201940485

(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 201940485 A

(43)公開日： 中華民國 108 (2019) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：108102873 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 01 月 25 日

(51)Int. Cl.： *C07D487/04 (2006.01)* *A61K31/519 (2006.01)*
C07D519/00 (2006.01) *A61K45/06 (2006.01)*
A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/01/26 美國 62/622,415

(71)申請人：美商必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US) 美國

(72)發明人：瓦特森 史考特 杭特 WATTERSON, SCOTT HUNTER (US)；德茲爾巴 卡洛琳 戴安 DZIERBA, CAROLYN DIANE (US)；龔 華 GONG, HUA (US)；高爾儂 傑森 M GUERNON, JASON M. (US)；郭 峻青 GUO, JUNQING (US)；哈特 艾咪 C HART, AMY C. (US)；羅 光林 LUO, GUANGLIN (US)；馬可 約翰 E MACOR, JOHN E. (US)；畢茲 威廉 J PITTS, WILLIAM J. (US)；許 建良 SHI, JIANLIANG (US)；凡納伯 布萊恩 李 VENABLES, BRIAN LEE (US)；威爾特 卡洛琳 A WEIGELT, CAROLYN A. (US)；吳 永珍 WU, YONG-JIN (CA)；張 志成 ZHENG, ZHIZHEN BARBARA (US)；席 辛元 SIT, SING-YUEN (US)；陳潔 CHEN, JIE (CN)；安達潘 姆魯甘亞 蘇巴亞 姆魯甘亞 ANDAPPAN MURUGAIAH SUBBAIAH, MURUGAIAH (IN)

(74)代理人：陳長文

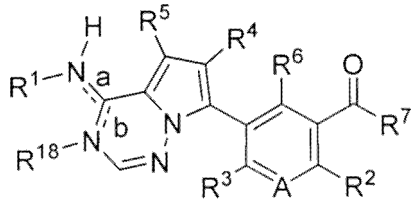
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 816 頁

(54)名稱

作為激酶抑制劑之胺基吡咯并三𠯿

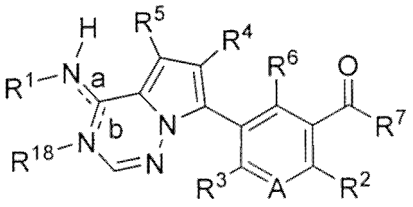
(57)摘要

本發明係關於適用作激酶調節劑(包括 RIPK1 調節)之式 I 化合物。本發明亦提供製備該等化合物以及例如在與壞死或發炎以及其他適應症有關的治療中使用該等化合物的方法。



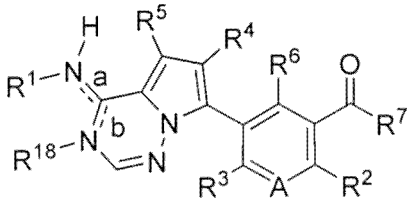
I

The disclosure relates to compounds of formula I which are useful as kinase modulators including RIPK1 modulation. The disclosure also provides methods of making and using the compounds for example in treatments related to necrosis or inflammation as well as other indications.



I

特徵化學式：



I

【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為激酶抑制劑之胺基吡咯并三哄

【英文發明名稱】

AMINOPYRROLOTRIAZINES AS KINASE INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於抑制受體相互作用蛋白激酶之新穎化合物以及其製備及使用方法。特定言之，本發明係關於作為受體相互作用蛋白激酶1 (RIPK1)抑制劑之胺基吡咯并三哄。

【先前技術】

【0002】 細胞凋亡及壞死表示兩種不同的細胞死亡機制。細胞凋亡係涉及半胱胺酸蛋白酶之凋亡蛋白酶(caspase)家族的高度調控過程，且其特徵為細胞收縮、染色質凝聚及DNA降解。對比而言，壞死與細胞及細胞器膨脹及質膜破裂以及隨之發生的細胞內含物釋放及繼發性炎症相關(Kroemer等人, (2009) Cell Death Differ 16:3-11)。壞死已被視為細胞死亡之被動、不受調控形式；然而，近期證據表明，尤其在凋亡蛋白酶被抑制或無法有效活化的情況下，一些壞死可由受調控的信號轉導路徑(諸如由受體相互作用蛋白激酶(RIPK)介導之彼等信號轉導路徑)誘導(Golstein P及Kroemer G (2007) Trends Biochem. Sci. 32:37-43 ; Festjens 等人 (2006) Biochim. Biophys. Acta 1757:1371-1387)。已知死亡結構域受體(DR)之Fas及TNFR家族之刺激經由活化外在凋亡蛋白酶路徑而介導大部分細胞類型中之細胞凋亡。另外，在某些缺乏凋亡蛋白酶-8或用泛凋亡蛋白酶(pan-caspase)抑制

劑Z-VAD處理之細胞中，死亡結構域受體(DR)之刺激導致受體相互作用蛋白激酶1 (RIPK1)依賴性的計畫性壞死性細胞死亡而非細胞凋亡(Holler等人 (2000) Nat. Immunol. 1:489-495；Degterev等人 (2008) Nat. Chem. Biol. 4:313-321)。此新細胞死亡機制稱為「計畫性壞死」或「壞死性凋亡」(Degterev等人, (2005) Nat Chem Biol 1:112-119)。

【0003】 壞死性凋亡可由多種機制觸發，包括TNF受體活化、鐸樣受體結合、遺傳毒性應激及病毒感染。在各種刺激下游，引起壞死性凋亡之信號傳導路徑取決於RIPK1及RIPK3激酶活性。(He等人, (2009) Cell 137:1100-1111；Cho等人, (2009) Cell 137:1112-1123；Zhang等人, (2009) Science 325:332-336)。

【0004】 壞死性凋亡信號傳導路徑之調節異常與發炎疾病(諸如動脈粥樣硬化形成過程中之巨噬細胞壞死、病毒性發炎、全身性發炎反應症候群及酒精性肝損傷)、神經退化(諸如視網膜脫落)、缺血、肌肉萎縮性側索硬化(ALS)、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)及高歇氏疾病(Gaucher's disease)有關(Trichonas等人, (2010) Proc. Natl. Acad. Sci. 107, 21695-21700；Lin等人, (2013) Cell Rep. 3, 200-210；Cho等人, (2009) Cell, 137, 1112-1123；Duprez等人, (2011) Immunity 35, 908-918；Roychowdhury等人, Hepatology 57, 1773-1783；Vandenabeele等人, (2010) Nature 10, 700-714；Vandenabeele等人, (2010) Sci. Signalling 3, 1-8；Zhang等人, (2010) Cellular & Mol. Immunology 7, 243-249；Moriwaki等人, (2013) Genes Dev. 27, 1640-1649；Ito等人, (2016) Science 353, 603-608；Vitner等人, (2014) Nature Med. 20, 204-208；Afonso等人, (2015) Clinical Science 129, 721-739)。

【0005】 PCT公開案WO2016/064957及WO2016/064958揭示用作PI3K抑制劑之胺基吡咯并三哄。PI3K抑制劑不預期為RIPK1抑制劑。

【0006】 RIPK1活性之強力選擇性小分子抑制劑將阻斷RIPK1依賴性促炎性信號傳導，且藉此在特徵為RIPK1激酶活性增加及/或調節異常之發炎疾病中提供治療效益。

【發明內容】

【0007】 本發明提供適用作RIPK1抑制劑之新穎胺基吡咯并三哄，包括其立體異構體、互變異構體、同位素、前藥、醫藥學上可接受之鹽、鹽或溶劑合物。

【0008】 本發明亦提供製備本發明化合物之方法及中間物。

【0009】 本發明亦提供醫藥組合物，其包含：醫藥學上可接受之載劑；以及本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、同位素、前藥、醫藥學上可接受之鹽、鹽或溶劑合物中之至少一者。

【0010】 本發明化合物可用於治療及/或預防與異常RIPK1活性有關之病狀。

【0011】 本發明化合物可用於療法中。

【0012】 本發明化合物可用於製造用於治療及/或預防與異常RIPK1活性有關之病狀的藥劑。

【0013】 本發明化合物可係針對治療至少部分地由RIPK1介導之疾病的方法，該方法包含向需要此類治療之患者投與如上文所描述之本發明化合物，該等疾病包括發炎疾病、缺血、神經退化、NASH及高歇氏疾病。

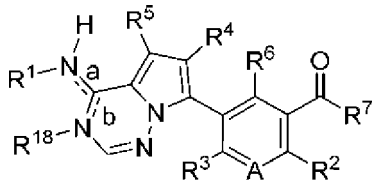
【0014】 本發明化合物可單獨、與本發明之其他化合物組合或

與一或多種(較佳一至兩種)其他藥劑組合使用。

【0015】 本發明之此等及其他特徵將隨本發明之繼續而得以充分闡述。

【實施方式】

【0016】 在一個態樣中，本發明尤其提供式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、同位素、鹽、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中



I

其中：

A為N或CR；

R為氫、鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基或C_{1-3}二烷基胺基；

R^1為氫、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷基或C_{2-3}羥烷基、C(O)-C_{1-3}烷基、C(O)-C_{1-3}鹵烷基；

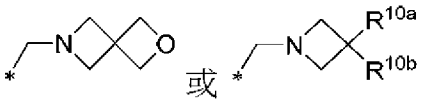
R^2為氫、鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基或C_{1-3}二烷基胺基；

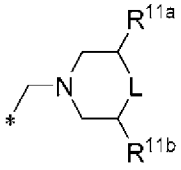
R^3為氫、鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基或C_{1-3}二烷基胺基；

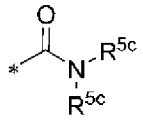
R^4為氫、鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}氘烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基或C_{1-3}二烷基胺基、四唑基、C_{1-3}烷基-四唑基；

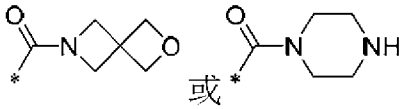
R^5為

1) 氫、鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、C_{1-3}烷氧基烷基、胺基烷基、C_{1-3}烷基胺基烷基、C_{1-3}二烷基胺基烷基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、C_{1-3}二烷基胺基、(C_{1-3}烷基CONH)-C_{1-3}烷基、(C_{1-3}烷氧基CONH)-C_{1-3}烷基或(C_{1-3}烷基SO_2NH)-C_{1-3}烷基、-$(CH_2)_n$-NH-OCH_3、C_{3-6}環烷基、甲基-苯基-SO_2-O-；或

2)  ；或

3)  ，其中L為亞甲基、-$C(R^{5a})_2$-、胺基、C_{1-3}烷基胺基、SO_2或O；或

4)  ；或

5)  ；或

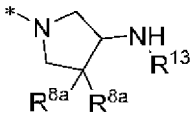
6) -$(CH_2)_r$-苯基、-$(CH_2)_r$- 4員至10員雜環或4員至10員雜芳基，其中雜環及雜芳基含有1、2、3或4個選自N、O及S之雜原子，且其中苯基、雜環或雜芳基中之任一者可經0至3個鹵基、C_{1-3}烷基或胺基取代；或

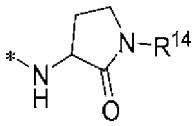
R^{5a}獨立地為氫、鹵基、C_{1-3}鹵烷基；

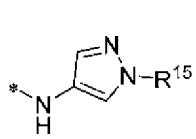
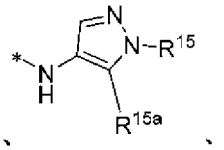
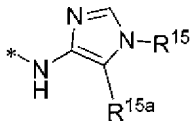
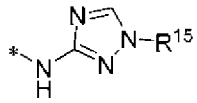
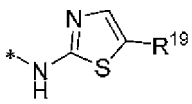
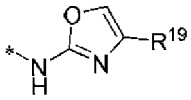
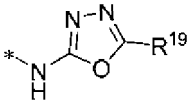
R^{5c}獨立地選自氫、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}氰基烷基-、C_{1-3}羥烷基、C_{1-3}(咪唑基)烷基及C_{1-3}(C_{1-3}烷基CO)烷基；

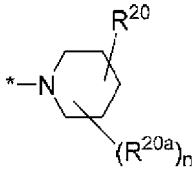
R^{6}為氫、鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基或C_{1-3}二烷基胺基；

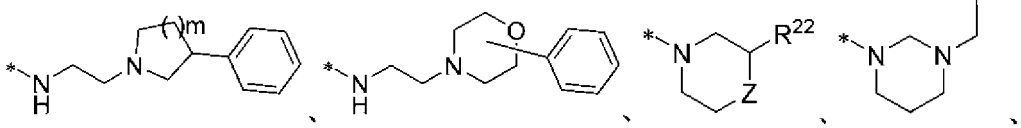
R^{7}為

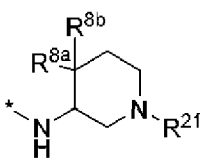
1)  ；或

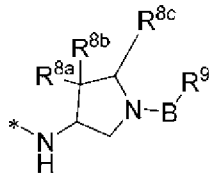
2)  ；或

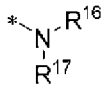
3)  、  、  、  、  、  、  ；或

4)  ；或

5)  ；或

6)  ；或

7)  ；或

8)  ；

B為不存在、CO、C(O)O、$C(O)NR^{12a}$、SO_2或$CR^{12a}R^{12b}$；

Z為O、NH、CH_2或CF_2；

R^{8a}及R^{8b}各自獨立地選自氫、鹵基、C_{1-3}烷基及C_{1-3}鹵烷基；

R^{8c}為氫或CH_2-O-CH_3或CH_2-O-CH_2-苯基；

R^9為

1) 苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、噠哄基、吡哄基、喹啉基、苯并異噁唑基或苯并噻唑基，且其各自視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}苯基烷基、C_{1-3}(苯基)羥烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基及C_{1-3}烷基SO_2；或

2) 噻唑基、噁唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噻二唑基、噁二唑基、三唑基或四唑基，且其各自視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}苯基烷基、C_{1-3}(苯基)羥烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基及C_{1-3}烷基SO_2-環丙基；或

3) 二氫-1H-茚基、四氫-5H-苯并[7]輪烯、四氫萘及6,7-二氫-5H-環戊并[b]吡啶，其中任一者經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}苯基烷基、C_{1-3}(苯基)羥烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基及C_{1-3}烷基SO_2；或

4) C_{1-6}烷基、C_{1-6}烯基、C_{1-6}炔基、C_{1-6}氘烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基烷基、C_{3-6}環烷基或C_{1-6}鹵環烷基，其各自視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、NH_2、-NC(O)O-C_{1-6}烷基、-C(O)-C_{1-6}烷基、羥基、C_{1-6}烷氧基及C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、苯基、噻唑基、吡啶基，其中苯基、吡啶基及噻唑基視情況經0至2個鹵基、硝基或C_{1-6}鹵烷基取代；或

5) C_{0-2}(C_{3-7}環烷基)烷基、環己烯基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、吡咯啶基、哌啶基、二氧雜環己烷基、吡啶酮基或二氧化四氫噻吩基，其各自視情況經1至4個選自以下之基團取代：鹵基、羥基、C_{1-3}烷基及C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、羥基C_{1-3}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、C(O)O-C_{1-6}烷基及胺基；

6) 四氫哌喃基，其視情況經1至4個選自以下之基團取代：鹵基、羥基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-2}(C_{1-3}烷氧基)烷基、C_{1-4}烷氧基及苯基；

7) C_{1-4}烷基胺基、C_{1-4}二烷基胺基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基或哌啶基；

或B及R^9與其所連接之原子一起形成C_{3-6}環烷基，其視情況經1至2個選自以下之基團取代：鹵基、羥基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{2-3}羥烷基、C_{2-4}(羥基)鹵烷基、C_{3-6}羥基環烷基及C_{1-3}烷氧基羰基；

R^{10a}及R^{10b}獨立地選自氫、鹵基、氰基、羥基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、C_{1-3}二烷基胺基、乙醯胺基、(胺基)羰基、(C_{1-3}烷基胺基)羰基及(C_{1-3}二烷基胺基)羰基；

R^{11a}及R^{11b}獨立地選自氫及C_{1-6}烷基；

R^{12a}及R^{12b}獨立地選自氫、氘、甲基、胺基或OH，或R^{12a}及R^{12b}與其所連接之原子一起形成C_{3-6}環烷基；

R^{13}為C_{1-3}(苯基)烷基-或苯基羰基-，且其中苯基視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基及C_{1-3}鹵烷氧基；

R^{14}為苯基、C_{1-3}(苯基)烷基-或苯基羰基，且其中苯基視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基及C_{1-3}鹵烷氧基；

R^{15}為C_{1-6}烷基、C_{1-3}鹵烷基、羥基-C_{1-6}鹵烷基、C_{1-3}(C_{3-6}環烷基)烷基、苯基-C_{1-3}烷基、苯基-C_{1-3}鹵烷基-或苯基羰基，其中苯基視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基及C_{1-3}鹵烷氧基；

R^{15a}為氫、鹵基或C_{1-3}烷基；

R^{16}為氫、烷基或氘烷基；

R^{17}為

1) C_{1-6}(苯基)烷基，其中烷基視情況經1至3個選自以下之基團取代：羥基、=O、烷氧基及鹵烷基或鹵烷氧基，且其中苯基視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、氰基、羥基、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、C_{1-3}烷氧基烷基、C_{3-6}環烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}(C_{1-3}烷氧基)氘烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基及苯氧基；

2) C_{0-6}(環丙基)烷基，其中烷基視情況經1至3個選自以下之基團取代：羥基、烷氧基及鹵烷基，且其中苯基視情況經1至3個選自以

下之基團取代：鹵基、氰基、羥基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}羥烷基、C_{1-3}烷氧基烷基、C_{3-6}環烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}(C_{1-3}烷氧基)氘烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、=N-O-CH_2-環丙基、(-$OCH_2C(CH_3)_2CH_2O$-)、苯氧基及經0至3個F、Cl或Br取代之苯基；

3) C_{1-3}(苯氧基)烷基、C_{1-3}(苯基胺基)烷基或C_{1-3}((苯基)(烷基)胺基)烷基，其中苯氧基或苯基視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}羥烷基、C_{1-3}烷氧基烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基及C_{1-3}鹵烷氧基；

4) C_{1-2}(苯基環丙基)烷基，其中苯基視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基及C_{1-3}鹵烷氧基；

5) C_{1-3}(吡啶基)烷基、C_{1-3}(嘧啶基)烷基或C_{1-3}(吡咔基)烷基，其中吡啶基、嘧啶基及噠咔基視情況經1至2個選自以下之基團取代：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}羥烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{3-6}環烷基C_{1-3}烷氧基-、C_{1-3}氘烷氧基及C_{1-3}鹵烷氧基；

6) C_{3-7}環烷基，其中環烷基經0至3個以下基團取代：鹵基、OH、=N-O-CH_2-環丙基、(-$OCH_2C(CH_3)_2CH_2O$-)、經0至3個F、Cl、Br取代之苯基；

7) C_{1-3}(C_{1-4}烷氧基)烷基；

R^{19}為-CH_2-苯基或-C(O)-$NR^{19a}R^{19b}$；

R^{19a}為氫或C_{1-3}烷基；

R^{19b}為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基-C_{0-3}烷基-、苯基-C_{0-3}烷基-、苯基，其中各者獨立地經0至3個以下基團取代：鹵基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}

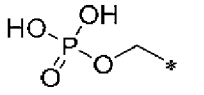
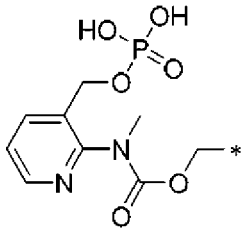
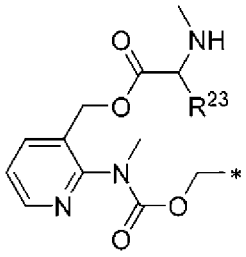
鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基或苯基-C_{1-3}鹵烷基-；

R^{20}為H、-CH_2-苯基、-CH(OH)-苯基、-$C(CH_3)$(OH)-苯基、苯基，其中各苯基獨立地經0至1個F取代；

R^{20a}獨立地為甲基或OH；

R^{21}為苯基、CO-苯基、CO-C_{3-6}環烷基，其中任一者經0至4個F、CO-C_{1-6}烷基、OH以及0至6個F取代；

R^{22}為C_{0-1}(苯氧基)烷基、C_{0-1}(苯硫基)烷基或C_{0-1}苯基烷基，且其中苯基視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基及C_{1-3}鹵烷氧基；

且R^1或R^{18}為C_{1-3}羥烷基、C_{1-3}(C_{1-3}烷氧基)烷基、  、  或  ，或其中R^{23}為C_{1-3}烷基、C_{1-3}羥烷基或(C_{1-3}烷氧基)烷基；

a為單鍵或雙鍵；且

b為單鍵或雙鍵；

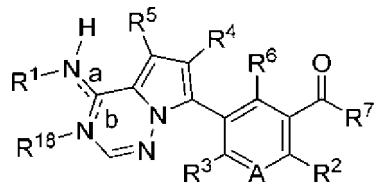
其限制條件為當a為單鍵時，b為雙鍵且R^{18}不存在，且當a為雙鍵時，b為單鍵且R^1不存在；

n為0、1或2；

m為1或2；且

r為1或2。

【0017】 在本發明之第二態樣中，為式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



I

其中：

A為N或CR；

R為氫、鹵基、C_{1-3}烷基或C_{1-3}烷氧基；

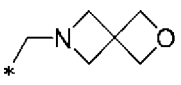
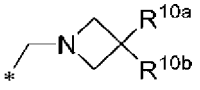
R^1為氫、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷基或C_{2-3}羥烷基；

R^2為氫、鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基或C_{1-3}二烷基胺基；

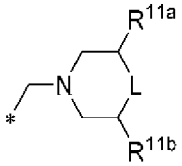
R^3為氫、鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基或C_{1-3}二烷基胺基；

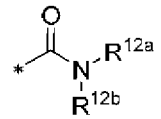
R^4為氫、鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基或C_{1-3}二烷基胺基；

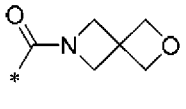
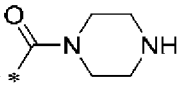
R^5為氫、鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}羥烷基、C_{1-3}烷氧基烷基、胺基烷基、C_{1-3}烷基胺基烷基、C_{1-3}二烷基胺基烷基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、C_{1-3}二烷基胺基、(C_{1-3}烷基CONH)烷基、(C_{1-3}烷氧基CONH)烷基或(C_{1-3}烷基SO_2NH)烷基；

或R^5為  或  ，其中R^{10a}及R^{10b}獨立地選自氫、

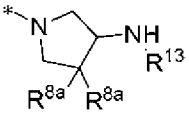
鹵基、氰基、羥基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、C_{1-3}二烷基胺基、乙醯胺基、(胺基)羰基、(C_{1-3}烷基胺基)羰基及(C_{1-3}二烷基胺基)羰基；

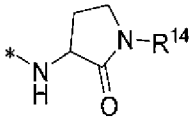
或R^5為  ，其中L為亞甲基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、SO_2或O，且R^{11a}及R^{11b}獨立地選自氫及烷基；

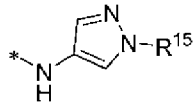
或R^5為  ，其中R^{12a}及R^{12b}獨立地選自氫、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}氰基烷基-、C_{1-3}羥烷基、C_{1-3}(咪唑基)烷基及C_{1-3}(C_{1-3}烷基CO)烷基；

或R^5為  或  ；

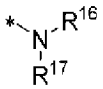
R^6為氫或鹵基；

R^7為  ，其中R^{13}為苯基烷基或苯基羰基，且其中苯基視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基及C_{1-3}鹵烷氧基；

或R^7為  ，其中R^{14}為苯基、苯基烷基或苯基羰基，且其中苯基視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基及C_{1-3}鹵烷氧基；

或R^7為  ，其中R^{15}為C_{1-6}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}(C_{3-6}環烷基)烷基、苯基烷基或苯基羰基，其中苯基視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-}

$_3$烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基及C_{1-3}鹵烷氧基；

或R^7為  ，其中R^{16}為氫、烷基或氘烷基；

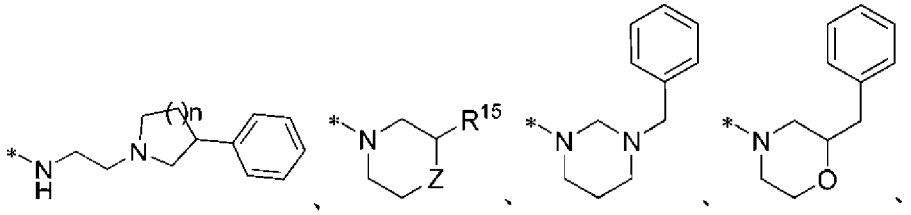
R^{17}為C_{1-6}苯基烷基，其中烷基視情況經1至3個選自以下之基團取代：羥基、烷氧基及鹵烷基，且其中苯基視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、氰基、羥基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}羥烷基、C_{1-3}烷氧基烷基、C_{3-6}環烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}(C_{1-3}烷氧基)氘烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基及苯氧基；

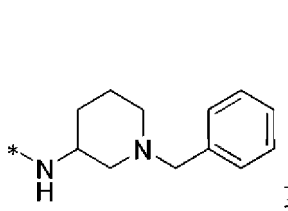
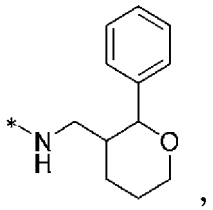
或R^{17}為C_{1-3}苯氧基烷基、C_{1-3}(苯基胺基)烷基或C_{1-3}((苯基)(烷基)胺基)烷基，其中苯氧基或苯基視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}羥烷基、C_{1-3}烷氧基烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基及C_{1-3}鹵烷氧基；

或R^{17}為C_{1-2}(苯基環丙基)烷基，其中苯基視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基及C_{1-3}鹵烷氧基；

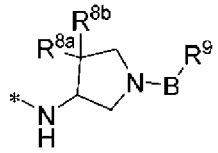
或R^{17}為C_{1-3}(吡啶基)烷基、C_{1-3}(嘧啶基)烷基或C_{1-3}(吡啡基)烷基，其中吡啶基、嘧啶基或噠啡基視情況經1至2個選自以下之基團取代：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}羥烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{3-6}環烷基C_{1-3}烷氧基-、C_{1-3}氘烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基；

或R^{17}為C_{1-3}(C_{1-4}烷氧基)烷基；

或 R^{17} 為 


或

，

其中n為1至2，Z為O、NH、CH_2或CF_2，且R^{15}為C_{0-1}(苯氧基)烷基、C_{0-1}(苯硫基)烷基或C_{0-1}苯基烷基，且其中苯基視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基及C_{1-3}鹵烷氧基；

或R^7為  ；

R^{8a}及R^{8b}各自獨立地選自氫、鹵基、C_{1-3}烷基及C_{1-3}鹵烷基；

B為CO、C(O)O、$C(O)NR^{12a}$、SO_2或$CR^{12a}R^{12b}$；

R^{12a}及R^{12b}獨立地選自氫、氘或甲基，或R^{12a}及R^{12b}一起為C_{3-6}環烷基；

R^9為苯基、吡啶基、嘧啶基、噠哄基、喹啉基、苯并異噁唑基或苯并噻唑基，且視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}苯基烷基、C_{1-3}(苯基)羥烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基及C_{1-3}烷基SO_2；

或R^9為噻唑基、噁唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噻二唑基、噁二唑基或四唑基，且視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}苯基烷基、C_{1-3}(苯基)羥烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基及C_{1-3}烷基SO_2；

或R^9為C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基烷基、C_{3-6}

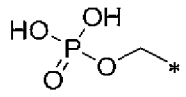
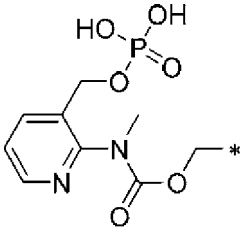
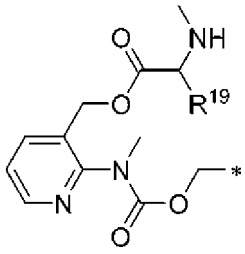
環烷基或C_{1-6}鹵環烷基，且視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、羥基及鹵烷基；

或R^9為C_{1-2}(C_{3-6}環烷基)烷基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基，且視情況經1至4個選自以下之基團取代：鹵基、羥基、C_{1-3}烷基及C_{1-3}鹵烷基；

或R^9為四氫哌喃基，其視情況經1至4個選自以下之基團取代：鹵基、羥基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-2}(C_{1-3}烷氧基)烷基、C_{1-4}烷氧基及苯基；

或R^9為胺基、C_{1-4}烷基胺基、C_{1-4}二烷基胺基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基或哌啶基；

或B及R^9一起為C_{3-6}環烷基，其視情況經1至2個選自以下之基團取代：鹵基、羥基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{2-3}羥烷基、C_{2-4}(羥基)鹵烷基、C_{3-6}羥基環烷基及C_{1-3}烷氧基羰基；

R^{18}為C_{1-3}羥烷基、C_{1-3}(C_{1-3}烷氧基)烷基、  、  或  ，其中R^{19}為C_{1-3}烷基、C_{1-3}羥烷基或(C_{1-3}烷氧基)烷基；

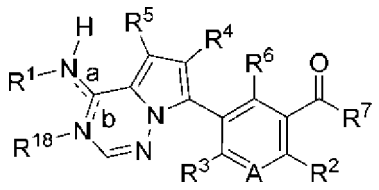
a為單鍵或雙鍵；且

b為單鍵或雙鍵；

其限制條件為當a為單鍵時，b為雙鍵且R^{18}不存在，且當a為雙鍵時，b為單鍵且R^1不存在。

【0018】在本發明之第三態樣中，為式(I)化合物或其立體異構

體、互變異構體、同位素、鹽、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中



I

其中：

A為N或CR；

R為氫、鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基或C_{1-3}二烷基胺基；

R^1為氫、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷基或C_{2-3}羥烷基、C(O)-C_{1-3}烷基、C(O)-C_{1-3}鹵烷基；

R^2為氫、鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基或C_{1-3}二烷基胺基；

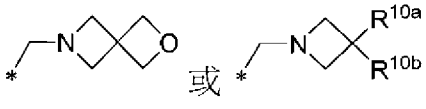
R^3為氫、鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基或C_{1-3}二烷基胺基；

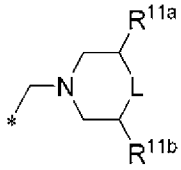
R^4為氫、鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}氘烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基或C_{1-3}二烷基胺基、四唑基、C_{1-3}烷基-四唑基；

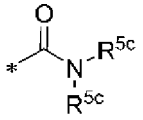
R^5為

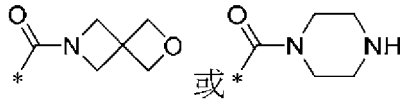
1) 氫、鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}

鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、C_{1-3}烷氧基烷基、胺基烷基、C_{1-3}烷基胺基烷基、C_{1-3}二烷基胺基烷基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、C_{1-3}二烷基胺基、(C_{1-3}烷基CONH)-C_{1-3}烷基、(C_{1-3}烷氧基CONH)-C_{1-3}烷基或(C_{1-3}烷基SO_2NH)-C_{1-3}烷基、-$(CH_2)_n$-NH-OCH_3、C_{3-6}環烷基、甲基-苯基-SO_2-O-；或

2)  ；或

3)  ，其中L為亞甲基、-$C(R^{5a})_2$-、胺基、C_{1-3}烷基胺基、SO_2或O；或

4)  ；或

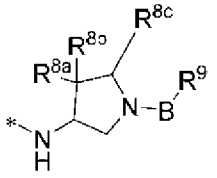
5)  ；或

6) -$(CH_2)_r$-苯基、-$(CH_2)_r$- 4員至10員雜環或4員至10員雜芳基，其中雜環及雜芳基含有1、2、3或4個選自N、O及S之雜原子，且其中苯基、雜環或雜芳基中之任一者可經0至3個鹵基、C_{1-3}烷基或胺基取代；或

R^{5a}獨立地為氫、鹵基、C_{1-3}鹵烷基；

R^{5c}獨立地選自氫、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}氰基烷基-、C_{1-3}羥烷基、C_{1-3}(咪唑基)烷基及C_{1-3}(C_{1-3}烷基CO)烷基；

R^6為氫、鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基或C_{1-3}二烷基胺基；

R^7為  ；或

B為不存在、CO、C(O)O、C(O)NR^{12a}、SO_2或$CR^{12a}R^{12b}$；

R^{8a}及R^{8b}各自獨立地選自氫、鹵基、C_{1-3}烷基及C_{1-3}鹵烷基；

R^{8c}為氫或CH_2-O-CH_3或CH_2-O-CH_2-苯基；

R^9為

1) 苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、噠哄基、吡哄基、喹啉基、苯并異噁唑基或苯并噻唑基，且其各自視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}苯基烷基、C_{1-3}(苯基)羥烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基及C_{1-3}烷基SO_2；或

2) 噻唑基、噁唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噻二唑基、噁二唑基、三唑基或四唑基，且其各自視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}苯基烷基、C_{1-3}(苯基)羥烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基及C_{1-3}烷基SO_2-環丙基；或

3) 二氫-1H-茚基、四氫-5H-苯并[7]輪烯、四氫萘及6,7-二氫-5H-環戊并[b]吡啶，其中任一者經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}苯基烷基、C_{1-3}(苯基)羥烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基及C_{1-3}烷基SO_2；或

4) C_{1-6}烷基、C_{1-6}烯基、C_{1-6}炔基、C_{1-6}氘烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基烷基、C_{3-6}環烷基或C_{1-6}鹵環烷基，其各自視情況經1至3個選

自以下之基團取代：鹵基、NH_2、-NC(O)O-C_{1-6}烷基、-C(O)-C_{1-6}烷基、羥基、C_{1-6}烷氧基及C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、苯基、噻唑基、吡啶基，其中苯基、吡啶基及噻唑基視情況經0至2個鹵基、硝基或C_{1-6}鹵烷基取代；或

5) C_{0-2}(C_{3-7}環烷基)烷基、環己烯基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、吡咯啶基、哌啶基、二氧雜環己烷基、吡啶酮基或二氧化四氫噻吩基，其各自視情況經1至4個選自以下之基團取代：鹵基、羥基、C_{1-3}烷基及C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、羥基C_{1-3}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、C(O)O-C_{1-6}烷基及胺基；

6) 四氫哌喃基，其視情況經1至4個選自以下之基團取代：鹵基、羥基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-2}(C_{1-3}烷氧基)烷基、C_{1-4}烷氧基及苯基；

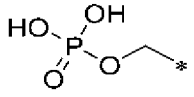
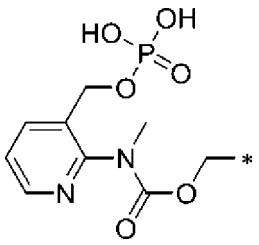
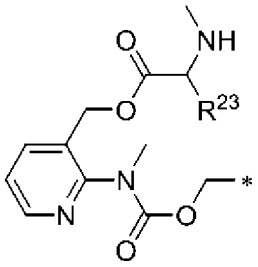
7) C_{1-4}烷基胺基、C_{1-4}二烷基胺基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基或哌啶基；

或B及R^9與其所連接之原子一起形成C_{3-6}環烷基，其視情況經1至2個選自以下之基團取代：鹵基、羥基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{2-3}羥烷基、C_{2-4}(羥基)鹵烷基、C_{3-6}羥基環烷基及C_{1-3}烷氧基羰基；

R^{10a}及R^{10b}獨立地選自氫、鹵基、氰基、羥基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、C_{1-3}二烷基胺基、乙醯胺基、(胺基)羰基、(C_{1-3}烷基胺基)羰基及(C_{1-3}二烷基胺基)羰基；

R^{11a}及R^{11b}獨立地選自氫及C_{1-6}烷基；

R^{12a}及R^{12b}獨立地選自氫、氘、甲基、胺基或OH，或R^{12a}及R^{12b}與其所連接之原子一起形成C_{3-6}環烷基；

或者，R^1或R^{18}為C_{1-3}羥烷基、C_{1-3}(C_{1-3}烷氧基)烷基、  、  或  ，或其中R^{23}為C_{1-3}烷基、C_{1-3}羥烷基或(C_{1-3}烷氧基)烷基；

a為單鍵或雙鍵；且

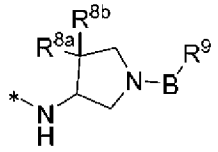
b為單鍵或雙鍵；

其限制條件為當a為單鍵時，b為雙鍵且R^{18}不存在，且當a為雙鍵時，b為單鍵且R^1不存在；

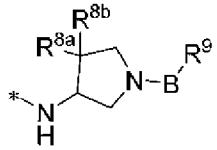
n為0、1或2；

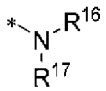
m為1或2；且

r為1或2。

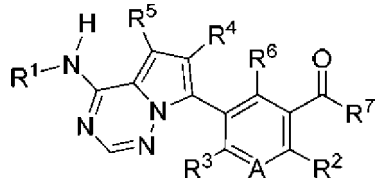
【0019】本發明之另一態樣為式I化合物，其中A為N；R^1為氫；R^2為C_{1-3}烷氧基；R^3為氫；R^4為氫；R^5為C_{1-3}鹵烷氧基；R^6為氫；a為單鍵，b為雙鍵，且R^{18}不存在，且R^7為  。

【0020】本發明之另一態樣為式I化合物，其中A為N；R^1為氫；R^2為C_{1-3}烷氧基；R^3為氫；R^4為氫；R^5為C_{1-3}鹵烷氧基；R^6為氫；a為單鍵，b為雙鍵，且R^{18}不存在。

【0021】本發明之另一態樣為式I化合物，其中R^7為  。

【0022】 本發明之另一態樣為式I化合物，其中R^7為  。

【0023】 另一實施例提供式(II)化合物或其立體異構體、互變異構體、同位素、鹽、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

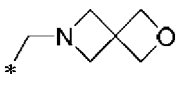
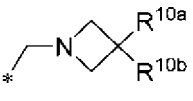


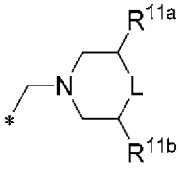
II。

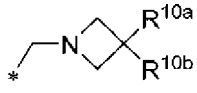
【0024】 另一實施例提供式(I)化合物、式(II)化合物或如本文中所描述之第一、第二或第三態樣或其他實施例中所描述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、同位素、鹽、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

R^5為

1) H或CF_3；或

2)  或  ；或

3)  ，其中L為CH_2、-O-、CF_2或-CH(CF_3)-；或

4)  ；或

5) -(CH_2)$_r$-苯基、-(CH_2)$_r$-吡咯啶基、-(CH_2)$_r$-哌啶基、-(CH_2)$_r$-氮雜環丁烷基、-(CH_2)$_r$-氮雜螺庚烷基、-(CH_2)$_r$-苯并咪唑基、-(CH_2)$_r$-氮雜雙環辛烷、-(CH_2)$_r$-氮雜螺辛烷、-(CH_2)$_r$-四唑基、-(CH_2)$_r$-四氫喹啉基、-(CH_2)$_r$-吡唑基、-(CH_2)$_r$-咪唑基或-(CH_2)$_r$-三唑基，其中任一者可經0至3個鹵基、C_{1-3}烷基或胺基取代。

【0025】 另一實施例提供式(I)化合物、式(II)化合物或如本文中

所描述之第一、第二或第三態樣或其他實施例中所描述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、同位素、鹽、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

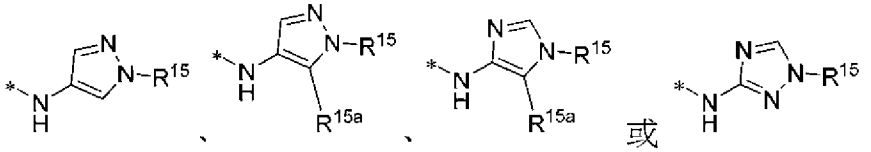
R^1為H；

R^2為H、F、CH_3或OCH_3；

R^3為H或F；且

R^4為H。

【0026】 另一實施例提供式(I)化合物、式(II)化合物或如本文中所描述之第一、第二或第三態樣或其他實施例中所描述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、同位素、鹽、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

R^7為  。

【0027】 另一實施例提供式(I)化合物、式(II)化合物或如本文中所描述之第一、第二或第三態樣或其他實施例中所描述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、同位素、鹽、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

R^{8a}為鹵基；

R^{8b}為氫；

B為不存在、CO、C(O)O、$C(O)NR^{12a}$、SO_2或$CR^{12a}R^{12b}$；

R^9為

1) 苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、噠吩基、吡吩基、喹啉基、苯并異噁唑基或苯并噻唑基，且其各自視情況經1至3個選自以下之基

團取代：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}苯基烷基、C_{1-3}(苯基)羥烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基及C_{1-3}烷基SO_2；或

2) 噻唑基、噁唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噻二唑基、噁二唑基、三唑基或四唑基，且其各自視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}苯基烷基、C_{1-3}(苯基)羥烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基及C_{1-3}烷基SO_2-環丙基；或

3) C_{1-6}烷基、C_{1-6}烯基、C_{1-6}炔基、C_{1-6}氘烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基烷基、C_{3-6}環烷基或C_{1-6}鹵環烷基，其各自視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、NH_2、-NC(O)O-C_{1-6}烷基、-C(O)-C_{1-6}烷基、羥基、C_{1-6}烷氧基及C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、苯基、噻唑基、吡啶基，其中苯基、吡啶基及噻唑基視情況經0至2個鹵基、硝基或C_{1-6}鹵烷基取代；或

4) C_{0-2}(C_{3-7}環烷基)烷基、環己烯基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、吡咯啶基、哌啶基、二氧雜環己烷基、吡啶酮基或二氧化四氫噻吩基，其各自視情況經1至4個選自以下之基團取代：鹵基、羥基、C_{1-3}烷基及C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、羥基C_{1-3}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、C(O)O-C_{1-6}烷基及胺基；

5) 四氫哌喃基，其視情況經1至4個選自以下之基團取代：鹵基、羥基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-2}(C_{1-3}烷氧基)烷基、C_{1-4}烷氧基及苯基。

【0028】另一實施例提供式(I)化合物、式(II)化合物或如本文中

所描述之第一、第二或第三態樣或其他實施例中所描述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、同位素、鹽、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

B為CO、C(O)O或SO_2；且

R^9為

1) 苯基或吡啶基，其各自視情況經1至3個鹵基取代；或

2) C_{2-6}烷基、C_{2-6}氘烷基、C_{2-6}鹵烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{3-6}環烷基或C_{1-6}鹵環烷基，其各自視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、羥基及C_{1-6}鹵烷基；或

3) C_{1-2}(C_{3-6}環烷基)烷基，其視情況經1至4個選自以下之基團取代：鹵基、羥基、C_{1-3}烷基及C_{1-3}鹵烷基。

【0029】 另一實施例提供式(I)化合物、式(II)化合物或如本文中所描述之第一、第二或第三態樣或其他實施例中所描述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、同位素、鹽、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中A為N。

【0030】 另一實施例提供式(I)化合物、式(II)化合物或如本文中所描述之第一、第二或第三態樣或其他實施例中所描述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、同位素、鹽、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中A為CR，且R為H或鹵基。

【0031】 另一實施例提供式(I)化合物、式(II)化合物或如本文中所描述之第一、第二或第三態樣或其他實施例中所描述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、同位素、鹽、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

R^1為H；

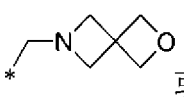
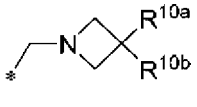
R^2為H、F、CH_3或OCH_3；

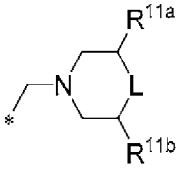
R^3為H或F；且

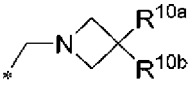
R^4為H。

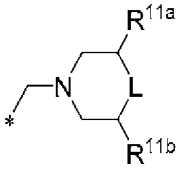
【0032】另一實施例提供式(I)化合物、式(II)化合物或如本文中所描述之第一、第二或第三態樣或其他實施例中所描述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、同位素、鹽、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

R^5為H、CF_3，

1)  或  ；

2)  ，其中L為CH_2、-O-、CF_2或-CH(CF_3)-；

3)  ；且

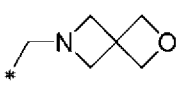
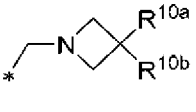
4)  ，其中L為CH_2、-O-、CF_2或-CH(CF_3)-。

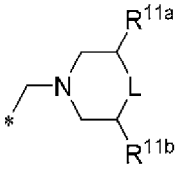
【0033】另一實施例提供式(I)化合物、式(II)化合物或如本文中所描述之第一、第二或第三態樣或其他實施例中所描述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、同位素、鹽、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

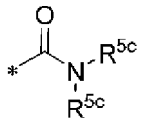
R^5為

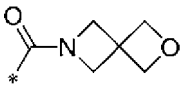
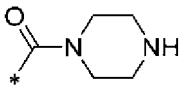
1) 氫、鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、C_{1-3}烷氧基烷基、胺基烷基、C_{1-3}烷基胺基烷

基、C_{1-3}二烷基胺基烷基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、C_{1-3}二烷基胺基、(C_{1-3}烷基CONH)-C_{1-3}烷基、(C_{1-3}烷氧基CONH)-C_{1-3}烷基或(C_{1-3}烷基SO_2NH)-C_{1-3}烷基、-$(CH_2)_n$-NH-OCH_3、C_{3-6}環烷基、甲基-苯基-SO_2-O-；或

2)  或  ；或

3)  ，其中L為亞甲基、-$C(R^{5a})_2$-、胺基、C_{1-3}烷基胺基、SO_2或O；或

4)  ；或

5)  或  ；或

6) -$(CH_2)_r$-苯基、-$(CH_2)_r$- 4員至10員雜環或4員至10員雜芳基，其中雜環及雜芳基含有1、2、3或4個選自N、O及S之雜原子，且其中苯基、雜環或雜芳基中之任一者可經0至3個鹵基、C_{1-3}烷基或胺基取代。

【0034】另一實施例提供式(I)化合物、式(II)化合物或如本文中所描述之第一、第二或第三態樣或其他實施例中所描述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、同位素、鹽、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

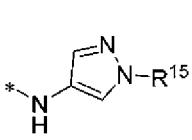
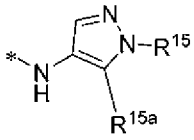
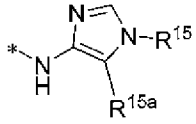
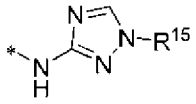
R^{10a}及R^{10b}獨立地選自氫、鹵基、氰基、羥基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、C_{1-3}二烷基胺基、乙醯胺基、(胺基)羰基、(C_{1-3}烷基胺基)羰基及(C_{1-3}二烷基胺基)羰基；且

R^{11a}及R^{11b}獨立地選自氫及烷基。

【0035】 另一實施例提供式(I)化合物、式(II)化合物或如本文中所描述之第一、第二或第三態樣或其他實施例中所描述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、同位素、鹽、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

R^5為-$(CH_2)_r$-苯基、-$(CH_2)_r$-吡咯啶基、-$(CH_2)_r$-哌啶基、-$(CH_2)_r$-氮雜環丁烷基、-$(CH_2)_r$-氮雜螺庚烷基、-$(CH_2)_r$-苯并咪唑基、-$(CH_2)_r$-氮雜雙環辛烷、-$(CH_2)_r$-氮雜螺辛烷、-$(CH_2)_r$-四唑基、-$(CH_2)_r$-四氫喹啉基、-$(CH_2)_r$-吡唑基、-$(CH_2)_r$-咪唑基或-$(CH_2)_r$-三唑基，其中任一者可經0至3個鹵基、C_{1-3}烷基或胺基取代。

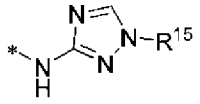
【0036】 另一實施例提供式(I)化合物、式(II)化合物或如本文中所描述之第一、第二或第三態樣或其他實施例中所描述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、同位素、鹽、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

R^7為  、  、  或  ；

其中R^{15}為羥基-C_{1-6}鹵烷基、苯基-C_{1-3}烷基或苯基-C_{1-3}鹵烷基-，其中苯基視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基及C_{1-3}鹵烷氧基；且

R^{15a}為氫、鹵基或C_{1-3}烷基。

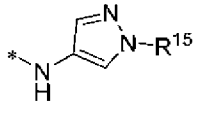
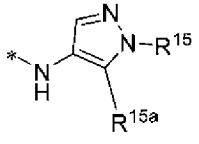
【0037】 另一實施例提供式(I)化合物、式(II)化合物或如本文中所描述之第一、第二或第三態樣或其他實施例中所描述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、同位素、鹽、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

R^7為  或  ；

其中R^{15}為羥基-C_{1-6}鹵烷基、苯基-C_{1-3}烷基或苯基-C_{1-3}鹵烷基-，其中苯基視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基及C_{1-3}鹵烷氧基；且

R^{15a}為氫或C_{1-3}烷基。

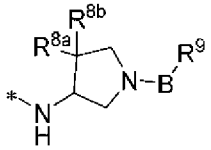
【0038】 另一實施例提供式(I)化合物、式(II)化合物或如本文中所描述之第一、第二或第三態樣或其他實施例中所描述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、同位素、鹽、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

R^7為  或  ，

其中R^{15}為羥基-C_{1-6}鹵烷基、苯基-C_{1-3}烷基或苯基-C_{1-3}鹵烷基-，其中苯基視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基及C_{1-3}鹵烷氧基；且

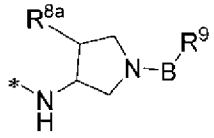
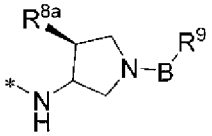
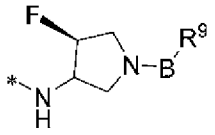
R^{15a}為氫或C_{1-3}烷基。

【0039】 另一實施例提供式(I)化合物、式(II)化合物或如本文中所描述之第一、第二或第三態樣或其他實施例中所描述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、同位素、鹽、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

R^7為  ；

B為不存在、CO、C(O)O、C(O)NR^{12a}、SO_2或$CR^{12a}R^{12b}$。

【0040】 另一實施例提供式(I)化合物、式(II)化合物或如本文中所描述之第一、第二或第三態樣或其他實施例中所描述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、同位素、鹽、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

R^7為  ；或在另一實施例中，R^7為  ；或在另一實施例中，R^7為  。

【0041】 另一實施例提供式(I)化合物、式(II)化合物或如本文中所描述之第一、第二或第三態樣或其他實施例中所描述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、同位素、鹽、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

R^{8a}為H

R^{8b}為F

B為CO、C(O)O或SO_2，且

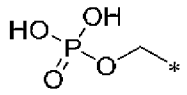
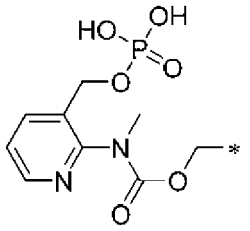
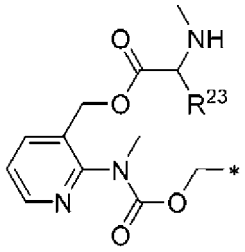
R^9為苯基或吡啶基，且視情況經1至3個鹵基取代；

或R^9為C_{2-6}烷基、C_{2-6}氘烷基、C_{2-6}鹵烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{3-6}環烷基或C_{1-6}鹵環烷基，且視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、羥基及鹵烷基；

或R^9為C_{1-2}(C_{3-6}環烷基)烷基，且視情況經1至4個選自以下之基團取代：鹵基、羥基、C_{1-3}烷基及C_{1-3}鹵烷基。

【0042】 另一實施例提供式(I)化合物、式(II)化合物或如本文中所描述之第一、第二或第三態樣或其他實施例中所描述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、同位素、鹽、醫藥學上可接受之鹽、溶

劑合物或前藥，其中a為單鍵且b為雙鍵，或a為雙鍵且b為單鍵，且

R^1或R^{18}為C_{1-3}羥烷基、C_{1-3}(C_{1-3}烷氧基)烷基、  、  或  ，或其中R^{23}為C_{1-3}烷基、C_{1-3}羥烷基或(C_{1-3}烷氧基)烷基。

【0043】另一實施例提供式(I)化合物、式(II)化合物或如本文中所描述之第一、第二或第三態樣或其他實施例中所描述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、同位素、鹽、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中該化合物係選自實例1至541。

【0044】另一實施例提供式(I)化合物、式(II)化合物或如本文中所描述之第一、第二或第三態樣或其他實施例中所描述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、同位素、鹽、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中該等實例係選自實例542至1848。

【0045】另一實施例提供式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、同位素、鹽、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中該化合物係選自該等實例。

【0046】本發明亦係針對適用於治療與激酶調節(包括調節諸如RIPK1之受體相互作用蛋白激酶)有關之疾病的醫藥組合物，該等醫藥組合物包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

【0047】本發明進一步係關於治療與激酶調節(包括調節諸如

RIPK1之受體相互作用蛋白激酶)有關之疾病的方法，其包含向需要此類治療之患者投與治療有效量的式(I)化合物。

【0048】 本發明亦提供製備本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之方法及中間物。

【0049】 本發明亦提供一種用於治療增生性疾病、過敏性疾病、自體免疫疾病及發炎疾病之方法，其包含向需要此類治療之宿主投與治療有效量的本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥中之至少一者。

【0050】 本發明亦提供一種用於治療疾病之方法，其包含向需要此類治療之患者投與治療有效量的式(I)化合物，其中該疾病為發炎性腸道疾病、克羅恩氏病(Crohn's disease)或潰瘍性結腸炎、牛皮癬、全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、類風濕性關節炎、多發性硬化症(MS)、缺血再灌注、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)或移植排斥反應。

【0051】 本發明亦提供一種治療病狀之方法，其包含向需要此類治療之患者投與治療有效量的式(I)化合物，其中該病狀係選自急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、轉移性黑素瘤、卡堡氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、多發性骨髓瘤、實體腫瘤、眼部血管再生及嬰兒血管瘤、B細胞淋巴瘤、胰臟癌、胰管腺癌、牛皮癬性關節炎、多發性血管炎、特發性血小板減少性紫癜(ITP)、重症肌無力、過敏性鼻炎、I型糖尿病、膜性腎炎、自體免疫溶血性貧血、自體免疫甲狀腺炎、冷凝集素病及溫凝集素病、伊文氏症候群(Evan's syndrome)、溶血尿毒症候群/血栓性血小板減少性紫癜(HUS/TTP)、類肉瘤病、休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、周邊神經病、尋常天疱瘡及哮喘。

【0052】 本發明亦提供一種治療病狀之方法，其包含向需要此類治療之患者投與治療有效量的式(I)化合物，其中該病狀係選自動脈粥樣硬化形成過程中之巨噬細胞壞死、病毒性發炎、全身性發炎反應症候群及酒精性肝損傷、神經退化(諸如視網膜脫落、視網膜退化、濕性及乾性年齡相關黃斑變性(AMD))、缺血、肌肉萎縮性側索硬化(ALS)及高歇氏疾病。

【0053】 本發明亦提供一種治療病狀之方法，其包含向需要此類治療之患者投與治療有效量的式(I)化合物，其中該病狀係選自發炎性腸道疾病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、牛皮癬、類風濕性關節炎(RA)、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)及心臟衰竭。

【0054】 本發明亦提供一種治療病狀之方法，其包含向需要此類治療之患者投與治療有效量的式(I)化合物，其中該病狀係選自發炎性腸道疾病、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、牛皮癬、缺血再灌注、心臟衰竭及非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)。

【0055】 本發明亦提供一種用於治療類風濕性關節炎之方法，其包含向需要此類治療之患者投與治療有效量的式(I)化合物。

【0056】 本發明亦提供一種治療疾病之方法，其包含向需要此類治療之患者投與治療有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與其他治療劑之組合。

【0057】 本發明亦提供適用於療法之本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、同位素、鹽、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

【0058】 在另一實施例中，式(I)化合物係選自例示實例或例示

實例之組合或本文中之其他實施例。

【0059】 在另一實施例中，在下文所描述之RIPK1分析中，式(I)化合物之IC_{50}值> 200 nM。

【0060】 在另一實施例中，在下文所描述之RIPK1分析中，式(I)化合物之IC_{50}值< 200 nM。

【0061】 在另一實施例中，在下文所描述之RIPK1分析中，式(I)化合物之IC_{50}值< 20 nM。

【0062】 在另一實施例中，本發明化合物相對於PI3K選擇性抑制RIPK1。在一個實施例中，選擇性超過10x。在另一實施例中，選擇性超過100x。

【0063】 本發明亦提供本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、同位素、鹽、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之用途，其係用於製造用以治療癌症、過敏性疾病、自體免疫疾病或發炎疾病之藥劑。

【0064】 本發明可在不背離其精神或基本特質之情況下以其他特定形式來實施。本發明涵蓋本文中所提及之本發明之較佳態樣及/或實施例的所有組合。應理解，本發明之任何及所有實施例可與任何其他實施例結合以描述額外實施例。亦應瞭解，實施例中之各個別要素為其自身的獨立實施例。此外，一實施例之任何要素意欲與任何實施例之任何及所有其他要素組合以描述另一實施例。

【0065】 以下係本說明書及隨附申請專利範圍中所用之術語之定義。除非另外指明，否則對於本文之基團或術語提供的初始定義適用於本說明書及申請專利範圍通篇中的個別或作為另一基團之一部分

的基團或術語。

【0066】 當任何變數(例如R^3)在化合物之任何組分或式中出現超過一次時，其在每次出現時之定義獨立於其在其他每次出現時之定義。因此，舉例而言，若展示基團經0至2個R^3取代，則該基團可視情況經多達兩個R^3基團取代且R^3在每次出現時獨立地選自R^3之定義。又，取代基及/或變數之組合僅當此類組合產生穩定化合物時才容許。

【0067】 當展示連至取代基之鍵與連接環中之兩個原子的鍵交叉時，則此取代基可鍵結至該環上之任何原子。若所列取代基未指示此類取代基鍵結至指定化學式之化合物的其餘部分的原子，則此類取代基可經此類取代基中的任何原子鍵結。取代基及/或變數之組合僅在此類組合產生穩定化合物時才容許。

【0068】 在本發明化合物上存在氮原子(例如胺)的情況下，此等氮原子可藉由用氧化劑(例如MCPBA及/或過氧化氫)處理而轉化成N-氧化物，從而得到本發明其他化合物。因此，所展示及所主張之氮原子皆視為涵蓋所展示之氮及其N-氧化物(N→O)衍生物。

【0069】 根據此項技術中使用之慣例，



在本文中結構式中用於描繪作為部分或取代基與核心或主鏈結構之連接點的鍵。

【0070】 不在兩個字母或符號之間的短劃(「-」)用於指示取代基之連接點。舉例而言，$-CONH_2$經由碳原子連接。

【0071】 關於式(I)化合物之特定部分之術語「視情況經取代」

(例如，視情況經取代之雜芳基)係指具有0、1、2或更多個取代基之部分。舉例而言，「視情況經取代之烷基」涵蓋如下文所定義之「烷基」及「經取代之烷基」。熟習此項技術者應瞭解，對於含有一或多個取代基之任何基團，此類基團不意欲引入空間上不切實際、合成上不可行及/或本身不穩定的任何取代或取代模式。

【0072】 如本文所用，術語「烷基」或「伸烷基」意欲包括具有指定數目個碳原子的分支鏈及直鏈飽和脂族烴基。舉例而言，「C_{1-10}烷基」(或伸烷基)意欲包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9及C_{10}烷基。另外，舉例而言，「C_1-C_6烷基」表示具有1至6個碳原子之烷基。烷基可未經取代或經取代以使得其氫中之一或多者經另一化學基團置換。實例烷基包括(但不限於)甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基及異丙基)、丁基(例如正丁基、異丁基、第三丁基)、戊基(例如正戊基、異戊基、新戊基)及其類似基團。

【0073】 當術語「烷基」與另一基團一起使用，諸如用於「芳基烷基」中時，此結合更特定定義經取代之烷基將含有之取代基中之至少一者。舉例而言，「芳基烷基」係指如上文所定義之經取代之烷基，其中取代基中之至少一者為芳基，諸如苯甲基。因此，術語芳基(C_{0-4})烷基包括具有至少一個芳基取代基之經取代之低碳數烷基，且亦包括直接鍵結至另一基團之芳基(亦即芳基(C_0)烷基)。術語「雜芳基烷基」係指如上文所定義之經取代之烷基，其中取代基中之至少一者為雜芳基。

【0074】 「烯基」或「伸烯基」意欲包括呈直鏈或分支鏈組態且具有一或多個可存在於沿鏈之任何穩定點的碳-碳雙鍵之烴鏈。舉

例而言，「C_{2-6}烯基」(或伸烯基)意欲包括C_2、C_3、C_4、C_5及C_6烯基。烯基之實例包括(但不限於)乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-甲基-2-丙烯基、4-甲基-3-戊烯基及其類似基團。

【0075】「炔基」或「伸炔基」意欲包括呈直鏈或分支鏈組態且具有一或多個可存在於沿鏈之任何穩定點的碳-碳參鍵之烴鏈。舉例而言，「C_{2-6}炔基」(或伸炔基)意欲包括C_2、C_3、C_4、C_5及C_6炔基；諸如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及其類似基團。

【0076】當提及經取代之烯基、炔基、伸烷基、伸烯基或伸炔基時，此等基團經一至三個如上文針對經取代之烷基所定義之取代基取代。

【0077】術語「烷氧基」係指經如本文所定義之烷基或經取代之烷基取代之氧原子。舉例而言，術語「烷氧基」包括基團-O-C_{1-6}烷基，諸如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、2-戊氧基、異戊氧基、新戊氧基、己氧基、2-己氧基、3-己氧基、3-甲基戊氧基及其類似基團。「低碳數烷氧基」係指具有一至四個碳之烷氧基。

【0078】應瞭解，熟習此項技術者將選擇所有基團，包括例如烷氧基、硫代烷基及胺基烷基,以提供穩定化合物。

【0079】如本文所用，術語「經取代」意謂指定原子或基團上之任何一或多個氫經指定基團中之所選基團置換，其限制條件為不超過指定原子之正常價。若取代基係側氧基(oxo)或酮基(亦即=O)，則

置換原子上之2個氫。酮基取代基不存在於芳族部分上。除非另外規定，否則取代基指向核心結構。舉例而言，應理解，當(環烷基)烷基列為可能取代基時，此取代基與核心結構之連接點位於烷基部分中。如本文所用，環雙鍵為在兩個相鄰環原子之間所形成之雙鍵(例如，C=C、C=N或N=N)。

【0080】 僅當取代基及/或變數之組合產生穩定化合物或適用之合成中間物時，此類組合才允許存在。穩定化合物或穩定結構意謂化合物足夠穩固以經受住自反應混合物分離得到適用純度且隨後調配為有效治療劑。目前所述之化合物較佳不含有N-鹵基、$S(O)_2H$或S(O)H基團。

【0081】 術語「碳環基」或「碳環」係指其中所有環之所有原子為碳的飽和或不飽和或部分不飽和單環或雙環。因此，術語包括環烷基及芳基環。單環碳環具有3至6個環原子，更通常具有5或6個環原子。雙環碳環具有7至12個環原子，例如配置為雙環[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系統，或9或10個環原子，配置為雙環[5,6]或[6,6]系統。此類碳環之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環丁烯基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基、環庚烯基、金剛烷基、環辛基、環辛烯基、環辛二烯基、[3.3.0]雙環辛烷、[4.3.0]雙環壬烷、[4.4.0]雙環癸烷、[2.2.2]雙環辛烷、茚基、苯基、萘基、二氫茚基、金剛烷基、蒽基及四氫萘基(萘滿)。如上文所示，橋接環亦包括於碳環定義中(例如[2.2.2]雙環辛烷)。碳環可包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及苯基。當使用術語「碳環」時，意欲包括「芳基」。當一或多個碳原子連接兩個非相鄰碳原子時，產生橋接環。較

佳橋鍵為一或兩個碳原子。應注意，一個橋鍵總是將單環轉變成雙環。當環橋接時，該環中所述取代基亦可存在於橋上。

【0082】 術語「芳基」係指環部分中具有6至12個碳原子之單環或雙環芳族烴基，諸如苯基及萘基，其各自可經取代。較佳芳基為視情況經取代之苯基。

【0083】 術語「環烷基」係指環化烷基，包括單環、雙環或多環系統。C_{3-7}環烷基意欲包括C_3、C_4、C_5、C_6及C_7環烷基。實例環烷基包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、降萓基及其類似基團，其視情況可在環之任何可用原子處經取代。

【0084】 術語「雜環烷基」、「雜環(heterocyclo)」、「雜環(heterocyclic)」或「雜環基」可互換使用且係指經取代及未經取代之非芳族3員至7員單環基團、7員至11員雙環基團及10員至15員三環基團，其中該等環中之至少一者具有至少一個雜原子(O、S或N)，該含雜原子之環較佳具有1、2或3個選自O、S及N之雜原子。此類含雜原子基團之各環可含有一或兩個氧或硫原子及/或一至四個氮原子，其限制條件為各環中雜原子之總數為四個或少於四個，且其他限制條件為環含有至少一個碳原子。氮及硫原子可視情況經氧化且氮原子可視情況經四級銨化。使雙環及三環基團完整之稠合環可僅含有碳原子，且可為飽和、部分飽和或不飽和的。雜環基可在任何可用氮或碳原子處連接。術語「雜環」包括「雜芳基」。價數允許時，若該其他環為環烷基或雜環，則其另外視情況經=O(側氧基)取代。

【0085】 例示性單環雜環基包括氮雜環丁烷基、吡咯啶基、氧雜環丁烷基、咪唑啉基、噁唑啶基、異噁唑啉基、噻唑啶基、異噻唑

啶基、四氫呋喃基、哌啶基、哌咔基、2-側氧基哌咔基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯啶基、2-側氧基氮呼基、氮呼基、1-吡啶基、4-哌啶基、四氫哌喃基、嗎啉基、噻嗎啉基、噻嗎啉基亞碸、噻嗎啉基碸、1,3-二氧雜環戊烷及四氫-1,1-二側氧基噻吩基及其類似基團。例示性雙環雜環基包括喔啶基。

【0086】 術語「雜芳基」係指經取代及未經取代之芳族5員或6員單環基團、9員或10員雙環基團及11員至14員三環基團，其在至少一個環中具有至少一個雜原子(O、S或N)，該含雜原子環較佳具有1、2或3個選自O、S及N之雜原子。含雜原子雜芳基之各環可含有一個或兩個氧或硫原子及/或一至四個氮原子，其限制條件為各環中雜原子之總數為四個或少於四個且各環具有至少一個碳原子。使雙環及三環基團完整之稠合環可僅含有碳原子，且可為飽和、部分飽和或不飽和的。氮及硫原子可視情況經氧化且氮原子可視情況經四級銨化。雙環或三環雜芳基必須包括至少一個完全芳族環，但其他稠合環可為芳族或非芳族的。雜芳基可在任何環之任何可用氮或碳原子處經連接。價數允許時，若該其他環為環烷基或雜環，則其另外視情況經=O (側氧基)取代。

【0087】 例示性單環雜芳基包括吡咯基、吡唑基、吡唑啉基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、噻二唑基、異噻唑基、呋喃基、噻吩基、噁二唑基、吡啶基、吡咔基、嘧啶基、噠咔基、三咔基及其類似基團。

【0088】 例示性雙環雜芳基包括吲哚基、苯并噻唑基、苯并間二氧雜環戊烯基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、喹啉基、四氫異喹啉

基、異喹啉基、苯并咪唑基、苯并哌喃基、吲哚啉基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、苯并哌喃基、哢啉基、喹喏啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、二氫異吲哚基、四氫喹啉基及其類似基團。

【0089】 例示性三環雜芳基包括咔唑基、苯并吲哚基、啡啉基、吖啶基、啡啶基、吩基及其類似基團。

【0090】 除非另外指明，否則當提及特定命名之芳基(例如，苯基)、環烷基(例如，環己基)、雜環基(例如，吡咯啶基、哌啶基及嗎啉基)或雜芳基(例如，四唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、噻唑基及呋喃基)時，該提及意欲包括視需要具有0至3個(較佳0至2個)選自上文針對芳基、環烷基、雜環基及/或雜芳基所列舉之彼等取代基之取代基的環。

【0091】 術語「鹵基」或「鹵素」係指氯、溴、氟及碘。

【0092】 術語「鹵烷基」意謂具有一或多個鹵基取代基之經取代之烷基。舉例而言，「鹵烷基」包括單氟甲基、二氟甲基及三氟甲基。

【0093】 術語「鹵烷氧基」意謂具有一或多個鹵基取代基之烷氧基。舉例而言，「鹵烷氧基」包括OCF_3。

【0094】 術語「雜原子」應包括氧、硫及氮。

【0095】 當術語「不飽和」在本文中用以指環或基團時，該環或基團可為完全不飽和或部分不飽和的。

【0096】 熟習此項技術者應理解，當本文中使用命名「CO_2」時，此意欲指基團  。

【0097】 在整個本說明書中，其基團及取代基可藉由熟習此項技術者選擇，以提供穩定部分及化合物以及適用作醫藥學上可接受之化合物的化合物及/或適用於製備醫藥學上可接受之化合物的中間化合物。

【0098】 式(I)化合物可以游離形式存在(在無電離之情況下)或可形成亦在本發明範疇內之鹽。除非另外指明，否則提及本發明化合物應理解為包括提及游離形式及其鹽。術語「鹽」表示與無機及/或有機酸及鹼形成之酸性及/或鹼性鹽。另外，術語「鹽」可包括兩性離子(內鹽)，例如當式(I)化合物含有鹼性部分(諸如胺或吡啶或咪唑環)與酸性部分(諸如羧酸)時。醫藥學上可接受(亦即，無毒的生理學上可接受)之鹽較佳，諸如其中陽離子不會明顯引起鹽之毒性或生物活性的可接受金屬及胺鹽。然而，其他鹽可適用於例如在製備期間可使用之分離或純化步驟，且由此涵蓋在本發明之範疇內。式(I)化合物之鹽例如可由使式(I)化合物與一定量(諸如等量)之酸或鹼在介質(諸如使鹽沈澱之介質)中或在水性介質中反應，繼而凍乾來形成。特定實例可以特定鹽形式製備，然而應理解，化合物可以游離形式以及其他鹽形式存在。

【0099】 例示性酸加成鹽包括乙酸鹽(諸如用乙酸或三鹵乙酸（例如三氟乙酸）形成之彼等鹽)、己二例示性酸加成鹽包括乙酸鹽(諸如用乙酸或三鹵乙酸(例如三氟乙酸)形成之彼等鹽)、己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡

糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽(用鹽酸形成)、氫溴酸鹽(用溴化氫形成)、氫碘酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、順丁烯二酸鹽(用順丁烯二酸形成)、甲磺酸鹽(用甲磺酸形成)、2-萘磺酸鹽、煙酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽(諸如用硫酸形成之彼等鹽)、磺酸鹽(諸如本文中提及之彼等鹽)、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽(諸如甲苯磺酸鹽)、十一烷酸鹽及其類似鹽。

【0100】 例示性鹼性鹽包括銨鹽；鹼金屬鹽，諸如鈉、鋰及鉀鹽；鹼土金屬鹽，諸如鈣及鎂鹽；鋇、鋅及鋁鹽；用有機鹼(例如有機胺)形成之鹽，諸如三烷基胺(諸如三乙胺)、普魯卡因(procaine)、二苯甲基胺、N-苯甲基-β-苯乙胺、1-安非胺(1-ephenamine)、N,N'-二苯甲基伸乙基-二胺、去氫松香胺、N-乙基哌啶、苯甲胺、二環己胺或類似醫藥學上可接受之胺，及用胺基酸(諸如精胺酸、離胺酸及類似物)形成之鹽。鹼性含氮基團可用如下試劑四級銨化，諸如低碳數烷基鹵化物(例如甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物)、硫酸二烷酯(例如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯及硫酸二戊酯)、長鏈鹵化物(例如癸基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂基氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基鹵化物(例如苯甲基及苯乙基溴化物)及其他物質。在一個實施例中，鹽包括單鹽酸鹽、硫酸氫鹽、甲磺酸鹽、磷酸鹽或硝酸鹽。

【0101】 片語「醫藥學上可接受」在本文中用於指在合理醫學判斷範疇內，適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、

過敏反應或其他問題或併發症、與合理益處/風險比相稱的化合物、物質、組合物及/或劑型。

【0102】 如本文所使用，「醫藥學上可接受之鹽」係指本發明化合物之衍生物，其中母化合物藉由製成其酸鹽或鹼鹽而改質。醫藥學上可接受之鹽的實例包括(但不限於)鹼基(諸如胺)之無機酸鹽或有機酸鹽；以及酸基(諸如羧酸)之鹼金屬鹽或有機鹽。醫藥學上可接受之鹽包括母化合物與例如無毒無機酸或有機酸形成之習知無毒鹽或四級銨鹽。舉例而言，此類習知無毒鹽包括彼等衍生自無機酸之鹽，該等無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺磺酸、磷酸及硝酸；及自有機酸製備之鹽，該等有機酸諸如乙酸、丙酸、丁二酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、雙羥萘酸、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、苯乙酸、麩胺酸、苯甲酸、水楊酸、對胺基苯磺酸、2-乙醯氧基苯甲酸、反丁烯二酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸及羥乙基磺酸及其類似物。

【0103】 本發明之醫藥學上可接受之鹽可藉由習知化學方法自含有鹼性或酸性部分之母化合物合成。一般而言，此等鹽可藉由使此等化合物之游離酸或鹼形式與化學計量之適當鹼或酸在水中或在有機溶劑中或在兩者之混合物中反應來製備；一般而言，非水性介質(如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈)較佳。適合的鹽之清單見於Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版, Mack Publishing Company, Easton, PA, **1990**中，該文獻之揭示內容在此以引用之方式併入。

【0104】 涵蓋呈摻合物形式或純形式或實質上純形式之本發明

化合物之所有立體異構體。立體異構體可包括經由擁有一或多個對掌性原子而成為光學異構體的化合物，以及藉助於圍繞一或多個鍵之受限旋轉而成光學異構體(滯轉異構體)的化合物。本發明化合物之定義涵蓋所有可能的立體異構體及其混合物。尤其涵蓋外消旋形式及具有指定活性之分離之光學異構體。外消旋形式可藉由物理方法解析，諸如非對映異構體衍生物之分步結晶、分離或結晶，或藉由對掌性管柱層析分離。個別光學異構體可由習知方法(諸如與光活性酸形成鹽接著結晶)自外消旋體獲得。

【0105】 本發明意欲包括存在於本發明化合物中之原子的所有同位素。同位素包括原子數相同但質量數不同的彼等原子。作為一般實例且非限制性地，氫之同位素包括氘及氚。碳之同位素包括^{13}C及^{14}C。本發明之同位素標記化合物一般可藉由熟習此項技術者已知之習知技術或藉由類似於本文所述之方法，使用經適當同位素標記之試劑代替原本使用之未標記試劑來製備。

【0106】 亦涵蓋本發明化合物之前藥及溶劑合物。術語「前藥」表示向個體投與時藉由代謝或化學方法經歷化學轉化而產生式(I)化合物及/或其鹽及/或溶劑合物的化合物。將在活體內轉化以提供生物活性試劑(亦即式(I)化合物)之任何化合物為在本發明之範疇及精神內的前藥。舉例而言，含有羧基之化合物可形成生理學上可水解之酯，其藉由在體內水解產生式(I)化合物本身而充當前藥。此類前藥較佳經口投與，因為許多情況下水解主要在消化酶之影響下發生。在酯本身具有活性的情況下或在水解發生於血液中的彼等情況下，可使用非經腸投與。式(I)化合物之生理學上可水解酯之實例包括C_{1-6}烷基苯

甲基、4-甲氧基苯甲基、二氫茚基、酞醯基、甲氧基甲基、C_{1-6}烷醯氧基-C_{1-6}烷基(例如乙醯氧基甲基、特戊醯氧基甲基或丙醯氧基甲基)、C_{1-6}烷氧基羰氧基-C_{1-6}烷基(例如甲氧基羰氧基甲基或乙氧基羰氧基甲基)、甘胺醯氧基甲基、苯基甘胺醯氧基甲基、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)-甲基，及用於例如青黴素(penicillin)及頭孢菌素(cephalosporin)技術中之其他熟知的生理學上可水解酯。此類酯可藉由此項技術中已知之習知技術來製備。

【0107】 各種形式之前藥為在此項技術中熟知的。此類前藥衍生物之實例參見：

a) Design of Prodrugs, H. Bundgaard編輯, (Elsevier, 1985)及Methods in Enzymology, 第112卷, 第309-396頁, K. Widder等人編輯(Academic Press, 1985)；

b) A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen及H. Bundgaard編輯, 第5章, 「Design and Application of Prodrugs」, H. Bundgaard, 第113-191頁 (1991)；及

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

其各自以引用的方式併入本文中。

【0108】 式(I)化合物及其鹽可以互變異構形式存在，其中氫原子轉置至分子之其他部分且分子之原子之間的化學鍵因此發生重排。應瞭解，所有互變異構形式，只要其可存在，均包括於本發明內。

【0109】 本發明化合物可具有一或多個不對稱中心。除非另外指明，否則在本發明中包括本發明化合物之所有對掌性(對映異構及

非對映異構)及外消旋形式。烯烴、C=N雙鍵及其類似者之多種幾何異構體亦可存在於化合物中，且所有此類穩定異構體涵蓋在本發明中。描述本發明化合物之順式及反式幾何異構體且可以異構體混合物或分開之異構體形式分離。本發明化合物可以光學活性或外消旋形式分離。此項技術中熟知如何製備光學活性形式，諸如藉由解析外消旋形式或藉由自光學活性起始物質合成。除非特別指定特定立體化學或異構體形式，否則欲係結構之所有對掌性(對映異構及非對映異構)及外消旋形式及所有幾何異構形式。本文所提及化合物之所有幾何異構體、互變異構體、滯轉異構體、水合物、溶劑合物、多晶型物及同位素標記形式以及其混合物視為在本發明之範疇內。溶劑化方法一般為此項技術中已知的。

【0110】

效用

本發明化合物調節激酶活性，包括調節RIPK1。因此，式(I)化合物在治療與激酶活性調節及尤其RIPK1活性選擇性抑制相關的病狀方面具有效用。在另一實施例中，式(I)化合物對RIPK1活性具有有利選擇性，較佳至少20倍至超過1,000倍更大選擇性。

【0111】 如本文所使用，術語「治療(treating/treatment)」涵蓋治療哺乳動物(尤其人類)之疾病病況，且包括：(a)預防或延遲哺乳動物之疾病病況之出現，尤其當此哺乳動物易患上該疾病病況但尚未診斷患有該疾病病況時；(b)抑制疾病病況，亦即遏制其發展；及/或(c)實現症狀或疾病病況之完全或部分減少，及/或緩解、改善、減輕或治癒疾病或病症及/或其症狀。

【0112】鑒於式(I)化合物作為RIPK1選擇性抑制劑之活性，其適用於治療RIPK1相關病狀，分別包括(但不限於)：發炎疾病，諸如克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎、發炎性腸道疾病、哮喘、移植物抗宿主疾病、慢性阻塞性肺病及非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)；自體免疫疾病，諸如格雷夫氏疾病(Graves' disease)、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬；破壞性骨病症，諸如骨骼再吸收疾病、骨關節炎、骨質疏鬆、多發性骨髓瘤相關骨病症；增生性病症，諸如急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病；血管生成病症，包括缺血再灌注、心臟衰竭、實體腫瘤、眼部血管再生及嬰兒血管瘤；感染性疾病，諸如敗血症、敗血性休克及志賀桿菌病(Shigellosis)；神經退化性疾病，諸如阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、ALS、腦缺血或由創傷性損傷引起之神經退化性疾病；致癌性及病毒性疾病，諸如轉移性黑素瘤、卡堡氏肉瘤、多發性骨髓瘤及HIV感染及CMV視網膜炎、AIDS。

【0113】更特定言之，可用本發明化合物治療之特定病狀或疾病包括(但不限於)胰臟炎(急性或慢性)、哮喘、過敏、成人呼吸窘迫症候群、慢性阻塞性肺病、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、絲球體腎炎、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、硬皮病、慢性甲狀腺炎、格雷夫氏疾病、自體免疫胃炎、糖尿病、自體免疫溶血性貧血、自體免疫嗜中性白血球減少症、血小板減少症、異位性皮炎、慢性活動性肝炎、重症肌無力、ALS、多發性硬化症、發炎性腸道疾病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、牛皮癬、移植物抗宿主疾病、由內毒素誘發之發炎反應、肺結核、動脈粥樣硬化、肌肉退化、惡病質、牛皮癬性關

節炎、萊特爾氏症候群(Reiter's syndrome)、痛風、創傷性關節炎、風疹性關節炎、急性滑膜炎、胰臟β細胞疾病；特徵為大量嗜中性白血球浸潤之疾病；類風濕性脊椎炎、痛風性關節炎及其他關節炎病狀、腦型瘧疾、慢性肺炎性疾病、矽肺病、肺結節病、骨骼再吸收疾病、同種異體移植排斥反應、由感染引起之發燒及肌痛、感染繼發性惡病質、髓細胞形成、疤痕組織形成、潰瘍性結腸炎、發熱、流行性感冒、骨質疏鬆、骨關節炎、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、轉移性黑素瘤、卡堡氏肉瘤、多發性骨髓瘤、敗血症、敗血性休克及志賀桿菌病；阿茲海默氏病、帕金森氏病、腦缺血或由創傷性損傷引起之神經退化性疾病；血管生成病症，包括實體腫瘤、眼部血管再生及嬰兒血管瘤；病毒性疾病，包括急性肝炎感染(包括A型肝炎、B型肝炎及C型肝炎)、HIV感染及CMV視網膜炎、AIDS、ARC或惡性病及疱疹；中風、心肌缺血、中風心臟病發作過程中之缺血、器官缺氧、血管增生、心臟及腎臟再灌注損傷、血栓形成、心臟肥大、凝血酶誘導之血小板凝集、內毒素血症及/或中毒性休克症候群、與前列腺素內過氧化酶合成酶-2有關之病狀及尋常天疱瘡。較佳治療方法為其中病狀選自發炎性腸道疾病、克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎、同種異體移植排斥反應、類風濕性關節炎、牛皮癬、僵直性脊椎炎、牛皮癬性關節炎、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)及尋常天疱瘡之彼等治療方法。或者較佳治療方法為其中病狀選自包括由中風產生之腦缺血再灌注損傷及由心肌梗塞產生之心臟缺血再灌注損傷的缺血再灌注損傷之彼等治療方法。

【0114】 當在本文中使用術語「RIPK1相關病狀」或「RIPK1相

關疾病或病症」時，其分別意欲涵蓋上文如同詳細重複一般鑑別之所有病狀，以及受RIPK1激酶活性影響之任何其他病狀。

【0115】本發明因此提供用於治療此類病狀之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量的至少一種式(I)化合物或其鹽。「治療有效量」意欲包括當以單獨或組合形式投與時有效抑制RIPK1之本發明化合物之量。

【0116】治療RIPK1激酶相關病狀之方法可包含單獨或與彼此及/或與可用於治療此類病狀之其他適合治療劑組合地投與式(I)化合物。因此，「治療有效量」亦意欲包括有效抑制RIPK1及/或治療RIPK1相關疾病之所主張化合物之組合的量。

【0117】此類其他治療劑之實例包括皮質類固醇、咯利普蘭(rolipram)、鈣磷酸蛋白、細胞介素抑制性抗發炎藥物(CSAID)、介白素-10、糖皮質激素、水楊酸酯、氧化氮及其他免疫抑制劑；核易位抑制劑，諸如去氧斯匹胍素(deoxyspergualin) (DSG)；非類固醇抗發炎藥物(NSAID)，諸如布洛芬(ibuprofen)、塞內昔布(celecoxib)及羅非考昔(rofecoxib)；類固醇，諸如強體松(prednisone)或地塞米松(dexamethasone)；抗發炎抗體，諸如維多珠單抗(vedolizumab)及優特克單抗(ustekinumab)，抗發炎激酶抑制劑，諸如TYK2抑制劑，抗病毒劑，諸如阿巴卡韋(abacavir)；抗增生劑，諸如甲胺喋呤(methotrexate)、來氟米特(leflunomide)、FK506（他克莫司(tacrolimus)，Prograf)；抗凝血藥物，諸如氯吡格雷(clopidogrel)、替卡格雷(ticagrelor)、普拉格雷(prasugrel)、依諾肝素(enoxaparin)、埃替非巴肽(eptifibatide)、替羅非班(tirofiban)；抗纖維化藥物，諸如

FGF21促效劑；細胞毒性藥物，諸如硫唑嘌呤(azathiprine)及環磷醯胺；TNF-α抑制劑，諸如替尼達普(tenidap)、抗TNF抗體或可溶性TNF受體及雷帕黴素(rapamycin)(西羅莫司(sirolimus)或雷帕鳴(Rapamune))或其衍生物；及PD-1免疫療法。

【0118】當與本發明化合物組合使用時，上述其他治療劑可例如以Physicians' Desk Reference (PDR)中所指示或如一般熟習此項技術者以其他方式測定之彼等量使用。在本發明之方法中，此類其他治療劑可在投與本發明化合物之前、同時或之後投與。本發明亦提供能夠治療如上文所描述之RIPK1激酶相關病狀的醫藥組合物，該等病狀包括IL-1、IL-6、IL-8、IFNγ及TNF-α介導之病狀。

【0119】本發明組合物可含有如上文所描述之其他治療劑，且可例如根據醫藥調配技術中已知之彼等技術，採用習知固體或液體媒劑或稀釋劑以及適合於所需投與模式之類型的醫藥添加劑(例如，賦形劑、黏合劑、防腐劑、穩定劑、調味劑等)調配。

【0120】因此，本發明進一步包括包含一或多種式(I)化合物及醫藥學上可接受之載劑的組合物。

【0121】「醫藥學上可接受之載劑」係指用於將生物活性劑遞送至動物，尤其哺乳動物之技術中普遍接受之介質。醫藥學上可接受之載劑根據一般技術者範圍內的多個因素調配。此等因素包括(但不限於)所調配之活性劑的類型及性質；投與含該試劑之組合物的個體；組合物之預期投與途徑；及所靶向之治療適應症。醫藥學上可接受之載劑包括水性及非水性液體介質，以及各種固體及半固體劑型。除活性劑以外，此類載劑可包括多種不同成分及添加劑，此類額外成

分出於一般技術者熟知之多種原因(例如使活性劑、黏合劑穩定等)包括於調配物中。適合的醫藥學上可接受之載劑之描述及涉及其選擇之因素見於多種容易獲得之來源中，諸如Remington's Pharmaceutical Sciences, 第17版, **1985**，其以全文引用之方式併入本文中。

【0122】 式(I)化合物可藉由適用於待治療之病狀之任何手段投與，其可視定點治療需要或待遞送藥物之量而定。對於皮膚相關疾病而言，局部投與通常較佳，且對於癌性或癌前病狀而言，全身治療較佳，但亦涵蓋其他遞送模式。舉例而言，化合物可經口遞送，諸如呈錠劑、膠囊、顆粒、散劑或液體調配物(包括糖漿)形式；局部遞送，諸如呈溶液、懸浮液、凝膠或軟膏形式；舌下遞送；頰內遞送；非經腸遞送，諸如藉由皮下、靜脈內、肌肉內或胸骨內注射或輸注技術(例如呈無菌可注射水性或非水性溶液或懸浮液形式)；經鼻遞送，諸如藉由吸入噴霧；局部遞送，諸如呈乳膏或軟膏形式；經直腸遞送，諸如呈栓劑形式；或經脂質體遞送。可投與含有無毒醫藥學上可接受之媒劑或稀釋劑之劑量單位調配物。化合物可以適用於立即釋放或延長釋放之形式投與。立即釋放或延長釋放可用適合的醫藥組合物實現，或尤其在延長釋放之情況下用諸如皮下植入物或滲透泵之裝置實現。

【0123】 用於局部投與之例示性組合物包括局部載劑，諸如PLASTIBASE® (用聚乙烯膠化之礦物油)。

【0124】 用於經口投與之例示性組合物包括懸浮液，其可含有例如微晶纖維素用於賦予鬆散的褐藻酸或海藻酸鈉作為懸浮劑、作為黏度增強劑之甲基纖維素及甜味劑或調味劑(諸如此項技術中已知之

彼等者)；及立即釋放錠劑，其可含有例如微晶纖維素、磷酸二鈣、澱粉、硬脂酸鎂及/或乳糖及/或其他賦形劑、黏合劑、增量劑、崩解劑、稀釋劑及潤滑劑(諸如此項技術中已知之彼等者)。本發明化合物亦可藉由舌下及/或頰內投與，例如用模製、壓縮或凍乾錠劑經口遞送。例示性組合物可包括快速溶解稀釋劑，諸如甘露糖醇、乳糖、蔗糖及/或環糊精。此類調配物中亦可包括高分子量賦形劑，諸如纖維素(AVICEL®)或聚乙二醇(PEG)；用以輔助黏膜黏附之賦形劑，諸如羥丙基纖維素(HPC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羧甲基纖維素鈉(SCMC)及/或順丁烯二酸酐共聚物(例如GANTREZ®)；及用以控制釋放之試劑，諸如聚丙烯酸共聚物(例如CARBOPOL 934®)。亦可添加潤滑劑、滑動劑、調味劑、著色劑及穩定劑以便易於製造及使用。

【0125】 用於經鼻氣霧劑或吸入投與之例示性組合物包括溶液，其可含有例如苯甲醇或其他適合的防腐劑、用以增強吸收及/或生物可用性之吸收促進劑及/或其他溶解劑或分散劑，諸如此項技術中已知之彼等者。

【0126】 用於非經腸投與之例示性組合物包括可注射溶液或懸浮液，其可含有例如適合的無毒非經腸可接受稀釋劑或溶劑，諸如甘露糖醇、1,3-丁二醇、水、林格氏溶液(Ringer's solution)、等張氯化鈉溶液或其他適合的分散劑或潤濕劑及懸浮劑，包括合成性單甘油酯或二甘油酯及脂肪酸(包括油酸)。

【0127】 用於經直腸投與之例示性組合物包括栓劑，其可含有例如適合的無刺激性賦形劑，諸如可可脂、合成性甘油酯或聚乙二醇，其在常溫下為固體但在直腸腔內液化及/或溶解以釋放藥物。

【0128】本發明化合物之治療有效量可由一般技術者判定，且包括用於哺乳動物之以下例示性劑量：每天每公斤體重約0.05至1000 mg、1至1000 mg、1至50 mg、5至250 mg、250至1000 mg活性化合物，其可以單次劑量或以個別分次劑量(諸如每天1至4次)之形式投與。應理解，任何特定個體之特定劑量水準及劑量頻率可改變且其將視多種因素而定，該等因素包括所採用之特定化合物之活性；彼化合物之代謝穩定性及作用時長；個體之物種、年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食；投與模式及時間；分泌速率；藥物組合；及特定病狀之嚴重程度。治療之較佳個體包括動物，最佳為哺乳動物物種，諸如人類及家養動物，諸如狗、貓、馬及其類似動物。因此，當本文使用術語「患者」時，此術語意欲包括所有個體，最佳為受RIPK1酶含量介導影響之哺乳動物物種。

【0129】

MLKL磷酸化高含量分析

將HT29-L23人類結直腸腺癌細胞維持在含有10%熱滅活FBS、1%青黴素-鏈黴素及10 mM HEPES之RPMI 1640培養基中。將細胞以2,000個細胞/孔接種於組織培養物處理之384孔微量培養盤(Greiner編號781090-3B)中，且在37℃ (5% CO_2/95% O_2)下培育兩天。在分析當天，在37℃ (5% CO_2/95% O_2)下用最終濃度6.25至0.106 μM之測試化合物處理細胞30分鐘。使用人類TNFα (35 ng/mL) (Peprotech編號300-01A)、SMAC模擬物(來自US 2015/0322111 A1) (700 nM)及Z-VAD (140 nM) (BD pharmingen編號51-6936)之混合物誘導壞死性凋亡。在37℃ (5% CO_2/95% O_2)下培育六小時後，細胞在室溫下用4%甲醛

(ACROS 11969-0010)固定15分鐘，且隨後用含有0.2% Triton-X-100之磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)滲透10分鐘。在4℃下培育隔夜的情況下，使用抗MLKL (phospho S358)抗體(Abcam編號ab187091) (於阻斷緩衝液[補充有0.1% BSA之PBS]中之1:1000稀釋液)偵測MLKL磷酸化。在PBS中洗滌三次之後，在室溫下添加含山羊抗兔Alexa-488 (1:1000稀釋液) (Life Technologies，A11008)及Hoechst 33342 (Life Technologies，H3570) (1:2000稀釋液)之阻斷緩衝液後保持1小時。在PBS中再洗滌三次後，密封微量培養盤，且在裝備有X1攝影機之Cellomics ArrayScan VTI高含量影像儀中獲取細胞影像。針對細胞核及MLKL磷酸化，分別使用10× 物鏡以及386-23 BGRFRN_BGRFRN及485-20 BGRFRN_BGRFRN濾光片套件獲取螢光影像。使用Compartmental Analysis Bioapplication軟體(Cellomics)來分析影像集合。將MLKL磷酸化之水準量化為MEAN_CircRingAvgIntenRatio。最大抑制反應由Nec1s (CAS編號：852391-15-2，6.25 μM)誘導之活性定義。IC_{50}值定義為產生50%最大抑制之化合物濃度。使用4參數對數方程式擬合數據以計算IC_{50}及Ymax值。

【0130】

RIPK1 HTRF結合分析

製備於FRET緩衝液(20 mM HEPES、10 mM $MgCl_2$、0.015% Brij-35、4 mM DTT、0.05 mg/mL BSA)中含有0.2 nM抗GST-Tb (Cisbio，61GSTTLB)、90.6 nM探針及1 nM His-GST-TVMV -hRIPK1(1-324)之溶液。使用Formulatrix Tempest，將偵測抗體/酶/探針溶液(2 mL)施配至含有10 nL含適當濃度相關化合物之DMSO的1536培養盤(黑色低結

合聚苯乙烯1536培養盤(Corning，3724))之各孔中。將培養盤在室溫下培育1小時。使用EnVision盤式讀取器(激勵：340 nM，放射：520 nM/495 nM)來量測FRET。根據僅含有10 nL DMSO之孔計算陰性對照信號(0%抑制)。根據含有10 nL 15 nM星形孢菌素(staurosporine)及內部對照物之孔計算陽性對照信號(100%抑制)。

【0131】

RIPK1構築體之選殖及桿狀病毒(Baculovirus)表現

側接5'端處之NdeI位點以及3'端處之終止密碼子TGA及XhoI位點的人類RIPK1 (1-324)之編碼區域為最佳化之密碼子及GenScript USA Inc. (Piscataway，NJ)合成之基因，且將其次選殖至具有N端His-GST-TVMV標籤之經修飾pFastBac1載體(Invitrogen, Carlsbad, CA)中，以產生His-GST-TVMV-hRIPK1(1-324)-pFB。藉由測序確認合成片段之保真性。

【0132】 根據製造商之方案，使用Bac-to-Bac桿狀病毒表現系統(Invitrogen)產生構築體之桿狀病毒。簡言之，將重組穿梭載體與經轉型之DH10Bac大腸桿菌(E.coli)勝任細胞(Invitrogen)分離，且用於轉染草地黏蟲(Spodoptera frugiperda) (Sf9)昆蟲細胞(Invitrogen)。轉染後72小時收集桿狀病毒，且藉由以1/1000 (v/v)比率使新鮮Sf9細胞感染66小時來製備病毒原液。

【0133】 對於大規模蛋白質生產，將以2 × 106個細胞/毫升在ESF921昆蟲培養基中生長的Sf9細胞(表現系統, Davis, CA)用病毒原液以1/100 (v/v)比率感染66小時。使用WAVE-Bioreactor系統20/50 (GE Healthcare Bioscience)在22 L細胞袋(GE Healthcare Bioscience,

Pittsburgh, PA)中以10 L規模或在50 L細胞袋中以20 L規模進行生產。在SORVALL® RC12BP離心機中，在4℃下以2000 rpm離心20分鐘來收集經感染細胞。在純化蛋白質之前將細胞沈澱物(cell pellet)儲存在-70℃下。

【0134】

His-GST-TVMV-hRIPK1(1-324)之純化

將含有RIPK1之細胞糊狀物再懸浮於50 mM Tris pH 7.5、150 mM NaCl、10 mM咪唑、5%甘油、5 mM $MgSO_4$、1 mM TCEP、25 U/ml核酸酶及完全蛋白酶抑制劑錠劑(1/50 ml，Roche Diagnostics，Indianapolis，IN)中。在525 PSI下使用非攪拌壓力容器(Parr Instrument Company, Moline, IL)，藉由氮空化使細胞溶解。藉由在4℃下以136,000 × g離心40分鐘使懸浮液變得澄清。使用AKTA Pure (GE Healthcare)，自沈澱物傾析溶解產物，且使其通過5 ml NiNTA Superflow濾筒(Qiagen, Valencia, CA)。用10 CV線性梯度將管柱溶離至50 mM Tris 7.5、150 mM NaCl、500 mM咪唑、5%甘油、1 mM TCEP中。合併峰溶離份且將其直接裝載至5 ml GSTrap 4B管柱(GE Healthcare)上。管柱用50 mM Tris 7.0、150 mM NaCl、5%甘油、1 mM DTT洗滌，且以10 CV線性梯度溶離至50 mM Tris 8.0、150 mM NaCl、20 mM還原型谷胱甘肽、5%甘油、1 mM DTT中。將藉由SDS-PAGE鑑別為含有RIPK1之溶離份合併，且使用30 kDa MWCO自旋濃縮器(Amicon Ultra-15, Millipore, Billerica, MA)濃縮，並且將其裝載至在25 mM Tris 7.5、150 mM NaCl、2 mM TCEP、5%甘油中平衡之HiLoad 26/600 Superdex 200管柱(GE Healthcare)上。RIPK1蛋白質以

二聚體形式自SEC管柱溶離。

【0135】產率約為8 mg/L，純度>95%，如藉由考馬斯(Coomassie)染色SDS-PAGE凝膠分析所測定。對蛋白質之LCMS分析表明，蛋白質失去N端甲硫胺酸，具有一個磷酸化位點，且部分乙醯化。將蛋白質等分且儲存在-80℃下。

【0136】使用此等分析，測定以下化合物之IC_{50}值。參見**表A**。

表A：

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
1	8.5	77
2	5.8	31
3	1.7	5.0
4	32	412
5	147	16
6	10	30
7	14	62
8	2.7	11
9	2.1	21
10	4.1	4.9
11	18	153
12	50	401
13	14	30
14	453	2,621
15	32	257
16	735	1,577
17	8.9	9.8
18	12	24
19	16	47
20	112	49
21	25	15
22	59	167
23	79	60
24	56	247
25	41	71
26	5.8	8.2
27	22	99
28	2.3	3.1
29	46	106
30	19	13
31-1	7.4	13
31-2	2,222	

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
32	5.3	82
33	1.7	34
34	5.7	28
35	321	104
36	8.6	98
37	214	42
38	7.0	8.4
40	42	82
41-1	11	10
41-2	121	288
42	0.25	8.7
43	6.0	11
44-1	4.7	9.3
44-2	74	
44-3	401	296
44-4	517	835
45-1	24	11
45-2	13	22
46	26	109
47	51	160
48	52	8.6
49	1.3	0.46
50	2.2	3.6
51	4.2	3.7
52	7.1	42
53		4.4
54	285	263
55	142	479
56	42	76
57	8.8	14
58	2.5	4.1
59	50	231

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
60	7.6	41
61	7.2	30
62	2.3	37
63		123
64		
65	2.2	3.5
66	42	183
67	8.5	5.2
68	29	348
69	8.2	74
70	32	209
71	4.8	65
72	12	74
73	1.4	33
74	1.5	30
75	24	81
76	3.4	4.1
77	4.5	26
78	7.0	113
79	17	139
80	17	261
81	7.7	38
82	9.5	45
83	57	279
84		70
85		363
86	15	33
87	134	245
88	31	117
89	67	87
90	4.2	13
91	2.9	9.0
92	5.9	27
93	16	22
94	4.3	12
95	39	64
96	24	82
97	34	96
98	98	182
99	25	218
100	18	61
101	15	41
102	7.8	123
103	12	50
104	12	45
105	20	72

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
106	7.5	12
107	23	50
108	19	53
109	6.3	9.7
110	3.0	1.2
111	24	112
112	111	343
113	19	85
114	14	50
115	17	29
116	20	43
117	7.1	79
118	15,000	402
119	9.7	42
120	52	303
121	12	130
122	12	11
123	18	5.1
124	89	388
125	3.3	5.0
126	10	16
127	13	23
128	68	313
129	9.3	22
130	38	78
131	31	73
132	33	75
133	7.0	16
134	12	15
135	13	17
136	4,621	435
137	19	453
138	23	82
139	17	35
140	5.1	11
141	123	208
142	24	70
143	56	311
144	26	162
145	53	153
146	108	419
147	42	201
148	174	24
149	32	26
150	82	397
151	18	9.0

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
152	58	100
153	3.0	14
154	57	66
155	217	367
156	27	100
157	39	156
158	42	253
159	31	65
160	2.0	12
161	31	43
162	37	351
163	57	170
164	8,522	97
165	5.5	1.1
166	3.1	0.85
167	7.2	9.3
168	4.3	2.8
169	2.3	1.7
170	17	16
171	2.4	3.0
172	21	30
173	17	5.7
174	18	6.6
175	95	29
176	51	66
177	6.2	1.0
178		330
179		48
180	16	21
181	6.0	5.7
182	151	160
183	66	85
184	9.0	1.8
185	36	55
186	120	228
187	274	307
188	29	25
189	14	32
190	26	37
191	95	152
192	125	282
193	23	66
194	28	85
195	59	349
196	33	5.5
197	26	64

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
198	27	14
199	16	54
200	71	316
201	5.5	16
202	51	135
203	3.1	14
204	281	218
205	8.9	22
206	1.1	21
207	53	144
208	4.0	4.2
209	132	181
210	22	90
211	5.6	6.2
212	111	479
213	4.6	2.3
214	3.0	26
215	2.6	3.4
216	216	51
217	5.9	4.6
218	3.8	3.8
219	174	209
220	120	89
221	12	13
222	6.7	6.3
223	200	412
224	12	8.9
225	6.9	21
226	51	259
227	9.2	3.8
228	137	174
229	24	18
230	3.8	15
231	11	7.3
232	18	6.2
233	10	30
234	17	15
235	20	25
236	384	210
237	10	39
238	8.5	10
239	23	68
240	90	271
241	38	33
242	3.3	32
243	7.6	45

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
244	54	258
245	17	160
246	5.0	81
247	3.6	24
248	5.8	26
249	54	201
250	6.5	72
251	42	223
252	25	38
253	14	22
254	12	38
255	43	93
256	20	64
257	13	32
258	174	194
259	14	20
260	24	191
261	34	315
262	45	232
263	19	102
264	26	104
265	47	161
266	46	220
267	51	185
268	136	122
269	6.4	28
270	4.4	1.1
271	8.7	26
272	3.7	8.3
273	101	148
274	13	26
275	12	27
276	7.2	6.9
277	8.0	25
278	15,000	249
279	22	80
280	210	351
281	312	284
282	267	429
283	89	142
284	68	109
285	3.5	22
286	3.3	29
287	17	20
288	91	276
289	45	70

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
290	149	162
291	31	29
292	81	133
293	127	53
294	54	46
295	20	65
296	26	63
297	27	115
298	30	187
299	85	195
300	48	126
301	12	34
302	40	12
303	33	28
304	9.3	30
305	9.5	18
306	4.6	9.4
307	19	21
308	11	43
309	75	63
310	90	294
311	3.3	2.3
312	19	17
313	74	65
314	13	29
315		19
316	42	45
317	26	328
318	31	124
319	23	23
320	96	123
321	26	120
322	94	83
323	97	86
324	119	178
325	34	106
326	85	112
327	39	120
328	33	157
329	57	194
330	7.1	9.9
331	11	27
332	140	361
333	46	39
334	32	23
335	7.1	9.0

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
336	37	129
337	1.2	12
338	2.4	11
339	79	90
340	54	217
341	3.3	11
342	5.6	24
343	2.2	6.5
344	8.8	191
345	18	50
346	351	239
347	11	26
348	11	6.4
349	5.1	7.2
350	12	14
351	23	22
352	23	13
353	52	58
354	221	265
355	43	7.8
356	16	19
357	19	16
358	11	19
359	19	15
360	7.4	25
361		189
362		31
363	76	88
364	8.2	10
365	31	121
366	12	18
367	6.9	8.7
368	39	56
369	11	17
370	27	130
371	6.0	9.2
372	42	117
373	44	50
374	16	13
375	20	13
376	4.3	9.1
377	6.3	5.5
378	154	251
379	11	11
380	11	23
381	7.2	26

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
382	29	29
383	5.2	7.2
384	22	51
385	60	291
386	2.8	1.9
387	8.0	15
388	8.0	7.2
389	7.2	9.9
390	4.5	11
391	105	215
392	390	277
393	255	264
394	28	76
395	20	12
396	93	145
397		8.7
398	10	9.4
399	2.9	25
400	46	48
401	15	27
402	8.5	4.8
403	33	25
404	25	63
405	7.3	8.5
406	14	10
407	24	15
408	17	12
409	13	9.2
410	7.3	6.3
411	5.5	3.8
412		7.2
413	4.5	48
414	2.0	11
415	26	18
416	20	32
417	7.1	7.9
418	4.7	4.2
419	42	19
420	63	140
421	15,000	37
422	144	148
423	39	47
424	353	24
425	15,000	51
426	7.0	7.4
427	173	405

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
428	22	8.4
429	20	4.0
430	26	22
431	89	74
432	2.3	3.0
433	10	3.7
434	9.1	24
435	14	6.0
436	21	8.5
437	9.5	12
438	2.5	2.1
439	5.8	11
440	3.0	2.7
441	9.1	25
442	7.7	17
443	2.5	21
444	12	28
445	2.7	0.83
446	100	171
447	35	126
448	5.6	6.7
449	5.3	2.8
450	22	45
451	3.1	4.3
452	37	101
453	12	23
454	2.9	4.0
455	12	27
456	20	20
457	6.1	3.8
458	16	5.8
459	13	2.6
460	7.4	12
461	14	15
462	8.7	9.1
463	12	4.6
464	14	33
465	101	388
466	48	116
467	14	31
468	9.5	37
469	15	79
470	18	51
471	9.0	143
472	79	74
473	58	88

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
474	19	98
475	42	47
476	206	72
477	16	72
478	60	78
479	9.3	8.5
480	22	323
481	2.9	106
482	40	205
483	38	44
484	5.1	9.7
485	4.8	2.9
486	70	22
487	4.3	1.3
488	3.7	12
489	3.0	0.76
490	6.0	30
491	4.4	5.2
492	5.8	6.7
493	42	106
494	8.3	139
495	18	313
496	6.7	13
497	9.4	286
498	11	3.8
499	4.3	11
500	19	36
501	18	129
502	5.7	58
503	38	206
504	8.7	46
505	2.8	12
506	14	94
507	7.9	33
508	13	110
509	167	315
510	34	99
511	13	41
512	18	97
513	40	184
514	17	170
515	53	196
516	36	80
517	19	11
518	59	22
519	49	57

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
520	71	77
521	53	44
522	103	131
523	91	20
524	168	118
525	240	140
526	130	108
527	138	79
528	108	430
529	65	47
530	29	43
531	264	313
532	115	126
533	258	334
534	24	23
535	46	28
536	27	36
537	27	21
538	32	37
539	44	55
540	69	96
541	190	404
542	4.0	58
543	25	6,250
544	124	5,666
545	30	330
546	19	107
547	44	95
548	30	91
549	13	18
550	24	0.85
551	60	532
552	82	369
553	145	943
554	7.1	110
555	144	1,535
556	771	5,379
557	140	1,975
558	1,186	6,250
559	263	4,453
560	14	219
561	21	271
562	8.4	1.0
563		33
564	56	39
565	35	2.9

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
566	21	31
567	19	15
568	6.9	5.2
569	3.2	3.4
570	6.2	1.2
571	12	14
572		2.8
573		17
574		22
575		13
576	51	31
577		2.7
578		6.7
579		24
580		41
581		20
582		5.4
583		4.2
584		10
585		49
586	16	3.6
587		22
588		157
589		11
590		108
591	309	237
592	92	86
593	36	39
594	65	245
595	94	202
596	94	253
597	7.1	9.7
598	10	28
599	11	29
600	20	72
601	11	17
602	87	178
603	54	95
604	11	29
605	7.7	8.8
606	7.6	22
607	3.4	8.4
608	13	17
609	28	79
610	13	13
611	9.6	35

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
612	5.4	3.1
613	5.8	2.7
614	16	2.6
615	5.8	2.8
616	5.2	2.5
617	5.3	2.4
618	3.8	2.3
619	9.1	3.1
620	6.0	1.8
621	10	1.6
622	12	1.2
623	33	10
624	26	10
625	6.0	1.8
626	11	2.8
627	7.1	3.6
628	5.7	3.9
629	13	5.5
630	11	16
631	15	6.6
632	305	2.2
633	12	3.8
634	7.5	2.8
635	9.4	7.3
636	8.8	13
637	12	2.6
638	6.8	6.6
639	110	68
640	47	47
641	5.8	7.4
642	4.3	3.1
643	15	32
644	7.5	6.8
645	7.4	24
646	6.0	4.2
647	32	25
648	38	21
649	16	35
650	7.3	4.5
651	12	12
652	7.8	8.6
653	9.4	22
654	14	6.7
655	11	6.8
656	8.6	3.0
657	10	13

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
658	8.2	8.2
659	10	18
660	13	9.4
661	18	26
662	3.8	1.4
663	6.1	2.0
664	14	10
665	15	25
666	5.1	2.9
667	3.9	2.6
668	7.9	7.9
669	1.8	3.0
670	4.2	2.9
671	5.9	3.9
672	7.4	15
673	6.3	7.9
674	6.9	4.9
675	15	3.9
676	10	2.5
677	7.5	2.1
678	3.8	2.9
679	3.2	2.7
680	28	36
681	6.2	19
682	10	18
683	28	34
684	21	44
685	5.3	29
686	4.9	2.7
687	22	37
688	7.7	29
689	50	184
690	282	5.0
691	10	16
692	4.7	15
693	12	11
694	12	26
695	13	86
696	13	23
697	9.4	32
698	11	26
699	51	112
700	82	105
701	9.5	9.0
702	9.3	5.1
703	7.9	9.0

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
704	15	12
705	30	18
706	7.9	25
707	119	36
708	4.3	9.3
709	12	4.4
710	10	14
711	17	12
712	12	31
713	13	13
714	4.6	3.7
715	14	124
716	6.9	8.7
717	54	29
718	11	7.3
719		122
720		10
721		129
722	26	9.0
723		252
724		213
725		68
726		234
727		69
728		59
729		80
730		384
731		253
732		24
733		39
734	13	26
735	64	105
736	27	46
737	26	27
738	24	99
739	39	223
740	25	20
741	8.8	6.1
742	24	26
743	22	8.8
744	15	34
745		4.9
746		8.1
747		26
748		3.5
749	9.6	2.5

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
750		2.5
751		24
752		1.2
753		25
754		16
755		9.6
756		3.9
757		234
758		3.4
759	17	2.7
760		42
761	6.7	5.9
762		2.0
763	51	43
764	29	67
765	78	195
766	17	76
767	9.0	25
768	49	82
769	157	295
770	43	335
771	189	128
772	46	113
773	75	230
774	11	22
775	88	74
776	113	143
777	12	12
778	10	26
779	10	48
780	21	19
781	5.3	26
782	15	23
783	6.9	8.7
784	3.7	2.6
785	17	6.2
786	16	16
787	7.9	12
788	17	8.3
789	62	29
790	4.9	5.1
791	10	4.0
792	9.9	6.2
793	7.8	4.4
794	2.7	2.7
795	9.5	3.7

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
796	8.1	3.5
797	3.1	2.2
798	13	4.7
799	6.1	4.8
800	7.1	3.0
801	6.9	1.8
802	8.6	14
803	2.9	3.4
804	2.0	4.9
805		2.4
806	4.0	2.9
807	11	13
808	6.1	25
809	5.5	15
810	5.2	3.9
811	3.8	23
812	11	27
813	16	42
814	3.8	4.3
815	7.2	11
816	11	28
817	8.2	22
818	11	8.7
819	9.8	14
820	4.5	16
821	9.5	1.8
822	7.9	11
823	3.3	8.6
824	4.3	4.2
825	11	8.3
826	4.6	2.4
827	2.3	9.9
828	8.4	13
829	13	7.2
830	4.9	3.8
831	2.5	2.5
832	7.6	12
833	6.2	8.8
834	7.2	10
835	6.1	4.1
836	8.3	5.2
837	22	38
838	7.8	17
839	29	19
840	49	77
841	28	25

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
842	9.6	23
843	324	357
844	15	24
845	17	36
846	33	57
847	28	16
848	34	272
849	17	14
850	60	248
851	11	15
852	14	11
853	26	43
854	15	22
855	10	41
856		4.0
857		6.3
858		7.2
859	17	3.5
860	10	3.5
861	4.9	6.1
862	48	103
863	11	8.3
864	118	131
865	84	146
866	104	347
867	7.6	2.3
868	14	9.2
869	6.6	5.6
870	8.3	8.1
871	13	6.2
872	9.1	7.6
873	3.4	8.6
874	12	25
875	12	3.2
876	14	3.4
877	11	3.9
878	13	8.9
879	24	4.6
880		7.4
881		5.6
882	7.0	5.0
883		5.2
884		6.6
885	8.7	5.0
886	3.7	2.6
887	16	1.6

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
888	5.8	2.2
889	18	12
890	43	92
891	32	9.3
892	956	28
893	15,000	17
894	75	115
895	12	12
896	65	64
897	242	482
898	42	19
899	28	48
900	18	23
901	7,124	141
902	23	18
903	29	58
904	20	15
905	15	15
906	7.4	20
907	47	36
908	25	27
909	10	5.6
910	6.4	3.5
911	12	3.5
912	6.7	2.3
913	4.1	2.8
914	17	9.5
915	7.8	1.8
916	10	15
917	4.0	2.6
918	5.5	4.6
919	5.0	3.2
920	0.73	2.3
921	13	16
922	9.6	4.2
923	3.2	5.3
924	5.6	5.0
925	5.7	5.1
926	13	3.0
927	4.6	4.3
928	25	24
929	69	50
930	2.9	3.2
931	5.5	2.7
932	468	7.0
933	9.9	11

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
934	4.7	8.1
935	2.7	2.0
936	7.0	7.5
937	23	4.5
938	8.0	15
939	2.1	3.4
940	9.7	3.0
941	3.9	2.5
942	20	5.0
943	48	326
944	2.5	22
945	9.4	65
946	11	65
947	6.6	71
948	147	22
949	25	63
950	10	69
951	2.3	15
952	3.2	24
953	20	182
954	2.7	20
955	6.8	22
956	24	185
957	6.1	13
958	46	78
959	3.6	26
960	23	194
961	6.5	25
962	23	130
963	3.2	34
964	4.4	8.2
965		10
966		5.6
967		16
968	9.8	4.1
969		8.2
970		9.3
971		2.9
972		6.9
973		9.1
974		7.4
975		8.1
976		3.1
977		10
978		5.8
979		19

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
980		33
981		24
982		8.0
983	3.8	2.2
984	8.0	4.4
985	15	6.7
986	4.0	1.6
987	4.9	2.9
988	29	18
989	2.7	1.6
990	6.6	2.3
991	3.2	1.4
992	6.6	2.0
993	2.9	1.4
994	3.9	1.3
995	3.8	2.4
996	5.8	1.0
997	6.4	1.4
998	2.7	1.2
999	115	3.2
1000	8.4	5.4
1001	12	65
1002	3.4	5.2
1003	4.3	3.8
1004	6.2	17
1005	7.1	2.9
1006	2.4	7.2
1007	7.3	9.0
1008	2.4	5.7
1009	10	24
1010	5.6	9.6
1011	5.1	15
1012	15,000	7.1
1013	4.1	9.9
1014	3.6	3.7
1015	6.5	22
1016	2.7	5.2
1017	1.5	6.9
1018	8.0	9.3
1019	7.2	8.1
1020	3.7	7.6
1021	3.0	12
1022	3.4	4.6
1023		15
1024		0.75
1025		2.9

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
1026		0.52
1027		168
1028		254
1029		1.3
1030		367
1031		162
1032		85
1033		97
1034		1.1
1035		3.2
1036		119
1037		3.5
1038		6.2
1039		0.78
1040		58
1041		1.5
1042		2.9
1043		2.3
1044	1.1	1.4
1045	3.3	4.2
1046	12	223
1047	10	91
1048	385	389
1049	153	100
1050	14	70
1051	14	35
1052	39	263
1053	32	231
1054	35	83
1055	15	53
1056	49	295
1057	37	109
1058	17	244
1059	16	248
1060	14	80
1061	13	7.1
1062	14	98
1063	49	414
1064	35	103
1065	23	96
1066	12	16
1067	83	76
1068	39	106
1069	90	375
1070	23	22
1071	42	131

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
1072	41	79
1073	47	215
1074	43	291
1075	37	108
1076	37	222
1077	42	227
1078	40	30
1079	3.4	40
1080	1.6	7.1
1081	5.1	7.2
1082	11	30
1083	3.7	17
1084	3.7	21
1085	13	50
1086	6.1	42
1087	2.8	10
1088	7.5	9.8
1089	2.9	44
1090	9.0	41
1091	4.6	17
1092	1.7	35
1093	3.8	36
1094	5.6	21
1095	6.3	13
1096	3.2	25
1097	155	310
1098	39	26
1099	9.2	21
1100	138	247
1101	23	7.1
1102	12	19
1103	35	22
1104	12	57
1105	32	114
1106	25	4.3
1107	13	4.7
1108	51	49
1109	16	19
1110	40	18
1111	22	33
1112	23	21
1113	18	29
1114	7.6	6.4
1115	16	25
1116	38	49
1117	3.0	7.3

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
1118	3.7	3.4
1119	11	35
1120	43	1.5
1121	62	39
1122	4.8	8.6
1123	11	31
1124	3.6	5.5
1125	11	11
1126	7.3	1.8
1127	5.9	14
1128	7.4	10
1129	13	37
1130	7.9	15
1131	84	3.3
1132	9.5	12
1133	7.7	9.5
1134	7.3	6.8
1135	46	32
1136	19	15
1137	75	20
1138	7.2	0.55
1139	35	1.2
1140	5.7	1.1
1141	6.0	0.75
1142	6.3	0.58
1143	5.8	0.53
1144	8.8	0.34
1145	8.5	1.9
1146	4.4	0.47
1147	6.3	1.1
1148	5.2	1.0
1149	4.0	2.6
1150	4.2	1.3
1151	4.0	2.8
1152	5.7	1.0
1153	7.4	2.8
1154	2.6	1.0
1155	17	11
1156	34	3.0
1157	4.8	1.7
1158	6.0	2.3
1159	4.1	0.85
1160	7.3	10
1161	5.3	2.6
1162	6.6	3.2
1163	2.5	2.7

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
1164	2.5	6.0
1165	2.5	0.65
1166	3.0	8.6
1167	2.2	1.2
1168	3.3	0.37
1169	3.9	1.8
1170	3.0	0.74
1171	2.4	1.3
1172	2.7	5.5
1173	2.3	0.95
1174	3.6	1.3
1175	2.8	1.3
1176	3.7	1.4
1177	4.7	0.79
1178	2.2	1.8
1179	3.9	2.4
1180	2.3	1.1
1181	2.4	1.3
1182	214	139
1183	341	209
1184	50	23
1185	121	189
1186	32	36
1187	127	13
1188	76	86
1189	92	27
1190	77	12
1191	123	22
1192	183	98
1193	209	29
1194	267	166
1195	77	41
1196	360	336
1197	150	23
1198	81	67
1199	97	164
1200	54	20
1201	62	15
1202	15,000	40
1203	3.0	25
1204	7.8	34
1205	11	46
1206	7.6	40
1207	2.8	24
1208	15	216
1209	72	241

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
1210	220	264
1211	575	116
1212	56	74
1213	107	20
1214	230	181
1215	87	76
1216	5.5	48
1217	6.3	67
1218	32	98
1219	117	270
1220	8.8	2.3
1221	5.6	3.9
1222	5.3	4.7
1223	13	41
1224	2.1	9.1
1225		8.8
1226	2.8	8.5
1227		2.9
1228	7.5	40
1229	3.8	1.3
1230	6.6	10
1231	35	18
1232	11	3.3
1233	7.2	2.4
1234	23	12
1235	34	7.7
1236	14	3.2
1237	4.8	0.90
1238	6.2	13
1239	2.2	1.1
1240	4.2	1.3
1241	5.7	0.61
1242	2.2	0.44
1243	3.3	0.37
1244	6.1	2.9
1245	3.5	0.75
1246	6.0	0.72
1247	8.4	0.58
1248	6.1	3.1
1249	15	2.5
1250	6.6	1.5
1251	3.5	0.90
1252	2.0	0.73
1253	13	1.5
1254	5.0	1.5
1255	3.4	4.7

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
1256	3.0	2.1
1257	19	56
1258	4.4	0.53
1259	4.3	1.6
1260	5.4	0.55
1261	11	2.8
1262	7.3	1.1
1263	5.7	2.8
1264	9.4	3.9
1265	11	0.72
1266	7.6	0.87
1267	2.5	1.1
1268	4.4	1.5
1269	2.1	3.0
1270	3.3	0.79
1271	1.9	1.2
1272	3.6	0.38
1273	3.2	0.86
1274	2.3	0.42
1275	2.4	0.98
1276	4.1	0.64
1277	2.6	1.1
1278	4.8	1.9
1279	2.7	0.27
1280	2.7	0.32
1281	2.6	0.43
1282	2.9	5.0
1283	2.0	2.4
1284	2.0	1.7
1285	2.2	0.60
1286	4.5	2.5
1287	2.7	0.75
1288	5.0	5.2
1289	5,646	0.49
1290	7.5	25
1291	2.9	2.8
1292	1.9	0.58
1293	16	3.8
1294	7.0	24
1295	2.7	0.61
1296	2.3	0.69
1297	5.7	9.1
1298	1.7	1.4
1299	4.0	0.58
1300	89	328
1301	175	298

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
1302	67	356
1303	91	291
1304	51	383
1305	866	480
1306	1.9	2.8
1307	3.3	0.89
1308	9.3	1.4
1309	4.4	0.62
1310	5.9	1.5
1311	2.4	0.81
1312	2.0	1.9
1313	2.1	1.3
1314	4.8	11
1315	17	52
1316	15	6.8
1317	12	7.5
1318		3.6
1319		8.4
1320	44	1.8
1321		2.3
1322	12	23
1323	8.8	4.9
1324	5.8	8.1
1325	9.2	2.9
1326	5.0	4.3
1327	3.2	1.2
1328	82	71
1329	1.6	3.7
1330	5.0	3.3
1331	19	21
1332	5.3	0.81
1333	19	15
1334	332	8.7
1335	18	4.4
1336	30	15
1337	8.0	2.8
1338	5.0	4.7
1339		39
1340		3.3
1341		4.1
1342		30
1343	106	0.87
1344	5.8	8.3
1345		31
1346	55	35
1347	51	213

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
1348	10	29
1349	21	41
1350	136	220
1351	4.4	29
1352	14	73
1353	19	288
1354	20	20
1355	19	28
1356	16	42
1357	42	39
1358	331	323
1359	167	342
1360	7.7	105
1361	43	30
1362		260
1363		26
1364		45
1365		253
1366		84
1367		64
1368		26
1369		47
1370		122
1371		255
1372		192
1373		20
1374		328
1375		39
1376		37
1377		375
1378		17
1379		134
1380	50	242
1381	87	71
1382	14	26
1383	187	364
1384	47	45
1385	9.7	16
1386	30	50
1387		4.0
1388		4.9
1389		85
1390		13
1391		372
1392		3.3
1393		18

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
1394		300
1395		10
1396		33
1397		28
1398		28
1399		3.1
1400		4.1
1401		78
1402		17
1403		92
1404		93
1405		38
1406	136	153
1407	38	94
1408		30
1409		224
1410		271
1411		167
1412		433
1413		95
1414		85
1415	78	40
1416	53	209
1417		4.9
1418		132
1419	46	99
1420	2.3	2.2
1421	109	274
1422	17	16
1423	3.5	25
1424	4.2	2.5
1425	2.1	1.5
1426	7.8	11
1427	30	18
1428	3.7	2.9
1429	16	28
1430	1.2	4.2
1431	2.4	5.5
1432	32	291
1433	4.1	11
1434	4.4	4.5
1435	5.6	7.6
1436	9.2	8.4
1437		3.0
1438		136
1439		1.9

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
1440		3.9
1441		7.5
1442		16
1443		2.9
1444		4.8
1445		7.6
1446		1.9
1447		7.5
1448		1.5
1449		131
1450	73	164
1451		99
1452		85
1453		318
1454	10	6.8
1455	61	64
1456		97
1457		7.3
1458		8.2
1459		2.9
1460	9.5	42
1461	4.1	32
1462	3.1	3.2
1463	2.9	2.0
1464	2.8	4.7
1465	4.7	16
1466	4.5	3.3
1467	44	16
1468	125	278
1469	44	212
1470	76	287
1471	18	94
1472	1.3	3.2
1473	3.8	12
1474	13	14
1475	21	191
1476	26	77
1477	3.3	22
1478	23	221
1479	14	31
1480	2.0	12
1481	36	369
1482	2.7	17
1483	8.6	5.2
1484	0.63	1.9
1485	1.5	6.6

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
1486	2.2	4.2
1487	3.8	31
1488	4.2	15
1489	1.3	22
1490	1.2	12
1491	5.8	64
1492	3.2	7.6
1493	1.9	11
1494	5.9	143
1495	15	238
1496	12	85
1497	2.7	9.4
1498		223
1499	1.4	0.77
1500	3.8	1.4
1501	2.7	2.6
1502	2.9	0.53
1503	4.4	2.9
1504		10
1505	11	2.4
1506	9.3	4.3
1507	8.9	0.37
1508	15,000	8.0
1509	7.0	2.1
1510	8.6	1.6
1511	66	6.0
1512	96	5.1
1513	21	2.9
1514	6.3	4.8
1515	9.7	1.5
1516	5.8	0.62
1517	5.5	1.1
1518	4.6	1.6
1519	9.8	3.7
1520	7.8	3.3
1521	12	3.2
1522	14	3.8
1523	61	59
1524	9.2	4.3
1525	10	2.6
1526	1,667	6.8
1527	87	10
1528	96	78
1529	66	3.8
1530	15,000	44
1531	128	39

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
1532	50	2.1
1533	27	1.9
1534	47	1.9
1535	6.0	1.5
1536	66	7.9
1537	50	129
1538	64	71
1539	15,000	446
1540	19	11
1541	3.2	0.83
1542	4.1	2.5
1543		3.2
1544		2.3
1545	5.5	21
1546	11	17
1547	29	34
1548	3.0	0.60
1549	5.8	1.2
1550	4.8	2.9
1551	3.2	1.2
1552	6.6	9.7
1553	6.6	1.8
1554	9.2	1.4
1555	8.5	1.5
1556	28	3.5
1557	7.9	18
1558	4.3	8.8
1559	16	64
1560	2.9	0.93
1561	7.4	0.67
1562	3.8	0.55
1563	9.5	1.5
1564	3.3	1.0
1565	4.2	4.1
1566	15	8.9
1567	2.3	2.1
1568	10	46
1569	9.7	14
1570	6.7	2.0
1571		1.4
1572		0.41
1573		2.7
1574	16	0.61
1575	4.7	0.55
1576	10	0.56
1577	4.6	0.45

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
1578	2.8	1.0
1579	38	233
1580	25	117
1581	3.0	0.95
1582	3.7	2.3
1583	2.6	1.3
1584	15	1.9
1585	5.4	1.6
1586	2.7	0.60
1587	8.3	1.4
1588	2.4	1.1
1589	1.0	0.29
1590	8.2	0.82
1591		1.1
1592	4.3	6.1
1593	5.9	10
1594	3.3	6.1
1595	5.3	13
1596	2.2	2.2
1597	6.3	8.6
1598	9.5	1.2
1599	4.2	5.1
1600	11	1.6
1601	26	4.3
1602	5.1	9.5
1603	5.9	9.9
1604	11	5.7
1605	6.0	8.4
1606	2.4	2.0
1607	2.9	1.2
1608	2.8	0.59
1609	5.6	1.5
1610		0.51
1611	4.7	5.1
1612	1.5	8.4
1613	11	4.6
1614	12	11
1615	7.4	5.5
1616	1.6	0.24
1617	4.0	1.1
1618	4.2	0.68
1619	3.8	1.3
1620	13	0.96
1621	1.1	0.67
1622	3.0	1.1
1623	2.7	2.3

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
1624	21	1.4
1625	2.4	1.1
1626	3.9	0.91
1627		8.6
1628		61
1629		9.2
1630		24
1631		8.3
1632		4.1
1633	3.8	2.4
1634	5.3	3.3
1635	51	8.1
1636	2.9	2.8
1637	5.1	1.2
1638	7.3	1.7
1639	7.3	1.4
1640	10	3.8
1641		0.43
1642	19	0.81
1643		1.4
1644		0.92
1645		2.5
1646		0.34
1647	9.0	0.86
1648		0.67
1649		1.8
1650	23	1.7
1651		0.68
1652		0.77
1653		1.1
1654		0.44
1655	3.1	1.3
1656	8.3	1.0
1657	12	1.1
1658	7.4	1.2
1659	1.6	0.48
1660	2.2	0.79
1661	36	31
1662	43	9.5
1663	3.3	6.3
1664	28	76
1665	92	33
1666	11	13
1667	20	73
1668	2.9	9.7
1669	427	231

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
1670	6.6	14
1671	4.9	8.0
1672		55
1673		36
1674		51
1675		134
1676		56
1677		10
1678	119	281
1679	56	156
1680		159
1681	40	121
1682	59	200
1683		188
1684		235
1685	64	478
1686	26	15
1687	35	154
1688	20	86
1689	5.1	10
1690	28	70
1691	8.6	13
1692	12	59
1693	8.7	4.0
1694	46	94
1695	13	9.0
1696	12	9.3
1697	66	191
1698	12	26
1699	158	487
1700	17	456
1701	15	377
1702	67	294
1703		309
1704	20	272
1705	35	150
1706	4.8	7.5
1707	10	12
1708	34	63
1709	27	14
1710	6.6	49
1711		16
1712	28	75
1713	121	143
1714	15	7.8
1715	14	38

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
1716	6.4	14
1717	3.4	0.65
1718	3.8	0.28
1719	4.7	1.1
1720	19	217
1721	37	42
1722	201	295
1723		3.1
1724		0.61
1725	17	20
1726	8.4	1.4
1727	4.7	4.3
1728	93	25
1729	75	25
1730	13	20
1731	60	28
1732	52	82
1733		234
1734		284
1735		251
1736		222
1737		36
1738		63
1739	62	46
1740		33
1741	26	101
1742	29	28
1743	9.8	36
1744	8.6	11
1745	11	4.2
1746	105	74
1747	126	274
1748	106	39
1749	207	204
1750	450	194
1751	53	48
1752	13	2.7
1753	9.6	4.1
1754	7.9	27
1755	177	197
1756	7	3.2
1757	26	25
1758	9.0	18
1759	4.4	4.0
1760	2.9	8.7
1761	8.5	3.8

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
1762	3.3	3.6
1763	14	3.7
1764	8.6	7.4
1765	11	10
1766	228	375
1767		47
1768	16	34
1769	9.6	7.6
1770	376	352
1771	139	146
1772	20	26
1773	9.5	0.85
1774	8.7	2.7
1775	21	9.9
1776	2.2	0.74
1777	3.5	0.55
1778	4.7	12
1779	392	485
1780	20	39
1781	18	22
1782	283	239
1783	126	169
1784	31	49
1785	2.7	2.3
1786	7.2	9.6
1787	3.7	2.9
1788	102	131
1789	118	67
1790	112	95
1791	19	31
1792	4.9	0.37
1793	1.8	2.9
1794	3.2	1.0
1795	7.3	10
1796		243
1797		8.4
1798	36	15
1799	9.9	4.6
1800	17	3.0
1801	27	7.9
1802	1.9	0.45
1803	6.4	0.86
1804	15,000	420
1805	5.5	2.0
1806	27	2.2
1807	21	16

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
1808	2.6	0.75
1809	5.4	1.0
1810	6.5	2.8
1811	9.1	3.2
1812	5.5	0.57
1813	13	2.3
1814	11	2.1
1815	24	2.9
1816	13	5.6
1817	20	19
1818	15	5.1
1819	9.1	2.2
1820	27	13
1821	6.5	14
1822	33	9.4
1823	47	24
1824	34	14
1825	19	3.3
1826		7.7
1827		6.0
1828	23	27

實例	HTRF結合分析 (IC_{50}，μM)	pMLKL HCS細胞分析 (IC_{50}，μM)
1829	3.9	9.4
1830	157	234
1831		242
1832	26	172
1833	13	46
1834	7.6	13
1835		110
1836	5.4	9.1
1837		130
1838		105
1839		288
1840		296
1841	41	86
1842	117	125
1843	58	76
1844	39	120
1845	15	126
1846	97	457
1847	728	29
1848		0.54

【0137】

TNF誘導之全身性發炎反應症候群(SIRS)

使用全身性「休克」(亦稱為全身性發炎反應症候群(SIRS))之TNF依賴性模型來評估RIPK1抑制劑之活體內功效(Duprez等人 2011, Immunity 35(6):908-918)。靜脈內注射鼠類TNF誘導全身性發炎反應，其特徵為體溫降低且血清中循環的細胞介素(IL-6，KC)增加。zVAD-fmk之添加經由抑制凋亡蛋白酶而使小鼠對TNF誘導之休克極其敏感(Cauwels等人，2003)。用zVAD-fmk預治療之後注射mTNF之組合在此模型中形成RIPK1依賴性的TNF誘導之發炎反應之基礎。

【0138】 雌性C57/Bl6小鼠(9至11週齡)獲自Jackson Labs (Bar Harbor, ME)。將小鼠圈養於BMS動物設施中，使其任意獲取食物及水。在用於任何研究之前，使小鼠適應新環境至少2週且通常體重至

少21公克。組規模為每一處理6隻小鼠。在BMS機構動物護理及使用委員會(IACUC)批准的情況下進行所有實驗。

【0139】 藉由經口管飼2小時給與計劃化合物，之後用20 μg鼠類TNF (編號CRT192C, Cell Sciences, Canton MA.)進行IV攻擊。在mTNF注射前15分鐘，IV給與zVAD-fmk (16.7 mg/kg)。RIPK1激酶抑制劑壞死抑素-1s (Nec-1s)用作陽性對照，且在進行mTNF攻擊前30分鐘以6 mg/kg IV給與。將mTNF稀釋於不含內毒素之PBS中，且以0.1 ml之體積以每隻小鼠20 μg注射至後眼眶竇中。所有IV注射皆經由後眼眶竇進行，且注射位點交替(左側及右側)。

【0140】 mTNF注射後三(3)小時，評估小鼠之體溫過低及死亡率。用電子體溫計記錄直腸體溫。

【0141】 將用於PK測定之血液樣品收集至肝素化微量採血試管(零件編號365965, Becton Dickinson, Franklin Lakes NJ)中並充分混合。藉由一式兩份地用移液管將10 μl全血移至生物分析卡(編號GR2261004, Perkin Elmer, Greenville, SC)上，從而製備乾燥血點(DBS)。藉由以下方式獲得血清樣品：將血液收集至分離管(編號450472, Greiner Bio-One, Austria)中且離心(以10,000 RPM離心10分鐘)以分離血清。所有血液樣品皆在異氟醚麻醉下自後眼眶竇獲取。

【0142】 藉由ELISA分析評估血清細胞介素。使用OPTeia套組(Becton Dickinson, Franklin Lakes NJ)來量測IL-6，同時使用R&D Duoset套組(R&D Systems Inc. Minneapolis, MN)來量測KC。

【0143】 使用此等分析，測定以下化合物之體溫保護百分比以及IL6及KC血清細胞介素減少百分比。參見表B。

表B：

實例	化合物劑量	體溫下降保護%	KC血清細胞介素減少%	IL6血清細胞介素減少%
10	1.0 mg/kg	70	88	78
31-1	1.0 mg/kg	77	89	77
311	0.1 mg/kg	81	79	88
1224	1.0 mg/kg	72	65	88
1605	1.0 mg/kg	46	52	43
31-1	1.0 mg/kg	77	89	77

【0144】

PI3Kδ HTRF結合分析

製備於FRET緩衝液(20 mM HEPES、10 mM $MgCl_2$、0.015% Brij-35、4 mM DTT、0.05 mg/mL BSA)中含有0.2 nM抗GST-Tb (Cisbio，61GSTTLB)、40 nM螢光素標記之探針及1 nM GST標記之PIK3Cδ與PIK3R1 (Invitrogen編號PV5273)之複合物的溶液。使用Formulatrix Tempest，將偵測抗體/酶/探針溶液(2 μL)施配至含有10 nL含適當濃度相關化合物之DMSO的1536培養盤(黑色低結合聚苯乙烯1536培養盤(Corning，3724))之各孔中。將培養盤在室溫下培育1小時。使用EnVision盤式讀取器(激勵：340 nM，放射：520 nM/495 nM)來量測FRET。根據僅含有10 nL DMSO之孔計算陰性對照信號(0%抑制)。根據含有10 nL 15 nM星形孢菌素及內部對照物之孔計算陽性對照信號(100%抑制)。在11種濃度下測定測試化合物之抑制百分比。使用4參數對數方程式擬合數據來計算IC_{50}，其定義為將探針之特異性結合降低50%所需的競爭性測試化合物之濃度。藉由用PI3Kδ IC_{50}除以RIPK1 HTRF IC_{50}來計算相對於RIPK1之選擇性倍數。參見**表C**。

表C：

	PIK3Cδ	RIPK1選擇性(x倍數)		
實例	IC_{50} (nM)	< 10 x	介於10 x與100 x之間	> 100 x
1	>1500			x
2	1192			x
3	>1500			x
8	>1500			x
9	>1500			x
10	>1500			x
17	>1500			x
26	232		x	
60	>1500			x
61	>1500			x
62	>1500			x
65	1419			x
69	>1500			x
71	>1500			x
73	165			x
74	121		x	
76	1155			x
77	260		x	
78	45	x		
81	565		x	
82	>1500			x
109	>1500			x
110	>1500			x
117	528		x	
119	154		x	
125	1100			x
129	211		x	
133	162		x	
140	>1500			x
153	>1500			x
160	>1500			x
165	735			x
166	140		x	
167	137		x	
168	247		x	
169	681			x
171	280			x
181	450		x	
184	1431			x
243	>1500			x
246	237		x	
247	236		x	
248	>1500			x

250	514		x	
269	434		x	
270	>1500			x
271	>1500			x
272	285		x	
276	693		x	
277	180		x	
311	608			x
386	367			x
426	1179			x
481	14966			x
487	>15000			x
489	4132			x
491	1937			x
502	3369			x
505	>15000			x
554	>15000			x
569	545			x
615	78		x	
625	100		x	
645	1319			x
646	617			x
650	>15000			x
652	>15000			x
653	1937			x
656	1670			x
658	103		x	
686	>15000			x
690	13214			x
702	1739			x
741	580		x	
781	2054			x
783	686		x	
790	1089			x
833	974			x
842	1180			x
885	529		x	
886	847			x
888	487		x	
906	443		x	
910	200		x	
911	35	x		
912	553		x	
918	44	x		
931	558			x
968	195		x	
986	1169			x
990	63		x	
994	553			x

1000	306		x	
1081	141		x	
1083	170		x	
1088	558		x	
1126	2238			x
1128	174		x	
1138	>15000			x
1140	>15000			x
1141	>15000			x
1142	>15000			x
1143	>15000			x
1144	>15000			x
1145	>15000			x
1146	>15000			x
1147	>15000			x
1148	>15000			x
1149	>5000			x
1150	>15000			x
1151	>15000			x
1152	>15000			x
1153	>15000			x
1154	>15000			x
1157	>15000			x
1158	>15000			x
1159	>15000			x
1160	>15000			x
1161	>15000			x
1162	>15000			x
1163	>15000			x
1174	928			x
1175	940			x
1220	>15000			x
1237	>15000			x
1238	>15000			x
1239	>15000			x
1240	>15000			x
1241	>15000			x
1242	>15000			x
1243	>15000			x
1244	>15000			x
1245	>15000			x
1246	>15000			x
1247	>15000			x
1248	>15000			x
1250	>15000			x
1251	>15000			x
1252	>15000			x
1254	>15000			x
1255	>15000			x

1256	>15000			x
1258	>15000			x
1259	>15000			x
1260	>15000			x
1262	>15000			x
1263	>15000			x
1264	>15000			x
1266	>15000			x
1267	>15000			x
1268	>15000			x
1269	>15000			x
1270	>15000			x
1275	4974			x
1278	>15000			x
1285	5209			x
1332	128		x	
1338	322		x	
1344	>15000			x
1462	>15000			x
1500	>15000			x
1502	>15000			x
1506	>15000			x
1509	>15000			x
1510	>15000			x
1514	>15000			x
1515	>15000			x
1516	>15000			x
1517	>15000			x
1518	>15000			x
1519	>15000			x
1520	>15000			x
1524	>15000			x
1535	>15000			x
1541	>15000			x
1542	>15000			x
1543	>15000			x
1544	>15000			x
1548	>15000			x
1553	>15000			x
1557	13283			x
1558	>15000			x
1560	>15000			x
1562	5185			x
1563	>15000			x
1564	>15000			x
1567	3166			x
1577	>15000			x
1578	>15000			x
1581	>15000			x

1595	>15000			x
1596	>15000			x
1606	437			x
1616	14779			x
1617	11000			x
1626	6268			x
1633	5107			x
1638	7849			x
1639	>15000			x
1647	7944			x
1655	5571			x
1656	5261			x
1658	9148			x
1659	>15000			x
1660	>15000			x
1689	>5000			x
1693	>15000			x
1716	12742			x
1717	>15000			x
1718	>15000			x
1719	>15000			x
1810	53	x		
1811	148		x	
1812	261		x	
1819	1412			x
1836	>15000			x
31-1	335		x	

【0145】

製備方法

式(I)化合物及用於製備式(I)化合物之中間物可使用以下實例中所展示之程序及相關程序製備。用於此等實例中之方法及條件及此等實例中製備之實際化合物並不意欲為限制性的，但意欲表明可如何製備式(I)化合物。當未藉由本文所描述之程序製備時，用於此等實例中之起始物質及試劑通常為市售的或在化學文獻中報導或可藉由使用化學文獻中所描述之程序製備。

【0146】 如本文所用之縮寫如下定義：「1×」為一次，「2×」為兩次，「3×」為三次，「aq」或「aq.」為水溶液，「℃」為攝氏度，

「eq」為當量(equivalent/equivalents)，「g」為公克，「mg」為毫克，「L」為公升，「mL」為毫升，「μL」為微升，「N」為當量，「M」為莫耳，「mmol」為毫莫耳，「min」為分鐘，「h」為小時，「rt」為室溫，「ON」為隔夜，「RT」為滯留時間，「atm」為氛圍，「psi」為磅/平方吋，「conc.」為濃縮物，「sat」或「saturated」為飽和，「CV」為管柱體積，「MW」為分子量，「mp」為熔點，「ee」為對映異構體過量，「MS」或「Mass Spec」為質譜，「ESI」為電噴霧電離質譜分析，「HR」為高解析度，「HRMS」為高解析度質譜，「LCMS」或「LC/MS」為液相層析質譜，「HPLC」為高壓液相層析，「RP HPLC」為反相HPLC，「TLC」或「tlc」為薄層層析，「SFC」為超臨界流體層析，「NMR」為核磁共振光譜，「nOe」為核奧氏效應光譜(nuclear Overhauser effect spectroscopy)，「^{1}H」為質子，「δ」為德耳塔(delta)，「s」為單重峰，「d」為二重峰，「t」為三重峰，「q」為四重峰，「m」為多重峰，「br」為寬峰，「MHz」為兆赫茲，且「α」、「β」、「R」、「S」、「E」及「Z」為熟習此項技術者常見的立體化學標示。

Me	甲基
Et	乙基
Pr	丙基
i-Pr	異丙基
Bu	丁基
i-Bu	異丁基
t-Bu	第三丁基

Ph	苯基
Bn	苯甲基
Boc	第三丁氧基羰基
AcOH或HOAc	乙酸
Ac_2O	乙酸酐
Boc	(第三丁氧基)羰基
BOP	苯并三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)鏻六氟磷酸酯
CBz	苯甲氧羰基
CH_2Cl_2	二氯甲烷
CH_3CN或ACN	乙腈
$CDCl_3$	氘-氯仿
$CHCl_3$	氯仿
Cs_2CO_3	碳酸銫
DAST	三氟化二乙基胺基硫
DCE	1,2二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DIEA/DIPEA/許尼希氏鹼 (Hünig's Base)	二異丙基乙胺
DMAP	4-二甲基胺基吡啶
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸

EDC	N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺
EDCI	鹽酸N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺
Et_3N或TEA	三乙胺
EtOAc	乙酸乙酯
Et_2O	二乙醚
EtOH	乙醇
HCl	鹽酸
HATU	O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲鎓六氟磷酸酯
Hex	己烷
HMDS	六甲基二矽氮烷
HOBt或HOBT	1-羥基苯并三唑
H_2SO_4	硫酸
K_2CO_3	碳酸鉀
KOAc	乙酸鉀
K_3PO_4	磷酸鉀
LAH	氫化鋰鋁
LG	脫離基
LiOH	氫氧化鋰
MeOH	甲醇
MeI	碘甲烷

$MgSO_4$	硫酸鎂
NaCl	氯化鈉
NaH	氫化鈉
$NaHCO_3$	碳酸氫鈉
Na_2CO_3	碳酸鈉
NaOH	氫氧化鈉
Na_2SO_3	亞硫酸鈉
Na_2SO_4	硫酸鈉
NBS	N-溴丁二醯亞胺
NCS	N-氯丁二醯亞胺
NH_3	氨氣
NH_4Cl	氯化銨
NH_4OH	氫氧化銨
NIS	N-碘丁二醯亞胺
NMP	N-甲基吡咯啶
OAc	乙酸根
OTf	三氟甲磺酸酯或三氟甲烷磺酸酯
$Pd_2(dba)_3$	參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)
$Pd(OAc)_2$	乙酸鈀(II)
Pd/C	鈀/碳
$PdCl_2(dppf)$	[1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵]二氯鈀(II)
PG	保護基

pin	頻哪醇
PMB	對甲氧基苯甲基
$POCl_3$	氧氯化磷
i-PrOH或IPA	異丙醇
SiO_2	二氧化矽
TBAI	碘化四正丁基銨
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
AIBN	偶氮二異丁腈
ACN	乙腈
DAST	三氟化二乙基胺基硫
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯
DCE	1,2二氯乙烷
IPA	異丙醇
TBAF	氟化四正丁基銨

【0147】本發明化合物可藉由熟習有機化學技術者可利用之多種方法合成(Maffrand, J. P.等人, Heterocycles, 16(1):35-7 (1981))。下文描述用於製備本發明化合物之通用合成流程。此等流程為說明性的且不意欲限制熟習此項技術者可用於製備本文所揭示之化合物的可能技術。製備本發明化合物之不同方法對於熟習此項技術者顯而易見。另外，合成中之各個步驟可以替代次序進行以得到一或多種所需化合物。

【0148】藉由通用流程中所述之方法製備的本發明化合物之實

例在下文闡述之中間物及實例部分中給出。實例化合物通常以外消旋混合物之形式製備。同對掌性實例之製備可藉由熟習此項技術者已知之技術來進行。舉例而言，同對掌性化合物可藉由對掌性相製備型HPLC分離外消旋產物來製備。或者，實例化合物可藉由已知得到對映異構性增濃產物之方法來製備。此等方法包括(但不限於)將對掌性助劑官能基併入用以控制轉化之非對映選擇性的外消旋中間物中，從而在對掌性助劑裂解後提供對映體增濃產物。

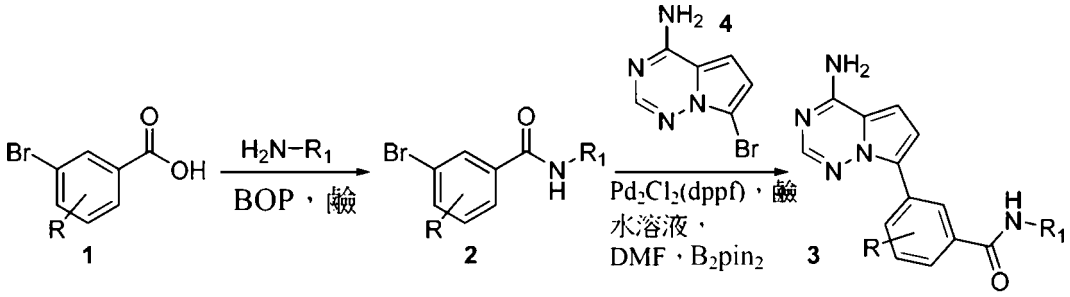
【0149】 在Bruker Avance 400、Bruker 500或JEOL Eclipse 500光譜儀上記錄質子磁共振(^{1}H NMR)光譜，且以相對於在其中進行質子磁共振光譜之樣品之參考溶劑的ppm之形式進行報告。使用Shimadzu SCL-10A液相層析及SPD UV-vis偵測器在220 nm下進行HPLC及LC-MS分析，其中用Micromass Platform LC光譜儀或Waters Micromass ZQ光譜儀進行MS偵測。所有急驟管柱層析皆在EM Science矽膠60 (粒度為40至60 μm)上進行。除非另外指出，否則所有試劑皆購自市售源且不經進一步純化即使用。所有反應皆在惰性氛圍下進行。使用以下條件進行HPLC分析。除非特定提及，否則所有最終化合物皆具有≥95%之HPLC純度。

【0150】 如在流程及實例中標記之取代基(例如「R」、R^1或R^2等)不一定對應於如申請專利範圍中所出現的取代基標記。

【0151】 流程1說明合成由**3**例示之化合物的方法。可經由醯胺化(Tetrahedron, 61:10827-10852, 2005)實現起始物質**1**之官能化，得到溴化物**2**。**1**之醯胺化亦可經由酸酐或醯氯與鹼結合而實現。**2**與**4**之鈴木(Suzuki)偶合反應(Miyaura, N.及Suzuki, A. Chemical Reviews,

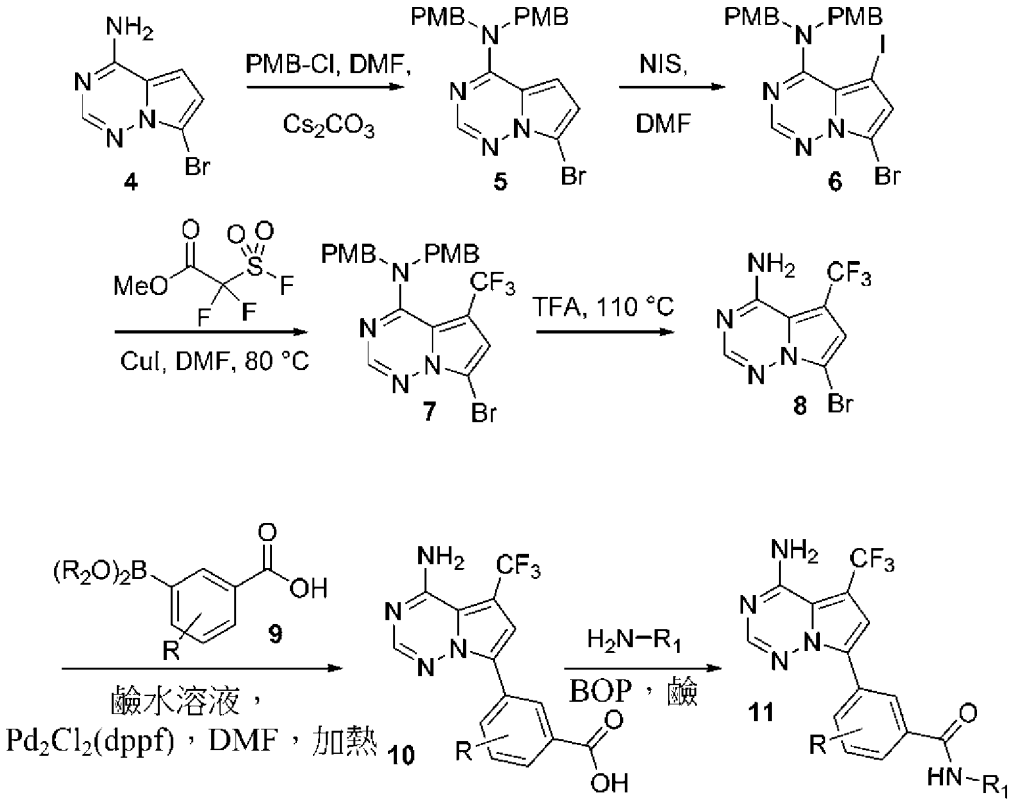
95:2457-2483, 1995)可得到由**3**例示之類型的化合物。鈴木反應可經由**2**原位轉化成其各別醼酸酯或醼酸，接著與**4**偶合而實現。首先原位形成衍生自**4**之醼酸酯或醼酸，接著與溴化物**2**偶合亦可有效產生由**3**描繪之化合物。另外，在轉化中亦可使用衍生自**2**或**4**之醼酸酯之不連續分離。

流程1



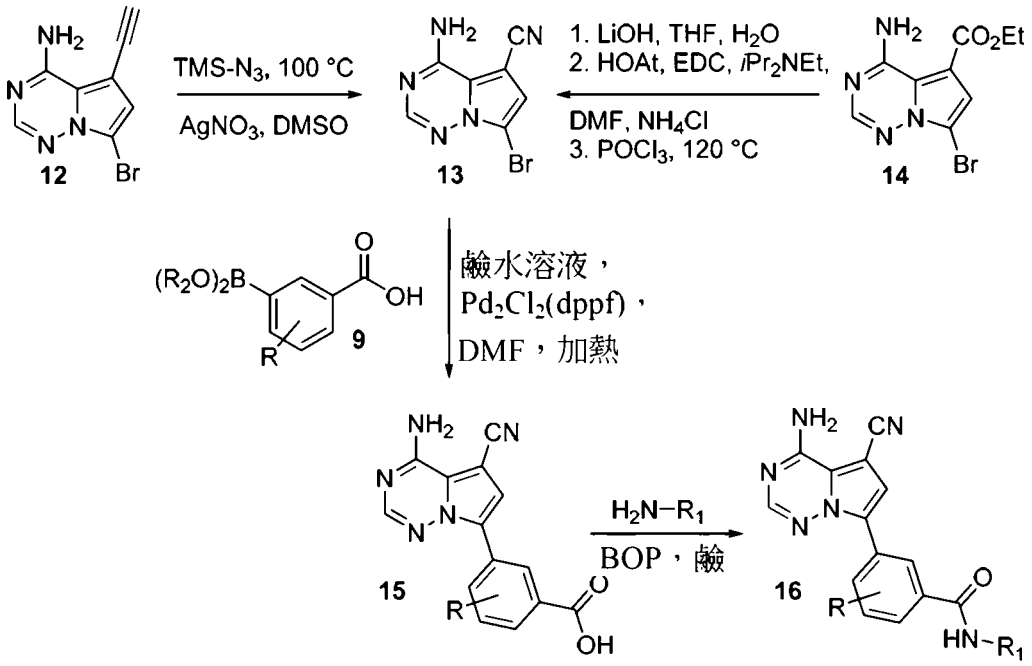
【0152】 三氟甲基可如流程2中所描述併入分子之雜環部分上。對**4**中之胺基進行保護，之後進行碘化，得到化合物**6**。儘管在流程2中描繪對甲氧基苯甲基，但熟習此項技術者可設想適合於此等轉化之各種保護基。進行三氟甲基化，以化學選擇性方式得到**7**。在高溫下在酸性條件下去除保護基，得到經取代之雜環核心**8**。溴化物**8**可與由**9**例示之苯基醼酸或醼酸苯酯進行鈴木偶合反應，得到偶合產物**10**。如流程1中所描繪，使偶合反應逆轉係可實行的，且為熟習此項技術者所已知。此外，儘管流程中涉及的苯基及經取代類似物在轉化中都將起作用，但亦可使用六員雜芳烴。若**9**為酯而非羧酸，則可在鈴木反應之後進行水解步驟。適合的鹼可包括單水合氫氧化鋰、氫氧化鈉或熟習此項技術者已知的其他鹼。由**11**例示之化合物可藉由如流程中所展示之BOP試劑或另一醯胺偶合試劑介導之醯胺偶合而形成。使用酸酐或羧酸醯氯亦可實現此轉化。

流程2



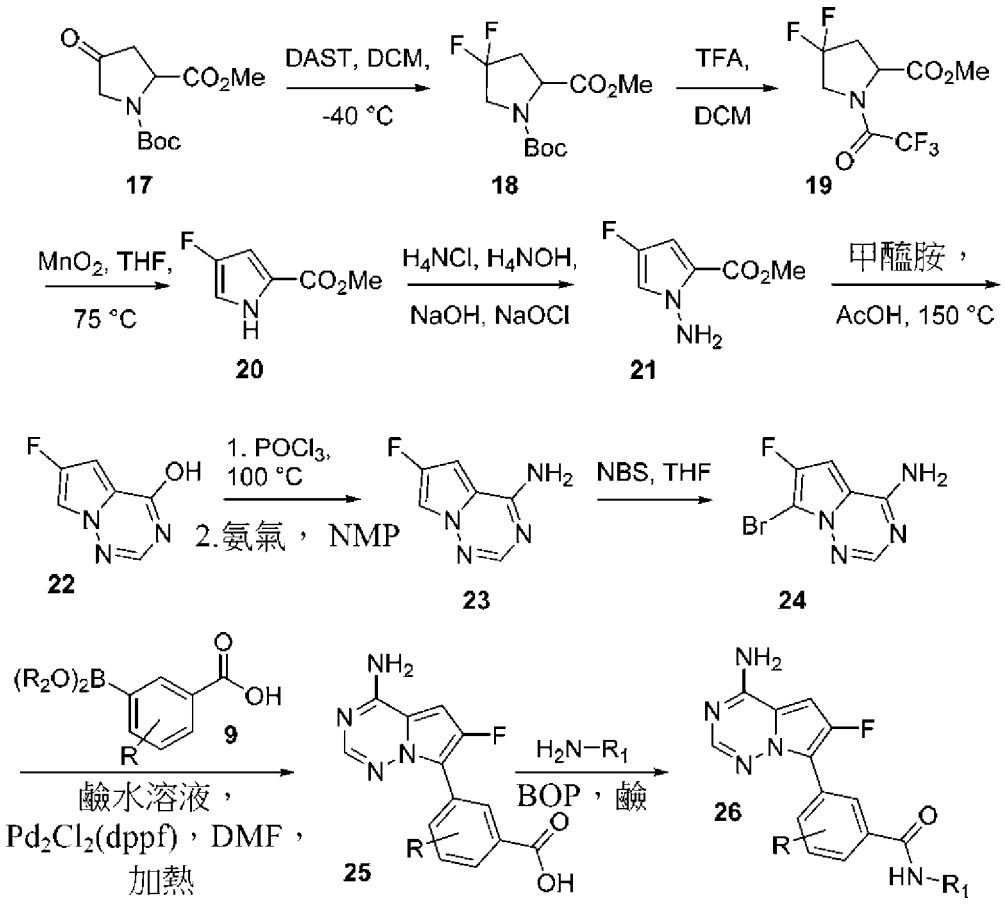
【0153】 可如流程3中所示，產生雜環核心上三氟甲基(流程2)之替代取代。自炔烴**12**開始，在銀催化下添加疊氮化物，接著重排，可產生**13**。替代地，**13**可經由三步驟方案形成，其中酯**14**可進行水解，醯胺化以形成一級醯胺，且脫水，得到**13**中之腈。如流程2中所說明，雜環核心可與硼酸芳酯或芳基硼酸進行鈴木偶合。熟習此項技術者可將其擴展為包括硼酸雜芳酯及雜芳基硼酸。此轉化亦可使偶合配偶體逆轉。在熟習此項技術者已知的標準條件下進行醯胺鍵形成，可得到由化合物**16**例示之類似物。

流程3



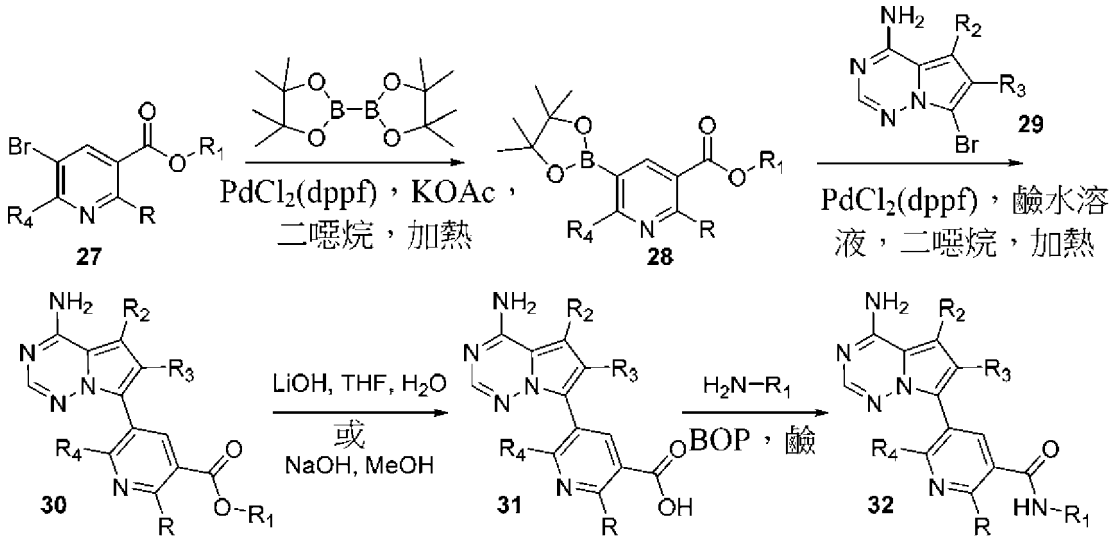
【0154】流程4詳述對雜環系統之獲取，該雜環系統可在位置6及7處經取代，而非先前流程中所描述之位置5及7。酮**17**可在低溫下與DAST轉化成對應的二氟烷烴**18**。在吡咯啶去保護之後，進行MnO_2介導之氧化，可得到吡咯**20**。可在環化成吡咯并三哄核心**22**之前進行N-胺化。可經由轉化成氯化物且隨後經氨氣置換而添加胺基。在標準條件下進行溴化，可得到雜環核心**24**。如流程2中所說明，雜環核心可與硼酸芳酯或芳基硼酸進行鈴木偶合。熟習此項技術者可將其擴展為包括硼酸雜芳酯及雜芳基硼酸。此轉化亦可使偶合配偶體逆轉。在熟習此項技術者已知的標準條件下進行醯胺鍵形成，可得到由化合物**26**例示之類似物。

流程4



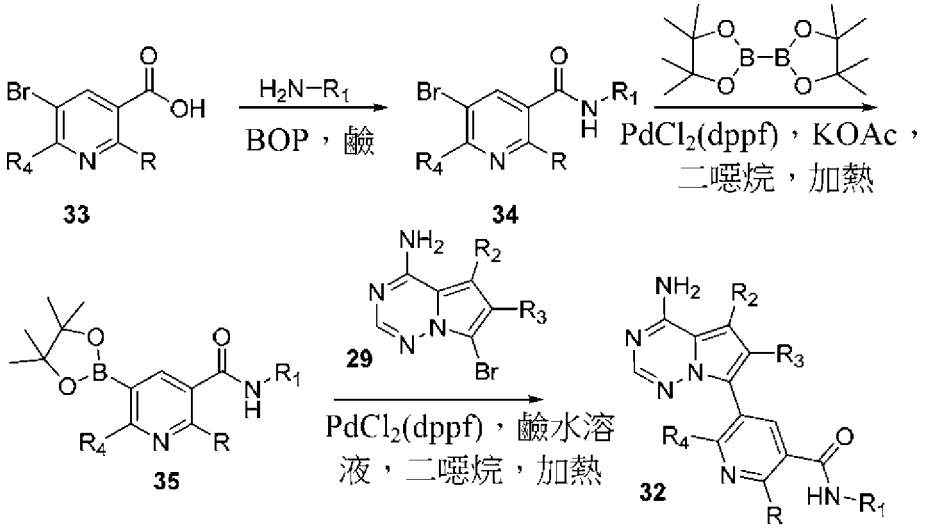
【0155】 流程5明確地描述獲取由**32**例示之含吡啶類似物的合成途徑。5-溴吡啶(諸如**27**)可在無水鈴木條件下轉化成對應的硼酸酯**28**。在水性條件下與雜芳基溴化物**29**進行額外鈴木偶合，可得到諸如**30**之酯。儘管在流程5中，中間物**28**係可分離的，但該程序可在熟習此項技術者已知的條件下以一鍋反應之方式進行。如先前所描述，此兩次轉化之偶合配偶體亦可逆轉。得到如**30**之酯後，在各種條件下水解，可得到游離酸或對應的鋰或鈉鹽**31**。在熟習此項技術者已知的標準肽偶合條件下進行醯胺化，可得到類似於**32**之類似物。

流程5



【0156】 流程6強調可用於獲取由**32**例示之化合物的另一途徑。諸如**33**之菸鹼酸衍生物可進行醯胺化，得到**34**。除了在各種條件下進行醯胺偶合外，亦可經由酸酐或醯氯之偶合來獲取**34**。**34**至對應硼酸酯**35**之轉化可在無水鈴木條件下進行。**35**可經謹慎分離，或在與吡咯并三吡**29**之後續鈴木反應中原位使用。如同先前實例中，偶合配偶體可在鈴木反應中交換，其中**29**可(謹慎或原位)轉化成硼酸酯，且隨後與溴化物**34**偶合。

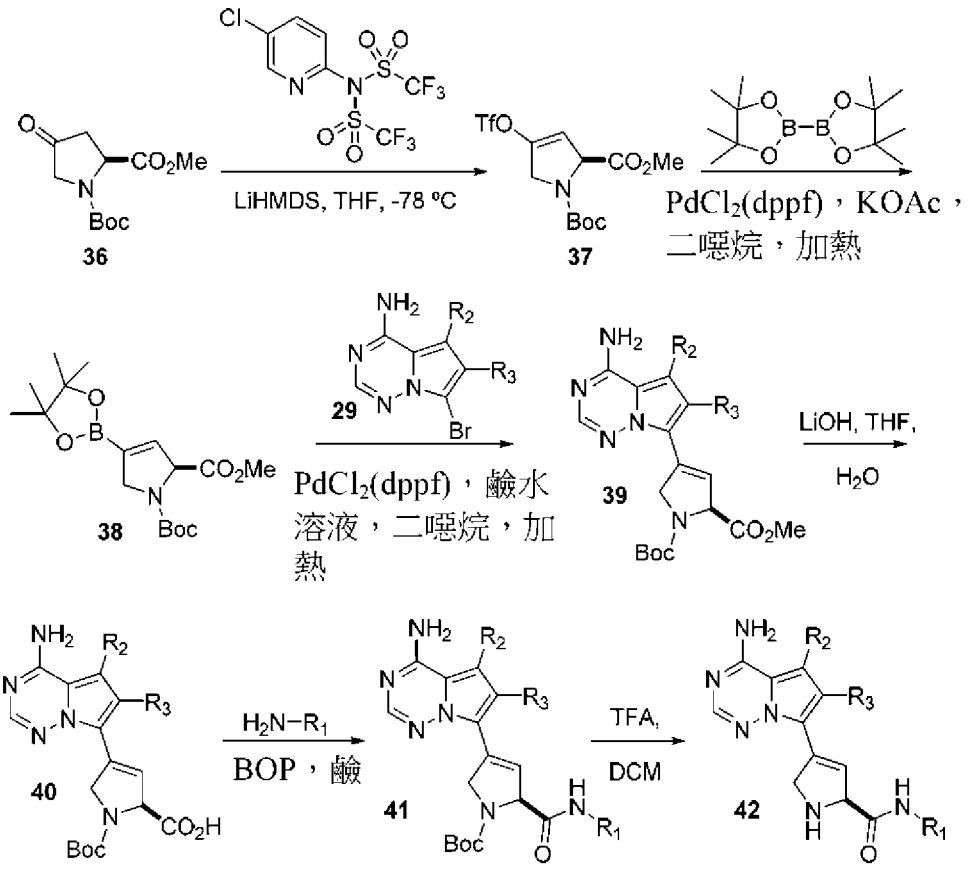
流程6



【0157】 除了下文描述之芳基及吡啶基偶合配偶體外，亦可使用五員環來產生類似於**42**之化合物。可在低溫下，使用康明斯試劑

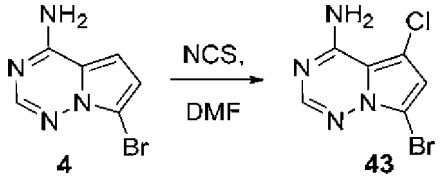
(Comins' reagent)作為三氟甲磺酸酯源來進行酮**36**至三氟甲磺酸乙烯酯**37**之轉化。在無水鈴木條件下進行至硼酸酯之轉化，可得到**38**。隨後與諸如**29**之吡咯并三哄進行鈴木偶合，可得到類似於**39**之偶合產物。進行氫氧化鋰介導之水解，可得到羧酸或其鋰鹽。在此水解中可使用熟習此項技術者已知的其他鹼。可與如流程中所描繪之BOP試劑或與熟習此項技術者已知的其他肽偶合試劑進行醯胺偶合。進行Boc去保護，可得到類似於**42**之最終類似物。

流程7



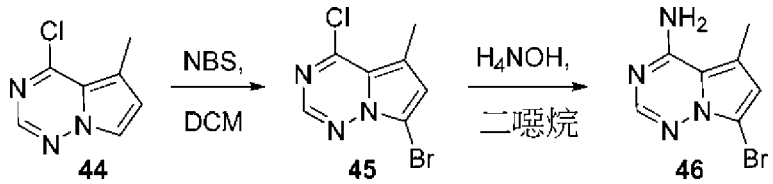
【0158】除了上文所例示之吡咯并三哄以外，亦可獲取各種其他經取代之吡咯并三哄。此等者描述於後續流程中。用NCS處理吡咯并三哄**4**，可得到氯化吡咯并三哄**43** (流程8)。此中間物可以與先前流程中描述之**4**、**8**、**13**、**24**或**29**相同之方式使用。

流程8



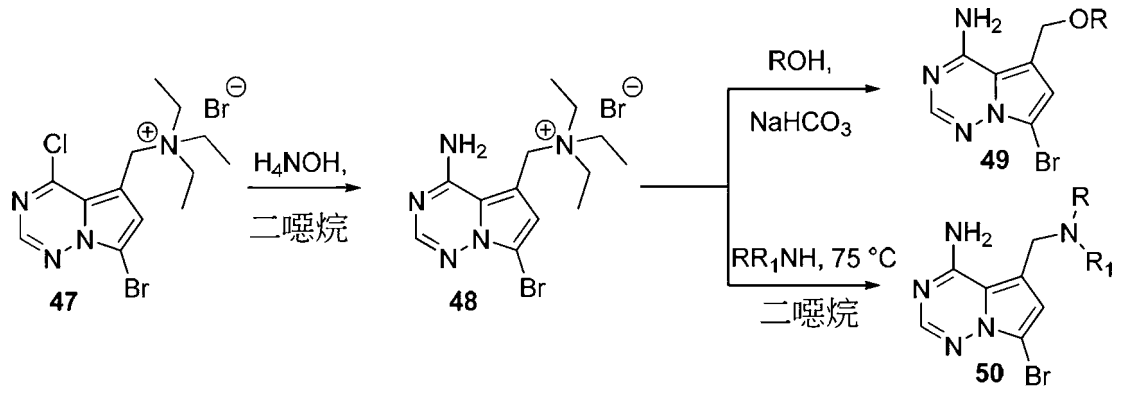
【0159】 流程9說明5-甲基吡咯并三哄**46**之獲取。在標準條件下進行**44**之位置7處之溴化，可得到**45**。可使用氫氧化銨置換氯化物，得到**46**。此中間物可以與先前流程中描述之**4**、**8**、**13**、**24**或**29**相同之方式使用。

流程9



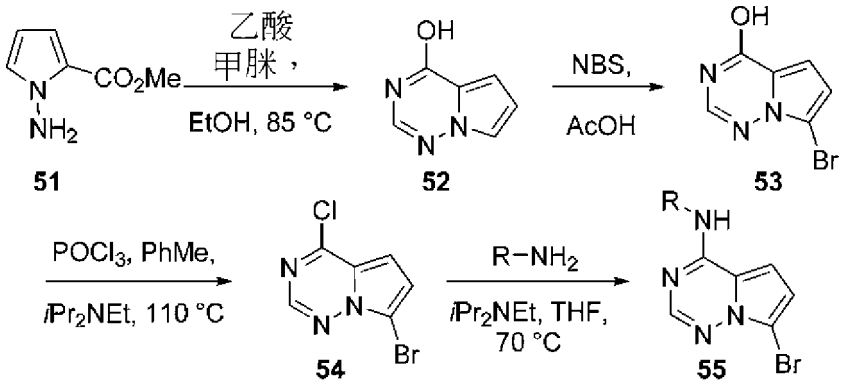
【0160】 如流程10中所示，亦可在吡咯并三哄之位置5處產生更大基團。氫氧化銨可用於自**47**中之核心置換氯化物，且得到**48**中所展示之胺。在鹼存在下用醇處理**48**可誘導溴化三乙銨之置換，從而得到由**49**例示之加合物。以類似方式，一級胺或二級胺亦可在高溫下置換溴化三乙銨，得到類似於**50**之類似物。此等中間物可以與先前流程中描述之**4**、**8**、**13**、**24**或**29**相同之方式使用。

流程10



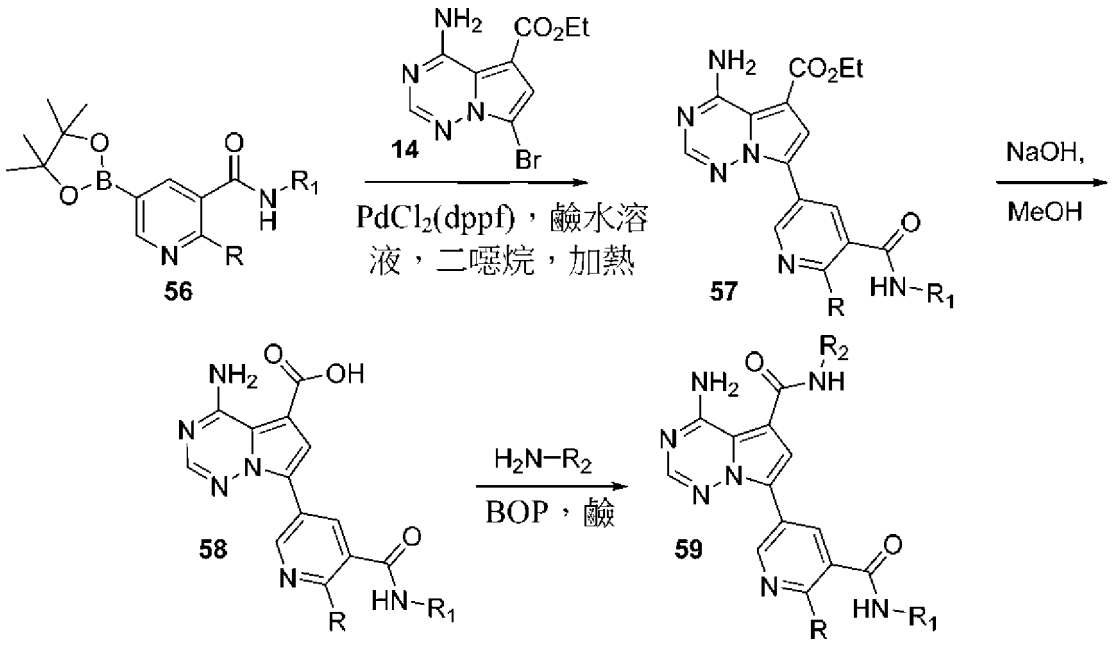
【0161】 作為在雜芳烴之吡咯部分上進行取代之替代方案，亦可對三吲進行取代(流程11)。化合物**51**可在高溫下在乙酸甲脒存在下進行偶合及環化，形成吡咯并三吲**52**。在標準條件下進行溴化，可得到**53**。用$POCl_3$處理，可得到氯化物**54**。可在鹼存在下及高溫下，用一級胺或二級胺置換氯化物，得到**55**例示之化合物。此等中間物可以與先前流程中描述之**4**、**8**、**13**、**24**或**29**相同之方式使用。

流程11



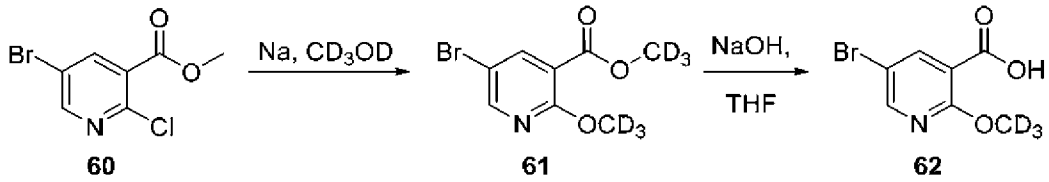
【0162】 如流程12中所示，亦可在合成順序中之後期階段進行吡咯并三吲之改質。類似於**56**之吡啶可與**14**進行鈴木偶合反應，得到諸如**57**之類似物。可用氫氧化鈉實現酯水解，但熟習此項技術者已知的其他鹼亦可有效用於水解。可在標準肽偶合條件下採用醯胺偶合，得到由**59**例示之化合物。利用熟習此項技術者已知的方法，諸如使用醯氯或酸酐，可進行替代偶合。

流程12



【0163】在可能並非商購的菸鹼酸衍生物的情況下，可置換2-氯吡啶**60**，得到**61** (流程13)。中間物**61**可轉化成酮酸酯或酮酸，且用於與本文所描述之吡咯并三咔類似物中之任一者進行鈴木偶合反應。該中間物亦可以與吡咯并三咔酮酸酯或酮酸類似之方式使用。如流程13中所描繪，在標準條件下進行酯水解，可得到酸**62**。此酸可如先前所描述與任何一級胺或二級胺進行偶合。利用先前流程中所描述之方案，醯胺化合物隨後可用於鈴木反應。

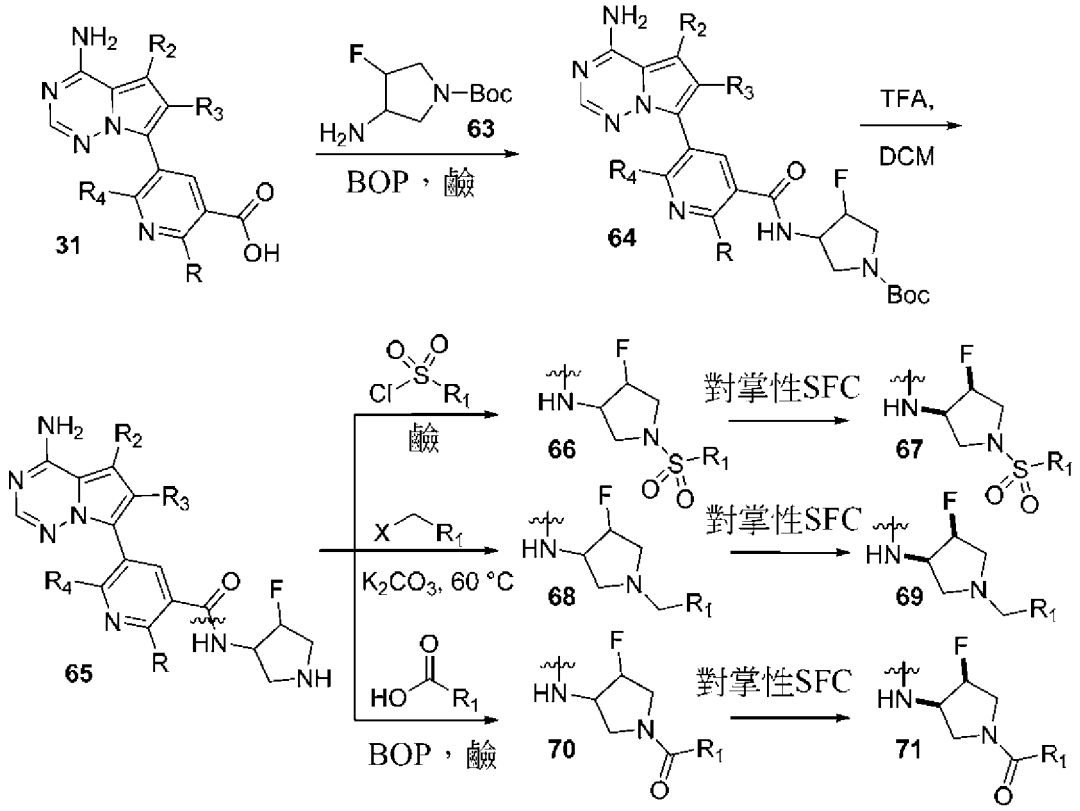
流程13



【0164】下一組流程描述經取代之吡咯啶可以非對掌性及對掌性方式併入的各種方式。流程14描繪順式外消旋或非對映異構混合物**63**之併入。羧酸**31**可在鹼及BOP試劑存在下與**63**進行醯胺偶合。亦可使用熟習此項技術者已知的其他醯胺鍵偶合試劑。在酸性條件下去除Boc基團，可得到作為倒數第二化合物之二級胺**65**。此中間物可與磺

醯氯偶合，得到磺醯胺(**66**)。替代地，**65**可在高溫下在鹼存在下與烷基鹵化物進行烷基化，得到類似於**68**之化合物。熟習此項技術者亦可使用環氧化物代替烷基鹵化物，得到含羥基之類似物**68**。在諸如BOP試劑之偶合試劑或熟習此項技術者已知的其他偶合試劑存在下，**65**與羧酸進行醯胺偶合，可得到由**70**表徵之類似物。熟習此項技術者亦可在其他轉化中使用**65**，得到胺基甲酸酯及脲類似物。對磺醯胺、三級胺或醯胺使用對掌性SFC純化，可得到所展示之較佳異構體(**67**、**69**及**71**)。對掌性製備型HPLC亦可分離外消旋或非對映異構混合物。

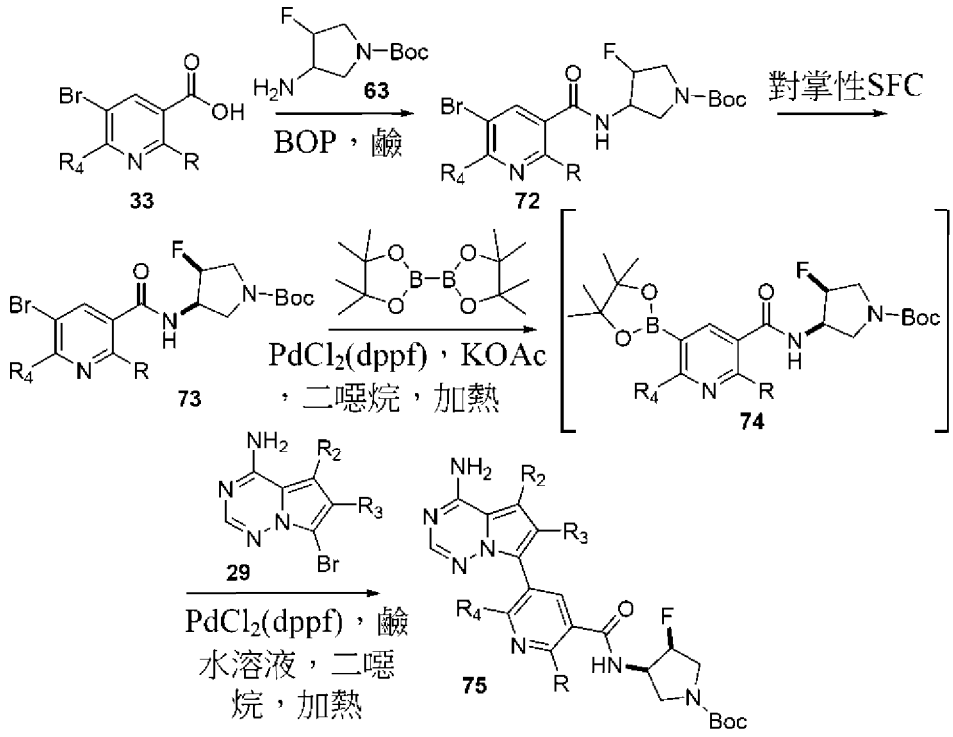
流程14



【0165】 流程15中描述較佳對掌性中間物之獲取。羧酸**33**可在標準醯胺偶合條件下在BOP試劑存在下與吡咯啶**63** (順式外消旋或非對映異構混合物)偶合。亦可使用熟習此項技術者已知的其他肽偶合試劑。可使用對掌性SFC對產物**72**進行純化，以分離較佳異構體之類

似物，諸如**73**。可藉由單一化合物X射線晶體分析儀確認諸如**73**之較佳異構體。亦可使用製備型對掌性HPLC來分離異構體。**73**可在無水鈴木反應下轉化成其硼酸酯**74**。硼酸酯可經謹慎分離，或在與由**29**例示之溴化吡咯并三哄之鈴木偶合反應中原位使用。亦可使用替代方法，其中**29**轉化成其各別硼酸酯或硼酸，且隨後原位或在另一步驟中與溴化物**73**偶合。如針對流程14所描述，由**75**例示之類似物可進行Boc去保護，且在後續步驟中官能化。

