201733983

(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 201733983 A

(43)公開日： 中華民國 106 (2017) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：106103180 (22)申請日： 中華民國 106 (2017) 年 01 月 26 日

(51)Int. Cl.： *C07D209/30 (2006.01)* *C07D209/44 (2006.01)*
C07D231/54 (2006.01) *C07D401/10 (2006.01)*
C07D401/12 (2006.01) *C07D401/14 (2006.01)*
C07D403/10 (2006.01) *C07D403/12 (2006.01)*
C07D405/12 (2006.01) *C07D417/12 (2006.01)*
C07D471/04 (2006.01) *C07D487/04 (2006.01)*
A61K31/4035 (2006.01) *A61K31/404 (2006.01)*
A61K31/4155 (2006.01) *A61K31/416 (2006.01)*
A61K31/437 (2006.01) *A61K31/4439 (2006.01)*
A61K31/454 (2006.01) *A61K31/506 (2006.01)*
A61K31/519 (2006.01)

(30)優先權：2016/02/01 美國 62/289,653

(71)申請人：百歐克斯製藥公司 (美國) BIOCRYST PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：科頓 普瑞凡 L KOTIAN, PRAVIN L. (US)；巴布 亞拉格達 S BABU, YARLAGADDA S. (US)；張維河 ZHANG, WEIHE (CN)；佛格提 拉克許米納拉亞納 VOGETI, LAKSHMINARAYANA (US)；吳 明萬 WU, MINWAN (US)；金塔蒂 芬卡 R CHINTAREDDY, VENKAT R. (IN)；瑞曼 克里斯南 RAMAN, KRISHNAN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：37 項 圖式數：0 共 490 頁

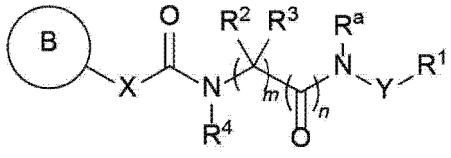
(54)名稱

苯并吡唑化合物及其類似物

BENZOPYRAZOLE COMPOUNDS AND ANALOGUES THEREOF

(57)摘要

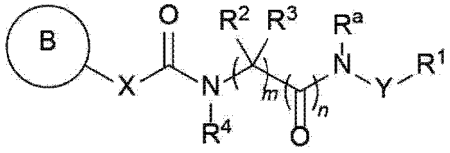
揭示式 I 化合物及其醫藥學上可接受之鹽。該等化合物為補體系統之抑制劑。亦提供包含式 I 化合物之醫藥組成物，及涉及使用該等化合物及組成物治療及預防特徵為異常補體系統活性之疾病及病狀之方法。



(I)

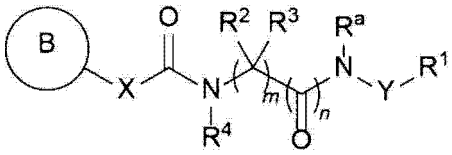
Disclosed are compounds of formula I, and pharmaceutically acceptable salts thereof. The compounds are inhibitors of the complement system. Also provided are pharmaceutical compositions comprising a

compound of formula I, and methods involving use of the compounds and compositions in the treatment and prevention of diseases and conditions characterized by aberrant complement system activity.



(I)

特徵化學式：



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】 苯并吡唑化合物及其類似物

【英文發明名稱】 BENZOPYRAZOLE COMPOUNDS AND ANALOGUES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係有關一種適用於治療或預防特徵為異常補體系統活性之疾病或病狀之化合物，包含該化合物之醫藥組成物，以及投予治療有效量之該化合物以治療或預防特徵為異常補體系統活性之疾病或病狀之方法。

【0002】相關申請案

本申請案主張 2016 年 2 月 1 日申請之美國臨時專利申請案第 62/289,653 號之優先權益，該案之內容藉此以引用的方式併入。

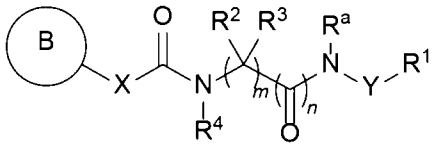
【先前技術】

【0003】補體系統為生物體之免疫系統之分支，其增強抗體及吞噬細胞自生物體破壞並移除外來粒子(例如，病原體)之能力。補體系統包含一組血漿蛋白質，其共同起作用以攻擊細胞外形式之病原體且誘導一系列發炎反應以幫助對抗感染。補體活化可經若干路徑發生。舉例而言，補體活化可回應某些病原體或藉由抗體結合至病原體自發地發生。當活化補體蛋白質時觸發級聯，藉此一種補體蛋白質誘導序列中下一種蛋白質之活化。在路徑開始時少量補體蛋白質之活化係藉由各連續酶促反應極大地擴增，由此快速產生不成比例之大補體反應。(Marrides, S. *Pharmacological Reviews* 1998, 第 50 卷, 第 59-88 頁)。在健康生物體中，存在調控機制以防止未受控之補體活化。

【0004】當活化時，補體蛋白質可結合至病原體，使補體蛋白質受調理用於由帶有補體之受體的吞噬細胞吞噬。接著，一些補體蛋白質之小片段充當化學引誘物以將更多吞噬細胞募集至補體活化之位點，且亦活化此等吞噬細胞。緊接著，補體蛋白質在侵入之生物體中造成洞或孔，導致其破壞。儘管補體在保護身體免受外來生物體之害中起重要作用，但其亦可破壞健康細胞及組織。補體之不當活化牽涉於一大列疾病病理中(Morgan, B. *Eur J Clin Invest* 1994, 第 24 卷, 第 219-228 頁)，影響免疫、腎、心血管及神經系統。

【發明內容】

【0005】在某些態樣中，本發明提供式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽：



(I)；

其中，對於每次出現獨立地：

R^1表示視情況經取代之芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、烷基或烯基；

R^2及 R^3各自獨立地表示 H、F，或視情況經取代之烷基、烯基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、羥烷基、(烷硫基)烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基或(雜環烷基)烷基；

或R^2及R^3連同其所鍵結之碳原子一起形成視情況經取代之環烷基或雜環烷基環；

R^4表示 H 或視情況經取代之烷基、烯基、炔基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基、(雜環烷基)烷基、芳烷基、雜芳烷基、羥烷基或鹵烷基；

X 表示 NH、CH_2、CHF、CF_2、CH(C_1-C_6)烷基或 C((C_1-C_6)烷基)$_2$；

Y 不存在或表示 CH_2、C(O)、$CR^{15}R^{16}$、$S(O)_2$，或視情況經取代之(C_3-C_7)伸環烷基、伸芳基或伸雜芳基；

R^a表示 H 或視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、(雜環烷基)烷基或(C_3-C_7)環烷基；

m 為 1-6 之整數；

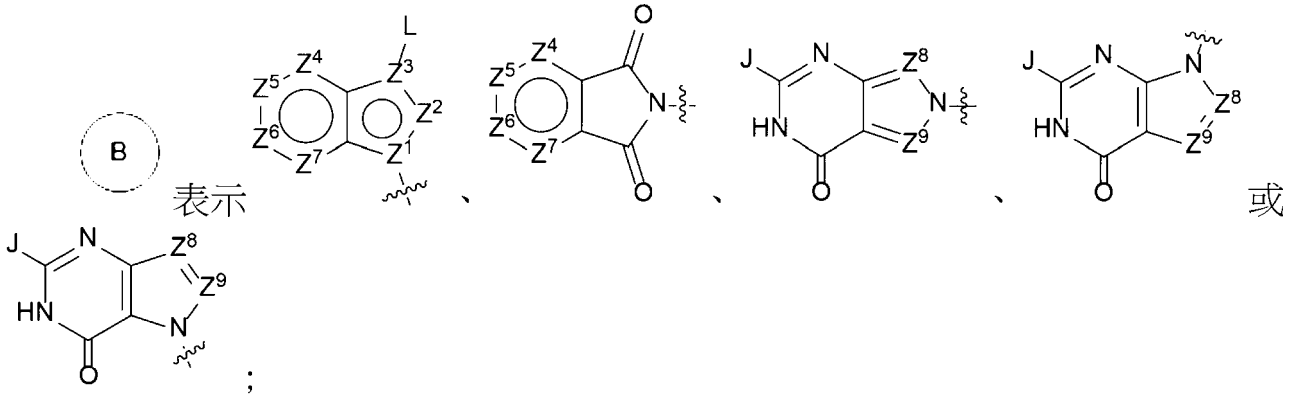
n 為 0 或 1；

R^{15} 及 R^{16} 各自獨立地選自由 H、羥基、鹵素、-C(O)OR^{17}、-OR^{17}、-C(O)$NR^{17}R^{18}$、-$NR^{17}R^{18}$、烷基、羥烷基、鹵烷基、烷氧基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基及(雜環烷基)烷基組成之群組，其中烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基及(雜環烷基)烷基視情況經一或多個選自由-CN、-OR^{17}、-$NR^{17}R^{18}$、鹵基及烷基組成之群組的取代基取代；

或R^{15}及R^{16}可連同介入原子一起形成視情況經取代之碳環或雜環；

R^{17}及 R^{18}各自獨立地選自由 H、烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基及(雜環烷基)烷基組成之群組；

或 R^{17}及 R^{18}當連接至同一原子時可連同介入原子一起形成視情況經取代之雜環；



表示 、 、 、 或 ；

Z^1及 Z^3各自獨立地表示 C 或 N；

Z^2表示 N、CH 或 CF；

Z^4表示 N 或 CR^8；

Z^5表示 N 或 CR^5；

Z^6表示 N 或 CR^6；

Z^7表示 N 或 CR^9；

Z^8及 Z^9各自獨立地表示 N 或 CR^{19}；

R^5及 R^6各自獨立地表示 H、鹵素、-CN、$-NO_2$、$-OR^{13}$、$-NR^{13}R^{14}$、$-C(O)R^{13}$、$-C(O)OR^{13}$、$-C(O)NR^{13}R^{14}$、$-OC(O)R^{13}$、$-NR^{13}C(O)R^{14}$、$-OC(O)NR^{13}R^{14}$、$-OC(O)OR^{13}$、$-NR^{13}C(O)OR^{14}$、$-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$、$-OS(O)_p(R^{13})$、$-NR^{13}S(O)_p(R^{14})$，或視情況經取代之烷基、烯基、炔基、鹵烷基、芳烷基、雜芳烷基、雜芳基、芳基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基或(雜環烷基)烷基；

L 表示-H、-CN、$-C(O)R^7$、$-CH(OH)R^7$或$-S(O)_p$(烷基)；

R^7 對於每次出現獨立地表示 H、NH_2、CH_3、OH、CF_3、CH_2OH、(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、鹵(C_1-C_6)烷基、NH(C_1-C_6)烷基、N((C_1-C_6)烷基)$_2$；

R^8及R^9各自獨立地表示H、鹵素、-OR^{13}、-$NR^{13}R^{14}$、-$C(O)R^{13}$、-$C(O)OR^{13}$、-$C(O)NR^{13}R^{14}$、-$OC(O)R^{13}$、-$NR^{13}C(O)R^{14}$、-$OC(O)NR^{13}R^{14}$、-$OC(O)OR^{13}$、-$NR^{13}C(O)OR^{14}$、-$NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$、-$OS(O)_p(R^{13})$、-$NR^{13}S(O)_p(R^{14})$，或視情況經取代之烷基、烯基、炔基、鹵烷基、芳烷基、雜芳烷基、雜芳基或芳基；

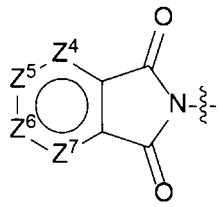
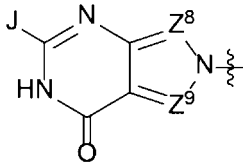
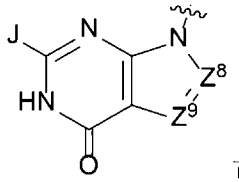
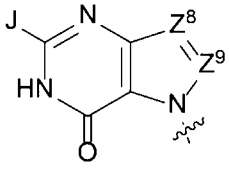
或R^5及R^8、或R^5及R^6、或R^6及R^9可連同介入原子一起形成視情況經取代之雜環或碳環；

R^{13}及R^{14}對於每次出現獨立地表示H或視情況經取代之烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基或(雜環烷基)烷基；或當R^{13}及R^{14}連接至同一原子時，R^{13}及R^{14}連同該原子一起可形成視情況經取代之雜環；

R^{19}對於每次出現獨立地表示H、F、CN、-$C(O)R^7$、-$CH(OH)R^7$或-$S(O)_p$(烷基)；

J表示H或NH_2；且

p為0、1或2；

其中，若Z^1為N，或若 表示  、  、   或 ，則X表示CH_2。

【0006】在某些態樣中，本發明提供一種醫藥組成物，其包含本發明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。

【0007】在某些態樣中，本發明提供一種治療或預防特徵為異常補體系統活性之疾病或病狀之方法。該方法包含向有需要之個體投予治療有效量之本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，藉此治療或預防特徵為異常補體系統活性之疾病或病狀之步驟。在某些實施方案中，特徵為異常補體系統活性之疾病或病狀為免疫病症。在某些實施方案中，特徵為異常補體系統活性之疾病或病狀為中樞神經系統之疾病。在某些實施方案中，特徵為異常補體系統活性之疾

病或病狀為神經退化性疾病或神經疾病。在某些實施方案中，特徵為異常補體系統活性之疾病或病狀為腎病。在某些實施方案中，特徵為異常補體系統活性之疾病或病狀為心血管疾病。在某些實施方案中，特徵為異常補體系統活性之疾病或病狀選自由陣發性夜間血紅蛋白尿、非典型溶血尿毒癥候群、器官移植排斥反應、重症肌無力、視神經脊髓炎、膜增生性腎小球腎炎、緻密物沈積病、冷凝集素病及災難性抗磷脂症候群組成之群組。

【實施方式】

【0008】補體系統之抑制劑已有報導且適用於適合用於治療或預防各種免疫病症、神經退化性疾病及中樞神經系統疾病之治療方法及組成物中。本文提供適用於治療或預防特徵為異常補體系統活性之疾病或病狀之式(I)化合物。

定義

【0009】冠詞「一(a/an)」在本文中用於指物品之一個或一個以上(亦即，至少一個)文法物件。舉例而言，「一要素」意謂一個要素或一個以上要素。

【0010】術語「雜原子」為技術公認的且係指除碳或氫以外之任何元素之原子。說明性雜原子包括硼、氮、氧、磷、硫及硒，且或者包括氧、氮或硫。

【0011】如本文所用之術語「烷基」為技術術語且係指飽和脂族基團，包括直鏈烷基、分支鏈烷基、環烷基(脂環族)基團、經烷基取代之環烷基及經環烷基取代之烷基。在某些實施方案中，直鏈或分支鏈烷基在其主鏈中具有約 30 個或少於 30 個碳原子(例如，對於直鏈 C_1-C_{30}，對於分支鏈 C_3-C_{30})，且或者具有約 20 個或少於 20 個，或 10 個或少於 10 個。在某些實施方案中，術語「烷基」係指 C_1-C_{10}烷基。在某些實施方案中，術語「烷基」係指 C_1-C_6烷基，例如 C_1-C_6直鏈烷基。在某些實施方案中，術語「烷基」係指 C_3-C_{12} 分支鏈烷基。在某些實施方案中，術語「烷基」係指 C_3-C_8 分支鏈烷基。烷基之代表性實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基及正己基。

【0012】術語「環烷基」意謂各自具有 3 至 12 個碳原子之單環或雙環或橋聯飽和碳環。某些環烷基在其環結構中具有 5-12 個碳原子，且可在環結構中具有 6-10 個碳。較佳地，環烷基為(C_3-C_7)環烷基，其表示具有 3 至 7 個碳原子之

單環飽和碳環。單環環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基及環辛基。雙環環烷基環系統包括橋聯單環及稠合雙環。橋聯單環含有單環環烷基環，其中單環之兩個非相鄰碳原子由介於一個與三個其他碳原子之間的伸烷基橋(亦即，形式-$(CH_2)_w$-之橋聯基團，其中 w 為 1、2 或 3)鍵聯。雙環系統之代表性實例包括(但不限於)雙環[3.1.1]庚烷、雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷、雙環[3.2.2]壬烷、雙環[3.3.1]壬烷及雙環[4.2.1]壬烷。稠合雙環環烷基環系統含有稠合至苯基、單環環烷基、單環環烯基、單環雜環基或單環雜芳基之單環環烷基環。橋聯或稠合雙環環烷基經單環環烷基環內所含之任何碳原子連接至母體分子部分。環烷基視情況經取代。在某些實施方案中，稠合雙環環烷基為稠合至苯基環、5 或 6 員單環環烷基、5 或 6 員單環環烯基、5 或 6 員單環雜環基、或 5 或 6 員單環雜芳基之 5 或 6 員單環環烷基環，其中稠合雙環環烷基視情況經取代。

【0013】如本文所用之術語「(環烷基)烷基」係指經一或多個環烷基取代之烷基。環烷基烷基之一實例為環己基甲基。

【0014】如本文所用之術語「雜環烷基」係指非芳族環系統之基團，包括(但不限於)單環、雙環及三環，其可為完全飽和的或其可含有一或多個不飽和單元，為避免疑義，不飽和度並不產生芳族環系統，且具有 3 至 12 個原子，包括至少一個雜原子，諸如氮、氧或硫。出於例示之目的，此不應解釋為限制本發明之範疇，以下為雜環之實例：氮雜環丙烷基、氮雜環丙烯基、環氧乙烷基、硫雜環丙烷基、硫雜環丙烯基、二環氧乙烷基、二氮雜環丙烯基、二氮雜環庚烷基、1,3-二噁烷基、1,3-二氧雜環戊烷基、1,3-二硫雜環戊烷基、1,3-二硫雜環己烷基、咪唑啶基、異噻唑啉基、異噻唑啶基、異噁唑啉基、異噁唑啶基、氮雜環丁烯基、氧雜環丁烷基、氧雜環丁烯基、硫雜環丁烷基、硫雜環丁烯基、二氮雜環丁烷基、二氧雜環丁烷基、二氧雜環丁烯基、二硫雜環丁烷基、二硫雜環丁烯基、二氧雜環戊烷基、噁唑基、噻唑基、三嗪基、異噻唑基、異噁唑基、氮雜環庚烯、氮雜環丁烷基、嗎啉基、噁二唑啉基、噁二唑啶基、噁唑啉基、噁唑啶基、側氧基哌啶基、側氧基吡咯啶基、哌嗪基、哌啶基、哌喃基、吡唑啉基、吡唑啶基、吡咯啉基、吡咯啶基、奎寧環基(quinuclidinyl)、硫代嗎啉基、四氫

哌喃基、四氫吠喃基、四氫噻吩基、噻二唑啉基、噻二唑啶基、噻唑啉基、噻唑啶基、硫代嗎啉基、1,1-二氧離子基硫代嗎啉基(硫代嗎啉碸)、硫代哌喃基及三硫雜環己烷基。雜環烷基視情況經一或多個如下文所述之取代基取代。

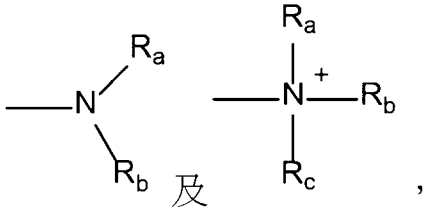
【0015】如本文所用之術語「(雜環烷基)烷基」係指經一或多個雜環烷基(亦即，雜環基)基團取代之烷基。

【0016】如本文所用之術語「烯基」意謂含有 2 至 10 個碳且含有藉由移除兩個氫形成之至少一個碳碳雙鍵之直鏈或分支鏈烴基。烯基之代表性實例包括(但不限於)乙烯基、2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、3-丁烯基、4-戊烯基、5-己烯基、2-庚烯基、2-甲基-1-庚烯基及 3-癸烯基。烯基之不飽和鍵可位於部分中無論何處且可具有圍繞雙鍵之(Z)或(E)構型。

【0017】如本文所用之術語「炔基」意謂含有 2 至 10 個碳原子且含有至少一個碳碳參鍵之直鏈或分支鏈烴基。炔基之代表性實例包括(但不限於)乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、3-丁炔基、2-戊炔基及 1-丁炔基。

【0018】術語「伸烷基」為技術公認的，且如本文所用關於藉由移除如上文所定義之烷基之兩個氫原子獲得之雙基。在一個實施方案中，伸烷基係指經二取代之烷烴，亦即，在兩個位置處經取代基取代之烷烴，該等取代基諸如鹵素、疊氮化物、烷基、芳烷基、烯基、炔基、環烷基、羥基、烷氧基、胺基、硝基、甦基、亞胺基、醯胺基、膦酸酯、亞膦酸酯、羰基、羧基、矽烷基、醚、烷硫基、磺醯基、磺醯胺基、酮、醛、酯、雜環基、芳族或雜芳族部分、氟烷基(諸如三氟甲基)、氰基或其類似物。亦即，在一個實施方案中，「經取代之烷基」為「伸烷基」。

【0019】術語「胺基」為技術術語且如本文所用係指未經取代與經取代之胺，例如，可由以下通式表示之部分：



及

，

其中 R_a、R_b及 R_c各自獨立地表示氫、烷基、烯基、$-(CH_2)_x-R_d$，或 R_a及 R_b連同其所連接之 N 原子一起完成在環結構中具有 4 至 8 個原子之雜環；R_d表示

芳基、環烷基、環烯基、雜環基或多環基；且 x 為零或在 1 至 8 之範圍內之整數。在某些實施方案中，R_a 或 R_b 中僅一者可為羰基，例如，R_a、R_b 及氮一起不形成醯亞胺。在其他實施方案中，R_a 及 R_b(及視情況 R_c)各自獨立地表示氫、烷基、烯基或-$(CH_2)_x$-R_d。在某些實施方案中，術語「胺基」係指-NH_2。

【0020】在某些實施方案中，術語「烷基胺基」係指-NH(烷基)。

【0021】在某些實施方案中，術語「二烷基胺基」係指-N(烷基)$_2$。

【0022】如本文所用之術語「醯胺基」意謂-NHC(=O)-，其中醯胺基經氮結合至母體分子部分。醯胺基之實例包括烷基醯胺基，諸如 $CH_3C(=O)N(H)$-及 $CH_3CH_2C(=O)N(H)$-。

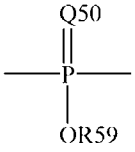
【0023】術語「醯基」為技術術語且如本文所用係指形式 RCO-之任何基團(group/radical)，其中 R 為任何有機基團，例如，烷基、芳基、雜芳基、芳烷基及雜芳烷基。代表性醯基包括乙醯基、苯甲醯基及丙二醯基。

【0024】如本文所用之術語「胺基烷基」係指經一個或多於一個胺基取代之烷基。在一個實施方案中，術語「胺基烷基」係指胺基甲基。

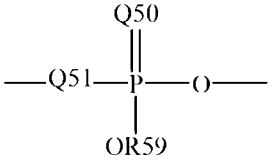
【0025】術語「胺基醯基」為技術術語且如本文所用係指經一或多個胺基取代之醯基。

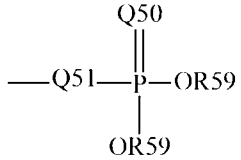
【0026】如本文所用之術語「胺基亞硫醯基」係指胺基醯基之類似物，其中 RC(O)-之 O 已經硫置換，因此具有形式 RC(S)-。

【0027】術語「磷醯基」為技術術語且如本文所用一般可由下式表示：



其中 Q50 表示 S 或 O，且 R59 表示氫、低碳烷基或芳基；例如，-P(O)(OMe)-或-P(O)(OH)$_2$。當用於取代例如烷基時，磷醯基烷基之磷醯基可由以下通式表示：





其中 Q50 及 R59 各自獨立地定義於上文，Q51 表示 O、S 或 N；例如，-O-P(O)(OH)OMe 或-NH-P(O)(OH)$_2$。當 Q50 為 S 時，磷醯基部分為「硫代磷酸酯」。

【0028】如本文所用之術語「胺基磷醯基」係指經至少一個如本文所定義之胺基取代之磷醯基；例如，-P(O)(OH)NMe_2。

【0029】如本文所用之術語「疊氮化物」或「疊氮基」意謂-N_3基團。

【0030】如本文所用之術語「羰基」係指-C(=O)-。

【0031】如本文所用之術語「硫羰基」係指-C(=S)-。

【0032】如本文所用之術語「烷基磷醯基」係指經至少一個如本文所定義之烷基取代之磷醯基，例如，-P(O)(OH)Me。

【0033】如本文所用之術語「烷硫基」係指烷基-S-。術語「(烷硫基)烷基」係指經烷硫基取代之烷基。

【0034】如本文所用之術語「羧基」意謂-CO_2H基團。

【0035】術語「芳基」為技術術語且如本文所用係指包括單環、雙環及多環芳族烴基，例如，苯、萘、蒽及芘。典型地，芳基含有6-10個碳環原子(亦即，(C_6-C_{10})芳基)。芳族環可在一或多個環位置處經一或多個取代基取代，該一或多個取代基諸如鹵素、疊氮化物、烷基、芳烷基、烯基、炔基、環烷基、羥基、烷氧基、胺基、硝基、氰基、亞胺基、醯胺基、膦酸酯、亞膦酸酯、羰基、羧基、矽烷基、醚、烷硫基、磺醯基、磺醯胺基、酮、醛、酯、雜環基、芳族或雜芳族部分、氟烷基(諸如三氟甲基)、氰基或其類似物。術語「芳基」亦包括具有兩個或兩個以上環之多環系統，其中兩個或兩個以上碳為兩個鄰接環所共有(該等環為「稠合環」)，其中環中之至少一者為芳族烴，例如，其他環可為環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基及/或雜環基。在某些實施方案中，術語「芳基」係指苯基。

【0036】術語「雜芳基」為技術術語且如本文所用係指在環結構中具有包括諸如氮、氧或硫之一或多個雜原子之3至12個總原子之單環、雙環及多環芳族基團。例示性雜芳基包括氮雜吲哚基、苯并(b)噻吩基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、苯并噁二唑基、呋喃基、咪唑基、咪唑并吡啶基、吲哚基、吲哚啉基、吲唑基、異吲哚啉基、異噁唑基、異噻唑基、異喹啉基、噁二唑基、噁唑基、嘌呤基、哌喃基、吡嗪基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基、吡唑并[3,4-d]嘧

啶基、喹啉基、喹唑啉基、三唑基、噻唑基、硫苯基、四氫吲哚基、四唑基、噻二唑基、噻吩基、硫代嗎啉基、三唑基或托烷基，及其類似物。「雜芳基」可在一或多個環位置處經一或多個取代基取代，該一或多個取代基諸如鹵素、疊氮化物、烷基、芳烷基、烯基、炔基、環烷基、羥基、烷氧基、胺基、硝基、甾基、亞胺基、醯胺基、膦酸酯、亞膦酸酯、羰基、羧基、矽烷基、醚、烷硫基、磺醯基、磺醯胺基、酮、醛、酯、雜環基、芳族或雜芳族部分、氟烷基(諸如三氟甲基)、氰基或其類似物。術語「雜芳基」亦包括具有兩個或兩個以上環之多環系統，其中兩個或兩個以上碳為兩個鄰接環所共有(該等環為「稠合環」)，其中環中之至少一者為在環結構中具有一或多個雜原子之芳族基團，例如，其他環可為環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基及/或雜環基。

【0037】術語「芳烷基」或「芳基烷基」為技術術語且如本文所用係指經芳基取代之烷基，其中該部分經烷基附接至母體分子。

【0038】術語「雜芳烷基」或「雜芳基烷基」為技術術語且如本文所用係指經雜芳基取代之烷基，其經烷基附接至母體分子部分。

【0039】如本文所用之術語「烷氧基」意謂如本文所定義之烷基，其經氧原子附接至母體分子部分。烷氧基之代表性實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基、第三丁氧基、戊氧基及己氧基。

【0040】術語「烷氧基烷基」係指經烷氧基取代之烷基。

【0041】術語「烷氧基羰基」意謂如本文所定義之烷氧基，其經如本文所定義之羰基(由-C(=O)-表示)附接至母體分子部分。烷氧基羰基之代表性實例包括(但不限於)甲氧基羰基、乙氧基羰基及第三丁氧基羰基。

【0042】如本文所用之術語「烷基羰基」意謂如本文所定義之烷基，其經如本文所定義之羰基附接至母體分子部分。烷基羰基之代表性實例包括(但不限於)乙醯基、1-側氧基丙基、2,2-二甲基-1-側氧基丙基、1-側氧基丁基及 1-側氧基戊基。

【0043】如本文所用之術語「芳基羰基」意謂如本文所定義之芳基，其經如本文所定義之羰基附接至母體分子部分。芳基羰基之代表性實例包括(但不限於)苯甲醯基及(2-吡啶基)羰基。

【0044】如本文所用之術語「烷基羰氧基」及「芳基羰氧基」意謂如本文所定義之烷基羰基或芳基羰基，其經氧原子附接至母體分子部分。烷基羰氧基之代表性實例包括(但不限於)乙醯氧基、乙基羰氧基及第三丁基羰氧基。芳基羰氧基之代表性實例包括(但不限於)苯基羰氧基。

【0045】術語「烯氧基(alkenoxy/alkenoxyl)」意謂如本文所定義之烯基，其經氧原子附接至母體分子部分。烯氧基之代表性實例包括(但不限於)2-丙烯-1-氧基(亦即，CH_2=CH-CH_2-O-)及乙烯氧基(亦即，CH_2=CH-O-)。

【0046】如本文所用之術語「芳氧基」意謂如本文所定義之芳基，其經氧原子附接至母體分子部分。

【0047】如本文所用之術語「雜芳氧基」意謂如本文所定義之雜芳基，其經氧原子附接至母體分子部分。

【0048】如本文所用之術語「碳環基」意謂含有 3 至 12 個碳原子之單環或多環(例如，雙環、三環等)烴基，其為完全飽和的或具有一或多個不飽和鍵，且為避免疑義，不飽和度並不產生芳族環系統(例如，苯基)。碳環基之實例包括 1-環丙基、1-環丁基、2-環戊基、1-環戊烯基、3-環己基、1-環己烯基及 2-環戊烯基甲基。

【0049】術語「氰基」為技術術語且如本文所用係指-CN。

【0050】術語「鹵基」為技術術語且如本文所用係指-F、-Cl、-Br 或-I。

【0051】如本文所用之術語「鹵烷基」係指如本文所定義之烷基，其中一些或所有氫經鹵素原子置換。

【0052】術語「羥基」為技術術語且如本文所用係指-OH。

【0053】如本文所用之術語「羥烷基」意謂至少一個如本文所定義之羥基，其經如本文所定義之烷基附接至母體分子部分。羥烷基之代表性實例包括(但不限於)羥甲基、2-羥乙基、3-羥丙基、2,3-二羥戊基及 2-乙基-4-羥庚基。

【0054】如本文所用之術語「矽烷基」包括矽烷基(H_3Si-)基團之烴基衍生物(亦即，(烴基)$_3$Si-)，其中烴基為藉由自烴移除氫原子形成之單價基團例如，乙基、苯基。烴基可為不同基團之組合，該等基團可變化以提供許多矽烷基，諸如三甲基矽烷基(TMS)、第三丁基二苯基矽烷基(TBDPS)、第三丁基二甲基矽烷

基(TBS/TBDMS)、三異丙基矽烷基(TIPS)及[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基(SEM)。

【0055】如本文所用之術語「矽烷氧基」意謂如本文所定義之矽烷基，其經氧原子附接至母體分子。

【0056】本發明之組成物中所含之某些化合物可呈特定幾何或立體異構形式存在。另外，本發明之化合物亦可為光學活性的。本發明涵蓋如處於本發明之範疇內的所有該等化合物，包括順式及反式異構體、(*R*)-及(*S*)-對映異構體、非對映異構體、(D)-異構體、(L)-異構體、其外消旋混合物及其其他混合物。其他不對稱碳原子可存在於諸如烷基之取代基中。所有該等異構體以及其混合物欲包括於本發明中。

【0057】若例如需要本發明之化合物之特定對映異構體，則其可藉由不對稱合成或藉由用對掌性助劑衍生處理來製備，其中分離所得非對映異構混合物且助劑基團裂解以提供純的所需對映異構體。或者，在分子含有諸如胺基之鹼性官能基或諸如羧基之酸性官能基之情況下，與適當光學活性酸或鹼形成非對映異構鹽，繼而藉由此項技術中熟知之分佈結晶或層析方式解析由此形成之非對映異構體，且隨後回收純對映異構體。

【0058】應瞭解，「取代」或「經……取代」包括以下隱含條件：該取代係根據近取代之原子及取代基之允許價數，且取代產生穩定化合物，例如，其不會自發地經歷轉化，諸如藉由重排、片段化、分解、環化、消除或其他反應。

【0059】術語「經取代」亦預期包括有機化合物之所有可允許之取代基。在一寬泛態樣中，可允許之取代基包括有機化合物之非環狀及環狀、分支及未分支、碳環及雜環、芳族及非芳族取代基。說明性取代基包括例如上文所述之彼等。可允許之取代基對於適當有機化合物可為一或多個且相同或不同。出於本發明之目的，諸如氮之雜原子可具有氫取代基及/或本文所述之有機化合物之任何可允許之取代基，其滿足雜原子之價數。本發明不欲以任何方式受有機化合物之可允許之取代基限制。

【0060】如本文所用之片語「保護基」意謂保護潛在反應性官能基免受非所需之化學轉化之暫時性取代基。該等保護基之實例包括羧酸之酯、醇之矽烷

基醚，及分別醛及酮之縮醛及縮酮。保護基化學之領域已有評述(Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 2 版; Wiley: New York, 1991)。本發明化合物之經保護形式包括於本發明之範疇內。

【0061】出於本發明之目的，化學元素係根據元素週期表(Periodic Table of the Elements), CAS 版本, 化學與物理手冊(Handbook of Chemistry and Physics), 第 67 版, 1986-87, 封面內頁鑒別。

【0062】本文中之其他化學術語係根據此項技術中之習知用法使用，如 The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (Parker, S.編, 1985), McGraw-Hill, San Francisco(以引用的方式併入本文中)所例示。除非另有規定，否則本文所用之所有技術及科學術語具有與一般熟習本發明所屬技術者通常所理解之含義相同的含義。

【0063】如本文所用之術語「醫藥學上可接受之鹽」包括源自以下無機或有機酸之鹽，包括例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、過氯酸、磷酸、甲酸、乙酸、乳酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、丁二酸、酒石酸、乙醇酸、水楊酸、檸檬酸、甲烷磺酸、苯磺酸、苯甲酸、丙二酸、三氟乙酸、三氯乙酸、萘-2-磺酸及其它酸。醫藥學上可接受之鹽形式可包括構成鹽之分子之比率不為 1:1 之形式。舉例而言，鹽可包含每分子鹼多於一個無機或有機酸分子，諸如每分子式 I 化合物兩個鹽酸分子。作為另一實例，鹽可包含每分子鹼少於一個無機或有機酸分子，諸如每分子酒石酸兩個式 I 化合物分子。

【0064】如本文所用之術語「載劑」及「醫藥學上可接受之載劑」係指與化合物一起投予或調配用於投藥之稀釋劑、佐劑、賦形劑或媒劑。該等醫藥學上可接受之載劑之非限制性實例包括液體，諸如水、鹽水及油；及固體，諸如阿拉伯膠、明膠、澱粉糊、滑石、角蛋白、膠態二氧化矽、脲及其類似物。另外，可使用助劑、穩定劑、增稠劑、潤滑劑、調味劑及著色劑。適合之醫藥載劑之其他實例描述於 E.W. Martin 之 *Remington's Pharmaceutical Science* 中，其以全文引用的方式併入本文中。

【0065】如本文所用之術語「治療」意謂預防、中止或減緩個體之疾病或病狀之進程或消除個體之疾病或病狀。在一個實施方案中，「治療」意謂中止

或減緩個體之疾病或病狀之進程或消除個體之疾病或病狀。在一個實施方案中，「治療」意謂減少個體之疾病或病狀之至少一個客觀表現。

【0066】如本文所用之術語「有效量」係指足以實現所需生物作用之量。

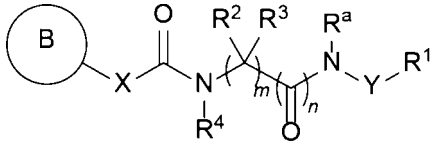
【0067】如本文所用之術語「治療有效量」係指足以實現所需治療作用之量。

【0068】如本文所用之術語「抑制」意謂降低客觀可量測之量或程度。在各種實施方案中，「抑制」意謂與相關對照相比降低至少 5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或 95%。在一個實施方案中，「抑制」意謂降低 100%，亦即，中止或消除。

【0069】如本文所用之術語「個體」係指哺乳動物。在各種實施方案中，個體為小鼠、大鼠、兔、貓、犬、豬、綿羊、馬、乳牛或非人類靈長類動物。在一個實施方案中，個體為人類。

化合物

【0070】本發明提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



(I)；

其中，對於每次出現獨立地：

R^1表示視情況經取代之芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、烷基或烯基；

R^2及 R^3各自獨立地表示 H、F，或視情況經取代之烷基、烯基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、羥烷基、(烷硫基)烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基或(雜環烷基)烷基；

或R^2及R^3連同其所鍵結之碳原子一起形成視情況經取代之環烷基或雜環烷基環；

R^4表示 H 或視情況經取代之烷基、烯基、炔基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基、(雜環烷基)烷基、芳烷基、雜芳烷基、羥烷基或鹵烷基；

X 表示 NH、CH_2、CHF、CF_2、CH(C_1-C_6)烷基或 C((C_1-C_6)烷基)$_2$；

Y 不存在或表示 CH_2、C(O)、$CR^{15}R^{16}$、$S(O)_2$，或視情況經取代之(C_3-C_7)伸環烷基、伸芳基或伸雜芳基；

R^a表示H或視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、(雜環烷基)烷基或(C_3-C_7)環烷基；

*m*為1-6之整數；

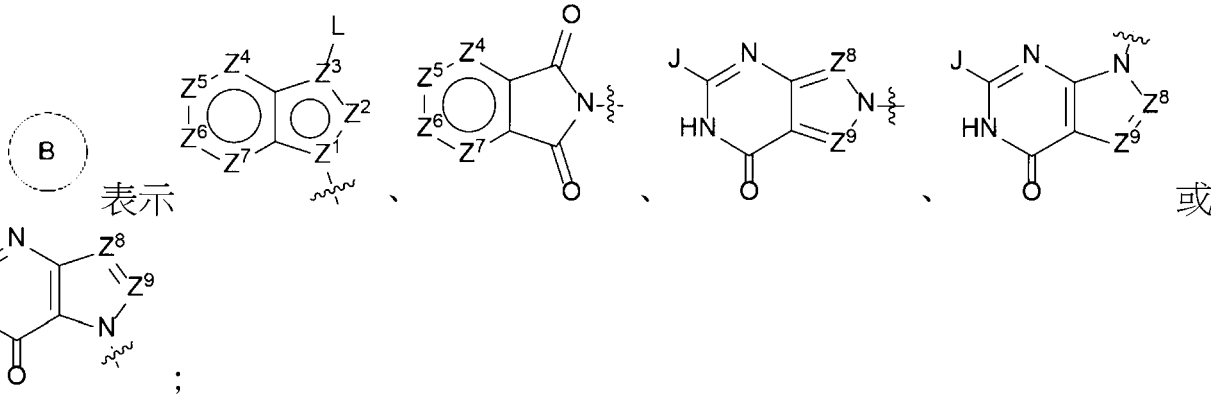
*n*為0或1；

R^{15}及R^{16}各自獨立地選自由H、羥基、鹵素、-C(O)OR^{17}、-OR^{17}、-C(O)$NR^{17}R^{18}$、-$NR^{17}R^{18}$、烷基、羥烷基、鹵烷基、烷氧基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基及(雜環烷基)烷基組成之群組，其中烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基及(雜環烷基)烷基視情況經一或多個選自由-CN、-OR^{17}、-$NR^{17}R^{18}$、鹵基及烷基組成之群組的取代基取代；

或R^{15}及R^{16}可連同介入原子一起形成視情況經取代之碳環或雜環；

R^{17}及R^{18}各自獨立地選自由H、烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基及(雜環烷基)烷基組成之群組；

或R^{17}及R^{18}當連接至同一原子時可連同介入原子一起形成視情況經取代之雜環；



表示 、 、 、 或 ；

Z^1及Z^3各自獨立地表示C或N；

Z^2表示N、CH或CF；

Z^4表示N或CR^8；

Z^5表示N或CR^5；

Z^6表示N或CR^6；

Z^7表示N或CR^9；

Z^8及Z^9各自獨立地表示N或CR^{19}；

R^5及R^6各自獨立地表示H、鹵素、-CN、-NO_2、-OR^{13}、-$NR^{13}R^{14}$、-$C(O)R^{13}$、-$C(O)OR^{13}$、-$C(O)NR^{13}R^{14}$、-$OC(O)R^{13}$、-$NR^{13}C(O)R^{14}$、-$OC(O)NR^{13}R^{14}$、-$OC(O)OR^{13}$、-$NR^{13}C(O)OR^{14}$、-$NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$、-$OS(O)_p(R^{13})$、-$NR^{13}S(O)_p(R^{14})$，或視情況經取代之烷基、烯基、炔基、鹵烷基、芳烷基、雜芳烷基、雜芳基、芳基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基或(雜環烷基)烷基；

L表示-H、-CN、-$C(O)R^7$、-$CH(OH)R^7$或-$S(O)_p$(烷基)；

R^7對於每次出現獨立地表示 H、NH_2、CH_3、OH、CF_3、CH_2OH、(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、鹵(C_1-C_6)烷基、NH(C_1-C_6)烷基、N((C_1-C_6)烷基)$_2$；

R^8及R^9各自獨立地表示H、鹵素、-OR^{13}、-$NR^{13}R^{14}$、-$C(O)R^{13}$、-$C(O)OR^{13}$、-$C(O)NR^{13}R^{14}$、-$OC(O)R^{13}$、-$NR^{13}C(O)R^{14}$、-$OC(O)NR^{13}R^{14}$、-$OC(O)OR^{13}$、-$NR^{13}C(O)OR^{14}$、-$NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$、-$OS(O)_p(R^{13})$、-$NR^{13}S(O)_p(R^{14})$，或視情況經取代之烷基、烯基、炔基、鹵烷基、芳烷基、雜芳烷基、雜芳基或芳基；

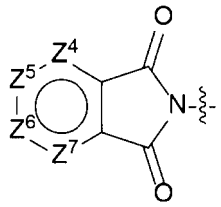
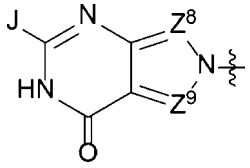
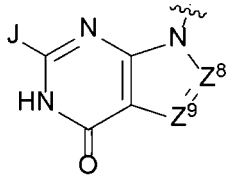
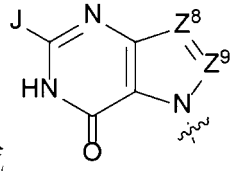
或R^5及R^8、或R^5及R^6、或R^6及R^9可連同介入原子一起形成視情況經取代之雜環或碳環；

R^{13}及R^{14}對於每次出現獨立地表示H或視情況經取代之烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基或(雜環烷基)烷基；或當R^{13}及R^{14}連接至同一原子時，R^{13}及R^{14}連同該原子一起可形成視情況經取代之雜環；

R^{19}對於每次出現獨立地表示H、F、CN、-$C(O)R^7$、-$CH(OH)R^7$或-$S(O)_p$(烷基)；

J表示H或NH_2；且

p為0、1或2；

其中，若 Z^1 為 N，或若 表示  、  、  、  或 ，則 X 表示 CH_2。

【0071】在較佳實施方案中，*n* 為 1。

【0072】在某些實施方案中，R^1 表示芳基或雜芳基，視情況經一或多個獨立地選自由鹵素、-CN、烷氧基、鹵烷氧基、烷基、鹵烷基、烯基、二烷基胺基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群組的取代基取代。

【0073】在某些實施方案中，R^1 表示芳基或雜芳基，視情況經一或多個獨立地選自由鹵素、烷氧基、鹵烷氧基、烷基、鹵烷基、烯基、二烷基胺基、芳基及雜芳基組成之群組的取代基取代。

【0074】在 R^1 表示經包括芳基或雜芳基取代基之一或多個取代基取代之芳基或雜芳基之實施方案中，芳基或雜芳基取代基可經一或多個選自由烷基及鹵素組成之群組的取代基進一步取代。

【0075】在某些實施方案中，R^1 表示芳基或雜芳基，視情況經一或多個獨立地選自由鹵素、烷氧基、鹵烷氧基、烷基、鹵烷基、烯基及二烷基胺基組成之群組的取代基取代。

【0076】在某些實施方案中，R^1 表示經一或多個取代基(其中至少一者為鹵素)取代之芳基或雜芳基。舉例而言，R^1 可表示經氯基及氟基取代之苯基。

【0077】在其他實施方案中，R^1 表示苯基、吡啶基、吡嗪基或嘧啶基，視情況經一或多個選自由鹵素、烷氧基(例如，甲氧基)、鹵烷氧基(例如，三氟甲氧基)、烷基(例如，甲基)、鹵烷基(例如，三氟甲基)、烯基(例如，乙烯基)及二烷基胺基(例如，二甲基胺基)組成之群組的取代基取代。

【0078】在替代性實施方案中，R^1 為視情況經取代之烷基或烯基。舉例而言，R^1 可為(C_1-C_6)烷基或(C_2-C_6)烯基，視情況經鹵素、羥基、烷氧基或鹵烷氧基取代。

【0079】在其他實施方案中，R^1 為視情況經取代之環烷基或雜環烷基。舉例而言，R^1 可為環烷基或雜環烷基，視情況經一或多個選自由鹵基、羥基、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基及鹵$(C_1$-$C_6)$烷基組成之群組的取代基取代。在一些實施方案中，R^1 為在兩個相鄰位置處稠合至芳基或雜芳基環(例如，四氫喹啉基)之雜環烷基。

【0080】在某些實施方案中，R^1 為視情況經取代之雜芳基且 Y 不存在；或 R^1 為視情況經取代之芳基且 Y 為 CH_2。

【0081】在某些實施方案中，Y 不存在或表示 CH_2。

【0082】在某些實施方案中，Y 不存在。或者，Y 為 CH_2。

【0083】或者，Y 可為視情況經取代之$(C_3$-$C_7)$伸環烷基。舉例而言，Y 可為經氟基取代之伸環丙基。

【0084】在其他替代性實施方案中，Y 可為視情況經取代之伸芳基或伸雜芳基。舉例而言，Y 可為伸苯基或伸吡啶基，視情況經鹵基或烷基取代。

【0085】在替代性實施方案中，Y 為 $CR^{15}R^{16}$。在某些該等實施方案中，R^{15} 及 R^{16} 選自由 H、烷基、羥烷基、鹵烷基、烷氧基烷基、芳烷基、雜芳烷基、(環烷基)烷基及(雜環烷基)烷基組成之群組，其中烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基及(雜環烷基)烷基視情況經一或多個選自由-CN、$-OR^{17}$、$-NR^{17}R^{18}$、鹵基及烷基組成之群組的取代基取代，且進一步其中 R^{17} 及 R^{18} 各自獨立地選自由 H 及烷基組成之群組。

【0086】或者，Y 為 $CR^{15}R^{16}$ 且 R^{15} 及 R^{16} 連同介入原子一起形成視情況經取代之碳環或雜環，例如，環丙基環。

【0087】在某些實施方案中，Y 表示 $CH(C_1$-$C_6)$烷基。或者，Y 表示 $CH(C_1$-$C_6)$烷基，其中$(C_1$-$C_6)$烷基經羥基、烷氧基或二(烷基)胺基取代。

【0088】在某些實施方案中，R^2 及 R^3 各自獨立地表示 H 或視情況經取代之烷基、烯基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、羥烷基、(烷硫基)烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基或(雜環烷基)烷基。

【0089】在某些實施方案中，R^2 為 H 且 R^3 表示 H 或視情況經取代之烷基、烷氧基烷基、羥烷基、(烷硫基)烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基或(環烷基)烷

基。

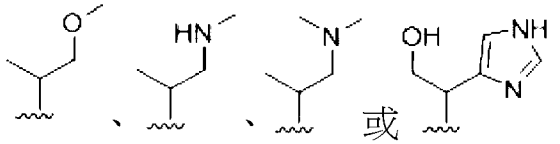
【0090】在某些實施方案中，R^2與R^3均表示H。

【0091】或者，R^2與R^3均可表示烷基，例如，甲基。

【0092】在其他實施方案中，R^2及R^3連同介入原子一起形成視情況經取代之碳環或雜環。

【0093】在某些實施方案中，R^4表示H或視情況經取代之烷基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基、芳烷基、羥烷基或鹵烷基；較佳地，R^4表示H或視情況經取代之烷基或環烷基。

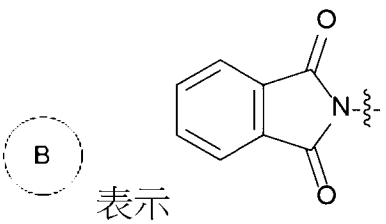
【0094】在某些實施方案中，R^4表示H或烷基、烯基、炔基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基、(雜環烷基)烷基、芳烷基、雜芳烷基、羥烷基或鹵烷基，各自視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、烷氧基、烷基、羥基、羥烷基、鹵烷基、$-NH_2$、-NH(烷基)、$-N(烷基)_2$、-C(O)O(烷基)、$-C(O)NH_2$、$-S(O)_2$(烷基)、$-NHS(O)_2$(烷基)及-NHC(O)(O(烷基))組成之群組的取代基取代。

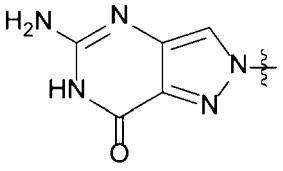
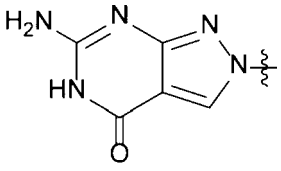
【0095】在例示性實施方案中，R^4表示  。

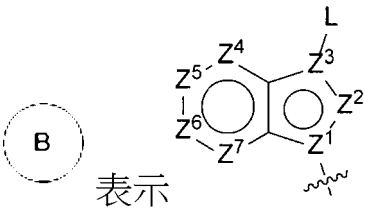
【0096】在某些實施方案中，R^a表示(C_1-C_6)烷基、(雜環烷基)烷基或(C_3-C_7)環烷基，視情況經羥基或二烷基胺基取代。

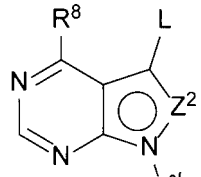
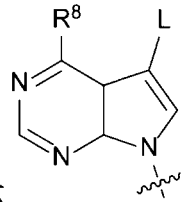
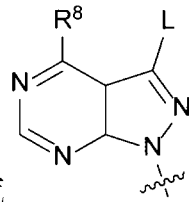
【0097】在某些實施方案中，R^a表示 H、(C_1-C_6)烷基或(C_3-C_7)環烷基。在其他實施方案中，R^a表示H。或者，在一些實施方案中，R^a表示(C_1-C_6)烷基。

【0098】在某些實施方案中，*m*為1-4之整數。在一些實施方案中，*m*為1或2。較佳地，*m*為1。

【0099】在某些實施方案中，  表示。

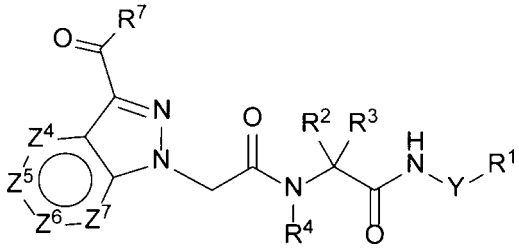
【0100】或者， 表示  或  。

【0101】 在其他實施方案中，  表示。

【0102】 在一些實施方案中， 可表示  ，其中 R^8、L 及 Z^2 如上文所定義。舉例而言， 可表示  或  。在某些該等實施方案中，R^8較佳地為 H、NH_2或 Cl。在其他該等實施方案中，L 表示 H 或 CN。

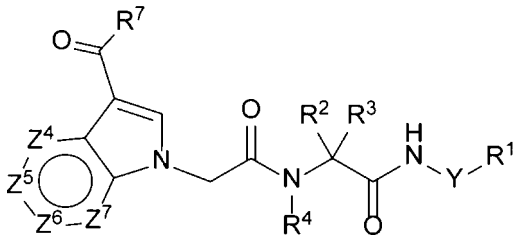
【0103】 在某些實施方案中，L 表示-C(O)R^7。

【0104】 在某些實施方案中，式(I)化合物具有式(Ia)之結構：



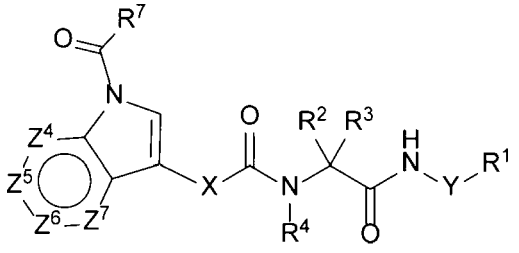
(Ia)。

【0105】 在某些實施方案中，式(I)化合物具有式(Ib)之結構：



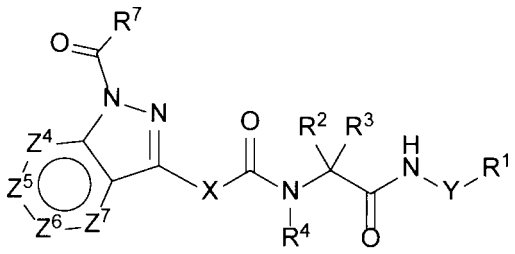
(Ib)。

【0106】 在某些實施方案中，式(I)化合物具有式(Ic)之結構：



(Ic)。

【0107】 在某些實施方案中，式(I)化合物具有式(Id)之結構：



(Id)。

【0108】 在式(Ic)或(Id)化合物之某些實施方案中，X 為 NH。

【0109】 在式(I)化合物之某些實施方案中，若 Z^1 為 N，則 X 為 CH_2。在其他實施方案中，Z^1 為 C，則 X 為 NH。

【0110】 在式(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物之某些實施方案中，Z^4 表示 CR^8，Z^5 表示 CR^5，Z^6 表示 CR^6，且 Z^7 表示 CR^9。

【0111】 在某些實施方案中，Z^4 及 Z^7 各自表示 CH。

【0112】 在某些實施方案中，Z^5 表示 CR^5 且 Z^6 表示 CR^6；且

R^5 及 R^6 各自獨立地表示 H、鹵素、$-NR^{13}R^{14}$、$-C(O)R^{13}$、$-C(O)OR^{13}$、$-C(O)NHR^{14}$、$-NHC(O)NR^{13}R^{14}$、$-NHS(O)_2(R^{14})$，或視情況經取代之烷基、烯基、炔基、雜芳基或芳基。

【0113】 在某些該等實施方案中，R^{13} 及 R^{14} 對於每次出現獨立地表示 H 或視情況經取代之芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基或(環烷基)烷基。

【0114】 在其他實施方案中，R^5 及 R^6 各自獨立地表示 H 或烷基、烯基、炔基、雜芳基或芳基，視情況經一或多個選自由芳基、雜芳基、矽烷基、烷基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、-C(O)(烷基)、雜環烷基及鹵素組成之群組的取代基取代。或者，R^5 及 R^6 各自獨立地表示 H 或烷基、烯基、炔基、雜芳基或芳基，視情況經一或多個選自由芳基、雜芳基、矽烷基、烷基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、-C(O)(烷基)及鹵素組成之群組的取代基取代。

【0115】 在某些實施方案中，R^{13} 及 R^{14} 對於每次出現獨立地表示 H 或烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基或(雜環烷基)烷基，視情況經一或多個獨立地選自鹵基、烷氧基、烷基、羥基、羥烷基、鹵烷基、$-NH_2$、-NH(烷基)、$-N(烷基)_2$、-C(O)O(烷基)、$-C(O)NH_2$、$-S(O)_2$(烷基)、$-NHS(O)_2$(烷基)及-NHC(O)(O(烷基))之取代基取代。

【0116】 在某些實施方案中，R^5 及 R^6 各自獨立地表示 H、鹵素、$-OR^{13}$、

$-NR^{13}R^{14}$、$-C(O)R^{13}$、$-C(O)OR^{13}$、$-C(O)NR^{13}R^{14}$、$-OC(O)R^{13}$、$-NR^{13}C(O)R^{14}$、$-OC(O)NR^{13}R^{14}$、$-OC(O)OR^{13}$、$-NR^{13}C(O)OR^{14}$、$-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$、$-OS(O)_p(R^{13})$、$-NR^{13}S(O)_p(R^{14})$，或視情況經取代之烷基、烯基、炔基、鹵烷基、芳烷基、雜芳烷基、雜芳基、芳基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基或(雜環烷基)烷基。

【0117】 在某些實施方案中，R^5、R^6、R^8及R^9各自獨立地表示H或烷基、烯基、炔基、鹵烷基、芳烷基、雜芳烷基、雜芳基、芳基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基或(雜環烷基)烷基，視情況經一或多個選自由芳基、雜芳基、矽烷基、烷基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、-C(O)(烷基)、羥基、烷氧基、芳氧基、雜芳氧基及鹵素組成之群組的取代基取代。

【0118】 在某些實施方案中，R^5、R^6、R^8及R^9各自獨立地表示H或烷基、烯基、炔基、雜芳基或芳基，視情況經一或多個選自由芳基、雜芳基、矽烷基、烷基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、-C(O)(烷基)、羥基、烷氧基、芳氧基、雜芳氧基及鹵素組成之群組的取代基取代。

【0119】 在某些實施方案中，R^5、R^6、R^8及R^9各自獨立地表示H或$-CH(OH)R^{50}$、$-CH(NH_2)R^{50}$、$-CH(OR^{51})R^{50}$、$-CH(NHR^{51})R^{50}$、$-C(NH_2)(R^{51})(R^{50})$、$-C(OH)(R^{51})(R^{50})$及$-NH(CO)CR^5R^6R^{50}$；其中對於每次出現，R^{50}及R^{51}各自獨立地選自烷基、烯基、炔基、鹵烷基、芳烷基、雜芳烷基、雜芳基、芳基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基及(雜環烷基)烷基。

【0120】 在某些實施方案中，R^5、R^6及R^8各自為H。

【0121】 在某些實施方案中，R^5、R^6及R^9各自為H。

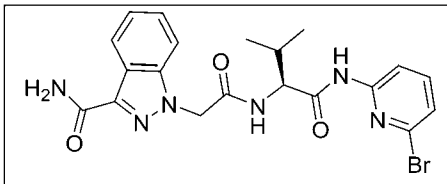
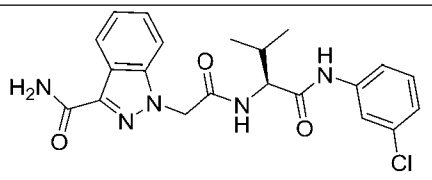
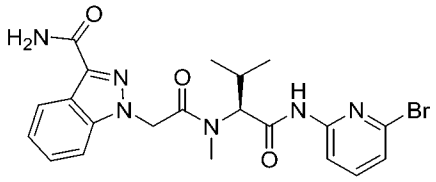
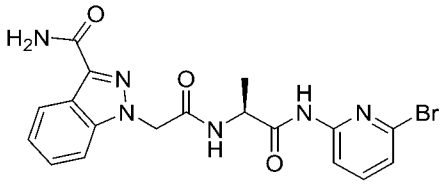
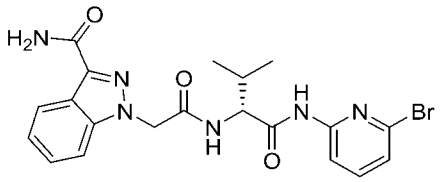
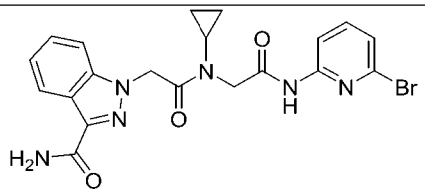
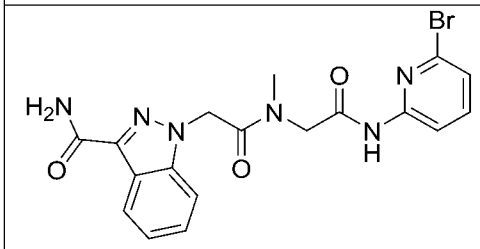
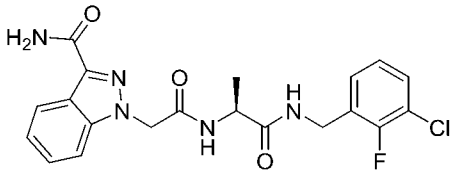
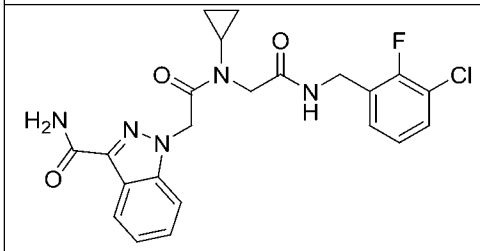
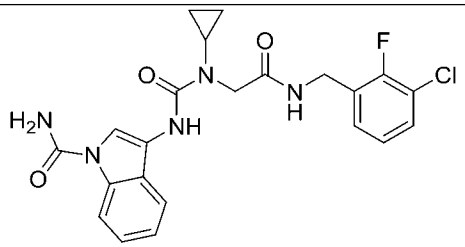
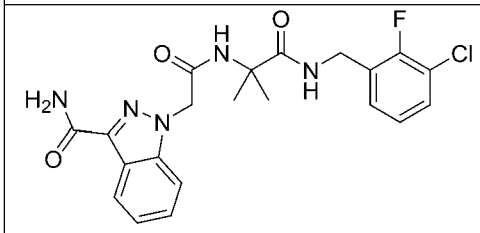
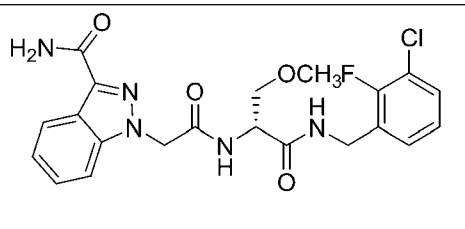
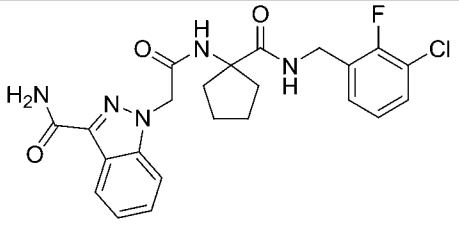
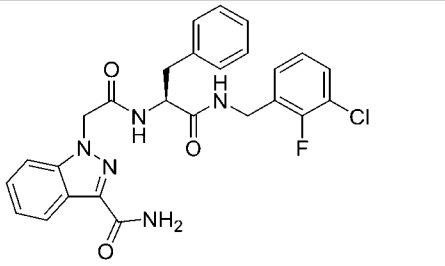
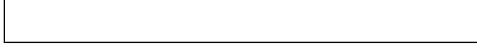
【0122】 在某些實施方案中，R^5、R^8及R^9各自為H。

