



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201319057 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：101127018

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 07 月 26 日

(51)Int. Cl.：

C07D403/04 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/07/27 美國

61/512,061

2012/01/27 美國

61/591,363

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

瑞典

(72)發明人：巴特沃斯 山姆 BUTTERWORTH, SAM (GB)；芬萊 慕里斯 雷蒙 佛斯裘爾
FINLAY, MAURICE RAYMOND VERSCHOYLE (GB)；華德 里察 安德魯
WARD, RICHARD ANDREW (GB)；克斯納 凱達巴 瓦山薩 KRISHNA
KADAMBAR, VASANTHA (IN)；C 錢德萊斯卡 萊迪 C., CHANDRASHEKAR
REDDY (IN)；木魯登 安迪潘 MURUGAN, ANDIAPPAN (IN)；瑞德菲恩 西瑟
瑪莉 REDFEARN, HEATHER MARIE (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：21 共 268 頁

(54)名稱

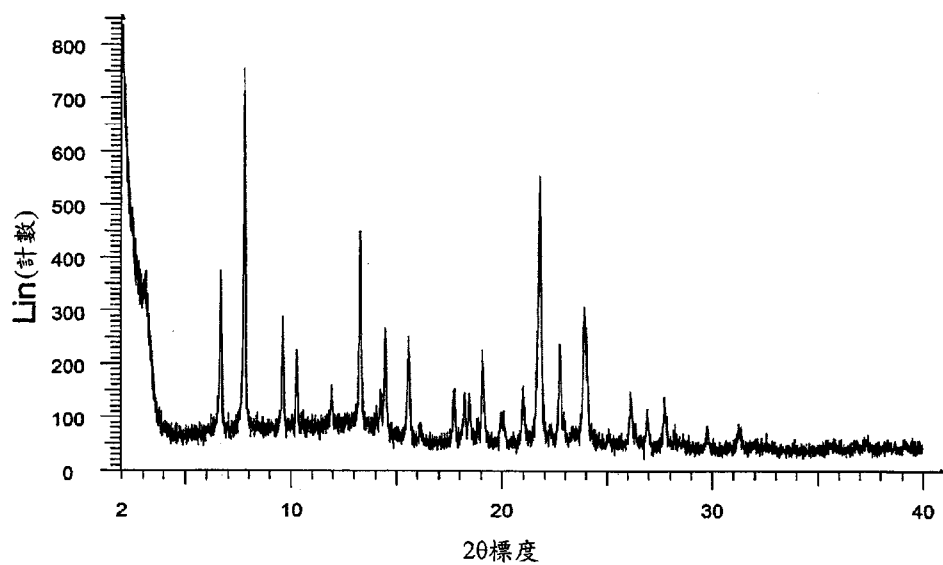
2- (2, 4, 5-經取代苯胺基)嘓啶化合物

2-(2,4,5-SUBSTITUTED-ANILINO)PYRIMIDINE COMPOUNDS

(57)摘要

本發明係關於某些 2-(2,4,5-經取代苯胺基)嘓啶化合物及其醫藥學上可接受之鹽，其可適用於治療或預防經表皮生長因子受體之某些突變形式(例如 L858R 活化突變體、外顯子 19 缺失活化突變體及 T790M 抗性突變體)介導之疾病或醫學病狀。該等化合物及其鹽可適用於治療或預防許多不同癌症。本發明亦關於包含該等化合物及其鹽(尤其此等化合物及鹽之適用多晶形式)的醫藥組合物，適用於製造該等化合物之中間物，及使用該等化合物及其鹽治療由 EGFR 之多種不同形式介導之疾病的方法。

N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲基氨基}-4-甲氧基-5-
{[4-(1-甲基吡咯-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)
-丙-2-烯醯胺形式A之X射線粉末繞射圖案





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201319057 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：101127018

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 07 月 26 日

(51)Int. Cl.：

C07D403/04 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/07/27 美國

61/512,061

2012/01/27 美國

61/591,363

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

瑞典

(72)發明人：巴特沃斯 山姆 BUTTERWORTH, SAM (GB)；芬萊 慕里斯 雷蒙 佛斯裘爾
FINLAY, MAURICE RAYMOND VERSCHOYLE (GB)；華德 里察 安德魯
WARD, RICHARD ANDREW (GB)；克斯納 凱達巴 瓦山薩 KRISHNA
KADAMBAR, VASANTHA (IN)；C 錢德萊斯卡 萊迪 C., CHANDRASHEKAR
REDDY (IN)；木魯登 安迪潘 MURUGAN, ANDIAPPAN (IN)；瑞德菲恩 西瑟
瑪莉 REDFEARN, HEATHER MARIE (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：21 共 268 頁

(54)名稱

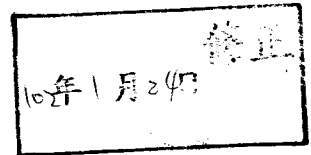
2-（2，4，5-經取代苯胺基）嘧啶化合物

2-(2,4,5-SUBSTITUTED-ANILINO)PYRIMIDINE COMPOUNDS

(57)摘要

本發明係關於某些 2-(2,4,5-經取代苯胺基)嘧啶化合物及其醫藥學上可接受之鹽，其可適用於治療或預防經表皮生長因子受體之某些突變形式(例如 L858R 活化突變體、外顯子 19 缺失活化突變體及 T790M 抗性突變體)介導之疾病或醫學病狀。該等化合物及其鹽可適用於治療或預防許多不同癌症。本發明亦關於包含該等化合物及其鹽(尤其此等化合物及鹽之適用多晶形式)的醫藥組合物，適用於製造該等化合物之中間物，及使用該等化合物及其鹽治療由 EGFR 之多種不同形式介導之疾病的方法。

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： 101127018

※ 申請日： 101.7.26

※IPC 分類：C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

2-(2,4,5-經取代苯胺基)嘧啶化合物

2-(2,4,5-SUBSTITUTED-ANILINO)PYRIMIDINE COMPOUNDS

二、中文發明摘要：

本發明係關於某些2-(2,4,5-經取代苯胺基)嘧啶化合物及其醫藥學上可接受之鹽，其可適用於治療或預防經表皮生長因子受體之某些突變形式(例如L858R活化突變體、外顯子19缺失活化突變體及T790M抗性突變體)介導之疾病或醫學病狀。該等化合物及其鹽可適用於治療或預防許多不同癌症。本發明亦關於包含該等化合物及其鹽(尤其此等化合物及鹽之適用多晶形式)的醫藥組合物，適用於製造該等化合物之中間物，及使用該等化合物及其鹽治療由EGFR之多種不同形式介導之疾病的方法。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to certain 2-(2,4,5-substituted-anilino)pyrimidine compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof which may be useful in the treatment or prevention of a disease or medical condition mediated through certain mutated forms of epidermal growth factor receptor (for example the L858R activating mutant, the Exon19 deletion activating mutant and the T790M resistance mutant). Such compounds and salts thereof may be useful in the treatment or prevention of a number of different cancers. The invention also relates to pharmaceutical compositions comprising said compounds and salts thereof, especially useful polymorphic forms of these compounds and salts, intermediates useful in the manufacture of said compounds and to methods of treatment of diseases mediated by various different forms of EGFR using said compounds and salts thereof.

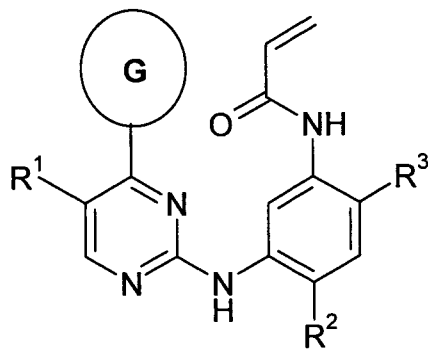
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於某些2-(2,4,5-經取代苯胺基)嘧啶化合物及其醫藥用鹽，其可適用於治療或預防經表皮生長因子受體之某些突變形式(例如L858R活化突變體、外顯子19缺失活化突變體及T790M抗性突變體)介導之疾病或醫學病狀。該等化合物及其鹽可適用於治療或預防許多不同癌症。本發明亦關於包含該等化合物及其鹽、尤其此等化合物及鹽之適用多晶形式的醫藥組合物，適用於製造該等化合物之中間物，及使用該等化合物及其鹽治療由EGFR之多種不同形式介導之疾病的方法。

【先前技術】

EGFR為erbB受體家族之跨膜蛋白酪胺酸激酶成員。在結合諸如表皮生長因子(EGF)之生長因子配位體時，該受體可與另一EGFR分子進行均二聚或與諸如erbB2 (HER2)、erbB3 (HER3)或erbB4 (HER4)之另一家族成員進行雜二聚。

erbB受體之均二聚及/或雜二聚使得胞內域中之關鍵酪胺酸殘基磷酸化且會刺激細胞增殖及存活所涉及之眾多細胞內信號轉導路徑。erbB家族信號傳導之調控異常(deregulation)促進增殖、侵入、轉移、血管生成及腫瘤細胞存活且在許多人類癌症中已有描述，包括肺癌、頭頸癌及乳癌。

因此，erbB家族代表抗癌藥發展之合理標靶，且許多靶向EGFR或erbB2之藥劑現在臨床上可用，包括吉非替尼

(gefitinib, IRESSA™)、埃羅替尼(erlotinib, TARCEVA™)及拉帕替尼(lapatinib, TYKERB™, TYVERB™)。erbB受體信號傳導及其與腫瘤形成之相關性的詳細評論提供於*New England Journal of Medicine* (2008)第358卷, 1160-74及*Biochemical and Biophysical Research Communications* (2004)第319卷, 1-11中。

在2004年, 據報導(*Science* [2004]第304卷, 1497-500及*New England Journal of Medicine* [2004]第350卷, 2129-39), EGFR中之活化突變與對非小細胞肺癌(NSCLC)之吉非替尼療法的反應相關聯。最常見之EGFR活化突變L858R及delE746_A750使得相對於野生型(WT) EGFR, 對諸如吉非替尼及埃羅替尼之小分子酪胺酸激酶抑制劑的親和力增加及對三磷酸腺苷(ATP)之親和力降低。最終, 對吉非替尼或埃羅替尼療法之獲得性抗性例如因卡口殘基(gatekeeper residue) T790M之突變而產生, 該突變據報導在50%之臨床抗性患者中偵測到。咸信此突變在空間上不會阻礙吉非替尼或埃羅替尼結合於EGFR, 而僅使得對ATP之親和力變為與WT EGFR相當的程度。

鑒於此突變在對靶向EGFR之現有療法之抗性中的重要性, 吾人咸信可抑制具有卡口突變(gatekeeper mutation)之EGFR的藥劑可尤其適用於治療癌症。

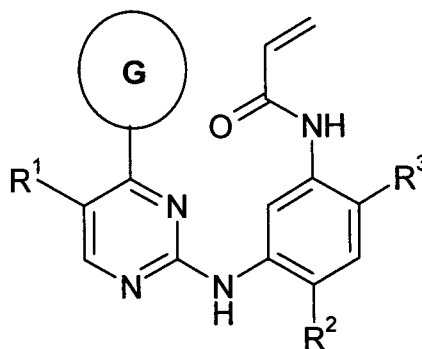
【發明內容】

仍然需要如下化合物: 其可對WT EGFR相對於EGFR之活化突變體形式(例如L858R EGFR突變體或delE746_A750

突變體或外顯子19缺失EGFR突變體)及/或EGFR之抗性突變體形式(例如T790M EGFR突變體)展現良好效能型態，及/或展現優於其他酶受體之選擇性，此可使得該等化合物尤其有希望發展成治療劑。在此方面，仍然需要如下化合物：其對EGFR之某些活化或抗性突變體形式顯示較高抑制，同時對WT EGFR顯示相對較低抑制。可預期該等化合物因與WT EGFR抑制相關之毒理性較低而更適合作治療劑，尤其用於治療癌症。據知該等毒理性本身在人類中表現為皮疹及/或腹瀉。本申請者已驚訝地發現，一或多種2-(2,4,5-經取代苯胺基)嘧啶化合物對EGFR之若干突變體形式具有高效能，同時對WT EGFR顯示相對較低抑制。

本發明化合物與其他已知EGFR/EGFR突變體抑制劑相比亦可展現有利物理特性(例如較高水溶性、較高滲透性及/或較低血漿蛋白結合性)及/或良好毒性型態(例如較低hERG阻斷傾向)及/或良好代謝型態。因此，該(等)化合物可尤其適用於治療EGFR及/或EGFR活化突變及/或EGFR抗性突變牽涉其中之疾病病況，例如治療癌症。

在本發明之第一態樣中，提供式(I)化合物：



(I)

其中：

G係選自 4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基、1*H*-吡啶-3-基、1-甲基-1*H*-吡啶-3-基及吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基；

R¹係選自 氫、氟、氯、甲基及氰基；

R²係選自 甲氧基及甲基；且

R³係選自 (3*R*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基、(3*S*)-3-(二甲基-胺基)吡咯啉-1-基、3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-基、[2-(二甲基胺基)乙基]-(甲基)胺基、[2-(甲基胺基)乙基](甲基)胺基、5-甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛-2-基、(3*aR*,6*aR*)-5-甲基六氫-吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1(2*H*)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]胺基、甲基[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基、1-胺基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基及 4-[(2*S*)-2-胺基丙醯基]哌嗪-1-基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個實施例中，提供如上文所示之式(I)化合物，其中：

G係選自 4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基、1*H*-吡啶-3-基、1-甲基-1*H*-吡啶-3-基及吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基；

R¹係選自 氫、氟、氯、甲基及氰基；

R²係選自 甲氧基及甲基；且

R³係選自 (3*R*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基、(3*S*)-3-(二甲基-胺基)吡咯啉-1-基、3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-

基、[2-(二甲基胺基)乙基]-(甲基)胺基、5-甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基六氫-吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]胺基、甲基[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基、1-胺基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基及4-[(2S)-2-胺基丙醯基]哌嗪-1-基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個實施例中，提供如上文所示之式(I)化合物，其中：

G係選自1H-吡啶-3-基、1-甲基-1H-吡啶-3-基及吡啶并[1,5-a]-吡啶-3-基；

R¹係選自氫、氟、氯、甲基及氰基；

R²係選自甲氧基及甲基；且

R³係選自(3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基、(3S)-3-(二甲基-胺基)吡咯啶-1-基、3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-基、[2-(二甲基胺基)乙基]-(甲基)胺基、5-甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基六氫-吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]胺基、甲基[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基、1-胺基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基及4-[(2S)-2-胺基丙醯基]哌嗪-1-基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

式(I)化合物之適合醫藥學上可接受之鹽為例如酸加成鹽。舉例而言，可使用無機酸或有機酸形成酸加成鹽。可使用選自鹽酸、氫溴酸、硫酸及磷酸之無機酸形成酸加成鹽。可使用選自三氟乙酸、檸檬酸、順丁烯二酸、草酸、乙酸、甲酸、苯甲酸、反丁烯二酸、丁二酸、酒石酸、乳酸、丙酮酸、甲烷磺酸、苯磺酸及對甲苯磺酸之有機酸形成酸加成鹽。

在一個實施例中，提供 *N*-(2-{2-二甲基胺基-乙基-甲基胺基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)-丙-2-烯醯胺之甲磺酸鹽。

應瞭解，式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽可以溶劑化形式及非溶劑化形式存在。舉例而言，溶劑化形式可為水合形式。應瞭解，本發明涵蓋所有該等溶劑化形式及非溶劑化形式。

式(I)化合物可以前藥形式投與，該前藥在人體或動物體內分解產生式(I)化合物。前藥之實例包括式(I)化合物之活體內可水解酯。活體內可水解酯可藉由酯化式(I)化合物中之羥基而形成。前藥之多種形式在此項技術中為已知的。對於該等前藥衍生物之實例，參見：

a) Design of Prodrugs, H. Bundgaard 編, (Elsevier, 1985)及 Methods in Enzymology, 第42卷, 第309-396頁, K. Widder 等人編, (Academic Press, 1985);

b) A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen 及 H. Bundgaard 編, 第5章 「Design and

Application of Prodrugs」, H. Bundgaard, 第 113-191 頁 (1991) ;

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992) ;

d) H. Bundgaard 等人, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988) ; 及 N. Kakeya 等人, Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984) 。

本發明之一個態樣提供式(I)化合物, 其抑制EGFR之一或多種活化或抗性突變, 例如L858R活化突變體、外顯子19缺失EGFR活化突變體及T790M抗性突變體。有利地, 該等化合物可適用於治療對基於EGFR抑制劑之現有療法已顯現一定程度之抗性或可能處於顯現一定程度之抗性的風險下之患者的癌症。

在本發明之一個態樣中, 提供式(I)化合物, 其對EGFR之活化或抗性突變體形式所顯示之抑制程度高於WT EGFR。可預期該等化合物因與WT EGFR抑制相關之毒理性較低而更適合作治療劑, 尤其用於治療癌症。據知該等毒理性本身在人類中表現為皮疹及/或腹瀉。

在一個實施例中, 提供如上文所示之式(I)化合物, 其中:

G係選自1*H*-吡啶-3-基;

R¹係選自氫、氯、甲基及氰基;

R²為甲氧基; 且

R³係選自(3*R*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基、(3*S*)-3-(二

甲基-胺基)吡咯啉-1-基、3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-基、[2-(二甲基胺基)-乙基](甲基)胺基、5-甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛-2-基、(3a*R*,6a*R*)-5-甲基六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1(2*H*)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基；4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]胺基、甲基[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基、1-胺基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基及4-[(2*S*)-2-胺基-丙醯基]哌嗪-1-基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，提供如上文所示之式(I)化合物，其中：

G係選自1*H*-吡啶-3-基；

R¹係選自氫、氯、甲基及氰基；

R²為甲氧基；且

R³係選自(3*R*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基、3-(二甲基胺基)-氮雜環丁烷-1-基、[2-(二甲基胺基)乙基](甲基)胺基、1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基及4-甲基哌嗪-1-基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，提供如上文所示之式(I)化合物，其中：

G為1-甲基-1*H*-吡啶-3-基；

R¹係選自氫、氯、甲基及氰基；

R²為甲氧基；且

R³係選自(3*R*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基、(3*S*)-3-(二

甲基-胺基)吡咯啉-1-基、3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-基、[2-(二甲基胺基)乙基]-(甲基)胺基、5-甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛-2-基、(3a*R*,6a*R*)-5-甲基-六氮-吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1(2*H*)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氮吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]胺基、甲基[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基、1-胺基-1,2,3,6-四氮-吡啶-4-基及4-[(2*S*)-2-胺基丙醯基]哌嗪-1-基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，提供如上文所示之式(I)化合物，其中：

G為1-甲基-1*H*-吡啶-3-基；

R¹係選自氫、氯、甲基及氰基；

R²為甲氧基；且

R³係選自(3*R*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基、3-(二甲基胺基)-氮雜環丁烷-1-基、[2-(二甲基胺基)乙基](甲基)胺基及4-甲基哌嗪-1-基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，提供如上文所示之式(I)化合物，其中：

G為吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基；

R¹係選自氫、氯、甲基及氰基；

R²為甲氧基；且

R³係選自(3*R*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基、(3*S*)-3-(二

甲基-胺基)吡咯啉-1-基、3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-基、[2-(二甲基胺基)乙基]-(甲基)胺基、5-甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛-2-基、(3a*R*,6a*R*)-5-甲基六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1(2*H*)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]胺基、甲基[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基、1-胺基-1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基及4-[(2*S*)-2-胺基丙醯基]哌嗪-1-基；

○

或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，提供如上文所示之式(I)化合物，其中：

G為吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基；

R¹係選自氫、氯、甲基及氰基；

R²為甲氧基；且

R³係選自(3*R*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基、(3*S*)-3-(二甲基-胺基)吡咯啉-1-基、3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-基、[2-(二甲基胺基)-乙基](甲基)胺基、5-甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛-2-基、(3a*R*,6a*R*)-5-甲基-六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1(2*H*)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]胺基、甲基[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基、1-胺基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基及4-[(2*S*)-2-胺基丙醯基]哌嗪-1-基；

○

或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，提供如上文所示之式(I)化合物，其中：

G為4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基；

R¹係選自氫、氯、甲基及氰基；

R²為甲氧基；且

R³係選自[2-(二甲基胺基)-乙基](甲基)胺基、(3*aR*,6*aR*)-5-甲基-六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1(2*H*)-基、(3*R*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基、1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基、3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-基、5-甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛-2-基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，提供如上文所示之式(I)化合物，其中：

G為4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基；

R¹為氫；

R²為甲氧基；且

R³係選自[2-(二甲基胺基)-乙基](甲基)胺基、(3*aR*,6*aR*)-5-甲基-六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1(2*H*)-基、(3*R*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基、1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基、3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-基、5-甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛-2-基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個實施例中，提供如上文所示之式(I)化合物，其中：

G 為 1*H*-吡啶-3-基 或 1-甲基-1*H*-吡啶-3-基；

R¹ 為 氫；

R² 為 甲氧基；且

R³ 為 [2-(二甲基胺基)乙基]-(甲基)胺基 或
[2-(甲基胺基)乙基](甲基)胺基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

可變基團之一些涵義如下。該等涵義可與本文所定義之
定義、技術方案、態樣或實施例中之任一者組合使用以提
供本發明之其他實施例：

G 為 1*H*-吡啶-3-基。

G 為 1-甲基-1*H*-吡啶-3-基。

G 為 吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基。

G 為 4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基。

R¹ 為 氫。

R¹ 為 氯。

R¹ 為 甲基。

R¹ 為 氟基。

R² 為 甲氧基。

R³ 為 (3*R*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基。

R³ 為 (3*S*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基。

R³ 為 3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-基。

R³ 為 [2-(二甲基胺基)乙基](甲基)胺基。

R³ 為 [2-(甲基胺基)乙基](甲基)胺基。

R³ 為 5-甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛-2-基。

R^3 為 (3a*R*,6a*R*)-5-甲基六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1(2*H*)-基。

R^3 為 1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基。

R^3 為 4-甲基哌嗪-1-基。

R^3 為 4-[2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基]哌嗪-1-基。

R^3 為 甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]胺基。

R^3 為 甲基[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基。

R^3 為 1-胺基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基。

R^3 為 4-[(2*S*)-2-胺基丙醯基]哌嗪-1-基。

在本發明之另一實施例中，當涉及本文所述或可引出之式(I)或其醫藥學上可接受之鹽的任何技術方案或實施例時，提供放棄主張本申請案之實例化合物之一的此種技術方案或實施例。為避免疑義，實例化合物為下文實驗部分中以實例1、實例2等列出者。

因此，舉例而言，在一個實施例中，提供如上文所示之式(I)化合物，其中：

G 係選自 4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基、1*H*-吲哚-3-基、1-甲基-1*H*-吲哚-3-基及吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基；

R^1 係選自 氫、氟、氯、甲基及氰基；

R^2 係選自 甲氧基及甲基；且

R^3 係選自 (3*R*)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基、(3*S*)-3-(二甲基-胺基)吡咯啶-1-基、3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-基、[2-(二甲基胺基)乙基]-(甲基)胺基、[2-(甲基胺基)乙基](甲基)胺基、5-甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛-2-基、

(3a*R*,6a*R*)-5-甲基六氫-吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1(2*H*)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]胺基、甲基[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基、1-胺基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基及4-[(2*S*)-2-胺基丙醯基]哌嗪-1-基；

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該式(I)化合物不為*N*-(2-{2-二甲基胺基乙基-甲基胺基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺。

因此，在一個實施例中，提供如上文所示之式(I)化合物，其中：

G係選自4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基、1*H*-吡啶-3-基、1-甲基-1*H*-吡啶-3-基及吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基；

R¹係選自氫、氟、氯、甲基及氰基；

R²係選自甲氧基及甲基；且

R³係選自(3*R*)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基、(3*S*)-3-(二甲基-胺基)吡咯啶-1-基、3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-基、[2-(二甲基胺基)乙基]-(甲基)胺基、5-甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛-2-基、(3a*R*,6a*R*)-5-甲基六氫-吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1(2*H*)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]胺基、甲基[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基、1-胺基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基及4-

[(2*S*)-2-氨基丙醯基]哌嗪-1-基；

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該式(I)化合物不為 *N*-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲基胺基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺。

因此，在另一實施例中，提供如上文所示之式(I)化合物，其中：

G係選自 1*H*-吡啶-3-基、1-甲基-1*H*-吡啶-3-基及吡啶并[1,5-*a*]-吡啶-3-基；

R¹係選自氫、氟、氯、甲基及氰基；

R²係選自甲氧基及甲基；且

R³係選自 (3*R*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基、(3*S*)-3-(二甲基-胺基)吡咯啉-1-基、3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-基、[2-(二甲基胺基)乙基]-(甲基)胺基、5-甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛-2-基、(3*aR*,6*aR*)-5-甲基六氮-吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1(2*H*)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氮吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]胺基、甲基[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基、1-胺基-1,2,3,6-四氮吡啶-4-基及 4-[(2*S*)-2-氨基丙醯基]哌嗪-1-基；

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該式(I)化合物不為 *N*-(2-{2-二甲基胺基乙基-甲基胺基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺。

在本發明之其他實施例中，提供任一實例化合物(如下文實例部分中所命名，呈其游離鹼形式)。

在本發明之其他實施例中，提供任一實例化合物(如下文實例部分中所命名，呈其游離鹼形式)，或其醫藥學上可接受之鹽。

因此，下文提供僅僅一些上述實施例之實例：

在一個實施例中，提供 N -(5-{[5-氯-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}-2-{(3*R*)-3-二甲基胺基吡咯啉-1-基}-4-甲氧基苯基)丙-2-烯醯胺。

在一個實施例中，提供 N -(5-{[5-氯-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}-2-{2-二甲基-胺基乙基-甲基胺基}-4-甲氧基苯基)丙-2-烯醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個實施例中，提供 N -(5-{[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}-2-{2-二甲基胺基乙基-甲基胺基}-4-甲氧基苯基)丙-2-烯醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個實施例中，提供 N -(5-{[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}-2-{2-二甲基胺基乙基-甲基胺基}-4-甲氧基苯基)-丙-2-烯醯胺。

在一個實施例中，提供 N -(5-{[5-氟基-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}-4-甲氧基-2-{4-甲基哌嗪-1-基}苯基)丙-2-烯醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個實施例中，提供 N -(5-{[5-氟基-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}-4-甲氧基-2-{4-甲基哌嗪-1-基}苯基)丙-2-烯醯胺。

在一個實施例中，提供 N -(2-{2-二甲基胺基乙基-甲基胺

基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個實施例中，提供 *N*-(2-{2-二甲基胺基乙基-甲基胺基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺。

在一個實施例中，提供 *N*-(5-{[5-氟基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}-2-{2-二甲基胺基乙基-甲基胺基}-4-甲氧基苯基)丙-2-烯醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個實施例中，提供 *N*-(5-{[5-氟基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}-2-{2-二甲基胺基乙基-甲基胺基}-4-甲氧基苯基)丙-2-烯醯胺。

在一個實施例中，提供 *N*-{5-[(5-氟基-4-吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-3-基嘧啶-2-基)胺基]-2-[2-二甲基胺基乙基-甲基胺基]-4-甲氧基苯基}丙-2-烯醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個實施例中，提供 *N*-{5-[(5-氟基-4-吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-3-基嘧啶-2-基)胺基]-2-[2-二甲基胺基乙基-甲基胺基]-4-甲氧基苯基}丙-2-烯醯胺。

在一個實施例中，提供 *N*-{5-[(5-氟基-4-吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-3-基嘧啶-2-基)胺基]-2-[3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基]-4-甲氧基苯基}丙-2-烯醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個實施例中，提供 *N*-{5-[(5-氟基-4-吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-3-基嘧啶-2-基)胺基]-2-[3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基]-4-甲氧基苯基}丙-2-烯醯胺。

在一個實施例中，提供 *N*-(2-{2-二甲基胺基乙基-甲基胺基}-4-甲氧基-5-{[4-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺。

在一個實施例中，提供 *N*-(2-{2-二甲基胺基乙基-甲基胺基}-4-甲氧基-5-{[4-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個實施例中，提供 *N*-(2-[2-二甲基胺基乙基-甲基胺基]-4-甲氧基-5-[(4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)胺基]苯基)丙-2-烯醯胺。

在一個實施例中，提供 *N*-(2-[2-二甲基胺基乙基-甲基胺基]-4-甲氧基-5-[(4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)胺基]苯基)丙-2-烯醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個實施例中，提供 *N*-(2-[2-二甲基胺基乙基-甲基胺基]-5-{[4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}-4-甲氧基苯基)丙-2-烯醯胺。

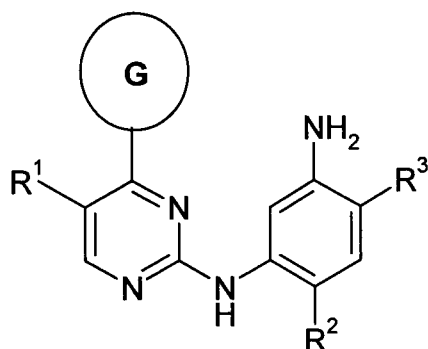
在一個實施例中，提供 *N*-(2-[2-二甲基胺基乙基-甲基胺基]-5-{[4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}-4-甲氧基苯基)丙-2-烯醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個實施例中，提供 *N*-(4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}-2-[甲基-(2-甲基胺基乙基)胺基]苯基)丙-2-烯醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個實施例中，提供 *N*-(4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}-2-[甲基-(2-甲基胺基乙基)胺基]苯基)丙-2-烯醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

基)丙-2-烯醯胺。

式(I)化合物可由以下方式製備：使式(II)化合物：



(II)

或其鹽(其中 G、R¹、R²及 R³如本文所定義)與活化丙烯酸衍生物(例如丙烯醯氯或相應活化酯)在諸如 CH₂Cl₂、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺或 N,N-二甲基乙醯胺之溶劑中反應。因此，中間式(II)化合物提供本發明之另一態樣。

因此，在本發明之另一態樣中，提供式(II)化合物(如上文所示)，其中：

G係選自 1H-吡啶-3-基、1-甲基-1H-吡啶-3-基及吡嗪并[1,5-a]-吡啶-3-基；

R¹係選自氫、氯、甲基及氰基；

R²為甲氧基；且

R³係選自 (3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基、(3S)-3-(二甲基-胺基)吡咯啉-1-基、3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-基、[2-(二甲基胺基)乙基]-(甲基)胺基、5-甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基六氮吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氮吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基]哌嗪-1-

基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]胺基、甲基[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基、1-胺基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基及4-[(2*S*)-2-(第三丁氧基羰基)胺基-丙醯基]哌嗪-1-基；

或其鹽。

在一個實施例中，提供式(II)化合物(如上文所示)，其中：

G係選自4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基、1*H*-吡啶-3-基、1-甲基-1*H*-吡啶-3-基及吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基；

R¹係選自氫、氯、甲基及氰基；

R²為甲氧基；且

R³係選自(3*R*)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基、(3*S*)-3-(二甲基-胺基)吡咯啶-1-基、3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-基、[2-(二甲基胺基)乙基]-(甲基)胺基、5-甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛-2-基、(3*aR*,6*aR*)-5-甲基六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1(2*H*)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]胺基、甲基[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基、1-胺基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基及4-[(2*S*)-2-(第三丁氧基羰基)胺基-丙醯基]哌嗪-1-基；

或其鹽。

在另一實施例中，提供式(II)化合物(如上文所示)，其中：

G係選自4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基、1*H*-吡啶-3-基、1-甲基-1*H*-吡啶-3-基及吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基；

R^1 係選自氫、氯、甲基及氰基；

R^2 為甲氧基；且

R^3 係選自(3*R*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基、(3*S*)-3-(二甲基-胺基)吡咯啉-1-基、3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-基、[2-(二甲基胺基)乙基]-(甲基)胺基、[2-(甲基胺基)乙基](甲基)胺基、5-甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛-2-基、(3*aR*,6*aR*)-5-甲基六氫-吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1(2*H*)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]胺基、甲基[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基、1-胺基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基及4-[(2*S*)-2-胺基丙醯基]哌嗪-1-基；

或其鹽。

在本發明之其他實施例中，提供任一中間化合物(如下文實例部分中所命名，呈其游離鹼形式)。

在本發明之其他實施例中，提供任一中間化合物(如下文實例部分中所命名，呈其游離鹼形式)或其醫藥學上可接受之鹽。

因此，下文提供僅僅一些上述實施例之實例：

在一個實施例中，提供中間物100或其鹽。

因此，在此種狀況下，提供 N^1 -(2-二甲基胺基乙基)-5-甲氧基- N^1 -甲基- N^4 -[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,2,4-三胺或其鹽。

在一個實施例中，提供 N^1 -(2-二甲基胺基乙基)-5-甲氧

基- N^1 -甲基- N^4 -[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,2,4-三胺。

在一個實施例中，提供中間物168或其鹽。

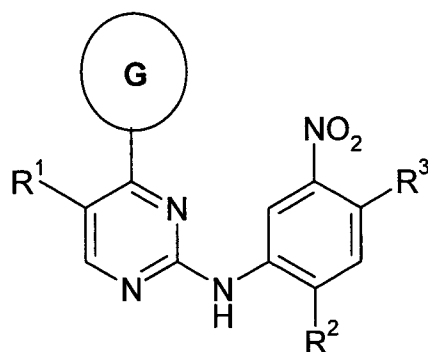
因此，在此種狀況下，提供 N^1 -(2-二甲基氨基乙基)- N^4 -[4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-甲氧基- N^1 -甲基苯-1,2,4-三胺或其鹽。

在一個實施例中，提供 N^1 -(2-二甲基氨基乙基)- N^4 -[4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-甲氧基- N^1 -甲基苯-1,2,4-三胺。

式(II)之胺化合物可藉由還原相應硝基化合物而製備。當G為吡啶-3-基時，則吡啶基之氮原子可由適合氮保護基，例如苯基磺醯基保護基保護。對於保護基，包括適合於保護氮原子之保護基的實例(以及形成及最終脫除保護基之方式)，參見T.W. Greene及P.G.M. Wuts, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, 第二版, John Wiley & Sons, New York, 1991。

此等其他中間物提供本發明之另一態樣。

因此，本發明之另一態樣提供式(III)化合物：



(III)

其中：

G係選自1*H*-吡啶-3-基、1-甲基-1*H*-吡啶-3-基、1-(*N*-保護基)-吡啶-3-基及吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基；

R¹係選自氫、氯、甲基及氰基；

R²為甲氧基；且

R³係選自(3*R*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基、(3*S*)-3-(二甲基胺基)-吡咯啉-1-基、3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-基、[2-(二甲基胺基)乙基]-(甲基)胺基、5-甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛-2-基、(3*aR*,6*aR*)-5-甲基六氮吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1(2*H*)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氮吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]胺基、甲基[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基、1-胺基-1,2,3,6-四氮吡啶-4-基及4-[(2*S*)-2-(第三丁氧基羰基)胺基-丙醯基]哌嗪-1-基；

或其鹽。

在本發明之此態樣之一個實施例中，提供如上文所示之式(III)化合物，其中：

G係選自4,5,6,7-四氮吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基、1*H*-吡啶-3-基、1-甲基-1*H*-吡啶-3-基、1-(*N*-保護基)-吡啶-3-基及吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基；

R¹係選自氫、氯、甲基及氰基；

R²為甲氧基；且

R³係選自(3*R*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基、(3*S*)-3-(二甲基胺基)-吡咯啉-1-基、3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-

基、[2-(二甲基胺基)乙基]-(甲基)胺基、5-甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛-2-基、(3a*R*,6a*R*)-5-甲基六氮吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1(2*H*)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氮吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]胺基、甲基[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基、1-胺基-1,2,3,6-四氮吡啶-4-基及4-[(2*S*)-2-(第三丁氧基羰基)胺基-丙醯基]哌嗪-1-基；

或其鹽。

在本發明之此態樣之另一實施例中，提供如上文所示之式(III)化合物，其中：

G係選自4,5,6,7-四氮吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基、1*H*-吲哚-3-基、1-甲基-1*H*-吲哚-3-基、1-(*N*-保護基)-吲哚-3-基及吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基；

R¹係選自氫、氯、甲基及氰基；

R²為甲氧基；且

R³係選自(3*R*)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基、(3*S*)-3-(二甲基-胺基)吡咯啶-1-基、3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-基、[2-(二甲基胺基)乙基]-(甲基)胺基、[2-(甲基胺基)乙基](甲基)胺基、5-甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛-2-基、(3a*R*,6a*R*)-5-甲基六氮-吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1(2*H*)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氮吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]胺基、甲基[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基、1-胺基-1,2,3,6-四氮吡啶-4-基及4-[(2*S*)-2-胺基丙醯基]

哌嗪-1-基；

或其鹽。

『1-(*N*-保護基)-吡啶-3-基』中之『*N*-保護基』的一個實例為苯基磺醯基。

在一個實施例中，提供中間物101或其鹽。

因此，在此種狀況下，提供 *N'*-(2-二甲基胺基乙基)-2-甲氧基-*N'*-甲基-*N*-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基苯-1,4-二胺或其鹽。

在一個實施例中，提供 *N'*-(2-二甲基胺基乙基)-2-甲氧基-*N'*-甲基-*N*-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基苯-1,4-二胺。

在一個實施例中，提供中間物169或其鹽。

因此，在此種狀況下，提供 *N'*-(2-二甲基胺基乙基)-*N*-[4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-2-甲氧基-*N'*-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺或其鹽。

在一個實施例中，提供 *N'*-(2-二甲基胺基乙基)-*N*-[4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-2-甲氧基-*N'*-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺。

在一個實施例中，提供中間物175或其鹽。

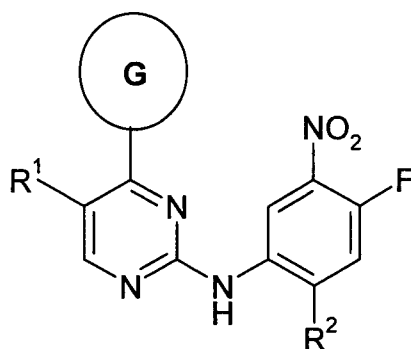
因此，在此種狀況下，提供 *N*⁴-(2-二甲基胺基乙基)-2-甲氧基-*N*⁴-甲基-*N*¹-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基-苯-1,4-二胺或其鹽。

在一個實施例中，提供 *N*⁴-(2-二甲基胺基乙基)-2-甲氧基-*N*⁴-甲基-*N*¹-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基-苯-

1,4-二胺。

一些式(III)化合物中之 R^3 基團經由 R^3 基團之氮原子與式(III)之苯基環連接：此等化合物可藉由使適當胺與適當含氟化合物反應而製備。該等中間物提供本發明之另一態樣。

因此，在本發明之另一態樣中，提供式(IV)化合物：



(IV)

其中：

G 係選自1*H*-吡啶-3-基、1-甲基-1*H*-吡啶-3-基及吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基；

R^1 係選自氫、氯、甲基及氰基；且

R^2 為甲氧基；

或其鹽。

在本發明之此態樣之一個實施例中，提供如上文所示之式(IV)化合物，其中：

G 係選自4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基、1*H*-吡啶-3-基、1-甲基-1*H*-吡啶-3-基及吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基；

R^1 係選自氫、氯、甲基及氰基；且

R^2 為甲氧基；

或其鹽。

在一個實施例中，提供中間物 68 或其鹽。

因此，在此種狀況下，提供 *N*-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺或其鹽。

在一個實施例中，提供 *N*-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺。

在一個實施例中，提供中間物 129 或其鹽。

因此，在此種狀況下，提供 *N*-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺或其鹽。

在一個實施例中，提供 *N*-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺。

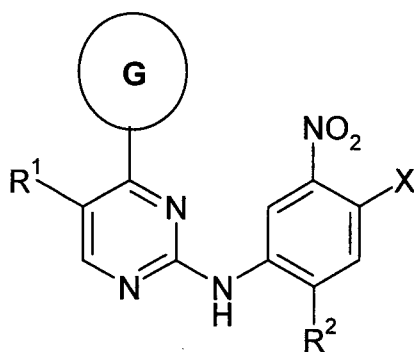
在一個實施例中，提供中間物 176 或其鹽。

因此，在此種狀況下，提供 *N*-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基-苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)-嘧啶-2-胺或其鹽。

在一個實施例中，提供 *N*-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基-苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)-嘧啶-2-胺。

一些式 (III) 化合物中之 R^3 基團經由 R^3 基團之碳原子與式 (III) 之苯基環連接。此等化合物可藉由使適當有機硼化合物 (例如 硼酸酯化合物) 與適當芳基溴化物或芳基氯化物化合物反應而製備。舉例而言，有機硼化合物可為 (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)- R^3 。此等中間物提供本發明之另一態樣。

因此，在本發明之另一態樣中，提供式 (V) 化合物：



(V)

其中：

X 為溴或氯；

G 係選自 4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5- a]吡啶-3-基、1*H*-吡啶-3-基、1-甲基-1*H*-吡啶-3-基及吡唑并[1,5- a]吡啶-3-基；

R^1 係選自氫、氯、甲基及氰基；且

R^2 為甲氧基；

或其鹽。

在式(V)化合物之一個實施例中， X 為溴。

在式(V)化合物之一個實施例中， X 為氯。

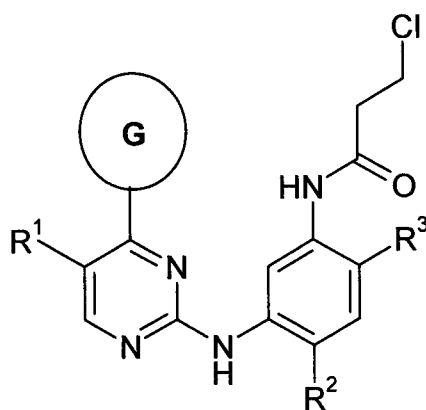
在一個實施例中，提供中間物 145。

因此，在此種狀況下，提供 *N*-(4-溴-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺或其鹽。

在一個實施例中，提供 *N*-(4-溴-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺。

本發明化合物宜藉由在鹼(例如鹼類鹼金屬碳酸鹽，例如碳酸鉀)存在下於適合溶劑(例如丙酮)中使式(II)化合物與 3-氯丙醯氯反應來製備。由此形成中間式(VI)化合物，其可以固體狀分離(呈游離鹼形式或鹽形式)，或其可保持

處於溶液中且經鹼(例如鹼金屬氫氧化物，例如NaOH)處理，以使式(VI)化合物轉化成相應式(I)化合物。因此，式(VI)化合物及其鹽為適用於形成式(I)化合物之化學中間物。因此，在本發明之另一態樣中，提供式(VI)化合物：



(VI)

或其鹽，其中G、R¹、R²及R³如本文所定義。

在一個實施例中，提供如上文所示之式(VI)化合物或其鹽，其中：

G係選自4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基、1*H*-吡啶-3-基、1-甲基-1*H*-吡啶-3-基及吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基；

R¹係選自氫、氟、氯、甲基及氰基；

R²係選自甲氧基及甲基；且

R³係選自(3*R*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基、(3*S*)-3-(二甲基-胺基)吡咯啉-1-基、3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-基、[2-(二甲基胺基)乙基]-(甲基)胺基、[2-(甲基胺基)乙基](甲基)胺基、5-甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛-2-基、(3*aR*,6*aR*)-5-甲基六氫-吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1(2*H*)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-

(二甲基胺基)-2-側氧基乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]胺基、甲基[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基、1-胺基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基及4-[(2*S*)-2-胺基丙醯基]哌嗪-1-基。

在另一實施例中，提供如上文所示之式(VI)化合物或其鹽，其中：

G係選自1*H*-吡啶-3-基、1-甲基-1*H*-吡啶-3-基及吡啶并[1,5-*a*]-吡啶-3-基；

R¹係選自氫、氟、氯、甲基及氰基；

R²係選自甲氧基及甲基；且

R³係選自(3*R*)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基、(3*S*)-3-(二甲基-胺基)吡咯啶-1-基、3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-基、[2-(二甲基胺基)乙基]-(甲基)胺基、5-甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛-2-基、(3*aR*,6*aR*)-5-甲基六氫-吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1(2*H*)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]胺基、甲基[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基、1-胺基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基及4-[(2*S*)-2-胺基丙醯基]哌嗪-1-基。

在另一實施例中，提供中間物174或其鹽。

因此，在此種狀況下，提供3-氯-*N*-[2-[2-二甲基胺基乙基-(甲基)胺基]-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基]苯基]-丙醯胺或其鹽。

在一個實施例中，提供3-氯-*N*-[2-[2-二甲基胺基乙基-

(甲基)胺基]-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基]苯基]-丙醯胺。

其他中間物適用於製備一些式(I)化合物。因此，舉例而言，在一個實施例中，提供中間物170或其鹽。在另一實施例中，提供中間物171或其鹽。在另一實施例中，提供中間物172或其鹽。在一個實施例中，提供中間物144或其鹽。

根據本發明之另一態樣，提供一種醫藥組合物，其包含如上文所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，與醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑聯合。

本發明組合物可呈適於以下用法之形式：口服使用(例如呈錠劑、口含錠、硬膠囊或軟膠囊、水性或油性懸浮液、乳液、可分散性散劑或顆粒劑、糖漿或酏劑形式)、局部使用(例如呈乳膏、軟膏、凝膠或水性或油性溶液或懸浮液形式)、藉由吸入投與(例如呈細粉狀散劑或液體氣霧劑形式)、藉由吹入投與(例如呈細粉狀散劑形式)或非經腸投與(例如呈供靜脈內、皮下、肌肉內或肌肉內給藥之無菌水性或油性溶液形式或呈供直腸給藥之栓劑形式)。

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

式(I)化合物通常將以每平方公尺動物體表面積5-5000毫克(亦即，約0.1-100 mg/kg)範圍內之單位劑量投與溫血動物，且此通常提供治療有效劑量。諸如錠劑或膠囊之單位

劑型通常將含有例如 1-250 mg 活性成分。日劑量將必然視所治療之主體、特定投藥途徑及所治療疾病之嚴重程度而變。因此，治療任何特定患者之行醫者可決定最佳劑量。

除非特別相反指示，否則在本說明書之上下文中，術語「療法」亦包括「預防」。應相應地解釋術語「治療」及「治療上」。

如本文所用之術語「治療」意欲具有其一般日常含義，該含義為處理疾病以完全或部分減輕一種、一些或所有其症狀，或校正或補償潛在病態。

如本文所用之術語「預防」意欲具有其一般日常含義，且包括初級預防，以防止疾病顯現；及二級預防，藉此使已顯現之疾病及患者臨時或永久地受保護以免疾病加劇或惡化或與該疾病相關之新症狀顯現。

由於對 L858R EGFR 突變體、T790M EGFR 突變體及外顯子 19 缺失活化突變體具有抑制活性，因此預期式 (I) 化合物及其醫藥學上可接受之鹽適用於治療單獨或部分由 EGFR 突變體活性介導之疾病或醫學病狀，例如癌症。可接受使用式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽治療的癌症類型包括(但不限於)卵巢癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、乳癌、胰臟癌、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、黑素瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkins lymphoma)、胃癌、肺癌、肝細胞癌、胃癌、胃腸基質腫瘤(GIST)、甲狀腺癌、膽管癌、子宮內膜癌、腎癌、退行性大細胞淋巴瘤、急性骨髓白血病(AML)、多發性骨髓

瘤、黑素瘤及間皮瘤。

設想對於治療本文所提及之癌症的方法，式(I)化合物將投與哺乳動物，更特定言之人類。類似地，對於式(I)化合物用於治療本文所提及之癌症的用途，設想式(I)化合物將投與哺乳動物，更特定言之人類。

根據本發明之另一態樣，由此提供如上文所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用作藥劑。

根據本發明之另一態樣，提供如上文所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療經 L858R EGFR突變體及/或 T790M EGFR及/或外顯子 19 缺失活化突變體介導之疾病。在本發明之一個實施例中，該經 L858R EGFR突變體及/或 T790M EGFR突變體及/或外顯子 19 缺失活化突變體介導之疾病為癌症。

根據本發明之另一態樣，提供如上文所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以治療經 L858R EGFR突變體及/或 T790M EGFR突變體及/或外顯子 19 缺失活化突變體介導之疾病的藥劑。在本發明之一個實施例中，該經 L858R EGFR突變體及/或 T790M EGFR突變體及/或外顯子 19 缺失活化突變體介導之疾病為癌症。

根據本發明之另一態樣，提供如上文所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以治療癌症之藥劑。

根據本發明之另一態樣，提供一種使用如上文所定義之

式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽治療癌症之方法。

根據本發明之此態樣，提供一種在有治療需要之溫血動物(諸如人類)體內產生抗癌作用之方法，其包含投與該動物有效量之如本文所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

根據本發明之另一態樣，提供一種治療罹患對L858R EGFR突變體及/或T790M EGFR突變體及/或外顯子19缺失活化突變體之抑制有益之疾病之人類的方法，其包含以下步驟：投與有需要之人治療有效量之如上文所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在本發明之一個實施例中，對L858R EGFR突變體及/或T790M EGFR突變體及/或外顯子19缺失活化突變體之抑制有益之疾病為癌症。

在本文所提及之態樣或實施例中之任一者中，當癌症以一般含義提及時，該癌症可選自卵巢癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、乳癌、胰臟癌、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、黑素瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、胃癌、肺癌、肝細胞癌、胃癌、胃腸基質腫瘤(GIST)、甲狀腺癌、膽管癌、子宮內膜癌、腎癌、退行性大細胞淋巴瘤、急性骨髓白血病(AML)、多發性骨髓瘤、黑素瘤及間皮瘤。

在本發明之任何態樣或實施例中，當癌症以一般含義提及時，以下實施例可適用：

在一個實施例中，癌症為卵巢癌。

在一個實施例中，癌症為子宮頸癌。

在一個實施例中，癌症為結腸直腸癌。

在一個實施例中，癌症為乳癌。

在一個實施例中，癌症為胰臟癌。

在一個實施例中，癌症為神經膠質瘤。

在一個實施例中，癌症為神經膠母細胞瘤。

在一個實施例中，癌症為黑素瘤。

在一個實施例中，癌症為前列腺癌。

在一個實施例中，癌症為白血病。

在一個實施例中，癌症為淋巴瘤。

在一個實施例中，癌症為非霍奇金氏淋巴瘤。

在一個實施例中，癌症為胃癌。

在一個實施例中，癌症為肺癌。

在一個實施例中，癌症為非小細胞肺癌。

在一個實施例中，癌症為肝細胞癌。

在一個實施例中，癌症為胃癌。

在一個實施例中，癌症為胃腸基質腫瘤(GIST)。

在一個實施例中，癌症為甲狀腺癌。

在一個實施例中，癌症為膽管癌。

在一個實施例中，癌症為子宮內膜癌。

在一個實施例中，癌症為腎癌。

在一個實施例中，癌症為退行性大細胞淋巴瘤。

在一個實施例中，癌症為急性骨髓白血病(AML)。

在一個實施例中，癌症為多發性骨髓瘤。

在一個實施例中，癌症為黑素瘤。

在一個實施例中，癌症為間皮瘤。

上文所述之抗癌治療可以單一療法應用，或除本發明化合物以外亦可涉及習知手術或放射線療法或化學療法或免疫療法。該化學療法可與使用本發明化合物之治療並行、同時、依序或個別投與，且可包括以下類別之抗腫瘤劑中之一或多者：

(i) 如腫瘤醫學中所用之抗增生性藥物/抗贅生性藥物及其組合，諸如烷基化劑(例如順鉑(*cis-platin*)、奧賽力鉑(*oxaliplatin*)、卡鉑(*carboplatin*)、環磷醯胺、氮芥、美法侖(*melphalan*)、苯丁酸氮芥(*chlorambucil*)、白消安(*busulphan*)、替莫唑胺(*temozolamide*)及亞硝基脲)；抗代謝物(例如吉西他濱(*gemcitabine*)，及抗葉酸劑(*antifolate*)，諸如氟嘧啶，如5-氟尿嘧啶及喃氟啶(*tegafur*)、雷替曲塞(*raltitrexed*)、甲胺喋呤(*methotrexate*)、胞嘧啶阿拉伯糖苷(*cytosine arabinoside*)及羥基脲)；抗腫瘤抗生素(例如蒽環黴素(*anthracycline*)，如阿黴素(*adriamycin*)、博萊黴素(*bleomycin*)、小紅莓(*doxorubicin*)、道諾黴素(*daunomycin*)、表柔比星(*epirubicin*)、艾達黴素(*idarubicin*)、絲裂黴素C (*mitomycin-C*)、放線菌素D(*dactinomycin*)及光神黴素(*mithramycin*))；抗有絲分裂劑(例如長春花生物鹼(*vinca alkaloid*)，如長春新鹼(*vincristine*)、長春鹼(*vinblastine*)、長春地辛(*vindesine*)及長春瑞濱(*vinorelbine*)；及紫杉類(*taxoid*)，如紫杉醇(*taxol*)及多烯紫杉醇(*taxotere*)；及 polo 激酶抑制劑

(polokinese inhibitor))；及拓撲異構酶抑制劑(例如表鬼白毒素(epipodophyllotoxin)，如依託泊苷(etoposide)及替尼泊苷(teniposide)，安吖啶(amsacrine)、拓朴替康(topotecan)及喜樹鹼(camptothecin))；

(ii) 細胞生長抑制劑，諸如抗雌激素(例如他莫西芬(tamoxifen)、氟維司群(fulvestrant)、托瑞米芬(toremifene)、雷諾昔芬(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)及艾多昔芬(iodoxyfene))、抗雄激素(例如比卡魯胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)及乙酸環丙氯地孕酮(cyproterone acetate))、LHRH拮抗劑或LHRH促效劑(例如戈舍瑞林(goserelin)、亮丙瑞林(leuprorelin)及布舍瑞林(buserelin))、孕激素(例如乙酸甲地孕酮(megestrol acetate))、芳香酶抑制劑(例如阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、維拉唑(vorazole)及依西美坦(exemestane))及5 α 還原酶抑制劑(諸如非那雄安(finasteride))；

(iii) 抗侵入劑[例如c-Src激酶家族抑制劑，如4-(6-氯-2,3-亞甲二氧基苯胺基)-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]-5-四氫哌喃-4-基氧基喹唑啉[AZD0530 (塞卡替尼(saracatinib))；WO 01/94341]、N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-{6-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基嘧啶-4-基胺基}噻唑-5-甲鹽胺(達沙替尼(dasatinib)，BMS-354825；J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661)及伯舒替尼(bosutinib，SKI-606)；及金屬蛋白酶抑制劑，如馬立馬司他(marimastat)，尿激酶

纖維蛋白溶酶原活化因子受體功能抑制劑或針對肝素酶 (Heparanase) 之抗體]；

(iv) 生長因子功能抑制劑：舉例而言，該等抑制劑包括生長因子抗體及生長因子受體抗體(例如抗erbB2抗體曲妥珠單抗(trastuzumab) [Herceptin™]、抗EGFR抗體帕尼單抗(panitumumab)、抗erbB1抗體西妥昔單抗(cetuximab) [Erbix, C225]，及 Stern 等人，Critical reviews in oncology/haematology, 2005, 第54卷, 第11-29頁所揭示之任何生長因子抗體或生長因子受體抗體)；該等抑制劑亦包括酪胺酸激酶抑制劑，例如表皮生長因子家族抑制劑(例如EGFR家族酪胺酸激酶抑制劑，諸如*N*-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-(*N*-嗎啉基)丙氧基)-喹唑啉-4-胺(吉非替尼，ZD1839)、*N*-(3-乙炔基苯基)-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(埃羅替尼，OSI-774)及6-丙烯醯胺基-*N*-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-(*N*-嗎啉基)丙氧基)-喹唑啉-4-胺(CI 1033)；erbB2酪胺酸激酶抑制劑，諸如拉帕替尼)；肝細胞生長因子家族抑制劑；胰島素生長因子家族抑制劑；血小板源性生長因子家族抑制劑，諸如伊馬替尼(imatinib)及/或尼羅替尼(nilotinib，AMN107)；絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑(例如Ras/Raf信號傳導抑制劑，諸如法呢基轉移酶抑制劑(farnesyl transferase inhibitor)，例如索拉非尼(sorafenib，BAY 43-9006)、替吡法尼(tipifarnib，R115777)及諾拉法尼(lonafarnib，SCH66336))；經MEK及/或AKT激酶進行細胞信號傳導之抑制劑；c-kit抑制劑；abl激酶抑制

劑；PI3激酶抑制劑；Plt3激酶抑制劑；CSF-1R激酶抑制劑；IGF受體(類胰島素生長因子)激酶抑制劑；極光激酶抑制劑(aurora kinase inhibitor)(例如 AZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528及AX39459)；及細胞週期素依賴性激酶抑制劑，諸如CDK2及/或CDK4抑制劑；

(v) 抗血管生成劑，諸如抑制血管內皮生長因子作用之抗血管生成劑[例如抗血管內皮細胞生長因子抗體貝伐單抗(bevacizumab, Avastin™)；及例如VEGF受體酪胺酸激酶抑制劑，諸如凡德他尼(vandetanib, ZD6474)、凡塔藍尼(vatalanib, PTK787)、舒尼替尼(sunitinib, SU11248)、阿西替尼(axitinib, AG-013736)、帕唑帕尼(pazopanib, GW 786034)及4-(4-氟-2-甲基吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吡咯啶-1-基丙氧基)喹啉(AZD2171；WO 00/47212中之實例240)；諸如WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856及WO 98/13354中所揭示者之化合物；及藉由其他機制起作用之化合物(例如利諾胺(linomide)、整合素 $\alpha v \beta 3$ 功能抑制劑及血管抑制素(angiostatin))]

(vi) 血管損傷劑，諸如考布他汀A4 (Combretastatin A4)，及WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434及WO 02/08213中所揭示之化合物；

(vii) 內皮素受體拮抗劑，例如齊泊騰坦(zibotentan, ZD4054)或阿曲生坦(atrasentan)；

(viii) 反義療法，例如針對上文所列標靶之反義療法，諸如 ISIS 2503 (抗 ras 反義療法)；

(ix) 基因治療方法，包括例如用以置換異常基因(諸如異常 p53 或異常 BRCA1 或 BRCA2)之方法；GDEPT (基因定向酶前藥治療)方法，諸如使用胞嘧啶去胺酶、胸苷激酶或細菌硝基還原酶之方法；及用以增強患者對化學療法或放射線療法之耐受性的方法，諸如多藥耐藥性基因療法；及

(x) 免疫治療方法，包括例如用以增加患者腫瘤細胞之免疫原性的離體及活體內方法，諸如用細胞激素(諸如介白素 2、介白素 4 或顆粒球巨噬細胞群落刺激因子)轉染；用以減少 T 細胞因應性缺失之方法；使用經轉染之免疫細胞(諸如經細胞激素轉染之樹突狀細胞)之方法；使用經細胞激素轉染之腫瘤細胞株之方法；使用抗個體基因型抗體之方法；用以降低免疫抑制細胞(諸如調控性 T 細胞、骨髓源性抑制細胞或 IDO (吡啶胺 2,3-去氧酶)表現樹突狀細胞)之功能的方法；及使用由來源於腫瘤相關抗原(諸如 NY-ESO-1、MAGE-3、WT1 或 Her2/neu)之蛋白質或肽組成之癌症疫苗的方法。

因此，在本發明之另一態樣中，提供一種醫藥產品，其包含如上文所定義之式(I)化合物及用於共同治療癌症之如上文所定義之另一抗腫瘤物質。

在本發明之此種態樣中，提供一種醫藥產品，其包含如本文所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及用於

共同治療癌症之如上文所定義之另一抗腫瘤物質。

在調配藥物組合物時，重要的是，原料藥呈可便於處理及加工之形式。不僅就獲得商業上可行之製造製程的觀點而言，而且就後續製造包含活性化合物之醫藥調配物(例如口服劑型，諸如錠劑)之觀點而言，此點均具有重要性。

結晶形式相對於彼此及相對於非結晶狀態之不同物理特性可顯著影響化合物之化學及醫藥加工，當在工業規模上製備或使用化合物時尤其如此。

此外，在製造口服藥物組合物時，重要的是，在向患者投藥之後，提供藥物之可靠且可再現之血漿濃度型態。藥物在胃、腸或血流中之吸收型態的患者間可變性可對藥物安全性及功效有影響。

活性成分之化學穩定性、固態穩定性及「存放期」亦為極其重要之因素。原料藥及含有該原料藥之組合物應能夠有效地儲存可觀的時段，而不會展現活性組分之物理化學特徵(例如其化學組成、密度、吸濕性及溶解度)之顯著變化。

此外，能夠提供化學上儘可能純之形式的藥物亦為重要的。

非晶形物質在此方面可能存在問題。舉例而言，該等物質通常難以處理及調配，提供不可靠之溶解度，且常常發現其不穩定且化學上不純。

熟習此項技術者應瞭解，若藥物容易呈穩定結晶形式獲

得，則可解決上述問題。

因此，在製造商業上可行且醫藥學上可接受之藥物組合物時，重要的是，儘可能提供呈結晶且穩定形式之藥物。

然而應注意，此目標並不總是可以達成。當然，通常不可能僅僅自分子結構預測照原樣或呈鹽形式之化合物的結晶行為如何。此僅可按經驗確定。

在本發明之另一態樣中，某些化合物及其鹽可製成結晶形式。此等結晶形式之特徵可為特定多晶形式。當陳述本發明係關於結晶形式時，結晶度宜大於約60%，更適宜大於約80%，較佳大於約90%且更佳大於約95%。結晶度最佳大於約98%。

本文所述之特定固體形式提供與圖中所示之X射線粉末繞射圖案實質上相同的X射線粉末繞射圖案，且具有與如本文所包括之表格中所示之各種2 θ 值。應瞭解，X射線粉末繞射圖案之2 θ 值在不同機器之間或在不同樣品之間可能略有變化，且因此所引用之值不應解釋為絕對值。

已知可獲得視量測條件(諸如所用設備或機器)而定具有一或多個量測誤差之X射線粉末繞射圖案。詳言之，一般已知X射線粉末繞射圖案之強度視量測條件而定，可能有波動。因此，應瞭解，本發明之固體形式不限於提供與圖中所示之X射線粉末繞射圖案一致之X射線粉末繞射圖案的晶體，且提供與圖中所示者實質上相同之X射線粉末繞射圖案的任何晶體均處於本發明之範疇內。熟習X射線粉末繞射技術者能夠判斷X射線粉末繞射圖案之實質一致

