



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I439451 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：101109564

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 03 月 20 日

(51)Int. Cl.：

C07D207/09 (2006.01)

C07D211/26 (2006.01)

C07D265/30 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

C07D403/12 (2006.01)

C07D413/12 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

C07D417/12 (2006.01)

A61K31/40 (2006.01)

A61K31/4439 (2006.01)

A61K31/4462 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/5375 (2006.01)

A61K31/5377 (2006.01)

A61P3/04 (2006.01)

A61P3/06 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/03/24

歐洲專利局

11159566.6

(71)申請人：赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

瑞士

(72)發明人：葛立 古托 GALLEY, GUIDO (DE)；諾克羅斯 羅傑 NORCROSS, ROGER

(GB)；弗里傑 菲利浦 PFLIEGER, PHILIPPE (FR)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2006/028290A1

WO 2011/023795A1

審查人員：蔡榮哲

申請專利範圍項數：23 項 圖式數：0 共 0 頁

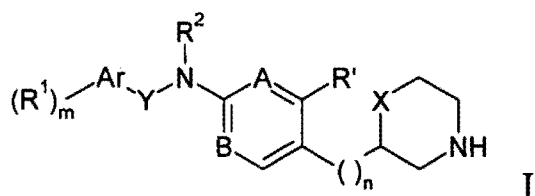
(54)名稱

雜環胺衍生物

HETEROCYCLIC AMINE DERIVATIVES

(57)摘要

本發明係關於下式化合物：



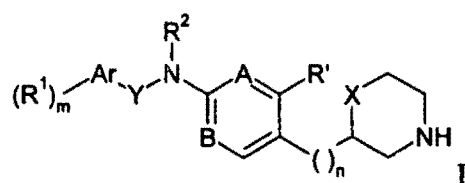
其中 R¹ 係氫、低碳烷基、鹵素、經鹵素取代之低碳烷基、低碳烷氧基、經鹵素取代之低碳烷氧基、氰基、硝基、C₃₋₆-環烷基、-CH₂-C₃₋₆-環烷基、-O-CH₂-C₃₋₆-環烷基、-O-(CH₂)₂-O-低碳烷基、S(O)₂CH₃、SF₅、-C(O)NH-低碳烷基、苯基、-O-嘓啶基，其視情況由經鹵素取代之低碳烷氧基取代，或係苄基、氧雜環丁基或呋喃基；m 係 1 或 2；Ar 係芳基或雜芳基，其選自由下列組成之群：苯基、萘基、嘓啶基、吡啶基、苯并噻唑基、喹啉基、喹唑啉基、苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基、5,6,7,8-四氫-喹唑啉基、吡唑基、吡嗪基、噻嗪基或 1,3,4-噁二唑基；Y 係鍵、-CH₂-、-

CH_2CH_2 -、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)-$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ； R^2 係氫或低碳烷基；A 係 CR 或 N；且 R 係氫、氟基、鹵素或低碳烷基； R' 係氫或鹵素；前提條件為當 R' 係鹵素時，則 A 係 CH；B 係 CH 或 N；n 係 0、1 或 2；X 係鍵、 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{O}-$ ；或其醫藥活性酸加成鹽。

現已發現，式 I 化合物對微量胺相關受體(TAAR)、尤其對 TAAR1 具有良好親和力。

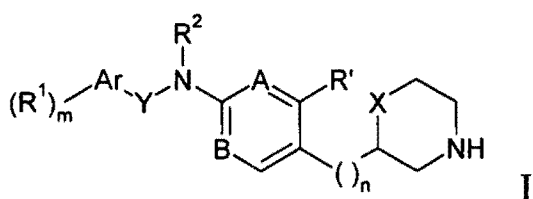
該等化合物可用於治療抑鬱症、焦慮症、雙相情感障礙、注意力缺損過動症(ADHD)、壓力相關病症、精神病症(例如精神分裂症)、神經疾病(例如帕金森氏病(Parkinson's disease))、神經退化性病症(例如阿茲海默氏症(Alzheimer's disease))、癲癇、偏頭痛、高血壓、藥物濫用及代謝病症(例如進食障礙、糖尿病、糖尿病併發症、肥胖、血脂異常、能量損耗及同化病症)、體溫恆定病症及功能失調、睡眠及晝夜節律障礙及心血管病症。

The present invention relates to compounds of formula



wherein R^1 is hydrogen, lower alkyl, halogen, lower alkyl substituted by halogen, lower alkoxy, lower alkoxy substituted by halogen, cyano, nitro, C_{3-6} -cycloalkyl, $-\text{CH}_2-\text{C}_{3-6}$ -cycloalkyl, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_{3-6}$ -cycloalkyl, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}$ -lower alkyl, $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, SF_5 , $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -lower alkyl, phenyl, $-\text{O}$ -pyrimidinyl, optionally substituted by lower alkoxy substituted by halogen, or is benzyl, oxetanyl or furanyl; m is 1 or 2; Ar is aryl or heteroaryl, selected from the group consisting of phenyl, naphthyl, pyrimidinyl, pyridinyl, benzothiazolyl, quinolinyl, quinazolinyl, benzo[d][1.3]dioxolyl, 5,6,7,8-tetrahydro-quinazolinyl, pyrazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, or 1,3,4-oxadiazolyl; Y is a bond, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CF}_3)-$ or $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$; R^2 is hydrogen or lower alkyl; A is CR or N; and R is hydrogen, cyano, halogen or lower alkyl; R' is hydrogen or halogen; with the proviso that when R' is halogen, then A is CH; B is CH or N; n is 0, 1 or 2; X is a bond, $-\text{CH}_2-$ or $-\text{O}-$; or to pharmaceutical active acid addition salts thereof.

It has now been found that the compounds of formula I have a good affinity to the trace amine associated receptors (TAARs), especially for TAAR1. The compounds may be used for the treatment of depression, anxiety disorders, bipolar disorder, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), stress-related disorders, psychotic disorders such as schizophrenia, neurological diseases such as Parkinson's disease, neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease, epilepsy, migraine, hypertension, substance abuse and metabolic disorders such as eating disorders, diabetes, diabetic complications, obesity, dyslipidemia, disorders of energy consumption and assimilation, disorders and malfunction of body temperature homeostasis, disorders of sleep and circadian rhythm, and cardiovascular disorders.





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：101109564

※ 申請日：101.3.20

※IPC 分類：

C07D 207/09 (2006.01)
C07D 211/26 (2006.01)
C07D 265/30 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/4462 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5375 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

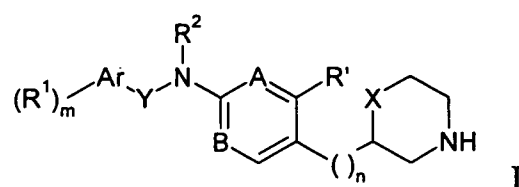
一、發明名稱：(中文/英文)

雜環胺衍生物

HETEROCYCLIC AMINE DERIVATIVES

二、中文發明摘要：

本發明係關於下式化合物：



其中

R^1 係氫、低碳烷基、鹵素、經鹵素取代之低碳烷基、低碳烷氧基、經鹵素取代之低碳烷氧基、氰基、硝基、 C_{3-6} -環烷基、 $-CH_2-C_{3-6}$ -環烷基、 $-O-CH_2-C_{3-6}$ -環烷基、 $-O-(CH_2)_2-O$ -低碳烷基、 $S(O)_2CH_3$ 、 SF_5 、 $-C(O)NH$ -低碳烷基、苯基、 $-O$ -嘓啶基，其視情況由經鹵素取代之低碳烷氧基取代，或係苄基、氧雜環丁基或呋喃基；

m 係 1 或 2；

Ar 係芳基或雜芳基，其選自由下列組成之群：苯基、萘基、嘓啶基、吡啶基、苯并噻唑基、喹啉基、喹唑啉基、苯并[d][1.3]間二氧雜環戊烯基、5,6,7,8-四氫-喹

唑啉基、吡唑基、吡嗪基、嗒嗪基或1,3,4-噁二唑基；

Y 係鍵、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)-$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ；

R^2 係氫或低碳烷基；

A 係CR或N；且R係氫、氰基、鹵素或低碳烷基；

R' 係氫或鹵素；前提條件為當 R' 係鹵素時，

則A係CH；

B 係CH或N；

n 係0、1或2；

X 係鍵、 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{O}-$ ；

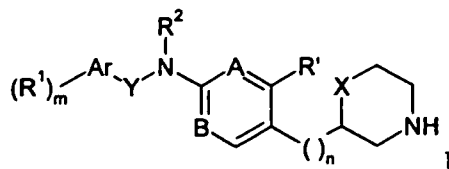
或其醫藥活性酸加成鹽。

現已發現，式I化合物對微量胺相關受體(TAAR)、尤其對TAAR1具有良好親和力。

該等化合物可用於治療抑鬱症、焦慮症、雙相情感障礙、注意力缺損過動症(ADHD)、壓力相關病症、精神病症(例如精神分裂症)、神經疾病(例如帕金森氏病(Parkinson's disease))、神經退化性病症(例如阿茲海默氏症(Alzheimer's disease))、癲癇、偏頭痛、高血壓、藥物濫用及代謝病症(例如進食障礙、糖尿病、糖尿病併發症、肥胖、血脂異常、能量損耗及同化病症)、體溫恆定病症及功能失調、睡眠及晝夜節律障礙及心血管病症。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to compounds of formula



wherein

R^1 is hydrogen, lower alkyl, halogen, lower alkyl substituted by halogen, lower alkoxy, lower alkoxy substituted by halogen, cyano, nitro, C_{3-6} -cycloalkyl, $-CH_2-C_{3-6}$ -cycloalkyl, $-O-CH_2-C_{3-6}$ -cycloalkyl, $-O-(CH_2)_2-O$ -lower alkyl, $S(O)_2CH_3$, SF_5 , $-C(O)NH$ -lower alkyl, phenyl, $-O$ -pyrimidinyl, optionally substituted by lower alkoxy substituted by halogen, or is benzyl, oxetanyl or furanyl;

m is 1 or 2;

Ar is aryl or heteroaryl, selected from the group consisting of phenyl, naphthyl, pyrimidinyl, pyridinyl, benzothiazolyl, quinolinyl, quinazolinyl, benzo[d][1.3]dioxolyl, 5,6,7,8-tetrahydro-quinazolinyl, pyrazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, or 1,3,4-oxadiazolyl;

Y is a bond, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CF_3)-$ or $-CH(CH_3)-$;

R^2 is hydrogen or lower alkyl;

A is CR or N; and R is hydrogen, cyano, halogen or lower alkyl;

R' is hydrogen or halogen; with the proviso that when R' is halogen, then A is CH;

B is CH or N;

n is 0, 1 or 2;

X is a bond, $-CH_2-$ or $-O-$;

or to pharmaceutical active acid addition salts thereof.

It has now been found that the compounds of formula I have a good affinity to the trace amine associated receptors (TAARs), especially for TAAR1.

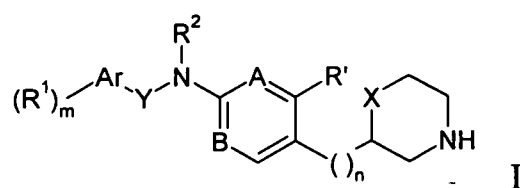
The compounds may be used for the treatment of depression, anxiety disorders, bipolar disorder, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), stress-related disorders, psychotic disorders such as schizophrenia, neurological diseases such as Parkinson's disease, neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease, epilepsy, migraine, hypertension, substance abuse and metabolic disorders such as eating disorders, diabetes, diabetic complications, obesity, dyslipidemia, disorders of energy consumption and assimilation, disorders and malfunction of body temperature homeostasis, disorders of sleep and circadian rhythm, and cardiovascular disorders.

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：

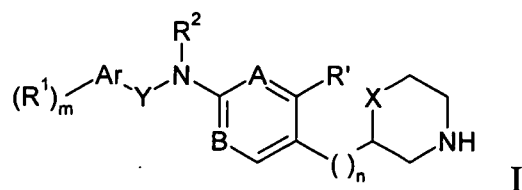
五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於下式化合物



其中

R^1 係氫、低碳烷基、鹵素、經鹵素取代之低碳烷基、低碳烷氧基、經鹵素取代之低碳烷氧基、氰基、硝基、 C_{3-6} -環烷基、 $-CH_2-C_{3-6}$ -環烷基、 $-O-CH_2-C_{3-6}$ -環烷基、 $-O-(CH_2)_2-O$ -低碳烷基、 $S(O)_2CH_3$ 、 SF_5 、 $-C(O)NH$ -低碳烷基、苯基、 $-O$ -嘓啶基，其視情況由經鹵素取代之低碳烷氧基取代，或係苄基、氧雜環丁基或呋喃基；

m 係 1 或 2；

Ar 係芳基或雜芳基，其選自由下列組成之群：苯基、萘基、嘓啶基、吡啶基、苯并噻唑基、喹啉基、喹唑啉基、苯并[d][1.3]間二氧雜環戊烯基、5,6,7,8-四氫-喹唑啉基、吡唑基、吡嗪基、嗒嗪基或 1,3,4-噁二唑基；

Y 係鍵、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CF_3)-$ 或 $-CH(CH_3)-$ ；

R^2 係氫或低碳烷基；

A 係 CR 或 N ；且 R 係氫、氰基、鹵素或低碳烷基；

R' 係氫或鹵素；前提條件為當 R' 係鹵素時，則 A 係 CH ；

B 係 CH 或 N；

n 係 0、1 或 2；

X 係 鍵、-CH₂- 或 -O-；

或其醫藥活性酸加成鹽。

本發明包括所有外消旋混合物、所有其對應對映異構體及/或光學異構體。另外，本發明亦涵蓋式 I 化合物之所有互變異構體形式。

現已發現，式 I 化合物對微量胺相關受體 (TAAR)、尤其對 TAAR1 具有良好親和力。

該等化合物可用於治療抑鬱症、焦慮症、雙相情感障礙、注意力缺損過動症 (ADHD)、壓力相關病症、精神病症 (例如精神分裂症)、神經疾病 (例如帕金森氏病)、神經退化性病症 (例如阿茲海默氏症)、癲癇、偏頭痛、高血壓、藥物濫用及代謝病症 (例如進食障礙、糖尿病、糖尿病併發症、肥胖、血脂異常、能量損耗及同化病症)、體溫恆定病症及功能失調、睡眠及晝夜節律障礙及心血管病症。

【先前技術】

一些生理學效應 (即，心血管效應、低血壓、誘導鎮靜) 在旨在治療如上文所述中樞神經系統疾病之藥劑的情形下可被認為係不期望之副效應，已報導可結合至腎上腺素能受體之化合物具有該等生理學效應 (WO 02/076950、WO 97/12874 或 EP 0717 037)。因此，期望獲得對於 TAAR1 受體對腎上腺素能受體具有選擇性之藥劑。本發明之目的對

於TAAR1受體顯示優於腎上腺素能受體之選擇性，尤其優於人類及大鼠 $\alpha 1$ 及 $\alpha 2$ 腎上腺素能受體之良好選擇性。

典型生物胺(血清素、去甲腎上腺素、腎上腺素、多巴胺、組胺)作為神經遞質在中樞及外周神經系統中發揮重要作用[1]。其合成及儲存以及其釋放後之降解及再吸收受到緊密調控。已知生物胺含量失衡係許多病理條件下腦功能改變之原因[2-5]。在結構、代謝及亞細胞定位上，第二類內源性胺化合物(所謂的微量胺(TA))與典型生物胺顯著重疊。TA包括p-酪胺、 β -苯乙胺、色胺及奧克巴胺(octopamine)，且其通常以低於典型生物胺類之含量存在於哺乳動物神經系統中[6]。

已將其失調與多種精神疾病(例如精神分裂症及抑鬱症[7])以及其他病況聯繫起來，例如注意力缺損過動症、偏頭痛、帕金森氏病、藥物濫用及進食障礙[8,9]。長期以來，吾人僅基於人類及其他哺乳動物CNS中解剖學上離散之高親和力TA結合位點來推測TA特異性受體[10,11]。因此，吾人相信TA之藥理學效應係藉由典型生物胺之熟知機制(藉由觸發其釋放、抑制其再吸收或藉由與其受體系統「交叉反應」)而調節[9,12,13]。該觀點隨著識別新穎GPCR家族之若干成員即微量胺相關受體(TAAR)而顯著改變[7,14]。在人類中有9個TAAR基因(包括3個假基因)且在小鼠中有16個基因(包括1個假基因)。TAAR基因不含內含子(一個例外，TAAR2含有1個內含子)且彼此相鄰位於同一染色體片段上。該等受體基因之系統發生關係與深入的

GPCR藥效團相似性比較相一致，且藥理學數據表明該等受體形成3個不同亞家族[7,14]。TAAR1處於在人類與齧齒類動物中高度保守之含有4個基因(TAAR1-4)之亞類中。TA經由Gas激活TAAR1。已顯示，TA失調係多種疾病之病因，例如抑鬱症、精神病、注意力缺損過動症、藥物濫用、帕金森氏病、偏頭痛、進食障礙、代謝病症，且因此TAAR1配體對於治療該等疾病具有高度潛力。

因此，吾人極有興趣增加關於微量胺相關受體之知識。

所用參考文獻：

- 1 Deutch, A.Y.及Roth, R.H. (1999) Neurotransmitters.在 *Fundamental Neuroscience* (第2版)(Zigmond, M.J., Bloom, F.E., Landis, S.C., Roberts, J.L及Squire, L.R.編輯)，第193至234頁，Academic Press中；
- 2 Wong, M.L.及Licinio, J. (2001) Research and treatment approaches to depression. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 343-351；
- 3 Carlsson, A. 等人，(2001) Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 41, 237-260；
- 4 Tuite, P.及Riss, J. (2003) Recent developments in the pharmacological treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin. Investig. Drugs* 12, 1335-1352；
- 5 Castellanos, F.X.及Tannock, R. (2002) Neuroscience of

- attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 617-628 ;
- 6 Usdin, Earl; Sandler, Merton ; 編者 *Psychopharmacology Series* , 第1卷 : *Trace Amines and the Brain*. [Proceedings of a Study Group at the 14th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, San Juan, Puerto Rico] (1976) ;
- 7 Lindemann, L.及 Hoener, M. (2005) A renaissance in trace amines inspired by a novel GPCR family. *Trends in Pharmacol. Sci.* 26, 274-281 ;
- 8 Branchek, T.A.及 Blackburn, T.P. (2003) Trace amine receptors as targets for novel therapeutics: legend, myth and fact. *Curr. Opin. Pharmacol.* 3, 90-97 ;
- 9 Premont, R.T. 等 人 , (2001) Following the trace of elusive amines. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 9474-9475 ;
- 10 Mousseau, D.D.及 Butterworth, R.F. (1995) A high-affinity [3H] tryptamine binding site in human brain. *Prog. Brain Res.* 106, 285-291 ;
- 11 McCormack, J.K. 等 人 , (1986) Autoradiographic localization of tryptamine binding sites in the rat and dog central nervous system. *J. Neurosci.* 6, 94-101 ;
- 12 Dyck, L.E. (1989) Release of some endogenous trace amines from rat striatal slices in the presence and

absence of a monoamine oxidase inhibitor. *Life Sci.* 44, 1149-1156 ;

- 13 Parker, E.M. 及 Cubeddu, L.X. (1988) Comparative effects of amphetamine, phenylethylamine and related drugs on dopamine efflux, dopamine uptake and mazindol binding. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 245, 199-210 ;
- 14 Lindemann, L. 等人 , (2005) Trace amine associated receptors form structurally and functionally distinct subfamilies of novel G protein-coupled receptors. *Genomics* 85, 372-385 。

【發明內容】

本發明之目的係式I之新穎化合物及其醫藥上可接受之鹽、其用於製造用以治療與微量胺相關受體之生物功能相關之疾病之藥劑的用途、其製造及基於本發明化合物之藥劑於控制或預防諸如下述病恙之用途：抑鬱症、焦慮症、雙相情感障礙、注意力缺損過動症、壓力相關病症、精神病症(例如精神分裂症)、神經疾病(例如帕金森氏病)、神經退化性病症(例如阿茲海默氏症)、癲癇、偏頭痛、藥物濫用及代謝病症(例如進食障礙、糖尿病、糖尿病併發症、肥胖、血脂異常、能量損耗及同化病症)、體溫恆定病症及功能失調、睡眠及晝夜節律障礙及心血管病症。

使用本發明化合物之較佳適應症係抑鬱症、精神病、帕金森氏病、糖尿病、焦慮症及注意力缺損過動症

(ADHD)。

【實施方式】

本文所用之術語「低碳烷基」表示含有1至7個碳原子之飽和直鏈或具支鏈基團，例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、2-丁基、第三丁基及諸如此類。較佳之烷基係具有1至4個碳原子之基團。

本文所用之術語「低碳烷氧基」表示烷基殘基係如上文所定義並經由氧原子附接之基團。

本文所用之術語「經鹵素取代之低碳烷基」表示如上文所定義之烷基，其中至少一個氫原子由鹵素替代，例如 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CH_2CF_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 及諸如此類。

本文所用之術語「經鹵素取代之低碳烷氧基」表示烷基殘基係如上文所定義並經由氧原子附接且至少一個氫原子由鹵素替代之基團。

術語「鹵素」表示氯、碘、氟及溴。

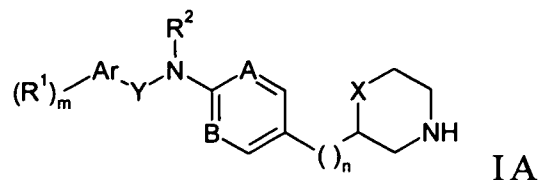
術語「環烷基」係含有3至6個碳環原子之伸烷基環。

術語「芳基」係指芳香族碳環，例如苯基或萘基環，較佳為苯基環。

術語「雜芳基」係指可包含1個、2個或3個選自氮、氧及/或硫之雜原子的芳香族5至6員單環狀環或9至10員二環狀環，例如嘧啶基、吡啶基、苯并噻唑基、喹啉基、喹唑啉基、苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基、5,6,7,8-四氫-喹唑啉基、吡唑基、吡嗪基、噻嗪基或1,3,4-噁二唑基；

術語「醫藥上可接受之酸加成鹽」涵蓋諸如下述無機酸及有機酸之鹽：鹽酸、硝酸、硫酸、磷酸、檸檬酸、甲酸、富馬酸、馬來酸、乙酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸、對甲苯磺酸及諸如此類。

本發明之一個實施例係下式化合物



其中

R^1 係氫、低碳烷基、鹵素、經鹵素取代之低碳烷基、低碳烷氧基、經鹵素取代之低碳烷氧基、氰基、硝基、 C_{3-6} -環烷基、 $S(O)_2CH_3$ 或苯基；

m 係 1 或 2；

Ar 係芳基或雜芳基，其選自由下列組成之群：苯基、萘基、嘧啶基、吡啶基、苯并噻唑基、喹啉基、喹唑啉基、苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基、5,6,7,8-四氫-喹唑啉基、吡唑基或 1,3,4-噁二唑基；

Y 係鍵、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CF_3)-$ 或 $-CH(CH_3)-$ ；

R^2 係氫或低碳烷基；

A 係 CR 或 N ；且 R 係氫、氰基、鹵素或低碳烷基；

B 係 CH 或 N ；

n 係 0、1 或 2；

X 係鍵、 $-CH_2-$ 或 $-O-$ ；

或其醫藥活性酸加成鹽。

本發明之另一實施例係式I化合物，其中A係CR，且B係CH。

此群組之一實施例係式I化合物，其中Y係鍵結且Ar係苯基或萘基，例如以下化合物

(RS)-(4-氯-苯基)-(4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-萘-2-基-胺

(S)-4-氯-2-氟-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)苯胺

(4-氯-苯基)-甲基-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(RS)-(4-氯-苯基)-(2-甲基-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

[5-(3,4-二甲氧基-苯基)-嘧啶-2-基]-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺或

[5-(3,4-二甲氧基-苯基)-嘧啶-2-基]-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺。

此群組之一實施例係其他式I化合物，其中Y係鍵結且Ar係吡啶基、嘧啶基、吡唑基、苯并噻唑基、喹啉基、喹唑啉基、苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基、5,6,7,8-四氫-喹唑啉基、吡嗪基、嗒嗪基或1,3,4-噁二唑基，例如以下化合物

(RS)-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-(4-吡咯啶-3-基-苯基)-胺鹽酸鹽

(RS)-(5-氯-吡啶-2-基)-(4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(RS)-(5-氯-嘧啶-2-基)-(4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(RS)-(5-溴-嘧啶-2-基)-(4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(S)-5-溴-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺

(S)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
 (5-甲氧基-嘧啶-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 (5-氟-嘧啶-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 (5-乙基-嘧啶-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 2-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基胺基)-嘧啶-5-甲脒
 (5-環丙基-嘧啶-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 (5-甲基-嘧啶-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 ((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-胺
 ((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-丙基-嘧啶-2-基)-胺
 (6-氟-苯并噻唑-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 (5-乙氧基-嘧啶-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 (5-氟-吡啶-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 (S)-4-甲氧基-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺
 (S)-6-氟-5-氟-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-3-胺
 (S)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺
 (S)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺
 (S)-5-氟-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-3-胺
 ((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-喹啉-2-基-胺
 (S)-6-氟-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)喹啉-2-胺
 (S)-2-甲基-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)喹啉-8-胺
 (S)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)-2,8-雙(三氟甲基)喹啉-4-胺
 (S)-6-氟-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)喹啉-4-胺
 (S)-8-氟-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)喹啉-2-胺
 (S)-5-溴-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)喹啉-2-胺

(S)-4-氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)喹啉-2-胺
 (2-氯-吡啶-3-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 (S)-5-溴-3-甲基-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺
 (S)-5-溴-3-氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺
 (S)-3,5-二氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺
 (S)-3,5-二溴-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺
 (S)-5-溴-4-甲基-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺
 (S)-2,5-二氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-4-胺
 (S)-4-溴-5-甲基-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺
 (S)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-胺
 (S)-5-溴-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)喹啉-8-胺
 (R)-6-氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-3-胺
 (R)-5-乙基-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺
 (R)-5-氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺
 (S)-6-氯-5-乙氧基-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-3-胺
 (5-乙基-4-甲基-嘧啶-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 (5-異丙基-4-甲基-嘧啶-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 ((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5,6,7,8-四氫-喹唑啉-2-基)-胺
 ((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-硝基-嘧啶-2-基)-胺
 (RS)-5-溴-N-(2-甲基-4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺
 (S)-5-氯-3-氟-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺
 (5-甲磺醯基-嘧啶-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 (RS)-(5-氯-吡啶-2-基)-(2-甲基-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(RS)-(5-氯-嘧啶-2-基)-(2-甲基-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 (S)-5-氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺
 (S)-5-氯-4-甲基-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺
 (RS)-5-氯-4-甲基-N-(2-甲基-4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺
 (RS)-5-溴-4-甲基-N-(2-甲基-4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺
 (5-環丙基-嘧啶-2-基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 (RS)-5-環丙基-N-(2-甲基-4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺
 (RS)-5-乙基-N-(2-甲基-4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺
 (RS)-5-溴-N-(2-甲基-4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺
 ((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-丙基-嘧啶-2-基)-胺
 (5-溴-嘧啶-2-基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 ((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-胺
 (RS)-5-氯-N-(2-氟-4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺
 (RS)-5-乙基-N-(2-氟-4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺
 (RS)-5-環丙基-N-(2-氟-4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺
 (RS)-5-氯-N-(2-氟-4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺
 (RS)-(5-乙氧基-嘧啶-2-基)-(2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 (RS)-(2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-丙基-嘧啶-2-基)-胺
 (RS)-(5-溴-嘧啶-2-基)-(2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 (R)-5-氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺
 (S)-5-氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺
 (5-乙氧基-嘧啶-2-基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 (5-乙基-嘧啶-2-基)-((R)-2-甲基-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 (5-乙基-嘧啶-2-基)-((S)-2-甲基-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(5-環丙基-嘧啶-2-基)-((R)-2-甲基-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 (5-環丙基-嘧啶-2-基)-((S)-2-甲基-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 (5-乙基-嘧啶-2-基)-((S)-4-六氫吡啶-3-基-苯基)-胺
 (S)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-苯基-1H-吡唑-3-胺
 (5-乙氧基-嘧啶-2-基)-((S)-4-六氫吡啶-3-基-苯基)-胺
 (S)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-胺
 (5-乙基-嘧啶-2-基)-((R)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 (5-乙基-嘧啶-2-基)-((S)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 (5-環丙基-嘧啶-2-基)-((R)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 (5-環丙基-嘧啶-2-基)-((S)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 (RS)-(2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-胺
 (5-異丙氧基-嘧啶-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 (5-異丙氧基-嘧啶-2-基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 (S)-5-(環丙基甲氧基)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺
 (R)-5-(環丙基甲氧基)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺
 (5-溴-嘧啶-2-基)-((R)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 (5-溴-嘧啶-2-基)-((S)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 ((R)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-丙基-嘧啶-2-基)-胺
 ((S)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-丙基-嘧啶-2-基)-胺
 (5-氯-嘧啶-2-基)-((R)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 (5-氯-嘧啶-2-基)-((S)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 (5-乙氧基-嘧啶-2-基)-((R)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 (5-乙氧基-嘧啶-2-基)-((S)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 ((R)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-胺

((S)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-胺

((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-[5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-2-基]-胺

((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-[5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-2-基]-胺

[5-(2-甲氧基-乙氧基)-嘧啶-2-基]-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

[5-(2-甲氧基-乙氧基)-嘧啶-2-基]-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(RS)-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-(4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(RS)-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-(4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

((R)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-[5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-2-基]-胺

((S)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-[5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-2-基]-胺

(RS)-(1-環丙基甲基-1H-吡唑-3-基)-(4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(5-呋喃-2-基-嘧啶-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(5-呋喃-2-基-嘧啶-2-基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(RS)-N-(2-氟-4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-環丙基嘧啶-2-胺

(RS)-[1-(2,2-二氟-乙基)-1H-吡唑-3-基]-(4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

((R)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-嘧啶-2-基]-胺

((S)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-嘧啶-2-

基]-胺

((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-胺

((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-胺

(RS)-(4-嗎啉-2-基-苯基)-(1H-吡唑-3-基)-胺

(5-甲基-吡嗪-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(5-甲基-吡嗪-2-基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

2-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基胺基)-嘧啶-5-甲酸甲酯胺

2-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基胺基)-嘧啶-5-甲酸甲酯胺

(6-甲基-嗒嗪-3-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(1-苄基-1H-吡唑-3-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(1-苄基-1H-吡唑-3-基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-(1-苄基-1H-吡唑-3-基)-胺

((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-(1-苄基-1H-吡唑-3-基)-胺

((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-氧雜環丁-3-基-吡啶-2-基)-胺

((R)-2-甲基-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-胺

((S)-2-甲基-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-胺

((R)-2-氯-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-胺

((S)-2-氯-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-胺

(R)-N-(2-氯-4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-環丙基嘧啶-2-胺

(S)-N-(2-氯-4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-環丙基嘧啶-2-胺

((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-[4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-2-基]-胺

(R)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)-4-(三氟甲基)嘧啶-2-胺

(R)-5-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基氧基)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯

基)嘧啶-2-胺

(R)-N-(2-氯-4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基氧基)嘧啶-2-胺

(R)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺

((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-喹唑啉-2-基-胺

(4-甲基-6-三氟甲基-嘧啶-2-基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(R)-5-(二氟甲氧基)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺

(4-氯-6-甲氧基-嘧啶-2-基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

2-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基胺基)-嘧啶-4-甲腈

(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

((R)-2-氯-4-嗎啉-2-基-苯基)-[5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-2-基]-胺

(R)-3-氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

(S)-2,5-二氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-4-胺

((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-[4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-2-基]-胺

[5-氯-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-2-基]-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(4-環丙基-嘧啶-2-基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(4-環丙基-5-氯-嘧啶-2-基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(4-五氟硫基-苯基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(R)-5-環丙基-N-(3-氯-4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺

((S)-3-氯-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-環丙基-嘧啶-2-基)-胺

((R)-3-氯-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-環丙基-嘧啶-2-基)-胺
 (S)-5-環丙基-N-(3-氯-4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺
 (R)-N-(3-氯-4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺
 (S)-N-(3-氯-4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺
 (R)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-胺
 (R)-6-氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-4-胺
 (R)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-胺
 (R)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)吡嗪-2-胺
 ((R)-3-氯-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-氯-嘧啶-2-基)-胺
 ((R)-3-氯-4-嗎啉-2-基-苯基)-[5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-2-基]-胺
 ((R)-3-氯-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-胺
 (R)-5-氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡嗪-2-胺
 (R)-6-氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡嗪-2-胺
 (R)-N-(3-氯-4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-胺
 (R)-N-(3-氯-4-(嗎啉-2-基)苯基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-胺
 (R)-5-氯-N-(3-氯-4-(嗎啉-2-基)苯基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-胺
 (R)-5-氯-N-(3-氯-4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺 或
 ((R)-3-氯-4-嗎啉-2-基-苯基)-[4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-2-基]-胺。

此群組之一實施例係式I化合物，其中Y係-CH₂-、-CH₂CH₂-

、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)-$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 且 Ar 係苯基或萘基，例如以下化合物

$[(\text{RS})-1-(4\text{-氯-苯基})-2,2,2\text{-三氟-乙基}]-[(\text{RS})-4-(2\text{-吡咯啉-3-基-乙基})\text{-苯基}]\text{-胺}$

$(\text{RS})-[1-(4\text{-氯-苯基})-2,2,2\text{-三氟-乙基}]-[(\text{RS})-4-(2\text{-六氫吡啶-3-基-乙基})\text{-苯基}]\text{-胺}$

$(\text{RS})-(4\text{-氯-苄基})-(4\text{-嗎啉-2-基-苯基})\text{-胺}$

$((\text{S})-4\text{-嗎啉-2-基-苯基})\text{-苯乙基-胺}$

$(4\text{-甲氧基-苄基})-((\text{S})-4\text{-嗎啉-2-基-苯基})\text{-胺}$

$(4\text{-甲基-苄基})-((\text{S})-4\text{-嗎啉-2-基-苯基})\text{-胺}$

$4-(((\text{S})-4\text{-嗎啉-2-基-苯基胺基})\text{-甲基})\text{-苄腈}$

$((\text{S})-4\text{-嗎啉-2-基-苯基})-(4\text{-三氟甲基-苄基})\text{-胺}$

$((\text{S})-4\text{-嗎啉-2-基-苯基})-(4\text{-三氟甲氧基-苄基})\text{-胺}$

$(3,4\text{-二氯-苄基})-((\text{S})-4\text{-嗎啉-2-基-苯基})\text{-胺}$

$(4\text{-氟-苄基})-((\text{S})-4\text{-嗎啉-2-基-苯基})\text{-胺}$

$[2-(4\text{-氯-苯基})\text{-乙基}]-((\text{S})-4\text{-嗎啉-2-基-苯基})\text{-胺}$

$(4\text{-氯-2-氟-苄基})-((\text{S})-4\text{-嗎啉-2-基-苯基})\text{-胺}$

$(4\text{-乙基-苄基})-((\text{S})-4\text{-嗎啉-2-基-苯基})\text{-胺}$

$(4\text{-溴-苄基})-((\text{S})-4\text{-嗎啉-2-基-苯基})\text{-胺或}$

$[(\text{RS})-1-(4\text{-氯-苯基})\text{-乙基}]-((\text{S})-4\text{-嗎啉-2-基-苯基})\text{-胺}。$

此群組之另一實施例係其他式 I 化合物，其中 Y 係 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)-$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 且 Ar 係呋喃基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、苯并噻唑基、喹啉基、喹唑啉基、苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基、5,6,7,8-四氫-喹唑啉基或

1,3,4-噁二唑基，例如以下化合物

[(RS)-1-(5-溴-吡啶-2-基)-2,2,2-三氟-乙基]-((RS)-4-吡咯啶-3-基-苯基)-胺

(5-溴-吡啶-2-基甲基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(6-甲氧基-吡啶-2-基甲基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(S)-N-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-4-(嗎啉-2-基)苯胺

(S)-4-(嗎啉-2-基)-N-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)苯胺

(5-氟-吡啶-2-基甲基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺或

(S)-N-((2-氯喹啉-3-基)甲基)-4-(嗎啉-2-基)苯胺。

本發明之另一實施例係式I化合物，其中A係N，B係CH，Y係鍵結且Ar係吡啶基、嘧啶基，例如以下化合物

(RS)-5-氯-N-(5-(嗎啉-2-基)吡啶-2-基)吡啶-2-胺

(RS)-5-溴-N-(5-(嗎啉-2-基)吡啶-2-基)吡啶-2-胺

(RS)-5-環丙基-N-(5-(嗎啉-2-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺

(R)-5-溴-N-(5-(嗎啉-2-基)吡啶-2-基)吡啶-2-胺或

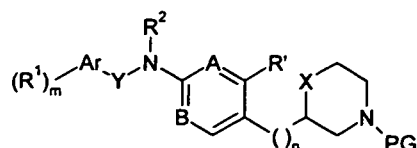
(S)-5-溴-N-(5-(嗎啉-2-基)吡啶-2-基)吡啶-2-胺。

本發明之另一實施例係式I化合物，其中A係CR，B係N，Y係鍵結且Ar係吡啶基，例如以下化合物

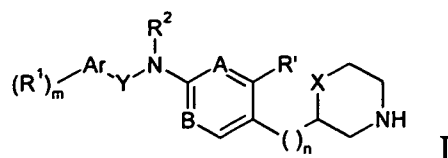
(RS)-N-(5-溴吡啶-2-基)-3-甲基-5-(嗎啉-2-基)吡啶-2-胺。

可藉由業內習知之方法來製備本發明式I化合物及其醫藥上可接受之鹽，例如藉由下文所述方法，該方法包含

a)自下式化合物解離N-保護基團



生成下式之化合物



PG係選自 -C(O)O-第三丁基之N-保護基團，且

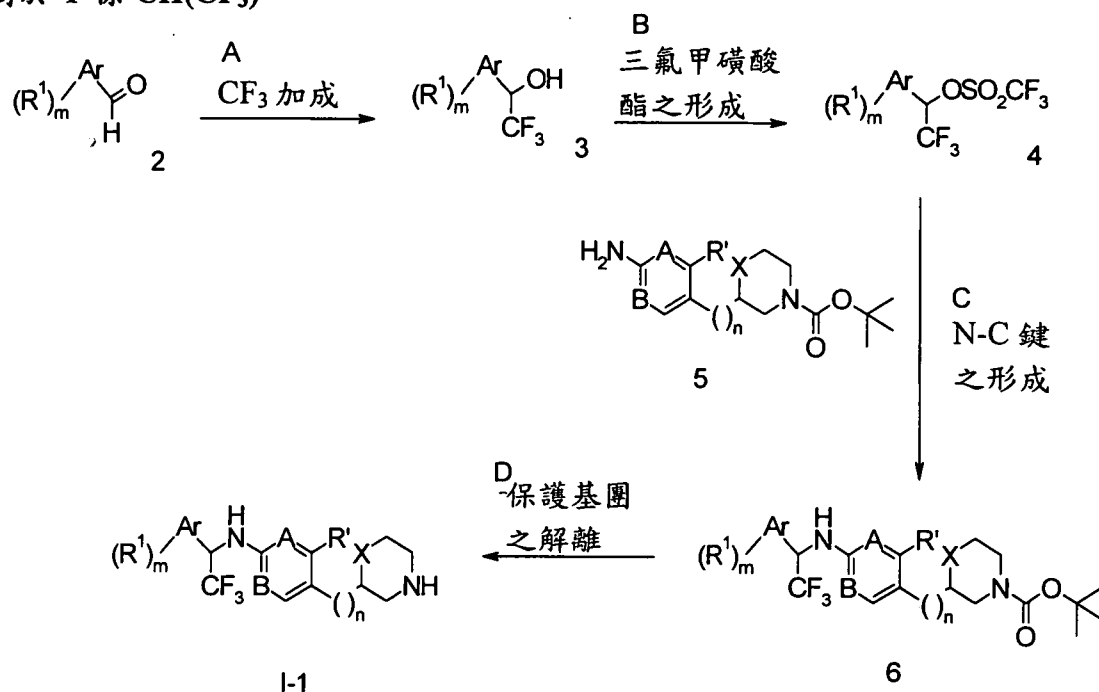
若期望，將所獲得化合物轉化成醫藥上可接受之酸加成鹽。

本發明式I化合物之製備可以順序或彙聚合成途徑來實施。本發明化合物之合成顯示於以下方案1-11及211個具體實例之描述中。實施反應及純化所得產物所需要之技術已為彼等熟習此項技術者所習知。除非說明相反之情形，否則在下文對該等方法之闡述中所用的取代基及上下標具有本文上文中所給出之含義。

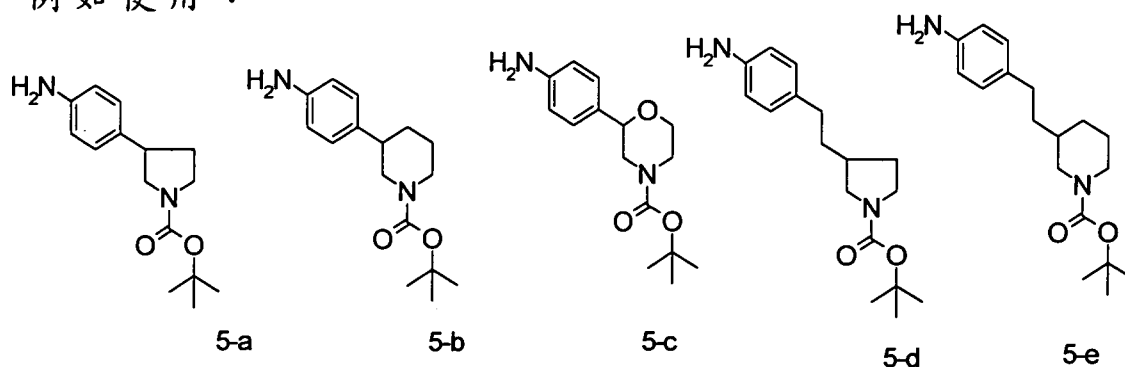
更詳細而言，式I化合物可藉由下文所給出之方法、藉由實例中所給出之方法或藉由類似方法來製造。用於個別反應步驟之合適反應條件已為熟習此項技術者所習知。然而，反應順序並不限於方案1至11中所展示者，端視起始材料及其各別反應性，反應步驟之順序可自由變化。起始材料市面有售或可藉由與下文所給出之方法類似之方法、藉由說明書中所引用之參考文獻中所闡述之方法或藉由業內已知之方法來製備。

通用程序

方案 1

對於 Y 係 -CH(CF₃)-

例如使用：

取代基係如上文所述且 Y 係 -CH(CF₃)-。

步驟 A：三氟甲基至芳香醛 2 之加成可藉由在氟離子源 (例如四丁基氟化銨) 存在下用 (三氟甲基) 三甲基矽烷處理來達成。

較佳條件係使用 THF 作為溶劑在 0°C 下持續 30 分鐘且隨後在室溫下持續 2 小時。

步驟 B：醇 3 至對應三氟甲磺酸酯 4 之轉化可藉由在諸如

THF、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、DMF、苯、甲苯或其混合物等非質子有機溶劑中在例如-78°C至80°C之溫度下用諸如NaH、KOtBu、n-BuLi、LiHMDS、NaHMDS、KHMDS或LDA等鹼持續15分鐘至2小時去質子化隨後用三氟甲磺醯氯處理來達成。

較佳條件係在室溫下使用氫化鈉作為鹼且使用二乙醚作為溶劑實施30分鐘去質子化，隨後在室溫下用三氟甲磺醯氯處理15分鐘。

步驟C：C-N鍵結形成可藉由在諸如NaH、KOtBu、n-BuLi、LiHMDS、NaHMDS、KHMDS或LDA等鹼存在下在諸如THF、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、DMF、苯、甲苯或其混合物等非質子有機溶劑中於-78°C至80°C之溫度下用芳基胺5處理三氟甲磺酸酯4達15分鐘至24小時來達成。

合適胺5之實例包括N-經保護吡咯啉衍生物，例如5-a [CAS 908334-28-1]或5-d [實例3(b)]；六氫吡啶衍生物，例如5-b [CAS 875798-79-1]或5-e [實例4]；或嗎啉衍生物，例如5-c [CAS 1002726-96-6]。