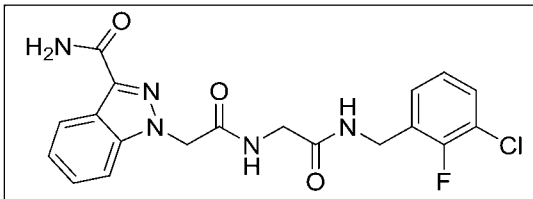
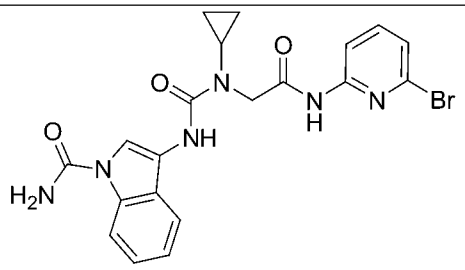
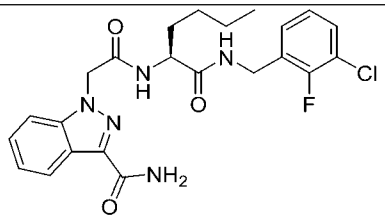
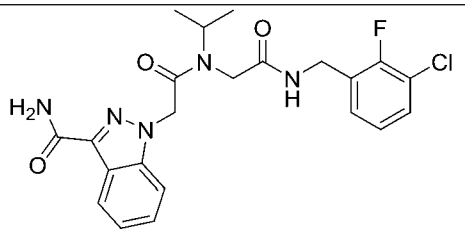
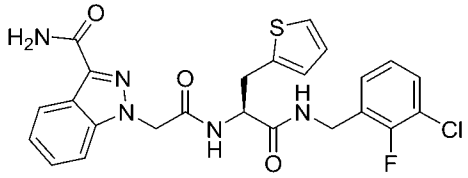
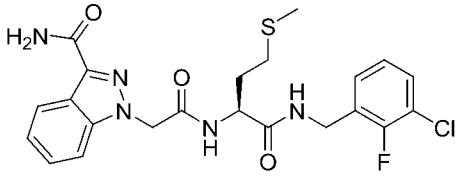
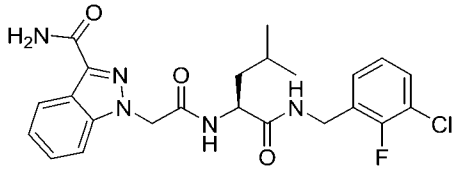
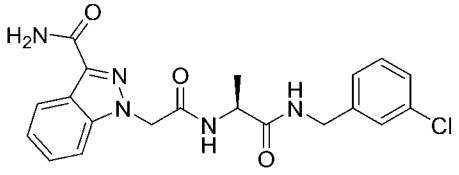
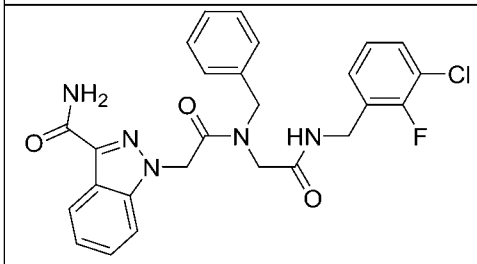
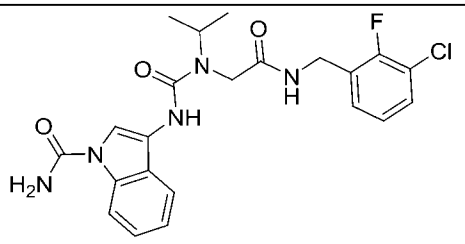
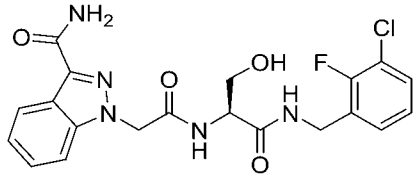
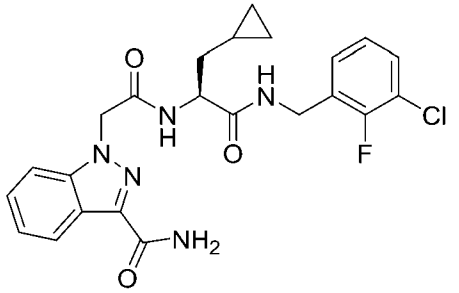
【0123】 在某些實施方案中，R^6、R^8及R^9各自為H。

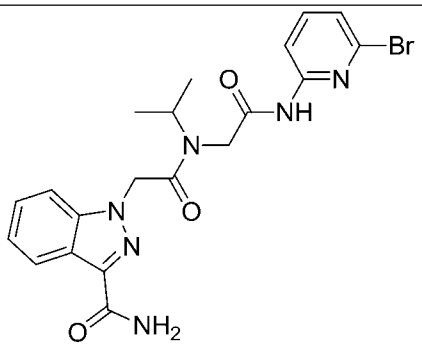
【0124】 在某些實施方案中，R^7表示NH_2、CH_3或CF_3。

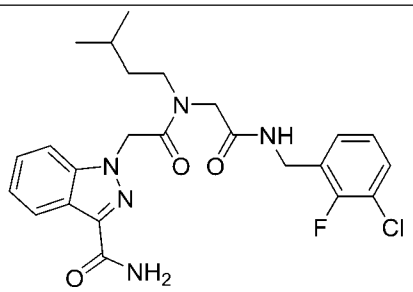
【0125】 在某些實施方案中，R^7表示NH_2。

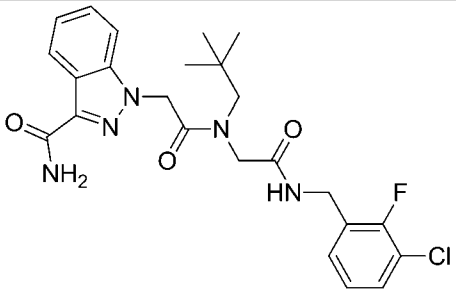
【0126】 在某些實施方案中，本發明之化合物選自由下表之化合物或其醫藥學上可接受之鹽組成之群組：

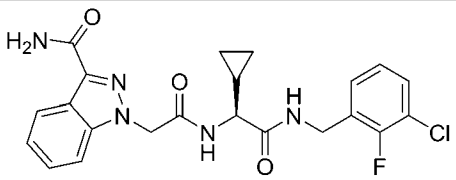
	
	
	
	
	
	
	
	

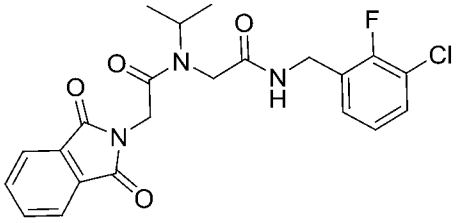
	
	
	
	
	
	

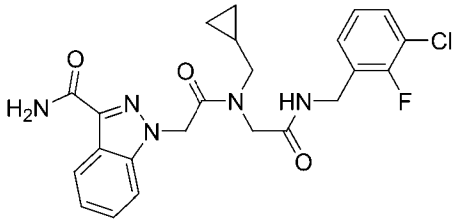


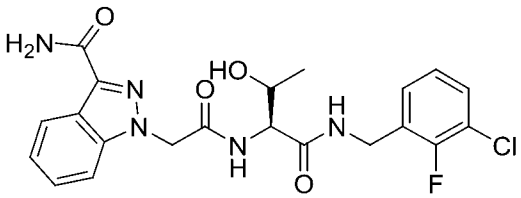


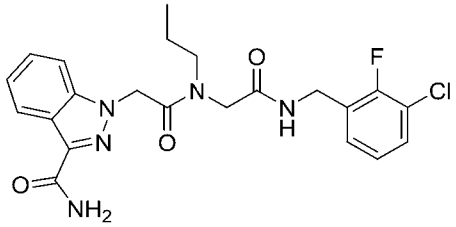


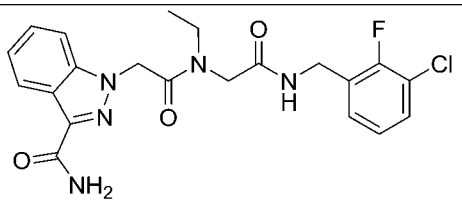


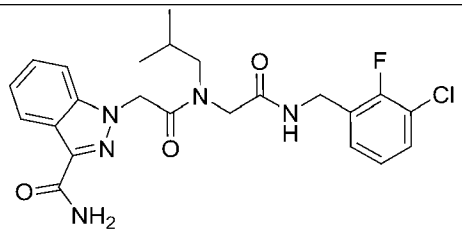


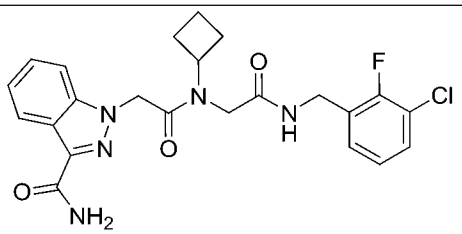


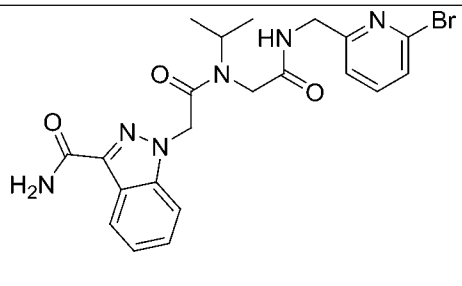


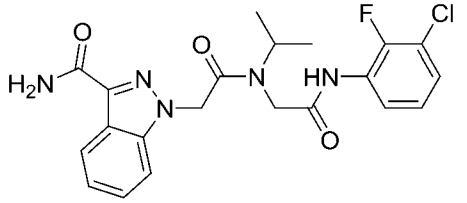
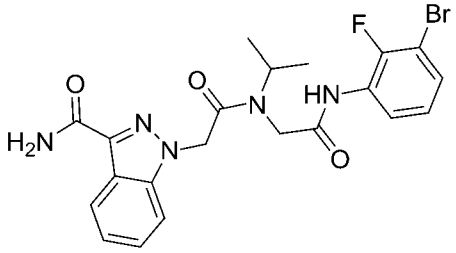
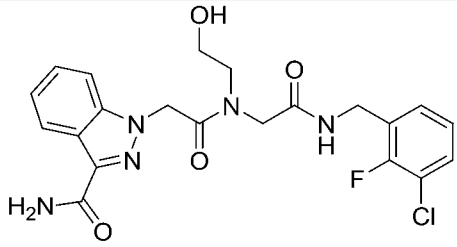
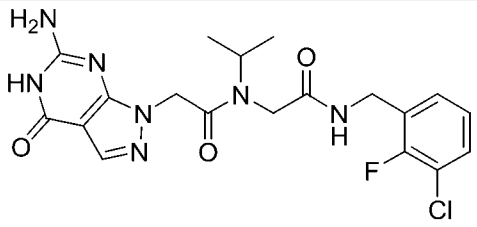
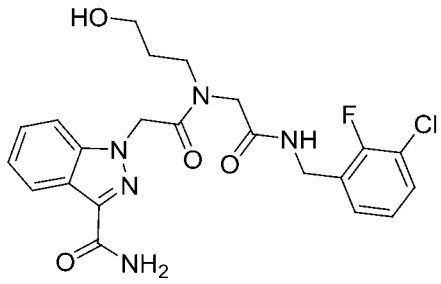
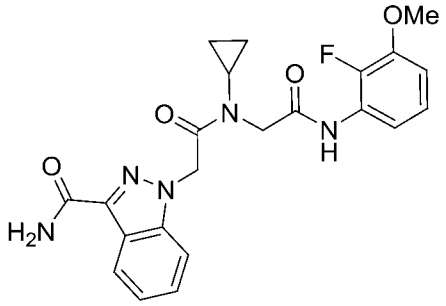
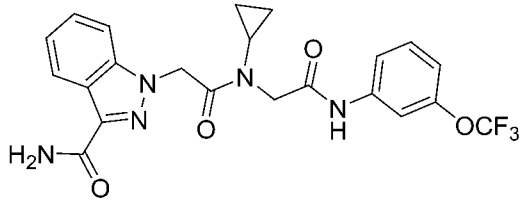
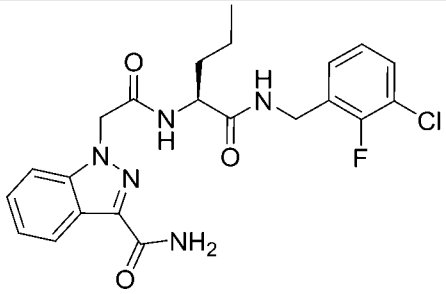
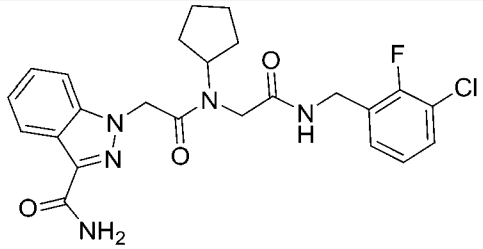
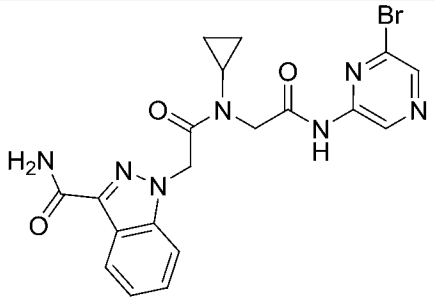
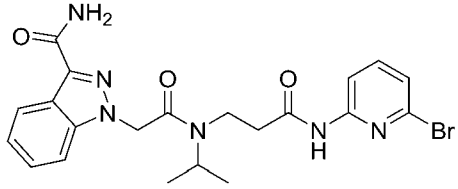
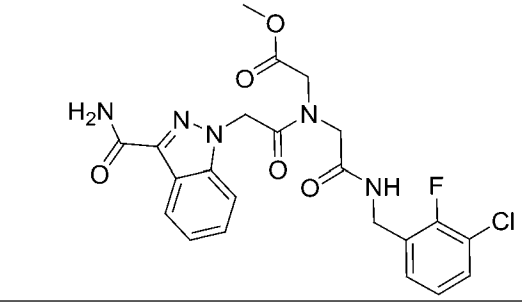


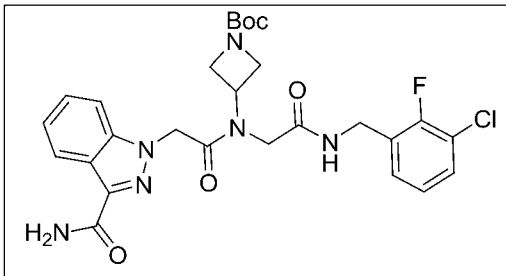
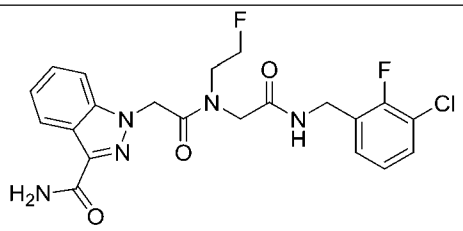
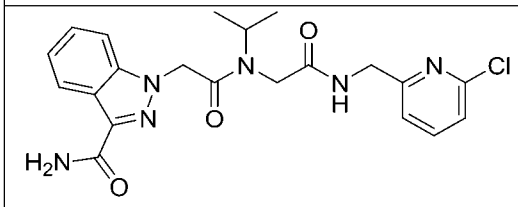
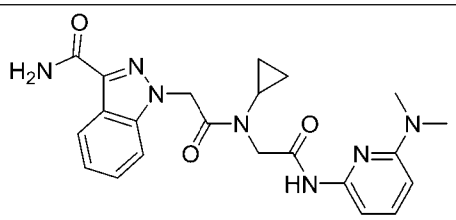
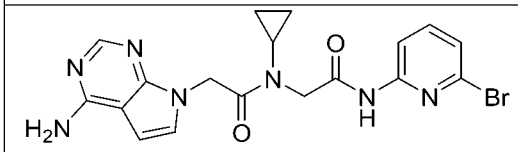
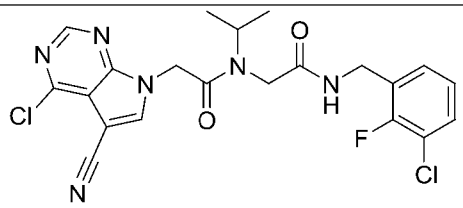
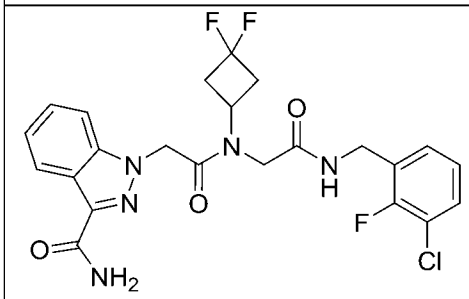
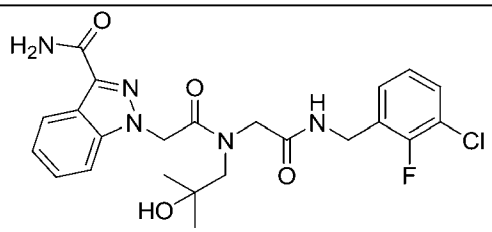
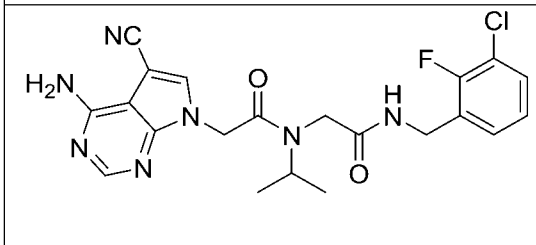
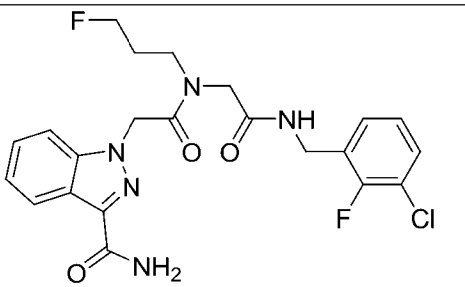
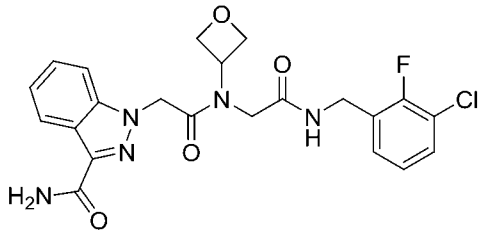


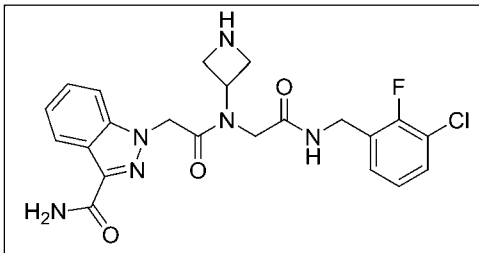
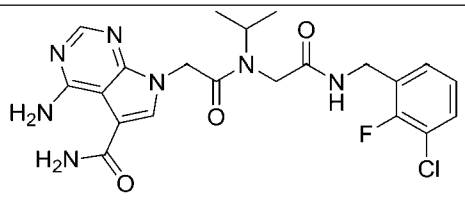
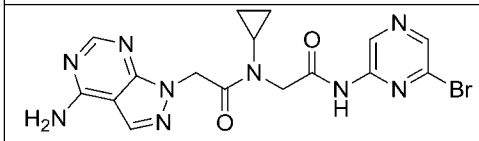
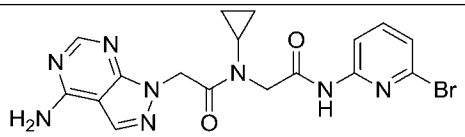
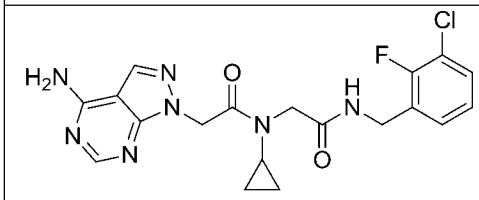
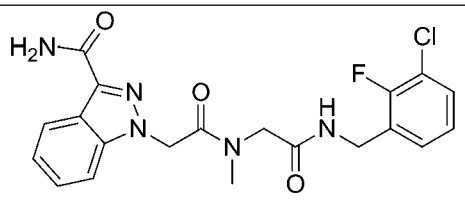
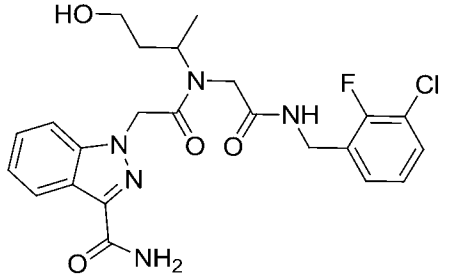
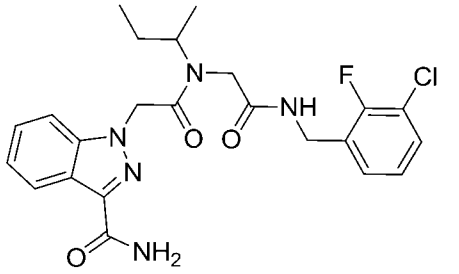
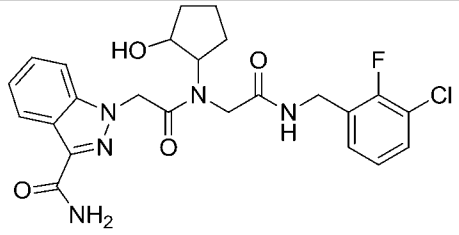
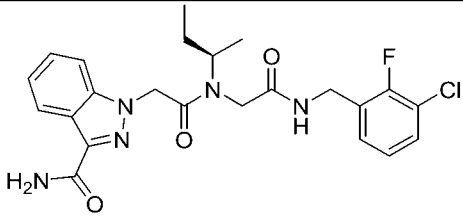
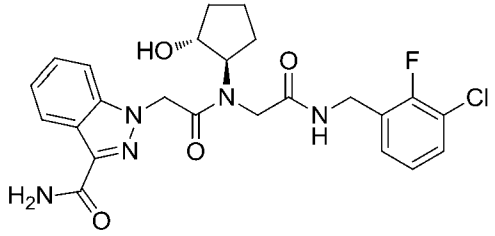
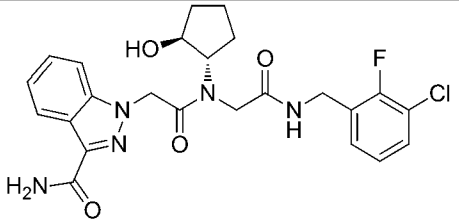
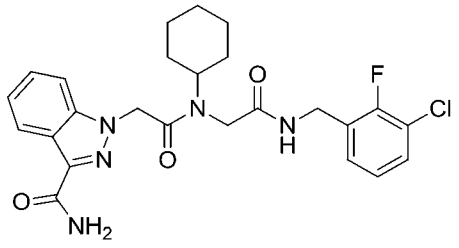
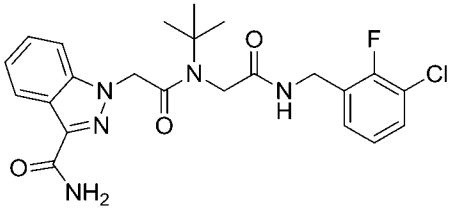


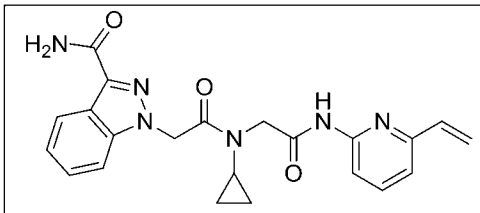
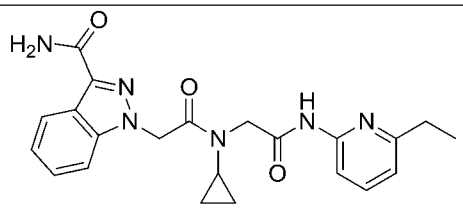
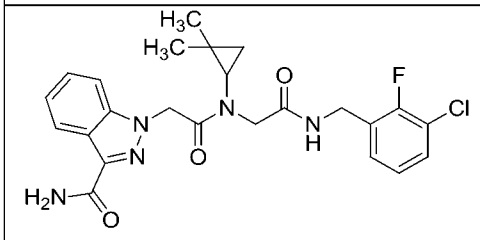
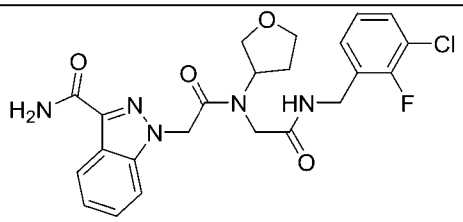
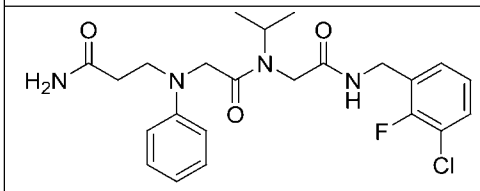
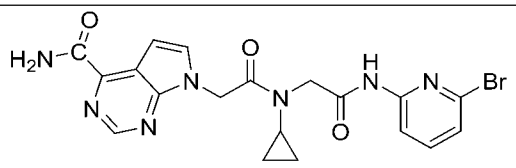
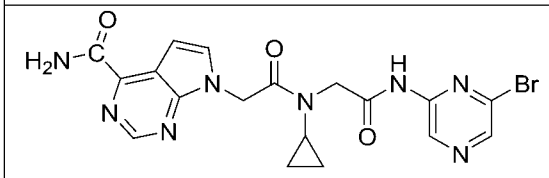
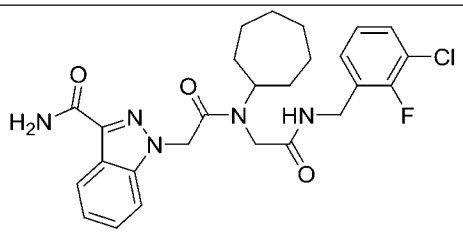
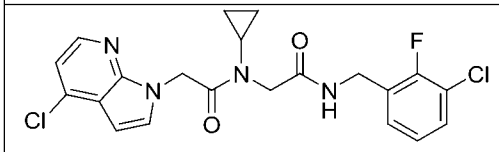
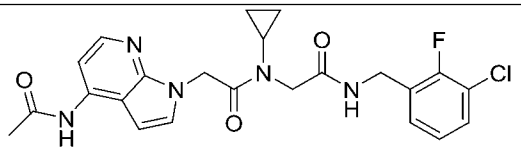
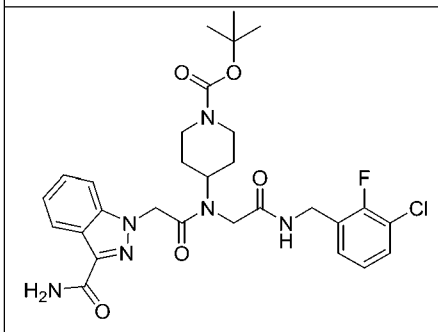
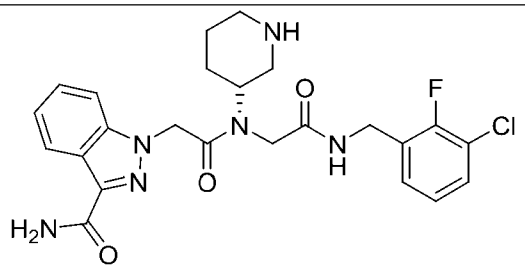
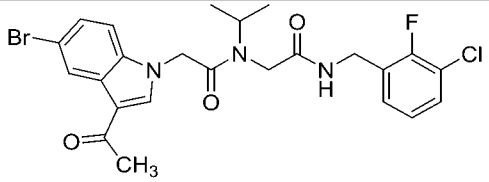
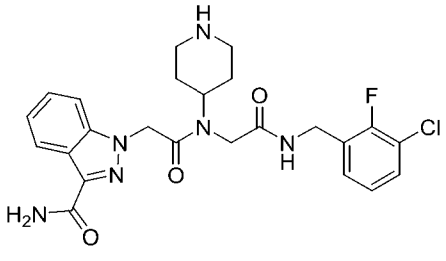


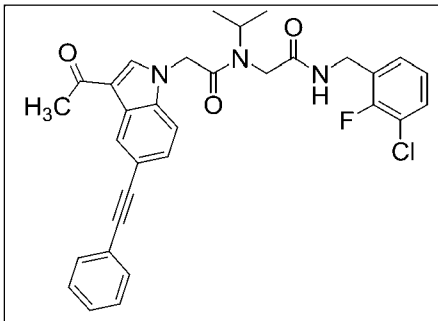
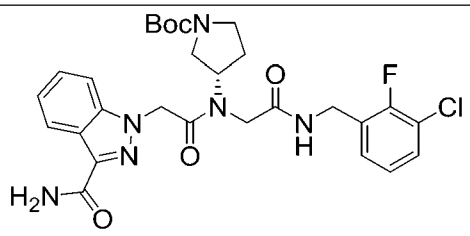
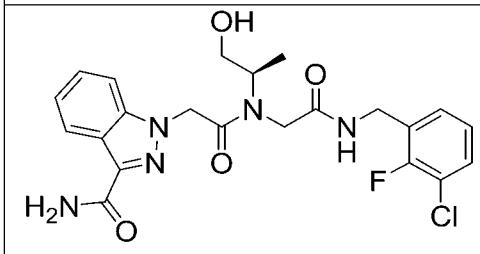
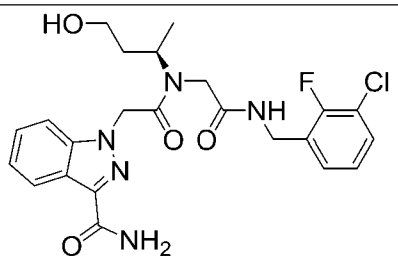
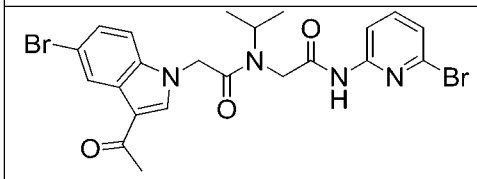
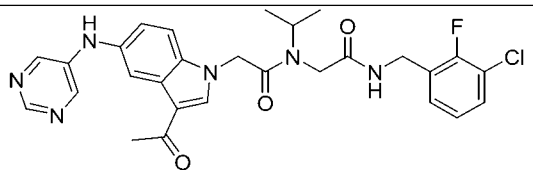
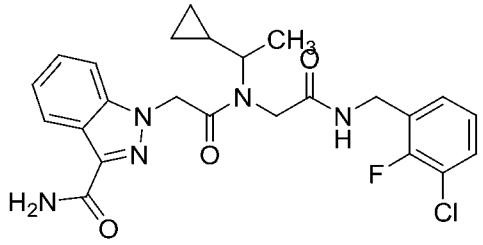
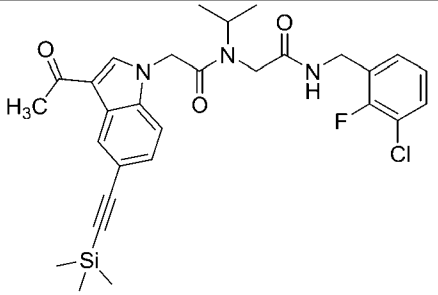
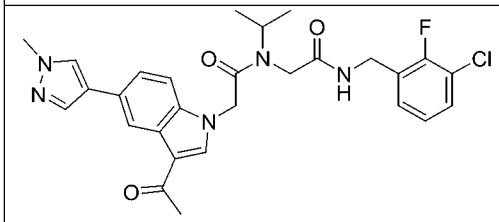
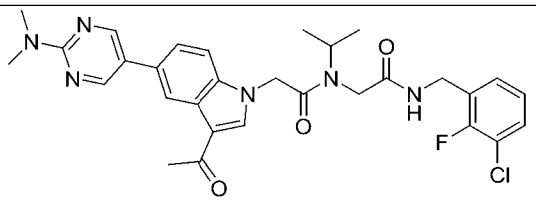
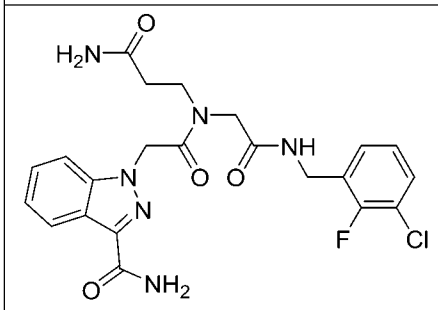
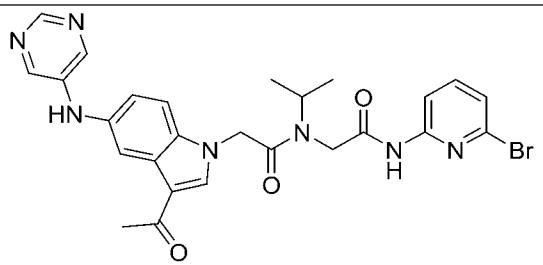


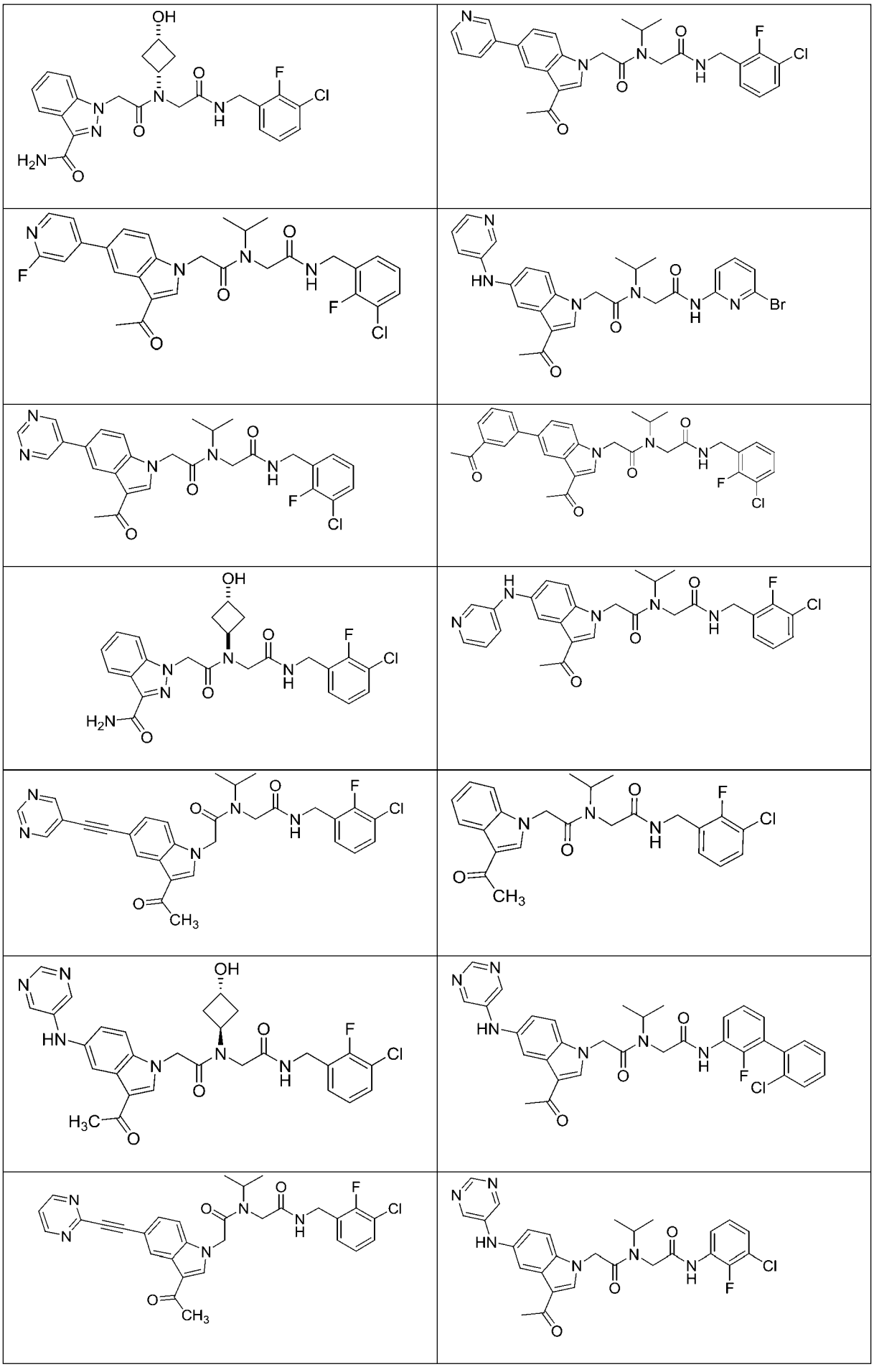
	
	
	
	
	
	

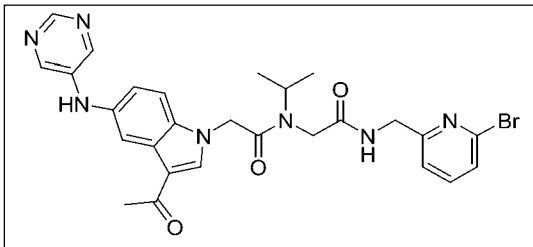
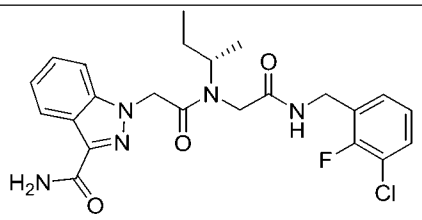
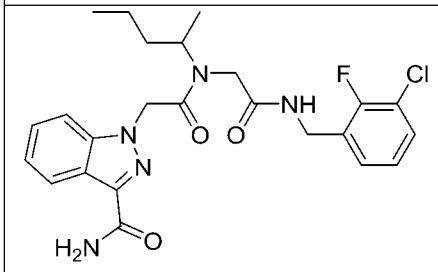
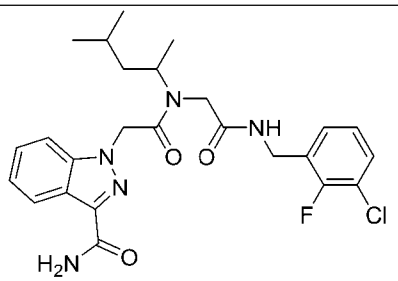
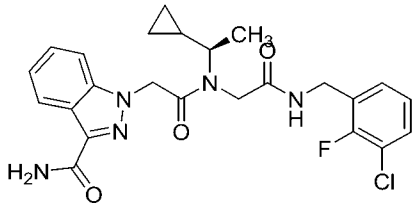
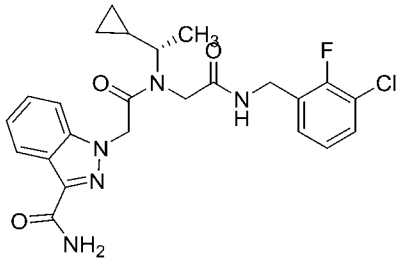
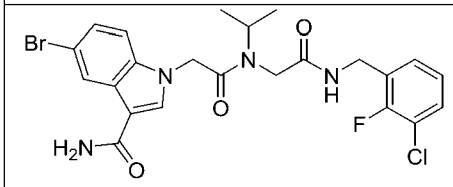
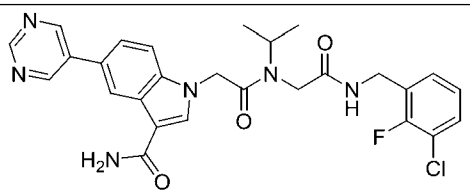
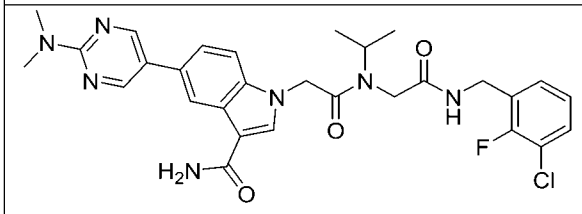
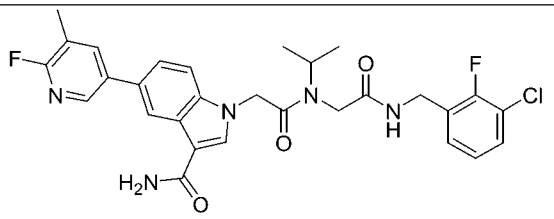
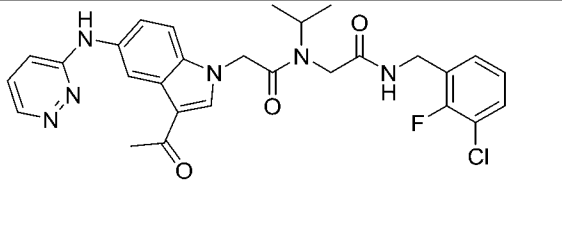
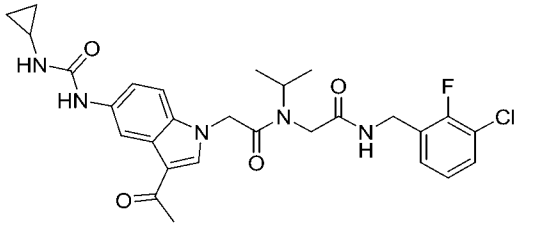
	
	
	
	
	
	

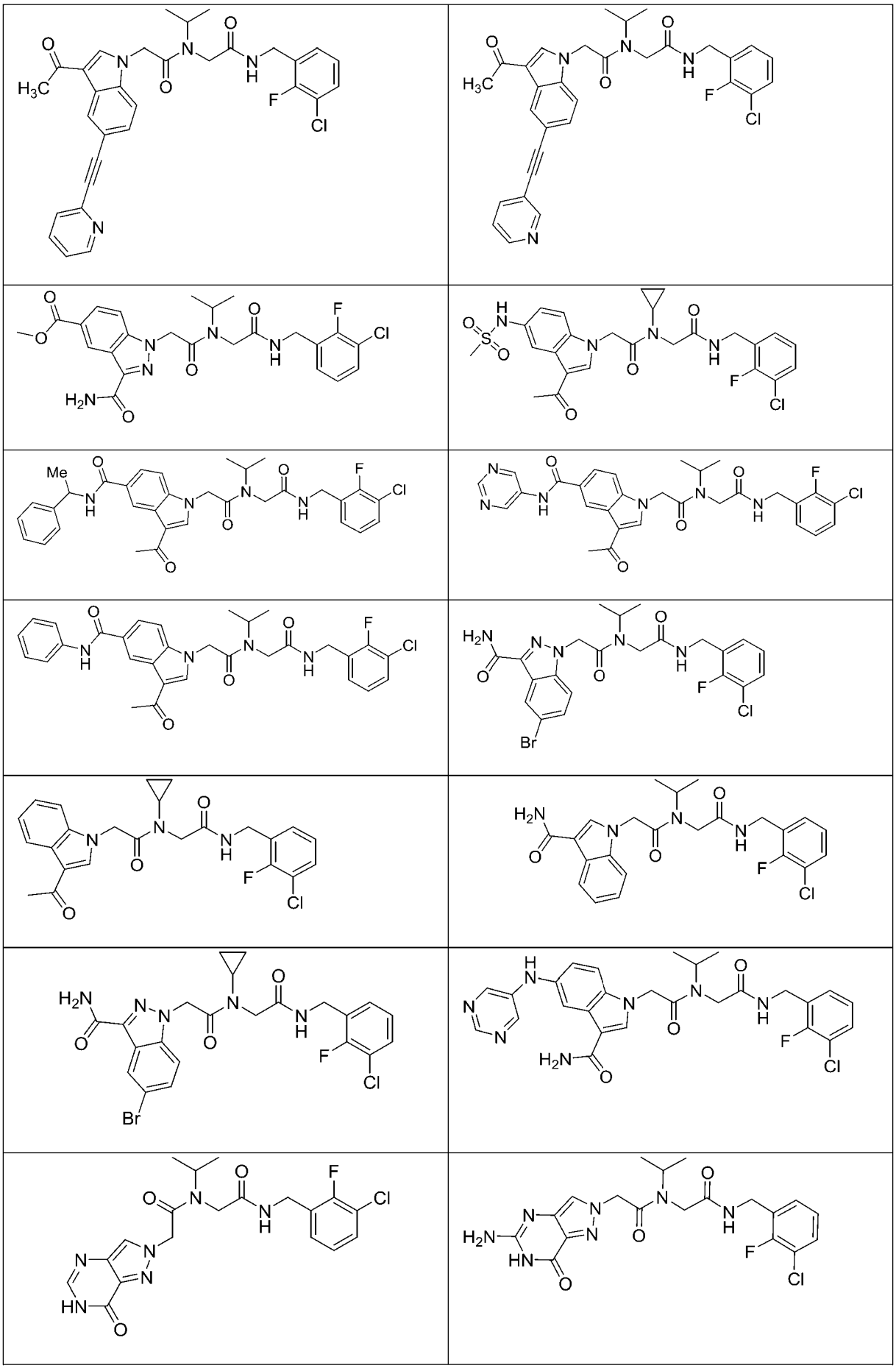
	
	
	
	
	
	
	

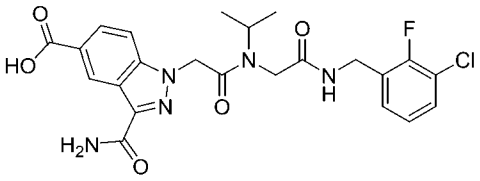
	
	
	
	
	
	
	

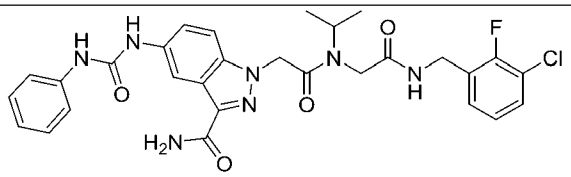
	
	
	
	
	
	

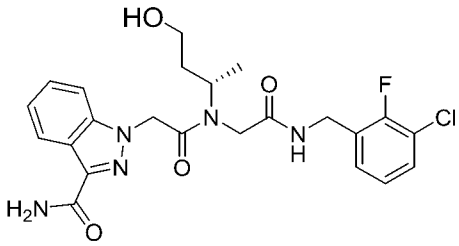


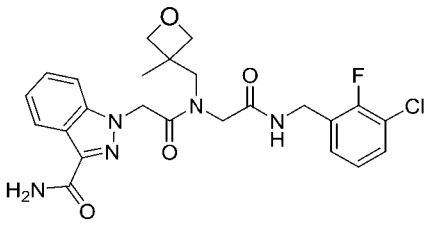
	
	
	
	
	
	

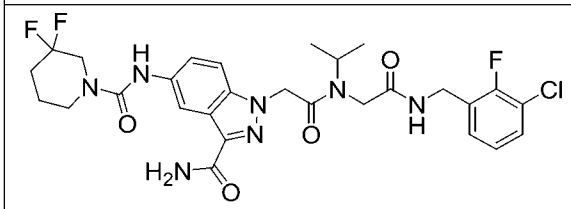


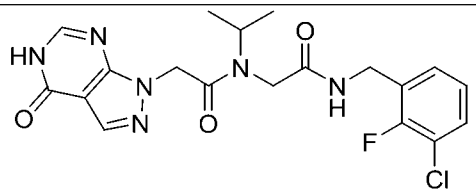


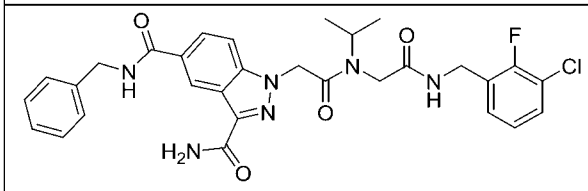


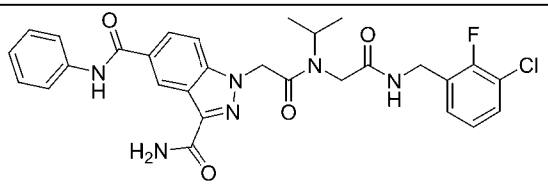


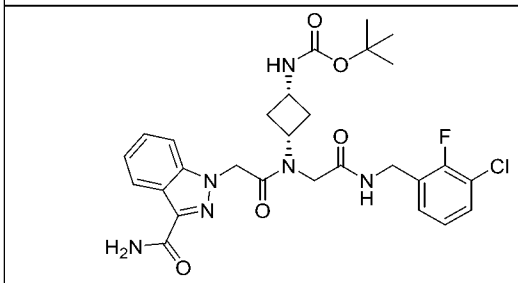


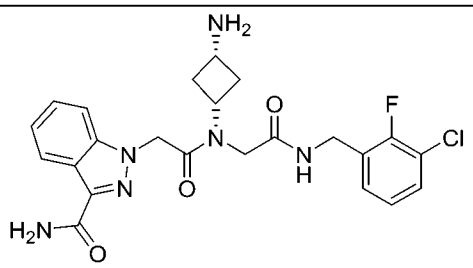


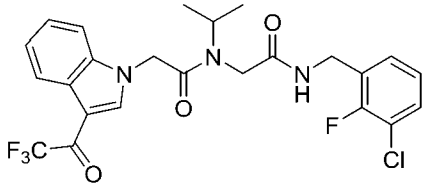


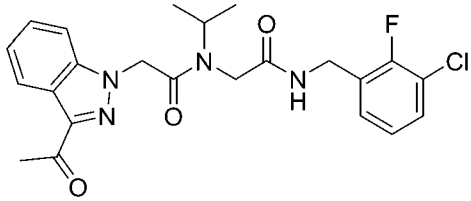


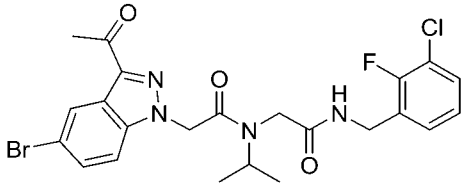


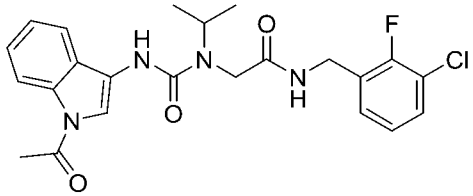


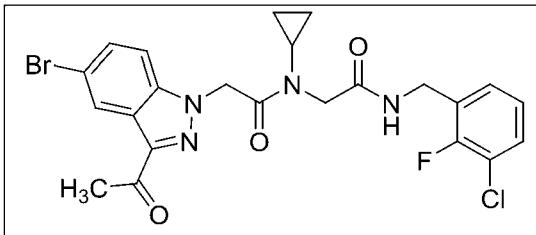
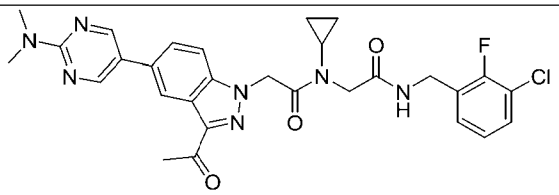
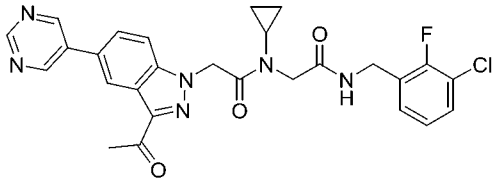
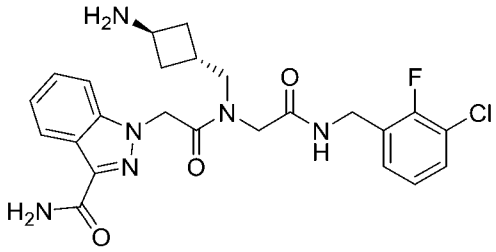
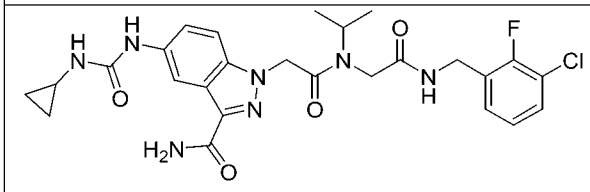
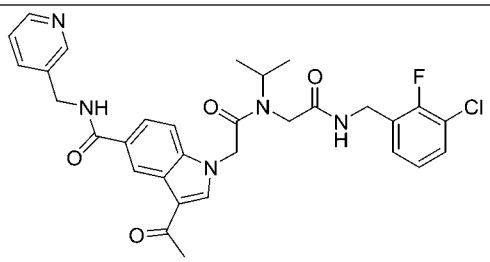
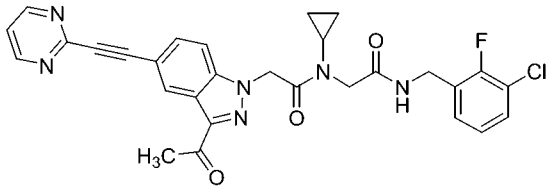
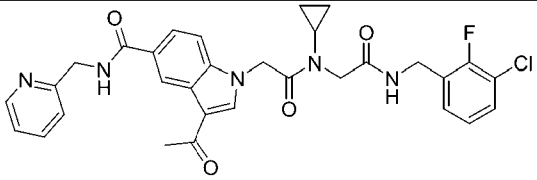
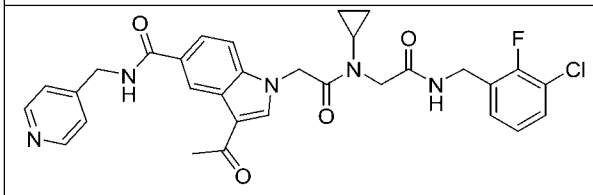
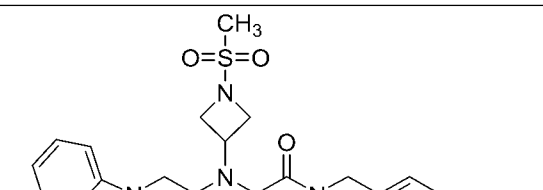
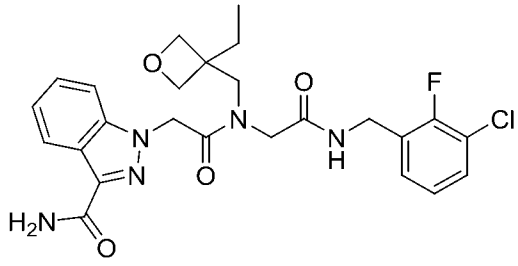
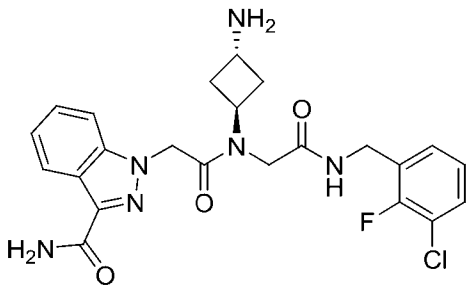


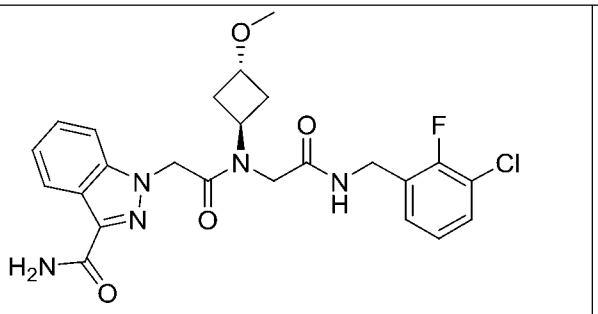


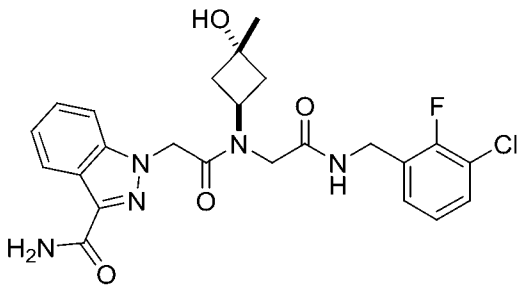


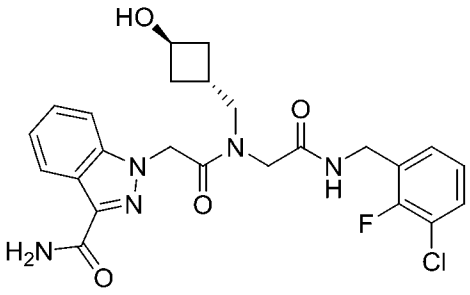


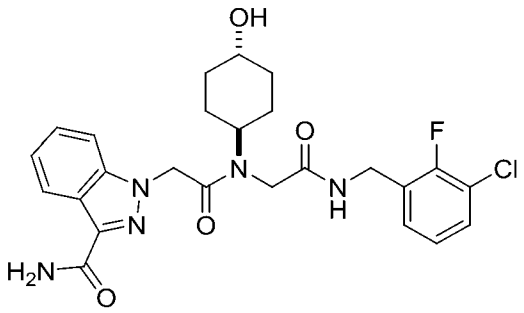


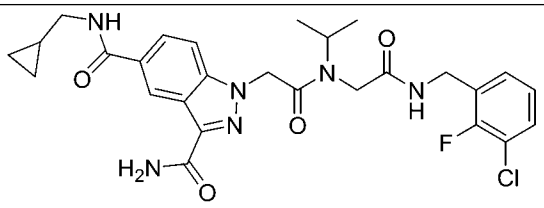
	
	
	
	
	
	