性。

熟習X射線粉末繞射技術者應認識到，峰之相對強度可受例如尺寸大於30微米之顆粒及非單一縱橫比所影響，其可影響樣品分析。熟習此項技術者亦應認識到，反射位置可受樣品在繞射計中所處之精確高度及繞射計之零點校正所影響。樣品之表面平坦度亦可具有細微影響。因此，所呈現之繞射圖案資料不應視為絕對值。(Jenkins, R及 Snyder, R.L. 『Introduction to X-Ray Powder Diffractometry』 John Wiley & Sons 1996；Bunn, C.W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London；Klug, H. P.及 Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures)。

一般而言，X射線粉末繞射圖中繞射角之量測誤差為約 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ ，且當考察圖中之X射線粉末繞射圖案時及當讀取本文所包括之表格中所含之數據時，應將該量測誤差度考慮在內。此外，應瞭解，強度視實驗條件及樣品製備(較佳定向)而定可能有波動。

在本說明書中，*N*-(2-{2-二甲基胺基乙基-甲基胺基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺稱作「化合物X」。發現最初產生之化合物X為非晶形固體。隨後使用下文實驗部分中所述之條件產生若干有用結晶多晶形式。在涉及本文所列舉之固體形式的所有實施例中，使用CuK α 輻射來量測X射線繞射圖案之峰。

化合物X之多晶形式A

因此，在本發明之另一態樣中，提供化合物X之多晶形

式A。此多晶形式之特徵可在於其提供使用CuK α 輻射所量測之以下 2θ 值中之至少一者：7.8及21.8。

化合物X之多晶形式A之特徵在於提供實質上如圖1中所示之X射線粉末繞射圖案。

此多晶形式之十個X射線粉末繞射峰 [2θ 角 (2θ), 強度 (%)] 為 7.8 (100%)、21.8 (73.4%)、13.3 (59.4%)、6.6 (49.5%)、23.9 (40.5%)、9.6 (38.1%)、14.5 (35.3%)、15.6 (33.2%)、22.7 (31.2%)及19.1 (29.8%)。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式A，其X射線粉末繞射圖案具有在約 $2\theta=7.8^\circ$ 處之至少一個特異峰。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式A，其X射線粉末繞射圖案具有在約 $2\theta=21.8^\circ$ 處之至少一個特異峰。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式A，其X射線粉末繞射圖案具有在約 $2\theta=7.8^\circ$ 及 21.8° 處之至少兩個特異峰。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式A，其X射線粉末繞射圖案具有在約 $2\theta=7.8$ 、21.8、13.3、6.6、23.9、9.6、14.5、15.6、22.7及 19.1° 處之特異峰。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式A，其X射線粉末繞射圖案與圖1中所示之X射線粉末繞射圖案實質上相同。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式A，其X射線粉末繞射圖案具有在 $2\theta=7.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 處之至少一個特異峰。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式A，其X射線粉末繞射圖案具有在 $2\theta=21.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 處之至少一個特異峰。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式A，其X射線粉末

繞射圖案具有在 $2\theta=7.8^\circ$ 及 21.8° 處之至少兩個特異峰，其中該等值可 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式A，其X射線粉末繞射圖案具有在 $2\theta=7.8^\circ$ 、 21.8° 、 13.3° 、 6.6° 、 23.9° 、 9.6° 、 14.5° 、 15.6° 、 22.7° 及 19.1° 處之特異峰，其中該等值可 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

化合物X之多晶形式B

在本發明之另一態樣中，提供化合物X之多晶形式B。此多晶形式之特徵可在於其提供使用CuK α 輻射所量測之以下 2θ 值中之至少一者： 9.3° 及 23.4° 。

化合物X之多晶形式B之特徵在於提供實質上如圖3中所示之X射線粉末繞射圖案。

此多晶形式之十個X射線粉末繞射峰 [2θ 角 (2θ)，強度 (%)] 為 9.3° (100%)、 23.4° (75.0%)、 10.5° (63.6%)、 17.7° (54.3%)、 21.0° (48.1%)、 16.1° (46.4%)、 26.1° (44.2%)、 18.6° (41.8%)、 26.7° (32.2%)及 20.6° (30.9%)。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式B，其X射線粉末繞射圖案具有在約 $2\theta=9.3^\circ$ 處之至少一個特異峰。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式B，其X射線粉末繞射圖案具有在約 $2\theta=23.4^\circ$ 處之至少一個特異峰。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式B，其X射線粉末繞射圖案具有在約 $2\theta=9.3^\circ$ 及 23.4° 處之至少兩個特異峰。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式B，其X射線粉末繞射圖案具有在約 $2\theta=9.3^\circ$ 、 23.4° 、 10.5° 、 17.7° 、 21.0° 、

16.1、26.1、18.6、26.7及20.6°處之特異峰。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式B，其X射線粉末繞射圖案與圖3中所示之X射線粉末繞射圖案實質上相同。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式B，其X射線粉末繞射圖案具有在 $2\theta=9.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之至少一個特異峰。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式B，其X射線粉末繞射圖案具有在 $2\theta=23.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之至少一個特異峰。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式B，其X射線粉末繞射圖案具有在 $2\theta=9.3^\circ$ 及 23.4° 處之至少兩個特異峰，其中該等值可 $\pm 0.2^\circ$ 2 θ 。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式B，其X射線粉末繞射圖案具有在 $2\theta=9.3$ 、 23.4 、 10.5 、 17.7 、 21.0 、 16.1 、 26.1 、 18.6 、 26.7 及 20.6° 處之特異峰，其中該等值可 $\pm 0.2^\circ$ 2 θ 。

化合物X之多晶形式C

在本發明之另一態樣中，提供化合物X之多晶形式C。此多晶形式之特徵可在於其提供使用CuK α 輻射所量測之以下2 θ 值中之至少一者：6.0及11.3。

化合物X之多晶形式C之特徵在於提供實質上如圖5中所示之X射線粉末繞射圖案。

此多晶形式之十個X射線粉末繞射峰[2 θ 角(2 θ)，強度(%)]為6.0 (100%)、11.3 (58.2%)、7.5 (40.5%)、10.3 (21.9%)、12.0 (20.1%)、24.9 (19.4%)、13.0 (16.9%)、14.5 (13.5%)、16.5 (13.5%)及18.3 (11.8%)。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式C，其X射線粉末繞射圖案具有在約 $2\theta=6.0^\circ$ 處之至少一個特異峰。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式C，其X射線粉末繞射圖案具有在約 $2\theta=11.3^\circ$ 處之至少一個特異峰。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式C，其X射線粉末繞射圖案具有在約 $2\theta=6.0^\circ$ 及 11.3° 處之至少兩個特異峰。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式C，其X射線粉末繞射圖案具有在約 $2\theta=6.0$ 、 11.3 、 7.5 、 10.3 、 12.0 、 24.9 、 13.0 、 14.5 、 16.5 及 18.3° 處之特異峰。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式C，其X射線粉末繞射圖案與圖5中所示之X射線粉末繞射圖案實質上相同。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式C，其X射線粉末繞射圖案具有在 $2\theta=6.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 處之至少一個特異峰。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式C，其X射線粉末繞射圖案具有在 $2\theta=11.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 處之至少一個特異峰。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式C，其X射線粉末繞射圖案具有在 $2\theta=6.0^\circ$ 及 11.3° 處之至少兩個特異峰，其中該等值可 $\pm 0.2^\circ$ 。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式C，其X射線粉末繞射圖案具有在 $2\theta=6.0$ 、 11.3 、 7.5 、 10.3 、 12.0 、 24.9 、 13.0 、 14.5 、 16.5 及 18.3° 處之特異峰，其中該等值可 $\pm 0.2^\circ$ 。

化合物X之多晶形式D

在本發明之另一態樣中，提供化合物X之多晶形式D，

咸信其為單水合物結晶形式。此多晶形式之特徵可在於其提供使用CuK α 輻射所量測之以下 2θ 值中之至少一者：9.3及10.5。

化合物X之多晶形式D之特徵在於提供實質上如圖7中所示之X射線粉末繞射圖案。

此多晶形式之十個X射線粉末繞射峰 [2θ 角 (2θ), 強度 (%)] 為 9.3 (100%)、10.5 (90.6%)、16.1 (75.8%)、26.1 (75.2%)、21.0 (70.9%)、20.6 (56.9%)、16.8 (56.5%)、17.7 (53.3%)、14.7 (41.3%)及9.7 (38.3%)。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式D，其X射線粉末繞射圖案具有在約 $2\theta=9.3^\circ$ 處之至少一個特異峰。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式D，其X射線粉末繞射圖案具有在約 $2\theta=10.5^\circ$ 處之至少一個特異峰。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式D，其X射線粉末繞射圖案具有在約 $2\theta=9.3^\circ$ 及 10.5° 處之至少兩個特異峰。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式D，其X射線粉末繞射圖案具有在約 $2\theta=9.3$ 、10.5、16.1、26.1、21.0、20.6、16.8、17.7、14.7及 9.7° 處之特異峰。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式D，其X射線粉末繞射圖案與圖7中所示之X射線粉末繞射圖案實質上相同。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式D，其X射線粉末繞射圖案具有在 $2\theta=9.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 處之至少一個特異峰。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式D，其X射線粉末繞射圖案具有在 $2\theta=10.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 處之至少一個特異峰。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式D，其X射線粉末繞射圖案具有在 $2\theta=9.3^\circ$ 及 10.5° 處之至少兩個特異峰，其中該等值可 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式D，其X射線粉末繞射圖案具有在 $2\theta=9.3^\circ$ 、 10.5° 、 16.1° 、 26.1° 、 21.0° 、 20.6° 、 16.8° 、 17.7° 、 14.7° 及 9.7° 處之特異峰，其中該等值可 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

化合物X之多晶形式E

在本發明之另一態樣中，提供化合物X之多晶形式E，咸信其為化學計量為1.25之化合物X水合形式。此多晶形式之特徵可在於其提供使用CuK α 輻射所量測之以下 2θ 值中之至少一者： 9.2° 及 22.9° 。

化合物X之多晶形式E之特徵在於提供實質上如圖10中所示之X射線粉末繞射圖案。

此多晶形式之十個X射線粉末繞射峰[2θ 角(2θ)，強度(%)]為： 9.2° (100%)、 22.9° (84.0%)、 14.6° (80.3%)、 12.7° (77.8%)、 16.5° (66.4%)、 26.9° (60.3%)、 9.7° (95.6%)、 14.0° (52.3%)、 10.4° (49.9%)及 19.5° (48.3%)。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式E，其X射線粉末繞射圖案具有在約 $2\theta=9.2^\circ$ 處之至少一個特異峰。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式E，其X射線粉末繞射圖案具有在約 $2\theta=22.9^\circ$ 處之至少一個特異峰。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式E，其X射線粉末繞射圖案具有在約 $2\theta=9.2^\circ$ 及 22.9° 處之至少兩個特異峰。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式E，其X射線粉末繞射圖案具有在約 $2\theta=9.2$ 、 22.9 、 14.6 、 12.7 、 16.5 、 26.9 、 9.7 、 14.0 、 10.4 及 19.5° 處之特異峰。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式E，其X射線粉末繞射圖案與圖10中所示之X射線粉末繞射圖案實質上相同。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式E，其X射線粉末繞射圖案具有在 $2\theta=9.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 2θ 處之至少一個特異峰。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式E，其X射線粉末繞射圖案具有在 $2\theta=22.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 2θ 處之至少一個特異峰。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式E，其X射線粉末繞射圖案具有在 $2\theta=9.2^\circ$ 及 22.9° 處之至少兩個特異峰，其中該等值可 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式E，其X射線粉末繞射圖案具有在 $2\theta=9.2$ 、 22.9 、 14.6 、 12.7 、 16.5 、 26.9 、 9.7 、 14.0 、 10.4 及 19.5° 處之特異峰，其中該等值可 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 。

化合物X之多晶形式F

在本發明之另一態樣中，提供化合物X之多晶形式F，咸信其為化學計量為0.25之化合物X水合形式。此多晶形式之特徵可在於其提供使用CuK α 輻射所量測之以下 2θ 值中之至少一者： 18.7 及 8.9 。

化合物X之多晶形式F之特徵在於提供實質上如圖13中所示之X射線粉末繞射圖案。

此多晶形式之十個X射線粉末繞射峰[2θ 角(2θ), 強度(%)]為: 18.7 (100%)、8.9 (87.7%)、15.1 (80.3%)、25.4 (74.6%)、14.5 (72.3%)、22.9 (69.6%)、9.9 (51.1%)、28.2 (42.0%)、8.2 (24.2%)及11.9 (22.3%)。

根據本發明, 提供化合物X之多晶形式F, 其X射線粉末繞射圖案具有在約 $2\theta=18.7^\circ$ 處之至少一個特異峰。

根據本發明, 提供化合物X之多晶形式F, 其X射線粉末繞射圖案具有在約 $2\theta=8.9^\circ$ 處之至少一個特異峰。

根據本發明, 提供化合物X之多晶形式F, 其X射線粉末繞射圖案具有在約 $2\theta=18.7^\circ$ 及 8.9° 處之至少兩個特異峰。

根據本發明, 提供化合物X之多晶形式F其X射線粉末繞射圖案具有在約 $2\theta=18.7^\circ$ 、 8.9° 、 15.1° 、 25.4° 、 14.5° 、 22.9° 、 9.9° 、 28.2° 、 8.2° 及 11.9° 處之特異峰。

根據本發明, 提供化合物X之多晶形式F, 其X射線粉末繞射圖案與圖13中所示之X射線粉末繞射圖案實質上相同。

根據本發明, 提供化合物X之多晶形式F, 其X射線粉末繞射圖案具有在 $2\theta=18.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 處之至少一個特異峰。

根據本發明, 提供化合物X之多晶形式F, 其X射線粉末繞射圖案具有在 $2\theta=8.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 處之至少一個特異峰。

根據本發明, 提供化合物X之多晶形式F, 其X射線粉末繞射圖案具有在 $2\theta=18.7^\circ$ 及 8.9° 處之至少兩個特異峰, 其中該等值可 $\pm 0.2^\circ$ 。

根據本發明, 提供化合物X之多晶形式F, 其X射線粉末

繞射圖案具有在 $2\theta=18.7$ 、 8.9 、 15.1 、 25.4 、 14.5 、 22.9 、 9.9 、 28.2 、 8.2 及 11.9° 處之特異峰，其中該等值可 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 。

化合物X之多晶形式K

在本發明之另一態樣中，提供化合物X之多晶形式K。此多晶形式之特徵可在於其提供使用CuK α 輻射所量測之以下 2θ 值中之至少一者： 8.4 及 9.7 。

化合物X之多晶形式F之特徵在於提供實質上如圖16中所示之X射線粉末繞射圖案。

此多晶形式之十個X射線粉末繞射峰 [2θ 角 (2θ)，強度 (%)] 為： 8.4 (100%)、 9.7 (37.7%)、 12.2 (32.4%)、 15.1 (25.2%)、 24.7 (20.7%)、 9.0 (16.8%)、 21.9 (13.9%)、 19.5 (13.9%)、 24.2 (13.8%)及 18.3 (11.8%)。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式K，其X射線粉末繞射圖案具有在約 $2\theta=8.4^\circ$ 處之至少一個特異峰。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式K，其X射線粉末繞射圖案具有在約 $2\theta=9.7^\circ$ 處之至少一個特異峰。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式K，其X射線粉末繞射圖案具有在約 $2\theta=8.4^\circ$ 及 9.7° 處之至少兩個特異峰。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式K，其X射線粉末繞射圖案具有在約 $2\theta=8.4$ 、 9.7 、 12.2 、 15.1 、 24.7 、 9.0 、 21.9 、 19.5 、 24.2 及 18.3° 處之特異峰。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式K，其X射線粉末繞射圖案與圖16中所示之X射線粉末繞射圖案實質上相

同。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式K，其X射線粉末繞射圖案具有在 $2\theta=8.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 2θ 處之至少一個特異峰。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式K，其X射線粉末繞射圖案具有在 $2\theta=9.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 2θ 處之至少一個特異峰。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式K，其X射線粉末繞射圖案具有在 $2\theta=8.4^\circ$ 及 9.7° 處之至少兩個特異峰，其中該等值可 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 。

根據本發明，提供化合物X之多晶形式K，其X射線粉末繞射圖案具有在 $2\theta=8.4$ 、 9.7 、 12.2 、 15.1 、 24.7 、 9.0 、 21.9 、 19.5 、 24.2 及 18.3° 處之特異峰，其中該等值可 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 。

在本說明書中，*N*-(2-{2-二甲基胺基乙基-甲基胺基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺甲磺酸鹽稱作「甲磺酸鹽Y」。

甲磺酸鹽Y之多晶形式A

在本發明之另一態樣中，提供甲磺酸鹽Y之多晶形式A。此多晶形式之特徵可在於其提供使用CuK α 輻射所量測之以下 2θ 值中之至少一者：5.6及6.5。

甲磺酸鹽Y之多晶形式A之特徵在於提供實質上如圖18中所示之X射線粉末繞射圖案。

此多晶形式之十個X射線粉末繞射峰[2θ 角(2θ)，強度(%)]為：5.6 (100%)、6.5 (66.7%)、10.2 (97.2%)、21.0 (96.2%)、13.5 (91.7%)、22.7 (89.6%)、19.3 (80.6%)、

27.3 (75.7%)、15.7 (71.2%)及19.9 (66.7%)。

根據本發明，提供甲磺酸鹽Y之多晶形式A，其X射線粉末繞射圖案具有在約 $2\theta=5.6^\circ$ 處之至少一個特異峰。

根據本發明，提供甲磺酸鹽Y之多晶形式A，其X射線粉末繞射圖案具有在約 $2\theta=6.5^\circ$ 處之至少一個特異峰。

根據本發明，提供甲磺酸鹽Y之多晶形式A，其X射線粉末繞射圖案具有在約 $2\theta=5.6^\circ$ 及 6.5° 處之至少兩個特異峰。

根據本發明，提供甲磺酸鹽Y之多晶形式A，其X射線粉末繞射圖案具有在約 $2\theta=5.6$ 、 6.5 、 10.2 、 21.0 、 13.5 、 22.7 、 19.3 、 27.3 、 15.7 及 19.9° 處之特異峰。

根據本發明，提供甲磺酸鹽Y之多晶形式A，其X射線粉末繞射圖案與圖18中所示之X射線粉末繞射圖案實質上相同。

根據本發明，提供甲磺酸鹽Y之多晶形式A，其X射線粉末繞射圖案具有在 $2\theta=5.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 處之至少一個特異峰。

根據本發明，提供甲磺酸鹽Y之多晶形式A，其X射線粉末繞射圖案具有在 $2\theta=6.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 處之至少一個特異峰。

根據本發明，提供甲磺酸鹽Y之多晶形式A，其X射線粉末繞射圖案具有在 $2\theta=5.6^\circ$ 及 6.5° 處之至少兩個特異峰，其中該等值可 $\pm 0.2^\circ$ 。

根據本發明，提供甲磺酸鹽Y之多晶形式A，其X射線粉末繞射圖案具有在 $2\theta=5.6$ 、 6.5 、 10.2 、 21.0 、 13.5 、 22.7 、 19.3 、 27.3 、 15.7 及 19.9° 處之特異峰，其中該等值可 $\pm 0.2^\circ$ 。

甲磺酸鹽Y之多晶形式B

在本發明之另一態樣中，提供甲磺酸鹽Y之多晶形式B。此多晶形式之特徵可在於其提供使用CuK α 輻射所量測之以下2 θ 值中之至少一者：7.2及8.6。

甲磺酸鹽Y之多晶形式A之特徵在於提供實質上如圖20中所示之X射線粉末繞射圖案。

此多晶形式之十個X射線粉末繞射峰[2 θ 角(2 θ)，強度(%)]為：7.2 (50.2%)、8.6 (55.2%)、15.3 (100%)、10.4 (92.6%)、25.7 (74.0%)、26.1 (63.9%)、16.4 (55.2%)、9.5 (47.5%)、22.1 (46.9%)及18.8 (47.7%)。

根據本發明，提供甲磺酸鹽Y之多晶形式B，其X射線粉末繞射圖案具有在約2 θ =7.2°處之至少一個特異峰。

根據本發明，提供甲磺酸鹽Y之多晶形式B，其X射線粉末繞射圖案具有在約2 θ =8.6°處之至少一個特異峰。

根據本發明，提供甲磺酸鹽Y之多晶形式B，其X射線粉末繞射圖案具有在約2 θ =7.2°及8.6°處之至少兩個特異峰。

根據本發明，提供甲磺酸鹽Y之多晶形式B，其X射線粉末繞射圖案具有在約2 θ =7.2、8.6、15.3、10.4、25.7、26.1、16.4、9.5、22.1及18.8°處之特異峰。

根據本發明，提供甲磺酸鹽Y之多晶形式B，其X射線粉末繞射圖案與圖20中所示之X射線粉末繞射圖案實質上相同。

根據本發明，提供甲磺酸鹽Y之多晶形式B，其X射線粉末繞射圖案具有在2 θ =7.2° $\pm$ 0.2° 2 θ 處之至少一個特異峰。

根據本發明，提供甲磺酸鹽Y之多晶形式B，其X射線粉末繞射圖案具有在 $2\theta=8.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 2θ 處之至少一個特異峰。

根據本發明，提供甲磺酸鹽Y之多晶形式B，其X射線粉末繞射圖案具有在 $2\theta=7.2^\circ$ 及 8.6° 處之至少兩個特異峰，其中該等值可 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 。

根據本發明，提供甲磺酸鹽Y之多晶形式B，其X射線粉末繞射圖案具有在 $2\theta=7.2^\circ$ 、 8.6° 、 15.3° 、 10.4° 、 25.7° 、 26.1° 、 16.4° 、 9.5° 、 22.1° 及 18.8° 處之特異峰，其中該等值可 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 。

【實施方式】

所有圖式涉及化合物：*N*-(2-{2-二甲基胺基乙基-甲基胺基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺(「化合物X」)或其甲磺酸鹽(如有指示，「甲磺酸鹽Y」)之固體形式。

化學合成及生物分析程序

除非另有規定，否則可使用以下縮寫：縮寫：THF=四氫呋喃；DIPEA=二異丙基乙胺；sat.=飽和水溶液；FCC=使用二氧化矽之急驟管柱層析；TFA=三氟乙酸；r.t.=室溫；DMF=*N,N*-二甲基甲醯胺；DMSO=二甲亞砜；DMA=*N,N*-二甲基乙醯胺；EtOAc=乙酸乙酯；h.=小時；質子NMR：在約20-30°C下於400或500 MHz下使用氘化二甲亞砜確定(^1H NMR)。使用標準NMR縮寫(s=單峰；d=二重峰；dd=雙二重峰；t=三重峰；q=四重峰；p=五重峰；m=多重峰；br=寬峰；等)。當提及鐵作為試劑時，其為鐵

粉，325目或經氫還原。既定實例所引用之分析值(μM)為 IC_{50} 值。使用Bruker D4儀器進行X射線粉末繞射(XRPD)。藉由將結晶物質之樣品安放於Bruker單晶矽(SSC)晶圓黏片上且藉助於顯微鏡載片使樣品展開成薄層來確定X射線粉末繞射圖。將樣品以每分鐘30轉旋轉(以改良計數統計)且用由在40 kV及40 mA下操作之銅製長細聚焦管產生之具有1.5418埃之波長的X射線($\text{CuK}\alpha$ 輻射)來照射。使經校準之X射線源穿過設定於V20下之自動可變發散狹縫且引導反射輻射穿過5.89 mm防散射狹縫及9.55 mm偵測器狹縫。在 2° 至 40° 2θ 範圍內以 θ - θ 模式每 0.00570° 2θ 增量使樣品曝露0.03秒(連續掃描模式)。運作時間為3分36秒。該儀器配備有位置敏感性偵測器(Lynxeye)。藉助於用Diffract+軟體操作之Dell Optiplex 686 NT 4.0工作站進行控制及資料擷取。使用TA Instruments Q1000差示掃描熱量計進行差示掃描熱量分析(DSC)。通常，在 25°C 至 300°C 之溫度範圍內以每分鐘 10°C 之恆定加熱速率來加熱配有蓋子之標準鋁盤中所容納的少於5 mg之物質。利用使用氮氣之吹掃氣體-流動速率為每分鐘50 mL。提供與本文所揭示者實質上一致之XRPD繞射圖或DSC熱分析圖的任何晶體形式均處於本發明之範疇內。熟習此項技術者將能夠判定繞射圖及熱分析圖之實質一致性。

分析1：外顯子19缺失EGFR (活化單突變體)細胞磷酸化分析

自美國菌種保存中心(American type Culture Collection)

獲得人肺細胞株PC9 (外顯子19缺失EGFR)。將PC9維持於含有10%胎牛血清及2 mM麩醯胺酸之RPMI 1640中。使細胞在含濕氣培育箱中於37°C與5% CO₂下生長。根據R&D Systems DuoSet IC人類磷酸化EGFR ELISA (R&D Systems目錄號#DYC1095)中所述之方案進行用以量測細胞溶解產物中內源p-EGFR之磷酸化的分析。將40 µL細胞在生長培養基中接種於Corning黑色透明底384孔板中(10000個細胞/孔)，且在37°C與5% CO₂下培育隔夜。使用Echo 555以聲學方式向細胞給與化合物於100% DMSO中之連續稀釋液。將板再培育2小時，接著在抽吸培養基之後，向各孔中添加40 µL 1×溶解緩衝液。將Greiner黑色高結合力384孔板用捕捉抗體塗佈，接著用3% BSA阻斷。移除阻斷物(block)之後，將15 µL溶解產物轉移至Greiner黑色高結合力384孔板中且培育2小時。抽吸且用PBS洗滌板之後，添加20 µL偵測抗體且培育2小時。抽吸且用PBS洗滌板之後，添加20 µL QuantaBlu螢光團過氧化酶受質(Thermo Fisher Scientific目錄號15169)且培育1小時。向板中添加20 µL QuantaBlu停止溶液，且在Envision板讀取器上使用352 nm激發波長及460 nm發射波長讀取螢光。將使用各化合物所獲得之數據輸出至適合套裝軟體(諸如Origin)中以進行曲線擬合分析。藉由計算產生50%作用所需之化合物濃度，自此數據確定IC₅₀值。

分析2：L858R/T790M EGFR (雙突變體)細胞磷酸化分析

自美國菌種保存中心獲得人肺細胞株NCI-H1975。將

NCI-H1975維持於含有10%胎牛血清及2 mM麩醯胺酸之RPMI 1640中。使細胞在含濕氣培育箱中於37°C與5% CO₂下生長。根據R&D Systems DuoSet IC人類磷酸化EGFR ELISA (R&D Systems目錄號#DYC1095)中所述之方案進行用以量測細胞溶解產物中內源p-EGFR之細胞磷酸化的分析。

將40 µL細胞在生長培養基中接種於Corning黑色透明底384孔板中(10000個細胞/孔)，且在37°C與5% CO₂下培育隔夜。使用Echo 555以聲學方式向細胞給與化合物於100% DMSO中之連續稀釋液。將板再培育2小時且在抽吸培養基之後，向各孔中添加40 µL 1×溶解緩衝液。將Greiner黑色高結合力384孔板用捕捉抗體塗佈，接著用3% BSA阻斷。移除阻斷物之後，將15 µL溶解產物轉移至Greiner黑色高結合力384孔板中且培育2小時。抽吸且用PBS洗滌板之後，添加20 µL偵測抗體且培育2小時。抽吸且用PBS洗滌板之後，添加20 µL QuantaBlu螢光團過氧化酶受質(Thermo Fisher Scientific目錄號15169)且培育1小時。向板中添加20 µL QuantaBlu停止溶液，且在Envision板讀取器上使用352 nm激發波長及460 nm發射波長讀取螢光。將使用各化合物所獲得之數據輸出至適合套裝軟體(諸如Origin)中以進行曲線擬合分析。藉由計算產生50%作用所需之化合物濃度，自此數據確定IC₅₀值。

分析3：野生型EGFR細胞磷酸化分析

自美國菌種保存中心獲得人結腸細胞株LoVo。將LoVo

維持於含有 3% 剝離胎牛血清及 2 mM 麩醯胺酸之 RPMI 1640 中。使細胞在含濕氣培育箱中於 37°C 與 5% CO₂ 下生長。根據 R&D Systems DuoSet IC 人類磷酸化 EGFR ELISA (R&D Systems 目錄號 #DYC1095) 中所述之方案進行用以量測細胞溶解產物中內源 p-EGFR 之細胞磷酸化的分析。

將 40 µL 細胞在生長培養基中接種於 Corning 黑色透明底 384 孔板中 (15000 個細胞/孔)，且在 37°C 與 5% CO₂ 下培育隔夜。使用 Echo 555 以聲學方式向細胞給與化合物於 100% DMSO 中之連續稀釋液。將板再培育 2 小時，接著以 100 ng/ml 刺激 10 分鐘，且在抽吸培養基之後，向各孔中添加 40 µL 1× 溶解緩衝液。將 Greiner 黑色高結合力 384 孔板用捕捉抗體塗佈，接著用 3% BSA 阻斷。移除阻斷物之後，將 15 µL 溶解產物轉移至 Greiner 黑色高結合力 384 孔板中且培育 2 小時。抽吸且用 PBS 洗滌板之後，添加 20 µL 偵測抗體且培育 2 小時。抽吸且用 PBS 洗滌板之後，添加 20 µL QuantaBlu 螢光團過氧化酶受質 (Thermo Fisher Scientific 目錄號 15169) 且培育 1 小時。向板中添加 20 µL QuantaBlu 停止溶液，且在 Envision 板讀取器上使用 352 nm 激發波長及 460 nm 發射波長讀取螢光。將使用各化合物所獲得之數據輸出至適合套裝軟體 (諸如 Origin) 中以進行曲線擬合分析。藉由計算產生 50% 作用所需之化合物濃度，自此數據確定 IC₅₀ 值。

本申請案之實例的分析數據 (µM) 展示於下表中：

實例號	分析1	分析2	分析3
1	0.007614	0.004956	0.4744
2	0.001291	0.001504	0.04122
3	0.01054	0.01549	0.5222
4	0.01273	0.0016	0.5099
5	0.02059	0.003402	0.8225
6	0.002183	0.0006695	0.1959
7	0.003262	0.0006825	0.1606
8	0.02239	0.005481	1.17
9	0.009959	0.002818	0.8744
10	0.07377	0.03998	8.427
11	0.02854	0.01871	1.599
12	0.03613	0.005821	1.393
13	0.1388	0.01926	11.91
14	0.05328	0.01912	12.48
15	0.01399	0.05524	1.067
16	0.1437	0.07052	>18.92
17	0.02344	0.005644	0.772
18	0.06644	0.03138	2.696
19	0.002149	0.001463	0.07081
20	0.007487	0.005276	0.1929
21	0.002948	0.002339	0.1283
22	0.002137	0.001524	0.07336
23	0.01694	0.01759	3.018
24	0.001327	0.0008856	0.03567
25	0.0005811	0.000238	0.01092
26	0.002289	0.001925	0.05831
27	0.00561	0.01142	0.3177
28	0.01292	0.01144	0.4938
29	0.001228	0.0008846	0.04652
30	0.07375	0.05211	1.613
31	0.03746	0.00734	2.506
32	0.138	0.02378	10.53
33	0.8916	1.158	11.86
34	0.009044	0.003767	0.1526
35	0.008571	0.006772	0.2623
36	0.04329	0.03272	1.051
37	0.002112	0.001814	0.04859
38	0.005092	0.004405	0.5384
39	0.002336	0.001005	0.2484

實例號	分析1	分析2	分析3
40	0.0124	0.01477	>30
41	0.02863	0.0295	1.841
42	0.005192	0.005161	0.4542
43	0.01817	0.01055	1.34
44	0.03329	0.0256	3.64
45	0.1102	0.041	7.396
46	0.1289	0.09293	7.091
47	0.1939	0.1192	15.45
48	0.03988	0.03098	1.579
49	0.0742	0.05097	3.093
50	0.1145	0.1297	7.626
51	0.01296	0.007713	0.4622
52	0.02603	0.01501	1.4
53	0.03537	0.02824	2.638
54	0.003217	0.002803	0.1832
55	0.006433	0.002863	0.5066
56	0.04433	0.02922	3.504
57	0.006455	0.01452	0.08931
58	0.007085	0.01683	0.1786
59	0.002266	0.003021	0.02816
60	0.0146	0.04886	0.6241

實例1：*N*-{4-甲氧基-2-[1-甲基-3,6-二氫-2*H*-吡啶-4-基]-5-[(5-甲基-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)胺基]苯基}丙-2-烯醯胺

在-10℃下、於N₂下，經1分鐘時段，將丙烯醯氯(0.331 mL，1 M，於THF中，0.33 mmol)逐滴添加至6-甲氧基-4-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-*N*1-[5-甲基-4-(吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺(中間物1，146 mg，0.33 mmol)及DIPEA (0.086 mL，0.50 mmol)於THF (4 mL)中之溶液中。在0℃下攪拌所得混合物15分鐘，接著在真空中濃縮。將殘餘物溶解於CH₂Cl₂ (5 mL)加上少許CH₃OH中。接著用飽和NaHCO₃ (2 mL)洗滌此溶液，乾燥

(MgSO₄)，接著在真空中濃縮。藉由用含5-25% CH₃OH之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化，且在真空中濃縮適當溶離份，得到物質，將其溶解於CH₂Cl₂:7 N甲醇氨溶液100:8 (1 mL)中，且經1 g二氧化矽栓塞過濾。濃縮所得溶液，得到呈淺橙色泡沫狀之標題化合物(70 mg, 38%)；¹H NMR: 2.27 (3H, s), 2.37 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.53-2.57 (2H, m), 2.97 (2H, m), 3.87 (3H, d), 5.66 (2H, d), 6.14 (1H, d), 6.39 (1H, d), 6.86 (1H, s), 7.07 (1H, t), 7.42 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.48 (1H, d), 8.58 (1H, s), 8.81 (1H, d), 9.29 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 496。

實例2：*N*-(5-{[5-氯-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}-4-甲氧基-2-[1-甲基-3,6-二氫-2*H*-吡啶-4-基]苯基)丙-2-烯醯胺

在-5℃下、於N₂下，經1分鐘時段，將丙烯醯氯(0.217 mL, 1 M, 於THF中, 0.22 mmol)逐滴添加至*N'*-[5-氯-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-4-甲氧基-6-(1-甲基-3,6-二氫-2*H*-吡啶-4-基)苯-1,3-二胺(中間物7, 100 mg, 0.22 mmol)及DIPEA (0.057 mL, 0.33 mmol)於THF (3 mL)中之漿液中。在0℃下攪拌所得混合物15分鐘，接著在真空中濃縮。將殘餘物溶解於CH₂Cl₂ (5 mL)加上數滴CH₃OH中，且用飽和NaHCO₃ (2 mL)洗滌。接著乾燥(MgSO₄)有機溶液，且在真空中加載至二氧化矽上。藉由用含5-25% CH₃OH之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化，且在真空中濃縮適當溶離份，得到殘餘物，將其用CH₃OH (0.3 mL)洗滌且在空氣中乾燥，得到呈米色結晶固體狀之標題化合物(37

mg, 31%)。 ^1H NMR: 2.28 (3H, s), 2.38 (2H, m), 2.55 (2H, m), 2.98 (2H, d), 3.85 (3H, s), 5.6-5.72 (2H, m), 6.15 (1H, m), 6.41 (1H, m), 6.88 (1H, s), 7.10 (1H, t), 7.18 (1H, t), 7.47 (1H, d), 7.98 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.49 (1H, s), 9.29 (1H, s), 11.86 (1H, s); m/z : ES^+ MH^+ 515。

實例 3：*N*-(5-{[4-(1*H*-吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-基]胺基}-4-甲氧基-2-[4-甲基哌嗪-1-基]苯基)丙-2-烯醯胺

在 0°C 下、於 N_2 下，將丙烯醯氯 (0.025 mL, 0.30 mmol) 逐滴添加至含 *N'*-[4-(1*H*-吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-基]-4-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺 (中間物 12, 135 mg, 0.30 mmol) 及 DIPEA (0.090 mL, 0.33 mmol) 之 CH_2Cl_2 (10 mL) 及 DMF (2 mL) 中。在 0°C 下攪拌所得懸浮液 2 小時，接著使其升溫至室溫。接著用水 (15 mL) 稀釋混合物且用 CH_2Cl_2 (40 mL) 萃取。依序用飽和 Na_2CO_3 (20 mL) 及飽和鹽水 (20 mL) 洗滌所得有機溶液。接著乾燥 (MgSO_4) 溶液且在真空中濃縮。藉由用含 1-5% 7 M 甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 來純化，得到粗產物。藉由用水 (含有 0.1% 甲酸) 與 CH_3CN 之漸減極性混合物溶離進行製備型 HPLC (Waters SunFire 管柱, 5 μ 二氧化矽, 19 mm 直徑, 100 mm 長度)，繼而用水 (含有 1% NH_3) 與 CH_3CN 之漸減極性混合物進行 HPLC (Waters XBridge 製備型 C18 OBD 管柱, 5 μ 二氧化矽, 19 mm 直徑, 100 mm 長度) 進一步純化，得到呈白色固體狀之標題化合物 (23 mg, 15%); ^1H

NMR: 2.26 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.48-2.57 (4H, m), 2.87 (4H, t), 3.84 (3H, s), 5.70 (1H, d), 6.18 (1H, dd), 6.59 (1H, dd), 6.87 (1H, s), 7.05 (1H, dd), 7.15 (1H, t), 7.44 (1H, d), 7.83 (1H, s), 7.98 (1H, d), 8.22 (1H, s), 8.34 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.97 (1H, s), 11.68 (1H, s); m/z : ES^+ MH^+ 498.60。

實例 4：*N*-{5-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)胺基]-2-[(3*R*)-3-二甲基胺基吡咯啉-1-基]-4-甲氧基苯基}丙-2-烯醯胺

將丙烯醯氯(0.042 mL, 0.51 mmol)於CH₂Cl₂ (1 mL)中之溶液逐滴添加至*N*-(5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-4-[(3*R*)-3-二甲基胺基-吡咯啉-1-基]-6-甲氧基苯-1,3-二胺(中間物18, 245 mg, 0.51 mmol)及DIPEA (0.097 mL, 0.56 mmol)於CH₂Cl₂ (10 mL)中之混合物中, 使其在冰/水浴中冷卻。攪拌混合物2小時, 接著用鹽水洗滌, 乾燥(Na₂SO₄)且在真空中濃縮。藉由用含2% 7 N甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化, 在真空中濃縮後得到泡沫狀物。使用CH₂Cl₂及乙醚濕磨此泡沫狀物, 且藉由過濾收集所得固體並乾燥, 得到呈黃色固體狀之標題化合物(157 mg, 58%); ¹H NMR: 1.68-1.83 (1H, m), 2.05-2.16 (1H, m), 2.18 (6H, s), 2.64-2.76 (1H, m), 3.18-3.29 (3H, m), 3.36-3.47 (1H, m), 3.77 (3H, s), 5.67 (1H, dd), 6.16 (1H, dd), 6.48 (1H, dd), 6.54 (1H, s), 7.12 (1H, t), 7.37 (1H, t), 7.43 (1H, s), 8.28-8.46 (2H, m), 8.55 (1H, s), 8.83 (1H, d),

8.94 (1H, s), 9.37 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 533.5。

實例 5：*N*-{5-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)胺基]-2-[3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基]-4-甲氧基苯基}丙-2-烯醯胺

將丙烯醯氯(0.038 mL, 0.47 mmol)於CH₂Cl₂ (1 mL)中之溶液逐滴添加至*N*-(5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-4-(3-二甲基胺基-氮雜環丁烷-1-基)-6-甲氧基苯-1,3-二胺(中間物 24, 220 mg, 0.47 mmol)及DIPEA (0.090 mL, 0.52 mmol)於CH₂Cl₂ (5 mL)中之經攪拌溶液中, 使其在冰/水浴中冷卻。攪拌混合物3小時, 接著用鹽水洗滌, 乾燥(Na₂SO₄)且在真空中濃縮。藉由用含0-5% 7 N甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化, 得到呈黃色固體狀之標題化合物(221 mg, 90%); ¹H NMR: 2.09 (6H, s), 3.08 (1H, p), 3.55-3.62 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.97 (2H, t), 5.66 (1H, dd), 6.16 (1H, dd), 6.25 (1H, s), 6.45 (1H, dd), 7.10 (1H, dd), 7.35 (1H, s), 7.39 (1H, dd), 8.25-8.40 (1H, m), 8.35 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.81 (1H, d), 8.92 (1H, s), 9.24 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 519.56。

實例 6：*N*-{5-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)胺基]-2-[2-二甲基胺基乙基-甲基胺基]-4-甲氧基苯基}丙-2-烯醯胺

將丙烯醯氯(1.248 mL, 1 M, 於THF中, 1.25 mmol)逐滴添加至含*N*⁴-[5-氯-4-(吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-*N*¹-[2-(二甲基胺基)乙基]-5-甲氧基-*N*¹-甲基苯-1,2,4-三

胺(中間物 33, 530 mg, 1.13 mmol)及 DIPEA (0.244 mL, 1.36 mmol)之 THF (20 mL)中, 使其冷卻至 0°C。在 0°C 下攪拌混合物 2 小時。接著在真空中濃縮混合物。將所得殘餘物溶解於 CH₂Cl₂ (100 mL)中, 接著依序用飽和 NaHCO₃ (25 mL)、水 (25 mL)及飽和鹽水 (25 mL)洗滌。在真空中濃縮有機溶液。藉由用含 0-20% 2 M 甲醇氨溶液之 CH₂Cl₂ 溶離進行 FCC 來純化, 且藉由用含 0-20% CH₃OH 之 CH₂Cl₂ 溶離進行 FCC 進一步純化, 得到棕色膠狀物。LCMS 分析指示雜質仍存在。藉由用含 0-20% CH₃OH 之 CH₂Cl₂ 溶離進行 FCC 進一步試圖純化。濃縮適當溶離份, 得到含有標題化合物之棕色膠狀物。藉由濕磨試圖使此膠狀物變成固體, 但未成功。自 CH₃CN/水中凍乾亦失敗, 但自 CH₃OH/水中凍乾得到棕色半固體。用乙醚濕磨該半固體, 繼而蒸發乙醚, 得到呈淺黃色自由流動固體狀之標題化合物 (191 mg, 32%); ¹H NMR: (CDCl₃) 2.28 (6H, s), 2.32 (2H, t), 2.71 (3H, s), 2.84-2.92 (2H, m), 3.87 (3H, s), 5.67 (1H, dd), 6.29 (1H, dd), 6.37 (1H, dd), 6.80 (1H, s), 6.89 (1H, td), 7.23-7.33 (1H, m), 7.46 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.52 (1H, d), 8.56 (1H, d), 8.94 (1H, s), 9.39 (1H, s), 10.09 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 521.29。

實例 7: *N*-{2-[(3*aR*,6*aR*)-5-甲基-2,3,3*a*,4,6,6*a*-六氫吡咯并[3,2-*c*]吡咯-1-基]-5-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)胺基]-4-甲氧基苯基}丙-2-烯醯胺

將含丙烯醯氯 (1 M, 於 THF 中, 0.225 mL, 0.22 mmol)

之 CH_2Cl_2 (1 mL) 逐滴添加至 4-[(3a*R*,6a*R*)-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氫吡咯并[3,2-*c*]吡咯-1-基]-*N*-(5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-6-甲氧基苯-1,3-二胺(中間物 35, 105 mg, 0.21 mmol)及 DIPEA (0.041 mL, 0.24 mmol)於 CH_2Cl_2 (3 mL)中之混合物中, 使其在冰/水浴中冷卻。攪拌混合物 0.5 小時, 用鹽水洗滌, 接著在真空中濃縮。藉由用含 0-2.5% 7 *N* 甲醇氫溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 來純化, 得到呈淺黃色固體狀之標題化合物 (60 mg, 52%); ^1H NMR: 1.77-1.81 (1H, m), 1.95-2.16 (5H, m), 2.24-2.35 (1H, m), 2.38-2.48 (1H, m), 2.86-2.90 (1H, m), 3.18-3.22 (1H, m), 3.37-3.45 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.33-4.37 (1H, m), 5.68 (1H, dd), 6.18 (1H, dd), 6.51 (1H, dd), 6.66 (1H, s), 7.10 (1H, dt), 7.33-7.41 (1H, m), 7.65 (1H, s), 8.3-8.4 (2H, m), 8.56 (1H, s), 8.81 (1H, d), 8.94 (1H, s), 9.38 (1H, s); m/z : ES^+ , MH^+ 545.57。

實例 8: *N*-{5-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)胺基]-4-甲氧基-2-[5-甲基-2,5-二氫雜螺[3.4]辛-2-基]苯基}丙-2-烯醯胺

將丙烯醯氯 (5.71 mg, 0.06 mmol) 於 CH_2Cl_2 (1 mL) 中之溶液逐滴添加至 *N'*-(5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-4-甲氧基-6-(5-甲基-2,5-二氫雜螺[3.4]辛-2-基)苯-1,3-二胺(中間物 45, 31 mg, 0.06 mmol)於 CH_2Cl_2 (5 mL) 中之混合物中, 使其在冰/水浴中冷卻。攪拌混合物 3 小時, 接著用鹽水洗滌, 乾燥 (Na_2SO_4) 且在真空中濃縮。藉由用含

0-2% 7 N 甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 來純化，得到呈黃色泡沫狀之標題化合物 (21 mg, 61%)； ^1H NMR: 1.70 (2H, dd), 1.98-2.11 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.62 (2H, t), 3.65 (2H, d), 3.76 (3H, s), 3.95 (2H, d), 5.67 (1H, d), 6.09-6.27 (2H, m), 6.43 (1H, dd), 7.10 (1H, t), 7.30 (1H, s), 7.34-7.45 (1H, m), 8.35 (2H, s), 8.44 (1H, s), 8.81 (1H, d), 8.92 (1H, s), 9.20 (1H, s)； m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 545.5。

實例 9：*N*-{5-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)胺基]-4-甲氧基-2-[1-甲基-3,6-二氫-2*H*-吡啶-4-基]苯基}丙-2-烯醯胺

將丙烯醯氯 (0.026 mL, 0.32 mmol) 於 CH_2Cl_2 (1 mL) 中之溶液逐滴添加至 *N'*-(5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-4-甲氧基-6-(1-甲基-3,6-二氫-2*H*-吡啶-4-基)苯-1,3-二胺 (中間物 55, 150 mg, 0.32 mmol) 及 DIPEA (0.062 mL, 0.36 mmol) 於 CH_2Cl_2 (5 mL) 中之混合物中，使其在冰/水浴中冷卻。攪拌混合物 3 小時，接著用鹽水洗滌，乾燥 (Na_2SO_4) 且在真空中濃縮。藉由用含 2.5% 7 N 甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 來純化，得到呈黃色泡沫狀之標題化合物 (120 mg, 72%)； ^1H NMR: 2.28 (3H, s), 2.38 (2H, s), 2.54 (2H, t), 2.98 (2H, d), 3.81 (3H, s), 5.62-5.73 (2H, m), 6.14 (1H, dd), 6.43 (1H, dd), 6.88 (1H, s), 7.12 (1H, dt), 7.39-7.47 (1H, m), 7.83 (1H, s), 8.41-8.50 (2H, m), 8.63 (1H, s), 8.85 (1H, d), 8.95 (1H, s), 9.36 (1H, s)； m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 516.25。

實例 10：*N*-{5-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)胺基]-2-[4-(2-二甲基胺基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基]-4-甲氧基苯基}丙-2-烯醯胺

將丙烯醯氯(0.030 mL, 0.37 mmol)於CH₂Cl₂ (1 mL)中之溶液逐滴添加至2-(4-{2-胺基-4-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)胺基]-5-甲氧基苯基}哌嗪-1-基)-*N,N*-二甲基乙醯胺(中間物 57, 0.19 g, 0.35 mmol)及DIPEA(0.067 mL, 0.39 mmol)於CH₂Cl₂ (5 mL)中之經攪拌溶液中。攪拌混合物0.5小時, 接著用CH₂Cl₂ (20 mL)稀釋且用飽和鹽水(2×25 mL)洗滌。乾燥(MgSO₄)有機溶液且在真空中濃縮。藉由用含5% CH₃OH之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化, 得到呈黃色固體狀之標題化合物(0.157 g, 75%); ¹H NMR: (CDCl₃) 2.76 (4H, s), 2.90-2.96 (4H, m), 2.98 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.30 (2H, s), 3.87 (3H, s), 5.65-5.77 (1H, m), 6.18-6.37 (2H, m), 6.80 (1H, s), 6.90 (1H, t), 7.28 (1H, d), 7.42 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.46-8.59 (3H, m), 8.93 (1H, s), 9.33 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 590.52。

實例 11：(*S*)-*N*-{2-[4-(2-胺基丙醯基)哌嗪-1-基]-5-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)胺基]-4-甲氧基苯基}丙-2-烯醯胺

將丙烯醯氯(10.2 μL, 0.13 mmol)於CH₂Cl₂ (3 mL)中之溶液逐滴添加至(*S*)-*N*-[1-(4-{2-胺基-4-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)胺基]-5-甲氧基苯基}哌嗪-1-基)-1-側氧基丙-2-基]胺基甲酸第三丁酯(中間物 59, 65

mg)及DIPEA (0.75 mL)於CH₂Cl₂ (10 mL)中之經攪拌溶液中，使其在冰/水浴中冷卻。攪拌混合物0.75小時，接著用水(10 mL)及2 M Na₂CO₃ (5 mL)淬滅。分離各相，且乾燥(MgSO₄)有機溶液並在真空中濃縮。將所得殘餘物溶解於CH₂Cl₂ (3 mL)中，接著用TFA (0.1 mL)處理。靜置0.25小時後，添加第二份TFA (0.2 mL)。再過0.25小時後，在真空中濃縮溶液，且藉由用水(含有0.1%甲酸)與CH₃CN之漸減極性混合物溶離進行製備型HPLC (Waters SunFire管柱，5μ二氧化矽，19 mm直徑，100 mm長度)來純化。在真空中濃縮含有所要化合物之溶離份，得到呈白色固體狀之標題化合物(17 mg，6%，分離自5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺)；¹H NMR: 1.25 (3H, s), 2.83-2.96 (4H, m), 3.65-3.82 (7H, m), 4.14-4.23 (1H, m), 5.73 (1H, d), 61.9 (1H, d), 6.64-6.70 (1H, m), 6.69 (1H, s), 7.08-7.12 (1H, m) 7.30-7.37 (1H, m), 8.20-8.28 (2H, m), 8.35-8.41 (2H, m), 8.68 (1H, s), 8.80-8.84 (1H, m), 8.95 (1H, s), 9.11-9.15 (1H, m)；*m/z*: ES⁺ MH⁺ 576.60。

實例 12：*N*-{5-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)胺基]-2-[(3*S*)-3-二甲基胺基吡咯啶-1-基]-4-甲氧基苯基}丙-2-烯醯胺

將丙烯醯氯(0.042 mL，0.52 mmol)於CH₂Cl₂ (1 mL)中之溶液逐滴添加至(*S*)-*N'*-[5-氯-4-(吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-4-[3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]-6-甲氧基苯-

1,3-二胺(中間物 61, 250 mg, 0.52 mmol)及 DIPEA (0.099 mL, 0.57 mmol)於 CH_2Cl_2 (5 mL)中之混合物中, 使其在冰/水浴中冷卻。攪拌混合物3小時, 接著用鹽水洗滌, 乾燥(Na_2SO_4)且在真空中濃縮。藉由用含2% 7 N 甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 來純化, 得到呈黃色固體狀之標題化合物(194 mg, 70%); ^1H NMR: 1.69-1.83 (1H, m), 2.05-2.16 (1H, m), 2.19 (6H, s), 2.65-2.78 (1H, m), 3.18-3.29 (3H, m), 3.35-3.46 (1H, m), 3.77 (3H, s), 5.67 (1H, dd), 6.16 (1H, dd), 6.48 (1H, dd), 6.54 (1H, s), 7.12 (1H, t), 7.37 (1H, t), 7.43 (1H, s), 8.3-8.46 (2H, m), 8.55 (1H, s), 8.83 (1H, d), 8.94 (1H, s), 9.37 (1H, s); m/z : ES^+ MH^+ 533.5。

實例 13: *N*-{5-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)胺基]-4-甲氧基-2-[4-甲基哌嗪-1-基]苯基}丙-2-烯醯胺

在室溫下, 將丙烯醯氯(0.092 mL, 1.14 mmol)於 CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液逐滴添加至 *N'*-(5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-4-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺(中間物 63, 480 mg, 1.03 mmol)及 DIPEA (0.214 mL, 1.24 mmol)於 CH_2Cl_2 (18 mL)中之混合物中。0.25小時後, 再添加丙烯醯氯(15 mg, 於 0.15 mL CH_2Cl_2 中)。攪拌混合物0.5小時, 接著用鹽水洗滌, 乾燥(Na_2SO_4)且在真空中濃縮。藉由用含2.5% 7 N 甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 來純化, 在用 CH_3OH 濕磨後得到呈黃色固體狀之標題化合物(390 mg, 73%); ^1H NMR: 2.27 (3H, s), 2.53-2.61 (4H,

m), 2.84-2.97 (4H, m), 3.77 (3H, s), 5.70 (1H, d), 6.17 (1H, d), 6.61 (1H, dd), 6.89 (1H, s), 7.11 (1H, t), 7.3-7.42 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.26-8.47 (2H, m), 8.70 (1H, s), 8.83 (1H, d), 8.96 (1H, s), 9.02 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 519。

實例 14：*N*-{5-[(5-氯基-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)胺基]-4-甲氧基-2-[4-甲基哌嗪-1-基]苯基}丙-2-烯醯胺

在 0°C 下，將丙烯醯氯 (0.017 mL, 0.21 mmol) 於 CH_2Cl_2 (0.6 mL) 中之溶液添加至 2-{[5-胺基-2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-5-甲腈 (中間物 65, 87 mg, 0.19 mmol) 及 DIPEA (0.063 mL, 0.38 mmol) 於 CH_2Cl_2 (1.5 mL) 中之混合物中。接著在 0°C 下攪拌混合物 4 小時 (在此期間再添加 0.5 當量丙烯醯氯)。接著用 CH_2Cl_2 稀釋混合物，依序用飽和 $NaHCO_3$ 及水洗滌兩次，接著乾燥 ($MgSO_4$)。藉由用含 0-6% 甲醇氯溶液之 CH_2Cl_2 分離進行 FCC 來純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物 (67 mg, 69%); 1H NMR: (102°C) 2.30 (3H, s), 2.56-2.59 (4H, m), 2.93-2.96 (4H, m), 3.78 (3H, s), 5.67-5.7 (1H, m), 6.16 (1H, d), 6.44-6.51 (1H, m), 6.95 (1H, s), 7.11 (1H, t), 7.35 (1H, t), 8.20 (1H, s), 8.32 (1H, d), 8.66 (1H, s), 8.72 (1H, br s), 8.76 (1H, d), 8.91 (1H, s), 8.96 (1H, br s); m/z : $ES^+ MH^+$ 510.5。

實例 15：*N*-(5-{[4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}-4-甲氧基-2-[4-甲基哌嗪-1-基]苯基)丙-2-烯醯胺

在 2°C 下，向 *N'*-[4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-4-甲氧基-

6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺(中間物 66, 96 mg, 0.22 mmol)於CH₂Cl₂ (15 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (0.039 mL, 0.22 mmol)及丙烯醯氯(0.018 mL, 0.22 mmol)。在2°C下攪拌所得溶液0.25小時, 接著使其升溫至室溫且再攪拌3.5小時。接著用CH₃OH (10 mL)稀釋混合物, 直接加載至二氧化矽上。藉由用含0-10% CH₃OH之CH₂Cl₂ (含有1%濃氨(水溶液))進行FCC來純化, 得到灰白色固體, 根據MNR分析, 其似乎含有DIPEA.HCl。接著將該固體溶解於CH₂Cl₂/2-甲基四氫呋喃之1:1混合物(30 mL)中, 且依序用NaOH溶液(2 M, 2×30 mL)、水(2×30 mL)及飽和鹽水(30 mL)洗滌所得溶液。乾燥(MgSO₄)有機溶液且在真空中濃縮, 在用乙醚濕磨後得到呈白色固體狀之標題化合物(2 mg, 2%)。在真空中濃縮濕磨所得之液體, 得到呈白色固體狀之第二份標題化合物樣品(10 mg, 9%); ¹H NMR: 2.27 (3H, s), 2.55 (4H, s), 2.82-2.95 (4H, m), 3.84 (3H, d), 5.73 (1H, d), 6.24 (1H, dd), 6.62 (1H, dd), 6.89 (1H, s), 7.07-7.21 (2H, m), 7.25 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.89 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.32 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.69 (1H, s), 9.01 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 484.62。

實例 16: *N*-[4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-[(4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)胺基]苯基]丙-2-烯醯胺

在室溫下、於N₂下, 將丙-2-烯酸(2,3,4,5,6-五氟苯酯)(0.030 mL, 0.19 mmol)逐滴添加至4-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-*N'*-(4-吡唑并[1,5-*a*]-吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,3-

二胺(中間物 69, 67 mg, 0.16 mmol)於DMF (0.6 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌所得溶液1.5小時, 接著用CH₂Cl₂ (9 mL)稀釋。將此溶液添加至經乾物加載之筒(dry-loaded cartridge)中用CH₂Cl₂濕潤之1.5 g急驟二氧化矽(flash silica)中, 且使用CH₂Cl₂自二氧化矽溶離粗產物。藉由用含2-7% 2 N甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC進一步純化, 得到物質, 藉由用含5-20% CH₃OH之CH₂Cl₂溶離進行FCC進一步純化該物質。在真空中濃縮適當溶離份且濕磨, 得到結晶固體, 用THF (0.1 mL)洗滌該固體, 得到呈米色結晶固體狀之標題化合物(23 mg, 28%); ¹H NMR: 2.33-2.43 (3H, m), 2.62-2.81 (4H, m), 2.94 (4H, s), 3.85 (3H, s), 5.72 (1H, d), 6.18 (1H, m), 6.55-6.69 (1H, m), 6.89 (1H, s), 7.05 (1H, m), 7.26 (1H, d), 7.35-7.43 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.34 (1H, d), 8.44 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.79 (1H, d), 8.80 (1H, s), 9.03 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 485。

實例 17: *N*-(5-{[5-氯-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}-4-甲氧基-2-{4-甲基哌嗪-1-基}苯基)丙-2-烯醯胺

在0°C下、於N₂下, 將丙烯醯氯(0.621 mL, 1 M, 於THF中, 0.62 mmol)逐滴添加至含*N'*-[5-氯-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-4-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺(中間物 74, 288 mg, 0.62 mmol)及DIPEA (0.119 mL, 0.68 mmol)之THF (15 mL)中。在0°C下攪拌所得懸浮液1小時, 接著使其升溫至室溫。接著用水(15 mL)稀釋混合物且在真空中濃縮。將所得殘餘物溶解於CH₂Cl₂ (20 mL)與

CH₃OH (5 mL)之混合物中，且用水及飽和鹽水洗滌所得溶液。乾燥(MgSO₄)有機溶液且在真空中濃縮。藉由用含1-8% 7 M 甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化，得到呈淺棕色乾膜狀之粗產物。將此物質溶解於CH₂Cl₂中，且米色固體自溶液中沈澱。用乙醚稀釋溶液，接著過濾混合物。再用乙醚洗滌所收集之固體且乾燥，得到呈米色固體狀之標題化合物(134 mg, 42%)；¹H NMR: 2.27 (3H, s), 2.53-2.59 (4H, m), 2.87-2.94 (4H, m), 3.79 (3H, s), 5.70 (1H, d), 6.17 (1H, dd), 6.60 (1H, dd), 6.89 (1H, s), 7.01 (1H, t), 7.16 (1H, t), 7.45 (1H, d), 8.20 (1H, s), 8.27 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.49 (1H, d), 8.96 (1H, s), 11.81 (1H, s)；*m/z*: ES⁺ MH⁺ 518.51。

實例 18：*N*-(4-甲氧基-5-{[5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}-2-{4-甲基哌嗪-1-基}苯基)丙-2-烯醯胺

在0℃下、於N₂下，將丙烯醯氯(0.358 mL, 1 M, 於THF中, 0.36 mmol)逐滴添加至4-甲氧基-*N'*-[5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺(中間物 77, 164 mg, 0.36 mmol)及DIPEA (0.069 mL, 0.39 mmol)於THF (15 mL)中之混合物中。在0℃下攪拌所得懸浮液1小時，接著使其升溫至室溫。接著用水(15 mL)稀釋混合物且在真空中濃縮。將所得物質溶解於CH₂Cl₂ (20 mL)與CH₃OH (5 mL)之混合物中。用水及飽和鹽水洗滌所得溶液。接著乾燥(MgSO₄)有機溶液且在真空中濃縮。藉由用含1-8% 7 M 甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC

來純化，在真空中濃縮適當溶離份後得到淺黃色乾膜。將此物質溶解於CH₂Cl₂中且用乙醚稀釋所得溶液，此使得米色固體自溶液中沈澱。藉由過濾收集此固體，用乙醚洗滌，接著乾燥，得到標題化合物(96 mg, 52%)；¹H NMR: 2.26 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.51 (4H, s), 2.87 (4H, s), 3.83 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.70 (1H, d), 6.17 (1H, d), 6.60 (1H, dd), 6.86 (1H, s), 7.09 (1H, t), 7.22 (1H, t), 7.48 (1H, d), 7.87 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.37 (1H, d), 8.46 (1H, s), 9.00 (1H, s)；*m/z*: ES⁺ MH⁺ 512.46。

實例 19：*N*-(2-{2-二甲基胺基乙基-甲基胺基}-4-甲氧基-5-[[5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺