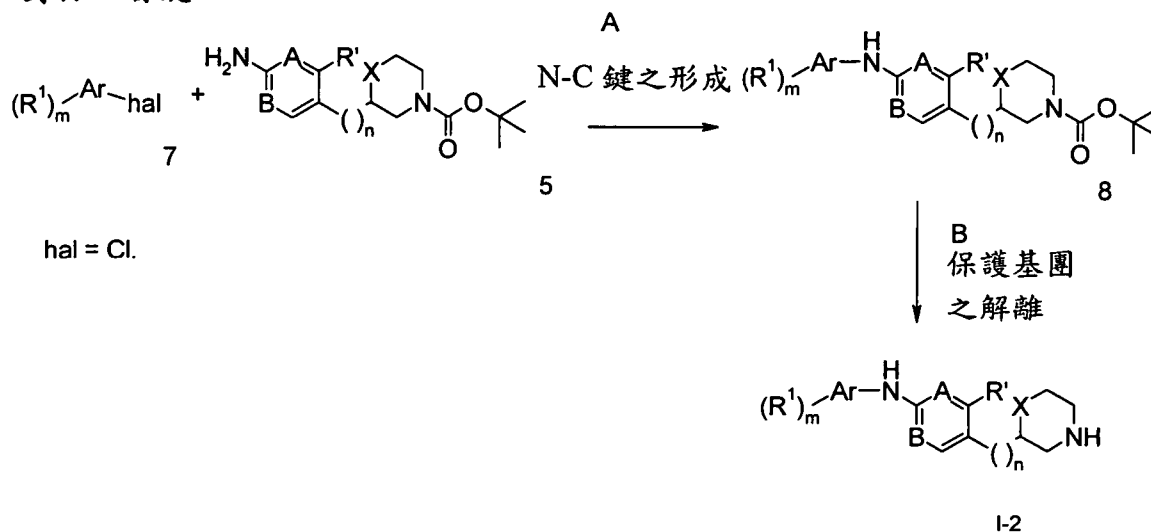
較佳條件係在室溫下使用氫化鈉作為鹼且使用THF作為溶劑對胺5實施15分鐘之去質子化，隨後用三氟甲磺酸酯4在室溫下處理過夜。

步驟D：BOC N-保護基團之移除可用諸如HCl、H₂SO₄或H₃PO₄等無機酸或諸如CF₃COOH、CHCl₂COOH、HOAc或對甲苯磺酸等有機酸在諸如CH₂Cl₂、CHCl₃、THF、MeOH、EtOH或H₂O等溶劑中於0至80°C下來實現。

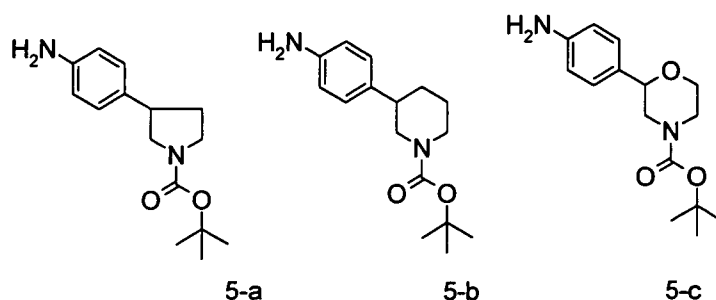
較佳條件係 CF_3COOH 在水性乙腈中於 80°C 下持續 2 小時
或 4 N HCl 在二噁烷及 THF 中於 60°C 下持續 4 小時。

方案 2

對於 Y 係鍵



例如使用：



取代基係如上文所述且 Y 係鍵結。

步驟 A： C-N 鍵結形成可藉由在鈀或銅觸媒、配體及鹼存在下在諸如二噁烷、DME、THF、甲苯、DMF 及 DMSO 等溶劑中在升高的溫度下用芳基胺 5 處理芳基鹵化物 7 或雜芳基鹵化物 7，例如使用鈀催化之 Buchwald-Hartwig 反應來達成。

合適胺 5 之實例包括 N-經保護吡咯啉衍生物，例如 5-a [CAS 908334-28-1]；六氫吡啶衍生物，例如 5-b [CAS

875798-79-1]；或嗎啉衍生物，例如 5-c [CAS 1002726-96-6]。

較佳條件係按照 van Leeuwen 及同事之程序之修改形式 (*Tetrahedron. Lett.* 1999, 40, 3789-3790) 用催化性叁(二亞苄基丙酮)二鈹氯仿錯合物、催化性 9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基磷基)咕噸(xantphos)及碳酸銨在二噁烷中在密封試管中於 100°C 下加熱過夜。

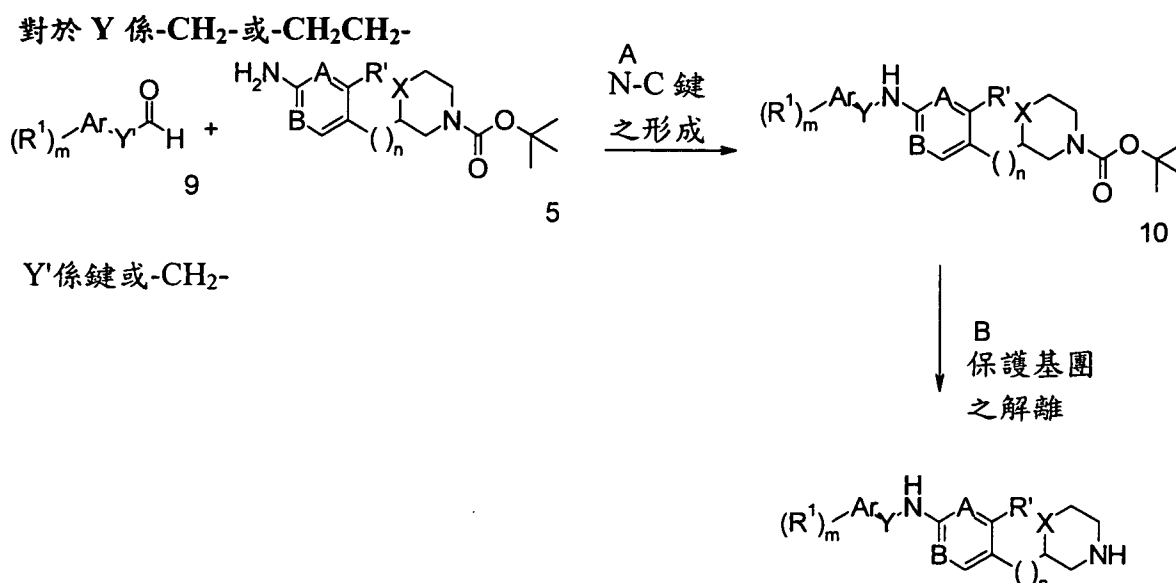
在芳基鹵化物 7 或雜芳基鹵化物 7 經活化以由於存在吸電子取代基、較佳藉由存在三氟甲基而經歷親核取代之情形下，與芳基胺 5 之偶合可藉由使該等化合物在諸如二異丙基乙胺、三乙胺、碳酸鉀或氫化鈉等鹼存在下在諸如異丙醇、二噁烷、二甲基乙醯胺或二甲基甲醯胺等溶劑中在介於 50°C 與 140°C 間之溫度下反應 1 小時至 24 小時來達成。

較佳條件係在異丙醇或二甲基乙醯胺中在 80°C 下加熱 5 及 7 與二異丙基乙胺之混合物達 18 小時。

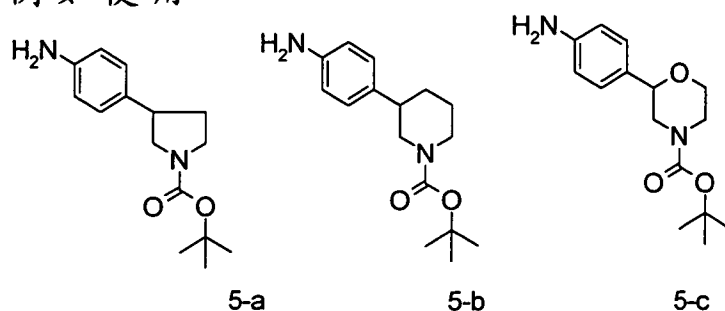
步驟 B：BOC N-保護基團之移除可用諸如 HCl、H₂SO₄ 或 H₃PO₄ 等無機酸或諸如 CF₃COOH、CHCl₂COOH、HOAc 或對甲苯磺酸等有機酸在諸如 CH₂Cl₂、CHCl₃、THF、MeOH、EtOH 或 H₂O 等溶劑中於 0 至 80°C 下來實現。

較佳條件係 CF₃COOH 在水性乙腈中於 80°C 下持續 2 小時或 4 N HCl 在二噁烷及 THF 中於 60°C 下持續 16 小時。

方案 3



例如使用：



取代基係如上文所述且 Y 係 -CH₂- 或 -CH₂CH₂-。

步驟 A： C-N 鍵結形成可藉由還原胺化反應涉及在諸如 MeOH、EtOH、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、THF、二噁烷或其混合物等溶劑中於諸如 HCl 或甲酸等活化質子酸或諸如 ZnCl₂ 或 Ti(OiPr)₄ 等活化路易斯酸 (Lewis acid) 存在下在諸如 NaBH₄、LiBH₄、NaBH(OAc)₃ 或 Na(CN)BH₃ 等還原劑存在下於 -10°C 至 60°C 之溫度下用芳基胺 5 處理醛 9 達 1-40 h 來達成。

合適胺 5 之實例包括 N-經保護吡咯啉衍生物，例如 5-a [CAS 908334-28-1]；六氫吡啶衍生物，例如 5-b [CAS

875798-79-1]；或嗎啉衍生物，例如 5-c [CAS 1002726-96-6]。

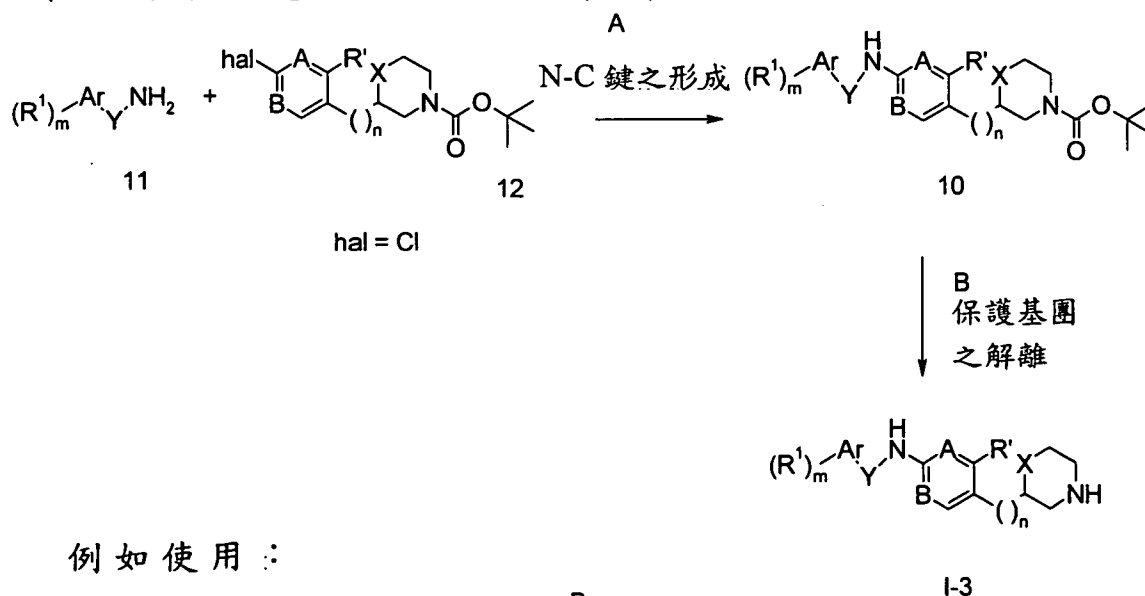
較佳條件係三乙鹽氧基硼氫化鈉在乙酸及 THF 中在 60°C 下持續 3 小時。

步驟 B： BOC N-保護基團之移除可用諸如 HCl、H₂SO₄ 或 H₃PO₄ 等無機酸或諸如 CF₃COOH、CHCl₂COOH、HOAc 或對甲苯磺酸等有機酸在諸如 CH₂Cl₂、CHCl₃、THF、MeOH、EtOH 或 H₂O 等溶劑中於 0 至 80°C 下來實現。

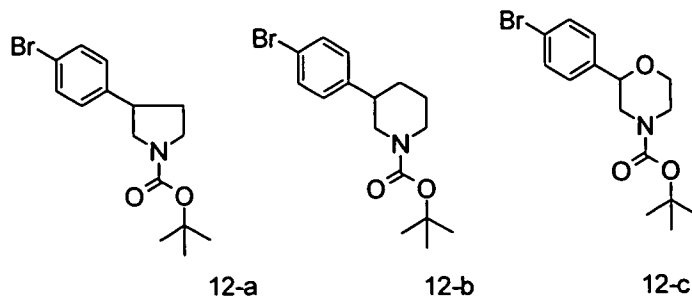
較佳條件係 CF₃COOH 在水性乙腈中於 80°C 下持續 2 小時或 4 N HCl 在二噁烷及 THF 中於 60°C 下持續 16 小時。

方案 4

對於 Y 係鍵、-CH₂-、-CH₂CH₂- 或 -CH(CH₃)-



例如使用：



取代基係如上文所述且 Y 係鍵、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 。

步驟A： C-N鍵結形成可藉由在鈀或銅觸媒、配體及鹼存在下在諸如二噁烷、DME、THF、甲苯、DMF及DMSO等溶劑中在升高的溫度下用芳基鹵化物12處理胺11，例如使用鈀催化之Buchwald-Hartwig反應來達成。

合適芳基鹵化物12之實例包括N-經保護吡咯啉衍生物，例如12-a [CAS 328546-99-2]；六氫吡啶衍生物，例如12-b [CAS 769944-73-2]；或嗎啉衍生物，例如12-c [CAS 1131220-82-0]。

較佳條件係催化性叁(二亞苄基丙酮)二鈀(0)、催化性2-二-第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯及第三丁醇鈉在二噁烷中在密封試管中於120°C下加熱過夜。

步驟B： BOC N-保護基團之移除可用諸如HCl、 H_2SO_4 或 H_3PO_4 等無機酸或諸如 CF_3COOH 、 CHCl_2COOH 、HOAc或對甲苯磺酸等有機酸在諸如 CH_2Cl_2 、 CHCl_3 、THF、MeOH、EtOH或 H_2O 等溶劑中於0至80°C下來實現。

較佳條件係 CF_3COOH 在水性乙腈中於80°C下持續2小時或4 N HCl在二噁烷及THF中於60°C下持續16小時。

甲矽烷基)重氮甲烷且隨後用濃氫溴酸或鹽酸順序處理來獲得。該反應係使用乙腈、THF及己烷之混合物作為溶劑在介於0°C與室溫間之溫度下實施。

較佳條件係對於第一步驟在0-5°C下混合反應物，隨後使其在室溫下反應1小時，且對於第二步驟在0-5°C下混合反應物，隨後使其在室溫下反應30分鐘。

步驟B：環氧化物形成可藉由逐步方法來達成，涉及藉由在諸如MeOH、EtOH、THF、二噁烷等溶劑中用諸如NaBH₄或LiBH₄等還原劑處理來還原 α -鹵代酮15，隨後藉由在相同溶劑中用諸如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀或碳酸鉍等鹼處理而使所獲得之 α -鹵代醇環化。

較佳條件係NaBH₄在乙醇中在5°C至室溫下持續1小時，隨後在室溫下用甲醇鈉處理16小時。

步驟C：親核開環可藉由視情況在諸如三乙胺、*N,N*-二異丙基乙胺或*N*-甲基嗎啉等有機鹼存在下在諸如醚、THF、二噁烷或TBME等非質子極性有機溶劑中用2-胺基乙醇處理環氧化物16來達成。

較佳條件係使用過量2-胺基乙醇作為鹼在THF中在室溫下持續16小時。

步驟D：胺基醇17之胺基之選擇性保護可藉由視情況在諸如三乙胺、*N,N*-二異丙基乙胺或*N*-甲基嗎啉等有機鹼存在下在諸如二氯甲烷或1,2-二氯乙烷等鹵化溶劑或諸如二乙醚、二噁烷、THF或TBME等醚溶劑中用碳酸二-第三丁酯處理來實現。

較佳條件係 THF 在不存在鹼下在室溫下持續 16 小時。

步驟 E：環化可藉由逐步方法來達成，涉及藉由在諸如三乙胺、*N,N*-二異丙基乙胺或 *N*-甲基嗎啉等有機鹼存在下在諸如二乙醚、二噁烷、THF 或 TBME 等醚溶劑中用一當量甲磺醯氯處理二醇 18 而形成磺酸酯，隨後藉由在諸如二乙醚、二噁烷、THF 或 TBME 等醚溶劑中用諸如第三丁醇鉀或 2-甲基-2-丁醇鉀等非親核鹼處理而環化。

對於第一步驟，較佳條件係三乙胺在 THF 中在 0-5℃ 下混合反應物且隨後使其在室溫下反應 1 小時，隨後藉由過濾來移除副產物三乙胺鹽酸鹽。對於第二步驟，較佳條件係 2-甲基-2-丁醇鉀在 THF 中在 0-5℃ 下混合反應物且隨後使其在室溫下反應 30 分鐘。

步驟 F：19 之硝基之還原可藉由在標準或升高的壓力下用氫氫化或藉由用諸如 PtO₂、Pd-C 或 Raney 鎳等觸媒在諸如 MeOH、EtOH、H₂O、二噁烷、THF、HOAc、EtOAc、CH₂Cl₂、CHCl₃、DMF 或其混合物等溶劑中使用甲酸銨或環己二烯作為氫源轉移氫化來實現。

較佳條件係甲酸銨在炭載鈀存在下於 MeOH 中在 60℃ 下持續 1 小時。

步驟 G：C-N 鍵結形成可藉由在鈀或銅觸媒、配體及鹼存在下在諸如二噁烷、DME、THF、甲苯、DMF 及 DMSO 等溶劑中在升高的溫度下用芳基胺 20 處理芳基鹵化物 7，例如使用鈀催化之 Buchwald-Hartwig 反應來達成。

較佳條件係按照 van Leeuwen 及同事之程序之修改形式

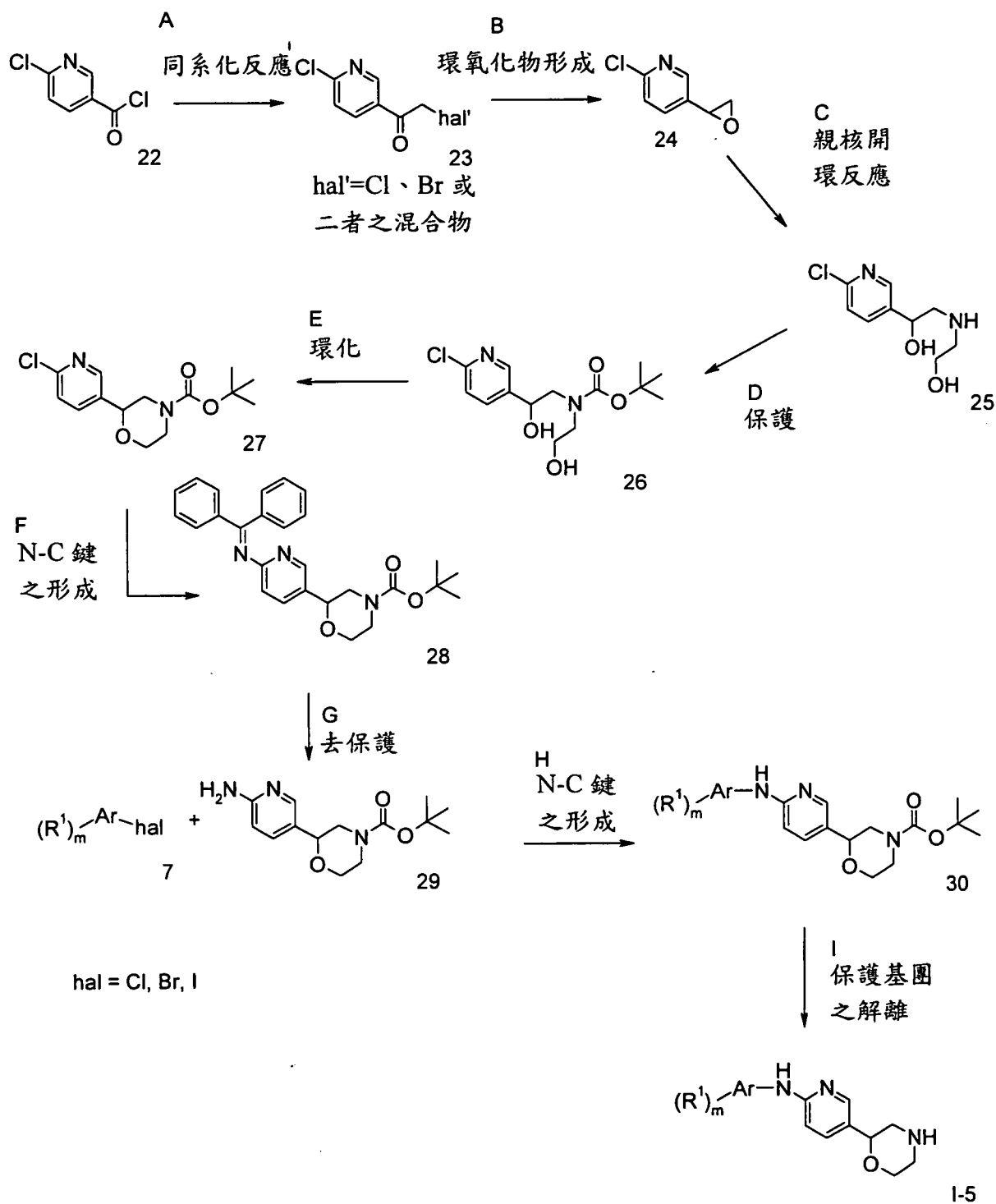
(*Tetrahedron. Lett.* 1999, 40, 3789-3790)用催化性叁(二亞苄基丙酮)二鈹氯仿錯合物、催化性9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基磷基)咕噸(xantphos)及碳酸鈹在二噁烷中在密封試管中於80°C下加熱1小時。

步驟H：BOC N-保護基團之移除可用諸如HCl、H₂SO₄或H₃PO₄等無機酸或諸如CF₃COOH、CHCl₂COOH、HOAc或對甲苯磺酸等有機酸在諸如CH₂Cl₂、CHCl₃、THF、MeOH、EtOH或H₂O等溶劑中於0至80°C下來實現。

較佳條件係CF₃COOH在水性乙腈中於80°C下持續2小時或4 N HCl在二噁烷及THF中於60°C下持續16小時。

方案 6

對於 X 係 O，Y 係鍵，A 係 N，B 係 CH，R' 係氫且 n 係 0



取代基係如上文所述且 X 係 O，Y 係鍵，A 係 N，B 係 CH，R' 係氫且 n 係 0。

步驟 A：α-鹵代酮 23 可藉由鹽基 22 [CAS 58757-38-3] 之

同系化反應涉及首先用(三甲基甲矽烷基)重氮甲烷且隨後用濃氫溴酸或鹽酸順序處理來獲得。該反應係使用乙腈、THF及己烷之混合物作為溶劑在介於0°C與室溫間之溫度下實施。

較佳條件係對於第一步驟在0-5°C下混合反應物，隨後使其在室溫下反應1小時，且對於第二步驟在0-5°C下混合反應物，隨後使其在室溫下反應30分鐘。

步驟B：環氧化物形成可藉由逐步方法來達成，涉及藉由在諸如MeOH、EtOH、THF、二噁烷等溶劑中用諸如NaBH₄或LiBH₄等還原劑處理來還原 α -鹵代酮23，隨後藉由在相同溶劑中用諸如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀或碳酸鉀等鹼處理而使所獲得之 α -鹵代醇環化。

較佳條件係NaBH₄在乙醇中在5°C至室溫下持續1小時，隨後在室溫下用甲醇鈉處理16小時。

步驟C：親核開環可藉由視情況在諸如三乙胺、*N,N*-二異丙基乙胺或*N*-甲基嗎啉等有機鹼存在下在諸如醚、THF、二噁烷或TBME等非質子極性有機溶劑中用2-胺基乙醇處理環氧化物24來達成。

較佳條件係使用過量2-胺基乙醇作為鹼在THF中在室溫下持續16小時。

步驟D：胺基醇25之胺基之選擇性保護可藉由視情況在諸如三乙胺、*N,N*-二異丙基乙胺或*N*-甲基嗎啉等有機鹼存在下在諸如二氯甲烷或1,2-二氯乙烷等鹵化溶劑或諸如二乙醚、二噁烷、THF或TBME等醚溶劑中用碳酸二-第三丁

酯處理來實現。

較佳條件係THF在不存在鹼下在室溫下持續16小時。

步驟E：環化可藉由逐步方法來達成，涉及藉由在諸如三乙胺、*N,N*-二異丙基乙胺或*N*-甲基嗎啉等有機鹼存在下在諸如二乙醚、二噁烷、THF或TBME等醚溶劑中用一當量甲磺醯氯處理二醇26而形成磺酸酯，隨後藉由在諸如二乙醚、二噁烷、THF或TBME等醚溶劑中用諸如第三丁醇鉀或2-甲基-2-丁醇鉀等非親核鹼處理而環化。

對於第一步驟，較佳條件係三乙胺在THF中在0-5℃下混合反應物且隨後使其在室溫下反應2.5小時，隨後藉由過濾來移除副產物三乙胺鹽酸鹽。對於第二步驟，較佳條件係2-甲基-2-丁醇鉀在THF中在0-5℃下混合反應物且隨後使其在室溫下反應15分鐘。

步驟F：C-N鍵結形成可藉由在鈀或銅觸媒、配體及鹼存在下在諸如二噁烷、DME、THF、甲苯、DMF及DMSO等溶劑中在升高的溫度下用二苯甲酮亞胺處理27，例如使用鈀催化之Buchwald-Hartwig反應來達成。

較佳條件係催化性叁(二亞苄基丙酮)二鈀(0)、催化性(R)-(+)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘及第三丁醇鈉在二噁烷中於100℃下持續16小時。

步驟G：28之氮保護基團之移除可藉由在標準或升高的壓力下用氫氫化或藉由用諸如PtO₂、Pd-C或Raney鎳等觸媒在諸如MeOH、EtOH、H₂O、二噁烷、THF、HOAc、EtOAc、CH₂Cl₂、CHCl₃、DMF或其混合物等溶劑中使用

甲酸銨或環己二烯作為氫源轉移氫化來實現。

較佳條件係甲酸銨在炭載鈀存在下於MeOH中在60°C下持續1小時。

步驟H：C-N鍵結形成可藉由在鈀或銅觸媒、配體及鹼存在下在諸如二噁烷、DME、THF、甲苯、DMF及DMSO等溶劑中在升高的溫度下用芳基胺29處理芳基鹵化物7，例如使用鈀催化之Buchwald-Hartwig反應來達成。

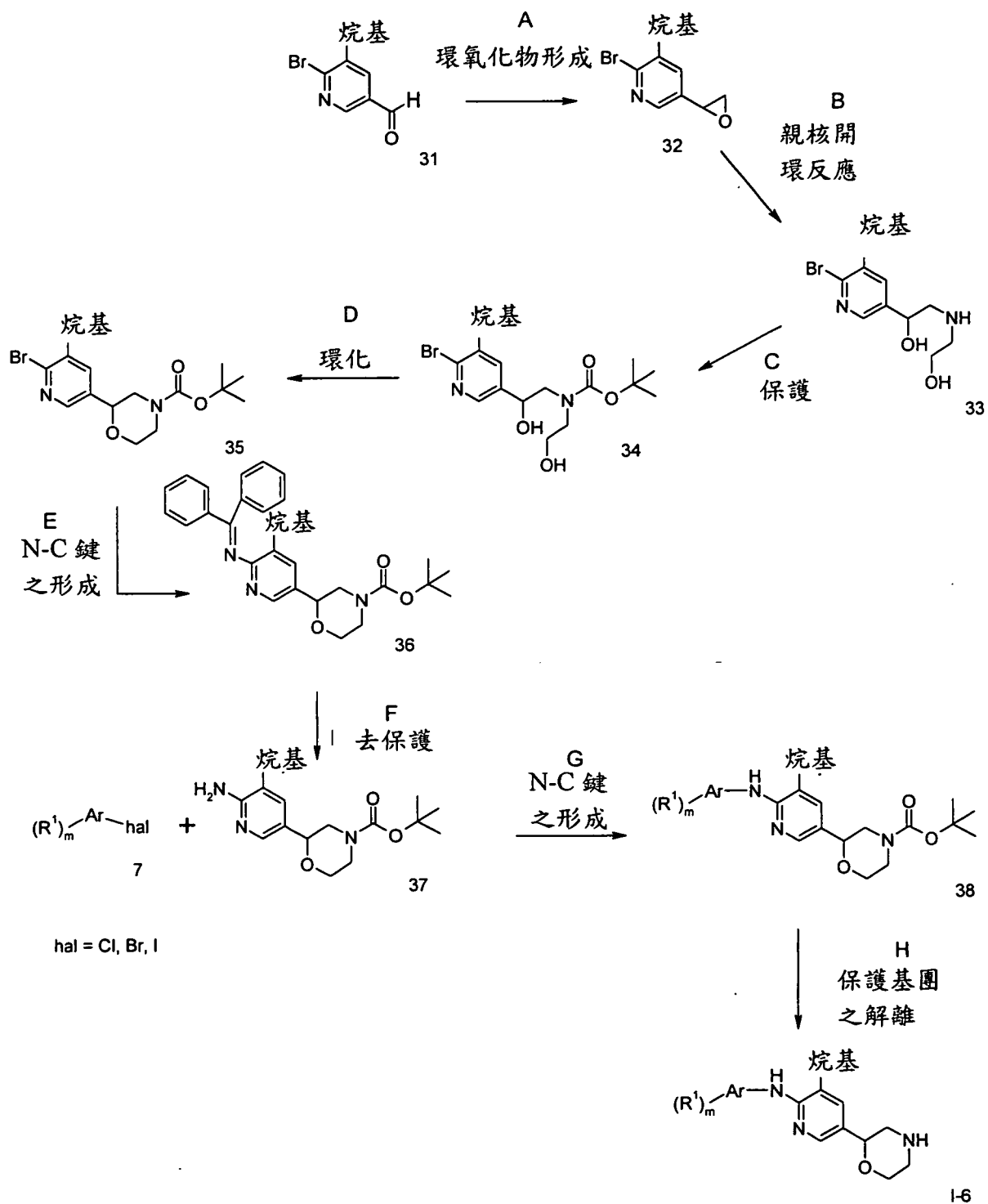
較佳條件係按照van Leeuwen及同事之程序之修改形式(*Tetrahedron. Lett.* 1999, 40, 3789-3790)用催化性叁(二亞苄基丙酮)二鈀氯仿錯合物、催化性9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)咕噸(xantphos)及碳酸鈰在二噁烷中在密封試管中於100°C下加熱16小時。

步驟I：BOC N-保護基團之移除可用諸如HCl、H₂SO₄或H₃PO₄等無機酸或諸如CF₃COOH、CHCl₂COOH、HOAc或對甲苯磺酸等有機酸在諸如CH₂Cl₂、CHCl₃、THF、MeOH、EtOH或H₂O等溶劑中於0至80°C下來實現。

較佳條件係CF₃COOH在水性乙腈中於80°C下持續2小時或4 N HCl在二噁烷及THF中於60°C下持續16小時。

方案 7

對於 X 係 O，Y 係鍵，A 係 C-烷基，B 係 N，R' 係氫且 n 係 0



取代基係如上文所述且 X 係 O，Y 係鍵結，A 係 C-烷基，B 係 N，R' 係氫且 n 係 0。

步驟 A：環氧化物形成可藉由醛 31 [例如 烷基 = 甲基，

CAS 885167-81-7]之Corey-Tchaikovsky反應藉由在諸如氫化鈉等鹼存在下在諸如DMSO或DMF等非質子極性有機溶劑中用三甲基碘化銻處理來達成。

較佳條件係氫化鈉在DMSO中在0°C下持續30分鐘且隨後在室溫下持續16小時。

步驟B：親核開環可藉由視情況在諸如三乙胺、*N,N*-二異丙基乙胺或*N*-甲基嗎啉等有機鹼存在下在諸如醚、THF、二噁烷或TBME等非質子極性有機溶劑中用2-胺基乙醇處理環氧化物32來達成。

較佳條件係使用過量2-胺基乙醇作為鹼在THF中在室溫下持續16小時。

步驟C：胺基醇33之胺基之選擇性保護可藉由視情況在諸如三乙胺、*N,N*-二異丙基乙胺或*N*-甲基嗎啉等有機鹼存在下在諸如二氯甲烷或1,2-二氯乙烷等鹵化溶劑或諸如二乙醚、二噁烷、THF或TBME等醚溶劑中用碳酸二-第三丁酯處理來實現。

較佳條件係THF在不存在鹼下在室溫下持續7小時。

步驟D：環化可藉由逐步方法來達成，涉及藉由在諸如三乙胺、*N,N*-二異丙基乙胺或*N*-甲基嗎啉等有機鹼存在下在諸如二乙醚、二噁烷、THF或TBME等醚溶劑中用一當量甲磺醯氯處理二醇34而形成磺酸酯，隨後藉由在諸如二乙醚、二噁烷、THF或TBME等醚溶劑中用諸如第三丁醇鉀或2-甲基-2-丁醇鉀等非親核鹼處理而環化。

對於第一步驟，較佳條件係三乙胺在THF中在0-5°C下混

合反應物且隨後使其在室溫下反應15分鐘，隨後藉由過濾來移除副產物三乙胺鹽酸鹽。對於第二步驟，較佳條件係2-甲基-2-丁醇鉀在THF中在0-5℃下混合反應物且隨後使其在室溫下反應10分鐘。

步驟E：C-N鍵結形成可藉由在鈀或銅觸媒、配體及鹼存在下在諸如二噁烷、DME、THF、甲苯、DMF及DMSO等溶劑中在升高的溫度下用二苯甲酮亞胺處理35，例如使用鈀催化之Buchwald-Hartwig反應來達成。

較佳條件係催化性叁(二亞苄基丙酮)二鈀(0)、催化性(R)-(+)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘及第三丁醇鈉在二噁烷中於100℃下持續16小時。

步驟F：36之氮保護基團之移除可藉由在標準或升高的壓力下用氫氫化或藉由用諸如PtO₂、Pd-C或Raney鎳等觸媒在諸如MeOH、EtOH、H₂O、二噁烷、THF、HOAc、EtOAc、CH₂Cl₂、CHCl₃、DMF或其混合物等溶劑中使用甲酸銨或環己二烯作為氫源轉移氫化來實現。

較佳條件係甲酸銨在炭載鈀存在下於MeOH中在80℃下持續2小時。

步驟G：C-N鍵結形成可藉由在鈀或銅觸媒、配體及鹼存在下在諸如二噁烷、DME、THF、甲苯、DMF及DMSO等溶劑中在升高的溫度下用芳基胺37處理芳基鹵化物7，例如使用鈀催化之Buchwald-Hartwig反應來達成。

較佳條件係按照van Leeuwen及同事之程序之修改形式(*Tetrahedron. Lett.* 1999, 40, 3789-3790)用催化性叁(二亞

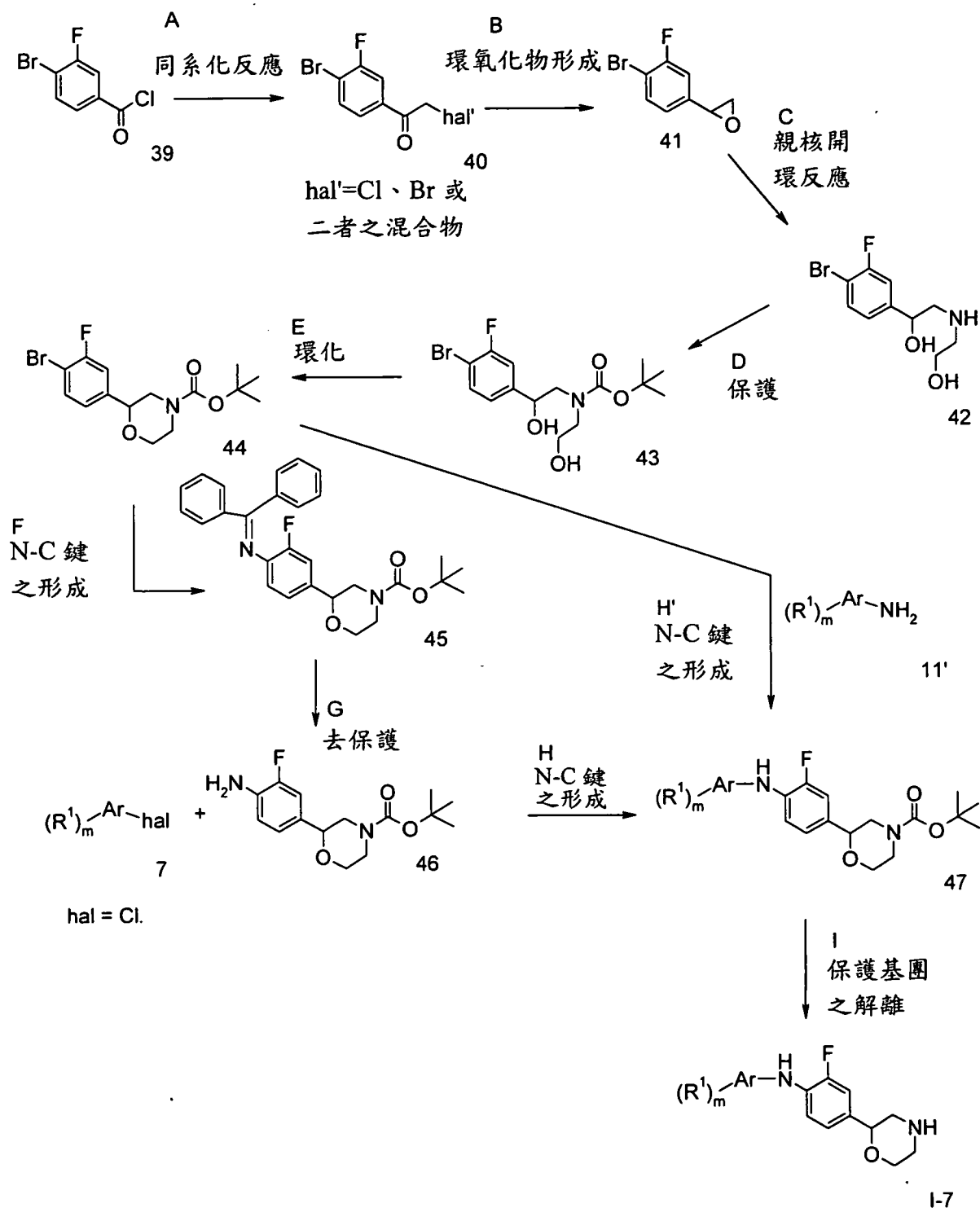
苜基丙酮)二鈹氯仿錯合物、催化性9,9-二甲基-4,5-雙(二苜基磷基)咕噸(xantphos)及碳酸鈉在二噁烷中在密封試管中於100°C下加熱16小時。

步驟H: BOC N-保護基團之移除可用諸如HCl、H₂SO₄或H₃PO₄等無機酸或諸如CF₃COOH、CHCl₂COOH、HOAc或對甲苜磺酸等有機酸在諸如CH₂Cl₂、CHCl₃、THF、MeOH、EtOH或H₂O等溶劑中於0至80°C下來實現。

較佳條件係CF₃COOH在水性乙腈中於80°C下持續3小時或4 N HCl在二噁烷及THF中於60°C下持續16小時。

方案 8

對於 X 係 O，Y 係鍵，A 係 C-F，B 係 CH，R' 係氫且 n 係 0



取代基係如上文所述且 X 係 O，Y 係鍵結，A 係 C-F，B 係 CH，R' 係氫且 n 係 0。

步驟 A：α-鹵代酮 40 可藉由鹽氯 39 [CAS 695188-21-7] 之

同系化反應涉及首先用(三甲基甲矽烷基)重氮甲烷且隨後用濃氫溴酸或鹽酸順序處理來獲得。該反應係使用乙腈、THF及己烷之混合物作為溶劑在介於0℃與室溫間之溫度下實施。

較佳條件係對於第一步驟在0-5℃下混合反應物，隨後使其在室溫下反應30分鐘，且對於第二步驟在0-5℃下混合反應物，隨後使其在室溫下反應1小時。

步驟B：環氧化物形成可藉由逐步方法來達成，涉及藉由在諸如MeOH、EtOH、THF、二噁烷等溶劑中用諸如NaBH₄或LiBH₄等還原劑處理來還原 α -鹵代酮40，隨後藉由在相同溶劑中用諸如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀或碳酸鈉等鹼處理而使所獲得之 α -鹵代醇環化。

較佳條件係NaBH₄在乙醇中在5℃至室溫下持續1小時，隨後在室溫下用甲醇鈉處理16小時，且隨後在40℃下持續1小時。

步驟C：親核開環可藉由視情況在諸如三乙胺、*N,N*-二異丙基乙胺或*N*-甲基嗎啉等有機鹼存在下在諸如醚、THF、二噁烷或TBME等非質子極性有機溶劑中用2-胺基乙醇處理環氧化物41來達成。

較佳條件係使用過量2-胺基乙醇作為鹼在THF中在室溫下持續16小時。

步驟D：胺基醇42之胺基之選擇性保護可藉由視情況在諸如三乙胺、*N,N*-二異丙基乙胺或*N*-甲基嗎啉等有機鹼存在下在諸如二氯甲烷或1,2-二氯乙烷等鹵化溶劑或諸如二

乙醚、二噁烷、THF或TBME等醚溶劑中用碳酸二-第三丁酯處理來實現。

較佳條件係二氯甲烷在不存在鹼下在室溫下持續16小時。

步驟E：環化可藉由逐步方法來達成，涉及藉由在諸如三乙胺、*N,N*-二異丙基乙胺或*N*-甲基嗎啉等有機鹼存在下在諸如二乙醚、二噁烷、THF或TBME等醚溶劑中用一當量甲磺醯氯處理二醇43而形成磺酸酯，隨後藉由在諸如二乙醚、二噁烷、THF或TBME等醚溶劑中用諸如第三丁醇鉀或2-甲基-2-丁醇鉀等非親核鹼處理而環化。

對於第一步驟，較佳條件係三乙胺在THF中在0-5℃下混合反應物且隨後使其在室溫下反應30分鐘，隨後藉由過濾來移除副產物三乙胺鹽酸鹽。對於第二步驟，較佳條件係2-甲基-2-丁醇鉀在THF中在0-5℃下混合反應物且隨後使其在室溫下反應1小時。

步驟F：C-N鍵結形成可藉由在鈀或銅觸媒、配體及鹼存在下在諸如二噁烷、DME、THF、甲苯、DMF及DMSO等溶劑中在升高的溫度下用二苯甲酮亞胺處理44，例如使用鈀催化之Buchwald-Hartwig反應來達成。

較佳條件係催化性叁(二亞苄基丙酮)二鈀(0)、催化性(R)-(+)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘及第三丁醇鈉在二噁烷中於100℃下持續1小時。

步驟G：45之氮保護基團之移除可藉由在標準或升高的壓力下用氫氫化或藉由用諸如PtO₂、Pd-C或Raney鎳等觸

媒在諸如 MeOH、EtOH、H₂O、二噁烷、THF、HOAc、EtOAc、CH₂Cl₂、CHCl₃、DMF或其混合物等溶劑中使用甲酸銨或環己二烯作為氫源轉移氫化來實現。

較佳條件係甲酸銨在炭載鈀存在下於 MeOH 中在 60°C 下持續 1 小時。

步驟 H: C-N 鍵結形成可藉由在鈀或銅觸媒、配體及鹼存在下在諸如二噁烷、DME、THF、甲苯、DMF 及 DMSO 等溶劑中在升高的溫度下用芳基胺 46 處理芳基鹵化物 7，例如使用鈀催化之 Buchwald-Hartwig 反應來達成。

較佳條件係按照 van Leeuwen 及同事之程序之修改形式 (*Tetrahedron. Lett.* 1999, 40, 3789-3790) 用催化性叁(二亞苄基丙酮)二鈀氯仿錯合物、催化性 9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)咕噸(xantphos)及碳酸鈰在二噁烷中在密封試管中於 120°C 下加熱 2 小時。