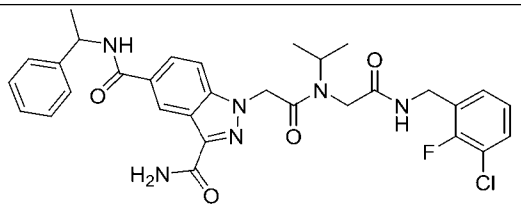


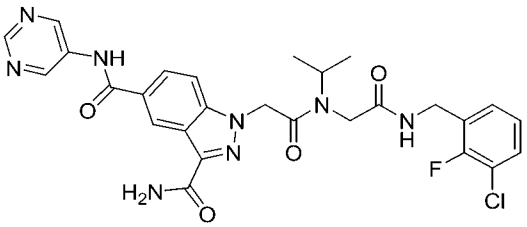


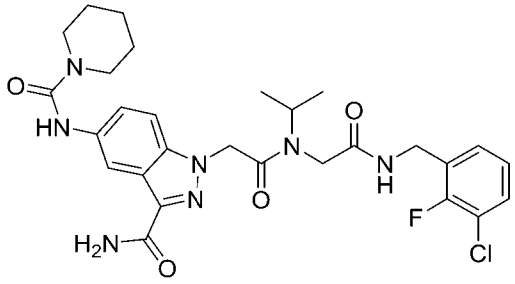


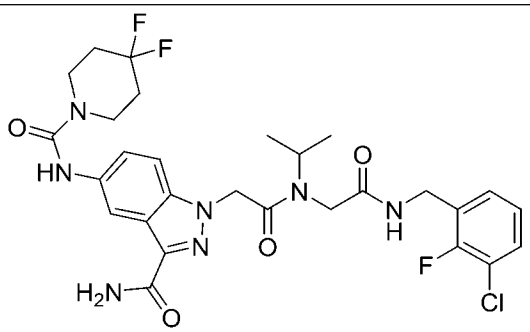


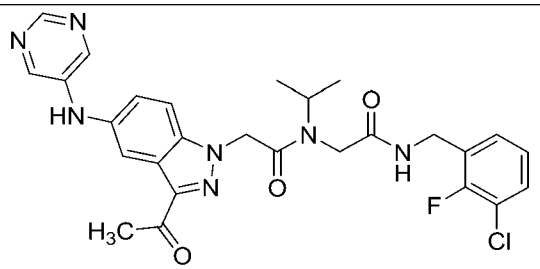


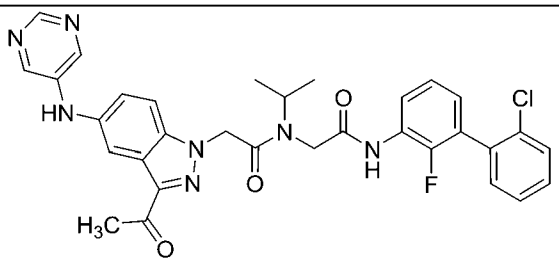


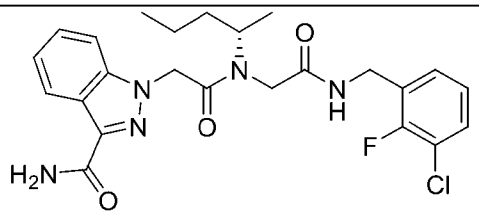


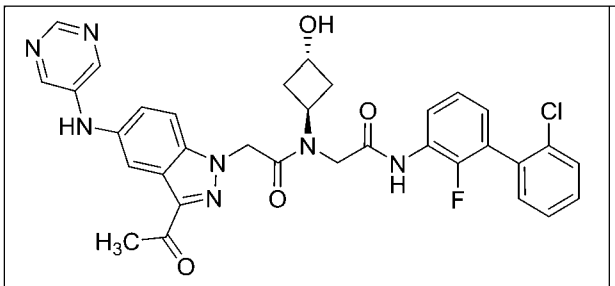


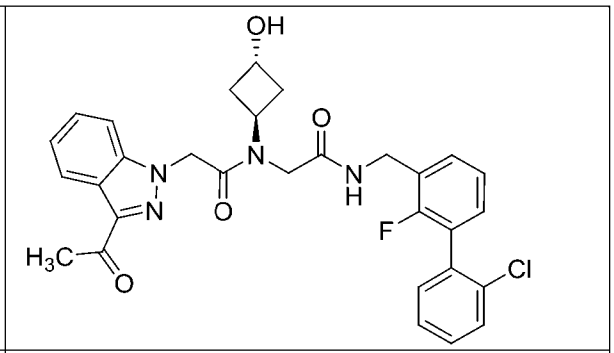


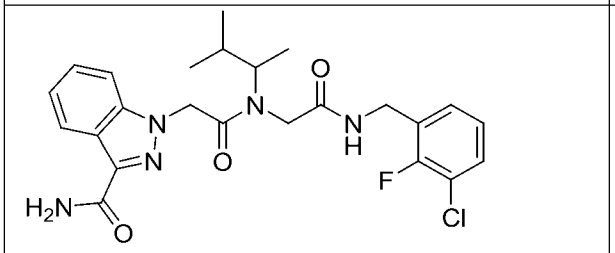


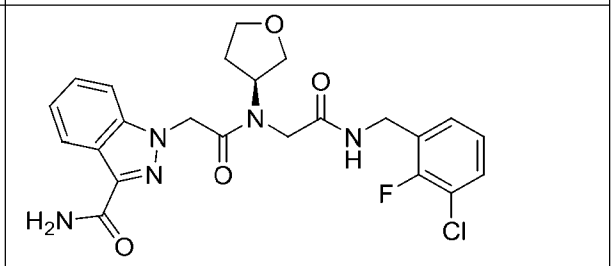


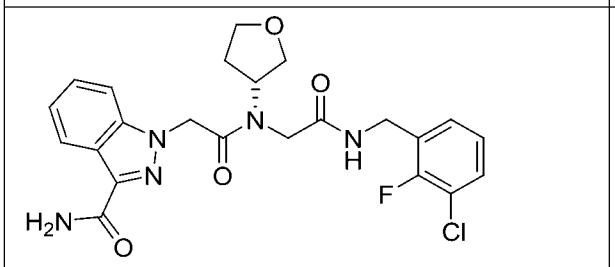


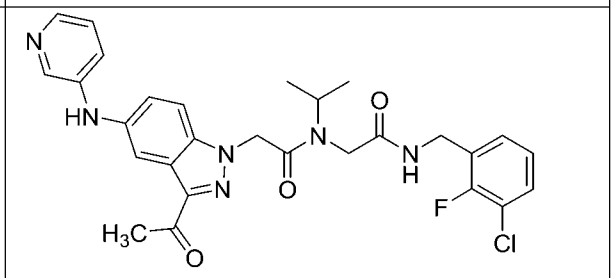


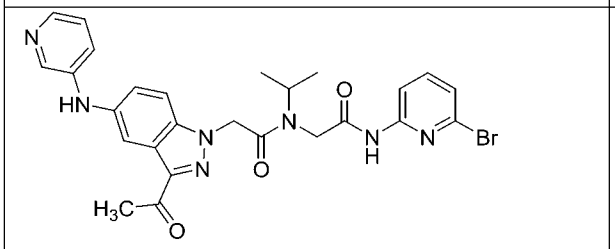


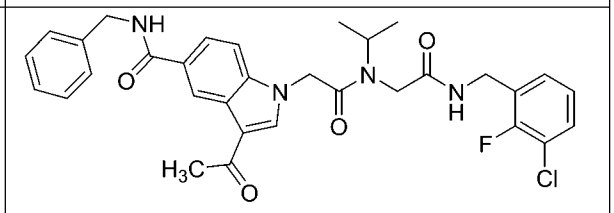


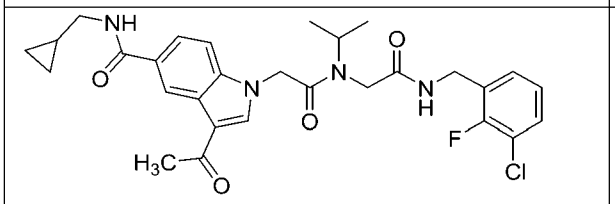


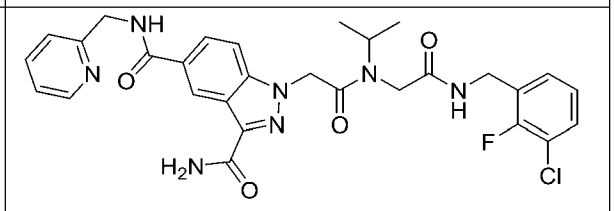


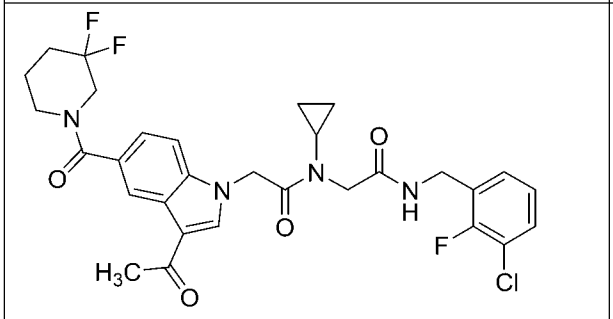


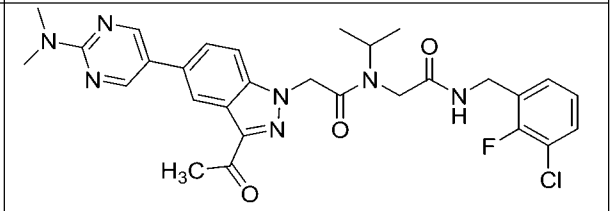


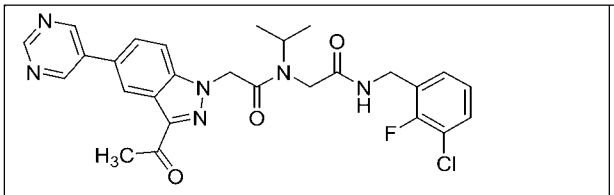


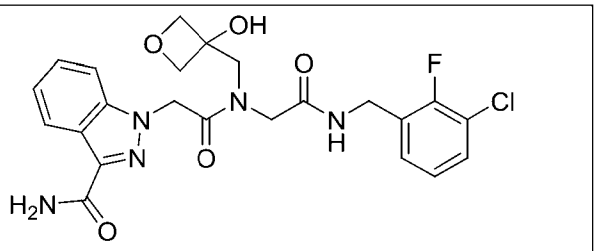


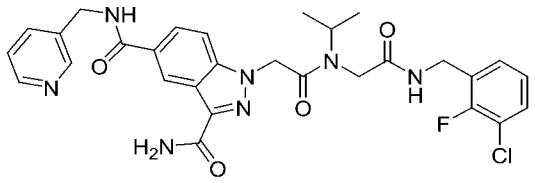


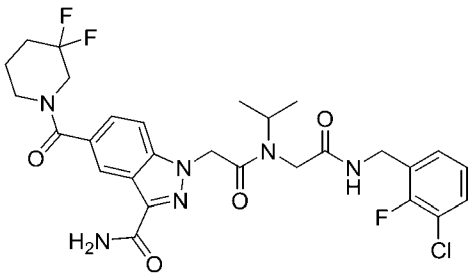


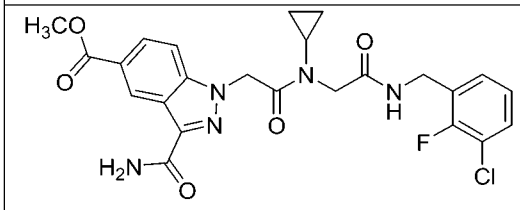


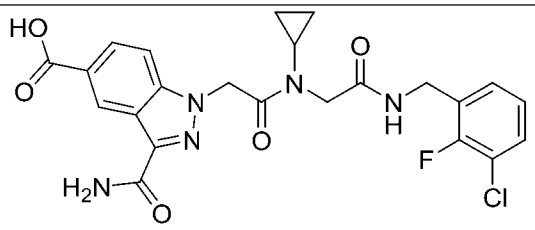


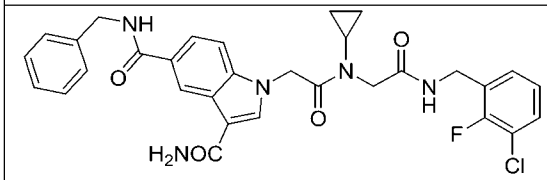


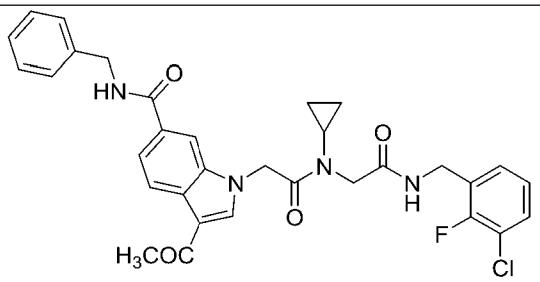


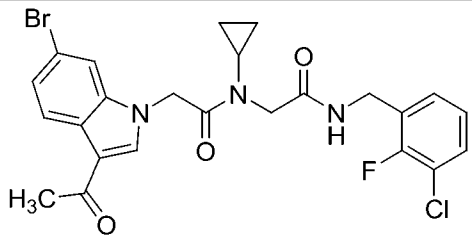


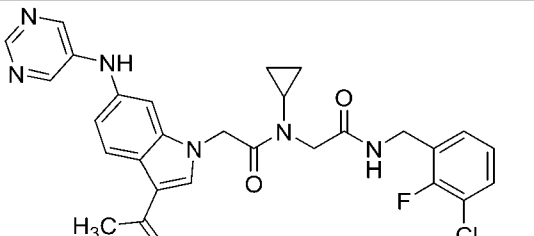


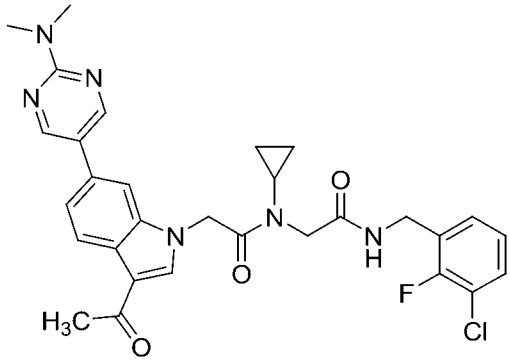


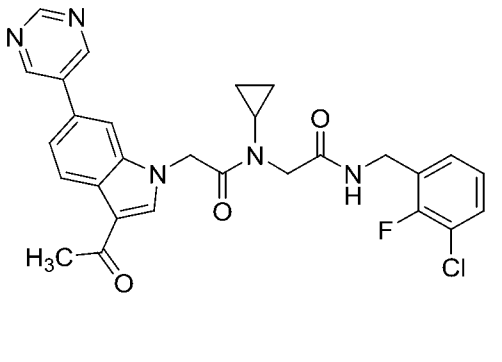


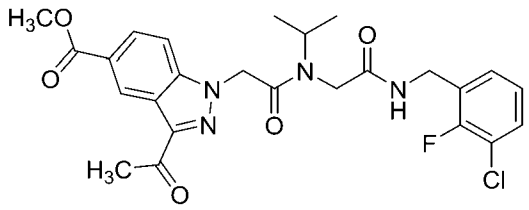
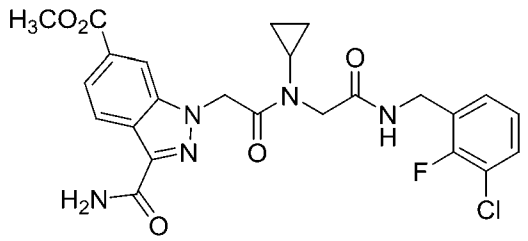
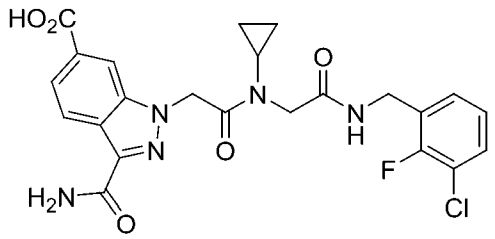
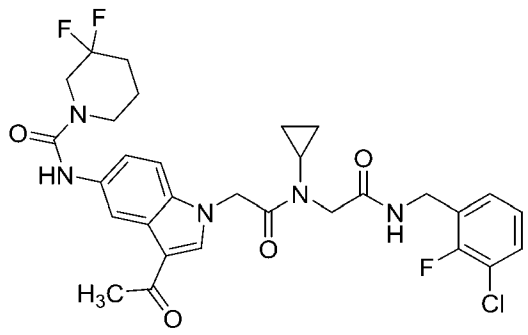
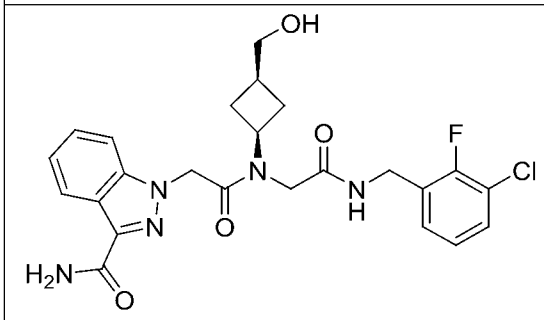
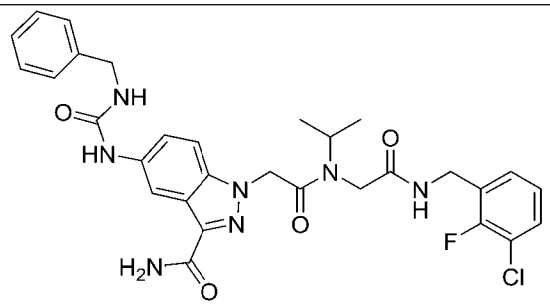
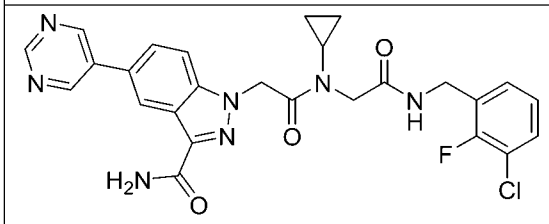
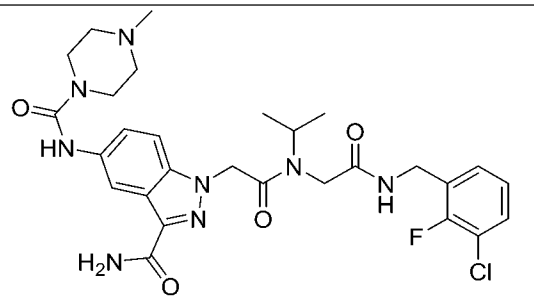
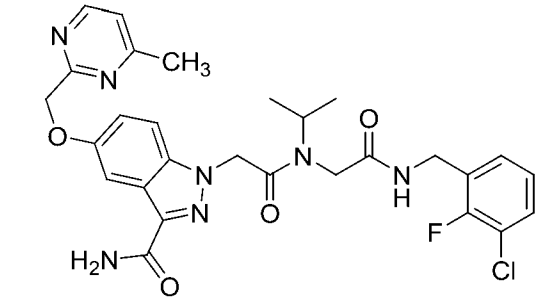
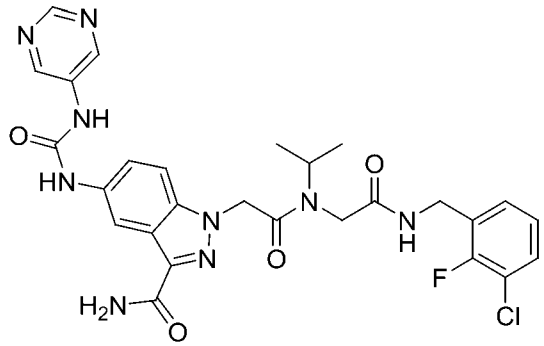


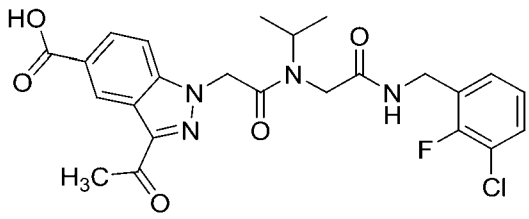


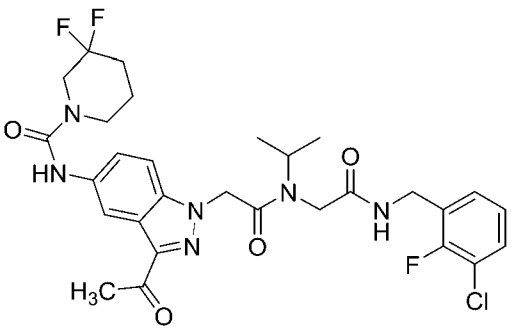


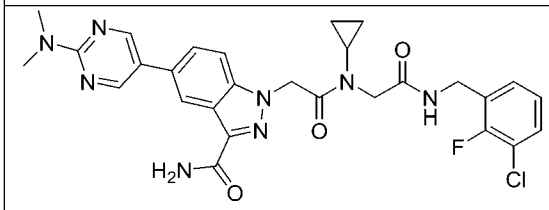


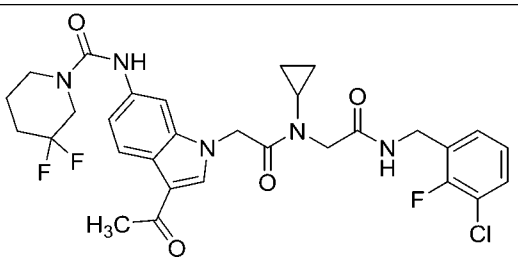


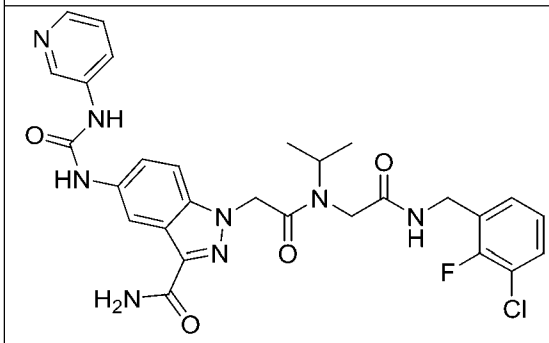
	
	
	
	
	

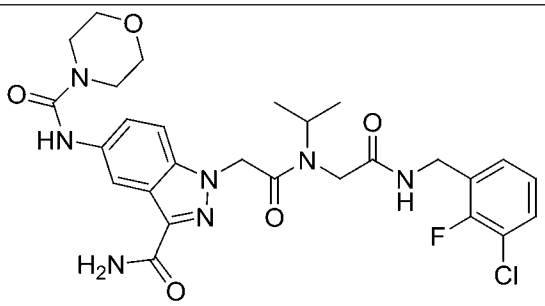


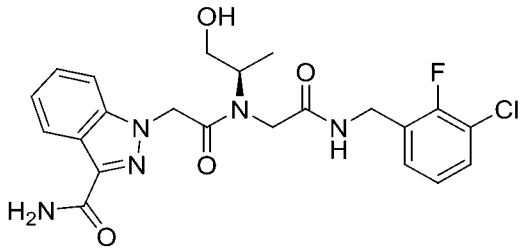


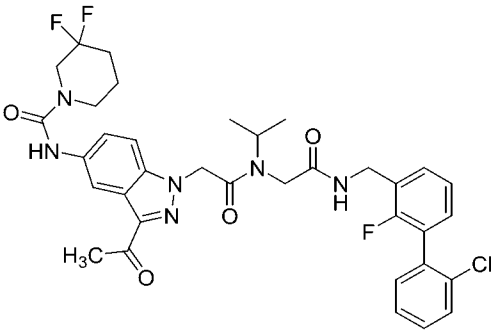


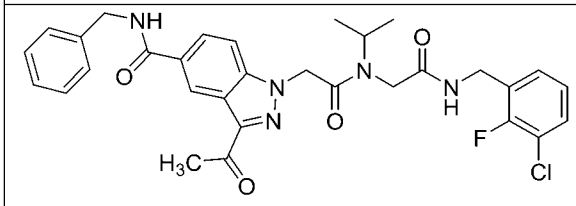


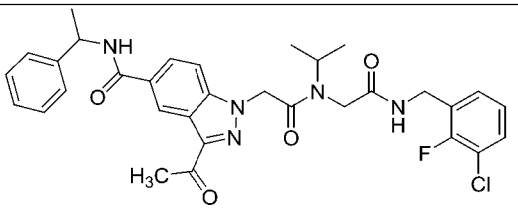


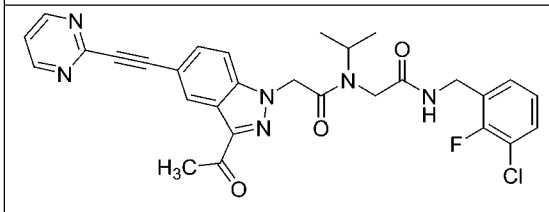


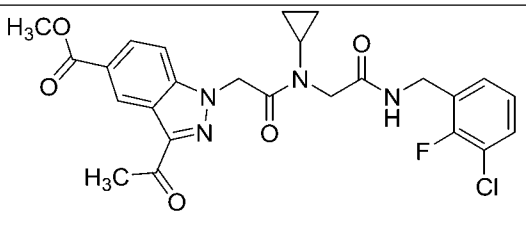


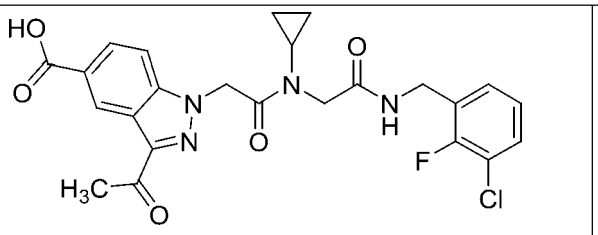


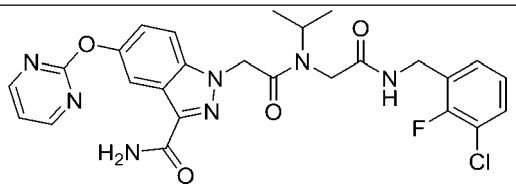


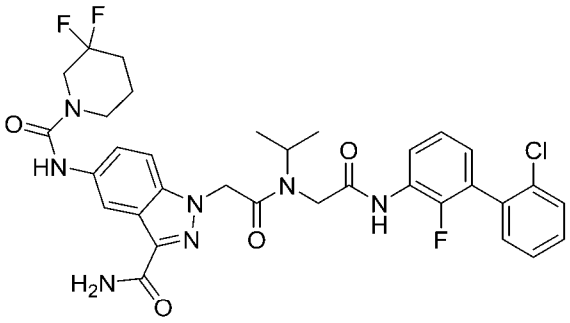


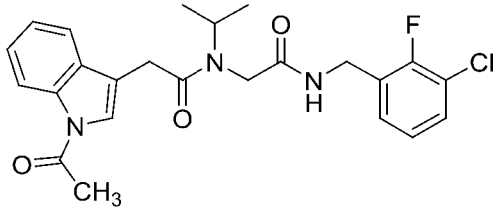


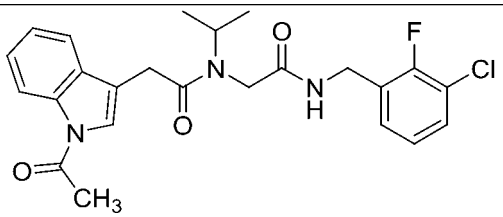


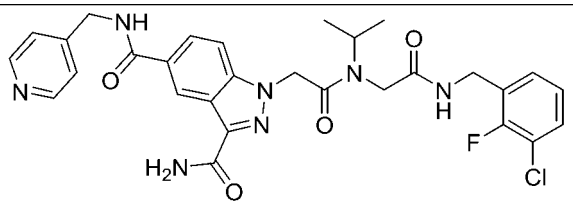


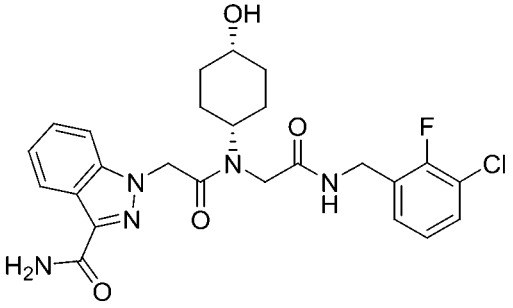


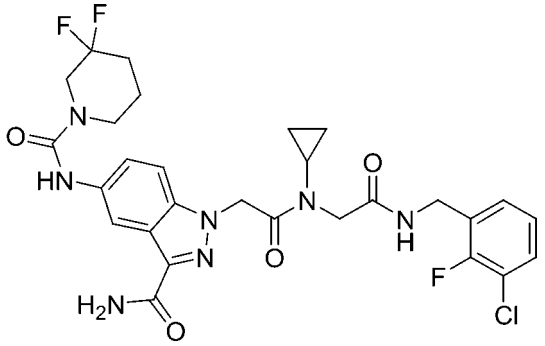


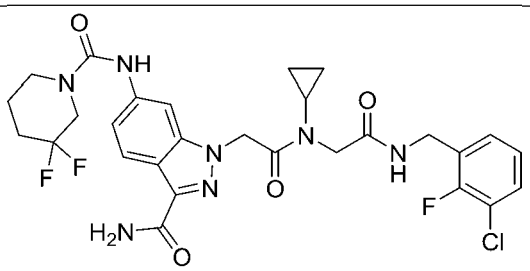


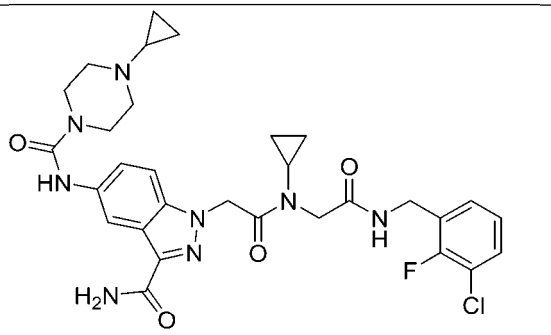


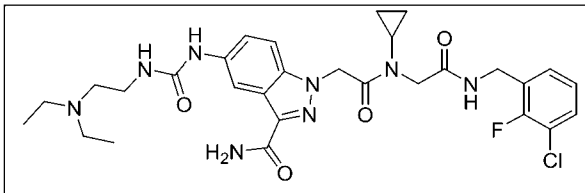


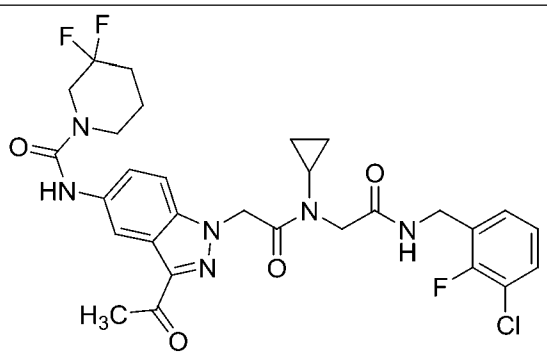


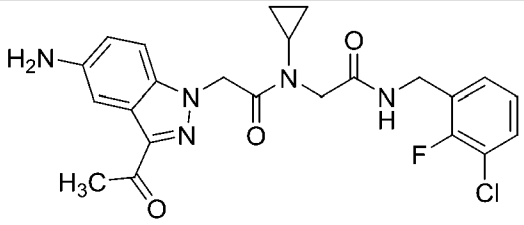


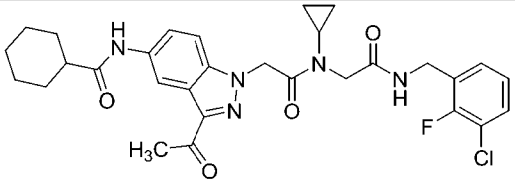


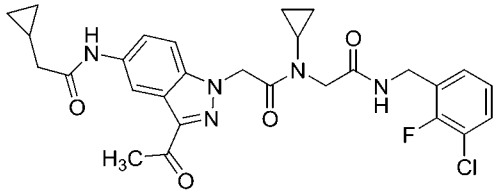


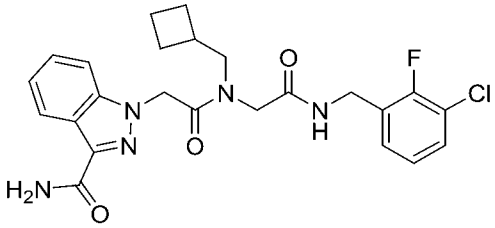


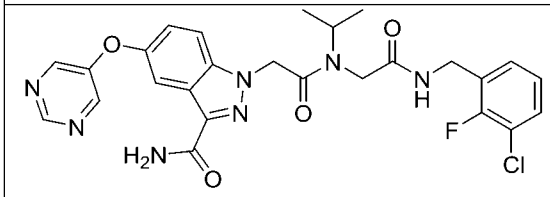


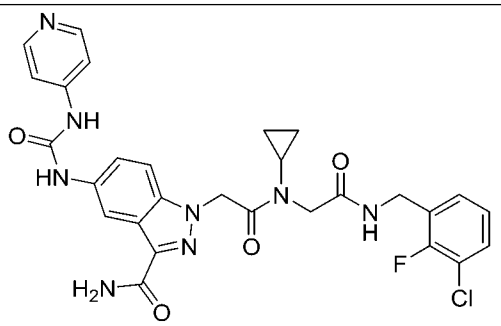


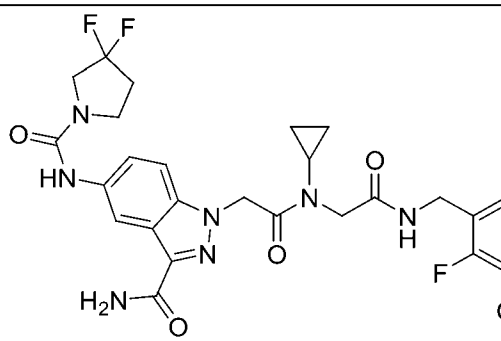


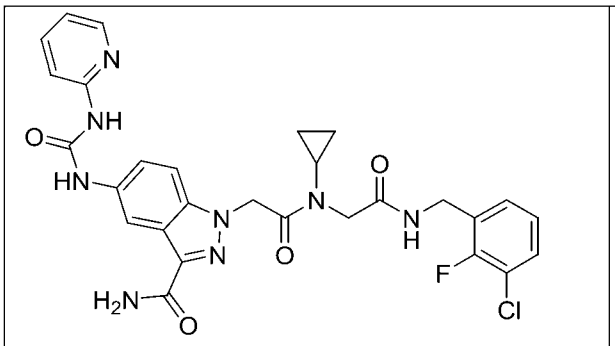


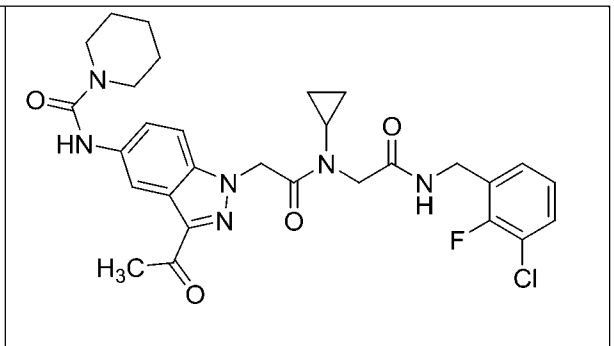


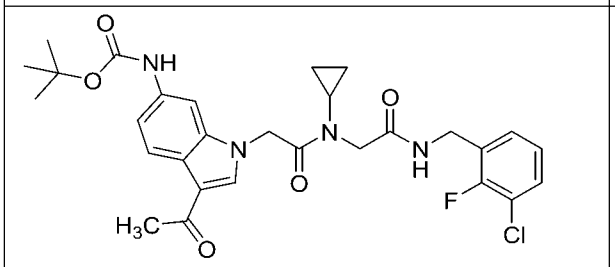


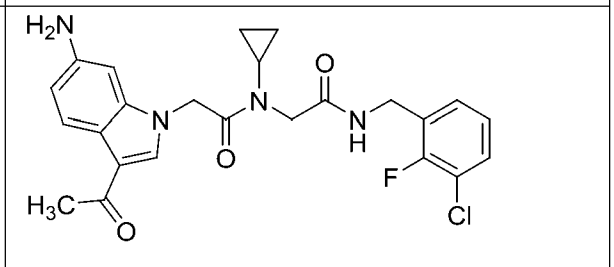


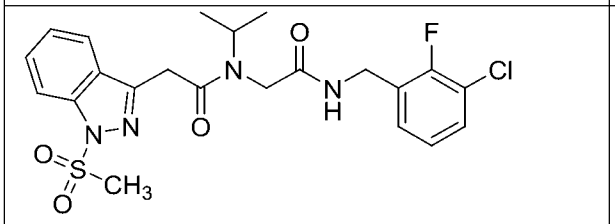


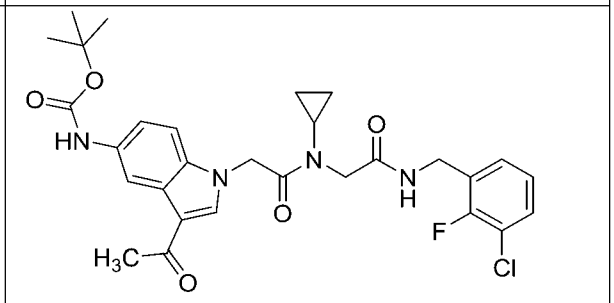


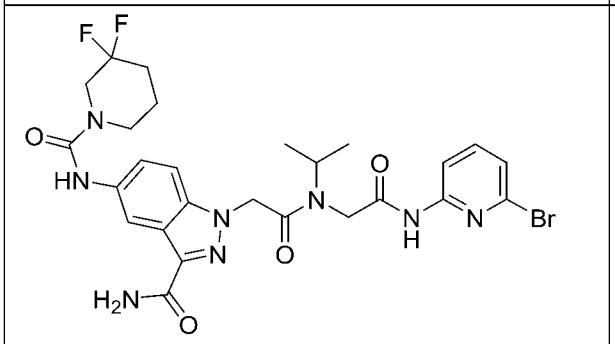


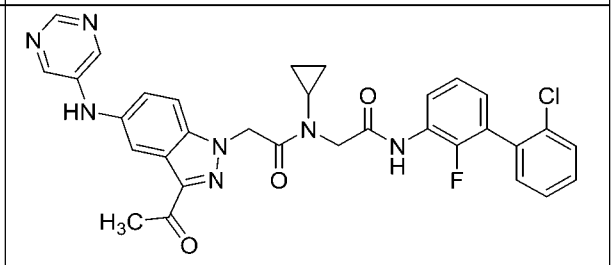


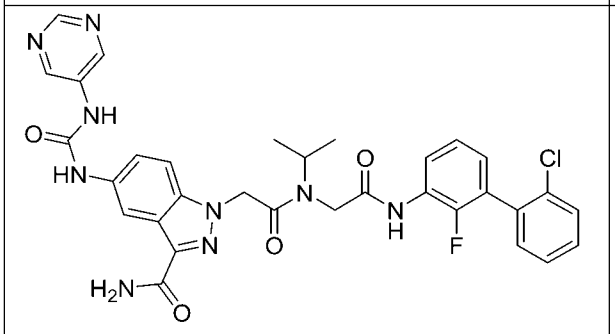


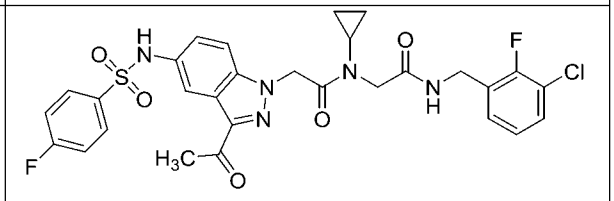


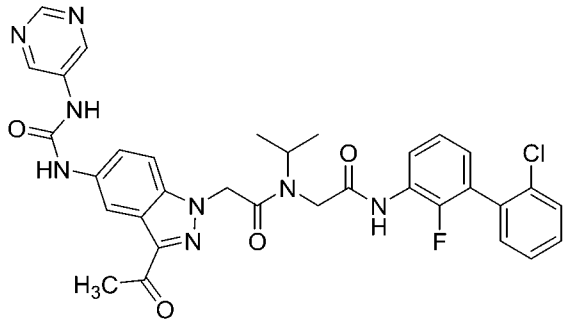


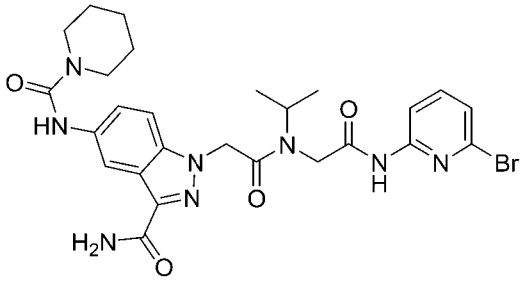


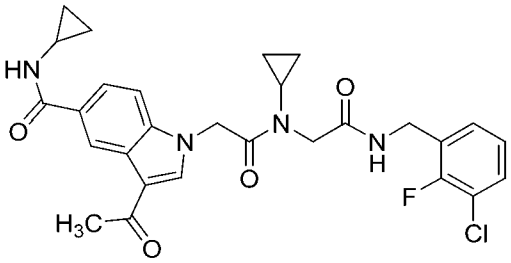


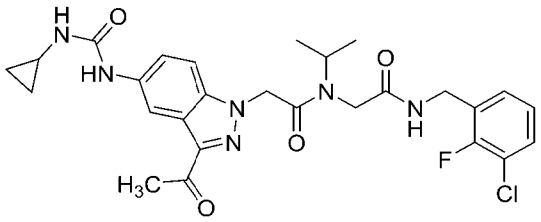


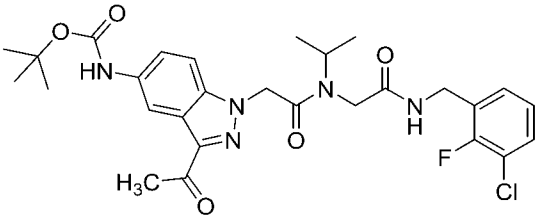


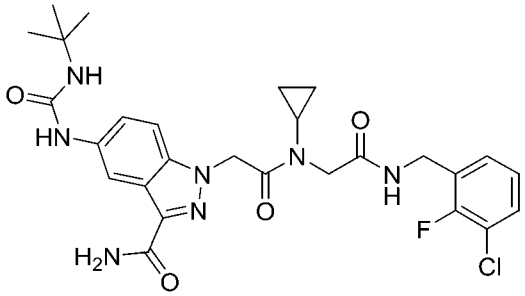


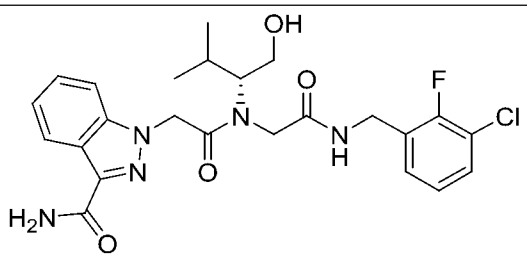


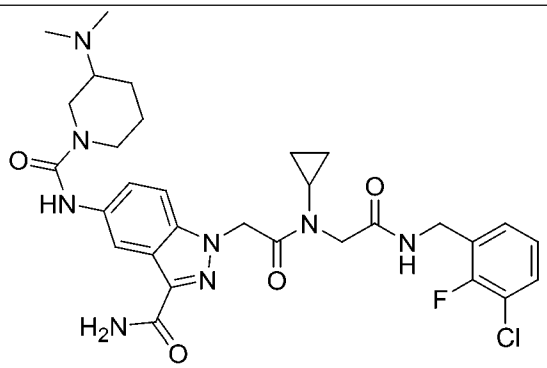


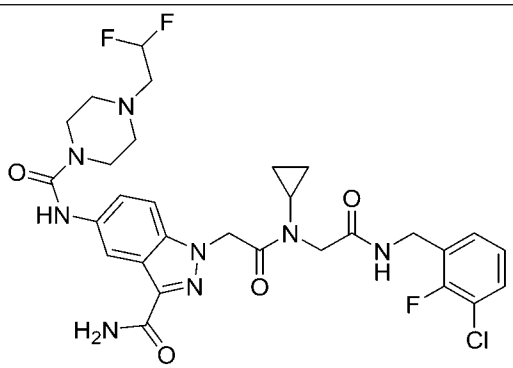


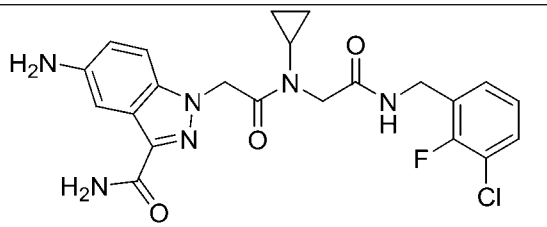


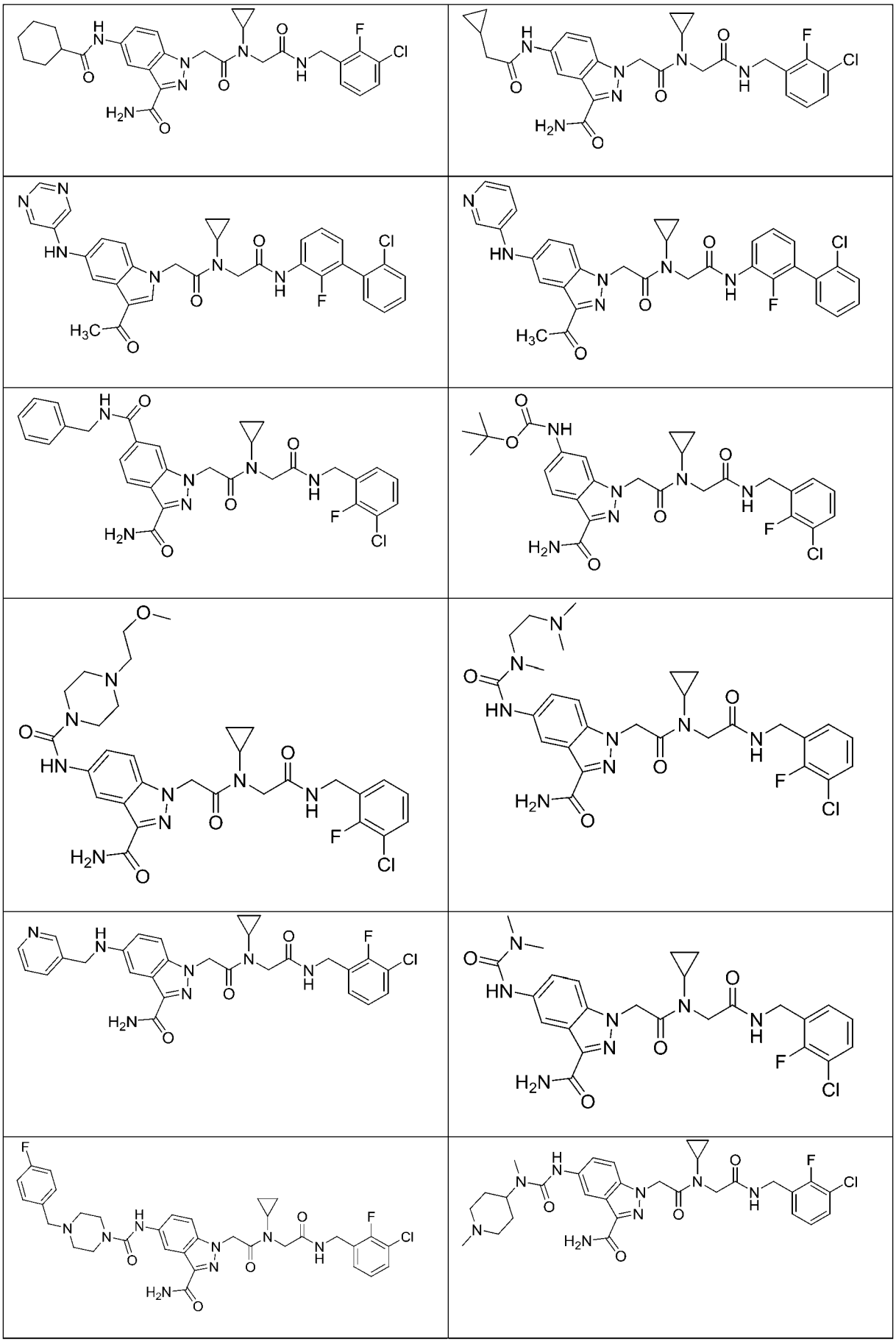


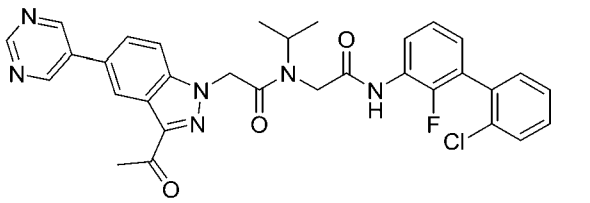


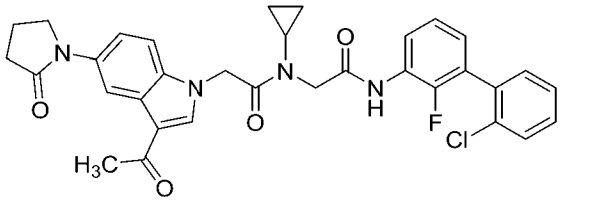


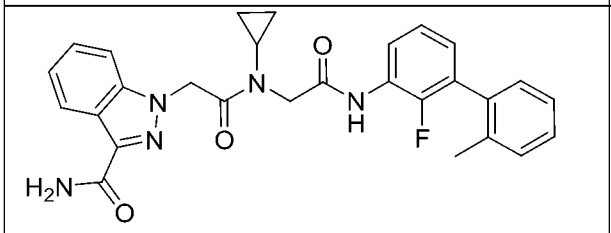


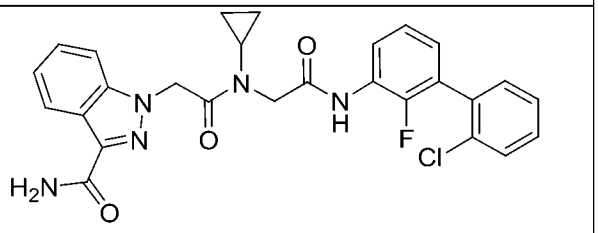


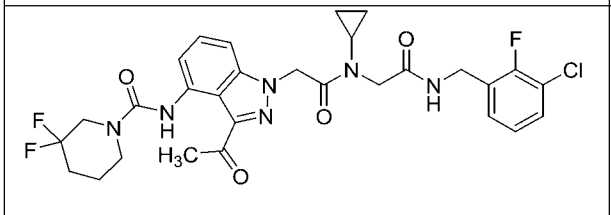


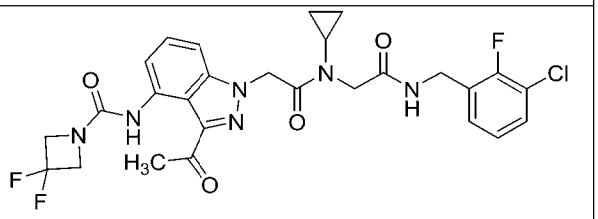


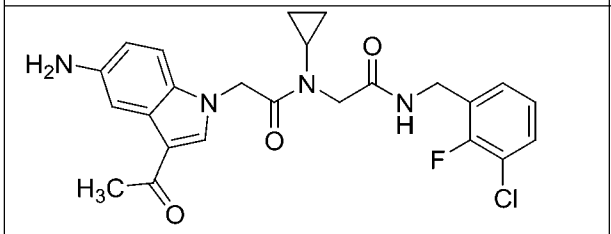


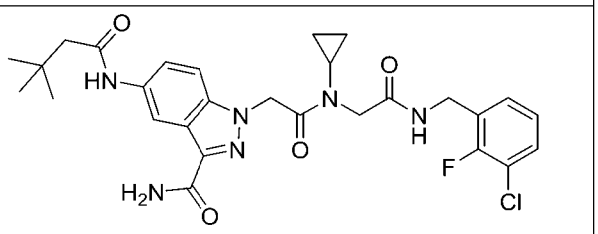


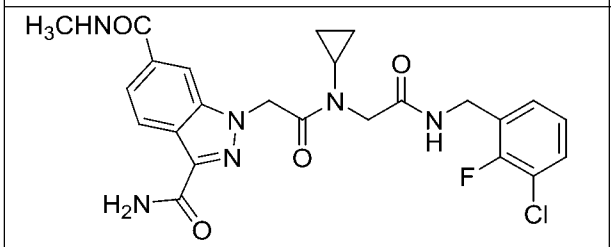


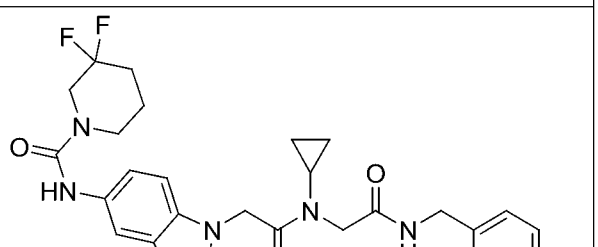


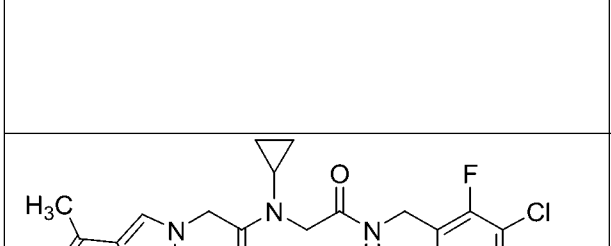


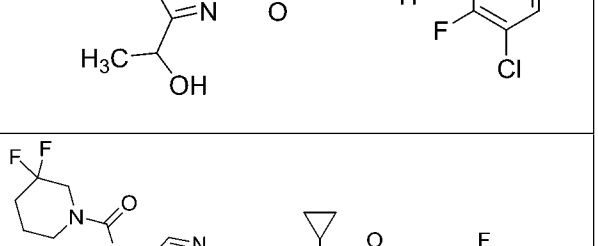


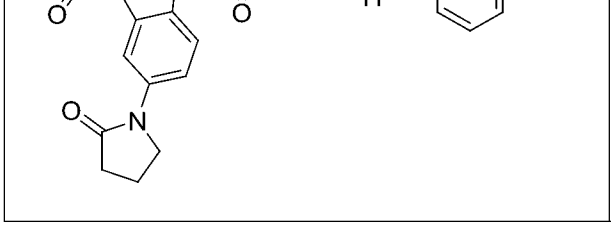


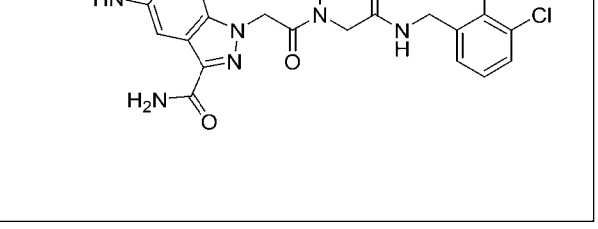


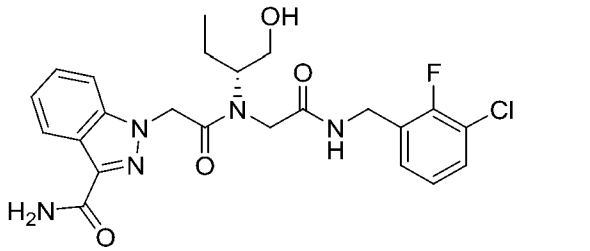


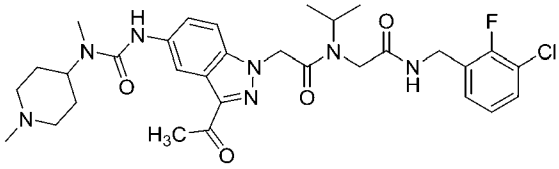


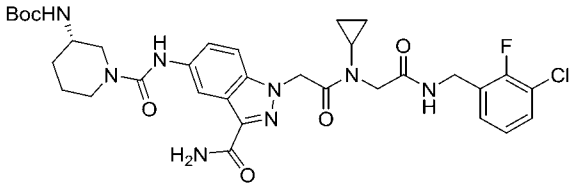


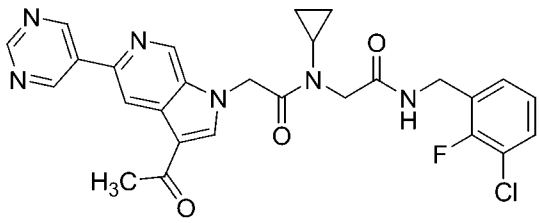


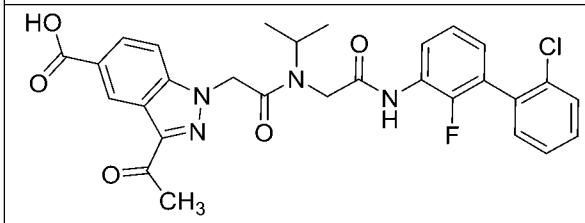


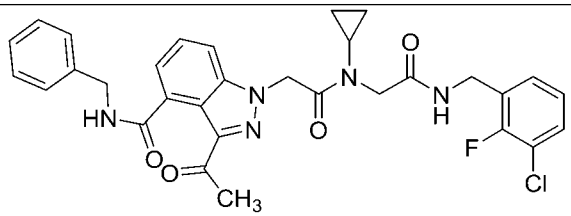


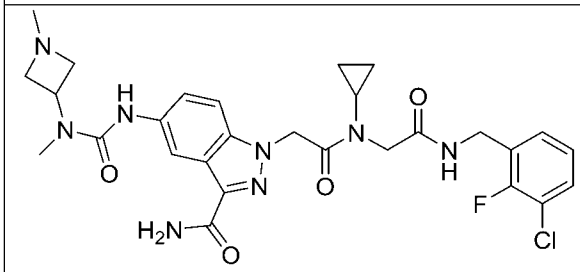


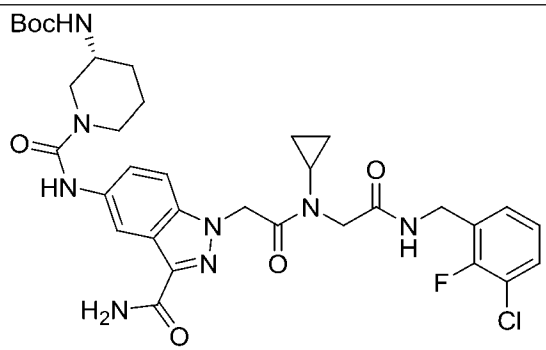


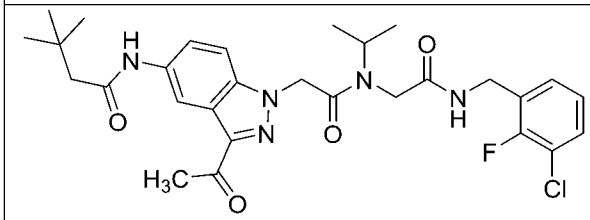


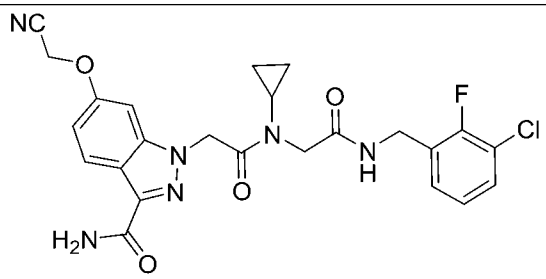


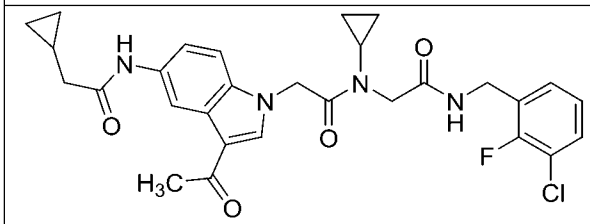


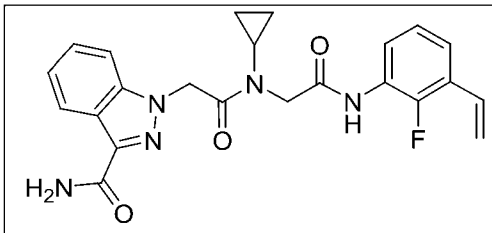


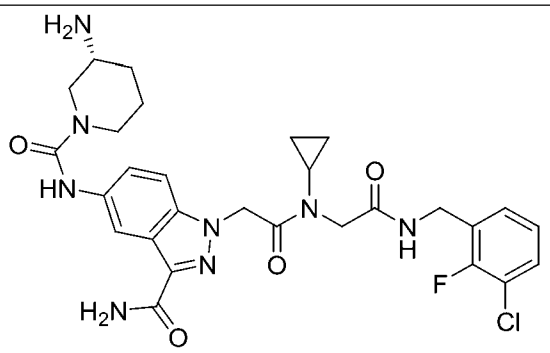


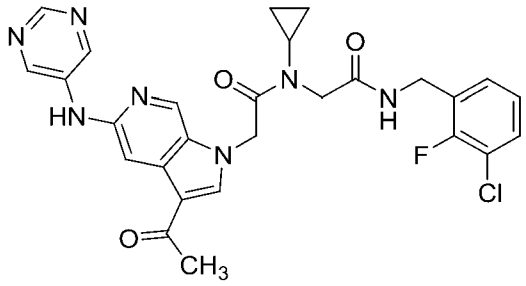


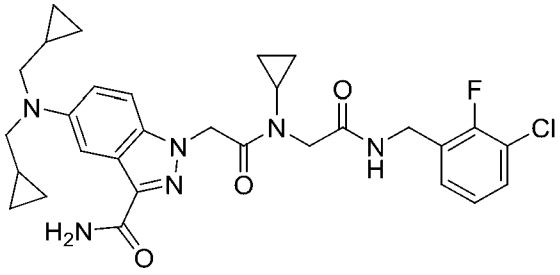


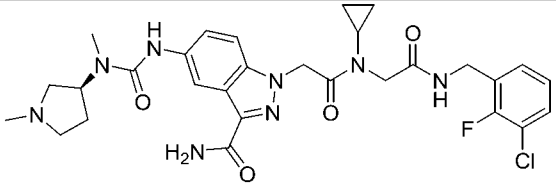


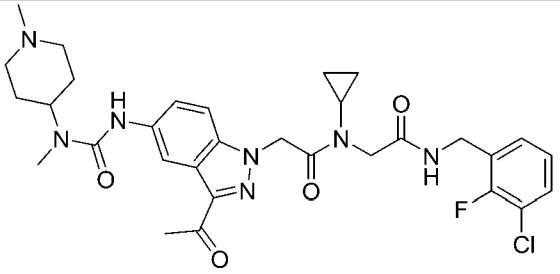


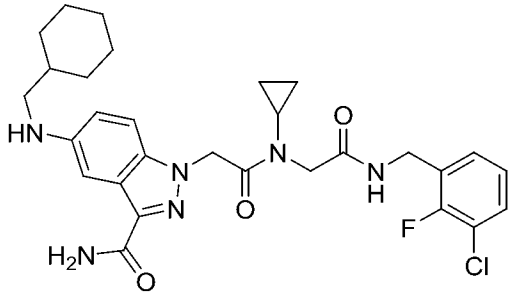


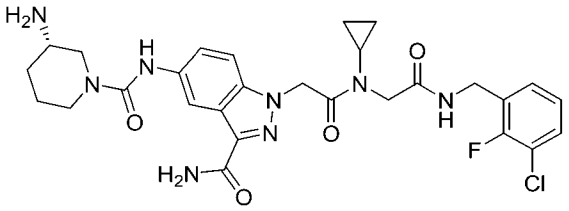


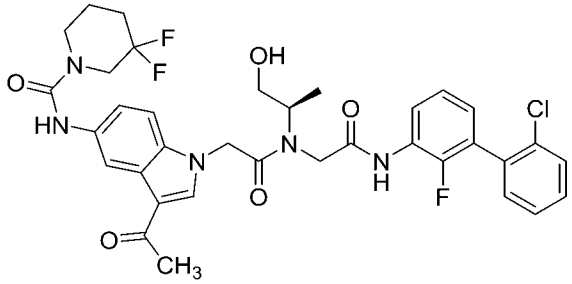


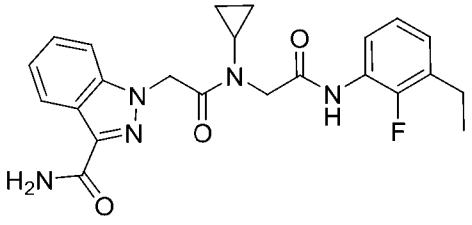


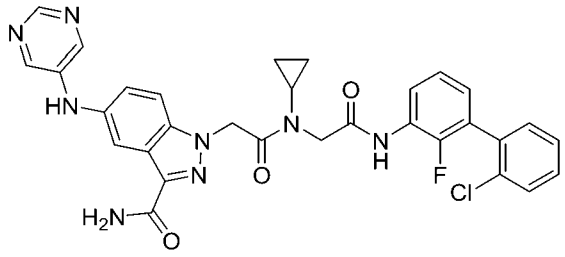
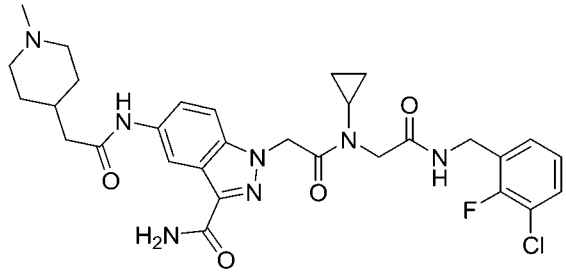
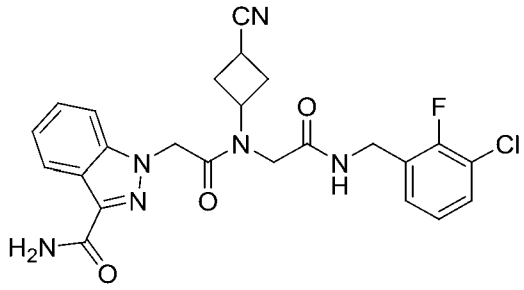
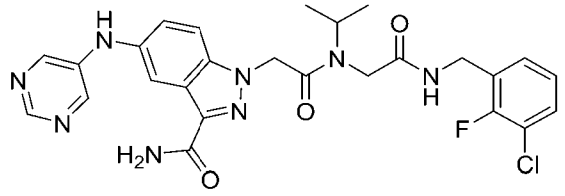
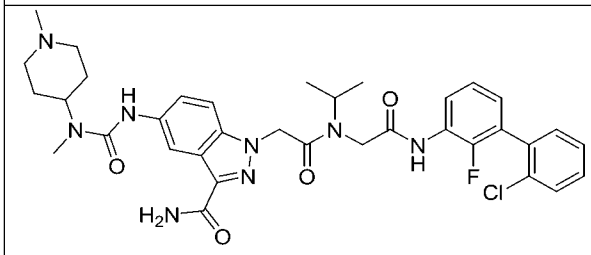
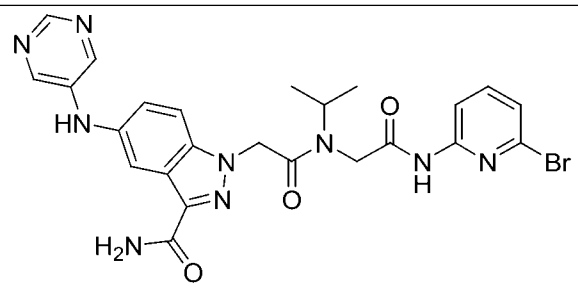
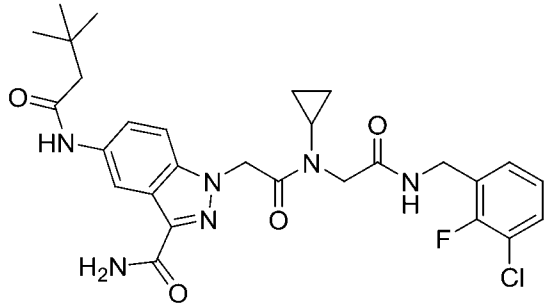
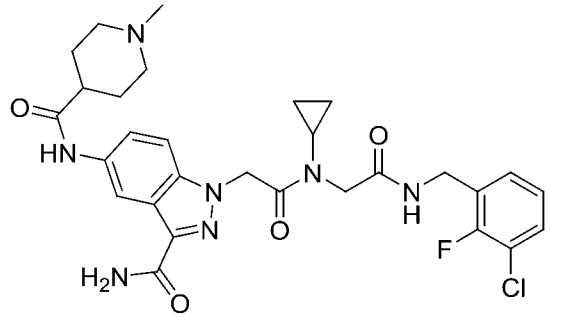
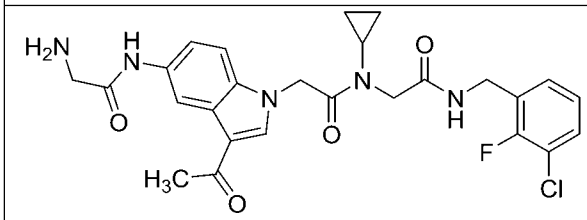
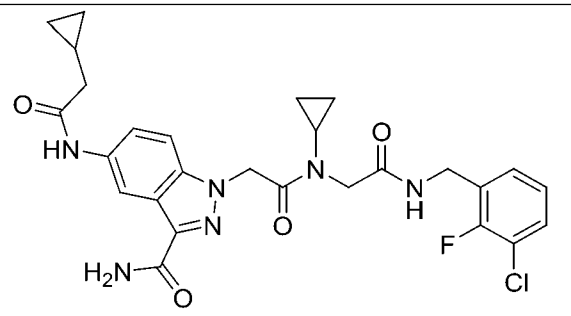


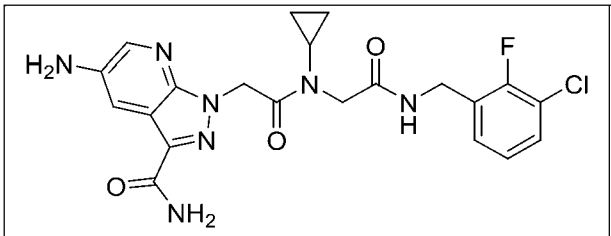


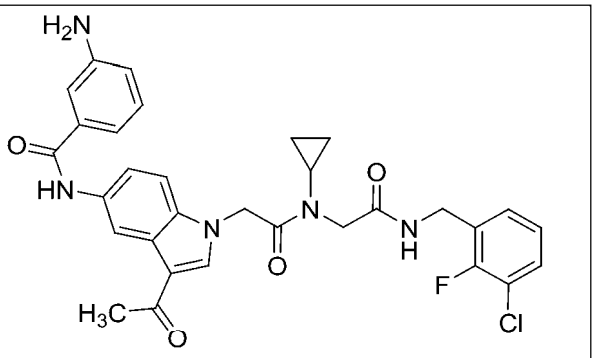


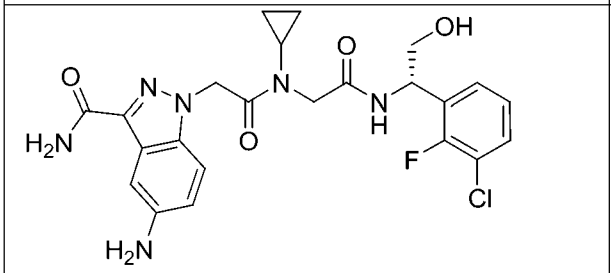


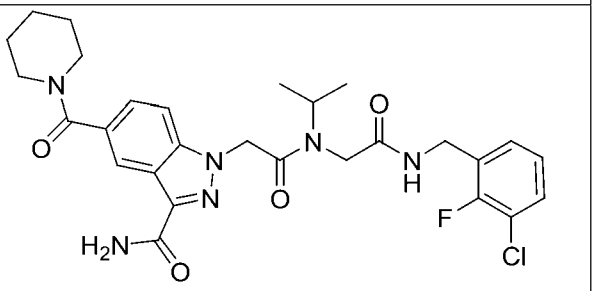


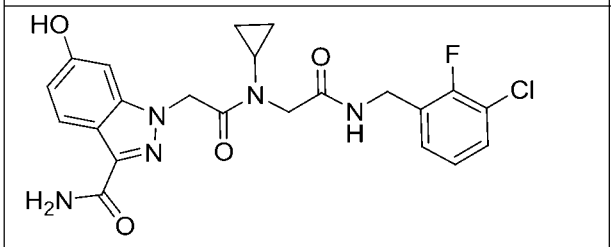
	
	
	
	
	