在 0°C 下、於 N₂ 下，將丙烯醯氯(0.026 mL, 1 M, 於 THF 中, 0.32 mmol)逐滴添加至 *N*¹-(2-二甲基胺基乙基)-5-甲氧基-*N*¹-甲基-*N*⁴-[5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,2,4-三胺(中間物 81, 147 mg, 0.32 mmol)及 DIPEA (0.061 mL, 0.35 mmol)於 THF (15 mL)中之混合物中。在 0°C 下攪拌所得懸浮液 1 小時，接著使其升溫至室溫。接著用水(15 mL)稀釋混合物且在真空中濃縮。將所得物質溶解於 CH₂Cl₂ (20 mL)與 CH₃OH (5 mL)之混合物中。用水及飽和鹽水洗滌所得溶液，接著乾燥(MgSO₄)且在真空中濃縮。藉由用含 1-8% 7 M 甲醇氨溶液之 CH₂Cl₂ 溶離進行 FCC 來純化，在真空中濃縮適當溶離份後得到黃色乾膜。將此物質溶解於 CH₂Cl₂ 中且用乙醚稀釋所得溶液。在真空中濃

縮此物且乾燥，得到呈米色固體狀之標題化合物(93 mg，57%)； ^1H NMR: 2.21 (6H, s), 2.28-2.34 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.73 (3H, s), 2.89 (2H, t), 3.81 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.72 (1H, dd), 6.19 (1H, dd), 6.38 (1H, dd), 7.02 (1H, d), 7.06 (1H, d), 7.18-7.23 (1H, m), 7.48 (1H, d), 7.91 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.75 (1H, s), 10.11 (1H, s)； m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 514.36。

實例 20：*N*-(2-{(3*R*)-3-二甲基胺基吡咯啉-1-基}-4-甲氧基-5-[5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺

在 0°C 下、於 N_2 下，將丙烯醯氯(0.043 mL，1 M，於 THF 中，0.53 mmol)逐滴添加至 4-[(3*R*)-3-二甲基胺基吡咯啉-1-基]-6-甲氧基-*N*-[5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)-嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺(中間物 83，252 mg，0.53 mmol)及 DIPEA (0.103 mL，0.59 mmol)於 THF (15 mL)中之混合物中。在 0°C 下攪拌所得懸浮液 1 小時，接著使其升溫至室溫。接著用水(15 mL)稀釋混合物且在真空中濃縮。將所得物質溶解於 CH_2Cl_2 (20 mL)與 CH_3OH (5 mL)之混合物中。用水及飽和鹽水洗滌所得溶液。使用 CH_2Cl_2 再萃取水性洗滌液三次。乾燥(MgSO_4)經合併之有機溶液且在真空中濃縮。藉由用含 1-8% CH_3OH 之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 來純化，在真空中濃縮適當溶離份後得到黃色乾膜。將此物質溶解於 CH_2Cl_2 中，且用乙醚稀釋所得溶液。攪拌所得混合物 30 分鐘，接著在真空中濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物

(133 mg, 47%); ^1H NMR: 1.67-1.81 (1H, m), 2.09 (1H, s), 2.19 (6H, s), 2.35 (3H, s), 2.72 (1H, s), 3.20 (3H, t), 3.30-3.43 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.66 (1H, d), 6.16 (1H, d), 6.49 (1H, dd), 6.55 (1H, s), 7.12 (1H, t), 7.22 (1H, t), 7.48 (1H, d), 7.75 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.40 (1H, d), 9.32 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 526.66。

實例 21： *N*-(5-{[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}-2-{(3*R*)-3-二甲基胺基吡咯啉-1-基}-4-甲氧基苯基)丙-2-烯醯胺

在 0°C 下、於 N_2 下，將丙烯醯氯 (0.459 mL, 1 M, 於 THF 中, 0.46 mmol) 逐滴添加至 *N*-[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-4-[(3*R*)-3-二甲基胺基吡咯啉-1-基]-6-甲氧基苯-1,3-二胺 (中間物 85, 226 mg, 0.46 mmol) 及 DIPEA (0.088 mL, 0.51 mmol) 於 THF (15 mL) 中之混合物中。在 0°C 下攪拌所得懸浮液 1 小時，接著使其升溫至室溫。接著用水 (15 mL) 稀釋混合物且在真空中濃縮。將所得物質溶解於 CH_2Cl_2 (20 mL) 與 CH_3OH (5 mL) 之混合物中。用水及飽和鹽水洗滌所得溶液。乾燥 (MgSO_4) 有機溶液且在真空中濃縮。藉由用含 1-8% 7 M 甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 來純化，在真空中濃縮適當溶離份後得到黃色乾膜。將此物質溶解於 CH_2Cl_2 中，且用乙醚稀釋所得溶液。此使得黃色凝膠狀固體自溶液中沈澱。在真空中濃縮混合物且乾燥，得到呈黃色固體狀之標題化合物 (142 mg, 57%)；

^1H NMR: 1.68-1.81 (1H, m), 2.04-2.14 (1H, m), 2.18 (6H, s), 2.64-2.75 (1H, m), 3.22 (3H, dd), 3.32-3.44 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.66 (1H, dd), 6.16 (1H, dd), 6.49 (1H, dd), 6.54 (1H, s), 7.08 (1H, t), 7.23 (1H, t), 7.49 (1H, d), 7.54 (1H, s), 8.29-8.39 (3H, m), 8.53 (1H, s), 9.35 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 546.57。

實例 22：*N*-(5-{[5-氟基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}-2-[(3*R*)-3-二甲基胺基吡咯啉-1-基]-4-甲氧基苯基)丙-2-烯醯胺

在 0°C 下、於 N_2 下，將丙烯醯氯 (0.373 mL, 1 M, 於 THF 中, 0.37 mmol) 逐滴添加至 2-({5-胺基-4-[(3*R*)-3-二甲基胺基吡咯啉-1-基]-2-甲氧基苯基}胺基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-5-甲腈 (中間物 89, 180 mg, 0.37 mmol) 及 DIPEA (0.072 mL, 0.41 mmol) 於 THF (15 mL) 中之混合物中。在 0°C 下攪拌所得懸浮液 1 小時，接著使其升溫至室溫。用水 (15 mL) 稀釋混合物，接著在真空中濃縮。將所得物質溶解於 CH_2Cl_2 (20 mL) 與 CH_3OH (5 mL) 之混合物中。用水及飽和鹽水洗滌所得溶液。乾燥 (MgSO_4) 有機溶液且在真空中濃縮。藉由用含 1-8% 7 M 甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 來純化，在真空中濃縮適當溶離份後得到黃色乾膜。將此物質溶解於 CH_2Cl_2 中，且用乙醚稀釋所得溶液。黃色凝膠狀固體接著自溶液中沈澱。在真空中濃縮混合物，得到呈黃色固體狀之標題化合物 (91 mg, 46%); ^1H NMR: (100°C) 1.82 (1H, dq), 2.04-2.11 (1H, m),

2.22 (6H, d), 2.85 (1H, dd), 3.20-3.39 (4H, m), 3.79 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.62 (1H, d), 6.16 (1H, dd), 6.45 (1H, dd), 6.62 (1H, s), 7.10 (1H, t), 7.25 (1H, t), 7.49 (1H, d), 7.65 (1H, s), 8.26 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.93 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 537.61。

實例 23：*N*-(5-{[5-氟基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}-4-甲氧基-2-{4-甲基哌嗪-1-基}苯基)丙-2-烯醯胺

將丙烯醯氯 (39 mg, 0.43 mmol) 於 CH_2Cl_2 (1 mL) 中之溶液逐滴添加至 2-{[5-胺基-2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-5-甲腈 (中間物 90, 200 mg, 0.43 mmol) 及 DIPEA (0.081 mL, 0.47 mmol) 於 CH_2Cl_2 (5 mL) 中之經攪拌溶液中，使其在冰/水浴中冷卻。攪拌混合物 1.5 小時，接著用 CH_2Cl_2 (25 mL) 稀釋。接著用飽和 $NaHCO_3$ (50 mL) 洗滌此混合物。再用 CH_2Cl_2 (2×25 mL) 萃取水性洗滌液。乾燥 ($MgSO_4$) 經合併之有機溶液且在真空中濃縮。藉由用含 5% 7 N 甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 來純化，得到標題化合物以及一些殘餘起始物質。藉由用含 0-5% CH_3OH 之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 進一步純化，在真空中濃縮適當溶離份後得到殘餘物。將此殘餘物溶解於少量 CH_2Cl_2 中且用乙醚濕磨，得到固體，藉由過濾收集該固體且在真空中乾燥，得到呈奶白色固體狀之標題化合物 (106 mg, 48%); 1H NMR: 2.27 (3H, s), 2.57 (4H, br s), 2.92 (4H, br s), 3.74 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.70 (1H, d), 6.17 (1H, d), 6.63 (1H, dd), 6.90 (1H, s), 7.01 (1H, br s),

7.25 (1H, s), 7.52 (1H, d), 7.88 (1H, br s), 8.02 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.67 (1H, s), 9.03 (1H, s), 9.40 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 523.27。

實例 24：*N*-(5-{{[5-氯-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}-2-{{(3*R*)-3-二甲基胺基吡咯啉-1-基}-4-甲氧基苯基)丙-2-烯醯胺

將丙烯醯氯(0.044 mL, 0.54 mmol)於CH₂Cl₂ (1 mL)中之溶液逐滴添加至*N*-[5-氯-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-4-[(3*R*)-3-二甲基胺基吡咯啉-1-基]-6-甲氧基苯-1,3-二胺(中間物 93, 258 mg, 0.54 mmol)及DIPEA (0.103 mL, 0.59 mmol)於CH₂Cl₂ (5 mL)中之混合物中, 使其在冰/水浴中冷卻。攪拌混合物3小時, 接著用鹽水洗滌, 乾燥(Na₂SO₄)且在真空中濃縮。將所得殘餘物懸浮於CH₃OH中且過濾, 得到一些標題化合物(67 mg)。接著在真空中濃縮濾液, 且藉由用含2% 7 N甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化。合併適當溶離份且在真空中濃縮, 得到固體, 將該固體懸浮於CH₃OH中且藉由過濾收集, 得到更多標題化合物(64 mg)。合併兩批產物, 得到呈黃色固體狀之標題化合物(131 mg, 46%); ¹H NMR: 1.68-1.83 (1H, m), 2.04-2.16 (1H, m), 2.18 (6H, s), 2.63-2.77 (1H, m), 3.15-3.29 (3H, m), 3.35-3.46 (1H, m), 3.78 (3H, s), 5.66 (1H, dd), 6.16 (1H, dd), 6.49 (1H, dd), 6.54 (1H, s), 7.04 (1H, t), 7.16 (1H, t), 7.45 (1H, d), 7.53 (1H, s), 8.23-8.4 (3H, m), 8.48 (1H, d), 9.34 (1H, s), 11.84 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 532.5。

實例 25：*N*-(5-{{[5-氯-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}-2-

{2-二甲基-胺基乙基-甲基胺基}-4-甲氧基苯基)丙-2-烯醯胺

將丙烯醯氯(0.027 mL, 0.33 mmol)於CH₂Cl₂ (1 mL)中之溶液逐滴添加至N⁴-[5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-N¹-(2-二甲基胺基乙基)-5-甲氧基-N¹-甲基苯-1,2,4-三胺(中間物 95, 155 mg, 0.33 mmol)及DIPEA (0.063 mL, 0.37 mmol)於CH₂Cl₂ (5 mL)中之混合物中, 使其在冰/水浴中冷卻。攪拌混合物1小時, 接著用鹽水洗滌, 乾燥(Na₂SO₄)且在真空中濃縮。藉由用含2% 7 N甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化, 在用乙醚濕磨後得到呈白色固體狀之標題化合物(120 mg, 69%); ¹H NMR: 2.22 (6H, s), 2.34 (2H, br t), 2.75 (3H, s), 2.91 (2H, br t), 3.76 (3H, s), 5.73 (1H, dd), 6.19 (1H, dd), 6.39 (1H, dd), 6.96 (1H, t), 7.05 (1H, s), 7.14 (1H, t), 7.44 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.50 (1H, d), 8.54 (1H, s), 10.10 (1H, s), 11.85 (1H, s); m/z: ES⁺ MH⁺ 520.6。

實例 26: N-(5-{[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}-2-{2-二甲基胺基乙基-甲基胺基}-4-甲氧基苯基)丙-2-烯醯胺

在0°C下, 將丙烯醯氯(0.026 mL, 0.32 mmol)於CH₂Cl₂ (1 mL)中之溶液添加至N⁴-[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-N¹-(2-二甲基胺基-乙基)-5-甲氧基-N¹-甲基苯-1,2,4-三胺(中間物 97, 130 mg, 0.27 mmol)及DIPEA (0.090 mL, 0.54 mmol)於CH₂Cl₂ (2 mL)中之混合物中。在0°C下攪拌混合物2.5小時(在此期間再添加0.2當量丙烯醯氯)。

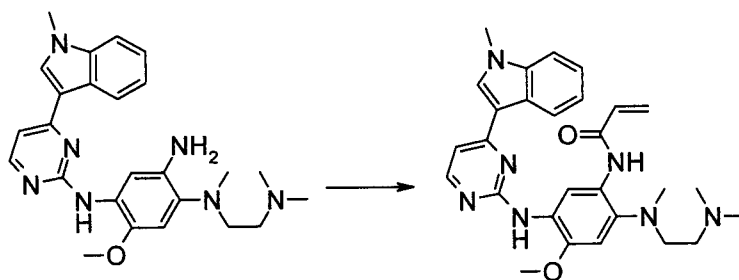
接著用 CH_2Cl_2 稀釋混合物，依序用飽和 NaHCO_3 及水洗滌兩次，乾燥 (MgSO_4) 且在真空中濃縮。藉由用含 0-5% 甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 來純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物 (111 mg, 77%)； ^1H NMR: (CDCl_3) 2.26 (6H, s), 2.23-2.33 (2H, m), 2.70 (3H, s), 2.86-2.89 (2H, m), 3.88 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.67 (1H, d), 6.25-6.44 (2H, m), 6.79 (1H, s), 7.20-7.37 (3H, m), 7.57 (1H, s), 8.36-8.45 (3H, m), 9.54 (1H, s), 10.11 (1H, s)； m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 534, 536。

實例 27：*N*-(5-{[5-氟基-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}-4-甲氧基-2-{4-甲基哌嗪-1-基}苯基)丙-2-烯醯胺

在 -10°C 下、於 N_2 下，經 2 分鐘時段，將丙烯醯氯 (0.100 mL, 1 M, 於 THF 中, 0.1 mmol) 逐滴添加至 2-{[5-胺基-2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲腈 (中間物 99, 47 mg, 0.10 mmol) 及 DIPEA (0.027 mL, 0.16 mmol) 於 THF (2 mL) 中之精細漿液中。接著在 0°C 下攪拌混合物 10 分鐘，接著經 20 分鐘使其升溫至室溫。接著再次冷卻混合物至 -10°C ，且再逐滴添加丙烯醯氯 (0.06 mL, 1 M, 於 THF 中, 0.06 mmol)。在 0°C 下再攪拌混合物 10 分鐘，接著經 20 分鐘使其升溫至室溫。接著在真空中濃縮混合物，且將所得殘餘物溶解於 CH_2Cl_2 (2 mL) 中。用飽和 NaHCO_3 (1 mL) 洗滌此溶液，乾燥 (MgSO_4) 且在真空中濃縮。藉由用含 1.5-7% 7 N 甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 來純化，得到殘餘物，將其用 CH_3OH (0.1 mL) 洗滌且在空氣中乾燥，得到呈奶白色結晶固體狀

之標題化合物 (11 mg, 20%) ; ^1H NMR: 2.28 (3H, s), 2.54-2.65 (4H, m), 2.93 (4H, s), 3.75 (3H, s), 5.71 (1H, d), 6.18 (1H, d), 6.64 (1H, dd), 6.91 (2H, m), 7.18 (1H, s), 7.47 (1H, d), 8.02 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.67 (1H, s), 9.04 (1H, s), 9.40 (1H, s), 11.99 (1H, s) ; m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 509。

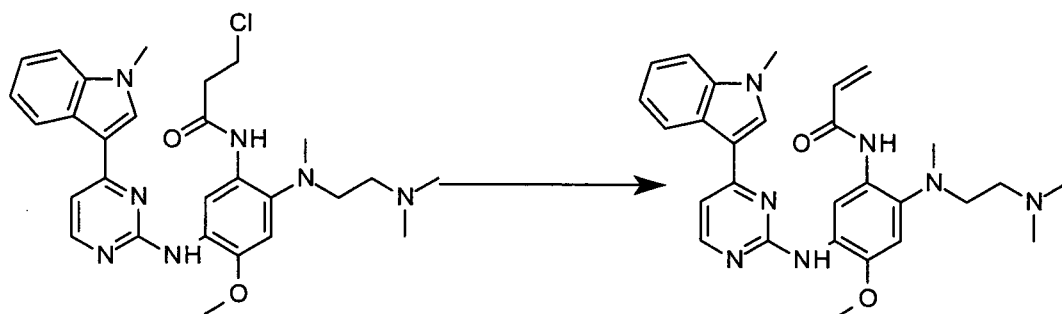
實例 28 : *N*-(2-{2-二甲基胺基乙基-甲基胺基}-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺



將丙烯醯氯 (34.5 mg, 0.38 mmol) 於 CH_2Cl_2 (1 mL) 中之溶液逐滴添加至 *N*¹-(2-二甲基胺基乙基)-5-甲氧基-*N*¹-甲基-*N*⁴-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,2,4-三胺 (中間物 100, 170 mg, 0.38 mmol) 及 DIPEA (0.073 mL, 0.42 mmol) 於 CH_2Cl_2 (5 mL) 中之經攪拌混合物中, 使其在冰/水浴中冷卻。攪拌混合物 1.5 小時, 接著用 CH_2Cl_2 (25 mL) 稀釋且用飽和 NaHCO_3 (50 mL) 洗滌。用 CH_2Cl_2 (2×25 mL) 萃取水性洗滌液。乾燥 (MgSO_4) 經合併之有機溶液且在真空中濃縮。藉由用含 0-4% 7 N 甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 來純化, 在用乙醚濕磨後得到呈奶白色固體狀之標題化合物 (75 mg, 39%) ; ^1H NMR: 2.21 (6H, s), 2.29 (2H, t), 2.72 (3H, s), 2.89 (2H, t), 3.86 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.77 (1H, dd), 6.27 (1H, dd), 6.43 (1H, dd), 7.04 (1H, s), 7.15

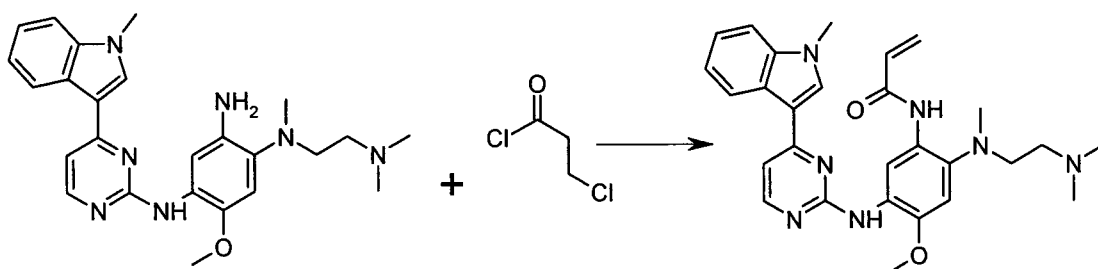
(1H, t), 7.20-7.27 (2H, m), 7.53 (1H, d), 7.91 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.33 (1H, d), 8.68 (1H, s), 9.14 (1H, s), 10.22 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 500.42。

實例 28 (替代性合成 1): *N*-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲基胺基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺



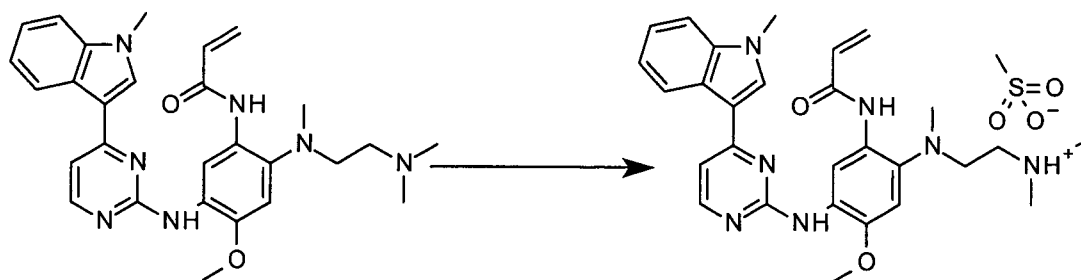
在室溫下，向 3-氯-*N*-[2-[2-二甲基氨基乙基(甲基)胺基]-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基]苯基]丙醯胺(中間物 174, 31.5 g, 58.76 mmol)於乙腈(310 mL)中之經攪拌溶液中添加三乙胺(17.84 g, 176.28 mmol)。加熱所得混合物至 80℃，維持 6 小時，接著冷卻至室溫。接著添加水(130 mL)，且攪拌混合物 12 小時。接著過濾混合物，用水與乙腈之混合物(160 mL, 1:1)洗滌，且在 50℃ 下乾燥隔夜，得到呈固體形式且在本文中鑑別為多晶形式 D 之標題化合物(19.2 g, 94%)。 1H NMR: 2.69 (3H, s), 2.83 (6H, d), 3.35 (4H, s), 3.84 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.75 (1H, d), 6.28 (1H, d), 6.67 (1H, dd), 7.05-7.23 (2H, m), 7.29 (1H, t), 7.43 (1H, d), 7.56 (1H, d), 8.21 (2H, s), 8.81 (1H, s), 9.47 (1H, s), 9.52 (1H, s), m/z : $ES^+ MH^+$ 500.26。

實例 28 (替代性合成 2)：N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲基胺基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺



在 0℃ 下，向 N^1 -(2-二甲基氨基乙基)-5-甲氧基- N^1 -甲基- N^4 -[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,2,4-三胺(中間物 100, 10 g, 21.32 mmol)於 THF (95 mL)及水(9.5 mL)中之經攪拌溶液中添加 3-氯丙醯氯(3.28 g, 25.59 mmol)。在室溫下攪拌混合物 15 分鐘，接著添加 NaOH (3.48 g, 85.28 mmol)。加熱所得混合物至 65℃，維持 10 小時。接著冷卻混合物至室溫，且添加 CH₃OH (40 mL)及水(70 mL)。攪拌所得混合物隔夜。藉由過濾收集所得固體，用水(25 mL)洗滌，且在 50℃ 下乾燥 12 小時，得到呈固體形式且在本文中鑑別為多晶形式 D 之標題化合物(7.0 g, 94%)。¹H NMR: 2.69 (3H, s) 2.83 (6H, d) 3.35 (4H, s) 3.84 (3H, s) 3.91 (3H, s) 5.75 (1H, d) 6.28 (1H, d) 6.67 (1H, dd) 7.05-7.23 (2H, m) 7.29 (1H, t) 7.43 (1H, d) 7.56 (1H, d) 8.21 (2H, s) 8.81 (1H, s) 9.47 (1H, s) 9.52 (1H, s) ES⁺ MH⁺ 500.26。

實例 28A：N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲基胺基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺甲磺酸鹽



程序 1：在 70℃ 下，向 *N*-[2-[2-二甲基氨基乙基(甲基)胺基]-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基吡咯-3-基)嘧啶-2-基]胺基]苯基]丙-2-烯醯胺(實例 28，20 g，36.63 mmol)於乙醇(120 mL)及 EtOAc (80 mL)中之經攪拌溶液中添加甲磺酸(3.59 g，36.63 mmol)於 EtOAc (40 mL)中之溶液。攪拌所得混合物 1.5 小時。藉由過濾收集所得固體，且在 80℃ 下於真空下乾燥隔夜，得到呈固體形式且在本文中對於此鹽定義為多晶形式 B 之標題鹽(20.5 g，94%)。

程序 2：在 50℃ 下，向 *N*-[2-[2-二甲基氨基乙基(甲基)胺基]-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基吡咯-3-基)嘧啶-2-基]胺基]苯基]丙-2-烯醯胺(實例 28，5 g，9.11 mmol)於丙酮(45.5 mL)及水(4.55 mL)中之經攪拌溶液中添加甲磺酸(0.893 g，9.11 mmol)於丙酮(4.55 mL)中之溶液。攪拌所得混合物 1.5 小時。藉由過濾收集所得固體，且在 80℃ 下於真空下乾燥隔夜，得到呈固體形式且在本文中對於此鹽定義為多晶形式 B 之標題鹽(4.9 g，94%)；¹H NMR (丙酮-*d*⁶): 2.72 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.01 (6H, s), 3.58 (3H, t), 3.87-3.90 (7H, m), 5.76 (1H, dd), 6.38-6.53 (2H, m), 7.12 (1H, t), 7.20 (1H, t), 7.29 (1H, s), 7.40 (2H, t), 8.07-8.16 (3H, m), 8.56 (1H, s), 9.30 (1H, s), 9.60 (1H, s), 9.66 (1H, s)；*m/z*: ES⁺

MH⁺ 500.26。

程序3：以與上文所述類似之方式在約50 mg規模上製備 *N*-(2-{2-二甲基胺基乙基-甲基胺基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺甲磺酸鹽之多晶形式A，但其中使用乙腈作為溶劑。

實例29：*N*-(5-{[5-氟基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}-2-{2-二甲基胺基乙基-甲基胺基}-4-甲氧基苯基)丙-2-烯醯胺

在0℃下，將丙烯醯氯(0.035 mL，0.44 mmol)於CH₂Cl₂ (1 mL)中之溶液添加至2-{[5-胺基-4-(2-二甲基胺基乙基-甲基胺基)-2-甲氧基苯基]-胺基}-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-5-甲腈(中間物102，171 mg，0.36 mmol)及DIPEA (0.120 mL，0.73 mmol)於CH₂Cl₂ (3 mL)中之混合物中，接著在0℃下攪拌混合物1小時。接著用CH₂Cl₂稀釋混合物，依序用飽和NaHCO₃及水洗滌兩次，接著乾燥(MgSO₄)且在真空中濃縮。藉由用含0-5%甲醇氬溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(68 mg，36%)；¹H NMR: (100℃) 2.22 (6H, s), 2.40 (2H, t), 2.76 (3H, s), 2.98 (2H, t), 3.77 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.69 (1H, dd), 6.17 (1H, dd), 6.40 (1H, dd), 7.02-7.06 (2H, m), 7.21-7.25 (1H, m), 7.49 (1H, d), 8.23 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.86 (1H, s), 9.59 (1H, s)；*m/z*: ES⁺ MH⁺ 525.32。

實例30：*N*-(2-{(3*R*)-3-二甲基胺基吡咯啶-1-基}-4-甲氧基-

5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺

將丙烯醯氯 (53.4 mg, 0.59 mmol) 於 CH_2Cl_2 (1 mL) 中之溶液逐滴添加至 4-[(3*R*)-3-二甲基胺基吡咯啶-1-基]-6-甲氧基-*N*-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺 (中間物 103, 270 mg, 0.59 mmol) 及 DIPEA (0.112 mL, 0.65 mmol) 於 CH_2Cl_2 (10 mL) 中之經攪拌混合物中，使其在冰/水浴中冷卻。攪拌混合物 1.5 小時，接著用 CH_2Cl_2 (25 mL) 稀釋，且用飽和 NaHCO_3 (50 mL) 洗滌。用 CH_2Cl_2 (2×25 mL) 萃取水性洗滌液。接著乾燥 (MgSO_4) 經合併之有機溶液且在真空中濃縮。藉由用含 0-4% 7 N 甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 來純化，得到與二醯化物質混合在一起之標題化合物。將此物質溶解於 CH_2Cl_2 中且用乙醚濕磨。藉由過濾收集所得沈澱物，用乙醚 (10 mL) 洗滌且經空氣乾燥，得到呈黃色固體狀之不純產物 (120 mg)。藉由自 CH_3CN 中結晶來純化此固體，得到呈黃色固體狀之標題化合物 (47 mg, 0.092 mmol, 16%)。合併所有殘餘物，在真空中濃縮且自 CH_3CN 中結晶，得到第二批呈黃色固體狀之標題化合物 (26 mg, 0.051 mmol, 9%)。標題化合物之總產量 = 73 mg, 24%; ^1H NMR: (CDCl_3) 1.87-1.99 (1H, m), 2.11-2.24 (1H, m), 2.30 (6H, s), 2.83-2.95 (1H, m), 3.19 (4H, m), 3.88 (3H, s), 3.99 (3H, s), 5.75 (1H, dd), 6.34 (1H, dd), 6.44 (1H, dd), 6.79 (1H, s), 7.20 (1H, d), 7.23-7.32 (2H, m) 由 CDCl_3 峰部分遮蔽, 7.37-7.42 (1H, m), 7.67 (1H, s), 8.08 (1H, d), 8.38 (1H, d), 8.46 (1H, s), 9.00 (1H,

s), 9.71 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 512.26。

實例 31： *N*-{5-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)胺基]-4-甲氧基-2-[甲基-(2-嗎啉-4-基乙基)胺基]苯基}丙-2-烯醯胺

在 -10°C 下、於 N_2 下，經 2 分鐘時段，將丙烯醯氯 (0.413 mL, 1 M, 於 THF 中, 0.41 mmol) 逐滴添加至 *N*-(5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-5-甲氧基-*N*'-甲基-*N*'-(2-嗎啉-4-基乙基)苯-1,2,4-三胺 (中間物 105, 298 mg, 0.59 mmol) 及 DIPEA (0.153 mL, 0.88 mmol) 於 THF (5 mL) 中之漿液中。在 0°C 下攪拌混合物 10 分鐘，接著經 20 分鐘使其升溫至室溫。再次冷卻混合物至 -10°C ，且再逐滴添加丙烯醯氯 (0.103 mL, 1 M, 於 THF 中, 0.103 mmol)。在 0°C 下再攪拌漿液 10 分鐘，接著經 20 分鐘使其升溫至室溫。接著在真空中濃縮混合物，且將殘餘物溶解於 CH_2Cl_2 (5 mL) 中。用飽和 NaHCO_3 (2 mL) 洗滌此溶液，乾燥 (MgSO_4) 且在真空中濃縮。藉由用含 1.5-7% 7 N 甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 來純化，得到膠狀物。將此膠狀物溶解於 EtOAc (1 mL) 中，且添加乙醚 (約 1 mL) 直至恰好油析出。接著攪拌混合物 3 天，過濾且藉由抽吸乾燥所收集之固體，得到呈奶白色結晶固體狀之標題化合物 (193 mg, 59%); ^1H NMR: 2.29-2.38 (4H, m), 2.41 (2H, t), 2.74 (3H, s), 3.03 (2H, t), 3.49-3.61 (4H, m), 3.78 (3H, s), 5.72 (1H, d), 6.18 (1H, m), 6.60 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.10 (1H, m), 7.27-7.38 (1H, m), 8.25 (1H, s), 8.40 (2H, m), 8.65

(1H, s), 8.82 (1H, d), 8.95 (1H, s), 9.28 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 563。

實例 32：*N*-(5-{[5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基]胺基}-4-甲氧基-2-{甲基-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺

在 N_2 下，將丙烯醯氯 (0.028 mL, 0.35 mmol) 於 CH_2Cl_2 (1 mL) 中之溶液逐滴添加至 *N*'-(5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-5-甲氧基-*N*'-甲基-*N*'-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]苯-1,2,4-三胺 (中間物 107, 0.174 g, 0.33 mmol) 於 CH_2Cl_2 (2.5 mL) 中之經攪拌混合物中。接著在室溫下攪拌混合物 1 小時，接著用 CH_2Cl_2 (25 mL) 稀釋。用飽和 $NaHCO_3$ (25 mL) 洗滌此溶液，且用 CH_2Cl_2 (20 mL) 萃取水性洗滌溶液。乾燥 ($MgSO_4$) 經合併之有機溶液且在真空中濃縮。藉由用含 0-8% CH_3OH 之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 來純化，得到呈米色泡沫狀之標題化合物 (0.12 g, 63%); 1H NMR: ($CDCl_3$) 2.31 (3H, s), 2.35-2.6 (10H, m), 2.67 (3H, s), 3.00 (2H, t), 3.88 (3H, s), 5.64-5.82 (1H, m), 6.31-6.50 (2H, m), 6.79 (1H, s), 6.91 (1H, t), 7.29 (1H, t), 7.48 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.54 (2H, t), 8.94 (1H, s), 9.15 (1H, s), 9.38 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 576.59。

實例 33：*N*-(4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡咯-3-基)嘧啶-2-基]胺基}-2-{4-甲基哌嗪-1-基}苯基)丙-2-烯醯胺

將丙烯醯氯 (58.4 mg, 0.64 mmol) 於 CH_2Cl_2 (1 mL) 中之溶液逐滴添加至 4-甲氧基-*N*'-[4-(1-甲基吡咯-3-基)嘧啶-2-

基]-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺(中間物 110, 286 mg, 0.64 mmol)及 DIPEA (0.134 mL, 0.77 mmol)於 CH_2Cl_2 (20 mL)中之混合物中, 使其在冰/水浴中冷卻。在 0°C 下攪拌混合物 1.5 小時。再添加 DIPEA (30 μL), 接著再逐滴添加 丙烯醯氯 (20 mg)於 CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液。攪拌此混合物 2 小時, 接著用 CH_2Cl_2 (50 mL)稀釋。用飽和 NaHCO_3 溶液 (2×25 mL)洗滌此溶液, 接著用 CH_2Cl_2 (2×25 mL)萃取經合併之水性洗滌液。用鹽水洗滌經合併之有機溶液, 乾燥 (MgSO_4)且在真空中濃縮。用乙醚濕磨所得膠狀物, 得到固體, 藉由過濾收集該固體且在真空中乾燥。藉由用含 0-8% 7 N 甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 來純化, 在用乙醚(以及數滴 CH_3OH)濕磨後得到呈淡灰色固體狀之標題化合物 (55 mg, 17%); ^1H NMR: 2.27 (3H, s), 2.53-2.59 (4H, m), 2.85-2.91 (4H, m), 3.87 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.75 (1H, d), 6.24 (1H, d), 6.67 (1H, dd), 6.89 (1H, s), 7.15-7.28 (3H, m), 7.53 (1H, d), 7.89 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.32 (1H, d), 8.58 (1H, s), 8.81 (1H, s), 9.07 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 498.58。

實例 34: *N*-(5-{[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}-2-{3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基}-4-甲氧基苯基)丙-2-烯醯胺

將 丙烯醯氯 (0.049 mL, 0.60 mmol)於 CH_2Cl_2 (0.5 mL)中之溶液逐滴添加至 *N*-[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-4-(3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基)-6-甲氧基苯-1,3-二

胺(中間物112, 260 mg, 0.54 mmol)於CH₂Cl₂ (9 mL)中之混合物中。攪拌此混合物1小時, 接著加載至SCX管柱上。用CH₃OH洗滌管柱, 接著使用2 M甲醇氨溶液自管柱溶離所要產物。在真空中濃縮適當溶離份, 得到棕色膠狀物。藉由用含1-10% CH₃OH之CH₂Cl₂(含有1%濃氨水)溶離進行FCC來純化, 在使用超音波浴用CH₃OH (0.5 mL)濕磨2分鐘後得到呈黃色固體狀之標題化合物(214 mg, 74%); ¹H NMR: 2.10 (6H, s), 3.03-3.14 (1H, m), 3.59 (2H, t), 3.77 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.97 (2H, t), 5.66 (1H, dd), 6.16 (1H, dd), 6.23 (1H, s), 6.46 (1H, dd), 7.12 (1H, t), 7.23 (1H, t), 7.44-7.54 (2H, m), 8.20-8.38 (3H, m), 8.51 (1H, s), 9.21 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 532。

實例35: *N*-(2-{3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基}-4-甲氧基-5-{[5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺

將丙烯醯氯(0.024 mL, 0.30 mmol)於CH₂Cl₂ (1 mL)中之溶液逐滴添加至4-(3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基)-6-甲氧基-*N*-[5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺(中間物114, 130 mg, 0.28 mmol)於CH₂Cl₂ (5 mL)中之經攪拌溶液中, 使其在冰/鹽水浴中冷卻至約0°C。攪拌混合物1小時, 接著用CH₂Cl₂ (50 mL)及CH₃OH稀釋(以完全溶解已形成之懸浮液)。接著用已經水(10 mL)稀釋之飽和NaHCO₃ (100 mL)洗滌此溶液。接著用CH₂Cl₂ (2×50 mL)萃取水性洗滌溶液, 且乾燥(MgSO₄)經合併之有機溶液並

在真空中濃縮。藉由用含0-5% 7 N 甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化，得到深棕色固體。在CH₃CN中加熱此固體且藉由真空過濾而分離，得到呈淺棕色固體狀之標題化合物(45 mg, 31%)。在真空中濃縮母液且亦保留第二批呈較深棕色固體狀之標題化合物(30 mg, 21%)。標題化合物之總產量=75 mg, 52%；¹H NMR: 2.08 (6H, s), 2.34 (3H, s), 3-3.1 (1H, m), 3.55 (2H, t), 3.83 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.93 (2H, t), 5.65 (1H, dd), 6.15 (1H, dd), 6.24 (1H, s), 6.44 (1H, dd), 7.13 (1H, t), 7.21 (1H, t), 7.47 (1H, d), 7.66 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.37 (1H, d), 9.19 (1H, s)；*m/z*: ES⁺ MH⁺ 512.14。

實例 36：*N*-(2-{3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺

將丙烯醯氯(0.044 mL, 0.54 mmol)於CH₂Cl₂ (1 mL)中之溶液逐滴添加至4-(3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基)-6-甲氧基-*N*-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺(中間物 116, 240 mg, 0.54 mmol)及 DIPEA (0.104 mL, 0.60 mmol)於CH₂Cl₂ (5 mL)中之混合物中，使其在冰/水浴中冷卻。攪拌混合物1小時，接著用鹽水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)且在真空中濃縮。藉由用含0-2% 7 N 甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化，在用乙醚濕磨且用小體積之CH₃OH洗滌所得固體後得到呈黃色固體狀之標題化合物(38 mg, 14%)；¹H NMR: 2.10 (6H, s), 3.08 (1H, t), 3.56 (2H, t), 3.86 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.96 (2H, t), 5.69 (1H, dd), 6.18-

6.29 (2H, m), 6.52 (1H, dd), 7.14 (1H, d), 7.17-7.28 (2H, m), 7.51 (1H, d), 7.75 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.26 (1H, d), 8.34 (2H, d), 9.29 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 498.44。

實例 37：*N*-(5-{[5-氯-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}-2-{3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基}-4-甲氧基苯基)丙-2-烯醯胺

將丙烯醯氯(0.057 mL, 0.70 mmol)於CH₂Cl₂ (1 mL)中之溶液逐滴添加至*N*-[5-氯-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-4-(3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基)-6-甲氧基苯-1,3-二胺(中間物 118, 310 mg, 0.67 mmol)及DIPEA (0.127 mL, 0.73 mmol)於CH₂Cl₂ (40 mL)中之經攪拌溶液中, 使其在冰/水浴中冷卻至0°C。在冰/水浴中攪拌混合物1小時, 接著使其升溫至室溫。接著使混合物在室溫下保持18小時, 接著用CH₂Cl₂ (100 mL)稀釋。接著用飽和NaHCO₃ (200 mL)洗滌此溶液, 且用CH₂Cl₂ (2×100 mL)萃取水性洗滌溶液。乾燥(MgSO₄)經合併之有機溶液且在真空中濃縮。藉由用含0-5% 7 N甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化, 得到呈淺黃色固體狀之標題化合物以及雜質(172 mg, 50%)。藉由自CH₃CN中結晶來純化120 mg此物質, 得到呈黃色固體狀之標題化合物(85 mg, 0.164 mmol), 藉由NMR分析, 無跡象表明有雜質。合併結晶所得之母液與FCC所得之另一不純溶離份(含有產物:起始物質之75:25混合物), 在真空中濃縮, 且藉由自CH₃CN中結晶來純化, 得到呈褐色固體狀之更多標題化合物(40 mg, 12%); ¹H NMR: 2.09 (6H, s), 3.03-3.12 (1H, m), 3.58 (2H, t), 3.78 (3H, s), 3.96 (2H,

t), 5.66 (1H, dd), 6.16 (1H, dd), 6.25 (1H, s), 6.46 (1H, dd), 7.07 (1H, t), 7.16 (1H, t), 7.45 (1H, d), 7.48 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.27-8.31 (1H, br s), 8.31 (1H, s), 8.46 (1H, d), 9.22 (1H, s), 11.79 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 518.23。

實例 38：*N*-{5-[(5-氟基-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)胺基]-2-[(3*R*)-3-二甲基胺基吡咯啉-1-基]-4-甲氧基苯基}丙-2-烯醯胺

將丙烯醯氯(0.027 mL, 0.33 mmol)於CH₂Cl₂ (1 mL)中之溶液逐滴添加至2-({5-胺基-4-[(3*R*)-3-(二甲基胺)吡咯啉-1-基]-2-甲氧基苯基}胺基)-4-(吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)嘧啶-5-甲腈(中間物 120, 155 mg, 0.33 mmol)及DIPEA (0.063 mL, 0.36 mmol)於CH₂Cl₂ (10 mL)中之混合物中, 使其在冰/水浴中冷卻。攪拌混合物2小時, 接著用鹽水洗滌, 乾燥(Na₂SO₄)且在真空中濃縮。藉由用含2% 7 N 甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化, 得到泡沫狀物。自CH₃OH/CH₂Cl₂之混合物中濃縮, 得到固體, 在乙醚中濕磨該固體且藉由過濾收集, 得到呈黃色固體狀之標題化合物(95 mg, 55%); ¹H NMR: (100°C) 1.82 (1H, dq), 2.08 (1H, ddd), 2.22 (6H, s), 2.8-2.89 (1H, m), 3.19-3.45 (4H, m), 3.78 (3H, s), 5.63 (1H, dd), 6.16 (1H, dd), 6.44 (1H, dd), 6.61 (1H, s), 7.12 (1H, td), 7.34-7.46 (1H, m), 7.54 (1H, s), 8.33 (1H, d), 8.64 (1H, s), 8.77 (1H, d), 8.90 (2H, s), 8.96 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 524.57。

實例 39：*N*-{5-[(5-氟基-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-

基)胺基]-2-[2-二甲基胺基乙基-甲基胺基]-4-甲氧基苯基}
丙-2-烯醯胺

將丙烯醯氯溶液(0.087 mL, 1 M, THF, 0.09 mmol)逐滴添加至2-{[5-胺基-4-(2-二甲基胺基乙基-甲基胺基)-2-甲氧基苯基]-胺基}-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-5-甲腈(中間物121, 0.036 g, 0.08 mmol)及DIPEA (0.017 mL, 0.09 mmol)於THF (5 mL)中之混合物中, 使其冷卻至0°C。在0°C下攪拌混合物3小時, 接著在真空中濃縮。藉由用含0-20% CH₃OH之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化, 得到粗產物, 其似乎含有DIPEA鹽酸鹽。將該物質溶解於CH₂Cl₂ (10 mL)中且與飽和NaHCO₃溶液(10 mL)一起攪拌。分離各相且在真空中濃縮有機溶液, 得到呈黃色膠狀之標題化合物(24 mg, 60%); ¹H NMR: (CDCl₃) 2.22 (6H, s), 2.26 (2H, dd), 2.67 (3H, d), 2.77-2.86 (2H, m), 3.81 (3H, s), 5.61 (1H, dd), 6.16-6.35 (2H, m), 6.76 (1H, s), 6.88 (1H, d), 7.23 (1H, s), 7.65 (1H, s), 8.50 (2H, dd), 8.59 (1H, s), 9.02 (1H, s), 9.28 (1H, s), 10.08 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 512.29。

實例40: *N*-{5-[(5-氯基-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)胺基]-2-[3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基]-4-甲氧基苯基}丙-2-烯醯胺

將丙烯醯氯(0.025 mL, 0.31 mmol)於CH₂Cl₂ (1 mL)中之溶液逐滴添加至2-{[5-胺基-4-(3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基)-2-甲氧基苯基]胺基}-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-

5-甲腈(中間物122, 136 mg, 0.30 mmol)於CH₂Cl₂ (15 mL)中之經攪拌溶液中, 使其在冰浴中冷卻至約0°C。攪拌混合物1小時, 接著用CH₂Cl₂ (50 mL)及甲醇稀釋(以完全溶解懸浮液)。接著用已經水(10 mL)稀釋之飽和NaHCO₃ (100 mL)洗滌此溶液。接著用CH₂Cl₂ (2×50 mL)萃取水性洗滌溶液, 且乾燥(MgSO₄)經合併之有機溶液並在真空中濃縮。藉由用含0-5% 7 N 甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化, 得到呈黃色固體狀之標題化合物(136 mg, 89%); ¹H NMR: 2.10 (6H, s), 3.05-3.13 (1H, m), 3.62 (2H, t), 3.74 (3H, s), 4.00 (2H, s), 5.67 (1H, d), 6.17 (1H, d), 6.27 (1H, s), 6.45 (1H, dd), 7.16 (1H, br s), 7.25 (1H, s), 7.42 (1H, br s), 7.95 (1H, br s), 8.68 (1H, s), 8.87 (1H, br s), 8.91 (1H, s), 9.28 (1H, s), 9.32 (1H, br s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 510.18。

實例 41: *N*-(2-((3*aR*,6*aR*)-5-甲基-2,3,3*a*,4,6,6*a*-六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1-基)-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺

將含丙烯醯氯(41.3 mg, 0.46 mmol)之THF (1 mL)逐滴添加至4-[(3*aR*,6*aR*)-5-甲基-2,3,3*a*,4,6,6*a*-六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1-基]-6-甲氧基-*N*-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺(中間物123, 195 mg, 0.42 mmol)於THF (3 mL)中之經攪拌溶液中, 在冰/甲醇浴中冷卻至約-15°C。緩慢添加丙烯醯氯時, 立即形成沈澱物。攪拌混合物1小時, 同時逐漸升溫至0°C。接著用CH₂Cl₂ (50 mL)稀釋混合

物且用飽和NaHCO₃ (50 mL)洗滌。用CH₂Cl₂ (2×25 mL)萃取所得水溶液。乾燥(MgSO₄)經合併之有機溶液且濃縮後加載至二氧化矽上。藉由用含0-5% 7 N甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化，在真空中濃縮適當溶離份後得到粗固體產物。將此固體溶解於最少量之熱CH₂Cl₂中且用乙醚濕磨，得到呈白色固體狀之標題化合物(115 mg, 53%)；¹H NMR (CDCl₃) 1.77-1.96 (2H, m), 2.15-2.26 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.26-2.37 (1H, m), 2.73 (1H, d), 2.80 (1H, d), 2.83-2.90 (1H, m), 2.95 (1H, td), 3.21 (1H, t), 3.57-3.68 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.00 (3H, s), 5.68-5.74 (1H, m), 6.45 (2H, d), 6.81 (1H, s), 7.20 (1H, d), 7.23-7.31 (2H, m) 部分遮蔽在CDCl₃信號下方，7.37-7.43 (1H, m), 7.71 (1H, s), 8.02-8.10 (1H, m), 8.38 (1H, d), 9.09 (1H, s), 9.46 (1H, s), 9.85 (1H, s)；*m/z*: ES⁺ MH⁺ 524.25。

實例 42：*N*-(2-{2-二甲基胺基乙基-甲基胺基}-4-甲氧基-5-[[4-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺

將丙烯醯氯(0.354 mL, 4.35 mmol)於CH₂Cl₂ (5 mL)中之溶液逐滴添加至*N*¹-(2-二甲基胺基乙基)-5-甲氧基-*N*¹-甲基-*N*⁴-[4-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,2,4-三胺(中間物 125, 1.9 g, 4.35 mmol)於CH₂Cl₂ (100 mL)中之混合物中，使其在冰/水浴中冷卻。攪拌所得混合物1小時，接著用飽和NaHCO₃洗滌。乾燥(Na₂SO₄)所得有機溶液且在真空中濃縮。藉由用含1.5% 7 N甲醇氨溶

液之 CH_2Cl_2 溶離進行FCC來純化，得到呈油狀之標題化合物(1.069 g, 50%)，其靜置時結晶，得到奶白色結晶固體。濃縮FCC所得之具有棕色之一些較後溶離份且進行再層析，得到呈淺棕色油狀之更多標題化合物(334 mg, 16%)，其靜置時結晶，得到褐色結晶固體。總產量：1.403 g, 66%； ^1H NMR: 1.69-1.77 (2H, m), 1.88-1.97 (2H, m), 2.21 (6H, s), 2.29 (2H, t), 2.71 (3H, s), 2.88 (2H, t), 3.02 (2H, t), 3.84 (3H, s), 4.09 (2H, t), 5.74 (1H, dd), 6.24 (1H, dd), 6.40 (1H, dd), 6.97-7.02 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.31 (1H, d), 8.85 (1H, s), 10.08 (1H, s)； m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 491.34。

實例 43：*N*-(2-((3*aR*,6*aR*)-5-甲基-2,3,3*a*,4,6,6*a*-六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1-基)-4-甲氧基-5-{[4-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺

將丙烯醯氯(26 mg, 0.29 mmol)於THF (1 mL)中之溶液逐滴添加至4-[(3*aR*,6*aR*)-5-甲基-2,3,3*a*,4,6,6*a*-六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1-基]-6-甲氧基-*N*-[4-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺(中間物132, 120 mg, 0.26 mmol)於THF (3 mL)中之經攪拌溶液中，使其在冰/甲醇浴中冷卻至約 -15°C 。攪拌混合物1小時，同時逐漸升溫至 0°C 。接著用 CH_2Cl_2 (50 mL)稀釋混合物且用飽和 NaHCO_3 (50 mL)洗滌。再用 CH_2Cl_2 (2×25 mL)萃取所得水性洗滌溶液，接著乾燥(MgSO_4)經合併之有機溶液且在真空中濃縮後加載至二氧化矽上。藉由用含0-5% 7 N甲醇氨

溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 來達成部分純化，且合併含有不純產物之溶離份並在真空中濃縮。藉由用含 0-2% 7 N 甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離、接著用含 0-3% CH_3OH 之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 來純化，得到呈奶白色泡沫狀之標題化合物 (19 mg, 14%)； ^1H NMR (CDCl_3): 1.82-1.97 (4H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.13-2.24 (1H, s), 2.25-2.39 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.67-2.98 (4H, m), 3.17-3.26 (3H, m), 3.66 (1H, br s), 3.86 (3H, s), 4.18 (2H, t), 5.64-5.71 (1H, m), 6.30-6.47 (2H, m), 6.78 (1H, s), 6.81 (1H, d), 7.44 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.34 (1H, d), 9.24 (1H, s), 9.40 (1H, s)； m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 515.15。

實例 44：*N*-(2-{(3*R*)-3-二甲基胺基吡咯啉-1-基}-4-甲氧基-5-{[4-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺

將丙烯醯氯 (32 mg, 0.36 mmol) 於 CH_2Cl_2 (1 mL) 中之溶液逐滴添加至 4-[(3*R*)-3-二甲基胺基吡咯啉-1-基]-6-甲氧基-*N*-[4-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺 (中間物 134, 152 mg, 0.34 mmol) 於 CH_2Cl_2 (15 mL) 中之經攪拌溶液中，使其在冰/水浴中冷卻。攪拌溶液 10 分鐘，同時由冰浴冷卻，接著使其升溫至室溫，接著攪拌 1 小時。接著用 CH_2Cl_2 稀釋混合物，且依序用飽和 NaHCO_3 及鹽水洗滌。接著乾燥 (MgSO_4) 有機溶液且在真空中濃縮。藉由用含 0-5% 7 N 甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 來純化，在用乙醚濕磨後得到呈米色固體狀之粗產物

(100 mg)。接著將CH₃CN (約3 mL)添加至粗產物中，且在50℃下攪拌所得漿液4小時。冷卻至室溫後，藉由過濾收集懸浮之固體，用CH₃CN洗滌且在45℃下乾燥隔夜，得到呈黃色固體狀之標題化合物(72 mg, 42%)；¹H NMR: 1.68-1.81 (3H, m), 1.89-1.98 (2H, m), 2.03-2.11 (1H, m), 2.17 (6H, s), 2.66-2.74 (1H, m), 3.00-3.05 (2H, m), 3.13-3.21 (3H, m), 3.31-3.38 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.09 (2H, t), 5.70 (1H, dd), 6.21 (1H, dd), 6.48-6.56 (2H, m), 6.96 (1H, d), 7.72 (1H, s), 8.03 (2H, d), 8.27 (1H, d), 9.30 (1H, s)；
m/z: ES⁺ MH⁺ 503.67。

實例 45：*N*-(4-甲氧基-2-{1-甲基-3,6-二氫-2*H*-吡啶-4-基}-5-{[4-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺

將丙烯醯氯(30 μL, 0.37 mmol)於CH₂Cl₂ (2 mL)中之溶液經5分鐘逐滴添加至含4-甲氧基-6-(1-甲基-3,6-二氫-2*H*-吡啶-4-基)-*N'*-[4-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺(中間物 136, 154 mg, 0.36 mmol)之CH₂Cl₂ (5 mL)中，使其在冰/CH₃OH浴中冷卻。接著攪拌混合物0.5小時。接著用10% CH₃OH/CH₂Cl₂稀釋混合物，且用飽和NaHCO₃洗滌所得溶液，乾燥(MgSO₄)，接著在真空中濃縮。藉由用含0-10%甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化，在用乙醚/庚烷濕磨後得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(104 mg, 60%)；¹H NMR: 1.76-1.84 (2H, m), 1.91-1.98 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.32-2.39 (2H, m), 2.48-

2.56 (2H, m), 2.96-2.99 (2H, m), 3.08 (2H, t), 3.90 (3H, s), 4.11 (2H, t), 5.65-5.76 (2H, m), 6.21 (1H, d), 6.49 (1H, dd), 6.84 (1H, s), 7.07 (1H, d), 7.84 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.32-8.37 (2H, m), 9.33 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 486.73。

實例 46：*N*-(2-{3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基}-4-甲氧基-5-{[4-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺

將丙烯醯氯(22.5 mg, 0.25 mmol)於 CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液逐滴添加至4-(3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基)-6-甲氧基-*N*-[4-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺(中間物 139, 108 mg, 0.25 mmol)於 CH_2Cl_2 (12 mL)中之經攪拌溶液中, 使其在冰/水浴中冷卻。攪拌溶液10分鐘, 同時由浴冷卻, 接著使其升溫至室溫, 接著攪拌1小時。接著用 CH_2Cl_2 稀釋混合物且用飽和 $NaHCO_3$ 、鹽水洗滌, 接著乾燥($MgSO_4$)。藉由用含0-5% 7 N 甲醇氮溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行FCC來純化, 在用乙醚濕磨後得到呈棕色固體狀之標題化合物(56 mg, 46%); 1H NMR: 1.75-1.82 (2H, m), 1.90-1.97 (2H, m), 2.08 (6H, s), 2.98-3.09 (3H, m), 3.54 (2H, t), 3.85 (3H, s), 3.93 (2H, t), 4.09 (2H, t), 5.69 (1H, dd), 6.18-6.25 (2H, m), 6.49 (1H, dd), 6.95 (1H, d), 7.70 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.26 (1H, d), 9.24 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 489.63。

實例 47：*N*-(4-甲氧基-2-{8-甲基-2,8-二氮雜螺[3.4]辛-2-基}-5-{[4-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]

胺基}苯基)丙-2-烯醯胺

將丙烯醯氯(42 μ L, 0.52 mmol)於CH₂Cl₂ (1 mL)中之溶液逐滴添加至含4-甲氧基-6-(8-甲基-2,8-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-*N'*-[4-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺(中間物141, 240 mg, 0.52 mmol)及DIPEA (0.099 mL, 0.57 mmol)之CH₂Cl₂ (10 mL)中, 使其在冰/水浴中冷卻。攪拌混合物1小時, 接著用鹽水洗滌, 乾燥(Na₂SO₄)且在真空中濃縮。藉由用含2% 7 N甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化, 在用CH₃CN濕磨後得到呈黃色固體狀之標題化合物(135 mg, 50%); ¹H NMR: 1.61-1.74 (2H, m), 1.73-1.85 (2H, m), 1.87-1.99 (2H, m), 2.03 (2H, t), 2.35 (3H, s), 2.61 (2H, t), 3.01 (2H, t), 3.60 (2H, d), 3.84 (3H, s), 3.89 (2H, d), 4.09 (2H, t), 5.70 (1H, d), 6.14-6.30 (2H, m), 6.47 (1H, dd), 6.95 (1H, d), 7.73 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.26 (1H, d), 9.26 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 515.7。

實例 48: *N*-(4-甲氧基-2-{1-甲基-3,6-二氫-2*H*-吡啶-4-基}-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺

將丙烯醯氯(37 μ L, 0.45 mmol)於CH₂Cl₂ (2.32 mL)中之溶液經5分鐘逐滴添加至含4-甲氧基-6-(1-甲基-3,6-二氫-2*H*-吡啶-4-基)-*N'*-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺(中間物143, 189 mg, 0.43 mmol)之CH₂Cl₂ (5.8 mL)中, 使其在冰/CH₃OH浴中冷卻。攪拌混合物0.5小時, 接著用10% CH₃OH/CH₂Cl₂稀釋。用飽和NaHCO₃洗滌所得溶

液，乾燥(MgSO₄)且在真空中濃縮。藉由用含0-20% CH₃OH之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化，在用乙醚濕磨後得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(67 mg, 32%); ¹H NMR: 2.29 (3H, s), 2.36-2.41 (2H, m), 2.53-2.58 (2H, m), 2.98-3.02 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.69-5.73 (2H, m), 6.22 (1H, dd), 6.52 (1H, dd), 6.86 (1H, s), 7.20-7.28 (3H, m), 7.52-7.55 (1H, m), 7.88 (1H, s), 8.33-8.37 (2H, m), 8.43 (1H, s), 8.45 (1H, s), 9.34 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 495.70。

實例 49： *N*-(4-甲氧基-2-{8-甲基-2,8-二氮雜螺[3.4]辛-2-基}-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺

將丙烯醯氯(24 μL, 0.30 mmol)於CH₂Cl₂ (1 mL)中之溶液逐滴添加至含4-甲氧基-6-(8-甲基-2,8-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-*N'*-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺(中間物146, 140 mg, 0.30 mmol)及DIPEA (57 μL, 0.33 mmol)之CH₂Cl₂ (10 mL)中，使其在冰/水浴中冷卻。攪拌混合物1小時，接著用鹽水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)且在真空中濃縮。藉由用含2% 7 N甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化，在用CH₃CN濕磨後得到呈米色固體狀之標題化合物(43 mg, 28%); ¹H NMR: 1.63-1.76 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.63 (2H, t), 3.64 (2H, d), 3.86 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.93 (2H, d), 5.70 (1H, dd), 6.21 (1H, dd), 6.26 (1H, s), 6.50 (1H, dd), 7.13 (1H, d), 7.16-7.29 (2H,

m), 7.51 (1H, d), 7.73 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.26 (1H, d), 8.31-8.39 (2H, m), 9.24 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 524.7。

實例 50：*N*-(2-{(3*S*)-3-二甲基胺基吡咯啉-1-基}-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基]苯基)丙-2-烯醯胺

在 -10°C 下、於 N_2 氛圍下，經 2 分鐘時段，將丙烯醯氯溶液 (1 M，於 CH_2Cl_2 中，0.36 mL，0.36 mmol) 逐滴添加至 4-[(3*S*)-3-二甲基胺基吡咯啉-1-基]-6-甲氧基-*N*-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺 (中間物 148，183 mg，0.40 mmol) 於 CH_2Cl_2 (5 mL) 中之溶液中。在 0°C 下攪拌所得混合物 10 分鐘，接著經 20 分鐘使其升溫至室溫。接著用飽和 $NaHCO_3$ (2 mL) 洗滌混合物，乾燥 ($MgSO_4$) 且在真空中濃縮。藉由用含 3-25% CH_3OH 之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 來純化，得到油狀物，其稍後結晶。濕磨此固體且用 EtOAc (3 mL) 洗滌，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物 (67 mg，33%); 1H NMR: 1.77 (1H, m), 2.08 (1H, s), 2.18 (6H, s), 2.72 (1H, m), 3.17 (1H, s), 3.21 (2H, d), 3.32-3.45 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.70 (1H, d), 6.22 (1H, d), 6.48-6.58 (1H, m), 6.59 (1H, s), 7.20 (3H, m), 7.51 (1H, d), 7.76 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.32 (1H, d), 8.39 (1H, s), 9.33 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 512.7。

實例 51：*N*-{4-甲氧基-2-[1-甲基-3,6-二氫-2*H*-吡啶-4-基]-5-[(4-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)胺基]苯基}丙-2-烯醯胺

在 -5°C 下、於 N_2 氛圍下，經 1 分鐘時段，將丙烯醯氯溶

液(20 μ L, 0.25 mmol)逐滴添加至含4-甲氧基-6-(1-甲基-3,6-二氫-2*H*-吡啶-4-基)-*N'*-(4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺(中間物 150, 180 mg, 0.42 mmol)及三乙胺(73 μ L, 0.53 mmol)之THF (3 mL)中。在0°C下攪拌所得混合物0.25小時。判斷反應未完成, 故再逐滴添加丙烯醯氯(10 μ L, 0.125 mmol), 且在0°C下再攪拌混合物15分鐘。接著在真空中濃縮混合物, 且將所得殘餘物溶解於CH₂Cl₂ (5 mL)加上數滴CH₃OH中。用飽和NaHCO₃ (2 mL)洗滌此溶液, 乾燥(MgSO₄), 且在用4:1 CH₂Cl₂-CH₃OH溶離下經1 g二氧化矽襯墊過濾。在真空中濃縮含有所要產物之溶離液。藉由用含5-20% CH₃OH之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化, 得到呈奶白色結晶固體狀之標題化合物(31 mg, 14%); ¹H NMR: 2.33 (3H, s), 2.40 (2H, s), 2.57 (2H, d), 3.03 (2H, s), 3.89 (3H, s), 5.70 (2H, m), 6.17 (1H, m), 6.46 (1H, m), 6.88 (1H, s), 7.09 (1H, t), 7.32 (1H, d), 7.47 (1H, t), 8.12 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.39 (1H, d), 8.51 (1H, d), 8.81 (2H, m), 9.36 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 482。