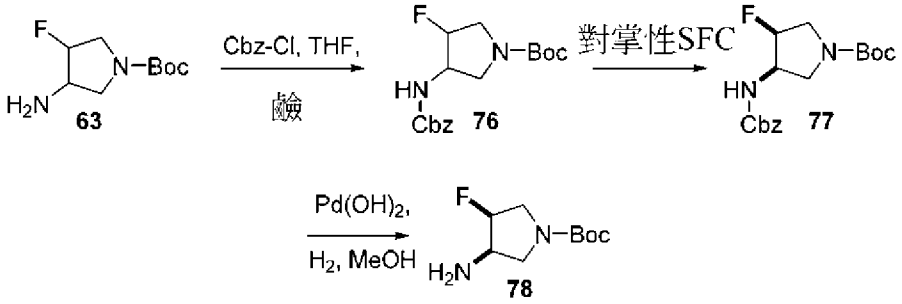
流程15



【0166】吡咯啶**63**之對掌性分離亦可在其如先前流程中所描述與羧酸進行偶合之前進行。用Cbz-Cl保護**63**之胺基，可得到**76** (流程16)。熟習此項技術者可設想使用各種胺保護基代替苯甲氧羰基，該等胺保護基將與Boc胺基甲酸酯具有正交去保護條件。可使用對掌性SFC將呈順式外消旋或非對映異構混合物形式之吡咯啶**76**分離成較佳對映異構純異構體**77**。對掌性製備型HPLC可為用於分離所需異構體

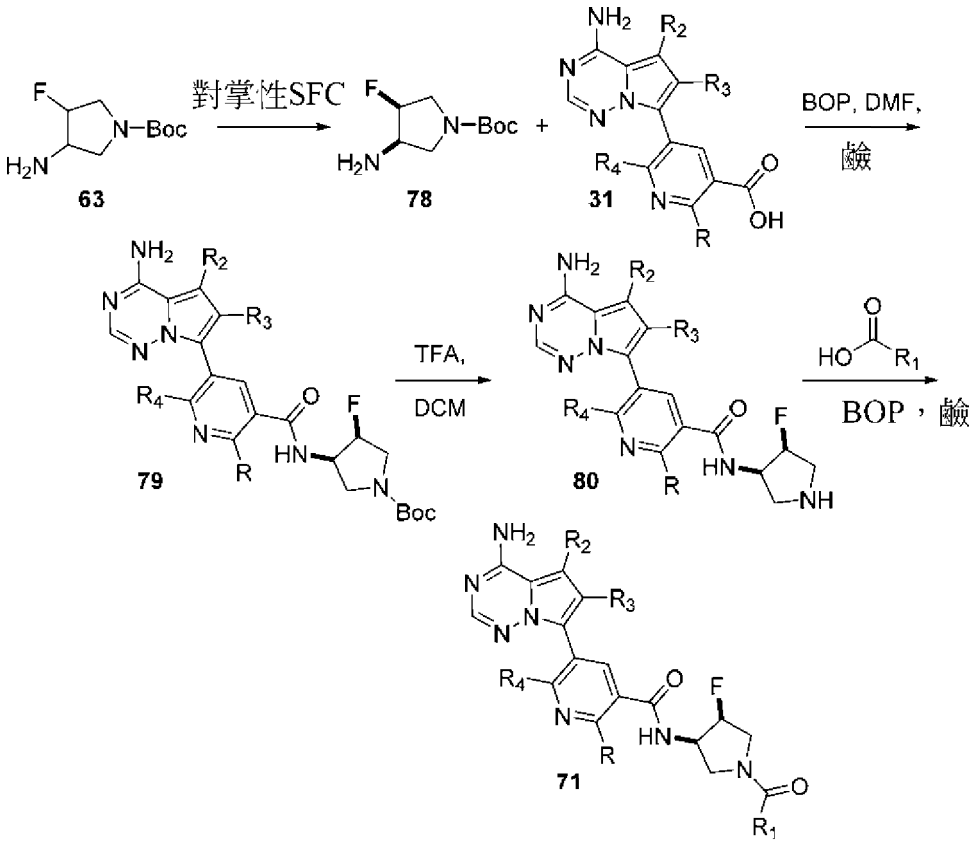
之適當替代方案。化學選擇性地去除Cbz基團，可得到**78**。基於合成以及與衍生自晶體結構確定的**73**之類似物之比較，確定胺**78**為較佳異構體。

流程16



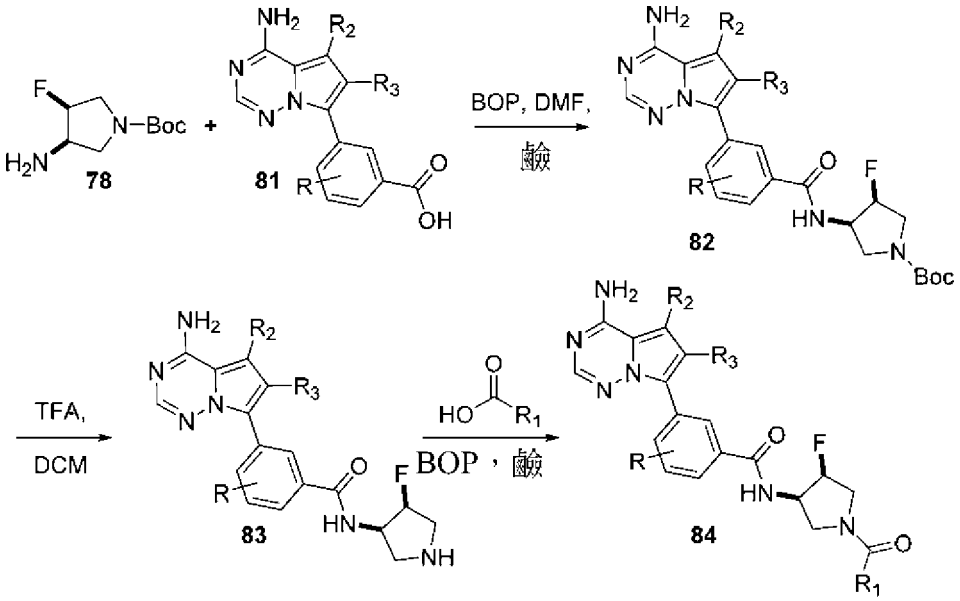
【0167】如流程17中所示，對**63**使用對掌性SFC，亦可以對映異構純形式分離**78**。熟習此項技術者亦可以相同方式使用對掌性製備型HPLC。使用醯胺鍵偶合試劑可產生衍生自**78**及**31**之醯胺，得到由**79**例示之類似物。在此描繪中，可藉由Boc去保護以及後續醯胺鍵形成實現至由**71**表徵之醯胺之轉化。可使用熟習此項技術者已知的其他肽偶合試劑來產生如**79**之中間物或類似於**71**之最終化合物。另外，如流程14中所描述，類似於**80**之中間物可進行其他官能化。

流程17



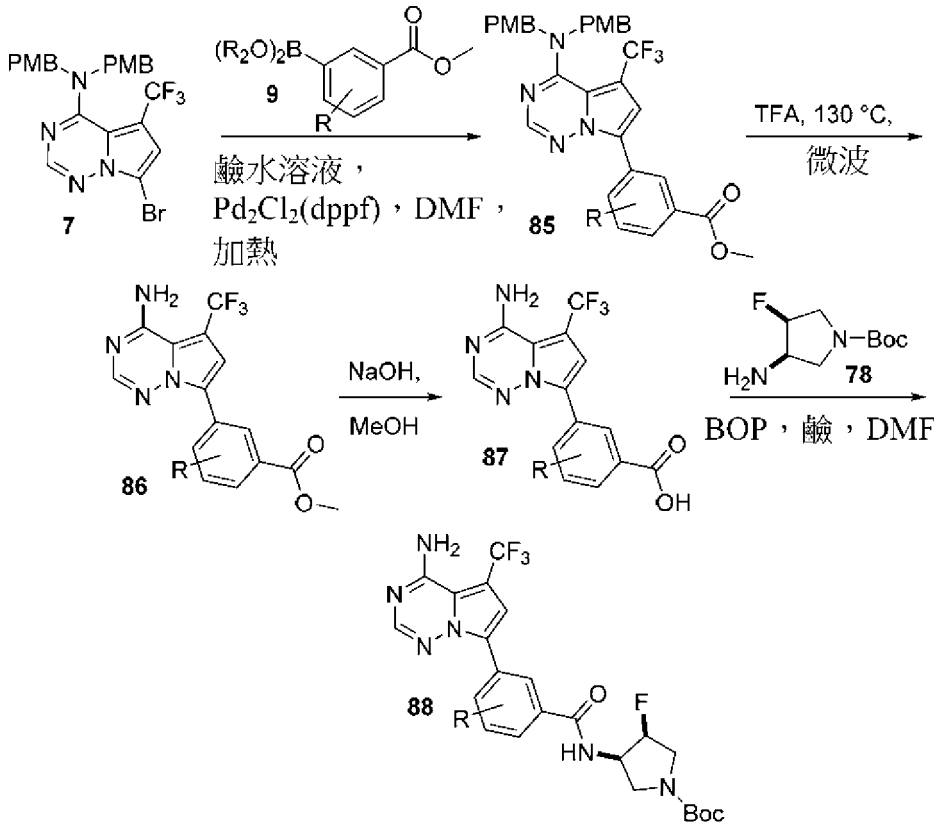
【0168】 對掌性吡咯啶**78**亦可與由**81**例示之苯基類似物或經取代之苯基類似物偶合(流程18)。可使用BOP試劑或熟習此項技術者已知的其他肽偶合試劑來形成醯胺**82**。隨後在酸性條件下進行Boc去保護，可得到**83**。二級胺可進行由BOP試劑或其他肽偶合試劑介導之第二醯胺偶合，得到類似於**84**之化合物。由**83**表徵之中間物亦可藉由與流程14中所描繪類似的方法或熟習此項技術者已知的替代方案而轉化成三級胺、磺醯胺、脲或胺基甲酸酯類似物。

流程18



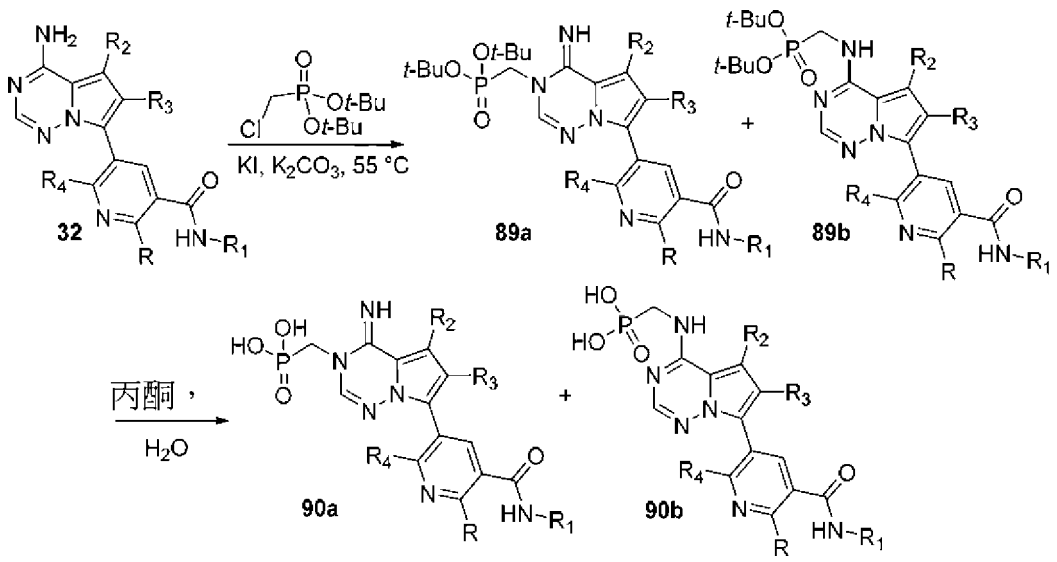
【0169】 在一些情況下，在與**7**偶合時，與經取代之硼酸苯酯或苯基硼酸之鈴木反應可以更少副產物形成之更高產率進行(流程19)。**7**中之其他保護基(Boc)將為可用且熟習此項技術者已知的。熟習此項技術者亦可產生**7**之硼酸酯或硼酸，且與**9**之溴化物、氯化物或碘化物偶合。與**7**及**9**有關之配偶體可與可分離的硼酸酯或硼酸或原位產生的硼酸酯或硼酸進行鈴木偶合。可在微波條件下、在高溫下、在三氟乙酸存在下進行對甲氧基苯甲基之去除。熟習此項技術者可使用針對PMB基團之其他去保護條件。類似於**86**之酯可在鹼性條件下進行水解，得到羧酸或羧酸鹽。可針對此轉化使用氫氧化鈉或氫氧化鋰。由**87**例示之羧酸或羧酸鹽可在熟習此項技術者已知的標準醯胺偶合條件下與**78**進行偶合。利用與流程14中所揭示類似的方法，類似於**88**之醯胺可轉化成二級胺且與各種官能基偶合。

流程19



【0170】 流程20中描述對本文所描述之最終產物進行進一步官能化以含有增溶前藥。由**32**例示之化合物可使用適合的親電試劑(諸如二第三丁基(氯甲基)磷酸酯)在吡咯并三哄處烷基化，產生由**89**表徵之中間物。可在去保護狀態提供額外溶解性的其他親電試劑可用於代替二第三丁基(氯甲基)磷酸酯，且將為熟習此項技術者已知的。當親電試劑需要時，可使用熟習此項技術者已知的其他偶合條件代替針對**32**至**89**之轉化所列的特定條件。去除第三丁基，可得到最終前藥**90**。可藉由熟習此項技術者已知的方法修改此等條件，以符合在第一步驟中添加的增溶基團的要求。

流程20



【0171】 經由正相或反相層析進行中間物及最終產物之純化。除非另外指明，否則使用預裝填之SiO_2濾筒，用己烷及乙酸乙酯梯度或二氯甲烷及甲醇梯度溶離，在ISCO系統上進行正相層析。使用C18管柱，用以下梯度溶離，進行反相製備型HPLC或LCMS：溶劑A (90%水、10%甲醇、0.1% TFA)及溶劑B (10%水、90%甲醇、0.1% TFA、UV 220 nm)之梯度；或溶劑A (95%水、5%乙腈、0.1% TFA)及溶劑B (5%水、95%乙腈、0.1% TFA、UV 220 nm)之梯度；或溶劑A (98%水、2%乙腈、0.05% TFA)及溶劑B (98%乙腈、2%水、0.05% TFA、UV 254 nm)之梯度；或溶劑A (95%水、5%乙腈+ 10 mM乙酸銨)及溶劑B (95%乙腈、5%水+10 mM乙酸銨)之梯度。

【0172】 在大部分實例中，使用兩種分析型LCMS注射來測定最終純度。

【0173】 方法A：管柱：Waters Acuity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；溫度：50℃；梯度：0至100% B歷時3分鐘，接著在100% B保持0.75分鐘；流速：1.11 mL/min；偵測：

UV，220 nm。

【0174】 方法B：管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1% TFA；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1% TFA；溫度：50℃；梯度：0至100% B歷時3分鐘，隨後在100% B保持0.75分鐘；流速：1.11 mL/min；偵測：UV，220 nm。

【0175】 在少數實例中，使用分析型HPLC注射來測定最終純度。

【0176】 方法C：管柱：XBridge C18，3.0 × 150 mm，3.5 μM顆粒；移動相A：5:95甲醇:水+ 10 mM碳酸氫銨；移動相B：95:5甲醇:水+ 10 mM碳酸氫銨；梯度：0至100% B歷時15分鐘；流速：1 mL/min；偵測：UV，220及254 nm。

【0177】 方法D：管柱：XBridge Phenyl，3.0 × 150 mm，3.5 μM顆粒；移動相A：5:95甲醇:水+ 10 mM碳酸氫銨；移動相B：95:5甲醇:水+ 10 mM碳酸氫銨；梯度：0至100% B歷時15分鐘；流速：1 mL/min；偵測：UV，220及254 nm。

【0178】 大部分質譜運行為：LCMS (ESI) m/z：$[M+H]^+$ BEH C18，2.11 × 50 mm，1.7 μm；移動相A：2:98水:乙腈+ 0.1% TFA；移動相B：98:2乙腈:水+ 0.1% TFA；梯度：0至100% B歷時2分鐘；流速：0.8 mL/min；偵測：UV，220 nm。

【0179】

用於測定滯留時間之LC/MS方法：

方法1：管柱：Waters XBridge C18，2.1 mm × 50 mm，1.7 μm顆

粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；溫度：50℃；梯度：0% B至100% B歷時3分鐘，隨後在100% B保持0.75分鐘；流速：1 mL/min；偵測：MS及UV (220 nm)。

【0180】**方法2**：管柱：Waters XBridge C18，2.1 mm × 50 mm，1.7 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；溫度：50℃；梯度：0% B至100% B歷時3分鐘，隨後在100% B保持0.75分鐘；流速：1 mL/min；偵測：MS及UV (220 nm)。

【0181】**方法3**：管柱：Waters XBridge C18，2.1 mm × 50 mm，1.7 Åμm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；溫度：50℃；梯度：0% B至100% B歷時3分鐘，隨後在100% B保持0.50分鐘；流速：1 mL/min；偵測：MS及UV (220 nm)

【0182】**方法4**：管柱：Waters XBridge C18，2.1 mm × 50 mm，1.7 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；溫度：50℃；梯度：0% B至100% B歷時3分鐘，隨後在100% B保持0.50分鐘；流速：1 mL/min；偵測：MS及UV (220 nm)

【0183】**方法5**：管柱= Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm顆粒；移動相A = 5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B = 95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；溫度= 50℃；梯度= 0至100% B歷時3分鐘，隨後在100% B保持0.75分鐘；流速= 1.0 mL/min；偵測=

UV，220 nm。

【0184】 **方法6**：管柱= Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm顆粒；移動相A = 5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B = 95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；溫度= 50℃；梯度= 0至100% B歷時3分鐘，隨後在100% B保持0.75分鐘；流速= 1.0 mL/min；偵測= UV，220 nm。

【0185】

HPLC方法：

在方法A及B之後進行分析型HPLC分析，且使用方法C及D進行製備型反相規模純化。

【0186】 **HPLC方法A.** 在SunFire C18 3.5 μm 3.5 mm × 150 mm管柱上使用如下線性梯度：5%乙腈、95%水及0.05% TFA (溶劑A)與95%乙腈、5%水及0.05% TFA (溶劑B；t = 0分鐘，10% B；t = 15分鐘，100% B)。流動速率為0.5 mL/min，且將UV偵測設定成220 nm。將LC管柱維持在環境溫度下。

【0187】 **HPLC方法B**. 在XBridge Ph 3.5 μm 3.0 mm × 150 mm管柱上使用如下線性梯度：5%乙腈、95%水及0.05% TFA (溶劑A)與95%乙腈、5%水及0.05% TFA (溶劑B；t = 0分鐘，10% B；t = 15分鐘，100% B (20分鐘))。流動速率為0.5 mL/min，且將UV偵測設定成220 nm。將LC管柱維持在環境溫度下。

【0188】 **HPLC方法C**. 管柱Waters XBridge C18，19 mm × 200 mm，5 μm顆粒；保護管柱Waters XBridge C18，19 mm × 10 mm，5 μm顆粒；移動相A，水+ 20 mM乙酸銨；移動相B，95:5甲醇/水+ 20

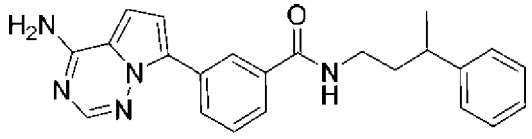
mM乙酸銨；梯度，25-65% B歷時40分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流速，20 mL/min。

【0189】 **HPLC方法D**. 管柱Waters Sunfire C18 OBD，50 mm × 300 mm，10 μm顆粒；保護管柱Waters Sunfire C18 OBD，50 mm × 50 mm，10 μm顆粒；移動相A，10:90甲醇/水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B，90:10甲醇/水+ 0.1%三氟乙酸；梯度，0至100% B歷時30分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流速，150 mL/min。

【0190】 除非另外指出，否則在水抑制下運行NMR光譜。當水抑制影響NMR對化合物之表徵時，在文本中指出。

【0191】

實例1 3-{4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基}-N-(3-苯基丁基)苯甲醯胺



【0192】 **1A**：N-(3-苯基丁基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲醯胺：向3-羧基苯基醚酸頻哪醇酯(1.0 g，4.03 mmol)、3-苯基丁-1-胺(0.602 g，4.03 mmol)及許尼希氏鹼(1.478 mL，8.46 mmol)於DMF (12 mL)中之溶液中添加BOP (1.783 g，4.03 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物90分鐘。反應混合物用EtOAc (150 mL)稀釋，隨後用10% LiCl溶液(50 mL × 2)、水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。有機物經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮。

【0193】 在Isco系統上藉由管柱層析(80 g，0至20% EtOAc/CH_2Cl_2)純化粗產物，得到呈透明黏稠油狀物之N-(3-苯基丁基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲醯胺(0.818 g，2.157

mmol，53.5%產率)。

MS ESI (m/z) 380.0 (M+H)

【0194】 **1**：在Bohdan Miniblock中，將N-(3-苯基丁基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲醯胺(15 mg，0.040 mmol)及7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺(16.9 mg，0.079 mmol)溶解於DMF (400 µl)中。向小瓶中添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(3.23 mg，3.95 µmol)，接著添加磷酸三鉀(59.3 µl，0.119 mmol)。將反應混合物加蓋，脫氣且用N_2淨化。在100℃下攪拌1小時後，將混合物冷卻至室溫。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 µm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：20-60% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(6.8 mg，17.6 µmol，44%)。

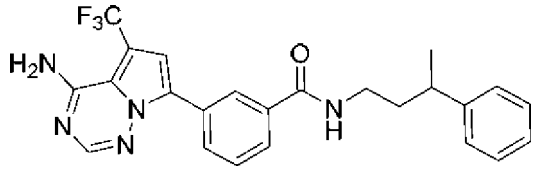
MS ESI m/z 386.2 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 - 8.47 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.24 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.92 - 7.76 (m, 2H), 7.73 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.53 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 4H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.10 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J=4.5 Hz, 1H), 3.23 (dq, J=13.2, 6.5 Hz, 1H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 1.84 (q, J=7.3 Hz, 2H), 1.24 (br d, J=6.8 Hz, 3H)。

【0195】

實例2 3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基]-N-(3-苯

基丁基)苯甲醯胺



【0196】 **2A**：7-溴-N,N-雙(4-甲氧基苯甲基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三咔-4-胺：將7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺(120 mg，0.563 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(2.5 mL)中之溶液用氯化4-甲氧基苯甲基(0.168 mL，1.239 mmol)處理，隨後用碳酸銫(459 mg，1.408 mmol)處理，一次性添加。在室溫下攪拌混合物22小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取兩次。經合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到黃色半固體。物質在ISCO Companion 4 g矽膠管柱上層析且用EtOAc/己烷梯度(5-30%)溶離。收集含有產物之溶離份並濃縮，得到7-溴-N,N-雙(4-甲氧基苯甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺(147.8 mg，0.316 mmol，56%產率)。

MS ESI (m/z) 453, 455 (M+H)

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.6 Hz, 4H), 6.93-6.88 (m, 4H), 6.61 (d, J=1.3 Hz, 2H), 4.94 (s, 4H), 3.83 (s, 6H)。

(替代地，可使用氫化鈉而非碳酸銫。)

【0197】 **2B**：7-溴-5-碘-N,N-雙(4-甲氧基苯甲基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三咔-4-胺：向7-溴-N,N-雙(4-甲氧基苯甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺(4.3 g，9.49 mmol)及NIS (2.134 g，9.49 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加10滴TFA。在室溫下攪拌反應混合物16小時。添加另外的NIS (130 mg，0.05當量)且在室溫下攪拌混合物1小時。將反應混合物傾入冰水及1.5 M K_2HPO_4 (約1:1)混合物中，得到

黃色沈澱。過濾沈澱。用水洗滌濾餅兩次。用乙酸乙酯濕磨濾餅，得到2.98 g呈純淨產物之白色固體。濃縮母液且用MeOH濕磨，得到另外1.43 g呈純淨產物之白色結晶固體。合併兩個批料，得到7-溴-5-碘-N,N-雙(4-甲氧基苯甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(4.41 g，7.60 mmol，80%產率)。

MS ESI (m/z) 579, 581 (M+H)

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.07-7.03 (m, 4H), 6.89-6.85 (m, 4H), 4.64 (s, 4H), 3.83 (s, 6H)。

【0198】 **2C**：7-溴-N,N-雙(4-甲氧基苯甲基)-5-(三氟甲基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三吩-4-胺：將7-溴-5-碘-N,N-雙(4-甲氧基苯甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(0.2 g，0.345 mmol)及碘化銅(I) (0.072 g，0.380 mmol)於加蓋壓力反應小瓶中之混合物置放於真空中，隨後填充氮氣。重複兩次脫氣過程。向上述固體混合物中添加DMF (3 mL)。將所得懸浮液脫氣三次。向上述懸浮液中添加2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲酯(0.265 g，1.381 mmol)。將反應小瓶置放於80℃加熱套中且加熱3小時。將反應混合物冷卻至室溫，隨後經由矽藻土過濾。用乙酸乙酯洗滌濾餅三次。經合併之濾液用5%氨水(2次)、10% LiCl、水及鹽水洗滌，隨後濃縮，得到7-溴-N,N-雙(4-甲氧基苯甲基)-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(211 mg，0.291 mmol，84%產率)。

MS ESI (m/z) 521, 523 (M+H)

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.96-6.93 (m, 4H), 6.84-6.82 (m, 4H), 4.58 (s, 4H), 3.81-3.79 (m, 6H)。

【0199】 **2D**：7-溴-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺：將含7-溴-N,N-雙(4-甲氧基苯甲基)-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺(1.2 g，2.302 mmol)之TFA (10 mL)在壓力反應小瓶中置放於110℃加熱套中，且加熱4小時。濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於二氯甲烷中，且在ISCO Companion 24 g矽膠管柱上層析，用EtOAc/己烷梯度(0至100%)溶離。收集含有產物之溶離份且濃縮。用甲醇濕磨黃色油狀殘餘物，得到7-溴-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺(502 mg，1.79 mmol，78%產率)。

MS ESI (m/z) 281, 283 (M+H)

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.38 (s, 1H)。

【0200】 **2E**：3-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)苯甲酸：向7-溴-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺(150 mg，0.534 mmol)及3-二羥硼基苯甲酸(106 mg，0.640 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加磷酸三鉀(0.801 mL，1.601 mmol) (2 M於H_2O中)。用氮氣鼓泡通過反應混合物5分鐘，且隨後添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(43.6 mg，0.053 mmol)。繼續鼓泡5分鐘。密封反應容器且加熱至100℃後保持3小時。在冷卻至室溫之後，添加甲醇以誘導沈澱。分離沈澱，得到呈白色固體狀之3-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)苯甲酸(100 mg，0.310 mmol，58.1%產率)。

MS ESI (m/z) 323.1 (M+H)。

【0201】 **2**：向3-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)苯甲酸(20 mg，0.062 mmol)及3-苯基丁-1-胺(13.89 mg，0.093 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加許尼希氏鹼(0.033 mL，0.186

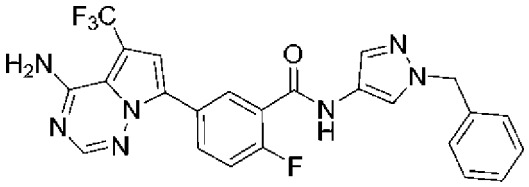
mmol)及BOP (30.2 mg，0.068 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物1小時。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：30-70% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(3.3 mg，7.3 μmol，12%)。

MS ESI m/z 454.3 (M+H)

1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.52 (br. s., 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 - 8.10 (m, 2H), 7.81 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.65 - 7.48 (m, 2H), 7.38 - 7.21 (m, 4H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 3.30 - 3.10 (m, 2H), 2.84 - 2.71 (m, 1H), 1.83 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.29 - 1.16 (m, 4H)。

【0202】

實例3 5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氟苯甲醯胺



【0203】 **3A**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-氟苯甲酸：向7-溴-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(500 mg，1.779 mmol)及5-二羥硼基-2-氟苯甲酸(360 mg，1.957 mmol)於1,4-二噁烷(13 mL)中之溶液中添加磷酸三鉀(2.67 mL，5.34 mmol) (2 M於H_2O中)。將氮氣鼓泡通過5分鐘之後，添加$PdCl_2$(dppf) (130 mg，0.178 mmol)。將反應混合物用氮氣再鼓泡5分鐘。密封反應

容器且加熱至100℃後保持3小時。過濾粗混合物以移除催化劑，並濃縮。藉由用MeOH再結晶來純化粗殘餘物，得到呈白色固體狀之5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-氟苯甲酸(500 mg，1.396 mmol，78%產率)。

MS ESI m/z 587.0 (M+H)。

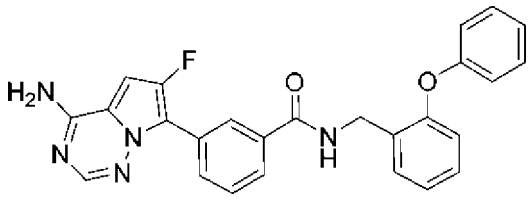
【0204】 **3**：向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-氟苯甲酸(20 mg，0.059 mmol)及1-苯甲基-1H-吡唑-4-胺(15.27 mg，0.088 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加許尼希氏鹼(0.031 mL，0.176 mmol)及BOP (28.6 mg，0.065 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物15分鐘。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：30-70% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(6.4 mg，13 μmol，22%)。

MS ESI m/z 495.8 (M+H)

1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 10.62 (s, 1H), 8.35 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.24 (br. s., 1H), 8.15 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (t, J=9.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.20 (m, 5H), 5.32 (s, 2H)。

【0205】

實例4 3-{4-胺基-6-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(2-苯氧基苯基)甲基]苯甲醯胺



【0206】 **4A**：4,4-二氟吡咯啶-1,2-二甲酸1-(第三丁基)酯2-甲酯：向在乾冰-乙腈浴中冷卻的4-側氧基吡咯啶-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯(2 g，8.22 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加DAST (1.63 mL，12.3 mmol)，首先逐滴添加，隨後逐份添加。反應混合物在-40℃至室溫下攪拌一個週末。將反應混合物緩慢傾入在冰浴中冷卻的飽和碳酸氫鈉水溶液中。混合物用二氯甲烷萃取(3次)，且經合併之有機相用水洗滌並濃縮。藉由ISCO急驟層析(0至100%乙酸乙酯/己烷，40 g矽膠管柱)純化殘餘物，得到1.40 g呈淺棕色油狀物之4,4-二氟吡咯啶-1,2-二甲酸1-(第三丁基)酯2-甲酯。

【0207】 **4B**：4,4-二氟-1-(2,2,2-三氟乙醯基)吡咯啶-2-甲酸甲酯：將4,4-二氟吡咯啶-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯(1.4 g，5.28 mmol)於TFA (10 mL)及DCM (10 mL)中之淺棕色溶液在室溫下攪拌隔夜。濃縮反應混合物且與二氯甲烷一起旋轉蒸發若干次，得到2.01 g呈棕色油狀物之4,4-二氟-1-(2,2,2-三氟乙醯基)吡咯啶-2-甲酸甲酯。不經進一步純化即使用。

【0208】 **4C**：4-氟-1H-吡咯-2-甲酸甲酯：向4,4-二氟-1-(2,2,2-三氟乙醯基)吡咯啶-2-甲酸甲酯(1.4 g，5.36 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中添加二氧化錳(2.33 g，26.8 mmol)。將黑色反應混合物在75℃加熱套中加熱3.5小時。經由矽藻土過濾反應混合物，且濃縮濾液，並且藉由ISCO急驟層析(0-70%乙酸乙酯/己烷，24 g矽膠管柱)純化，得到605 mg呈白色固體狀之4-氟-1H-吡咯-2-甲酸甲酯。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 6.74 (td, J=3.4, 1.8 Hz, 1H), 6.63 (t, J=2.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H)。

【0209】 **4D**：1-胺基-4-氟-1H-吡咯-2-甲酸甲酯：向4-氟-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(600 mg，4.19 mmol)於二乙醚(20 mL)中之溶液中添加氯化銨(1.57 g，29.3 mmol)、氫氧化銨(3.5 mL，27.0 mmol)及1 N氫氧化鈉(14 mL，4.19 mmol)。歷時20分鐘，向上述反應混合物中添加次氯酸鈉(36 mL，35.0 mmol) (市售漂白劑)。在添加漂白劑期間注意鼓泡。在室溫下攪拌反應混合物1.5小時，隨後添加0.5 mL Bu_4NOAc (1 M水溶液)。1小時後，添加氯化甲基三辛基銨(50.8 mg，0.126 mmol)，且攪拌反應混合物1小時。分離反應混合物之各層，且用醚萃取反應混合物之水相(2次)。經合併之有機相用飽和亞硫酸氫鈉水溶液洗滌，且隨後經無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮，接著藉由ISCO急驟層析(0-80%乙酸乙酯/己烷，24 g矽膠管柱)純化，得到320 mg呈白色固體狀之1-胺基-4-氟-1H-吡咯-2-甲酸甲酯。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 6.81 - 6.76 (m, 1H), 6.51 (d, J=2.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H)。

【0210】 **4E**：6-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮：將1-胺基-4-氟-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(597 mg，3.78 mmol)、甲醯胺(6462 mg，143 mmol)及乙酸(432 µl，7.55 mmol)之溶液在150℃下加熱1.5小時。在小瓶中產生壓力。將反應混合物一分為二，且在150℃下加熱30分鐘。反應混合物用水稀釋，過濾且乾燥，得到呈棕色固體狀之6-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮。

【0211】 **4F**：6-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺：將6-氟吡咯并

[2,1-f][1,2,4]三咁-4(3H)-酮(410 mg，2.68 mmol)於氧氯化磷(1.25 mL，13.4 mmol)中之懸浮液在100℃下加熱6小時。濃縮反應混合物，且將殘餘物溶解於二氯甲烷中，在冰水浴中冷卻並添加水。分離有機相且用水洗滌。減壓濃縮，得到殘餘物，將其溶解於NMP (5 mL)中且用氨水(5 mL)處理。2小時後，用乙酸乙酯萃取反應混合物(3次)。將合併之有機相用水洗滌且濃縮。藉由ISCO急驟層析(0至100%乙酸乙酯/己烷，40 g矽膠管柱)純化殘餘物，得到180 mg呈白色固體狀之6-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-4-胺。

【0212】 **4G**：7-溴-6-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-4-胺：向6-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-4-胺(800 mg，5.26 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加NBS (234 mg，1.32 mmol)。添加更多6-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-4-胺(400 mg，2.63 mmol)。攪拌反應混合物隔夜。未反應完全，因此添加另外的NBS (70 mg，0.39 mmol，0.15當量)。0.5小時後，反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用1.5 M磷酸氫二鈉水溶液洗滌，用水洗滌並濃縮，得到810 mg呈白色固體狀之7-溴-6-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-4-胺。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ8.02 (s, 1H), 7.90 (br. s., 2H), 6.91 (s, 1H)。

【0213】 **4H**：3-(4-胺基-6-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-7-基)苯甲酸：將7-溴-6-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-4-胺(0.200 g，0.866 mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲酸(0.258 g，1.039 mmol)、磷酸三鉀(2 M於水中) (1.299 mL，2.60 mmol)及N,N-二甲基甲醯胺(4.0 mL)之混合物用真空及氮氣脫氣(3次)。添加1,1'-雙(二苯基

膦基)二茂鐵二氯化鈀-CH_2Cl_2加合物(0.071 g，0.087 mmol)，且將反應混合物脫氣(2次)。將反應混合物浸沒於95℃下之油浴中且攪拌隔夜。將反應混合物冷卻至室溫且用水(2 mL)稀釋，接著用1 N鹽酸水溶液(2 mL)稀釋，產生沈澱。藉由真空過濾收集固體且減壓乾燥，得到呈茶色固體狀之3-(4-胺基-6-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)苯甲酸(0.236 g，0.867 mmol，100%)。

MS ESI (m/z) 273.1 (M+H)。

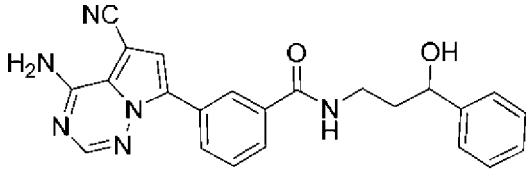
【0214】 **4**：向3-(4-胺基-6-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)苯甲酸(15 mg，0.055 mmol)及(2-苯氧基苯基)甲胺(16.47 mg，0.083 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加許尼希氏鹼(0.029 mL，0.165 mmol)及BOP (26.8 mg，0.061 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物15分鐘。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；梯度：20-60% B歷時25分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(18.3 mg，32.2 μmol，59%)。

MS ESI m/z 453.9 (M+H)

1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 9.03 (br. s., 1H), 8.32 (s, 1H), 8.03 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.59 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 3H), 7.28 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.15 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.08 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.92 - 6.82 (m, 2H), 4.49 (d, J=5.2 Hz, 2H)。

【0215】

實例5 3-{4-胺基-5-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-(3-羥基-3-苯基丙基)苯甲醯胺



【0216】 **5A**：4-胺基-7-溴吡咯并[1,2-f][1,2,4]三吩-5-甲腈：使用Angew. Chem. Int. Ed., 52:6677-6680 (2013)中所描述之方法，藉由對7-溴-5-乙炔基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺進行氮化來製備4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-甲腈。將7-溴-5-乙炔基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(470 mg，1.98 mmol)、疊氮基三甲基矽烷(457 mg，3.97 mmol)、碳酸銀(54.7 mg，0.198 mmol)及DMSO (10 mL)之混合物放入壓力反應小瓶中，用氮氣沖洗小瓶，且在100℃下攪拌混合物15小時。將混合物冷卻至室溫，且在劇烈攪拌下用水(100 mL)稀釋。過濾混合物以收集產物，用水及醚洗滌，且抽吸乾燥，得到粗產物4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-甲腈(400 mg)。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (s, 1H), 7.50 (s, 1H)。

【0217】

5A之替代製備：

5A-1：4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-甲醯胺：將4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-甲酸乙酯(5.3 g，18.59 mmol)、THF (40 mL)、MeOH (20 ml)及單水合氫氧化鋰(4.68 g，112 mmol)溶解於水(20 mL)中之懸浮液在室溫下攪拌15小時，且在50℃下攪拌1小時。將混合物冷卻至室溫且藉由逐滴添加濃HCl使其呈酸性(pH = 2)，用

水(200 mL)稀釋，且藉由過濾收集白色沈澱。用水洗滌產物並抽吸乾燥，且隨後藉由在減壓下濃縮固體於20% MeOH/甲苯(2 × 100 mL)中之懸浮液而進一步乾燥。

【0218】 **5A-2**：用DMF (40 mL)及DIPEA (19.48 mL，112 mmol)處理上述產物並攪拌5分鐘，直至大部分固體溶解。將1-羥基-7-氮雜苯并三唑(3.80 g，27.9 mmol)及鹽酸1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺(5.35 g，27.9 mmol)添加至混合物中，將所得黃色混合物攪拌5分鐘，且隨後用氯化銨(3.98 g，74.4 mmol)處理並在室溫下攪拌16小時。將混合物用水(20 mL)稀釋，攪拌5分鐘，且過濾收集沈澱。所收集之固體用飽和$NaHCO_3$ (100 mL)及水(200 mL)洗滌，經抽吸乾燥，且隨後真空乾燥，得到呈白色固體狀之4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-5-甲醯胺(4.5 g，95%)。

MS ESI (m/z) 255.8 (M+H)

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (br. s., 1H), 8.24 (br. s., 1H), 8.11 (br. s., 1H), 8.01 (s, 1H), 7.67 (br. s., 1H), 7.48 (s, 1H)。LC-MS：m/z =255.8, $(M+H)^+$。

【0219】 **5A**：將4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-5-甲醯胺(1.0 g，3.91 mmol)放入20 mL Biotage®壓力反應小瓶中，且用氧氯化磷(7.28 ml，78 mmol)處理。將小瓶加蓋，且在120℃加熱套中加熱20小時。將所得棕色混合物冷卻至室溫且緩慢傾入冷卻至0℃的2 M NaOH (75 mL)中，保持溫度低於35℃。攪拌所得混合物10分鐘，且隨後用5 M NaOH使其呈鹼性，pH 7.5。過濾混合物以收集黃色固體，用水洗滌，抽吸乾燥且真空乾燥。將濾液在室溫下保持隔夜，之

後更多產物結晶。收集第二批產物，用水洗滌，乾燥且與第一批產物合併，得到4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-甲腈(0.68 g，73%產率)。

MS ESI m/z 237.8 (M+H)

1H NMR (400MHz, DMSO-d6)δ 8.19 (s, 1H), 7.50 (s, 2H)。

【0220】 **5B**：3-(4-胺基-5-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)苯甲酸：將4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-甲腈(0.200 g，0.840 mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲酸(0.250 g，1.008 mmol)、磷酸三鉀(2 M於水中) (1.260 mL，2.52 mmol)及N,N-二甲基甲醯胺(4.0 mL)之混合物用真空及氮氣脫氣(3次)。添加$PdCl_2(dppf)_2$-CH_2Cl_2加合物(0.069 g，0.084 mmol)，且將反應混合物脫氣(2次)。在室溫下攪拌反應混合物5小時。在攪拌下添加水(4 mL)。逐滴添加濃鹽酸直至形成沈澱。藉由真空過濾收集固體且減壓乾燥，得到呈淺棕色固體狀之3-(4-胺基-5-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)苯甲酸(0.212 g，0.759 mmol，90%產率)。

MS ESI (m/z) 280.1 (M+H)。

【0221】 **5**：將3-(4-胺基-5-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)苯甲酸(0.025 g，0.090 mmol)、3-胺基-1-苯基丙-1-醇(0.020 g，0.134 mmol)、許尼希氏鹼(0.047 mL，0.269 mmol)及BOP (0.044 g，0.098 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(1.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌60分鐘。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：15-55% B歷時20

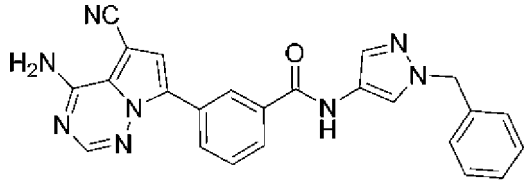
分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(14.0 mg，33.9 μmol，38%)。

MS ESI m/z 413.2 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (br s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 2H), 7.84 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (br t, J=7.7 Hz, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 4H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 5.38 (br d, J=4.3 Hz, 1H), 4.64 (br d, J=5.0 Hz, 1H), 3.49 (br s, 1H), 3.36 (br d, J=5.8 Hz, 1H), 1.91 - 1.84 (m, 2H)。

【0222】

實例6 3-{4-胺基-5-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺



【0223】 將3-(4-胺基-5-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)苯甲酸(0.025 g，0.090 mmol)、1-苯甲基-1H-吡唑-4-胺(0.023 g，0.134 mmol)、許尼希氏鹼(0.047 mL，0.269 mmol)及BOP (0.044 g，0.098 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(1.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌60分鐘。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：20-60% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(37.0 mg，85.2

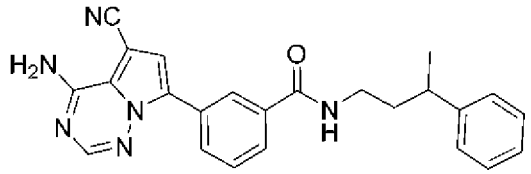
μmol，95%)。

MS ESI m/z 434.9 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.57 (s, 1H), 8.52 (br s, 1H), 8.26 - 8.14 (m, 3H), 7.95 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 7.41 - 7.23 (m, 6H), 5.33 (s, 2H)。

【0224】

實例7 3-{4-胺基-5-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-(3-苯基丁基)苯甲醯胺



【0225】 將3-(4-胺基-5-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)苯甲酸(0.025 g，0.090 mmol)、3-苯基丁-1-胺(0.020 g，0.134 mmol)、許尼希氏鹼(0.047 mL，0.269 mmol)及BOP (0.044 g，0.098 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(1.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌60分鐘。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；梯度：40-65% B歷時25分鐘，隨後在65% B保持2分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。物質經由製備型LC/MS以如下條件進一步純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；梯度：35-60% B歷時25分鐘，隨後在60% B保持2分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(8.0

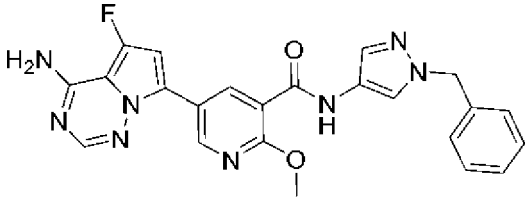
mg，12.5 μmol，14%)。

MS ESI m/z 411.1 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.81 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 5H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 3.17 - 3.08 (m, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 1.82 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.23 (br d, J=6.9 Hz, 3H)。

【0226】

實例8 5-{4-胺基-5-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基}-N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0227】 **8A**：N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-5-溴-2-甲氧基菸鹼醯胺：將5-溴-2-甲氧基菸鹼酸(0.500 g，2.155 mmol)、1-苯甲基-1H-吡唑-4-胺(0.560 g，3.23 mmol)、許尼希氏鹼(1.129 mL，6.46 mmol)及BOP (1.048 g，2.370 mmol)於四氫呋喃(12 mL)中之混合物在室溫下攪拌3小時。反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，用鹽水洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮，接著藉由ISCO急驟層析(24 g管柱；0%-100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色固體狀之N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-5-溴-2-甲氧基菸鹼醯胺(0.689 g，1.779 mmol，83%產率)。

【0228】 **8B**：N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)菸鹼醯胺：將N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-5-溴-2-甲氧基菸鹼醯胺(0.689 g，1.779 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-

八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼喃) (0.542 g，2.135 mmol)及乙酸鉀(0.262 g，2.67 mmol)於二噁烷(15 mL)中之混合物用真空/氮氣脫氣(3次)。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈀-CH_2Cl_2加合物(0.145 g，0.178 mmol)，且將混合物脫氣(2次)。將反應混合物浸沒於80℃下之油浴中且攪拌隔夜。混合物用乙酸乙酯稀釋，用水及鹽水洗滌。收集有機層且依次用乙酸乙酯萃取水層(2次)。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由ISCO急驟層析(40 g管柱；0%-100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色固體狀之N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)菸鹼醯胺(0.501 g，1.154 mmol，64.8%產率)。

MS ESI (m/z) 435.2 (M+H)。

【0229】 **8**：將7-溴-5-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄-4-胺(0.035 g，0.151 mmol)、N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)菸鹼醯胺(0.079 g，0.182 mmol)、磷酸三鉀(2 M於水中) (0.227 mL，0.454 mmol)及二噁烷(2 mL)之混合物用真空及氮氣脫氣(3次)。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈀-CH_2Cl_2加合物(0.012 g，0.015 mmol)，且將反應混合物脫氣(2次)。將反應混合物浸沒於95℃下之油浴中且攪拌隔夜。反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，且用鹽水洗滌。收集有機層且依次用乙酸乙酯萃取水層。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：20-60% B歷時25分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流

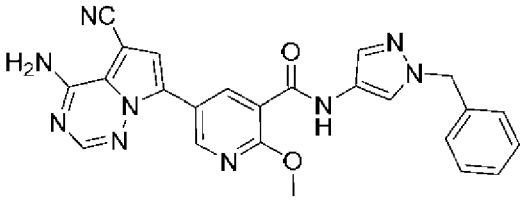
速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(67.0 mg，146.1 μmol，97%)。

MS ESI m/z 459.2 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.35 (s, 1H), 8.90 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.73 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.39 - 7.23 (m, 6H), 7.08 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.01 (s, 3H)。

【0230】

實例9 5-{4-胺基-5-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



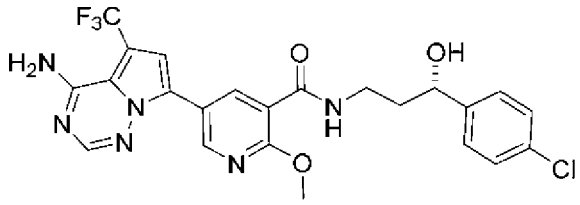
【0231】 將4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-甲腈(0.050 g，0.210 mmol)、N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)菸鹼醯胺(0.091 g，0.210 mmol)、磷酸三鉀(2 M於水中) (0.315 mL，0.630 mmol)及二噁烷(2 mL)之混合物用真空及氮氣脫氣(3次)。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈀-CH_2Cl_2加合物(0.017 g，0.021 mmol)，且將反應混合物脫氣(2次)。將反應混合物浸沒於95℃下之油浴中且攪拌隔夜。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：15-55% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(4.0 mg，8.6 μmol，4%)。

MS ESI m/z 466.2 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.35 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.23 - 8.13 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.39 - 7.23 (m, 5H), 5.32 (s, 2H), 4.03 (s, 3H)。

【0232】

實例10 5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3S)-3-(4-氯苯基)-3-羥丙基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0233】 **10A**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸甲酯：將7-溴-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(1.774 g，6.31 mmol)、2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)菸鹼酸甲酯(2.22 g，7.57 mmol)、磷酸三鉀(2 M於水中)(9.47 mL，18.93 mmol)及二噁烷(35 mL)之混合物用真空及氮氣脫氣(3次)。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈀-CH_2Cl_2加合物(0.515 g，0.631 mmol)，且將反應混合物脫氣(2次)。將反應混合物浸沒於70℃下之油浴中且攪拌隔夜。用乙酸乙酯(40 mL)及水(40 mL)稀釋反應混合物並攪拌2小時。藉由真空過濾收集所得沈澱，且用乙酸乙酯、水及乙酸乙酯充分洗滌。乾燥化合物，得到呈灰白色固體狀之5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸甲酯(1.34 g，3.65 mmol，57.8%產率)。其他產物在濾液中。MS ESI (m/z) 300.1 (M+H)。

【0234】 **10B**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-

基)-2-甲氧基菸鹼酸(鋰鹽)：將5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸甲酯(1.34 g，3.65 mmol)及氫氧化鋰(H_2O) (0.153 g，3.65 mmol)於甲醇(10 mL)、四氫呋喃(10.00 mL)及水(5.00 mL)之混合物中之混合物在室溫下攪拌隔夜。減壓過濾不勻相反應混合物，且將所得固體乾燥隔夜，得到呈白色固體狀之5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸(1.05 g，2.97 mmol，81%產率)。

MS ESI (m/z) 354.1 (M+H)。

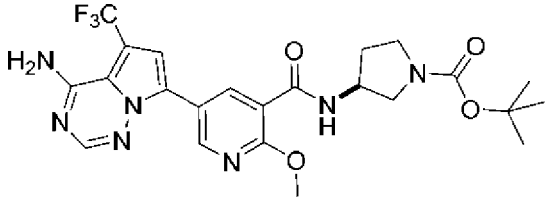
【0235】 **10**：將5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸(鋰鹽) (0.023 g，0.064 mmol)、(S)-3-胺基-1-(4-氯苯基)丙-1-醇、HCl (0.021 g，0.096 mmol)、許尼希氏鹼(0.033 mL，0.192 mmol)及BOP (0.031 g，0.070 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(1.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌60分鐘。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；梯度：30-70% B歷時22分鐘，隨後在70% B保持2分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(27.1 mg，36.2 μmol，57%)。

MS ESI m/z 521.2 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.78 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.51 (br t, J=5.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.39 (s, 4H), 5.52 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.74 - 4.68 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 1.93 - 1.79 (m, 2H)。

【0236】

實例11 (3S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}吡咯啶-1-甲酸第三丁酯



【0237】 向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸(500 mg，1.415 mmol)及3-胺基吡咯啶-1-甲酸(S)-第三丁酯(264 mg，1.415 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加許尼希氏鹼(0.742 mL，4.25 mmol)及BOP (689 mg，1.557 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：30-70% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(18.3 mg，32.2 μmol，59%)。

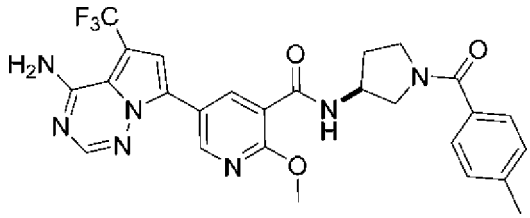
MS ESI m/z 522.3 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 - 8.81 (m, 1H), 8.65 - 8.57 (m, 1H), 8.47 - 8.37 (m, 1H), 8.19 - 8.06 (m, 1H), 7.66 - 7.51 (m, 1H), 4.51 - 4.35 (m, 1H), 4.04 - 3.93 (m, 3H), 3.64 - 3.52 (m, 1H), 3.49 - 3.42 (m, 2H), 3.43 - 3.15 (m, 3H), 2.18 - 2.04 (m, 1H), 1.98 - 1.82 (m, 1H), 1.45 - 1.30 (m, 9H)

【0238】

實例12 5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧

基-N-[(3S)-1-(4-甲基苯甲醯基)吡咯啶-3-基]吡啶-3-甲醯胺



【0239】 **12A**：(S)-5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-2-甲氧基-N-(吡咯啶-3-基)菸鹼醯胺：將3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)吡咯啶-1-甲酸(S)-第三丁酯(500 mg，0.959 mmol)於純TFA (3 mL，38.9 mmol)中之溶液在室溫下攪拌30分鐘。蒸發反應混合物以移除TFA，且經由真空泵進一步乾燥，得到(S)-5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-2-甲氧基-N-(吡咯啶-3-基)菸鹼醯胺(13.0 mg，0.023 mmol，65%)。

MS ESI m/z 422.1 (M+H)

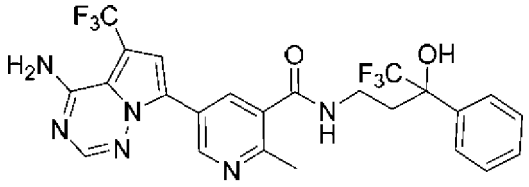
【0240】 **12**：向(S)-5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-2-甲氧基-N-(吡咯啶-3-基)菸鹼醯胺(15 mg，0.036 mmol)於THF (1.5 mL)中之溶液中添加許尼希氏鹼 (0.031 mL，0.178 mmol)及4-甲基苯甲酸(5.33 mg，0.039 mmol)，且隨後添加BOP (18.89 mg，0.043 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：20-60% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持3分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(13.0 mg，24.1 μmol，67%)。

MS ESI m/z 540.2 (M+H)

1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.86 (d, J=16.0 Hz, 1H), 8.68 - 8.56 (m, 1H), 8.54 - 8.47 (m, 1H), 8.14 (d, J=13.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J=15.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 4.36 (d, J=5.2 Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.57 - 3.47 (m, 1H), 3.38 (d, J=7.0 Hz, 1H), 2.32 (br. s., 3H), 2.25 - 2.09 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 1H)。

【0241】

實例13 5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲基-N-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-苯基丁基)吡啶-3-甲醯胺



【0242】 **13A**：2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)菸鹼酸乙酯：向烘乾的10 mL小瓶中添加5-溴-2-甲基菸鹼酸乙酯(1 g，4.10 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(217 mg，0.854 mmol)及乙酸鉀(1.206 g，12.29 mmol)。向小瓶中引入1,4-二噁烷(15 mL)，且將氮氣鼓吹通過混合物10分鐘。向反應混合物中添加$PdCl_2$(dppf) (0.150 g，0.205 mmol)，且將氮氣鼓吹通過混合物10分鐘。在80℃下將所得混合物加熱至回流隔夜。反應混合物經由矽藻土墊過濾且濃縮。藉由ISCO急驟層析(20%-80% EtOAc/己烷)純化粗物質，得到呈白色固體狀之2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)菸鹼酸乙酯(0.9 g，3.09 mmol，75%產率)。

MS ESI m/z 209.9 (對應醼酸之質量)

【0243】 **13B**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)2-甲

基菸鹼酸：向7-溴-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺(300 mg，1.067 mmol)及2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)菸鹼酸乙酯(373 mg，1.281 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL)中之溶液中添加磷酸三鉀(1.601 mL，3.20 mmol) (2 M於H_2O中)。將氮氣鼓泡通過混合物5分鐘，且隨後添加$PdCl_2$(dppf) (78 mg，0.107 mmol)。將氮氣再鼓泡通過混合物5分鐘。密封反應容器且加熱至100℃後保持3小時。將反應混合物冷卻至室溫。添加1 N NaOH (10 mL)，且在室溫下攪拌混合物2小時。過濾並濃縮反應混合物。藉由用MeOH再結晶來純化粗物質，得到呈白色固體狀之5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)2-甲基菸鹼酸(鈉鹽) (300 mg，0.890 mmol，83%產率)。

MS ESI m/z 366.1 (M+H)

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ9.27 (d, J=2.2 Hz, 1H), 9.06 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 2.93 (s, 3H)

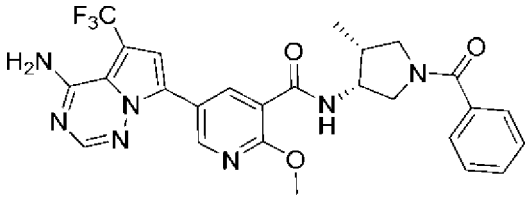
【0244】 **13**：向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-2-甲基菸鹼酸(鈉鹽) (25 mg，0.074 mmol)及4-胺基-1,1,1-三氟-2-苯基丁-2-醇(17.06 mg，0.078 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加許尼希氏鹼(0.039 mL，0.222 mmol)及BOP (39.3 mg，0.089 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：20-60% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(7.6 mg，14.1 μmol，19%)。

MS ESI m/z 539.4 (M+H)

1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 9.24 - 9.10 (m, 1H), 8.45 (t, J=5.2 Hz, 1H), 8.31 - 8.23 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.70 - 7.56 (m, 3H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 3.35 - 3.24 (m, 1H), 3.01 - 2.87 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.36 - 2.20 (m, 1H)。

【0245】

實例14 5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-(1-苯甲醯基-4-甲基吡咯啶-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0246】 **14A**：3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-甲基吡咯啶-1-甲酸(3R,4R)-苯甲酯：向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸(100 mg，0.283 mmol)及3-胺基-4-甲基吡咯啶-1-甲酸(3R,4R)-苯甲酯(73.0 mg，0.311 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)及DMF (1 mL)中之溶液中添加DIEA (0.148 mL，0.849 mmol)及BOP (150 mg，0.340 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。藉由製備型HPLC純化粗殘餘物，得到呈白色固體狀之3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-甲基吡咯啶-1-甲酸(3R,4R)-苯甲酯(120 mg，0.211 mmol，74.4%產率)。

MS ESI m/z 570.3 (M+H)

【0247】 **14B**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基-N-((3R,4R)-4-甲基吡咯啶-3-基)菸鹼醯胺(TFA)：將3-(5-(4-胺基

-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-甲基吡咯啶-1-甲酸(3R,4R)-苯甲酯(100 mg，0.176 mmol)於TFA (1 mL，12.98 mmol)中之溶液在室溫下攪拌2天。濃縮反應混合物，且經由真空泵進一步乾燥。粗物質不經純化即用於下一步驟中。

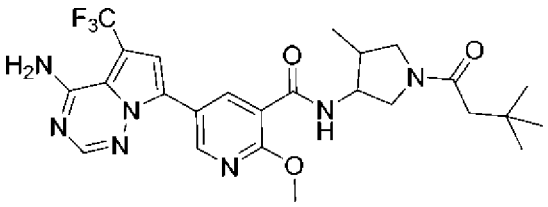
【0248】 **14**：向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基-N-(4-甲基吡咯啶-3-基)菸鹼醯胺(TFA) (20 mg，0.046 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中添加苯甲酸(6.73 mg，0.055 mmol)、許尼希氏鹼(0.024 mL，0.138 mmol)及BOP (24.38 mg，0.055 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物1小時。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；梯度：20-60% B歷時19分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(10.2 mg，18 μmol，40%)。

MS ESI m/z 540.2 (M+H)

1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ8.90 (d, J=15.9 Hz, 1H), 8.62 (br. s., 1H), 8.46 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.16 (d, J=17.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J=18.3 Hz, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.45 (br. s., 3H), 4.61 (br. s., 1H), 4.02 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 1H), 3.44 - 3.32 (m, 2H), 1.09 (d, J=6.4 Hz, 1H), 1.02 - 0.88 (m, 2H)

【0249】

實例15 5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[1-(3,3-二甲基丁醯基)-4-甲基吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



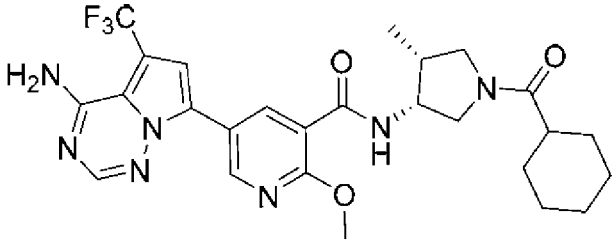
【0250】 向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-2-甲氧基-N-(4-甲基吡咯啶-3-基)菸鹼醯胺(15 mg，0.034 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中添加3,3-二甲基丁酸(4.00 mg，0.034 mmol)、許尼希氏鹼(0.018 mL，0.103 mmol)及BOP (18.28 mg，0.041 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物1小時。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；梯度：25-65% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(8.5 mg，11.2 μmol，33%)。

MS ESI m/z 534 (M+H)

1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.89 (s, 1H), 8.63 (br. s., 1H), 8.42 - 8.25 (m, 1H), 8.20 - 8.11 (m, 1H), 7.60 (d, J=3.7 Hz, 1H), 4.51 (d, J=17.4 Hz, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 3H), 3.80 - 3.63 (m, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 1.06 - 0.91 (m, 13H)。

【0251】

實例16 5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基]-N-(1-環己烷羰基-4-甲基吡咯啶-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



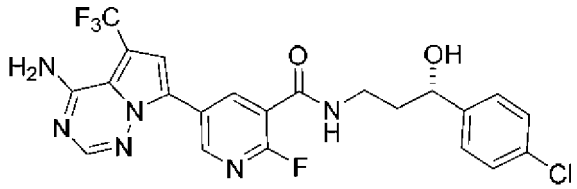
【0252】 5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基]-N-(1-環己烷羰基-4-甲基吡咯啶-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺：向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-2-甲氧基-N-(4-甲基吡咯啶-3-基)菸鹼醯胺(20 mg，0.046 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中添加環己烷甲酸(11.78 mg，0.092 mmol)、許尼希氏鹼(0.024 mL，0.138 mmol)及BOP (24.38 mg，0.055 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物1小時。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：25-100% B歷時19分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(6.9 mg，13 μmol，28%)。

MS ESI m/z 546.3 (M+H)

1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.88 (s, 1H), 8.58 (d, J=11.9 Hz, 1H), 8.44 - 8.30 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.48 (br. s., 1H), 3.98 (s, 3H), 3.50 (d, J=5.2 Hz, 1H), 3.23 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.04 (br. s., 1H), 2.37 (br. s., 1H), 1.73 (br. s., 1H), 1.70 - 1.54 (m, 5H), 1.26 (br. s., 3H), 1.21 (br. s., 1H), 1.13 (br. s., 1H), 1.05 - 0.91 (m, 3H)。

【0253】

實例17 5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基]-N-[(3S)-3-(4-氯苯基)-3-羥丙基]-2-氟吡啶-3-甲醯胺



【0254】 **17A**：2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)菸鹼酸甲酯：向烘乾的10 mL小瓶中添加5-溴-2-氟菸鹼酸甲酯(1 g，4.27 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(217 mg，0.854 mmol)及乙酸鉀(1.258 g，12.82 mmol)。向小瓶中引入1,4-二噁烷(20 mL)，且將氮氣鼓吹通過10分鐘。向反應混合物中添加$PdCl_2$(dppf) (0.156 g，0.214 mmol)，且繼續脫氣10分鐘。在80℃下將混合物加熱至回流隔夜。經由矽藻土墊過濾反應混合物以移除催化劑，且用EtOAc洗滌濾餅兩次。濃縮所獲得之有機溶液。藉由急驟管柱層析(ISCO，80 g矽膠管柱，20-50% EtOAc/己烷)純化粗殘餘物，得到呈白色固體狀之2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)菸鹼酸甲酯(1 g，3.56 mmol，83%)。

MS ESI m/z 200.0 (硼酸之M+H)

【0255】 **17B**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-氟菸鹼酸：向7-溴-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(300 mg，1.067 mmol)及2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)菸鹼酸甲酯(330 mg，1.174 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之溶液中添加磷酸三鉀(1.601 mL，3.20 mmol) (2 M於H_2O中)。藉由將氮氣鼓泡通過混合物5分鐘而使混合物脫氣。添加$PdCl_2$(dppf) (78 mg，0.107 mmol)，且繼續再脫氣5分鐘。密封反應容器且加熱至100℃後保持3小時。添加1 N NaOH (5 mL)，且再攪拌反應混合物2小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物以移除催化劑，並濃縮。藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-氟菸鹼酸(260 mg，0.762 mmol，71.4%產率)。

MS ESI m/z 342.0 (M+H)

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.03 (dd, J=8.8, 2.6 Hz, 1H), 8.97 - 8.92 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.34 (s, 1H)。

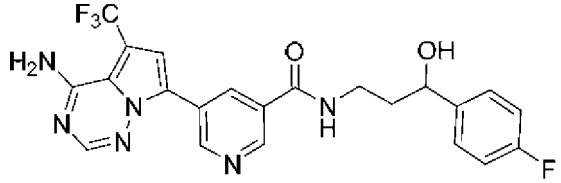
【0256】 **17**：向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-氟菸鹼酸(15 mg，0.044 mmol)及(S)-3-胺基-1-(4-氯苯基)丙-1-醇(8.57 mg，0.046 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加許尼希氏鹼(0.023 mL，0.132 mmol)及BOP (23.33 mg，0.053 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：20-60% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(4.8 mg，9.4 μmol，21%)。

MS ESI m/z 508.9 (M+H)

1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.95 (s, 1H), 8.77 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.62 (br. s., 1H), 8.18 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.37 (s, 4H), 4.67 (d, J=5.2 Hz, 1H), 3.35 (d, J=5.8 Hz, 2H), 1.95 - 1.79 (m, 2H)。

【0257】

實例18 5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[3-(4-氟苯基)-3-羥丙基]吡啶-3-甲醯胺



【0258】 **18A**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)菸鹼酸(鈉鹽)：向7-溴-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(300 mg，1.067

mmol)及5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)菸鹼酸甲酯(337 mg，1.281 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL)中之溶液中添加磷酸三鉀(1.601 mL，3.20 mmol) (2 M於H_2O中)。將氮氣鼓泡通過5分鐘，且添加$PdCl_2$(dppf) (78 mg，0.107 mmol)。將氮氣繼續鼓泡5分鐘。密封反應容器且加熱至100℃後保持3小時。在冷卻至室溫之後，添加1 N NaOH (10 mL)，且在室溫下攪拌混合物2小時。過濾並濃縮混合物。藉由用MeOH再結晶來純化粗物質，得到呈白色固體狀之5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)菸鹼酸(260 mg，0.804 mmol，75%產率)。

MS ESI m/z 587.0 (M+H)

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ9.35 (d, J=2.2 Hz, 1H), 9.14 (d, J=2.0 Hz, 1H), 9.02 (t, J=2.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.40 (s, 1H)。

【0259】 **18**：向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)菸鹼酸(鈉鹽) (20 mg，0.062 mmol)及3-胺基-1-(4-氟苯基)丙-1-醇(11.52 mg，0.068 mmol)於THF (1.5 mL)中之溶液中添加BOP (32.8 mg，0.074 mmol)及許尼希氏鹼(0.032 mL，0.186 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：15-55% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(4.7 mg，9.9 μmol，16%)。

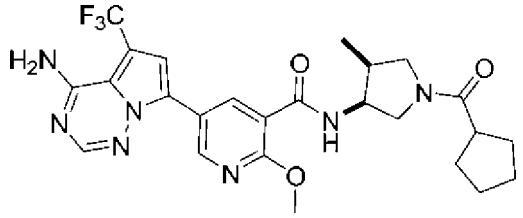
MS ESI m/z 475.2 (M+H)

1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 9.34 (br. s., 1H), 8.94 (br. s.,

1H), 8.78 (br. s., 1H), 8.73 (br. s., 1H), 8.21 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.14 (t, J=8.6 Hz, 2H), 5.43 (br. s., 1H), 4.67 (d, J=5.0 Hz, 1H), 3.37 (d, J=6.6 Hz, 1H), 1.88 (q, J=6.8 Hz, 2H)。

【0260】

實例19 5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基]-N-[(3S,4S)-1-環戊烷羰基-4-甲基吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0261】 向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲氧基-N-((3S,4S)-4-甲基吡咯啶-3-基)菸鹼醯胺(20 mg，0.046 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中添加許尼希氏鹼(0.024 mL，0.138 mmol)及氯化環戊烷羰基(6.09 mg，0.046 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：30-60% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(19.2 mg，36.1 μmol，79%)。

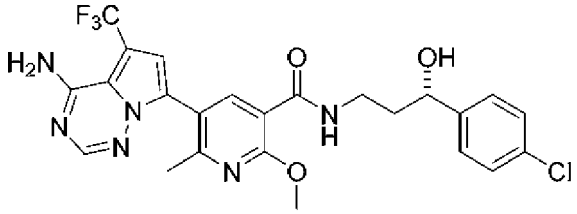
MS ESI m/z 532.2 (M+H)

1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.87 (br. s., 1H), 8.59 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.40 (dd, J=18.8, 7.7 Hz, 1H), 8.15 (br. s., 1H), 7.58 (br. s., 1H), 4.53 (br. s., 1H), 4.48 (br. s., 1H), 3.98 (s, 3H), 3.51 (d, J=6.7 Hz, 1H), 3.28 - 3.13 (m, 1H), 2.86 - 2.72 (m, 1H), 1.75 (br. s., 2H), 1.60

(br. s., 4H), 1.50 (br. s., 2H), 1.00 (t, J=6.4 Hz, 3H)。

【0262】

實例20 5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3S)-3-(4-氯苯基)-3-羥丙基]-2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-甲醯胺



【0263】 **20A**：2-甲氧基-6-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)菸鹼酸甲酯：向烘乾的10 mL小瓶中添加5-溴-2-甲氧基-6-甲基菸鹼酸甲酯(200 mg，0.769 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼喃) (234 mg，0.923 mmol) (雙(頻哪醇根基)二硼)及乙酸鉀(226 mg，2.307 mmol)。向小瓶中引入1,4-二噁烷(5 mL)，且將氮氣鼓吹通過混合物10分鐘。向反應混合物中添加$PdCl_2$(dppf) (28.1 mg，0.038 mmol)，且繼續鼓泡10分鐘。在65℃下將反應混合物加熱至回流隔夜。在冷卻至室溫之後，經由矽藻土墊過濾反應混合物並濃縮。藉由ISCO急驟層析(20%-50% EtOAc/己烷)純化粗物質，得到呈白色固體狀之2-甲氧基-6-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)菸鹼酸甲酯(230 mg，0.599 mmol，78%產率)。

MS ESI m/z 308.2 (對應醚酸之質量)

【0264】 **20B**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基-6-甲基菸鹼酸：向7-溴-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(200 mg，0.712 mmol)及2-甲氧基-6-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)菸鹼酸甲酯(230 mg，0.747 mmol)於1,4-二噁烷(30 mL)中之溶液中添加磷酸三鉀(1.067 mL，2.135 mmol) (2 M於H_2O中)。反應

混合物用氮氣鼓泡5分鐘，且隨後添加$PdCl_2$(dppf) (41.7 mg，0.057 mmol)。將氮氣繼續再鼓泡5分鐘。密封反應容器且加熱至100℃後保持12小時。經由矽藻土墊過濾經冷卻之反應混合物以移除催化劑。向濾液中添加氫氧化鈉(0.356 mL，3.56 mmol) (10 M於水中)，且在室溫下攪拌所得混合物2小時。藉由用MeOH再結晶來純化粗物質，得到呈白色固體狀之5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基-6-甲基菸鹼酸(鈉鹽) (120 mg，0.327 mmol，45.9%產率)。

MS ESI m/z 368.1 (M+H)

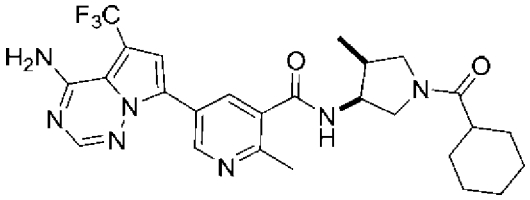
【0265】 **20**：向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基-6-甲基菸鹼酸(鈉鹽) (20 mg，0.054 mmol)及(S)-3-胺基-1-(4-氯苯基)丙-1-醇(10.61 mg，0.057 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加許尼希氏鹼(0.029 mL，0.163 mmol)及BOP (28.9 mg，0.065 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；梯度：30-70% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(7.5 mg，9.8 μmol，18%)。

MS ESI m/z 534.9 (M+H)

1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.53 - 8.41 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.36 (s, 4H), 4.68 (dd, J=7.5, 4.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.35 (d, J=6.1 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.97 - 1.73 (m, 2H)。

【0266】

實例21 5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3S,4S)-1-環己烷羰基-4-甲基吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺



【0267】 **21A**：(3S,4S)-3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基菸鹼醯胺基)-4-甲基吡咯啶-1-甲酸酯：向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基菸鹼酸(80 mg，0.237 mmol)及(3S,4S)-3-胺基-4-甲基吡咯啶-1-甲酸苯甲酯(61.1 mg，0.261 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)及DMF (1 mL)中之溶液中添加DIEA (0.124 mL，0.712 mmol)及BOP (126 mg，0.285 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。藉由製備型HPLC純化粗物質，得到呈白色固體狀之(3S,4S)-3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基菸鹼醯胺基)-4-甲基吡咯啶-1-甲酸苯甲酯(80 mg，0.137 mmol，57.9%產率)。

MS ESI m/z 554.3 (M+H)

【0268】 **21B**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基-N-((3S,4S)-4-甲基吡咯啶-3-基)菸鹼醯胺：將3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基菸鹼醯胺基)-4-甲基吡咯啶-1-甲酸(3S,4S)-苯甲酯(50 mg，0.090 mmol)於TFA (1 mL，12.98 mmol)中之溶液在室溫下攪拌2天。濃縮反應混合物，且經由真空泵進一步乾燥，得到5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基-N-((3S,4S)-4-甲基吡咯啶-3-基)菸鹼醯胺(30 mg，0.072 mmol，

79%)。

MS ESI m/z 420.2 (M+H)

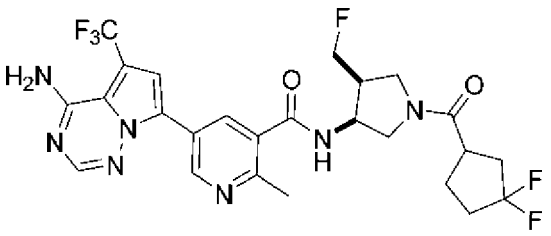
【0269】 **21**：向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基-N-((3S,4S)-4-甲基吡咯啶-3-基)菸鹼醯胺(15 mg，0.036 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中添加BOP (18.98 mg，0.043 mmol)、許尼希氏鹼(0.019 mL，0.107 mmol)及環己烷甲酸(5.04 mg，0.039 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；梯度：10-50% B歷時25分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(3.8 mg，5.0 μmol，14%)。

MS ESI m/z 530.4 (M+H)

1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 9.11 (br. s., 1H), 8.69 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 8.14 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.21 (s, 2H), 7.11 (s, 2H), 4.51 (br. s., 1H), 3.58 - 3.43 (m, 2H), 2.32 (br. s., 1H), 1.76 - 1.60 (m, 4H), 1.58 (br. s., 1H), 1.38 - 1.19 (m, 4H), 1.13 (d, J=14.7 Hz, 1H), 0.99 (t, J=7.9 Hz, 3H)。

【0270】

實例22 5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3S,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-(氟甲基)吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺



【0271】 **22A**：3-胺基-4-(氟甲基)吡咯啶-1-甲酸(3S,4S)-苯甲酯(TFA)：向3-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-(氟甲基)吡咯啶-1-甲酸(3S,4S)-苯甲酯(100 mg，0.284 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中添加TFA (0.219 mL，2.84 mmol)。在室溫下攪拌混合物30分鐘。濃縮混合物，且所獲得的粗物質不經純化即用於下一步驟中。

MS ESI m/z 253.3 (M+H)。

【0272】 **22B**：3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基菸鹼醯胺基)-4-(氟甲基)吡咯啶-1-甲酸(3S,4S)-苯甲酯：向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基菸鹼酸(80 mg，0.237 mmol)及3-胺基-4-(氟甲基)吡咯啶-1-甲酸(3S,4S)-苯甲酯(TFA) (65.8 mg，0.261 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)及DMF (1 mL)中之溶液中添加DIEA (0.124 mL，0.712 mmol)及BOP (126 mg，0.285 mmol)。在室溫下攪拌混合物30分鐘。藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基菸鹼醯胺基)-4-(氟甲基)吡咯啶-1-甲酸(3S,4S)-苯甲酯(100 mg，0.175 mmol，73.8%產率)。

MS ESI m/z 571.8 (M+H)。

【0273】 **22C**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3S,4S)-4-(氟甲基)吡咯啶-3-基)-2-甲基菸鹼醯胺(TFA)：將3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基菸鹼醯胺基)-4-(氟甲

基)吡咯啶-1-甲酸(3S,4S)-苯甲酯(80 mg，0.140 mmol)於TFA (0.5 mL，6.49 mmol) (純)中之溶液在室溫下攪拌20小時。蒸發反應混合物，且經由真空泵進一步濃縮，得到5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3S,4S)-4-(氟甲基)吡咯啶-3-基)-2-甲基菸鹼醯胺(TFA) (60 mg，0.137 mmol，98%)。所獲得的粗物質不經純化即用於下一步驟中。

MS ESI m/z 437.8 (M+H)。

【0274】 **22**：向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3S,4S)-4-(氟甲基)吡咯啶-3-基)-2-甲基菸鹼醯胺(TFA) (15 mg，0.034 mmol)及3,3-二氟環戊烷甲酸(6.18 mg，0.041 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加許尼希氏鹼(0.018 mL，0.103 mmol)及BOP (18.20 mg，0.041 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：15-55% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(5.1 mg，9.0 μmol，26%)。

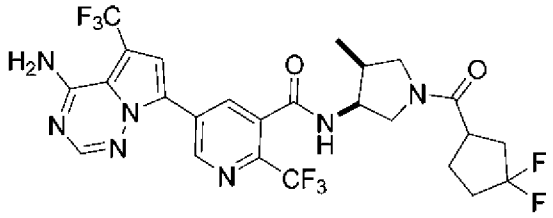
MS ESI m/z 570.2 (M+H)

1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 9.15 (dd, J=6.0, 1.7 Hz, 1H), 8.87 - 8.69 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.74 (br. s., 1H), 4.69 (br. s., 1H), 4.65 - 4.54 (m, 1H), 4.54 - 4.46 (m, 1H), 3.89 - 3.68 (m, 1H), 3.20 - 3.06 (m, 1H), 2.91 (br. s., 1H), 2.82 (br. s., 1H), 2.55 (d, J=3.4 Hz, 3H), 2.38 - 2.21 (m, 2H), 2.19 - 1.95

(m, 3H), 1.86 - 1.73 (m, 1H)。

【0275】

實例23 5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3S,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-甲基吡咯啶-3-基]-2-(三氟甲基)吡啶-3-甲醯胺



【0276】 **23A**：5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯：將5-溴-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯(0.500 g，1.678 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼烷) (0.511 g，2.013 mmol)及乙酸鉀(0.247 g，2.52 mmol)於1,4-二噁烷(100 mL)中之混合物用真空/氮氣脫氣(3次)。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈀-CH_2Cl_2加合物(0.137 g，0.168 mmol)，且將混合物脫氣(2次)。將反應混合物浸沒於80℃下之油浴中且攪拌隔夜。用乙酸乙酯稀釋混合物且減壓過濾。用水及鹽水洗滌有機層。收集有機層且用乙酸乙酯萃取水層(2次)。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由ISCO急驟層析(40 g管柱；0%-100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色固體狀之5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯(0.342 g，0.991 mmol，59.1%產率)。

MS ESI m/z 264.1 (硼酸之M+H)。

【0277】 **23B**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯：將7-溴-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(0.232 g，0.826 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-2-(三

氟甲基)菸鹼酸乙酯(0.342 g，0.991 mmol)、磷酸三鉀(2 M於水中)(1.239 ml，2.477 mmol)及1,4-二噁烷(6 mL)之混合物用真空及氮氣脫氣(3次)。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈀-CH_2Cl_2加合物(0.067 g，0.083 mmol)，且將反應混合物脫氣(2次)。將反應混合物浸沒於70℃下之油浴中且攪拌隔夜。反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌且用鹽水洗滌。收集有機層且用乙酸乙酯萃取水層(2次)。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。用二氯甲烷濕磨殘餘物並乾燥，得到呈白色固體狀之5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯(0.218 g，0.520 mmol，63.0%產率)。

MS ESI m/z 420.2 (M+H)。

【0278】 **23C**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸(鋰鹽)：將5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯(0.218 g，0.520 mmol)及氫氧化鋰(H_2O) (0.022 g，0.520 mmol)於甲醇(1 mL)、四氫呋喃(1 mL)及水(0.500 mL)中之混合物中之混合物在室溫下攪拌隔夜。減壓過濾不勻相反應混合物，且將所得固體乾燥隔夜，得到呈白色固體狀之5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸(鋰鹽) (0.203 g，0.519 mmol，100%產率)。

MS ESI m/z 392.1 (M+H)。

【0279】 **23D**：3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-(三氟甲基)菸鹼醯胺基)-4-甲基吡咯啶-1-甲酸(3S,4S)-苯甲酯：向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸(鋰鹽) (50 mg，0.128 mmol)及3-胺基-4-甲基吡咯啶-1-甲

酸(3S,4S)-苯甲酯(32.9 mg，0.141 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)及DMF (1 mL)中之懸浮液中添加DIEA (0.067 mL，0.383 mmol)及BOP (67.8 mg，0.153 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時。藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-7-基)-2-(三氟甲基)菸鹼醯胺基)-4-甲基吡咯啶-1-甲酸(3S,4S)-苯甲酯(45 mg，0.074 mmol，58.0%產率)。

MS ESI m/z 607.8 (M+H)。

【0280】 **23E**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-7-基)-N-((3S,4S)-4-甲基吡咯啶-3-基)-2-(三氟甲基)菸鹼醯胺(TFA)：將3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-7-基)-2-(三氟甲基)菸鹼醯胺基)-4-甲基吡咯啶-1-甲酸(3S,4S)-苯甲酯(50 mg，0.082 mmol)於TFA (1 mL，12.98 mmol)中之溶液在室溫下攪拌2天。濃縮反應混合物，且經由真空泵進一步乾燥，得到5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-7-基)-N-((3S,4S)-4-甲基吡咯啶-3-基)-2-(三氟甲基)菸鹼醯胺(TFA) (30 mg，0.063 mmol，77%)。粗產物不經純化即直接用於下一步驟。

MS ESI m/z 473.8 (M+H)。

【0281】 **23**：向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-7-基)-N-((3S,4S)-4-甲基吡咯啶-3-基)-2-(三氟甲基)菸鹼醯胺(TFA) (15 mg，0.032 mmol)及3,3-二氟環戊烷甲酸(5.71 mg，0.038 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加許尼希氏鹼(0.017 mL，0.095 mmol)及BOP (16.82 mg，0.038 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5

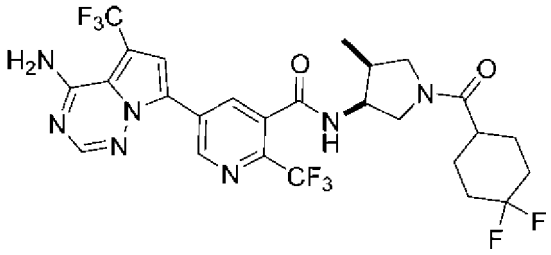
μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：20-60% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(4.5 mg，7.4 μmol，23%)。

MS ESI m/z 606 (M+H)

1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 9.44 (br. s., 1H), 8.95 (t, J=9.8 Hz, 1H), 8.70 (br. s., 1H), 8.21 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.53 (d, J=19.9 Hz, 1H), 3.59 - 3.46 (m, 2H), 3.12 - 3.04 (m, 1H), 3.00 (br. s., 1H), 2.34 - 2.18 (m, 2H), 2.14 - 1.92 (m, 3H), 1.76 (br. s., 1H), 0.99 (t, J=5.9 Hz, 3H)。

【0282】

實例24 5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3S,4S)-1-(4,4-二氟環己烷羰基)-4-甲基吡咯啶-3-基]-2-(三氟甲基)吡啶-3-甲醯胺



【0283】 向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3S,4S)-4-甲基吡咯啶-3-基)-2-(三氟甲基)菸鹼醯胺(15 mg，0.032 mmol)及4,4-二氟環己烷甲酸(6.24 mg，0.038 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加許尼希氏鹼(0.017 mL，0.095 mmol)及BOP (16.82 mg，0.038 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200

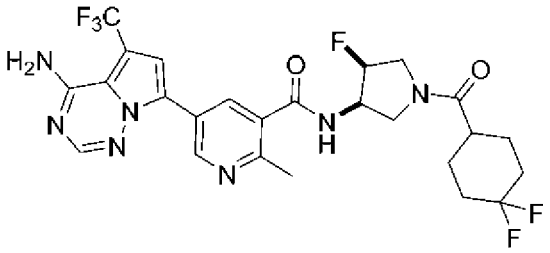
mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：20-70% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(4.9 mg，7.9 μmol，25%)。

MS ESI m/z 620.1 (M+H)

1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 9.47 (br. s., 1H), 8.95 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.85 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.72 (br. s., 1H), 8.23 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.56 (br. s., 1H), 4.52 (br. s., 1H), 2.06 (br. s., 1H), 2.01 (br. s., 2H), 1.94 - 1.70 (m, 5H), 1.61 - 1.43 (m, 2H), 1.00 (t, J=7.4 Hz, 4H)。

【0284】

實例25 5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-二氟環己烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺



【0285】 **25A**：3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯：向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基菸鹼酸(500 mg，1.483 mmol)及3-胺基-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(333 mg，1.631 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及DMF (2 mL)中之溶液中添加DIEA (0.777 mL，4.45 mmol)及BOP (787 mg，1.779 mmol)。在室溫下攪拌

所得混合物30分鐘。藉由ISCO急驟層析(矽膠，40 g，5% MeOH/DCM)純化粗物質，得到呈白色固體狀之3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(1.0 g，1.433 mmol，97%產率)。

MS ESI m/z 524.3 (M+H)

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.21 - 9.02 (m, 1H), 8.74 - 8.55 (m, 1H), 8.52 - 8.31 (m, 1H), 8.24 - 7.99 (m, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 1H), 7.40 - 7.23 (m, 1H), 5.40 - 5.12 (m, 1H), 4.86 - 4.56 (m, 1H), 3.98 - 3.83 (m, 1H), 3.85 - 3.54 (m, 2H), 2.83 - 2.58 (m, 3H), 1.63 - 1.41 (m, 9H)。

【0286】使用如下製備型SFC條件將外消旋物質分離成對應的同對掌性對映異構體：製備型管柱Lux Cellulose-4 (5×25 cm，5 μm)；BPR壓力100巴；溫度40℃；流動速率300 mL/min；移動相CO_2/MeOH + 0.1% NH_4OH (80/20)；偵測器波長263 nM；分離程式序列注射；注射量0.60 mL，循環時間5.2分鐘；樣品製備1.1 g/18 mL DCM + 18 mL MeOH，30.6 mg/mL。藉由如下分析型SFC條件測定經分離溶離份之純度(峰1；滯留時間10.91分鐘，及峰2；滯留時間12.27分鐘)：分析型管柱Lux Cellose-4 (0.46×25 cm，5 μm)；BPR壓力100巴；溫度40℃；流動速率3.0 mL/min；移動相CO_2/MeOH + 0.1% NH_4OH (80/20)；偵測器波長UV 200-400 nm MS陽離子模式，自mv 200-900掃描。藉由將最終類似物與衍生自X射線晶體學資訊可用的物質之類似物進行比較來判定絕對立體化學。

【0287】**25B**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲基菸鹼醯胺(TFA)：將3-(5-(4-胺基-5-(三氟

甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-2-甲基菸鹼醯胺基)-(3R,4S)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(200 mg，0.382 mmol)於TFA (1 mL，12.98 mmol) (1 mL，純)中之溶液在室溫下攪拌30分鐘，蒸發TFA，且在真空泵中進一步乾燥，得到呈無色油狀物之5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-N-(4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲基菸鹼醯胺(TFA) (162 mg，0.383 mmol，100%產率)，其不經純化即直接用於下一步驟。

MS ESI m/z 424.3 (M+H)。

【0288】 **25**：向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲基菸鹼醯胺(TFA) (15 mg，0.035 mmol)及4,4-二氟環己烷甲酸(6.98 mg，0.043 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加許尼希氏鹼(0.019 mL，0.106 mmol)及BOP (18.80 mg，0.043 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：15-55% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(7.1 mg，12.5 μmol，36%)。

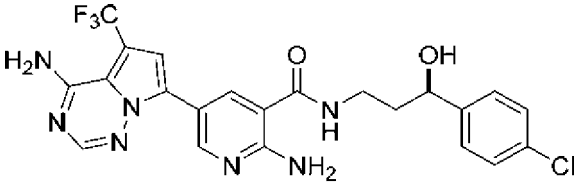
MS ESI m/z 569.9 (M+H)

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.16 (s, 1H), 9.00 - 8.81 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.67 (d, J=2.7 Hz, 1H), 5.31 (br d, J=12.8 Hz, 1H), 4.07 (br t, J=9.2 Hz, 1H), 3.95 (br s, 1H), 3.56 (br s, 1H), 3.25 (br d, J=10.7 Hz, 1H), 2.58 (d, J=4.9 Hz, 3H), 2.05 (br d, J=7.6 Hz, 2H),

1.95 - 1.80 (m, 2H), 1.76 (br d, J=15.3 Hz, 1H), 1.66 - 1.47 (m, 2H)。

【0289】

實例26 2-胺基-5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R)-3-(4-氯苯基)-3-羥丙基]吡啶-3-甲醯胺



【0290】 **26A**：2-胺基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)菸鹼酸甲酯：將2-胺基-5-溴菸鹼酸甲酯(1 g，4.33 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼喃) (1.319 g，5.19 mmol)、乙酸鉀(1.274 g，12.98 mmol)於二噁烷(20 mL)中之混合物用真空/氮氣脫氣(3次)。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(0.353 g，0.433 mmol)，且將混合物脫氣(2次)並填充N_2。將反應混合物浸沒於80℃下之油浴中且攪拌隔夜。混合物用乙酸乙酯稀釋，且用水及鹽水洗滌。收集有機層且依次用乙酸乙酯萃取水層(2次)。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。在藉由Biotage急驟層析(40 g管柱；0%-100%乙酸乙酯/己烷)純化之後，用醚濕磨所得產物，得到呈淡茶色固體狀之2-胺基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)菸鹼酸甲酯(0.6 g，2.157 mmol，49.8%產率)。

MS ESI m/z 279.18 (M+H)

【0291】 **26B**：2-胺基-5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)菸鹼酸：向7-溴-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(50 mg，0.178 mmol)及2-胺基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)菸鹼酸甲酯(54.4 mg，0.196 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之

溶液中添加磷酸三鉀(0.267 mL，0.534 mmol) (2 M於H_2O中)。將混合物用氮氣鼓泡5分鐘，且添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(14.53 mg，0.018 mmol)。再繼續鼓泡5分鐘。密封反應容器且加熱至100℃後保持16小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物以移除催化劑。向濾液中添加氫氧化鈉(0.089 mL，0.890 mmol) (10 M於水中)，且在室溫下再攪拌所得混合物2小時。添加MeOH以析出產物，藉由過濾分離，得到呈茶色固體狀之2-胺基-5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)菸鹼酸(56 mg，0.166 mmol，93%產率)。

MS ESI m/z 338.97 (M+H)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 - 8.69 (m, 2H), 8.31 - 8.10 (m, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 1H)。

【0292】 **26**：將2-胺基-5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)菸鹼酸(15 mg，0.044 mmol)、(S)-3-胺基-1-(4-氯苯基)丙-1-醇(9.06 mg，0.049 mmol)、BOP (23.54 mg，0.053 mmol)、許尼希氏鹼(0.023 mL，0.133 mmol)於DMF (1 mL)中之混合物在室溫下攪拌20分鐘。隨後濃縮混合物，且以如下條件進行製備型LC/MS：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：22-62% B歷時22分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到呈白色固體狀之(R)-2-胺基-5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)菸鹼醯胺(8.8 mg，0.017 mmol，39.2%產

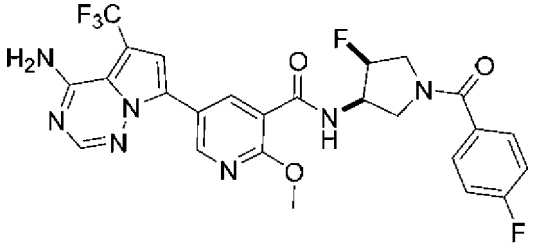
率)。

MS ESI m/z 506 (M+H)

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.84 - 8.71 (m, 1H), 8.55 - 8.46 (m, 1H), 8.30 - 8.23 (m, 1H), 8.16 - 8.04 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 4H), 4.69 - 4.58 (m, 1H), 3.38 - 3.24 (m, 2H), 1.94 - 1.80 (m, 2H)。

【0293】

實例27 5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[4-氟-1-(4-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0294】 **27A**：3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸(3R,4S)-第三丁酯：向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸(100 mg，0.283 mmol)及3-胺基-4-氟吡咯啶-1-甲酸(3R,4S)-第三丁酯(63.6 mg，0.311 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)及DMF (1 mL)中之溶液中添加DIEA (0.148 mL，0.849 mmol)及BOP (150 mg，0.340 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。藉由製備型HPLC純化粗物質，得到呈白色固體狀之3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸(3R,4S)-第三丁酯(80 mg，0.148 mmol，52.4%產率)。

MS ESI m/z 540.3 (M+H)

【0295】 **27B**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(TFA)：將3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸(3R,4S)-第三丁酯(80 mg，0.148 mmol)於TFA (0.5 mL，6.49 mmol) (純)中之溶液在室溫下攪拌1小時。濃縮反應混合物，且經由真空泵進一步乾燥。所得粗物質不經純化即進入下一步驟中。

MS ESI m/z 440.3 (M+H)

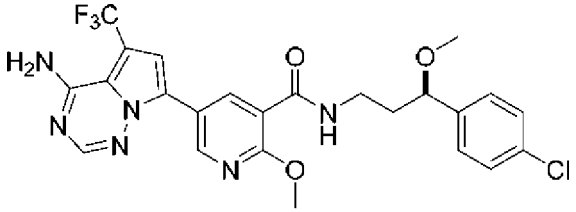
【0296】 **27**：向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(TFA) (15 mg，0.034 mmol)及4-氟苯甲酸(5.74 mg，0.041 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加許尼希氏鹼(0.018 mL，0.102 mmol)及BOP (18.12 mg，0.041 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：30-70% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(1.1 mg，2.0 μmol，6%)。

MS ESI m/z 562.4 (M+H)

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.03 - 8.84 (m, 1H), 8.76 (br s, 1H), 8.58 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.51 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.16 (br d, J=12.8 Hz, 1H), 7.73 - 7.57 (m, 3H), 7.44 - 7.24 (m, 2H), 4.60- 4.83 (m, 1H), 4.04 (br d, J=4.9 Hz, 3H), 3.98 (br s, 1H), 3.94 - 3.76 (m, 1H), 2.56 - 2.53 (m, 2H), 1.00 (d, J=6.1 Hz, 1H)。

【0297】

實例28 5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基]-N-[(3R)-3-(4-氯苯基)-3-甲氧基丙基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0298】 **28A**：(R)-3-(4-氯苯基)-3-甲氧基丙-1-胺(TFA)：向(3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)胺基甲酸(R)-第三丁酯(50 mg，0.175 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加氫化鈉(14.00 mg，0.350 mmol)。攪拌30分鐘後，添加碘甲烷(0.012 mL，0.192 mmol)。攪拌所得混合物1小時。添加1 N HCl (1 mL)以淬滅反應物，且藉由製備型HPLC純化混合物，得到(3-(4-氯苯基)-3-甲氧基丙基)胺基甲酸(R)-第三丁酯(45 mg，0.150 mmol，86%產率)。用TFA (0.5 mL，6.49 mmol) (純)處理粗殘餘物。濃縮反應混合物且真空乾燥，得到(R)-3-(4-氯苯基)-3-甲氧基丙-1-胺(30 mg，0.150 mmol，86%產率)。

MS ESI (m/z) 200.1 (M+H)。

【0299】 **28**：向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸(10 mg，0.028 mmol)及(R)-3-(4-氯苯基)-3-甲氧基丙-1-胺(6.22 mg，0.031 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加許尼希氏鹼(0.015 mL，0.085 mmol)及BOP (15.02 mg，0.034 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。藉由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：20-90% B歷時19分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流速：20 mL/min，得到呈

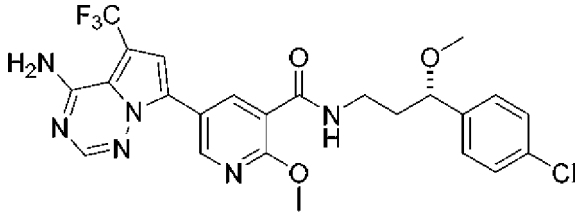
白色固體狀之(R)-5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-甲氧基丙基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(8.4 mg，0.015 mmol，53.8%產率)。

MS ESI m/z 535.2 (M+H)

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.85 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.71 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.42 (br t, J=5.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.2 Hz, 2H), 4.30 (dd, J=7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.62 (br s, 1H), 3.34 (dt, J=14.6, 7.2 Hz, 2H), 3.17 - 3.12 (m, 3H), 1.97 - 1.80 (m, 2H)。

【0300】

實例29 5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3S)-3-(4-氯苯基)-3-甲氧基丙基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0301】 **29A**：(S)-3-(4-氯苯基)-3-甲氧基丙-1-胺(TFA)：向(3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)胺基甲酸(S)-第三丁酯(100 mg，0.350 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中添加氫化鈉(28.0 mg，0.700 mmol)。攪拌30分鐘後，添加碘甲烷(0.024 mL，0.385 mmol)。攪拌所得混合物1小時。添加1 N HCl (2 mL)以淬滅反應物，且藉由製備型HPLC純化反應混合物，得到(3-(4-氯苯基)-3-甲氧基丙基)胺基甲酸(S)-第三丁酯(90 mg，0.300 mmol，86%產率)。用TFA (0.5 mL，6.49 mmol) (純)處理粗殘餘物。濃縮反應混合物且真空乾燥，得到(S)-3-(4-氯苯基)-3-甲氧基丙-1-胺(TFA) (60 mg，0.300 mmol，86%產率)。

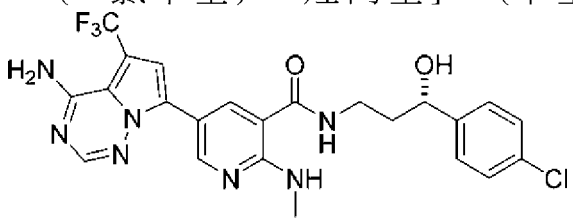
【0302】 **29**：向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸(10 mg，0.028 mmol)及(S)-3-(4-氯苯基)-3-甲氧基丙-1-胺(6.22 mg，0.031 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加許尼希氏鹼(0.015 mL，0.085 mmol)及BOP (15.02 mg，0.034 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。藉由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：40-90% B歷時19分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流速：20 mL/min，得到呈白色固體狀之(S)-5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-甲氧基丙基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(8.4 mg，0.016 mmol，55.5%產率)。

MS ESI m/z 535 (M+H)

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.87 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.74 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.40 (br t, J=5.5 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.31 (dd, J=7.8, 5.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.46 (br s, 1H), 3.40 - 3.28 (m, 1H), 3.18 - 3.14 (m, 3H), 2.56 - 2.53 (m, 2H), 1.98 - 1.80 (m, 2H)。

【0303】

實例30 5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3S)-3-(4-氯苯基)-3-羥丙基]-2-(甲基胺基)吡啶-3-甲醯胺



【0304】 **30A**：2-(甲基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-

2-基)菸鹼酸甲酯：向烘乾的10 mL小瓶中添加5-溴-2-(甲基胺基)菸鹼酸甲酯(0.6 g，2.448 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(217 mg，0.854 mmol)及乙酸鉀(0.721 g，7.34 mmol)。向小瓶中引入1,4-二噁烷(20 mL)，且將氮氣鼓吹通過10分鐘。向反應混合物中添加$PdCl_2$(dppf) (0.090 g，0.122 mmol)，且將氮氣鼓吹通過混合物10分鐘。在80℃下將所得混合物加熱至回流隔夜。過濾反應混合物以移除催化劑，且真空濃縮濾液。藉由ISCO急驟層析(40 g矽膠，10%至60% EtOAc/己烷)純化粗殘餘物，得到呈白色固體狀之2-(甲基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)菸鹼酸甲酯(500 mg，1.712 mmol，69.9%產率)。

MS ESI (m/z) 211.1 (醚酸之M+H)。

【0305】 **30B**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吥-7-基)-2-(甲基胺基)菸鹼酸：向7-溴-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吥-4-胺(100 mg，0.356 mmol)及2-(甲基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)菸鹼酸甲酯(114 mg，0.391 mmol)於1,4-二噁烷(30 mL)中之溶液中添加磷酸三鉀(0.534 mL，1.067 mmol) (2 M於H_2O中)。反應混合物用氮氣鼓泡5分鐘，隨後添加$PdCl_2$(dppf) (20.83 mg，0.028 mmol)。將氮氣繼續鼓泡5分鐘。密封反應容器且加熱至100℃後保持12小時。添加水(2 mL)，且藉由過濾獲得析出之固體(甲酯)。隨後將所得固體再溶解於MeOH (2 mL)及THF (2 mL)中，接著添加氫氧化鈉(0.178 mL，1.779 mmol) (1 M於水中)。在60℃下攪拌所得混合物12小時。藉由製備型HPLC純化粗物質，得到呈白色固體狀之5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吥-7-基)-2-(甲基胺基)菸鹼酸(50 mg，

0.142 mmol，39.9%產率)。亦獲得甲氧基副產物(在水解期間形成)，呈白色固體狀之5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸(30 mg，0.085 mmol，23.87%產率)。

MS ESI (m/z) 353.1 (M+H)。

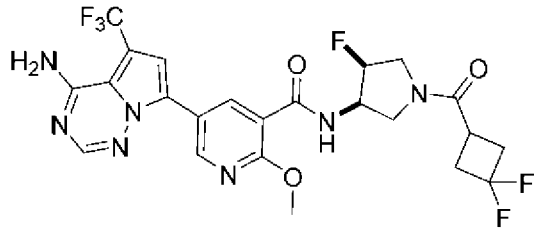
【0306】 **30**：向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-(甲基胺基)菸鹼酸(15 mg，0.043 mmol)及(S)-3-胺基-1-(4-氯苯基)丙-1-醇(8.70 mg，0.047 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加許尼希氏鹼(0.022 mL，0.128 mmol)及BOP (22.60 mg，0.051 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。藉由製備型LC/MS以如下條件進行純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：30-70% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到呈白色固體狀之(S)-5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-2-(甲基胺基)菸鹼醯胺(3.8 mg，7.24 μmol，16.99%產率)。

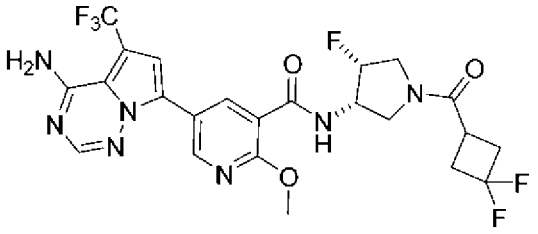
MS ESI m/z 520.4 (M+H)

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.89 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.51 (br t, J=5.2 Hz, 1H), 8.36 - 8.23 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (s, 4H), 5.42 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.65 (br d, J=5.2 Hz, 1H), 3.31 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 2.95 (d, J=4.9 Hz, 3H), 2.73 - 2.54 (m, 1H), 1.93 - 1.79 (m, 2H), 1.00 (d, J=6.1 Hz, 1H)。

【0307】

實例31-1及31-2 5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-(3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺及5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-(3S,4R)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺





【0308】 **31A**：3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基-菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯：將5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸(鋰鹽) (2.04 g，5.66 mmol)、3-胺基-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(順式對映異構體之混合物) (1.39 g，6.80 mmol)、許尼希氏鹼(2.97 mL，17.0 mmol)及BOP (2.76 g，6.23 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之不勻相混合物在室溫下攪拌60分鐘(勻相)。混合物用乙酸乙酯稀釋，用10%氫氧化鋰水溶液洗滌(2次)且用鹽水洗滌。收集有機層且依次用乙酸乙酯萃取水層(2次)。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。在音波處理下用甲醇濕磨所得殘餘物並過濾，得到呈淡茶色固體狀之3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(1.31 g，2.43 mmol，43%產率)。分離第二批產物3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(0.273 g，0.506 mmol，9%產率)。濃縮濾液，且藉由ISCO急驟層析(40 g管

柱；0%-10%甲醇/二氯甲烷)純化，得到3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸(3R,4S)-第三丁酯(0.273 g，0.506 mmol，9%產率)。

MS ESI (m/z) 540.3 (M+H)。

【0309】 **31B**：3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯：藉由對掌性SFC使用如下製備型條件分離中間物31A：管柱：Cellulose-4 (3×25 cm，5 μm)，BPR壓力100巴，溫度：35℃，流動速率：200 mL/min，移動相：CO_2/MeOH (60/40)，偵測器波長：220 nm，分離程式：堆疊注射，注射量：3.5 mL，循環時間3.65分鐘，樣品製備：1.21 g/100 mL MeOH:DCM (1:1)，13.1 mg/mL，及產出率：753 mg/hr。峰1在第4.15分鐘溶離，且峰2在第6.56分鐘溶離。減壓濃縮峰2，得到呈白色固體狀之3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-(3R,4S)-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(0.480 g，0.890 mmol，73.3%產率)。判定峰1呈(3S,4R)組態，且判定峰2呈(3R,4S)組態。基於與衍生自正交合成的晶體結構已知的最終化合物之比較來判定對掌性。

【0310】 **31C**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺：將3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(同對掌性，峰2；順式立體化學) (0.480 g，0.890 mmol)及三氟乙酸(16.79 ml，218 mmol)之混合物在室溫下攪拌45分鐘。減壓移除溶劑，且殘餘物用二氯甲烷稀釋且用1.5 M磷酸氫二鉀

水溶液洗滌。收集有機層，且水層用二氯甲烷萃取(2次)，用2.0 M磷酸三鉀水溶液調整至pH約10，且隨後用乙酸乙酯萃取(2次)。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到呈白色固體狀之5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(0.355 g，0.808 mmol，91%產率)。

MS ESI (m/z) 440.2 (M+H)。

【0311】 **31-1**：將5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(0.020 g，0.046 mmol)、3,3-二氟環丁烷甲酸(6.20 mg，0.046 mmol)、許尼希氏鹼(0.024 mL，0.137 mmol)及BOP (0.022 g，0.050 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(1.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌60分鐘。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；梯度：20-60% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-(3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(20.0 mg，25.5 μmol，55%)。此產物隨後表徵為(3R,4S)異構體。

MS ESI m/z 558.3 (M+H)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (br s, 1H), 8.84 - 8.75 (m, 1H), 8.58 - 8.49 (m, 1H), 8.22 - 8.17 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 5.45 - 5.19 (m, 1H), 4.88 - 4.58 (m, 1H), 4.05 (d, J=4.9 Hz, 3H), 4.00 - 3.84

(m, 1H), 3.83 - 3.69 (m, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 1H), 3.31 - 3.24 (m, 1H), 3.24 - 3.11 (m, 1H), 2.90 - 2.70 (m, 4H)。

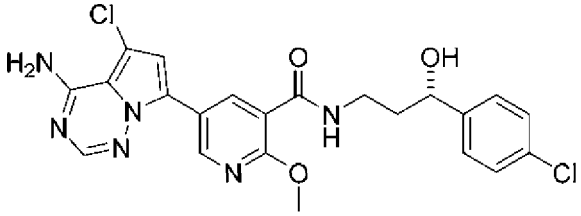
【0312】 **31-2**：遵循與31C及31-1類似之方案，來自31B之峰1用於產生5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-(3S,4R)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺：將5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(0.019 g，0.043 mmol)、3,3-二氟環丁烷甲酸(5.89 mg，0.043 mmol)、許尼希氏鹼(0.023 mL，0.130 mmol)及BOP (0.021 g，0.048 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(1.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌60分鐘。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18, 19 × 200 mm, 5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：25-65% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(16.4 mg，0.029 mmol，67%)。

MS ESI m/z 558.2 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.78 (dd, J=17.7, 2.1 Hz, 1H), 8.52 (br dd, J=10.2, 7.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.45 - 5.16 (m, 1H), 4.87 - 4.55 (m, 1H), 4.04 (d, J=6.1 Hz, 3H), 4.00 - 3.57 (m, 3H), 3.46 - 3.22 (m, 1H), 3.22 - 3.07 (m, 1H), 2.89 - 2.68 (m, 4H)。

【0313】

實例32 5-{4-胺基-5-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3S)-3-(4-氯苯基)-3-羥丙基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0314】 **32A**：7-溴-5-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺：將7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(100 mg，0.469 mmol)及NCS (62.7 mg，0.469 mmol)於DMF (2 mL)中之混合物在室溫下攪拌3小時。混合物隨後用水稀釋，過濾，用水洗滌，乾燥，得到呈白色固體狀之7-溴-5-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(100 mg，0.404 mmol，86%產率)。

MS ESI m/z 248.88 (M+H)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (s, 1H), 6.82 (s, 1H)。

【0315】 **32B**：5-(4-胺基-5-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸(鈉鹽)：向7-溴-5-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(100 mg，0.404 mmol)及2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)菸鹼酸甲酯(130 mg，0.444 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加磷酸三鉀(0.606 mL，1.212 mmol) (2 M於H_2O中)。在將氮氣鼓泡通過混合物5分鐘之後，添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(33.0 mg，0.040 mmol)。將氮氣再鼓泡通過混合物5分鐘。密封反應容器且加熱至100℃後保持2小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物以移除催化劑。向溶液中添加氫氧化鈉(2.020 mL，2.020 mmol) (10 M於水中)，且在室溫下再攪拌所得混合物2小時。藉由在MeOH中結晶並過濾來分離產物，得到呈茶色固體狀之5-(4-胺基-5-氯吡咯并[2,1-

f][1,2,4]三咔-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸(鈉鹽)。

MS ESI m/z 319.95 (M+H)。

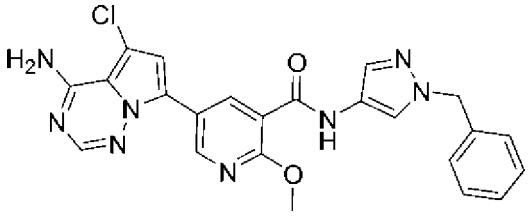
【0316】 **32**：將5-(4-胺基-5-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸(鈉鹽) (20 mg，0.063 mmol)、(S)-3-胺基-1-(4-氯苯基)丙-1-醇(HCl) (15.28 mg，0.069 mmol)、BOP (33.2 mg，0.075 mmol)、許尼希氏鹼(0.033 mL，0.188 mmol)於DMF (1 mL)中之混合物在室溫下攪拌20分鐘。隨後濃縮混合物，且經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：32-72% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。物質經由製備型LC/MS以如下條件進一步純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；梯度：14-54% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到呈白色固體狀之(S)-5-(4-胺基-5-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(7.1 mg，0.015 mmol，23.29%產率)。

MS ESI m/z 487.1 (M+H)

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.00 - 8.79 (m, 1H), 8.85 - 8.54 (m, 1H), 8.50 - 8.26 (m, 1H), 8.07 - 7.83 (m, 1H), 7.48 - 7.31 (m, 4H), 7.28 - 6.97 (m, 1H), 4.89 - 4.66 (m, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 3.54 - 3.30 (m, 1H), 2.09 - 1.68 (m, 2H)。

【0317】

實例33 5-{4-胺基-5-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0318】 將5-(4-胺基-5-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸(20 mg，0.063 mmol)、1-苯甲基-1H-吡唑-4-胺(10.84 mg，0.063 mmol)、BOP (33.2 mg，0.075 mmol)、許尼希氏鹼(0.033 mL，0.188 mmol)於DMF (1 mL)中之混合物在室溫下攪拌20分鐘。隨後濃縮混合物，且經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：32-72% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到呈白色固體狀之5-(4-胺基-5-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(6.2 mg，0.013 mmol，20.87%產率)。

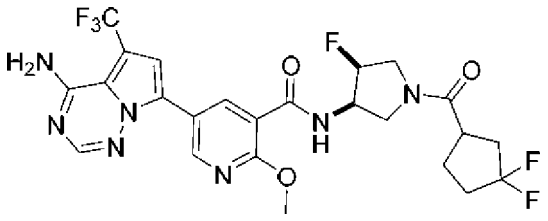
MS ESI m/z 475.1 (M+H)

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.29 - 10.05 (m, 1H), 8.95 - 8.79 (m, 1H), 8.79 - 8.56 (m, 1H), 8.21 - 8.02 (m, 1H), 8.02 - 7.84 (m, 1H), 7.73 - 7.55 (m, 1H), 7.41 - 7.21 (m, 6H), 5.42 - 5.17 (m, 2H), 3.28-3.24 (m, 3H)。

【0319】

實例34 5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[1-

(3,3-二氟環戊烷羰基)-(3R,4S)4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0320】 **34A**：3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基-菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯：將5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸(鋰鹽) (2.04 g，5.66 mmol)、3-胺基-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(順式對映異構體之混合物) (1.39 g，6.80 mmol)、許尼希氏鹼(2.97 mL，17.0 mmol)及BOP (2.76 g，6.23 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之不勻相混合物在室溫下攪拌60分鐘(勻相)。混合物用乙酸乙酯稀釋，用10%氫氧化鋰水溶液洗滌(2次)且用鹽水洗滌。收集有機層且依次用乙酸乙酯萃取水層(2次)。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。在音波處理下用甲醇濕磨所得殘餘物並過濾，得到呈淡茶色固體狀之3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(1.31 g，2.43 mmol，43%產率)。分離第二批產物3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸(3R,4S)-第三丁酯(0.273 g，0.506 mmol，9%產率)。濃縮濾液，且藉由ISCO急驟層析(40 g管柱；0%-10%甲醇/二氯甲烷)純化，得到3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸(3R,4S)-第三丁酯(0.273 g，0.506 mmol，9%產率)。

MS ESI (m/z) 540.3 (M+H)。

【0321】 **34B**：3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯：藉由對掌性SFC使用如下製備型條件分離中間物34A：管柱：Cellulose-4 (3×25 cm，5 μm)，BPR壓力100巴，溫度：35℃，流動速率：200 mL/min，移動相：CO_2/MeOH (60/40)，偵測器波長：220 nm，分離程式：堆疊注射，注射量：3.5 mL，循環時間3.65分鐘，樣品製備：1.21 g/100 mL MeOH:DCM (1:1)，13.1 mg/mL，及產出率：753 mg/hr。減壓濃縮峰2，得到呈白色固體狀之3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-(3R,4S)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(0.480 g，0.890 mmol，73.3%產率)。藉由UPLC測定產物純度>99%：滯留時間= 1.22分鐘；管柱：Phenomenex Kinetex C18 2.1 × 50 mm (1.5分鐘梯度)；溶劑A = 10% MeCN、90% H_2O、0.1% TFA；溶劑B = 90% MeCN、10% H_2O、0.1% TFA。LC/MS M+1 = 540.3。對掌性純度：99.5 % ee。

【0322】 **34C**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺：將3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-(3R,4S)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(同對掌性，峰2；順式立體化學) (0.480 g，0.890 mmol)及三氟乙酸(16.79 ml，218 mmol)之混合物在室溫下攪拌45分鐘。減壓移除溶劑，且殘餘物用二氯甲烷稀釋且用1.5 M磷酸氫二鉀水溶液洗滌。收集有機層，且水層用二氯甲烷萃取(2次)，用2.0 M磷酸三鉀水溶液調整至pH約10，且隨後用乙酸乙酯萃取(2次)。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到呈白色固體狀之5-(4-

胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(0.355 g，0.808 mmol，91%產率)。

MS ESI (m/z) 440.2 (M+H)。

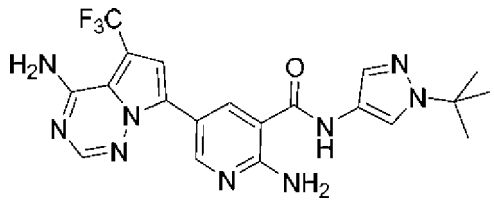
【0323】 **34**：將5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(0.020 g，0.046 mmol)、3,3-二氟環戊烷甲酸(8.88 mg，0.059 mmol)、許尼希氏鹼(0.024 mL，0.137 mmol)及BOP (0.022 g，0.050 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(1.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌60分鐘。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：10-80% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(15.0 mg，26.2 μmol，57%)。

MS ESI m/z 572.3 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (s, 1H), 8.74 (br d, J=18.3 Hz, 1H), 8.56 (br t, J=8.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.41 - 5.20 (m, 1H), 4.84 - 4.58 (m, 1H), 4.03 (d, J=6.7 Hz, 3H), 3.81 - 3.71 (m, 3H), 3.54 - 3.37 (m, 1H), 3.29 - 3.11 (m, 2H), 2.31 (br dd, J=16.3, 9.0 Hz, 2H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 2H), 1.86 - 1.71 (m, 1H)。

【0324】

實例35 2-胺基-5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-(1-第三丁基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-甲醯胺



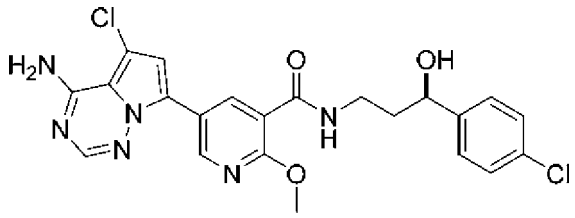
【0325】 將2-胺基-5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)菸鹼酸(20 mg，0.059 mmol)、1-(第三丁基)-1H-吡唑-4-胺(9.88 mg，0.071 mmol)、BOP (31.4 mg，0.071 mmol)、許尼希氏鹼(0.031 mL，0.177 mmol)於DMF (1 mL)中之混合物在室溫下攪拌20分鐘。隨後過濾混合物，且經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：20-60% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到呈白色固體狀之2-胺基-5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(1-(第三丁基)-1H-吡唑-4-基)菸鹼醯胺(11.9 mg，0.026 mmol，43.8%產率)。

MS ESI m/z 460.1 (M+H)

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.43 - 10.12 (m, 1H), 8.96 - 8.71 (m, 1H), 8.63 - 8.37 (m, 1H), 8.19 - 7.94 (m, 2H), 7.72 - 7.54 (m, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 1H), 3.89(s, 3H), 1.54 (s, 9H)。

【0326】

實例36 5-{4-胺基-5-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R)-3-(4-氯苯基)-3-羥丙基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



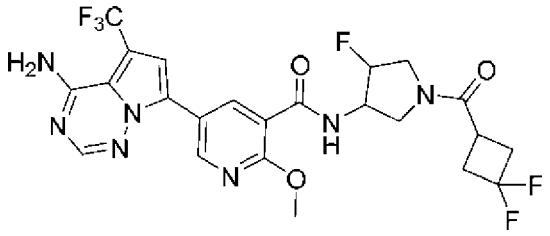
【0327】 將5-(4-胺基-5-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸(20 mg，0.063 mmol)、(R)-3-胺基-1-(4-氯苯基)丙-1-醇(HCl) (15.28 mg，0.069 mmol)、BOP (33.2 mg，0.075 mmol)、許尼希氏鹼(0.033 mL，0.188 mmol)於DMF (1 mL)中之混合物在室溫下攪拌20分鐘。隨後濃縮混合物，且經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：waters xbridge c-18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：32-72% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到呈白色固體狀之(R)-5-(4-胺基-5-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(4.8 mg，9.85 μmol，15.74%產率)。

MS ESI m/z 487 (M+H)

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.03 - 8.66 (m, 2H), 8.49 - 8.21 (m, 1H), 8.13 - 7.82 (m, 1H), 7.53 - 7.28 (m, 4H), 7.27 - 7.12 (m, 1H), 5.50 - 5.23 (m, 1H), 4.84 - 4.53 (m, 1H), 3.55 - 3.31 (m, 1H), 2.14 - 1.75 (m, 2H)。

【0328】

實例37 5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(同對掌性，反式)



【0329】 **37A**：3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯：將5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸(鋰鹽) (0.254 g，0.705 mmol)、3-胺基-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(反式對映異構體之混合物) (0.173 g，0.846 mmol)、許尼希式鹼(0.369 mL，2.12 mmol)及BOP (0.343 g，0.776 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(3.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌60分鐘。反應混合物用乙酸乙酯稀釋，且用水及鹽水洗滌。收集有機層且依次用乙酸乙酯萃取水層(2次)。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮，得到粗產物。在音波處理下用甲醇濕磨產物，且藉由真空過濾收集。濃縮濾液，且在音波處理下將殘餘物懸浮於甲醇中。收集固體，且減壓乾燥經合併之批料，得到呈白色固體狀之3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(0.289 g，0.536 mmol，76%產率)。

MS ESI (m/z) 540.3 (M+H)

【0330】 **37B**：藉由對掌性SFC使用如下製備型條件分離中間物**37A**：管柱：Cellulose-4 (3×25 cm，5 μm)，BPR壓力100巴，溫度：35℃，流動速率：200 mL/min，移動相：CO_2/MeOH (60/40)，偵測器波長：220 nm，分離程式：堆疊注射，注射量：1.0 mL，循環時間2.9分鐘，樣品製備：0.289 g/18 mL MeOH:DCM (1:1)，16.1 mg/mL，

及產出率：332 mg/hr。峰1在第4.35分鐘溶離，且峰2在第4.96分鐘溶離。減壓濃縮峰1，得到呈白色固體狀之3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(同對掌性，反式，絕對立體化學不確定) (0.135 g，0.248 mmol，92%產率)。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 - 8.90 (m, 1H), 8.63 - 8.58 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.58 - 4.44 (m, 1H), 4.02 - 3.97 (m, 3H), 3.72 - 3.62 (m, 1H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 3.50 - 3.38 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 及1.43 (s, 9H)。

【0331】 **37C**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(同對掌性，反式，絕對立體化學不確定)：將3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(0.132 g，0.245 mmol)及三氟乙酸(3.00 mL，38.9 mmol)之混合物在室溫下攪拌30分鐘。減壓移除溶劑，且殘餘物用乙酸乙酯稀釋，用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，且用鹽水洗滌。收集有機層且依次用乙酸乙酯萃取水層(2次)。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到呈白色固體狀之5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(同對掌性，反式，絕對立體化學不確定) (0.101 g，0.230 mmol，94%產率)。

MS ESI (m/z) 440.3 (M+H)。

【0332】 **37**：將5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(同對掌性，反式，絕對立體化學不確

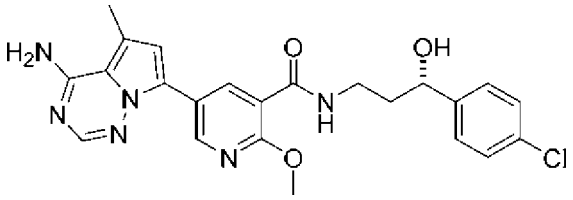
定）(0.020 g，0.046 mmol)、3,3-二氟環丁烷甲酸(8.05 mg，0.059 mmol)、許尼希氏鹼(0.024 mL，0.137 mmol)及BOP (0.022 g，0.050 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(1.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌60分鐘。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：30-80% B歷時19分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(15.0 mg，26.9 μmol，59%)。

MS ESI m/z 558 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.64 - 8.55 (m, 2H), 8.17 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.32 - 5.12 (m, 1H), 4.64 - 4.50 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.93 - 3.77 (m, 1H), 3.77 - 3.55 (m, 2H), 3.47 - 3.33 (m, 1H), 3.22 - 3.09 (m, 1H), 2.86 - 2.74 (m, 4H)。

【0333】

實例38 5-{4-胺基-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3S)-3-(4-氯苯基)-3-羥丙基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0334】 **38A**：7-溴-4-氯-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩：將4-氯-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩(110 mg，0.656 mmol)及NBS (117 mg，0.656 mmol)於DCM (2 mL)及TFA (0.2 mL)中之混合物在室溫下攪拌3小時。用水稀釋混合物且過濾沈澱，用水沖洗，得到呈白色固

體狀之7-溴-4-氯-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔(150 mg，0.609 mmol，93%產率)。

MS ESI (m/z) 247.9 (M+H)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 2.69 (s, 3H)。

【0335】 **38B**：7-溴-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺：向7-溴-4-氯-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔(120 mg，0.487 mmol)於二噁烷(2 mL)中之混合物中添加氫氧化銨(0.677 mL，4.87 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。隨後濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之7-溴-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺(110 mg，0.484 mmol，100%產率)。

MS ESI (m/z) 228.9 (M+H)

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.97 - 7.64 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 2.57 (s, 3H)。

【0336】 **38C**：5-(4-胺基-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸：向7-溴-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺(80 mg，0.352 mmol)及2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)菸鹼酸甲酯(114 mg，0.388 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加磷酸三鉀(0.528 mL，1.057 mmol) (2 M於H_2O中)。藉由將氮氣鼓泡通過混合物5分鐘使混合物脫氣，且隨後添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(28.8 mg，0.035 mmol)。將氮氣再鼓泡通過混合物5分鐘。密封反應容器且加熱至100℃後保持3小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物以移除催化劑。添加氫氧化鈉(0.176 mL，

1.762 mmol) (10 M於水中)，且在室溫下再攪拌所得混合物2小時。添加甲醇且藉由過濾分離固體，得到呈棕色固體狀之5-(4-胺基-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸(鈉鹽) (60 mg，0.200 mmol，56.9%產率)。

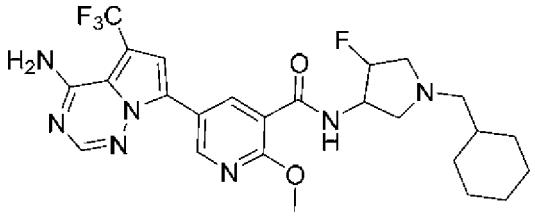
【0337】 **38**：將5-(4-胺基-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸(20 mg，0.067 mmol)、(S)-3-胺基-1-(4-氯苯基)丙-1-醇(HCl) (16.33 mg，0.074 mmol)、BOP (35.5 mg，0.080 mmol)、許尼希氏鹼(0.035 mL，0.200 mmol)於DMF (1 mL)中之混合物在室溫下攪拌20分鐘。隨後濃縮混合物，且經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：20-60% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到呈白色固體狀之(S)-5-(4-胺基-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(10.1 mg，0.022 mmol，32.4%產率)。

MS ESI m/z 467.1 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.76 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.38 (br t, J=5.3 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 4H), 7.08 (br s, 2H), 6.88 (s, 1H), 5.40 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.75 - 4.67 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.95 - 1.81 (m, 2H)。

【0338】

實例40 順-外消旋-5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[1-(環己基甲基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺

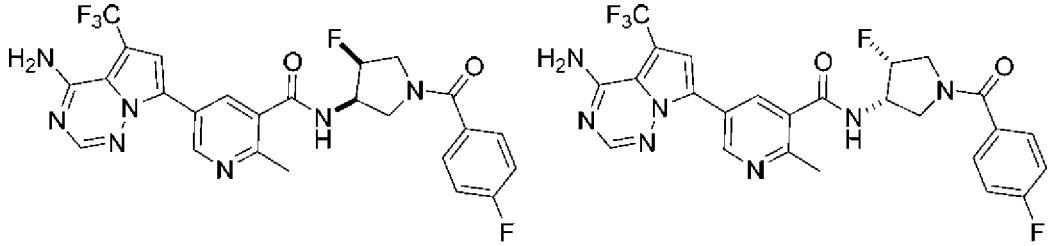


【0339】 使(溴甲基)環己烷(5.91 μL，0.043 mmol)、5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-順-(4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(TFA) (15 mg，0.034 mmol)及K_2CO_3 (28.3 mg，0.205 mmol)於DMF (60 μL)中之混合物達至60℃並攪拌隔夜。用0.5 mL DMF稀釋反應混合物並過濾。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：40-90% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(1.9 mg，3.5 μmol，10%)。

MS ESI m/z 536.2 (M+H)

【0340】

實例41-1及41-2 5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺及5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺



【0341】 **41-1**：向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-N-(4-(3R,4S)-氟吡咯啶-3-基)-2-甲基菸鹼醯胺(實例25) (17 mg，0.040 mmol)及4-氟苯甲酸(6.75 mg，0.048 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加許尼希氏鹼(0.021 mL，0.120 mmol)及BOP (21.31 mg，0.048 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：15-55% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(6.3 mg，11.5 μmol，29%)。

MS ESI m/z 546.2 (M+H)

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.23 - 9.11 (m, 1H), 8.99 - 8.81 (m, 1H), 8.48 - 8.31 (m, 1H), 8.24 - 8.15 (m, 1H), 7.76 - 7.58 (m, 3H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 5.52 - 5.16 (m, 1H), 4.87 - 4.53 (m, 1H), 4.09 - 3.75 (m, 3H), 3.66 - 3.49 (m, 1H), 3.47 - 3.35 (m, 1H), 3.22 - 3.10 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 4H), 1.07 - 0.91 (m, 1H)。

【0342】 **41-2**：使用5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-N-((3S,4R)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲基菸鹼醯胺之相反對映異構體，可進行類似序列得到41-2：向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-N-(4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲基菸鹼醯胺(15 mg，0.035 mmol)及4-氟苯甲酸(5.96 mg，0.043 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加許尼希氏鹼(0.019 mL，0.106 mmol)及BOP (18.80 mg，0.043 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。粗物質經由製

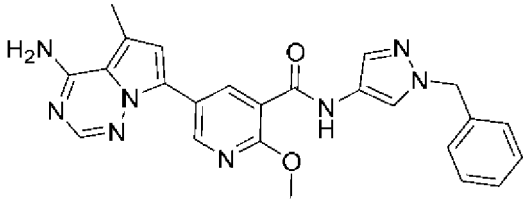
備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；梯度：10-50% B歷時19分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(7.5 mg，9.7 μmol，28%)。

MS ESI m/z 546.1 (M+H)

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.27 - 9.10 (m, 1H), 9.06 - 8.79 (m, 1H), 8.45 - 8.30 (m, 1H), 8.23 - 8.09 (m, 1H), 7.79 - 7.58 (m, 3H), 7.35 - 7.22 (m, 2H), 5.52 - 5.15 (m, 1H), 4.90 - 4.55 (m, 1H), 4.15 - 3.75 (m, 2H), 3.68 - 3.45 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 1.32 - 1.10 (m, 4H)。

【0343】

實例42 5-{4-胺基-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0344】將5-(4-胺基-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸(20 mg，0.067 mmol)、1-苯甲基-1H-吡唑-4-胺(12.73 mg，0.074 mmol)、BOP (35.5 mg，0.080 mmol)、許尼希氏鹼(0.035 mL，0.200 mmol)於DMF (1 mL)中之混合物在室溫下攪拌20分鐘。隨後濃縮混合物，且經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：30-70% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流速：20 mL/min。合併含

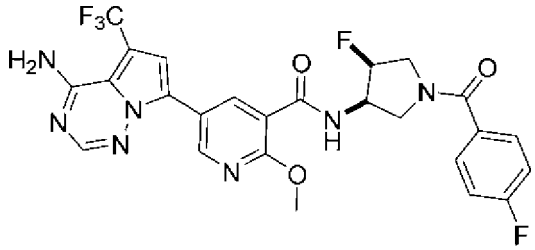
有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到呈白色固體狀之5-(4-胺基-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(6.1 mg，0.013 mmol，20.08%產率)。

MS ESI m/z 455.1 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.27 - 10.00 (m, 1H), 8.98 - 8.84 (m, 1H), 8.84 - 8.60 (m, 1H), 8.33 - 8.07 (m, 1H), 7.92 - 7.75 (m, 1H), 7.75 - 7.55 (m, 1H), 7.47 - 7.24 (m, 5H), 7.17 - 7.00 (m, 2H), 6.97 - 6.73 (m, 1H), 5.41 - 5.23 (m, 2H), 4.09 - 3.98 (m, 3H), 2.56 - 2.52 (m, 3H)。

【0345】

實例43 5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0346】 **43A**：(外消旋)-3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(順式異構體之混合物)：向第三丁基-3-胺基-4-氟吡咯啶-1-甲酸酯(100 mg，0.490 mmol，順式異構體之混合物)及N-甲基嗎啉(0.108 mL，0.979 mmol)於THF (3 mL)中之0℃溶液中逐滴添加Cbz-Cl (0.084 mL，0.588 mmol)。使反應混合物升溫至23℃且攪拌16小時。反應混合物用水(30 mL)稀釋，用CH_2Cl_2 (30 mL × 2)萃取。合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌且經Na_2SO_4乾燥。過濾並濃縮，得到粗產物。在矽膠管柱上用己烷/EtOAc (100/0至60/40)純化粗產物，得到(外消旋)-3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(165.6

mg，0.489 mmol，100%產率)。

MS ESI m/z 339.1 (M+H)

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.42 - 7.29 (m, 5H), 5.19 - 5.08 (m, 3H), 5.08 - 4.95 (m, 1H), 4.41 - 4.24 (m, 1H), 3.82 - 3.71 (m, 1H), 3.71 - 3.49 (m, 2H), 3.17 (td, J=10.3, 2.8 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H)。

【0347】 **43B**：(3R,4S)-3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯：(外消旋)-3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(165.6 mg，0.489 mml)經由製備型SFC以如下條件分離：製備型管柱：AD-H (3×25 cm，5 μm，#重新填充)；BPR壓力：100巴；溫度：35℃；流動速率：180 mL/min；移動相：CO_2/ MeOH (80/20)；偵測器波長：220 nm。收集峰1之溶離份，得到(3S,4R)-3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(61 mg，0.180 mmol，37%產率，對掌性純度：>99.75%)。收集峰2之溶離份，得到所需產物(3R,4S)-3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(61.5 mg，0.182 mmol，37.0%產率，對掌性純度：>99.75%)。

【0348】 對掌性分析條件：分析型管柱：AD-H (0.46×25 cm，5 μm)；BPR壓力：140巴；溫度：35℃；流動速率：3.0 mL/min；移動相：CO_2/MeOH (85/15)；偵測器波長：UV 200-400 nm。藉由使用兩種異構體且與產生自晶體學資訊可用的物質之最終化合物進行比較來判定絕對立體化學。

MS ESI m/z 339.1 (M+H)。

【0349】 **43C**：(3R,4S)-3-胺基-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯：將(3R,4S)-3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(61

mg，0.180 mmol)及$Pd(OH)_2$ (12.66 mg，0.018 mmol)於MeOH (3 mL)中之懸浮液溶液在H_2氣球(0.363 mg，0.180 mmol)下在23℃下攪拌16小時。濃縮反應混合物，得到(3R,4S)-3-胺基-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(32 mg，0.157 mmol，87%產率)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.97 (t, J=3.4 Hz, 1H), 4.90 - 4.78 (m, 1H), 5.10 - 4.76 (m, 1H), 3.87 - 3.42 (m, 4H), 3.15 - 3.00 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)。

【0350】 **43D**：(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯：向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸(50 mg，0.142 mmol)、(3R,4S)-3-胺基-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(28.9 mg，0.142 mmol)及DIPEA (0.074 mL，0.425 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加BOP (75 mg，0.170 mmol)。攪拌反應混合物1小時。在矽膠管柱上用己烷/EtOAc (100/0至0/100)純化粗物質，得到(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(73 mg，0.135 mmol，96%產率)。

MS ESI m/z 540.1 (M+H)

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.99 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.38 - 5.17 (m, 1H), 4.83 (br s, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.03 - 3.92 (m, 1H), 3.84 - 3.63 (m, 2H), 3.29 - 3.18 (m, 1H), 1.51 (s, 9H)。

【0351】 **43E**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-

((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺：向(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(73 mg，0.135 mmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液中添加TFA (0.261 mL，3.38 mmol)，且在23℃下攪拌1小時。濃縮反應混合物且用醚(3 mL)濕磨。收集固體5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(TFA) (74 mg，0.133 mmol，98%產率)。

MS ESI m/z 440.1 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.05 - 8.94 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.57 - 5.38 (m, 1H), 5.05 - 4.91 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.90 - 3.66 (m, 3H), 3.54 - 3.35 (m, 1H)

【0352】 **43**：向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(1.0 TFA) (15 mg，0.027 mmol)、4-氟苯甲酸(3.80 mg，0.027 mmol)及許尼希氏鹼(0.017 mL，0.095 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加BOP (14.39 mg，0.033 mmol)，且在23℃下攪拌混合物16小時。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；梯度：24-64% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(10.4 mg，15.4 μmol，57%)。

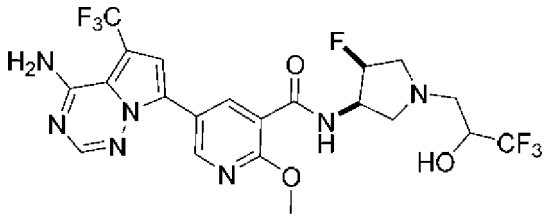
MS ESI m/z 562.3 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 8.78

(br s, 1H), 8.63 - 8.46 (m, 1H), 8.19 (br d, J=13.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.56 (m, 3H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 5.49 - 5.16 (m, 1H), 4.90 - 4.62 (m, 1H), 4.05 (br d, J=4.9 Hz, 6H), 3.70 - 3.38 (m, 1H)。

【0353】

實例44 5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0354】 使3-溴-1,1,1-三氟丙-2-醇(14.46 mg，0.075 mmol)、5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(TFA) (15 mg，0.027 mmol)及K_2CO_3 (22.48 mg，0.163 mmol)於DMF (60 μL)中之混合物達至60℃且攪拌隔夜。反應混合物用EtOAc稀釋，用水、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮。藉由製備型HPLC (C18，乙腈/水/乙酸銨)純化，得到5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(分離物01，第一溶離峰，外消旋)。

MS ESI m/z 552.3 (M+H)

^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.97 (q, J=2.4 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.40 - 5.12 (m, 1H), 4.77 - 4.64 (m, 1H), 4.19 - 4.17 (m, 3H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 3.29 - 2.98 (m, 3H), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 2H)。

【0355】 藉由對掌性SFC (Chiralpak AS 5 μm，30 × 250 mm，

10% MeOH (0.1% DEA)/CO_2，150巴，35℃)分離(醇中心處之)外消旋物質，得到同對掌性標題化合物：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(第一溶離峰(24.10分鐘)，醇中心處之絕對立體化學不確定)。

【0356】 **44-1**：MS ESI m/z 552.2 (M+H)

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.99 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.55 - 8.44 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 5.87 (br s, 2H), 5.35 - 5.08 (m, 1H), 4.88 - 4.74 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.04 (ddd, J=9.8, 6.5, 3.6 Hz, 1H), 3.41 - 3.21 (m, 2H), 3.10 - 2.72 (m, 4H)。

【0357】 **44-2**：及其對映異構體(第二溶離峰(25.51分鐘)，醇中心處之絕對立體化學不確定)：

MS ESI m/z 552.3 (M+H)

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (d, J=2.4 Hz, 1H), 9.00 - 8.97 (m, 1H), 8.55 - 8.44 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.97 (br s, 2H), 5.33 - 5.07 (m, 1H), 4.91 - 4.67 (m, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 3H), 4.12 - 4.00 (m, 1H), 3.45 - 3.28 (m, 2H), 3.19 - 3.06 (m, 1H), 3.01 - 2.86 (m, 2H), 2.82 - 2.73 (m, 1H)。

【0358】 可自產生兩種其他對映異構體之類似化學方法獲得衍生自吡咯啶之相反對映異構體之另外兩種對映異構體：

【0359】 **44-3**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3S,4$)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(第一溶離峰，醇中心處之絕對立體化學不確定)。

MS ESI m/z 552.2 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.94 (q, J=2.5 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.31 - 5.12 (m, 1H), 4.74 - 4.61 (m, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 4H), 3.27 - 3.14 (m, 2H), 3.13 - 2.99 (m, 1H), 2.89 (dd, J=13.0, 2.7 Hz, 1H), 2.84 - 2.71 (m, 2H)。

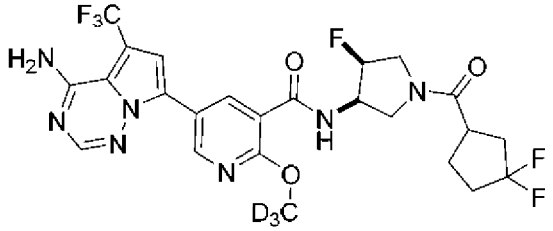
【0360】 **44-4**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3S,4$)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(第二溶離峰，醇中心處之絕對立體化學不確定)。

MS ESI m/z 552.2 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.96 (q, J=2.4 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.31 - 5.12 (m, 1H), 4.75 - 4.63 (m, 1H), 4.19 - 4.07 (m, 4H), 3.27 - 3.13 (m, 2H), 3.12 - 3.00 (m, 1H), 2.90 - 2.73 (m, 3H)。

【0361】

實例45 5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-(氘)甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0362】 **45A**：5-溴-2-甲氧基d3-菸鹼酸甲基d3酯：向CD_3OD (10 mL)中添加鈉(0.514 g，22.36 mmol)，並且攪拌直至反應完成。添加5-溴-2-氯菸鹼酸甲酯(2.0 g，7.98 mmol)，且攪拌反應混合物16小時。反應混合物用濃HCl溶液酸化至pH 7，用CH_2Cl_2 (100 mL)稀釋，

且用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。合併之有機物經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到5-溴-2-甲氧基d3-菸鹼酸甲基d3酯(1.67 g，6.62 mmol，83%產率)。

MS ESI m/z 251.1 (M+H)

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.42 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J=2.6 Hz, 1H)。

【0363】 **45B**：5-溴-2-甲氧基d3-菸鹼酸：將5-溴-2-甲氧基d3-菸鹼酸甲基d3酯(800 mg，3.17 mmol)及NaOH (4.76 mL，4.76 mmol)於MeOH (15 mL)中之溶液在微波下加熱至100℃後保持30分鐘。濃縮反應混合物，得到用於下一反應之5-溴-2-甲氧基d3-菸鹼酸。

MS ESI m/z 235.1 (M+H)

【0364】 **45C**：3-(5-溴-2-甲氧基d3-菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸(外消旋)-第三丁酯(順式異構體之混合物)：向5-溴-2-甲氧基d3-菸鹼酸(750 mg，3.19 mmol)、(外消旋)-順-1-boc-3-胺基-4-氟吡咯啶(652 mg，3.19 mmol)及DIPEA (0.669 mL，3.83 mmol)於DMF (15 mL)中之溶液中添加BOP (1693 mg，3.83 mmol)。在23℃下攪拌反應混合物1小時。濃縮反應混合物。添加EtOAc (150 mL)，且用水(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，並且經Na_2SO_4乾燥。過濾並濃縮，得到粗產物，用水(50 mL)濕磨該粗產物。收集呈順式異構體混合物形式之固體3-(5-溴-2-甲氧基d3-菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸(外消旋)-第三丁酯(1.23 g，2.92 mmol，92%產率)。

MS ESI m/z 421.1 (M+H)

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.44 - 8.36 (m, 2H), 5.35 - 5.12 (m,

1H), 4.82 - 4.66 (m, 1H), 4.01 - 3.89 (m, 1H), 3.81 - 3.57 (m, 2H), 3.24 (td, J=10.3, 4.8 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H)

【0365】 **45D** 3-(5-溴-2-甲氧基d3-菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸(3R,4S)-第三丁酯(來自對掌性分離之峰2)：經由製備型SFC以如下條件分離3-(5-溴-2-甲氧基d3-菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸(外消旋)-第三丁酯(1.23 g，2.92 mml)：製備型管柱：OJH (5 × 25 cm，805211)，BPR壓力：100巴；溫度：35℃；流動速率：280 mL/min；移動相：CO_2/MeOH (90/10)；偵測器波長：220 nm。收集峰1之溶離份，得到(3S,4R)-3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(414.6 mg，0.984 mmol，34%產率，對掌性純度：>99%)。收集峰2之溶離份，得到所需產物(3R,4S)-3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(426 mg，1.0117 mmol，34.6%產率，對掌性純度：>99%)。對掌性分析條件：分析型管柱：OJH (0.46×25 cm，5 μm)；BPR壓力：140巴；溫度：35℃；流動速率：3.0 mL/min；移動相：CO_2/MeOH (90/10)；偵測器波長：UV 220 nm。基於緊密相關底物之晶體學資訊判定絕對立體化學。

MS ESI m/z 421.1 (M+H)。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.44 - 8.37 (m, 2H), 5.33 - 5.13 (m, 1H), 4.82 - 4.66 (m, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 1H), 3.79 - 3.57 (m, 2H), 3.24 (td, J=10.4, 5.0 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H)。

【0366】 **45E**：(5-(((3R,4S)-1-(第三丁氧基羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)胺甲醯基)-6-(甲氧基-d3)吡啶-3-基)硼酸：將(3R,4S)-3-(5-溴-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(200 mg，0.475

mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼喃) (157 mg，0.617 mmol)、乙酸鉀(74.5 mg，0.760 mmol)及$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(31.0 mg，0.038 mmol)於二噁烷(4 mL)中之脫氣溶液加熱至65℃後保持16小時。經由矽藻土過濾反應混合物。濃縮溶液，得到產物，其按原樣使用。

MS ESI m/z 387.1 (M+H)。

【0367】 **45F**：(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-7-基)-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯：將7-溴-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-4-胺(130 mg，0.463 mmol)、(5-(((3R,4S)-1-(第三丁氧基羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)胺甲醯基)-6-(甲氧基-d3)吡啶-3-基)硼酸(184 mg，0.476 mmol)、磷酸三鉀(2 M於水中) (0.694 mL，1.388 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈀-CH_2Cl_2加合物(37.8 mg，0.046 mmol)之脫氣溶液在70℃下攪拌5小時。反應混合物用EtOAc (80 mL)稀釋，且用10% LiCl溶液(20 × 2 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。有機物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物，在MeOH (2 mL)中濕磨該粗產物。收集為所要產物之固體。濃縮濾液，且在矽膠管柱上用己烷/EtOAc (100/0至0/100)純化，得到第二批產物，其與上述產物合併，得到(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-7-基)-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(208 mg，0.382 mmol，83%產率)。

MS ESI m/z 543.1 (M+H)。

【0368】 **45G**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺：向(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-

5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(208 mg，0.383 mmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液中添加TFA (0.886 mL，11.50 mmol)，且攪拌混合物1小時。濃縮反應混合物且用醚(3 mL)濕磨。收集固體5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺(TFA) (203 mg，0.365 mmol，95%產率)。

MS ESI m/z 443.1 (M+H)。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.99 (q, J=2.4 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.58 - 5.38 (m, 1H), 5.07 - 4.92 (m, 1H), 3.93 - 3.74 (m, 3H), 3.55 - 3.47 (m, 1H)。

【0369】 **45**：向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺(TFA) (120 mg，0.216 mmol)、3,3-二氟環戊烷甲酸(32.4 mg，0.216 mmol)及許尼希氏鹼(0.132 mL，0.755 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加BOP (114 mg，0.259 mmol)。在23℃下攪拌反應混合物2小時。粗物質經由製備型SFC以如下條件純化：製備型管柱：Chiralpak AD (30×250 mm，5微米)；BPR壓力：120巴；管柱烘箱溫度：40℃；流動速率：100 mL/min；移動相：CO_2/IPA (0.1% DEA) (65/35)；偵測器波長：220 nm。收集溶離份，得到

【0370】 **45-1**：峰1，第一溶離異構體5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-(氘)甲氧基吡啶-3-甲醯胺(9.3 mg，0.016 mmol，13.9%)。環戊烷處之絕對立體化學未知。

MS ESI m/z 575.4 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 1H), 8.76 (dd, J=18.3, 2.1 Hz, 1H), 8.55 (br dd, J=10.7, 7.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.43 - 5.19 (m, 1H), 4.85 - 4.57 (m, 1H), 4.14 - 3.42 (m, 3H), 3.30 - 3.13 (m, 2H), 2.42 - 2.24 (m, 2H), 2.22 - 1.99 (m, 3H), 1.87 - 1.68 (m, 1H)。

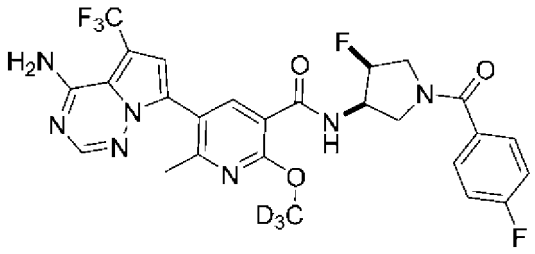
【0371】 **45-2**：峰2，第二溶離異構體5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-(氘)甲氧基吡啶-3-甲醯胺(9.7 mg，0.016 mmol，14.5%產率，對掌性純度：>99%)。環戊烷處之絕對立體化學未知。

MS ESI m/z 575.2 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (s, 1H), 8.79 (dd, J=19.5, 2.1 Hz, 1H), 8.54 (br dd, J=11.4, 7.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.44 - 5.18 (m, 1H), 4.86 - 4.58 (m, 1H), 4.10 - 3.45 (m, 3H), 3.36 - 3.05 (m, 2H), 2.40 - 2.25 (m, 2H), 2.23 - 1.99 (m, 3H), 1.88 - 1.72 (m, 1H)。

【0372】

實例46 5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2-(氘)甲氧基-6-甲基吡啶-3-甲醯胺



【0373】 **46A**：5-溴-2-(甲氧基-d3)-6-甲基菸鹼酸甲基-d3酯：向5-溴-2-羥基-6-甲基菸鹼酸(1.20 g，5.17 mmol)及碘甲烷-d3 (1.931

mL，31.0 mmol)於氯仿(100 mL)中之快速攪拌混合物中添加碳酸銀(7.13 g，25.9 mmol)。在暗處[鋁箔包裹]攪拌反應混合物4天。經由矽藻土過濾反應混合物，隨後濃縮至油狀物。將此物質裝載至40 g ISCO管柱上且藉由急驟10層析純化，用0-75% EtOAc/己烷溶離。得到呈白色固體狀之5-溴-2-(甲氧基-d3)-6-甲基菸鹼酸甲基-d3酯(732 mg，2.64 mmol，51.1%產率)。

MS (ESI) m/z 268.0 (M+H)

【0374】 **46B**：(6-(甲氧基-d3)-5-((甲氧基-d3)羰基)-2-甲基吡啶-3-基)硼酸：將5-溴-2-(甲氧基-d3)-6-甲基菸鹼酸甲基-d3酯(100 mg，0.376 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼烷) (124 mg，0.488 mmol)、乙酸鉀(59.0 mg，0.601 mmol)及$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(24.55 mg，0.030 mmol)於二噁烷(2 mL)中之脫氣溶液加熱至65℃後保持16小時。經由矽藻土過濾反應混合物。濃縮溶液，得到產物，其按原樣使用。

MS ESI m/z 232.1 (M+H)。

【0375】 **46C**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-(甲氧基-d3)-6-甲基菸鹼酸甲基-d3酯：將7-溴-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(100 mg，0.356 mmol)、(6-(甲氧基-d3)-5-((甲氧基-d3)羰基)-2-甲基吡啶-3-基)硼酸(86 mg，0.374 mmol)、磷酸三鉀(2 M於水中) (0.534 mL，1.067 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈀-CH_2Cl_2加合物(29.1 mg，0.036 mmol)之脫氣溶液在70℃下攪拌1小時。藉由急驟管柱層析純化反應混合物，用己烷/EtOAc (100/0至0/100)溶離，得到5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-

基)-2-(甲氧基-d3)-6-甲基菸鹼酸甲基-d3酯(38.4 mg，0.099 mmol，27.9%產率)

MS ESI m/z 388.1 (M+H)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 2.34 (s, 3H)。

【0376】 **46D**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-(甲氧基-d3)-6-甲基菸鹼酸(鈉鹽)：將5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-(甲氧基-d3)-6-甲基菸鹼酸甲基-d3酯(38 mg，0.098 mmol)及1 N NaOH溶液(0.123 mL，0.123 mmol)於MeOH (1 mL)中之溶液在微波下加熱至100℃後保持10分鐘。濃縮反應混合物，得到5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-(甲氧基-d3)-6-甲基菸鹼酸(鈉鹽) (40 mg，0.108 mmol，110%產率)。

MS ESI m/z 371.1 (M+H)。

【0377】 **46E**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-(甲氧基-d3)-6-甲基菸鹼醯胺：向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-(甲氧基-d3)-6-甲基菸鹼酸(鈉鹽) (40 mg，0.108 mmol)、(3R,4S)-3-胺基-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(22.06 mg，0.108 mmol)及DIPEA (0.057 mL，0.324 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加BOP (57.3 mg，0.130 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應混合物用EtOAc (80 mL)稀釋，且用10% LiCl溶液(2 × 20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。有機物經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。藉由急驟管柱層析純化粗產物，用己烷/EtOAc (100/0至0/100)溶離，得到5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-

((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-(甲氧基-d3)-6-甲基菸鹼醯胺(58.8 mg，0.106 mmol，98%)。

MS ESI m/z 557.1 (M+H)。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.37 - 5.15 (m, 1H), 4.84 - 4.66 (m, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 1H), 3.84 - 3.57 (m, 2H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.51 (s, 9H)。

【0378】 **46F**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-(甲氧基-d3)-6-甲基菸鹼醯胺(TFA)：向(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-(甲氧基-d3)-6-甲基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(58 mg，0.104 mmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液中添加TFA (0.201 mL，2.61 mmol)，且在23℃下攪拌1小時。濃縮反應混合物且在醚(2 mL)中濕磨。收集固體5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-(甲氧基-d3)-6-甲基菸鹼醯胺(TFA) (65.5 mg，0.115 mmol，110%產率)

MS ESI m/z 457.1 (M+H)。

【0379】 **46**：向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-(甲氧基-d3)-6-甲基菸鹼醯胺(1.0 TFA) (15 mg，0.026 mmol)、4-氟苯甲酸(3.68 mg，0.026 mmol)及許尼希氏鹼(0.016 mL，0.092 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加BOP (13.96 mg，0.032 mmol)，且在23℃下攪拌5小時。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%

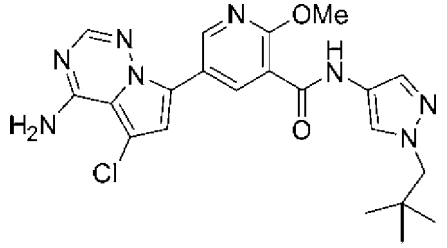
三氟乙酸；梯度：28-68% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(6.2 mg，9.0 μmol，34%)。

MS ESI m/z 579.2 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 - 8.36 (m, 1H), 8.15 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 8.10 - 8.03 (m, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 3H), 5.45 - 5.15 (m, 1H), 4.87 - 4.60 (m, 1H), 4.07 - 3.74 (m, 3H), 3.69 - 3.50 (m, 1H), 2.34 (br d, J=5.2 Hz, 3H)

【0380】

實例47 5-(4-胺基-5-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲氧基-N-(1-新戊基-1H-吡唑-4-基)菸鹼醯胺



【0381】 **47A**：1-新戊基-4-硝基-1H-吡唑：將1-碘-2,2-二甲基丙烷(0.705 mL，5.31 mmol)、4-硝基-1H-吡唑(500 mg，4.42 mmol)及K_2CO_3 (1222 mg，8.84 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物在70℃下加熱48小時。隨後用EtOAc稀釋混合物。有機層用1 N NaOH、水洗滌且經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，得到呈油狀物之1-新戊基-4-硝基-1H-吡唑(800 mg，4.37 mmol，99%產率)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 - 8.07 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 1.02 (s, 9H)。

【0382】 **47B**：1-新戊基-1H-吡唑-4-胺：將1-新戊基-4-硝基-1H-

吡唑(500 mg，2.73 mmol)及Pd/C (100 mg，0.094 mmol)於MeOH (5 mL)中之混合物在氫氣球下攪拌5小時。隨後經由矽藻土過濾混合物且濃縮濾液，得到呈油狀物之1-新戊基-1H-吡唑-4-胺(400 mg，2.61 mmol，96%產率)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 - 7.16 (m, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 3.81 - 3.68 (m, 2H), 0.96 (s, 9H)。

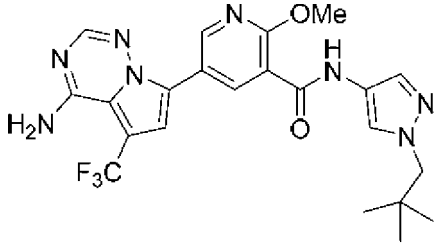
【0383】 **47**：將5-(4-胺基-5-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸(20 mg，0.063 mmol)、1-新戊基-1H-吡唑-4-胺(11.50 mg，0.075 mmol)、BOP (33.2 mg，0.075 mmol)及許尼希氏鹼(0.033 mL，0.188 mmol)於DMF (1 mL)中之混合物在室溫下攪拌20分鐘。隨後濃縮混合物，且以如下條件進行製備型LC/MS：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：22-62% B歷時22分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到呈白色固體狀之5-(4-胺基-5-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基-N-(1-新戊基-1H-吡唑-4-基)菸鹼醯胺(5.9 mg，0.013 mmol，20.73%產率)。

MS ESI m/z 455.1 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.19 - 10.12 (m, 1H), 8.91 - 8.83 (m, 1H), 8.79 - 8.66 (m, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 0.92 (s, 9H)。

【0384】

實例48 5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基-N-(1-新戊基-1H-吡唑-4-基)菸鹼醯胺



【0385】 **48A**：1-新戊基-4-硝基-1H-吡唑：將1-碘-2,2-二甲基丙烷(0.705 mL，5.31 mmol)、4-硝基-1H-吡唑(500 mg，4.42 mmol)及K_2CO_3 (1222 mg，8.84 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物在70℃下加熱48小時。隨後用EtOAc稀釋混合物。有機層用1 N NaOH、水洗滌且經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，得到呈油狀物之1-新戊基-4-硝基-1H-吡唑(800 mg，4.37 mmol，99%產率)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 - 8.07 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 1.02 (s, 9H)。

【0386】 **48B**：1-新戊基-1H-吡唑-4-胺：將1-新戊基-4-硝基-1H-吡唑(500 mg，2.73 mmol)及Pd/C (100 mg，0.094 mmol)於MeOH (5 mL)中之混合物在氫氣球下攪拌5小時。隨後過濾並濃縮混合物，得到呈油狀物之1-新戊基-1H-吡唑-4-胺(400 mg，2.61 mmol，96%產率)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 - 7.16 (m, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 3.81 - 3.68 (m, 2H), 0.96 (s, 9H)。

【0387】 **48**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基-N-(1-新戊基-1H-吡唑-4-基)菸鹼醯胺：將5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸(20 mg，

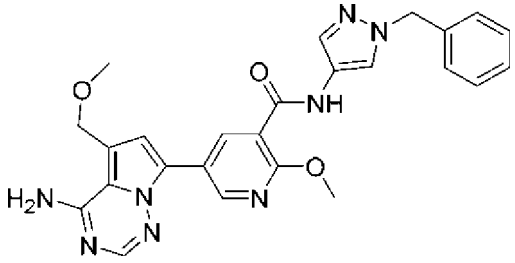
0.057 mmol)、1-新戊基-1H-吡唑-4-胺(10.41 mg，0.068 mmol)、BOP (30.0 mg，0.068 mmol)及許尼希氏鹼(0.030 mL，0.170 mmol)於DMF (1 mL)中之混合物在室溫下攪拌20分鐘。隨後濃縮混合物，且經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：32-72% B歷時25分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到呈白色固體狀之5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基-N-(1-新戊基-1H-吡唑-4-基)菸鹼醯胺(12.6 mg，0.026 mmol，45.6%產率)。

MS ESI m/z 489.2 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.21 - 10.06 (m, 1H), 9.01 - 8.85 (m, 1H), 8.84 - 8.58 (m, 1H), 8.22 - 8.05 (m, 1H), 8.09 - 7.97 (m, 1H), 7.73 - 7.53 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 0.93 (s, 9H)。

【0388】

實例49 5-(4-胺基-5-(甲氧基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



【0389】 **49A**：N-((4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)甲基)-N,N-二乙基乙銨(溴鹽)：將N-((7-溴-4-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)甲基)-N,N-二乙基乙銨(溴鹽) (3.5 g，8.20 mmol) (參見WO

2015054358)及濃氫氧化銨(11.41 mL，82 mmol)於二噁烷(10 mL)中之混合物在室溫下攪拌4小時。隨後濃縮混合物，得到呈灰白色固體狀之N-((4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-5-基)甲基)-N,N-二乙基乙銨(溴鹽) (3.3 g，7.74 mmol，94%產率)。

MS ESI m/z 326.1 (M+H)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 - 8.00 (m, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 4.95 - 4.75 (m, 2H), 3.29 - 3.12 (m, 6H), 1.35 - 1.18 (m, 9H)。

【0390】 **49B**：7-溴-5-(甲氧基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-4-胺：將N-((4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-5-基)甲基)-N,N-二乙基乙銨(溴鹽) (40 mg，0.122 mmol)及碳酸氫鈉(51.3 mg，0.611 mmol)於MeOH (3 mL)中之混合物在75℃下加熱3小時。反應混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。有機層用水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，得到呈白色固體狀之7-溴-5-(甲氧基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-4-胺(30 mg，0.117 mmol，95%產率)。

MS ESI m/z 258.9. (M+H)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.96 - 7.90 (m, 1H), 6.86 - 6.76 (m, 1H), 4.76 - 4.60 (m, 2H), 3.32 (s, 3H)。

【0391】 **49C**：N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-5-溴-2-甲氧基菸鹼醯胺：將5-溴-2-甲氧基菸鹼酸(500 mg，2.155 mmol)、1-苯甲基-1H-吡唑-4-胺(HCl) (452 mg，2.155 mmol)、許尼希氏鹼(1.129 mL，6.46 mmol)及BOP (1144 mg，2.59 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。反應混合物用水稀釋，用EtOAc萃取，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，得到呈油狀物之N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-5-溴-

2-甲氧基菸鹼醯胺(750 mg，1.937 mmol，90%產率)。

MS ESI m/z 388.76 (M+H)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.76 - 9.34 (m, 1H), 8.70 - 8.57 (m, 1H), 8.44 - 8.31 (m, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 5H), 5.36 - 5.31 (m, 2H), 4.21 - 4.17 (m, 3H)。

【0392】 **49**：5-(4-胺基-5-(甲氧基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺：將N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-5-溴-2-甲氧基菸鹼醯胺(25 mg，0.065 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼啉) (19.67 mg，0.077 mmol)及乙酸鉀(19.01 mg，0.194 mmol)於二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣並用N_2回填。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(5.27 mg，6.46 μmol)，且將混合物脫氣並用N_2回填三次，隨後在100℃下加熱3小時。在冷卻至室溫之後，添加7-溴-5-(甲氧基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(16.60 mg，0.065 mmol)、2 M磷酸三鉀(0.097 mL，0.194 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(5.27 mg，6.46 μmol)，且在100℃下再加熱反應混合物5小時。過濾反應混合物且隨後經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：26-66% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持6分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到呈白色固體狀之5-(4-胺基-5-(甲氧基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(3.4 mg，7.02

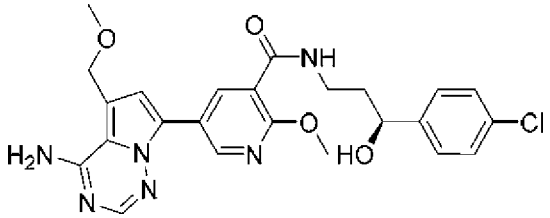
μmol，10.87%產率)。

MS ESI m/z 485.0 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.27 - 9.99 (m, 1H), 9.07 - 8.84 (m, 1H), 8.85 - 8.59 (m, 1H), 8.27 - 8.02 (m, 1H), 8.09 - 7.82 (m, 1H), 7.77 - 7.56 (m, 1H), 7.44 - 7.26 (m, 5H), 7.18 - 6.76 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.38 (s, 3H)。

【0393】

實例50 (S)-5-(4-胺基-5-(甲氧基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



【0394】 **50A**：7-溴-5-(甲氧基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺：將N-((4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-5-基)甲基)-N,N-二乙基乙銨(40 mg，0.122 mmol)及碳酸氫鈉(51.3 mg，0.611 mmol)於MeOH (3 mL)中之混合物在75℃下加熱3小時。混合物隨後用水稀釋且用EtOAc萃取。有機物用水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，得到呈白色固體狀之7-溴-5-(甲氧基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺(30 mg，0.117 mmol，95%產率)。

MS ESI m/z 258.9 (M+H)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 - 7.90 (m, 1H), 6.86 - 6.76 (m, 1H), 4.76 - 4.60 (m, 2H), 3.32 (s, 3H)。

【0395】 **50B**：(S)-5-溴-N-(3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-2-甲氧基菸鹼醯胺：將5-溴-2-甲氧基菸鹼酸(200 mg，0.862 mmol)、(S)-3-胺基-

1-(4-氯苯基)丙-1-醇(HCl) (191 mg，0.862 mmol)、許尼希氏鹼(0.452 mL，2.59 mmol)及BOP (457 mg，1.034 mmol)於DMF (1 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。混合物用水稀釋，用EtOAc萃取，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，得到呈白色固體狀之(S)-5-溴-N-(3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(300 mg，0.751 mmol，87%產率)。

MS ESI m/z 400.75 (M+H)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 - 8.58 (m, 1H), 8.38 - 8.31 (m, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 4H), 4.83 - 4.68 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.01 - 3.89 (m, 1H), 3.49 - 3.40 (m, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 2H)。

【0396】 **50**：(S)-5-(4-胺基-5-(甲氧基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-2-甲氧基菸鹼醯胺：將(S)-5-溴-N-(3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(30 mg，0.075 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼喃) (22.87 mg，0.090 mmol)、乙酸鉀(22.10 mg，0.225 mmol)於二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣並用N_2回填。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(6.13 mg，7.51 μmol)，且將混合物脫氣並用N_2回填三次，隨後在100℃下加熱3小時。在冷卻至室溫之後，添加7-溴-5-(甲氧基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(19.30 mg，0.075 mmol)、2 M磷酸三鉀(0.113 mL，0.225 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(6.13 mg，7.51 μmol)，且在100℃下再加熱反應物5小時。過濾反應混合物且隨後經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：

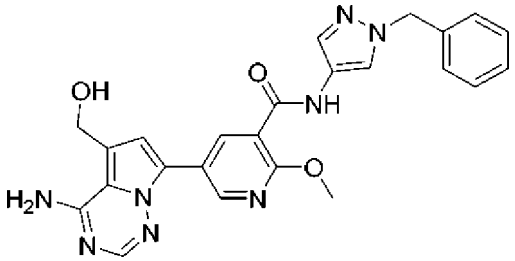
24-64% B歷時22分鐘，隨後在100% B保持6分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到呈白色固體狀之(S)-5-(4-胺基-5-(甲氧基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(5.7 mg，0.011 mmol，15.28%產率)。

MS ESI m/z 497.0 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 - 8.70 (m, 2H), 8.58 - 8.24 (m, 1H), 8.11 - 7.68 (m, 1H), 7.48 - 7.31 (m, 6H), 7.14 - 6.93 (m, 1H), 5.56 - 5.18 (m, 1H), 4.86 - 4.53 (m, 3H), 4.12 - 3.89 (m, 3H), 3.47 - 3.29 (m, 5H), 2.04 - 1.76 (m, 2H)。

【0397】

實例51 5-(4-胺基-5-(羥甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



【0398】 **51A**：(7-溴-4-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)甲醇：將7-溴-5-(溴甲基)-4-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩(50 mg，0.154 mmol)(參見WO 2015054358)、碳酸氫鈉(32.3 mg，0.384 mmol)於乙腈(3 mL)/水(0.3 mL)中之混合物在室溫下攪拌3天。隨後用EtOAc萃取混合物。有機層用水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，得到黃色固體，隨後藉由Biotage急驟層析純化，用40% EtOAc/己烷溶離，分離呈淡黃色固體狀之(7-溴-4-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)甲醇(34 mg，

0.130 mmol，84%產率)。

MS ESI m/z 263.8 (M+H)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.59 - 8.46 (m, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 1H), 5.48 - 5.35 (m, 1H), 4.97 - 4.84 (m, 2H)。

【0399】 **51B**：(4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-5-基)甲醇：將(7-溴-4-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-5-基)甲醇(130 mg，0.495 mmol)及氫氧化銨(0.19 mL，4.95 mmol)於二噁烷(2 mL)中之混合物在室溫下攪拌3小時。隨後濃縮混合物，得到呈白色固體狀之(4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-5-基)甲醇(120 mg，0.494 mmol，100%產率)。

MS ESI m/z 245.0 (M+H)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.01 - 7.84 (m, 3H), 6.85 - 6.73 (m, 1H), 6.28 - 6.07 (m, 1H), 4.86 - 4.60 (m, 2H)。

【0400】 **51**：將N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-5-溴-2-甲氧基菸鹼醯胺(30 mg，0.077 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼喃) (23.61 mg，0.093 mmol)及乙酸鉀(22.81 mg，0.232 mmol)於二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣並用N_2回填。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(6.33 mg，7.75 μmol)，且將混合物脫氣並用N_2回填三次，隨後在100℃下加熱3小時。在冷卻至室溫之後，添加(4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-5-基)甲醇(22.60 mg，0.093 mmol)、2 M磷酸三鉀(0.116 mL，0.232 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(6.33 mg，7.75 μmol)，且在100℃下加熱反應物5小時。過濾反應混合物且經由製備型LC/MS以

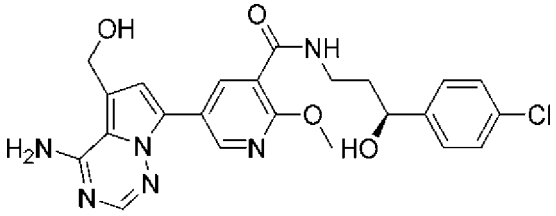
如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：18-58% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。物質經由製備型LC/MS以如下條件進一步純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；梯度：4-43% B歷時26分鐘，隨後在100% B保持6分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到呈白色固體狀之5-(4-胺基-5-(羥甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(3.0 mg，8.24%)。

MS ESI m/z 471.1 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.28 - 10.09 (m, 1H), 9.04 - 8.87 (m, 1H), 8.82 - 8.66 (m, 1H), 8.13 - 8.07 (m, 1H), 7.83 (br s, 1H),7.43 - 7.23 (m, 5H), 7.10 - 6.96 (m, 1H), 5.43 - 5.22 (m, 2H), 4.91 - 4.57 (m, 2H), 4.05 (s, 3H)。

【0401】

實例52 (S)-5-(4-胺基-5-(羥甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



【0402】 **52A**：(7-溴-4-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)甲醇：將7-溴-5-(溴甲基)-4-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩(50 mg，0.154 mmol)

及碳酸氫鈉(32.3 mg，0.384 mmol)於乙腈(3 mL)/水(0.3 mL)中之混合物在室溫下攪拌3天。隨後用EtOAc萃取混合物。有機層用水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，得到黃色固體。粗物質藉由Biotage急驟層析純化，用40% EtOAc/己烷溶離，分離呈淡黃色固體狀之(7-溴-4-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-5-基)甲醇(34 mg，0.130 mmol，84%產率)。

MS ESI m/z 263.8 (M+H)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 - 8.46 (m, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 1H), 5.48 - 5.35 (m, 1H), 4.97 - 4.84 (m, 2H)。

【0403】 **52B**：(4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-5-基)甲醇：將(7-溴-4-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-5-基)甲醇(130 mg，0.495 mmol)及氫氧化銨(0.19 mL，4.95 mmol)於二噁烷(2 mL)中之混合物在室溫下攪拌3小時。隨後濃縮混合物，得到呈白色固體狀之(4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-5-基)甲醇(120 mg，0.494 mmol，100%產率)。

MS ESI m/z 245.0 (M+H)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 - 7.84 (m, 3H), 6.85 - 6.73 (m, 1H), 6.28 - 6.07 (m, 1H), 4.86 - 4.60 (m, 2H)。

【0404】 **52**：將(S)-5-溴-N-(3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(30 mg，0.075 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼喃) (22.87 mg，0.090 mmol)、乙酸鉀(22.10 mg，0.225 mmol)於二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣並用N_2回填。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(6.13 mg，7.51 μmol)，且將

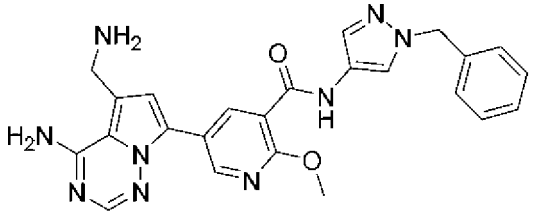
混合物脫氣並用N_2回填三次。在100℃下加熱反應混合物3小時。在冷卻至室溫之後，添加(4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-5-基)甲醇(21.89 mg，0.090 mmol)、2 M磷酸三鉀(0.113 mL，0.225 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(6.13 mg，7.51 μmol)，且在100℃下再加熱反應物5小時。過濾反應混合物且經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：20-60% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到呈白色固體狀之(S)-5-(4-胺基-5-(羥甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(3.4 mg，7.04 μmol，9.38%產率)。

MS ESI m/z 493.1 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 - 8.83 (m, 1H), 8.83 - 8.73 (m, 1H), 8.43 - 8.30 (m, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 2H), 7.42 - 7.28 (m, 4H), 7.03 - 6.92 (m, 1H), 6.10 - 5.96 (m, 1H), 5.45 - 5.34 (m, 1H), 4.84 - 4.76 (m, 2H), 4.75 - 4.66 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.47 - 3.36 (m, 2H), 1.97 - 1.76 (m, 2H)。

【0405】

實例53 5-(4-胺基-5-(胺基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



【0406】**53A**：5-(胺基甲基)-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺：將N-((4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)甲基)-N,N-二乙基乙銨(溴鹽) (70 mg，0.172 mmol)及濃氫氧化銨(0.5 mL，12.84 mmol)於二噁烷(2 mL)中之混合物在75℃下加熱16小時。隨後濃縮混合物，得到呈白色固體狀之5-(胺基甲基)-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(40 mg，96%)。

MS ESI m/z 243.9 (M+H)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ7.98 (s, 1H), 6.96 s, 1H), 4.33 (s, 2H)。

【0407】**53**：將N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-5-溴-2-甲氧基菸鹼醯胺(25 mg，0.065 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼喃) (19.67 mg，0.077 mmol)、乙酸鉀(19.01 mg，0.194 mmol)於二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣並用N_2回填。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(5.27 mg，6.46 μmol)，且將混合物脫氣並用N_2回填三次。在100℃下加熱反應混合物3小時。在冷卻至室溫之後，添加5-(胺基甲基)-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(15.63 mg，0.065 mmol)、2 M磷酸三鉀(0.097 mL，0.194 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(5.27 mg，6.46 μmol)，且在100℃下加熱反應物5小時。過濾反應混合物且經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：6-46% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸

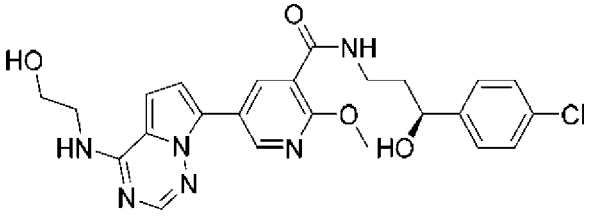
發乾燥，得到呈白色固體狀之5-(4-胺基-5-(胺基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(8.7 mg，0.019 mmol，28.7%產率)。

MS ESI m/z 470.2 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.25 - 10.07 (m, 1H), 8.97 - 8.85 (m, 1H), 8.80 - 8.60 (m, 1H), 8.20 - 8.09 (m, 1H), 8.05 - 7.89 (m, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 4H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 5.42 - 5.23 (m, 2H), 4.52 - 4.32 (m, 2H), 4.08 (s, 3H)。

【0408】

實例54 (S)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-5-(4-((2-羥乙基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺：



【0409】 **54A**：吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-4-醇：在室溫下向1-胺基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(3 g，21.41 mmol)於乙醇(60 mL)中之經攪拌溶液中添加乙酸甲脒(22.29 g，214 mmol)。在85℃下攪拌反應混合物16小時。將反應物蒸發至乾燥。反應物用EtOAc稀釋，用水洗滌。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，得到棕色固體，用醚洗滌該棕色固體，得到呈淡棕色固體狀之吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-4-醇(2.6 g，19.24 mmol，90%產率)。

MS ESI m/z 136.0 (M+H)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 - 7.73 (m, 1H), 7.70 - 7.41 (m, 1H), 6.98 - 6.73 (m, 1H), 6.63 - 6.40 (m, 1H)。

【0410】 **54B**：7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-4-醇：向吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-4-醇(2.8 g，20.72 mmol)於CH_2Cl_2 (40 mL)中之0℃混合物中添加乙酸(20 mL)，接著緩慢添加NBS (3.32 g，18.65 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物1小時。向反應混合物中添加飽和$NaHCO_3$水溶液。混合物用EtOAc萃取，且用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌(5次)。有機物經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，得到呈茶色固體狀之7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-4-醇(3.9 g，18.22 mmol，88%產率)。

MS ESI m/z 214.0 (M+H)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.19 - 11.66 (m, 1H), 8.50 - 7.64 (m, 1H), 7.43 - 6.86 (m, 1H), 6.86 - 6.35 (m, 1H)。

【0411】 **54C**：7-溴-4-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁：將7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-4-醇(3.9 g，18.22 mmol)、$POCl_3$ (5.10 mL，54.7 mmol)及許尼希氏鹼(3.18 mL，18.22 mmol)於$PhCH_3$ (50 mL)中之混合物在回流下加熱16小時。濃縮反應混合物且將其冷卻至0℃。添加飽和$NaHCO_3$水溶液，且形成淺棕色沈澱。藉由過濾分離沈澱，用水洗滌且真空乾燥，得到呈茶色固體狀之7-溴-4-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁(3.7 g，15.92 mmol，87%產率)。

MS ESI m/z 233.8 (M+H)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 - 8.33 (m, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H)。

【0412】 **54D**：2-((7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-4-基)胺基)乙醇：將2-胺基乙醇(0.286 mL，4.73 mmol)、7-溴-4-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁(1 g，4.30 mmol)及許尼希氏鹼(0.902 mL，5.16 mmol)於

THF (10 mL)中之混合物在70℃下加熱16小時。混合物用EtOAc稀釋，且用稀HCl及水洗滌。有機物經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，得到呈茶色固體狀之2-((7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄-4-基)胺基)乙醇(1 g，3.89 mmol，90%產率)。

MS ESI m/z 258.9 (M+H)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 - 8.06 (m, 1H), 8.06 - 8.03 (m, 1H), 6.85 - 6.60 (m, 2H), 6.17 - 5.80 (m, 1H), 3.99 - 3.89 (m, 2H), 3.88 - 3.80 (m, 2H)。

【0413】 **54E**：2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)菸鹼酸：將2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)菸鹼酸甲酯(100 mg，0.341 mmol)、1 N NaOH (1.706 mL，1.706 mmol)於MeOH (1 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。濃縮混合物，且使用1 N HCl將其pH調整至5。過濾所得白色固體且用水洗滌，得到所要產物2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)菸鹼酸。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 - 8.77 (m, 1H), 8.82 - 8.66 (m, 1H), 4.23 (s, 3H),1.35 (s, 12H)。

【0414】 **54F**：(S)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)菸鹼醯胺：將2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)菸鹼酸(30 mg，0.107 mmol)、(S)-3-胺基-1-(4-氯苯基)丙-1-醇、HCl (23.87 mg，0.107 mmol)、許尼希氏鹼(0.056 mL，0.322 mmol)及BOP (57.0 mg，0.129 mmol)於DMF (1 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。混合物用水稀釋，用EtOAc萃取，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，得到呈白色固體狀之(S)-N-(3-(4-氯

苯基)-3-羥丙基)-2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)菸鹼醯胺(40 mg，0.090 mmol，83%產率)。

MS ESI (m/z) 367.0 (M+H)。

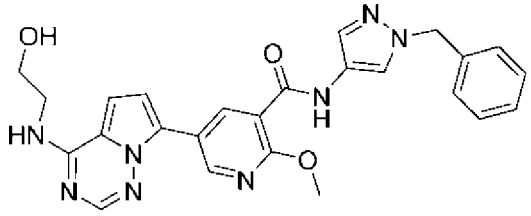
【0415】 **54**：將(S)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)菸鹼醯胺(40 mg，0.090 mmol)、2-((7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-基)胺基)乙醇(23.02 mg，0.090 mmol)、2 M磷酸三鉀(0.134 mL，0.269 mmol)於二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣並用N_2回填。向反應混合物中添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(7.31 mg，8.95 μmol)，且在100℃下加熱反應混合物2小時。過濾反應混合物且經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：18-58% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到呈白色固體狀之(S)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-5-(4-((2-羥乙基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(16.9 mg，0.034 mom，38.0%產率)。

MS ESI m/z 497.3 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 - 8.82 (m, 1H), 8.81 - 8.69 (m, 1H), 8.51 - 8.33 (m, 1H), 8.29 - 8.09 (m, 1H), 8.06 - 7.88 (m, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 4H), 7.12 - 6.97 (m, 2H), 5.56 - 5.39 (m, 1H), 4.77 - 4.62 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.71 - 3.55 (m, 4H), 3.46 - 3.24 (m, 2H), 2.06 - 1.81 (m, 2H)。

【0416】

實例55 N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(4-((2-羥乙基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺：



【0417】 **55A**：N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-5-溴-2-甲氧基菸鹼醯胺：將5-溴-2-甲氧基菸鹼酸(500 mg，2.155 mom)、1-苯甲基-1H-吡唑-4-胺(HCl) (452 mg，2.155 mom)、許尼希氏鹼(1.129 mL，6.46 mom)及BOP (1144 mg，2.59 mom)於DMF (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。反應混合物用水稀釋，用EtOAc萃取，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，得到呈油狀物之N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-5-溴-2-甲氧基菸鹼醯胺(750 mg，1.937 mmol，90%產率)。

MS ESI m/z 388.8 (M+H)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.76 - 9.34 (m, 1H), 8.70 - 8.57 (m, 1H), 8.44 - 8.31 (m, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 5H), 5.36 - 5.31 (m, 2H), 4.21 - 4.17 (m, 3H)。

【0418】 **55**：將N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-5-溴-2-甲氧基菸鹼醯胺(30 mg，0.077 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼喃) (23.61 mg，0.093 mmol)及乙酸鉀(22.81 mg，0.232 mmol)於二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣並用N_2回填。向混合物中添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(6.33 mg，7.75 μmol)，且將其在100℃下加熱3小時。在冷卻至室溫之後，添加2-((7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-基)胺基)乙-1-醇(23.90 mg，0.093 mmol)

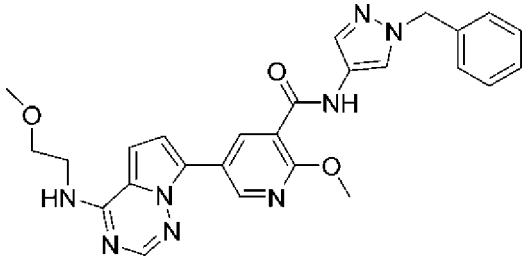
及磷酸三鉀(0.116 mL，0.232 mmol)，且將反應混合物脫氣並用N_2回填。向混合物中添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(6.33 mg，7.75 μmol)，且在100℃下再加熱反應物12小時。隨後過濾反應物且藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(4-((2-羥乙基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(2 mg，4.13 μmol，5.33%產率)。

MS ESI m/z 485.2 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.20 - 10.02 (m, 1H), 8.97 - 8.87 (m, 1H), 8.81 - 8.69 (m, 1H), 8.24 - 8.15 (m, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 1H), 8.04 - 7.91 (m, 1H), 7.72 - 7.52 (m, 1H), 7.40 - 7.24 (m, 5H), 7.12 - 7.02 (m, 2H), 5.40 - 5.20 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.73 - 3.50 (m, 4H)。

【0419】

實例56 N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基-5-(4-((2-甲氧基乙基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)菸鹼醯胺



【0420】 **56A**：7-溴-N-(2-甲氧基乙基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺：將2-甲氧基乙胺(71.1 mg，0.946 mmol)、7-溴-4-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩(200 mg，0.860 mmol)、許尼希氏鹼(0.180 mL，1.032 mmol)於THF (5 mL)中之混合物在70℃下加熱16小時。用水稀釋混合物。過濾茶色固體，用水洗滌並乾燥，得到呈茶色固體狀之7-溴-N-(2-甲氧基乙基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(199 mg，0.734 mmol，85%產率)

