 H)。

中間物 8

4-(1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

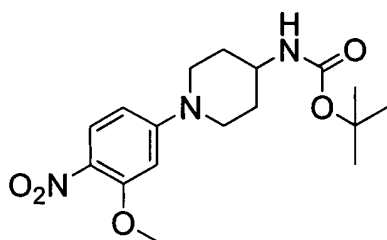


4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯 (1.842 g, 6.84 mmol) 添加至 4-氟-2-甲氧基-1-硝基苯 (1.17 g, 6.84 mmol) 及 K_2CO_3 (2.83 g, 20.51 mmol) 於乙腈 (15 mL) 中之攪拌混合物中且在 $90^\circ C$ 下攪拌反應混合物 15 小時。過濾反應混合物且在真空中濃縮。藉由矽膠層析 (己烷/EtOAc) 純化粗殘餘物，得到標題產物 (2.5 g, 87%)。m/z 421。

使用與關於中間物 8 之合成所描述類似之方法自所示起始物質製備中間物 9 至 11：

中間物 9

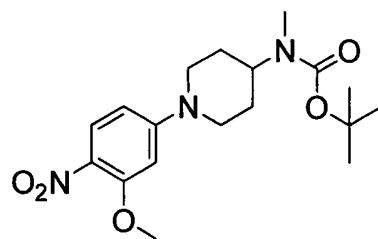
1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯



起始物質：4-氟-2-甲氧基-1-硝基苯及哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯。m/z 352。

中間物 10

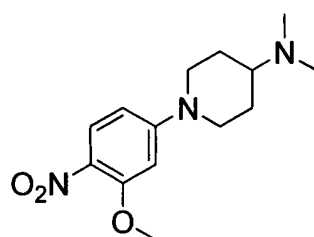
1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基(甲基)胺基甲酸第三丁酯



起始物質：4-氟-2-甲氧基-1-硝基苯及甲基(哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯。m/z 366。

中間物 11

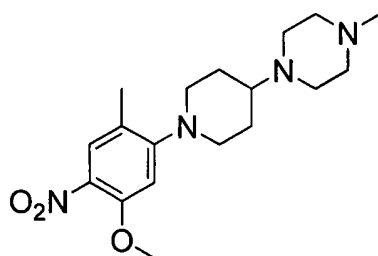
1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺



起始物質：4-氟-2-甲氧基-1-硝基苯及N,N-二甲基哌啶-4-胺。m/z 280。

中間物 12

1-(1-(5-甲氧基-2-甲基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪



在 80℃ 下攪拌含 1-氟-5-甲氧基-2-甲基-4-硝基苯(中間物 7, 0.370 g, 2.00 mmol)、1-甲基-4-(哌啶-4-基)哌嗪(0.367 g, 2.00 mmol)及碳酸鉀(0.415 g, 3.00 mmol)之 DMSO(2.0 mL)15 小時。DCM(20 mL)及水(20 mL)添加至反應混合物

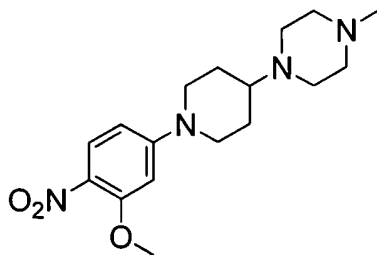
中。有機層用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到標題產物(0.640 g, 92%)。

^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.85-7.77 (m, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.35 (d, 2 H), 2.78-2.63 (m, 5 H), 2.60-2.48 (m, 4 H), 2.32 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 1.99 (d, 2 H), 1.72 (dd, 2 H)。m/z 349。

使用與關於中間物12之合成所描述類似之方法自所示起始物質製備中間物13至15：

中間物13

1-(1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪

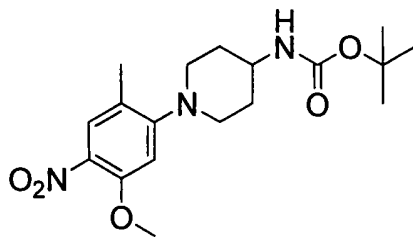


起始物質：4-氟-2-甲氧基-1-硝基苯及1-甲基-4-(哌啶-4-基)哌嗪。

^1H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 7.95 (d, 1 H), 6.65-6.49 (m, 2 H), 4.11 (d, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.05-2.95 (m, 2 H), 2.69 (br. s., 4 H), 2.64-2.38 (m, 5 H), 2.31 (s, 3 H), 2.061-.95 (m, 2 H), 1.67-1.49 (m, 2 H)。m/z 335。

中間物14

1-(5-甲氧基-2-甲基-4-硝基苯基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯

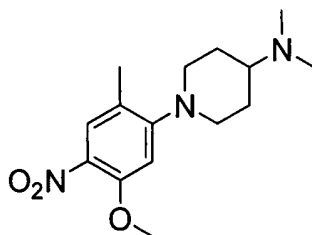


起始物質：1-氯-5-甲氧基-2-甲基-4-硝基苯(中間物7)及哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯。

^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.82 (s, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 4.53 (br. s., 1 H), 4.05 -3.85 (m, 3 H), 3.65 (br. s., 1 H), 3.24 (d, 2 H), 2.93-2.70 (m, 2 H), 2.29-2.14 (m, 3 H), 2.09 (d, 2 H), 1.70-1.53 (m, 2 H), 1.47 (s, 9 H)。 m/z 366。

中間物 15

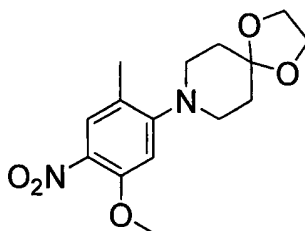
1-(5-甲氧基-2-甲基-4-硝基苯基)-*N,N*-二甲基哌啶-4-胺



起始物質：1-氯-5-甲氧基-2-甲基-4-硝基苯(中間物7)及 *N,N*-二甲基哌啶-4-胺。 m/z 294。

中間物 16

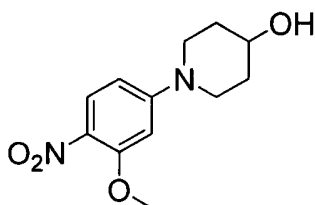
8-(5-甲氧基-2-甲基-4-硝基苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷



起始物質：1-氟-5-甲氧基-2-甲基-4-硝基苯(中間物7)及1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷。m/z 309。

中間物 17

1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-醇

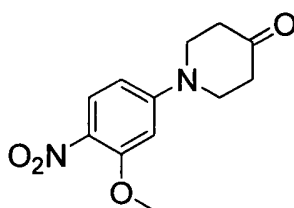


碳酸鉀(4.85 g, 35.06 mmol)添加至4-氟-2-甲氧基-1-硝基苯(5.0 g, 29.22 mmol)及哌啶-4-醇(2.96 g, 29.22 mmol)於DMSO(20 mL)中之攪拌溶液中且在90℃下加熱反應混合物1小時。使反應混合物冷卻至室溫且添加水(200 mL)。藉由真空過濾收集所得沈澱物且用水及Et₂O洗滌，得到呈黃色固體狀之標題產物(7.0 g, 95%)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.87 (d, 1 H), 6.58 (dd, 1 H), 6.50 (d, 1 H), 4.75 (d, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.85-3.66 (m, 3 H), 3.19 (m, 2 H), 1.89-1.73 (m, 2 H), 1.52-1.32 (m, 2 H)。

中間物 18

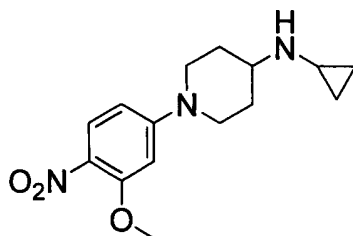
1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-酮



在 0℃ 下戴斯 - 馬丁高碘烷 (Dess-Martin periodinane) (13.62 g, 32.11 mmol) 添加至含 1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-醇 (中間物 17, 5.4 g, 21.41 mmol) 之 DCM (120 mL) 中且攪拌反應混合物 30 分鐘。接著使反應混合物溫至室溫且再攪拌 4 小時。反應溶液傾入 20% Na₂S₂O₃ 水溶液 (50 mL) 與 NaHCO₃ 飽和水溶液 (50 mL) 之混合物中且在室溫下攪拌兩相混合物 1 小時。分配混合物且有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠層析 (5% MeOH/DCM) 純化粗殘餘物，得到標題產物 (4.28 g, 80%)。m/z 251。

中間物 19

N-環丙基-1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-胺

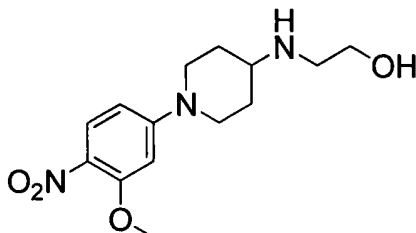


在 25℃ 下攪拌含 1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-酮 (中間物 18, 0.70 g, 2.80 mmol)、環丙胺 (0.160 g, 2.80 mmol) 及三乙醯氧基硼氫化鈉 (0.889 g, 4.20 mmol) 之 DCE (15 mL)/THF (5 mL) 2 小時。在真空中濃縮反應混合物。粗殘餘物溶解於 EtOAc 中且用碳酸氫鈉飽和水溶液及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠層析 (10% MeOH/EtOAc) 純化粗殘餘物，得到標題產物 (0.76 g, 93%)。m/z 292。

使用與關於中間物19之合成所描述類似之方法自所示起始物質製備中間物20至24：

中間物20

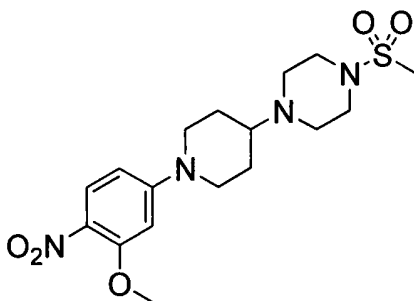
2-(1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基氨基)乙醇



起始物質：1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-酮(中間物18)及2-氨基乙醇。m/z 296。

中間物21

1-(1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)-4-(甲基磺醯基)哌嗪



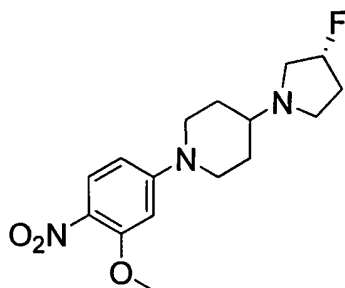
起始物質：1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-酮(中間物18)及1-(甲基磺醯基)哌嗪。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.88 (d, 1 H), 6.59 (m, 1 H), 6.51 (d, 1 H), 4.06 (d, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.24-3.13 (m, 1 H), 3.13-3.03 (m, 4 H), 3.03-2.90 (m, 2 H), 2.85 (s, 3 H), 2.65-2.53 (m, 4 H), 1.84 (m, 2 H), 1.56-1.30 (m, 2

H)。

中間物 22

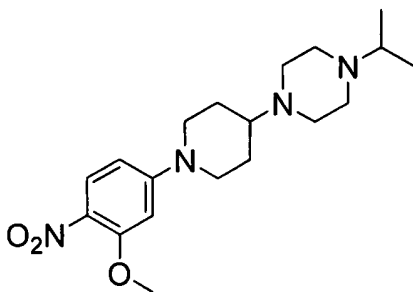
(R)-4-(3-氟吡咯啉-1-基)-1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶



起始物質：1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-酮(中間物 18)及(R)-3-氟吡咯啉。m/z 324。

中間物 23

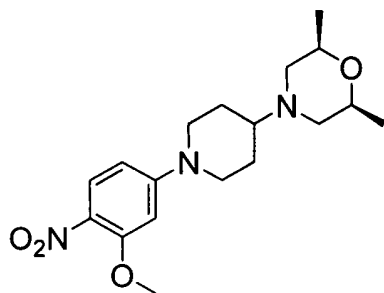
1-異丙基-4-(1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪



起始物質：1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-酮(中間物 18)及1-異丙基哌嗪。m/z 363。

中間物 24

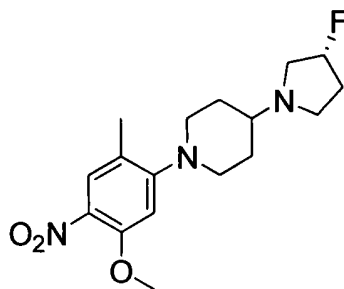
(2S,6R)-4-(1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)-2,6-二甲基嗎啉



起始物質：1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-酮(中間物 18)及(2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉。m/z 350。

中間物 25

(R)-4-(3-氟吡咯啉-1-基)-1-(5-甲氧基-2-甲基-4-硝基苯基)哌啶

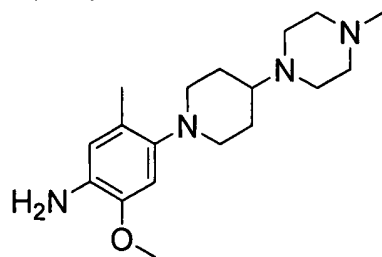


在回流下攪拌含 8-(5-甲氧基-2-甲基-4-硝基苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷(中間物 16, 0.350 g, 1.14 mmol)及水合 4-甲苯磺酸(0.217 g, 1.14 mmol)之水(25 mL)6 小時。使反應混合物冷卻至室溫且用碳酸鉀調節至 pH 7。在真空中濃縮混合物。粗殘餘物溶解於 EtOAc 中，用水及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中濃縮。向含所得粗製 1-(5-甲氧基-2-甲基-4-硝基苯基)哌啶-4-酮(0.30 g, 1.14 mmol)之乙腈(15 mL)中添加 (R)-3-氟吡咯啉鹽酸鹽(0.102 g, 1.14 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.481 g, 2.27 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物 16 小時。在真空中

濃縮混合物且粗殘餘物溶解於EtOAc中且用10%碳酸鈉水溶液及鹽水洗滌。分離有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮，得到標題產物(0.19 g, 50%)，其未經進一步純化即用於下一步驟。 m/z 338。

中間物 26

2-甲氧基-5-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺

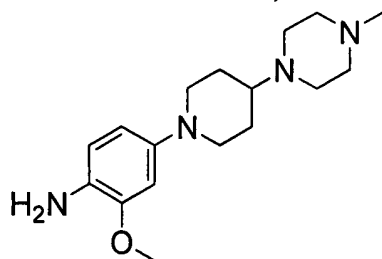


鈀 / 碳 (10% 德固賽型 (Degussa Type))(100 mg, 0.94 mmol)添加至1-(1-(5-甲氧基-2-甲基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪(中間物12, 697 mg, 2.00 mmol)於甲醇(10 mL)中之攪拌溶液中。接著在室溫下氫氣(1 atm)下攪拌反應混合物15小時。反應混合物經Celite®過濾且在真空中濃縮濾液，得到標題產物(566 mg, 66.1%)，其未經進一步純化即用於下一步驟。 m/z 319。

使用與關於中間物26之合成所描述類似之方法自所示起始物質製備中間物27至36：

中間物 27

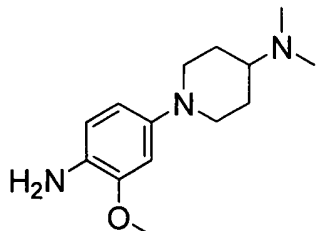
2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺



起始物質：1-(1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)-4-甲
基哌嗪(中間物13)。m/z 305。