步驟 H': C-N 鍵結形成以獲得聯-芳基胺 47 或者可藉由在鈀或銅觸媒、配體及鹼存在下在諸如二噁烷、DME、THF、甲苯、DMF 及 DMSO 等溶劑中在升高的溫度下用芳基胺 11' 處理芳基溴化物 44，例如使用鈀催化之 Buchwald-Hartwig 反應直接自芳基溴化物 44 達成。

較佳條件係催化性叁(二亞苄基丙酮)二鈀(0)、催化性 2-二-第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯及第三丁醇鈉在二噁烷中於 120°C 下持續 16 小時。

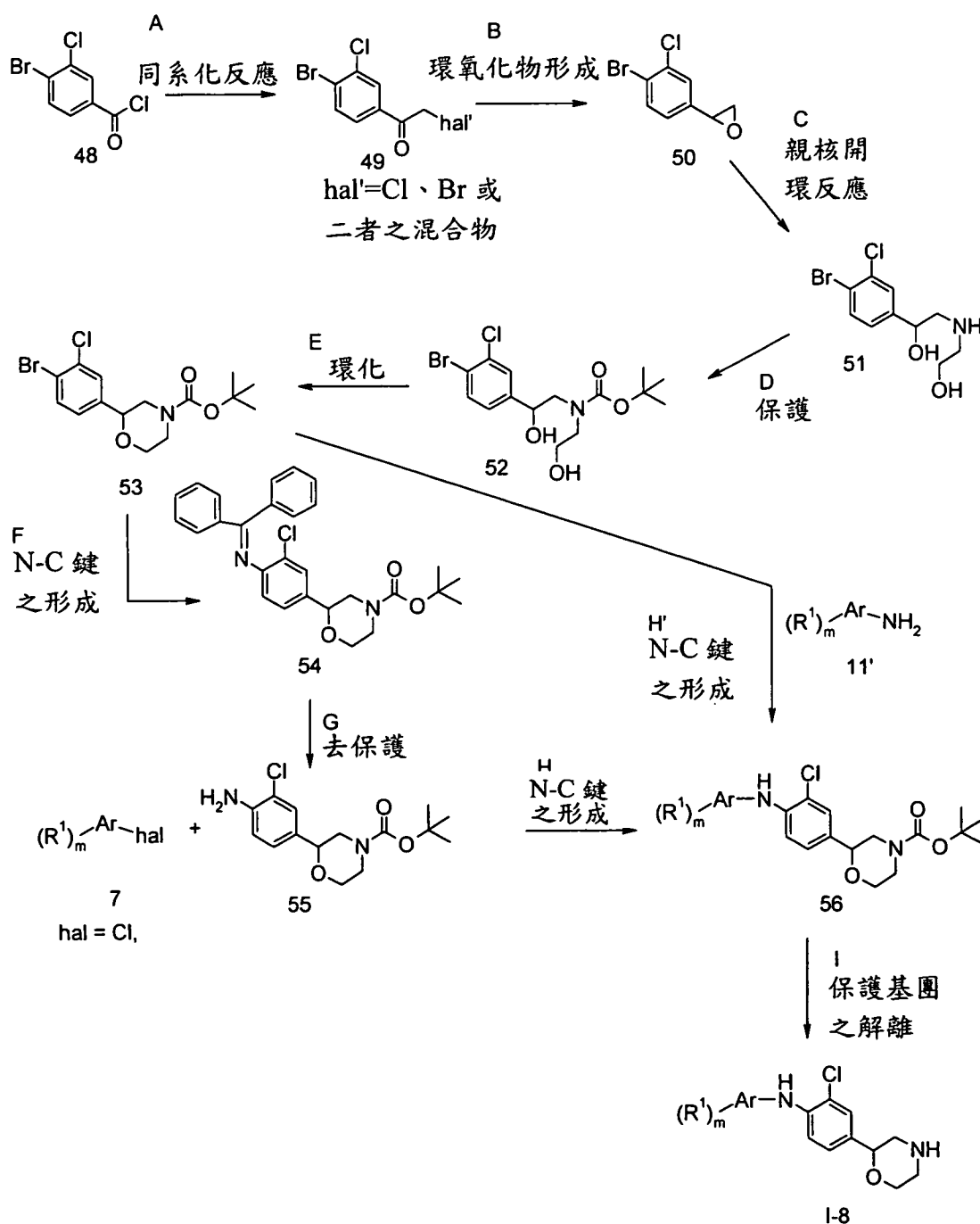
步驟 I: BOC N-保護基團之移除可用諸如 HCl、H₂SO₄ 或 H₃PO₄ 等無機酸或諸如 CF₃COOH、CHCl₂COOH、HOAc 或

對甲苯磺酸等有機酸在諸如 CH_2Cl_2 、 CHCl_3 、THF、MeOH、EtOH 或 H_2O 等溶劑中於 0 至 80°C 下來實現。

較佳條件係 CF_3COOH 在水性乙腈中於 80°C 下持續 3 小時或 4 N HCl 在二噁烷及 THF 中於 60°C 下持續 16 小時。

方案 9

對於 X 係 O，Y 係鍵，A 係 C-Cl，B 係 CH，R' 係氫且 n 係 0



取代基係如上文所述且X係O，Y係鍵結，A係C-Cl，B係CH，R'係氫且n係0。

步驟A： α -鹵代酮49可藉由醯氯48 [CAS 21900-32-3]之同系化反應涉及首先用(三甲基甲矽烷基)重氮甲烷且隨後用濃氫溴酸或鹽酸順序處理來獲得。該反應係使用乙腈、THF及己烷之混合物作為溶劑在介於0°C與室溫間之溫度下實施。

較佳條件係對於第一步驟在0-5°C下混合反應物，隨後使其在室溫下反應30分鐘，且對於第二步驟在0-5°C下混合反應物，隨後使其在室溫下反應30分鐘。

步驟B：環氧化物形成可藉由逐步方法來達成，涉及藉由在諸如MeOH、EtOH、THF、二噁烷等溶劑中用諸如NaBH₄或LiBH₄等還原劑處理來還原 α -鹵代酮49，隨後藉由在相同溶劑中用諸如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀或碳酸鉀等鹼處理而使所獲得之 α -鹵代醇環化。

較佳條件係NaBH₄在乙醇中在5°C至室溫下持續90分鐘，隨後在50°C下用甲醇鈉處理4小時。

步驟C：親核開環可藉由視情況在諸如三乙胺、*N,N*-二異丙基乙胺或*N*-甲基嗎啉等有機鹼存在下在諸如醚、THF、二噁烷或TBME等非質子極性有機溶劑中用2-胺基乙醇處理環氧化物50來達成。

較佳條件係使用過量2-胺基乙醇作為鹼在THF中在室溫下持續7小時。

步驟D：胺基醇51之胺基之選擇性保護可藉由視情況在

諸如三乙胺、*N,N*-二異丙基乙胺或*N*-甲基嗎啉等有機鹼存在下在諸如二氯甲烷或1,2-二氯乙烷等鹵化溶劑或諸如二乙醚、二噁烷、THF或TBME等醚溶劑中用碳酸二-第三丁酯處理來實現。

較佳條件係二氯甲烷在不存在鹼下在室溫下持續16小時。

步驟E：環化可藉由逐步方法來達成，涉及藉由在諸如三乙胺、*N,N*-二異丙基乙胺或*N*-甲基嗎啉等有機鹼存在下在諸如二乙醚、二噁烷、THF或TBME等醚溶劑中用一當量甲磺醯氯處理二醇52而形成磺酸酯，隨後藉由在諸如二乙醚、二噁烷、THF或TBME等醚溶劑中用諸如第三丁醇鉀或2-甲基-2-丁醇鉀等非親核鹼處理而環化。

對於第一步驟，較佳條件係三乙胺在THF中在0-5℃下混合反應物且隨後使其在室溫下反應1小時，隨後藉由過濾來移除副產物三乙胺鹽酸鹽。對於第二步驟，較佳條件係2-甲基-2-丁醇鉀在THF中在0-5℃下混合反應物且隨後使其在室溫下反應30分鐘。

步驟F：C-N鍵結形成可藉由在鈀或銅觸媒、配體及鹼存在下在諸如二噁烷、DME、THF、甲苯、DMF及DMSO等溶劑中在升高的溫度下用二苯甲酮亞胺處理53，例如使用鈀催化之Buchwald-Hartwig反應來達成。

較佳條件係催化性叁(二亞苄基丙酮)二鈀(0)、催化性(R)-(+)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘及第三丁醇鈉在二噁烷中於90℃下持續16小時。

步驟G：54之氮保護基團之移除可藉由在諸如乙酸鈉或甲醇鈉等鹼存在下在諸如MeOH、EtOH、H₂O、二噁烷、THF、HOAc、EtOAc、CH₂Cl₂、CHCl₃、DMF或其混合物等溶劑中用羥胺鹽酸鹽處理來實現。

較佳條件係羥胺鹽酸鹽在乙酸鈉存在下在MeOH中於60°C下持續1小時。

步驟H：C-N鍵結形成可藉由在鈀或銅觸媒、配體及鹼存在下在諸如二噁烷、DME、THF、甲苯、DMF及DMSO等溶劑中在升高的溫度下用芳基胺55處理芳基鹵化物7，例如使用鈀催化之Buchwald-Hartwig反應來達成。

較佳條件係按照van Leeuwen及同事之程序之修改形式(*Tetrahedron. Lett.* 1999, 40, 3789-3790)用催化性叁(二亞苄基丙酮)二鈀氯仿錯合物、催化性9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基磷基)咕噸(xantphos)及碳酸鈰在二噁烷中在密封試管中於120°C下加熱16小時。

步驟H'：C-N鍵結形成以獲得聯-芳基胺56或者可藉由在鈀或銅觸媒、配體及鹼存在下在諸如二噁烷、DME、THF、甲苯、DMF及DMSO等溶劑中在升高的溫度下用芳基胺11'處理芳基溴化物53，例如使用鈀催化之Buchwald-Hartwig反應直接自芳基溴化物53達成。

較佳條件係催化性叁(二亞苄基丙酮)二鈀(0)、催化性2-二-第三丁基磷基-2',4',6'-三異丙基聯苯及第三丁醇鈉在二噁烷中於120°C下持續16小時。

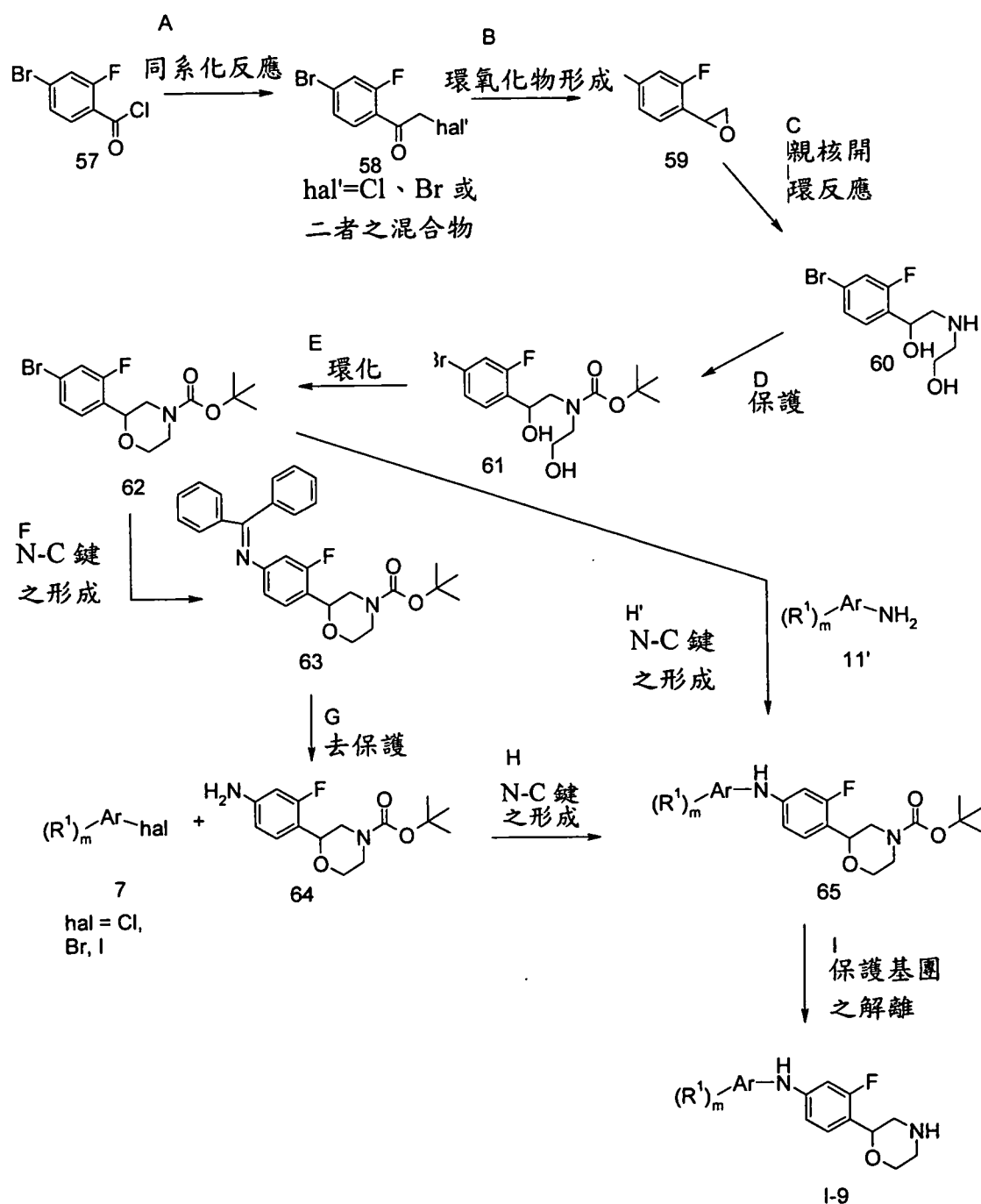
步驟I：BOC N-保護基團之移除可用諸如HCl、H₂SO₄或

H_3PO_4 等無機酸或諸如 CF_3COOH 、 CHCl_2COOH 、 HOAc 或對甲苯磺酸等有機酸在諸如 CH_2Cl_2 、 CHCl_3 、THF、MeOH、EtOH 或 H_2O 等溶劑中於 0 至 80°C 下來實現。

較佳條件係 CF_3COOH 在水性乙腈中於 80°C 下持續 3 小時或 4 N HCl 在二噁烷及 THF 中於 60°C 下持續 16 小時。

方案 10

對於 X 係 O，Y 係鍵，A 係 CH，R' 係 F，B 係 CH 且 n 係 0



取代基係如上文所述且 X 係 O，Y 係鍵結，A 係 CH，R' 係 F，B 係 CH 且 n 係 0。

步驟 A：α-鹵代酮 58 可藉由鹽基 57 [CAS 151982-51-3] 之同系化反應涉及首先用 (三甲基甲矽烷基) 重氮甲烷且隨後

用濃氫溴酸或鹽酸順序處理來獲得。該反應係使用乙腈、THF及己烷之混合物作為溶劑在介於0℃與室溫間之溫度下實施。

較佳條件係對於第一步驟在0-5℃下混合反應物，隨後使其在室溫下反應30分鐘，且對於第二步驟在0-5℃下混合反應物，隨後使其在室溫下反應1小時。

步驟B：環氧化物形成可藉由逐步方法來達成，涉及藉由在諸如MeOH、EtOH、THF、二噁烷等溶劑中用諸如NaBH₄或LiBH₄等還原劑處理來還原 α -鹵代酮58，隨後藉由在相同溶劑中用諸如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀或碳酸鉍等鹼處理而使所獲得之 α -鹵代醇環化。

較佳條件係NaBH₄在乙醇中在5℃至室溫下持續1小時，隨後在室溫下用甲醇鈉處理16小時。

步驟C：親核開環可藉由視情況在諸如三乙胺、*N,N*-二異丙基乙胺或*N*-甲基嗎啉等有機鹼存在下在諸如醚、THF、二噁烷或TBME等非質子極性有機溶劑中用2-胺基乙醇處理環氧化物59來達成。

較佳條件係使用過量2-胺基乙醇作為鹼在THF中在室溫下持續16小時。

步驟D：胺基醇60之胺基之選擇性保護可藉由視情況在諸如三乙胺、*N,N*-二異丙基乙胺或*N*-甲基嗎啉等有機鹼存在下在諸如二氯甲烷或1,2-二氯乙烷等鹵化溶劑或諸如二乙醚、二噁烷、THF或TBME等醚溶劑中用碳酸二-第三丁酯處理來實現。

較佳條件係二氯甲烷在不存在鹼下在室溫下持續16小時。

步驟E：環化可藉由逐步方法來達成，涉及藉由在諸如三乙胺、*N,N*-二異丙基乙胺或*N*-甲基嗎啉等有機鹼存在下在諸如二乙醚、二噁烷、THF或TBME等醚溶劑中用一當量甲磺醯氯處理二醇61而形成磺酸酯，隨後藉由在諸如二乙醚、二噁烷、THF或TBME等醚溶劑中用諸如第三丁醇鉀或2-甲基-2-丁醇鉀等非親核鹼處理而環化。

對於第一步驟，較佳條件係三乙胺在THF中在0-5℃下混合反應物且隨後使其在室溫下反應1小時，隨後藉由過濾來移除副產物三乙胺鹽酸鹽。對於第二步驟，較佳條件係2-甲基-2-丁醇鉀在THF中在0-5℃下混合反應物且隨後使其在室溫下反應20分鐘。

步驟F：C-N鍵結形成可藉由在鈀或銅觸媒、配體及鹼存在下在諸如二噁烷、DME、THF、甲苯、DMF及DMSO等溶劑中在升高的溫度下用二苯甲酮亞胺處理62，例如使用鈀催化之Buchwald-Hartwig反應來達成。

較佳條件係催化性叁(二亞苄基丙酮)二鈀(0)、催化性(R)-(+)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘及第三丁醇鈉在二噁烷中於90℃下持續90分鐘。

步驟G：63之氮保護基團之移除可藉由在諸如乙酸钠或甲醇鈉等鹼存在下在諸如MeOH、EtOH、H₂O、二噁烷、THF、HOAc、EtOAc、CH₂Cl₂、CHCl₃、DMF或其混合物等溶劑中用羥胺鹽酸鹽處理來實現。

較佳條件係羥胺鹽酸鹽在乙酸鈉存在下在 MeOH 中於 50°C 下持續 16 小時。

步驟 H: C-N 鍵結形成可藉由在鈀或銅觸媒、配體及鹼存在下在諸如二噁烷、DME、THF、甲苯、DMF 及 DMSO 等溶劑中在升高的溫度下用芳基胺 64 處理芳基鹵化物 7，例如使用鈀催化之 Buchwald-Hartwig 反應來達成。

較佳條件係按照 van Leeuwen 及同事之程序之修改形式 (*Tetrahedron. Lett.* 1999, 40, 3789-3790) 用催化性叁(二亞苄基丙酮)二鈀氯仿錯合物、催化性 9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)咕噸(xantphos)及碳酸鈉在二噁烷中在密封試管中於 120°C 下加熱 3 小時。

步驟 H': C-N 鍵結形成以獲得聯-芳基胺 56 或者可藉由在鈀或銅觸媒、配體及鹼存在下在諸如二噁烷、DME、THF、甲苯、DMF 及 DMSO 等溶劑中在升高的溫度下用芳基胺 11' 處理芳基溴化物 53，例如使用鈀催化之 Buchwald-Hartwig 反應直接自芳基溴化物 53 達成。

較佳條件係催化性叁(二亞苄基丙酮)二鈀(0)、催化性 2,2-第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯及第三丁醇鈉在二噁烷中於 100°C 下持續 2 小時。

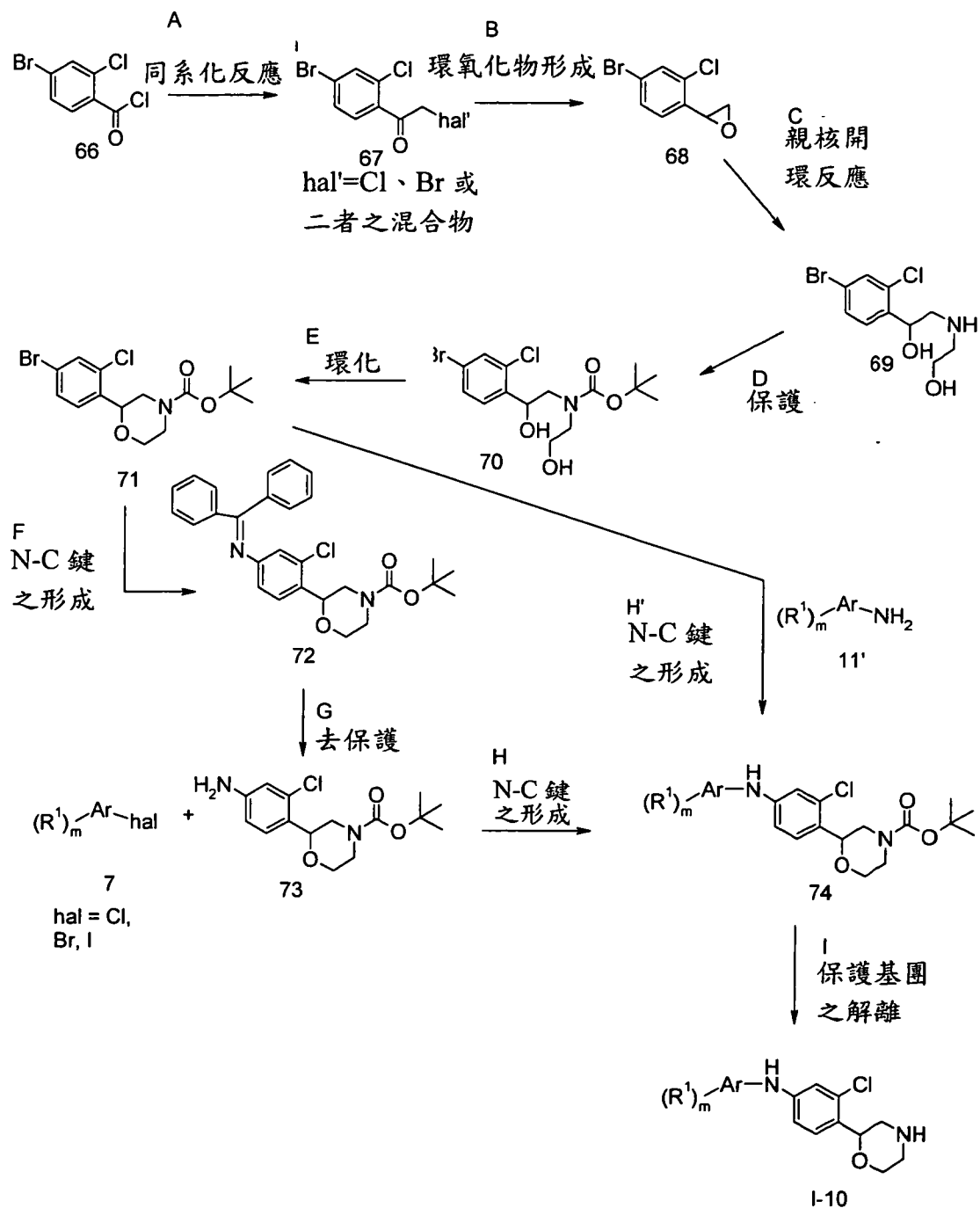
步驟 I: BOC N-保護基團之移除可用諸如 HCl、H₂SO₄ 或 H₃PO₄ 等無機酸或諸如 CF₃COOH、CHCl₂COOH、HOAc 或對甲苯磺酸等有機酸在諸如 CH₂Cl₂、CHCl₃、THF、MeOH、EtOH 或 H₂O 等溶劑中於 0 至 80°C 下來實現。

較佳條件係 CF₃COOH 在水性乙腈中於 80°C 下持續 16 小時

或 4 N HCl 在二噁烷及 THF 中於 60°C 下持續 16 小時。

方案 11

對於 X 係 O，Y 係鍵，A 係 CH，R' 係 Cl，B 係 CH 且 n 係 0



取代基係如上文所述且 X 係 O，Y 係鍵結，A 係 CH，R' 係 Cl，B 係 CH 且 n 係 0。

步驟 A：α-鹵代酮 67 可藉由鹵氯 66 [CAS 21900-55-0] 之

同系化反應涉及首先用(三甲基甲矽烷基)重氮甲烷且隨後用濃氫溴酸或鹽酸順序處理來獲得。該反應係使用乙腈、THF及己烷之混合物作為溶劑在介於0℃與室溫間之溫度下實施。

較佳條件係對於第一步驟在0-5℃下混合反應物，隨後使其在室溫下反應30分鐘，且對於第二步驟在0-5℃下混合反應物，隨後使其在室溫下反應30分鐘。

步驟B：環氧化物形成可藉由逐步方法來達成，涉及藉由在諸如MeOH、EtOH、THF、二噁烷等溶劑中用諸如NaBH₄或LiBH₄等還原劑處理來還原 α -鹵代酮67，隨後藉由在相同溶劑中用諸如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀或碳酸鉍等鹼處理而使所獲得之 α -鹵代醇環化。

較佳條件係NaBH₄在乙醇中在5℃至室溫下持續90分鐘，隨後在50℃下用甲醇鈉處理4小時。

步驟C：親核開環可藉由視情況在諸如三乙胺、*N,N*-二異丙基乙胺或*N*-甲基嗎啉等有機鹼存在下在諸如醚、THF、二噁烷或TBME等非質子極性有機溶劑中用2-胺基乙醇處理環氧化物68來達成。

較佳條件係使用過量2-胺基乙醇作為鹼在THF中在室溫下持續7小時。

步驟D：胺基醇69之胺基之選擇性保護可藉由視情況在諸如三乙胺、*N,N*-二異丙基乙胺或*N*-甲基嗎啉等有機鹼存在下在諸如二氯甲烷或1,2-二氯乙烷等鹵化溶劑或諸如二乙醚、二噁烷、THF或TBME等醚溶劑中用碳酸二-第三丁

酯處理來實現。

較佳條件係二氯甲烷在不存在鹼下在室溫下持續16小時。

步驟E：環化可藉由逐步方法來達成，涉及藉由在諸如三乙胺、*N,N*-二異丙基乙胺或*N*-甲基嗎啉等有機鹼存在下在諸如二乙醚、二噁烷、THF或TBME等醚溶劑中用一當量甲磺醯氯處理二醇70而形成磺酸酯，隨後藉由在諸如二乙醚、二噁烷、THF或TBME等醚溶劑中用諸如第三丁醇鉀或2-甲基-2-丁醇鉀等非親核鹼處理而環化。

對於第一步驟，較佳條件係三乙胺在THF中在0-5℃下混合反應物且隨後使其在室溫下反應1小時，隨後藉由過濾來移除副產物三乙胺鹽酸鹽。對於第二步驟，較佳條件係2-甲基-2-丁醇鉀在THF中在0-5℃下混合反應物且隨後使其在室溫下反應30分鐘。

步驟F：C-N鍵結形成可藉由在鈀或銅觸媒、配體及鹼存在下在諸如二噁烷、DME、THF、甲苯、DMF及DMSO等溶劑中在升高的溫度下用二苯甲酮亞胺處理71，例如使用鈀催化之Buchwald-Hartwig反應來達成。

較佳條件係催化性叁(二亞苄基丙酮)二鈀(0)、催化性(R)-(+)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘及第三丁醇鈉在二噁烷中於90℃下持續16小時。

步驟G：72之氮保護基團之移除可藉由在諸如乙酸鈉或甲醇鈉等鹼存在下在諸如MeOH、EtOH、H₂O、二噁烷、THF、HOAc、EtOAc、CH₂Cl₂、CHCl₃、DMF或其混合物

等溶劑中用羥胺鹽酸鹽處理來實現。

較佳條件係羥胺鹽酸鹽在乙酸鈉存在下在 MeOH 中於 60°C 下持續 1 小時。

步驟 H: C-N 鍵結形成可藉由在鈀或銅觸媒、配體及鹼存在下在諸如二噁烷、DME、THF、甲苯、DMF 及 DMSO 等溶劑中在升高的溫度下用芳基胺 73 處理芳基鹵化物 7，例如使用鈀催化之 Buchwald-Hartwig 反應來達成。

較佳條件係按照 van Leeuwen 及同事之程序之修改形式 (*Tetrahedron. Lett.* 1999, 40, 3789-3790) 用催化性叁(二亞苄基丙酮)二鈀氯仿錯合物、催化性 9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基磷基)咕啉(xantphos)及碳酸鈰在二噁烷中在密封試管中於 120°C 下加熱 16 小時。

步驟 H': C-N 鍵結形成以獲得聯-芳基胺 74 或者可藉由在鈀或銅觸媒、配體及鹼存在下在諸如二噁烷、DME、THF、甲苯、DMF 及 DMSO 等溶劑中在升高的溫度下用芳基胺 11' 處理芳基溴化物 71，例如使用鈀催化之 Buchwald-Hartwig 反應直接自芳基溴化物 71 達成。

較佳條件係催化性叁(二亞苄基丙酮)二鈀(0)、催化性 2-二-第三丁基磷基-2',4',6'-三異丙基聯苯及第三丁醇鈉在二噁烷中於 100°C 下持續 2 小時。

步驟 I: BOC N-保護基團之移除可用諸如 HCl、H₂SO₄ 或 H₃PO₄ 等無機酸或諸如 CF₃COOH、CHCl₂COOH、HOAc 或對甲苯磺酸等有機酸在諸如 CH₂Cl₂、CHCl₃、THF、MeOH、EtOH 或 H₂O 等溶劑中於 0 至 80°C 下來實現。

較佳條件係 CF_3COOH 在水性乙腈中於 80°C 下持續 3 小時或 4 N HCl 在二噁烷及 THF 中於 60°C 下持續 16 小時。

該等化合物之離析及純化

若需要，本文所述化合物及中間體之離析及純化可藉由任何適宜之分離或純化程序來實現，例如過濾、萃取、結晶、管柱層析、薄層層析、厚層層析、製備性低壓或高壓液相層析或該等程序之組合。參考下文製備及實例可獲知關於適宜分離及離析程序之具體說明。然而，當然亦可使用其他等效之分離或離析程序。可使用對掌性 HPLC 來分離式 I 之對掌性化合物之外消旋混合物。

式 I 化合物之鹽

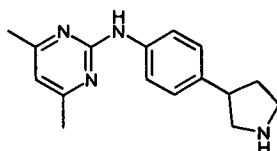
式 I 化合物為鹼性且可轉化成對應酸加成鹽。該轉化係藉由用至少一化學計量量之適宜酸進行處理來完成，例如使用鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及諸如此類；以及有機酸，例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、丙二酸、琥珀酸、馬來酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、苯乙醇酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及諸如此類。通常，將游離鹼溶解於惰性有機溶劑中，例如二乙醚、乙酸乙酯、氯仿、乙醇或甲醇及諸如此類，並將酸添加於類似溶劑中。溫度維持在 0°C 與 50°C 之間。所得鹽自發沈澱或可用極性較小之溶劑自溶液中析出。

式 I 之鹼性化合物之酸加成鹽可藉由用至少一化學計量當量之適宜鹼(例如，氫氧化鈉或氫氧化鉀、碳酸鉀、碳

酸氫鈉、氨及諸如此類)處理而轉化成對應游離鹼。

實例 1

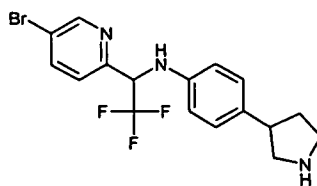
(RS)-(4,6-二甲基-嘓啉-2-基)-(4-吡咯啉-3-基-苯基)-胺
鹽酸鹽



標題化合物係以與實例 5 類似之方式在步驟 (a) 中使用 (RS)-3-(4-胺基-苯基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (CAS 908334-28-1) 替換 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2-氯-4,6-二甲基嘓啉 (CAS 4472-44-0) 代替 2,5-二氯吡啉而獲得。淺褐色固體。MS (ISP): 271.3 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 269.4 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 2

[(RS)-1-(5-溴-吡啉-2-基)-2,2,2-三氟-乙基]-((RS)-4-吡
咯啉-3-基-苯基)-胺



a) (RS)-1-(5-溴-吡啉-2-基)-2,2,2-三氟-乙醇

在 0°C 下，向 5-溴吡啉-2-甲醛 (3.72 g, CAS 31181-90-5) 及 (三氟甲基)三甲基矽烷 (3.56 ml) 存於 THF (30 ml) 中之經冷卻攪拌溶液中逐滴添加四丁基氟化銨溶液 (1.0 ml，存於 THF 中之 1 M 溶液)。將反應混合物在 0°C 下攪拌 30 分鐘且隨

後在室溫下攪拌2小時。隨後將混合物用1 N HCl水溶液(20 ml)稀釋，並再持續攪拌2小時。混合物用水稀釋並用乙酸乙酯萃取兩次。合併之有機相經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。藉由管柱層析(SiO_2 ；梯度：庚烷/EtOAc)純化殘留物，得到淺黃色固體狀(RS)-1-(5-溴-吡啶-2-基)-2,2,2-三氟-乙醇(3.35 g, 65%)。MS (ISP): 258.0 ($[\{^{81}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 256.1 ($[\{^{79}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

b) 三氟-甲磺酸(RS)-1-(5-溴-吡啶-2-基)-2,2,2-三氟-乙酯

在氬氣氛圍中，在0℃下，向氫化鈉(765 mg，存於礦物油中之60%分散液)存於無水二乙醚(20 ml)中之經攪拌懸浮液中逐滴添加(RS)-1-(5-溴-吡啶-2-基)-2,2,2-三氟-乙醇(3.06 g)存於二乙醚(10 ml)中之溶液，並將所得混合物在室溫下攪拌30分鐘。添加三氟甲磺酸酐(1.4 ml)，並在室溫下再持續攪拌15分鐘。藉由添加10%碳酸氫鈉水溶液來驟冷反應混合物，並用二乙醚萃取混合物。分離各相，並用飽和鹽水洗滌有機相。分離有機相，經硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮。藉由Kugelrohr蒸餾(60℃烘箱溫度，0.3毫巴)純化殘留物，得到白色固體狀三氟-甲磺酸(RS)-1-(5-溴-吡啶-2-基)-2,2,2-三氟-乙酯(3.6 g, 78%)。MS (EI): 389 ($[\{^{81}\text{Br}\}\text{M}]^+$), 387 ($[\{^{79}\text{Br}\}\text{M}]^+$), 320 ($[\{^{81}\text{Br}\}\text{M}-\text{CF}_3]^+$), 318 ($[\{^{79}\text{Br}\}\text{M}-\text{CF}_3]^+$), 256 ($[\{^{81}\text{Br}\}\text{M}-\text{CF}_3-\text{SO}_2]^+$), 254 ($[\{^{79}\text{Br}\}\text{M}-\text{CF}_3-\text{SO}_2]^+$), 240 ($[\{^{81}\text{Br}\}\text{M}-\text{OSO}_2\text{CF}_3]^+$), 238 ($[\{^{79}\text{Br}\}\text{M}-\text{OSO}_2\text{CF}_3]^+$)。

c) (RS)-3-{4-[(RS)-1-(5-溴-吡啶-2-基)-2,2,2-三氟-乙基胺

基]-苯基}-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

在氫氣氛圍中，向(RS)-3-(4-胺基-苯基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(50 mg, CAS 908334-28-1)存於無水THF (0.1 ml)中之經攪拌溶液中添加氫化鈉(14 mg，存於礦物油中之60%分散液)，並再持續攪拌15分鐘。隨後添加三氟-甲磺酸1-(5-溴-吡啶-2-基)-2,2,2-三氟-乙酯(74 mg)，並將混合物在室溫下攪拌過夜。反應混合物用乙酸乙酯稀釋並依序用水及飽和鹽水洗滌。分離有機相，經硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析(矽膠；梯度：庚烷/EtOAc)純化殘留物，得到黃色油狀(RS)-3-{4-[(RS)-1-(5-溴-吡啶-2-基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-苯基}-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(34 mg, 36%)。MS (ISP): 501.9 ($[\{^81\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 500.2 ($[\{^79\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 446.2 ($[\{^81\text{Br}\}\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$), 444.1 ($[\{^79\text{Br}\}\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$)。

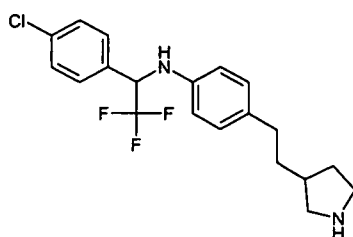
d) [(RS)-1-(5-溴-吡啶-2-基)-2,2,2-三氟-乙基]-((RS)-4-吡咯啉-3-基-苯基)-胺

向(RS)-3-{4-[(RS)-1-(5-溴-吡啶-2-基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-苯基}-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(27 mg)存於THF (1 ml)中之經攪拌溶液中逐滴添加氯化氫存於二噁烷中之溶液(0.20 ml, 4 M溶液)，並將混合物在60°C下加熱4小時。隨後將混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯/THF (1:1)稀釋，並依序用2 N氫氧化鈉水溶液及飽和鹽水洗滌。分離有機相，經硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析(矽膠；梯度：庚烷/二氯甲烷/甲醇)純化殘留物，得到黃

色非晶形固體狀 [(RS)-1-(5-溴-吡啶-2-基)-2,2,2-三氟-乙基]-((RS)-4-吡咯啶-3-基-苯基)-胺 (12 mg, 56%)。MS (ISP): 402.1 ($[\{^{81}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 400.1 ($[\{^{79}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 3

[(RS)-1-(4-氯-苯基)-2,2,2-三氟-乙基]-[(RS)-4-(2-吡咯啶-3-基-乙基)-苯基]-胺



a) (RS)-3-[(E)-2-(4-硝基-苯基)-乙烯基]-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

在 -78°C 下，向 N,N-二異丙基胺 (3.36 ml) 存於四氫呋喃 (20 ml) 中之經攪拌溶液中逐滴添加正丁基鋰溶液 (14.9 ml, 1.6 M, 存於己烷中)，並隨後使反應混合物升溫至 0°C ，保持 15 分鐘。再次冷卻至 -78°C 後，逐滴添加 (4-硝基苯基)膦酸二乙酯 (5.00 g, CAS 2609-49-6) 存於四氫呋喃 (10 ml) 中之溶液。將混合物在 -78°C 下攪拌 60 分鐘且隨後經 30 分鐘逐滴添加 (RS)-3-甲醯基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯 (4.01 g, CAS 59379-02-1) 存於四氫呋喃 (10 ml) 中之溶液。隨後使混合物升溫至室溫並在室溫下持續攪拌 18 小時。隨後用乙酸乙酯稀釋混合物並藉由添加鹽酸水溶液 (1 N) 酸化至 pH 6。依序用水及飽和鹽水洗滌混合物，經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析 (矽膠，梯度：庚烷/

EtOAc)純化殘留物，獲得黃色油狀(RS)-3-[(E)-2-(4-硝基-苯基)-乙烯基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(3.39 g, 58%)。

b) (RS)-3-[2-(4-胺基-苯基)-乙基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

向(RS)-3-甲鹽基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(3.39 g)存於甲醇(250 ml)中之溶液中添加炭載鈀(10 %, 340 mg)。將混合物在氫氣氛圍中劇烈攪拌7小時。過濾出觸媒並蒸發濾液。藉由急驟管柱層析(矽膠；梯度：庚烷/EtOAc)純化粗產物，得到黃色油狀(RS)-3-[2-(4-胺基-苯基)-乙基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(2.44 g, 79%)。MS (ISP): 291.2 ($[M+H]^+$)。

c) (RS)-3-(2-{4-[(RS)-1-(4-氯-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-苯基}-乙基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

標題化合物係以與實例2步驟(c)類似之方式使用(RS)-3-[2-(4-胺基-苯基)-乙基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯代替(RS)-3-(4-胺基-苯基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯且使用三氟-甲磺酸(RS)-1-(4-氯-苯基)-2,2,2-三氟-乙酯(CAS 1202576-95-1)代替三氟-甲磺酸(RS)-1-(5-溴-吡啶-2-基)-2,2,2-三氟-乙酯而獲得。黃色油狀物。MS (ISP): 429.2 ($[\{^{37}\text{Cl}\}M+H-C_4H_8]^+$), 427.1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}M+H-C_4H_8]^+$)。

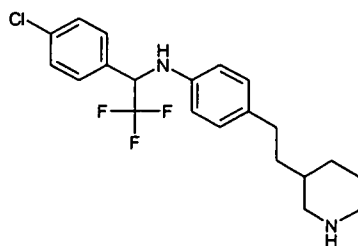
d) [(RS)-1-(4-氯-苯基)-2,2,2-三氟-乙基]-[(RS)-4-(2-吡咯啉-3-基-乙基)-苯基]-胺

標題化合物係以與實例2步驟(d)類似之方式使用(RS)-3-(2-{4-[(RS)-1-(4-氯-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-苯基}-乙基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯代替(RS)-3-{4-[(RS)-1-(5-溴-

吡啶-2-基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-苯基}-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯而獲得。灰白色固體。MS (ISP): 385.2 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 383.2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 4

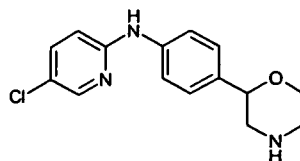
(RS)-[1-(4-氯-苯基)-2,2,2-三氟-乙基]-[(RS)-4-(2-六氫吡啶-3-基-乙基)-苯基]-胺



標題化合物係以與實例3類似之方式在步驟(a)中使用(RS)-3-甲醯基-六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(CAS 118156-93-7)代替(RS)-3-甲醯基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯而獲得。無色非晶形固體。MS (ISP): 399.1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 397.1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 5

(RS)-(5-氯-吡啶-2-基)-(4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



a) (RS)-2-[4-(5-氯-吡啶-2-基胺基)-苯基]-嗎啉-4-甲酸第三丁酯

將(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(60 mg, CAS 1002726-96-6)、2,5-二氯吡啶(31.9 mg, CAS 16110-09-1)及碳酸鉍(105 mg)與二噁烷(2 ml)合併，得到黃色懸

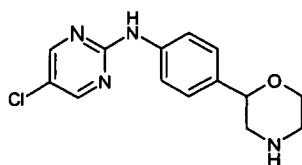
浮液。藉由使氫氣鼓泡通過混合物達數分鐘而使混合物脫氣。隨後添加 Xantphos (7.48 mg) 及 叁(二亞苺基丙酮)二鈾氯仿錯合物 (6.69 mg)。隨後蓋好反應混合物並在 100°C 下攪拌過夜。將粗反應混合物冷卻至室溫並過濾。在真空中濃縮濾液，並藉由急驟管柱層析(矽膠；梯度：0%至70%存於己烷中之 EtOAc)純化殘留物，獲得黃色非晶形固體狀 (RS)-2-[4-(5-氯-吡啶-2-基胺基)-苺基]-嗎啶-4-甲酸第三丁酯 (52 mg, 62%)。MS (ISP): 392.0 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 390.1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 336.4 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$), 334.3 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$)。

b) (RS)-(5-氯-吡啶-2-基)-(4-嗎啶-2-基-苺基)-胺

向 (RS)-2-[4-(5-氯-吡啶-2-基胺基)-苺基]-嗎啶-4-甲酸第三丁酯 (50 mg) 存於 THF (2 ml) 中之經攪拌溶液中逐滴添加氯化氫存於二噁烷中之溶液 (0.26 ml, 4 M 溶液)，並將混合物在 60°C 下加熱過夜。隨後將混合物冷卻至室溫並傾倒至 1 M 氫氧化鈉水溶液中。將混合物用乙酸乙酯萃取兩次，且合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由管柱層析 (Isolute[®] Flash-NH₂，來自 Separtis；梯度：庚烷/乙酸乙酯/甲醇) 純化殘留物，獲得白色固體狀 (RS)-(5-氯-吡啶-2-基)-(4-嗎啶-2-基-苺基)-胺 (19 mg, 51%)。MS (ISP): 292.1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 290.1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 6

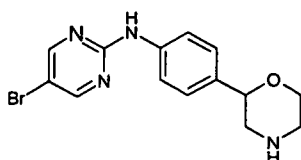
(RS)-(5-氯-嘧啶-2-基)-(4-嗎啶-2-基-苺基)-胺



標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用2,5-二氯嘧啶(CAS 22536-67-0)代替2,5-二氯吡啶而獲得。黃色固體。MS (ISP): 293.1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 291.1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例7