MS ESI m/z 272.92 (M+H)。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.98 - 7.88 (m, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 1H), 6.74 - 6.68 (m, 1H), 3.83 - 3.73 (m, 2H), 3.68 - 3.61 (m, 2H), 3.40 (s, 3H)。

【0421】 **56B**：2-甲氧基-5-(4-((2-甲氧基乙基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)菸鹼酸：向7-溴-N-(2-甲氧基乙基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(130 mg，0.480 mmol)及2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)菸鹼酸甲酯(141 mg，0.480 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加磷酸三鉀(0.719 mL，1.439 mmol) (2 M於H_2O中)。在將氮氣鼓泡通過5分鐘之後，添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(39.2 mg，0.048 mmol)。再繼續氮氣鼓泡5分鐘。密封反應容器且加熱至100℃後保持16小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物以移除催化劑。添加NaOH (0.240 mL，2.398 mmol) (10 M於水中)，且在室溫下攪拌混合物2小時。添加甲醇且藉由過濾分離固體，得到呈茶色固體狀之2-甲氧基-5-(4-((2-甲氧基乙基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)菸鹼酸(100 mg，61%)。

MS ESI m/z 344.03 (M+H)。

【0422】 **56**：將2-甲氧基-5-(4-((2-甲氧基乙基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)菸鹼酸(20 mg，0.058 mmol)、1-苯甲基-1H-吡唑-4-胺(12.11 mg，0.070 mmol)、BOP (30.9 mg，0.070 mmol)及許尼希氏鹼(0.031 mL，0.175 mmol)於DMF (1 mL)中之混合物在室溫下攪拌20分鐘。濃縮混合物且經由製備型LC-MS純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移

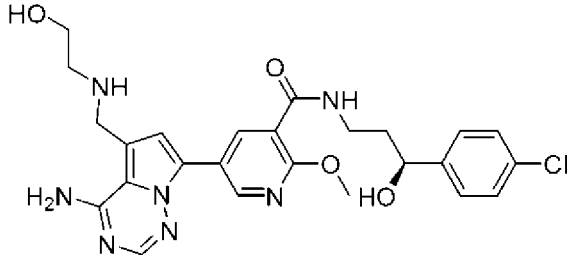
動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：8-48% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持6分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到呈白色固體狀之N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基-5-(4-((2-甲氧基乙基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)菸鹼醯胺(9.4 mg，0.019 mmol，32.4%產率)。

MS ESI m/z 499.2 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 - 8.89 (m, 1H), 8.79 - 8.70 (m, 1H), 8.33 - 8.24 (m, 1H), 8.17 - 8.06 (m, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.41 - 7.25 (m, 5H), 7.14 - 7.01 (m, 2H), 5.35 - 5.26 (m, 2H), 4.09 - 4.01 (m, 3H), 3.77 - 3.64 (m, 2H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 3.35 - 3.30 (m, 1H)。

【0423】

實例57 (S)-5-(4-胺基-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-2-甲氧基菸鹼醯胺：



【0424】 **57A**：N-((4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)甲基)-N,N-二乙基乙銨(溴鹽)：將N-((7-溴-4-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)甲基)-N,N-二乙基乙銨(溴鹽) (3.5 g，8.20 mmol)及濃氫氧化銨(11.41 mL，82 mmol)於二噁烷(10 mL)中之混合物在室溫下攪拌4小時。隨後濃縮混合物，得到呈灰白色固體狀之N-((4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)甲基)-N,N-二乙基乙銨(溴鹽) (3.3 g，7.74

mmol，94%產率)。

MS ESI m/z 326.1 (M+H)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 - 8.00 (m, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 4.95 - 4.75 (m, 2H), 3.29 - 3.12 (m, 6H), 1.35 - 1.18 (m, 9H)。

【0425】 **57B**：2-(((4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-5-基)甲基)胺基)乙-1-醇：將N-((4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-5-基)甲基)-N,N-二乙基乙銨(40 mg，0.122 mmol)及2-胺基乙-1-醇(0.1 mL，1.222 mmol)於二噁烷(1 mL)中之混合物在75℃下加熱72小時。混合物隨後用EtOAc稀釋，且用水洗滌。有機物經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，得到呈淡橙色固體狀之2-(((4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-5-基)甲基)胺基)乙-1-醇(26 mg，0.091 mmol，74.3%產率)。

MS ESI m/z 287.8 (M+H)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 - 7.73 (m, 1H), 6.67 - 6.35 (m, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 2H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 2.99 - 2.74 (m, 2H)。

【0426】 **57**：將(S)-5-溴-N-(3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(25 mg，0.063 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼啉) (19.06 mg，0.075 mmol)及乙酸鉀(18.42 mg，0.188 mmol)於二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣並用N_2回填。向混合物中添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(5.11 mg，6.26 μmol)，且將反應物脫氣並用N_2回填。在100℃下加熱反應混合物6小時。將反應混合物冷卻至室溫，且添加磷酸三鉀(0.094 mL，0.188 mmol)、2-(((4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-5-基)甲基)胺基)乙-1-醇(17.90 mg，0.063 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀

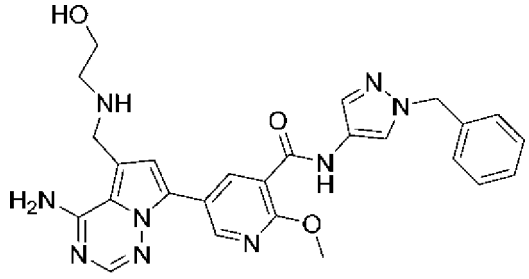
(II)二氯甲烷錯合物(5.11 mg，6.26 μmol)。將反應混合物脫氣並用N_2回填，且加熱6小時。將反應混合物冷卻至室溫，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之(S)-5-(4-胺基-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(9.7 mg，0.018 mmol，29.5%產率)。

MS ESI m/z 526.0 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 - 8.90 (m, 1H), 8.79 - 8.72 (m, 1H), 8.47 - 8.28 (m, 1H), 8.05 - 7.92 (m, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 4H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 4.79 - 4.68 (m, 1H), 4.62 - 4.44 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.77 - 3.68 (m, 2H), 3.50 - 3.34 (m, 2H), 3.18 - 3.01 (m, 2H)。

【0427】

實例58 5-(4-胺基-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺：



【0428】 將N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-5-溴-2-甲氧基菸鹼醯胺(25 mg，0.065 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼烷) (19.67 mg，0.077 mmol)、乙酸鉀(19.01 mg，0.194 mmol)於二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣並用N_2回填。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(5.27 mg，6.46 μmol)，且將混合物脫氣並用N_2回填三次。在100℃下加熱反應混合物3小時。在冷卻至室溫之後，添加2-(((4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)甲基)胺基)乙-1-醇

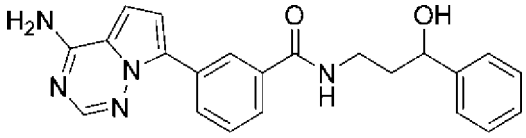
(18.47 mg，0.065 mmol)、2 M磷酸三鉀(0.097 mL，0.194 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(5.27 mg，6.46 μmol)，且在100℃下加熱反應物5小時。將反應混合物冷卻至室溫，且經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：1-41% B歷時25分鐘，隨後在100% B保持6分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到呈白色固體狀之5-(4-胺基-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(11.1 mg，0.022 mmol，33.5%產率)。

MS ESI m/z 514.1 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.24 - 10.06 (m, 1H), 8.96 - 8.87 (m, 1H), 8.77 - 8.57 (m, 1H), 8.16 - 8.05 (m, 1H), 8.08 - 7.96 (m, 1H), 7.78 - 7.51 (m, 1H), 7.42 - 7.25 (m, 6H), 5.39 - 5.23 (m, 2H), 4.64 - 4.49 (m, 2H), 4.16 - 4.01 (m, 3H), 3.78 - 3.61 (m, 2H), 3.17 - 2.98 (m, 2H)。

【0429】

實例59 3-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-(3-羥基-3-苯基丙基)苯甲醯胺：



【0430】 **59A**：將7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-4-胺(0.200 g，0.939 mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲酸(0.279 g，1.127 mmol)、磷酸三鉀(2 M於水中) (1.408 mL，2.82 mmol)及N,N-二甲基甲醯胺(4.0 mL)之混合物用真空及氮氣脫氣(3次)。添加

1,1'-雙(二第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈀(0.069 g，0.094 mmol)，且將反應混合物脫氣(2次)。將反應混合物立即浸沒於95℃下之油浴中且攪拌隔夜。將反應混合物冷卻至室溫，且隨後用水(2 mL)稀釋，接著用1 N鹽酸水溶液(2 mL)稀釋，產生沈澱。藉由真空過濾收集固體並減壓乾燥，得到呈灰色固體狀之3-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)苯甲酸(0.117 g，0.460 mmol，49.0%產率)。

MS ESI m/z 255.1 (M+H)

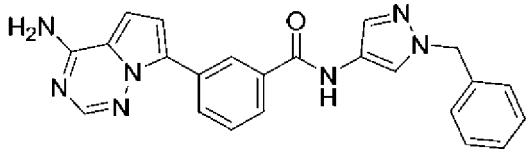
【0431】 **59**：將3-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)苯甲酸(0.025 g，0.098 mmol)、3-胺基-1-苯基丙-1-醇(0.022 g，0.147 mmol)、許尼希氏鹼(0.052 mL，0.295 mmol)及BOP (0.048 g，0.108 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(1.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌60分鐘。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18, 19 × 200 mm, 5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：10-55% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持3分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(34.0 mg，87 μmol，88%)。

MS ESI m/z 388.2 (M+H)

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.53 (br s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.23 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 - 7.65 (m, 3H), 7.54 (br t, J=7.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 4H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 7.13 - 6.99 (m, 2H), 4.65 (br s, 1H), 3.59 - 3.43 (m, 2H), 3.40 - 3.29 (m, 1H), 1.97 - 1.78 (m, 2H)。

【0432】

實例60 3-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺：



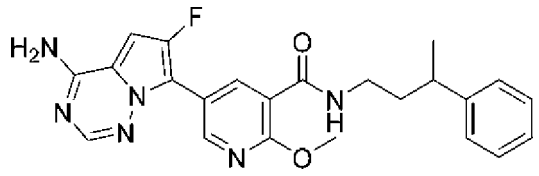
【0433】 將3-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)苯甲酸(0.025 g，0.098 mmol)、1-苯甲基-1H-吡唑-4-胺(0.026 g，0.147 mmol)、休尼格氏鹼(0.052 mL，0.295 mmol)及BOP (0.048 g，0.108 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(1.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌60分鐘。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18, 19 × 200 mm, 5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：15-100% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持2分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(30.0 mg，72 μmol，73%)。

MS ESI m/z 410.3 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 - 10.42 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.26 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90 - 7.69 (m, 3H), 7.68 - 7.55 (m, 2H), 7.43 - 7.21 (m, 5H), 7.16 - 6.97 (m, 2H), 5.32 (s, 2H)。

【0434】

實例61 5-(4-胺基-6-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲氧基-N-(3-苯基丁基)菸鹼醯胺：



【0435】 **61A**：將7-溴-6-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄-4-胺(0.131 g，0.569 mmol)、2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)菸鹼酸甲酯(0.200 g，0.682 mmol)、磷酸三鉀(2 M於水中) (0.853 mL，1.706 mmol)及二噁烷(4.0 mL)之混合物用真空及氮氣脫氣(3次)。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈀-CH_2Cl_2加合物(0.046 g，0.057 mmol)，且將反應混合物脫氣(2次)。將反應混合物浸沒於95℃下之油浴中且攪拌隔夜。反應混合物用乙酸乙酯稀釋，隨後用水及鹽水洗滌。收集有機層且依次用乙酸乙酯萃取水層。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。用二氯甲烷濕磨產物，經音波處理並分離，得到呈茶色固體狀之5-(4-胺基-6-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸甲酯(0.052 g，0.164 mmol，28.8%產率)。

MS ESI m/z 318.1 (M+H)

【0436】 **61B**：將5-(4-胺基-6-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸甲酯(0.052 g，0.164 mmol)及氫氧化鋰(H_2O) (6.88 mg，0.164 mmol)於甲醇(1 mL)、四氫呋喃(1 mL)及水(0.500 mL)之混合物中之不勻相混合物在室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑且充分乾燥殘餘物，得到呈淺棕色固體狀之5-(4-胺基-6-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸(鋰鹽) (0.051 g，0.164 mmol，100%產率)。化合物不經進一步純化即使用。

MS ESI m/z 304.1 (M+H)

【0437】 **61**：將5-(4-胺基-6-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄-7-基)-2-

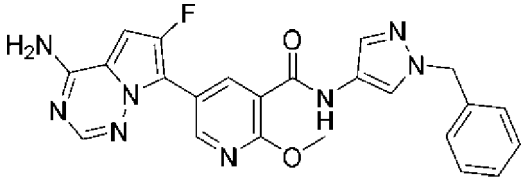
甲氧基菸鹼酸(鋰鹽) (0.025 g，0.081 mmol)、3-苯基丁-1-胺(0.018 g，0.121 mmol)、許尼希氏鹼(0.042 mL，0.242 mmol)及BOP (0.039 g，0.089 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(1.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌60分鐘。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18, 19 × 200 mm, 5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：40-80% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持8分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(10.4 mg，24 μmol，29%)。

MS ESI m/z 435.2 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (s, 1H), 8.57 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.29 (br t, J=5.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (br s, 2H), 7.36 - 7.12 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.32 - 3.11 (m, 2H), 2.88 - 2.73 (m, 1H), 1.82 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.23 (br d, J=6.9 Hz, 3H)。

【0438】

實例62 5-(4-胺基-6-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



【0439】 將5-(4-胺基-6-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸(鋰鹽) (0.025 g，0.081 mmol)、1-苯甲基-1H-吡唑-4-胺(0.021 g，0.121 mmol)、許尼希氏鹼(0.042 mL，0.242 mmol)及BOP (0.039 g，0.089 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(1.0 mL)中之混合物在室

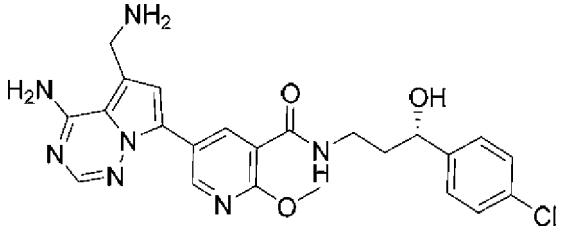
溫下攪拌60分鐘。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18, 19 × 200 mm, 5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：20-60% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(11.2 mg，23 μmol，29%)。

MS ESI m/z 459.1 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.31 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.59 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.89 (br s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.45 - 7.20 (m, 5H), 6.91 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.04 (s, 3H)。

【0440】

實例63 (S)-5-(4-胺基-5-(胺基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



【0441】 將(S)-5-溴-N-(3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(25 mg，0.063 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼喃) (19.67 mg，0.077 mmol)、乙酸鉀(19.01 mg，0.194 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣並用N_2回填。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(5.27 mg，6.46 μmol)，且將溶液脫氣並用N_2回填三次。隨後在100℃下加熱反應混合物6小時。將混合物冷卻至室溫，且添加5-(胺基甲基)-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-4-

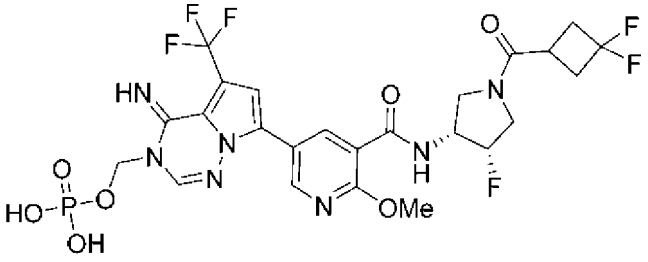
胺(15.14 mg，0.063 mmol)、磷酸三鉀(0.097 mL，0.194 mmol) (2 M於水中)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(5.27 mg，6.46 μmol)。在100℃下加熱反應混合物5小時。將混合物冷卻至室溫且經由矽藻土過濾。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；梯度：7-47% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持6分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到(S)-5-(4-胺基-5-(胺基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(4.7 mg，9.75 μmol，16%產率)。

MS ESI m/z 482.0 (M+H)

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.10 - 8.84 (m, 1H), 8.82 - 8.54 (m, 1H), 8.50 - 8.31 (m, 1H), 8.05 - 7.69 (m, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 4H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 4.79 - 4.67 (m, 1H), 4.32 - 4.26 (m, 2H), 4.06 (s, 3H),3.48 - 3.32 (m, 2H), 1.98 - 1.80 (m, 2H)。

【0442】

實例64 磷酸二氫(7-(5-(((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)胺甲醯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-4-亞胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-3(4H)-基)甲酯：



【0443】 向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-

基)-N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(300 mg，0.538 mmol)、碘化鉀(313 mg，1.884 mmol)及碳酸鉀(223 mg，1.614 mmol)於乙腈(6 mL)中之混合物中添加磷酸二第三丁酯(氯甲基)酯(487 mg，1.884 mmol)，且在55℃下加熱混合物15小時。隨後將混合物冷卻至室溫，且經由矽藻土墊過濾並用約100 ml乙腈洗滌。隨後真空濃縮濾液，得到黃色油狀物。將上述黃色油狀物溶解於3 mL丙酮及3 mL水中。在50℃下加熱所得混合物2小時。溶液自黃色變成淡黃色。隨後過濾混合物且藉由製備型HPLC純化。管柱：waters sunfire製備型C18 OBD，5 mM 30×150 mm，溶劑：A：10% MeCN/90%水+ 0.1% TFA；溶劑B：90% MeCN/10%水+ 0.1% TFA；流動速率：50 mL/min；梯度：10% B至60% B歷時15分鐘，60% B至100% B歷時0.5分鐘，隨後在100% B保持3.5分鐘。收集含有所需產物之溶離份且藉由凍乾器乾燥，得到呈白色固體狀之磷酸二氫(7-(5-(((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)胺甲醯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-4-亞胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-3(4H)-基)甲酯(145 mg，0.217 mmol，56.5%產率)。

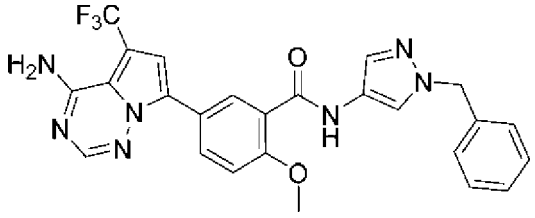
MS ESI m/z 668.0 (M+H)

1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.96 - 8.86 (m, 2H), 8.59 - 8.50 (m, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 1H), 5.97 - 5.89 (m, 2H), 5.43 - 5.22 (m, 1H), 4.98 - 4.74 (m, 1H), 4.22 - 4.17 (m, 3H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 3.98 - 3.69 (m, 2H), 3.53 - 3.35 (m, 1H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 4H)。

【0444】

實例65 5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-(1-苯

甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯甲醯胺



【0445】 **65A**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基苯甲酸：

向7-溴-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(200 mg，0.712 mmol)及5-二羥硼基-2-甲氧基苯甲酸(167 mg，0.854 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加磷酸三鉀(1.067 mL，2.135 mmol) (2 M於H_2O中)。藉由氮氣鼓泡使反應混合物脫氣(5分鐘)。添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(58.1 mg，0.071 mmol)，且再繼續氮氣鼓泡5分鐘。密封反應容器且加熱至90℃後保持12小時。添加甲醇且分離固體產物，得到呈白色固體狀之5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基苯甲酸(160 mg，0.431 mmol，60.6%產率)。

MS ESI m/z 353.1 (M+H)

1H NMR (400MHz, CD_3OD) d8.46 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.21 - 8.15 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.21 (d, J=2.6 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H)。

【0446】 **65**：向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基苯甲酸(20 mg，0.057 mmol)及1-苯甲基-1H-吡唑-4-胺(14.75 mg，0.085 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加DIEA (0.030 mL，0.170 mmol)及BOP (27.6 mg，0.062 mmol)。在室溫下攪拌混合物15分鐘。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18, 19 × 200 mm, 5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：25-75% B歷時20

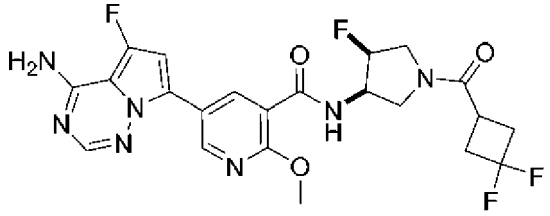
分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯甲醯胺(1.5 mg，0.020 mmol，35%)。

MS ESI m/z 508.0 (M+H)

1H NMR (500MHz, DMSO-d6) d 10.23 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.16 - 8.05 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 - 7.21 (m, 6H), 5.29 (s, 2H), 3.92 (s, 2H)。

【0447】

實例66 5-{4-胺基-5-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0448】向5-(4-胺基-5-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(1.0 TFA) (14 mg，0.028 mmol)、3,3-二氟環丁烷-1-甲酸(3.79 mg，0.028 mmol)及DIPEA (0.017 mL，0.097 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加BOP (14.76 mg，0.033 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；梯度：9-49% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到5-{4-胺基-5-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-

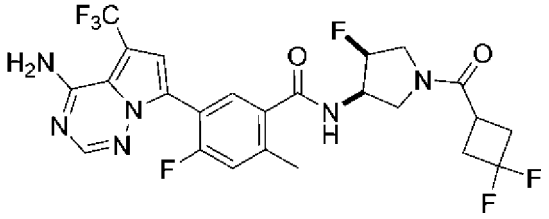
1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(TFA) (8.7 mg，0.013 mmol，46%)

MS ESI m/z 508.1 (M+H)

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.89 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.82 - 8.71 (m, 1H), 8.54 (br dd, J=7.0, 4.9 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.44 - 5.16 (m, 1H), 4.87 - 4.57 (m, 1H), 4.03 (d, J=6.4 Hz, 3H), 3.99 - 3.23 (m, 4H), 3.17 (s, 1H), 2.93 - 2.63 (m, 4H)。

【0449】

實例67 5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-4-氟-2-甲基苯甲醯胺



【0450】 **67A**：5-(4-(雙(4-甲氧基苯甲基)胺基)-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-4-氟-2-甲基苯甲酸甲酯：將4-氟-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(174 mg，0.591 mmol)、磷酸三鉀(2 M於水中) (0.806 mL，1.611 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈀-CH_2Cl_2加合物(43.9 mg，0.054 mmol)及7-溴-N,N-雙(4-甲氧基苯甲基)-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(280 mg，0.537 mmol)於DMF (10 mL)中之脫氣溶液劃分成4等份，且在微波下在135℃下攪拌該等等份60分鐘。反應混合物用EtOAc (150 mL)稀釋，用10%氯化鋰溶液(50 × 2 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。過濾並濃縮，得到粗產物，在矽膠管柱上用己烷

/EtOAc (100/0至80/20)純化該粗產物，得到5-(4-(雙(4-甲氧基苯甲基)胺基)-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-4-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(232.5 mg，0.359 mmol，66.9%產率)。

MS ESI m/z 609.2 (M+H)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 5H), 6.87 (d, J=8.6 Hz, 5H), 4.64 (s, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 2.71 (s, 3H)。

【0451】 **67B**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-4-氟-2-甲基苯甲酸甲酯：將5-(4-(雙(4-甲氧基苯甲基)胺基)-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-4-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(232 mg，0.381 mmol)於TFA (2 mL)中之溶液在微波下加熱至130℃後保持25分鐘。濃縮反應混合物且用水(50 mL)稀釋。用1.5 M Na_2HPO_4溶液(20 mL × 2)、水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌有機物。有機物經無水硫酸鈉乾燥，過濾並真空濃縮，得到粗產物，在矽膠管柱上用己烷/EtOAc (100/0至20/80)純化該粗產物，得到5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-4-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(151 mg，0.398 mmol，104%產率)。

MS ESI m/z 375.1 (M+H)

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.32 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.42 (d, J=11.3 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.61 (s, 3H)。

【0452】 **67C**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-4-氟-2-甲基苯甲酸鈉(鈉鹽)：將5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-4-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(151 mg，0.410 mmol)及1

M NaOH溶液(0.615 mL，0.615 mmol)於MeOH (2 mL)中之溶液在微波下加熱至100℃後保持30分鐘。濃縮反應混合物，得到5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-4-氟-2-甲基苯甲酸鈉(鈉鹽)(151 mg，0.401 mmol，98%產率)。

【0453】 **67D**：(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-4-氟-2-甲基苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯：向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-4-氟-2-甲基苯甲酸(鈉鹽) (151 mg，0.426 mmol)、(3R,4S)-3-胺基-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(96 mg，0.469 mmol)及DIPEA (0.223 mL，1.279 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加BOP (226 mg，0.511 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應混合物用EtOAc (80 mL)稀釋，用10%氯化鋰溶液(30 × 2 mL)及鹽水(30 mL)洗滌。有機物經Na_2SO_4乾燥。過濾並濃縮，得到粗產物，在矽膠管柱上用己烷/EtOAc (100/0至20/80)純化該粗產物，得到(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-4-氟-2-甲基苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(163.7 mg，0.303 mmol，71.1%產率)。

MS ESI m/z 542.1 (M+H)。

【0454】 **67E**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-4-氟-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲基苯甲醯胺(TFA)：將(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-4-氟-2-甲基苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(163.7 mg，0.303 mmol)於TFA (2 mL)中之溶液在23℃下攪拌1小時。濃縮反應混合物且用醚(10 mL)濕磨。收集固體5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-

4-氟-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲基苯甲醯胺(TFA) (150 mg，0.271 mmol，89%產率)。

MS ESI m/z 441.0。

【0455】 **67**：向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-4-氟-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲基苯甲醯胺(TFA) (15 mg，0.027 mmol)、3,3-二氟環丁烷-1-甲酸(4.05 mg，0.030 mmol)及DIPEA (0.024 mL，0.135 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加BOP (14.36 mg，0.032 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：在26% B保持0分鐘，26-66% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-4-氟-2-甲基苯甲醯胺(6.4 mg，0.011 mmol，42%)。

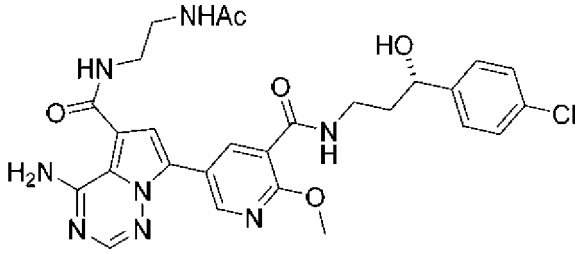
MS ESI m/z 559.3 (M+H)

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.56 (br dd, J=14.6, 7.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 5.39 - 5.13 (m, 1H), 4.76 - 4.45 (m, 1H), 3.95 - 3.78 (m, 2H), 3.77 - 3.56 (m, 2H), 3.21 - 3.03 (m, 1H), 2.89 - 2.67 (m, 4H), 2.44 (d, J=2.7 Hz, 3H)。

【0456】

實例68 5-{4-胺基-5-[(2-乙醯胺基乙基)胺甲醯基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]

三咔-7-基}-N-[(3S)-3-(4-氯苯基)-3-羥丙基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0457】 **68A**：(S)-5-溴-N-(3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-2-甲氧基菸鹼醯胺：將5-溴-2-甲氧基菸鹼酸(0.50 g，2.155 mmol)、BOP (1.144 g，2.59 mmol)、(S)-3-胺基-1-(4-氯苯基)丙-1-醇(0.527 g，2.370 mmol)及三乙胺(1.051 ml，7.54 mmol)於DMF (10.77 ml)中之溶液在室溫下攪拌75分鐘。真空移除DMF。添加EtOAc及10% LiCl水溶液。分離各層，且EtOAc層用10% LiCl水溶液、飽和$NaHCO_3$水溶液、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且真空蒸發，得到茶棕色油狀物(1.56 g)。將粗產物溶解於CH_2Cl_2中，且藉由急驟管柱層析(Teledyne-Isco RediSep Rf 24 g管柱；用0-100% EtOAc/己烷溶離)純化，得到呈白色固體狀之(S)-5-溴-N-(3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(0.785 g，91%)。

MS ESI m/z 402.9 (M+H)

【0458】 **68B**：(S)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)菸鹼醯胺：將(S)-5-溴-N-(3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(0.7847 g，1.963 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼啉) (0.598 g，2.356 mmol)及乙酸鉀(0.289 g，2.95 mmol)於二噁烷(9.67 ml)中之混合物用真空/氮氣脫氣(4次)。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈀-CH_2Cl_2加合物(0.160 g，0.196 mmol)，且將混合物用真空/氮氣再次脫

氣(2次)。將反應混合物浸沒於80℃下之油浴中且攪拌隔夜。在冷卻至室溫之後，經由矽藻土過濾反應混合物，用二噁烷沖洗。將濾液真空蒸發至乾燥。添加醚，接著用音波處理2分鐘。經由矽藻土過濾混合物且真空蒸發濾液，得到棕色油狀物(1.57 g)。將粗產物溶解於CH_2Cl_2中，且經由25 mm針筒過濾器用0.45微米尼龍(Nylon)膜過濾。矽膠急驟層析(Teledyne-Isco RediSep Rf 40 g管柱；用0-100% EtOAc/己烷溶離)，得到呈灰白色固體狀之(S)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)菸鹼醯胺(0.492 g，1.102 mmol，56%)。

MS ESI m/z 447.1/449.1 (M+H)。

【0459】 **68C**：(S)-4-胺基-7-(5-((3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)胺甲醯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-甲酸乙酯：將4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-甲酸乙酯(0.262 g，0.92 mmol)及(S)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)菸鹼醯胺(0.4921 g，1.102 mmol)於磷酸三鉀(2.0 M水溶液)(1.380 ml，2.76 mmol)中之組合物用N_2脫氣。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(0.075 g，0.092 mmol)，接著再次脫氣。在105℃下加熱反應混合物2.5小時。反應混合物用EtOAc(25 mL)稀釋。分離各層，且有機物用飽和碳酸氫鈉水溶液(2 ×)及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空蒸發，得到油狀物(0.48 g)。將粗產物懸浮於醚中且用音波處理2分鐘。藉由過濾收集固體，用醚沖洗且真空乾燥，得到淺綠色固體。用甲醇濕磨產物(包括汽提去除醚之醚濾液)，得到呈淺灰色粉末狀之(S)-4-胺基-7-(5-((3-(4-氯苯基)-3-

羥丙基)胺甲醯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-5-甲酸乙酯(0.327 g，0.623 mmol，68%)。

MS ESI m/z 525.0/527.0 (M+H)

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.25 - 9.11 (m, 1H), 8.88 (br s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.57 - 8.37 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (s, 4H), 5.52 (br d, J=3.9 Hz, 1H), 4.72 (br d, J=3.2 Hz, 1H), 4.37 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.39 (br d, J=5.6 Hz, 2H), 2.01 - 1.73 (m, 2H), 1.37 (br t, J=7.0 Hz, 3H)。

【0460】 **68D**：(S)-4-胺基-7-(5-((3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)胺甲醯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-5-甲酸：將(S)-4-胺基-7-(5-((3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)胺甲醯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-5-甲酸乙酯(0.327 g，0.623 mmol)於THF (1.87 mL)、乙醇(1.87 mL)及氫氧化鈉(1.0 N) (1.869 mL，1.869 mmol)中之黏稠懸浮液在室溫下攪拌16小時。將反應溶液浸沒於0℃冰浴中，且緩慢添加1 N HCl直至達至pH 7。藉由過濾收集沈澱，用水沖洗且真空乾燥。真空濃縮濾液以移除乙醇及THF，且收集第二批產物並與第一批產物合併。將固體懸浮於醚中，用音波處理2分鐘，藉由過濾收集，用醚沖洗且真空乾燥，得到呈淺茶色固體狀之(S)-4-胺基-7-(5-((3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)胺甲醯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-5-甲酸(0.241 g，0.485 mmol，78%)。

MS ESI m/z 497.0/499.0 (M+H)

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.92 - 9.58 (m, 1H), 8.85 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.75 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.51 (br t, J=5.2 Hz, 1H), 8.33

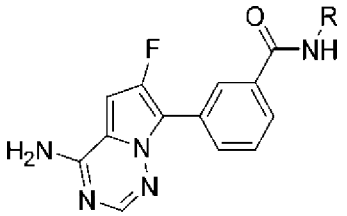
(br s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (s, 4H), 5.52 (br d, J=3.1 Hz, 1H), 4.71 (br s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.44 - 3.39 (m, 2H), 1.86 (dt, J=14.6, 7.2 Hz, 2H)。

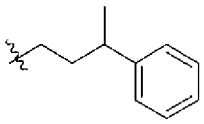
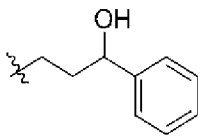
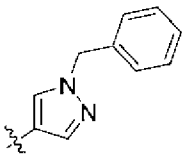
【0461】 **68**：將(S)-4-胺基-7-(5-((3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)胺甲醯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-5-甲酸(10.0 mg，0.020 mmol)、BOP (10.68 mg，0.024 mmol)、N-(2-胺基乙基)乙醯胺(2.261 mg，0.022 mmol)及三乙胺(9.82 µl，0.070 mmol)於DMF (201 µl)中之溶液在室溫下攪拌16小時。反應混合物用甲醇稀釋，且經由針筒過濾器用0.45微米尼龍膜過濾。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18, 19 × 200 mm, 5 µm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：18-58% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到(S)-N-(2-乙醯胺基乙基)-4-胺基-7-(5-((3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)胺甲醯基)-6-甲氧基吡啶-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-5-甲醯胺(3.3 mg，28%)。

MS ESI m/z 581.1 (M+H)

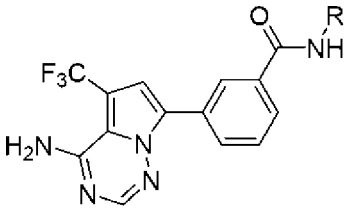
1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.46 - 10.18 (m, 1H), 8.94 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.75 (br t, J=5.3 Hz, 1H), 8.67 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.55 (br t, J=5.3 Hz, 1H), 8.19 (br s, 1H), 8.04 (br t, J=5.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.39 (s, 4H), 4.71 (br s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.49 - 3.42 (m, 1H), 3.42 - 3.31 (m, 2H), 3.25 (q, J=6.3 Hz, 2H), 1.94 - 1.85 (m, 2H), 1.83 (s, 3H)。

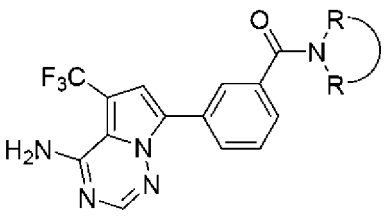
【0462】 **表1.** 表1中之化合物係藉由實例4及61中詳述之方法製備。化合物係外消旋的。

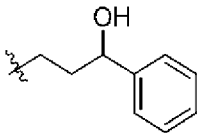
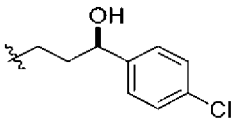
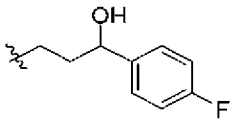
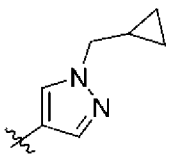
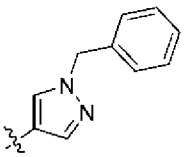


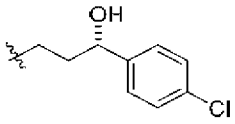
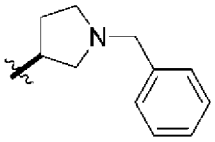
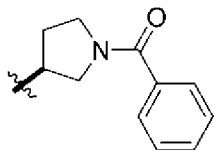
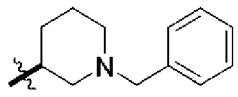
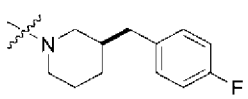
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
69	3-{4-胺基-6-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-(3-苯基丁基)苯甲醯胺		404.2	8.50 (br t, J=5.2 Hz, 1H), 8.34 - 8.28 (m, 1H), 8.06 - 7.96 (m, 2H), 7.86 (br s, 2H), 7.78 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 4H), 7.21 - 7.12 (m, 1H), 6.96 - 6.86 (m, 1H), 3.53 - 3.47 (m, 1H), 3.26 - 3.08 (m, 2H), 2.85 - 2.74 (m, 1H), 2.55 (m, 3H), 1.87 - 1.77 (m, 2H)
70	3-{4-胺基-6-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-(3-羥基-3-苯基丙基)苯甲醯胺		405.9	8.58 - 8.51 (m, 1H), 8.33 - 8.28 (m, 1H), 8.05 - 7.95 (m, 2H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 4H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 1H), 5.46 - 5.40 (m, 1H), 4.68 - 4.58 (m, 1H), 3.39 - 3.29 (m, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 2H)
71	3-{4-胺基-6-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺		428.2	10.64 - 10.58 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.17 - 8.12 (m, 1H), 8.06 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 - 7.79 (m, 3H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.39 - 7.22 (m, 5H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 5.33 - 5.25 (m, 2H)

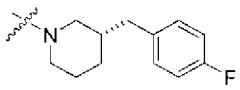
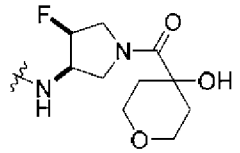
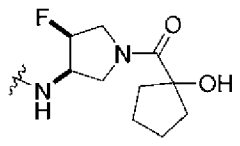
【0463】 **表2.** 表2中之化合物係藉由實例2中詳述之方法製備。在產生三級醯胺的情況下，將描繪出完整胺。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。

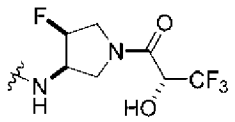
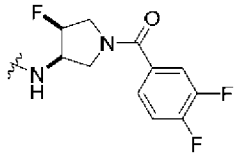
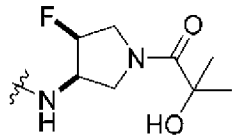
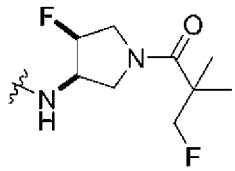
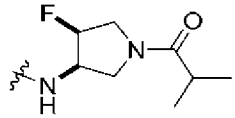


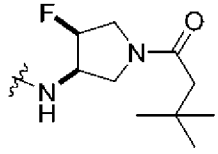
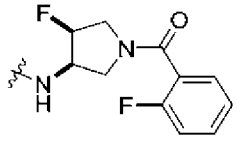
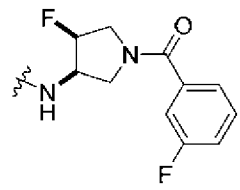
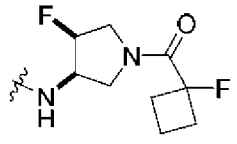
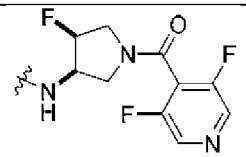


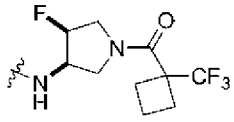
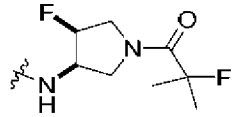
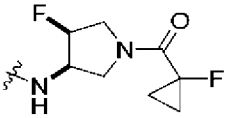
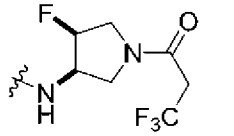
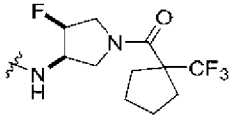
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
72	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-(3-羥基-3-苯基丙基)苯甲醯胺		455.9	8.55 (br t, J=5.1 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.83 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 2H), 7.40 - 7.28 (m, 4H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 4.70 - 4.61 (m, 1H), 3.53 - 3.49 (m, 2H), 3.40 - 3.31 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 2H)
73	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R)-3-(4-氯苯基)-3-羥丙基]苯甲醯胺		489.9	8.55 (br s, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.27 - 8.13 (m, 2H), 7.83 (br d, J=5.3 Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 7.38 (br s, 4H), 4.66 (br s, 1H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 1.96 - 1.81 (m, 2H) (峰由於溶劑抑制丟失)
74	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[3-(4-氟苯基)-3-羥丙基]苯甲醯胺		474.2	8.60 - 8.51 (m, 1H), 8.45 - 8.36 (m, 1H), 8.27 - 8.20 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 1H), 7.65 - 7.54 (m, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.14 (br t, J=8.8 Hz, 2H), 5.46 - 5.37 (m, 1H), 4.70 - 4.61 (m, 1H), 3.49 - 3.29 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 2H)
75	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]苯甲醯胺		441.9	10.56 - 10.52 (m, 1H), 8.57 - 8.51 (m, 1H), 8.26 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 3H), 3.96 (br d, J=7.1 Hz, 2H), 1.28 - 1.19 (m, 1H), 0.58 - 0.50 (m, 2H), 0.40 - 0.32 (m, 2H)
76	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺(2 TFA)		478.3	10.62 - 10.53 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.24 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.98 - 7.90 (m, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.40 - 7.22 (m, 5H), 5.32 (s, 2H)

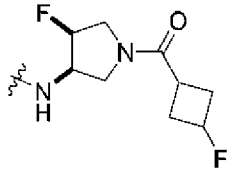
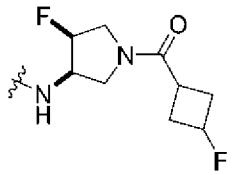
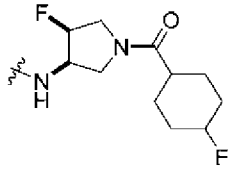
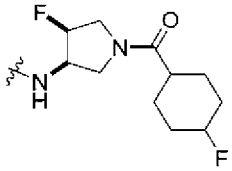
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
77	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3S)-3-(4-氯苯基)-3-羥丙基]苯甲醯胺		490.1	8.60 - 8.53 (m, 1H), 8.43 - 8.33 (m, 1H), 8.26 - 8.13 (m, 2H), 7.87 - 7.78 (m, 1H), 7.64 - 7.51 (m, 2H), 7.37 (br s, 4H), 5.55 - 5.45 (m, 1H), 4.71 - 4.60 (m, 1H), 3.41 - 3.31 (m, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 2H)
78	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3S)-1-苯甲基吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		481.2	8.57 (br d, J=6.9 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.26 - 8.19 (m, 1H), 8.19 - 8.13 (m, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 2H), 7.38 - 7.27 (m, 4H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 4.48 - 4.35 (m, 1H), 3.41 - 3.32 (m, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 3H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 1.82 (br dd, J=13.1, 7.1 Hz, 1H)
79	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3S)-1-苯甲醯基吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		494.9	8.79 - 8.65 (m, 1H), 8.46 - 8.33 (m, 1H), 8.26 - 8.12 (m, 2H), 7.93 - 7.76 (m, 1H), 7.65 - 7.39 (m, 7H), 4.61 - 4.35 (m, 1H), 3.86 - 3.67 (m, 1H), 3.62 - 3.58 (m, 1H), 3.42 - 3.31 (m, 1H), 3.20 - 3.13 (m, 1H), 2.30 - 2.11 (m, 1H), 1.90 (s, 1H)
80	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3S)-1-苯甲基哌啶-3-基]苯甲醯胺		495.1	8.35 (s, 1H), 8.27 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.23 - 8.18 (m, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 4H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 4.03 - 3.93 (m, 1H), 3.55 - 3.46 (m, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.60 - 1.48 (m, 1H), 1.42 - 1.29 (m, 1H)
81	7-{3-[(3R)-3-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-1-羰基]苯基}-5-(三氟甲基)吡		498.2	8.22 - 8.12 (m, 1H), 8.11 - 8.01 (m, 2H), 8.00 - 7.90 (m, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.33 (m, 1H),

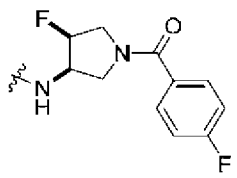
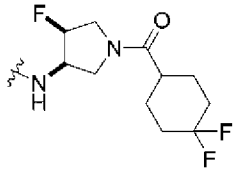
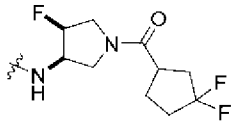
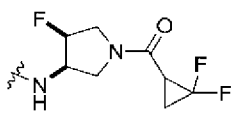
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺			7.31 - 7.18 (m, 2H), 7.16 - 7.05 (m, 1H), 7.02 - 6.88 (m, 1H), 6.65 (br s, 1H), 4.42 - 4.14 (m, 1H), 3.11 - 2.97 (m, 1H), 2.89 - 2.76 (m, 1H), 2.73 - 2.54 (m, 2H), 2.30 - 2.15 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.65 - 1.57 (m, 1H), 1.54 - 1.34 (m, 1H), 1.32 - 1.16 (m, 1H)
82	7-{3-[(3S)-3-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-1-羰基]苯基}-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺		497.9	8.16 (s, 1H), 8.12 - 8.02 (m, 2H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.54 (br s, 2H), 7.47 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 2H), 7.18 - 7.07 (m, 1H), 6.97 (br s, 1H), 6.73 - 6.61 (m, 1H), 4.45 - 4.29 (m, 1H), 3.62 - 3.50 (m, 1H), 3.11 - 2.98 (m, 1H), 2.89 - 2.77 (m, 1H), 2.74 - 2.56 (m, 2H), 2.30 - 2.18 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.61 (br s, 1H), 1.54 - 1.35 (m, 1H), 1.32 - 1.18 (m, 1H)
83	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4-羥基氧雜環己烷-4-羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		537.4	8.77 - 8.65 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.24 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.90 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.61 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.35 - 5.10 (m, 1H), 4.68 - 4.48 (m, 1H), 4.45 - 4.28 (m, 1H), 4.04 - 3.10 (m, 5H), 2.10 - 1.95 (m, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 1H), 1.66 - 1.44 (m, 2H)；1個吡咯啶CH由於水抑制而未完整觀測到
84	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-羥基環戊烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		521.2	8.75 (br dd, J=18.9, 6.7 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.23 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.62 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.33 - 5.14 (m, 1H), 4.73 - 4.49 (m, 1H), 4.37 - 3.67 (m, 3H), 3.52 (br t, J=11.0 Hz, 1H), 2.12 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 2.00 - 1.83

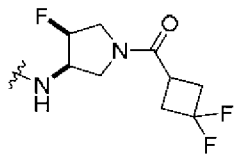
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
				(m, 1H), 1.80 - 1.50 (m, 6H)
85	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		535.3	8.79 (br dd, J=16.2, 7.0 Hz, 1H), 8.42 (br s, 1H), 8.22 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.61 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.08 - 6.80 (m, 1H), 5.39 - 5.17 (m, 1H), 4.99 - 4.81 (m, 1H), 4.78 - 4.58 (m, 1H), 4.21 (br t, J=9.3 Hz, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 1H), 3.71 - 3.48 (m, 1H)
86	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,4-二氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		549.2	8.75 - 8.52 (m, 1H), 8.48 - 8.33 (m, 1H), 8.21 (br s, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.88 (br d, J=15.4 Hz, 1H), 7.60 (br s, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.42 (br s, 1H), 5.48 - 5.08 (m, 1H), 4.90 - 4.53 (m, 1H), 4.08 - 3.59 (m, 4H)
87	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺(TFA)		495.1	8.64 - 8.51 (m, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.24 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 (br d, J=7.4 Hz, 1H), 7.60 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.41 - 5.12 (m, 1H), 4.72 - 4.50 (m, 1H), 4.47 - 4.25 (m, 1H), 4.10 - 3.42 (m, 3H), 1.38 - 1.29 (m, 6H)；水抑制遮擋一個吡咯啶CH
88	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟-2,2-二甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		511.1	8.59 (br d, J=6.2 Hz, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.24 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 8.16 (br s, 1H), 7.92 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.61 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.53 (br s, 1H), 5.36 - 5.14 (m, 1H), 4.76 - 4.57 (m, 1H), 4.56 - 4.31 (m, 2H), 4.09 - 3.57 (m, 3H), 1.25 (br s, 3H), 1.23 (br s, 3H)；水抑制遮擋一個吡咯啶CH
89	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		479.1	8.69 - 8.56 (m, 1H), 8.42 (br s, 1H), 8.22 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.51 (br s, 1H),

實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
				5.42 - 5.13 (m, 1H), 4.83 - 4.50 (m, 1H), 4.00 (br t, J=9.2 Hz, 1H), 3.93 - 3.77 (m, 2H), 3.76 - 3.71 (m, 1H), 2.76 - 2.59 (m, 1H), 1.02 (br s, 6H)
90	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二甲基丁醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]苯甲醯胺(TFA)		506.9	8.68 - 8.53 (m, 1H), 8.43 (br s, 1H), 8.23 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.61 (br t, J=7.7 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.41 - 5.13 (m, 1H), 4.80 - 4.49 (m, 1H), 4.07 - 3.48 (m, 4H), 2.28 - 2.07 (m, 2H), 1.01 (s, 9H)
91	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		531.1	8.73 - 8.51 (m, 1H), 8.48 - 8.34 (m, 1H), 8.22 (br dd, J=18.1, 7.7 Hz, 1H), 8.13 (br d, J=11.9 Hz, 1H), 7.95 - 7.82 (m, 1H), 7.65 - 7.41 (m, 4H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 5.46 - 5.12 (m, 1H), 4.88 - 4.56 (m, 1H), 4.06 - 3.50 (m, 4H)
92	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		531.1	8.75 - 8.51 (m, 1H), 8.47 - 8.33 (m, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.95 - 7.82 (m, 1H), 7.59 (br d, J=6.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 2H), 7.41 - 7.26 (m, 3H), 5.46 - 5.14 (m, 1H), 4.85 - 4.55 (m, 1H), 4.08 - 3.60 (m, 4H)
93	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		509.1	8.63 (br d, J=5.3 Hz, 1H), 8.42 (br s, 1H), 8.22 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.90 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.60 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.40 - 5.12 (m, 1H), 4.82 - 4.55 (m, 1H), 3.99 - 3.55 (m, 4H), 2.78 - 2.65 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.48 - 2.23 (m, 2H), 1.88 (br dd, J=10.1, 3.9 Hz, 1H), 1.67 - 1.47 (m, 1H)
94	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-		550.0	8.78 - 8.57 (m, 3H), 8.45 - 8.33 (m, 1H), 8.19 (br dd, J=17.5, 7.7 Hz, 1H), 8.10 (br d, J=11.8 Hz, 1H), 7.92 -

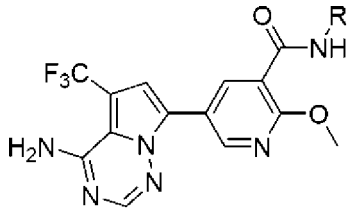
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	1-(3,5-二氟吡啶-4-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]苯甲醯胺			7.80 (m, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 1H), 7.48 (br d, J=19.7 Hz, 1H), 5.46 - 5.15 (m, 1H), 4.88 - 4.66 (m, 1H), 4.10 - 3.80 (m, 4H)
95	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[1-(三氟甲基)環丁烷羰基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		559.2	8.62 (br s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.29 - 8.21 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 (br d, J=7.1 Hz, 1H), 7.62 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.40 - 5.17 (m, 1H), 4.84 - 4.54 (m, 1H), 3.87 - 3.52 (m, 4H), 2.84 - 2.63 (m, 2H), 2.48 - 2.35 (m, 2H), 2.08 - 1.95 (m, 1H), 1.81 (br d, J=9.5 Hz, 1H)
96	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		497.1	8.72 (br dd, J=16.2, 7.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.27 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.93 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.63 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.40 - 5.16 (m, 1H), 4.83 - 4.58 (m, 1H), 4.24 - 3.36 (m, 4H), 1.62 - 1.49 (m, 6H)。
97	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-氟環丙烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		495.2	8.75 (br dd, J=18.8, 6.9 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.27 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 7.63 (br t, J=7.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.44 - 5.19 (m, 1H), 4.87 - 4.60 (m, 1H), 4.29 - 3.29 (m, 4H), 1.46 - 1.08 (m, 4H)。
98	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺(TFA)		519.2	8.67 (br dd, J=18.7, 6.9 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.23 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.90 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 7.62 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.41 - 5.18 (m, 1H), 4.80 - 4.55 (m, 1H)。
99	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		573.2	8.74 (br d, J=5.2 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.25 (br d, J=5.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.62 (br t, J=7.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.35 - 5.14 (m, 1H), 4.78 - 4.54 (m,

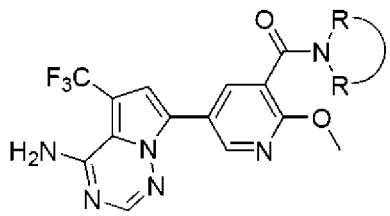
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
				1H),4.29 - 3.29 (m, 4H), 2.46 - 1.48 (m, 8H)。
100	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		509.0	8.78 - 8.65 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.26 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.61 (br t, J=7.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.41 - 4.99 (m, 2H), 4.83 - 4.54 (m, 1H), 3.90 - 3.79 (m, 1H), 3.79 - 3.54 (m, 2H), 3.54 - 3.40 (m, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.49 - 2.31 (m, 3H)
101	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		509.0	8.68 - 8.54 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.25 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.41 - 5.15 (m, 1H), 5.12 - 4.87 (m, 1H), 4.84 - 4.55 (m, 1H), 3.95 - 3.56 (m, 3H), 3.55 - 3.40 (m, 1H), 2.86 - 2.67 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 2.38 - 2.15 (m, 2H)
102	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4-氟環己烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		537.2	8.75 - 8.65 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.26 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.62 (td, J=7.6, 3.1 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.42 - 5.14 (m, 1H), 4.95 - 4.54 (m, 2H), 4.05 (br t, J=9.3 Hz, 1H), 3.98 - 3.48 (m, 3H), 3.17 (d, J=5.2 Hz, 1H), 2.00 - 1.86 (m, 2H), 1.72 - 1.43 (m, 5H)；1個吡咯啶CH由於水抑制而未觀測到
103	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4-氟環己烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		537.3	8.76 - 8.64 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.26 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.42 - 5.14 (m, 1H), 4.87 - 4.40 (m, 2H), 4.04 (br t, J=9.2 Hz, 1H), 3.97 - 3.83 (m, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 1H), 3.73 - 3.58 (m, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 1H), 2.06 (br d,

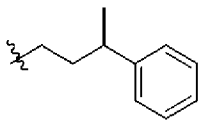
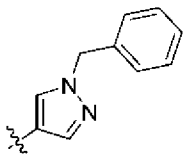
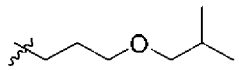
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
				J=5.5 Hz, 2H), 1.91 - 1.68 (m, 2H), 1.58 - 1.32 (m, 4H)
104	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		531.4	8.74 - 8.50 (m, 1H), 8.49 - 8.35 (m, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97 - 7.82 (m, 1H), 7.67 - 7.55 (m, 3H), 7.52 (br s, 1H), 7.28 (br t, J=8.8 Hz, 2H), 5.45 - 5.15 (m, 1H), 4.86 - 4.56 (m, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.83 (br d, J=17.5 Hz, 1H), 3.76 - 3.61 (m, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 1H)
105	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-二氟環己烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		555.4	8.80 - 8.68 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.24 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.90 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.61 (td, J=7.6, 4.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.45 - 5.13 (m, 1H), 4.85 - 4.55 (m, 1H), 4.06 (br t, J=9.2 Hz, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 1H), 3.88 - 3.68 (m, 1H), 3.68 - 3.36 (m, 1H), 2.72 - 2.57 (m, 1H), 2.05 (br s, 2H), 1.95 - 1.70 (m, 4H), 1.58 (br d, J=6.4 Hz, 2H)
106	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		541.2	8.62 (br dd, J=17.6, 6.9 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.26 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 7.62 (td, J=7.7, 3.5 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.44 - 5.13 (m, 1H), 4.83 - 4.60 (m, 1H), 4.12 - 3.98 (m, 1H), 3.98 - 3.83 (m, 2H), 3.82 - 3.58 (m, 2H), 2.41 - 2.26 (m, 2H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.13 - 2.06 (m, 2H), 1.93 - 1.75 (m, 1H)
107	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		513.3	8.87 - 8.72 (m, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.26 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 1H), 7.63 (td, J=7.7, 2.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 5.46 - 5.17 (m, 1H), 4.91 - 4.63 (m, 1H), 4.28 - 4.08 (m, 1H), 4.07 - 3.91 (m, 1H), 3.90 - 3.80 (m, 1H), 3.78 - 3.62

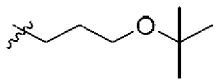
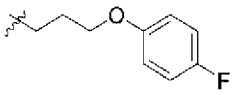
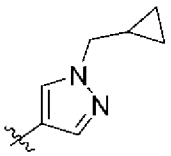
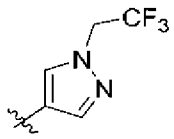
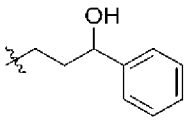
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
				(m, 1H), 3.12 - 2.84 (m, 1H), 2.03 - 1.81 (m, 2H)
108	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		527.0	8.76 (br dd, J=19.2, 7.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.22 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.61 (td, J=7.8, 2.1 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.39 - 5.13 (m, 1H), 4.83 - 4.53 (m, 1H), 3.90 (br t, J=9.2 Hz, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 1H), 3.78 - 3.67 (m, 1H), 3.56 - 3.38 (m, 1H), 3.22 - 3.05 (m, 1H), 2.89 - 2.68 (m, 4H)

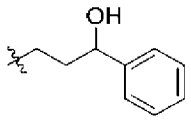
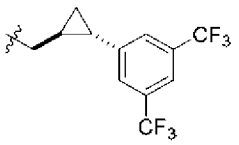
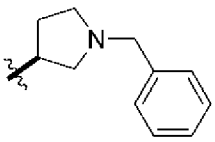
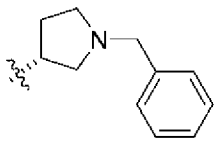
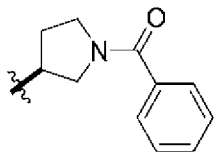
【0464】 **表3.** 表3中之化合物係藉由實例31中詳述之方法製備。在產生三級醯胺的情況下，將描繪出完整胺。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。

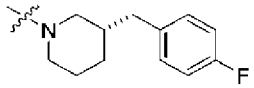
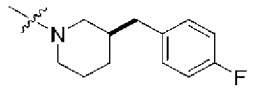
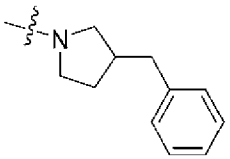


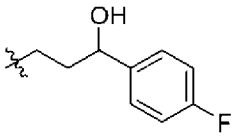
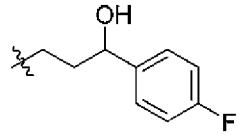
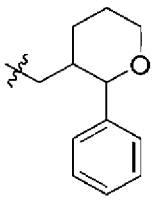
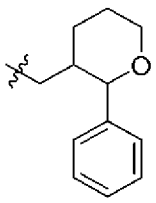
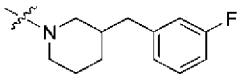


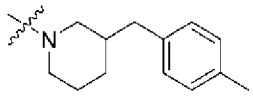
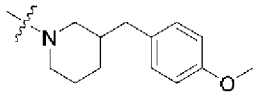
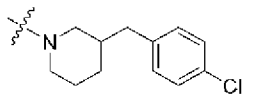
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
109	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基-N-(3-苯基丁基)吡啶-3-甲醯胺		484.9	8.92 - 8.85 (m, 1H), 8.75 - 8.68 (m, 1H), 8.32 - 8.24 (m, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 4H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.24 - 3.14 (m, 1H), 2.86 - 2.75 (m, 1H), 2.55 (s, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 2H), 1.27 - 1.20 (m, 3H)
110	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		509.1	10.30 (s, 1H), 8.97 - 8.86 (m, 1H), 8.78 - 8.66 (m, 1H), 8.24 - 8.07 (m, 2H), 7.67 - 7.56 (m, 2H), 7.41 - 7.19 (m, 5H), 5.38 - 5.26 (m, 2H), 4.06 - 3.97 (m, 3H)
111	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-		466.9	8.86 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.72 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.38 (br. s., 1H), 8.15 (s,

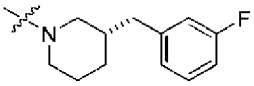
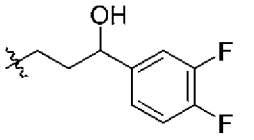
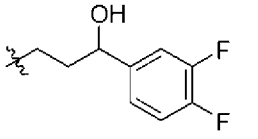
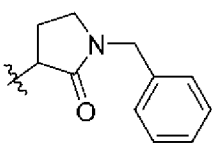
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	2-甲氧基-N-[3-(2-甲基丙氧基)丙基]吡啶-3-甲醯胺			1H), 7.57 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.43 (t, J=6.1 Hz, 1H), 3.36 (d, J=6.1 Hz, 2H), 3.14 (d, J=6.6 Hz, 2H), 1.85 - 1.69 (m, 3H), 0.84 (d, J=6.6 Hz, 6H)。
112	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[3-(第三丁氧基)丙基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		466.9	8.88 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.75 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.30 (t, J=5.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 1.71 (t, J=6.4 Hz, 2H), 1.14 (s, 9H)。
113	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[3-(4-氟苯氧基)丙基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		505.2	8.88 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.73 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.45 (t, J=5.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.12 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.96 (dd, J=8.9, 4.3 Hz, 2H), 4.10 - 3.96 (m, 5H), 3.53 - 3.42 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 2H)。
114	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		472.9	10.33 - 10.27 (m, 1H), 8.98 - 8.90 (m, 1H), 8.81 - 8.74 (m, 1H), 8.23 - 8.16 (m, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 2H), 4.10 - 4.01 (m, 3H), 3.96 (d, J=7.1 Hz, 2H), 1.30 - 1.17 (m, 1H), 0.60 - 0.48 (m, 2H), 0.37 (br d, J=4.5 Hz, 2H)
115	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基-N-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-甲醯胺		501.1	10.49 - 10.39 (m, 1H), 9.00 - 8.91 (m, 1H), 8.80 - 8.71 (m, 1H), 8.30 - 8.22 (m, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 1H), 5.21 - 5.08 (m, 2H), 4.09 - 3.98 (m, 3H)
116	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-(3-羥基-3-苯基丙基)-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		487.1	8.94 - 8.85 (m, 1H), 8.82 - 8.71 (m, 1H), 8.63 - 8.48 (m, 1H), 8.26 - 8.08 (m, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 4H), 7.29 - 7.18 (m, 1H), 5.54 - 5.40 (m, 2H), 4.79 - 4.60 (m, 1H), 4.09 - 3.95 (m, 6H), 3.55 - 3.33 (m, 1H), 1.95 -

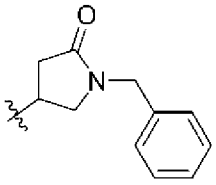
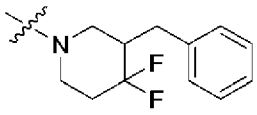
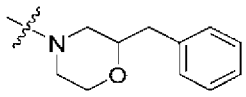
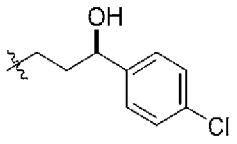
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
				1.76 (m, 2H)
117	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-(3-羥基-3-苯基丙基)-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		487.2	8.94 - 8.85 (m, 1H), 8.82 - 8.71 (m, 1H), 8.63 - 8.48 (m, 1H), 8.26 - 8.08 (m, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 4H), 7.29 - 7.18 (m, 1H), 5.54 - 5.40 (m, 2H), 4.79 - 4.60 (m, 1H), 4.09 - 3.95 (m, 6H), 3.55 - 3.33 (m, 1H), 1.95 - 1.76 (m, 2H)
118	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{[(1S,2S)-2-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]環丙基]甲基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		619.3	8.89 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.55 (br. s., 1H), 8.15 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.22 (d, J=4.0 Hz, 1H), 1.56 (br. s., 1H), 1.23 (br. s., 2H), 1.14 (d, J=5.2 Hz, 1H)。
119	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3S)-1-苯甲基吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		512	8.91 - 8.86 (m, 1H), 8.75 - 8.63 (m, 1H), 8.39 (br d, J=7.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.33 (br d, J=3.6 Hz, 4H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.68 - 3.52 (m, 1H), 2.76 - 2.66 (m, 2H), 2.49 - 2.41 (m, 3H), 2.30 - 2.17 (m, 1H), 1.72 (br d, J=6.1 Hz, 1H)
120	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R)-1-苯甲基吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		512.2	8.91 - 8.85 (m, 1H), 8.72 - 8.66 (m, 1H), 8.43 - 8.36 (m, 1H), 8.19 - 8.13 (m, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 4H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 3.69 - 3.54 (m, 1H), 2.75 - 2.67 (m, 2H), 2.49 - 2.41 (m, 3H), 2.30 - 2.17 (m, 1H), 1.76 - 1.68 (m, 1H)
121	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3S)-1-苯甲醯基吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		526.2	8.92 - 8.86 (m, 1H), 8.67 - 8.48 (m, 2H), 8.21 - 8.13 (m, 1H), 7.60 (br d, J=15.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 3H), 4.59 - 4.52 (m, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 4.04 - 3.94

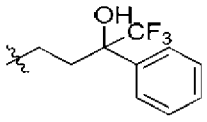
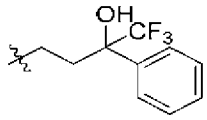
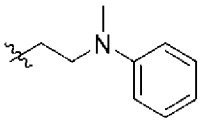
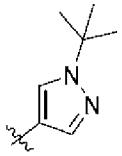
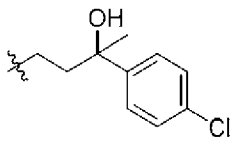
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
				(m, 3H), 3.81 - 3.66 (m, 1H), 3.61 - 3.33 (m, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 2.06 - 1.91 (m, 1H) (峰由於溶劑抑制丟失)
122	7-{5-[(3S)-3-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-1-羰基]-6-甲氧基吡啶-3-基}-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺		528.9	8.92 - 8.78 (m, 1H), 8.35 - 8.24 (m, 1H), 8.21 - 8.09 (m, 1H), 7.65 - 7.52 (m, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 1H), 7.12 (br t, J=8.7 Hz, 1H), 7.04 (br s, 1H), 6.98 - 6.84 (m, 1H), 6.57 (br s, 1H), 4.47 - 4.11 (m, 1H), 4.01 - 3.79 (m, 3H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 3.32 - 3.06 (m, 1H), 3.06 - 2.84 (m, 1H), 2.79 - 2.56 (m, 2H), 2.40 - 2.14 (m, 1H), 1.85 - 1.65 (m, 3H), 1.63 - 1.52 (m, 1H), 1.49 - 1.33 (m, 1H), 1.29 - 1.15 (m, 1H)
123	7-{5-[(3R)-3-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-1-羰基]-6-甲氧基吡啶-3-基}-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺		528.9	8.92 - 8.79 (m, 1H), 8.37 - 8.24 (m, 1H), 8.22 - 8.11 (m, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.27 (br s, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 1H), 6.99 - 6.83 (m, 1H), 6.63 - 6.50 (m, 1H), 4.55 - 4.11 (m, 1H), 3.99 - 3.81 (m, 3H), 3.31 - 2.84 (m, 2H), 2.79 - 2.58 (m, 2H), 1.86 - 1.66 (m, 3H), 1.65 - 1.53 (m, 1H), 1.50 - 1.36 (m, 1H), 1.25 (br d, J=10.4 Hz, 1H)
124	7-[5-(3-苯甲基吡咯啶-1-羰基)-6-甲氧基吡啶-3-基]-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺		497.2	8.90 - 8.83 (m, 1H), 8.35 (dd, J=9.3, 2.0 Hz, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 7.36 - 7.09 (m, 5H), 4.00 - 3.91 (m, 3H), 3.65 - 3.39 (m, 1H), 3.32 - 3.09 (m, 2H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.75 - 2.67 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 1.89 (br s, 1H), 1.70 - 1.53 (m, 1H)

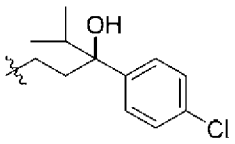
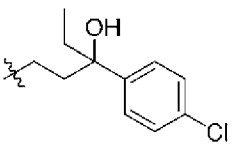
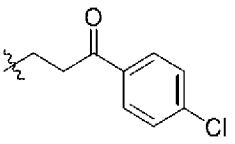
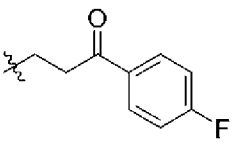
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
125	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[3-(4-氟苯基)-3-羥丙基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		505.2	1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ8.93 (q, J=2.5 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.38 (dd, J=8.5, 5.4 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.02 (t, J=8.8 Hz, 2H), 4.88 - 4.77 (m, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 3H), 2.04 (d, J=6.5 Hz, 2H)
126	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基-N-[(2-苯基氧雜環己烷-3-基)甲基]吡啶-3-甲醯胺			1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ8.93 (q, J=2.5 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.38 (dd, J=8.5, 5.4 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.02 (t, J=8.8 Hz, 2H), 4.88 - 4.77 (m, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 3H), 2.04 (d, J=6.5 Hz, 2H)
127	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基-N-[(2-苯基氧雜環己烷-3-基)甲基]吡啶-3-甲醯胺		527.2	8.83 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.63 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 4H), 7.21 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.12 (d, J=7.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.90 - 2.78 (m, 1H), 2.23 (br. s., 1H), 2.00 - 1.86 (m, 2H), 1.82 (d, J=12.5 Hz, 1H), 1.37 (d, J=13.1 Hz, 1H)。
128	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基-N-[(2-苯基氧雜環己烷-3-基)甲基]吡啶-3-甲醯胺		527.1	8.83 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.63 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 4H), 7.21 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.12 (d, J=7.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.90 - 2.78 (m, 1H), 2.23 (br. s., 1H), 2.00 - 1.86 (m, 2H), 1.82 (d, J=12.5 Hz, 1H), 1.37 (d, J=13.1 Hz, 1H)。
129	7-(5-{3-[(3-氟苯基)甲基]哌啶-1-羰基}-6-甲氧基吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺		529.3	8.91 - 8.83 (m, 1H), 8.39 - 8.31 (m, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.35 - 7.09 (m, 5H), 3.99 - 3.91 (m, 3H), 3.66 - 3.37 (m, 3H), 3.32 - 3.10 (m, 2H), 2.98 - 2.88 (m,

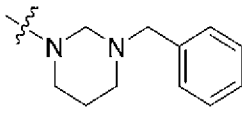
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
				1H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 2.01 - 1.82 (m, 1H), 1.69 - 1.53 (m, 1H)
130	7-(6-甲氧基-5-{3-[(4-甲基苯基)甲基]哌啶-1-羰基}吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺		525.2	8.94 - 8.77 (m, 1H), 8.34 - 8.09 (m, 2H), 7.67 - 7.49 (m, 1H), 7.16 - 7.04 (m, 2H), 6.96 - 6.81 (m, 1H), 6.76 - 6.67 (m, 1H), 6.59 - 6.47 (m, 1H), 4.48 - 4.09 (m, 1H), 3.98 - 3.80 (m, 3H), 3.31 - 3.07 (m, 1H), 3.05 - 2.85 (m, 1H), 2.77 - 2.59 (m, 1H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.86 - 1.65 (m, 3H), 1.62 - 1.51 (m, 1H), 1.47 - 1.31 (m, 1H), 1.27 - 1.13 (m, 1H)
131	7-(6-甲氧基-5-{3-[(4-甲氧基苯基)甲基]哌啶-1-羰基}吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺		541.2	8.96 - 8.79 (m, 1H), 8.36 - 8.23 (m, 1H), 8.21 - 8.10 (m, 1H), 7.68 - 7.53 (m, 1H), 7.19 - 7.07 (m, 1H), 6.96 - 6.83 (m, 1H), 6.79 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 6.68 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 6.42 - 6.32 (m, 1H), 4.49 - 4.14 (m, 1H), 4.02 - 3.80 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.32 - 3.21 (m, 1H), 3.20 - 3.07 (m, 1H), 3.06 - 2.81 (m, 1H), 2.79 - 2.61 (m, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 1H), 2.32 - 2.10 (m, 1H), 1.85 - 1.62 (m, 2H), 1.59 (br s, 2H), 1.33 - 1.11 (m, 1H)
132	7-(5-{3-[(4-氯苯基)甲基]哌啶-1-羰基}-6-甲氧基吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺		544.9	8.96 - 8.77 (m, 1H), 8.36 - 8.10 (m, 2H), 7.66 - 7.52 (m, 1H), 7.37 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 7.04 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 1H), 6.84 - 6.74 (m, 1H), 4.47 - 4.11 (m, 1H), 3.99 - 3.82 (m, 3H), 3.33 - 3.22 (m, 1H), 3.19 - 2.86 (m, 1H), 2.83 -

實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
				2.58 (m, 2H), 2.40 - 2.15 (m, 1H), 1.88 - 1.66 (m, 3H), 1.66 - 1.34 (m, 1H), 1.33 - 1.17 (m, 1H)
133	7-{5-[(3S)-3-[(3-氟苯基)甲基]哌啶-1-羰基]-6-甲氧基吡啶-3-基}-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺		529	8.88 (br s, 1H), 8.37 - 8.24 (m, 1H), 8.22 - 8.07 (m, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 1H), 7.13 (br t, J=8.6 Hz, 2H), 7.08 - 7.00 (m, 1H), 7.00 - 6.88 (m, 3H), 6.56 (br s, 3H), 4.47 - 4.12 (m, 1H), 4.00 - 3.79 (m, 3H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 3.19 - 2.84 (m, 1H), 2.80 - 2.63 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 1.85 - 1.65 (m, 2H), 1.63 - 1.54 (m, 1H), 1.51 - 1.34 (m, 1H), 1.34 - 1.15 (m, 2H)
134	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[3-(3,4-二氟苯基)-3-羥丙基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		522.8	1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ8.97 - 8.87 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 2H), 4.74 (dd, J=8.7, 4.0 Hz, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 3H), 3.77 - 3.61 (m, 1H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 2.12 - 1.84 (m, 2H)
135	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[3-(3,4-二氟苯基)-3-羥丙基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		522.7	1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ8.97 - 8.87 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 2H), 4.74 (dd, J=8.7, 4.0 Hz, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 3H), 3.77 - 3.61 (m, 1H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 2.12 - 1.84 (m, 2H)
136	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-(1-苯甲基-2-側氧基吡咯啶-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(2 TFA)		526.1	8.92 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.83 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.58 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.33 - 7.24 (m, 3H), 4.65 - 4.59 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.32 - 3.24 (m, 2H, 部分抑制), 2.48 - 2.41 (m,

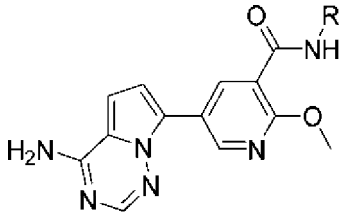
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
				1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H)
137	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-(1-苯甲基-5-側氧基吡咯啶-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		526.1	8.90 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.63 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.51 (br d, J=6.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 3H), 4.61 - 4.55 (m, 1H), 4.49 - 4.44 (m, 1H), 4.39 (d, J=15.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.64 (dd, J=10.1, 7.5 Hz, 1H), 3.27 - 3.16 (m, 1H, 大部分抑制), 2.77 (dd, J=17.1, 8.6 Hz, 1H), 2.47 (d, J=5.5 Hz, 1H)
138	7-[5-(3-苯甲基-4,4-二氟哌啶-1-羰基)-6-甲氧基吡啶-3-基]-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(2 TFA)		547.3	8.93 (br s, 1H), 8.43 - 8.32 (m, 1H), 8.24 - 8.12 (m, 2H), 7.76 - 7.51 (m, 2H), 7.40 - 7.23 (m, 4H), 7.11 (br s, 1H), 7.05 - 6.96 (m, 1H), 6.91 - 6.81 (m, 1H), 6.76 - 6.67 (m, 1H), 4.61 - 4.37 (m, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 1H), 4.19 - 4.00 (m, 1H), 3.99 - 3.93 (m, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.67 (br s, 1H), 3.30 - 3.12 (m, 1H), 3.09 - 2.91 (m, 2H), 2.42 - 2.20 (m, 3H), 2.13 - 1.94 (m, 2H)
139	7-[5-(2-苯甲基嗎啉-4-羰基)-6-甲氧基吡啶-3-基]-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(TFA)		513	8.91 (s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.37 - 6.92 (m, 5H), 4.33 (br s, 1H), 4.02 - 3.87 (m, 2H), 3.87 - 3.72 (m, 1H), 3.72 - 3.57 (m, 1H), 3.49 - 3.39 (m, 1H), 3.18 (br d, J=4.9 Hz, 2H), 2.95 (br s, 1H), 2.84 (br d, J=5.8 Hz, 1H), 2.58 - 2.54 (m, 3H)
140	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R)-3-(4-氯苯基)-3-羥丙基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		521.2	8.89 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.78 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.51 (br t, J=5.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.39 (s, 4H), 5.52 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.74 - 4.68 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 1.92 - 1.79

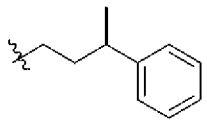
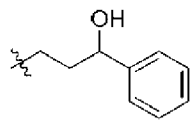
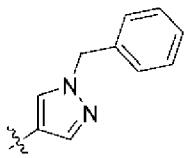
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
				(m, 2H)。
141	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基-N-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-苯基丁基)吡啶-3-甲醯胺		555.2	1H NMR, 外消旋物質 (400MHz, $CDCl_3$) δ8.88 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.91 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.28 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.63 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.58 (dt, J=14.0, 7.0 Hz, 1H), 3.52 - 3.36 (m, 1H), 2.72 (dt, J=14.3, 7.3 Hz, 1H), 2.41 (dt, J=14.6, 5.7 Hz, 1H)
142	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基-N-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-苯基丁基)吡啶-3-甲醯胺		555.2	1H NMR, 外消旋物質 (400MHz, $CDCl_3$) δ8.88 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.91 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.28 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.63 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.58 (dt, J=14.0, 7.0 Hz, 1H), 3.52 - 3.36 (m, 1H), 2.72 (dt, J=14.3, 7.3 Hz, 1H), 2.41 (dt, J=14.6, 5.7 Hz, 1H)
143	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基-N-{2-[甲基(苯基)胺基]乙基}吡啶-3-甲醯胺		486.1	8.98 - 8.82 (m, 1H), 8.82 - 8.61 (m, 1H), 8.47 - 8.25 (m, 1H), 8.24 - 8.00 (m, 1H), 7.62 - 7.43 (m, 1H), 7.23 - 7.06 (m, 2H), 6.92 - 6.78 (m, 2H), 6.65 - 6.52 (m, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 3H), 3.60 - 3.44 (m, 2H), 3.22 - 3.14 (m, 2H), 3.97 (s, 3H)。
144	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-(1-第三丁基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		475.1	10.30 - 9.91 (m, 1H), 9.16 - 8.86 (m, 1H), 8.86 - 8.69 (m, 1H), 8.28 - 8.13 (m, 1H), 8.13 - 7.91 (m, 1H), 7.76 - 7.46 (m, 2H), 3.32 - 3.06 (m, 3H), 1.59(s, 9H)。
145	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[3-(4-氯苯基)-3-		535.0	8.91 - 8.80 (m, 1H), 8.78 - 8.66 (m, 1H), 8.54 - 8.43 (m, 1H), 8.22 - 8.06 (m, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 1H),

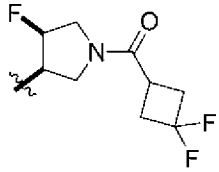
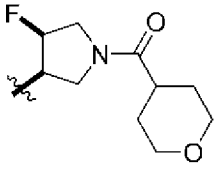
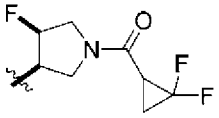
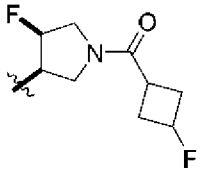
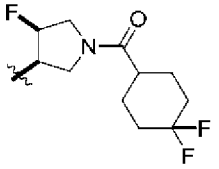
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	羥丁基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 4.11 - 3.97 (m, 3H), 3.68 - 3.47 (m, 1H), 3.33 - 3.12 (m, 2H), 2.11 - 1.88 (m, 2H), 1.31 - 1.16 (m, 1H)
146	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[3-(4-氯苯基)-3-羥基-4-甲基戊基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		563.1	8.93 - 8.82 (m, 1H), 8.81 - 8.66 (m, 1H), 8.41 - 8.24 (m, 1H), 8.26 - 8.09 (m, 1H), 7.67 - 7.54 (m, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 4.96 - 4.85 (m, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 3H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.48 - 3.35 (m, 1H), 3.24 - 3.01 (m, 2H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 2.09 - 1.91 (m, 2H), 0.95 - 0.84 (m, 3H), 0.70 - 0.54 (m, 3H)
147	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[3-(4-氯苯基)-3-羥戊基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		549.4	8.95 - 8.82 (m, 1H), 8.76 - 8.65 (m, 1H), 8.37 - 8.24 (m, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 4.11 - 4.01 (m, 3H), 3.24 - 3.13 (m, 1H), 2.58 - 2.54 (m, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.84 - 1.68 (m, 2H), 0.73 - 0.62 (m, 3H)
148	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[3-(4-氯苯基)-3-側氧基丙基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		519.2	8.89 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.81 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.52 (br t, J=5.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.5 Hz, 3H), 7.66 - 7.58 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.68 (q, J=6.3 Hz, 2H), 2.66 - 2.55 (m, 1H)
149	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[3-(4-氟苯基)-3-側氧基丙基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		503.1	8.94 - 8.86 (m, 1H), 8.84 - 8.79 (m, 1H), 8.60 - 8.50 (m, 1H), 8.21 - 8.15 (m, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 2H), 7.66 - 7.55 (m, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 4.11 - 3.98 (m, 3H), 3.72 - 3.64 (m, 2H), 3.39 - 3.29 (m, 1H),

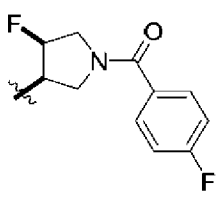
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
				2.59 - 2.54 (m, 1H)
150	7-[5-(3-苯甲基-1,3-二氮雜環己烷-1-羰基)-6-甲氧基吡啶-3-基]-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺		512.2	8.95 - 8.76 (m, 1H), 8.42 - 8.30 (m, 1H), 8.17 (d, J=17.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 2H), 7.05 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 6.98 - 6.86 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.93 - 3.36 (m, 6H), 3.18 (d, J=5.2 Hz, 1H), 2.94 - 2.61 (m, 3H)。

【0465】 **表4.** 表4中之化合物係藉由與實例1及51中詳述之彼等方法類似的方法製備。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。

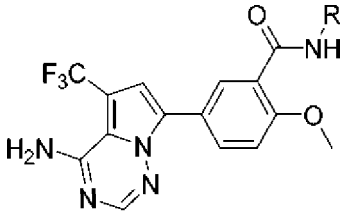


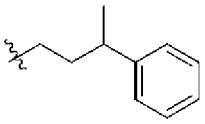
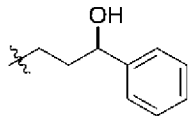
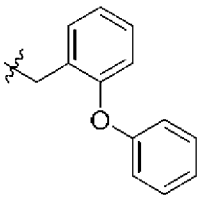
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
151	5-{4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-甲氧基-N-(3-苯基丁基)吡啶-3-甲醯胺		417.2	8.91 - 8.84 (m, 1H), 8.74 - 8.68 (m, 1H), 8.34 - 8.25 (m, 1H), 7.97 - 7.66 (m, 3H), 7.33 - 7.21 (m, 4H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 7.02 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.25 - 3.14 (m, 2H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 1.87 - 1.75 (m, 2H)
152	5-{4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-(3-羥基-3-苯基丙基)-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		419.1	8.94 - 8.88 (m, 1H), 8.83 - 8.76 (m, 1H), 8.59 - 8.53 (m, 1H), 7.97 - 7.67 (m, 3H), 7.40 - 7.29 (m, 4H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 4.73 - 4.66 (m, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 3H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 3.42 - 3.32 (m, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 2H)
153	5-{4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		440.9	10.39 - 10.27 (m, 1H), 9.01 - 8.89 (m, 1H), 8.82 - 8.69 (m, 1H), 8.20 - 8.09 (m, 1H), 8.02 - 7.72 (m, 3H), 7.68 - 7.57 (m, 1H), 7.43 - 7.21 (m, 5H), 7.13 (br d, J=4.0 Hz, 1H), 7.04 (br

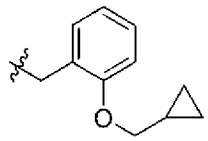
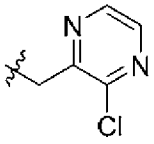
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
				d, J=4.0 Hz, 1H), 5.42 - 5.25 (m, 2H), 4.11 - 3.94 (m, 3H)
154	5-{4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(TFA)		490.2	8.94 (s, 1H), 8.80 (dd, J=18.8, 2.3 Hz, 1H), 8.57 - 8.50 (m, 1H), 8.05 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.18 (br s, 1H), 5.42 - 5.21 (m, 1H), 4.86 - 4.61 (m, 1H), 4.09 - 3.11 (m, 8H), 2.88 - 2.69 (m, 4H)
155	5-{4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(氧雜環己烷-4-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		484.2	8.94 (s, 1H), 8.88 - 8.78 (m, 1H), 8.45 (br dd, J=17.2, 7.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.09 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J=4.3 Hz, 1H), 5.43 - 5.20 (m, 1H), 4.86 - 4.60 (m, 1H), 4.19 - 3.16 (m, 11H), 2.80 - 2.65 (m, 1H), 1.67 - 1.49 (m, 4H)
156	5-{4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		476.1	8.98 - 8.93 (m, 1H), 8.89 - 8.79 (m, 1H), 8.55 - 8.42 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.09 (br d, J=4.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J=4.4 Hz, 1H), 5.48 - 5.22 (m, 1H), 4.92 - 4.65 (m, 1H), 4.35 - 3.27 (m, 7H), 3.11 - 2.83 (m, 1H), 2.02 - 1.79 (m, 2H)
157	5-{4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		472.1	8.96 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.82 (dd, J=15.3, 2.1 Hz, 1H), 8.51 (br dd, J=15.6, 7.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93 - 7.71 (m, 2H), 7.12 (d, J=4.3 Hz, 1H), 7.05 (d, J=4.3 Hz, 1H), 5.45 - 5.21 (m, 1H), 5.11 - 4.89 (m, 1H), 4.85 - 4.57 (m, 1H), 4.04 (d, J=4.3 Hz, 3H), 4.00 - 3.15 (m, 4H), 2.85 - 2.69 (m, 1H), 2.61 - 2.48 (m, 2H與DMSO合併), 2.36 - 2.16 (m, 2H)
158	5-{4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(4,4-二氟環己烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		518.0	8.93 (s, 1H), 8.86 - 8.78 (m, 1H), 8.55 (dd, J=13.6, 7.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.10 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.05 - 7.01 (m, 1H), 5.43 - 5.18 (m, 1H), 4.87 - 4.58 (m, 1H), 4.16 - 3.14 (m, 7H), 2.13 - 1.71 (m, 7H), 1.65 - 1.51 (m, 2H)

實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
159	5-{4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		494.1	8.95 - 8.90 (m, 1H), 8.79 (br s, 1H), 8.64 - 8.50 (m, 1H), 7.93 (br d, J=12.2 Hz, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 1H), 5.48 - 5.16 (m, 1H), 4.89 - 4.59 (m, 1H), 4.06 - 3.46 (m, 7H)

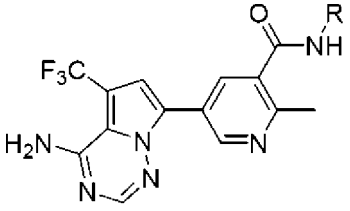
【0466】 **表5.** 表5中之化合物係藉由與實例31中詳述之彼等方法類似的方法製備。所列化合物係外消旋的。

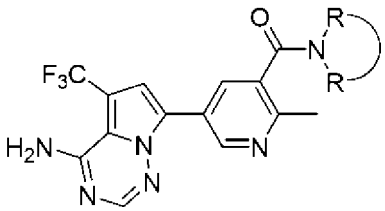


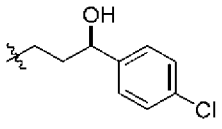
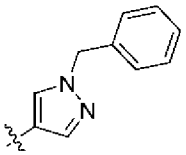
實例	名稱	「R」結構	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
160	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基-N-(3-苯基丁基)苯甲醯胺		484.3	8.32 - 8.26 (m, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.06 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.23 (d, J=6.9 Hz, 3H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.25 - 3.09 (m, 2H), 2.85 - 2.69 (m, 1H), 1.79 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.21 (d, J=6.9 Hz, 3H)。
161	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-(3-羥基-3-苯基丙基)-2-甲氧基苯甲醯胺		486.3	8.46 (br. s., 1H), 8.41 - 8.31 (m, 1H), 8.17 - 8.04 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 4H), 7.29 - 7.18 (m, 2H), 5.46 (d, J=4.1 Hz, 1H), 4.76 - 4.63 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.50 (br. s., 2H), 3.37 (br. s., 1H), 1.95 - 1.75 (m, 2H)。
162	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基-N-[(2-苯氧基苯基)甲基]苯甲醯胺		534	8.71 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.39 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.19 - 8.04 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.38 (t, J=7.8 Hz, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 7.11 (t, J=7.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.89 (d,

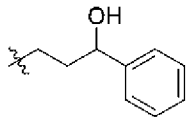
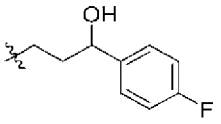
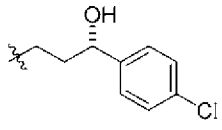
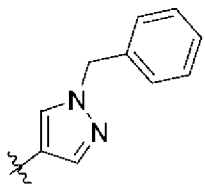
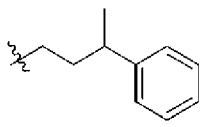
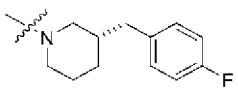
實例	名稱	「R」結構	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
				J=8.0 Hz, 1H), 4.52 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H)。
163	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{[2-(環丙基甲氧基)苯基]甲基}-2-甲氧基苯甲醯胺		512.1	8.60 (t, J=5.7 Hz, 1H), 8.47 - 8.38 (m, 1H), 8.19 - 8.05 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.35 - 7.16 (m, 3H), 7.02 - 6.85 (m, 2H), 4.51 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (d, J=6.7 Hz, 2H), 1.26 (br. s., 1H), 0.57 (d, J=7.4 Hz, 2H), 0.36 (d, J=4.5 Hz, 2H)。
164	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3-氯吡啡-2-基)甲基]-2-甲氧基苯甲醯胺		477.9	9.11 (br. s., 1H), 8.68 (s, 1H), 8.58 (br. s., 1H), 8.47 (br. s., 1H), 8.15 (br. s., 2H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.7 Hz, 1H), 4.79 (d, J=4.6 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H)。

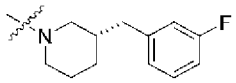
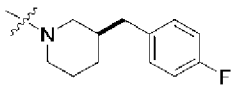
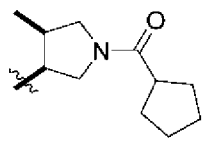
【0467】 **表6.** 表6中之化合物係藉由實例13、21及22中詳述之方法製備。在產生三級醯胺的情況下，將描繪出完整胺。立體化學不確定的化合物以外消旋或非對映異構體混合物之形式分離。

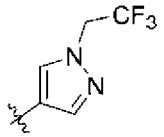
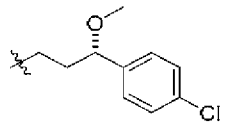
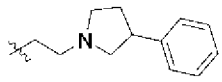
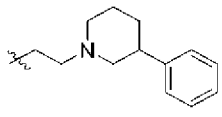




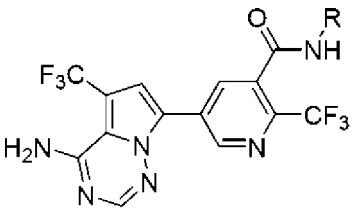
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
165	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R)-3-(4-氯苯基)-3-羥丙基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺		505.2	9.22 - 9.09 (m, 1H), 8.55 - 8.43 (m, 1H), 8.40 - 8.31 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 5H), 5.41 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.73 - 4.63 (m, 1H), 3.35 (br. s., 2H), 1.85 (q, J=6.8 Hz, 2H)。
166	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲基吡		493.1	10.62 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 - 7.19 (m, 5H), 5.33 (s, 2H), 2.60

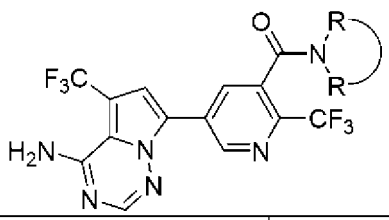
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	啶-3-甲醯胺			(s, 3H)。
167	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-(3-羥基-3-苯基丙基)-2-甲基吡啶-3-甲醯胺		471.3	9.16 (s, 1H), 8.49 (br. s., 1H), 8.36 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 4H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 4.66 (d, J=4.9 Hz, 1H), 3.45 - 3.24 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.92 - 1.81 (m, 2H)。
168	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[3-(4-氟苯基)-3-羥丙基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺		489.1	9.15 (s, 1H), 8.54 - 8.44 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 2H), 7.15 (t, J=8.7 Hz, 2H), 5.37 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.67 (d, J=4.9 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.85 (q, J=7.0 Hz, 2H)。
169	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3S)-3-(4-氯苯基)-3-羥丙基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺		505.1	9.22 - 9.09 (m, 1H), 8.52 - 8.43 (m, 1H), 8.39 - 8.31 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.39 (s, 5H), 5.50 - 5.35 (m, 1H), 4.67 (d, J=4.9 Hz, 1H), 3.32 (br. s., 1H), 1.85 (q, J=6.7 Hz, 2H)。
170	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺		457.2	10.58 (s, 1H), 9.31 - 9.18 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 3.97 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.24 (br. s., 1H), 0.53 (d, J=7.0 Hz, 2H), 0.37 (d, J=4.3 Hz, 2H)。
171	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲基-N-(3-苯基丁基)吡啶-3-甲醯胺(2 TFA)		469.1	9.12 (s, 1H), 8.57 - 8.45 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.34 - 7.21 (m, 4H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 2.88 - 2.76 (m, 1H), 2.54 (d, J=3.4 Hz, 4H), 1.81 (q, J=7.3 Hz, 2H), 1.23 (d, J=6.7 Hz, 3H)。
172	7-{5-[(3S)-3-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-1-羰基]-6-甲基吡啶-3-基}-5-(三氟甲基)		513.3	9.32 - 9.03 (m, 1H), 8.35 - 8.11 (m, 2H), 7.76 - 7.57 (m, 1H), 7.38 - 7.21 (m, 2H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 7.08 - 6.95 (m, 1H), 6.93 -

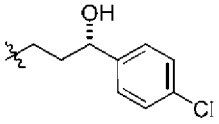
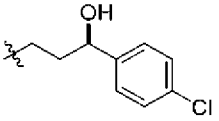
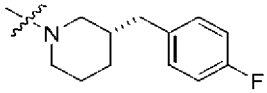
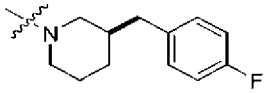
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(2 TFA)			6.79 (m, 1H), 6.49 - 6.37 (m, 1H), 4.54 - 4.22 (m, 1H), 3.34 - 3.06 (m, 1H), 2.83 - 2.61 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.46 - 2.31 (m, 3H), 2.23 - 2.07 (m, 1H), 1.90 - 1.67 (m, 2H), 1.65 - 1.37 (m, 1H), 1.33 - 1.19 (m, 1H)
173	7-{5-[(3S)-3-[(3-氟苯基)甲基]哌啶-1-羰基]-6-甲基吡啶-3-基}-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺		513	9.12 (br s, 1H), 8.30 - 8.08 (m, 2H), 7.72 - 7.59 (m, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 1H), 7.04 - 6.77 (m, 2H), 6.47 - 6.34 (m, 1H), 4.56 - 4.18 (m, 1H), 3.32 - 3.12 (m, 1H), 3.11 - 2.94 (m, 1H), 2.82 - 2.62 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 3H), 2.46 - 2.29 (m, 3H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 1.89 - 1.67 (m, 2H), 1.63 - 1.43 (m, 1H), 1.34 - 1.13 (m, 1H)
174	7-{5-[(3R)-3-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-1-羰基]-6-甲基吡啶-3-基}-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺		513.3	9.19 - 9.02 (m, 1H), 8.32 - 8.10 (m, 2H), 7.74 - 7.59 (m, 1H), 7.35 - 7.22 (m, 1H), 7.13 (br t, J=8.6 Hz, 1H), 7.04 - 6.82 (m, 2H), 6.48 - 6.37 (m, 1H), 4.54 - 4.26 (m, 1H), 3.33 - 3.23 (m, 1H), 3.20 - 2.93 (m, 2H), 2.83 - 2.59 (m, 2H), 2.46 - 2.33 (m, 3H), 1.94 (br d, J=6.7 Hz, 2H), 1.64 - 1.36 (m, 1H)
175	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3S,4S)-1-環戊烷羰基-4-甲基吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺(2 TFA)		515.9	9.17 (br. s., 1H), 8.79 - 8.60 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.18 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.70 - 4.46 (m, 1H), 3.79 (dd, J=10.7, 5.9 Hz, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 1H), 3.27 - 3.13 (m, 1H), 3.08 - 2.97 (m, 1H), 2.93 (q, J=7.3 Hz, 1H), 2.78 (br. s., 1H), 1.84 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.55 (m, 4H), 1.50 (br. s., 2H), 1.16 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.01 (t, J=6.7 Hz, 3H)。

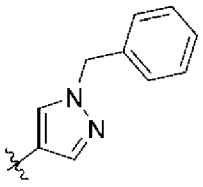
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
176	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲基-N-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-甲醯胺		485.2	10.77 (br. s., 1H), 9.25 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.55 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.14 (q, J=9.0 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H)。
177	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3S)-3-(4-氯苯基)-3-甲氧基丙基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺		519.2	9.15 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.52 (br t, J=5.3 Hz, 1H), 8.35 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.48 - 7.39 (m, J=8.5 Hz, 2H), 7.39 - 7.31 (m, J=8.5 Hz, 2H), 4.29 (dd, J=7.8, 5.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.35 - 3.22 (m, 1H), 3.14 (s, 2H), 2.80 - 2.65 (m, 1H), 2.58 - 2.54 (m, 3H), 1.94 (dt, J=13.7, 6.9 Hz, 1H), 1.86 - 1.72 (m, 1H)。
178	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲基-N-[2-(3-苯基吡咯啶-1-基)乙基]吡啶-3-甲醯胺 (TFA)		510.2	9.17 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.81 (br t, J=5.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.35 (br d, J=4.3 Hz, 5H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 3.82 - 3.60 (m, 5H), 3.46 (br s, 2H), 2.91 (br d, J=5.5 Hz, 1H), 2.66 - 2.54 (m, 4H), 2.48 - 1.84 (m, 2H)
179	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲基-N-[2-(3-苯基哌啶-1-基)乙基]吡啶-3-甲醯胺 (TFA)		524.4	9.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.79 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.29 (ddt, J = 21.4, 14.2, 7.4 Hz, 6H), 3.31 (s, 1H), 3.16 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.99 (s, 1H), 1.88 (t, J = 16.9 Hz, 2H), 1.69 (d, J = 12.6 Hz, 1H)

【0468】 **表7.** 表7中之化合物係藉由實例23中詳述之方法製備。在產生三級醯胺的情況下，將描繪出完整胺。

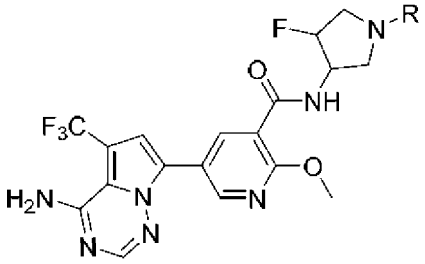


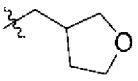
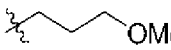


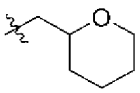
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
180	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3S)-3-(4-氯苯基)-3-羥丙基]-2-(三氟甲基)吡啶-3-甲醯胺		559.3	9.47 - 9.42 (m, 1H), 8.79 (br s, 1H), 8.67 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 6H), 5.54 (br s, 1H), 4.69 - 4.61 (m, 2H), 3.31 (q, J=6.5 Hz, 2H), 1.81 (q, J=6.8 Hz, 2H)
181	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R)-3-(4-氯苯基)-3-羥丙基]-2-(三氟甲基)吡啶-3-甲醯胺(2 TFA)		559.1	9.47 (br s, 1H), 8.83 - 8.74 (m, 1H), 8.74 - 8.67 (m, 1H), 8.26 (br s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.33 (s, 4H), 5.47 (br s, 1H), 4.66 (br d, J=4.9 Hz, 2H), 3.32 (q, J=6.1 Hz, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 2H)
182	7-{5-[(3S)-3-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-1-羰基]-6-(三氟甲基)吡啶-3-基}-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺		567.2	9.52 - 9.33 (m, 1H), 8.68 - 8.49 (m, 1H), 8.32 - 8.14 (m, 1H), 7.96 - 7.78 (m, 1H), 7.56 - 7.41 (m, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 1H), 6.98 - 6.77 (m, 1H), 6.42 - 6.29 (m, 1H), 4.51 - 4.18 (m, 1H), 3.29 - 3.04 (m, 1H), 3.00 - 2.84 (m, 1H), 2.82 - 2.58 (m, 1H), 2.47 - 2.23 (m, 1H), 2.17 - 2.00 (m, 1H), 1.93 - 1.64 (m, 2H), 1.62 - 1.47 (m, 1H), 1.43 - 1.15 (m, 2H)
183	7-{5-[(3R)-3-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-1-羰基]-6-(三氟甲基)吡啶-3-基}-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺		567.4	9.55 - 9.42 (m, 1H), 8.72 - 8.54 (m, 1H), 8.33 - 8.19 (m, 1H), 7.98 - 7.87 (m, 1H), 7.28 (br dd, J=8.1, 5.8 Hz, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 1H), 7.03 - 6.78 (m, 1H), 6.50 - 6.35 (m, 1H), 4.54 - 4.21 (m, 1H), 3.72 - 3.47 (m, 2H), 3.32 - 3.10 (m, 1H), 3.06 - 2.90 (m, 1H), 2.86 - 2.55 (m, 2H), 1.91 - 1.69 (m,

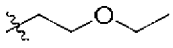
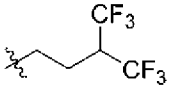
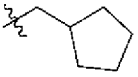
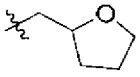
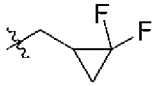
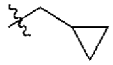
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
				2H), 1.63 - 1.42 (m, 1H), 1.37 - 1.14 (m, 1H)
184	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-甲醯胺		547.4	10.94 - 10.84 (m, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.21 - 8.10 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 - 7.24 (m, 5H), 5.33 (s, 2H)

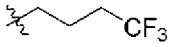
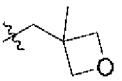
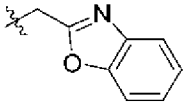
【0469】 **表8.** 表8中之化合物係藉由實例44中詳述之方法製備。所有化合物在氟吡咯啶處皆為順式外消旋的。在一些情況下，分離非對映異構體之混合物。

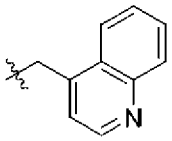
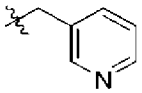
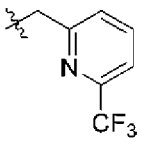
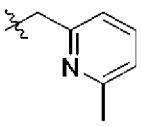


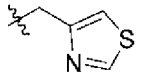
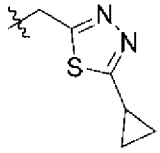
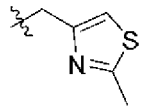
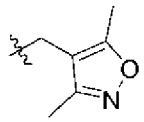
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
185	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{1-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-4-氟吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(2 TFA)		544.2	N/A
186	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{4-氟-1-[(氧雜環戊烷-3-基)甲基]吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		524.1	8.92 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.88 - 8.84 (m, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.35 - 5.03 (m, 1H), 4.53 (br dd, J=10.9, 4.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.80 - 3.67 (m, 2H), 3.62 (q, J=7.7 Hz, 1H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 3.16 - 2.54 (m, 4H), 2.47 - 2.27 (m, 3H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.59 - 1.51 (m, 1H)
187	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-		512.2	8.92 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.88 - 8.84 (m, 1H), 8.45

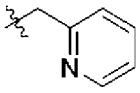
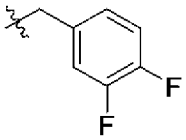
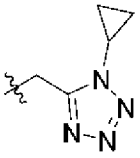
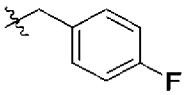
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[4-氟-1-(3-甲氧基丙基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			(br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.41 - 5.06 (m, 1H), 4.67 - 4.42 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.05 - 4.03 (m, 1H), 3.39 - 3.35 (m, 2H), 3.31 - 3.24 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.14 - 2.70 (m, 2H), 2.70 - 2.53 (m, 2H), 1.73 - 1.67 (m, 2H)
188	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{1-[2-(2,2-二氟環丙基)乙基]-4-氟吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(2 TFA)		544.2	8.94 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.86 - 8.76 (m, 1H), 8.63 (br d, J=1.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.65 - 5.25 (m, 1H), 5.18 - 4.62 (m, 1H), 4.14 - 3.96 (m, 4H), 3.80 - 3.20 (m, 5H), 1.99 - 1.83 (m, 1H), 1.82 - 1.66 (m, 2H), 1.65 - 1.51 (m, 1H), 1.35 - 1.17 (m, 1H)
189	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[1-(環丁基甲基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(2 TFA)		508.1	N/A
190	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[1-(2-環丙基乙基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(2 TFA)		508.2	8.94 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.80 (br d, J=10.7 Hz, 1H), 8.63 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.58 - 5.29 (m, 1H), 5.17 - 4.62 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.01 - 3.87 (m, 1H), 3.78 - 3.18 (m, 5H), 1.55 (br d, J=3.1 Hz, 2H), 0.71 (br s, 1H), 0.50 - 0.42 (m, 2H), 0.13 (br s, 2H)
191	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{4-氟-1-[(氧雜環己烷-2-基)甲基]吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		538.2	8.92 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.41 - 4.97 (m, 1H), 4.69 - 4.36 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.87 (br d, J=10.4 Hz, 1H), 3.63 - 3.39 (m, 2H), 3.21 - 2.54 (m, 6H), 1.77 (br d, J=8.1 Hz, 1H),

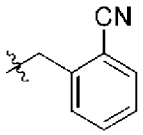
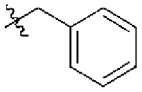
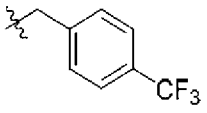
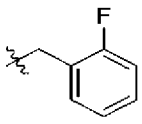
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
				1.65 - 1.54 (m, 1H), 1.52 - 1.35 (m, 3H), 1.31 - 1.08 (m, 1H)
192	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[1-(2-乙氧基乙基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		512.2	8.92 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.85 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.36 - 4.99 (m, 1H), 4.68 - 4.39 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.53 - 3.47 (m, 2H), 3.44 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.24 - 2.59 (m, 6H), 1.12 (t, J=7.0 Hz, 3H)
193	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁基]吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		618.1	N/A
194	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[1-(環戊基甲基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		522.1	N/A
195	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{4-氟-1-[(氧雜環戊烷-2-基)甲基]吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		524.2	N/A
196	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{1-[(2,2-二氟環丙基)甲基]-4-氟吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		530.2	8.93 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.89 - 8.82 (m, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.38 - 5.11 (m, 1H), 4.68 - 4.42 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.25 - 2.57 (m, 6H), 2.04 - 1.76 (m, 1H), 1.72 - 1.48 (m, 1H), 1.38 - 1.13 (m, 1H)
197	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-		494	8.92 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.87 (d, J=2.6 Hz, 1H),

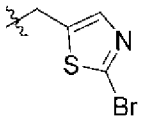
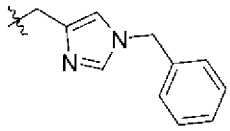
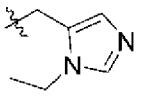
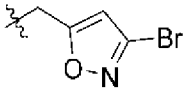
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[1-(環丙基甲基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			8.37 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.35 - 5.04 (m, 1H), 4.70 - 4.40 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.18 - 3.06 (m, 1H, 部分抑制), 3.04 - 2.97 (m, 1H), 2.91 - 2.75 (m, 1H), 2.64 (t, J=8.4 Hz, 1H), 2.37 (d, J=6.6 Hz, 2H), 0.96 - 0.77 (m, 1H), 0.49 - 0.44 (m, 2H), 0.14 - 0.10 (m, 2H)
198	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[4-氟-1-(4,4,4-三氟丁基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(2 TFA)		550.2	8.94 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.81 (br s, 1H), 8.63 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.65 - 5.23 (m, 1H), 5.17 - 4.63 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.83 - 3.10 (m, 6H), 2.45 - 2.27 (m, 2H), 1.95 - 1.79 (m, 2H)
199	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-(1-環戊基-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		508.1	N/A
200	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{4-氟-1-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲基]吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(2 TFA)		524.2	N/A
201	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{1-[(1,3-苯并噁唑-2-基)甲基]-4-氟吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		571.1	8.92 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.80 - 7.69 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 5.35 - 5.16 (m, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 4.14 - 4.08 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.41 - 3.03 (m, 3H), 2.86 (t, J=8.6 Hz, 1H)。

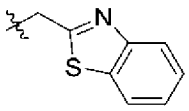
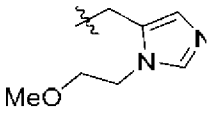
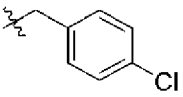
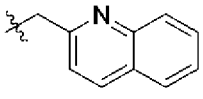
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
202	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{4-氟-1-[(喹啉-4-基)甲基]吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		581.1	8.91 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.87 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.83 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.37 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.29 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.64 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.54 (m, 2H), 5.34 - 5.16 (m, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.14 - 2.87 (m, 3H), 2.75 (t, J=8.3 Hz, 1H),
203	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{4-氟-1-[(吡啶-3-基)甲基]吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		531.1	8.92 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.48 (dd, J=4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.74 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.37 (dd, J=7.7, 4.8 Hz, 1H), 5.33 - 5.13 (m, 1H), 4.62 - 4.52 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.80 - 3.66 (m, 2H), 3.20 - 2.76 (m, 3H), 2.64 (t, J=8.4 Hz, 1H)。
204	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-(4-氟-1-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}吡咯啶-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(2 TFA)		599.1	8.93 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.82 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.47 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.19 - 8.13 (m, 2H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 5.49 - 5.23 (m, 1H), 4.91 - 4.68 (m, 1H), 4.35 (br s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.69 - 3.02 (m, 4H)。
205	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{4-氟-1-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		545.2	8.92 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.85 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.37 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.65 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.23 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.36 - 5.09 (m, 1H), 4.65 - 4.50 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.81 - 3.74 (m, 2H), 3.13 (dd, J=11.7, 4.8 Hz, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.70 (t, J=8.4 Hz, 1H), 2.46 (s,

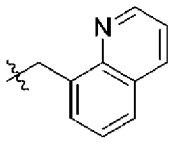
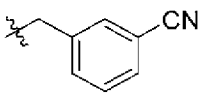
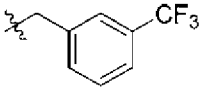
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
				3H)。
206	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{4-氟-1-[(1,3-噻唑-4-基)甲基]吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		537	9.04 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.92 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.35 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 5.32 - 5.11 (m, 1H), 4.64 - 4.45 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.92 - 3.85 (m, 2H), 3.25 - 3.11 (m, 1H), 3.08 - 3.04 (m, 1H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.70 (t, J=8.8 Hz, 1H)。
207	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{1-[(5-環丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-4-氟吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		578.2	8.92 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.36 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.34 - 5.12 (m, 1H), 4.65 - 4.51 (m, 1H), 4.12 (d, J=2.9 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.31 - 3.14 (m, 1H), 3.13 - 3.04 (m, 1H), 3.04 - 2.91 (m, 1H), 2.77 (t, J=8.8 Hz, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 1.25 - 1.17 (m, 2H), 1.05 - 0.97 (m, 2H)。
208	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{4-氟-1-[(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基]吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		551	8.92 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.85 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.36 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.31 - 5.09 (m, 1H), 4.61 - 4.43 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.80 - 3.73 (m, 2H), 3.26 - 3.09 (m, 1H), 3.07 - 3.02 (m, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.69 (t, J=8.6 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H)。
209	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{1-[(3,5-二甲基-1,2-口号唑-4-基)甲基]-4-氟吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(2 TFA)		549.2	8.93 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.83 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.47 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.52 - 5.22 (m, 1H), 4.93 - 4.64 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.00 - 3.12 (m, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

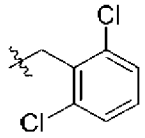
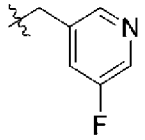
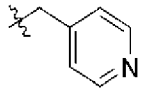
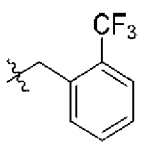
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
210	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{4-氟-1-[(吡啶-2-基)甲基]吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		531.2	8.92 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.85 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.51 (br s, 1H), 8.37 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.78 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.33 - 7.17 (m, 1H), 5.35 - 5.11 (m, 1H), 4.63 - 4.53 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 3.15 - 2.84 (m, 3H), 2.71 (br t, J=8.3 Hz, 1H)。
211	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{1-[(3,4-二氟苯基)甲基]-4-氟吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		566.1	8.92 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.36 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 2H), 7.20 (br s, 1H), 5.35 - 5.12 (m, 1H), 4.65 - 4.47 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.71 (br d, J=8.4 Hz, 2H), 3.26 - 2.76 (m, 3H), 2.70 - 2.56 (m, 1H)。
212	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{1-[(1-環丙基-1H-1,2,3,4-四唑-5-基)甲基]-4-氟吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		562.2	8.92 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.37 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.34 - 5.14 (m, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 4.20 - 4.12 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.87 (tt, J=7.3, 3.7 Hz, 1H), 3.29 - 3.07 (m, 2H), 3.06 - 2.95 (m, 1H), 2.79 (t, J=8.4 Hz, 1H), 1.28 - 1.19 (m, 4H)。
213	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{4-氟-1-[(4-氟苯基)甲基]吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		548.1	8.91 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.83 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.36 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 2H), 7.15 (t, J=8.8 Hz, 2H), 5.33 - 5.11 (m, 1H), 4.67 - 4.45 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.75 - 3.65 (m, 2H), 3.34 - 2.74 (m, 3H), 2.68 - 2.57 (m, 1H)。

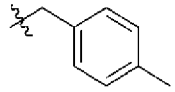
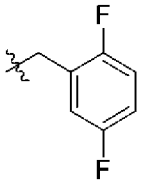
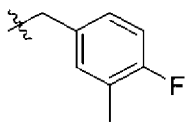
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
214	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{1-[(2-氰基苯基)甲基]-4-氟吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		555.1	8.92 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.37 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (t, J=7.5 Hz, 1H), 5.39 - 5.13 (m, 1H), 4.66 - 4.51 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.95 - 3.84 (m, 2H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 3.06 - 2.98 (m, 1H), 2.96 - 2.80 (m, 1H), 2.69 (t, J=8.3 Hz, 1H)。
215	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-(1-苯甲基-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		530.1	8.91 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.36 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.34 (d, J=4.4 Hz, 4H), 7.31 - 7.18 (m, 1H), 5.34 - 5.11 (m, 1H), 4.64 - 4.45 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.76 - 3.62 (m, 2H), 3.17 - 3.02 (m, 1H), 2.95 (dd, J=8.8, 7.7 Hz, 1H), 2.89 - 2.74 (m, 1H), 2.61 (t, J=8.3 Hz, 1H)。
216	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-(4-氟-1-{[4-(三氟甲基)苯基]甲基}吡咯啶-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		598.1	8.91 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.37 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.59 - 7.55 (m, 3H), 5.34 - 5.13 (m, 1H), 4.68 - 4.48 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.84 - 3.77 (m, 2H), 3.19 - 3.04 (m, 1H), 3.03 - 2.94 (m, 1H), 2.92 - 2.77 (m, 1H), 2.65 (t, J=8.4 Hz, 1H)。
217	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{4-氟-1-[(2-氟苯基)甲基]吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		548.2	8.91 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.43 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.45 (br t, J=7.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 5.37 - 5.11 (m, 1H), 4.61 - 4.46 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.75 (s,

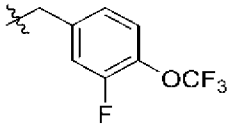
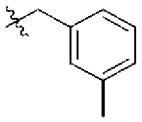
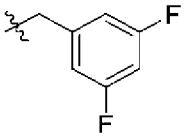
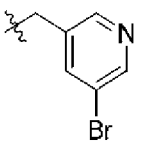
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
				2H), 3.18 - 3.03 (m, 1H), 2.95 (t, J=8.2 Hz, 1H), 2.89 - 2.75 (m, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 1H)。
218	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{1-[(2-溴-1,3-噻唑-5-基)甲基]-4-氟吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		615	8.92 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.35 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.58 (d, J=6.2 Hz, 2H), 5.32 - 5.11 (m, 1H), 4.66 - 4.45 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.99 - 3.91 (m, 2H), 3.14 - 3.07 (m, 1H), 3.03 (dd, J=9.2, 7.7 Hz, 1H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.69 (t, J=8.3 Hz, 1H)。
219	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{1-[(1-苯甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-氟吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		610.2	8.92 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.32 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 - 7.23 (m, 3H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.25 - 5.09 (m, 1H), 4.55 - 4.45 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.58 - 3.51 (m, 2H), 3.08 - 2.94 (m, 1H), 2.92 - 2.86 (m, 1H), 2.83 - 2.69 (m, 1H), 2.55 (br t, J=8.6 Hz, 1H)。
220	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{1-[(1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-氟吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		548.2	8.92 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.85 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.34 (br d, J=6.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 5.40 - 5.08 (m, 1H), 4.66 - 4.42 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.02 (d, J=7.0 Hz, 2H), 3.68 (br s, 2H), 3.11 - 2.98 (m, 1H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.87 - 2.75 (m, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 1H), 1.35 (t, J=7.2 Hz, 3H)。
221	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{1-[(3-溴-1,2-口号唑-5-基)甲基]-4-氟吡咯啶-3-基}-2-		599	8.92 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.83 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.36 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.32 - 5.12 (m, 1H), 4.64 - 4.49 (m,

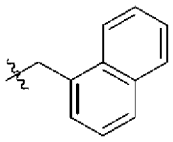
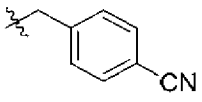
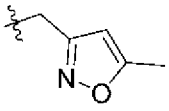
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	甲氧基吡啶-3-甲醯胺			1H), 4.07 (s, 3H), 3.99 - 3.89 (m, 2H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 3.07 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.01 - 2.87 (m, 1H), 2.74 (t, J=8.4 Hz, 1H)。
222	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{1-[(1,3-苯并噻唑-2-基)甲基]-4-氟吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		587.1	8.93 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.85 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.41 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 5.37 - 5.17 (m, 1H), 4.72 - 4.58 (m, 1H), 4.26 - 4.19 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.39 - 3.02 (m, 3H), 2.89 (t, J=8.8 Hz, 1H)。
223	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-(4-氟-1-{[1-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-5-基]甲基}吡咯啶-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		578.2	8.92 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.85 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.35 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.32 - 5.11 (m, 1H), 4.62 - 4.47 (m, 1H), 4.16 (t, J=5.5 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.72 - 3.64 (m, 2H), 3.63 (t, J=5.5 Hz, 2H), 3.25 (S, 3H), 3.09 - 2.95 (m, 1H), 2.93 - 2.87 (m, 1H), 2.87 - 2.76 (m, 1H), 2.59 (t, J=8.4 Hz, 1H)。
224	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{1-[(4-氯苯基)甲基]-4-氟吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		564	8.91 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.36 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 4H), 5.33 - 5.09 (m, 1H), 4.63 - 4.48 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.73 - 3.65 (m, 2H), 3.15 - 3.02 (m, 1H), 2.98 - 2.92 (m, 1H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.62 (t, J=8.3 Hz, 1H)。
225	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{4-氟-1-[(喹啉-2-基)甲基]吡咯啶-3-		581.1	8.92 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.38 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 8.34 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 - 7.97

實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			(m, 1H), 7.96 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 1H), 7.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 5.33 - 5.17 (m, 1H), 4.68 - 4.55 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.06 - 3.98 (m, 2H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 3.13 - 3.06 (m, 1H), 3.04 - 2.90 (m, 1H), 2.76 (t, J=8.6 Hz, 1H)。
226	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{4-氟-1-[(喹啉-8-基)甲基]吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		581.1	8.94 (dd, J=4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.91 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.40 - 8.35 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J=6.2 Hz, 1H), 7.62 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.55 (dd, J=8.3, 4.2 Hz, 1H), 5.34 - 5.14 (m, 1H), 4.64 - 4.54 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 3.12 - 3.05 (m, 1H), 3.02 - 2.91 (m, 1H), 2.76 (t, J=8.4 Hz, 1H)。
227	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{1-[(3-氰基苯基)甲基]-4-氟吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		555	8.92 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.37 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.71 - 7.68 (m, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 2H), 5.33 - 5.09 (m, 1H), 4.65 - 4.52 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.82 - 3.73 (m, 2H), 3.18 - 3.04 (m, 1H), 3.00 - 2.95 (m, 1H), 2.91 - 2.78 (m, 1H), 2.65 (t, J=8.3 Hz, 1H)。
228	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-(4-氟-1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}吡咯啶-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		598.1	8.92 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.37 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.69 - 7.58 (m, 4H), 7.57 (s, 1H), 5.33 - 5.15 (m, 1H), 4.66 - 4.51 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.85 - 3.78 (m, 2H), 3.15 - 3.04

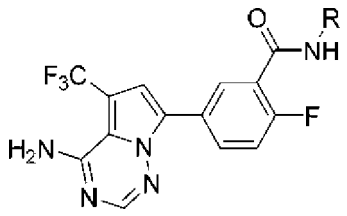
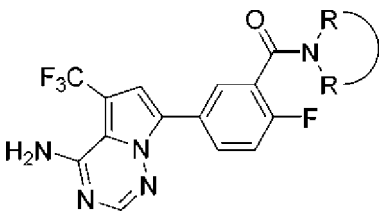
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
				(m, 1H), 3.00 - 2.96 (m, 1H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.66 (t, J=8.6 Hz, 1H)。
229	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{1-[(2,6-二氯苯基)甲基]-4-氟吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		598	8.91 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.34 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 5.33 - 5.11 (m, 1H), 4.57 - 4.47 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 3.30 - 3.16 (m, 1H), 3.08 - 3.03 (m, 1H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.73 (t, J=8.3 Hz, 1H)。
230	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{4-氟-1-[(5-氟吡啶-3-基)甲基]吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(2 TFA)		549.1	8.93 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.81 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.70 - 8.49 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.01 - 7.77 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.27 - 6.95 (m, 1H), 5.56 - 5.16 (m, 1H), 4.88 - 4.45 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.01 - 3.94 (m, 2H), 3.67 - 3.57 (m, 1H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 3.39 - 3.28 (m, 1H), 3.13 - 3.05 (m, 1H)。
231	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{4-氟-1-[(吡啶-4-基)甲基]吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		531.2	8.92 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.53 (d, J=5.9 Hz, 2H), 8.37 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.35 (d, J=5.9 Hz, 2H), 5.34 - 5.10 (m, 1H), 4.67 - 4.50 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.79 - 3.71 (m, 2H), 3.12 - 3.05 (m, 1H), 3.01 - 2.96 (m, 1H), 2.93 - 2.76 (m, 1H), 2.67 (t, J=8.4 Hz, 1H)。
232	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-(4-氟-1-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}吡咯啶-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		598.2	8.92 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.85 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.37 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.48 - 7.47 (m, 1H), 5.35 - 5.11 (m, 1H), 4.66 - 4.56 (m,

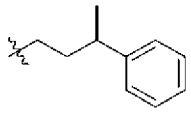
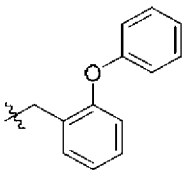
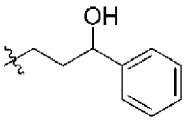
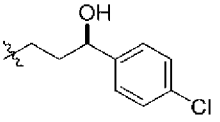
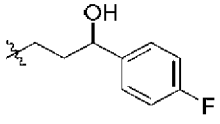
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
				1H), 4.08 (s, 3H), 3.93 - 3.85 (m, 2H), 3.18 - 3.07 (m, 1H), 2.99 (t, J=8.3 Hz, 1H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.70 (t, J=8.3 Hz, 1H)。
233	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{4-氟-1-[(4-甲基苯基)甲基]吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		544.2	8.92 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.85 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.35 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.25 - 7.18 (m, J=7.7 Hz, 2H), 7.18 - 7.12 (m, 2H), 5.31 - 5.08 (m, 1H), 4.54 (td, J=13.8, 7.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.69 - 3.61 (m, 2H), 3.15 - 2.98 (m, 1H), 2.96 - 2.90 (m, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 1H), 2.59 (br t, J=8.6 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H)。
234	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{1-[(2,5-二氟苯基)甲基]-4-氟吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		566.2	8.92 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.36 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.23 (td, J=9.2, 4.4 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 5.32 - 5.14 (m, 1H), 4.63 - 4.53 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.81 - 3.71 (m, 2H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 3.02 - 2.98 (m, 1H), 2.93 - 2.80 (m, 1H), 2.67 (t, J=8.6 Hz, 1H)。
235	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{4-氟-1-[(4-氟-3-甲基苯基)甲基]吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		562.2	8.91 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.42 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.24 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 5.34 - 5.10 (m, 1H), 4.62 - 4.40 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.71 - 3.55 (m, 2H), 3.14 - 2.99 (m, 1H), 2.92 (br s, 1H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 3H)。

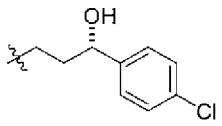
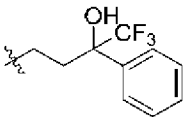
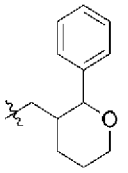
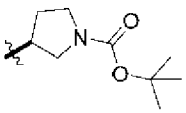
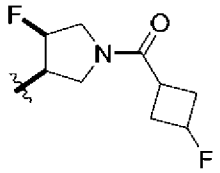
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
236	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-(4-氟-1-{[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}吡咯啶-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		632.2	8.92 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.83 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.44 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 2H), 7.30 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.33 - 5.13 (m, 1H), 4.71 - 4.49 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.81 - 3.68 (m, 2H), 3.19 - 3.02 (m, 1H), 2.95 (t, J=8.2 Hz, 1H), 2.90 - 2.76 (m, 1H), 2.64 (t, J=8.4 Hz, 1H)。
237	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{4-氟-1-[(3-甲基苯基)甲基]吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		544.2	8.92 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.85 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.36 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 2H), 7.08 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 5.31 - 5.10 (m, 1H), 4.64 - 4.45 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.73 - 3.57 (m, 2H), 3.14 - 3.02 (m, 1H), 3.00 - 2.91 (m, 1H), 2.88 - 2.73 (m, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.31 (s, 3H)。
238	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{1-[(3,5-二氟苯基)甲基]-4-氟吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		566.2	8.92 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.37 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.06 (br d, J=6.6 Hz, 3H), 5.34 - 5.13 (m, 1H), 4.70 - 4.49 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.80 - 3.67 (m, 2H), 3.18 - 3.04 (m, 1H), 3.02 - 2.94 (m, 1H), 2.92 - 2.79 (m, 1H), 2.68 - 2.64 (m, 1H)。
239	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{1-[(5-溴吡啶-3-基)甲基]-4-氟吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(2 TFA)		609	8.97 - 8.90 (m, 1H), 8.86 - 8.79 (m, 1H), 8.75 - 8.39 (m, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.10 - 8.00 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.52 - 5.09 (m, 1H), 4.73 - 4.44 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.94 - 3.66 (m, 1H), 3.55 - 3.12 (m, 5H)。

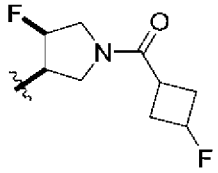
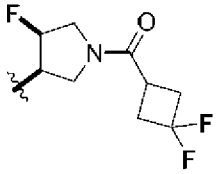
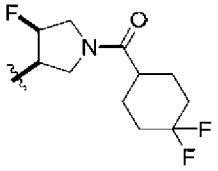
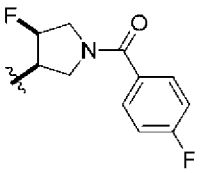
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
240	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{4-氟-1-[(萘-1-基)甲基]吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		580.1	8.91 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.83 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.34 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 4H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 5.35 - 5.13 (m, 1H), 4.63 - 4.48 (m, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.17 - 3.08 (m, 1H), 3.03 - 2.99 (m, 1H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.67 (t, J=8.4 Hz, 1H)。
241	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{1-[(4-氰基苯基)甲基]-4-氟吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		555.1	8.92 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.37 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.57 (d, J=3.3 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 5.33 - 5.14 (m, 1H), 4.66 - 4.52 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.86 - 3.74 (m, 2H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 3.00 - 2.95 (m, 1H), 2.92 - 2.78 (m, 1H), 2.68 - 2.63 (m, 1H)。
242	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{4-氟-1-[(5-甲基-1,2-□㗁唑-3-基)甲基]吡咯啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		535.1	8.92 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.36 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.30 - 5.12 (m, 1H), 4.61 - 4.49 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.79 - 3.66 (m, 2H), 3.21 - 3.08 (m, 1H, 部分抑制), 3.05 - 2.98 (m, 1H), 2.95 - 2.82 (m, 1H), 2.68 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H)

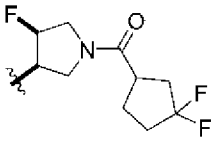
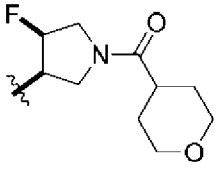
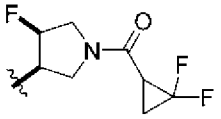
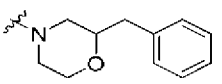
【0470】 **表9.** 表9中之化合物係藉由實例3中詳述之方法製備。對於三級醯胺，描繪出作為R基團之完整胺。在立體化學不確定的情況下，化合物以外消旋或非對映異構體混合物之形式分離。

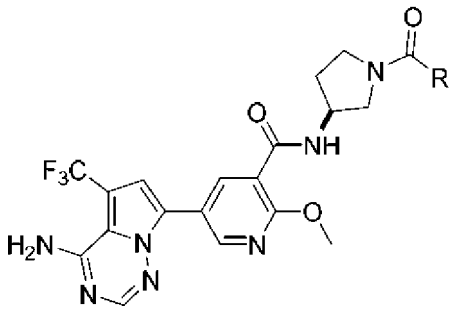
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
243	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氟-N-(3-苯基丁基)苯甲醯胺		472.1	8.43 (br. s., 1H), 8.21 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.15 (br. s., 2H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (t, J=9.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 7.19 (d, J=7.0 Hz, 1H), 3.26 - 3.07 (m, 2H), 2.80 (d, J=6.8 Hz, 1H), 1.80 (d, J=7.1 Hz, 2H), 1.23 (d, J=6.6 Hz, 3H)
244	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氟-N-[(2-苯氧基苯基)甲基]苯甲醯胺		521.8	8.89 (br. s., 1H), 8.26 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.19 (dd, J=6.0, 2.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.37 (t, J=7.8 Hz, 2H), 7.30 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.19 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.10 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.51 (d, J=5.6 Hz, 2H)
245	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氟-N-(3-羥基-3-苯基丙基)苯甲醯胺		474.1	8.44 (br. s., 1H), 8.26 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 4H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 4.66 (d, J=4.5 Hz, 1H), 1.86 (q, J=6.6 Hz, 2H)
246	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R)-3-(4-氯苯基)-3-羥丙基]-2-氟苯甲醯胺		508.2	8.43 (br. s., 1H), 8.29 - 8.22 (m, 1H), 8.21 - 8.13 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 4H), 5.45 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.72 - 4.63 (m, 1H), 3.36 - 3.27 (m, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 2H)。
247	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-		492.3	8.44 (br. s., 1H), 8.26 (d, J=6.7 Hz, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 3H),

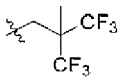
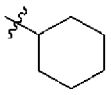
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	氟-N-[3-(4-氟苯基)-3-羥丙基]苯甲醯胺			7.15 (t, J=8.7 Hz, 2H), 5.41 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.73 - 4.64 (m, 1H), 3.34 (d, J=6.4 Hz, 1H), 1.85 (q, J=6.8 Hz, 2H)。
248	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3S)-3-(4-氯苯基)-3-羥丙基]-2-氟苯甲醯胺		508.1	8.43 (br. s., 1H), 8.25 (d, J=6.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 4H), 5.46 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.73 - 4.61 (m, 1H), 3.34 (d, J=4.9 Hz, 1H), 1.91 - 1.77 (m, 2H)。
249	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氟-N-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-苯基丁基)苯甲醯胺		542.2	8.44 - 8.29 (m, 1H), 8.23 - 8.11 (m, 3H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 4H), 3.45 - 3.37 (m, 2H), 3.36 - 3.27 (m, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 3.02 - 2.91 (m, 1H), 2.35 - 2.21 (m, 1H)
250	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氟-N-[(2-苯基氧雜環己烷-3-基)甲基]苯甲醯胺		514.1	8.19 (br. s., 1H), 8.15 (br. s., 3H), 7.53 (s, 1H), 7.45 - 7.29 (m, 5H), 7.23 (d, J=6.7 Hz, 1H), 4.68 (br. s., 1H), 4.13 (d, J=6.7 Hz, 1H), 2.72 (d, J=13.4 Hz, 1H), 2.24 (br. s., 1H), 1.97 (d, J=13.1 Hz, 1H), 1.91 (br. s., 1H), 1.79 (br. s., 1H), 1.37 (d, J=13.1 Hz, 1H)。
251	(3S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氟苯甲醯胺基}吡咯啶-1-甲酸第三丁酯		531.1	8.81 - 8.66 (m, 1H), 8.25 - 8.08 (m, 3H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.48 - 7.32 (m, 1H), 4.48 - 4.34 (m, 2H), 3.21 - 3.13 (m, 3H), 2.57 - 2.53 (m, 2H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 1.98 - 1.80 (m, 1H), 1.45 - 1.28 (m, 9H)
252	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯		527.2	8.75 (br dd, J=13.6, 7.2 Hz, 1H), 8.28 - 8.20 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.58 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J=9.3 Hz, 1H), 5.38 - 5.02 (m, 2H), 4.79 - 4.56

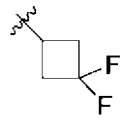
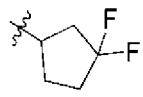
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	胺			(m, 1H), 3.94 - 3.16 (m, 4H), 3.24 - 3.16 (m, 1H), 2.59 -2.32 (m, 5H與DMSO合併)
253	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		527.2	8.62 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.25 (br d, J=4.5 Hz, 1H), 8.18 (dt, J=5.8, 2.7 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 5.38 - 5.18 (m, 1H), 5.07 - 4.88 (m, 1H), 4.79 - 4.52 (m, 1H), 3.93 - 3.14 (m, 4H與水合併), 2.65 - 2.37 (m, 2H與DMSO合併), 2.85 - 2.68 (m, 1H), 2.33 - 2.13 (m, 2H)
254	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-氟苯甲醯胺		545.0	8.62 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.25 (br t, J=5.3 Hz, 1H), 8.21 - 8.16 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 5.39 - 5.18 (m, 1H), 4.81 - 4.53 (m, 1H), 3.933.27 (m, 4H與水合併), 3.21 - 3.09 (m, 1H), 2.87 - 2.68 (m, 4H)
255	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-二氟環己烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-氟苯甲醯胺(TFA)		573.1	8.76 (br dd, J=18.6, 7.3 Hz, 1H), 8.29 - 8.20 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 5.42 - 5.17 (m, 1H), 4.85 - 4.57 (m, 1H), 4.15 - 3.23 (m, 4H), 2.06 (br d, J=11.6 Hz, 2H), 1.99 - 1.68 (m, 5H), 1.59 (br d, J=11.6 Hz, 2H)
256	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		549.3	8.73 - 8.54 (m, 1H), 8.30 - 8.11 (m, 3H), 7.62 (br d, J=5.9 Hz, 2H), 7.50 (br s, 1H), 7.41 (br s, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 2H), 5.45 - 5.17 (m, 1H), 4.83 - 4.56 (m, 1H), 4.03 - 3.33 (m, 4H與水合併)

實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
257	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-氟苯甲醯胺		559.2	8.62 (br d, J=5.8 Hz, 1H), 8.25 (br t, J=6.1 Hz, 1H), 8.21 - 8.16 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (td, J=9.4, 3.7 Hz, 1H), 5.42 - 5.18 (m, 1H), 4.82 - 4.54 (m, 1H), 4.09 - 3.83 (m, 2H), 3.75 - 3.41 (m, 3H與水合併), 3.26 - 3.07 (m, 1H), 2.70 - 2.45(m, 2H與DMSO合併), 2.41 - 2.00 (m, 4H), 1.91 - 1.69 (m, 1H)
258	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(氧雜環己烷-4-羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		539.2	8.74 (br dd, J=11.1, 7.8 Hz, 1H), 8.30 - 8.20 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.59 (d, J=3.4 Hz, 1H), 7.45 (td, J=9.3, 3.1 Hz, 1H), 5.41 - 5.17 (m, 1H), 4.83 - 4.56 (m, 1H), 4.15 - 2.98 (m, 8H與水合併), 2.78 - 2.63 (m, 1H), 1.67 - 1.52 (m, 4H)
259	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-氟苯甲醯胺		531.3	8.77 - 8.60 (m, 1H), 8.28 - 8.22 (m, 1H), 8.21 - 8.15 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 5.45 - 5.18 (m, 1H), 4.84 - 4.58 (m, 1H), 4.26 - 3.48 (m, 4H與水合併), 3.06 - 2.77 (m, 1H), 1.99 - 1.77 (m, 2H)
260	7-[3-(2-苯甲基嗎啉-4-羰基)-4-氟苯基]-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺		500.3	8.13 (s, 2H), 8.10 - 7.98 (m, 1H), 7.51 (br d, J=8.7 Hz, 1H), 7.44 - 6.98 (m, 6H), 4.0 - 2.65 (m, 9H與水合併)

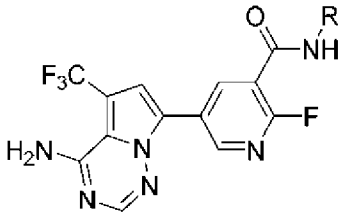
【0471】 **表10.** 表10中之化合物係藉由實例11及12中詳述之方法製備。在立體化學不確定的情況下，分離非對映異構體之混合物。

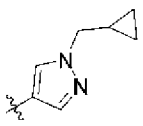


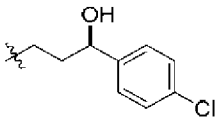
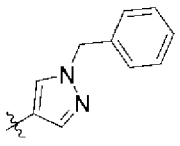
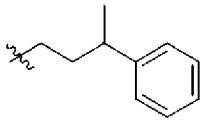
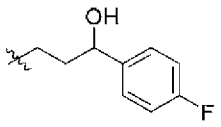
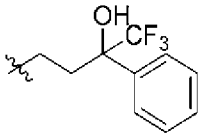
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
261	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3S)-1-(3,3-二甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		520.0	8.85 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.52 - 4.34 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 3.40 - 3.29 (m, 1H), 2.21 - 2.07 (m, 3H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 0.97 (d, J=6.4 Hz, 10H)
262	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基-N-[(3S)-1-[3,3,3-三氟-2-甲基-2-(三氟甲基)丙醯基]吡咯啶-3-基]吡啶-3-甲醯胺		613.9	8.89 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.9 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.48 (br. s., 1H), 3.98 (s, 4H), 1.85 (br. s., 4H), 1.31 - 1.11 (m, 2H)
263	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3S)-1-環己烷羰基吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		532.1	8.88 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.62 (br. s., 1H), 8.53 - 8.39 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.49 (d, J=5.5 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.37 - 3.26 (m, 1H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 2.08 (dd, J=13.7, 7.3 Hz, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.68 (br. s., 4H), 1.61 (br. s., 1H), 1.38 - 1.19 (m, 6H), 1.15 (d, J=9.2 Hz, 1H)
264	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3S)-1-環戊烷羰基吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		518.3	8.89 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.55 - 8.40 (m, 1H), 8.16 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.50 (d, J=5.2 Hz, 1H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 3.99 (d, J=2.1 Hz, 3H), 3.70 - 3.54 (m, 1H), 3.40 - 3.26 (m, 1H), 2.91 - 2.75 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.96 - 1.88 (m, 1H), 1.77 (d, J=7.9 Hz, 2H), 1.63 (br. s., 4H), 1.52 (br. s., 2H)

實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
265	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3S)-1-環丁烷羰基吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		504.3	8.89 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.44 (dd, J=12.7, 6.9 Hz, 1H), 8.16 (d, J=3.1 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.51 - 4.37 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.66 - 3.53 (m, 1H), 3.35 - 3.18 (m, 2H), 2.25 - 2.03 (m, 5H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.74 (br. s., 1H)
266	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		540.4	8.89 (t, J=2.1 Hz, 1H), 8.62 (dd, J=4.9, 2.3 Hz, 1H), 8.50 (t, J=8.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 1H), 4.58 - 4.38 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.70 (dd, J=10.6, 6.3 Hz, 1H), 3.49 - 3.41 (m, 2H), 3.20 - 3.06 (m, 1H), 2.86 - 2.69 (m, 4H), 2.25 - 2.07 (m, 1H), 2.06 - 1.86 (m, 1H)
267	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		554.0	8.89 (s, 1H), 8.62 (br. s., 1H), 8.48 (dd, J=16.6, 6.9 Hz, 1H), 8.16 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.51 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.44 (br. s., 1H), 3.99 (s, 3H), 3.86 - 3.74 (m, 1H), 3.62 (br. s., 1H), 3.24 - 3.07 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 2H), 2.17 - 1.99 (m, 4H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.87 - 1.72 (m, 1H)。

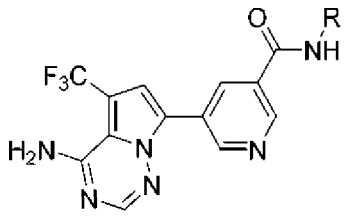
【0472】 **表11.** 表11中之化合物係藉由實例17中詳述之方法製備。在立體化學不確定的情況下，分離外消旋混合物。

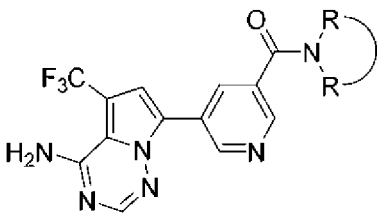


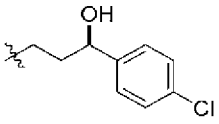
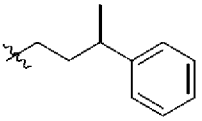
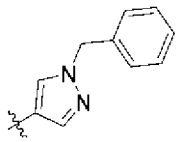
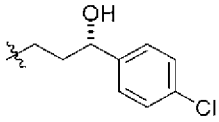
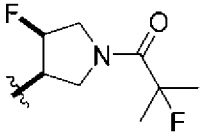
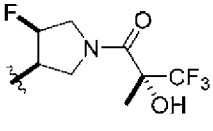
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
268	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-2-氟吡啶-3-甲醯胺		461.3	0.75 (br. s., 1H), 9.06 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.93 (dd, J=8.8, 2.3 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 3.97 (d, J=7.2 Hz, 2H), 1.23 (t, J=7.4 Hz, 1H), 0.62 - 0.48 (m, 2H), 0.37 (q, J=4.7 Hz, 2H)

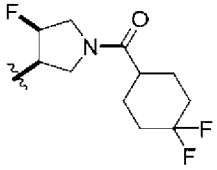
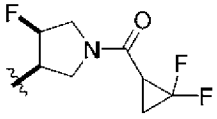
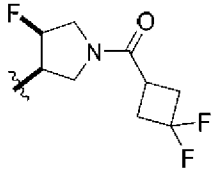
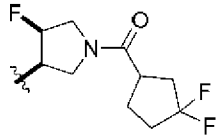
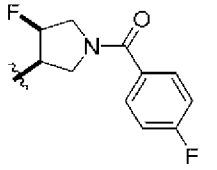
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
269	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R)-3-(4-氯苯基)-3-羥丙基]-2-氟吡啶-3-甲醯胺		509.0	8.99 (s, 1H), 8.81 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.62 (br. s., 1H), 8.21 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.39 (s, 4H), 4.68 (d, J=4.9 Hz, 1H), 3.48 (br. s., 1H), 1.95 - 1.73 (m, 2H)
270	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氟吡啶-3-甲醯胺		497.2	10.80 (br. s., 1H), 9.03 (br. s., 1H), 8.90 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.77 (br. s., 1H), 7.61 (s, 1H), 7.43 - 7.19 (m, 5H), 5.33 (s, 2H)
271	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氟-N-(3-苯基丁基)吡啶-3-甲醯胺		473.1	8.96 (br. s., 1H), 8.75 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.59 (br. s., 1H), 7.72 (s, 1H), 7.40 - 7.22 (m, 3H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 3.18 (br. s., 1H), 2.82 (d, J=13.7 Hz, 2H), 1.82 (d, J=7.0 Hz, 1H), 1.62 (d, J=7.0 Hz, 1H), 1.24 (d, J=6.4 Hz, 2H), 1.17 (d, J=6.4 Hz, 2H)
272	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氟-N-[3-(4-氟苯基)-3-羥丙基]吡啶-3-甲醯胺		493.0	8.98 (s, 1H), 8.81 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.61 (br. s., 1H), 8.21 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.40 (t, J=6.9 Hz, 2H), 7.15 (t, J=8.5 Hz, 2H), 5.42 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.68 (d, J=5.2 Hz, 1H), 1.86 (q, J=6.7 Hz, 2H)。
273	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氟-N-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-苯基丁基)吡啶-3-甲醯胺		543.3	9.00 (s, 1H), 8.77 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 1H), 2.99 (br. s., 1H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 1.62 (s, 1H)。

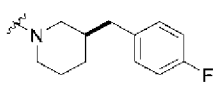
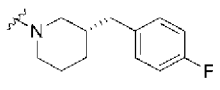
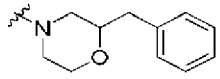
【0473】 **表12.** 表12中之化合物係藉由實例18中詳述之方法製備。對於三級醯胺，展示出作為R基團之完整胺。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。不確定的立體化學表示以外消旋或非對映異構體混合物之形式分離。



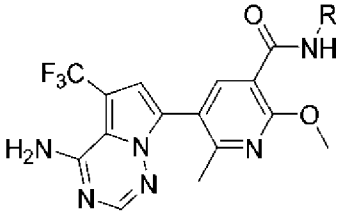


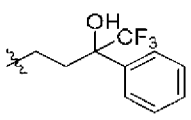
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
274	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R)-3-(4-氯苯基)-3-羥丙基]吡啶-3-甲醯胺		491.1	9.35 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.72 (br. s., 1H), 8.22 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.53 - 7.34 (m, 4H), 5.45 (br. s., 1H), 4.76 - 4.58 (m, 1H), 1.97 - 1.78 (m, 2H)。
275	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-(3-苯基丁基)吡啶-3-甲醯胺		455.3	9.34 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.76 (br. s., 1H), 8.67 (br. s., 1H), 8.21 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 4H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 3.31 - 3.09 (m, 2H), 2.88 - 2.75 (m, 1H), 1.95 - 1.78 (m, 2H), 1.24 (d, J=6.7 Hz, 3H)。
276	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-甲醯胺		479.1	9.38 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.92 (br. s., 1H), 8.22 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.42 - 7.18 (m, 5H), 5.34 (s, 2H)。
277	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3S)-3-(4-氯苯基)-3-羥丙基]吡啶-3-甲醯胺		491.0	9.35 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.78 (br. s., 1H), 8.69 (br. s., 1H), 8.21 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.38 (br. s., 4H), 5.43 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.67 (d, J=4.9 Hz, 1H), 1.88 (d, J=6.7 Hz, 2H)。
278	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]吡啶-3-甲醯胺		498.0	9.39 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.45 - 5.19 (m, 1H), 4.84 - 4.62 (m, 1H), 4.24 -3.20 (m, 4H與水合併), 1.58 (s, 3H), 1.54 (s, 3H)
279	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-		550.2	9.42 (br s, 1H), 9.05 (br s, 1H), 9.02 - 8.92 (m, 1H), 8.88 (br s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 5.41 - 5.22 (m, 1H), 4.80 - 4.59

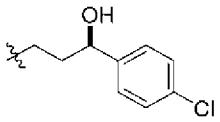
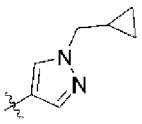
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]吡啶-3-甲醯胺			(m, 1H), 4.54 - 3.39 (m, 4H與水合併), 1.58 (br s, 3H)
280	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-二氟環己烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]吡啶-3-甲醯胺		556.2	9.39 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.00 - 8.89 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 5.43 - 5.19 (m, 1H), 4.89 - 4.60 (m, 1H), 4.18 - 3.27 (m, 4H與水合併), 2.07 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 1.98 - 1.71 (m, 5H), 1.68 - 1.52 (m, 2H)
281	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]吡啶-3-甲醯胺		513.9	9.37 (br s, 1H), 9.12 - 8.96 (m, 2H), 8.84 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.46 - 5.20 (m, 1H), 4.91 - 4.62 (m, 1H), 4.29 - 3.39 (m, 4H與水合併), 3.10 - 2.84 (m, 1H), 2.03 - 1.81 (m, 2H)
282	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]吡啶-3-甲醯胺		527.9	9.38 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.91 - 8.78 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.43 - 5.19 (m, 1H), 4.88 - 4.56 (m, 1H), 3.97 - 3.26 (m, 4H與水合併), 2.91 - 2.70 (m, 3H), 2.60 - 2.46 (m, 2H與DMSO合併)
283	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]吡啶-3-甲醯胺(TFA)		542.0	9.38 (s, 1H), 9.05 - 8.93 (m, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.43 - 5.19 (m, 1H), 4.87 - 4.58 (m, 1H), 4.14 - 3.38 (m, 4H與水合併), 3.29 - 3.08 (m, 1H), 2.40 - 2.25 (m, 2H), 2.23 - 1.98 (m, 3H), 1.89 - 1.73 (m, 1H)
284	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]吡啶-3-甲醯胺(TFA)		532.1	9.36 (br d, J=12.5 Hz, 1H), 9.07 - 9.00 (m, 1H), 8.99 - 8.92 (m, 1H), 8.88 - 8.76 (m, 1H), 8.20 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 7.71 (br d, J=13.1 Hz, 1H), 7.63 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 7.30 (br t, J=8.2 Hz, 2H), 5.47 - 5.16 (m, 1H), 4.88 - 4.60 (m, 1H),

實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
				4.12 - 3.54 (m, 4H與水合併)
285	7-{5-[(3R)-3-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-1-羰基]吡啶-3-基}-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺		499.2	9.26 (br s, 1H), 8.63 - 8.33 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.75 (br d, J=19.8 Hz, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.15 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 6.99 (br s, 1H), 6.65 (br s, 1H), 3.57 - 2.20 (m, 6H與DMSO合併), 1.89 - 1.59 (m, 3H), 1.57 - 1.38 (m, 1H), 1.27 (br d, J=7.0 Hz, 1H)
286	7-{5-[(3S)-3-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-1-羰基]吡啶-3-基}-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺 (TFA)		499.1	9.22 (br s, 1H), 8.63 - 8.23 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.37 - 6.87 (m, 3H), 6.74 - 6.51 (m, 1H), 3.86 - 3.46 (m, 3H與水合併), 2.98 - 2.24 (m, 2H與DMSO合併), 1.95 - 1.12 (m, 6H)
287	7-[5-(2-苯甲基嗎啉-4-羰基)吡啶-3-基]-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺		483.0	9.28 (s, 1H), 8.64 - 8.41 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.40 - 7.18 (m, 3H), 7.15 - 6.89 (m, 2H), 4.05 - 2.41 (m, 9H與DMSO合併)

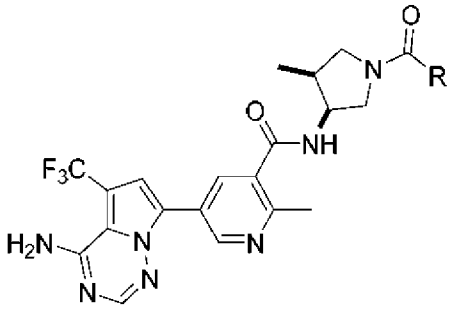
【0474】 **表13.** 表13中之化合物係藉由實例20中詳述之方法製備。不確定的立體化學意指以外消旋混合物之形式分離。

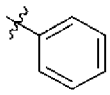
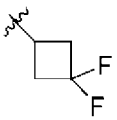


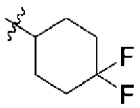
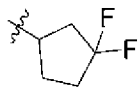
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
288	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基]-2-甲氧基-6-甲基-N-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-苯基丁基)吡啶-3-甲醯胺		569.3	8.28 (t, J=5.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.59 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.39 (t, J=7.5 Hz, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.63 (br. s., 1H), 3.24 (d, J=4.9 Hz, 1H), 3.11 (d, J=5.8 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.25 - 2.13 (m, 1H)

實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
289	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R)-3-(4-氯苯基)-3-羥丙基]-2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-甲醯胺		535.3	8.47 (t, J=5.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.36 (s, 4H), 7.26 (s, 1H), 4.68 (dd, J=7.6, 4.6 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.35 (d, J=5.8 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.92 - 1.72 (m, 2H)。
290	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-甲醯胺		487.1	10.17 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.93 (d, J=7.3 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.22 (br. s., 2H), 0.51 (d, J=7.3 Hz, 2H), 0.34 (d, J=4.3 Hz, 2H)。

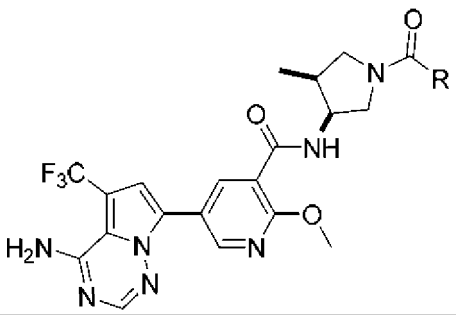
【0475】 **表14.** 表14中之化合物係藉由實例21中詳述之方法製備。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。不確定的立體化學表示產物以非對映異構體之混合物形式分離。

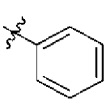


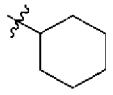
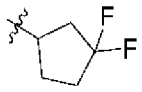
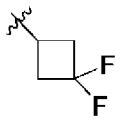
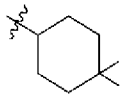
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
291	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3S,4S)-1-苯甲醯基-4-甲基吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺		524.1	9.19 (s, 1H), 8.70 (t, J=8.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57 - 7.36 (m, 7H), 2.59 (s, 3H), 1.73 (br. s., 2H), 1.08 (d, J=6.7 Hz, 2H), 0.97 (d, J=6.7 Hz, 2H)。
292	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3S,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-甲基吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺		538.1	9.16 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.73 - 8.56 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.17 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J=9.8 Hz, 1H), 4.57 (d, J=13.4 Hz, 1H), 3.62 - 3.36 (m, 1H), 3.15 - 2.98 (m, 2H), 2.86 - 2.67 (m, 4H), 2.56 (s, 4H), 1.01 (d, J=6.7 Hz, 3H)。

實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
293	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3S,4S)-1-(4,4-二氟環己烷羰基)-4-甲基吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺		566.5	8.71 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.63 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.67 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.59 (br. s., 1H), 4.53 (br. s., 1H), 3.77 - 3.65 (m, 1H), 3.02 (t, J=10.5 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.06 (s, 1H), 2.02 (br. s., 2H), 1.87 (d, J=14.0 Hz, 1H), 1.84 - 1.70 (m, 3H), 1.56 (d, J=12.2 Hz, 2H), 1.30 - 1.22 (m, 3H), 1.02 (t, J=7.3 Hz, 3H)。
294	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3S,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-甲基吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺		552.5	9.14 (d, J=4.3 Hz, 1H), 8.76 - 8.59 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.16 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.63 - 4.48 (m, 1H), 3.80 (br. s., 1H), 3.43 (br. s., 1H), 3.22 - 3.06 (m, 2H), 2.55 (d, J=4.6 Hz, 3H), 2.39 - 2.19 (m, 2H), 2.04 (d, J=17.1 Hz, 3H), 1.79 (d, J=8.5 Hz, 1H), 1.01 (t, J=6.1 Hz, 3H)

【0476】 **表15.** 表15中之化合物係藉由實例14及19中詳述之方法製備。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。若立體化學不確定，則產物以非對映異構體之混合物形式分離。

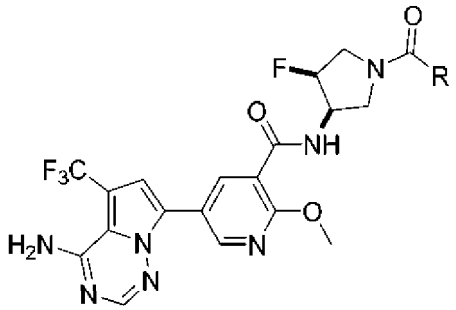


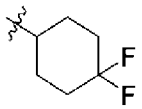
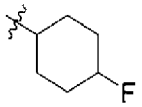
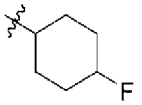
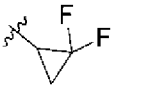
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
295	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3S,4S)-1-苯甲醯基-4-甲基吡咯啶-3-		540.3	8.87 (dd, J=15.9, 2.1 Hz, 1H), 8.59 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.56 - 8.47 (m, 1H), 8.42 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.14 (d, J=17.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.41 (m, 6H), 4.61 (br. s., 1H), 4.46 (br. s., 1H),

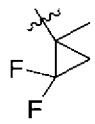
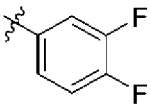
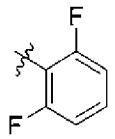
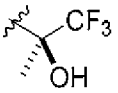
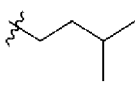
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			4.00 (s, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.86 - 3.72 (m, 2H), 3.40 - 3.19 (m, 1H), 1.07 (d, J=6.8 Hz, 1H), 0.95 (d, J=6.7 Hz, 2H)。
296	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3S,4S)-1-環己烷羰基-4-甲基吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		546.4	8.88 (br. s., 1H), 8.60 (d, J=11.4 Hz, 1H), 8.47 - 8.30 (m, 1H), 8.16 (br. s., 1H), 7.60 (br. s., 1H), 7.26 (br. s., 1H), 7.16 (br. s., 1H), 7.06 (br. s., 1H), 4.55 (br. s., 1H), 4.49 (br. s., 1H), 3.98 (s, 3H), 2.42 (d, J=13.0 Hz, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 1.75 - 1.53 (m, 5H), 1.42 - 1.20 (m, 4H), 1.14 (br. s., 1H), 1.00 (t, J=7.4 Hz, 3H)。
297	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3S,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-甲基吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		567.9	8.87 (br. s., 1H), 8.64 - 8.54 (m, 1H), 8.48 - 8.35 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.59 (br. s., 1H), 4.63 - 4.44 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.26 - 3.03 (m, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.39 - 2.21 (m, 2H), 2.11 (d, J=17.5 Hz, 1H), 2.04 (d, J=14.0 Hz, 2H), 1.77 (br. s., 2H), 1.06 - 0.95 (m, 3H)
298	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3S,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-甲基吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		554.4	8.88 (br. s., 1H), 8.64 - 8.55 (m, 1H), 8.48 - 8.35 (m, 1H), 8.16 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J=3.3 Hz, 1H), 4.56 (br. s., 1H), 4.52 (br. s., 1H), 4.04 - 3.94 (m, 3H), 3.14 - 3.02 (m, 2H), 2.77 (dd, J=15.7, 8.1 Hz, 5H), 1.07 - 0.97 (m, 4H)。
299	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3S,4S)-1-(4,4-二氟環己烷羰基)-4-甲基吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		582.2	8.88 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.60 (dd, J=14.2, 2.0 Hz, 1H), 8.46 - 8.31 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.65 - 4.45 (m, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 3H), 3.74 (br. s., 1H), 3.55 (br. s., 1H), 3.40 (br. s., 1H), 3.25 (t, J=9.6 Hz, 1H), 3.11 - 2.98 (m, 1H), 2.04 (d, J=15.6 Hz, 2H), 1.93 - 1.71 (m, 4H), 1.56 (d, J=10.7 Hz, 2H), 1.01 (t, J=6.9 Hz, 3H)。

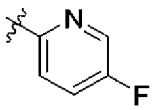
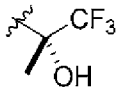
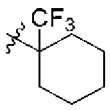
【0477】 **表16.** 表16中之化合物係藉由實例27、31、34及43中

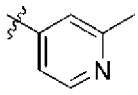
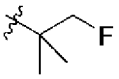
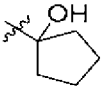
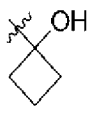
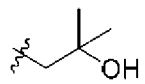
詳述之方法製備。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。若立體化學不確定，則產物以非對映異構體之混合物形式分離。

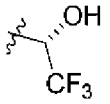
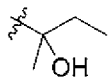
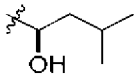
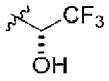


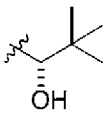
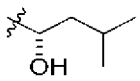
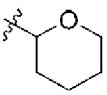
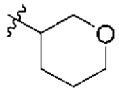
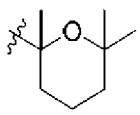
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
300	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-二氟環己烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		586.0	8.92 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.62 - 8.49 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.91 - 4.61 (m, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.04 (d, J=8.2 Hz, 3H), 3.93 - 3.82 (m, 1H), 3.32 - 3.12 (m, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.05 (br. s., 2H), 1.96 - 1.72 (m, 4H), 1.58 (d, J=12.5 Hz, 2H)。
301	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[4-氟-1-(4-氟環己烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		568.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.01 - 8.90 (m, 2H), 8.72 - 8.37 (m, 1H), 8.10 - 7.99 (m, 1H), 7.34 - 7.18 (m, 1H), 5.46 - 5.13 (m, 1H), 4.95 - 4.70 (m, 2H), 4.21 - 4.08 (m, 4H), 4.03 - 3.74 (m, 2H), 3.51 - 3.38 (m, 1H), 2.55 - 2.33 (m, 1H), 2.21 - 2.01 (m, 2H), 1.95 - 1.80 (m, 2H), 1.72 - 1.38 (m, 4H)
302	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[4-氟-1-(4-氟環己烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		568.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.06 - 8.91 (m, 2H), 8.72 - 8.43 (m, 1H), 8.14 - 7.98 (m, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 5.53 - 5.28 (m, 1H), 5.28 - 5.15 (m, 1H), 5.04 - 4.70 (m, 1H), 4.27 - 4.09 (m, 4H), 4.04 - 3.81 (m, 2H), 3.80 - 3.60 (m, 1H), 3.54 - 3.39 (m, 1H), 2.51 - 2.30 (m, 1H), 2.26 - 2.09 (m, 2H), 1.98 - 1.80 (m, 2H), 1.70 - 1.40 (m, 4H)
303	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-		544.5	8.98 - 8.86 (m, 1H), 8.71 - 8.54 (m, 2H), 8.24 - 8.07 (m, 1H), 7.67 - 7.52 (m, 1H), 5.44 - 5.11 (m, 1H), 4.72 - 4.50 (m, 1H),

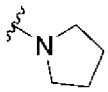
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			4.20 - 4.03 (m, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 3H), 3.92 - 3.54 (m, 2H), 3.55 - 3.36 (m, 1H), 3.12 - 2.84 (m, 1H), 2.04 - 1.76 (m, 2H), 1.34 - 1.17 (m, 1H)。
304	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟-1-甲基環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		558.2	8.92 - 8.88 (m, 1H), 8.75 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.56 - 8.42 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.48 - 5.22 (m, 1H), 4.90 - 4.58 (m, 1H), 4.19 - 3.99 (m, 4H), 3.98 - 3.57 (m, 3H), 1.94 - 1.70 (m, 1H), 1.53 (br s, 1H), 1.41 (br d, J=8.3 Hz, 3H)
305	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,4-二氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		580.2	8.95 - 8.87 (m, 1H), 8.76 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.60 - 8.47 (m, 1H), 8.16 (d, J=12.5 Hz, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 1H), 7.59 (br d, J=13.1 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.45 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 5.48 - 5.15 (m, 1H), 4.87 - 4.60 (m, 1H), 4.03 (d, J=3.1 Hz, 3H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 3.88 - 3.75 (m, 1H), 3.71 - 3.48 (m, 1H)；1個CH經抑制
306	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,6-二氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		580.0	8.91 (dd, J=15.9, 2.4 Hz, 1H), 8.80 - 8.68 (m, 1H), 8.61 - 8.49 (m, 1H), 8.16 (d, J=15.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.25 (br t, J=8.5 Hz, 2H), 5.49 - 5.17 (m, 1H), 4.94 - 4.68 (m, 1H), 4.14 - 3.93 (m, 4H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.82 - 3.61 (m, 1H), 3.59 - 3.44 (m, 1H)
307	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		580.2	8.92 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.76 (dd, J=5.3, 2.3 Hz, 1H), 8.59 - 8.47 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.05 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.39 - 5.14 (m, 1H), 4.80 - 4.54 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 4.33 - 4.20 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.80 - 3.67 (m, 1H), 3.60 (br t, J=11.0 Hz, 1H), 1.52 (d, J=10.7 Hz, 3H)
308	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4-甲基戊醯基)吡咯		538.1	8.88 (s, 1H), 8.74 (dd, J=16.3, 2.3 Hz, 1H), 8.54 (dd, J=11.7, 7.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.41 - 5.15 (m, 1H), 4.84 - 4.53 (m, 1H), 4.02 (d, J=5.2

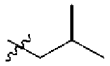
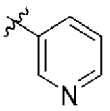
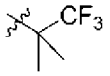
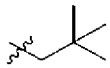
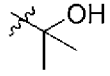
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			Hz, 3H), 3.99 - 3.83 (m, 1H), 3.81 - 3.62 (m, 1H), 3.43 (t, J=10.2 Hz, 1H), 3.24 - 3.11 (m, 1H), 2.30 - 2.12 (m, 2H), 1.52 (dquin, J=13.1, 6.7 Hz, 1H), 1.44 - 1.31 (m, 2H), 0.85 (d, J=6.4 Hz, 6H)
309	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(5-氟吡啶-2-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		563.0	8.92 (dd, J=7.1, 2.1 Hz, 1H), 8.77 (dd, J=11.3, 2.1 Hz, 1H), 8.65 - 8.58 (m, 1H), 8.51 - 8.43 (m, 1H), 8.16 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.94 (dd, J=8.7, 4.7 Hz, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.57 (d, J=8.6 Hz, 1H), 5.43 - 5.22 (m, 1H), 4.87 - 4.65 (m, 1H), 4.35 - 4.20 (m, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 3H), 3.99 - 3.86 (m, 1H), 3.82 - 3.50 (m, 1H)
310	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-丙醯基吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		496.4	8.90 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.76 (dd, J=15.9, 2.1 Hz, 1H), 8.52 (br dd, J=12.5, 7.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.44 - 5.17 (m, 1H), 4.86 - 4.54 (m, 1H), 4.03 (d, J=4.6 Hz, 3H), 3.96 (t, J=9.2 Hz, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.78 - 3.59 (m, 1H), 3.45 - 3.15 (m, 1H), 2.39 - 2.14 (m, 2H), 0.99 (td, J=7.4, 3.5 Hz, 3H)
311	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		580.2	8.96 - 8.88 (m, 1H), 8.76 (dd, J=11.0, 2.1 Hz, 1H), 8.60 - 8.47 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.60 (d, J=3.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.76 - 4.57 (m, 1H), 4.52 - 4.45 (m, 1H), 4.39 - 4.26 (m, 1H), 4.03 (d, J=2.1 Hz, 3H), 3.99 - 3.33 (m, 2H), 1.53 (s, 3H) 部分抑制
312	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[1-(三氟甲基)環己烷羰基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(TFA)		618.1	8.89 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.74 (br s, 1H), 8.62 - 8.48 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.44 - 5.14 (m, 1H), 4.83 - 4.60 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.97 - 3.36 (m, 3H, 部分抑制), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 1.76 - 1.47 (m, 4H), 1.41 (br s, 1H), 1.33 - 0.99 (m, 4H)

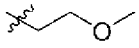
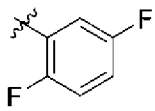
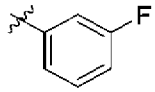
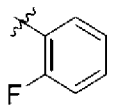
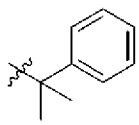
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
313	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-甲基吡啶-4-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		559.2	8.88 (dd, J=11.6, 2.1 Hz, 1H), 8.73 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1H), 8.62 - 8.48 (m, 2H), 8.13 (d, J=13.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J=15.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J=11.9 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=12.2, 4.9 Hz, 1H), 5.45 - 5.15 (m, 1H), 4.84 - 4.60 (m, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 3H), 3.97 - 3.41 (m, 3H, 部分抑制), 2.54 (s, 3H)
314	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟-2,2-二甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		542.2	8.93 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.52 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.39 - 5.17 (m, 1H), 4.88 - 4.62 (m, 1H), 4.58 - 4.30 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 1.27 - 1.22 (m, 6H)；4個吡咯啶CH由於水抑制而未觀測到
315	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-羥基環戊烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺 (TFA)		552.0	8.90 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.76 (br d, J=2.4 Hz, 1H), 8.57 - 8.46 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.38 - 5.16 (m, 1H), 4.74 - 4.53 (m, 1H), 4.45 - 4.34 (m, 1H), 4.32 - 4.20 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.99 - 3.79 (m, 1H), 3.77 - 3.60 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 1.99 - 1.83 (m, 1H), 1.79 - 1.61 (m, 4H), 1.56 (br d, J=2.7 Hz, 2H)
316	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-羥基環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺 (TFA)		538.3	8.90 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.75 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.52 (br dd, J=13.7, 7.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.35 - 5.18 (m, 1H), 4.74 - 4.56 (m, 1H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.99 - 3.81 (m, 1H), 3.80 - 3.62 (m, 1H), 3.47 - 3.27 (m, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 1H), 1.53 - 1.40 (m, 1H)
317	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-羥基-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-		540.1	8.88 (br s, 1H), 8.74 (br d, J=13.1 Hz, 1H), 8.57 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.43 - 5.17 (m, 1H), 4.83 - 4.55 (m, 1H), 4.14 - 3.11 (m. 7 H與水合併), 2.47 - 2.31 (m, 2H),

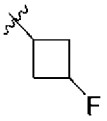
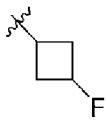
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	甲氧基吡啶-3-甲醯胺			1.19 (br s, 6H)
318	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		566.2	8.91 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.76 (br s, 1H), 8.61 - 8.50 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.44 - 5.20 (m, 1H), 4.94 (br d, J=5.8 Hz, 1H), 4.83 - 4.60 (m, 1H), 4.20 - 3.97 (m, 4H), 3.95 - 3.85 (m, 2H), 3.82 - 3.66 (m, 1H), 3.55 (br t, J=10.7 Hz, 1H)
319	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-羥基-2-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		540.3	8.91 (s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.37 - 5.15 (m, 1H), 5.08 - 4.99 (m, 1H), 4.73 - 4.24 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.81 - 3.62 (m, 1H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 1.79 - 1.66 (m, 1H), 1.57 (dq, J=13.9, 7.2 Hz, 1H), 1.33 - 1.26 (m, 3H), 0.88 - 0.77 (m, 3H)
320	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-羥基環丙烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		524.2	8.92 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.78 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.47 (br d, J=4.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.44 - 5.19 (m, 1H), 4.80 - 4.58 (m, 1H), 4.51 - 3.34 (m, 7H與水合併), 1.19 - 1.08 (m, 1H), 0.98 - 0.84 (m, 2H), 0.82 - 0.71 (m, 1H)
321	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-2-羥基-4-甲基戊醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		554.3	8.92 (s, 1H), 8.79 (br d, J=10.3 Hz, 1H), 8.46 (br dd, J=19.2, 7.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.44 - 5.19 (m, 1H), 4.84 - 4.57 (m, 1H), 4.26 - 3.34 (m, 8H與水合併), 1.86 - 1.72 (m, 1H), 1.52 - 1.30 (m, 2H), 0.92 (br d, J=6.2 Hz, 6H)
322	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		566.0	8.93 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.79 (dd, J=6.9, 2.2 Hz, 1H), 8.48 (br dd, J=18.2, 7.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.45 - 5.23 (m, 1H), 5.00 - 4.85 (m, 1H), 4.84 - 4.64 (m, 1H), 4.36 - 3.26 (m, 7H)

實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
323	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2S)-2-羥基-3,3-二甲基丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		554.3	8.93 (s, 1H), 8.82 - 8.75 (m, 1H), 8.45 (br dd, J=12.8, 7.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.41 - 5.21 (m, 1H), 4.77 - 4.61 (m, 1H), 4.28 - 3.24 (m, 8H), 0.94 (s, 9H)
324	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2S)-2-羥基-4-甲基戊醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		554.3	8.93 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.82 - 8.76 (m, 1H), 8.46 (br dd, J=18.4, 7.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.42 - 5.20 (m, 1H), 4.84 - 4.61 (m, 1H), 4.28 - 3.16 (m, 8H與水合併), 1.85 - 1.71 (m, 1H), 1.52 - 1.34 (m, 2H), 0.97 - 0.87 (m, 6H)
325	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(氧雜環戊烷-2-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		538.3	8.90 (s, 1H), 8.80 - 8.72 (m, 1H), 8.54 - 8.39 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.43 - 5.20 (m, 1H), 4.82 - 4.59 (m, 1H), 4.57 - 4.44 (m, 1H), 4.24 - 3.40 (m, 9H與水合併), 2.12 - 1.94 (m, 2H), 1.92 - 1.76 (m, 2H)
326	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(氧雜環己烷-2-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		552.2	8.90 (br s, 1H), 8.81 - 8.72 (m, 1H), 8.53 - 8.41 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.42 - 5.20 (m, 1H), 4.82 - 4.52 (m, 1H), 4.27 - 3.40 (m, 10H與水合併), 1.89 - 1.40 (m, 6H)
327	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(氧雜環己烷-3-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		552.2	8.93 (br s, 1H), 8.84 - 8.74 (m, 1H), 8.52 (br dd, J=15.9, 7.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.43 - 5.18 (m, 1H), 4.86 - 4.55 (m, 1H), 4.22 - 3.14 (m, 11H), 2.70 (br d, J=10.4 Hz, 1H), 1.97 - 1.78 (m, 1H), 1.59 (br s, 3H)
328	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2,6,6-三甲基氧雜環己烷-2-羰基)吡咯啶-		594.4	8.93 (dd, J=9.5, 2.1 Hz, 1H), 8.85 - 8.71 (m, 1H), 8.59 - 8.47 (m, 1H), 8.18 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J=4.6 Hz, 1H), 5.43 - 5.19 (m, 1H), 4.98 - 4.49 (m, 2H), 4.05 (d, J=11.6 Hz, 3H), 3.96 - 3.14 (m, 3H), 2.27 (br d,

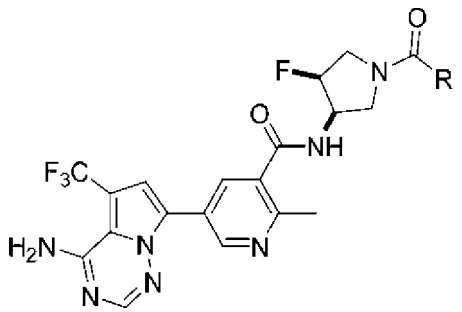
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			J=9.5 Hz, 1H), 1.84 - 1.66 (m, 1H), 1.55 - 1.40 (m, 2H), 1.37 - 0.97 (m, 11H)
329	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		538.4	8.92 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.79 (br d, J=16.6 Hz, 1H), 8.43 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.40 - 5.19 (m, 1H), 4.89 (br d, J=5.8 Hz, 1H), 4.86 - 4.62 (m, 2H), 4.32 - 4.19 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.94 - 3.63 (m, 2H), 3.59 - 3.29 (m, 2H), 1.58 (br d, J=7.2 Hz, 3H)
330	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		540.4	8.91 (s, 1H), 8.76 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.53 (br dd, J=14.0, 7.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.39 - 5.19 (m, 1H), 4.85 - 4.62 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.99 - 3.93 (m, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.85 - 3.78 (m, 1H), 3.77 - 3.65 (m, 1H), 2.78 - 2.56 (m, 2H), 2.47 - 2.23 (m, 2H), 1.87 (dt, J=10.4, 3.8 Hz, 1H), 1.63 - 1.49 (m, 1H)
331	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-氟環丙烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		526.1	8.91 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.76 (br s, 1H), 8.60 - 8.49 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.45 - 5.19 (m, 1H), 4.91 - 4.63 (m, 1H), 4.30 - 4.18 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.98 - 3.86 (m, 1H), 3.80 (br s, 1H), 3.76 - 3.63 (m, 1H), 1.46 - 1.20 (m, 3H), 1.20 - 1.05 (m, 1H)
332	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(二甲基胺甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		511.2	8.90 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.78 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.48 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.33 - 5.14 (m, 1H), 4.68 - 4.49 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.88 - 3.73 (m, 1H), 3.63 (t, J=9.2 Hz, 1H), 2.76 (s, 6H)；2個吡咯啶CH由於水抑制丟失
333	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(吡咯啶-1-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(TFA)		537.2	8.90 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.77 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.49 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.33 - 5.13 (m, 1H), 4.70 - 4.53 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.71 (br t, J=9.2 Hz, 1H), 3.40 - 3.27 (m, 2H), 3.26 - 3.17 (m, 2H), 1.88 - 1.77

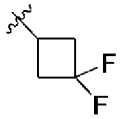
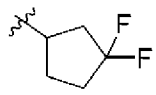
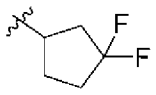
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
				(m, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 2H)；2個吡咯啶CH由於水抑制丟失
334	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		550.1	8.92 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.78 (dd, J=14.0, 2.1 Hz, 1H), 8.56 (br dd, J=13.6, 7.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.45 - 5.19 (m, 1H), 4.86 - 4.56 (m, 1H), 4.13 - 3.13 (m, 9H)
335	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		524.2	8.94 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.80 (dd, J=14.6, 2.4 Hz, 1H), 8.52 (br dd, J=14.3, 7.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.43 - 5.19 (m, 1H), 4.88 - 4.57 (m, 1H), 4.06 (d, J=4.9 Hz, 3H), 4.03 - 3.16 (m, 4H), 2.25 - 1.97 (m, 3H), 0.99 - 0.84 (m, 6H)
336	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(吡啶-3-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		545.2	8.89 (br s, 1H), 8.74 (br s, 2H), 8.67 (br d, J=3.5 Hz, 1H), 8.57 - 8.43 (m, 1H), 8.13 (br d, J=9.1 Hz, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 5.49 - 5.20 (m, 1H), 4.89 - 4.64 (m, 1H), 4.05 (br s, 3H), 3.99 - 3.45 (m, 4H)
337	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(TFA)		578.2	8.93 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.53 (br d, J=5.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.43 - 5.19 (m, 1H), 4.87 - 4.60 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.01 - 3.14 (m, 4H與水合併), 1.49 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)
338	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二甲基丁醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		538.3	8.91 (s, 1H), 8.78 (br d, J=12.8 Hz, 1H), 8.45 (br dd, J=14.6, 7.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.41 - 5.18 (m, 1H), 4.84 - 4.54 (m, 1H), 4.11 - 3.17 (m, 9H與水合併), 1.02 (s, 9H)
339	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙醯		526.0	8.94 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.79 (br s, 1H), 8.59 - 8.45 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.39 - 5.17 (m, 2H), 4.77 - 4.54 (m, 1H), 4.51 - 4.27 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.97 - 3.55 (m, 2H), 2.94 (br d,

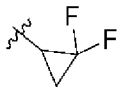
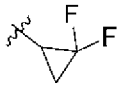
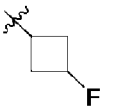
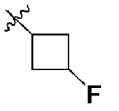
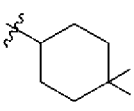
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(TFA)			J=7.6 Hz, 1H), 1.35 - 1.27 (m, 6H)
340	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-甲氧基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		526.1	8.94 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.80 (dd, J=14.6, 2.1 Hz, 1H), 8.53 (br dd, J=14.5, 7.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.42 - 5.20 (m, 1H), 4.86 - 4.55 (m, 1H), 4.12 - 3.28 (m, 12H與水合併), 2.60 - 2.43 (m, 2 H與DMSO合併)
341	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,5-二氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(TFA)		580.1	8.93 (dd, J=14.1, 2.1 Hz, 1H), 8.82 - 8.70 (m, 1H), 8.56 - 8.39 (m, 1H), 8.16 (d, J=13.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J=16.7 Hz, 1H), 7.38 (br d, J=5.0 Hz, 3H), 5.52 - 5.18 (m, 1H), 4.92 - 4.65 (m, 1H), 4.06 (d, J=17.8 Hz, 3H), 3.99 - 3.22 (m, 4H)
342	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		562.1	8.91 - 8.84 (m, 1H), 8.76 - 8.68 (m, 1H), 8.65 - 8.53 (m, 1H), 8.12 (d, J=13.7 Hz, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.43 - 7.28 (m, 3H), 5.47 - 5.16 (m, 1H), 4.87 - 4.60 (m, 1H), 4.07 - 3.26 (m, 7H與水合併)
343	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		562.2	8.90 (br d, J=14.7 Hz, 1H), 8.80 - 8.69 (m, 1H), 8.56 - 8.41 (m, 1H), 8.14 (br d, J=15.3 Hz, 1H), 7.58 - 7.43 (m, 3H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 5.50 - 5.17 (m, 1H), 4.91 - 4.63 (m, 1H), 4.13 - 3.33 (m, 7H與水合併)
344	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-甲基-2-苯基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		586.4	8.89 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.75 - 8.65 (m, 1H), 8.48 - 8.25 (m, 1H), 8.16 (br s, 1H), 7.58 (br d, J=5.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 7.30 - 7.20 (m, 3H), 5.25 - 4.91 (m, 1H), 4.62 - 4.28 (m, 1H), 4.00 (br d, J=19.5 Hz, 3H), 3.93 - 3.02 (m, 4H), 1.49 (br s, 3H), 1.43 (br d, J=12.8 Hz, 3H)
345	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-		509.9	8.94 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.84 - 8.76 (m, 1H), 8.51 - 8.34 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.44 - 5.15 (m, 1H), 4.89 - 4.56 (m, 1H), 4.08 (br d, J=3.6 Hz,

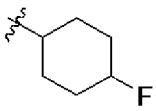
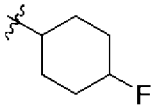
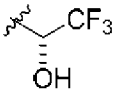
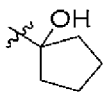
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	(2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			3H), 3.98 - 3.15 (m, 4H), 2.78 - 2.60 (m, 1H), 1.09 - 0.98 (m, 6H)
346	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		524.0	8.93 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.80 (dd, J=12.5, 2.3 Hz, 1H), 8.49 - 8.39 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.44 - 5.21 (m, 1H), 4.83 - 4.58 (m, 5H), 4.17 - 3.18 (m, 8H)
347	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺 (TFA)		528.4	8.93 (s, 1H), 8.77 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.59 - 8.49 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.40 - 5.17 (m, 1H), 4.87 - 4.62 (m, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 1H), 4.13 - 3.99 (m, 4H), 3.98 - 3.86 (m, 1H), 3.81 - 3.52 (m, 1H), 1.63 - 1.48 (m, 6H)
348	5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(4-氟-1-(3-氟環丁烷-1-羰基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺		540.3 (異構體)	(400 MHz, CD_3OD) δ 9.01 - 8.88 (m, 2H), 8.69 - 8.46 (m, 1H), 8.11 - 8.02 (m, 1H), 7.37 - 7.24 (m, 1H), 5.41 - 5.29 (m, 1H), 5.24 - 5.16 (m, 1H), 5.08 - 4.96 (m, 1H), 4.94 - 4.73 (m, 2H), 4.23 - 4.04 (m, 4H), 4.02 - 3.91 (m, 1H), 3.90 - 3.63 (m, 2H), 2.79 - 2.37 (m, 5H)
349	5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(4-氟-1-(3-氟環丁烷-1-羰基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺		540.3 (異構體)	(400 MHz, CD_3OD) δ 9.01 - 8.87 (m, 2H), 8.65 - 8.40 (m, 1H), 8.10 - 7.98 (m, 1H), 7.31 - 7.15 (m, 1H), 5.42 - 5.05 (m, 2H), 4.94 - 4.68 (m, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 4H), 4.09 - 3.98 (m, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.85 - 3.61 (m, 2H), 2.75 - 2.37 (m, 4H)