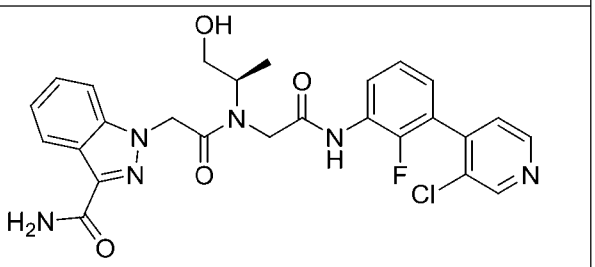


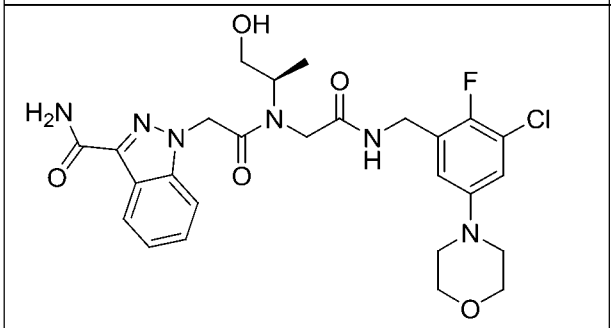


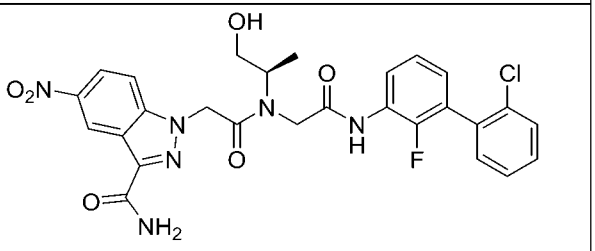


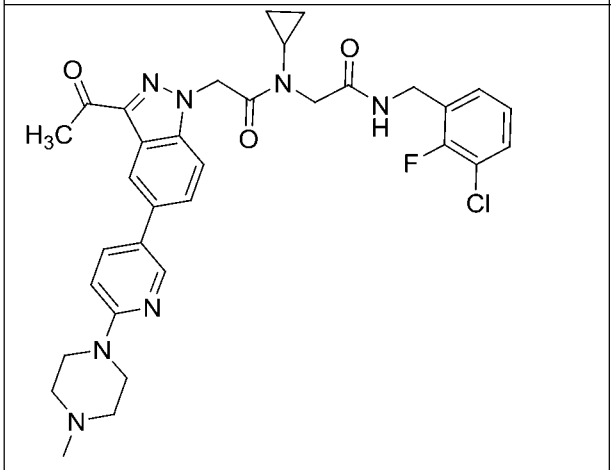


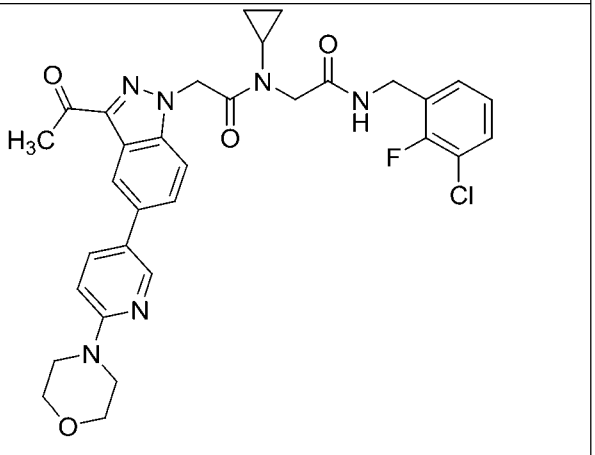


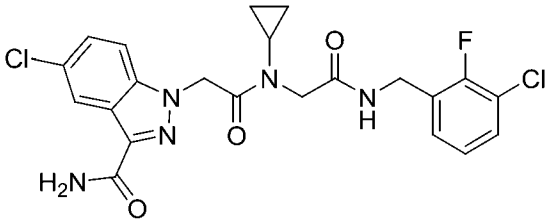


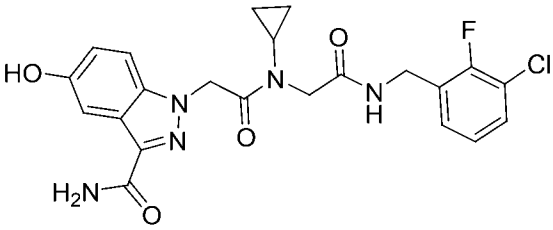


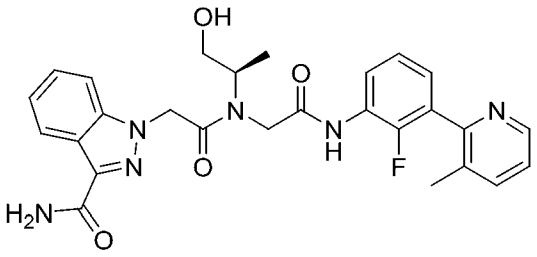


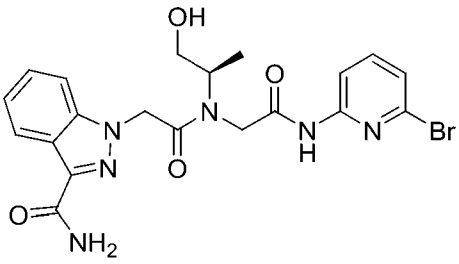


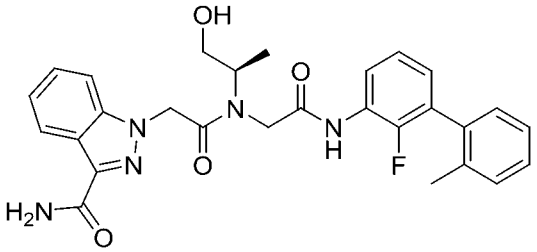


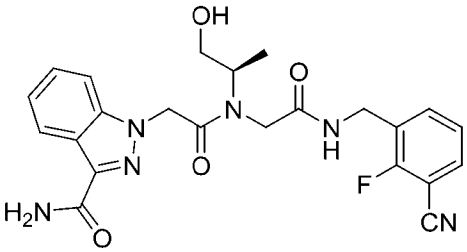


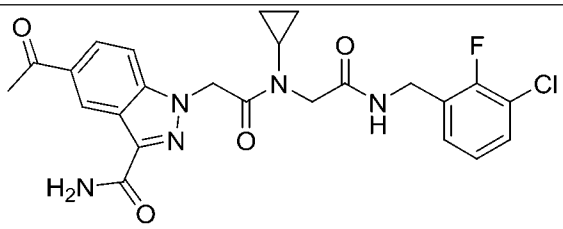


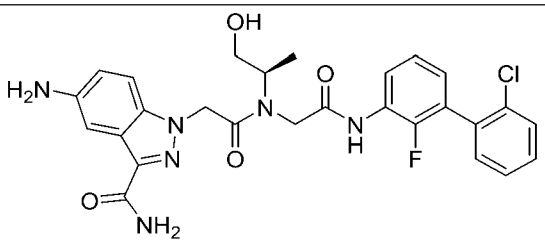


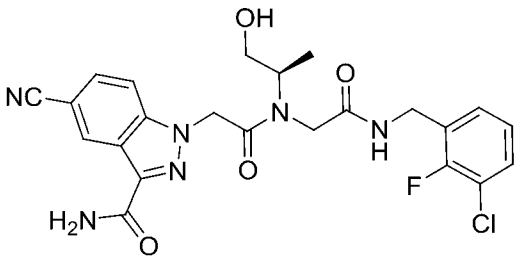


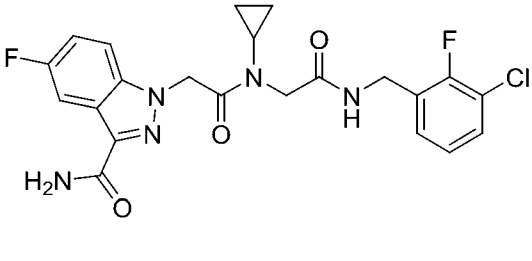


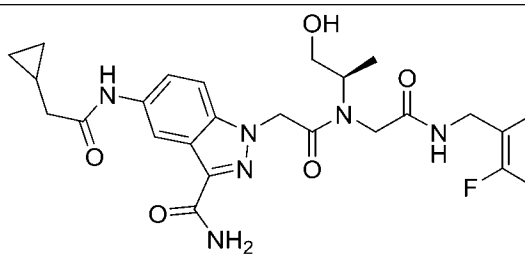


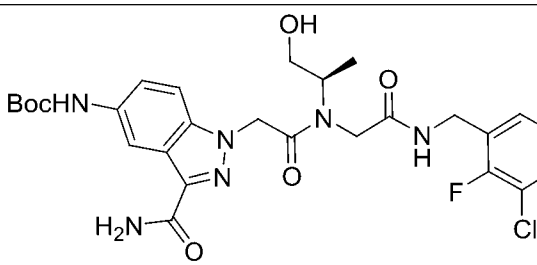


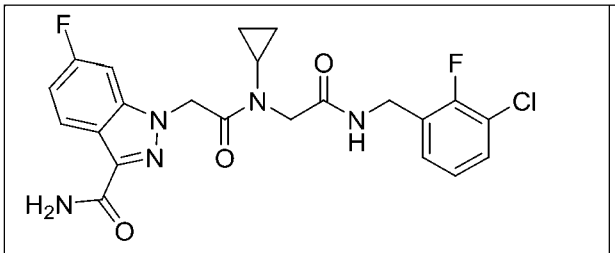
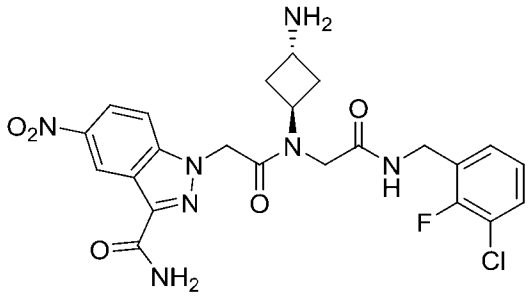
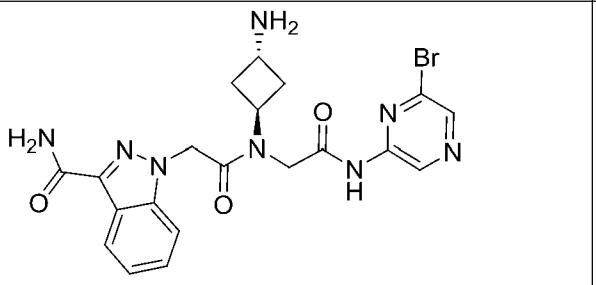
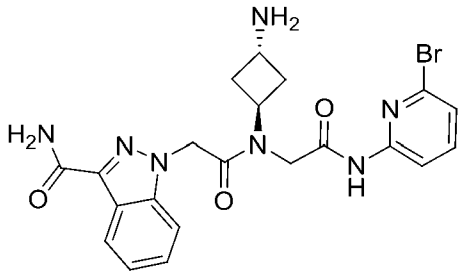
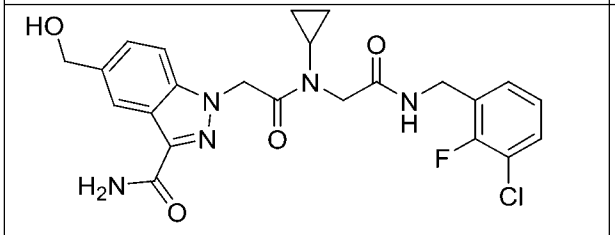
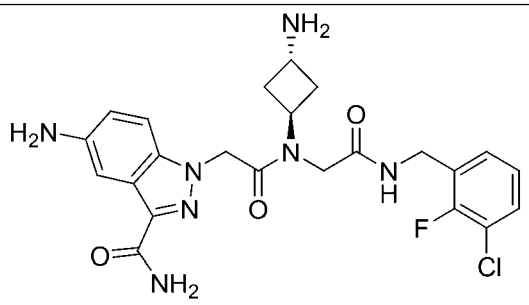
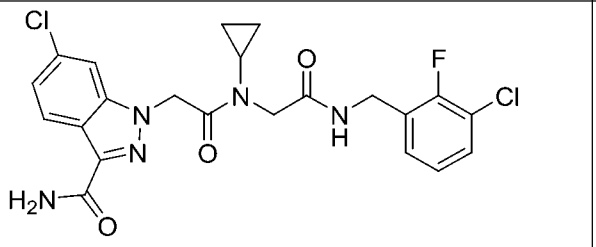
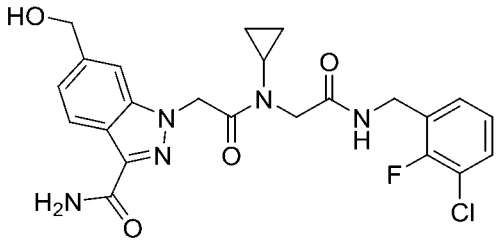
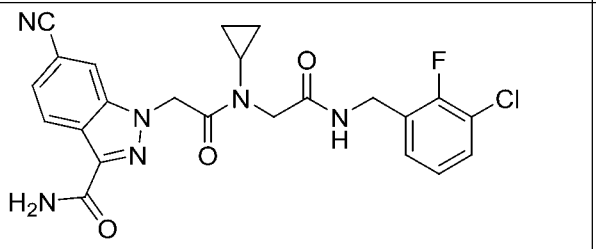
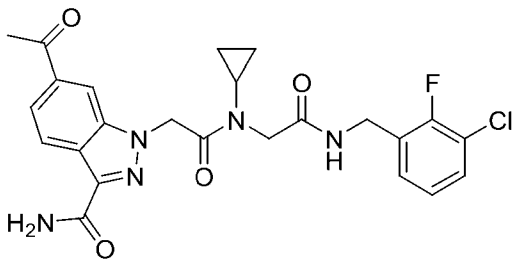
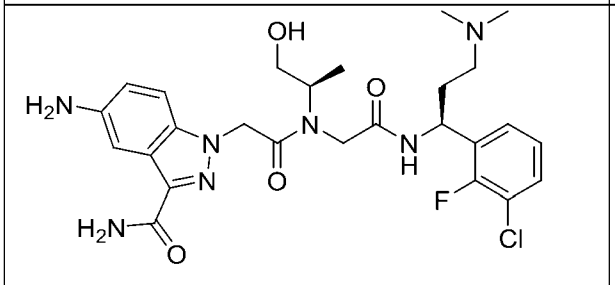
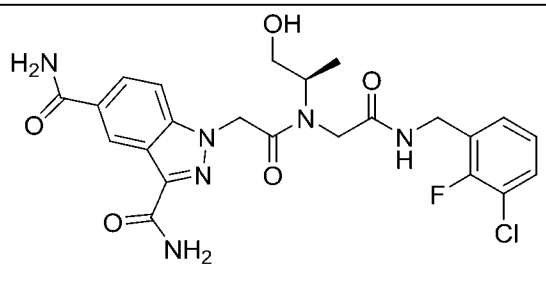


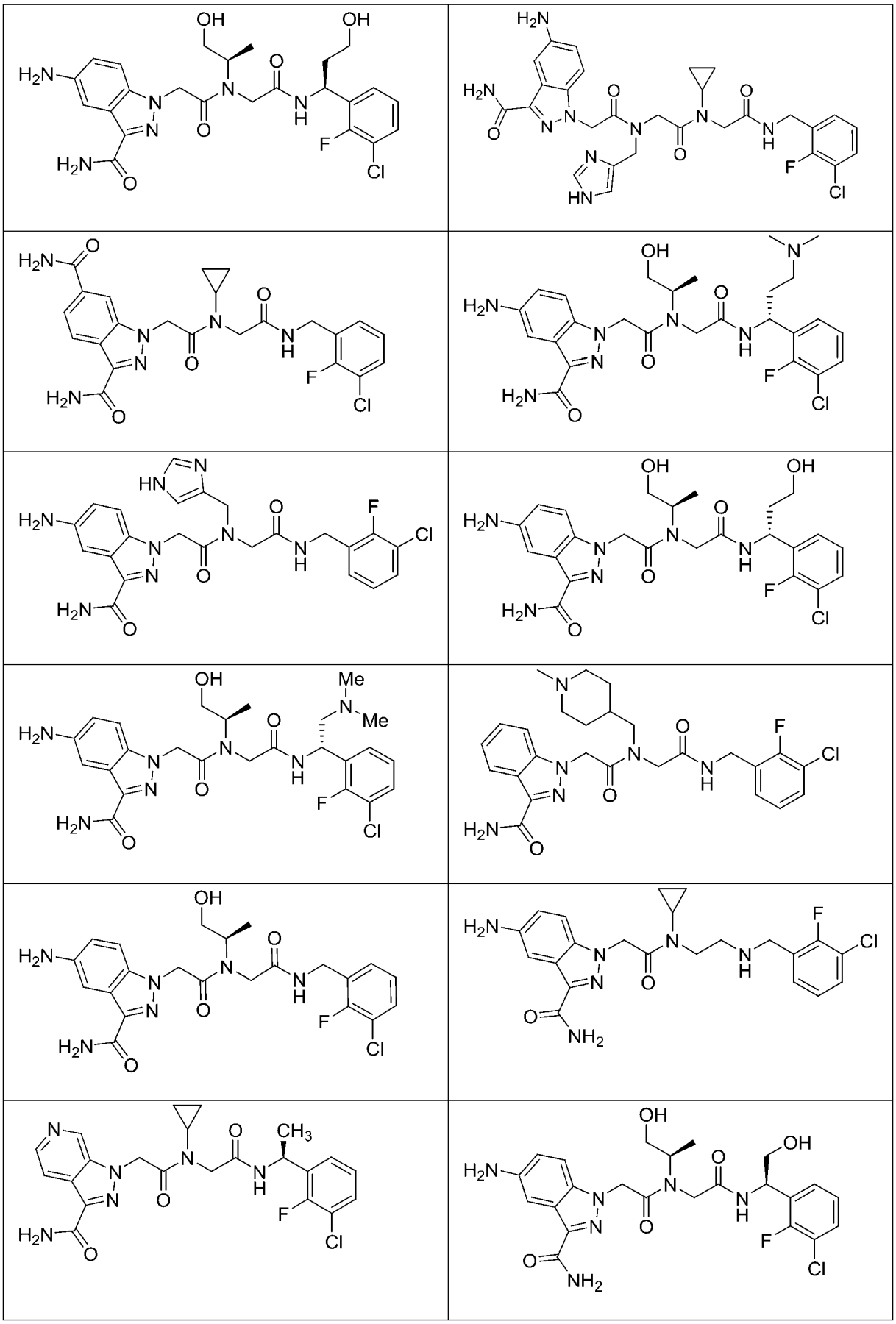










醫藥組成物

【0127】 本發明提供醫藥組成物，各自包含一或多種本發明之化合物及醫

藥學上可接受之載劑。在某些實施方案中，醫藥組成物包含本發明之化合物及醫藥學上可接受之載劑。在某些實施方案中，醫藥組成物包含複數種本發明之化合物及醫藥學上可接受之載劑。

【0128】 在某些實施方案中，本發明之醫藥組成物進一步包含除本發明之化合物以外之至少一種其他醫藥活性劑。至少一種其他醫藥活性劑可為適用於治療特徵為異常補體系統活性之疾病或病狀之藥劑。

【0129】 本發明之醫藥組成物可藉由組合一或多種本發明之化合物與醫藥學上可接受之載劑及視情況一或多種其他醫藥活性劑來製備。

使用方法

【0130】 本發明提供適用於治療或預防特徵為異常補體系統活性之疾病或病狀之化合物。

【0131】 在某些態樣中，本發明提供本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用作藥物。

【0132】 在某些態樣中，本發明提供治療或預防特徵為異常補體系統活性之疾病或病狀之方法。該方法包括向有需要之個體投予治療有效量之本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，藉此治療或預防特徵為異常補體系統活性之疾病或病狀之步驟。藉由降低個體之補體系統活性，特徵為異常補體系統活性之疾病或病狀得以治療。

【0133】 或者，在某些態樣中，本發明提供本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療特徵為異常補體系統活性之疾病或病狀。

【0134】 或者，在某些態樣中，本發明提供本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療特徵為異常補體系統活性之疾病或病狀之藥物。

【0135】 如本文所用之「特徵為異常補體系統活性之疾病或病狀」係指需要降低補體系統活性之任何疾病或病狀。舉例而言，可能需要在補體系統之不當活化或超活化之背景下降低補體系統活性。

【0136】 在某些實施方案中，特徵為異常補體系統活性之疾病或病狀為免疫病症。

【0137】 在某些實施方案中，特徵為異常補體系統活性之疾病或病狀為中樞神經系統之疾病。

【0138】 在某些實施方案中，特徵為異常補體系統活性之疾病或病狀為腎病。

【0139】 在某些實施方案中，特徵為異常補體系統活性之疾病或病狀為心血管疾病。

【0140】 在某些實施方案中，特徵為異常補體系統活性之疾病或病狀為神經退化性疾病或神經疾病。

【0141】 在某些實施方案中，特徵為異常補體系統活性之疾病或病狀選自由陣發性夜間血紅蛋白尿、非典型溶血尿毒癥候群、器官移植排斥反應、重症肌無力、視神經脊髓炎、膜增生性腎小球腎炎、緻密物沈積病、冷凝集素病及災難性抗磷脂症候群組成之群組。

【0142】 在某些實施方案中，疾病或病狀為陣發性夜間血紅蛋白尿。

【0143】 在某些實施方案中，疾病或病狀為非典型溶血尿毒癥候群。

【0144】 在某些實施方案中，疾病或病狀為器官移植排斥反應。

【0145】 在某些實施方案中，疾病或病狀為重症肌無力。

【0146】 在某些實施方案中，疾病或病狀為視神經脊髓炎。

【0147】 在某些實施方案中，疾病或病狀為膜增生性腎小球腎炎。

【0148】 在某些實施方案中，疾病或病狀為緻密物沈積病。

【0149】 在某些實施方案中，疾病或病狀為冷凝集素病。

【0150】 在某些實施方案中，疾病或病狀為災難性抗磷脂症候群。

【0151】 在其他實施方案中，特徵為異常補體系統活性之疾病或病狀為成人呼吸窘迫症候群、心肌梗塞、肺部炎症、超急性排斥反應(移植排斥反應)、敗血症、心肺分流、灼傷、哮喘、再狹窄、多器官功能障礙症候群、格林-巴厘症候群(Guillain-Barré syndrome)、出血性休克、陣發性夜間血紅蛋白尿、腎小球腎炎、全身性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、不育、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、器官排斥反應(移植)、重症肌無力、多發性硬化症、血小板儲存或血液透析。

調配、投藥途徑及給藥

【0152】 本發明之化合物可調配成醫藥組成物且以適於所選投藥途徑之多種形式投予哺乳動物宿主，諸如人類患者，該投藥途徑例如經口或非經腸、藉由靜脈內、腹膜內、肌肉內、局部或皮下途徑。其他投藥途徑亦由本發明所涵蓋。

【0153】 因此，本發明化合物可與醫藥學上可接受之媒劑，諸如惰性稀釋劑或可同化之可食用載劑組合全身，例如經口投予。其可封入硬或軟殼明膠膠囊中，可壓製成錠劑，或可與患者膳食之食物直接合併。對於經口治療性投藥，活性化合物可與一或多種賦形劑組合且以可攝取錠劑、經頰錠劑、糖錠、膠囊、酏劑、懸浮液、糖漿、糯米紙及其類似物之形式使用。該等組成物及製劑應含有至少 0.1%之活性化合物。組成物及製劑之百分比當然可變化且可適宜地介於給定單位劑型之重量的約 2%與約 60%之間。該等治療上適用之組成物中活性化合物之量為將獲得有效劑量水準之量。

【0154】 錠劑、糖錠、丸劑、膠囊及其類似物亦可含有以下稀釋劑及載劑：黏合劑，諸如黃蓍膠、阿拉伯膠、玉米澱粉或明膠；賦形劑，諸如磷酸二鈣；崩解劑，諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、褐藻酸及其類似物；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂；及甜味劑，諸如蔗糖、果糖、乳糖或阿斯巴甜糖；或可添加調味劑，諸如薄荷、冬青油或櫻桃調味劑。當單位劑型為膠囊時，其除上述類型之物質以外可含有液體載劑，諸如植物油或聚乙二醇。各種其他物質可作為包衣存在或以其他方式修飾固體單位劑型之實體形式。舉例而言，錠劑、丸劑或膠囊可用明膠、蠟、蟲膠或糖及其類似物包覆。糖漿或酏劑可含有活性化合物、作為甜味劑之蔗糖或果糖、作為防腐劑之對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、諸如櫻桃或橙調味劑之染料及調味劑。當然，製備任何單位劑型中所用之任何物質應為醫藥學上可接受的且以所採用之量實質上無毒。另外，活性化合物可併入持續釋放製劑及裝置中。

【0155】 活性化合物亦可藉由輸注或注射靜脈內或腹膜內投予。活性化合物或其鹽之溶液可在水或生理學上可接受之水溶液中製備，視情況與無毒介面活性劑混合。分散液亦可在甘油、液體聚乙二醇、三醋精及其混合物中及油中

製備。在儲存及使用之一般條件下，此等製劑含有防腐劑以防止微生物生長。

【0156】 適合於注射或輸注之醫藥劑型可包括無菌水溶液或分散液或包含適於即時製備無菌可注射或可輸注溶液或分散液之活性成分之無菌粉末，視情況囊封於脂質體中。在所有情況下，最終劑型應為無菌、流體且在製造及儲存條件下穩定。液體載劑或媒劑可為溶劑或液體分散介質，其包含例如水、乙醇、多元醇(例如，甘油、丙二醇、液體聚乙二醇及其類似物)、植物油、無毒甘油酯及其適合之混合物。適當流動性可例如藉由形成脂質體、在分散液之情況下藉由維持所需粒度、或藉由使用介面活性劑來維持。防止微生物作用可由各種抗細菌及抗真菌劑實現，例如，對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞(thimerosal)及其類似物。在許多情況下，將較佳包括等張劑，例如，糖、緩衝劑或氯化鈉。可注射組成物之延長吸收可藉由在組成物中使用延遲吸收之試劑，例如單硬脂酸鋁及明膠來實現。

【0157】 無菌可注射溶液係藉由將所需量之活性化合物與上文所列舉之多種其他成分一起根據需要併入適當溶劑中，繼而過濾滅菌來製備。在用於製備無菌可注射溶液之無菌粉末之情況下，製備方法可包括真空乾燥及冷凍乾燥技術，此得到存在於先前無菌過濾之溶液中之活性成分加上任何其他所需成分之粉末。

【0158】 對於局部投藥，本發明化合物可依純形式施用，亦即，當其為液體時。然而，一般將需要將其與可為固體或液體之皮膚學上可接受之載劑組合作為組成物或調配物投予皮膚。

【0159】 適用之固體載劑包括細粉狀固體，諸如滑石、黏土、微晶纖維素、二氧化矽、氧化鋁及其類似物。適用之液體載劑包括水、醇或二醇或水-醇/二醇摻合物，其中本發明化合物可在有效水準下溶解或分散，視情況藉助於無毒介面活性劑。可添加諸如香料及其它抗微生物劑之佐劑以使特性最佳化用於給定用途。所得液體組成物可自吸收墊施用，用於浸漬繃帶及其它敷料，或使用泵型或氣霧劑噴射器噴射至受影響區域上。

【0160】 諸如合成聚合物、脂肪酸、脂肪酸鹽及酯、脂肪醇、經修飾之纖維素或經修飾之礦物材料之增稠劑亦可與液體載劑一起採用以形成可塗抹之糊

劑、凝膠、軟膏、皂及其類似物，用於直接施用至受試者之皮膚。

【0161】 可用於將本發明之化合物傳遞至皮膚之適用皮膚學組成物之實例在此項技術中已知；例如，參見 Jacquet 等人(美國專利第 4,608,392 號；以引用的方式併入本文中)、Geria(美國專利第 4,992,478 號；以引用的方式併入本文中)、Smith 等人(美國專利第 4,559,157 號；以引用的方式併入本文中)及 Wortzman(美國專利第 4,820,508 號；以引用的方式併入本文中)。

【0162】 本發明之化合物之適用劑量可至少初始地藉由在動物模型中比較其試管內活性與活體內活性來確定。將小鼠及其它動物中之有效劑量外推至人類之方法在此項技術中已知；例如，參見美國專利第 4,938,949 號(以引用的方式併入本文中)。

【0163】 用於治療中所需之化合物或其活性鹽之量將不僅隨所選之特定化合物或鹽，而且隨投藥途徑、所治療之病狀之性質及患者之年齡及狀態而變化，且將最終由巡診醫師或臨床醫師決定。

【0164】 一般而言，然而，適合之劑量將在約 0.5 至約 100 毫克/公斤接受者體重/天之範圍內，例如，約 3 至約 90 毫克/公斤體重/天、約 6 至約 75 毫克/公斤體重/天、約 10 至約 60 毫克/公斤體重/天、或約 15 至約 50 毫克/公斤體重/天。

【0165】 本發明之化合物可適宜地調配成單位劑型；例如，每單位劑型含有 5 至 1000 mg、10 至 750 mg 或 50 至 500 mg 活性成分。在一個實施方案中，本發明提供一種組成物，其包含調配成此種單位劑型之本發明之化合物。所需劑量可適宜地以單次劑量或作為分次劑量呈現以按適當時間間隔投予，例如，作為每天兩個、三個、四個或四個以上子劑量。子劑量本身可進一步分成例如許多離散的鬆散間隔之投藥。

【0166】 本發明之化合物亦可與其他治療劑，例如適用於治療或預防缺血、失血或再灌注損傷之其他藥劑組合投予。

【0167】 其他傳遞系統可包括按時釋放、延遲釋放或持續釋放傳遞系統，諸如此項技術中所熟知。該等系統可避免活性化合物之重複投藥，為個體及醫師增加便利。許多類型之釋放傳遞系統可用且為一般技術者所知。長期持續釋

放植入物之使用可為所需的。如本文所用之長期釋放意謂傳遞系統或植入物經構建及配置以傳遞治療水準之活性成分歷時至少 30 天且較佳地 60 天。

【0168】 在某些實施方案中，本發明之化合物經調配用於眼內投藥，例如，直接注射或插入內部或與眼內醫療裝置聯合。

【0169】 本發明之化合物可經調配用於沈積至醫療裝置中，該醫療裝置可包括可佈置或永久植入身體管腔內之多種習知移植物、支架(包括支架移植物)、導管、球囊、籃或其他裝置中之任一者。作為一特定實例，將需要具有可將本發明之化合物傳遞至已藉由介入技術治療之身體之區域的裝置及方法。

【0170】 在例示性實施方案中，本發明之化合物可沈積於諸如支架之醫療裝置內且傳遞至治療部位用於治療身體之一部分。

【0171】 支架已用作治療劑(亦即，藥物)之傳遞媒介。血管內支架一般永久植入冠狀或外周血管中。支架設計包括美國專利第 4,733,655 號(Palmaz)、美國專利第 4,800,882 號(Gianturco)或美國專利第 4,886,062 號(Wiktor)之彼等。該等設計包括金屬與聚合支架，以及自擴張及球囊擴張式支架。舉例而言，如美國專利第 5,102,417 號(Palmaz)、美國專利第 5,419,760 號(Narciso, Jr.)、美國專利第 5,429,634 號(Narciso, Jr.)中及國際專利申請案第 WO 91/12779 號(Medtronic, Inc.)及第 WO 90/13332 號(Cedars-Sanai Medical Center)中所揭示，支架亦可用於在與血管結構接觸之部位處傳遞藥物。

【0172】 術語「沈積」意謂化合物藉由此項技術中已知之方法塗佈、吸附、置放或以其他方式併入裝置中。舉例而言，化合物可包埋於(「基質型」)聚合物材料內且自其釋放，或由塗佈或跨越醫療裝置之(「儲集型」)聚合物材料包圍且經其釋放。在後一實例中，使用此項技術中已知之用於產生該等材料之一或多種技術可將化合物圈閉於聚合物材料內或偶合至聚合物材料。在其他調配物中，化合物可連接至醫療裝置之表面而無需塗層，例如藉助於可分離之黏結劑，且隨時間釋放或可藉由主動機械或化學製程移除。在其他調配物中，化合物可呈永久固定之形式，其使化合物存在於植入部位處。

【0173】 在某些實施方案中，在形成用於諸如支架之醫療裝置之生物相容性塗層期間化合物可與聚合物組成物合併。自此等組分產生之塗層典型地為均

質的且適用於塗佈經設計用於植入之許多裝置。

【0174】 視所需釋放速率或所需聚合物穩定性程度而定，聚合物可為生物穩定性或生物可吸收聚合物，但生物可吸收聚合物對於此實施方案常常為較佳的，此係因為不同於生物穩定性聚合物，其在植入後不會長時間存在而引起任何不良之慢性局部反應。可使用之生物可吸收聚合物包括(但不限於)聚(L-乳酸)、聚己內酯、聚乙交酯(PGA)、聚(丙交酯-共-乙交酯) (PLLA/PGA)、聚(羥基丁酸酯)、聚(羥基丁酸酯-共-戊酸酯)、聚二噁烷酮、聚原酸酯、聚酸酐、聚(乙醇酸)、聚(D-乳酸)、聚(L-乳酸)、聚(D,L-乳酸)、聚(D,L-丙交酯) (PLA)、聚(L-丙交酯) (PLLA)、聚(乙醇酸-共-三亞甲基碳酸酯) (PGA/PTMC)、聚氧化乙烯(PEO)、聚二噁烷酮(PDS)、聚磷酸酯、聚磷酸酯胺基甲酸酯、聚(胺基酸)、氰基丙烯酸酯、聚(三亞甲基碳酸酯)、聚(亞胺基碳酸酯)、共聚(醚-酯) (例如，PEO/PLA)、聚伸烷基草酸酯、聚磷腈及生物分子(諸如纖維蛋白、纖維蛋白原、纖維素、澱粉、膠原蛋白及透明質酸)、聚 ε 己內酯、聚羥基丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚二氫哌喃、聚氰基丙烯酸酯、水凝膠之交聯或兩親嵌段共聚物，及此項技術中已知之其他適合之生物可吸收聚合物。又，可使用具有相對低之慢性組織反應之生物穩定性聚合物，諸如聚胺基甲酸酯、聚矽氧及聚酯，且亦可使用其他聚合物，條件為其可在醫療裝置上溶解並固化或聚合，諸如聚烯烴、聚異丁烯及乙烯-α 烯烴共聚物；丙烯酸系聚合物及共聚物、鹵乙烯聚合物及共聚物，諸如聚氯乙烯；聚乙烯吡咯啶酮；聚乙烯基醚，諸如聚乙烯基甲基醚；聚偏鹵乙烯，諸如聚偏氟乙烯及聚偏氯乙烯；聚丙烯腈、聚乙烯基酮；聚乙烯基芳族化物，諸如聚苯乙烯；聚乙烯酯，諸如聚乙酸乙烯酯；乙烯基單體與彼此及烯烴之共聚物，諸如乙烯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯腈-苯乙烯共聚物、ABS 樹脂及乙烯-乙酸乙烯酯共聚物；哌喃共聚物；聚羥基-丙基-甲基丙烯醯胺-苯酚；聚羥乙基-天冬醯胺-苯酚；經十六醯基殘基取代之聚氧化乙烯-聚離胺酸；聚醯胺，諸如耐綸 66 (Nylon 66)及聚己內醯胺；醇酸樹脂、聚碳酸酯；聚氧甲烯；聚醯亞胺；聚醚；環氧樹脂、聚胺基甲酸酯；嫘縈(rayon)；嫘縈-三乙酸酯；纖維素、乙酸纖維素、丁酸纖維素；乙酸丁酸纖維素；賽璐玢(cellophane)；硝酸纖維素；丙酸纖維素；纖維素醚；及羧甲基纖維素。

【0175】 聚合物及半滲透性聚合物基質可形成為成型物品，諸如瓣、支架、管、假體及其類似物。

【0176】 在本發明之某些實施方案中，本發明之化合物偶合至形成為支架或支架-移植物裝置之聚合物或半滲透性聚合物基質。

【0177】 典型地，藉由旋塗、浸漬或噴射將聚合物施加至可植入裝置之表面。此項技術中已知之其他方法亦可用於此目的。噴射方法包括傳統方法以及使用噴墨型分配器之微沈積技術。另外，可使用光圖案化使聚合物沈積於可植入裝置上以將聚合物僅置放於裝置之特定部分上。裝置之此塗層在裝置周圍提供均勻層，此允許改進各種分析物通過裝置塗層之擴散。

【0178】 在本發明之某些實施方案中，化合物經調配用於自聚合物塗層釋放至醫療裝置所置放之環境中。較佳地，使用涉及聚合物載體或層以控制洗提之若干熟知技術中之至少一者，化合物經延長之時幀(例如，數月)以受控之方式釋放。此等技術中之一些描述於美國專利申請案 2004/0243225A1 中，其全部揭示內容以全文併入本文中。

【0179】 此外，如例如美國專利第 6,770,729 號(其以全文併入本文中)中所述，可操縱聚合物組成物之試劑及反應條件以使得化合物自聚合物塗層之釋放可得以控制。舉例而言，可調節一或多個聚合物塗層之擴散係數以控制化合物自聚合物塗層之釋放。在此主題之變化中，可控制一或多個聚合物塗層之擴散係數以調節存在於醫療裝置所置放之環境中之分析物(例如，促進聚合物之某個部分分解或水解之分析物)接近聚合物組成物內之一或多種組分(且例如藉此調節化合物自聚合物塗層之釋放)的能力。本發明之另一實施方案包括具有複數個聚合物塗層之裝置，各聚合物塗層具有複數個擴散係數。在本發明之該等實施方案中，化合物自聚合物塗層之釋放可由複數個聚合物塗層調節。

【0180】 在本發明之另一實施方案中，化合物自聚合物塗層之釋放係藉由調節聚合物組成物之特性中之一或多者，諸如一或多種內源性或外源性化合物之存在或者聚合物組成物之 pH 來控制。舉例而言，可設計某些聚合物組成物以回應聚合物組成物之 pH 之降低而釋放化合物。

套組

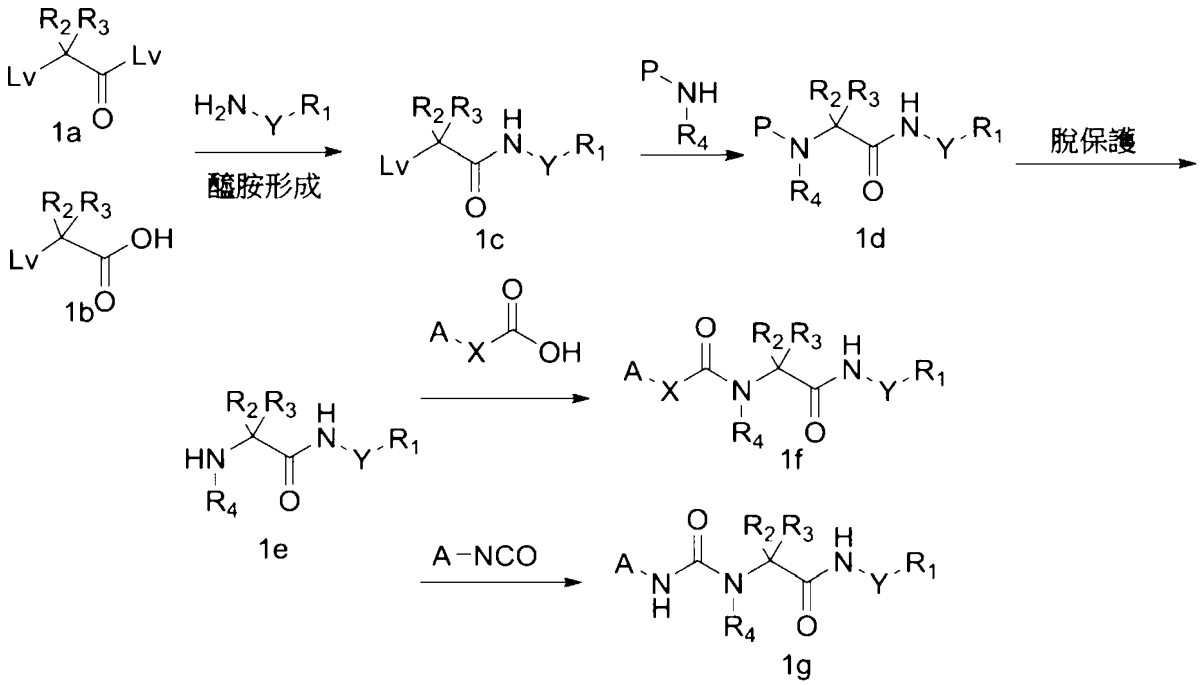
【0181】 本發明亦提供一種套組，其包含本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、至少一種其他治療劑、封裝材料，及用於將本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及其它治療劑投予哺乳動物以治療或預防特徵為異常補體系統活性之疾病或病狀的說明書。在一個實施方案中，哺乳動物為人類。

【0182】 一般熟習相關技術者應瞭解，針對本文所述之組成物及方法之其他適合之修改及改編鑒於一般技術者所知之資訊自本文所含之本發明之描述顯而易知，且可在不背離本發明或其任何實施方案之範疇的情況下作出。

實施例

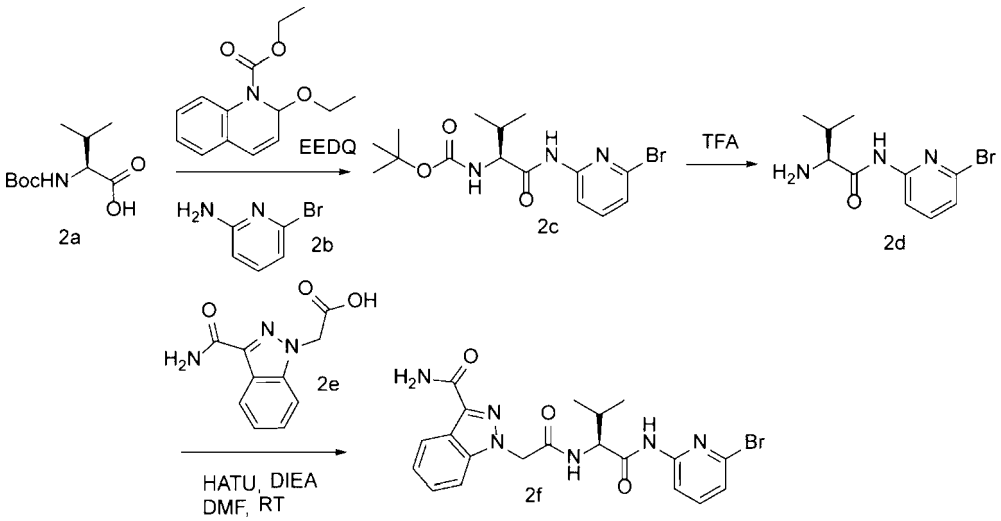
【0183】 現已詳細描述本發明，其將藉由參考以下實施例更清楚地理解，該等實施例僅出於說明之目的以此包括且不欲限制本發明。

流程 1



【0184】 流程 1 描述(**1f**)及/或(**1g**)型化合物之一般合成。此等化合物以如下方式製備：其中由帶有脫離基(**Lv**)之經活化之羰基化合物組成之(**1a**)或(**1b**)在偶合條件下與游離或經保護之胺反應後得到(**1c**)。藉由游離或經保護之胺與(**1c**)之反應製備化合物(**1d**)；使用標準條件移除保護基以形成(**1e**)。在最終步驟中，使用偶合試劑使化合物(**1e**)與經活化之羰基偶合以形成醯胺化合物(**1f**)，隨後使用結構上多樣之異氰酸酯自(**1e**)製備經取代之脲化合物(**1g**)。

流程 2



製備(*S*)-1-(2-((1-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1*H*-吲唑-3-甲醯胺(**2f**)

步驟 1：製備(*S*)-(1-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**2c**)

【0185】 向 Boc-L-纈胺酸(**2a**) (1.32 g，6.07 mmol)及 6-溴吡啶-2-胺(**2b**) (1.0 g，5.78 mmol)於 THF (20 mL)中之溶液中添加 2-乙氧基喹啉-1(2*H*)-甲酸乙酯(EEDQ，1.43 g，5.78 mmol)。使所得混合物回流 4 天，冷卻至室溫，用 EtOAc (100 mL)稀釋，用 $KHSO_4$ (1 N，2 × 30 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。乾燥有機層，在真空中濃縮，且藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 EtOAc (0-50%)之己烷洗提]純化所獲得之殘餘物，得到呈半固體狀之(*S*)-1-(6-溴吡啶-2-基胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基胺基甲酸第三丁酯(**2c**) (121 mg，0.325 mmol，6%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.73 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.06 - 3.94 (m, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 0.93 - 0.86 (m, 6H)；MS (ES+): 394.4 (M+Na)。

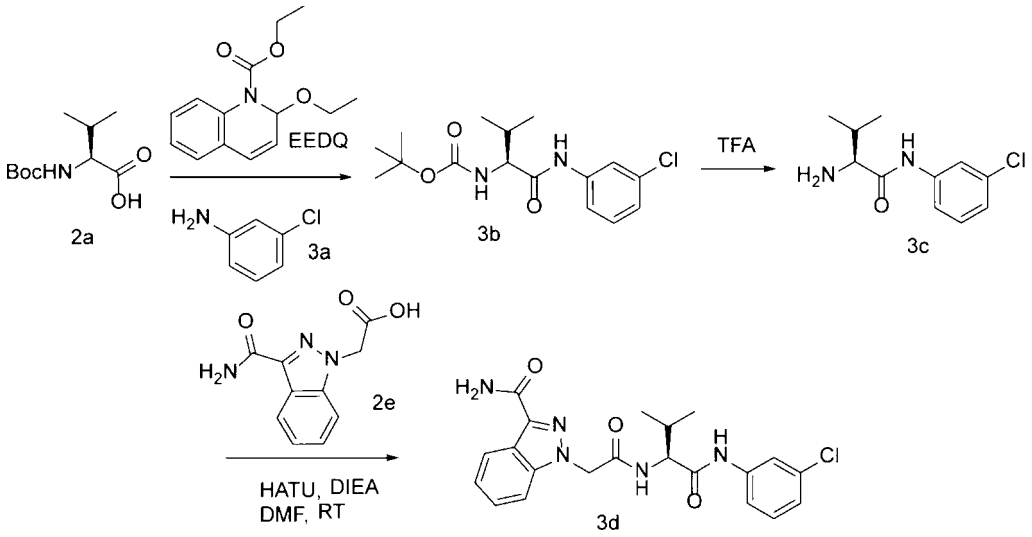
步驟 2：製備(S)-2-胺基-N-(6-溴吡啶-2-基)-3-甲基丁醯胺(**2d**)

【0186】 在室溫下向(*S*)-1-(6-溴吡啶-2-基胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基胺基甲酸第三丁酯(**2c**) (120 mg，0.322 mmol)於 DCM (10 mL)中之經攪拌溶液中添加 TFA (368 mg，3.22 mmol)且攪拌 16 小時。在真空中濃縮反應混合物以移除 DCM 及過量 TFA，得到(S)-2-胺基-N-(6-溴吡啶-2-基)-3-甲基丁醯胺(**2d**)，其未經進一步純化即按原樣用於下一步驟中；MS (ES+): 273.3 (M+1)。

步驟 3：製備(*S*)-1-(2-((1-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1*H*-吲唑-3-甲醯胺(**2f**)

【0187】 向含(S)-2-胺基-N-(6-溴吡啶-2-基)-3-甲基丁醯胺(**2d**)之上述 TFA 鹽(120 mg，0.441 mmol)之 DMF (4 mL)中添加 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (116 mg，0.529 mmol，根據 Altmann, Eva 等人在 PCT 國際申請案 WO 2012/093101 中所報導之程式製備)、DIPEA (0.308 mL，1.764 mmol)、HATU (201 mg，0.529 mmol)且在室溫下攪拌隔夜。用 EtOAc (100 mL)稀釋反應混合物，用水(3×)、鹽水洗滌，乾燥，過濾且在真空中濃縮至乾燥。藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 0-60% EtOAc/MeOH (9:1)之己烷洗提]純化所獲得之殘餘物，得到呈白色固體狀之(*S*)-1-(2-((1-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1*H*-吲唑-3-甲醯胺(**2f**) (38 mg，18%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 21.3, 8.2 Hz, 2H), 7.81 - 7.56 (m, 3H), 7.39 (dd, J = 23.5, 7.5 Hz, 3H), 7.25 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.41 - 5.23 (m, 2H), 4.46 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.15 - 2.00 (m, 1H), 1.00 - 0.83 (m, 7H)；MS (ES+): 496.4 (M+Na)。

流程 3



製備(*S*)-1-(2-((1-((3-氯苯基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1*H*-吲唑-3-甲醯胺(**3d**)

步驟 1：製備(*S*)-1-(3-氯苯基胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基胺基甲酸第三丁酯(**3b**)

【0188】 Boc-L-纈胺酸(**2a**) (1.73 g，7.84 mmol)與 3-氯苯胺(**3a**) (1.0 g，7.84 mmol)根據流程 2 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理及純化後得到呈白色固體狀之(*S*)-1-(3-氯苯基胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基胺基甲酸第三丁酯(**3b**) (1.72 g，5.26 mmol，67%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.20 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.89 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.09 - 1.80 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 0.89 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)；MS (ES$^+$): 349.4 (M+Na)。

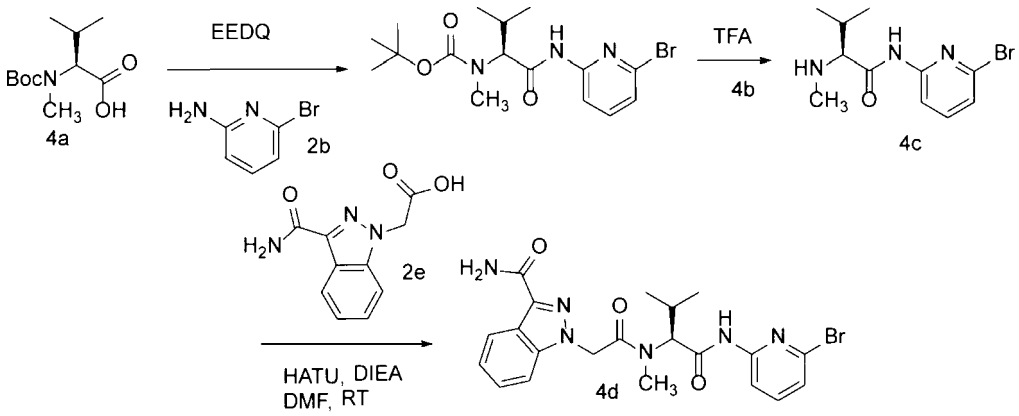
步驟 2：製備(*S*)-2-胺基-*N*-(3-氯苯基)-3-甲基丁醯胺(**3c**)

【0189】 (*S*)-1-(3-氯苯基胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基胺基甲酸第三丁酯(**3b**) (750 mg，2.30 mmol)與 TFA (2.62 g，22.95 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之(*S*)-2-胺基-*N*-(3-氯苯基)-3-甲基丁醯胺(**3c**) (355 mg，1.57 mmol，68%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 - 7.78 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.21 - 2.05 (m, 1H), 0.97 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H)；MS (ES+): 227.3 (M+1)。

步驟 3：製備(S)-1-(2-((1-((3-氯苯基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**3d**)

【0190】 (*S*)-2-胺基-*N*-(3-氯苯基)-3-甲基丁醯胺(**3c**) (145 mg，0.64 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(12 g)，用含 0-60% EtOAc/MeOH (9:1)之己烷洗提]純化後得到呈黃色固體狀之(S)-1-(2-((1-((3-氯苯基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**3d**) (50 mg，0.117 mmol，18%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.76 - 7.59 (m, 2H), 7.52 - 7.31 (m, 4H), 7.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.43 - 5.22 (m, 2H), 4.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.22 - 1.86 (m, 1H), 0.95 (t, *J* = 6.5 Hz, 6H)；MS (ES+): 450.4 (M+Na)。

流程 4



製備(S)-1-(2-((1-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**4d**)

步驟 1：製備(S)-(1-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(**4b**)

【0191】 (*S*)-2-(第三丁氧基羰基(甲基)胺基)-3-甲基丁酸(**4a**) (500 mg，2.16 mmol)與 6-溴吡啶-2-胺(**2b**) (374 mg，2.16 mmol)根據流程 2 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理及藉由在矽膠(12 g)上層析純化後得到呈半固體狀之(S)-(1-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(**4b**) (135 mg，0.35 mmol，16%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.75 (s, 1H), 2.21 - 2.07 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 0.93 - 0.83 (m, 6H)；MS (ES+): 410.4 (M+Na); (ES$^-$), 386.3 (M-1)。

步驟 2：製備(S)-N-(6-溴吡啶-2-基)-3-甲基-2-(甲基胺基)丁醯胺(**4c**)

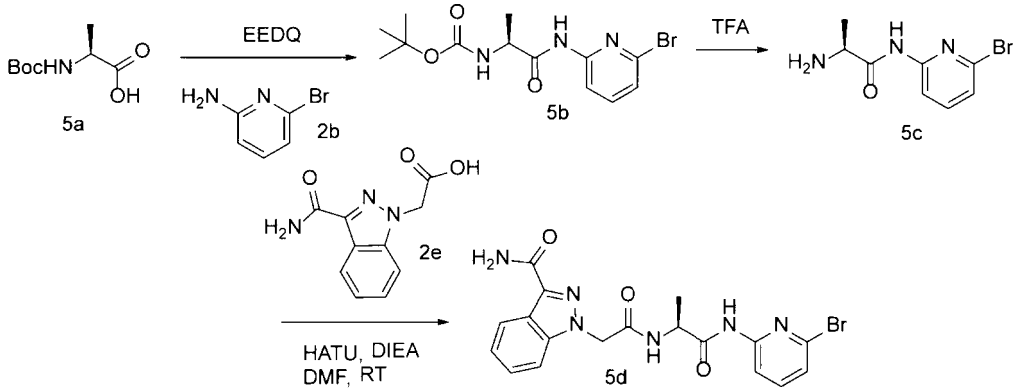
【0192】 (S)-(1-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(**4b**) (125 mg，0.32 mmol)與 TFA (369 mg，3.24 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈 TFA 鹽形式之(S)-N-(6-溴吡啶-2-基)-3-甲基-2-(甲基胺基)丁醯胺(**4c**)，其未經進一步純化即按原樣用於下一步驟中；MS (ES+): 288.3 (M+1)。

步驟 3：製備(S)-1-(2-((1-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**4d**)

【0193】 (S)-N-(6-溴吡啶-2-基)-3-甲基-2-(甲基胺基)丁醯胺(**4c**)之上述 TFA 鹽(99 mg，0.247 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (65.1 mg，

0.297 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(12 g)，用含 0-60% EtOAc/MeOH (9:1)之己烷洗提]純化後得到呈白色固體狀之(S)-1-(2-((1-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**4d**) (53 mg，0.11 mmol，44%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H), 8.25 - 8.02 (m, 2H), 7.87 - 7.65 (m, 1H), 7.65 - 7.50 (m, 2H), 7.46 - 7.31 (m, 3H), 7.31 - 7.18 (m, 1H), 5.78 - 5.44 (m, 2H), 4.84 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.27 - 2.88 (m, 3H), 2.44 - 2.09 (m, 1H), 1.12 - 0.79 (m, 6H)；MS (ES+): 488.4 (M+1)。

流程 5



製備(S)-1-(2-((1-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**5d**)

步驟 1：製備(S)-(1-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**5b**)

【0194】 (*S*)-2-(第三丁氧基羰基胺基)丙酸(**5a**) (1.15 g，6.07 mmol)與 6-溴吡啶-2-胺(**2b**) (1.0 g，5.78 mmol)根據流程 2 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析純化後得到呈澄清油狀之(S)-(1-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**5b**) (250 mg，0.73 mmol，13%產率)；MS (ES-): 342.4 (M-1)。

步驟 2：製備(S)-2-胺基-N-(6-溴吡啶-2-基)丙醯胺(**5c**)

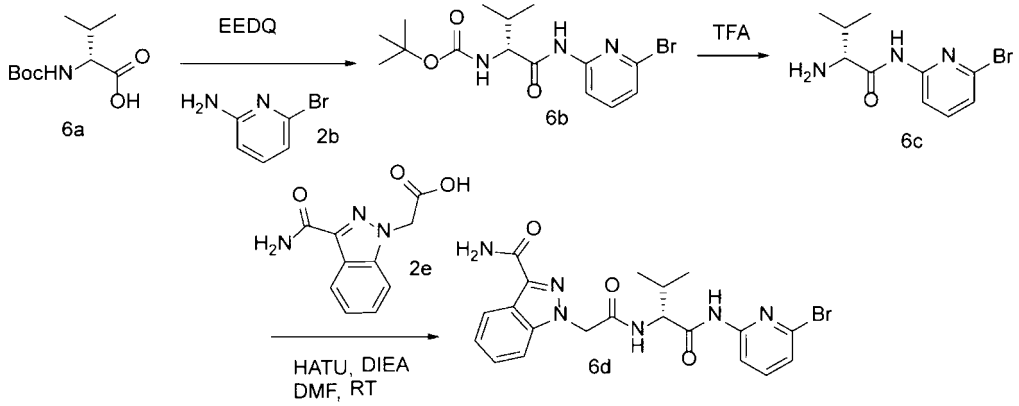
【0195】 (S)-(1-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**5b**) (225 mg，0.65 mmol)與 TFA (745 mg，6.54 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈 TFA 鹽形式之(S)-2-胺基-N-(6-溴吡啶-2-基)

丙醯胺(**5c**)，其未經進一步純化即用於下一步驟中；MS (ES+): 245.2 (M+1)。

步驟 3：製備(S)-1-(2-((1-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**5d**)

【0196】 (S)-2-胺基-N-(6-溴吡啶-2-基)丙醯胺(**5c**)之上述 TFA 鹽(125 mg，0.35 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1*H*-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (92 mg，0.419 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(12 g)，用含 0-60% EtOAc/MeOH (9:1)之己烷洗提]純化後得到呈白色固體狀之(S)-1-(2-((1-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**5d**) (18 mg，12%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.75 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.79 - 7.56 (m, 3H), 7.47 - 7.30 (m, 3H), 7.30 - 7.18 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.71 - 4.36 (m, 1H), 1.34 (d, J = 7.1 Hz, 3H)；MS (ES+): 467.4 (M+Na)。

流程 6



製備(R)-1-(2-((1-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**6d**)

步驟 1：製備(R)-(1-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**6b**)

【0197】 (R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁酸(**6a**) (1.0 g，4.6 mmol)與 6-溴吡啶-2-胺(**2b**) (1.0 g，5.80 mmol)根據流程 2 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析純化後得到呈白色半固體狀之(R)-(1-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**6b**) (523 mg，31%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.83 - 7.66 (m, 1H),

7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.03 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.07 - 1.87 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 0.92 - 0.84 (m, 6H)；MS (ES+): 394.4 (M+Na)。

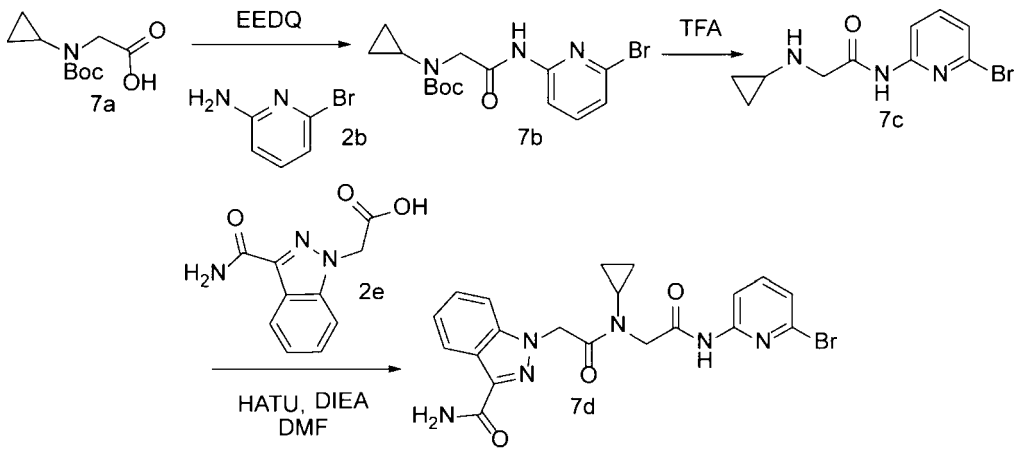
步驟 2：製備(R)-2-胺基-N-(6-溴吡啶-2-基)-3-甲基丁醯胺(**6c**)

【0198】 (R)-(1-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**6b**) (490 mg，1.32 mmol)與 TFA (750 mg，6.58 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 MeOH 之 $CHCl_3$ 0 至 20%洗提]純化後得到呈白色固體狀之(R)-2-胺基-N-(6-溴吡啶-2-基)-3-甲基丁醯胺(**6c**) (185 mg，0.680 mmol，52%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.22 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.02 - 1.85 (m, 1H), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)；MS (ES+): 272.3 (M+1)。

步驟 3：製備(R)-(1-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**6b**)

【0199】 (R)-2-胺基-N-(6-溴吡啶-2-基)-3-甲基丁醯胺(**6c**) (91 mg，0.33 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1*H*-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (88 mg，0.4 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之(R)-(1-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**6b**) (65 mg，0.14 mmol，41%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 - 10.90 (m, 1H), 8.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 21.5, 8.0 Hz, 2H), 7.84 - 7.53 (m, 3H), 7.50 - 7.10 (m, 4H), 5.43 - 5.19 (m, 2H), 4.57 - 4.34 (m, 1H), 2.18 - 2.00 (m, 1H), 0.94 (s, 6H)；MS (ES+): 473.4 (M+1)。

流程 7



製備 1-(2-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**7d**)

步驟 1：製備(2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基甲酸第三丁酯(**7b**)

【0200】 2-((第三丁氧基羰基)(環丙基)胺基)乙酸(**7a**) (0.5 g，2.32 mmol)與 6-溴吡啶-2-胺(**2b**) (0.4 g，2.32 mmol)根據流程 2 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(12 g)，用含 MeOH 之 $CHCl_3$ 0-20%洗提]純化後得到受 6-溴吡啶-2-胺(**2b**)污染之(2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基甲酸第三丁酯(**7b**)。

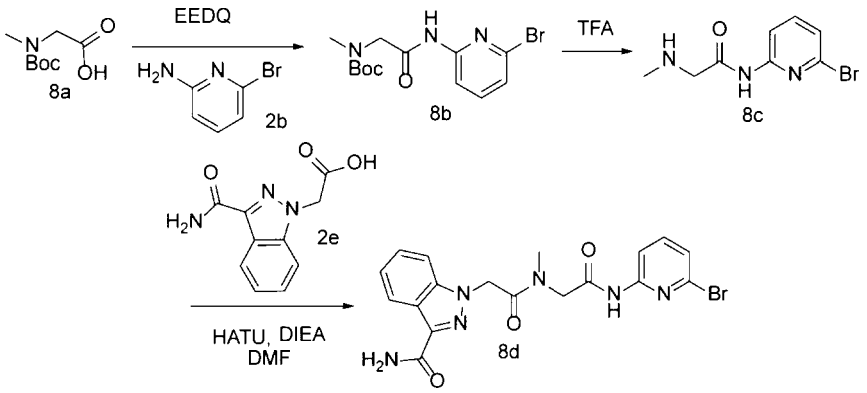
步驟 2：製備 N-(6-溴吡啶-2-基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**7c**)

【0201】 來自上述步驟 1 之(2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基甲酸第三丁酯(**7b**)與 TFA (0.9 mL，11.61 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈 TFA 鹽形式之 N-(6-溴吡啶-2-基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**7c**)；MS (ES+): 272.3 (M+2)。

步驟 3：製備 1-(2-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**7d**)

【0202】 來自上述步驟 2 之 N-(6-溴吡啶-2-基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**7c**) TFA 鹽(90 mg，0.33 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1*H*-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (88 mg，0.4 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**7d**) (24 mg，0.051 mmol，15%產率，對於三個步驟)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.81 - 7.59 (m, 3H), 7.51 - 7.18 (m, 4H), 5.70 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 1.15 - 0.77 (m, 4H)；MS (ES+): 471.4 (M+1)。

流程 8



製備 1-(2-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**8d**)

步驟 1：製備(2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(**8b**)

【0203】 2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙酸(**8a**) (2 g，10.57 mmol)與 6-溴吡啶-2-胺(**2b**) (1.52 g，8.81 mmol)根據流程 2 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[矽膠(24 g)，用含 EtOAc (0-50%)之己烷洗提]純化後得到呈白色固體狀之(2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(**8b**) (685 mg，1.99 mmol，23%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 (d, 1H), 8.06 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (td, J = 8.0, 3.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.84 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 27.9 Hz, 9H)；MS (ES+): 344.3 (M+1)。