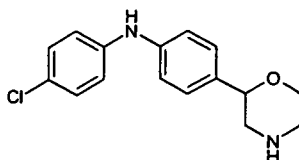
(RS)-(5-溴-嘧啶-2-基)-(4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用2,5-二溴嘧啶(CAS 32779-37-6)代替2,5-二氯吡啶而獲得。黃色固體。MS (ISP): 337.1 ($[\{^{81}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 335.1 ($[\{^{79}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例8

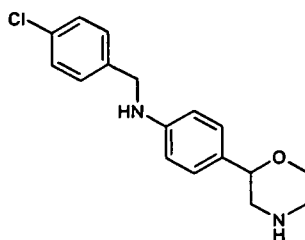
(RS)-(4-氯-苯基)-(4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用1-溴-4-氯苯(CAS 106-39-8)代替2,5-二氯吡啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 291.1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 289.1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 9

(RS)-(4-氯-苄基)-(4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



a) (RS)-2-[4-(4-氯-苄基胺基)-苯基]-嗎啉-4-甲酸第三丁酯

向 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (60 mg, CAS 1002726-96-6)、4-氯苯甲醛 (33.3 mg) 及 AcOH (123 μ l) 存於 THF (2 ml) 中之混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (68.5 mg)。隨後蓋好反應混合物並將混合物在 60°C 下振盪 3 h。隨後將粗反應混合物在真空中濃縮，並藉由急驟管柱層析 (矽膠；梯度：0% 至 65% 存於己烷中之 EtOAc) 純化殘留物，獲得無色油狀 (RS)-2-[4-(4-氯-苄基胺基)-苯基]-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (68 mg, 78%)。MS (ISP): 405.4 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 403.4 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

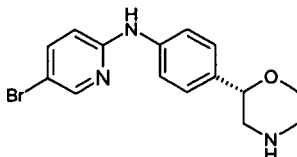
b) (RS)-(4-氯-苄基)-(4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

向 (RS)-2-[4-(4-氯-苄基胺基)-苯基]-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (68 mg) 存於 THF (2 ml) 中之經攪拌溶液中逐滴添加氯化氫存於二噁烷中之溶液 (0.34 ml, 4 M 溶液)，並將混合物在 60°C 下加熱過夜。隨後將混合物冷卻至室溫並傾倒至 1 M 氫氧化鈉水溶液中。將混合物用乙酸乙酯萃取兩次，且合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由管柱層析 (Isolute[®] Flash-NH₂，來自 Separtis；梯度：庚烷/

乙酸乙酯/甲醇)純化殘留物，獲得白色固體狀(RS)-(4-氯-苄基)-(4-嗎啉-2-基-苯基)-胺(36 mg, 70%)。MS (ISP): 305.1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 303.2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 10

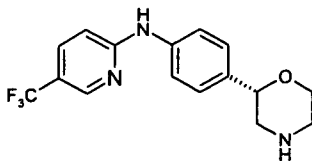
(S)-5-溴-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺



標題化合物係以與實例 5 類似之方式在步驟(a)中使用(S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2,5-二溴吡啶(CAS 624-28-2)代替 2,5-二氯吡啶而獲得。灰白色固體。MS (ISP): 336.1 ($[\{^{81}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 334.1 ($[\{^{79}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 11

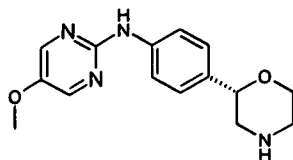
(S)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



標題化合物係以與實例 5 類似之方式在步驟(a)中使用(S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2-溴-5-(三氟甲基)吡啶(CAS 50488-42-1)代替 2,5-二氯吡啶而獲得。灰白色固體。MS (ISP): 324.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 12

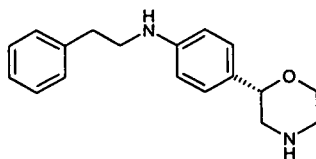
(5-甲氧基-嘧啶-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用(S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2-氯-5-甲氧基嘧啶(CAS 22536-65-8)代替2,5-二氯吡啶而獲得。淺黃色固體。MS (ISP): 287.1 ($[M+H]^+$)。

實例13

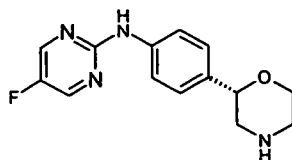
((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-苯乙基-胺



標題化合物係以與實例9類似之方式在步驟(a)中使用(S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用苯乙醛代替4-氯苯甲醛而獲得。淺褐色固體。MS (ISP): 283.2 ($[M+H]^+$)。

實例14

(5-氟-嘧啶-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

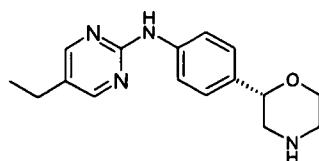


標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用

(S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (CAS 1260220-43-6) 替換 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2-氯-5-氟嘧啶 (CAS 62802-42-0) 代替 2,5-二氯吡啶而獲得。灰白色固體。MS (ISP): 275.3 ($[M+H]^+$)。

實例 15

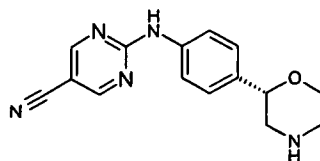
(5-乙基-嘧啶-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例 5 類似之方式在步驟 (a) 中使用 (S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (CAS 1260220-43-6) 替換 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2-氯-5-乙基嘧啶 (CAS 111196-81-7) 代替 2,5-二氯吡啶而獲得。黃色固體。MS (ISP): 285.3 ($[M+H]^+$)。

實例 16

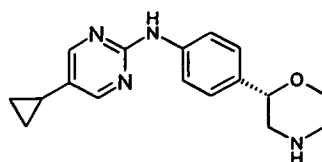
2-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基胺基)-嘧啶-5-甲腈



標題化合物係以與實例 5 類似之方式在步驟 (a) 中使用 (S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (CAS 1260220-43-6) 替換 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2-氯嘧啶-5-甲腈 (CAS 1753-50-0) 代替 2,5-二氯吡啶而獲得。黃色固體。MS (ISP): 282.1 ($[M+H]^+$)。

實例 17

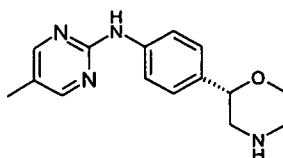
(5-環丙基-嘧啶-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用(S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2-氯-5-環丙基嘧啶(CAS 166740-44-9)代替2,5-二氯吡啶而獲得。黃色固體。MS (ISP): 297.4 ($[M+H]^+$)。

實例18

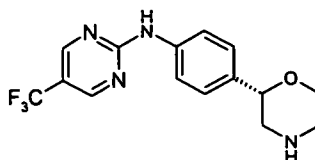
(5-甲基-嘧啶-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用(S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2-氯-5-甲基嘧啶(CAS 22536-61-4)代替2,5-二氯吡啶而獲得。黃色固體。MS (ISP): 271.4 ($[M+H]^+$)。

實例19

((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-胺



a) (S)-2-[4-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基胺基)-苯基]-嗎啉-4-甲

酸第三丁酯

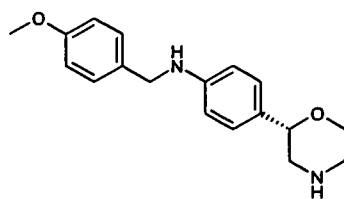
向 10 ml 玻璃小瓶中添加存於二噁烷 (2 ml) 中之 (S)-2-(4-溴-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (70 mg, CAS 1131220-37-5) 及 5-三氟甲基-嘧啶-2-基胺 (66.7 mg, CAS 69034-08-8)。將反應混合物用氫氣吹掃 5 分鐘。隨後添加 2-二-第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯 (14.3 mg)、叁(二亞苄基丙酮)二鈹 (0) (7.49 mg) 及第三丁醇鈉 (21.6 mg)。蓋好小瓶並在 120°C 下加熱 16 h。隨後藉助燒結玻璃過濾反應混合物，並在真空中濃縮濾液。藉由急驟管柱層析 (矽膠；梯度：0% 至 50% 存於己烷中之 EtOAc) 純化殘留物，獲得灰白色固體狀 (S)-2-[4-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基胺基)-苯基]-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (94 mg, 定量)。MS (ISP): 425.2 ($[M+H]^+$)。

b) ((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-胺

向 (S)-2-[4-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基胺基)-苯基]-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (87 mg) 存於 THF (2 ml) 中之經攪拌溶液中逐滴添加氯化氫存於二噁烷中之溶液 (0.77 ml, 4 M 溶液)，並將混合物在 60°C 下加熱過夜。隨後將混合物冷卻至室溫並傾倒至 1 M 氫氧化鈉水溶液中。將混合物用乙酸乙酯萃取兩次，且合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由管柱層析 (Isolute[®] Flash-NH₂，來自 Separtis；梯度：庚烷/乙酸乙酯/甲醇) 純化殘留物，獲得白色固體狀 ((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-胺 (41 mg, 62%)。MS (ISP): 325.3 ($[M+H]^+$)。

實例 20

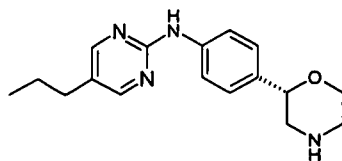
(4-甲氧基-苄基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例9類似之方式在步驟(a)中使用(S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用4-甲氧基-苯甲醛代替4-氯苯甲醛而獲得。黃色固體。MS (ISP): 299.4 ($[M+H]^+$)。

實例21

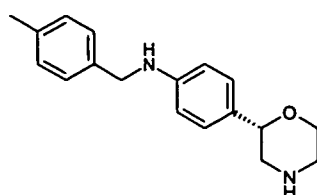
((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-丙基-嘓啖-2-基)-胺



標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用(S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2-氯-5-丙基嘓啖(CAS 219555-98-3)代替2,5-二氯嘓啖而獲得。灰白色非晶形固體。MS (ISP): 299.4 ($[M+H]^+$)。

實例22

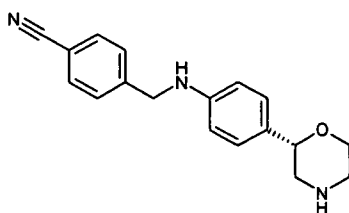
(4-甲基-苄基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例9類似之方式在步驟(a)中使用(S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用4-甲基-苯甲醛代替4-氯苯甲醛而獲得。淺黃色固體。MS (ISP): 283.4 ($[M+H]^+$)。

實例 23

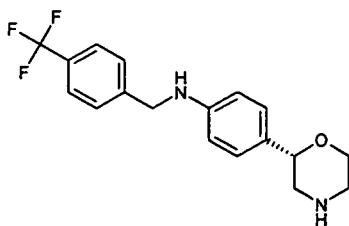
4-(((S)-4-嗎啉-2-基-苯基胺基)-甲基)-苄腈



標題化合物係以與實例9類似之方式在步驟(a)中使用(S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用4-氰基-苯甲醛代替4-氯苯甲醛而獲得。白色固體。MS (ISP): 294.2 ($[M+H]^+$)。

實例 24

((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-(4-三氟甲基-苄基)-胺

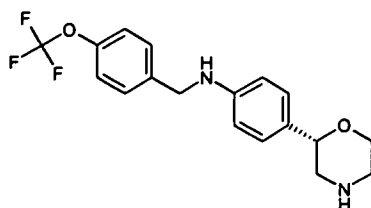


標題化合物係以與實例9類似之方式在步驟(a)中使用(S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使

用 4-(三氟甲基)苯甲醛代替 4-氯苯甲醛而獲得。淺黃色固體。MS (ISP): 337.4 ($[M+H]^+$)。

實例 25

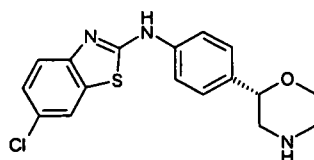
((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-(4-三氟甲氧基-苄基)-胺



標題化合物係以與實例 9 類似之方式在步驟 (a) 中使用 (S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (CAS 1260220-43-6) 替換 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 4-(三氟甲氧基)苯甲醛代替 4-氯苯甲醛而獲得。淺黃色固體。MS (ISP): 353.3 ($[M+H]^+$)。

實例 26

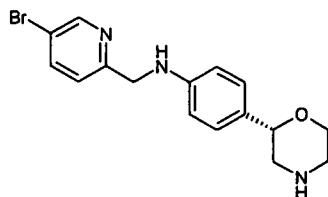
(6-氯-苯并噻唑-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例 5 類似之方式在步驟 (a) 中使用 (S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (CAS 1260220-43-6) 替換 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2,6-二氯苯并[d]噻唑 (CAS 3622-23-9) 代替 2,5-二氯吡啶而獲得。灰白色固體。MS (ISP): 348.2 ($[^{37}\text{Cl}\{M+H\}]^+$), 346.0 ($[^{35}\text{Cl}\{M+H\}]^+$)。

實例 27

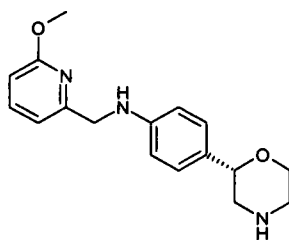
(5-溴-吡啶-2-基甲基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例9類似之方式在步驟(a)中使用(S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用5-溴-2-吡啶甲醛代替4-氯苯甲醛而獲得。褐色油狀物。MS (ISP): 350.1 ($[\{^{81}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 348.2 ($[\{^{79}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 28

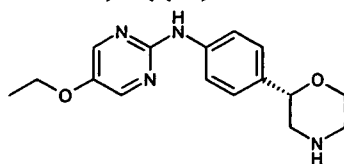
(6-甲氧基-吡啶-2-基甲基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例9類似之方式在步驟(a)中使用(S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用6-甲氧基-2-吡啶甲醛代替4-氯苯甲醛而獲得。無色油狀物。MS (ISP): 300.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 29

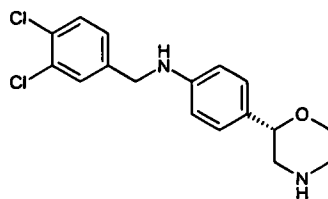
(5-乙氧基-嘧啶-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例19類似之方式在步驟(a)中使用2-氨基-5-乙氧基嘧啶(CAS 39268-74-1)代替5-三氟甲基-嘧啶-2-基胺而獲得。黃色固體。MS (ISP): 301.3 ($[M+H]^+$)。

實例30

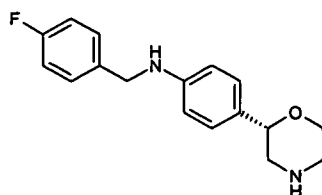
(3,4-二氯-苄基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例9類似之方式在步驟(a)中使用(S)-2-(4-氨基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-氨基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用3,4-二氯苯甲醛代替4-氯苯甲醛而獲得。灰白色固體。MS (ISP): 341.3 ($[^{37}\text{Cl}]M+H^+$), 339.2 ($[^{37}\text{Cl}^{35}\text{Cl}]M+H^+$), 337.3 ($[^{35}\text{Cl}]M+H^+$)。

實例31

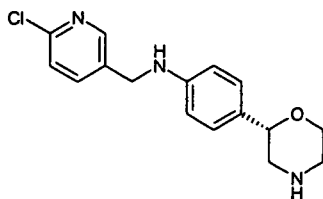
(4-氟-苄基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例9類似之方式在步驟(a)中使用(S)-2-(4-氨基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-氨基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用4-氟-苯甲醛代替4-氯苯甲醛而獲得。灰白色固體。MS (ISP): 287.2 ($[M+H]^+$)。

實例 32

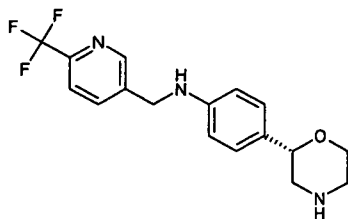
(S)-N-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-4-(嗎啉-2-基)苯胺



標題化合物係以與實例 9 類似之方式在步驟 (a) 中使用 (S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (CAS 1260220-43-6) 替換 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 6-氯菸鹼醛代替 4-氯苯甲醛而獲得。白色固體。MS (ISP): 306.1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 304.1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 33

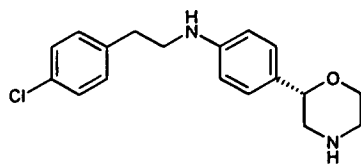
(S)-4-(嗎啉-2-基)-N-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)苯胺



標題化合物係以與實例 9 類似之方式在步驟 (a) 中使用 (S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (CAS 1260220-43-6) 替換 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 6-(三氟甲基)菸鹼醛代替 4-氯苯甲醛而獲得。白色固體。MS (ISP): 338.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 34

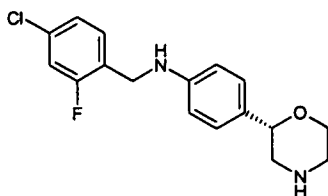
[2-(4-氯-苯基)-乙基]-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例9類似之方式在步驟(a)中使用 (S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用(4-氯-苯基)-乙醛代替4-氯苯甲醛而獲得。灰白色固體。MS (ISP): 319.2 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 317.2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 35

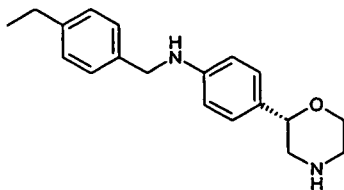
(4-氯-2-氟-苄基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例9類似之方式在步驟(a)中使用 (S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用4-氯-2-氟苯甲醛代替4-氯苯甲醛而獲得。灰白色固體。MS (ISP): 323.3 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 321.2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 36

(4-乙基-苄基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

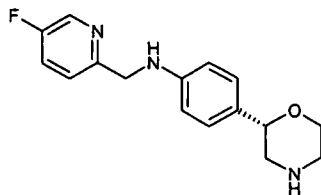


標題化合物係以與實例9類似之方式在步驟(a)中使用 (S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-

43-6) 替換 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 4-乙基苯甲醛代替 4-氯苯甲醛而獲得。灰白色固體。MS (ISP): 297.4 ($[M+H]^+$)。

實例 37

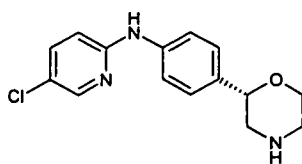
(5-氟-吡啶-2-基甲基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例 9 類似之方式在步驟 (a) 中使用 (S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (CAS 1260220-43-6) 替換 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 5-氟-2-吡啶甲醛代替 4-氯苯甲醛而獲得。黃色油狀物。MS (ISP): 288.2 ($[M+H]^+$)。

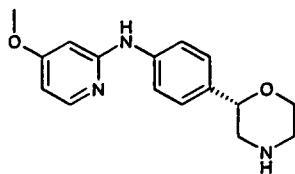
實例 38

(5-氯-吡啶-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

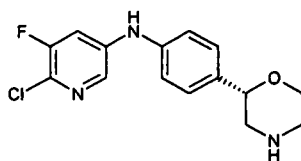


標題化合物係以與實例 5 類似之方式在步驟 (a) 中使用 (S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (CAS 1260220-43-6) 替換 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯而獲得。黃色固體。MS (ISP): 292.1 ($[^{37}\text{Cl}]M+H^+$), 290.1 ($[^{35}\text{Cl}]M+H^+$)。

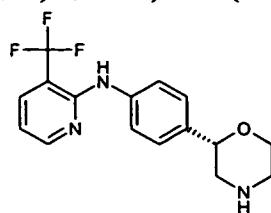
實例 39

(S)-4-甲氧基-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺

標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用 (S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (CAS 1260220-43-6) 替換 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2-氯-4-甲氧基吡啶 (CAS 17228-69-2) 代替 2,5-二氯吡啶而獲得。黃色非晶形固體。MS (ISP): 286.2 ($[M+H]^+$)。

實例 40**(S)-6-氯-5-氟-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-3-胺**

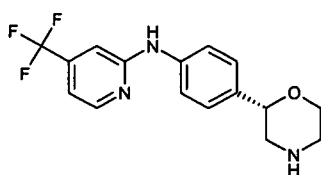
標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用 (S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (CAS 1260220-43-6) 替換 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 5-溴-2-氯-3-氟吡啶 (CAS 831203-13-5) 代替 2,5-二氯吡啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 310.1 ($[^{37}\text{Cl}]M+H^+$), 308.1 ($[^{35}\text{Cl}]M+H^+$)。

實例 41**(S)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺**

標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用(S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2-氯-3-(三氟甲基)吡啶(CAS 65753-47-1)代替2,5-二氯吡啶而獲得。無色油狀物。MS (ISP): 324.1 ($[M+H]^+$)。

實例 42

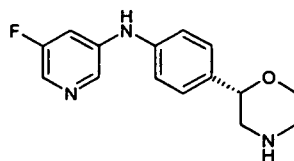
(S)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺



標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用(S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2-氯-4-(三氟甲基)吡啶(CAS 81565-18-6)代替2,5-二氯吡啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 324.1 ($[M+H]^+$)。

實例 43

(S)-5-氟-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-3-胺

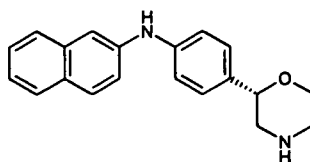


標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用(S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用3-溴-5-氟吡啶(CAS 407-20-5)代替2,5-二氯吡啶而獲得。

得。白色固體。MS (ISP): 274.1 ($[M+H]^+$)。

實例 44

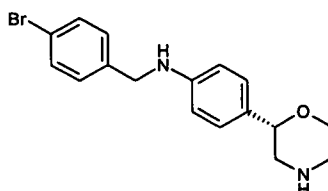
((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-萘-2-基-胺



標題化合物係以與實例 5 類似之方式在步驟 (a) 中使用 (S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (CAS 1260220-43-6) 替換 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2-溴萘 (CAS 580-13-2) 代替 2,5-二氯吡啶而獲得。橙色膠狀物。MS (ISP): 305.3 ($[M+H]^+$)。

實例 45

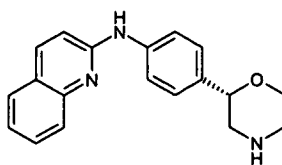
(4-溴-苄基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例 9 類似之方式在步驟 (a) 中使用 (S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (CAS 1260220-43-6) 替換 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 4-溴-苯甲醛代替 4-氯苯甲醛而獲得。白色固體。MS (ISP): 349.2 ($[^81\text{Br}]M+H^+$), 347.1 ($[^79\text{Br}]M+H^+$)。

實例 46

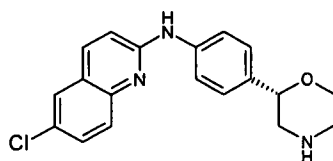
((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-喹啉-2-基-胺



標題化合物係以與實例19類似之方式在步驟(a)中使用2-氨基喹啉(CAS 580-22-3)代替5-三氟甲基-嘓啉-2-基胺而獲得。淺黃色固體。MS (ISP): 306.3 ($[M+H]^+$)。

實例 47

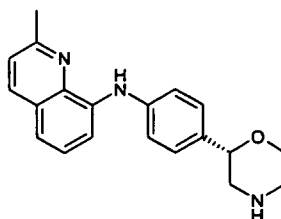
(S)-6-氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)喹啉-2-胺



標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用(S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2,6-二氯喹啉(CAS 1810-72-6)代替2,5-二氯嘓啉而獲得。白色固體。MS (ISP): 342.1 ($[^{37}\text{Cl}]M+H^+$), 340.1 ($[^{35}\text{Cl}]M+H^+$)。

實例 48

(S)-2-甲基-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)喹啉-8-胺

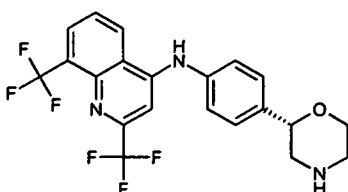


標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用(S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使

用 8-溴-2-甲基喹啉 (CAS 61047-43-6) 代替 2,5-二氯吡啶而獲得。黃色非晶形固體。MS (ISP): 320.2 ($[M+H]^+$)。

實例 49

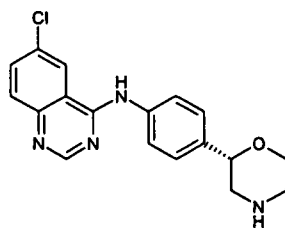
(S)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)-2,8-雙(三氟甲基)喹啉-4-胺



標題化合物係以與實例 5 類似之方式在步驟 (a) 中使用 (S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (CAS 1260220-43-6) 替換 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 4-溴-2,8-雙(三氟甲基)喹啉 (CAS 35853-45-3) 代替 2,5-二氯吡啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 442.1 ($[M+H]^+$)。

實例 50

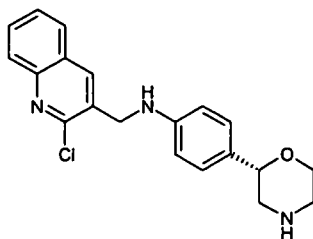
(S)-6-氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)喹啉-4-胺



標題化合物係以與實例 5 類似之方式在步驟 (a) 中使用 (S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (CAS 1260220-43-6) 替換 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 4,6-二氯喹啉 (CAS 7253-22-7) 代替 2,5-二氯吡啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 343.1 ($[^{37}\text{Cl}]\text{M}+H^+$), 341.1 ($[^{35}\text{Cl}]\text{M}+H^+$)。

實例 51

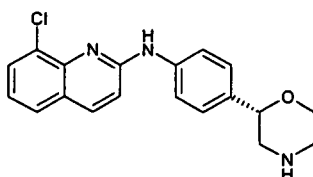
(S)-N-((2-氯喹啉-3-基)甲基)-4-(嗎啉-2-基)苯胺



標題化合物係以與實例 9 類似之方式在步驟 (a) 中使用 (S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (CAS 1260220-43-6) 替換 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2-氯喹啉-3-甲醛代替 4-氯苯甲醛而獲得。白色固體。MS (ISP): 356.1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 354.1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 52

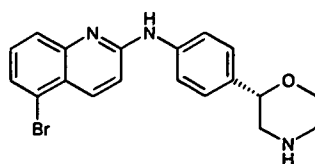
(S)-8-氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)喹啉-2-胺



標題化合物係以與實例 5 類似之方式在步驟 (a) 中使用 (S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (CAS 1260220-43-6) 替換 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2,8-二氯喹啉 (CAS 4470-83-1) 代替 2,5-二氯吡啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 342.1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 340.1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 53

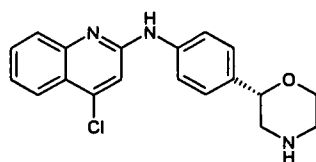
(S)-5-溴-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)喹啉-2-胺



標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用(S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用5-溴-2-氯喹啉(CAS 99455-13-7)代替2,5-二氯吡啶而獲得。黃色固體。MS (ISP): 386.1 ($[\{^{81}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 384.1 ($[\{^{79}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 54

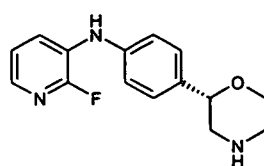
(S)-4-氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)喹啉-2-胺



標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用(S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2,4-二氯喹啉(CAS 703-61-7)代替2,5-二氯吡啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 342.1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 340.1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 55

(2-氯-吡啶-3-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

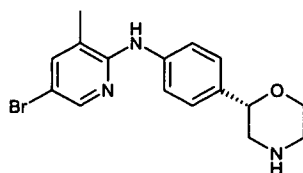


標題化合物係以與實例19類似之方式在步驟(a)中使用3-

胺基-2-氟吡啶(CAS 1597-33-7)代替5-三氟甲基-嘧啶-2-基胺而獲得。橙色膠狀物。MS (ISP): 274.3 ($[M+H]^+$)。

實例 56

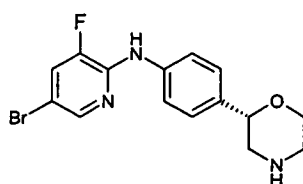
(S)-5-溴-3-甲基-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺



標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用(S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2,5-二溴-3-甲基吡啶(CAS 3430-18-0)代替2,5-二氯吡啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 350.1 ($[\{^{81}\text{Br}\}M+H]^+$), 348.1 ($[\{^{79}\text{Br}\}M+H]^+$)。

實例 57

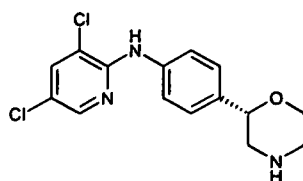
(S)-5-溴-3-氟-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺



標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用(S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2,5-二溴-3-氟吡啶(CAS 156772-60-0)代替2,5-二氯吡啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 354.0 ($[\{^{81}\text{Br}\}M+H]^+$), 352.0 ($[\{^{79}\text{Br}\}M+H]^+$)。

實例 58

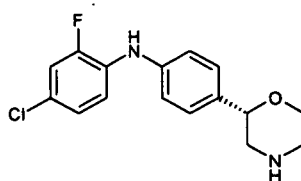
(S)-3,5-二氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺



標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用 (S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2,3,5-三氯吡啶(CAS 16063-70-0)代替 2,5-二氯吡啶而獲得。白色非晶形固體。MS (ISP): 328.1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 326.1 ($[\{^{37}\text{Cl}^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 324.1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 59

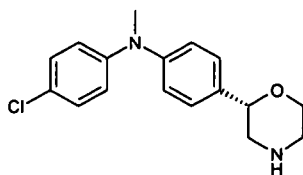
(S)-4-氯-2-氟-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)苯胺



標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用 (S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 4-氯-2-氟-1-碘苯(CAS 6797-79-1)代替 2,5-二氯吡啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 309.1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 307.1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 60

(4-氯-苯基)-甲基-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



a) (S)-2-[4-(4-氯-苯基胺基)-苯基]-嗎啉-4-甲酸第三丁酯

標題化合物係以與實例5步驟(a)類似之方式使用(S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用1-溴-4-氯苯(CAS 106-39-8)代替2,5-二氯吡啶而獲得。黃色黏性油狀物。MS (ISP): 391.3 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 389.3 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

b) (S)-2-{4-[(4-氯-苯基)-甲基-胺基]-苯基}-嗎啉-4-甲酸第三丁酯

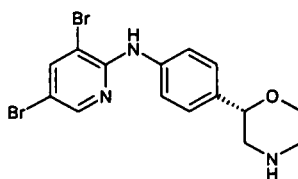
向(S)-2-[4-(4-氯-苯基胺基)-苯基]-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(60 mg)存於DMF (2 ml)中之經攪拌溶液中添加氫化鈉(6.2 mg)，並在室溫下持續攪拌15分鐘。隨後逐滴添加碘甲烷(24.3 mg)。將反應混合物在室溫下攪拌1 h。t=1 h時之TLC顯示反應未完成，且一些起始材料剩餘。添加第二份氫化鈉(6.2 mg)。在室溫下攪拌15分鐘後，添加碘甲烷(24.3 mg)。再持續攪拌1小時。TLC隨後顯示反應完成。將反應混合物傾倒至飽和NaCl水溶液中並用EtOAc萃取兩次。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析(矽膠；梯度：0%至50%存於庚烷中之EtOAc)純化粗物質，獲得無色膠狀(S)-2-{4-[(4-氯-苯基)-甲基-胺基]-苯基}-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(49 mg, 79%)。MS (ISP): 405.4 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 403.4 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

c) (4-氯-苯基)-甲基-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

向三氯乙酸(51.3 μ l)存於水(4 ml)中之經攪拌溶液中添加(S)-2-{4-[(4-氯-苯基)-甲基-胺基]-苯基}-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(45 mg)存於乙腈(2 ml)中之溶液。隨後蓋好反應混合物並將混合物在80°C下振盪2 h。隨後將反應混合物冷卻至室溫並傾倒至1 M NaOH水溶液中，並將所得混合物用EtOAc萃取兩次。有機層經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析(Isolute[®] Flash-NH₂，來自Separtis；梯度：0%至100%存於庚烷中之EtOAc，隨後0%至10%存於EtOAc中之MeOH)純化粗物質，獲得無色膠狀(4-氯-苯基)-甲基-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺(9 mg, 27%)。MS (ISP): 305.3 ([{³⁷Cl}M+H]⁺), 303.3 ([{³⁵Cl}M+H]⁺)。

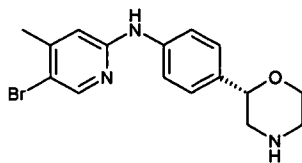
實例 61

(S)-3,5-二溴-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺

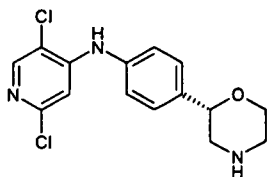


標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用(S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2,3,5-三溴吡啶(CAS 75806-85-8)代替2,5-二氯吡啶而獲得。白色非晶形固體。MS (ISP): 415.8 ([{⁸¹Br}M+H]⁺), 413.9 ([{⁸¹Br⁷⁹Br}M+H]⁺), 412.0 ([{⁷⁹Br}M+H]⁺)。

實例 62

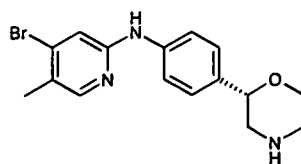
(S)-5-溴-4-甲基-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺

標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用(S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2,5-二溴-4-甲基吡啶(CAS 3430-26-0)代替2,5-二氯吡啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 350.2 ($[\{^{81}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 348.0 ($[\{^{79}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例63**(S)-2,5-二氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-4-胺**

標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用(S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用4-溴-2,5-二氯吡啶(CAS 1184917-16-5)代替2,5-二氯吡啶而獲得。白色非晶形固體。MS (ISP): 328.1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 326.1 ($[\{^{37}\text{Cl}^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 324.2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

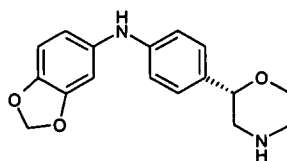
實例64**(S)-4-溴-5-甲基-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺**



標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用 (S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 4-溴-2-氯-5-甲基吡啶(CAS 867279-13-8)代替 2,5-二氯吡啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 350.1 ($[\{^{81}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 348.2 ($[\{^{79}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 65

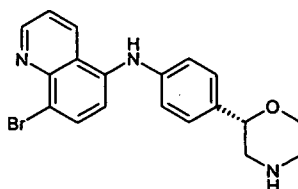
(S)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-胺



標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用 (S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 5-碘苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯(CAS 5876-51-7)代替 2,5-二氯吡啶而獲得。褐色非晶形固體。MS (ISP): 299.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 66

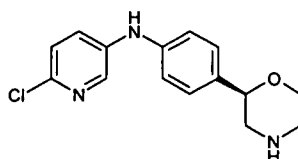
(S)-5-溴-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)喹啉-8-胺



標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用(S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用5,8-二溴喹啉(CAS 81278-86-6)代替2,5-二氯吡啶而獲得。黃色非晶形固體。MS (ISP): 386.1 ($[\{^{81}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 384.1 ($[\{^{79}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 67

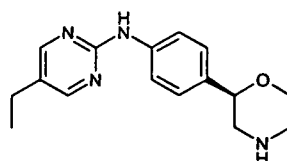
(R)-6-氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-3-胺



標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用(R)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-42-5)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用5-溴-2-氯吡啶(CAS 53939-30-3)代替2,5-二氯吡啶而獲得。黃色非晶形固體。MS (ISP): 292.1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 290.1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 68

(R)-5-乙基-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)嘓啶-2-胺

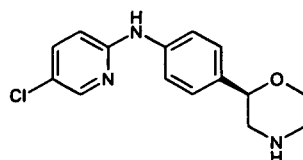


標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用(R)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-42-5)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使

用 2-氯-5-乙基嘧啶(CAS 111196-81-7)代替 2,5-二氯吡啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 285.2 ($[M+H]^+$)。

實例 69

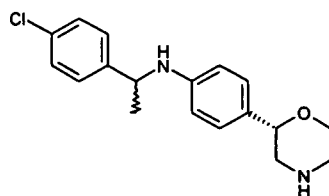
(R)-5-氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺



標題化合物係以與實例 5 類似之方式在步驟 (a) 中使用 (R)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-42-5)替換 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯及 2,5-二氯吡啶(CAS 16110-09-1)而獲得。黃色非晶形固體。MS (ISP): 292.1 ($[^{37}\text{Cl}]M+H^+$), 290.1 ($[^{35}\text{Cl}]M+H^+$)。

實例 70

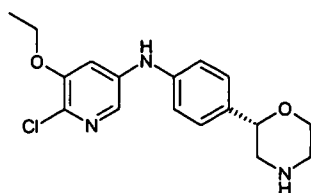
[(RS)-1-(4-氯-苯基)-乙基]-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例 19 類似之方式在步驟 (a) 中使用 (RS)-1-(4-氯苯基)-乙基胺(CAS 6299-02-1)代替 5-三氟甲基-嘧啶-2-基胺而獲得。無色膠狀物。MS (ISP): 319.2 ($[^{37}\text{Cl}]M+H^+$), 317.2 ($[^{35}\text{Cl}]M+H^+$)。

實例 71

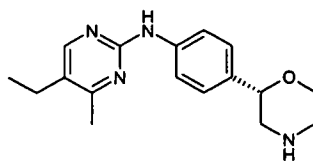
(S)-6-氯-5-乙氧基-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-3-胺



標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用(S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用5-溴-2-氯-3-乙氧基吡啶(CAS 1241752-29-3)代替2,5-二氯吡啶而獲得。黃色固體。MS (ISP): 336.1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 334.1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 72

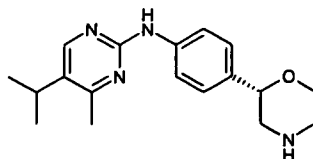
(5-乙基-4-甲基-嘓啶-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例19類似之方式在步驟(a)中使用2-胺基-5-乙基-4-甲基-嘓啶(CAS 861031-36-9)代替5-三氟甲基-嘓啶-2-基胺而獲得。淺黃色膠狀物。MS (ISP): 299.4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 73

(5-異丙基-4-甲基-嘓啶-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

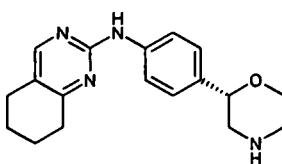


標題化合物係以與實例19類似之方式在步驟(a)中使用4-甲基-5-(1-甲基乙基)-嘓啶(CAS 1071763-86-4)代替5-三氟

甲基-嘧啶-2-基胺而獲得。淺黃色膠狀物。MS (ISP): 313.3 ($[M+H]^+$)。

實例 74

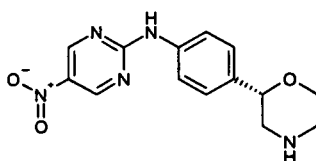
((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5,6,7,8-四氫-喹唑啉-2-基)-胺



標題化合物係以與實例 19 類似之方式在步驟(a)中使用 2-胺基-5,6,7,8-四氫-喹唑啉 (CAS 2305-85-3) 代替 5-三氟甲基-嘧啶-2-基胺而獲得。白色固體。MS (ISP): 311.4 ($[M+H]^+$)。

實例 75

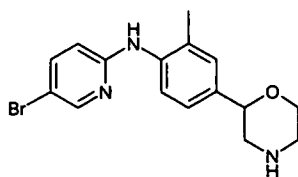
((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-硝基-嘧啶-2-基)-胺



標題化合物係以與實例 5 類似之方式在步驟(a)中使用 (S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (CAS 1260220-43-6) 替換 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2-氯-5-硝基-嘧啶 (CAS 10320-42-0) 代替 2,5-二氯吡啶而獲得。黃色固體。MS (ISP): 302.3 ($[M+H]^+$)。

實例 76

(RS)-5-溴-N-(2-甲基-4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺



a) 2-溴-1-(3-甲基-4-硝基苯基)乙酮及2-氯-1-(3-甲基-4-硝基苯基)乙酮

在 0-5°C 下，向 3-甲基-4-硝基苯甲醯氯 (5.85 g, CAS 35675-46-8) 存於乙腈 (70 ml) 及 THF (70 ml) 中之經攪拌溶液中逐滴添加 (三甲基甲矽烷基) 重氮甲烷 (16.5 ml, 存於己烷中之 2 M 溶液)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。TLC 分析顯示反應完成。隨後在 0-5°C 下逐滴添加氫溴酸 (9.29 g)，並將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。隨後將反應混合物傾倒至 EtOAc 中並依序用 Na₂CO₃ 水溶液、水及飽和鹽水萃取。隨後有機層經 Na₂SO₄ 乾燥並在真空中濃縮，獲得 2-溴-1-(3-甲基-4-硝基苯基)乙酮與 2-氯-1-(3-甲基-4-硝基苯基)乙酮之大約 1:1 之褐色固體狀混合物 (6.23 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (EI)：163.9 ([M₁-CH₂Cl]⁺ 及 [M₂-CH₂Br]⁺)。

b) (RS)-2-(3-甲基-4-硝基苯基)環氧乙烷

在 5°C 下，經 5 分鐘向 2-溴-1-(3-甲基-4-硝基苯基)乙酮及 2-氯-1-(3-甲基-4-硝基苯基)乙酮 (6.23 g) 存於乙醇 (100 ml) 中之混合物之經攪拌懸浮液中逐份添加 NaBH₄ (913 mg)。隨後將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時，獲得深黃色溶液。TLC 分析顯示反應完成。隨後添加甲醇鈉 (652 mg) 並將反應混合物在室溫下攪拌過夜。TLC 分析顯示少量起始材料剩餘，且因此將反應混合物在 40°C 下攪拌 1 h。隨後將

反應混合物傾倒至EtOAc中並用飽和鹽水萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮，獲得黃色油狀(RS)-2-(3-甲基-4-硝基苯基)環氧乙烷(4.63 g, 94%, 經2個步驟)。MS (EI): 179 (M⁺), 164 ([M-CH₃]⁺), 162 [M-OH]⁺, 132 [M-OH-NO]⁺, 103, 77。

c) (RS)-2-(2-羥基乙胺基)-1-(3-甲基-4-硝基苯基)乙醇

向(RS)-2-(3-甲基-4-硝基苯基)環氧乙烷(4.63 g)存於THF (15 ml)中之經攪拌溶液中添加2-胺基乙醇(15.5 ml)，並將混合物在室溫下攪拌過夜。隨後將反應混合物傾倒至EtOAc/THF (1:1)中並用飽和鹽水萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮，獲得褐色油狀(RS)-2-(2-羥基乙胺基)-1-(3-甲基-4-硝基苯基)乙醇(6.84 g, 定量)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ISP): 241.1 ([M+H]⁺)。

d) (RS)-2-羥基-2-(3-甲基-4-硝基苯基)乙基(2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯

向(RS)-2-(2-羥基乙胺基)-1-(3-甲基-4-硝基苯基)乙醇(6.84 g)存於THF (50 ml)中之經攪拌溶液中添加Boc₂O (6.52 g)，並將混合物在室溫下攪拌過夜。隨後將反應混合物在真空中濃縮，並藉由急驟管柱層析(矽膠；梯度：庚烷/CH₂Cl₂/MeOH)純化殘留物，獲得黃色油狀(RS)-2-羥基-2-(3-甲基-4-硝基苯基)乙基(2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯(6.55 g, 74%, 經2個步驟)。MS (ISP): 385.2 ([M+HCOO]⁻)。

e) (RS)-2-(3-甲基-4-硝基苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

在 0-5°C 下，向 (RS)-2-羥基-2-(3-甲基-4-硝基苯基)乙基 (2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯 (6.55 g) 及三乙胺 (3.22 ml) 存於 THF (50 ml) 中之經攪拌溶液中逐滴添加甲磺醯氯 (1.65 ml)。隨後將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，獲得黃色懸浮液。TLC 分析顯示少量起始材料剩餘，且因此再添加三乙胺 (0.5 ml) 及甲磺醯氯 (0.2 ml) 之等分試樣。將反應混合物在室溫下再攪拌 20 分鐘並隨後過濾以移除三乙胺鹽酸鹽，用 THF (20 ml) 洗滌過濾器。將濾液冷卻至 0-5°C，並添加 2-甲基-2-丁醇鉀 (17.0 ml，存於甲苯中之 1.7 M 溶液)。將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘且隨後傾倒至 EtOAc 中，並依序用水及飽和鹽水萃取。有機層經 Na₂SO₄ 乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析 (矽膠；梯度：0% 至 70% 存於己烷中之 EtOAc) 純化殘留物，獲得黃色油狀 (RS)-2-(3-甲基-4-硝基苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (2.21 g, 36%)。MS (ISP): 223.1 ([M+H-C₅H₈O₂]⁺)。

f) (RS)-2-(4-胺基-3-甲基苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

向 (RS)-2-(3-甲基-4-硝基苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (2.21 g) 存於甲醇 (100 ml) 中之經攪拌溶液中添加甲酸銨 (6.48 g)。藉由使氫氣鼓泡通過混合物達數分鐘而使反應混合物脫氣。隨後添加 10% 活性炭載鈹 (219 mg)，並將反應混合物在 60°C 下攪拌 1 小時。隨後藉助矽藻土過濾反應混合物並在真空中濃縮。將殘留物溶解於 EtOAc 中並依序用水及飽和鹽水萃取。有機層經 Na₂SO₄ 乾燥並在真空中濃