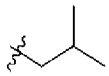
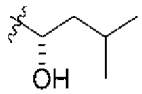
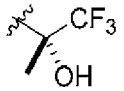
【0478】 **表17.** 表17中之化合物係藉由實例25及41中詳述之方法製備。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。若立體化學不確定，則產物以非對映異構體之混合物形式分離。

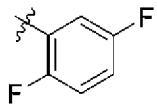
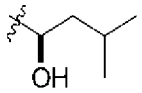
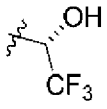


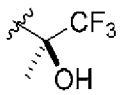
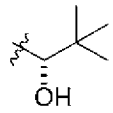
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
350	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺		541.9	9.21 - 9.11 (m, 1H), 9.04 - 8.87 (m, 1H), 8.43 - 8.32 (m, 1H), 8.22 - 8.10 (m, 1H), 7.73 - 7.55 (m, 1H), 4.87 - 4.55 (m, 1H), 3.98 - 3.79 (m, 1H), 3.72 - 3.65 (m, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 3.34 - 3.25 (m, 1H), 3.21 - 3.07 (m, 1H), 2.89 - 2.68 (m, 3H), 2.61 - 2.53 (m, 4H), 2.53 - 2.46 (m, 3H)。
351	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺		556.0 (異構體)	環戊烷異構體9.24 - 9.10 (m, 1H), 9.03 - 8.82 (m, 1H), 8.44 - 8.32 (m, 1H), 8.25 - 8.13 (m, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 1H), 5.51 - 5.16 (m, 1H), 4.88 - 4.53 (m, 1H), 4.15 - 3.98 (m, 1H), 3.98 - 3.80 (m, 1H), 3.78 - 3.65 (m, 1H), 3.56 - 3.42 (m, 1H), 3.36 - 3.10 (m, 2H), 2.61 - 2.57 (m, 3H), 2.39 - 2.23 (m, 2H), 2.22 - 1.98 (m, 3H), 1.91 - 1.71 (m, 1H), 1.07 - 0.94 (m, 1H)
352	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺		556.0 (異構體)	環戊烷異構體9.24 - 9.10 (m, 1H), 9.03 - 8.82 (m, 1H), 8.44 - 8.32 (m, 1H), 8.25 - 8.13 (m, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 1H), 5.51 - 5.16 (m, 1H), 4.88 - 4.53 (m, 1H), 4.15 - 3.98 (m, 1H), 3.98 - 3.80 (m, 1H), 3.78 - 3.65 (m, 1H), 3.56 - 3.42 (m, 1H), 3.36 - 3.10 (m, 2H), 2.61 - 2.57 (m, 3H), 2.39 - 2.23 (m, 2H), 2.22 - 1.98 (m, 3H), 1.91 - 1.71 (m, 1H), 1.07 - 0.94 (m, 1H)
353	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-甲基丙醯基)吡咯		494.4	9.27 - 9.11 (m, 1H), 9.01 - 8.84 (m, 1H), 8.52 - 8.36 (m, 1H), 8.25 - 8.11 (m, 1H), 7.80 - 7.63 (m, 1H), 5.44 - 5.17 (m, 1H), 4.84 - 4.52 (m, 1H), 4.08 - 3.97 (m, 1H), 3.96 - 3.41 (m,

實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺			2H), 2.74 - 2.56 (m, 4H), 1.09 - 0.93 (m, 6H)。
354	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺		528.2, (異構體)	環丙基異構體9.28 - 9.12 (m, 1H), 9.05 - 8.84 (m, 1H), 8.46 - 8.33 (m, 1H), 8.26 - 8.12 (m, 1H), 7.79 - 7.60 (m, 1H), 5.50 - 5.18 (m, 1H), 4.87 - 4.56 (m, 1H), 4.35 - 4.00 (m, 1H), 3.96 - 3.57 (m, 2H), 3.58 - 3.45 (m, 1H), 3.39 - 2.81 (m, 2H), 2.63 - 2.56 (m, 3H), 2.02 - 1.80 (m, 2H), 1.05 - 0.96 (m, 1H)
355	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺		528.2, (異構體)	環丙基異構體9.28 - 9.12 (m, 1H), 9.05 - 8.84 (m, 1H), 8.46 - 8.33 (m, 1H), 8.26 - 8.12 (m, 1H), 7.79 - 7.60 (m, 1H), 5.50 - 5.18 (m, 1H), 4.87 - 4.56 (m, 1H), 4.35 - 4.00 (m, 1H), 3.96 - 3.57 (m, 2H), 3.58 - 3.45 (m, 1H), 3.39 - 2.81 (m, 2H), 2.63 - 2.56 (m, 3H), 2.02 - 1.80 (m, 2H), 1.05 - 0.96 (m, 1H)
356	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺		524.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.20 - 9.09 (m, 1H), 8.57 - 8.37 (m, 1H), 8.12 - 7.98 (m, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 5.45 - 5.15 (m, 1H), 4.93 - 4.59 (m, 2H), 4.13 - 3.85 (m, 2H), 3.85 - 3.56 (m, 2H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 2.75 - 2.70 (m, 3H), 2.69 - 2.32 (m, 6H), 1.22 - 1.05 (m, 1H)
357	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺		524.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.13 (dd, J=11.2, 2.0 Hz, 1H), 8.45 (dd, J=7.2, 2.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.34 (d, J=5.5 Hz, 1H), 5.34 - 5.05 (m, 2H), 4.86 - 4.56 (m, 1H), 4.07 - 3.57 (m, 3H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 3.29 - 3.14 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.67 - 2.37 (m, 4H)
358	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[1-(4,4-二氟環己烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-		570.2	9.24 - 9.09 (m, 1H), 9.04 - 8.84 (m, 1H), 8.48 - 8.30 (m, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 1H), 7.73 - 7.57 (m, 1H), 5.48 - 5.16 (m, 1H), 4.87 - 4.46 (m, 1H), 4.20 - 3.77 (m, 2H), 3.71 - 3.52 (m,

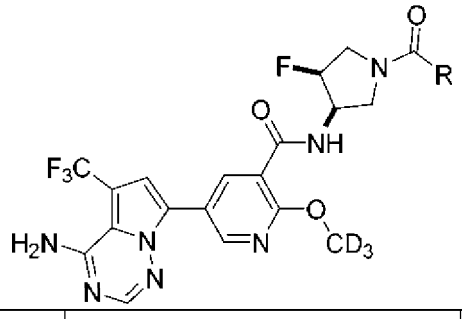
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	3-甲醯胺			2H), 3.31 - 3.11 (m, 1H), 2.60 - 2.56 (m, 3H), 2.16 - 1.96 (m, 2H), 1.96 - 1.70 (m, 4H), 1.63 - 1.47 (m, 2H), 1.29 - 1.17 (m, 1H), 1.03 - 0.91 (m, 1H)
359	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[4-氟-1-(4-氟環己烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺		552.4	9.25 - 9.13 (m, 1H), 8.98 - 8.80 (m, 1H), 8.49 - 8.33 (m, 1H), 8.26 - 8.13 (m, 1H), 7.78 - 7.59 (m, 1H), 5.47 - 5.15 (m, 1H), 4.81 - 4.40 (m, 2H), 4.13 - 3.80 (m, 2H), 3.72 - 3.41 (m, 1H), 3.32 - 3.06 (m, 1H), 2.59 (d, J=6.4 Hz, 3H), 2.48 - 2.30 (m, 1H), 2.18 - 1.94 (m, 2H), 1.90 - 1.72 (m, 2H), 1.55 - 1.35 (m, 4H), 1.09 - 0.91 (m, 1H)
360	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[4-氟-1-(4-氟環己烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺		552.4	9.25 - 9.13 (m, 1H), 8.98 - 8.80 (m, 1H), 8.49 - 8.33 (m, 1H), 8.26 - 8.13 (m, 1H), 7.78 - 7.59 (m, 1H), 5.47 - 5.15 (m, 1H), 4.81 - 4.40 (m, 2H), 4.13 - 3.80 (m, 2H), 3.72 - 3.41 (m, 1H), 3.32 - 3.06 (m, 1H), 2.59 (d, J=6.4 Hz, 3H), 2.48 - 2.30 (m, 1H), 2.18 - 1.94 (m, 2H), 1.90 - 1.72 (m, 2H), 1.55 - 1.35 (m, 4H), 1.09 - 0.91 (m, 1H)
361	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺(TFA)		550.1	9.19 (dd, J=4.6, 1.8 Hz, 1H), 8.97 - 8.86 (m, 1H), 8.41 (dd, J=6.1, 1.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.70 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.95 - 6.73 (m, 1H), 5.47 - 5.20 (m, 1H), 5.06 - 4.86 (m, 1H), 4.82 - 4.60 (m, 1H), 4.26 (br t, J=9.2 Hz, 1H), 4.22 - 4.10 (m, 1H), 3.98 - 3.82 (m, 1H), 3.82 - 3.69 (m, 1H), 2.59 (s, 3H)
362	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-羥基環戊烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺(TFA)		536.3	9.15 (s, 1H), 8.93 (br dd, J=17.5, 6.9 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 5.38 - 5.13 (m, 1H), 4.72 - 4.47 (m, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 1H), 3.34 (br t, J=11.1 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.96 - 1.81 (m, 1H), 1.78 - 1.60 (m,

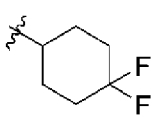
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
				4H), 1.55 (br s, 2H)；1個吡咯啶CH被水抑制遮擋
363	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-羥基環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺(TFA)		522.3	9.18 (s, 1H), 8.93 (br t, J=7.2 Hz, 1H), 8.42 (br d, J=3.7 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.38 - 5.18 (m, 1H), 4.70 - 4.53 (m, 1H), 4.10 - 3.94 (m, 1H), 3.90 - 3.72 (m, 1H), 3.55 - 3.28 (m, 1H), 2.58 (s, 4H), 2.48 - 2.33 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.99 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 1.74 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 1.53 - 1.39 (m, 1H)；1個吡咯啶CH被水抑制遮擋
364	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺(TFA)		508.2	9.14 (s, 1H), 8.80 (br dd, J=12.1, 7.1 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.43 - 5.19 (m, 1H), 4.78 - 4.51 (m, 1H), 3.97 (br t, J=9.2 Hz, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.82 - 3.65 (m, 1H), 2.58 (d, J=1.9 Hz, 3H), 2.25 - 2.09 (m, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 0.94 - 0.87 (m, 6H)；1個吡咯啶CH被水抑制遮擋
365	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2S)-2-羥基-4-甲基戊醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺		538.3	9.16 (br s, 1H), 8.88 (br t, J=8.1 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.18 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.43 - 5.16 (m, 1H), 4.92 (br t, J=7.0 Hz, 1H), 4.77 - 4.53 (m, 1H), 4.27 - 4.06 (m, 2H), 4.06 - 3.93 (m, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.83 - 3.72 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.74 (br d, J=5.5 Hz, 1H), 1.47 - 1.25 (m, 2H), 0.89 (br t, J=6.4 Hz, 6H)
366	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺		564.2	9.17 (s, 1H), 8.94 - 8.83 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.39 - 5.16 (m, 1H), 4.70 - 4.54 (m, 1H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 4.36 - 4.24 (m, 1H), 4.06 - 3.91 (m, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)

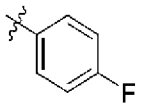
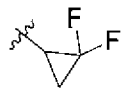
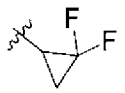
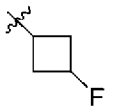
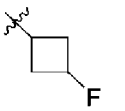
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
367	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,5-二氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺		564.2	9.18 (dd, J=16.8, 1.5 Hz, 1H), 8.96 - 8.79 (m, 1H), 8.45 - 8.30 (m, 1H), 8.19 (d, J=15.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 7.39 (br d, J=4.6 Hz, 3H), 5.45 - 5.18 (m, 1H), 4.85 - 4.59 (m, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.86 - 3.72 (m, 1H), 3.65 (br t, J=9.2 Hz, 1H), 3.57 - 3.44 (m, 1H), 2.54 (s, 3H)
368	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-2-羥基-4-甲基戊醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺		538.2	9.19 (br s, 1H), 8.96 - 8.84 (m, 1H), 8.41 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.51 - 5.18 (m, 1H), 5.07 - 4.92 (m, 1H), 4.80 - 4.53 (m, 1H), 4.22 - 4.07 (m, 1H), 4.07 - 3.98 (m, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 2H), 3.81 - 3.49 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.84 - 1.71 (m, 1H), 1.46 - 1.29 (m, 2H), 0.97 - 0.87 (m, 6H)
369	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-氟環丙烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺		510.2	9.20 (s, 1H), 8.92 (br dd, J=17.2, 7.5 Hz, 1H), 8.41 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.49 - 5.22 (m, 1H), 4.86 - 4.58 (m, 1H), 4.22 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 4.14 - 3.99 (m, 1H), 3.94 - 3.70 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.46 - 1.28 (m, 3H), 1.15 (br d, J=10.1 Hz, 1H)
370	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺		550.2	9.15 (br s, 1H), 8.88 - 8.77 (m, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.46 - 5.19 (m, 1H), 4.88 (br s, 1H), 4.80 - 4.55 (m, 1H), 4.21 - 3.51 (m, 5H), 2.58 (s, 3H)
371	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺		524.2	9.16 (br s, 1H), 8.94 - 8.85 (m, 1H), 8.38 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 8.18 (br d, J=1.8 Hz, 1H), 7.67 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 5.43 - 5.18 (m, 1H), 4.79 - 4.58 (m, 1H), 3.98 - 3.64 (m, 4H), 2.78 - 2.54 (m, 4H), 2.45 - 2.23 (m, 2H), 1.86 (br dd, J=10.1, 3.7 Hz, 1H), 1.59 - 1.45 (m, 1H)；1個環丁基CH

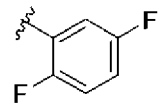
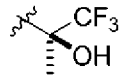
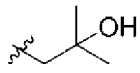
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
				在溶劑下
372	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺(TFA)		564.2	9.18 (br s, 1H), 8.97 - 8.83 (m, 1H), 8.41 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 5.42 - 5.14 (m, 1H), 4.78 - 4.47 (m, 1H), 4.38 - 4.17 (m, 1H), 4.10 - 3.80 (m, 2H), 3.78 - 3.59 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.53 (s, 3H)
373	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2S)-2-羥基-3,3-二甲基丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺		538.3	9.17 (br s, 1H), 8.93 - 8.83 (m, 1H), 8.42 - 8.36 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.68 (d, J=3.7 Hz, 1H), 5.41 - 5.17 (m, 1H), 4.98 - 4.83 (m, 1H), 4.75 - 4.51 (m, 1H), 4.20 - 4.00 (m, 1H), 3.87 - 3.71 (m, 2H), 3.70 - 3.55 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 0.91 (br d, J=4.0 Hz, 9H)
374	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺		512.2	9.17 (br d, J=2.1 Hz, 1H), 8.87 (br dd, J=13.9, 7.2 Hz, 1H), 8.39 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.68 (d, J=3.1 Hz, 1H), 5.40 - 5.18 (m, 1H), 4.81 - 4.54 (m, 1H), 4.22 - 3.52 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 1.58 - 1.48 (m, 6H)

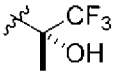
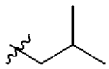
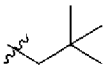
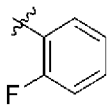
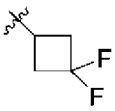
【0479】 **表18.** 表18中之化合物係藉由實例45中詳述之方法製備。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。



實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
375	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-二氟環己烷羰基)-4-氟吡咯啶-		589.2	8.94 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.86 - 8.76 (m, 1H), 8.61 - 8.46 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.46 -

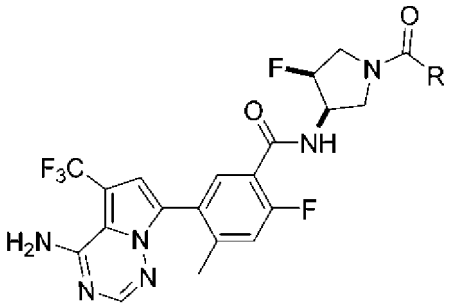
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	3-基]-2-(氘)甲氧基吡啶-3-甲醯胺			5.19 (m, 1H), 4.92 - 4.57 (m, 1H), 4.21 - 3.16 (m, 4H), 2.71 - 2.58 (m, 1H), 2.07 (br d, J=12.5 Hz, 2H), 1.99 - 1.72 (m, 4H), 1.68 - 1.52 (m, 2H)
376	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2-(氘)甲氧基吡啶-3-甲醯胺		565.4	8.93 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 8.78 (br s, 1H), 8.62 - 8.48 (m, 1H), 8.18 (br d, J=13.1 Hz, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 3H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 5.48 - 5.19 (m, 1H), 4.89 - 4.64 (m, 1H), 4.09 - 3.77 (m, 3H), 3.70 - 3.50 (m, 1H)
377	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-(氘)甲氧基吡啶-3-甲醯胺		547.2	8.93 (dd, J=5.2, 2.4 Hz, 1H), 8.86 - 8.73 (m, 1H), 8.63 - 8.48 (m, 1H), 8.18 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J=2.7 Hz, 1H), 5.46 - 5.23 (m, 1H), 4.91 - 4.62 (m, 1H), 4.18 - 3.60 (m, 4H), 3.04 - 2.86 (m, 1H), 2.03 - 1.81 (m, 2H)。
378	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-(氘)甲氧基吡啶-3-甲醯胺		527.2	8.92 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.63 - 8.50 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.48 - 5.19 (m, 1H), 4.94 - 4.63 (m, 1H), 4.35 - 3.26 (m, 4H), 3.15 - 2.97 (m, 1H), 2.02 - 1.75 (m, 2H)
379	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-(氘)甲氧基吡啶-3-甲醯胺		543.2	8.93 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.78 (dd, J=11.9, 2.4 Hz, 1H), 8.54 (br dd, J=13.6, 7.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.40 - 5.01 (m, 2H), 4.86 - 4.58 (m, 1H), 3.96 - 3.15 (m, 5H), 2.60-2.33 (m, 4H與DMSO合併)
380	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-(氘)甲氧基吡啶-3-甲醯胺		543.1	8.92 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.78 (dd, J=10.8, 2.4 Hz, 1H), 8.51 (dd, J=13.0, 7.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.42 - 5.16 (m, 1H), 5.13 - 4.85 (m, 1H), 4.85 - 4.55 (m, 1H), 3.98 - 3.63 (m, 3H), 3.43

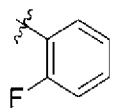
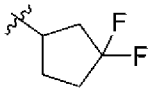
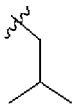
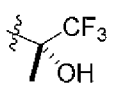
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
				- 3.19 (m, 5H), 2.86 - 2.68 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.35 - 2.03 (m, 4H)
381	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-(氘)甲氧基吡啶-3-甲醯胺		531.2	8.92 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.60 - 8.46 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.43 - 5.16 (m, 1H), 4.86 - 4.55 (m, 1H), 4.28 - 3.16 (m, 4H), 1.61 - 1.47 (m, 6H)
382	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-(氘)甲氧基吡啶-3-甲醯胺		513.0	8.92 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.79 (dd, J=14.0, 2.1 Hz, 1H), 8.53 (br dd, J=18.3, 7.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.44 - 5.19 (m, 1H), 4.85 - 4.58 (m, 1H), 4.12 - 3.15 (m, 4H與水合併), 2.76 - 2.61 (m, 1H), 1.08 - 0.97 (m, 6H)
383	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,5-二氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-(氘)甲氧基吡啶-3-甲醯胺(TFA)		583.0	8.91 (br d, J=13.8 Hz, 1H), 8.82 - 8.67 (m, 1H), 8.56 - 8.40 (m, 1H), 8.15 (br d, J=13.6 Hz, 1H), 7.55 (br d, J=16.2 Hz, 1H), 7.36 (br d, J=3.7 Hz, 3H), 5.50 - 5.18 (m, 1H), 4.94 - 4.62 (m, 1H), 4.11 - 3.15 (m, 4H與水合併)
384	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-(氘)甲氧基吡啶-3-甲醯胺		583.0	8.93 (s, 1H), 8.78 (br d, J=3.4 Hz, 1H), 8.61 - 8.47 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.06 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 5.44 - 5.16 (m, 1H), 4.84 - 4.56 (m, 1H), 4.43 - 3.15 (m, 4H與水合併), 1.54 (br d, J=10.7 Hz, 3H)
385	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-羥基-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-(氘)甲氧基吡啶-3-甲醯胺(TFA)		543.1	8.92 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.79 (dd, J=12.1, 2.3 Hz, 1H), 8.53 (br dd, J=11.6, 7.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.42 - 5.20 (m, 1H), 4.85 - 4.57 (m, 1H), 4.15 - 3.15 (m, 4H與水合併), 2.48 - 2.31 (m, 2H), 1.20 (s, 6H)

實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
386	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-(氘)甲氧基吡啶-3-甲醯胺		583.1	8.91 (br s, 1H), 8.78 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 8.52 - 8.38 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 5.39 - 5.18 (m, 1H), 4.76 - 4.60 (m, 1H), 4.56 - 4.27 (m, 1H), 4.10 - 3.70 (m, 3H), 1.55 (s, 3H)
387	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-(氘)甲氧基吡啶-3-甲醯胺(TFA)		527.3	8.93 (s, 1H), 8.79 (br d, J=14.6 Hz, 1H), 8.52 (br dd, J=14.0, 7.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.42 - 5.17 (m, 1H), 4.87 - 4.57 (m, 1H), 4.09 - 3.15 (m, 4H與水合併), 2.21 - 1.97 (m, 3H), 0.97 - 0.87 (m, 6H)
388	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二甲基丁醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-(氘)甲氧基吡啶-3-甲醯胺		541.1	8.93 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.79 (dd, J=13.7, 2.1 Hz, 1H), 8.52 (br dd, J=14.6, 7.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.42 - 5.15 (m, 1H), 4.85 - 4.51 (m, 1H), 4.08 - 3.15 (m, 6H與水合併), 1.02 (s, 9H)
389	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2-(氘)甲氧基吡啶-3-甲醯胺(TFA)		565.2	8.91 (br d, J=15.6 Hz, 1H), 8.80 - 8.70 (m, 1H), 8.64 - 8.49 (m, 1H), 8.16 (br d, J=15.9 Hz, 1H), 7.63 - 7.44 (m, 3H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 5.49 - 5.18 (m, 1H), 4.90 - 4.64 (m, 1H), 4.08 - 3.32 (m, 4H與水合併)
390	5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺		561.2	8.94 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.89 - 8.68 (m, 1H), 8.61 - 8.51 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.29 - 6.93 (m, 1H), 5.46 - 5.11 (m, 1H), 4.93 - 4.49 (m, 1H), 4.16 - 3.54 (m, 3H), 3.32 - 3.23 (m, 1H), 3.23 - 3.13 (m, 2H), 2.91 - 2.69 (m, 4H)。

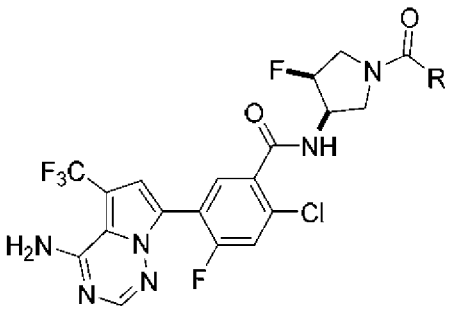
【0480】 **表19.** 表19中之化合物係藉由實例67及31中詳述之方法製備。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨

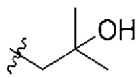
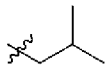
條目。若立體化學不確定，則產物以非對映異構體之混合物形式分離。

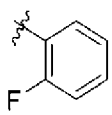
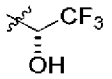
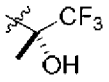


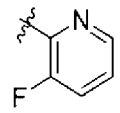
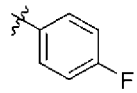
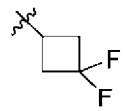
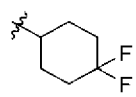
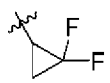
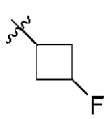
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
391	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-4-甲基苯甲醯胺		563.1	8.72 - 8.50 (m, 1H), 8.03 (br d, J=13.4 Hz, 1H), 7.62 - 7.40 (m, 3H), 7.37 - 7.26 (m, 3H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 5.41 - 5.10 (m, 1H), 4.81 - 4.52 (m, 1H), 4.01 - 3.35 (m, 4H), 2.14 (d, J=13.7 Hz, 3H)
392	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-氟-4-甲基苯甲醯胺		573.3	8.62 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.58 (dd, J=7.2, 4.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=11.3, 3.7 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.37 - 5.10 (m, 1H), 4.75 - 4.46 (m, 1H), 4.06 - 3.04 (m, 6H), 2.38 - 2.21 (m, 2H), 2.14 (br d, J=1.5 Hz, 3H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.84 - 1.67 (m, 1H)
393	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-4-甲基苯甲醯胺		525.4	8.62 (br d, J=4.3 Hz, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.59 (dd, J=7.2, 4.1 Hz, 1H), 7.33 (br dd, J=11.4, 2.3 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.36 - 5.10 (m, 1H), 4.75 - 4.45 (m, 1H), 3.98 - 3.74 (m, 1H), 3.66 (br s, 2H), 3.49 - 3.19 (m, 1H), 2.21 - 2.05 (m, 5H), 2.04 - 1.92 (m, 1H), 0.95 - 0.82 (m, 6H)
394	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-4-甲基苯甲醯胺		581.3	8.59 (br dd, J=14.6, 7.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.60 (t, J=6.7 Hz, 1H), 7.33 (br d, J=11.3 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.34 - 5.10 (m, 1H), 4.67 - 4.48 (m, 1H), 4.43 - 4.21 (m, 1H), 4.07 - 3.30 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.51 (s, 3H)；2個吡咯啶CH由於水抑制而未完整觀測到

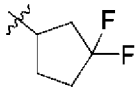
【0481】 **表20.** 表20中之化合物係藉由實例67及31中詳述之方法製備。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。若立體化學不確定，則產物以非對映異構體之混合物形式分離。



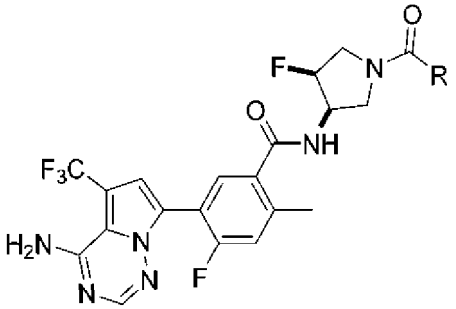
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
395	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-羥基環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		559.0	8.93 (br t, J=7.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.90 (br dd, J=7.5, 3.8 Hz, 1H), 7.68 (br dd, J=9.8, 2.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.00 (d, J=3.4 Hz, 1H), 5.30 - 5.12 (m, 1H), 4.65 - 4.45 (m, 1H), 4.04 - 3.93 (m, 1H), 3.83 - 3.60 (m, 2H), 3.50 - 3.25 (m, 1H), 2.49 - 2.31 (m, 2H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.96 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 1.78 - 1.66 (m, 1H), 1.51 - 1.38 (m, 1H)
396	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-羥基-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		561.0	8.94 (br dd, J=18.3, 7.3 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.91 (dd, J=7.3, 4.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.38 - 5.12 (m, 1H), 4.82 (d, J=3.7 Hz, 1H), 4.74 - 4.45 (m, 1H), 4.02 (br t, J=9.2 Hz, 1H), 3.95 - 3.77 (m, 1H), 3.74 - 3.52 (m, 1H), 3.27 - 3.12 (m, 1H), 2.46 - 2.25 (m, 2H), 1.18 (s, 6H)
397	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-羥基環戊烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺 (TFA)		573.0	8.80 (br s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.92 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.64 (br d, J=9.9 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.37 - 5.11 (m, 1H), 4.65 - 4.43 (m, 1H), 4.07 - 3.56 (m, 4H), 2.19 - 2.04 (m, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 1H), 1.79 - 1.49 (m, 6H)
398	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-		545.0	8.81 (br dd, J=11.5, 7.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.92 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 7.64 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 7.34

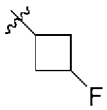
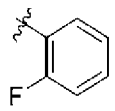
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	2-氯-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺			(s, 1H), 5.35 - 5.11 (m, 1H), 4.73 - 4.47 (m, 1H), 3.92 (br t, J=9.1 Hz, 1H), 3.87 - 3.79 (m, 1H), 3.78 - 3.72 (m, 1H), 3.22 (br t, J=11.0 Hz, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 2H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 0.90 (br d, J=5.4 Hz, 6H)
399	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		583.0	8.92 - 8.73 (m, 1H), 8.09 (d, J=16.3 Hz, 1H), 7.99 - 7.84 (m, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.44 (q, J=7.3 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 5.41 - 5.11 (m, 1H), 4.82 - 4.55 (m, 1H), 3.99 (br dd, J=11.3, 9.3 Hz, 1H), 3.91 - 3.80 (m, 1H), 3.58 (br t, J=9.2 Hz, 1H), 3.53 - 3.42 (m, 1H)
400	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		587.2	8.12 (s, 1H), 7.96 (br dd, J=7.2, 4.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.41 - 5.18 (m, 1H), 4.98 - 4.82 (m, 1H), 4.76 - 4.54 (m, 1H), 4.23 (br t, J=9.3 Hz, 1H), 4.18 - 4.04 (m, 1H), 3.81 - 3.68 (m, 1H), 3.49 (br t, J=10.6 Hz, 1H)
401	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		549.0	8.88 - 8.76 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.39 - 5.12 (m, 1H), 4.76 - 4.47 (m, 1H), 4.23 - 4.09 (m, 1H), 4.08 - 3.95 (m, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 1H), 3.80 - 3.65 (m, 1H), 1.59 - 1.46 (m, 6H)
402	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		601.2	8.87 - 8.76 (m, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.93 (br d, J=6.6 Hz, 1H), 7.65 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.34 - 5.12 (m, 1H), 4.66 - 4.48 (m, 1H), 4.40 (br t, J=9.3 Hz, 1H), 4.36 - 4.23 (m, 1H), 4.06 - 3.89 (m, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 1H), 3.79 - 3.66 (m, 1H), 1.52 (br s, 3H)
403	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-		571.1	8.85 (br dd, J=19.9, 7.2 Hz, 1H), 8.09 (br d, J=2.0 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.65 (br d, J=9.7 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.39 - 5.13 (m, 1H), 4.74 - 4.48 (m, 1H), 3.99 (br t, J=8.9 Hz, 1H), 3.93 - 3.77 (m, 2H),

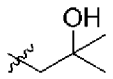
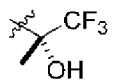
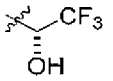
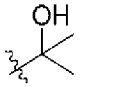
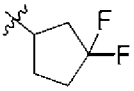
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	(3,3,3-三氟丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺			3.75 - 3.63 (m, 1H), 3.31 - 3.18 (m, 1H)；1個吡咯啶CH被水抑制遮擋
404	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟吡啶-2-羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		584.0	8.92 - 8.74 (m, 1H), 8.48 (br s, 1H), 8.11 (d, J=15.6 Hz, 1H), 8.01 - 7.88 (m, 1H), 7.86 (t, J=9.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.56 (m, 2H), 7.35 (br d, J=19.7 Hz, 1H), 5.45 - 5.15 (m, 1H), 4.87 - 4.56 (m, 1H), 4.04 (br dd, J=11.7, 9.0 Hz, 1H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 3.80 - 3.41 (m, 2H)
405	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		583.0	8.93 - 8.71 (m, 1H), 8.08 (br s, 1H), 8.00 - 7.81 (m, 1H), 7.64 (br d, J=2.6 Hz, 1H), 7.59 (br dd, J=8.4, 5.6 Hz, 2H), 7.33 (br s, 1H), 7.26 (br t, J=8.8 Hz, 2H), 5.42 - 5.12 (m, 1H), 4.80 - 4.51 (m, 1H), 4.11 - 3.62 (m, 3H)；1個吡咯啶CH被水抑制遮擋
406	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟苯甲醯胺		579.1	8.83 (br t, J=8.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93 (dd, J=7.4, 2.6 Hz, 1H), 7.65 (br d, J=9.6 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.39 - 5.14 (m, 1H), 4.79 - 4.50 (m, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 1H), 3.78 - 3.61 (m, 3H), 3.21 - 3.04 (m, 1H), 2.87 - 2.66 (m, 4H)
407	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-1-(4,4-二氟環己烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟苯甲醯胺		607.1	8.82 (br dd, J=16.3, 7.5 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.92 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.39 - 5.10 (m, 1H), 4.78 - 4.45 (m, 1H), 4.03 (br t, J=9.3 Hz, 1H), 3.95 - 3.78 (m, 2H), 3.75 - 3.67 (m, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 1H), 2.03 (s, 2H), 1.93 - 1.69 (m, 4H), 1.65 - 1.50 (m, 2H)
408	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟苯甲醯胺		565.1	8.93 - 8.78 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.69 (br d, J=9.9 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.44 - 5.15 (m, 1H), 4.86 - 4.53 (m, 1H), 4.29 - 3.43 (m, 4H), 3.09 - 2.82 (m, 1H), 2.02 - 1.79 (m, 2H)
409	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-4-氟-N-		561.1	8.93 (dd, J=16.8, 7.3 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.91 (dd, J=7.5, 4.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.36 - 4.98 (m, 2H), 4.78 -

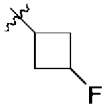
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺			4.47 (m, 1H), 3.94 - 3.13 (m, 5H), 2.49 - 2.29 (m, 4H)
410	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟苯甲醯胺		593.0	NA

【0482】 **表21.** 表21中之化合物係藉由實例67及31中詳述之方法製備。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。若立體化學不確定，則產物以非對映異構體之混合物形式分離。

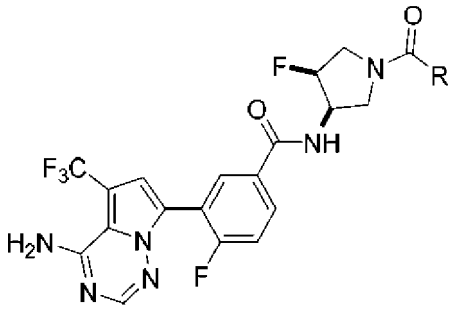


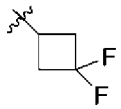
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
411	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺		541.4	8.55 (br dd, J=11.5, 7.1 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.77 (br d, J=7.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 5.38 - 5.13 (m, 1H), 5.08 - 4.84 (m, 1H), 4.73 - 4.47 (m, 1H), 3.92 - 3.77 (m, 2H), 3.77 - 3.61 (m, 2H), 2.72 (td, J=16.7, 8.3 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.32 - 2.13 (m, 2H)；環丁基的2個CH被水抑制遮擋
412	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲		563.3	8.78 - 8.59 (m, 1H), 8.09 (br d, J=16.5 Hz, 1H), 7.84 - 7.69 (m, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 4H), 5.44 - 5.09 (m, 1H), 4.84 - 4.53 (m, 1H), 4.06 - 3.30 (m, 3H),

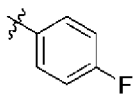
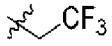
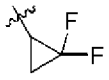
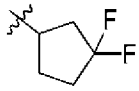
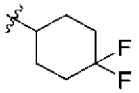
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	醯胺			2.47 - 2.35 (m, 3H)；1個吡咯啶CH由於水抑制而未觀測到
413	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-羥基-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺		541.4	8.70 (br dd, J=13.9, 7.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.74 (dd, J=7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 5.40 - 5.08 (m, 1H), 4.85 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.73 - 4.44 (m, 1H), 4.00 (br t, J=9.2 Hz, 1H), 3.96 - 3.75 (m, 1H), 3.43 (br t, J=10.2 Hz, 1H), 3.24 (br t, J=11.0 Hz, 1H), 2.46 - 2.24 (m, 5H), 1.17 (s, 6H)
414	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺		581.3	8.72 - 8.59 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.78 (br d, J=5.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 5.35 - 5.13 (m, 1H), 4.67 - 4.48 (m, 1H), 4.42 - 4.23 (m, 1H), 4.03 - 3.85 (m, 1H), 3.84 - 3.71 (m, 1H), 3.70 - 3.56 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.51 (br d, J=2.1 Hz, 3H)
415	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺		567.3	8.72 (br dd, J=18.9, 7.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.75 (dd, J=7.3, 3.1 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 6.99 - 6.76 (m, 1H), 5.42 - 5.14 (m, 1H), 5.00 - 4.79 (m, 1H), 4.74 - 4.52 (m, 1H), 4.23 - 3.23 (m, 4H), 2.42 (s, 3H)
416	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺		527.3	8.71 - 8.58 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.77 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 5.39 - 5.10 (m, 2H), 4.64 - 4.42 (m, 1H), 4.39 - 4.21 (m, 1H), 4.02 - 3.81 (m, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.69 - 3.57 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.35 - 1.25 (m, 6H)
417	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲基苯甲醯胺(TFA)		573.4	8.68 (br dd, J=18.3, 7.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.76 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 5.42 - 5.11 (m, 1H), 4.79 - 4.45 (m, 1H), 4.05 - 3.49 (m, 3H), 3.34 - 3.06 (m, 1H), 2.43 (br d, J=4.0 Hz, 3H), 2.37 - 2.23 (m, 2H),

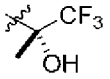
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
				2.21 - 1.94 (m, 3H), 1.86 - 1.69 (m, 1H)；1個吡咯啶CH被水抑制遮擋
418	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺		541.1	8.67 (br dd, J=14.2, 7.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.75 (br dd, J=7.2, 2.3 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 5.37 - 4.97 (m, 2H), 4.75 - 4.45 (m, 1H), 3.87 - 3.12 (m, 5H), 2.49 - 2.29 (m, 7H)

【0483】 **表22.** 表22中之化合物係藉由實例67及31中詳述之方法製備。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。若立體化學不確定，則產物以非對映異構體之混合物形式分離。

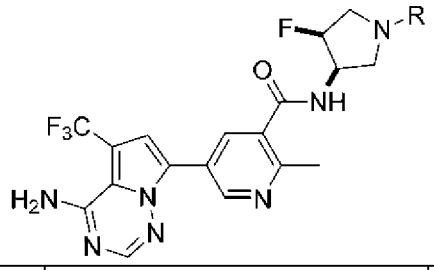


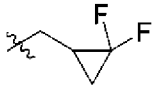
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
419	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟苯甲醯胺		545.2	8.79 (br dd, J=17.1, 7.0 Hz, 1H), 8.32 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.53 (br t, J=8.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.41 - 5.15 (m, 1H), 4.83 - 4.52 (m, 1H), 3.98 - 3.68 (m, 2H), 3.54 - 3.39 (m, 1H), 3.19 (br dd, J=11.4, 5.0 Hz, 1H), 2.92 - 2.67 (m, 4H)；1個吡咯啶CH被水抑制遮擋
420	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺(TFA)		497.1	8.71 (br dd, J=18.9, 7.0 Hz, 1H), 8.30 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.49 (dt, J=9.1, 4.5 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.39 - 5.12 (m, 1H), 4.81 - 4.50 (m, 1H), 3.99 (br t, J=9.0

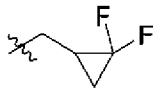
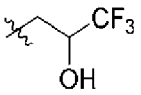
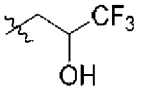
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
				Hz, 1H), 3.90 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 1H), 3.74 - 3.54 (m, 1H), 2.76 - 2.58 (m, 1H), 1.07 - 0.92 (m, 6H)
421	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺(TFA)		549.2	8.83 - 8.62 (m, 1H), 8.36 - 8.21 (m, 1H), 8.13 - 7.97 (m, 2H), 7.61 (br s, 2H), 7.54 - 7.42 (m, 1H), 7.37 (br d, J=12.8 Hz, 1H), 7.28 (br t, J=8.7 Hz, 2H), 5.42 - 5.11 (m, 1H), 4.85 - 4.50 (m, 1H), 4.08 - 3.57 (m, 2H)；2個吡咯啶CH由於水抑制而被遮擋
422	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		537.2	8.84 - 8.70 (m, 1H), 8.29 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.49 (br t, J=8.7 Hz, 1H), 7.38 (br s, 1H), 5.43 - 5.15 (m, 1H), 4.82 - 4.49 (m, 1H), 3.98 (br t, J=8.9 Hz, 1H), 3.95 - 3.74 (m, 2H), 3.73 - 3.61 (m, 1H), 3.40 (br t, J=10.5 Hz, 1H)；1個吡咯啶CH在水抑制中丟失
423	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟苯甲醯胺		531.0	8.83 - 8.68 (m, 1H), 8.31 (br s, 1H), 8.14 - 8.03 (m, 2H), 7.56 - 7.45 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.44 - 5.14 (m, 1H), 4.89 - 4.53 (m, 1H), 4.27 - 3.55 (m, 4H), 3.12 - 2.81 (m, 1H), 2.03 - 1.80 (m, 2H)
424	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟苯甲醯胺		559.0	8.72 (br dd, J=18.9, 6.7 Hz, 1H), 8.30 (br d, J=5.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.50 (td, J=9.0, 4.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.37 - 5.11 (m, 1H), 4.81 - 4.51 (m, 1H), 4.09 - 3.36 (m, 4H), 3.28 - 3.05 (m, 1H), 2.40 - 2.24 (m, 2H), 2.23 - 1.97 (m, 3H), 1.87 - 1.72 (m, 1H)
425	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-二氟環		573.1	8.72 (br dd, J=20.0, 6.9 Hz, 1H), 8.30 (br d, J=5.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.49 (td, J=9.0, 4.9 Hz,

實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	己烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟苯甲醯胺			1H), 7.38 (s, 1H), 5.41 - 5.11 (m, 1H), 4.82 - 4.52 (m, 1H), 4.11 - 3.52 (m, 3H), 2.67 - 2.55 (m, 1H), 2.04 (br d, J=9.5 Hz, 2H), 1.95 - 1.70 (m, 4H), 1.58 (br s, 2H)；1個吡咯啶CH由於水抑制被遮擋
426	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺 (TFA)		567.2	8.71 (br dd, J=17.4, 7.0 Hz, 1H), 8.30 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.49 (br t, J=9.2 Hz, 1H), 7.38 (br d, J=3.7 Hz, 1H), 5.34 - 5.13 (m, 1H), 4.71 - 4.48 (m, 1H), 4.43 - 4.23 (m, 1H), 4.03 - 3.89 (m, 1H), 3.84 - 3.58 (m, 2H), 1.52 (s, 3H)
427	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺(TFA)		513.0	8.73 (br dd, J=18.0, 6.7 Hz, 1H), 8.31 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 8.12 - 8.02 (m, 2H), 7.50 (br t, J=9.2 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.37 - 5.11 (m, 1H), 4.69 - 4.50 (m, 1H), 4.42 - 4.26 (m, 1H), 4.03 - 3.50 (m, 3H), 1.35 - 1.27 (m, 6H)

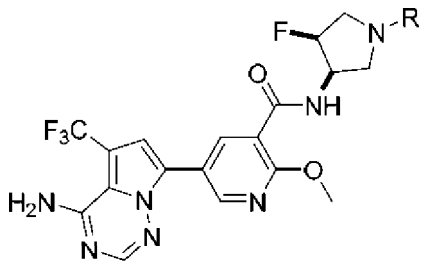
【0484】 **表23.** 表23中之化合物係藉由與實例44中所詳述類似的方法製備。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。若立體化學不確定，則產物以非對映異構體之混合物形式分離。

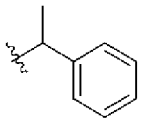
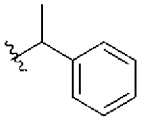
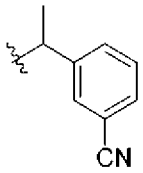
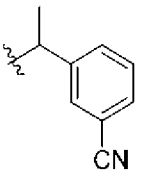


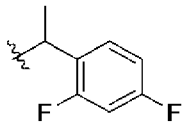
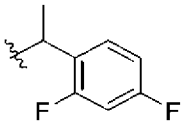
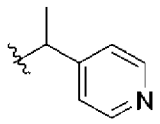
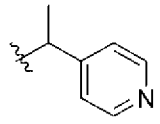
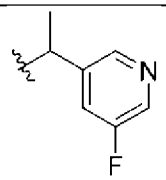
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
428	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-[(2,2-二		514.2	9.16 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.76 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.37 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H),

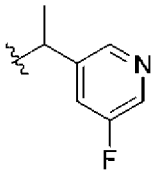
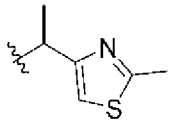
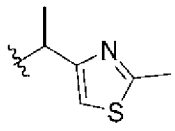
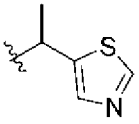
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	氟環丙基)甲基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺			7.70 (s, 1H), 5.31 - 5.08 (m, 1H), 4.62 - 4.35 (m, 1H), 3.21 - 2.64 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.02 - 1.75 (m, 1H), 1.59 (tdd, J=12.1, 7.8, 4.3 Hz, 1H), 1.34 - 1.07 (m, 3H)
429	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-[(2,2-二氟環丙基)甲基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺		514.2	9.47 - 8.98 (m, 1H), 8.89 - 8.63 (m, 1H), 8.48 - 8.28 (m, 1H), 8.26 - 8.05 (m, 1H), 7.84 - 7.60 (m, 1H), 5.34 - 4.95 (m, 1H), 4.70 - 4.32 (m, 1H), 3.14 - 2.54 (m, 7H), 2.00 - 1.70 (m, 1H), 1.68 - 1.39 (m, 1H), 1.34 - 1.01 (m, 3H)
430	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺		536.2	9.16 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.72 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.37 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.22 (d, J=6.4 Hz, 1H), 5.32 - 5.06 (m, 1H), 4.62 - 4.40 (m, 1H), 4.17 - 3.96 (m, 1H), 3.27 - 3.12 (m, 1H), 3.06 (br t, J=8.5 Hz, 2H), 2.91 - 2.61 (m, 5H), 2.56 (s, 3H)
431	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺		536.2	9.23 - 9.03 (m, 1H), 8.89 - 8.63 (m, 1H), 8.49 - 8.27 (m, 1H), 8.26 - 8.03 (m, 1H), 7.83 - 7.53 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.39 - 4.90 (m, 1H), 4.66 - 4.35 (m, 1H), 4.19 - 3.93 (m, 1H), 3.22 - 2.62 (m, 11H)

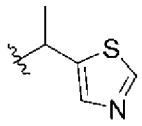
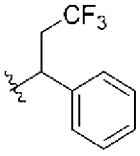
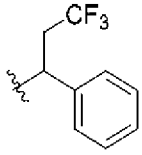
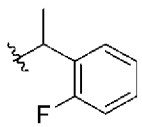
【0485】 **表24.** 表24中之化合物係藉由實例44中詳述之方法或藉由下文實例1361中詳述之方法製備。所有化合物如所繪示皆為對映純氟吡咯啶。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。若立體化學不確定，則產物以非對映異構體之混合物形式分離。

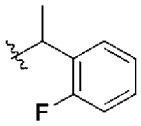
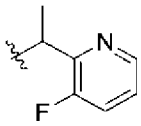
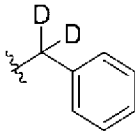
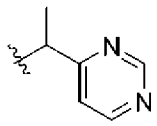


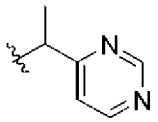
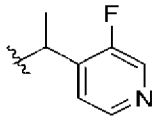
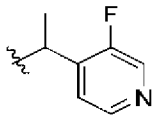
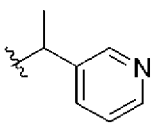
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
432	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-苯基乙基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		544.2	8.90 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.83 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.35 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 4H), 7.28 - 7.10 (m, 1H), 5.34 - 5.03 (m, 1H), 4.62 - 4.42 (m, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 3H), 3.65 - 3.28 (m, 2H), 3.05 - 2.75 (m, 2H), 2.58 - 2.55 (m, 1H), 1.33 (d, J=6.6 Hz, 3H)
433	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-苯基乙基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		544.2	8.90 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.82 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.36 (br d, J=7.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.34 (d, J=4.3 Hz, 4H), 7.30 - 7.15 (m, 1H), 5.31 - 5.03 (m, 1H), 4.60 - 4.38 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.56 - 3.33 (m, 1H), 3.22 - 3.06 (m, 1H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.77 - 2.63 (m, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 1.32 (d, J=6.5 Hz, 3H)
434	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-1-[1-(3-氰基苯基)乙基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		569.2	8.90 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.86 - 8.77 (m, 1H), 8.43 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (br t, J=6.7 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 5.31 - 5.08 (m, 1H), 4.63 - 4.45 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.58 (q, J=6.4 Hz, 1H), 3.03 - 2.96 (m, 1H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.87 - 2.69 (m, 1H), 2.51 - 2.47 (m, 1H), 1.32 (d, J=6.7 Hz, 3H)
435	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-1-[1-(3-氰基苯基)乙基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯		569.1	8.90 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.86 - 8.76 (m, 1H), 8.44 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.63 - 7.54 (m, 2H), 5.32 - 5.06 (m, 1H), 4.60 - 4.41 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.67 - 3.43 (m, 1H), 3.26 - 3.04 (m, 1H),

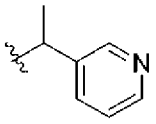
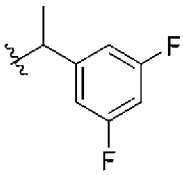
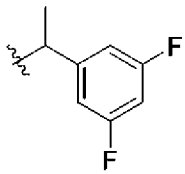
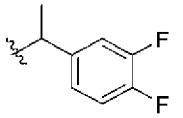
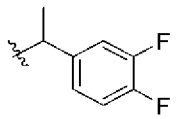
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	胺			2.79 (t, J=8.1 Hz, 1H), 2.75 - 2.62 (m, 1H), 2.60 - 2.56 (m, 1H), 1.32 (d, J=6.4 Hz, 3H)
436	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-[1-(2,4-二氟苯基)乙基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		580.2	8.91 (s, 1H), 8.82 (br s, 1H), 8.40 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.67 - 7.48 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 7.13 (br t, J=8.3 Hz, 1H), 5.43 - 5.08 (m, 1H), 4.74 - 4.47 (m, 1H), 4.07 (s, 4H), 3.37 - 2.65 (br d, J=5.8 Hz, 4H), 1.42 (br d, J=6.3 Hz, 3H)
437	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-[1-(2,4-二氟苯基)乙基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		580.4	8.91 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.39 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.64 - 7.51 (m, 2H), 7.18 (br t, J=9.7 Hz, 1H), 7.11 (br t, J=7.7 Hz, 1H), 5.44 - 5.05 (m, 1H), 4.73 - 4.41 (m, 1H), 4.15 - 3.98 (m, 4H), 3.72 - 2.88 (m, 3H), 2.70 (br d, J=11.0 Hz, 1H), 1.41 (br d, J=6.4 Hz, 3H)
438	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[1-(吡啶-4-基)乙基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺 (2 TFA)		545.2	8.90 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.82 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.53 (br d, J=4.6 Hz, 2H), 8.49 - 8.38 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.37 (br d, J=5.2 Hz, 2H), 5.40 - 5.04 (m, 1H), 4.65 - 4.37 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.51 - 3.47 (m, 1H, 部分抑制), 3.19 - 3.05 (m, 1H), 2.83 (br t, J=8.4 Hz, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 1.31 (d, J=6.4 Hz, 3H)
439	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[1-(吡啶-4-基)乙基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺 (2 TFA)		545.2	8.90 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.82 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.53 (br s, 2H), 8.49 - 8.38 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.39 (br d, J=4.9 Hz, 2H), 5.33 - 5.09 (m, 1H), 4.70 - 4.39 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.57 - 3.47 (m, 1H, 部分抑制), 3.11 - 2.74 (m, 3H), 2.55 (br t, J=8.7 Hz, 1H), 1.32 (d, J=6.4 Hz, 3H)
440	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-		562.8	8.91 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.82 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.52 - 8.44 (m, 2H), 8.42 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.70 (br d,

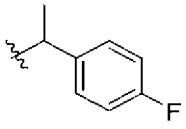
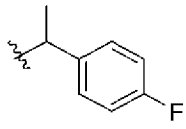
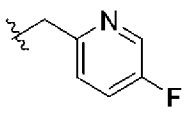
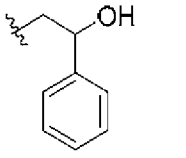
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	[1-(5-氟吡啶-3-基)乙基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			J=10.1 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.30 - 5.09 (m, 1H), 4.62 - 4.46 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 3.06 - 2.97 (m, 1H), 2.94 (dd, J=12.1, 4.7 Hz, 1H), 2.91 - 2.77 (m, 1H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 1.36 (d, J=6.4 Hz, 3H)
441	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[1-(5-氟吡啶-3-基)乙基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		563.4	8.91 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.83 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.49 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.47 - 8.40 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.69 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.31 - 5.12 (m, 1H), 4.61 - 4.43 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.65 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 3.22 - 3.04 (m, 1H), 2.83 (br t, J=8.2 Hz, 1H), 2.77 - 2.64 (m, 1H), 2.60 (br t, J=8.4 Hz, 1H), 1.36 (d, J=6.4 Hz, 3H)
442	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[1-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)乙基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		565.2	8.90 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.83 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.41 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.32 - 5.02 (m, 1H), 4.53 - 4.30 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.79 (q, J=6.6 Hz, 1H), 3.26 - 3.08 (m, 1H), 2.93 (t, J=8.1 Hz, 1H), 2.87 - 2.71 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.59 (br t, J=8.5 Hz, 1H), 1.37 (d, J=6.7 Hz, 3H)
443	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[1-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)乙基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		565.2	8.90 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.83 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.41 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.28 - 5.03 (m, 1H), 4.53 - 4.33 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.83 (br d, J=5.5 Hz, 1H), 3.45 (br d, J=15.6 Hz, 1H), 3.23 - 2.81 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.61 - 2.57 (m, 1H), 1.37 (br d, J=6.7 Hz, 3H)
444	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[1-(1,3-噻唑-5-基)		551.2	9.04 (s, 1H), 8.92 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.42 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.39 - 5.03 (m, 1H), 4.61 - 4.38 (m, 1H),

實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	乙基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			4.10 - 4.03 (m, 4H), 3.26 - 3.05 (m, 1H), 2.91 (t, J=8.4 Hz, 1H), 2.84 - 2.69 (m, 1H), 2.62 (br t, J=8.7 Hz, 1H), 1.41 (d, J=6.4 Hz, 3H)
445	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[1-(1,3-噻唑-5-基)乙基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		551.2	9.03 (s, 1H), 8.92 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.41 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.35 - 5.07 (m, 1H), 4.66 - 4.38 (m, 1H), 4.15 - 4.00 (m, 4H), 3.10 - 2.97 (m, 2H), 2.93 - 2.81 (m, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 1.42 (d, J=6.4 Hz, 3H)
446	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-1-苯基丙基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		612.1	8.92 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.44 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 7.71 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (br s, 1H), 5.30 - 5.07 (m, 1H), 4.58 (br d, J=18.6 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.92 - 3.69 (m, 1H), 3.19 - 2.67 (m, 6H, 部分抑制), 1.33 (br d, J=6.1 Hz, 3H)
447	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-1-苯基丙基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		612.1	8.66 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.21 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.64 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.49 (br t, J=7.6 Hz, 1H), 7.45 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 5.08 - 4.88 (m, 1H), 4.37 - 4.20 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.51 (br s, 1H), 3.04 - 2.84 (m, 3H, 部分抑制), 2.58 - 2.37 (m, 2H), 2.35 - 2.30 (m, 1H), 1.07 (br d, J=6.1 Hz, 3H)
448	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[1-(2-氟苯基)乙基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		562.3	8.91 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.43 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (br t, J=6.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.12 (m, 2H), 5.38 - 5.07 (m, 1H), 4.71 - 4.43 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.87 (q, J=6.7 Hz, 1H), 3.18 (d, J=5.5

實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
				Hz, 1H), 3.06 - 2.92 (m, 2H), 2.87 - 2.73 (m, 1H), 1.35 (d, J=6.7 Hz, 3H)
449	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[1-(2-氟苯基)乙基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		562.1	8.91 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.83 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.43 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 5.36 - 4.98 (m, 1H), 4.65 - 4.37 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.84 (q, J=6.6 Hz, 1H), 3.18 (d, J=5.2 Hz, 1H), 3.17 - 3.07 (m, 1H), 2.85 (t, J=8.1 Hz, 1H), 2.80 - 2.64 (m, 1H), 1.35 (d, J=6.4 Hz, 3H)
450	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[1-(3-氟吡啶-2-基)乙基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		563.2	8.92 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.47 (br s, 1H), 8.44 - 8.37 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.44 (br s, 1H), 5.33 - 5.04 (m, 1H), 4.60 - 4.34 (m, 1H), 4.29 - 4.11 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.57 - 2.60 (m, 4H, 部分抑制), 1.45 (br d, J=6.7 Hz, 3H)
451	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[苯基(氘)甲基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		532.2	8.91 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.44 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 4H), 7.32 - 7.18 (m, 1H), 5.33 - 5.05 (m, 1H), 4.64 - 4.44 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.22 - 2.99 (m, 1H), 2.91 (t, J=8.2 Hz, 1H), 2.87 - 2.72 (m, 1H), 2.59 (t, J=8.4 Hz, 1H)
452	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[1-(嘧啶-4-基)乙基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		546.3	9.12 (s, 1H), 8.90 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.82 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.78 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.44 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.57 (d, J=5.2 Hz, 1H), 5.29 - 5.09 (m, 1H), 4.61 - 4.47 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.68 (q, J=6.6 Hz, 1H), 3.22 - 3.00 (m, 2H), 2.94 - 2.81 (m, 1H), 2.61 (br t, J=8.5 Hz, 1H), 1.35 (d, J=6.7 Hz, 3H)

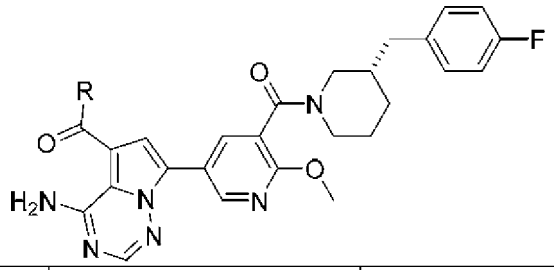
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
453	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[1-(嘧啶-4-基)乙基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		546.0	9.12 (s, 1H), 8.90 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.82 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.79 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.45 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.57 (d, J=5.5 Hz, 1H), 5.34 - 5.12 (m, 1H), 4.59 - 4.43 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.67 (q, J=6.7 Hz, 1H), 3.24 - 3.05 (m, 1H), 2.92 (t, J=8.4 Hz, 1H), 2.90 - 2.74 (m, 1H), 2.66 (br t, J=8.4 Hz, 1H), 1.35 (d, J=6.7 Hz, 3H)
454	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[1-(3-氟吡啶-4-基)乙基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		563.2	8.91 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.87 - 8.78 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 - 8.40 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (t, J=5.5 Hz, 1H), 5.37 - 4.99 (m, 1H), 4.64 - 4.40 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.89 (q, J=6.5 Hz, 1H), 3.24 - 3.04 (m, 1H), 2.89 (t, J=8.1 Hz, 1H), 2.84 - 2.70 (m, 1H), 2.60 (br t, J=8.2 Hz, 1H), 1.36 (d, J=6.7 Hz, 3H)
455	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[1-(3-氟吡啶-4-基)乙基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		563.2	8.91 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.83 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.49 - 8.39 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 (t, J=5.5 Hz, 1H), 5.36 - 5.02 (m, 1H), 4.66 - 4.41 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.99 - 3.87 (m, 1H), 3.11 - 2.95 (m, 2H), 2.91 - 2.76 (m, 1H), 2.58 (br t, J=8.5 Hz, 1H), 1.36 (d, J=6.7 Hz, 3H)
456	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[1-(吡啶-3-基)乙基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		545.0	8.91 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.83 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.49 (br d, J=3.7 Hz, 1H), 8.46 - 8.32 (m, 1H), 8.21 - 8.13 (m, 1H), 7.77 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.51 (m, 1H), 7.39 (dd, J=7.5, 4.7 Hz, 1H), 5.32 - 5.06 (m, 1H), 4.56 - 4.43 (m, 1H), 4.08 - 4.03 (m, 3H), 3.55 (br q, J=6.7 Hz, 1H), 3.24 - 3.07 (m, 1H), 2.80 (t, J=8.2 Hz, 1H), 2.75 - 2.62 (m, 1H), 2.59 - 2.56 (m, 1H), 1.35 (d, J=6.7 Hz, 3H)

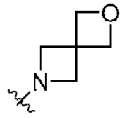
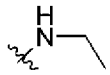
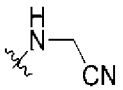
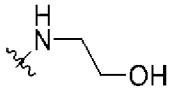
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
457	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[1-(吡啶-3-基)乙基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		545.0	8.91 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.88 - 8.78 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.47 (br d, J=4.3 Hz, 1H), 8.45 - 8.33 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.77 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.38 (dd, J=7.6, 4.9 Hz, 1H), 5.31 - 5.07 (m, 1H), 4.61 - 4.45 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.57 (q, J=6.3 Hz, 1H), 3.03 - 2.95 (m, 1H), 2.95 - 2.78 (m, 2H), 2.50 - 2.46 (m, 1H), 1.35 (d, J=6.7 Hz, 3H)
458	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-1-[1-(3,5-二氟苯基)乙基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		580.2	8.90 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.82 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.44 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.15 - 7.03 (m, 3H), 5.36 - 5.11 (m, 1H), 4.58 - 4.44 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.51 (m, 1H, 部分抑制), 3.23 - 2.99 (m, 1H), 2.82 (br t, J=8.2 Hz, 1H), 2.77 - 2.64 (m, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 1.30 (d, J=6.7 Hz, 3H)
459	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-1-[1-(3,5-二氟苯基)乙基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		580.2	8.90 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.82 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.43 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.08 (br d, J=7.3 Hz, 3H), 5.31 - 4.96 (m, 1H), 4.61 - 4.47 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.60 - 3.40 (m, 2H, 部分抑制), 3.05 - 2.90 (m, 2H), 2.88 - 2.68 (m, 1H), 1.31 (br d, J=6.4 Hz, 3H)
460	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-1-[1-(3,4-二氟苯基)乙基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		580.2	8.93 - 8.88 (m, 1H), 8.84 - 8.81 (m, 1H), 8.42 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 - 7.32 (m, 2H), 7.20 (br s, 1H), 5.30 - 5.03 (m, 1H), 4.60 - 4.40 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.52 - 3.35 (m, 2H, 部分抑制), 3.02 - 2.89 (m, 2H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 1.29 (d, J=6.6 Hz, 3H)
461	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-1-[1-		580.1	8.90 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.83 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.43 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42 - 7.36 (m,

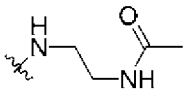
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	(3,4-二氟苯基)乙基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			2H), 7.20 (br s, 1H), 5.42 - 5.05 (m, 1H), 4.59 - 4.41 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.46 - 3.35 (m, 2H, 部分抑制), 3.18 - 3.06 (m, 1H, 部分抑制), 2.79 (br t, J=8.3 Hz, 1H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.56 - 2.52 (m, 2H), 1.29 (d, J=6.6 Hz, 3H
462	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[1-(4-氟苯基)乙基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		562.2	8.91 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.84 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.41 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.38 (dd, J=8.1, 5.9 Hz, 2H), 7.15 (t, J=8.6 Hz, 2H), 5.31 - 5.08 (m, 1H), 4.58 - 4.39 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.53 - 3.31 (m, 1H), 3.04 - 2.85 (m, 2H), 2.83 - 2.69 (m, 1H), 2.47 (br t, J=8.6 Hz, 1H), 1.30 (d, J=6.2 Hz, 3H)
463	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[1-(4-氟苯基)乙基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		562.2	(600 MHz, DMSO-d6) δ 8.90 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.83 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.42 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.37 (dd, J=8.3, 5.7 Hz, 2H), 7.16 (t, J=8.8 Hz, 2H), 5.29 - 5.09 (m, 1H), 4.55 - 4.35 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.49 - 3.35 (m, 1H, 部分抑制), 3.23 - 3.04 (m, 1H), 2.77 (t, J=8.3 Hz, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 2.55 - 2.52 (m, 1H), 1.30 (d, J=6.6 Hz, 3H)
464	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(5-氟吡啶-2-基)甲基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		549.2	8.90 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.83 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.52 - 8.47 (m, 1H), 8.45 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.71 (td, J=8.6, 2.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (dd, J=8.8, 4.8 Hz, 1H), 5.33 - 5.09 (m, 1H), 4.62 - 4.41 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.85 - 3.77 (m, 2H), 3.22 - 3.04 (m, 1H), 2.99 (t, J=8.3 Hz, 1H), 2.94 - 2.78 (m, 1H), 2.67 (t, J=8.4 Hz, 1H)
465	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-		560.1	8.93 (br d, J=2.6 Hz, 1H), 8.86 - 8.78 (m, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 2H),

實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	(2-羥基-2-苯基乙基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			7.36 (br s, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 5.48 - 5.16 (m, 1H), 4.99 - 4.39 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.66 - 2.88 (m, 6H, 部分抑制)

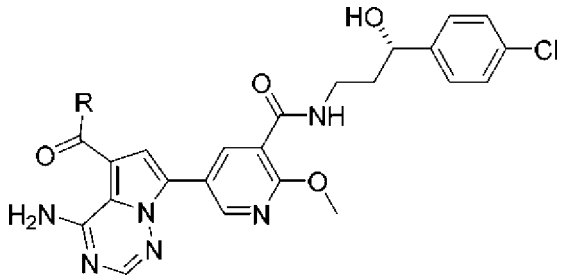
【0486】 **表25.** 表25中之化合物係藉由與實例68中詳述之彼等方法類似的方法製備。

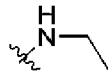
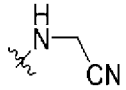


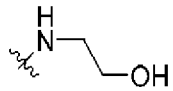
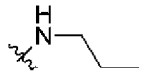
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
466	7-{5-[(3S)-3-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-1-羰基]-6-甲氧基吡啶-3-基}-5-{2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羰基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺		586.4	由於旋轉異構體而未指定
467	4-胺基-N-乙基-7-{5-[(3S)-3-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-1-羰基]-6-甲氧基吡啶-3-基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-甲醯胺		532.3	由於旋轉異構體而未指定
468	4-胺基-N-(氰基甲基)-7-{5-[(3S)-3-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-1-羰基]-6-甲氧基吡啶-3-基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-甲醯胺		543.2	由於旋轉異構體而未指定
469	4-胺基-7-{5-[(3S)-3-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-1-羰基]-6-甲氧基吡啶-3-基}-N-(2-羥乙基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-甲醯		548.3	由於旋轉異構體而未指定

實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	胺			
470	4-胺基-7-{5-[(3S)-3-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-1-羰基]-6-甲氧基吡啶-3-基}-N,N-二甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-甲醯胺		532.2	由於旋轉異構體而未指定
471	N-{2-[(4-胺基-7-{5-[(3S)-3-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-1-羰基]-6-甲氧基吡啶-3-基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)甲醯胺基]乙基}乙醯胺		589.2	由於旋轉異構體而未指定

【0487】 **表26.** 表26中之化合物係藉由實例68中詳述之方法製備。

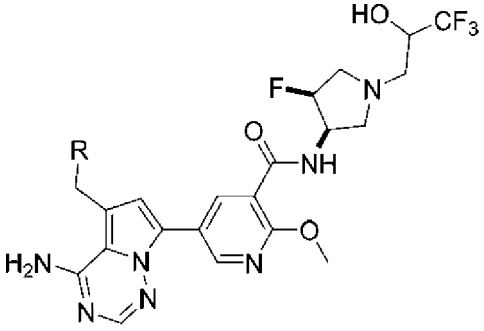


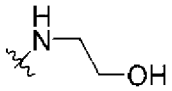
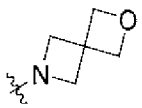
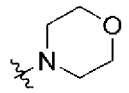
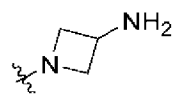
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
472	5-[4-胺基-5-(乙基胺甲醯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3S)-3-(4-氯苯基)-3-羥丙基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		524.4	10.44 (br s, 1H), 8.95 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.68 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.67 - 8.63 (m, 1H), 8.54 (br t, J=5.3 Hz, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.40 (s, 4H), 5.55 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.72 (dt, J=7.9, 4.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.18 (d, J=5.2 Hz, 1H), 1.97 - 1.70 (m, 2H), 1.18 (t, J=7.2 Hz, 3H)
473	5-{4-胺基-5-[(氰基甲基)胺甲醯基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩7-基}-N-[(3S)-3-(4-氯苯基)-3-羥丙基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		535.1	10.00 (br s, 1H), 9.49 - 9.29 (m, 1H), 8.92 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.67 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.59 - 8.49 (m, 1H), 8.33 (br s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.48 - 7.05 (m, 4H), 4.72 (br dd, J=7.6, 4.6 Hz, 1H),

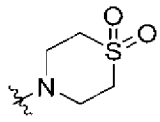
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
				4.39 (br d, J=5.2 Hz, 2H), 4.15 - 3.86 (m, 3H), 1.67 (br d, J=8.2 Hz, 2H)
474	5-{4-胺基-5-[(2-羥乙基)胺甲醯基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3S)-3-(4-氯苯基)-3-羥丙基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		540.1	10.39 - 10.13 (m, 1H), 8.84 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.64 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.61 (br t, J=5.3 Hz, 1H), 8.56 (br t, J=5.3 Hz, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 4H), 4.82 - 4.38 (m, 1H), 3.98 - 3.92 (m, 2H), 3.56 (br s, 2H), 3.47 - 3.18 (m, 4H), 2.01 - 1.71 (m, 2H)
475	5-[4-胺基-5-(丙基胺甲醯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3S)-3-(4-氯苯基)-3-羥丙基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺 (TFA)		538.2	10.64 (br s, 1H), 8.94 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.71 (br t, J=5.3 Hz, 1H), 8.68 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.55 (br t, J=5.3 Hz, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.39 (s, 4H), 4.72 (dd, J=7.6, 4.6 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.40 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 3.28 (q, J=6.6 Hz, 2H), 1.97 - 1.72 (m, 2H), 1.65 - 1.46 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.3 Hz, 3H)
476	5-[4-胺基-5-(二甲基胺甲醯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3S)-3-(4-氯苯基)-3-羥丙基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		524.2	8.90 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.77 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.52 (br t, J=5.2 Hz, 2H), 8.08 (br s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.40 (s, 4H), 5.54 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.72 (dt, J=7.9, 4.3 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.51 (br s, 6H), 1.95 - 1.79 (m, 4H)
477	5-[4-胺基-5-(甲基胺甲醯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3S)-3-(4-氯苯基)-3-羥丙基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺 (TFA)		510.0	10.46 (br s, 1H), 8.90 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.69 (br t, J=4.6 Hz, 1H), 8.67 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.55 (br t, J=5.3 Hz, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.38 (s, 4H), 4.71 (br d, J=3.1 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.55 (br s, 1H), 3.45 - 3.32 (m, 1H), 2.84 (d, J=4.3 Hz, 3H), 1.94 - 1.79 (m, 2H)

【0488】 **表27.** 表27中之化合物係藉由實例57及63中詳述之方

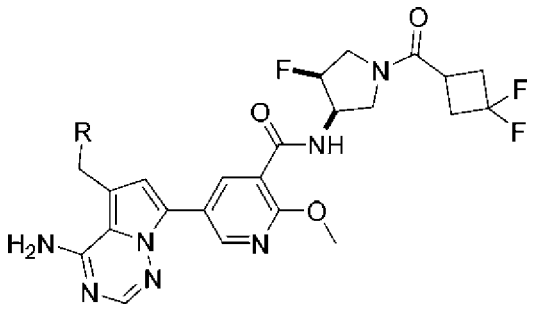
法製備。化合物在二級醇處為非對映異構體之混合物。



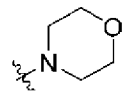
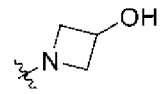
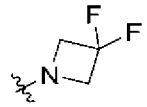
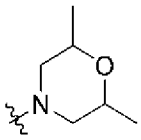
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
478	5-(4-胺基-5-{[(2-羥乙基)胺基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺 (TFA)		557.1	8.68 (br s, 1H), 8.60 - 8.47 (m, 1H), 8.36 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.27 - 4.98 (m, 1H), 4.70 - 4.50 (m, 1H), 4.34 - 4.26 (m, 2H), 4.25 - 4.09 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.53 - 3.34 (m, 1H, 部分抑制), 3.28 - 2.96 (m, 1H), 2.86 (br d, J=1.2 Hz, 2H)
479	5-{4-胺基-5-[(二甲基胺基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		541.2	8.93 (s, 1H), 8.86 (br s, 1H), 8.44 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 5.34 - 5.02 (m, 1H), 4.68 - 4.43 (m, 1H), 4.11 (br d, J=5.5 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.78 - 3.34 (m, 1H), 3.26 - 2.57 (m, 7H, 部分抑制), 2.27 (br s, 6H, 部分抑制)
480	5-[4-胺基-5-({2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基}甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		595.2	9.06 - 8.92 (m, 1H), 8.85 - 8.69 (m, 1H), 8.65 - 8.56 (m, 1H), 8.10 - 7.89 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 5.58 - 5.25 (m, 1H), 4.97 - 4.74 (m, 1H), 4.74 - 4.56 (m, 2H), 4.56 - 4.34 (m, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 3H), 4.00 - 3.80 (m, 3H), 3.75 - 3.21 (m, 3H), 3.21 - 3.10 (m, 1H)
481	5-{4-胺基-5-[(嗎啉-4-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		583.1	8.66 (s, 1H), 8.55 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 8.33 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.73 (br s, 1H), 6.91 (br s, 1H), 5.34 - 4.95 (m, 1H), 4.75 - 4.34 (m, 1H), 4.17 (br d, J=5.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.49 - 2.87 (m, 16H, 部分抑制)
482	5-{4-胺基-5-[(3-胺基氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]		568.2	8.93 (s, 1H), 8.84 - 8.77 (m, 1H), 8.60 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 5.59 - 5.26 (m,

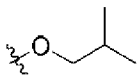
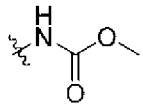
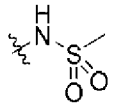
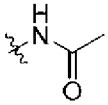
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	三咔-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(TFA)			1H), 5.05 - 4.72 (m, 1H), 4.65 - 4.40 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.95 -3.13 (m, 11H, 部分抑制), 2.25 - 2.50 (m, 2H)
483	5-{4-胺基-5-[(氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(TFA)		553.2	8.99 - 8.90 (m, 1H), 8.84 - 8.72 (m, 1H), 8.67 - 8.44 (m, 1H), 8.14 - 7.96 (m, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 5.56 - 5.22 (m, 1H), 4.79 - 4.64 (m, 2H), 4.64 - 4.40 (m, 1H), 4.24 - 4.10 (m, 2H), 4.08 - 3.97 (m, 5H), 2.44 - 2.27 (m, 2H)
484	5-{4-胺基-5-[(1,1-二側氧基-硫代嗎啉-4-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(TFA)		631.2	9.05 - 8.87 (m, 1H), 8.86 - 8.69 (m, 1H), 8.69 - 8.50 (m, 1H), 8.05 - 7.86 (m, 1H), 7.16 - 7.14 (m, 1H), 7.14 - 7.12 (m, 1H), 7.05 - 7.01 (m, 1H), 5.61 - 5.17 (m, 1H), 4.99 - 4.67 (m, 1H), 4.67 - 4.37 (m, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 3H), 4.02 - 3.89 (m, 2H), 3.31 - 3.14 (m, 4H), 3.11 - 2.94 (m, 4H)

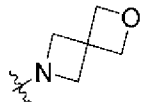
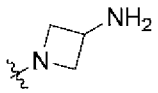
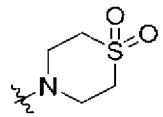
【0489】 **表28.** 表28中之化合物係藉由實例57及63中詳述之方法製備。

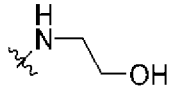
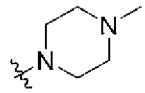


實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
485	5-{4-胺基-5-[(二甲基胺基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		547.1	9.68 - 9.39 (m, 1H), 9.06 - 8.83 (m, 1H), 8.86 - 8.66 (m, 1H), 8.60 - 8.43 (m, 1H), 7.96 - 7.84 (m, 1H), 7.81 - 7.65 (m, 1H), 7.11 - 6.94 (m, 1H), 5.46 - 5.19 (m, 1H), 4.87 - 4.57 (m, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 3H), 3.99 - 3.68 (m, 3H), 3.69 -

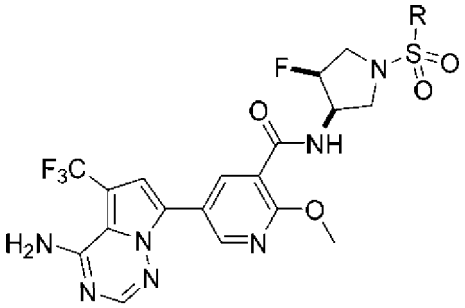
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
				3.59 (m, 2H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 3.22 - 3.10 (m, 1H), 2.89 - 2.66 (m, 4H), 2.35 - 2.18 (m, 6H)
486	5-{4-胺基-5-[(甲基胺基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		533.1	(600 MHz, DMSO-d6) δ 8.98 - 8.90 (m, 1H), 8.84 - 8.71 (m, 1H), 8.55 - 8.37 (m, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 5.43 - 5.18 (m, 1H), 4.90 - 4.56 (m, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 3H), 4.00 - 3.22 (m, 6H), 3.22 - 3.09 (m, 1H), 2.89 - 2.70 (m, 4H), 2.35 - 2.28 (m, 3H)
487	5-{4-胺基-5-[(嗎啉-4-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(TFA)		589.3	8.99 - 8.83 (m, 1H), 8.79 - 8.63 (m, 1H), 8.61 - 8.40 (m, 1H), 8.12 - 7.90 (m, 1H), 7.12 - 7.01 (m, 1H), 5.46 - 5.15 (m, 1H), 4.88 - 4.58 (m, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 3H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 3.97 - 3.08 (m, 5H), 2.90 - 2.66 (m, 4H)
488	5-{4-胺基-5-[(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(TFA)		575.2	9.08 - 8.86 (m, 1H), 8.85 - 8.67 (m, 1H), 8.66 - 8.39 (m, 1H), 8.15 - 7.99 (m, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 1H), 5.48 - 5.17 (m, 1H), 5.05 - 4.15 (m, 6H), 4.16 - 4.02 (m, 3H), 3.98 - 3.10 (m, 7H), 2.96 - 2.67 (m, 4H)
489	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩7-基}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(TFA)		595.2	9.03 - 8.83 (m, 1H), 8.81 - 8.65 (m, 1H), 8.65 - 8.43 (m, 1H), 8.14 - 8.02 (m, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 5.43 - 5.16 (m, 1H), 4.92 - 4.59 (m, 1H), 4.29 - 4.12 (m, 4H), 4.09 - 4.01 (m, 3H), 4.01 - 3.00 (m, 7H), 2.90 - 2.67 (m, 4H)
490	5-{4-胺基-5-[(2,6-二甲基嗎啉-4-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(TFA)		617.2	9.09 - 8.87 (m, 1H), 8.83 - 8.65 (m, 1H), 8.63 - 8.44 (m, 1H), 8.17 - 7.95 (m, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 1H), 5.45 - 5.13 (m, 1H), 5.01 - 4.45 (m, 1H), 4.14 - 4.01 (m, 3H), 4.01 - 3.07 (m, 7H), 2.92 - 2.68 (m, 4H),

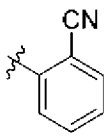
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
				1.20 - 1.07 (m, 6H)
491	5-{4-胺基-5-[(丙-2-基氧基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(TFA)		562.1	9.06 - 8.85 (m, 1H), 8.81 - 8.72 (m, 1H), 8.59 - 8.46 (m, 1H), 8.00 - 7.89 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 5.44 - 5.16 (m, 1H), 4.92 - 4.52 (m, 3H), 4.08 - 4.00 (m, 3H), 4.00 - 3.06 (m, 6H), 2.89 - 2.67 (m, 4H), 1.21 - 1.13 (m, 6H)
492	5-[4-胺基-5-(甲氧基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		534.1	9.00 - 8.87 (m, 1H), 8.87 - 8.72 (m, 1H), 8.58 - 8.40 (m, 1H), 8.02 - 7.86 (m, 1H), 7.18 - 6.96 (m, 1H), 5.49 - 5.13 (m, 1H), 5.00 - 4.49 (m, 3H), 4.12 - 4.00 (m, 3H), 3.99 - 3.23 (m, 5H), 3.36 (s, 3H), 3.23 - 3.07 (m, 2H), 2.88 - 2.68 (m, 4H)
493	N-{[4-胺基-7-(5-{[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]胺甲醯基}-6-甲氧基吡啶-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩5-基]甲基}胺基甲酸甲酯(TFA)		577.2	8.91 (s, 1H), 8.74 (dd, J=18.0, 2.1 Hz, 1H), 8.53 (br dd, J=10.4, 7.9 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.69 - 7.38 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 5.51 - 5.15 (m, 1H), 4.93 - 4.57 (m, 1H), 4.47 (br d, J=5.8 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.99 - 3.60 (m, 3H), 3.57 (s, 3H, 部分抑制), 3.44 - 3.09 (m, 2H, 部分抑制), 2.99 - 2.66 (m, 4H)
494	5-[4-胺基-5-(甲烷磺醯胺基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(TFA)		597.2	9.00 - 8.86 (m, 1H), 8.84 - 8.70 (m, 1H), 8.63 - 8.41 (m, 1H), 8.10 - 7.92 (m, 1H), 7.82 - 7.63 (m, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 5.52 - 5.08 (m, 1H), 4.93 - 4.60 (m, 1H), 4.56 - 4.42 (m, 2H), 4.10 - 4.00 (m, 3H), 4.00 - 3.10 (m, 5H), 3.09 - 2.93 (m, 3H), 2.90 - 2.65 (m, 4H)
495	5-[4-胺基-5-(乙醯胺基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環		561.2	8.98 - 8.86 (m, 1H), 8.86 - 8.76 (m, 1H), 8.76 - 8.63 (m, 1H), 8.58 - 8.42 (m, 2H), 8.15 - 7.90 (m, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 5.48 -

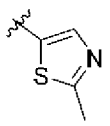
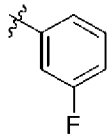
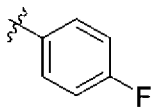
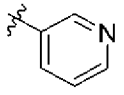
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(TFA)			5.18 (m, 1H), 5.01 - 4.57 (m, 1H), 4.57 - 4.36 (m, 2H), 4.14 - 4.00 (m, 3H), 4.00 - 3.02 (m, 5H), 2.91 - 2.66 (m, 4H), 1.97 - 1.83 (m, 3H)
496	5-[4-胺基-5-({2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基}甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		601.2	9.59 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.84 - 8.69 (m, 1H), 8.53 (br t, J=7.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.63 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.48 - 5.16 (m, 1H), 4.92 - 4.64 (m, 3H), 4.63 (s, 3H), 4.15 - 3.06 (m, 13H), 2.95 - 2.66 (m, 4H)
497	5-{4-胺基-5-[(3-胺基氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		574.2	8.99 - 8.90 (m, 1H), 8.85 - 8.71 (m, 1H), 8.57 - 8.48 (m, 1H), 7.98 - 7.86 (m, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 5.44 - 5.10 (m, 1H), 4.88 - 4.49 (m, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 3H), 4.01 - 3.07 (m, 12H), 2.92 - 2.69 (m, 4H)
498	5-{4-胺基-5-[(氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		559.3	10.12 - 9.66 (m, 1H), 9.02 - 8.86 (m, 1H), 8.85 - 8.70 (m, 1H), 8.59 - 8.47 (m, 1H), 8.01 - 7.85 (m, 1H), 7.85 - 7.54 (m, 1H), 7.19 - 6.74 (m, 1H), 5.46 - 5.15 (m, 1H), 4.95 - 4.44 (m, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 3H), 4.01 - 3.57 (m, 5H), 3.41 - 3.27 (m, 2H), 3.27 - 3.11 (m, 4H), 2.89 - 2.65 (m, 4H), 2.16 - 1.99 (m, 2H)
499	5-{4-胺基-5-[(1,1-二側氧基-硫代嗎啉-4-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		637.2	9.00 - 8.85 (m, 1H), 8.84 - 8.65 (m, 1H), 8.58 - 8.41 (m, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 5.47 - 5.17 (m, 1H), 4.94 - 4.59 (m, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 3H), 3.99 - 3.56 (m, 5H), 3.24 - 3.11 (m, 4H), 3.08 - 2.93 (m, 4H), 2.89 - 2.66 (m, 4H)

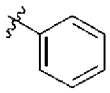
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
500	5-(4-胺基-5-{[(2-羥乙基)胺基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		563.2	(600 MHz, DMSO-d6) δ 8.98 - 8.88 (m, 1H), 8.84 - 8.71 (m, 1H), 8.60 - 8.45 (m, 1H), 7.89 - 7.76 (m, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 5.43 - 5.17 (m, 1H), 4.88 - 4.54 (m, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 3H), 3.99 - 3.45 (m, 6H), 3.33 - 3.24 (m, 2H), 3.23 - 3.10 (m, 1H), 2.88 - 2.71 (m, 4H), 2.69 - 2.58 (m, 2H)
501	5-{4-胺基-5-[(4-甲基哌啉-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		602.2	(600 MHz, DMSO-d6) δ 9.65 - 9.38 (m, 1H), 9.00 - 8.85 (m, 1H), 8.85 - 8.69 (m, 1H), 8.61 - 8.42 (m, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 1H), 7.83 - 7.67 (m, 1H), 7.11 - 6.98 (m, 1H), 5.47 - 5.17 (m, 1H), 4.90 - 4.57 (m, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 3H), 4.00 - 3.51 (m, 5H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 3.24 - 3.10 (m, 1H), 2.89 - 2.71 (m, 4H), 2.18 (s, 3H)

【0490】 **表29.** 表29中之化合物係藉由與下文實例1468中詳述之彼等方法類似的方法製備。

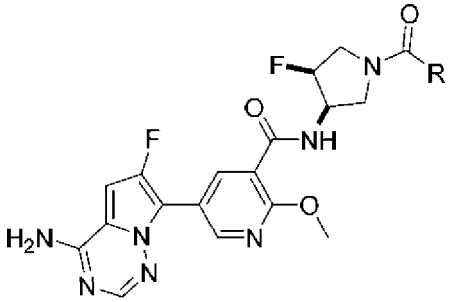


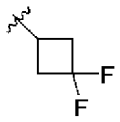
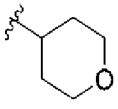
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
502	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2-氰基苯磺醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		605.2	8.91 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.73 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.51 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.23 - 8.15 (m, 2H), 8.15 - 8.08 (m, 1H), 7.98 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.38 - 5.18 (m, 1H), 4.82 - 4.60 (m, 1H), 4.01

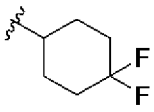
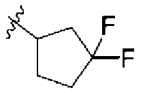
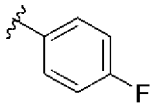
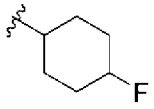
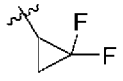
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
				(s, 3H), 3.86 - 3.74 (m, 2H), 3.33 - 3.22 (m, 1H, 部分抑制), 3.18 (d, J=5.2 Hz, 1H, 部分抑制)
503	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)磺醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		601.2	8.91 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.72 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.51 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.35 - 5.11 (m, 1H), 4.72 - 4.48 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.84 - 3.54 (m, 3H, 部分抑制), 3.25 (t, J=10.1 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H)
504	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟苯磺醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		598.2	8.90 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.70 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.46 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 4H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.29 - 5.10 (m, 1H), 4.63 - 4.43 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.83 - 3.46 (m, 3H, 部分抑制), 3.23 - 3.14 (m, 1H)
505	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4-氟苯磺醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺 (TFA)		597.9	8.91 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.72 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.45 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (dd, J=8.5, 5.2 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (t, J=8.9 Hz, 2H), 5.32 - 5.03 (m, 1H), 4.66 - 4.38 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.78 - 3.52 (m, 3H, 部分抑制), 3.20 - 3.12 (m, 1H)
506	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(吡啶-3-磺醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		581.0	9.04 (s, 1H), 8.91 (d, J=2.4 Hz, 2H), 8.71 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.45 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.30 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.71 (dd, J=7.9, 4.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.33 - 5.06 (m, 1H), 4.69 - 4.50 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.81 - 3.65

實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
				(m, 3H), 3.21 (t, J=9.9 Hz, 1H, 部分抑制)
507	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(吡啶-3-磺醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		580.1	(600 MHz, DMSO-d6) δ 8.98 - 8.87 (m, 1H), 8.72 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.44 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.87 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.75 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 5.30 - 5.12 (m, 1H), 4.57 - 4.36 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.76 - 3.53 (m, 3H), 3.15 (t, J=9.9 Hz, 1H)

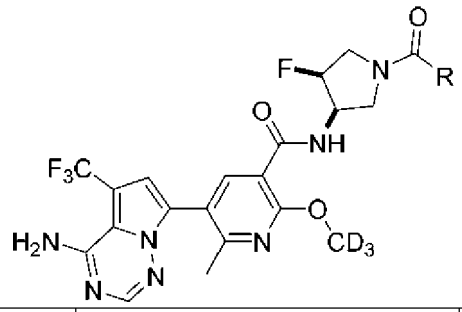
【0491】 **表30.** 表30中之化合物係藉由實例4及61中詳述之方法製備。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。若立體化學不確定，則產物以非對映異構體之混合物形式分離。

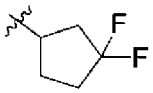
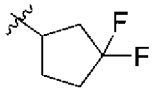
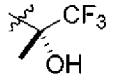
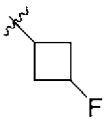
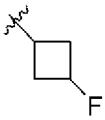


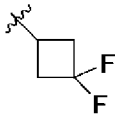
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
508	5-{4-胺基-6-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		508.4	8.83 (dd, J=6.6, 2.0 Hz, 1H), 8.65 (dd, J=16.6, 2.3 Hz, 1H), 8.53 (br t, J=8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (br s, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.43 - 5.19 (m, 1H), 4.87 - 4.55 (m, 1H), 4.05 (d, J=6.1 Hz, 3H), 4.00 - 3.23 (m, 4H), 3.23 - 3.11 (m, 1H), 2.90 - 2.66 (m, 4H)
509	5-{4-胺基-6-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(氧雜環己烷-4-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(TFA)		502.2	8.84 (br d, J=5.0 Hz, 1H), 8.74 - 8.63 (m, 1H), 8.45 (br dd, J=18.0, 7.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.48 - 5.21 (m, 1H), 4.88 - 4.56 (m, 1H), 4.23 - 3.31 (m, 11H), 2.80 - 2.62 (m, 1H), 1.69 - 1.51 (m, 4H)

實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
510	5-{4-胺基-6-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(4,4-二氟環己烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		536.3	8.83 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 1H), 8.70 - 8.61 (m, 1H), 8.54 (dd, J=17.7, 7.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.89 (br s, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.45 - 5.19 (m, 1H), 4.87 - 4.59 (m, 1H), 4.20 - 3.15 (m, 7H), 2.15 - 1.72 (m, 7H), 1.65 - 1.50 (m, 2H)
511	5-{4-胺基-6-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(TFA)		522.2	8.86 - 8.80 (m, 1H), 8.70 - 8.62 (m, 1H), 8.53 (br dd, J=13.3, 8.1 Hz, 1H), 8.09 - 7.98 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.45 - 5.20 (m, 1H), 4.88 - 4.59 (m, 1H), 4.19 - 3.41 (m, 6H), 3.33 - 2.88 (m, 2H), 2.41 - 2.25 (m, 2H), 2.23 - 1.99 (m, 3H), 1.88 - 1.73 (m, 1H)
512	5-{4-胺基-6-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		512.0	8.82 (br s, 1H), 8.64 (br s, 1H), 8.60 - 8.47 (m, 1H), 8.01 (br d, J=11.3 Hz, 1H), 7.88 (br s, 2H), 7.71 - 7.59 (m, 2H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 6.91 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 5.47 - 5.17 (m, 1H), 4.90 - 4.59 (m, 1H), 4.11 - 3.41 (m, 7H)
513	5-{4-胺基-6-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4-氟環己烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		518.2	8.83 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.70 - 8.63 (m, 1H), 8.52 (br dd, J=17.9, 7.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (br s, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.44 - 5.19 (m, 1H), 4.97 - 4.42 (m, 2H), 4.16 - 3.11 (m, 7H), 2.06 (br d, J=10.1 Hz, 1H), 1.94 (br d, J=10.1 Hz, 1H), 1.78 (br s, 1H), 1.70 - 1.35 (m, 6H)
514	5-{4-胺基-6-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(TFA)		494.0	8.87 - 8.79 (m, 1H), 8.72 - 8.50 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.48 - 5.22 (m, 1H), 4.93 - 4.63 (m, 1H), 4.37 - 3.23 (m, 7H), 3.12 - 2.85 (m, 1H), 2.03 - 1.81 (m, 2H)

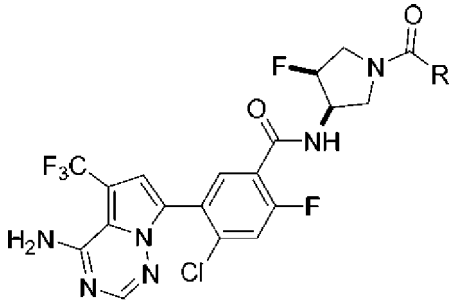
【0492】 **表31.** 表31中之化合物係藉由實例46中詳述之方法製備。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。



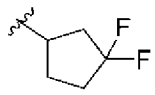
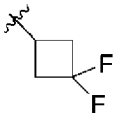
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
515	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-(氘)甲氧基-6-甲基吡啶-3-甲醯胺		589.3	8.47 (br dd, J=11.6, 7.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J=14.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.45 - 5.20 (m, 1H), 4.87 - 4.56 (m, 1H), 4.09 -3.10 (m, 5H與水合併), 2.39 - 2.01 (m, 8H), 1.89 - 1.73 (m, 1H)
516	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-(氘)甲氧基-6-甲基吡啶-3-甲醯胺		589.4	8.43 (br dd, J=14.2, 7.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J=13.7 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.43 - 5.19 (m, 1H), 4.83 - 4.61 (m, 1H), 4.12 -3.16 (m, 5H與水合併), 2.43 - 1.99 (m, 8H), 1.87 - 1.71 (m, 1H)
517	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-(氘)甲氧基-6-甲基吡啶-3-甲醯胺		597.2	8.41 - 8.29 (m, 1H), 8.16 (br d, J=5.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.39 - 5.17 (m, 1H), 4.77 - 4.56 (m, 1H), 4.62 - 3.30 (m, 4H與水合併), 2.34 (s, 3H), 1.54 (s, 3H)
518	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-(氘)甲氧基-6-甲基吡啶-3-甲醯胺		557.0	8.41 (br dd, J=15.4, 7.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J=10.7 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.40 - 5.18 (m, 1H), 5.09 - 4.88 (m, 1H), 4.85 - 4.53 (m, 1H), 3.97 - 3.52 (m, 3H), 3.44 - 3.16 (m, 1H), 2.86 - 2.67 (m, 1H), 2.60-2.48 (m, 2H與DMSO合併), 2.35 (d, J=2.7 Hz, 3H), 2.31 - 2.15 (m, 2H)。
519	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-		556.9	8.51 - 8.36 (m, 1H), 8.15 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 8.10 - 8.03 (m, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 7.34 -

實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-(氘)甲氧基-6-甲基吡啶-3-甲醯胺			7.26 (m, 3H), 5.45 - 5.15 (m, 1H), 4.87 - 4.60 (m, 1H), 4.07 - 3.74 (m, 3H), 3.69 - 3.50 (m, 1H), 2.34 (br d, J=5.2 Hz, 3H)
520	(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基)-N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-(甲氧基-d3)-6-甲基菸鹼醯胺		575.1	8.41 (br dd, J=12.1, 7.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J=14.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.24 - 6.98 (m, 1H), 5.46 - 5.08 (m, 1H), 4.93 - 4.53 (m, 1H), 4.07 - 3.59 (m, 2H), 3.22 - 3.04 (m, 1H), 3.04 - 2.87 (m, 1H), 2.79 (br dd, J=12.5, 8.2 Hz, 4H), 2.56 (s, 3H)

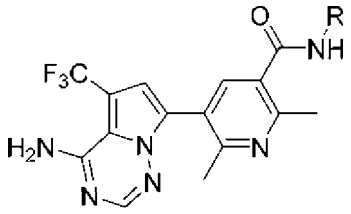
【0493】 **表32.** 表32中之化合物係藉由與實例67及31中詳述之彼等方法類似的方法製備。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。若立體化學不確定，則產物以非對映異構體之混合物形式分離。

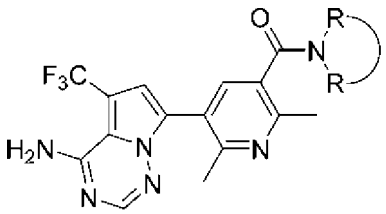


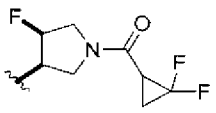
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
521	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-4-氯-2-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		561.2	8.88 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 - 7.68 (m, 2H), 7.31 (d, J=2.1 Hz, 1H), 5.36 - 5.12 (m, 1H), 4.79 - 4.53 (m, 1H), 4.00 - 3.50 (m, 3H與水合併), 3.53 - 3.33 (m, 1H), 2.73 - 2.22 (m, 4H與MeOH合併), 1.93 - 1.77 (m, 1H), 1.59 - 1.47 (m, 1H)
522	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-4-氯-2-氟-N-		549.2	8.93 - 8.82 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.82 - 7.71 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 5.36 - 5.12 (m, 1H), 4.75 - 4.48 (m, 1H),

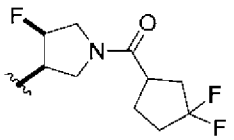
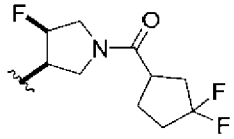
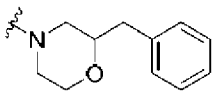
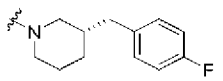
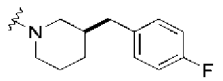
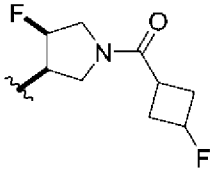
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺			4.16 - 3.16 (m, 4H與水合併), 1.59 - 1.46 (m, 6H)
523	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氯-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-氟苯甲醯胺		593.2	8.87 (br t, J=8.7 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.83 - 7.71 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 5.38 - 5.14 (m, 1H), 4.83 - 4.49 (m, 1H), 4.06 - 3.21 (m, 4H與水合併), 3.22 - 3.08 (m, 1H), 2.38 - 2.21 (m, 2H), 2.21 - 1.98 (m, 3H), 1.85 - 1.68 (m, 1H)
524	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氯-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-氟苯甲醯胺 (TFA)		579.2	8.85 (br dd, J=15.4, 7.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.84 - 7.72 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 5.38 - 5.12 (m, 1H), 4.80 - 4.50 (m, 1H), 3.95 - 3.23 (m, 4H), 3.20 - 3.07 (m, 1H), 2.88 - 2.66 (m, 4H)

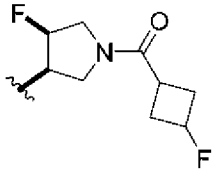
【0494】 **表33.** 表33中之化合物係藉由與實例67及31中詳述之彼等方法類似的方法製備。對於三級醯胺，描繪出作為R基團之完整胺。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。若立體化學不確定，則產物以非對映異構體之混合物形式分離。



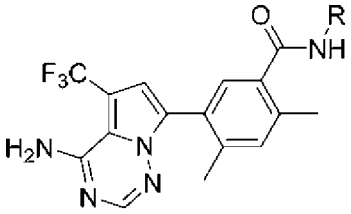


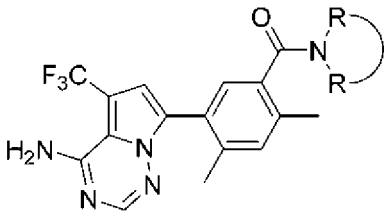
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
525	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2,6-二甲基吡啶-3-甲醯胺		542.2	8.90 - 8.75 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.78 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.45 - 5.13 (m, 1H), 4.88 - 4.52 (m, 1H), 4.23 - 3.22 (m, 4H), 3.11 - 2.95 (m, 1H), 2.59 (br d, J=6.3 Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.00 - 1.76 (m, 2H)

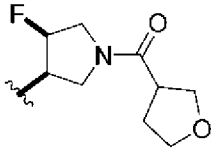
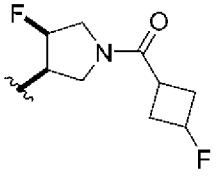
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
526	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2,6-二甲基吡啶-3-甲醯胺		570.3	8.85 - 8.74 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.77 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.44 - 5.15 (m, 1H), 4.79 - 4.50 (m, 1H), 4.02 - 3.06 (m, 5H), 2.59 (d, J=3.7 Hz, 3H), 2.38 - 1.98 (m, 8H), 1.86 - 1.69 (m, 1H)
527	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2,6-二甲基吡啶-3-甲醯胺		570.1	8.79 (br dd, J=18.8, 7.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.43 - 5.14 (m, 1H), 4.80 - 4.49 (m, 1H), 4.12 - 3.12 (m, 5H與水合併), 2.59 (d, J=4.6 Hz, 3H), 2.40 - 1.98 (m, 8H), 1.83 - 1.71 (m, 1H)
528	7-[5-(2-苯甲基嗎啉-4-羰基)-2,6-二甲基吡啶-3-基]-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(TFA)		511.2	8.09 - 8.02 (m, 1H), 7.90 - 7.76 (m, 1H), 7.38 - 7.20 (m, 5H), 7.19 - 7.04 (m, 4H), 4.32 (br t, J=12.1 Hz, 1H), 3.97 - 3.57 (m, 1H), 3.33 - 2.59 (m, 4H), 2.48 (br s, 3H), 2.42 - 2.36 (m, 3H)
529	7-{5-[(3S)-3-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-1-羰基]-2,6-二甲基吡啶-3-基}-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(TFA)		527.2	8.04 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.51 (m, 1H), 7.38 - 6.97 (m, 5H), 4.27 (br d, J=12.2 Hz, 1H), 3.50 - 2.62 (m, 3H), 2.57 - 2.48 (m, 2H與DMSO合併), 2.46 - 2.27 (m, 6H), 1.79 - 1.50 (m, 3H), 1.48 - 1.13 (m, 2H)
530	7-{5-[(3R)-3-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-1-羰基]-2,6-二甲基吡啶-3-基}-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(TFA)		527.4	8.04 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.36 - 6.97 (m, 6H), 4.44 - 4.17 (m, 1H), 3.68 - 2.95 (m, 3H), 2.91 - 2.62 (m, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.36 (s, 1H), 1.81 - 1.52 (m, 3H), 1.48 - 1.13 (m, 2H)
531	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]-2,6-二甲		538.0	8.77 (br dd, J=17.7, 7.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.77 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.38 - 5.01 (m, 2H), 4.77 - 4.49 (m, 1H), 3.94 - 3.52 (m, 3H), 3.45 - 3.12 (m, 2H), 2.59

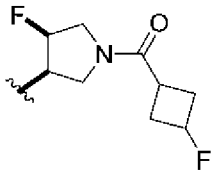
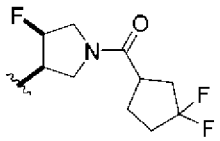
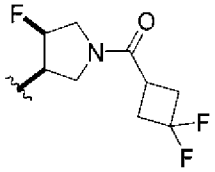
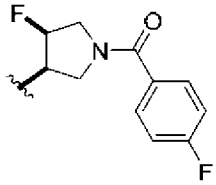
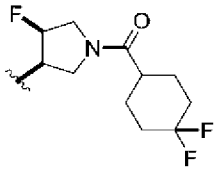
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	基吡啶-3-甲醯胺			(d, J=2.1 Hz, 3H), 2.58 - 2.35 (m, 4H與DMSO合併), 2.33 (s, 3H)
532	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]-2,6-二甲基吡啶-3-甲醯胺		538.3	8.83 - 8.71 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.77 (d, J=3.4 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.40 - 5.15 (m, 1H), 5.10 - 4.87 (m, 1H), 4.79 - 4.49 (m, 1H), 3.96 - 3.54 (m, 3H), 3.45 - 3.16 (m, 1H), 2.73 (td, J=15.3, 7.6 Hz, 1H), 2.60 (d, J=2.1 Hz, 3H), 2.58 - 2.47 (m, 2H與DMSO合併), 2.33 (s, 3H), 2.30 - 2.14 (m, 2H)

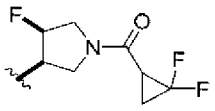
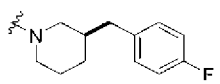
【0495】 **表34.** 表34中之化合物係藉由與實例67及31中詳述之彼等方法類似的方法製備。對於三級醯胺，描繪出作為R基團之完整胺。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。若立體化學不確定，則產物以非對映異構體之混合物形式分離。





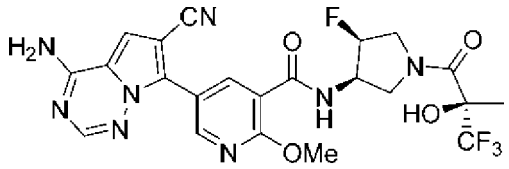
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
533	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(氧雜環戊烷-3-羰基)吡咯啶-3-基]-2,4-二甲基苯甲醯胺		535.2	8.51 - 8.41 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.36 (br d, J=2.7 Hz, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.38 - 5.13 (m, 1H), 4.73 - 4.47 (m, 1H), 4.05 - 3.38 (m, 9H), 2.41 (br d, J=4.3 Hz, 3H), 2.15 - 1.87 (m, 5H)
534	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]-2,4-二		537.4	8.57 (br dd, J=10.4, 7.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.36 - 5.01 (m, 2H), 4.72 - 4.46 (m, 1H), 3.87 - 3.15 (m, 4H), 2.69 - 2.29 (m, 8H與DMSO合併), 2.11 (s, 3H)

實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	甲基苯甲醯胺			
535	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]-2,4-二甲基苯甲醯胺		537.3	8.60 (br t, J=7.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.34 - 5.13 (m, 1H), 5.07 - 4.87 (m, 1H), 4.72 - 4.46 (m, 1H), 3.90 - 3.15 (m, 4H與水合併), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.59 - 2.47 (m, 2 H與DMSO合併), 2.39 (br d, J=2.1 Hz, 3H), 2.29 - 2.15 (m, 2H), 2.10 (s, 3H)
536	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2,4-二甲基苯甲醯胺		569.2	8.46 (br t, J=6.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.38 - 5.13 (m, 1H), 4.74 - 4.47 (m, 1H), 4.00 - 3.24 (m, 4H與水合併), 3.22 - 3.09 (m, 1H), 2.40 (d, J=4.4 Hz, 3H), 2.35 - 1.71 (m, 9H)
537	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2,4-二甲基苯甲醯胺		555.2	8.46 (br t, J=6.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.36 - 5.12 (m, 1H), 4.74 - 4.46 (m, 1H), 3.90 - 3.26 (m, 4H與水合併), 3.16 - 3.06 (m, 1H), 2.86 - 2.66 (m, 4H), 2.40 (d, J=3.2 Hz, 3H), 2.11 (s, 3H)
538	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2,4-二甲基苯甲醯胺		559.2	8.59 - 8.37 (m, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.59 (dd, J=8.2, 5.6 Hz, 2H), 7.43 - 7.20 (m, 4H), 7.12 (br s, 1H), 5.42 - 5.13 (m, 1H), 4.75 - 4.50 (m, 1H), 3.99 - 3.33 (m, 4H與水合併), 2.40 (br d, J=13.0 Hz, 3H), 2.10 (br s, 3H)
539	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-二氟環己烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2,4-二甲基苯甲醯胺		583.2	8.46 (br t, J=8.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.35 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.25 (br d, J=3.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.38 - 5.13 (m, 1H), 4.74 - 4.47 (m, 1H), 4.03 - 3.46 (m, 4H與水合併), 2.40 (d, J=5.6 Hz, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.04 (br s, 2H), 1.95 - 1.70 (m, 5H), 1.65 - 1.51 (m, 2H)

實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
540	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2,4-二甲基苯甲醯胺		541.1	8.56 - 8.43 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.37 (br d, J=6.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.42 - 5.15 (m, 1H), 4.80 - 4.51 (m, 1H), 4.24 - 3.38 (m, 5H與水合併), 2.42 (br d, J=5.0 Hz, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.00 - 1.78 (m, 2H)
541	7-{5-[(3R)-3-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-1-羰基]-2,4-二甲基苯基}-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺		526.3	8.01 (br d, J=5.8 Hz, 1H), 7.25 (br s, 2H), 7.20 - 6.78 (m, 5H), 4.27 (br d, J=11.0 Hz, 1H), 3.52 - 3.28 (m,2H與水合併), 3.18 (d, J=5.2 Hz, 1H), 3.04 - 2.89 (m, 1H), 2.27 - 2.01 (m, 6H), 1.72 (br s, 2H), 1.62 - 1.47 (m, 1H), 1.44 - 1.29 (m, 1H), 1.28 - 1.08 (m, 2H)

【0496】

實例542：5-(4-胺基-6-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



【0497】 **方法1** - 向可重複密封之壓力管中添加4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-甲腈(13.66 mg，0.057 mmol，根據WO2007/056170第391頁步驟3製備)、N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)菸鹼醯胺(29 mg，0.057 mmol，如實例**1559A**中所製備)及二噁烷(1 mL)。將混合物冷藏在乾冰丙酮浴中直至冷凍。重複常見冷凍-淨化循環五次。向此冷凍固體中添加$PdCl_2$(dppf)-

CH_2Cl_2加合物(3.52 mg，4.30 μmol)及2.0 M磷酸三鉀儲備水溶液(0.086 mL，0.172 mmol)。真空淨化混合物且用氮氣填充。隨後密封壓力容器且使其升溫至室溫，形成淺黃色二相混合物。解凍後，將其浸沒於101℃下之油浴中4小時，且隨後再將其浸沒於95℃下之油浴中6小時。用4 mL乙酸乙酯及2 mL水稀釋粗反應混合物。將有機殘餘物萃取至乙酸乙酯層中，且再重複兩次萃取。合併澄清的有機萃取物，濃縮且進行層析純化。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：在9% B保持0分鐘，9-49% B歷時25分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到產物(9.3 mg，28%產率)。

MS ESI m/z 537.2 $(M+H)^+$

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (br s, 1H), 8.62 - 8.46 (m, 2H), 8.31 (br d, J=16.8 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.06 (br d, J=5.8 Hz, 1H), 5.37 - 5.17 (m, 1H), 4.75 - 4.58 (m, 1H), 4.53 - 4.25 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.00 - 3.52 (m, 2H), 1.54 (s, 3H)。

【0498】 **方法2步驟A**：向可重複密封之壓力管中添加4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-6-甲腈(13.66 mg，0.057 mmol，根據WO2007/056170第391頁步驟3製備)、2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)菸鹼酸甲酯(217 mg，0.739 mmol，如實例**10A**中所描述製備)及$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(41.2 mg，0.050 mmol)，將

乾燥混合物冷藏在乾冰浴中直至冷卻。向此混合物中添加二噁烷(2 mL)及2.0 M磷酸鉀儲備水溶液(1.008 mL，2.016 mmol)。真空淨化固體混合物且用氮氣填充。隨後密封壓力容器且使其升溫至室溫，形成淺黃色二相混合物。解凍後，將其浸沒於95℃下之油浴中6小時。LCMS分析顯示完全轉化為所需產物。將所需產物用4 mL乙酸乙酯稀釋，用2 × 2 mL水萃取，以去除無機物質。用甲醇濕磨剩餘殘餘物(含有有機相及固體)，過濾並濃縮，得到粗製所需產物(226 mg，xx mmol，100%)。此物質立即用於下一步驟中。

【0499】 **步驟B**：5-(4-胺基-6-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸鈉：在室溫下將來自**步驟A**之粗物質5-(4-胺基-6-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸甲酯(226 mg，0.697 mmol)懸浮於甲醇(2.5 mL)中。向此混濁混合物中添加水(0.7 mL)及1.0 N氫氧化鈉儲備溶液(0.697 mL，0.697 mmol)。在50℃下攪拌混合物隔夜，形成略微更稀的懸浮液。蒸發所有揮發性溶劑，且將粗甲酸鈉乾燥至恆重(240 mg，xx mmol，100%)。

MS ESI m/z 333.0 $(M+Na)^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 -8.79 (m, 1H), 8.62 - 8.58 (m, 1H), 8.47 - 8.43 (m, 0.5H), 8.34 - 8.24 (br. s, 2H), 8.18 - 8.16 (m, 0.5H), 8.03 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.04 - 4.01 (m, 3H)。

【0500】 **步驟C**：(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-6-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯：在可重複密封之壓力容器中，向來自**步驟B**之粗製乾燥鈉鹽(0.045 g，0.136 mmol)及PyBOP (0.106 g，0.204 mmol)中添加(3R,4S)-

3-胺基-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(0.028 g，0.136 mmol)，接著添加DMF (4 mL)及N,N-二異丙基乙胺(0.071 mL，0.408 mmol)。在室溫下攪拌懸浮液，且一小時後變得澄清。在56℃下攪拌懸浮液隔夜。高真空蒸發所有揮發性溶劑。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(6 mL)中，用水(3 × 1 mL)洗滌以移除大部分可溶於水之無機物質，並且合併水層且用乙酸乙酯(3 × 1 mL)反萃取以回收儘可能多的所需產物。合併有機層，將其濃縮至粗固體，且不經進一步純化即用於下一步驟中。

MS ESI m/z 519.1 $(M+Na)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.42 (br s, 2H), 8.20 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 5.38 - 4.93 (m, 1H), 4.81 - 4.24 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.84 - 3.70 (m, 1H), 3.67 - 3.43 (m, 3H), 2.98 - 2.81 (m, 1H), 1.41 (s, 9H)。

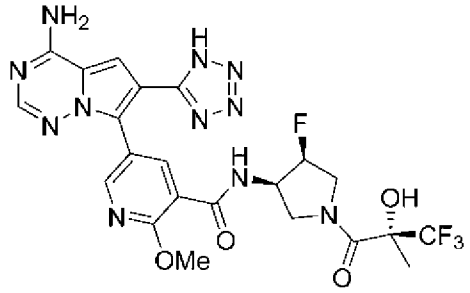
【0501】 **步驟D**：5-(4-胺基-6-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺：向(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-6-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(110 mg，0.222 mmol)於DCM (2 mL)中之室溫懸浮液中添加TFA (0.4 mL，5.19 mmol)，產生澄清溶液。在室溫下攪拌混合物1小時，且將反應混合物高真空蒸發至乾燥。

【0502】 **步驟E**：5-(4-胺基-6-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺：將5-(4-胺基-6-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(88 mg，0.222 mmol)與(R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙酸(35.1 mg，0.222

mmol)及PyBOP (116 mg，0.222 mmol)混合。添加DMF (2 mL)，且接著添加N,N-二異丙基乙胺(0.116 mL，0.666 mmol)。在室溫下攪拌懸浮液，且不久後溶解。攪拌澄清溶液總計4小時。將溶液蒸發至乾燥，且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中並經由矽膠短床過濾。使用反相製備型HPLC純化粗混合物，得到100 mg所需產物。特徵符合藉由方法1獲得的物質之特徵。

【0503】

實例543：5-(4-胺基-6-(1H-四唑-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



【0504】在較小可重複密封之壓力容器中，向苯(0.7 mL)及1,4-二噁烷(0.4 mL)之混合物中添加5-(4-胺基-6-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(11.6 mg，0.022 mmol)。經由吸管添加疊氮三正丁基錫(100 μL，0.364 mmol)。將試管中之內含物用氮氣流簡單沖洗，密封且將其升溫至120℃後保持隔夜。藉由反相HPLC純化反應混合物，得到所需產物(12.5 mg，0.022 mmol，88%產率)。

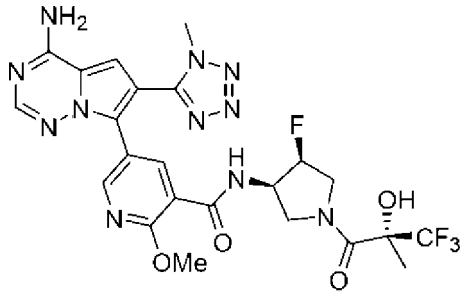
MS ESI m/z 580.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 - 8.44 (m, 2H), 8.37 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 8.26 - 7.93 (, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.10

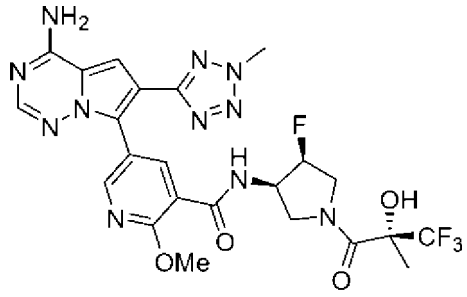
(br d, J=7.0 Hz, 1H), 5.38 - 5.16 (m, 1H), 4.75 - 4.58 (m, 1H), 4.53 - 4.25 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.03 - 3.52 (m, 2H), 1.54 (s, 3H)。

【0505】

實例544及**545**：5-(4-胺基-6-(1-甲基-1H-四唑-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(**544**)及5-(4-胺基-6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(**545**)



及



【0506】**544**：向來自**實例543**之粗物質5-(4-胺基-6-(1H-四唑-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(50 mg，0.086 mmol)於乙腈(2 mL)中之室溫懸浮液中添加粉碎的碳酸鉀(50 mg，0.362 mmol)及碘甲烷(50 µl，0.800 mmol)。在室溫下繼續攪拌1小時。粗反應懸浮液經由矽膠短床過濾，用乙酸乙酯洗滌且濃縮成膠狀物。得到5-(4-胺基-6-(1-甲基-1H-四唑-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(1.8 mg，3.03 µmol，3.51%產率)

MS ESI m/z 594.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 - 8.43 (m, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.34 - 8.28 (m, 1H), 8.28 - 8.06 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.73 - 4.57 (m, 1H), 4.52 - 4.25 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.03 - 3.99 (m, 3H), 3.98 - 3.75 (m, 1H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 3.58 (br t, J=11.0 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H)。

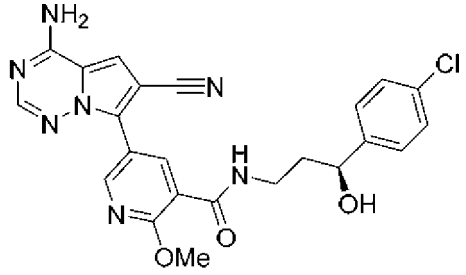
【0507】 **545**：得到5-(4-胺基-6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(1.58 mg，2.66 μmol，3.09%產率)。

MS ESI m/z 594.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 - 8.45 (m, 2H), 8.41 - 8.22 (m, 2H), 8.21 - 7.97 (m, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.37 - 5.17 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.52 - 4.27 (m, 1H),4.34 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.00 - 3.75 (m, 2H), 3.74 - 3.42 (m, 1H), 1.54 (s, 3H)。

【0508】

實例546：(S)-5-(4-胺基-6-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



【0509】 根據如針對**實例542**方法2步驟3所描述之程序，改為用氯化(S)-3-(4-氯苯基)-3-羥基丙-1-銨來製備**實例546**。(S)-5-(4-胺基-6-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-2-甲氧

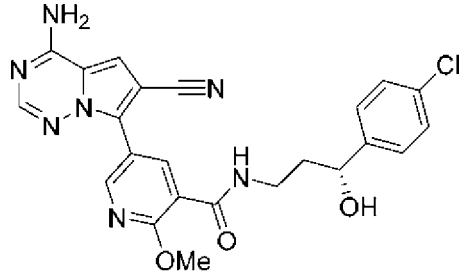
基菸鹼醯胺(6.01 mg，0.013 mmol，17%產率)。

MS ESI m/z 478.1 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.72 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.56 - 8.49 (m, 1H), 8.36 - 8.23 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.39 (s, 4H), 5.52 (br s, 1H), 4.71 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.40 - 3.30 (m, 1H), 1.96 - 1.74 (m, 2H)。

【0510】

實例547：(R)-5-(4-胺基-6-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



【0511】根據如針對**實例542**方法2步驟3所描述之程序，改為用氯化(R)-3-(4-氯苯基)-3-羥基丙-1-銨來製備**實例547**。得到(R)-5-(4-胺基-6-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(6.21 mg，0.013 mmol，25%產率)

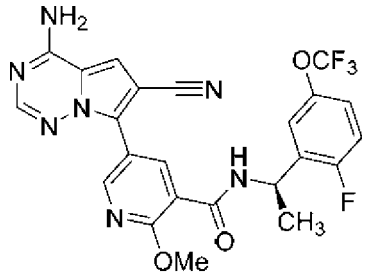
MS ESI m/z 478.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.56 - 8.50 (m, 1H), 8.37 - 8.23 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.39 (s, 4H), 5.52 (br d, J=3.7 Hz, 1H), 4.75 - 4.65 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.37 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 1.95 - 1.77 (m, 2H)。

【0512】

實例548：(R)-5-(4-胺基-6-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(1-

(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



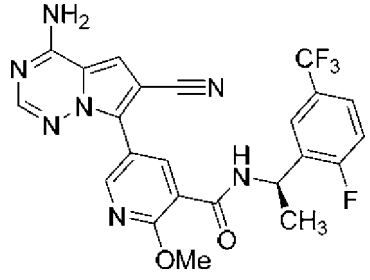
【0513】 根據如針對**實例542**方法2步驟3所描述之程序，改為用鹽酸(R)-1-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯基)乙-1-胺來製備**實例548**。得到(R)-5-(4-胺基-6-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(1-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(2.33 mg，4.52 μmol，6.8%產率)。

MS ESI m/z 516.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.36 - 8.21 (m, 2H), 8.03 - 7.97 (m, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 1H), 7.27 - 6.97 (m, 1H), 5.42 - 5.28 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 1.47 (br d, J=7.0 Hz, 3H)。

【0514】

實例549：(R)-5-(4-胺基-6-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(1-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)乙基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



【0515】 根據如針對**實例542**方法2步驟3所描述之程序，改為用鹽酸(R)-1-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)乙-1-胺來製備。得到(R)-5-(4-胺基-6-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(1-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)

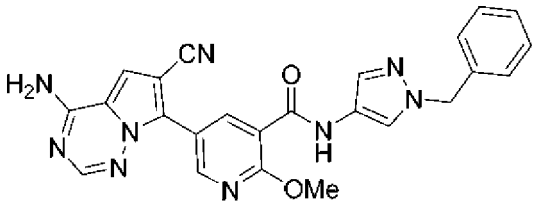
乙基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(2.21 mg，4.43 μmol，7.7%產率)。

MS ESI m/z 500.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 - 8.93 (m, 1H), 8.74 - 8.68 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.36 - 8.21 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 5.46 - 5.33 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 1.48 (br d, J=6.7 Hz, 3H)。

【0516】

實例550 5-(4-胺基-6-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺

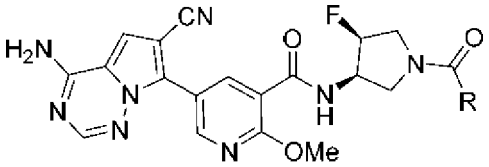


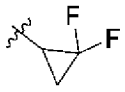
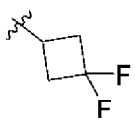
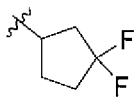
【0517】 將粗5-(4-胺基-6-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸鈉(根據如針對**實例542**方法2步驟2所描述之程序製備)(30 mg，0.090 mmol)、1-苯甲基-1H-吡唑-4-胺(15.64 mg，0.090 mmol)、BOP (39.9 mg，0.090 mmol)及DIPEA (0.079 mL，0.451 mmol)於DMF (1 mL)中之懸浮液在室溫下攪拌隔夜。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨。物質進一步經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(8.5 mg，20%產率)。

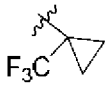
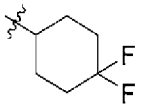
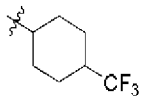
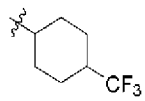
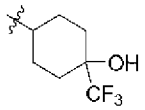
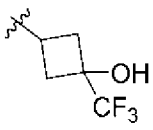
MS ESI m/z 466.1 $(M+H)^+$

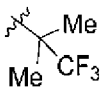
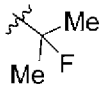
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.31 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.51 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.36 - 8.24 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.26 (d, J=7.0 Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.07 (s, 3H)。

【0518】 **表35.** 表35中之化合物係藉由遵循**實例550**中描述之方法製備。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。若立體化學不確定，則產物以非對映異構體之混合物形式分離。



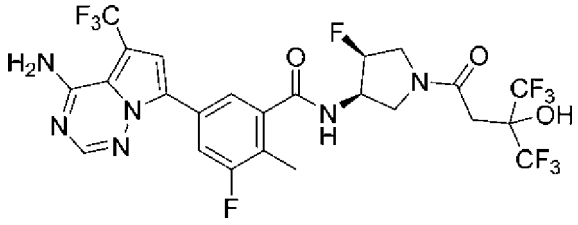
實例	名稱	R	MS離子觀測值	^{1}H NMR指定 (500 MHz, DMSO-d_6) δ
551	5-(4-胺基-6-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺		501.1	8.74 (br s, 1H), 8.65 - 8.52 (m, 2H), 8.33 (br d, J=17.7 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.45 - 5.20 (m, 1H), 4.91 - 4.63 (m, 1H), 4.35 - 4.11 (m, 1H), 4.09 - 4.04 (m, 3H), 4.03 - 3.58 (m, 3H), 3.21 - 2.84 (m, 1H), 2.01 - 1.80 (m, 2H)。
552	5-(4-胺基-6-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺		515.2	8.75 (dd, J=7.9, 2.1 Hz, 1H), 8.57 (br d, J=1.5 Hz, 1H), 8.56 - 8.52 (m, 1H), 8.33 (br d, J=15.3 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.42 - 5.18 (m, 1H), 4.86 - 4.58 (m, 1H), 4.07 (br d, J=6.1 Hz, 3H), 4.01 - 3.57 (m, 3H), 3.24 - 3.09 (m, 1H), 2.89 - 2.66 (m, 5H)。
553	5-(4-胺基-6-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺		529.2	8.74 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 8.57 (br s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.33 (br d, J=16.8 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.42 - 5.19 (m, 1H), 4.84 - 4.59 (m, 1H), 4.07 (br d, J=6.7 Hz, 3H), 4.13 - 4.02 (m, 1H), 4.02 - 3.81 (m, 2H), 3.79 -

實例	名稱	R	MS離子觀測值	^{1}H NMR指定 (500 MHz, DMSO-d_6) δ
				3.42 (m, 1H), 3.35 - 3.10 (m, 1H), 2.33 (br dd, J=17.5, 9.3 Hz, 2H), 2.21 - 1.98 (m, 3H), 1.88 - 1.69 (m, 1H)。
554	5-(4-胺基-6-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺		533.1	8.74 (br s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.33 (br d, J=15.3 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.31 (d, J=53.7 Hz, 1H), 4.81 - 4.63 (m, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.03 - 3.48 (m, 3H), 1.41 - 1.20 (m, 4H)。
555	5-(4-胺基-6-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(4,4-二氟環己烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺		543.2	8.75 (br d, J=10.7 Hz, 1H), 8.61 - 8.50 (m, 2H), 8.42 - 8.30 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.45 - 5.18 (m, 1H), 4.90 - 4.58 (m, 1H), 4.15 - 4.09 (m, 1H), 4.07 (br d, J=8.2 Hz, 3H), 4.02 - 3.44 (m, 3H), 2.12 - 1.71 (m, 7H), 1.65 - 1.50 (m, 2H)。
556	5-(4-胺基-6-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-(4-(三氟甲基)環己烷-1-羰基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺	 異構體1	575.2	8.74 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 8.59 - 8.50 (m, 2H), 8.41 - 8.30 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.40 - 5.17 (m, 1H), 4.85 - 4.59 (m, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 4H), 3.99 - 3.53 (m, 3H), 2.37 - 2.21 (m, 1H), 1.93 - 1.71 (m, 5H), 1.49 - 1.30 (m, 4H)。
557	5-(4-胺基-6-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-(4-(三氟甲基)環己烷-1-羰基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺	 異構體2	575.2	8.75 (dd, J=8.1, 2.3 Hz, 1H), 8.61 - 8.48 (m, 2H), 8.33 (br d, J=16.5 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.39 - 5.18 (m, 1H), 4.84 - 4.59 (m, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 4H), 3.94 - 3.43 (m, 3H), 2.39 - 2.21 (m, 1H), 1.93 - 1.68 (m, 5H), 1.69 - 1.47 (m, 4H)。
558	5-(4-胺基-6-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-(4-羥基-4-(三氟甲基)環己烷-1-羰基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺		591.1	8.75 (dd, J=8.9, 2.1 Hz, 1H), 8.60 - 8.50 (m, 2H), 8.36 (br s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.49 (d, J=1.2 Hz, 1H), 5.40 - 5.18 (m, 1H), 4.85 - 4.59 (m, 1H), 4.07 (d, J=7.0 Hz, 3H), 4.06 - 3.43 (m, 5H), 2.10 - 1.47 (m, 9H)。
559	5-(4-胺基-6-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-(3-羥基-3-(三氟甲基)環丁烷-1-羰基)吡咯啶-3-基)-2-		563.1	8.74 (dd, J=6.1, 2.1 Hz, 1H), 8.59 - 8.50 (m, 2H), 8.35 (br s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.39 - 5.18 (m, 1H), 4.82 - 4.57 (m, 1H), 4.06 (d, J=5.2 Hz, 3H), 3.95 - 3.54 (m, 3H), 3.30 -

實例	名稱	R	MS離子觀測值	^{1}H NMR指定 (500 MHz, DMSO-d_6) δ
	甲氧基菸鹼醯胺			3.14 (m, 1H), 3.01 - 2.89 (m, 1H), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 2H)。
560	5-(4-胺基-6-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺		535.1	8.73 (s, 1H), 8.55 (br s, 2H), 8.33 (br s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.37 - 5.17 (m, 1H), 4.80 - 4.57 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.97 - 3.40 (m, 4H), 1.46 (s, 3H), 1.43 (s, 3H)。
561	5-(4-胺基-6-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺		485.1	8.74 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.60 - 8.49 (m, 2H), 8.34 (br s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.39 - 5.16 (m, 1H), 4.84 - 4.60 (m, 1H), 4.26 - 4.07 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.05 - 3.52 (m, 3H), 1.58 - 1.54 (m, 3H), 1.53 - 1.50 (m, 3H)。

【0519】

實例562：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-3-氟-N-((3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲基苯甲醯胺



【0520】 **562A**：(3-氟-5-(甲氧基羰基)-4-甲基苯基)硼酸：將5-溴-3-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(430 mg，1.740 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼烷) (575 mg，2.263 mmol)、乙酸鉀(273 mg，2.78 mmol)及$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(114 mg，0.139 mmol)於二噁烷(10 mL)中之脫氣溶液加熱至65℃後保持16小時。反應混合物按原樣使用。

【0521】 **562B**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-3-

氟-2-甲基苯甲酸甲酯：將7-溴-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺(450 mg，1.601 mmol)、(3-氟-5-(甲氧基羰基)-4-甲基苯基)硼酸(367 mg，1.729 mmol)、磷酸三鉀(2 M於水中) (2.402 mL，4.80 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈀-CH_2Cl_2加合物(78 mg，0.096 mmol)之脫氣溶液在75℃下攪拌2小時。在矽膠管柱上用己烷/EtOAc (100/0至0/100)純化反應混合物，得到5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-3-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(547 mg，1.334 mmol，83%產率)。

MS ESI m/z 369.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (s, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.52 (d, J=2.3 Hz, 3H)。

【0522】 **562C**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-3-氟-2-甲基苯甲酸(鈉鹽)：將5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-3-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(547 mg，1.485 mmol)及1 M NaOH溶液(2.2 mL，2.23 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液加熱至100℃後保持15分鐘。濃縮反應混合物，得到5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-3-氟-2-甲基苯甲酸(鈉鹽) (619 mg，1.747 mmol，約100%產率)。

【0523】 **562D**：(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-3-氟-2-甲基苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯：向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-3-氟-2-甲基苯甲酸(鈉鹽) (526 mg，1.485 mmol)、(3R,4S)-3-胺基-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(334 mg，1.633 mmol)及DIPEA (0.778 mL，4.45

mmol)於DMF (8 mL)中之溶液中添加BOP (788 mg，1.782 mmol)。在23℃下攪拌反應混合物2小時。反應混合物用EtOAc (80 mL)稀釋，用10% LiCl溶液(2 × 30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。過濾並濃縮，得到(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-3-氟-2-甲基苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(515 mg，0.953 mmol，64%產率)。

MS ESI m/z 541.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (s, 1H), 8.03 (dd, J=11.3, 1.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.39 - 5.20 (m, 1H), 4.82 - 4.65 (m, 1H), 3.96 - 3.41 (m, 4H), 2.38 (d, J=2.0 Hz, 3H), 1.51 (s, 9H)。

【0524】 **562E**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-3-氟-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲基苯甲醯胺(1.25 TFA)：將(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-3-氟-2-甲基苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(515 mg，0.953 mmol)及TFA (1.835 mL，23.82 mmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液在23℃下攪拌1小時。濃縮反應混合物且在醚(20 mL)中濕磨。收集固體5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-3-氟-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲基苯甲醯胺(1.25 TFA) (578.5 mg，0.949 mmol，100%產率)。

MS ESI m/z 441.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.10 (s, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.56 - 5.38 (m, 1H), 4.98 - 4.90 (m, 1H), 3.90 - 3.60 (m, 4H), 2.38 (d, J=2.0 Hz, 3H)。

【0525】 **562**：向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三

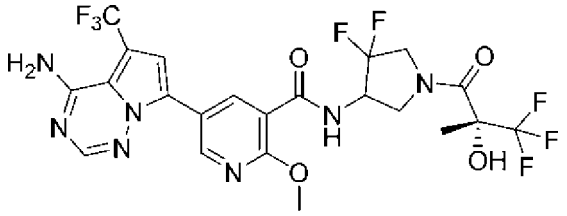
咔-7-基)-3-氟-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲基苯甲醯胺(1.25 TFA) (15 mg，0.026 mmol)、4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁酸(5.8 mg，0.026 mmol)及DIPEA (0.013 mL，0.077 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加BOP (13.7 mg，0.031 mmol)，且在23℃下攪拌16小時。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；梯度：5-45% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持3分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(5.2 mg，7.63 μmol，30%)。

MS ESI m/z 649.2 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.92 - 8.81 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12 - 8.03 (m, 1H), 7.90 (br d, J=5.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J=4.9 Hz, 1H), 5.46 - 5.20 (m, 1H), 4.86 - 4.56 (m, 1H), 4.22 - 3.32 (m, 4H與水合併), 3.20 - 2.90 (m, 2H), 2.29 (s, 3H)。

【0526】

實例563：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-N-(4,4-二氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



【0527】 **563A**：4-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-3,3-二氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯：

向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸(130 mg，0.368 mmol)、4-胺基-3,3-二氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(82 mg，0.368 mmol)及DIPEA (0.193 mL，1.104 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加BOP (195 mg，0.442 mmol)。在23℃下攪拌反應混合物2小時。反應混合物用EtOAc (80 mL)稀釋，用10% LiCl溶液(2 × 30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥。過濾並濃縮，得到4-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-3,3-二氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(248 mg，0.439 mmol，約100%產率)。

MS ESI m/z 558.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.69 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.65 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.14 - 4.94 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.90 - 3.47 (m, 4H), 1.43 (s, 9H)。

【0528】 **563B**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(4,4-二氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(TFA)：使用針對製備**562E**所報導之程序製備此化合物。分離5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(4,4-二氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(TFA) (259.5 mg，0.373 mmol，約100%產率)。

MS ESI m/z 458.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.01 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.08 - 4.95 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.05 - 3.47 (m, 4H)。

【0529】 **563**：使用針對製備**實例562**所報導之程序製備此化合物。分離5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-

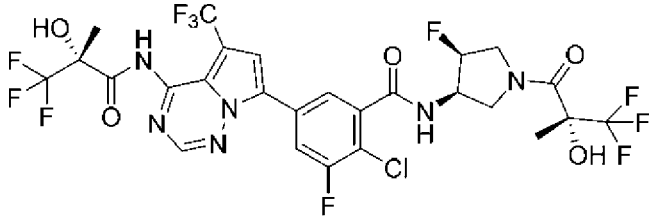
(4,4-二氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(13.3 mg，21 μmol，29%)。

MS ESI m/z 598.0 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.86 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.72 (br t, J=8.2 Hz, 1H), 8.63 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.14 - 4.87 (m, 1H), 4.46 - 4.24 (m, 1H), 4.04 - 3.77 (m, 7H與水合併), 1.53 (br d, J=14.0 Hz, 3H)。

【0530】

實例564：2-氯-3-氟-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-5-(4-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯胺基)-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)苯甲醯胺



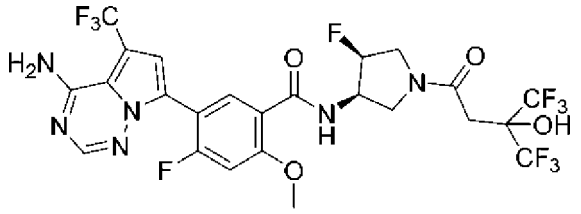
【0531】 向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-氯-3-氟-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)苯甲醯胺(1.0 TFA) (15 mg，0.026 mmol)、(R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙酸(4.13 mg，0.026 mmol)及DIPEA (0.014 mL，0.078 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加BOP (11.54 mg，0.026 mmol)。在23℃下攪拌反應混合物2小時。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；梯度：5-45% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持3分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(4 mg，5.40 μmol，21%)。

MS ESI m/z 741.2 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.10 - 8.91 (m, 1H), 8.35 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 8.16 - 8.05 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 - 7.63 (m, 1H), 7.29 - 6.98 (m, 1H), 5.40 - 5.13 (m, 1H), 4.73 - 4.52 (m, 1H), 4.46 - 4.25 (m, 1H), 4.08 - 3.53 (m, 3H), 1.59 - 1.42 (m, 6H)。

【0532】

實例565：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-4-氟-N-((3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基苯甲醯胺



【0533】 使用針對製備**實例563**所報導之程序製備此化合物。分離5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-4-氟-N-((3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基苯甲醯胺(9.7 mg，14 μmol，54%)。

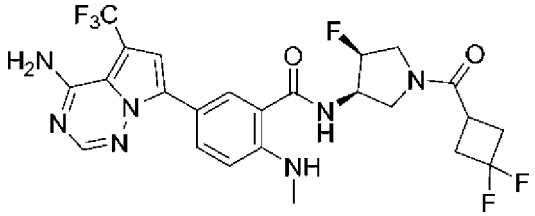
MS ESI m/z 665.1 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 - 8.35 (m, 1H), 8.17 (br dd, J=16.2, 8.5 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 2H), 5.43 - 5.19 (m, 1H), 4.87 - 4.59 (m, 1H), 4.21 - 3.24 (m, 7H與水合併), 3.12 - 2.87 (m, 2H)。

【0534】

實例566：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-(甲基胺基)苯

甲醯胺



【0535】 **566A**：2-(((苯甲氧基)羰基)(甲基)胺基)-5-溴苯甲酸甲酯：向5-溴-2-(甲基胺基)苯甲酸甲酯(200 mg，0.819 mmol)及N-甲基嗎啉(0.135 mL，1.229 mmol)於THF (5 mL)中之0℃溶液中添加氯甲酸苯甲酯(0.13 mL，0.901 mmol)。使反應混合物升溫達至23℃且攪拌16小時。反應混合物用EtOAc (100 mL)稀釋，用10% LiCl溶液(2 × 20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥。過濾並濃縮，得到2-(((苯甲氧基)羰基)(甲基)胺基)-5-溴苯甲酸甲酯(267.6 mg，0.688 mmol，84%產率)。

MS ESI m/z 378.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.30 (m, 6H), 6.58 (d, J=9.0 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.83 (s, 3H)

【0536】 **566B**：5-溴-2-(甲基胺基)苯甲酸鈉：在微波下，將2-(((苯甲氧基)羰基)(甲基)胺基)-5-溴苯甲酸甲酯(267.6 mg，0.708 mmol)及1 N NaOH溶液(1.4 mL，1.415 mmol)於MeOH (3 mL)中之溶液加熱至100℃後保持15分鐘，且加熱至110℃後保持2小時。濃縮反應混合物，得到5-溴-2-(甲基胺基)苯甲酸鈉(246 mg，0.976 mmol，約100%產率)。

【0537】 **566C**：(3R,4S)-3-(5-溴-2-(甲基胺基)苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯：向5-溴-2-(甲基胺基)苯甲酸鈉(246 mg，0.976 mmol)、(3R,4S)-3-胺基-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(130 mg，

0.634 mmol)及DIPEA (0.223 mL，1.279 mmol)於DMF (4 mL)中之溶液中添加BOP (282 mg，0.637 mmol)。在23℃下攪拌反應混合物3天。反應混合物用EtOAc (100 mL)稀釋，用10% LiCl溶液(2 × 20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥。過濾並濃縮，得到粗產物，在矽膠管柱上用己烷/EtOAc (100/0至0/100)純化該粗產物，得到(3R,4S)-3-(5-溴-2-(甲基胺基)苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(189 mg，0.420 mmol，43%產率)。

MS ESI m/z 416.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (br dd, J=11.8, 6.8 Hz, 1H), 7.79 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.96 - 6.95 (m, 1H), 5.31 - 5.07 (m, 1H), 4.67 - 4.42 (m, 1H), 3.78 - 3.45 (m, 4H), 2.84 - 2.74 (m, 3H), 1.42 (s, 9H)。

【0538】 **566D**：(3S,4R)-3-氟-4-(2-(甲基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲醯胺基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯：將(3R,4S)-3-(5-溴-2-(甲基胺基)苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(189 mg，0.454 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼喃) (121 mg，0.477 mmol)、乙酸鉀(71.3 mg，0.726 mmol)及$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(18.54 mg，0.023 mmol)於二噁烷(5 mL)中之脫氣溶液加熱至100℃後保持16小時。反應混合物按原樣使用。

MS ESI m/z 464.1 $(M+H)^+$

【0539】 **566E**：(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-(甲基胺基)苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯：將7-溴-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(130 mg，

0.463 mmol)、(3S,4R)-3-氟-4-(2-(甲基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲醯胺基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(210 mg，0.453 mmol)、磷酸三鉀(2 M於水中) (0.694 mL，1.388 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈀-CH_2Cl_2加合物(18.89 mg，0.023 mmol)之脫氣溶液在100℃下攪拌4小時。在矽膠管柱上用己烷/EtOAc (100/0至0/100)純化反應混合物，得到(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-(甲基胺基)苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(54.6 mg，0.091 mmol，20%產率)。

MS ESI m/z 538.1 $(M+H)^+$。

【0540】 **566F**：使用針對製備**實例562E**所報導之程序製備5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-(甲基胺基)苯甲醯胺(TFA) (54.8 mg，0.099 mmol，98%產率)。

MS ESI m/z 438.1 $(M+H)^+$

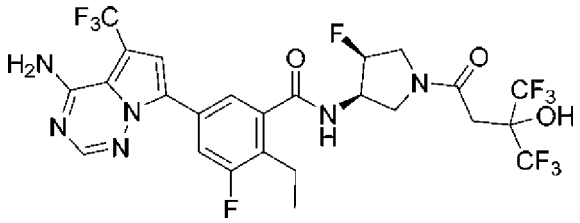
【0541】 **566**：使用針對製備**實例562**所報導之程序製備5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-(甲基胺基)苯甲醯胺。

MS ESI m/z 556.2 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.64 - 8.49 (m, 1H), 8.12 - 8.08 (m, 2H), 8.05 (br d, J=5.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.68 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.79 (dd, J=9.2, 1.8 Hz, 1H), 5.43 - 5.15 (m, 1H), 4.82 - 4.46 (m, 1H), 4.22 - 3.37 (m, 4H與水合併), 3.19 - 3.16 (m, 1H), 2.91 - 2.68 (m, 7H)。

【0542】

實例567：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-乙基-3-氟-N-((3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基)吡咯啶-3-基)苯甲醯胺



【0543】 **567A**：5-溴-2-(溴甲基)-3-氟苯甲酸甲酯：在75℃下向5-溴-3-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(500 mg，2.024 mmol)之溶液中添加NBS (720 mg，4.05 mmol)，接著添加AIBN (83 mg，0.506 mmol)。在75℃下攪拌反應混合物2.5小時且冷卻至室溫。在矽膠管柱上用己烷/EtOAc (100/0至50/50)純化反應混合物，得到5-溴-2-(溴甲基)-3-氟苯甲酸甲酯(649.6 mg，1.949 mmol，96%產率)。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.95 (t, J=1.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=9.3, 2.0 Hz, 1H), 4.97 (d, J=1.8 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H)。

【0544】 **567B**：5-溴-2-乙基-3-氟苯甲酸甲酯：在N_2下在0℃下向碘化銅(I) (466 mg，2.448 mmol)於Et_2O (5 mL)中之溶液中添加甲基鋰(1.6 M於Et_2O中) (3.1 mL，4.90 mmol)，攪拌溶液30分鐘。將反應混合物冷卻至-78℃，且逐滴添加含5-溴-2-(溴甲基)-3-氟苯甲酸甲酯(532 mg，1.632 mmol)之Et_2O (5 mL)。在-78℃下攪拌反應混合物1小時。使反應混合物溫度升至0℃，攪拌30分鐘且用飽和NH_4Cl溶液淬滅。用Et_2O (100 mL)萃取水相。有機層用水(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。過濾並濃縮，得到粗產物，在矽膠管柱上用己烷/CH_2Cl_2 (100/0至80/20)純化該粗產物，得到5-溴-2-乙基-3-氟苯甲酸甲酯(260 mg，0.996 mmol，61%產率)。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.81 - 7.77 (m, 1H), 7.52 (dd, J=9.4, 2.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.94 (qd, J=7.4, 2.1 Hz, 2H), 1.20 (t, J=7.5 Hz, 3H)。

【0545】 **567C**：使用針對製備**實例562C**所報導之程序製備5-溴-2-乙基-3-氟苯甲酸鈉(263 mg，0.978 mmol，98%產率)。

【0546】 **567D**：使用針對製備**實例566C**所報導之程序製備(3R,4S)-3-(5-溴-2-乙基-3-氟苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(351 mg，0.810 mmol，83%產率)。

MS ESI m/z 433.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.41 (dd, J=9.5, 1.9 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.35 - 5.17 (m, 1H), 4.77 - 4.59 (m, 1H), 3.86 (q, J=9.1 Hz, 1H), 3.78 - 3.57 (m, 2H), 3.33 - 3.31 (m, 1H與MeOH合併), 2.74 (q, J=7.5 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.20 (t, J=7.5 Hz, 3H)。

【0547】 **569E**：使用針對製備**實例566D**所報導之程序製備(3R,4S)-3-(2-乙基-3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯。

MS ESI m/z 481.1 $(M+H)^+$

【0548】 **567F**：使用針對製備**實例566E**所報導之程序製備(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吖-7-基)-2-乙基-3-氟苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(403 mg，0.727 mmol，90%產率)。

MS ESI m/z 555.1 $(M+H)^+$

【0549】 **567G**：使用針對製備**實例562E**所報導之程序製備5-(4-

胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-2-乙基-3-氟-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)苯甲醯胺(TFA) (395 mg，0.695 mmol，96%產率)。

MS ESI m/z 455.1 $(M+H)^+$

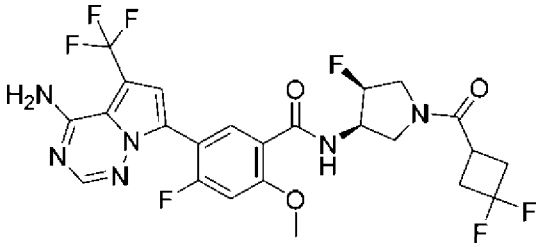
【0550】 **567**：使用針對製備**實例562**所報導之程序製備5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-2-乙基-3-氟-N-((3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基)吡咯啶-3-基)苯甲醯胺。

MS ESI m/z 663.0 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.98 - 8.94 (m, 1H), 8.92 - 8.87 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.07 (br dd, J=11.8, 4.8 Hz, 1H), 7.86 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J=6.6 Hz, 1H), 5.46 - 5.22 (m, 1H), 4.82 - 4.55 (m, 1H), 4.20 - 3.35 (m, 4H與水合併), 3.13 - 2.92 (m, 2H), 2.75 (br d, J=5.1 Hz, 2H), 1.18 (br t, J=7.3 Hz, 3H)。

【0551】

實例568：5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲氧基苯甲醯胺



【0552】 使用針對製備**實例562**所報導之程序製備5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁

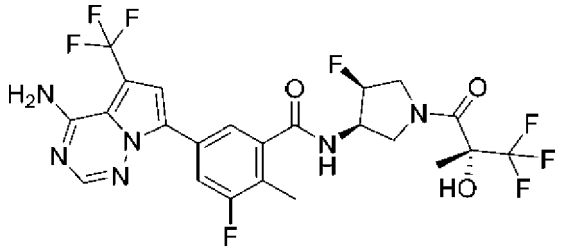
烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲氧基苯甲醯胺。

MS ESI m/z 575.3 $(M+H)^+$

使用方法1之LC/MS滯留時間= 1.74分鐘

【0553】

實例569 5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺



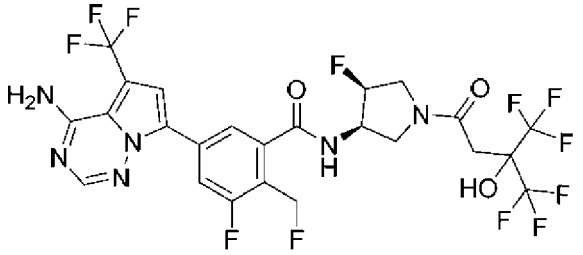
【0554】使用針對製備**實例562**所報導之程序製備5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺。

MS ESI m/z 581.3 $(M+H)^+$

使用方法2之LC/MS滯留時間= 1.71分鐘

【0555】

實例570：5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-(氟甲基)苯甲醯胺



【0556】 **570A**：使用針對製備**實例567A**所報導之程序製備5-溴-2-(溴甲基)-3-氟苯甲酸甲酯(648 mg，1.962 mmol，97%產率)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 - 7.94 (m, 1H), 7.47 (dd, J=8.9, 2.0 Hz, 1H), 4.96 (d, J=1.9 Hz, 2H), 4.01 - 3.98 (m, 3H)。

【0557】 **570B**：5-溴-3-氟-2-(氟甲基)苯甲酸甲酯：在0℃下向5-溴-2-(溴甲基)-3-氟苯甲酸甲酯(648 mg，1.988 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加氟化四丁基銨(6.0 mL，5.96 mmol)。使反應混合物升溫至室溫，且攪拌1小時。濃縮反應混合物，得到粗產物，用EtOAc (100 mL)稀釋該粗產物。有機物用水(20 mL × 2)、鹽水(20 mL)洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。過濾並濃縮，得到粗產物，在矽膠管柱上用己烷/EtOAc (100/0至50/50)純化該粗產物，得到5-溴-3-氟-2-(氟甲基)苯甲酸甲酯(269 mg，1.015 mmol，51%產率)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.50 (dt, J=8.9, 1.6 Hz, 1H), 5.84 (d, J=1.9 Hz, 1H), 5.72 (d, J=2.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H)。

【0558】 **570C**：5-溴-3-氟-2-(氟甲基)苯甲酸鈉：將5-溴-3-氟-2-(氟甲基)苯甲酸甲酯(269 mg，1.015 mmol)及1 N NaOH溶液(1.5 mL，1.522 mmol)於MeOH (9 mL)中之溶液在微波下加熱至100℃後保持15分鐘。濃縮反應混合物，得到5-溴-3-氟-2-(氟甲基)苯甲酸鈉(304 mg，1.114 mmol，約100%產率)。

【0559】 **570D**：使用針對製備**實例566C**所報導之程序製備(3R,4S)-3-(5-溴-3-氟-2-(氟甲基)苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯。(285 mg，0.579 mmol，57%產率)

MS ESI m/z 437.1 $(M+H)^+$

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 (s, 1H), 7.45 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 6.47 (br d, J=4.3 Hz, 1H), 5.67 - 5.46 (m, 2H), 5.30 - 5.09 (m, 1H), 4.87 - 4.67 (m, 1H), 4.08 - 3.97 (m, 1H), 3.91 - 3.55 (m, 2H), 3.30 - 3.17 (m, 1H), 1.50 (s, 9H)。

【0560】 **570E**：使用針對製備**實例566D**所報導之程序製備(3S,4R)-3-氟-4-(3-氟-2-(氟甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲醯胺基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯。

【0561】 **570F**：使用針對製備**實例566E**所報導之程序製備(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-3-氟-2-(氟甲基)苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(368 mg，0.584 mmol，90%產率)。

MS ESI m/z 559.1 $(M+H)^+$

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (d, J=11.7 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.38 - 5.18 (m, 1H), 4.81 - 4.68 (m, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 1H), 3.80 - 3.57 (m, 3H), 3.37 - 3.30 (m, 1H), 1.22 (s, 9H)。

【0562】 **570G**：使用針對製備**實例562E**所報導之程序製備5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-3-氟-2-(氟甲基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)苯甲醯胺(TFA) (309 mg，0.540 mmol，82%產率)。

MS ESI m/z 459.1 $(M+H)^+$

【0563】 **570**：使用針對製備**實例562**所報導之程序製備5-[4-胺

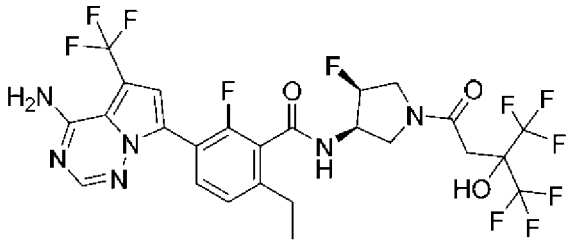
基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-(氟甲基)苯甲醯胺(5.9 mg，8.9 μmol，34%產率)。

MS ESI m/z 667.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 - 8.97 (m, 1H), 8.93 - 8.85 (m, 1H), 8.29 - 8.19 (m, 2H), 8.03 (br d, J=5.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J=4.9 Hz, 1H), 5.70 - 5.53 (m, 2H), 5.45 - 5.22 (m, 1H), 4.86 - 4.55 (m, 1H), 4.22 - 3.63 (m, 3H), 3.55 - 2.89 (m, 3H與水合併)。

【0564】

實例571：3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基]-6-乙基-2-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺



【0565】 **方法1**：使用針對製備**實例567A**所報導之程序製備**571A** 3-溴-6-(溴甲基)-2-氟苯甲酸乙酯(298 mg，0.877 mmol，92%產率)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (dd, J=8.2, 6.8 Hz, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.54 - 4.43 (m, 2H), 1.45 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

【0566】 **方法1**：使用針對製備**實例567B**所報導之程序製備**571B** 3-溴-6-乙基-2-氟苯甲酸乙酯(105 mg，0.382 mmol，44%產率)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (dd, J=8.1, 7.2 Hz, 1H), 6.95 (d,

J=8.3 Hz, 1H), 4.45 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.69 (q, J=7.6 Hz, 2H), 1.42 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.24 (t, J=7.5 Hz, 3H)

【0567】 **方法1**：使用針對製備**實例562C**所報導之程序製備**571C** 3-溴-6-乙基-2-氟苯甲酸鈉(88 mg，0.327 mmol，95%產率)。

【0568】 **方法2**：**571D** 1-溴-4-乙基-2-氟苯：在0℃下向3-氟-4-溴-苯乙酮(2.0 g，9.22 mmol)於TFA (18 mL)中之溶液中添加三乙基矽烷(2.94 mL，18.43 mmol)。使反應混合物升溫至23℃且攪拌16小時。反應混合物用醚(150 mL)稀釋，且用水(50 mL)、1.5 M Na_2HPO_4溶液(50 mL)、水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。合併之有機物經無水硫酸鈉乾燥。過濾並濃縮，得到粗產物，在矽膠管柱上用己烷純化該粗產物。收集產物1-溴-4-乙基-2-氟苯(1.35 g，6.65 mmol，72%產率)。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 (dd, J=6.6, 2.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 2.64 (q, J=7.6 Hz, 2H), 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3H)。

【0569】 **方法2**：**571E** 3-溴-6-乙基-2-氟苯甲酸：在N_2下在-20℃下向二異丙基胺(1.137 mL，7.98 mmol)於THF (14 mL)中之溶液中逐滴添加含2.5 M正丁基鋰之己烷(2.9 mL，7.31 mmol)。攪拌20分鐘後，將混合物冷卻至-78℃，隨後逐滴添加含1-溴-4-乙基-2-氟苯(1.35 g，6.65 mmol)之THF (1 mL)。在-78℃下攪拌45分鐘之後，添加一塊乾冰(二氧化碳) (2.9 g，66.5 mmol)。使反應混合物升溫至室溫後保持隔夜。藉由逐滴添加飽和氯化銨水溶液(1 mL)淬滅反應混合物並濃縮，得到粗產物，將其溶解於EtOAc (20 mL)中。用1 N NaOH (3 × 20 mL)萃取有機相。在冰水浴中用濃HCl酸化經合併之水層，直至pH約

2。用EtOAc (80 mL)萃取水層。有機層用鹽水(20 mL)洗滌且經Na_2SO_4乾燥。過濾並濃縮，得到3-溴-6-乙基-2-氟苯甲酸(1.10 g，4.45 mmol，67%產率)。

MS ESI m/z 247.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.74 (dd, J=6.2, 2.2 Hz, 1H), 7.69 (dd, J=6.0, 2.3 Hz, 1H), 2.69 (q, J=7.6 Hz, 2H), 1.26 (t, J=7.6 Hz, 3H)。

【0570】 **571F**：使用針對製備**實例566C**所報導之程序製備(3R,4S)-3-(3-溴-6-乙基-2-氟苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(121.4 mg，0.280 mmol，86%產率)。

MS ESI m/z 433.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.99 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 6.21 - 6.07 (m, 1H), 5.31 - 5.10 (m, 1H), 4.94 - 4.73 (m, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.91 - 3.54 (m, 2H), 3.28 - 3.15 (m, 1H), 2.71 (br d, J=7.2 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.30 - 1.20 (m, 3H)

【0571】 **571G**：使用針對製備**實例566D**所報導之程序製備(3R,4S)-3-(6-乙基-2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯。

【0572】 **571F**：使用針對製備**實例566E**所報導之程序製備(3R,4S)-3-(3-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-乙基-2-氟苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(168.3 mg，0.276 mmol，97%產率)。

MS ESI m/z 555.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (s, 1H), 7.93 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 6.32 - 6.16 (m, 1H), 5.83 (br s, 2H), 5.33 - 5.11 (m, 1H), 4.98 - 4.75 (m, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.91 - 3.53 (m, 2H), 3.31 - 3.14 (m, 1H), 2.89 - 2.74 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.36 - 1.29 (m, 3H)。

【0573】 **571G**：使用針對製備**實例562E**所報導之程序製備3-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-乙基-2-氟-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)苯甲醯胺(TFA) (146.4 mg，0.258 mmol，93%產率)。

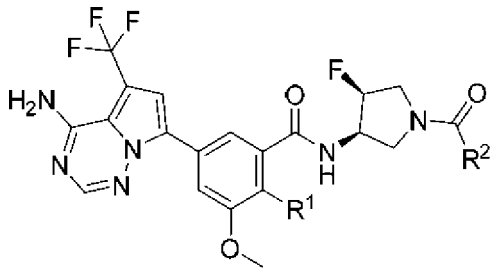
MS ESI m/z 455.1 $(M+H)^+$

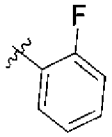
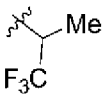
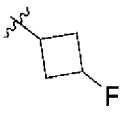
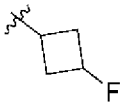
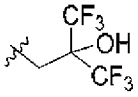
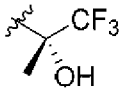
【0574】 **571**：使用針對製備**實例562**所報導之程序製備3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-6-乙基-2-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺(6.4 mg，9.7 μmol，46%產率)。

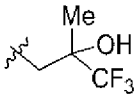
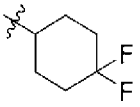
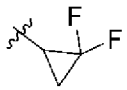
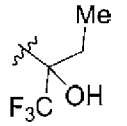
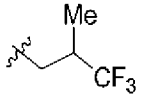
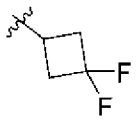
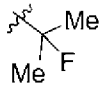
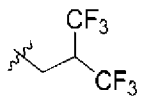
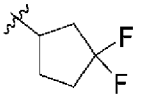
MS ESI m/z 663.3 $(M+H)^+$

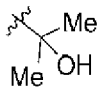
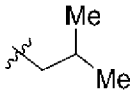
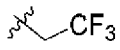
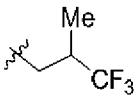
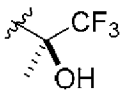
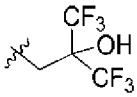
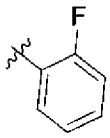
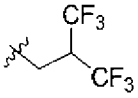
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 - 9.05 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 - 7.73 (m, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 5.45 - 5.17 (m, 1H), 4.85 - 4.53 (m, 1H), 4.19 - 3.22 (m, 4H與水合併), 3.12 - 2.87 (m, 2H), 2.66 (q, J=7.7 Hz, 2H), 1.20 (br t, J=6.7 Hz, 3H)。

【0575】 **表36.** 表36中之化合物係藉由實例**562**中詳述之方法製備。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。若立體化學不確定，則產物以非對映異構體之混合物形式分離。使用如所指示之**方法1、2、3或4**測定LC/MS滯留時間(RT) (以分鐘為單位)。方法描述於製備方法部分中。

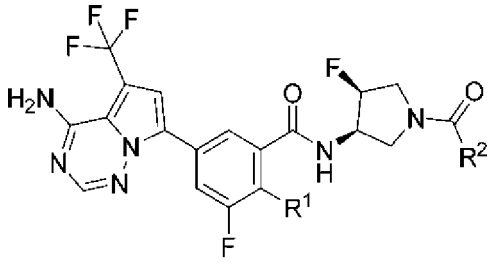


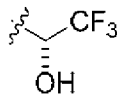
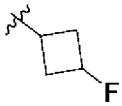
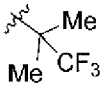
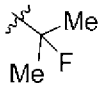
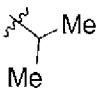
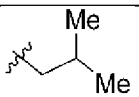
實例	名稱	R^1	R^2	MS離子觀測值	RT (方法)
572	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-5-甲氧基苯甲醯胺	H		561.2	1.67 (2)
573	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-5-甲氧基苯甲醯胺	H		563.0	1.7 (1)
574	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]-5-甲氧基苯甲醯胺	H		539.2	1.53 (2)
575	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]-5-甲氧基苯甲醯胺	H		539.2	1.6 (1)
576	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-氟環丙烷羰基)吡咯啶-3-基]-5-甲氧基苯甲醯胺	H		525.1	1.6 (2)
577	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-5-甲氧基苯甲醯胺	H		647.3	1.93 (2)
578	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-5-甲氧基苯甲醯胺	H		579.1	1.65 (2)

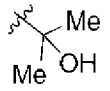
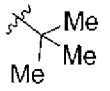
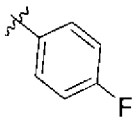
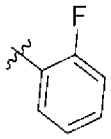
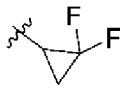
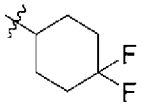
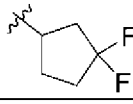
579	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-5-甲氧基苯甲醯胺	**H**		593.3	1.63 (2)
580	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-二氟環己烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-5-甲氧基苯甲醯胺	**H**		585.3	1.75 (1)
581	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-5-甲氧基苯甲醯胺	**H**		543.2	1.59 (2)
582	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-羥基-2-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-5-甲氧基苯甲醯胺	**H**		593.3	1.74 (1)
583	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-5-甲氧基苯甲醯胺	**H**		577.3	1.83 (1)
584	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-5-甲氧基苯甲醯胺	**H**		557.2	1.65 (2)
585	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-5-甲氧基苯甲醯胺	**H**		527.3	1.64 (2)
586	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-5-甲氧基苯甲醯胺	**H**		631.4	1.92 (1)
587	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊	**H**		571.3	1.74 (1)

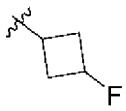
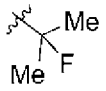
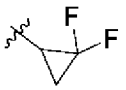
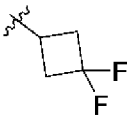
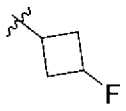
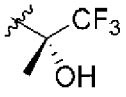
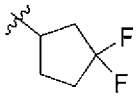
	烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-5-甲氧基苯甲醯胺				
588	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-5-甲氧基苯甲醯胺	H		525.2	1.4 (2)
589	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-5-甲氧基苯甲醯胺	H		523.1	1.68 (1)
590	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟丙醯基)吡咯啶-3-基]-5-甲氧基苯甲醯胺	H		549.2	1.6 (2)
591	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2,3-二甲氧基苯甲醯胺	OMe		607.2	1.86 (2)
592	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2,3-二甲氧基苯甲醯胺	OMe		609.1	1.67 (2)
593	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2,3-二甲氧基苯甲醯胺	OMe		677.2	2.11 (1)
594	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2,3-二甲氧基苯甲醯胺	OMe		591.3	1.75 (2)
595	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2,3-二甲氧基苯甲醯胺	OMe		661.1	2.05 (1)

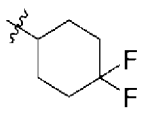
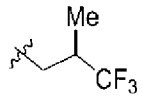
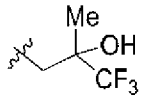
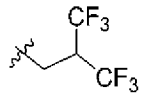
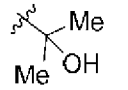
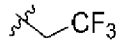
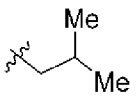
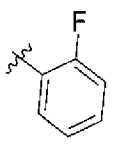
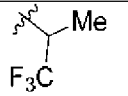
【0576】 **表37.** 表37中之化合物係藉由實例**569**及**570**中詳述之方法製備。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。若立體化學不確定，則產物以非對映異構體之混合物形式分離。使用如所指示之**方法1、2、3或4**測定LC/MS滯留時間(RT) (以分鐘為單位)。方法描述於製備方法部分中。

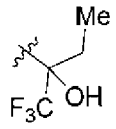
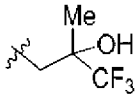
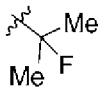
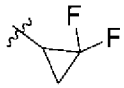
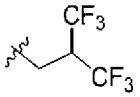
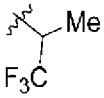
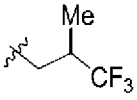
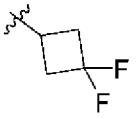


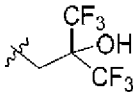
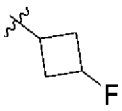
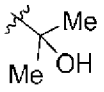
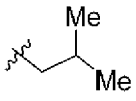
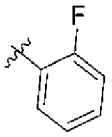
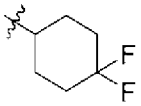
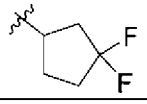
實例	名稱	R^1	R^2	MS離子觀測值	RT (方法)
596	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-5-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	H		553.0	1.73 (2)
597	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-5-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	H		527.3	1.64 (2)
598	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-5-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	H		565.3	1.9 (2)
599	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-5-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	H		515.4	1.75 (2)
600	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-5-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	H		497.1	1.7 (2)
601	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-	H		511.3	1.76 (2)

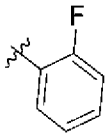
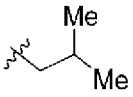
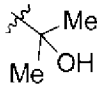
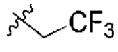
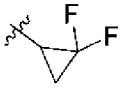
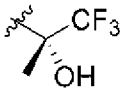
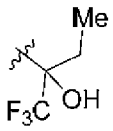
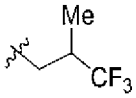
	5-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺				
602	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-5-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	**H**		513.1	1.41 (1)
603	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-5-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	**H**		537.3	1.69 (2)
604	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二甲基丙醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-5-氟苯甲醯胺	**H**		511.4	1.78 (2)
605	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-環丁烷羰基-4-氟吡咯啶-3-基]-5-氟苯甲醯胺	**H**		509.3	1.65 (1)
606	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-5-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	**H**		549.0	1.87 (2)
607	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-5-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	**H**		549.3	1.72 (1)
608	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-5-氟苯甲醯胺	**H**		531.3	1.69 (2)
609	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-二氟環己烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-5-氟苯甲醯胺	**H**		573.3	1.8 (2)
610	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-	**H**		559.1	1.86 (2)

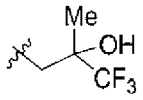
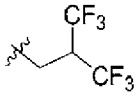
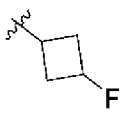
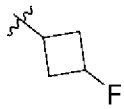
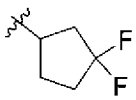
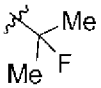
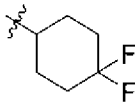
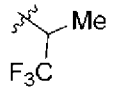
	N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-5-氟苯甲醯胺				
611	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-5-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	**H**		527.3	1.67 (2)
612	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-氟環丙烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-(氟甲基)苯甲醯胺	CH_2F		545.2	1.67 (3)
613	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-(氟甲基)苯甲醯胺	CH_2F		547.2	1.7 (4)
614	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-3-氟-2-(氟甲基)苯甲醯胺	CH_2F		563.3	1.63 (3)
615	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-3-氟-2-(氟甲基)苯甲醯胺	CH_2F		577.3	1.73 (4)
616	5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-3-氟-N-((3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷-1-羰基)吡咯啶-3-基)-2-(氟甲基)苯甲醯胺	CH_2F		559.1	1.61 (4)
617	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-(氟甲基)苯甲醯胺	CH_2F		599.3	1.66 (4)
618	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-3-氟-2-(氟甲基)苯甲醯胺	CH_2F		591.1	1.74 (4)

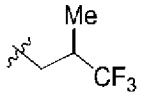
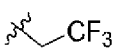
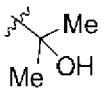
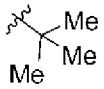
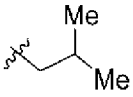
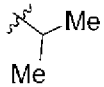
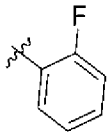
619	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-二氟環己烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-3-氟-2-(氟甲基)苯甲醯胺	CH_2F		605.0	1.73 (4)
620	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-(氟甲基)苯甲醯胺	CH_2F		597.1	1.82 (4)
621	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-(氟甲基)苯甲醯胺	CH_2F		613.3	1.69 (3)
622	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-(氟甲基)苯甲醯胺	CH_2F		651.0	1.94 (4)
623	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-(氟甲基)苯甲醯胺	CH_2F		545.1	1.46 (4)
624	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-(氟甲基)苯甲醯胺	CH_2F		569.2	1.64 (3)
625	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-(氟甲基)苯甲醯胺	CH_2F		543.2	1.71 (4)
626	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2-(氟甲基)苯甲醯胺	CH_2F		581.2	1.82 (4)
627	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-	CH_2F		583.1	1.83 (4)

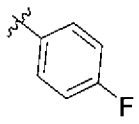
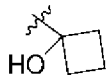
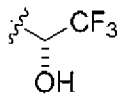
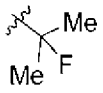
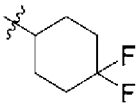
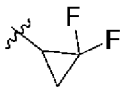
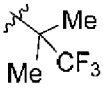
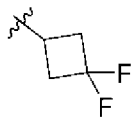
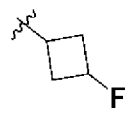
	3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-(氟甲基)苯甲醯胺				
628	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-羥基-2-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-(氟甲基)苯甲醯胺	CH_2F		613.1	1.77 (4)
629	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		615.3	1.86 (4)
630	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		549.3	1.85 (4)
631	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-3-氟苯甲醯胺	Cl		565.1	1.78 (4)
632	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		653.3	2.08 (4)
633	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		585.3	1.88 (4)
634	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		599.3	1.54 (3)
635	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟	Cl		579.0	1.85 (4)

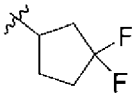
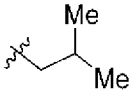
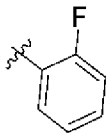
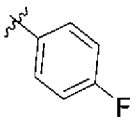
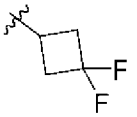
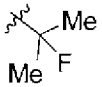
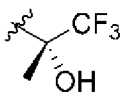
	環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-3-氟苯甲醯胺				
636	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-氟環丙烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		547.3	1.32 (3)
637	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		669.2	2.12 (4)
638	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		561.0	1.72 (4)
639	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		547.1	1.6 (4)
640	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		570.9	1.79 (4)
641	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		545.1	1.81 (3)
642	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		583.3	1.81 (3)
643	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-1-(4,4-二氟環己烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-3-氟苯甲醯胺	Cl		607.2	1.88 (4)
644	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-	Cl		593.3	1.87 (4)

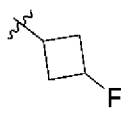
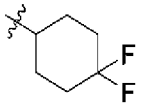
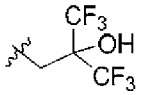
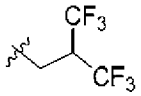
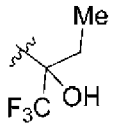
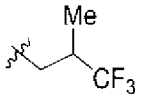
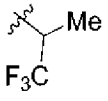
	2-氯-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-3-氟苯甲醯胺				
645	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙基-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Et		577.2	1.92 (4)
646	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙基-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Et		539.2	1.86 (3)
647	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙基-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Et		541.1	1.65 (4)
648	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙基-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Et		565.3	1.87 (4)
649	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-乙基-3-氟苯甲醯胺	Et		559.3	1.79 (3)
650	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙基-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Et		595.3	1.86 (3)
651	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙基-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-羥基-2-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Et		609.1	1.88 (3)
652	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙基-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Et		593.2	2.02 (4)

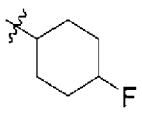
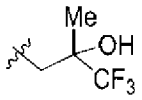
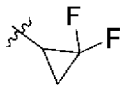
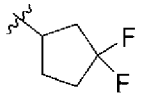
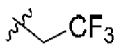
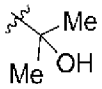
653	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙基-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Et		609.2	1.91 (4)
654	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙基-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Et		647.0	2.18 (4)
655	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙基-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Et		555.3	1.85 (4)
656	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙基-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Et		555.1	1.84 (3)
657	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙基-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-氟環丙烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Et		541.3	1.94 (4)
658	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-乙基-3-氟苯甲醯胺	Et		587.1	1.93 (4)
659	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙基-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Et		543.1	1.86 (3)
660	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-二氟環己烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-乙基-3-氟苯甲醯胺	Et		601.1	1.96 (3)
661	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙基-3-氟-N-[(3R,4S)-4-	Et		579.3	1.94 (3)

	氟-1-(3,3,3-三氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺				
662	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		579	1.96 (2)
663	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-環丁烷羰基-4-氟吡咯啶-3-基]-3-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		523.4	1.67 (1)
664	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		551.3	1.78 (2)
665	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		527.3	1.5 (2)
666	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二甲基丙醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-3-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		525.4	1.74 (1)
667	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		525.3	1.72 (1)
668	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		511.1	1.64 (2)
669	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		563.3	1.74 (1)

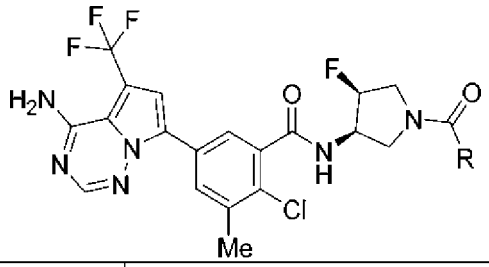
670	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		563.3	1.76 (1)
671	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-羥基環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		539.1	1.54 (2)
672	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		567.2	1.61 (1)
673	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		529.3	1.71 (1)
674	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-二氟環己烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-3-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		587.4	1.77 (1)
675	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-3-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		545.3	1.65 (1)
676	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		579.3	1.78 (1)
677	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-3-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		559.4	1.71 (1)
678	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-	Me		541.3, 541.3	1.66 (2)

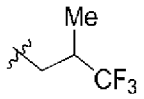
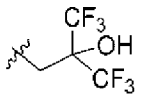
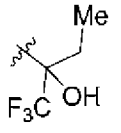
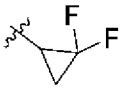
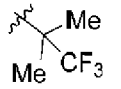
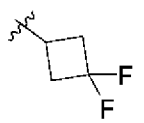
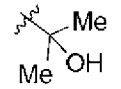
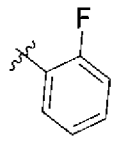
	氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺				
679	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-3-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		573.4	1.75 (1)
680	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		541.1	1.75 (2)
681	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		579.3	1.84 (1)
682	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-環丁烷羰基-4-氟吡咯啶-3-基]-3-氟-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		539.1	1.73 (1)
683	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		579.3	1.54 (1)
684	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-3-氟-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		575.2	1.52 (1)
685	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		545.1	1.65 (2)
686	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		597.2	1.65 (2)

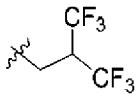
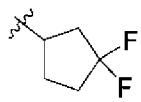
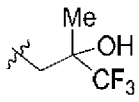
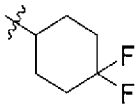
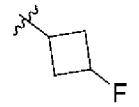
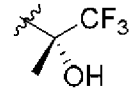
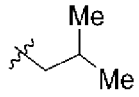
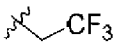
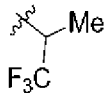
687	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		557.3	1.82 (4)
688	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-氟環丙烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		543.3	1.96 (3)
689	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-二氟環己烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-3-氟-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		603.1	2.05 (4)
690	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		665.3	2.11 (3)
691	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		649.0	2.23 (4)
692	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-羥基-2-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		611.3	1.87 (3)
693	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		595.4	1.99 (3)
694	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		581.0	1.9 (3)

695	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4-氟環己烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		585.3	1.85 (3)
696	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		611.1	2.01 (4)
697	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-3-氟-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		561.3	1.94 (4)
698	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-3-氟-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		589.3	1.92 (4)
699	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		567.3	1.81 (4)
700	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		543.4	1.53 (3)

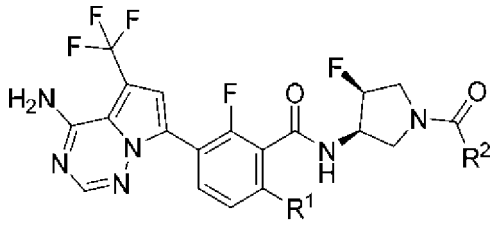
【0577】 **表38.** 表38中之化合物係藉由**實例562**中詳述之方法製備。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。若立體化學不確定，則產物以非對映異構體之混合物形式分離。使用如所指示之**方法1、2、3或4**測定LC/MS滯留時間(RT) (以分鐘為單位)。方法描述於製備方法部分中。

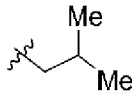
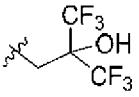
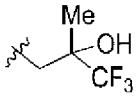
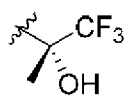
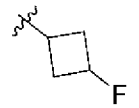
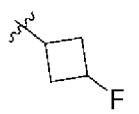


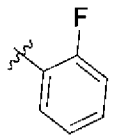
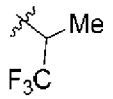
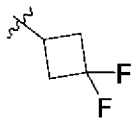
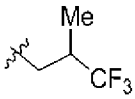
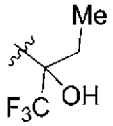
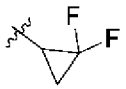
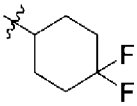
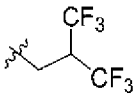
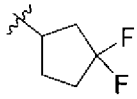
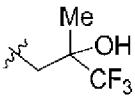
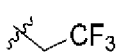
實例	名稱	R	MS離子觀測值	RT (方法)
701	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-3-甲基苯甲醯胺		595.0	1.96 (4)
702	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-3-甲基苯甲醯胺		665.2	2.11 (4)
703	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-羥基-2-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-3-甲基苯甲醯胺		611.3	1.87 (4)
704	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-3-甲基苯甲醯胺		561.0	1.81 (4)
705	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-3-甲基苯甲醯胺		545.2	1.85 (4)
706	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-3-甲基苯甲醯胺		575.3	1.84 (4)
707	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-3-甲基苯甲醯胺		543.0	1.62 (4)
708	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-3-甲基苯甲醯胺		579.0	1.86 (4)

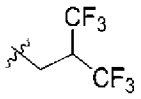
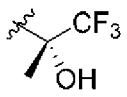
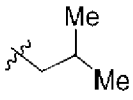
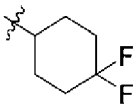
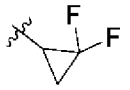
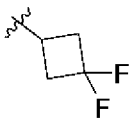
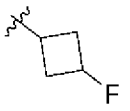
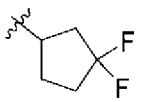
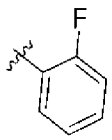
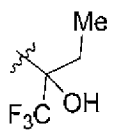
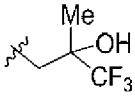
709	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-3-甲基苯甲醯胺		649.2	2.08 (4)
710	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-3-甲基苯甲醯胺		589.0	1.89 (4)
711	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-3-甲基苯甲醯胺		611.2	1.75 (3)
712	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-1-(4,4-二氟環己烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-3-甲基苯甲醯胺		603.2	1.79 (3)
713	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]-3-甲基苯甲醯胺		557.1	1.63 (3)
714	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-3-甲基苯甲醯胺		597.2	1.69 (3)
715	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-氟環丙烷羰基)吡咯啶-3-基]-3-甲基苯甲醯胺		543.2	1.72 (3)
716	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-3-甲基苯甲醯胺		541.1	1.74 (3)
717	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟丙醯基)吡咯啶-3-基]-3-甲基苯甲醯胺		567.3	1.67 (3)
718	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-3-甲基苯甲醯胺		581.2	1.77 (3)

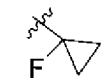
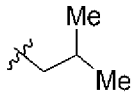
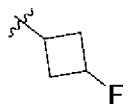
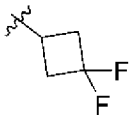
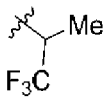
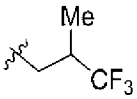
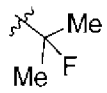
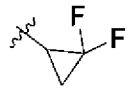
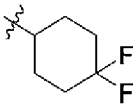
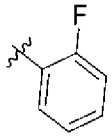
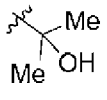
【0578】 **表39.** 表39中之化合物係藉由實例**562**及**571**中詳述之方法製備。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。若立體化學不確定，則產物以非對映異構體之混合物形式分離。使用如所指示之**方法1、2、3或4**測定LC/MS滯留時間(RT) (以分鐘為單位)。方法描述於製備方法部分中。

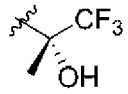
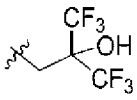
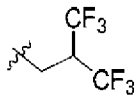
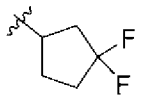
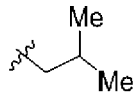
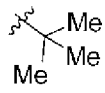
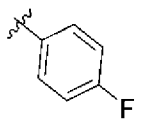
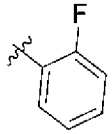
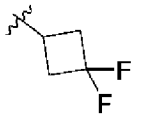


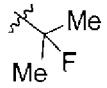
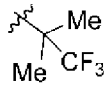
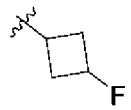
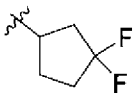
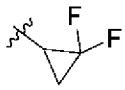
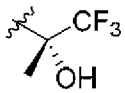
實例	名稱	R^1	R^2	MS離子觀測值	RT (方法)
719	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2,6-二氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	F		529.3	1.65 (4)
720	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2,6-二氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	F		653	1.95 (4)
721	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2,6-二氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	F		599.1	1.67 (4)
722	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2,6-二氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	F		585.0	1.52 (4)
723	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2,6-二氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	F		545.1	1.58 (4)
724	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2,6-二氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	F		545.2	1.56 (4)

725	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基]-2,6-二氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	F		567.1	1.67 (4)
726	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基]-2,6-二氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	F		569.2	1.61 (3)
727	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2,6-二氟苯甲醯胺	F		563.2	1.57 (3)
728	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基]-2,6-二氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	F		583.2	1.78 (4)
729	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基]-2,6-二氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-羥基-2-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	F		599.1	1.69 (4)
730	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2,6-二氟苯甲醯胺	F		549.2	1.5 (3)
731	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-二氟環己烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2,6-二氟苯甲醯胺	F		591.1	1.64 (3)
732	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基]-2,6-二氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	F		637.2	1.85 (3)
733	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2,6-二氟苯甲醯胺	F		577.2	1.67 (4)
734	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基]-6-乙基-2-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Et		609.3	1.81 (4)
735	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基]-6-乙基-2-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Et		565.3	1.77 (4)