實例 52: *N*-{2-[(3*R*)-3-二甲基胺基吡咯啶-1-基]-4-甲氧基-5-[(4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)胺基]苯基}丙-2-烯醯胺

將丙烯醯氯(64 μ L, 0.79 mmol)於CH₂Cl₂ (4 mL)中之溶液經10分鐘逐滴添加至含4-[(3*R*)-3-二甲基胺基吡咯啶-1-基]-6-甲氧基-*N*-(4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺(中間物 153, 336 mg, 0.76 mmol)之CH₂Cl₂ (11

mL) 中，使其在冰/CH₃OH浴中冷卻。攪拌混合物 0.5 小時，接著用 10% CH₃OH/CH₂Cl₂稀釋。用飽和 NaHCO₃洗滌所得溶液，乾燥(MgSO₄)且在真空中濃縮。藉由用含 0-5% 甲醇氨溶液之 CH₂Cl₂溶離進行 FCC 來純化，在用乙醚濕磨後得到呈橙色固體狀之標題化合物(296 mg, 79%); ¹H NMR: 1.70-1.81 (1H, m), 2.05-2.13 (1H, m), 2.18 (6H, s), 2.68-2.76 (1H, m), 3.17-3.27 (3H, m), 3.35-3.42 (1H, m), 3.84 (3H, s), 5.67 (1H, dd), 6.17 (1H, dd), 6.51 (1H, dd), 6.56 (1H, s), 7.05 (1H, dd), 7.21 (1H, d), 7.40-7.45 (1H, m), 7.84 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.46 (1H, d), 8.76 (1H, s), 8.78 (1H, d), 9.35 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 499.69。

實例 53：*N*-{2-(3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基)-4-甲氧基-5-[(4-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)胺基]苯基}丙-2-烯醯胺

將丙烯醯氯(49 μL, 0.60 mmol)於 CH₂Cl₂ (2.77 mL)中之溶液經 5 分鐘逐滴添加至含 4-(3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基)-6-甲氧基-*N*-(4-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺(中間物 156, 246 mg, 0.57 mmol)之 CH₂Cl₂ (8.3 mL) 中，使其在冰/CH₃OH浴中冷卻。攪拌混合物 0.5 小時，接著用 10% CH₃OH/CH₂Cl₂稀釋。用飽和 NaHCO₃洗滌所得溶液，乾燥(MgSO₄)且在真空中濃縮。藉由用含 0-5% 甲醇氨溶液之 CH₂Cl₂溶離進行 FCC 來純化，在用乙醚濕磨後得到呈黃色固體狀之標題化合物(182 mg, 66%); ¹H

NMR: 2.09 (6H, s), 3.04-3.12 (1H, m), 3.55-3.60 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.96 (2H, t), 5.67 (1H, dd), 6.18 (1H, dd), 6.26 (1H, s), 6.48 (1H, dd), 7.05 (1H, td), 7.20 (1H, d), 7.41-7.46 (1H, m), 7.71 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.43 (1H, br d), 8.75 (1H, s), 8.77 (1H, d), 9.29 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 485.69。

實例 54：*N*-{2-[2-二甲基氨基乙基-甲基氨基]-4-甲氧基-5-[(4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基}丙-2-烯醯胺

將丙烯醯氯(63 μ L, 0.78 mmol)於 CH_2Cl_2 (3.60 mL)中之溶液經5分鐘逐滴添加至含 N^1 -(2-二甲基氨基乙基)-5-甲氧基- N^1 -甲基- N^4 -(4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,2,4-三胺(中間物 158, 320 mg, 0.74 mmol)之 CH_2Cl_2 (10.8 mL)中, 使其在冰/ CH_3OH 浴中冷卻。攪拌混合物0.5小時, 接著用10% CH_3OH/CH_2Cl_2 稀釋。用飽和 $NaHCO_3$ 洗滌所得溶液, 乾燥($MgSO_4$)且在真空中濃縮。藉由用含0-5%甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行FCC來純化, 在用乙醚濕磨後得到呈淺粉色固體狀之標題化合物(228 mg, 63%); 1H NMR: 2.22 (6H, s), 2.33 (2H, t), 2.74 (3H, s), 2.91 (2H, t), 3.82 (3H, s), 5.73 (1H, dd), 6.19 (1H, dd), 6.41 (1H, dd), 7.02-7.06 (2H, m), 7.25 (1H, d), 7.29-7.34 (1H, m), 8.17 (1H, s), 8.34 (1H, d), 8.44 (1H, d), 8.75-8.79 (2H, m), 8.82 (1H, s), 10.06 (1H, br s); m/z : $ES^+ MH^+$ 487.72。

實例 55：*N*-[2-[(3*aR*,6*aR*)-5-甲基-2,3,3*a*,4,6,6*a*-六氫吡咯

并[3,4-*b*]吡咯-1-基]-4-甲氧基-5-[(4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)胺基]苯基]丙-2-烯醯胺

將丙烯醯氯(13 mg, 0.14 mmol)於THF (1 mL)中之溶液逐滴添加至4-[(3*aR*,6*aR*)-5-甲基-2,3,3*a*,4,6,6*a*-六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1-基]-6-甲氧基-*N*-(4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺(中間物160, 100 mg, 0.13 mmol)於THF (3 mL)中之經攪拌溶液中, 使其在冰/CH₃OH浴中冷卻至約-15°C。攪拌混合物1小時且使其升溫至-0°C。接著用CH₂Cl₂ (50 mL)稀釋混合物, 且用飽和NaHCO₃ (50 mL)洗滌所得溶液。再用CH₂Cl₂ (2×25 mL)萃取水溶液, 且乾燥(MgSO₄)經合併之有機溶液並在真空中濃縮後加載至二氧化矽上。藉由用含0-3.5% 7 N甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC來部分純化, 得到一些標題化合物。藉由用含0-1.5% 7 N甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC進一步純化, 得到呈黃色固體狀之標題化合物(33 mg, 49%); ¹H NMR: 1.77 (1H, s), 1.94-2.15 (1H, m), 2.10 (3H, s), 2.29 (1H, d), 2.39-2.48 (1H, m), 2.87 (1H, s), 3.11-3.20 (1H, m), 3.33-3.42 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.26-4.34 (1H, m), 5.68 (1H, dd), 6.18 (1H, dd), 6.53 (1H, dd), 6.67 (1H, s), 7.04 (1H, td), 7.21 (1H, d), 7.36-7.43 (1H, m), 8.03 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.42 (1H, d), 8.73-8.79 (2H, m), 9.41 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 511.16。

實例56: *N*-{4-甲氧基-2-[8-甲基-2,8-二氫雜螺[3.4]辛-2-基]-5-[(4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)胺基]苯基}丙-

2-烯醯胺

將丙烯醯氯溶液 (0.766 mL, 0.77 mmol, 1.0 M, 於 CH_2Cl_2 中) 經 10 分鐘逐滴添加至含 4-甲氧基-6-(8-甲基-2,8-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-*N'*-(4-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺 (中間物 162, 333 mg, 0.73 mmol) 之 CH_2Cl_2 (6 mL) 中, 使其在冰/ CH_3OH 浴中冷卻。接著攪拌混合物 0.5 小時, 接著用含 10% CH_3OH 之 CH_2Cl_2 稀釋。用飽和 NaHCO_3 洗滌所得溶液, 乾燥 (MgSO_4) 且在真空中濃縮。藉由用含 1-10% 甲醇氯溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 來純化, 在用乙醚濕磨後得到呈米色固體狀之標題化合物 (193 mg, 52%); ^1H NMR: 1.69 (2H, dt), 2.03-2.08 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.63 (2H, t), 3.65 (2H, d), 3.83 (3H, s), 3.94 (2H, d), 5.68 (1H, dd), 6.19 (1H, dd), 6.25 (1H, s), 6.47 (1H, dd), 7.06 (1H, td), 7.19 (1H, d), 7.44 (1H, dd), 7.67 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.47 (1H, d), 8.75 (1H, s), 8.78 (1H, d), 9.25 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 511.34。

實例 57: *N*-(2-((3*R*)-3-二甲基胺基吡咯啶-1-基)-5-([4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基)-4-甲氧基苯基)丙-2-烯醯胺

將丙烯醯氯溶液 (0.604 mL, 1 M, 於 CH_2Cl_2 中, 0.60 mmol) 逐滴添加至含 4-[(3*R*)-3-二甲基胺基吡咯啶-1-基]-*N*-[4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-6-甲氧基苯-1,3-二胺 (中間物 164, 268 mg, 0.60 mmol) 之 CH_2Cl_2 (10 mL) 及 10 mL DMA 中, 使其冷卻至 -5°C 。在 -5°C 下攪拌所得混合物 1 小時, 接著用 CH_2Cl_2 (100 mL) 稀釋。依序用飽和 NaHCO_3 (25 mL)、

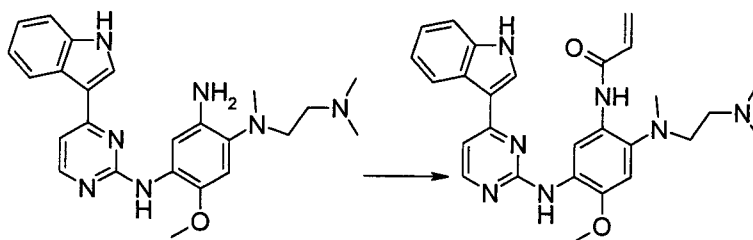
水(25 mL)及飽和鹽水(4×25 mL)洗滌所得溶液，接著在真空中濃縮。藉由用含0-30% CH₃OH之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化，得到呈米色固體狀之標題化合物(135 mg，45%)；¹H NMR (CDCl₃) 1.98 (1H, s), 2.18 (1H, d), 2.94 (1H, s), 3.11 (4H, d), 3.88 (3H, s), 5.73 (1H, d), 6.40 (2H, d), 6.76 (1H, s), 7.17 (1H, d), 7.22-7.24 (1H, m), 7.41-7.46 (1H, m), 7.62 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.39 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.86 (1H, s), 9.56 (1H, s)；*m/z*: ES⁺ MH⁺ 498。

實例 58：*N*-(2-[3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基]-5-{[4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}-4-甲氧基苯基)丙-2-烯醯胺

將丙烯醯氯溶液(0.522 mL，1 M，於CH₂Cl₂中，0.52 mmol)逐滴添加至含4-(3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基)-*N*-[4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-6-甲氧基-苯-1,3-二胺(中間物 166，224 mg，0.52 mmol)之CH₂Cl₂ (10 mL)中，接著在-5℃下攪拌混合物1小時。接著用CH₂Cl₂ (100 mL)稀釋混合物，且依序用飽和NaHCO₃ (25 mL)、水(25 mL)及飽和鹽水(25 mL)洗滌所得溶液，接著在真空中濃縮。藉由用含0-30% CH₃OH之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化，得到呈米色固體狀之標題化合物(46 mg，18%)；¹H NMR: 2.09 (6H, d), 3.09 (1H, s), 3.56 (2H, t), 3.85 (3H, s), 3.96 (2H, t), 5.68 (1H, dd), 6.20 (1H, dd), 6.26 (1H, s), 6.50 (1H, dd), 7.14 (2H, dt), 7.18 (1H, t), 7.40-7.46 (1H, m), 7.82 (1H, s), 7.90 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.31 (1H, d), 8.38 (1H, d), 9.34 (1H,

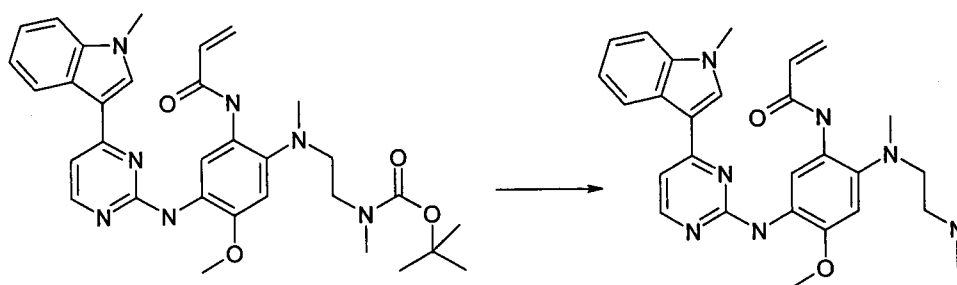
s), 11.76 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 484。

實例 59：*N*-(2-[2-二甲基氨基乙基-甲基氨基]-5-{[4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}-4-甲氧基苯基)丙-2-烯醯胺



將丙烯醯氯溶液(0.584 mL, 1 M, 於 CH_2Cl_2 中, 0.58 mmol)逐滴添加至含 *N*¹-(2-二甲基氨基乙基)-*N*⁴-[4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-甲氧基-*N*¹-甲基苯-1,2,4-三胺(中間物 168, 252 mg, 0.58 mmol)之 CH_2Cl_2 (10 mL)中, 接著在 -5°C 下攪拌混合物 1 小時。接著用 CH_2Cl_2 (100 mL)稀釋混合物, 且依序用飽和 $NaHCO_3$ (25 mL)、水(25 mL)及飽和鹽水(25 mL)洗滌所得溶液, 接著在真空中濃縮。藉由用含 0-30% CH_3OH 之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 來純化, 得到呈白色固體狀之標題化合物(76 mg, 27%); 1H NMR ($CDCl_3$) 2.25 (6H, s), 2.27-2.34 (3H, m), 2.69 (3H, s), 2.84-2.94 (2H, m), 3.87 (3H, s), 5.68 (1H, dd), 6.40 (1H, d), 6.48 (1H, dd), 6.78 (1H, s), 7.03 (1H, d), 7.08-7.20 (2H, m), 7.33 (1H, dd), 7.65 (1H, s), 8.12 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.59 (1H, s), 9.74 (1H, s), 9.97 (1H, s), 10.24 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 486。

實例 60：*N*-(4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}-2-[甲基-(2-甲基氨基乙基)胺基]苯基)丙-2-烯醯胺



在室溫下，將 *N*-[2-[[5-甲氧基-4-[[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]胺基]-2-(丙-2-烯基胺基)苯基]-甲基胺基]乙基]-*N*-甲基胺基甲酸第三丁酯(中間物170, 321 mg, 0.55 mmol)於 CH_2Cl_2 (10 mL)及 TFA (2 mL)中之溶液攪拌0.5小時，接著在真空中濃縮。將殘餘物溶解於10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中。用飽和 NaHCO_3 洗滌所得溶液，乾燥(MgSO_4)且在真空中濃縮。藉由用含0-20% CH_3OH 之 CH_2Cl_2 溶離進行FCC來純化，在用乙醚濕磨後得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(110 mg, 41%)； ^1H NMR: 2.35 (3H, s), 2.58-2.62 (2H, m), 2.71 (3H, s), 2.85-2.89 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.74 (1H, dd), 6.28 (1H, dd), 6.59 (1H, dd), 6.99 (1H, s), 7.15 (1H, t), 7.21-7.27 (2H, m), 7.53 (1H, d), 7.87 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.32 (1H, d), 8.66 (1H, s), 9.16 (1H, s), 10.33 (1H, s)； m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 486.55。

中間物1：4-甲氧基-6-(1-甲基-3,6-二氫-2*H*-吡啶-4-基)-*N'*-(5-甲基-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺

將 *N*-[2-甲氧基-4-(1-甲基-3,6-二氫-2*H*-吡啶-4-基)-5-硝基苯基]-5-甲基-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中間物2, 279 mg, 0.59 mmol)、鐵(198 mg, 3.55 mmol)及 NH_4Cl (22.16 mg, 0.41 mmol)於乙醇(10.5 mL)及水(3.50

mL)中之混合物在回流下加熱0.75小時。接著再添加NH₄Cl (22.16 mg, 0.41 mmol)及鐵(198 mg, 3.55 mmol)，且在回流下再加熱混合物1.5小時。接著冷卻混合物，過濾，且在真空中濃縮濾液。藉由用含2-10% 7 N甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化，在用THF濕磨且用乙醚洗滌所得固體後得到呈米色結晶固體狀之標題化合物(150 mg, 57%)；¹H NMR: 2.30 (3H, s), 2.40 (5H, m), 2.59 (2H, t), 3.01 (2H, d), 3.73 (3H, s), 4.27 (2H, s), 5.71 (1H, s), 6.63 (1H, s), 7.10 (1H, m), 7.35-7.49 (2H, m), 7.83 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.50-8.63 (2H, m), 8.81 (1H, d)；*m/z*: ES⁺ MH⁺ 442。

中間物2：*N*-[2-甲氧基-4-(1-甲基-3,6-二氫-2*H*-吡啶-4-基)-5-硝基-苯基]-5-甲基-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

在回流下、於N₂下，將3-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-*a*]吡啶(中間物5, 271 mg, 1.00 mmol)、單水合對甲苯磺酸(271 mg, 1.43 mmol)及2-甲氧基-4-(1-甲基-3,6-二氫-2*H*-吡啶-4-基)-5-硝基苯胺(中間物3, 250 mg, 0.95 mmol)於2-戊醇(12 mL)中之溶液加熱30小時。接著在真空中濃縮混合物，且將殘餘物溶解於CH₃OH中。藉由用7 M甲醇氨溶液溶離進行離子交換層析(SCX管柱)來純化，在用CH₃CN濕磨後得到呈橙色粉末狀之標題化合物(283 mg, 63%)。¹H NMR: 2.28-2.36 (5H, m), 2.44 (3H, s), 2.60 (2H, t), 3.00 (2H, d), 4.00 (3H, d), 5.64 (1H, s), 6.97 (1H, s), 7.13 (1H, m), 7.40 (1H, m), 8.27 (1H, s), 8.39 (1H, s),

8.53 (1H, d), 8.61 (1H, s), 8.83 (1H, d), 8.87 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 470。

中間物 3：2-甲氧基-4-(1-甲基-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基)-5-硝基苯胺

攪拌 4-溴-2-甲氧基-5-硝基苯胺(中間物 4, 1.112 g, 4.5 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶(1.004 g, 4.50 mmol)及 K_2CO_3 (2.488 g, 18.00 mmol)於 1,4-二噁烷(20 mL)及水(5 mL)中之混合物。用 N_2 吹掃混合物 0.25 小時。接著添加 4-(三苯基)-鈾(0) (0.052 g, 0.05 mmol)，且在回流下加熱混合物 2 小時。接著冷卻混合物，過濾且在真空中濃縮濾液，得到水性混合物。將此混合物溶解於 EtOAc 及水中，且分離各相。用 EtOAc 萃取水溶液。接著用 2 M HCl (40 mL) 萃取經合併之有機溶液兩次。用 2 M Na_2CO_3 (50 mL) 鹼化水溶液，且用 EtOAc (3×40 mL) 萃取。乾燥($MgSO_4$)經合併之有機溶液且在真空中濃縮。將殘餘物溶解於 CH_2Cl_2 與 2 N 甲醇氨溶液之混合物(10:1, 10 mL)中，且經二氧化矽栓塞過濾溶液。在真空中濃縮濾液，得到油狀物，其隨後結晶。用異己烷與乙醚(1:1, 5 mL)濕磨且藉由過濾收集所得固體，得到呈黃色結晶固體狀之標題化合物(1.093 g, 92%); 1H NMR: 2.23 (2H, dd), 2.27 (3H, s), 2.53 (2H, t), 2.93 (2H, d), 3.87 (3H, s), 5.27 (2H, s), 5.42-5.53 (1H, m), 6.65 (1H, s), 7.23 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 264。

中間物 4：4-溴-2-甲氧基-5-硝基苯胺

藉由將98%硫酸(13 mL)小心添加至冰(2 g)中來製成85%硫酸。經10分鐘時段，將硝酸胍(1.221 g, 10.00 mmol)逐份添加至4-溴-2-甲氧基苯胺(2.020 g, 10 mmol)於85%硫酸(15.68 mL, 250.00 mmol)中之經冷卻(0-5°C)混合物中。在0-5°C下攪拌所得深藍色混合物0.75小時，接著極緩慢地傾倒至50% NaOH水溶液(40 mL)與冰(120 g)之充分攪拌混合物中。藉由過濾收集橙色沈澱物，用水(4×50 mL)洗滌且經空氣乾燥。將此物質溶解於乙醚(100 mL)中且經二氧化矽栓塞過濾。用異己烷稀釋所得溶液且藉由自乙醚/異己烷中蒸發結晶來純化，得到呈橙色結晶固體狀之標題化合物(1.821 g, 74%)；¹H NMR: 3.90 (3H, s), 5.52 (2H, s), 7.14 (1H, s), 7.32 (1H, s)。

中間物5：3-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)吡啶并[1,5-*a*]吡啶

在室溫下，將K₂CO₃ (10.60 g, 76.68 mmol)添加至4-[(*E*)-2-丁氧基乙烯基]-2-氯-5-甲基嘧啶(中間物6, 6.95 g, 30.67 mmol)及碘化1-胺基吡啶(9.19 g, 41.40 mmol)於DMF (40 mL)中之混合物中。在室溫下攪拌所得深藍色懸浮液3天(變成深紅色)，接著在110°C下加熱3小時。接著冷卻混合物，用EtOAc (100 mL)加上少許CH₂Cl₂稀釋。用水(100 mL)洗滌此溶液，且用EtOAc (100 mL)萃取水性洗滌溶液。用水(4×100 mL)及飽和鹽水(50 mL)洗滌經合併之有機溶液，乾燥(MgSO₄)且在真空中濃縮。將殘餘物溶解於THF (100 mL)中且經30 g二氧化矽襯墊過濾。在真空中濃縮經溶離之溶液，且用-70°C CH₃OH洗滌殘餘物，得到呈

米色結晶固體狀之標題化合物(2.223 g, 30%); ^1H NMR: 2.53 (3H, s), 7.22 (1H, m), 7.64 (1H, m), 8.53-8.59 (2H, m), 8.70 (1H, s), 8.90 (1H, d); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 245。

中間物 6: 4-[(*E*)-2-丁氧基乙烯基]-2-氯-5-甲基嘧啶

在 N_2 下，將二乙醯氧基鈣(0.482 g, 2.15 mmol)一次全量添加至1-(乙烯氧基)丁烷(11.91 mL, 92.02 mmol)、2,4-二氯-5-甲基嘧啶(5 g, 30.67 mmol)及三乙胺(4.51 mL, 32.21 mmol)於經脫氣聚乙二醇200 (25 mL)中之混合物中。在 80°C 下攪拌所得混合物18小時。接著冷卻混合物且用乙醚(3×75 mL)萃取。乾燥(MgSO_4)經合併之有機溶液，用庚烷(115 mL)稀釋，且在用2:1乙醚/庚烷溶離下經75 g 二氧化矽栓塞過濾，得到呈黃色油狀之標題化合物(8.62 g, 124%)，其未經進一步純化即使用； ^1H NMR: 0.92 (3H, t), 1.35-1.43 (2H, m), 1.60-1.71 (2H, m), 2.17 (3H, d), 4.06 (2H, t), 5.93 (1H, d), 7.90 (1H, d), 8.33 (1H, d); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 226。

中間物 7: *N'*-[5-氯-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-4-甲氧基-6-(1-甲基-3,6-二氫-2*H*-吡啶-4-基)苯-1,3-二胺

在室溫下、於 N_2 下，將 NaOH (2 M, 1.488 mL, 2.98 mmol)一次全量添加至 *N'*-{4-[1-(苯磺醯基)吡啶-3-基]-5-氯嘧啶-2-基}-4-甲氧基-6-(1-甲基-3,6-二氫-2*H*-吡啶-4-基)苯-1,3-二胺(中間物 8, 283 mg, 0.47 mmol)於 CH_3OH (6 mL)中之混合物中。在回流下攪拌所得溶液0.5小時。接著添加乾冰，且在真空中濃縮所得混合物。用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$

(4:1, 20 mL)濕磨所得殘餘物，過濾，且在真空中濃縮濾液，得到殘餘物。藉由用含2-10%甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化，得到呈淺黃色粉末狀之標題化合物(102 mg, 47%)；¹H NMR: 2.30 (3H, s), 2.41 (2H, s), 2.60 (2H, t), 3.02 (2H, d), 3.70 (3H, s), 4.27 (2H, s), 5.73 (1H, s), 6.65 (1H, s), 7.08 (1H, t), 7.17-7.23 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.48 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.41 (1H, d), 8.49 (1H, s), 11.85 (1H, s)；*m/z*: ES⁺ MH⁺ 460。

○ 中間物8：N'-{4-[1-(苯磺醯基)吡啶-3-基]-5-氯嘧啶-2-基}-4-甲氧基-6-(1-甲基-3,6-二氫-2*H*-吡啶-4-基)苯-1,3-二胺

將4-[1-(苯磺醯基)吡啶-3-基]-5-氯-N-[2-甲氧基-4-(1-甲基-3,6-二氫-2*H*-吡啶-4-基)-5-硝基苯基]嘧啶-2-胺(中間物9, 349 mg, 0.47 mmol)、鐵(157 mg, 2.82 mmol)及NH₄Cl(17.60 mg, 0.33 mmol)於乙醇(9 mL)及水(3 mL)中之混合物在回流下加熱1.5小時。冷卻混合物且在真空中濃縮。接著添加CH₂Cl₂ (20 mL)及CH₃OH (2 mL)，且攪拌混合物5分鐘，接著過濾。用鹽水洗滌有機溶液，乾燥(MgSO₄)且在真空中濃縮，得到呈綠色泡沫狀之標題化合物(396 mg, 140%)，其未經進一步純化即使用。*m/z*: ES⁺ MH⁺ 601。

○ 中間物9：4-[1-(苯磺醯基)吡啶-3-基]-5-氯-N-[2-甲氧基-4-(1-甲基-3,6-二氫-2*H*-吡啶-4-基)-5-硝基苯基]嘧啶-2-胺

在回流下、於N₂下，將1-(苯磺醯基)-3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)吡啶(中間物10, 384 mg, 0.95 mmol)、單水合對甲苯

磺酸(271 mg, 1.43 mmol)及2-甲氧基-4-(1-甲基-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基)-5-硝基苯胺(中間物3, 250 mg, 0.95 mmol)於2-戊醇(12 mL)中之混合物加熱24小時。接著再添加單水合對甲苯磺酸(0.090 g, 0.48 mmol), 且在回流下再加熱混合物6小時。接著在真空中濃縮混合物, 且將所得殘餘物溶解於CH₂Cl₂、CH₃OH及EtOAc (10 mL、3 mL及3 mL)之混合物中。將此溶液在真空中濃縮後加載至二氧化矽上。藉由用含4-10% CH₃OH之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化, 得到呈黃色泡沫狀之標題化合物(415 mg, 56%); ¹H NMR: 2.29 (1.95H, s), 2.52 (0.7H, m), 2.73 (2.6H, s), 3.18 (1.4H, m), 3.57 (2H, s), 3.96 (3H, s), 5.68 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.11 (1.3H, d), 7.26 (1H, m), 7.44 (1H, m), 7.49 (1.3H, d), 7.64 (2H, t), 7.73 (1H, m), 8.01 (1H, d), 8.07-8.15 (2H, m), 8.19 (1H, d), 8.64 (2H, d), 8.70 (1H, s), 8.97 (1H, s); (光譜似乎展示旋轉異構體之混合物, 因分子內鍵之受限旋轉而產生) *m/z*: ES⁺ MH⁺ 631。

中間物10: 1-(苯磺醯基)-3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)吡啶

在室溫下、於N₂下, 經2分鐘時段, 將第三丁醇鈉(529 mg, 5.50 mmol)逐份添加至3-(2,5-二氯-嘧啶-4-基)-1H-吡啶(中間物11, 1.321 g, 5.0 mmol)及苯磺醯氯(0.645 mL, 5.00 mmol)於DMF (30 mL)中之混合物中。在室溫下攪拌所得溶液1小時。再添加苯磺醯氯(0.064 mL, 0.50 mmol)及第三丁醇鈉(0.053 g, 0.055 mmol), 且在室溫下再攪拌混合物0.25小時。藉由添加CH₃OH (6 mL)淬滅反應物, 且

藉由添加固體 CO_2 球粒中和直至達到 $\text{pH}=7$ 。接著在真空中移除溶劑，且將所得殘餘物溶解於 CH_2Cl_2 (100 mL) 中。經 20 g 二氧化矽襯墊過濾此溶液，且用異己烷 (50 mL) 稀釋經溶離之溶液。在真空中濃縮此溶液，得到 70 mL 體積，接著冷卻。藉由過濾收集所得結晶沈澱物，用異己烷/ CH_2Cl_2 (4:1, 50 mL) 洗滌且藉由抽吸乾燥，得到呈灰白色結晶固體狀之標題化合物 (923 mg, 46%)，其未經進一步純化即使用； ^1H NMR: 7.39-7.53 (2H, m), 7.64 (2H, t), 7.75 (1H, t), 8.04 (1H, d), 8.11-8.17 (2H, m), 8.28 (1H, d), 8.79 (1H, s), 9.00 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 404。

中間物 11: 3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶

在 0°C 下，將 CH_3MgBr (3.2 M, 於 2-甲基四氫呋喃中, 3.37 mL, 10.79 mmol) 經 10 分鐘逐滴添加至吡啶 (1.28 g, 10.79 mmol) 於 THF (6 mL) 中之溶液中。接著在 $0-2^\circ\text{C}$ 下攪拌溶液 0.5 小時。接著逐滴添加 2,4,5-三氯嘧啶 (1 g, 5.40 mmol)，產生黃色溶液。移除冰浴，接著在室溫下攪拌溶液 1 小時，產生紅色溶液。加熱混合物至 60°C ，接著在 60°C 下攪拌 1.5 小時。接著冷卻混合物至室溫，且逐滴添加乙酸 (634 μL , 11.06 mmol)。添加水 (9.90 mL) 及 THF (2 mL)，接著在 60°C 下攪拌混合物 20 分鐘，產生兩相溶液。分離各層，且將庚烷 (11 mL) 添加至有機溶液中，引起固體結晶。藉由過濾收集固體，用庚烷 (2 mL) 洗滌，且在真空烘箱中乾燥，得到呈黃色固體狀之標題化合物 (1.015 g, 66%); ^1H NMR: 7.24-7.32 (2H, m), 7.55-7.58 (1H, m),

8.52-8.55 (1H, m), 8.71-8.73 (2H, m), 12.24 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 264, 266。

中間物 12: *N'*-[4-(1*H*-吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-基]-4-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺

將 4-(1*H*-吡啶-3-基)-*N*-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]-5-甲基嘧啶-2-胺(中間物 13, 157 mg, 0.33 mmol)、鐵(111 mg, 1.99 mmol)及 NH_4Cl (12.41 mg, 0.23 mmol)於乙醇(6 mL)及水(2 mL)中之混合物在回流下加熱 2 小時。接著冷卻混合物且在真空中濃縮, 得到濃稠漿液。接著添加 CH_2Cl_2 (100 mL)及 CH_3OH (10 mL), 且攪拌混合物 0.25 小時, 接著過濾。用 CH_2Cl_2 (50 mL)及 CH_3OH (5 mL)洗滌濾餅, 且乾燥($MgSO_4$)經合併之有機溶液並在真空中濃縮。藉由用含 1-5% 甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 來純化, 得到呈淺黃色乾膜狀之標題化合物(113 mg, 77%); m/z : $ES^+ MH^+$ 444.53。

中間物 13: 4-(1*H*-吡啶-3-基)-*N*-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]-5-甲基嘧啶-2-胺

將 2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯胺(中間物 14, 204 mg, 0.77 mmol)、單水合對甲苯磺酸(291 mg, 1.53 mmol)及 3-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶(中間物 17, 192 mg, 0.77 mmol)於 2-戊醇(15 mL)中之混合物在 120°C 加熱 24 小時, 產生深棕色懸浮液。接著在真空中濃縮混合物, 且將所得殘餘物溶解於 CH_2Cl_2 與 CH_3OH (50 mL 與 5 mL)之混合物中, 且將此溶液在真空中濃縮後加載

至二氧化矽上。藉由用含1-5%甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行FCC來純化，得到呈橙色膠狀之標題化合物(157 mg, 43%); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 474.24。

中間物 14: 2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯胺

將 *N*-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]胺基甲酸第三丁酯(中間物 15, 1.4 g, 3.82 mmol)溶解於 CH_2Cl_2 (20 mL)中，接著添加TFA (5 mL)。在室溫下攪拌混合物2小時，接著在真空中濃縮。將所得殘餘物溶解於 CH_3OH 中，吸附至SCX管柱上，用 CH_3OH 洗滌且用甲醇氨溶液溶離。合併含有產物之溶離份且濃縮。藉由用含1.5% 7 N 甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行FCC來純化，得到呈橙色油狀之標題化合物(0.6 g, 59%)，其靜置時結晶； ^1H NMR: 2.22 (3H, s), 2.39-2.47 (4H, m), 2.87-2.97 (4H, m), 3.88 (3H, s), 4.99 (2H, s), 6.72 (1H, s), 7.20 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 267.5。

中間物 15: *N*-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]胺基甲酸第三丁酯

將2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯甲酸(中間物 16, 1.5 g, 5.08 mmol)懸浮於第三丁醇(20 mL)與DIPEA (1.318 mL, 7.62 mmol)之混合物中，接著添加二苯基磷鹽基疊氮化物(1.642 mL, 7.62 mmol)。接著在回流下加熱混合物2小時。接著冷卻混合物且在真空中濃縮。將所得殘餘物溶解於EtOAc中，用飽和 NaHCO_3 洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且在真空中濃縮。藉由用含2% 7 N 甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶

離進行FCC來純化，得到呈橙色油狀之標題化合物(1.45 g, 78%)，其靜置時結晶； ^1H NMR: 1.45 (9H, s), 2.23 (3H, s), 2.41-2.49 (4H, m), 2.99-3.07 (4H, m), 3.92 (3H, s), 6.74 (1H, s), 8.24-8.32 (2H, m)； m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 367.3。

中間物16：2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯甲酸

將1-甲基哌嗪(0.962 mL, 8.67 mmol)添加至2-甲氧基-4,5-二硝基苯甲酸(2.0 g, 8.26 mmol)於水(5 mL)中之懸浮液中。在50°C下加熱混合物1.5小時，接著在75°C下加熱3小時。再添加0.5當量1-甲基哌嗪，且加熱混合物隔夜。接著使混合物冷卻且靜置。形成結晶固體，藉由過濾收集該固體，用水洗滌，接著在過濾器上乾燥，得到呈黃色結晶固體狀之標題化合物(1.87 g, 77%)； ^1H NMR: 2.25 (3H, s), 2.45-2.49 (4H, m), 3.13-3.21 (4H, m), 3.93 (3H, s), 6.63 (1H, s), 8.32 (1H, s)； m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 296.5。

中間物17：3-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶

在0°C下，將 CH_3MgBr (3.2 M, 於2-甲基四氫呋喃中, 3.76 mL, 12.02 mmol)經10分鐘逐滴添加至吡啶(1.42 g, 12.02 mmol)於THF (4.9 mL)中之溶液中。接著在0-2°C下攪拌溶液0.5小時。接著將2,4-二氯-5-甲基嘧啶(1 g, 6.01 mmol)於THF (3 mL)中之溶液逐滴添加至該溶液中。接著移除冰浴，接著在室溫下攪拌溶液1小時，接著在60°C下攪拌21小時。在仍處於60°C下，依序逐滴添加乙酸(708 μL , 12.32 mmol)及水(10 mL)。在60°C下攪拌所得兩相懸浮液0.5小時。藉由過濾收集所得固體，用水(5 mL)洗滌，

且在真空烘箱中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物 (805 mg, 50%)； ^1H NMR: 2.49 (3H, s), 7.20-7.28 (2H, m), 7.52-7.55 (1H, m), 8.20 (1H, d), 8.48 (1H, d), 8.51-8.54 (1H, m), 12.10 (1H, s)； m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 244。

中間物 18：N-(5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-4-[(3*R*)-3-二甲基胺基吡咯啉-1-基]-6-甲氧基苯-1,3-二胺

將 5-氯-N-{4-[(3*R*)-3-二甲基胺基吡咯啉-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中間物 19, 145 mg, 0.28 mmol)、鐵(95 mg, 1.71 mmol)及 NH_4Cl (11.4 mg, 0.21 mmol)於乙醇(6 mL)及水(2 mL)中之混合物在回流下加熱1.5小時。接著冷卻混合物且在真空中濃縮。使用含10% CH_3OH 之 CH_2Cl_2 (15 mL)濕磨所得殘餘物15分鐘，接著過濾混合物。再次使用含10% CH_3OH 之 CH_2Cl_2 (15 mL)濕磨殘餘物，且過濾混合物。用鹽水洗滌經合併之濾液，乾燥(Na_2SO_4)且在真空中濃縮。藉由用含2% 7 *N* 甲醇氮溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行FCC來純化，得到呈黃色膠狀之標題化合物(112 mg, 82%)； ^1H NMR: (CDCl_3) 1.83-1.96 (1H, m), 2.08-2.23 (1H, m), 2.30 (6H, s), 2.82-2.92 (1H, m), 2.99-3.13 (2H, m), 3.17-3.28 (2H, m), 3.65 (2H, s), 3.84 (3H, s), 6.72 (1H, s), 6.96 (1H, td), 7.38 (1H, ddd), 7.52 (1H, s), 7.90 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.55-8.60 (1H, m), 8.65 (1H, dd), 8.94 (1H, s)； m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 479.5。

中間物 19：5-氯-N-[4-[(3*R*)-3-二甲基胺基吡咯啉-1-基]-2-

甲氧基-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

將(3*R*)-*N,N*-二甲基吡咯啶-3-胺二鹽酸鹽(90 mg, 0.48 mmol)添加至5-氯-*N*-(4-氯-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中間物 20, 200 mg, 0.48 mmol)及DIPEA (0.250 mL, 1.45 mmol)於DMA (3 mL)中之懸浮液中。在140°C下於微波中加熱此混合物0.5小時。接著用CH₃OH稀釋混合物且使其吸附至SCX管柱上, 用CH₃OH洗滌且用含甲醇氨溶液之CH₂Cl₂ (1:1)溶離。合併含有產物之溶離份且在真空中濃縮。藉由用含1.5% 7 N 甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化, 得到呈橙色泡沫狀之標題化合物(149 mg, 61%); ¹H NMR: 1.76-1.89 (1H, m), 2.14-2.25 (7H, m), 2.69-2.84 (1H, m), 3.12-3.27 (3H, m), 3.41-3.53 (1H, m), 3.89 (3H, s), 6.56 (1H, s), 7.13 (1H, td), 7.26-7.38 (1H, m), 8.06 (1H, s), 8.40-8.43 (2H, m), 8.73 (1H, s), 8.85 (1H, d), 8.95 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 509.5。

中間物 20: 5-氯-*N*-(4-氯-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1,5-*a*]-吡啶-3-基嘧啶-2-胺

將3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-*a*]吡啶(中間物 21, 1.4 g, 5.28 mmol)、4-氯-2-甲氧基-5-硝基苯胺(中間物 23, 1.032 g, 5.55 mmol)及單水合對甲苯磺酸(1.105 g, 5.81 mmol)於2-戊醇(40 mL)中之混合物在125°C下加熱18小時。接著冷卻混合物, 且藉由過濾收集固體。用CH₃OH及乙醚洗滌該固體, 接著在過濾器上乾燥, 得到呈黃色粉

末狀之標題化合物(1.73 g, 79%); ^1H NMR: 3.98 (3H, s), 7.16 (1H, td), 7.33-7.48 (2H, m), 8.49 (1H, d), 8.53 (1H, d), 8.66 (1H, d), 8.86 (1H, d), 8.90 (1H, s), 8.96 (1H, s)。

中間物 21: 3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-*a*]吡啶

在室溫下，將 K_2CO_3 (20.82 g, 150.65 mmol) 及 KOH (16.91 g, 301.31 mmol) 一次全量添加至 (*E*)-4-(2-丁氧基乙烯基)-2,5-二氯嘧啶(中間物 22, 74.46 g, 301.31 mmol) 及碘化1-胺基吡啶(66.9 g, 301.31 mmol) 於 DMSO (1.415 L) 中之混合物中。在室溫下攪拌混合物 1.5 小時，接著在 90°C 下攪拌 4 小時。冷卻後，用水(5 L)稀釋混合物且攪拌 0.5 小時。藉由過濾收集所得固體且用水(5 L)洗滌。藉由用含 0-20% EtOAc 之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 來純化，在用乙醚濕磨後得到呈奶白色固體狀之標題化合物(16.2 g, 20%); ^1H NMR: 7.29 (1H, td), 7.74 (1H, ddd), 8.58 (1H, dt), 8.82 (1H, s), 8.98 (1H, dt), 9.10 (1H, s)。 m/z : ES^+ , MH^+ 264.89。

中間物 22: 4-[(*E*)-2-丁氧基乙烯基]-2,5-二氯嘧啶

在 N_2 下，將經脫氣之 1,4-二噁烷(600 mL)添加至乙酸鈣(II) (4.80 g, 21.37 mmol) 中。接著添加正丁基乙烯基醚(275 mL, 2.137 mol)、2,4,5-三氯嘧啶(200 g, 1.069 mol) 及 DIPEA (194 mL, 1.122 mol)。加熱混合物至 80°C，維持 22.5 小時，接著冷卻至 30°C。接著添加乙酸鈣(2.40 g, 10.68 mmol)、正丁基乙烯基醚(138 mL, 1.068 mol) 及 DIPEA (97 mL, 561 mmol)。接著加熱混合物至 80°C，維

持4小時，接著使其冷卻至室溫隔夜。接著將混合物添加至水(2 L)中，接著添加飽和鹽水(2 L)。分離各相，且用甲基第三丁基醚(2×1 L)萃取水溶液。用水洗滌經合併之有機溶液，產生乳液，其不會分離。過濾所有物質，接著分離兩相。乾燥(MgSO₄)有機溶液且濃縮，得到棕色油狀物(240 g)。將此物質分成兩批，且藉由用含0-100%庚烷之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化各批物質，得到呈黃色油狀之標題化合物(130 g, 49%)；¹H NMR: 0.89-0.97 (3H, t), 1.33-1.45 (2H, m), 1.62-1.72 (2H, m), 4.13 (2H, t), 6.08 (1H, d), 8.06 (1H, d), 8.64 (1H, s)；*m/z*: ES⁺ MH⁺ 247.41。

中間物 23：4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺

將4-氟-2-甲氧基苯胺(2.4 g, 17.00 mmol)逐份添加至在冰/水浴中冷卻之濃H₂SO₄ (15 mL)中，且在添加期間使溫度保持低於15℃。攪拌混合物直至所形成之所有固體均已溶解。逐份添加KNO₃ (0.815 mL, 17.00 mmol)，使得溫度維持低於10℃。攪拌混合物隔夜，接著傾倒至冰/水上。用濃NH₄OH鹼化混合物。濾出所得固體，接著溶解於CH₂Cl₂中，用水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)且濃縮後加載至二氧化矽上。藉由用含50-0%庚烷之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化，得到呈黃色結晶固體狀之標題化合物(2.450 g, 77%)；¹H NMR: 3.91 (3H, s), 5.21 (2H, s), 7.03 (1H, d), 7.35 (1H, d)；*m/z*: ES⁺ MH⁺ 187.4。

中間物 24：N-(5-氟-4-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-4-(3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基)-6-甲氧基苯-1,3-二胺

將5-氯-*N*-[4-(3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中間物 25, 265 mg, 0.54 mmol)、鐵(179 mg, 3.21 mmol)及NH₄Cl (20.05 mg, 0.37 mmol)於乙醇(6 mL)及水(2 mL)中之混合物在回流下加熱1小時。藉由使用SCX管柱進行離子交換層析來純化粗產物。使用7 M甲醇氨溶液自管柱溶離所要產物, 且在真空中濃縮適當溶離份, 得到呈黃色固體狀之標題化合物(235 mg, 94%), 其未經進一步純化即使用; ¹H NMR: 2.13 (6H, s), 3.07 (1H, s), 3.50 (2H, t), 3.66 (3H, s), 4.00 (3H, t), 4.05 (2H, s), 6.28 (1H, s), 6.79 (1H, s), 7.10 (1H, t), 7.3-7.39 (1H, m), 8.33 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.80 (1H, d), 8.93 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 465.25。

中間物 25: 5-氯-*N*-[4-(3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

將DIPEA (0.341 mL, 1.96 mmol)添加至5-氯-*N*-(4-氯-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中間物 20, 254 mg, 0.61 mmol)及*N,N*-二甲基氮雜環丁烷-3-胺二鹽酸鹽(中間物 26, 106 mg, 0.61 mmol)於DMA (4 mL)中之混合物中, 且加熱混合物至100°C, 維持0.5小時。接著再添加*N,N*-二甲基氮雜環丁烷-3-胺(35 mg, 0.19 mmol), 且在100°C下再加熱混合物2小時, 接著在室溫下靜置隔夜。藉由使用SCX管柱進行離子交換層析來直接純化混合物。使用7 M甲醇氨溶液自管柱溶離所要產物, 且在真空中濃縮後加載至二氧化矽上。藉由用含0-4% 7 N甲

醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行FCC來純化，得到呈橙色固體狀之標題化合物(310 mg, 102%)，其未經進一步純化即使用； ^1H NMR: 2.14 (6H, s), 3.08-3.18 (1H, m), 3.76 (2H, dd), 3.89 (3H, s), 4.02-4.11 (2H, m), 6.28 (1H, s), 7.12 (1H, td), 7.30-7.39 (1H, m), 8.12 (1H, s), 8.37 (1H, br s), 8.42 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.83 (1H, d), 8.94 (1H, d); m/z : ES^+ MH^+ 495.56。

中間物 26: *N,N*-二甲基氮雜環丁烷-3-胺鹽酸鹽

將含HCl之乙醚(200 mL)緩慢添加至3-二甲基-胺基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(中間物 27, 62 g, 0.31 mol)於乙醚(100 mL)中之溶液中，且在室溫下攪拌混合物40分鐘。接著在真空中濃縮混合物，且用乙醚洗滌所得固體，得到呈白色固體狀之標題鹽(50 g, 119%)，其未經進一步純化即使用； ^1H NMR: 2.66 (6H, s), 4.00-4.05 (2H, m), 4.24-4.28 (m, 1H), 4.34-4.38 (m, 2H)。

中間物 27: 3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在 0°C 下，向*N,N*-二甲基氮雜環丁烷-3-胺(中間物 28, 100 g, 1.0 mol)及三乙胺(487 mL, 3.5 mol)於 CH_2Cl_2 (500 mL)中之溶液中添加(2-甲基丙-2-基)氧羰基碳酸第三丁酯(326 g, 1.5 mol)。接著在室溫下攪拌混合物5小時。接著用水(4×500 mL)洗滌混合物，且乾燥(Na_2SO_4)有機溶液並在真空中濃縮。藉由FCC純化，得到標題化合物(62 g, 31%)。

中間物 28: *N,N*-二甲基氮雜環丁烷-3-胺

將氯甲酸1-氯乙酯(118 g, 0.83 mol)添加至1-二苯甲基-*N,N*-二甲基氮雜環丁烷-3-胺(中間物29, 200 g, 0.75 mol)於二氯乙烷(1 L)中之溶液中, 且使混合物在100°C下回流2小時。接著在真空中濃縮混合物, 且將所得殘餘物溶解於CH₃OH (1 L)中, 且使此混合物在90°C下回流2小時。接著濃縮混合物, 得到標題化合物, 其未經進一步純化即用於下一步驟中。

中間物29: 1-二苯甲基-*N,N*-二甲基氮雜環丁烷-3-胺

將二甲胺水溶液(1 L, 33%)添加至甲烷磺酸(1-二苯甲基氮雜環丁烷-3-基)酯(中間物30, 260 g, 0.82 mol)於CH₃CN (1 L)中之溶液中, 且使混合物在100°C下回流隔夜。接著冷卻混合物且在真空中移除溶劑。將混合物分配於水(300 mL)與CH₂Cl₂ (300 mL)之間, 且分離各層。用CH₂Cl₂ (3×500 mL)萃取水相。乾燥(Na₂SO₄)經合併之有機溶液且在真空中濃縮。藉由FCC純化, 得到呈棕色固體狀之標題化合物(200 g, 92%)。

中間物30: 甲烷磺酸(1-二苯甲基氮雜環丁烷-3-基)酯

在0°C下, 將甲烷磺醯氯(115 g, 1.01 mol)於CH₂Cl₂ (500 mL)中之溶液逐滴添加至1-二苯甲基氮雜環丁烷-3-醇(中間物31, 200 g, 0.84 mol)及三乙胺(119 g, 1.17 mmol)於CH₂Cl₂ (2 L)中之溶液中, 且在0°C下攪拌混合物1小時。藉由添加NaHCO₃水溶液淬滅反應物。分離各相, 且用CH₂Cl₂ (3×500 mL)萃取水溶液。乾燥(Na₂SO₄)經合併之有機溶液且在真空中濃縮, 得到呈白色固體狀之標題化合

物 (260 g, 98%)。

中間物 31：1-二苯甲基氮雜環丁烷-3-醇

在 0°C 下，將 DIPEA (129 g, 1 mol) 添加至 1-(二苯甲基氨基)-3-氯丙-2-醇(中間物 32, 276 g, 1 mol) 於乙醇 (2 L) 中之溶液中，接著使混合物在 90°C 下回流隔夜。接著在真空中濃縮混合物，得到標題化合物 (179 g, 75%)，其可自丙酮及石油醚中再結晶。

中間物 32：1-(二苯甲基氨基)-3-氯丙-2-醇

在 0°C 下，將 2-(氯甲基)環氧乙烷 (92 g, 1 mol) 逐滴添加至二苯基-甲胺 (183 g, 1 mol) 於 CH₃OH (1 L) 中之溶液中，接著在室溫下攪拌混合物隔夜。接著在真空中濃縮混合物，得到標題化合物 (201 g, 73%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

中間物 33：N⁴-(5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-N¹-(2-二甲基氨基乙基)-5-甲氧基-N¹-甲基苯-1,2,4-三胺

將 NH₄Cl (45 mg, 0.85 mmol) 於水 (10 mL) 中之溶液一次全量添加至 N-(5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-N¹-(2-二甲基氨基乙基)-2-甲氧基-N¹-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺(中間物 34, 600 mg, 1.21 mmol) 及鐵 (405 mg, 7.24 mmol) 於乙醇 (30 mL) 中之經攪拌混合物中。在 105°C 下攪拌所得混合物 3 小時。接著在真空中濃縮混合物，且使所得殘餘物與 DMF (10 mL) 混合，且藉由使用 SCX 管柱進行離子交換層析來純化。使用含 0.35 M 甲醇氨溶液之 CH₂Cl₂ 自管柱溶離所要產物，且在真空中濃縮純溶離份，得到呈

棕色膠狀之標題化合物 (530 mg, 94%) ; ^1H NMR: 2.16 (6H, d), 2.38 (2H, t), 2.66 (3H, d), 2.92 (2H, t), 3.66 (3H, s), 4.60 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.92 (1H, s), 7.12 (1H, t), 7.27-7.4 (1H, m), 8.38 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.83 (1H, d), 8.95 (1H, s) ; m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 467。

中間物 34 : *N*-(5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-*N'*-(2-二甲基氨基乙基)-2-甲氧基-*N'*-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺

將 *N,N,N'*-三甲基乙二胺 (0.188 mL, 1.45 mmol) 添加至 5-氯-*N*-(4-氯-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-胺 (中間物 20, 500 mg, 1.21 mmol) 及 DIPEA (0.250 mL, 1.45 mmol) 於 DMA (5 mL) 中之混合物中, 且在 140°C 下於微波中加熱混合物 0.5 小時。接著用 CH_3OH 稀釋混合物且使其吸附至 SCX 管柱上。用 CH_3OH 洗滌管柱且用含甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 (1:1) 溶離。在真空中濃縮適當溶離份, 得到呈橙色固體狀之標題化合物 (624 mg, 104%), 其未經進一步純化即使用 ; ^1H NMR: 2.17 (6H, d), 2.89 (3H, d), 3.87-3.93 (3H, m), 6.84 (1H, s), 7.14 (1H, td), 7.31-7.38 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.39 (1H, d), 8.44 (1H, d), 8.69 (1H, s), 8.85 (1H, d), 8.95 (1H, s) ; m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 497。

中間物 35 : 4-[(3*aR*,6*aR*)-5-甲基-2,3,3*a*,4,6,6*a*-六氫吡咯并[3,2-*c*]吡咯-1-基]-*N*-(5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-6-甲氧基苯-1,3-二胺

將 *N*-[4-[(3*aR*,6*aR*)-5-甲基-2,3,3*a*,4,6,6*a*-六氫吡咯并[3,2-

c]吡咯-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基]-5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中間物 36, 155 mg, 0.30 mmol)、鐵(100 mg, 1.79 mmol)及NH₄Cl (11.2 mg, 0.21 mmol)於乙醇(12 mL)及水(4 mL)中之混合物在回流下加熱2小時。接著冷卻混合物且經非晶矽石(decelite)(一種矽藻土類型)過濾, 且在真空中濃縮濾液, 得到棕色膠狀物。藉由用含0-5% 7 N 甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化, 得到呈膠狀之標題化合物(105 mg, 72%); ¹H NMR: (CDCl₃) 1.76-1.80 (1H, m), 2.03-2.20 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.48 (1H, dd), 2.59-2.63 (2H, m), 2.76-2.98 (2H, m), 3.46 (1H, dt), 3.78 (2H, s), 3.84 (3H, s), 4.07-4.10 (1H, m), 6.73 (1H, s), 6.94 (1H, td), 7.36 (1H, ddd), 7.51 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.54 (1H, d), 8.65 (1H, d), 8.93 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 491.29。

中間物 36: *N*-{4-[(3*aR*,6*aR*)-5-甲基-2,3,3*a*,4,6,6*a*-六氫吡咯并[3,2-*c*]-吡咯-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基-嘧啶-2-胺

將(3*aR*,6*aR*)-5-甲基-2,3,3*a*,4,6,6*a*-六氫-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡咯(中間物 37, 91 mg, 0.72 mmol)添加至5-氯-*N*-(4-氯-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中間物 20, 250 mg, 0.60 mmol)及DIPEA (0.334 mL, 1.93 mmol)於2,2,2-三氟乙醇(3 mL)中之混合物中, 且在140°C下於微波中加熱混合物0.5小時。接著使混合物吸附至二氧化矽上。藉由用含2% 7 N 甲醇氨溶液之CH₂Cl₂

溶離進行FCC來純化，得到物質，在真空中濃縮該物質且將其溶解於CH₃OH中。使所得溶液吸附至SCX管柱上，且用CH₃OH洗滌該管柱，接著用7 N甲醇氨溶液溶離。在真空中濃縮適當溶離份，得到呈橙色/紅色膠黏固體狀之標題化合物(155 mg, 49%)；¹H NMR: (CDCl₃) 1.89 (1H, dd), 2.04-2.19 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.30-2.39 (1H, m), 2.40-2.57 (2H, m), 2.68 (1H, t), 2.98-3.11 (1H, m), 3.23 (1H, t), 3.51-3.63 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.36-4.48 (1H, m), 6.46 (1H, s), 6.90-7.02 (1H, m), 7.31-7.43 (2H, m), 8.38 (1H, s), 8.48 (1H, dd), 8.53-8.57 (1H, m), 8.82 (1H, s), 8.93 (1H, s)；*m/z*: ES⁺ MH⁺ 521.45。

中間物 37：(3*aR*,6*aR*)-5-甲基-2,3,3*a*,4,6,6*a*-六氫-1*H*-吡咯并[3,4-*b*]-吡咯

在N₂下，將鈀/碳(10 g)添加至(3*aR*,6*aR*)-5-甲基-1-[(1*R*)-1-苯基乙基]-2,3,3*a*,4,6,6*a*-六氫吡咯并[3,2-*c*]吡咯(中間物 38, 20 g, 0.087 mol)於乙醇(500 mL)中之溶液中。使所得混合物在70°C/45 psi下氫化24小時。接著過濾混合物且在真空中濃縮濾液，得到呈固體狀之標題化合物(10.9 g, 99%)；¹H NMR: 1.59-1.66 (1H, m), 1.86-1.95 (1H, m), 2.18 (s, 3H), 2.28-2.34 (2H, m), 2.46-2.47 (1H, m), 2.73 (2H, d), 3.00 (2H, m), 3.90 (2H, m)。

中間物 38：(3*aR*,6*aR*)-5-甲基-1-[(1*R*)-1-苯基乙基]-2,3,3*a*,4,6,6*a*-六氫吡咯并[3,2-*c*]吡咯

在室溫下，將37%甲醛水溶液(1.6 L)添加至(3*aR*,6*aR*)-1-

[(1*R*)-1-苯基乙基]-3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氫-2*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡咯(中間物 39, 108 g, 0.5 mol)於HCOOH (800 mL)中之溶液中, 接著在70-80°C下攪拌混合物2小時。接著冷卻混合物至0°C, 且用固體NaOH鹼化至約pH 13。接著用CH₂Cl₂ (2×2 L)萃取此混合物。在真空中濃縮經合併之有機溶液。藉由用2:1至1:10己烷/EtOAc溶離進行FCC來純化, 得到呈紅色油狀之標題化合物(80 g, 70%); ¹H NMR: (CDCl₃) 1.36 (3H, d), 1.65 (1H, m), 1.85 (1H, m), 2.22 (3H, m), 2.32 (3H, s), 2.54 (1H, m), 2.68 (2H, m), 2.83 (1H, m), 3.10 (1H, m), 3.40 (1H, m), 7.21-7.33 (5H, m)。

中間物 39: (3*aR*,6*aR*)-1-[(1*R*)-1-苯基乙基]-3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氫-2*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡咯

使(3*aR*,6*aR*)-1-[(1*R*)-1-苯基乙基]-2,3,3*a*,4,6,6*a*-六氫吡咯并[3,2-*c*]-吡咯-5-甲酸乙酯(中間物 40, 300 g, 1.04 mol)於濃HCl (4 L, 37%)中之溶液回流隔夜。接著冷卻混合物至0°C且用CH₂Cl₂ (1 L×2)萃取。使用NaOH (固體)將水溶液調節至pH=12-13。用鹽水洗滌經合併之有機溶液, 乾燥(Na₂SO₄)且在真空中濃縮, 得到呈深色油狀之標題化合物(150 g, 67%), 其未經進一步純化即用於下一步驟中。

中間物 40: (3*aR*,6*aR*)-1-[(1*R*)-1-苯基乙基]-2,3,3*a*,4,6,6*a*-六氫-吡咯并[3,2-*c*]吡咯-5-甲酸乙酯

使*N*-(2-側氧基乙基)-*N*-丙-2-烯基胺基甲酸乙酯(中間物 41, 466 g, 2.7 mol)及2-{[(1*R*)-1-苯基乙基]胺基}乙酸(中間物 43A, 490 g, 2.7 mol)於甲苯(4 L)中之混合物回流隔

夜。過濾所得混合物，且在真空中濃縮濾液。藉由用10:1石油醚-EtOAc溶離進行FCC來純化，得到呈紅色油狀之標題化合物(300 g, 38%)； ^1H NMR: (CDCl_3) 1.10-1.40 (8H, m), 1.55 (1H, m), 1.90 (1H, m), 2.45 (1H, m), 2.77 (1H, m), 3.20-3.65 (5H, m), 4.10-4.20 (2H, m), 7.25-7.38 (5H, m)。

中間物41：*N*-(2-側氧基乙基)-*N*-丙-2-烯基胺基甲酸乙酯

使*N*-(2,2-二甲氧基乙基)-*N*-丙-2-烯基胺基甲酸乙酯(中間物42, 1218 g, 2.79 mol)於 HCOOH (4.2 L)中之溶液回流0.5小時。接著添加碎冰以淬滅反應物，用 CH_2Cl_2 (2 L $\times$ 3)萃取混合物。用飽和 NaHCO_3 (3 L)洗滌經合併之有機溶液，乾燥(Na_2SO_4)且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之標題化合物(480 g, 50%)； ^1H NMR: (CDCl_3) 1.15-1.32 (3H, m), 3.89-4.00 (4H, m), 4.07-4.16 (2H, m), 5.10 (2H, m), 5.73 (1H, m), 9.53 (1H, s)。

中間物42：*N*-(2,2-二甲氧基乙基)-*N*-丙-2-烯基胺基甲酸乙酯

將經粉碎之 KOH (1417 g, 25.3 mol)分數份添加至*N*-(2,2-二甲氧基乙基)胺基甲酸乙酯(中間物43, 1123 g, 6.3 mol)於甲苯(5 L)中之溶液中。接著在室溫下添加氯化苯甲基三乙基銨(14.0 g, 0.06 mol)及烯丙基溴(532 g, 4.4 mol)。接著在室溫下攪拌混合物隔夜。接著過濾混合物，且用鹽水(2 L)洗滌反應混合物，乾燥(Na_2SO_4)且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之標題化合物(1218 g, 89%)； ^1H NMR: (CDCl_3) 1.23 (3H, s), 3.28 (2H, s), 3.36 (6H, s), 3.92

(2H, d), 4.12 (2H, s), 4.47 (1H, d), 5.08 (2H, d), 5.73 (1H, s)。

中間物 43：N-(2,2-二甲氧基乙基)胺基甲酸乙酯

將 NaOH (578.4 g, 14.46 mol) 於 H₂O (2 L) 中之溶液添加至 2,2-二甲氧基乙胺 (800 g, 7.6 mol) 於甲苯 (2 L) 中之溶液中，且使用冰浴冷卻所得混合物至 0°C。逐滴添加氯甲酸乙酯 (825 g, 7.6 mol)，同時保持溫度接近 10°C。接著在室溫下攪拌混合物隔夜。接著分離各相，且用固體 NaCl 使水溶液飽和。接著用甲苯 (1.25 L×3) 萃取此溶液。乾燥 (Na₂SO₄) 經合併之有機溶液且在真空中濃縮，得到呈無色油狀之標題化合物 (1.123 kg, 83%)；¹H NMR: (CDCl₃) 1.17 (3H, t), 3.14 (2H, s), 3.32 (6H, s), 4.02-4.07 (2H, m), 4.30 (1H, t)。