縮，獲得無色油狀(RS)-2-(4-胺基-3-甲基苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(1.99 g, 99%)。MS (EI): 292 (M^+), 235 ($[M-C_4H_9]^+$), 219 ($[M-C_4H_9O]^+$), 191, 136, 57 ($[C_4H_9]^+$)。

g) (RS)-2-(4-(5-溴吡啶-2-基胺基)-3-甲基苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

將(RS)-2-(4-胺基-3-甲基苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(60 mg)、2,5-二溴吡啶(48.6 mg, CAS 624-28-2)及碳酸鉍(100 mg)與二噁烷(2 ml)合併，得到黃色懸浮液。藉由使氫氣鼓泡通過混合物達數分鐘而使混合物脫氣。隨後添加Xantphos (7.12 mg)及叁(二亞苄基丙酮)二鉍氯仿錯合物(6.37 mg)。隨後蓋好反應混合物並在80°C下攪拌1小時。將粗反應混合物冷卻至室溫並過濾。在真空中濃縮濾液，並藉由急驟管柱層析(矽膠；梯度：0%至80%存於己烷中之EtOAc)純化殘留物，獲得無色非晶形固體狀(RS)-2-(4-(5-溴吡啶-2-基胺基)-3-甲基苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(40 mg, 44%)。MS (ISP): 450.2 ($[{\{^{81}\text{Br}\}}M+H]^+$), 448.1 ($[{\{^{79}\text{Br}\}}M+H]^+$), 394.3 ($[{\{^{81}\text{Br}\}}M+H-C_4H_8]^+$), 392.1 ($[{\{^{79}\text{Br}\}}M+H-C_4H_8]^+$)。

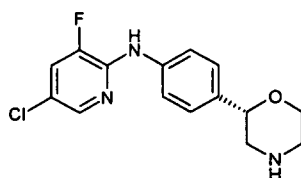
h) (RS)-5-溴-N-(2-甲基-4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺

向三氟乙酸(67.0 μl)存於水(6 ml)中之經攪拌溶液中添加(RS)-2-(4-(5-溴吡啶-2-基胺基)-3-甲基苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(39 mg)存於乙腈(2 ml)中之溶液。隨後蓋好反應混合物，並將混合物在80°C下振盪2 h。隨後將反應混合物冷卻至室溫並傾倒至EtOAc/THF (1:1)中，並用1 M NaOH

水溶液洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析(Isolute[®] Flash-NH₂, 來自Separtis; 梯度: 庚烷/EtOAc/MeOH)純化粗物質, 獲得淺黃色非晶形固體狀(RS)-5-溴-N-(2-甲基-4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺(17 mg, 56%)。MS (ISP): 350.1 ($[\{^{81}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 348.2 ($[\{^{79}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 77

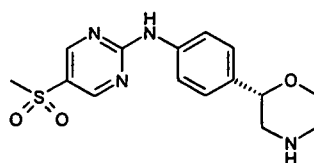
(S)-5-氯-3-氟-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺



標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用(S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2,5-二氯-3-氟吡啶(CAS 103999-77-5)代替2,5-二氯吡啶而獲得。黃色非晶形固體。MS (ISP): 310.2 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 308.2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 78

(5-甲磺酰基-嘧啶-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



a) (S)-2-[4-(5-甲基磺基-嘧啶-2-基胺基)-苯基]-嗎啉-4-甲酸第三丁酯

標題化合物係以與實例 5 步驟 (a) 類似之方式使用 (S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (CAS 1260220-43-6) 替換 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2-氯-5-甲基硫基嘧啶 (CAS 115581-36-7) 代替 2,5-二氯嘧啶而獲得。黃色固體。MS (ISP): 403.3 ($[M+H]^+$), 347.1 ($[M+H-C_4H_8]^+$)。

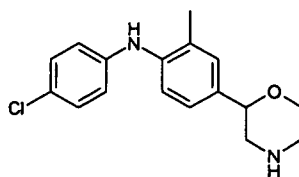
b) (S)-2-[4-(5-甲磺醯基-嘧啶-2-基胺基)-苯基]-嗎啉-4-甲酸第三丁酯

向 (S)-2-[4-(5-甲基硫基-嘧啶-2-基胺基)-苯基]-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (72 mg) 存於二氯甲烷 (5 ml) 中之經攪拌溶液中添加 3-氯過氧化苯甲酸 (77.2 mg)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。隨後將反應混合物傾倒至飽和 Na_2SO_3 水溶液中，並用二氯甲烷萃取兩次。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮，獲得淺褐色發泡體狀 (S)-2-[4-(5-甲磺醯基-嘧啶-2-基胺基)-苯基]-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (84 mg，定量)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ISP): 435.2 ($[M+H]^+$), 379.2 ($[M+H-C_4H_8]^+$)。

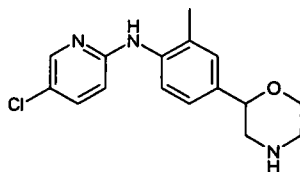
c) (5-甲磺醯基-嘧啶-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

標題化合物係以與實例 60 步驟 (c) 類似之方式使用 (S)-2-[4-(5-甲磺醯基-嘧啶-2-基胺基)-苯基]-嗎啉-4-甲酸第三丁酯替換 (S)-2-{4-[(4-氯-苯基)-甲基-胺基]-苯基}-嗎啉-4-甲酸第三丁酯而獲得。灰白色固體。MS (ISP): 335.3 ($[M+H]^+$)。

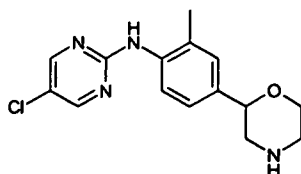
實例 79

(RS)-(4-氯-苯基)-(2-甲基-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

標題化合物係以與實例76類似之方式在步驟(g)中使用1-溴-4-氯苯(CAS 106-39-8)代替2,5-二溴吡啶而獲得。淺黃色膠狀物。MS (ISP): 305.3 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 303.3 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 80**(RS)-(5-氯-吡啶-2-基)-(2-甲基-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺**

標題化合物係以與實例76類似之方式在步驟(g)中使用2-溴-5-氯吡啶(CAS 40473-01-6)代替2,5-二溴吡啶而獲得。淺黃色膠狀物。MS (ISP): 306.2 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 304.2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

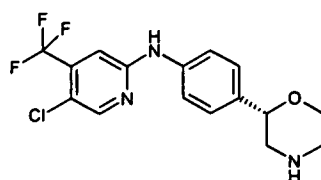
實例 81**(RS)-(5-氯-嘓啶-2-基)-(2-甲基-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺**

標題化合物係以與實例76類似之方式在步驟(g)中使用2,5-二氯嘓啶(CAS 22536-67-0)代替2,5-二溴吡啶而獲得。

無色膠狀物。MS (ISP): 307.2 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 305.2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 82

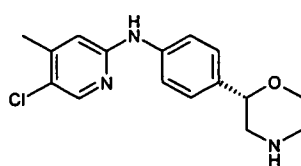
(S)-5-氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺



標題化合物係以與實例 5 類似之方式在步驟(a)中使用 (S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (CAS 1260220-43-6) 替換 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2,5-二氯-4-(三氟甲基)吡啶 (CAS 89719-92-6) 代替 2,5-二氯吡啶而獲得。淺黃色固體。MS (ISP): 360.1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 358.1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 83

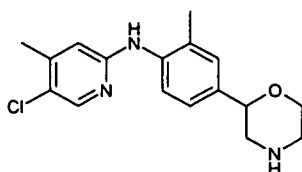
(S)-5-氯-4-甲基-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺



標題化合物係以與實例 5 類似之方式在步驟(a)中使用 (S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (CAS 1260220-43-6) 替換 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2,5-二氯-4-甲基吡啶 (CAS 886365-00-0) 代替 2,5-二氯吡啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 306.1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 304.1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 84

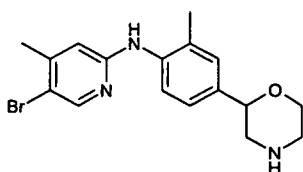
(RS)-5-氯-4-甲基-N-(2-甲基-4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺



標題化合物係以與實例 76 類似之方式在步驟 (g) 中使用 2,5-二氯-4-甲基吡啶 (CAS 886365-00-0) 代替 2,5-二溴吡啶而獲得。無色非晶形固體。MS (ISP): 320.1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 318.1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 85

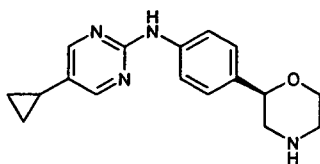
(RS)-5-溴-4-甲基-N-(2-甲基-4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺



標題化合物係以與實例 76 類似之方式在步驟 (g) 中使用 2,5-二溴-4-甲基吡啶 (CAS 3430-26-0) 代替 2,5-二溴吡啶而獲得。淺黃色非晶形固體。MS (ISP): 364.1 ($[\{^{81}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 362.1 ($[\{^{79}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 86

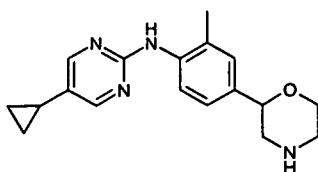
(5-環丙基-嘓啶-2-基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例 5 類似之方式在步驟 (a) 中使用 (R)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (CAS 1260220-42-5) 替換 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2-氯-5-環丙基嘧啶 (CAS 166740-44-9) 代替 2,5-二氯嘧啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 297.4 ($[M+H]^+$)。

實例 87

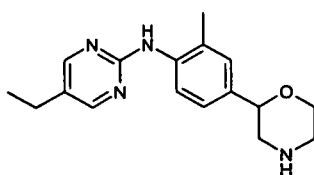
(RS)-5-環丙基-N-(2-甲基-4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺



標題化合物係以與實例 76 類似之方式在步驟 (g) 中使用 2-氯-5-環丙基嘧啶 (CAS 166740-44-9) 代替 2,5-二溴嘧啶而獲得。無色油狀物。MS (ISP): 311.2 ($[M+H]^+$)。

實例 88

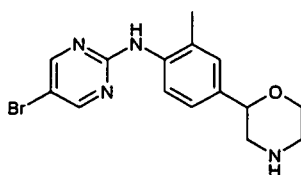
(RS)-5-乙基-N-(2-甲基-4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺



標題化合物係以與實例 76 類似之方式在步驟 (g) 中使用 2-氯-5-乙基嘧啶 (CAS 111196-81-7) 代替 2,5-二溴嘧啶而獲得。黃色油狀物。MS (ISP): 299.2 ($[M+H]^+$)。

實例 89

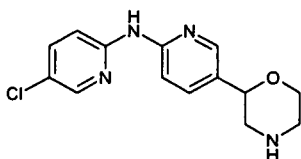
(RS)-5-溴-N-(2-甲基-4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺



標題化合物係以與實例 76 類似之方式在步驟 (g) 中使用 2,5-二溴嘧啶 (CAS 32779-37-6) 代替 2,5-二溴吡啶而獲得。灰白色非晶形固體。MS (ISP): 351.1 ($[\{^{81}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 349.2 ($[\{^{79}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 90

(RS)-5-氯-N-(5-(嗎啉-2-基)吡啶-2-基)吡啶-2-胺



a) 2-溴-1-(6-氯吡啶-3-基)乙酮及 2-氯-1-(6-氯吡啶-3-基)乙酮

在 0-5°C 下，向 6-氯菸鹼氯 (5.83 g, CAS 58757-38-3) 存於乙腈 (70 ml) 及 THF (70 ml) 中之經攪拌溶液中逐滴添加 (三甲基甲矽烷基)重氮甲烷 (15.9 ml，存於二乙醚中之 2 M 溶液)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。TLC 分析顯示反應完成。隨後在 0-5°C 下逐滴添加氫溴酸 (5.98 ml)，並將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。隨後將反應混合物傾倒至 EtOAc 中並依序用 Na_2CO_3 水溶液、水及飽和鹽水萃取。隨後有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮，獲得 2-溴-1-(6-氯吡啶-3-基)乙酮與 2-氯-1-(6-氯吡啶-3-基)乙酮之大約 1:1 之褐色固體狀混合物 (5.6 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (EI): 142 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}_1-\text{CH}_2\text{Cl}]^+$ 及 $[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}_2-$

$\text{CH}_2\text{Br}]^+$), 140 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}_1\text{-CH}_2\text{Cl}]^+$ 及 $[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}_2\text{-CH}_2\text{Br}]^+$), 114 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}_1\text{-CH}_2\text{Cl-CO}]^+$ 及 $[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}_2\text{-CH}_2\text{Br-CO}]^+$), 112 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}_1\text{-CH}_2\text{Cl-CO}]^+$ 及 $[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}_2\text{-CH}_2\text{Br-CO}]^+$)。

b) (RS)-2-氯-5-(環氧乙烷-2-基)吡啶

在 5°C 下，經 5 分鐘向 2-溴-1-(6-氯吡啶-3-基)乙酮及 2-氯-1-(6-氯吡啶-3-基)乙酮 (5.6 g) 存於乙醇 (100 ml) 中之混合物之經攪拌溶液中逐份添加 NaBH_4 (904 mg)。隨後將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時，獲得淺黃色溶液。TLC 分析顯示反應完成。隨後添加甲醇鈉 (645 mg) 並將反應混合物在室溫下攪拌過夜。TLC 分析顯示少量起始材料剩餘，且因此將反應混合物在 50°C 下攪拌 1 h。隨後將反應混合物傾倒至 EtOAc 中並用飽和鹽水洗滌。有機相經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮，獲得黃色油狀 (RS)-2-氯-5-(環氧乙烷-2-基)吡啶 (4.04 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ISP): 158.0 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 156.0 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

c) (RS)-1-(6-氯吡啶-3-基)-2-(2-羥基乙胺基)乙醇

向 (RS)-2-氯-5-(環氧乙烷-2-基)吡啶 (4.0 g) 存於 THF (15 ml) 中之經攪拌溶液中添加 2-胺基乙醇 (15.4 ml)，並將混合物在室溫下攪拌過夜。隨後將反應混合物傾倒至 EtOAc/THF (1:1) 中並用飽和鹽水洗滌混合物。有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮，獲得黃色固體狀 (RS)-1-(6-氯吡啶-3-基)-2-(2-羥基乙胺基)乙醇 (5.05 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ISP): 219.3 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 217.2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 201.3 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$),

199.1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$)。

d) (RS)-2-(6-氯吡啶-3-基)-2-羥基乙基(2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯

向(RS)-1-(6-氯吡啶-3-基)-2-(2-羥基乙胺基)乙醇(5.05 g)存於THF (50 ml)中之經攪拌溶液中添加 Boc_2O (5.34 g)，並將混合物在室溫下攪拌過夜。隨後將反應混合物傾倒至水中並用二氯甲烷萃取。有機層依序用1 M HCl水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液及飽和鹽水洗滌，隨後經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析(矽膠；梯度： MeOH /二氯甲烷/庚烷)純化殘留物，獲得黃色油狀(RS)-2-(6-氯吡啶-3-基)-2-羥基乙基(2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯(4.68 g, 45%，經4個步驟)。MS (ISP): MS (ISP): 319.1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 317.1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 263.1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$), 261.1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$)。

e) (RS)-2-(6-氯吡啶-3-基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

在0-5°C下，向(RS)-2-(6-氯吡啶-3-基)-2-羥基乙基(2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯(4.68 g)及三乙胺(3.5 ml)存於THF (50 ml)中之經攪拌溶液中逐滴添加甲磺醯氯(1.84 ml)。隨後將反應混合物在室溫下攪拌2.5小時，獲得黃色懸浮液。隨後過濾反應混合物以移除三乙胺鹽酸鹽，用THF (10 ml)洗滌過濾器。將濾液冷卻至0-5°C，並添加2-甲基-2-丁醇鉀(15.6 ml，存於甲苯中之1.7 M溶液)。將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘且隨後傾倒至EtOAc中，並依序用水及飽和鹽水洗滌。有機相經 Na_2SO_4 乾燥並在真空

中濃縮。藉由急驟管柱層析(矽膠；梯度：0%至70%存於己烷中之EtOAc)純化殘留物，獲得黃色固體狀(RS)-2-(6-氯吡啶-3-基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(1.16 g, 26%)。MS (ISP): 301.2 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 299.1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 245.2 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$), 243.2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$)。

f) (RS)-2-(6-(二苯基亞甲基胺基)吡啶-3-基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

向(RS)-2-(6-氯吡啶-3-基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(1.16 g)及二苯甲酮亞胺(977 μl)存於甲苯(35 ml)中之經攪拌溶液中添加第三丁醇鈉(597 mg)。將反應混合物用氫氣吹掃10分鐘。添加(R)-(+)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(242 mg)及叁(二亞苄基丙酮)二鈹(0) (107 mg)，並將反應混合物在100°C下加熱過夜。隨後將反應混合物冷卻至室溫，傾倒至水中並用EtOAc萃取兩次。有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析(矽膠；梯度：0%至30%存於己烷中之EtOAc)純化殘留物，獲得黃色油狀(RS)-2-(6-(二苯基亞甲基胺基)吡啶-3-基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(374 mg, 22%)。MS (ISP): 444.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

g) (RS)-2-(6-胺基吡啶-3-基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

向(RS)-2-(6-(二苯基亞甲基胺基)吡啶-3-基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(370 mg)存於甲醇(20 ml)中之經攪拌溶液中添加甲酸銨(789 mg)。藉由使氫氣鼓泡通過混合物達數分鐘而使反應混合物脫氣。隨後添加10%活性炭載鈹(44 mg)，並將反應混合物在60°C下攪拌1小時。隨後藉助矽藻土過濾

反應混合物並在真空中濃縮濾液。將殘留物溶解於EtOAc中並依序用水及飽和鹽水洗滌混合物。有機層經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析(矽膠；梯度：庚烷/二氯甲烷/MeOH)純化殘留物，獲得淺黃色油狀(RS)-2-(6-胺基吡啶-3-基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(171 mg, 73%)。MS (ISP): 280.2 ([M+H]⁺)。

h) 2-(6-(5-氯吡啶-2-基胺基)吡啶-3-基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

將(RS)-2-(6-胺基吡啶-3-基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(55 mg)、2,5-二氯吡啶(29 mg, CAS 16110-09-1)及碳酸鉀(96 mg)與二噁烷(2 ml)合併，得到黃色懸浮液。藉由使氫氣鼓泡通過混合物達數分鐘而使混合物脫氣。隨後添加Xantphos (6.84 mg)及叁(二亞苄基丙酮)二鉀氯仿錯合物(6.11 mg)。隨後蓋好反應混合物並在100°C下攪拌過夜。將粗反應混合物冷卻至室溫並過濾。在真空中濃縮濾液，並藉由急驟管柱層析(矽膠；梯度：0%至80%存於己烷中之EtOAc)純化殘留物，獲得黃色固體狀2-(6-(5-氯吡啶-2-基胺基)吡啶-3-基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(22 mg, 29%)。MS (ISP): 393.2 ([{³⁷Cl}M+H]⁺), 391.2 ([{³⁵Cl}M+H]⁺)。

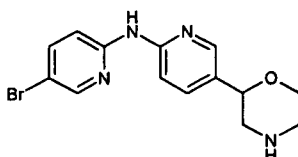
i) (RS)-5-氯-N-(5-(嗎啉-2-基)吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向2-(6-(5-氯吡啶-2-基胺基)吡啶-3-基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(22 mg)存於乙腈(1.5 ml)及水(4.5 ml)中之經攪拌溶液中添加三氟乙酸(43 µl)。隨後蓋好反應混合物，並將混合物在80°C下振盪3 h。隨後將反應混合物冷卻至室溫並傾倒

至 EtOAc/THF (1:1) 中，並用 1 M NaOH 水溶液洗滌。有機層經 Na₂SO₄ 乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析 (Isolute[®] Flash-NH₂，來自 Separtis；梯度：庚烷/EtOAc/MeOH) 純化粗物質，獲得無色非晶形固體狀 (RS)-5-氯-N-(5-(嗎啉-2-基)吡啶-2-基)吡啶-2-胺 (15 mg, 92%)。MS (ISP): 293.1 ([{³⁷Cl}M+H]⁺), 291.1 ([{³⁵Cl}M+H]⁺)。

實例 91

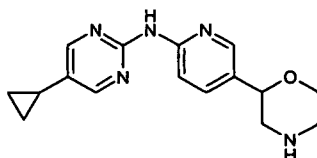
(RS)-5-溴-N-(5-(嗎啉-2-基)吡啶-2-基)吡啶-2-胺



標題化合物係以與實例 90 類似之方式在步驟 (h) 中使用 2,5-二溴吡啶 (CAS 624-28-2) 代替 2,5-二氯吡啶而獲得。淺黃色固體。MS (ISP): 337.1 ([{⁸¹Br}M+H]⁺), 335.1 ([{⁷⁹Br}M+H]⁺)。

實例 92

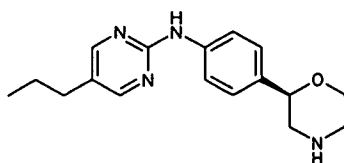
(RS)-5-環丙基-N-(5-(嗎啉-2-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺



標題化合物係以與實例 90 類似之方式在步驟 (h) 中使用 2-氯-5-環丙基嘧啶 (CAS 166740-44-9) 代替 2,5-二氯吡啶而獲得。白色。MS (ISP): 298.2 ([M+H]⁺)。

實例 93

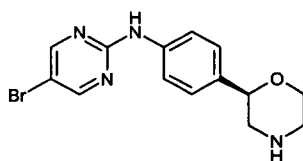
((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-丙基-嘧啶-2-基)-胺



標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用(R)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-42-5)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2-氯-5-丙基嘓啶(CAS 219555-98-3)代替2,5-二氯嘓啶而獲得。灰白色固體。MS (ISP): 299.4 ($[M+H]^+$)。

實例 94

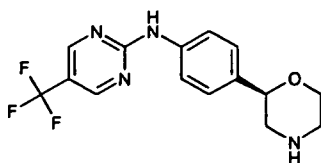
(5-溴-嘓啶-2-基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用(R)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-42-5)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2,5-二溴嘓啶(CAS 32779-37-6)代替2,5-二氯嘓啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 337.3 ($[\{^{81}\text{Br}\}M+H]^+$), 335.3 ($[\{^{79}\text{Br}\}M+H]^+$)。

實例 95

((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-三氟甲基-嘓啶-2-基)-胺

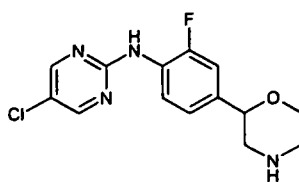


標題化合物係以與實例19類似之方式在步驟(a)中使用(R)-2-(4-溴-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯代替(S)-2-(4-溴-

苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯而獲得。白色固體。MS (ISP): 325.3 ($[M+H]^+$)。

實例 96

(RS)-5-氯-N-(2-氯-4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺



a) 2-溴-1-(4-溴-3-氯-苯基)-乙酮及2-氯-1-(4-溴-3-氯-苯基)-乙酮

在 0-5°C 下，向 4-溴-3-氯苯甲醯氯 (5.4 g, CAS 695188-21-7) 存於乙腈 (60 ml) 及 THF (60 ml) 中之經攪拌溶液中逐滴添加 (三甲基甲矽烷基)重氮甲烷 (13.6 ml，存於二乙醚中之 2 M 溶液)。將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。TLC 分析顯示反應完成。隨後在 0-5°C 下逐滴添加氫溴酸 (5.15 ml)，並將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。隨後將反應混合物傾倒至 EtOAc 中，並依序用 Na_2CO_3 水溶液、水及飽和鹽水萃取。隨後有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮，獲得 2-溴-1-(4-溴-3-氯-苯基)-乙酮與 2-氯-1-(4-溴-3-氯-苯基)-乙酮之大約 1:1 之淺黃色固體狀混合物 (6.16 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (EI): 203.2 ($[\{^{81}\text{Br}\}\text{M}_1-\text{CH}_2\text{Cl}]^+$ 及 $[\{^{81}\text{Br}\}\text{M}_2-\text{CH}_2\text{Br}]^+$), 201.2 ($[\{^{79}\text{Br}\}\text{M}_1-\text{CH}_2\text{Cl}]^+$ 及 $[\{^{79}\text{Br}\}\text{M}_2-\text{CH}_2\text{Br}]^+$)。

b) (RS)-2-(4-溴-3-氯-苯基)-環氧乙烷

在 5°C 下，經 5 分鐘向 2-溴-1-(4-溴-3-氯-苯基)-乙酮及 2-

氯-1-(4-溴-3-氟-苯基)-乙酮(6.16 g)存於乙醇(100 ml)中之混合物之經攪拌溶液中逐份添加NaBH₄ (788 mg)。隨後將反應混合物在室溫下攪拌1小時，獲得淺黃色溶液。TLC分析顯示反應完成。隨後添加甲醇鈉(562 mg)並將反應混合物在室溫下攪拌過夜。TLC分析顯示少量起始材料剩餘，且因此將反應混合物在40℃下攪拌1 h。隨後將反應混合物傾倒至水中並用EtOAc萃取兩次。合併之有機層用飽和鹽水洗滌，隨後經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮，獲得黃色油狀(RS)-2-(4-溴-3-氟-苯基)-環氧乙烷(4.69 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

c) (RS)-1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-(2-羥基-乙基胺基)-乙醇

向(RS)-2-(4-溴-3-氟-苯基)-環氧乙烷(4.69 g)存於THF(11 ml)中之經攪拌溶液中添加2-胺基乙醇(13.2 ml)，並將混合物在室溫下攪拌過夜。隨後將反應混合物傾倒至鹽水中並用EtOAc萃取兩次。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮，獲得黃色黏性油狀(RS)-1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-(2-羥基-乙基胺基)-乙醇(5.37 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ISP): 280.2 ([⁸¹Br}M+H]⁺), 278.1 ([⁷⁹Br}M+H]⁺)。

d) (RS)-[2-(4-溴-3-氟-苯基)-2-羥基-乙基]-(2-羥基-乙基)-胺基甲酸第三丁酯

向(RS)-1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-(2-羥基-乙基胺基)-乙醇(5.37 g)存於二氯甲烷(60 ml)中之經攪拌溶液中添加Boc₂O(4.00 g)，並將混合物在室溫下攪拌過夜。隨後將反應混

合物傾倒至水中並用二氯甲烷萃取。有機層依序用 1 M HCl 水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液及飽和鹽水洗滌，隨後經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析(矽膠；梯度：0%至10%存於二氯甲烷中之 MeOH)純化殘留物，獲得淺黃色黏性油狀 (RS)-[2-(4-溴-3-氟-苯基)-2-羥基-乙基]-(2-羥基-乙基)-胺基甲酸第三丁酯 (3.89 g, 45%，經4個步驟)。MS (ISP): 380.1 ($[\{^{81}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 378.2 ($[\{^{79}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

e) (RS)-2-(4-溴-3-氟-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯

在 0-5°C 下，向 (RS)-[2-(4-溴-3-氟-苯基)-2-羥基-乙基]-(2-羥基-乙基)-胺基甲酸第三丁酯 (3.88 g) 及三乙胺 (1.71 ml) 存於 THF (40 ml) 中之經攪拌溶液中逐滴添加甲磺醯氯 (873 μl)。隨後將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，獲得白色懸浮液。隨後過濾反應混合物以移除三乙胺鹽酸鹽，用 THF (6 ml) 洗滌過濾器。將濾液冷卻至 0-5°C，並添加 2-甲基-2-丁醇鉀 (9.05 ml，存於甲苯中之 1.7 M 溶液)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時，且隨後傾倒至水中並用 EtOAc 萃取兩次。合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析(矽膠；梯度：0%至30%存於己烷中之 EtOAc)純化殘留物，獲得橙色黏性油狀 (RS)-2-(4-溴-3-氟-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (1.73 g, 47%)。MS (ISP): 306.1 ($[\{^{81}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$), 304.1 ($[\{^{79}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$), 262.0 ($[\{^{81}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CO}_2]^+$), 260.1 ($[\{^{79}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CO}_2]^+$)。

f) (RS)-2-[4-(二苯亞甲基-胺基)-3-氟-苯基]-嗎啉-4-甲酸第三丁酯

向(RS)-2-(4-溴-3-氟-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(1.57 g)及二苯甲酮亞胺(1.15 ml)存於甲苯(40 ml)中之經攪拌溶液中添加第三丁醇鈉(691 mg)。將反應混合物用氫氣吹掃10分鐘。添加(R)-(+)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯苯(280 mg)及叁(二亞苄基丙酮)二鈾(0) (120 mg)，並將反應混合物加熱至100℃並攪拌1 h。將反應混合物傾倒至水中並用EtOAc萃取兩次。有機層經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析(矽膠；梯度：0%至30%存於己烷中之EtOAc)純化殘留物，獲得黃色黏性油狀(RS)-2-[4-(二苯亞甲基-胺基)-3-氟-苯基]-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(2.215 g，定量)。MS (ISP): 461.3 ([M+H]⁺), 405.4 ([M+H-C₄H₈]⁺), 361.3 ([M+H-C₄H₈-CO₂]⁺)。

g) (RS)-2-(4-胺基-3-氟-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯

向(RS)-2-[4-(二苯亞甲基-胺基)-3-氟-苯基]-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(2.21 g)存於甲醇(40 ml)中之經攪拌溶液中添加甲酸銨(4.54 g)。藉由使氫氣鼓泡通過混合物達數分鐘而使反應混合物脫氣。隨後添加10%活性炭載鈾(255 mg)，並將反應混合物在60℃下攪拌1小時。隨後藉助矽藻土過濾反應混合物，並將濾液傾倒至1 M NaOH水溶液中，並用EtOAc萃取兩次。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析(矽膠；梯度：0%至30%存於己烷中之EtOAc)純化殘留物，獲得白色固體狀(RS)-2-(4-

胺基-3-氟-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(1.42 g, 74%)。MS (ISP): 319.2 ($[M+Na]^+$), 297.3 ($[M+H]^+$), 241.2 ($[M+H-C_4H_8]^+$), 197.2 ($[M+H-C_4H_8-CO_2]^+$)。

h) (RS)-2-(4-(5-氯嘧啶-2-基胺基)-3-氟苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

將(RS)-2-(4-胺基-3-氟-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(60 mg)、2,5-二氯嘧啶(30.2 mg, CAS 22536-67-0)及碳酸鉍(99 mg)與二噁烷(2 ml)合併，得到黃色懸浮液。藉由使氫氣鼓泡通過混合物達數分鐘而使混合物脫氣。隨後添加 Xantphos (7.03 mg)及叁(二亞苄基丙酮)二鉀氯仿錯合物(6.29 mg)。隨後蓋好反應混合物並在120°C下攪拌2小時。將粗反應混合物冷卻至室溫並過濾。在真空中濃縮濾液，並藉由急驟管柱層析(矽膠；梯度：0%至80%存於己烷中之EtOAc)純化殘留物，獲得無色非晶形固體狀(RS)-2-(4-(5-氯嘧啶-2-基胺基)-3-氟苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(26 mg, 31%)。MS (ISP): 411.3 ($[^{37}Cl]M+H]^+$), 409.2 ($[^{35}Cl]M+H]^+$), 355.3 ($[^{37}Cl]M+H-C_4H_8]^+$), 353.3 ($[^{35}Cl]M+H-C_4H_8]^+$)。

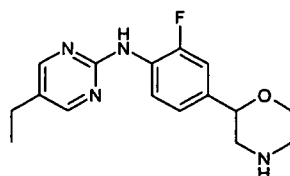
i) (RS)-5-氯-N-(2-氟-4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺

向(RS)-2-(4-(5-氯嘧啶-2-基胺基)-3-氟苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(26 mg)存於乙腈(1.5 ml)及水(4.5 ml)中之經攪拌溶液中添加三氟乙酸(49.0 μ l)。隨後蓋好反應混合物，並將混合物在80°C下振盪3 h。隨後將反應混合物冷卻至室溫並傾倒至EtOAc/THF (1:1)中，並用1 M NaOH水溶液洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟管柱

層析 (Isolute[®] Flash-NH₂ , 來自 Separtis ; 梯度 : 庚烷 / EtOAc/MeOH) 純化粗物質 , 獲得白色固體狀 (RS)-5-氯-N-(2-氯-4-(嗎啉-2-基)苯基)嘓啶-2-胺 (14 mg, 71%)。MS (ISP): 311.1 ([³⁷Cl}M+H]⁺), 309.1 ([³⁵Cl}M+H]⁺)。

實例 97

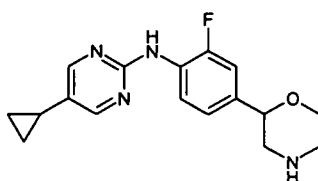
(RS)-5-乙基-N-(2-氯-4-(嗎啉-2-基)苯基)嘓啶-2-胺



標題化合物係以與實例 96 類似之方式在步驟 (h) 中使用 2-氯-5-乙基嘓啶 (CAS 111196-81-7) 代替 2,5-二氯嘓啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 303.2 ([M+H]⁺)。

實例 98

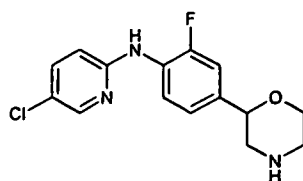
(RS)-5-環丙基-N-(2-氯-4-(嗎啉-2-基)苯基)嘓啶-2-胺



標題化合物係以與實例 96 類似之方式在步驟 (h) 中使用 2-氯-5-環丙基嘓啶 (CAS 166740-44-9) 代替 2,5-二氯嘓啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 315.2 ([M+H]⁺)。

實例 99

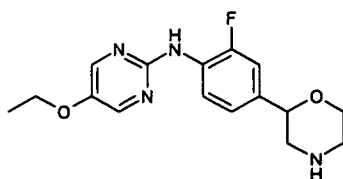
(RS)-5-氯-N-(2-氯-4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺



標題化合物係以與實例 96 類似之方式在步驟 (h) 中使用 2,5-二氯吡啶 (CAS 16110-09-1) 代替 2,5-二氯嘧啶而獲得。灰白色固體。MS (ISP): 310.1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 308.1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 100

(RS)-(5-乙氧基-嘧啶-2-基)-(2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



a) (RS)-2-[4-(5-乙氧基-嘧啶-2-基胺基)-3-氟-苯基]-嗎啉-4-甲酸第三丁酯

向 10 ml 玻璃小瓶中添加存於二噁烷 (2 ml) 中之 (RS)-2-(4-溴-3-氟-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (70 mg, 實例 96(e)) 及 5-乙氧基-2-嘧啶胺 (40.6 mg, CAS 39268-74-1)。將反應混合物用氫氣吹掃 5 分鐘。隨後添加 2-二-第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯 (13.6 mg)、叁(二亞苄基丙酮)二鈹 (0) (7.12 mg) 及第三丁醇鈉 (21.0 mg)。蓋好小瓶並在 120°C 下加熱 16 h。隨後藉助燒結玻璃過濾反應混合物，並在真空中濃縮濾液。藉由急驟管柱層析 (矽膠；梯度：0% 至 50% 存於己烷中之 EtOAc) 純化殘留物，獲得黃色膠狀 (RS)-2-[4-(5-乙氧基-嘧啶-2-基胺基)-3-氟-苯基]-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (15 mg, 18%)。MS (ISP): 441.4 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 419.3

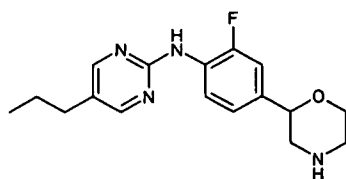
$([M+H]^+)$ 。

b) (RS)-(5-乙氧基-嘧啶-2-基)-(2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

向 (RS)-2-[4-(5-乙氧基-嘧啶-2-基胺基)-3-氟-苯基]-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (12 mg) 存於乙腈 (1.5 ml) 及水 (3 ml) 中之經攪拌溶液中添加三氟乙酸 (22.0 μ l)。隨後蓋好反應混合物，並將混合物在 80°C 下振盪 3.5 h。隨後將反應混合物冷卻至室溫並傾倒至 EtOAc 中，並用 1 M NaOH 水溶液洗滌。有機層經 Na₂SO₄ 乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析 (Isolute[®] Flash-NH₂，來自 Separtis；梯度：庚烷 / EtOAc/MeOH) 純化粗物質，獲得灰白色固體狀 (RS)-(5-乙氧基-嘧啶-2-基)-(2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺 (10 mg，定量)。MS (ISP): 319.2 $([M+H]^+)$ 。

實例 101

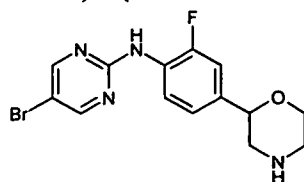
(RS)-(2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-丙基-嘧啶-2-基)-胺



標題化合物係以與實例 96 類似之方式在步驟 (h) 中使用 2-氟-5-丙基嘧啶 (CAS 219555-98-3) 代替 2,5-二氟嘧啶而獲得。灰白色固體。MS (ISP): 317.2 $([M+H]^+)$ 。

實例 102

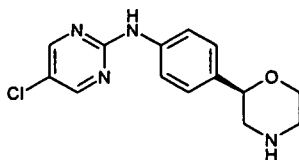
(RS)-(5-溴-嘧啶-2-基)-(2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例 96 類似之方式在步驟 (h) 中使用 2,5-二溴嘓啶 (CAS 32779-37-6) 代替 2,5-二氯嘓啶而獲得。灰白色固體。MS (ISP): 355.3 ($[\{^{81}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 353.1 ($[\{^{79}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 103

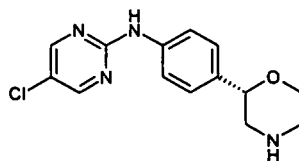
(R)-5-氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)嘓啶-2-胺



標題化合物係以與實例 5 類似之方式在步驟 (a) 中使用 (R)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (CAS 1260220-42-5) 替換 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2,5-二氯嘓啶 (CAS 22536-67-0) 代替 2,5-二氯吡啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 293.1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 291.1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 104

(S)-5-氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)嘓啶-2-胺

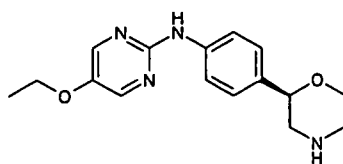


標題化合物係以與實例 5 類似之方式在步驟 (a) 中使用 (S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (CAS 1260220-43-6) 替換 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2,5-二氯嘓啶 (CAS 22536-67-0) 代替 2,5-二氯吡啶而獲得。灰白色固體。MS (ISP): 293.0 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 291.1

$([\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+)$ 。

實例 105

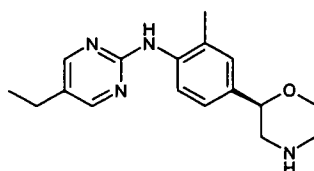
(5-乙氧基-嘧啶-2-基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例 19 類似之方式在步驟 (a) 中使用 (R)-2-(4-溴-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯代替 (S)-2-(4-溴-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 5-乙氧基-2-嘧啶胺 (CAS 39268-74-1) 代替 5-三氟甲基-嘧啶-2-基胺而獲得。白色固體。MS (ISP): 301.3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 106

(5-乙基-嘧啶-2-基)-((R)-2-甲基-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



a) (R)-2-(4-胺基-3-甲基苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯及 (S)-2-(4-胺基-3-甲基苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

(RS)-2-(4-胺基-3-甲基苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (1.18 g, 實例 76(f)) 之對映異構體係使用對掌性 HPLC (管柱: Chiralpak AD, 5×50 cm; 溶析劑: 5% 異丙醇/庚烷; 壓力: 18 巴; 流速: 35 ml/分鐘) 來分離, 從而獲得:
(+)-(R)-2-(4-胺基-3-甲基苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (453 mg, 黃色油狀物)

滯留時間=120分鐘

(-)-(S)-2-(4-胺基-3-甲基苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (464 mg, 黃色油狀物)

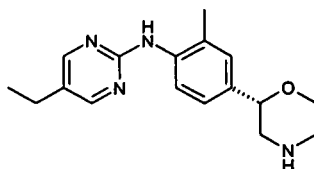
滯留時間=152分鐘

b) (5-乙基-嘓啶-2-基)-((R)-2-甲基-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

標題化合物係以與實例 76 (g)-(h)類似之方式在步驟(g)中使用(+)-(R)-2-(4-胺基-3-甲基苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯替換(RS)-2-(4-胺基-3-甲基苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2-氯-5-乙基嘓啶(CAS 111196-81-7)代替2,5-二溴吡啶而獲得。淺褐色黏性油狀物。MS (ISP): 299.4 ($[M+H]^+$)。

實例 107

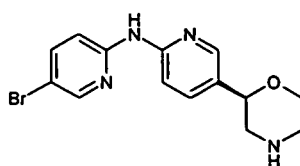
(5-乙基-嘓啶-2-基)-((S)-2-甲基-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例 106類似之方式在步驟(b)中使用(-)-(S)-2-(4-胺基-3-甲基苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯替換(+)-(R)-2-(4-胺基-3-甲基苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯而獲得。橙色黏性油狀物。MS (ISP): 299.4 ($[M+H]^+$)。

實例 108

(R)-5-溴-N-(5-(嗎啉-2-基)吡啶-2-基)吡啶-2-胺



a) (R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯及(S)-2-(6-胺基吡啶-3-基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

(RS)-2-(6-胺基吡啶-3-基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (430 mg, 實例 90(g)) 之對映異構體係使用對掌性 HPLC (管柱: Chiralpak AD, 5×50 cm; 溶析劑: 5% 異丙醇/庚烷; 壓力: 18 巴; 流速: 35 ml/分鐘) 來分離, 從而獲得:

(+)-(R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (157 mg, 淺黃色非晶形固體)

滯留時間=93 分鐘

(-)-(S)-2-(6-胺基吡啶-3-基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (157 mg, 淺黃色非晶形固體)

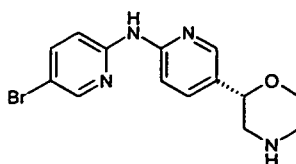
滯留時間=112 分鐘

b) (R)-5-溴-N-(5-(嗎啉-2-基)吡啶-2-基)吡啶-2-胺

標題化合物係以與實例 90 (h)-(i) 類似之方式在步驟 (h) 中使用 (+)-(R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯替換 (RS)-2-(6-胺基吡啶-3-基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2,5-二溴吡啶 (CAS 32779-37-6) 代替 2,5-二氯吡啶而獲得。黃色非晶形固體。MS (ISP): 337.0 ($[\{^{81}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 335.1 ($[\{^{79}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 109

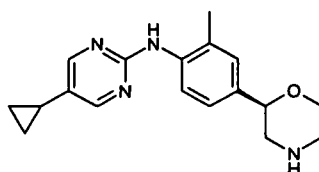
(S)-5-溴-N-(5-(嗎啉-2-基)吡啶-2-基)吡啶-2-胺



標題化合物係以與實例108類似之方式在步驟(b)中使用(-)-(S)-2-(6-胺基吡啶-3-基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯替換(+)-(R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯而獲得。黃色非晶形固體。MS (ISP): 337.0 ($[\{^81\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 335.1 ($[\{^79\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 110

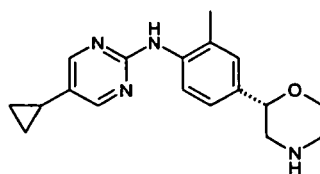
(5-環丙基-嘧啶-2-基)-((R)-2-甲基-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例106類似之方式在步驟(b)中使用(+)-(R)-2-(4-胺基-3-甲基苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2-氯-5-環丙基嘧啶(CAS 166740-44-9)代替2-氯-5-乙基嘧啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 311.4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 111

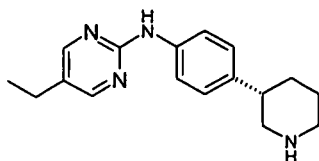
(5-環丙基-嘧啶-2-基)-((S)-2-甲基-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例106類似之方式在步驟(b)中使用(-)-(S)-2-(4-胺基-3-甲基苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯代替(+)-(R)-2-(4-胺基-3-甲基苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2-氯-5-環丙基嘧啶(CAS 166740-44-9)代替2-氯-5-乙基嘧啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 311.4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 112