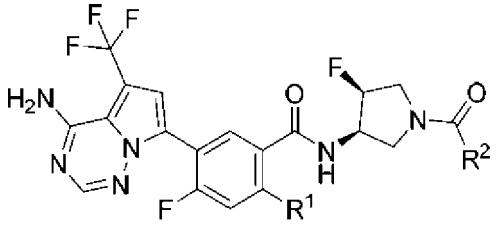
736	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-6-乙基-2-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Et		647.3	2.07
737	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-6-乙基-2-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Et		595.3	1.78 (4)
738	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-6-乙基-2-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Et		539.3	1.84 (4)
739	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-二氟環己烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-6-乙基-2-氟苯甲醯胺	Et		601.1	1.84 (3)
740	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-6-乙基-2-氟苯甲醯胺	Et		559.3	1.76 (4)
741	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-6-乙基-2-氟苯甲醯胺	Et		573.3	1.82 (4)
742	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-6-乙基-2-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Et		555.3	1.69 (3)
743	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-6-乙基-2-氟苯甲醯胺	Et		587.0	1.86 (4)
744	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-6-乙基-2-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Et		577.1	1.8 (3)
745	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-羥基-2-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-6-甲基苯甲醯胺	Me		595.3	1.63 (3)
746	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-6-甲基苯甲醯胺	Me		595.0	1.6 (3)

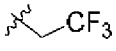
747	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-氟環丙烷羰基)吡咯啶-3-基]-6-甲基苯甲醯胺	Me		527.3	1.57 (3)
748	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-6-甲基苯甲醯胺	Me		525.3	1.6 (3)
749	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]-6-甲基苯甲醯胺	Me		541.3, 541.3	1.53, 1.56 (4)
750	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-氟-6-甲基苯甲醯胺	Me		559.3	1.59 (3)
751	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-6-甲基苯甲醯胺	Me		565.1	1.65 (4)
752	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-6-甲基苯甲醯胺	Me		579.3	1.72 (3)
753	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-6-甲基苯甲醯胺	Me		529.1	1.56 (3)
754	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-氟-6-甲基苯甲醯胺	Me		545.2	1.57 (4)
755	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-二氟環己烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-氟-6-甲基苯甲醯胺	Me		587.4	1.74 (3)
756	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-6-甲基苯甲醯胺	Me		562.9	1.66 (3)
757	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-6-甲基苯甲醯胺	Me		527.3	1.37 (4)

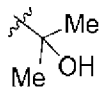
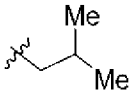
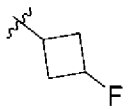
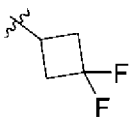
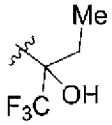
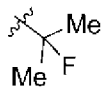
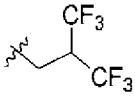
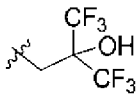
758	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-6-甲基苯甲醯胺	Me		581.3	1.63 (3)
759	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-6-甲基苯甲醯胺	Me		649.2	1.96 (4)
760	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟丙醯基)吡咯啶-3-基]-6-甲基苯甲醯胺	Me		551.0	1.66 (4)
761	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-6-甲基苯甲醯胺	Me		633.3	1.86 (3)
762	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-氟-6-甲基苯甲醯胺	Me		573.3	1.67 (4)
763	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-環丁烷羰基-4-氟吡咯啶-3-基]-2-氟苯甲醯胺	H		509.0	1.54 (1)
764	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	H		511.2	1.67 (2)
765	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二甲基丙醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-氟苯甲醯胺	H		511.1	1.61 (1)
766	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	H		549.3	1.7 (2)
767	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	H		549.1	1.68 (2)
768	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-	H		545.1	1.65 (2)

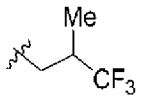
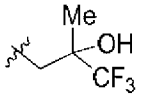
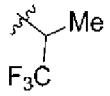
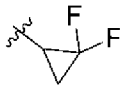
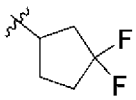
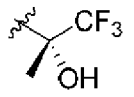
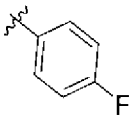
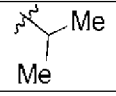
	3-基]-2-氟苯甲醯胺				
769	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	**H**		515.3	1.62 (2)
770	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	**H**		565.3	1.82 (2)
771	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	**H**		527.3, 527.3	1.48 (1)
772	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-氟苯甲醯胺	**H**		559.3	1.62 (1)
773	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-氟苯甲醯胺	**H**		531.0	1.59 (1)
774	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	**H**		567.3	1.57 (2)

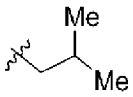
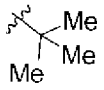
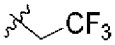
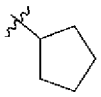
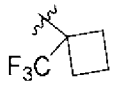
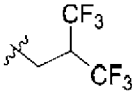
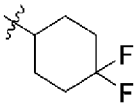
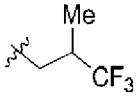
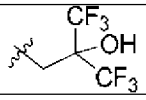
【0579】 **表40.** **表40**中之化合物係藉由**實例562**及**568**中詳述之方法製備。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。若立體化學不確定，則產物以非對映異構體之混合物形式分離。使用如所指示之**方法1、2、3或4**測定LC/MS滯留時間(RT)（以分鐘為單位)。方法描述於製備方法部分中。

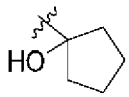
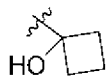
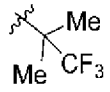
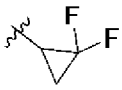
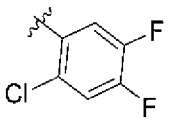
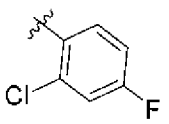
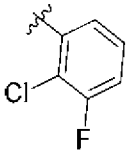


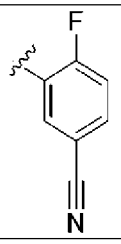
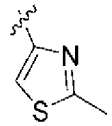
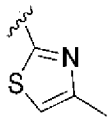
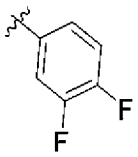
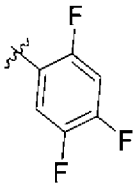
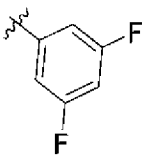
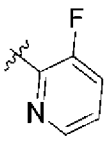
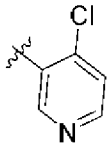
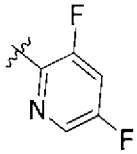
實例	**名稱**	**R^1**	**R^2**	**MS離子觀測值**	**RT (方法)**
775	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2,4-二氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-	F		555.3	1.8 (3)

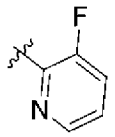
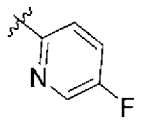
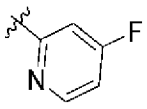
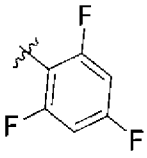
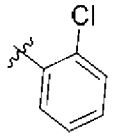
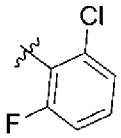
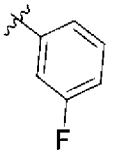
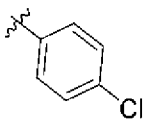
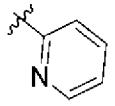
	(3,3,3-三氟丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺				
776	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2,4-二氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	F		531.1	1.57 (4)
777	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2,4-二氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	F		529.3	1.79 (4)
778	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2,4-二氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	F		545.3	1.70 (4)
779	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2,4-二氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-氟環丙烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	F		531.2	1.92 (3)
780	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2,4-二氟苯甲醯胺	F		563.1	1.79 (4)
781	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2,4-二氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-羥基-2-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	F		599.1	1.93 (4)
782	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2,4-二氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	F		533.1	1.81 (4)
783	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2,4-二氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	F		637.2	2.22 (4)
784	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2,4-二氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-	F		653.0	2.14 (3)

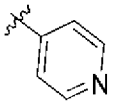
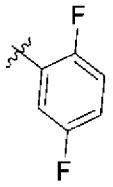
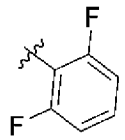
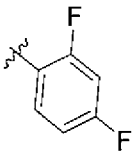
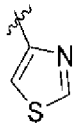
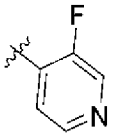
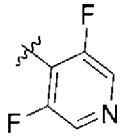
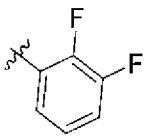
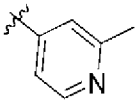
	[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺				
785	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2,4-二氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	F		583.0	1.89 (4)
786	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2,4-二氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	F		599.0	1.78 (4)
787	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2,4-二氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	F		569.3	1.92 (4)
788	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2,4-二氟苯甲醯胺	F		549.2	1.71 (4)
789	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2,4-二氟苯甲醯胺	F		577.2	1.97 (3)
790	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2,4-二氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	F		585.3	1.69 (3)
791	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-環丁烷羰基-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		523.3	1.65 (2)
792	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		563.1	1.86 (2)
793	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-	Me		511.1	1.73 (2)

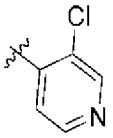
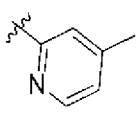
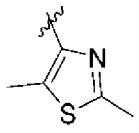
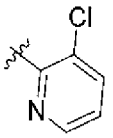
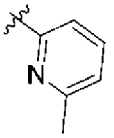
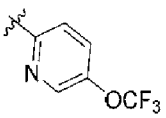
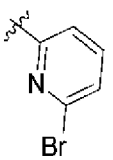
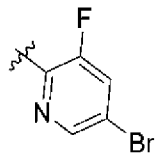
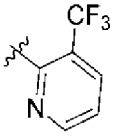
	氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺				
794	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		525.1	1.84 (2)
795	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二甲基丙醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		525.1	1.85 (2)
796	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		551.1	1.73 (1)
797	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-環戊烷羰基-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		537.4	1.75 (2)
798	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[1-(三氟甲基)環丁烷羰基]吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		591.2	1.81 (1)
799	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		633.3	1.95 (2)
800	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-二氟環己烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		587.4	1.76 (2)
801	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		579.3	1.77 (1)
802	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-	Me		649.3	1.98 (1)

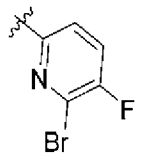
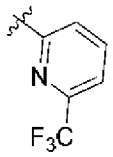
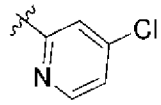
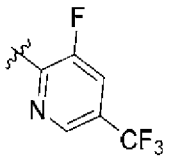
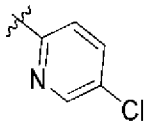
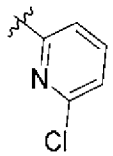
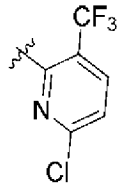
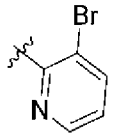
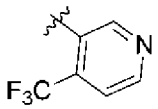
	氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺				
803	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-羥基環戊烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		553.4	1.54 (1)
804	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-羥基環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		539.4	1.52 (2)
805	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		541.4	1.77 (2)
806	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		579.2	1.79 (1)
807	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		545.3	1.65 (2)
808	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2-氯-4,5-二氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		615.4	1.85 (4)
809	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2-氯-4-氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		597.2	1.83 (4)
810	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2-氯-3-氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		597.0	1.8 (4)

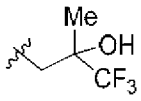
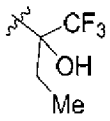
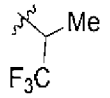
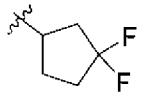
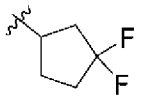
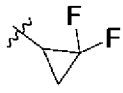
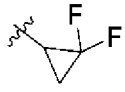
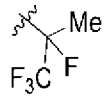
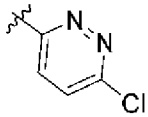
811	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(5-氰基-2-氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		588.2	1.76 (4)
812	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-甲基-1,3-噻唑-4-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		566.1	1.72 (4)
813	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4-甲基-1,3-噻唑-2-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		566.2	1.85 (4)
814	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,4-二氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		581.0	1.78 (4)
815	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2,4,5-三氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		599.2	1.88 (4)
816	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,5-二氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		581.0	1.87 (4)
817	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟吡啶-2-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		564.3	1.63 (4)
818	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(4-氯吡啶-3-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		580.2	1.58 (4)
819	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,5-二氟吡啶-2-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-	Me		582.1	1.64 (4)

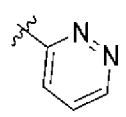
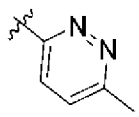
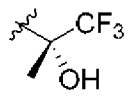
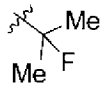
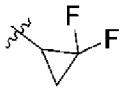
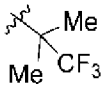
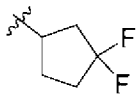
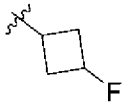
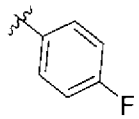
	甲基苯甲醯胺				
820	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(5-氟-2-甲基吡啶-4-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		578.3	1.66 (4)
821	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(5-氟吡啶-2-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		564.1	1.65 (4)
822	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4-氟吡啶-2-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		564.2	1.65 (4)
832	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2,4,6-三氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		599.2	1.81 (4)
824	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2-氯苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		579.2	1.75 (3)
825	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2-氯-6-氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		597.1	1.86 (4)
826	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		563.1	1.84 (4)
827	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(4-氯苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		579.1	1.83 (4)
828	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(吡啶-2-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯	Me		546.2	1.57 (4)

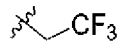
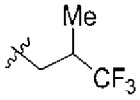
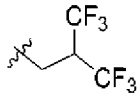
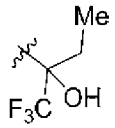
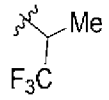
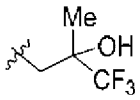
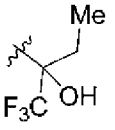
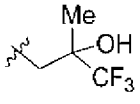
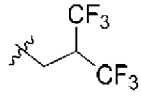
	甲醯胺				
829	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(吡啶-4-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		546.3	1.31 (3)
830	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,5-二氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		581.2	1.75 (4)
831	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,6-二氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		581.0	1.81 (4)
832	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,4-二氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		581.1	1.79 (4)
833	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1,3-噻唑-4-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		552.2	1.62 (4)
834	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟吡啶-4-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		564.3	1.61 (4)
835	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,5-二氟吡啶-4-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		582.2	1.67 (3)
836	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,3-二氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		581.2	1.84 (4)
837	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-甲基吡啶-4-羰基)吡咯啶-3-基]-2-	Me		560.2	1.59 (4)

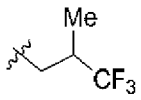
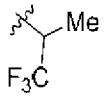
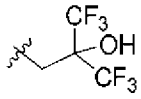
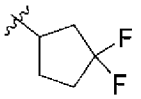
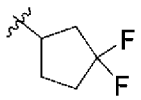
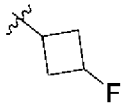
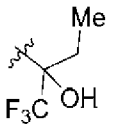
	甲基苯甲醯胺				
838	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3-氯吡啶-4-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		580.2	1.56 (3)
839	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4-甲基吡啶-2-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		560.1	1.63 (4)
840	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,5-二甲基-1,3-噻唑-4-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		580.3	1.7 (4)
841	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3-氯吡啶-2-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		580.2	1.83 (4)
842	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(6-甲基吡啶-2-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		560.3	1.71 (4)
843	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[5-(三氟甲氧基)吡啶-2-羰基]吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		630.2	1.92 (4)
844	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(6-溴吡啶-2-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		623.9	1.75 (3)
845	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(5-溴-3-氟吡啶-2-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		642.2	1.79 (4)
846	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[3-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]吡咯啶-3-	Me		614.3	1.71 (4)

	基]-2-甲基苯甲醯胺				
847	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(6-溴-5-氟吡啶-2-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		642.2	1.88 (4)
848	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[6-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		614.3	1.88 (4)
849	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(4-氯吡啶-2-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		580.0	1.69 (3)
850	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		632.0	1.79 (3)
851	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(5-氯吡啶-2-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		580.3	1.79 (4)
852	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(6-氯吡啶-2-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		580.2	1.78 (4)
853	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-[6-氯-3-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		648.2	1.87 (4)
854	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3-溴吡啶-2-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		624.0	1.65 (4)
855	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]吡咯啶-3-	Me		614.1	1.68 (4)

	基]-2-甲基苯甲醯胺				
856	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		594.9	1.77 (2)
857	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-羥基-2-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		595.1	1.85 (2)
858	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		565.3	1.79 (2)
859	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		573.1	
860	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		573.1	
861	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		545.1	
862	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		545.2	
863	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2,3,3,3-四氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		583.4	1.96 (4)
864	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(6-氯噠吩-3-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲基	Me		581.2	1.65 (4)

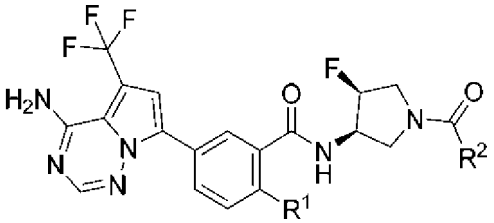
	苯甲醯胺				
865	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(噠吩-3-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		547.1	1.51 (4)
866	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(6-甲基噠吩-3-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		561.2	1.46 (3)
867	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		597.3	1.7 (2)
868	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		545.1	1.9 (2)
869	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		561.3	1.68 (1)
870	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		595.3	1.96 (2)
871	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		589.3	1.78 (1)
872	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		557.4	1.73 (1)
873	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4-氟苯	OMe		579.0	1.79 (1)

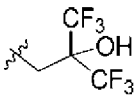
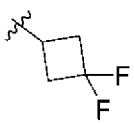
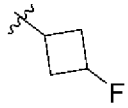
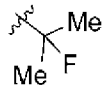
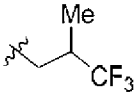
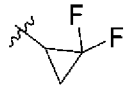
	甲醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺				
874	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		567.3	1.75 (2)
875	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		595.1	1.98 (4)
876	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		649.0	2.06 (4)
877	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-羥基-2-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		611.0	1.91 (4)
878	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		581.2	1.9 (4)
879	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		611.4	1.82 (4)
880	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-羥基-2-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		614.9	1.79 (2)
881	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		615.2	1.83 (2)
882	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-	Cl		653.2	2.05 (2)

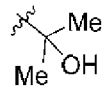
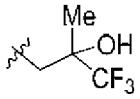
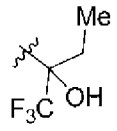
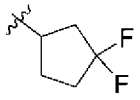
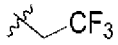
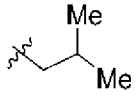
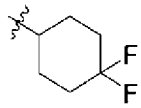
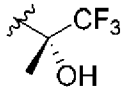
	[4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺				
883	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		599.2	1.97 (2)
884	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		585.1	1.89 (2)
885	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		669.3	2.03 (2)
886	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟苯甲醯胺	Cl		593.1	1.71 (3)
887	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟苯甲醯胺	Cl		593.2	1.71 (3)
888	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		561.0	1.73 (4)
889	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-羥基-2-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	H		581.0	1.74 (2)

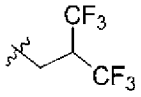
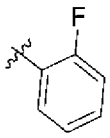
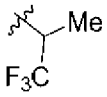
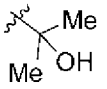
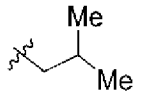
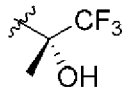
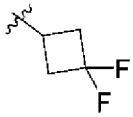
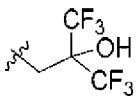
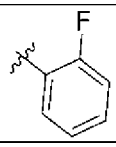
【0580】 **表41.** **表41**中之化合物係藉由**實例31**、**562**、**566**及**567**中詳述之方法製備。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。若立體化學不確定，則產物以非對映異構體之混合

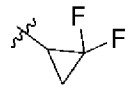
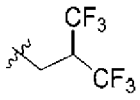
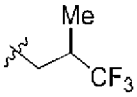
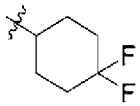
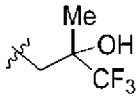
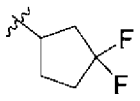
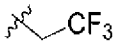
物形式分離。使用如所指示之**方法1、2、3或4**測定LC/MS滯留時間(RT)(以分鐘為單位)。方法描述於製備方法部分中。

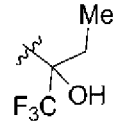
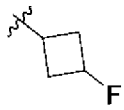
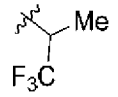
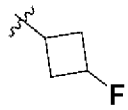
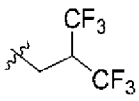
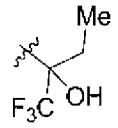
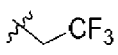
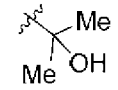
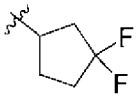


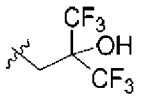
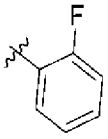
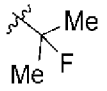
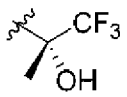
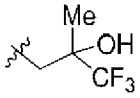
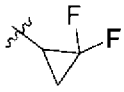
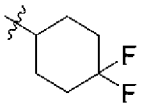
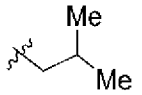
實例	名稱	R^1	R^2	MS離子觀測值	RT (方法)
890	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-氟環丙烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯甲醯胺	CF_3		563.3	1.82 (4)
891	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯甲醯胺	CF_3		685.2	2.07 (3)
892	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯甲醯胺	CF_3		595.1	1.81 (3)
893	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯甲醯胺	CF_3		577.3, 577.3	1.75, 1.77 (4)
894	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯甲醯胺	CF_3		565.3	1.79 (4)
895	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯甲醯胺	CF_3		615.3	1.88 (3)
896	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷	CF_3		581.3	1.73 (4)

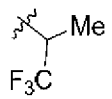
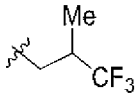
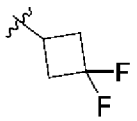
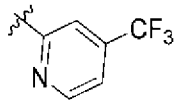
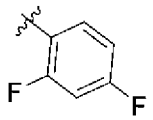
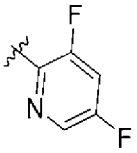
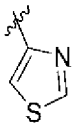
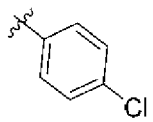
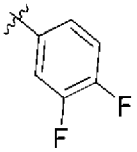
	羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯甲醯胺				
897	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯甲醯胺	CF_3		563.3	1.61 (3)
898	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯甲醯胺	CF_3		631.3	1.80 (4)
899	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-羥基-2-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯甲醯胺	CF_3		631.3	1.82 (4)
900	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯甲醯胺	CF_3		609.3	1.88 (4)
901	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯甲醯胺	CF_3		587.3	1.74 (4)
902	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯甲醯胺	CF_3		561.1	1.8 (4)
903	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-二氟環己烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯甲醯胺	CF_3		623.1	1.87 (3)
904	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯甲醯胺	CF_3		617.3	1.74 (4)

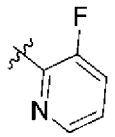
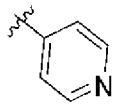
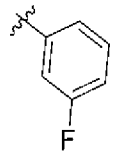
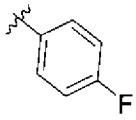
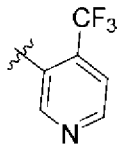
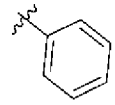
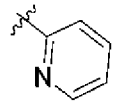
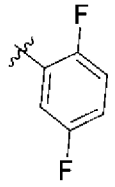
905	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯甲醯胺	CF_3		669.2	2.07 (4)
906	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯甲醯胺	CF_3		599.0	1.81 (4)
907	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯甲醯胺	CF_3		601.0	1.82 (4)
908	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-(氟甲基)苯甲醯胺	CH_2F		527.3	1.46 (4)
909	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-(氟甲基)苯甲醯胺	CH_2F		525.1	1.72 (3)
910	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4- 氟 -1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-(氟甲基)苯甲醯胺	CH_2F		581.2	1.67 (4)
911	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-(氟甲基)苯甲醯胺	CH_2F		559.3	1.68 (4)
912	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-(氟甲基)苯甲醯胺	CH_2F		649.1	2.03 (4)
913	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟苯甲醯	CH_2F		563.1	1.75 (3)

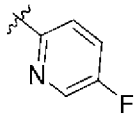
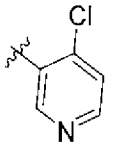
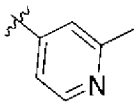
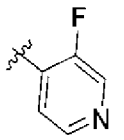
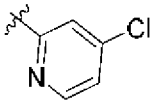
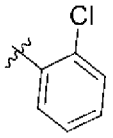
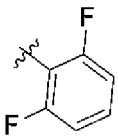
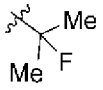
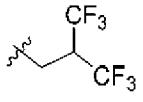
	基)吡咯啶-3-基]-2-(氟甲基)苯甲醯胺				
914	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-(氟甲基)苯甲醯胺	CH_2F		545.1	1.58 (3)
915	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-(氟甲基)苯甲醯胺	CH_2F		633.1	1.99 (4)
916	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-氟環丙烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-(氟甲基)苯甲醯胺	CH_2F		527.1	1.66 (4)
917	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-(氟甲基)苯甲醯胺	CH_2F		579.3	(4)1.8
918	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-二氟環己烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-(氟甲基)苯甲醯胺	CH_2F		587.3	1.71 (3)
919	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-(氟甲基)苯甲醯胺	CH_2F		595.2	1.66 (3)
920	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-(氟甲基)苯甲醯胺	CH_2F		573.2	1.69 (3)
921	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-(氟甲基)苯甲醯胺	CH_2F		551.0	1.65 (3)

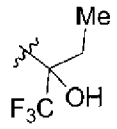
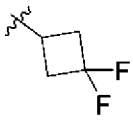
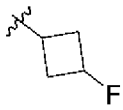
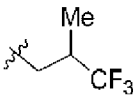
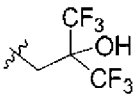
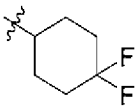
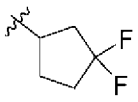
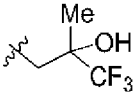
922	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-羥基-2-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-(氟甲基)苯甲醯胺	CH_2F		595.3	1.76 (3)
923	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-(氟甲基)苯甲醯胺	CH_2F		541.4	1.64 (3)
924	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-(氟甲基)苯甲醯胺	CH_2F		565.1	1.69 (3)
925	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		543.2, 543.3	1.67, 1.70 (2)
926	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		635.2	2.02 (2)
927	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-羥基-2-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		597.2	1.8 (2)
928	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		553.2	1.71 (2)
929	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		529.0	1.52 (2)
930	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		575.2	1.81 (2)

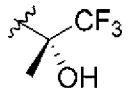
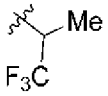
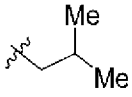
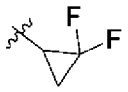
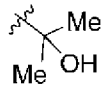
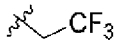
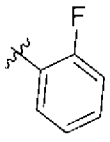
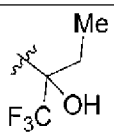
931	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		651.1	2.07 (2)
932	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		565.0	1.79 (2)
933	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		531.0	1.77 (2)
934	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-氟環丙烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		529.2	1.75 (2)
935	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		583.2	1.72 (2)
936	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		597.2	1.78 (2)
937	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		547.2	1.71 (2)
938	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-1-(4,4-二氟環己烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		589.2	1.83 (2)
939	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		527.3	1.79 (2)

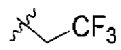
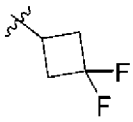
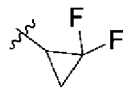
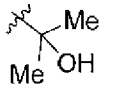
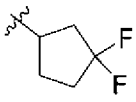
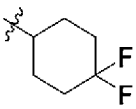
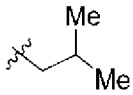
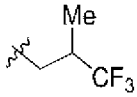
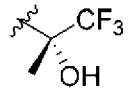
940	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		567.2	1.8 (2)
941	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		581.2	1.9 (2)
942	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		561.2	1.76 (2)
943	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		616.2	1.85 (3)
944	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-1-(2,4-二氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		583.1	1.79 (3)
945	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-1-(3,5-二氟吡啶-2-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		584.0	1.7 (4)
946	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1,3-噻唑-4-羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		554.2	1.55 (4)
947	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-1-(4-氯苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		580.9	1.84 (4)
948	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-1-(3,4-二氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		583.3	1.81 (3)

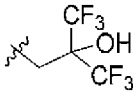
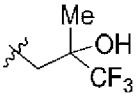
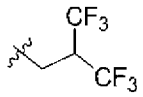
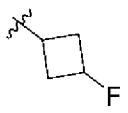
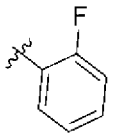
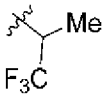
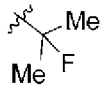
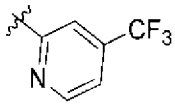
949	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯 -N-[(3R,4S)-4- 氟 -1-(3- 氟吡啶-2-羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		566.1	1.49 (3)
950	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(吡啶-4-羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		548.1	1.5 (4)
951	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯 -N-[(3R,4S)-4- 氟 -1-(3- 氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		565.3	1.92 (4)
952	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯 -N-[(3R,4S)-4- 氟 -1-(4- 氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		565.2	1.73 (4)
953	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-4- 氟 -1-[4-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		615.9	1.65 (3)
954	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-苯甲醯基-4-氟吡咯啶-3-基]-2-氯苯甲醯胺	Cl		547.0	1.75 (4)
955	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-1-(3,5-二氟吡啶-4-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		584.1	1.62 (4)
956	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(吡啶-2-羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		548.1	1.48 (3)
957	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-1-(2,5-二氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		583.1	1.79 (3)

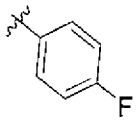
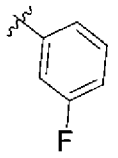
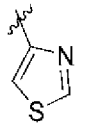
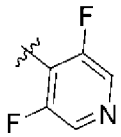
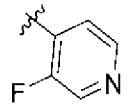
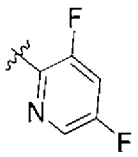
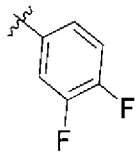
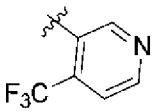
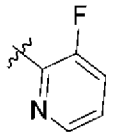
958	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(5-氟吡啶-2-羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		565.8	1.78 (4)
959	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-1-(4-氯吡啶-3-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		582.2	1.55 (4)
960	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-甲基吡啶-4-羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		562.0	1.57 (4)
961	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟吡啶-4-羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		566.2	1.53 (4)
962	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-1-(4-氯吡啶-2-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		582.2	1.74 (4)
963	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-1-(2-氯苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		580.9	1.77 (4)
964	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-N-[(3R,4S)-1-(2,6-二氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		583.2	1.74 (4)
965	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙基-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Et		525.4	1.71 (3)
966	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙基-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Et		629.3	2.00 (3)

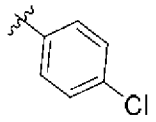
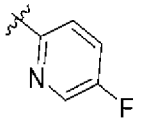
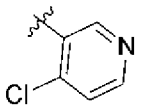
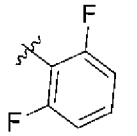
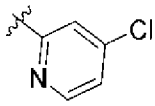
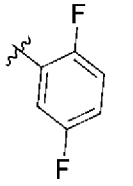
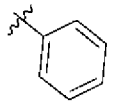
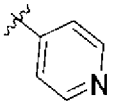
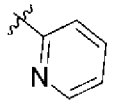
967	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙基-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-羥基-2-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Et		591.3	1.84 (4)
968	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-乙基苯甲醯胺	Et		555.3	1.80 (4)
969	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙基-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Et		537.4, 537.4	1.62, 1.65 (3)
970	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙基-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-氟環丙烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Et		523.3	1.79 (4)
971	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙基-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Et		575.3	1.93 (4)
972	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙基-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Et		645.2	2.14 (4)
973	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-二氟環己烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-乙基苯甲醯胺	Et		583.0	1.83 (3)
974	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-乙基苯甲醯胺	Et		569.0	1.87 (4)
975	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙基-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-甲基丁	Et		591.2	1.85 (4)

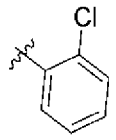
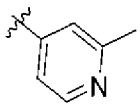
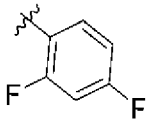
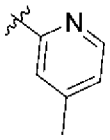
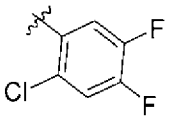
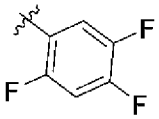
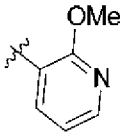
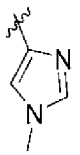
	醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺				
976	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙基-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Et		577.0	1.79 (4)
977	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙基-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Et		561.2	1.80 (4)
978	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙基-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Et		521.1	1.84 (4)
979	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-乙基苯甲醯胺	Et		541.2	1.75 (4)
980	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙基-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Et		523.0	1.54 (3)
981	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙基-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Et		547.2	1.76 (4)
982	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙基-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Et		559.2	1.81 (3)
983	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-氟環丙烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		509.3	1.65 (3)
984	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-羥基-2-	Me		576.9	1.73 (4)

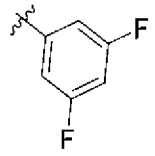
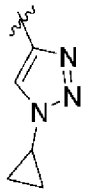
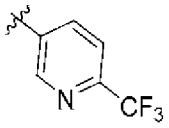
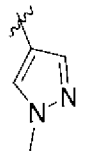
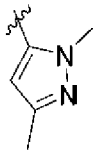
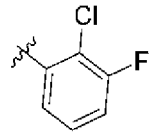
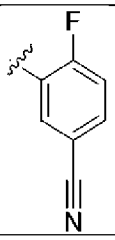
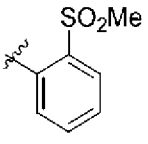
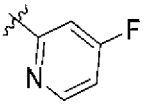
	(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺				
985	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4- 氟 -1-(3,3,3- 三氟丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		533.3	1.62 (3)
986	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		541.1	1.65 (3)
987	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		527.3	1.60 (3)
988	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		509.3	1.44 (4)
989	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		554.9	1.68 (3)
990	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-二氟環己烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		568.9	1.70 (3)
991	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		507.3	1.71 (4)
992	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		561.4	1.79 (3)
993	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4- 氟 -1-[(2R)-3,3,3-	Me		563.3	1.63 (3)

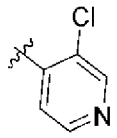
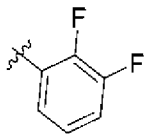
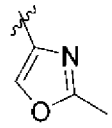
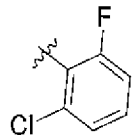
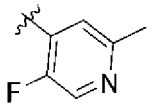
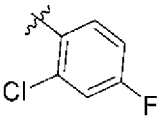
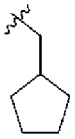
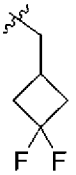
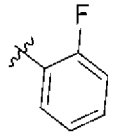
	三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺				
994	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		631.3	1.98 (3)
995	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		577.3	1.71 (4)
996	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		615.3	1.95 (4)
997	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		523.4, 523.4	1.57, 1.60 (3)
998	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		545.3	1.69 (3)
999	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		547.0	1.69 (3)
1000	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		511.3	1.67 (3)
1001	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		596.0	2.01 (4)

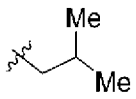
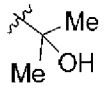
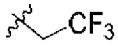
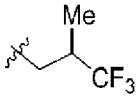
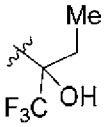
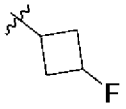
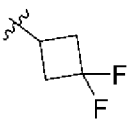
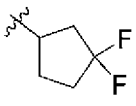
1002	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		544.9	1.73 (3)
1003	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		545.1	1.73 (3)
1004	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1,3-噻唑-4-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		534.0	1.52 (4)
1005	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,5-二氟吡啶-4-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		564.3	1.69 (4)
1006	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟吡啶-4-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		546.0	1.52 (4)
1007	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,5-二氟吡啶-2-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		564.1	1.55 (3)
1008	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,4-二氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		563.2	1.78 (4)
1009	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		596.0	1.57 (3)
1010	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟吡啶-2-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		546.2	1.46 (3)

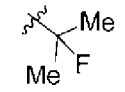
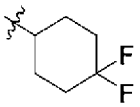
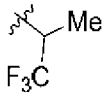
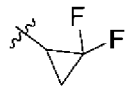
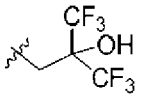
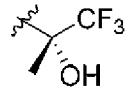
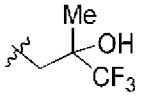
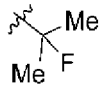
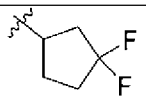
1011	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(4-氯苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		561.2	1.83 (4)
1012	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(5-氟吡啶-2-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		546.2	1.59 (3)
1013	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(4-氯吡啶-3-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		562.2	1.55 (4)
1014	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,6-二氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		563.2	1.72 (4)
1015	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(4-氯吡啶-2-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		562.1	1.73 (3)
1016	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,5-二氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		562.8	1.75 (3)
1017	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-苯甲醯基-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		526.9	1.69 (3)
1018	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(吡啶-4-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		528.1	1.22 (3)
1019	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(吡啶-2-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		528.1	1.45 (3)

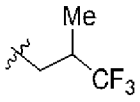
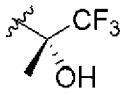
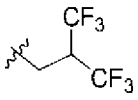
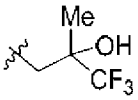
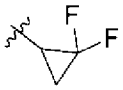
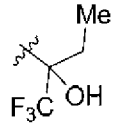
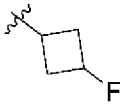
1020	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2-氯苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		561.3	1.86 (4)
1021	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-甲基吡啶-4-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		542.0	1.21 (3)
1022	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,4-二氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		563.1	1.86 (4)
1023	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4-甲基吡啶-2-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		542.4	1.59 (3)
1024	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2,4,6-三氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		581.3	1.85 (4)
1025	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2-氯-4,5-二氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		597.1	1.84 (3)
1026	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2,4,5-三氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		580.9	1.79 (3)
1027	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-甲氧基吡啶-3-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		558.3	1.51 (3)
1028	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-甲基-1H-咪唑-4-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		531.3	1.38 (4)

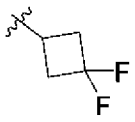
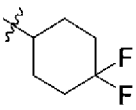
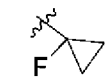
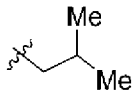
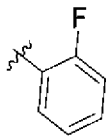
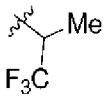
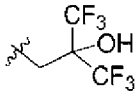
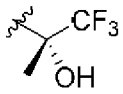
1029	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,5-二氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		563.3	1.80 (3)
1030	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(1-環丙基-1H-1,2,3-三唑-4-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		558.2	1.56 (3)
1031	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		596.1	1.75 (3)
1032	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		531.1	1.42 (3)
1033	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		545.2	1.56 (3)
1034	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2-氯-3-氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		579.3	1.73 (3)
1035	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(5-氰基-2-氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		570.1	1.66 (3)
1036	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-甲烷磺醯基苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		605.0	1.62 (3)
1037	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4-氟吡啶-2-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		546.3	1.65 (3)

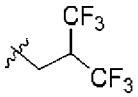
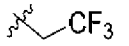
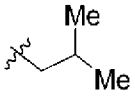
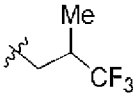
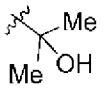
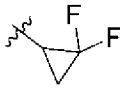
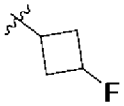
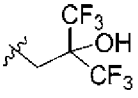
1038	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3-氯吡啶-4-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		562.3	1.65 (4)
1039	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,3-二氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		563.1	1.75 (3)
1040	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-甲基-1,3-噁唑-4-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		532.2	1.52 (3)
1041	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2-氯-6-氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		579.1	1.80 (3)
1042	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(5-氟-2-甲基吡啶-4-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		560.3	1.56 (4)
1043	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2-氯-4-氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		579.0	1.88 (4)
1044	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2-環戊基乙醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		533.3	1.66 (4)
1045	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-[2-(3,3-二氟環丁基)乙醯基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		555.2	1.70 (4)
1046	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2-(三氟甲氧基)苯甲醯胺	OCF_3		615.3	1.92 (4)

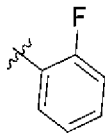
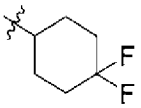
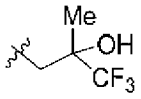
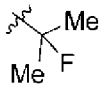
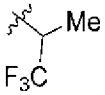
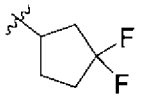
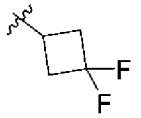
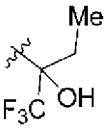
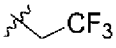
1047	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-(三氟甲氧基)苯甲醯胺	OCF_3		577.0	1.92 (4)
1048	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-(三氟甲氧基)苯甲醯胺	OCF_3		579.3	1.57 (3)
1049	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-(三氟甲氧基)苯甲醯胺	OCF_3		603.3	1.82 (3)
1050	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-(三氟甲氧基)苯甲醯胺	OCF_3		631.2	1.99 (4)
1051	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-羥基-2-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-(三氟甲氧基)苯甲醯胺	OCF_3		647.4	1.9 (4)
1052	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-氟環丙烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-(三氟甲氧基)苯甲醯胺	OCF_3		579.3	1.86 (3)
1053	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-(三氟甲氧基)苯甲醯胺	OCF_3		593.3, 593.3	1.78, 1.81 (3)
1054	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-(三氟甲氧基)苯甲醯胺	OCF_3		611.3	1.88 (3)
1055	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-(三氟甲氧基)苯甲醯胺	OCF_3		625.0	1.93 (4)

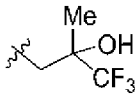
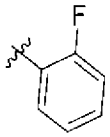
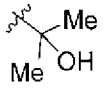
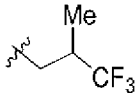
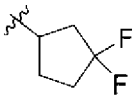
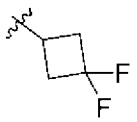
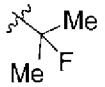
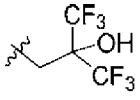
1056	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-(三氟甲氧基)苯甲醯胺	OCF_3		581.0	1.91 (4)
1057	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-二氟環己烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-(三氟甲氧基)苯甲醯胺	OCF_3		639.0	2.00 (3)
1058	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-(三氟甲氧基)苯甲醯胺	OCF_3		617.0	1.86 (3)
1059	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-(三氟甲氧基)苯甲醯胺	OCF_3		597.3	1.84 (4)
1060	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-(三氟甲氧基)苯甲醯胺	OCF_3		701.0	2.18 (4)
1061	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-(三氟甲氧基)苯甲醯胺	OCF_3		633.3	1.85 (4)
1062	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-(三氟甲氧基)苯甲醯胺	OCF_3		647.0	1.91 (4)
1063	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺	OCH_2CF_3		595.1	1.83 (4)
1064	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基]-N-	OCH_2CF_3		639.1	1.85 (4)

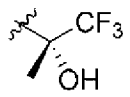
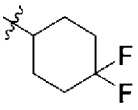
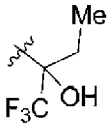
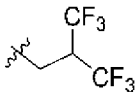
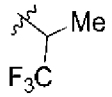
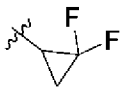
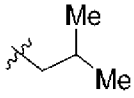
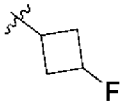
	[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺				
1065	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺	OCH_2CF_3		645.3	1.99 (3)
1066	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4- 氟 -1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺	OCH_2CF_3		647.3	1.82 (3)
1067	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺	OCH_2CF_3		699.1	2.05 (4)
1068	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺	OCH_2CF_3		661.1	1.82 (4)
1069	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺	OCH_2CF_3		611.1	1.75 (4)
1070	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4- 氟 -1-[2- 羥 基 -2-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺	OCH_2CF_3		661.1	1.84 (4)
1071	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺	OCH_2CF_3		607.3, 607.3	1.84, 1.87 (4)

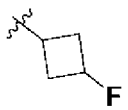
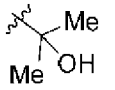
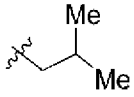
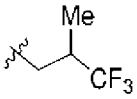
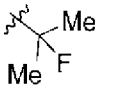
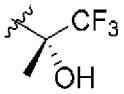
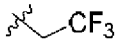
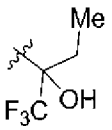
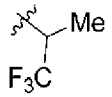
1072	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺	OCH_2CF_3		625.3	1.77 (3)
1073	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-二氟環己烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺	OCH_2CF_3		653.3	1.87 (4)
1074	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-氟環丙烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺	OCH_2CF_3		593.3	1.76 (3)
1075	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺	OCH_2CF_3		591.4	1.83 (4)
1076	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺	OCH_2CF_3		629.3	1.83 (4)
1077	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺	OCH_2CF_3		631.0	1.85 (4)
1078	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺	OCH_2CF_3		715.2	2.13 (3)
1079	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-(二氟甲氧基)-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-氟環丙烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	$OCHF_2$		561.2	1.69 (3)
1080	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-(二氟甲氧基)-N-[(3R,4S)-4-	$OCHF_2$		615.1	1.71 (4)

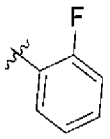
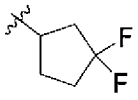
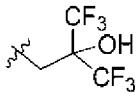
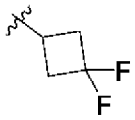
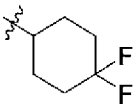
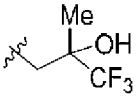
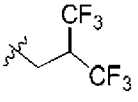
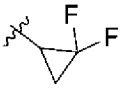
	氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺				
1081	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-(二氟甲氧基)-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	$OCHF_2$		667.1	1.99 (4)
1082	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-(二氟甲氧基)-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	$OCHF_2$		585.0	1.67 (3)
1083	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-(二氟甲氧基)-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	$OCHF_2$		559.0	1.77 (4)
1084	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-(二氟甲氧基)-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	$OCHF_2$		613.1	1.83 (3)
1085	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-(二氟甲氧基)-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	$OCHF_2$		561.1	1.50 (4)
1086	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-(二氟甲氧基)苯甲醯胺	$OCHF_2$		579.3	1.7 (4)
1087	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-(二氟甲氧基)-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	$OCHF_2$		575.1, 575.1	1.65, 1.68 (4)
1088	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-(二氟甲氧基)-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	$OCHF_2$		683.0	2.05 (4)

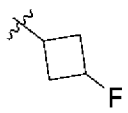
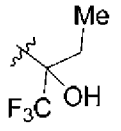
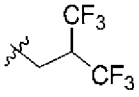
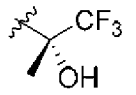
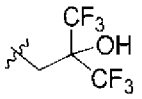
1089	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-(二氟甲氧基)-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	$OCHF_2$		597.1	1.72 (3)
1090	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-二氟環己烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-(二氟甲氧基)苯甲醯胺	$OCHF_2$		621.1	1.8 (4)
1091	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-(二氟甲氧基)-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	$OCHF_2$		629.1	1.72 (3)
1092	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-(二氟甲氧基)-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	$OCHF_2$		563.1	1.71 (3)
1093	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-(二氟甲氧基)-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	$OCHF_2$		599.0	1.8 (4)
1094	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-(二氟甲氧基)苯甲醯胺	$OCHF_2$		607.1	1.75 (3)
1095	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-(二氟甲氧基)苯甲醯胺	$OCHF_2$		593.1	1.74 (4)
1096	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-(二氟甲氧基)-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-羥基-2-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	$OCHF_2$		629.1	1.79 (4)
1097	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙氧基-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟丙醯基)吡咯啶-3-	OEt		563.3	1.76 (3)

	基]苯甲醯胺				
1098	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙氧基-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	OEt		607.2	1.82 (3)
1099	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙氧基-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	OEt		575.3	1.91 (4)
1100	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙氧基-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	OEt		539.4	1.59 (4)
1101	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙氧基-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	OEt		591.3	1.90 (3)
1102	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-乙氧基苯甲醯胺	OEt		585.2	1.88 (4)
1103	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-乙氧基苯甲醯胺	OEt		571.3	1.77 (3)
1104	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙氧基-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-氟環丙烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	OEt		539.2	1.81 (3)
1105	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙氧基-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	OEt		541.4	1.86 (4)
1106	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙氧基-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟	OEt		661.2	2.13 (3)

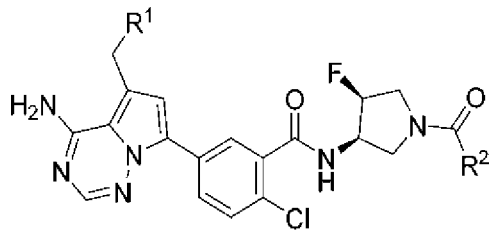
	甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺				
1107	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙氧基-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	OEt		593.3	1.76 (3)
1108	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-二氟環己烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-乙氧基苯甲醯胺	OEt		599.4	1.86 (3)
1109	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙氧基-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-羥基-2-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	OEt		607.2	1.80 (3)
1110	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙氧基-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	OEt		645.1	2.20 (4)
1111	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙氧基-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	OEt		576.9	1.92 (3)
1112	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-乙氧基苯甲醯胺	OEt		557.2	1.82 (4)
1113	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙氧基-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	OEt		537.4	1.80 (3)
1114	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙氧基-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	OEt		553.3	1.71 (3)

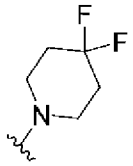
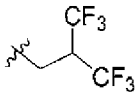
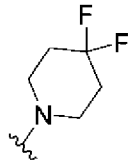
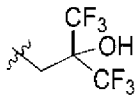
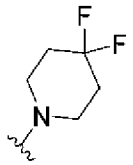
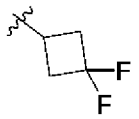
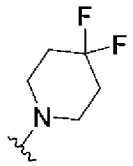
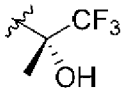
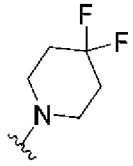
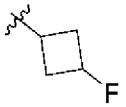
1115	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-乙氧基-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	OEt		553.3	1.74 (3)
1116	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		525.0	1.46 (2)
1117	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		523.3	1.82 (2)
1118	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		577.3	1.94 (2)
1119	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		527.3	1.84 (2)
1120	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		579.3	1.78 (2)
1121	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		549.2	1.55 (1)
1122	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-羥基-2-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		593.0	1.86 (2)
1123	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-	OMe		563.0	1.86 (2)

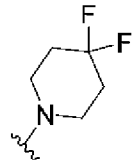
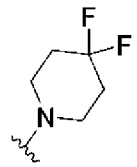
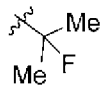
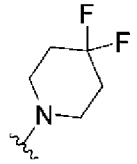
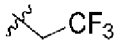
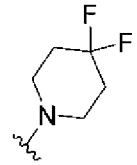
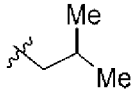
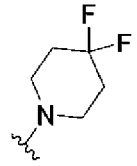
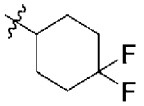
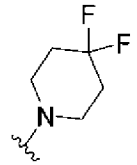
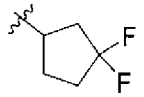
	2-甲氧基苯甲醯胺				
1124	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		561.3	1.74 (1)
1125	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		571.0	1.86 (2)
1126	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		647.2	2.12 (2)
1127	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-氟環丙烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		525.0	1.82 (2)
1128	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		557.0	1.82 (2)
1129	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-二氟環己烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		585.3	1.88 (2)
1130	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		593.3	1.84 (2)
1131	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		631.3	1.97 (2)
1132	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷	OMe		543.2	1.66 (2)

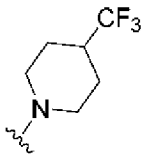
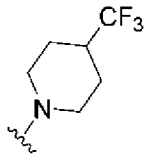
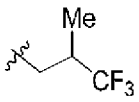
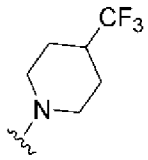
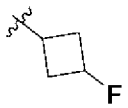
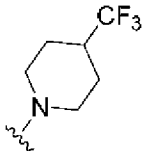
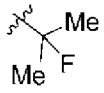
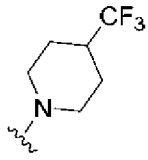
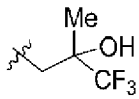
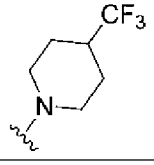
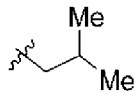
	羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺				
1133	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺	OMe		539.05, 539.05	1.73, 1.76 (2)
1134	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4- 氟 -1-[2- 羥 基 -2-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	H		563.4	1.69 (1)
1135	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-(甲基胺基)苯甲醯胺	NHMe		630.0	2.06 (4)
1136	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4- 氟 -1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-(甲基胺基)苯甲醯胺	NHMe		578.2	1.86 (4)
1137	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-(甲基胺基)苯甲醯胺	NHMe		646.1	2.11 (4)

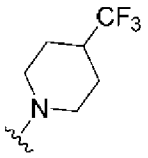
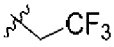
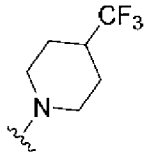
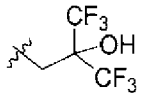
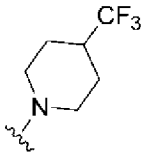
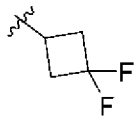
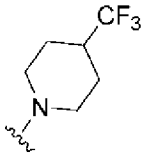
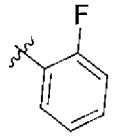
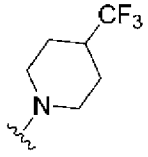
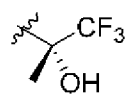
【0581】 **表42.** **表42**中之化合物係藉由**實例57**、**63**及**562**中詳述之方法製備。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。若立體化學不確定，則產物以非對映異構體之混合物形式分離。使用如所指示之**方法1**、**2**、**3**或**4**測定LC/MS滯留時間(RT)（以分鐘為單位)。方法描述於製備方法部分中。

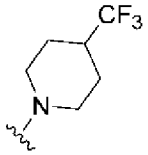
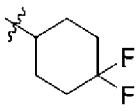
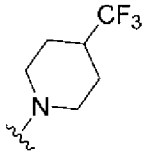
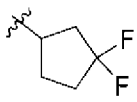
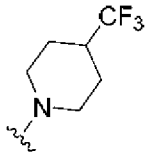
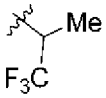
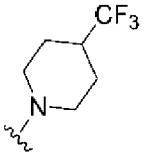
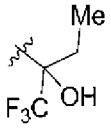


實例	名稱	R^1	R^2	MS離子觀測值	RT (方法)
1138	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺			699.9	1.63 (3)
1139	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺			716.3	2.15 (4)
1140	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-氯-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]苯甲醯胺			626.1	1.47 (3)
1141	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺			648.4	1.84 (4)
1142	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺			608.4, 608.4	1.80, 1.83 (4)

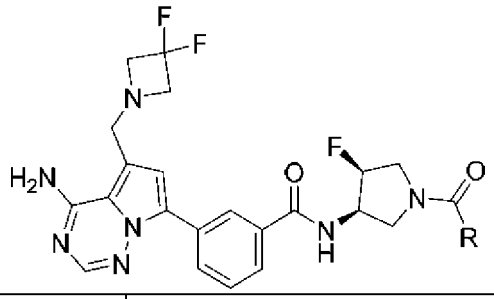
1143	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-氟環丙烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺			594.4	1.42 (3)
1144	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺			596.4	1.89 (4)
1145	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺			618.1	1.32 (3)
1146	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺			592.4	1.90 (4)
1147	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-氯-N-[(3R,4S)-1-(4,4-二氟環己烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]苯甲醯胺			654.4	1.94 (4)
1148	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-氯-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]苯甲醯胺			640.2	1.87 (4)

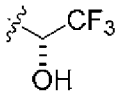
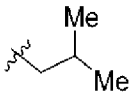
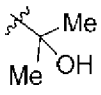
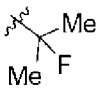
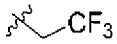
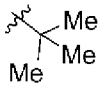
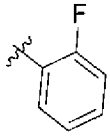
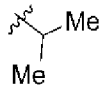
1149	5-(4-胺基-5-{[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-氟環丙烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺			626.1	1.47 (3)
1150	5-(4-胺基-5-{[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺			678.3	1.61 (3)
1151	5-(4-胺基-5-{[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺			640.3, 640.3	2.02, 2.04 (3)
1152	5-(4-胺基-5-{[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺			628.3	1.50 (3)
1153	5-(4-胺基-5-{[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺			694.1	1.51 (3)
1154	5-(4-胺基-5-{[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-			624.1	1.49 (3)

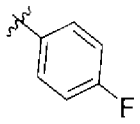
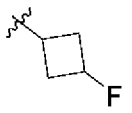
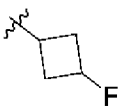
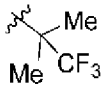
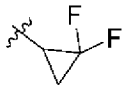
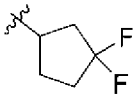
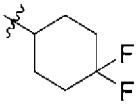
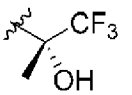
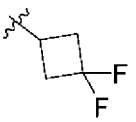
	2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺				
1155	5-(4-胺基-5-{[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺			650.1	2.06 (4)
1156	5-(4-胺基-5-{[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺			748.3	2.34 (4)
1157	5-(4-胺基-5-{[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-氯-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]苯甲醯胺			658.3	1.49 (3)
1158	5-(4-胺基-5-{[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺			662.3	1.52 (3)
1159	5-(4-胺基-5-{[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]苯			680.3	1.44 (3)

	甲醯胺				
1160	5-(4-胺基-5-{[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-氯-N-[(3R,4S)-1-(4,4-二氟環己烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]苯甲醯胺			686.4	1.56 (3)
1161	5-(4-胺基-5-{[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-氯-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]苯甲醯胺			672.4	1.54 (3)
1162	5-(4-胺基-5-{[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺			664.3	1.52 (3)
1163	5-(4-胺基-5-{[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-氯-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-羥基-2-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺			694.3	1.53 (3)

【0582】 **表43.** 表43中之化合物係藉由**實例57**、**63**及**562**中詳述之方法製備。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。若立體化學不確定，則產物以非對映異構體之混合物形式分離。使用如所指示之**方法1**、**2**、**3**或**4**測定LC/MS滯留時間(RT)（以分鐘為單位)。方法描述於製備方法部分中。

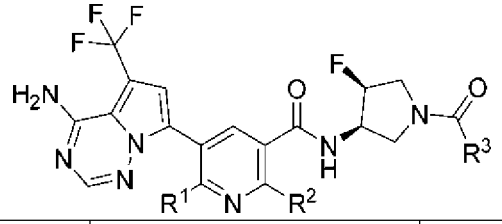


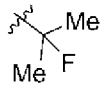
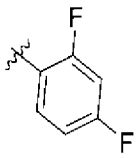
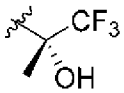
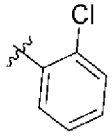
實例	名稱	R	MS離子觀測值	RT (方法)
1164	3-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		572.3	1.73 (2)
1165	3-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		530.3	1.82 (2)
1166	3-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		532.1	1.50 (2)
1167	3-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		534.3	1.73 (2)
1168	3-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-環丁烷羰基-4-氟吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		528.3	1.78 (2)
1169	3-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		556.3	1.76 (2)
1170	3-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二甲基丙醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		530.1	1.43 (1)
1171	3-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		568.2	1.84 (2)
1172	3-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-甲基丙醯		516.1	1.32 (1)

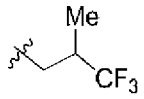
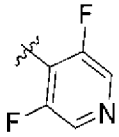
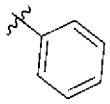
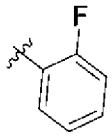
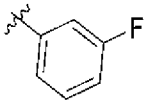
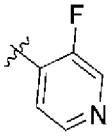
	基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺			
1173	3-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		568.1	1.76 (2)
1174	3-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		546.2	1.75 (2)
1175	3-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		546.1	1.72 (2)
1176	3-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		584.2	1.94 (2)
1177	3-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		550.1	1.66 (2)
1178	3-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		578.1	1.84 (2)
1179	3-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(4,4-二氟環己烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		592.1	1.78 (2)
1180	3-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		586.0	1.66 (2)
1181	3-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		564.3	1.66 (2)

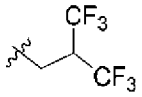
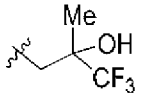
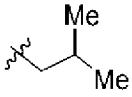
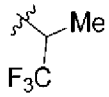
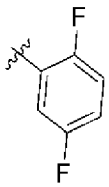
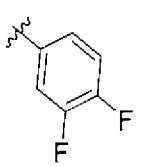
【0583】 **表44.** **表44**中之化合物係藉由**實例563**中詳述之方法製備。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。若立體化學不確定，則產物以非對映異構體之混合物形式分離。

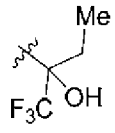
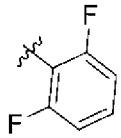
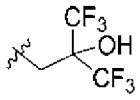
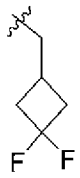
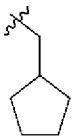
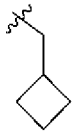
使用如所指示之**方法1、2、3或4**測定LC/MS滯留時間(RT)（以分鐘為單位)。方法描述於製備方法部分中。

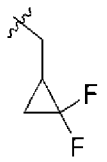
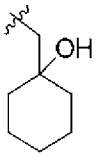
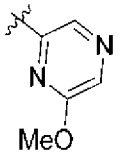
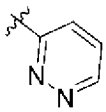
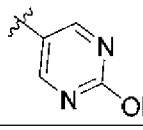


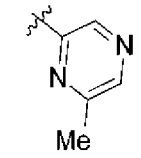
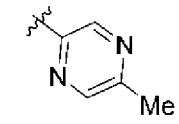
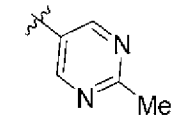
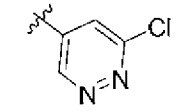
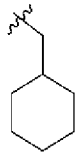
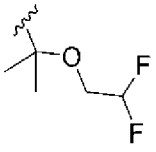
實例	**名稱**	**R^1**	**R^2**	**R^3**	**MS離子觀測值**	**RT (方法)**
1182	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-氟環丙烷羰基)吡咯啶-3-基]-2,6-二甲基吡啶-3-甲醯胺	Me	Me		524.3	1.36 (4)
1183	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2,6-二甲基吡啶-3-甲醯胺	Me	Me		526.2	1.37 (4)
1184	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,4-二氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2,6-二甲基吡啶-3-甲醯胺	Me	Me		578.3	1.46 (4)
1185	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2,6-二甲基吡啶-3-甲醯胺	Me	Me		578.3	1.35 (4)
1186	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2-氯苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-	Me	Me		575.9	1.59 (4)

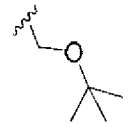
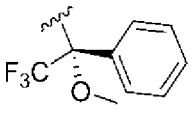
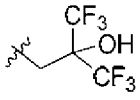
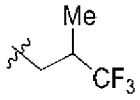
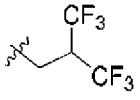
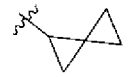
	基]-2,6-二甲基吡啶-3-甲醯胺					
1187	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2,6-二甲基吡啶-3-甲醯胺	Me	Me		576	(4)1.65
1188	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,5-二氟吡啶-4-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2,6-二甲基吡啶-3-甲醯胺	Me	Me		579.3	1.31 (4)
1189	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-苯甲醯基-4-氟吡咯啶-3-基]-2,6-二甲基吡啶-3-甲醯胺	Me	Me		541.9	1.53 (4)
1190	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2,6-二甲基吡啶-3-甲醯胺	Me	Me		560.2	1.41 (4)
1191	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2,6-二甲基吡啶-3-甲醯胺	Me	Me		560	1.57 (4)
1192	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟吡啶-4-羰基)吡咯啶-3-基]-2,6-二甲基吡啶-3-甲醯胺	Me	Me		561.1	1.22 (4)

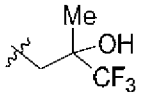
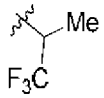
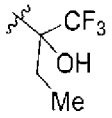
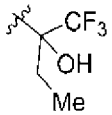
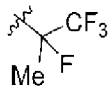
1193	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2,6-二甲基吡啶-3-甲醯胺	Me	Me		630.3	1.7 (4)
1194	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2,6-二甲基吡啶-3-甲醯胺	Me	Me		592.4	1.4 (4)
1195	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2,6-二甲基吡啶-3-甲醯胺	Me	Me		522.2	1.42 (4)
1196	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2,6-二甲基吡啶-3-甲醯胺	Me	Me		562.3	1.45 (4)
1197	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,5-二氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2,6-二甲基吡啶-3-甲醯胺	Me	Me		578.3	1.46 (4)
1198	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,4-二氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2,6-二甲基吡啶-3-甲醯胺	Me	Me		578.2	1.29 (3)

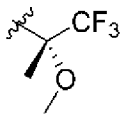
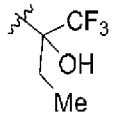
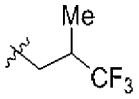
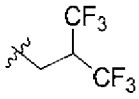
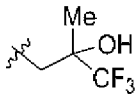
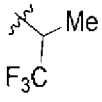
1199	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-羥基-2-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2,6-二甲基吡啶-3-甲醯胺	Me	Me		592	1.16 (3)
1200	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,6-二氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2,6-二甲基吡啶-3-甲醯胺	Me	Me		578.3	1.20 (3)
1201	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2,6-二甲基吡啶-3-甲醯胺	Me	Me		646.3	1.52 (3)
1202	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-[2-(3,3-二氟環丁基)乙醯基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	H	OMe		572.1	1.91 (4)
1203	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2-環戊基乙醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	H	OMe		550.4	2.05 (4)
1204	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2-環丁基乙醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	H	OMe		536.2	1.85 (4)

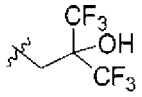
1205	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-[2-(2,2-二氟環丙基)乙醯基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	H	OMe		558	1.73 (4)
1206	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2-環丙基乙醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	H	OMe		522	1.69 (4)
1207	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-(1-甲基環丙基)乙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	H	OMe		536	1.81 (4)
1208	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-(1-羥基環己基)乙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	H	OMe		580.4	1.83 (4)
1209	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(6-甲氧基吡啡-2-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	H	OMe		576.32, 576.33	1.71, 1.91 (4)
1210	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(噠啡-3-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	H	OMe		546.1	1.51 (4)
1211	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-	H	OMe		576.2	1.61 (4)

	[(3R,4S)-4-氟-1-(2-甲氧基嘧啶-5-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺					
1212	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(6-甲基吡吩-2-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	H	OMe		560.1	1.63 (4)
1213	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(5-甲基吡吩-2-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	H	OMe		560.1	1.63 (4)
1214	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-甲基嘧啶-5-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	H	OMe		559.9	1.49 (3)
1215	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(6-氯噠吩-4-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	H	OMe		580.2	1.62 (3)
1216	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2-環己基乙醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	H	OMe		564.3	2.05 (4)
1217	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-[2-(2,2-二氟乙氧基)-2-甲基丙醯基]-4-氟吡咯啶-3-	H	OMe		590.1	1.89 (2)

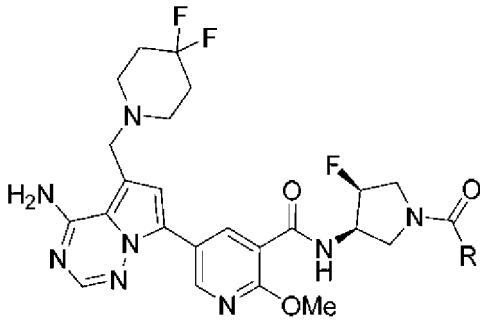
	基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺					
1218	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-[2-(第三丁氧基)乙醯基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	H	OMe		554.2	1.79 (2)
1219	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2S)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-苯基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	H	OMe		656.1	2.28 (2)
1220	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	H	OMe		648.3	2.11 (2)
1221	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	H	OMe		578.4	1.86 (1)
1222	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	H	OMe		632.3	2.12 (2)
1223	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-{螺[2.2]戊烷-1-羰基}吡	H	OMe		534.3	1.84 (2)

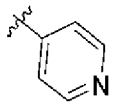
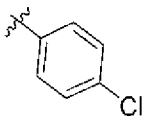
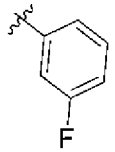
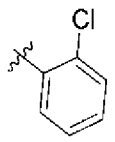
	咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺					
1224	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	H	OMe		594.1	1.83 (2)
1225	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	H	OMe		564.2	1.88 (2)
1226	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-羥基-2-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	H	OMe		594.0	1.86 (2)
1227	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-羥基-2-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	H	OMe		594.2	1.86 (2)
1228	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2,2,2-三氟乙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	H	OMe		536.2	1.99 (4)
1229	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2,3,3,3-四氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯	H	OMe		582.2	2.03 (4)

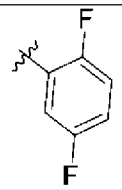
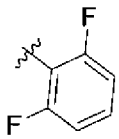
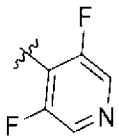
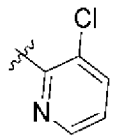
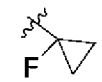
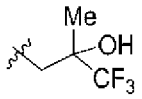
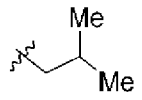
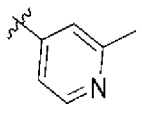
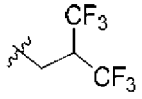
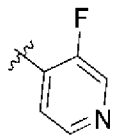
	胺					
1230	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	H	OMe		594.1	
1231	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-羥基-2-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺	H	Me		578.4	1.30 (1)
1232	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺	H	Me		562.3	1.52 (2)
1233	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺	H	Me		616.3	1.62 (1)
1234	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺	H	Me		578.3	1.38 (1)
1235	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-	H	Me		548.3	1.49 (2)

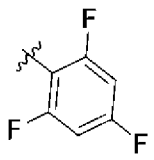
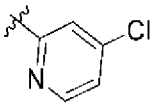
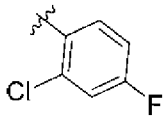
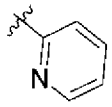
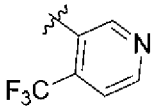
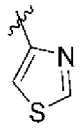
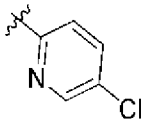
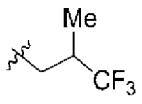
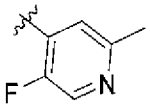
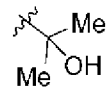
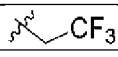
	甲基吡啶-3-甲醯胺					
1236	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲基吡啶-3-甲醯胺	**H**	Me		632.0	1.77 (2)

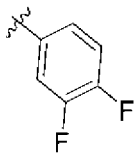
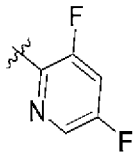
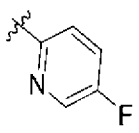
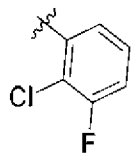
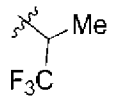
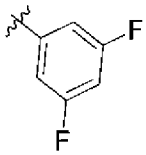
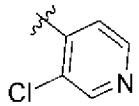
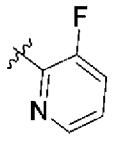
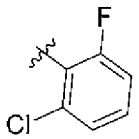
【0584】 **表45.** **表45**中之化合物係藉由**實例57**、**63**及**563**中詳述之方法製備。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。若立體化學不確定，則產物以非對映異構體之混合物形式分離。使用如所指示之**方法1**、**2**、**3**或**4**測定LC/MS滯留時間(RT)（以分鐘為單位)。方法描述於製備方法部分中。



實例	**名稱**	**R**	**MS離子觀測值**	**RT (方法)**
1237	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(吡啶-4-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		610.2	1.64 (4)
1238	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(4-氯苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		643	2.07 (4)
1239	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		627.2	2.01 (4)
1240	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(2-氯苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		643	2.00 (4)

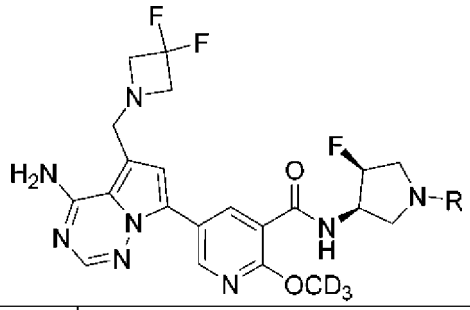
1241	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(2,5-二氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		645.1	1.98 (4)
1242	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(2,6-二氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		645.1	1.96 (4)
1243	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(3,5-二氟吡啶-4-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		646.1	1.91 (4)
1244	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(3-氯吡啶-2-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		644.2	1.90 (4)
1245	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1-氟環丙烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		591.2	1.92 (4)
1246	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		659.1	1.93 (4)
1247	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		589	2.01 (4)
1248	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-甲基吡啶-4-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		624.2	1.80 (4)
1249	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		697.1	2.20 (4)
1250	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟吡啶-4-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		628	1.74 (4)

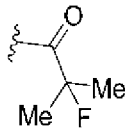
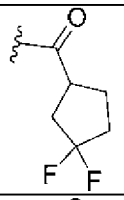
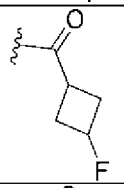
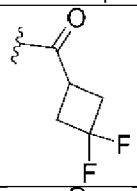
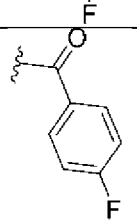
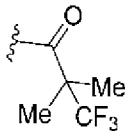
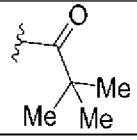
1251	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2,4,6-三氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		663.1	2.01 (4)
1252	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(4-氯吡啶-3-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		644.1	1.85 (4)
1253	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(2-氯-4-氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		661.2	2.09 (4)
1254	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(吡啶-2-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		610.2	1.41 (3)
1255	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		678.4	1.53 (3)
1256	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1,3-噻唑-4-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		616.2	1.40 (3)
1257	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(5-氯吡啶-2-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		644.1	1.63 (3)
1258	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		642.9	1.65 (3)
1259	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(5-氟-2-甲基吡啶-4-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		641.9	1.41 (3)
1260	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		591.2	1.35 (3)
1261	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲		615.2	1.39

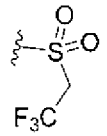
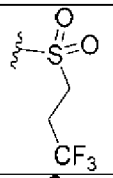
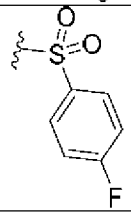
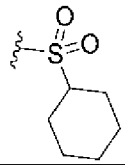
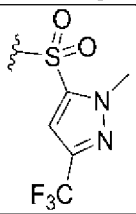
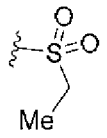
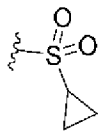
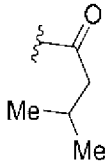
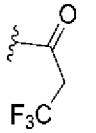
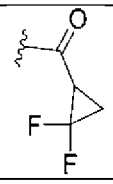
	基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			(3)
1262	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(3,4-二氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		644.9	1.63 (3)
1263	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(3,5-二氟吡啶-2-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		645.9	1.48 (3)
1264	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(5-氟吡啶-2-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		628.3	1.42 (3)
1265	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(2-氯-3-氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		660.9	1.65 (3)
1266	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		629.2	1.46 (3)
1267	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(3,5-二氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		645.1	1.54 (3)
1268	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(3-氯吡啶-4-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		644.2	1.32 (3)
1269	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟吡啶-2-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		628.2	1.44 (3)
1270	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(2-氯-6-氟苯甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		661	2.11 (3)

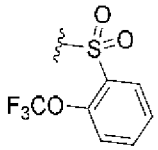
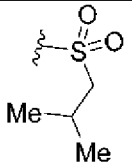
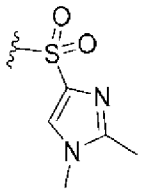
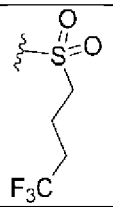
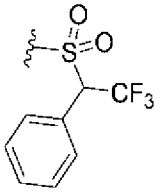
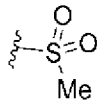
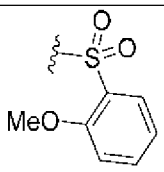
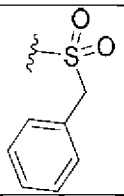
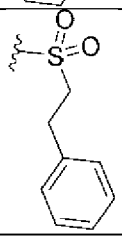
【0585】 **表46.** **表46**中之化合物係藉由**實例57**、**63**及**563**中詳述之方法製備。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為

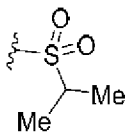
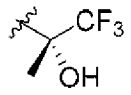
單獨條目。若立體化學不確定，則產物以非對映異構體之混合物形式分離。使用如所指示之**方法1、2、3或4**測定LC/MS滯留時間(RT)（以分鐘為單位）。方法描述於製備方法部分中。



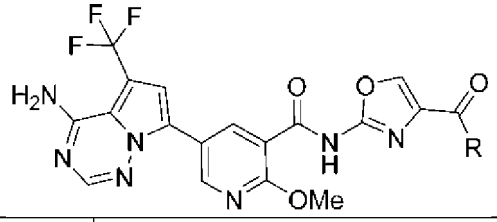
實例	名稱	R	MS離子觀測值	RT (方法)
1271	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺		568.1	1.88 (2)
1272	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺		612.4	1.84 (2)
1273	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺		580.41, 580.41	1.70, 1.73 (2)
1274	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺		598.4	1.81 (2)
1275	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺		602.4	1.85 (2)
1276	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺		618.4	1.98 (2)
1277	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二甲基丙醯基)-4-氟吡咯		564.4	1.85 (2)

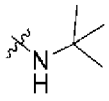
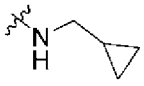
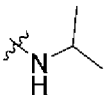
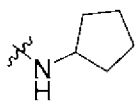
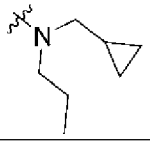
	啶-3-基]-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺			
1278	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2,2,2-三氟乙烷磺醯基)吡咯啶-3-基]-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺		626.3	1.88 (4)
1279	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟丙烷磺醯基)吡咯啶-3-基]-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺		640.2	1.95 (4)
1280	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4-氟苯磺醯基)吡咯啶-3-基]-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺		638.1	1.95 (4)
1281	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(環己烷磺醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺		626.3	2.02 (4)
1282	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-{[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]磺醯基}吡咯啶-3-基]-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺		692.2	1.89 (4)
1283	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(乙烷磺醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺		572.1	1.67 (4)
1284	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(環丙烷磺醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺		584.1	1.71 (4)
1285	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺		564.5	1.47 (1)
1286	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺		590.4	1.40 (1)
1287	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺		584.1	1.24 (1)

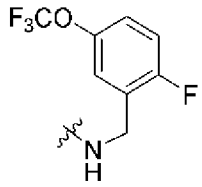
1288	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-(三氟甲氧基)苯磺醯基]吡咯啶-3-基]-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺		704.1	1.85 (3)
1289	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-甲基丙烷磺醯基)吡咯啶-3-基]-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺		600.3	1.56 (3)
1290	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-[(1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺		638.3	1.22 (3)
1291	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟丁烷磺醯基)吡咯啶-3-基]-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺		654.3	1.61 (3)
1292	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-環丙基甲烷磺醯基-4-氟吡咯啶-3-基]-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺		598.1	1.41 (3)
1293	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2,2,2-三氟-1-苯基乙烷磺醯基)吡咯啶-3-基]-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺		702.2	1.79 (3)
1294	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-甲烷磺醯基吡咯啶-3-基]-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺		558.3	1.24 (3)
1295	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-甲氧基苯磺醯基)吡咯啶-3-基]-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺		650.3	1.55 (3)
1296	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-苯基甲烷磺醯基吡咯啶-3-基]-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺		634.1	1.55 (3)
1297	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-苯基乙烷磺醯基)吡咯啶-3-基]-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺		648.2	1.64 (3)

1298	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(丙烷-2-磺醯基)吡咯啶-3-基]-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺		586.4	1.43 (3)
1299	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺		620.0	1.88 (2)

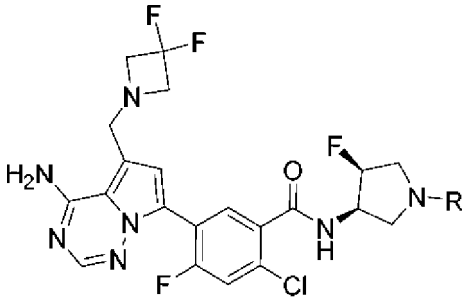
【0586】 **表47.** **表47**中之化合物係藉由**實例10**中詳述之方法製備。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。若立體化學不確定，則產物以非對映異構體之混合物形式分離。使用如所指示之**方法1、2、3或4**測定LC/MS滯留時間(RT) (以分鐘為單位)。方法描述於製備方法部分中。

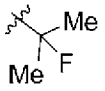
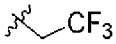
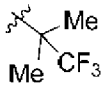
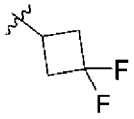


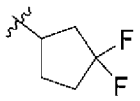
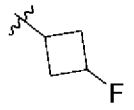
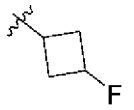
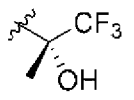
實例	**名稱**	**R**	**MS離子觀測值**	**RT (方法)**
1300	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[4-(第三丁基胺甲醯基)-1,3-噁唑-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		519.3	1.73 (4)
1301	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{4-[(環丙基甲基)胺甲醯基]-1,3-噁唑-2-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		517.3	1.78 (4)
1302	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基-N-{4-[(丙-2-基)胺甲醯基]-1,3-噁唑-2-基}吡啶-3-甲醯胺		505	1.59 (3)
1303	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[4-(環戊基胺甲醯基)-1,3-噁唑-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		531	1.74 (3)
1304	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{4-[(環丙基甲基)(丙基)胺甲醯基]-1,3-噁唑-2-基}-		559.3	1.97 (3)

	2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			
1305	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[5-({[2-氟-5-(三氟甲氧基)苯基]甲基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		671.2	2.15 (3)

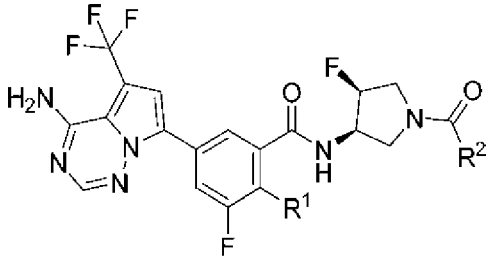
【0587】 **表48.** **表48**中之化合物係藉由**實例57**、**63**及**562**中詳述之方法製備。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。若立體化學不確定，則產物以非對映異構體之混合物形式分離。使用如所指示之**方法1**、**2**、**3**或**4**測定LC/MS滯留時間(RT)（以分鐘為單位)。方法描述於製備方法部分中。

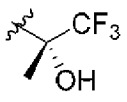


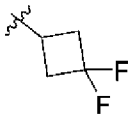
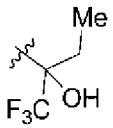
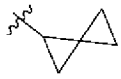
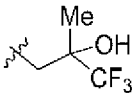
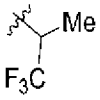
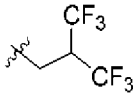
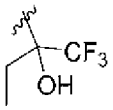
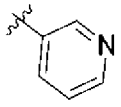
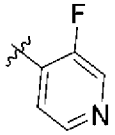
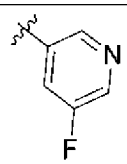
實例	**名稱**	**R**	**MS離子觀測值**	**RT (方法)**
1306	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-氯-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		586.3	1.4 (1)
1307	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-氯-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		608.0	1.66 (2)
1308	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-氯-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		636.3	1.54 (1)
1309	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-氯-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟苯甲醯胺		616.3	1.39 (1)

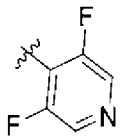
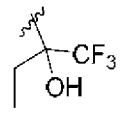
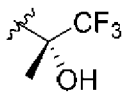
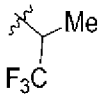
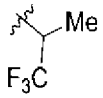
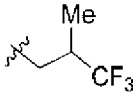
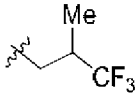
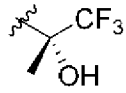
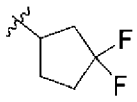
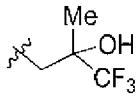
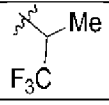
1310	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-氯-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟苯甲醯胺		630.3	1.81 (2)
1311	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-氯-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		598.3	1.31 (1)
1312	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-氯-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟環丁烷羰基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		598.1	1.68 (2)
1313	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-氯-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺		638.3	1.7 (2)

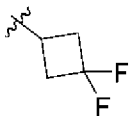
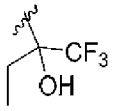
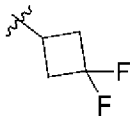
【0588】 **表49**. **表49**中之化合物係藉由**實例562**及**567**中詳述之方法製備。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。若立體化學不確定，則產物以非對映異構體之混合物形式分離。使用如所指示之**方法1、2、3或4**測定LC/MS滯留時間(RT) (以分鐘為單位)。方法描述於製備方法部分中。



實例	**名稱**	**R^1**	**R^2**	**MS離子觀測值**	**RT (方法)**
1314	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-5-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	H		567.2	1.66 (1)

1315	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-5-氟苯甲醯胺	H		545.3	1.70 (1)
1316	3-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-5-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-羥基-2-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	H		581.4	1.78 (1)
1317	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-{螺[2.2]戊烷-1-羰基}吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		535.1	1.79 (1)
1318	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		595.1	1.77 (1)
1319	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		565.1	1.83 (2)
1320	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		633.3	2.03 (2)
1321	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-羥基-2-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		595.2	1.70 (1)
1322	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(吡啶-3-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		546.0	1.53 (2)
1323	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-氟吡啶-4-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		564.3	1.68 (2)
1324	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(5-氟吡啶-3-羰基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺	Me		564.3	1.64 (1)

1325	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,5-二氟吡啶-4-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-3-氟-2-甲基苯甲醯胺	Me		582.3	1.75 (2)
1326	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-羥基-2-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		615.2	1.91 (2)
1327	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		601.2	1.76 (1)
1328	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		585.3	1.80 (3)
1329	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		585.1	1.80 (3)
1330	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		599.1	
1331	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-氯-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	Cl		599.1	
1332	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2,3-二氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	F		585.1	1.72 (4)
1333	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2,3-二氟苯甲醯胺	F		577.1	1.88 (4)
1334	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2,3-二氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	F		599.1	1.78 (4)
1335	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2,3-二氟-N-	F		569.1	1.75 (3)

	[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]苯甲醯胺				
1336	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2,3-二氟苯甲醯胺	F		563.3	1.76 (4)
1337	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2,3-二氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-羥基-2-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]苯甲醯胺	F		599.0	1.88 (4)
1338	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-乙基-3-氟苯甲醯胺	Et		573.0	1.84 (4)

【0589】 **表49.** 表36至49之所選實例之NMR資料

實例	NMR
572	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.84 - 8.60 (m, 1H), 8.17 (d, J=11.0 Hz, 1H), 8.12 - 7.95 (m, 1H), 7.86 (br d, J=18.9 Hz, 1H), 7.68 - 7.29 (m, 6H), 5.48 - 5.12 (m, 1H), 4.91 - 4.54 (m, 1H), 4.05 - 3.40 (m, 7H), 2個可交換質子
593	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.70 (dd, J=13.8, 7.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.98 - 7.87 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 5.45 - 5.19 (m, 1H), 4.85 - 4.56 (m, 1H), 4.20 - 3.94 (m, 2H), 3.92 (d, J=1.9 Hz, 3H), 3.84 (d, J=6.4 Hz, 3H), 3.79 - 3.74 (m, 1H), 3.57 - 3.22 (m, 1H), 2個可交換質子
596	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.42 - 9.14 (m, 1H), 9.03 - 8.86 (m, 1H), 8.23 - 8.15 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J=4.7 Hz, 1H), 5.44 - 5.18 (m, 1H), 4.88 - 4.48 (m, 1H), 4.44 - 4.22 (m, 1H), 4.18 - 3.86 (m, 2H), 3.75 (br s, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.96 - 2.76 (m, 1H), 2個可交換質子
598	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.81 (br s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.25 - 8.19 (m, 2H), 7.72 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 5.41 - 5.15 (m, 1H), 4.82 - 4.57 (m, 1H), 4.32 - 3.36 (m, 4H), 1.52 - 1.41 (m, 6H), 2個可交換質子
599	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.71 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.23 - 8.17 (m, 2H), 7.71 (br d, J=9.1 Hz, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 5.42 - 5.07 (m, 1H), 4.85 - 4.51 (m, 1H), 4.33 - 3.41 (m, 4H), 1.63 - 1.47 (m, 6H), 2個可交換質子
629	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.11 - 9.00 (m, 1H), 8.33 (br d, J=10.7 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 5.48 - 5.07 (m, 1H), 4.83 - 4.50 (m, 1H), 4.18 - 3.26 (m, overlaps with water peak, 4H), 2.84 - 2.68 (m, 1H), 2.48 - 2.32 (m, 1H), 1.41 (br s, 3H), 3個可交換質子
630	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.01 (br dd, J=14.0, 7.0 Hz, 1H), 8.32 (br d, J=10.7 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.77 (br d, J=3.7 Hz, 2H), 5.43 - 5.11 (m, 1H), 4.99 - 4.48 (m, 1H), 4.25 - 3.27 (m, 4H), 1.65 - 1.42 (m, 6H), 2個可交換質子
631	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.17 - 8.92 (m, 1H), 8.33 (br d, J=10.7 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.78 (br s, 1H), 5.44 - 5.16 (m, 1H), 4.89 - 4.50 (m, 1H), 4.33 - 3.91 (m, 1H), 3.88 - 3.56 (m, 2H), 3.51 - 2.83 (m, 2H), 2.03 - 1.78 (m, 2H), 2個可交換質子

632	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.13 - 8.95 (m, 1H), 8.47 - 8.28 (m, 1H), 8.28 - 8.20 (m, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.78 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 5.45 - 5.16 (m, 1H), 4.90 - 4.52 (m, 1H), 4.34 (br s, 1H), 4.19 - 3.99 (m, 1H), 3.99 - 3.83 (m, 1H), 3.81 - 3.59 (m, 1H), 3.53 - 3.19 (m, 1H), 3.11 - 2.94 (m, 1H), 2.94 - 2.75 (m, 1H), 2個可交換質子
645	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.95 - 8.74 (m, 1H), 8.18 (d, J=15.9 Hz, 1H), 8.05 (br t, J=12.8 Hz, 1H), 7.90 - 7.75 (m, 1H), 7.70 - 7.57 (m, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 1H), 7.39 - 7.25 (m, 2H), 5.50 - 5.16 (m, 1H), 4.92 - 4.53 (m, 1H), 4.02 - 3.14 (m, 與水峰重疊, 4H), 2.79 - 2.63 (m, 2H), 1.20 - 1.09 (m, 3H), 2個可交換質子
646	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.84 (br dd, J=17.5, 6.9 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.06 (br d, J=12.2 Hz, 1H), 7.85 (br d, J=5.8 Hz, 2H), 7.64 (d, J=6.7 Hz, 2H), 5.42 - 5.16 (m, 1H), 4.78 - 4.45 (m, 1H), 4.02 - 3.41 (m, 3H), 3.34 - 3.14 (m, 1H), 2.78 - 2.68 (m, 2H), 2.23 - 2.07 (m, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.17 (br t, J=7.2 Hz, 3H), 0.96 - 0.79 (m, 6H), 2個可交換質子
647	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.88 - 8.77 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 - 8.02 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.38 - 5.12 (m, 1H), 4.69 - 4.45 (m, 1H), 4.43 - 4.26 (m, 1H), 4.04 - 3.45 (m, 2H), 3.35 - 3.16 (m, 1H), 2.78 - 2.69 (m, 2H), 1.34 - 1.27 (m, 6H), 1.17 (br t, J=7.2 Hz, 3H), 3個可交換質子
662	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.81 - 8.68 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (br d, J=11.3 Hz, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.58 (br s, 1H), 5.47 - 5.13 (m, 1H), 4.86 - 4.43 (m, 1H), 4.05 - 3.56 (m, 4H), 2.85 (br d, J=4.2 Hz, 1H), 2.73 - 2.54 (m, 1H), 2.46 - 2.31 (m, 1H), 2.29 (br s, 3H), 1.17 - 1.01 (m, 3H), 2個可交換質子
663	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.82 (br dd, J=12.8, 7.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 (br d, J=11.3 Hz, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.63 (d, J=4.3 Hz, 1H), 5.43 - 5.16 (m, 1H), 4.79 - 4.48 (m, 1H), 3.96 - 3.62 (m, 3H), 3.43 - 3.13 (m, 2H), 2.28 (br s, 3H), 2.22 - 2.01 (m, 4H), 1.98 - 1.82 (m, 1H), 1.74 (br d, J=11.0 Hz, 1H), 2個可交換質子
664	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.95 - 8.75 (m, 1H), 8.25 - 8.19 (m, 1H), 8.08 (br dd, J=10.8, 5.0 Hz, 1H), 7.92 (br d, J=4.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J=4.3 Hz, 1H), 5.49 - 5.18 (m, 1H), 4.84 - 4.43 (m, 1H), 4.09 - 3.79 (m, 2H), 3.76 - 3.58 (m, 2H), 3.57 - 3.27 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2個質子已交換
667	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.87 - 8.73 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.69 (d, J=3.4 Hz, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 1H), 5.42 - 5.16 (m, 1H), 4.69 - 4.53 (m, 1H), 4.43 - 3.36 (m, 4H與水合併), 2.29 (s, 3H), 1.53 (s, 3H)
668	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.88 - 8.74 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (br d, J=11.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.68 (d, J=5.2 Hz, 1H), 5.45 - 5.17 (m, 1H), 4.83 - 4.52 (m, 1H), 4.11 - 3.18 (m, 4H), 2.78 - 2.59 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.09 - 0.94 (m, 6H)
670	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.89 - 8.73 (m, 1H), 8.21 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.08 (br t, J=11.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.85 (m, 1H), 7.72 - 7.58 (m, 3H), 7.30 (t, J=8.9 Hz, 2H), 5.48 - 5.17 (m, 1H), 4.88 - 4.50 (m, 1H), 4.11 - 3.51 (m, 4H), 2.28 (br d, J=16.5 Hz, 3H)
677	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.89 - 8.76 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (ddd, J=11.3, 4.5, 1.7 Hz, 1H), 7.92 (dd, J=4.2, 1.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J=6.1 Hz, 1H), 5.46 - 5.15 (m, 1H), 4.83 - 4.53 (m, 1H), 3.96 - 3.57 (m, 3H與水合併), 3.48 - 3.26 (m, 1H), 3.23 - 3.09 (m, 1H), 2.88 - 2.71 (m, 4H), 2.30 (s, 3H)
680	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.66 (br dd, J=14.2, 7.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (br d, J=13.1 Hz, 1H), 8.10 (br d, J=11.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J=3.7 Hz,

	1H), 5.42 - 5.14 (m, 1H), 4.85 - 4.50 (m, 1H), 3.96 (重疊br d, J=5.8 Hz, 3H), 4.03 - 3.19 (重疊m, 4H), 2.23 - 2.07 (m, 2H), 2.07 - 1.95 (m, 1H), 0.92 (dt, J=6.6, 3.4 Hz, 6H), 2個可交換質子
681	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.83 - 8.60 (m, 1H), 8.24 - 8.11 (m, 2H), 8.11 - 7.99 (m, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.33 - 7.33 (m, 1H), 5.53 - 5.12 (m, 1H), 4.86 - 4.61 (m, 1H), 3.98 - 3.90 (重疊m, 3H) 4.07 - 3.41 (重疊m, 部分抑制, 4H), 2個可交換質子
682	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.65 (br dd, J=13.3, 7.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (br d, J=13.4 Hz, 1H), 8.08 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 7.62 (br d, J=3.4 Hz, 1H), 5.39 - 5.12 (m, 1H), 4.87 - 4.49 (m, 1H), 3.95 (br d, J=3.7 Hz, 3H), 3.91 - 3.10 (m, 5H), 2.26 - 2.03 (m, 4H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.76 (br s, 1H), 2個可交換質子
686	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.75 - 8.61 (m, 1H), 8.24 - 8.15 (m, 2H), 8.10 (dd, J=11.0, 1.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J=3.1 Hz, 1H), 7.07 (br d, J=5.9 Hz, 1H), 5.39 - 5.15 (m, 1H), 4.77 - 4.55 (m, 1H), 4.49 - 4.25 (m, 1H), 4.11 - 3.31 (m, 6H), 1.53 (s, 3H)
687	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.66 (br dd, J=14.8, 7.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.17 (br d, J=13.4 Hz, 1H), 8.09 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 7.63 (br d, J=4.0 Hz, 1H), 5.39 - 5.19 (m, 1H), 5.19 - 4.89 (m, 1H), 4.88 - 4.53 (m, 1H), 3.95 (br d, J=4.3 Hz, 3H), 3.92 - 3.16 (m, 4H), 2.78 - 2.46 (m, 3H), 2.43 - 2.36 (m, 1H), 2.31 - 2.12 (m, 1H), 2個可交換質子
688	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.70 (br dd, J=19.5, 7.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.45 - 5.16 (m, 1H), 4.90 - 4.54 (m, 1H), 4.32 - 3.97 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91 - 3.57 (m, 1H), 3.44 (br s, 2H), 1.50 - 0.91 (m, 4H), 2個可交換質子
689	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.67 (br dd, J=16.6, 7.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.15 (br d, J=13.1 Hz, 1H), 8.11 - 8.03 (m, 1H), 7.60 (br d, J=4.3 Hz, 1H), 5.46 - 5.14 (m, 1H), 4.85 - 4.54 (m, 1H), 4.10 - 3.78 (重疊m, 1H), 3.94 (br d, J=9.5 Hz, 3H), 3.75 - 3.18 (m, 3H), 2.69 - 2.55 (m, 1H), 2.04 (br d, J=8.9 Hz, 2H), 1.96 - 1.69 (m, 4H), 1.65 - 1.45 (m, 2H), 2個可交換質子
690	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.94 (d, J=16.3 Hz, 1H), 8.73 (dd, J=14.0, 7.6 Hz, 1H), 8.24 - 8.14 (m, 2H), 8.10 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J=3.3 Hz, 1H), 5.48 - 5.20 (m, 1H), 4.91 - 4.55 (m, 1H), 4.24 - 2.91 (m, 9H與水合併)
701	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.98 - 8.83 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.63 (d, J=3.4 Hz, 1H), 5.41 - 5.14 (m, 1H), 4.90 - 4.46 (m, 1H), 4.11 - 3.50 (m, 3H), 3.47 - 3.17 (m, 1H), 2.92 - 2.78 (m, 1H), 2.75 - 2.57 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.42 - 2.16 (m, 1H), 1.15 - 1.07 (m, 3H), 2個可交換質子
702	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.02 - 8.90 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15 - 8.10 (m, 1H), 8.00 (br s, 2H), 7.60 (d, J=2.4 Hz, 2H), 5.44 - 5.13 (m, 1H), 4.87 - 4.51 (m, 1H), 4.23 - 3.84 (m, 2H), 3.82 - 3.56 (m, 1H), 3.39 - 2.87 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2個質子已交換
709	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.97 - 8.85 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (dd, J=3.6, 2.0 Hz, 1H), 8.04 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J=2.6 Hz, 1H), 5.44 - 5.15 (m, 1H), 4.83 - 4.52 (m, 1H), 4.42 - 4.26 (m, 1H), 4.16 - 3.59 (m, 3H與水合併), 3.50 - 3.24 (m, 1H), 3.10 - 2.76 (m, 2H), 2.45 (s, 3H)
711	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.00 - 8.85 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.17 - 8.11 (m, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.43 - 5.14 (m, 1H), 4.83 - 4.47 (m, 1H), 4.16 - 3.56 (m, 4H), 3.35 - 2.66 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 2個可交換質子
719	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.31 - 9.21 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94 (q,

	J=7.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.39 - 5.06 (m, 1H), 4.81 - 4.53 (m, 1H), 4.01 - 3.75 (m, 2H), 3.74 - 3.49 (m, 1H), 3.44 - 3.11 (m, 1H), 2.24 - 2.07 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 0.94 - 0.88 (m, 6H), 2個可交換質子
720	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.38 - 9.24 (m, 1H), 8.89 (d, J=12.7 Hz, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 1H), 8.00 - 7.88 (m, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 2H), 5.45 - 5.15 (m, 1H), 4.90 - 4.52 (m, 1H), 4.24 - 3.83 (m, 2H), 3.76 (s, 1H), 3.14 - 2.89 (m, 2H)。1個質子在水峰下方。
721	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.41 - 9.14 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 - 7.87 (m, 1H), 7.41 - 7.26 (m, 2H), 5.44 - 4.94 (m, 1H), 4.84 - 4.48 (m, 1H), 4.24 - 3.79 (m, 2H), 3.77 - 3.12 (m, 2H), 2.94 - 2.66 (m, 1H), 2.48 - 2.29 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 3個可交換質子
722	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.39 - 9.17 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98 - 7.86 (m, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 - 7.06 (m, 1H), 5.35 - 5.14 (m, 1H), 4.74 - 4.53 (m, 1H), 4.46 - 3.26 (m, 4H), 1.52 (s, 3H), 2個可交換質子
734	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.20 - 8.95 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.80 (br t, J=7.5 Hz, 1H), 7.28 (br s, 2H), 6.45 - 6.31 (m, 1H), 5.51 - 5.13 (m, 1H), 4.76 - 4.45 (m, 1H), 4.20 - 3.43 (m, 3H), 3.33 - 3.14 (m, 1H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.68 (q, J=7.4 Hz, 2H), 2.49 - 2.30 (m, 1H), 1.41 (br s, 3H), 1.22 (br t, J=7.3 Hz, 3H), 2個可交換質子
735	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.22 - 8.95 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.79 (br t, J=6.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 5.45 - 5.15 (m, 1H), 4.86 - 4.42 (m, 1H), 4.09 - 3.09 (m, 6H), 2.74 - 2.61 (m, 2H), 1.22 (br t, J=7.5 Hz, 3H), 2個可交換質子
736	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.14 - 9.01 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 5.46 - 5.12 (m, 1H), 4.89 - 4.50 (m, 1H), 4.42 - 4.21 (m, 1H), 4.18 - 3.47 (m, 3H), 3.34 - 3.15 (m, 1H), 3.09 - 2.93 (m, 1H), 2.91 - 2.72 (m, 1H), 2.72 - 2.62 (m, 2H), 1.21 (td, J=7.5, 2.4 Hz, 3H), 2個可交換質子
745	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.14 - 8.95 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.73 (br t, J=7.6 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.23 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 5.39 - 5.08 (m, 1H), 4.76 - 4.46 (m, 1H), 4.46 - 4.20 (m, 1H), 4.11 - 3.62 (m, 2H), 3.54 - 3.26 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.22 - 1.99 (m, 1H), 1.84 - 1.59 (m, 1H), 0.97 - 0.78 (m, 3H), 3個可交換質子
746	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.18 - 8.85 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.75 (br t, J=7.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.24 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 5.52 - 5.09 (m, 1H), 4.88 - 4.47 (m, 1H), 4.18 - 3.44 (m, 3H), 3.32 - 3.12 (m, 1H), 2.84 - 2.65 (m, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 3個可交換質子
747	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.08 (br dd, J=18.9, 7.3 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 - 7.62 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.25 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 5.52 - 5.06 (m, 1H), 4.94 - 4.56 (m, 1H), 4.31 - 3.50 (m, 3H), 3.53 - 3.10 (m, 部分在水峰下方, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.48 - 1.05 (m, 4H), 3個可交換質子
748	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.15 - 8.92 (m, 1H), 8.15 - 8.04 (m, 1H), 7.83 - 7.68 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 1H), 5.41 - 5.06 (m, 1H), 4.80 - 4.51 (m, 1H), 3,96 - 3.17 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.22 - 2.05 (m, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 0.91 (dt, J=6.5, 4.3 Hz, 6H), 2個可交換質子
759	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.97 - 8.85 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (dd, J=3.6, 2.0 Hz, 1H), 8.04 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J=2.6 Hz, 1H), 5.44 - 5.15 (m, 1H), 4.83 - 4.52 (m, 1H), 4.42 - 4.26 (m, 1H), 4.16 - 3.59 (m, 3H與水合併), 3.50 - 3.24 (m, 1H), 3.10 - 2.76 (m, 2H), 2.45 (s, 3H)

763	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.79 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.42 (br t, J=7.3 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.44 - 5.04 (m, 1H), 4.85 - 4.49 (m, 1H), 3.91 - 3.63 (m, 部分抑制, 4H), 3.55 - 3.31 (m, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 2.23 - 2.01 (m, 4H), 1.99 - 1.83 (m, 1H), 1.74 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 2個可交換質子
764	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.84 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.36 - 5.11 (m, 1H), 4.91 - 4.46 (m, 1H), 3.98 - 3.13 (m, 與水峰重疊, 4H), 2.22 - 2.05 (m, 2H), 2.03 - 1.89 (m, 1H), 0.94 - 0.77 (m, 6H), 2個可交換質子
771	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.65 (br d, J=6.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.42 (br t, J=7.7 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.40 - 5.18 (m, 1H), 5.17 - 4.84 (m, 1H), 4.77 - 4.42 (m, 1H), 3.93 - 3.22 (m, 與水峰重疊, 4H), 3.02 - 2.65 (m, 1H), 2.48 - 2.32 (m, 2H), 2.32 - 2.14 (m, 1H), 2個可交換質子
773	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.90 - 8.73 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.46 - 5.11 (m, 1H), 4.90 - 4.54 (m, 1H), 4.32 - 3.60 (m, 3H), 3.50 - 3.24 (m, 1H), 3.12 - 2.74 (m, 1H), 2.03 - 1.77 (m, 2H), 2個可交換質子
774	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 8.80 (br t, J=7.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.91 (br t, J=6.9 Hz, 1H), 7.67 (q, J=6.1 Hz, 1H), 7.42 (br t, J=7.6 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.21 (br d, J=3.7 Hz, 1H), 5.35 - 5.13 (m, 1H), 4.69 - 4.51 (m, 1H), 4.46 - 4.25 (m, 1H), 4.04 - 3.12 (m, 3H), 1.52 (s, 3H)
775	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.85 - 8.71 (m, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 1H), 8.05 (br t, J=7.5 Hz, 1H), 7.58 (br t, J=10.1 Hz, 1H), 7.38 (s, 2H), 5.45 - 5.10 (m, 1H), 4.84 - 4.49 (m, 1H), 4.08 - 3.15 (m, 6H), 2個可交換質子
776	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.79 - 8.65 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.10 - 8.02 (m, 1H), 7.58 (br t, J=10.1 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.39 - 5.08 (m, 1H), 4.71 - 4.46 (m, 1H), 4.43 - 4.22 (m, 1H), 4.06 - 3.54 (m, 2H), 1.32 - 1.26 (m, 6H), 3個可交換質子
777	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.84 - 8.69 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 1H), 7.57 (br t, J=9.0 Hz, 2H), 7.37 (s, 2H), 5.39 - 5.12 (m, 1H), 4.81 - 4.46 (m, 1H), 4.01 - 3.12 (m, 4H), 2.27 - 1.89 (m, 3H), 0.90 (s, 6H), 2個可交換質子
778	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.72 (br dd, J=15.6, 7.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.08 - 7.99 (m, 1H), 7.57 (br t, J=10.1 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.40 - 4.83 (m, 2H), 4.77 - 4.47 (m, 1H), 3.98 - 3.40 (m, 3H), 3.38 - 2.65 (m, 部分抑制, 3H), 2.44 - 2.32 (m, 2H), 2.31 - 2.16 (m, 1H), 2個可交換質子
783	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.76 (dd, J=13.2, 7.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.46 - 5.16 (m, 1H), 4.84 - 4.51 (m, 1H), 4.43 - 4.24 (m, 1H), 4.16 - 3.42 (m, 4H), 3.10 - 2.75 (m, 2H).
784	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.97 - 8.86 (m, 1H), 8.79 (dd, J=18.4, 7.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (td, J=8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.61 (t, J=10.2 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.47 - 5.15 (m, 1H), 4.86 - 4.51 (m, 1H), 4.22 - 3.85 (m, 2H), 3.82 - 3.45 (m, 2H), 3.19 - 2.88 (m, 2H)
790	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.73 (br dd, J=19.1, 6.9 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 7.57 (br t, J=10.1 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.08 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 5.36 - 5.13 (m, 1H), 4.72 - 4.51 (m, 1H), 4.45 - 4.23 (m, 1H), 4.06 - 3.56 (m, 2H), 3.40 - 3.11 (m, 1H), 1.52 (s, 3H)
791	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (br dd, J=11.2, 7.4 Hz, 1H), 8.09 (s,

	1H), 7.79 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.19 (m, 2H), 5.41 - 5.07 (m, 1H), 4.79 - 4.31 (m, 1H), 3.90 - 3.07 (m, 與水峰重疊, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.25 - 2.02 (m, 4H), 1.99 - 1.85 (m, 1H), 1.78 (br dd, J=8.3, 5.0 Hz, 1H), 2個可交換質子
792	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.87 - 8.60 (m, 1H), 8.08 (br d, J=11.6 Hz, 1H), 7.81 - 7.66 (m, 1H), 7.66 - 7.50 (m, 2H), 7.38 - 7.20 (m, 4H), 5.44 - 5.08 (m, 1H), 4.85 - 4.47 (m, 1H), 4.07 - 3.44 (m, 與水峰重疊, 4H), 2.47 - 2.33 (m, 3H), 2個可交換質子
793	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.67 (br dd, J=18.8, 7.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.78 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 5.41 - 5.10 (m, 1H), 4.82 - 4.39 (m, 1H), 4.04 - 3.40 (m, 3H), 3.32 - 3.14 (m, 1H), 2.76 - 2.59 (m, 1H), 2.44 (d, J=3.7 Hz, 3H), 1.06 - 0.96 (m, 6H), 2個可交換質子
794	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.67 (br dd, J=15.4, 7.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.78 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 5.41 - 5.02 (m, 1H), 4.84 - 4.44 (m, 1H), 4.00 - 3.40 (m, 3H), 3.37 - 3.13 (m, 1H), 2.44 (d, J=2.7 Hz, 3H), 2.23 - 2.05 (m, 2H), 2.05 - 1.93 (m, 1H), 0.96 - 0.83 (m, 6H), 2個可交換質子
799	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.77 - 8.64 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.78 (dd, J=7.4, 2.8 Hz, 1H), 7.33 (t, J=5.6 Hz, 2H), 5.46 - 5.15 (m, 1H), 4.79 - 4.49 (m, 1H), 4.43 - 3.59 (m, 4H與水合併), 3.50 - 3.24 (m, 1H), 3.09 - 2.96 (m, 1H), 2.92 - 2.76 (m, 1H), 2.44 (d, J=1.3 Hz, 3H)
802	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.99 - 8.87 (m, 1H), 8.80 - 8.63 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.78 (dd, J=7.4, 3.9 Hz, 1H), 7.33 (t, J=5.6 Hz, 2H), 5.47 - 5.16 (m, 1H), 4.82 - 4.51 (m, 1H), 4.17 - 2.87 (m, 6H), 2.44 (s, 3H)
807	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.72 - 8.56 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.80 (br d, J=7.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.21 (m, 3H), 5.44 - 5.15 (m, 1H), 4.96 - 4.47 (m, 1H), 4.26 - 3.45 (m, 4H), 3.08 - 2.78 (m, 1H), 2.45 (br d, J=4.1 Hz, 3H), 1.94 (dt, J=12.9, 6.2 Hz, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 1H), 2個可交換質子
838	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.07 - 8.92 (m, 1H), 8.29 - 8.20 (m, 2H), 8.04 (br s, 2H), 7.76 (s, 3H), 5.71 - 5.51 (m, 2H), 5.46 - 5.18 (m, 1H), 4.84 - 4.56 (m, 1H), 4.29 - 3.59 (m, 4H), 4.32 - 3.39 (m, 2H), 1.54 - 0.96 (m, 4H), 2個可交換質子
842	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.90 - 8.70 (m, 1H), 8.03 (d, J=10.7 Hz, 1H), 7.79 (td, J=7.4, 3.8 Hz, 1H), 7.75 - 7.64 (m, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.43 - 7.16 (m, 3H), 5.39 - 5.13 (m, 1H), 4.78 - 4.43 (m, 1H), 4.12 - 3.92 (m, 2H), 3.78 - 3.44 (m, 2H), 2.49 - 2.42 (m, 3H), 2.42 - 2.34 (m, 3H), 2個可交換質子
856	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.64 - 8.53 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.80 (br d, J=7.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 5.42 - 5.17 (m, 1H), 4.74 - 4.49 (m, 1H), 4.15 - 3.40 (m, 4H), 3.36 - 3.30 (m, 2H與水合併), 2.84 - 2.67 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.42 (s, 3H)
857	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.75 - 8.60 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.79 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 5.40 - 5.12 (m, 1H), 4.72 - 4.46 (m, 1H), 4.43 - 4.22 (m, 1H), 4.10 - 3.59 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.23 - 1.99 (m, 1H), 1.86 - 1.67 (m, 1H), 0.98 - 0.78 (m, 3H)
858	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 (s, 1H), 7.81 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 5.44 - 5.16 (m, 1H), 4.81 - 4.56 (m, 1H), 4.21 - 3.21 (m, 5H), 2.46 (d, J=2.5 Hz, 3H), 1.28 (td, J=6.8, 2.4 Hz, 3H)
859	1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (s, 1H), 8.00 (dd, J=7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.23 (dd, J=11.4, 4.2 Hz, 1H), 5.43 - 5.23 (m, 1H), 4.84 - 4.69 (m, 1H), 4.22 - 3.20 (m, 5H與MeOH合併), 2.52 (d, J=4.2 Hz, 3H), 2.46 - 1.85 (m, 6H)。
860	1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (s, 1H), 8.00 (dd, J=7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.28

	(s, 1H), 7.23 (dd, J=11.4, 4.2 Hz, 1H), 5.43 - 5.23 (m, 1H), 4.84 - 4.69 (m, 1H), 4.22 - 3.20 (m, 5H與MeOH合併), 2.52 (d, J=4.2 Hz, 3H), 2.46 - 1.85 (m, 6H)。
861	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.78 - 8.61 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.79 (dd, J=7.1, 5.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 5.45 - 5.15 (m, 1H), 4.87 - 4.53 (m, 1H), 4.27 - 4.08 (m, 1H), 3.99 - 3.27 (m, 3H與水合併), 3.14 - 2.96 (m, 1H), 2.45 (d, J=4.8 Hz, 3H), 1.99 - 1.79 (m, 2H)。
862	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.78 - 8.61 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.79 (dd, J=7.1, 5.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 5.45 - 5.15 (m, 1H), 4.87 - 4.53 (m, 1H), 4.27 - 4.08 (m, 1H), 3.99 - 3.27 (m, 3H與水合併), 3.14 - 2.96 (m, 1H), 2.45 (d, J=4.8 Hz, 3H), 1.99 - 1.79 (m, 2H)。
863	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.77 - 8.64 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.77 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 5.41 - 5.17 (m, 1H), 4.81 - 4.47 (m, 1H), 4.34 - 3.29 (m, 4H), 2.43 (br s, 3H), 1.88 - 1.70 (m, 3H)
864	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.80 - 8.67 (m, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 3H), 7.87 - 7.74 (m, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 5.45 - 5.23 (m, 1H), 4.84 - 4.54 (m, 1H), 4.30 - 3.20 (m, 4H), 2.45 (br d, J=15.3 Hz, 3H)
865	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.34 (br t, J=4.1 Hz, 1H), 8.82 - 8.68 (m, 1H), 8.10 (br d, J=10.4 Hz, 1H), 8.01 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 5.47 - 5.22 (m, 1H), 4.86 - 4.57 (m, 1H), 4.25 - 3.40 (m, 4H與水合併), 2.44 (br d, J=16.5 Hz, 3H)
866	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.81 - 8.70 (m, 1H), 8.11 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.84 - 7.70 (m, 2H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 5.44 - 5.22 (m, 1H), 4.84 - 4.58 (m, 1H), 4.26 - 3.40 (m, 4H與水合併), 2.69 (d, J=5.5 Hz, 3H), 2.44 (d, J=15.4 Hz, 3H)
867	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.45 - 8.29 (m, 1H), 8.19 (dd, J=9.8, 8.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J=0.7 Hz, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 2H), 7.05 (d, J=4.0 Hz, 1H), 5.38 - 5.12 (m, 1H), 4.77 - 4.55 (m, 1H), 4.52 - 4.24 (m, 1H), 4.09 - 3.34 (m, 6H), 1.53 (s, 3H)
868	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.47 - 8.32 (m, 1H), 8.17 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.27 (br d, J=12.2 Hz, 1H), 5.38 - 5.13 (m, 1H), 4.84 - 4.55 (m, 1H), 4.26 - 4.00 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.95 - 3.61 (m, 2H), 3.48 - 3.28 (m, 1H), 1.58 - 1.48 (m, 6H), 2個可交換質子
873	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.48 - 8.32 (m, 1H), 8.18 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 8.08 (br d, J=12.2 Hz, 1H), 7.69 - 7.54 (m, 2H), 7.37 - 7.20 (m, 4H), 5.47 - 5.10 (m, 1H), 4.93 - 4.50 (m, 1H), 3.97 (br s, 3H), 3.90 - 3.44 (m, 4H), 2個可交換質子
875	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.36 (br t, J=8.1 Hz, 1H), 8.26 - 8.16 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 5.42 - 5.16 (m, 1H), 4.87 - 4.53 (m, 1H), 4.09 - 3.14 (m, 7H), 2.94 - 2.78 (m, 1H), 2.74 - 2.20 (m, 2H與DMSO合併), 1.15 - 1.05 (m, 3H)
876	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.37 (br t, J=7.0 Hz, 1H), 8.26 - 8.16 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 5.46 - 5.17 (m, 1H), 4.87 - 4.56 (m, 1H), 4.41 - 4.23 (m, 1H), 4.17 - 2.68 (m, 9H)
877	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 - 8.30 (m, 1H), 8.17 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.36 - 7.19 (m, 2H), 5.42 - 5.12 (m, 1H), 4.78 - 4.53 (m, 1H), 4.51 - 4.23 (m, 1H), 4.10 - 3.30 (m, 6H與水合併), 2.23 - 1.99 (m, 1H), 1.83 - 1.66 (m, 1H), 0.97 - 0.79 (m, 3H)
878	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 - 8.35 (m, 1H), 8.26 - 8.14 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 2H), 5.41 - 5.17 (m, 1H), 4.87 - 4.59 (m, 1H), 4.23

	- 3.25 (m, 8H與水合併), 1.26 (br d, J=5.8 Hz, 3H)
879	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.43 - 8.33 (m, 1H), 8.25 - 8.14 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 2H), 5.41 - 5.18 (m, 1H), 4.83 - 4.51 (m, 1H), 4.25 - 3.12 (m, 7H), 2.84 - 2.68 (m, 1H), 2.53 - 2.32 (m, 1H與DMSO合併), 1.41 (br s, 3H)
880	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.01 - 8.86 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.92 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.71 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.39 - 5.08 (m, 1H), 4.70 - 4.47 (m, 1H), 4.45 - 4.21 (m, 1H), 4.08 - 3.32 (m, 3H與水合併), 2.22 - 1.97 (m, 1H), 1.74 (tt, J=13.7, 6.6 Hz, 1H), 0.97 - 0.81 (m, 3H)
881	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.03 - 8.87 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.73 (br d, J=10.1 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.39 - 5.13 (m, 1H), 4.75 - 4.46 (m, 1H), 4.17 - 3.14 (m, 4H), 2.86 - 2.66 (m, 1H), 2.50 - 2.31 (m, 1H與DMSO合併), 1.40 (br s, 3H)
882	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.94 (br dd, J=19.5, 7.3 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (br dd, J=7.3, 3.1 Hz, 1H), 7.73 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.39 - 5.14 (m, 1H), 4.77 - 4.47 (m, 1H), 4.06 - 3.53 (m, 3H), 3.47 - 3.14 (m, 1H與水合併), 2.83 (br s, 1H), 2.72 - 2.23 (m, 2H與DMSO合併)
883	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.94 (br dd, J=19.5, 7.3 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (br dd, J=7.3, 3.1 Hz, 1H), 7.73 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.39 - 5.14 (m, 1H), 4.77 - 4.48 (m, 1H), 4.06 - 3.53 (m, 3H), 3.46 - 3.14 (m, 1H與水合併), 2.83 (br s, 1H), 2.72 - 2.19 (m, 2H與DMSO合併), 1.10 (q, J=6.8 Hz, 3H)
884	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.03 - 8.89 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (br t, J=6.9 Hz, 1H), 7.73 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.41 - 5.15 (m, 1H), 4.82 - 4.55 (m, 1H), 4.21 - 3.15 (m, 5H與水合併), 1.30 - 1.20 (m, 3H)
885	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.05 - 8.83 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (t, J=6.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.43 - 5.15 (m, 1H), 4.82 - 4.52 (m, 1H), 4.20 - 3.61 (m, 3H), 3.50 - 2.88 (m, 3H與水合併)
886	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.95 (br dd, J=18.5, 7.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.92 (br dd, J=7.3, 3.1 Hz, 1H), 7.71 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.39 - 5.12 (m, 1H), 4.79 - 4.51 (m, 1H), 4.10 - 3.09 (m, 5H與水合併), 2.41 - 2.23 (m, 2H), 2.21 - 1.95 (m, 3H), 1.85 - 1.65 (m, 1H)
887	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.01 - 8.89 (m, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 1H), 7.91 (br dd, J=7.3, 3.7 Hz, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 1H), 7.38 (br s, 1H), 5.42 - 5.14 (m, 1H), 4.81 - 4.44 (m, 1H), 4.07 - 3.34 (m, 3H與水合併), 3.28 - 3.02 (m, 2H), 2.36 - 2.21 (m, 2H), 2.20 - 1.97 (m, 3H), 1.89 - 1.67 (m, 1H)
888	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.02 - 8.91 (m, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 1H), 7.99 - 7.87 (m, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.39 - 5.01 (m, 2H), 4.78 - 4.51 (m, 1H), 3.88 - 3.16 (m, 5H與水合併), 2.55 - 2.28 (m, 4H與DMSO合併)
889	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.67 - 8.55 (m, 1H), 8.34 (br d, J=6.5 Hz, 1H), 8.15 - 8.03 (m, 2H), 7.48 (t, J=9.3 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.37 - 5.11 (m, 1H), 4.73 - 4.52 (m, 1H), 4.48 - 4.27 (m, 1H), 4.11 - 3.51 (m, 3H), 2.24 - 2.03 (m, 1H), 1.87 - 1.69 (m, 1H), 0.99 - 0.85 (m, 3H)
894	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.96 (br dd, J=15.1, 7.2 Hz, 1H), 8.41 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.22 (br d, J=5.8 Hz, 2H), 7.91 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.75 (br d, J=4.3 Hz, 1H), 5.37 - 5.09 (m, 1H), 4.87 - 4.49 (m, 1H), 4.22 - 3.96 (m, 1H), 3.95 - 3.47 (m, 2H), 3.47 - 3.29 (m, 1H), 1.63 - 1.45 (m, 6H), 2個可交換質子
899	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.01 - 8.91 (m, 1H), 8.41 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.22 (br s, 2H), 7.90 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 1H), 5.41 - 5.04

	(m, 1H), 4.77 - 4.49 (m, 1H), 4.48 - 4.19 (m, 1H), 4.11 - 3.54 (m, 3H), 2.23 - 1.94 (m, 1H), 1.79 - 1.66 (m, 1H), 0.98 - 0.77 (m, 3H), 3個可交換質子
905	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.12 - 8.90 (m, 1H), 8.41 (br t, J=7.8 Hz, 1H), 8.27 - 8.19 (m, 2H), 7.91 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.74 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 5.43 - 5.08 (m, 1H), 4.85 - 4.47 (m, 1H), 4.32 (br s, 1H), 4.16 - 3.56 (m, 3H), 3.49 - 3.23 (m, 1H), 3.11 - 2.71 (m, 2H), 2個可交換質子
906	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.07 - 8.88 (m, 1H), 8.46 - 8.35 (m, 1H), 8.27 - 8.13 (m, 2H), 7.89 (br dd, J=19.2, 8.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.67 (m, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 5.43 - 5.05 (m, 1H), 4.93 - 4.42 (m, 1H), 4.04 - 3.65 (m, 2H), 3.62 - 3.29 (m, 2H), 2個可交換質子
910	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.88 - 8.72 (m, 1H), 8.35 - 8.26 (m, 1H), 8.19 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.64 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.08 (br d, J=5.0 Hz, 1H), 5.74 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.62 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.37 - 5.11 (m, 1H), 4.73 - 4.51 (m, 1H), 4.45 - 4.25 (m, 1H), 4.07 - 3.41 (m, 3H), 1.57 - 1.51 (m, 3H).MS ESI 581.3 $(M+H)^+$
912	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.99 - 8.78 (m, 2H), 8.34 - 8.26 (m, 1H), 8.23 - 8.12 (m, 2H), 7.68 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J=3.3 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.49 - 5.14 (m, 1H), 4.90 - 4.50 (m, 1H), 4.23 - 3.35 (m, 4H), 3.18 - 2.88 (m, 2H).MS ESI 649.3 $(M+H)^+$
916	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.89 (br dd, J=14.8, 7.5 Hz, 1H), 8.42 - 8.21 (m, J=8.2 Hz, 1H), 8.19 - 8.13 (m, 1H), 7.67 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.75 - 5.54 (m, 2H), 5.41 - 5.14 (m, 1H), 4.80 - 4.57 (m, 1H), 4.27 - 3.38 (m, 4H), 1.47 - 1.11 (m, 4H), 2個可交換質子
922	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.87 - 8.78 (m, 1H), 8.26 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.66 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.73 - 5.56 (m, 2H), 5.39 - 5.13 (m, 1H), 4.74 - 4.50 (m, 1H), 4.47 - 4.25 (m, 1H), 4.08 - 3.35 (m, 3H), 2.24 - 1.96 (m, 1H), 1.84 - 1.63 (m, 1H), 0.94 - 0.82 (m, 3H), 3個可交換質子
923	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.88 - 8.73 (m, 1H), 8.28 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 1H), 5.76 - 5.57 (m, 2H), 5.43 - 5.19 (m, 1H), 5.18 - 4.87 (m, 1H), 4.78 - 4.44 (m, 1H), 4.01 - 3.50 (m, 3H), 3.38 - 3.19 (m, 部分抑制, 2H), 2.98 - 2.60 (m, 1H), 2.47 - 2.34 (m, 2H), 2.32 - 2.11 (m, 1H), 2個可交換質子
924	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.95 - 8.77 (m, 1H), 8.28 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.16 (br s, 1H), 7.68 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J=4.6 Hz, 1H), 5.77 - 5.55 (m, 2H), 5.42 - 5.16 (m, 1H), 4.87 - 4.54 (m, 1H), 4.25 - 3.50 (m, 4H), 3.49 - 3.28 (m, 部分抑制, 2H), 1.29 - 1.22 (m, 3H), 2個可交換質子
926	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.03 - 8.88 (m, 1H), 8.27 - 8.13 (m, 3H), 7.71 - 7.57 (m, 2H), 5.45 - 5.17 (m, 1H), 4.85 - 4.49 (m, 1H), 4.45 - 4.24 (m, 1H), 4.17 - 3.83 (m, 3H), 3.79 - 3.61 (m, 1H), 3.53 - 3.21 (m, 1H), 3.11 - 2.98 (m, 1H), 2.93 - 2.75 (m, 1H)
927	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.03 - 8.83 (m, 1H), 8.22 - 8.10 (m, 3H), 7.69 - 7.57 (m, 2H), 5.41 - 5.01 (m, 1H), 4.75 - 4.49 (m, 1H), 3.60 (s, 與水峰重疊, 4H), 2.32 - 1.94 (m, 1H), 1.76 (td, J=14.3, 7.0 Hz, 1H), 1.00 - 0.78 (m, 3H), 3個可交換質子
931	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.04 - 8.87 (m, 2H), 8.25 - 8.13 (m, 3H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 5.45 - 5.18 (m, 1H), 4.86 - 4.56 (m, 1H), 4.20 - 3.86 (m, 2H), 3.80 - 3.62 (m, 1H), 3.55 - 3.27 (m, 1H), 3.19 - 2.87 (m, 2H)
934	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.96 (br dd, J=17.9, 7.2 Hz, 1H), 8.23 - 8.10

	(m, 3H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 5.45 - 5.10 (m, 1H), 4.69 (br s, 1H), 4.27 - 3.56 (m, 4H), 1.48 - 1.20 (m, 3H), 1.14 (br s, 1H), 2個可交換質子
941	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.81 (br dd, J=16.7, 7.4 Hz, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 3H), 7.69 - 7.55 (m, 2H), 5.47 - 5.16 (m, 1H), 4.90 - 4.51 (m, 1H), 4.05 - 3.34 (m, 4H), 2.86 (br s, 1H), 2.74 - 2.53 (m, 1H), 2.48 - 2.23 (m, 1H), 1.19 - 1.05 (m, 3H), 2個可交換質子
965	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.72 (dd, J=12.4, 6.9 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.51 (d, J=4.3 Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.45 - 5.09 (m, 1H), 4.82 - 4.49 (m, 1H), 4.24 - 3.31 (m, 部分抑制, 6H), 2.85 - 2.67 (m, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 6H), 1.19 (t, J=7.6 Hz, 3H), 2個可交換質子
972	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.99 - 8.88 (m, 1H), 8.84 - 8.71 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (dt, J=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.95 (dd, J=6.0, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J=4.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.47 - 5.20 (m, 1H), 4.82 - 4.56 (m, 1H), 4.19 - 2.71 (m, 8H), 1.19 (td, J=7.5, 1.0 Hz, 3H)
981	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.88 - 8.68 (m, 1H), 8.20 - 8.10 (m, 1H), 8.09 - 8.00 (m, 1H), 7.92 (br d, J=2.0 Hz, 1H), 7.50 (br d, J=2.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.47 - 5.09 (m, 1H), 4.81 - 4.47 (m, 1H), 4.06 - 3.75 (m, 3H), 3.65 - 3.59 (m, 2H) 3.53 - 3.22 (m, 1H), 2.85 - 2.64 (m, 2H), 1.26 - 1.11 (m, 3H), 2個可交換質子
985	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.82 - 8.61 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.39 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 5.45 - 5.16 (m, 1H), 4.86 - 4.46 (m, 1H), 4.12 - 3.23 (m, 6H), 2.39 (s, 3H), 2個可交換質子
986	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.82 - 8.64 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 1H), 7.52 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 7.39 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 5.42 - 5.08 (m, 1H), 4.89 - 4.50 (m, 1H), 4.00 - 3.54 (m, 3H), 3.48 - 3.07 (m, 2H), 2.94 - 2.66 (m, 4H), 2.39 (br s, 3H), 2個可交換質子
990	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.81 - 8.63 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 1H), 7.52 (br d, J=5.2 Hz, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 5.49 - 5.07 (m, 1H), 4.91 - 4.52 (m, 1H), 4.11 - 3.25 (m, 4H), 2.68 - 2.56 (m, 2H), 2.40 (br d, J=5.2 Hz, 3H), 2.05 (br s, 2H), 1.97 - 1.70 (m, 4H), 1.66 - 1.50 (m, 2H), 2個可交換質子
993	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.81 - 8.57 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 8.02 - 7.88 (m, 1H), 7.54 (br d, J=3.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 5.39 - 5.13 (m, 1H), 4.81 - 4.52 (m, 1H), 4.44 - 4.23 (m, 1H), 4.10 - 3.39 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.53 (br s, 3H), 3個可交換質子
997	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.68 (br dd, J=16.8, 7.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 1H), 7.51 (br d, J=3.1 Hz, 1H), 7.38 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 5.39 - 5.17 (m, 1H), 5.17 - 4.84 (m, 1H), 4.79 - 4.46 (m, 1H), 3.95 - 3.49 (m, 3H), 3.35 - 2.64 (m, 2H), 2.56 - 2.52 (m, 3H), 2.38 (br s, 3H), 2.31 - 2.13 (m, 1H), 2個可交換質子
1000	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.66 (br dd, J=13.9, 6.9 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 1H), 7.52 (br d, J=3.4 Hz, 1H), 7.38 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 5.40 - 5.16 (m, 1H), 4.82 - 4.47 (m, 1H), 4.21 - 3.54 (m, 3H), 3.45 - 3.28 (m, 2H), 1.59 - 1.47 (m, 6H), 2個可交換質子。
1023	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.81 - 8.66 (m, 1H), 8.51 - 8.46 (m, 1H), 8.24 - 8.12 (m, 1H), 8.09 - 7.90 (m, 2H), 7.64 (br s, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 5.43 - 5.15 (m, 1H), 4.92 - 4.54 (m, 1H), 4.22 - 3.70 (m,

	2H), 3.60 - 3.42 (m, 部分在水峰下方, 2H), 2.43 - 2.35 (m, 6H), 2個可交換質子
1024	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.86 - 8.63 (m, 1H), 8.14 (br d, J=13.4 Hz, 1H), 8.08 - 8.01 (m, 1H), 8.01 - 7.86 (m, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 1H), 7.39 (dd, J=14.8, 8.3 Hz, 1H), 7.34 (br s, 2H), 5.48 - 5.16 (m, 1H), 4.92 - 4.53 (m, 1H), 4.08 - 3.33 (m, 部分在水峰下方, 4H), a2.47 - 2.21 (m, 3H), 2個可交換質子
1037	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.80 - 8.66 (m, 2H), 8.26 - 8.11 (m, 1H), 8.10 - 7.88 (m, 2H), 7.69 (br d, J=9.1 Hz, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 7.46 - 7.32 (m, 1H), 5.50 - 5.09 (m, 1H), 4.90 - 4.52 (m, 1H), 4.25 - 3.74 (m, 2H), 3.52 - 3.40 (m, 2H), 2.40 (br d, J=13.3 Hz, 3H), 2個可交換質子
1044	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.68 (dd, J=20.0, 7.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.05 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 1H), 7.54 (d, J=4.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.41 - 5.15 (m, 1H), 4.80 - 4.49 (m, 1H), 3.98 - 3.15 (m, 4H與水合併), 2.40 (d, J=2.6 Hz, 3H), 2.37 - 2.11 (m, 3H), 1.83 - 1.71 (m, 2H), 1.65 - 1.44 (m, 4H), 1.21 - 1.03 (m, 2H)
1045	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.76 - 8.62 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (dd, J=8.1, 2.3 Hz, 1H), 5.43 - 5.14 (m, 1H), 4.78 - 4.48 (m, 1H), 4.02 - 3.14 (m, 4H與水合併), 2.77 - 2.58 (m, 3H), 2.57 - 2.47 (m, 1H與DMSO合併), 2.40 (d, J=3.4 Hz, 4H), 2.35 - 2.19 (m, 2H)
1046	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.00 - 8.74 (m, 1H), 8.38 - 8.10 (m, 3H), 7.72 - 7.51 (m, 3H), 7.47 (q, J=7.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 5.41 - 5.07 (m, 1H), 4.90 - 4.59 (m, 1H), 4.07 - 3.66 (m, 2H), 3.64 - 3.19 (m, 2H), 2個可交換質子
1047	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.88 (br dd, J=18.6, 7.3 Hz, 1H), 8.29 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 8.27 - 8.23 (m, 1H), 8.22 - 8.17 (m, 1H), 7.65 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 5.38 - 5.05 (m, 1H), 4.82 - 4.52 (m, 1H), 4.05 - 3.48 (m, 3H), 3.39 - 3.18 (m, 1H), 2.25 - 2.07 (m, 2H), 2.06 - 1.92 (m, 1H), 0.94 - 0.88 (m, 6H), 2個可交換質子
1048	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.88 (br dd, J=19.2, 7.9 Hz, 1H), 8.26 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 5.31 - 5.02 (m, 1H), 4.76 - 4.49 (m, 1H), 4.45 - 3.65 (m, 部分抑制, 3H), 3.45 - 3.26 (m, 部分抑制, 1H), 1.33 - 1.25 (m, 6H), 3個可交換質子
1049	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.05 - 8.88 (m, 1H), 8.41 - 8.26 (m, 1H), 8.26 - 8.22 (m, 1H), 8.21 - 8.18 (m, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 5.40 - 5.10 (m, 1H), 4.86 - 4.52 (m, 1H), 4.12 - 3.62 (m, 部分抑制, 5H), 3.49 - 3.21 (m, 部分抑制, 1H), 2個可交換質子
1071	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 - 8.38 (m, 1H), 8.34 (br dd, J=13.6, 7.8 Hz, 1H), 8.23 - 8.08 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 5.37 - 5.00 (m, 2H), 4.98 - 4.88 (m, 2H), 4.86 - 4.55 (m, 1H), 4.01 - 3.10 (m, 部分在水峰下方, 5H), 2.79 - 2.72 (m, 1H), 2.47 - 2.14 (m, 4H), 2個可交換質子
1072	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.41 (dd, J=10.9, 2.2 Hz, 1H), 8.39 - 8.32 (m, 1H), 8.20 - 8.16 (m, 2H), 7.56 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.38 (dd, J=8.9, 3.9 Hz, 1H), 5.42 - 5.10 (m, 1H), 5.04 - 4.89 (m, 2H), 4.86 - 4.54 (m, 1H), 4.06 - 3.50 (m, 部分抑制, 3H), 3.46 - 3.09 (m, 部分抑制, 2H), 2.93 - 2.65 (m, 4H), 2個可交換質子
1074	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.45 - 8.33 (m, 2H), 8.21 - 8.14 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.7 Hz, 1H), 5.43 - 5.08 (m, 1H), 5.04 - 4.88 (m, 2H),

	4.77 (br s, 1H), 4.39 - 3.33 (m, 4H), 2.53 - 2.46 (m, 4H), 2個可交換質子
1075	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.45 - 8.30 (m, 2H), 8.21 - 8.10 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 5.42 - 5.10 (m, 1H), 5.02 - 4.86 (m, 2H), 4.86 - 4.45 (m, 1H), 4.04 - 3.57 (m, 3H), 3.39 - 3.06 (m, 1H), 2.23 - 2.06 (m, 2H), 2.01 (dt, J=13.2, 6.7 Hz, 1H), 0.97 - 0.77 (m, 6H), 2個可交換質子
1079	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.72 (br dd, J=19.7, 7.5 Hz, 1H), 8.27 - 8.16 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 5.47 - 5.05 (m, 1H), 4.88 - 4.48 (m, 1H), 4.27 - 3.54 (m, 3H), 3.03 - 2.82 (m, 1H), 1.50 - 1.06 (m, 6H), 2個可交換質子
1091	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.79 - 8.62 (m, 1H), 8.24 - 8.12 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.40 - 5.11 (m, 1H), 4.84 - 4.49 (m, 1H), 4.21 - 3.66 (m, 部分抑制, 3H), 3.62 - 3.19 (m, 部分抑制, 2H), 2.83 - 2.66 (m, 1H), 2.48 - 2.30 (m, 1H), 1.40 (br s, 3H), 3個可交換質子
1093	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.81 - 8.62 (m, 1H), 8.28 - 8.12 (m, 3H), 7.58 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 1H), 5.41 - 5.10 (m, 1H), 4.88 - 4.60 (m, 1H), 4.27 - 3.59 (m, 4H), 3.55 - 3.13 (m, 2H), 1.27 (br d, J=7.0 Hz, 3H), 3個可交換質子
1101	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.66 - 8.43 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.13 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.30 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.50 - 5.03 (m, 1H), 4.93 - 4.53 (m, 1H), 4.25 (quin, J=6.9 Hz, 2H), 4.15 - 3.53 (m, 3H), 3.51 - 3.09 (m, 部分在水峰下方, 1H), 2.86 (br s, 1H), 2.76 - 2.53 (m, 1H), 2.49 - 2.28 (m, 1H), 1.43 (q, J=6.7 Hz, 3H), 1.16 - 1.06 (m, 3H), 2個可交換質子
1103	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.68 - 8.43 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.30 (t, J=8.2 Hz, 1H), 5.50 - 5.17 (m, 1H), 4.96 - 4.53 (m, 1H), 4.26 (quin, J=7.2 Hz, 2H), 4.06 - 3.56 (m, 3H), 3.48 - 3.09 (m, 2H), 2.93 - 2.66 (m, 4H), 1.43 (q, J=7.2 Hz, 3H), 2個可交換質子
1107	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.68 - 8.43 (m, 2H), 8.20 - 8.09 (m, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.30 (dd, J=8.7, 5.6 Hz, 1H), 5.43 - 5.17 (m, 1H), 4.86 - 4.60 (m, 1H), 4.59 - 4.29 (m, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 2H), 4.12 - 3.61 (m, 部分抑制, 3H), 3.55 - 3.20 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.43 (q, J=6.4 Hz, 3H), 2個可交換質子
1113	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.67 - 8.43 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.13 (dd, J=8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.30 (dd, J=8.4, 6.0 Hz, 1H), 5.43 - 5.13 (m, 1H), 4.98 - 4.56 (m, 1H), 4.25 (quin, J=6.6 Hz, 2H), 4.12 - 3.47 (m, 3H), 3.39 - 3.05 (m, 1H), 2.28 - 1.93 (m, 3H), 1.48 - 1.36 (m, 3H), 0.97 - 0.82 (m, 6H), 2個可交換質子
1118	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.57 - 8.35 (m, 2H), 8.19 - 8.11 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.31 (br t, J=8.2 Hz, 1H), 5.45 - 5.16 (m, 1H), 4.89 - 4.61 (m, 1H), 3.96 (重疊br d, J=7.0 Hz, 3H), 4.13 - 3.19 (重疊m, 4H), 2.95 - 2.78 (m, 1H), 2.75 - 2.55 (m, 1H), 2.48 - 2.24 (m, 1H), 1.16 - 0.95 (m, 3H), 2個可交換質子
1121	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.53 - 8.33 (m, 2H), 8.18 - 8.11 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.30 (br t, J=8.5 Hz, 1H), 5.45 - 5.14 (m, 1H), 4.98 - 4.45 (m, 1H), 3.96 (重疊br d, J=6.7 Hz, 3H), 4.13 - 3.21 (重疊m, 部分抑制, 4H), 2個可交換質子
1126	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.96 (br d, J=11.0 Hz, 1H), 8.56 - 8.37 (m, 2H), 8.19 - 8.09 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.31 (dd, J=8.8, 6.7 Hz, 1H), 5.46 - 5.22 (m, 1H), 4.91 - 4.59 (m, 1H), 4.25 - 2.90 (m, 9H)

1127	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.59 - 8.43 (m, 1H), 8.42 (br s, 1H), 8.22 - 8.08 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 5.51 - 5.14 (m, 1H), 5.02 - 4.52 (m, 1H), 4.33 - 3.26 (重疊m, 部分抑制, 4H), 3.96 (重疊br d, 3H), 1.45 - 1.20 (m, 3H), 1.15 (br d, J=2.4 Hz, 1H), 2個可交換質子
1131	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.51 - 8.41 (m, 2H), 8.19 - 8.12 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.31 (br t, J=9.3 Hz, 1H), 5.50 - 5.16 (m, 1H), 5.03 - 4.53 (m, 1H), 4.44 - 4.24 (m, 1H), 3.97 (重疊br d, J=9.2 Hz, 3H), 4.19 - 3.24 (重疊m, 4H), 3.10 - 2.71 (m, 2H), 2個可交換質子
1134	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.78 - 8.64 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.26 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.92 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 5.38 - 5.13 (m, 1H), 4.75 - 4.53 (m, 1H), 4.49 - 4.30 (m, 1H), 4.09 - 3.57 (m, 3H), 2.24 - 2.02 (m, 1H), 1.83 - 1.66 (m, 1H), 0.97 - 0.83 (m, 3H)
1135	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.62 - 8.51 (m, 1H), 8.14 - 8.09 (m, 2H), 8.08 - 8.04 (m, 1H), 7.75 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.80 (dd, J=8.9, 2.7 Hz, 1H), 5.42 - 5.18 (m, 1H), 4.85 - 4.52 (m, 1H), 4.42 - 4.27 (m, 1H), 4.20 - 2.98 (m, 6H與水合併), 2.87 (d, J=4.6 Hz, 3H)
1136	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.62 - 8.45 (m, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 6.79 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.38 - 5.14 (m, 1H), 4.73 - 4.49 (m, 1H), 4.44 - 4.29 (m, 1H), 4.08 - 3.40 (m, 3H), 2.91 - 2.86 (m, 3H), 1.55 (s, 3H)
1137	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.98 - 8.86 (m, 1H), 8.66 - 8.51 (m, 1H), 8.12 - 8.07 (m, 2H), 8.05 (dd, J=6.1, 1.8 Hz, 1H), 7.79 - 7.68 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.79 (dd, J=8.9, 1.2 Hz, 1H), 5.45 - 5.18 (m, 1H), 4.81 - 4.54 (m, 1H), 4.21 - 3.60 (m, 4H), 3.20 - 2.92 (m, 2H), 2.86 (d, J=4.9 Hz, 3H)
1141	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.08 - 8.67 (m, 1H), 8.26 - 7.98 (m, 3H), 7.73 - 7.58 (m, 1H), 7.40 - 7.22 (m, 1H), 5.41 - 5.11 (m, 1H), 4.82 - 4.50 (m, 1H), 4.47 - 4.24 (m, 1H), 4.08 - 3.64 (m, 2H), 3.48 - 3.32 (m, 1H), 2.38 - 1.85 (m, 4H), 1.62 - 1.48 (m, 3H)。
1146	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.34 - 9.05 (m, 1H), 8.96 - 8.75 (m, 1H), 8.23 - 8.16 (m, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 1H), 7.99 - 7.88 (m, 1H), 7.76 - 7.51 (m, 2H), 7.15 - 6.93 (m, 1H), 5.43 - 5.07 (m, 1H), 4.83 - 4.41 (m, 1H), 4.11 - 3.13 (m, 6H), 2.74 - 2.61 (m, 4H), 2.27 - 2.08 (m, 2H), 2.08 - 1.96 (m, 5H), 1.00 - 0.81 (m, 6H)。
1149	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.94 (br dd, J=17.4, 7.3 Hz, 1H), 8.15 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.58 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.07 (br s, 1H), 5.46 - 5.11 (m, 1H), 4.88 - 4.49 (m, 1H), 4.26 - 2.93 (m, 與水峰重疊, 9H), 2.43 - 2.22 (m, 1H), 2.19 - 1.76 (m, 3H), 1.58 - 1.04 (m, 6H), 2個可交換質子
1151	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.59 - 9.25 (m, 1H), 8.90 (br dd, J=18.3, 7.3 Hz, 1H), 8.17 (br dd, J=4.0, 2.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 - 7.63 (m, 1H), 7.58 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J=4.0 Hz, 1H), 5.41 - 5.16 (m, 1H), 5.12 - 4.86 (m, 1H), 4.79 - 4.45 (m, 1H), 3.97 - 3.15 (m, 7H), 3.04 (br d, J=11.3 Hz, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.79 - 2.69 (m, 1H), 2.46 - 2.16 (m, 3H), 2.09 (br t, J=11.3 Hz, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.55 - 1.31 (m, 2H)
1157	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.95 (dd, J=15.9, 7.4 Hz, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 1H), 8.11 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.58 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.07 (br s, 1H), 5.43 - 5.12 (m, 1H), 4.91 - 4.42 (m, 1H), 3.99 - 3.59 (m, 與水峰重疊, 6H), 3.45 - 2.94 (m, 3H), 2.87 - 2.65 (m, 4H), 2.46 - 2.23 (m, 1H), 2.17 - 2.03 (m, 2H), 1.86 (br d, J=11.8 Hz, 2H), 1.57 - 1.34 (m, 2H), 2個可交換質子
1158	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.03 - 8.79 (m, 1H), 8.24 - 7.99 (m, 2H),

	7.89 (br d, J=15.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.42 (m, 3H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.15 - 6.98 (m, 1H), 5.50 - 4.94 (m, 1H), 4.87 - 4.44 (m, 1H), 4.07 - 2.93 (m, 與水峰重疊, 9H), 2.45 - 2.24 (m, 1H), 2.17 - 1.99 (m, 1H), 1.97 - 1.76 (m, 2H), 1.44 (br dd, J=5.0, 2.3 Hz, 2H), 2個可交換質子
1161	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.59 - 9.32 (m, 1H), 9.00 - 8.84 (m, 1H), 8.23 - 8.13 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 - 7.64 (m, 1H), 7.57 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J=4.6 Hz, 1H), 5.41 - 5.13 (m, 1H), 4.84 - 4.46 (m, 1H), 4.12 - 3.49 (m, 5H), 3.35 - 2.96 (m, 4H), 2.43 - 2.22 (m, 3H), 2.21 - 1.98 (m, 5H), 1.90 - 1.66 (m, 3H), 1.55 - 1.33 (m, 2H)
1170	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.74 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.22 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.57 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.42 - 5.00 (m, 1H), 4.81 - 4.44 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.85 - 3.59 (m, 8H), 1.18 (s, 9H), 2個可交換質子
1172	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.76 (br dd, J=16.2, 7.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.23 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.47 - 5.15 (m, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.03 - 3.98 (m, 2H), 3.96 - 3.68 (m, 3H), 3.60 - 3.36 (m, 1H), 2.79 - 2.60 (m, 1H), 1.05 - 0.99 (m, 6H), 2個可交換質子
1174	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.85 - 8.66 (m, 1H), 8.47 - 8.33 (m, 1H), 8.27 - 8.13 (m, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.83 - 7.67 (m, 1H), 7.63 - 7.46 (m, 1H), 7.11 - 6.91 (m, 1H), 5.45 - 5.12 (m, 1H), 5.12 - 4.84 (m, 1H), 4.84 - 4.47 (m, 1H), 4.10 - 3.96 (m, 1H), 3.93 - 3.35 (m, 7H), 2.84 - 2.67 (m, 1H), 2.37 - 2.07 (m, 2H)。
1175	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.85 - 8.66 (m, 1H), 8.47 - 8.33 (m, 1H), 8.27 - 8.13 (m, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.83 - 7.67 (m, 1H), 7.63 - 7.46 (m, 1H), 7.11 - 6.91 (m, 1H), 5.45 - 5.12 (m, 1H), 5.12 - 4.84 (m, 1H), 4.84 - 4.47 (m, 1H), 4.10 - 3.96 (m, 1H), 3.93 - 3.35 (m, 7H), 2.84 - 2.67 (m, 1H), 2.37 - 2.07 (m, 2H)。
1176	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.64 (br d, J=6.8 Hz, 1H), 8.41 (br s, 1H), 8.19 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.59 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.37 - 5.12 (m, 1H), 4.75 - 4.49 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.83 (br t, J=12.3 Hz, 4H), 3.71 - 3.41 (m, 4H), 1.47 (br d, J=11.9 Hz, 6H), 2個可交換質子
1180	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.78 - 8.64 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.28 (br t, J=7.6 Hz, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 1H), 7.84 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.57 (br t, J=7.8 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.36 - 5.17 (m, 1H), 4.74 - 4.53 (m, 1H), 4.46 - 4.28 (m, 1H), 4.03 (br s, 2H), 3.98 - 3.57 (m, 7H與水合併), 1.55 (br s, 3H)
1181	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.80 - 8.72 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.23 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.60 (br t, J=7.5 Hz, 1H), 5.44 - 5.15 (m, 1H), 4.89 - 4.49 (m, 1H), 4.12 (br s, 2H), 3.97 - 3.42 (m, 8H), 3.26 - 3.11 (m, 1H), 2.87 - 2.71 (m, 4H)
1182	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.79 (br dd, J=14.8, 7.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.49 - 5.03 (m, 1H), 4.87 - 4.48 (m, 1H), 4.35 - 3.29 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.45 - 1.03 (m, 4H), 2個可交換質子
1185	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.91 - 8.57 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.78 (d, J=3.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.39 - 5.09 (m, 1H), 4.72 - 4.48 (m, 1H), 4.42 - 4.21 (m, 1H), 4.05 - 3.27 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.52 (br d, J=3.1 Hz, 3H), 2個可交換質子
1196	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.97 - 8.64 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.76 (br s,

	1H), 7.28 (s, 1H), 5.46 - 5.06 (m, 1H), 4.88 - 4.42 (m, 1H), 4.26 - 3.42 (m, 5H), 2.58 (d, J=2.1 Hz, 3H), 2.32 (d, J=1.2 Hz, 3H), 3個可交換質子
1198	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.90 - 8.66 (m, 1H), 8.07 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 1H), 7.69 - 7.49 (m, 2H), 7.42 (br s, 1H), 5.44 - 5.14 (m, 1H), 4.89 - 4.47 (m, 1H), 4.09 - 3.36 (m, 部分抑制, 4H), 2.59 (br d, J=18.3 Hz, 3H), 2.33 (br d, J=10.4 Hz, 3H), 3個可交換質子
1217	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.91 (br s, 1H), 8.77 (br d, J=18.3 Hz, 1H), 8.52 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.33 - 6.01 (m, 1H), 5.37 - 5.18 (m, 1H), 4.81 - 4.60 (m, 1H), 4.43 - 4.19 (m, 1H), 4.04 (br d, J=3.1 Hz, 3H), 3.97 - 3.16 (m, 5H與水合併), 1.42 - 1.33 (m, 6H)
1218	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.93 (s, 1H), 8.78 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 8.61 - 8.48 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.44 - 5.19 (m, 1H), 4.84 - 4.53 (m, 1H), 4.13 - 3.14 (m, 9H), 1.18 (d, J=3.1 Hz, 9H)
1219	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.93 - 8.88 (m, 1H), 8.76 - 8.64 (m, 1H), 8.37 (br t, J=6.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.55 (br d, J=7.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 5H), 5.35 - 5.01 (m, 1H), 4.82 - 4.25 (m, 1H), 4.03 (d, J=6.0 Hz, 3H), 3.98 - 3.81 (m, 1H), 3.64 (br d, J=14.7 Hz, 3H), 3.55 - 2.96 (m, 3H與水合併)
1220	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.99 - 8.90 (m, 2H), 8.79 (dd, J=8.9, 2.5 Hz, 1H), 8.55 (dd, J=10.5, 7.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.48 - 5.23 (m, 1H), 4.92 - 4.62 (m, 1H), 4.25 - 3.87 (m, 5H), 3.86 - 3.61 (m, 1H), 3.58 - 3.33 (m, 1H), 3.15 - 2.87 (m, 2H)
1221	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.85 (s, 1H), 8.70 (br d, J=11.9 Hz, 1H), 8.63 (br t, J=7.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.40 - 5.20 (m, 1H), 4.76 - 4.55 (m, 1H),4.20 - 3.21 (m, 7H與水合併), 2.65 - 2.36 (m, 3H與DMSO合併), 1.07 (br d, J=6.1 Hz, 3H)
1222	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.89 (s, 1H), 8.76 (br d, J=17.0 Hz, 1H), 8.49 (br t, J=6.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.45 - 5.22 (m, 1H), 4.88 - 4.58 (m, 1H), 4.33 - 4.18 (m, 1H), 4.15 - 3.26 (m, 7H與水合併), 3.05 - 2.75 (m, 2H)
1223	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.90 (br s, 1H), 8.75 (br s, 1H), 8.55 - 8.39 (m, 1H), 8.14 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.43 - 5.17 (m, 1H), 4.89 - 4.54 (m, 1H), 4.22 - 3.16 (m, 7H與水合併), 2.23 - 2.09 (m, 1H), 1.40 (br s, 1H), 1.30 - 1.22 (m, 1H), 0.98 - 0.63 (m, 4H)
1224	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.92 (br s, 1H), 8.81 - 8.75 (m, 1H), 8.62 - 8.50 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.43 - 5.20 (m, 1H), 4.85 - 4.58 (m, 1H), 4.23 - 3.22 (m, 7H), 2.55 (s, 2H), 1.42 (br s, 3H)
1225	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.93 (br s, 1H), 8.85 - 8.76 (m, 1H), 8.53 - 8.43 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.46 - 5.23 (m, 1H), 4.90 - 4.64 (m, 1H), 4.29 - 3.40 (m, 8H), 1.35 - 1.24 (m, 3H)
1226	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.92 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.52 - 8.39 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.42 - 5.18 (m, 1H), 4.80 - 4.58 (m, 1H), 4.57 - 4.31 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.02 - 3.28 (m, 3H), 2.18 - 2.03 (m, 1H), 1.79 (br dd, J=14.1, 7.4 Hz, 1H), 0.94 (br d, J=6.5 Hz, 3H)
1227	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.92 (s, 1H), 8.78 (br s, 1H), 8.51 - 8.39 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.39 - 5.17 (m, 1H), 4.78 - 4.58 (m, 1H), 4.55 - 4.26 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.04 - 3.39 (m, 3H), 2.15 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 1.85 - 1.68 (m, 1H), 0.90 (br d, J=6.0 Hz, 3H)
1228	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.91 (s, 1H), 8.76 (br d, J=3.7 Hz, 1H), 8.58 (br t, J=9.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.49 - 5.24 (m, 1H), 5.02 - 4.68 (m, 1H), 4.24 - 3.13 (m, 7H)
1229	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.92 (br s, 1H), 8.77 (br d, J=11.6 Hz, 1H),

	8.57 (br dd, J=15.6, 7.0 Hz, 1H), 8.16 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 5.49 - 5.20 (m, 1H), 4.91 - 4.61 (m, 1H), 4.31 - 3.41 (m, 7H與水合併), 1.89 - 1.69 (m, 3H)
1230	1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.03 - 8.90 (m, 2H), 8.71 (br dd, J=15.7, 7.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.42 - 5.21 (m, 1H), 4.95 - 4.72 (m, 1H與水合併), 4.70 - 4.41 (m, 1H), 4.22 - 3.86 (m, 5H), 3.64 - 3.42 (m, 4H), 1.67 (s, 3H)。
1231	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.19 (s, 1H), 8.96 - 8.82 (m, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.41 - 5.16 (m, 1H), 4.76 - 4.51 (m, 1H), 4.48 - 4.31 (m, 1H), 4.09 - 3.61 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.07 (td, J=14.2, 7.3 Hz, 1H), 1.84 - 1.65 (m, 1H), 0.99 - 0.85 (m, 3H)
1232	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.18 (br s, 1H), 8.96 - 8.85 (m, 1H), 8.40 (br d, J=2.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.69 (d, J=3.4 Hz, 1H), 5.48 - 5.19 (m, 1H), 4.82 - 4.50 (m, 1H), 4.11 - 3.18 (m, 4H), 2.84 (br s, 1H), 274 - 2.27 (m, 5H與DMSO合併), 1.17 - 1.04 (m, 3H)
1233	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.18 (br s, 1H), 9.00 - 8.83 (m, 1H), 8.39 (br d, J=3.7 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.69 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.49 - 5.15 (m, 1H), 4.87 - 4.55 (m, 1H), 4.32 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 4.16 - 3.25 (m, 3H), 3.10 - 2.73 (m, 1H), 2.58 (Br, 2H), 2.54 (s, 3H)
1234	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.19 (br s, 1H), 8.98 - 8.85 (m, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.69 (d, J=1.8 Hz, 1H), 5.43 - 5.20 (m, 1H), 4.77 - 4.51 (m, 1H), 4.20 - 3.16 (m, 4H), 2.93 - 2.68 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.50 - 2.33 (m, 1H與DMSO合併), 1.42 (br s, 3H)
1235	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.18 (br s, 1H), 8.90 - 8.74 (m, 1H), 8.38 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.65 (d, J=3.0 Hz, 1H), 5.47 - 5.22 (m, 1H), 4.87 - 4.59 (m, 1H), 4.27 - 3.23 (m, 5H), 2.60 (d, J=1.8 Hz, 3H), 1.34 - 1.23 (m, 3H)
1236	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.18 (br s, 1H), 8.91 - 8.77 (m, 1H), 8.39 (br d, J=5.3 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 5.50 - 5.22 (m, 1H), 4.90 - 4.59 (m, 1H), 4.20 - 3.30 (m, 4H), 3.13 - 2.90 (m, 2H), 2.61 (s, 3H)
1237	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.41 - 9.04 (m, 1H), 8.90 (dd, J=11.0, 2.4 Hz, 1H), 8.75 (dd, J=10.1, 2.4 Hz, 1H), 8.73 - 8.65 (m, 2H), 8.62 - 8.41 (m, 1H), 7.87 (d, J=13.7 Hz, 1H), 7.62 - 7.42 (m, 3H), 7.03 (d, J=16.2 Hz, 1H), 5.49 - 5.11 (m, 1H), 4.92 - 4.60 (m, 1H), 4.11 - 3.33 (m, 與4.02處之d及水峰重疊, 6H), 4.02 (重疊d, J=8.9 Hz, 3H), 2.62 (br s, 4H), 2.08 - 1.93 (m, 4H)
1247	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.92 (br s, 1H), 8.76 (br d, J=16.2 Hz, 1H), 8.62 - 8.44 (m, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.12 (br s, 1H), 5.42 - 5.14 (m, 1H), 4.91 - 4.52 (m, 1H), 4.03 (d, J=4.8 Hz, 3H), 4.02 - 3.19 (m, 與水峰重疊, 10H), 2.26 - 1.95 (m, 7H), 1.03 - 0.71 (m, 6H), 2個可交換質子
1254	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.89 (dd, J=8.5, 2.4 Hz, 1H), 8.74 (dd, J=13.6, 2.3 Hz, 1H), 8.63 - 8.54 (m, 2H), 7.96 (br t, J=7.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.79 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.45 (m, 1H), 7.03 (d, J=10.7 Hz, 1H), 5.46 - 5.14 (m, 1H), 4.87 - 4.60 (m, 1H), 4.22 - 4.04 (m, 2H), 4.01 (d, J=7.6 Hz, 3H), 3.96 - 3.47 (m, 與水峰重疊, 5H), 2.62 (br s, 3H), 2.00 (br s, 4H)
1256	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.38 - 9.21 (m, 1H), 9.20 - 9.10 (m, 1H), 8.90 (br d, J=2.4 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.57 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.88 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.70 - 7.27 (m, 1H), 7.04 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 5.48 - 5.12 (m, 1H), 4.95 - 4.63 (m, 1H), 4.45 - 4.04 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.96 - 3.55 (m, 6H), 2.62 (br s, 3H), 2.10 - 1.92 (m, 4H)
1262	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.93 - 8.84 (m, 1H), 8.71 (d, J=2.1 Hz, 1H),

	8.62 - 8.43 (m, 1H), 8.04 (br d, J=12.5 Hz, 1H), 7.72 - 7.57 (m, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 5.48 - 5.08 (m, 1H), 4.93 - 4.52 (m, 1H), 4.03 (br d, J=2.7 Hz, 3H), 3.99 - 3.44 (m, 與水峰重疊, 9H), 3.11 - 2.91 (m, 1H), 2.15 (br s, 4H), 2個可交換質子
1275	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.96 - 8.89 (m, 1H), 8.76 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.59 - 8.44 (m, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 1H), 7.66 (br dd, J=5.6, 1.8 Hz, 2H), 7.30 (br s, 2H), 7.07 (s, 1H), 5.48 - 5.15 (m, 1H), 4.90 - 4.58 (m, 1H), 4.01 (br d, J=3.8 Hz, 3H), 3.82 (br d, J=5.3 Hz, 1H), 3.71 (br s, 4H), 3.65 - 3.49 (m, 1H), 3.18 (d, J=2.9 Hz, 1H)。
1278	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.93 (s, 1H), 8.77 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.51 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.41 - 5.26 (m, 1H), 4.83 - 4.71 (m, 1H), 4.70 - 4.59 (m, 2H), 4.07 - 3.97 (m, 2H), 3.92 - 3.66 (m, 8H), 3.42 - 3.39 (m, 1H)。
1285	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.93 (s, 1H), 8.82 - 8.74 (m, 1H), 8.55 - 8.44 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.41 - 5.16 (m, 1H), 4.87 - 4.52 (m, 1H), 4.07 - 3.52 (m, 9H), 3.48 - 3.19 (m, 1H), 2.24 - 1.96 (m, 3H), 0.92 (dt, J=6.5, 2.7 Hz, 6H)
1290	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.91 (s, 1H), 8.72 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.45 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.38 - 5.12 (m, 1H), 4.56 - 4.30 (m, 1H), 4.01 (br s, 2H), 3.80 - 3.67 (m, 部分抑制, 7H), 3.63 (s, 3H), 3.60 - 3.55 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2個可交換質子
1295	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.91 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.73 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.48 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.13 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.40 - 5.15 (m, 1H), 4.71 - 4.37 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.84 (t, J=9.0 Hz, 1H), 3.75 - 3.56 (m, 3H), 3.46 (br s, 3H), 3.29 - 3.14 (m, 1H), 2個可交換質子
1298	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.90 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.75 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.54 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.42 - 5.20 (m, 1H), 4.86 - 4.64 (m, 1H), 4.02 - 3.97 (m, 2H), 3.79 (br t, J=9.0 Hz, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 3.64 - 3.52 (m, 3H), 3.44 (dt, J=13.5, 6.8 Hz, 1H), 3.32 (br t, J=9.8 Hz, 1H), 1.26 (d, J=6.7 Hz, 6H), 2個可交換質子
1299	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.91 (br s, 1H), 8.77 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 8.53 - 8.38 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.41 - 5.19 (m, 1H), 4.74 - 4.58 (m, 1H), 4.56 - 4.29 (m, 1H), 4.10 - 3.78 (m, 4H), 3.71 (br t, J=12.4 Hz, 4H), 3.63 - 3.40 (m, 1H與水合併), 1.54 (s, 3H)。
1300	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.99 (s, 1H), 8.71 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.09 (br s, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 2個可交換質子
1303	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.00 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.19 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 1.92 - 1.82 (m, 2H), 1.74 -1.63 (m, 2H), 1.58 - 1.47 (m, 4H), 2個可交換質子
1304	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.99 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.43 - 3.26 (m, 4H), 1.63 - 1.50 (m, 2H), 1.09 - 0.94 (m, 1H), 0.92 - 0.68 (m, 3H), 0.49 - 0.37 (m, 2H), 0.32 - 0.12 (m, 2H), 3個可交換質子
1306	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.93 (br dd, J=10.8, 7.5 Hz, 1H), 8.03 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.65 (d, J=10.4 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.40 - 5.12 (m, 1H), 4.78 - 4.44 (m, 1H), 4.20 - 3.11 (m, 10H與水合併), 1.62 - 1.44 (m, 6H)

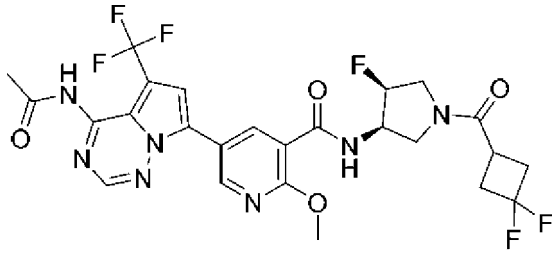
1307	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.90 - 8.77 (m, 1H), 8.06 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (d, J=10.3 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.43 - 5.17 (m, 1H), 4.80 - 4.49 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.50 - 3.30 (m, 10H與水合併)
1308	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.90 (br s, 1H), 8.05 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66 (d, J=10.4 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.39 - 5.10 (m, 1H), 4.80 - 4.47 (m, 1H), 4.25 - 3.62 (m, 10H與水合併), 1.45 (br d, J=15.0 Hz, 6H)
1309	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.98 - 8.83 (m, 1H), 8.10 - 7.99 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.67 (d, J=10.4 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.43 - 5.14 (m, 1H), 4.80 - 4.49 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.94 - 3.10 (m, 9H與水合併), 2.91 - 2.65 (m, 4H)
1310	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.98 - 8.87 (m, 1H), 8.05 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66 (br d, J=10.1 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.39 - 5.14 (m, 1H), 4.82 - 4.51 (m, 1H), 4.09 - 3.38 (m, 9H與水合併), 3.32 - 3.06 (m, 2H), 2.42 - 1.98 (m, 5H), 1.90 - 1.68 (m, 1H)
1311	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.79 (br dd, J=11.0, 7.5 Hz, 1H), 8.04 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.59 (br d, J=10.3 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.40 - 5.15 (m, 1H), 5.09 - 4.87 (m, 1H), 4.75 - 4.48 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.90 - 3.16 (m, 8H與水合併), 2.81 - 2.65 (m, 1H), 2.55 - 2.46 (m, 2H與DMSO合併), 2.35 - 2.14 (m, 2H)
1312	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.79 (br t, J=8.2 Hz, 1H), 8.04 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.59 (br d, J=10.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.36 - 5.01 (m, 2H), 4.77 - 4.48 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.87 - 3.14 (m, 8H), 2.55 - 2.28 (m, 5H)
1313	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.88 - 8.76 (m, 1H), 8.05 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.59 (br d, J=10.4 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.38 - 5.14 (m, 1H), 4.67 - 4.50 (m, 1H), 4.46 - 4.24 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.92 - 3.40 (m, 7H), 1.53 (s, 3H)
1314	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.76 - 8.64 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.72 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.98 (br d, J=9.9 Hz, 1H), 5.39 - 5.16 (m, 1H), 4.72 - 4.54 (m, 1H), 4.51 - 4.30 (m, 1H), 4.11 - 3.53 (m, 3H), 1.56 (s, 3H)。
1315	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.78 - 8.65 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.25 - 8.15 (m, 2H), 7.71 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 5.41 - 5.17 (m, 1H), 4.83 - 4.56 (m, 1H), 4.02 - 3.09 (m, 5H與水合併), 2.90 - 2.70 (m, 4H)。
1316	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.70 (br d, J=17.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26 - 8.17 (m, 2H), 7.73 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.39 - 5.13 (m, 1H), 4.77 - 4.57 (m, 1H), 4.52 - 4.29 (m, 1H), 4.14 - 3.12 (m, 3H), 2.25 - 2.04 (m, 1H), 1.87 - 1.70 (m, 1H), 0.99 - 0.82 (m, 3H)
1317	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.78 - 8.67 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (br d, J=11.4 Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 5.41 - 5.17 (m, 1H), 4.78 - 4.50 (m, 1H), 4.15 - 3.16 (m, 4H與水合併), 2.28 (br s, 3H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.43 - 1.32 (m, 1H), 1.25 (br s, 1H), 0.99 - 0.61 (m, 4H)
1318	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.78 - 8.66 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.06 (br d, J=11.4 Hz, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 5.44 - 5.22 (m, 1H), 4.77 - 4.51 (m, 1H), 4.21 - 3.19 (m, 5H), 2.85 - 2.69 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.43 (s, 3H)
1319	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.80 - 8.64 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 (br d, J=11.5 Hz, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.62 (d, J=6.6 Hz, 1H), 5.47 - 5.20 (m, 1H), 4.87 - 4.56 (m, 1H), 4.23 - 3.21 (m, 5H), 2.31 (br s, 3H), 1.34 - 1.25 (m, 3H)
1320	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.78 - 8.66 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.06 (br d, J=10.7 Hz, 1H), 7.90 (br d, J=1.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J=5.3 Hz, 1H), 5.47 - 5.22 (m, 1H), 4.82 - 4.54 (m, 1H), 4.30 (ddd, J=14.1, 8.8, 5.6 Hz, 1H), 4.17 - 2.76 (m, 6H), 2.31 (br s, 3H)

1321	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.87 - 8.74 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.08 (br d, J=11.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 5.40 - 5.16 (m, 1H), 4.72 - 4.49 (m, 1H), 4.46 - 4.23 (m, 1H), 4.11 - 3.62 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.22 - 1.99 (m, 1H), 1.83 - 1.66 (m, 1H), 0.98 - 0.82 (m, 3H)
1322	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.92 - 8.76 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.68 (br s, 1H), 8.19 (d, J=12.8 Hz, 1H), 8.07 (br dd, J=15.1, 12.1 Hz, 1H), 7.97 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.94 - 7.83 (m, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 1H), 7.51 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.49 - 5.20 (m, 1H), 4.85 - 4.56 (m, 1H), 4.12 - 3.15 (m, 4H與水合併), 2.33 - 2.21 (m, 3H)
1323	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.92 - 8.75 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.56 (br d, J=4.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J=15.0 Hz, 1H), 8.06 (br dd, J=16.8, 11.3 Hz, 1H), 7.95 - 7.80 (m, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.55 (dt, J=10.3, 5.1 Hz, 1H), 5.47 - 5.18 (m, 1H), 4.87 - 4.62 (m, 1H), 4.11 - 3.15 (m, 4H與水合併), 2.33 - 2.21 (m, 3H)
1324	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.92 - 8.75 (m, 1H), 8.70 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.19 (br d, J=12.2 Hz, 1H), 8.06 (br dd, J=16.0, 11.7 Hz, 1H), 7.98 - 7.83 (m, 2H), 7.69 - 7.56 (m, 1H), 5.48 - 5.20 (m, 1H), 4.85 - 4.52 (m, 1H), 4.13 - 3.15 (m, 4H與水合併), 2.32 - 2.21 (m, 3H)
1325	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.94 - 8.75 (m, 1H), 8.69 (br d, J=2.7 Hz, 2H), 8.18 (d, J=15.0 Hz, 1H), 8.06 (br dd, J=18.2, 11.4 Hz, 1H), 7.95 - 7.79 (m, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 1H), 5.48 - 5.20 (m, 1H), 4.93 - 4.66 (m, 1H), 4.13 - 3.15 (m, 4H與水合併), 2.32 - 2.20 (m, 3H)
1326	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.12 - 8.92 (m, 1H), 8.34 (br d, J=11.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 5.40 - 5.12 (m, 1H), 4.78 - 4.51 (m, 1H), 4.49 - 4.23 (m, 1H), 4.09 - 3.13 (m, 3H), 2.22 - 2.00 (m, 1H), 1.84 - 1.65 (m, 1H), 0.97 - 0.81 (m, 3H)
1327	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.11 - 8.92 (m, 1H), 8.34 (br d, J=10.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.79 (br d, J=3.7 Hz, 1H), 5.36 - 5.14 (m, 1H), 4.74 - 4.53 (m, 1H), 4.45 - 4.24 (m, 1H), 4.08 - 3.12 (m, 3H), 1.53 (s, 3H)
1328	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.14 - 8.97 (m, 1H), 8.39 - 8.28 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.78 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 5.45 - 5.15 (m, 1H), 4.88 - 4.60 (m, 1H), 4.27 - 3.15 (m, 5H), 1.27 (br t, J=7.9 Hz, 3H)
1329	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.14 - 9.00 (m, 1H), 8.41 - 8.30 (m, 1H), 8.24 (br s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.84 - 7.73 (m, 1H), 5.43 - 5.19 (m, 1H), 4.85 - 4.62 (m, 1H), 4.23 - 3.20 (m, 5H與水合併), 1.41 - 1.20 (m, 3H)
1330	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.11 - 8.98 (m, 1H), 8.40 - 8.30 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.42 - 5.17 (m, 1H), 4.83 - 4.52 (m, 1H), 4.04 - 3.23 (m, 4H與水合併), 2.96 - 2.76 (m, 1H), 2.58 - 2.26 (m, 2H與DMSO合併),1.10 (dd, J=6.8, 2.5 Hz, 3H)。
1331	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.11 - 8.98 (m, 1H), 8.40 - 8.30 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.42 - 5.17 (m, 1H), 4.83 - 4.52 (m, 1H), 4.04 - 3.23 (m, 4H與水合併), 2.96 - 2.76 (m, 1H), 2.58 - 2.26 (m, 2H與DMSO合併),1.10 (dd, J=6.8, 2.5 Hz, 3H)。
1332	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.78 (br dd, J=19.0, 7.0 Hz, 1H), 8.33 (br dd, J=10.3, 7.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.95 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 5.41 - 5.17 (m, 1H), 4.76 - 4.56 (m, 1H), 4.51 - 4.28 (m, 1H), 4.12 - 3.18 (m, 3H), 1.56 (s, 3H)
1333	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.00 - 8.87 (m, 1H), 8.34 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 5.42 - 5.15 (m, 1H), 4.84 - 4.54 (m, 1H), 4.15 - 3.06 (m, 4H), 2.41 - 1.96 (m, 6H), 1.78 (br d, J=6.4 Hz, 1H)
1334	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.06 - 8.87 (m, 1H), 8.37 (br d, J=9.2 Hz,

	1H), 8.23 (s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.44 - 5.20 (m, 1H), 4.84 - 4.51 (m, 1H), 4.23 - 3.06 (m, 5H), 2.90 - 2.70 (m, 1H), 1.43 (br s, 3H)
1335	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.90 - 8.75 (m, 1H), 8.38 - 8.29 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.66 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.46 - 5.21 (m, 1H), 4.86 - 4.61 (m, 1H), 4.26 - 3.24 (m, 5H), 1.36 - 1.22 (m, 3H)
1336	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.80 (br dd, J=13.8, 7.3 Hz, 1H), 8.36 - 8.28 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (br d, J=3.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J=3.7 Hz, 1H), 5.45 - 5.19 (m, 1H), 4.88 - 4.53 (m, 1H), 4.02 - 3.07 (m, 5H), 2.90 - 2.67 (m, 4H)
1337	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.86 - 8.72 (m, 1H), 8.33 (br dd, J=11.7, 7.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.42 - 5.12 (m, 1H), 4.78 - 4.54 (m, 1H), 4.53 - 4.25 (m, 1H), 4.18 - 3.13 (m, 3H), 2.24 - 2.01 (m, 1H), 1.79 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 1.00 - 0.82 (m, 3H)
1338	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.94 - 8.84 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (br dd, J=11.5, 2.9 Hz, 1H), 7.85 (br d, J=6.6 Hz, 1H), 7.64 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 5.43 - 5.18 (m, 1H), 4.79 - 4.52 (m, 1H), 3.99 - 3.07 (m, 5H與水合併), 2.90 - 2.66 (m, 6H), 1.22 - 1.10 (m, 3H)

【0590】

實例1339：N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-5-[4-乙醯胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0591】藉由**實例564**中所描述之方法進行製備。

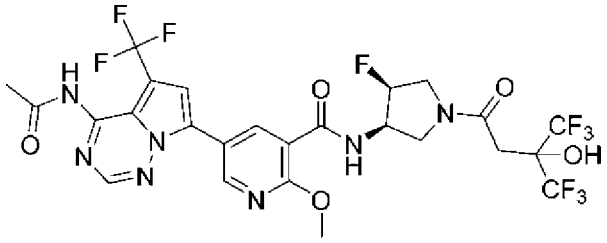
MS ESI m/z 600.1 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.07 - 8.48 (m, 3H), 8.20 - 7.90 (m, 1H), 7.64 - 7.35 (m, 1H), 5.44 - 5.18 (m, 1H), 4.89 - 4.59 (m, 1H), 4.05 (br t, J=7.0 Hz, 3H), 4.00 - 3.09 (m, 5H), 2.91 - 2.68 (m, 4H), 2.55 (s, 3H)

【0592】

實例1340：5-[4-乙醯胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶

-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺.