步驟 2：製備 N-(6-溴吡啶-2-基)-2-(甲基胺基)乙醯胺(**8c**)

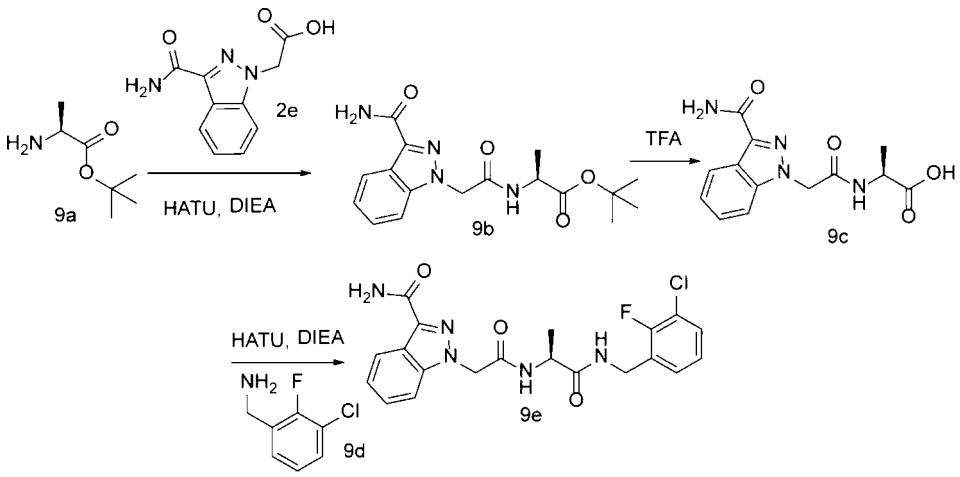
【0204】 (2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(**8b**) (650 mg，1.89 mmol)與 TFA (0.73 mL，9.44 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(12 g)，用含 MeOH 之 $CHCl_3$ 0 至 20%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 N-(6-溴吡啶-2-基)-2-(甲基胺基)乙醯胺(**8c**) (285 mg，1.17 mmol，62%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.38 (s, 1H), 8.93 (s, 2H), 8.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.32 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.62 (s, 3H)；MS (ES+): 244.3 (M+1)。

步驟 3：製備 1-(2-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**8d**)

【0205】 N-(6-溴吡啶-2-基)-2-(甲基胺基)乙醯胺(**8c**) (90 mg，0.37 mmol)

與 2-(3-胺甲醯基-1*H*-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (88 mg，0.4 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 30%洗提]純化後得到呈黃色固體狀之 1-(2-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**8d**) (67 mg，0.15 mmol，41%產率，對於三個步驟)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.30 - 10.84 (2s 11.22, 10.94, 1H), 8.23 - 8.00 (m, 2H), 7.87 - 7.56 (m, 3H), 7.49 - 7.21 (m, 4H), 5.54 (2s 5.61, 5.46, 2H), 4.34 (2s 4.47, 4.20, 2H), 3.04 (2s 3.23, 2.85, 3H)；MS (ES+): 467.4 (M+Na)。

流程 9



製備(S)-1-(2-((1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**9e**)

步驟 1：製備(S)-2-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙醯胺基)丙酸第三丁酯(**9b**)

【0206】 (S)-2-胺基丙酸第三丁酯(**9a**) (767 mg，4.22 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1*H*-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (1.02 g，4.64 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(40 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之(S)-2-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙醯胺基)丙酸第三丁酯(**9b**) (965 mg，2.79 mmol，66%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.77 - 7.57 (m, 2H), 7.49 - 7.33 (m, 2H), 7.26 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.23 - 4.06 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.30 (d, J = 7.3 Hz, 3H)；MS (ES+): 369.5 (M+Na); 345.4 (M-1)。

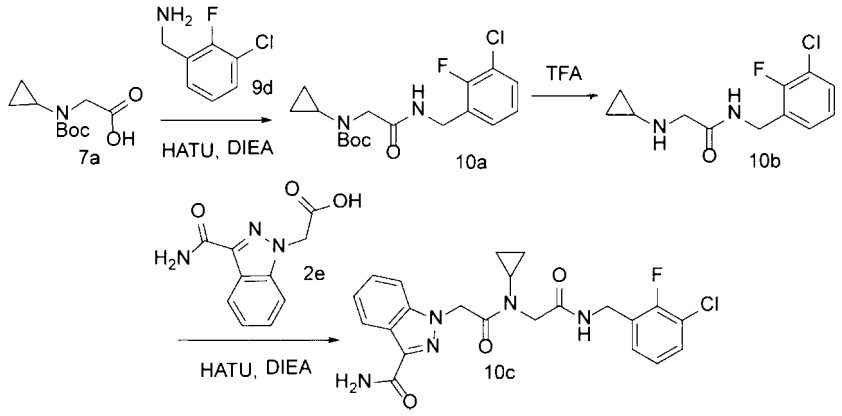
步驟 2：製備(S)-2-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙醯胺基)丙酸(**9c**)

【0207】 (S)-2-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙醯胺基)丙酸第三丁酯(**9b**) (900 mg，2.6 mmol)與 TFA (1.2 mL，15.59 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈 TFA 鹽形式之(*S*)-2-(2-(3-胺甲醯基-1*H*-吲唑-1-基)乙醯胺基)丙酸(**9c**) (750 mg，2.58 mmol，99%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟 3：製備(S)-1-(2-((1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**9e**)

【0208】 來自上述步驟 2 之(*S*)-2-(2-(3-胺甲醯基-1*H*-吲唑-1-基)乙醯胺基)丙酸(**9c**) (100 mg，0.35 mmol) TFA 鹽與 3-氯-2-氟苯甲胺(**9d**) (66.0 mg，0.413 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 50%洗提]純化後得到呈白色固體狀之(S)-1-(2-((1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**9e**) (22 mg，0.05 mmol，15%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.64 - 8.57 (m, 1H), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.33 (m, 3H), 7.34 - 7.19 (m, 2H), 7.19 - 7.06 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.44 - 4.20 (m, 3H), 1.28 (d, J = 6.9 Hz, 3H)；MS (ES+): 454.4 (M+Na); 430.4 (M-1)。

流程 10



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**10c**)

步驟 1：製備(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基甲酸第三丁酯(**10a**)

【0209】 2-((第三丁氧基羰基)(環丙基)胺基)乙酸(**7a**) (250 mg，1.16 mmol)

與 3-氯-2-氟苯甲胺(**9d**) (185 mg，1.16 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(40 g)，用含 EtOAc 之己烷 0 至 50%洗提]純化後得到呈澄清油狀之(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基甲酸第三丁酯(**10a**) (365 mg，1.02 mmol，88%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 1H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.67 - 2.54 (m, 1H), 1.46 - 1.10 (m, 9H), 0.68 - 0.43 (m, 4H)；MS (ES+): 379.4 (M+Na)。

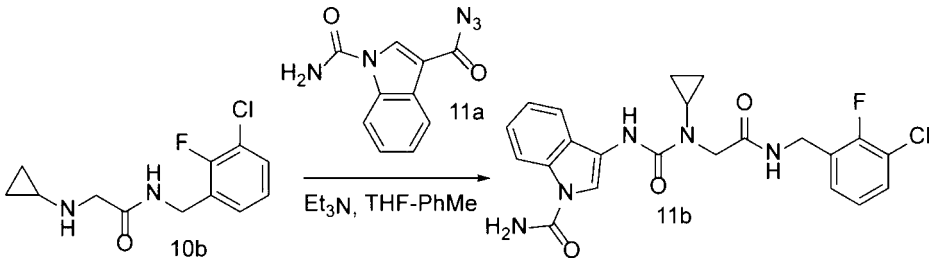
步驟 2：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**10b**)

【0210】 (2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基甲酸第三丁酯(**10a**) (365 mg，1.02 mmol)與 TFA (0.54 mL，6.97 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈 TFA 鹽形式之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**10b**) (265 mg，0.715 mmol，61.5%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中；MS (ES+) 257.3 (M+1)。

步驟 3：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**10c**)

【0211】 來自上述步驟 2 之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**10b**) (150 mg，0.41 mmol) TFA 鹽與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (106 mg，0.49 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**10c**) (85 mg，0.19 mmol，46%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.33 (m, 3H), 7.31 - 7.16 (m, 2H), 7.16 - 7.05 (m, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.14 - 2.99 (m, 1H), 1.08 - 0.95 (m, 2H), 0.95 - 0.86 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.33；MS (ES+): 458.5 (M+1); 456.5 (M-1)。

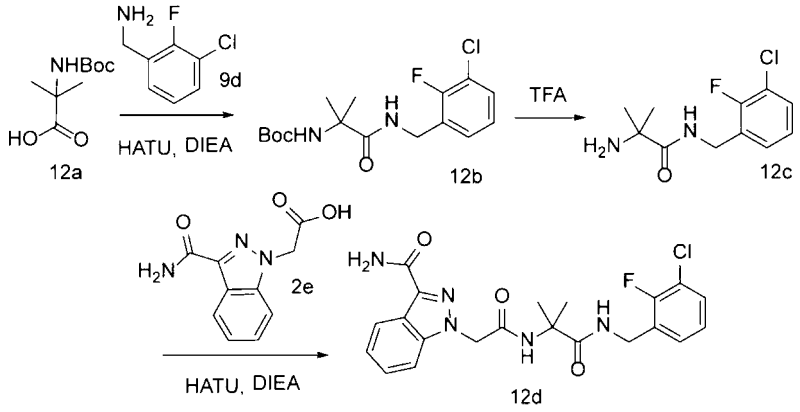
流程 11



製備 3-(3-(2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)-3-環丙基脲基)-1H-吲哚-1-甲醯胺(**11b**)

【0212】 使 1-胺甲醯基-1H-吲哚-3-羰基疊氮化物(**11a**) (50 mg，0.22 mmol，根據 Altmann, Eva 等人在 PCT 國際申請案 WO 2012/093101 中所報導之程式製備)於甲苯(10 mL)中之懸浮液回流 1.5 小時。冷卻所得澄清溶液至室溫且添加 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**10b**) (56.0 mg，0.22 mmol)於 THF (5 mL)中之溶液及三乙胺(0.061 μL，0.44 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 3 小時且在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析[矽膠(24 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 40%洗提]純化所獲得之殘餘物，得到呈白色固體狀之 3-(3-(2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)-3-環丙基脲基)-1H-吲哚-1-甲醯胺(**11b**) (42 mg，0.092 mmol，42%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.33 - 8.23 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.39 (m, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 2H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 4.36 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.99 - 2.84 (m, 1H), 1.01 - 0.88 (m, 2H), 0.80 (d, J = 3.8 Hz, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.33 (t, J = 6.9 Hz)；MS (ES+) 458.5 (M+1)。

流程 12



製備 1-(2-(1-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**12d**)

步驟 1：製備 2-(2-(3-氯-2-氟苯基)丙-2-基胺基)-2-側氧基乙基胺基甲酸第三丁酯(**12b**)

【0213】 2-(第三丁氧基羰基胺基)-2-甲基丙酸(**12a**) (650 mg，3.2 mmol)與 3-氯-2-氟苯甲胺(**9d**) (425 mg，2.67 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc 之己烷 0-50%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 2-(2-(3-氯-2-氟苯基)丙-2-基胺基)-2-側氧基乙基胺基甲酸第三丁酯(**12b**) (752 mg，2.18 mmol，82%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.51 - 7.28 (m, 2H), 7.18 - 7.04 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.29 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.46 - 1.33 (m, 9H), 1.30 (s, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.85；MS (ES+): 345.4 (M+1), 367.4 (M+Na)。

步驟 2：製備 2-胺基-N-(2-(3-氯-2-氟苯基)丙-2-基)乙醯胺(**12c**)

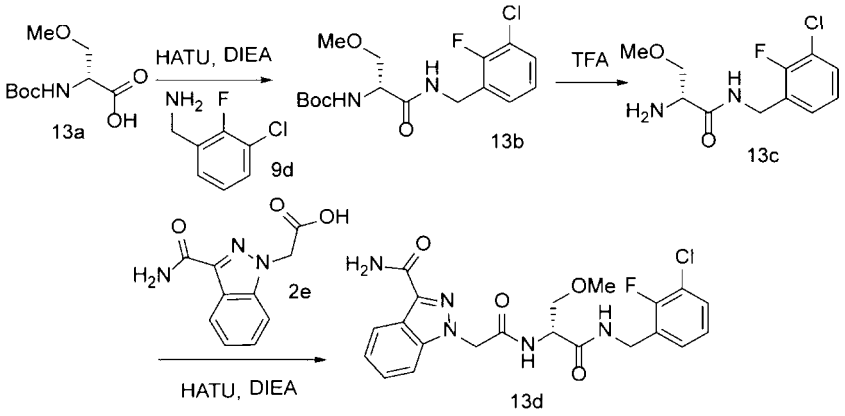
【0214】 2-(2-(3-氯-2-氟苯基)丙-2-基胺基)-2-側氧基乙基胺基甲酸第三丁酯(**12b**) (700 mg，2.030 mmol)與 TFA (0.94 mL，12.18 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈半固體狀之 2-胺基-N-(2-(3-氯-2-氟苯基)丙-2-基)乙醯胺(**12c**) TFA 鹽(725 mg，2.02 mmol，100%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 8.93 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.50 (td, J = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 7.31 - 7.14 (m, 2H), 4.40 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.48 (s, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -73.40, -121.12；MS (ES+): 245.3 (M+1)。

步驟 3：製備 1-(2-(1-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**12d**)

【0215】 來自上述步驟 2 之 2-胺基-N-(2-(3-氯-2-氟苯基)丙-2-基)乙醯胺(**12c**) (300 mg，0.836 mmol) TFA 鹽與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (220 mg，1.0 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-(1-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**12d**) (185 mg，0.42 mmol，50%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.36 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 1H), 7.46 - 7.32 (m, 3H), 7.30 - 7.14 (m, 2H), 6.92 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H),

4.32 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.41 (s, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.89；MS (ES+) 446.5 (M+1), 468.5 (M+Na)。

流程 13



製備(R)-1-(2-((1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-3-甲氧基-1-側氧基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**13d**)

步驟 1：製備(R)-(1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-3-甲氧基-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**13b**)

【0216】 (R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲氧基丙酸(**13a**) (382 mg，1.74 mmol)與 3-氯-2-氟苯甲胺(**9d**) (232 mg，1.45 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理後得到(R)-(1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-3-甲氧基-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**13b**)，其按原樣用於下一步驟中；MS (ES+): 383.4 (M+Na)。

步驟 2：製備(R)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-3-甲氧基丙醯胺(**13c**)

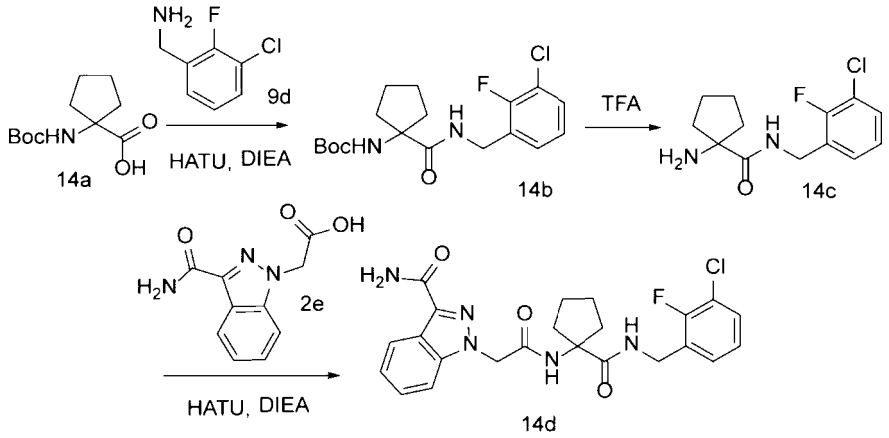
【0217】 (R)-(1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-3-甲氧基-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**13b**) (525 mg，1.45 mmol)與 TFA (2.02 mL，26.2 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到(R)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-3-甲氧基丙醯胺(**13c**) TFA 鹽(379 mg，1.45 mmol，100%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中；MS (ES+): 261.3 (M+1)。

步驟 3：製備(R)-1-(2-((1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-3-甲氧基-1-側氧基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**13d**)

【0218】 來自上述步驟 2 之(R)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-3-甲氧基丙醯胺(**13c**) (379 mg，1.45 mmol) TFA 鹽與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (382

mg，1.75 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(24 g)，用含 MeOH 之 $CHCl_3$ 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之(R)-1-(2-((1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-3-甲氧基-1-側氧基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**13d**) (32 mg，5%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 - 8.66 (m, 2H), 8.18 (dt, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H, D_2O 可交換), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 - 7.35 (m, 3H, 1H, D_2O 可交換), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 7.20 - 7.10 (m, 1H), 5.30 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 4.57 - 4.47 (m, 1H), 4.46 - 4.28 (m, 2H), 3.65 - 3.50 (m, 2H), 3.28 (s, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.28；MS (ES+): 484.5 (M+Na); (ES-) 496.4 (M+Cl)。

流程 14



製備 1-(2-((1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺甲醯基)環戊基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**14d**)

步驟 1：製備(1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺甲醯基)環戊基)胺基甲酸第三丁酯(**14b**)

【0219】 1-((第三丁氧基羰基)胺基)環戊烷甲酸(**14a**) (650 mg，2.85 mmol)與 3-氯-2-氟苯甲胺(**9d**) (379 mg，2.37 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[矽膠(12 g)，用含 EtOAc 之己烷 0-50%洗提]純化後得到呈白色固體狀之(1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺甲醯基)環戊基)胺基甲酸第三丁酯(**14b**) (650 mg，1.73 mmol，74%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 8.15 - 8.06 (m, 1H), 7.43 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.19 - 7.06 (m, 2H), 4.31 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.07 - 1.92 (m, 2H), 1.89 - 1.71 (m, 3H), 1.65 - 1.55 (m, 3H), 1.38 (s, 9H)；MS (ES+): 371.4 (M+1), 393.4 (M+Na)。

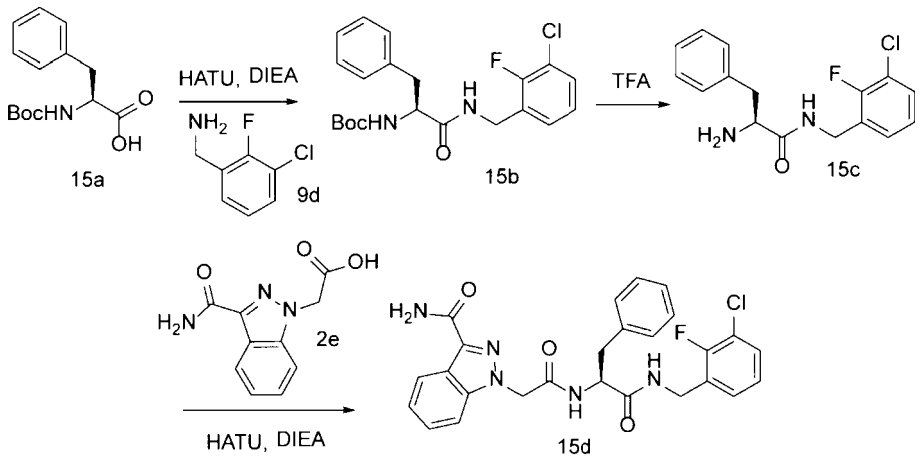
步驟 2：製備 1-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)環戊烷甲醯胺(**14c**)

【0220】 (1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺甲醯基)環戊基)胺基甲酸第三丁酯(**14b**) (650 mg，1.75 mmol)與 TFA (1.35 mL，17.53 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈澄清油狀之 1-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)環戊烷甲醯胺(**14c**) TFA 鹽(675 mg，1.75 mmol，100%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.50 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.13 (m, 2H), 4.40 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.13 (s, 1H), 2.10 (s, 2H), 1.86 (d, J = 15.6 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -73.25 (TFA); -121.06；MS (ES+): 271.3 (M+1)。

步驟 3：製備 1-(2-((1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺甲醯基)環戊基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**14d**)

【0221】 來自上述步驟 2 之 1-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)環戊烷甲醯胺(**14c**) (117 mg，0.53 mmol) TFA 鹽與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (116 mg，0.53 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺甲醯基)環戊基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**14d**) (62 mg，0.13 mmol，30%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (s, 1H), 8.37 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.31 (m, 3H), 7.31 - 7.20 (m, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 1H), 6.91 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.15 - 1.97 (m, 2H), 1.96 - 1.80 (m, 2H), 1.77 - 1.59 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.99；MS (ES+): 472.5 (M+1)。

流程 15



製備(S)-1-(2-((1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**15d**)

步驟 1：製備(S)-(1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**15b**)

【0222】 (S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-苯基丙酸(**15a**) (475 mg，1.79 mmol)與 3-氯-2-氟苯甲胺(**9d**) (238 mg，1.49 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理後得到(S)-(1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**15b**)，其按原樣用於下一步驟中；MS (ES-): 441.4 (M+Cl)。

步驟 2：製備(S)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-3-苯基丙醯胺(**15c**)

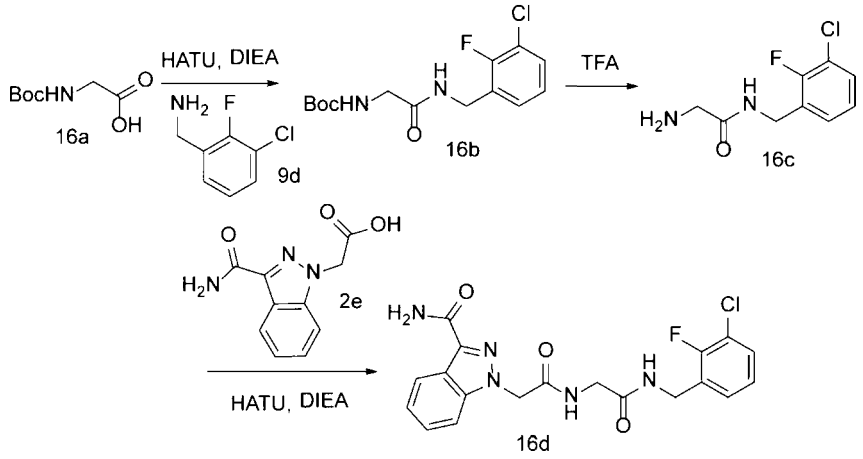
【0223】 (S)-(1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**15b**) (607 mg，1.5 mmol)與 TFA 根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到(S)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-3-苯基丙醯胺(**15c**) TFA 鹽(458 mg，1.49 mmol，83%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中；MS (ES+): 307.4 (M+1), (ES-) 305.2 (M-1)。

步驟 3：製備(S)-1-(2-((1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**15d**)

【0224】 來自上述步驟 2 之(S)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-3-苯基丙醯胺(**15c**) (458 mg，1.49 mmol) TFA 鹽與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (393 mg，1.79 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(24 g)，用含 MeOH 之 $CHCl_3$ 0 至 40%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之(S)-1-(2-((1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙

基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**15d**) (66 mg，13%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 - 8.67 (m, 2H), 8.15 (dt, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.47 (td, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 3H), 7.30 - 7.19 (m, 6H), 7.14 - 7.00 (m, 2H), 5.31 - 5.08 (m, 2H), 4.64 - 4.53 (m, 1H), 4.44 - 4.21 (m, 2H), 3.11 - 2.97 (m, 1H), 2.92 - 2.75 (m, 1H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.21；MS (ES+): 530.5 (M+Na); (ES-): 506.5 (M-1), 542.4 (M+Cl)。

流程 16



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**16d**)

步驟 1：製備(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(**16b**)

【0225】 2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙酸(**16a**) (4 g，22.83 mmol)與 3-氯-2-氟苯甲胺(**9d**) (3.31 g，20.76 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(80 g)，用含 EtOAc 之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(**16b**) (4.09 g，12.91 mmol，62%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 1H), 7.24 - 7.12 (m, 1H), 7.05 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.57 (d, 2H), 1.38 (s, 9H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.38；MS (ES+): 339.4 (M+Na)。

步驟 2：製備 2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**16c**)

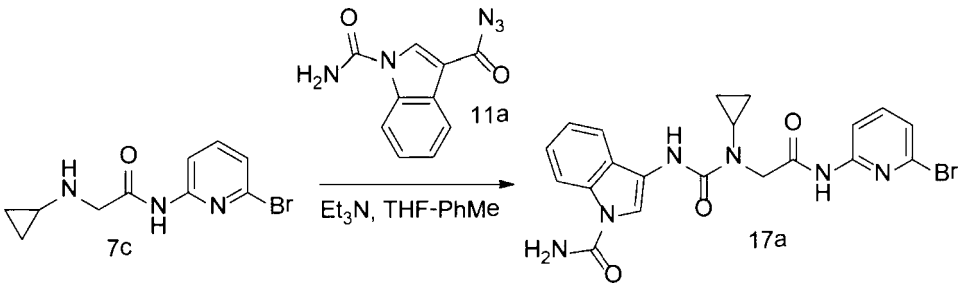
【0226】 (2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯

(**16b**) (4.08 g，12.88 mmol)與 TFA (4.96 mL，64.4 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈白色固體狀之 2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**16c**) TFA 鹽(9.07 mmol，70%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.04 (s, 3H), 7.56 - 7.45 (m, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 1H), 4.41 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -73.32, -120.87；MS (ES$^+$) 217.2 (M+1)。

步驟 3：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**16d**)

【0227】 來自上述步驟 2 之 2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**16c**) (160 mg，0.48 mmol) TFA 鹽與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (127 mg，0.58 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**16d**) (120 mg，0.29 mmol，59%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.54 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 - 7.61 (m, 2H), 7.54 - 7.34 (m, 3H), 7.33 - 7.20 (m, 2H), 7.20 - 7.10 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.36 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 5.5 Hz, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.23；MS (ES+): 418.5 (M+1), 440.4 (M+Na); 416.3 (M-1)。

流程 17

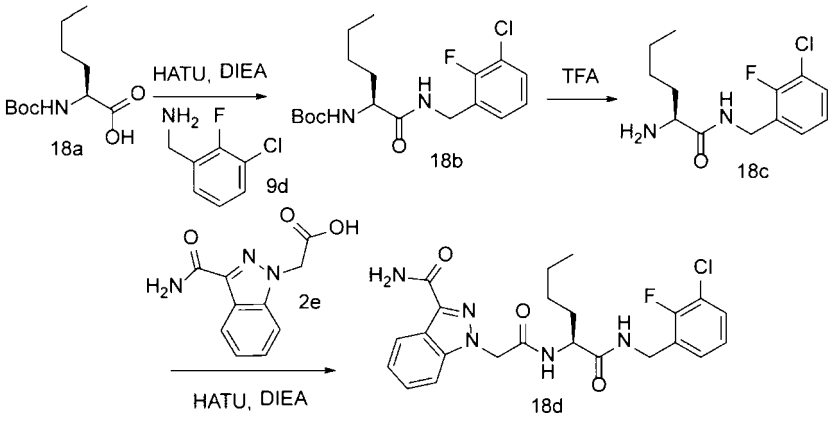


製備 3-(3-(2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-環丙基脲基)-1H-吲哚-1-甲醯胺(**17a**)

【0228】 N-(6-溴吡啶-2-基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**7c**)與 1-胺甲醯基-1H-吲哚-3-羰基疊氮化物(**11a**) (50 mg，0.22 mmol)根據流程 11 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析(矽膠 24 g，用 $CHCl_3$-CMA80 0-40%洗提)純化

後得到呈白色固體狀之 3-(3-(2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-環丙基脲基)-1H-吲哚-1-甲醯胺(**17a**) (108 mg，0.23 mmol，76%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 8.35 - 8.22 (m, 2H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.78 - 7.64 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.15 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.06 - 2.89 (m, 1H), 1.05 - 0.87 (m, 2H), 0.85 - 0.72 (m, 2H)；MS (ES+): 471.4 (M+1), 493.4 (M+Na)。

流程 18



製備(S)-1-(2-((1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-1-側氧基己-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**18d**)

步驟 1：製備(S)-(1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-1-側氧基己-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**18b**)

【0229】 (S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)己酸(**18a**) (0.42 g，1.8 mmol)與 3-氯-2-氟苯甲胺(**9d**) (0.239 g，1.5 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理後得到(S)-(1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-1-側氧基己-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**18b**)，其按原樣用於下一步驟中。

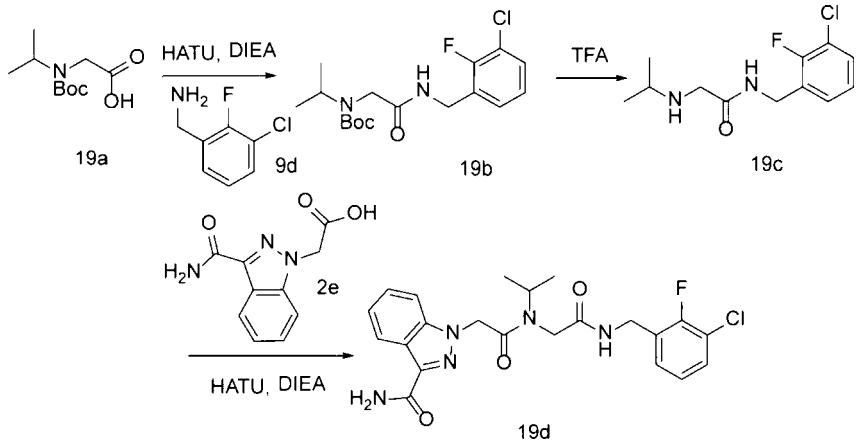
步驟 2：製備(S)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)己醯胺(**18c**)

【0230】 (S)-(1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-1-側氧基己-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**18b**) (0.56 g，1.5 mmol)與 TFA (2.08 mL，26.9 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到(S)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)己醯胺(**18c**) TFA 鹽(9.07 mmol，70%產率)，其按原樣用於下一步驟中；MS (ES+): 273.4 (M+1)。

步驟 3：製備(S)-1-(2-((1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-1-側氧基己-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**18d**)

【0231】 來自上述步驟 2 之(S)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)己醯胺(**18c**) (408 mg，1.5 mmol) TFA 鹽與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (393 mg，1.8 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理後得到呈灰白色固體狀之(S)-1-(2-((1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-1-側氧基己-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**18d**) (56 mg，0.12 mmol，8%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 - 8.62 (m, 2H, D_2O 可交換), 8.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H, D_2O 可交換), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.42 (m, 3H), 7.32 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.53 - 4.26 (m, 3H), 1.81 - 1.56 (m, 2H), 1.31 (s, 4H), 0.96 - 0.86 (m, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.09；MS (ES+): 496.5 (M+Na), 472.5 (M-1)。

流程 19



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**19d**)

步驟 1：製備(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基甲酸第三丁酯(**19b**)

【0232】 2-((第三丁氧基羰基)(異丙基)胺基)乙酸(**19a**) (300 mg，1.38 mmol)與 3-氯-2-氟苯甲胺(**9d**) (200 mg，1.26 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc 之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基甲酸第三丁酯(**19b**) (395 mg，1.1 mmol，88%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (s, 1H), 7.47 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 1H), 7.23 - 7.10 (m, 1H), 4.32 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.28 - 3.95 (m, 1H), 3.75 - 3.57 (m, 2H), 1.40 (s, 3H),

1.26 (s, 6H), 1.12 - 0.95 (m, 6H)；MS (ES^+) 381.4 (M+Na)。

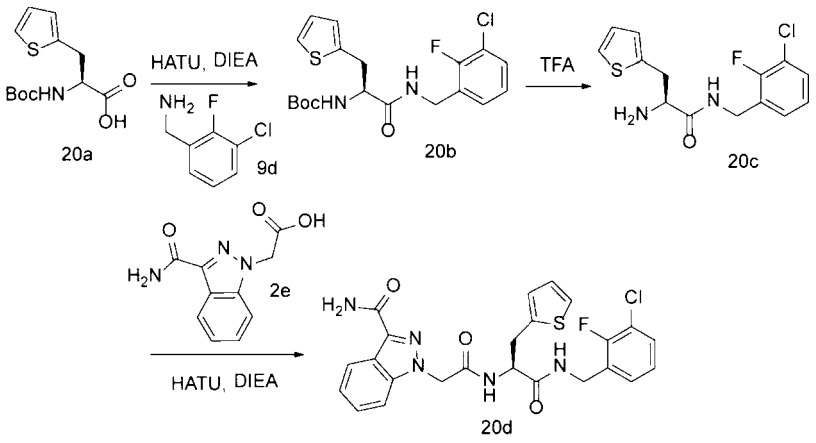
步驟 2：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**19c**)

【0233】 (2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基甲酸第三丁酯(**19b**) (340 mg，0.95 mmol)與 TFA (0.37 mL，4.74 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈白色固體狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**19c**) TFA 鹽(348 mg，0.93 mmol，99%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.57 - 7.46 (m, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 4.42 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.78 - 3.77 (m, 2H), 3.37 - 3.20 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.5 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -73.83(TFA 峰), -120.79；MS (ES+) 259.4 (M+1)。

步驟 3：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**19d**)

【0234】 來自上述步驟 2 之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**19c**) (160 mg，0.43 mmol) TFA 鹽與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (113 mg，0.52 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**19d**) (115 mg，0.25 mmol，58%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83, 8.36 (2t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.31 (m, 3H), 7.29 - 6.99 (m, 2H), 5.59, 5.45 (2s, 2H), 4.61 - 4.39 (m, 2H), 4.36 - 4.10 (m, 2H), 3.91 - 3.75 (m, 1H), 1.23, 0.99 (2dd, J = 72.0, 6.4 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -120.94, -121.48；MS (ES+): 460.5 (M+1); (ES-): 458.5 (M-1)；*(基於 NMR，化合物為具有 2:3 比率之旋轉異構體之混合物)*

流程 20



製備(S)-1-(2-((1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-1-側氧基-3-(噻吩-2-基)丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**20d**)

步驟 1：製備(S)-(1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-1-側氧基-3-(噻吩-2-基)丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**20b**)

【0235】 (S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(噻吩-2-基)丙酸(**20a**) (428 mg，1.58 mmol)與 3-氯-2-氟苯甲胺(**9d**) (252 mg，1.58 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理後得到(S)-(1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-1-側氧基-3-(噻吩-2-基)丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**20b**)，其按原樣用於下一步驟中；MS (ES-): 448.4 (M+Cl)。

步驟 2：製備(S)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-3-(噻吩-2-基)丙醯胺(**20c**)

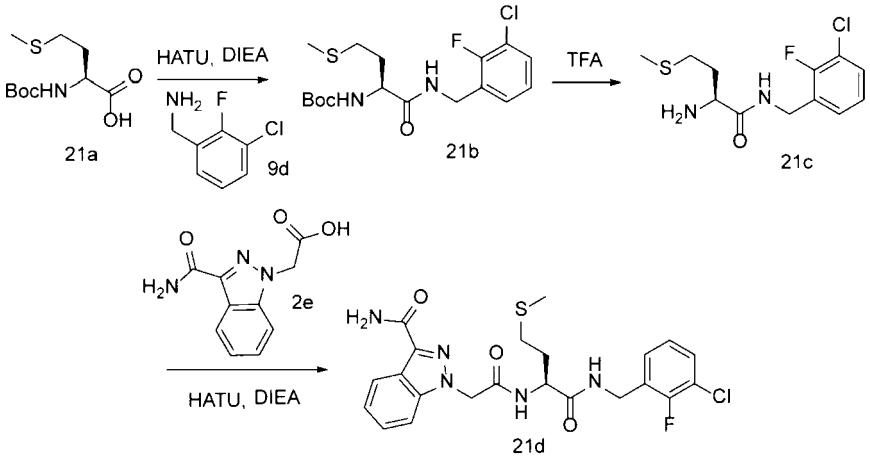
【0236】 (S)-(1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-1-側氧基-3-(噻吩-2-基)丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**20b**) (652 mg，1.58 mmol)與 TFA (2.19 mL，28.4 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到(S)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-3-(噻吩-2-基)丙醯胺(**20c**) TFA 鹽，其未經進一步純化即用於下一步驟中；MS (ES+): 313.3 (M+1)。

步驟 3：製備(S)-1-(2-((1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-1-側氧基-3-(噻吩-2-基)丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**20d**)

【0237】 來自上述步驟 2 之(S)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-3-苯基丙醯胺(**15c**) (494 mg，1.58 mmol) TFA 鹽與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (415 mg，1.9 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理後得到呈灰白色固體狀之(S)-1-(2-((1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-1-側氧基-3-(噻吩-2-基)丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**20d**) (86 mg，11%產率)；^{1}H NMR (300

MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 - 8.70 (m, 2H), 8.17 (dt, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 - 7.35 (m, 5H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 7.17 - 7.04 (m, 2H), 6.98 - 6.92 (m, 1H), 6.92 - 6.87 (m, 1H), 5.37 - 5.09 (m, 2H), 4.66 - 4.50 (m, 1H), 4.46 - 4.22 (m, 2H), 3.33 - 3.21 (m, 1H), 3.17 - 2.99 (m, 1H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.19；MS (ES+): 514.53 (M+1), 536.5 (M+Na), 512.5 (M-1)。

流程 21



製備(S)-1-(2-((1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-4-(甲硫基)-1-側氧基丁-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**21d**)

步驟 1：製備(S)-(1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-4-(甲硫基)-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**21b**)

【0238】 (S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-(甲硫基)丁酸(**21a**) (391 mg，1.57 mmol)與 3-氯-2-氟苯甲胺(**9d**) (250 mg，1.57 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理後得到(S)-(1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-4-(甲硫基)-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**21b**)，其按原樣用於下一步驟中；MS (ES-): 391.4 (M-1)。

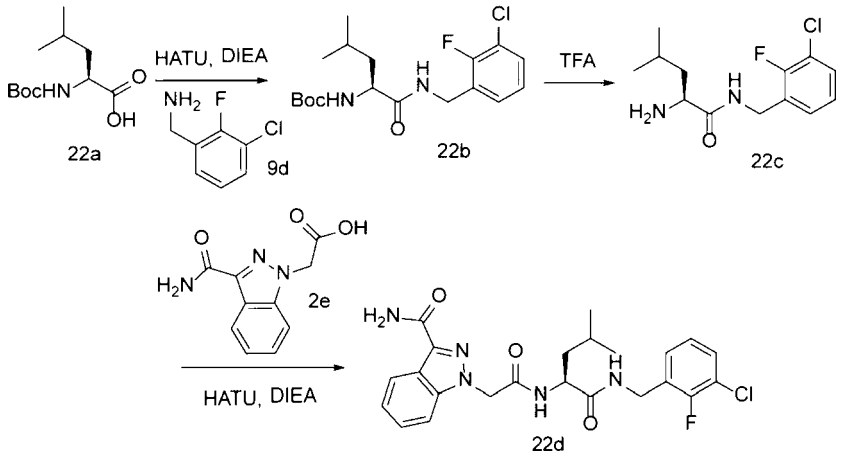
步驟 2：製備(S)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-4-(甲硫基)丁醯胺(**21c**)

【0239】 來自上述步驟之(S)-(1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-4-(甲硫基)-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**21b**)與 TFA (3 mL)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到(S)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-4-(甲硫基)丁醯胺(**21c**) TFA 鹽，其未經進一步純化即用於下一步驟中；MS (ES+): 291.3 (M+1)。

步驟 3：製備(S)-1-(2-((1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-4-(甲硫基)-1-側氧基丁-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**21d**)

【0240】 來自上述步驟 2 之(S)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-4-(甲硫基)丁醯胺(**21c**) (0.254 g，0.931 mmol) TFA 鹽與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (136 mg，0.62 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(24 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之(S)-1-(2-((1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-4-(甲硫基)-1-側氧基丁-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**21d**) (33 mg，0.067 mmol，11%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 - 8.60 (m, 2H), 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.58 - 7.35 (m, 3H), 7.31 - 7.20 (m, 2H), 7.15 (q, J = 8.8, 7.8 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.47 - 4.27 (m, 3H), 2.48 - 2.36 (m, 2H), 2.04 (s, 1H), 2.02 (s, 2H), 2.01 - 1.67 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.12 (d, J = 7.1 Hz)；MS (ES+): 492.5 (M+1); MS (ES-): 490.5 (M-1); 526.5 (M+Cl)。

流程 22



製備(S)-1-(2-((1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**22d**)

步驟 1：製備(S)-(1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**22b**)

【0241】 (S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-甲基戊酸(**22a**) (362 mg，1.57 mmol)與 3-氯-2-氟苯甲胺(**9d**) (250 mg，1.57 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理後得到(S)-(1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**22b**)，其按原樣用於下一步驟中；MS (ES+): 395.4 (M+Na)。

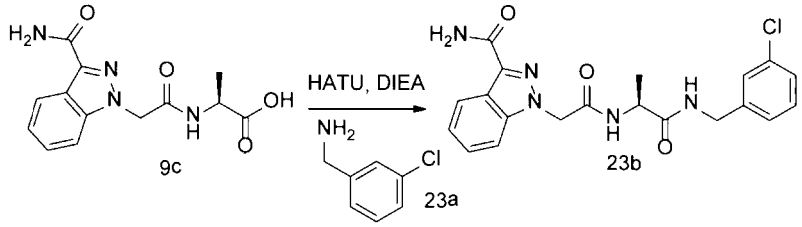
步驟 2：製備(S)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-4-甲基戊醯胺(**22c**)

【0242】 來自上述步驟之(S)-(1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**22b**)與 TFA (3 mL)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到(S)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-4-甲基戊醯胺(**22c**) TFA 鹽，其未經進一步純化即用於下一步驟中；MS (ES+): 273.4 (M+1)。

步驟 3：製備(S)-1-(2-((1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**22d**)

【0243】 來自上述步驟 2 之(S)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-4-甲基戊醯胺(**22c**) (0.25 g，0.93 mmol) TFA 鹽與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (136 mg，0.62 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(24 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 40%洗提]純化後得到呈淡白色固體狀之(S)-1-(2-((1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**22d**) (65 mg，0.14 mmol，22%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.35 (m, 3H), 7.32 - 7.19 (m, 2H), 7.13 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.42 - 4.24 (m, 3H), 1.70 - 1.54 (m, 1H), 1.55 - 1.42 (m, 2H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.4 Hz, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.23；MS (ES+) 474.5 (M+1), 496.5 (M+Na); MS (ES-) 508.5。

流程 23

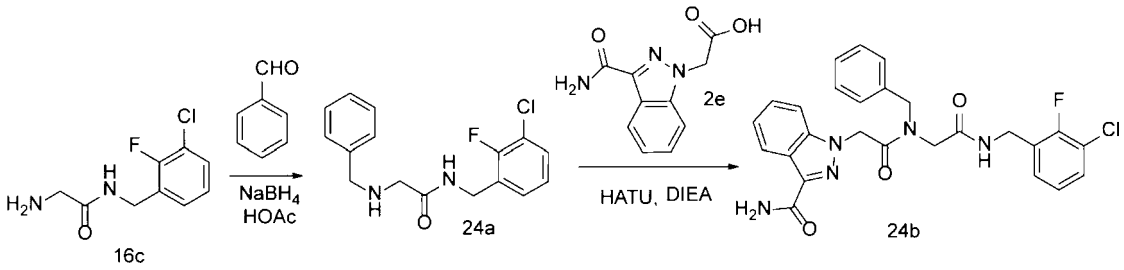


製備(S)-1-(2-((1-((3-氯苯甲基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**23b**)

【0244】 (*S*)-2-(2-(3-胺甲醯基-1*H*-吲唑-1-基)乙醯胺基)丙酸(**9c**) (200 mg，0.69 mmol) TFA 鹽與(3-氯苯基)甲胺(**23a**) (98 mg，0.69 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理後得到呈黃色固體狀之(S)-1-(2-((1-((3-氯苯甲基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**23b**) (126 mg，0.3

mmol，44%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.59 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 - 7.15 (m, 7H), 5.41 - 5.16 (m, 2H), 4.43 - 4.23 (m, 3H), 1.29 (d, J = 7.0 Hz, 3H)；MS (ES+): 414.5 (M+1); ES(-): 412.4 (M-1)。

流程 24



製備 1-(2-(苯甲基(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**24b**)

步驟 1：製備 2-(苯甲基胺基)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**24a**)

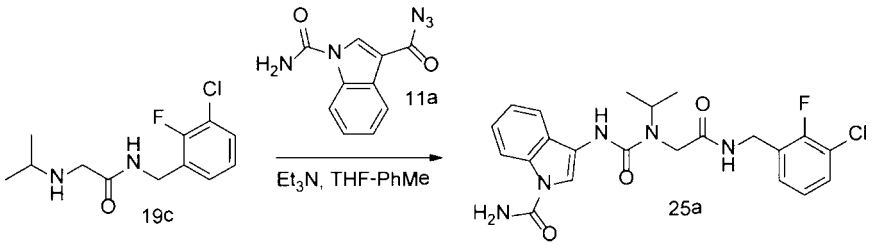
【0245】 向 2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**16c**) (320 mg，1.48 mmol)於 THF (10 mL)中之溶液中添加苯甲醛(143 mg，1.343 mmol)及乙酸(0.12 mL，2.01 mmol)。攪拌所得混合物 50 分鐘，添加 $NaBH_4$ (102 mg，2.69 mmol)且在室溫下攪拌隔夜。用 $NaHCO_3$ 水溶液(2 N，20 mL)淬滅反應物，攪拌 30 分鐘且用 EtOAc (100 mL)稀釋。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到 2-(苯甲基胺基)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**24a**) (240 mg，0.78 mmol，58%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ES+): 307.3 (M+1)。

步驟 2：製備 1-(2-(苯甲基(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**24b**)

【0246】 2-(苯甲基胺基)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**24a**) (240 mg，0.78 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (171 mg，0.78 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-(苯甲基(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**24b**) (38 mg，0.075 mmol，10%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 及 8.52 (2t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.25 - 8.11 (m, 1H), 7.80 - 7.66 (m, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 1H), 7.56 - 7.36 (m, 5H),

7.34 - 7.10 (m, 6H), 5.58 (s, 2H), 4.83 及 4.46 (2s, 2H), 4.43 及 4.34 (2d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.21 及 3.95 (s, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.06, -121.35；MS (ES+): 508.5 (M+1); (ES-) 506.5 (M-1)；*(基於 NMR，化合物為 2:1 比率之旋轉異構體之混合物)*

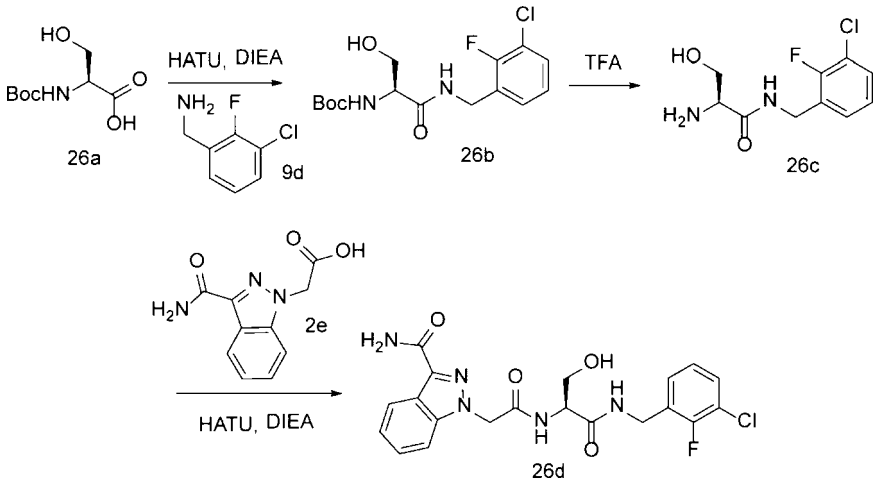
流程 25



製備 3-(3-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-異丙基脲基)-1H-吲哚-1-甲醯胺(**25a**)

【0247】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**19c**) (90 mg，0.35 mmol)與 1-胺甲醯基-1H-吲哚-3-羰基疊氮化物(**11a**) (80 mg，0.35 mmol)根據流程 11 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析(矽膠 24 g，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0-30%洗提)純化後得到呈黃色固體狀之 3-(3-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-異丙基脲基)-1H-吲哚-1-甲醯胺(**25a**) (9 mg，6%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (s, 1H, D_2O 可交換), 8.82 - 8.70 (m, 1H, D_2O 可交換), 8.30 - 8.22 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.32 (m, 4H, 2H, D_2O 可交換), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 4.56 - 4.33 (m, 3H), 3.97 (s, 2H), 1.10 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.07；MS (ES+): 460.5 (M+1), 482.49 (M+Na); MS (ES-): 458.44 (M-1)。

流程 26



製備(S)-1-(2-((1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**26d**)

步驟 1：製備(S)-(1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**26b**)

【0248】 (S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-羥基丙酸(**26a**) (389 mg，1.9 mmol)與 3-氯-2-氟苯甲胺(**9d**) (252 mg，1.58 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理後得到(S)-(1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**26b**)，其按原樣用於下一步驟中；MS (ES+): 369.4 (M+Na), MS (ES-): 381.3 (M+Cl)。

步驟 2：製備(S)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-3-羥基丙醯胺(**26c**)

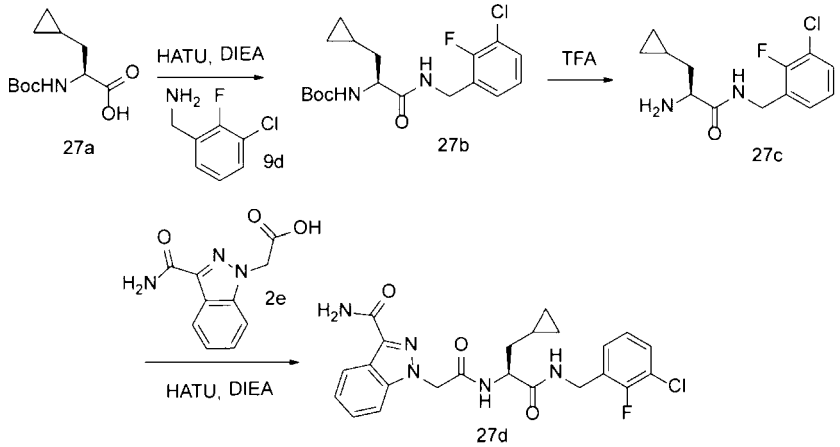
【0249】 來自上述步驟之(S)-(1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**26b**) (548 mg，1.58 mmol)與 TFA (2.19 mL，28.4 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到(S)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-3-羥基丙醯胺(**26c**) TFA 鹽，其未經進一步純化即用於下一步驟中；MS (ES+): 247.3 (M+1)。

步驟 3：製備(S)-1-(2-((1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**26d**)

【0250】 來自上述步驟 2 之(S)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-3-羥基丙醯胺(**26c**) (390 g，1.58 mmol) TFA 鹽與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (416 mg，1.9 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(24 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 100%洗提]純化後得到呈灰白色

固體狀之(S)-1-(2-((1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**26d**) (16 mg，2%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 - 8.57 (m, 2H, D_2O 可交換), 8.18 (dt, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H, D_2O 可交換), 7.64 (dt, J = 8.6, 0.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.37 (m, 3H), 7.33 - 7.22 (m, 2H), 7.17 - 7.09 (m, 1H), 5.40 - 5.22 (m, 2H), 5.13 (t, J = 5.3 Hz, 1H, D_2O 可交換), 4.42 - 4.29 (m, 3H), 3.70 - 3.59 (m, 2H)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 D_2O) δ 8.17 - 8.09 (m, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.34 - 7.17 (m, 2H), 7.06 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.40 - 5.14 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.28 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.76 - 3.54 (m, 2H)；MS (ES+): 448.5 (M+1), 470.5 (M+Na); MS (ES-): 446.4 (M-1), 482.4 (M+Cl)。

流程 27



製備(S)-1-(2-((1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-3-環丙基-1-側氧基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**27d**)

步驟 1：製備(S)-(1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-3-環丙基-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**27b**)

【0251】 (S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-環丙基丙酸(**27a**) (575 mg，2.51 mmol，根據 Hendricks, Robert Than 等人在美國專利申請公開案 20110230462 中所報導之方法製備)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理後得到(S)-(1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-3-環丙基-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**27b**)，其按原樣用於下一步驟中；MS (ES+): 393.3 (M+Na); MS (ES-): 405.4 (M+Cl)。

步驟 2：製備(S)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-3-環丙基丙醯胺(**27c**)

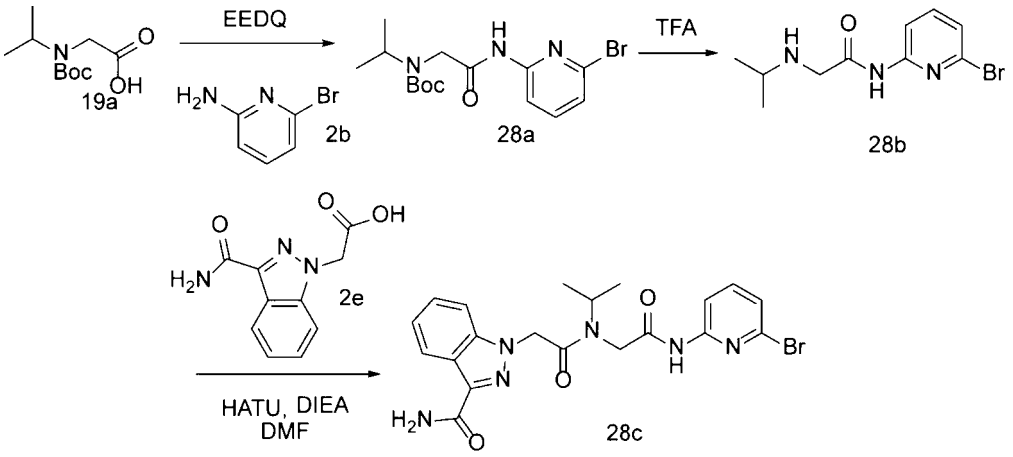
【0252】 來自上述步驟之(S)-(1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-3-環丙基-1-側氧

基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**27b**) (930 mg，2.51 mmol)與 TFA (3.48 mL，45.1 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到(S)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-3-環丙基丙醯胺(**27c**) TFA 鹽，其未經進一步純化即用於下一步驟中；MS (ES+): 271.3 (M+1)。

步驟 3：製備(S)-1-(2-((1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-3-環丙基-1-側氧基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**27d**)

【0253】 來自上述步驟 2 之(S)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-3-環丙基丙醯胺(**27c**) (679 g，2.51 mmol) TFA 鹽與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (660 mg，3.01 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理後得到呈灰白色固體狀之(S)-1-(2-((1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-3-環丙基-1-側氧基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**27d**) (93 mg，8%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 - 8.56 (m, 2H), 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.36 (m, 3H), 7.25 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.45 - 4.25 (m, 3H), 1.73 - 1.36 (m, 2H), 0.79 - 0.63 (m, 1H), 0.46 - 0.25 (m, 2H), 0.15 - 0.01 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ 120.97；MS (ES+): 472.5 (M+1), 494.5 (M+Na); (ES-): 470.4 (M-1), 506.5 (M+Cl)。

流程 28



製備 1-(2-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**28c**)

步驟 1：製備(2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基甲酸第三丁酯(**28a**)

【0254】 2-((第三丁氧基羰基)(異丙基)胺基)乙酸(**19a**) (0.65 g，2.99 mmol)

與 6-溴吡啶-2-胺(**2b**) (0.78 g，4.49 mmol)根據流程 2 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(12 g)，用含 MeOH 之 $CHCl_3$ 0-20%洗提]純化後得到(2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基甲酸第三丁酯(**28a**)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

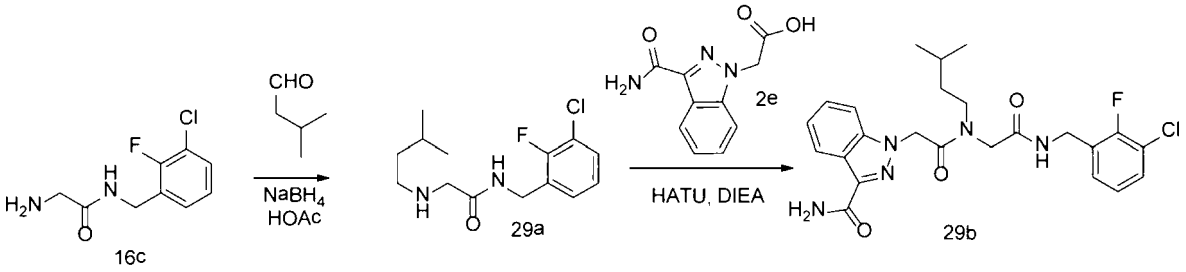
步驟 2：製備 N-(6-溴吡啶-2-基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**28b**)

【0255】 來自上述步驟 1 之(2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基甲酸第三丁酯(**28a**)與 TFA (1.15 mL，14.96 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 20%洗提]純化後得到 N-(6-溴吡啶-2-基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**28b**) (340 mg，1.25 mmol，42%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中；MS (ES+): 272.3 (M+1)。

步驟 3：製備 1-(2-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**28c**)

【0256】 N-(6-溴吡啶-2-基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**28b**) (100 mg，0.26 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1*H*-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (62 mg，0.29 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**28c**) (70 mg，0.15 mmol，57%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.17 及 10.77 (2s, 1H), 8.24 - 7.95 (m, 2H), 7.87 - 7.54 (m, 3H), 7.51 - 7.14 (m, 4H), 5.62 及 5.46 (2s, 2H), 4.606 - 4.332 (m, 1H), 4.43 及 4.03 (2s, 2H), 1.25 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)；MS (ES+): 473.4 (M+1)；*(基於 NMR，化合物為具有 1.2:1 比率之旋轉異構體之混合物)*

流程 29



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異戊基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**29b**)

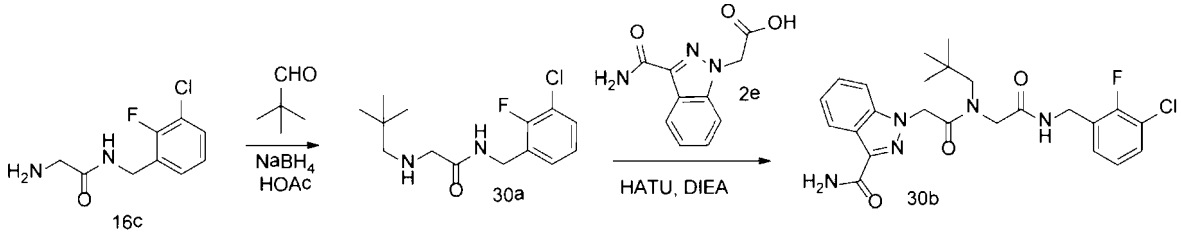
步驟 1：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異戊基胺基)乙醯胺(**29a**)

【0257】 2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**16c**) (337 mg，1.56 mmol)與異戊醛(147 mg，1.711 mmol)根據流程 24 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc 之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈澄清油狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異戊基胺基)乙醯胺(**29a**) (120 mg，0.42 mmol，27%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 1H), 4.36 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 1.66 - 1.43 (m, 1H), 1.36 - 1.16 (m, 3H), 0.82 (d, J = 6.6 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.38；MS (ES+): 287.4 (M+1); (ES-): 285.3 (M-1)。

步驟 2：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異戊基胺基)乙醯胺(**29a**)

【0258】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異戊基胺基)乙醯胺(**29a**) (100 mg，0.35 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (84 mg，0.384 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異戊基胺基)乙醯胺(**29a**) (100 mg，0.21 mmol，59%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 及 8.49 (2t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 1H), 7.62 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.33 (m, 3H), 7.29 - 7.09 (m, 2H), 5.56 及 5.47 (2s, 2H), 4.46 及 4.34 (2d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.23 及 3.94 (2s, 2H), 3.52 - 3.39 (m, 1H), 3.30 - 3.15 (m, 1H), 1.66 - 1.37 (m, 2H), 1.37 - 1.15 (m, 1H), 0.93 及 0.80 (2d, J = 6.4 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -120.92, -121.31；MS (ES+): 473.4 (M+1)；*(基於 NMR，化合物為具有 3:2 比率之旋轉異構體之混合物)*。

流程 30



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(新戊基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**30b**)

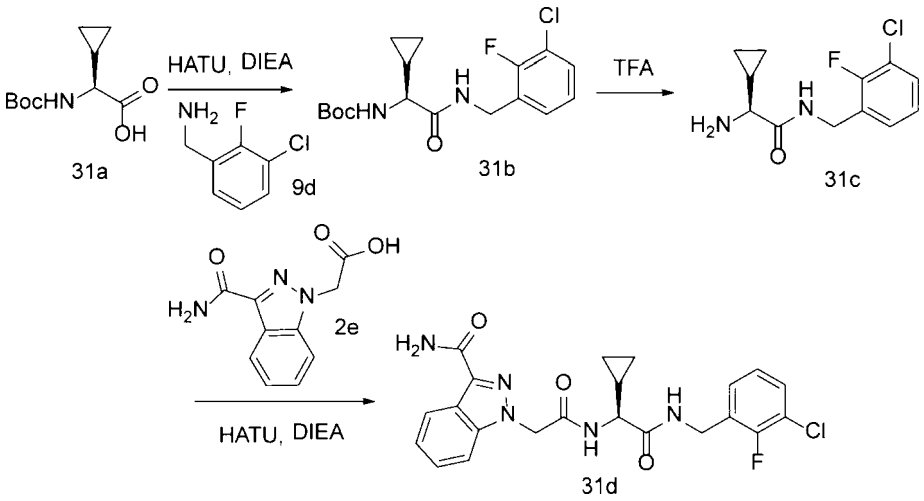
步驟 1：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(新戊基胺基)乙醯胺(**30a**)

【0259】 2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**16c**) (300 mg，1.39 mmol)與三甲基乙醛(131 mg，1.523 mmol)根據流程 24 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc 之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈澄清油狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(新戊基胺基)乙醯胺(**30a**) (200 mg，0.7 mmol，50%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.90 - 2.74 (m, 2H), 2.41 (s, 1H), 1.16 (d, J = 2.9 Hz, 9H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.08；MS (ES+): 287.4 (M+1); (ES-) 285.3 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(新戊基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**30b**)

【0260】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(新戊基胺基)乙醯胺(**30a**) (130 mg，0.45 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (109 mg，0.5 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(新戊基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**30b**) (100 mg，0.21 mmol，45%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.81 - 7.58 (m, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 7.46 - 7.31 (m, 3H), 7.30 - 7.15 (m, 2H), 5.61 - 5.37 (m, 2H), 4.47 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 1.14 - 0.71 (m, 9H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -120.96；MS (ES+): 488.5 (M+1); (ES-): 486.5 (M-1)。

流程 31



製備(S)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-1-環丙基-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**31d**)

步驟 1：製備(S)-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-1-環丙基-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(**31b**)

【0261】 (S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-環丙基乙酸(**31a**) (232 mg，1.08 mmol，根據 Hendricks, Robert Than 等人在美國專利申請公開案 2011/0230462 中所報導之方法製備)與 3-氯-2-氟苯甲胺(**9d**) (172 mg，1.08 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理後得到(S)-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-1-環丙基-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(**31b**)，其按原樣用於下一步驟中；MS (ES-): 391.3 (M+Cl)。

步驟 2：製備(S)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-環丙基乙醯胺(**31c**)

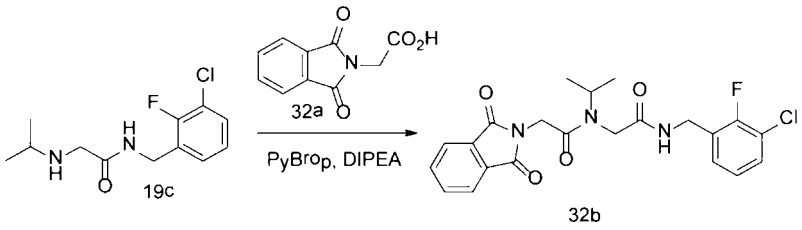
【0262】 來自上述步驟 1 之(S)-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-1-環丙基-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(**31b**) (378 mg，1.06 mmol)與 TFA (1.5 mL，19.07 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到(S)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-環丙基乙醯胺(**31c**) TFA 鹽，其未經進一步純化即用於下一步驟中；MS (ES+): 257.3 (M+1)。

步驟 3：製備(S)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-1-環丙基-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**31d**)

【0263】 來自上述步驟 2 之(S)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-環丙基乙醯胺(**31c**) (272 mg，1.06 mmol) TFA 鹽與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (279 mg，1.27 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管