中間物 43A：2-{[(1R)-1-苯基乙基]胺基}乙酸

使 2-{[(1R)-1-苯基乙基]胺基}乙酸甲酯 (中間物 44, 587.0 g, 3.0 mol) 於 KOH 水溶液 (3.36 g, 0.06 mol, 溶解於 2.5 L 水中) 中回流隔夜。接著分離各相，且用 EtOAc (3×1 L) 洗滌水溶液。在真空中濃縮經合併之有機溶液，得到呈白色固體狀之標題化合物 (490 g, 90%)；¹H NMR: 1.48 (3H, d), 2.89 (1H, d), 3.00 (1H, d), 4.20 (1H, m), 7.37-7.43 (5H, m)。

中間物 44：2-{[(1R)-1-苯基乙基]胺基}乙酸甲酯

在室溫下，將 2-溴乙酸甲酯 (621 g, 4.1 mol) 逐滴添加至 (1R)-1-苯基乙胺 (410 g, 3.4 mol) 及三乙胺 (377 g, 3.7

mol)於EtOAc (4.5 L)中之混合物中。接著在50-60°C下攪拌混合物隔夜，接著冷卻至室溫。接著用水(800 mL)及鹽水(100 mL)洗滌混合物，乾燥(Na_2SO_4)且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之標題化合物(587 g, 90%)； ^1H NMR: (CDCl_3) . 1.29 (3H, d), 3.13-3.24 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.68-3.71 (1H, m), 7.13-7.26 (5H, m)。

中間物 45：N'-(5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-4-甲氧基-6-(5-甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)苯-1,3-二胺

將5-氯-N-[2-甲氧基-4-(5-甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中間物 46, 95 mg, 0.18 mmol)、鐵(61 mg, 1.09 mmol)及 NH_4Cl (7.32 mg, 0.14 mmol)於乙醇(10.5 mL)及水(3.5 mL)中之混合物在回流下加熱2小時。冷卻混合物且經矽藻土(CeliteTM)過濾。在真空中濃縮濾液，且將殘餘物溶解於 CH_2Cl_2 中。用鹽水洗滌此溶液，乾燥(Na_2SO_4)且在真空中濃縮。藉由用含2-6% 7 N 甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行FCC來純化，得到呈棕色膠狀之標題化合物(30 mg, 34%)； m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 491.5。

中間物 46：5-氯-N-[2-甲氧基-4-(5-甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

使5-甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷二鹽酸鹽(中間物 47, 400 mg)於 CH_3OH /水中之混合物吸附至SCX管柱上。用 CH_3OH 洗滌該管柱且用甲醇氨溶液溶離。合併含有產物之溶離份且濃縮(注意：產物為揮發性的)。將5-氯-N-(4-氯-

2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-胺 (中間物 20, 250 mg, 0.60 mmol)、5-甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷(91 mg, 0.72 mmol)及DIPEA (0.365 mL, 2.11 mmol)於DMA (3 mL)中之混合物在140°C下於微波中加熱0.5小時。接著用CH₃OH稀釋混合物且使其吸附至SCX管柱上。用CH₃OH洗滌該管柱且用含甲醇氨溶液之CH₂Cl₂ (1:1)溶離。合併含有產物之溶離份且濃縮，得到固體。將此固體懸浮於CH₃OH中，過濾，用乙醚洗滌且乾燥，得到呈紅色固體狀之標題化合物(267 mg, 85%)；¹H NMR: 1.63-1.78 (2H, m), 2-2.12 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.69 (2H, t), 3.77 (2H, d), 3.90 (3H, s), 4.13 (2H, d), 6.30 (1H, s), 7.14 (1H, td), 7.34 (1H, t), 8.12 (1H, s), 8.41-8.46 (2H, m), 8.74 (1H, s), 8.86 (1H, d), 8.96 (1H, s)；*m/z*: ES⁺ MH⁺ 521.46。

中間物 47：5-甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷二鹽酸鹽

藉由將乙醯氯(34 mL)添加至乙醇(28 mL)及EtOAc (58 mL)之溶液中來製備HCl於EtOAc (120 mL)中之4 M溶液。接著將此溶液添加至2-苯甲基-5-甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷(中間物 48, 48 g, 221.89 mmol)及Pd(OH)₂ (34 g, 20%，於碳上)於1.5 L CH₃OH中之混合物中。接著在30°C下、於55 psi H₂下攪拌混合物24小時。接著過濾混合物且在真空中濃縮濾液，得到呈黃色油狀之標題鹽(42.7 g, 96%)；¹H NMR: (*d*⁴-甲醇) 1.98-2.11 (2H, m), 2.53 (2H, t), 3.02 (3H, s), 3.38 (2H, t), 4.17 (2H, d), 4.68 (2H, d)。

中間物 48：2-苯甲基-5-甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷

將多聚甲醛(70.91 g, 787 mmol)及三乙胺(119.5 g, 1.18 mol)添加至2-苯甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷二鹽酸鹽(中間物 49, 65 g, 236.2 mmol)於1,2-二氯乙烷(700 mL)中之混合物中, 且在10℃下攪拌混合物1小時。接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(110.8 g, 1.18 mol), 且在15℃下攪拌混合物12小時。接著過濾混合物, 且用CH₂Cl₂ (3×500 mL)洗滌濾餅。用鹽水(500 mL)洗滌經合併之有機溶液, 乾燥(MgSO₄)且在真空中濃縮, 得到呈黃色油狀之標題化合物(51.1 g, 94%); ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) 1.75 (2H, m), 2.16 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.64 (2H, d), 3.10 (2H, d), 3.28 (2H, d), 3.66 (2H, s), 7.22-7.62 (5H, m)。

中間物 49：2-苯甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷二鹽酸鹽

將HCl於EtOAc (2 L)中之4 M溶液添加至2-苯甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-5-甲酸第三丁酯(中間物 50, 195 g, 644.8 mmol)於EtOAc (0.5 L)中之溶液中, 且攪拌混合物12小時。藉由過濾收集所得固體且用第三丁基甲基醚(2 L)洗滌, 得到呈白色固體狀之標題鹽(170 g, 96%); ¹H NMR: (*d*⁴-甲醇) 2.04-2.11 (2H, m), 2.41 (2H, t), 3.39 (2H, t), 4.33 (2H, s), 4.81-4.88 (2H, m), 7.49-7.58 (5H, m)。

中間物 50：2-苯甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-5-甲酸第三丁酯

在0℃下, 將CBr₄ (369.5 g, 1.115 mol)於1 L CH₂Cl₂中之溶液逐滴添加至2-[(苯甲基胺基)甲基]-2-(羥甲基)吡咯

啉-1-甲酸第三丁酯(中間物51, 178.5 g, 555 mmol)及三苯膦(292 g, 1.115 mol)於CH₂Cl₂ (1.8 L)中之溶液中。在室溫下攪拌所得混合物2小時, 接著在真空中濃縮。將殘餘物懸浮於CH₃CN (2 L)與三乙胺(563.5 g, 5.57 mol)之混合物中, 且在80°C下回流24小時。接著在真空中濃縮混合物。藉由用1:1石油醚-EtOAc溶離進行FCC來純化, 得到呈黃色油狀之標題化合物(97.5 g, 58%); ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) 1.47-1.72 (11H, m), 2.30 (2H, m), 3.19 (2H, d), 3.31-3.47 (2H, m), 3.82-4.12 (4H, m), 7.22-7.28 (5H, m)。

中間物51: 2-[(苯甲基胺基)甲基]-2-(羥甲基)吡咯啉-1-甲酸酯

將甲硼烷-二甲基硫醚(170 mL, 1.7 mol)添加至2-苯甲基-3-側氧基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-5-甲酸第三丁酯(中間物52, 179 g, 567 mmol)於1.8 L THF中之溶液中, 且使混合物在80°C下回流12小時。接著藉由添加CH₃OH (1 L)及水(1.5 L)淬滅反應物。接著分離各相, 且用EtOAc (3×1 L)萃取水溶液, 接著用鹽水(3×1 L)洗滌經合併之有機溶液, 乾燥(MgSO₄)且在真空中濃縮得到呈黃色油狀之標題化合物(119 g, 66%); ¹H NMR: (CDCl₃) 1.47 (10H, m), 1.55-1.78 (3H, m), 2.06 (1H, m), 2.57 (2H, d), 3.17 (1H, m), 3.35 (2H, m), 3.37 (1H, m), 3.75-3.87 (3H, m), 7.23-7.40 (5H, m)。

中間物52: 2-苯甲基-3-側氧基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-5-

甲酸第三丁酯

在 -70°C 下、於 N_2 下，將正丁基鋰 (268.7 mL, 0.672 mmol, 2.5 M, 於己烷中) 添加至二異丙胺 (70 g, 691.7 mmol) 於無水 THF (1.5 L) 中之溶液中，接著在 -70°C 下攪拌混合物 1 小時。接著在 -70°C 下逐滴添加吡咯啉-1,2-二甲酸 1-第三丁酯 2-甲酯 (中間物 53, 140 g, 610 mmol) 於無水 THF (360 mL) 中之溶液。在 -70°C 下攪拌 1 小時後，在 -70°C 下經 1 小時時段逐滴添加 2-(苯甲基胺基)-乙腈 (中間物 54, 45.9 g, 305.7 mmol) 於無水 THF (360 mL) 中之溶液。接著使所得混合物升溫至室溫，接著攪拌 12 小時。接著添加飽和 NH_4Cl (1.5 L)，且分離所得各相。用 EtOAc (3×1 L) 萃取水溶液。用鹽水 (3×1 L) 洗滌經合併之有機溶液，乾燥 (MgSO_4) 且在真空中濃縮。藉由用 2:1 石油醚/EtOAc 溶離進行 FCC 來純化，得到呈黃色油狀之標題化合物 (75.5 g, 76%)； ^1H NMR: (CDCl_3) 1.44 (9H, m), 1.77 (1H, m), 1.93 (1H, m), 2.04 (1H, m), 2.37 (1H, m), 3.00 (1H, m), 3.40-3.67 (3H, m), 3.95 (1H, m), 4.25-4.89 (1H, m), 7.21-7.36 (5H, m)。

中間物 53：吡咯啉-1,2-二甲酸 1-第三丁酯 2-甲酯

在室溫下，將 K_2CO_3 (1.1 kg, 8.0 mol) 及 CH_3I (659 g, 4.65 mol) 添加至 1-[(2-甲基丙-2-基)氧羰基]吡咯啉-2-甲酸 (500 g, 2.32 mol) 於 DMF (2.5 L) 中之溶液中，且攪拌混合物 12 小時，接著過濾。在真空中濃縮濾液。將殘餘物溶解於 EtOAc (2 L) 中，且用水 (2×1 L)、鹽水 (1 L) 洗滌，乾燥

(MgSO₄)且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之標題化合物 (417.8 g, 96%)；¹H NMR: (CDCl₃) 1.37 (9H, m), 1.72-1.84 (3H, m), 2.15 (1H, m), 3.26-3.51 (2H, m), 3.65 (3H, s), 4.17 (1H, m)。

中間物 54：2-(苯甲基胺基)乙腈

將 ClCH₂CN (316 g, 4.19 mol) 於 EtOAc (200 mL) 中之溶液逐滴添加至苯甲胺 (900 g, 8.40 mol) 中，同時劇烈攪拌混合物。使混合物緩緩升溫至 45°C，維持 0.5 小時，且藉由過濾移除白色沈澱物。在真空中濃縮濾液，得到呈黃色油狀之標題化合物 (606 g, 99%)；¹H NMR: (CDCl₃) 3.56 (2H, s), 3.94 (2H, s), 7.28-7.40 (5H, m)。

中間物 55：N'-(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-4-甲氧基-6-(1-甲基-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基)苯-1,3-二胺

將 5-氯-N-[2-甲氧基-4-(1-甲基-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基)-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺 (中間物 56, 470 mg, 0.96 mmol)、鐵 (320 mg, 5.73 mmol) 及 NH₄Cl (35.8 mg, 0.67 mmol) 於乙醇 (19 mL) 及水 (6.33 mL) 中之混合物在回流下加熱 4 小時。接著冷卻混合物且在真空中濃縮，得到濃稠漿液，用含 10% CH₃OH 之 CH₂Cl₂ (50 mL) 濕磨該漿液 15 分鐘。接著過濾混合物，且將少量飽和 NaHCO₃ 添加至濾液中。分離所得各相，且用含 10% CH₃OH 之 CH₂Cl₂ (50 mL) 萃取水溶液。用鹽水洗滌經合併之有機溶液，乾燥 (Na₂SO₄) 且在真空中濃縮。藉由用含 2.5% 7 N 甲醇氨溶液之 CH₂Cl₂ 溶離進行 FCC 來純化，得到

呈黃色泡沫狀之標題化合物 (387 mg, 88%) ; ^1H NMR: 2.31 (3H, s), 2.38-2.44 (2H, m), 2.61 (2H, t), 3.02 (2H, dd), 3.68 (3H, s), 4.33 (2H, d), 5.72-5.76 (1H, m), 6.66 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.14 (1H, td), 7.35-7.43 (1H, m), 8.41 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.49 (1H, d), 8.84 (1H, d), 8.96 (1H, s) ; m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 462.5。

中間物 56 : 5-氯-N-[2-甲氧基-4-(1-甲基-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基)-5-硝基苯基]-4-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

攪拌 3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶 (中間物 21, 575 mg, 1.86 mmol) 及 2-甲氧基-4-(1-甲基-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基)-5-硝基苯胺 (中間物 3, 490 mg, 1.86 mmol) 於 THF (30 mL) 中之混合物, 且在冰/水浴中冷卻。接著逐滴添加雙(三甲基矽烷基)胺化鋰 (4.10 mL, 4.10 mmol, 1 M, 於 THF 中), 且攪拌混合物 1 小時。添加 CH_3OH , 且在真空中濃縮混合物。將粗物質懸浮於 CH_3OH 中, 且過濾混合物。用 CH_3OH 及乙醚洗滌所收集之固體且在過濾器上乾燥, 得到呈黃色粉末狀之標題化合物 (660 mg, 72%) ; ^1H NMR: 2.29 (3H, s), 2.30-2.38 (2H, m), 2.58 (2H, t), 2.97 (2H, dd), 3.96 (3H, s), 5.60-5.68 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.16 (1H, td), 7.36-7.45 (1H, m), 8.49-8.56 (3H, m), 8.87 (1H, d), 8.90 (1H, s), 8.97 (1H, s) ; m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 492.4。

中間物 57 : 2-(4-{2-胺基-4-[(5-氯-4-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)胺基]-5-甲氧基苯基}哌嗪-1-基)-N,N-二甲基乙醯胺

將 2-(4-{4-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)胺基]-5-甲氧基-2-硝基苯基}哌嗪-1-基)-*N,N*-二甲基乙醯胺 (中間物 58, 0.234 g, 0.41 mmol)、鐵 (0.139 g, 2.48 mmol) 及 NH_4Cl (0.015 g, 0.29 mmol) 於乙醇 (10 mL) 及水 (3.33 mL) 中之混合物在回流下加熱 4 小時。接著使混合物冷卻至室溫，過濾且在真空中濃縮濾液。藉由使用 SCX 管柱且用 1 M 甲醇氨溶液溶離進行離子交換層析來純化，在濃縮適當溶離份後得到棕色膠狀物。藉由用含 0-5% CH_3OH 之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 進一步純化，得到呈黃色泡沫狀之標題化合物 (0.19 g, 86%)； ^1H NMR: (CDCl_3) 2.72 (4H, s), 2.93-3.01 (7H, m), 3.13 (3H, s), 3.27 (2H, s), 3.65-3.83 (2H, m), 3.84 (3H, s), 6.71 (1H, s), 6.96 (1H, td), 7.38 (1H, ddd), 7.55 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.57 (1H, dt), 8.61-8.68 (1H, m), 8.94 (1H, s)； m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 536.53。

中間物 58：2-(4-{4-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)胺基]-5-甲氧基-2-硝基苯基}哌嗪-1-基)-*N,N*-二甲基乙醯胺

將 DIPEA (0.105 mL, 0.60 mmol) 添加至 5-氯-*N*-(4-氯-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-胺 (中間物 20, 207 mg, 0.5 mmol) 及 *N,N*-二甲基-2-哌嗪-1-基乙醯胺 (86 mg, 0.50 mmol) 於 2,2,2-三氟乙醇 (2.5 mL) 中之混合物中。在微波中於 140°C 下加熱混合物 1 小時，接著冷卻至室溫。藉由使用 SCX 管柱且用 7 M 甲醇氨溶液溶離進

行離子交換層析來直接純化混合物，在濃縮適當溶離份後得到粗產物。藉由用含 0-5% CH₃OH 之 CH₂Cl₂ 溶離進行 FCC 進一步純化，得到呈橙色泡沫狀之標題化合物 (234 mg, 83%)；¹H NMR: (CDCl₃) 2.71-2.78 (4H, m), 2.97 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.11-3.18 (4H, m), 3.26 (2H, s), 3.99 (3H, s), 6.66 (1H, s), 6.97 (1H, td), 7.35-7.42 (1H, m), 7.52 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.49 (1H, d), 8.56 (1H, d), 8.92 (1H, s), 9.02 (1H, s)；*m/z*: ES⁺ MH⁺ 566.52。

中間物 59：(S)-N-[1-(4-{2-胺基-4-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)胺基]-5-甲氧基苯基}哌嗪-1-基)-1-側氧基丙-2-基]胺基甲酸第三丁酯

將 (S)-N-[1-(4-{4-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)胺基]-5-甲氧基-2-硝基苯基}哌嗪-1-基)-1-側氧基丙-2-基]胺基甲酸第三丁酯 (中間物 60, 100 mg, 0.15 mmol)、鐵 (51.4 mg, 0.92 mmol) 及 NH₄Cl (5.74 mg, 0.11 mmol) 於乙醇 (3 mL) 及水 (1 mL) 中之混合物在回流下加熱 1 小時。

藉由使用 SCX 管柱且用 7 M 甲醇氨溶液溶離進行離子交換層析來純化，得到物質，藉由用含 0-5% CH₃OH 之 CH₂Cl₂ 溶離進行 FCC 進一步純化該物質，得到呈黃色固體狀之標題化合物 (65 mg, 68%)；*m/z*: ES⁺ MH⁺ 622.58。

中間物 60：(S)-N-[1-(4-{4-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)胺基]-5-甲氧基-2-硝基苯基}哌嗪-1-基)-1-側氧基丙-2-基]-胺基甲酸第三丁酯

將 DIPEA (0.105 mL, 0.60 mmol) 添加至 5-氯-*N*-(4-氯-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-胺 (中間物 20, 207 mg, 0.5 mmol) 及 (*S*)-1-側氧基-1-(哌嗪-1-基)丙-2-基胺基甲酸第三丁酯 (129 mg, 0.50 mmol) 於 2,2,2-三氟乙醇 (2.5 mL) 中之混合物中。在微波中於 140°C 下加熱混合物 1 小時，接著冷卻至室溫。藉由使用 SCX 管柱且用 7 M 甲醇氨溶液溶離進行離子交換層析來直接純化混合物，得到粗物質。藉由用含 0-5% CH₃OH 之 CH₂Cl₂ 溶離進行 FCC 進一步純化，得到呈固體/膠狀之標題化合物 (110 mg, 34%); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 552.59。

中間物 61: *N*-(5-氯-4-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-4-[(3*S*)-3-二甲基胺基吡咯啶-1-基]-6-甲氧基苯-1,3-二胺

將 5-氯-*N*-[4-[(3*S*)-3-二甲基胺基吡咯啶-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-胺 (中間物 62, 295 mg, 0.58 mmol)、鐵 (194 mg, 3.48 mmol) 及 NH₄Cl (23 mg, 0.43 mmol) 於乙醇 (12 mL) 及水 (4 mL) 中之混合物在回流下加熱 1.5 小時。接著冷卻混合物且在真空中濃縮。在含 10% CH₃OH 之 CH₂Cl₂ (25 mL) 中濕磨殘餘物 15 分鐘，接著過濾。用含 10% CH₃OH 之 CH₂Cl₂ (25 mL) 再次濕磨殘餘物且過濾。用鹽水洗滌經合併之濾液，乾燥 (Na₂SO₄) 且在真空中濃縮。藉由用含 2% 7 N 甲醇氨溶液之 CH₂Cl₂ 溶離進行 FCC 來純化，得到呈黃色膠狀之標題化合物 (260 mg, 94%); ¹H NMR: 1.73-1.86 (1H, m), 2.01-2.12 (1H, m), 2.20 (6H, s), 2.81-2.91 (1H, m), 2.92-3.05 (2H,

m), 3.16 (1H, dd), 3.2-3.27 (1H, m), 3.67 (3H, s), 4.25 (2H, d), 6.71 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.12 (1H, td), 7.3-7.37 (1H, m), 8.36 (1H, s), 8.38-8.46 (2H, m), 8.82 (1H, dt), 8.94 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 479.5。

中間物 62：5-氯-*N*-{4-[(3*S*)-3-二甲基氨基吡咯啉-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-4-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

將(3*S*)-*N,N*-二甲基吡咯啉-3-胺(0.092 mL, 0.72 mmol)添加至5-氯-*N*-(4-氯-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中間物 20, 250 mg, 0.60 mmol)及DIPEA (0.125 mL, 0.72 mmol)於DMA (3 mL)中之懸浮液中，且在140°C下於微波中加熱混合物0.5小時。接著用CH₃OH稀釋混合物且使其吸附至SCX管柱上。用CH₃OH洗滌該管柱，接著用含7 M甲醇氨溶液之CH₂Cl₂ (1:1)溶離。濃縮適當溶離份，且藉由用含2% 7 N甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC進一步純化，得到呈橙色泡沫狀之標題化合物(300 mg, 98%); ¹H NMR: 1.75-1.95 (1H, m), 2.09-2.30 (7H, m), 2.72-2.87 (1H, m), 3.11-3.27 (3H, m), 3.42-3.56 (1H, m), 3.90 (3H, s), 6.57 (1H, s), 7.13 (1H, t), 7.26-7.41 (1H, m), 8.09 (1H, s), 8.28-8.50 (2H, m), 8.67 (1H, s), 8.84 (1H, d), 8.95 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 509.5。

中間物 63：*N'*-(5-氯-4-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-4-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺

將5-氯-*N*-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]-4-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中間物 64, 775 mg,

1.57 mmol)、鐵(525 mg, 9.40 mmol)及NH₄Cl (62.8 mg, 1.17 mmol)於乙醇(21 mL)及水(7 mL)中之混合物在回流下加熱2小時。接著冷卻混合物且經矽藻土(Celite™)過濾。在真空中濃縮濾液, 接著溶解於CH₂Cl₂中。用鹽水洗滌此溶液, 乾燥(MgSO₄)且在真空中濃縮。藉由用含2-6% 7 N 甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化, 得到呈棕色膠狀之標題化合物(480 mg, 66%); ¹H NMR: 2.26 (3H, s), 2.52 (4H+DMSO, m), 2.89 (4H, t), 3.68 (3H, s), 4.35 (2H, d), 6.73 (1H, s), 6.99 (1H, d), 7.13 (1H, td), 7.28-7.39 (1H, m), 8.38 (1H, d), 8.39-8.46 (2H, m), 8.82 (1H, d), 8.95 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 465.5。

中間物 64: 5-氯-N-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

將1-甲基哌嗪(0.267 mL, 2.41 mmol)添加至5-氯-N-(4-氯-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中間物 20, 500 mg, 1.21 mmol)於2,2,2-三氟乙醇(6 mL)中之懸浮液中。在微波中於140°C下加熱混合物1小時。接著將混合物加載至SCX管柱上, 且用CH₃OH洗滌該管柱。接著用2 M 甲醇氨溶液溶離管柱, 且合併適當溶離份並在真空中濃縮。藉由用含0-10% CH₃OH之CH₂Cl₂溶離進行FCC進一步純化, 得到呈橙色泡沫狀之標題化合物(596 mg, 100%); ¹H NMR: (CDCl₃) 2.37 (3H, s), 2.57-2.68 (4H, m), 3.08-3.14 (4H, m), 4.00 (3H, s), 6.64 (1H, s), 6.98 (1H, t), 7.34-7.43 (1H, m), 7.53 (1H, s), 8.41 (1H, s),

8.49 (1H, d), 8.53-8.6 (1H, m), 8.93 (1H, s), 9.04 (1H, s);
 m/z : $ES^+ MH^+$ 495。

中間物 65：2-{[5-胺基-2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-5-甲脒

在 N_2 下，將 N' -(5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-4-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺(中間物 63，157 mg，0.34 mmol)、鋅(2.209 mg，0.03 mmol)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈹(0) (30.9 mg，0.03 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(『XPhos』，32.2 mg，0.07 mmol)及二氯基鋅(23.8 mg，0.20 mmol)之混合物置於反應管中，接著添加經脫氣之DMA (0.9 mL)。攪拌所得懸浮液至95℃，維持1.5小時。接著用EtOAc稀釋混合物，且依序用水及鹽水洗滌五次。接著乾燥($MgSO_4$)溶液且在真空中濃縮。用乙醚濕磨殘餘物，且藉由過濾收集所得固體並用乙醚洗滌。接著將固體溶解於 CH_2Cl_2 與 CH_3OH 之混合物中，且使溶液在重力下通過平流層SPE筒PL-Thiol MP SPE (可獲自Polymer Laboratories)。在真空中濃縮所得溶液，得到呈黃色固體狀之標題化合物(87 mg，57%)； 1H NMR: (100℃) 2.28 (3H, s), 2.49-2.58 (4H, m), 2.90-2.98 (4H, m), 3.70 (3H, s), 4.28 (2H, br s), 6.77 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.14 (1H, t), 7.37 (1H, t), 8.37 (1H, d), 8.55 (1H, s), 8.78 (1H, d), 8.85 (1H, s), 8.92 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 456.4。

中間物 66： N' -[4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-4-甲氧基-6-

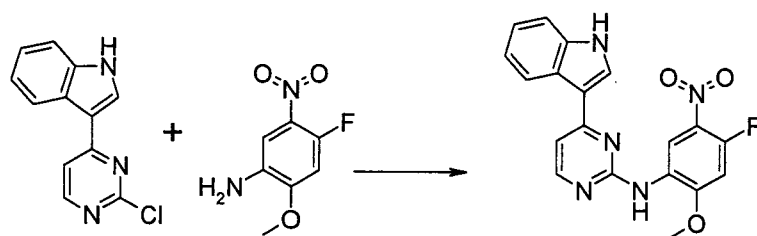
(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺

將NH₄Cl (0.021 g, 0.38 mmol)於水(3 mL)中之溶液一次全量添加至4-(1*H*-吡啶-3-基)-*N*-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]嘧啶-2-胺(中間物 67, 0.235 g, 0.51 mmol)及鐵(0.171 g, 3.07 mmol)於乙醇(9 mL)中之經攪拌懸浮液中, 且在105°C下攪拌混合物18小時。接著在真空中濃縮混合物, 且將所得殘餘物溶解於DMF (20 mL)中。藉由使用SCX管柱, 用含0.35 M 甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離, 進行離子交換層析來純化, 且濃縮適當溶離份, 得到呈黃色固體狀之標題化合物(0.206 g, 94%); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 430.51。

中間物 67: 4-(1*H*-吡啶-3-基)-*N*-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]嘧啶-2-胺

將1-甲基哌嗪(148 mg, 1.48 mmol)、*N*-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中間物 68, 224 mg, 0.59 mmol)及三氟乙醇(5 mL)之混合物密封於微波管中, 且在微波反應器中加熱至120°C, 維持1小時, 接著冷卻至室溫。接著在真空中濃縮混合物。依序用乙醇及乙醚濕磨所得棕色膠狀物, 得到固體, 藉由過濾收集該固體且在真空中乾燥, 得到呈淺棕色固體狀之標題化合物(89 mg, 33%); ¹H NMR: 3.02-3.13 (4H, m), 4.00 (3H, s), 6.86 (1H, s), 7.08 (1H, t), 7.18 (1H, t), 7.31 (1H, d), 7.45 (1H, d), 8.08 (1H, s), 8.33 (2H, dd), 8.82 (1H, d), 11.81 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 460.5。

中間物 68：N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-胺



將水合對甲苯磺酸(225 mg, 1.18 mmol)一次全量添加至4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺(中間物 23, 200 mg, 1.07 mmol)及3-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吲哚(247 mg, 1.07 mmol)於2-戊醇(10 mL)中之混合物中。接著在120℃下攪拌所得混合物18小時。藉由過濾收集所得沈澱物，用2-戊醇(5 mL)洗滌且在真空中乾燥，得到黃色固體。用CH₃CN濕磨該固體，得到固體，藉由過濾收集其且在真空中乾燥，得到呈黃色固體狀之標題化合物(224 mg, 55%)；*m/z*: ES⁺ MH⁺ 380.21。

中間物 69：4-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-N'-(4-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺

在室溫下、於N₂下，將六氟磷酸[(Z)-3-(二甲基胺基)-3-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基-亞丙-2-烯基]-二甲基-銨(中間物 70, 116 mg, 0.3 mmol)於2-甲氧基乙醇(2 mL)中之溶液逐滴添加至1-(5-胺基-2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胍(中間物 72, 84 mg, 0.30 mmol)及1,1,3,3-四甲基胍(0.056 mL, 0.45 mmol)於2-甲氧基乙醇(2 mL)中之經攪拌溶液中。將所得溶液密封於微波管中，且加熱至120℃，維持

0.25小時，接著冷卻至室溫。接著再添加1,1,3,3-四甲基胍 (0.056 mL, 0.45 mmol)，且在120℃下攪拌混合物0.25小時，接著在140℃下攪拌0.25小時。冷卻混合物，用EtOAc (10 mL)稀釋，且用水(2×5 mL)洗滌。用EtOAc (5 mL)萃取水溶液，且用水(2×3 mL)洗滌有機溶液。乾燥(MgSO₄)經合併之有機溶液且在真空中濃縮。藉由用含1.5-5% 7 N 甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化，得到呈黃色泡沫狀之標題化合物(69 mg, 53%)；¹H NMR: 2.25 (3H, d), 2.51 (4H, m), 2.87 (4H, t), 3.73 (3H, s), 4.37 (2H, s), 6.72 (1H, s), 7.07 (1H, m), 7.22 (1H, d), 7.33 (1H, s), 7.40 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.31 (1H, d), 8.52 (1H, d), 8.76 (1H, s), 8.79 (1H, d)；*m/z*: ES⁺ MH⁺ 431。

中間物70：六氟磷酸[(*Z*)-3-(二甲基胺基)-3-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基-亞丙-2-烯基]-二甲基-銨

在室溫下、於N₂下，將二甲胺(24.0 mL, 48.0 mmol, 2 M, 於THF中)一次全量添加至六氟磷酸(*Z*)-*N*-(3-氯-3-(吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基)亞烯丙基)-*N*-甲基甲銨(中間物71, 6.07 g, 16 mmol)於CH₃OH (40 mL)中之懸浮液中。在室溫下攪拌所得溶液0.25小時，接著在冷凍器中儲存隔夜。產生晶體且收集此等晶體，用CH₃OH (在-50℃下)及THF洗滌，接著藉由在N₂流下抽吸乾燥。收集兩批晶體，得到呈米色結晶固體狀之標題化合物(5.29 g, 85%)；*m/z*: ES⁺ M⁺ 244。

中間物71：六氟磷酸(*Z*)-*N*-(3-氯-3-(吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-

基)亞烯丙基)-*N*-甲基甲銨

在 20℃ 下(使用冰/水冷卻)、於 N₂ 下，經 3 分鐘時段，將 POCl₃ (0.951 mL, 10.20 mmol) 添加至 (*E*)-3-(二甲基氨基)-1-(吡啶并 [1,5-*a*] 吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮 (2.153 g, 10 mmol) 於 CH₂Cl₂ (15 mL) 中之溶液中。在室溫下攪拌所得溶液 0.5 小時，接著在真空中濃縮。將殘餘物溶解於最少量之 CH₃OH (100 mL) 中。經 2 分鐘時段，將此溶液添加至六氟磷酸(V)鈉 (3.36 g, 20.00 mmol) 於 CH₃OH (40 mL) 中之溶液中。5 分鐘後，藉由過濾收集沈澱物，用冷卻至 -50℃ 之 CH₃OH 充分洗滌且藉由在 N₂ 流下抽吸乾燥，得到呈黃色粉末狀之標題化合物 (3.40 g, 90%)，其未經進一步純化即使用；¹H NMR: 3.63 (6H, d), 7.36 (2H, m), 7.71-7.90 (1H, m), 8.45 (1H, d), 8.81 (1H, d), 9.05 (2H, d); *m/z*: ES⁺ M⁺ 234。

中間物 72: 1-[5-胺基-2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胍

在 H₂ 氛圍下、於室溫下，將 1-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]胍 (中間物 73, 1.47 g, 4.58 mmol) 及 10% 鈦/碳 (0.146 g, 0.14 mmol) 於乙醇 (30 mL) 中之混合物攪拌 18 小時。經矽藻土 (CeliteTM) 過濾混合物，且在真空中濃縮濾液。在 H₂ 氛圍下、於室溫下，將含殘餘物以及 10% 鈦/碳 (0.146 g, 0.14 mmol) 之 CH₃OH (60 mL) 攪拌 2 小時。接著經矽藻土 (CeliteTM) 過濾混合物，且在真空中濃縮濾液，得到呈棕色泡沫狀之標題化合物 (1.253 g, 94%); ¹H NMR: 2.24 (3H, s), 2.51 (4H, m), 2.86 (4H, m), 3.72 (3H,

s), 4.47 (2H, s), 6.54 (1H, s), 6.69 (1H, s), 7.30 (3H, s);
 m/z : $ES^+ MH^+$ 279。

中間物 73：1-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]脲

在室溫下，將甲烷磺酸(0.508 mL, 7.83 mmol)添加至2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯胺(中間物 14, 1.39 g, 5.22 mmol)於丁-1-醇(10 mL)及水(0.5 mL)中之漿液中。加熱所得漿液至90℃，且在彼溫度下經1分鐘時段逐滴添加氰胺(0.439 g, 10.44 mmol)於水(0.22 mL)中之溶液。在90℃下加熱混合物0.5小時，接著逐滴添加甲烷磺酸(0.339 mL, 5.22 mmol)。以10分鐘之時間間隔，相繼添加更多氰胺(0.219 g, 5.22 mmol)、更多甲烷磺酸(0.339 mL, 5.22 mmol)及更多氰胺(0.329 g, 7.83 mmol)及更多甲烷磺酸(0.339 mL, 5.22 mmol)。使混合物冷卻且用2-甲基四氫呋喃(75 mL)及乙醚(75 mL)稀釋。接著使用5 M NaOH將此溶液鹼化至約pH 13。分離所得各相，且用2-甲基四氫呋喃(3×50 mL)萃取水溶液。用飽和鹽水洗滌經合併之有機溶液且乾燥($MgSO_4$)。產物沈澱於乾燥劑上，故在過濾後，用熱 CH_2Cl_2/CH_3OH 5:1 (5×100 mL)洗滌 $MgSO_4$ 且在真空中濃縮經合併之濾液。將殘餘物溶解於熱2-丙醇(80 mL)中，趁熱過濾，接著在真空中濃縮。將殘餘物溶解於 CH_2Cl_2 (50 mL)中，過濾且在真空中濃縮濾液，得到呈橙色泡沫狀之標題化合物(1.49 g, 89%)。產物僅可自2-丙醇濾液中非晶形沈積，但38 mg最終產物樣品自乙醇(約100

μL)中結晶且藉由過濾收集，用 -70°C 乙醇及乙醚洗滌且在真空下乾燥，得到呈黃色粉末狀之標題化合物 (11 mg, 28%)； ^1H NMR: 2.25 (3H, s), 2.44-2.49 (4H, m), 2.99-3.16 (4H, m), 3.91 (3H, s), 6.73 (1H, s), 7.38 (3H, s), 7.67 (1H, s)； m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 309。

中間物 74：N'-[5-氯-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-4-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺

將 5-氯-4-(1*H*-吡啶-3-基)-*N*-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]嘧啶-2-胺 (中間物 75, 350 mg, 0.71 mmol)、鐵 (237 mg, 4.25 mmol) 及 NH_4Cl (26.5 mg, 0.50 mmol) 於乙醇 (24 mL) 及水 (8 mL) 中之混合物在回流下加熱 2 小時。接著冷卻混合物且在真空中濃縮，得到濃稠漿液。添加 CH_2Cl_2 (100 mL) 及 CH_3OH (10 mL)，且攪拌混合物 0.25 小時，接著過濾。再用 CH_2Cl_2 及 CH_3OH 洗滌濾餅，且乾燥 (MgSO_4) 經合併之有機物並在真空中濃縮。藉由用含 1-5% 甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 來純化，得到呈黃色乾膜狀之標題化合物 (288 mg, 88%)； ^1H NMR: 2.26 (3H, s), 2.47-2.56 (4H, m), 2.88 (4H, t), 3.70 (3H, s), 4.29 (2H, d), 6.72 (1H, s), 7.04 (1H, t), 7.14 (1H, s), 7.15-7.22 (1H, m), 7.46 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.35 (2H, d), 8.48 (1H, d), 11.81 (1H, s)； m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 464.49。

中間物 75：5-氯-4-(1*H*-吡啶-3-基)-*N*-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]嘧啶-2-胺

將 1-甲基哌嗪 (492 μL , 4.44 mmol) 添加至 5-氯-*N*-(4-氯-

2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中間物 76, 612 mg, 1.48 mmol)之懸浮液中。在120℃下加熱混合物1小時，接著在真空中濃縮。將殘餘物溶解於CH₂Cl₂ (25 mL)中，且用水(2×25 mL)及飽和鹽水(25 mL)洗滌，接著乾燥(MgSO₄)且在真空中濃縮。藉由用含1-10% CH₃OH之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化，得到呈橙色膠狀之標題化合物。將此膠狀物溶解於乙醇(25 mL)中且有固體沈澱。藉由過濾收集此固體且用乙醇及乙醚洗滌，得到呈黃色/橙色固體狀之標題化合物(365 mg, 50%); ¹H NMR: 2.26 (3H, s), 2.47-2.55 (4H, m), 3.07-3.13 (4H, m), 3.93 (3H, s), 6.85 (1H, s), 6.99 (1H, t), 7.16-7.22 (1H, m), 7.48 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.36 (1H, s), 8.42 (1H, d), 8.51 (1H, s), 8.54 (1H, s), 11.88 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 494.46。

中間物 76: 5-氯-*N*-(4-氯-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1*H*-吡啶-3-基)-嘧啶-2-胺

將3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶(中間物 11, 391 mg, 1.48 mmol)、4-氯-2-甲氧基-5-硝基苯胺(中間物 23, 289 mg, 1.55 mmol)及單水合對甲苯磺酸(310 mg, 1.63 mmol)於2-戊醇(25 mL)中之混合物在125℃下加熱18小時。冷卻混合物且其未經進一步純化即用於下一步驟中; *m/z*: ES⁺ MH⁺ 414.12。

中間物 77: 4-甲氧基-*N'*-[5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺

將*N*-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]-5-甲

基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中間物 78, 408 mg, 0.84 mmol)、鐵(280 mg, 5.02 mmol)及NH₄Cl (31.3 mg, 0.59 mmol)於乙醇(24 mL)及水(8.00 mL)中之混合物在回流下加熱3小時。冷卻混合物且在真空中濃縮, 得到濃稠漿液。添加CH₂Cl₂ (100 mL)及CH₃OH (10 mL), 且攪拌混合物0.25小時, 接著過濾。再用CH₂Cl₂及CH₃OH洗滌濾餅, 且乾燥(MgSO₄)經合併之有機物並在真空中濃縮。藉由用含1-7%甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化, 得到呈黃色膠狀之標題化合物(163 mg, 43%), 其靜置時結晶; ¹H NMR: (CDCl₃) 2.36 (6H, s), 2.53 (3H, dd), 2.94 (4H, t), 3.69-3.79 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.69 (1H, s), 7.24-7.27 (1H, m), 7.29 (1H, dd), 7.33 (1H, dd), 7.36-7.40 (1H, m), 7.49 (1H, s), 7.58 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.26 (1H, s), 8.56 (1H, d); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 458.37。

中間物 78: *N*-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]-5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

將1-甲基哌嗪(0.453 mL, 4.08 mmol)添加至*N*-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中間物 79, 554 mg, 1.36 mmol)於2,2,2-三氟乙醇(10 mL)中之懸浮液中。在微波中於120°C下加熱混合物1小時。接著在真空中濃縮混合物, 且將殘餘物溶解於CH₂Cl₂ (50 mL)中。用水(2×50 mL)及飽和鹽水(50 mL)洗滌此溶液, 接著乾燥(MgSO₄)且在真空中濃縮。藉由用含1-10% CH₃OH之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化, 得到橙色膠狀物。

將此膠狀物溶解於乙醇(25 mL)中且有固體沈澱。藉由過濾收集此固體且用乙醇洗滌，得到呈黃色/橙色固體狀之標題化合物(413 mg, 62%)； ^1H NMR: 2.25 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.45-2.54 (4H, m), 3.03-3.10 (4H, m), 3.91 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.86 (1H, s), 7.06 (1H, dd), 7.22-7.28 (1H, m), 7.51 (1H, d), 8.02 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.26-8.30 (1H, m), 8.38 (1H, d), 8.69 (1H, s)； m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 488.29。

中間物 79：N-(4-氯-2-甲氧基-5-硝基苯基)-5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

將 3-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1-甲基-1H-吡啶(中間物 80, 350 mg, 1.36 mmol)、4-氯-2-甲氧基-5-硝基苯胺(中間物 23, 265 mg, 1.43 mmol)及對甲苯磺酸(284 mg, 1.49 mmol)於 2-戊醇(25 mL)中之混合物在 125°C 下加熱 24 小時。接著冷卻混合物且在真空中濃縮。所得膠狀物未經進一步純化即使用； m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 240.13。

中間物 80：3-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡啶

在 0°C 下、於 N_2 下，將 NaH (0.862 g, 21.54 mmol, 30% 於礦物油中之分散液)添加至含 3-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡啶(中間物 17, 5.0 g, 20.5 mmol)之 THF (200 mL) 中。在 0°C 下攪拌所得溶液 0.25 小時。接著添加 CH_3I (1.347 mL, 21.54 mmol)，使混合物升溫至室溫，且攪拌 2 小時。在冰浴中再次冷卻混合物，且再添加 NaH (0.862 g, 21.54 mmol, 30% 於礦物油中之分散液)。在 0°C 下攪拌所得懸浮液 10 分鐘。接著添加 CH_3I (1.347 mL, 21.54

mmol)，且再攪拌混合物1小時。接著用水(100 mL)稀釋混合物且用EtOAc (100 mL)萃取。用水(75 mL)洗滌有機溶液，且在溶劑界面處形成一些固體。藉由過濾收集該固體且用水及EtOAc洗滌，接著乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物。分離各相，且再用水洗滌有機溶液，且形成一些更多固體，故亦藉由過濾收集此固體，用水及EtOAc洗滌且乾燥，得到呈白色固體狀之更多標題化合物(至此總計：3.82 g，72%)。接著用飽和鹽水洗滌有機溶液，乾燥(MgSO₄)且在真空中濃縮。用乙醚濕磨殘餘物，得到固體，藉由過濾收集該固體且在真空中乾燥，得到呈米色固體狀之標題化合物(0.883 g，17%)；(總共：4.71 g，89%)；¹H NMR: 2.48 (3H, s), 3.94 (3H, s), 7.24-7.36 (2H, m), 7.58 (1H, d), 8.25 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.57 (1H, d)；*m/z*: ES⁺ MH⁺ 258.12。

中間物 81：N¹-(2-二甲基胺基乙基)-5-甲氧基-N¹-甲基-N⁴-[5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,2,4-三胺

將N¹-(2-二甲基胺基乙基)-2-甲氧基-N¹-甲基-N-[5-甲基-4-(1-甲基-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基苯-1,4-二胺(中間物 82，202 mg，0.41 mmol)、鐵(138 mg，2.48 mmol)及NH₄Cl (15.45 mg，0.29 mmol)於乙醇(16 mL)及水(5.33 mL)中之混合物在回流下加熱3小時。接著冷卻混合物且在真空中濃縮，得到濃稠漿液。接著添加CH₂Cl₂ (100 mL)及CH₃OH (10 mL)，且攪拌混合物0.25小時，接著過濾。再用CH₂Cl₂及CH₃OH洗滌濾餅，且乾燥(MgSO₄)經合併之有

機物並在真空中濃縮。藉由用含1-8%甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行FCC來純化，得到呈黃色乾膜狀之標題化合物(147 mg, 78%); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 460.36。

中間物 82: *N'*-(2-二甲基氨基乙基)-2-甲氧基-*N'*-甲基-*N*-[5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基苯-1,4-二胺

將 *N*¹, *N*¹, *N*²-三甲基乙烷-1,2-二胺(221 mg, 2.16 mmol)添加至 *N*-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中間物 79, 400 mg, 0.98 mmol)於DMA (4 mL)中之懸浮液中。在微波中於140°C下加熱混合物0.5小時。接著在真空中濃縮混合物，且將殘餘物溶解於EtOAc (100 mL)中。用水(2×100 mL)及飽和鹽水(100 mL)洗滌此溶液，乾燥(MgSO_4)且在真空中濃縮。藉由用含1-8%甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行FCC來純化，得到呈橙色乾膜狀之標題化合物(202 mg, 42%); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 444.55。

中間物 83: 4-[(3*R*)-3-二甲基氨基吡咯啶-1-基]-6-甲氧基-*N*-[5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺

將 *N*-{4-[(3*R*)-3-二甲基氨基吡咯啶-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中間物 84, 325 mg, 0.65 mmol)、鐵(217 mg, 3.89 mmol)及 NH_4Cl (24.26 mg, 0.45 mmol)於乙醇(16 mL)及水(5.33 mL)中之混合物在回流下加熱3小時。接著冷卻混合物且在真空中濃縮，得到濃稠漿液。接著添加 CH_2Cl_2 (100 mL)及 CH_3OH (10 mL)，且攪拌混合物0.25小時，接著過濾。再用 CH_2Cl_2 及 CH_3OH 洗滌濾餅，且乾燥(MgSO_4)經合併之有

機物並在真空中濃縮。藉由用含1-8%甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行FCC來純化，得到呈黃色乾膜狀之標題化合物 (257 mg, 84%)； ^1H NMR: 1.76 (1H, td), 2.03 (1H, dt), 2.18 (6H, s), 2.37 (3H, s), 2.79-2.87 (1H, m), 2.88-2.97 (2H, m), 3.08-3.14 (1H, m), 3.18 (1H, dd), 3.73 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.19 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.13 (1H, t), 7.25 (1H, t), 7.44 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.65 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.46 (1H, d)； m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 472.35。

中間物 84：*N*-{4-[(3*R*)-3-二甲基氨基吡咯啉-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

將(3*R*)-*N,N*-二甲基吡咯啉-3-胺(255 mg, 2.24 mmol)添加至*N*-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中間物 79, 414 mg, 1.02 mmol)於DMA (4 mL)中之懸浮液中，且在微波中於140°C下加熱混合物0.5小時。接著在真空中濃縮混合物，且將殘餘物溶解於EtOAc (50 mL)中。藉由使用SCX管柱且用0.35 M甲醇氨溶液溶離進行離子交換層析來純化，在真空中濃縮適當溶離份後得到半純化之物質。藉由用含1-8% CH_3OH 之 CH_2Cl_2 溶離進行FCC來純化，得到呈橙色乾膜狀之標題化合物 (330 mg, 65%)； ^1H NMR: 1.75-1.86 (1H, m), 2.13-2.19 (1H, m), 2.21 (6H, s), 2.37 (3H, s), 2.75 (1H, s), 3.10-3.20 (2H, m), 3.21-3.27 (1H, m), 3.46 (1H, td), 3.90 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.56 (1H, s), 7.03 (1H, t), 7.21-7.26 (1H, m), 7.49 (1H, d), 7.94 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.37

(1H, d), 8.39 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 502.33。

中間物 85: *N*-[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-4-[(3*R*)-3-二甲基胺基吡咯啉-1-基]-6-甲氧基苯-1,3-二胺

將5-氯-*N*-{4-[(3*R*)-3-二甲基胺基吡咯啉-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中間物 86, 747 mg, 1.43 mmol)、鐵(479 mg, 8.59 mmol)及 NH_4Cl (53.6 mg, 1.00 mmol)於乙醇(48 mL)及水(16 mL)中之混合物在回流下加熱3小時。接著冷卻混合物且在真空中濃縮, 得到濃稠漿液。接著添加 CH_2Cl_2 (100 mL)及 CH_3OH (10 mL), 且攪拌混合物0.25小時, 接著過濾。再用 CH_2Cl_2 及 $MeOH$ 洗滌濾餅, 且乾燥($MgSO_4$)經合併之有機物並在真空中濃縮。藉由用含1-9%甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC(分成兩批)來純化, 得到呈黃色膠狀之標題化合物(230 mg, 33%), 其靜置時結晶, 且得到呈黃色膠狀之(第二批)更多標題化合物(329 mg, 47%); 1H NMR: ($CDCl_3$) 1.87 (1H, ddt), 2.13 (1H, dtd), 2.29 (6H, s), 2.86 (1H, dq), 2.98-3.09 (2H, m), 3.20 (2H, dd), 3.66 (2H, s), 3.84 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.70 (1H, s), 7.25-7.35 (2H, m), 7.38 (1H, dd), 7.61 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.19 (1H, d), 8.32 (1H, s), 8.66 (1H, dd); m/z : $ES^+ MH^+$ 492.27。

中間物 86: 5-氯-*N*-{4-[(3*R*)-3-二甲基胺基吡咯啉-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

將(3*R*)-*N,N*-二甲基吡咯啉-3-胺(126 mg, 1.11 mmol)添加至5-氯-*N*-(4-氯-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-

基)嘧啶-2-胺(中間物 87, 215 mg, 0.50 mmol)於 DMA (5 mL)中之懸浮液中, 且在微波中於 140°C 下加熱混合物 0.5 小時。接著在真空中濃縮混合物且與來自以下反應之物質合併以供處理。將 (3*R*)-*N,N*-二甲基吡咯啶-3-胺 (276 mg, 2.42 mmol) 添加至 5-氯-*N*-(4-氯-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中間物 87, 470 mg, 1.10 mmol)於 DMA (10 mL)中之懸浮液中, 且在微波中於 140°C 下加熱混合物 0.5 小時。在真空中濃縮混合物且與來自上述第一程序之物質合併以供處理。將經合併之殘餘物溶解於 CH₂Cl₂ (100 mL)中, 且用水 (2×100 mL)及飽和鹽水 (100 mL)洗滌所得溶液, 接著乾燥 (MgSO₄)且在真空中濃縮。藉由用含 1-10% CH₃OH 之 CH₂Cl₂ 溶離進行 FCC 來純化, 得到呈橙色膠狀之標題化合物 (747 mg, 89%); *m/z*: ES⁺ M⁺ 522.30。

中間物 87: 5-氯-*N*-(4-氯-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

將 3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-甲基吡啶(中間物 88, 1281 mg, 4.60 mmol)、單水合對甲苯磺酸 (964 mg, 5.07 mmol) 及 4-氯-2-甲氧基-5-硝基苯胺(中間物 23, 900 mg, 4.84 mmol)於 2-戊醇 (50 mL)中之混合物在 125°C 下加熱 18 小時。冷卻時自溶液中形成沈澱物。藉由過濾收集沈澱物, 用 CH₃OH (10 mL)及乙醚 (20 mL)洗滌且在過濾器上乾燥, 得到呈褐色固體狀之標題化合物 (1.42 g, 72%), 其未經進一步純化即使用; ¹H NMR: 3.91 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.05

(1H, t), 7.23-7.3 (1H, m), 7.39 (1H, d), 7.53 (1H, d), 8.33 (1H, d), 8.47 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.65 (1H, d), 8.76 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 428.10。

中間物 88：3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-甲基吡啶

在 0°C 下、於 N₂ 下，將 NaH (0.795 g, 19.88 mmol) 添加至含 3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡啶 (中間物 11, 5.0 g, 18.9 mmol) 之 THF (200 mL) 中，且在 0°C 下攪拌混合物 0.25 小時。接著添加 CH₃I (1.243 mL, 19.88 mmol)，且使混合物升溫至室溫並攪拌 1 小時。在冰浴中再次冷卻混合物，且再添加 NaH (0.795 g, 19.88 mmol)。在 0°C 下攪拌懸浮液 10 分鐘，接著添加 CH₃I (1.243 mL, 19.88 mmol)，且攪拌混合物 1 小時。接著用水 (100 mL) 稀釋混合物，從而形成一些固體。藉由過濾收集該固體且用水及 EtOAc 洗滌，接著乾燥，得到呈米色固體狀之標題化合物 (3.67 g, 70%)。再用水及飽和鹽水洗滌有機溶液，接著乾燥 (MgSO₄) 且在真空中濃縮。用乙醚濕磨殘餘物，得到固體，藉由過濾收集該固體且在真空中乾燥，得到呈棕色固體狀之標題化合物 (477 mg, 9%)：此物質之純度僅為 71%，故使其保持與較早批次隔開；¹H NMR: 3.97 (3H, s), 7.34 (2H, dtd), 7.59-7.65 (1H, m), 8.56 (1H, dd), 8.73 (1H, s), 8.79 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 278.06。

中間物 89：2-({5-胺基-4-[(3R)-3-二甲基胺基吡咯啶-1-基]-2-甲氧基苯基}胺基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-5-甲腈

在 N₂ 下，將 N-[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-4-

[(3*R*)-3-二甲基-胺基吡咯啉-1-基]-6-甲氧基苯-1,3-二胺(中間物 85, 324 mg, 0.66 mmol)、鋅粉(4.3 mg, 0.07 mmol)、參(二亞苯甲基丙酮)-二鈮(0) (60.3 mg, 0.07 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(『XPhos』, 62.8 mg, 0.13 mmol)及二氰基鋅(46.4 mg, 0.40 mmol)之混合物置於反應管中, 接著添加經脫氣之DMA (1.75 mL)。加熱所得懸浮液至95°C且攪拌2小時。接著用EtOAc稀釋混合物, 且依序用水及鹽水洗滌5次。乾燥(MgSO₄)溶液且在真空中濃縮。將殘餘物溶解於CH₃OH中, 且使其在重力下通過平流層SPE筒PL-Thiol MP SPE(可獲自Polymer Laboratories)。在真空中濃縮所得溶液, 且用乙醚濕磨所得殘餘物。藉由過濾收集所得固體且用乙醚洗滌, 得到呈黃色固體狀之標題化合物(184 mg, 58%); ¹H NMR: (100°C) 1.8-1.88 (1H, m), 2.03-2.11 (1H, m), 2.24 (6H, s), 2.92-2.99 (1H, m), 3.01-3.05 (1H, m), 3.06-3.11 (1H, m), 3.20 (2H, ddd), 3.69 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.17 (2H, br s), 6.73 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.10 (1H, t), 7.26 (1H, t), 7.50 (1H, d), 8.31 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.62 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 483.31。

中間物 90: 2-{[5-胺基-2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-5-甲腈

在N₂下, 將*N'*-[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-4-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺(中間物 91, 344 mg, 0.72 mmol)、鋅粉(4.71 mg, 0.07 mmol)、參(二亞苯

甲基丙酮)二鉀(0) (65.9 mg, 0.07 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(『XPhos』, 68.6 mg, 0.14 mmol)及二氫基鋅(50.7 mg, 0.43 mmol)之混合物置於反應管中, 接著添加經脫氣之DMA (1.91 mL)。在95°C下攪拌所得懸浮液2小時。接著用EtOAc稀釋混合物, 且依序用水及鹽水洗滌5次。接著乾燥(MgSO₄)溶液且在真空中濃縮。將殘餘物溶解於CH₃OH中, 且使其在重力下通過平流層SPE筒PL-Thiol MP SPE (可獲自Polymer Laboratories)。在真空中濃縮所得溶液, 且用乙醚濕磨所得殘餘物。藉由過濾收集所得固體且用乙醚洗滌, 得到呈黃色固體狀之標題化合物(208 mg, 62%); ¹H NMR: 2.28 (3H, s), 2.51-2.58 (4H, m), 2.89-2.95 (4H, m), 3.69 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.23 (2H, br s), 6.75 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.09-7.12 (1H, m), 7.26 (1H, ddd), 7.50 (1H, d), 8.31 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.64 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 469.33。

中間物 91: *N'*-[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-4-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺

將5-氯-*N*-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中間物 92, 750 mg, 1.48 mmol)、鐵(495 mg, 8.86 mmol)及NH₄Cl (55.3 mg, 1.03 mmol)於乙醇(12 mL)及水(4 mL)中之混合物在回流下加熱4小時。藉由使用SCX管柱且用7 M甲醇氨溶液溶離進行離子交換層析來純化, 得到部分純化之物質, 將其在真空中濃縮後加載至二氧化矽上。藉由用含0-4% 7 N甲醇氨溶液

之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 來純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物 (367 mg, 52%)。在真空中濃縮含有所要產物之不純溶離份且用 CH_2Cl_2 /乙醚濕磨所得殘餘物，得到呈黃色固體狀之更多標題化合物 (230 mg, 33%)。總計：597 mg, 85%； ^1H NMR: (CDCl_3) 2.37 (3H, s), 2.56 (4H, br s), 2.95 (4H, br t), 3.75 (2H, br s), 3.84 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.70 (1H, s), 7.27-7.36 (2H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.63 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.63-8.69 (1H, m)； m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 478.55。

中間物 92：5-氯-N-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

將 1-甲基哌嗪 (0.50 mL, 4.51 mmol) 添加至 5-氯-N-(4-氯-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (中間物 87, 750 mg, 1.75 mmol) 於 2,2,2-三氟乙醇 (15 mL) 中之懸浮液中，且在微波中於 120°C 下加熱混合物 1 小時，接著在 140°C 下加熱 0.5 小時。接著在真空中濃縮混合物，且將殘餘物溶解於 EtOAc (100 mL) 中。依序用飽和 NaHCO_3 (100 mL)、水 (2×100 mL) 及鹽水 (100 mL) 洗滌此有機溶液。接著乾燥 (MgSO_4) 溶液且在真空中濃縮後加載至二氧化矽上。藉由用含 0-4% CH_3OH 之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 來純化，得到呈橙色固體狀之標題化合物 (772 mg, 87%)； ^1H NMR: (CDCl_3) 2.37 (3H, s), 2.59-2.65 (4H, m), 3.07-3.14 (4H, m), 3.90 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.25-7.3 (1H, m) 由三氯甲烷峰部分遮蔽，7.31-7.36 (1H, m),

7.39 (1H, d), 7.56 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.47 (1H, d), 9.18 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 508.19。

中間物 93: *N*-[5-氯-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-4-[(3*R*)-3-二甲基-胺基吡咯啉-1-基]-6-甲氧基苯-1,3-二胺

將5-氯-*N*-{4-[(3*R*)-3-二甲基胺基吡咯啉-1-基]-2-甲氧基-5-硝基-苯基}-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中間物 94, 350 mg, 0.69 mmol)、鐵(231 mg, 4.13 mmol)及 NH_4Cl (27.6 mg, 0.52 mmol)於乙醇(15 mL)及水(5 mL)中之混合物在回流下加熱1.5小時。接著冷卻混合物且在真空中濃縮。用含10% CH_3OH 之 CH_2Cl_2 (15 mL)濕磨殘餘物0.25小時, 接著過濾。用含10% CH_3OH 之 CH_2Cl_2 (15 mL)再次濕磨殘餘物, 接著過濾。用鹽水洗滌經合併之濾液, 乾燥(Na_2SO_4)且在真空中濃縮。藉由依序用含3% CH_3OH 之 CH_2Cl_2 及含2-5% 7 *N*甲醇氮溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行FCC來純化, 得到呈黃色泡沫狀之標題化合物(261 mg, 79%); 1H NMR: 1.73-1.86 (1H, m), 1.99-2.12 (1H, m), 2.20 (6H, s), 2.81-2.91 (1H, m), 2.97 (2H, ddd), 3.12-3.26 (2H, m), 3.69 (3H, s), 4.20 (2H, d), 6.71 (1H, s), 7.03 (1H, t), 7.07 (1H, s), 7.14-7.22 (1H, m), 7.46 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.3-8.39 (2H, m), 8.48 (1H, s), 11.81 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 478.5。

中間物 94: 5-氯-*N*-{4-[(3*R*)-3-二甲基胺基吡咯啉-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

將(*R*)-(+)-3-(二甲基胺基)吡咯啉(0.111 mL, 0.87 mmol)添加至5-氯-*N*-(4-氯-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1*H*-吡啶-3-

基)嘧啶-2-胺(中間物 76, 300 mg, 0.73 mmol)及 DIPEA (0.151 mL, 0.87 mmol)於 DMA (3 mL)中之懸浮液中, 且在 140°C 下於微波中加熱混合物 0.5 小時。接著用 CH₃OH 稀釋混合物且使其吸附至 SCX 管柱上。用 CH₃OH 洗滌該管柱且用含甲醇氨溶液之 CH₂Cl₂ (1:1)溶離。濃縮適當溶離份, 且藉由用含 1.5% 7 N 甲醇氨溶液之 CH₂Cl₂ 溶離進行 FCC 進一步純化, 得到呈橙色泡沫狀之標題化合物 (353 mg, 96%); ¹H NMR: 1.78-1.91 (1H, m), 2.16-2.27 (7H, m), 2.70-2.85 (1H, m), 3.12-3.29 (3H, m), 3.41-3.55 (1H, m), 3.89 (3H, s), 6.57 (1H, s), 6.95 (1H, t), 7.17 (1H, t), 7.46 (1H, d), 8.09 (1H, s), 8.24 (1H, br s), 8.37 (1H, s), 8.50 (1H, d), 8.54 (1H, s), 11.88 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 508.5。

中間物 95: *N'*-[5-氯-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-*N'*-(2-二甲基胺基-乙基)-5-甲氧基-*N'*-甲基苯-1,2,4-三胺

將 *N*-[5-氯-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-*N'*-(2-二甲基胺基乙基)-2-甲氧基-*N'*-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺(中間物 96, 350 mg, 0.71 mmol)、鐵(236 mg, 4.23 mmol)及 NH₄Cl (28.3 mg, 0.53 mmol)於乙醇(15 mL)及水(5 mL)中之混合物在回流下加熱 1.5 小時。接著冷卻混合物且在真空中濃縮。在含 10% CH₃OH 之 CH₂Cl₂ (15 mL)中濕磨殘餘物 0.25 小時, 接著過濾。用含 10% CH₃OH 之 CH₂Cl₂ (15 mL)再次濕磨殘餘物, 接著過濾。用鹽水洗滌經合併之濾液, 乾燥 (Na₂SO₄)且在真空中濃縮。藉由依序用含 5% CH₃OH 之