中間物28

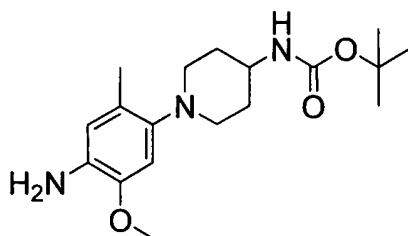
1-(4-胺基-3-甲氧基苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺



起始物質：1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-N,N-二甲基哌啶-
4-胺(中間物11)。m/z 250。

中間物29

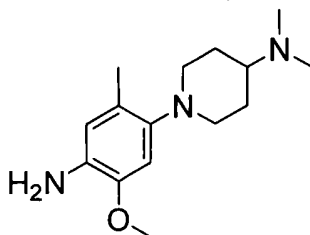
1-(4-胺基-5-甲氧基-2-甲基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸第三
丁酯



起始物質：1-(5-甲氧基-2-甲基-4-硝基苯基)哌啶-4-基胺
基氨基甲酸第三丁酯(中間物14)。m/z 336。

中間物30

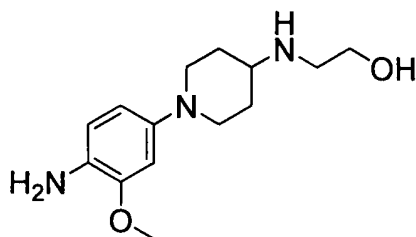
1-(4-胺基-5-甲氧基-2-甲基苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺



起始物質：1-(5-甲氧基-2-甲基-4-硝基苯基)-N,N-二甲
基哌啶-4-胺(中間物15)。m/z 264。

中間物31

2-(1-(4-氨基-3-甲氧基苯基)哌啶-4-基氨基)乙醇

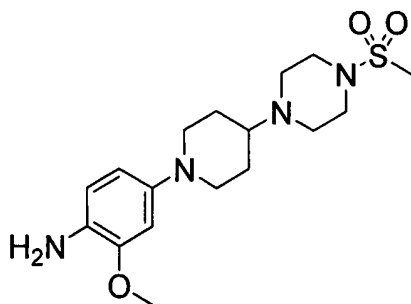


起始物質：2-(1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基氨基)
乙醇(中間物20)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6.52-6.48 (m, 2 H),
6.29 (dd, 1 H), 4.47 (br. s., 1 H), 4.17 (br. s., 2 H), 3.74 (s,
3 H), 3.46 (br. s., 2 H), 2.63 (m, 4 H), 1.90-1.77 (m, 2 H),
1.42-1.29 (m, 2 H)。

中間物32

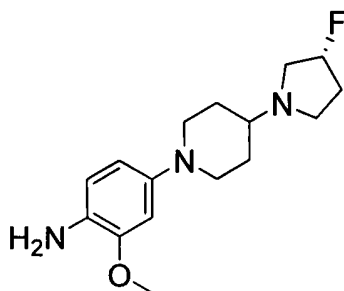
2-甲氧基-4-(4-(4-(甲基磺醯基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺



起始物質：1-(1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)-4-(甲
基磺醯基)哌嗪(中間物21)。m/z 369。

中間物 33

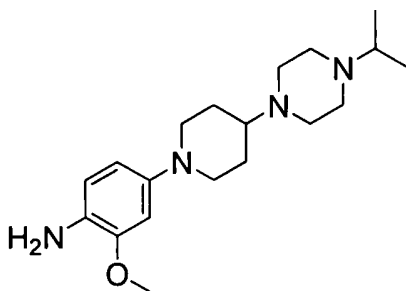
(R)-4-(4-(3-氟吡咯啉-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯胺



起始物質：(R)-4-(3-氟吡咯啉-1-基)-1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶(中間物 22)。m/z 294。

中間物 34

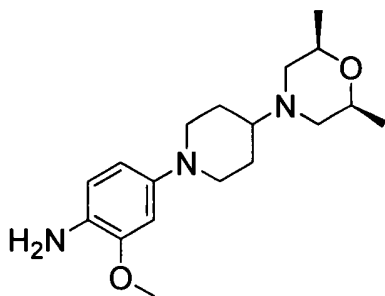
4-(4-(4-異丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯胺



起始物質：1-異丙基-4-(1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪(中間物 23)。m/z 333。

中間物 35

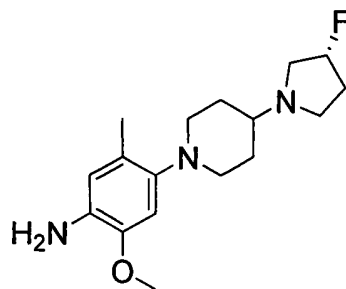
4-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基(N-嗎啉基))哌啶-1-基)-2-甲氧基苯胺



起始物質：(2S,6R)-4-(1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)-2,6-二甲基嗎啉(中間物 24)。m/z 320。

中間物 36

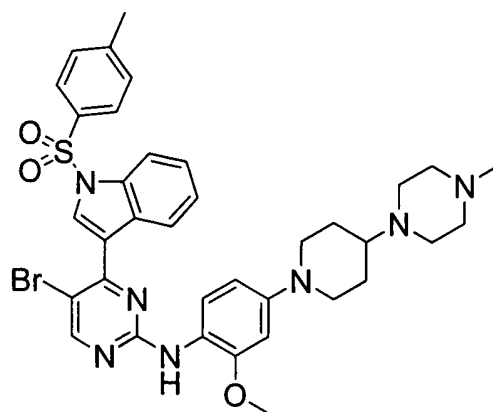
(R)-4-(4-(3-氟吡咯啶-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-甲基苯胺



起始物質：(R)-4-(3-氟吡咯啶-1-基)-1-(5-甲氧基-2-甲基-4-硝基苯基)哌啶(中間物 25)。m/z 308。

中間物 37

5-溴-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-4-(1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

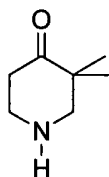


在 170℃ 下加熱含 3-(5-溴-2-氯嘧啶-4-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶(中間物 6, 372 mg, 0.83 mmol)、2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺(中間物 27, 343 mg,

0.83 mmol)及 DIEA(0.145 mL, 0.83 mmol)之正丁醇(4.0 mL)3小時。在真空中濃縮反應混合物且藉由矽膠層析(10% MeOH/含1% NH₄OH之DCM)純化粗殘餘物, 得到標題產物(320 mg, 53.9%)。m/z 718。

中間物 38

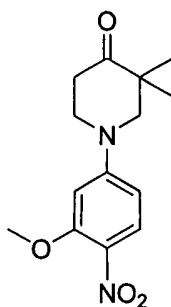
3,3-二甲基哌啶-4-酮



三氟乙酸(4 mL, 51.92 mmol)添加至3,3-二甲基-4-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.0588 g, 9.06 mmol)於二氯甲烷(12 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應物2小時且濃縮溶液以移除溶劑。作為產物之殘餘物未經進一步純化即直接用於下一步驟中。m/z 128。

中間物 39

1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-3,3-二甲基哌啶-4-酮



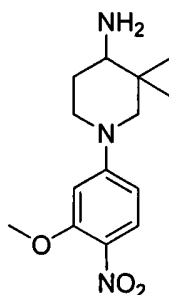
在70℃下加熱含4-氟-2-甲氧基-1-硝基苯(1.550 g, 9.06 mmol)、3,3-二甲基哌啶-4-酮(中間物 38)(2.17 g, 9.06

mmol, TFA 鹽)及碳酸鉀(2.504 g, 18.12 mmol)之DMF(20 ml)隔夜。在真空中濃縮反應混合物以移除溶劑。殘餘物分配於CH₂Cl₂(100 mL)與水(30 mL)之間。有機相經MgSO₄乾燥且在真空中濃縮。使用矽膠管柱(50%-100% CH₂Cl₂/己烷)純化殘餘物, 得到標題產物(1.100 g, 43.6%)。

¹H NMR (400 MHz, 二氯甲烷-*d*₂) δ ppm 7.99 (d, 1 H), 6.45 (m, 1 H), 6.32 (d, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.74 (t, 2 H), 3.53 (s, 2 H), 2.69 (t, 2 H), 1.11-1.21 (m, 6 H)。m/z 279。

中間物 40

1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-3,3-二甲基哌啶-4-胺



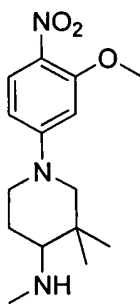
在室溫下攪拌 1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-3,3-二甲基哌啶-4-酮(中間物 39)(278 mg, 1 mmol)及乙酸銨(771 mg, 10.0 mmol)於MeOH(5 mL)中之溶液隔夜。添加氰基硼氫化鈉(75 mg, 1.2 mmol)。在室溫下攪拌反應物2小時。添加MeOH(20 mL)及矽膠(5 g)。在真空中濃縮混合物。藉由矽膠層析(5% MeOH及含1% NH₄OH之CH₂Cl₂)純化殘餘物, 得到標題產物(0.2 g, 72.0%)。

¹H NMR (400 MHz, 二氯甲烷-*d*₂) δ ppm 7.93 (d, 1 H), 6.41 (m, 1 H), 6.29 (d, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.79-3.88 (m, 1

H), 3.54 (m, 1 H), 3.42 (s, 1 H), 3.03 (m, 1 H), 2.76 (d, 1 H), 2.62 (m, 1 H), 1.76 (m, 1 H), 1.54 (m, 1 H), 0.99 (s, 3H), 0.87 (s, 3 H)。m/z 280。

中間物 41

1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-N,3,3-三甲基哌啶-4-胺

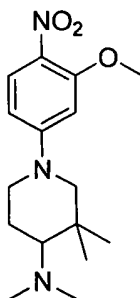


使用與關於中間物 40 之合成所描述類似之方法自所示起始物質製備中間物 41。

起始物質：1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-3,3-二甲基哌啶-4-酮(中間物 39)。m/z 294。

中間物 42

1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-N,3,3-三甲基哌啶-4-胺

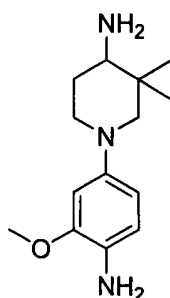


在室溫下攪拌 1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-N,3,3-三甲基哌啶-4-胺(中間物 41)(263 mg, 0.90 mmol)及甲醛(37% H₂O 溶液, 146 mg, 1.79 mmol)於 MeOH(5 mL)中之溶液 1 小時。

添加氰基硼氫化鈉(141 mg, 2.24 mmol)。再在室溫下攪拌反應混合物1小時。在真空中濃縮以移除溶劑，得到殘餘物。藉由矽膠層析(5% MeOH及含0.5% NH_4OH 之 CH_2Cl_2)純化粗產物，得到標題產物(230 mg, 產率83%)。m/z 308。

中間物 43

1-(4-氨基-3-甲氧基苯基)-3,3-二甲基哌啶-4-胺

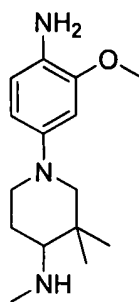


Pd/C (10%濕基, 20 mg)添加至1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-3,3-二甲基哌啶-4-胺(中間物40)(0.2 g, 0.72 mmol)於甲醇(4 mL)中之溶液中。使反應混合物脫氣且在氫氣球下室溫下攪拌4小時。藉由經由Celite®墊過濾混合物來移除催化劑。濃縮濾液得到標題產物且其未經進一步純化即使用。m/z 250。

使用與關於中間物43之合成所描述類似之方法自所示起始物質製備中間物44及45。

中間物 44

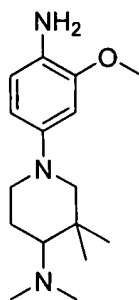
1-(4-氨基-3-甲氧基苯基)-N,3,3-三甲基哌啶-4-胺



起始物質：1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-N,3,3-三甲基哌啶-4-胺(中間物41)。m/z 264。

中間物45

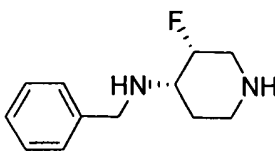
1-(4-胺基-3-甲氧基苯基)-N,N,3,3-四甲基哌啶-4-胺



起始物質：1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-N,N,3,3-四甲基哌啶-4-胺(中間物42)。m/z 278。

中間物46

(3R,4S)-N-苯甲基-3-氟哌啶-4-胺鹽酸鹽



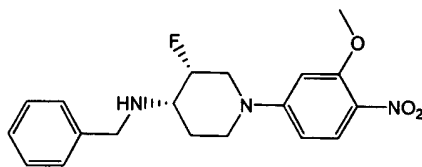
MeOH(25 mL)及HCl(4 N於二噁烷中)(16 ml, 64.00 mmol)添加至裝有4-(苯甲基胺基)-3-氟哌啶-1-甲酸(3R,4S)-第三丁酯(4 g, 12.97 mmol, 根據WO2007/071965

及其中描述之參考文獻製備)之燒瓶中且在室溫下攪拌懸浮液5小時。在減壓下濃縮溶液且所得白色固體懸浮於乙醚(50 ml)中且過濾，在高真空中乾燥，得到標題產物(2.90 g, 91%)(白色固體)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.95 (br. s., 2 H), 8.97 (br. s., 1 H), 7.66-7.63 (m, 2 H), 7.45-7.43 (m, 3 H), 5.50 (d, 1 H), 4.26-4.21 (m, 2 H), 3.70-3.54 (m, 2 H), 2.99 (t, 1 H), 2.30 -2.26 (m, 1 H), 2.13-2.02 (m, 1 H)。

中間物 47

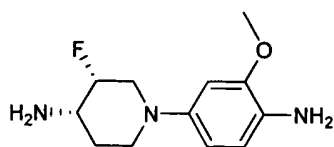
(3R,4S)-N-苯甲基-3-氟-1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-胺



DMA(60 ml)及碳酸鉀(5.65 g, 40.86 mmol)添加至含有4-氟-2-甲氧基-1-硝基苯(1.748 g, 10.22 mmol)及(3R,4S)-N-苯甲基-3-氟哌啶-4-胺鹽酸鹽(中間物46, 2.5 g, 10.22 mmol)之燒瓶中。加熱反應物至120°C保持5小時。冷卻反應混合物至室溫且過濾。用EtOAc(50 ml)稀釋濾液且用鹽水(2×100 ml)洗滌溶液。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到粗製黃色液體。使用矽膠層析(80%-100% EtOAc/己烷)純化，得到標題產物(2.200 g, 59.9%)。m/z 361。

中間物 48

(3R,4S)-1-(4-胺基-3-甲氧基苯基)-3-氟哌啶-4-胺

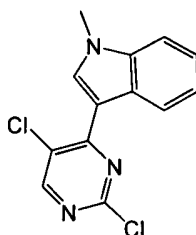


乙醇(15 ml)及乙酸乙酯(3.00 ml)添加至裝有(3R,4S)-N-苯甲基-3-氟-1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-胺(中間物 47)(1.4 g, 3.90 mmol)及Pd/C(0.415 g, 0.39 mmol)之燒瓶中。使燒瓶脫氣且填充H₂。在氫氣球下室溫下攪拌反應物2小時。反應混合物經由Celite®墊過濾且在減壓下濃縮濾液，得到標題產物(0.840 g, 90%)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6.53-6.48 (m, 2 H), 6.30 (dd, 1 H), 4.63 (d, 1 H), 4.21 (br. s., 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.58-3.46 (m, 1 H), 3.32-3.25 (m, 2 H), 2.88-2.84 (m, 1 H), 2.67-2.59 (m, 1 H), 1.70-1.64 (m, 2 H)。