柱層析[矽膠(24 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 30%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之(S)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-1-環丙基-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**31d**) (21 mg，0.046 mmol，4%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H, D_2O 可交換), 8.62 (t, J = 5.8 Hz, 1H, D_2O 可交換), 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.81 - 7.60 (m, 2H), 7.54 - 7.36 (m, 3H), 7.32 - 7.20 (m, 2H), 7.14 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.49 - 4.24 (m, 2H), 3.77 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 1.17 - 1.00 (m, 1H), 0.59 - 0.41 (m, 3H), 0.37 - 0.22 (m, 1H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.16；MS (ES+): 480.5 (M+Na); (ES-): 456.4 (M-1), 492.4 (M+Cl)。

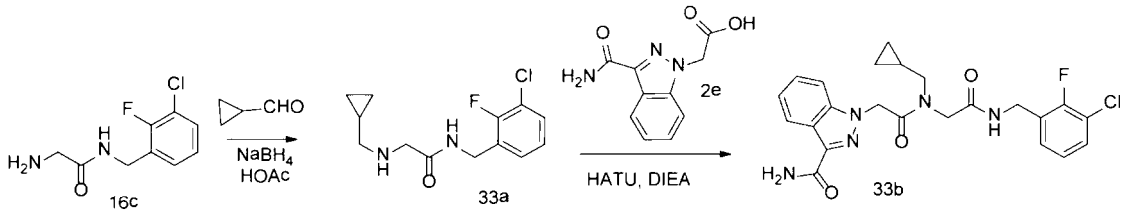
流程 32



製備 N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-N-異丙基乙醯胺(**32b**)

【0264】 向 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**19c**) (195 mg，0.75 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.66 mL，3.77 mmol)、2-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)乙酸(**32a**) (186 mg，0.9 mmol)於 DMF (6 mL)中之溶液中添加六氟磷酸溴-參吡咯啶基鏻(PyBrop，422 mg，0.9 mmol)且在室溫下攪拌 14 小時。用鹽水(100 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc (3 × 100 mL)萃取。合併有機層，乾燥，過濾且蒸發至乾燥。藉由急驟管柱層析[矽膠(24 g)，用含 MeOH 之 $CHCl_3$ 0-100%洗提]純化所獲得之殘餘物，得到呈白色固體狀之 N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-N-異丙基乙醯胺(**32b**) (103 mg，0.23 mmol，31%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 及 8.34 (2t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.97 - 7.82 (m, 4H), 7.55 - 7.33 (m, 2H), 7.28 - 7.06 (m, 1H), 4.64 - 4.17 (m, 5H), 4.13 及 3.81 (2s, 2H), 1.20 及 0.96 (2d, J = 6.6 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.07, -121.49 *(基於 NMR，化合物為具有約 1:1 比率之兩種旋轉異構體之混合物)*；*MS* (ES+): 446.5 (M+1), 468.4 (M+Na); (ES-) 444.5 (M-1)；$C_{22}H_{21}ClFN_3O_4$ 之分析計算值：C, 59.26; H, 4.75; N, 9.42；實驗值：C, 58.86; H, 4.84; N, 9.36。

流程 33



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**33b**)

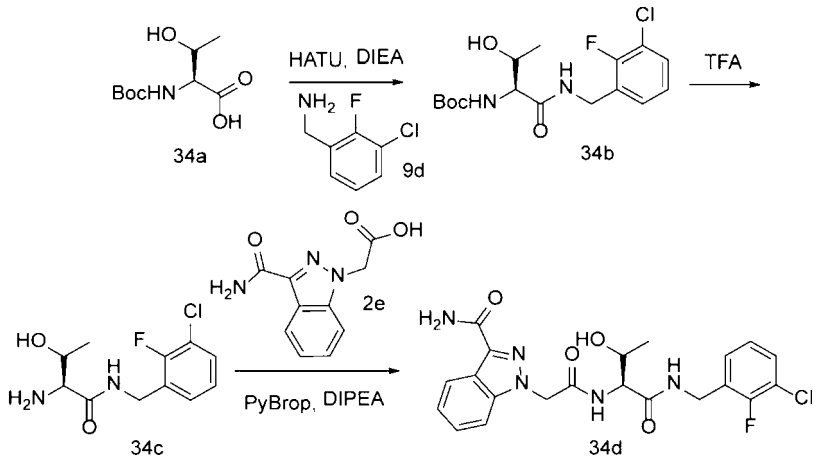
步驟 1：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((環丙基甲基)胺基)乙醯胺(**33a**)

【0265】 2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**16c**) (250 mg，1.15 mmol)與環丙烷甲醛(89 mg，1.27 mmol)根據流程 24 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析純化後得到 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((環丙基甲基)胺基)乙醯胺(**33a**) (190 mg，38%產率)；MS (ES+): 271.3 (M+1)。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**33b**)

【0266】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((環丙基甲基)胺基)乙醯胺(**33a**) (190 mg，0.7 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (169 mg，0.77 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**33b**) (41 mg，0.087 mmol，12%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 8.96 - 8.39 (m, 1H), 8.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.87 - 7.66 (m, 1H), 7.62 - 7.03 (m, 7H), 5.54 (2s, 2H), 4.57 - 3.98 (m, 4H), 3.46 - 3.39 (m, 1H), 3.22 - 2.99 (m, 1H), 1.22 - 0.69 (m, 1H), 0.62 - 0.04 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -120.74, 121.14；MS (ES+): 472.5 (M+1), 494.5 (M+Na); 470.6 (M-1)。

流程 34



製備 1-(2-(((2S,3R)-1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-3-羥基-1-側氧基丁-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**34d**)

步驟 1：製備((2S,3R)-1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-3-羥基-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**34b**)

【0267】 (2S,3R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-羥基丁酸(**34a**) (481 mg，2.19 mmol)與 3-氯-2-氟苯甲胺(**9d**) (350 mg，2.19 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理後得到((2S,3R)-1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-3-羥基-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**34b**)，其按原樣用於下一步驟中。

步驟 2：製備(2S,3R)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-3-羥基丁醯胺(**34c**)

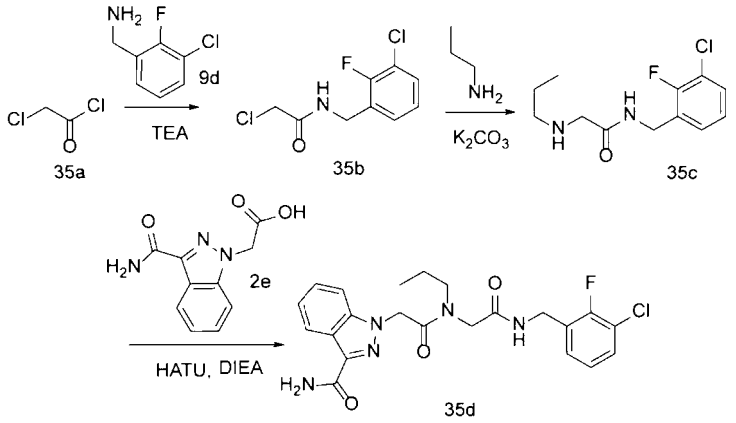
【0268】 來自上述步驟 1 之((2S,3R)-1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-3-羥基-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**34b**) (791 mg，2.19 mmol)與 TFA (3.04 mL，39.5 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到(2S,3R)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-3-羥基丁醯胺(**34c**) TFA 鹽，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟 3：製備 1-(2-(((2S,3R)-1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-3-羥基-1-側氧基丁-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**34d**)

【0269】 來自上述步驟 2 之(2S,3R)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-3-羥基丁醯胺(**34c**) (680 mg，2.61 mmol) TFA 鹽與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (572 mg，2.61 mmol)根據流程 32 中所報導之程式反應，在處理後得到呈灰白色固體狀之 1-(2-(((2S,3R)-1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-3-羥基-1-側氧基丁-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**34d**) (28 mg，0.061 mmol，2%產率)；^{1}H

NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (t, J = 5.8 Hz, 1H, D_2O 可交換), 8.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H, D_2O 可交換), 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H, D_2O 可交換), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.36 (m, 3H), 7.34 - 7.22 (m, 2H), 7.18 - 7.05 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.07 (d, J = 4.7 Hz, 1H, D_2O 可交換), 4.37 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 4.20 (dd, J = 8.3, 3.9 Hz, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.36；MS (ES+): 484.5 (M+Na); (ES-) 460.5 (M-1), 496.4 (M+Cl)。

流程 35



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1*H*-吲唑-3-甲醯胺(**35d**)

步驟 1：製備 2-氯-*N*-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**)

【0270】 在 0℃下向 2-氯乙醯氯(**35a**) (1.04 g，9.21 mmol)及三乙胺(1.93 mL，13.81 mmol)於 THF (10 mL)中之溶液中添加(3-氯-2-氟苯基)甲胺(**9d**) (1.47 g，9.21 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，用水(20 mL)淬滅且用 DCM (3 × 20 mL)萃取。合併有機層，乾燥，過濾且在真空中濃縮至乾燥。藉由層析[二氧化矽(24 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 40%洗提]純化所獲得之殘餘物，得到呈白色固體狀之 2-氯-*N*-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (1.2 g，5.08 mmol，55%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.50 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 1H), 4.37 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.08；MS (ES+) 236.2 (M+1); 234.1 (M-2)。

步驟 2：製備 *N*-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(丙基胺基)乙醯胺(**35c**)

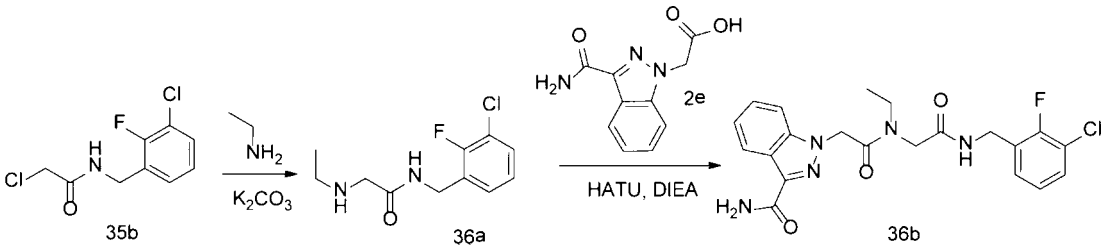
【0271】 向 2-氯-*N*-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (600 mg，2.54 mmol)於 CH_3CN (10 mL)中之溶液中添加丙-1-胺(300 mg，5.08 mmol)、K_2CO_3 (878 mg，

6.35 mmol)且在 60℃下加熱 5 小時。藉由過濾移除無機固體且在真空中濃縮濾液至乾燥。藉由層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化所獲得之殘餘物，得到呈黃色油狀之 *N*-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(丙基胺基)乙醯胺(**35c**) (468 mg，1.81 mmol，71%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.39 (m, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 1H), 4.37 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.16 (s, 1H), 1.50 - 1.29 (m, 2H), 0.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.68；MS (ES+) 259.4 (M+1); 257.3 (M-1)。

步驟 3：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1*H*-吲唑-3-甲醯胺(**35d**)

【0272】 *N*-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(丙基胺基)乙醯胺(**35c**) (130 mg，0.50 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1*H*-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (121 mg，0.55 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1*H*-吲唑-3-甲醯胺(**35d**) (155 mg，0.34 mmol，67%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 8.84 及 8.48 (2t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.23 - 8.13 (m, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.61 - 7.03 (m, 7H), 5.56 及 5.47 (2s, 2H), 4.46 及 4.33 (2d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.24 及 3.95 (2s, 2H), 3.49 - 3.38 (m, 1H), 3.25 - 3.13 (m, 1H), 1.53 (m, 2H), 0.93 及 0.77 (2t, *J* = 7.3 Hz, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.25, 121.63；MS (ES+) 482.5 (M+Na); 458.4 (M-1)。

流程 36



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**36b**)

步驟 1：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(乙基胺基)乙醯胺(**36a**)

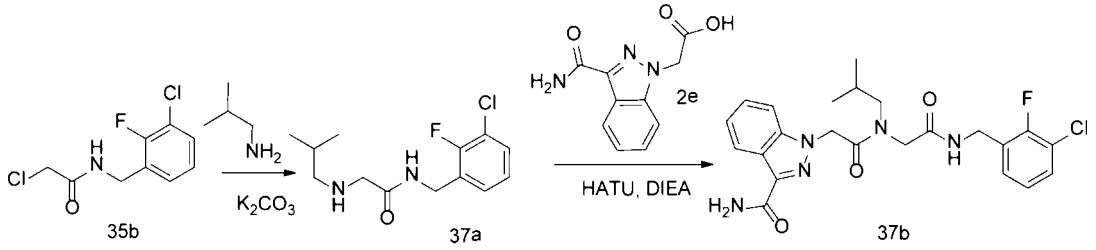
【0273】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (600 mg，2.54 mmol)與乙

胺鹽酸鹽(415 mg，5.08 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈黃色油狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(乙基胺基)乙醯胺(**36a**) (494 mg，2.02 mmol，79%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 4.37 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.50 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.25 (s, 1H), 1.00 (t, J = 7.1 Hz, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.72；MS (ES+) 245.3 (M+1); 243.2 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**36b**)

【0274】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(乙基胺基)乙醯胺(**36a**) (174 mg，0.71 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (171 mg，0.78 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**36b**) (69 mg，0.156 mmol，22%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 8.85 及 8.49 (2t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.62 - 7.09 (m, 7H), 5.57 及 5.45 (2s, 2H), 4.46 及 4.34 (2d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.24 及 3.95 (2s, 2H), 3.56 - 3.24 (m, 2H), 1.23 及 0.97 (2t, J = 7.1 Hz, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.28, 121.65；MS (ES+) 468.5 (M+Na); 444.5 (M-1)；*[基於 NMR，此化合物為具有 1:1 比率之旋轉異構體之混合物]*

流程 37



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丁基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**37b**)

步驟 1：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丁基胺基)乙醯胺(**37a**)

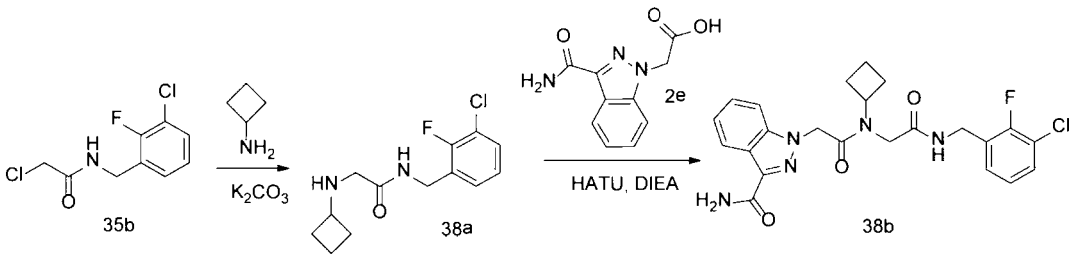
【0275】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (200 mg，0.85 mmol)與異丁胺(124 mg，1.7 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈黃色油狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丁基胺基)乙醯胺(**37a**) (50 mg，0.18

mmol，22%產率)；MS (ES+): 273.4 (M+1); (ES-) 271.3 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丁基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**37b**)

【0276】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丁基胺基)乙醯胺(**37a**) (54 mg，0.2 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (48 mg，0.22 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丁基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**37b**) (48 mg，0.1 mmol，51%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 及 8.48 (2t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.65 (m, 1H), 7.59 - 7.00 (m, 7H), 5.54 及 5.50 (2s, 2H), 4.53 - 3.86 (m, 4H), 3.34 - 2.97 (m, 2H), 2.10 - 1.65 (m, 1H), 0.99 及 0.79 (2d, J = 6.6 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, 121.64；MS (ES+): 474.5 (M+1); (ES-): 472.4 (M-1)；*[基於 NMR，此化合物為具有 3:2 比率之旋轉異構體之混合物]*

流程 38



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丁基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**38b**)

步驟 1：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丁基胺基)乙醯胺(**38a**)

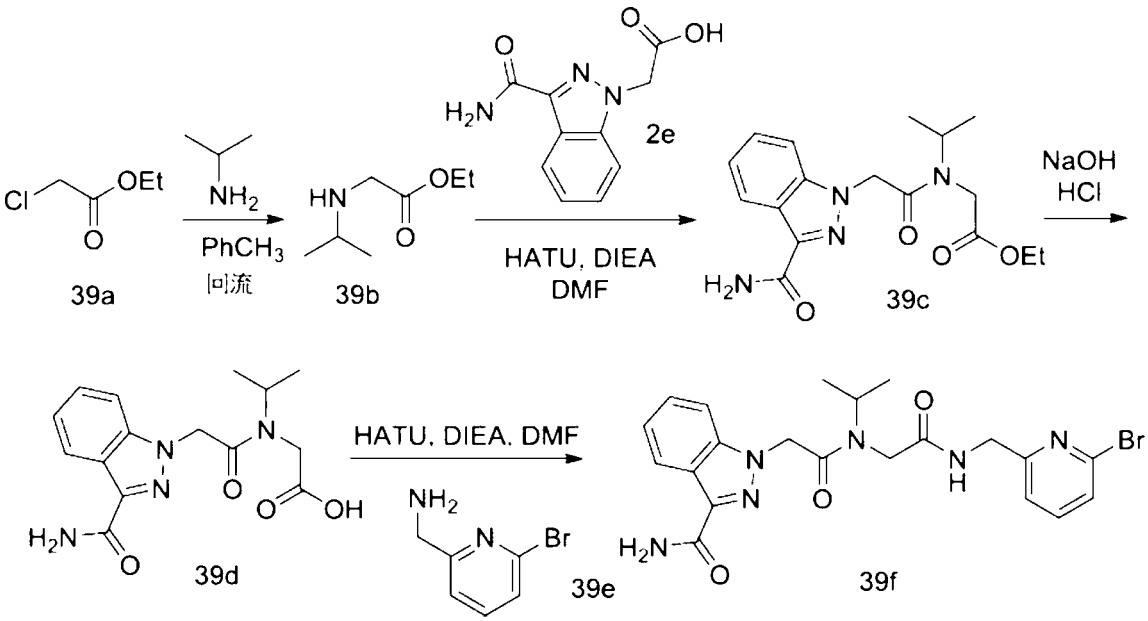
【0277】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (530 mg，2.25 mmol)與環丁胺(319 mg，4.49 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈黃色油狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丁基胺基)乙醯胺(**38a**) (523 mg，1.93 mmol，86%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 4.34 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.18 - 3.07 (m, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.37 (s, 1H), 2.11 - 1.96 (m, 2H), 1.75 - 1.44 (m, 4H)；^{19}F

NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.68；MS (ES+): 271.4 (M+1); (ES-): 269.3 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丁基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**38b**)

【0278】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丁基胺基)乙醯胺(**38a**) (210 mg，0.78 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (187 mg，0.85 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理後得到呈灰白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丁基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**38b**) (298 mg，0.63 mmol，81%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 及 8.43 (2t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 - 7.02 (m, 7H), 5.56 及 5.42 (s, 2H), 4.75 - 4.50 (m, 1H), 4.49 - 4.02 (m, 4H), 2.30 - 2.09 (m, 2H), 2.03 - 1.86 (m, 2H), 1.74 - 1.46 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.23, 121.61；MS (ES+): 494.5 (M+Na); ES(-): 470.4 (M-1)；*[基於 NMR，此化合物為具有 2:3 比率之旋轉異構體之混合物]*。

流程 39



製備 1-(2-((2-(((6-溴吡啶-2-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**39f**)

步驟 1：製備 2-(異丙基胺基)乙酸乙酯(**39b**)

【0279】 將丙-2-胺(22.94 mL，269 mmol)及 2-氯乙酸乙酯(**39a**) (19.21 mL，180 mmol)於甲苯(200 mL)中之經攪拌溶液在回流下加熱 2 小時，冷卻至室

溫，用鹽水(300 mL)稀釋且用 EtOAc (2 × 300 mL)萃取。合併有機層，乾燥，過濾且蒸發至乾燥。藉由急驟管柱層析[矽膠 80 g，用含 EtOAc 之己烷 0-30%洗提]純化所獲得之殘餘物，得到呈黃色半固體狀之 2-(異丙基胺基)乙酸乙酯(**39b**) (18.78 g，129 mmol，72%產率)；MS (ES+): 146.2 (M+1); (ES-) 180.1 (M+Cl)。

步驟 2：製備 2-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-異丙基乙醯胺基)乙酸乙酯(**39c**)

【0280】 2-(異丙基胺基)乙酸乙酯(**39b**) (4.42 g，30.4 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (4.00 g，18.25 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理後得到呈暗黃色油狀之 2-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-異丙基乙醯胺基)乙酸乙酯(**39c**)，其按原樣用於下一步驟中。

步驟 3：製備 2-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-異丙基乙醯胺基)乙酸(**39d**)

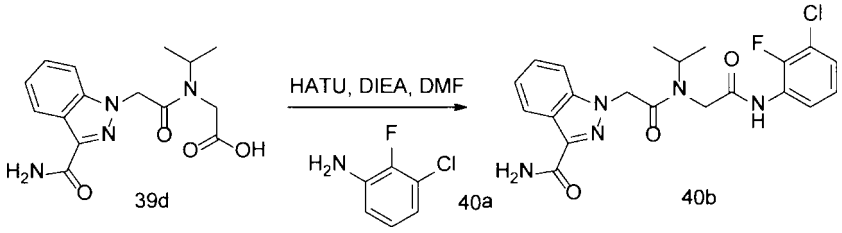
【0281】 在室溫下向 2-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-異丙基乙醯胺基)乙酸乙酯(**39c**) (3.00 g，8.66 mmol)於乙腈(30 mL)中之溶液中添加含氫氧化鈉(0.762 g，19.05 mmol)之 30 mL H_2O 且攪拌隔夜。藉由真空蒸發移除乙腈且用 1 N NaOH 鹼化水層，用乙醚洗滌。用冰冷 1 N HCl 酸化鹼性水層且藉由過濾收集所獲得之固體，在真空中乾燥，得到呈黃色固體狀之 2-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-異丙基乙醯胺基)乙酸(**39d**) (1.53 g，4.81 mmol，55.5%產率)；MS (ES+): 341.4 (M+Na); (ES-) 317.4 (M-1)。

步驟 4：製備 1-(2-((2-(((6-溴吡啶-2-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**39f**)

【0282】 2-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-異丙基乙醯胺基)乙酸(**39d**) (0.15 g，0.47 mmol)與(6-溴吡啶-2-基)甲胺(**39e**) (0.115 g，0.613 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠 24 g，用含 MeOH 之 $CHCl_3$ 0-100%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 1-(2-((2-(((6-溴吡啶-2-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**39f**) (65 mg，0.13 mmol，28%產率)，自 NMR 分析其為旋轉異構體之混合物；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 及 8.46 (2t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.23 - 8.12 (m, 1H), 7.78 - 7.18 (m, 8H), 5.59 及 5.46 (2s, 2H), 4.63 - 4.50 (m, 1H), 4.46 (d, J = 5.7 Hz)及

4.31 (d, J = 6.1 Hz) (2d, 2H), 4.25 及 3.85 (2s, 2H), 1.25 (d, J = 6.2 Hz)及 1.02 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz) (d 及 dd, 6H)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ 8.17 - 8.09 (m, 1H), 7.69 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 - 7.33 (m, 4H), 7.31 - 7.16 (m, 1H), 5.57 (s)及 5.42 (s) (2s, 2H), 4.59 - 4.46 (m, 1H), 4.43 (s)及 4.29 (2s, 2H), 4.19 (s, 1H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz)及 1.00 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；MS (ES+): 487.5, 489.5 (M+2), 509.5, 511.5 (M+Na); (ES-): 485.4, 487.5 (M-1), 521.4, 523.4 (M+Cl)。

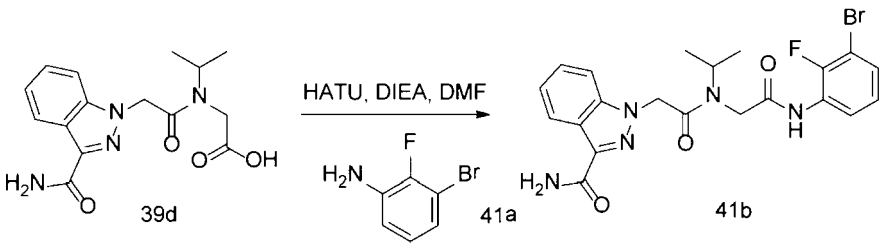
流程 40



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**40b**)

【0283】 2-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-異丙基乙醯胺基)乙酸(**39d**) (0.15 g，0.47 mmol)與 3-氯-2-氟苯胺(**40a**) (0.089 g，0.613 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠 24 g，用含 MeOH 之 $CHCl_3$ 0-30%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**40b**) (51 mg，0.11 mmol，24%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.34 及 9.86 (2s, 1H), 8.29 - 8.10 (m, 1H), 8.02 - 7.51 (m, 3H), 7.51 - 7.06 (m, 5H), 5.63 及 5.48 (s, 2H), 4.79 - 3.92 (m, 3H), 1.26 (d, J = 6.6 Hz)及 1.06 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -126.60；*(基於 NMR，化合物為具有約 2:3 比率之旋轉異構體之混合物)*；MS (ES+): 446.5 (M+1); MS (ES-): 444.4 (M-1), 480.4 (M+Cl)。

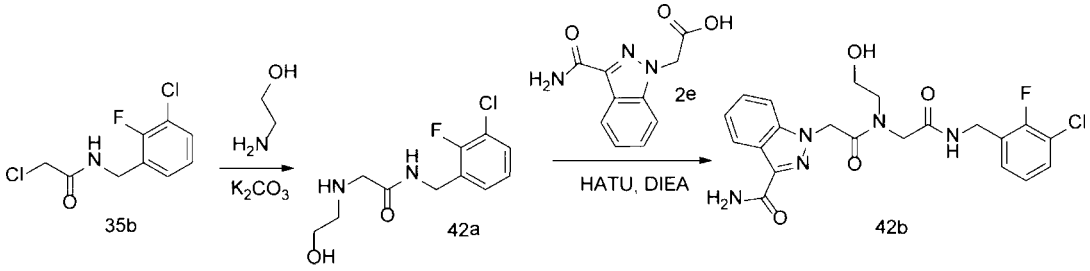
流程 41



製備 1-(2-((2-((3-溴-2-氟苯基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**41b**)

【0284】 2-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-異丙基乙醯胺基)乙酸(**39d**) (0.15 g，0.47 mmol)與 3-溴-2-氟苯胺(**41a**) (90 mg，0.47 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠 24 g，用含 MeOH 之 $CHCl_3$ 0-100%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 1-(2-((2-((3-溴-2-氟苯基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**41b**) (48 mg，0.1 mmol，21%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.34 及 9.85 (2s, 1H), 8.28 - 7.02 (m, 9H), 5.63 及 5.49 (2s, 2H), 4.83 - 3.91 (m, 3H), 1.26 (d, J = 6.5 Hz) 1.06 (d, J = 6.9 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118.22 (d, J = 3.7 Hz)；*(基於 NMR，化合物為具有約 2:3 比率之旋轉異構體之混合物)*；MS (ES+): 490.4, 492.5 (M+2); MS (ES-): 488.3, 490.3 (M-2)。

流程 42



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(2-羥乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**42b**)

步驟 1：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((2-羥乙基)胺基)乙醯胺(**42a**)

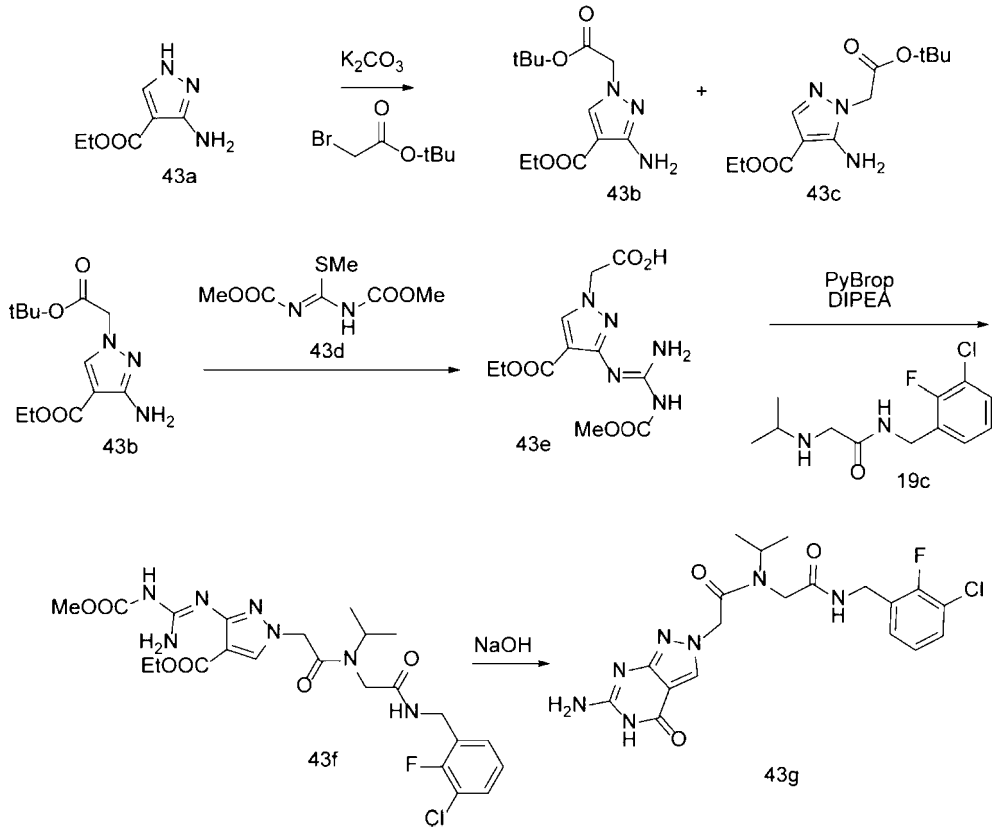
【0285】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (500 mg，2.12 mmol)與 2-胺基乙醇(259 mg，4.24 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈澄清油狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((2-羥乙基)胺基)乙醯胺(**42a**) (402 mg，1.54 mmol，73%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.36 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.52 - 3.40 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.55 (t, J = 5.6 Hz, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -73.53 (TFA 峰), -121.72；MS (ES+): 261.3 (M+1), 283.3 (M+Na);

(ES-): 259.3 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(2-羥乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**42b**)

【0286】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((2-羥乙基)胺基)乙醯胺(**42a**) (210 mg，0.81 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (194 mg，0.89 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(2-羥乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**42b**) (128 mg，0.28 mmol，34%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 及 8.57 (2t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.78 - 7.64 (m, 1H), 7.60 - 7.00 (m, 7H), 5.66 及 5.43 (2s, 2H), 5.24 及 4.76 2 (2t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.49 - 4.32 (m, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.72 - 3.55 (m, 3H), 3.51 - 3.39 (m, 1H), 3.34 - 3.26 (m, 1H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.33, 121.63；MS (ES-): 460.5 (M-1)；*[基於 NMR，此化合物為具有 2:5 比率之兩種旋轉異構體之混合物]*。

流程 43



製備 2-(6-胺基-4-側氧基-4,5-二氫-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基)-N-(2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**43g**)

步驟 1：製備 3-胺基-1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(**43c**)

【0287】 向 3-胺基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(**43a**) (5 g，31.6 mmol)及 2-溴乙酸第三丁酯(5.60 mL，37.9 mmol)於 DMF (20 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(6.55 g，47.4 mmol)且在室溫下攪拌隔夜。用 EtOAc (200 mL)稀釋反應混合物，用水(2 × 100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由在矽膠上用己烷/EtOAc (1:0 至 2:1)洗提進行急驟管柱層析純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 3-胺基-1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(**43b**) (1.16 g，14%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H)；MS (ES^+): 270.4 (M+1)及 292.4 (M+Na)；及呈棕色膠狀之 5-胺基-1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(**43c**) (1.56 g，18%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.45 (s, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H)；MS (ES^-): 268.3 (M-1)及 304.3 (M+Cl)。

步驟 2：製備(E)-2-(3-(胺基(甲氧基羰基胺基)亞甲基胺基)-4-(乙氧基羰基)-1H-吡唑-1-基)乙酸(**43e**)

【0288】 將 3-胺基-1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(**43b**) (571 mg，2.12 mmol)及(Z)-(甲氧基羰基胺基)(甲硫基)亞甲基胺基甲酸甲酯(**43d**) (646 mg)於乙酸(5 mL)中之混合物在攪拌下在 100℃下加熱隔夜。冷卻反應混合物至室溫且用 $CHCl_3$ 濕磨，繼而過濾，用 $CHCl_3$ 洗滌且在真空下乾燥，得到呈白色固體狀之(E)-2-(3-(胺基(甲氧基羰基胺基)亞甲基胺基)-4-(乙氧基羰基)-1H-吡唑-1-基)乙酸(**43e**) (290 mg，44%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.81 (bs, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H)；MS (ES+): 314 (M+1)。

步驟 3：製備(E)-3-(胺基(甲氧基羰基胺基)亞甲基胺基)-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(**43f**)

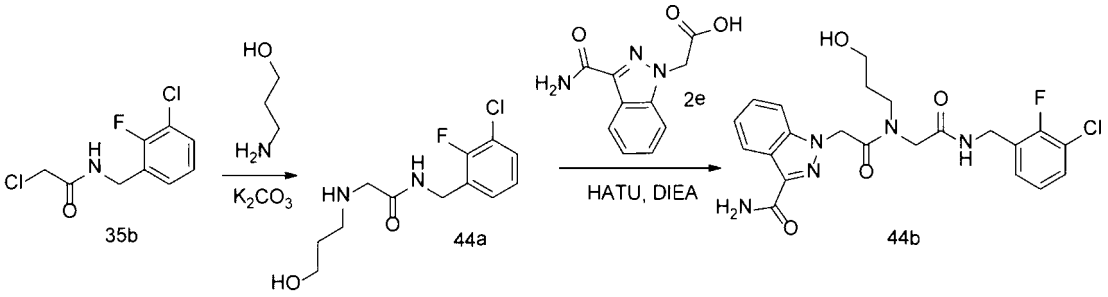
【0289】 (E)-2-(3-(胺基(甲氧基羰基胺基)亞甲基胺基)-4-(乙氧基羰基)-1H-吡唑-1-基)乙酸(**43e**) (80 mg，0.26 mmol)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丙

基胺基)乙醯胺(**19c**) (79 mg，0.306 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由在矽膠上用 $CHCl_3$/MeOH (1:0 至 19:1)洗提進行急驟管柱層析純化後得到呈灰白色固體狀之(E)-3-(胺基(甲氧基羰基胺基)亞甲基胺基)-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(**43f**) (64 mg，45%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (呈兩種旋轉異構體之混合物形式): δ 11.60 (s, 1H), 8.75 及 8.33 (2t, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (d, J = 13.5 Hz, 1H),7.59 - 7.05 (m, 3H), 5.25 及 5.05 (2s, 2H), 4.64 - 4.50 及 4.17 - 3.98 (2m, 1H), 4.46 - 4.22 (m, 4H), 4.07 及 3.83 (2s, 2H), 3.54 (s, 3H), 1.35 - 0.92 (m, 9H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.28, -121.69；MS (ES+): 554.6 (M+1)及 556.6 (M+3); MS (ES-): 588.6 及 590.6 (M+Cl)。

步驟 4：製備 2-(6-胺基-4-側氧基-4,5-二氫-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基)-N-(2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**43g**)

【0290】 向(E)-3-(胺基(甲氧基羰基胺基)亞甲基胺基)-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(**43f**) (54 mg，0.097 mmol)於 MeOH (8 mL)中之溶液中添加 1 N 氫氧化鈉水溶液(0.49 mL，0.98 mmol)且回流 2.5 小時。冷卻反應混合物至室溫，在真空中濃縮以移除 MeOH，用水(10 mL)稀釋且用 4 N HCl 酸化。藉由過濾收集所獲得之固體，在真空下乾燥，得到呈白色固體狀之 2-(6-胺基-4-側氧基-4,5-二氫-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基)-N-(2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**43g**) (15 mg，34%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 10.35 及 10.33 (2s,1H), 8.74 及 8.36 (2t, 1H), 8.14 及 8.13 (2s, 1H), 7.60 - 7.07 (m, 3H), 6.20 (bs, 2H), 5.21 及 5.03 (2s, 2H), 4.41 (d, J = 5.6 Hz)及 4.33 (d, J = 5.7 Hz) (2d, 2H), 4.64 - 4.48 及 4.21 - 4.05 (2m, 1H), 4.10 及 3.83 (2s, 2H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz)及 0.97 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.35, -121.73。MS (ES+): 450.5 (M+1)。

流程 44



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(3-羥丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**44b**)

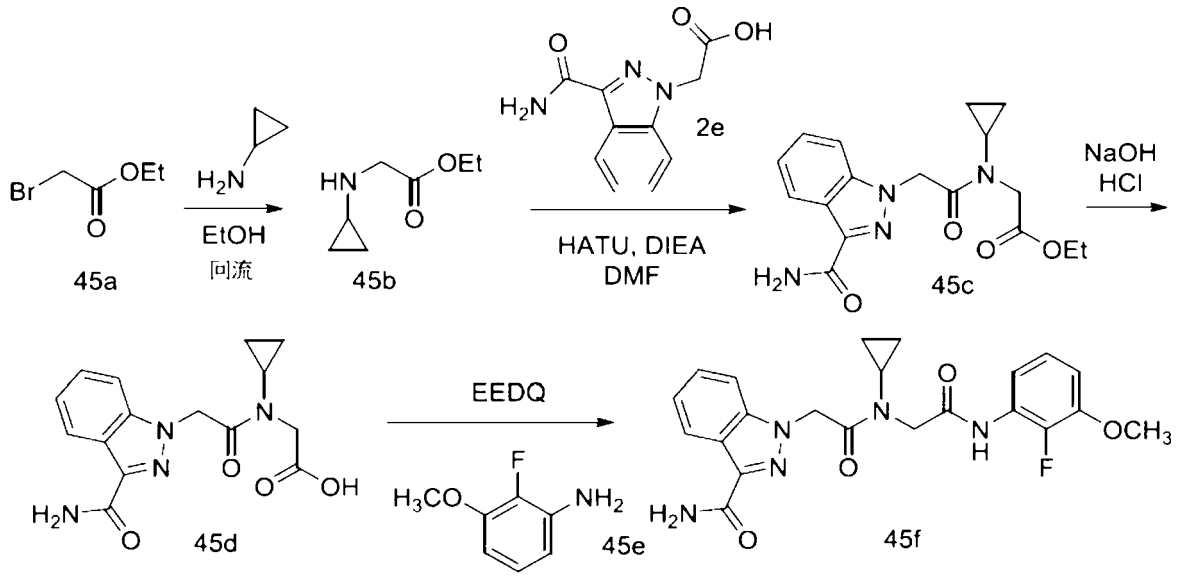
步驟 1：製備 *N*-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((3-羥丙基)胺基)乙醯胺(**44a**)

【0291】 2-氯-*N*-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (500 mg，2.12 mmol)與 2-胺基乙醇(318 mg，4.24 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈澄清油狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((3-羥丙基)胺基)乙醯胺(**44a**) (494 mg，2.02 mmol，73%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 7.19 (td, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.45 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.18 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.56 - 2.52 (m, 1H), 1.61 - 1.49 (m, 2H)；MS (ES$^+$) 275.4 (M+1); MS (ES$^-$), 273.3 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(3-羥丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**44b**)

【0292】 *N*-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((3-羥丙基)胺基)乙醯胺(**44a**) (120 mg，0.44 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (105 mg，0.48 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(3-羥丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**44b**) (59 mg，0.12 mmol，28%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 8.86 (t, J = 5.5 Hz)及 8.51 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.60 - 7.06 (m, 7H), 5.63 及 5.45 (2s, 2H), 4.82 - 4.29 (m, 3H), 4.26 及 3.94 (2s, 2H), 3.65 - 3.48 (m, 2H), 3.35 - 3.23 (m, 2H), 1.89 - 1.46 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.30, 121.64；MS (ES$^+$) 476.5 (M+1); MS (ES$^-$), 510.5 (M+Cl)；HPLC, Rt 4.005 min, 93.5338% *[基於 NMR，此化合物為 2:5 比率之兩種旋轉異構體之混合物]*。

流程 45



製備 1-(2-(環丙基(2-((2-氟-3-甲氧基苯基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**45f**)

步驟 1：製備 2-(環丙基胺基)乙酸乙酯(**45b**)

【0293】 2-溴乙酸乙酯(**45a**) (10 g，59.9 mmol)與環丙胺(16.88 mL，240 mmol)於乙醇(80 mL)中在室溫下根據流程 39 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理後得到呈淺橙色液體狀之 2-(環丙基胺基)乙酸乙酯(**45b**) (7.2 g，50.3 mmol，84%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.09 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.23 - 2.09 (m, 1H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.37 - 0.28 (m, 2H), 0.24 - 0.17 (m, 2H)；MS (ES+) 144.2 (M+1)。

步驟 2：製備 2-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-環丙基乙醯胺基)乙酸乙酯(**45c**)

【0294】 2-(環丙基胺基)乙酸乙酯(**45b**) (1.57 g，10.95 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (2 g，9.12 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理後得到呈灰白色固體狀之 2-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-環丙基乙醯胺基)乙酸乙酯(**45c**) (2 g，5.81 mmol，64%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 - 8.14 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.26 (ddd, J = 7.9, 6.9, 0.9 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.16 - 3.99 (m, 4H), 3.15 - 3.02 (m, 1H), 1.31 - 1.21 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.03 - 0.88 (m, 2H)；MS (ES+): 345.5

(M+1), 367.4 (M+Na), MS (ES-): 379.5 (M+Cl)。

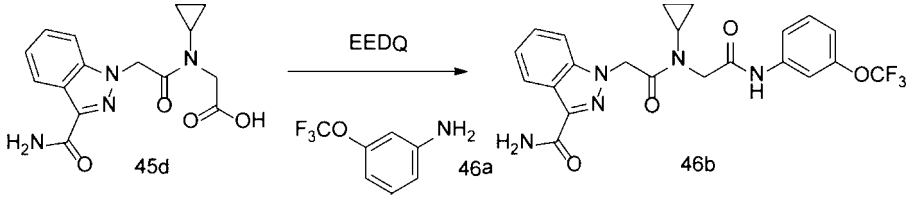
步驟 3：製備 2-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-環丙基乙醯胺基)乙酸(**45d**)

【0295】 2-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-環丙基乙醯胺基)乙酸乙酯(**45c**) (1.8 g，5.23 mmol)根據流程 39 之步驟 3 中所報導之程式進行酯水解，在處理後得到呈淺橙色泡沫狀之 2-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-環丙基乙醯胺基)乙酸(**45d**) (1.5 g，4.74 mmol，91%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.76 (s, 1H), 8.18 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (dt, J = 8.6, 0.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.26 (ddd, J = 8.0, 6.8, 0.9 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.12 - 2.99 (m, 1H), 1.06 - 0.86 (m, 4H)。

步驟 4：製備 1-(2-(環丙基(2-((2-氟-3-甲氧基苯基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**45f**)

【0296】 2-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-環丙基乙醯胺基)乙酸(**45d**) (0.12 g，0.38 mmol)與 2-氟-3-甲氧基苯胺(0.054 g，0.379 mmol) (**45e**) (54 mg，0.379 mmol)根據流程 2 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠 12 g，用含 MeOH/EtOAc (9:1)之己烷 0-100%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-(環丙基(2-((2-氟-3-甲氧基苯基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**45f**) (70 mg，0.159 mmol，42%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 (s, 1H), 8.18 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.34 (m, 3H), 7.32 - 7.20 (m, 1H), 7.06 (td, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.98 - 6.86 (m, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.11 (s, 1H), 1.05 - 0.91 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -147.62；MS (ES+): 440.5 (M+1), 462.5 (M+Na), MS (ES-): 438.5 (M-1)。

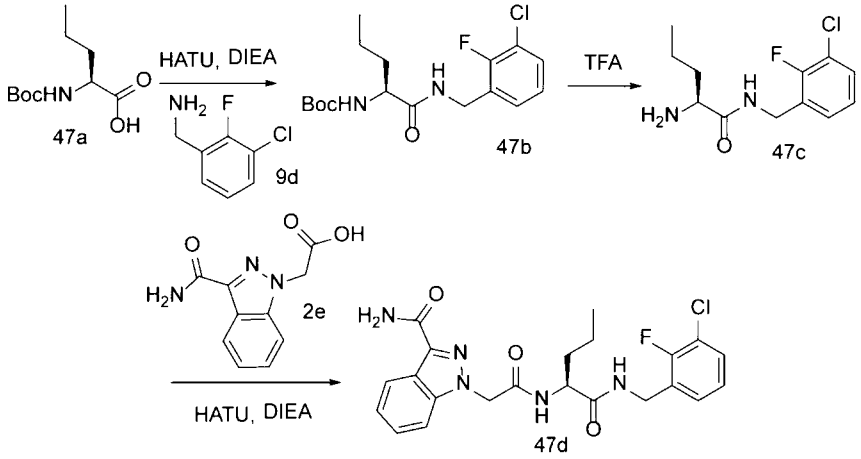
流程 46



製備 1-(2-(環丙基(2-側氧基-2-((3-(三氟甲氧基)苯基)胺基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**46b**)

【0297】 2-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-環丙基乙醯胺基)乙酸(**45d**) (0.12 g，0.38 mmol)與 23-(三氟甲氧基)苯胺(**46a**) (67 mg，0.379 mmol)根據流程 2 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠 12 g，用含 MeOH/EtOAc (9:1)之己烷 0-100%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-(環丙基(2-側氧基-2-((3-(三氟甲氧基)苯基)胺基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**46b**) (65 mg，0.137 mmol，36%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 2H), 7.70 - 7.61 (m, 1H), 7.52 - 7.33 (m, 4H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 7.09 - 6.95 (m, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.18 - 3.06 (m, 1H), 1.11 - 0.89 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -56.72；MS (ES+): 476.5 (M+1), 498.5 (M+Na), MS (ES-): 474.5 (M-1)。

流程 47



製備(S)-1-(2-((1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-1-側氧基戊-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**47d**)

步驟 1：製備(S)-(1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-1-側氧基戊-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**47b**)

【0298】 (S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)戊酸(**47a**) (412 mg，1.9 mmol)與 3-氯-2-氟苯甲胺(**9d**) (252 mg，1.58 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理後得到(S)-(1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-1-側氧基戊-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**47b**)，其按原樣用於下一步驟中。MS (ES+): 381.45 (M+Na); (ES-): 393.34 (M+Cl)。

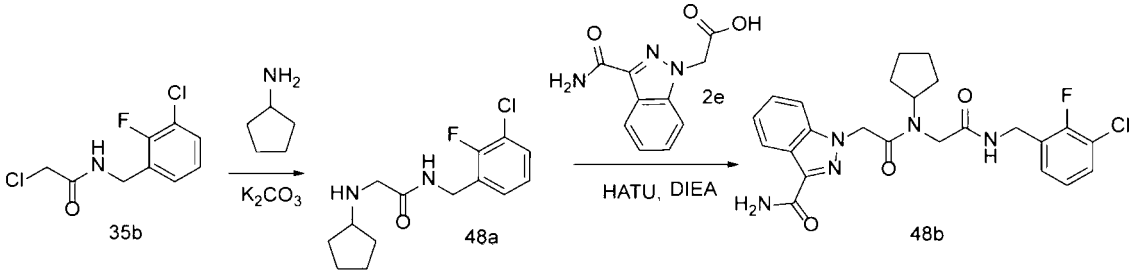
步驟 2：製備(S)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)戊醯胺(**47c**)

【0299】 (S)-(1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-1-側氧基戊-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**47b**) (567 mg，1.58 mmol)與 TFA (2.19 mL，28.4 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到(S)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)戊醯胺(**47c**)，其按原樣用於下一步驟中；MS (ES+): 259.4 (M+1)。

步驟 3：製備(S)-1-(2-((1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-1-側氧基戊-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**47d**)

【0300】 來自上述步驟 2 之(S)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)戊醯胺(**47c**) (409 mg，1.58 mmol) TFA 鹽與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (416 mg，1.9 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(24 g)，用含 MeOH 之 $CHCl_3$ 0 至 50%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之(S)-1-(2-((1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-1-側氧基戊-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**47d**) (12 mg，0.026 mmol，2%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.17 (dt, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.53 - 7.37 (m, 3H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 7.19 - 7.09 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.38 - 4.20 (m, 3H), 1.66 - 1.53 (m, 2H), 1.33 - 1.26 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.48；MS (ES+): 460.47 (M+1), 482.5 (M+Na); (ES-): 458.40 (M-1), 494.41 (M+Cl)。

流程 48



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環戊基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**48b**)

步驟 1：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環戊基胺基)乙醯胺(**48a**)

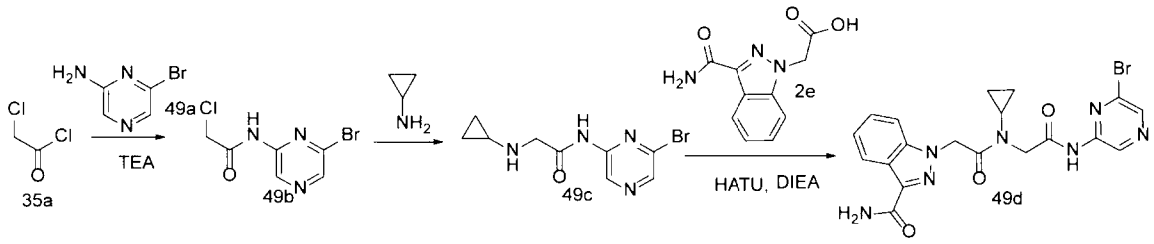
【0301】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (500 mg，2.12 mmol)與環戊胺(216 mg，2.54 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化後

得到呈澄清油狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環戊基胺基)乙醯胺(**48a**)，其按原樣用於下一步驟中；MS (ES+): 285.4 (M+1); MS (ES-): 283.3 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環戊基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**48b**)

【0302】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環戊基胺基)乙醯胺(**48a**) (240 mg，0.84 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (203 mg，0.93 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環戊基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**48b**) (315 mg，0.65 mmol，77%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (t, J = 5.6 Hz)及 8.40 (t, J = 5.8 Hz) (2t, 1H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.64 - 7.00 (m, 7H), 5.63 及 5.45 (2s, 2H), 4.67 - 4.24 (m, 3H), 4.19 及 3.82 (2s, 2H), 2.06 - 1.84 (m, 1H), 1.75 - 1.28 (m, 7H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.17, 121.71；MS (ES^+) 486.6 (M+1); MS (ES^-), 484.4 (M-1)；HPLC, Rt 7.134 min, 96.7156% *[基於 NMR，此化合物為 1:1 比率之兩種旋轉異構體之混合物]*。

流程 49



製備 1-(2-((2-((6-溴吡嗪-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**49d**)

步驟 1：製備 N-(6-溴吡嗪-2-基)-2-氯乙醯胺(**49b**)

【0303】 2-氯乙醯氯(**35a**) (0.24 mL，3 mmol)與 6-溴吡嗪-2-胺(4**9a**) (350 mg，2.01 mmol)根據流程 35 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理後得到呈暗橙色固體狀之 N-(6-溴吡嗪-2-基)-2-氯乙醯胺(**49b**) (45 mg，1.8 mmol，89%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.51 (s, 1H), 9.28 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H)；MS (ES+): 250.2, 252.2 (M, M+2), MS (ES-): 248.1, 250.1 (M-2, M)。

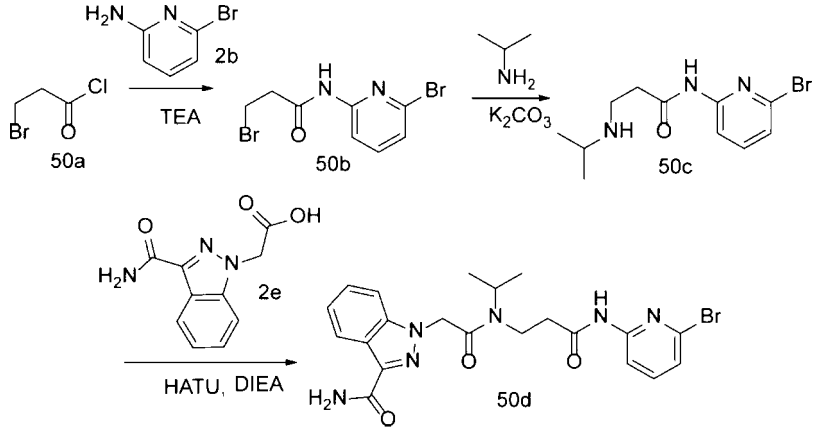
步驟 2：製備 N-(6-溴吡嗪-2-基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**49c**)

【0304】 N-(6-溴吡嗪-2-基)-2-氯乙醯胺(**49b**) (480 mg，1.92 mmol)與環丙胺(0.34 mL，4.79 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由管柱層析[矽膠(24 g)，用含 EtOAc 之己烷 0 至 100%洗提]純化後得到呈橙色固體狀之 N-(6-溴吡嗪-2-基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**49c**) (33 mg，1.22 mmol，64%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.24 - 2.10 (m, 1H), 0.41 - 0.30 (m, 2H), 0.29 - 0.18 (m, 2H)；MS (ES-): 269.2, 271.2 (M-2, M)。

步驟 3：製備 1-(2-((2-((6-溴吡嗪-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**49d**)

【0305】 N-(6-溴吡嗪-2-基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**49c**) (90 mg，0.33 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (73 mg，0.33 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((6-溴吡嗪-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**49d**) (110 mg，0.23 mmol，70%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.2, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.9, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.20 - 3.06 (m, 1H), 1.14 - 0.84 (m, 4H)；MS (ES+): 472.4, 474.5 (M+1, M+3), MS (ES-): 470.4, 472.4。

流程 50



製備 1-(2-((3-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-3-側氧基丙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**50d**)

步驟 1：製備 3-溴-N-(6-溴吡啶-2-基)丙醯胺(**50b**)

【0306】 3-溴丙醯氯(**50a**) (1 g，5.83 mmol)與 6-溴吡啶-2-胺(**2b**) (1.01 g，

5.83 mmol)根據流程 35 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(24 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 3-溴-N-(6-溴吡啶-2-基)丙醯胺(**50b**) (1.26 g，4.09 mmol，70.1%產率)；MS (ES+): 307.2 (M+1)。

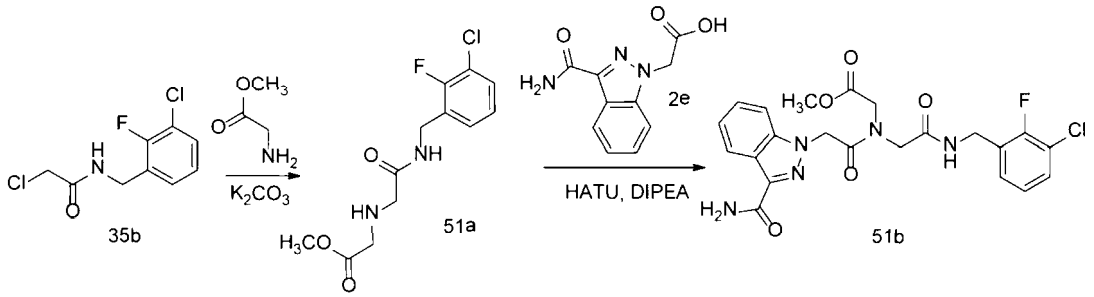
步驟 2：製備 N-(6-溴吡啶-2-基)-3-(異丙基胺基)丙醯胺(**50c**)

【0307】 3-溴-N-(6-溴吡啶-2-基)丙醯胺(**50b**) (520 mg，1.69 mmol)與丙-2-胺(299 mg，5.07 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈澄清油狀之 N-(6-溴吡啶-2-基)-3-(異丙基胺基)丙醯胺(**50c**) (321 mg，1.12 mmol，66%產率)；MS (ES+): 286.3 (M+1); MS (ES-): 284.3 (M-1)。

步驟 3：製備 1-(2-((3-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-3-側氧基丙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**50d**)

【0308】 *N*-(6-溴吡啶-2-基)-3-(異丙基胺基)丙醯胺(**50c**) (230 mg，0.8 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1*H*-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (194 mg，0.88 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 40%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 1-(2-((3-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-3-側氧基丙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**50d**) (325 mg，0.67 mmol，83%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 及 10.82 (2s, 1H), 8.28 - 7.99 (m, 2H), 7.86 - 7.54 (m, 3H), 7.49 - 7.20 (m, 4H), 5.60 及 5.55 (2s, 2H), 4.41 - 4.12 (m, 1H), 3.71 (t, *J* = 7.1 Hz)及 3.48 - 3.40 (m) (t 及 m, 2H), 2.90 (t, *J* = 7.1 Hz)及 2.63 - 2.60 (m) (t 及 m, 2H), 1.25 (d, *J* = 6.5 Hz)及 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H)；MS (ES+): 487.4 (M+1)；*[基於 NMR，此化合物為具有 4:5 比率之兩種旋轉異構體之混合物]*。

流程 51



製備 2-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)乙醯胺基)乙酸甲酯(**51b**)

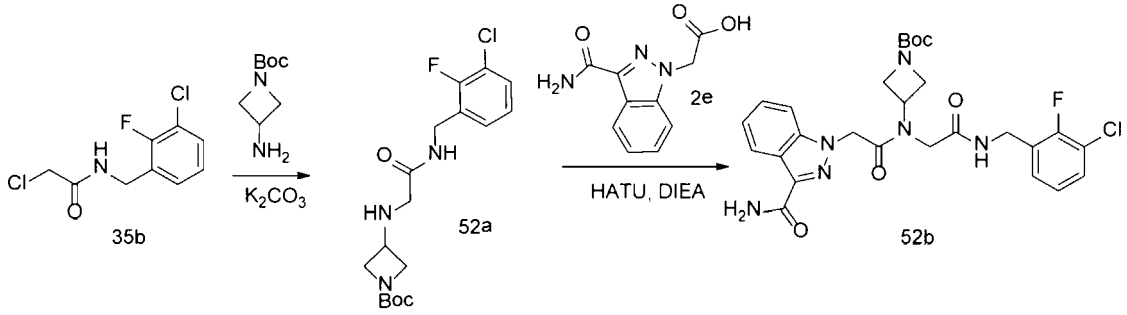
步驟 1：製備 2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)乙酸甲酯(**51a**)

【0309】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (500 mg，2.12 mmol)與 2-胺基乙酸甲酯(266 mg，2.12 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈澄清油狀之 2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)乙酸甲酯(**51a**) (293 mg，1.02 mmol，48%產率)；MS (ES+) 311.3 (M+Na)。

步驟 2：製備 2-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)乙醯胺基)乙酸酯(**51b**)

【0310】 2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)乙酸甲酯(**51a**) (200 mg，0.69 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (167 mg，0.76 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 2-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)乙醯胺基)乙酸酯(**51b**) (36 mg，0.073 mmol，11%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (t, J = 5.8 Hz)及 8.53 (t, J = 5.3 Hz) (2t, 1H), 8.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.52 - 7.09 (m, 7H), 5.54 及 5.51 (2s, 2H), 4.57- 4.28 (m, 4H), 4.08 及 3.99 (2s, 2H), 3.75 及 3.61 (2s, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.32, -121.61；MS (ES+): 490.5 (M+1), 512.5 (M+Na); MS (ES-): 488.4 (M-1)；*[基於 NMR，此化合物為具有 5:4 比率之兩種旋轉異構體之混合物]*。

流程 52



製備 3-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)乙醯胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(**52b**)

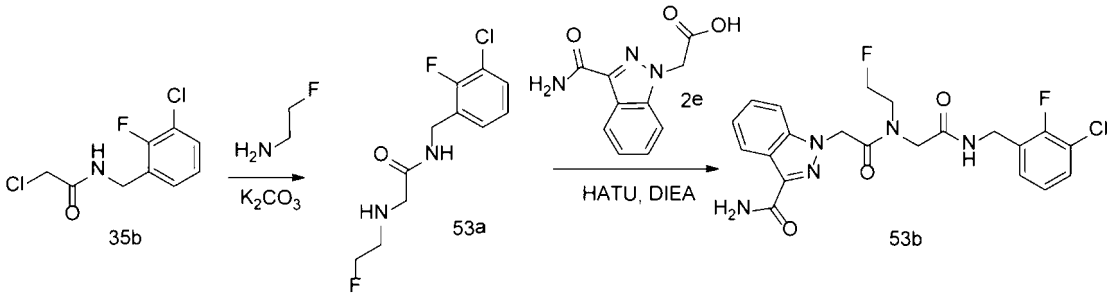
步驟 1：製備 3-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(**52a**)

【0311】 2-氯-*N*-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (925 mg，3.92 mmol)與 3-胺基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(710 mg，4.12 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈澄清油狀之 3-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(**52a**) (785 mg，2.11 mmol，51%產率)；MS (ES+) 372.4 (M+1); MS (ES-): 370.4 (M-1)。

步驟 2：製備 3-(2-(3-胺甲醯基-1*H*-吲唑-1-基)-*N*-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)乙醯胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(**52b**)

【0312】 3-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(**52a**) (440 mg，1.18 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1*H*-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (285 mg，1.3 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 3-(2-(3-胺甲醯基-1*H*-吲唑-1-基)-*N*-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)乙醯胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(**52b**) (325 mg，0.57 mmol，48%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (t, *J* = 5.6 Hz)及 8.59 (t, *J* = 5.8 Hz) (2t, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.02 (m, 7H), 5.60 及 5.43 (2s, 2H), 5.12 - 4.74 (m, 1H), 4.48 (d, *J* = 5.4 Hz)及 4.33 (d, *J* = 5.6 Hz) (2d, 2H), 4.39 及 4.10 (2s, 2H), 4.16 (t, *J* = 8.7 Hz)及 4.01 - 3.76 (m) (t 及 m, 4H), 1.39 及 1.35 (2s, 9H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.26, 121.61；MS (ES+) 573.7 (M+1)；*[基於 NMR，此化合物為 1:1 比率之兩種旋轉異構體之混合物]*。

流程 53



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(2-氟乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**53b**)

步驟 1：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((2-氟乙基)胺基)乙醯胺(**53a**)

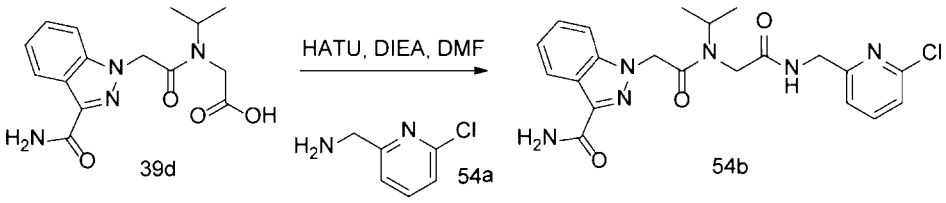
【0313】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (500 mg，2.12 mmol)與第三氟乙胺鹽酸鹽(422 mg，4.24 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈澄清油狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((2-氟乙基)胺基)乙醯胺(**53a**) (224 mg，0.85 mmol，40%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 4.60 - 4.50 (m, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.82 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 2.72 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 1H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.69；MS (ES+) 263.4 (M+1); 261.3 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(2-氟乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**53b**)

【0314】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((2-氟乙基)胺基)乙醯胺(**53a**) (178 mg，0.68 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (163 mg，0.745 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(2-氟乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**53b**) (162 mg，0.349 mmol，51.5%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (t, J = 5.7 Hz)及 8.54 (t, J = 5.8 Hz) (2t, 1H), 8.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.57 - 7.07 (m, 7H), 5.59 及 5.48 (2s, 2H), 4.88 - 4.62 (m, 1H), 4.61 - 4.29 (m, 3H), 4.35 及 4.03 (2s, 2H), 3.97 - 3.80 (m, 1H), 3.62 (t, J = 4.8 Hz)及 3.53 (t, J = 4.9 Hz) (2t, 1H)；MS (ES+): 464.5 (M+1); MS (ES-): 462.4 (M-1)；*[基於 NMR，此化合物為具*