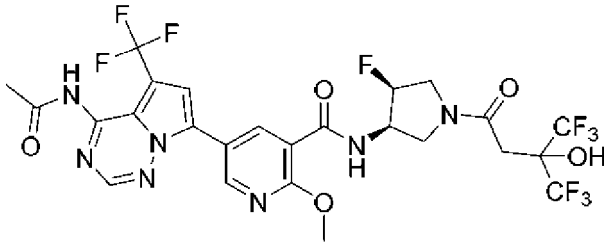
【0593】 藉由**實例564**中所描述之方法進行製備。

MS ESI m/z 690.3 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.04 - 7.31 (m, 6H), 5.46 - 5.23 (m, 1H), 4.90 - 4.62 (m, 1H), 4.22 - 3.27 (m, 7H), 3.06 - 2.84 (m, 2H), 2.55 (s, 3H)。

【0594】

實例1341：5-[4-乙醯胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0595】 藉由**實例564**中所描述之方法進行製備。

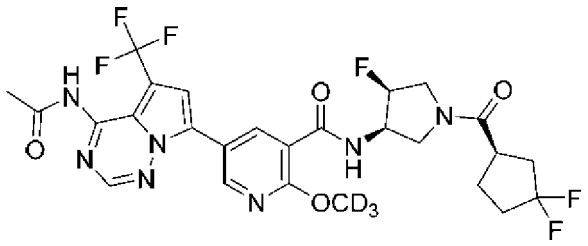
MS ESI m/z 622.1 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.10 - 7.13 (m, 6H), 5.41 - 5.19 (m, 1H), 4.79 - 4.56 (m, 1H), 4.55 - 4.27 (m, 1H), 4.09 - 2.86 (m, 6H), 2.55 (s, 3H與DMSO合併), 1.54 (s, 3H)。

【0596】

實例1342：N-[(3R,4S)-1-[(1R)-3,3-二氟環戊烷羰基]-4-氟吡咯啶-3-

基]-5-[4-乙醯胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



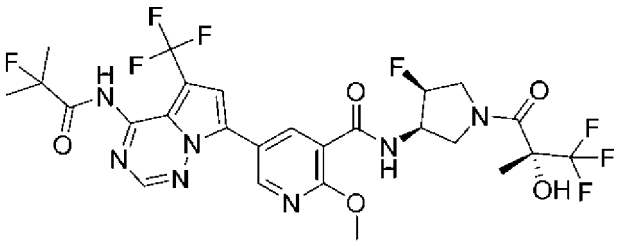
【0597】 藉由**實例564**中所描述之方法進行製備。

MS ESI m/z 617.1 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.11 - 7.34 (m, 5H), 5.45 - 5.19 (m, 1H), 4.92 - 4.58 (m, 1H), 4.15 - 3.15 (m, 4H), 2.55 (s, 3H與DMSO合併), 2.41 - 1.69 (m, 7H)。

【0598】

實例1343：N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-5-[4-(2-氟-2-甲基丙醯胺基)-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



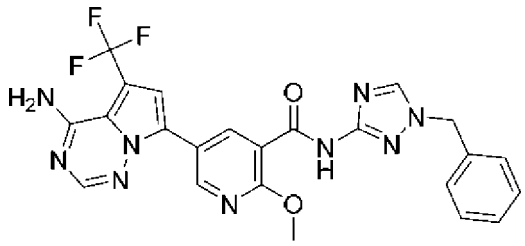
【0599】 藉由**實例564**中所描述之方法進行製備。

MS ESI m/z 668.1 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.09 - 7.02 (m, 6H), 5.43 - 5.18 (m, 1H), 4.81 - 4.57 (m, 1H), 4.54 - 4.26 (m, 1H), 4.10 - 3.15 (m, 6H), 1.72 - 1.50 (m, 9H)。

【0600】

實例1344：5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-(1-苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



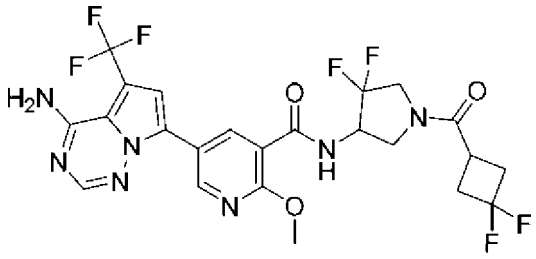
【0601】藉由**實例10**中所描述之方法進行製備。

MS ESI m/z 510.2 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.55 (br s, 1H), 8.92 (br s, 1H), 8.78 - 8.47 (m, 2H), 8.16 (br s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46 - 7.24 (m, 5H), 5.36 (br s, 2H), 4.00 (br s, 3H)。

【0602】

實例1345：5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4,4-二氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



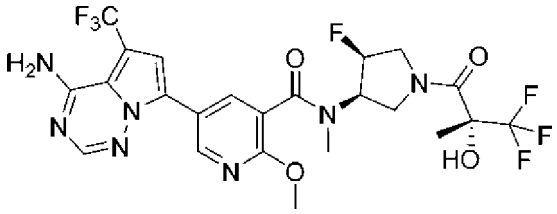
【0603】藉由**實例563**中所描述之方法進行製備。

MS ESI m/z 576.5 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.92 (s, 1H), 8.77 - 8.63 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.19 - 4.95 (m, 1H), 4.11 - 3.81 (m, 6H), 3.59 - 3.39 (m, 1H與水合併), 3.23 - 3.11 (m, 1H), 2.89 - 2.68 (m, 4H)。

【0604】

實例1346：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基-N-甲基菸鹼醯胺

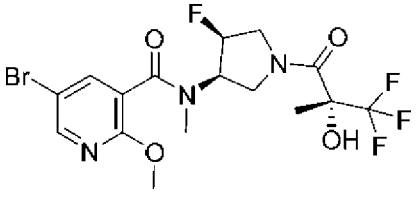


【0605】 **1346A**：5-溴-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(TFA)：向(3R,4S)-3-(5-溴-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(110 mg，0.263 mmol) (請參考**1549A**之合成)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液中添加TFA (0.405 mL，5.26 mmol)，且在23℃下攪拌1小時。濃縮反應混合物且在10 mL Et_2O中濕磨。收集固體5-溴-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(TFA) (109.5 mg，0.253 mmol，96%產率)。

MS ESI m/z 318.1 (M+H)。

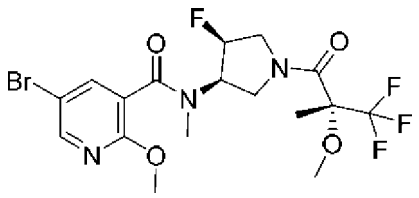
【0606】

1346B：5-溴-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基-N-甲基菸鹼醯胺



【0607】

1346C：5-溴-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基-N-甲基菸鹼醯胺



【0608】 向5-溴-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(109.6 mg，0.239 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中添加NaH (33.5 mg，0.837 mmol)，且在23℃下攪拌10分鐘。向反應混合物中添加碘代甲烷(0.037 mL，0.598 mmol)並攪拌3小時。反應混合物用50 mL EtOAc稀釋，用10×2 mL 10% LiCl溶液、10 mL鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。過濾並濃縮，得到粗產物。經由製備型HPLC純化粗產物，得到5-溴-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基-N-甲基菸鹼醯胺(27.2 mg，0.058 mmol，24%產率) (MS ESI m/z 472.1 (M+H))及5-溴-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基-N-甲基菸鹼醯胺(13.3 mg，0.027 mmol，11%產率)。

MS ESI m/z 486.1 (M+H)。

【0609】 **1346D**：N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基-N-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)菸鹼醯胺：將5-溴-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基-N-甲基菸鹼醯胺(23 mg，0.049 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼烷) (12.99 mg，0.051 mmol)、乙酸鉀(7.65 mg，0.078 mmol)及$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(1.989 mg，2.435 μmol)於1,4-二噁烷(1 mL)中之脫氣溶液加熱至90℃後保持2小時。反應混合物按原樣使用。

【0610】 **1346**：將7-溴-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-4-

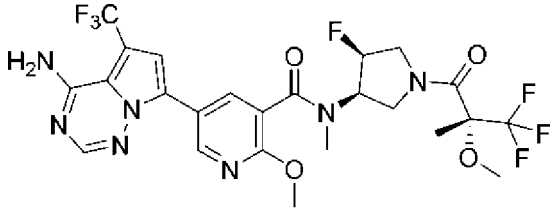
胺(13.5 mg，0.048 mmol)、N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基-N-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)菸鹼醯胺(24.95 mg，0.048 mmol)、磷酸三鉀(2 M於水中) (0.072 mL，0.144 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈀-CH_2Cl_2加合物(1.961 mg，2.402 μmol)之脫氣溶液在90℃下攪拌16小時。濃縮反應混合物，且粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；梯度：5-45% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持3分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(7.1 mg，12 μmol，25%)。

MS ESI m/z 594.2 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (br d, J=1.5 Hz, 1H), 8.46 - 8.32 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.33 - 7.08 (m, 1H), 5.53 - 5.05 (m, 1H), 4.46 - 4.13 (m, 1H), 4.02 - 3.50 (m, 7H與水合併), 3.12 - 2.83 (m, 3H), 1.55 (br d, J=6.9 Hz, 3H)

【0611】

實例1347：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基-N-甲基菸鹼醯胺



【0612】 **1347A**：N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-

甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基-N-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)菸鹼醯胺：將5-溴-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基-N-甲基菸鹼醯胺(**1346C**，13.3 mg，0.027 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼喃) (7.29 mg，0.029 mmol)、乙酸鉀(4.29 mg，0.044 mmol)及$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(1.117 mg，1.368 μmol)於二噁烷(1 mL)中之脫氣溶液加熱至100℃後保持4小時。LC-MS指示反應完成。反應混合物按原樣使用。

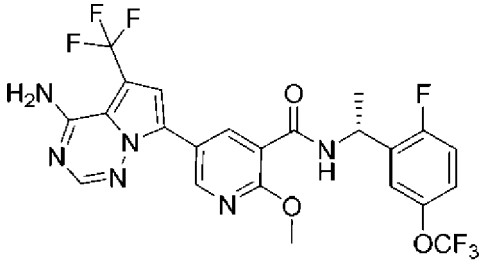
【0613】 **1347**：使用針對製備**1346**所報導之程序製備5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基-N-甲基菸鹼醯胺(2.9 mg，4.6 μmol，13%產率)。

MS ESI m/z 608.3 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (br d, J=7.1 Hz, 1H), 8.48 - 8.34 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 5.57 - 5.32 (m, 1H), 5.27 - 4.96 (m, 1H), 4.41 - 3.38 (m, 10H與水合併), 3.12 - 2.86 (m, 3H), 1.63 - 1.46 (m, 3H)

【0614】

實例1348 (2R)-1-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-基}-2-[2-氟-5-(三氟甲氧基)苯基]丙-1-酮



【0615】 **1348A**：7-碘-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺：將5-碘-N,N-雙(4-甲氧基苯甲基)-7-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺(0.50 g，0.880 mmol)於TFA (4.6 mL，59.7 mmol)中之溶液在微波下在135℃下加熱25分鐘。真空移除TFA且與醚共蒸發一次。將粗產物溶解於最少量之二氯甲烷中，且藉由矽膠急驟層析(Teledyne-Isco RediSep Rf 40 g管柱)純化，用以下溶離：200 mL 95:5、90:10、80:20、85:15己烷中之每一者、300 mL 80:20及300 mL 70:30己烷:EtOAc，得到呈淡茶色固體狀之7-碘-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺(179.9 mg，0.548 mmol，62%產率)。

MS ESI m/z 329.0 $(M+H)^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.06 (s, 1H), 7.86 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J=2.9 Hz, 1H)。

【0616】 **1348B**：5-溴-2-甲氧基菸鹼酸第三丁酯：在N_2下在室溫下向5-溴-2-甲氧基菸鹼酸(2.0 g，8.62 mmol)、第三丁醇(3.30 ml，34.5 mmol)及DCC (2.67 g，12.93 mmol)於二氯甲烷(8.62 ml)中之部分溶液中添加DMAP (0.074 g，0.603 mmol)。將反應燒瓶浸沒於音波處理器中持續1分鐘。繼續攪拌16小時。反應物用二氯甲烷(10 mL)稀釋且經由矽藻土墊過濾。將濾液真空濃縮至乾燥，且用醚(20 mL)稀釋殘餘油狀物。將懸浮液用音波處理2分鐘。經由矽藻土過濾懸浮液且真空濃縮濾液，得到黃色油狀物。將油狀物溶解於醚(20 mL)中，且經由25 mm針筒過濾器用0.45微米尼龍膜過濾。真空濃縮濾液，得到黃色油狀物。將粗產物完全溶解於己烷(20 mL)中，且用音波處理2分鐘。藉由經由針筒過濾器用0.45微米尼龍膜過濾來移除少量沈澱。在

矽膠上使用急驟層析(Teledyne-Isco RediSep Rf 80 g管柱)純化粗物質，用0-30% EtOAc/己烷溶離，得到呈無色油狀物之5-溴-2-甲氧基菸鹼酸第三丁酯(1.6055 g，5.57 mmol，65%)。

MS ESI m/z 288.0/290.0 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J=2.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)。

【0617】 **1348C**：2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)菸鹼酸第三丁酯：將5-溴-2-甲氧基菸鹼酸第三丁酯(1.59 g，5.52 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼喃) (1.68 g，6.63 mmol)及乙酸鉀(0.81 g，8.29 mmol)於二噁烷(27 mL)中之組合物用氮氣脫氣。在仍脫氣的同時，添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(0.451 g，0.552 mmol)。在80℃下攪拌反應混合物4小時。在冷卻至室溫之後，反應混合物用EtOAc (25 mL)稀釋且經由矽藻土過濾，用EtOAc沖洗。合併之濾液用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮，得到棕色油狀物。將粗產物溶解於二氯甲烷中，且在矽膠上使用急驟層析(Teledyne-Isco RediSep Rf 80 g管柱)純化，用0-30% EtOAc/己烷溶離。呈淺灰白色固體狀之2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)菸鹼酸第三丁酯(1.6681 g，4.98 mmol，90%產率)。

MS ESI m/z 254.1 (M+H-82四甲基乙烯)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.52 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.37 - 7.84 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.31 (s, 12H)。

【0618】 **1348D**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三

咔-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸第三丁酯：將5-碘-7-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺(71.5 mg，0.218 mmol)及2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)菸鹼酸第三丁酯(94.8 mg，0.283 mmol)於磷酸三鉀(2.0 M水溶液) (330 µl，0.654 mmol)中之組合物用N_2脫氣。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(17.8 mg，0.022 mmol)，接著再次用N_2脫氣。在105℃下加熱反應混合物2.5小時。在冷卻至室溫之後，添加EtOAc及水。分離各層，EtOAc層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，經由矽藻土過濾且真空濃縮，得到淺茶色固體。將粗產物溶解於二氯甲烷中，且在矽膠上使用急驟層析(Teledyne-Isco RediSep Rf 12 g管柱)純化，用0-40% EtOAc/己烷溶離，得到呈灰白色固體狀之5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸第三丁酯(46.5 mg，0.114 mmol，52%產率)。

MS ESI m/z 410.3/411.3 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.95 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.72 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.55 (s, 9H)。

【0619】 **1348E**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸(TFA)：將5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸第三丁酯(42.2 mg，0.103 mmol)於TFA (1985 µl，25.8 mmol)中之溶液在室溫下攪拌75分鐘。真空移除過量的TFA，接著與醚共蒸發2次，真空乾燥後得到呈淺黃茶色固體狀之5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸(TFA) (44.0 mg，0.078 mmol，75%產率)。

MS ESI m/z 354.1/355.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.95 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.81 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.28 - 7.99 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 3.99 (s, 3H)。

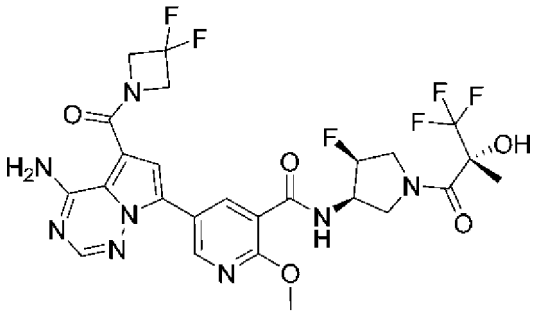
【0620】 **1348**：將5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸(TFA) (15.0 mg，0.042 mmol)、(R)-1-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯基)乙-1-胺(HCl) (12.13 mg，0.047 mmol)、BOP (22.54 mg，0.051 mmol)及三乙胺(20.71 µl，0.149 mmol)於DMF (425 µl)中之溶液在室溫下攪拌80分鐘。反應物用甲醇稀釋，且經由針筒過濾器用0.45微米尼龍膜過濾。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 µm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：在46% B保持0分鐘，46-86% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到(2R)-1-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-基}-2-[2-氟-5-(三氟甲氧基)苯基]丙-1-酮(10 mg，0.017 mmol，41%產率)。

MS ESI m/z 559.3/560.4 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.88 (br s, 1H), 8.77 (br d, J=7.2 Hz, 1H), 8.59 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.40 - 7.18 (m, 2H), 5.43 - 5.26 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.48 (br d, J=6.9 Hz, 3H)。

【0621】

實例1349：5-[4-胺基-5-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-羰基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0622】 **1349A**：4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-5-甲酸(鈉鹽)：將4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-5-甲酸乙酯(0.50 g，1.754 mmol)於THF (5.3 mL)、乙醇(5.3 mL)及1 N氫氧化鈉(5.3 mL，5.26 mmol)中之懸浮液在50℃下攪拌16小時。真空移除溶劑，得到呈白色固體狀之4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-5-甲酸(鈉鹽)(0.4461 g，1.73 mmol，99%)。

MS ESI m/z 257.0 $(M+H)^+$

【0623】 **1349B**：(4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-5-基)(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲酮：在室溫下，向4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-5-甲酸(鈉鹽) (0.15 g，0.584 mmol)、3,3-二氟氮雜環丁烷(HCl) (0.060 g，0.642 mmol)及BOP (0.208 g，0.700 mmol)於DMF中之經攪拌懸浮液中添加三乙胺(0.33 ml，2.33 mmol)。在室溫下繼續攪拌2小時，隨後將反應混合物升溫至45℃後保持135分鐘。在冷卻至室溫之後，添加EtOAc及10% LiCl水溶液。分離各層，且EtOAc層用10% LiCl水溶液(2次)、飽和$NaHCO_3$水溶液(2次)、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且真空蒸發，得到呈淺茶橙色固體狀之(4-胺基-7-

溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲酮(0.1689 g，0.509 mmol，87%產率)。MS ESI m/z 333.9 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.55 (br s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.23 - 4.95 (m, 2H), 4.71 - 4.37 (m, 2H)。

【0624】 **1349C**：(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-羰基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯：將裝有含(4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲酮(90.0 mg，0.271 mmol)及(3S,4R)-3-氟-4-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)菸鹼醯胺基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(164 mg，0.3523 mmol)之磷酸三鉀(2.0 M水溶液) (406 µl，0.813 mmol)及二噁烷(2.7 mL)之小瓶用N_2脫氣。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(22.1 mg，0.027 mmol)，且接著再次用氮氣脫氣。密封小瓶，且在105℃下攪拌2.5小時。在冷卻至室溫之後，反應混合物用EtOAc及水稀釋。分離各層，且EtOAc層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮，得到淡棕色固體。將粗產物溶解於二氯甲烷中，且在矽膠上使用急驟層析(Teledyne-Isco RediSep Rf 24 g管柱)純化，用以下溶離：50 mL己烷及80:20己烷:EtOAc中之每一者，接著用200 mL之1:1己烷:EtOAc、200 mL之98:2 CH_2Cl_2:CH_3OH及100 mL之95:5 CH_2Cl_2:CH_3OH，得到略微黏性的茶色固體。將層析產物懸浮於醚中，用音波處理2分鐘，隨後快速攪拌1小時。藉由過濾收集固體，用醚沖洗且真空乾燥，得到呈茶色固體狀之(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-羰基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼

醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(98.1 mg，0.166 mmol，61%產率)。

MS ESI m/z 591.3/592.3 $(M+H)^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.61 (br s, 1H), 8.95 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.79 (br s, 1H), 8.49 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.31 (br d, J=1.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.37 - 5.19 (m, 1H), 5.15 - 4.89 (m, 1H), 4.85 - 4.40 (m, 3H), 4.05 (s, 1H), 4.03 - 3.99 (m, 1H), 3.83 - 3.71 (m, 1H), 3.64 - 3.50 (m, 1H), 3.27 - 3.12 (m, 1H), 1.43 (s, 9H)。

【0625】 **1349D**：5-(4-胺基-5-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-羰基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(TFA鹽)：將(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-羰基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(95.3 mg，0.161 mmol)於TFA (1614 µl)中之溶液在室溫下攪拌55分鐘。真空移除過量的TFA，接著與醚共蒸發兩次。將粗產物懸浮於醚中，用音波處理2分鐘，藉由過濾收集，用醚沖洗且真空乾燥，得到呈茶色固體狀之5-(4-胺基-5-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-羰基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(TFA鹽) (127.6 mg，0.211 mmol，約100%產率)。

MS ESI m/z 491.2/492.2 $(M+H)^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.65 (br s, 1H), 9.52 - 9.28 (m, 1H), 9.13 - 9.01 (m, 1H), 8.96 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.79 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.60 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.62 - 7.35 (m, 1H), 5.51 - 5.30 (m, 1H), 5.23 - 4.97 (m, 2H), 4.91 - 4.76 (m, 1H), 4.68 -

4.39 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.80 - 3.47 (m, 3H), 3.34 - 3.06 (m, 1H)。

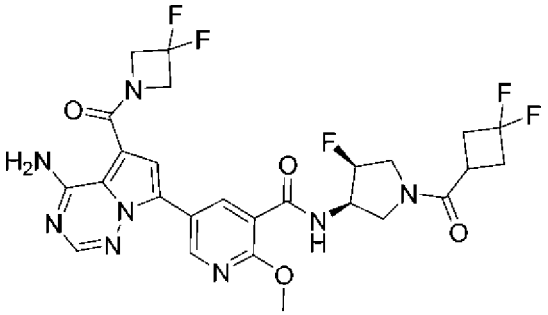
【0626】 **1349**：將5-(4-胺基-5-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-羰基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(TFA鹽) (15.0 mg，0.025 mmol)、(R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙酸(4.3 mg，0.027 mmol)、BOP (13.17 mg，0.030 mmol)及三乙胺(13.8 μl，0.099 mmol)於DMF (248 μl)中之溶液在室溫下攪拌2.5小時。反應混合物用甲醇稀釋，且經由25 mm針筒過濾器用0.45微米尼龍膜過濾。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；梯度：在19% B保持0分鐘，19-59% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持6分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到5-[4-胺基-5-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-羰基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(8.8 mg，11.8 μmol，47%)。

MS ESI m/z 631.2/633.3 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.59 (br s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 8.81 (br d, J=2.9 Hz, 1H), 8.56 - 8.37 (m, 1H), 8.17 (br s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 1H), 5.42 - 5.16 (m, 1H), 5.02 - 4.80 (m, 2H), 4.75 - 4.59 (m, 2H), 4.52 (br t, J=9.1 Hz, 1H), 4.41 - 4.28 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.00 - 3.90 (m, 1H), 3.85 - 3.72 (m, 1H), 3.66 - 3.54 (m, 1H), 3.47 - 3.32 (m, 1H), 1.56 (s, 3H)。

【0627】

實例1350：5-[4-胺基-5-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-羰基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



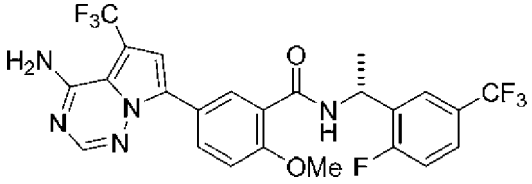
【0628】將5-(4-胺基-5-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-羰基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(TFA鹽) (15.0 mg，0.025 mmol)、3,3-二氟環丁烷-1-甲酸(3.72 mg，0.027 mmol)、BOP (13.17 mg，0.030 mmol)及三乙胺(13.84 µl，0.099 mmol)於DMF (248 µl)中之溶液在室溫下攪拌2.5小時。反應混合物用甲醇稀釋，且經由25 mm針筒過濾器用0.45微米尼龍膜過濾。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 µm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；梯度：在21% B保持0分鐘，21-61% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持6分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到5-[4-胺基-5-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-羰基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(9.3 mg，12.9 µmol，52%產率)。

MS ESI m/z 609.1 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.59 (br s, 1H), 8.94 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.81 (dd, J=19.9, 2.3 Hz, 1H), 8.45 (br t, J=8.6 Hz, 1H), 8.16 (br s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 1H), 5.52 - 5.19 (m, 1H), 5.03 - 4.53 (m, 3H), 4.07 / 4.08 (s, 3H一起), 4.00 - 3.94 (m, 1H), 3.90 - 3.85 (m, 1H), 3.80 (br s, 1H), 3.75 - 3.69 (m, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 3.32 - 3.22 (m, 1H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 3.00 - 2.69 (m, 4H)。

【0629】

實例1351：5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(1R)-1-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]乙基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



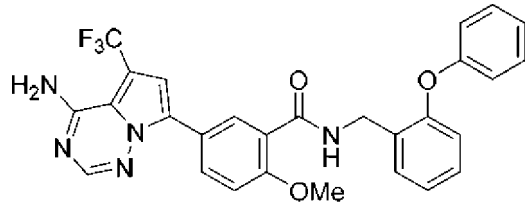
【0630】 如**實例31**中所詳述進行製備。

MS ESI m/z 543.4 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.98 - 8.88 (m, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94 (br d, J=5.8 Hz, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.46 (br t, J=9.3 Hz, 1H), 5.41 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 1.48 (br d, J=7.0 Hz, 3H)。

【0631】

實例1352：5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基-N-[(2-苯氧基苯基)甲基]吡啶-3-甲醯胺



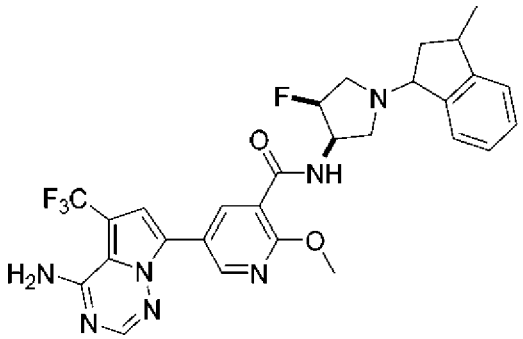
【0632】 如**實例31**中所詳述進行製備。

MS ESI m/z 535.5 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.87 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.74 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.68 (br t, J=5.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (br d, J=7.4 Hz, 1H), 7.36 (br t, J=7.9 Hz, 2H), 7.29 (br t, J=7.2 Hz, 1H), 7.17 (br t, J=7.4 Hz, 1H), 7.09 (br t, J=7.3 Hz, 1H), 6.98 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 6.89 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 4.55 (br d, J=5.9 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H)。

【0633】

實例1353：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-(3-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



【0634】 在1打蘭小瓶中，將5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(20 mg，0.046 mmol)與3-甲基茚-1-酮(16.64 mg，0.114 mmol，2.5當量)合併於MeOH (0.300 mL)及AcOH (0.075 mL)之混合物中。向混合物中添加硼烷-2-甲吡啶複合物(19.48 mg，0.182 mmol，4當量)。將混合物加熱至50℃且攪拌隔夜。過濾粗混合物，且經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱= XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；

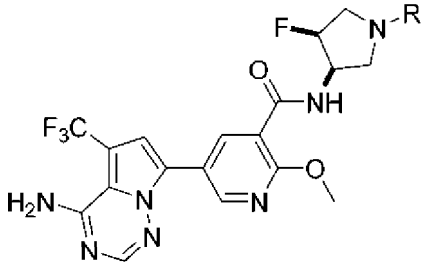
移動相A = 5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B = 95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度= 39-79% B歷時25分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流動速率= 20 mL/min；管柱溫度= 25℃。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到呈兩種非對映異構體混合物形式之所需產物(12.7 mg，49%產率)。

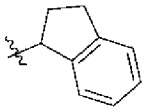
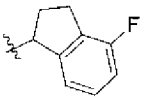
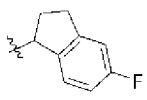
MS ESI m/z 570.2 $(M+H)^+$

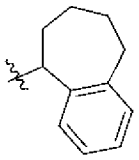
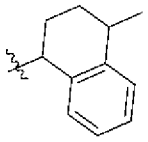
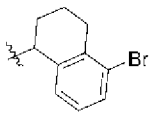
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (br s, 1H), 8.74 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 8.68 (br s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.40 - 7.26 (m, 3H), 5.43 (br s, 0.5H), 5.36 - 5.30 (m, 0.5H), 5.05 - 4.93 (m, 1H), 4.87 - 4.67 (m, 1H), 4.43 - 4.34 (m, 1H), 3.99 (br s, 3H), 3.77 - 3.57 (m, 2H), 3.48 - 3.31 (m, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 1.65 - 1.53 (m, 1H), 1.34 - 1.27 (m, 3H)。

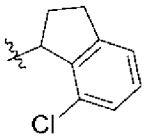
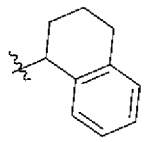
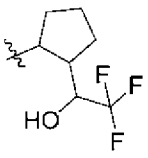
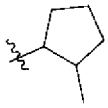
【0635】 **表50. 表50**中之化合物係以類似於**實例1353**中詳述之方法之方式製備。在藉由粗反應混合物之分析型LCMS觀測到至所需產物之轉化較低或不完全的一些情況下，向粗混合物中添加另外的酮或醛起始物質(2.5另外當量)及/或另外的硼烷-2-甲吡啶複合物(4另外當量)，且進一步將所得混合物加熱至55℃後保持隔夜，以改良反應結果。大部分情況得到兩種或更多種非對映異構體之混合物作為最終產物。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目，取決於醛或酮起始物質之立體化學且基於製備型HPLC結果，該等非對映異構體可為單一非對映異構體或兩種或更多種非對映異構體之混合物。此表中在鄰近氟化碳原子之碳原子上含有二級游離醇部分之產物係酮部分在反應期間額外還原成二級醇之結果。對於各實例，

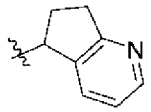
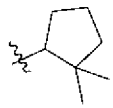
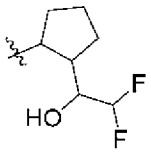
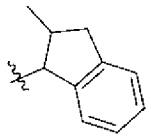
使用具有匹配固定相管柱之兩個分析型LCMS注射來測定最終純度。在每一情況下指定所用方法。如製備方法部分中所描述之**方法1至6**。

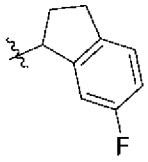
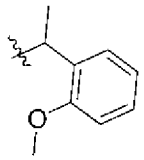
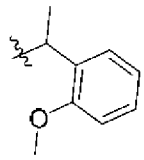


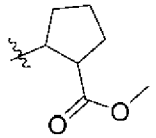
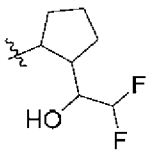
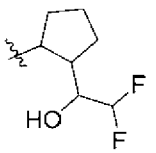
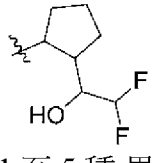
實例	**名稱**	**R**	**MS離子 M^+觀測值 (方法)**	**NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或LCMS滯留時間**
1354	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,3-二氫-1H-茚-1-基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 2種異構體之混合物	556.2 (1)	LCMS方法1 滯留時間= 1.48分鐘 LCMS方法2 滯留時間= 2.24分鐘
1355	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 2種異構體之混合物	574.2 (2)	8.94 - 8.90 (m, 1H), 8.85 - 8.82 (m, 1H), 8.41 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 7.04 (t, J=8.6 Hz, 1H), 5.28 - 5.24 (m, 0.5H), 5.17 - 5.13 (m, 0.5H), 4.55 - 4.43 (m, 1H), 4.42 - 4.38 (m, 1H), 4.07 - 4.03 (m, 3H), 3.01 - 2.78 (m, 4H), 2.70 - 2.63 (m, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 1H)。
1356	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(5-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 2種異構體之混合物	574.2 (2)	8.94 - 8.87 (m, 1H), 8.86 - 8.82 (m, 1H), 8.41 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.19 - 8.15 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.34 (t, J=6.4 Hz, 1H), 7.08 (br d, J=9.3 Hz, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 5.26 (t, J=4.7 Hz, 0.5H), 5.15 (t, J=4.8 Hz, 0.5H), 4.54 - 4.43 (m, 1H), 4.28 (br t, J=6.1 Hz, 1H), 4.07 - 4.02 (m, 3H), 3.29 - 3.07 (m, 1H), 3.03 - 2.91 (m, 2H), 2.89 - 2.75 (m, 2H), 2.67 - 2.62 (m, 1H), 2.20 - 2.00 (m, 2H)。

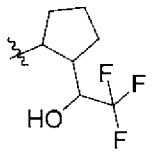
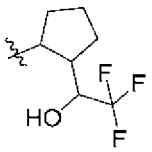
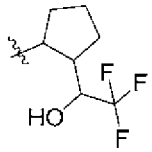
實例	名稱	R	MS離子 M^+觀測值 (方法)	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或LCMS滯留時間
1357	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-{6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基}吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 2種異構體之混合物	584.2 (2)	8.91 (dd, J=4.3, 2.4 Hz, 1H), 8.86 (d, J=2.4 Hz, 0.45H), 8.83 (d, J=2.4 Hz, 0.55H), 8.41 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.21 - 7.06 (m, 4H), 5.30 - 5.25 (m, 0.5H), 5.18 - 5.15 (m, 0.5H), 4.62 - 4.47 (m, 1H), 4.07 (s, 1.4H), 4.05 (s, 1.6H), 3.40 - 3.33 (m, 2H), 3.16 - 3.05 (m, 1H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.74 - 2.62 (m, 1H), 2.62 - 2.52 (m, 2H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 2H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.62 - 1.49 (m, 1H), 1.32 - 1.20 (m, 1H)。
1358	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4-甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 2種異構體之混合物	584.2 (2)	8.91 (br s, 1H), 8.84 (br s, 1H), 8.44 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 1H), 7.33 - 7.11 (m, 3H), 5.31 - 5.24 (m, 0.5H), 5.19 - 5.13 (m, 0.5H), 4.56 - 4.43 (m, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 3H), 3.75 (br d, J=18.9 Hz, 0.6H), 3.42 (br d, J=5.8 Hz, 0.4H), 3.17 (br d, J=4.0 Hz, 0.4H), 3.03 - 2.83 (m, 1.6H), 2.80 - 2.68 (m, 1H), 1.86 (br d, J=6.4 Hz, 2H), 1.76 (br d, J=9.2 Hz, 2H), 1.29 - 1.19 (m, 5H)。
1359	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(5-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 2種異構體之混合物	648.1 (2)	8.93 - 8.88 (m, 1H), 8.87 - 8.81 (m, 1H), 8.43 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 5.27 (br s, 0.5H), 5.16 (br s, 0.5H), 4.57 - 4.42 (m, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 3H), 3.76 (br s, 1H), 2.95 - 2.81 (m, 1H), 2.79 - 2.67 (m, 3H), 2.07 (br d, J=5.5 Hz, 1H), 1.87 - 1.65 (m, 3H), 1.22 (br s, 2H)。

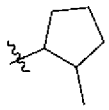
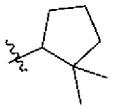
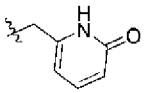
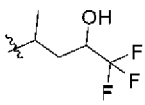
實例	名稱	R	MS離子 M^+觀測值 (方法)	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或LCMS滯留時間
1360	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(7-氯-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 2種異構體之混合物	590.2 (1)	8.92 - 8.87 (m, 1H), 8.85 - 8.82 (m, 1H), 8.43 - 8.35 (m, 1H), 8.20 - 8.08 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 3H), 5.28 - 5.21 (m, 0.5H), 5.17 - 5.11 (m, 0.5H), 4.52 - 4.42 (m, 1H), 4.42 - 4.35 (m, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 3H), 3.91 (s, 1H), 3.19 - 3.04 (m, 2H), 3.00 - 2.94 (m, 1H), 2.90 - 2.73 (m, 2H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 1H)。
1361	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1,2,3,4-四氫萘-1-基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 2種異構體之混合物	570.2 (1)	8.94 - 8.88 (m, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.43 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 1H), 7.13 (br s, 2H), 7.08 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 5.27 (br s, 0.5H), 5.16 (br s, 0.5H), 4.56 - 4.43 (m, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 3H), 3.76 (br s, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 2.94 - 2.66 (m, 4H), 2.07 - 1.91 (m, 1H), 1.80 (br d, J=5.2 Hz, 2H), 1.70 - 1.61 (m, 1H), 1.24-1.20 (m, 1H)。
1362	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)環戊基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 1至5種異構體	606.2 (2)	8.92 (s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.52 - 8.38 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.30 - 6.22 (m, 1H), 5.26 (br s, 0.5H), 5.14 (br s, 0.5H), 4.50 (m, 1H), 4.05 (m, 4H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 2.90 - 2.79 (m, 1H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.76 - 1.67 (m, 1H), 1.66 - 1.49 (m, 5H)。
1363	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-甲基環戊基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 1至3種異構體	522.2 (2)	8.91 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.25 (br s, 0.5H), 5.14 (br d, J=5.2 Hz, 0.5H), 4.60 - 4.42 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.37 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 3.17 (d, J=4.9 Hz, 1H), 1.97 - 1.64 (m, 3H), 1.55 (br s, 3H), 1.20 - 1.11 (m, 1H),

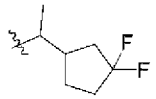
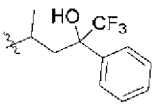
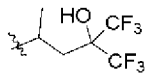
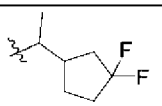
實例	名稱	R	MS離子 M^+觀測值 (方法)	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或LCMS滯留時間
				0.99 (br d, J=5.5 Hz, 3H)。
1364	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-{5H,6H,7H-環戊并[b]吡啶-5-基}-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 2種異構體之混合物	557.2 (1)	8.90 (br d, J=2.4 Hz, 1H), 8.83 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.47 - 8.36 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.72 (br t, J=6.9 Hz, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.19 (br d, J=3.7 Hz, 1H), 5.27 (br s, 0.5H), 5.15 (br s, 0.5H), 4.55 - 4.44 (m, 1H), 4.36 (br s, 1H), 4.06 - 4.01 (m, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 1H), 3.22 - 3.09 (m, 1H), 3.05 - 2.95 (m, 2H), 2.94 - 2.79 (m, 2H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.06 (br d, J=5.2 Hz, 1H)。
1365	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二甲基環戊基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 1種異構體	536.2 (2)	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.44 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.23 (br s, 0.5H), 5.11 (br s, 0.5H), 4.54 - 4.44 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.08 - 2.97 (m, 2H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.31 - 2.18 (m, 2H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.61 - 1.52 (m, 2H), 1.52 - 1.37 (m, 4H), 1.08 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.87 - 0.84 (m, 1H)。
1366	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-[2-(2,2-二氟-1-羥乙基)環戊基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 1至5種異構體	588.2 (1)	8.91 (s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.43 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.88 (t, J=55.8 Hz, 1H), 5.25 (br s, 0.5H), 5.17 - 5.11 (m, 0.5H), 4.56 - 4.41 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.71 (br d, J=3.4 Hz, 1H), 2.01 - 1.84 (m, 1H), 1.69 - 1.43 (m, 7H)。
1367	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 2種異構體之混合物	570.2 (1)	8.90 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.83 (dd, J=12.4, 2.0 Hz, 1H), 8.43 - 8.26 (m, 1H), 8.17 (br d, J=3.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=15.6, 7.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.16 (m, 3H), 5.19 (br s, 0.5H), 5.08 (br s, 0.5H), 4.47 - 4.31 (m, 1H), 4.19 - 4.07 (m, 1H), 4.06 -

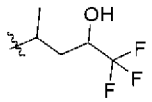
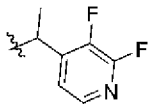
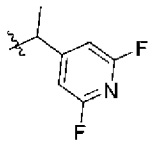
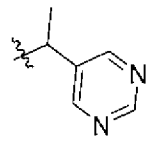
實例	名稱	R	MS離子 M^+觀測值 (方法)	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或LCMS滯留時間
				3.99 (m, 3H), 3.39 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 3.27 - 3.06 (m, 1H), 3.05 - 2.79 (m, 3H), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 1.20 - 1.08 (m, 3H)。
1368	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(6-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 2種異構體之混合物	574.1 (2)	8.90 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.84 - 8.81 (m, 1H), 8.43 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.11 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 7.03 (br t, J=8.7 Hz, 1H), 5.26 (br s, 0.5H), 5.15 (br s, 0.5H), 4.55 - 4.43 (m, 1H), 4.37 - 4.32 (m, 1H), 4.07 - 4.01 (m, 3H), 3.39 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 3.29 - 2.62 (m, 6H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H)。
1369	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[1-(2-甲氧基苯基)乙基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 1種異構體	574.2 (2)	8.90 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.23 (br s, 1H), 7.07 - 6.94 (m, 2H), 5.26 (br s, 0.5H), 5.15 (br s, 0.5H), 4.55 - 4.44 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.01 - 3.87 (m, 1H), 3.83 - 3.75 (m, 3H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 2.83 (br s, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.71 (br s, 1H), 1.28 (br s, 3H)。 LCMS方法1 滯留時間= 1.52分鐘 LCMS方法2 滯留時間= 2.19分鐘
1370	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[1-(2-甲氧基苯基)乙基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 1種異構體	574.2 (2)	LCMS方法1 滯留時間= 1.52分鐘 LCMS方法2 滯留時間= 2.22分鐘

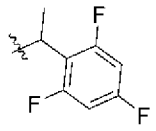
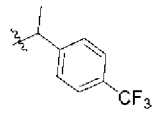
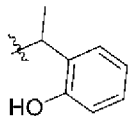
實例	名稱	R	MS離子 M^+觀測值 (方法)	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或LCMS滯留時間
1371	2-[(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-基]環戊烷-1-甲酸甲酯	 1至3種異構體	566.2 (2)	8.94 - 8.86 (m, 2H), 8.49 - 8.34 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.23 (br s, 0.5H), 5.12 (br s, 0.5H), 4.52 - 4.42 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.53 (s, 1H), 3.38 - 3.32 (m, 1H), 3.18 (br s, 1H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.95 (br s, 1H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.81 - 2.70 (m, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 1.91 - 1.77 (m, 4H), 1.76 - 1.63 (m, 1H), 1.63 - 1.53 (m, 1H)。
1372	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-[2-(2,2-二氟-1-羥乙基)環戊基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 1至5種異構體	588.2 (1)	8.91 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.46 - 8.36 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.10 - 5.84 (m, 1H), 5.24 (br s, 0.5H), 5.13 (br s, 0.5H), 4.55 - 4.44 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.39 - 3.33 (m, 1H), 3.17 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 3.09 - 2.96 (m, 1H), 2.92 (br s, 1H), 2.64 (br s, 1H), 1.99 (br s, 1H), 1.69 (br s, 1H), 1.59 (br s, 4H), 1.42 (br d, J=5.2 Hz, 1H)。
1373	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-[2-(2,2-二氟-1-羥乙基)環戊基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 1至5種異構體	588.2 (1)	8.94 - 8.85 (m, 2H), 8.49 - 8.41 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.03 - 5.77 (m, 1H), 5.27 (br s, 0.5H), 5.15 (br s, 0.5H), 4.53 (br dd, J=14.3, 7.9 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.99 - 3.89 (m, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 3.03 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 2.95 (br s, 1H), 2.92 - 2.79 (m, 1H), 2.65 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.07 (br s, 1H), 1.85 (br s, 1H), 1.70 (br s, 3H), 1.63 (br d, J=10.4 Hz, 1H), 1.51 (br s, 1H)。
1374	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-[2-(2,2-二氟-1-羥乙基)環戊基]-4-氟吡咯啶	 1至5種異構體	588.2 (1)	8.92 (br s, 1H), 8.86 (br s, 1H), 8.43 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.01 - 5.74 (m, 1H), 5.31 - 5.23 (m, 0.5H), 5.19 - 5.12 (m, 0.5H), 4.60 - 4.47 (m, 1H), 4.11 (s,

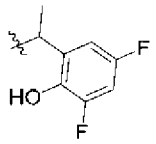
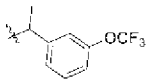
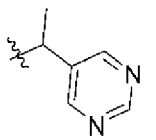
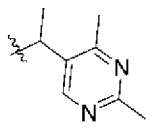
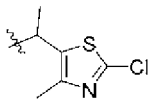
實例	名稱	R	MS離子 M^+觀測值 (方法)	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或LCMS滯留時間
	-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			1H), 4.06 (s, 3H), 3.95 (br s, 1H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.97 - 2.91 (m, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 1H), 2.68 - 2.61 (m, 1H), 2.07 (br s, 1H), 1.87 (br s, 1H), 1.70 (br s, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 1H), 1.52 (br s, 1H)。
1375	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)環戊基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 1 至 5 種 異構體	606.2 (1)	8.91 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.42 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.26 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 5.26 (br s, 0.5H), 5.14 (br s, 0.5H), 4.55 - 4.44 (m, 1H), 4.05 (s, 4H), 3.36 (br s, 1H), 3.18 - 3.07 (m, 1H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.89 (br d, J=11.3 Hz, 1H), 2.82 (br d, J=11.6 Hz, 1H), 2.64 (br t, J=8.2 Hz, 1H), 1.97 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.65 - 1.49 (m, 5H)。
1376	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)環戊基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 1 至 5 種 異構體	606.2 (2)	8.92 (br s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 8.45 (br d, J=5.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.28 (br s, 0.5H), 5.17 (br s, 0.5H), 4.61 - 4.49 (m, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.37 - 3.33 (m, 1H), 3.10 - 2.91 (m, 2H), 2.90 - 2.76 (m, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.21 (br s, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.74 - 1.58 (m, 4H), 1.56 - 1.46 (m, 1H)。
1377	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)環戊基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 1 至 5 種 異構體	606.2 (2)	8.92 (br s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.43 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.27 (br s, 0.5H), 5.16 (br s, 0.5H), 4.59 - 4.48 (m, 1H), 4.35 (br s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 1H), 2.97 (br s, 1H), 2.84 - 2.71 (m, 1H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.20 (br s, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.75 - 1.62 (m, 4H), 1.60 (br s, 1H), 1.51 (br s, 1H)。

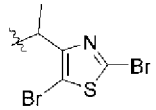
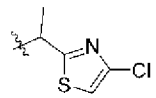
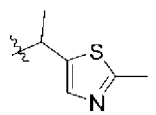
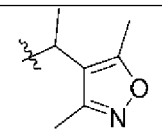
實例	名稱	R	MS離子 M^+觀測值 (方法)	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或LCMS滯留時間
1378	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-甲基環戊基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 1 至 3 種 異構體	522.2 (2)	8.92 (br s, 1H), 8.86 (br s, 1H), 8.57 - 8.37 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.34 - 5.21 (m, 0.5H), 5.21 - 5.12 (m, 0.5H), 4.64 - 4.45 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.39 (br d, J=12.2 Hz, 1H), 3.17 (br s, 1H), 2.24 - 2.02 (m, 1H), 1.71 (br s, 3H), 1.60 - 1.42 (m, 3H), 1.41 - 1.29 (m, 1H), 0.82 (br s, 3H)。
1379	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二甲基環戊基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 1種異構體	536.2 (2)	8.91 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.41 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.22 (br s, 0.5H), 5.10 (br s, 0.5H), 4.53 - 4.43 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.21 - 3.09 (m, 1H), 2.91 (br t, J=8.1 Hz, 1H), 2.82 - 2.70 (m, 1H), 2.65 (br t, J=8.1 Hz, 1H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 1.88 - 1.80 (m, 1H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.51 - 1.38 (m, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.90 - 0.84 (m, 4H)。
1380	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-2-基)甲基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 1種異構體	547.1 (6)	8.92 (s, 1H), 8.87 - 8.82 (m, 1H), 8.44 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 6.22 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 6.18 - 6.11 (m, 1H), 5.28 (br s, 0.5H), 5.17 (br s, 0.5H), 4.62 - 4.51 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.59 - 3.49 (m, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 1H), 3.02 - 2.97 (m, 1H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.67 (br t, J=8.4 Hz, 1H)。
1381	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(5,5,5-三氟-4-羥基戊-2-基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 1 至 3 種 異構體	580.1 (5)	8.92 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.42 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.25 (br s, 0.5H), 5.14 (br s, 0.5H), 4.55 - 4.45 (m, 1H), 4.06 (s, 4H), 3.19 - 2.99 (m, 1H), 2.94 - 2.78 (m, 1H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 1.73 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 1.57 - 1.48 (m, 1H), 1.06 (br t, J=6.0 Hz, 3H)。

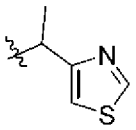
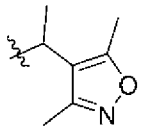
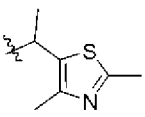
實例	名稱	R	MS離子 M^+觀測值 (方法)	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或LCMS滯留時間
				LCMS方法5 滯留時間= 1.34分鐘 LCMS方法6 滯留時間= 2.10分鐘
1382	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-[1-(3,3-二氟環戊基)乙基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 1 至 3 種 異構體	572.2 (5)	8.92 (br s, 1H), 8.86 (br s, 1H), 8.44 - 8.35 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.24 (br s, 0.5H), 5.12 (br s, 0.5H), 4.56 - 4.42 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 1H), 2.71 - 2.55 (m, 1H), 2.24 - 2.11 (m, 2H), 2.10 - 1.93 (m, 2H), 1.90 (br s, 1H), 1.87 - 1.75 (m, 1H), 1.62 - 1.54 (m, 1H), 1.33 - 1.21 (m, 1H), 0.93 (br s, 2H)。
1383	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(5,5,5-三氟-4-羥基-4-苯基戊-2-基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 4種異構體	656.1 (5)	8.92 (br d, J=2.1 Hz, 1H), 8.85 - 8.81 (m, 1H), 8.48 - 8.38 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.69 - 7.55 (m, 3H), 7.47 - 7.32 (m, 3H), 5.24 (br d, J=13.1 Hz, 0.5H), 5.16 - 5.10 (m, 0.5H), 4.59 - 4.42 (m, 1H), 4.09 - 4.04 (m, 3H), 3.22 - 3.08 (m, 1H), 3.07 - 2.87 (m, 2H), 2.76 - 2.54 (m, 2H), 2.27 - 1.96 (m, 2H), 1.05 - 0.91 (m, 3H)。
1384	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[5,5,5-三氟-4-羥基-4-(三氟甲基)戊-2-基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 4種異構體	648.1 (6)	8.94 - 8.91 (m, 1H), 8.82 (dd, J=6.6, 2.3 Hz, 1H), 8.51 - 8.45 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.29 (br s, 0.5H), 5.18 (br s, 0.5H), 4.66 - 4.54 (m, 1H), 4.05 (d, J=2.4 Hz, 3H), 3.48 - 3.41 (m, 1H), 3.23 - 3.09 (m, 1H), 3.07 - 2.96 (m, 1H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 2.12 - 1.98 (m, 1H), 1.89 (br d, J=14.6 Hz, 1H), 1.12 - 1.06 (m, 3H)。
1385	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-	 1 至 3 種 異	572.2 (6)	8.92 (br s, 1H), 8.86 (br s, 1H), 8.38 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.23 (br s, 0.5H), 5.12 (br s, 0.5H), 4.56

實例	名稱	R	MS離子 M^+觀測值 (方法)	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或LCMS滯留時間
	N-[(3R,4S)-1-[1-(3,3-二氟環戊基)乙基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	構體		- 4.42 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 2.92 - 2.77 (m, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 1H), 2.27 - 2.10 (m, 3H), 2.10 - 1.90 (m, 2H), 1.83 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 1.49 - 1.38 (m, 1H), 1.02 - 0.82 (m, 3H)。
1386	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(5,5,5-三氟-4-羥基戊-2-基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 1 至 3 種 異構體	580.1 (6)	LCMS方法5 滯留時間= 1.35分鐘 LCMS方法6 滯留時間= 2.18分鐘
1387	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-[1-(2,3-二氟吡啶-4-基)乙基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 2種異構體之混合物	581.2 (1)	8.92 - 8.89 (m, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.44 (br t, J=6.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (t, J=6.1 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 5.29 - 5.24 (m, 0.5H), 5.18 - 5.13 (m, 0.5H), 4.60 - 4.48 (m, 1H), 4.05 (d, J=4.3 Hz, 3H), 4.02 - 3.90 (m, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 3.18 - 3.05 (m, 1H), 3.01 (br t, J=8.2 Hz, 1H), 2.91 - 2.73 (m, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 1.37 (br d, J=6.7 Hz, 3H)。
1388	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-[1-(2,6-二氟吡啶-4-基)乙基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 2種異構體之混合物	581.1 (1)	8.91 (br s, 1H), 8.87 - 8.81 (m, 1H), 8.44 (br d, J=5.2 Hz, 1H), 8.17 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 5.26 (br d, J=10.7 Hz, 0.5H), 5.18 - 5.12 (m, 0.5H), 4.61 - 4.49 (m, 1H), 4.05 (br d, J=3.7 Hz, 3H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 3.32 - 3.22 (m, 1H), 3.21 - 3.04 (m, 1H), 3.00 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 2.93 - 2.69 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 1.35 - 1.30 (m, 3H)。
1389	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-		546.2 (1)	9.12 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.83 (br s, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.43 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H),

實例	名稱	R	MS離子 M^+觀測值 (方法)	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或LCMS滯留時間
	[1-(嘧啶-5-基)乙基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	1種異構體		5.27 (br s, 0.5H), 5.16 (br s, 0.5H), 4.56 - 4.46 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.66 - 3.61 (m, 1H), 3.39 - 3.34 (m, 1H), 3.20 - 3.09 (m, 1H), 2.83 (br t, J=8.2 Hz, 1H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.60 (br t, J=8.5 Hz, 1H), 1.39 (br d, J=6.4 Hz, 3H)。
1390	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[1-(2,4,6-三氟苯基)乙基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 2種異構體之混合物	598.1 (1)	8.91 (br s, 1H), 8.84 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 8.42 (br dd, J=11.3, 8.9 Hz, 1H), 8.17 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.19 (br t, J=9.3 Hz, 2H), 5.24 (br s, 0.5H), 5.13 (br s, 0.5H), 4.55 - 4.42 (m, 1H), 4.07 - 3.96 (m, 4H), 3.37 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 3.20 - 3.09 (m, 1H), 3.02 - 2.91 (m, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.73 - 2.59 (m, 1H), 2.55 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 1.52 - 1.40 (m, 3H)。
1391	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-{1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基}吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 2種異構體之混合物	612.1 (2)	8.91 (br s, 1H), 8.83 (br s, 1H), 8.44 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 7.63 - 7.56 (m, 3H), 5.26 (br d, J=14.3 Hz, 0.5H), 5.15 (br d, J=14.3 Hz, 0.5H), 4.59 - 4.44 (m, 1H), 4.05 (br d, J=6.1 Hz, 3H), 3.59 (br d, J=5.8 Hz, 1H), 3.37 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 3.03 - 2.89 (m, 1H), 2.87 - 2.71 (m, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 1.35 - 1.30 (m, 3H)。
1392	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[1-(2-羥苯基)乙基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 2種異構體之混合物	560.2 (2)	8.93 - 8.89 (m, 1H), 8.83 - 8.80 (m, 1H), 8.52 - 8.44 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 2H), 6.81 - 6.73 (m, 2H), 5.29 (br s, 0.5H), 5.18 (br s, 0.5H), 4.65 - 4.52 (m, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 3H), 3.78 (br s, 1H), 3.41 - 3.36 (m, 1H), 3.20 - 2.58 (m, 3H), 1.34 - 1.28 (m, 3H)。

實例	名稱	R	MS離子 M^+觀測值 (方法)	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或LCMS滯留時間
1393	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-[1-(3,5-二氟-2-羥苯基)乙基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 2種異構體之混合物	596.2 (2)	8.91 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.53 - 8.46 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.10 (br t, J=8.5 Hz, 1H), 6.91 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 5.30 (br s, 0.5H), 5.19 (br s, 0.5H), 4.66 - 4.54 (m, 1H), 4.07 - 4.03 (m, 3H), 3.88 (br s, 1H), 3.19 - 2.62 (m, 3H), 1.32 (br d, J=5.8 Hz, 3H)。
1394	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-{1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 2種異構體之混合物	628.2 (1)	8.91 (br s, 1H), 8.83 (br s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.29 (m, 2H), 7.25 (br s, 1H), 5.26 (br s, 0.5H), 5.15 (br s, 0.5H), 4.59 - 4.45 (m, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 3H), 3.40 (br d, J=10.7 Hz, 1H), 3.04 - 2.54 (m, 1H), 1.32 (br s, 3H)。
1395	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[1-(嘧啶-5-基)乙基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 1種異構體	546.2 (2)	9.11 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.83 - 8.78 (m, 3H), 8.43 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.25 (br s, 0.5H), 5.14 (br s, 0.5H), 4.59 - 4.49 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.64 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 3.37 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 3.04 - 2.91 (m, 2H), 2.90 - 2.79 (m, 1H), 2.56 - 2.53 (m, 1H), 1.39 (br d, J=6.4 Hz, 3H)。
1396	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-[1-(2,4-二甲基嘧啶-5-基)乙基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 1種異構體	574.2 (1)	8.91 (s, 1H), 8.83 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.44 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.26 (br s, 0.5H), 5.15 (br s, 0.5H), 4.61 - 4.50 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.72 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 3.37 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 3.03 - 2.91 (m, 2H), 2.90 - 2.78 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.32 (br d, J=6.4 Hz, 3H)。
1397	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-[1-(2-	 2種異構體	599.1 (2)	8.91 (br s, 1H), 8.84 (br s, 1H), 8.47 - 8.39 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.26 (br s, 0.5H), 5.15 (br s, 0.5H),

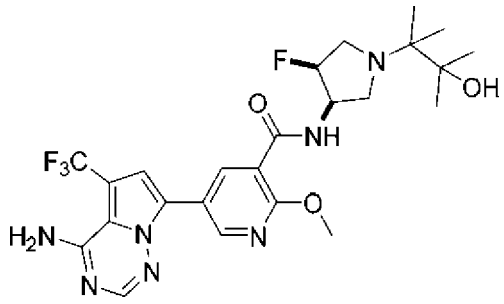
實例	名稱	R	MS離子 M^+觀測值 (方法)	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或LCMS滯留時間
	氯-4-甲基-1,3-噻唑-5-基)乙基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	之混合物		4.59 - 4.47 (m, 1H), 4.06 (br d, J=3.4 Hz, 3H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 3.37 - 3.33 (m, 1H), 3.17 (br d, J=5.2 Hz, 1H), 3.12 - 2.99 (m, 1H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.33 (br d, J=6.1 Hz, 3H)。
1398	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-[1-(2,5-二溴-1,3-噻唑-4-基)乙基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 2種異構體之混合物	706.9 (1)	8.91 (br s, 1H), 8.85 - 8.82 (m, 1H), 8.44 (br dd, J=17.5, 7.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.26 (br d, J=4.3 Hz, 0.5H), 5.15 (br d, J=4.3 Hz, 0.5H), 4.60 - 4.48 (m, 1H), 4.05 (br d, J=4.9 Hz, 3H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 3.39 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 3.18 - 2.96 (m, 2H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.68 (q, J=7.8 Hz, 1H), 1.36 (br d, J=6.4 Hz, 3H)。
1399	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-[1-(4-氯-1,3-噻唑-2-基)乙基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 2種異構體之混合物	585.1 (1)	8.91 (br s, 1H), 8.83 (br s, 1H), 8.42 (br t, J=6.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 5.25 (br s, 0.5H), 5.14 (br s, 0.5H), 4.56 - 4.45 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.04 - 3.99 (m, 1H), 3.35 (br d, J=11.9 Hz, 1H), 3.18 - 3.07 (m, 1H), 3.07 - 3.00 (m, 1H), 2.98 - 2.78 (m, 1H), 2.68 - 2.53 (m, 1H), 1.39 (br d, J=5.5 Hz, 3H)。
1400	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[1-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)乙基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 2種異構體之混合物	565.2 (2)	8.91 (br s, 1H), 8.84 (br s, 1H), 8.48 - 8.36 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (br s, 1H), 5.24 (br s, 0.5H), 5.13 (br s, 0.5H), 4.54 - 4.42 (m, 1H), 4.05 (br d, J=2.4 Hz, 3H), 3.99 - 3.89 (m, 1H), 3.36 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 3.20 - 2.96 (m, 1H), 2.93 - 2.67 (m, 1H), 2.61 (br s, 3H), 2.56 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 1.40 - 1.34 (m, 3H), 1.32 (br s, 1H)。
1401	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-		563.2 (1)	8.91 (br s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.43 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s,

實例	名稱	R	MS離子 M^+觀測值 (方法)	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或LCMS滯留時間
	N-[(3R,4S)-1-[1-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)乙基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	1種異構體		1H), 5.27 (br s, 0.5H), 5.16 (br s, 0.5H), 4.58 - 4.47 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.36 (br d, J=5.8 Hz, 1H), 3.12 - 2.99 (m, 1H), 2.75 (br t, J=7.9 Hz, 1H), 2.71 - 2.57 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.28 (br d, J=6.1 Hz, 3H)。
1402	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[1-(1,3-噻唑-4-基)乙基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 2種異構體之混合物	551.1 (2)	9.07 (br s, 1H), 8.90 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.41 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (br s, 1H), 5.22 (br s, 0.5H), 5.11 (br s, 0.5H), 4.43 (br dd, J=14.2, 8.7 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.97 (br s, 1H), 3.37 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 3.18 - 3.04 (m, 1H), 3.00 - 2.76 (m, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 1H), 1.41 (br d, J=5.8 Hz, 3H)。
1403	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-[1-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)乙基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 1種異構體	563.2 (2)	8.91 (br s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.43 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.26 (br s, 0.5H), 5.15 (br s, 0.5H), 4.54 (br dd, J=15.0, 7.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.35 (br s, 1H), 2.94 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 2.85 (br s, 1H), 2.82 - 2.75 (m, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.30 (br d, J=6.1 Hz, 3H)。
1404	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-[1-(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)乙基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 1種異構體	579.2 (2)	8.91 (s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.41 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.25 (br s, 0.5H), 5.13 (br s, 0.5H), 4.56 - 4.45 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.85 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 3.38 - 3.30 (m, 1H), 3.05 - 2.94 (m, 2H), 2.92 - 2.80 (m, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.31 (br d, J=6.1 Hz, 3H)。

【0636】

實例1405：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-

((3R,4S)-4-氟-1-(3-羥基-2,3-二甲基丁-2-基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺

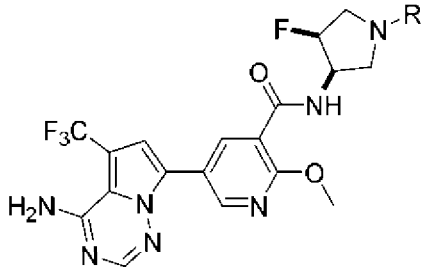


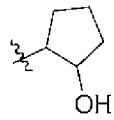
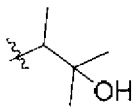
【0637】 在0.2至0.5 mL微波反應容器中，合併5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(10 mg，0.023 mmol)與2,2,3,3-四甲基環氧乙烷(0.25 mL，1.949 mmol)。隨後添加蒸餾水(150 μL)。在微波反應器中將混合物加熱至175℃後保持3.5小時。使混合物恢復至室溫，且經由氮氣流濃縮。將殘餘物溶解於2 mL DMF中。過濾粗物質且經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱= XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A = 5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B = 95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度= 28-68% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流動速率= 20 mL/min；管柱溫度= 25℃。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到標題物質(1.3 mg，10%產率)。

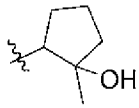
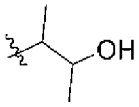
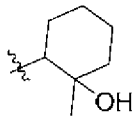
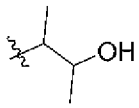
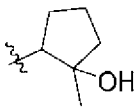
MS ESI m/z 540.2 $(M+H)^+$

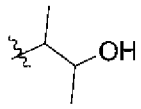
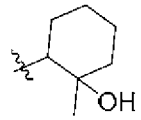
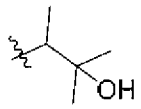
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.87 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.42 - 8.35 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.16 (br s, 0.5H), 5.05 (br s, 0.5H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.40 (br d, J=12.5 Hz, 1H), 3.27 - 3.02 (m, 2H), 2.73 (br t, J=8.5 Hz, 1H), 1.14 (s, 6H), 1.00 (br s, 3H), 0.98 (br s, 3H)。

【0638】 **表51.** **表51**中之化合物係以類似於**實例1405**中詳述之方法之方式製備。在大部分情況下，反應在170至175℃下經30分鐘或更少時間進行完全。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目，取決於環氧化物起始物質之立體化學且基於製備型HPLC結果，該等非對映異構體可為單一非對映異構體或兩種或更多種非對映異構體之混合物。對於各實例，使用具有匹配固定相管柱之兩個分析型LCMS注射來測定最終純度。在每一情況下指定所用方法。如製備方法部分中所描述之**方法1至6**。



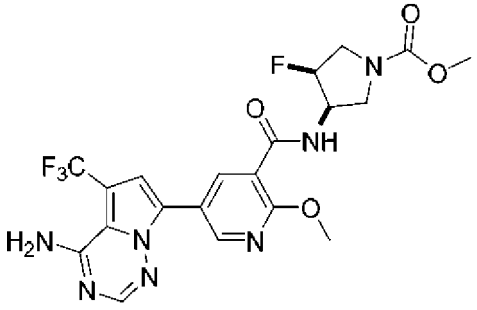
實例	**名稱**	**R**	**MS離子M^+觀測值(方法)**	**NMR指定(500 MHz, DMSO-d6) δ或LCMS滯留時間**
1406	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-羥基環戊基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 4種異構體	524.2 (1)	8.92 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.86 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.52 - 8.37 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.23 (br s, 0.5H), 5.12 (br s, 0.5H), 4.61 (br s, 1H), 4.55 - 4.42 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.96 - 3.84 (m, 1H), 3.29 - 3.25 (m, 1H), 3.24 - 3.08 (m, 1H), 3.07 - 2.96 (m, 1H), 2.95 - 2.81 (m, 1H), 1.86 - 1.77 (m, 2H), 1.66 - 1.51 (m, 2H), 1.51 - 1.35 (m, 3H)。
1407	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-羥基-3-甲基丁-2-基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 1種異構體	526.2 (2)	LCMS方法1 滯留時間= 1.29分鐘 LCMS方法2 滯留時間= 1.83分鐘

實例	名稱	R	MS離子M^+觀測值(方法)	NMR指定(500 MHz, DMSO-d6) δ或LCMS滯留時間
1408	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-羥基-2-甲基環戊基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 1至3種異構體	538.2 (1)	LCMS方法1 滯留時間= 1.26分鐘 LCMS方法2 滯留時間= 1.71分鐘
1409	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-羥基丁-2-基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 1種異構體	512.2 (1)	LCMS方法1 滯留時間= 1.23分鐘 LCMS方法2 滯留時間= 1.61分鐘
1410	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-羥基-2-甲基環己基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 1至3種異構體	552.2 (1)	LCMS方法1 滯留時間= 1.35分鐘 LCMS方法2 滯留時間= 1.92分鐘
1411	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-羥基丁-2-基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 1種異構體	512.2 (2)	LCMS方法1 滯留時間= 1.24分鐘 LCMS方法2 滯留時間= 1.64分鐘
1412	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-羥基-2-甲基環戊基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 1至3種異構體	538.2 (1)	8.92 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.39 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.22 (br s, 0.5H), 5.13 - 5.08 (m, 0.5H), 4.53 - 4.40 (m, 2H), 4.12 - 4.03 (m, 3H), 3.20 - 3.05 (m, 1H), 3.00 - 2.80 (m, 2H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.48 - 2.34 (m, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.60 - 1.39 (m, 4H), 1.10 (s, 3H)。

實例	名稱	R	MS離子M^+ 觀測值 (方法)	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或LCMS滯留時間
				LCMS方法1 滯留時間= 1.27分鐘 LCMS方法2 滯留時間= 1.74分鐘
1413	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-羥基丁-2-基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 2種異構體	512.2 (2)	LCMS方法1 滯留時間= 1.26分鐘 LCMS方法2 滯留時間= 1.70分鐘
1414	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-羥基-2-甲基環己基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 1 至 3 種 異構體	552.2 (1)	LCMS方法1 滯留時間= 1.37分鐘 LCMS方法2 滯留時間= 1.96分鐘
1415	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-羥基-3-甲基丁-2-基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	 1種異構體	526.2 (1)	LCMS方法1 滯留時間= 1.31分鐘 LCMS方法2 滯留時間= 1.85分鐘

【0639】

實例1416：(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸甲酯



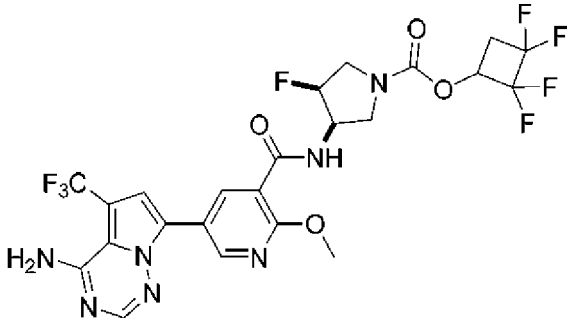
【0640】 在1打蘭小瓶中，將5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(15 mg，0.034 mmol)與DIPEA (0.018 mL，0.102 mmol)合併於DMF (0.3 mL)中。將混合物用氯甲酸甲酯(3.17 μL，3.87 mg，0.041 mmol)處理，且在室溫下攪拌隔夜。過濾粗混合物，且經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱= XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A = 5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B = 95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度= 21-61% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流動速率= 20 mL/min；管柱溫度= 25℃。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到所需產物(9.4 mg，55%產率)。

MS ESI m/z 498.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.52 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.36 - 5.17 (m, 1H), 4.77 - 4.63 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.84 - 3.72 (m, 2H), 3.70 - 3.64 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.39 - 3.23 (m, 1H)。

【0641】

實例1417：(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸2,2,3,3-四氟環丁酯



【0642】 在1打蘭小瓶中，將碳酸N,N'-二丁二醯亞胺酯(87 mg，

0.341 mmol)、2,2,3,3-四氟環丁醇(0.049 mL，0.478 mmol)及DIPEA (0.179 mL，1.024 mmol)合併於乙腈(0.15 mL)及DCM (0.15 mL)之混合物中。在室溫下攪拌混合物隔夜。混合物隨後用5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(30 mg，0.068 mmol)處理，且在室溫下攪拌隔夜。經由氮氣流將混合物濃縮成殘餘物，將其再溶解於2 mL DMF中並過濾。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱= XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A = 5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B = 95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；梯度= 33-73% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流動速率= 20 mL/min；管柱溫度= 25℃。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。使用SFC對掌性層析以如下條件進一步純化物質：儀器= Waters 100 Prep SFC；管柱=對掌性AS，250 mm × 30 mm，5 μm顆粒；移動相= 80% CO_2/20% MeOH + 0.1% DEA；流動速率=100 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到所需產物(1.8 mg，3.0 mmol，4%產率)。

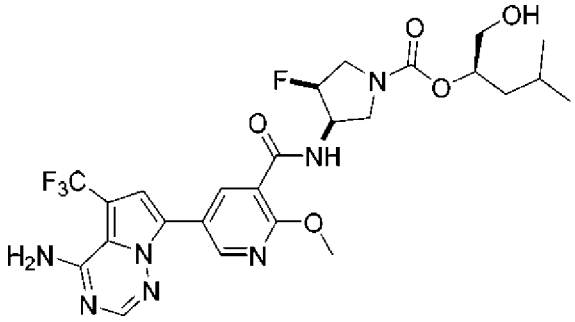
MS ESI m/z 610.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.84 - 8.72 (m, 1H), 8.54 (br dd, J=6.9, 2.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.44 - 5.24 (m, 2H), 4.90 - 4.68 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.95 - 3.64 (m, 3H), 3.40 - 3.14 (m, 1H), 2.96 - 2.76 (m, 1H)。

【0643】

實例1418：(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-

甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸(R)-1-羥基-4-甲基戊-2-基酯



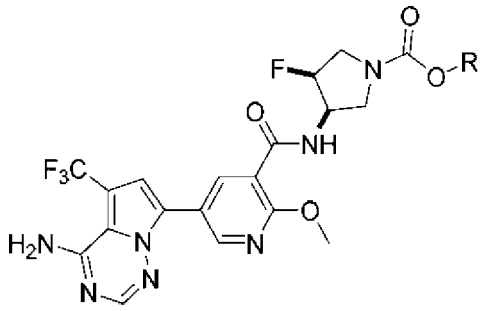
【0644】在1打蘭小瓶中，將碳酸N,N'-二丁二醯亞胺酯(43.7 mg，0.171 mmol)及(R)-1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-甲基戊-2-醇(55.5 mg，0.239 mmol)及DIPEA (0.060 mL，0.341 mmol)合併於乙腈(0.15 mL)及DCM (0.15 mL)之混合物中。在室溫下攪拌混合物隔夜。隨後用5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(15 mg，0.034 mmol)處理反應混合物，且在室溫下攪拌所得混合物隔夜。經由氮氣流將混合物濃縮成殘餘物，且用TBAF (1.0 M於THF中) (0.341 mL，0.341 mmol)處理殘餘物。攪拌混合物隔夜。用MeOH稀釋混合物並過濾。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱= XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A = 5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B = 95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度= 30-70% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流動速率= 20 mL/min；管柱溫度= 25℃。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到所需產物(4.5 mg，23%產率)。

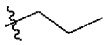
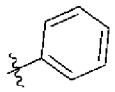
MS ESI m/z 610.1 $(M+H)^+$

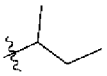
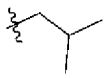
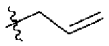
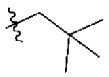
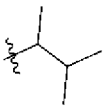
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (s, 1H), 8.79 (br s, 1H), 8.50 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.33 (br s, 0.5H), 5.22 (br

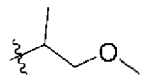
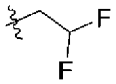
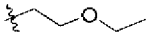
s, 0.5H), 4.76 - 4.62 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.84 - 3.57 (m, 3H), 3.42 (br t, J=5.2 Hz, 2H), 1.69 - 1.54 (m, 1H), 1.52 - 1.42 (m, 1H), 1.41 - 1.34 (m, 1H), 0.96 - 0.84 (m, 7H)。

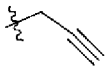
【0645】 **表52.** **表52**中之化合物係以類似於**實例1416**或**實例1418**或**實例1418**中詳述之方法之方式製備。一些實例由中性胺起始物質製備，而其他實例使用呈TFA鹽形式之胺起始物質。據此調整各反應中使用的DIPEA的量。在一些情況下，藉由LCMS觀測到，在反應期間形成非所要副產物，其中質量離子片段表明非所要副產物分子中存在兩個最新形成的胺基甲酸酯部分。在此等情況下，經由氮氣流將粗反應混合物濃縮成殘餘物，將其再溶解於甲醇(1 mL)中，且隨後用過量的碳酸鉀(大約100至200 mg)處理所得混合物，並且在攪拌下加熱至45℃後保持隔夜。此處理有效破壞非所要副產物，且在水處理及製備型HPLC純化後得到標題化合物。表中含有游離脂族羥基之實例係藉由**實例1428**中詳述之類似方法製備。除非另外指出，否則表中之實例為單一非對映異構體。在非對映異構體藉由反相製備型HPLC或藉由與**實例1427**中所描述類似的進一步SFC對掌性層析分離時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。對於各實例，使用具有匹配固定相管柱之兩個分析型LCMS注射來測定最終純度。在每一情況下指定所用方法。如製備方法部分中所描述之**方法1至6**。

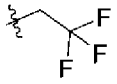
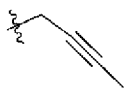
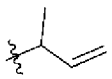
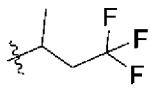


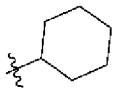
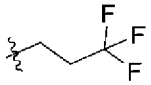
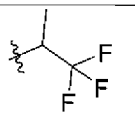
實例	名稱	R	MS 離子 M^+ 觀測值 (方法)	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或LCMS滯留時間
1419	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸2-甲氧基乙酯		542.1 (2)	8.93 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.52 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.37 - 5.16 (m, 1H), 4.77 - 4.64 (m, 1H), 4.19 - 4.10 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.85 - 3.72 (m, 2H), 3.70 - 3.60 (m, 2H), 3.56 - 3.51 (m, 2H), 3.38-3.25 (m, 2H)。
1420	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸丙酯		526.2 (1)	8.93 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.78 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.50 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.32 (br s, 0.5H), 5.22 (br s, 0.5H), 4.78 - 4.63 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.01 - 3.94 (m, 2H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.75 - 3.60 (m, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 1.60 (sxt, J=7.0 Hz, 2H), 0.91 (t, J=7.4 Hz, 3H)。
1421	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸苯酯		560.1 (2)	8.93 (s, 1H), 8.81 - 8.76 (m, 1H), 8.62 - 8.51 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.41 (br t, J=7.6 Hz, 2H), 7.24 (br t, J=7.3 Hz, 1H), 7.17 (br d, J=5.8 Hz, 2H), 5.44 - 5.19 (m, 1H), 4.89 - 4.71 (m, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 4H), 4.01 - 3.67 (m, 2H)。
1422	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸乙酯		512.2 (1)	8.93 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.78 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.50 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.33 - 5.31 (m, 0.5H), 5.23 - 5.20 (m, 0.5H), 4.77 - 4.63 (m, 1H), 4.10 - 4.05 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 3.74 - 3.60 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 1H), 1.21 (t, J=7.1 Hz, 3H)。
1423	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸丁酯		540.2 (1)	8.93 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.77 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.50 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.34 - 5.30 (m, 0.5H), 5.23 - 5.20 (m, 0.5H), 4.78 - 4.63 (m, 1H), 4.10 - 3.97 (m, 5H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 3.74 - 3.59 (m, 2H), 3.49

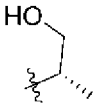
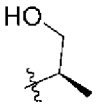
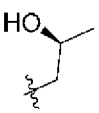
實例	名稱	R	MS 離子 M^+ 觀測值 (方法)	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或LCMS滯留時間
				- 3.34 (m, 1H), 3.30 - 3.17 (m, 1H), 1.60 - 1.53 (m, 2H), 1.36 (sxt, J=7.4 Hz, 2H), 0.91 (t, J=7.4 Hz, 3H)。
1424	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸丁-2-基酯	 2種異構體之混合物	540.2 (2)	8.93 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.49 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.32 (br s, 0.5H), 5.21 (br s, 0.5H), 4.77 - 4.60 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.84 - 3.75 (m, 1H), 3.73 - 3.59 (m, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 1.59 - 1.49 (m, 2H), 1.20 - 1.15 (m, 3H), 0.91 - 0.83 (m, 3H)。
1425	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸2-甲基丙酯		540.2 (2)	LCMS方法1 滯留時間= 1.99分鐘 LCMS方法2 滯留時間= 2.07分鐘
1426	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸丙-2-烯-1-基酯		524.1 (1)	8.92 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.53 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.95 (qd, J=10.7, 4.9 Hz, 1H), 5.33 (br s, 1H), 5.29 (br s, 0.5H), 5.22 (br s, 1H), 5.20 (s, 0.5H), 4.79 - 4.65 (m, 1H), 4.56 (br d, J=4.0 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.89 - 3.77 (m, 1H), 3.69 (br t, J=12.5 Hz, 1H), 3.63 (br s, 1H), 3.40 - 3.26 (m, 1H)。
1427	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸2,2-二甲基丙酯		554.2 (2)	8.93 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.79 - 8.77 (m, 1H), 8.51 (br t, J=6.9 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.35 - 5.31 (m, 0.5H), 5.23 (m, 0.5H), 4.81 - 4.65 (m, 1H), 4.08 - 3.98 (s, 3H), 3.88 - 3.61 (m, 5H), 3.37 - 3.26 (m, 1H), 0.93 (s, 9H)。
1428	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-	 2種異構體之混合物	554.2 (2)	8.93 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.80 - 8.76 (m, 1H), 8.54 - 8.47 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.35 - 5.29 (m, 0.5H), 5.23 - 5.19 (m, 0.5H), 4.79 -

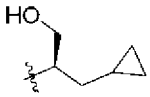
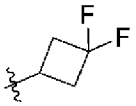
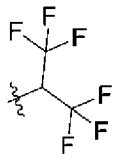
實例	名稱	R	MS 離子 M^+ 觀測值 (方法)	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或LCMS滯留時間
	氟吡咯啶-1-甲酸3-甲基丁-2-基酯			4.64 (m, 1H), 4.57 - 4.49 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.85 - 3.71 (m, 1H), 3.69 - 3.59 (m, 2H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 1.77 (dq, J=13.0, 6.4 Hz, 1H), 1.16 - 1.10 (m, 3H), 0.91 - 0.84 (m, 6H)。
1429	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸1-甲氧基丙-2-基酯	 2種異構體之混合物	556.2 (1)	8.81 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.63 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.29 (br s, 0.5H), 5.19 (br s, 0.5H), 4.83 - 4.77 (m, 1H), 4.69 - 4.56 (m, 1H), 4.19 (br s, 3H), 3.87 - 3.75 (m, 1H), 3.70 - 3.53 (m, 2H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 3.26 - 3.20 (m, 4H), 1.12 (br d, J=5.8 Hz, 3H)。
1430	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸2,2-二氟乙酯		548.1 (2)	8.92 (s, 1H), 8.77 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.54 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.26 (t, J=54.6 Hz, 1H), 5.34 (br s, 0.5H), 5.23 (br s, 0.5H), 4.80 - 4.66 (m, 1H), 4.34 (br t, J=14.5 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.89 - 3.62 (m, 3H), 3.41 - 3.29 (m, 1H)。
1431	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸環丁基甲酯		552.2 (2)	8.94 - 8.91 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.52 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.32 (br s, 0.5H), 5.21 (br s, 0.5H), 4.78 - 4.63 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.00 (br d, J=6.1 Hz, 2H), 3.84 - 3.60 (m, 3H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 3.29 (q, J=10.9 Hz, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.79 - 1.71 (m, 2H)。
1432	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸2-乙氧基乙酯		556.2 (2)	8.93 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.77 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.51 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.33 (t, J=2.9 Hz, 0.5H), 5.22 (br s, 0.5H), 4.78 - 4.65 (m, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.85 - 3.76 (m, 1H), 3.75 -

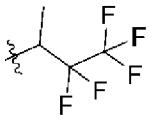
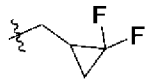
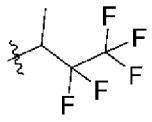
實例	名稱	R	MS 離子 M^+ 觀測值 (方法)	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或LCMS滯留時間
				3.59 (m, 2H), 3.57 (t, J=4.8 Hz, 2H), 3.47 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 1.11 (t, J=7.0 Hz, 3H)。
1433	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸[1,1'-二(環丙烷)]-1-基酯		564.2 (2)	8.92 (s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.54 - 8.47 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.30 (br s, 0.5H), 5.20 (br s, 0.5H), 4.75 - 4.62 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.71 - 3.55 (m, 2H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 1.68 - 1.61 (m, 1H), 0.79 - 0.68 (m, 2H), 0.62 - 0.53 (m, 2H), 0.45 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 0.25 - 0.18 (m, 2H)。
1434	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸環戊酯		552.1 (1)	8.92 (s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.51 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.31 (br s, 0.5H), 5.20 (br s, 0.5H), 5.00 (br s, 1H), 4.76 - 4.62 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.78 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 3.72 - 3.56 (m, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 3.25 (br t, J=10.1 Hz, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 2H), 1.65 (br s, 4H), 1.60 - 1.49 (m, 2H)。
1435	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸丙-2-炔-1-基酯		522.1 (2)	8.92 (s, 1H), 8.78 - 8.75 (m, 1H), 8.53 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.33 (br s, 0.5H), 5.22 (br s, 0.5H), 4.77 - 4.65 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.89 - 3.59 (m, 2H), 3.54 (br s, 1H), 3.43-3.23 (m, 2H)。
1436	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸1-甲基環丙酯		538.2 (2)	8.92 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.29 (br s, 0.5H), 5.19 (br s, 0.5H), 4.74 - 4.61 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.75 (dt, J=18.4, 9.3 Hz, 1H), 3.69 - 3.53 (m, 1H), 3.40 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 3.23 (q, J=10.5 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 0.86 - 0.75 (m, 2H), 0.62 (br s, 2H)。

實例	名稱	R	MS 離子 M^+ 觀測值 (方法)	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或LCMS滯留時間
1437	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸2,2,2-三氟乙酯		566.1 (1)	8.94 - 8.91 (m, 1H), 8.78 - 8.75 (m, 1H), 8.55 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.35 (br s, 0.5H), 5.24 (br s, 0.5H), 4.81 - 4.68 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.91 - 3.64 (m, 3H), 3.46 - 3.32 (m, 1H)。
1438	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸丁-2-炔-1-基酯		536.1 (1)	8.94 - 8.91 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.53 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.32 (br s, 0.5H), 5.22 (br s, 0.5H), 4.76 - 4.68 (m, 1H), 4.66 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.84 - 3.61 (m, 3H), 3.41 - 3.25 (m, 1H), 1.83 (br s, 3H)。
1439	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸環丙基甲酯		538.2 (1)	8.93 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.51 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.33 (br s, 0.5H), 5.22 (br s, 0.5H), 4.77 - 4.62 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.87 (d, J=7.0 Hz, 2H), 3.85 - 3.74 (m, 1H), 3.72 - 3.60 (m, 2H), 3.32 - 3.25 (m, 1H), 1.15 - 1.07 (m, 1H), 0.54 - 0.48 (m, 2H), 0.30 - 0.26 (m, 2H)。
1440	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸丁-3-烯-2-基酯	 2種異構體之混合物	538.1 (1)	8.93 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.50 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.95 - 5.87 (m, 1H), 5.35 - 5.16 (m, 3H), 5.13 (br d, J=10.4 Hz, 1H), 4.77 - 4.65 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.89 - 3.74 (m, 1H), 3.74 - 3.60 (m, 2H), 3.33 - 3.25 (m, 1H), 1.28 (br d, J=6.4 Hz, 3H)。
1441	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸4,4,4-三氟丁-2-基酯	 2種異構體之混合物	594.1 (1)	8.93 (s, 1H), 8.79 - 8.74 (m, 1H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.33 (br s, 0.5H), 5.22 (br s, 0.5H), 5.05 - 4.97 (m, 1H), 4.77 - 4.65 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.86 - 3.75 (m, 1H), 3.73 - 3.60 (m, 2H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 2H), 1.29

實例	名稱	R	MS 離子 M^+ 觀測值 (方法)	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或LCMS滯留時間
				(br d, J=6.4 Hz, 3H)。
1442	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸環己酯		566.2 (2)	8.92 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.50 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.32 (br s, 0.5H), 5.21 (br s, 0.5H), 4.78 - 4.62 (m, 1H), 4.58 (br s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 3.73 - 3.60 (m, 2H), 3.38 - 3.24 (m, 1H), 1.79 (br s, 2H), 1.66 (br s, 2H), 1.52 - 1.26 (m, 6H)。
1443	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸丙-2-基酯		526.1 (1)	8.92 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.50 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.32 (br s, 0.5H), 5.21 (br s, 0.5H), 4.79 (dt, J=12.2, 6.1 Hz, 1H), 4.75 - 4.62 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.80 (q, J=9.2 Hz, 1H), 3.74 - 3.57 (m, 2H), 3.28 (br s, 1H), 1.21 (br d, J=6.1 Hz, 6H)。
1444	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸3,3,3-三氟丙酯		580.1 (1)	8.94 - 8.91 (m, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.55 - 8.49 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.36 - 5.30 (m, 0.5H), 5.25 - 5.19 (m, 0.5H), 4.78 - 4.66 (m, 1H), 4.30 - 4.19 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.85 - 3.79 (m, 1H), 3.76 - 3.58 (m, 2H), 3.33 - 3.22 (m, 2H), 2.71 - 2.62 (m, 2H)。
1445	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸3-氟丙酯		544.1 (1)	8.93 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.50 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.33 (br s, 0.5H), 5.22 (br s, 0.5H), 4.78 - 4.63 (m, 1H), 4.59 (t, J=6.0 Hz, 1H), 4.50 (t, J=6.0 Hz, 1H), 4.14 - 4.09 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.87 - 3.74 (m, 1H), 3.73 - 3.61 (m, 2H), 3.33 - 3.25 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 2H)。
1446	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基	 2種異構體之混合物	580.1 (2)	8.93 (s, 1H), 8.79 - 8.75 (m, 1H), 8.58 - 8.49 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.37 - 5.22 (m, 2H), 4.82 - 4.67 (m, 1H), 4.07 - 4.01 (m, 3H), 3.90

實例	名稱	R	MS 離子 M^+ 觀測值 (方法)	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或LCMS滯留時間
	吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸1,1,1-三氟丙-2-基酯			- 3.79 (m, 1H), 3.77 - 3.64 (m, 2H), 3.34 - 3.30 (m, 1H), 1.38 (br d, J=6.4 Hz, 3H)。
1447	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸環丙酯		524.1 (1)	8.92 (s, 1H), 8.76 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.53 - 8.45 (m, 1H), 8.19 - 8.15 (m, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 5.34 - 5.28 (m, 0.5H), 5.23 - 5.17 (m, 0.5H), 4.76 - 4.59 (m, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 4H), 3.85 - 3.71 (m, 1H), 3.71 - 3.50 (m, 3H), 3.34 - 3.17 (m, 1H), 0.68 - 0.60 (m, 4H)。
1448	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸環丁酯		538.2 (1)	8.92 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.50 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.32 (br s, 0.5H), 5.21 (br s, 0.5H), 4.90 - 4.83 (m, 1H), 4.74 - 4.63 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.87 - 3.57 (m, 4H), 3.35 - 3.21 (m, 1H), 2.29 - 2.22 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.76 - 1.69 (m, 1H), 1.60 - 1.51 (m, 1H)。
1449	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸(2S)-1-羥基丙-2-基酯		542.2 (1)	8.94 - 8.92 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.50 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.32 (br s, 0.5H), 5.21 (br s, 0.5H), 4.85 - 4.63 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.83 - 3.58 (m, 3H), 3.42 (br s, 2H), 1.14 (d, J=6.1 Hz, 3H)。
1450	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸(2R)-1-羥基丙-2-基酯		542.1 (2)	8.93 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.50 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.32 (br s, 0.5H), 5.21 (br s, 0.5H), 4.80 (t, J=6.0 Hz, 1H), 4.75 - 4.62 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.82 - 3.57 (m, 3H), 3.45 - 3.39 (m, 2H), 1.14 (d, J=6.4 Hz, 3H)。
1451	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三		542.2 (2)	8.93 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.51 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.33 (br s, 0.5H), 5.22 (br s,

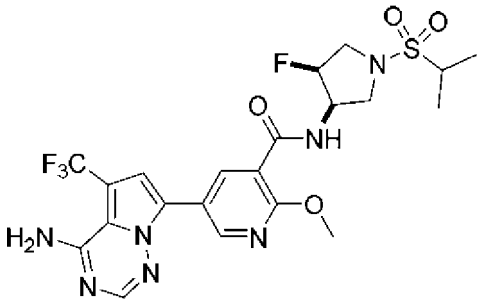
實例	名稱	R	MS 離子 M^+ 觀測值 (方法)	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或LCMS滯留時間
	咔-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸(2S)-2-羥基丙酯			0.5H), 4.81 (br s, 1H), 4.76 - 4.65 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.92 - 3.78 (m, 4H), 3.78 - 3.61 (m, 2H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 3.19 - 3.14 (m, 1H), 1.61 - 1.52 (m, 1H), 1.35 - 1.28 (m, 1H), 1.07 (br d, J=5.8 Hz, 3H)。
1452	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸(2R)-1-環丙基-3-羥基丙-2-基酯		582.2 (1)	8.93 (s, 1H), 8.78 (br s, 1H), 8.50 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.33 (br s, 0.5H), 5.22 (br s, 0.5H), 4.77 - 4.61 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.88 - 3.75 (m, 1H), 3.73 - 3.59 (m, 2H), 3.53 - 3.48 (m, 2H), 3.19 - 3.14 (m, 1H), 1.61 - 1.54 (m, 1H), 1.53 - 1.38 (m, 2H), 0.74 - 0.66 (m, 1H), 0.41 (br d, J=6.1 Hz, 2H), 0.10 - 0.00 (m, 2H)。
1453	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸2-羥乙酯		528.1 (1)	8.93 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.51 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.33 (br s, 0.5H), 5.22 (br s, 0.5H), 4.82 - 4.77 (m, 1H), 4.77 - 4.61 (m, 1H), 4.05 (s, 5H), 3.92 - 3.55 (m, 6H)。
1454	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸3,3-二氟環丁酯		574.1 (2)	8.93 (s, 1H), 8.78 (br s, 1H), 8.51 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.34 (br s, 0.5H), 5.23 (br s, 0.5H), 4.89 - 4.81 (m, 1H), 4.78 - 4.66 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.91 - 3.85 (m, 1H), 3.83 - 3.76 (m, 1H), 3.75 - 3.59 (m, 2H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 3.10 - 3.01 (m, 2H), 2.75 - 2.64 (m, 2H)。
1455	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸		634.1 (1)	8.93 (s, 1H), 8.80 - 8.75 (m, 1H), 8.58 - 8.53 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.64 - 6.55 (m, 1H), 5.38 (br s, 0.5H), 5.29 - 5.25 (m, 0.5H), 4.88 - 4.76 (m, 1H), 4.06 - 4.02 (m, 3H), 3.95 - 3.87 (m,

實例	名稱	R	MS 離子 M^+ 觀測值 (方法)	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或LCMS滯留時間
	1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基酯			1H), 3.86 - 3.67 (m, 2H), 3.47 - 3.39 (m, 2H), 3.21 - 3.14 (m, 1H)。
1456	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸3,3,4,4,4-五氟丁-2-基酯		630.2 (1)	8.94 - 8.89 (m, 1H), 8.75 (dd, J=14.9, 2.2 Hz, 1H), 8.55 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J=2.8 Hz, 1H), 5.50 - 5.37 (m, 1H), 5.35 (br s, 0.5H), 5.26 - 5.21 (m, 0.5H), 4.82 - 4.66 (m, 1H), 4.04 (d, J=5.0 Hz, 3H), 3.88 (s, 1H), 3.72 (br d, J=6.3 Hz, 1H), 3.67 (br d, J=3.9 Hz, 1H), 3.32 - 3.23 (m, 1H), 1.42 (br d, J=6.1 Hz, 3H)。
1457	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸(2,2-二氟環丙基)甲酯		574.2 (2)	8.90 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.74 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.54 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.33 (br s, 0.5H), 5.22 (br s, 0.5H), 4.77 - 4.61 (m, 1H), 4.28 - 4.16 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 3.34 - 3.24 (m, 1H), 2.16 - 2.01 (m, 1H), 1.71 - 1.59 (m, 1H), 1.48 - 1.36 (m, 1H)。
1458	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸3,3,4,4,4-五氟丁-2-基酯		630.2 (1)	8.89 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.74 (dd, J=4.7, 2.2 Hz, 1H), 8.54 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.48 - 5.36 (m, 1H), 5.36 - 5.31 (m, 0.5H), 5.26 - 5.19 (m, 0.5H), 4.81 - 4.63 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.86 - 3.74 (m, 2H), 3.38 - 3.29 (m, 1H), 1.40 (br d, J=6.3 Hz, 3H)。
1459	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸(2,2-二氟環丙基)甲酯		574.2 (1)	8.93 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.77 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.52 (br d, J=6.9 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.33 (br s, 0.5H), 5.23 (br s, 0.5H), 4.79 - 4.63 (m, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.01 - 3.95 (m, 1H), 3.88 - 3.60 (m, 2H), 3.31 (br d, J=11.8 Hz, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 1.73

實例	名稱	R	MS 離子 M^+ 觀測值 (方法)	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或LCMS滯留時間
				- 1.62 (m, 1H), 1.45 (br d, J=6.9 Hz, 1H)。

【0646】

實例1460：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-(異丙基磺醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



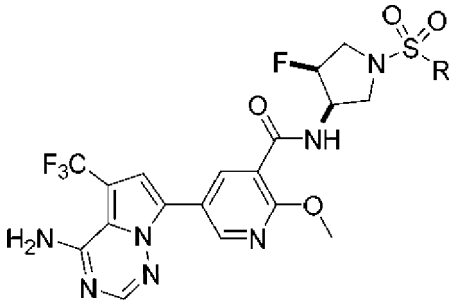
【0647】用異丙基磺醯氯(5.75 µl，0.051 mmol)處理5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(15 mg，0.034 mmol)及許尼希氏鹼(0.018 mL，0.102 mmol)於DMF (0.5 mL)中之混合物。在室溫下攪拌混合物隔夜。過濾混合物。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱= XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 µm顆粒；移動相A = 5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B = 95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；梯度= 18-58% B歷時25分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流動速率= 20 mL/min；管柱溫度= 25℃。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到所需產物(11.5 mg，43%產率)。

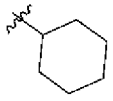
MS ESI m/z 546.1 $(M+H)^+$

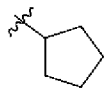
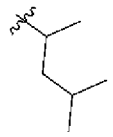
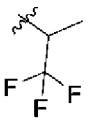
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.78 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.53 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.36 (br s, 0.5H), 5.26 (br s, 0.5H), 4.82 - 4.69 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.83 -

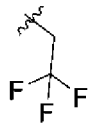
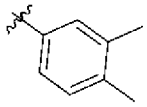
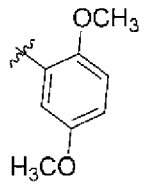
3.63 (m, 3H), 3.50 - 3.38 (m, 2H), 1.27 (d, J=6.7 Hz, 6H)。

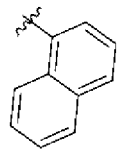
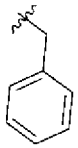
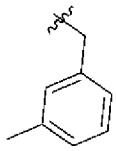
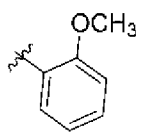
【0648】 **表53** **表53**中之化合物係以類似於**實例1460**中詳述之方法之方式製備。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。若立體化學不確定，則產物以非對映異構體之混合物形式分離。對於各實例，使用具有匹配固定相管柱之兩個分析型LCMS注射來測定最終純度。在每一情況下指定所用方法。如製備方法部分中所描述之**方法1至6**。

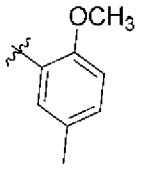
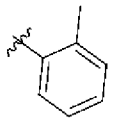
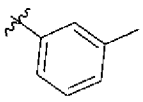
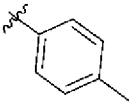


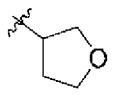
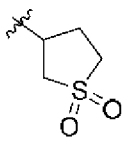
實例	**名稱**	**R**	**MS離子M^+觀測值(方法)**	**NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或LCMS滯留時間**
1461	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(環丙烷磺醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		544.1 (2)	8.93 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.79 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.53 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.38 (br d, J=3.1 Hz, 0.5H), 5.28 - 5.26 (m, 0.5H), 4.80 - 4.69 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.83 - 3.70 (m, 2H), 3.66 (t, J=12.5 Hz, 1H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 2.78 (quin, J=6.3 Hz, 1H), 1.04 - 0.96 (m, 4H)。
1462	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(環己烷磺醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		586.1 (2)	8.93 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.77 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.52 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.36 (br d, J=2.7 Hz, 0.5H), 5.25 (br s, 0.5H), 4.81 - 4.69 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.83 - 3.62 (m, 3H), 3.30 - 3.21 (m, 1H), 2.03 (br d, J=7.3 Hz, 2H), 1.79 (br d, J=12.8 Hz, 2H), 1.66 - 1.60 (m, 1H), 1.47 -

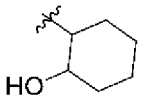
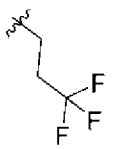
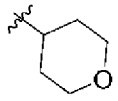
實例	名稱	R	MS離子M^+觀測值(方法)	NMR指定(500 MHz, DMSO-d6) δ或LCMS滯留時間
				1.37 (m, 2H), 1.34 - 1.25 (m, 2H), 1.20 - 1.10 (m, 1H)。
1463	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(環戊烷磺醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		572.1 (1)	8.93 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.78 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.52 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.37 - 5.34 (m, 0.5H), 5.25 (br s, 0.5H), 4.79 - 4.67 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.82 - 3.62 (m, 4H), 2.01 - 1.94 (m, 2H), 1.89 - 1.81 (m, 2H), 1.73 - 1.65 (m, 2H), 1.63 - 1.54 (m, 2H)。
1464	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-甲基丁烷-2-磺醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		574.2 (2)	8.93 (s, 1H), 8.78 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 8.53 (t, J=6.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.36 (br d, J=2.7 Hz, 0.5H), 5.25 (br s, 0.5H), 4.80 - 4.68 (m, 1H), 4.05 (d, J=2.1 Hz, 3H), 3.83 - 3.62 (m, 3H), 3.29 - 3.26 (m, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 1.20 (dd, J=7.0, 2.4 Hz, 3H), 0.97 (dd, J=15.7, 6.9 Hz, 6H)。
1465	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4-甲基戊烷-2-磺醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		588.2 (2)	8.93 (s, 1H), 8.78 (dd, J=6.7, 2.4 Hz, 1H), 8.53 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.36 (br s, 0.5H), 5.26 (br d, J=2.1 Hz, 0.5H), 4.80 - 4.69 (m, 1H), 4.05 (d, J=2.1 Hz, 3H), 3.84 - 3.63 (m, 3H), 3.38 - 3.34 (m, 1H), 1.73 - 1.58 (m, 2H), 1.44 - 1.37 (m, 1H), 1.25 (br d, J=5.5 Hz, 3H), 0.95 - 0.85 (m, 6H)。
1466	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1,1,1-三氟丙烷-2-磺醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-		600.0 (1)	8.93 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.55 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.39 (br d, J=3.1 Hz, 0.5H), 5.28 (br d, J=2.4 Hz, 0.5H), 4.85 - 4.72 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.92 - 3.72 (m,

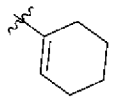
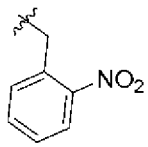
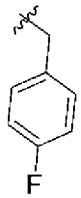
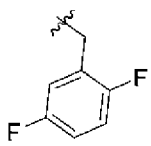
實例	名稱	R	MS離子M^+觀測值(方法)	NMR指定(500 MHz, DMSO-d6) δ或LCMS滯留時間
	3-甲醯胺			3H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 1.50 (d, J=7.0 Hz, 3H)。
1467	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2,2,2-三氟乙烷磺醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		586.0 (1)	8.93 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.78 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.53 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.38 (br s, 0.5H), 5.27 (br s, 0.5H), 4.83 - 4.61 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.92 - 3.69 (m, 3H), 3.41 - 3.36 (m, 1H), 2.48 - 2.46 (m, 1H)。
1468	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(Z)-2-氟乙烯磺醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		548.1 (1)	8.93 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.78 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1H), 8.61 - 8.53 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 - 7.79 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.48 - 5.23 (m, 2H), 5.00 - 4.70 (m, 1H), 4.16 - 3.95 (m, 5H), 3.74 - 3.68 (m, 1H), 3.65 - 3.53 (m, 1H), 3.29 - 3.15 (m, 1H)。
1469	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,4-二甲基苯磺醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		608.0 (1)	8.91 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.72 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.43 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.42 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.27 - 5.25 (m, 0.5H), 5.15 (br s, 0.5H), 4.52 - 4.41 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.72 - 3.53 (m, 4H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 2.33 (d, J=6.7 Hz, 6H)。
1470	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(2,5-二甲氧基苯磺醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		640.1 (2)	8.92 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.75 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 5.34 (br s, 0.5H), 5.23 (br d, J=3.4 Hz, 0.5H), 4.63 - 4.51 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (t, J=8.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74 - 3.60 (m, 2H), 3.25 (t, J=9.9 Hz, 1H)。

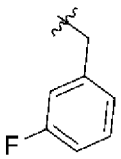
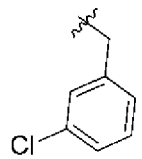
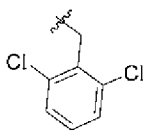
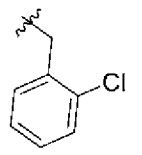
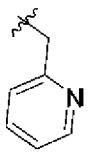
實例	名稱	R	MS離子M^+觀測值(方法)	NMR指定(500 MHz, DMSO-d6) δ或LCMS滯留時間
1471	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(萘-1-磺醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		630.1 (1)	8.90 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.72 - 8.68 (m, 2H), 8.47 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.13 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.77 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.70 (q, J=8.2 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 5.34 - 5.31 (m, 0.5H), 5.22 (br d, J=3.1 Hz, 0.5H), 4.73 - 4.61 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.84 - 3.70 (m, 3H), 3.31 - 3.25 (m, 1H)。
1472	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-苯基甲烷磺醯基吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		594.0 (2)	8.94 - 8.91 (m, 1H), 8.78 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.49 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 5H), 5.37 - 5.18 (m, 1H), 4.74 - 4.63 (m, 1H), 4.58 - 4.51 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.72 - 3.58 (m, 3H), 3.28 - 3.20 (m, 1H)。
1473	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(3-甲基苯基)甲烷磺醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		608.0 (1)	17.99 (s, 1H), 8.93 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.78 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 3H), 7.19 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 5.33 (br s, 0.5H), 5.22 (br s, 0.5H), 4.75 - 4.63 (m, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.71 - 3.54 (m, 3H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 2.34 (s, 3H)。
1474	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-甲氧基苯磺醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		610.0 (1)	8.92 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.75 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.81 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.66 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.30 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.13 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.33 (br s, 0.5H), 5.24 - 5.21 (m, 0.5H), 4.63 - 4.51 (m, 1H),

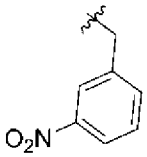
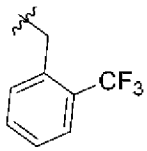
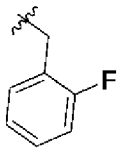
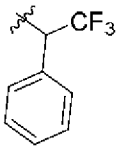
實例	名稱	R	MS離子M^+觀測值(方法)	NMR指定(500 MHz, DMSO-d6) δ或LCMS滯留時間
				4.02 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.84 (t, J=9.0 Hz, 1H), 3.74 - 3.59 (m, 2H), 3.24 (t, J=10.1 Hz, 1H)。
1475	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-甲氧基-5-甲基苯磺醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		624.1 (2)	8.92 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.75 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.48 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.46 (dd, J=8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.34 - 5.32 (m, 0.5H), 5.22 (t, J=2.7 Hz, 0.5H), 4.62 - 4.50 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.83 (t, J=9.0 Hz, 1H), 3.73 - 3.58 (m, 2H), 3.26 - 3.21 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.29 - 1.21 (m, 1H)。
1476	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-甲基苯磺醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		594.1 (2)	LCMS方法1 滯留時間= 1.98分鐘 LCMS方法2 滯留時間= 2.19分鐘
1477	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-甲基苯磺醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		594.1 (1)	8.91 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.72 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.44 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (d, J=4.6 Hz, 2H), 5.27 - 5.25 (m, 0.5H), 5.15 (br s, 0.5H), 4.54 - 4.43 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.75 - 3.54 (m, 3H), 3.16 (t, J=9.9 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.26 - 1.22 (m, 1H), 0.87 - 0.80 (m, 1H)。
1478	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(4-甲基苯磺醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		594.1 (2)	8.91 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.72 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.43 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.76 - 7.73 (m, J=7.9 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.48 - 7.45 (m, J=7.9 Hz, 2H), 5.26 - 5.24 (m, 0.5H), 5.14 (br s, 0.5H),

實例	名稱	R	MS離子M^+觀測值(方法)	NMR指定(500 MHz, DMSO-d6) δ或LCMS滯留時間
				4.51 - 4.41 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.73 - 3.51 (m, 3H), 3.14 (t, J=9.9 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H)。
1479	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(氧雜環戊烷-3-磺醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		574.1 (2)	8.93 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.53 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.36 (br s, 0.5H), 5.26 (br s, 0.5H), 4.81 - 4.71 (m, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.99 - 3.90 (m, 2H), 3.88 - 3.78 (m, 3H), 3.75 - 3.66 (m, 3H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 2.20 - 2.13 (m, 1H)。
1480	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-{雙環[2.2.1]庚烷-2-磺醯基}-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		598.1 (1)	8.93 (s, 1H), 8.78 (dt, J=5.4, 2.6 Hz, 1H), 8.55 - 8.49 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.36 (br d, J=2.4 Hz, 0.5H), 5.25 (br d, J=1.8 Hz, 0.5H), 4.78 - 4.66 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.83 - 3.60 (m, 4H), 3.31 - 3.26 (m, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.34 (br s, 1H), 2.05 - 1.79 (m, 1H), 1.70 - 1.63 (m, 1H), 1.58 - 1.46 (m, 2H), 1.43 - 1.23 (m, 3H), 1.20 - 1.13 (m, 1H)。
1481	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-[(1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)磺醯基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		622.0 (2)	8.93 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.77 (t, J=2.1 Hz, 1H), 8.53 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.36 (br d, J=3.4 Hz, 0.5H), 5.26 (br d, J=3.4 Hz, 0.5H), 4.89 - 4.78 (m, 1H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.86 - 3.59 (m, 4H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 3.28 - 3.15 (m, 2H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 2.35 - 2.26 (m, 1H)。
1482	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(丁烷-1-磺醯基)-4-氟吡咯		560.1 (1)	8.93 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.78 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.52 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.35 (t, J=2.7 Hz, 0.5H),

實例	名稱	R	MS離子M^+觀測值(方法)	NMR指定(500 MHz, DMSO-d6) δ或LCMS滯留時間
	啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			5.24 (br d, J=2.7 Hz, 0.5H), 4.79 - 4.68 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.80 - 3.59 (m, 3H), 3.33 - 3.27 (m, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 2H), 1.68 (quin, J=7.6 Hz, 2H), 1.42 (sxt, J=7.4 Hz, 2H), 0.92 (t, J=7.3 Hz, 3H)。
1483	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2-羥基環己基)磺醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		602.1 (2)	8.95 - 8.89 (m, 1H), 8.80 - 8.74 (m, 1H), 8.55 - 8.45 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.37 - 5.19 (m, 1H), 4.78 - 4.63 (m, 1H), 4.26 - 4.20 (m, 1H), 4.08 - 4.03 (m, 3H), 4.01 - 3.50 (m, 3H), 3.34 - 3.22 (m, 2H), 2.24 - 1.99 (m, 1H), 1.96 - 1.78 (m, 1H), 1.77 - 1.70 (m, 2H), 1.69 - 1.54 (m, 1H), 1.52 - 1.13 (m, 4H)。
1484	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟丙烷磺醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		600.0 (1)	8.93 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.77 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.52 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.37 - 5.34 (m, 0.5H), 5.26 - 5.23 (m, 0.5H), 4.88 - 4.76 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.88 - 3.68 (m, 3H), 3.53 - 3.44 (m, 2H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 2.80 - 2.69 (m, 2H)。
1485	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(氧雜環己烷-4-磺醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		588.1 (2)	8.93 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.78 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.37 (br s, 0.5H), 5.26 (br s, 0.5H), 4.83 - 4.72 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.95 (br dd, J=11.4, 3.8 Hz, 2H), 3.85 - 3.65 (m, 3H), 3.58 (tt, J=11.9, 4.0 Hz, 1H), 3.38 - 3.35 (m, 2H), 1.89 (br t, J=11.0 Hz, 2H), 1.74 - 1.64 (m, 2H)。

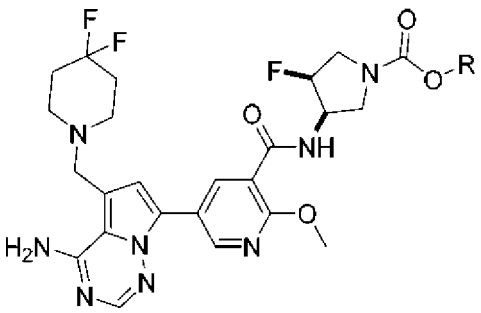
實例	名稱	R	MS離子M^+觀測值(方法)	NMR指定(500 MHz, DMSO-d6) δ或LCMS滯留時間
1486	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(環己-1-烯-1-磺醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		584.1 (2)	8.93 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.75 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.54 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.39 - 5.20 (m, 1H), 4.80 - 4.64 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.73 - 3.50 (m, 4H), 3.24 (s, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 4H), 1.70 - 1.61 (m, 2H), 1.58 (br d, J=4.3 Hz, 2H)。
1487	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2-硝基苯基)甲烷磺醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		639.1 (2)	8.95 - 8.92 (m, 1H), 8.78 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.53 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.37 (br s, 0.5H), 5.26 (br s, 0.5H), 5.02 (q, J=13.7 Hz, 2H), 4.83 - 4.71 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.73 - 3.56 (m, 3H), 3.30 - 3.23 (m, 1H)。
1488	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(4-氟苯基)甲烷磺醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		612.0 (2)	8.93 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.78 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.49 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.50 (t, J=6.2 Hz, 2H), 7.24 (br t, J=8.9 Hz, 2H), 5.34 (br s, 0.5H), 5.23 (br s, 0.5H), 4.75 - 4.64 (m, 1H), 4.59 - 4.52 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.74 - 3.57 (m, 3H), 3.25 (br t, J=9.8 Hz, 1H)。
1489	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-[(2,5-二氟苯基)甲烷磺醯基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		630.1 (2)	8.93 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.78 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.53 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 3H), 5.37 (br s, 0.5H), 5.26 (br s, 0.5H), 4.81 - 4.70 (m, 1H), 4.60 (q, J=13.9 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.81 - 3.59 (m, 3H), 3.33 - 3.27 (m, 1H)。

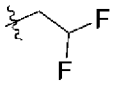
實例	名稱	R	MS離子M^+觀測值(方法)	NMR指定(500 MHz, DMSO-d6) δ或LCMS滯留時間
1490	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(3-氟苯基)甲烷磺醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		612.1 (2)	8.92 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.50 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 3H), 5.35 (br s, 0.5H), 5.24 (br s, 0.5H), 4.76 - 4.56 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.77 - 3.58 (m, 3H), 3.26 (br t, J=9.8 Hz, 1H)。
1491	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-[(3-氯苯基)甲烷磺醯基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		628.1 (2)	8.93 (s, 1H), 8.79 - 8.77 (m, 1H), 8.50 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 3H), 5.36 (br s, 0.5H), 5.25 (br s, 0.5H), 4.76 - 4.66 (m, 1H), 4.62 - 4.56 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.78 - 3.59 (m, 3H), 3.34 - 3.32 (m, 1H), 3.26 (br t, J=9.8 Hz, 1H)。
1492	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-[(2,6-二氯苯基)甲烷磺醯基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		662.0 (2)	8.94 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.78 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.56 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.45 (t, J=8.1 Hz, 1H), 5.39 (br s, 0.5H), 5.28 (br s, 0.5H), 4.87 - 4.76 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.83 - 3.64 (m, 3H), 3.42 - 3.35 (m, 1H)。
1493	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-[(2-氯苯基)甲烷磺醯基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		628.0 (2)	8.94 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.78 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.53 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 3H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 5.37 (br s, 0.5H), 5.26 (br s, 0.5H), 4.83 - 4.74 (m, 1H), 4.68 (q, J=13.9 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.78 - 3.59 (m, 3H)。
1494	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(吡啶-2-基)甲烷磺		595.0 (1)	8.93 (s, 1H), 8.80 - 8.77 (m, 1H), 8.61 (br d, J=4.3 Hz, 1H), 8.50 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.87 (br t, J=7.6 Hz, 1H), 7.62

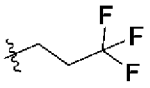
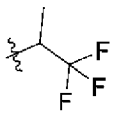
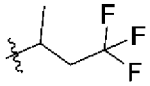
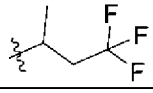
實例	名稱	R	MS離子M^+觀測值(方法)	NMR指定(500 MHz, DMSO-d6) δ或LCMS滯留時間
	醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			(s, 1H), 7.56 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.42 (t, J=6.2 Hz, 1H), 5.36 (br s, 0.5H), 5.27 - 5.24 (m, 0.5H), 4.87 - 4.69 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.67 - 3.52 (m, 3H), 3.30 - 3.24 (m, 1H)。
1495	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(3-硝基苯基)甲烷磺醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		639.1 (2)	8.93 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.78 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.50 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.73 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.36 (br s, 0.5H), 5.25 (br s, 0.5H), 4.81 - 4.68 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.80 - 3.60 (m, 3H), 3.31 - 3.25 (m, 1H)。
1496	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-{[2-(三氟甲基)苯基]甲烷磺醯基}吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		662.0 (2)	8.93 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.78 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.55 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.81 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J=4.0 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.62 (d, J=5.7 Hz, 2H), 5.39 (br s, 0.5H), 5.28 (br s, 0.5H), 4.89 - 4.77 (m, 1H), 4.72 - 4.64 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.83 - 3.62 (m, 3H)。
1497	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2-氟苯基)甲烷磺醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		612.1 (1)	8.93 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.52 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (br t, J=7.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 5.36 (br s, 0.5H), 5.25 (br s, 0.5H), 4.80 - 4.68 (m, 1H), 4.63 - 4.53 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.77 - 3.57 (m, 3H), 3.37 - 3.24 (m, 1H)。
1498	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2,2,2-三氟-1-苯基		662.0 (1)	8.92 (s, 1H), 8.75 (dd, J=7.0, 2.1 Hz, 1H), 8.49 - 8.39 (m, 1H), 8.20 - 8.16 (m, 1H), 7.66 (br d, J=6.3 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 3H), 6.21 - 6.09

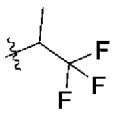
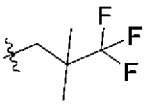
實例	名稱	R	MS離子M^+觀測值(方法)	NMR指定(500 MHz, DMSO-d6) δ或LCMS滯留時間
	乙烷磺醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			(m, 1H), 5.33 - 5.11 (m, 1H), 4.61 - 4.40 (m, 1H), 4.06 - 4.01 (m, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.30 - 3.23 (m, 1H)。

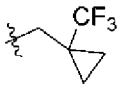
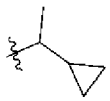
【0649】 **表54.** **表54**中之化合物係以類似於**實例1416**或**1417**中詳述之方法之方式製備，不同之處為使用5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(4 TFA)代替5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺。在此等反應中，用額外的DIPEA補償起始物質中之4 TFA當量。在一些情況下，藉由LCMS觀測到，在反應期間形成非所要副產物，其中質量離子片段表明非所要副產物分子中存在兩個最新形成的胺基甲酸酯部分。在此等情況下，經由氮氣流將粗反應混合物濃縮成殘餘物，將其再溶解於甲醇(1 mL)中，且隨後用過量的碳酸鉀(大約100至200 mg)處理所得混合物，並且在攪拌下加熱至45℃後保持隔夜。此處理有效破壞非所要副產物，且在水處理及製備型HPLC純化後得到標題化合物。除非另外指出，否則表中之實例為單一非對映異構體。在非對映異構體藉由反相製備型HPLC或藉由與**實例1417**中所描述類似的進一步SFC對掌性層析分離時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。對於各實例，使用具有匹配固定相管柱之以下分析型LCMS注射中之兩者來測定最終純度。在每一情況下指定所用方法。如製備方法部分中所描述之**方法1至6**。

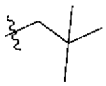
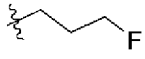


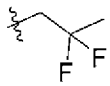
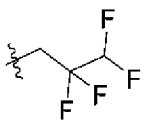
實例	名稱	R	MS 離子 M^+觀測值 (方法)	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或HPLC滯留時間
1499	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸2,2-二氟乙酯		613.2 (2)	9.29 - 9.12 (m, 1H), 8.94 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.77 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.50 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71 - 7.55 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.39 - 6.13 (m, 1H), 5.35 (br s, 0.5H), 5.24 (br s, 0.5H), 4.80 - 4.68 (m, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.90 - 3.64 (m, 5H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 2.65 (br s, 4H), 2.02 (br s, 4H)。
1500	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸乙酯		577.2 (1)	9.28 - 9.14 (m, 1H), 8.94 - 8.92 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.48 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71 - 7.57 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.33 (br s, 0.5H), 5.22 (br s, 0.5H), 4.76 - 4.64 (m, 1H), 4.07 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.86 - 3.78 (m, 3H), 3.76 - 3.60 (m, 2H), 3.29 - 3.24 (m, 1H), 2.65 (br s, 4H), 2.07 - 1.96 (m, 4H), 1.21 (t, J=7.0 Hz, 3H)。
1501	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸環丙酯		589.2 (1)	9.28 - 9.13 (m, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.77 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.47 (br t, J=7.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.70 - 7.56 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.31 (br s, 0.5H), 5.20 (br d, J=2.7 Hz, 0.5H), 4.75 - 4.63 (m, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.86 - 3.73 (m, 3H), 3.71 - 3.52 (m, 2H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 2.65 (br s, 4H), 2.02 (br s, 4H), 0.68 - 0.62 (m, 4H)。
1502	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶		591.2 (1)	9.31 - 9.16 (m, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.48 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.94 - 7.89

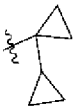
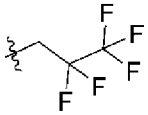
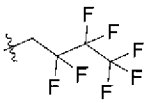
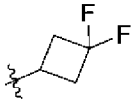
實例	名稱	R	MS 離子 M^+觀測值 (方法)	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或HPLC滯留時間
	-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸丙-2-基酯			(m, 1H), 7.74 - 7.58 (m, 1H), 7.07 (br s, 1H), 5.32 (br s, 0.5H), 5.21 (br s, 0.5H), 4.83 - 4.77 (m, 1H), 4.75 - 4.64 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.89 - 3.76 (m, 3H), 3.75 - 3.58 (m, 2H), 3.29 - 3.23 (m, 1H), 2.65 (br s, 4H), 2.02 (br s, 4H), 1.21 (br d, J=6.1 Hz, 6H)。
1503	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸3,3,3-三氟丙酯		645.2 (1)	9.32 - 9.20 (m, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.76 (br s, 1H), 8.50 (br t, J=6.4 Hz, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 1H), 7.73 - 7.59 (m, 1H), 7.07 (br s, 1H), 5.33 (br s, 0.5H), 5.23 (br s, 0.5H), 4.77 - 4.66 (m, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.85 - 3.78 (m, 3H), 3.76 - 3.59 (m, 2H), 3.29 - 3.26 (m, 1H), 2.75 - 2.59 (m, 5H), 2.02 (br s, 4H)。
1504	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸1,1,1-三氟丙-2-基酯		645.2 (1)	8.95 - 8.89 (m, 1H), 8.78 - 8.72 (m, 1H), 8.58 - 8.49 (m, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.76 - 7.55 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.41 - 5.20 (m, 2H), 4.83 - 4.66 (m, 1H), 4.07 - 3.99 (m, 3H), 3.92 - 3.65 (m, 6H), 3.36 - 3.29 (m, 1H), 2.77 - 2.56 (m, 4H), 2.10 - 1.95 (m, 4H), 1.38 (br d, J=6.5 Hz, 3H)。
1505	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸4,4,4-三氟丁-2-基酯		659.4 (1)	9.36 - 9.15 (m, 1H), 8.95 - 8.88 (m, 1H), 8.79 - 8.72 (m, 1H), 8.57 - 8.49 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.72 - 7.54 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 5.33 (br s, 0.5H), 5.22 (br s, 0.5H), 5.06 (s, 1H), 4.78 - 4.61 (m, 1H), 4.02 (d, J=3.6 Hz, 2H), 4.05 - 3.99 (m, 1H), 3.84 - 3.81 (m, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.71 - 3.57 (m, 4H), 3.30 - 3.19 (m, 1H), 2.64 (br s, 5H), 2.02 (br t, J=13.4 Hz, 4H), 1.29 (d, J=6.3 Hz, 3H)。
1506	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶		659.4 (1)	9.34 - 9.14 (m, 1H), 8.95 - 8.89 (m, 1H), 8.80 - 8.73 (m,

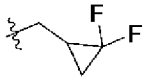
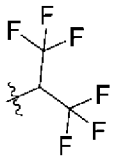
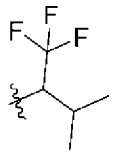
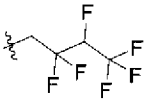
實例	名稱	R	MS 離子 M^+觀測值 (方法)	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或HPLC滯留時間
	-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸4,4,4-三氟丁-2-基酯			1H), 8.57 - 8.48 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 5.29 (br dd, J=4.7, 1.8 Hz, 0.5H), 5.21 (br d, J=2.4 Hz, 0.5H), 5.06 - 4.95 (m, 1H), 4.79 - 4.63 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.98 (s, 1H), 3.84 - 3.77 (m, 2H), 3.85 - 3.76 (m, 1H), 3.70 (br s, 1H), 3.33 - 3.24 (m, 1H), 2.70 - 2.57 (m, 6H), 2.07 - 1.95 (m, 4H), 1.29 (d, J=6.4 Hz, 3H)。
1507	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸1,1,1-三氟丙-2-基酯		645.4 (1)	8.92 - 8.87 (m, 1H), 8.77 - 8.72 (m, 1H), 8.58 - 8.52 (m, 1H), 7.90 - 7.85 (m, 1H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 5.36 - 5.20 (m, 2H), 4.80 - 4.66 (m, 1H), 4.03 - 4.00 (m, 3H), 3.88 - 3.77 (m, 6H), 3.37 - 3.29 (m, 1H), 2.62 (br s, 4H), 2.07 - 1.95 (m, 4H), 1.37 (d, J=6.6 Hz, 3H)。
1508	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙酯		673.5 (1)	9.33 - 9.20 (m, 1H), 8.94 - 8.89 (m, 1H), 8.76 (br d, J=2.3 Hz, 1H), 8.57 - 8.49 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.67 - 7.53 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.37 - 5.19 (m, 2H), 4.81 - 4.64 (m, 2H), 4.12 - 3.98 (m, 3H), 3.89 - 3.78 (m, 2H), 3.77 - 3.62 (m, 2H), 3.46 - 3.25 (m, 3H), 2.71 - 2.58 (m, 3H), 2.07 - 1.95 (m, 3H), 1.15 (br s, 3H)。
1509	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸環丁酯		603.1 (2)	9.29 - 9.17 (m, 1H), 8.93 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.77 (dd, J=5.9, 2.1 Hz, 1H), 8.50 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 - 7.57 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.91 - 4.82 (m, 1H), 4.77 - 4.61 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.87 - 3.72 (m, 2H), 3.65 (br dd, J=10.6, 4.5 Hz, 1H), 3.33 - 3.29 (m, 1H), 3.37 - 3.21 (m, 1H), 2.65 (br s, 2H), 2.31 - 2.21 (m, 2H),

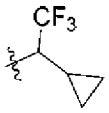
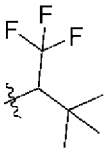
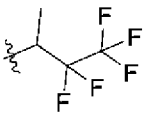
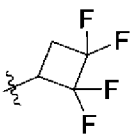
實例	名稱	R	MS 離子 M^+觀測值 (方法)	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或HPLC滯留時間
				2.08 - 1.94 (m, 6H), 1.72 (q, J=10.3 Hz, 1H), 1.63 - 1.51 (m, 1H)。
1510	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸[1-(三氟甲基)環丙基]甲酯		671.3 (2)	9.36 - 9.15 (m, 1H), 8.92 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.76 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.53 (br t, J=8.2 Hz, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 1H), 7.74 - 7.52 (m, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 5.37 - 5.20 (m, 1H), 4.81 - 4.61 (m, 1H), 4.25 - 4.12 (m, 2H), 4.06 - 4.01 (m, 3H), 3.87 - 3.78 (m, 3H), 3.76 - 3.59 (m, 2H), 3.30 (td, J=10.3, 4.2 Hz, 1H), 2.72 - 2.57 (m, 3H), 2.02 (br t, J=13.0 Hz, 4H), 1.09 - 0.92 (m, 4H)。
1511	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸1-(三氟甲基)環丁酯		671.4 (1)	LCMS方法1 滯留時間= 1.84分鐘 LCMS方法2 滯留時間= 2.33分鐘
1512	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸(1s,3s)-3-氟環丁酯		621.5 (1)	9.36 - 9.19 (m, 1H), 8.95 - 8.89 (m, 1H), 8.79 - 8.72 (m, 1H), 8.56 - 8.48 (m, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 1H), 7.67 - 7.53 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 5.36 - 5.19 (m, 1H), 4.92 - 4.60 (m, 2H), 4.55 - 4.44 (m, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 3H), 3.90 - 3.64 (m, 5H), 3.35 - 3.21 (m, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 2H), 2.71 - 2.57 (m, 4H), 2.30 - 2.14 (m, 2H), 2.09 - 1.95 (m, 4H)。
1513	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸1-環丙基	 2種異構體之混合物	617.3 (1)	9.28 - 9.16 (m, 1H), 8.92 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.49 (br d, J=6.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.69 - 7.54 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.32 (br s, 0.5H), 5.22 - 5.20 (m, 0.5H), 4.76 - 4.63 (m, 1H), 4.20 (br d, J=5.8 Hz, 1H),

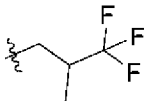
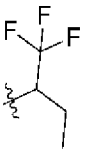
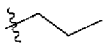
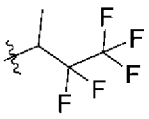
實例	名稱	R	MS 離子 M^+觀測值 (方法)	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或HPLC滯留時間
	乙酯			4.06 - 3.98 (m, 3H), 3.88 - 3.57 (m, 5H), 3.31 - 3.23 (m, 1H), 2.70 (br s, 1H), 2.64 (br s, 2H), 2.48 - 2.46 (m, 1H), 2.01 (br t, J=13.8 Hz, 4H), 1.25 (br d, J=6.1 Hz, 3H), 1.00 (br dd, J=7.7, 2.8 Hz, 1H), 0.52 - 0.41 (m, 2H), 0.37 - 0.22 (m, 2H)。
1514	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸2,2-二甲基丙酯		619.5 (1)	9.33 - 9.22 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.79 - 8.73 (m, 1H), 8.58 - 8.50 (m, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 5.37 - 5.30 (m, 0.5H), 5.25 - 5.19 (m, 0.5H), 4.80 - 4.62 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.90 - 3.68 (m, 7H), 3.36 - 3.23 (m, 2H), 2.72 - 2.57 (m, 4H), 2.09 - 1.94 (m, 4H), 0.91 (s, 6H)。
1515	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸(1R)-1-環丙基乙酯		617.4 (1)	9.39 - 9.19 (m, 1H), 8.95 - 8.88 (m, 1H), 8.80 - 8.73 (m, 1H), 8.56 - 8.47 (m, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.72 - 7.52 (m, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 5.35 - 5.30 (m, 0.5H), 5.24 - 5.19 (m, 0.5H), 4.77 - 4.61 (m, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.88 - 3.65 (m, 5H), 3.34 - 3.21 (m, 1H), 2.76 - 2.56 (m, 4H), 2.02 (br s, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 1H), 1.25 (br d, J=3.3 Hz, 3H), 1.07 - 0.94 (m, 1H), 0.53 - 0.40 (m, 2H), 0.37 - 0.20 (m, 2H)。
1516	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸3-氟丙酯		609.0 (5)	9.28 - 9.15 (m, 1H), 8.95 - 8.89 (m, 1H), 8.79 - 8.74 (m, 1H), 8.52 - 8.44 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.87 (br d, J=1.4 Hz, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 5.36 - 5.30 (m, 0.5H), 5.24 - 5.19 (m, 0.5H), 4.79 - 4.62 (m, 2H), 4.62 - 4.45 (m, 2H), 4.18 - 4.06 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.33 - 3.23 (m, 2H), 2.64 (br s, 3H), 2.09 -

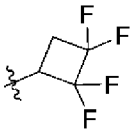
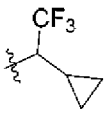
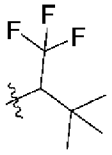
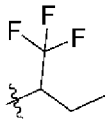
實例	名稱	R	MS 離子 M^+觀測值 (方法)	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或HPLC滯留時間
				1.90 (m, 6H)。
1517	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸環丙基甲酯		603.2 (5)	9.33 - 9.13 (m, 1H), 8.92 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.50 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.72 - 7.51 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.33 (br s, 0.5H), 5.22 (br s, 0.5H), 4.78 - 4.60 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.91 - 3.60 (m, 8H), 3.34 - 3.24 (m, 1H), 2.64 (br s, 3H), 2.07 - 1.93 (m, 4H), 1.16 - 1.07 (m, 1H), 0.55 - 0.48 (m, 2H), 0.28 (br d, J=4.7 Hz, 2H)。
1518	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸2,2-二氟丙酯		627.4 (1)	9.31 - 9.21 (m, 1H), 8.95 - 8.90 (m, 1H), 8.79 - 8.74 (m, 1H), 8.57 - 8.50 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 5.38 - 5.32 (m, 0.5H), 5.26 - 5.22 (m, 0.5H), 4.82 - 4.65 (m, 2H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 4.40 - 4.24 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.92 - 3.64 (m, 4H), 3.40 - 3.27 (m, 2H), 2.64 (br s, 2H), 2.09 - 1.95 (m, 4H), 1.67 (t, J=19.2 Hz, 3H)。
1519	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸1-甲基環丙酯		603.5 (1)	9.35 - 9.19 (m, 1H), 8.94 - 8.88 (m, 1H), 8.79 - 8.73 (m, 1H), 8.54 - 8.45 (m, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.67 - 7.52 (m, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 5.33 - 5.27 (m, 0.5H), 5.22 - 5.16 (m, 0.5H), 4.75 - 4.58 (m, 1H), 4.05 - 3.99 (m, 3H), 3.91 - 3.67 (m, 3H), 3.27 - 3.16 (m, 1H), 2.71 - 2.57 (m, 4H), 2.08 - 1.94 (m, 4H), 1.48 (s, 3H), 0.87 - 0.74 (m, 2H), 0.68 - 0.56 (m, 2H)。
1520	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯		663.5 (5)	9.31 - 9.13 (m, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.52 (br d, J=7.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.73 - 7.51 (m, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 6.77 - 6.51 (m, 1H), 5.38 - 5.32 (m, 0.5H), 5.24 (br d, J=1.4 Hz,

實例	名稱	R	MS 離子 M^+觀測值 (方法)	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或HPLC滯留時間
	啶-1-甲酸2,2,3,3-四氟丙酯			0.5H), 4.83 - 4.66 (m, 1H), 4.65 - 4.53 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.95 - 3.64 (m, 6H), 2.64 (br s, 4H), 2.10 - 1.93 (m, 4H)。
1521	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸[1,1'-二(環丙烷)]-1-基酯		629.2 (1)	9.32 - 9.16 (m, 1H), 8.91 (br s, 1H), 8.78 - 8.72 (m, 1H), 8.52 - 8.44 (m, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 1H), 7.70 - 7.55 (m, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 1H), 5.33 - 5.26 (m, 0.5H), 5.21 - 5.15 (m, 0.5H), 4.75 - 4.59 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.83 - 3.60 (m, 5H), 3.24 (br d, J=10.0 Hz, 2H), 2.72 - 2.55 (m, 4H), 2.08 - 1.93 (m, 3H), 1.67 - 1.58 (m, 1H), 0.79 - 0.64 (m, 2H), 0.61 - 0.52 (m, 2H), 0.50 - 0.40 (m, 2H), 0.21 (br s, 2H)。
1522	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸2,2,3,3,3-五氟丙酯		681.4 (1)	9.40 - 9.16 (m, 1H), 8.95 - 8.88 (m, 1H), 8.79 - 8.72 (m, 1H), 8.60 - 8.50 (m, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.72 - 7.46 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 5.38 - 5.33 (m, 0.5H), 5.27 - 5.22 (m, 0.5H), 4.91 - 4.68 (m, 3H), 4.06 - 3.99 (m, 3H), 3.87 - 3.64 (m, 5H), 3.38 - 3.30 (m, 1H), 2.70 - 2.58 (m, 4H), 2.09 - 1.94 (m, 4H)。
1523	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸2,2,3,3,4,4,4-七氟丁酯		731.1 (1)	9.37 - 9.18 (m, 1H), 8.95 - 8.90 (m, 1H), 8.79 - 8.72 (m, 1H), 8.59 - 8.50 (m, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 1H), 7.72 - 7.53 (m, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 5.38 - 5.32 (m, 0.5H), 5.27 - 5.22 (m, 0.5H), 4.95 - 4.66 (m, 3H), 4.02 (d, J=2.0 Hz, 3H), 3.89 - 3.60 (m, 5H), 3.35 (td, J=10.2, 2.8 Hz, 1H), 2.65 (br s, 4H), 2.02 (br s, 4H)。
1524	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-甲氧基吡啶-		639.4 (2)	9.38 - 9.21 (m, 1H), 8.94 - 8.88 (m, 1H), 8.78 - 8.73 (m, 1H), 8.57 - 8.50 (m, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.66 - 7.46 (m, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 1H),

實例	名稱	R	MS 離子 M^+觀測值 (方法)	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或HPLC滯留時間
	3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸3,3-二氟環丁酯			5.37 - 5.30 (m, 0.5H), 5.25 - 5.20 (m, 0.5H), 4.90 - 4.79 (m, 1H), 4.78 - 4.61 (m, 1H), 4.05 - 3.99 (m, 3H), 3.92 - 3.74 (m, 4H), 3.35 - 3.22 (m, 1H), 3.11 - 2.97 (m, 2H), 2.77 - 2.57 (m, 6H), 2.10 - 1.93 (m, 4H)。
1525	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸(2,2-二氟環丙基)甲酯	 2種異構體之混合物	639.1 (1)	9.35 - 9.23 (m, 1H), 8.95 - 8.87 (m, 1H), 8.75 (br s, 1H), 8.57 - 8.48 (m, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.65 - 7.54 (m, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 5.36 - 5.30 (m, 0.5H), 5.25 - 5.19 (m, 0.5H), 4.80 - 4.62 (m, 1H), 4.31 - 4.16 (m, 1H), 4.07 - 3.93 (m, 4H), 3.89 - 3.75 (m, 2H), 3.35 - 3.22 (m, 2H), 2.73 - 2.58 (m, 4H), 2.15 - 1.94 (m, 5H), 1.73 - 1.61 (m, 2H), 1.50 - 1.37 (m, 2H)。
1526	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基酯		699.3 (5)	LCMS方法5 滯留時間= 1.79分鐘 LCMS方法6 滯留時間= 2.28分鐘
1527	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸1,1,1-三氟-3-甲基丁-2-基酯	 2種異構體之混合物	673.5 (1)	LCMS方法1 滯留時間= 1.89分鐘 LCMS方法2 滯留時間= 2.40分鐘
1528	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯	 2種異構體之混合物	713.1 (1)	9.33 - 9.22 (m, 1H), 8.93 - 8.88 (m, 1H), 8.80 - 8.73 (m, 1H), 8.57 - 8.50 (m, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.64 - 7.47 (m, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 6.19 - 6.00 (m, 1H), 5.39 - 5.31 (m, 0.5H), 5.27 - 5.20

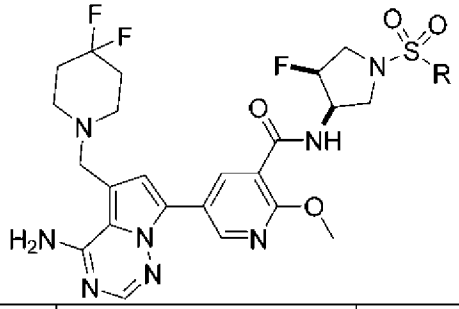
實例	名稱	R	MS 離子 M^+觀測值 (方法)	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或HPLC滯留時間
	啶-1-甲酸 2,2,3,4,4,4-六氟丁酯			(m, 0.5H), 4.84 - 4.50 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.97 - 3.72 (m, 5H), 3.33 (br d, J=10.2 Hz, 2H), 2.71 - 2.56 (m, 4H), 2.07 - 1.92 (m, 4H)。
1529	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸1-環丙基-2,2,2-三氟乙酯		671.1 (1)	9.33 - 9.11 (m, 1H), 8.96 - 8.89 (m, 1H), 8.79 - 8.73 (m, 1H), 8.56 - 8.47 (m, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 1H), 7.73 - 7.46 (m, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 5.39 - 5.19 (m, 1H), 4.85 - 4.67 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.88 - 3.80 (m, 3H), 3.79 - 3.54 (m, 1H), 3.37 - 3.32 (m, 1H), 2.64 (br s, 4H), 2.08 - 1.94 (m, 4H), 1.22 - 1.13 (m, 1H), 0.73 - 0.65 (m, 1H), 0.64 - 0.55 (m, 2H), 0.49 - 0.42 (m, 1H)。
1530	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁-2-基酯		687.4 (2)	LCMS方法1 滯留時間= 1.91分鐘 LCMS方法2 滯留時間= 2.47分鐘
1531	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸3,3,4,4,4-五氟丁-2-基酯		695.4 (2)	9.39 - 9.17 (m, 1H), 8.99 - 8.86 (m, 1H), 8.75 (dd, J=14.2, 1.8 Hz, 1H), 8.63 - 8.50 (m, 1H), 7.96 - 7.83 (m, 1H), 7.70 - 7.48 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.52 - 5.37 (m, 1H), 5.35 (br s, 0.5H), 5.24 (br s, 0.5H), 4.80 - 4.67 (m, 1H), 4.02 (d, J=4.7 Hz, 3H), 3.90 - 3.80 (m, 3H), 3.77 - 3.64 (m, 3H), 3.36 - 3.23 (m, 1H), 2.64 (br s, 4H), 2.09 - 1.91 (m, 4H), 1.41 (br d, J=6.1 Hz, 3H)。
1532	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-		675.4 (2)	9.30 - 9.18 (m, 1H), 8.95 - 8.87 (m, 1H), 8.79 - 8.73 (m, 1H), 8.56 - 8.50 (m, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.62 - 7.54

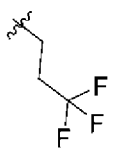
實例	名稱	R	MS 離子 M^+觀測值 (方法)	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或HPLC滯留時間
	基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸2,2,3,3-四氟環丁酯			(m, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 5.38 - 5.22 (m, 2H), 4.82 - 4.66 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.95 - 3.65 (m, 5H), 3.27 - 3.14 (m, 2H), 2.92 - 2.75 (m, 2H), 2.73 - 2.57 (m, 4H), 2.10 - 1.93 (m, 4H)。
1533	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸3,3,3-三氟-2-甲基丙酯	 2種異構體之混合物	659.1 (2)	9.32 - 9.21 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.52 (br t, J=6.3 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.36 - 5.29 (m, 0.5H), 5.24 - 5.18 (m, 0.5H), 4.79 - 4.61 (m, 1H), 4.22 - 4.06 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.81 (br s, 5H), 3.27 (br t, J=10.3 Hz, 1H), 2.79 (br s, 2H), 2.63 (br s, 4H), 2.01 (br s, 4H), 1.12 (br d, J=6.6 Hz, 3H)。
1534	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸1,1,1-三氟丁-2-基酯		659.1 (1)	9.37 - 9.17 (m, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.57 - 8.51 (m, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 1H), 7.73 - 7.58 (m, 1H), 7.07 (br s, 1H), 5.39 - 5.31 (m, 1H), 5.28 - 5.17 (m, 2H), 4.85 - 4.69 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.89 - 3.59 (m, 4H), 2.72 - 2.58 (m, 4H), 2.02 (br s, 2H), 1.91 - 1.78 (m, 2H), 1.71 (td, J=15.3, 7.2 Hz, 2H), 0.99 - 0.90 (m, 3H)。
1535	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸丙酯		591.2 (1)	9.25 - 9.13 (m, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.48 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.68 - 7.54 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.36 - 5.18 (m, 1H), 4.76 - 4.65 (m, 1H), 4.03 (d, J=1.5 Hz, 3H), 4.01 - 3.94 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.73 - 3.59 (m, 2H), 3.31 - 3.24 (m, 1H), 2.65 (br s, 4H), 2.06 - 1.96 (m, 4H), 1.64 - 1.56 (m, 2H), 0.91 (br t, J=7.5 Hz, 3H)。
1536	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-		695.4 (2)	9.37 - 9.11 (m, 1H), 8.95 - 8.87 (m, 1H), 8.79 - 8.73 (m, 1H), 8.55 - 8.45 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.69 - 7.47 (m, 1H),

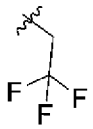
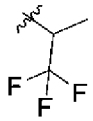
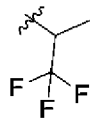
實例	名稱	R	MS 離子 M^+觀測值 (方法)	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或HPLC滯留時間
	基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸3,3,4,4,4-五氟丁-2-基酯			7.08 - 6.99 (m, 1H), 5.49 - 5.37 (m, 1H), 5.36 - 5.30 (m, 0.5H), 5.26 - 5.19 (m, 0.5H), 4.82 - 4.65 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.88 - 3.63 (m, 6H), 3.38 - 3.31 (m, 1H), 2.73 - 2.55 (m, 4H), 2.08 - 1.91 (m, 4H), 1.46 - 1.35 (m, 3H)。
1537	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸2,2,3,3-四氟環丁酯		675.4 (2)	LCMS方法1 滯留時間= 1.71分鐘 LCMS方法2 滯留時間= 2.18分鐘
1538	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸1-環丙基-2,2,2-三氟乙酯		671.0 (1)	LCMS方法1 滯留時間= 1.77分鐘 LCMS方法2 滯留時間= 2.31分鐘
1539	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁-2-基酯		687.1 (1)	9.21 (br s, 1H), 8.92 (br s, 1H), 8.76 (br d, J=3.6 Hz, 1H), 8.52 (br dd, J=15.0, 7.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 5.24 (br s, 1H), 5.01 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.99 - 3.66 (m, 6H), 2.64 (br s, 4H), 2.01 (br s, 4H), 1.04 (br d, J=5.2 Hz, 9H)。
1540	(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸1,1,1-三氟丁-2-基酯		659.4 (2)	9.34 - 9.17 (m, 1H), 8.95 - 8.90 (m, 1H), 8.79 - 8.73 (m, 1H), 8.58 - 8.49 (m, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 1H), 7.71 - 7.58 (m, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 5.25 - 5.22 (m, 1H), 5.38 - 5.17 (m, 1H), 4.86 - 4.69 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.96 - 3.62 (m, 5H), 3.39 - 3.32 (m, 1H), 2.74 - 2.62 (m, 2H), 2.10 -

實例	名稱	R	MS 離子 M^+觀測值 (方法)	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或HPLC滯留時間
				1.93 (m, 4H), 1.88 (br d, J=2.2 Hz, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 1H), 1.01 - 0.89 (m, 3H)。

【0650】 **表55.** **表55**中之化合物係以類似於**實例1460**中詳述之方法之方式製備，不同之處為使用5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(4 TFA)代替5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺。在此等反應中，用額外的DIPEA補償起始物質中之4 TFA當量。除非另外指出，否則表中之實例為單一非對映異構體。在非對映異構體藉由反相製備型HPLC或藉由與**實例1417**中所描述類似的進一步SFC對掌性層析分離時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。對於各實例，使用具有匹配固定相管柱之分析型LCMS注射來測定最終純度。在每一情況下指定所用方法。如製備方法部分中所描述之**方法1至6**。

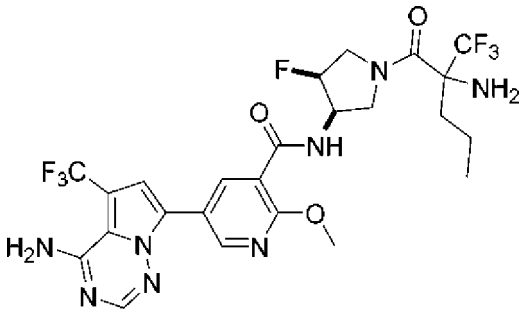


實例	名稱	R	MS離子M^+ 觀測值 (方法)	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或HPLC滯留時間
1541	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟丙烷磺醯基)吡咯啶-3-基]-		665.1 (1)	9.32 - 9.16 (m, 1H), 8.92 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.76 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.52 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.65 - 7.51 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.35 (br d, J=2.7 Hz, 0.5H), 5.24 (br s, 0.5H), 4.85 - 4.74 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.85 - 3.66 (m,

實例	名稱	R	MS離子M^+觀測值(方法)	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或HPLC滯留時間
	2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			6H), 3.40 - 3.33 (m, 2H), 2.79 - 2.69 (m, 2H), 2.64 (br s, 4H), 2.06 - 1.96 (m, 4H)。
1542	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2,2,2-三氟乙烷磺醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		651.1 (1)	9.37 - 9.21 (m, 1H), 8.93 - 8.90 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.53 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 - 7.54 (m, 1H), 7.28 - 6.99 (m, 1H), 5.38 (br s, 0.5H), 5.27 (br s, 0.5H), 4.82 - 4.69 (m, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.90 - 3.70 (m, 6H), 2.65 (br s, 4H), 2.02 (br s, 4H)。
1543	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1,1,1-三氟丙烷-2-磺醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		665.3 (1)	9.34 - 9.14 (m, 1H), 8.95 - 8.89 (m, 1H), 8.78 - 8.74 (m, 1H), 8.58 - 8.50 (m, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.67 - 7.49 (m, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 5.41 - 5.36 (m, 0.5H), 5.31 - 5.25 (m, 0.5H), 4.83 - 4.66 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.89 (t, J=8.7 Hz, 1H), 3.85 - 3.71 (m, 4H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 2.64 (br s, 4H), 2.01 (br s, 4H), 1.50 (d, J=7.2 Hz, 3H)。
1544	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(1,1,1-三氟丙烷-2-磺醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		665.1 (1)	9.40 - 9.20 (m, 1H), 8.90 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.75 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.60 - 8.54 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63 - 7.43 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.41 - 5.35 (m, 0.5H), 5.30 - 5.24 (m, 0.5H), 4.82 - 4.64 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.92 - 3.78 (m, 6H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 2.73 - 2.72 (m, 1H), 2.62 (br s, 2H), 2.00 (br t, J=13.8 Hz, 4H), 1.49 (d, J=7.2 Hz, 3H)。

【0651】

實例1545及1546： N-((3R,4S)-1-(2-胺基-2-(三氟甲基)戊醯基)-4-氟吡咯啶-3-基)-5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(異構體1及異構體2).



【0652】 將5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(40 mg，0.091 mmol)、2-胺基-2-(三氟甲基)戊酸(20.23 mg，0.109 mmol)、BOP (50.3 mg，0.114 mmol)及許尼希氏鹼(47.7 µl，0.273 mmol)於DMF (910 µl)中之混合物在室溫下攪拌36小時。混合物用額外的2-胺基-2-(三氟甲基)戊酸 (40.5 mg，0.220 mmol)、BOP (100 mg，0.227 mmol)及許尼希氏鹼(100 µl，0.550 mmol)處理並在室溫下攪拌3小時。粗混合物藉由反相製備型HPLC純化(Waters Sunfire C18，30 × 150 mm，5微米，溶劑A = 95% H_2O、5%乙腈、10 mM乙酸銨；溶劑B = 95%乙腈、5% H_2O、10 mM乙酸銨；50 mL/min，梯度0-100% B歷時20分鐘，在100% B保持4分鐘)。合併產物溶離份且真空濃縮，得到白色粉末狀異構體混合物(35.4 mg，64%產率)。個別異構體藉由SFC對掌性層析分離(方法詳情：管柱= Chiralpak IA製備型管柱，30 × 250 mm，5 µm粒度；移動相=40% (0.1% DEA) MeOH/CO_2，150巴；溫度= 35℃；流動速率=70.0 mL/min持續30分鐘；在254 nm下監測UV；注射量= 0.5 ml約17 mg/mL之2:1 MeOH:$CHCl_3$ (約35 mg藉由堆疊式注射純化))。

【0653】 **實例1545**：分離作為第一溶離異構體之灰白色固體(9.1 mg，16%產率)。

MS ESI m/z 607.3 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (s, 1H), 8.79 (br d, J=13.4 Hz, 1H), 8.59 - 8.47 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.37 - 5.17 (m, 1H), 4.75 - 4.36 (m, 2H), 4.18 - 4.00 (m, 4H), 3.91 - 3.59 (m, 2H), 3.48 - 3.34 (m, 1H), 3.34 - 3.28 (m, 3H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.65 (td, J=13.1, 4.6 Hz, 1H), 1.51 - 1.39 (m, 1H), 1.35 - 1.26 (m, 1H), 0.94 - 0.86 (m, 3H)。

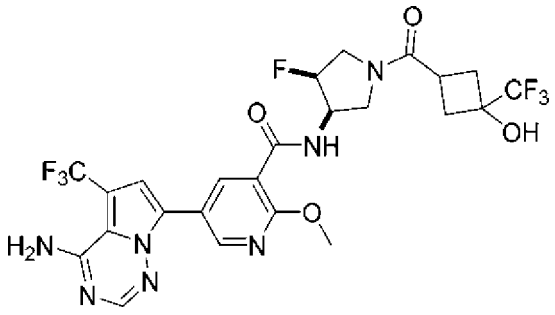
【0654】 **實例1546**：分離作為第二溶離異構體之灰白色固體(15.2 mg，27%產率)。

MS ESI m/z 607.3 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.79 (br s, 1H), 8.58 - 8.46 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.36 - 5.17 (m, 1H), 4.85 - 4.54 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.02 - 3.66 (m, 2H), 3.58 - 3.37 (m, 2H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.06 - 1.89 (m, 1H), 1.68 - 1.55 (m, 1H), 1.46 - 1.32 (m, 1H), 1.24 (br s, 1H), 0.93 - 0.84 (m, 3H)。

【0655】

實例1547：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-(3-羥基-3-(三氟甲基)環丁烷-1-羰基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



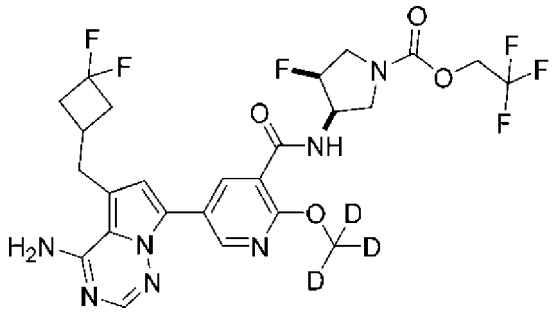
【0656】 標題化合物係藉由與**實例27**之方法類似的方法製備。此物質以非對映異構體之混合物形式分離(14.2 mg，69%產率)。

MS ESI m/z 606.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.79 (dd, J=18.0, 2.4 Hz, 1H), 8.50 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.38 - 5.32 (m, 0.5H), 5.27 - 5.21 (m, 0.5H), 4.81 - 4.60 (m, 1H), 4.05 (d, J=5.2 Hz, 3H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 3.85 - 3.66 (m, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 2H), 2.43 - 2.34 (m, 2H)。

【0657】

實例1548：(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-((3,3-二氟環丁基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸2,2,2-三氟乙酯



【0658】 將5-(4-胺基-5-((3,3-二氟環丁基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺(4 TFA) (0.030 g，0.032 mmol)及許尼希氏鹼(0.039 mL，0.225 mmol)於DMF (0.5 mL)中之混合物用氯甲酸2,2,2-三氟乙酯(7.82 mg，0.048 mmol)處理。在室溫下攪拌混合物隔夜。過濾混合物，且經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱= XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A = 5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B =

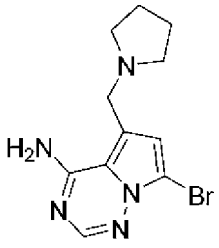
95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度= 31-71% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流動速率= 20 mL/min；管柱溫度= 25℃。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。物質進一步經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱= XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A = 5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B = 95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；梯度= 30-70% B歷時15分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流動速率= 20 mL/min；管柱溫度= 25℃。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到標題化合物(8.8 mg，28%產率)。

MS ESI m/z 606.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.52 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.23 (br s, 1H), 5.37 - 5.22 (m, 1H), 4.81 - 4.68 (m, 3H), 4.26 - 4.16 (m, 2H), 4.06 - 3.67 (m, 6H), 3.40 - 3.31 (m, 2H)。

【0659】

中間物1：7-溴-5-(吡咯啶-1-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺



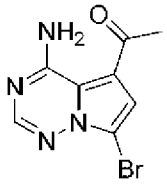
【0660】 將N-((4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)甲基)-N,N-二乙基乙銨(100 mg，0.306 mmol)、吡咯啶(43.5 mg，0.611 mmol)及許尼希氏鹼(0.107 mL，0.611 mmol)於乙腈(3 mL)中之混合物在100℃下加熱16小時。形成澄清黃色溶液。反應混合物用EtOAc稀

釋。有機層用水洗滌且經$MgSO_4$乾燥。過濾並濃縮有機層，得到呈茶色固體狀之7-溴-5-(吡咯啶-1-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(65 mg，0.219 mmol，72%產率)。

MS ESI m/z 296.1 $(M+H)^+$。

【0661】

中間物2：1-(4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)乙-1-酮



【0662】 **A**. 1-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)乙-1-酮：向4-胺基-N-甲氧基-N-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-甲醯胺(100 mg，0.452 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之混合物中添加溴化甲基鎂(0.226 mL，0.678 mmol)，且在室溫下攪拌混合物16小時並用EtOAc稀釋。有機層用水洗滌且經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，用0-40% EtOAc/己烷溶離，得到呈黃色固體狀之1-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)乙-1-酮(42 mg，0.238 mmol，53%產率)。

MS ESI m/z 177.3 $(M+H)^+$

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 - 7.94 (m, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 2.62 (s, 3H)。

【0663】 **B**. 向1-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)乙-1-酮(800 mg，4.54 mmol)於DCM (50 mL)中之混合物中添加NBS (970 mg，5.45 mmol)，且在室溫下攪拌混合物2小時。用EtOAc稀釋混合物。有機層用飽和$NaHCO_3$及水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，得到呈白色固體狀之1-(4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)乙-

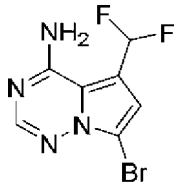
1-酮(900 mg，3.53 mmol，78%產率)。

MS ESI m/z 256.8 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 - 8.07 (m, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 2.63 (s, 3H)。

【0664】

中間物3：7-溴-5-(二氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺



【0665】 **A.** 4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-5-甲醛：將(4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-5-基)甲醇(400 mg，1.646 mmol)、戴斯-馬丁(Dess-Martin)高碘烷(838 mg，1.975 mmol)於CH_2Cl_2 (10 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。用EtOAc稀釋混合物。有機層用飽和$NaHCO_3$水溶液、30% NaS_2O_3及水洗滌。有機物經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，用40% EtOAc/己烷溶離，得到呈灰白色固體狀之4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-5-甲醛(350 mg，1.452 mmol，88%產率)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.75 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.26 (s, 1H)。

【0666】 **B.** 將4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-5-甲醛(50 mg，0.207 mmol)及DAST (0.137 mL，1.037 mmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之混合物在室溫下攪拌3天。濃縮混合物且用EtOAc稀釋。用$NaHCO_3$及水洗滌有機層。有機物經$MgSO_4$乾燥且藉由矽膠層析純化，用40% EtOAc/己烷溶離，得到呈白色固體狀之7-溴-5-(二氟甲基)吡咯并[2,1-

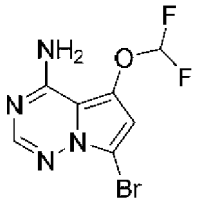
f][1,2,4]三吡-4-胺(21 mg，0.080 mmol，39%產率)。

MS ESI m/z 264.9 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 - 8.12 (m, 1H), 7.07 - 6.71 (m, 2H)。

【0667】

中間物4：7-溴-5-(二氟甲氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-4-胺



【0668】 **A**. 4-甲基苯磺酸4-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-5-基酯：將4-甲基苯磺酸4-羥基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-5-基酯(2.5 g，8.19 mmol) (WO 2006007468)、$POCl_3$ (1.145 mL，12.28 mmol)及許尼希氏鹼(1.716 mL，9.83 mmol)於$PhCH_3$ (20 mL)中之混合物在回流下加熱16小時。濃縮反應混合物，將其冷卻至0℃且用EtOAc稀釋。有機層用$NaHCO_3$、水洗滌且經$MgSO_4$乾燥。過濾並濃縮，得到呈黃色固體狀之4-甲基苯磺酸4-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-5-基酯(2.3 g，7.10 mmol，87%產率)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 - 8.09 (m, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 2H), 7.75 - 7.62 (m, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 6.86 - 6.66 (m, 1H), 2.52 - 2.44 (m, 3H)

【0669】 **B.** 4-甲基苯磺酸7-溴-4-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-5-基酯：將4-甲基苯磺酸4-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-5-基酯(2.2 g，6.80 mmol)、NBS (1.451 g，8.15 mmol)及TFA (0.052 ml，0.680 mmol)於THF中之混合物在室溫下攪拌16小時。用EtOAc稀釋混合

物。用飽和$NaHCO_3$及水洗滌有機層。有機物經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，得到黃色油狀物，其藉由矽膠層析純化，用20% EtOAc/己烷溶離，得到呈白色固體狀之4-甲基苯磺酸7-溴-4-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-5-基酯(2.1 g，5.22 mmol，77%產率)。

MS ESI m/z 403.7 $(M+H)^+$

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 - 8.28 (m, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 6.93 - 6.89 (m, 1H), 2.51 - 2.48 (m, 3H)。

【0670】 **C.** 4-甲基苯磺酸4-(雙(4-甲氧基苯甲基)胺基)-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-5-基酯：將雙(4-甲氧基苯甲基)胺(153 mg，0.596 mmol)、4-甲基苯磺酸7-溴-4-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-5-基酯(200 mg，0.497 mmol)及許尼希氏鹼(0.174 mL，0.993 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之混合物在室溫下攪拌24小時。濃縮反應混合物，且藉由矽膠層析純化殘餘物，用20% EtOAc/己烷溶離，以分離呈白色固體狀之4-甲基苯磺酸4-(雙(4-甲氧基苯甲基)胺基)-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-5-基酯(100 mg，0.160 mmol，32%產率)。

MS ESI m/z 625.0 $(M+H)^+$

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 - 8.04 (m, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.11 - 6.97 (m, 4H), 6.87 - 6.74 (m, 4H), 6.35 - 6.30 (m, 1H), 4.77 - 4.74 (m, 4H), 3.83 (s, 6H), 2.52 - 2.45 (m, 3H)。

【0671】 **D.** 4-(雙(4-甲氧基苯甲基)胺基)-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-5-醇：將4-甲基苯磺酸4-(雙(4-甲氧基苯甲基)胺基)-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-5-基酯(250 mg，0.401 mmol)及0.5 M甲醇鈉(3.21 mL，1.604 mmol)於THF (2 mL)中之混合物在室溫下攪拌3小

時。反應混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，用0-100% EtOAc/己烷溶離，得到呈淡黃色固體狀之4-(雙(4-甲氧基苯甲基)胺基)-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-5-醇(150 mg，0.320 mmol，80%產率)。

MS ESI m/z 468.9 $(M+H)^+$

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 - 7.89 (m, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 4H), 6.96 - 6.82 (m, 4H), 6.35 - 6.17 (m, 1H), 4.97 - 4.81 (m, 4H), 3.89 - 3.75 (m, 6H)。

【0672】 E. 7-溴-5-(二氟甲氧基)-N,N-雙(4-甲氧基苯甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-4-胺：將4-(雙(4-甲氧基苯甲基)胺基)-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-5-醇(130 mg，0.277 mmol)及2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(141 mg，0.692 mmol)及DBU (0.104 mL，0.692 mmol)於DMF (1 mL)中之混合物在70℃下加熱16小時。反應混合物用EtOAc稀釋。有機層用水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，得到油狀物，其藉由矽膠層析純化，用20% EtOAc/己烷溶離，得到呈灰白色固體狀之7-溴-5-(二氟甲氧基)-N,N-雙(4-甲氧基苯甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-4-胺(120 mg，0.231 mmol，83%產率)。

MS ESI m/z 520.9 $(M+H)^+$。

【0673】 F. 將7-溴-5-(二氟甲氧基)-N,N-雙(4-甲氧基苯甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-4-胺(140 mg，0.270 mmol)於TFA (2 mL)中之混合物在回流下加熱16小時。濃縮反應混合物。向殘餘物中添加5 mL $NaHCO_3$，且用EtOAc萃取水層。有機層用水洗滌且經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，得到呈灰白色固體狀之7-溴-5-(二氟甲氧基)吡咯并[2,1-

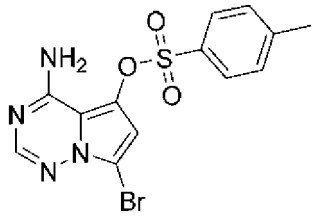
f][1,2,4]三吩-4-胺(70 mg，0.251 mmol，93%產率)。

MS ESI m/z 278.6 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.97 - 7.81 (m, 1H), 7.32 - 6.91 (m, 1H), 6.83 - 6.57 (m, 1H)。

【0674】

中間物5：4-甲基苯磺酸4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基酯

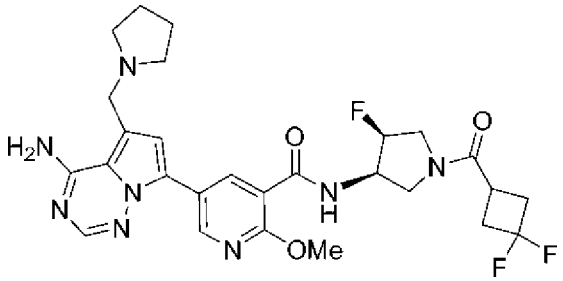


【0675】 將4-甲基苯磺酸7-溴-4-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基酯(140 mg，0.348 mmol)及氫氧化銨(0.135 mL，3.48 mmol)於二噁烷(3 mL)中之混合物在室溫下攪拌16小時。濃縮混合物，得到呈白色固體狀之4-甲基苯磺酸4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基酯(130 mg，0.339 mmol，98%產率)。

MS ESI m/z 382.7 $(M+H)^+$。

【0676】

實例1549：5-{4-胺基-5-[(吡咯啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0677】 **1549A**：(3R,4S)-3-(5-溴-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡

咯啶-1-甲酸第三丁酯：將(3R,4S)-3-胺基-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(220 mg，1.077 mmol)、5-溴-2-甲氧基菸鹼酸(250 mg，1.077 mmol)、許尼希氏鹼(0.565 mL，3.23 mmol)及BOP (572 mg，1.293 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌5小時。用EtOAc稀釋混合物。用稀HCl、飽和$NaHCO_3$及水洗滌有機層。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，得到油狀物，其隨後用50% EtOAc/己烷純化，得到呈固體狀之(3R,4S)-3-(5-溴-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(0.39 g，0.932 mmol，87%產率)。

MS ESI m/z 440.0, 442.0 (M+Na)。

【0678】 **1549B**：5-溴-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(2 TFA鹽)：將(3R,4S)-3-(5-溴-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(0.39 g，0.932 mmol)及TFA (0.718 mL，9.32 mmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。濃縮反應混合物，得到呈灰色油狀物之5-溴-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(2 TFA鹽) (0.39 g，0.902 mmol，97%產率)。

MS ESI m/z 317.9, 319.9 $(M+H)^+$。

【0679】 **1549C**. 5-溴-N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺：向5-溴-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(2 TFA) (2.5 g，5.78 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物中添加3,3-二氟環丁烷-1-甲酸(0.945 g，6.94 mmol)、BOP (3.07 g，6.94 mmol)及許尼希氏鹼(3.03 mL，17.35 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。隨後用20 mL飽和$NaHCO_3$水溶液稀釋混合物。過濾所形成之白色沈澱，且用水、稀HCl及水洗滌。乾燥白色固體，得

到呈白色固體狀之5-溴-N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(2.3 g，5.27 mmol，91%產率)。

MS ESI m/z 437.8 $(M+H)^+$。

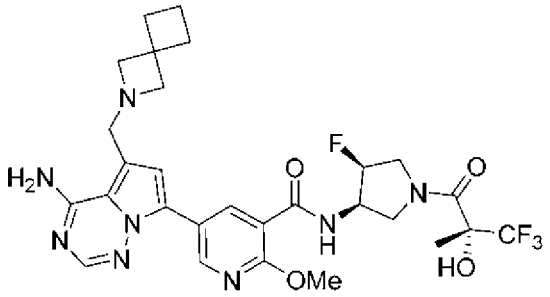
【0680】 **1549**：將5-溴-N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(25 mg，0.057 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼烷) (17.46 mg，0.069 mmol)及乙酸鉀(16.87 mg，0.172 mmol)於二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣並用N_2回填。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(4.68 mg，5.73 μmol)，且將反應物脫氣並用N_2回填。在100℃下加熱反應混合物6小時。在冷卻至室溫之後，添加磷酸三鉀(0.086 mL，0.172 mmol)、7-溴-5-(吡咯啶-1-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-4-胺(16.97 mg，0.057 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(4.68 mg，5.73 μmol)，且將反應物脫氣並用N_2回填。隨後再加熱6小時。將反應物冷卻至室溫，過濾且經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；梯度：在7% B保持0分鐘，7-47% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到呈白色固體狀之5-(4-胺基-5-(吡咯啶-1-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(20.3 mg，0.034 mmol，60%產率)。

MS ESI m/z 573.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.06 - 8.84 (m, 1H), 8.84 - 8.67 (m, 1H), 8.63 - 8.46 (m, 1H), 8.12 - 7.96 (m, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 5.45 - 5.13 (m, 1H), 4.97 - 4.52 (m, 3H), 4.12 - 4.01 (m, 3H), 3.99 - 3.04 (m, 9H), 2.89 - 2.65 (m, 4H), 2.13 - 1.95 (m, 2H), 1.95 - 1.76 (m, 2H)。

【0681】

實例1550：5-[4-胺基-5-({2-氮雜螺[3.3]庚-2-基}甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0682】 **1550A.** 5-溴-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺：將5-溴-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(2 TFA) (1 g，2.314 mmol)、(R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙酸(0.439 g，2.78 mmol)、許尼希氏鹼(1.212 mL，6.94 mmol)及BOP (1.228 g，2.78 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。向反應混合物中添加水，且過濾所得白色沈澱並用水洗滌。乾燥固體，得到呈白色固體狀之5-溴-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(0.9 g，1.964 mmol，85%產率)。

MS ESI m/z 459.7 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.62 - 8.49 (m, 1H), 8.49 - 8.44

(m, 1H), 8.23 - 8.16 (m, 1H), 7.17 - 7.00 (m, 1H), 5.36 - 5.12 (m, 1H), 4.72 - 4.54 (m, 1H), 4.49 - 4.26 (m, 1H), 4.09 - 3.66 (m, 5H), 3.62 - 3.52 (m, 1H), 1.62 - 1.50 (m, 3H)。

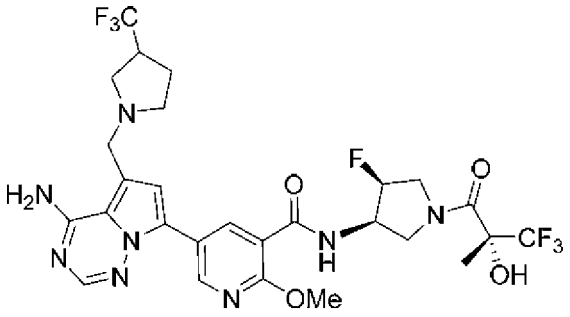
【0683】 **1550B.** 5-[4-胺基-5-({2-氮雜螺[3.3]庚-2-基}甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺：藉由**實例1549**中詳述之方法進行製備。

MS ESI (m/z) 621.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.03 - 8.88 (m, 1H), 8.78 - 8.66 (m, 1H), 8.64 - 8.43 (m, 1H), 8.12 - 8.00 (m, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 5.38 - 5.16 (m, 1H), 4.76 - 4.56 (m, 3H), 4.55 - 4.26 (m, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 2H), 4.09 - 3.32 (m, 8H), 2.27 - 2.08 (m, 4H), 1.84 - 1.69 (m, 2H), 1.59 - 1.45 (m, 3H)。

【0684】

實例1551：5-(4-胺基-5-{[3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0685】 **1551A.** N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-

基)菸鹼醯胺：將5-溴-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(440 mg，0.960 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼啉) (293 mg，1.152 mmol)於二噁烷(10 mL)中之混合物脫氣並用N_2回填。向混合物中添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物，且將反應物脫氣並用N_2回填。在100℃下加熱反應物16小時。將混合物冷卻至室溫且用EtOAc稀釋。有機層用水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，得到呈棕色固體狀之N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)菸鹼醯胺(450 mg，0.891 mmol，93%產率)。

MS ESI m/z 423.8 $(M+H)^+$。

【0686】 **1551.** 將N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)菸鹼醯胺(25 mg，0.049 mmol)、磷酸三鉀(0.074 mL，0.148 mmol)及7-溴-5-((3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-4-胺(18.02 mg，0.049 mmol)於二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣並用N_2回填。向混合物中添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(4.04 mg，4.95 μmol)，且將反應物脫氣並用N_2回填。在100℃下加熱反應物16小時，隨後將其冷卻至室溫。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：在25% B保持0分鐘，25-65% B歷時25分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫

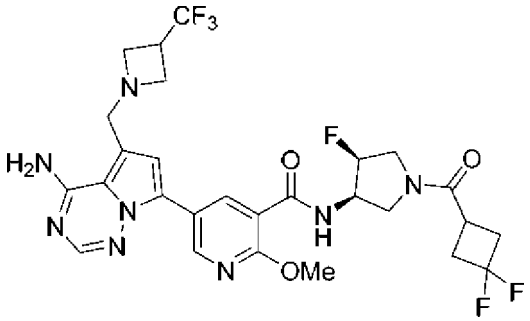
度：25℃。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到呈白色固體狀之5-(4-胺基-5-((3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(8.9 mg，0.013 mmol，27%產率)。

MS ESI m/z 663.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.95 - 8.83 (m, 1H), 8.80 - 8.71 (m, 1H), 8.59 - 8.48 (m, 1H), 7.90 - 7.82 (m, 1H), 7.26 - 7.15 (m, 1H), 7.10 - 6.93 (m, 1H), 5.38 - 5.16 (m, 1H), 4.77 - 4.57 (m, 1H), 4.54 - 4.26 (m, 1H), 4.07 - 3.98 (m, 3H), 3.97 - 3.01 (m, 6H), 2.87 - 2.75 (m, 2H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 1H), 2.17 - 2.01 (m, 1H), 1.89 - 1.73 (m, 1H), 1.61 - 1.44 (m, 3H)。

【0687】

實例1552：5-(4-胺基-5-{[3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0688】 **1552A.** N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)菸鹼醯胺：將5-溴-N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-

2-甲氧基菸鹼醯胺(1 g，2.292 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼喃) (0.699 g，2.75 mmol)及乙酸鉀(0.675 g，6.88 mmol)於二噁烷(15 mL)中之混合物脫氣並用N_2回填。添加$PdCl_2$(dppf)-二氯甲烷加合物(0.187 g，0.229 mmol)，且將反應物脫氣並用N_2回填。在100℃下加熱反應物16小時。將反應混合物冷卻至室溫且用EtOAc稀釋。有機層用水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，用EtOAc且隨後用10% MeOH/EtOAc溶離，得到呈淡棕色固體狀之N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)菸鹼醯胺(0.7 g，1.448 mmol，63%產率)。

MS ESI m/z 401.9 $(M+H)^+$

【0689】 **1552**：將N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)菸鹼醯胺(25 mg，0.052 mmol)、7-溴-5-((3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-4-胺(21.73 mg，0.062 mmol)及磷酸三鉀(0.078 mL，0.155 mmol)於二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(4.22 mg，5.17 μmol)，且將反應物脫氣並用N_2回填。隨後在100℃下加熱反應物16小時，且將其冷卻至室溫。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：在23% B保持0分鐘，23-63% B歷時25分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS及UV信號

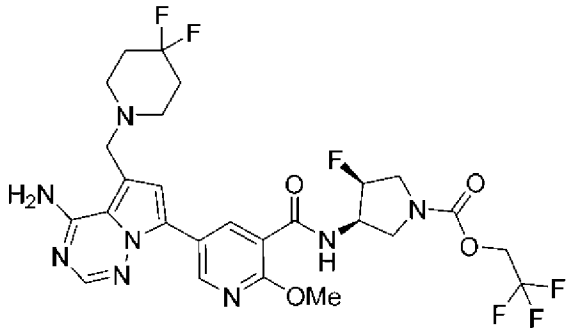
觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到呈白色固體狀之5-(4-胺基-5-((3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(8.5 mg，0.014 mmol，26%產率)。

MS ESI m/z 627.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.98 - 8.87 (m, 1H), 8.83 - 8.71 (m, 1H), 8.59 - 8.38 (m, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 1H), 5.47 - 5.17 (m, 1H), 4.94 - 4.55 (m, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 3H), 4.01 - 3.02 (m, 12H), 2.90 - 2.66 (m, 4H)。

【0690】

實例1553：(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸2,2,2-三氟乙酯



【0691】 **1553A**. (3R,4S)-3-(5-溴-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸2,2,2-三氟乙酯：將5-溴-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(2 TFA) (250 mg，0.46 mmol)、氯甲酸2,2,2-三氟乙酯(113 mg，0.694 mmol)、許尼希氏鹼(0.101 mL，0.578 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌24小時。隨後用水稀釋混合物。過濾

所得沈澱且用水洗滌。隨後乾燥，得到固體，其藉由矽膠層析純化，用0-100% EtOAc/己烷溶離，得到呈灰白色固體狀之(3R,4S)-3-(5-溴-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸2,2,2-三氟乙酯(250 mg，0.563 mmol，97%產率)。

MS ESI m/z 443.8 $(M+H)^+$。

【0692】 **1553B**. (3S,4R)-3-氟-4-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)菸鹼醯胺基)吡咯啶-1-甲酸2,2,2-三氟乙酯：將(3R,4S)-3-(5-溴-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸2,2,2-三氟乙酯(250 mg，0.563 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼烷) (172 mg，0.675 mmol)及乙酸鉀(166 mg，1.689 mmol)於二噁烷(5 mL)中之混合物脫氣並用N_2回填。添加$PdCl_2$(dppf)-二氯甲烷加合物(46.0 mg，0.056 mmol)，且將反應物脫氣並用N_2回填。在100℃下加熱反應物16小時。將混合物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋且用水洗滌。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，用EtOAc至10% MeOH/EtOAc溶離，得到呈淡棕色固體狀之(3S,4R)-3-氟-4-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)菸鹼醯胺基)吡咯啶-1-甲酸2,2,2-三氟乙酯(200 mg，0.407 mmol，73%產率)。

MS ESI m/z 409.9 $(M+H)^+$。

【0693】 **1553**：將(3S,4R)-3-氟-4-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)菸鹼醯胺基)吡咯啶-1-甲酸2,2,2-三氟乙酯(30 mg，0.061 mmol)、7-溴-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-4-胺(21.14 mg，0.061 mmol)及磷酸三鉀(0.092 mL，0.183 mmol)於二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣並用N_2回填。添加1,1'-雙

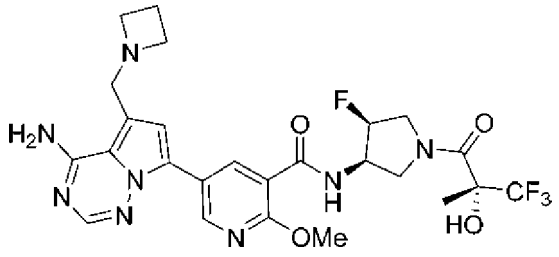
(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(4.99 mg，6.11 μmol)，且將反應物脫氣並用N_2回填。在100℃下加熱反應物16小時。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；梯度：在22% B保持0分鐘，22-52% B歷時25分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到呈灰白色固體狀之(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸2,2,2-三氟乙酯(17.2 mg，0.0272 mmol，45%產率)。

MS ESI m/z 631.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.06 - 8.86 (m, 1H), 8.78 - 8.66 (m, 1H), 8.60 - 8.42 (m, 1H), 8.19 - 8.04 (m, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 5.48 - 5.13 (m, 1H), 4.87 - 4.64 (m, 3H), 4.15 - 4.01 (m, 3H), 3.99 - 3.19 (m, 10H), 2.35 - 1.98 (m, 4H)。

【0694】

實例1554：5-{4-胺基-5-[(氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0695】 **1554A**：(3R,4S)-3-(5-溴-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯：將(3R,4S)-3-胺基-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(220 mg，1.077 mmol)、5-溴-2-甲氧基菸鹼酸(250 mg，1.077 mmol)、許尼希氏鹼(0.565 mL，3.23 mmol)及BOP (572 mg，1.293 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌5小時。反應混合物用EtOAc稀釋。用稀HCl、飽和$NaHCO_3$及水洗滌有機層。有機層隨後經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，得到油狀物，其用50% EtOAc/己烷純化，得到呈固體狀之(3R,4S)-3-(5-溴-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(0.39 g，0.932 mmol，87%產率)。

MS ESI m/z 440.0, 442.0 (M+Na)。

【0696】 **1554B**. (3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-(氮雜環丁烷-1-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯：將(3R,4S)-3-(5-溴-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(150 mg，0.359 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼啉) (109 mg，0.430 mmol)及乙酸鉀(106 mg，1.076 mmol)於二噁烷(5 mL)中之混合物脫氣並用N_2回填。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(29.3 mg，0.036 mmol)，且將反應物脫氣並用N_2回填。在100℃下加熱反應物6小時。在冷卻至室溫之後，添加磷酸三鉀(0.538 mL，1.076 mmol)、5-(氮雜環丁烷-1-基甲基)-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-4-胺(101 mg，0.359 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(29.3 mg，0.036 mmol)，且將反應物脫氣並用N_2回填。加熱反應物6小時。將反應混合物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋且用水洗滌。有機層經$MgSO_4$乾

燥，過濾並濃縮，得到棕色固體，其藉由矽膠層析純化，用50% EtOAc/己烷溶離，得到呈白色固體狀之(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-(氮雜環丁烷-1-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(150 mg，0.277 mmol，77%產率)。

MS ESI m/z 541.1 (M+H)。

【0697】 **1554C**：5-(4-胺基-5-(氮雜環丁烷-1-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(3 TFA鹽)：將(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-(氮雜環丁烷-1-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(150 mg，0.277 mmol)於TFA (1 mL，12.98 mmol)中之混合物在室溫下攪拌1小時。濃縮反應混合物，得到呈棕色固體狀之5-(4-胺基-5-(氮雜環丁烷-1-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(3 TFA) (150 mg，0.192 mmol，69%產率)。

MS ESI m/z 441.0 $(M+H)^+$。

【0698】 **1554**：將5-(4-胺基-5-(氮雜環丁烷-1-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(3 TFA) (25 mg，0.037 mmol)、(R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙酸(8.55 mg，0.054 mmol)、許尼希氏鹼(0.024 mL，0.135 mmol)及BOP (23.93 mg，0.054 mmol)於DMF (1 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：在19% B保

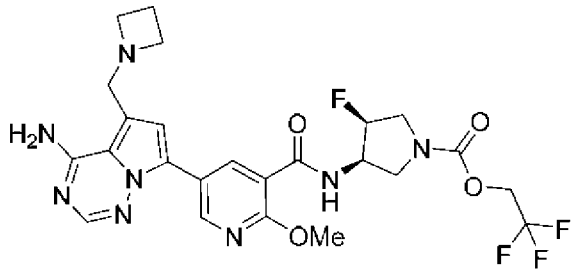
持0分鐘，19-59% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，以分離呈白色固體狀之5-(4-胺基-5-(氮雜環丁烷-1-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(8.4 mg，0.014 mmol，32%產率)。

MS ESI m/z 581.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.03 - 8.87 (m, 1H), 8.83 - 8.64 (m, 1H), 8.61 - 8.43 (m, 1H), 8.00 - 7.84 (m, 1H), 7.30 - 6.89 (m, 2H), 5.45 - 5.10 (m, 1H), 4.81 - 4.57 (m, 1H), 4.55 - 4.26 (m, 1H), 4.09 - 3.47 (m, 6H), 3.47 - 3.01 (m, 6H), 2.19 - 1.95 (m, 2H), 1.66 - 1.45 (m, 3H)。

【0699】

實例1555：(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸2,2,2-三氟乙酯



【0700】將5-(4-胺基-5-(氮雜環丁烷-1-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(3 TFA鹽) (25 mg，0.032 mmol)、氯甲酸2,2,2-三氟乙酯(11.07 mg，0.068 mmol)、許尼希氏鹼(9.91 µl，0.057 mmol)於DMF (0.5 mL)中之混合物在室溫下攪拌24小時。濃縮混合物。粗物質經由製備型LC/MS

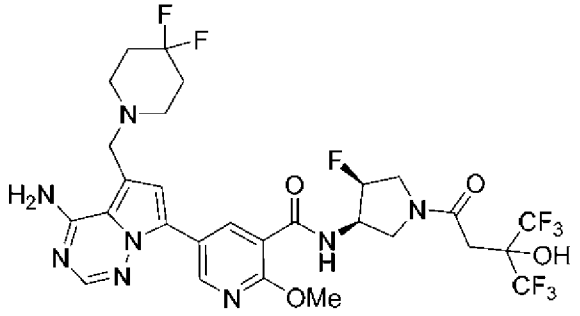
以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：在26% B保持0分鐘，26-66% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25 ℃。藉由MS信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，以分離呈白色固體狀之(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-(氮雜環丁烷-1-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸2,2,2-三氟乙酯(3.3 mg，5.32 μmol，9%產率)。

MS ESI m/z 567.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.04 - 8.82 (m, 1H), 8.82 - 8.70 (m, 1H), 8.60 - 8.35 (m, 1H), 7.92 - 7.83 (m, 1H), 7.08 - 6.86 (m, 1H), 5.46 - 5.12 (m, 1H), 4.92 - 4.54 (m, 3H), 4.10 - 3.97 (m, 3H), 3.96 - 3.53 (m, 6H), 3.28 - 3.04 (m, 4H), 2.13 - 2.00 (m, 2H)。

【0701】

實例1556：5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0702】 **1556A**. (3S,4R)-3-氟-4-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-

1,3,2-二氧硼啉-2-基)菸鹼醯胺基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯：將(3R,4S)-3-(5-溴-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(350 mg，0.837 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼啉) (255 mg，1.004 mmol)及乙酸鉀(246 mg，2.51 mmol)於二噁烷(15 mL)中之混合物脫氣並用N_2回填。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(68.3 mg，0.084 mmol)，且將反應物脫氣並用N_2回填。在100℃下加熱反應物16小時。將混合物冷卻至室溫且用EtOAc稀釋。有機層用水洗滌且經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，得到呈棕色固體狀之(3S,4R)-3-氟-4-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)菸鹼醯胺基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(320 mg，0.688 mmol，82%產率)。

MS ESI m/z 327.7 $(M+H)^+$ (酮酸酯在LCMS中水解)。

【0703】 **1556B**. (3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯：將7-溴-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(238 mg，0.688 mmol)、(3S,4R)-3-氟-4-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)菸鹼醯胺基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(320 mg，0.688 mmol)及磷酸三鉀(1.032 mL，2.063 mmol)於二噁烷(10 mL)中之混合物脫氣並用N_2回填。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(56.2 mg，0.069 mmol)，且將反應物脫氣並用N_2回填。在100℃下加熱反應物16小時。將混合物冷卻至室溫且用EtOAc稀釋。有機層用水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，用50%至100% EtOAc/己烷溶離，以

分離得到呈灰白色固體狀之(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(140 mg，0.232 mmol，34%產率)。

MS ESI m/z 605.2 $(M+H)^+$。

【0704】 **1556C.** 5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(3 TFA鹽)：將(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(140 mg，0.232 mmol)及TFA (178 µl，2.315 mmol)之混合物在室溫下攪拌1小時。隨後濃縮混合物，得到呈棕色固體狀之5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(3 TFA鹽) (170 mg，0.201 mmol，87%產率)。

MS ESI m/z 505.0 $(M+H)^+$。

【0705】 **1556**：將5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(3 TFA) (25 mg，0.030 mmol)、3,3-雙(三氟甲基)-3-羥基丙酸(6.68 mg，0.030 mmol)、許尼希氏鹼(0.015 mL，0.089 mmol)及BOP (15.67 mg，0.035 mmol)於DMF (1 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 µm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；梯度：在16% B保持0分鐘，16-56% B歷時23分鐘，隨後在100% B保持6分鐘；流動速率：20

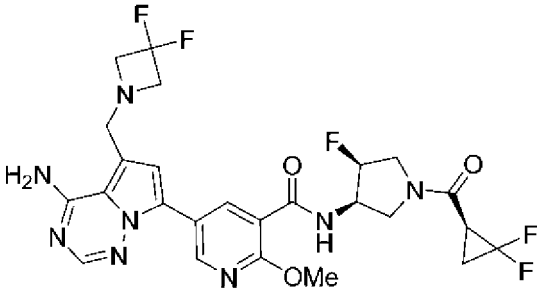
mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到呈白色固體狀之5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(14.5 mg，0.020 mmol，69%產率)。

MS ESI m/z 713.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.98 - 8.87 (m, 2H), 8.82 - 8.69 (m, 1H), 8.65 - 8.49 (m, 1H), 8.05 - 7.94 (m, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 5.51 - 5.20 (m, 1H), 5.02 - 4.61 (m, 1H), 4.27 - 3.26 (m, 17H), 3.09 - 3.05 (m, 2H)。

【0706】

實例1557：5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-[(1S)-2,2-二氟環丙烷羰基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0707】 5-(4-胺基-5-((3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(18.5 mg，0.032 mmol)係藉由Waters 100製備型SFC以如下條件分離：管柱：對掌性AD，250 mm × 30 mm，5 μm顆粒；移動相60% CO_2、40% IPA + 0.1% DEA；流動速率：100 mL/min。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併第一溶離

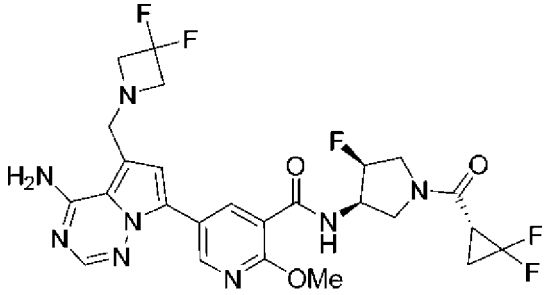
峰並乾燥，得到呈白色固體狀之5-(4-胺基-5-((3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-((S)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(5.6 mg，29.1%)。

MS ESI m/z 581.4 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.99 - 8.80 (m, 2H), 8.79 - 8.69 (m, 1H), 8.62 - 8.44 (m, 1H), 7.93 - 7.83 (m, 1H), 7.15 - 6.99 (m, 1H), 5.50 - 5.12 (m, 1H), 4.94 - 4.59 (m, 1H),, 4.35 - 3.14 (m, 12H), 3.12 - 2.93 (m, 1H), 2.08 - 1.70 (m, 2H)。

【0708】

實例1558：5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-[(1R)-2,2-二氟環丙烷羰基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0709】 5-(4-胺基-5-((3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(18.5 mg，0.032 mmol)係藉由Waters 100製備型SFC以如下條件分離：管柱：對掌性AD，250 mm × 30 mm，5 μm顆粒；移動相60% CO_2、40% IPA + 0.1% DEA；流動速率：100 mL/min。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併第二溶離峰並乾燥，得到呈白色固體狀之5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-[(1R)-2,2-二氟