中間物 49

3-(2,5-二氯嘓啶-4-基)-1-甲基-1H-吲哚

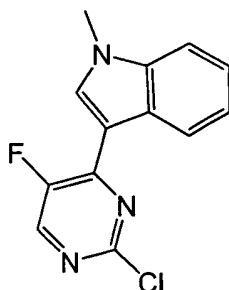


氫化鈉(0.136 g, 3.41 mmol)及碘甲烷(0.533 ml, 8.52 mmol)添加至裝有3-(2,5-二氯嘓啶-4-基)-1H-吲哚(中間物 2)(0.750 g, 2.84 mmol)及THF(18.40 ml)之燒瓶中。在室溫下攪拌反應物2小時。在減壓下濃縮反應物且所得粗固體用水及3 mL THF洗滌。在高真空下乾燥固體，得到標題

產物 (0.564 g, 71.4%)。m/z 278。

中間物 50

3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-甲基-1H-吲哚

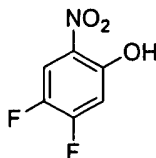


使用與關於中間物 49 之合成所描述類似之方法自所示起始物質製備中間物 50。

起始物質：3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1H-吲哚 (中間物 3)。
m/z 262。

中間物 51

4,5-二氟-2-硝基苯酚



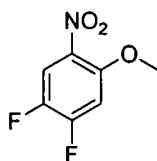
3,4-二氟苯酚 (5.0 g, 38.4 mmol) 及溴化四丁基銨 (1.239 g, 3.8 mmol) 於二氯乙烷 (30 mL) 中之溶液添加入 250 mL 圓底燒瓶中。攪拌混合物 45 分鐘，接著添加硝酸 (86 g, 96.09 mmol) (7%)。在室溫下攪拌反應物 14 小時。添加水 (100 mL) 及 DCM (50 mL)。再攪拌 10 分鐘後，分配混合物且用 DCM (1×20 mL) 萃取水層。乾燥 (Na₂SO₄) 經合併之有機層且濃縮得到粗產物。使用 EtOAc/己烷 (0-50%，30 分

鐘)藉由矽膠層析純化粗產物。濃縮收集之溶離份，得到標題產物(2.0 g，產率30%)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.43 (br. s., 1 H), 8.15 (m, 1 H), 7.16 (m, 1 H)。

中間物 52

1,2-二氟-4-甲氧基-5-硝基苯

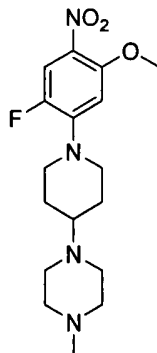


4,5-二氟-2-硝基苯酚(中間物51)(2.02 g，11.54 mmol)及碳酸鉀(2.39 g，17.3 mmol)添加入50 mL圓底燒瓶中。添加DMF(10 mL)。添加碘甲烷(1.08 mL，17.3 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。混合物傾入水(60 mL)中且攪拌10分鐘。過濾得到呈沈澱物形式之標題產物(1.9 g，產率87%)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.23 (m, 1 H), 7.63 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H)。

中間物 53

1-(1-(2-氟-5-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪

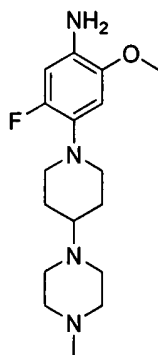


1,2-二氟-4-甲氧基-5-硝基苯(中間物 52)(1.0 g, 5.3 mmol)及 1-甲基-4-(哌啶-4-基)哌嗪(1.066 g, 5.8 mmol)添加入 50 mL 圓底燒瓶中。添加 DMSO(6 mL)。在 90°C 下攪拌反應物 1 小時。冷卻至室溫後，添加飽和 NaHCO₃(20 mL)。在室溫下攪拌混合物 10 分鐘後，過濾得到呈橙色固體狀之標題產物(1.7 g, 產率 90%)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.82 (d, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.74 (d, 2 H), 2.91 (t, 2 H), 2.35-2.45 (m, 5 H), 2.31 (br. s., 4 H), 2.14 (s, 3 H), 1.86 (m, 2 H), 1.42-1.66 (m, 2 H)。

中間物 54

5-氟-2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺



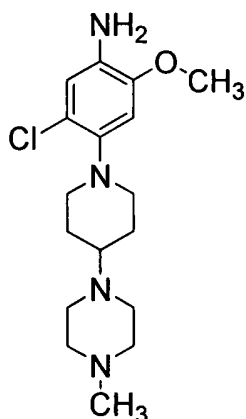
1-(1-(2-氟-5-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪(1.65 g, 4.68 mmol)添加入 200 mL 圓底燒瓶中。添加甲醇(30 mL)作為溶劑。添加 Pd/C(10% 濕度)(0.2 g, 4.68 mmol)。在氫氣球下攪拌反應物 5 小時。在過濾後收集濾液且在真空中濃縮，得到標題產物(1.4 g, 產率 93%)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6.53 (d, 1 H), 6.41

(d, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.04-3.22 (m, 2 H), 2.58 (t, 2 H), 2.31 (br. s., 7 H), 2.17-2.27 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 1.79 (d, 2 H), 1.40-1.62 (m, 2 H)。

中間物 55

5-氯-2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺



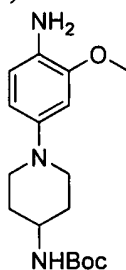
使用與關於中間物 54 之合成所描述類似之方法自所示起始物質製備中間物 55。

起始物質：4-氯-3-氟苯酚。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6.65 (s, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.11 (m, 2 H), 2.53-2.65 (m, 3 H), 2.18-2.42 (m, 8 H), 2.15 (s, 3 H), 1.80 (m, 2 H), 1.41-1.64 (m, 2 H)。

中間物 56

[1-(4-氨基-3-甲氧基苯基)哌啶-4-基]氨基甲酸第三丁酯

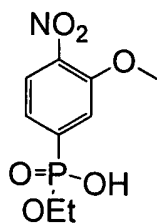


使用與關於中間物26之合成所描述類似之方法自所示起始物質製備中間物56。

起始物質：1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸第三丁酯(中間物9)。m/z 322。

中間物57

3-甲氧基-4-硝基苯基膦酸氫乙酯

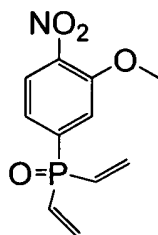


4-氯-2-甲氧基-1-硝基苯(4.84 g, 25.8 mmol)及膦酸二乙酯(3.92 g, 28.4 mmol)添加入250 mL圓底燒瓶中。添加DMF(100 mL)得到黃色溶液。添加磷酸鉀(6.02 g, 28.4 mmol)及乙酸鈣(II)(0.290 g, 1.29 mmol)。使氮氣鼓泡通過溶液20分鐘，接著添加Xantphos(1.045 g, 1.81 mmol)。加熱反應物至130℃且在該溫度下攪拌4小時。冷卻至室溫後，在真空中濃縮溶液以移除溶劑，且向殘餘物中添加水(60 mL)及DCM(40 mL)。分配後，用DCM(2×20 mL)洗滌水層。使用12 N HCl(10 mL)酸化水層且添加DCM(50 mL)。分配且用DCM(2×30 mL)萃取後，合併DCM溶液且濃縮得到未經進一步純化之產物(2.4 g, 產率36%)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.98 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 3.85-4.03 (m, 5 H), 1.13-1.28 (m, 3 H)。

中間物 58

氧化二乙基(3-甲氧基-4-硝基苯基)膦

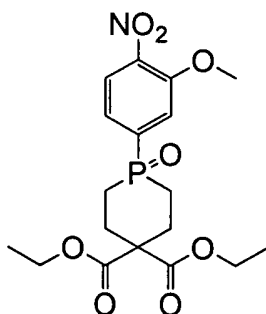


3-甲氧基-4-硝基苯基膦酸氫乙酯(中間物 57)(2.0 g, 7.66 mmol)添加入 100 mL 圓底燒瓶中。添加 DMF(1.0 mL)得到棕色溶液。添加亞硫醯氯(5.59 mL, 76.58 mmol)。在 78°C 下攪拌反應物 2 小時。冷卻至室溫後，在真空中濃縮以移除亞硫醯氯。向殘餘物中添加 DCM(3 mL)及己烷(20 mL)。靜置混合物 20 分鐘，接著傾析溶劑得到呈粗製二氯化 3-甲氧基-4-硝基苯基膦形式之殘餘物。粗中間物添加入 100 mL 圓底燒瓶中。添加 DMF(20 mL)得到棕色溶液。在乾冰/丙酮浴中冷卻溶液至 -78°C。含溴化乙基鎂之 THF(15.96 mL, 15.96 mmol)經 0.5 小時緩慢添加入溶液中。在 -78°C 下再攪拌反應物 1 小時。在 -78°C 下 NH₄Cl(飽和, 20 mL)添加入反應溶液中且使混合物溫至室溫。添加水(10 mL)及 EtOAc(20 mL)。分配且用 EtOAc(2×15 mL)萃取後，乾燥(Na₂SO₄)合併之有機層且濃縮得到粗產物。粗產物添加至矽膠管柱中且用 EtOAc/己烷(0-80%)溶離。濃縮收集之溶離份，得到產物(0.5 g, 產率 26%)。m/z 254。

中間物 59

1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)膦雜環己烷-4,4-二甲酸二乙酯

1-氧化物

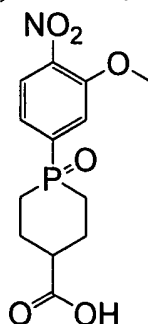


二乙基基(3-甲氧基-4-硝基苯基)磷氧化物(中間物 58)(0.45 g, 1.78 mmol)及丙二酸二乙酯(0.285 g, 1.78 mmol)添加至15 mL圓底燒瓶中。添加DMSO(10 mL)得到棕色溶液。添加碳酸鉀(0.368 g, 2.67 mmol)。加熱反應物至75°C且在該溫度下攪拌1小時。冷卻反應物至室溫且將溶液傾入HCl溶液(1 N, 40 mL)中。混合物用EtOAc(3×10 mL)萃取, 且乾燥(Na_2SO_4)合併之有機層並濃縮, 得到粗產物。粗產物添加至矽膠管柱(40 g)中且用MeOH/DCM(0-5%)溶離。濃縮收集之溶離份, 得到產物(0.3 g, 41%)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.01 (m, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.46 (m, 1 H), 4.07-4.28 (m, 4 H), 4.02 (s, 3 H), 2.18-2.42 (m, 5 H), 2.11 (m, 3 H), 1.10-1.27 (m, 6 H)。

中間物 60

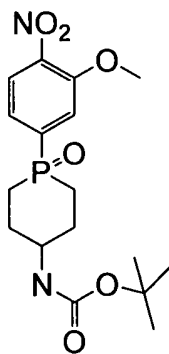
1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)磷雜環己烷-4-甲酸1-氧化物



1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)磷雜環己烷-4,4-二甲酸二乙酯 1-氧化物(中間物 59)(4.5 g, 10.89 mmol)及氫氧化鋰(1.043 g, 43.55 mmol)添加至200 mL圓底燒瓶中。添加水(30 mL)及THF(30 mL)得到棕色懸浮液。加熱混合物至75°C且在該溫度下攪拌4小時。濃縮反應混合物得到固體殘餘物。向混合物中添加HCl(水溶液, 4 N, 60 mL)得到懸浮液且用THF(30.0 mL)進一步稀釋。在110°C下微波處理混合物2小時。冷卻至室溫後, 向反應溶液中添加水(60 mL)。用含30% iPrOH之氯仿(5×40 mL)萃取溶液且濃縮合併之有機層, 得到標題化合物(0.4 g, 產率12%)。m/z 314。

中間物 61

[1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-1-氧離子基亞磷-4-基]胺基甲酸第三丁酯

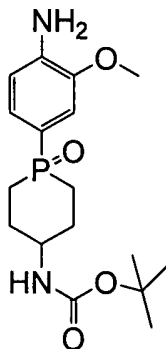


在40°C下經2分鐘向1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)磷雜環己烷-4-甲酸1-氧化物(中間物 60)(0.42 g, 1.34 mmol)及TEA(0.224 mL, 1.61 mmol)於t-BuOH(10 mL)中之溶液中逐滴添加DPPA(0.347 mL, 1.61 mmol)。在80°C下攪拌所得溶液2小時。在真空中濃縮混合物。殘餘物分配於EtOAc(15 mL)與NaHCO₃/H₂O(飽和, 15 mL)之間。分配後, 收集

有機層，濃縮且藉由矽膠管(10% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物。m/z 385。

中間物 62

[1-(4-胺基-3-甲氧基苯基)-1-氧離子基亞磷-4-基]胺基甲酸丙-2-基酯

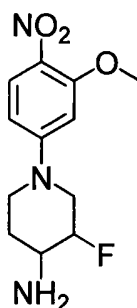


使用與關於中間物 26 之合成所描述類似之方法自所示起始物質製備中間物 62。

起始物質：[1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-1-氧離子基亞磷-4-基]胺基甲酸第三丁酯(中間物 61)。m/z 355。

中間物 63A 及中間物 63B

(順)-(±)-3-氟-1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-胺



在 80°C 下加熱含 4-氟-2-甲氧基-1-硝基苯(0.856 g, 5 mmol)、3-氟-1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-胺(2.322 g, 10 mmol)及碳酸鉀(4.15 g, 30.00 mmol)之 DMF(25.00

ml)隔夜。藉由在真空中濃縮移除溶劑。殘餘物分配於水與CH₂Cl₂之間。濃縮之有機相裝載於矽膠管柱上且純化。獲得兩種區位異構體。

溶離之第一種區位異構體為標題化合物反-(±)-3-氟-1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-胺(621 mg, 產率46%, 中間物63A)。

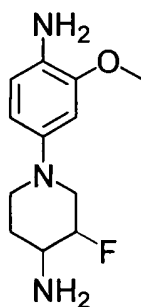
¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.95-8.18 (m, 1 H), 6.47 (d, 1 H), 6.38 (br. s., 1 H), 4.28 (m, 1 H), 4.08 (m, 1 H) 3.98 (s, 3 H), 3.83 (m, 1 H) 3.06 (m, 2 H), 2.09 (m, 1 H), 1.55 (m, 2 H)。m/z 270。

溶離之第二種區位異構體為順-3-氟-1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-胺(346 mg, 產率26%, 中間物63B)。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.02 (d, 1 H), 6.47 (m, 1 H), 6.38 (d, 1 H), 4.75 (m, 1 H), 4.16 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.89 (m, 1 H), 3.26 (m, 1 H), 2.94-3.17 (m, 2 H) 1.78-1.96 (m, 2 H)。m/z 270。

中間物64

(反)-(±)-1-(4-胺基-3-甲氧基苯基)-3-氟哌啶-4-胺



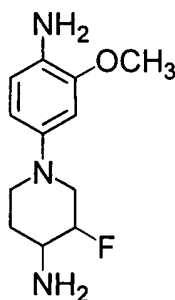
使用與關於中間物26之合成所描述類似之方法自所示起

始物質製備中間物 64。

起始物質：(反)-(±)-3-氟-1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-胺(中間物 63A)。m/z 240。

中間物 65

(順)-(±)-1-(4-胺基-3-甲氧基苯基)-3-氟哌啶-4-胺

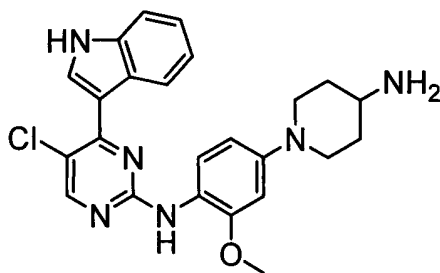


使用與關於中間物 26 之合成所描述類似之方法自所示起始物質製備中間物 65。

起始物質：(順)-(±)-3-氟-1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-胺(中間物 63B)。m/z 240。