有 1:1 比率之兩種旋轉異構體之混合物]。

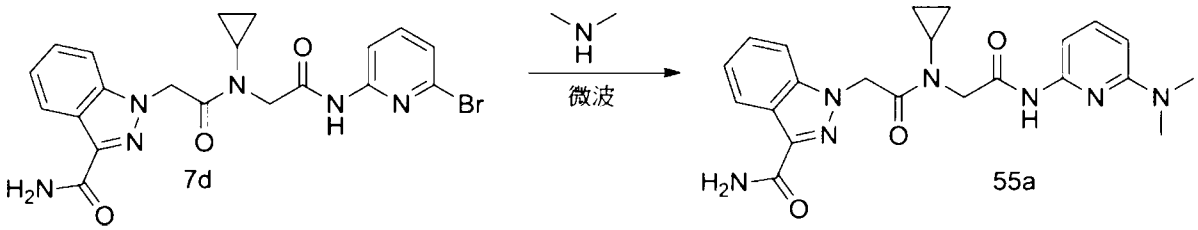
流程 54



製備 1-(2-((2-(((6-氯吡啶-2-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**54b**)

【0315】 2-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-異丙基乙醯胺基)乙酸(**39d**) (0.15 g，0.47 mmol)與(6-氯吡啶-2-基)甲胺(**54a**) (122 mg，0.57 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠 24 g，用含 MeOH 之 $CHCl_3$ 0-50%洗提)純化後得到呈灰白色固體狀之 1-(2-((2-(((6-氯吡啶-2-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**54b**) (101 mg，0.23 mmol，48%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (t, *J* = 6.0 Hz)及 8.47 (t, *J* = 6.1 Hz) (2t, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 1H), 7.85 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (dt, *J* = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 3H), 7.31 - 7.16 (m, 1H), 5.60 及 5.47 (2s, 2H), 4.62 - 4.50 (m, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.8 Hz)及 4.32 (d, *J* = 6.0 Hz) (2d, 2H), 4.23 及 3.86 (2s, 2H), 1.25 (d, *J* = 6.5 Hz)及 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H)；*(基於 NMR，化合物為約 1:2 比率之兩種旋轉異構體之混合物)*；MS (ES+): 443.5 (M+1), 465.5 (M+Na); (ES-): 441.4 (M-1), 477.4 (M+Cl)。

流程 55

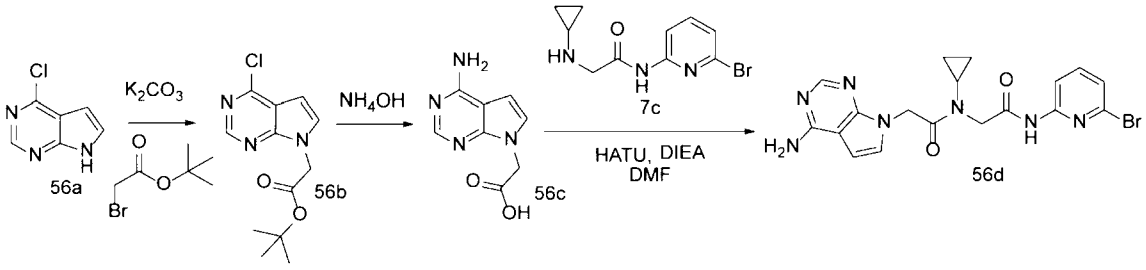


製備 1-(2-(環丙基(2-((6-(二甲基胺基)吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**55a**)

【0316】 向 1-(2-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺

基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**7d**) (105 mg，0.22 mmol)於二噁烷(1 mL)中之溶液中添加二甲胺水溶液(0.56 mL，4.46 mmol)且在微波照射下在 150℃下加熱 3 小時。冷卻反應混合物至室溫，用水(50 mL)稀釋且用 EtOAc (2 × 40 mL)萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由層析[矽膠(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 100%洗提]純化所獲得之殘餘物，得到呈白色固體狀之 1-(2-(環丙基(2-((6-(二甲基胺基)吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**55a**) (55 mg，0.13 mmol，57%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (s, 1H), 8.21 - 8.11 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.34 (m, 3H), 7.30 - 7.15 (m, 2H), 6.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.17 - 3.05 (m, 1H), 2.98 (s, 6H), 1.08 - 0.86 (m, 4H)；MS (ES+): 436.6 (M+1); (ES-): 470.5 (M+Cl)。

流程 56



製備 2-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-N-(2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**56d**)

步驟 1：製備 2-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙酸第三丁酯(**56b**)

【0317】 含 4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**56a**) (1.5 g，9.77 mmol)之乙腈(60 mL)與 2-溴乙酸第三丁酯(2.16 mL，14.65 mmol)使用碳酸鉀(2.7 g，19.54 mmol)作為鹼根據流程 35 之步驟 2 所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(40 g)，用含 EtOAc 之己烷 0 至 50%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 2-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙酸第三丁酯(**56b**) (2.2 g，8.22 mmol，84%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (s, 1H), 7.75 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 1.41 (s, 9H)；MS (ES+) 268.4 (M+1), MS (ES-) 302.3 (M+Cl)。

步驟 2：製備 2-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙酸(**56c**)

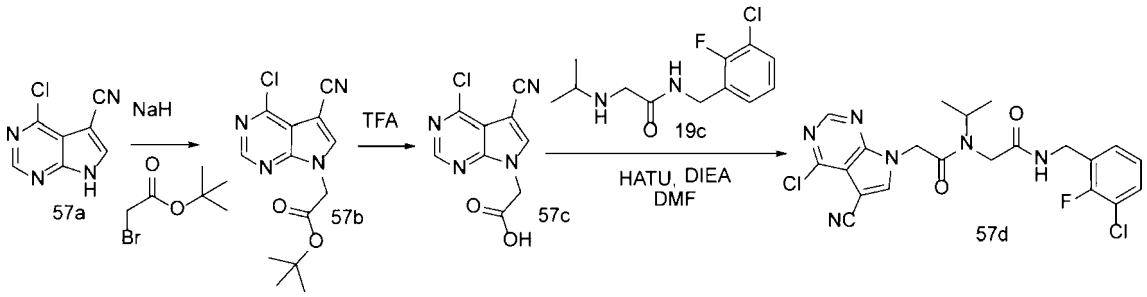
【0318】 2-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙酸第三丁酯(**56b**) (512

mg，1.91 mmol)與濃氫氧化銨水溶液(1.5 mL，38.3 mmol)在微束照射下根據流程55所報導之程式反應，在處理後得到呈白色固體狀之 2-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙酸(**56c**) (312 mg，1.62 mmol，85%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (s, 1H), 7.02 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.43 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H)；MS (ES+): 193.2 (M+1); (ES-): 191.2 (M-1)。

步驟 3：製備 2-(4-胺基-7 H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-N-(2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**56d**)

【0319】 N-(6-溴吡啶-2-基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**7c**) (8 mg，0.3 mmol)與 2-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙酸(**56c**) (57 mg，0.3 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 2-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-N-(2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**56d**) (22 mg，0.05 mmol，17%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (s, 1H), 8.07 - 7.95 (m, 2H), 7.72 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.7, 0.7 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.51 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.11 - 2.95 (m, 1H), 1.02 - 0.85 (m, 4H)；MS (ES+): 444.5, 446.4 (M+1, M+3), MS (ES-): 442.3, 444.4。

流程 57



製備 N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(4-氯-5-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-N-異丙基乙醯胺(**57d**)

步驟 1：製備 2-(4-氯-5-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙酸第三丁酯(**57b**)

【0320】 在室溫下向 4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲腈(**57a**) (811 mg，4.54 mmol)於 DMF (10 mL)中之溶液中添加 NaH (60%，於礦物油中，218 mg，5.45 mmol)，攪拌 5 分鐘，繼而添加 2-溴乙酸第三丁酯(0.81 mL，5.45 mmol)。

攪拌反應混合物 2 小時，用 EtOAc (50 mL)及鹽水(75 mL)淬滅。分離有機層，用水(50 mL)洗滌，乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析[矽膠(24 g)，用含 MeOH 之 $CHCl_3$ 0 至 30%洗提]純化所獲得之殘餘物，得到呈灰白色固體狀之 2-(4-氯-5-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙酸第三丁酯(**57b**) (989 mg，3.38 mmol，74%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 1.42 (s, 9H)；MS (ES+): 293.4 (M+1), 315.3 (M+Na); (ES-): 291.3 (M-1), 327.4 (M+Cl)。

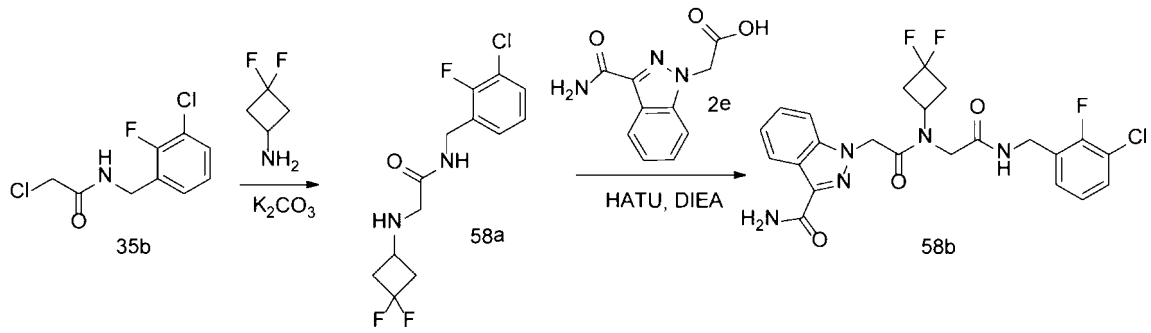
步驟 2：製備 2-(4-氯-5-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙酸(**57c**)

【0321】 2-(4-氯-5-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙酸第三丁酯(**57b**) (500 mg，1.71 mmol)與 TFA (1.32 mL，17.08 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到 2-(4-氯-5-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙酸(**57c**) (310 mg，1.31 mmol，77%產率)，其未經進一步純化即按原樣用於下一步驟中；MS (ES+): 237.3 (M+1); (ES-): 235.2 (M-1)。

步驟 3：製備 N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(4-氯-5-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-N-異丙基乙醯胺(**57d**)

【0322】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**19c**) (387 mg，1.5 mmol)與 2-(4-氯-5-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙酸(**57c**) (295 mg，1.25 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[第一管柱：矽膠(24 g)，用含 MeOH 之 $CHCl_3$ 0-100%洗提；第二管柱：矽膠(24 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0-100%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(4-氯-5-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-N-異丙基乙醯胺(**57d**) (115 mg，0.241 mmol，19%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 及 8.82 (2s, 1H), 8.79 及 8.33 (2t, 1H), 8.64 及 8.61 (2s, 1H), 7.57 - 7.33 (m, 2H), 7.30 - 7.03 (m, 1H), 5.46 及 5.33 (2s, 2H), 4.62 - 4.47 及 4.26 - 4.20 (2m, 1H), 4.44 (d, J = 5.6 Hz)及 4.30 (d, J = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.18 及 3.84 (2s, 2H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz)及 0.98 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.27, -121.63；*[基於NMR，化合物為約2:3 比率之兩種旋轉異構體之混合物]*；MS (ES+): 477.5 (M+1); (ES-): 475.5, 477.5 (M-1)。

流程 58



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(3,3-二氟環丁基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**58b**)

步驟 1：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((3,3-二氟環丁基)胺基)乙醯胺(**58a**)

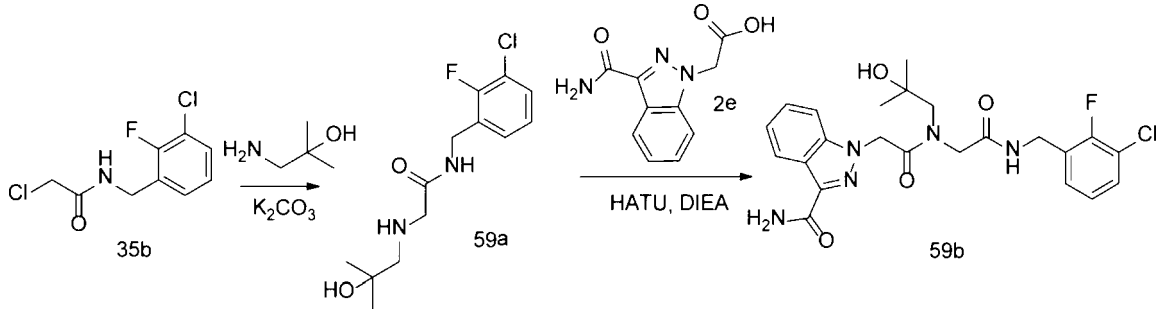
【0323】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (500 mg，2.12 mmol)與 3,3-二氟環丁胺鹽酸鹽(502 mg，3.49 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈澄清油狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((3,3-二氟環丁基)胺基)乙醯胺(**58a**) (110 mg，0.36 mmol，17%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 1H), 4.35 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.17 - 3.03 (m, 3H), 2.80 - 2.61 (m, 3H), 2.41 - 2.22 (m, 2H)；MS (ES+): 307.3, 309.3 (M+1, M+3)。

步驟 2：製備第三丁基 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(3,3-二氟環丁基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**58b**)

【0324】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((3,3-二氟環丁基)胺基)乙醯胺(**58a**) (110 mg，0.36 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (86 mg，0.4 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之第三丁基 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(3,3-二氟環丁基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**58b**) (115 mg，0.23 mmol，63%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (t, J = 5.9 Hz)及 8.57 (t, J = 6.6 Hz) (2t, 1H), 8.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 - 7.63 (m, 1H), 7.56 - 7.07 (m, 7H), 5.65 及 5.43 (2s, 2H), 4.64 - 4.02 (m, 5H), 3.12 - 2.85 (m, 2H), 2.80 - 2.65 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -82.66, -99.20,

-121.23, -121.60；MS (ES^+): 508.5 (M+1); MS (ES^-): 506.5 (M-1)；*[基於NMR，此化合物為5:1比率之兩種旋轉異構體之混合物]*。

流程 59



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(2-羥基-2-甲基丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**59b**)

步驟 1：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)乙醯胺(**59a**)

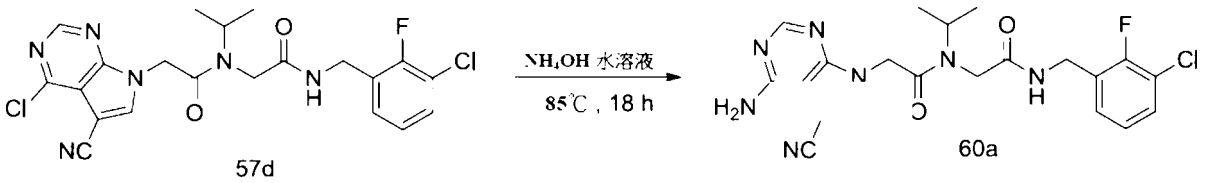
【0325】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (500 mg，2.12 mmol)與 1-胺基-2-甲基丙-2-醇(378 mg，4.24 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈澄清油狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)乙醯胺(**59a**) (200 mg，0.69 mmol，33%)；MS (ES+) 289.4 (M+1); (ES-) 287.3。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(2-羥基-2-甲基丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**59b**)

【0326】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)乙醯胺(**59a**) (200 mg，0.69 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (167 mg，0.76 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(2-羥基-2-甲基丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**59b**) (239 mg，0.49 mmol，70%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (t, J = 5.6 Hz)及 8.49 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.01 (m, 7H), 5.69 及 5.44 (2s, 2H), 5.08 及 4.59 (2s, 1H), 4.52 - 4.28 (m, 3H), 4.07 (s, 1H), 3.50 及 3.20 (2s, 2H), 1.24 及 1.03 (2s, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.34, -121.67；MS (ES+): 490.5(M+1); MS

(ES-): 488.5 (M-1)；*[基於 NMR，此化合物為具有 1:1 比率之兩種旋轉異構體之混合物]*。

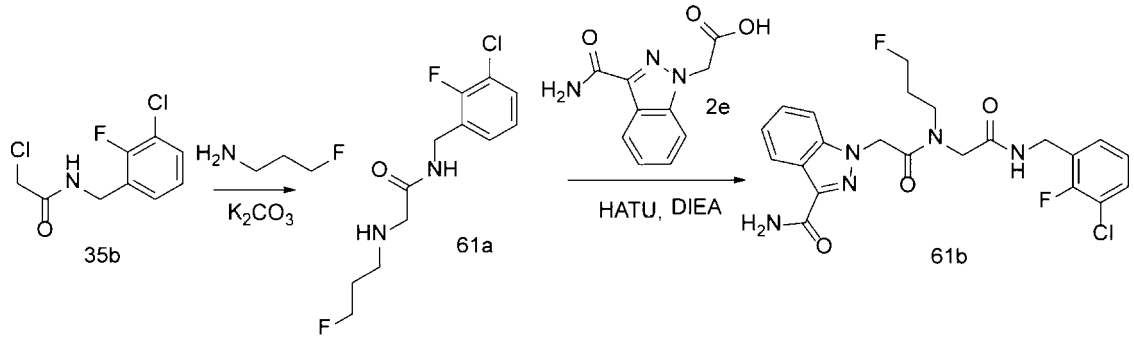
流程 60



製備 2-(4-胺基-5-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**60a**)

【0327】 向 N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(4-氯-5-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-N-異丙基乙醯胺(**57d**) (80 mg，0.17 mmol)於二噁烷(3 mL)中之溶液中添加氫氧化銨水溶液(1.83 mL，46.9 mmol)且在 85℃下加熱 18 小時。冷卻反應物至室溫且在減壓下移除過量溶劑。用 $CHCl_3$ 濕磨所獲得之殘餘物且藉由過濾收集所獲得之固體，用 MeOH 沖洗，蒸發至乾燥，得到呈白色固體狀之 2-(4-胺基-5-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**60a**) (36 mg，0.079 mmol，47%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (t, J = 5.8 Hz)及 8.31 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.18 及 8.18 (2s, 1H), 8.07 及 8.06 (2s, 1H), 7.57 - 7.33 (m, 2H), 7.28 - 7.06 (m, 1H), 6.84 (s, 2H), 5.25 及 5.12 (2s, 2H), 4.63 - 4.48 及 4.26 - 4.19 (2m, 1H), 4.43 (d, J = 5.6 Hz)及 4.31 (d, J = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.15 及 3.83 (2s, 2H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz)及 0.97 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.31, -121.67。*[基於 NMR，化合物為約 1:1 比率之兩種旋轉異構體之混合物]*；MS (ES+): 458.5 (M+1), 480.5 (M+Na); (ES-): 456.4 (M-1), 492.5 (M+Cl)。

流程 61



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(3-氟丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**61b**)

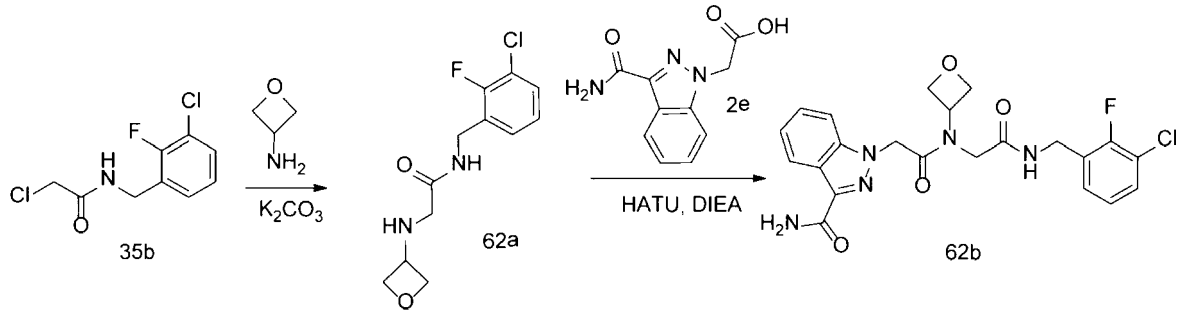
步驟 1：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((3-氟丙基)胺基)乙醯胺(**61a**)

【0328】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (494 mg，2.09 mmol)與 3-氟丙-1-胺鹽酸鹽(250 mg，2.201 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈澄清油狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((3-氟丙基)胺基)乙醯胺(**61a**) (287 mg，1.04 mmol，47%)；MS (ES+): 277.4, 279.3 (M+1, M+3); (ES-): 275.3。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(3-氟丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**61b**)

【0329】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((3-氟丙基)胺基)乙醯胺(**61a**) (144 mg，0.52 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (125 mg，0.57 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(3-氟丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**61b**) (145 mg，0.30 mmol，58%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (t, J = 5.7 Hz)及 8.52 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.78 - 7.66 (m, 1H), 7.61 - 7.07 (m, 7H), 5.58 及 5.45 (2s, 2H), 4.70 及 4.54 (2t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.51 - 4.30 (m, 3H), 4.27 及 3.97 (2s, 2H), 3.62 (t, J = 7.1 Hz)及 3.39 - 3.33 (t 及 m, 2H), 2.17 - 1.96 及 1.90 - 1.68 (2m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.27, -121.62；MS (ES+) 478.5 (M+1); MS (ES-), 476.5 (M-1)；*[基於 NMR，此化合物為具有 5:4 比率之兩種旋轉異構體之混合物]*。

流程 62



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(氧雜環丁烷-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**62b**)

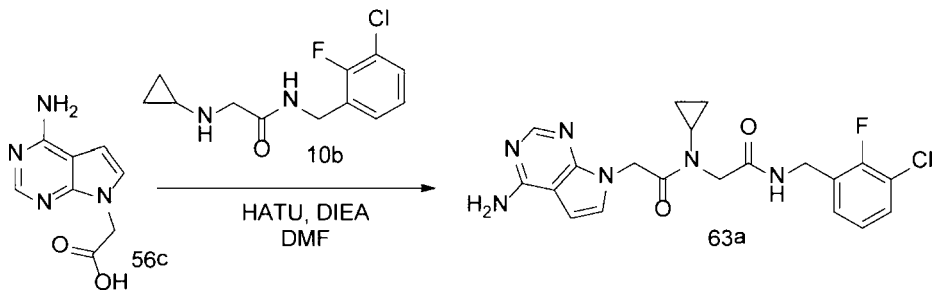
步驟 1：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(氧雜環丁烷-3-基胺基)乙醯胺(**62a**)

【0330】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (500 mg，2.12 mmol)與氧雜環丁烷-3-胺(310 mg，4.24 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈黃色油狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(氧雜環丁烷-3-基胺基)乙醯胺(**62a**) (365 mg，1.34 mmol，63%產率)；MS (ES+) 273.3, 275.3 (M+1, M+3); (ES-): 271.3 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(氧雜環丁烷-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**62b**)

【0331】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(氧雜環丁烷-3-基胺基)乙醯胺(**62a**) (200 mg，0.73 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (177 mg，0.81 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(氧雜環丁烷-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**62b**) (192 mg，0.41 mmol，55%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (t, J = 5.7 Hz)及 8.59 (t, J = 5.8 Hz) (2t, 1H), 8.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 7.57 - 7.05 (m, 7H), 5.58 及 5.44 (2s, 2H), 5.12 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 7.2 Hz)及 4.69 (t, J = 6.7 Hz) (2t, 2H), 4.58 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 2H), 4.43 及 4.24 (2s, 2H), 4.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.26, -121.67；MS (ES+): 474.5 (M+1); MS (ES-): 472.4 (M-1)；*[基於 NMR，此化合物為具有 5:4 比率之兩種旋轉異構體之混合物]*。

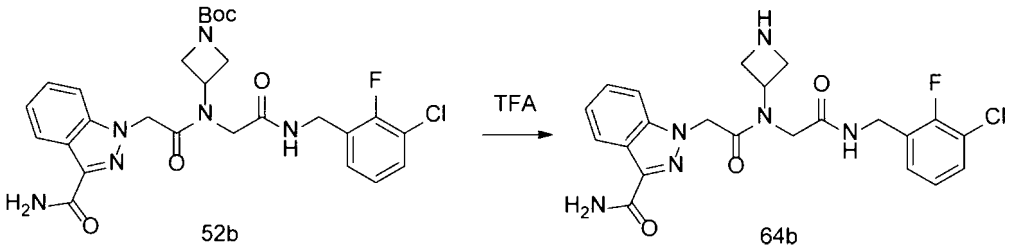
流程 63



製備 2-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**63a**)

【0332】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**10b**) (85 mg，0.33 mmol)與 2-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙酸(**56c**) (64 mg，0.33 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 2-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**63a**) (42 mg，0.097 mmol，29%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.47 (td, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.15 (td, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.52 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.07 - 2.94 (m, 1H), 1.01 - 0.82 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.62；MS (ES+):431.5 及 433.4 (M+1), MS (ES-): 429.5 (M-1)。

流程 64

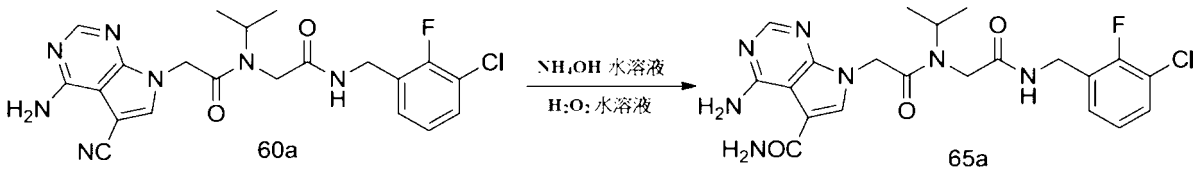


製備 1-(2-(氮雜環丁烷-3-基(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**64b**)

【0333】 3-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)乙醯胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(**52b**) (236 mg，0.41 mmol)與 TFA (0.19 mL，2.47 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-(氮雜環丁烷-3-基(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**64b**) (112 mg，0.24 mmol，58%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (t, J = 5.7 Hz)及 8.51 (t, J = 6.0 Hz) (2t, 1H), 8.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (bs, 1H), 7.52 - 7.22 (m, 7H), 5.55 及 5.41 (2s, 2H), 4.91 (m, 1H), 4.47 (d, J = 5.3 Hz)及 4.33 (d, J = 5.5 Hz) (2d, 2H), 4.42 及 4.18 (2s, 2H),

3.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.35 (s, 1H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.28, -121.64；MS (ES+) 473.5 (M+1); MS (ES-), 471.4 (M-1)；*[基於 NMR，此化合物為 1:1 比率之兩種旋轉異構體之混合物]*。

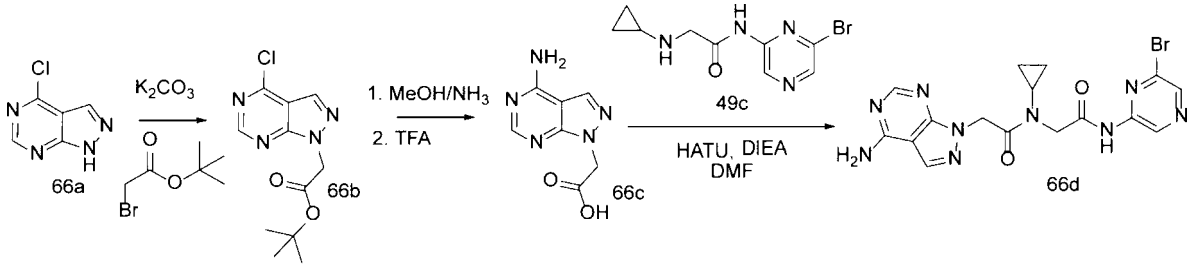
流程 65



製備 4-胺基-7-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(**65a**)

【0334】 向 2-(4-胺基-5-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**60a**) (32 mg，0.07 mmol)於乙醇(5 mL)中之溶液中添加氫氧化銨水溶液(0.54 mL，13.98 mmol)，繼而添加過氧化氫水溶液(35%，0.122 mL，1.398 mmol)且在室溫下攪拌 16 小時。在減壓下移除過量溶劑且藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 MeOH 之 $CHCl_3$ 0-50%洗提]純化所獲得之殘餘物，得到呈白色固體狀之 4-胺基-7-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(**65a**) (14 mg，0.029 mmol，42%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (t, *J* = 5.7 Hz)及 8.35 (t, *J* = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.04 及 8.04 (2s, 1H), 7.90 及 7.88 (2s, 1H), 7.58 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.07 (m, 3H), 5.21 及 5.08 (2s, 2H), 4.63 - 4.51 及 4.28 - 4.23 (2m, 1H), 4.43 (d, *J* = 5.6 Hz)及 4.31 (d, *J* = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.17 及 3.84 (2s, 2H), 1.20 (d, *J* = 6.4 Hz)及 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.32, -121.70。*[基於 NMR，化合物為約 1:1 比率之兩種旋轉異構體之混合物]*；MS (ES+): 476.5 (M+1), 498.5 (M+Na); (ES-): 474.5 (M-1), 510.3 (M+Cl)。

流程 66



製備 2-(4-胺基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-N-(2-((6-溴吡嗪-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**66d**)

步驟 1：製備 2-(4-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙酸第三丁酯(**66b**)

【0335】 4-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(**66a**) (6.82 g，44.16 mmol)與 2-溴乙酸第三丁酯(7.82 mL，52.96 mmol)使用碳酸鉀(9.14 g，66.13 mmol)作為鹼根據流程 35 之步驟 2 所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(40 g)，用含 EtOAc 之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 2-(4-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙酸第三丁酯(**66b**) (4.5 g，16.75 mmol，38%產率)。

步驟 2：製備 2-(4-胺基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙酸(**66c**)

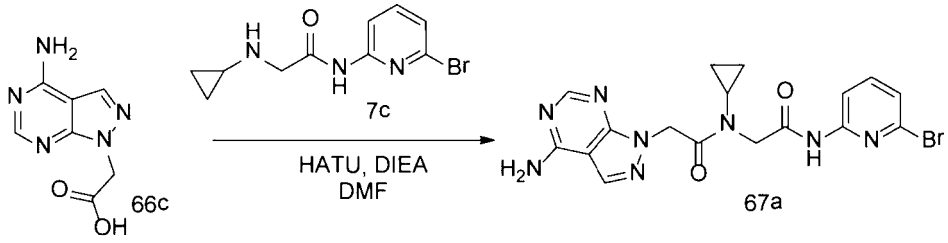
【0336】 將 2-(4-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙酸第三丁酯(**66b**) (300 mg，1.12 mmol)於甲醇氨溶液(3.72 mL，11.16 mmol)中之溶液在室溫下攪拌 2 天，在真空中濃縮且藉由層析[矽膠(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 100%洗提]純化殘餘物，得到中間產物。將此物質溶解於 DCM (5 mL)中，添加 TFA (0.86 mL，11.16 mmol)且在室溫下攪拌 4 天。在真空下移除溶劑且使所得殘餘物懸浮於甲苯(10 mL)中且蒸發。在真空下乾燥固體，得到呈灰白色固體狀之 2-(4-胺基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙酸(**66c**) (0.14 g，0.73 mmol，65%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 5.16 (s, 2H)；MS (ES+) 194.2 (M+1)。

步驟 3：製備 2-(4-胺基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-N-(2-((6-溴吡嗪-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**66d**)

【0337】 N-(6-溴吡嗪-2-基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**49c**) (70 mg，0.26 mmol)與 2-(4-胺基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙酸(**66c**) (50 mg，0.26 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 2-(4-胺基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-N-(2-((6-溴吡嗪-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**66d**) (62 mg，0.14 mmol，54%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 - 7.54 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.14 - 3.02 (m, 1H), 1.02 - 0.88 (m, 4H)；MS (ES+): 446.4 及 448.4 (M+1),

468.4 及 470.4 (M+Na)。

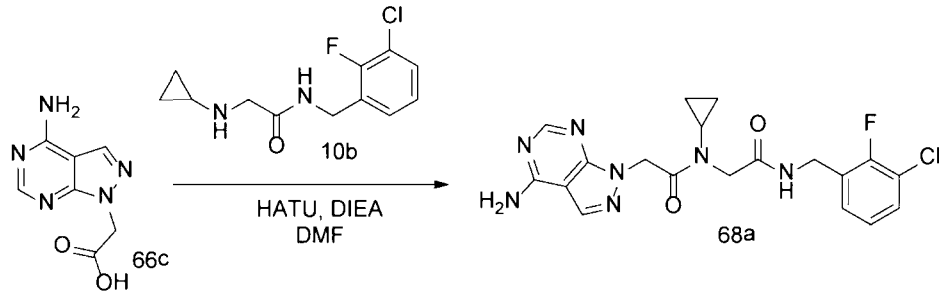
流程 67



製備 2-(4-胺基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-N-(2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**67a**)

【0338】 N-(6-溴吡嗪-2-基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**7c**) (70 mg，0.26 mmol)與 2-(4-胺基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙酸(**66c**) (50 mg，0.26 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 2-(4-胺基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-N-(2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**67a**) (68 mg，0.153 mmol，59%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.86 - 7.53 (m, 3H), 7.33 (dd, J = 7.7, 0.7 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.12 - 3.00 (m, 1H), 1.01 - 0.86 (m, 4H)；MS (ES+): 445.4 及 447.4 (M+1), 467.4 及 469.5 (M+Na), MS (ES-): 443.4 及 445.4 (M-1)。

流程 68

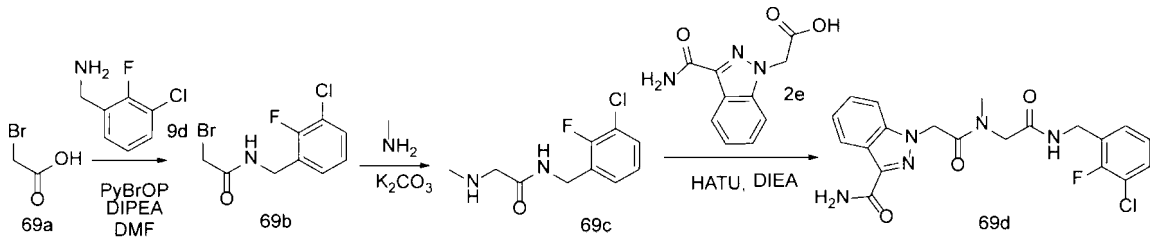


製備 2-(4-胺基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**68a**)

【0339】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**10b**) (70 mg，0.27 mmol)與 2-(4-胺基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙酸(**66c**) (53 mg，0.27 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(12 g)，用

含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 2-(4-胺基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**68a**) (85 mg，0.2 mmol，72%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.88 - 7.52 (m, 2H), 7.47 (td, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.32 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.09 - 2.95 (m, 1H), 0.99 - 0.82 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.62；MS (ES+): 432.5 及 433.5 (M+1), 454.4 (M+23), MS (ES-): 430.4 及 432.4 (M-1)。

流程 69



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**69d**)

步驟 1：製備 2-溴-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**69b**)

【0340】 2-溴乙酸(**69a**) (2.09 g，15.04 mmol)與 3-氯-2-氟苯甲胺(**9d**) (2.0 g，12.53 mmol)根據流程 32 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(40 g)，用含 EtOAc 之己烷 0-100%洗提]純化後得到呈黃色固體狀之 2-溴-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**69b**) (2.58 g，9.21 mmol，74%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, D_2O 可交換), 7.51 (ddd, *J* = 7.9, 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 4.44 - 4.27 (m, 2H), 3.91 (s, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.04；MS (ES+): 280.2, 282.2 (M+2); (ES-): 278.2, 280.2 (M-2)。

步驟 2：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(甲基胺基)乙醯胺(**69c**)

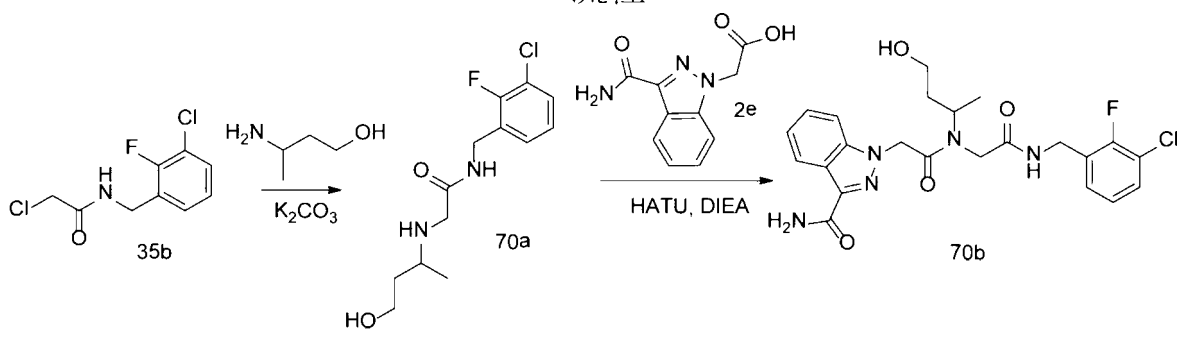
【0341】 2-溴-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**69b**) (300 mg，1.07 mmol)與甲胺(2 M，於 MeOH 中) (0.962 mL，1.925 mmol)於乙醇(20 mL)中根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈黃色油狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(甲基胺基)乙醯胺(**69c**) (217 mg，0.94 mmol，88%產率)，其按原樣用於下

一步驟中；MS (ES-): 229.2 (M-1)。

步驟 3：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**69d**)

【0342】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(甲基胺基)乙醯胺(**69c**) (217 mg，0.94 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (572 mg，2.61 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(24 g)，用含 MeOH 之 $CHCl_3$ 0-50%洗提]純化後得到呈淡黃色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**69d**) (139 mg，34%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 - 8.78 及 8.59 - 8.45 (2m, 1H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.79 - 7.58 (m, 2H), 7.58 - 7.33 (m, 3H), 7.34 - 7.05 (m, 3H), 5.57 及 5.44 (2s, 2H), 4.46 (d, J = 5.1 Hz)及 4.35 (d, J = 5.6 Hz) (2d, 2H), 4.25 及 4.00 (2s, 2H), 3.19 及 2.81 (s, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.40, -121.64 *[基於 NMR，化合物為約 2:3 比率之兩種旋轉異構體之混合物]*；MS (ES+): 432.5 (M+1)。

流程 70



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(4-羥基丁-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**70b**)

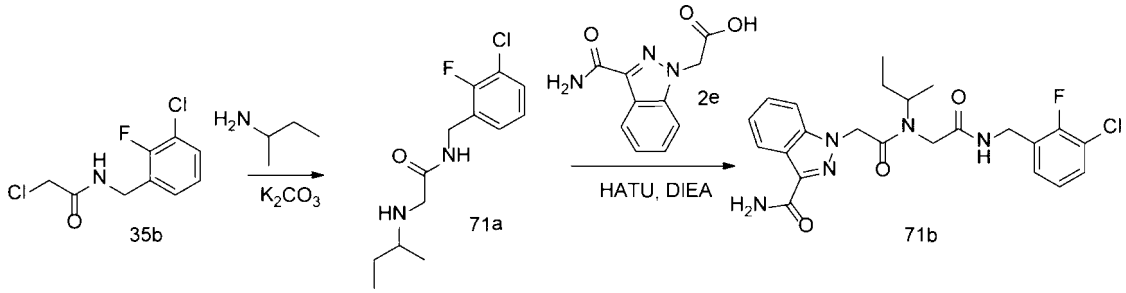
步驟 1：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((4-羥基丁-2-基)胺基)乙醯胺(**70a**)

【0343】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (494 mg，2.09 mmol)與 3-胺基丁-1-醇(378 mg，4.24 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈澄清油狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((4-羥基丁-2-基)胺基)乙醯胺(**70a**) (200 mg，0.69 mmol，33%)；MS (ES+) 289.4 (M+1); (ES-) 287.3 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(4-羥基丁-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**70b**)

【0344】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((4-羥基丁-2-基)胺基)乙醯胺(**70a**) (200 mg，0.69 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (167 mg，0.76 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 60%洗提]、繼而藉由製備型 HPLC [C18 管柱，含 MeOH 之水 0-100%]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(4-羥基丁-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**70b**) (102 mg，0.21 mmol，30%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (t, J = 5.5 Hz)及 8.40 (t, J = 5.8 Hz) (2t, 1H), 8.18 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.58 - 7.00 (m, 7H), 5.79 - 5.40 (m, 2H), 4.57 - 3.41 (m, 7H), 3.31 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 1.80 - 1.41 (m, 2H), 1.25 (d, J = 6.5 Hz)及 0.98 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -74.30 (TFA 峰), -121.26, -121.77；MS (ES^+) 490.5 (M+1); MS (ES^-), 488.4 (M-1)；*[基於 NMR，此化合物為 4:5 比率之兩種旋轉異構體之混合物]*。

流程 71



製備 1-(2-(第二丁基(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**71b**)

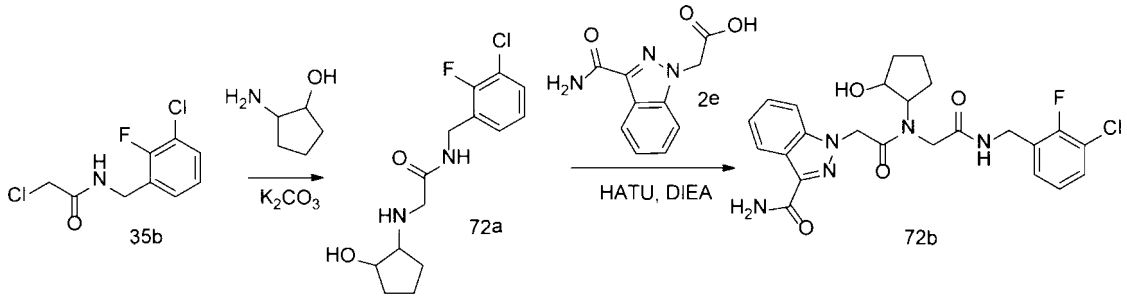
步驟 1：製備 2-(第二丁基胺基)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**71a**)

【0345】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (500 mg，2.12 mmol)與丁-2-胺(775 mg，10.59 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈黃色油狀之 2-(第二丁基胺基)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**71a**) (170 mg，0.62 mmol，29%)；MS (ES+): 273.4 (M+1); MS (ES-): 271.3 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-(第二丁基(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**71b**)

【0346】 2-(第二丁基胺基)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**71a**) (170 mg，0.62 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (150 mg，0.69 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-(第二丁基(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**71b**) (178 mg，0.38 mmol，60%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (t, J = 5.7 Hz)及 8.36 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 1H), 7.60 - 7.02 (m, 7H), 5.66 - 5.39 (m, 2H), 4.57 - 3.71 (m, 5H), 1.69 - 1.28 (m, 2H), 1.26 - 0.61 (m, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.19, -121.76；MS (ES^+) 474.5 (M+1); MS (ES^-), 472.5 (M-1)；*[基於 NMR，此化合物為 2:1 比率之兩種旋轉異構體之混合物]*。

流程 72



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(2-羥基環戊基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**72b**)

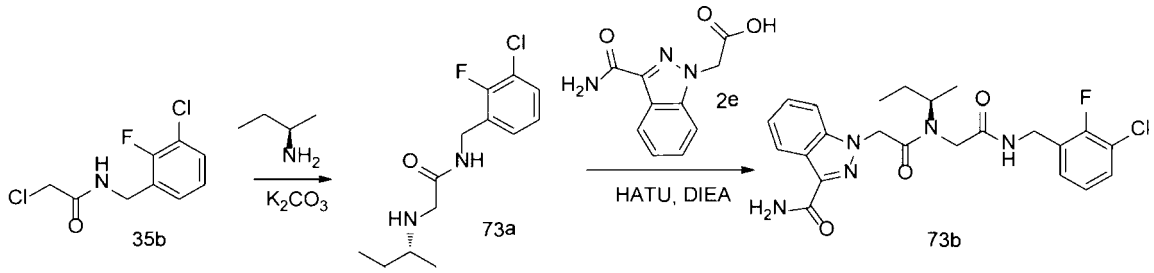
步驟 1：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((2-羥基環戊基)胺基)乙醯胺(**72a**)

【0347】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (350 mg，1.48 mmol)與 2-胺基環戊醇(375 mg，3.71 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈黃色油狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((2-羥基環戊基)胺基)乙醯胺(**72a**) (158 mg，0.53 mmol，36%)；MS (ES+): 301.3; (ES-): 299.3 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(2-羥基環戊基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**72b**)

【0348】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((2-羥基環戊基)胺基)乙醯胺(**72a**) (158 mg，0.53 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (127 mg，0.58 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 60%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(2-羥基環戊基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**72b**) (128 mg，0.26 mmol，49%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (t, J = 5.7 Hz)及 8.47 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.64 (m, 1H), 7.60 - 6.99 (m, 7H), 5.69 及 5.43 (2s, 1H), 5.36 (d, J = 4.7 Hz)及 4.75 (d, J = 4.8 Hz) (2d, 2H), 4.50 - 3.70 (m, 6H), 2.04 - 1.28 (m, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, -121.68；MS (ES^+) 502.6 (M+1); MS (ES^-): 500.5 (M-1)；*[基於 NMR，此化合物為 1:3 比率之兩種旋轉異構體之混合物]*。

流程 73



製備(R)-1-(2-(第二丁基(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**73b**)

步驟 1：製備(R)-2-(第二丁基胺基)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**73a**)

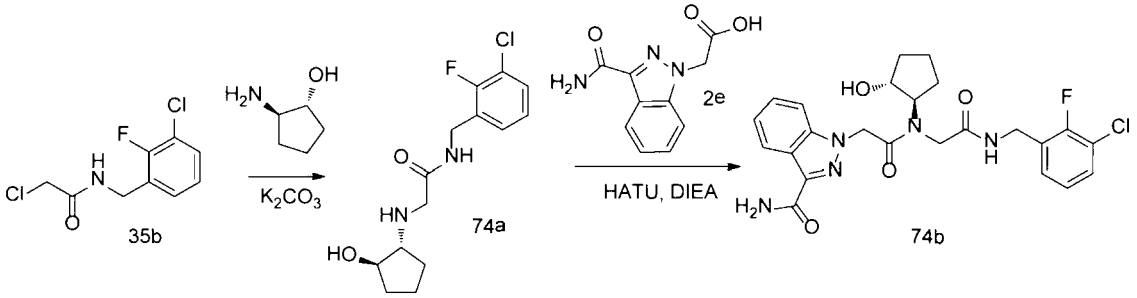
【0349】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (200 mg，0.85 mmol)與(R)-丁-2-胺(155 mg，2.12 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈黃色油狀之(R)-2-(第二丁基胺基)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**73a**) (100 mg，0.37 mmol，43%)；MS (ES+): 273.3 (M+1); MS (ES-): 271.3 (M-1)。

步驟 2：製備(R)-1-(2-(第二丁基(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**73b**)

【0350】 (R)-2-(第二丁基胺基)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**73a**) (100

mg，0.37 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (88 mg，0.4 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之(R)-1-(2-(第二丁基(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**73b**) (101 mg，0.21 mmol，58%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (t, J = 5.5 Hz)及 8.36 (t, J = 5.7 Hz) (2t, 1H), 8.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.82 - 7.65 (m, 1H), 7.59 - 7.01 (m, 7H), 5.68 - 5.39 (m, 2H), 4.55 - 3.71 (m, 5H), 1.67 - 1.28 (m, 2H), 1.26 - 0.65 (m, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.19, -121.76；MS (ES+) 474.6 (M+1); 496.5 (M+Na); MS (ES-), 472.5 (M-1)；*[基於 NMR，此化合物為 1:3 比率之旋轉異構體之混合物]*。

流程 74



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((1R,2R)-2-羥基環戊基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**74b**)

步驟 1：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((1R,2R)-2-羥基環戊基)胺基)乙醯胺(**74a**)

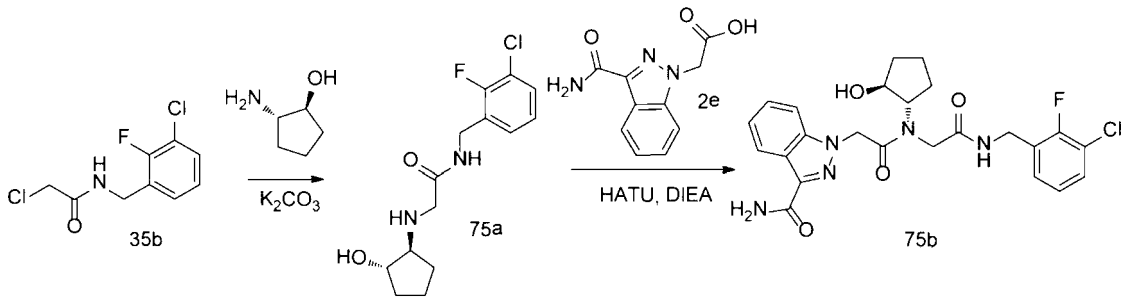
【0351】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (350 mg，1.48 mmol)與(1R,2R)-2-胺基環戊醇(510 mg，3.71 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈黃色油狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((1R,2R)-2-羥基環戊基)胺基)乙醯胺(**74a**) (312 mg，1.04 mmol，70%)；MS (ES+): 301.3 (M+1); MS (ES-): 299.3 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((1R,2R)-2-羥基環戊基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**74b**)

【0352】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((1R,2R)-2-羥基環戊基)胺基)乙醯胺(**74a**)

(135 mg，0.55 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (132 mg，0.6 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((1R,2R)-2-羥基環戊基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**74b**) (95 mg，0.189 mmol，34.5%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (t, *J* = 5.8 Hz)及 8.47 (t, *J* = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.58 - 7.00 (m, 7H), 5.69 及 5.43 (2s, 2H), 5.37 (d, *J* = 4.7 Hz)及 4.76 (d, *J* = 4.8 Hz) (2d, 1H), 4.52 - 3.71 (m, 6H), 2.03 - 1.37 (m, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, -121.68；MS (ES+) 502.6 (M+1); 524.5 (M+Na)；*[基於 NMR，此化合物為 2:7 比率之兩種旋轉異構體之混合物]*。

流程 75



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((1S,2S)-2-羥基環戊基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**75b**)

步驟 1：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((1S,2S)-2-羥基環戊基)胺基)乙醯胺(**75a**)

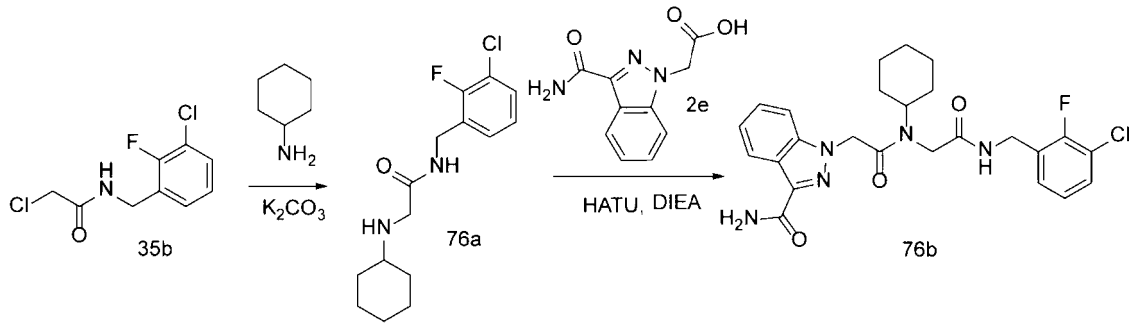
【0353】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (350 mg，1.48 mmol)與(1S,2S)-2-胺基環戊醇(510 mg，3.71 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈黃色油狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((1S,2S)-2-羥基環戊基)胺基)乙醯胺(**75a**) (285 mg，0.95 mmol，64%)；MS (ES+): 301.4 (M+1); MS (ES-): 299.4 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((1S,2S)-2-羥基環戊基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**75b**)

【0354】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((1S,2S)-2-羥基環戊基)胺基)乙醯胺(**75a**)

(165 mg，0.55 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (132 mg，0.6 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((1S,2S)-2-羥基環戊基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**75b**) (185 mg，0.369 mmol，67.2%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (t, J = 5.6 Hz)及 8.48 (t, J = 5.7 Hz) (2s, 1H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.78 - 7.63 (m, 1H), 7.57 - 6.99 (m, 7H), 5.69 及 5.44 (2s, 2H), 5.37 (d, J = 4.6 Hz)及 4.76 (d, J = 4.7 Hz) (2d, 1H), 4.51 - 3.72 (m, 6H), 2.03 - 1.45 (m, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.21, -121.67；MS (ES+): 524.5 (M+Na); (ES-): 500.5 (M-1)；*[基於 NMR，此化合物為 2:7 比率之兩種旋轉異構體之混合物]*。

流程 76



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環己基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**76b**)

步驟 1：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環己基胺基)乙醯胺(**76a**)

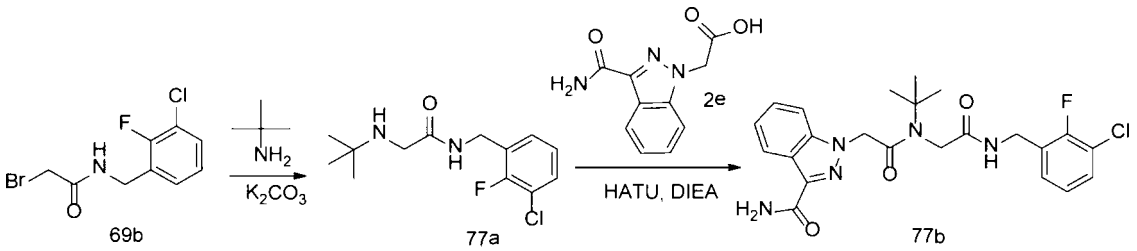
【0355】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (400 mg，1.69 mmol)與環己胺(840 mg，8.87 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈黃色油狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環己基胺基)乙醯胺(**76a**) (331 mg，1.11 mmol，65%)；MS (ES+): 299.4 (M+1); MS (ES-): 297.3 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環己基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**76b**)

【0356】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環己基胺基)乙醯胺(**76a**) (145 mg，0.49 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (117 mg，0.53 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用

含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環己基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**76b**) (176 mg，0.352 mmol，72.5%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (t, J = 5.7 Hz)及 8.33 (t, J = 5.8 Hz) (2t, 1H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.65 (m, 1H), 7.64 - 7.02 (m, 7H), 5.60 及 5.47 (2s, 2H), 4.46 (d, J = 5.5 Hz)及 4.32 (d, J = 5.7 Hz) (2d, 2H), 4.24 - 3.70 (m, 3H), 1.90 - 0.93 (m, 10H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.11, -121.68；MS (ES+): 500.5 (M+1); MS (ES-): 498.5 (M-1)；*[基於 NMR，此化合物為具有 1:1 比率之兩種旋轉異構體之混合物]*。

流程 77



製備 1-(2-(第三丁基(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**77b**)

步驟 1：製備 2-(第三丁基胺基)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**77a**)

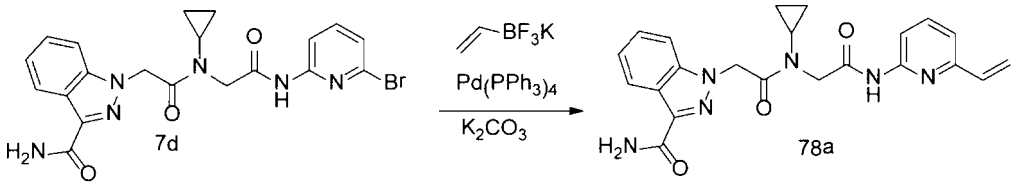
【0357】 2-溴-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**69b**) (300 mg，1.07 mmol)與 2-甲基丙-2-胺(0.2 mL，1.93 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈黃色油狀之 2-(第三丁基胺基)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**77a**) (226 mg，0.83 mmol，77%)，其未經進一步純化即按原樣使用；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 4.36 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.28 (s, 1H), 1.00 (s, 9H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.72；MS (ES+): 273.4 (M+1); MS (ES-): 271.3 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-(第三丁基(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**77b**)

【0358】 2-(第三丁基胺基)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**77a**) (210 mg，0.77 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (203 mg，0.92 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 MeOH 之 $CHCl_3$ 0 至 50%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-(第三丁基

(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**77b**) (37 mg，0.078 mmol，10%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (t, J = 5.7 Hz, 1H, D_2O 可交換), 8.18 (dt, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H, D_2O 可交換), 7.60 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.33 (m, 3H), 7.31 - 7.16 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.47 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 1.29 (s, 9H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.23；MS (ES+): 474.5 (M+1), 496.4 (M+Na); MS (ES-): 508.6 (M+Cl)。

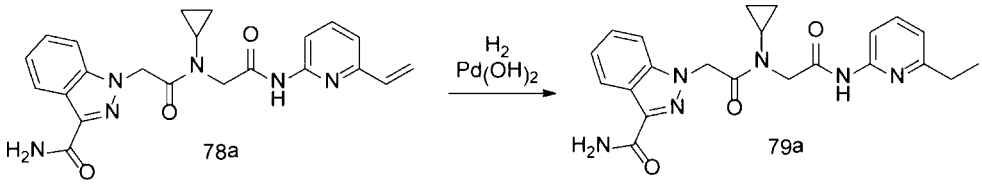
流程 78



製備 1-(2-(環丙基(2-側氧基-2-((6-乙烯基吡啶-2-基)胺基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**78a**)

【0359】 向 1-(2-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(170 mg，0.36 mmol)於二噁烷(5 mL)中之經脫氣溶液中添加乙烯基三氟硼酸鉀(97 mg，0.72 mmol)、肆三苯基膦鈀(0) (42 mg，0.036 mmol)，碳酸鉀(100 mg，0.72 mmol)於水(0.5 mL)中之經脫氣溶液。在氬氣氛圍下攪拌反應混合物 16 小時，用水(30 mL)及 EtOAc (40 mL)淬滅。分離有機層且用 EtOAc (20 mL)萃取水層。合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 EtOAc-MeOH (9:1)之己烷 0 至 100%洗提]純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之 1-(2-(環丙基(2-側氧基-2-((6-乙烯基吡啶-2-基)胺基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**78a**) (80 mg，0.191 mmol，53%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.57 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 - 7.70 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.33 (m, 2H), 7.31 - 7.13 (m, 2H), 6.72 (dd, J = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 17.5, 1.8 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.46 (dd, J = 10.7, 1.7 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.20 - 3.05 (m, 1H), 1.10 - 0.84 (m, 4H)；MS (ES+): 419.5 (M+1); (ES-) 453.4.5 (M+Cl)。

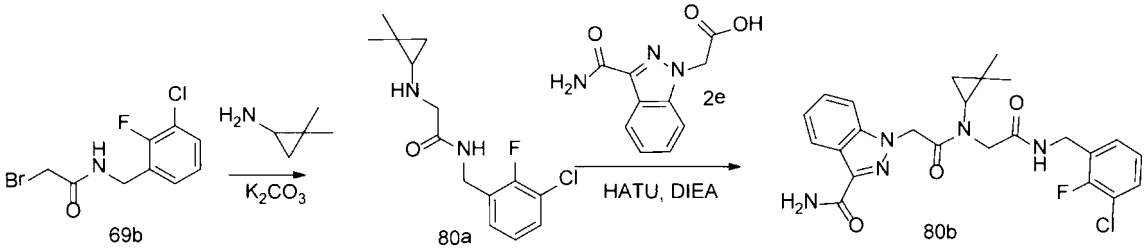
流程 79



製備 1-(2-(環丙基(2-((6-乙基吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**79a**)

【0360】 將含有 $PdOH_2$ (12 mg，0.084 mmol)之 1-(2-(環丙基(2-側氧基-2-((6-乙烯基吡啶-2-基)胺基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**78a**) (35 mg，0.084 mmol)於 EtOAc (5 mL)中之溶液在大氣壓下氫化 16 小時。經矽藻土襯墊過濾反應混合物以移除催化劑且在真空中濃縮濾液。藉由急驟層析[矽膠(4 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 40%洗提]純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 1-(2-(環丙基(2-((6-乙基吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**79a**) (18 mg，0.043 mmol，51%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.53 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 6.96 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.17 - 3.05 (m, 1H), 2.65 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.07 - 0.87 (m, 4H)；MS (ES+): 421.5 (M+1); (ES-): 419.5 (M-1)。

流程 80



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(2,2-二甲基環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**80b**)

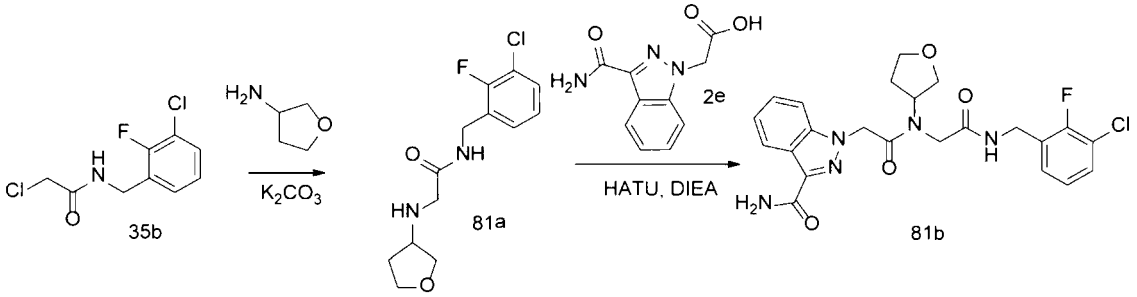
步驟 1：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((2,2-二甲基環丙基)胺基)乙醯胺(**80a**)

【0361】 2-溴-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**69b**) (300 mg，1.07 mmol)與 2,2-二甲基環丙胺(182 mg，2.14 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈黃色油狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((2,2-二甲基環丙基)胺基)乙醯胺(**80a**) (305 mg，1.07 mmol，100%)，其未經進一步純化即按原樣使用；MS (ES+): 285.4 (M+1); MS (ES-): 283.3 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(2,2-二甲基環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**80b**)

【0362】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((2,2-二甲基環丙基)胺基)乙醯胺(**80a**) (305 mg，1.07 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (282 mg，1.29 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(24 g)，用含 MeOH 之 $CHCl_3$ 0 至 50%洗提]純化後得到呈白色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(2,2-二甲基環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**80b**) (68 mg，0.14 mmol，1%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 8.83 (J = 5.7 Hz)及 8.50 (J = 5.8 Hz) (2t, 1H), 8.22 - 8.16 (m, 1H), 7.73 及 7.70 (2s, 1H), 7.58 - 7.36 (m, 4H), 7.32 - 7.19 (m, 2H), 7.11 (td, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 5.74 - 5.25 (m, 2H), 4.37 - 4.30 (m, 2H), 4.17 - 3.81 (m, 2H), 2.96 (dd, J = 8.0, 4.5 Hz, 1H), 1.28 及 0.96 (2s, 3H), 1.18 及 0.91 (2s, 3H), 0.87 - 0.74 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.23, -121.56；MS (ES+): 486.5 (M+1), 508.5 (M+Na); MS (ES-): 484.5 (M-1), 520.5 (M+Cl)。

流程 81



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(四氫呋喃-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**81b**)

步驟 1：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)乙醯胺(**81a**)

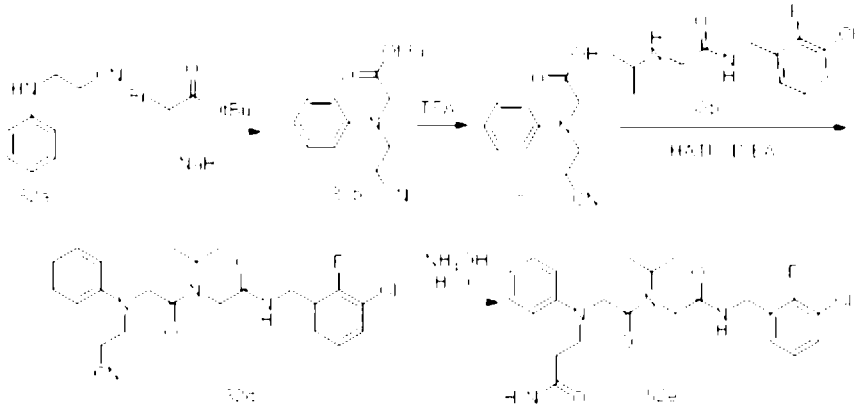
【0363】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (300 mg，1.27 mmol)與四氫呋喃-3-胺(332 mg，3.81 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈澄清油狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)乙醯胺(**81a**) (152 mg，0.53 mmol，42%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ^{1}H

NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (t, J = 6.0 Hz, 1H, D_2O 可交換), 7.48 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 7.24 - 7.12 (m, 1H), 4.36 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 - 3.55 (m, 3H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 3.30 - 3.18 (m, 1H), 3.14 (s, 2H), 2.35 (s, 1H, D_2O 可交換), 1.95 - 1.80 (m, 1H), 1.72 - 1.55 (m, 1H)；MS (ES+), 287.3 (M+1); (ES-): 285.3 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(四氫呋喃-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**81b**)