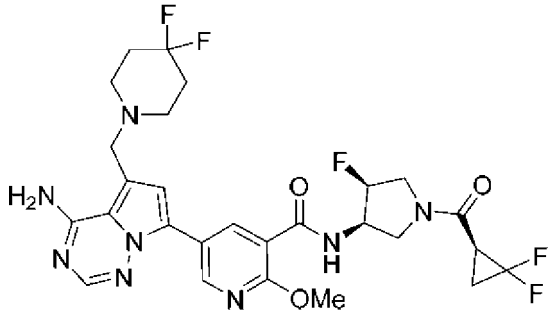
環丙烷羰基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(5.9 mg，31.2%)。環丙烷處之絕對立體化學未知。

MS ESI m/z 581.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 - 8.86 (m, 1H), 8.85 - 8.70 (m, 1H), 8.63 - 8.43 (m, 1H), 7.96 - 7.85 (m, 1H), 7.15 - 6.95 (m, 1H), 5.49 - 5.23 (m, 1H), 4.96 - 4.60 (m, 1H), 4.23 - 3.56 (m, 11H), 3.55 - 3.40 (m, 1H), 3.39 - 3.25 (m, 1H), 3.06 - 2.82 (m, 1H), 2.05 - 1.77 (m, 2H)。

【0710】

實例1559：5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-[(1S)-2,2-二氟環丙烷羰基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0711】5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(27.5 mmol，0.045 mmol)係藉由Waters 100製備型SFC以如下條件分離：管柱：對掌性AJ，250 mm × 30 mm，5 μm顆粒；移動相80% CO_2、20% MeOH + 0.1% DEA；流動速率：100 mL/min。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併第一溶離峰並乾燥，得到呈白色固體狀之5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯

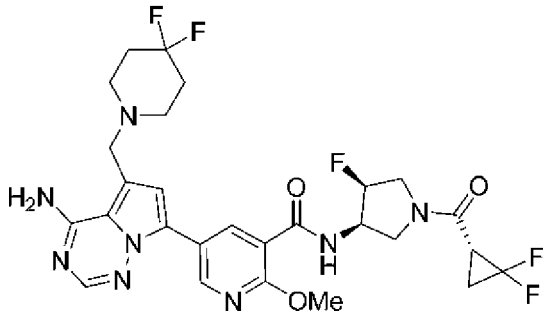
并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基}-N-[(3R,4S)-1-[(1S)-2,2-二氟環丙烷羰基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(9.2 mg，32.2%)。

MS ESI m/z 609.3 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 - 9.10 (m, 1H), 8.95 - 8.86 (m, 1H), 8.79 - 8.70 (m, 1H), 8.62 - 8.46 (m, 1H), 7.94 - 7.81 (m, 1H), 7.72 - 7.40 (m, 1H), 7.09 - 6.97 (m, 1H), 5.45 - 5.18 (m, 1H), 4.94 - 4.62 (m, 1H), 4.33 - 4.10 (m, 1H), 4.07 - 3.98 (m, 3H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.89 - 3.55 (m, 3H), 3.32 - 3.12 (m, 1H), 3.11 - 2.95 (m, 1H), 2.73 - 2.55 (m, 4H), 2.10 - 1.75 (m, 6H)。

【0712】

實例1560：5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基}-N-[(3R,4S)-1-[(1R)-2,2-二氟環丙烷羰基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



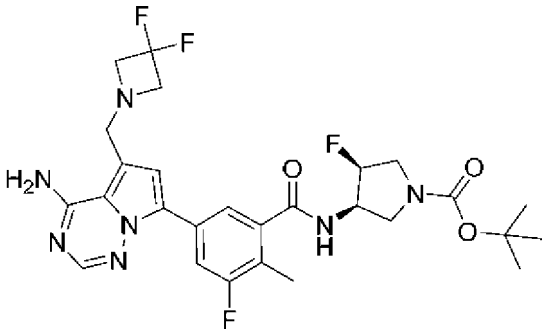
【0713】 5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-N-((3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(27.5 mmol，0.045 mmol)係藉由Waters 100製備型SFC以如下條件分離：管柱：對掌性AJ，250 mm × 30 mm，5 μm顆粒；移動相80% CO_2、20% MeOH + 0.1% DEA；流動速率：100 mL/min。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併第二溶離峰並乾

燥，得到呈白色固體狀之5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-[(1R)-2,2-二氟環丙烷羰基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(9.2 mg，33.1%)。

MS ESI m/z 609.4 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.42 - 9.06 (m, 1H), 8.97 - 8.88 (m, 1H), 8.85 - 8.72 (m, 1H), 8.62 - 8.47 (m, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 1H), 7.79 - 7.46 (m, 1H), 7.12 - 6.97 (m, 1H), 5.45 - 5.22 (m, 1H), 4.90 - 4.64 (m, 1H), 4.14 - 3.99 (m, 4H), 3.94 - 3.84 (m, 1H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 3.78 - 3.59 (m, 1H), 3.06 - 2.84 (m, 1H), 3.30-3.16 (m, 1H), 2.72 - 2.60 (m, 4H), 2.09 - 1.82 (m, 6H)。

【0714】 **實例1561**：(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-3-氟-2-甲基苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯



【0715】 **1561A**. (3R,4S)-3-(5-溴-3-氟-2-甲基苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯：將(3R,4S)-3-胺基-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(324 mg，1.588 mmol)、5-溴-3-氟-2-甲基苯甲酸(370 mg，1.588 mmol)、許尼希氏鹼(832 µl，4.76 mmol)及BOP (843 mg，1.905 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。隨後用EtOAc稀釋混合物。有機層用稀HCl、飽和$NaHCO_3$及水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾

並濃縮，得到油狀物。隨後藉由矽膠層析純化油狀物，用0-30% EtOAc/己烷溶離，得到呈白色固體狀之(3R,4S)-3-(5-溴-3-氟-2-甲基苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(530 mg，1.264 mmol，80%產率)。

MS ESI m/z 442.9 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.38 - 7.29 (m, 2h), 6.27 - 5.94 (m, 1h), 5.29 - 5.05 (m, 1h), 4.89 - 4.56 (m, 1H), 4.10 - 3.93 (m, 1H), 3.89 - 3.52 (m, 2H), 3.28 - 3.13 (m, 1H), 2.34 - 2.26 (m, 3H), 1.50 (s, 9H)。

【0716】 **1561**：將(3R,4S)-3-(5-溴-3-氟-2-甲基苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(100 mg，0.239 mmol)、乙酸鉀(70.2 mg，0.716 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼喃) (72.7 mg，0.286 mmol)於二噁烷(3 mL)中之混合物脫氣並用N_2回填。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(19.05 mg，0.024 mmol)，且將反應物脫氣並用N_2回填。在100℃下加熱反應物16小時。將反應混合物冷卻至室溫，且添加磷酸三鉀(0.358 mL，0.716 mmol)、7-溴-5-((3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(76 mg，0.239 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(19.05 mg，0.024 mmol)。將反應混合物脫氣並用N_2回填。在回流下加熱16小時之後，將反應混合物冷卻至室溫且用EtOAc稀釋。有機層用水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，用0-50% EtOAc/己烷溶離，得到呈棕色固體狀之(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-((3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-3-氟-2-甲基苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三

丁酯(55 mg，0.095 mmol，40%產率)。

MS ESI m/z 578.2 $(M+H)^+$

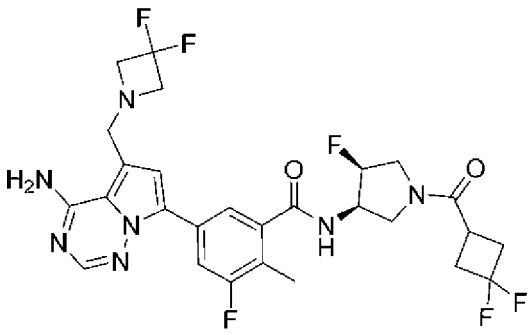
【0717】 10 mg上述物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：在33% B保持0分鐘，33-73% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到呈白色固體狀之(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-((3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-3-氟-2-甲基苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(9.4 mg，93%產率)。

MS ESI m/z 578.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.84 - 8.68 (m, 1H), 8.13 - 8.04 (m, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 1H), 7.87 - 7.72 (m, 1H), 7.19 - 7.03 (m, 1H), 5.36 - 5.15 (m, 1H), 4.71 - 4.43 (m, 1H), 4.06 - 3.96 (m, 2H), 3.78 - 3.13 (m, 8H), 2.31 - 2.23 (m, 3H), 1.49 - 1.39 (m, 9H)。

【0718】

實例1562：5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-3-氟-2-甲基苯甲醯胺



【0719】

1562A. 5-(4-胺基-5-((3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-3-氟-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲基苯甲醯胺(2 TFA鹽)：

將(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-((3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-3-氟-2-甲基苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(45 mg，0.078 mmol)及TFA (0.1 ml，1.298 mmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。濃縮混合物，得到呈棕色固體狀之5-(4-胺基-5-((3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-3-氟-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲基苯甲醯胺(2 TFA) (45 mg，0.064 mmol，82%產率)。

MS ESI m/z 478.1 $(M+H)^+$。

【0720】 **1562**：將5-(4-胺基-5-((3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-3-氟-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲基苯甲醯胺(2 TFA) (15 mg，0.021 mmol)、2,2-二氟環丁烷-1-甲酸(2.89 mg，0.021 mmol)、許尼希氏鹼(0.013 mL，0.076 mmol)及BOP (13.46 mg，0.030 mmol)於DMF (0.5 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM

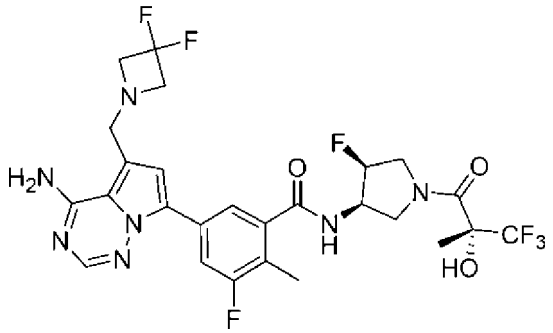
乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：在20% B保持0分鐘，20-60% B歷時25分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到呈白色固體狀之5-(4-胺基-5-((3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-3-氟-2-甲基苯甲醯胺(10.2 mg，0.017 mmol，81%產率)。

MS ESI m/z 596.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.89 - 8.72 (m, 1H), 8.13 - 8.03 (m, 1H), 8.01 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 1H), 5.43 - 5.19 (m, 1H), 4.82 - 4.46 (m, 1H), 4.13 - 3.98 (m, 2H), 3.96 - 3.05 (m, 9H), 2.94 - 2.67 (m, 4H), 2.33 - 2.22 (m, 3H)。

【0721】

實例1563：5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-3-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺



【0722】 此物質藉由**實例1562**中詳述之方法進行製備。

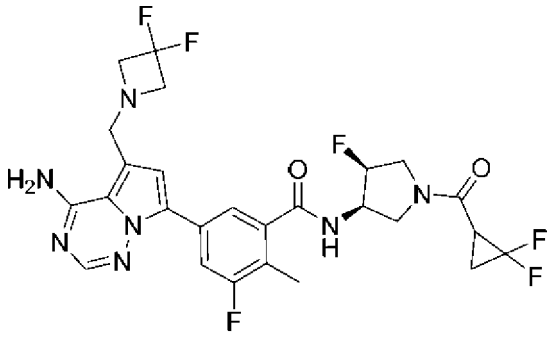
MS ESI m/z 618.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.85 - 8.69 (m, 1H), 8.14 - 8.05

(m, 1H), 8.00 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.79 (m, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 5.39 - 5.17 (m, 1H), 4.70 - 4.52 (m, 1H), 4.46 - 4.22 (m, 1H), 4.11 - 3.98 (m, 2H), 3.98 - 3.27 (m, 6H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 2.33 - 2.24 (m, 3H), 1.60 - 1.48 (m, 3H)。

【0723】

實例1564：5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-3-氟-2-甲基苯甲醯胺：



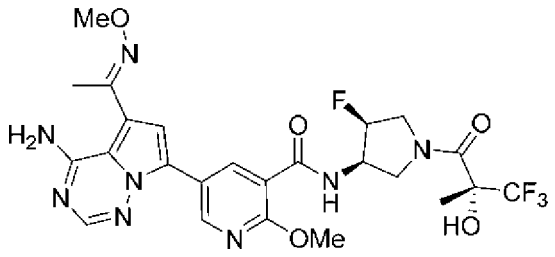
【0724】 此物質藉由**實例1562**中詳述之方法進行製備。

MS ESI m/z 582.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.95 - 8.72 (m, 1H), 8.14 - 8.03 (m, 1H), 8.00 - 7.91 (m, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 1H), 7.24 - 7.08 (m, 1H), 5.49 - 5.17 (m, 1H), 4.88 - 4.51 (m, 1H), 4.36 - 4.07 (m, 1H), 4.07 - 3.97 (m, 2H), 3.97 - 3.24 (m, 7H), 3.14 - 2.85 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 3H), 2.05 - 1.76 (m, 2H)。

【0725】

實例1565：5-{4-胺基-5-[(1Z)-1-(甲氧基亞胺基)乙基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



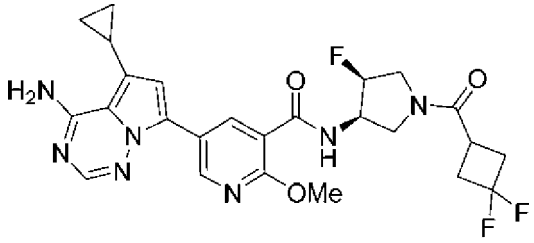
【0726】 將5-(5-乙醯基-4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(15 mg，0.027 mmol)及O-甲基羥胺(6.38 mg，0.136 mmol)於MeOH (0.32 mL)中之混合物在室溫下攪拌16小時。隨後濃縮混合物。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：在21% B保持0分鐘，21-61% B歷時25分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，以分離呈白色固體狀之5-(4-胺基-5-((Z)-1-(甲氧基亞胺基)乙基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(7 mg，0.012 mmol，44%產率)。

MS ESI m/z 583.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.63 - 9.48 (m, 1H), 9.03 - 8.91 (m, 1H), 8.82 - 8.66 (m, 1H), 8.58 - 8.44 (m, 1H), 8.18 - 8.06 (m, 1H), 8.04 - 7.92 (m, 1H), 7.62 - 7.48 (m, 1H), 5.40 - 5.11 (m, 1H), 4.80 - 4.57 (m, 1H), 4.55 - 4.20 (m, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 3H), 3.99 - 3.92 (m, 3H), 3.92 - 3.12 (m, 3H), 2.42 - 2.31 (m, 3H), 1.62 - 1.48 (m, 3H)。

【0727】

實例1566：5-{4-胺基-5-環丙基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺：



【0728】 **1566A**. 5-(4-胺基-5-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺：將5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(50 mg，0.102 mmol)及NBS (21.82 mg，0.123 mmol)於DCM (2 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。隨後用水稀釋混合物，且用EtOAc萃取水層。有機層用$NaHCO_3$及水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮，且用矽膠層析純化，用100% EtOAc至10% MeOH/EtOAc溶離，以分離所需產物5-(4-胺基-5-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(20 mg，0.035 mmol，34%產率)。

MS ESI m/z 570.0 $(M+H)^+$。

【0729】 **1566**：將環丙基硼酸(18.14 mg，0.211 mmol)、5-(4-胺基-5-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(20 mg，0.035 mmol)及磷酸三鉀(0.070 mL，0.141 mmol)於二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣並用N_2回填。向該混合物中添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀

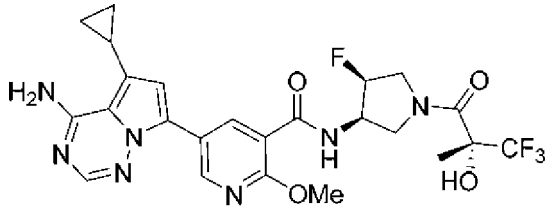
(II)二氯甲烷錯合物(5.75 mg，7.04 μmol)，且將反應物脫氣並用N_2回填。在100℃下加熱反應物16小時。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：在24% B保持0分鐘，24-64% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，以分離呈白色固體狀之5-(4-胺基-5-環丙基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(2.2 mg，3.63 μmol，10%產率)。

MS ESI m/z 530.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.98 - 8.89 (m, 1H), 8.84 - 8.67 (m, 1H), 8.53 - 8.41 (m, 1H), 7.92 - 7.79 (m, 1H), 6.93 - 6.73 (m, 1H), 5.54 - 5.14 (m, 1H), 4.93 - 4.52 (m, 1H), 4.08 - 3.99 (m, 3H), 3.99 - 2.97 (m, 5H), 2.90 - 2.71 (m, 4H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 1.03 - 0.92 (m, 2H), 0.78 - 0.63 (m, 2H)。

【0730】

實例1567：5-{4-胺基-5-環丙基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0731】 **1567A**. 5-(4-胺基-5-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-

N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺：將5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(230 mg，0.450 mmol)及NBS (96 mg，0.540 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。混合物隨後用水稀釋且用EtOAc萃取。有機層用$NaHCO_3$、水洗滌且經$MgSO_4$乾燥。過濾後，濃縮濾液且用矽膠層析純化，用100% EtOAc至10% MeOH/EtOAc溶離，以分離所需產物5-(4-胺基-5-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(200 mg，0.339 mmol，75%產率)。

MS ESI m/z 591.9 $(M+H)^+$。

【0732】 **1567** 將三環己基膦(1.188 mg，4.23 μmol)、環丙基醚酸(18.19 mg，0.212 mmol)及5-(4-胺基-5-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(25 mg，0.042 mmol)於二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣並用N_2回填。添加$Pd(OAc)_2$ (0.475 mg，2.117 μmol)，且將反應物脫氣並用N_2回填。在100℃下加熱反應物16小時。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；梯度：在11% B保持0分鐘，11-51% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離

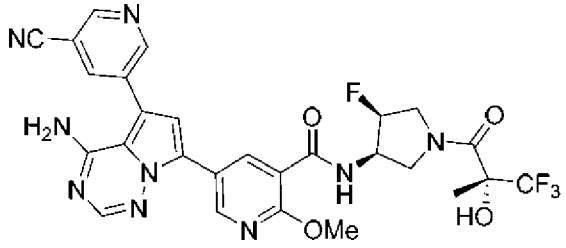
心蒸發乾燥，以分離呈白色固體狀之5-(4-胺基-5-環丙基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(13.4 mg，0.023 mmol，54%產率)。

MS ESI m/z 552.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.95 - 8.89 (m, 1H), 8.80 - 8.68 (m, 1H), 8.58 - 8.45 (m, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 1H), 5.38 - 5.17 (m, 1H), 4.78 - 4.58 (m, 1H), 4.46 (br s, 1H), 4.09 - 3.98 (m, 3H), 3.98 - 3.28 (m, 3H), 2.32 - 2.17 (m, 1H), 1.57 - 1.45 (m, 3H), 1.03 - 0.95 (m, 2H), 0.81 - 0.63 (m, 2H)。

【0733】

實例1568：5-[4-胺基-5-(5-氰基吡啶-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0734】將(5-氰基吡啶-3-基)硼酸(6.26 mg，0.042 mmol)、5-(4-胺基-5-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(25 mg，0.042 mmol)及Na_2CO_3 (0.064 mL，0.127 mmol)於二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣並用N_2回填。添加肆(三苯基膦)鈀(0) (4.89 mg，4.23 μmol)，且將反應物脫氣並用N_2回填。在100℃下加熱反應物16小時。

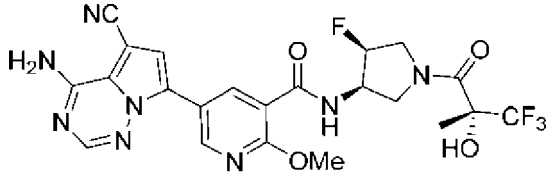
粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：在15% B保持0分鐘，15-55% B歷時25分鐘，隨後在100% B保持7分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由UV信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，以分離呈白色固體狀之5-(4-胺基-5-(5-氰基吡啶-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(5.1 mg，8.19 μmol，19%產率)。

MS ESI m/z 614.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.05 - 8.93 (m, 3H), 8.90 - 8.80 (m, 1H), 8.63 - 8.48 (m, 1H), 8.44 - 8.37 (m, 1H), 8.18 - 8.08 (m, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 1H), 7.13 - 7.01 (m, 1H), 5.43 - 5.14 (m, 1H), 4.83 - 4.55 (m, 1H), 4.55 - 4.23 (m, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 3H), 4.02 - 3.11 (m, 3H), 1.61 - 1.50 (m, 3H)。

【0735】

實例1569：5-{4-胺基-5-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0736】 **1569A**. 5-(4-胺基-5-碘吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-

基)-2-甲氧基菸鹼醯胺：將5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(70 mg，0.137 mmol)及NIS (30.8 mg，0.137 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。混合物隨後用水稀釋且用EtOAc萃取。有機層用$NaHCO_3$、水洗滌且經$MgSO_4$乾燥。濃縮濾液且用矽膠層析純化，用100% EtOAc至10% MeOH/EtOAc溶離，以分離所需產物5-(4-胺基-5-碘吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(75 mg，0.118 mmol，86%產率)。

MS ESI m/z 638.0 $(M+H)^+$。

【0737】 **1569**：將5-(4-胺基-5-碘吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(30 mg，0.047 mmol)及二氰基鋅(11.05 mg，0.094 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中之混合物用真空及氮氣充分脫氣(3次)。向混合物中添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (4.31 mg，4.71 μmol)、[1,1'雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (6.89 mg，9.41 μmol)及鋅(0.923 mg，0.014 mmol)。將黃色不勻相溶液脫氣(3次)，浸沒於150℃下之油浴中，並攪拌5小時。濃縮反應混合物。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：在14% B保持0分鐘，14-54% B歷時22分鐘，隨後在100% B保持6分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物

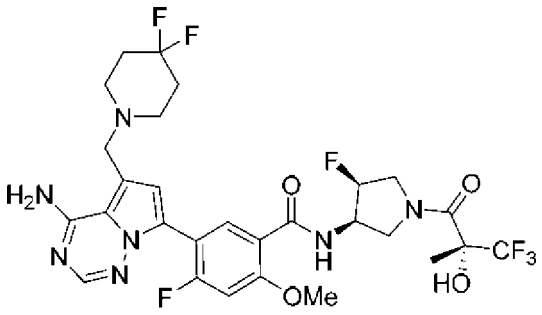
之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到呈白色固體狀之5-(4-胺基-5-氰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(3.8 mg，6.43 μmol，14%產率)。

MS ESI m/z 537.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.92 - 8.86 (m, 1H), 8.77 - 8.71 (m, 1H), 8.61 - 8.46 (m, 1H), 8.25 - 8.14 (m, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 1H), 5.39 - 5.19 (m, 1H), 4.79 - 4.59 (m, 1H), 4.55 - 4.25 (m, 1H), 4.15 - 4.02 (m, 3H), 4.01 - 3.31 (m, 3H), 3.22 - 3.13 (m, 1H), 1.63 - 1.48 (m, 3H)。

【0738】

實例1570：5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-4-氟-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基苯甲醯胺



【0739】 **1570A**. (3R,4S)-3-(5-溴-4-氟-2-甲氧基苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯：將5-溴-4-氟-2-甲氧基苯甲酸(1 g，4.02 mmol)、(3R,4S)-3-胺基-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(0.820 g，4.02 mmol)、許尼希氏鹼(2.104 mL，12.05 mmol)及BOP (2.131 g，4.82 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。添加水且過濾所得白色沈澱且用水洗滌。乾燥固體，得到呈白色固體狀之(3R,4S)-

3-(5-溴-4-氟-2-甲氧基苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(1 g，2.297 mmol，57%產率)。

MS ESI m/z 459.7$(M+H)^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.44 - 8.24 (m, 1H), 8.10 - 7.82 (m, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 1H), 5.36 - 5.09 (m, 1H), 4.78 - 4.43 (m, 1H), 4.03 - 3.87 (m, 3H), 3.79 - 3.07 (m, 4H), 1.51 - 1.35 (m, 9H)。

【0740】 **1570B**. (3S,4R)-3-氟-4-(4-氟-2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲醯胺基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯：將(3R,4S)-3-(5-溴-4-氟-2-甲氧基苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(800 mg，1.838 mmol)、乙酸鉀(541 mg，5.51 mmol)及4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼喃)(607 mg，2.389 mmol)於二噁烷(20 mL)中之混合物脫氣並用N_2回填。添加$PdCl_2$(dppf)-二氯甲烷加合物(150 mg，0.184 mmol)，且將混合物脫氣並用N_2回填。在100℃下加熱反應物16小時。隨後將反應物冷卻至室溫且用EtOAc稀釋。有機層用水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，用0-50% EtOAc/己烷溶離，得到呈灰白色固體狀之(3S,4R)-3-氟-4-(4-氟-2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲醯胺基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(600 mg，1.244 mmol，68%產率)。

MS ESI m/z 446.0 $(M+H)^+$。

【0741】 **1570C**. (3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-4-氟-2-甲氧基苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯：將(3S,4R)-3-氟-4-(4-氟-2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四

甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(200 mg，0.352 mmol)、7-溴-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(122 mg，0.352 mmol)及磷酸三鉀(0.529 mL，1.057 mmol)於二噁烷(10 mL)中之混合物脫氣並用N_2回填。添加$PdCl_2$(dppf)-二氯甲烷加合物(28.8 mg，0.035 mmol)，且將混合物脫氣並用N_2回填。在100℃下加熱反應物16小時。隨後用EtOAc稀釋反應物。有機層用水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，用0-100% EtOAc/己烷溶離，得到呈灰白色固體狀之(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-4-氟-2-甲氧基苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(150 mg，0.241 mmol，69%產率)。

MS ESI m/z 622.3 $(M+H)^+$。

【0742】 **1570D**. 5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-4-氟-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基苯甲醯胺(2 TFA)：將(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-4-氟-2-甲氧基苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(150 mg，0.241 mmol)於TFA (2 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。隨後濃縮混合物，得到呈棕色固體狀之5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-4-氟-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基苯甲醯胺(2 TFA) (150 mg，0.200 mmol，83%產率)。

MS ESI m/z 555.1 $(M+H)^+$。

【0743】 **1570**：將5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并

[2,1-f][1,2,4]三咁-7-基)-4-氟-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基苯甲醯胺(2 TFA) (23 mg，0.031 mmol)、(R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙酸(4.85 mg，0.031 mmol)、BOP (13.57 mg，0.031 mmol)及許尼希氏鹼(0.021 mL，0.123 mmol)於DMF (1 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：在25% B保持0分鐘，25-65% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，以分離呈白色固體狀之5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-7-基)-4-氟-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基苯甲醯胺(8.8 mg，0.013 mmol，43%產率)。

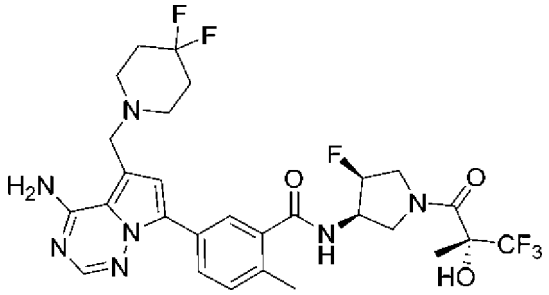
MS ESI m/z 662.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.43 - 9.05 (m, 1H), 8.51 - 8.22 (m, 2H), 7.88 - 7.77 (m, 1H), 7.73 - 7.35 (m, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 1H), 6.84 - 6.76 (m, 1H), 5.36 - 5.16 (m, 1H), 4.81 - 4.54 (m, 1H), 4.54 - 4.24 (m, 1H), 4.15 - 3.50 (m, 9H), 2.73 - 2.56 (m, 4H), 2.14 - 1.94 (m, 4H), 1.61 - 1.44 (m, 3H)。

【0744】

實例1571：5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基

丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺



【0745】 **1571A**. (3R,4S)-3-(5-溴-2-甲基苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯：將(3R,4S)-3-胺基-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(1 g，4.90 mmol)、5-溴-2-甲基苯甲酸(1.053 g，4.90 mmol)、許尼希氏鹼(2.57 mL，14.69 mmol)及BOP (2.60 g，5.88 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。向反應混合物中添加水。過濾所得沈澱且用水洗滌。乾燥沈澱，得到呈白色固體狀之(3R,4S)-3-(5-溴-2-甲基苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(1.8 g，4.49 mmol，92%產率)。

MS ESI m/z 424.8 (M+Na)。

【0746】 **1571B**. (3S,4R)-3-氟-4-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲醯胺基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯：將(3R,4S)-3-(5-溴-2-甲基苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(0.5 g，1.246 mmol)、乙酸鉀(0.367 g，3.74 mmol)及4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼喃) (0.411 g，1.620 mmol)於二噁烷(10 mL)中之混合物脫氣並用N_2回填。添加$PdCl_2$(dppf)-二氯甲烷加合物(0.102 g，0.125 mmol)，且將反應混合物脫氣並用N_2回填。在100℃下加熱反應物16小時。反應物隨後用EtOAc稀釋，且用水洗滌。有機層經$MgSO_4$乾燥且濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，用0-50% EtOAc/己烷溶離，得到呈灰白色固體狀之(3S,4R)-3-氟-4-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二

氧硼啉-2-基)苯甲醯胺基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(500 mg，1.115 mmol，90%產率)。

MS ESI m/z 471.1$(M+H)^+$。

【0747】 **1571C**. (3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲基苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯：將(3S,4R)-3-氟-4-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(200 mg，0.446 mmol)、7-溴-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-4-胺(154 mg，0.446 mmol)及磷酸三鉀(0.669 mL，1.338 mmol)於二噁烷(10 mL)中之混合物脫氣並用N_2回填。添加$PdCl_2$(dppf)-二氯甲烷加合物(36.4 mg，0.045 mmol)，且將反應混合物脫氣並用N_2回填。在100℃下加熱反應混合物16小時。隨後用EtOAc稀釋反應混合物。有機層用水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，用0-100% EtOAc/己烷溶離，得到呈灰白色固體狀之(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲基苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(140 mg，0.238 mmol，53%產率)。

MS ESI m/z 588.3 $(M+H)^+$。

【0748】 **1571D**. 5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲基苯甲醯胺(2 TFA)：將(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲基苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(140 mg，0.238 mmol)於TFA (1 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小

時。隨後濃縮混合物，得到呈棕色油狀物之5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲基苯甲醯胺(2 TFA) (150 mg，0.210 mmol，88%產率)。

MS ESI m/z 488.1 $(M+H)^+$。

【0749】 **1571**：將5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲基苯甲醯胺(2 TFA) (20 mg，0.028 mmol)、(R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙酸(4.42 mg，0.028 mmol)、BOP (14.83 mg，0.034 mmol)及許尼希氏鹼(0.020 mL，0.112 mmol)於DMF (1 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。添加幾滴氫氧化銨，且在室溫下繼續攪拌16小時。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：在32% B保持0分鐘，32-72% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲基苯甲醯胺(10.6 mg，0.017 mmol，59%產率)。

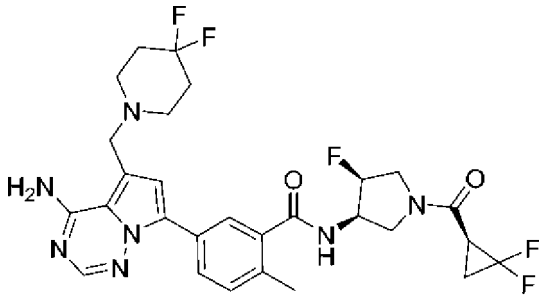
MS ESI m/z 628.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.47 - 8.99 (m, 1H), 8.84 - 8.52 (m, 1H), 8.16 - 8.04 (m, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 1H), 7.94 - 7.84 (m, 1H), 7.76 - 7.42 (m, 1H), 7.43 - 7.25 (m, 1H), 7.14 - 6.82 (m, 2H), 5.45 - 5.09

(m, 1H), 4.74 - 4.45 (m, 1H), 4.46 - 4.18 (m, 1H), 4.10 - 3.15 (m, 5H), 2.70 - 2.58 (m, 4H), 2.44 - 2.26 (m, 3H), 2.15 - 1.93 (m, 4H), 1.65 - 1.41 (m, 3H)。

【0750】

實例1572：5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基}-N-[(3R,4S)-1-[(1S)-2,2-二氟環丙烷羰基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺



【0751】5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-((3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲基苯甲醯胺(9 mg，0.015 mmol)係藉由Waters 100製備型SFC以如下條件分離：管柱：對掌性IC，250 mm × 21 mm，5 μm顆粒；移動相60% CO_2、40% IPA-ACN，50-50 + 0.1% DEA；流動速率：60 mL/min。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併第一溶離峰並乾燥，得到呈白色固體狀之5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基}-N-[(3R,4S)-1-[(1S)-2,2-二氟環丙烷羰基]-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺(2.7 mg，29%產率)。

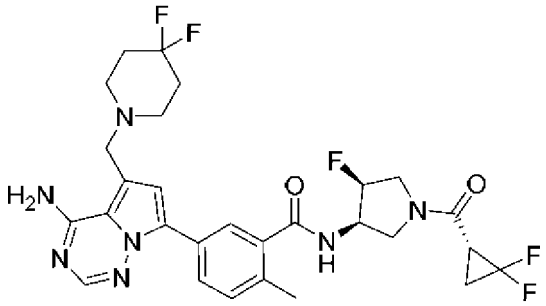
MS ESI m/z 592.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.47 - 9.04 (m, 1H), 8.81 - 8.51 (m, 1H), 8.09 - 8.00 (m, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 1H), 7.92 - 7.73 (m, 1H), 7.70 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 1H), 7.09 - 6.87 (m, 1H), 5.52 - 5.08

(m, 1H), 4.92 - 4.50 (m, 1H), 4.35 - 4.06 (m, 1H), 4.02 - 3.56 (m, 6H), 3.13 - 2.98 (m, 1H), 2.74 - 2.58 (m, 4H), 2.45 - 2.31 (m, 3H), 2.11 - 1.72 (m, 6H)。

【0752】

實例1573：5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲基苯甲醯胺



【0753】 5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲基苯甲醯胺(9 mg，0.015 mmol)係藉由Waters 100製備型SFC以如下條件分離：管柱：對掌性IC，250 mm × 21 mm，5 μm顆粒；移動相60% CO_2、40% IPA-ACN，50-50 + 0.1% DEA；流動速率：60 mL/min。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併第二溶離峰並乾燥，得到呈白色固體狀之5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-((R)-2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲基苯甲醯胺(3 mg，33%產率)。

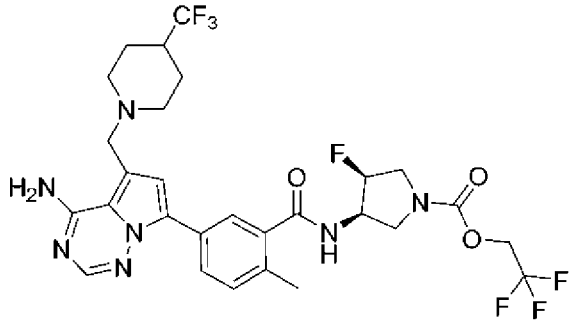
MS ESI m/z 592.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.47 - 9.04 (m, 1H), 8.81 - 8.51 (m, 1H), 8.09 - 8.00 (m, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 1H), 7.92 - 7.73 (m, 1H), 7.70 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 1H), 7.09 - 6.87 (m, 1H), 5.52 - 5.08

(m, 1H), 4.92 - 4.50 (m, 1H), 4.35 - 4.06 (m, 1H), 4.02 - 3.56 (m, 6H), 3.13 - 2.98 (m, 1H), 2.74 - 2.58 (m, 4H), 2.45 - 2.31 (m, 3H), 2.11 - 1.72 (m, 6H)。

【0754】

實例1574：(3R,4S)-3-[5-(4-胺基-5-{[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲基苯甲醯胺基]-4-氟吡咯啶-1-甲酸2,2,2-三氟乙酯



【0755】 **1574A**. 5-溴-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲基苯甲醯胺(TFA鹽)：將(3R,4S)-3-(5-溴-2-甲基苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(300 mg，0.748 mmol)及TFA (288 μl，3.74 mmol)之混合物在室溫下攪拌2小時。隨後濃縮混合物，得到呈棕色固體狀之5-溴-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲基苯甲醯胺(TFA鹽) (300 mg，0.723 mmol，97%產率)。

MS ESI m/z 300.8 $(M+H)^+$。

【0756】 **1574B**. (3R,4S)-3-(5-溴-2-甲基苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸2,2,2-三氟乙酯：將5-溴-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲基苯甲醯胺(TFA) (300 mg，0.723 mmol)、氯甲酸2,2,2-三氟乙酯(141 mg，0.867 mmol)及許尼希氏鹼(0.252 mL，1.445 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌24小時。隨後用水稀釋混合物。過濾所得沈

澱且用水洗滌。隨後乾燥，得到固體，其藉由矽膠層析純化，用0-100% EtOAc/己烷溶離，得到呈灰白色固體狀之(3R,4S)-3-(5-溴-2-甲基苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸2,2,2-三氟乙酯(250 mg，0.585 mmol，81%產率)。

MS ESI m/z 428.8 $(M+H)^+$。

【0757】 **1574C**. (3S,4R)-3-氟-4-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲醯胺基)吡咯啶-1-甲酸2,2,2-三氟乙酯：將(3R,4S)-3-(5-溴-2-甲基苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸2,2,2-三氟乙酯(100 mg，0.234 mmol)、乙酸鉀(68.9 mg，0.702 mmol)及4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼喃) (77 mg，0.304 mmol)於二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣並用N_2回填。添加$PdCl_2$(dppf)-二氯甲烷加合物(19.12 mg，0.023 mmol)，且將反應混合物脫氣並用N_2回填。在100℃下加熱反應混合物16小時。混合物用EtOAc稀釋，且用水洗滌。乾燥並濃縮有機層。藉由矽膠層析純化殘餘物，用0-100% EtOAc/己烷溶離，得到呈灰白色固體狀之(3S,4R)-3-氟-4-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲醯胺基)吡咯啶-1-甲酸2,2,2-三氟乙酯(80 mg，0.169 mmol，72%產率)。

MS ESI m/z 475.1 $(M+H)^+$。

【0758】 **1574**：將(3S,4R)-3-氟-4-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲醯胺基)吡咯啶-1-甲酸2,2,2-三氟乙酯(25 mg，0.053 mmol)、7-溴-5-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(19.94 mg，0.053 mmol)及磷酸三鉀(0.079 mL，0.158 mmol)於二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣並用N_2回填。添加

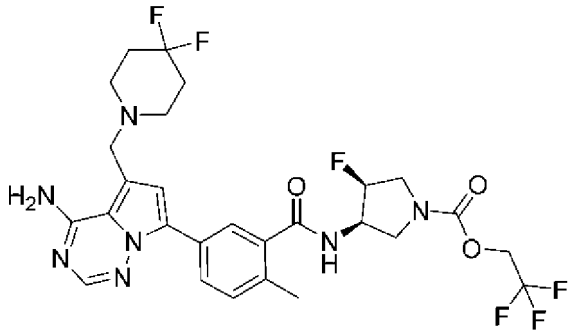
$PdCl_2$(dppf)-二氯甲烷加合物(4.30 mg，5.27 μmol)，且將反應混合物脫氣並用N_2回填。在100℃下加熱反應混合物16小時。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：在34% B保持0分鐘，34-74% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到呈灰白色固體狀之(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸2,2,2-三氟乙酯(9.2 mg，0.013 mmol，25%產率)。

MS ESI m/z 646.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.58 - 9.18 (m, 1H), 8.70 - 8.60 (m, 1H), 8.12 - 8.04 (m, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 1H), 7.92 - 7.81 (m, 1H), 7.78 - 7.46 (m, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 1H), 7.04 - 6.91 (m, 1H), 5.48 - 5.17 (m, 1H), 4.83 - 4.50 (m, 4H), 4.01 - 3.58 (m, 6H), 3.16 - 2.94 (m, 2H), 2.46 - 2.33 (m, 4H), 2.19 - 2.02 (m, 2H), 1.96 - 1.80 (m, 2H), 1.54 - 1.37 (m, 2H)。

【0759】

實例1575：(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-甲基苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸2,2,2-三氟乙酯



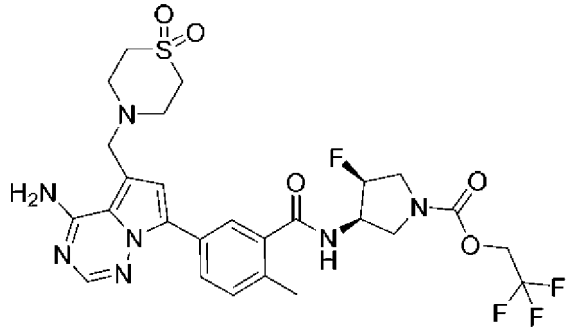
【0760】 此物質藉由**實例1574**中詳述之方法進行製備。

MS ESI m/z 614.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.79 - 8.60 (m, 1H), 8.17 - 8.05 (m, 1H), 8.05 - 7.89 (m, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.28 - 7.16 (m, 1H), 5.42 - 5.14 (m, 1H), 4.86 - 4.50 (m, 3H), 4.07 - 3.24 (m, 3H), 2.44 - 2.35 (m, 3H), 2.32 - 1.94 (m, 4H)。

【0761】

實例1576：(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-((1,1-二氧離子基硫代(N-嗎啉基))甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲基苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸2,2,2-三氟乙酯



【0762】 此物質藉由**實例1574**中詳述之方法進行製備。

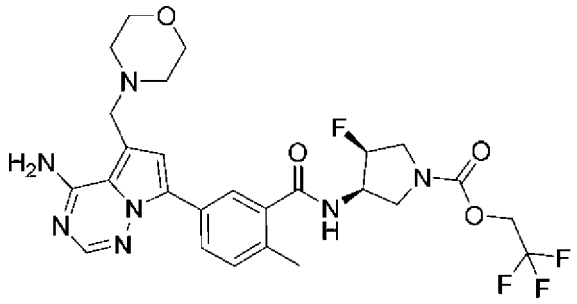
MS ESI m/z 628.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.78 - 8.58 (m, 1H), 8.20 - 7.86 (m, 3H), 7.44 - 7.33 (m, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 5.50 - 5.18 (m, 1H), 4.90 - 4.57 (m, 3H), 4.10 - 3.93 (m, 2H), 3.88 - 3.55 (m, 3H), 3.48 - 3.33

(m, 1H), 3.28 - 3.18 (m, 4H), 3.13 - 3.00 (m, 4H), 2.42 - 2.32 (m, 3H)。

【0763】

實例1577：(3R,4S)-3-(5-{4-胺基-5-[(嗎啉-4-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-2-甲基苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸2,2,2-三氟乙酯



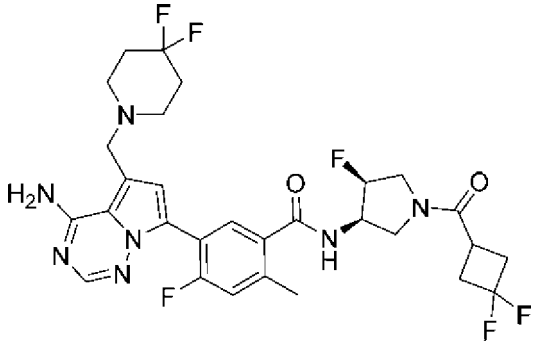
【0764】此物質藉由**實例1574**中詳述之方法進行製備。

MS ESI m/z 580.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.78 - 8.56 (m, 1H), 8.12 - 7.98 (m, 2H), 7.98 - 7.85 (m, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 5.45 - 5.14 (m, 1H), 4.96 - 4.55 (m, 3H), 4.11 - 3.55 (m, 6H), 3.54 - 3.24 (m, 4H), 2.44 - 2.33 (m, 3H), 1.13 - 0.99 (m, 4H)。

【0765】

實例1578：5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲基苯甲醯胺



【0766】 **1578A**. 5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-4-氟-2-甲基苯甲酸甲酯：將4-氟-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲酸甲酯(127 mg，0.433 mmol)、7-溴-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(150 mg，0.433 mmol)及磷酸三鉀(0.650 mL，1.300 mmol)於二噁烷(4 mL)中之混合物脫氣並用N_2回填。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(35.4 mg，0.043 mmol)，且將反應物脫氣並用N_2回填。在100℃下加熱反應物16小時，隨後將其冷卻至室溫且用EtOAc稀釋。有機層用水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，用0-100% EtOAc/己烷溶離，得到呈灰白色固體狀之5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-4-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(130 mg，0.300 mmol，69%產率)。

MS ESI m/z 434.1 $(M+H)^+$。

【0767】 **1578B**. 5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-4-氟-2-甲基苯甲酸：將5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-4-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(130 mg，0.300 mmol)及NaOH (1.500 mL，1.500 mmol)於MeOH (5 mL)中之混合物在回流下加熱3小時。將反應混合物冷卻至室溫，且使用1 N HCl將其調整至pH 5。過濾所得白色沈澱且用水洗滌。隨後乾燥，得到呈白色固體狀之5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-4-氟-2-甲基苯甲酸(118 mg，0.281 mmol，94%產率)。

MS ESI m/z 420.0 $(M+H)^+$。

【0768】 **1578C**. (3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-4-氟-2-甲基苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯：將5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-4-氟-2-甲基苯甲酸(118 mg，0.281 mmol)、(3R,4S)-3-胺基-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(57.4 mg，0.281 mmol)、許尼希氏鹼(0.147 mL，0.844 mmol)及BOP (149 mg，0.338 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。向反應混合物中添加水。過濾所得沈澱且用水洗滌。隨後乾燥，得到呈白色固體狀之(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-4-氟-2-甲基苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(150 mg，0.248 mmol，88%產率)。

MS ESI m/z 606.4 $(M+H)^+$。

【0769】 **1578D**. 5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-4-氟-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲基苯甲醯胺(2 TFA)：將(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-4-氟-2-甲基苯甲醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(150 mg，0.248 mmol)於TFA (1 mL，12.98 mmol)中之混合物在室溫下攪拌1小時。隨後濃縮混合物，得到呈棕色固體狀之5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-4-氟-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲基苯甲醯胺(2 TFA) (180 mg，0.245 mmol，99%產率)。

MS ESI m/z 506.3 $(M+H)^+$。

【0770】 **1578**：將5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并

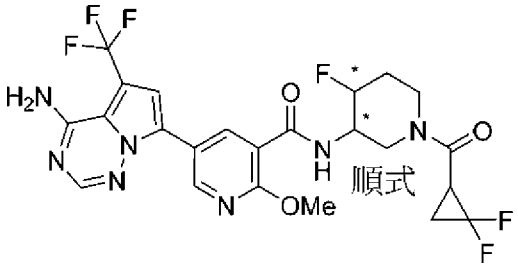
[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-4-氟-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲基苯甲醯胺(2 TFA鹽) (20 mg，0.027 mmol)、3,3-二氟環丁烷-1-甲酸(3.71 mg，0.027 mmol)、BOP (14.47 mg，0.033 mmol)及許尼希氏鹼(0.019 mL，0.109 mmol)於DMF (1 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。添加幾滴氫氧化銨，且在室溫下繼續攪拌16小時。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：在25% B保持0分鐘，25-65% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到呈白色固體狀之5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-4-氟-2-甲基苯甲醯胺(9.6 mg，0.015 mmol，54%產率)。

MS ESI m/z 624.2 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.41 - 9.00 (m, 1H), 8.73 - 8.56 (m, 1H), 7.93 - 7.80 (m, 2H), 7.74 - 7.38 (m, 1H), 7.34 - 7.17 (m, 1H), 6.90 - 6.76 (m, 1H), 5.45 - 5.15 (m, 1H), 4.80 - 4.43 (m, 1H), 4.10 - 3.48 (m, 7H), 3.23 - 3.06 (m, 1H), 2.90 - 2.70 (m, 4H), 2.70 - 2.59 (m, 3H), 2.45 - 2.37 (m, 3H), 2.13 - 1.96 (m, 4H)。

【0771】

實例1579：5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基]-N-[1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟哌啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0772】 **1579A**. 3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟哌啶-1-甲酸第三丁酯：將3-胺基-4-氟哌啶-1-甲酸第三丁酯(61.8 mg，0.283 mmol)、5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸(100 mg，0.283 mmol)、許尼希氏鹼(0.148 mL，0.849 mmol)及BOP (150 mg，0.340 mmol)於DMF (2 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。向反應混合物中添加水。過濾白色沈澱且用水洗滌。隨後乾燥，得到呈白色固體狀之3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟哌啶-1-甲酸第三丁酯(140 mg，0.253 mmol，89%產率)。

MS ESI m/z 559.3 (M+2Na)。

【0773】 **1579B**. 5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(4-氟哌啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(2 TFA)：將3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟哌啶-1-甲酸第三丁酯(140 mg，0.253 mmol)、TFA (0.5 mL，6.49 mmol)之混合物在室溫下攪拌1小時。隨後濃縮混合物，得到呈棕色固體狀之5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(4-氟哌啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(2 TFA鹽) (140 mg，0.205 mmol，81%產率)。MS ESI m/z 454.2 $(M+H)^+$。

【0774】 **1579**：將5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三

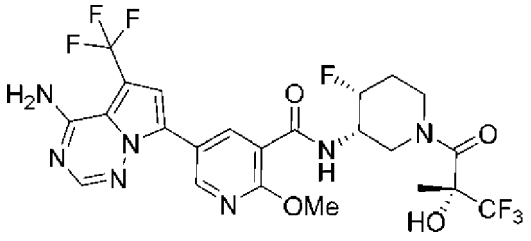
咔-7-基)-N-(4-氟哌啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(2 TFA) (20 mg，0.029 mmol)、2,2-二氟環丙烷-1-甲酸(3.58 mg，0.029 mmol)、BOP (15.58 mg，0.035 mmol)及許尼希氏鹼(0.021 mL，0.117 mmol)於DMF (1 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。添加幾滴氫氧化銨，且在室溫下攪拌16小時。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：在23% B保持0分鐘，23-63% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-N-(1-(2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-4-氟哌啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(7.9 mg，0.013 mmol，46%產率)。產物以非對映異構體之混合物形式分離。

MS ESI m/z 558.1 $(M+H)^+$

使用方法2之LC/MS滯留時間= 1.78分鐘

【0775】

實例1580：5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基]-N-[(3S,4R)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]哌啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



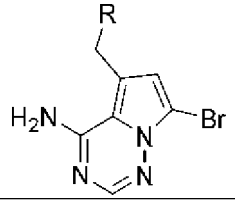
【0776】將5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-

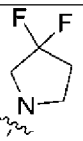
基)-N-(4-氟哌啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(2 TFA) (20 mg，0.029 mmol)、(R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙酸(4.64 mg，0.029 mmol)、BOP (15.58 mg，0.035 mmol)及許尼希氏鹼(0.021 mL，0.117 mmol)於DMF (1 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。添加幾滴氫氧化銨，且在室溫下攪拌混合物16小時。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；梯度：在23% B保持0分鐘，23-63% B歷時25分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3S,4R)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)哌啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(2.5 mg，4.15 μmol，14%產率)。任意指定哌啶之絕對立體化學。

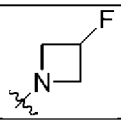
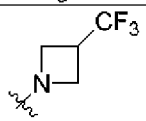
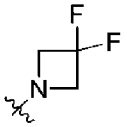
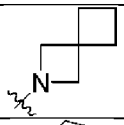
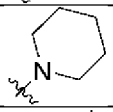
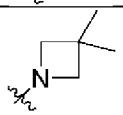
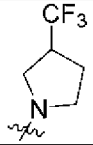
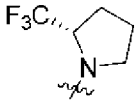
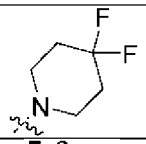
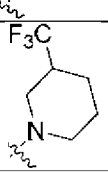
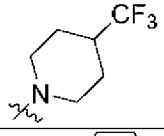
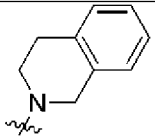
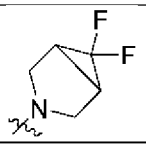
MS ESI m/z 594.1 $(M+H)^+$

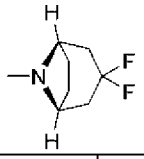
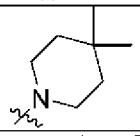
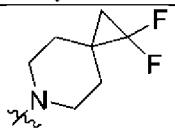
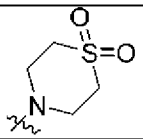
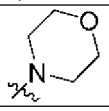
使用方法1之LC/MS滯留時間= 2.48分鐘

【0777】 **表56**. **表56**中之中間物係藉由7-溴-5-(吡咯啶-1-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺中詳述之方法製備。

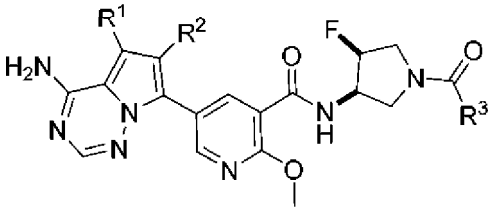


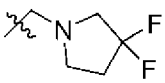
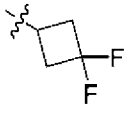
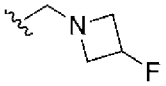
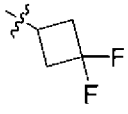
中間物	名稱	R	MS離子觀測值
6	7-溴-5-((3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺		333.8

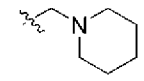
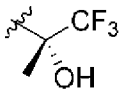
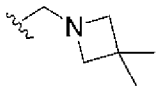
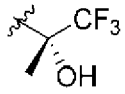
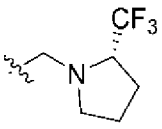
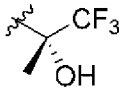
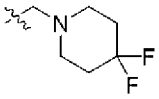
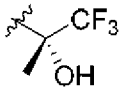
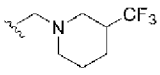
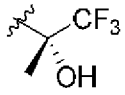
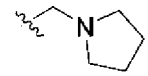
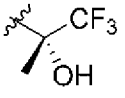
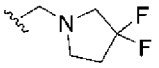
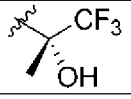
中間物	名稱	R	MS離子觀測值
7	7-溴-5-((3-氟氮雜環丁烷-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺		299.8
8	5-(氮雜環丁烷-1-基甲基)-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺		281.7, 283.7
9	7-溴-5-((3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺		351.7
10	7-溴-5-((3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺		319.8
11	5-((2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)甲基)-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺		323.8, 325.1
12	7-溴-5-(哌啶-1-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺		311.8
13	7-溴-5-((3,3-二甲基氮雜環丁烷-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺		309.9
14	7-溴-5-((3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺		365.8
15	(S)-7-溴-5-((2-(三氟甲基)吡咯啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺		363.7
16	7-溴-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺		347.7
17	7-溴-5-((3-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺		377.8
18	7-溴-5-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺		377.8, 379.8
19	7-溴-5-((3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺		347.7
20	7-溴-5-((6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-胺		343.7, 345.7

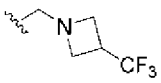
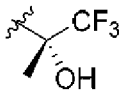
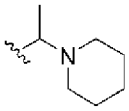
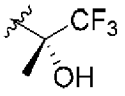
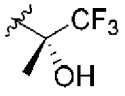
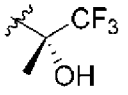
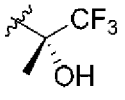
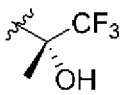
中間物	名稱	R	MS離子觀測值
21	7-溴-5-(((1R,5S)-3,3-二氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺		371.7, 373.7
22	7-溴-5-((4,4-二甲基哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺		337.7, 339.7
23	7-溴-5-((4,4-二甲基哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺		371.8, 373.8
24	4-((4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)甲基)硫代嗎啉1,1-二氧化物		360.0, 362.0
25	7-溴-5-((N-嗎啉基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺		312.0, 314.0

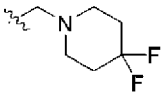
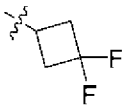
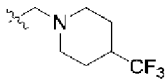
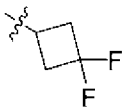
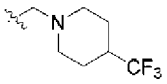
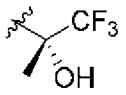
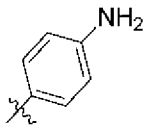
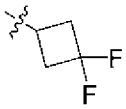
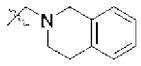
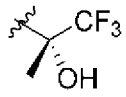
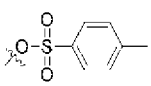
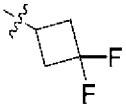
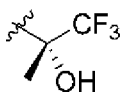
【0778】 **表57**. **表57**中之化合物係藉由實例**1549**、**1550**、**1551**、**1562**及**1563**中詳述之方法製備。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。若立體化學不確定，則產物以非對映異構體之混合物形式分離。

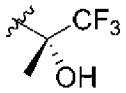
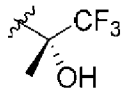
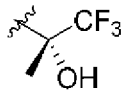
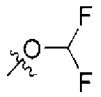
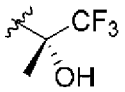
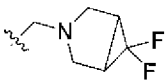
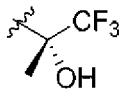
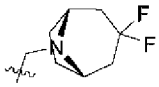
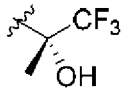
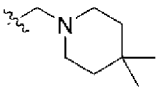
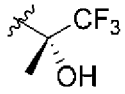


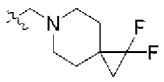
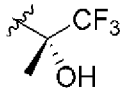
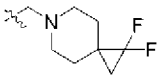
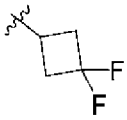
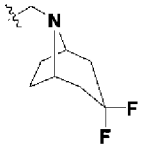
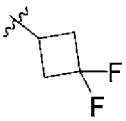
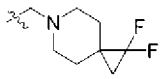
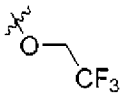
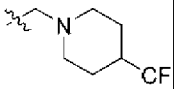
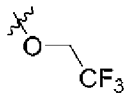
實例	名稱	R^1	R^2	R^3	MS離子觀測值
1581	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		H		609.2
1582	5-{4-胺基-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲		H		577.2

實例	名稱	R^1	R^2	R^3	MS離子觀測值
	氧基吡啶-3-甲醯胺				
1583	5-{4-胺基-5-[(哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		H		609.2
1584	5-{4-胺基-5-[(3,3-二甲基氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		H		609.2
1585	5-(4-胺基-5-{[(2S)-2-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		H		663.2
1586	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		H		645.2
1587	5-(4-胺基-5-{[3-(三氟甲基)哌啶-1-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		H		677.2
1588	5-{4-胺基-5-[(吡咯啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		H		595.2
1589	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-		H		631.2

實例	名稱	R^1	R^2	R^3	MS離子觀測值
	f][1,2,4]三咔-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺				
1590	5-(4-胺基-5-{[3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		H		649.2
1591	5-{4-胺基-5-[1-(哌啶-1-基)乙基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		H		623.2
1592	5-{5-乙醯基-4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		H		554.1.
1593	5-{4-胺基-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		H		526.1
1594	5-{4-胺基-5-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		H		546.1
1595	5-{4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	H	H		512.2

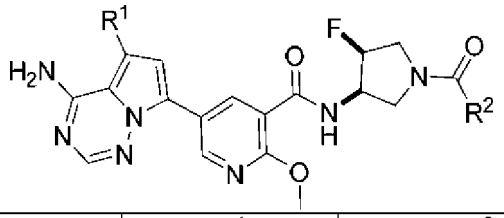
實例	名稱	R^1	R^2	R^3	MS離子觀測值
1596	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		H		623.2
1597	5-(4-胺基-5-{[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		H		655.2
1598	5-(4-胺基-5-{[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		H		677.2
1599	5-[4-胺基-5-(4-胺基苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		H		581.2
1600	5-{4-胺基-5-[(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		H		657.2
1601	4-甲基苯-1-磺酸4-胺基-7-(5-{[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]胺甲醯基}-6-甲氧基吡啶-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基酯		H		660.1
1602	5-[4-胺基-5-(二氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		H		562.1

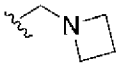
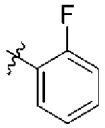
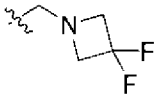
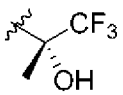
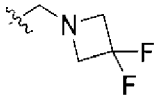
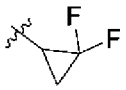
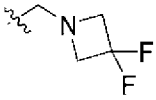
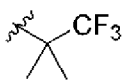
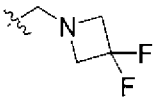
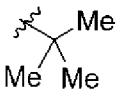
實例	名稱	R^1	R^2	R^3	MS離子觀測值
1603	5-{4-胺基-6-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	H	F		530.1
1604	5-{4-胺基-5-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		H		542.1
1605	5-{4-胺基-5-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		H		530.0
1606	5-[4-胺基-5-(二氟甲氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		H		578.1
1607	5-[4-胺基-5-({6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		H		643.1
1608	5-(4-胺基-5-{[(1R,5S)-3,3-二氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		H		671.2
1609	5-{4-胺基-5-[(4,4-二甲基哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]		H		637.2

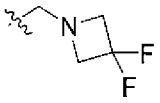
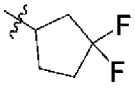
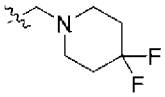
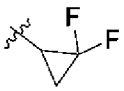
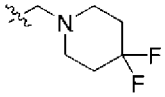
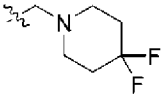
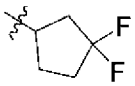
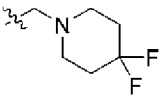
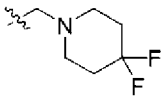
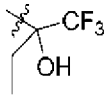
實例	名稱	R^1	R^2	R^3	MS離子觀測值
	吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺				
1610	5-[4-胺基-5-({1,1-二氟-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基}甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		H		671.2 LC/MS RT 2.18分鐘 (方法1)
1611	5-[4-胺基-5-({1,1-二氟-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基}甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		H		649.2
1612	5-(4-胺基-5-{[(1R,5S)-3,3-二氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺		H		649.2
1613	(3R,4S)-3-{5-[4-胺基-5-({1,1-二氟-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基}甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基}-4-氟吡咯啶-1-甲酸2,2,2-三氟乙酯		H		657.2
1614	(3R,4S)-3-[5-(4-胺基-5-{[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基吡啶-3-醯胺基]-4-氟吡咯啶-1-甲酸2,2,2-三氟乙酯		H		663.1

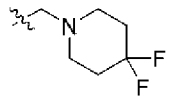
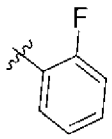
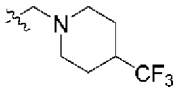
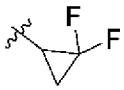
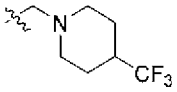
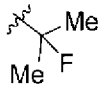
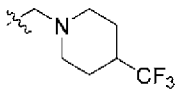
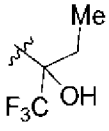
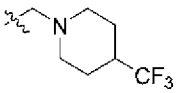
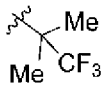
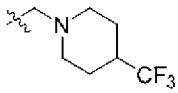
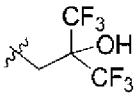
【0779】 **表58**. **表58**中之化合物係藉由實例**1554**及**1556**中詳述之方法製備。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。若立體化學不確定，則產物以非對映異構體之混合物形式分離。使用如所指示之**方法1、2、3或4**測定LC/MS滯留時間(RT)（以

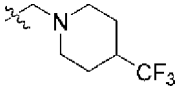
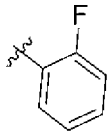
分鐘為單位)。方法描述於製備方法部分中。



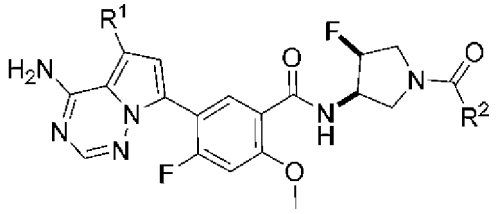
實例	名稱	R^1	R^2	MS離子觀測值
1615	5-{4-胺基-5-[(氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			563.2
1616	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			617.2
1617	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			581.2
1618	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			615.2
1619	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二甲基丙醯基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			561.2

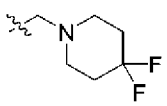
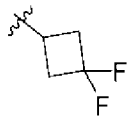
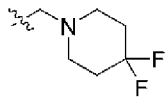
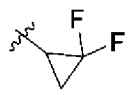
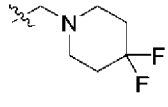
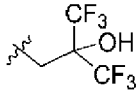
1620	5-{4-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			609.2
1621	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			609.2
1622	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			643.2
1623	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環戊烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			637.2
1624	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			593.2
1625	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-羥基-2-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			659.2 LC/MS RT 1.54分鐘 (方法2)

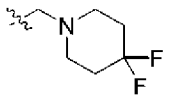
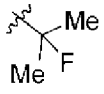
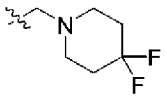
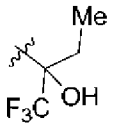
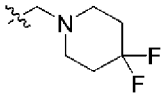
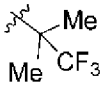
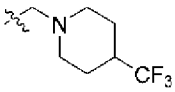
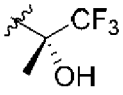
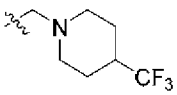
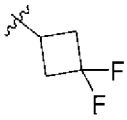
1626	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			627.2
1627	5-(4-胺基-5-{[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			641.1
1628	5-(4-胺基-5-{[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			625.1
1629	5-(4-胺基-5-{[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-羥基-2-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			691.2 LC/MS RT 2.3分鐘 (方法2)
1630	5-(4-胺基-5-{[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			675.2
1631	5-(4-胺基-5-{[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			745.2 LC/MS RT 2.52分鐘 (方法1)

1632	5-(4-胺基-5-{[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			659.2

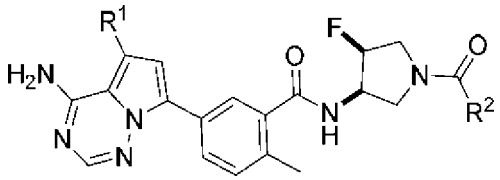
【0780】 **表59**. **表59**中之化合物係藉由**實例1570**中詳述之方法製備。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。若立體化學不確定，則產物以非對映異構體之混合物形式分離。使用如所指示之**方法1、2、3或4**測定LC/MS滯留時間(RT) (以分鐘為單位)。方法描述於製備方法部分中。

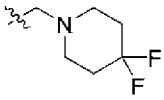
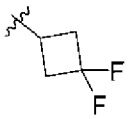
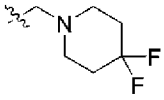
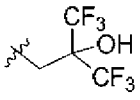
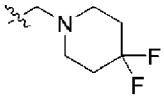
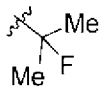
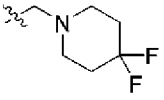
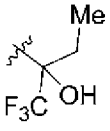
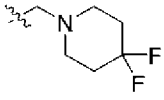
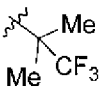
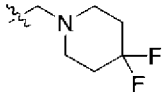
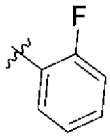


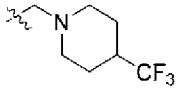
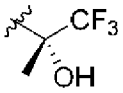
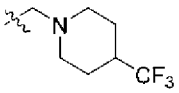
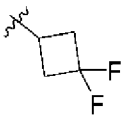
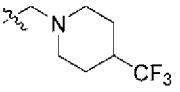
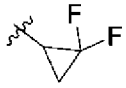
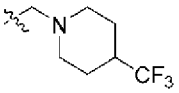
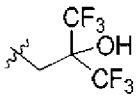
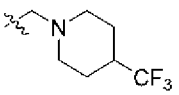
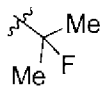
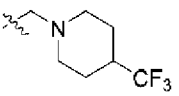
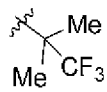
實例	**名稱**	**R^1**	**R^2**	**MS離子觀測值**
1633	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲氧基苯甲醯胺			640.2
1634	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲氧基苯甲醯胺			626.2 LC/MS RT 1.55分鐘 (方法2)
635	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺			730.1

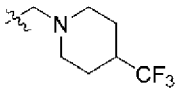
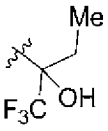
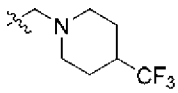
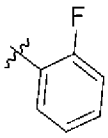
1636	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺			610.2
1637	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-羥基-2-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺			676.2
1638	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺			660.2
1639	5-(4-胺基-5-{[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲氧基苯甲醯胺			694.2
1640	5-(4-胺基-5-{[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲氧基苯甲醯胺			672.2

【0781】 **表60**. **表60**中之化合物係藉由**實例1571**中詳述之方法製備。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。若立體化學不確定，則產物以非對映異構體之混合物形式分離。使用如所指示之**方法1、2、3或4**測定LC/MS滯留時間(RT)（以分鐘為單位)。方法描述於製備方法部分中。

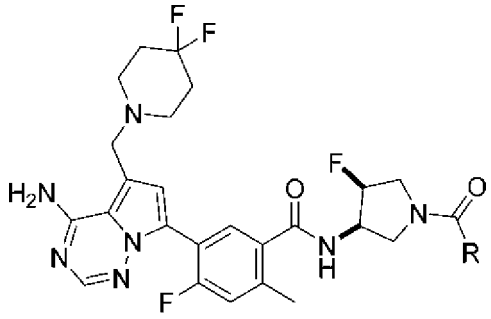


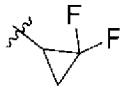
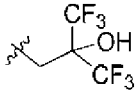
實例	名稱	R^1	R^2	MS離子觀測值
1641	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺			606.2
1642	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺			696.2
1643	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺			576.2
1644	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-羥基-2-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺			642.2 LC/MS RT 1.51分鐘 (方法2)
1645	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺			626.2
1646	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺			610.2

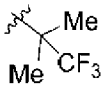
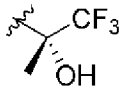
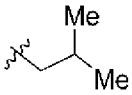
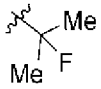
1647	5-(4-胺基-5-{[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺			660.2
1648	5-(4-胺基-5-{[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺			638.2
1649	5-(4-胺基-5-{[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺			624.2
1650	5-(4-胺基-5-{[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺			728.2 LC/MS RT 2.44分鐘 (方法1)
1651	5-(4-胺基-5-{[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺			608.2
1652	5-(4-胺基-5-{[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺			658.2

1653	5-(4-胺基-5-{[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[2-羥基-2-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺			LC/MS RT 1.46分鐘 (方法1)
1654	5-(4-胺基-5-{[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]甲基}吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺			642.2

【0782】 **表61**. **表61**中之化合物係藉由**實例1578**中詳述之方法製備。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。若立體化學不確定，則產物以非對映異構體之混合物形式分離。使用如所指示之**方法1、2、3或4**測定LC/MS滯留時間(RT) (以分鐘為單位)。方法描述於製備方法部分中。



實例	**名稱**	**R**	**MS離子觀測值**
1655	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[(3R,4S)-1-(2,2-二氟環丙烷羰基)-4-氟吡咯啶-3-基]-4-氟-2-甲基苯甲醯胺		610.2 LC/MS RT 2.03分鐘 (方法1)
1656	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺		714.2

1657	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺		644.2
1658	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺		646.2
1659	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(3-甲基丁醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺		590.3
1660	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-4-氟-N-[(3R,4S)-4-氟-1-(2-氟-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基苯甲醯胺		594.2

【0783】 表62. 表57至61之所選實例之NMR資料

實例	**NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ**
1581	9.04 - 8.82 (m, 1H), 8.80 - 8.63 (m, 1H), 8.63 - 8.24 (m, 1H), 8.17 - 7.89 (m, 1H), 7.32 - 7.15 (m, 1H), 5.45 - 5.12 (m, 1H), 4.88 - 4.58 (m, 1H), 4.22 - 3.07 (m, 14H), 2.88 - 2.61 (m, 4H), 2.46 - 2.24 (m, 2H)
1582	9.01 - 8.93 (m, 1H), 8.80 - 8.68 (m, 1H), 8.61 - 8.43 (m, 1H), 8.11 - 7.99 (m, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 1H), 5.60 - 5.18 (m, 2H), 4.88 - 4.60 (m, 2H), 4.10 - 4.00 (m, 3H), 4.00 - 3.23 (m, 6H), 3.22 - 3.06 (m, 4H), 2.92 - 2.68 (m, 4H)
1583	9.00 - 8.85 (m, 1H), 8.85 - 8.67 (m, 1H), 8.62 - 8.40 (m, 1H), 7.95 - 7.79 (m, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 1H), 7.07 - 6.89 (m, 1H), 5.39 - 5.17 (m, 1H), 4.82 - 4.20 (m, 2H), 4.10 - 3.98 (m, 3H), 3.97 - 3.25 (m, 7H), 2.48 - 2.36 (m, 2H), 1.60 - 1.36 (m, 7H), 1.25 - 1.16 (m, 2H)
1584	9.02 - 8.81 (m, 1H), 8.78 - 8.64 (m, 1H), 8.64 - 8.42 (m, 1H), 8.11 - 7.88 (m, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 5.43 - 5.14 (m, 1H), 4.84 - 4.56 (m, 3H), 4.55 - 4.25 (m, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 3H), 3.99 - 3.55 (m, 4H), 3.44 - 3.29 (m, 4H), 1.61 - 1.46 (m, 3H), 1.32 - 1.23 (m, 6H)
1585	8.96 - 8.84 (m, 1H), 8.81 - 8.73 (m, 1H), 8.59 - 8.48 (m, 1H), 7.92 - 7.78 (m, 2H), 7.31 - 7.15 (m, 1H), 7.13 - 6.91 (m, 1H), 5.40 - 5.10 (m, 1H), 4.78 - 4.57 (m, 1H), 4.56 - 4.30 (m, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 1H),

實例	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	4.07 - 3.98 (m, 5H), 3.95 - 3.11 (m, 3H), 2.92 - 2.74 (m, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.24 - 2.06 (m, 1H), 2.01 - 1.77 (m, 2H), 1.77 - 1.61 (m, 1H), 1.59 - 1.43 (m, 3H)
1586	8.97 - 8.80 (m, 1H), 8.78 - 8.66 (m, 1H), 8.65 - 8.50 (m, 1H), 8.14 - 8.02 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 5.41 - 5.13 (m, 1H), 4.76 - 4.56 (m, 1H), 4.53 - 4.26 (m, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 3H),3.94 - 3.26 (m, 10H), 2.25 - 2.07 (m, 4H), 1.58 - 1.46 (m, 3H)
1587	9.34 - 9.10 (m, 1H), 9.00 - 8.91 (m, 1H), 8.86 - 8.71 (m, 1H), 8.60 - 8.42 (m, 1H), 7.96 - 7.78 (m, 1H), 7.70 - 7.49 (m, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 1H), 7.10 - 6.98 (m, 1H), 5.39 - 5.18 (m, 1H), 4.77 - 4.58 (m, 1H), 4.53 - 4.25 (m, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 3H), 3.99 - 3.26 (m, 6H), 3.12 - 3.01 (m, 1H), 2.94 - 2.77 (m, 1H), 2.16 - 2.00 (m, 2H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.83 - 1.68 (m, 1H), 1.59 - 1.42 (m, 4H), 1.42 - 1.28 (m, 1H)
1588	9.00 - 8.88 (m, 1H), 8.81 - 8.67 (m, 1H), 8.62 - 8.49 (m, 1H), 8.13 - 7.97 (m, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 1H), 5.42 - 5.13 (m, 1H), 4.84 - 4.56 (m, 3H), 4.54 - 4.22 (m, 1H), 4.13 - 3.99 (m, 3H), 3.99 - 3.03 (m, 8H), 2.14 - 1.97 (m, 2H), 1.96 - 1.80 (m, 2H), 1.61 - 1.44 (m, 3H)
1589	8.99 - 8.85 (m, 1H), 8.80 - 8.68 (m, 1H), 8.64 - 8.44 (m, 1H), 8.13 - 8.00 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 5.40 - 5.16 (m, 1H), 4.75 - 4.57 (m, 1H), 4.51 - 4.26 (m, 1H), 4.15 - 2.74 (m, 13H), 2.45 - 2.31 (m, 2H), 1.61 - 1.47 (m, 3H)
1590	9.10 - 8.88 (m, 1H), 8.82 - 8.65 (m, 1H), 8.64 - 8.43 (m, 1H), 8.12 - 7.93 (m, 1H), 7.44 - 7.29 (m, 1H), 5.48 - 5.11 (m, 1H), 4.82 - 4.59 (m, 1H), 4.54 - 4.22 (m, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 3H), 4.01 - 3.30 (m, 11H), 1.59 - 1.46 (m, 3H)
1591	10.19 - 9.95 (m, 1H), 9.09 - 8.85 (m, 1H), 8.85 - 8.71 (m, 1H), 8.61 - 8.41 (m, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 1H), 7.82 - 7.61 (m, 1H), 7.19 - 6.93 (m, 2H), 5.42 - 5.08 (m, 1H), 4.82 - 4.55 (m, 1H), 4.55 - 4.19 (m, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 3H), 4.00 - 2.98 (m, 4H), 2.75 - 2.51 (m, 4H), 1.61 - 1.41 (m, 9H), 1.39 - 1.30 (m, 3H)
1592	9.80 - 9.41 (m, 1H), 9.09 - 8.86 (m, 1H), 8.86 - 8.69 (m, 1H), 8.68 - 8.48 (m, 1H), 8.48 - 8.33 (m, 1H), 8.23 - 8.01 (m, 1H), 8.00 - 7.72 (m, 1H), 7.19 - 6.91 (m, 1H), 5.48 - 5.12 (m, 1H), 4.77 - 4.57 (m, 1H), 4.54 - 4.26 (m, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 3H), 4.01 - 2.92 (m, 3H), 2.71 - 2.56 (m, 3H), 1.63 - 1.46 (m, 3H)
1593	8.99 - 8.86 (m, 1H), 8.84 - 8.72 (m, 1H), 8.56 - 8.38 (m, 1H), 7.95 - 7.78 (m, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 7.02 - 6.87 (m, 1H), 5.41 - 5.13 (m, 1H), 4.81 - 4.58 (m, 1H), 4.56 - 4.22 (m, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 3H), 4.01 - 3.25 (m, 3H), 3.20 - 3.13 (m, 3H), 1.62 - 1.47 (m, 3H)
1594	8.96 - 8.90 (m, 1H), 8.84 - 8.77 (m, 1H), 8.60 - 8.46 (m, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 5.41 - 5.15 (m, 1H), 4.76 - 4.55 (m, 1H), 4.55 - 4.27 (m, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 3H), 4.01 - 3.03 (m, 3H), 1.63 - 1.46 (m, 3H)
1595	9.00 - 8.89 (m, 1H), 8.85 - 8.70 (m, 1H), 8.59 - 8.45 (m, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 1H), 7.21 - 7.09 (m, 2H), 5.40 - 5.18 (m, 1H), 4.80 - 4.57 (m, 1H), 4.54 - 4.26 (m, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 3H), 4.01 - 3.13 (m, 3H), 1.62 - 1.49 (m, 3H)
1596	9.00 - 8.91 (m, 1H), 8.80 - 8.69 (m, 1H), 8.55 - 8.46 (m, 1H), 8.13 - 8.05 (m, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 5.44 - 5.21 (m, 1H), 4.89 - 4.55 (m,

實例	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	1H), 4.11 - 4.00 (m, 3H), 4.00 - 3.02 (m, 11H), 2.88 - 2.67 (m, 4H), 2.33 - 2.03 (m, 4H)
1597	9.55 - 9.21 (m, 1H), 9.02 - 8.90 (m, 1H), 8.86 - 8.70 (m, 1H), 8.58 - 8.37 (m, 1H), 7.97 - 7.83 (m, 1H), 7.83 - 7.60 (m, 1H), 7.13 - 6.95 (m, 1H), 5.48 - 5.16 (m, 1H), 4.90 - 4.57 (m, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 3H), 4.01 - 3.13 (m, 7H), 3.13 - 3.01 (m, 2H), 2.94 - 2.65 (m, 4H), 2.47 - 2.32 (m, 1H), 2.16 - 2.00 (m, 2H), 1.92 - 1.80 (m, 2H), 1.56 - 1.37 (m, 2H)
1598	9.57 - 9.17 (m, 1H), 9.02 - 8.86 (m, 1H), 8.82 - 8.70 (m, 1H), 8.57 - 8.38 (m, 1H), 7.97 - 7.85 (m, 1H), 7.81 - 7.48 (m, 1H), 7.13 - 7.00 (m, 2H), 5.38 - 5.16 (m, 1H), 4.77 - 4.56 (m, 1H), 4.54 - 4.23 (m, 1H), 4.11 - 3.24 (m, 9H), 3.14 - 2.96 (m, 2H), 2.46 - 2.31 (m, 1H), 2.18 - 1.98 (m, 2H), 1.92 - 1.83 (m, 2H), 1.58 - 1.51 (m, 2H), 1.52 - 1.36 (m, 2H)
1599	9.09 - 8.92 (m, 1H), 8.92 - 8.75 (m, 1H), 8.63 - 8.43 (m, 1H), 8.02 - 7.88 (m, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 6.78 - 6.64 (m, 2H), 5.46 - 5.14 (m, 1H), 4.96 - 4.44 (m, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 3H), 4.02 - 3.07 (m, 5H), 2.91 - 2.66 (m, 4H)
1600	9.62 - 9.31 (m, 1H), 9.04 - 8.89 (m, 1H), 8.88 - 8.74 (m, 1H), 8.58 - 8.42 (m, 1H), 8.00 - 7.83 (m, 1H), 7.73 - 7.50 (m, 1H), 7.22 - 7.02 (m, 4H), 5.38 - 5.14 (m, 1H), 4.81 - 4.57 (m, 1H), 4.56 - 4.24 (m, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 3H), 4.01 - 3.09 (m, 7H), 2.94 - 2.76 (m, 4H), 1.60 - 1.47 (m, 3H)
1601	8.92 - 8.80 (m, 1H), 8.75 - 8.61 (m, 1H), 8.60 - 8.47 (m, 1H), 7.93 - 7.82 (m, 3H), 7.54 - 7.41 (m, 2H), 6.98 - 6.92 (m, 1H), 5.42 - 5.14 (m, 1H), 4.88 - 4.58 (m, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 3H), 4.01 - 3.08 (m, 5H), 2.91 - 2.65 (m, 4H), 2.45 - 2.39 (m, 3H)
1602	9.01 - 8.91 (m, 1H), 8.85 - 8.74 (m, 1H), 8.58 - 8.42 (m, 1H), 8.14 - 8.04 (m, 1H), 7.73 - 7.46 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 5.39 - 5.18 (m, 1H), 4.82 - 4.58 (m, 1H), 4.57 - 4.26 (m, 1H), 4.14 - 3.99 (m, 3H), 4.00 - 3.10 (m, 4H), 1.59 - 1.48 (m, 3H)
1603	9.06 - 8.75 (m, 1H), 8.75 - 8.58 (m, 1H), 8.58 - 8.44 (m, 1H), 8.13 - 7.98 (m, 1H), 7.98 - 7.71 (m, 2H), 6.99 - 6.63 (m, 1H), 5.39 - 5.13 (m, 1H), 4.87 - 4.56 (m, 1H), 4.57 - 4.24 (m, 1H), 4.15 - 4.01 (m, 3H), 4.01 - 3.29 (m, 4H), 1.63 - 1.48 (m, 3H)
1604	9.09 - 8.88 (m, 1H), 8.85 - 8.69 (m, 1H), 8.63 - 8.50 (m, 1H), 7.96 - 7.64 (m, 2H), 7.14 - 7.02 (m, 1H), 7.02 - 6.83 (m, 1H), 6.69 - 6.37 (m, 1H), 5.41 - 5.14 (m, 1H), 4.80 - 4.53 (m, 1H), 4.53 - 4.23 (m, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 3H), 4.00 - 3.22 (m, 6H), 1.61 - 1.42 (m, 3H)
1605	8.98 - 8.83 (m, 1H), 8.85 - 8.73 (m, 1H), 8.60 - 8.46 (m, 1H), 7.94 - 7.84 (m, 1H), 7.17 - 7.04 (m, 2H), 5.41 - 5.16 (m, 1H), 4.87 - 4.58 (m, 1H), 4.57 - 4.25 (m, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 3H), 4.00 - 3.18 (m, 3H), 1.59 - 1.49 (m, 3H)
1606	9.02 - 8.84 (m, 1H), 8.83 - 8.72 (m, 1H), 8.61 - 8.47 (m, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 1H), 7.37 - 6.99 (m, 3H), 5.39 - 5.16 (m, 1H), 4.81 - 4.59 (m, 1H), 4.53 - 4.27 (m, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 3H), 4.00 - 3.06 (m, 3H), 1.60 - 1.44 (m, 3H)
1607	8.97 - 8.85 (m, 1H), 8.76 - 8.67 (m, 1H), 8.61 - 8.44 (m, 1H), 8.11 - 8.04 (m, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 5.38 - 5.15 (m, 1H), 4.77 - 4.58 (m,

實例	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	1H), 4.53 - 4.27 (m, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 3H), 3.98 - 3.35 (m, 10H), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 2.75 - 2.69 (m, 1H), 1.60 - 1.49 (m, 3H)
1608	9.61 - 9.33 (m, 1H), 9.00 - 8.87 (m, 1H), 8.83 - 8.71 (m, 1H), 8.56 - 8.41 (m, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 1H), 7.87 - 7.61 (m, 1H), 7.18 - 7.00 (m, 2H), 5.46 - 5.16 (m, 1H), 4.81 - 4.59 (m, 1H), 4.54 - 4.24 (m, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 3H), 3.87 - 3.82 (m, 2H), 3.99 - 3.11 (m, 5H), 2.22 - 1.97 (m, 6H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.59 - 1.44 (m, 3H)
1609	10.01 - 9.74 (m, 1H), 8.97 - 8.87 (m, 1H), 8.84 - 8.73 (m, 1H), 8.58 - 8.40 (m, 1H), 7.94 - 7.82 (m, 1H), 7.75 - 7.56 (m, 1H), 7.19 - 6.94 (m, 2H), 5.38 - 5.18 (m, 1H), 4.82 - 4.59 (m, 1H), 4.56 - 4.27 (m, 1H), 4.11 - 4.02 (m, 3H), 3.77 - 3.73 (m, 2H), 3.99 - 3.26 (m, 7H), 1.60 - 1.51 (m, 3H), 1.44 - 1.28 (m, 4H), 1.01 - 0.84 (m, 6H)
1611	9.83 - 9.36 (m, 1H), 9.06 - 8.88 (m, 1H), 8.88 - 8.66 (m, 1H), 8.59 - 8.42 (m, 1H), 8.00 - 7.81 (m, 1H), 7.84 - 7.35 (m, 1H), 7.15 - 6.91 (m, 1H), 5.48 - 5.16 (m, 1H), 4.93 - 4.57 (m, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 3H), 4.02 - 3.53 (m, 6H), 3.53 - 3.10 (m, 4H), 2.89 - 2.68 (m, 5H), 1.82 - 1.48 (m, 4H), 1.38 - 1.24 (m, 2H)
1612	9.76 - 9.43 (m, 1H), 9.01 - 8.86 (m, 1H), 8.86 - 8.66 (m, 1H), 8.60 - 8.46 (m, 1H), 7.95 - 7.84 (m, 1H), 7.82 - 7.47 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.47 - 5.16 (m, 1H), 4.97 - 4.49 (m, 1H), 4.14 - 3.99 (m, 3H), 3.99 - 3.48 (m, 6H), 3.47 - 3.34 (m, 2H), 3.32 - 3.02 (m, 2H), 2.91 - 2.66 (m, 4H), 2.24 - 1.96 (m, 7H), 1.86 - 1.71 (m, 2H)
1613	9.66-9.49 (bs, 1H), 9.01 - 8.86 (m, 1H), 8.86 - 8.69 (m, 1H), 8.61 - 8.41 (m, 1H), 8.04 - 7.85 (m, 1H), 7.77-7.68 (bs, 1 H), 7.14 - 6.89 (m, 1H), 5.45 - 5.14 (m, 1H), 4.97 - 4.57 (m, 3H), 4.17 - 3.95 (m, 3H), 3.92 - 3.58 (m, 6H), 1.85 - 1.45 (m, 4H), 1.36 - 1.19 (m, 2H)
1614	9.75 - 9.30 (m, 1H), 9.06 - 8.86 (m, 1H), 8.82 - 8.74 (m, 1H), 8.59 - 8.49 (m, 1H), 7.95 - 7.80 (m, 1H), 7.80 - 7.44 (m, 1H), 7.12 - 6.97 (m, 1H), 5.46 - 5.19 (m, 1H), 4.85 - 4.58 (m, 3H), 4.10 - 3.93 (m, 3H), 3.97 - 3.26 (m, 6H), 3.12 - 2.96 (m, 2H), 2.46 - 2.29 (m, 1H), 2.18 - 2.03 (m, 2H), 1.92 - 1.77 (m, 2H), 1.56 - 1.38 (m, 2H)
1615	9.00 - 8.84 (m, 1H), 8.84 - 8.66 (m, 1H), 8.63 - 8.37 (m, 1H), 7.94 - 7.82 (m, 1H), 7.61 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.24 (m, 2H), 7.09 - 6.88 (m, 1H), 5.54 - 5.14 (m, 1H), 4.92 - 4.53 (m, 1H), 4.09 - 3.96 (m, 3H), 3.96 - 3.32 (m, 6H), 3.30 - 3.09 (m, 4H), 2.16 - 2.00 (m, 2H)
1616	8.88 - 8.60 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.13 - 6.89 (m, 1H), 5.44 - 5.09 (m, 1H), 4.76 - 4.19 (m, 2H), 4.06 - 3.24 (m, 12H), 1.59 - 1.42 (m, 3H)
1617	8.83 - 8.56 (m, 3H), 7.87 - 7.71 (m, 1H), 7.04 - 6.90 (m, 1H), 5.44 - 5.20 (m, 1H), 4.82 - 4.59 (m, 1H), 4.03 - 3.90 (m, 5H), 3.76 - 3.65 (m, 4H), 4.15 - 3.22 (m, 4H), 2.98 - 2.75 (m, 1H), 1.99 - 1.77 (m, 2H)
1618	8.96 - 8.86 (m, 1H), 8.82 - 8.63 (m, 1H), 8.63 - 8.47 (m, 1H), 7.96 - 7.80 (m, 1H), 7.20 - 6.95 (m, 1H), 5.39 - 5.15 (m, 1H), 4.87 - 4.59 (m, 1H), 4.52 - 2.90 (m, 6H), 4.11 - 3.95 (m, 3H), 3.82 - 3.59 (m, 4H), 1.53 - 1.36 (m, 6H)
1619	8.84 - 8.55 (m, 4H), 8.02 - 7.71 (m, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 5.38 - 5.02 (m, 1H), 4.76 - 4.50 (m, 1H), 4.18 - 4.04 (m, 2H), 4.04 - 3.94 (m, 3H), 3.94 - 3.81 (m, 4H), 3.81 - 3.19 (m, 4H), 1.22 - 1.05 (m, 9H)
1620	8.84 - 8.75 (m, 1H), 8.74 - 8.56 (m, 2H), 7.99 - 7.79 (m, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 5.38 - 5.12 (m, 1H), 4.82 - 4.52 (m, 1H), 4.21 - 4.12 (m,

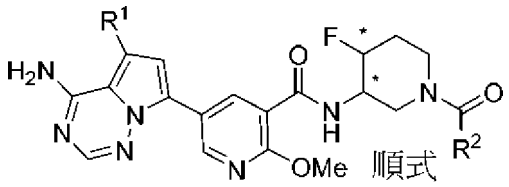
實例	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	2H), 4.02 - 3.97 (m, 3H), 3.94 - 3.84 (m, 4H), 4.07 - 3.02 (m, 4H), 2.36 - 2.19 (m, 2H), 2.19 - 1.98 (m, 4H), 1.83 - 1.63 (m, 1H)
1621	9.35 - 9.07 (m, 1H), 8.98 - 8.90 (m, 1H), 8.81 - 8.73 (m, 1H), 8.64 - 8.47 (m, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 1H), 7.80 - 7.47 (m, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 5.50 - 5.20 (m, 1H), 4.98 - 4.62 (m, 1H), 4.36 - 4.08 (m, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 3H), 4.00 - 2.84 (m, 6H), 2.73 - 2.59 (m, 4H), 2.13 - 1.82 (m, 6H)
1622	9.00 - 8.89 (m, 1H), 8.85 - 8.71 (m, 1H), 8.65 - 8.41 (m, 1H), 8.00 - 7.84 (m, 1H), 7.13 - 6.99 (m, 1H), 5.40 - 5.19 (m, 1H), 4.97 - 4.52 (m, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 3H), 3.89 - 3.75 (m, 2H), 4.38 - 3.26 (m, 4H), 2.75 - 2.58 (m, 4H), 2.10 - 1.89 (m, 4H), 1.56 - 1.47 (m, 3H), 1.47 - 1.38 (m, 3H)
1623	9.41 - 9.05 (m, 1H), 8.95 - 8.87 (m, 1H), 8.84 - 8.68 (m, 1H), 8.56 - 8.42 (m, 1H), 7.94 - 7.78 (m, 1H), 7.70 - 7.43 (m, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 5.45 - 5.17 (m, 1H), 4.91 - 4.48 (m, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 3H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 4.22 - 3.03 (m, 5H), 2.74 - 2.58 (m, 4H), 2.44 - 2.25 (m, 2H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 2.12 - 1.95 (m, 6H), 1.89 - 1.72 (m, 1H)
1624	8.98 - 8.85 (m, 1H), 8.84 - 8.68 (m, 1H), 8.62 - 8.39 (m, 1H), 7.98 - 7.86 (m, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 5.40 - 5.17 (m, 1H), 4.86 - 4.56 (m, 1H), 4.31 - 4.06 (m, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 3H), 4.00 - 3.45 (m, 5H), 2.71 - 2.59 (m, 4H), 2.14 - 1.93 (m, 4H), 1.62 - 1.49 (m, 6H)
1626	9.50 - 9.03 (m, 1H), 9.00 - 8.84 (m, 1H), 8.84 - 8.66 (m, 1H), 8.66 - 8.29 (m, 1H), 7.95 - 7.84 (m, 1H), 7.78 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.25 (m, 2H), 7.13 - 6.97 (m, 1H), 5.57 - 5.15 (m, 1H), 5.00 - 4.62 (m, 1H), 4.19 - 3.25 (m, 9H), 2.74 - 2.56 (m, 4H), 2.16 - 1.91 (m, 4H)
1627	9.59 - 9.28 (m, 1H), 9.09 - 8.90 (m, 1H), 8.80 - 8.72 (m, 1H), 8.65 - 8.32 (m, 1H), 7.97 - 7.87 (m, 1H), 7.83 - 7.54 (m, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 5.55 - 5.17 (m, 1H), 5.03 - 4.65 (m, 1H), 4.44 - 3.45 (m, 8H), 3.15 - 3.03 (m, 2H), 3.03 - 2.80 (m, 1H), 2.47 - 2.29 (m, 1H), 2.17 - 2.02 (m, 2H), 2.02 - 1.77 (m, 5H), 1.60 - 1.32 (m, 2H)
1628	9.55 - 9.31 (m, 1H), 9.00 - 8.86 (m, 1H), 8.82 - 8.72 (m, 1H), 8.58 - 8.41 (m, 1H), 7.96 - 7.84 (m, 1H), 7.82 - 7.59 (m, 1H), 7.13 - 7.00 (m, 1H), 5.48 - 5.17 (m, 1H), 4.88 - 4.53 (m, 1H), 4.32 - 3.51 (m, 9H), 3.13 - 2.98 (m, 2H), 2.47 - 2.30 (m, 1H), 2.19 - 2.04 (m, 2H), 1.94 - 1.79 (m, 2H), 1.65 - 1.36 (m, 8H)
1630	9.56 - 9.27 (m, 1H), 9.01 - 8.89 (m, 1H), 8.85 - 8.69 (m, 1H), 8.58 - 8.35 (m, 1H), 7.98 - 7.85 (m, 1H), 7.86 - 7.52 (m, 1H), 7.13 - 6.93 (m, 1H), 5.46 - 5.18 (m, 1H), 4.88 - 4.55 (m, 1H), 4.43 - 3.60 (m, 9H), 3.15 - 2.98 (m, 2H), 2.46 - 2.29 (m, 1H), 2.17 - 1.99 (m, 2H), 1.96 - 1.79 (m, 2H), 1.54 - 1.38 (m, 8H)
1631	9.59 - 9.16 (m, 1H), 9.03 - 8.87 (m, 1H), 8.85 - 8.66 (m, 1H), 8.60 - 8.37 (m, 1H), 7.99 - 7.82 (m, 1H), 7.82 - 7.61 (m, 1H), 7.61 - 7.40 (m, 2H), 7.40 - 7.20 (m, 2H), 7.12 - 6.85 (m, 1H), 5.59 - 5.14 (m, 1H), 4.97 - 4.60 (m, 1H), 4.18 - 3.45 (m, 8H), 3.18 - 2.92 (m, 2H), 2.47 - 2.27 (m, 1H), 2.18 - 1.98 (m, 2H), 1.95 - 1.78 (m, 3H), 1.55 - 1.35 (m, 2H)
1633	9.41 - 9.02 (m, 1H), 8.39 - 8.22 (m, 2H), 7.95 - 7.79 (m, 1H), 7.73 - 7.38 (m, 1H), 7.30 - 7.14 (m, 1H), 6.85 - 6.72 (m, 1H), 5.44 - 5.15 (m,

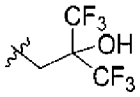
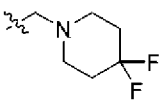
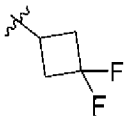
實例	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	1H), 4.89 - 4.53 (m, 1H), 4.11 - 3.04 (m, 10H), 2.89 - 2.72 (m, 4H), 2.72 - 2.57 (m, 4H), 2.11 - 1.94 (m, 4H)
1635	9.40 - 8.92 (m, 1H), 8.56 - 8.18 (m, 2H), 7.90 - 7.73 (m, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.31 - 7.07 (m, 1H), 6.89 - 6.62 (m, 1H), 5.49 - 5.16 (m, 1H), 4.91 - 4.60 (m, 1H), 4.33 - 3.47 (m, 9H), 3.19 - 2.89 (m, 3H), 2.77 - 2.57 (m, 4H), 2.13 - 1.94 (m, 4H)
1636	9.42 - 8.94 (m, 1H), 8.47 - 8.25 (m, 2H), 7.88 - 7.78 (m, 1H), 7.73 - 7.35 (m, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 6.87 - 6.75 (m, 1H), 5.40 - 5.11 (m, 1H), 4.84 - 4.55 (m, 1H), 4.30 - 3.26 (m, 9H), 2.75 - 2.59 (m, 4H), 2.15 - 1.94 (m, 4H), 1.64 - 1.43 (m, 6H)
1637	9.46 - 9.09 (m, 1H), 8.43 - 8.28 (m, 2H), 7.91 - 7.77 (m, 1H), 7.75 - 7.43 (m, 1H), 7.35 - 7.15 (m, 1H), 6.95 - 6.70 (m, 2H), 5.41 - 5.06 (m, 1H), 4.83 - 4.54 (m, 1H), 4.54 - 4.24 (m, 1H), 4.16 - 3.32 (m, 8H), 2.75 - 2.57 (m, 4H), 2.28 - 1.93 (m, 5H), 1.86 - 1.61 (m, 1H), 1.02 - 0.80 (m, 3H)
1638	8.63 - 8.24 (m, 2H), 7.96 - 7.77 (m, 1H), 7.37 - 7.05 (m, 1H), 6.96 - 6.63 (m, 1H), 5.51 - 5.11 (m, 1H), 4.89 - 4.51 (m, 1H), 4.29 - 3.59 (m, 9H), 2.77 - 2.58 (m, 4H), 2.17 - 1.95 (m, 4H), 1.61 - 1.38 (m, 6H)
1639	9.98 - 9.17 (m, 1H), 8.58 - 8.20 (m, 2H), 7.93 - 7.75 (m, 1H), 7.76 - 7.32 (m, 1H), 7.32 - 7.15 (m, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 1H), 6.86 - 6.75 (m, 1H), 5.43 - 5.00 (m, 1H), 4.77 - 4.54 (m, 1H), 4.54 - 4.15 (m, 1H), 4.17 - 3.23 (m, 8H), 3.15 - 2.96 (m, 1H), 2.43 - 2.24 (m, 2H), 2.18 - 2.00 (m, 2H), 1.91 - 1.73 (m, 2H), 1.63 - 1.50 (m, 3H), 1.50 - 1.30 (m, 2H)
1640	9.73 - 9.21 (m, 1H), 8.46 - 8.17 (m, 2H), 7.87 - 7.77 (m, 1H), 7.77 - 7.53 (m, 1H), 7.32 - 7.05 (m, 1H), 6.88 - 6.64 (m, 1H), 5.53 - 5.12 (m, 1H), 4.88 - 4.50 (m, 1H), 4.07 - 3.11 (m, 10H), 3.10 - 2.96 (m, 2H), 2.90 - 2.64 (m, 4H), 2.45 - 2.29 (m, 1H), 2.18 - 1.97 (m, 2H), 1.91 - 1.76 (m, 2H), 1.54 - 1.33 (m, 2H)
1641	9.42 - 8.96 (m, 1H), 8.79 - 8.52 (m, 1H), 8.12 - 8.02 (m, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 1H), 7.72 - 7.43 (m, 1H), 7.39 - 7.23 (m, 1H), 7.09 - 6.87 (m, 1H), 5.53 - 5.12 (m, 1H), 4.82 - 4.46 (m, 1H), 4.19 - 3.46 (m, 5H), 2.87 - 2.71 (m, 4H), 2.69 - 2.57 (m, 4H), 2.41 - 2.33 (m, 3H), 2.13 - 1.96 (m, 4H), 1.94 - 1.84 (m, 2H)
1642	9.42 - 8.91 (m, 1H), 8.80 - 8.54 (m, 1H), 8.15 - 8.00 (m, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 1H), 7.93 - 7.78 (m, 1H), 7.72 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.18 (m, 1H), 7.06 - 6.88 (m, 1H), 5.52 - 5.17 (m, 1H), 4.94 - 4.43 (m, 1H), 4.23 - 3.45 (m, 7H), 3.24 - 2.82 (m, 2H), 2.70 - 2.56 (m, 4H), 2.41 - 2.28 (m, 3H), 2.11 - 1.92 (m, 4H)
1643	9.39 - 8.98 (m, 1H), 8.73 - 8.55 (m, 1H), 8.11 - 8.02 (m, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 1H), 7.93 - 7.81 (m, 1H), 7.69 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.19 (m, 1H), 7.05 - 6.86 (m, 1H), 5.49 - 5.14 (m, 1H), 4.80 - 4.43 (m, 1H), 4.28 - 3.55 (m, 6H), 2.70 - 2.56 (m, 4H), 2.44 - 2.32 (m, 3H), 2.12 - 1.95 (m, 4H), 1.64 - 1.43 (m, 6H)
1645	8.75 - 8.50 (m, 1H), 8.14 - 8.02 (m, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 1H), 7.92 - 7.84 (m, 1H), 7.40 - 7.21 (m, 1H), 7.13 - 6.88 (m, 1H), 5.56 - 5.16 (m, 1H), 4.80 - 4.49 (m, 1H), 3.95 - 3.73 (m, 6H), 2.70 - 2.57 (m, 4H), 2.43 - 2.32 (m, 3H), 2.08 - 1.95 (m, 4H), 1.55 - 1.36 (m, 6H)
1646	8.79 - 8.46 (m, 1H), 8.17 - 7.76 (m, 3H), 7.61 - 7.39 (m, 3H), 7.39 -

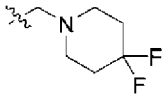
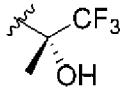
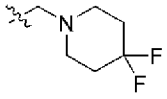
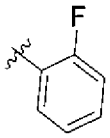
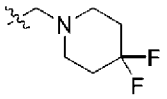
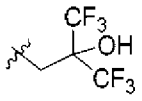
實例	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	7.21 (m, 3H), 7.06 - 6.89 (m, 1H), 5.53 - 5.10 (m, 1H), 4.90 - 4.52 (m, 1H), 4.12 - 3.33 (m, 5H), 2.74 - 2.57 (m, 3H), 2.45 - 2.29 (m, 4H), 2.12 - 1.94 (m, 4H)
1647	9.63 - 9.08 (m, 1H), 8.77 - 8.46 (m, 1H), 8.11 - 8.04 (m, 1H), 8.04 - 7.92 (m, 1H), 7.92 - 7.80 (m, 1H), 7.80 - 7.53 (m, 1H), 7.45 - 7.24 (m, 1H), 7.08 - 6.75 (m, 1H), 5.43 - 5.10 (m, 1H), 4.81 - 4.46 (m, 1H), 4.46 - 4.22 (m, 1H), 4.09 - 3.57 (m, 4H), 3.15 - 2.87 (m, 2H), 2.47 - 2.28 (m, 3H), 2.19 - 2.04 (m, 2H), 1.95 - 1.80 (m, 5H), 1.62 - 1.52 (m, 3H), 1.52 - 1.31 (m, 2H)
1648	9.55 - 9.16 (m, 1H), 8.74 - 8.58 (m, 1H), 8.10 - 8.02 (m, 1H), 8.02 - 7.91 (m, 1H), 7.91 - 7.81 (m, 1H), 7.81 - 7.49 (m, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 1H), 7.05 - 6.91 (m, 1H), 5.49 - 5.13 (m, 1H), 4.89 - 4.44 (m, 1H), 4.09 - 3.52 (m, 6H), 3.29 - 3.10 (m, 1H), 3.10 - 2.96 (m, 2H), 2.96 - 2.65 (m, 4H), 2.46 - 2.28 (m, 4H), 2.20 - 2.01 (m, 2H), 2.01 - 1.76 (m, 2H), 1.59 - 1.27 (m, 2H)
1649	9.58 - 9.18 (m, 1H), 8.81 - 8.54 (m, 1H), 8.12 - 7.99 (m, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 1H), 7.92 - 7.81 (m, 1H), 7.78 - 7.48 (m, 1H), 7.42 - 7.25 (m, 1H), 7.08 - 6.89 (m, 1H), 5.59 - 5.15 (m, 1H), 4.92 - 4.52 (m, 1H), 4.36 - 3.44 (m, 6H), 3.12 - 2.79 (m, 3H), 2.45 - 2.32 (m, 4H), 2.20 - 2.02 (m, 2H), 2.02 - 1.76 (m, 4H), 1.59 - 1.26 (m, 2H)
1651	9.52 - 9.11 (m, 1H), 8.79 - 8.39 (m, 1H), 8.19 - 8.03 (m, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 1H), 7.92 - 7.77 (m, 1H), 7.77 - 7.50 (m, 1H), 7.41 - 7.24 (m, 1H), 7.08 - 6.86 (m, 1H), 5.50 - 5.09 (m, 1H), 4.80 - 4.40 (m, 1H), 4.23 - 3.53 (m, 5H), 3.10 - 2.97 (m, 2H), 2.45 - 2.29 (m, 4H), 2.15 - 1.99 (m, 2H), 1.99 - 1.83 (m, 2H), 1.62 - 1.33 (m, 8H)
1652	9.54 - 9.17 (m, 1H), 8.78 - 8.48 (m, 1H), 8.13 - 8.02 (m, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 1H), 7.93 - 7.82 (m, 1H), 7.82 - 7.49 (m, 1H), 7.43 - 7.21 (m, 1H), 7.07 - 6.91 (m, 1H), 5.48 - 5.10 (m, 1H), 4.89 - 4.44 (m, 1H), 4.44 - 3.52 (m, 6H), 3.14 - 2.94 (m, 2H), 2.47 - 2.31 (m, 4H), 2.16 - 2.00 (m, 2H), 1.97 - 1.80 (m, 2H), 1.54 - 1.34 (m, 8H)
1654	9.51 - 9.16 (m, 1H), 8.93 - 8.46 (m, 1H), 8.15 - 7.79 (m, 3H), 7.79 - 7.60 (m, 1H), 7.58 - 7.43 (m, 2H), 7.39 - 7.26 (m, 3H), 7.04 - 6.83 (m, 1H), 5.49 - 5.12 (m, 1H), 4.95 - 4.51 (m, 1H), 4.13 - 3.24 (m, 6H), 3.14 - 2.95 (m, 2H), 2.46 - 2.27 (m, 4H), 2.16 - 2.00 (m, 2H), 1.93 - 1.77 (m, 2H), 1.55 - 1.30 (m, 2H)
1656	9.43 - 8.95 (m, 1H), 8.79 - 8.60 (m, 1H), 7.94 - 7.75 (m, 2H), 7.76 - 7.38 (m, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 1H), 6.88 - 6.73 (m, 1H), 5.50 - 5.14 (m, 1H), 4.92 - 4.50 (m, 1H), 4.27 - 3.41 (m, 7H), 3.20 - 2.85 (m, 2H), 2.72 - 2.58 (m, 4H), 2.48 - 2.37 (m, 3H), 2.14 - 1.93 (m, 4H)
1657	9.43 - 9.01 (m, 1H), 8.73 - 8.51 (m, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.76 (m, 1H), 7.74 - 7.36 (m, 1H), 7.31 - 7.09 (m, 1H), 6.89 - 6.77 (m, 1H), 5.45 - 5.13 (m, 1H), 4.82 - 4.47 (m, 1H), 4.34 - 3.52 (m, 6H), 2.76 - 2.57 (m, 3H), 2.46 - 2.34 (m, 4H), 2.09 - 1.96 (m, 4H), 1.54 - 1.38 (m, 6H)
1658	9.52 - 8.98 (m, 1H), 8.79 - 8.56 (m, 1H), 7.92 - 7.74 (m, 1H), 7.75 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.17 (m, 1H), 6.90 - 6.70 (m, 1H), 5.44 - 5.12 (m, 1H), 4.70 - 4.45 (m, 1H), 4.42 - 4.24 (m, 1H), 4.16 - 3.30 (m, 10H), 2.54 - 2.46 (m, 4H), 2.13 - 1.96 (m, 4H), 1.60 - 1.44 (m, 3H)
1659	9.40 - 9.11 (m, 1H), 8.78 - 8.46 (m, 1H), 7.93 - 7.76 (m, 2H), 7.72 -

實例	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ
	7.44 (m, 1H), 7.34 - 7.11 (m, 1H), 6.89 - 6.73 (m, 1H), 5.46 - 5.10 (m, 1H), 4.84 - 4.40 (m, 1H), 4.14 - 3.09 (m, 6H), 2.71 - 2.58 (m, 3H), 2.45 - 2.32 (m, 4H), 2.19 - 2.08 (m, 2H), 2.08 - 1.96 (m, 5H), 1.00 - 0.80 (m, 6H)
1660	9.49 - 9.06 (m, 1H), 8.78 - 8.53 (m, 1H), 7.97 - 7.84 (m, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 1H), 7.75 - 7.45 (m, 1H), 7.36 - 7.11 (m, 1H), 6.97 - 6.61 (m, 1H), 5.49 - 5.11 (m, 1H), 4.82 - 4.47 (m, 1H), 4.32 - 3.27 (m, 6H), 2.74 - 2.60 (m, 4H), 2.46 - 2.37 (m, 3H), 2.12 - 1.94 (m, 4H), 1.63 - 1.39 (m, 6H)

【0784】 表**63**. 表**63**中之化合物係藉由實例**1579**中詳述之方法製備。產物以非對映異構體之混合物形式分離。

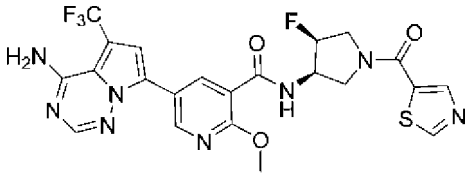


實例	名稱	R^1	R^2	MS離子觀測值	LC/MS RT，分鐘 (方法)
1661	5-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-N-{4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基]哌啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			662.1	2.11 (2)
1662	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[1-(3,3-二氟環丁烷羰基)-4-氟哌啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			637.2	2.16 (1)

1663	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-{4-氟-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基]哌啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			659.2	1.53 (2)
1664	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-[4-氟-1-(2-氟苯甲醯基)哌啶-3-基]-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			641.2	2.18 (1)
1665	5-{4-胺基-5-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基}-N-{4-氟-1-[4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁醯基]哌啶-3-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺			727.2	1.81 (2)

【0785】

實例1666：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-(噻唑-5-羰基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺.



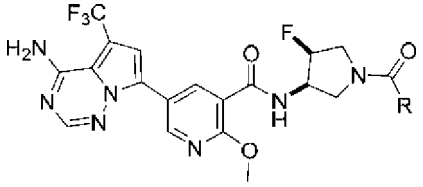
【0786】將5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(10 mg，0.023 mmol)、噻唑-5-甲酸(4.41 mg，0.034 mmol)、HATU (12.98 mg，0.034 mmol)及許尼希氏鹼(15.90 µl，0.091 mmol)於DMF (228 µl)中之混合物在室溫下攪拌12小時。藉由製備型HPLC純化粗反應混合物，得到呈白色固體狀之5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-

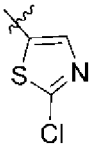
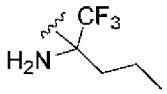
基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-(噻唑-5-羰基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(5.7 mg，0.011 mmol，46%產率)。

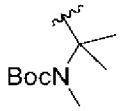
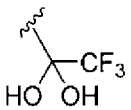
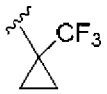
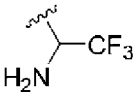
MS ESI m/z 551.15 $(M+H)^+$

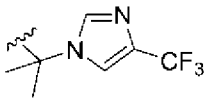
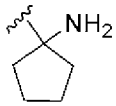
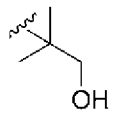
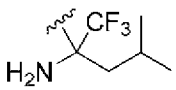
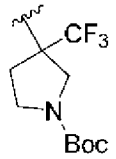
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.84 - 8.72 (m, 1H), 8.60 (br t, J=7.6 Hz, 1H), 8.41 (br d, J=14.3 Hz, 1H), 8.17 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 5.51 - 5.17 (m, 1H), 4.97 - 4.68 (m, 1H), 4.25 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 4.05 (br d, J=9.8 Hz, 4H), 3.97 - 3.82 (m, 1H)。

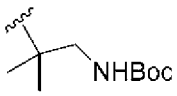
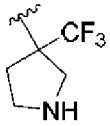
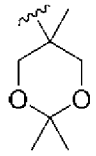
【0787】 **表64**. **表64**中之化合物係藉由**實例1666**中詳述之方法製備。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。若立體化學不確定，則產物以非對映異構體之混合物形式分離。使用如所指示之**方法1、2、3或4**測定LC/MS滯留時間(RT) (以分鐘為單位)。方法描述於製備方法部分中。



實例	**名稱**	**R**	**MS離子觀測值**	**NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或LC/MS RT (方法)**
1667	5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(2-氯噻唑-5-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺		585.15 $(M+H)^+$	8.92 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.59 (br t, J=8.9 Hz, 1H), 8.24 - 8.14 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 5.57 - 5.22 (m, 1H), 5.02 - 4.67 (m, 1H), 4.37 - 4.12 (m, 1H), 4.05 (br d, J=12.8 Hz, 3H), 3.95 - 3.73 (m, 1H), 3.53 - 3.40 (m, 1H)。
1668	N-((3R,4S)-1-(2-胺基-2-(三氟甲基)戊醯基)-4-氟吡咯啶-3-基)-5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺		607.25 $(M+H)^+$	8.90 (br s, 1H), 8.84 - 8.72 (m, 1H), 8.64 - 8.43 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.38 - 5.08 (m, 1H), 4.81 (br s, 1H), 4.73 - 4.50 (m, 1H), 4.03 (br s, 2H), 3.72 - 3.60 (m,

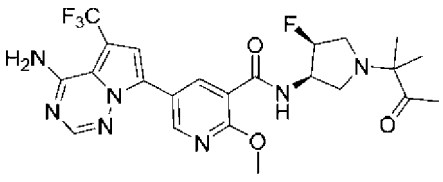
實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或LC/MS RT (方法)
				1H)
1669	(1-((3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯		637.36 $(M-H)^+$	8.91 (br s, 1H), 8.76 (br s, 1H), 8.64 - 8.50 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.46 - 5.14 (m, 1H), 4.80 - 4.46 (m, 1H), 4.02 (br s, 3H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.59 - 3.51 (m, 1H), 3.30 (br s, 1H), 3.14 (br t, J=12.2 Hz, 1H), 2.89 - 2.76 (m, 3H)
1670	5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2,2-二羥基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺		582.05 $(M+H)^+$	8.93 (s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.66 - 8.45 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.45 - 5.17 (m, 1H), 4.77 - 4.59 (m, 1H), 4.54 - 4.43 (m, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 3.84 - 3.67 (m, 1H), 3.61 - 3.48 (m, 1H), 3.17 (d, J=5.2 Hz, 1H)。
1671	5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺		576.05 $(M+H)^+$	LC/MS RT = 1.86分鐘 (方法2)
1672	5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(丁-2-炔醯基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺		504.3 $(M+H)^+$	8.93 (br s, 1H), 8.77 (br d, J=17.7 Hz, 1H), 8.56 (br t, J=6.9 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.36 (br s, 1H), 5.26 (br s, 1H), 4.85 - 4.54 (m, 1H), 4.19 - 4.10 (m, 1H), 4.04 (br d, J=6.7 Hz, 3H), 3.99 - 3.83 (m, 1H), 3.76 - 3.51 (m, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 3.17 (d, J=4.9 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H)
1673	N-((3R,4S)-1-(2-胺基-3,3,3-三氟丙醯基)-4-氟吡咯啶-3-基)-5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-		565.10 $(M+H)^+$	9.01 - 8.90 (m, 1H), 8.86 - 8.74 (m, 1H), 8.63 - 8.46 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.50 - 5.17 (m, 1H), 4.92 - 4.68 (m, 1H), 4.50 - 4.24 (m,

實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或LC/MS RT (方法)
	基)-2-甲氧基菸鹼醯胺			1H), 4.13 - 4.01 (m, 3H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 3.84 - 3.65 (m, 1H), 3.47 - 3.30 (m, 1H)
1674	5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-(2-甲基-2-(4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺		644.10 $(M+H)^+$	8.91 (br s, 1H), 8.73 (br d, J=18.6 Hz, 1H), 8.52 - 8.33 (m, 1H), 8.17 (br s, 1H), 8.12 - 7.92 (m, 2H), 7.61 (br s, 1H), 5.35 - 4.97 (m, 1H), 4.84 - 4.54 (m, 1H), 4.01 (br d, J=15.9 Hz, 3H), 3.51 - 3.37 (m, 1H), 1.87 - 1.55 (m, 6H)
1675	5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(1-胺基環戊烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺		551.20 $(M+H)^+$	8.93 (s, 1H), 8.86 - 8.76 (m, 1H), 8.54 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.18 (br s, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.16 (s, 2H), 7.05 (s, 2H), 5.44 - 5.19 (m, 1H), 4.18 - 3.99 (m, 4H), 2.42 - 2.24 (m, 2H), 1.90 (br s, 6H)。
1676	5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-(3-羥基-2,2-二甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺		540.15 $(M+H)^+$	8.93 (s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.50 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.32 (br s, 1H), 5.21 (br s, 1H), 4.78 - 4.59 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.56 - 3.40 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H)。
1677	N-((3R,4S)-1-(2-胺基-4-甲基-2-(三氟甲基)戊醯基)-4-氟吡咯啶-3-基)-5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺		621.1 $(M+H)^+$	8.93 (br s, 1H), 8.86 - 8.70 (m, 1H), 8.59 - 8.43 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.43 - 5.08 (m, 1H), 4.77 - 4.42 (m, 2H), 4.05 (br s, 3H), 3.87 - 3.58 (m, 1H), 2.05 - 1.76 (m, 2H), 1.60 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 1.02 - 0.71 (m, 6H)。
1678	3-((3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-羰		703.2 $(M-H)^-$	8.93 (br s, 1H), 8.88 - 8.73 (m, 1H), 8.62 - 8.36 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.45 - 5.21 (m, 1H), 4.91 - 4.65 (m,

實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定 (500 MHz, DMSO-d6) δ 或LC/MS RT (方法)
	基)-3-(三氟甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯			1H), 4.16 - 4.01 (m, 4H), 3.95 - 3.75 (m, 3H), 1.41 (br s, 9H)。
1679	(3-((3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-2,2-二甲基-3-側氧基丙基)胺基甲酸第三丁酯		637.3 $(M-H)^-$	8.93 (s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.57 (br s, 1H), 5.46 - 5.20 (m, 1H), 4.87 - 4.62 (m, 1H), 4.05 (s, 4H), 1.38 (s, 10H), 1.14 (br s, 6H)。
1680	5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-(3-(三氟甲基)吡咯啶-3-羰基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺		605.1 $(M+H)^+$	8.99 - 8.91 (m, 1H), 8.86 - 8.74 (m, 1H), 8.52 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.35 (br s, 1H), 5.24 (br s, 1H), 4.85 - 4.62 (m, 1H), 4.12 - 3.72 (m, 6H), 3.63 - 3.43 (m, 1H), 2.92 - 2.72 (m, 1H), 2.20 (br d, J=17.1 Hz, 2H)。
1681	5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-(2,2,5-三甲基-1,3-二噁烷-5-羰基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺		596.15 $(M+H)^+$	8.93 (s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.49 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.45 - 5.12 (m, 1H), 4.87 - 4.57 (m, 1H), 4.21 - 4.02 (m, 6H), 3.73 - 3.56 (m, 2H), 1.36 - 1.12 (m, 12H)。

【0788】

實例1682：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-(2-甲基-3-側氧基丁-2-基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺.



【0789】將3-溴-3-甲基丁-2-酮(16.90 mg，0.102 mmol)、5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶

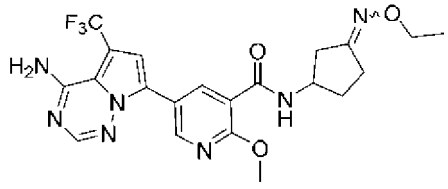
-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(15 mg，0.034 mmol)及碳酸鉀(9.44 mg，0.068 mmol)於DMF (341 µl)中之混合物在80℃下加熱12小時。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 µm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；梯度：在7% B保持0分鐘，7-47% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到標題化合物(2.0 mg，2.7 mmol，8%產率)。

MS ESI m/z 524.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 - 8.87 (m, 1H), 8.82 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 8.64 - 8.45 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.16 - 8.11 (m, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.49 - 5.24 (m, 1H), 4.82 - 4.53 (m, 1H), 4.15 - 3.95 (m, 3H)。

【0790】

實例1683：(E)-5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(3-(乙氧基亞胺基)環戊基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



【0791】 **1683A**：將5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸(120 mg，0.340 mmol)、3-胺基環戊-1-酮(TFA鹽) (94 mg，0.442 mmol)、許尼希氏鹼(237 µl，1.359 mmol)及BOP (188 mg，0.425 mmol)於DMF (1132 µl)中之混合物在室溫下攪拌

12小時。在Luna C18管柱(10 μM，30×100 mm)上藉由反相製備型HPLC純化粗產物，用0-100% B (A：95%水/5%乙腈/10 nM乙酸銨，B：5%水/95%乙腈/10 mM乙酸銨)歷時12分鐘溶離，得到呈白色固體狀之5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基-N-(3-側氧基環戊基)菸鹼醯胺(100 mg，0.230 mmol，68%產率)。

MS ESI m/z 435.2 $(M+H)^+$。

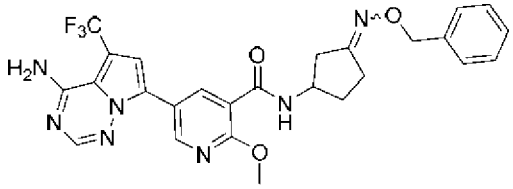
【0792】 **1683B**：將5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基-N-(3-側氧基環戊基)菸鹼醯胺(8 mg，0.018 mmol)及鹽酸O-乙基羥胺(8.98 mg，0.092 mmol)於甲醇(61.4 μl)中之混合物在75℃下加熱1小時。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：在24% B保持0分鐘，24-64% B歷時25分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到標題產物(3.3 mg，0.69 μmol，37%產率)。

MS ESI m/z 478.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.34 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.34 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 4.13 - 3.96 (m, 5H), 3.32 (br s, 1H), 2.69 (br dd, J=16.3, 6.9 Hz, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 2H), 2.19 - 1.98 (m, 1H), 1.79 (br dd, J=12.4, 7.5 Hz, 1H), 1.20 - 1.11 (m, 3H)。

【0793】

實例1684：(E)-5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(3-((苯甲氧基)亞胺基)環戊基)-2-甲氧基菸鹼醯胺.



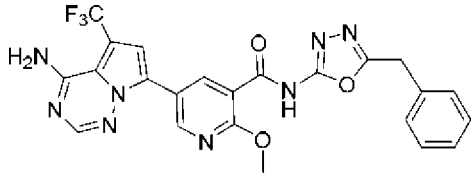
【0794】 以與**實例1683**相同之方式進行製備，得到標題產物(5.0 mg，9.2 μmol，52%產率)

ESI (m/z) 540.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.34 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.42 - 7.25 (m, 5H), 5.03 (s, 2H), 4.43 - 4.30 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.67 (br d, J=6.1 Hz, 2H), 2.47 - 2.39 (m, 2H), 2.14 - 1.98 (m, 1H), 1.88 - 1.67 (m, 1H)。

【0795】

實例1685：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(5-苯甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺.



【0796】 將5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸(10 mg，0.028 mmol)、BOP (15.65 mg，0.035 mmol)、5-苯甲基-1,3,4-噁二唑-2-胺(5.95 mg，0.034 mmol)及許尼希氏鹼(14.83 μl，0.085 mmol)於DMF (283 μl)中之混合物在室溫下攪拌12小時。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：在27% B保

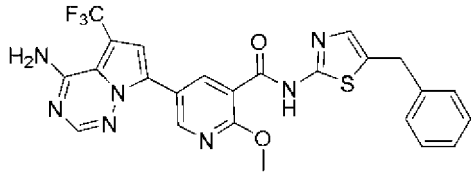
持0分鐘，27-67% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持5分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到標題化合物(4 mg，16.19 μmol，22%產率)。

MS ESI m/z 511.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 - 8.96 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.24 - 8.07 (m, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 1H), 7.43 - 7.24 (m, 5H), 4.27 (s, 2H), 4.10 - 3.92 (m, 4H)。

【0797】

實例1686：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(5-苯甲基噻唑-2-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺.



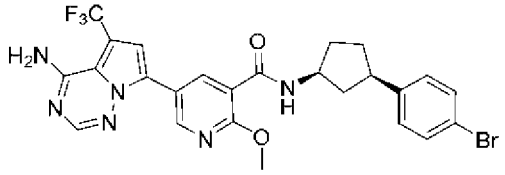
【0798】以與**實例1685**相同之方式進行製備，得到標題產物(6.0 mg，11.4 μmol，41%產率)。

MS ESI m/z 526.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.41 - 7.15 (m, 7H), 4.14 (s, 2H), 4.04 (s, 3H)。

【0799】

實例1687：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((1SR,3RS)-3-(4-溴苯基)環戊基)-2-甲氧基菸鹼醯胺.



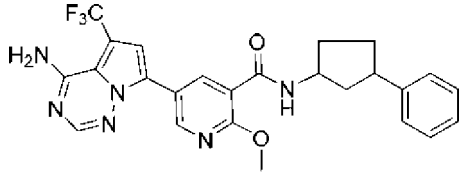
【0800】 以與**實例1685**相同之方式進行製備，得到標題產物(15 mg，26.1 μmol，62%產率)。

MS ESI m/z 575.0 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 1H), 8.66 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.36 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.49 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 7.26 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 4.46 (br d, J=3.7 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.30 - 1.90 (m, 4H), 1.78 - 1.42 (m, 2H)。

【0801】

實例1688：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基-N-(3-苯基環戊基)菸鹼醯胺.



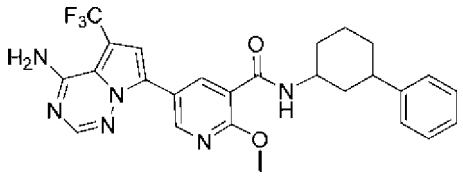
【0802】 以與**實例1685**相同之方式進行製備，得到標題產物(18 mg，36.3 μmol，86%產率)。

MS ESI m/z 497.15 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 1H), 8.68 (dd, J=9.0, 2.0 Hz, 1H), 8.43 - 8.30 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 4H), 7.20 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 4.40 (br s, 1H), 4.03 (d, J=4.6 Hz, 3H), 3.27 - 3.18 (m, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 2.23 (br dd, J=8.7, 3.5 Hz, 1H), 2.18 - 1.95 (m, 2H), 1.80 - 1.60 (m, 3H)。

【0803】

實例1689：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基-N-(3-苯基環己基)菸鹼醯胺.



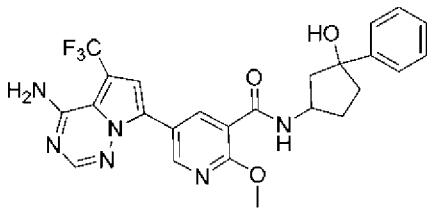
【0804】 以與**實例1685**相同之方式進行製備，得到標題產物(5.2 mg，10.2 μmol，36%產率)。

MS ESI m/z 511.15 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 - 8.85 (m, 1H), 8.78 - 8.64 (m, 1H), 8.40 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 2H), 7.69 - 7.60 (m, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 4H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 4.29 (br s, 1H), 4.09 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 2.88 (br s, 1H), 2.69 (br t, J=11.6 Hz, 1H), 2.09 - 1.67 (m, 5H), 1.57 - 1.32 (m, 3H)。

【0805】

實例1690：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(3-羥基-3-苯基環戊基)-2-甲氧基菸鹼醯胺.



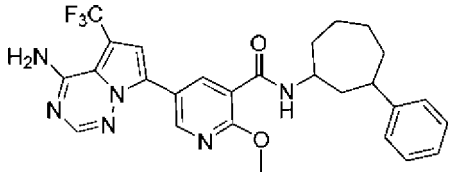
【0806】 以與**實例1685**相同之方式進行製備，得到標題產物(11 mg，21.5 μmol，51%產率)。

MS ESI m/z 511.05 $(M-H)^-$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 8.93 - 8.85 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 7.34 (br t, J=7.5 Hz, 2H), 7.27 - 7.16 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.66 (br d, J=2.7 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.58 (br s, 2H), 2.31 (br dd, J=13.7, 8.2 Hz, 2H), 2.15 - 1.80 (m, 4H)。

【0807】

實例1691：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基-N-(3-苯基環庚基)菸鹼醯胺.



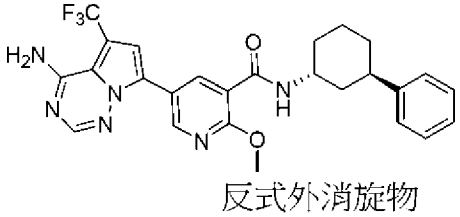
【0808】 以與**實例1685**相同之方式進行製備，得到標題產物(13 mg，24.8 μmol，59%產率)。

MS ESI m/z 525.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 8.66 (dd, J=6.3, 2.3 Hz, 1H), 8.29 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.20 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 4H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 4.29 (br s, 1H), 2.96 (br t, J=10.5 Hz, 1H), 2.87 - 2.74 (m, 1H), 2.20 - 1.43 (m, 11H)。

【0809】

實例1692：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基-N-((1RS,3RS)-3-苯基環己基)菸鹼醯胺.



反式外消旋物

【0810】 以與**實例1685**相同之方式進行製備，得到標題產物(10 mg，19.6 μmol，47%產率)。

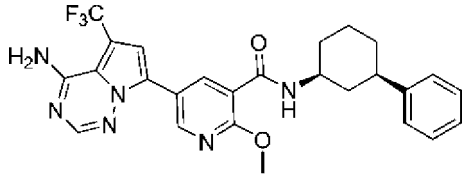
MS ESI m/z 509.2 $(M-H)^-$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.74 (d,

J=2.1 Hz, 1H), 8.38 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 4H), 7.22 - 7.11 (m, 1H), 4.30 (br d, J=3.1 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.88 (br t, J=11.7 Hz, 1H), 2.05 - 1.47 (m, 9H)。

【0811】

實例1693：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲氧基-N-((1SR,3RS)-3-苯基環己基)菸鹼醯胺



順式外消旋物

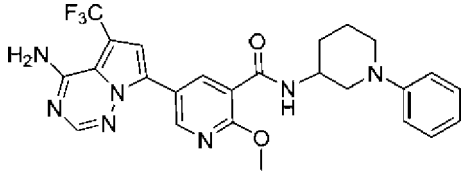
【0812】以與**實例1685**相同之方式進行製備，得到標題產物(8 mg，15.7 μmol，37%產率)。

MS ESI m/z 511.10 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.68 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.24 - 8.08 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 4H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.69 (br t, J=12.2 Hz, 1H), 2.12 - 1.76 (m, 4H), 1.62 - 1.27 (m, 4H)。

【0813】

實例1694：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲氧基-N-(1-苯基哌啶-3-基)菸鹼醯胺.



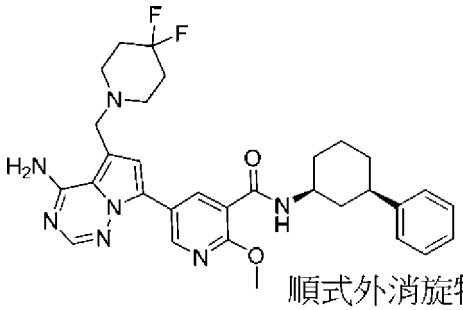
【0814】以與**實例1685**相同之方式進行製備，得到標題產物(7 mg，13.7 μmol，33%產率)。

MS ESI m/z 512.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.79 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.34 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.23 (t, J=7.8 Hz, 2H), 6.99 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 6.78 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.09 (br d, J=3.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.57 (br d, J=12.2 Hz, 1H), 3.06 - 2.91 (m, 2H), 1.99 - 1.75 (m, 2H), 1.66 (br t, J=8.7 Hz, 2H)。

【0815】

實例1695：5-(4-胺基-5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基-N-((1SR,3RS)-3-苯基環己基)菸鹼醯胺



順式外消旋物

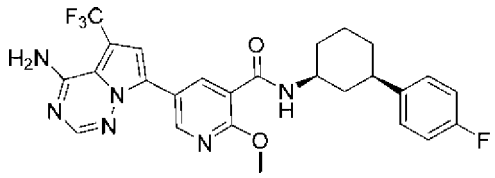
【0816】以與**實例1685**相同之方式進行製備，得到標題產物(6 mg，10.4 μmol，43%產率)。

MS ESI m/z 576.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.16 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.36 - 7.12 (m, 5H), 7.02 (s, 1H), 4.04 - 3.93 (m, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.51 (br d, J=4.6 Hz, 3H), 2.79 - 2.60 (m, 5H), 2.10 - 1.74 (m, 8H), 1.60 - 1.32 (m, 4H)。

【0817】

實例1696：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((1SR,3RS)-3-(4-氟苯基)環己基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



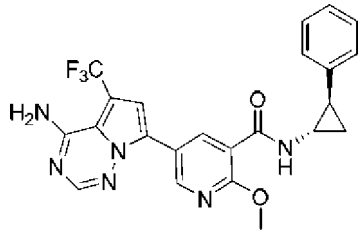
【0818】 以與**實例1685**相同之方式進行製備，得到標題產物(15 mg，28.4 μmol，68%產率)。

MS ESI m/z 529.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.67 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.23 - 8.12 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 2H), 7.12 (br t, J=8.7 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.87 (br d, J=12.5 Hz, 1H), 1.77 (br d, J=12.5 Hz, 1H), 1.58 - 1.29 (m, 4H)。

【0819】

實例1697：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲氧基-N-((1SR,2RS)-2-苯基環丙基)菸鹼醯胺



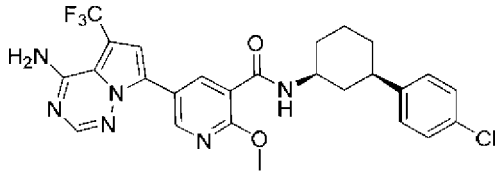
【0820】 以與**實例1685**相同之方式進行製備，得到標題產物(15 mg，32 μmol，76%產率)。

MS ESI m/z 469.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.52 (br d, J=4.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 7.23 - 7.13 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.06 (br d, J=3.7 Hz, 1H), 2.12 (br s, 1H), 1.41 - 1.33 (m, 1H), 1.31 - 1.20 (m, 1H)。

【0821】

實例1698：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((1SR,3RS)-3-(4-氯苯基)環己基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



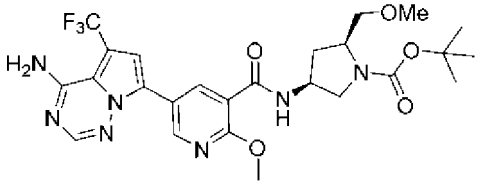
【0822】以與**實例1685**相同之方式進行製備，得到標題產物(9 mg，16.5 μmol，39%產率)。

MS ESI m/z 545.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.20 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 3.93 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 3.67 - 3.50 (m, 16H), 2.75 - 2.63 (m, 2H), 2.07 - 1.71 (m, 4H), 1.56 - 1.30 (m, 4H)。

【0823】

實例1699：(2SR,4SR)-4-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯



【0824】以與**實例1685**相同之方式進行製備，得到標題產物(4.8 mg，8.5 μmol，39%產率)。

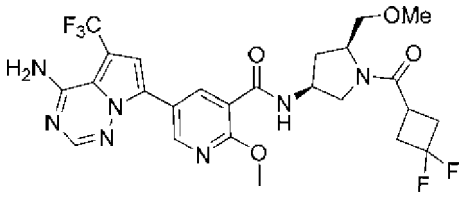
MS ESI m/z 566.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 - 8.83 (m, 1H), 8.71 (br s, 1H), 8.48 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.39 (br d,

J=6.1 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.90 (br s, 1H), 3.76 (br dd, J=10.4, 7.0 Hz, 1H), 3.53 (br s, 1H), 3.44 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 3.29 (s, 2H), 3.11 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 2.38 (br d, J=5.8 Hz, 1H), 2.00 - 1.87 (m, 1H), 1.41 (s, 9H)。

【0825】

實例1700：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3SR,5SR)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



【0826】將3,3-二氟環丁烷-1-甲酸(5.47 mg，0.040 mmol)(用TFA處理(2S,4S)-4-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯而獲得)、5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基-N-((3S,5S)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)菸鹼醯胺(17 mg，0.037 mmol)、BOP (20.19 mg，0.046 mmol)及許尼希氏鹼(51.0 µl，0.292 mmol)於DMF (243 µl)中之混合物在室溫下攪拌1小時，且藉由HPLC純化粗產物，得到呈白色固體狀之5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3S,5S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(10 mg，0.017 mmol，46%產率)。

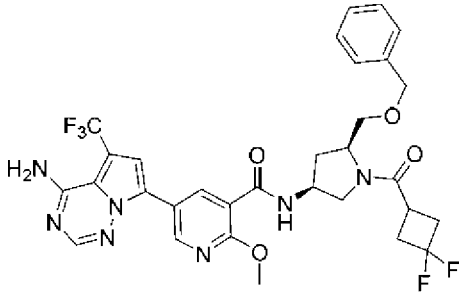
MS ESI m/z 584.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (br s, 1H), 8.73 (br s, 1H),

8.68 (br s, 1H), 8.56 - 8.45 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.49 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 4.39 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 4.24 (br s, 1H), 4.14 (br d, J=3.7 Hz, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 3H), 3.93 - 3.80 (m, 1H), 3.58 (br d, J=3.7 Hz, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 3.35 - 3.23 (m, 3H), 3.22 - 3.10 (m, 1H), 2.75 (br d, J=17.7 Hz, 4H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 2.04 - 1.84 (m, 1H)。

【0827】

實例1701：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3S,5S)-5-((苯甲氧基)甲基)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺.



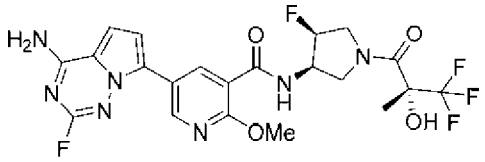
【0828】以與**實例1700**相同之方式進行製備，得到標題產物(13 mg，19.7 μmol，48%產率)。

MS ESI m/z 660.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 - 8.82 (m, 1H), 8.75 - 8.60 (m, 1H), 8.54 - 8.40 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.34 - 7.14 (m, 5H), 4.56 - 4.45 (m, 3H), 4.38 (br s, 1H), 4.29 (br s, 1H), 4.22 - 4.06 (m, 1H), 4.02 - 3.93 (m, 3H), 3.88 (br dd, J=16.8, 6.4 Hz, 1H), 3.73 - 3.65 (m, 1H), 3.57 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 3.43 - 3.28 (m, 1H), 3.24 - 3.12 (m, 1H), 2.90 - 2.60 (m, 4H), 2.45 - 2.33 (m, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.92 (br d, J=8.5 Hz, 1H)。

【0829】

實例1702：5-(4-胺基-2-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



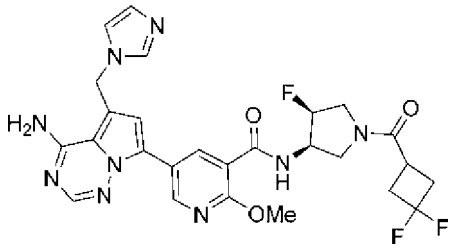
【0830】將N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)菸鹼醯胺(17.50 mg，0.035 mmol)、7-溴-2-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-4-胺(8 mg，0.035 mmol)、K_3PO_4 (2 M溶液，51.9 µl，0.104 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣並用氮氣回填。添加$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (2.83 mg，3.46 µmol)，且在100℃下加熱反應混合物16小時。藉由HPLC純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之5-(4-胺基-2-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(4 mg，7.6 mmol，22%產率)。

MS ESI m/z 530.1 $(M+H)^+$

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (br s, 1H), 8.73 (br d, J=5.2 Hz, 1H), 8.54 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.49 (br d, J=5.2 Hz, 1H), 8.39 (br s, 1H), 7.68 - 7.54 (m, 1H), 7.19 - 7.04 (m, 2H), 5.34 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 5.23 (br d, J=11.0 Hz, 1H), 4.79 - 4.59 (m, 1H), 4.49 (br t, J=9.6 Hz, 1H), 4.41 - 4.27 (m, 1H), 4.04 (br s, 3H), 3.99 - 3.70 (m, 2H), 3.59 (br t, J=10.5 Hz, 1H), 3.34 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H)。

【0831】

實例1703：5-(5-((1H-咪唑-1-基)甲基)-4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



【0832】 **1703A**：將溴化N-((4-胺基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)甲基)-N,N-二乙基乙銨(溴鹽) (150 mg，0.368 mmol)、咪唑(75 mg，1.105 mmol)及許尼希氏鹼(129 µl，0.737 mmol)於乙腈(2456 µl)中之混合物在回流下加熱24小時。過濾後，真空蒸發濾液。在Luna C18管柱(10 µM，30×100 mm)上藉由反相製備型HPLC純化粗產物，用0-100% B (A：95%水/5%乙腈/10 nM乙酸銨，B：5%水/95%乙腈/10 mM乙酸銨)歷時12分鐘溶離，得到呈白色固體狀之5-((1H-咪唑-1-基)甲基)-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(8 mg，0.027 mmol，7%產率)。

MS ESI (m/z) 293.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.48 (br d, J=2.4 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.50 (s, 2H)。

【0833】 **1703**：將5-((1H-咪唑-1-基)甲基)-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(7 mg，0.024 mmol)、N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃

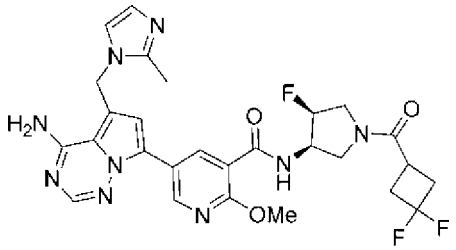
-2-基)菸鹼醯胺(11.54 mg，0.024 mmol)、K_3PO_4 (2 M，35.8 µl，0.072 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣並用N_2回填。添加$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (1.950 mg，2.388 µmol)，且在100℃下加熱反應混合物16小時。藉由HPLC純化反應混合物，得到5-(5-((1H-咪唑-1-基)甲基)-4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(11 mg，13.8 mmol，58%產率)。

MS ESI m/z 570.2 $(M+H)^+$

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 - 8.98 (m, 1H), 8.94 (br s, 1H), 8.80 - 8.71 (m, 1H), 8.51 (br t, J=8.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73 - 7.59 (m, 3H), 7.27 (br s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.17 (br s, 1H), 7.07 (br s, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.44 - 5.18 (m, 1H), 4.89 - 4.57 (m, 1H), 4.04 (d, J=6.1 Hz, 3H), 3.99 - 3.84 (m, 2H), 3.82 - 3.68 (m, 1H), 3.21 - 3.11 (m, 1H), 2.86 - 2.74 (m, 4H)。

【0834】

實例1704：5-(4-胺基-5-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



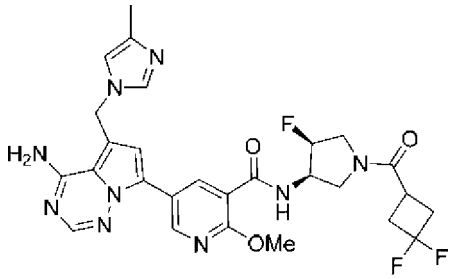
【0835】以與**實例1703**相同之方式進行製備，得到標題產物(1.3 mg，2.2 µmol，9%產率)。

MS ESI m/z 584.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 - 8.84 (m, 1H), 8.66 (br d, J=16.5 Hz, 1H), 8.56 - 8.44 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.67 (br d, J=4.3 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.41 - 5.18 (m, 1H), 4.88 - 4.63 (m, 1H), 4.03 (br d, J=5.8 Hz, 3H), 3.96 - 3.67 (m, 3H), 2.93 - 2.65 (m, 5H), 2.33 (s, 3H)。

【0836】

實例1705：5-(4-胺基-5-((4-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



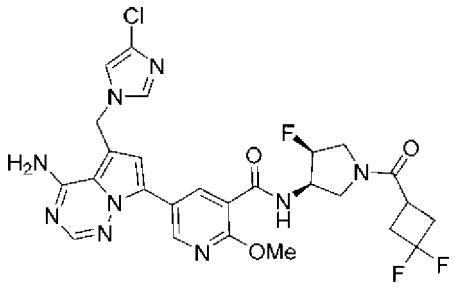
【0837】以與**實例1703**相同之方式進行製備，得到標題產物(4.3 mg，7.4 μmol，28%產率)。

MS ESI m/z 584.2 $(M+H)^+$。

使用方法3之LC/MS滯留時間= 1.23分鐘

【0838】

實例1706：5-(4-胺基-5-((4-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



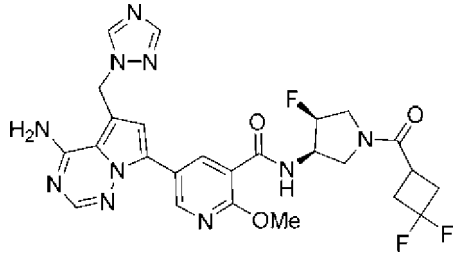
【0839】 以與**實例1703**相同之方式進行製備，得到標題產物(1.8 mg，3.0 μmol，12%產率)。

MS ESI m/z 604.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (s, 1H), 8.65 (br d, J=17.1 Hz, 1H), 8.55 - 8.44 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.72 (d, J=3.4 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.42 - 5.18 (m, 1H), 4.85 - 4.56 (m, 1H), 4.03 (d, J=6.1 Hz, 3H), 3.99 - 3.66 (m, 3H), 3.29 - 3.12 (m, 1H), 2.89 - 2.71 (m, 4H)。

【0840】

實例1707：5-(5-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺.



【0841】 以與**實例1703**相同之方式進行製備，得到標題產物(5.5 mg，8.0 μmol，33%產率)。

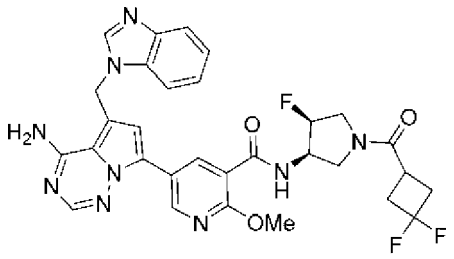
MS ESI m/z 571.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.55 - 8.47 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.75

(br s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.45 - 5.20 (m, 1H), 4.88 - 4.52 (m, 1H), 4.04 (br d, J=6.1 Hz, 3H), 4.00 - 3.61 (m, 3H), 3.32 - 3.11 (m, 1H), 2.90 - 2.69 (m, 4H)。

【0842】

實例1708：5-(5-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



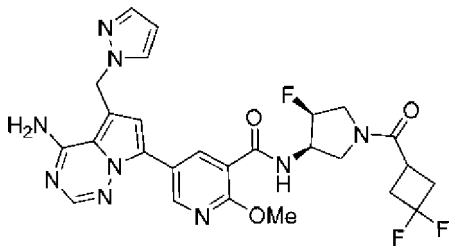
【0843】以與**實例1703**相同之方式進行製備，得到標題產物(6.0 mg，9.7 μmol，37%產率)。

MS ESI m/z 620.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 1H), 8.70 - 8.61 (m, 1H), 8.48 (br t, J=8.7 Hz, 1H), 8.34 (br s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.64 (br s, 4H), 7.30 - 7.17 (m, 2H), 6.95 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.42 - 5.16 (m, 1H), 4.85 - 4.54 (m, 1H), 4.01 (d, J=5.8 Hz, 3H), 3.97 - 3.66 (m, 3H), 3.30 - 3.11 (m, 1H), 2.91 - 2.69 (m, 4H)。

【0844】

實例1709：5-(5-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺.



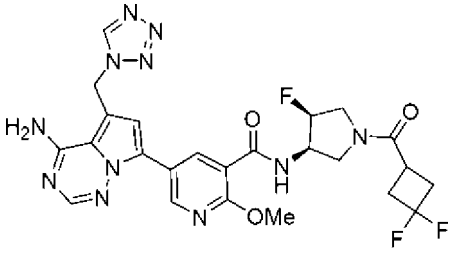
【0845】 以與**實例1703**相同之方式進行製備，得到標題產物(5.0 mg，8.8 μmol，28%產率)。

MS ESI m/z 570.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.71 (br d, J=18.9 Hz, 1H), 8.51 (br t, J=8.7 Hz, 1H), 8.07 - 7.86 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 5.45 - 5.21 (m, 1H), 4.93 - 4.60 (m, 1H), 4.04 (br d, J=6.1 Hz, 3H), 4.00 - 3.68 (m, 3H), 3.32 - 3.12 (m, 1H), 2.93 - 2.69 (m, 4H)。

【0846】

實例1710：5-(5-((1H-四唑-1-基)甲基)-4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



【0847】 以與**實例1703**相同之方式進行製備，得到標題產物(2.6 mg，4.5 μmol，17%產率)。

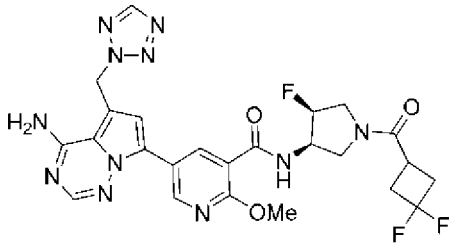
MS ESI m/z 572.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.49 - 9.35 (m, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.73 (br d, J=18.6 Hz, 1H), 8.56 - 8.41 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.64 (br d, J=3.7 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.49 - 5.11 (m, 1H), 4.94 -

4.54 (m, 1H), 4.04 (br d, J=6.1 Hz, 3H), 4.00 - 3.67 (m, 3H), 3.24 - 3.11 (m, 1H), 2.91 - 2.70 (m, 4H)。

【0848】

實例1711：5-(5-((2H-四唑-2-基)甲基)-4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



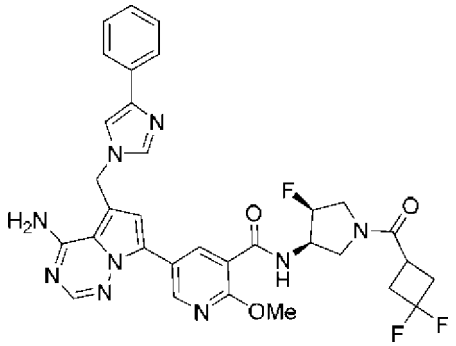
【0849】 以與**實例1703**相同之方式進行製備，得到標題產物(4.0 mg，7.0 μmol，26%產率)。

MS ESI m/z 572.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 - 8.96 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.73 (br d, J=17.7 Hz, 1H), 8.50 (br dd, J=11.4, 7.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81 - 7.60 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.34 (s, 2H), 5.44 - 5.19 (m, 1H), 4.88 - 4.60 (m, 1H), 4.03 (d, J=5.8 Hz, 3H), 4.00 - 3.68 (m, 3H), 3.31 - 3.11 (m, 1H), 2.91 - 2.66 (m, 4H)。

【0850】

實例1712：5-(4-胺基-5-((4-苯基-1H-咪唑-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



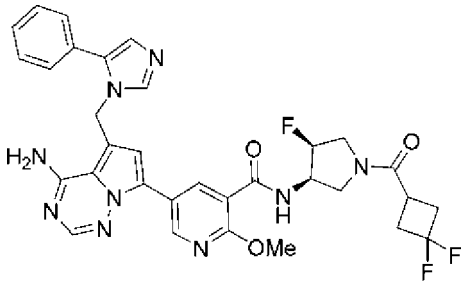
【0851】 以與**實例1703**相同之方式進行製備，得到標題產物(4.0 mg，6.2 μmol，28%產率)。

MS ESI m/z 646.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 - 8.77 (m, 1H), 8.60 (br d, J=18.3 Hz, 1H), 8.49 (br t, J=8.7 Hz, 1H), 8.06 (br d, J=5.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.57 - 7.36 (m, 6H), 7.28 (br s, 1H), 6.49 (br d, J=5.2 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.43 - 5.16 (m, 1H), 4.86 - 4.60 (m, 1H), 4.02 (br d, J=5.8 Hz, 3H), 3.99 - 3.88 (m, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.82 - 3.68 (m, 1H), 3.63 (br s, 1H), 3.32 - 3.12 (m, 1H), 2.89 - 2.69 (m, 4H)。

【0852】

實例1713：5-(4-胺基-5-((5-苯基-1H-咪唑-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



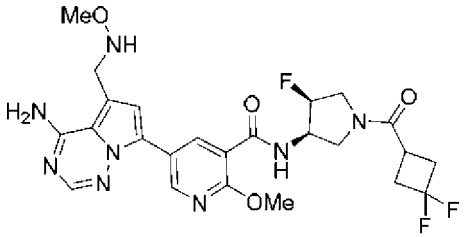
【0853】 以與**實例1703**相同之方式進行製備，得到標題產物(4.0 mg，6.2 μmol，28%產率)。

MS ESI m/z 646.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.75 (br d, J=16.2 Hz, 1H), 8.50 (br t, J=8.9 Hz, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 3H), 7.58 (br s, 1H), 7.36 (br t, J=7.5 Hz, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.15 (d, J=5.2 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 5.44 - 5.19 (m, 1H), 4.88 - 4.56 (m, 1H), 4.04 (d, J=5.8 Hz, 3H), 4.00 - 3.89 (m, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.82 - 3.67 (m, 1H), 3.63 (br s, 1H), 3.26 (br t, J=10.7 Hz, 1H), 3.22 - 3.11 (m, 1H), 2.89 - 2.66 (m, 4H)。

【0854】

實例1714：5-(4-胺基-5-((甲氧基胺基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



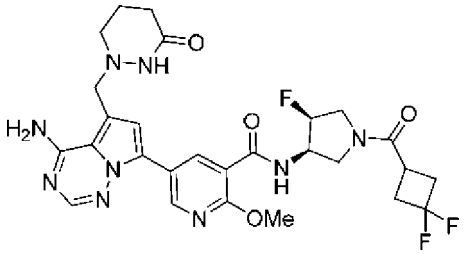
【0855】以與**實例1703**相同之方式進行製備，得到標題產物(6.8 mg，12.4 μmol，34%產率)。

MS ESI m/z 549.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 - 8.89 (m, 1H), 8.81 (br d, J=18.9 Hz, 1H), 8.51 (br dd, J=11.6, 7.9 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.42 - 7.28 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.45 - 5.20 (m, 1H), 4.89 - 4.61 (m, 1H), 4.19 (br s, 2H), 4.04 (br d, J=5.8 Hz, 3H), 4.01 - 3.69 (m, 3H), 3.44 (s, 1H), 3.25 - 3.12 (m, 1H), 2.91 - 2.68 (m, 4H)。

【0856】

實例1715：5-(4-胺基-5-((3-側氧基四氫噠吡-1(2H)-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基)-N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



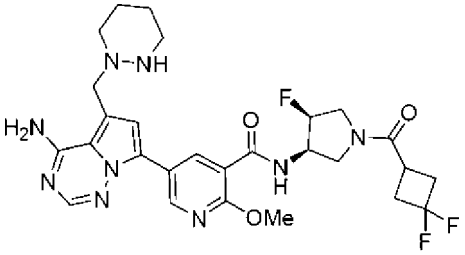
【0857】以與**實例1703**相同之方式進行製備，得到標題產物(5.0 mg，8.3 μmol，55%產率)。

MS ESI m/z 602.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.86 - 8.70 (m, 1H), 8.51 (br dd, J=11.3, 8.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.12 (s, 1H), 5.43 - 5.17 (m, 1H), 4.90 - 4.58 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.04 (br d, J=6.1 Hz, 3H), 4.01 - 3.68 (m, 3H), 3.49 - 3.34 (m, 4H), 3.31 - 3.23 (m, 1H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 2.93 (br s, 2H), 2.88 - 2.70 (m, 4H), 2.35 (br t, J=6.6 Hz, 1H)。

【0858】

實例1716：5-(4-胺基-5-((四氫噠吡-1(2H)-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基)-N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



【0859】以與**實例1703**相同之方式進行製備，得到標題產物(5.0

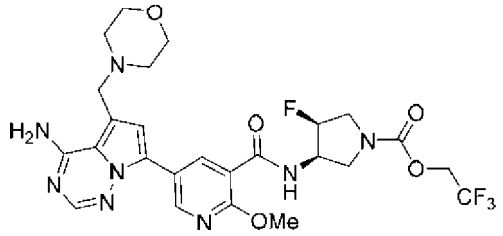
mg，8.5 μmol，18%產率)。

MS ESI m/z 588.2 $(M+H)^{+5}$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 - 8.89 (m, 1H), 8.86 - 8.74 (m, 1H), 8.51 (br t, J=8.2 Hz, 1H), 7.96 - 7.80 (m, 1H), 7.11 (br s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.82 (br s, 1H), 5.44 - 5.16 (m, 1H), 4.88 - 4.59 (m, 1H), 4.33 (br s, 1H), 4.04 (br d, J=3.4 Hz, 3H), 4.01 - 3.68 (m, 4H), 3.24 - 3.12 (m, 1H), 2.93 - 2.69 (m, 6H), 2.08 (br s, 1H), 1.95 - 1.81 (m, 4H), 1.65 (br s, 1H)。

【0860】

實例1717：(3R,4S)-3-(5-(4-胺基-5-((N-嗎啉基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸2,2,2-三氟乙酯



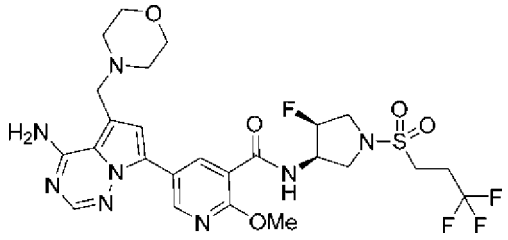
【0861】以與**實例1703**相同之方式進行製備，得到標題產物(4.0 mg，6.7 μmol，23%產率)。

MS ESI m/z 596.9 $(M+H)^{+}$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.74 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.53 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.40 - 5.16 (m, 1H), 4.87 - 4.63 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.94 - 3.61 (m, 3H), 3.56 (s, 4H), 3.33 (br d, J=10.7 Hz, 1H)。

【0862】

實例1718：5-(4-胺基-5-((N-嗎啉基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-((3,3,3-三氟丙基)磺醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



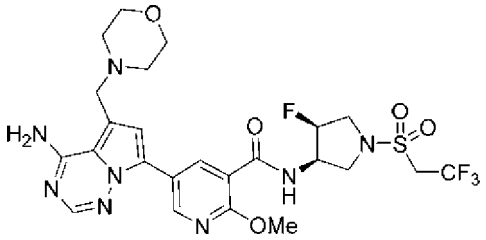
【0863】以與**實例1703**相同之方式進行製備，得到標題產物(4.0 mg，6.3 μmol，22%產率)。

MS ESI m/z 631.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65 - 9.37 (m, 1H), 8.89 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.74 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.53 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 - 7.55 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.34 (br s, 1H), 5.23 (br s, 1H), 4.88 - 4.70 (m, 1H), 4.01 (s, 4H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.74 (br s, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 7H), 3.50 - 3.42 (m, 2H), 3.35 (br t, J=9.8 Hz, 1H), 2.71 (td, J=10.5, 6.1 Hz, 3H)。

【0864】

實例1719：5-(4-胺基-5-((N-嗎啉基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-((2,2,2-三氟乙基)磺醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



【0865】以與**實例1703**相同之方式進行製備，得到標題產物(4.0

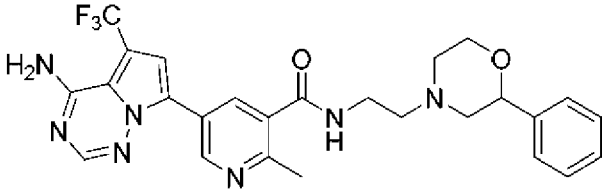
mg，6.5 μmol，22%產率)。

MS ESI m/z 617.0 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 - 8.88 (m, 1H), 8.74 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.56 (br d, J=7.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 1H), 5.38 (br d, J=3.0 Hz, 1H), 5.27 (br s, 1H), 4.86 - 4.69 (m, 1H), 4.67 - 4.52 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.87 (br t, J=9.1 Hz, 1H)。

【0866】

實例1720：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲基-N-(2-(2-苯基(N-嗎啉基))乙基)菸鹼醯胺



【0867】 **1720A**：2-(2-苯基(N-嗎啉基))乙腈：向100 mL圓底燒瓶中添加含2-苯基嗎啉(569 mg，3.49 mmol)及K_2CO_3 (530 mg，3.83 mmol)之CH_3CN (10 mL)，得到白色懸浮液。添加2-溴乙腈(0.235 mL，3.49 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。過濾混合物且真空濃縮濾液，得到呈無色稠密油狀物之所需產物(706 mg，3.49 mmol，100%產率)。

MS ESI m/z 203.0 $(M+H)^+$

【0868】 **1720B**：2-(2-苯基(N-嗎啉基))乙-1-胺：向50 mL圓底燒瓶中添加含2-(2-苯基(N-嗎啉基))乙腈(706 mg，3.49 mmol)之THF (10 mL)，得到茶色溶液。逐滴添加$LiAlH_4$ (10.47 mL，10.47 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜，持續20小時。向反應混合物中添加無水Na_2SO_4，且用水滴緩慢淬滅(釋放氣體且產生熱量!)直至無明顯鼓

泡。混合物用EtOAc稀釋且過濾。濃縮有機溶液，得到呈淡黃色油狀物之所需產物(611 mg，2.96 mmol，85%產率)，其按原樣使用。

【0869】 **1720**：將5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基菸鹼酸(33.7 mg，0.1 mmol)、BOP (66.3 mg，0.150 mmol)、2-(2-苯基(N-嗎啉基))乙-1-胺(20.63 mg，0.100 mmol)及許尼希氏鹼(0.087 mL，0.500 mmol)於DMF (0.5 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。粗反應混合物藉由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：在23% B保持0分鐘，23-63% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基-N-(2-(2-苯基(N-嗎啉基))乙基)菸鹼醯胺(11.5 mg，0.021 mmol，21%產率)。

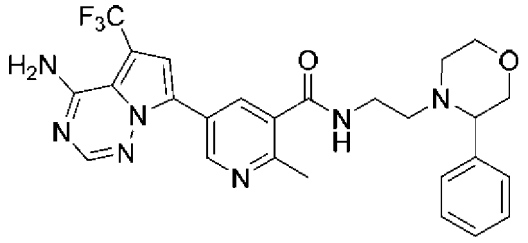
MS ESI m/z 526.3 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.48 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.33 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 7.26 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.01 - 3.90 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 12.3, 9.9 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.23 (s, 1H), 2.01 (t, J = 10.8 Hz, 1H)。

【0870】

實例1721：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-

甲基-N-(2-(3-苯基(N-嗎啉基))乙基)菸鹼醯胺



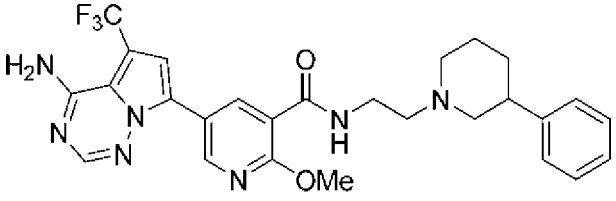
【0871】 使用2-(3-苯基(N-嗎啉基))乙-1-胺及5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基菸鹼酸，藉由**實例1720**中所描述之方法進行製備，得到標題產物(22.6 mg，0.041 mmol，41%產率)。

MS ESI m/z 526.3 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (s, 1H), 8.40 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.41 - 7.17 (m, 5H), 3.86 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 25.7 Hz, 5H), 3.42 - 3.08 (m, 5H), 2.61 (dt, J = 15.0, 8.0 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 2.07 (dt, J = 11.4, 4.9 Hz, 1H)。

【0872】

實例1722：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基-N-(2-(3-苯基哌啶-1-基)乙基)菸鹼醯胺



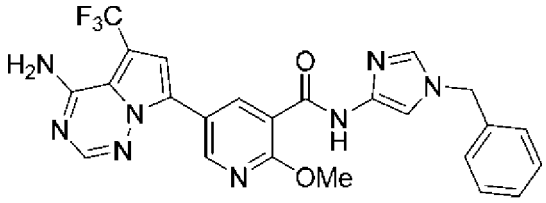
【0873】 使用鹽酸2-(3-苯基哌啶-1-基)乙-1-胺及5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸，藉由**實例1720**中所描述之方法進行製備，得到標題產物(25.0 mg，0.046，59%產率)。

MS ESI m/z 540.3 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.27 (p, J = 7.1, 6.5 Hz, 4H), 7.19 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.60 - 3.56 (m, 1H), 3.45 (dd, J = 10.3, 4.4 Hz, 1H), 3.01 - 2.90 (m, 2H), 2.76 (t, J = 14.8 Hz, 1H), 2.10 (td, J = 19.2, 18.2, 7.3 Hz, 2H), 1.84 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.76 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.63 (q, J = 12.4, 10.9 Hz, 1H), 1.52 - 1.41 (m, 1H)。

【0874】

實例1723：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(1-苯甲基-1H-咪唑-4-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



【0875】 **1723A**：1-苯甲基-1H-咪唑-4-胺：向50 mL圓底燒瓶中添加含1-苯甲基-4-硝基-1H-咪唑(450 mg，2.215 mmol)及Pd-C (236 mg，0.221 mmol)之MeOH (12 mL)，得到黑色懸浮液。在氫氣球下處理反應混合物18小時。過濾混合物且用EtOAc/MeOH洗滌。濃縮有機溶液，得到呈茶色油狀物之產物(382 mg，2.22 mmol，100%產率)。

MS ESI m/z 174.0 $(M+H)^+$。

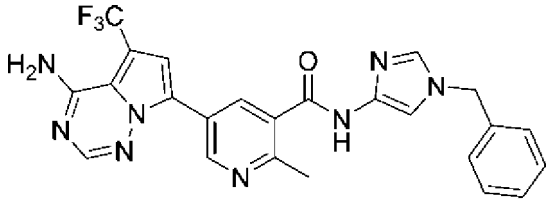
【0876】 **1723**：使用1-苯甲基-1H-咪唑-4-胺及5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸，藉由**實例1685**中所描述之方法進行製備，得到標題產物(5.9 mg，0.011 mmol，11%產率)。

MS ESI m/z 509.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.37 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 28.8, 8.0 Hz, 7H), 5.19 (s, 2H)。

【0877】

實例1724：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(1-苯甲基-1H-咪唑-4-基)-2-甲基菸鹼醯胺



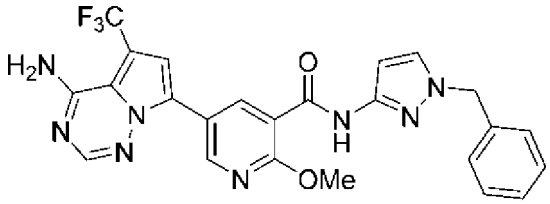
【0878】使用1-苯甲基-1H-咪唑-4-胺(**1723A**)及5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基菸鹼酸，藉由**實例1723**中所描述之方法進行製備，得到標題產物(26.0 mg，0.053 mmol，53%產率)。

MS ESI m/z 493.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.53 - 7.28 (m, 6H), 5.22 (s, 2H), 2.59 (s, 3H)。

【0879】

實例1725：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(1-苯甲基-1H-吡唑-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



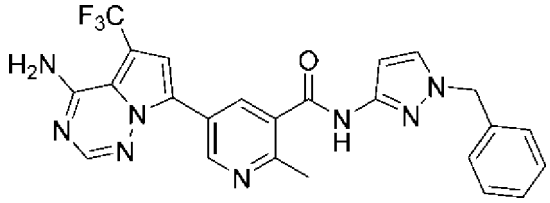
【0880】 使用1-苯甲基-1H-吡唑-3-胺及5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸，藉由**實例1723**中所描述之方法進行製備，得到標題產物(1.2 mg，0.0024 mmol，2%產率)。

MS ESI m/z 509.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.41 - 7.21 (m, 6H), 6.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.04 (s, 3H)。

【0881】

實例1726：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-(1-苯甲基-1H-吡唑-3-基)-2-甲基菸鹼醯胺



【0882】 使用1-苯甲基-1H-吡唑-3-胺及5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲基菸鹼酸，藉由**實例1723**中所描述之方法進行製備(16.6 mg，0.032 mmol，32%產率)

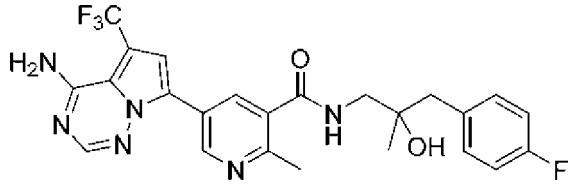
MS ESI m/z 493.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.88 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.40 - 7.17 (m, 6H), 6.68 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 2.62 (s, 3H)。

【0883】

實例1727：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-

(3-(4-氟苯基)-2-羥基-2-甲基丙基)-2-甲基菸鹼醯胺



【0884】 **1727A**：(3-(4-氟苯基)-2-羥基-2-甲基丙基)胺基甲酸第三丁酯：向50 mL圓底燒瓶中添加含(2-側氧基丙基)胺基甲酸第三丁酯(0.173 g，1 mmol)之THF (1.5 mL)，得到無色溶液。逐滴添加氯化(4-氟苯甲基)鎂(4.00 mL，1.0 mmol)。在室溫下攪拌所得澄清混合物2小時。用飽和NH_4Cl溶液淬滅反應物，且用EtOAc稀釋混合物。分離各層。有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。殘餘物直接用於下一去除保護基步驟。

【0885】 **1727B**：2,2,2-三氟乙酸1-胺基-3-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇(TFA)：向50 mL圓底燒瓶中添加含(3-(4-氟苯基)-2-羥基-2-甲基丙基)胺基甲酸第三丁酯(0.283 g，1 mmol)之CH_2Cl_2 (2 mL)，得到無色懸浮液。添加TFA (1 mL，12.98 mmol)。在室溫下攪拌所得茶黃色溶液30分鐘。汽提揮發物，得到呈茶色油狀物之所需產物。

MS ESI m/z 166.0 $(M-H_2O)^-$。

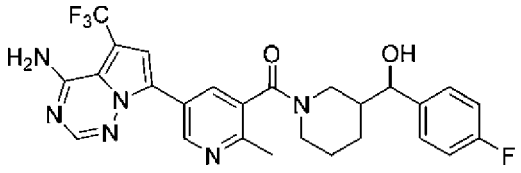
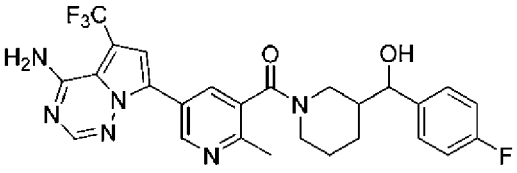
【0886】 **1727**：使用2,2,2-三氟乙酸1-胺基-3-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇及5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基菸鹼酸，藉由**實例1685**中所描述之方法進行製備，得到標題產物(3.6 mg，0.0072 mmol，7%產率)。

MS ESI m/z 503.2 $(M+H)^+$

^1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 9.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.27 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.29

(dd, J = 8.3, 5.6 Hz, 2H), 7.05 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.44 - 3.15 (m, 2H), 2.82 - 2.67 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.04 (s, 3H)。

【0887】 **實例1728及1729** (未指定非對映異構體) (5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲基吡啶-3-基)(3-((4-氟苯基)(羥基)甲基)哌啶-1-基)甲酮


及


【0888】 **1728/9A**：3-((4-氟苯基)(羥基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯：向50 mL經烘乾之圓底燒瓶中添加含3-甲醯基哌啶-1-甲酸第三丁酯(457 mg，2.143 mmol)之THF (4 mL)，得到無色溶液。在室溫下逐滴添加溴化(4-氟苯基)鎂(2.250 mL，2.250 mmol)。在室溫下攪拌混合物30分鐘。反應物用飽和NH_4Cl溶液淬滅且用EtOAc稀釋。分離各層。乾燥並濃縮有機層，得到呈無色稠密油狀物之粗產物(766 mg，xx mmol，100%質量回收率)。

MS ESI m/z 332.2 $(M+Na)^+$。

【0889】 **1728/9B**：2,2,2-三氟乙酸(4-氟苯基)(哌啶-3-基)甲醇(TFA)：向50 mL圓底燒瓶中添加含3-((4-氟苯基)(羥基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(254 mg，0.706 mmol)之CH_2Cl_2 (2 mL)，得到無色溶液。添加TFA (1 mL，12.98 mmol)。在室溫下攪拌所得茶黃色溶液30分鐘。LCMS顯示兩種非對映異構體。汽提揮發物，得到呈茶色油狀物之所需產物，其按原樣使用。

MS ESI (m/z) 210.0 $(M+H)^+$

【0890】 **1728及1729**：使用2,2,2-三氟乙酸1-胺基-3-(4-氟苯基)-

2-甲基丙-2-醇(TFA)及5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基菸鹼酸，藉由**實例1685**中所描述之方法進行製備，且藉由製備型LC/MS分離，得到標題產物(**1728**：7.0 mg，0.012 mmol，13%產率)；**1729**：15.5 mg，0.029 mmol，29%產率)。各自之NMR由於非對映異構體混合物而難以指定。

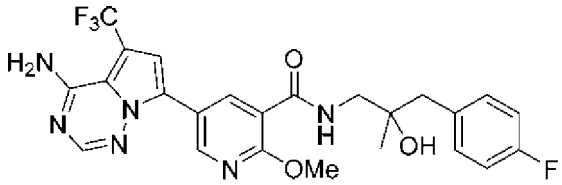
兩種產物之MS ESI m/z 529.2 $(M+H)^+$。

使用方法3之LC/MS滯留時間= 1.13分鐘

使用方法4之LC/MS滯留時間= 1.16分鐘

【0891】

實例1730：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(3-(4-氟苯基)-2-羥基-2-甲基丙基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



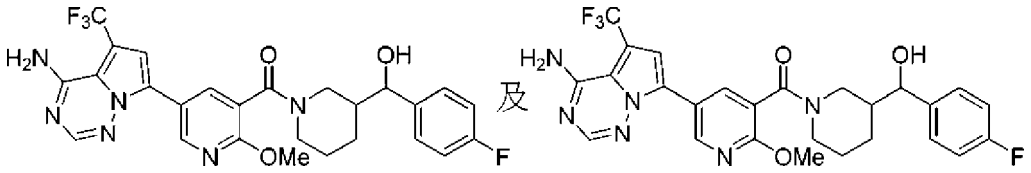
【0892】使用2,2,2-三氟乙酸1-胺基-3-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇(**1727B**)及5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸，藉由**實例1727**中所描述之方法進行製備，得到標題產物(9.4 mg，0.018 mmol，18%產率)。各自之NMR由於非對映異構體混合物而難以指定。

MS ESI m/z 519.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.3, 5.6 Hz, 2H), 7.06 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.33 (qd, J = 13.3, 5.7 Hz, 1H), 2.75 (s, 2H), 1.05 (s, 3H)。

【0893】

實例1731及**1732** (未指定非對映異構體) (5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)(3-((4-氟苯基)(羥基)甲基)哌啶-1-基)甲酮



【0894】 使用2,2,2-三氟乙酸1-胺基-3-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇(**1728B**)及5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸，藉由**實例1729/1730**中所描述之方法進行製備，且藉由製備型LC/MS分離，得到標題產物(**1731**：7.7 mg，0.014 mmol，15%產率；**1732**：11.3 mg，0.021 mmol，22%產率)。各自之NMR由於非對映異構體混合物而難以指定。

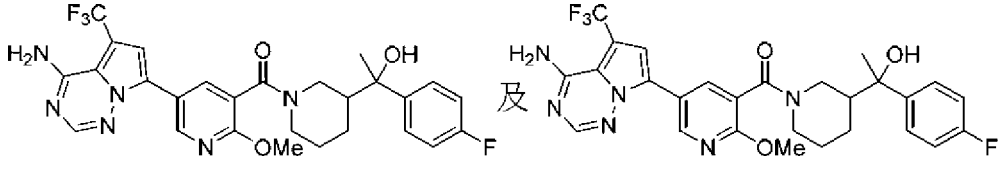
兩種產物之MS ESI m/z 529.2 $(M+H)^+$。

使用方法2之LC/MS滯留時間= 1.79分鐘

使用方法1之LC/MS滯留時間= 1.88分鐘

【0895】

實例1733及**1734** (未指定非對映異構體) (5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)(3-(1-(4-氟苯基)-1-羥乙基)哌啶-1-基)甲酮



【0896】 **1733/4A**：3-(1-(4-氟苯基)-1-羥乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯：向50 mL經烘乾之圓底燒瓶中添加含3-乙醯基哌啶-1-甲酸第三

丁酯(480 mg，2.112 mmol)之THF (4 mL)，得到無色溶液。在室溫下逐滴添加溴化(4-氟苯基)鎂(2.53 mL，2.53 mmol)。在室溫下攪拌混合物30分鐘。反應物用飽和NH_4Cl溶液淬滅且用EtOAc稀釋。分離各層。乾燥並濃縮有機層，得到呈無色稠密油狀物之粗產物(784.2 mg，100%質量回收率)。

MS ESI m/z 346.2 $(M+Na)^+$。

【0897】 **1733/4B**：2,2,2-三氟乙酸1-(4-氟苯基)-1-(哌啶-3-基)乙-1-醇(TFA)：向50 mL圓底燒瓶中添加含3-(1-(4-氟苯基)-1-羥乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(244.2 mg，0.657 mmol)之CH_2Cl_2 (1.5 mL)，得到無色溶液。添加TFA (1 mL，12.98 mmol)。在室溫下攪拌所得茶黃色溶液30分鐘。汽提揮發物，得到呈茶色油狀物之所需產物，其直接用於下一反應。

MS ESI m/z 224.0 $(M+H)^+$。

【0898】 **1733**及**1734**：使用2,2,2-三氟乙酸11-(4-氟苯基)-1-(哌啶-3-基)乙-1-醇及5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸鋰，藉由**實例1685**中所描述之方法進行製備，且藉由製備型LC/MS分離，得到標題產物(**1733**：1.8 mg，0.0028 mmol，3%產率；**1734**：1.4 mg，0.0024 mmol，3%產率)。各自之NMR由於非對映異構體混合物而難以指定。

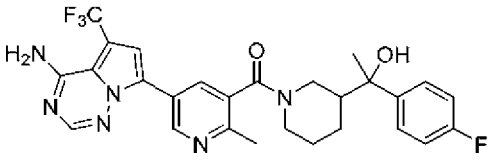
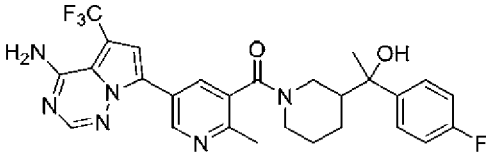
兩種產物之MS ESI m/z 559.3 $(M+H)^+$

兩種產物使用方法2之LC/MS滯留時間= 1.64分鐘

【0899】

實例1735及**1736** (未指定非對映異構體) (5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯

并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-2-甲基吡啶-3-基)(3-(1-(4-氟苯基)-1-羥乙基)哌啶-1-基)甲酮


及


【0900】 **1735**及**1736**：使用2,2,2-三氟乙酸11-(4-氟苯基)-1-(哌啶-3-基)乙-1-醇(**1733B**)及5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-2-甲基菸鹼酸，藉由**實例1729/1729**中所描述之方法進行製備，且藉由製備型LC/MS分離，得到標題產物(**1735**：2.4 mg，0.0038 mmol，4%產率；**1736**：1.0 mg，0.0018 mmol，2%產率)。各自之NMR由於非對映異構體混合物而難以指定。

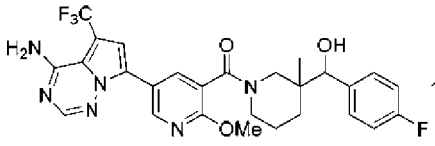
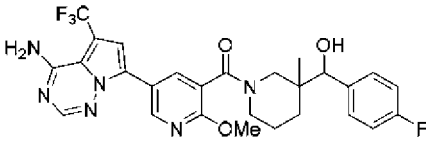
兩種產物之MS ESI m/z 543.3 (M+H)。

1735：使用方法2之LC/MS滯留時間= 1.60分鐘

1736：使用方法2之LC/MS滯留時間= 1.58分鐘

【0901】

實例1737及**1738** (未指定非對映異構體) (5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)(3-((4-氟苯基)(羥基)甲基)-3-甲基哌啶-1-基)甲酮


及


【0902】 **1737/8A**：3-甲醯基-3-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯：在氮氣下，向50 mL經烘乾之圓底燒瓶中添加含3-甲醯基哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.640 g，3 mmol)及碘代甲烷(0.563 mL，9.00 mmol)之CH_2Cl_2 (15 mL)，得到無色溶液。冷卻至0℃後，添加第三丁醇鉀(0.438 g，3.90 mmol)。30分鐘後，移除冷卻浴。在室溫下攪拌反應混合物5小

時且用鹽水淬滅。分離各層。用CH_2Cl_2萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥並濃縮，得到無色油狀物(約930 mg)。一部分粗物質直接用於下一步驟。

【0903】 **1737/8B**：3-((4-氟苯基)(羥基)甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯：向50 mL經烘乾之圓底燒瓶中添加含3-甲醯基-3-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(682 mg，3 mmol) (與無水苯共沸)之THF (8 mL)，得到無色溶液。在室溫下逐滴添加溴化(4-氟苯基)鎂(3.60 mL，3.60 mmol)。在室溫下攪拌混合物30分鐘。反應物用飽和NH_4Cl溶液淬滅且用EtOAc稀釋。分離各層。乾燥並濃縮有機層，得到呈無色稠密油狀物之粗產物(995 mg，3.0 mmol，100%質量回收率)。

MS ESI m/z 346.1 $(M+H)^+$。

【0904】 **1737/8C**：2,2,2-三氟乙酸(4-氟苯基)(3-甲基哌啶-3-基)甲醇(TFA)：向50 mL圓底燒瓶中添加含3-((4-氟苯基)(羥基)甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(320 mg，0.989 mmol)之CH_2Cl_2 (2 mL)，得到無色溶液。添加TFA (1 mL，12.98 mmol)。在室溫下攪拌所得茶黃色溶液60分鐘。汽提揮發物，得到呈茶色油狀物之所需產物(粗產物328 mg)，其直接用於下一反應。

MS ESI m/z 224.2 $(M+H)^+$。

【0905】 **1737**及**1738**：使用2,2,2-三氟乙酸(4-氟苯基)(3-甲基哌啶-3-基)甲醇及5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸鋰，藉由**實例1685**中所描述之方法進行製備，且藉由製備型LC/MS分離，得到標題產物(**1737**：7.3 mg，0.012 mmol，12%產率；**1738**：7.1 mg，0.012 mmol，12%產率)。各自之NMR由於非對

映異構體混合物而難以指定。

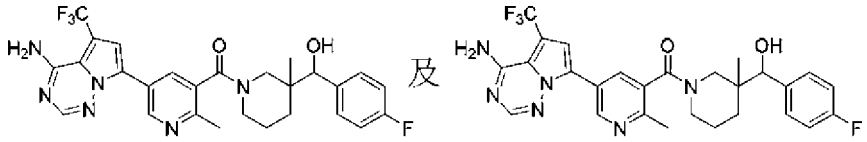
兩種產物之MS ESI m/z 559.2 $(M+H)^+$。

1737：使用方法1之LC/MS滯留時間= 1.83分鐘

1738：使用方法1之LC/MS滯留時間= 1.94分鐘

【0906】

實例1739及**1740** (未指定非對映異構體) (5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基吡啶-3-基)(3-((4-氟苯基)(羥基)甲基)-3-甲基哌啶-1-基)甲酮