實例 1

呈三氟乙酸鹽形式之 N-(4-(4-胺基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺



Pd/C(10%德固賽型)(0.083 g)添加至含 1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯(中間物 9, 0.83 g,

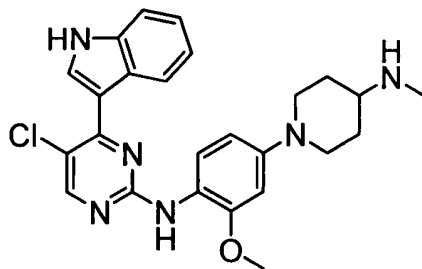
2.36 mmol)之(10 mL MeOH/5 mL EtOAc)中且在室溫下 1 atm H₂下攪拌反應混合物 1 小時。反應混合物經由 Celite® 過濾且在真空中濃縮。將粗製 1-(4-胺基-3-甲氧基苯基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯溶解於正戊醇(4.0 mL)中，接著添加 3-(2,5-二氯嘓啶-4-基)-1H-吡啶(中間物 2，0.624 g，2.36 mmol)及 PTSA 單水合物(0.90 g，4.72 mmol)。在微波中 160°C 下加熱所得混合物 1 小時。在真空中濃縮反應混合物且使用 Atlantis Prep T3 OBD 管柱藉由逆相 HPLC 純化粗殘餘物，得到標題產物(0.40 g，30%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.85 (d, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.35 (br. s., 1 H), 8.27 (1 H, s), 8.24 (1 H, d), 7.96 (3 H, m), 7.51 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.18-7.06 (m, 1 H), 6.95 (t, 1 H), 6.75 (br. s., 1 H), 6.58 (d, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.76-3.65 (m, 2 H), 3.20 (d, 1 H), 2.89 (t, 2 H), 2.02-1.90 (m, 2 H), 1.80-1.53 (m, 2 H)。m/z 449。

使用與關於實例 1 之合成所描述類似之方法自所示起始物質製備實例 2 至 6：

實例 2

呈三氟乙酸鹽形式之 5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(甲基胺基)哌啶-1-基)苯基)嘓啶-2-胺

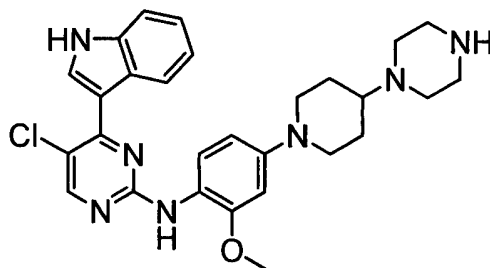


起始物質：3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1H-吲哚(中間物2)及1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基(甲基)胺基甲酸第三丁酯(中間物10)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.87 (br. s., 1 H), 8.60 (br. s., 2 H), 8.49 (d, 1 H), 8.35 (br. s., 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.29 (d, 1 H), 7.48 (dd, 2 H), 7.24-7.10 (m, 1 H), 7.00 (t, 1 H), 6.75 (d, 1 H), 6.59 (dd, 1 H), 3.82 (d, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.28-3.07 (m, 1 H), 2.82 (t, 2 H), 2.62 (t, 3 H), 2.10 (d, 2 H), 1.66 (m, 2 H)。 m/z 463。

實例3

5-氯-4-(1H-吲哚-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺



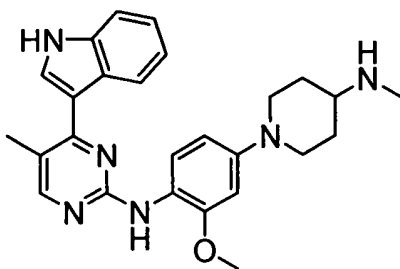
起始物質：3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1H-吲哚(中間物2)及4-(1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(中間物8)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.82 (br. s., 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.25 (s, 2 H), 7.43 (dd, 2 H), 7.19-7.12 (m, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 6.66 (d, 1 H), 6.50 (dd, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.75-3.72 (m, 2 H), 2.79-2.62 (m, 7 H),

2.46 (d, 4 H), 2.36-2.22 (m, 1 H), 1.85 (d, 2 H), 1.65-1.42 (m, 2 H)。m/z 519。

實例 4

4-(1H-吲哚-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-胺

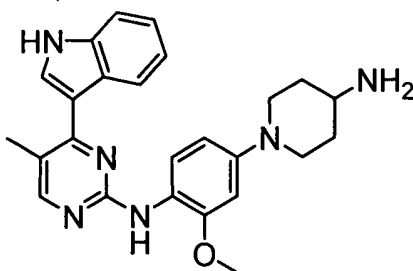


起始物質：3-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吲哚(中間物 1)及 1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基(甲基)胺基甲酸第三丁酯(中間物 10)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.36 (br. s., 1 H), 9.98-9.55 (1 H, m), 8.71 (br. s., 2 H.), 8.40 (m, 2 H), 8.08 (br. s., 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 7.06 (br. s., 1 H), 6.78 (d, 1 H), 6.64 (dd, 1 H), 3.90 (d, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.32-3.06 (m, 1 H), 2.82 (t, 2 H), 2.63 (t, 3 H), 2.11 (d, 2 H), 1.73-1.54 (m, 2 H)。m/z 443。

實例 5

呈三氟乙酸鹽形式之 N-(4-(4-胺基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-4-(1H-吲哚-3-基)-5-甲基嘧啶-2-胺

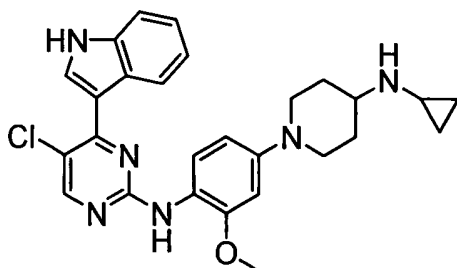


起始物質：3-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡啶(中間物1)及1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯(中間物9)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.31 (s, 1 H), 8.09-7.96 (m, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.51-7.46 (m, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.23 (t, 1 H), 6.99 (t, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 6.83 (dd, 1 H), 3.79-3.74 (m, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.43-3.24 (m, 1 H), 3.20-3.04 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.18-2.04 (m, 2 H), 1.87-1.70 (m, 2 H)。 m/z 429。

實例6

呈三氟乙酸鹽形式之5-氯-N-(4-(4-(環丙基胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺



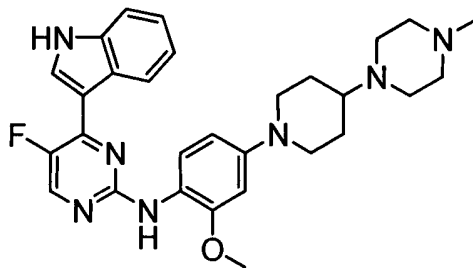
起始物質：3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡啶(中間物2)及N-環丙基-1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-胺(中間物19)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.85 (d, 1 H), 8.73 (br. s., 2 H), 8.48 (d, 1 H), 8.36-8.21 (m, 3 H), 7.47 (dd, 2 H), 7.22-7.09 (m, 1 H), 6.99 (t, 1 H), 6.73 (d, 1 H), 6.64-6.47 (m, 1 H), 3.84 (d, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.38 (m, 1 H), 2.94-2.70 (m, 3 H), 2.14 (d, 2 H), 1.83-1.54 (m, 2 H), 0.89-

0.67 (m, 4 H)。m/z 490。

實例 7

呈三氟乙酸鹽形式之 5-氟-4-(1H-吲哚-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺



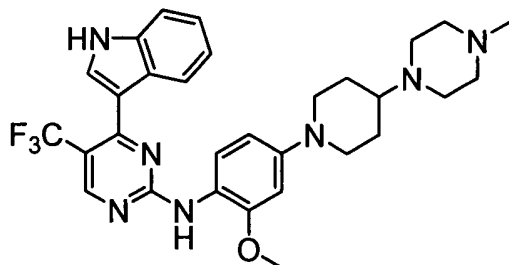
在微波中 160°C 下加熱含 3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1H-吲哚(中間物 3, 0.164 g, 0.66 mmol)、2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺(中間物 27, 0.25 g, 0.66 mmol)及 PTSA 單水合物(0.252 g, 1.33 mmol)之正戊醇(4 mL)1 小時。在真空中濃縮反應混合物且使用 Atlantis Prep T3 OBD 管柱藉由逆相 HPLC 純化粗殘餘物, 得到標題產物(31 mg, 9.1%)。

¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 8.55 (d, 1 H), 8.35-8.20 (m, 3 H), 7.53 (d, 1 H), 7.29 (m, 1 H), 7.18-7.24 (m, 1 H), 7.17 (br. s., 1 H), 7.09 (d, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.87 (d, 2 H), 3.43-3.57 (m, 3 H), 3.26-3.40 (m, 4 H), 3.01-3.13 (m, 4 H), 2.92 (s, 3 H), 2.24 (d, 2 H), 1.94-2.11 (m, 2 H)。m/z 516。

使用與關於實例 7 之合成所描述類似之方法自所示起始物質製備實例 8 至 32:

實例 8

4-(1H-吲哚-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺

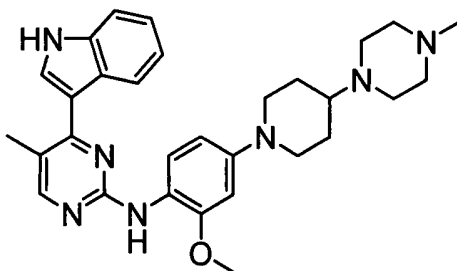


起始物質：3-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚(中間物 4)及 2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺(中間物 27)。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.57 (s, 1 H), 8.31 (d, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 7.13 (t, 1 H), 7.04-6.99 (m, 2 H), 6.87 (br. s., 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.72-3.68 (m, 2 H), 3.33-3.25 (m, 4 H), 2.97-2.79 (m, 9 H), 2.11-2.07 (m, 2 H), 1.90-1.87 (m, 2 H)。 m/z 566。

實例 9

4-(1H-吲哚-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-胺



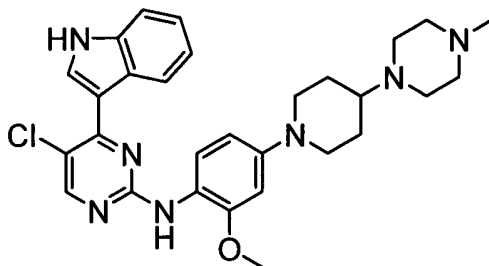
起始物質：3-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吲哚(中間物 1)

及2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺(中間物27)。

^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 8.32 (d, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.22 (td, 1 H), 7.04-7.14 (m, 1 H), 6.73 (d, 1 H), 6.58 (dd, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.71 (d, 2 H), 2.66-2.80 (m, 5 H), 2.57 (m, 4 H), 2.41 (s, 3 H), 2.35-2.40 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.03 (d, 2 H), 1.69 (m, 2 H)。 m/z 512。

實例 10

5-氯-4-(1H-吲哚-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺



起始物質：3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1H-吲哚(中間物2)及2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺(中間物27)。

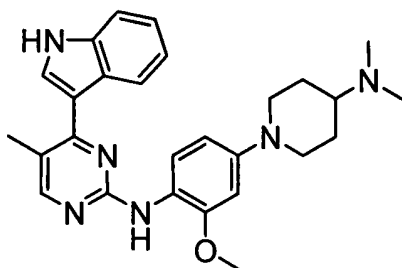
^1H NMR (400 MHz, 二氯甲烷- d_2) δ ppm 8.79 (br. s., 1 H), 8.50 (d, 1 H), 8.38 (d, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.14 (d, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.35-7.27 (m, 1 H), 7.26-7.15 (m, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 6.52 (dd, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.67 (d, 2 H), 2.79-2.67 (m, 2 H), 2.60 (br. s., 4 H), 2.51-

2.28 (m, 5 H), 2.23 (s, 3 H), 1.93 (d, 2 H), 1.66 (m, 2 H)。

m/z 533。

實例 11

N-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-4-(1H-
吲哚-3-基)-5-甲基嘧啶-2-胺

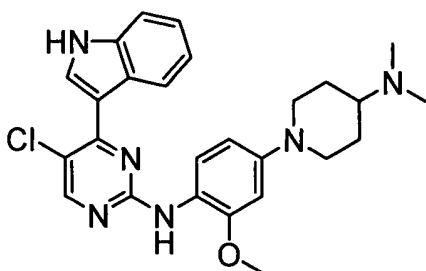


起始物質：3-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吲哚(中間物 1)
及 1-(4-胺基-3-甲氧基苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(中間物
28)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.27 (d, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 7.03-7.14 (m, 1 H), 6.86-7.00 (m, 1 H), 6.57-6.57 (m, 1 H), 6.62-6.55 (m, 1 H), 6.40 (dd, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.65-3.55 (m, 2 H), 2.65-2.51 (m, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.18-2.07 (m, 7 H), 1.78 (d, 2 H), 1.44 (m, 2 H)。m/z 457。

實例 12

5-氯-N-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-4-(
1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-胺

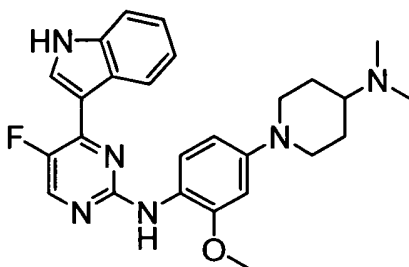


起始物質：3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1H-吲哚(中間物2)及1-(4-胺基-3-甲氧基苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(中間物28)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.81 (s, 1 H), 8.46 (d, 1 H), 8.31-8.24 (m, 3 H), 7.46-7.42 (m, 2 H), 7.16 (t, 1 H), 6.98 (t, 1 H), 6.66 (d, 1 H), 6.51 (1 H, dd), 3.76 (s, 3 H), 3.71(br. s., 1 H), 2.70 (t, 2 H), 2.22 (s, 8 H), 1.88-1.84 (m, 2 H), 1.57-1.46 (m, 2 H)。m/z 477。

實例 13

N-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-5-氟-4-(1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-胺



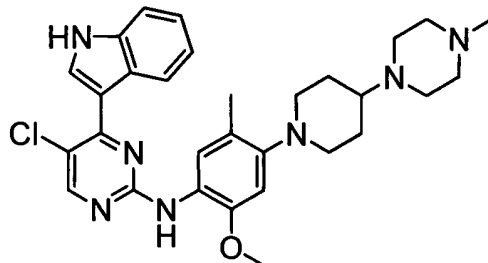
起始物質：3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1H-吲哚(中間物3)及1-(4-胺基-3-甲氧基苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(中間物28)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 11.81 (s, 1 H), 9.40 (br. s., 1 H), 8.35 (d, 1 H), 8.22 (d, 1 H), 8.03 (d, 2 H), 7.52 (d, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.13 (t, 1 H), 6.98 (t, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 6.51 (dd, 1 H), 3.82-3.78 (m, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 2.73-2.63 (m, 8 H), 2.20 (br. s., 1 H), 2.05-2.01 (m, 2 H), 1.69-

1.66 (m, 2 H) 。 m/z 461 。

實例 14

5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-5-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺