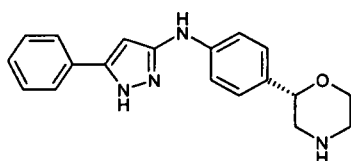
(5-乙基-嘧啶-2-基)-((S)-4-六氫吡啶-3-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例 5 類似之方式在步驟 (a) 中使用 (S)-4-(4-胺基-苯基)-六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯 (CAS 1171197-20-8) 替換 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2-氯-5-乙基嘧啶 (CAS 111196-81-7) 代替 2,5-二氯吡啶而獲得。灰白色固體。MS (ISP): 283.4 ($[M+H]^+$)。

實例 113

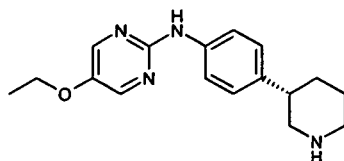
(S)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-苯基-1H-吡唑-3-胺



標題化合物係以與實例 19 類似之方式在步驟 (a) 中使用 5-苯基-1H-吡唑-3-胺 (CAS 1572-10-7) 代替 5-三氟甲基-嘧啶-2-基胺而獲得。橙色固體。MS (ISP): 321.1 ($[M+H]^+$)。

實例 114

(5-乙氧基-嘧啶-2-基)-((S)-4-六氫吡啶-3-基-苯基)-胺

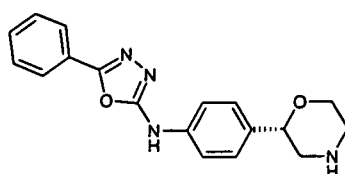


標題化合物係以與實例 5 類似之方式在步驟 (a) 中使用 (S)-4-(4-胺基-苯基)-六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯 (CAS

1171197-20-8)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2-氯-5-乙氧基嘧啶(CAS 82153-68-2)代替2,5-二氯吡啶而獲得。灰白色固體。MS (ISP): 299.3 ($[M+H]^+$)。

實例 115

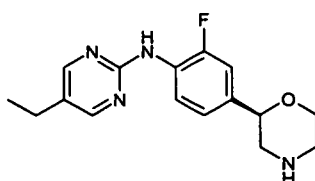
(S)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-胺



標題化合物係以與實例19類似之方式在步驟(a)中使用5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-胺(CAS 1612-76-6)代替5-三氟甲基-嘧啶-2-基胺而獲得。灰白色固體。MS (ISP): 323.3 ($[M+H]^+$)。

實例 116

(5-乙基-嘧啶-2-基)-((R)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



a) (+)-(R)-2-(4-胺基-3-氟-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯及
(-)-(S)-2-(4-胺基-3-氟-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯

(RS)-2-(4-胺基-3-氟-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(520 mg, 實例96(g))之對映異構體係使用對掌性HPLC (管柱: Chiralpak AD, 5×50 cm; 溶析劑: 10%異丙醇/庚烷; 壓力: 18巴; 流速: 35 ml/分鐘)來分離, 從而獲得:

(+)-(R)-2-(4-胺基-3-氟-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (146 mg, 淺黃色固體)

滯留時間=62分鐘

(-)-(S)-2-(4-胺基-3-氟-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (153 mg, 灰白色固體)

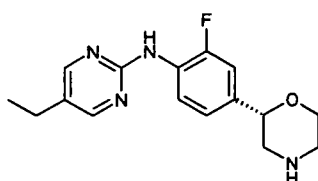
滯留時間=74分鐘

b) (5-乙基-嘧啶-2-基)-((R)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

標題化合物係以與實例 96 (h)-(i)類似之方式在步驟(h)中使用(+)-(R)-2-(4-胺基-3-氟-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯替換(RS)-2-(4-胺基-3-氟-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2-氟-5-乙基嘧啶(CAS 111196-81-7)代替2,5-二氟嘧啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 303.3 ($[M+H]^+$)。

實例 117

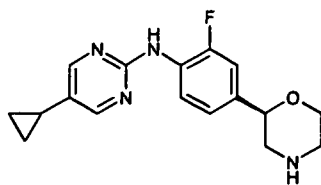
(5-乙基-嘧啶-2-基)-((S)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例 116 類似之方式在步驟(b)中使用(-)-(S)-2-(4-胺基-3-氟-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯替換(+)-(R)-2-(4-胺基-3-氟-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯而獲得。灰白色固體。MS (ISP): 303.3 ($[M+H]^+$)。

實例 118

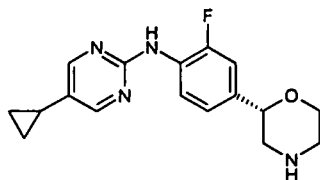
(5-環丙基-嘧啶-2-基)-((R)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例116類似之方式在步驟(b)中使用 (+)-(R)-2-(4-氨基-3-氟-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2-氯-5-環丙基嘧啶(CAS 166740-44-9)替換 2-氯-5-乙基嘧啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 315.1 ($[M+H]^+$)。

實例 119

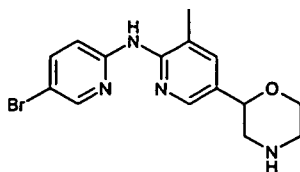
(5-環丙基-嘧啶-2-基)-((S)-2-氯-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例116類似之方式在步驟(b)中使用 (-)-(S)-2-(4-氨基-3-氟-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯替換 (+)-(R)-2-(4-氨基-3-氟-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2-氯-5-環丙基嘧啶(CAS 166740-44-9)替換 2-氯-5-乙基嘧啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 315.1 ($[M+H]^+$)。

實例 120

(RS)-N-(5-溴吡啶-2-基)-3-甲基-5-(嗎啉-2-基)吡啶-2-胺



a) (RS)-2-溴-3-甲基-5-(環氧乙烷-2-基)吡啶

經5分鐘，向氫化鈉(1.01 g)存於THF (20 ml)中之經攪拌懸浮液中逐滴添加三甲基碘化銻(4.69 g)存於DMSO (20

ml)中之溶液。將反應混合物攪拌5分鐘且隨後冷卻至0°C。逐滴添加6-溴-5-甲基菸鹼醛(4.6 g, CAS 885167-81-7)存於THF (15 ml)中之溶液。將反應混合物在0°C下攪拌30分鐘且隨後在室溫下攪拌過夜。隨後將混合物傾倒至EtOAc/Et₂O (1:1)中並用飽和鹽水洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析(矽膠；梯度：0%至50%存於己烷中之EtOAc)純化殘留物，獲得無色油狀(RS)-2-溴-3-甲基-5-(環氧乙烷-2-基)吡啶(1.26 g, 26%)。MS (ISP): 216.1 ([{⁸¹Br}M+H]⁺), 214.1 ([{⁷⁹Br}M+H]⁺)。

b) (RS)-1-(6-溴-5-甲基吡啶-3-基)-2-(2-羥基乙胺基)乙醇

向(RS)-2-溴-3-甲基-5-(環氧乙烷-2-基)吡啶(1.4 g)存於THF (6 ml)中之經攪拌溶液中添加2-胺基乙醇(3.92 ml)，並將混合物在室溫下攪拌過夜。隨後將反應混合物傾倒至EtOAc/THF (1:1)中並用飽和鹽水洗滌混合物。有機層經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮，獲得灰白色固體狀(RS)-1-(6-溴-5-甲基吡啶-3-基)-2-(2-羥基乙胺基)乙醇(1.76 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ISP): 277.0 ([{⁸¹Br}M+H]⁺), 275.0 ([{⁷⁹Br}M+H]⁺), 258.9 ([{⁸¹Br}M+H-H₂O]⁺), 257.0 ([{⁷⁹Br}M+H-H₂O]⁺)。

c) (RS)-2-(6-溴-5-甲基吡啶-3-基)-2-羥基乙基(2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯

向(RS)-1-(6-溴-5-甲基吡啶-3-基)-2-(2-羥基乙胺基)乙醇(1.76 g)存於THF (20 ml)中之經攪拌溶液中添加Boc₂O (1.54 g)，並將混合物在室溫下攪拌7小時。隨後將反應混

合物傾倒至EtOAc中，並將混合物依序用稀NaOH水溶液及飽和鹽水洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮，獲得無色油狀(RS)-2-(6-溴-5-甲基吡啶-3-基)-2-羥基乙基(2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯(2.57 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ISP): MS (ISP): 377.2 ([⁸¹Br}M+H]⁺), 375.2 ([⁷⁹Br}M+H]⁺), 321.0 ([⁸¹Br}M+H-C₄H₈]⁺), 319.0 ([⁷⁹Br}M+H-C₄H₈]⁺)。

d) (RS)-2-(6-溴-5-甲基吡啶-3-基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

在0-5℃下，向(RS)-2-(6-溴-5-甲基吡啶-3-基)-2-羥基乙基(2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯(2.57 g)及三乙胺(1.51 ml)存於THF (30 ml)中之經攪拌溶液中逐滴添加甲磺醯氯(546 μl)。隨後將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘，獲得白色懸浮液。隨後過濾反應混合物以移除三乙胺鹽酸鹽，用THF (10 ml)洗滌過濾器。將濾液冷卻至0-5℃，並添加2-甲基-2-丁醇鉀(5.62 ml，存於甲苯中之1.7 M溶液)。將反應混合物在室溫下攪拌10分鐘且隨後傾倒至EtOAc中，並依序用水及飽和鹽水洗滌。有機相經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析(矽膠；梯度：0%至70%存於己烷中之EtOAc)純化殘留物，獲得無色油狀(RS)-2-(6-溴-5-甲基吡啶-3-基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(1.7 g，73%，經3個步驟)。MS (ISP): 359.0 ([⁸¹Br}M+H]⁺), 357.0 ([⁷⁹Br}M+H]⁺), 303.0 ([⁸¹Br}M+H-C₄H₈]⁺), 301.0 ([⁷⁹Br}M+H-C₄H₈]⁺)。

e) (RS)-2-(6-(二苯基亞甲基胺基)-5-甲基吡啶-3-基)嗎啉-

4-甲酸第三丁酯

向(RS)-2-(6-溴-5-甲基吡啶-3-基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(1.7 g)及二苯甲酮亞胺(1.2 ml)存於甲苯(20 ml)中之經攪拌溶液中添加第三丁醇鈉(732 mg)。將反應混合物用氫氣吹掃10分鐘。添加(R)-(+)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(296 mg)及叁(二亞苺基丙酮)二鈹(0) (131 mg)，並將反應混合物在100℃下加熱過夜。隨後將反應混合物冷卻至室溫，傾倒至水中並用EtOAc萃取兩次。有機層經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析(矽膠；梯度：0%至75%存於己烷中之EtOAc)純化殘留物，獲得黃色發泡體狀(RS)-2-(6-(二苯基亞甲基胺基)-5-甲基吡啶-3-基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(1.01 g, 46%)。MS (ISP): 458.3 ([M+H]⁺)。

f) (RS)-2-(6-胺基-5-甲基吡啶-3-基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

向(RS)-2-(6-(二苯基亞甲基胺基)-5-甲基吡啶-3-基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(1.0 g)存於乙醇(100 ml)中之經攪拌溶液中添加甲酸銨(14 g)。藉由使氫氣鼓泡通過混合物達數分鐘而使反應混合物脫氣。隨後添加10%活性炭載鈹(2.56 mg)，並將反應混合物在80℃下攪拌2小時。隨後藉助矽藻土過濾反應混合物並在真空中濃縮濾液。將殘留物溶解於EtOAc中並依序用水及飽和鹽水洗滌混合物。有機層經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析(矽膠；梯度：庚烷/二氯甲烷/MeOH)純化殘留物，獲得無色油狀(RS)-2-(6-胺基-5-甲基吡啶-3-基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(246 mg, 38%)。MS (ISP): 294.2 ([M+H]⁺)。

g) (RS)-2-(6-(5-溴吡啶-2-基胺基)-5-甲基吡啶-3-基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

將(RS)-2-(6-胺基-5-甲基吡啶-3-基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(60 mg)、2,5-二溴吡啶(72.7 mg, CAS 624-28-2)及碳酸鉍(100 mg)與二噁烷(2 ml)合併，得到黃色懸浮液。藉由使氫氣鼓泡通過混合物達數分鐘而使混合物脫氣。隨後添加Xantphos (14.1 mg)及叁(二亞苺基丙酮)二鉍氯仿錯合物(12.6 mg)。隨後蓋好反應混合物，並在100℃下攪拌過夜且隨後在120℃下攪拌2小時。將粗反應混合物冷卻至室溫並過濾。在真空中濃縮濾液，並藉由急驟管柱層析(矽膠；梯度：0%至100%存於己烷中之EtOAc)純化殘留物，獲得黃色非晶形固體狀(RS)-2-(6-(5-溴吡啶-2-基胺基)-5-甲基吡啶-3-基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(26 mg, 28%)。MS (ISP): 451.1 ($[\{^{81}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 449.1 ($[\{^{79}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

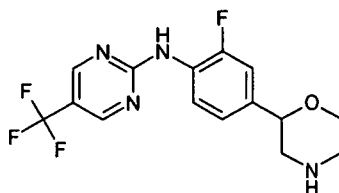
h) (RS)-N-(5-溴吡啶-2-基)-3-甲基-5-(嗎啉-2-基)吡啶-2-胺

向(RS)-2-(6-(5-溴吡啶-2-基胺基)-5-甲基吡啶-3-基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(26 mg)存於乙腈(1.5 ml)及水(4.5 ml)中之經攪拌溶液中添加三氟乙酸(45 μl)。隨後蓋好反應混合物，並將混合物在80℃下振盪3 h。隨後將反應混合物冷卻至室溫並傾倒至EtOAc/THF (1:1)中，並用1 M NaOH水溶液洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析(Isolute[®] Flash-NH₂，來自Separtis；梯度：庚烷/EtOAc/MeOH)純化粗物質，獲得無色非晶形固體狀(RS)-N-(5-溴吡啶-2-基)-3-甲基-5-(嗎啉-2-基)吡啶-2-胺(11 mg,

54%)。MS (ISP): 351.1 ($[\{^{81}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 349.1 ($[\{^{79}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 121

(RS)-(2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-胺



a) (RS)-2-[3-氟-4-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基胺基)-苯基]-嗎啉-4-甲酸第三丁酯

向 20 ml 玻璃小瓶中添加存於二噁烷 (5 ml) 中之 (RS)-2-(4-溴-3-氟-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (200 mg, 實例 96(e)) 及 5-三氟甲基-嘧啶-2-基胺 (145 mg, CAS 69034-08-8)。將反應混合物用氫氣吹掃 5 分鐘。隨後添加 2-二-第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯 (38.9 mg)、叁(二亞苄基丙酮)二鈹(0) (20.3 mg) 及第三丁醇鈉 (59.9 mg)。蓋好小瓶並在 120°C 下加熱 16 h。隨後藉助燒結玻璃過濾反應混合物，並在真空中濃縮濾液。藉由急驟管柱層析 (矽膠；梯度：0% 至 50% 存於庚烷中之 EtOAc) 純化殘留物，獲得黃色膠狀 (RS)-2-[3-氟-4-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基胺基)-苯基]-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (115 mg, 47%)。MS (ISP): 441.4 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)。

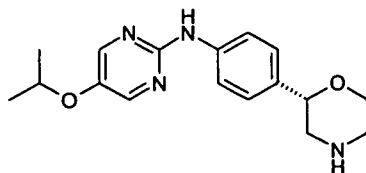
b) (RS)-(2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-胺

向 (RS)-2-[3-氟-4-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基胺基)-苯基]-嗎

啉-4-甲酸第三丁酯(110 mg)存於乙腈(2 ml)及水(4 ml)中之經攪拌溶液中添加三氟乙酸(190 μ l)。隨後蓋好反應混合物並將混合物在80°C下振盪4 h。隨後將反應混合物冷卻至室溫並傾倒至1 M NaOH水溶液中，並用EtOAc萃取兩次。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析(Isolute[®] Flash-NH₂，來自Separtis；梯度：庚烷/EtOAc)純化粗物質，獲得白色固體狀(RS)-(2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-三氟甲基-嘓啶-2-基)-胺(23 mg, 27%)。MS (ISP): 343.1 ([M+H]⁺)。

實例 122

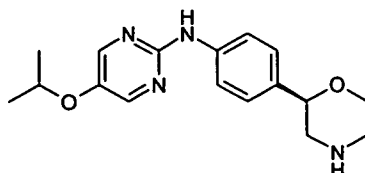
(5-異丙氧基-嘓啶-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用(S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2-氯-5-(1-甲基乙氧基)-嘓啶(CAS 169677-67-2)代替2,5-二氯吡啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 315.1 ([M+H]⁺)。

實例 123

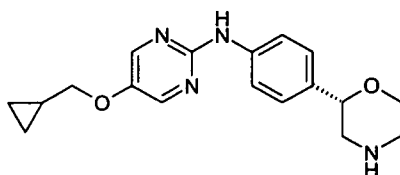
(5-異丙氧基-嘓啶-2-基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用(R)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-42-5)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2-氯-5-(1-甲基乙氧基)-嘓啶(CAS 169677-67-2)代替2,5-二氯嘓啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 315.1 ($[M+H]^+$)。

實例 124

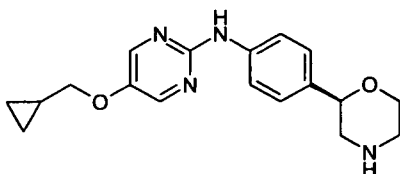
(S)-5-(環丙基甲氧基)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)嘓啶-2-胺



標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用(S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2-氯-5-(環丙基甲氧基)-嘓啶(CAS 169677-66-1)代替2,5-二氯嘓啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 327.2 ($[M+H]^+$)。

實例 125

(R)-5-(環丙基甲氧基)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)嘓啶-2-胺

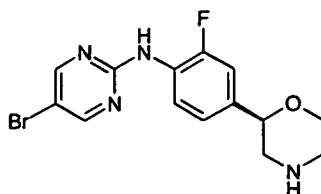


標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用(R)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-42-5)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2-氯-5-(環丙基甲氧基)-嘓啶(CAS 169677-66-1)代替2,5-

二氣吡啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 327.2 ($[M+H]^+$)。

實例 126

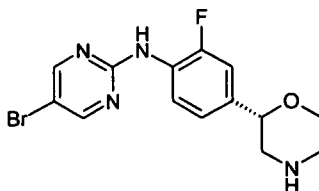
(5-溴-嘓啶-2-基)-((R)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例 116 類似之方式在步驟 (b) 中使用 (+)-(R)-2-(4-胺基-3-氟-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2,5-二溴嘓啶 (CAS 32779-37-6) 替換 2-氯-5-乙基嘓啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 355.0 ($[^81\text{Br}\{M+H\}]^+$), 353.0 ($[^79\text{Br}\{M+H\}]^+$)。

實例 127

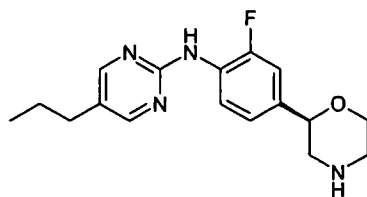
(5-溴-嘓啶-2-基)-((S)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例 116 類似之方式在步驟 (b) 中使用 (-)-(S)-2-(4-胺基-3-氟-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯替換 (+)-(R)-2-(4-胺基-3-氟-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2,5-二溴嘓啶 (CAS 32779-37-6) 替換 2-氯-5-乙基嘓啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 355.0 ($[^81\text{Br}\{M+H\}]^+$), 353.0 ($[^79\text{Br}\{M+H\}]^+$)。

實例 128

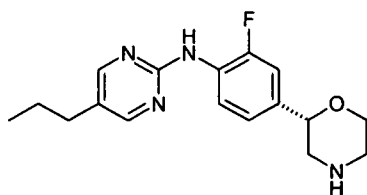
((R)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-丙基-嘓啶-2-基)-胺



標題化合物係以與實例116類似之方式在步驟(b)中使用 (+)-(R)-2-(4-胺基-3-氟-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2-氯-5-正丙基嘧啶(CAS 219555-98-3)替換 2-氯-5-乙基嘧啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 317.2 ($[M+H]^+$)。

實例129

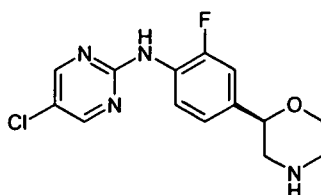
((S)-2-氯-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-丙基-嘧啶-2-基)-胺



標題化合物係以與實例116類似之方式在步驟(b)中使用 (-)-(S)-2-(4-胺基-3-氟-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯替換 (+)-(R)-2-(4-胺基-3-氟-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2-氯-5-正丙基嘧啶(CAS 219555-98-3)替換 2-氯-5-乙基嘧啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 317.3 ($[M+H]^+$)。

實例130

(5-氯-嘧啶-2-基)-((R)-2-氯-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

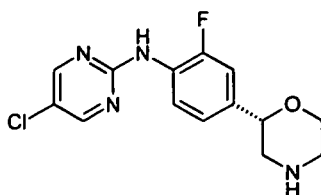


標題化合物係以與實例116類似之方式在步驟(b)中使用 (+)-(R)-2-(4-胺基-3-氟-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用

2,5-二氯嘧啶(CAS 22536-67-0)替換2-氯-5-乙基嘧啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 309.3 ($[M+H]^+$)。

實例 131

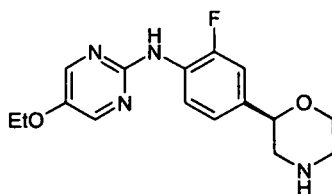
(5-氯-嘧啶-2-基)-((S)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例116類似之方式在步驟(b)中使用(-)-(S)-2-(4-胺基-3-氟-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯替換(+)-(R)-2-(4-胺基-3-氟-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2,5-二氯嘧啶(CAS 22536-67-0)替換2-氯-5-乙基嘧啶而獲得。灰白色固體。MS (ISP): 309.3 ($[M+H]^+$)。

實例 132

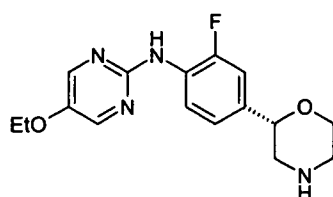
(5-乙氧基-嘧啶-2-基)-((R)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例116類似之方式在步驟(b)中使用(+)-(R)-2-(4-胺基-3-氟-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2-氯-5-乙氧基嘧啶(CAS 82153-68-2)替換2-氯-5-乙基嘧啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 319.2 ($[M+H]^+$)。

實例 133

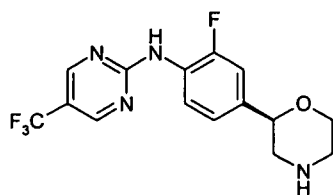
(5-乙氧基-嘧啶-2-基)-((S)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例116類似之方式在步驟(b)中使用(-)-(S)-2-(4-胺基-3-氟-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯替換(+)-(R)-2-(4-胺基-3-氟-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2-氯-5-乙氧基嘧啶(CAS 82153-68-2)替換2-氯-5-乙基嘧啶而獲得。灰白色固體。MS (ISP): 319.2 ($[M+H]^+$)。

實例 134

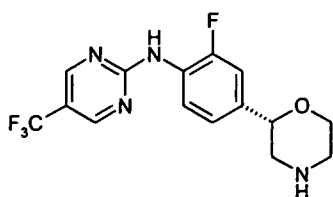
((R)-2-氯-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-胺



標題化合物係以與實例116類似之方式在步驟(b)中使用(+)-(R)-2-(4-胺基-3-氟-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2-氯-5-(三氟甲基)-嘧啶(CAS 69034-12-4)替換2-氯-5-乙基嘧啶而獲得。黃色固體。MS (ISP): 343.1 ($[M+H]^+$)。

實例 135

((S)-2-氯-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-胺

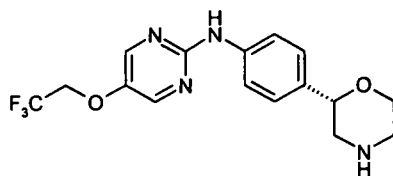


標題化合物係以與實例116類似之方式在步驟(b)中使用(-)-(S)-2-(4-胺基-3-氟-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯替換

(+)-(R)-2-(4-胺基-3-氟-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2-氯-5-(三氟甲基)-嘧啶(CAS 69034-12-4)替換 2-氯-5-乙基嘧啶而獲得。黃色固體。MS (ISP): 343.1 ($[M+H]^+$)。

實例 136

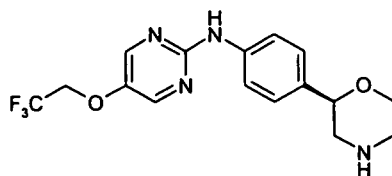
((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-[5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-2-基]-胺



標題化合物係以與實例 5 類似之方式在步驟(a)中使用 (S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)-嘧啶(CAS 145948-01-2)代替 2,5-二氯吡啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 355.2 ($[M+H]^+$)。

實例 137

((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-[5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-2-基]-胺

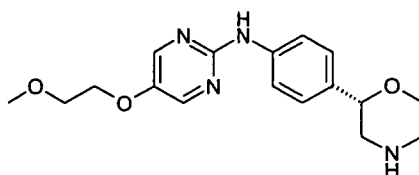


標題化合物係以與實例 5 類似之方式在步驟(a)中使用 (R)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-42-5)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使

用 2-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)-嘧啶 (CAS 145948-01-2) 代替 2,5-二氯嘧啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 355.2 ($[M+H]^+$)。

實例 138

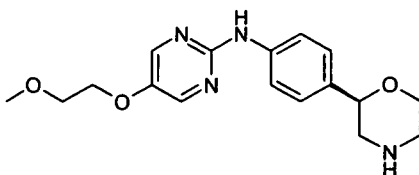
[5-(2-甲氧基-乙氧基)-嘧啶-2-基]-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例 5 類似之方式在步驟 (a) 中使用 (S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (CAS 1260220-43-6) 替換 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2-氯-5-(2-甲氧基乙氧基)嘧啶 (CAS 61533-68-4) 代替 2,5-二氯嘧啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 331.2 ($[M+H]^+$)。

實例 139

[5-(2-甲氧基-乙氧基)-嘧啶-2-基]-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

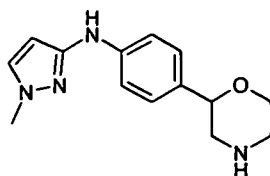


標題化合物係以與實例 5 類似之方式在步驟 (a) 中使用 (R)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (CAS 1260220-42-5) 替換 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2-氯-5-(2-甲氧基乙氧基)嘧啶 (CAS 61533-68-4) 代替 2,5-

二氣吡啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 331.2 ($[M+H]^+$)。

實例 140

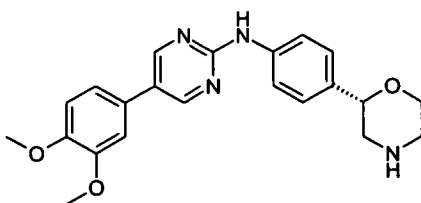
(RS)-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-(4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例 19 類似之方式在步驟 (a) 中使用 (RS)-2-(4-溴-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯代替 (S)-2-(4-溴-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 3-胺基-1-甲基吡唑 (CAS 1904-31-0) 代替 5-三氟甲基-嘧啶-2-基胺而獲得。灰白色固體。MS (ISP): 259.2 ($[M+H]^+$)。

實例 141

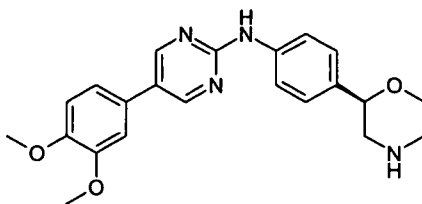
[5-(3,4-二甲氧基-苯基)-嘧啶-2-基]-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例 5 類似之方式在步驟 (a) 中使用 (S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (CAS 1260220-43-6) 替換 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2-氯-5-(3,4-二甲氧基苯基)嘧啶 (CAS 76972-10-6) 代替 2,5-二氯吡啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 393.2 ($[M+H]^+$)。

實例 142

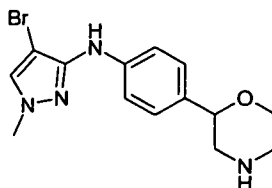
[5-(3,4-二甲氧基-苯基)-嘧啶-2-基]-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用(R)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-42-5)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2-氯-5-(3,4-二甲氧基苯基)嘧啶(CAS 76972-10-6)代替2,5-二氯吡啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 393.2 ($[M+H]^+$)。

實例 143

(RS)-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-(4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

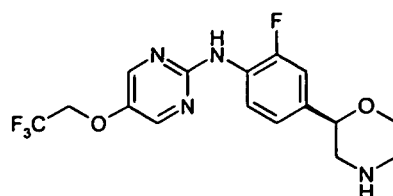


標題化合物係以與實例19類似之方式在步驟(a)中使用(RS)-2-(4-溴-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯代替(S)-2-(4-溴-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用3-胺基-4-溴-1-甲基吡唑(CAS 146941-72-2)代替5-三氟甲基-嘧啶-2-基胺而獲得。灰白色固體。MS (ISP): 339.1 ($[{\text{}}^{81}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 337.2 ($[{\text{}}^{81}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 144

((R)-2-氯-4-嗎啉-2-基-苯基)-[5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧

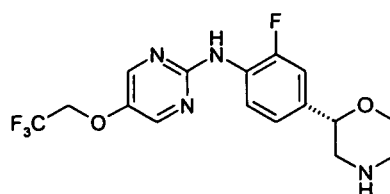
啉-2-基]-胺



標題化合物係以與實例116類似之方式在步驟(b)中使用(+)-(R)-2-(4-胺基-3-氟-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)-嘧啶(CAS 145948-01-2)替換2-氯-5-乙基嘧啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 373.1 ([M+H]⁺)。

實例 145

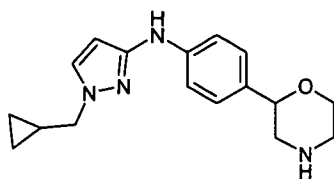
((S)-2-氯-4-嗎啉-2-基-苯基)-[5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啉-2-基]-胺



標題化合物係以與實例116類似之方式在步驟(b)中使用(-)-(S)-2-(4-胺基-3-氟-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯替換(+)-(R)-2-(4-胺基-3-氟-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)-嘧啶(CAS 145948-01-2)替換2-氯-5-乙基嘧啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 373.1 ([M+H]⁺)。

實例 146

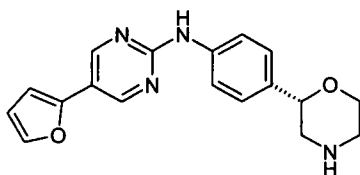
(RS)-(1-環丙基甲基-1H-吡唑-3-基)-(4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例 19 類似之方式在步驟 (a) 中使用 (RS)-2-(4-溴-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯代替 (S)-2-(4-溴-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 [1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-3-基]胺 (CAS 899899-07-1) 代替 5-三氟甲基-嘧啶-2-基胺而獲得。灰白色固體。MS (ISP): 299.3 ($[M+H]^+$)。

實例 147

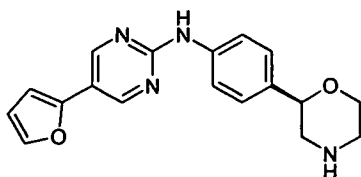
(5-呋喃-2-基-嘧啶-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例 5 類似之方式在步驟 (a) 中使用 (S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (CAS 1260220-43-6) 替換 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2-氯-5-(2-呋喃基)-嘧啶 (CAS 63558-66-7) 代替 2,5-二氯吡啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 323.2 ($[M+H]^+$)。

實例 148

(5-呋喃-2-基-嘧啶-2-基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

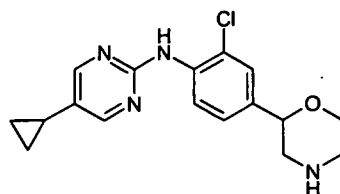


標題化合物係以與實例 5 類似之方式在步驟 (a) 中使用 (R)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (CAS 1260220-

42-5)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2-氯-5-(2-呋喃基)-嘧啶(CAS 63558-66-7)代替2,5-二氯吡啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 323.2 ($[M+H]^+$)。

實例 149

(RS)-N-(2-氯-4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-環丙基嘧啶-2-胺



a) 2-溴-1-(4-溴-3-氯苯基)乙酮及2-氯-1-(4-溴-3-氯苯基)乙酮

在 0-5°C 下，向 4-溴-3-氯苯甲醯氯(16.4 g, CAS 21900-32-3)存於乙腈(80 ml)及 THF (120ml)中之經攪拌溶液中逐滴添加(三甲基甲矽烷基)重氮甲烷(38.8 ml，存於二乙醚中之 2 M 溶液)。將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。TLC 分析顯示反應完成。隨後在 0-5°C 下逐滴添加氫溴酸(14.6 ml)，並將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。隨後將反應混合物傾倒至 EtOAc 中並依序用 Na₂CO₃ 水溶液、水及飽和鹽水萃取。隨後有機層經 Na₂SO₄ 乾燥並在真空中濃縮，獲得 2-溴-1-(4-溴-3-氯苯基)乙酮與 2-氯-1-(4-溴-3-氯苯基)乙酮之大約 1:1 之褐色固體狀混合物(18.4 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

b) (RS)-2-(4-溴-3-氯-苯基)-環氧乙烷

在 5°C 下，經 5 分鐘向 2-溴-1-(4-溴-3-氯苯基)乙酮及 2-氯-1-(4-溴-3-氯苯基)乙酮(18.4 g)存於乙醇(200 ml)中之混合

物之經攪拌溶液中逐份添加 NaBH_4 (2.23 g)。隨後將反應混合物在室溫下攪拌90分鐘，獲得黃色溶液。TLC分析顯示反應完成。隨後添加甲醇鈉(1.59 g)，並將反應混合物在 50°C 下攪拌4 h。TLC分析顯示反應完成。隨後將反應混合物傾倒至TBME中並用飽和鹽水洗滌。分離有機層，隨後經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮，獲得褐色油狀(RS)-2-(4-溴-3-氯-苯基)-環氧乙烷(15.2 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

c) (RS)-1-(4-溴-3-氯苯基)-2-(2-羥基乙胺基)乙醇

向(RS)-2-(4-溴-3-氯-苯基)-環氧乙烷(15.2 g)存於THF(40 ml)中之經攪拌溶液中添加2-胺基乙醇(35.1 ml)，並將混合物在室溫下攪拌7小時。隨後將反應混合物傾倒至EtOAc/THF (1:1)中並用飽和鹽水洗滌。分離有機層且隨後經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮，獲得黃色油狀(RS)-1-(4-溴-3-氯苯基)-2-(2-羥基乙胺基)乙醇(19.0 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ISP): 298.1 ($[\{^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 296.0 ($[\{^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl}\text{或}^{79}\text{Br}^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 293.9 ($[\{^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

d) (RS)-2-(4-溴-3-氯苯基)-2-羥基乙基(2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯

在 0°C 下，向(RS)-1-(4-溴-3-氯苯基)-2-(2-羥基乙胺基)乙醇(19.0 g)存於二氯甲烷(200 ml)中之經攪拌溶液中添加 Boc_2O (14.1 g)，並隨後將混合物在室溫下攪拌過夜。隨後將反應混合物傾倒至EtOAc中，並將混合物依序用稀氫

氧化鈉水溶液及飽和鹽水洗滌。分離有機相且隨後經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析(矽膠；梯度： $\text{MeOH}/$ 二氯甲烷 20/1)純化殘留物，獲得黃色油狀 (RS)-2-(4-溴-3-氯苯基)-2-羥基乙基(2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯 (12.7 g, 50%，經 4 個步驟)。MS (ISP): 398.0 ($[\{^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 395.9 ($[\{^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl}$ 或 $^{79}\text{Br}^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 393.9 ($[\{^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

e) (RS)-2-(4-溴-3-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

在 $0-5^\circ\text{C}$ 下，向 (RS)-2-(4-溴-3-氯苯基)-2-羥基乙基(2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯 (12.7 g) 及三乙胺 (6.72 ml) 存於 THF (150 ml) 中之經攪拌溶液中逐滴添加甲磺醯氯 (2.76 ml)。隨後將反應混合物在室溫下攪拌 60 分鐘，獲得白色懸浮液。隨後過濾反應混合物以移除三乙胺鹽酸鹽，用 THF (20 ml) 洗滌過濾器。將濾液冷卻至 $0-5^\circ\text{C}$ ，並添加 2-甲基-2-丁醇鉀 (28.4 ml，存於甲苯中之 1.7 M 溶液)。將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘且隨後傾倒至 EtOAc 中，並依序用稀 HCl 水溶液、水及飽和鹽水洗滌。分離有機相且隨後經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析(矽膠；梯度：0% 至 50% 存於己烷中之 EtOAc)純化殘留物，獲得黃色油狀 (RS)-2-(4-溴-3-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (9.32 g, 77%)。MS (ISP): 324.0 ($[\{^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$), 321.9 ($[\{^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl}$ 或 $^{79}\text{Br}^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$), 319.9 ($[\{^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$), 279.9 ($[\{^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CO}_2]^+$), 277.9 ($[\{^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl}$ 或 $^{79}\text{Br}^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CO}_2]^+$),

276.0 ($[\{^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CO}_2]^+$)。

f) (RS)-2-(3-氯-4-(二苯基亞甲基胺基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

向獲得之(RS)-2-(4-溴-3-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(0.50 g)及二苯甲酮亞胺(253 mg)存於甲苯(5 ml)中之經攪拌溶液中添加第三丁醇鈉(204 mg)。將反應混合物用氫氣吹掃10分鐘。添加(R)-(+)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(82.7 mg)及叁(二亞苄基丙酮)二鈹(0) (36.5 mg)，並將反應混合物加熱至90℃並攪拌16 h。將反應混合物傾倒至EtOAc中並依序用稀HCl水溶液、水及飽和鹽水洗滌。分離有機相且隨後經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析(矽膠；梯度：0%至50%存於己烷中之EtOAc)純化殘留物，獲得黃色油狀(RS)-2-(3-氯-4-(二苯基亞甲基胺基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(639 mg，定量)。MS (ISP): 479.1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 477.1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

g) (RS)-2-(4-胺基-3-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

向(RS)-2-(3-氯-4-(二苯基亞甲基胺基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(0.63 g)存於甲醇(8 ml)中之經攪拌溶液中添加乙酸鈉(325 mg)及羥胺鹽酸鹽(202 mg)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時且隨後在60℃下攪拌1小時。隨後將反應混合物冷卻至室溫並在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析(矽膠；梯度：0%至70%存於己烷中之EtOAc)純化殘留物，獲得白色固體狀(RS)-2-(4-胺基-3-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(345 mg，84%)。MS (ISP): 337.2 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+$

Na]⁺), 335.1 ([{³⁵Cl}M+Na]⁺), 314.9 ([{³⁷Cl}M+H]⁺), 313.0 ([{³⁵Cl}M+H]⁺), 259.1 ([{³⁷Cl}M+H-C₄H₈]⁺), 257.1 ([{³⁵Cl}M+H-C₄H₈]⁺), 215.3 ([{³⁷Cl}M+H-C₄H₈-CO₂]⁺), 213.0 ([{³⁵Cl}M+H-C₄H₈-CO₂]⁺)。

h) (RS)-2-(3-氯-4-(5-環丙基嘧啶-2-基胺基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

將(RS)-2-(4-胺基-3-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(70 mg)、2-氯-5-環丙基嘧啶(45.0 mg, CAS 166740-44-9)及碳酸鉍(109 mg)與二噁烷(2 ml)合併，得到黃色懸浮液。藉由使氫氣鼓泡通過混合物達數分鐘而使混合物脫氣。隨後添加Xantphos (7.77 mg)及叁(二亞苄基丙酮)二鉍氯仿錯合物(6.95 mg)。隨後蓋好反應混合物並在120°C下攪拌16小時。將粗反應混合物冷卻至室溫並過濾。在真空中濃縮濾液，並藉由急驟管柱層析(矽膠；梯度：0%至75%存於己烷中之EtOAc)純化殘留物，獲得無色非晶形固體狀(RS)-2-(3-氯-4-(5-環丙基嘧啶-2-基胺基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(48 mg, 50%)。MS (ISP): 433.2 ([{³⁷Cl}M+H]⁺), 431.2 ([{³⁵Cl}M+H]⁺)。

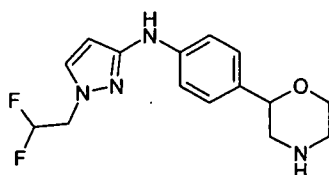
i) (RS)-N-(2-氯-4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-環丙基嘧啶-2-胺

向(RS)-2-(3-氯-4-(5-環丙基嘧啶-2-基胺基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(35 mg)存於乙腈(1.5 ml)及水(4.5 ml)中之經攪拌溶液中添加三氟乙酸(77.3 μl)。隨後蓋好反應混合物，並將混合物在80°C下振盪3 h。隨後將反應混合物冷卻至室溫並傾倒至EtOAc/THF (1:1)中，並用1 M NaOH水溶

液洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析(Isolute[®] Flash- NH_2 ，來自 Separtis；梯度：庚烷/EtOAc/MeOH)純化粗物質，獲得白色固體狀(RS)-N-(2-氯-4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-環丙基嘧啶-2-胺(28 mg, 76%)。MS (ISP): 333.1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 331.1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 150

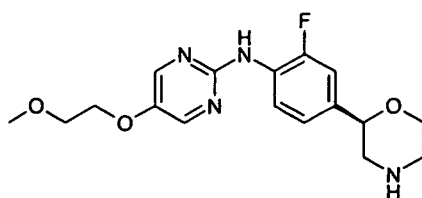
(RS)-[1-(2,2-二氟-乙基)-1H-吡唑-3-基]-(4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例 19 類似之方式在步驟(a)中使用(RS)-2-(4-溴-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯代替(S)-2-(4-溴-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 1-(2,2-二氟-乙基)-1H-吡唑-3-基胺(CAS 1006462-38-9)代替 5-三氟甲基-嘧啶-2-基胺而獲得。灰白色固體。MS (ISP): 309.4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 151

((R)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-嘧啶-2-基]-胺

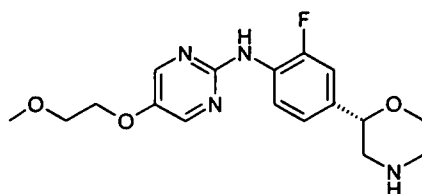


標題化合物係以與實例 116 類似之方式在步驟(b)中使用(+)-(R)-2-(4-胺基-3-氟-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用

2-氯-5-(2-甲氧基乙氧基)嘧啶(CAS 61533-68-4)替換2-氯-5-乙基嘧啶而獲得。無色膠狀物。MS (ISP): 349.2 ($[M+H]^+$)。

實例 152

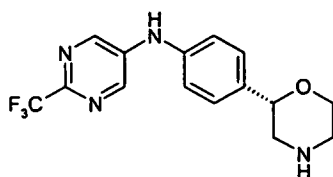
((S)-2-氯-4-嗎啉-2-基-苯基)-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-嘧啶-2-基]-胺



標題化合物係以與實例 116 類似之方式在步驟 (b) 中使用 (-)-(S)-2-(4-胺基-3-氯-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯替換 (+)-(R)-2-(4-胺基-3-氯-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2-氯-5-(2-甲氧基乙氧基)嘧啶(CAS 61533-68-4)替換2-氯-5-乙基嘧啶而獲得。無色膠狀物。MS (ISP): 349.2 ($[M+H]^+$)。

實例 153

((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-胺

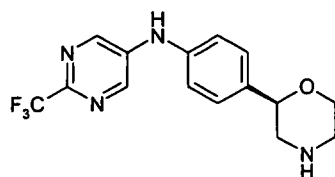


標題化合物係以與實例 5 類似之方式在步驟 (a) 中使用 (S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 5-氯-2-三氟甲基嘧啶(CAS 845618-08-8)代替 2,5-二氯吡

啉而獲得。白色固體。MS (ISP): 325.3 ($[M+H]^+$)。

實例 154

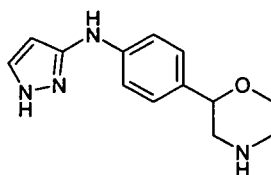
((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-(2-三氟甲基-嘓啉-5-基)-胺



標題化合物係以與實例 5 類似之方式在步驟 (a) 中使用 (R)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (CAS 1260220-42-5) 替換 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 5-氯-2-三氟甲基嘓啉 (CAS 845618-08-8) 代替 2,5-二氯嘓啉而獲得。白色固體。MS (ISP): 325.3 ($[M+H]^+$)。