CH₂Cl₂及含2-5% 7 N甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化，得到呈黃色泡沫狀之標題化合物(159 mg, 48%)；¹H NMR: 2.18 (6H, s), 2.38 (2H, t), 2.66 (3H, s), 2.91 (2H, t), 3.68 (3H, s), 4.54 (2H, s), 6.77 (1H, s), 6.99-7.10 (2H, m), 7.12-7.22 (1H, m), 7.46 (1H, d), 8.25 (1H, s), 8.30-8.40 (2H, m), 8.49 (1H, d), 11.85 (1H, s)；*m/z*: ES⁺ MH⁺ 466.6。

中間物 96：N-[5-氯-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-*N'*-(2-二甲基-胺基乙基)-2-甲氧基-*N'*-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺

將*N,N,N'*-三甲基乙二胺(0.113 mL, 0.87 mmol)添加至5-氯-*N*-(4-氯-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中間物 76, 300 mg, 0.73 mmol)及DIPEA (0.151 mL, 0.87 mmol)於DMA (3 mL)中之懸浮液中，且在140°C下於微波中加熱混合物0.5小時。接著用CH₃OH稀釋混合物且使其吸附至SCX管柱上。用CH₃OH洗滌該管柱且用含甲醇氨溶液之CH₂Cl₂ (1:1)溶離。濃縮適當溶離份，且藉由用含2% 7 N甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化，得到呈橙色泡沫狀之標題化合物(354 mg, 98%)；¹H NMR: 2.16 (6H, s), 2.52 (2H+DMSO, m), 2.87 (3H, s), 3.30 (2H, t), 3.89 (3H, s), 6.84 (1H, s), 6.97 (1H, t), 7.13-7.23 (1H, m), 7.46 (1H, d), 8.16 (1H, s), 8.23 (1H, br d), 8.40 (1H, s), 8.51 (1H, d), 8.55 (1H, s), 11.89 (1H, s)；*m/z*: ES⁺ MH⁺ 469.5。

中間物 97：N⁴-[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-*N'*-

(2-二甲基胺基乙基)-5-甲氧基-*N'*-甲基苯-1,2,4-三胺

將 *N*-[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-*N'*-(2-二甲基胺基-乙基)-2-甲氧基-*N'*-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺(中間物 98, 553 mg, 1.08 mmol)、鐵(363 mg, 6.51 mmol)及 NH_4Cl (43.5 mg, 0.81 mmol)於乙醇(23 mL)及水(7.67 mL)中之混合物在回流下加熱1.5小時。接著冷卻混合物且在真空中濃縮。將所得殘餘物溶解於 CH_2Cl_2 (100 mL)及 CH_3OH (10 mL)中, 且攪拌此混合物0.25小時, 接著過濾。再用 CH_2Cl_2 及 CH_3OH 洗滌濾餅, 且乾燥(MgSO_4)經合併之有機物並在真空中濃縮。藉由用含0-5%甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行FCC來純化, 得到固體。將此固體溶解於乙醚中, 且藉由過濾移除少量棕色沈澱物。在真空中濃縮濾液, 得到呈棕色玻璃狀之標題化合物(409 mg, 79%); ^1H NMR: (CDCl_3) 2.26 (6H, s), 2.38-2.43 (2H, m), 2.68 (3H, s), 2.94-2.98 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.71 (1H, s), 7.26-7.36 (2H, m), 7.40 (1H, d), 7.63 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.67 (1H, d); m/z : ES^+ MH^+ 480.32。

中間物 98: *N*-[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-*N'*-(2-二甲基胺基乙基)-2-甲氧基-*N'*-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺

將 *N*¹, *N*¹, *N*²-三甲基乙烷-1,2-二胺(0.189 mL, 1.49 mmol)添加至5-氯-*N*-(4-氯-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中間物 87, 700 mg, 1.24 mmol)及 DIPEA (0.431 mL, 2.48 mmol)於DMA (5 mL)中之懸浮液中。接

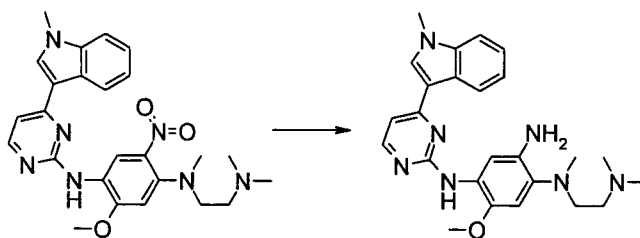
著在微波中於140℃下加熱混合物0.5小時。用CH₃OH稀釋混合物且使其吸附至SCX管柱上。用CH₃OH洗滌該管柱且用約1 M甲醇氨溶液溶離。濃縮適當溶離份，且藉由用含0-5%甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC進一步純化，得到呈橙色油狀之標題化合物(561 mg, 89%)；¹H NMR: (CDCl₃) 2.26 (6H, s), 2.53-2.58 (2H, m), 2.88 (3H, s), 3.24-3.28 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.68 (1H, s), 7.26-7.3 (1H, m), 7.31-7.4 (2H, m), 7.50 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.47 (1H, d), 9.07 (1H, s)；*m/z*: ES⁺ MH⁺ 510.27。

中間物99：2-[[5-胺基-2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基]-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲腈

在N₂下，將*N'*-[5-氯-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-4-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺(中間物74, 268 mg, 0.58 mmol)、鋅粉(3.78 mg, 0.06 mmol)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈹(0) (52.9 mg, 0.06 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(『XPhos』, 55.1 mg, 0.12 mmol)及二氯基鋅(40.7 mg, 0.35 mmol)置於燒瓶中，接著添加經脫氣之DMA (3 mL)。在95℃下攪拌所得懸浮液3小時。接著用EtOAc稀釋混合物，且依序用水及鹽水洗滌5次。接著乾燥(MgSO₄)溶液且在真空中濃縮。用乙醚濕磨所得殘餘物，且藉由過濾收集所得固體並用乙醚洗滌，得到粗產物。將此粗物質溶解於CH₂Cl₂/CH₃OH中且在真空中濃縮後加載至二氧化矽上。藉由用含1.5-8% 7 N甲醇氨溶液之

CH₂Cl₂ 溶離進行 FCC 來純化，得到固體，用 CH₃OH (0.2 mL) 洗滌該固體，得到呈米色結晶固體狀之標題化合物 (48 mg, 18%)；¹H NMR: 2.26 (3H, s), 2.53 (4H, m), 2.91 (4H, s), 3.65 (3H, s), 4.38 (2H, d), 6.74 (1H, s), 6.85 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.48 (1H, d), 8.01 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.65 (1H, s), 9.21 (1H, s), 11.97 (1H, s)；*m/z*: ES⁺ MH⁺ 455。

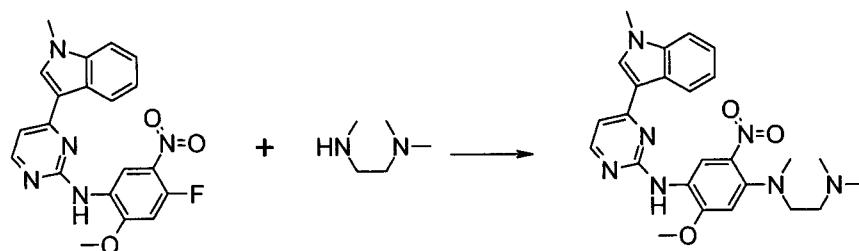
中間物 100：N¹-(2-二甲基氨基乙基)-5-甲氧基-N¹-甲基-N⁴-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,2,4-三胺



將 N¹-(2-二甲基氨基乙基)-2-甲氧基-N¹-甲基-N-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基苯-1,4-二胺 (中間物 101, 220 mg, 0.46 mmol)、鐵 (155 mg, 2.78 mmol) 及 NH₄Cl (17.32 mg, 0.32 mmol) 於乙醇 (12 mL) 及水 (4 mL) 中之混合物在回流下加熱 2 小時。藉由使用 SCX 管柱進行離子交換層析來純化粗混合物。使用 7 M 甲醇氨溶液自管柱溶離所要產物，且合併適當溶離份並在真空中濃縮後加載至二氧化矽上。藉由用含 0-5% 7 N 甲醇氨溶液之 CH₂Cl₂ 溶離進行 FCC 來純化，得到呈米色泡沫狀之標題化合物 (175 mg, 85%)；¹H NMR: 2.17 (6H, s), 2.36 (2H, t), 2.63 (3H, s), 2.88 (2H, t), 3.74 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.58 (2H, br s),

6.76 (1H, s), 7.12-7.19 (2H, m), 7.21-7.27 (1H, m), 7.48 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.78 (1H, s), 8.27 (1H, d), 8.30 (1H, s), 8.42 (1H, d); m/z : $ES^+ MH^+$ 446.32。

中間物 101: *N'*-(2-二甲基氨基乙基)-2-甲氧基-*N'*-甲基-*N*-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基苯-1,4-二胺



將 *N*¹,*N*¹,*N*²-三甲基乙烷-1,2-二胺 (80 mg, 0.79 mmol) 添加至 *N*-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (中間物 129 (其可藉由針對中間物 87 所述之方法製備))；350 mg, 0.79 mmol) 及 DIPEA (0.342 mL, 1.97 mmol) 於 2,2,2-三氟乙醇 (5 mL) 中之懸浮液中。在微波中於 140°C 下加熱混合物 1 小時。藉由使用 SCX 管柱進行離子交換層析來純化經冷卻之反應混合物。使用 7 M 甲醇氨溶液自管柱溶離所要產物，且合併適當溶離份並在真空中濃縮後加載至二氧化矽上。藉由用含 0-4% 7 N 甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 來純化，得到呈橙色固體狀之標題化合物 (230 mg, 62%)；¹H NMR: 2.16 (6H, s), 2.45-2.49 (2H, t, 由 DMSO 峰遮蔽), 2.86 (3H, s), 3.26 (2H, t), 3.87 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.85 (1H, s), 7.11 (1H, t), 7.21 (1H, d), 7.25 (1H, t), 7.52 (1H, d), 8.10 (1H, s), 8.31 (1H, d), 8.33 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.62 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$

476.40。

中間物 102：2- $\{[5\text{-胺基-4-(2-二甲基胺基乙基-甲基胺基)-2-甲氧基苯基}]胺基\}$ -4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-5-甲脒

在 N_2 下，將 N^4 -[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]- N^1 -(2-二甲基胺基乙基)-5-甲氧基- N^1 -甲基苯-1,2,4-三胺(中間物 97, 250 mg, 0.52 mmol)、鋅(3.41 mg, 0.05 mmol)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈹(0) (47.7 mg, 0.05 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(『XPhos』, 49.7 mg, 0.10 mmol)及二氯基鋅(36.7 mg, 0.31 mmol)置於反應管中，接著添加經脫氣之DMA (1.38 mL)。在 95°C 下攪拌所得懸浮液3.5小時。接著用EtOAc稀釋混合物，且依序用水及鹽水洗滌5次。接著乾燥(MgSO_4)溶液且在真空中濃縮。將殘餘物溶解於 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中，且使溶液在重力下通過平流層SPE筒PL-Thiol MP SPE (可獲自Polymer Laboratories)。在真空中濃縮所得溶液，且用乙醚濕磨殘餘物。藉由過濾收集所得固體且用乙醚洗滌，得到呈黃色固體狀之標題化合物(80 mg)。藉由使用SCX管柱進行離子交換層析來純化水性處理溶液。使用7 M甲醇氨溶液自管柱溶離所要產物，且在真空中濃縮純溶離份，得到棕色油狀物(126 mg)。藉由用含0-5%甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行FCC來純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(94 mg)。合併兩批產物，得到黃色固體(174 mg, 71%)； m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 471.33。

中間物 103：4-[(3*R*)-3-二甲基胺基吡咯啶-1-基]-6-甲氧基-

***N*-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺**

將(*N*-{4-[(3*R*)-3-二甲基胺基吡咯啉-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中間物 104, 360 mg, 0.74 mmol)、鐵(247 mg, 4.43 mmol)及NH₄Cl (27.6 mg, 0.52 mmol)於乙醇(12 mL)及水(4 mL)中之混合物在回流下加熱2小時。藉由使用SCX管柱進行離子交換層析來純化粗混合物。使用7 M甲醇氨溶液自管柱溶離所要產物，且合併適當溶離份並在真空中濃縮後加載至二氧化矽上。藉由用含0-5% 7 N甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化，得到呈米色泡沫狀之標題化合物(280 mg, 83%)；¹H NMR: 1.69-1.83 (1H, m), 1.97-2.10 (1H, m), 2.18 (6H, s), 2.78-2.87 (1H, m), 2.88-2.98 (2H, m), 3.11 (1H, dd), 3.15-3.22 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.29 (2H, br s), 6.70 (1H, s), 7.1-7.19 (2H, m), 7.21-7.28 (1H, m), 7.46 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.78 (1H, s), 8.25 (1H, d), 8.29 (1H, s), 8.43 (1H, d)；*m/z*: ES⁺ MH⁺ 458.35。

中間物 104：*N*-[4-[(3*R*)-3-二甲基胺基吡咯啉-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

將(3*R*)-*N,N*-二甲基吡咯啉-3-胺(107 mg, 0.94 mmol)添加至*N*-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中間物 129 (其可藉由針對中間物 87所述之方法製備), 0.372 mL, 2.13 mmol)於2,2,2-三氟乙醇(5 mL)中之懸浮液中，且在微波中於140°C下加熱混合物1小時。藉由使用SCX管柱進行離子交換層析來純化經冷卻之混合物。

使用 7 M 甲醇氨溶液自管柱溶離所要產物，且合併適當溶離份並在真空中濃縮後加載至二氧化矽上。藉由用含 0-4% 7 N 甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 來純化，得到呈橙色固體狀之標題化合物 (364 mg, 87%)； ^1H NMR: 1.74-1.87 (1H, m), 2.11-2.22 (1H, m), 2.21 (6H, s), 2.70-2.81 (1H, m), 3.10-3.21 (2H, m), 3.21-3.28 (1H, m), 3.47 (1H, td), 3.87 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.56 (1H, s), 7.10 (1H, t), 7.18 (1H, d), 7.21-7.27 (1H, m), 7.51 (1H, d), 8.07 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.32 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.54 (1H, s)； m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 488.31。

中間物 105：*N*⁴-(5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-5-甲氧基-*N*¹-甲基-*N*¹-(2-嗎啉-4-基乙基)苯-1,2,4-三胺

將 NH_4Cl (28.1 mg, 0.53 mmol) 於水 (13.00 mL) 中之溶液一次全量添加至 *N*-(5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-2-甲氧基-*N*¹-甲基-*N*¹-(2-嗎啉-4-基乙基)-5-硝基苯-1,4-二胺 (中間物 106, 426 mg, 0.75 mmol) 及鐵 (251 mg, 4.50 mmol) 於乙醇 (39 mL) 中之經攪拌混合物中。在回流下攪拌所得混合物 2 小時。再添加鐵 (251 mg, 4.50 mmol) 及 NH_4Cl (28.1 mg, 0.53 mmol)，且在回流下再攪拌混合物 0.5 小時。在真空中濃縮混合物，且將殘餘物與 DMF (5 mL) 混合，接著藉由使用 SCX 管柱進行離子交換層析來純化。使用含 7 M 甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 自管柱溶離所要產物，且合併適當溶離份並在真空中濃縮。藉由用含 1.5-7% 2 M 甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 來純化，得到呈黃

色泡沫狀之標題化合物(304 mg, 80%); ^1H NMR: 2.43 (4H, m), 2.45 (2H, t), 2.68 (3H, s), 2.93 (2H, t), 3.51-3.61 (4H, m), 3.66 (3H, s), 4.73 (2H, s), 6.77 (1H, s), 6.90 (1H, s), 7.12 (1H, m), 7.34 (1H, m), 8.37 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.84 (1H, d), 8.95 (1H, s); m/z : ES^+ MH^+ 509。

中間物 106: *N*-(5-氯-4-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-2-甲氧基-*N'*-甲基-*N'*-(2-嗎啉-4-基乙基)-5-硝基苯-1,4-二胺

將 5-氯-*N*-(4-氯-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中間物 20, 311 mg, 0.75 mmol)、*N*-甲基-2-(*N*-嗎啉基)乙胺(130 mg, 0.90 mmol)及 DIPEA (0.157 mL, 0.90 mmol)溶解於 DMA (3 mL)中, 且密封於微波管中。在微波中加熱混合物至 140°C, 維持 0.75 小時, 接著冷卻至室溫。接著用 CH_3OH 稀釋混合物, 且藉由使用 SCX 管柱且用含 7 N 甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 (1:1)溶離進行離子交換層析來純化。合併適當溶離份且在真空中濃縮, 得到呈橙色固體狀之標題化合物(429 mg, 106%), 其未經進一步純化即使用; ^1H NMR: 2.36 (4H, s), 2.54 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.34 (2H, m), 3.49 (4H, m), 3.91 (3H, s), 6.81 (1H, s), 7.15 (1H, m), 7.35 (1H, t), 8.16 (1H, s), 8.45 (2H, m), 8.76 (1H, s), 8.86 (1H, d), 8.96 (1H, s); m/z : ES^+ MH^+ 539。

中間物 107: *N'*-(5-氯-4-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-5-甲氧基-*N'*-甲基-*N'*-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]苯-

1,2,4-三胺

將 *N*-(5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-2-甲氧基-*N'*-甲基-*N'*-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-5-硝基苯-1,4-二胺 (0.182 g, 0.33 mmol)、鐵 (0.110 g, 1.98 mmol) 及 NH_4Cl (0.012 g, 0.23 mmol) 於 EtOH (10 mL) 及水 (3.33 mL) 中之混合物在回流下加熱 1.5 小時。接著冷卻混合物至室溫，過濾且在真空中濃縮。藉由使用 SCX 管柱且用 1 M 甲醇氨溶液溶離進行離子交換層析來純化，在濃縮適當溶離份後得到棕色膠狀物 (162 mg)。藉由用含 2-7% 1 M 甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 進一步純化，得到呈黃色膠狀之標題化合物 (0.148 g, 86%)； ^1H NMR: (CDCl_3) 2.28 (3H, s), 2.32-2.63 (10H, m), 2.70 (3H, s), 2.98 (2H, t), 3.84 (3H, s), 4.05 (2H, d), 6.71 (1H, s), 6.95 (1H, td), 7.38 (1H, ddd), 7.52 (1H, d), 7.88 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.57 (1H, d), 8.65 (1H, d), 8.93 (1H, s)； m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 522.57。

中間物 108：*N*-(5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-2-甲氧基-*N'*-甲基-*N'*-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-5-硝基苯-1,4-二胺

將 DIPEA (0.105 mL, 0.60 mmol) 添加至 5-氯-*N*-(4-氯-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-胺 (中間物 20, 0.207 g, 0.5 mmol) 及 *N*-甲基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺 (中間物 109, 0.079 g, 0.50 mmol) 於 DMA (5 mL) 中之混合物中。在微波中於 140°C 下加熱混合物 3 小時。再添加一份 *N*-甲基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺 (8 mg, 0.05

mmol)，且在微波中於140℃下再加熱混合物1小時，隨後冷卻至室溫。接著在真空中濃縮混合物，且將殘餘物溶解於CH₃OH中。藉由使用SCX管柱且用1 M甲醇氨溶液溶離進行離子交換層析來純化，在真空中濃縮適當溶離份後得到粗物質。藉由用含2-8% CH₃OH之CH₂Cl₂溶離進行FCC進一步純化，得到呈橙色泡沫狀之標題化合物(0.186 g, 67%)；¹H NMR: (CDCl₃) 2.26 (3H, s), 2.32-2.45 (4H, m), 2.45-2.57 (4H, m), 2.61 (2H, t), 2.89 (3H, s), 3.29 (2H, t), 3.98 (3H, s), 6.65 (1H, s), 6.93-7.00 (1H, m), 7.38 (1H, ddd), 7.44 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.49 (1H, d), 8.55 (1H, d), 8.91 (2H, d)；*m/z*: ES⁺ MH⁺ 552.59。

中間物109：N-甲基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺

在0℃下、於N₂下，經10分鐘時段，將氯甲酸乙酯(8.14 mL, 85.14 mmol)逐滴添加至含N-甲基-2-哌嗪-1-基乙胺(5.0 g, 38.7 mmol)及三乙胺(12.95 mL, 92.88 mmol)之THF (40 mL)中。使所得混合物升溫至室溫且攪拌2小時。過濾所得白色懸浮液，且用THF (2×20 mL)充分洗滌。在真空中濃縮濾液，且將所得殘餘物溶解於EtOAc (75 mL)中。用飽和Na₂CO₃ (50 mL)洗滌此溶液。接著用EtOAc (50 mL)萃取水性洗滌溶液。乾燥(MgSO₄)經合併之有機溶液且在真空中濃縮，得到粗中間物(10.55 g)。將此物質溶解於THF (60 mL)中且冷卻至0℃。在N₂下逐滴添加LiAlH₄ (101 mL, 100.6 mmol, 1 M, 於THF中)。在回流下攪拌所得混合物隔夜，接著冷卻至0℃，且在快速攪拌下相繼(逐

滴)用水(3.8 mL)、15% NaOH水溶液(3.8 mL)及水(11.4 mL)處理。添加矽藻土(Celite™)及MgSO₄且過濾混合物，用EtOAc洗滌且在真空中濃縮濾液，得到無色油狀物(3.35 g)。用EtOAc (100 mL)洗滌濾餅，加熱至70℃，接著過濾。在真空中濃縮濾液，得到另一批(1.023 g)標題化合物。總計：4.37 g，72%；¹H NMR: (CDCl₃) 2.28 (3H, s), 2.33-2.6 (13H, m), 2.67 (2H, t)。

中間物 110：4-甲氧基-*N'*-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺

將*N*-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中間物 111，329 mg，0.69 mmol)、鐵(233 mg，4.17 mmol)及NH₄Cl (26.0 mg，0.49 mmol)於乙醇(12 mL)及水(4 mL)中之混合物在回流下加熱3小時。使混合物冷卻至室溫，接著過濾。在真空中濃縮濾液。藉由使用SCX管柱且用0.7 M甲醇氨溶液溶離進行離子交換層析來純化，在真空中濃縮適當溶離份後得到棕色膠狀物。藉由用含0-5% 7 N甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC進一步純化，得到呈淡棕色膠狀之標題化合物(287 mg，93%)；¹H NMR: (CDCl₃) 2.37 (3H, br s), 2.59 (4H, s), 2.92-2.99 (4H, m), 3.79-3.86 (5H, m), 3.87 (3H, s), 6.71 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.27-7.34 (2H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.78 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.32 (1H, d), 8.47-8.53 (1H, m)；*m/z*: ES⁺ MH⁺ 444.54。

中間物 111：*N*-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯

基]-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

將1-甲基哌嗪(89 mg, 0.89 mmol)、*N*-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中間物129 (其可藉由針對中間物87所述之方法製備), 350 mg, 0.89 mmol)及DIPEA (0.186 mL, 1.07 mmol)懸浮於DMA (6 mL)中, 且密封於微波管中。在微波中加熱反應物至140°C, 維持1小時, 接著冷卻至室溫。添加CH₃OH, 且橙色固體自溶液中沈澱。藉由過濾收集該固體, 且依序用CH₃OH及乙醚洗滌。接著乾燥固體, 得到呈橙色固體狀之標題化合物(339 mg, 80%); ¹H NMR: 2.26 (3H, s), 3.06-3.11 (4H, m), 3.88 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.86 (1H, s), 7.13 (1H, t), 7.23-7.29 (2H, m), 7.53 (1H, d), 8.10 (1H, s), 8.32-8.38 (3H, m), 8.81 (1H, s); (未觀測到4個質子之信號且可能遮蔽在DMSO峰下方); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 474.56。

中間物112: *N*-[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-4-(3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基)-6-甲氧基苯-1,3-二胺

將5-氯-*N*-[4-(3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中間物113, 285 mg, 0.56 mmol)、鐵(188 mg, 3.37 mmol)及NH₄Cl (22.51 mg, 0.42 mmol)於乙醇(9 mL)及水(3 mL)中之混合物在回流下加熱2小時。接著冷卻混合物且經矽藻土(CeliteTM)過濾。在真空中濃縮濾液, 且將所得殘餘物溶解於CH₂Cl₂中。用鹽水洗滌此溶液, 乾燥(MgSO₄)且在真空中濃縮。藉由用含1-20% 7 N甲醇氮溶液之CH₂Cl₂溶離進

行FCC來純化，得到呈棕色乾膜狀之標題化合物(263 mg，98%)； ^1H NMR: (CDCl_3) 2.21 (6H, s), 3.08-3.18 (1H, m), 3.30 (2H, br s), 3.58 (2H, t), 3.86 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.93 (2H, t), 6.38 (1H, s), 7.2-7.42 (3H, m, 由三氯甲烷信號部分遮蔽), 7.50 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.63 (1H, d)； m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 478。

中間物113：5-氯-*N*-[4-(3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

將DIPEA (0.408 mL，2.33 mmol)添加至5-氯-*N*-(4-氯-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺0.8甲
 苯-4-磺酸鹽(中間物87，330 mg，0.58 mmol)於DMA (3 mL)中之混合物中。接著一次全量添加*N,N*-二甲基氮雜環丁烷-3-胺二鹽酸鹽(中間物26，121 mg，0.70 mmol)。在微波中於100°C下加熱混合物0.5小時，接著冷卻混合物，且用 CH_3OH 稀釋並使其吸附至SCX管柱上。用 CH_3OH 洗滌該管柱且用含甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 (1:1)溶離。在真空中濃縮適當溶離份。藉由用含1-10% CH_3OH 之 CH_2Cl_2 溶離進行FCC進一步純化，得到呈棕色膠狀之標題化合物(295 mg，100%)； ^1H NMR: (CDCl_3) 2.18 (6H, s), 3.13-3.24 (1H, m), 3.67-3.75 (2H, m), 3.89 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.13 (2H, t), 6.04 (1H, s), 7.21-7.29 (1H, m, 由三氯甲烷信號部分遮蔽), 7.29-7.41 (3H, m), 8.22 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.46 (1H, d), 9.05 (1H, s)； m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 508。

中間物114：4-(3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基)-6-甲氧基-

***N*-[5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺**

將 *N*-[4-(3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (中間物 115, 210 mg, 0.43 mmol)、鐵 (144 mg, 2.58 mmol) 及 NH_4Cl (16.13 mg, 0.30 mmol) 於乙醇 (6 mL) 及水 (2 mL) 中之混合物在回流下加熱 2 小時。藉由使用 SCX 管柱且用 7 M 甲醇氨溶液溶離進行離子交換層析來純化粗混合物。合併適當溶離份且在真空中濃縮後加載至二氧化矽上。藉由用含 0-5% 7 N 甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 進一步純化，在真空中濃縮適當溶離份後得到棕色泡沫狀物。藉由使用 SCX 管柱且用 7 M 甲醇氨溶液溶離進行離子交換層析進一步純化，得到物質，將其在真空中濃縮後加載至二氧化矽上。藉由用含 0-4% CH_3OH 之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 進一步純化，得到呈棕色泡沫狀之標題化合物 (135 mg, 69%)； ^1H NMR: 2.11 (6H, s), 2.35 (3H, s), 3.04 (1H, p), 3.44 (2H, t), 3.89 (3H, s), 3.92 (2H, s), 3.9-3.97 (2H, m), 6.28 (1H, s), 7.12 (1H, dd), 7.2-7.26 (1H, m), 7.28 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.55 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.43 (1H, d)； m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 458.31。

中間物 115：*N*-[4-(3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

將 *N,N*-二甲基氮雜環丁烷-3-胺 (中間物 26, 113 mg, 0.65 mmol) 添加至 *N*-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)-嘧啶-2-胺 (中間物 79, 250 mg, 0.61

mmol)及DIPEA (0.374 mL, 2.15 mmol)於2,2,2-三氟乙醇(5 mL)中之懸浮液中。在微波中於140°C下加熱混合物1小時。藉由使用SCX管柱且用7 M甲醇氨溶液溶離進行離子交換層析來純化經冷卻之混合物。合併適當溶離份且在真空中濃縮後加載至二氧化矽上。藉由用含0-4% 7 N甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC進一步純化，得到呈橙色泡沫狀之標題化合物(213 mg, 71%)；¹H NMR: 2.13 (6H, s), 2.37 (3H, s), 3.09-3.16 (1H, m), 3.72 (2H, dd), 3.89 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4-4.08 (2H, m), 6.27 (1H, s), 7.04 (1H, t), 7.20-7.26 (1H, m), 7.49 (1H, d), 7.90 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.46 (1H, s)；*m/z*: ES⁺ MH⁺ 488.63。

中間物116：4-(3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基)-6-甲氧基-N-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺

將N-[4-(3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中間物117, 160 mg, 0.34 mmol)、鐵(113 mg, 2.03 mmol)及NH₄Cl (13.56 mg, 0.25 mmol)於乙醇(5 mL)及水(1.67 mL)中之混合物在回流下加熱2小時。藉由使用SCX管柱且用含7 M甲醇氨溶液之CH₂Cl₂ (1:1)溶離進行離子交換層析來純化經冷卻之混合物。合併適當溶離份且在真空中濃縮。藉由用含0-5% 7 N甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC進一步純化，得到呈棕色膠狀之標題化合物(120 mg, 80%)；*m/z*: ES⁺ MH⁺ 444.61。

中間物 117: *N*-[4-(3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

將 *N,N*-二甲基氮雜環丁烷-3-胺二鹽酸鹽(中間物 26, 79 mg, 0.46 mmol)添加至 *N*-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中間物 129 (其可藉由針對中間物 87 所述之方法製備), 150 mg, 0.38 mmol)及 DIPEA (0.264 mL, 1.53 mmol)於 2,2,2-三氟乙醇(3 mL)中之懸浮液中。在 140°C 下於微波中加熱混合物 1 小時。接著藉由使用 SCX 管柱(50 g)且用含 7 M 甲醇氨溶液之 CH₂Cl₂ (1:1)溶離進行離子交換層析來直接純化混合物。在真空中濃縮適當溶離份, 得到磚紅色固體。將此固體懸浮於 CH₃OH 中, 且藉由過濾收集該固體, 用 CH₃OH (10 mL)洗滌且在真空中乾燥, 得到呈紅色固體狀之標題化合物(160 mg, 89%); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 474.61。

中間物 118: *N*-[5-氟-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-4-(3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基)-6-甲氧基苯-1,3-二胺

將 5-氟-*N*-[4-(3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中間物 119, 347 mg, 0.70 mmol)、鐵(235 mg, 4.22 mmol)及 NH₄Cl (26.3 mg, 0.49 mmol)於乙醇(9 mL)及水(3 mL)中之混合物在回流下加熱 1 小時。接著藉由使用 SCX 管柱且用 7 M 甲醇氨溶液溶離進行離子交換層析來純化混合物。合併適當溶離份且在真空中濃縮後加載至二氧化矽上。藉由用含 0-5% 7 M 甲醇氨溶液之 CH₂Cl₂ 溶離進行 FCC 進一步純化, 得到呈褐

色固體狀之標題化合物(323 mg, 99%); ^1H NMR: 2.12 (6H, s), 3.06 (1H, p), 3.48 (2H, t), 3.68 (3H, s), 3.92-4.02 (4H, m), 6.28 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.04 (1H, dd), 7.12-7.19 (1H, m), 7.44 (1H, d), 8.14 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.46 (1H, s), 11.77 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 464.21。

中間物 119: 5-氯-*N*-[4-(3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

將 *N,N*-二甲基氮雜環丁烷-3-胺(中間物 26, 144 mg, 0.83 mmol)添加至 5-氯-*N*-(4-氯-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中間物 76, 312 mg, 0.75 mmol)及 DIPEA (0.460 mL, 2.64 mmol)於 2,2,2-三氟乙醇(5 mL)中之懸浮液中。在微波中於 140°C 下加熱混合物 1 小時。藉由使用 SCX 管柱且用 7 M 甲醇氨溶液溶離進行離子交換層析來純化經冷卻之混合物。合併適當溶離份且在真空中濃縮後加載至二氧化矽上。藉由用含 0-4% 7 N 甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 進一步純化, 在用乙醚濕磨後得到呈橙色固體狀之標題化合物(347 mg, 93%); ^1H NMR: 2.14 (6H, s), 3.09-3.18 (1H, m), 3.76 (2H, dd), 3.89 (3H, s), 4.01-4.11 (2H, m), 6.28 (1H, s), 6.98 (1H, t), 7.13-7.20 (1H, m), 7.46 (1H, d), 8.15 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.37 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.49 (1H, s), 11.84 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 494.16。

中間物 120: 2-({5-胺基-4-[(3*R*)-3-二甲基胺基吡咯啶-1-基]-2-甲氧基苯基}胺基)-4-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-5-

甲腈

攪拌 *N*-(5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-4-[(3*R*)-3-二甲基氨基吡咯啶-1-基]-6-甲氧基苯-1,3-二胺(中間物 18, 250 mg, 0.52 mmol)、氯化鋅(36.8 mg, 0.31 mmol)、鋅粉(3.41 mg, 0.05 mmol)及 2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯(『XPhos』, 49.8 mg, 0.10 mmol)於 DMA (2 mL)中之混合物, 且用 N₂ 吹掃 0.25 小時。接著添加參(二亞苯甲基-丙酮)二鈹(0) (47.8 mg, 0.05 mmol), 且在 95°C 下加熱混合物 2 小時。接著使經冷卻之混合物吸附至 SCX 管柱上, 用 CH₃OH 洗滌且用 7 M 甲醇氨溶液溶離。合併適當溶離份且在真空中濃縮。將所得殘餘物懸浮於 CH₃OH 中, 接著過濾混合物。在過濾器上乾燥所收集之固體, 得到呈褐色粉末狀之標題化合物(160 mg, 65%); ¹H NMR: (100°C) 1.78-1.92 (1H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.26 (6H, s), 2.95-3.02 (1H, m), 3.02-3.07 (1H, m), 3.07-3.13 (1H, m), 3.16-3.27 (2H, m), 3.68 (3H, s), 6.74 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.13 (1H, td), 7.33-7.43 (1H, m), 8.37 (1H, d), 8.64 (1H, s), 8.77 (1H, dt), 8.84 (1H, s), 8.91 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 470.60。

中間物 121: 2-{[5-胺基-4-(2-二甲基氨基乙基-甲基氨基)-2-甲氧基苯基]胺基}-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-5-甲腈

將 *N*⁴-(5-氯-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-*N*¹-(2-二甲基氨基乙基)-5-甲氧基-*N*¹-甲基苯-1,2,4-三胺(中間物 33, 120 mg, 0.26 mmol)、二氟基鋅(18.11 mg, 0.15

mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(24.50 mg, 0.05 mmol)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈾(0)(23.5 mg, 0.03 mmol)及鋅粉(1.681 mg, 0.03 mmol)懸浮於經脫氣之DMA (1.1 mL)中, 且密封於微波管中。接著在微波中加熱混合物至95°C, 維持1小時。接著用EtOAc (50 mL)稀釋經冷卻之混合物, 且用飽和NaHCO₃ (20 mL)、水(20 mL)及飽和鹽水(10 mL)洗滌。接著在真空中濃縮有機溶液。藉由用含0-20% CH₃OH之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化, 得到呈黃色膠狀之標題化合物(36 mg, 31%); ¹H NMR: (CDCl₃) 2.41 (6H, s), 2.60 (2H, s), 2.72 (3H, s), 3.07 (2H, t), 3.86 (3H, s), 6.72 (1H, s), 7.02 (1H, t), 7.41-7.53 (1H, m), 7.80 (2H, d), 8.60 (2H, d), 8.70 (1H, d), 9.09 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 458.30。

中間物 122: 2-{[5-胺基-4-(3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基)-2-甲氧基-苯基]胺基}-4-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-5-甲腈

在N₂下, 將*N*-(5-氯-4-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-4-(3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基)-6-甲氧基苯-1,3-二胺(中間物 24, 297 mg, 0.64 mmol)、參(二亞苯甲基-丙酮)二鈾(0)(14.62 mg, 0.02 mmol)、2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯(『XPhos』, 30.5 mg, 0.06 mmol)及二氯基鋅(45.0 mg, 0.38 mmol)置於微波管中。接著添加含聚(甲基氫矽氧烷)(12 mg, 0.06 mmol)之經脫氣DMA (1.92 mL)。接著在120°C下於微波中加熱所得混合物

2 小時。將粗混合物加載至 SCX 管柱上。依序用水及 CH₃OH/CH₂Cl₂ 沖洗該管柱。使用含 7 M 甲醇氨溶液之 CH₂Cl₂ 自管柱溶離所要產物，且合併純溶離份並在真空中濃縮。將殘餘物溶解於 CH₃OH/CH₂Cl₂ 中，且使其在重力下通過平流層 SPE 筒 PL-Thiol MP SPE (可獲自 Polymer Laboratories)。在真空中濃縮所得溶液。藉由用含 0-5% CH₃OH 之 CH₂Cl₂ 溶離進行 FCC 來純化，在用乙醚濕磨後得到呈棕色固體狀之標題化合物 (139 mg, 48%)；¹H NMR: (100°C) 2.18 (6H, s), 3.17 (1H, t), 3.60 (2H, t), 3.69 (3H, s), 3.87 (2H, br s), 4.00 (2H, t), 6.32 (1H, s), 6.86 (1H, s), 7.11 (1H, t), 7.34-7.46 (1H, m), 8.34 (1H, d), 8.61 (1H, s), 8.72 (1H, br s), 8.76 (1H, d), 8.90 (1H, s)；*m/z*: ES⁺ MH⁺ 456.23。

中間物 123：4-[(3*aR*,6*aR*)-5-甲基-2,3,3*a*,4,6,6*a*-六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1-基]-6-甲氧基-*N*-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺

將 *N*-[4-[(3*aR*,6*aR*)-5-甲基-2,3,3*a*,4,6,6*a*-六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (中間物 124, 256 mg, 0.51 mmol)、鐵粉 (172 mg, 3.07 mmol) 及 NH₄Cl (19.19 mg, 0.36 mmol) 於乙醇 (3 mL) 及水 (1 mL) 中之混合物在回流下加熱 18 小時。接著藉由使用 SCX 管柱進行離子交換層析來純化粗混合物。使用 7 M 甲醇氨溶液自管柱溶離所要產物，且在真空中濃縮。藉由用含 0-5% 7 N 甲醇氨溶液之 CH₂Cl₂ 溶離進行 FCC 進一

步純化，得到呈黃色泡沫狀之標題化合物(198 mg，82%)； ^1H NMR (CDCl_3) 1.78 (1H, td), 2.07-2.13 (1H, m), 2.15 (1H, dd), 2.29 (3H, s), 2.47 (1H, dd), 2.57-2.65 (2H, m), 2.82-2.95 (2H, m), 3.45 (1H, dt), 3.85 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.07 (1H, ddd), 6.74 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.27-7.35 (2H, m), 7.38 (1H, dd), 7.55 (1H, s), 7.79 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.33 (1H, d), 8.45-8.52 (1H, m)； m/z : ES^+ MH^+ 470.29。

中間物 124：N-[4-[(3a*R*,6a*R*)-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

將 DIPEA (0.411 mL，2.36 mmol) 添加至 *N*-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (中間物 129，425 mg，0.94 mmol) 及 (3a*R*,6a*R*)-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氫-1*H*-吡咯并[3,4-*b*]吡咯 (中間物 37，250 mg，1.98 mmol) 於 2,2,2-三氟乙醇 (4 mL) 中之懸浮液中。在微波中於 140°C 下加熱混合物 1 小時。接著藉由使用 SCX 管柱進行離子交換層析來純化經冷卻之混合物。使用 7 M 甲醇氨溶液自管柱溶離所要產物，且在真空中濃縮。藉由用含 0-5% 7 N 甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 進一步純化，得到呈橙色/紅色固體狀之不純標題化合物 (396 mg，84%)。將此固體溶解於最少量之 CH_2Cl_2 中，且用甲醇濕磨所得溶液。藉由過濾收集所得固體，得到呈紅色固體狀之標題化合物 (272 mg，58%)，其未經進一步純化即使用；

^1H NMR: 1.86 (1H, dd), 1.94-2.06 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.23 (1H, dd), 2.36-2.45 (2H, m), 2.52-2.58 (1H, m) 由 DMSO 峰部分遮蔽, 2.91-3.04 (1H, m), 3.18 (1H, t), 3.49 (1H, td), 3.87 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.40 (1H, t), 6.61 (1H, s), 7.11 (1H, t), 7.18 (1H, d), 7.24 (1H, t), 7.51 (1H, d), 8.02 (1H, s), 8.27-8.31 (2H, m), 8.34 (1H, d), 8.51 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 500.17。

中間物 125: N^1 -(2-二甲基胺基乙基)-5-甲氧基- N^1 -甲基- N^4 -[4-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5- a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,2,4-三胺

將 N^1 -(2-二甲基胺基乙基)-2-甲氧基- N^1 -甲基-5-硝基- N -[4-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5- a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,4-二胺(中間物 126, 3.7 g, 7.93 mmol)、鐵(2.66 g, 47.58 mmol)及 NH_4Cl (0.318 g, 5.95 mmol)於乙醇(120 mL)及水(40 mL)中之混合物在回流下加熱 2.5 小時。接著冷卻混合物, 過濾且濃縮。在 5% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100 mL)中濕磨固體 15 分鐘, 接著過濾。將濾液與經濃縮並過濾之反應混合物合併, 用鹽水洗滌, 乾燥(Na_2SO_4)且在真空中濃縮。藉由用含 0-2.5% N 甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 來純化, 得到呈棕色膠狀之標題化合物(2.50 g, 72%); ^1H NMR (CDCl_3): 1.90-1.99 (2H, m), 2.04-2.13 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.37-2.42 (2H, m), 2.67 (3H, s), 2.92-2.98 (2H, m), 3.25 (2H, t), 3.83 (3H, s), 4.00 (2H, s), 4.21 (2H, t), 6.70 (1H, s), 6.79 (1H, d), 7.48 (1H, s), 7.97 (2H, d), 8.30 (1H,

d) ; m/z : $ES^+ MH^+$ 437.39。

中間物 126 : N' -(2-二甲基氨基乙基)-2-甲氧基- N' -甲基-5-硝基- N -[4-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5- a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,4-二胺

將 N -(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5- a]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (中間物 127, 3.0 g, 7.81 mmol)、 N,N',N' -三甲基乙烷-1,2-二胺 (1.190 mL, 9.37 mmol) 及 DIPEA (1.620 mL, 9.37 mmol) 於 DMA (45 mL) 中之混合物在 100°C 下加熱 1.5 小時。接著冷卻混合物且使其吸附至 SCX 管柱上，用 MeOH 洗滌且用甲醇氨溶液溶離。在真空中濃縮含有所要產物之溶離份，且將所得殘餘物溶解於 EtOAc 中。用鹽水洗滌此溶液兩次，乾燥 (Na_2SO_4) 且在真空中濃縮，得到呈橙色油狀之標題化合物 (3.70 g, 102%) ; 1H NMR ($CDCl_3$): 1.90-1.98 (2H, m), 2.04-2.12 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.51-2.60 (2H, m), 2.87 (3H, s), 3.21-3.30 (4H, m), 3.96 (3H, s), 4.20 (2H, t), 6.67 (1H, s), 6.88 (1H, d), 7.43 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.31 (1H, d), 9.00 (1H, s) ; m/z : $ES^+ MH^+$ 467.63。

中間物 127 : N -(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5- a]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

在 85°C 下、於 N_2 氛圍下，將 3-(2-氯嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5- a]吡啶 (中間物 128, 3.6857 g, 15.70 mmol)、4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺 (中間物 23, 2.92 g, 15.70 mmol) 及水合對甲苯磺酸 (3.29 g, 17.28 mmol) 於 2-

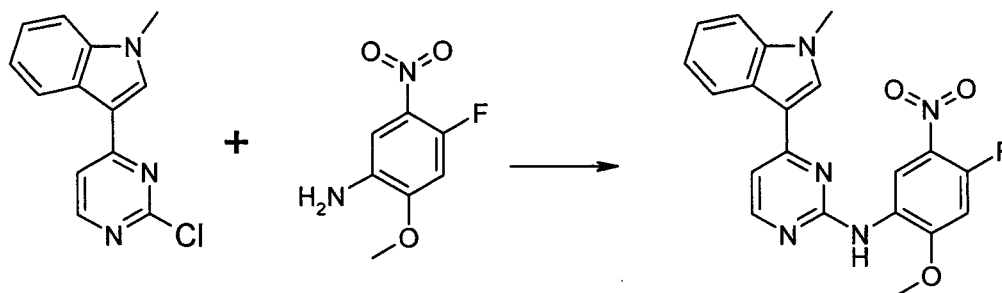
戊醇(100 mL)中之混合物攪拌1.5小時。接著在真空中濃縮混合物，且將所得殘餘物溶解於CH₂Cl₂ (250 mL)中。用飽和NaHCO₃ (2×100 mL)、水(100 mL)及飽和鹽水(100 mL)洗滌此溶液。在真空中濃縮有機溶液，得到粗產物。藉由用含0-10% CH₃OH之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化，得到橙色固體。用CH₃OH濕磨此物質，得到固體，藉由過濾收集該固體且在真空中乾燥，得到呈黃色固體狀之標題化合物(2.26 g, 37%)；¹H NMR: 1.75-1.86 (2H, m), 1.92-2.04 (2H, m), 3.09 (2H, t), 4.02 (3H, s), 4.12 (2H, t), 7.13 (1H, d), 7.35 (1H, d), 8.14 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.42 (1H, d), 9.02 (1H, d)；*m/z*: ES⁺ MH⁺ 385。

中間物128：3-(2-氯嘓啶-4-基)-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-*a*]-吡啶

在N₂氛圍下，將雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈣(II) (1.284 g, 1.81 mmol)一次全量添加至含3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-*a*]吡啶(9 g, 36.27 mmol)、2,4-二氯嘓啶(5.40 g, 36.27 mmol)及2 M Na₂CO₃溶液(39.9 mL, 79.80 mmol)之二甲氧基乙烷(250 mL)中。在85°C下攪拌所得混合物4小時，接著使其冷卻至室溫。接著在真空中濃縮混合物，且將殘餘物溶解於CH₂Cl₂ (500 mL)中。依序用水(200 mL)及飽和鹽水(200 mL)洗滌此溶液。在真空中濃縮有機溶液。藉由用含0-10% CH₃OH之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化，得到呈橙色油狀之標題化合物(7.91 g, 93%)，其靜置時凝

固； ^1H NMR: 1.86 (2H, dt), 1.93-2.00 (2H, m), 3.11 (2H, t), 4.13 (2H, t), 7.68 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.57 (1H, d)； m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 235。

中間物 129：N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺



將水合對甲苯磺酸(22.73 g, 119.5 mmol)一次全量添加至 3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-甲基吡啶(中間物 130, 24.27 g, 99.58 mmol)及 4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺(中間物 23, 18.54 g, 99.58 mmol)於 2-戊醇(500 mL)中之混合物中。在 105℃ 下攪拌所得混合物 2.5 小時，接著冷卻至室溫。藉由過濾收集所得沈澱物，用 2-戊醇(50 mL)洗滌且在真空下乾燥，得到呈黃色固體狀之一些所要產物。冷卻濾液，且藉由過濾收集所得沈澱物並用 2-戊醇(10 mL)洗滌。合併兩批產物且用 CH_3CN 濕磨，得到固體，藉由過濾收集該固體且在真空下乾燥，得到呈黃色固體狀之標題化合物(37.4 g, 95%)； ^1H NMR: 3.92 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.13 (1H, dd), 7.27-7.36 (1H, m), 7.40-7.51 (2H, m), 7.59 (1H, d), 8.26 (1H, t), 8.35 (1H, d), 8.61 (1H, s), 8.85 (1H, d), 9.46 (1H, s)； m/z : $\text{ES}^- \text{M}^-$ 392。

中間物 130：3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-甲基吡啶

將 NaH (1.707 g, 42.68 mmol, 40% 於礦物油中之分散液) 分小份添加至 3-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡啶 (中間物 131, 8.168 g, 35.57 mmol) 於 THF (250 mL) 中之經冷卻 (0°C) 混合物中。在 0°C 下攪拌所得混合物 0.5 小時，接著添加 CH₃I (2.67 mL, 42.68 mmol)，且在 0°C 下再攪拌混合物 3 小時。藉由添加飽和 NaHCO₃ (25 mL) 淬滅反應物。接著用 EtOAc (100 mL) 稀釋混合物，且用飽和 NaHCO₃ (50 mL)、水 (50 mL) 及飽和鹽水 (50 mL) 洗滌所得溶液。接著在真空中濃縮有機溶液。藉由用含 0-20% CH₃OH 之 CH₂Cl₂ 溶離進行 FCC 來純化，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物 (8.35 g, 96%)；¹H NMR: 3.90 (3H, s), 7.30 (2H, pd), 7.54-7.60 (1H, m), 7.82 (1H, d), 8.38-8.44 (1H, m), 8.49 (1H, s), 8.53 (1H, d)；*m/z*: ES⁺ MH⁺ 244。

中間物 130：3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-甲基吡啶 (替代性合成)

將 AlCl₃ (197 g, 1.477 mol) 逐份添加至 2,4-二氯-嘧啶 (200 g, 1342 mmol) 於二甲氧基乙烷 (2 L) 中之溶液中，同時維持溫度低於 30°C，且攪拌混合物 10 分鐘。接著添加 1-甲基吡啶 (0.172 L, 1.342 mol)，且加熱混合物至 80°C，維持 2 小時，接著使其冷卻隔夜。接著將混合物傾倒至攪拌之水 (20 L) 中，接著再攪拌 1 小時。接著過濾混合物，且用水 (3 L) 洗滌所得固體。接著將固體經空氣乾燥 16 小時，得到粉紅色固體 (315 g)。接著在回流之 CH₃CN (6.3 L) 中攪拌此固體 1.5 小時，屆時添加水 (630 mL)。接著使混合物冷卻

至室溫且攪拌18小時。接著在5°C下攪拌混合物0.5小時，接著藉由過濾收集所得固體。接著用冷10% CH₃CN/水(2×1 L)洗滌該固體，接著乾燥，得到呈奶白色固體狀之標題化合物(220 g，67%)。

中間物 131：3-(2-氯嘍啶-4-基)-1*H*-吡啶

在0°C下、於N₂氛圍下，經10分鐘時段，將CH₃MgBr (3 M，於乙醚中，22.68 mL，68.03 mmol)逐滴添加至1*H*-吡啶(7.97 g，68.03 mmol)於1,2-二氯乙烷(250 mL)中之經攪拌溶液中。攪拌所得溶液15分鐘，接著一次全量添加2,4-二氯嘍啶(15.00 g，100.69 mmol)。使所得溶液升溫至室溫且再攪拌16小時。藉由添加CH₃OH (25 mL)淬滅反應物，接著在真空中濃縮混合物且使其吸附至二氧化矽上。藉由用含0-20% CH₃OH之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(7.17 g，46%)；¹H NMR: 7.20-7.28 (2H, m), 7.49-7.53 (1H, m), 7.91 (1H, d), 8.42 (1H, dd), 8.50 (1H, d), 8.53 (1H, d), 12.06 (1H, s)；*m/z*: ES⁺ MH⁺ 230。

中間物 132：4-[(3*aR*,6*aR*)-5-甲基-2,3,3*a*,4,6,6*a*-六氫吡咯并[3,4-*b*]-吡咯-1-基]-6-甲氧基-*N*-[4-(4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基)-嘍啶-2-基]苯-1,3-二胺

將*N*-{4-[(3*aR*,6*aR*)-5-甲基-2,3,3*a*,4,6,6*a*-六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-4-(4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基)嘍啶-2-胺(中間物 133，400 mg，0.82 mmol)、鐵(273 mg，4.89 mmol)及NH₄Cl (30.5 mg，

0.57 mmol)於乙醇(12 mL)及水(4 mL)中之混合物在回流下加熱4小時，接著在室溫下攪拌隔夜。藉由使用SCX管柱，用7 M甲醇氨溶液溶離進行離子交換層析來部分純化，得到粗物質，將其在真空中濃縮後加載至二氧化矽上。藉由用含0-5% 7 N甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化，得到呈棕色膠狀之不純產物。藉由用含0-2% 7 N甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC進一步純化，得到呈棕色膠狀之標題化合物(123 mg, 33%)；*m/z*: ES⁺ MH⁺ 461.26。

中間物133：*N*-{4-[(3*aR*,6*aR*)-5-甲基-2,3,3*a*,4,6,6*a*-六氫吡咯并[3,4-*b*]-吡咯-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-4-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

將DIPEA (0.583 mL, 3.35 mmol)添加至*N*-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中間物127, 515 mg, 1.34 mmol)及(3*aR*,6*aR*)-5-甲基-2,3,3*a*,4,6,6*a*-六氫-1*H*-吡咯并[3,4-*b*]吡咯(中間物37, 186 mg, 1.47 mmol)於2,2,2-三氟乙醇(5 mL)中之懸浮液中，且在微波中於140°C下加熱混合物1小時。冷卻後，藉由使用SCX管柱，用7 M甲醇氨溶液溶離進行離子交換層析來部分純化混合物，接著在真空中濃縮後加載至二氧化矽上。藉由用含0-5% 7 N甲醇氨溶液之CH₂Cl₂進行FCC來純化，得到呈橙色/紅色泡沫狀之標題化合物(400 mg, 61%)；¹H NMR (CDCl₃): 1.87 (1H, dd), 1.90-1.98 (2H, m), 2.03-2.14 (3H, m), 2.20 (3H, s), 2.28 (1H, dd), 2.45 (2H,

ddd), 2.60-2.67 (1H, m), 2.97-3.07 (1H, m), 3.18-3.34 (3H, m), 3.48-3.58 (1H, m), 3.96 (3H, s), 4.20 (2H, t), 4.40 (1H, ddd), 6.43 (1H, s), 6.86 (1H, d), 7.35 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.92 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 491.15。

中間物 134: 4-[(3*R*)-3-二甲基胺基吡咯啉-1-基]-6-甲氧基-*N*-[4-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺

將 *N*-{4-[(3*R*)-3-二甲基胺基吡咯啉-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-4-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (中間物 135, 198.7 mg, 0.42 mmol)、鐵 (139 mg, 2.49 mmol) 及 NH_4Cl (15.6 mg, 0.29 mmol) 於乙醇 (15 mL) 及水 (5 mL) 中之混合物在回流下加熱 2.5 小時。接著使混合物冷卻至室溫，過濾且在真空中濃縮。藉由使用 SCX 管柱，用 0.7 M 甲醇氨溶液溶離進行離子交換層析來部分純化，得到呈黃色膠狀之粗物質。藉由用含 0-5% 7 N 甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 進一步純化，得到呈棕色泡沫狀之標題化合物 (159 mg, 85%); 1H NMR ($CDCl_3$): 1.83-1.97 (3H, m), 2.05-2.17 (3H, m), 2.29 (6H, s), 2.83-2.91 (1H, m), 2.98-3.08 (2H, m), 3.15-3.20 (2H, m), 3.24 (2H, t), 3.69 (2H, s), 3.83 (3H, s), 4.20 (2H, t), 6.69 (1H, s), 6.78 (1H, d), 7.45 (1H, s), 7.97 (2H, d), 8.29 (1H, d); m/z : $ES^+ MH^+$ 449.65。

中間物 135: *N*-{4-[(3*R*)-3-二甲基胺基吡咯啉-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-4-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)嘧

啉-2-胺

將(3*R*)-*N,N*-二甲基吡咯啉-3-胺(64 mg, 0.56 mmol)、*N*-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中間物127, 267 mg, 0.53 mmol)及DIPEA (0.186 mL, 1.07 mmol)懸浮於DMA (2 mL)中, 密封於微波管中, 接著在微波反應物中加熱至140°C, 維持1小時。冷卻至室溫後, 藉由使用SCX管柱進行離子交換層析來部分純化混合物。首先用CH₃OH洗滌該管柱, 接著用0.7 M甲醇氨溶液溶離。在真空中濃縮純淨溶離份, 得到呈橙色膠狀之粗物質。藉由用含0-5% 7 N甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化, 得到呈橙色膠狀之標題化合物(201 mg, 79%); ¹H NMR (CDCl₃): 1.89-1.98 (3H, m), 2.05-2.12 (2H, m), 2.16-2.23 (1H, m), 2.30 (6H, s), 2.78-2.87 (1H, m), 3.14-3.37 (5H, m), 3.54 (1H, td), 3.96 (3H, s), 4.20 (2H, t), 6.34 (1H, s), 6.85 (1H, d), 7.33 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.95 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 479.60。

中間物136: 4-甲氧基-6-(1-甲基-3,6-二氫-2*H*-吡啶-4-基)-*N'*-[4-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺

將1,1-雙(二第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈹(16.7 mg, 0.03 mmol)添加至1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1,2,3,6-四氫吡啶(139 mg, 0.62 mmol)、4-溴-6-甲氧基-*N*-[4-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)嘧啶-2-

基]苯-1,3-二胺(中間物 137, 215 mg, 0.52 mmol)及 K_3PO_4 (220 mg, 1.04 mmol)於1,4-二噁烷(6 mL)及水(1.5 mL, 在使用前脫氣20分鐘)中之溶液中。接著在100°C下加熱混合物1小時, 接著在真空中濃縮。將所得殘餘物溶解於EtOAc中, 且依序用水及鹽水洗滌此溶液三次。接著乾燥($MgSO_4$)溶液且在真空中濃縮。藉由用含0-10%甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行FCC來純化, 在用乙醚濕磨後得到呈褐色固體狀之標題化合物(160 mg, 72%); 1H NMR: 1.79-1.87 (2H, m), 1.96-2.03 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.34-2.40 (2H, m), 2.58 (2H, t), 2.98-3.02 (2H, m), 3.15 (2H, t), 3.75 (3H, s), 4.12 (2H, t), 4.32 (2H, br s), 5.67-5.71 (1H, m), 6.60 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.58 (1H, s), 7.69 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.32 (1H, d); m/z : $ES^+ MH^+$ 432.72。

中間物 137: 4-溴-6-甲氧基-*N*-[4-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺

將*N*-(4-溴-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中間物 138, 944 mg, 2.12 mmol)、鐵(710 mg, 12.7 mmol)及 NH_4Cl (85 mg, 1.59 mmol)於乙醇(40 mL)及水(13 mL)中在回流下加熱1.5小時。接著冷卻混合物且過濾。在含10% CH_3OH 之 CH_2Cl_2 (30 mL)中濕磨殘餘物15分鐘, 接著過濾。用含10% CH_3OH 之 CH_2Cl_2 (30 mL)再次濕磨殘餘物且過濾。用鹽水洗滌經合併之濾液, 乾燥($MgSO_4$)且在真空中濃縮。藉由用含0-5% CH_3OH 之 CH_2Cl_2 溶離進行FCC來純化, 在用乙

醚濕磨後得到呈棕色固體狀之標題化合物(814 mg, 92%); ^1H NMR: 1.80-1.87 (2H, m), 1.96-2.03 (2H, m), 3.13 (2H, t), 3.77 (3H, s), 4.12 (2H, t), 4.82 (2H, s), 7.02 (1H, s), 7.05 (1H, d), 7.75 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.34 (1H, d); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 415/417。

中間物 138: *N*-(4-溴-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

在 N_2 氛圍下，將 3-(2-氯嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶(中間物 128, 0.893 g, 3.80 mmol)、單水合對甲苯磺酸(1.034 g, 5.43 mmol)及 4-溴-2-甲氧基-5-硝基苯胺(中間物 4, 0.895 g, 3.62 mmol)於 2-戊醇(35 mL)中之溶液在回流下加熱 16 小時。接著使混合物冷卻且在真空中濃縮。在 CH_3CN 中濕磨所得殘餘物直至形成黃色沈澱物。藉由過濾收集固體且用乙醚洗滌。接著將該固體溶解於含 10% CH_3OH 之 CH_2Cl_2 中，且依序用飽和 NaHCO_3 及水洗滌所得溶液兩次。接著乾燥(MgSO_4)溶液且在真空中濃縮。用 CH_3CN 濕磨所得殘餘物，藉由過濾收集所得固體，用乙醚洗滌，接著經空氣乾燥，得到呈黃色固體狀之標題化合物(0.946 g, 59%); ^1H NMR: 1.80-1.87 (2H, m), 1.96-2.03 (2H, m), 3.11 (2H, t), 4.04 (3H, s), 4.13 (2H, t), 7.17 (1H, d), 7.50 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.45 (1H, d), 9.10 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 445/447。

中間物 139: 4-(3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基)-6-甲氧基-*N*-[4-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-

1,3-二胺

將 *N*-[4-(3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (中間物 140, 130 mg, 0.28 mmol)、鐵 (94 mg, 1.68 mmol) 及 NH_4Cl (10.48 mg, 0.20 mmol) 於乙醇 (12 mL) 及水 (4 mL) 中之混合物在回流下加熱 2.5 小時。使混合物冷卻至室溫，過濾且在真空中濃縮。藉由使用 SCX 管柱，用 0.7 M 甲醇氨溶液溶離進行離子交換層析來部分純化，得到呈棕色膠狀之粗物質。藉由用含 0-5% 7 N 甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 進一步純化，得到呈棕色膠狀之標題化合物 (111 mg, 91%)； ^1H NMR (CDCl_3): 1.90-1.98 (2H, m), 2.04-2.12 (2H, m), 2.20 (6H, s), 3.08-3.16 (1H, m), 3.23 (2H, t), 3.35 (1H, s), 3.56 (2H, t), 3.84 (3H, s), 3.93 (2H, dd), 4.20 (2H, t), 6.37 (1H, s), 6.76 (1H, d), 7.35 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.28 (1H, d); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 435.58。

中間物 140: *N*-[4-(3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

將 *N,N*-二甲基氮雜環丁烷-3-胺二鹽酸鹽 (中間物 26, 109 mg, 0.63 mmol)、*N*-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (中間物 127, 300 mg, 0.60 mmol)、DIPEA (0.386 mL, 2.22 mmol) 及 DMA (4 mL) 密封於微波管中，且在微波反應器中