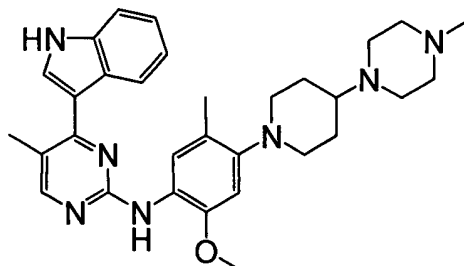


起始物質：3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡啶(中間物2)及2-甲氧基-5-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺(中間物26)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.91 (s, 1H), 8.53 (d, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.35 (d, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.56-7.50 (m, 1 H), 7.28-7.14 (m, 1 H), 7.05 (t, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.19 (d, 2 H), 2.78-2.62 (m, 6 H), 2.54-2.38 (m, 5 H), 2.35 (s, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.95 (d, 2 H), 1.75-1.58 (m, 2 H) 。 m/z 547 。

實例 15

4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-5-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-胺

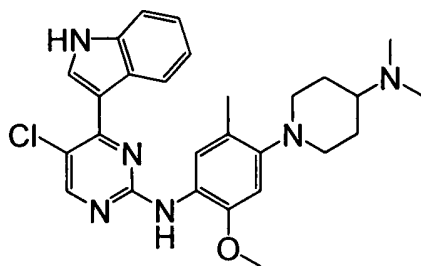


起始物質：3-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吲哚(中間物1)及2-甲氧基-5-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺(中間物26)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.72 (br. s., 1 H), 8.39 (d, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.07-7.90 (m, 2 H), 7.64 (s, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.25-7.13 (m, 1 H), 7.05 (t, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.09 (d, 2 H), 2.64 (t, 2 H), 2.53 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.43-2.24 (m, 8 H), 2.15 (d, 6 H), 1.86 (d, 2 H), 1.70-1.46 (m, 2 H)。 m/z 526。

實例 16

5-氯-N-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-甲基苯基)-4-(1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-胺



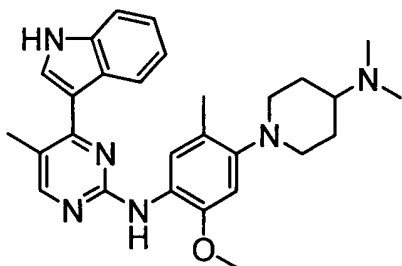
起始物質：3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1H-吲哚(中間物2)及1-(4-胺基-5-甲氧基-2-甲基苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(中間物30)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.85 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.30 (d, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.19 (t, 1 H), 7.04-6.95 (m, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.31 (s, 6 H), 3.13 (d, 2 H), 2.67 (t,

2 H), 2.23 (s, 6 H), 2.17 (s, 3 H), 1.87 (d, 2 H), 1.57 (dd, 2 H) 。 m/z 491 。

實例 17

N-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-甲基苯基)-4-(1H-吲哚-3-基)-5-甲基嘧啶-2-胺

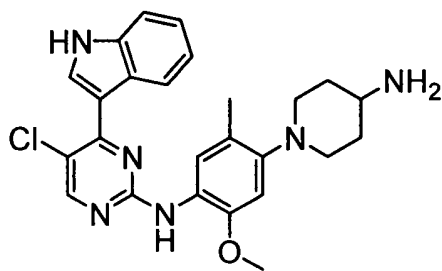


起始物質：3-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吲哚(中間物 1) 及 1-(4-胺基-5-甲氧基-2-甲基苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(中間物 30)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.74 (br. s., 1 H), 8.42 (d, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 8.00 (d, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.13-7.33 (m, 1 H), 7.13-6.97 (m, 1 H) 6.86 (s, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 2.94 (br. s., 2 H) 2.76 (br. s., 1 H) 2.72-2.59 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 2.37-2.24 (m, 1 H), 2.23-2.14 (m, 3 H), 1.71 (br. s., 4 H), 1.04 (d, 6 H) 。 m/z 471 。

實例 18

N-(4-(4-胺基哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-甲基苯基)-5-氯-4-(1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-胺

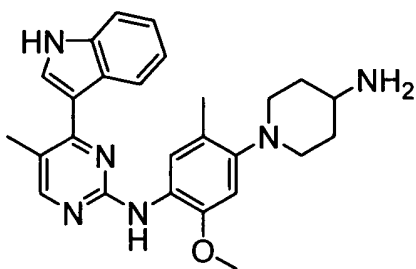


起始物質：3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1H-吲哚(中間物2)及1-(4-胺基-5-甲氧基-2-甲基苯基)吡啶-4-基胺基甲酸第三丁酯(中間物29)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.86 (br. s., 1 H), 8.56-8.42 (m, 1 H), 8.39-8.34 (m, 1 H), 8.30 (d, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.52-7.63 (m, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.26-7.09 (m, 1 H), 7.00 (t, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 3.11-2.99 (m, 2 H), 2.78-2.62 (m, 3 H), 2.22-2.13 (m, 3 H), 1.84 (d, 2 H), 1.60 (br. s., 2 H), 1.52-1.32 (m, 2 H)。 m/z 463。

實例 19

N-(4-(4-胺基吡啶-1-基)-2-甲氧基-5-甲基苯基)-4-(1H-吲哚-3-基)-5-甲基嘧啶-2-胺

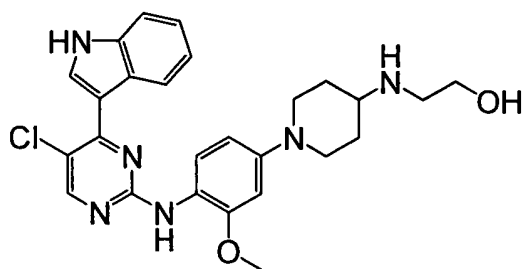


起始物質：3-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吲哚(中間物1)及1-(4-胺基-5-甲氧基-2-甲基苯基)吡啶-4-基胺基甲酸第三丁酯(中間物29)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.72 (br. s., 1 H), 8.40 (d, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.99 (d, 2 H), 7.64 (s, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.19 (td, 1 H), 7.13- 6.99 (m, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.01 (d, 2 H), 2.76-2.55 (m, 3 H), 2.43-2.26 (m, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 1.82 (d, 2 H), 1.70 (br. s., 2 H), 1.54-1.26 (m, 2 H) 。 m/z 443 。

實例 20

2-(1-(4-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)-3-甲氧基苯基)哌啶-4-基胺基)乙醇



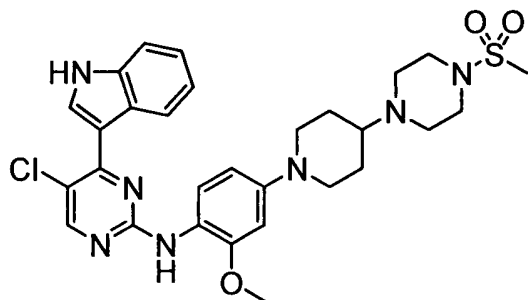
起始物質：3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡啶(中間物 2)及 2-(1-(4-胺基-3-甲氧基苯基)哌啶-4-基胺基)乙醇(中間物 31)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.71 (br. s., 1 H), 8.45-8.41 (m, 2 H), 8.25-8.21 (m, 2 H), 7.41 (dd, 2 H), 7.10 (t, 1 H), 6.93 (t, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 6.50 (dd, 1 H), 3.74-3.60 (m, 9 H), 3.19 (br. s., 1 H), 3.00 (br. s., 2 H), 2.70 (t, 2 H), 2.07-2.04 (m, 2 H), 1.66-1.63 (m, 2 H) 。 m/z 493 。

實例 21

呈三氟乙酸鹽形式之 5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧

基-4-{4-[4-(甲基磺醯基)哌嗪-1-基]哌啶-1-基}苯基)嘧啶-2-胺

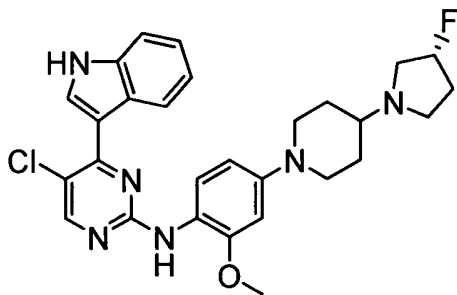


起始物質：3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1H-吲哚(中間物2)及2-甲氧基-4-(4-(4-(甲基磺醯基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺(中間物32)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.87 (s, 1 H), 9.79 (s, 1 H), 8.49 (d, 1 H), 8.39-8.17 (m, 3 H), 7.54-7.42 (m, 2 H), 7.24-7.05 (m, 2 H), 7.00 (t, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.74-3.60 (m, 3 H), 3.50 (t, 2 H), 3.34-3.11 (m, 4 H), 3.05 (s, 3 H), 2.78 (t, 2 H), 2.16 (d, 2 H), 1.79 (m, 2 H)。m/z 596。

實例 22

呈三氟乙酸鹽形式之5-氯-N-(4-{4-[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]哌啶-1-基}-2-甲氧基苯基)-4-(1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-胺



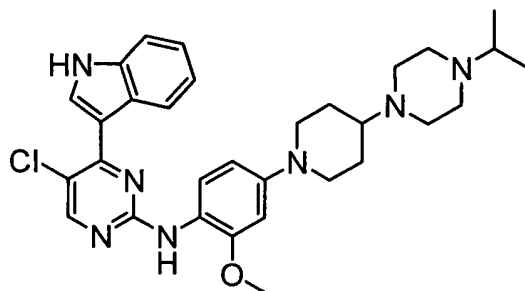
起始物質：3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1H-吲哚(中間物2)及

(R)-4-(4-(3-氟吡咯啉-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯胺(中間物 33)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.87 (s, 1 H), 10.28 (s, 1 H), 8.49 (d, 1 H), 8.43-8.23 (m, 3 H), 7.48 (t, 2 H), 7.17 (t, 1 H), 7.05-6.93 (m, 1 H), 6.75 (br. s., 1 H), 6.59 (d, 1 H), 5.67-5.51 (m, 1 H), 3.94-3.58 (m, 8 H), 3.37 (s, 2 H), 2.87-2.67 (m, 2 H), 2.40 (d, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 1.92-1.59 (m, 2 H)。 m/z 521。

實例 23

呈三氟乙酸鹽形式之 5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(4-(4-(4-異丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)嘧啶-2-胺



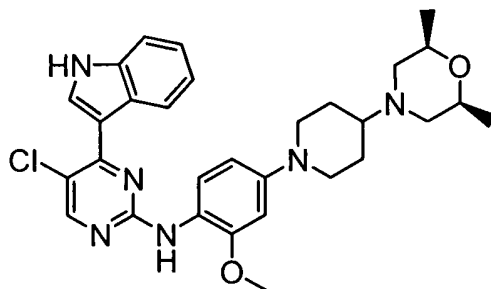
起始物質：3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡啶(中間物 2)及 4-(4-(4-異丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯胺(中間物 34)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.88 (s, 1 H), 8.50 (d, 1 H), 8.44-8.20 (m, 3 H), 7.64-7.37 (m, 3 H), 7.24-7.07 (m, 2 H), 7.01 (t, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 6.66 (d, 1 H), 3.88 (d, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.74-3.45 (m, 5 H), 3.41-3.01 (m, 5 H), 2.97-2.76 (m, 2 H), 2.13 (m, 2 H), 1.78 (m, 2 H), 1.27 (d, 6

H)。m/z 560。

實例 24

呈三氟乙酸鹽形式之 5-氯-N-(4-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基(N-嗎啉基))哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-4-(1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-胺

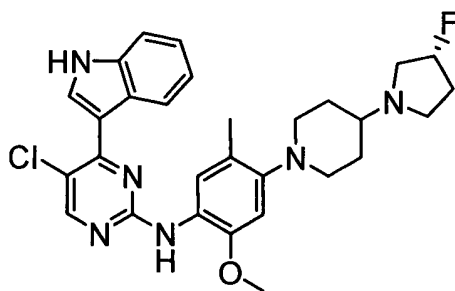


起始物質：3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1H-吲哚(中間物 2)及 4-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基(N-嗎啉基))哌啶-1-基)-2-甲氧基苯胺(中間物 35)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.85 (br. s., 1 H), 8.48 (d, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.30 (d, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.12-7.23 (m, 1 H), 7.00 (t, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 5.07-5.37 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.09 (d, 2 H), 2.80-2.98 (m, 2 H), 2.61-2.78 (m, 3 H), 2.42 (m, 1 H), 2.14-2.20 (m, 4 H), 2.02-2.13 (m, 1 H), 1.89-2.01 (m, 3 H), 1.59 (d, 2 H)。m/z 547。

實例 25

(R)-5-氯-N-(4-(4-(3-氟吡咯啶-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-甲基苯基)-4-(1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-胺

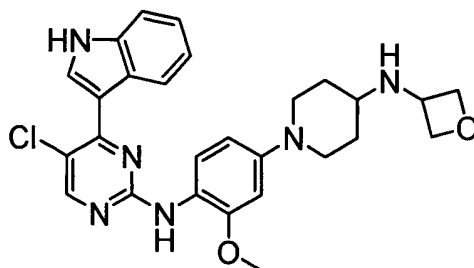


起始物質：3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1H-吲哚(中間物2)及(R)-4-(4-(3-氟吡咯啉-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-甲基苯胺(中間物36)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.85 (s, 1H), 8.48 (d, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.30 (d, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.23-7.14 (m, 1 H), 7.00 (t, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.31 (s, 5 H), 3.09 (d, 2 H), 2.98-2.61 (m, 5 H), 2.42 (d, 1 H), 2.24-2.13 (m, 5 H), 1.89-2.03 (m, 3 H), 1.59 (d, 2 H)。m/z 535。

實例 26

呈三氟乙酸鹽形式之5-氯-4-(1H-吲哚-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(氧雜環丁烷-3-基胺基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺



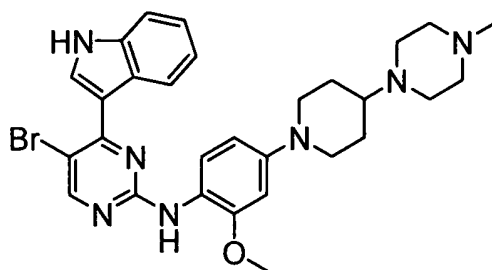
在 40°C 下攪拌 N-(4-(4-胺基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-5-氯-4-(1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-胺(實例 1, 0.13 g, 0.29 mmol)、氧雜環丁烷-3-酮(0.042 g, 0.58 mmol)及三乙醯氧

基硼氫化鈉(0.123 g, 0.58 mmol)4小時。在真空中濃縮反應混合物且使用 Atlantis Prep T3 OBD管柱藉由逆相HPLC純化粗殘餘物，得到標題產物(26 mg, 17.8%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.88 (br. s., 1 H), 9.45 (br. s., 1 H), 8.49 (d, 1 H), 8.36 (br. s., 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.29 (d, 1 H), 7.48 (dd, 2 H), 7.23-7.11 (m, 1 H), 6.99 (t, 1 H), 6.74 (d, 1 H), 6.57 (dd, 1 H), 4.84-4.74 (m, 2 H), 4.70-4.62 (m, 2 H), 4.58 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.89-3.66 (m, 2 H), 3.28 (br. s., 1 H), 2.79 (t, 2 H), 1.99 (m, 2 H), 1.52-1.73 (m, 2 H)。m/z 506。