【0907】 使用2,2,2-三氟乙酸(4-氟苯基)(3-甲基哌啶-3-基)甲醇(**1737C**)及5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸鋰，藉由**實例1737/1738**中所描述之方法進行製備，且藉由製備型LC/MS分離，得到標題產物(**1739**：2.3 mg，0.0042 mmol，4%產率；**1740**：8.0 mg，0.014 mmol，14%產率)。各自之NMR由於非對映異構體混合物而難以指定。

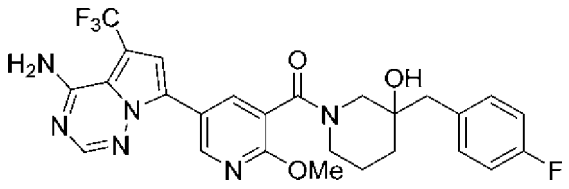
兩種產物之MS ESI m/z 543.3 $(M+H)^+$。

1739：使用方法1之LC/MS滯留時間= 1.94分鐘

1740：使用方法1之LC/MS滯留時間= 1.73分鐘

【0908】

實例1741：(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)(3-(4-氟苯甲基)-3-羥基哌啶-1-基)甲酮



【0909】 **1741A**：3-(4-氟苯甲基)-3-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯：向50 mL經烘乾之圓底燒瓶中添加含3-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯(227 mg，1.139 mmol)之THF (2 mL)，得到無色溶液。在室溫下逐滴添加氯化(4-氟苯甲基)鎂(4.78 mL，1.196 mmol)。在室溫下攪拌混合物3小時。反應物用飽和NH_4Cl溶液淬滅且用EtOAc稀釋。分離各層。乾燥並濃縮有機層，得到呈無色稠密油狀物之粗產物(317 mg，1.02 mmol，90%粗產物)，其按原樣使用。

【0910】 **1741B**：2,2,2-三氟乙酸3-(4-氟苯甲基)哌啶-3-醇(TFA)：在50 mL圓底燒瓶中為含3-(4-氟苯甲基)-3-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯(317 mg，1.025 mmol)之CH_2Cl_2 (2 mL)，得到無色溶液。添加TFA (1 mL，12.98 mmol)。在室溫下攪拌所得茶黃色溶液60分鐘。汽提揮發物，得到呈深色油狀物之所需產物(粗產物375 mg)，其按原樣直接使用。

MS ESI m/z 210.2 $(M+H)^+$。

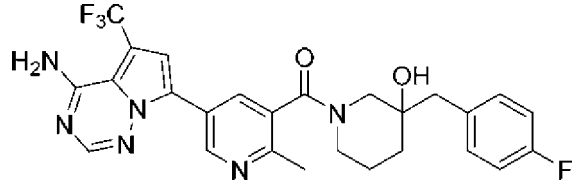
【0911】 **1741**：使用2,2,2-三氟乙酸3-(4-氟苯甲基)哌啶-3-醇及5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸鋰，藉由**實例1685**中所描述之方法進行製備，且藉由製備型LC/MS分離。NMR由於非對映異構體混合物而難以指定。

MS ESI m/z 545.2 $(M+H)^+$

使用方法2之LC/MS滯留時間= 1.86分鐘

【0912】

實例1742：(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基吡啶-3-基)(3-(4-氟苯甲基)-3-羥基哌啶-1-基)甲酮



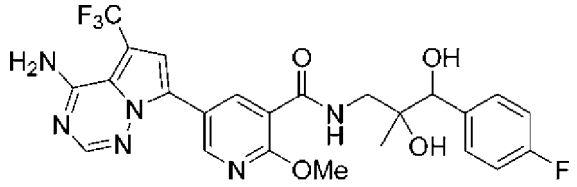
【0913】 使用2,2,2-三氟乙酸3-(4-氟苯甲基)哌啶-3-醇(**1741B**)及5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基菸鹼酸，藉由**實例1741**中所描述之方法進行製備，得到標題產物(9.1 mg，0.017 mmol，17%產率)。

MS ESI m/z 529.2 $(M+H)^+$

使用方法2之LC/MS滯留時間= 1.69分鐘

【0914】

實例1743：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(3-(4-氟苯基)-2,3-二羥基-2-甲基丙基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



【0915】 **1743A**：1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-烯-1-醇：向250 mL經烘乾之圓底燒瓶中添加含4-氟苯甲醛(1.24 g，9.99 mmol)之THF (20 mL)，得到無色溶液。在室溫下逐滴添加溴化丙-1-烯-2-基鎂(22 mL，10.99 mmol)。在室溫下攪拌混合物30分鐘。反應物用飽和NH_4Cl溶液淬滅且用EtOAc稀釋。分離各層。乾燥並濃縮有機層，得到呈淺茶色油狀物之粗產物(粗產物：2.12 g)。保留一半，且一半(1.06 g)用於下一反應。

【0916】 **1743B**：(4-氟苯基)(2-甲基環氧乙烷-2-基)甲醇：向250

mL經烘乾之圓底燒瓶中添加含1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-烯-1-醇(831 mg，5 mmol)之CH_2Cl_2 (20 mL)，得到無色溶液。隔夜添加mCPBA (863 mg，5.00 mmol)，持續16小時。用醚及水稀釋反應混合物。分離各層。用$NaHCO_3$溶液及鹽水洗滌有機層三次。隨後乾燥並濃縮有機溶液，得到呈淡黃色油狀物之粗產物(836 mg，4.59 mmol，兩個步驟之粗產率為92%)。

【0917】 **1743C**：3-胺基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙烷-1,2-二醇：向20 mL壓力小瓶中添加(4-氟苯基)(2-甲基環氧乙烷-2-基)甲醇(274 mg，1.504 mmol)，且添加含7 N氨水之MeOH (2 mL，14.00 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，且隨後在65℃下加熱5小時。真空移除揮發物，留下呈淺茶色稠密油狀物之粗製所需產物(200 mg，1.0 mmol，67%產率)。

MS ESI m/z 200.1 $(M+H)^+$。

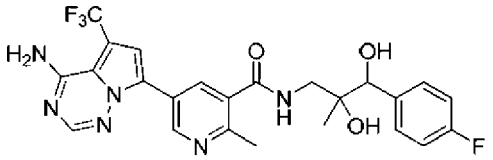
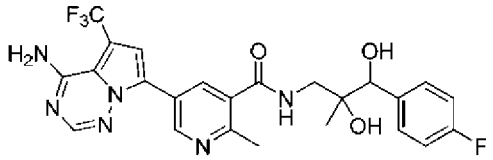
【0918】 **1743**：使用3-胺基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙烷-1,2-二醇及5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸鋰，藉由**實例1685**中所描述之方法進行製備，得到標題產物(20.0 mg，0.036 mmol，36%產率)。

MS ESI m/z 535.1 $(M+H)^+$

^1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 9.01 - 8.77 (m, 3H), 8.46 (d, J = 33.5 Hz, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.45 (ddd, J = 8.5, 5.5, 2.6 Hz, 2H), 7.11 (dtd, J = 9.0, 7.1, 6.1, 3.4 Hz, 2H), 5.58 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.71 - 4.51 (m, 2H), 4.09 (dd, J = 10.7, 1.8 Hz, 3H), 1.12 - 0.90 (m, 3H) (兩種非對映異構體之混合物)。

【0919】

實例1744及**1745**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-N-(3-(4-氟苯基)-2,3-二羥基-2-甲基丙基)-2-甲基菸鹼醯胺


及


【0920】使用3-胺基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙烷-1,2-二醇(**1743C**)及5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-2-甲基菸鹼酸，藉由**實例1743**中所描述之方法進行製備，且藉由製備型LC/MS分離，得到標題產物(**1744**：12.8 mg，0.025 mmol，25%產率；**1745**：9.8 mg，0.018 mmol，18%產率)。

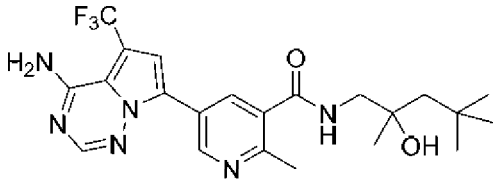
兩種產物之MS ESI m/z 519.3 $(M+H)^+$

1744：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.35 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 2H), 7.11 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.52 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.52 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 0.93 (s, 3H)。

1745：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.21 - 8.13 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.14 - 7.09 (m, 2H), 5.38 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.05 (s, 3H)。

【0921】

實例1746：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-N-(2-羥基-2,4,4-三甲基戊基)-2-甲基菸鹼醯胺



【0922】 **1746A**：2-甲基-2-新戊基環氧乙烷：向500 mL圓底燒瓶中添加含2,4,4-三甲基戊-1-烯(2.93 g，26.1 mmol)之CH_2Cl_2 (80 mL)，得到無色溶液。添加mCPBA (5.85 g，26.1 mmol)，接著添加碳酸氫鈉(2.193 g，26.1 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜，持續16小時。用醚及水稀釋反應混合物。分離各層。用$NaHCO_3$溶液及鹽水洗滌有機層三次。隨後乾燥並濃縮有機溶液，得到呈無色油狀物之粗產物(3.39 g，26.1 mmol，100%粗產率)。

【0923】 **1755**：1-胺基-2,4,4-三甲基戊-2-醇：向75 mL壓力瓶中添加2-甲基-2-新戊基環氧乙烷(1.07 g，8.35 mmol)，且添加含7 N氨水之甲醇(15 mL，105 mmol)。在62℃下攪拌混合物隔夜，持續18小時。真空移除揮發物，得到呈淺茶色油狀物之所需產物(620 mg，51%)。其不經進一步純化即使用。

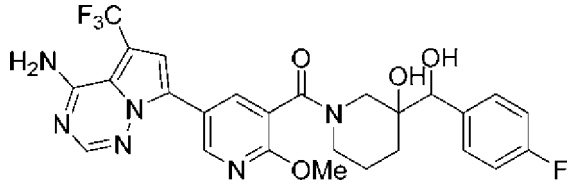
【0924】 **1755**：使用1-胺基-2,4,4-三甲基戊-2-醇及5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-2-甲基菸鹼酸，藉由**實例1685**中所描述之方法進行製備，得到標題產物(13.3 mg，0.029 mmol，29%產率)。

MS ESI m/z 465.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ δ 9.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.31 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 3.40 - 3.11 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.56 - 1.37 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.01 (s, 9H)。

【0925】

實例1747：(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)(3-((4-氟苯基)(羥基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)甲酮



【0926】 **1747A**：3-(4-氟苯甲醯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯：向50 mL圓底燒瓶中添加含3-((4-氟苯基)(羥基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**1728A**) (577 mg，1.604 mmol)之CH_2Cl_2 (6 mL)，得到無色溶液。逐份添加戴斯-馬丁高碘烷(1701 mg，4.01 mmol)。在室溫下攪拌混合物3小時。用$NaHCO_3$溶液(混合有一些亞硫酸氫鈉)處理反應混合物。分離各層。用CH_2Cl_2萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由達至50% EtOAc/己烷之矽膠層析純化殘餘物，得到呈白色固體狀之所需產物(336.4 mg，1.09 mmol，兩個步驟68%)。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 - 7.98 (m, 2H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 4.22 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.38 (s, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.78 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.85 - 1.66 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 一個可交換質子不可見。

【0927】 **1747B**：3-(4-氟苯甲醯基)-3-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯：向50 mL圓底燒瓶中添加含3-(4-氟苯甲醯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(151 mg，0.491 mmol)、Cs_2CO_3 (160 mg，0.491 mmol)及亞磷酸三乙酯(0.172 mL，0.983 mmol)之DMSO (2 mL)，得到白色懸浮液。在1個大氣壓氧氣(氣球)下攪拌混合物3.5天(80小時)。用水及EtOAc稀釋混合物。分離各層。用EtOAc萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，

經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由達至50% EtOAc/己烷之矽膠層析純化殘餘物，得到呈白色固體狀之所需產物(123 mg，0.38 mmol，77%產率)。

MS ESI m/z 346.1 $(M+Na)^+$

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 - 8.19 (m, 2H), 7.14 - 7.03 (m, 2H), 4.23 - 3.91 (m, 2H), 3.38 (br, 1H), 2.87 (ddd, J = 13.7, 11.4, 3.2 Hz, 1H), 2.10 - 1.83 (m, 3H), 1.58 (d, J = 31.4 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.37 - 1.27 (m, 1H)。

【0928】 **1747C**：3-((4-氟苯基)(羥基)甲基)-3-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯：向20 mL圓底燒瓶中添加含3-(4-氟苯甲醯基)-3-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯(100 mg，0.309 mmol)之MeOH (1 mL)，得到黃色溶液。添加$NaBH_4$ (46.8 mg，1.237 mmol)。攪拌混合物60分鐘。汽提揮發物。將殘餘物分配於水與EtOAc之間。分離各層。用EtOAc萃取水層兩次。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥並濃縮，得到白色固體(101 mg，0.31 mmol，100%產率)。

MS ESI m/z 348.1 $(M+Na)^+$。

【0929】 **1747D**：2,2,2-三氟乙酸3-((4-氟苯基)(羥基)甲基)哌啶-3-醇(TFA)：向50 mL圓底燒瓶中添加含3-((4-氟苯基)(羥基)甲基)-3-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯(101 mg，0.310 mmol)之CH_2Cl_2 (2 mL)，得到無色溶液。添加TFA (1 mL，12.98 mmol)。在室溫下攪拌所得茶黃色溶液60分鐘。汽提揮發物，得到呈茶色油狀物之所需產物(粗產物120 mg)，其按原樣直接使用。

MS ESI m/z 226.0 $(M+H)^+$。

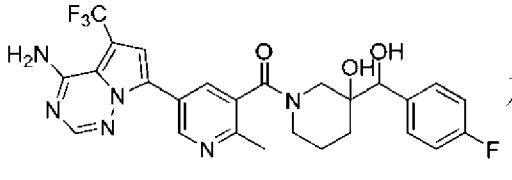
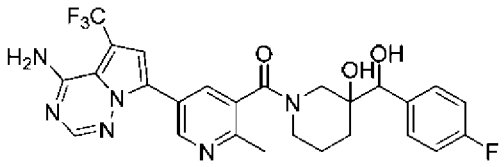
【0930】 **1747**：使用2,2,2-三氟乙酸3-((4-氟苯基)(羥基)甲基)哌啶-3-醇及5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸鋰，藉由**實例1685**中所描述之方法進行製備，且藉由製備型LC/MS分離，得到標題產物(16.7 mg，0.028 mmol，37%產率)。

MS ESI m/z 561.1 $(M+H)^+$

使用方法1之LC/MS滯留時間= 1.1分鐘

【0931】

實例1748及**1749**：(未指定非對映異構體) (5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基吡啶-3-基)(3-((4-氟苯基)(羥基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)甲酮


及


【0932】 使用2,2,2-三氟乙酸3-((4-氟苯基)(羥基)甲基)哌啶-3-醇(**1747D**)及5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基菸鹼酸，藉由**實例1747**中所描述之方法進行製備，且藉由製備型LC/MS分離，得到標題產物(**1748**：15.0 mg，0.027 mmol，34%產率；**1749**：8.2 mg，0.014 mmol，18%產率)。各自之NMR由於非對映異構體混合物而難以指定。

兩種產物之MS ESI m/z 545.1 $(M+H)^+$。

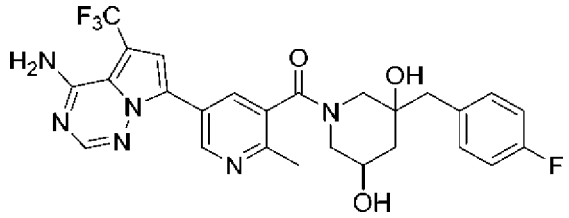
1748：使用方法2之LC/MS滯留時間= 1.51分鐘

1749：使用方法1之LC/MS滯留時間= 1.54分鐘

【0933】

實例1750：(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-

甲基吡啶-3-基)(3-(4-氟苯甲基)-3,5-二羥基哌啶-1-基)甲酮



【0934】 **1750A**：3-(4-氟苯甲基)-3-羥基-5-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯：向烘乾之50 mL圓底燒瓶中添加含3,5-二側氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯(580 mg，2.72 mmol)之THF (5 mL)，得到黃色懸浮液。在氮氣下添加NaH (163 mg，4.08 mmol)。在氮氣下攪拌混合物30分鐘。添加氯化(4-氟苯甲基)鎂(16.32 mL，4.08 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，且隨後在60℃下攪拌3小時。用藉由飽和NH_4Cl溶液緩慢淬滅反應物，且用EtOAc稀釋混合物。分離各層。用EtOAc萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由達至60% EtOAc/己烷之矽膠層析純化殘餘物，得到呈淺茶色稠密油狀物之所需產物(220 mg，0.68 mmol，25%)。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 - 7.18 (m, 2H), 7.09 - 7.01 (m, 2H), 4.14 (td, J = 11.2, 9.3, 6.5 Hz, 1H), 4.01 - 3.70 (m, 2H), 3.53 - 3.34 (m, 1H), 2.91 - 2.82 (m, 2H), 2.56 - 2.45 (m, 2H), 2.18 - 1.88 (br, 1H), 1.46 (s, 9H)。

【0935】 **1750B**：3-(4-氟苯甲基)-3,5-二羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯：向20 mL圓底燒瓶中添加含3-(4-氟苯甲基)-3-羥基-5-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯(88.9 mg，0.275 mmol)之MeOH (1 mL)，得到黃色溶液。添加$NaBH_4$ (41.6 mg，1.100 mmol)。攪拌混合物60分鐘。汽提揮發物。將殘餘物分配於水與EtOAc之間。分離各層。用EtOAc萃取水層兩次。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥並濃縮，得到茶色

油狀物(85 mg，0.026 mmol，95%)，其按原樣使用。

MS ESI m/z 348.1 $(M+Na)^+$。

【0936】 **1750C**：2,2,2-三氟乙酸3-(4-氟苯甲基)哌啶-3,5-二醇(TFA)：向50 mL圓底燒瓶中添加含3-(4-氟苯甲基)-3,5-二羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯(83 mg，0.255 mmol)之CH_2Cl_2 (2 mL)，得到無色溶液。添加TFA (1 mL，12.98 mmol)。在室溫下攪拌所得茶黃色溶液60分鐘。汽提揮發物，得到呈茶色油狀物之所需產物(粗產物100 mg)，其按原樣直接使用。

MS ESI m/z 226.0 $(M+H)^+$。

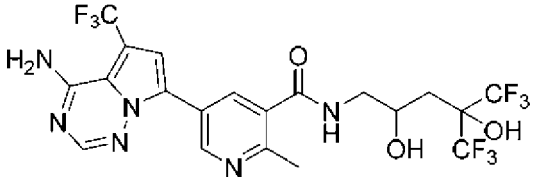
【0937】 **1750**：使用2,2,2-三氟乙酸3-(4-氟苯甲基)哌啶-3,5-二醇及5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基菸鹼酸，藉由**實例1685**中所描述之方法進行製備，得到標題產物(9.8 mg，0.017 mmol，27%產率)。

MS ESI m/z 544.9 $(M+H)^+$

使用方法2之LC/MS滯留時間= 0.88分鐘

【0938】

實例1751：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基-N-(5,5,5-三氟-2,4-二羥基-4-(三氟甲基)戊基)菸鹼醯胺



【0939】 **1751A**：1,1,1,3,3,3-六氟-2-(環氧乙烷-2-基甲基)丙-2-醇：向250 mL圓底燒瓶中添加含1,1,1-三氟-2-(三氟甲基)戊-4-烯-2-醇(1.37 g，6.58 mmol)之CH_2Cl_2 (20 mL)，得到無色溶液。添加mCPBA

(1.475 g，6.58 mmol)，接著添加碳酸氫鈉(0.553 g，6.58 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜，持續16小時。用醚及水稀釋反應混合物。分離各層。用$NaHCO_3$溶液及鹽水洗滌有機層三次。隨後乾燥並濃縮有機溶液，得到呈無色油狀物之粗產物(1 g，粗產物68%，產物可極具揮發性或可溶於水)。粗產物直接用於下一步驟。

【0940】 **1751B**：5-胺基-1,1,1-三氟-2-(三氟甲基)戊烷-2,4-二醇：向75 mL壓力瓶中添加1,1,1,3,3,3-六氟-2-(環氧乙烷-2-基甲基)丙-2-醇(1 g，4.46 mmol)，且添加含7 N氨水之MeOH (15 mL，105 mmol)。在62℃下攪拌混合物隔夜，持續18小時。真空移除揮發物，得到呈淺茶色固體狀之所需產物(470 mg，1.95 mmol，44%產率)。其不經進一步純化即使用。

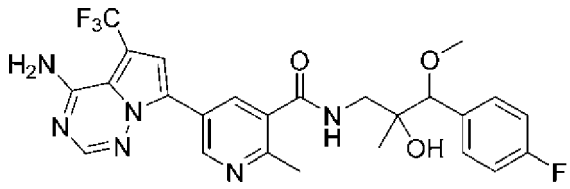
【0941】 **1751**：使用5-胺基-1,1,1-三氟-2-(三氟甲基)戊烷-2,4-二醇及5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基菸鹼酸，藉由**實例1685**中所描述之方法進行製備，得到標題產物(13.0 mg，0.023 mmol，23%產率)。

MS ESI m/z 561.0 $(M+H)^+$

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.17 (s, 1H), 8.63 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.45 - 3.24 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.19 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H)。

【0942】

實例1752：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(3-(4-氟苯基)-2-羥基-3-甲氧基-2-甲基丙基)-2-甲基菸鹼醯胺



【0943】 **1752A**：2-((4-氟苯基)(甲氧基)甲基)-2-甲基環氧乙烷：向50 mL經烘乾之圓底燒瓶中添加含(4-氟苯基)(2-甲基環氧乙烷-2-基)甲醇(**1743B**) (342 mg，1.877 mmol)之THF (4 mL)，得到無色溶液。添加NaH (225 mg，5.63 mmol)。在室溫下攪拌混合物5分鐘，且添加MeI (0.352 mL，5.63 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜，持續16小時。用飽和NH_4Cl溶液緩慢淬滅反應物(釋放氣體!)。用EtOAc及水稀釋反應混合物。分離各層。用鹽水洗滌有機層。隨後乾燥並濃縮有機溶液，得到呈淡黃色油狀物之粗產物(440 mg，1.88 mmol，粗產物>100%質量)。

【0944】 **1752B**：3-胺基-1-(4-氟苯基)-1-甲氧基-2-甲基丙-2-醇：向20 mL壓力小瓶中添加2-((4-氟苯基)(甲氧基)甲基)-2-甲基環氧乙烷(0.184 g，0.939 mmol)，且添加含7 N氨水之MeOH (2 mL，14.00 mmol)。在65℃下攪拌混合物隔夜，持續18小時。真空移除揮發物，留下呈淺茶色稠密油狀物之粗製所需產物(211 mg，0.094 mmol，100%產率)。

MS ESI m/z 214.1 $(M+H)^+$。

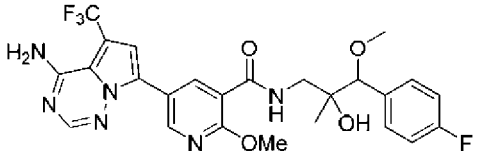
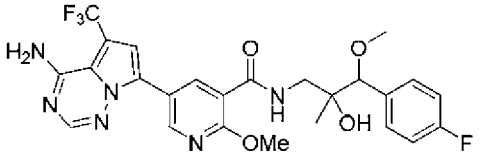
【0945】 **1752**：使用3-胺基-1-(4-氟苯基)-1-甲氧基-2-甲基丙-2-醇及5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲基菸鹼酸，藉由**實例1685**中所描述之方法進行製備，得到標題產物(8.3 mg，0.015 mmol，15%產率)。

MS ESI m/z 533.0 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.34 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 8.4, 5.8 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 0.96 (s, 3H) 由於溶劑抑制丟失4個質子。

【0946】

實例1753及**1754**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-(3-(4-氟苯基)-2-羥基-3-甲氧基-2-甲基丙基)-2-甲氧基菸鹼醯胺


及


【0947】使用3-胺基-1-(4-氟苯基)-1-甲氧基-2-甲基丙-2-醇(**1752B**)及5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸鋰，藉由**實例1752**中所描述之方法進行製備，且藉由製備型LC/MS分離，得到標題產物(**1753**：3.1 mg，0.0057 mmol，5.7%產率；**1754**：2.0 mg，0.035 mmol，3.5%產率)。

1753：MS ESI m/z 549.1 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.90 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 8.39 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.36 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.16 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 0.93 (s, 3H) (由於溶劑抑制丟失五個質子)。

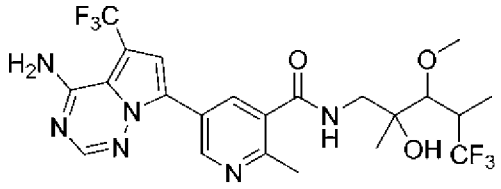
1754：MS ESI m/z 549.1 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.90 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 8.39 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.36 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.18

(t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.16 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。

【0948】

實例1755：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲基-N-(5,5,5-三氟-2-羥基-3-甲氧基-2,4-二甲基戊基)菸鹼醯胺



【0949】 **1755A**：5,5,5-三氟-2,4-二甲基戊-1-烯-3-醇：向50 mL經烘乾之圓底燒瓶中添加含3,3,3-三氟-2-甲基丙醛(636 mg，5.04 mmol)之THF (5 mL)，得到無色溶液。在室溫下逐滴添加溴化丙-1-烯-2-基鎂(12.11 mL，6.05 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。反應物用飽和NH_4Cl溶液淬滅且用Et_2O稀釋。分離各層。乾燥並濃縮有機層，得到呈淺茶色油狀物之粗產物(578 mg，68%)。物質可極具揮發性，且在室溫下進行室內真空可蒸發掉一些產物。該物質直接用於下一步驟。

【0950】 **1755B**：3,3,3-三氟-2-甲基-1-(2-甲基環氧乙烷-2-基)丙-1-醇：向50 mL圓底燒瓶中添加含5,5,5-三氟-2,4-二甲基戊-1-烯-3-醇(578 mg，3.44 mmol)之CH_2Cl_2 (10 mL)，得到無色溶液。添加mCPBA (770 mg，3.44 mmol)，接著添加碳酸氫鈉(289 mg，3.44 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。用醚及水稀釋反應混合物。分離各層。用$NaHCO_3$溶液及鹽水洗滌有機層三次。隨後乾燥並濃縮有機溶液，得到呈無色油狀物之粗產物(520 mg，2.82 mmol，兩個步驟之粗產率為82%)。

【0951】 **1755C**：2-甲基-2-(3,3,3-三氟-1-甲氧基-2-甲基丙基)環氧乙烷：向50 mL經烘乾之圓底燒瓶中添加含3,3,3-三氟-2-甲基-1-(2-甲基環氧乙烷-2-基)丙-1-醇(226 mg，1.227 mmol)之THF (3 mL)，得到無色溶液。添加NaH (147 mg，3.68 mmol)。在室溫下攪拌混合物5分鐘，且添加MeI (0.230 mL，3.68 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。用飽和NH_4Cl溶液緩慢淬滅反應物(釋放氣體!)。用EtOAc及水稀釋反應混合物。分離各層。有機層用鹽水洗滌，乾燥並濃縮，得到呈淡黃色油狀物之粗產物(400 mg，1.23 mmol，100%質量回收率，留有一些溶劑)，其用於下一步驟。

【0952】 **1755D**：1-胺基-5,5,5-三氟-3-甲氧基-2,4-二甲基戊-2-醇：向20 mL壓力小瓶中添加2-甲基-2-(3,3,3-三氟-1-甲氧基-2-甲基丙基)環氧乙烷(243 mg，1.227 mmol) (粗物質)，且添加含7 N氨水之MeOH (2 mL，14 mmol)。在65℃下攪拌混合物18小時。真空移除揮發物，留下呈淺茶色稠密油狀物之粗製所需產物(135 mg，0.63 mmol，51%產率)。

MS ESI m/z 214.1 (M+H)

【0953】 **1755**：使用1-胺基-5,5,5-三氟-3-甲氧基-2,4-二甲基戊-2-醇及5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基菸鹼酸，藉由**實例1685**中所描述之方法進行製備，得到標題產物(9.7 mg，0.018 mmol，18%產率)。

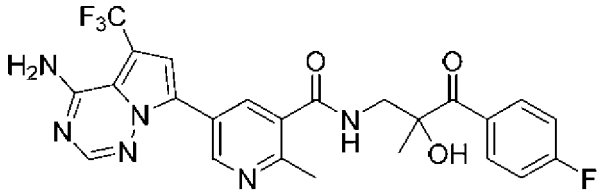
MS ESI m/z 535.3 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.15 (s, 1H), 8.44 - 8.29 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.67 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 72.4 Hz, 1H), 2.90

(dd, J = 15.2, 8.0 Hz, 2H), 2.57 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 1.18 - 1.04 (m, 7H) (兩種非對映異構體之混合物：約2/1)。

【0954】

實例1756：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(3-(4-氟苯基)-2-羥基-2-甲基-3-側氧基丙基)-2-甲基菸鹼醯胺



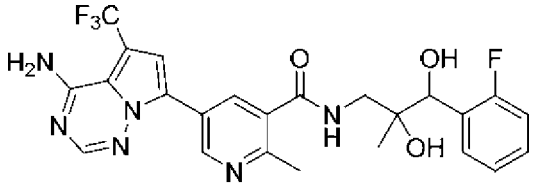
【0955】將5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(3-(4-氟苯基)-2,3-二羥基-2-甲基丙基)-2-甲基菸鹼醯胺(**實例1753**) (87 mg，0.168 mmol)及IBX (70.5 mg，0.252 mmol)於DMSO (1 mL)中之混合物在室溫下攪拌16小時。藉由製備型LC/MS純化粗產物，得到標題產物(18.0 mg，0.033 mmol，20%產率)。

MS ESI m/z 517.1 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.13 (s, 1H), 8.52 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.27 (q, J = 5.7 Hz, 3H), 8.17 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.29 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.80 - 3.60 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.46 (s, 3H)。

【0956】

實例1757：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(3-(2-氟苯基)-2,3-二羥基-2-甲基丙基)-2-甲基菸鹼醯胺



【0957】**1757A**：1-(2-氟苯基)-2-甲基丙-2-烯-1-醇：向50 mL經

烘乾之圓底燒瓶中添加含2-氟苯甲醛(0.601 g，4.84 mmol)之THF (10 mL)，得到無色溶液。歷時1小時，在室溫下逐滴添加溴化丙-1-烯-2-基鎂(10.7 mL，5.33 mmol)。反應物用飽和NH_4Cl溶液淬滅且用EtOAc稀釋。分離各層。乾燥並濃縮有機層，得到呈淺色油狀物之粗產物(粗產物：0.928 g，4.84 mmol，100%產率)。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (td, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.17 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.05 (ddd, J = 10.4, 8.2, 1.2 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.21 (dt, J = 1.5, 0.8 Hz, 1H), 5.00 (q, J = 1.4 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 0.7 Hz, 3H)；

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -119.07。

【0958】 **1757B**：(2-氟苯基)(2-甲基環氧乙烷-2-基)甲醇：向250 mL經烘乾之圓底燒瓶中添加含1-(2-氟苯基)-2-甲基丙-2-烯-1-醇(804 mg，4.84 mmol)之CH_2Cl_2 (20 mL)，得到無色溶液。添加mCPBA (1085 mg，4.84 mmol)，接著添加碳酸氫鈉(407 mg，4.84 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。用醚及水稀釋反應混合物。分離各層。用$NaHCO_3$溶液及鹽水洗滌有機層三次。隨後乾燥並濃縮有機溶液，得到呈淺色油狀物之粗產物(830 mg，4.56 mmol，兩個步驟之粗產率為94%，非對映異構體之比率接近1/1)。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 - 6.96 (m, 4H), 5.28 - 4.74 (m, 1H), 3.34 - 3.04 (m, 1H), 2.86 - 2.46 (m, 2H), 1.42 - 1.08 (m, 3H)；

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -117.64, -117.84。

【0959】 **1757C**：3-胺基-1-(2-氟苯基)-2-甲基丙烷-1,2-二醇：向20 mL壓力小瓶中添加(2-氟苯基)(2-甲基環氧乙烷-2-基)甲醇(307

mg，1.685 mmol)，且添加含7 N氨水之MeOH (3 mL，21.00 mmol)。在65℃下攪拌混合物18小時。真空移除揮發物，留下呈淺茶色稠密油狀物之粗製所需產物(340 mg，1.69 mmol，100%產率)。其按原樣直接使用。

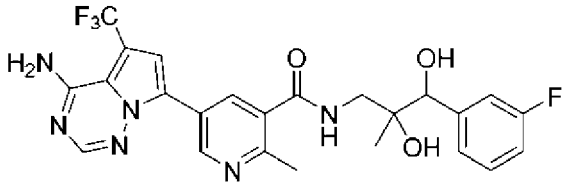
【0960】 **1757**：使用3-胺基-1-(2-氟苯基)-2-甲基丙烷-1,2-二醇及5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸鋰，藉由**實例1685**中所描述之方法進行製備。NMR由於非對映異構體混合物而難以指定。

MS ESI m/z 519.2 (M+H)

使用方法2之LC/MS滯留時間= 1.35分鐘

【0961】

實例1758：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(3-(3-氟苯基)-2,3-二羥基-2-甲基丙基)-2-甲基菸鹼醯胺



【0962】 **1758A**：1-(3-氟苯基)-2-甲基丙-2-烯-1-醇：向50 mL經烘乾之圓底燒瓶中添加含3-氟苯甲醛(0.611 g，4.92 mmol)之THF (10 mL)，得到無色溶液。歷時1小時，在室溫下逐滴添加溴化丙-1-烯-2-基鎂(10.83 mL，5.42 mmol)。反應物用飽和NH_4Cl溶液淬滅且用EtOAc稀釋。分離各層。乾燥並濃縮有機層，得到呈淺色油狀物之粗產物(0.988 g，4.92 mmol，100%粗產率，剩餘一些溶劑)。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 - 7.26 (m, 1H), 7.20 - 7.08 (m, 2H), 6.98 (tdd, J = 8.5, 2.7, 1.0 Hz, 1H), 5.21 (dt, J = 1.7, 0.9 Hz, 1H),

5.16 (s, 1H), 4.99 (td, J = 1.6, 0.7 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 1.1 Hz, 3H)；

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -113.15。

【0963】 **1758B**：(3-氟苯基)(2-甲基環氧乙烷-2-基)甲醇：向250 mL經烘乾之圓底燒瓶中添加含1-(3-氟苯基)-2-甲基丙-2-烯-1-醇(818 mg，4.92 mmol)之CH_2Cl_2 (20 mL)，得到無色溶液。添加mCPBA (1103 mg，4.92 mmol)，接著添加碳酸氫鈉(413 mg，4.92 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。用醚及水稀釋反應混合物。分離各層。用$NaHCO_3$溶液及鹽水洗滌有機層三次。隨後乾燥並濃縮有機溶液，得到呈淡黃色油狀物之粗產物(893 mg，4.92 mmol，兩個步驟之粗產率為100%，兩種非對映異構體之比率為約1/1)。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 - 6.88 (m, 4H), 4.61 (d, J = 105.3 Hz, 1H), 3.23 - 2.98 (m, 1H), 2.81 - 2.45 (m, 2H), 1.33 - 1.17 (m, 3H)；

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -112.61, -112.73。

【0964】 **1758C**：3-胺基-1-(3-氟苯基)-2-甲基丙烷-1,2-二醇：向20 mL壓力小瓶中添加(3-氟苯基)(2-甲基環氧乙烷-2-基)甲醇(309 mg，1.696 mmol)，且添加含7 N氨水之MeOH (3 mL，21.00 mmol)。在65℃下攪拌混合物18小時。真空移除揮發物，留下呈淺茶色稠密油狀物之粗製所需產物(400 mg，1.70 mmol，100%質量回收率)。其按原樣使用。

【0965】 **1758**：使用3-胺基-1-(3-氟苯基)-2-甲基丙烷-1,2-二醇及5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸鋰，藉由**實例1685**中所描述之方法進行製備，得到標題產物

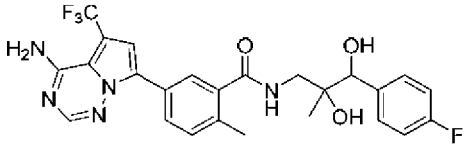
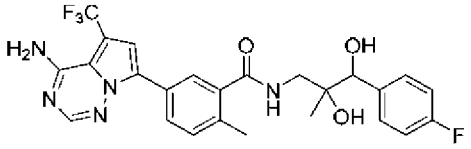
(13.0 mg，0.025 mmol，25%產率)。

MS ESI m/z 519.1 (M+H)

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 9.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.33 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 2H), 7.05 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.21 - 3.11 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.03 (s, 3H); 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -73.93。

【0966】

實例1759及**1760**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(3-(4-氟苯基)-2,3-二羥基-2-甲基丙基)-2-甲基苯甲醯胺


及


【0967】使用3-胺基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙烷-1,2-二醇(**1743C**)及5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基苯甲酸，藉由**實例1743**中所描述之方法進行製備，且藉由製備型LC/MS分離，得到標題產物(**1759**：6.1 mg，0.012 mmol，12%產率)；**1760**：10.7 mg，0.020 mmol，20%產率)。

兩種產物之MS ESI m/z 518.0 (M+H)

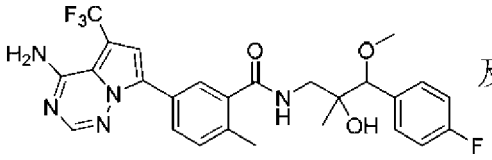
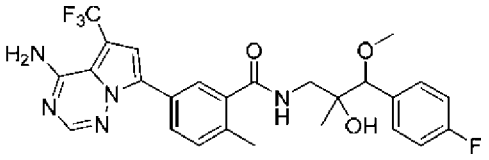
1759：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.13 (s, 1H), 8.03 - 7.98 (m, 2H), 7.92 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.4, 5.7 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.38 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.56 - 4.40 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。

1760：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.14 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 8.5, 5.6 Hz, 2H),

7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.53 - 3.36 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)。

【0968】

實例1761及**1762**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(3-(4-氟苯基)-2-羥基-3-甲氧基-2-甲基丙基)-2-甲基苯甲醯胺


及


【0969】使用3-胺基-1-(4-氟苯基)-1-甲氧基-2-甲基丙-2-醇(**1752B**)及5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基苯甲酸，藉由**實例1752**中所描述之方法進行製備，且藉由製備型LC/MS分離，得到標題產物(**1761**：7.9 mg，0.014 mmol，14%產率；**1762**：16.1 mg，0.030 mmol，30%產率)。

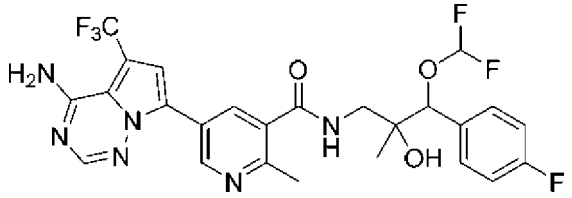
兩種產物之MS ESI m/z 532.1 (M+H)

1761：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.13 (s, 1H), 8.01 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.88 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 8.3, 5.7 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.51 (dd, J = 13.3, 6.9 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.03 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -51.08。

1762：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 88.18 - 7.99 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.37 (t, J = 9.2 Hz, 3H), 7.17 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -51.08。

【0970】

實例1763：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-(3-(二氟甲氧基)-3-(4-氟苯基)-2-羥基-2-甲基丙基)-2-甲基菸鹼醯胺



【0971】 **1763A**：1-(1-(二氟甲氧基)-2-甲基烯丙基)-4-氟苯：向20 mL小瓶中添加含1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-烯-1-醇(**1743A**) (0.504 g，3.03 mmol)之CH_2Cl_2 (1.8 mL)，得到無色溶液。添加(溴二氟甲基)三甲基矽烷(1.848 g，9.10 mmol)，接著添加乙酸鉀(1.786 g，18.20 mmol)。添加水(1.8 mL)。在室溫下攪拌混合物22小時。用醚及水稀釋反應混合物。分離各層。用鹽水洗滌有機層。隨後乾燥並濃縮有機溶液。藉由達至40% EtOAc/己烷之矽膠層析純化殘餘物，得到呈無色油狀物之所需產物(286 mg，1.32 mmol，44%)。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 6.29 (t, J = 75.3 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.20 (dt, J = 1.7, 1.0 Hz, 1H), 5.08 (td, J = 1.5, 0.6 Hz, 1H), 1.65 (t, J = 1.2 Hz, 3H)；

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -82.79 (d, J = 76.5 Hz), -114.14。

【0972】 **1763B**：2-((二氟甲氧基)(4-氟苯基)甲基)-2-甲基環氧乙烷：向250 mL經烘乾之圓底燒瓶中添加含1-(1-(二氟甲氧基)-2-甲基烯丙基)-4-氟苯(286 mg，1.323 mmol)之CH_2Cl_2 (6 mL)，得到無色溶液。添加mCPBA (296 mg，1.323 mmol)，接著添加碳酸氫鈉(111 mg，1.323 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。用醚及水稀釋反應混合物。分離各層。用$NaHCO_3$溶液及鹽水洗滌有機層三次。隨後乾燥並濃縮有機溶液，得到呈無色油狀物之粗產物(320 mg，1.32 mmol，

100%粗產率)。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 - 7.32 (m, 2H), 7.14 - 7.02 (m, 2H), 6.58 - 6.10 (m, 1H), 5.48 - 4.79 (m, 2H), 2.96 - 2.68 (m, 1H), 1.67 - 1.24 (m, 3H); ^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -82.16 (d, J = 25.9 Hz), -82.87, -113.35 (d, J = 72.2 Hz), -114.15。^{1}H NMR指示兩種異構體之混合物。

【0973】 **1763C**：3-胺基-1-(二氟甲氧基)-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇：向20 mL壓力小瓶中添加2-((二氟甲氧基)(4-氟苯基)甲基)-2-甲基環氧乙烷(307 mg，1.323 mmol)，且添加氨水(3 mL，21.00 mmol)(7 N於MeOH中)。在65℃下攪拌混合物18小時。真空移除揮發物，留下呈淺茶色稠密油狀物之粗製所需產物(288 mg，1.16 mmol，兩個步驟之粗產率為87%)。其按原樣直接使用。

MS ESI m/z 250.1 (M+H)

【0974】 **1763**：使用3-胺基-1-(二氟甲氧基)-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇及5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲基菸鹼酸，藉由**實例1685**中所描述之方法進行製備，得到標題產物(24.3 mg，0.042 mmol，42%產率)。

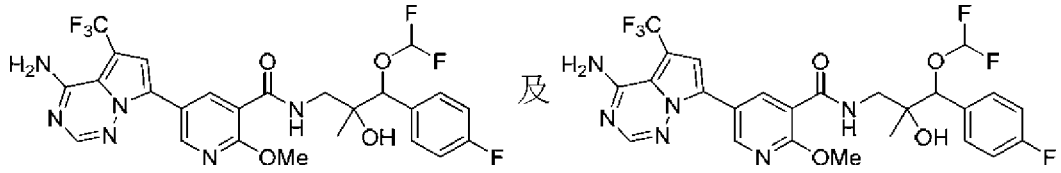
MS ESI m/z 569.1 (M+H)

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 9.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.45 - 8.32 (m, 2H), 8.18 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.47 (dt, J = 8.7, 5.4 Hz, 2H), 7.20 (td, J = 8.8, 1.7 Hz, 2H), 6.83 - 6.50 (m, 1H), 5.03 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.46 (s, 1H), 3.29 - 3.06 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.07 (d, J = 24.4 Hz, 3H); ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d6) δ -51.17 (指示兩種異

構體之混合物)。

【0975】

實例1764及**1765**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(3-(二氟甲氧基)-3-(4-氟苯基)-2-羥基-2-甲基丙基)-2-甲基苯甲醯胺



【0976】使用3-胺基-1-(二氟甲氧基)-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇(**1763C**)及5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基苯甲酸，藉由**實例1763**中所描述之方法進行製備，且藉由製備型LC/MS分離，得到標題產物(**1764**：2.7 mg，0.004 mmol，4%產率；**1765**：5.3 mg，0.009 mmol，9%產率)。

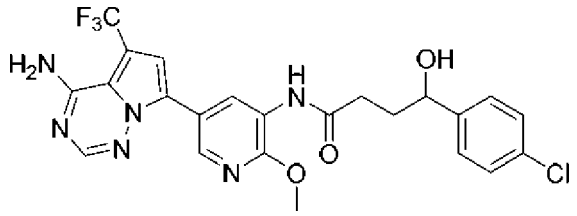
兩種異構體之MS ESI m/z 568.2 (M+H)

1764：^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.12 (s, 1H), 8.06 - 7.92 (m, 3H), 7.52 - 7.45 (m, 3H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.62 (dd, J = 77.2, 74.8 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 3.50 (dd, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.06 (s, 3H)。

1765：^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.19 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 - 8.01 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.68 (t, J = 75.6 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.50 (dd, J = 13.5, 6.7 Hz, 1H), 3.28 - 3.14 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.09 (s, 3H)。

【0977】

實例1766：N-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4-(4-氯苯基)-4-羥基丁醯胺



【0978】 **1766A**：7-(5-胺基-6-甲氧基吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺：向7-溴-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(400 mg，1.42 mmol)及2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-3-胺(427 mg，1.708 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(116 mg，0.142 mmol)，接著添加2.0 M磷酸三鉀/H_2O (2.14 mL，4.27 mmol)。在85℃下攪拌混合物2.5小時。在冷卻至室溫之後，反應混合物用EtOAc (100 mL)稀釋。有機物用水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。將殘餘物在EtOAc/己烷中結晶，得到7-(5-胺基-6-甲氧基吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(240 mg，0.740 mmol，52%產率)。

MS ESI m/z 325.1 $(M+H)^+$。

【0979】 **1766B**：N-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4-(4-氯苯基)-4-側氧基丁醯胺：向7-(5-胺基-6-甲氧基吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(64 mg，0.197 mmol)、4-(4-氯苯基)-4-側氧基丁酸(54.6 mg，0.257 mmol)及DIPEA (0.069 mL，0.395 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加HATU (105 mg，0.276 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時，隨後在40℃下攪拌3小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)。藉由過濾收集固體並風乾，得到粗產物N-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-

基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4-(4-氯苯基)-4-側氧基丁醯胺(56 mg，0.108 mmol，55%產率)。物質不經任何純化即用於下一步驟。

MS ESI m/z 519.1 $(M+H)^+$。

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.12 - 8.09 (m, 1H), 8.04 - 8.00 (m, 1H), 7.99 - 7.96 (m, 2H), 7.49 - 7.46 (m, 2H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 4.13 - 4.12 (m, 3H), 3.47 - 3.43 (m, 2H), 2.94 - 2.91 (m, 2H)。

【0980】 **1766**：N-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4-(4-氯苯基)-4-羥基丁醯胺：向N-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4-(4-氯苯基)-4-側氧基丁醯胺(56 mg，0.108 mmol)於THF (1 mL)中之懸浮液中添加$NaBH_4$ (12.3 mg，0.324 mmol)，接著添加幾滴MeOH。在室溫下攪拌混合物1小時。添加MeOH淬滅反應物，隨後濃縮混合物。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；梯度：在30% B保持0分鐘，30-70% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(13.1 mg，0.025 mmol，23%產率)。

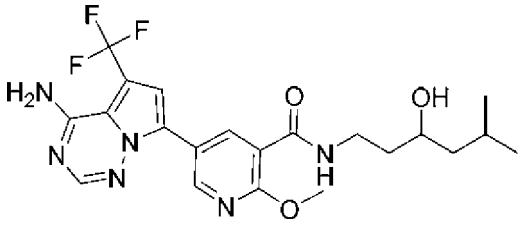
MS ESI m/z 521.3 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.49 - 9.43 (m, 1H), 8.84 - 8.79 (m, 1H), 8.48 - 8.43 (m, 1H), 7.36 (s, 6H), 4.63 - 4.57 (m, 1H), 3.97 (s,

3H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 1.93 - 1.86 (m, 2H)。

【0981】

實例1767：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄-7-基)-N-(3-羥基-5-甲基己基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



【0982】 **1767A**：(3-側氧基丙基)胺基甲酸第三丁酯：在室溫下，向(3-羥基丙基)胺基甲酸第三丁酯(1.75 g，9.99 mmol)於CH_2Cl_2、DMSO及DIPEA (6.11 ml，35.0 mmol)中之溶液中緩慢添加三氧化吡啶硫(3.97 g，24.97 mmol)。反應係放熱的。在室溫下攪拌反應物2小時。濃縮後，添加醚(100 mL)。有機物用水(3 × 80 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥並濃縮，得到粗產物(3-側氧基丙基)胺基甲酸第三丁酯(1.2 g，6.93 mmol，69%產率)。物質不經任何純化即用於下一步驟。

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.85 - 9.82 (m, 1H), 3.48 - 3.41 (m, 2H), 2.76 - 2.70 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

【0983】 **1767B**：(3-羥基-5-甲基己基)胺基甲酸第三丁酯：在N_2下在-20℃下，向(3-側氧基丙基)胺基甲酸第三丁酯(200 mg，1.16 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中緩慢添加溴化異丁基鎂/Et_2O (1.44 mL，2.89 mmol)。在室溫下攪拌反應物2小時。添加醚(50 mL)。有機物用水洗滌，經Na_2SO_4乾燥並濃縮，得到粗產物(3-羥基-5-甲基己基)胺基甲酸第三丁酯(215 mg，0.929 mmol，80%產率)。物質不經任何純化即用於下一步驟。

【0984】 **1767C**：1-胺基-5-甲基己-3-醇(TFA)：在室溫下向(3-羥基-5-甲基己基)胺基甲酸第三丁酯(215 mg，0.929 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TFA (0.4 mL，5.19 mmol)。在室溫下攪拌反應物2小時。濃縮混合物得到粗產物。物質不經任何純化即用於下一步驟。

【0985】 **1767D**：將5-溴-2-甲氧基菸鹼酸甲酯(1.48 g，6.0 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼喃) (1.828 g，7.20 mmol)、$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(0.392 g，0.480 mmol)及乙酸鉀(0.883 g，9.00 mmol)於二噁烷(20 mL)中之混合物在85℃下攪拌20小時。添加7-溴-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(1.518 g，5.40 mmol)，接著添加2.0 M K_2CO_3/水(7.50 mL，15.00 mmol)。在90℃下攪拌2小時後，濃縮混合物，隨後添加水。藉由過濾收集固體。添加EtOAc以溶解所有固體，除了黑色殘餘物。濾出黑色殘餘物。濃縮濾液且在EtOAc中結晶，得到1.1 g純淨產物。經由矽膠層析(24 g，己烷-100% EtOAc)純化母液，得到另外300 mg產物。

MS ESI m/z 368.1 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.95 - 8.94 (m, 1H), 8.85 - 8.83 (m, 1H), 8.09 - 8.06 (m, 1H), 7.39 - 7.36 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.94 (s, 3H)。

【0986】 **1767E**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸鋰：向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸甲酯(1.4 g，3.81 mmol)於THF (20 mL)中之漿液中添加水合氫氧化鋰(0.176 g，4.19 mmol)於4 mL水中之

溶液。在室溫下攪拌混合物4小時。將混合物濃縮至乾燥，得到5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸鋰(1.369 g，3.81 mmol，100%產率)。物質不經任何純化即用於下一步驟。

MS ESI m/z 354.0 $(M+H)^+$。

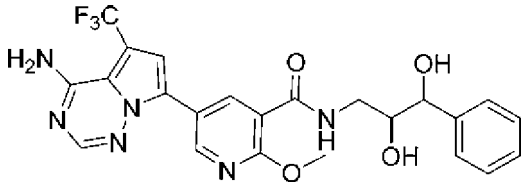
【0987】 **1767**：向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸鋰(36 mg，0.100 mmol)於DMF (0.8 mL)中之漿液中添加HATU (53.4 mg，0.140 mmol)，接著添加DIPEA (0.088 mL，0.501 mmol)。在室溫下攪拌20分鐘後，添加粗產物2,2,2-三氟乙酸1-胺基-5-甲基己-3-醇(TFA) (49.2 mg，0.200 mmol)。在室溫下攪拌混合物4小時。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：在29% B保持0分鐘，29-69% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。物質進一步經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；梯度：在27% B保持0分鐘，27-67% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到最終產物(6.1 mg，0.013 mmol，13%產率)。

MS ESI m/z 467.1 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.90 - 8.85 (m, 1H), 8.80 - 8.76 (m, 1H), 8.54 - 8.47 (m, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 4.05 - 3.99 (m, 3H), 3.67 - 3.57 (m, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 3H), 1.79 - 1.62 (m, 2H), 1.55 - 1.46 (m, 1H), 1.37 - 1.30 (m, 1H), 1.20 - 1.13 (m, 1H), 0.91 - 0.84 (m, 6H)。

【0988】

實例1768：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(2,3-二羥基-3-苯基丙基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



【0989】 **1768A**：環氧乙烷-2-基(苯基)甲醇：在室溫下，向1-苯基丙-2-烯-1-醇(1.44 g，10.7 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中緩慢添加mCPBA (3.61 g，16.1 mmol)。在室溫下攪拌混合物18小時。添加飽和$NaHCO_3$/水，且用DCM及EtOAc萃取有機物。濃縮有機層。經由矽膠層析(24 g，己烷-60% EtOAc)純化殘餘物，得到環氧乙烷-2-基(苯基)甲醇(1.46 g，9.72 mmol，91%產率)。

1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 - 7.39 (m, 4H), 7.38 - 7.34 (m, 1H), 4.99 - 4.50 (m, 1H), 3.29 - 3.24 (m, 1H), 3.02 - 2.88 (m, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 1H)。

【0990】 **1768B**：3-胺基-1-苯基丙烷-1,2-二醇：在室溫下，向環氧乙烷-2-基(苯基)甲醇(700 mg，4.66 mmol)中添加7 N氨水/MeOH (7 mL，49.0 mmol)及氫氧化銨(7 mL，50.3 mmol)。在密封壓力瓶中，

在室溫下攪拌混合物隔夜。將混合物真空濃縮至乾燥，得到1-胺基-2-苯基乙烷-1,2-二醇(714 mg，4.66 mmol，100%產率)。

1H NMR (499 MHz, CD_3OD) δ 7.43 - 7.33 (m, 4H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 4.59 - 4.50 (m, 1H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 2.90 - 2.68 (m, 1H), 2.56 - 2.54 (m, 1H)。

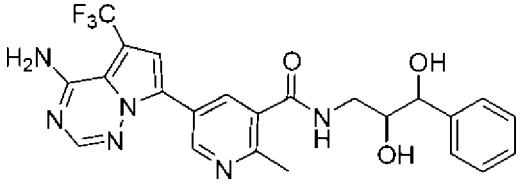
【0991】 **1768**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(2,3-二羥基-3-苯基丙基)-2-甲氧基菸鹼醯胺：向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸鋰(45 mg，0.125 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加BOP (78 mg，0.175 mmol)，接著添加DIPEA (0.044 mL，0.251 mmol)。在室溫下攪拌10分鐘後，添加3-胺基-1-苯基丙烷-1,2-二醇(27.2 mg，0.163 mmol)。在室溫下攪拌反應物20小時。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；梯度：在18% B保持0分鐘，18-58% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到標題產物(8.9 mg，14.4 μmol，12%產率)。

MS ESI m/z 503.3 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.92 - 8.81 (m, 2H), 8.42 - 8.33 (m, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 4H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 4.61 - 4.52 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 3.16 - 3.07 (m, 1H)。

【0992】

實例1769：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-(2,3-二羥基-3-苯基丙基)-2-甲基菸鹼醯胺



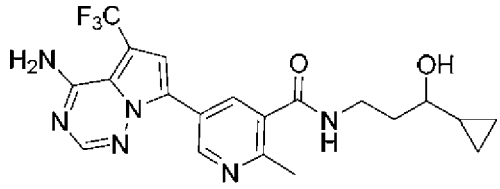
【0993】向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲基菸鹼酸(40 mg，0.12 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加BOP (73.4 mg，0.166 mmol)，接著添加DIPEA (0.041 mL，0.237 mmol)。在室溫下攪拌10分鐘後，添加3-胺基-1-苯基丙烷-1,2-二醇(25.8 mg，0.154 mmol)。在室溫下攪拌反應物20小時。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：在12% B保持0分鐘，12-52% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到標題產物(42.0 mg，86.3 μmol，73%產率)。

MS ESI m/z 487.0 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.19 - 9.12 (m, 1H), 8.36 - 8.32 (m, 1H), 8.25 - 8.15 (m, 2H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 5.32 - 4.69 (m, 1H), 4.60 - 4.50 (m, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 3.62 - 3.50 (m, 1H), 2.60 - 2.56 (m, 3H)。

【0994】

實例1770：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(3-環丙基-3-羥基丙基)-2-甲基菸鹼醯胺



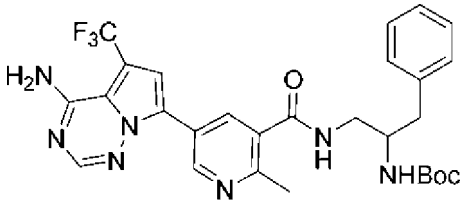
【0995】使用與**實例1769**中所描述相同的方案，得到5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(3-環丙基-3-羥基丙基)-2-甲基菸鹼醯胺(13.8 mg，31.8 μmol，32%產率)。

MS ESI m/z 435.2 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.00 - 8.94 (m, 1H), 8.17 (br d, J=1.9 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.33 - 6.83 (m, 1H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 3.35 - 3.04 (m, 1H), 2.87 - 2.78 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.66 - 1.48 (m, 2H), 0.71 - 0.62 (m, 1H), 0.25 - 0.16 (m, 2H), 0.12 - -0.01 (m, 2H)。

【0996】

實例1771：(1-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基菸鹼醯胺基)-3-苯基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯



【0997】**1771A**：(1-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基菸鹼醯胺基)-3-苯基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯：向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基菸鹼酸(36 mg，0.10 mmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液中添加BOP (62.1 mg，

0.140 mmol)，接著添加DIPEA (0.035 mL，0.200 mmol)。在室溫下攪拌10分鐘後，添加(1-胺基-3-苯基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(30.1 mg，0.120 mmol)。在室溫下攪拌反應物2天。添加水(20 mL)。用DCM (3 × 30 mL)萃取有機層並濃縮，得到(1-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-3-苯基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(48 mg，0.082 mmol，82%產率)。物質不經任何純化即用於下一步驟。

MS ESI m/z 570.2 $(M+H)^+$。

【0998】 **1771**：向(1-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺基)-3-苯基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(55 mg，0.097 mmol)於DCM (1.5 mL)中之溶液中添加TFA (0.5 mL，6.5 mmol)。在室溫下攪拌3小時後，濃縮混合物。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：在9% B保持0分鐘，9-49% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到標題產物(28.3 mg，0.060 mmol，62%產率)。

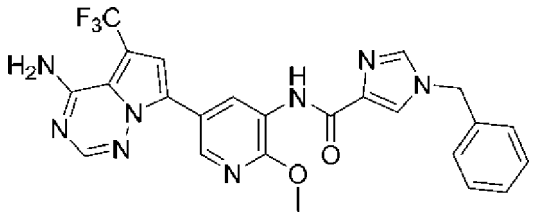
MS ESI m/z 470.2 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.19 - 9.13 (m, 1H), 8.56 - 8.48 (m, 1H), 8.41 - 8.36 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 4H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 3.22 - 3.02 (m, 2H), 2.91 - 2.72 (m, 2H), 2.58

(s, 4H)。

【0999】

實例1772：N-(5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-1-苯甲基-1H-咪唑-4-甲醯胺



【1000】 **1772A**：1-苯甲基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯：在室溫下，經10分鐘向1H-咪唑-4-甲酸乙酯(500 mg，3.57 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加1.0 M NaHMDS/THF (3.92 mL，3.92 mmol)。在室溫下攪拌15分鐘後，逐滴添加(溴甲基)苯(671 mg，3.92 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。添加水(50 mL)且用EtOAc (2 × 80 mL)萃取。濃縮有機層。經由矽膠層析(40 g，己烷-100% EtOAc)純化殘餘物，得到第一溶離份1-苯甲基-1H-咪唑-5-甲酸乙酯(60 mg，0.261 mmol，7%產率)及第二溶離份1-苯甲基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯(650 mg，2.82 mmol，79%產率)。

MS ESI m/z 231.1 $(M+H)^+$

1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 - 7.60 (m, 1H), 7.58 - 7.56 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 3H), 7.22 - 7.18 (m, 2H), 5.16 - 5.14 (m, 2H), 4.40 - 4.34 (m, 2H), 1.39 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

【1001】 **1772B**：1-苯甲基-1H-咪唑-4-甲酸：在室溫下，向1-苯甲基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯(670 mg，2.91 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加水合氫氧化鋰(21.9 mg，0.521 mmol)於水(0.2 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物20小時。添加1 N HCl (0.52 mL，1當量)以

中和LiOH。將混合物濃縮至乾燥，得到1-苯甲基-1H-咪唑-4-甲酸(480 mg)。物質不經任何純化即用於下一步驟。

MS ESI m/z 203.0 $(M+H)^+$

1H NMR (499 MHz, CD_3OD) δ 7.93 - 7.89 (m, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 3H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 5.30 - 5.29 (m, 2H)。

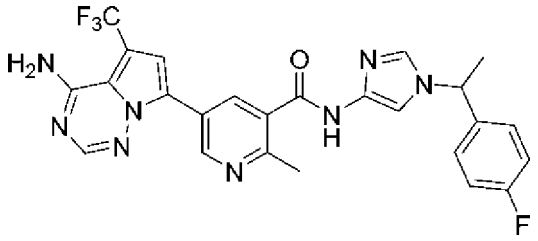
【1002】 **1772**：向1-苯甲基-1H-咪唑-4-甲酸(20 mg，0.099 mmol)於DMF (0.5 mL)中之混合物中添加BOP (52.5 mg，0.119 mmol)，接著添加DIPEA (0.052 mL，0.297 mmol)。在室溫下攪拌10分鐘後，添加7-(5-胺基-6-甲氧基吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-4-胺(35.3 mg，0.109 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3天，隨後在80℃下攪拌5小時。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：在31% B保持0分鐘，31-71% B歷時25分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到標題產物(11.9 mg，0.023 mmol，24%產率)。

MS ESI m/z 509.4 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.43 - 9.38 (m, 1H), 9.25 - 9.19 (m, 1H), 8.46 - 8.41 (m, 1H), 8.16 - 8.11 (m, 1H), 8.00 - 7.95 (m, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 5H), 5.36 - 5.25 (m, 2H), 4.11 - 4.00 (m, 3H)。

【1003】

實例1773：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(1-(1-(4-氟苯基)乙基)-1H-咪唑-4-基)-2-甲基菸鹼醯胺



【1004】 **1773A**：1-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-硝基-1H-咪唑：在室溫下，向1,4-二硝基-1H-咪唑(155 mg，0.981 mmol)於MeOH (3 mL)中之溶液中逐滴添加1-(4-氟苯基)乙-1-胺(164 mg，1.177 mmol)。在室溫下攪拌反應物3小時。真空濃縮混合物。經由矽膠層析(4 g，己烷-100% EtOAc)純化殘餘物，得到1-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-硝基-1H-咪唑(190 mg，0.808 mmol，82%產率)。

1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.23 (br t, J=6.5 Hz, 2H), 7.14 (t, J=7.7 Hz, 2H), 1.95 (d, J=7.0 Hz, 3H)。

【1005】 **1773B**：1-(1-(4-氟苯基)乙基)-1H-咪唑-4-胺：在N_2下，向10% Pd-C (30 mg，0.028 mmol)中添加1-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-硝基-1H-咪唑(190 mg，0.808 mmol)於MeOH (4 mL)中之溶液。在室溫下在H_2氣球下攪拌混合物隔夜。濾出Pd/C且用MeOH洗滌。濃縮濾液，得到1-(1-(4-氟苯基)乙基)-1H-咪唑-4-胺(150 mg，0.731 mmol，90%產率)。物質不經任何純化即用於下一步驟。

MS ESI m/z 206.1 $(M+H)^+$

1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 - 7.22 (m, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 2H), 7.04 (s, 3H), 6.21 - 6.18 (m, 1H), 5.23 - 5.16 (m, 1H), 1.81 (d,

J=7.0 Hz, 3H)。

【1006】 **1773**：在室溫下，向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲基菸鹼酸(34 mg，0.10 mmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液中添加BOP (58.0 mg，0.131 mmol)，接著添加DIPEA (0.035 mL，0.202 mmol)。在室溫下攪拌10分鐘後，添加1-(1-(4-氟苯基)乙基)-1H-咪唑-4-胺(22.76 mg，0.111 mmol)。在室溫下攪拌混合物3小時。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+ 10 mM乙酸銨；梯度：在22% B保持0分鐘，22-62% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。物質進一步經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；梯度：在10% B保持0分鐘，10-50% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到標題產物(3.3 mg，5.2 μmol，5%產率)。

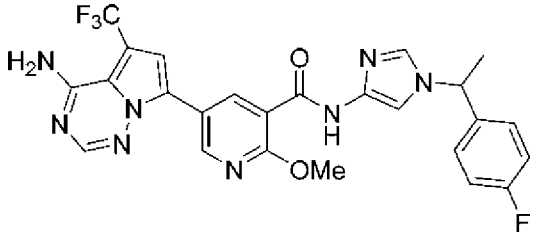
MS ESI m/z 525.3 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.26 - 9.20 (m, 1H), 8.58 - 8.49 (m, 1H), 8.20 - 8.15 (m, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 3H), 7.27 - 7.17 (m, 3H), 5.63 - 5.57 (m, 1H), 2.59 (s,

3H), 1.86 - 1.79 (m, 3H)。

【1007】

實例1774：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(1-(1-(4-氟苯基)乙基)-1H-咪唑-4-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



【1008】在室溫下，向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸鋰(35 mg，0.097 mmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液中添加BOP (56.0 mg，0.127 mmol)，接著添加DIPEA (0.034 mL，0.195 mmol)。在室溫下攪拌10分鐘後，添加1-(1-(4-氟苯基)乙基)-1H-咪唑-4-胺(22.00 mg，0.107 mmol)。在室溫下攪拌混合物3小時。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；梯度：在18% B保持0分鐘，18-58% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到標題產物(14.1 mg，21.4 μmol，22%產率)。

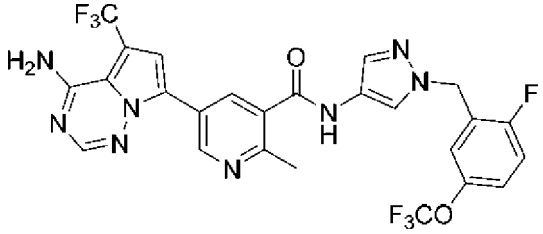
MS ESI m/z 541.2 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.40 - 10.33 (m, 1H), 8.92 - 8.86 (m, 1H), 8.82 - 8.75 (m, 1H), 8.17 - 8.11 (m, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.40 (s, 3H), 7.19 (s, 2H), 5.58 - 5.49 (m, 1H), 4.08 -

4.03 (m, 3H), 1.82 - 1.76 (m, 3H)。

【1009】

實例1775：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(1-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲基菸鹼醯胺



【1010】**1775A**：1-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲基)-4-硝基-1H-吡唑：在室溫下，向4-硝基-1H-吡唑(159 mg，1.406 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中逐滴添加1.0 M NaHMDS/THF (1.524 mL，1.524 mmol)。在室溫下攪拌20分鐘後，極緩慢地添加2-(溴甲基)-1-氟-4-(三氟甲氧基)苯(320 mg，1.17 mmol)。在室溫下攪拌混合物3小時。添加EtOAc。用水洗滌有機物且真空濃縮。經由矽膠層析(12 g，己烷-50% EtOAc)純化殘餘物，得到1-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲基)-4-硝基-1H-吡唑(310 mg，1.016 mmol，87%產率)。

MS ESI m/z 541.2 $(M+H)^+$

1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 2H), 5.39 - 5.37 (m, 2H)。

【1011】**1775B**：1-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲基)-1H-吡唑-4-胺：在N_2下，向10% Pd-C (60 mg，0.056 mmol)中添加1-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲基)-4-硝基-1H-吡唑(310 mg，1.016 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液。在H_2氣球下攪拌混合物隔夜。濾出Pd/C且用MeOH洗滌。濃縮濾液，得到1-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲基)-1H-吡唑-4-胺

(270 mg，0.981 mmol，97%產率)。

MS ESI m/z 276.0 $(M+H)^+$

1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 - 7.22 (m, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.96 - 6.92 (m, 1H), 5.26 - 5.23 (m, 2H)。

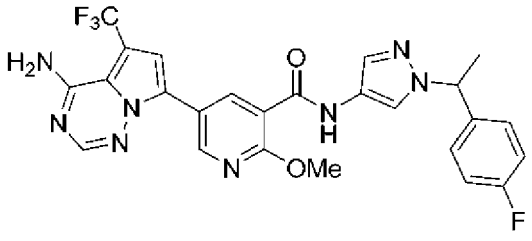
【1012】 **1775**：遵循針對**實例1774**所描述之程序，得到5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(1-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲基菸鹼醯胺(7.2 mg，12.1 μmol，12%產率)。

MS ESI m/z 595.5 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.68 - 10.61 (m, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.20 (br d, J=10.7 Hz, 2H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 5.46 - 5.39 (m, 2H), 2.59 (s, 3H)。

【1013】

實例1776：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(1-(1-(4-氟苯基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



【1014】 **1776A**：1-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-硝基-1H-吡唑：在室溫下，向4-硝基-1H-吡唑(500 mg，4.42 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中逐滴添加1.0 M NaHMDS/THF (4.86 mL，4.86 mmol)。在室溫下攪拌20分鐘後，極緩慢地添加1-(1-溴乙基)-4-氟苯(1077 mg，5.31

mmol)。在室溫下攪拌混合物3小時。添加EtOAc。用水洗滌有機層且真空濃縮。經由矽膠層析(24 g，己烷-50% EtOAc)純化殘餘物，得到1-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-硝基-1H-吡唑(980 mg，4.17 mmol，94%產率)。

1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 - 8.11 (m, 1H), 8.10 - 8.09 (m, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 2H), 7.11 (s, 2H), 5.56 - 5.50 (m, 1H), 1.95 (d, J=7.0 Hz, 3H)。

【1015】 **1776B**：1-(1-(4-氟苯基)乙基)-1H-吡唑-4-胺：在N_2下在室溫下，向10% Pd-C (250 mg，0.235 mmol)中添加1-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-硝基-1H-吡唑(980 mg，4.17 mmol)於MeOH (20 mL)中之溶液。在室溫下在H_2氣球下攪拌混合物3小時。濾出Pd/C。將濾液濃縮至乾燥，得到1-(1-(4-氟苯基)乙基)-1H-吡唑-4-胺(800 mg，3.90 mmol，94%產率)。

MS ESI m/z 206.1 $(M+H)^+$

1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 - 7.22 (m, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 7.02 (s, 3H), 5.41 - 5.35 (m, 1H), 1.85 (d, J=7.0 Hz, 3H)。

【1016】 **1776**：遵循針對**1774**所描述之程序，得到5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(1-(1-(4-氟苯基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(20.4 mg，31.2 μmol，31%產率)。

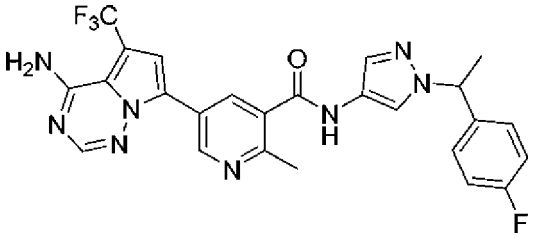
MS ESI m/z 541.1 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.32 - 10.27 (m, 1H), 8.95 - 8.92 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.15 (d, J=17.7 Hz, 2H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 5.67 - 5.60 (m, 1H), 4.04 (s,

3H), 1.80 (br d, J=7.0 Hz, 3H)。

【1017】

實例1777：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(1-(1-(4-氟苯基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲基菸鹼醯胺



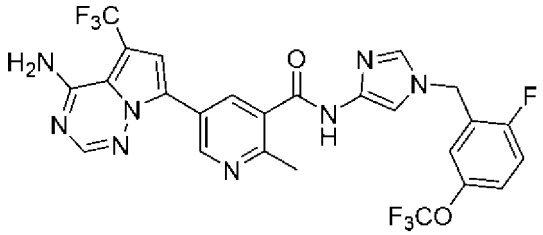
【1018】 遵循針對**實例1776**所描述之程序，得到5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(1-(1-(4-氟苯基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲基菸鹼醯胺(24.1 mg，46.0 μmol，46%產率)。

MS ESI m/z 525.1 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.64 - 10.59 (m, 1H), 9.24 - 9.19 (m, 1H), 8.53 - 8.49 (m, 1H), 8.21 - 8.11 (m, 2H), 7.74 - 7.55 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 5.67 - 5.60 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.81 - 1.77 (m, 3H)。

【1019】

實例1778：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(1-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲基)-1H-咪唑-4-基)-2-甲基菸鹼醯胺



【1020】 **1778A**：1-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲基)-4-硝基-1H-咪唑：在室溫下，向4-硝基-1H-咪唑(159 mg，1.406 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中逐滴添加1.0 M NaHMDS/THF (1.524 mL，1.524

mmol)。在室溫下攪拌20分鐘後，極緩慢地添加2-(溴甲基)-1-氟-4-(三氟甲氧基)苯(320 mg，1.172 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。添加EtOAc。用水洗滌有機物，隨後濃縮。經由矽膠層析(12 g，己烷-70% EtOAc)純化殘餘物，得到1-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲基)-4-硝基-1H-咪唑(330 mg，1.081 mmol，92%產率)

MS ESI m/z 306.0 $(M+H)^+$

1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 - 7.82 (m, 1H), 7.57 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 5.26 (s, 2H)。

【1021】 **1778B**：1-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲基)-1H-咪唑-4-胺：在N_2下，向10% Pd-C (80 mg，0.075 mmol)中添加1-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲基)-4-硝基-1H-咪唑(310 mg，1.016 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液。在H_2氣球下攪拌混合物隔夜。濾出Pd/C且用MeOH洗滌。濃縮濾液，得到1-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲基)-1H-咪唑-4-胺(270 mg，0.981 mmol，97%產率)。

MS ESI m/z 276.0 $(M+H)^+$

1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 - 7.23 (m, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 6.96 - 6.93 (m, 1H), 6.25 - 6.23 (m, 1H), 5.05 - 5.04 (m, 2H)。

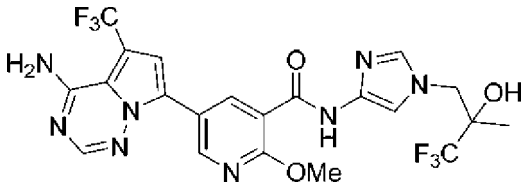
【1022】 **1778**：遵循針對**實例1774**所描述之程序，得到5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-(1-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲基)-1H-咪唑-4-基)-2-甲基菸鹼醯胺(10.2 mg，14.4 μmol，14%產率)。

MS ESI m/z 595.3 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.02 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.45 (br s, 2H), 5.32 (s, 2H), 2.59 (s, 3H)。

【1023】

實例1779：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲氧基-N-(1-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)-1H-咪唑-4-基)菸鹼醯胺



【1024】 **1779A**：1-(4-硝基-1H-咪唑-1-基)丙-2-酮：在室溫下，向4-硝基-1H-咪唑(260 mg，2.299 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中逐滴添加1.0 M NaHMDS/THF (2.53 mL，2.53 mmol)。在室溫下攪拌20分鐘後，極緩慢地添加1-溴丙-2-酮(315 mg，2.299 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。添加水且用EtOAc (4 × 50 mL)萃取。濃縮有機層。經由矽膠層析(12 g，DCM至10% MeOH)純化殘餘物，得到1-(4-硝基-1H-咪唑-1-基)丙-2-酮(180 mg，1.064 mmol，46%產率)。

MS ESI m/z 170.0 $(M+H)^+$

1H NMR (499 MHz, CD_3OD) δ 8.06 - 8.04 (m, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 5.17 - 5.12 (m, 1H), 2.28 (s, 3H)。

【1025】 **1779B**：4-硝基-1-(3,3,3-三氟-2-甲基-2-((三甲基矽烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑：在室溫下，向1-(4-硝基-1H-咪唑-1-基)丙-2-酮(100 mg，0.591 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中逐滴添加1.0 M TBAF/THF (0.118 mL，0.118 mmol)。極緩慢地添加(三氟甲基)三甲基

矽烷(109 mg，0.769 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。添加另外2.0當量的TMS-CF3。在60至80℃下攪拌反應物1小時。濃縮混合物。經由矽膠層析(4 g，己烷-70% EtOAc)純化殘餘物，得到4-硝基-1-(3,3,3-三氟-2-甲基-2-((三甲基矽烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑(80 mg，0.257 mmol，44%產率)。

MS ESI m/z 312.0 $(M+H)^+$

1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J=1.4 Hz, 1H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 4.08 - 4.03 (m, 1H), 1.41 - 1.39 (s, 3H)。

【1026】 **1779C**：1,1,1-三氟-2-甲基-3-(4-硝基-1H-咪唑-1-基)丙-2-醇：向4-硝基-1-(3,3,3-三氟-2-甲基-2-((三甲基矽烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑(70 mg，0.225 mmol)於MeOH (2 mL)中之溶液中添加1 mL濃HCl。在室溫下攪拌混合物3小時。將混合物真空濃縮至乾燥，得到純淨的1,1,1-三氟-2-甲基-3-(4-硝基-1H-咪唑-1-基)丙-2-醇(53.8 mg，0.225 mmol，100%產率)。

MS ESI m/z 240.0 $(M+H)^+$

1H NMR (499 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.95 (d, J=1.2 Hz, 1H), 4.45 - 4.35 (m, 2H), 1.31 (s, 3H)。

【1027】 **1779D**：3-(4-胺基-1H-咪唑-1-基)-1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-醇：在N_2下，向10% Pd-C (25 mg，0.023 mmol)中添加1,1,1-三氟-2-甲基-3-(4-硝基-1H-咪唑-1-基)丙-2-醇(50 mg，0.209 mmol)於MeOH (3 mL)中之溶液。在室溫下在H_2氣球下攪拌混合物4小時。濾出Pd/C且用MeOH洗滌。將濾液濃縮至乾燥，得到3-(4-胺基-1H-咪唑-1-基)-

1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-醇(43.7 mg，0.209 mmol，100%產率)。

MS ESI m/z 210.0 $(M+H)^+$

1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 7.14 (d, J=1.3 Hz, 1H), 6.30 (d, J=1.5 Hz, 1H), 4.13 (d, J=14.5 Hz, 1H), 3.88 (d, J=14.4 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 1.29 (s, 3H)。

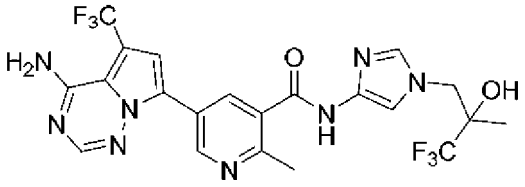
【1028】 **1779**：遵循針對**實例1774**所描述之程序，得到5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基-N-(1-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)-1H-咪唑-4-基)菸鹼醯胺(15.6 mg，23.7 μmol，34%產率)。

MS ESI m/z 545.3 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.51 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.30 (br d, J=14.3 Hz, 1H), 4.21 (br d, J=14.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 1.18 (s, 3H)。

【1029】

實例1780：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基-N-(1-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)-1H-咪唑-4-基)菸鹼醯胺



【1030】 遵循針對**實例1779**所描述之方案製備**實例1780**，得到標題產物(6.4 mg，12.1 μmol，17%產率)。

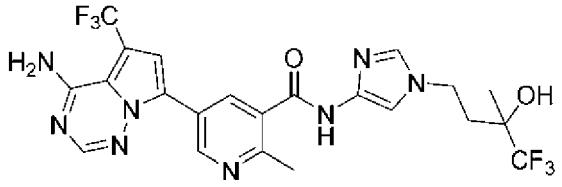
MS ESI m/z 529.1 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.93 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.53 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 4.24 (br d,

J=14.3 Hz, 1H), 4.15 (br d, J=14.3 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.17 (s, 3H)。

【1031】

實例1781：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲基-N-(1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-甲基丁基)-1H-咪唑-4-基)菸鹼醯胺



【1032】 **1781A**：4-(4-硝基-1H-咪唑-1-基)丁-2-酮：向4-硝基-1H-咪唑(500 mg，4.42 mmol)於DMSO (3 mL)中之溶液中添加丁-3-烯-2-酮(465 mg，6.63 mmol)，接著添加DMAP (32.4 mg，0.265 mmol)。在70℃下攪拌混合物1.5小時。添加水且用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。有機層經Na_2SO_4乾燥並濃縮，得到4-(4-硝基-1H-咪唑-1-基)丁-2-酮(420 mg，2.293 mmol，52%產率)。

MS ESI m/z 184.0 $(M+H)^+$

1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J=1.4 Hz, 1H), 4.35 - 4.31 (m, 2H), 3.01 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H)。

【1033】 **1781B**：4-硝基-1-(4,4,4-三氟-3-甲基-3-((三甲基矽烷基)氧基)丁基)-1H-咪唑：在室溫下，向4-(4-硝基-1H-咪唑-1-基)丁-2-酮(420 mg，2.293 mmol)於THF (6 mL)中之溶液中逐滴添加TBAF (0.229 mL，0.229 mmol)。逐滴添加(三氟甲基)三甲基矽烷(1304 mg，9.17 mmol)。在65℃下攪拌混合物2小時。濃縮反應物，且經由矽膠層析(12 g，己烷-70% EtOAc)純化粗殘餘物，得到4-硝基-1-(4,4,4-三氟-3-甲基-3-((三甲基矽烷基)氧基)丁基)-1H-咪唑(386 mg，1.19

mmol，52%產率)。

MS ESI m/z 326.0 $(M+H)^+$

1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 - 7.79 (m, 1H), 7.48 - 7.46 (m, 1H), 4.26 - 4.13 (m, 2H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 1.50 - 1.47 (m, 3H), 0.23 - 0.22 (m, 9H)。

【1034】 **1781C**：1,1,1-三氟-2-甲基-4-(4-硝基-1H-咪唑-1-基)丁-2-醇：在室溫下，向4-硝基-1-(4,4,4-三氟-3-甲基-3-((三甲基矽烷基)氧基)丁基)-1H-咪唑(386 mg，1.186 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液中逐滴添加3 mL濃HCl。在室溫下攪拌混合物4小時。將反應物真空濃縮至乾燥，得到1,1,1-三氟-2-甲基-4-(4-硝基-1H-咪唑-1-基)丁-2-醇(300 mg，1.186 mmol，100%產率)。

MS ESI m/z 254.0 $(M+H)^+$

1H NMR (499 MHz, CD_3OD) δ 8.41 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 5.11 - 5.07 (m, 2H), 4.41 (ddd, J=12.4, 9.6, 6.1 Hz, 2H), 2.34 - 2.17 (m, 2H), 1.42 (s, 3H)。

【1035】 **1781D**：4-(4-胺基-1H-咪唑-1-基)-1,1,1-三氟-2-甲基丁-2-醇：使用與針對**1779D**所描述之方法類似的方法來製備標題化合物。

MS ESI m/z 224.1 $(M+H)^+$

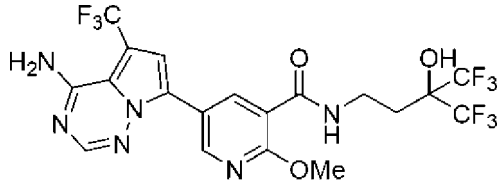
【1036】 **1781**：遵循針對**實例1774**所描述之程序，得到5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基-N-(1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-甲基丁基)-1H-咪唑-4-基)菸鹼醯胺(10.4 mg，15.8 μmol，22%產率)。

MS ESI m/z 543.1 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.22 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 - 8.05 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 4.30 - 4.12 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 1.32 (s, 3H)。

【1037】

實例1782：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲氧基-N-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁基)菸鹼醯胺



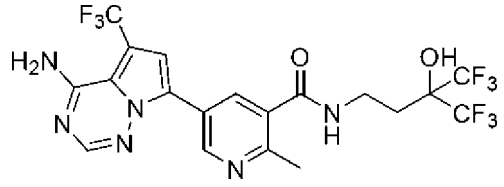
【1038】使用與**實例1769**中所描述相同的方案，得到標題化合物(21.3 mg，32.3 μmol，32%產率)。

MS ESI m/z 546.9 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.88 (s, 1H), 8.84 - 8.79 (m, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.45 - 3.33 (m, 2H), 2.24 - 2.16 (m, 2H)。

【1039】

實例1783：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲基-N-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-(三氟甲基)丁基)菸鹼醯胺



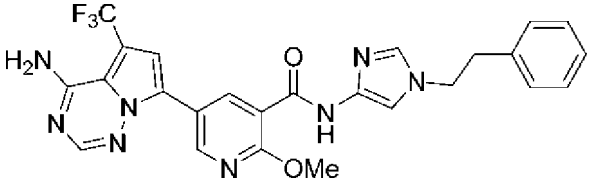
【1040】使用與**實例1769**中所描述相同的方案，得到標題化合物(28.5 mg，44.2 μmol，44%產率)。

MS ESI m/z 531.3 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.19 (s, 1H), 8.63 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.27 - 2.16 (m, 2H)。

【1041】

實例1784：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲氧基-N-(1-苯乙基-1H-咪唑-4-基)菸鹼醯胺



【1042】 **1784A**：4-硝基-1-苯乙基-1H-咪唑：向4-硝基-1H-咪唑(500 mg，4.42 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加1.0 M NaHMDS/THF (4.86 mL，4.86 mmol)。在室溫下攪拌10分鐘後，逐滴添加(2-溴乙基)苯(818 mg，4.42 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜。添加另外的溴化物(0.8當量)。在70℃下攪拌混合物2小時。添加EtOAc，用水洗滌並濃縮。經由矽膠層析(24 g，己烷-100% EtOAc)純化殘餘物，得到4-硝基-1-苯乙基-1H-咪唑(810 mg，3.73 mmol，84%產率)。

MS ESI m/z 218.0 $(M+H)^+$

1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 3H), 7.22 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J=6.8 Hz, 2H), 4.29 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.13 (t, J=6.9 Hz, 2H)。

【1043】 **1784B**：1-苯乙基-1H-咪唑-4-胺：在N_2下，向10% Pd-C (80 mg，0.075 mmol)中添加4-硝基-1-苯乙基-1H-咪唑(180 mg，0.829 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液。在室溫下在H_2氣球下攪拌混合

物隔夜。濾出Pd/C。濃縮濾液，得到1-苯乙基-1H-咪唑-4-胺(140 mg，0.748 mmol，90%產率)。

MS ESI m/z 188.1 $(M+H)^+$

1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 - 7.24 (m, 3H), 7.11 - 7.08 (m, 2H), 6.95 - 6.93 (m, 1H), 6.22 - 6.20 (m, 1H), 4.07 - 4.02 (m, 2H), 3.02 (t, J=7.1 Hz, 2H)。

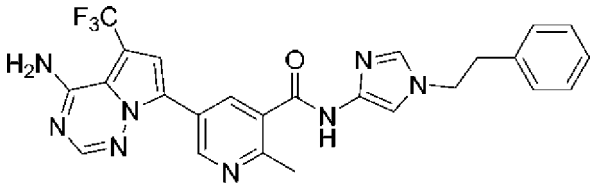
【1044】 **1784**：遵循針對**實例1774**所描述之程序，得到5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基-N-(1-苯乙基-1H-咪唑-4-基)菸鹼醯胺(6.3 mg，12.1 μmol，12%產率)。

MS ESI m/z 523.0 (M+H)+

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.32 - 10.28 (m, 1H), 8.94 - 8.91 (m, 1H), 8.85 - 8.82 (m, 1H), 8.20 - 8.17 (m, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 1H), 7.39 - 7.36 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 5H), 4.25 - 4.20 (m, 2H), 4.09 - 4.06 (m, 3H), 3.09 - 3.03 (m, 2H)。

【1045】

實例1785：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基-N-(1-苯乙基-1H-咪唑-4-基)菸鹼醯胺



【1046】 遵循針對**實例1784**所描述之程序，得到標題化合物(7.6 mg，15.0 μmol，15%產率)。

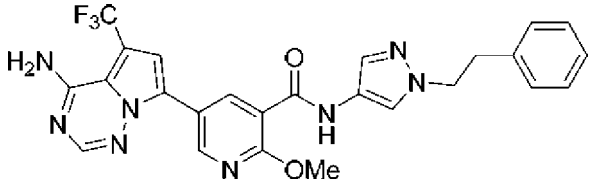
MS ESI m/z 507.1 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.87 - 10.83 (m, 1H), 9.24 -

9.19 (m, 1H), 8.52 - 8.47 (m, 1H), 8.23 - 8.19 (m, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 1H), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 3H), 4.26 - 4.19 (m, 2H), 3.10 - 3.02 (m, 2H), 2.62 - 2.57 (m, 3H)。

【1047】

實例1786：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲氧基-N-(1-苯乙基-1H-吡唑-4-基)菸鹼醯胺



【1048】 **1786A**：4-硝基-1-苯乙基-1H-吡唑：向4-硝基-1H-吡唑(520 mg，4.60 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加1.0 M NaHMDS/THF (5.06 mL，5.06 mmol)。在室溫下攪拌20分鐘後，逐滴添加(2-溴乙基)苯(1702 mg，9.20 mmol)。在室溫下攪拌反應物4小時。添加EtOAc，且用水洗滌有機層並濃縮。經由矽膠層析(24 g，己烷-70% EtOAc)純化殘餘物，得到純淨的4-硝基-1-苯乙基-1H-吡唑(960 mg，4.42 mmol，96%產率)。

1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 3H), 7.10 - 7.06 (m, 2H), 4.40 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.22 (t, J=7.0 Hz, 2H)。

【1049】 **1786B**：1-苯乙基-1H-吡唑-4-胺：在N_2下，向10% Pd-C (80 mg，0.075 mmol)中添加4-硝基-1-苯乙基-1H-吡唑(215 mg，0.990 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液。在H_2氣球下攪拌混合物4小時。濾出Pd/C。濃縮濾液，得到1-苯乙基-1H-吡唑-4-胺(175 mg，

0.935 mmol，94%產率)。

MS ESI m/z 188.1 $(M+H)_+$

1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 - 7.22 (m, 3H), 7.20 (d, J=0.7 Hz, 1H), 7.14 (d, J=7.1 Hz, 2H), 6.86 (d, J=0.8 Hz, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 2H), 3.14 (t, J=7.5 Hz, 2H)。

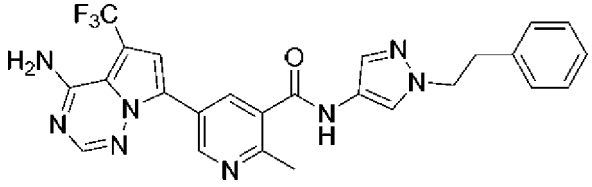
【1050】 **1786**：遵循針對**實例1774**所描述之程序，得到5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基-N-(1-苯乙基-1H-吡唑-4-基)菸鹼醯胺(8.0 mg，15.3 μmol，15%產率)。

MS ESI m/z 523.1 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.24 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.20 (br d, J=6.7 Hz, 3H), 4.32 (br t, J=7.2 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.09 (br t, J=7.2 Hz, 2H)。

【1051】

實例1787：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基-N-(1-苯乙基-1H-吡唑-4-基)菸鹼醯胺



【1052】 遵循針對**實例1786**所描述之程序，得到標題化合物(17.8 mg，35.1 μmol，35%產率)。

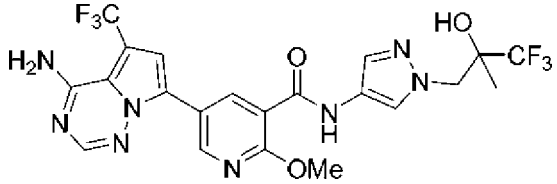
MS ESI m/z 507.0 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.56 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31 - 7.24

(m, 2H), 7.21 (br d, J=7.3 Hz, 3H), 4.33 (br t, J=7.3 Hz, 2H), 3.09 (br t, J=7.3 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H)。

【1053】

實例1788：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲氧基-N-(1-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)菸鹼醯胺



【1054】 **1788A**：1-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)丙-2-酮：在室溫下，向4-硝基-1H-吡唑(500 mg，4.42 mmol)於DMF (8 mL)中之溶液中逐滴添加1.0 M NaHMDS/THF (4.86 mL，4.86 mmol)。在室溫下攪拌10分鐘後，經20分鐘逐滴添加1-溴丙-2-酮(424 mg，3.10 mmol)。將混合物在室溫下攪拌4小時，在70℃下攪拌2小時，隨後在室溫下攪拌隔夜。添加EtOAc，用水洗滌，隨後濃縮。經由矽膠層析(24 g，己烷-100% EtOAc)純化殘餘物，得到1-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)丙-2-酮(180 mg，1.064 mmol，24%產率)。

MS ESI m/z 170.0 $(M+H)^+$

1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.31 (s, 3H)。

【1055】 **1788B**：4-硝基-1-(3,3,3-三氟-2-甲基-2-((三甲基矽烷基)氧基)丙基)-1H-吡唑：在室溫下，向1-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)丙-2-酮(180 mg，1.064 mmol)於THF (8 mL)中之溶液中添加1.0 M TBAF/THF (0.106 mL，0.106 mmol)。經20分鐘逐滴添加三甲基(三氟甲基)矽烷(378 mg，2.66 mmol)。在室溫下攪拌混合物4小時。濃縮反

應物。經由矽膠層析(12 g，己烷-100% EtOAc)純化殘餘物，得到4-硝基-1-(3,3,3-三氟-2-甲基-2-((三甲基矽烷基)氧基)丙基)-1H-吡唑(130 mg，0.418 mmol，39%產率)。

MS ESI m/z 312.0 $(M+H)^+$

1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 4.32 (d, J=5.7 Hz, 2H), 1.41 (s, 3H), 0.14 - 0.12 (m, 9H)。

【1056】 **1788C**：4-硝基-1-(3,3,3-三氟-2-甲基-2-(羥基)-丙基)-1H-吡唑：在室溫下，向4-硝基-1-(3,3,3-三氟-2-甲基-2-((三甲基矽烷基)氧基)丙基)-1H-吡唑(130 mg，0.418 mmol)於MeOH (2 mL)中之溶液中逐滴添加濃HCl (1 mL，32.9 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。濃縮反應物，得到醇中間物。

MS ESI m/z 239.9 $(M+H)^+$

1H NMR (499 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 4.48 - 4.38 (m, 2H), 1.29 (s, 3H)。

【1057】 **1788D**：3-(4-胺基-1H-吡唑-1-基)-1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-醇：在H_2氣球下，於MeOH中使用Pd/C (30 mg，0.282 mmol)將4-硝基-1-(3,3,3-三氟-2-甲基-2-(羥基)-丙基)-1H-吡唑還原3小時。濾出Pd/C。將濾液濃縮至乾燥，得到3-(4-胺基-1H-吡唑-1-基)-1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-醇(80 mg，0.382 mmol，92%產率)。

1H NMR (499 MHz, CD_3OD) δ 7.30 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J=0.8 Hz, 1H), 4.22 (d, J=8.5 Hz, 2H), 1.17 (s, 3H)。

【1058】 **1788**：遵循針對**實例1796**所描述之實驗，得到5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基-N-(1-(3,3,3-

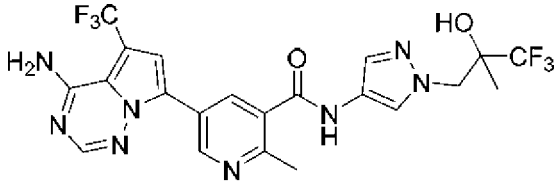
三氟-2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)菸鹼醯胺(17.4 mg，26.4 μmol，26%產率)。

MS ESI m/z 545.3 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.34 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.64 (br d, J=5.8 Hz, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.29 (br d, J=15.3 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 1.15 (s, 3H)。

【1059】

實例1789：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基-N-(1-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)菸鹼醯胺



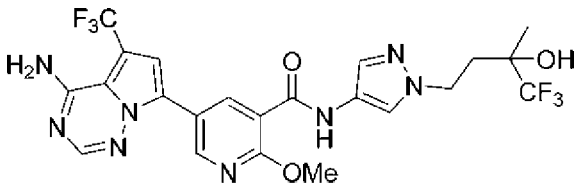
【1060】遵循針對**實例1788**所描述之程序，得到標題化合物(21.9 mg，41.4 μmol，41%產率)。

MS ESI m/z 529.1 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.65 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.30 (br d, J=18.0 Hz, 2H), 2.56 - 2.52 (m, 3H), 1.16 (s, 3H)。

【1061】

實例1790：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基-N-(1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-甲基丁基)-1H-吡唑-4-基)菸鹼醯胺



【1062】**1790A**：4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)丁-2-酮：向4-硝基-

1H-吡唑(500 mg，4.42 mmol)於DMSO (3 mL)中之溶液中添加丁-3-烯-2-酮(465 mg，6.63 mmol)，接著添加DMAP (32.4 mg，0.265 mmol)。在70℃下攪拌混合物2小時。添加EtOAc。有機層用水洗滌(3次)，經Na_2SO_4乾燥且濃縮至乾燥。得到4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)丁-2-酮(630 mg，3.44 mmol，78%產率)。物質不經任何純化即用於下一步驟。

MS ESI m/z 184.0 $(M+H)^+$

1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 4.43 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.11 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H)。

【1063】 **1790B**：4-硝基-1-(4,4,4-三氟-3-甲基-3-((三甲基矽烷基)氧基)丁基)-1H-吡唑：向4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)丁-2-酮(630 mg，3.44 mmol)於THF (12 mL)中之溶液中添加1.0 M TBAF/THF (0.344 mL，0.344 mmol)，接著在室溫下逐滴添加三甲基(三氟甲基)矽烷(1712 mg，12.04 mmol)。在室溫下攪拌混合物5小時。濃縮反應物。經由矽膠層析(24 g，己烷-100% EtOAc)純化殘餘物，得到4-硝基-1-(4,4,4-三氟-3-甲基-3-((三甲基矽烷基)氧基)丁基)-1H-吡唑(290 mg，0.891 mmol，26%產率)。

MS ESI m/z 326.0 $(M+H)^+$

1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 4.39 - 4.26 (m, 2H), 2.41 - 2.33 (m, 1H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 0.22 (s, 9H)。

【1064】 **1790C**：遵循針對**1788D**所描述之實驗，製備4-(4-胺基-1H-吡唑-1-基)-1,1,1-三氟-2-甲基丁-2-醇。

MS ESI m/z 224.0 $(M+H)^+$

1H NMR (499 MHz, CD_3OD) δ 7.24 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.21 (ddd, J=12.1, 9.4, 6.4 Hz, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.14 (ddd, J=14.0, 9.5, 6.0 Hz, 2H), 1.32 (s, 3H)。

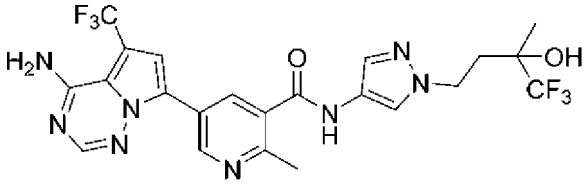
【1065】 **1790**：遵循針對**實例1774**所描述之方案，得到5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲氧基-N-(1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-甲基丁基)-1H-吡唑-4-基)菸鹼醯胺(13.5 mg，20.1 μmol，20%產率)。

MS ESI m/z 559.1 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.29 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.77 - 8.72 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.62 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 4.29 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 4.21 (br d, J=5.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.15 - 2.04 (m, 2H), 1.26 (s, 3H)。

【1066】

實例1791：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲基-N-(1-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-甲基丁基)-1H-吡唑-4-基)菸鹼醯胺



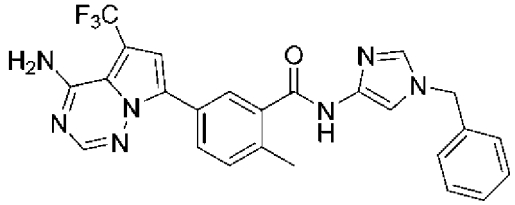
【1067】 遵循針對**實例1790**所描述之程序，得到標題化合物(11.6 mg，21.4 μmol，21%產率)。

MS ESI m/z 543.4 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.64 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.33 - 4.17 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.15 - 2.02 (m, 2H), 1.27 (s, 3H)。

【1068】

實例1792：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(1-苯甲基-1H-咪唑-4-基)-2-甲基苯甲醯胺



【1069】 **1792A**：2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲酸甲酯：向5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(2.0 g，8.7 mmol)於二噁烷(30 mL)中之混合物中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼喃) (2.66 g，10.5 mmol)、$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(0.499 g，0.611 mmol)及乙酸鉀(2.57 g，26.2 mmol)。將混合物用N_2鼓泡，隨後在110℃下攪拌1.5小時，且將其冷卻至室溫。向反應混合物中添加二噁烷(5 mL)、7-溴-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-胺(2.443 g，8.69 mmol)、$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(0.355 g，0.435 mmol)及2 M K_3PO_4 (13.0 mL，26.1 mmol)。在110℃下攪拌混合物1小時。添加水(50 mL)且用EtOAc (2 × 150 mL)萃取。有機層經Na_2SO_4乾燥，且濃縮。將殘餘物在EtOAc/己烷中結晶，得到5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基苯甲酸甲酯(2.7 g，7.71 mmol，89%產率)。

MS ESI m/z 351.0 $(M+H)^+$。

【1070】 **1792B**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基苯甲酸：將5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基苯甲酸甲酯(2.7 g，7.71 mmol)、水合氫氧化鋰(0.647 g，15.42 mmol)於THF (25 mL)及水(5 mL)中之混合物在室

溫下攪拌隔夜。添加水，接著添加1 N HCl (15.5 mL)以中和至酸性。在室溫下攪拌1小時後，濾出精細固體，用水洗滌，接著空氣乾燥，得到純淨的5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基苯甲酸(1.5 g，4.46 mmol，57.9%產率)。用EtOAc (2 × 100 mL)自水層萃取另外的產物(200 mg)。

MS ESI m/z 337.1 $(M+H)^+$。

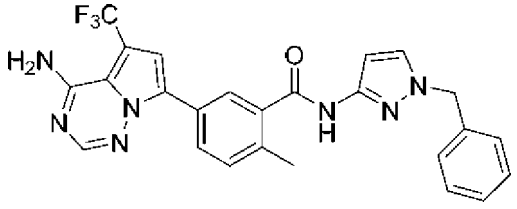
【1071】 **1792**：遵循針對**實例1774**所描述之方案，得到5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(1-苯甲基-1H-咪唑-4-基)-2-甲基苯甲醯胺(9.9 mg，16.4 μmol，16%產率)。

MS ESI m/z 492.1 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.72 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 - 8.01 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 - 7.23 (m, 7H), 5.18 (s, 2H), 2.47 - 2.32 (m, 3H)。

【1072】

實例1793：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(1-苯甲基-1H-吡唑-3-基)-2-甲基苯甲醯胺



【1073】 遵循針對**實例1774**所描述之程序，得到標題化合物(12.9 mg，21.3 μmol，21%產率)。

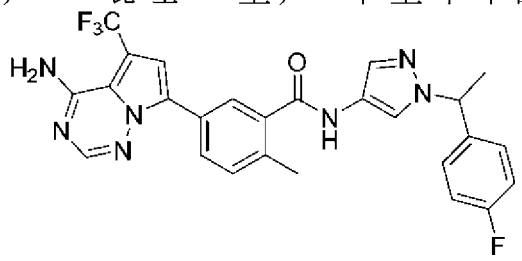
MS ESI m/z 492.3 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.80 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (br s, 2H), 7.80 (br s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.39 - 7.19 (m, 6H), 6.67 (br s,

1H), 5.24 (s, 2H), 2.41 (s, 3H)。

【1074】

實例1794：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(1-(1-(4-氟苯基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲基苯甲醯胺



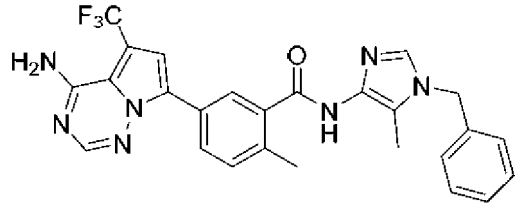
【1075】遵循針對**實例1776**所描述之程序，得到標題化合物(24 mg，45.8 μmol，46%產率)。

MS ESI m/z 524.0 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.42 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 3H), 7.56 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 7.40 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.16 (br t, J=8.7 Hz, 2H), 5.62 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.79 (br d, J=7.0 Hz, 3H)。

【1076】

實例1795：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(1-苯甲基-5-甲基-1H-咪唑-4-基)-2-甲基苯甲醯胺



【1077】**1795A**：1-苯甲基-5-甲基-4-硝基-1H-咪唑：在室溫下，向5-甲基-4-硝基-1H-咪唑(1.0 g，7.87 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中逐滴添加1.0 M NaHMDS/THF (9.44 mL，9.44 mmol)。在室溫下攪拌20分鐘後，極緩慢地添加(溴甲基)苯(2.02 g，11.8 mmol)。在

室溫下攪拌混合物3小時。添加EtOAc。用水洗滌有機層且濃縮。經由矽膠層析(24 g，已烷-100% EtOAc)純化殘餘物，得到1-苯甲基-5-甲基-4-硝基-1H-咪唑(800 mg，3.68 mmol，46.8%產率)。

MS ESI m/z 218.1 $(M+H)^+$

1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 - 7.37 (m, 4H), 7.13 (d, J=6.9 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 2.58 (s, 3H)。

【1078】 **1795B**：1-苯甲基-5-甲基-1H-咪唑-4-胺：在N_2下，向Pd-C (60 mg，0.06 mmol)中添加1-苯甲基-5-甲基-4-硝基-1H-咪唑(300 mg，1.38 mmol)於MeOH (20 mL)中之溶液。在H_2氣球下攪拌混合物3小時。濾出Pd/C且濃縮濾液，得到1-苯甲基-5-甲基-1H-咪唑-4-胺(250 mg，1.34 mmol，97%產率)。

MS ESI m/z 188.1 $(M+H)^+$

1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 - 7.29 (m, 4H), 7.15 - 7.01 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 1.98 (s, 3H)。

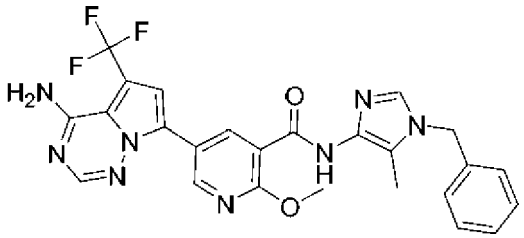
【1079】 **1795**：遵循針對**實例1774**所描述之方案，得到5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-(1-苯甲基-5-甲基-1H-咪唑-4-基)-2-甲基苯甲醯胺(14.2 mg，28.1 μmol，28%產率)。

MS ESI m/z 506.1 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.79 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.39 (br t, J=7.5 Hz, 3H), 7.32 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 7.19 (br d, J=7.3 Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 2.47 - 2.42 (m, 3H), 2.01 (s, 3H)。

【1080】

實例1796：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(1-苯甲基-5-甲基-1H-咪唑-4-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



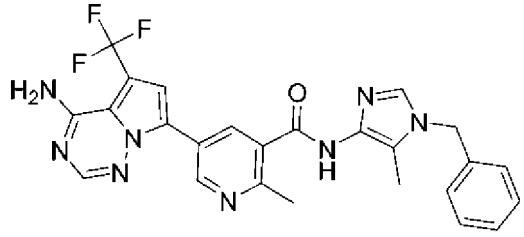
【1081】遵循針對**實例1795**所描述之程序，得到標題化合物(5.3 mg，8.3 μmol，8%產率)。

MS ESI m/z 523.2 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.96 (br s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48 - 7.31 (m, 3H), 7.31 - 7.19 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。

【1082】

實例1797：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(1-苯甲基-5-甲基-1H-咪唑-4-基)-2-甲基菸鹼醯胺



【1083】遵循針對**實例1795**所描述之程序，得到標題化合物(5.7 mg，11.3 μmol，11%產率)。

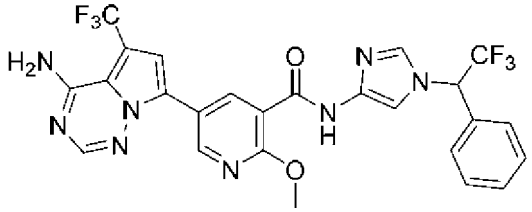
MS ESI m/z 507.2 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.22 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.39 (br d, J=7.3 Hz, 2H), 7.32 (br d, J=7.3 Hz, 2H), 7.20 (br d, J=7.3 Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.03

(s, 3H)。

【1084】

實例1798：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲氧基-N-(1-(2,2,2-三氟-1-苯基乙基)-1H-咪唑-4-基)菸鹼醯胺



【1085】 **1798A**：4-硝基-1-(2,2,2-三氟-1-苯基乙基)-1H-咪唑：向1,4-二硝基-1H-咪唑(80 mg，0.51 mmol)於MeOH (2 mL)中之溶液中添加2,2,2-三氟-1-苯基乙-1-胺(106 mg，0.607 mmol)。在防爆屏蔽後，在60至80℃下攪拌反應混合物4小時。濃縮混合物。經由矽膠層析(4 g，己烷-60% EtOAc)純化殘餘物，得到4-硝基-1-(2,2,2-三氟-1-苯基乙基)-1H-咪唑(60 mg，0.221 mmol，44%產率)。

MS ESI m/z 272.2 $(M+H)^+$

1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 5H), 5.84 (q, J=7.4 Hz, 1H)。

【1086】 **1798B**：1-(2,2,2-三氟-1-苯基乙基)-1H-咪唑-4-胺：在N_2下，向10% Pd-C (20 mg，0.02 mmol)中添加4-硝基-1-(2,2,2-三氟-1-苯基乙基)-1H-咪唑(60 mg，0.22 mmol)於MeOH (2 mL)中之溶液。在室溫下在H_2氣球下攪拌混合物2.5小時。濾出Pd/C。濃縮濾液，得到1-(2,2,2-三氟-1-苯基乙基)-1H-咪唑-4-胺(52 mg，0.216 mmol，97%產率)。

MS ESI m/z 242.3 $(M+H)^+$

1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 - 7.42 (m, 7H), 7.28 - 7.27 (m,

1H), 6.36 (s, 1H), 5.57 - 5.51 (m, 1H)。

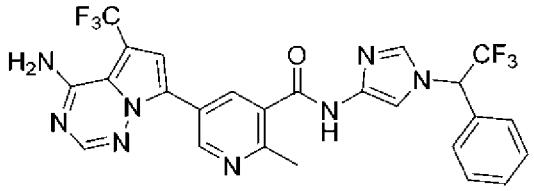
【1087】 **1798**：遵循針對**實例1774**所描述之方案，得到5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基-N-(1-(2,2,2-三氟-1-苯基乙基)-1H-咪唑-4-基)菸鹼醯胺(2.3 mg，3.3 μmol，4%產率)。

MS ESI m/z 578.2 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.57 (s, 1H), 8.94 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.79 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 4H), 7.59 - 7.48 (m, 3H), 6.77 (br d, J=8.7 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H)。

【1088】

實例1799：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基-N-(1-(2,2,2-三氟-1-苯基乙基)-1H-咪唑-4-基)菸鹼醯胺



【1089】 遵循針對**實例1798**所描述之程序，得到標題化合物(3.0 mg，5.4 μmol，7.6%產率)。

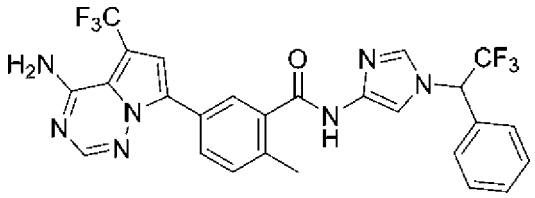
MS ESI m/z 561.2 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.12 (s, 1H), 9.24 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.55 - 8.53 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 3H), 7.53 (s, 2H), 6.81 - 6.73 (m, 1H), 2.60 (s, 3H)。

【1090】

實例1800：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-

甲基-N-(1-(2,2,2-三氟-1-苯基乙基)-1H-咪唑-4-基)苯甲醯胺



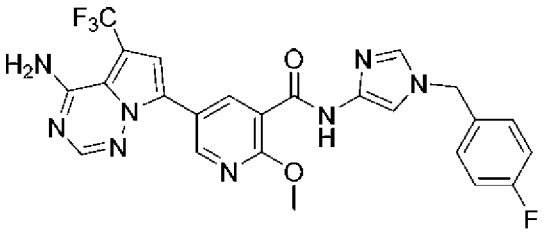
【1091】 遵循針對**實例1798**所描述之程序，得到標題化合物(5.1 mg，7.6 μmol，10%產率)。

MS ESI m/z 560.2 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.91 (s, 1H), 8.18 - 8.16 (m, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 2H), 7.84 - 7.82 (m, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 4H), 7.57 - 7.51 (m, 3H), 7.41 - 7.38 (m, 1H), 6.78 - 6.71 (m, 1H), 2.41 (s, 3H)。

【1092】

實例1801：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(1-(4-氟苯甲基)-1H-咪唑-4-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



【1093】 **1801A**：1-(4-氟苯甲基)-4-硝基-1H-咪唑：在室溫下，向4-硝基-1H-咪唑(500 mg，4.42 mmol)於DMF (6 mL)中之溶液中緩慢添加1.0 M NaHMDS/THF (4.9 mL，4.9 mmol)。在室溫下攪拌15分鐘後，添加1-(溴甲基)-4-氟苯(1003 mg，5.31 mmol)。在室溫下攪拌混合物4小時。添加EtOAc (50 mL)。用鹽水及水洗滌有機層，隨後真空濃縮。經由矽膠層析(24 g，己烷-100% EtOAc)純化殘餘物，得到1-(4-氟苯甲基)-4-硝基-1H-咪唑(800 mg，3.62 mmol，82%產率)。

MS ESI m/z 222.2 $(M+H)^+$

1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 2H), 7.16 - 7.11 (m, 2H), 5.16 (s, 2H)。

【1094】 **1801B**：1-(4-氟苯甲基)-1H-咪唑-4-胺：在N_2下，向10% Pd-C (50 mg，0.047 mmol)中添加1-(4-氟苯甲基)-4-硝基-1H-咪唑(260 mg，1.175 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液。在室溫下在H_2氣球下攪拌混合物4小時。濾出Pd/C。濃縮濾液，得到1-(4-氟苯甲基)-1H-咪唑-4-胺(225 mg，1.175 mmol，100%產率)。

MS ESI m/z 192.2 $(M+H)^+$

1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 - 7.12 (m, 3H), 7.10 - 7.00 (m, 2H), 6.18 (d, J=1.5 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H)

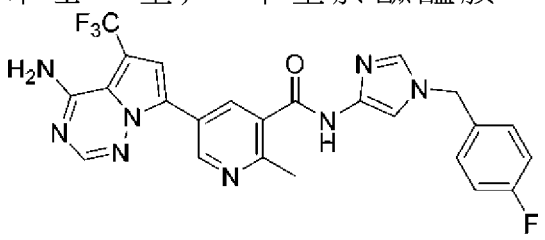
【1095】 **1801**：遵循針對**實例1774**所描述之方案，得到5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(1-(4-氟苯甲基)-1H-咪唑-4-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(7.0 mg，10.9 μmol，11%產率)。

MS ESI m/z 527.2 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.90 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.80 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.16 - 8.14 (m, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 4H), 7.23 - 7.18 (m, 3H), 5.20 - 5.17 (m, 2H), 4.08 - 4.05 (m, 3H)。

【1096】

實例1802：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(1-(4-氟苯甲基)-1H-咪唑-4-基)-2-甲基菸鹼醯胺



【1097】 遵循針對**實例1801**所描述之程序，得到標題化合物(25

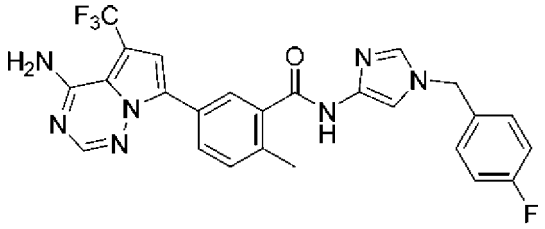
mg，40 μmol，40%產率)。

MS ESI m/z 511.0 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.00 (s, 1H), 9.22 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.51 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 3H), 7.23 (t, J=8.9 Hz, 3H), 5.21 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.57 - 2.52 (m, 1H)。

【1098】

實例1803：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(1-(4-氟苯甲基)-1H-咪唑-4-基)-2-甲基苯甲醯胺



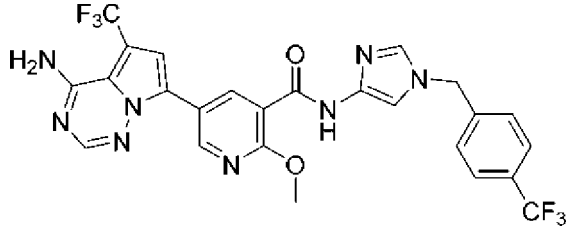
【1099】遵循針對**實例1801**所描述之程序，得到標題化合物(3.6 mg，7.1 μmol，7%產率)。

MS ESI m/z 510.3 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.72 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48 - 7.33 (m, 4H), 7.22 (t, J=8.7 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 2.40 (s, 3H)。

【1100】

實例1804：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基-N-(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-咪唑-4-基)菸鹼醯胺



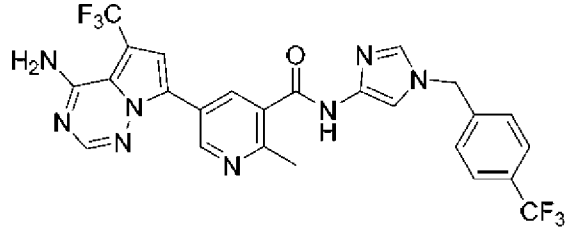
【1101】 遵循針對**實例1801**所描述之程序，得到標題化合物(2.6 mg，4.5 μmol，5%產率)。

MS ESI m/z 577.1 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.43 - 10.41 (m, 1H), 8.94 - 8.92 (m, 1H), 8.81 - 8.79 (m, 1H), 8.18 - 8.17 (m, 1H), 7.79 - 7.76 (m, 2H), 7.74 - 7.72 (m, 1H), 7.64 - 7.63 (m, 1H), 7.54 - 7.51 (m, 2H), 7.46 - 7.44 (m, 1H), 5.35 - 5.33 (m, 2H), 4.07 (s, 3H)。

【1102】

實例1805：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基-N-(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-咪唑-4-基)菸鹼醯胺



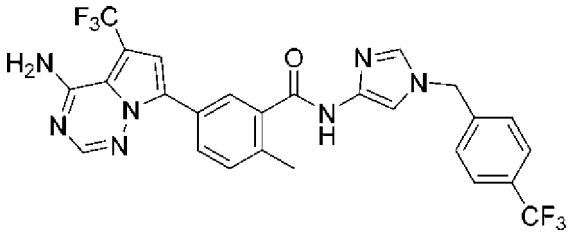
【1103】 遵循針對**實例1801**所描述之程序，得到標題化合物(20 mg，35.7 μmol，36%產率)。

MS ESI m/z 561.1 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.96 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.81 - 7.66 (m, 4H), 7.53 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 3H)。

【1104】

實例1806：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基-N-(1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-咪唑-4-基)苯甲醯胺



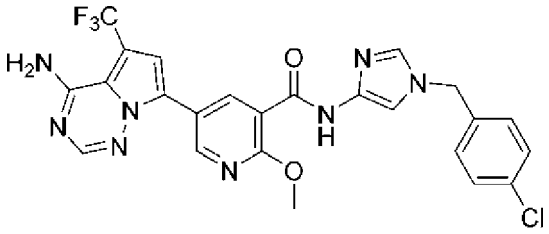
【1105】遵循針對**實例1801**所描述之程序，得到標題化合物(13.4 mg，19.9 μmol，20%產率)。

MS ESI m/z 560.2 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.80 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.09 - 8.06 (m, 1H), 7.77 (br d, J=7.6 Hz, 3H), 7.61 - 7.50 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 2.49 - 2.37 (m, 3H)。

【1106】

實例1807：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄-7-基)-N-(1-(4-氯苯甲基)-1H-咪唑-4-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



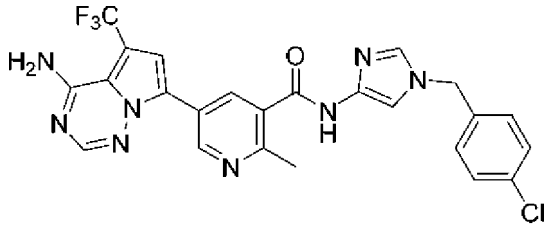
【1107】遵循針對**實例1801**所描述之程序，得到標題化合物(3.0 mg，4.6 μmol，5%產率)。

MS ESI m/z 543.4 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.40 - 10.38 (m, 1H), 8.92 - 8.90 (m, 1H), 8.82 - 8.79 (m, 1H), 8.16 - 8.14 (m, 1H), 7.72 - 7.70 (m, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 2H), 7.46 - 7.43 (m, 2H), 7.41 - 7.39 (m, 2H), 5.21 - 5.19 (m, 2H), 4.08 - 4.06 (m, 3H)。

【1108】

實例1808：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-N-(1-(4-氯苯甲基)-1H-咪唑-4-基)-2-甲基菸鹼醯胺



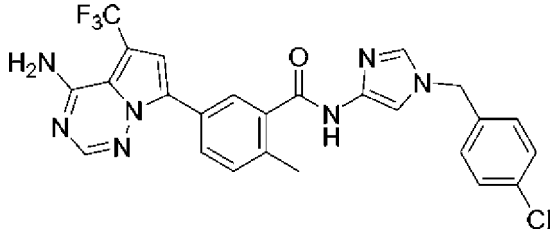
【1109】 遵循針對**實例1801**所描述之程序，得到標題化合物(4.7 mg，7.3 μmol，7%產率)。

MS ESI m/z 527.3 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.95 (s, 1H), 9.20 - 9.17 (m, 1H), 8.50 - 8.48 (m, 1H), 8.19 - 8.17 (m, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 3H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 2.57 (s, 3H)。

【1110】

實例1809：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-N-(1-(4-氯苯甲基)-1H-咪唑-4-基)-2-甲基苯甲醯胺



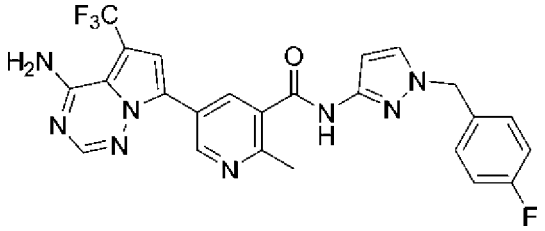
【1111】 遵循針對**實例1801**所描述之程序，得到標題化合物(4.5 mg，7.0 μmol，7%產率)。

MS ESI m/z 526.2 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.75 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.06 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 - 7.33 (m, 6H), 5.19 (s, 2H), 2.50 - 2.32 (m, 3H)。

【1112】

實例1810：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-(1-(4-氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基)-2-甲基菸鹼醯胺



【1113】 **1810A**：藉由與**實例1801A**中所描述之程序類似的程序製備1-(4-氟苯甲基)-3-硝基-1H-吡唑。

MS ESI m/z 222.4 $(M+H)^+$

1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.32 (t, J=6.4 Hz, 2H), 7.11 (t, J=8.1 Hz, 2H), 6.93 (d, J=2.5 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H)。

【1114】 **1810B**：藉由與**實例1801B**中所描述之程序類似的程序製備1-(4-氟苯甲基)-1H-吡唑-3-胺。

MS ESI m/z 192.3 $(M+H)^+$

1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 - 7.15 (m, 3H), 7.07 - 7.00 (m, 2H), 5.65 (d, J=2.3 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H)。

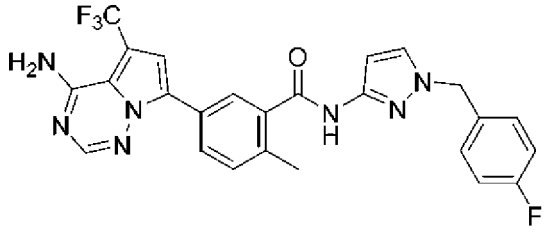
【1115】 **1810**：遵循針對**實例1774**所描述之方案，得到5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-(1-(4-氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基)-2-甲基菸鹼醯胺(11.0 mg，7.6 μmol，18%產率)。

MS ESI m/z 511.3 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.04 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.30 (br d, J=5.8 Hz, 2H), 7.17 (br t, J=8.9 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 2.59 (s, 3H)。

【1116】

實例1811：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-(1-(4-氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基)-2-甲基苯甲醯胺



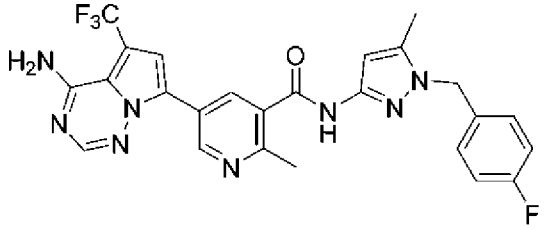
【1117】遵循針對**實例1810**所描述之程序，得到標題化合物(40 mg，78.5 μmol，79%產率)。

MS ESI m/z 510.1 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.83 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.10 - 8.02 (m, 2H), 7.87 - 7.75 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.39 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.30 (br dd, J=7.8, 6.0 Hz, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 2.40 (s, 3H)。

【1118】

實例1812：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-(1-(4-氟苯甲基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-甲基菸鹼醯胺



【1119】**1812A**：1-(4-氟苯甲基)-5-甲基-3-硝基-1H-吡唑：在室溫下，向4-硝基-1H-咪唑(500 mg，4.42 mmol)於DMF (6 mL)中之溶液中緩慢添加1.0 M NaHMDS/THF (4.33 mL，4.33 mmol)。在室溫下攪拌15分鐘後，添加1-(溴甲基)-4-氟苯(892 mg，4.72 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。添加EtOAc (50 mL)，且用鹽水及水洗滌有機物，

隨後真空濃縮。經由矽膠層析(24 g，己烷-60% EtOAc)純化殘餘物，得到第一樣點1-(4-氟苯甲基)-3-甲基-5-硝基-1H-吡唑(150 mg，0.638 mmol，16%產率)及第二樣點1-(4-氟苯甲基)-5-甲基-3-硝基-1H-吡唑(700 mg，2.98 mmol，76%產率)。

1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 (t, J=6.5 Hz, 2H), 7.07 (t, J=8.2 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 2.28 (s, 3H)。

【1120】 **1812B**：藉由與**實例1801B**中所描述之程序類似的程序製備1-(4-氟苯甲基)-5-甲基-1H-吡唑-3-胺。

MS ESI m/z 206.4 $(M+H)^+$

1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 7.07 (br d, J=5.4 Hz, 2H), 7.05 - 6.97 (m, 2H), 5.48 (d, J=0.7 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.15 (d, J=0.7 Hz, 3H)。

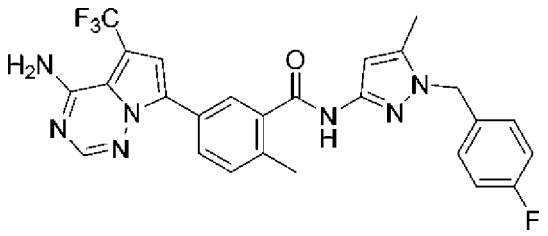
【1121】 **1812**：遵循針對**實例1774**所描述之方案，得到5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(1-(4-氟苯甲基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-甲基菸鹼醯胺(7.9 mg，15.1 μmol，15%產率)。

MS ESI m/z 525.1 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.94 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.52 - 8.45 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.25 - 7.11 (m, 4H), 6.54 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.64 - 2.53 (m, 3H), 2.27 (s, 3H)。

【1122】

實例1813：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(1-(4-氟苯甲基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-甲基苯甲醯胺



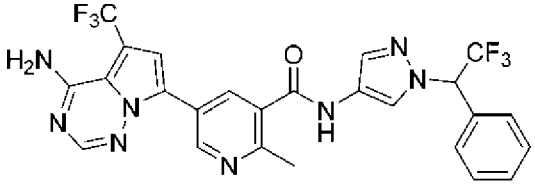
【1123】 遵循針對**實例1812**所描述之程序，得到標題化合物(40 mg，62.7 μmol，63%產率)。

MS ESI m/z 524.0 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.73 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 - 8.06 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.39 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 4H), 6.54 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

【1124】

實例1814：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲基-N-(1-(2,2,2-三氟-1-苯基乙基)-1H-吡唑-4-基)菸鹼醯胺



【1125】 **1814A**：三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟-1-苯基乙酯：在N_2下在-40℃下，經15分鐘向2,2,2-三氟-1-苯基乙-1-醇(1.06 g，6.00 mmol)及2,6-二甲基吡啶(1.12 mL，9.60 mmol)於DCM (12 mL)中之溶液中添加三氟甲磺酸酐(1.52 mL，9.00 mmol)。攪拌混合物，且使其經1.5小時升溫至室溫。添加DCM (50 mL)，且有機層用1 N HCl及水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，隨後在不加熱的情況下真空濃縮，得到三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟-1-苯基乙酯(1.849 g，6.00 mmol，100%產率)。物質立即用於隨後化學反應中。

【1126】 **1814B**：藉由與**實例1786A**中所描述之程序類似的程序

製備4-硝基-1-(2,2,2-三氟-1-苯基乙基)-1H-吡唑。

1H NMR (499 MHz, 氯仿-d) δ 8.30 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 5H), 5.96 (d, J=7.4 Hz, 1H)

【1127】 **1814C**：藉由與**實例1786B**中所描述之程序類似的程序製備1-(2,2,2-三氟-1-苯基乙基)-1H-吡唑-4-胺。

MS ESI m/z 242.4 $(M+H)^+$

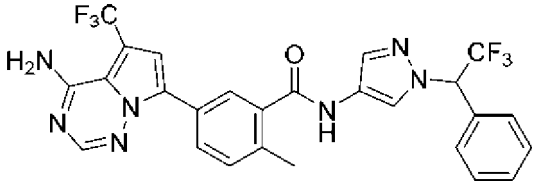
【1128】 **1814**：遵循針對**實例1774**所描述之方案，得到5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基-N-(1-(2,2,2-三氟-1-苯基乙基)-1H-吡唑-4-基)菸鹼醯胺(29 mg，51.7 μmol，52%產率)。

MS ESI m/z 561.1 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.84 - 10.79 (m, 1H), 9.26 - 9.21 (m, 1H), 8.60 - 8.46 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 - 8.17 (m, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 4H), 7.51 - 7.45 (m, 3H), 6.86 - 6.66 (m, 1H), 2.59 (s, 3H)。

【1129】

實例1815：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基-N-(1-(2,2,2-三氟-1-苯基乙基)-1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺



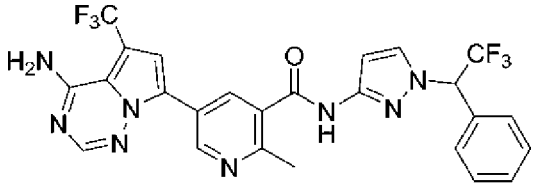
【1130】 遵循針對**實例1814**所描述之程序，得到標題化合物(39 mg，69.7 μmol，70%產率)。

MS ESI m/z 560.3 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.60 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20 - 8.08 (m, 3H), 7.75 - 7.66 (m, 3H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 4H), 6.81 - 6.70 (m, 1H), 2.41 (s, 3H)。

【1131】

實例1816：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲基-N-(1-(2,2,2-三氟-1-苯基乙基)-1H-吡唑-3-基)菸鹼醯胺



【1132】 **1816A**：藉由與**實例1810A**中所描述之程序類似的程序製備3-硝基-1-(2,2,2-三氟-1-苯基乙基)-1H-吡唑。

1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 5H), 7.00 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.04 (d, J=7.5 Hz, 1H)。

【1133】 **1816B**：藉由與**實例1810B**中所描述之程序類似的程序製備1-(2,2,2-三氟-1-苯基乙基)-1H-吡唑-3-胺。

MS ESI m/z 242.4 $(M+H)^+$。

【1134】 **18216** 遵循針對**實例1774**所描述之方案，得到5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲基-N-(1-(2,2,2-三氟-1-苯基乙基)-1H-吡唑-3-基)菸鹼醯胺(12 mg，21.3 μmol，22%產率)。

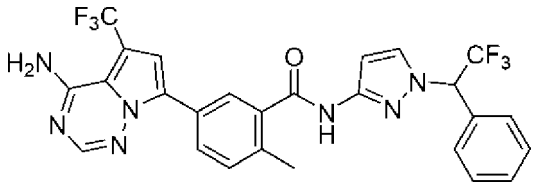
MS ESI m/z 561.0 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.30 - 11.24 (m, 1H), 9.28 - 9.23 (m, 1H), 8.57 - 8.52 (m, 1H), 8.24 - 8.20 (m, 1H), 8.00 - 7.95 (m, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.48 (br d, J=2.0 Hz, 3H),

6.85 - 6.80 (m, 1H), 6.73 - 6.65 (m, 1H), 2.62 (s, 3H)。

【1135】

實例1817：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基-N-(1-(2,2,2-三氟-1-苯基乙基)-1H-吡唑-3-基)苯甲醯胺



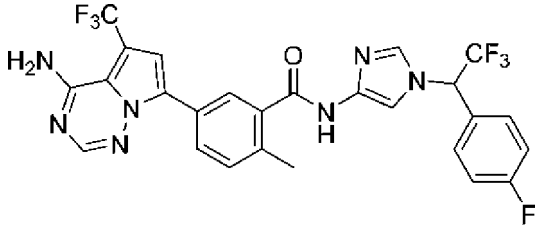
【1136】遵循針對**實例1816**所描述之程序，得到標題化合物(25 mg，37.1 μmol，38%產率)。

MS ESI m/z 560.1 (M+H)+

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.05 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 - 8.11 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.70 (br d, J=3.8 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (br d, J=4.2 Hz, 3H), 7.40 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.68 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H)

【1137】

實例1818：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲基-N-(1-(2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)-1H-咪唑-4-基)苯甲醯胺



【1138】**1818A**：2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙-1-醇：在-10℃下，向2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙-1-酮(840 mg，4.37 mmol)於MeOH (15 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (165 mg，4.37 mmol)。攪拌混合物，且使其經3小時升溫至室溫。添加EtOAc (50 mL)。有機層用1 N HCl及水

洗滌，經Na_2SO_4乾燥，隨後濃縮，得到粗產物2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙-1-醇(730 mg，3.76 mmol，86%產率)。

1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (dd, J=8.6, 5.5 Hz, 2H), 7.13 (t, J=8.3 Hz, 2H), 5.05 (br dd, J=6.5, 2.9 Hz, 1H), 2.67 (br d, J=3.5 Hz, 1H)

【1139】 **1818B**：藉由與**實例1814A**中所描述之程序類似的程序製備三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙酯。

【1140】 **1818C**：藉由與**實例1801A**中所描述之程序類似的程序製備4-硝基-1-(2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)-1H-咪唑。

MS ESI m/z 290.1 $(M+H)^+$

1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.50 (dd, J=8.7, 4.9 Hz, 2H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 5.84 (d, J=7.3 Hz, 1H)。

【1141】 **1818C**：藉由與**實例1801B**中所描述之程序類似的程序製備1-(2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)-1H-咪唑-4-胺。

MS ESI m/z 260.3 $(M+H)^+$。

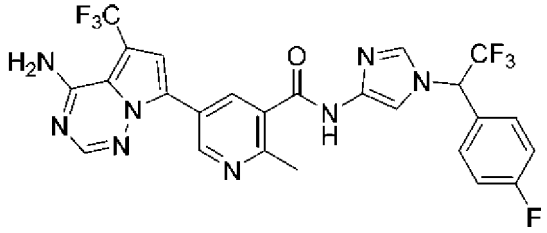
【1142】 **1818** 遵循針對**實例1774**所描述之方案，得到5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲基-N-(1-(2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)-1H-咪唑-4-基)苯甲醯胺(5.0 mg，8.7 μmol，9%產率)。

MS ESI m/z 578.3 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.90 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.13 - 8.05 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (br dd, J=7.9, 5.5 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 3H), 6.76 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 2.48 - 2.37 (s, 3H)。

【1143】

實例1819：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-甲基-N-(1-(2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)-1H-咪唑-4-基)菸鹼醯胺



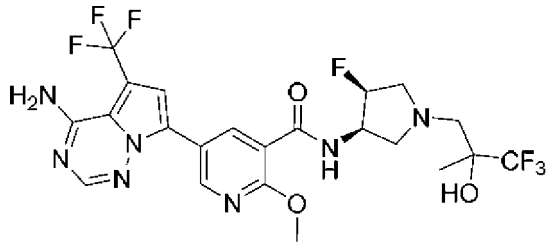
【1144】 遵循針對**實例1818**所描述之程序，得到標題化合物(3.0 mg，4.3 μmol，4%產率)。

MS ESI m/z 579.2 $(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.10 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.56 - 8.47 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.37 (br t, J=8.9 Hz, 2H), 6.76 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H)。

【1145】

實例1820：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺.



【1146】 向3-溴-1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-醇(15.51 mg，0.075 mmol)及5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(2 TFA) (50 mg，0.075 mmol)於DMF (214 μl)中之混合物中添加K_2CO_3 (62.1 mg，0.449

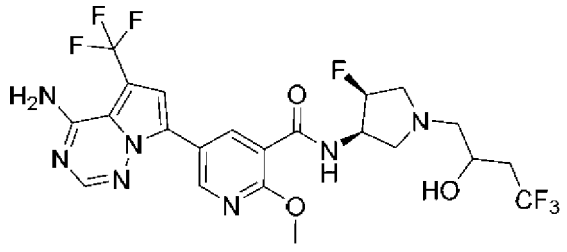
mmol)。在60℃下加熱所得混合物12小時。隨後用DMF稀釋混合物並過濾。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；梯度：在13% B保持0分鐘，13-53% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到標題化合物(13 mg，0.022 mmol，30%產率)。

MS ESI m/z 566.2 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.45 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.38 - 8.24 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.32 - 5.08 (m, 1H), 4.68 - 4.47 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.98 - 2.85 (m, 4H), 2.55 (s, 2H), 1.33 (s, 3H)。MS: 566.2 $(M+H)^+$。

【1147】

實例1821：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-(4,4,4-三氟-2-羥基丁基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺.



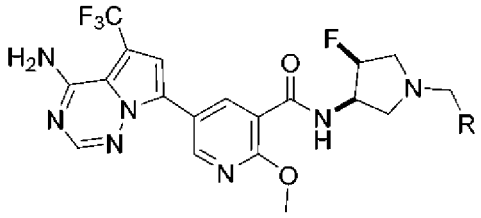
【1148】向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(2 TFA鹽) (10 mg，0.015 mmol)於2-(2,2,2-三氟乙基)環氧乙烷(50 μl，0.495 mmol)

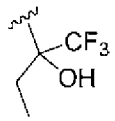
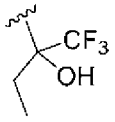
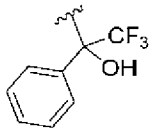
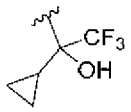
中之混合物中添加三乙胺(8.35 μl，0.060 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物5分鐘。隨後添加50 μL DMF，且使混合物達至80℃並攪拌30分鐘。隨後用DMF稀釋混合物並過濾。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；梯度：在13% B保持0分鐘，13-53% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到標題化合物(4.5 mg，7.89 μmol，53%產率)。

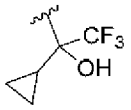
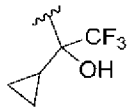
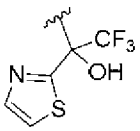
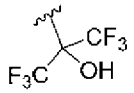
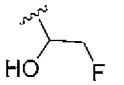
MS ESI m/z 566.1 $(M + H)^+$

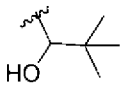
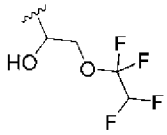
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.83 (br d, J=1.8 Hz, 1H), 8.36 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.55 (br d, J=2.8 Hz, 1H), 5.25 (br s, 1H), 5.14 (br s, 1H), 4.55 (dt, J=13.9, 7.1 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.90 (br s, 1H), 3.09 - 2.86 (m, 2H), 2.78 - 2.69 (m, 1H), 2.34 - 2.17 (m, 1H)。

【1149】 **表65**. **表65**中之化合物係藉由**1820**及**1821**中詳述之方法製備。在分離非對映異構體時，該等非對映異構體經包括作為單獨條目。若立體化學不確定，則產物以非對映異構體之混合物形式分離。

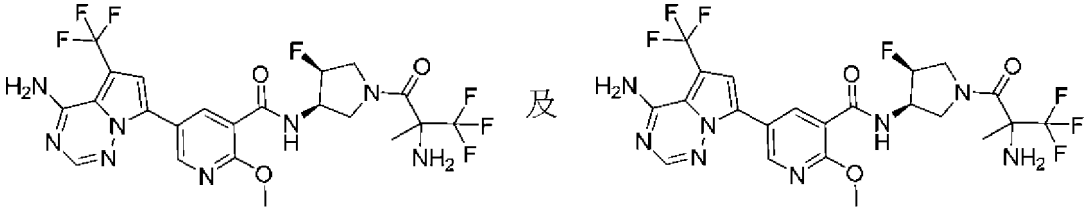


實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定
1822	5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-(2-羥基-2-(三氟甲基)丁基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺		580.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.85 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.41 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.37 - 8.28 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.24 (br s, 1H), 5.13 (br s, 1H), 4.64 - 4.49 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.03 - 2.91 (m, 3H), 2.86 - 2.67 (m, 2H), 1.75 (q, J=7.3 Hz, 2H), 1.17 (t, J=7.3 Hz, 4H), 0.94 (br t, J=7.5 Hz, 3H)
1823	5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-(2-羥基-2-(三氟甲基)丁基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺		580.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.83 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.51 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.13 - 7.12 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.03 - 7.01 (m, 1H), 5.34 (br s, 1H), 5.23 (br s, 1H), 4.86 - 4.61 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.45 (br s, 1H), 3.17 (br d, J=10.4 Hz, 1H), 1.78 (quin, J=6.7 Hz, 2H), 0.95 (br t, J=7.3 Hz, 3H)
1824	5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-苯基丙基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺		628.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 - 8.86 (m, 1H), 8.77 (br d, J=2.4 Hz, 1H), 8.32 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (br d, J=9.8 Hz, 4H), 7.46 - 7.23 (m, 4H), 5.11 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 5.00 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 4.46 - 4.33 (m, 1H), 3.57 - 3.46 (m, 1H), 3.43 - 3.30 (m, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 1H), 3.09 - 2.97 (m, 1H), 2.92 - 2.75 (m, 2H), 2.68 - 2.47 (m, 7H)
1825	5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(2-環丙基-3,3,3-三氟-2-羥基丙基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺		592.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 - 8.88 (m, 1H), 8.82 (br s, 1H), 8.36 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.25 (br s, 1H), 5.14 (br s, 1H), 4.66 - 4.51 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 1H), 3.19 (s, 2H), 3.01 - 2.80 (m, 3H), 2.22 (br d, J=15.1 Hz, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.18 - 1.03 (m, 2H), 0.69 - 0.36 (m, 7H)

實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定
1826	5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(2-環丙基-3,3,3-三氟-2-羥基丙基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺		592.4	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) 9.10 - 8.87 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.21 - 5.07 (m, 1H), 4.77 - 4.60 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.27 - 2.78 (m, 3H), 0.83 - 0.63 (m, 1H), 0.61 - 0.36 (m, 1H)
1827	5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(2-環丙基-3,3,3-三氟-2-羥基丙基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺		592.3	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.97 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.32 - 5.07 (m, 1H), 4.77 - 4.58 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.48 - 2.75 (m, 6H, 與甲醇重疊), 1.08 (s, 3H), 0.60 - 0.36 (m, 2H), 4個可交換質子未觀測到
1828	5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-(噻唑-2-基)丙基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺		635.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 1H), 8.80 (dd, J=5.3, 2.3 Hz, 1H), 8.33 (br t, J=8.5 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.88 (br d, J=1.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.20 - 5.08 (m, 1H), 5.05 - 4.96 (m, 1H), 4.51 - 4.29 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.56 - 3.42 (m, 1H), 3.36 - 3.11 (m, 1H), 3.06 (br t, J=8.1 Hz, 1H), 2.98 - 2.92 (m, 1H), 2.87 (br d, J=12.5 Hz, 1H), 2.84 - 2.64 (m, 2H)
1829	5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-(三氟甲基)丙基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺		620.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.80 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.36 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.28 - 5.21 (m, 1H), 5.12 (br t, J=4.4 Hz, 1H), 4.63 - 4.53 (m, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 3.59 - 3.53 (m, 8H), 3.30 - 2.97 (m, 5H), 2.86 (br t, J=8.6 Hz, 1H)
1830	5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-(3-氟-2-羥基丙基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺		516.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 - 8.87 (m, 1H), 8.82 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.37 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.24 (br t, J=4.6 Hz, 1H), 5.13 (br t, J=4.2 Hz, 1H), 4.64 - 4.23 (m, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.91 - 3.77 (m, 1H), 3.26 - 2.84 (m,

實例	名稱	R	MS離子觀測值	NMR指定
				3H), 2.76 - 2.57 (m, 2H)
1831	5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-(2-羥基-3,3-二甲基丁基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺		539.9	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 - 8.88 (m, 1H), 8.84 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.43 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.24 (br s, 1H), 5.13 (br s, 1H), 4.62 - 4.35 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.23 - 2.67 (m, 4H), 2.60 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 2.46 - 2.31 (m, 1H)
1832	5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-(2-羥基-3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)丙基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺		614.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 - 8.89 (m, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.42 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.59 (br s, 1H), 6.49 (br s, 1H), 6.39 (br s, 1H), 5.24 (br s, 1H), 5.13 (br s, 1H), 4.64 - 4.50 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.01 (br dd, J=10.1, 3.4 Hz, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 1H), 3.82 (br s, 1H), 3.44 (br s, 1H), 3.17 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 2.99 (br s, 1H), 2.68 (br d, J=4.9 Hz, 1H)

【1150】 **實例1833**及**1834**：N-((3R,4S)-1-(2-胺基-3,3,3-三氟-2-甲基丙醯基)-4-氟吡咯啶-3-基)-5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺之異構體A及B.



【1151】 向2-胺基-3,3,3-三氟-2-甲基丙酸(2.354 mg，0.015 mmol)、5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(2 TFA) (10 mg，0.015 mmol)及HATU (7.12 mg，0.019 mmol)於DMF (59.9 µl)中之混合物中添加N-甲基嗎啉(6.59 µl，0.060 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時，用EtOAc稀釋，用水、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且真空

濃縮。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；梯度：在15% B保持0分鐘，15-55% B歷時22分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到**實例1833** 異構體A (3.3 mg，5.32 μmol，36%產率)及**實例1834** 異構體B (1.8 mg，2.96 μmol，20%產率)。胺處之絕對立體化學未知。

1833：異構體A：MS ESI m/z 578.9 $(M + H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.78 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 8.54 (br dd, J=16.3, 6.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.46 - 5.18 (m, 1H), 4.83 - 4.57 (m, 1H), 4.41 (br t, J=9.3 Hz, 1H), 4.32 - 4.15 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.91 - 3.63 (m, 1H), 3.43 (br s, 1H), 1.49 (3H, s)。

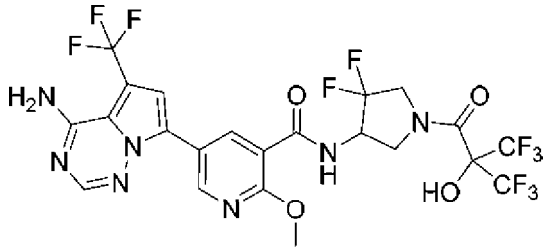
1834：異構體B：MS ESI m/z 578.9 $(M + H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 - 8.89 (m, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.45 (br d, J=5.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.66 - 7.51 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.34 (br s, 1H), 5.23 (br s, 1H), 4.79 - 4.55 (m, 1H), 4.26 - 4.13 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 1.49 (s, 3H)。

【1152】

實例1835：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(4,4-二氟-1-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-(三氟甲基)丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-

甲氧基菸鹼醯胺

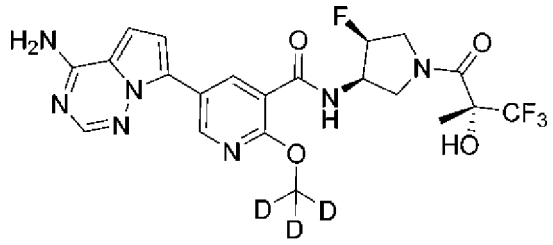


【1153】使用**實例1833/1834**中所描述之方法進行製備，得到5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-(4,4-二氟-1-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-(三氟甲基)丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(4.3 mg，6.27 μmol，29%產率)。MS ESI m/z 652.4 $(M + H)^+$

^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ 8.98 (s, 1H), 8.94 - 8.87 (m, 1H), 8.44 - 8.05 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.23 - 5.04 (m, 1H), 4.79 - 4.20 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 4.14 - 3.60 (m, 2H)。

【1154】

實例1836：5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基)-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺



【1155】使用**實例1833/1834**中所描述之方法進行製備，得到標題產物(60 mg，95.5 μmol，23%產率)。

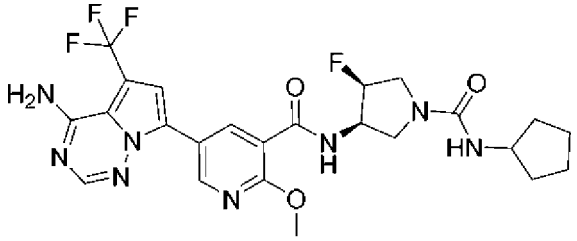
MS ESI m/z 515.1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 - 8.92 (m, 1H), 8.78 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.57 - 8.47 (m, 1H), 8.16 - 8.02 (m, 1H), 7.28 - 7.23

(m, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.07 (br s, 1H), 5.41 - 5.14 (m, 1H), 4.76 - 4.58 (m, 1H), 4.55 - 4.25 (m, 1H), 4.12 - 3.70 (m, 2H), 3.65 - 3.32 (m, 1H), 1.54 (s, 3H)。

【1156】

實例1837：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(環戊基胺甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺.



【1157】向異氰酸環戊酯(1.689 µl，0.015 mmol)及5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(2 TFA) (10 mg，0.015 mmol)於DMF (59.9 µl)中之混合物中添加三乙胺(8.35 µl，0.060 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物2小時。隨後用DMF稀釋混合物並過濾。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 µm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；梯度：在22% B保持0分鐘，22-62% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到標題化合物(7.5 mg，0.014 mmol，91%產率)。

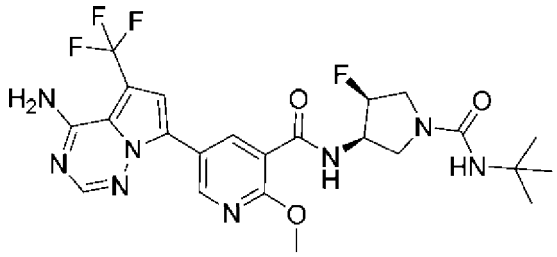
MS ESI m/z 551.4 $(M + H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.78 (d,

J=2.1 Hz, 1H), 8.50 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.07 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 5.30 (br s, 1H), 5.20 (br s, 1H), 4.76 - 4.58 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.97 - 3.78 (m, 2H), 3.69 - 3.58 (m, 1H), 3.54 - 3.41 (m, 2H), 3.20 - 3.13 (m, 1H), 1.88 - 1.73 (m, 2H), 1.63 (br s, 2H), 1.51 - 1.31 (m, 4H)。

【1158】

實例1838：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(第三丁基胺甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺.



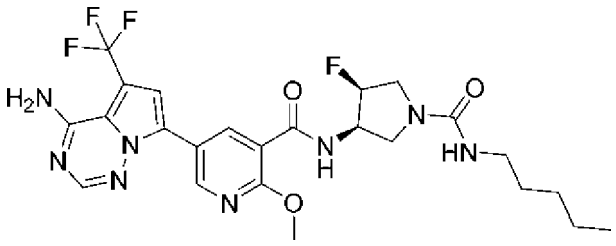
【1159】使用**實例1837**中所描述之方法進行製備，得到標題產物(3.7 mg，6.89 μmol，46%產率)。

MS ESI m/z 539.4 $(M + H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 - 8.87 (m, 1H), 8.80 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.41 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.31 (br s, 1H), 5.20 (br s, 1H), 4.75 - 4.57 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.84 (br t, J=9.0 Hz, 1H), 3.75 - 3.59 (m, 1H), 3.17 (t, J=9.8 Hz, 1H), 1.28 (s, 9H)。

【1160】

實例1839：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-(戊基胺甲醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



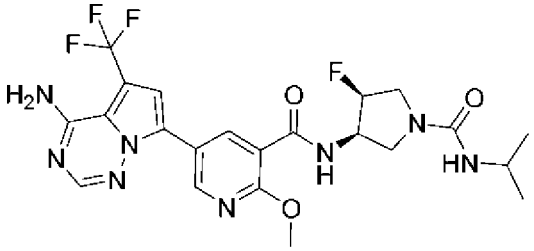
【1161】使用**實例1837**中所描述之方法進行製備，得到標題產物(7.3 mg，0.012 mmol，80%產率)。

MS ESI m/z 552.9 $(M + H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 - 8.86 (m, 1H), 8.78 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.52 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.29 (br s, 1H), 5.31 (br s, 1H), 5.20 (br s, 1H), 4.80 - 4.55 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.80 (br t, J=9.2 Hz, 1H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 3.10 - 2.98 (m, 2H), 1.53 - 1.37 (m, 2H), 1.34 - 1.14 (m, 4H), 0.87 (t, J=7.0 Hz, 3H)。

【1162】

實例1840：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-(異丙基胺甲醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



【1163】使用**實例1837**中所描述之方法進行製備，得到標題產物(6.2 mg，0.012 mmol，79%產率)。

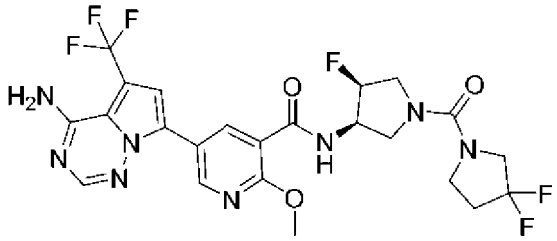
MS ESI m/z 525.0 $(M + H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 - 8.87 (m, 1H), 8.80 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.42 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 8.22 - 8.09 (m, 1H), 7.57 (d,

J=1.7 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.32 (br s, 1H), 5.20 (br d, J=3.0 Hz, 1H), 4.76 - 4.60 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.90 - 3.54 (m, 4H), 3.18 (br d, J=9.9 Hz, 1H), 1.09 (d, J=6.5 Hz, 6H)。

【1164】

實例1841：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(3,3-二氟吡咯啶-1-羰基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



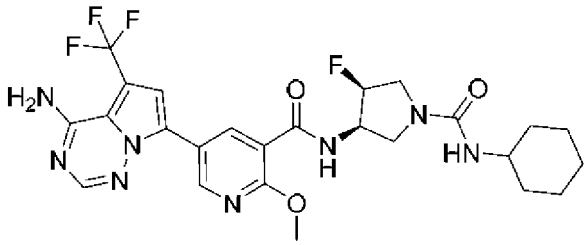
【1165】使用**實例1837**中所描述之方法進行製備，得到標題產物(1.6 mg，2.59 μmol，12%產率)。

MS ESI m/z 573.2 $(M + H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.80 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.49 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.31 (br s, 1H), 5.21 (br s, 1H), 4.81 - 4.51 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.92 - 3.53 (m, 4H), 2.44 - 2.28 (m, 2H)。

【1166】

實例1842：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(環己基胺甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



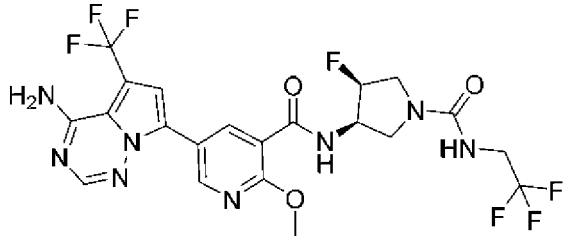
【1167】使用**實例1837**中所描述之方法進行製備，得到標題產物(1.5 mg，2.66 μmol，18%產率)。

MS ESI m/z 565.4 $(M + H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.79 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.50 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.97 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 5.31 (br s, 1H), 5.20 (br s, 1H), 4.81 - 4.62 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.82 (t, J=9.2 Hz, 1H), 3.71 - 3.48 (m, 1H), 3.16 (br t, J=9.9 Hz, 1H), 1.89 - 1.52 (m, 6H), 1.36 - 1.00 (m, 5H)。

【1168】

實例1843：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-((2,2,2-三氟乙基)胺甲醯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺.



【1169】使用**實例1837**中所描述之方法進行製備，得到標題產物(1.2 mg，8.46 μmol，13%產率)。

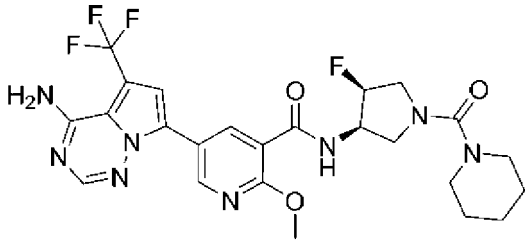
MS ESI m/z 565.1 $(M + H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 - 8.88 (m, 1H), 8.78 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.53 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H),

7.06 (br t, J=6.1 Hz, 1H), 5.33 (br s, 1H), 5.22 (br s, 1H), 4.81 - 4.70 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.95 - 3.59 (m, 5H), 3.24 (br t, J=10.1 Hz, 1H)。

【1170】

實例1844：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-(哌啶-1-羰基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



【1171】向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(2 TFA) (10 mg，0.015 mmol)及氯化1-哌啶羰基(5.62 µl，0.045 mmol)於DCM (150 µl)中之混合物中添加Et_3N (10.44 µl，0.075 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物1小時。混合物隨後用EtOAc稀釋，用水(2次)、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮。粗物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 µm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；梯度：在28% B保持0分鐘，28-68% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持6分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到標題化合物(6.2 mg，0.011 mmol，73%產率)。

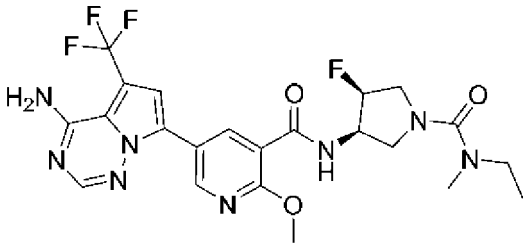
MS ESI m/z 551.5 $(M + H)^+$

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 - 8.89 (m, 1H), 8.79 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.43 (br d, J=7.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (s, 1H),

7.22 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.30 (br s, 1H), 5.19 (br s, 1H), 4.70 - 4.53 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.93 - 3.77 (m, 1H), 3.66 (br t, J=9.1 Hz, 1H), 3.55 - 3.40 (m, 4H), 3.26 - 3.07 (m, 3H), 1.67 - 1.38 (m, 6H).

【1172】

實例1845：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((3R,4S)-1-(乙基(甲基)胺甲醯基)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺

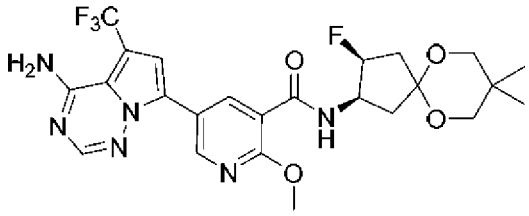


【1173】使用**實例1844**中所描述之方法進行製備，得到標題化合物(6.1 mg，0.011 mmol，75%產率)。

MS ESI m/z 525.4 $(M + H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 - 8.87 (m, 1H), 8.79 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.43 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.36 - 5.27 (m, 1H), 5.19 (t, J=3.1 Hz, 1H), 4.75 - 4.41 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.78 (dd, J=13.1, 3.1 Hz, 1H), 3.67 (t, J=9.1 Hz, 1H), 3.56 - 3.39 (m, 5H), 3.16 (dt, J=12.8, 6.6 Hz, 2H), 1.08 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

【1174】**實例1846**：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-N-((2RS,3SR)-3-氟-8,8-二甲基-6,10-二氧雜螺[4.5]癸-2-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



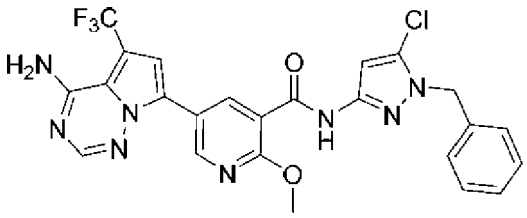
【1175】 向5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-2-甲氧基菸鹼酸(Na+) (109 mg，0.290 mmol)、3-氟-8,8-二甲基-6,10-二氧雜螺[4.5]癸-2-胺(59 mg，0.290 mmol)及BOP (154 mg，0.348 mmol)於DMF (2903 µl)中之混合物中添加許尼希氏鹼(203 µl，1.161 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物1小時。一小部分反應混合物用DMF稀釋，過濾，且提供至SCP以進行純化及呈遞。剩餘反應混合物隨後用EtOAc稀釋，用水、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮。藉由急驟層析(矽石，24 g，0-70% EtOAc/己烷)純化，得到5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-N-(3-氟-8,8-二甲基-6,10-二氧雜螺[4.5]癸-2-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺(分離物02) (90 mg，0.168 mmol，58%產率)。

MS ESI m/z 539.3 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (br d, J=1.8 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.52 - 8.39 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.17 - 4.96 (m, 1H), 4.57 - 4.37 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.59 - 3.25 (m, 3H), 2.55 (s, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 2H), 2.26 - 1.95 (m, 2H), 0.94 (br d, J=4.3 Hz, 6H)。

【1176】

實例1847：5-(4-胺基-5-(三氟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-N-(1-苯甲基-5-氯-1H-吡唑-3-基)-2-甲氧基菸鹼醯胺



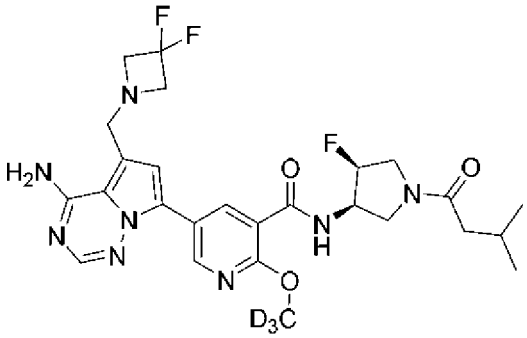
【1177】使用**實例1846**中所描述之方法進行製備，得到標題化合物(7.5 mg，0.013 mmol，19%產率)。

MS ESI m/z 543.1 $(M + H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 - 8.85 (m, 1H), 8.74 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.70 (br d, J=9.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 3H), 7.20 (br d, J=7.4 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.04 (s, 3H)。

【1178】

實例1848：5-(4-胺基-5-((3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟-1-異丁醯基吡咯啶-3-基)-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺



【1179】向5-(4-胺基-5-((3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-N-((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-(甲氧基-d3)菸鹼醯胺(300 mg，0.626 mmol)、異戊酸(83 µl，0.751 mmol)及BOP (346 mg，0.782 mmol)於DMF (6257 µl)中之混合物中添加許尼希氏鹼(546 µl，3.13 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物2小時。經鑑別之質

量為期望值-14。起始酸之NMR分析表明，實際上異丁酸為質量差值14之原因。反應混合物用EtOAc稀釋，用水(2次)、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮。一部分此物質經由製備型LC/MS以如下條件純化：管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+ 0.1%三氟乙酸；梯度：在10% B保持0分鐘，10-50% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持4分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到標題化合物(7.5 mg，0.013 mmol，19%產率)。

MS ESI m/z 550.1 $(M + H)^+$

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 1H), 8.77 - 8.69 (m, 1H), 8.53 (br dd, J=17.4, 7.3 Hz, 1H), 8.07 (br d, J=2.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (br s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.43 - 5.14 (m, 1H), 4.85 - 4.42 (m, 1H), 4.20 (br s, 2H), 4.11 - 3.87 (m, 4H), 3.78 - 3.41 (m, 2H), 3.33 - 3.25 (m, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.78 - 2.61 (m, 2H), 1.11 - 0.93 (m, 6H)。

201940485

【發明摘要】

【中文發明名稱】

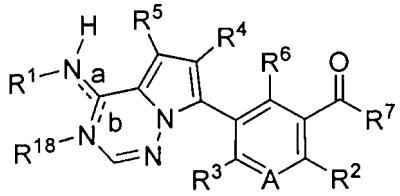
作為激酶抑制劑之胺基吡咯并三哄

【英文發明名稱】

AMINOPYRROLOTRIAZINES AS KINASE INHIBITORS

【中文】

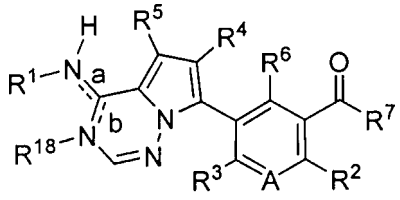
本發明係關於適用作激酶調節劑(包括RIPK1調節)之式I化合物。本發明亦提供製備該等化合物以及例如在與壞死或發炎以及其他適應症有關的治療中使用該等化合物的方法。



I

【英文】

The disclosure relates to compounds of formula I which are useful as kinase modulators including RIPK1 modulation. The disclosure also provides methods of making and using the compounds for example in treatments related to necrosis or inflammation as well as other indications.



I

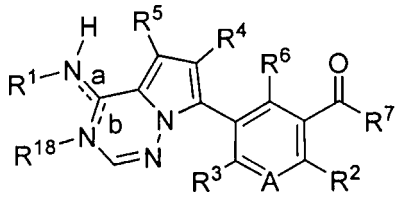
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

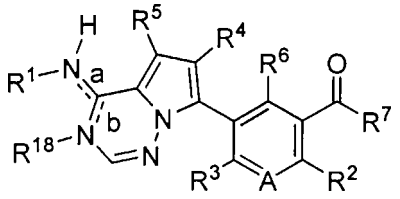


I

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式I化合物或其鹽，



I

其中：

A為N或CR；

R為氫、鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基或C_{1-3}二烷基胺基；

R^1為氫、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷基或C_{2-3}羥烷基、C(O)-C_{1-3}烷基、C(O)-C_{1-3}鹵烷基；

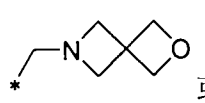
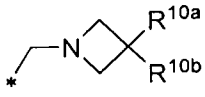
R^2為氫、鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基或C_{1-3}二烷基胺基；

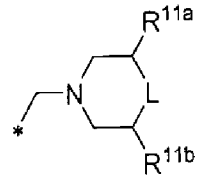
R^3為氫、鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基或C_{1-3}二烷基胺基；

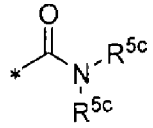
R^4為氫、鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}氘烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基或C_{1-3}二烷基胺基、四唑基、C_{1-3}烷基-四唑基；

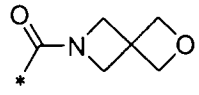
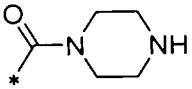
R^5為

1) 氫、鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、C_{1-3}烷氧基烷基、胺基烷基、C_{1-3}烷基胺基烷基、C_{1-3}二烷基胺基烷基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、C_{1-3}二烷基胺基、(C_{1-3}烷基CONH)-C_{1-3}烷基、(C_{1-3}烷氧基CONH)-C_{1-3}烷基或(C_{1-3}烷基SO_2NH)-C_{1-3}烷基、$-(CH_2)_n-NH-OCH_3$、C_{3-6}環烷基、甲基-苯基-SO_2-O-；或

2)  或  ；或

3)  ，其中L為亞甲基、$-C(R^{5a})_2-$、胺基、C_{1-3}烷基胺基、SO_2或O；或

4)  ；或

5)  或  ；或

6) $-(CH_2)_r-$苯基、$-(CH_2)_r-$ 4員至10員雜環或4員至10員雜芳基，其中雜環及雜芳基含有1、2、3或4個選自N、O及S之雜原子，且其中苯基、雜環或雜芳基中之任一者可經0至3個鹵基、C_{1-3}烷基或胺基取代；或

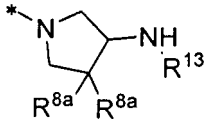
R^{5a}獨立地為氫、鹵基、C_{1-3}鹵烷基；

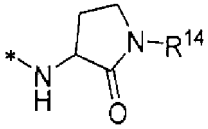
R^{5c}獨立地選自氫、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}氰基烷基-、C_{1-3}羥烷基、C_{1-3}(咪唑基)烷基及C_{1-3}(C_{1-3}烷基CO)烷基；

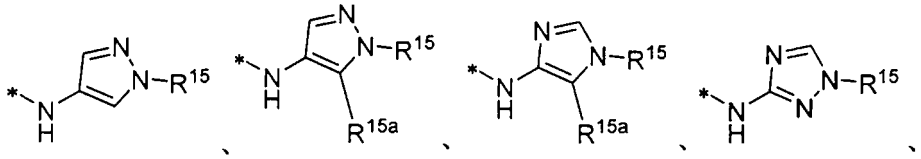
R^6為氫、鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基或C_{1-3}二

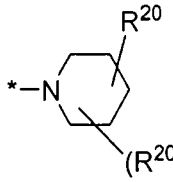
烷基胺基；

R^7為

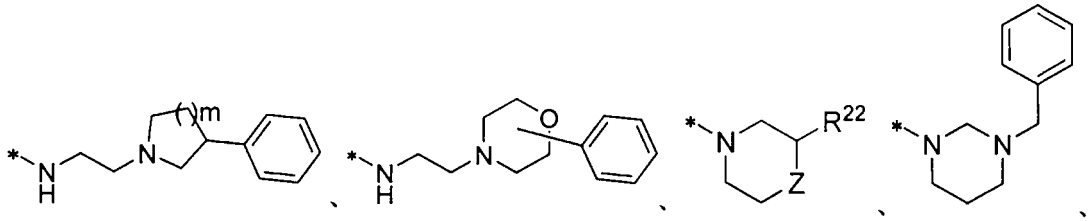
1)  ；或

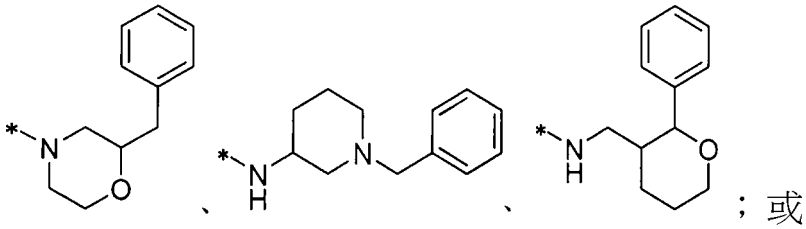
2)  ；或

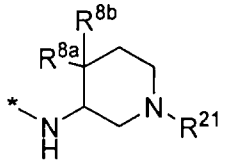
3)  ；或

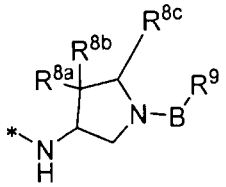
4)  ；或

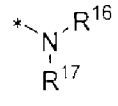
5)



 ；或

6)  ；或

7)  ；或

8)  ；

B為不存在、CO、C(O)O、C(O)NR^{12a}、SO_2或$CR^{12a}R^{12b}$；

Z為O、NH、CH_2或CF_2；

R^{8a}及R^{8b}各自獨立地選自氫、鹵基、C_{1-3}烷基及C_{1-3}鹵烷基；

R^{8c}為氫或CH_2-O-CH_3或CH_2-O-CH_2-苯基；

R^9為

1) 苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、噠哄基、吡哄基、喹啉基、苯并異噁唑基或苯并噻唑基，且其各自視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}苯基烷基、C_{1-3}(苯基)羥烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基及C_{1-3}烷基SO_2；或

2) 噻唑基、噁唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噻二唑基、噁二唑基、三唑基或四唑基，且其各自視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}苯基烷基、C_{1-3}(苯基)羥烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基及C_{1-3}烷基SO_2-環丙基；或

3) 二氫-1H-茚基、四氫-5H-苯并[7]輪烯、四氫萘及6,7-二氫-5H-環戊并[b]吡啶，其中任一者經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}苯基烷基、C_{1-3}(苯基)羥烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基及C_{1-3}烷基SO_2；或

4) C_{1-6}烷基、C_{1-6}烯基、C_{1-6}炔基、C_{1-6}氘烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基烷基、C_{3-6}環烷基或C_{1-6}鹵環烷基，其各自視情況

經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、NH_2、-NC(O)O-C_{1-6}烷基、-C(O)-C_{1-6}烷基、羥基、C_{1-6}烷氧基及C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、苯基、噻唑基、吡啶基，其中苯基、吡啶基及噻唑基視情況經0至2個鹵基、硝基或C_{1-6}鹵烷基取代；或

5) C_{0-2}(C_{3-7}環烷基)烷基、環己烯基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、吡咯啶基、哌啶基、二氧雜環己烷基、吡啶酮基或二氧化四氫噻吩基，其各自視情況經1至4個選自以下之基團取代：鹵基、羥基、C_{1-3}烷基及C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、羥基C_{1-3}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、C(O)O-C_{1-6}烷基及胺基；

6) 四氫哌喃基，其視情況經1至4個選自以下之基團取代：鹵基、羥基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-2}(C_{1-3}烷氧基)烷基、C_{1-4}烷氧基及苯基；

7) C_{1-4}烷基胺基、C_{1-4}二烷基胺基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基或哌啶基；

或B及R^9與其所連接之原子一起形成C_{3-6}環烷基，其視情況經1至2個選自以下之基團取代：鹵基、羥基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{2-3}羥烷基、C_{2-4}(羥基)鹵烷基、C_{3-6}羥基環烷基及C_{1-3}烷氧基羰基；

R^{10a}及R^{10b}獨立地選自氫、鹵基、氰基、羥基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、C_{1-3}二烷基胺基、乙醯胺基、(胺基)羰基、(C_{1-3}烷基胺基)羰基及(C_{1-3}二烷基胺基)羰基；

R^{11a}及R^{11b}獨立地選自氫及C_{1-6}烷基；

R^{12a}及R^{12b}獨立地選自氫、氘、甲基、胺基或OH，或R^{12a}及R^{12b}與其所連接之原子一起形成C_{3-6}環烷基；

R^{13}為C_{1-3}(苯基)烷基-或苯基羰基-，且其中苯基視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基及C_{1-3}鹵烷氧基；

R^{14}為苯基、C_{1-3}(苯基)烷基-或苯基羰基，且其中苯基視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基及C_{1-3}鹵烷氧基；

R^{15}為C_{1-6}烷基、C_{1-3}鹵烷基、羥基-C_{1-6}鹵烷基、C_{1-3}(C_{3-6}環烷基)烷基、苯基-C_{1-3}烷基、苯基-C_{1-3}鹵烷基-或苯基羰基，其中苯基視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基及C_{1-3}鹵烷氧基；

R^{15a}為氫、鹵基或C_{1-3}烷基；

R^{16}為氫、烷基或氘烷基；

R^{17}為

1) C_{1-6}(苯基)烷基，其中烷基視情況經1至3個選自以下之基團取代：羥基、=O、烷氧基及鹵烷基或鹵烷氧基，且其中苯基視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、氰基、羥基、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、C_{1-3}烷氧基烷基、C_{3-6}環烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}(C_{1-3}烷氧基)氘烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基及苯氧基；

2) C_{0-6}(環丙基)烷基，其中烷基視情況經1至3個選自以下之基團取代：羥基、烷氧基及鹵烷基，且其中苯基視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、氰基、羥基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}羥烷基、C_{1-3}烷氧基烷基、C_{3-6}環烷基、

C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}(C_{1-3}烷氧基)氘烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、=N-O-CH_2-環丙基、(-$OCH_2C(CH_3)_2CH_2O$-)、苯氧基以及經0至3個F、Cl或Br取代之苯基；

3) C_{1-3}(苯氧基)烷基、C_{1-3}(苯基胺基)烷基或C_{1-3}((苯基)(烷基)胺基)烷基，其中苯氧基或苯基視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}羥烷基、C_{1-3}烷氧基烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基及C_{1-3}鹵烷氧基；

4) C_{1-2}(苯基環丙基)烷基，其中苯基視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基及C_{1-3}鹵烷氧基；

5) C_{1-3}(吡啶基)烷基、C_{1-3}(嘧啶基)烷基或C_{1-3}(吡咔基)烷基，其中吡啶基、嘧啶基及噠咔基視情況經1至2個選自以下之基團取代：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}羥烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{3-6}環烷基C_{1-3}烷氧基-、C_{1-3}氘烷氧基及C_{1-3}鹵烷氧基；

6) C_{3-7}環烷基，其中環烷基經0至3個以下基團取代：鹵基、OH、=N-O-CH_2-環丙基、(-$OCH_2C(CH_3)_2CH_2O$-)、經0至3個F、Cl、Br取代之苯基；

7) C_{1-3}(C_{1-4}烷氧基)烷基；

R^{19}為-CH_2-苯基或-C(O)-$NR^{19a}R^{19b}$；

R^{19a}為氫或C_{1-3}烷基；

R^{19b}為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基-C_{0-3}烷基-、苯基-C_{0-3}烷基-、苯

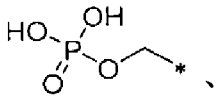
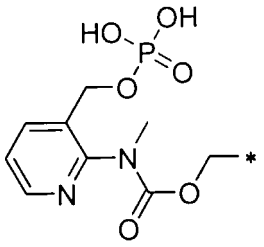
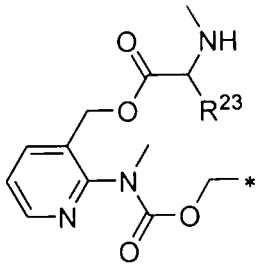
基，其中各者獨立地經0至3個以下基團取代：鹵基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基或苯基-C_{1-3}鹵烷基-；

R^{20}為H、-CH_2-苯基、-CH(OH)-苯基、-$C(CH_3)$(OH)-苯基、苯基，其中各苯基獨立地經0至1個F取代；

R^{20a}獨立地為甲基或OH；

R^{21}為苯基、CO-苯基、CO-C_{3-6}環烷基，其中任一者經0至4個F、CO-C_{1-6}烷基、OH以及0至6個F取代；

R^{22}為C_{0-1}(苯氧基)烷基、C_{0-1}(苯硫基)烷基或C_{0-1}苯基烷基，且其中苯基視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基及C_{1-3}鹵烷氧基；

且R^1或R^{18}為C_{1-3}羥烷基、C_{1-3}(C_{1-3}烷氧基)烷基、  、  或  ，或其中R^{23}為C_{1-3}烷基、C_{1-3}羥烷基或(C_{1-3}烷氧基)烷基；

a為單鍵或雙鍵；且

b為單鍵或雙鍵；

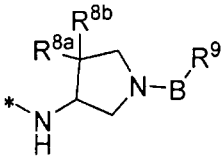
其限制條件為當a為單鍵時，b為雙鍵且R^{18}不存在，且當a為雙鍵時，b為單鍵且R^1不存在；

n為0、1或2；

m為1或2；且

r為1或2。

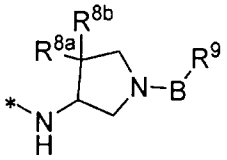
【第2項】

如請求項1之化合物，其中A為N；R^1為氫；R^2為C_{1-3}烷氧基；R^3為氫；R^4為氫；R^5為C_{1-3}鹵烷氧基；R^6為氫；a為單鍵，b為雙鍵，且R^{18}不存在，且R^7為  。

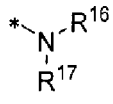
【第3項】

如請求項1之化合物，其中A為N；R^1為氫；R^2為C_{1-3}烷氧基；R^3為氫；R^4為氫；R^5為C_{1-3}鹵烷氧基；R^6為氫；a為單鍵，b為雙鍵，且R^{18}不存在。

【第4項】

如請求項1或3之化合物，其中R^7為  。

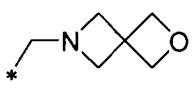
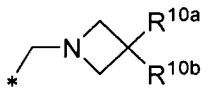
【第5項】

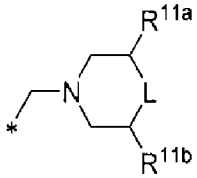
如請求項1或3之化合物，其中R^7為  。

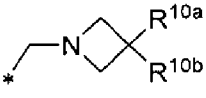
【第6項】

如請求項1或3之化合物，其中R^5為

1) H或CF_3；或

2)  或  ；或

3)  ，其中L為CH_2、-O-、CF_2或-CH(CF_3)-；或

4)  ；或

5) -$(CH_2)_r$-苯基、-$(CH_2)_r$-吡咯啶基、-$(CH_2)_r$-哌啶基、-$(CH_2)_r$-氮雜環丁烷基、-$(CH_2)_r$-氮雜螺庚烷基、-$(CH_2)_r$-苯并咪唑基、-$(CH_2)_r$-氮雜雙環辛烷、-$(CH_2)_r$-氮雜螺辛烷、-$(CH_2)_r$-四唑基、-$(CH_2)_r$-四氫喹啉基、-$(CH_2)_r$-吡唑基、-$(CH_2)_r$-咪唑基或-$(CH_2)_r$-三唑基，其中任一者可經0至3個鹵基、C_{1-3}烷基或胺基取代。

【第7項】

如請求項1或3之化合物或其鹽，其中

R^1為H；

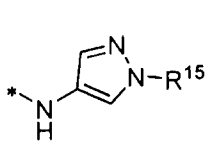
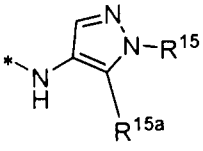
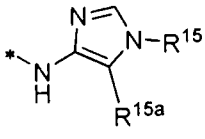
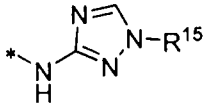
R^2為H、F、CH_3或OCH_3；

R^3為H或F；且

R^4為H。

【第8項】

如請求項1或3之化合物或其鹽，其中

R^7為  、  、  或  。

【第9項】

如請求項1至3中任一項之化合物或其鹽，其中

R^{8a}為鹵基；

R^{8b}為氫；

B為不存在、CO、C(O)O、$C(O)NR^{12a}$、SO_2或$CR^{12a}R^{12b}$；

R^9為

1) 苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、噠吩基、吡吩基、喹啉基、苯并異噁唑基或苯并噻唑基，且其各自視情況經1至3個選

自以下之基團取代：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}苯基烷基、C_{1-3}(苯基)羥烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基及C_{1-3}烷基SO_2；或

2) 噻唑基、噁唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噻二唑基、噁二唑基、三唑基或四唑基，且其各自視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}苯基烷基、C_{1-3}(苯基)羥烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基及C_{1-3}烷基SO_2-環丙基；或

3) C_{1-6}烷基、C_{1-6}烯基、C_{1-6}炔基、C_{1-6}氘烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基烷基、C_{3-6}環烷基或C_{1-6}鹵環烷基，其各自視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、NH_2、-NC(O)O-C_{1-6}烷基、-C(O)-C_{1-6}烷基、羥基、C_{1-6}烷氧基及C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、苯基、噻唑基、吡啶基，其中苯基、吡啶基及噻唑基視情況經0至2個鹵基、硝基或C_{1-6}鹵烷基取代；或

4) C_{0-2}(C_{3-7}環烷基)烷基、環己烯基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、吡咯啶基、哌啶基、二氧雜環己烷基、吡啶酮基或二氧化四氫噻吩基，其各自視情況經1至4個選自以下之基團取代：鹵基、羥基、C_{1-3}烷基及C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、羥基C_{1-3}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、C(O)O-C_{1-6}烷基及胺基；

5) 四氫哌喃基，其視情況經1至4個選自以下之基團取代：鹵基、羥基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-2}(C_{1-3}烷氧基)烷基、C_{1-4}烷氧基及苯基。

【第10項】

如請求項9之化合物或其鹽，其中

B為CO、C(O)O或SO_2；且

R^9為

1) 苯基或吡啶基，其各自視情況經1至3個鹵基取代；或

2) C_{2-6}烷基、C_{2-6}氘烷基、C_{2-6}鹵烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{3-6}環烷基或C_{1-6}鹵環烷基，其各自視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、羥基及C_{1-6}鹵烷基；或

3) C_{1-2}(C_{3-6}環烷基)烷基，其視情況經1至4個選自以下之基團取代：鹵基、羥基、C_{1-3}烷基及C_{1-3}鹵烷基。

【第11項】

如請求項1之化合物或其鹽，其中化合物選自實例。

【第12項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

【第13項】

一種如請求項1至11中任一項之化合物之用途，其係用於製造用以抑制酪蛋白激酶RIPK1活性之藥劑。

【第14項】

一種如請求項1至11中任一項之化合物之用途，其係用於製造用以治療選自發炎性腸道疾病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)、牛皮癬、類風濕性關節炎(RA)、NASH及心臟衰竭之病狀之藥劑。