加熱至140℃，維持1小時。冷卻至室溫後，藉由使用SCX管柱進行離子交換層析來部分純化混合物。首先用CH₃OH洗滌該管柱，接著使用0.7 M甲醇氨溶液自管柱溶離所要產物。在真空中濃縮純淨溶離份，得到橙色膠狀物。藉由用含0-5% 7 N甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC進一步純化，得到呈橙色固體狀之標題化合物(140 mg, 50%)；¹H NMR (CDCl₃): 1.90-1.98 (2H, m), 2.05-2.12 (2H, m), 2.20 (6H, s), 3.15-3.23 (1H, m), 3.28 (2H, t), 3.69 (2H, dd), 3.96 (3H, s), 4.18 (4H, dt), 6.03 (1H, s), 6.87 (1H, d), 7.35 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.31 (1H, d), 9.02 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 465.61。

中間物 141：4-甲氧基-6-(8-甲基-2,8-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-*N'*-[4-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺

將*N*-[2-甲氧基-4-(8-甲基-2,8-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-5-硝基苯基]-4-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中間物 142, 320 mg, 0.65 mmol)、鐵(219 mg, 3.91 mmol)及NH₄Cl (26.2 mg, 0.49 mmol)於乙醇(18 mL)及水(6 mL)中在回流下加熱4小時。接著冷卻混合物，過濾且在真空中濃縮。在含10% CH₃OH之CH₂Cl₂ (15 mL)中濕磨所得殘餘物15分鐘，接著過濾混合物。用含10% CH₃OH之CH₂Cl₂ (15 mL)再濕磨殘餘物，接著過濾混合物。用鹽水洗滌經合併之濾液，乾燥(Na₂SO₄)且在真空中濃縮。藉由用含2% 7 N甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化，得

到呈棕色膠狀之標題化合物(251 mg, 84%), 其靜置時結晶; ^1H NMR: 1.64-1.76 (2H, m), 1.75-1.87 (2H, m), 1.91-2.03 (2H, m), 2.08 (2H, dd), 2.39 (3H, s), 2.63 (2H, t), 3.06 (2H, t), 3.56 (2H, d), 3.72 (3H, s), 3.82 (2H, d), 4.01 (2H, s), 4.10 (2H, t), 6.25 (1H, s), 6.91 (1H, d), 7.21 (1H, s), 7.67 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.23 (1H, d); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 461.37。

中間物 142: *N*-[2-甲氧基-4-(8-甲基-2,8-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-5-硝基苯基]-4-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

將 *N*-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中間物 127, 300 mg, 0.78 mmol)、8-甲基-2,8-二氮雜螺[3.4]辛烷(中間物 47, 118 mg, 0.94 mmol)及 DIPEA (0.162 mL, 0.94 mmol)於 DMA (4 mL)中在 100°C 下加熱 1.75 小時。接著使混合物吸附至 SCX 管柱上, 接著用 CH_3OH 洗滌該管柱, 接著用含 7 M 甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 (1:1)溶離。合併含有所要產物之溶離份且在真空中濃縮。藉由用含 2.5% 7 N 甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 來純化, 得到呈橙色泡沫狀之標題化合物(321 mg, 84%); ^1H NMR: 1.62-1.74 (2H, m), 1.74-1.85 (2H, m), 1.91-2.00 (2H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.65 (2H, t), 3.03 (2H, t), 3.71 (2H, d), 3.95 (3H, s), 4.04-4.15 (4H, m), 6.27 (1H, s), 7.01 (1H, d), 8.01 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.33 (1H, d), 8.54 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$

491.6。

中間物 143：4-甲氧基-6-(1-甲基-3,6-二氫-2*H*-吡啶-4-基)-*N*'-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺

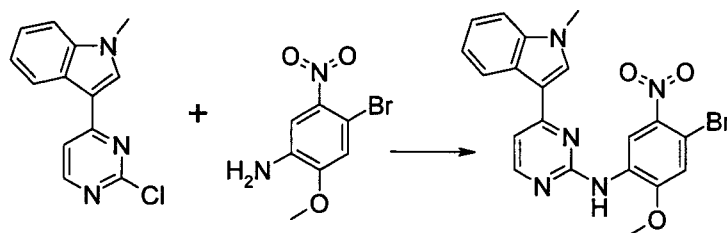
將 1,1-雙(二第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈮(16.74 mg, 0.03 mmol)添加至含有 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1,2,3,6-四氫吡啶(139 mg, 0.62 mmol)、4-溴-6-甲氧基-*N*-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺(中間物 144, 220 mg, 0.52 mmol)及 K_3PO_4 (220 mg, 1.04 mmol)於 1,4-二噁烷(6 mL)及水(1.5 mL, 在使用前脫氣 20 分鐘)中之溶液中。在 100℃ 下加熱混合物 1 小時, 接著在真空中濃縮。將所得殘餘物溶解於 EtOAc 中。用水($\times 3$)、鹽水洗滌此溶液, 接著乾燥($MgSO_4$)且在真空中濃縮。藉由用含 0-10% 甲醇氬溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 來純化, 在用乙醚濕磨後得到呈褐色固體狀之標題化合物(191 mg, 84%); 1H NMR: 2.31 (3H, s), 2.37-2.43 (2H, m), 2.61 (2H, t), 3.01-3.04 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.37 (2H, br s), 5.70-5.73 (1H, m), 6.63 (1H, s), 7.18-7.22 (2H, m), 7.25-7.29 (1H, m), 7.54 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.31 (1H, d), 8.34 (1H, s), 8.46 (1H, d); m/z : $ES^+ MH^+$ 441.57。

中間物 144：4-溴-6-甲氧基-*N*-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-苯-1,3-二胺

將 *N*-(4-溴-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中間物 145, 1.074 g, 2.36 mmol)、鐵(0.792 g,

14.19 mmol)及NH₄Cl (95 mg, 1.77 mmol)於乙醇(39 mL)及水(13 mL)中在回流下加熱1.5小時。接著冷卻混合物且在真空中濃縮。在含10% CH₃OH之CH₂Cl₂ (30 mL)中濕磨所得殘餘物15分鐘，接著過濾混合物。用含10% CH₃OH之CH₂Cl₂ (30 mL)再次濕磨殘餘物，接著過濾混合物。用鹽水洗滌經合併之濾液，乾燥(MgSO₄)且在真空中濃縮。藉由用CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化，得到呈奶白色泡沫狀之標題化合物(0.937 g, 93%); ¹H NMR: 3.79 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.86 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.18-7.30 (3H, m), 7.54 (1H, d), 7.83 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.33 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.43 (1H, d); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 424/426。

中間物 145: *N*-(4-溴-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺



在N₂氛圍下，將3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-甲基吡啶(中間物 130, 0.829 g, 3.40 mmol)、單水合對甲苯磺酸(0.924 g, 4.86 mmol)及4-溴-2-甲氧基-5-硝基苯胺(中間物 4, 0.8 g, 3.24 mmol)於2-戊醇(32 mL)中之溶液在回流下加熱18小時。接著使混合物冷卻，接著在真空中濃縮。用CH₃CN濕磨所得殘餘物直至形成黃色沈澱物。藉由過濾收集此固體且用乙醚洗滌。將固體懸浮於含10% CH₃OH之CH₂Cl₂中，

且依序用飽和 NaHCO_3 水溶液 (2×) 及水洗滌。接著在真空中濃縮有機溶液，且在 CH_3CN /水中濕磨所得殘餘物。接著過濾混合物，且依序 CH_3CN 及乙醚洗滌所收集之固體，接著經空氣乾燥，得到呈黃色固體狀之標題化合物 (1.082 g, 74%)； ^1H NMR: 3.90 (3H, s), 4.05 (3H, s), 7.15-7.21 (1H, m), 7.26-7.31 (1H, m), 7.36 (1H, d), 7.52 (1H, s), 7.56 (1H, d), 8.34 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.40-8.45 (2H, m), 9.20 (1H, s)； m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 454/456。

中間物 146：4-甲氧基-6-(8-甲基-2,8-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)- N' -[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺

將 N -[2-甲氧基-4-(8-甲基-2,8-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-5-硝基苯基]-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (中間物 147, 200 mg, 0.40 mmol)、鐵 (134 mg, 2.40 mmol) 及 NH_4Cl (16 mg, 0.30 mmol)、乙醇 (18 mL) 及水 (6 mL) 之混合物在回流下加熱 1 小時，接著使混合物冷卻。接著過濾混合物且在真空中濃縮。在含 10% CH_3OH 之 CH_2Cl_2 (15 mL) 中濕磨所得殘餘物 15 分鐘，接著過濾混合物。用含 10% CH_3OH 之 CH_2Cl_2 (15 mL) 再次濕磨殘餘物，接著過濾混合物。用鹽水洗滌經合併之濾液，乾燥 (Na_2SO_4) 且在真空中濃縮。藉由用含 2% 7 N 甲醇氮溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 來純化，得到呈深綠色泡沫狀之標題化合物 (144 mg, 77%)； ^1H NMR: 1.66-1.80 (2H, m), 2.06-2.16 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.66 (2H, t), 3.59 (2H, d), 3.75 (3H, s), 3.83-3.91 (5H, m), 4.01 (2H, s), 6.30 (1H, s), 7.09 (1H, d), 7.16 (1H, t), 7.21-

7.28 (1H, m), 7.31 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.70 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.26 (1H, s), 8.43 (1H, d); m/z : $ES^+ MH^+$ 470.7。

中間物 147: *N*-[2-甲氧基-4-(8-甲基-2,8-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-5-硝基苯基]-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

將 *N*-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中間物 129, 300 mg, 0.76 mmol)、8-甲基-2,8-二氮雜螺[3.4]辛烷(中間物 47, 115 mg, 0.92 mmol)、DIPEA (0.158 mL, 0.92 mmol)及DMA (4 mL)之混合物在100°C下加熱1小時。接著使混合物吸附至SCX管柱上,且用CH₃OH洗滌該管柱。接著用含甲醇氨溶液之CH₂Cl₂ (1:1)溶離管柱,且合併含有所要產物之溶離份並在真空中濃縮。藉由用含1.5% CH₃OH之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化,得到呈橙色固體狀之標題化合物(209 mg, 55%); ¹H NMR: 1.71 (2H, dt), 2.00-2.10 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.67 (2H, t), 3.74 (2H, d), 3.88 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.11 (2H, d), 6.31 (1H, s), 7.12 (1H, t), 7.20 (1H, d), 7.25 (1H, dd), 7.52 (1H, d), 8.02 (1H, s), 8.28-8.34 (2H, m), 8.36 (1H, d), 8.63 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 500.6。

中間物 148: 4-[(3*S*)-3-二甲基胺基吡咯啶-1-基]-6-甲氧基-*N*-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺

將 *N*-[4-[(3*S*)-3-二甲基胺基吡咯啶-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中間物 149, 230 mg, 0.47 mmol)、鐵(158 mg, 2.83 mmol)、NH₄Cl (17.7 mg, 0.33 mmol)、乙醇(9 mL)及水(3 mL)之混合物在回流

下加熱50分鐘。判斷反應未完成，故再添加鐵(158 mg，2.83 mmol)及NH₄Cl (17.7 mg，0.33 mmol)，且在回流下再加熱混合物0.5小時。冷卻後，過濾混合物且在真空中濃縮。藉由用含1.5-7% 7 M 甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化，得到呈灰色泡沫狀之標題化合物(187 mg，87%)；¹H NMR: 1.78 (1H, m), 2.06 (1H, m), 2.20 (6H, s), 2.86 (1H, d), 2.90-3.01 (2H, m), 3.12 (1H, m), 3.15-3.23 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.27 (2H, s), 6.72 (1H, s), 7.14 (1H, d), 7.15-7.21 (1H, m), 7.22-7.34 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.52 (1H, d), 7.74 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.43 (1H, d)；*m/z*: ES⁺ MH⁺ 458.75。

中間物149：*N*-{4-[(3*S*)-3-二甲基胺基吡咯啉-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

將*N*-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中間物129，295 mg，0.75 mmol)、((3*S*)-*N,N*-二甲基吡咯啉-3-胺(103 mg，0.90 mmol)及DIPEA (0.196 mL，1.13 mmol)溶解於DMA (3 mL)中，且密封於微波管中。在微波反應器中加熱混合物至100℃，維持45分鐘，接著冷卻至室溫，用CH₃OH稀釋且使其吸附至SCX管柱上。用CH₃OH洗滌該管柱，接著用含甲醇氨溶液之CH₂Cl₂ (1:1)溶離。合併含有所要產物之溶離份且在真空中濃縮。藉由用含2-7% 甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化，得到呈紅色固體狀之標題化合物(235 mg，64%)；¹H NMR: 1.83 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.22 (6H, s), 2.72-2.86

(1H, m), 3.17 (2H, m), 3.26 (1H, m), 3.47 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.58 (1H, s), 7.12 (1H, t), 7.19 (1H, d), 7.21-7.31 (1H, m), 7.52 (1H, d), 8.01 (1H, s), 8.23-8.33 (2H, m), 8.36 (1H, d), 8.58 (1H, s); m/z : $ES^- MH^+$ 488.35。

中間物 150：4-甲氧基-6-(1-甲基-3,6-二氫-2*H*-吡啶-4-基)-*N'*-(4-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺

將 *N*-[2-甲氧基-4-(1-甲基-3,6-二氫-2*H*-吡啶-4-基)-5-硝基苯基]-4-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中間物 151, 285 mg, 0.56 mmol)、鐵(188 mg, 3.36 mmol)、 NH_4Cl (21 mg, 0.39 mmol)、乙醇(10.5 mL)及水(3.5 mL)之混合物在回流下加熱 1.5 小時。判斷反應未完成，故再添加 NH_4Cl (21 mg, 0.39 mmol)及鐵(188 mg, 3.36 mmol)，且在回流下再加熱混合物 1.5 小時。冷卻後，過濾混合物且在真空中濃縮。藉由用含 2-10% 7 *N* 甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 來純化，得到呈橙色膠狀之標題化合物(183 mg, 69%)，其未經進一步純化即使用； 1H NMR: 2.30 (3H, s), 2.36-2.45 (2H, m), 2.60 (2H, t), 2.98-3.06 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.34 (2H, s), 5.73 (1H, s), 6.64 (1H, s), 7.09 (1H, m), 7.26 (1H, d), 7.38-7.49 (2H, m), 8.00 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.58 (1H, d), 8.80 (2H, m); m/z : $ES^+ MH^+$ 427。

中間物 151：*N*-[2-甲氧基-4-(1-甲基-3,6-二氫-2*H*-吡啶-4-基)-5-硝基苯基]-4-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

在 N_2 氛圍下，將 3-(2-氯嘧啶-4-基)吡啶并[1,5-*a*]吡啶(中間物 152, 256 mg, 1.00 mmol)、單水合對甲苯磺酸(271

mg, 1.43 mmol)及2-甲氧基-4-(1-甲基-3,6-二氫-2*H*-吡啶-4-基)-5-硝基苯胺(中間物3, 250 mg, 0.95 mmol)及2-戊醇(12 mL)之溶液在回流下加熱4小時。接著在真空中濃縮混合物, 且將殘餘物溶解於CH₃OH中。藉由使用SCX管柱, 用7 M甲醇氨溶液溶離進行離子交換層析來純化此溶液。在真空中濃縮含有所要產物之溶離份, 得到殘餘物, 將其溶解於熱DMF (10 mL)中。過濾此溶液且在真空中濃縮, 得到膠狀物, 用CH₃CN (10 mL)濕磨該膠狀物, 得到呈黃色粉末狀之標題化合物(285 mg, 66%); ¹H NMR: 2.36 (5H, s), 2.67 (2H, s), 3.07 (2H, s), 4.02 (3H, s), 5.66 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.12 (1H, t), 7.41 (1H, m), 7.45 (1H, m), 8.45 (2H, t), 8.59 (1H, d), 8.83 (2H, t), 8.90 (1H, s); *m/z*: ES⁻ M-H⁻ 456。

中間物152: 3-(2-氯嘓啶-4-基)吡啶并[1,5-*a*]吡啶

在25°C下, 將K₂CO₃ (5.18 g, 37.50 mmol)添加至含碘化1-胺基吡啶(4.50 g, 20.25 mmol)及(*E*)-2-氯-4-(2-乙氧基乙烯基)嘓啶(中間物153, 2.77 g, 15 mmol)之DMF (20 mL)中。在25°C下攪拌所得深藍色懸浮液15小時(變成深血紅色), 接著加熱至110°C, 維持2小時。冷卻後, 將混合物添加至水(100 mL)中, 且藉由過濾收集所得棕色固體, 用水洗滌且藉由抽吸乾燥。用EtOAc (2×100 mL)萃取水性濾液, 且用水(100 mL×4)及飽和鹽水(50 mL)洗滌經合併之有機溶液。接著乾燥(MgSO₄)溶液且在真空中濃縮。將所得殘餘物與先前收集之棕色固體合併, 且溶解於THF (100

mL)中。經30 g二氧化矽襯墊過濾此溶液。濃縮溶離液，且用 -70°C CH_3OH 洗滌所得殘餘物，得到呈米色結晶固體狀之標題化合物(1.274 g, 37%)； ^1H NMR: 7.19 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.95 (1H, d), 8.49 (1H, m), 8.61 (1H, d), 8.85-8.91 (1H, m), 8.92 (1H, s)； m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 231。

中間物153：4-[(3*R*)-3-二甲基胺基吡咯啉-1-基]-6-甲氧基-*N*-(4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺

將*N*-[4-[(3*R*)-3-二甲基胺基吡咯啉-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中間物154, 440 mg, 0.93 mmol)、鐵(311 mg, 5.56 mmol)、 NH_4Cl (37.2 mg, 0.70 mmol)、乙醇(15 mL)及水(5 mL)之混合物在回流下加熱1.5小時。冷卻後，在真空中濃縮混合物。在含10% CH_3OH 之 CH_2Cl_2 (20 mL)中濕磨所得殘餘物15分鐘，接著過濾。用含10% CH_3OH 之 CH_2Cl_2 (10 mL)再次濕磨殘餘物，接著過濾。用鹽水洗滌經合併之濾液，乾燥(MgSO_4)且在真空中濃縮。藉由用含0-10%甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行FCC來純化，在用乙醚濕磨後得到呈黃色固體狀之標題化合物(339 mg, 82%)； ^1H NMR: 1.73-1.83 (1H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.20 (6H, s), 2.81-2.90 (1H, m), 2.92-3.00 (2H, m), 3.11-3.16 (1H, m), 3.17-3.24 (1H, m), 3.73 (3H, s), 4.28 (2H, br s), 6.71 (1H, s), 7.07 (1H, td), 7.20 (1H, d), 7.27 (1H, s), 7.37-7.42 (1H, m), 7.97 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.53 (1H, d), 8.76 (1H, s), 8.79 (1H, d)； m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 445.33。

中間物 154： *N*-[4-[(3*R*)-3-二甲基胺基吡咯啉-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

將 (3*R*)-*N,N*-二甲基吡咯啉-3-胺 (0.166 mL, 1.31 mmol) 添加至 *N*-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-胺 (中間物 155, 415 mg, 1.09 mmol) 及 DIPEA (0.227 mL, 1.31 mmol) 於 DMA (3.2 mL) 中之懸浮液中，且在 85°C 下加熱混合物 1 小時。藉由使用 SCX 管柱，用 7 M 甲醇氨溶液溶離進行離子交換層析來達成部分純化。合併純淨溶離份且濃縮。藉由用含 0-7% CH₃OH 之 CH₂Cl₂ 溶離進行 FCC 進一步純化，得到呈橙色固體狀之標題化合物 (443 mg, 86%)；¹H NMR: 1.77-1.88 (1H, m), 2.13-2.20 (1H, m), 2.23 (6H, s), 2.75-2.84 (1H, m), 3.14-3.26 (3H, m), 3.43-3.51 (1H, m), 3.96 (3H, s), 6.58 (1H, s), 7.08 (1H, td), 7.27 (1H, d), 7.34-7.39 (1H, m), 8.24 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.40 (1H, s), 8.49 (1H, d), 8.78 (1H, s), 8.80 (1H, d)；*m/z*: ES⁺ MH⁺ 475.31。

中間物 155： *N*-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

將 3-(2-氯嘧啶-4-基)吡啶并[1,5-*a*]吡啶 (中間物 152, 1.476 g, 6.40 mmol)、4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺 (中間物 23, 1.310 g, 7.04 mmol)、單水合對甲苯磺酸 (1.339 g, 7.04 mmol) 及 2-戊醇 (45 mL) 之混合物在 125°C 下加熱 22 小時。冷卻後，過濾混合物。用 CH₃OH、乙醚洗滌固體，接著在過濾器上乾燥，得到棕色固體。將該固體溶解於

CH₂Cl₂ 中，且用飽和 NaHCO₃ (×3)、水及鹽水洗滌此溶液，接著乾燥(MgSO₄)且在真空中濃縮。在沸騰之 CH₃CN 中濕磨所得殘餘物，接著使其冷卻。藉由過濾收集所得固體且經空氣乾燥，得到呈棕色固體狀之標題化合物(1.29 g, 53%)；¹H NMR: 4.03 (3H, s), 7.11 (1H, td), 7.37 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.43-7.48 (1H, m), 8.45 (1H, d), 8.51 (1H, s), 8.58 (1H, d), 8.82-8.84 (2H, m), 9.00 (1H, d)；*m/z*: ES⁺ MH⁺ 381.54。

○ 中間物 156：4-(3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基)-6-甲氧基-N-(4-吡唑并[1,5-*a*]-吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺

○ 將 *N*-[4-(3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中間物 157, 355 mg, 0.77 mmol)、鐵(258 mg, 4.63 mmol)、NH₄Cl (30.9 mg, 0.58 mmol)、乙醇(12.6 mL)及水(4.2 mL)之混合物在回流下加熱 1.5 小時。冷卻後，在真空中濃縮混合物。在含 10% CH₃OH 之 CH₂Cl₂ (20 mL) 中濕磨所得殘餘物 15 分鐘，接著過濾混合物。用含 10% CH₃OH 之 CH₂Cl₂ (20 mL) 再次濕磨殘餘物，接著過濾。用鹽水洗滌經合併之濾液，乾燥(MgSO₄)且在真空中濃縮。藉由用含 0-10% 甲醇氮溶液之 CH₂Cl₂ 溶離進行 FCC 來純化，在用乙醚濕磨後得到呈棕色固體狀之標題化合物(249 mg, 75%)；¹H NMR: 2.12 (6H, s), 3.02-3.09 (1H, m), 3.47 (2H, t), 3.71 (3H, s), 3.98 (2H, t), 4.04 (2H, br s), 6.28 (1H, s), 7.05 (1H, td), 7.09 (1H, s), 7.16 (1H, d), 7.36-7.41 (1H, m), 7.93 (1H, s),

8.27 (1H, d), 8.48 (1H, d), 8.74 (1H, s), 8.77 (1H, d); m/z : $ES^+ MH^+$ 431.35。

中間物 157: *N*-[4-(3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

將 *N,N*-二甲基氮雜環丁烷-3-胺二鹽酸鹽(中間物 26, 227 mg, 1.31 mmol)添加至 *N*-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡啶并[1,5-*a*]-吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中間物 155, 415 mg, 1.09 mmol)及 DIPEA (0.755 mL, 4.36 mmol)於 DMA (3.2 mL)中之懸浮液中, 且在 85°C 下加熱混合物 1 小時。藉由使用 SCX 管柱且用 7 M 甲醇氨溶液溶離進行離子交換層析來部分純化混合物。合併純淨溶離份且在真空中濃縮。藉由用含 0-7% CH_3OH 之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 進一步純化, 得到呈橙色固體狀之標題化合物(360 mg, 72%); 1H NMR: 2.15 (6H, s), 3.12-3.19 (1H, m), 3.74-3.78 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.04-4.09 (2H, m), 6.29 (1H, s), 7.08 (1H, td), 7.28 (1H, d), 7.36-7.41 (1H, m), 8.26 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.45-8.49 (2H, m), 8.78 (1H, s), 8.80 (1H, d); m/z : $ES^+ MH^+$ 461.33。

中間物 158: *N*¹-(2-二甲基胺基乙基)-5-甲氧基-*N*¹-甲基-*N*⁴-(4-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,2,4-三胺

將 *N*¹-(2-二甲基胺基乙基)-2-甲氧基-*N*¹-甲基-5-硝基-*N*-(4-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,4-二胺(中間物 159, 440 mg, 0.95 mmol)、鐵(319 mg, 5.71 mmol)、 NH_4Cl (38.2 mg, 0.71 mmol)、乙醇(15 mL)及水(5 mL)之

混合物在回流下加熱1.5小時。冷卻後，在真空中濃縮混合物。在含10% CH₃OH之CH₂Cl₂ (20 mL)中濕磨所得殘餘物15分鐘，接著過濾混合物。用含10% CH₃OH之CH₂Cl₂ (20 mL)再次濕磨殘餘物，接著過濾。用鹽水洗滌經合併之濾液，乾燥(MgSO₄)且在真空中濃縮。藉由用含0-10% 甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化，在用乙醚濕磨後得到呈棕色膠狀之標題化合物(321 mg, 78%)；¹H NMR: 2.18 (6H, s), 2.37 (2H, t), 2.65 (3H, s), 2.91 (2H, t), 3.72 (3H, s), 4.57 (2H, br s), 6.77 (1H, s), 7.07 (1H, td), 7.22 (1H, d), 7.29 (1H, s), 7.37-7.42 (1H, m), 7.97 (1H, s), 8.31 (1H, d), 8.52 (1H, d), 8.76 (1H, s), 8.77-8.80 (1H, m)；*m/z*: ES⁺ MH⁺ 433.36。

中間物 159: *N'*-(2-二甲基胺基乙基)-2-甲氧基-*N'*-甲基-5-硝基-*N*-(4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,4-二胺

將 *N*¹, *N*¹, *N*²-三甲基乙烷-1,2-二胺(138 mg, 1.35 mmol)添加至 *N*-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中間物 155, 428 mg, 1.13 mmol)及 DIPEA (0.234 mL, 1.35 mmol)於 DMA (3.3 mL)中之懸浮液中，且在 85°C 下加熱混合物1.5小時。藉由使用 SCX 管柱且用 7 M 甲醇氨溶液溶離進行離子交換層析來達成部分純化。合併純淨溶離份且在真空中濃縮。藉由用含0-10% CH₃OH之CH₂Cl₂溶離進行FCC進一步純化，得到呈橙色油狀之標題化合物(444 mg, 85%)；¹H NMR: 2.18 (6H, s), 2.50-2.53 (2H, m), 2.87 (3H, s), 3.26-3.30 (2H, m), 3.95 (3H, s), 6.86

(1H, s), 7.09 (1H, td), 7.30 (1H, d), 7.35-7.40 (1H, m), 8.27 (1H, s), 8.37 (1H, d), 8.47-8.51 (2H, m), 8.79 (1H, s), 8.79-8.82 (1H, m); m/z : $ES^+ MH^+$ 463.33。

中間物 160: 4-[(3a*R*,6a*R*)-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氫吡咯并[3,4-*b*]-吡咯-1-基]-6-甲氧基-*N*-(4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺

將 *N*-[4-[(3a*R*,6a*R*)-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中間物 161, 190 mg, 0.39 mmol)、鐵(131 mg, 2.34 mmol)、 NH_4Cl (14.62 mg, 0.27 mmol)、乙醇(6 mL)及水(2 mL)之混合物在回流下加熱4小時，接著在室溫下攪拌隔夜。藉由使用 SCX 管柱且用 7 N 甲醇氨溶液溶離進行離子交換層析來達成部分純化。接著將適當溶離份在真空中濃縮後加載至二氧化矽上。藉由用含 0-5% 7 N 甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 來純化，得到不純物質。合併含有所要產物之溶離份，且藉由用含 0-2.5% 7 N 甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 進一步純化，得到標題化合物 (100 mg, 56%); m/z : $ES^+ MH^+$ 457.21。

中間物 161: *N*-[4-[(3a*R*,6a*R*)-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氫吡咯并[3,4-*b*]-吡咯-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

將 DIPEA (0.343 mL, 1.97 mmol) 添加至 *N*-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中間物 155, 300 mg, 0.79 mmol) 及 (3a*R*,6a*R*)-5-甲基-

2,3,3a,4,6,6a-六氫-1*H*-吡咯并[3,4-*b*]吡咯(中間物 37, 109 mg, 0.87 mmol)於2,2,2-三氟乙醇(5 mL)中之懸浮液中, 且在微波中於140°C下加熱混合物1小時。冷卻後, 藉由使用SCX管柱且用7 M甲醇氨溶液溶離進行離子交換層析來部分純化混合物。接著將適當溶離份在真空中濃縮後加載至二氧化矽上。藉由用含0-4% 7 N甲醇氨溶液之CH₂Cl₂溶離進行FCC進一步純化, 得到呈略微不純橙色/紅色固體狀之標題化合物(198 mg, 52%), 其未經進一步純化即使用; ¹H NMR (CDCl₃): 1.89 (1H, dd), 2.06-2.18 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.31 (1H, dd), 2.47 (2H, ddd), 2.65 (1H, t), 2.99-3.10 (1H, m), 3.26 (1H, t), 3.51-3.60 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.39-4.46 (1H, m), 6.46 (1H, s), 6.93 (1H, td), 7.04 (1H, d), 7.38 (1H, s), 7.43 (1H, ddd), 8.36 (1H, d), 8.46 (1H, s), 8.52 (1H, m), 8.58 (1H, m), 8.98 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 487.15。

中間物 162: 4-甲氧基-6-(8-甲基-2,8-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-*N'*-(4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺

將*N*-[2-甲氧基-4-(8-甲基-2,8-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中間物 163, 404 mg, 0.83 mmol)、鐵(278 mg, 4.98 mmol)、NH₄Cl (33.3 mg, 0.62 mmol)、乙醇(15 mL)及水(5 mL)之混合物在回流下加熱1.5小時。冷卻後, 過濾混合物, 且用1:10 CH₃OH - CH₂Cl₂ (20 mL)洗滌殘餘物。將經合併之濾液在真空中濃縮後加載至二氧化矽上。藉由用含1-10%

甲醇氨溶液之 CH_2Cl_2 溶離進行FCC來純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(338 mg, 89%)； ^1H NMR: 1.72 (2H, dt), 2.11 (2H, dd), 2.42 (3H, s), 2.66 (2H, t), 3.63 (2H, d), 3.72 (3H, s), 3.87 (2H, d), 4.03 (2H, s), 6.29 (1H, s), 7.06 (1H, td), 7.10 (1H, s), 7.16 (1H, d), 7.35-7.42 (1H, m), 7.93 (1H, s), 8.27 (1H, d), 8.52 (1H, d), 8.74 (1H, s), 8.77 (1H, t); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 457.36。

中間物 163: *N*-[2-甲氧基-4-(8-甲基-2,8-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-5-硝基苯基]-4-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

將 8-甲基-2,8-二氮雜螺[3.4]辛烷(中間物 47, 133 mg, 0.88 mmol)添加至 *N*-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基)-嘧啶-2-胺(中間物 155, 280 mg, 0.74 mmol)及 DIPEA (0.153 mL, 0.88 mmol)於 DMA (3 mL)中之懸浮液中，且在 100°C 下加熱混合物 1 小時。接著藉由使用 SCX 管柱，用 7 M 甲醇氨溶液溶離進行離子交換層析來部分純化混合物。合併純淨溶離份且在真空中濃縮。藉由用含 1-8% CH_3OH 之 CH_2Cl_2 溶離進行 FCC 進一步純化，得到呈橙色乾膜狀之標題化合物(300 mg)； ^1H NMR: 1.71 (2H, dt), 2.05 (2H, dd), 2.40 (3H, s), 2.67 (2H, t), 3.75 (2H, d), 3.95 (3H, s), 4.11 (2H, d), 6.31 (1H, s), 7.09 (1H, td), 7.28 (1H, d), 7.35-7.41 (1H, m), 8.25 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.47 (1H, s), 8.50 (1H, d), 8.79 (1H, s), 8.79-8.82 (1H, m); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 487.30。

中間物 164: 4-[(3*R*)-3-二甲基胺基吡咯啶-1-基]-*N*-[4-(1*H*-

吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-6-甲氧基苯-1,3-二胺

將水 (4 mL) 添加至 *N*-{4-[(3*R*)-3-二甲基胺基吡咯啶-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (中間物 165, 286 mg, 0.60 mmol)、鐵 (202 mg, 3.62 mmol)、NH₄Cl (22.6 mg, 0.42 mmol) 及乙醇 (24 mL) 之經攪拌混合物中。在 105°C 下攪拌所得混合物 3 小時，接著經矽藻土 (Celite™) 過濾且在真空中濃縮。藉由使用 SCX 管柱且用 0.35 M 甲醇氨溶液溶離進行離子交換層析來部分純化，得到呈棕色膠狀之標題化合物 (312 mg, 116%)，其未經進一步純化即使用；¹H NMR: 2.13 (2H, d), 2.32 (2H, d), 2.80 (6H, d), 2.87-2.98 (2H, m), 3.19 (2H, d), 3.77 (3H, s), 6.74 (1H, s), 7.17 (4H, ddd), 7.46 (1H, d), 7.56 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.28 (2H, dd), 8.43 (1H, d), 11.76 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 444。

中間物 165: *N*-{4-[(3*R*)-3-二甲基胺基吡咯啶-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

將 (3*R*)-*N,N*-二甲基吡咯啶-3-胺 (92 mg, 0.81 mmol) 添加至 *N*-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (中間物 68, 404 mg, 0.73 mmol) 及 DIPEA (0.256 mL, 1.46 mmol) 於 3 mL DMA 中之混合物中。接著在微波中於 140°C 下加熱混合物 0.5 小時。藉由使用 SCX 管柱 (20 g) 且用 0.35 M 甲醇氨溶液溶離進行離子交換層析來達成部分純化。合併適當溶離份且在真空中濃縮，得到橙色/棕色膠狀物。用乙醇 (15 mL) 濕磨此膠狀物，得到固體，藉由過

濾收集該固體且在真空下乾燥，得到呈橙色固體狀之標題化合物(291 mg, 84%)； ^1H NMR: 1.82 (1H, dt), 2.12-2.20 (1H, m), 2.22 (6H, s), 2.73-2.83 (1H, m), 3.12-3.22 (2H, m), 3.22-3.27 (1H, m), 3.41-3.51 (1H, m), 3.97 (3H, s), 6.58 (1H, s), 7.07 (1H, t), 7.18 (1H, t), 7.26 (1H, d), 7.45 (1H, d), 8.00 (1H, s), 8.28-8.31 (2H, m), 8.35 (1H, d), 8.57 (1H, s), 11.78 (1H, s)； m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 474.30。

中間物 166：4-(3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基)-*N*-[4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-6-甲氧基苯-1,3-二胺

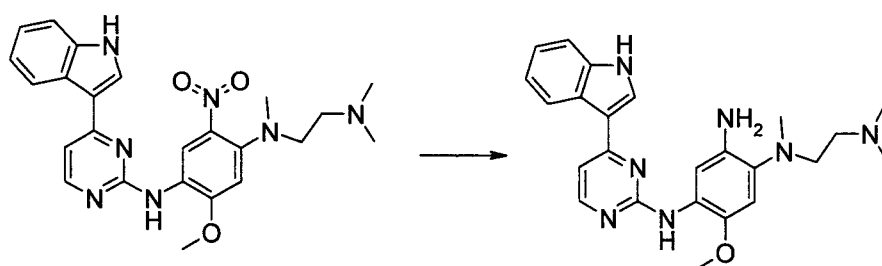
將水(4 mL)添加至 *N*-[4-(3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中間物 167, 240 mg, 0.52 mmol)、鐵(175 mg, 3.13 mmol)、 NH_4Cl (19.56 mg, 0.37 mmol)及乙醇(24 mL)之混合物中。在105°C下攪拌所得混合物3小時，接著經矽藻土(CeliteTM)過濾。在真空中濃縮濾液，且藉由使用SCX管柱且用0.35 M甲醇氨溶液溶離進行離子交換層析來部分純化。合併適當溶離份且在真空中濃縮，得到呈棕色膠狀之標題化合物(241 mg, 107%)，其未經進一步純化即使用； m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 430。

中間物 167：*N*-[4-(3-二甲基胺基氮雜環丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

將 *N,N*-二甲基氮雜環丁烷-3-胺二鹽酸鹽(中間物 26, 140 mg, 0.81 mmol)添加至 *N*-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中間物 68, 406 mg, 0.74 mmol)

及DIPEA (0.514 mL, 2.94 mmol)於DMA (3 mL)中之懸浮液中。在微波中於140°C下加熱混合物0.5小時。接著藉由使用SCX管柱(20 g)且用0.35 M甲醇氫溶液溶離進行離子交換層析來部分純化混合物。合併適當溶離份且在真空中濃縮，得到橙色/棕色膠狀物。用乙醇(15 mL)濕磨此膠狀物，得到固體，藉由過濾收集該固體且在真空下乾燥，得到呈橙色固體狀之標題化合物(245 mg, 72%)；¹H NMR: 2.15 (6H, s), 3.17 (1H, dd), 3.76 (2H, dd), 3.97 (3H, s), 4.03-4.10 (2H, m), 6.29 (1H, s), 7.08 (1H, t), 7.14-7.21 (1H, m), 7.27 (1H, d), 7.45 (1H, d), 8.01 (1H, s), 8.28-8.37 (3H, m), 8.64 (1H, s), 11.79 (1H, s)；*m/z*: ES⁺ MH⁺ 460.32。

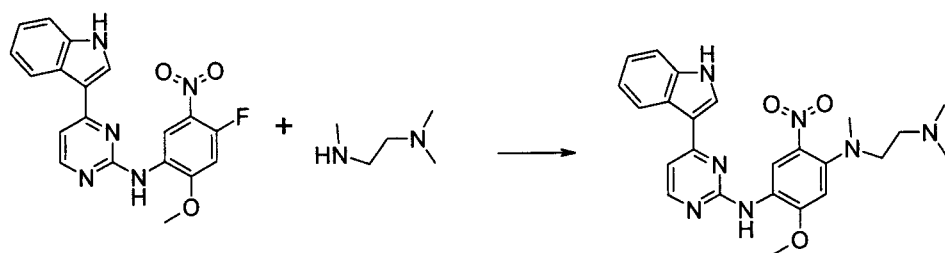
中間物168：*N'*-(2-二甲基氨基乙基)-*N'*-[4-(1*H*-吲哚-3-基)嘧啶-2-基]-5-甲氧基-*N'*-甲基苯-1,2,4-三胺



將水(4 mL)一次全量添加至*N'*-(2-二甲基氨基乙基)-*N'*-[4-(1*H*-吲哚-3-基)嘧啶-2-基]-2-甲氧基-*N'*-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺(中間物169, 270 mg, 0.59 mmol)、鐵(196 mg, 3.51 mmol)、NH₄Cl (21.9 mg, 0.41 mmol)及乙醇(24 mL)之混合物中。在105°C下加熱所得混合物3小時，接著經矽藻土(CeliteTM)過濾。在真空中濃縮濾液，接著藉由使用

SCX管柱且用0.35 M 甲醇氨溶液溶離進行離子交換層析來部分純化。合併適當溶離份且在真空中濃縮，得到呈棕色固體狀之標題化合物(244 mg, 97%)，其未經進一步純化即使用； ^1H NMR: 2.18 (6H, s), 2.37 (2H, s), 2.64 (3H, s), 2.90 (2H, s), 3.76 (3H, s), 6.77 (1H, s), 7.03-7.26 (3H, m), 7.46 (1H, d), 7.52 (1H, s), 7.74 (1H, s), 8.18-8.35 (2H, m), 8.42 (1H, d), 11.72 (1H, s)； m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 432。

中間物 169：*N'*-(2-二甲基氨基乙基)-*N*-[4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-2-甲氧基-*N'*-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺



將 *N*¹,*N*¹,*N*²-三甲基乙烷-1,2-二胺(83 mg, 0.82 mmol)添加至 *N*-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中間物 68, 409 mg, 0.74 mmol)、DIPEA (0.259 mL, 1.48 mmol)及DMA (3 mL)之混合物中。在微波中於 140°C 下加熱所得混合物0.5小時。藉由使用SCX管柱(20 g)且用0.35 M 甲醇氨溶液溶離進行離子交換層析來達成部分純化。在真空中濃縮適當溶離份，得到橙色/棕色膠狀物。用乙醇(15 mL)濕磨此膠狀物，得到固體，藉由過濾收集該固體且在真空下乾燥，得到呈橙色固體狀之標題化合物(275 mg, 80%)； ^1H NMR: 2.18 (6H, s), 2.45-2.55 (2H, m), 2.87 (3H, s), 3.25-3.30 (2H, m), 3.97 (3H, s), 6.87

(1H, s), 7.08 (1H, t), 7.18 (1H, t), 7.29 (1H, d), 7.46 (1H, d), 8.03 (1H, s), 8.33 (3H, dd), 8.66 (1H, s), 11.80 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 462.34。

中間物 170: *N*-[2-[[5-甲氧基-4-[[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基]-2-(丙-2-烯基胺基)苯基]-甲基胺基]乙基]-*N*-甲基胺基甲酸第三丁酯

將含丙烯基氯(0.069 mL, 0.85 mmol)之 CH_2Cl_2 (2.5 mL) 經5分鐘逐滴添加至在冰/甲醇浴中冷卻之 *N*-[2-[[2-胺基-5-甲氧基-4-[[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基]苯基]-甲基胺基]乙基]-*N*-甲基胺基甲酸第三丁酯(中間物 171, 377 mg, 0.71 mmol)及 DIPEA (0.234 mL, 1.42 mmol)於 CH_2Cl_2 (8 mL)中之溶液中。攪拌混合物0.5小時。接著用含10% CH_3OH 之 CH_2Cl_2 稀釋混合物。用飽和 $NaHCO_3$ 洗滌所得溶液, 乾燥($MgSO_4$), 接著在真空中濃縮。藉由用含0-3% CH_3OH 之 CH_2Cl_2 溶離進行FCC來純化, 得到呈黃色泡沫狀之標題化合物(325 mg, 78%); 1H NMR: 1.38 (9H, s), 2.71 (3H, s), 2.77 (3H, s), 3.00 (2H, t), 3.34 (2H, t), 3.88 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.73-5.78 (1H, m), 6.27 (1H, dd), 6.67 (1H, dd), 6.99 (1H, s), 7.17 (1H, t), 7.21-7.27 (2H, m), 7.53 (1H, d), 7.87 (1H, s), 8.26 (1H, d), 8.33 (1H, d), 8.62 (1H, s), 8.99 (1H, s), 9.10 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 584.73。

中間物 171: *N*-[2-[[2-胺基-5-甲氧基-4-[[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基]苯基]-甲基胺基]乙基]-*N*-甲基胺基甲酸第三丁酯

將 *N*-[2-[[5-甲氧基-4-[[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基]-2-硝基苯基]-甲基胺基]乙基]-*N*-甲基胺基甲酸第三丁酯(中間物 172, 428 mg, 0.76 mmol)、鐵(255 mg, 4.57 mmol)及 NH_4Cl (30.6 mg, 0.57 mmol)於乙醇(16 mL)及水(5.33 mL)中在回流下加熱1.5小時(100°C下之加熱塊), 接著冷卻混合物且在真空中濃縮。在10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (30 mL)中濕磨所得殘餘物且過濾。用10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (30 mL)再次濕磨殘餘物且過濾。用鹽水洗滌經合併之濾液, 乾燥(MgSO_4)且在真空中濃縮。藉由用含0-5% CH_3OH 之 CH_2Cl_2 溶離進行FCC來純化, 得到呈淡棕色泡沫狀之標題化合物(380 mg, 94%); ^1H NMR: 1.41 (9H, s), 2.64 (3H, s), 2.80 (3H, s), 2.95 (2H, t), 3.34 (2H, t), 3.77 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.40 (2H, s), 6.78 (1H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.23-7.27 (1H, m), 7.52 (1H, d), 7.55 (1H, s), 7.75 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.29 (1H, s), 8.42 (1H, d); m/z : ES^+ MH^+ 532.37。

中間物 172: *N*-[2-[[5-甲氧基-4-[[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基]-2-硝基苯基]-甲基胺基]乙基]-*N*-甲基胺基甲酸第三丁酯

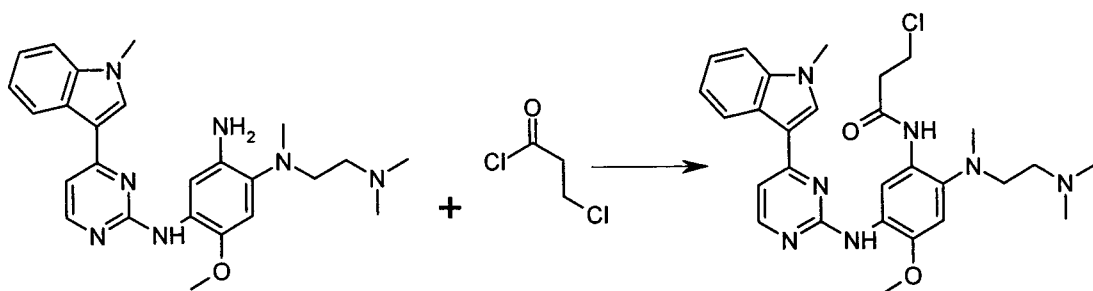
將 *N*-甲基-*N*-(2-甲基胺基乙基)胺基甲酸第三丁酯(中間物 173, 300 mg, 1.59 mmol)添加至 *N*-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中間物 129, 522 mg, 1.33 mmol)及 DIPEA (0.462 mL, 2.65 mmol)於 DMA (5 mL)中之懸浮液中。在微波中於100°C下加熱混合物4小

時。接著用 EtOAc 稀釋混合物，且用水 (5×)、鹽水洗滌，乾燥 (MgSO₄) 且在真空中濃縮。藉由用含 0-2% CH₃OH 之 CH₂Cl₂ 溶離進行 FCC 來純化，在用乙醚濕磨後得到呈橙色固體狀之標題化合物 (431 mg, 58%)；¹H NMR: 1.37 (9H, s), 2.79 (3H, s), 2.88 (3H, s), 3.29-3.36 (2H, m), 3.39-3.44 (2H, m), 3.89 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.85 (1H, d), 7.14 (1H, t), 7.21-7.28 (2H, m), 7.53 (1H, br d), 8.04 (1H, s), 8.31-8.38 (3H, m), 8.72 (1H, br s)；*m/z*: ES⁺ MH⁺ 562.35。

中間物 173：N-甲基-N-(2-甲基胺基乙基)胺基甲酸第三丁酯

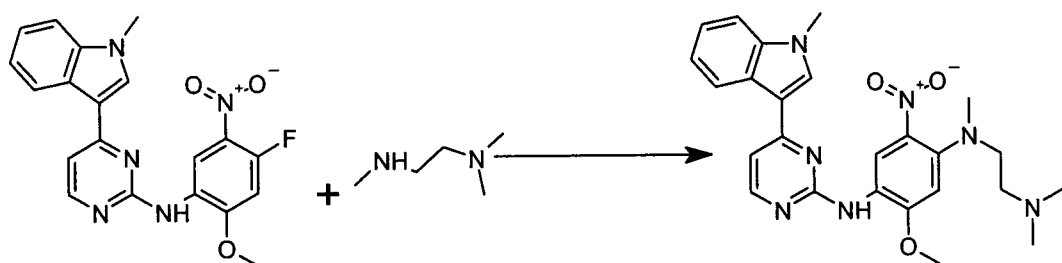
經 20 小時時段，將二碳酸二第三丁酯 (4.95 g, 22.69 mmol) 於 CH₂Cl₂ (240 mL) 中之溶液逐滴添加至 *N,N'*-二甲基乙烷-1,2-二胺 (4 g, 45.38 mmol) 於 CH₂Cl₂ (80 mL) 中之經攪拌溶液中。在室溫下攪拌所得混合物 3 小時。接著依序用飽和 Na₂CO₃ (2×100 mL)、水 (50 mL) 及飽和鹽水 (50 mL) 洗滌混合物。乾燥 (MgSO₄) 有機溶液且在真空中濃縮。藉由用含 0-10% CH₃OH 之 CH₂Cl₂ 溶離進行 FCC 來純化，得到呈淺黃色油狀之標題化合物 (2.177 g, 51%)；¹H NMR: 1.40 (9H, s), 2.28 (3H, s), 2.57 (2H, t), 2.79 (3H, s), 3.20 (2H, t)。

中間物 174：3-氯-N-[2-[2-二甲基胺基乙基(甲基)胺基]-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基]苯基]丙醯胺



在 -50°C 下，向 *N*¹-(2-二甲基氨基乙基)-5-甲氧基-*N*⁴-甲基-*N*⁴-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,2,4-三胺(中間物 175, 33 g, 62.29 mmol)及 K_2CO_3 (6.09 g, 43.6 mmol)於丙酮(300 mL)中之經攪拌懸浮液中添加 3-氯丙酰氯(9.78 g, 74.74 mmol)。加熱所得混合物至 -20°C 且攪拌 0.5 小時。添加 CH_3OH (27.75 mL)及 NaOH 溶液(2.24 g, 56.06 mmol, 於 300 mL 水中)。在室溫下攪拌所得混合物 3-4 小時。藉由過濾收集固體且在 50°C 下乾燥，得到標題化合物(32.5 g, 95%)。 ^1H NMR: (CDCl_3) 2.95 (2H, t), 3.04 (6H, d), 3.50 (3H, s), 3.63 (2H, s), 3.81 (2H, t), 4.01 (6H, s), 4.33-4.37 (2H, m), 7.33-7.42 (3H, m), 7.47 (1H, t), 7.51-7.55 (1H, m), 8.11-8.21 (3H, m), 8.48 (1H, s), 8.87 (1H, s), 9.17 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 536.24。

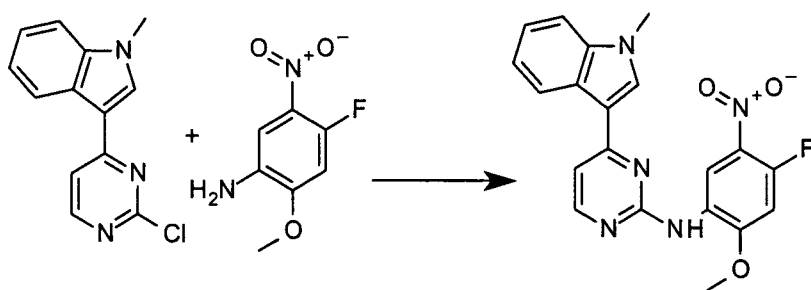
中間物 175: *N*⁴-(2-二甲基氨基乙基)-2-甲氧基-*N*⁴-甲基-*N*¹-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基-苯-1,4-二胺



在室溫下，向 *N*-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基-苯基)-4-(1-甲基

吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中間物176, 65 g, 160.28 mmol)及
N,N',N'-三甲基-乙烷-1,2-二胺(19.65 g, 192.3 mmol)於
 DMA (630 mL)中之經攪拌溶液中添加*N*-乙基-*N*-異丙基-
 丙-2-胺(26.93 g, 208.4 mmol)。在85℃下攪拌所得混合物
 5-6小時, 接著冷卻至室溫。接著添加水(630 mL), 且攪拌
 混合物3-4小時。藉由過濾收集固體物質, 用水(315 mL)洗
 滌且在50℃下乾燥12小時, 得到呈橙色固體狀之標題化
 合物(79.4 g, 96%); ^1H NMR (CDCl_3): 2.29 (6H, s) 2.60 (2H,
 t), 2.93 (3H, s), 3.31 (2H, t), 3.96 (3H, s), 4.00 (3H, s),
 6.69 (1H, s), 7.21 (1H, d), 7.30-7.38 (2H, m), 7.43 (1H, d),
 7.56 (1H, s), 8.18 (1H, d), 8.30 (1H, s), 8.41 (1H, d), 9.59
 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 476.23。

中間物176: *N*-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基-苯基)-4-(1-甲基吡
 啶-3-基)-嘧啶-2-胺



在室溫下, 將1,4-二噁烷(585 mL)添加至3-(2-氯嘧啶-4-
 基)-1-甲基-吡啶(中間物177, 50 g, 160.04 mmol)、4-氟-
 2-甲氧基-5-硝基-苯胺(38.03 g, 192.04 mmol)及單水合對
 甲苯磺酸(37.09 g, 192.04 mmol)之混合物中。在85℃下攪
 拌所得混合物3小時。冷卻至室溫後, 用23%氨水(39.59
 mL, 480.1 mmol)及水(195 mL, 510.1 mmol)淬滅混合

物，且有固體沈澱。在室溫下攪拌所得漿液3-4小時。藉由過濾收集固體且在50°C下於真空中乾燥12小時，得到呈黃色固體狀之標題化合物(74.6 g, 85%)； ^1H NMR (CDCl_3): 4.01 (6H, s), 6.90 (1H, d), 7.37-7.48 (4H, m), 8.05-8.12 (2H, m), 8.43 (1H, s), 8.90 (1H, s), 9.34 (1H, s)； m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 394.12。

中間物177：3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-甲基-吡啶

在60°C下，向2,4-二氯嘧啶(70.5 g, 463.76 mmol)於二甲氧基乙烷(900 mL)中之經攪拌溶液中添加 FeCl_3 (77.16 g, 459.12 mmol)及1-甲基吡啶(68.28 g)。在60°C下攪拌所得混合物隔夜。冷卻後，藉由添加甲醇(345 mL)及水(900 mL)使固體沈澱。攪拌所得漿液3小時。藉由過濾收集固體，用 CH_3OH (1.38 L)洗滌且在50°C下乾燥隔夜，得到呈紫色固體狀之標題化合物(138.7 g, 81.5%)； ^1H NMR (CDCl_3) 3.89 (3H, s), 7.36-7.41 (3H, m), 7.49 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.45 (1H, s)； m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 244.05。

N-(2-{2-二甲基胺基乙基-甲基胺基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺(本文中稱作「化合物X」)及其甲磺酸鹽(本文中稱作「甲磺酸鹽Y」)之有用結晶多晶形式

化合物X之多晶形式A

發現最初產生之化合物X為非晶形固體。接著藉由獲取一些此種非晶形化合物X(約20 mg)且在50°C下使其於環己烷(約2 mL)中漿化，同時用磁性攪拌棒攪拌約4天來製備

化合物X之結晶多晶形式A。接著使樣品冷卻，自小瓶移除帽蓋，且使樣品在周圍條件下乾燥，得到化合物X之形式A。化合物X之形式A的X射線粉末繞射圖案展示於圖1中。化合物X之形式A的DSC熱分析圖展示於圖2中，其展示起點在35.1°C處且峰值在50.1°C處之初始事件，繼之以起點在80.2°C處且峰值在88.3°C處之後續熔融吸熱曲線。

化合物X之多晶形式B

發現最初產生之化合物X為非晶形固體。接著藉由獲取一些此種非晶形化合物X (約20 mg)且將其溶解於最少所需量之EtOAc中以實現完全溶解來製備化合物X之結晶多晶形式B。接著使此溶液在周圍條件下蒸發至乾燥，得到化合物X之形式B。化合物X之形式B的X射線粉末繞射圖案展示於圖3中。化合物X之形式B的DSC熱分析圖展示於圖4中，其展示起點在94.1°C處且峰值在113.6°C處之熔融吸熱曲線。

化合物X之多晶形式C

發現最初產生之化合物X為非晶形固體。接著藉由獲取一些此種非晶形化合物X (約20 mg)且將其溶解於實現完全溶解所需之最少量之乙醚中來製備化合物X之結晶多晶形式C。接著使此溶液在周圍條件下蒸發至乾燥，得到化合物X之形式C。化合物X之形式C的X射線粉末繞射圖案展示於圖5中。化合物X之形式C的DSC熱分析圖展示於圖6中，其展示起點在91.1°C處且峰值在103.8°C之熔融吸熱曲線。

化合物X之多晶形式D

經由上文針對實例28所述之方法-替代性合成1及2來產生化合物X之多晶形式D，咸信其為化合物X之結晶單水合物形式。化合物X之形式D的X射線粉末繞射圖案展示於圖7中。化合物X之形式C的DSC熱分析圖展示於圖8中，其展示起點在108.8°C處且峰值在117.7°C處之熔融吸熱曲線。熱解重量分析指示重量損失約為3.3%，其表明單水合形式(理論單水合物=3.5%)。TGA熱分析圖展示於圖9中。

化合物X之多晶形式E

藉由使化合物X [154 g，如針對實例28所述(使用丙烯醯氯)製備]於甲醇(150 mL)與水(600 mL)之混合物中漿化來產生化合物X之多晶形式E，咸信其為化學計量為1.25之化合物X水合形式。添加10 g化合物X (形式D)，且在室溫下攪拌漿液4天。接著藉由過濾收集所得固體，且用水洗滌並使其乾燥。化合物X之形式E的X射線粉末繞射圖案展示於圖10中。化合物X之形式E的DSC熱分析圖展示於圖11中，其展示起點在66.1°C處且峰值在77.2°C處之初始事件，繼之以起點在93.6°C處且峰值在101.5°C處之另一事件，繼之以起點在130.9°C處且峰值在135.3°C處之後續熔融吸熱曲線。熱解重量分析指示重量損失約為4.7%，其表明等價於1.25化學計量水合物之水合形式(理論1.25水合物=4.3%)。TGA熱分析圖展示於圖12中。

化合物X之多晶形式F

藉由獲取一些化合物X之形式E且使其在真空烘箱中於

室溫下乾燥至恆重來產生化合物X之多晶形式F，咸信其為化學計量為0.25之化合物X水合形式。化合物X之形式F的X射線粉末繞射圖案展示於圖13中。化合物X之形式F的DSC熱分析圖展示於圖14中，其展示起點在80.9°C處且峰值在92.8°C處之初始事件，繼之以起點在130.7°C處且峰值在135.7°C處之後續熔融吸熱曲線。熱解重量分析指示重量損失約為0.7%，其表明等價於0.25化學計量水合物之部分水合形式(理論0.25水合物=0.89%)。TGA熱分析圖展示於圖15中。

化合物X之多晶形式K

根據以下方法產生化合物X之此多晶形式：

將丙烯醯氯(0.026 L, 318.48 mmol)於CH₂Cl₂ (290 mL)中之溶液經25分鐘逐滴添加至冷卻至-5°C之*N*¹-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-甲氧基-*N*¹-甲基-*N*⁴-(4-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)苯-1,2,4-三胺(129 g, 289.52 mmol)於CH₂Cl₂ (2.9 L)中之經攪拌懸浮液中。添加為放熱的，但不允許混合物在添加期間升溫至超過1°C。在-5°C下攪拌所得混合物2小時。接著逐滴添加冷飽和NaHCO₃溶液(1 L)，同時保持溫度低於-2°C。接著使混合物升溫至室溫。分離各相，且用水(100 mL)及飽和鹽水(100 mL)洗滌所得有機溶液。接著乾燥(MgSO₄)溶液且在真空中濃縮。將殘餘物溶解於含5% CH₃OH之CH₂Cl₂ (60 mL)中，接著過濾。藉由用含5% CH₃OH之CH₂Cl₂溶離進行FCC來純化經過濾之溶液，且合併純淨溶離份並濃縮，得到呈棕色膠狀之不純化合物

X (96 g)。藉由對掌性製備型HPLC進一步純化，得到化合物**X**之樣品，使其於CH₃OH (50 mL)中漿化。並非所有化合物**X**物質均溶解。接著添加水(250 mL)，且在磁性攪拌下使所得混合物漿化隔夜。接著藉由過濾收集所得固體且在真空烘箱中經週末乾燥，得到16.2 g呈多晶形式(本文中定義為形式K)之化合物**X**。¹H NMR: 2.20 (6H, s), 2.28 (2H, m), 2.71 (3H, s), 2.88 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.76 (1H, d), 6.27 (1H, d), 6.43 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.15 (1H, m), 7.22 (2H, m), 7.51 (1H, d), 7.87 (1H, s), 8.23 (1H, m), 8.33 (1H, m), 8.68 (1H, s), 9.18 (1H, s), 10.16 (1H, s)。

化合物**X**之形式K的X射線粉末繞射圖案展示於圖16中。化合物**X**之形式K的DSC熱分析圖展示於圖17中，其展示起點在129.3°C處且峰值在133.4°C處之熔融吸熱曲線。

甲磺酸鹽**Y**之多晶形式A

藉由先前所述之方法(實例28A，程序3)製備甲磺酸鹽**Y**之多晶形式A。甲磺酸鹽**Y**之形式A的X射線粉末繞射圖案展示於圖18中。甲磺酸鹽**Y**之形式A的DSC熱分析圖展示於圖19中，其展示起點在28.1°C處且峰值在62.2°C處之初始事件，繼之以起點在258.8°C處且峰值在262.0°C處之後續熔融吸熱曲線。

甲磺酸鹽**Y**之多晶形式B

藉由先前所述之方法(實例28A，程序1及2)製備甲磺酸鹽**Y**之多晶形式A。甲磺酸鹽**Y**之形式A的X射線粉末繞射

圖案展示於圖 20 中。甲磺酸鹽 Y 之形式 A 的 DSC 熱分析圖展示於圖 21 中，其展示起點在 245.0℃ 處且峰值在 246.5℃ 處之熔融吸熱曲線。

【圖式簡單說明】

圖 1：X 射線粉末繞射圖案-形式 A

圖 2：DSC 熱分析圖-形式 A

圖 3：X 射線粉末繞射圖案-形式 B

圖 4：DSC 熱分析圖-形式 B

圖 5：X 射線粉末繞射圖案-形式 C

圖 6：DSC 熱分析圖-形式 C

圖 7：X 射線粉末繞射圖案-形式 D (單水合物)

圖 8：DSC 熱分析圖-形式 D 單水合物

圖 9：TGA 熱分析圖-形式 D 單水合物

圖 10：X 射線粉末繞射圖案-形式 E (水合形式)

圖 11：DSC 熱分析圖-形式 E (水合形式)

圖 12：TGA 熱分析圖-形式 E (水合形式)

圖 13：X 射線粉末繞射-形式 F (水合形式)