實例 27

(5-溴-4-(1H-吲哚-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺

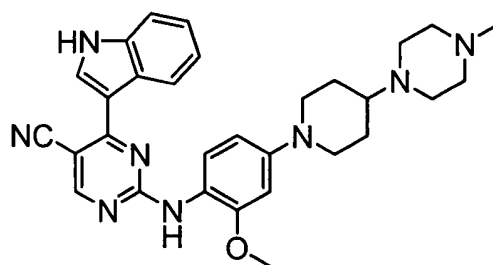


在回流下攪拌含 5-溴-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-4-(1-甲磺酰基-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-胺(中間物 37, 150 mg, 0.21 mmol)及 Cs_2CO_3 (134 mg, 0.41 mmol)之 1:1 MeOH/THF(2.0 mL)2 小時。過濾反應混合物且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(MeOH/含 1% NH_4OH 之 DCM)純化粗殘餘物，得到標題產物(131 mg, 69.5%)。

^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 8.62 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.34 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.30-7.23 (m, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.19-7.11 (m, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 3.85 (d, 3 H), 3.56 (d, 3 H), 3.47-3.35 (m, 4 H), 2.93 (s, 6 H), 2.24 (br. s., 2 H), 2.07 (m, 2H)。 m/z 578。

實例 28

4-(1H-吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基氨基)嘧啶-5-甲腈



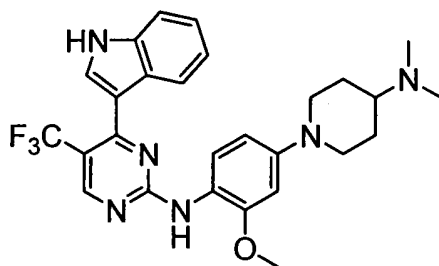
在 130°C 下加熱含 5-溴-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺(實例 27, 155 mg, 0.27 mmol)、鋅粉(0.176 mg, 2.69 μmol)、二氯基鋅(47.4 mg, 0.40 mmol)、 Pd_2dba_3 (12.31 mg, 0.01 mmol)及 xantphos(15.56 mg, 0.03 mmol)之 DMA(1.5 mL)2 小時。藉由矽膠層析(10% MeOH/含 1% NH_4OH 之 DCM)純化反應混合物, 得到標題產物(73.0 mg, 52.0%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.95 (br. s., 1 H), 9.17 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 7.46 (br. s., 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.17 (br. s., 1 H), 6.67 (br. s., 1 H), 6.54 (d,

1 H), 3.89-3.63 (m, 5 H), 2.73 (br. s., 2 H), 2.67 (s, 1 H), 2.55 (d, 2 H), 2.33 (br. s., 6 H), 2.15 (s, 4 H), 1.87 (d, 2 H), 1.54 (d, 2 H) 。 m/z 523 。

實例 29

呈三氟乙酸鹽形式之 N-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺

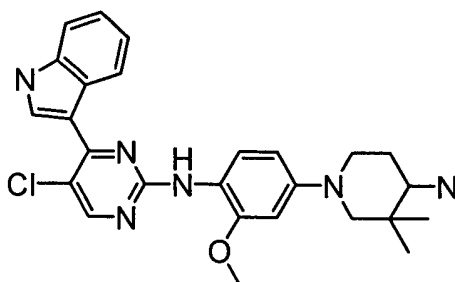


起始物質：3-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶(中間物 4)及 1-(4-胺基-3-甲氧基苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(中間物 28)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.77 (s, 1 H), 9.47 (br. s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.42 (dd, 2 H), 7.16 (t, 1 H), 7.13 (br. s, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.53 (d, 1 H), 3.90 (d, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 2.80-2.69 (m, 8 H), 2.10-2.07 (m, 2 H), 1.78-1.70 (m, 2 H) 。 m/z 511.0 。

實例 30

N-(4-(4-胺基-3,3-二甲基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

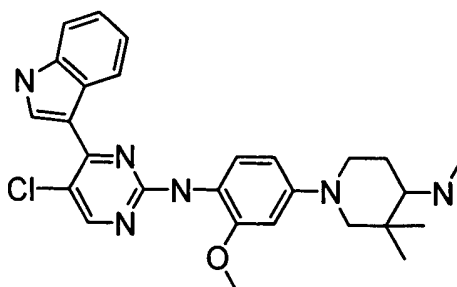


起始物質：3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1H-吲哚(中間物2)及
1-(4-胺基-3-甲氧基苯基)-3,3-二甲基哌啶-4-胺(180 mg,
0.72 mmol)(中間物43)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.82 (br. s., 1 H),
8.47 (s, 1 H), 8.13-8.40 (m, 3 H), 7.45 (d, 1 H), 7.39 (d, 1
H), 7.16 (t, 1 H), 6.97 (t, 1 H), 6.61 (d, 1 H), 6.49 (m, 1 H),
3.67-3.78 (m, 3 H), 3.61 (d, 1 H), 2.71 (m, 1 H), 2.34-2.47
(m, 2 H), 1.63-1.76 (m, 1 H), 1.46-1.59 (m, 2 H), 0.85-1.02
(m, 6 H)。 m/z 478。

實例 31

5-氯-N-(4-(3,3-二甲基-4-(甲基胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧
基苯基)-4-(1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-胺

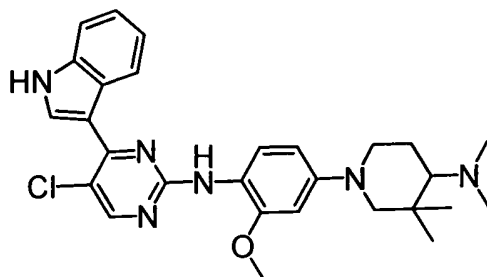


起始物質：3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1H-吲哚(中間物2)及
1-(4-胺基-3-甲氧基苯基)-N,3,3-三甲基哌啶-4-胺(中間物
44)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.81 (br. s., 1 H), 8.47 (d, 1 H), 8.17-8.39 (m, 3 H), 7.45 (d, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.16 (t, 1 H), 6.97 (t, 1 H), 6.62 (d, 1 H), 6.49 (dd, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.66 (d, 1 H), 3.27 (d, 1 H), 2.63-2.74 (m, 1 H), 2.26-2.41 (m, 3 H), 2.07 (d, 1 H), 1.93 (dd, 1 H), 1.42 (d, 1 H), 1.25 (br. s., 1 H), 0.91-1.07 (m, 6 H) 。 m/z 492 。

實例 32

5-氯-N-(4-(4-(二甲基胺基)-3,3-二甲基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-4-(1H-吡咯-3-基)嘧啶-2-胺

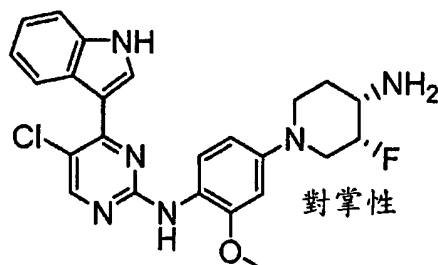


起始物質：3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡咯(中間物2)及1-(4-胺基-3-甲氧基苯基)-N,N,3,3-四甲基哌啶-4-胺(中間物45)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.82 (br. s., 1 H) 8.47 (d, 1 H) 8.10-8.38 (m, 3 H) 7.26-7.53 (m, 2 H) 7.16 (t, 1 H) 6.97 (t, 1 H) 6.62 (d, 1 H) 6.49 (dd, 1 H) 3.82 (d, 1 H) 3.76 (s, 3 H) 2.56-2.72 (m, 1 H) 2.43 (d, 2 H) 2.28 (s, 6 H) 2.15 (dd, 1 H) 1.69-1.85 (m, 2 H) 0.99 (s, 3 H) 1.03 (s, 3 H) 。 m/z 506 。

實例 33

N-(4-((3R,4S)-4-胺基-3-氟哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺



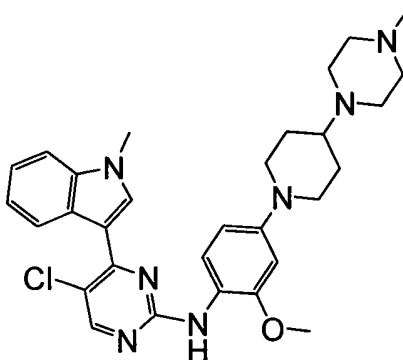
1-戊醇 (2 mL) 注入裝有對甲苯磺酸 (0.180 g, 0.95 mmol)、(3R,4S)-1-(4-胺基-3-甲氧基苯基)-3-氟哌啶-4-胺 (中間物 48) (0.091 g, 0.38 mmol) 及 3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡啶 (中間物 2) (0.1 g, 0.38 mmol) 之微波小瓶中。在 140°C 下微波處理反應物 1 小時。在減壓下濃縮溶液。粗殘餘物溶解於 DCM (15 mL) 中且用飽和 Na₂CO₃ 溶液洗滌。有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮濾液，得到粗液體。使用矽膠層析 (2%-10% MeOH 及含 1% NH₄OH 之 DCM) 純化粗物質，得到標題產物 (0.062 g, 35.1%)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.81 (br. s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.27 (d, 2 H), 7.45 (m, 1 H), 7.14 (t, 1 H), 6.99 (t, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 6.51 (m, 1 H), 4.70 (d, 1 H), 3.83-3.59 (m, 5 H), 2.94-2.86 (m, 3 H), 1.76-1.64 (m, 4 H)。m/z 467。

實例 34

5-氯-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯

基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺鹽酸鹽

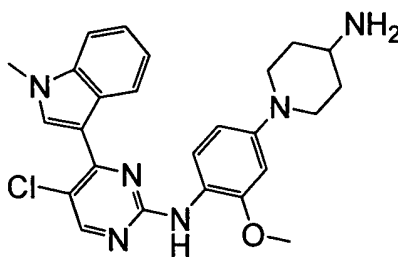


2,2,2-三氟乙醇(1.5 ml)添加至裝有含4 N HCl之二噁烷(0.135 ml, 0.54 mmol)、2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺(0.082 g, 0.27 mmol)及3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-甲基-1H-吡啶(中間物49, 0.075 g, 0.27 mmol)之10 mL小瓶中。在室溫下攪拌反應物5分鐘且接著在150°C下微波處理50分鐘。在真空中濃縮得到粗殘餘物, 且藉由矽膠層析(10%甲醇及含1%氫氧化銨之DCM)純化, 得到產物(0.105 g, 66.8%)。產物在20 mL含0.5 N HCl之甲醇中攪拌1分鐘且接著在減壓下濃縮, 得到標題產物(黃色固體)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.61 (s, 1 H), 8.38-8.33 (m, 2 H), 7.65 (br. s., 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.28 (t, 1 H), 7.09 (t, 1 H), 6.88 (br. s., 1 H), 3.92-3.75 (m, 14 H), 3.50 (br. s., 5 H), 3.11 (br. s., 2 H), 2.86 (s, 3 H), 2.33-2.29 (m, 2 H), 2.10 (br. s., 2 H)。m/z 546。

實例35

N-(4-(4-胺基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-5-氯-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺TFA鹽



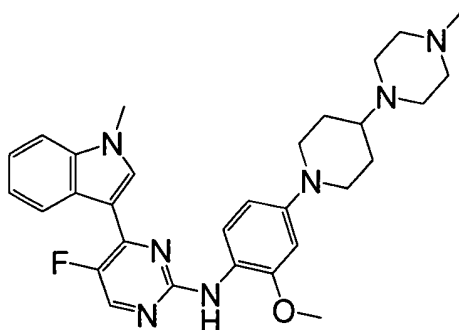
使用與關於實例34之製備所描述類似之方法自所示起始物質製備實例35。

起始物質：3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-甲基-1H-吲哚(中間物49)及1-(4-胺基-3-甲氧基苯基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯(中間物56)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.55 (s, 1 H), 8.37-8.32 (m, 2 H), 8.00 (br. s., 2 H), 7.54-7.50 (m, 2 H), 7.25 (t, 1 H), 7.05 (t, 1 H), 6.80 (br. s., 1 H), 6.63 (d, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.78 (s, 5 H), 3.25 (br. s., 1 H), 2.92 (t, 2 H), 2.04-2.00 (m, 2 H), 1.78-1.67 (m, 2 H)。m/z 463。

實例36

5-氟-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-胺



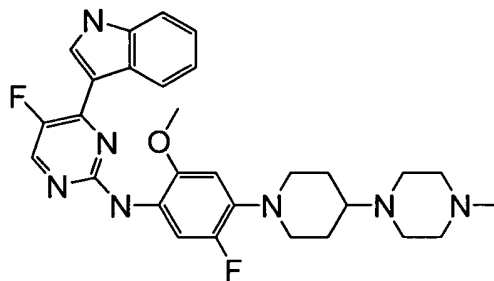
使用與關於實例34之製備所描述類似之方法自所示起始物質製備實例36。

起始物質：3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-甲基-1H-吲哚(中間物50)及2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺(中間物27)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.43 (d, 1 H), 8.28 (d, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.54-7.50 (m, 2 H), 7.27 (t, 1 H), 7.09 (t, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 6.53 (dd, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 3.72 (s, 2 H), 2.70 (t, 2 H), 2.32 (br. s., 5 H), 2.15 (s, 3 H), 1.89-1.85 (m, 2 H), 1.61-1.53 (m, 2 H)。 m/z 530。

實例 37

5-氟-N-[5-氟-2-甲氧基-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-哌啶基]苯基]-4-(1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-胺三氟乙酸鹽



5-氟-2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺(中間物54)(0.234 g, 0.73 mmol)及3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1H-吲哚(中間物3)(0.18 g, 0.73 mmol)置放於10 mL小瓶中。1-戊醇(5 mL)添加至混合物中得到棕色懸浮液。添加對甲苯磺酸(0.277 g, 1.45 mmol)。在160°C下微波處理反應物1小時。冷卻至室溫後，在真空中濃縮溶液得到漿狀物。濃鹽酸(1 mL)及水(4 mL)添加至殘餘漿狀物中。過濾

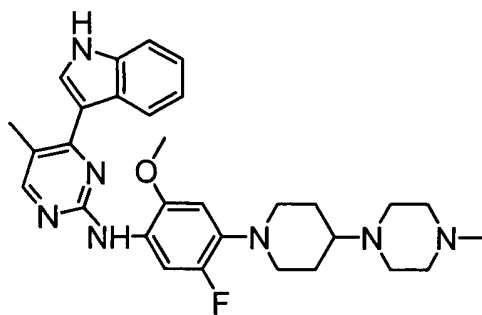
懸浮液且濾液裝載至 Prep HPLC 管柱 (Atlantis T3, 19×100 mm, 5 μm) 且用 乙腈 (0.1% TFA)/水 (0.1% TFA) (5%-55%, 10 分鐘) 溶離。濃縮收集之溶離份得到標題產物。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.98 (br. s., 1 H), 8.49 (d, 1 H), 8.40 (d, 1 H), 8.18 (br. s., 2 H), 7.84 (d, 1 H), 7.44-7.54 (m, 1 H), 7.23 (t, 1 H), 7.04-7.16 (m, 1 H), 6.75 (d, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.49 (s, 6 H), 3.13 (br. s., 5 H), 2.67-2.89 (m, 5 H), 1.98-2.15 (m, 2 H), 1.76 (m, 2 H)。m/z 534。

使用與實例 37 之製備中所描述類似之方法自所示起始物質製備實例 38-40。

實例 38

N-[5-氟-2-甲氧基-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-哌啶基]苯基]-4-(1H-吲哚-3-基)-5-甲基-嘓啶-2-胺