實例 155

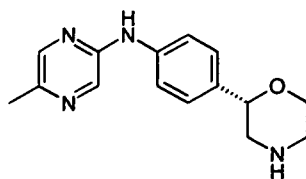
(RS)-(4-嗎啉-2-基-苯基)-(1H-吡啶-3-基)-胺



標題化合物係以與實例 19 類似之方式在步驟 (a) 中使用 (RS)-2-(4-溴-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯代替 (S)-2-(4-溴-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 3-胺基吡啶-1-甲酸第三丁酯 (CAS 863504-84-1) 代替 5-三氟甲基-嘓啉-2-基胺而獲得。橙色膠狀物。MS (ISP): 245.3 ($[M+H]^+$)。

實例 156

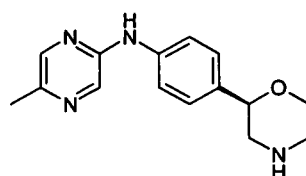
(5-甲基-吡嗪-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用 (S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2-氯-5-甲基吡嗪(CAS 59303-10-5)代替 2,5-二氯吡啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 271.4 ($[M+H]^+$)。

實例 157

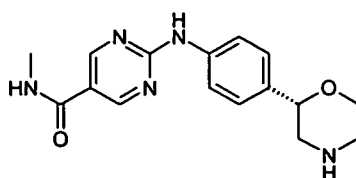
(5-甲基-吡嗪-2-基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用 (R)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-42-5)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2-氯-5-甲基吡嗪(CAS 59303-10-5)代替 2,5-二氯吡啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 271.4 ($[M+H]^+$)。

實例 158

2-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基胺基)-嘧啶-5-甲酸甲酯胺

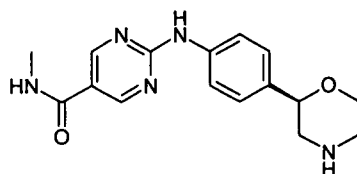


標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用 (S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-

43-6) 替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2-氯-N-甲基嘧啶-5-甲醯胺代替2,5-二氯吡啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 314.2 ($[M+H]^+$)。

實例 159

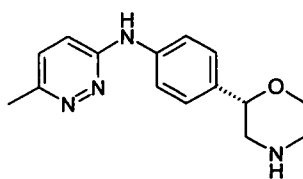
2-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基胺基)-嘧啶-5-甲酸甲醯胺



標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用(R)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-42-5)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2-氯-N-甲基嘧啶-5-甲醯胺代替2,5-二氯吡啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 314.2 ($[M+H]^+$)。

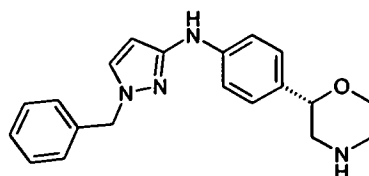
實例 160

(6-甲基-嗒嗪-3-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

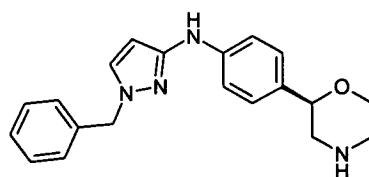


標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用(S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用3-氯-6-甲基嗒嗪(CAS 1121-79-5)代替2,5-二氯吡啶而獲得。灰白色固體。MS (ISP): 271.4 ($[M+H]^+$)。

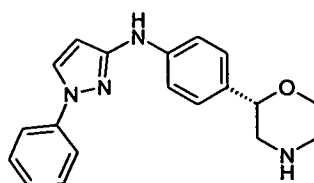
實例 161

(1-苄基-1H-吡唑-3-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

標題化合物係以與實例19類似之方式在步驟(a)中使用1-苄基-1H-吡唑-3-基胺(CAS 21377-09-3)代替5-三氟甲基-嘧啶-2-基胺而獲得。灰白色固體。MS (ISP): 335.4 ($[M+H]^+$)。

實例162**(1-苄基-1H-吡唑-3-基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺**

標題化合物係以與實例19類似之方式在步驟(a)中使用(R)-2-(4-溴-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯代替(S)-2-(4-溴-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用1-苄基-1H-吡唑-3-基胺(CAS 21377-09-3)代替5-三氟甲基-嘧啶-2-基胺而獲得。灰白色固體。MS (ISP): 335.4 ($[M+H]^+$)。

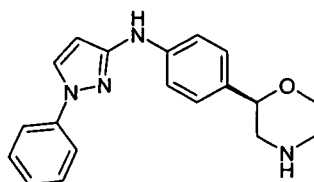
實例163**((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-(1-苄基-1H-吡唑-3-基)-胺**

標題化合物係以與實例19類似之方式在步驟(a)中使用1-

苯基-1H-吡唑-3-基胺 (CAS 1128-56-9) 代替 5-三氟甲基-嘧啶-2-基胺而獲得。灰白色固體。MS (ISP): 321.2 ($[M+H]^+$)。

實例 164

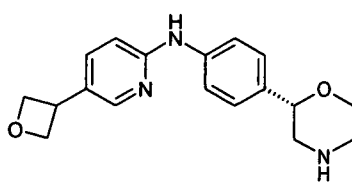
((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-(1-苯基-1H-吡唑-3-基)-胺



標題化合物係以與實例 19 類似之方式在步驟 (a) 中使用 (R)-2-(4-溴-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯代替 (S)-2-(4-溴-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 1-苯基-1H-吡唑-3-基胺 (CAS 1128-56-9) 代替 5-三氟甲基-嘧啶-2-基胺而獲得。淺黃色固體。MS (ISP): 321.2 ($[M+H]^+$)。

實例 165

((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-氧雜環丁-3-基-吡啶-2-基)-胺



a) 2-氯-5-氧雜環丁-3-基-吡啶

向 10 mL 微波小瓶中之 2-氯吡啶-5-酮酸 (315 mg, CAS 444120-91-6) 存於異丙醇 (2 ml) 中之溶液中添加碘化鎳 (18.8 mg)、反式-2-胺基環己醇鹽酸鹽 (9.21 mg) 及雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鈉 (387 mg)。將氫氣鼓泡至反應混合物中達 5 分鐘。隨後添加 3-碘-氧雜環丁烷 (190 mg, CAS 26272-

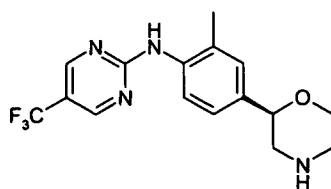
85-5)存於異丙醇(0.25 ml)中之溶液。隨後蓋好小瓶並在微波中在80℃下加熱20分鐘。t=20分鐘時之TLC顯示反應完成。用EtOH稀釋反應混合物並藉助矽藻土過濾。濾餅用EtOH洗滌且濾液在真空中濃縮。藉由急驟層析(矽膠；梯度：0%至50%存於庚烷中之EtOAc)純化粗物質，獲得白色固體狀2-氯-5-氧雜環丁-3-基-吡啶(40 mg, 24%)。

b) ((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-氧雜環丁-3-基-吡啶-2-基)-胺

標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用(S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2-氯-5-氧雜環丁-3-基-吡啶代替2,5-二氯吡啶而獲得。淺褐色固體。MS (ISP): 312.3 ($[M+H]^+$)。

實例 166

((R)-2-甲基-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-三氟甲基-嘓啶-2-基)-胺

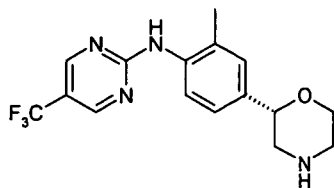


標題化合物係以與實例106類似之方式在步驟(b)中使用(+)-(R)-2-(4-胺基-3-甲基苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2-氯-5-(三氟甲基)-嘓啶(CAS 69034-12-4)代替2-氯-5-乙基嘓啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 339.3 ($[M+H]^+$)。

實例 167

((S)-2-甲基-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-三氟甲基-嘓啶-2-

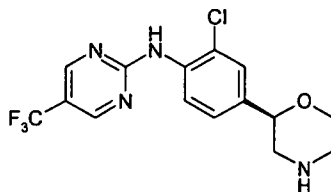
基)-胺



標題化合物係以與實例106類似之方式在步驟(b)中使用(-)-(S)-2-(4-胺基-3-甲基苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯代替(+)-(R)-2-(4-胺基-3-甲基苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2-氯-5-(三氟甲基)-嘧啶(CAS 69034-12-4)代替2-氯-5-乙基嘧啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 339.3 ($[M+H]^+$)。

實例168

((R)-2-氯-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-胺



a) (RS)-2-[3-氯-4-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基胺基)-苯基]-嗎啉-4-甲酸第三丁酯

標題化合物係以與實例149步驟(h)類似之方式使用2-氯-5-(三氟甲基)-嘧啶(CAS 69034-12-4)代替2-氯-5-環丙基嘧啶而獲得。無色膠狀物。MS (ISP): 461.3 ($[^{37}\text{Cl}\{M+H\}]^+$), 459.3 ($[^{35}\text{Cl}\{M+H\}]^+$), 405.3 ($[^{37}\text{Cl}\{M+H-C_4H_8\}]^+$), 403.2 ($[^{35}\text{Cl}\{M+H-C_4H_8\}]^+$)。

b) (+)-(R)-2-[3-氯-4-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基胺基)-苯基]-嗎啉-4-甲酸第三丁酯及(-)-(S)-2-[3-氯-4-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基胺基)-苯基]-嗎啉-4-甲酸第三丁酯

(RS)-2-[3-氯-4-(5-三氟甲基-嘓啶-2-基胺基)-苯基]-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (130 mg) 之對映異構體係使用對掌性 HPLC (管柱: Chiralpak AD, 5×50 cm; 溶析劑: 30% 異丙醇/庚烷; 壓力: 18 巴; 流速: 35 ml/分鐘) 來分離, 從而獲得:

(+)-(R)-2-[3-氯-4-(5-三氟甲基-嘓啶-2-基胺基)-苯基]-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (35 mg, 白色固體)

滯留時間=62分鐘

(-)-(S)-2-[3-氯-4-(5-三氟甲基-嘓啶-2-基胺基)-苯基]-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (33 mg, 白色固體)

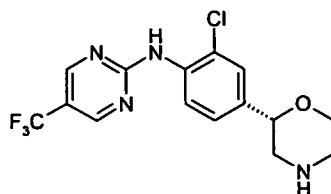
滯留時間=92分鐘

c) ((R)-2-氯-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-三氟甲基-嘓啶-2-基)-胺

標題化合物係以與實例 149 步驟 (i) 類似之方式使用 (+)-(R)-2-[3-氯-4-(5-三氟甲基-嘓啶-2-基胺基)-苯基]-嗎啉-4-甲酸第三丁酯替換 (RS)-2-[3-氯-4-(5-三氟甲基-嘓啶-2-基胺基)-苯基]-嗎啉-4-甲酸第三丁酯而獲得。白色固體。MS (ISP): 361.1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 359.1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 169

((S)-2-氯-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-三氟甲基-嘓啶-2-基)-胺

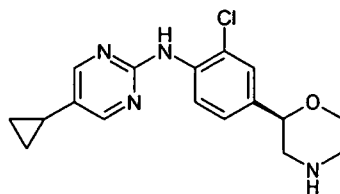


標題化合物係以與實例 168 類似之方式在步驟 (c) 中使用 (-)-(S)-2-[3-氯-4-(5-三氟甲基-嘓啶-2-基胺基)-苯基]-嗎啉-

4-甲酸第三丁酯替換(+)-(R)-2-[3-氯-4-(5-三氟甲基-嘓啉-2-基胺基)-苯基]-嗎啉-4-甲酸第三丁酯而獲得。無色膠狀物。MS (ISP): 361.1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 359.1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 170

(R)-N-(2-氯-4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-環丙基嘓啉-2-胺



a) (+)-(R)-2-(4-胺基-3-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯及(-)-(S)-2-(4-胺基-3-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

(RS)-2-(4-胺基-3-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(2.0 g, 實例 149(g))之對映異構體係使用對掌性 HPLC (管柱: Chiralpak AD, 5×50 cm; 溶析劑: 10% 異丙醇/庚烷; 壓力: 18巴; 流速: 35 ml/分鐘)來分離, 從而獲得:

(+)-(R)-2-(4-胺基-3-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(894 mg, 白色固體)

滯留時間=60分鐘

(-)-(S)-2-(4-胺基-3-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(934 mg, 白色固體)

滯留時間=76分鐘

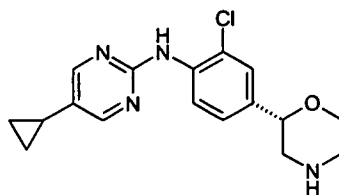
b) (R)-N-(2-氯-4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-環丙基嘓啉-2-胺

標題化合物係以與實例 149 (h)-(i)類似之方式在步驟(h)中使用(+)-(R)-2-(4-胺基-3-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

替換(RS)-2-(4-胺基-3-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯而獲得。白色固體。MS (ISP): 333.1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 331.1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 171

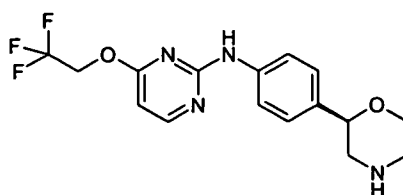
(S)-N-(2-氯-4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-環丙基嘓啶-2-胺



標題化合物係以與實例 170 類似之方式在步驟(b)中使用 (-)-(S)-2-(4-胺基-3-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯替換(+)-(R)-2-(4-胺基-3-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯而獲得。灰白色固體。MS (ISP): 333.1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 331.1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 172

((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-[4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘓啶-2-基]-胺

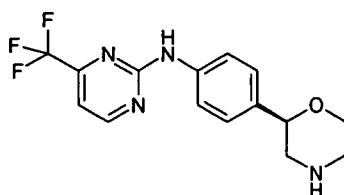


標題化合物係以與實例 5 類似之方式在步驟(a)中使用 (R)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-42-5)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2-氯-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-嘓啶(CAS 935252-67-8)代替 2,5-二氯嘓啶而獲得。灰白色固體。MS (ISP): 355.1

$([M+H]^+)$ 。

實例 173

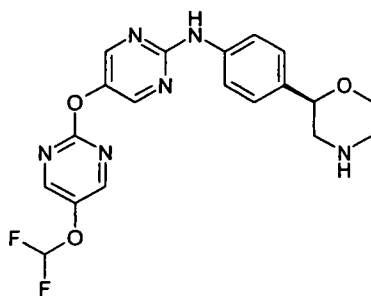
(R)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)-4-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



標題化合物係以與實例 5 類似之方式在步驟 (a) 中使用 (R)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (CAS 1260220-42-5) 替換 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2-氯-4-三氟甲基嘧啶 (CAS 33034-67-2) 代替 2,5-二氯嘧啶而獲得。灰白色固體。MS (ISP): 325.1 $([M+H]^+)$ 。

實例 174

(R)-5-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基氧基)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺



a) 2-氯-5-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基氧基)嘧啶

將 2-氯嘧啶-5-醇 (0.5 g) 與 DMF (5 ml) 合併，得到無色溶液。隨後添加 K_2CO_3 (582 mg) 及 2-氯-2,2-二氟乙酸乙酯 (534 μ l)。將反應混合物在 70°C 下攪拌過夜，獲得褐色懸浮液。隨後將反應混合物傾倒至 EtOAc 中並依序用水及飽

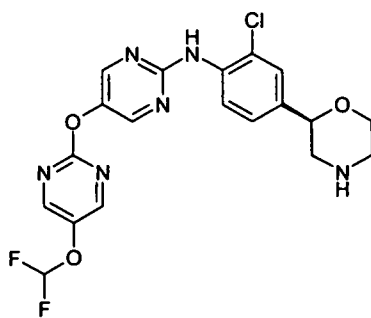
和鹽水洗滌。分離有機層，經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟層析(矽膠；梯度：0%至60%存於己烷中之 EtOAc)純化粗物質，獲得黃色固體狀2-氯-5-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基氧基)嘧啶(154 mg, 15%)。MS (ISP): 277.0 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 275.0 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

b) (R)-5-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基氧基)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺

標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用(R)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-42-5)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2-氯-5-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基氧基)嘧啶代替2,5-二氯嘧啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 417.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 175

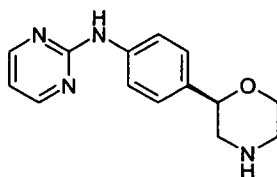
(R)-N-(2-氯-4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基氧基)嘧啶-2-胺



標題化合物係以與實例170類似之方式在步驟(b)中使用2-氯-5-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基氧基)嘧啶(實例174(a))替換2-氯-5-環丙基嘧啶而獲得。無色非晶形固體。MS (ISP): 453.1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 451.1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 176

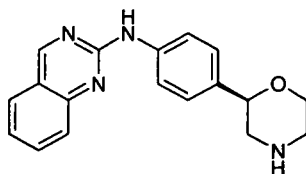
(R)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺



標題化合物係以與實例 5 類似之方式在步驟 (a) 中使用 (R)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (CAS 1260220-42-5) 替換 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2-氯-嘧啶 (CAS 1722-12-9) 代替 2,5-二氯吡啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 257.1 ($[M+H]^+$)。

實例 177

((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-喹啉-2-基-胺



標題化合物係以與實例 5 類似之方式在步驟 (a) 中使用 (R)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (CAS 1260220-42-5) 替換 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2-氯喹啉 (CAS 6141-13-5) 代替 2,5-二氯吡啶而獲得。淺黃色固體。MS (ISP): 307.2 ($[M+H]^+$)。

實例 178

(4-甲基-6-三氟甲基-嘧啶-2-基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



到淺褐色溶液。藉由鼓泡通過氫氣達數分鐘而使混合物脫氣。添加炭載鈹(41.4 mg, 10%)。隨後將反應混合物在填充有氫氣之氛圍中攪拌過夜。隨後藉助矽藻土過濾反應混合物並在真空中濃縮，獲得淺褐色發泡體狀(R)-2-(4-(5-羥基嘧啶-2-基胺基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(311 mg, 定量)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ISP): 373.2 ($[M+H]^+$)。

c) (R)-2-(4-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基胺基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

將(R)-2-(4-(5-羥基嘧啶-2-基胺基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(0.24 g)及 K_2CO_3 (124 mg)與DMF (2 ml)合併，得到褐色溶液。隨後添加2-氯-2,2-二氟乙酸乙酯(152 mg)。將反應混合物在80°C下攪拌1.5 h，獲得深褐色懸浮液。TLC及HPLC顯示反應完成。將反應混合物傾倒至EtOAc中並依序用水及飽和鹽水洗滌。分離有機層，經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟層析(矽膠；梯度：0%至70%存於己烷中之EtOAc)純化粗物質，獲得黃色油狀(R)-2-(4-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基胺基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(60 mg, 24%)。MS (ISP): 423.1 ($[M+H]^+$), 367.0 ($[M+H-C_4H_8]^+$)。

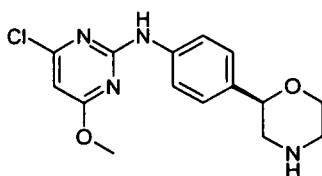
d) (R)-5-(二氟甲氧基)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺

將(R)-2-(4-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基胺基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(58 mg)與乙腈(2 ml)及水(6 ml)合併。添加三氟乙酸(138 μ l)。蓋好小瓶並在80°C下振盪4小時。隨後

將反應混合物傾倒至EtOAc/THF (1:1)中並用1 M NaOH水溶液洗滌。分離有機層，經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析(Isolute[®] Flash-NH₂，來自Separtis；梯度：庚烷/EtOAc/MeOH)純化粗物質，獲得白色固體狀(R)-5-(二氟甲氧基)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺(31 mg, 70%)。MS (ISP): 323.1 ([M+H]⁺)。

實例 180

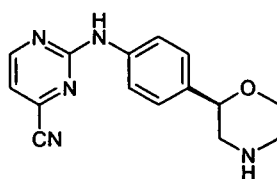
(4-氯-6-甲氧基-嘧啶-2-基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例 19 類似之方式在步驟(a)中使用(R)-2-(4-溴-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯代替(S)-2-(4-溴-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2-胺基-4-氯-6-甲氧基嘧啶(CAS 5734-64-5)代替2,5-二氯吡啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 323.3 ([{³⁷Cl}M+H]⁺), 321.2 ([{³⁵Cl}M+H]⁺)。

實例 181

2-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基胺基)-嘧啶-4-甲腈

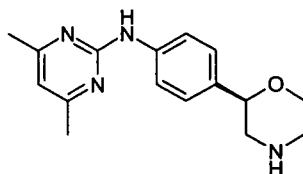


標題化合物係以與實例 5 類似之方式在步驟(a)中使用(R)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-

42-5)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2-氯嘍啶-4-甲腈(CAS 75833-38-4)代替2,5-二氯吡啶而獲得。淺黃色固體。MS (ISP): 282.2 ($[M+H]^+$)。

實例 182

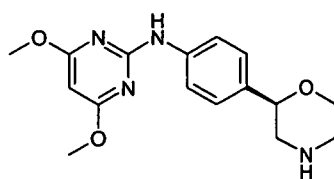
(4,6-二甲基-嘍啶-2-基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用(R)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-42-5)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2-氯-4,6-二甲基嘍啶(CAS 4472-44-0)代替2,5-二氯吡啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 285.1 ($[M+H]^+$)。

實例 183

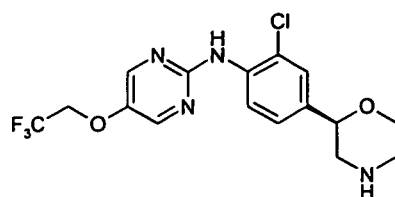
(4,6-二甲氧基-嘍啶-2-基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用(R)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-42-5)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2-氯-4,6-二甲氧基嘍啶(CAS 13223-25-1)代替2,5-二氯吡啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 317.1 ($[M+H]^+$)。

實例 184

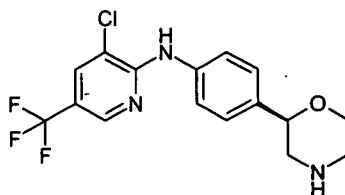
((R)-2-氯-4-嗎啉-2-基-苯基)-[5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-2-基]-胺



標題化合物係以與實例 170 類似之方式在步驟 (b) 中使用 2-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)-嘧啶 (CAS 145948-01-2) 替換 2-氯-5-環丙基嘧啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 391.3 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 389.2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 185

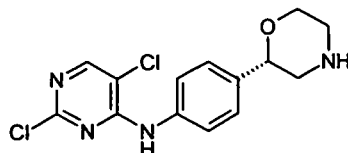
(R)-3-氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



標題化合物係以與實例 5 類似之方式在步驟 (a) 中使用 (R)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (CAS 1260220-42-5) 替換 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 2,3-二氯-5-(三氟甲基)吡啶 (CAS 69045-84-7) 代替 2,5-二氯吡啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 358.1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 360.1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 186

(S)-2,5-二氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-4-胺



a) (S)-2-(4-(2,5-二氯嘧啶-4-基氨基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

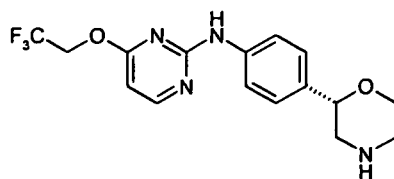
將(S)-2-(4-氨基苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(100 mg, 0.36 mmol)、2,4,5-三氯嘧啶(66 mg, 0.36 mmol)及二異丙基乙胺(70 mg, 0.54 mmol)之混合物溶解於2-丙醇(1.5 ml)中，並在80℃下攪拌過夜。處理時，蒸發掉大部分溶劑，隨後添加氯化銨水溶液，並將混合物用乙酸乙酯萃取。將水相用乙酸乙酯再萃取兩次。乾燥(MgSO₄)合併之有機層並在真空中濃縮。藉由急驟層析(20 g矽膠，10%至30%存於庚烷中之乙酸乙酯)純化殘留物，獲得白色固體(141 mg, 92%)。MS (ISP): 425.1 ([³⁵Cl}M+H]⁺), 427.1 ([³⁷Cl}M+H]⁺)。

b) (S)-2,5-二氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-4-胺鹽酸鹽

將(S)-2-(4-(2,5-二氯嘧啶-4-基氨基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(45 mg, 0.106 mmol)溶解於二噁烷(0.5 ml)中，並添加HCl存於二噁烷中之溶液(4 M, 0.3 ml, 1.27 mmol)。將反應混合物在60℃下攪拌2小時。冷卻後，添加乙醚(2 ml)並過濾出固體。用乙醚洗滌並在真空中乾燥，獲得白色固體狀(S)-2,5-二氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-4-胺鹽酸鹽(38 mg, 99%)。MS (ISP): 325.1 ([³⁵Cl}M+H]⁺), 327.1 ([³⁷Cl}M+H]⁺)。

實例 187

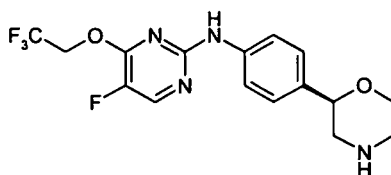
((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-[4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-2-基]-胺



標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用(S)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-43-6)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2-氯-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-嘧啶(CAS 935252-67-8)代替2,5-二氯嘧啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 355.2 ($[M+H]^+$)。

實例 188

[5-氯-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-2-基]-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



a) 2-氯-5-氯-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶

將2,4-二氯-5-氯嘧啶(100 mg, CAS 2927-71-1)與三氟乙醇(1.09 ml)合併，得到無色溶液。添加碳酸鉀(82.8 mg)。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。t=30分鐘時之TLC顯示反應完成。藉助燒結玻璃過濾反應混合物並在真空中濃縮。將殘留物用二乙醚研磨，隨後藉助燒結玻璃過濾並在真空中乾燥。

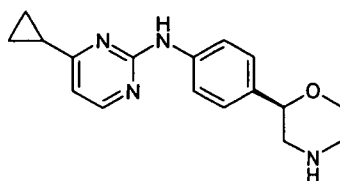
b) [5-氯-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-2-基]-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用

(R)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (CAS 1260220-42-5) 替換 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 且使用 2-氯-5-氟-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘓啶 代替 2,5-二氯嘓啶 而獲得。白色固體。MS (ISP): 373.2 ($[M+H]^+$)。

實例 189

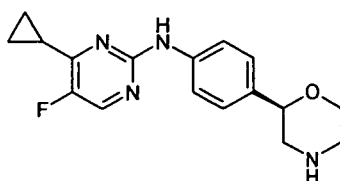
(4-環丙基-嘓啶-2-基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例 5 類似之方式在步驟 (a) 中使用 (R)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (CAS 1260220-42-5) 替換 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 且使用 2-氯-4-環丙基嘓啶 (CAS 954237-31-1) 代替 2,5-二氯嘓啶 而獲得。灰白色固體。MS (ISP): 297.3 ($[M+H]^+$)。

實例 190

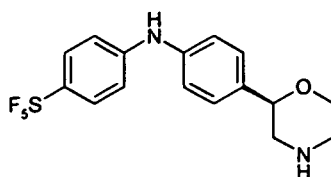
(4-環丙基-5-氟-嘓啶-2-基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例 5 類似之方式在步驟 (a) 中使用 (R)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (CAS 1260220-42-5) 替換 (RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯 且使用 2-氯-4-環丙基-5-氟-嘓啶 (CAS 1312535-71-9) 代替 2,5-二氯嘓啶 而獲得。灰白色固體。MS (ISP): 315.2 ($[M+H]^+$)。

實例 191

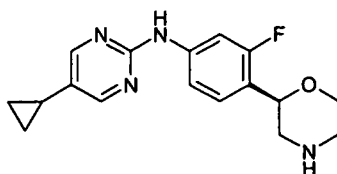
(4-五氟硫基-苯基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺



標題化合物係以與實例 19 類似之方式在步驟(a)中使用 (R)-2-(4-溴-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯代替 (S)-2-(4-溴-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用 4-(五氟硫基)苯胺 (CAS 2993-24-0) 代替 2,5-二氯吡啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 381.2 ($[M+H]^+$)。

實例 192

(R)-5-環丙基-N-(3-氟-4-(嗎啉-2-基)苯基)嘓啶-2-胺



a) 1-(4-溴-2-氟苯基)-2-氯乙酮

在 0-5°C 下，向 4-溴-2-氟苯甲醯氯 (33 g, CAS 151982-51-3) 存於乙腈 (150 ml) 及 THF (150 ml) 中之經攪拌溶液中逐滴添加 (三甲基甲矽烷基)重氮甲烷 (83.4 ml，存於己烷中之 2 M 溶液)。將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。TLC 分析顯示反應完成。隨後在 0-5°C 下逐滴添加 37% 鹽酸 (23.2 ml)，並將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。隨後將反應混合物傾倒至 EtOAc 中，並依序用 Na_2CO_3 水溶液、水及飽和鹽水萃取。隨後有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮，獲得 2-

溴-1-(4-溴-3-氟-苯基)-乙酮與2-氯-1-(4-溴-3-氟-苯基)-乙酮之大約1:1之黃色固體狀混合物(34.4 g, 98%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (EI)：203 ($[\{^{81}\text{Br}\}\text{M}-\text{CH}_2\text{Cl}]^+$), 201 ($[\{^{79}\text{Br}\}\text{M}-\text{CH}_2\text{Cl}]^+$)。

b) (RS)-2-(4-溴-2-氟苯基)環氧乙烷

在5°C下，經5分鐘向1-(4-溴-2-氟苯基)-2-氯乙酮(5.57 g)存於乙醇(100 ml)中之經攪拌溶液中逐份添加 NaBH_4 (838 mg)。隨後將反應混合物在室溫下攪拌1小時，獲得淺黃色溶液。TLC分析顯示反應完成。隨後添加甲醇鈉(2.06 ml，存於甲醇中之30%溶液)，並將反應混合物在室溫下攪拌過夜。TLC分析顯示反應完成。隨後將反應混合物傾倒至水中並用EtOAc萃取兩次。合併之有機層用飽和鹽水洗滌，隨後經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟層析(矽膠；梯度：5%至40%存於庚烷中之EtOAc)純化粗產物，獲得淺黃色油狀(RS)-2-(4-溴-2-氟苯基)環氧乙烷(1.35 g, 28%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (EI)：218 ($[\{^{81}\text{Br}\}\text{M}]^+$), 216 ($[\{^{79}\text{Br}\}\text{M}]^+$)。

c) (RS)-1-(4-溴-2-氟苯基)-2-(2-羥基乙氨基)乙醇

向(RS)-2-(4-溴-2-氟苯基)環氧乙烷(12.3 g)存於THF (40 ml)中之經攪拌溶液中添加2-氨基乙醇(33.9 ml)，並將混合物在室溫下攪拌過夜。隨後將反應混合物傾倒至EtOAc/THF (3:1)中並用飽和鹽水洗滌。分離有機層，經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟層析(矽膠；梯度：0%至35%存於含有數滴 NH_3 水溶液之二氯甲烷中之

MeOH)純化粗產物，獲得褐色油狀(RS)-1-(4-溴-2-氟苯基)-2-(2-羥基乙胺基)乙醇(12.0 g, 76%)。MS (ISP): 280.0 ($[\{^{81}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 278.0 ($[\{^{79}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

d) (RS)-2-(4-溴-2-氟苯基)-2-羥基乙基(2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯

在0°C下，向(RS)-1-(4-溴-2-氟苯基)-2-(2-羥基乙胺基)乙醇(12.0 g)存於THF (70 ml)中之經攪拌溶液中添加Boc₂O (10.4 g)，並將混合物在0°C下攪拌1小時且隨後在室溫下攪拌過夜。隨後將反應混合物傾倒至EtOAc中，並將混合物依序用1 M NaOH水溶液及飽和鹽水洗滌，隨後經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮，獲得黃色油狀(RS)-2-(4-溴-2-氟苯基)-2-羥基乙基(2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯(15.5 g, 95%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ISP): 380.0 ($[\{^{81}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 378.0 ($[\{^{79}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

e) (RS)-2-(4-溴-2-氟苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

在0-5°C下，向(RS)-2-(4-溴-2-氟苯基)-2-羥基乙基(2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯(15.5 g)及三乙胺(9.85 ml)存於THF (120 ml)中之經攪拌溶液中逐滴添加甲磺醯氯(3.35 ml)。隨後將反應混合物在室溫下攪拌1小時，獲得白色懸浮液。隨後過濾反應混合物以移除三乙胺鹽酸鹽，用THF (20 ml)洗滌過濾器。將濾液冷卻至0-5°C，並添加2-甲基-2-丁醇鉀(36.2 ml，存於甲苯中之1.7 M溶液)。將反應混合物在室溫下攪拌20分鐘且隨後傾倒至EtOAc中，並依序用1 M HCl水溶液、水及飽和鹽水洗滌。分離有機相，經

Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析(矽膠；梯度：0%至30%存於己烷中之EtOAc)純化殘留物，獲得黃色油狀(RS)-2-(4-溴-2-氟苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(6.46 g, 44%)。MS (EI)：305 ([⁸¹Br}M-C₄H₈]⁺), 303 ([⁷⁹Br}M-C₄H₈]⁺), 260 ([⁸¹Br}M-C₄H₈-CO₂H]⁺), 258 ([⁷⁹Br}M-C₄H₈-CO₂H]⁺)。

f) (-)-(S)-2-(4-溴-2-氟苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯及(+)-(R)-2-(4-溴-2-氟苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

所獲得之(RS)-2-(4-溴-2-氟苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(6.46 g)之對映異構體係使用對掌性HPLC(管柱：Chiralpak AD, 5×50 cm；溶析劑：4%異丙醇/庚烷；壓力：18巴；流速：35 ml/分鐘)來分離，從而獲得：

(-)-(S)-2-(4-溴-2-氟苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(2.79 g, 淺黃色固體)

滯留時間=28分鐘

(+)-(R)-2-(4-溴-2-氟苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(2.84 g, 白色固體)

滯留時間=35分鐘

g) (R)-2-(4-(二苯基亞甲基胺基)-2-氟苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

向(+)-(R)-2-(4-溴-2-氟苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(4.3 g)及二苯甲酮亞胺(2.2 ml)存於甲苯(20 ml)中之經攪拌溶液中添加第三丁醇鈉(1.84 g)。將反應混合物用氫氣吹掃10分鐘。添加(R)-(+)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(743 mg)

及叁(二亞苄基丙酮)二鈾(0) (328 mg)，並將反應混合物加熱至 90°C 並攪拌 90 分鐘。將反應混合物傾倒至水中並用 EtOAc 萃取兩次。有機層經 Na₂SO₄ 乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析(矽膠；梯度：0% 至 40% 存於己烷中之 EtOAc)純化殘留物，獲得黃色非晶形固體狀 (R)-2-(4-(二苄基亞甲基胺基)-2-氟苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (5.95 g，定量)。MS (ISP): 461.2 ([M+H]⁺)。

h) (R)-2-(4-胺基-2-氟苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

向 (R)-2-(4-(二苄基亞甲基胺基)-2-氟苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (5.95 g) 存於甲醇 (50 ml) 中之經攪拌溶液中添加乙酸鈉 (2.93 g) 及羥胺鹽酸鹽 (1.82 g)。將反應混合物在 50°C 下攪拌過夜。隨後藉助燒結玻璃過濾反應混合物並在真空中濃縮濾液。藉由急驟管柱層析(矽膠；梯度：0% 至 60% 存於己烷中之 EtOAc)純化殘留物，獲得黃色固體狀 (R)-2-(4-胺基-2-氟苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (3.0 g, 85%)。MS (ISP): 296 ([M]⁺), 240 ([M-C₄H₈]⁺), 195 ([M+H-C₄H₈-CO₂H]⁺)。

i) (R)-2-(4-(5-環丙基嘧啶-2-基胺基)-2-氟苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

將 (R)-2-(4-胺基-2-氟苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (300 mg)、2-氟-5-環丙基嘧啶 (188 mg, CAS 166740-44-9) 及碳酸鈾 (495 mg) 與二噁烷 (8 ml) 合併，得到黃色懸浮液。藉由使氫氣鼓泡通過混合物達數分鐘而使混合物脫氣。隨後添加 Xantphos (35.1 mg) 及叁(二亞苄基丙酮)二鈾氯仿錯合

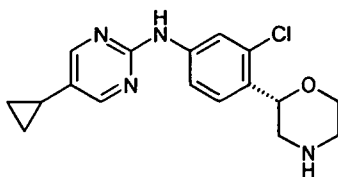
物 (31.4 mg)。隨後蓋好反應混合物並在 120°C 下攪拌 3 小時。將粗反應混合物冷卻至室溫並過濾。在真空中濃縮濾液，並藉由急驟管柱層析(矽膠；梯度：0%至55%存於己烷中之EtOAc)純化殘留物，獲得黃色固體狀(R)-2-(4-(5-環丙基嘧啶-2-基胺基)-2-氟苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(180 mg, 43%)。MS (ISP): 415.2 ($[M+H]^+$)。

j) (R)-5-環丙基-N-(3-氟-4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺

向(R)-2-(4-(5-環丙基嘧啶-2-基胺基)-2-氟苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(180 mg)存於乙腈(2 ml)及水(6 ml)中之經攪拌溶液中添加三氟乙酸(335 μ l)。隨後蓋好反應混合物，並將混合物在 80°C 下振盪 16 h。隨後將反應混合物冷卻至室溫並傾倒至EtOAc中，並用 4 M NaOH水溶液洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析(矽膠；梯度：CH₂Cl₂/MeOH/ NH₃水溶液)純化粗物質，獲得灰白色固體狀(R)-5-環丙基-N-(3-氟-4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺(57 mg, xx%)。MS (ISP): 315.2 ($[M+H]^+$)。

實例 193

((S)-3-氯-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-環丙基-嘧啶-2-基)-胺

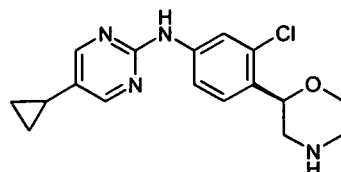


標題化合物係以與實例 192 類似之方式在步驟(a)中使用 4-溴-2-氯苯甲醯氯(CAS 21900-55-0)代替 4-溴-2-氟苯甲醯氯且在步驟(g)中使用(-)-(S)-2-(4-溴-2-氯-苯基)-嗎啉-4-甲

酸第三丁酯代替(+)-(R)-2-(4-溴-2-氟苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯而獲得。白色固體。MS (ISP): 333.2 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 331.2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 194

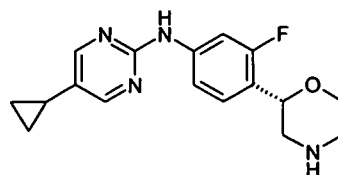
((R)-3-氯-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-環丙基-嘓啶-2-基)-胺



標題化合物係以與實例 192 類似之方式在步驟(a)中使用 4-溴-2-氯苯甲醯氯(CAS 21900-55-0)代替 4-溴-2-氟苯甲醯氯且在步驟(g)中使用(+)-(R)-2-(4-溴-2-氯-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯代替(+)-(R)-2-(4-溴-2-氟苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯而獲得。白色固體。MS (ISP): 333.2 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 331.2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

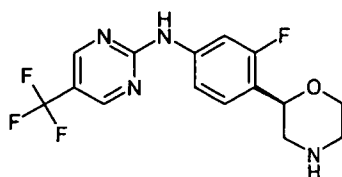
實例 195

(S)-5-環丙基-N-(3-氯-4-(嗎啉-2-基)苯基)嘓啶-2-胺



標題化合物係以與實例 192 類似之方式在步驟(g)中使用(-)-(S)-2-(4-溴-2-氟苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯代替(+)-(R)-2-(4-溴-2-氟苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯而獲得。白色固體。MS (ISP): 315.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 196

(R)-N-(3-氟-4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺**a) (R)-2-(2-氟-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基胺基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯**

向 25 ml 玻璃小瓶中添加存於二噁烷 (5 ml) 中之 (+)-(R)-2-(4-溴-2-氟苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (300 mg, 實例 192(f)) 及 5-三氟甲基-嘧啶-2-基胺 (156 mg, CAS 69034-08-8)。將反應混合物用氫氣吹掃 5 分鐘。隨後添加 2-二-第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯 (58.3 mg)、叁(二亞苄基丙酮)二鈹(0) (30.5 mg) 及第三丁醇鈉 (89.8 mg)。蓋好小瓶並在 100°C 下加熱 2 h。隨後藉助燒結玻璃過濾反應混合物，並在真空中濃縮濾液。藉由急驟管柱層析 (矽膠；梯度：0% 至 60% 存於庚烷中之 EtOAc) 純化殘留物，獲得非晶形黃色固體狀 (R)-2-(2-氟-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基胺基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (304 mg, 83%)。MS (ISP): 441.2 ([M-H]⁻)。

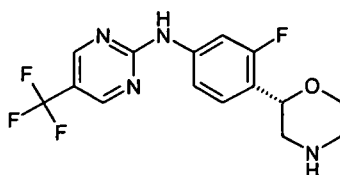
b) (R)-N-(3-氟-4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺

向 (R)-2-(2-氟-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基胺基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (300 mg) 存於乙腈 (2 ml) 及水 (6 ml) 中之經攪拌溶液中添加三氟乙酸 (522 µl)。隨後蓋好反應混合物並將混合物在 80°C 下振盪 16 h。隨後將反應混合物冷卻至室溫並傾倒至 4 M NaOH 水溶液中，並用 EtOAc 萃取兩

次。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析(矽膠, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 水溶液)純化粗物質, 獲得灰白色固體狀(R)-N-(3-氟-4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺(171 mg, 74%)。MS (ISP): 343.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 197

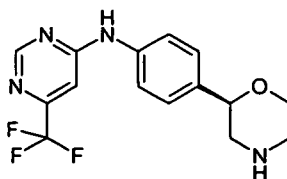
(S)-N-(3-氟-4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



標題化合物係以與實例 196 類似之方式在步驟(a)中使用 (-)-(S)-2-(4-溴-2-氟苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯代替 (+)-(R)-2-(4-溴-2-氟苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯而獲得。白色固體。MS (ISP): 343.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 198

(R)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-胺



a) (R)-2-(4-(6-(三氟甲基)嘧啶-4-基胺基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

將(S)-2-(4-胺基苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(100 mg, 0.36 mmol)、4-氟-6-(三氟甲基)嘧啶(72 mg, 0.4 mmol)及二異丙基乙胺(70 mg, 0.54 mmol)之混合物溶解於二甲基乙醯胺

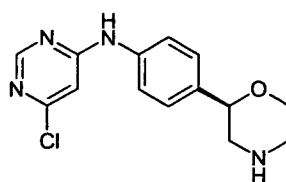
(1.3 ml)中，並在80℃下攪拌過夜。處理時，添加水，並將混合物用乙酸乙酯萃取兩次。乾燥(MgSO₄)合併之有機層並在真空中濃縮。藉由急驟層析(10 g矽膠，20%至40%存於庚烷中之乙酸乙酯)純化殘留物，獲得白色固體(135 mg, 89%)。MS (ISP): 425.2 ([M+H]⁺)。

b) (R)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-胺鹽酸鹽

將(R)-2-(4-(6-三氟甲基嘧啶-4-基胺基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(130 mg, 0.3 mmol)溶解於二噁烷(1.2 ml)中，並添加HCl存於二噁烷中之溶液(4 M, 1.15 ml, 4.59 mmol)。將反應混合物在60℃下攪拌2小時。冷卻後，添加乙醚(2 ml)並過濾出固體。用乙醚洗滌並在真空中乾燥，獲得淺黃色固體狀(R)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-胺鹽酸鹽(96 mg, 87%)。MS (ISP): 325.2 ([M+H]⁺)。

實例 199

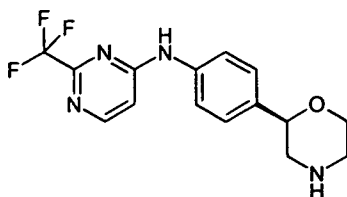
(R)-6-氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-4-胺



標題化合物係以與實例198類似之方式在步驟a)中使用4,6-二氯嘧啶代替4-氯-6-(三氟甲基)嘧啶而獲得。淺黃色固體。MS (ISP): 291.1 ([³⁵Cl]M+H)⁺, 293.2 ([³⁷Cl]M+H)⁺。

實例 200

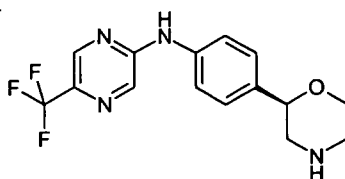
(R)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-胺



標題化合物係以與實例198類似之方式在步驟a)中使用4-氯-6-(三氟甲基)-嘧啶代替4-氯-6-(三氟甲基)嘧啶而獲得。淺黃色固體。MS (ISP): 325.2 ($[M+H]^+$)。