圖 14：DSC 熱分析圖-形式 F (水合形式)

圖 15：TGA 熱分析圖-形式 F (水合形式)

圖 16：X 射線粉末繞射圖案-形式 K

圖 17：DSC 熱分析圖-形式 K

圖 18：X 射線粉末繞射圖案-甲磺酸鹽形式 A

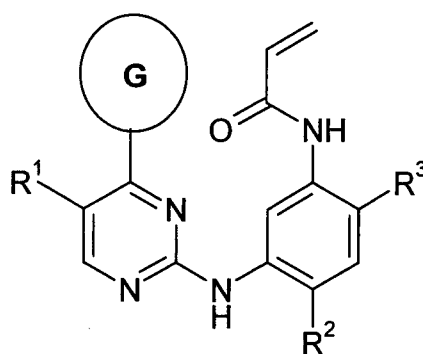
圖 19：DSC 熱分析圖-甲磺酸鹽形式 A

圖 20：X 射線粉末繞射圖案-甲磺酸鹽形式 B

圖 21：DSC 熱分析圖-甲磺酸鹽形式 B

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物，



(I)

其中：

G係選自4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基、1*H*-吡啶-3-基、1-甲基-1*H*-吡啶-3-基及吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基；

R¹係選自氫、氟、氯、甲基及氰基；

R²係選自甲氧基及甲基；且

R³係選自(3*R*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基、(3*S*)-3-(二甲基-胺基)吡咯啉-1-基、3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-基、[2-(二甲基胺基)乙基]-(甲基)胺基、[2-(甲基胺基)乙基](甲基)胺基、5-甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛-2-基、(3*aR*,6*aR*)-5-甲基六氫-吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1(2*H*)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]胺基、甲基[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基、1-胺基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基及4-[(2*S*)-2-胺基丙醯基]哌嗪-1-基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中G係選自1*H*-吡啶-3-基、1-甲基-1*H*-吡啶-3-基及吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基。
3. 如請求項1或2之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹為氫。
4. 如請求項1至3中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R²為甲氧基。
5. 如請求項1至4中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中G為1-甲基-1*H*-吡啶-3-基。
6. 如請求項1至5中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R³為[2-(二甲基胺基)乙基]-(甲基)胺基。
7. 如請求項1至6中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為*N*-(2-{2-二甲基胺基乙基-甲基胺基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺。
8. 如請求項1至7中任一項之式(I)化合物之醫藥學上可接受之鹽，其中該醫藥學上可接受之鹽為*N*-(2-{2-二甲基胺基乙基-甲基胺基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺之甲磺酸鹽。
9. 如請求項1之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為*N*-(4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}-2-[甲基-(2-甲基胺基乙基)胺基]苯基)丙-2-烯醯胺。

10. 如請求項1之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為N-(2-[2-二甲基胺基乙基-甲基胺基]-5-{[4-(1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}-4-甲氧基苯基)-丙-2-烯醯胺。
11. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至10中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，與醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑組合。
12. 如請求項1至10中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用作藥劑。
13. 一種如請求項1至10中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以治療癌症之藥劑。
14. 如請求項13之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其中該癌症為非小細胞肺癌。
15. 一種在有治療需要之諸如人類之溫血動物體內產生抗癌作用之方法，其包含投與該動物有效量之如請求項1至10中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。
16. 一種醫藥產品，其包含如請求項1至10中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及用於共同治療癌症之另一抗腫瘤物質。

八、圖式：

N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲基氨基}-4-甲氧基-5-
{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)
-丙-2-烯醯胺形式A之X射線粉末繞射圖案

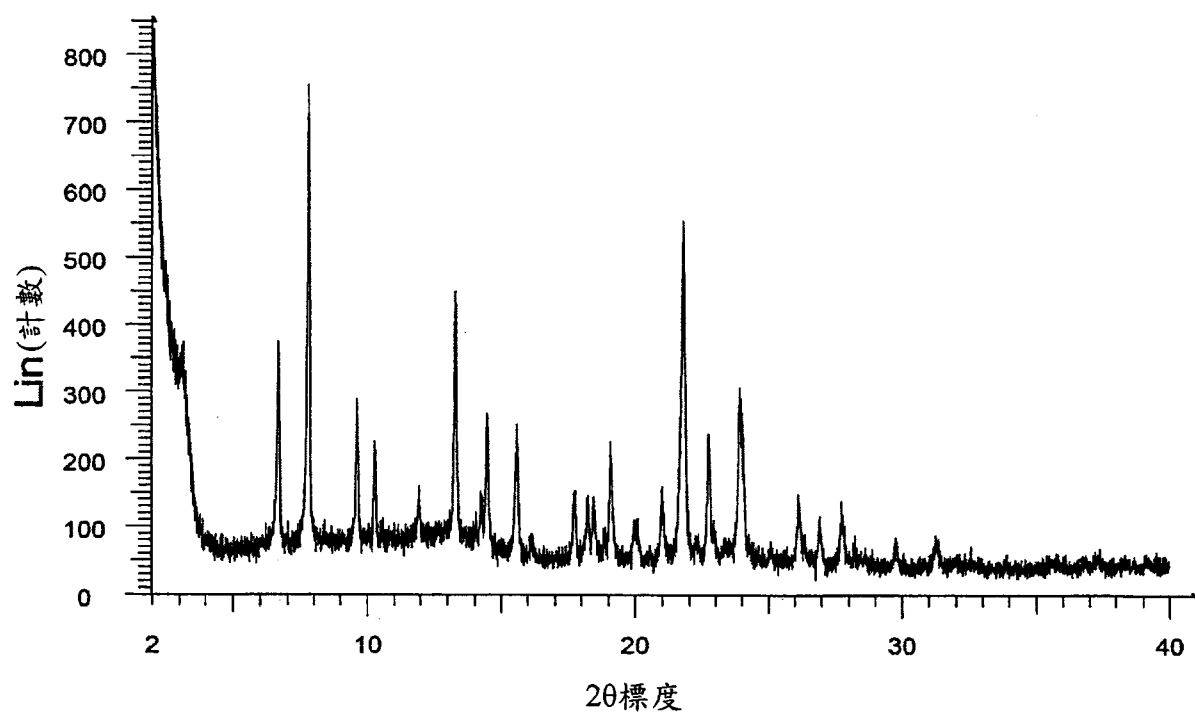


圖1

N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲基氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡咯-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)-丙-2-烯醯胺形式A之DSC熱分析圖

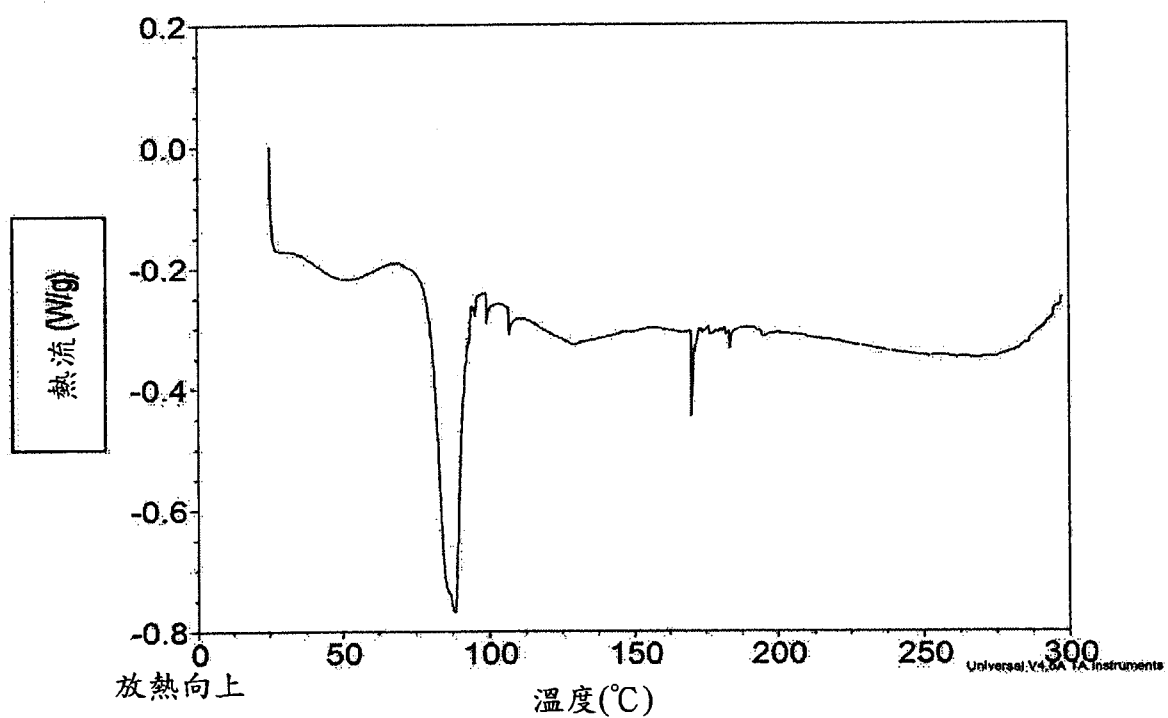


圖2

N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲基氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡咯-3-基) 嘧啶-2-基]胺基}苯基)-丙-2-烯醯胺形式B之X射線粉末繞射圖案

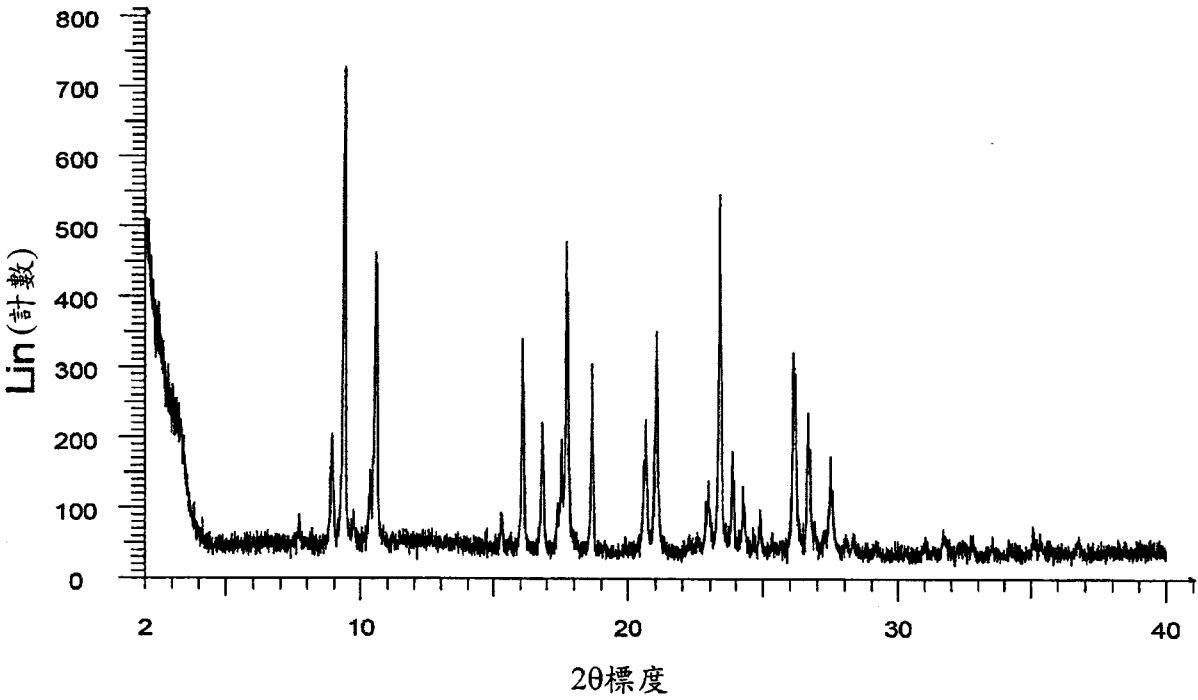


圖3

N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲基氨基}-4-甲氧基-5-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)-丙-2-烯醯胺形式B之DSC熱分析圖

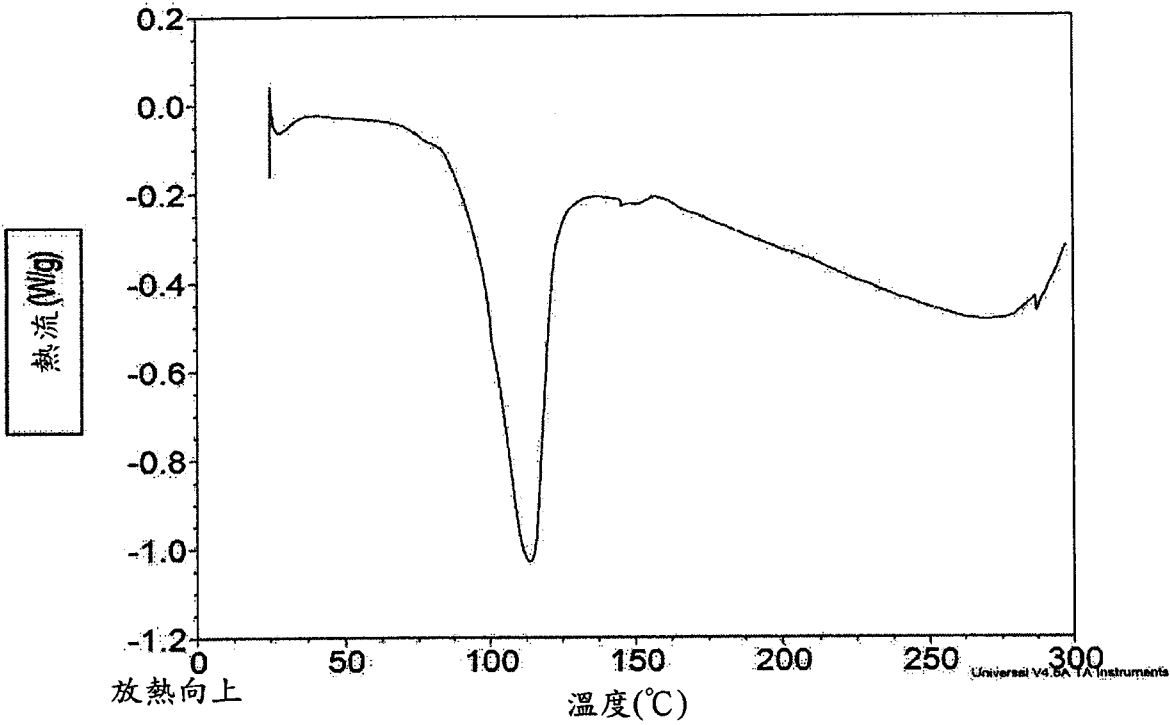


圖 4

N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲基氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)-丙-2-烯醯胺形式C之X射線粉末繞射圖案

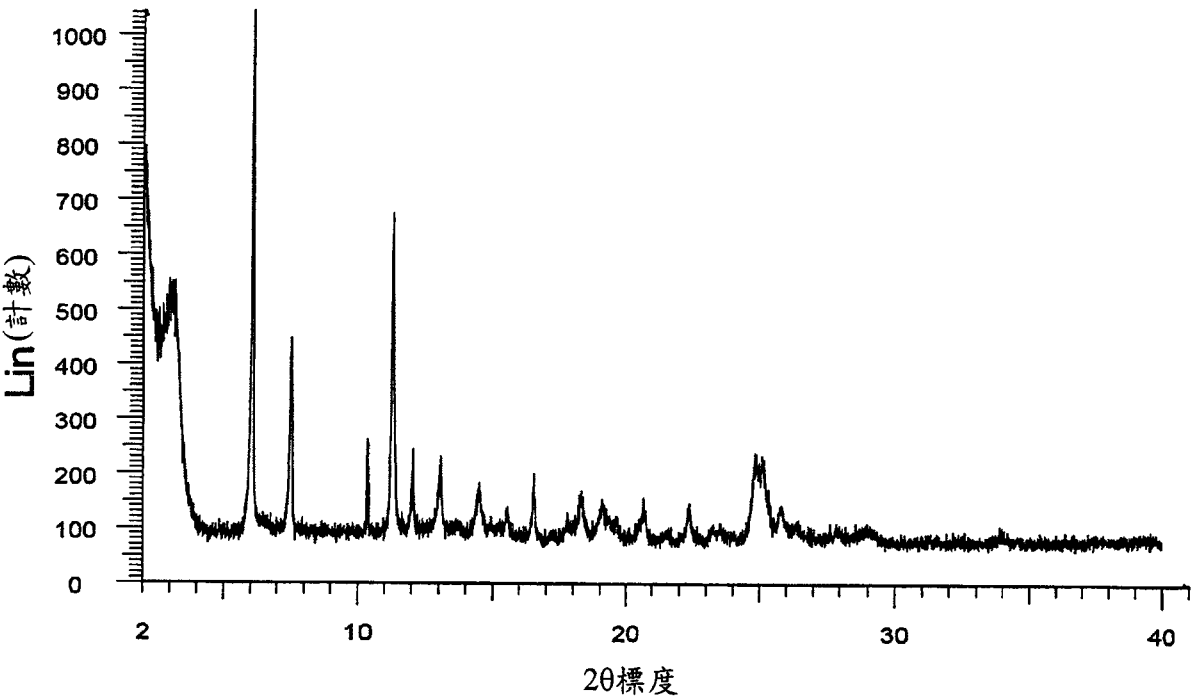


圖5

N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲基氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)-丙-2-烯醯胺形式C之DSC熱分析圖

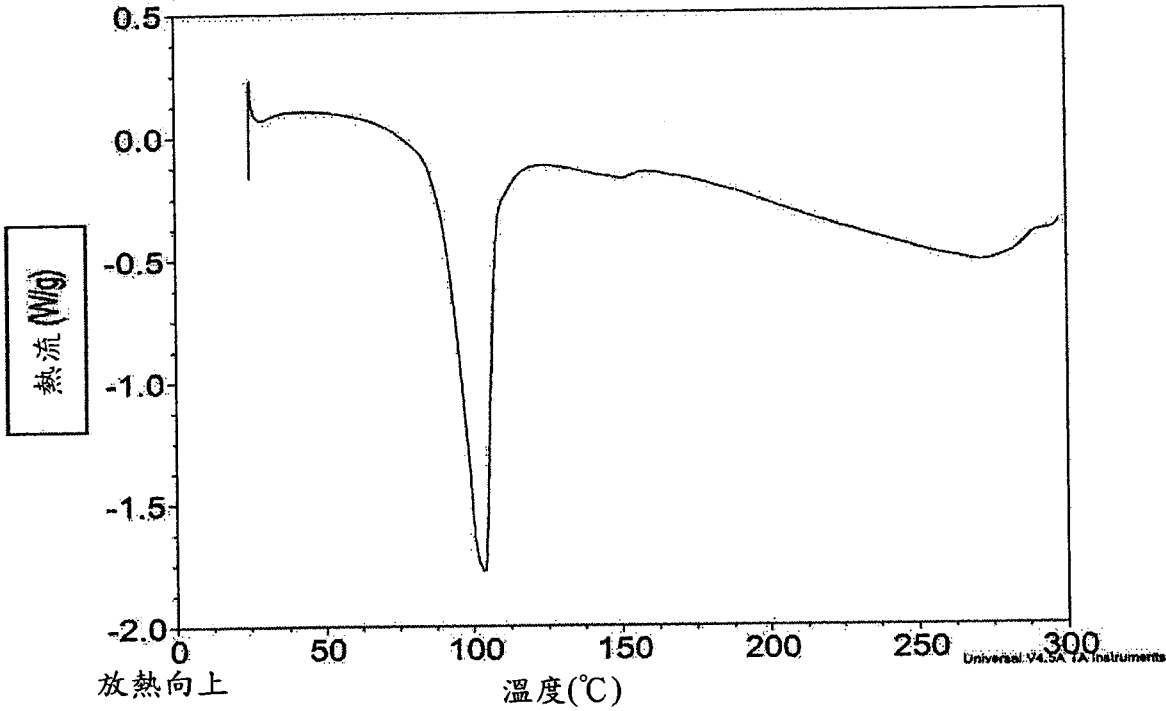


圖6

N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲基氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)-丙-2-烯醯胺形式D (單水合物)之X射線粉末繞射圖案

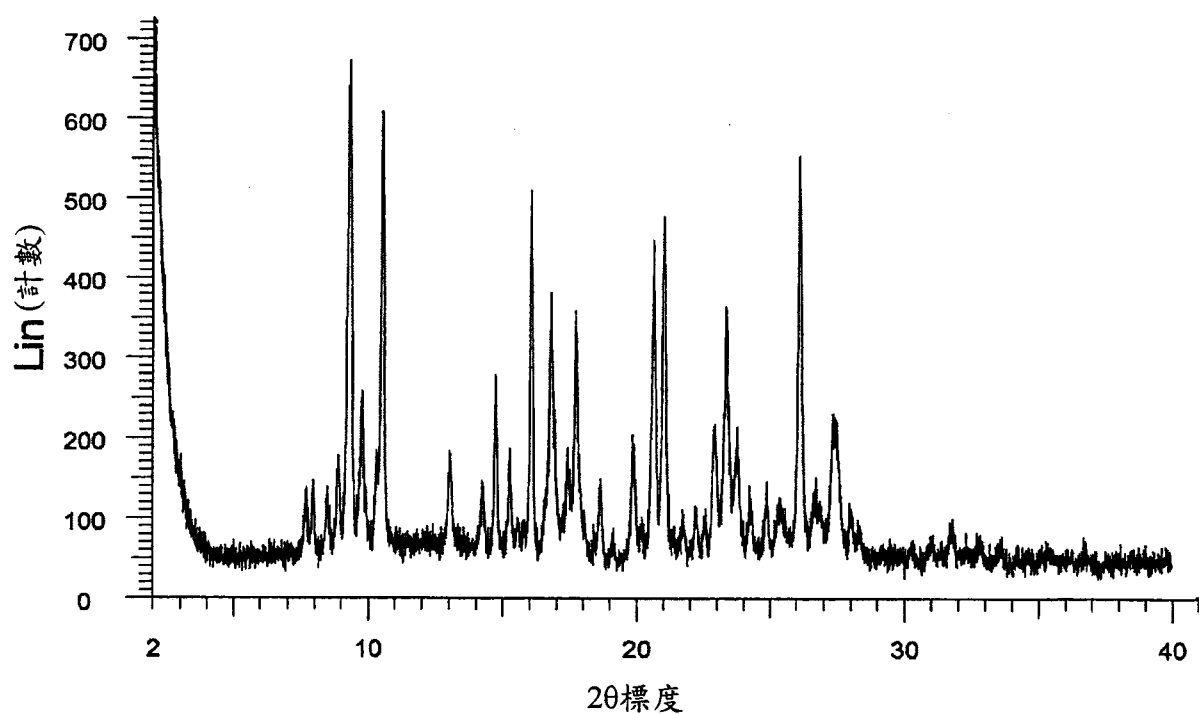


圖 7

N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲基氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)-丙-2-烯醯胺形式D (單水合物)之DSC熱分析圖

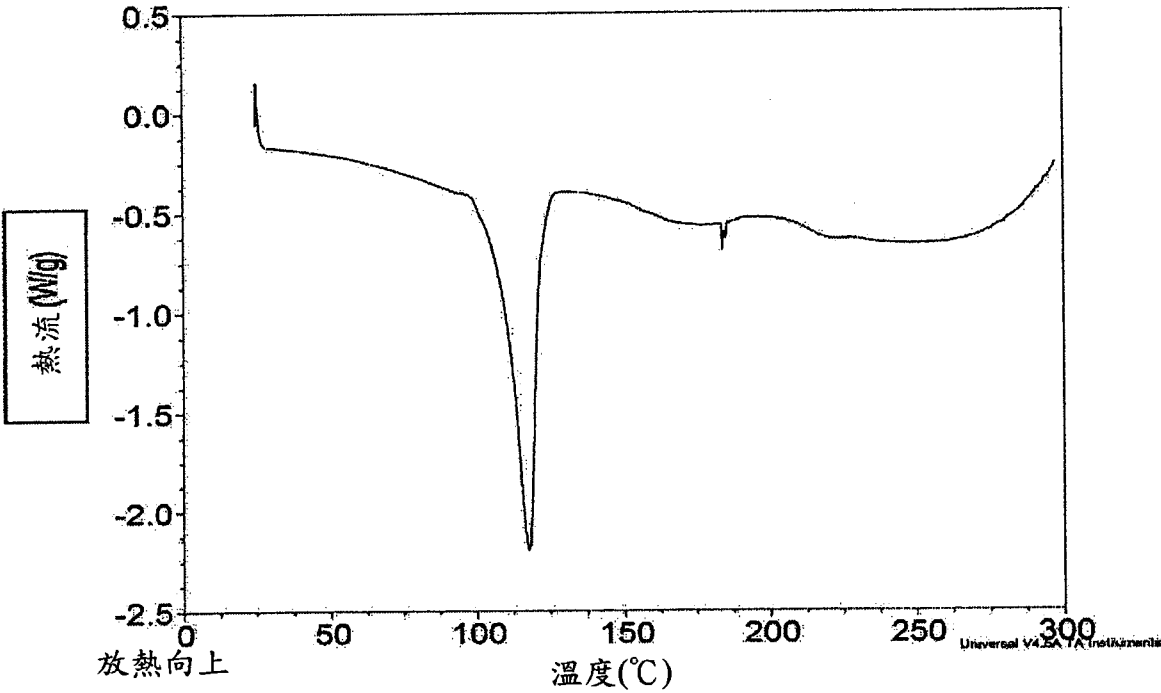


圖8

N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲基氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)-丙-2-烯醯胺形式D (單水合物)之TGA熱分析圖

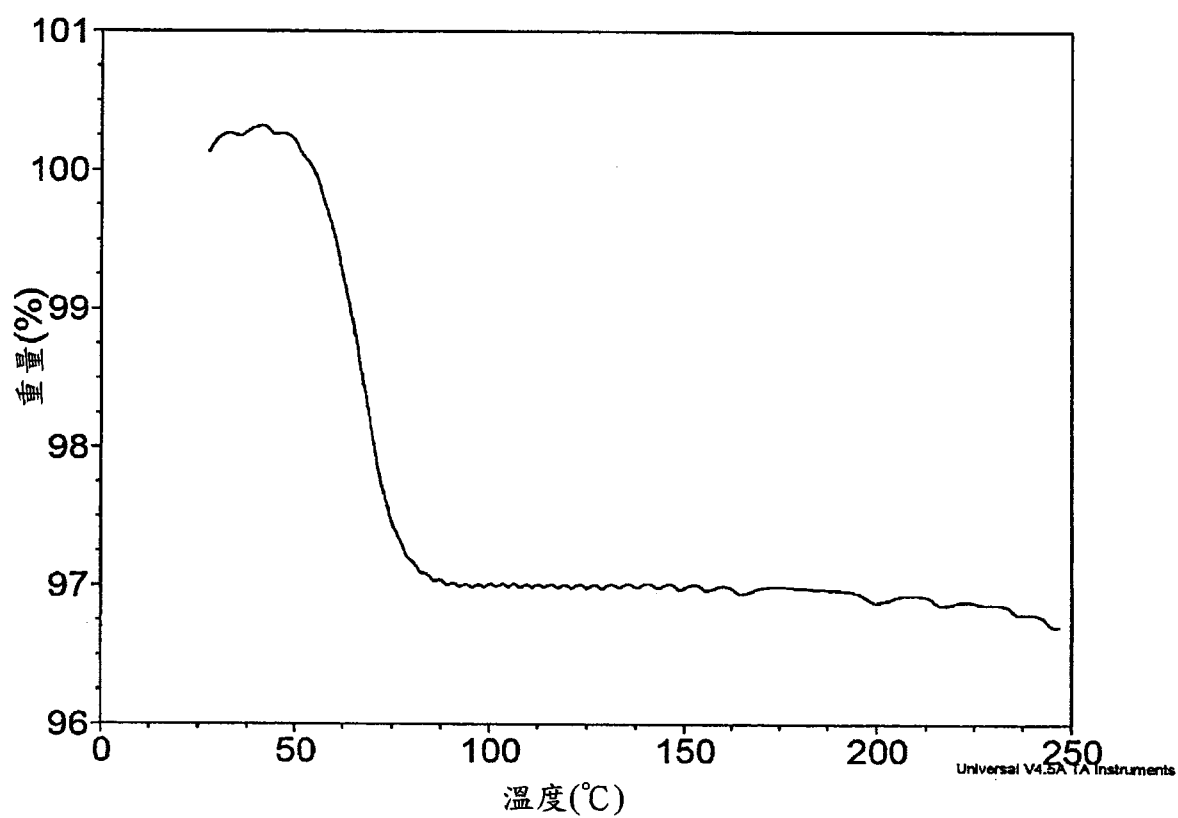


圖9

N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲基氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡咯-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)-丙-2-烯醯胺形式E (水合形式)之X射線粉末繞射圖案

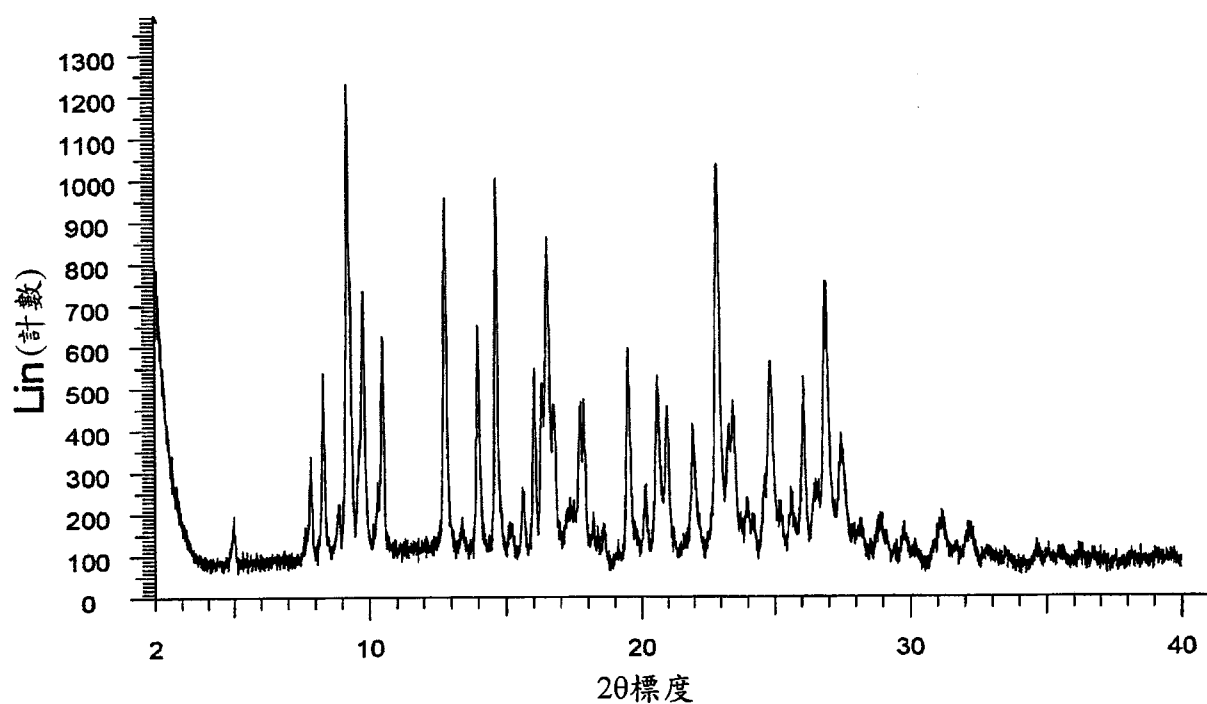


圖10

N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲基氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)-丙-2-烯醯胺形式E (水合形式)之DSC熱分析圖

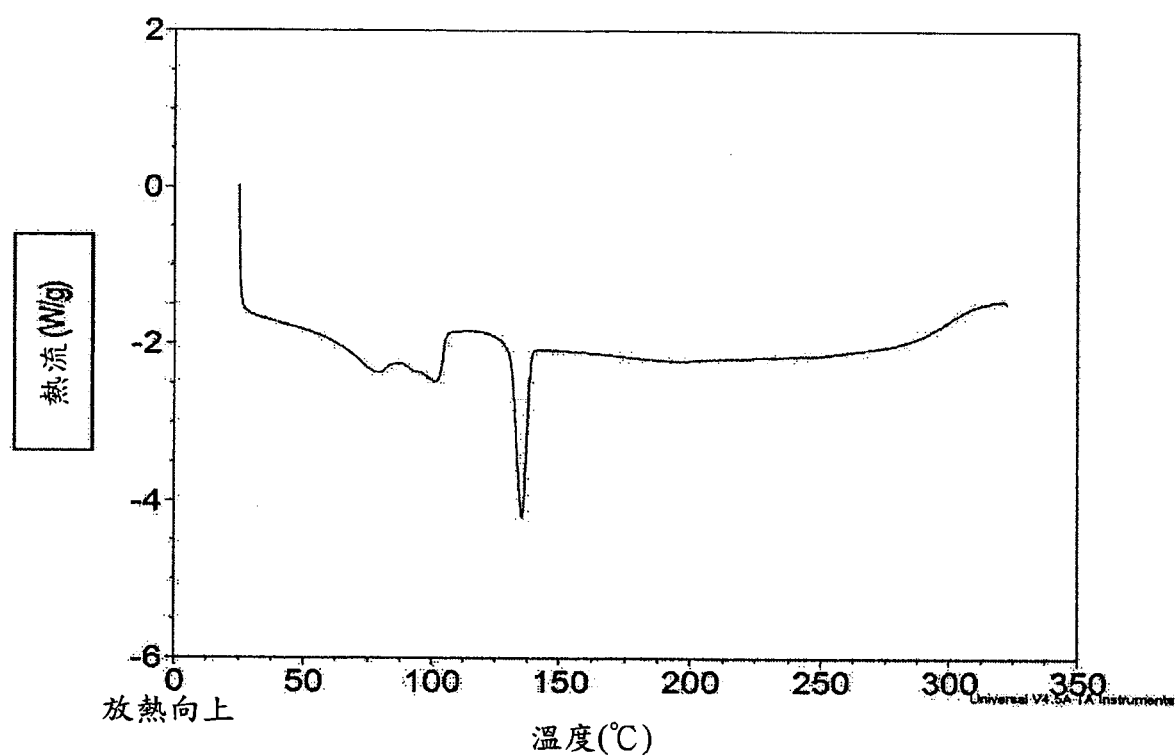


圖 11

N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲基氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)-丙-2-烯醯胺形式E (水合形式)之TGA熱分析圖

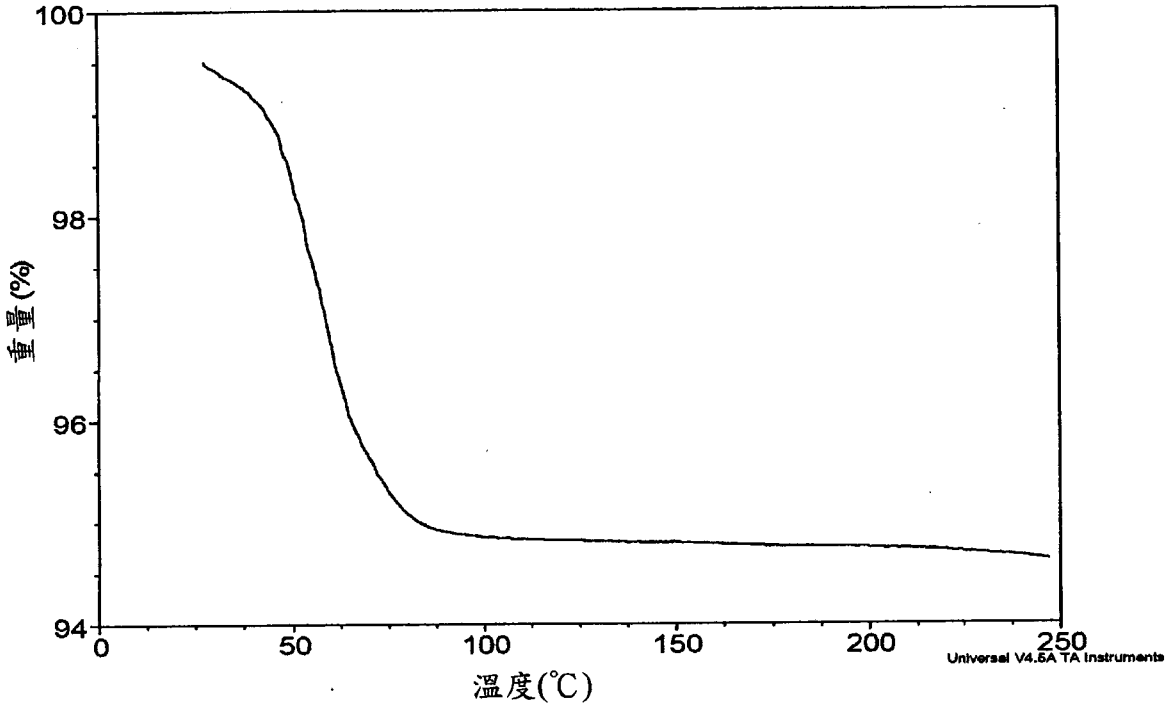


圖12

N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲基氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)-丙-2-烯醯胺形式F (水合形式)之X射線粉末繞射圖案

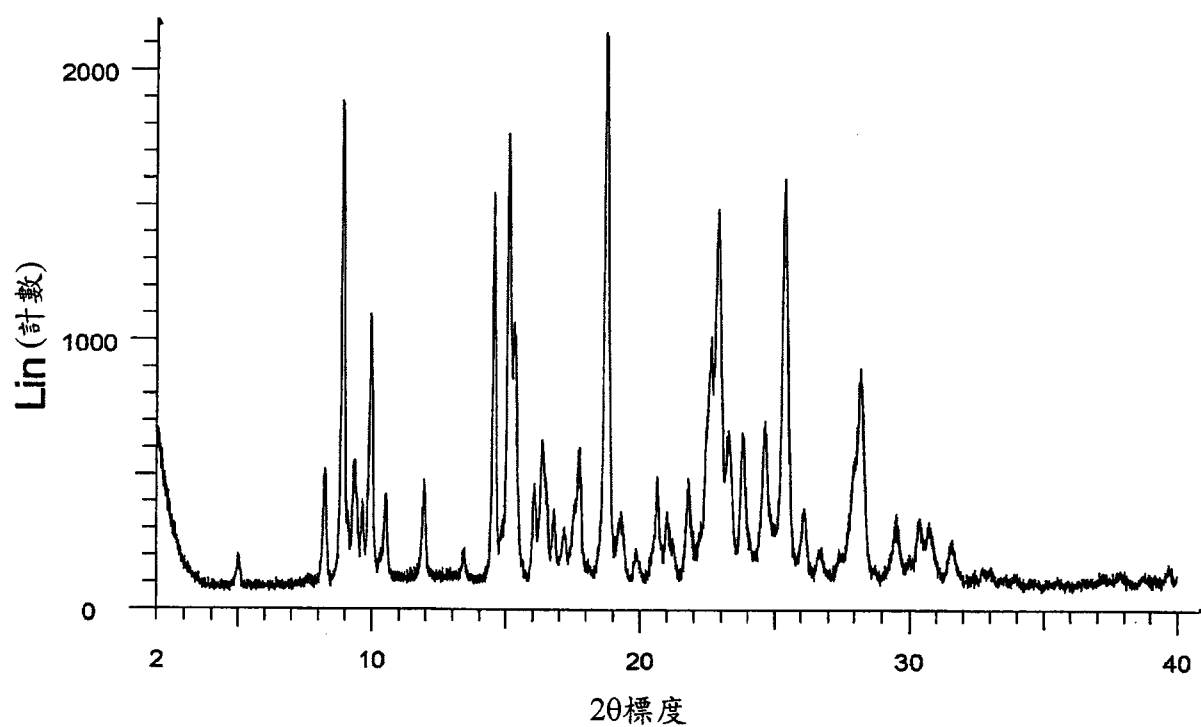


圖13

N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲基氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)-丙-2-烯醯胺形式F (水合形式)之DSC熱分析圖

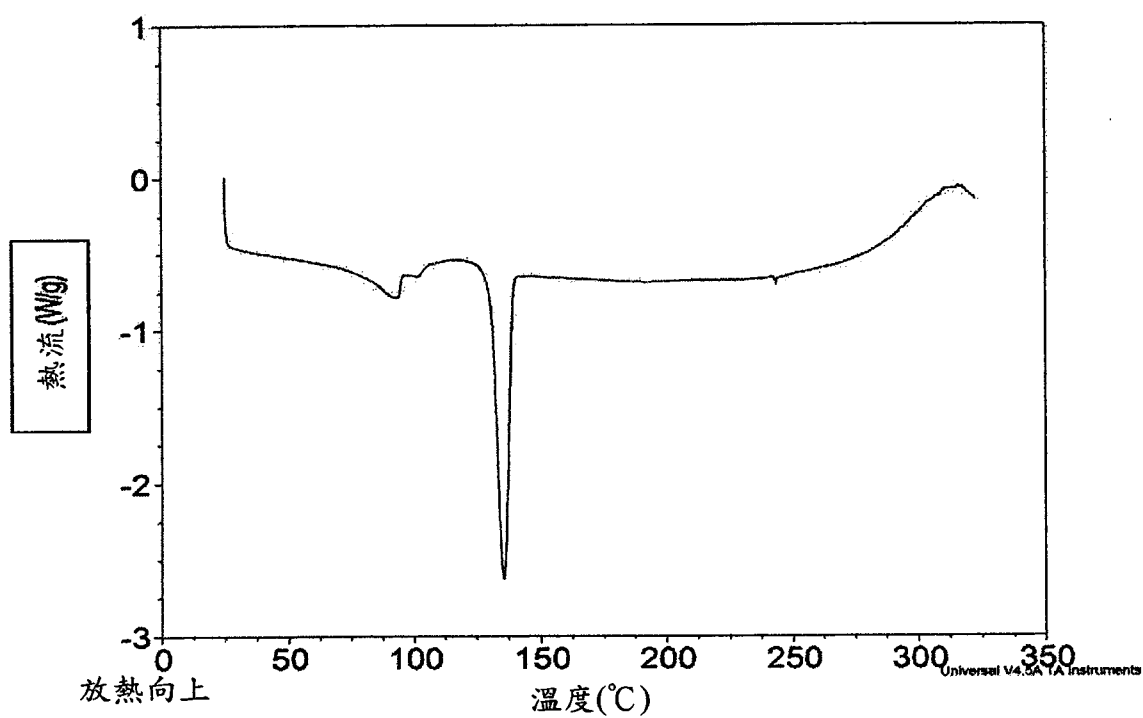


圖14

N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲基氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)-丙-2-烯醯胺形式F (水合形式)之TGA熱分析圖

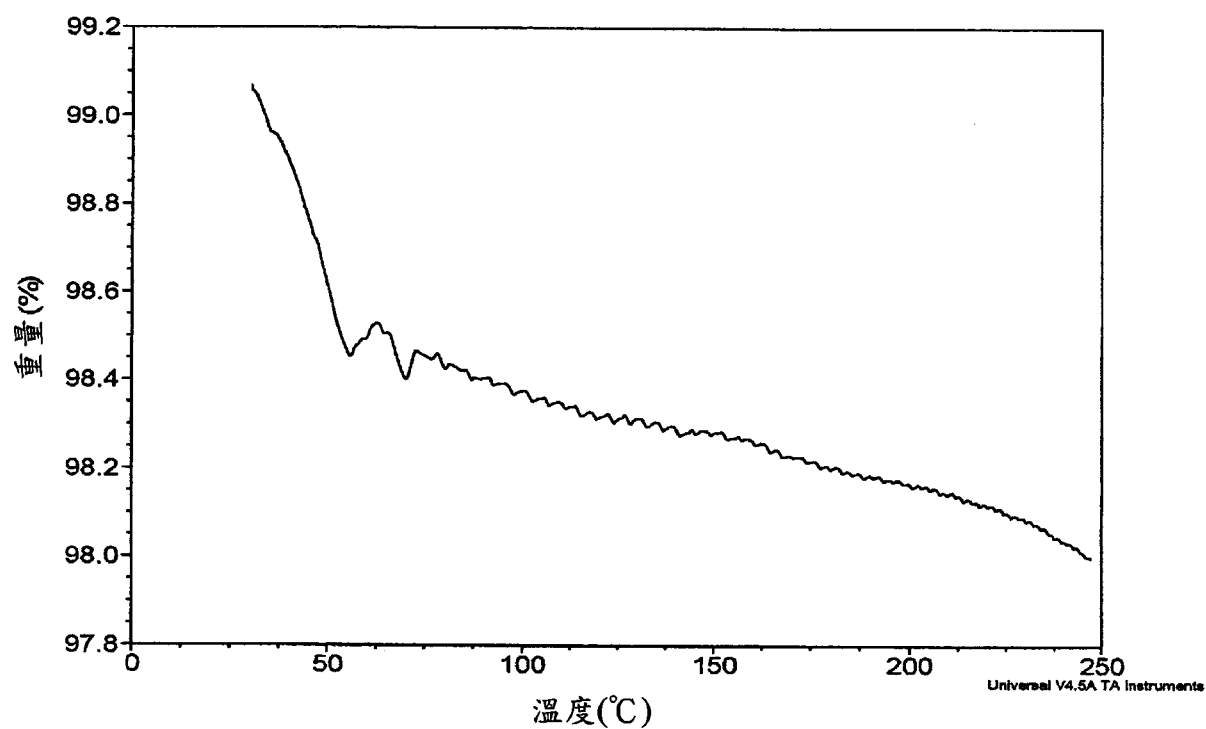


圖15

N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲基氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡咯-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)-丙-2-烯醯胺形式K之X射線粉末繞射圖案

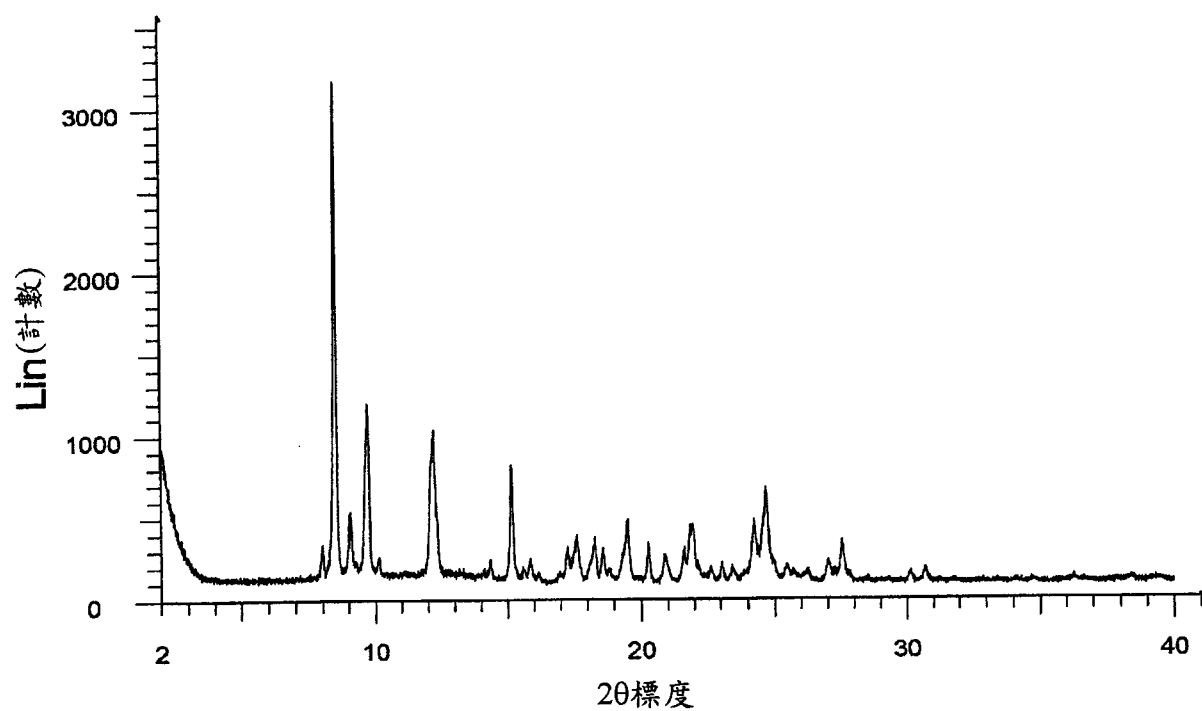


圖 16

N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲基氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡咯-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)-丙-2-烯醯胺形式K之DSC熱分析圖

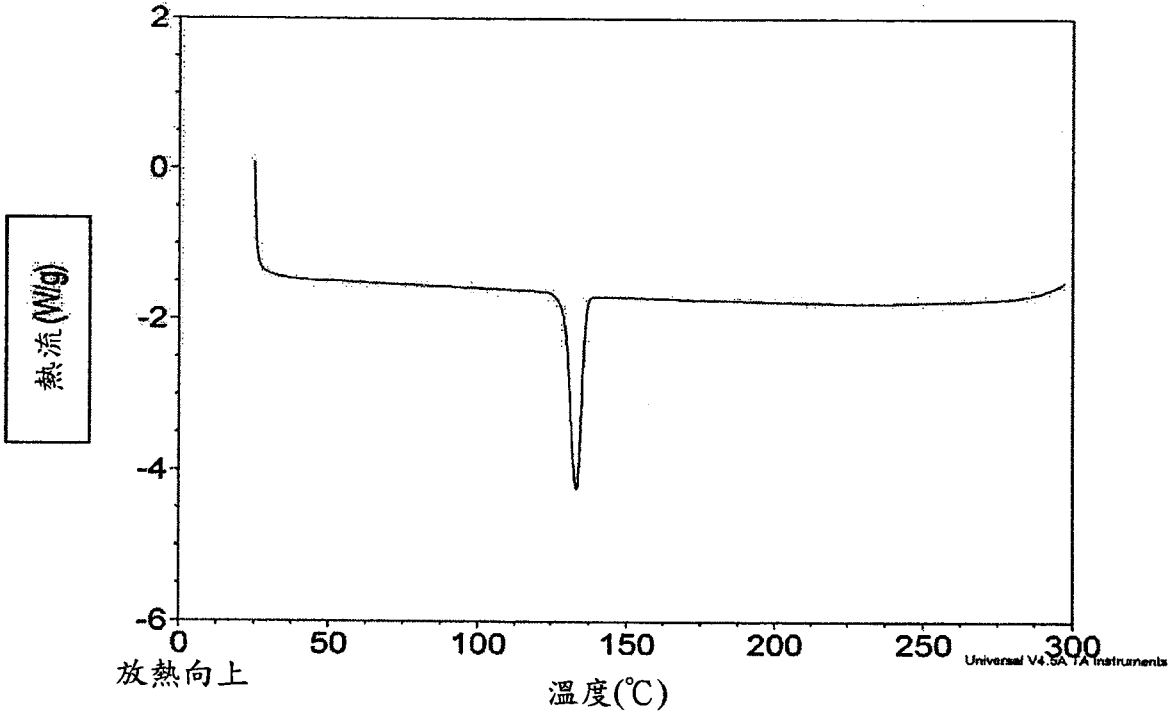


圖17

N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲基氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)-丙-2-烯醯胺甲磺酸鹽-形式A之X射線粉末繞射圖案

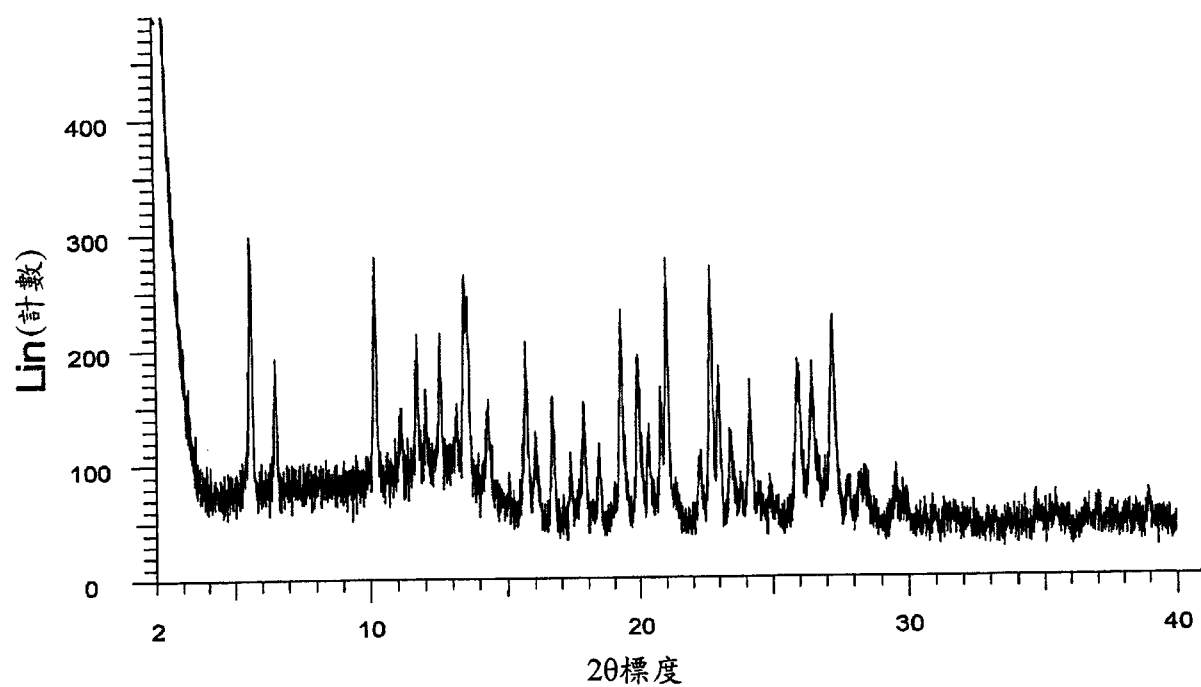


圖18

N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲基氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡咯-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)-丙-2-烯醯胺甲磺酸鹽-形式A之DSC熱分析圖

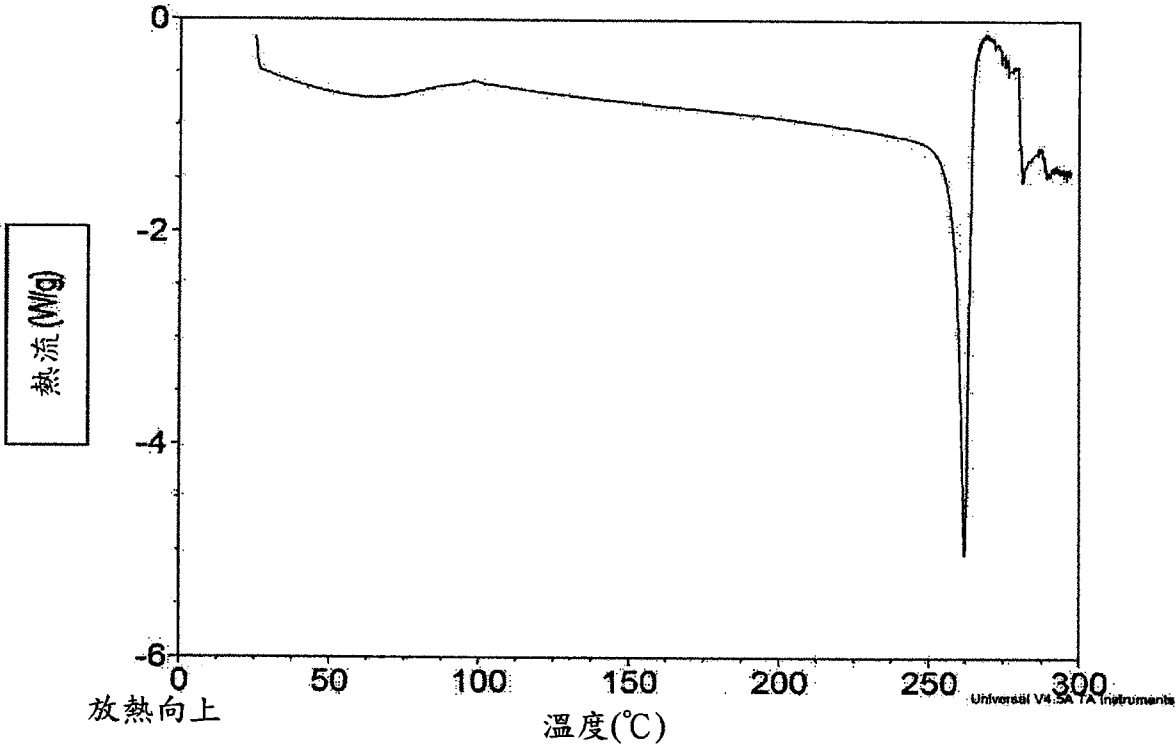


圖19

N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲基氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡咯-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)-丙-2-烯醯胺甲磺酸鹽-形式B之X射線粉末繞射圖案

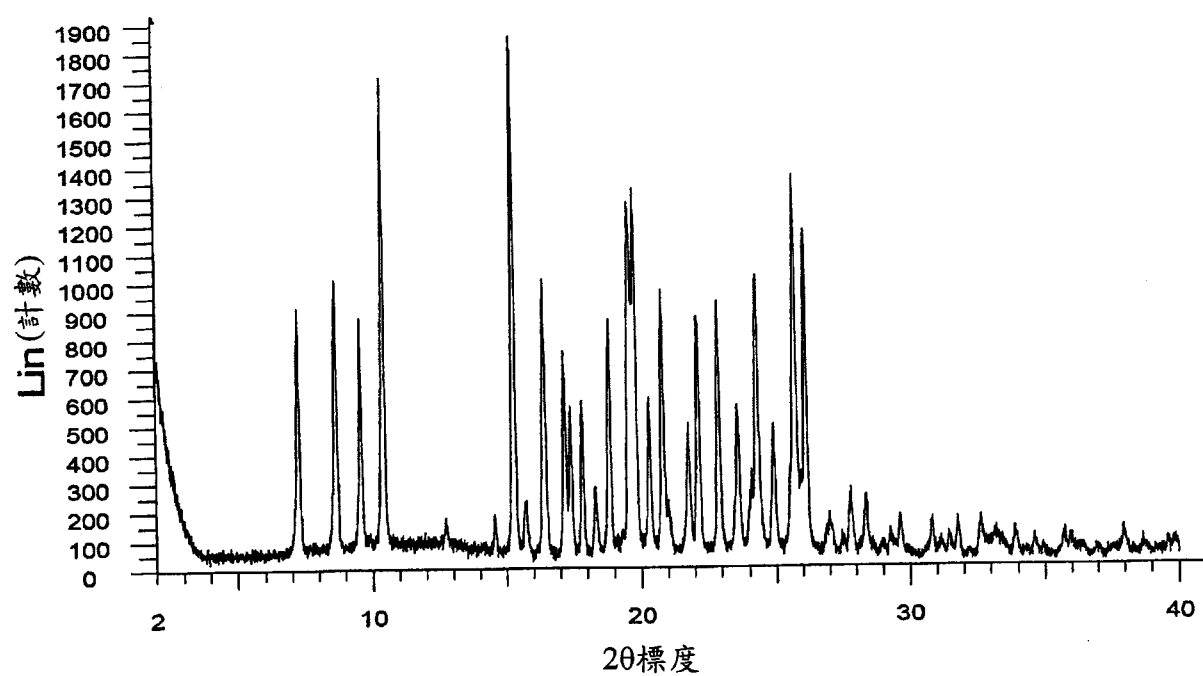


圖20

N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲基氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)-丙-2-烯醯胺甲磺酸鹽-形式B之DSC熱分析圖

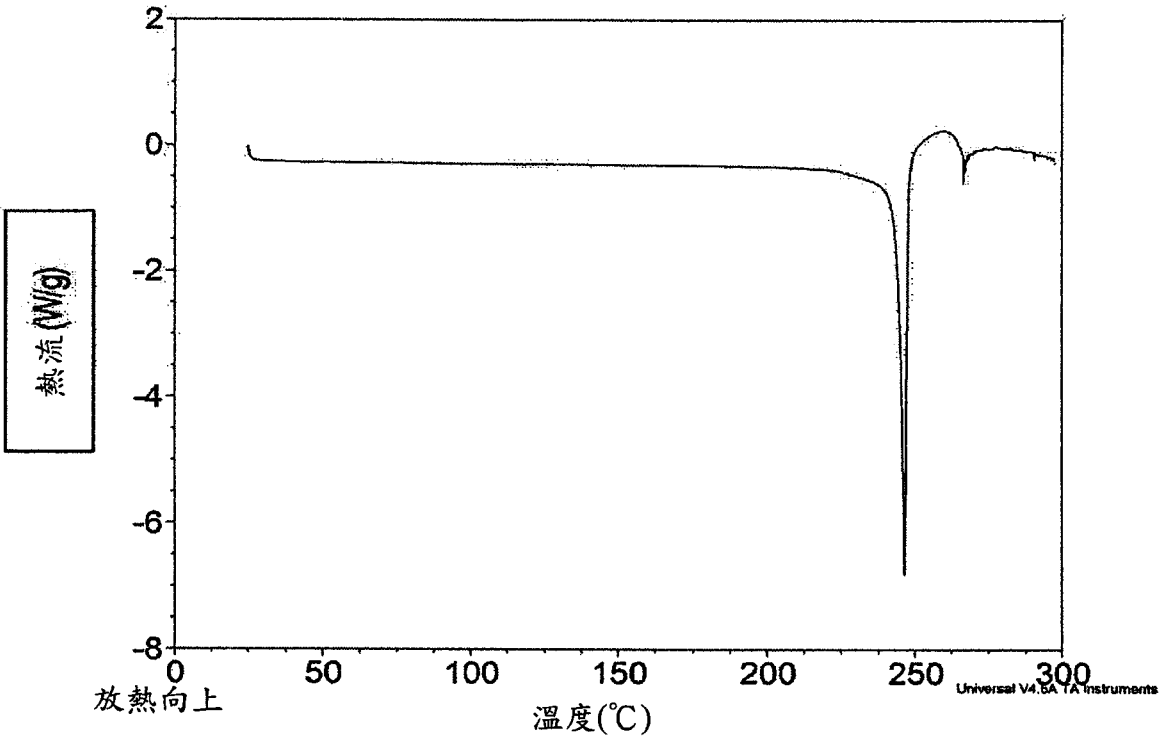


圖21