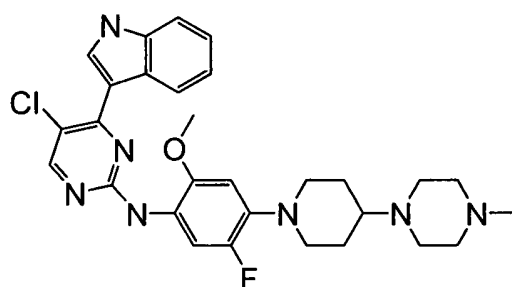
起始物質：3-(2,5-二氯嘓啶-4-基)-1H-吲哚 (中間物 1) 及 5-氟-2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺 (中間物 54)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.05 (br. s., 1 H), 8.34 (d, 1 H), 8.11-8.27 (m, 2 H), 7.85 (d, 1 H), 7.43-7.58

(m, 1 H), 7.22 (t, 1 H), 6.99-7.16 (m, 2 H), 6.77 (d, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.28-3.51 (m, 4 H), 3.51-3.67 (m, 3 H), 2.90-3.28 (m, 5 H), 2.70-2.85 (m, 5 H), 2.42 (s, 3 H), 2.04 (br. s., 2 H), 1.73 (d, 2 H) 。 m/z 528 。

實例 39

5-氯-N-[5-氯-2-甲氧基-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-哌啶基]苯基]-4-(1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-胺

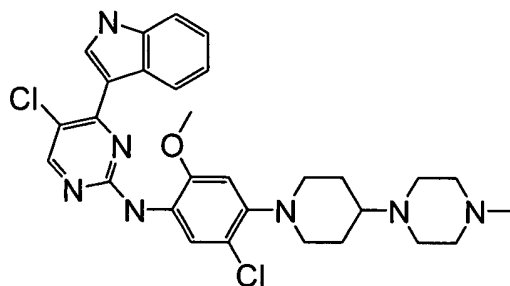


起始物質：3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1H-吲哚(中間物2)及5-氯-2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺(中間物54)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.91 (br. s., 1 H), 8.50 (d, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.33 (br. s., 2 H), 7.73 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.20 (t, 1 H), 7.04 (t, 1 H), 6.75 (d, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.50 (d, 6 H), 2.87-3.26 (m, 4 H), 2.67-2.85 (m, 6 H), 1.94-2.14 (m, 2 H), 1.63-1.85 (m, 2 H) 。 m/z 550 。

實例 40

5-氯-N-[5-氯-2-甲氧基-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-哌啶基]苯基]-4-(1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-胺

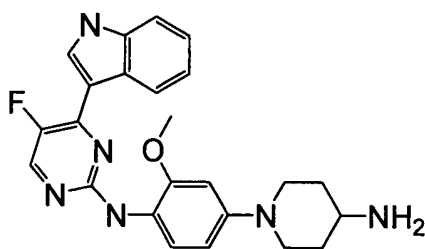


起始物質：3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1H-吲哚(中間物2)及5-氯-2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺(中間物55)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.90 (br. s., 1 H), 8.51 (d, 1 H), 8.40 (d, 2 H), 8.31 (d, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.20 (t, 1 H), 7.04 (t, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.40 (s, 3 H), 3.44 (s, 3 H), 2.89-3.14 (m, 3 H), 2.67-2.88 (m, 7 H), 1.94-2.16 (m, 2 H), 1.61-1.81 (m, 2 H)。 m/z 566。

實例41

N-[4-(4-胺基-1-哌啶基)-2-甲氧基-苯基]-5-氟-4-(1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-胺三氟乙酸鹽



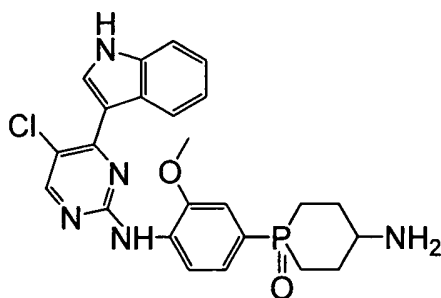
1-(4-胺基-3-甲氧基苯基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯(中間物56)(0.286 g, 0.89 mmol)及3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1H-吲哚(0.20 g, 0.81 mmol)添加入10 mL小瓶中。添加1-

戊醇(5 mL)得到棕色懸浮液。添加對甲苯磺酸(0.307 g, 1.62 mmol)。在140°C下微波處理反應物2小時。冷卻至室溫後，在真空中濃縮溶液。濃鹽酸(1 mL)及水(4 mL)添加至殘餘物中。過濾懸浮液且濾液裝載至Prep HPLC管柱(Atlantis T3, 19×100 mm, 5 μm)且用含0.1% TFA之乙腈/水(0.1% TFA)(5%-55%, 7分鐘)溶離。濃縮收集之溶離份得到標題產物。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.95 (br. s., 1 H), 8.44 (d, 1 H), 8.32 (d, 1 H), 8.17 (br. s., 1 H), 7.90 (br. s., 3 H), 7.62 (d, 1 H), 7.49 (dd, 2 H), 7.21 (t, 1 H), 7.10 (t, 2 H), 6.77 (br. s., 1 H), 6.63 (d, 1 H), 3.70-3.87 (m, 5 H), 3.14-3.38 (m, 1 H), 2.76-3.03 (m, 2 H), 2.01 (m, 2 H), 1.69 (m, 2 H)。m/z 433。

實例 42

N-[4-(4-胺基-1-氧離子基亞磷-1-基)-2-甲氧基苯基]-5-氯-4-(1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-胺三氟乙酸鹽，異構體1



使用與關於實例37之製備所描述類似之方法合成標題化合物。

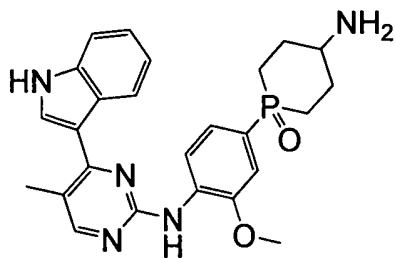
起始物質：3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1H-吲哚(中間物2)及

[1-(4-胺基-3-甲氧基苯基)-1-氧離子基亞磷-4-基]胺基甲酸丙-2-基酯(中間物62)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.96 (br. s., 1 H), 8.45-8.62 (m, 2 H), 8.44 (d, 1 H), 8.25-8.35 (m, 1 H), 7.80 (br. s., 3 H), 7.33-7.59 (m, 3 H), 7.03-7.29 (m, 3 H), 3.97 (s, 3 H), 3.27-3.47 (m, 1 H), 1.39-2.70 (m, 8 H)。 m/z 482。

實例43

N-[4-(4-胺基-1-氧離子基亞磷-1-基)-2-甲氧基苯基]-4-(1*H*-吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-胺甲酸鹽，異構體1



使用與關於實例37之製備所描述類似之方法合成標題化合物。

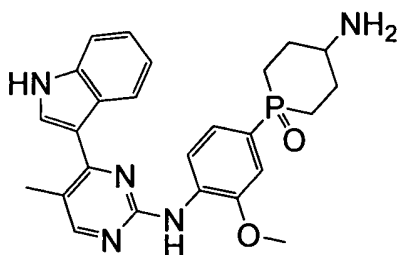
起始物質：3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶(中間物1)及[1-(4-胺基-3-甲氧基苯基)-1-氧離子基亞磷-4-基]胺基甲酸丙-2-基酯(中間物62)。所得混合物裝載於Prep HPLC管柱(XSelect CSH Fluoro Phenyl 4.6 mm×50 mm, 5 μm)上且以乙腈/水(0.1%甲酸)(5%-20%, 5分鐘)溶離。濃縮所收集之第一溶離峰之溶離份得到標題化合物。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.86 (br. s., 1 H),

8.62 (m, 1 H), 8.20-8.46 (m, 5 H), 8.02 (d, 2 H), 7.32-7.56 (m, 3 H), 7.21 (m, 1 H), 7.06-7.17 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.20-3.36 (m, 1 H), 1.58-2.46 (m, 11 H)。m/z 462。

實例 44

N-[4-(4-胺基-1-氧離子基亞磷-1-基)-2-甲氧基苯基]-4-(1*H*-吲哚-3-基)-5-甲基嘧啶-2-胺甲酸鹽，異構體 2

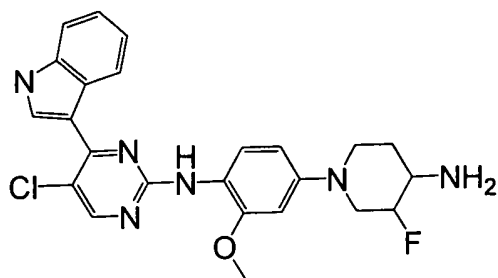


在實例 43 之製備中，濃縮所收集之第二溶離峰之溶離份得到標題化合物。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.85 (br. s., 1 H), 8.60 (m, 1 H), 8.25-8.48 (m, 4 H), 8.01 (d, 2 H), 7.44-7.56 (m, 1 H), 7.28-7.44 (m, 2 H), 7.21 (m, 1 H), 7.11 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.20-3.31 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.04-2.24 (m, 4 H), 1.93 (m, 4 H)。m/z 462。

實例 45

(反)-*N*-(4-(4-胺基-3-氟吡啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-5-氯-4-(1*H*-吲哚-3-基)嘧啶-2-胺，異構體 1

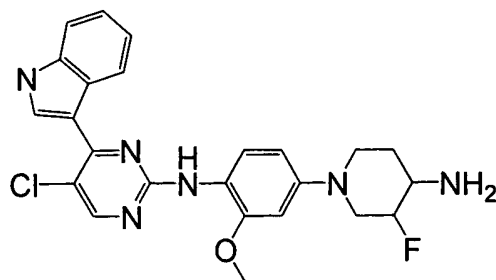


在 120°C 下加熱 3-(2,5-二氯嘓啉-4-基)-1H-吲哚(中間物 2)(610 mg, 2.31 mmol)、(反)-(±)-1-(4-胺基-3-甲氧基苯基)-3-氟嘓啉-4-胺(中間物 64)(553 mg, 2.31 mmol)及水合 4-甲基苯磺酸(659 mg, 3.47 mmol)於丁醇(12 mL)中之溶液隔夜。藉由在真空中濃縮移除溶劑，且殘餘物分配於 CH₂Cl₂與 NaHCO₃溶液之間。濃縮有機相且用矽膠管柱(含 10% MeOH之 DCM)純化得到外消旋混合物(300 mg)。使用 Chiralpak AD HPLC 管柱(4.6×50 mm, 3 μ)分離外消旋混合物，移動相為：70%己烷，30%異丙醇及 0.1%二乙胺。收集第一溶離峰且在真空中濃縮，得到標題化合物(90 mg, 產率 8.34%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.83 (br. s., 1 H), 8.47 (d, 1 H), 8.14-8.41 (m, 3 H), 7.29-7.59 (m, 2 H), 7.03-7.29 (m, 1 H), 7.00 (t, 1 H), 6.72 (d, 1 H), 6.55 (m, 1 H), 4.43 (m, 1 H), 4.31 (m, 1 H), 3.85-4.00 (m, 1 H), 3.59 (d, 1 H), 3.32 (s, 2 H), 2.72-2.98 (m, 4 H), 1.94 (m, 1 H), 1.38-1.60 (m, 1 H)。m/z 468。

實例 46

(反)-N-(4-(4-胺基-3-氟嘓啉-1-基)-2-甲氧基苯基)-5-氯-4-(1H-吲哚-3-基)嘓啉-2-胺，異構體 2

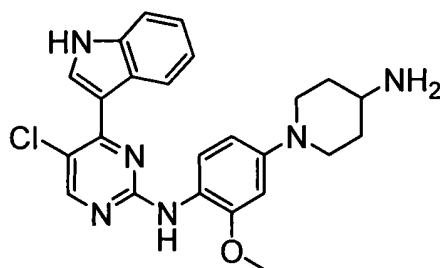


在實例45之製備中，收集第二溶離峰且在真空中濃縮，得到標題化合物(87 mg，產率8.07%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.83 (br. s., 1 H) 8.47 (d, 1 H) 8.14-8.41 (m, 3 H) 7.29-7.59 (m, 2 H) 7.03-7.29 (m, 1 H) 7.00 (t, 1 H) 6.72 (d, 1 H) 6.55 (m, 1 H) 4.43 (m, 1 H) 4.31 (m, 1 H) 3.85-4.00 (m, 1 H) 3.59 (d, 1 H) 3.32 (s, 2 H) 2.72-2.98 (m, 4 H) 1.94 (m, 1 H) 1.38-1.60 (m, 1 H)。 m/z 468。

實例 47

N-(4-(4-氨基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺



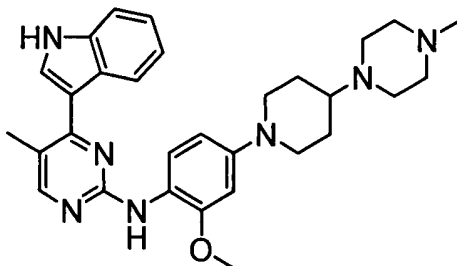
3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡啶(5.28 g, 20 mmol)、1-(4-氨基-3-甲氧基苯基)哌啶-4-胺(4.43 g, 20.00 mmol)及對甲苯磺酸(5.71 g, 30.00 mmol)於正戊醇(40.0 ml)中之溶液置於圓底燒瓶中。在140℃下加熱溶液且在該溫度下攪拌3天。藉由在真空中濃縮移除溶劑，且向殘餘物中添加飽和 NaHCO_3 溶液及二氯甲烷。過濾混合物且所得固體溶解於THF與甲醇之混合物中且預吸收於矽膠(120 g)上。混合物裝載於矽膠管柱上且用10% MeOH、含1% NH_4OH 之

DCM溶離。濃縮收集之溶離份且在乙醚中濕磨殘餘物。過濾後收集之固體於乙醇中濕磨。過濾得到標題化合物(3.25 g, 產率36.2%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.80 (br. s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.17-8.35 (m, 3 H), 7.45 (d, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.12-7.21 (m, 1 H), 6.99 (t, 1 H), 6.66 (d, 1 H), 6.51 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.64 (m, 2 H), 2.66-2.81 (m, 3 H), 1.75-1.89 (m, 2 H), 1.61 (br. s, 2 H), 1.31-1.44 (m, 2 H)。
m/z 449。

實例 48

4-(1H-吲哚-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-胺



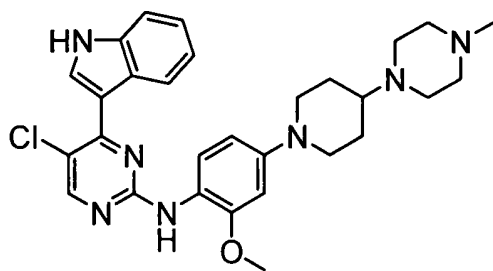
作為實例9中描述之化合物之替代程序，在油浴中140℃下加熱3-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吲哚(中間物1, 3.39 g, 13.9 mmol)、2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺(中間物27, 4.23 g, 13.89 mmol)及PTSA單水合物(6.61 g, 34.74 mmol)於正戊醇(56 mL)中之溶液隔夜。冷卻反應混合物至室溫。添加胡尼格鹼(Hunig's base)(10 mL)。在真空中移除溶劑且向殘餘物中添加甲醇(500

mL)。矽膠(120 g)添加至混合物中。在真空中濃縮以移除溶劑，且殘餘物裝載至矽膠管柱且用10% MeOH、含1% NH_4OH 之 CH_2Cl_2 溶離。濃縮收集之溶離份且殘餘物用乙醚濕磨。過濾得到固體，且將其溶解於 CH_2Cl_2 (100 mL)與MeOH(500 mL)之混合物中。在真空中濃縮以減少溶劑體積至70 mL且過濾得到呈固體狀之標題化合物(3.8 g，產率54%)。