實例 201

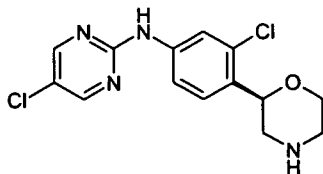
(R)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)吡嗪-2-胺



標題化合物係以與實例198類似之方式在步驟a)中使用2-氯-5-(三氟甲基)-吡嗪代替4-氯-6-(三氟甲基)嘧啶而獲得。灰白色固體。MS (ISP): 325.2 ($[M+H]^+$)。

實例 202

((R)-3-氯-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-氯-嘧啶-2-基)-胺

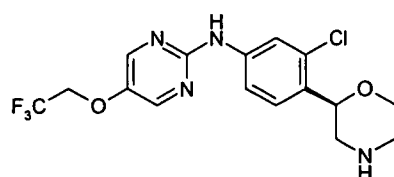


標題化合物係以與實例192類似之方式在步驟(a)中使用4-溴-2-氯苯甲醯氯(CAS 21900-55-0)代替4-溴-2-氯苯甲醯氯、在步驟(g)中使用(+)-(R)-2-(4-溴-2-氯-苯基)-嗎啉-4-

甲酸第三丁酯代替(+)-(R)-2-(4-溴-2-氟苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯且在步驟(i)中使用2,5-二氯-嘓啶(CAS 22536-67-0)代替2-氯-5-環丙基嘓啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 325.4 ($[\{^{37}\text{Cl}^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 323.4 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 203

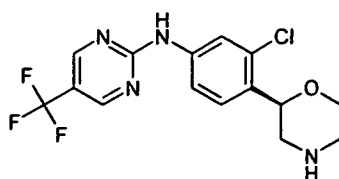
((R)-3-氯-4-嗎啉-2-基-苯基)-[5-(2,2,2-三氯-乙氧基)-嘓啶-2-基]-胺



標題化合物係以與實例 192 類似之方式在步驟(a)中使用4-溴-2-氯苯甲醯氯(CAS 21900-55-0)代替4-溴-2-氯苯甲醯氯、在步驟(g)中使用(+)-(R)-2-(4-溴-2-氯-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯代替(+)-(R)-2-(4-溴-2-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯且在步驟(i)中使用2-氯-5-(2,2,2-三氯乙氧基)-嘓啶(CAS 145948-01-2)代替2-氯-5-環丙基嘓啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 389.4 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 387.5 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 204

((R)-3-氯-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-三氯甲基-嘓啶-2-基)-胺

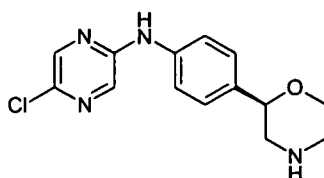


標題化合物係以與實例 192 類似之方式在步驟(a)中使用

4-溴-2-氯苯甲醯氯(CAS 21900-55-0)代替4-溴-2-氯苯甲醯氯、在步驟(g)中使用(+)-(R)-2-(4-溴-2-氯-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯代替(+)-(R)-2-(4-溴-2-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯且在步驟(i)中使用2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶(CAS 69034-12-4)代替2-氯-5-環丙基嘧啶而獲得。淺黃色固體。MS (ISP): 359.4 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 357.4 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 205

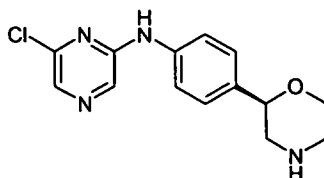
(R)-5-氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡嗪-2-胺



標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用(R)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-42-5)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使用2,5-二氯-吡嗪代替2,5-二氯吡啶而獲得。淺黃色。MS (ISP): 291.4 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 293.4 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 206

(R)-6-氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡嗪-2-胺

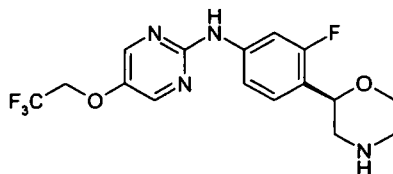


標題化合物係以與實例5類似之方式在步驟(a)中使用(R)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 1260220-42-5)替換(RS)-2-(4-胺基-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯且使

用 2,6-二氯-吡嗪代替 2,5-二氯吡啶而獲得。橙色固體。MS (ISP): 291.4 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 293.4 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 207

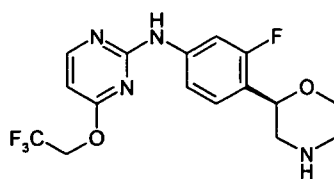
(R)-N-(3-氯-4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-胺



標題化合物係以與實例 192 類似之方式在步驟 (i) 中使用 2-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)-嘧啶 (CAS 145948-01-2) 代替 2-氯-5-環丙基嘧啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 373.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 208

(R)-N-(3-氯-4-(嗎啉-2-基)苯基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-胺

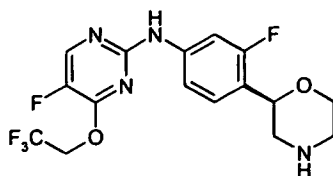


標題化合物係以與實例 192 類似之方式在步驟 (i) 中使用 2-氯-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-嘧啶 (CAS 935252-67-8) 代替 2-氯-5-環丙基嘧啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 373.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例 209

(R)-5-氯-N-(3-氯-4-(嗎啉-2-基)苯基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)

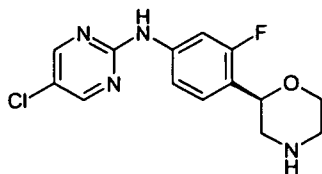
基)嘧啶-2-胺



標題化合物係以與實例192類似之方式在步驟(i)中使用2-氯-5-氟-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶(實例188(a))代替2-氯-5-環丙基嘧啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 391.1 ($[M+H]^+$)。

實例210

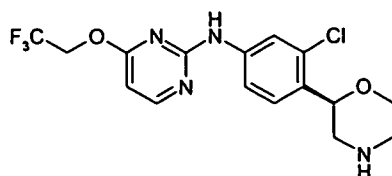
(R)-5-氯-N-(3-氯-4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺



標題化合物係以與實例192類似之方式在步驟(i)中使用2,5-二氯-嘧啶(CAS 22536-67-0)代替2-氯-5-環丙基嘧啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 311.1 ($[^{37}\text{Cl}]M+H^+$), 309.1 ($[^{37}\text{Cl}]M+H^+$)。

實例211

((R)-3-氯-4-嗎啉-2-基-苯基)-[4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-2-基]-胺



標題化合物係以與實例192類似之方式在步驟(a)中使用

4-溴-2-氯苯甲醯氯(CAS 21900-55-0)代替4-溴-2-氯苯甲醯氯、在步驟(g)中使用(+)-(R)-2-(4-溴-2-氯-苯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯代替(+)-(R)-2-(4-溴-2-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯且在步驟(i)中使用2-氯-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-嘓啶(CAS 935252-67-8)代替2-氯-5-環丙基嘓啶而獲得。白色固體。MS (ISP): 389.5 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 387.6 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

式I化合物及其醫藥上可用之酸加成鹽具有頗具價值之藥理特性。具體而言，已發現，本發明化合物對微量胺相關受體(TAAR)、尤其係TAAR1具有良好親和力。

根據下文給出之測試研究該等化合物。

材料及方法

TAAR表現質粒及穩定轉染細胞系之構建

構建表現質粒時，基本上如Lindemann等人[14]所述自基因組DNA擴增人類、大鼠及小鼠TAAR1之編碼序列。使用含1.5 mM Mg^{2+} 之擴增高保真度PCR系統(Expand High Fidelity PCR System) (Roche Diagnostics)，並按照製造商說明書將經純化PCR產物選殖至pCR2.1-TOPO選殖載體(Invitrogen)中。將PCR產物亞選殖至pIRESneo2載體(BD Clontech, Palo Alto, California)中，並在導入細胞系之前測序驗證表現載體。

基本上如Lindemann等人(2005)所述培養HEK293細胞(ATCC第CRL-1573號)。為產生穩定轉染細胞系，按照製造商說明書用Lipofectamine 2000 (Invitrogen)以含有TAAR

編碼序列(上述)之pIRESneo2表現質粒轉染HEK293細胞，並在轉染24小時後以1 mg/ml G418 (Sigma, Buchs, Switzerland)補充培養基。培養約10 d時間後，離析純系，使其擴增並按照製造商提供之非乙醯化EIA程序利用cAMP Biotrak酶免疫分析(EIA)系統(Amersham)測試對微量胺(所有化合物均購自Sigma)之反應性。所有後續研究中均使用在15代培養期間展示穩定 EC_{50} 之單株細胞系。

對大鼠TAAR1之放射性配體結合分析

膜製備及放射性配體結合

將穩定表現大鼠TAAR1之HEK-293細胞保持在37°C及5% CO₂下於含有胎牛血清(10%，在56°C下熱不活化30分鐘)、青黴素(penicillin)/鏈黴素(streptomycin) (1%)及375 µg/ml 遺傳黴素(geneticin) (Gibco)之DMEM高葡萄糖培養基中。使用胰蛋白酶/ EDTA自培養燒瓶釋放細胞，收穫，用冰冷PBS (不含Ca²⁺及Mg²⁺)洗滌兩次，在4°C下以1'000 rpm沈澱5分鐘，冷凍並儲存在-80°C下。將冷凍沈澱物懸浮於20 ml含有10 mM EDTA之HEPES-NaOH (20 mM, pH 7.4)中，並使用Polytron (PT 6000, Kinematica)以14'000 rpm均質化20 s。將勻漿於4°C下以48'000×g離心30分鐘。隨後，移除上清液並丟棄，並使用Polytron (20 s，以14'000 rpm)將沈澱物再懸浮於20 ml含有0.1 mM EDTA之HEPES-NaOH (20 mM, pH 7.4)中。重複此程序，並將最終沈澱物再懸浮於含有0.1 mM EDTA之HEPES-NaOH中，並使用Polytron均質化。通常，將2 ml膜部分之等分試樣儲存在-80°C下。對

於每一新膜批料，經由飽和曲線來確定解離常數(Kd)。以等於所計算Kd值之濃度(通常約為2.3 nM)使用TAAR1放射性配體³[H]-(S)-4-[(乙基-苯基-胺基)-甲基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺(闡述於WO 2008/098857中)，從而達成約0.2%之放射性配體結合且特異性結合佔總結合之約85%。非特異性結合定義為在10 μM未經標記配體存在下所結合³[H]-(S)-4-[(乙基-苯基-胺基)-甲基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺的量。所有化合物均在寬範圍濃度(10 pM至10 μM)下一式兩份進行測試。將測試化合物(20 μl/孔)轉移至96深孔板(TreffLab)中，並添加180 μl含有MgCl₂ (10 mM)及CaCl₂ (2 mM)之HEPES-NaOH (20 mM, pH 7.4) (結合緩衝液)、300 μl放射性配體³[H]-(S)-4-[(乙基-苯基-胺基)-甲基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺(濃度為3.3×Kd, nM)及500 μl膜(以每ml 50 μg蛋白質再懸浮)。將該96深孔板在4℃下培育1小時。藉由快速過濾經過預先浸泡於聚乙炔亞胺(0.3%)中1小時之Unifilter-96板(Packard Instrument公司)及玻璃過濾器GF/C (Perkin Elmer)來終止培育，並使用1 ml冷結合緩衝液洗滌三次。添加45 μl Microscint 40 (PerkinElmer)後，密封Unifilter-96板，且在1小時後，使用TopCount微量板閃爍計數器(Packard Instrument公司)計數放射性。

對小鼠TAAR1之放射性配體結合分析

膜製備及放射性配體結合

將穩定表現小鼠TAAR1之HEK-293細胞保持在37℃及5% CO₂下於含有胎牛血清(10%，在56℃下熱不活化30分鐘)、

青黴素/鏈黴素(1%)及375 $\mu\text{g/ml}$ 遺傳黴素(Gibco)之DMEM高葡萄糖培養基中。使用胰蛋白酶/EDTA自培養燒瓶釋放細胞，收穫，用冰冷PBS (不含 Ca^{2+} 及 Mg^{2+})洗滌兩次，在 4°C 下以1'000 rpm沈澱5分鐘，冷凍並儲存在 -80°C 下。將冷凍沈澱物懸浮於20 ml含有10 mM EDTA之HEPES-NaOH (20 mM, pH 7.4)中，並使用Polytron (PT 6000, Kinematica)以14'000 rpm均質化20 s。將勻漿於 4°C 下以 $48'000\times g$ 離心30分鐘。隨後，移除上清液並丟棄，並使用Polytron (20 s，以14'000 rpm)將沈澱物再懸浮於20 ml含有0.1 mM EDTA之HEPES-NaOH (20 mM, pH 7.4)中。重複此程序，並將最終沈澱物再懸浮於含有0.1 mM EDTA之HEPES-NaOH中，並使用Polytron均質化。通常，將2 ml膜部分之等分試樣儲存在 -80°C 下。對於每一新膜批料，經由飽和曲線來確定解離常數(K_d)。以等於所計算 K_d 值之濃度(通常約為0.7 nM)使用TAAR1放射性配體 $^3[\text{H}]$ -(S)-4-[(乙基-苯基-胺基)-甲基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺(闡述於WO 2008/098857中)，從而達成約0.5%之放射性配體結合且特异性結合佔總結合之約70%。非特异性結合定義為在10 μM 未經標記配體存在下所結合 $^3[\text{H}]$ -(S)-4-[(乙基-苯基-胺基)-甲基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺的量。所有化合物均在寬範圍濃度(10 pM至10 μM)下一式兩份進行測試。將測試化合物(20 $\mu\text{l/孔}$)轉移至96深孔板(TreffLab)中，並添加180 μl 含有 MgCl_2 (10 mM)及 CaCl_2 (2 mM)之HEPES-NaOH (20 mM, pH 7.4) (結合緩衝液)、300 μl 放射性配體 $^3[\text{H}]$ -(S)-4-

[(乙基-苯基-胺基)-甲基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺(濃度為 $3.3 \times Kd$, nM)及 500 μ l 膜(以每 ml 60 μ g 蛋白質再懸浮)。將該 96 深孔板在 4°C 下培育 1 小時。藉由快速過濾經過預先浸泡於聚乙炔亞胺 (0.3%) 中 1 小時之 Unifilter-96 板 (Packard Instrument 公司) 及玻璃過濾器 GF/C (Perkin Elmer) 來終止培育，並使用 1 ml 冷結合緩衝液洗滌三次。添加 45 μ l Microscint 40 (PerkinElmer) 後，密封 Unifilter-96 板，且在 1 小時後，使用 TopCount 微量板閃爍計數器 (Packard Instrument 公司) 計數放射性。

較佳化合物對小鼠或大鼠 TAAR1 顯示在 $<0.1 \mu$ M 範圍內之 K_i 值 (μ M)。下表中顯示實例 1-211 之數據。

實例	K_i (μ M) 小鼠/大鼠	實例	K_i (μ M) 小鼠/大鼠	實例	K_i (μ M) 小鼠/大鼠
1	0.074/1.5108	72	0.0171/0.22	143	0.4185/0.2836
2	4.2857/3.5145	73	0.0096/0.035	144	0.0042/0.0049
3	0.0157/0.0251	74	0.0059/0.0295	145	0.0034/0.0067
4	0.1223/0.0785	75	0.0141/0.228	146	0.0046/0.1404
5	0.0011/0.029	76	0.0024/0.045	147	0.0009/0.0197
6	0.0133/0.2322	77	0.0053/0.1304	148	0.0017/0.0083
7	0.0033/0.0425	78	0.11/3.1921	149	0.0011/0.0014
8	0.0005/0.0325	79	0.0047/0.0716	150	0.0134/0.1486
9	0.0181/0.0893	80	0.0026/0.0626	151	0.048/0.0954
10	0.0015/0.0337	81	0.0162/0.2027	152	0.0196/0.2677
11	0.0015/0.0233	82	0.0008/0.0101	153	0.007/0.8397
12	0.0055/0.2588	83	0.0006/0.0222	154	0.0096/0.8627
13	0.0266/0.1085	84	0.0015/0.057	155	0.6002/-
14	0.0122/0.504	85	0.0014/0.0194	156	0.0093/0.8327
15	0.0028/0.0466	86	0.0024/0.009	157	0.0132/>10
16	0.0276/0.4483	87	0.0071/0.037	158	1.0168/1.8542
17	0.0017/0.0131	88	0.008/0.0874	159	1.3362/1.7562
18	0.0054/0.3133	89	0.0139/0.1767	160	0.0061/2.749
19	0.0056/0.0236	90	0.0196/0.2324	161	0.0016/0.2229
20	0.0453/0.7641	91	0.0081/0.1233	162	0.002/0.1273
21	0.002/0.0245	92	0.0229/0.2748	163	0.0026/0.0332
22	0.0375/0.468	93	0.005/0.0222	164	0.0006/0.025
23	0.0514/1.644	94	0.0035/0.0489	165	0.011/0.3395
24	0.0119/0.149	95	0.0057/0.0223	166	0.0301/0.1589

25	0.0124/0.0705	96	0.0062/0.0216	167	0.1115/1.3539
26	0.002/0.0083	97	0.0029/0.0056	168	0.0077/0.0065
27	0.0438/0.8083	98	0.0028/0.0033	169	0.0243/0.0397
28	0.2762/0.561	99	0.0008/0.0185	170	0.0016/0.0012
29	0.0042/0.1555	100	0.0053/0.0164	171	0.0008/0.0011
30	0.0051/0.0417	101	0.0032/0.0041	172	0.0035/0.0162
31	0.0452/0.2222	102	0.0047/0.0126	173	0.0044/0.0625
32	0.0357/1.2375	103	0.0044/0.05	174	0.0088/0.0628
33	0.047/0.5444	104	0.0041/0.1048	175	0.006/0.0066
34	0.0042/0.0181	105	0.0116/0.1265	176	0.1516/>10
35	0.0096/0.1883	106	0.0086/0.0814	177	0.0028/0.0299
36	0.0288/0.1633	107	0.005/0.0877	178	0.0043/0.0298
37	0.1292/1.1738	108	0.0122/0.2157	179	0.0047/0.0517
38	0.0011/0.0544	109	0.0077/0.3624	180	0.0058/0.033
39	0.004/0.2514	110	0.0026/0.0306	181	0.0084/0.3981
40	0.0026/0.1882	111	0.0044/0.0322	182	0.0144/0.4465
41	0.2704/1.0809	112	0.0038/0.1966	183	0.0094/0.1737
42	0.0023/0.0518	113	0.0011/0.0877	184	0.002/0.002
43	0.0269/0.6484	114	0.0212/0.9959	185	0.0549/0.0888
44	0.0007/0.0118	115	0.0079/0.2349	186	0.138/1.1018
45	0.0061/0.1261	116	0.0039/0.007	187	0.0021/0.01
46	0.0008/0.0643	117	0.0034/0.0104	188	0.0016/0.0033
47	0.0012/0.0067	118	0.0038/0.003	189	0.1089/0.0605
48	0.1218/0.2336	119	0.0025/0.0051	190	0.0031/0.0422
49	0.0266/0.1038	120	0.0058/0.0364	191	0.001/0.0032
50	0.005/0.0608	121	0.0058/0.0096	192	0.0025/0.0026
51	0.0363/0.2803	122	0.0079/0.0847	193	0.0038/0.0196
52	0.0005/0.0084	123	0.0174/0.0796	194	0.0021/0.0011
53	0.0012/0.0045	124	0.0036/0.0348	195	0.0017/0.0252
54	0.0008/0.0138	125	0.0045/0.0278	196	0.0049/0.004
55	0.7376/1.9843	126	0.004/0.0096	197	0.0031/0.0315
56	0.0372/0.211	127	0.003/0.0165	198	0.0419/0.1628
57	0.0023/0.0866	128	0.0049/0.0039	199	0.0231/0.056
58	0.0704/0.5844	129	0.0043/0.0068	200	0.0089/0.0588
59	0.0049/0.2073	130	0.0051/0.0199	201	0.008/0.0626
60	0.0222/0.7582	131	0.0028/0.0379	202	0.0032/0.0065
61	0.0591/0.5024	132	0.0047/0.0182	203	0.0022/0.0017
62	0.0005/0.0094	133	0.0052/0.0387	204	0.0038/0.0021
63	0.3728/1.4897	134	0.0069/0.0079	205	0.0026/0.1621
64	0.0027/0.101	135	0.0057/0.0198	206	0.005/0.0963
65	0.0131/0.6291	136	0.0051/0.0494	207	0.0043/0.0102
66	0.2169/0.2569	137	0.0037/0.0026	208	0.003/0.0035
67	0.0074/0.2917	138	0.0641/1.3566	209	0.0032/0.0025
68	0.0094/0.0751	139	0.0667/1.0607	210	0.0047/0.0266
69	0.0014/0.0438	140	0.0386/5.251	211	0.0042/0.0011
70	0.5235/4.0665	141	0.0027/0.0129		
71	0.0118/0.168	142	0.0027/0.0146		

式I化合物及式I化合物之醫藥上可接受之鹽可作為藥劑

使用，例如以醫藥製劑之形式。該等醫藥製劑可經口投與，例如，呈錠劑、包衣錠劑、糖衣丸、硬明膠及軟明膠膠囊、溶液、乳液或懸浮液形式。然而，該投與亦可經直腸(例如呈栓劑形式)實施或以非經腸方式(例如呈注射溶液形式)實施。

式I化合物可使用醫藥上惰性之無機或有機載劑處理以生產醫藥製劑。乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸或其鹽及諸如此類皆可用作諸如錠劑、包衣錠劑、糖衣丸及硬明膠膠囊之載劑。例如，適用於軟明膠膠囊之載劑係植物油、蠟、脂肪、半固態及液態多元醇及諸如此類。然而，端視活性物質之性質而定，軟明膠膠囊通常不需要載劑。例如，適用於生產溶液及糖漿之載劑係水、多元醇、甘油、植物油及諸如此類。例如，適用於栓劑之載劑係天然或硬化油、蠟、脂肪、半液態或液態多元醇及諸如此類。

此外，該等醫藥製劑可含有防腐劑、增溶劑、穩定劑、潤濕劑、乳化劑、甜味劑、著色劑、矯味劑、用於改變滲透壓之鹽、緩衝劑、掩蔽劑或抗氧化劑。其亦可含有治療上頗具價值之其他物質。

含有式I化合物或其醫藥上可接受之鹽及治療惰性載劑之藥劑亦係本發明之目的，其生產方法亦係本發明之目的，該生產方法包含將一或多種式I化合物及/或醫藥上可接受之酸加成鹽及視需要一或多種其他有治療價值之物質以及一或多種治療惰性載劑製成蓋倫製劑投與形式

(galenical administration form)。

本發明之最佳適應症係彼等包括中樞神經系統病症者，例如抑鬱症、精神病、帕金森氏病、焦慮症及注意力缺損過動症(ADHD)之治療或預防。

劑量可在較寬範圍內變化且當然，其必須適應每一特定病例之個別需要。在口服投與情形下，成人劑量可在每天約0.01 mg至約1000 mg通式I化合物或對應量之其醫藥上可接受鹽之間變化。每日劑量可作為單劑量或分多劑量投與，且另外在治療需要時亦可超越其上限。

錠劑調配物(濕法製粒)

項目	成份	mg/錠劑			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	式I化合物	5	25	100	500
2.	無水乳糖DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	微晶纖維素	30	30	30	150
5.	硬脂酸鎂	1	1	1	1
	總量	167	167	167	831

製造程序

1. 將第1、2、3及4項混合並用純淨水製粒。
2. 在50°C下乾燥顆粒。
3. 使該等顆粒穿過適宜碾磨設備。
4. 添加第5項並混合3分鐘；於適宜壓製機上擠壓。

膠囊調配物

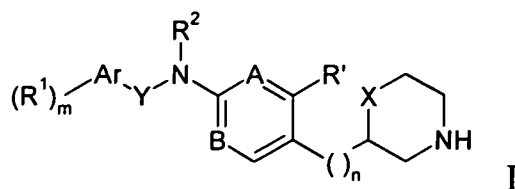
項目	成份	mg/膠囊			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	式I化合物	5	25	100	500
2.	含水乳糖	159	123	148	---
3.	玉米澱粉	25	35	40	70
4.	滑石粉	10	15	10	25
5.	硬脂酸鎂	1	2	2	5
	總量	200	200	300	600

製造程序

1. 在適宜混合器中將第1、2及3項混合30分鐘。
2. 添加第4及第5項並混合3分鐘。
3. 裝入適宜膠囊中。

七、申請專利範圍：

1. 一種式 I 化合物，



其中

R^1 係氫、 C_{1-7} -烷基、鹵素、經鹵素取代之 C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷氧基、經鹵素取代之 C_{1-7} -烷氧基、氰基、硝基、 C_{3-6} -環烷基、 $-CH_2-C_{3-6}$ -環烷基、 $-O-CH_2-C_{3-6}$ -環烷基、 $-O-(CH_2)_2-O-C_{1-7}$ -烷基、 $S(O)_2CH_3$ 、 SF_5 、 $-C(O)NH-C_{1-7}$ -烷基、苯基、 $-O$ -嘧啶基，其視情況由經鹵素取代之 C_{1-7} -烷氧基取代，或係苄基、氧雜環丁基或呋喃基；

m 係 1 或 2；

Ar 係芳基或雜芳基，其選自由下列組成之群：苯基、萘基、嘧啶基、吡啶基、苯并噻唑基、喹啉基、喹唑啉基、苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基、5,6,7,8-四氫-喹唑啉基、吡唑基、吡嗪基、噻嗪基或 1,3,4-噁二唑基；

Y 係鍵、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CF_3)-$ 或 $-CH(CH_3)-$ ；

R^2 係氫或 C_{1-7} -烷基；

A 係 CR 或 N ；且 R 係氫、氰基、鹵素或 C_{1-7} -烷基；

R' 係氫或鹵素；前提條件為當 R' 係鹵素時，則 A 係 CH ；

B 係 CH 或 N；

n 係 0、1 或 2；

X 係 鍵、-CH₂- 或 -O-；

或其醫藥活性酸加成鹽；

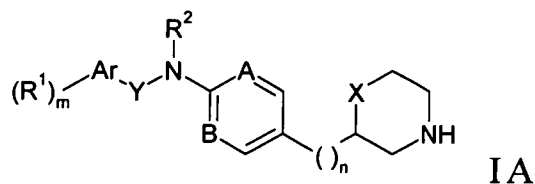
前提條件為該化合物非為

(2,6-二氯苄基)-(4-嗎啉-2-基-苯基)-胺；

N-(4-((2S)-嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺；及

N-甲基-N-(4-((2S)-嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺。

2. 如請求項 1 之式 I 化合物，其具有式 IA



其中

R¹ 係 氫、C₁₋₇-烷基、鹵素、經鹵素取代之 C₁₋₇-烷基、
C₁₋₇-烷氧基、經鹵素取代之 C₁₋₇-烷氧基、氰基、硝
基、C₃₋₆-環烷基、S(O)₂CH₃ 或 苯基；

m 係 1 或 2；

Ar 係 芳基或雜芳基，其選自由下列組成之群：苯基、
萘基、嘧啶基、吡啶基、苯并噻唑基、喹啉基、喹
啉基、苯并[d][1.3]間二氧雜環戊烯基、5,6,7,8-
四氫-喹啉基、吡唑基或 1,3,4-噁二唑基；

Y 係 鍵、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH(CF₃)- 或 -CH(CH₃)-；

R² 係 氫或 C₁₋₇-烷基；

A 係 CR 或 N；且 R 係 氫、氰基、鹵素或 C₁₋₇-烷基；

B 係 CH 或 N ；

n 係 0、1 或 2 ；

X 係 鍵、-CH₂- 或 -O- ；

或其醫藥活性酸加成鹽。

3. 如請求項 1 之式 I 化合物，其中 A 係 CR，且 B 係 CH。
4. 如請求項 3 之式 I 化合物，其中 Y 係 鍵且 Ar 係 苯基 或 萘基。
5. 如請求項 4 之式 I 化合物，其中該等化合物係

(RS)-(4-氯-苯基)-(4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-萘-2-基-胺

(S)-4-氯-2-氟-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)苯胺

(4-氯-苯基)-甲基-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(RS)-(4-氯-苯基)-(2-甲基-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

[5-(3,4-二甲氧基-苯基)-嘧啶-2-基]-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺 或

[5-(3,4-二甲氧基-苯基)-嘧啶-2-基]-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺。
6. 如請求項 3 之式 I 化合物，其中 Y 係 鍵且 Ar 係 吡啶基、嘧啶基、吡唑基、苯并噻唑基、喹啉基、喹唑啉基、苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基、5,6,7,8-四氫-喹唑啉基、吡嗪基、嗒嗪基或 1,3,4-噁二唑基。
7. 如請求項 6 之式 I 化合物，其中該等化合物係

(RS)-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-(4-吡咯啶-3-基-苯基)-胺
鹽酸鹽

(RS)-(5-氯-吡啶-2-基)-(4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
(RS)-(5-氯-嘧啶-2-基)-(4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
(RS)-(5-溴-嘧啶-2-基)-(4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
(S)-5-溴-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺
(S)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
(5-甲氧基-嘧啶-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
(5-氟-嘧啶-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
(5-乙基-嘧啶-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
2-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基胺基)-嘧啶-5-甲腈
(5-環丙基-嘧啶-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
(5-甲基-嘧啶-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-胺
((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-丙基-嘧啶-2-基)-胺
(6-氯-苯并噻唑-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
(5-乙氧基-嘧啶-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
(5-氯-吡啶-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
(S)-4-甲氧基-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺
(S)-6-氯-5-氟-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-3-胺
(S)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺
(S)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺
(S)-5-氟-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-3-胺
((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-喹啉-2-基-胺
(S)-6-氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)喹啉-2-胺
(S)-2-甲基-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)喹啉-8-胺

(S)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)-2,8-雙(三氟甲基)喹啉-4-胺

(S)-6-氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)喹啉-4-胺

(S)-8-氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)喹啉-2-胺

(S)-5-溴-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)喹啉-2-胺

(S)-4-氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)喹啉-2-胺

(2-氯-吡啶-3-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(S)-5-溴-3-甲基-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺

(S)-5-溴-3-氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺

(S)-3,5-二氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺

(S)-3,5-二溴-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺

(S)-5-溴-4-甲基-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺

(S)-2,5-二氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-4-胺

(S)-4-溴-5-甲基-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺

(S)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)苯并[d][1,3]間二氧雜環戊
烯-5-胺

(S)-5-溴-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)喹啉-8-胺

(R)-6-氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-3-胺

(R)-5-乙基-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺

(R)-5-氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺

(S)-6-氯-5-乙氧基-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-3-胺

(5-乙基-4-甲基-嘧啶-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(5-異丙基-4-甲基-嘧啶-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯
基)-胺

((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5,6,7,8-四氫-喹啉-2-基)-胺

((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-硝基-嘧啶-2-基)-胺
 (RS)-5-溴-N-(2-甲基-4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺
 (S)-5-氯-3-氟-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺
 (5-甲磺醯基-嘧啶-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 (RS)-(5-氯-吡啶-2-基)-(2-甲基-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 (RS)-(5-氯-嘧啶-2-基)-(2-甲基-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 (S)-5-氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺
 (S)-5-氯-4-甲基-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺
 (RS)-5-氯-4-甲基-N-(2-甲基-4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺
 (RS)-5-溴-4-甲基-N-(2-甲基-4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺
 (5-環丙基-嘧啶-2-基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 (RS)-5-環丙基-N-(2-甲基-4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺
 (RS)-5-乙基-N-(2-甲基-4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺
 (RS)-5-溴-N-(2-甲基-4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺
 ((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-丙基-嘧啶-2-基)-胺
 (5-溴-嘧啶-2-基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 ((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-胺
 (RS)-5-氯-N-(2-氟-4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺
 (RS)-5-乙基-N-(2-氟-4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺
 (RS)-5-環丙基-N-(2-氟-4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺
 (RS)-5-氯-N-(2-氟-4-(嗎啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺

(RS)-(5-乙氧基-嘧啶-2-基)-(2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(RS)-(2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-丙基-嘧啶-2-基)-胺

(RS)-(5-溴-嘧啶-2-基)-(2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(R)-5-氟-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺

(S)-5-氟-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺

(5-乙氧基-嘧啶-2-基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(5-乙基-嘧啶-2-基)-((R)-2-甲基-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(5-乙基-嘧啶-2-基)-((S)-2-甲基-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(5-環丙基-嘧啶-2-基)-((R)-2-甲基-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(5-環丙基-嘧啶-2-基)-((S)-2-甲基-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(5-乙基-嘧啶-2-基)-((S)-4-六氫吡啶-3-基-苯基)-胺

(S)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-苯基-1H-吡唑-3-胺

(5-乙氧基-嘧啶-2-基)-((S)-4-六氫吡啶-3-基-苯基)-胺

(S)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-胺

(5-乙基-嘧啶-2-基)-((R)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(5-乙基-嘧啶-2-基)-((S)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(5-環丙基-嘧啶-2-基)-((R)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(5-環丙基-嘧啶-2-基)-((S)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(RS)-(2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-胺

(5-異丙氧基-嘧啶-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(5-異丙氧基-嘧啶-2-基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 (S)-5-(環丙基甲氧基)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺
 (R)-5-(環丙基甲氧基)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺
 (5-溴-嘧啶-2-基)-((R)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 (5-溴-嘧啶-2-基)-((S)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 ((R)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-丙基-嘧啶-2-基)-胺
 ((S)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-丙基-嘧啶-2-基)-胺
 (5-氯-嘧啶-2-基)-((R)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 (5-氯-嘧啶-2-基)-((S)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 (5-乙氧基-嘧啶-2-基)-((R)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 (5-乙氧基-嘧啶-2-基)-((S)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 ((R)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-胺
 ((S)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-胺
 ((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-[5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-2-基]-胺
 ((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-[5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-2-基]-胺
 [5-(2-甲氧基-乙氧基)-嘧啶-2-基]-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 [5-(2-甲氧基-乙氧基)-嘧啶-2-基]-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺
 (RS)-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-(4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(RS)-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-(4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

((R)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-[5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-2-基]-胺

((S)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-[5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-2-基]-胺

(RS)-(1-環丙基甲基-1H-吡唑-3-基)-(4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(5-呋喃-2-基-嘧啶-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(5-呋喃-2-基-嘧啶-2-基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(RS)-N-(2-氟-4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-環丙基嘧啶-2-胺

(RS)-[1-(2,2-二氟-乙基)-1H-吡唑-3-基]-(4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

((R)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-嘧啶-2-基]-胺

((S)-2-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-嘧啶-2-基]-胺

((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-胺

((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-胺

(RS)-(4-嗎啉-2-基-苯基)-(1H-吡唑-3-基)-胺

(5-甲基-吡嗪-2-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(5-甲基-吡嗪-2-基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

2-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基胺基)-嘧啶-5-甲酸甲鹽胺

2-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基胺基)-嘧啶-5-甲酸甲鹽胺

(6-甲基-嗒嗒-3-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(1-苄基-1H-吡啶-3-基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(1-苄基-1H-吡啶-3-基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-(1-苄基-1H-吡啶-3-基)-胺

((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-(1-苄基-1H-吡啶-3-基)-胺

((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-氧雜環丁-3-基-吡啶-2-基)-胺

((R)-2-甲基-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-胺

((S)-2-甲基-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-胺

((R)-2-氯-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-胺

((S)-2-氯-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-胺

(R)-N-(2-氯-4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-環丙基嘧啶-2-胺

(S)-N-(2-氯-4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-環丙基嘧啶-2-胺

((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-[4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-2-基]-胺

(R)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)-4-(三氟甲基)嘧啶-2-胺

(R)-5-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基氧基)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺

(R)-N-(2-氯-4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基氧基)嘧啶-2-胺

(R)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺

((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-喹唑啉-2-基-胺

(4-甲基-6-三氟甲基-嘧啶-2-基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(R)-5-(二氟甲氧基)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺

(4-氯-6-甲氧基-嘧啶-2-基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

2-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基胺基)-嘧啶-4-甲腈

(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

((R)-2-氯-4-嗎啉-2-基-苯基)-[5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-2-基]-胺

(R)-3-氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

(S)-2,5-二氯-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-4-胺

((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-[4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-2-基]-胺

[5-氟-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-2-基]-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(4-環丙基-嘧啶-2-基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(4-環丙基-5-氯-嘧啶-2-基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(4-五氟硫基-苯基)-((R)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(R)-5-環丙基-N-(3-氯-4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺

((S)-3-氯-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-環丙基-嘧啶-2-基)-胺

((R)-3-氯-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-環丙基-嘧啶-2-基)-胺

(S)-5-環丙基-N-(3-氟-4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺

(R)-N-(3-氟-4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺

(S)-N-(3-氟-4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺

(R)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-胺

(R)-6-氟-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-4-胺

(R)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-胺

(R)-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)吡嗪-2-胺

((R)-3-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-氟-嘧啶-2-基)-胺

((R)-3-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-[5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-2-基]-胺

((R)-3-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-胺

(R)-5-氟-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡嗪-2-胺

(R)-6-氟-N-(4-(嗎啉-2-基)苯基)吡嗪-2-胺

(R)-N-(3-氟-4-(嗎啉-2-基)苯基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-胺

(R)-N-(3-氟-4-(嗎啉-2-基)苯基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-胺

(R)-5-氟-N-(3-氟-4-(嗎啉-2-基)苯基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-胺

(R)-5-氟-N-(3-氟-4-(嗎啉-2-基)苯基)嘧啶-2-胺或

((R)-3-氟-4-嗎啉-2-基-苯基)-[4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-

嘧啶-2-基]-胺。

8. 如請求項3之式I化合物，其中Y係-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH(CF₃)-或-CH(CH₃)-且Ar係苯基或萘基。

9. 如請求項8之式I化合物，其中該等化合物係

[(RS)-1-(4-氯-苯基)-2,2,2-三氟-乙基]-[(RS)-4-(2-吡咯啶-3-基-乙基)-苯基]-胺

(RS)-[1-(4-氯-苯基)-2,2,2-三氟-乙基]-[(RS)-4-(2-六氫吡啶-3-基-乙基)-苯基]-胺

(RS)-(4-氯-苄基)-(4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-苄乙基-胺

(4-甲氧基-苄基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(4-甲基-苄基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

4-(((S)-4-嗎啉-2-基-苯基胺基)-甲基)-苄腈

((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-(4-三氟甲基-苄基)-胺

((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-(4-三氟甲氧基-苄基)-胺

(3,4-二氯-苄基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(4-氟-苄基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

[2-(4-氯-苯基)-乙基]-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(4-氯-2-氟-苄基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(4-乙基-苄基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(4-溴-苄基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺或

[(RS)-1-(4-氯-苯基)-乙基]-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺。

10. 如請求項3之式I化合物，其中Y係-CH₂-、-CH₂CH₂-、

-CH(CF₃)-或-CH(CH₃)-，且Ar係呋喃基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、苯并噻唑基、喹啉基、喹唑啉基、苯并[d][1.3]間二氧雜環戊烯基、5,6,7,8-四氫-喹唑啉基或1,3,4-噁二唑基。

11. 如請求項10之式I化合物，該等化合物係

[(RS)-1-(5-溴-吡啶-2-基)-2,2,2-三氟-乙基]-((RS)-4-吡咯啶-3-基-苯基)-胺

(5-溴-吡啶-2-基甲基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(6-甲氧基-吡啶-2-基甲基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺

(S)-N-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-4-(嗎啉-2-基)苯胺

(S)-4-(嗎啉-2-基)-N-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)苯胺

(5-氟-吡啶-2-基甲基)-((S)-4-嗎啉-2-基-苯基)-胺或

(S)-N-((2-氯喹啉-3-基)甲基)-4-(嗎啉-2-基)苯胺。

12. 如請求項1之式I化合物，其中A係N，B係CH，Y係鍵且Ar係吡啶基、嘧啶基。

13. 如請求項12之式I化合物，該等化合物係

(RS)-5-氯-N-(5-(嗎啉-2-基)吡啶-2-基)吡啶-2-胺

(RS)-5-溴-N-(5-(嗎啉-2-基)吡啶-2-基)吡啶-2-胺

(RS)-5-環丙基-N-(5-(嗎啉-2-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺

(R)-5-溴-N-(5-(嗎啉-2-基)吡啶-2-基)吡啶-2-胺或

(S)-5-溴-N-(5-(嗎啉-2-基)吡啶-2-基)吡啶-2-胺。

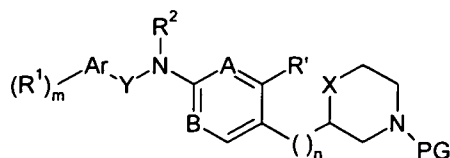
14. 如請求項1之式I化合物，其中A係CR，B係N，Y係鍵且Ar係吡啶基。

15. 如請求項14之式I化合物，其中該化合物係

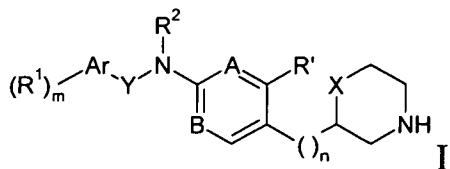
(RS)-N-(5-溴吡啶-2-基)-3-甲基-5-(嗎啉-2-基)吡啶-2-胺。

16. 一種製造如請求項1至15中任一項中所定義之式I化合物的方法，該方法包含：

藉由與選自 HCl、H₂SO₄ 或 H₃PO₄ 之無機酸或與選自 CF₃COOH、CHCl₂COOH、HOAc 或對甲苯磺酸之有機酸在選自 CH₂Cl₂、CHCl₃、THF、MeOH、EtOH 或 H₂O 之溶劑中於 0 至 80°C 下反應，自下式化合物解離 N-保護基團



生成下式之化合物



PG係選自 -C(O)O-第三丁基之 N-保護基團，且

若期望，將所獲得之該等化合物轉化成醫藥上可接受之酸加成鹽，

其中 m、n、R¹、R²、Ar、Y、A、B、R'及 X 係如請求項1所界定。

17. 如請求項1至15中任一項之化合物，其係藉由如請求項16之方法來製造。

18. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至15中任一項之化合物及醫藥上可接受之載劑及/或佐劑。

19. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至15中任一項之化合物及醫藥上可接受之載劑及/或佐劑，其係用於治療抑鬱症、焦慮症、雙相情感障礙、注意力缺損過動症(ADHD)、壓力相關病症、精神病症、精神分裂症、神經疾病、帕金森氏病(Parkinson's disease)、神經退化性病症、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、癲癇、偏頭痛、高血壓、藥物濫用、代謝病症、進食障礙、糖尿病、糖尿病併發症、肥胖、血脂異常、能量損耗及同化病症、體溫恆定病症及功能失調、睡眠及晝夜節律障礙及心血管病症。
20. 如請求項1至15中任一項之化合物，其係作為治療活性物質用於治療抑鬱症、焦慮症、雙相情感障礙、注意力缺損過動症(ADHD)、壓力相關病症、精神病症、精神分裂症、神經疾病、帕金森氏病、神經退化性病症、阿茲海默氏症、癲癇、偏頭痛、藥物濫用、代謝病症、進食障礙、糖尿病、糖尿病併發症、肥胖、血脂異常、能量損耗及同化病症、體溫恆定病症及功能失調、睡眠及晝夜節律障礙及心血管病症。
21. 如請求項1至15中任一項之化合物，其係作為治療活性物質用於治療選自以下之CNS疾病：抑鬱症、焦慮症、雙相情感障礙、注意力缺損過動症(ADHD)、壓力相關病症、精神病症、精神分裂症、神經疾病、帕金森氏病、神經退化性病症、阿茲海默氏症、癲癇、藥物濫用或偏頭痛。

22. 如請求項1至15中任一項之化合物，其係作為治療活性物質用於治療選自以下之代謝病症：進食障礙、糖尿病、糖尿病併發症或肥胖。
23. 一種如請求項1至15中任一項之化合物的用途，其係用於製備用以治療以下疾病之藥劑：抑鬱症、焦慮症、雙相情感障礙、注意力缺損過動症(ADHD)、壓力相關病症、精神病症、精神分裂症、神經疾病、帕金森氏病、神經退化性病症、阿茲海默氏症、癲癇、偏頭痛、藥物濫用、代謝病症、進食障礙、糖尿病、糖尿病併發症、肥胖、血脂異常、能量損耗及同化病症、體溫恆定病症及功能失調、睡眠及晝夜節律障礙及心血管病症。