^1H NMR (300 MHz, 氯仿- d) δ ppm 8.56 (br. s., 1 H), 8.37-8.47 (m, 2 H), 8.27 (s, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.41-7.52 (m, 2 H), 7.18-7.37 (m, 2 H), 6.51-6.65 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.66 (d, 2 H), 2.62-2.79 (m, 6 H), 2.53 (br. s., 4 H), 2.40-2.47 (m, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 1.97 (m, 2 H) 1.74 (m, 2 H)。m/z 512。

實例 49

5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺



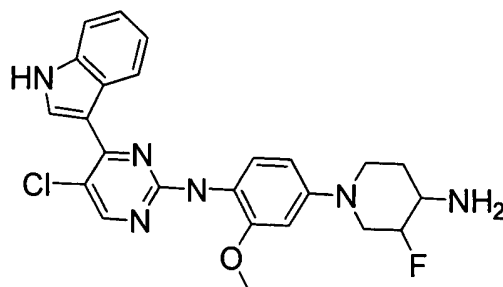
作為實例 10 中描述之化合物之替代程序，在油浴中 140°C 下加熱 3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡啶(中間物 2)(3.67 g, 13.89 mmol)、2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)

哌啶-1-基)苯胺(中間物 27)(4.23 g, 13.89 mmol)及PTSA單水合物(6.6 g, 34.7 mmol)於正戊醇(56 mL)中之溶液隔夜。冷卻反應混合物至室溫。添加胡尼格鹼(10 mL)。在真空中濃縮以移除溶劑, 且殘餘物裝載至矽膠管柱且用含 10% MeOH、1% NH₄OH之CH₂Cl₂溶離。濃縮收集之溶離份且殘餘物用乙醚濕磨。過濾得到固體且將其溶解於CH₂Cl₂(100 mL)與MeOH(500 mL)之混合物中。在真空中濃縮以減少溶劑體積至70 mL且過濾得到呈固體狀之標題化合物(3.9 g, 產率53%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.82 (br. s., 1 H), 8.47 (d, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.25 (s, 2 H), 7.36-7.53 (m, 2 H), 7.16 (t, 1 H), 6.97 (t, 1 H), 6.66 (d, 1 H), 6.51 (m, 1 H), 3.76 (s, 5 H), 2.65-2.86 (m, 3 H), 2.55 (d, 3 H), 2.18-2.41 (m, 5 H), 1.85 (br. s., 2 H), 1.55 (d, 2 H)。m/z 533。

實例 50

(順)-N-(4-(4-胺基-3-氟哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-5-氯-4-(1H-吲哚-3-基)嘓啶-2-胺, 異構體 1



使用與關於實例 45 之製備所描述類似之方法自所示起始物質製備標題化合物。與實例 45 類似, 使用 Chiralpak AD

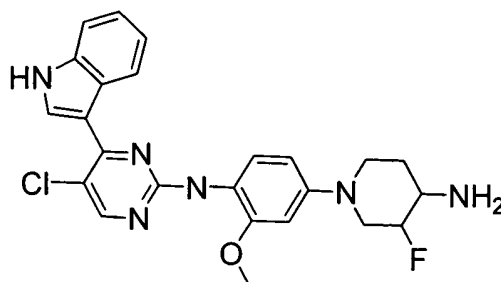
HPLC管柱分離外消旋混合物且第一溶離峰得到標題化合物之異構體1(0.042 g，產率7.0%)。

起始物質：(順)-(±)-1-(4-胺基-3-甲氧基苯基)-3-氟哌啶-4-胺(中間物65)及3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1H-吲哚(中間物2)。

標題化合物之NMR譜圖與實例33相同。

實例51

(順)-N-(4-(4-胺基-3-氟哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-5-氯-4-(1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-胺，異構體2



在實例50之製備中，收集第二溶離峰且在真空中濃縮，得到標題化合物(0.038 g，產率6.4%)。標題化合物之NMR譜圖與實例33相同。

熟習此項技術者將認識到或能夠僅使用常規實驗確定，儘管本文中已參考特定實施例描述本發明，但應瞭解，該等實施例僅為本發明之原理及應用之說明且其他實施例亦可達成相同結果。因此應瞭解可在不悖離由隨附申請專利範圍所界定之本發明精神及範疇的情況下對說明性實施例作出多種修改且設計其他配置。可藉由替代一般或特定描述之所用反應物及/或操作條件類似地成功重複前述實例。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 100127241

※ 申請日： 100. 8. 01

※IPC 分類：

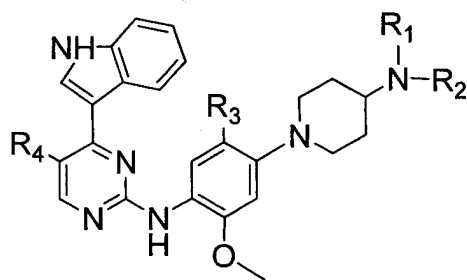
一、發明名稱：(中文/英文)

化合物

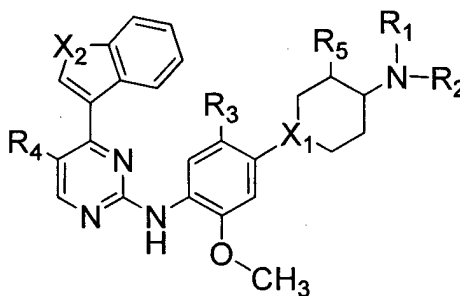
CHEMICAL COMPOUNDS

二、中文發明摘要：

本發明係關於式(I)及/或式(Ia)之化合物：



式 (Ia)

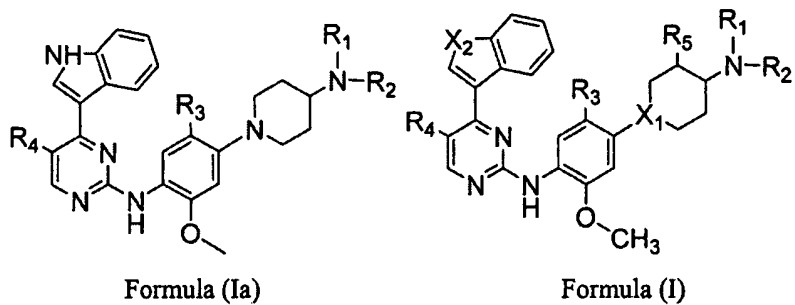


式 (I)

及其鹽，醫藥組合物，使用方法及其製備方法。該等化合物抑制ALK激酶活性且因此可用於治療癌症。

三、英文發明摘要：

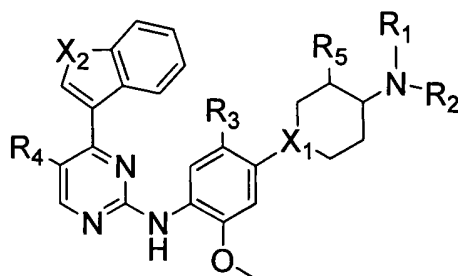
The present invention relates to compounds of Formula (I) and/or Formula (Ia):



and to their salts, pharmaceutical compositions, methods of use, and methods for their preparation. These compounds inhibit ALK kinase activity, and thus may be used for the treatment of cancer.

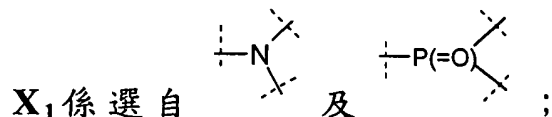
七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物，



式(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

 X_2 係選自 -NH-及 -N(C₁₋₄烷基)-； R^1 係選自 H及 C₁₋₄烷基，其中該 C₁₋₄烷基視情況經一或多個羥基取代； R^2 係選自 H、C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基及 4至 7員雜環基，其中該 C₁₋₄烷基視情況經一或多個羥基取代；

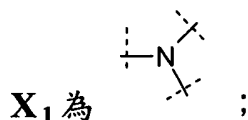
或 R^1 及 R^2 與其所連接之氮一起形成 4至 7員雜環，其中該 4至 7員雜環視情況在碳上經一或多個 R^{20} 取代，且其中若該 4至 7員雜環含有 -NH-部分，則該氮視情況經 R^{20*} 取代；

 R^3 係選自 H、鹵基及甲基； R^4 係選自 鹵基、-CN、甲基及三氟甲基； R^5 係選自 H、鹵基及 C₁₋₄烷基； R^{20} 在每次出現時選自 鹵基及 C₁₋₆烷基； R^{20*} 係選自 C₁₋₆烷基、3至 6員碳環基、-S(O) R^{20b} 及

$-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20b}$; 且

R^{20b} 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 3 至 6 員碳環基。

2. 如請求項 1 之式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中，



X_2 為 $-\text{NH}-$;

R^1 為 H ;

R^2 為 H ; 或

R^1 及 R^2 與其所連接之氮一起形成 4 至 7 員雜環，其中該 4 至 7 員雜環含有視情況經 R^{20*} 取代之 $-\text{NH}-$ 部分；

R^{20*} 為 C_{1-6} 烷基；

R^3 為 H ;

R^4 係選自鹵基及甲基；且

R^5 為 H 。

3. 如請求項 2 之式 (I) 化合物，其中該化合物為呈三氟乙酸鹽形式之 N -(4-(4-胺基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺。
4. 如請求項 2 之式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為 4-(1H-吡啶-3-基)- N -(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-胺。
5. 如請求項 2 之式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為 5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)- N -(2-甲氧基-4-(4-

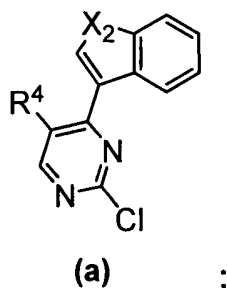
(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺。

6. 如請求項1至5中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用作藥物。
7. 一種如請求項1至5中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造用以治療溫血動物中增殖性及過度增殖疾病或病狀之藥物。
8. 如請求項7之用途，其係用於治療癌瘤、淋巴系造血性腫瘤、骨髓系造血性腫瘤、間質起源腫瘤、黑素瘤、精原細胞瘤、畸胎瘤、神經母細胞瘤及神經膠質瘤。
9. 一種如請求項1至5中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造用以治療非小細胞肺癌、乳癌、神經母細胞瘤、退行性大細胞淋巴瘤、食道鱗狀細胞癌及發炎性肌纖維母細胞腫瘤的藥物。
10. 一種治療溫血動物中增殖性及過度增殖疾病或病狀之方法，該方法包含投與該動物有效量之如請求項1至5中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。
11. 如請求項10之方法，其係用於治療溫血動物中之癌瘤、淋巴系造血性腫瘤、骨髓系造血性腫瘤、間質起源腫瘤、黑素瘤、精原細胞瘤、畸胎瘤、神經母細胞瘤及神經膠質瘤，該方法包含投與該動物有效量之如請求項1至5中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。
12. 一種治療溫血動物中之非小細胞肺癌、乳癌、神經母細胞瘤、退行性大細胞淋巴瘤、食道鱗狀細胞癌及發炎性肌纖維母細胞腫瘤之方法，該方法包括投與該動物有效

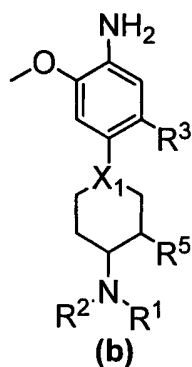
量之如請求項1至5中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

13. 如請求項1至5中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療溫血動物中之增殖性及過度增殖疾病或病狀。
14. 如請求項13之式(I)化合物，其係用於治療溫血動物中之癌瘤、淋巴系造血性腫瘤、骨髓系造血性腫瘤、間質起源腫瘤、黑素瘤、精原細胞瘤、畸胎瘤、神經母細胞瘤及神經膠質瘤。
15. 如請求項1至5中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療溫血動物中之非小細胞肺癌、乳癌、神經母細胞瘤、退行性大細胞淋巴瘤、食道鱗狀細胞癌及發炎性肌纖維母細胞腫瘤。
16. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至5中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及至少一種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。
17. 一種製備如請求項1至5中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之方法，該方法包括：

(i)提供式(a)之2-氯嘧啶化合物

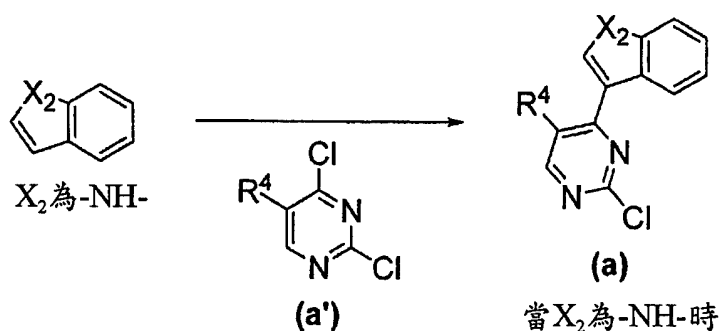


(ii)提供式(b)之苯胺化合物



(iii)使該式(a)之2-氯嘧啶與該式(b)之苯胺化合物偶合。

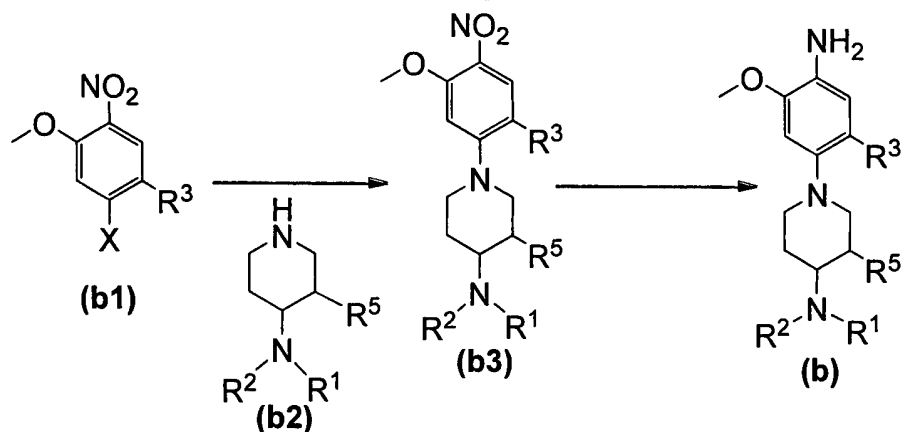
18. 一種製備式(a)化合物之方法，其中X₂為-NH-，該方法包括：



(i) 使1H-吡啶去質子化；及接著

(ii) 藉由添加式(a')之二氯嘧啶化合物進行取代反應。

19. 一種製備式(b)化合物之方法，其中X、R¹、R²、R³及R⁵如本文中所定義，該方法包括：

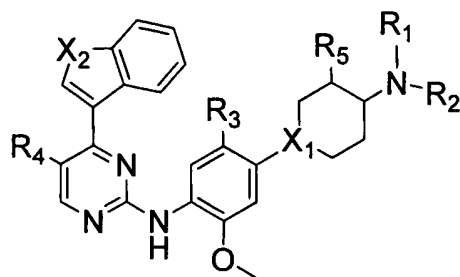


- (i) 提供式(b3)之硝基苯化合物；及接著
- (ii) 還原該硝基苯化合物。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

式 (I)