【0364】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)乙醯胺(**81a**) (110 mg，0.38 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (93 mg，0.42 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(四氫呋喃-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**81b**) (136 mg，0.28 mmol，73%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (t, J = 5.6 Hz)及 8.49 (t, J = 5.8 Hz) (2t, 1H), 8.25 - 8.09 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61 - 7.00 (m, 7H), 5.75 - 5.56 (m)及 5.40 (s) (2H), 4.95 - 4.71 (m, 1H), 4.47 (d, J = 5.6 Hz)及 4.31 (d, J = 5.5 Hz) (2d, 2H), 4.25 (s)及 4.03 - 3.73 (m) (4H), 3.63 - 3.48 (m, 2H), 2.17 - 1.62 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.27, -121.73；MS (ES+) 488.5 (M+1); 510.5 (M+Na); MS (ES-), 486.5 (M-1)；*[基於 NMR，此化合物為 1:1 比率之兩種旋轉異構體之混合物]*。

流程 82



製備 3-((2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)(苯基)胺基)丙醯胺(**82e**)

步驟 1：製備 2-((2-氰基乙基)(苯基)胺基)乙酸第三丁酯(**82b**)

【0365】 3-(苯基胺基)丙腈(**82a**) (1.0 g，6.84 mmol)與 2-溴乙酸第三丁酯(1.11 mL，7.52 mmol)使用氫化鈉(0.274 g，6.84 mmol)作為鹼根據流程 57 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(40 g)，用含 EtOAc 之己烷 0 至 50%洗提]純化後得到呈無色油狀之 2-((2-氰基乙基)(苯基)胺基)乙酸第三丁酯(**82b**) (148 mg，0.57 mmol，8%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24 - 7.11 (m, 2H), 6.76 - 6.51 (m, 3H), 4.09 (s, 2H), 3.70 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H)；MS (ES+): 283.5 (M+Na)。

步驟 2：製備 2-((2-氰基乙基)(苯基)胺基)乙酸(**82c**)

【0366】 2-((2-氰基乙基)(苯基)胺基)乙酸第三丁酯(**82b**) (141 mg，0.542 mmol)與 TFA (0.42 mL，5.42 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到 2-((2-氰基乙基)(苯基)胺基)乙酸(**82c**)，其按原樣用於下一步驟中；MS (ES+): 205.3 (M+1); MS (ES-): 203.3 (M-1)。

步驟 3：製備 N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-((2-氰基乙基)(苯基)胺基)-N-異丙基乙醯胺(**82d**)

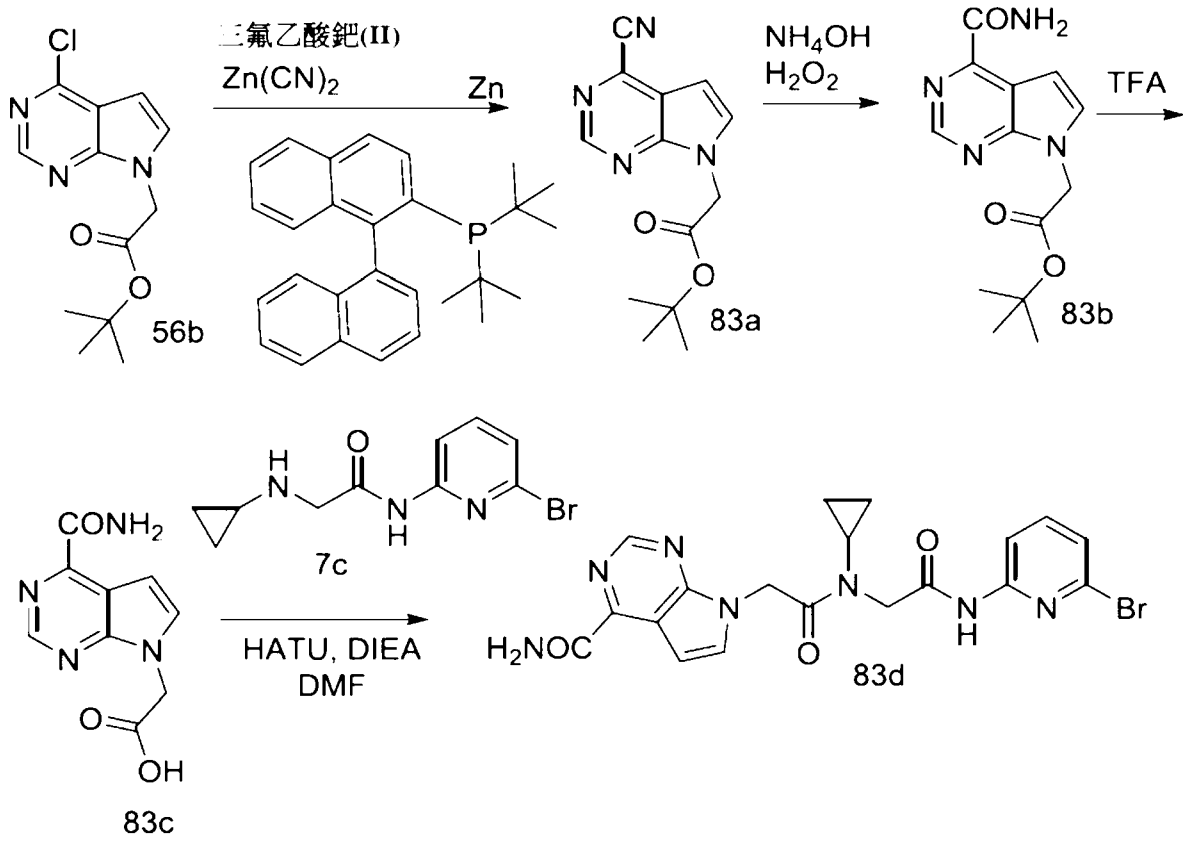
【0367】 2-((2-氰基乙基)(苯基)胺基)乙酸(**82c**) (110 mg，0.544 mmol)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**35b**) (141 mg，0.54 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理後得到 N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-((2-氰基乙基)(苯基)胺基)-N-異丙基乙醯胺(**82d**)，其按原樣用於下一步驟中；MS (ES-): 443.5 (M-1)。

步驟 4：製備 3-((2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)(苯基)胺基)丙醯胺(**82e**)

【0368】 含 N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-((2-氰基乙基)(苯基)胺基)-N-異丙基乙醯胺(**82d**) (242 mg，0.54 mmol)之乙醇(5 mL)使用 NH_4OH 水溶液(2.12 mL，54.4 mmol)及 H_2O_2 (35%水溶液，0.95 mL，10.88 mmol)根據流程 65 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[第一管柱：矽膠(24 g)，用含 MeOH 之 $CHCl_3$ 0-30%洗提；第二管柱：矽膠(12 g)，用含 MeOH 之 $CHCl_3$ 0-10%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物

形式之 3-((2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)(苯基)胺基)丙醯胺(**82e**) (53 mg，0.11 mmol，21%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (t, J = 5.8 Hz)及 8.28 (t, J = 6.0 Hz) (2t, 1H), 7.56 - 7.31 (m, 3H), 7.30 - 7.15 (m, 1H), 7.15 - 7.03 (m, 2H), 6.82 (bs, 1H), 6.70 - 6.49 (m, 3H), 4.67 - 4.52 及 4.19 - 4.05 (m, 1H), 4.46 - 4.30 (m, 2H), 4.30 及 4.14 (2s, 2H), 4.01 及 3.79 (2s, 2H), 3.57 - 3.44 (m, 2H), 2.41 - 2.31 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz)及 0.97 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.30, -121.90；MS (ES+): 463.5 (M+1), 485.5 (M+Na); MS (ES-): 461.5 (M-1), 497.5 (M+Cl)。

流程 83



製備 7-(2-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲醯胺(**83d**)

步驟 1：製備 2-(4-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙酸第三丁酯(**83a**)

【0369】 向 2-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙酸第三丁酯(**56b**) (0.54 g，2.02 mmol)於 DMA (10 mL)中之經脫氣溶液中添加二氰基鋅(237 mg，2.02 mmol)、1,1'-聯萘-2-基二第三丁基膦(80 mg，0.20 mmol)、三氟乙酸鈀(II) (34 mg，

0.10 mmol)、Zn (66 mg，1.01 mmol)且在 95℃下加熱 16 小時。冷卻混合物至室溫，用 EtOAc (20 mL)稀釋，經矽藻土襯墊過濾且用 EtOAc (2 × 15 mL)洗滌。用水(2 × 40 mL)、鹽水洗滌經合併之濾液，乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析[矽膠(24 g)，用含 EtOAc 之己烷 0 至 100%洗提]純化所獲得之殘餘物，得到呈白色固體狀之 2-(4-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙酸第三丁酯(**83a**) (80 mg，0.31 mmol，15%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.01 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 1.41 (s, 9H)；MS (ES-): 257.3 (M-1)。

步驟 2：製備 2-(4-胺甲醯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙酸第三丁酯(**83b**)

【0370】 含 2-(4-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙酸第三丁酯(**83a**) (350 mg，1.36 mmol)之乙醇(10 mL)使用 NH_4OH 水溶液(1.06 mL，27.1 mmol)及 H_2O_2 (35%水溶液，0.42 mL，13.55 mmol)根據流程 65 中所報導之程式反應，在處理後得到呈白色固體狀之 2-(4-胺甲醯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙酸第三丁酯(**83b**) (360 mg，1.30 mmol，96%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 1.41 (s, 9H)；MS (ES+): 277.4 (M+1): MS (ES-): 275.3 (M-1)。

步驟 3：製備 2-(4-胺甲醯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙酸(**83c**)

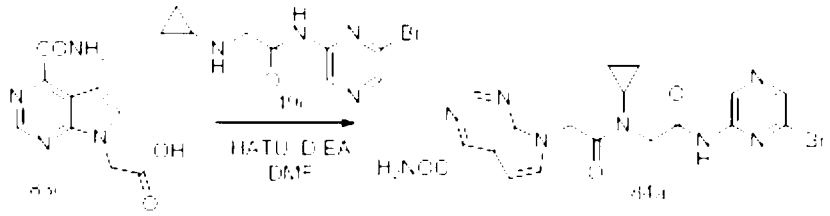
【0371】 2-(4-胺甲醯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙酸第三丁酯(**83b**) (340 mg，1.23 mmol)與 TFA (0.95 mL，12.31 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到 2-(4-胺甲醯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙酸(**83c**)，其按原樣用於下一步驟中；MS (ES+): 221.3 (M+1); MS (ES-): 219.2 (M-1)。

步驟 4：製備 7-(2-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲醯胺(**83d**)

【0372】 N-(6-溴吡啶-2-基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**7c**) (70 mg，0.26 mmol)與 2-(4-胺甲醯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙酸(**83c**) (57 mg，0.26 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 7-(2-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]

嘧啶-4-甲醯胺(**83d**) (60 mg，0.13 mmol，49%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.77 - 7.65 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 7.7, 0.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.14 - 3.02 (m, 1H), 1.04 - 0.89 (m, 4H)；MS (ES+): 472.5, 474.5 (M+1); MS (ES-): 470.4, 472.4 (M-1)。

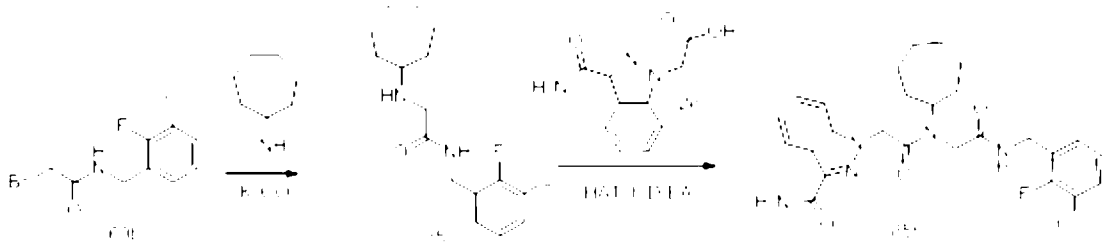
流程 84



製備 7-(2-((2-((6-溴吡嗪-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲醯胺(**84a**)

【0373】 N-(6-溴吡嗪-2-基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**49c**) (70 mg，0.26 mmol)與 2-(4-胺甲醯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙酸(**83c**) (57 mg，0.26 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 7-(2-((2-((6-溴吡嗪-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲醯胺(**84a**) (55 mg，0.12 mmol，45%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 1.06 - 0.92 (m, 4H)；MS (ES+): 473.4 及 475.4 (M+1); MS (ES-): 471.3 及 473.3 (M-1)。

流程 85



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環庚基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**85b**)

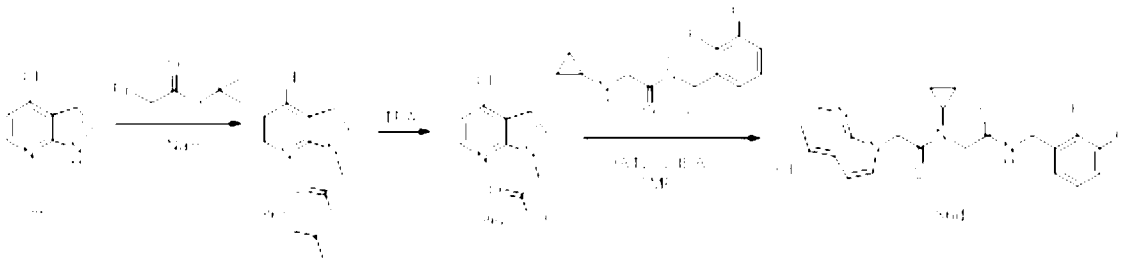
步驟 1：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環庚基胺基)乙醯胺(**85a**)

【0374】 2-溴-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**69b**) (313 mg，1.12 mmol)與環庚胺(0.17 mL，1.34 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈黃色油狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環庚基胺基)乙醯胺(**85a**)，其未經進一步純化即按原樣使用；MS (ES+): 313.4 (M+1); MS (ES-): 311.4 (M-1), 347.4 (M+Cl)。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環庚基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**85b**)

【0375】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環庚基胺基)乙醯胺(**85a**) (347 mg，1.12 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (365 mg，1.66 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(40 g)，用含 MeOH 之 $CHCl_3$ 0 至 10%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環庚基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**85b**) (136 mg，0.27 mmol，24%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (t, J = 5.8 Hz)及 8.37 (t, J = 5.9 Hz) (2t,1H), 8.23 - 8.13 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 - 7.35 (m, 5H), 7.32 - 6.96 (m, 2H), 5.59 及 5.46 (s, 2H), 4.46 (d, J = 5.6 Hz)及 4.31 (d, J = 5.7 Hz) (2d, 2H), 4.27 - 4.21 及 3.98 - 3.87 (m, 1H), 4.19 及 3.82 (2s, 2H), 1.69 - 1.40 (m, 11H), 1.36 - 1.23 (m, 1H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.10, -121.72；MS (ES+): 514.8 及 516.7 (M+1), 536.7 及 538.6 (M+Na); MS (ES-): 512.3, 514.6 (M-1), 548.5 (M+Cl)。

流程 86



製備 2-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**86d**)

步驟 1：製備 2-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)乙酸第三丁酯(**86b**)

【0376】 4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**86a**) (2.0 g，13.11 mmol)與 2-溴乙酸第三丁酯(2.32 mL，15.73 mmol)根據流程 56 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(40 g)，用含 EtOAc 之己烷 0 至 50%洗提]純化後得到呈無色油狀之 2-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)乙酸第三丁酯(**86b**) (3 g，11.25 mmol，86%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 1.40 (s, 9H)。

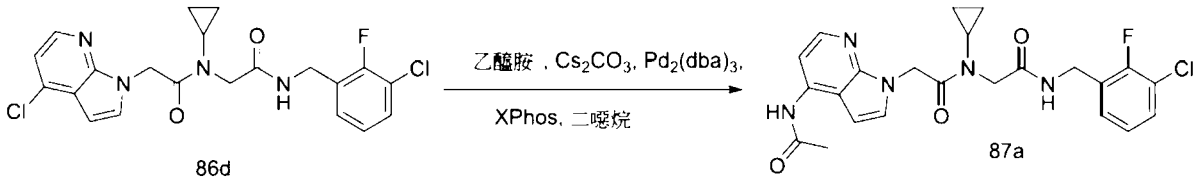
步驟 2：製備 2-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)乙酸(**86c**)

【0377】 2-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)乙酸第三丁酯(**86b**) (1.5 g，5.62 mmol)與 TFA (4.33 mL，56.2 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈淺橙色固體狀之 2-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)乙酸(**86c**) (940 mg，4.46 mmol，79%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.08 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H)；MS (ES+): 211.2 (M+1); (ES-) 209.1 (M-1)。

步驟 3：製備 2-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**86d**)

【0378】 2-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)乙酸(**86c**) (330 mg，1.57 mmol)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**10b**) (402 mg，1.57 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[矽膠(24 g)，用含 MeOH-EtOAc (1:9)之己烷 0 至 70%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 2-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**86d**) (580 mg，1.29 mmol，82%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 2H), 7.18 - 7.10 (m, 1H), 6.56 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.09 - 2.98 (m, 1H), 1.05 - 0.87 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.61；MS (ES-): 447.3 及 449.5 (M-1), 483.4 及 485.4 (M+Cl)。

流程 87

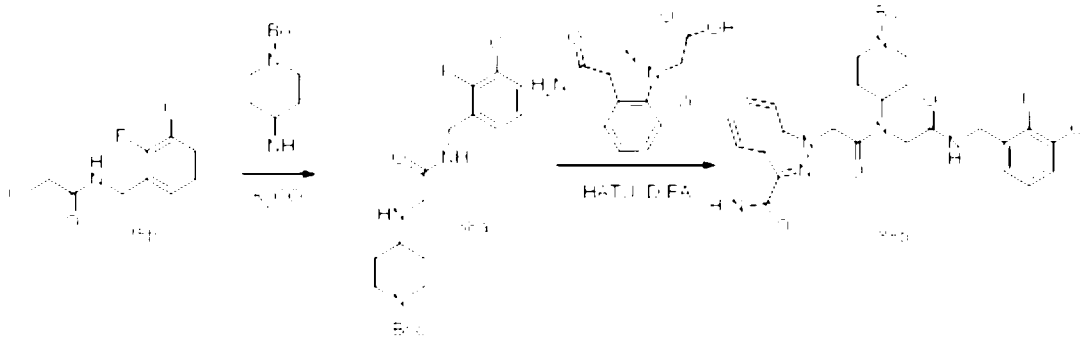


86d　　87a

製備 2-(4-乙醯胺基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**87a**)

【0379】 向 2-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**86d**) (300 mg，0.67 mmol)於二噁烷(10 mL)中之經脫氣溶液中添加碳酸銫(326 mg，1.0 mmol)、乙醯胺(79 mg，1.34 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(32 mg，0.067 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (31 mg，0.033 mmol)且在 80℃下加熱 16 小時。冷卻混合物至室溫，用 EtOAc (5 mL)稀釋，經矽藻土襯墊過濾且用 EtOAc (2 × 5 mL)洗滌襯墊。用水(2 × 30 mL)、鹽水洗滌濾液，乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 40%洗提]純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 2-(4-乙醯胺基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**87a**) (105 mg，0.22 mmol，33%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.05 (s, 1H), 8.44 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 1H), 7.35 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.27 - 7.07 (m, 2H), 6.82 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.09 - 2.97 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.03 - 0.84 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.62；MS (ES+) 472.5 (M+1); MS (ES-): 470.5 (M-1), 506.5 (M+Cl)。

流程 88



製備 4-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)乙醯胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**88b**)

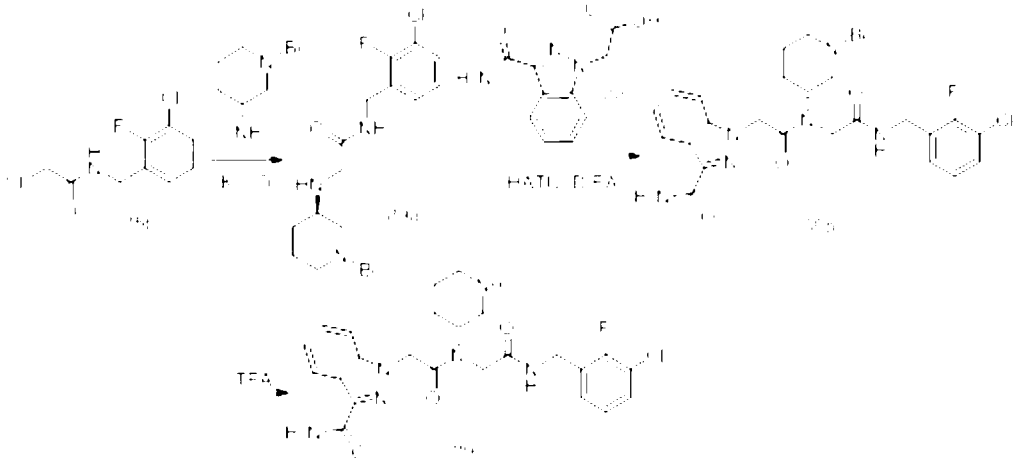
步驟 1：製備 4-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**88a**)

【0380】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (500 mg，5.3 mmol)與 4-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.06 g，5.3 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈澄清油狀之 4-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**88a**) (762 mg，1.91 mmol，90%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 4.36 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.87 - 2.63 (m, 2H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.27 (s, 1H), 1.79 - 1.64 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.20 - 1.01 (m, 2H)；MS (ES+): 400.5 (M+1); MS (ES-): 398.4 (M-1)。

步驟 2：製備 4-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)乙醯胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**88b**)

【0381】 4-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**88a**) (660 mg，1.65 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (398 mg，1.82 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 4-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)乙醯胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**88b**) (442 mg，0.74 mmol，45%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (t, J = 5.7 Hz)及 8.36 (t, J = 5.8 Hz) (2t, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.60 - 7.06 (m, 7H), 5.67 及 5.48 (2s, 2H), 4.46 (d, J = 3.7 Hz)及 4.31 (d, J = 4.9 Hz) (2d, 2H), 4.21 及 3.86 (2s, 2H), 4.37-3.90 (m, 3H), 2.77 (m, 2H), 1.40 (m, 13H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.12, -121.67；MS (ES+): 623.6 及 625.7 (M+Na)；*[基於 NMR，此化合物為 2:1 比率之旋轉異構體之混合物]*。

流程 89



製備(R)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(哌啶-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**89c**)

步驟 1：製備(R)-3-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**89a**)

【0382】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (500 mg，5.3 mmol)與(R)-3-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.06 g，5.3 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈黃色油狀之(R)-3-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**89a**) (850 mg，2.13 mmol，100%)；MS (ES+): 400.5 (M+1); MS (ES-): 398.4 (M-1)。

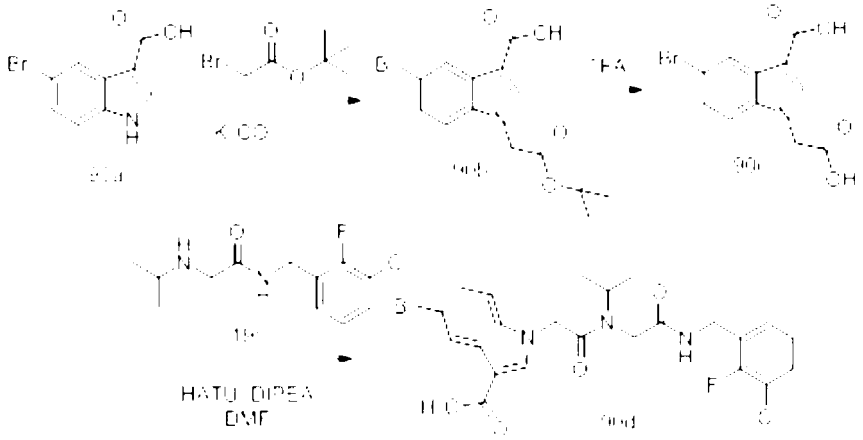
步驟 2：製備(R)-3-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)乙醯胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**89b**)

【0383】 (R)-3-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**89a**) (710 mg，1.78 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (428 mg，1.95 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之(R)-3-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)乙醯胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**89b**) (520 mg，0.87 mmol，49%產率)。MS (ES+): 602.6 (M+1)。

步驟 3：製備(R)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(哌啶-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**89c**)

【0384】 (R)-3-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)乙醯胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**89b**) (495 mg，0.82 mmol)與TFA (0.32 mL，4.12 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之(R)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(哌啶-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**89c**) (300 mg，0.6 mmol，73%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (t, J = 5.6 Hz)及 8.37 (t, J = 5.9 H) (2t, 1H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.78 - 7.64 (m, 1H), 7.63 - 7.03 (m, 7H), 5.75 - 5.51 (m)及 5.45 (s) (2H), 4.52 - 4.38 (m, 1H), 4.31 (d, J = 5.7 Hz)及 4.22 (d, J = 4.6 Hz) (2d, 2H), 4.17 - 4.04及3.85-3.75 (2m, 1H), 3.89及3.17 (2s, 2H), 3.12 - 2.65 (m, 2H), 2.45 - 2.18 (m, 2H), 1.96 - 1.25 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -73.45 (TFA 峰), -121.17, -121.70；MS (ES^+) 501.5 (M+1); 499.5 (M-1)；*[基於 NMR，此化合物為 2:1 比率之旋轉異構體之混合物]*。

流程 90



製備 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**90d**)

步驟 1：製備 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**90b**)

【0385】 1-(5-溴-1H-吲哚-3-基)乙酮(**90a**) (根據 Denis, Jean-Noeel 等人在 PCT 國際申請案 WO 2013/014102 中所報導之程式製備，8.24 g，34.6 mmol)與2-溴乙酸第三丁酯(6.14 mL，41.5 mmol)根據流程 56 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理後得到呈灰白色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**90b**) (11.26 g，32.0 mmol，92%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (s,

1H), 8.35 - 8.29 (m, 1H), 7.54 - 7.36 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.43 (s, 9H)；MS (ES+): 352.2, 354.3 (M+2), 374.4, 376.3 (M+Na); (ES-): 350.3, 352.3 (M-2), 386.3, 388.3 (M+Cl)。

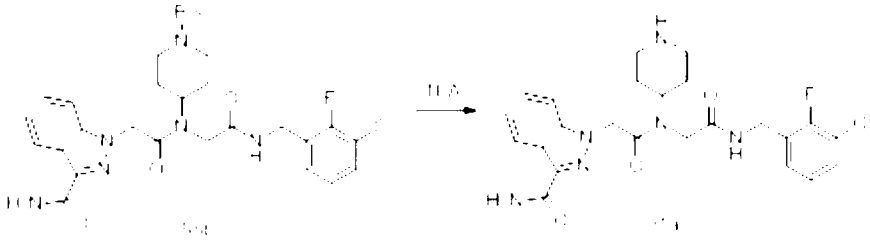
步驟 2：製備 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲唑-1-基)乙酸(**90c**)

【0386】 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**90b**) (11.15 g，31.7 mmol)與 TFA (48.8 mL，633 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈粉色固體狀且呈 TFA 加合物形式之 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲唑-1-基)乙酸(**90c**) (11.38 g，38.4 mmol，88%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.33 (bs, 1H, D_2O 可交換), 8.40 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.8, 1H), 7.40 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.44 (s, 3H)；MS (ES+): 296.2, 298.2 (M+2); (ES-) 294.2, 296.2 (M-2)。

步驟 3：製備 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**90d**)

【0387】 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲唑-1-基)乙酸(**90c**) (1.6 g，5.4 mmol)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**19c**) (1.4 g，5.4 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[矽膠(40 g)，用含 MeOH 之 $CHCl_3$ 0-100%洗提]純化後得到呈淡黃色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**90d**) (1.67 g，3.11 mmol，58%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.36 - 8.28 (m, 2H, 兩種旋轉異構體之一的醯胺質子之另一三重峰在此區域中重疊), 7.56 - 7.29 (m, 4H), 7.22 (td, J = 7.9, 1.1 Hz) 及 6.99 (td, J = 7.9, 1.1 Hz) (2td, 1H), 5.37 及 5.18 (2s, 2H), 4.65 - 4.51 及 4.27 - 4.18 (2m, 1H), 4.47 (d, J = 5.6 Hz)及 4.33 (d, J = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.17 及 3.84 (2s, 2H), 2.44 及 2.42 (2s, 3H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz)及 0.99 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.19, -121.76；**MS (ES+)**: 536.49 及 538.49 (M+1), 558.5 及 560.5 (M+Na); (ES-): 534.36 及 536.41 (M-1), 570.4 及 572.4 (M+Cl)。

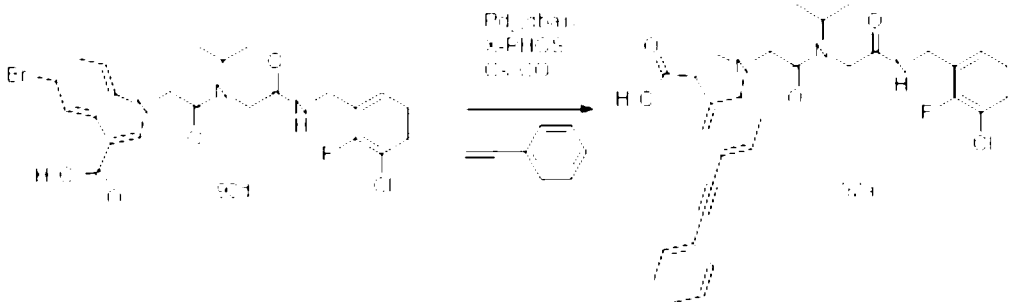
流程 91



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(吡啶-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**91a**)

【0388】 4-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)乙醯胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**88b**) (500 mg，0.92 mmol)與 TFA (0.35 mL，4.58 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(哌啶-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**91a**) (386 mg，0.77 mmol，84%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (t, J = 5.6 Hz)及 8.42 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.23 - 8.12 (m, 1H), 7.77 - 7.64 (m, 1H), 7.64 - 7.04 (m, 7H), 5.65 及 5.44 (s, 2H), 4.47 (d, J = 5.4 Hz)及 4.32 (d, J = 5.7 Hz) (2d, 2H), 4.21 及 3.84 (2s, 2H), 4.32-4.30 及 4.12 - 3.95 (2m, 1H), 3.22 - 3.01 (m, 2H), 2.85 - 2.69 及 2.69 - 2.56 (2m, 2H), 1.94 - 1.40 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -73.53 (TFA 峰), -121.18, -121.66；MS (ES+): 501.6 (M+1); 499.5 (M-1)；*[基於 NMR，此化合物為 3:2 比率之旋轉異構體之混合物]*。

流程 92

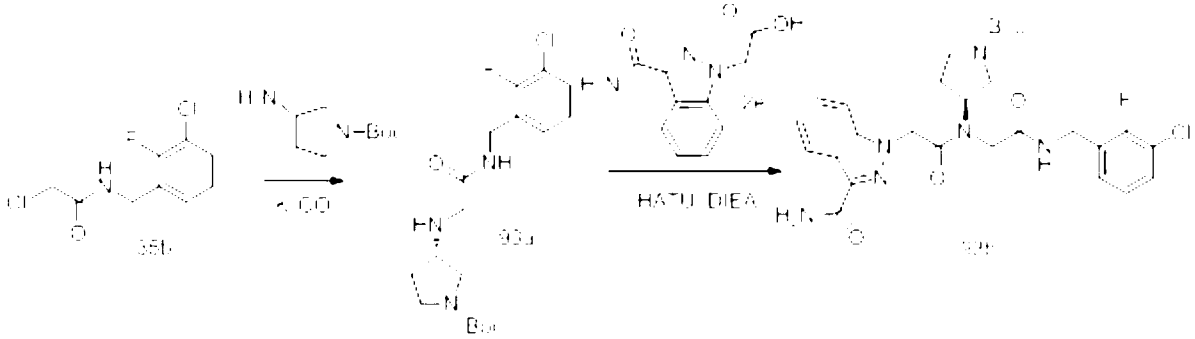


製備 2-(3-乙醯基-5-(苯基乙炔基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**92a**)

【0389】 將 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**90d**) (113 mg，0.21 mmol)、Cs_2CO_3 (69 mg，

0.21 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(X-PHOS，20 mg，0.04 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (19 mg，0.02 mmol)之固體混合物用正向氮氣流吹掃 10 分鐘，接著在正向氮氣流下添加苯基乙炔(0.023 mL，0.21 mmol)及無水甲苯(10 mL)。在 90℃下加熱反應燒瓶 8 小時。用 EtOAc (50 mL)稀釋反應混合物，經矽藻土襯墊過濾，隨後用 EtOAc (3 × 20 mL)沖洗襯墊。用鹽水洗滌濾液，乾燥，過濾且蒸發至乾燥。藉由急驟管柱層析[矽膠(24 g)，用含 MeOH 之 $CHCl_3$ 0 至 20%洗提]純化殘餘物，得到呈棕色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之 2-(3-乙醯基-5-(苯基乙炔基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**92a**) (63 mg，54%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (t, J = 5.7 Hz)及 8.43 - 8.26 (m) (3H), 7.63 - 7.34 (m, 9H), 7.30 - 6.96 (m, 1H), 5.39 及 5.21 (2s, 2H), 4.67 - 4.53 及 4.32 - 4.19 (2m, 1H), 4.48 (d, J = 5.9 Hz)及 4.34 (d, J = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.19 及 3.86 (2s, 2H), 2.46 及 2.44 (2s, 3H), 1.26 (d, J = 6.4 Hz)及 1.01 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.18, -121.77；MS (ES+): 558.7 及 560.6 (M+1); (ES-): 556.6 及 558.6 (M-1)。

流程 93



製備(S)-3-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)乙醯胺基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(**93b**)

步驟 1：製備(S)-3-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(**93a**)

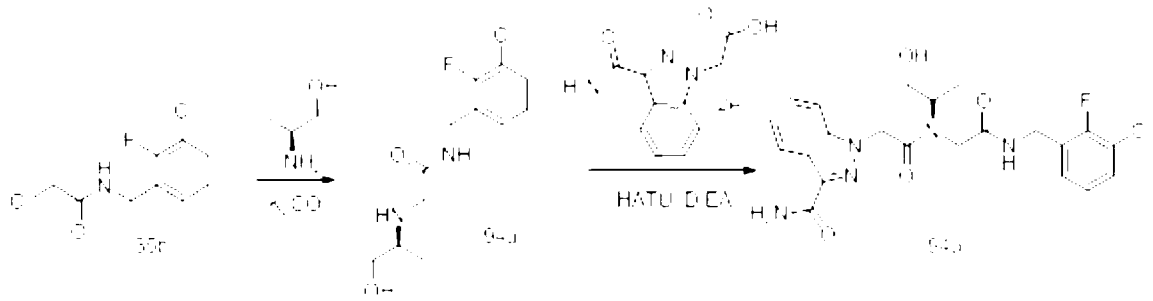
【0390】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (350 mg，1.48 mmol)與(S)-3-胺基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(690 mg，3.71 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈黃色油狀之(S)-3-((2-((3-

氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(**93a**) (500 mg，1.3 mmol，87%)；MS (ES+): 386.5 (M+1)。

步驟 2：製備(S)-3-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)乙醯胺基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(**93b**)

【0391】 (S)-3-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(**93a**) (300 mg，0.78 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (187 mg，0.86 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之(S)-3-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)乙醯胺基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(**93b**) (352 mg，0.6 mmol，77%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (t, J = 5.6 Hz)及 8.44 (t, J = 5.0 Hz) (2t, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 1H), 7.77 - 7.65 (m, 1H), 7.64 - 7.01 (m, 7H), 5.70 及 5.42 (2s, 2H), 4.84 - 4.63 (m, 1H), 4.47 (d, J = 5.1 Hz)及 4.31 (d, J = 5.7 Hz) (2d, 2H), 4.26 及 3.91 (2s, 2H), 3.46 - 2.95 (m, 2H), 2.19 - 1.80 (m, 2H), 1.41 及 1.37 (2s, 9H), 0.89 - 0.77 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.24, -121.68；MS (ES+): 587.6 (M+1); MS (ES-): 585.6 (M-1)；*[基於 NMR，此化合物為旋轉異構體之混合物]*

流程 94



製備(S)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**94b**)

步驟 1：製備(S)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((1-羥基丙-2-基)胺基)乙醯胺(**94a**)

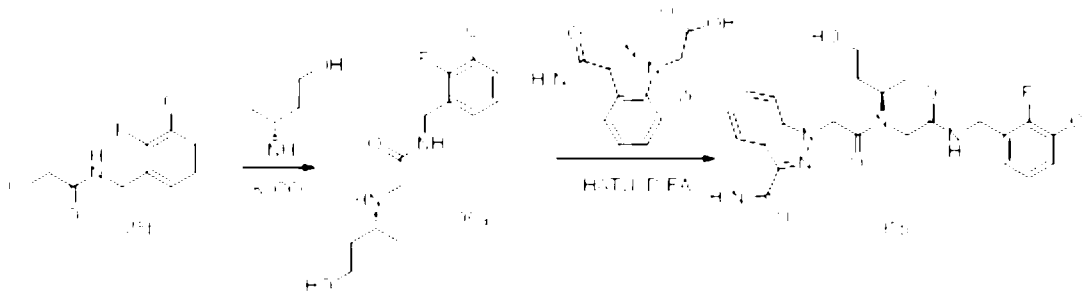
【0392】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (350 mg，1.48 mmol)與(*S*)-2-胺基丙-1-醇(278 mg，3.71 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈黃色油狀之(*S*)-*N*-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((1-羥基丙

-2-基)胺基)乙醯胺(**94a**) (200 mg，0.73 mmol，49%)；MS (ES^+): 275.4, 277.4 (M+1, M+3)。

步驟 2：製備(*S*)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1*H*-吲唑-3-甲醯胺(**94b**)

【0393】 (*S*)-*N*-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((1-羥基丙-2-基)胺基)乙醯胺(**94a**) (200 mg，0.73 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (176 mg，0.8 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之(*S*)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1*H*-吲唑-3-甲醯胺(**94b**) (210 mg，0.44 mmol，61%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 - 8.46 (m, 1H), 8.25 - 8.12 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 - 6.89 (m, 7H), 5.83 - 5.31 (m, 3H), 4.86 - 4.11 (m, 4H), 4.00 - 3.72 (m, 1H), 3.55 - 3.39 (m, 1H), 3.32 - 3.13 (m, 1H), 1.17 - 0.88 (m, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.26, -121.65；MS (ES+): 476.5 (M+1); (ES-): 474.5 (M-1)；*[基於 NMR，此化合物為旋轉異構體之混合物]*

流程 95



製備(R)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(4-羥基丁-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**95b**)

步驟 1：製備(R)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((4-羥基丁-2-基)胺基)乙醯胺(**95a**)

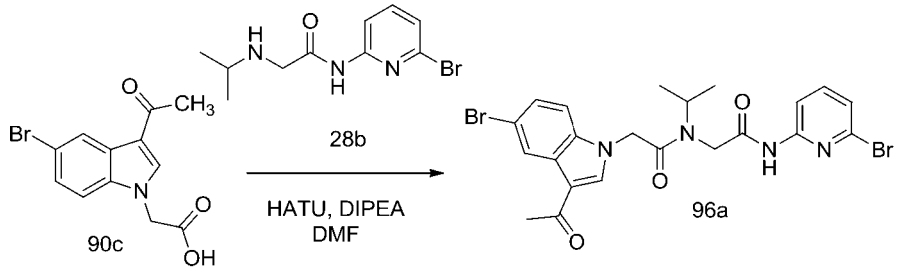
【0394】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (500 mg，2.12 mmol)與(R)-3-胺基丁-1-醇(378 mg，4.24 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈黃色油狀之(R)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((4-羥基丁-2-基)胺基)乙醯胺(**95a**) (150 mg，0.52 mmol，25%)；MS (ES+): 289.4 (M+1); MS

(ES-): 287.3 (M-1)。

步驟 2：製備(R)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(4-羥基丁-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**95b**)

【0395】 (R)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((4-羥基丁-2-基)胺基)乙醯胺(**95a**) (150 mg，0.52 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (125 mg，0.57 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之(R)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(4-羥基丁-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**95b**) (43 mg，0.088 mmol，17%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 - 8.46 (m, 1H), 8.25 - 8.12 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 - 6.89 (m, 7H), 5.83 - 5.31 及 4.86 - 4.11 及 4.00 - 3.72 (3m, 8H), 3.55 - 3.39 及 3.32 - 3.13 (2m, 2H), 1.17 - 0.88 (m, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.26, -121.77；MS (ES+): 490.5 (M+1); (ES-): 488.5 (M-1)；*[基於 NMR，此化合物為 1:1 比率之旋轉異構體之混合物]*。

流程 96

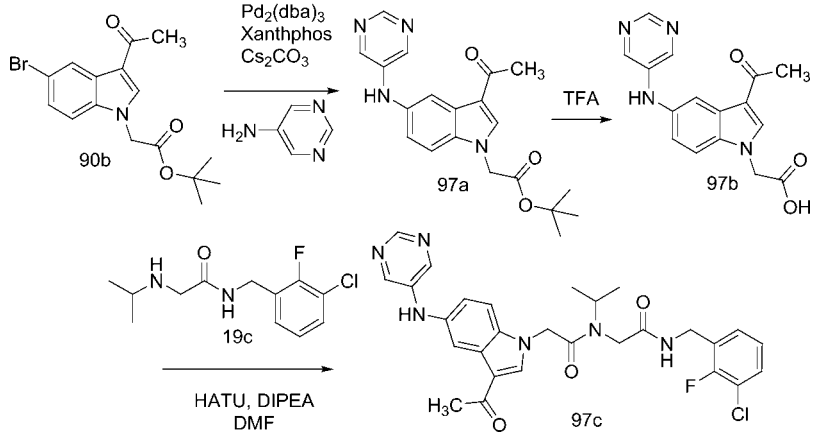


製備 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**96a**)

【0396】 N-(6-溴吡啶-2-基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**28b**) (1.1 g，4.05 mmol)與 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲哚-1-基)乙酸(**90c**) (1.2 g，4.05 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理後得到呈白色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**96a**) (1.5 g，2.73 mmol，67%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (呈旋轉異構體之混合物形式) δ 11.20 及 10.81 (2s, 1H), 8.36 - 8.28 (m, 2H), 8.17 及 8.01 (2d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.81 及 7.70 (2t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.27 (m, 3H), 5.41 及 5.20 (2s, 2H), 4.69

- 4.55 及 4.32-4.20 (2m, 1H), 4.42 及 4.04 (2s, 2H), 2.44 及 2.43 (2s, 3H), 1.26 及 1.03 (2d, J = 6.4 Hz, 6H)；MS (ES+): 551.4, 553.4 (M+1); MS (ES-): 583.4, 585.4 (M+Cl)。

流程 97



製備 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**97c**)

步驟 1：製備 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**97a**)

【0397】 向密封反應器中之經脫氣 DMF (12 mL)中添加 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**90b**) (1.05 g，2.98 mmol)、碳酸銫(1.94 g，5.96 mmol)、嘧啶-5-胺(340 mg，3.58 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (273 mg，0.3 mmol)、(9,9-二甲基-9H-氧雜蒽-4,5-二基)雙(二苯基膦) (Xanthphos，172 mg，0.3 mmol)且在攪拌下在 100℃下加熱 16 小時。冷卻混合物至室溫，用 EtOAc (30 mL)稀釋且經矽藻土襯墊過濾。用 EtOAc (2 × 15 mL)洗滌襯墊且濃縮經合併之濾液，得到粗殘餘物，藉由急驟管柱層析[矽膠(40 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 20%洗提]純化，得到呈淺黃色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**97a**) (0.34 g，0.93 mmol，31%產率)；MS (ES+): 367.5 (M+1), MS (ES-): 401.4 (M+Cl)。

步驟 2：製備 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**97b**)

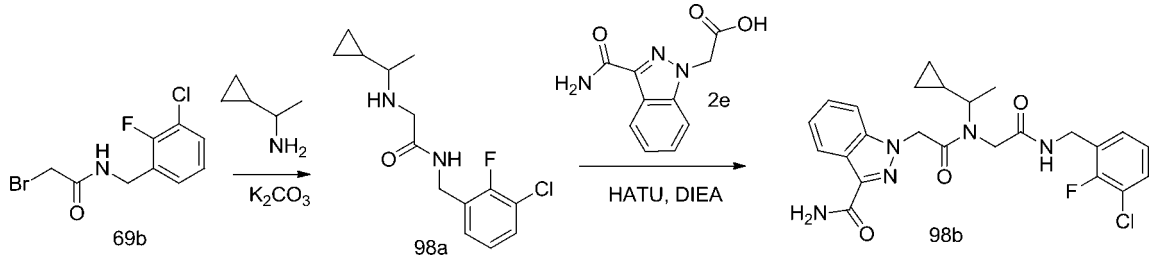
【0398】 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**97a**) (340 mg，0.93 mmol)與 TFA (1.43 mL，18.56 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈淺橙色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**97b**) (250 mg，0.81 mmol，87%產率)。^{1}H NMR 顯示產物

呈旋轉異構體之混合物形式且資料對應於主要旋轉異構體；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.7-13.1 (bs, 1H, D_2O 可交換), 8.67 - 8.51 (m, 2H), 8.48 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 2.41 (s, 3H)；MS (ES+) 311.4 (M+1), MS (ES-) 309.3 (M-1)。

步驟 3：製備 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**97c**)

【0399】 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**97b**) (80 mg，0.26 mmol)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**19c**) (67 mg，0.26 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[矽膠(12 g)，用含 CMA-80 之 $CHCl_3$ 0-100%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**97c**) (68 mg，0.12 mmol，48%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (呈兩種旋轉異構體之混合物形式) δ 8.83 及 8.35 (2t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.57 及 8.56 (2s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.47 (s, 2H), 8.25 及 8.20 (2s, 1H), 8.00 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.34 (m, 3H), 7.25 - 6.96 (m, 2H), 5.34 及 5.15 (2s, 2H), 4.69 - 4.51 及 4.28 - 4.21 (2m, 1H), 4.47 及 4.34 (2d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.18 及 3.85 (2s, 2H), 2.41 及 2.40 (2s, 3H), 1.25 及 1.00 (2d, *J* = 6.8 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (呈兩種旋轉異構體之混合物形式) δ -121.18 及-121.77；MS (ES+): 551.6 (M+1), MS (ES-): 549.5 (M-1)。

流程 98



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-環丙基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**98b**)

步驟 1：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((1-環丙基乙基)胺基)乙醯胺(**98a**)

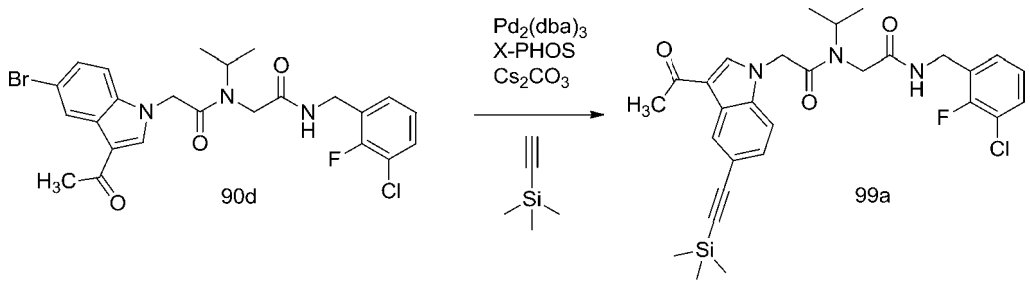
【0400】 2-溴-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**69b**) (307 mg，1.09 mmol)與 1-

環丙基乙胺(93 mg，1.09 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈黃色油狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((1-環丙基乙基)胺基)乙醯胺(**98a**)，其未經進一步純化即按原樣使用；MS (ES+): 285.4 (M+1); MS (ES-): 283.3 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-環丙基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**98b**)

【0401】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((1-環丙基乙基)胺基)乙醯胺(**98a**) (312 mg，1.1 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (288 mg，1.32 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(40 g)，用含 MeOH 之 $CHCl_3$ 0 至 10%洗提]純化後得到呈淡黃色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-環丙基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**98b**) (115 mg，0.24 mmol，22%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (t, J = 5.7 Hz)及 8.30 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 1H), 7.74 及 7.70 (2s, 1H), 7.61 - 7.33 (m, 5H), 7.30 - 7.00 (m, 2H), 5.76 - 5.35 (m, 2H), 4.54 - 4.21 (m)及 3.96 (s) (4H), 3.80 - 3.46 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz)及 1.02 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 3H), 0.93 - 0.76 (m)及 0.64 - 0.37 (m)及 0.31 - 0.14 (m)及 0.13 - 0.02 (m) (5H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.19, -121.75；MS (ES+): 486.5 (M+1), 508.5 (M+Na); (ES-) 484.5 (M-1), 520.5 (M+Cl)。

流程 99

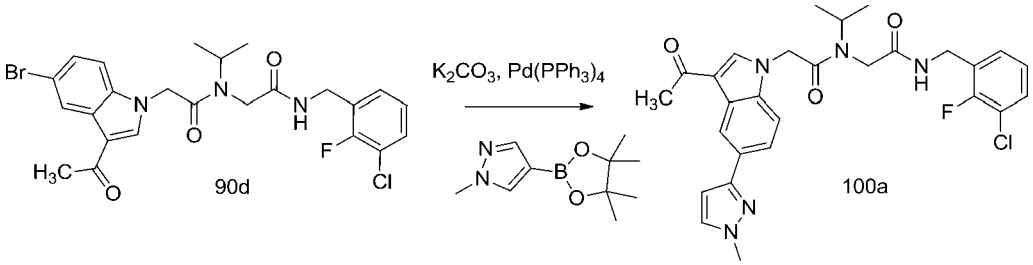


製備 2-(3-乙醯基-5-((三甲基矽烷基)乙炔基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**99a**)

【0402】 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**90d**) (504 mg，0.94 mmol)與乙炔基三甲基矽烷(0.13 mL，0.94 mmol)根據流程 92 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管

柱層析[矽膠(40 g)，用含 MeOH 之 $CHCl_3$ 0 至 100%洗提；第二管柱：矽膠(12 g)，用含 MeOH/EtOAc (9:1)之己烷 0 至 100%洗提]純化後得到呈黃色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之 2-(3-乙醯基-5-((三甲基矽烷基)乙炔基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**99a**) (21 mg，0.038 mmol，4%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (t, J = 5.8 Hz) 及 8.42 - 8.22 (m) (3H), 7.62 - 6.96 (m, 5H), 5.37 及 5.19 (2s, 2H), 4.65 - 4.52 及 4.26 - 4.21 (2m, 1H), 4.47 (d, J = 5.6 Hz)及 4.32 (d, J = 5.7 Hz) (2d, 2H), 4.17 及 3.84 (2s, 2H), 2.44 及 2.42 (2s, 3H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz)及 0.99 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H), 0.40 - 0.08 (m, 9H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.20, -121.77 (d, J = 4.0 Hz)；MS (ES+): 554.6 及 556.6 (M+1), 576.6 及 578.7 (M+Na); MS (ES-): 588.5 及 590.6 (M+Cl)。

流程 100

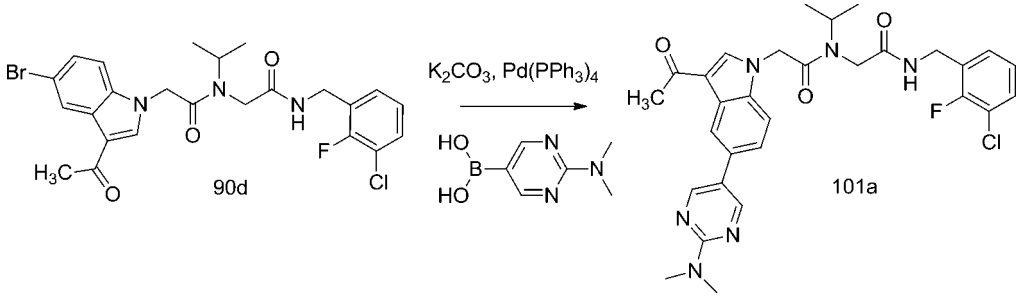


製備 2-(3-乙醯基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**100a**)

【0403】 向 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**90d**) (150 mg，0.28 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1H-吡唑(70 mg，0.335 mmol)於二噁烷(4 mL)中之經脫氣溶液中添加 K_2CO_3 (1.12 mL，0.56 mmol)於水(1 mL)中之溶液，繼而添加肆三苯基膦鈀(0) (32 mg，0.028 mmol)且在 80℃下加熱 4 小時。冷卻混合物至室溫且用 EtOAc (50 mL)及水(60 mL)稀釋。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 30%洗提]純化所獲得之殘餘物，得到呈白色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**100a**) (85 mg，0.16 mmol，57%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (2:1

比率之兩種旋轉異構體之混合物) δ 8.83 及 8.35 (2t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.31 - 8.27 (m, 1H), 8.24 及 8.19 (2s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.55 - 7.35 (m, 4H), 7.26 - 7.17 及 7.05 - 6.96 (2m, 1H), 5.34 及 5.16 (2s, 2H), 4.65 - 4.52 及 4.30 - 4.21 (2m, 1H), 4.48 及 4.34 (2d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.18 及 3.85 (2s, 2H), 3.88 及 3.87 (2s, 3H), 2.44 及 2.42 (2s, 3H), 1.25 及 1.00 (2d, *J* = 6.4 Hz, 6H)；^{r}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ -121.19 及-121.79；MS (ES+): 538.6 (M+1), 560.6 (M+Na); MS (ES): 536.6 (M-1)。

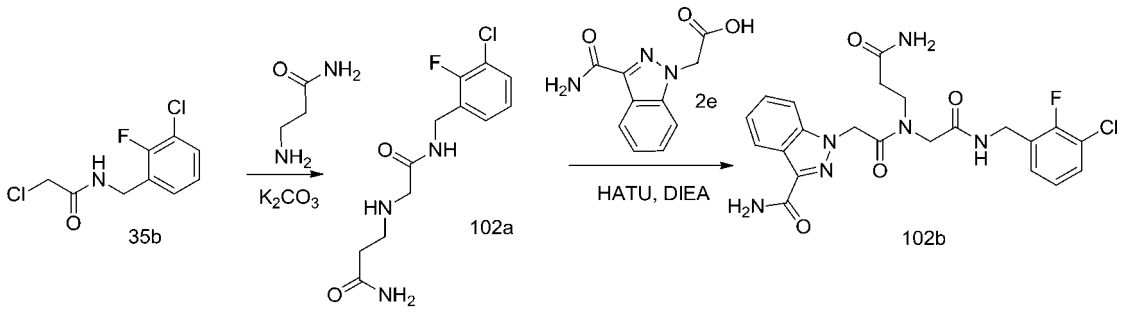
流程 101



製備 2-(3-乙醯基-5-(2-(二甲基胺基)嘧啶-5-基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**101a**)

【0404】 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**90d**) (150 mg，0.28 mmol)與(2-(二甲基胺基)嘧啶-5-基)硼酸(56 mg，0.34 mmol)根據流程 100 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 30%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(2-(二甲基胺基)嘧啶-5-基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**101a**) (26 mg，0.045 mmol，16%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (旋轉異構體之混合物) 8.83 及 8.35 (2t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.65 及 8.646 (2s, 2H), 8.31 及 8.26 (2s, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.28 - 7.16 及 7.07 - 6.95 (2m, 2H), 5.38 及 5.20 (2s, 2H), 4.65 - 4.53 及 4.29 - 4.22 (2m, 1H), 4.48 及 4.33 (2d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.19 及 3.85 (2s, 2H), 3.25-3.10 (m, 6H), 2.45 及 2.44 (2s, 3H), 1.26 及 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ -121.18 及-121.78；MS (ES+): 579.7 (M+1), 601.7 (M+Na), MS (ES-): 577.6 (M-1)。

流程 102



製備 1-(2-((3-胺基-3-側氧基丙基)(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**102b**)

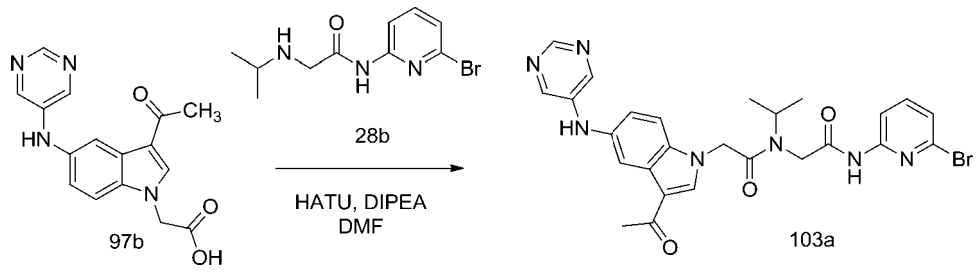
步驟 1：製備 3-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)丙醯胺(**102a**)

【0405】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (350 mg，1.48 mmol)與 3-胺基丙醯胺鹽酸鹽(462 mg，3.71 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈黃色油狀之 3-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)丙醯胺(**102a**) (168 mg，0.77 mmol，52%)；MS (ES+): 288.4 (M+1), 310.3 (M+Na); (ES-): 286.3 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-((3-胺基-3-側氧基丙基)(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1*H*-吲唑-3-甲醯胺(**102b**)

【0406】 3-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)丙醯胺(**102a**) (168 mg，0.77 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1*H*-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (200 mg，0.7 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及用 MeOH (5 mL)濕磨粗殘餘物後得到呈白色固體狀之 1-(2-((3-胺基-3-側氧基丙基)(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1*H*-吲唑-3-甲醯胺(**102b**) (158 mg，0.32 mmol，47%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (t, J = 5.5 Hz)及 8.56 (t, J = 5.8 Hz) (2t, 1H), 8.24 - 8.08 (m, 1H), 7.78 - 7.65 (m, 1H), 7.64 - 6.85 (m, 9H), 5.70 及 5.41 2 (s, 2H), 4.47 (d, J = 5.5 Hz)及 4.38 - 4.24 (m)及 3.95 (s) (4H), 3.74 (t, J = 6.3 Hz)及 3.41 (t, J = 7.0 Hz) (2t, 2H), 2.28 (t, J = 7.1 Hz, 1H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.36, -121.65；MS (ES+) 489.5 (M+1); (ES-): 487.4 (M-1)；*[基於 NMR，此化合物為 4:5 比率之兩種旋轉異構體之混合物]*。

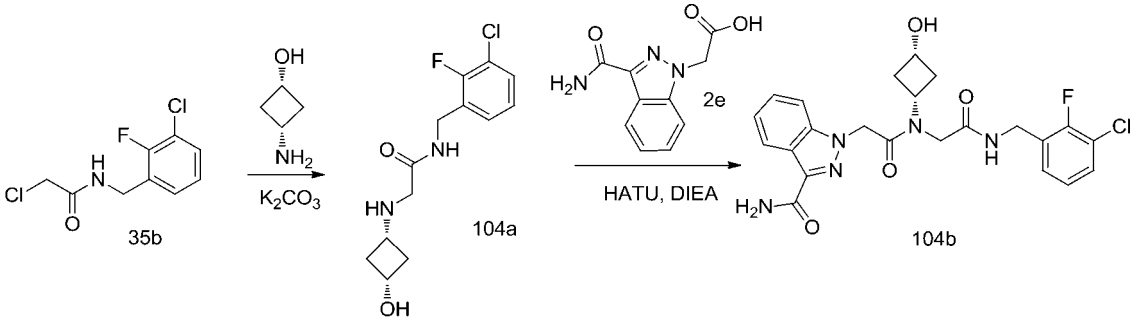
流程 103



製備 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**103a**)

【0407】 N-(6-溴吡啶-2-基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**28b**) (61 mg，0.23 mmol)與 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**97b**) (70 mg，0.23 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 30%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀且呈旋轉異構體之混合物形式之 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**103a**) (45 mg，0.080 mmol，35%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 及 10.83 (2s, 1H), 8.56 及 8.55 (2s, 1H), 8.50 及 8.49 (2s, 1H), 8.47 及 8.46 (2s, 2H), 8.25 及 8.24 (2s, 1H), 8.21 - 7.97 (m, 2H), 7.81 及 7.70 (2t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.27 (m, 2H), 7.17 - 7.07 (m, 1H), 5.37 及 5.18 (2s, 2H), 4.71 - 4.59 及 4.36 - 4.23 (2m, 1H), 4.43 及 4.05 (2s, 2H), 2.42 及 2.40 (2s, 3H), 1.26 及 1.04 (2d, J = 6.8 Hz, 6H)；MS (ES+): 564.5, 566.5 (M+1), MS (ES-): 562.5, 564.5 (M-1), 598.5, 600.5 (M+Cl)。

流程 104



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((順)-3-羥基環丁基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**104b**)

步驟 1：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((順)-3-羥基環丁基)胺基)乙醯胺(**104a**)

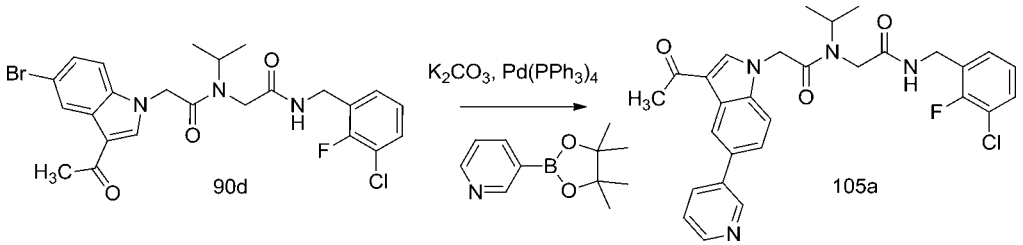
【0408】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (350 mg，1.48 mmol)與(順)-3-胺基環丁醇鹽酸鹽(458 mg，3.71 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之

程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈黃色油狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((順)-3-羥基環丁基)胺基)乙醯胺(**104a**) (250 mg，0.87 mmol，59%)；MS (ES+): 287.3 (M+1); MS (ES-): 285.3 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((順)-3-羥基環丁基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**104b**)

【0409】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((順)-3-羥基環丁基)胺基)乙醯胺(**104a**) (250 mg，0.87 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (210 mg，0.96 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA-80 之 $CHCl_3$ 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((順)-3-羥基環丁基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**104b**) (245 mg，0.5 mmol，58%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (t, J = 5.7 Hz)及 8.44 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.24-8.09 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 - 7.04 (m, 7H), 5.53 及 5.40 (2s, 2H), 5.20 - 5.06 (m, 1H), 4.47 (d, J = 5.5 Hz)及 4.34 (d, J = 5.7 Hz) (2d, 2H), 4.30 及 4.04 (2s, 2H), 4.19 - 4.05 (m, 1H), 3.88 - 3.68 (m, 1H), 2.70 - 2.55 (m, 1H), 2.39 - 2.25 (m, 1H), 2.13 - 1.90 (m, 1H), 1.85 - 1.70 (m, 1H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.26, -121.59；MS (ES+): 488.5 (M+1); (ES-): 486.5 (M-1)；*[基於 NMR，此化合物為 4:5 比率之旋轉異構體之混合物]*

流程 105

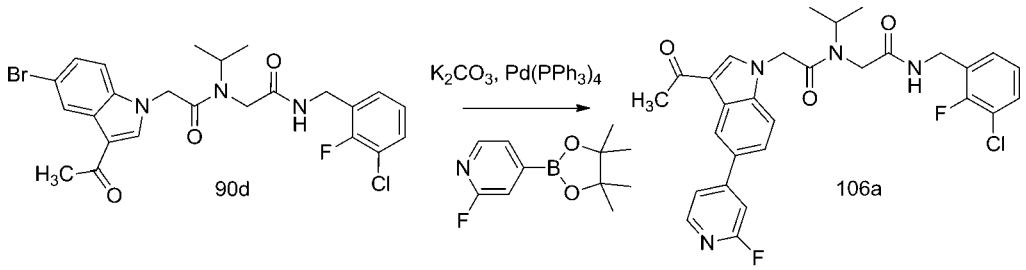


製備 2-(3-乙醯基-5-(吡啶-3-基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**105a**)

【0410】 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**90d**) (150 mg，0.28 mmol)與吡啶-3-基硼酸(34 mg，0.28 mmol)根據流程 100 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱

層析[矽膠(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 30%洗提]純化後得到呈白色固體狀且呈 2:1 比率之旋轉異構體之混合物形式之 2-(3-乙醯基-5-(吡啶-3-基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**105a**) (75 mg，0.14 mmol，50%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 - 8.87 (m, 1H), 8.84 (t, J = 5.7 Hz)及 8.39 - 8.27 (m) (2H), 8.61 - 8.53 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.14 - 8.05 (m, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.46-7.36 (m, 1H), 7.26-6.94 (m, 1H), 5.41 及 5.22 (s, 2H), 4.66 - 4.53 及 4.32 - 4.21 (m, 1H), 4.49 及 4.34 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.20 及 3.86 (s, 2H), 2.47 及 2.45 (s, 3H), 1.27 及 1.01 (2d, J = 6.4 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.18, -121.77；MS (ES+) 535.6 (M+1), MS (ES-): 569.5, 571.5 (M+Cl)。

流程 106

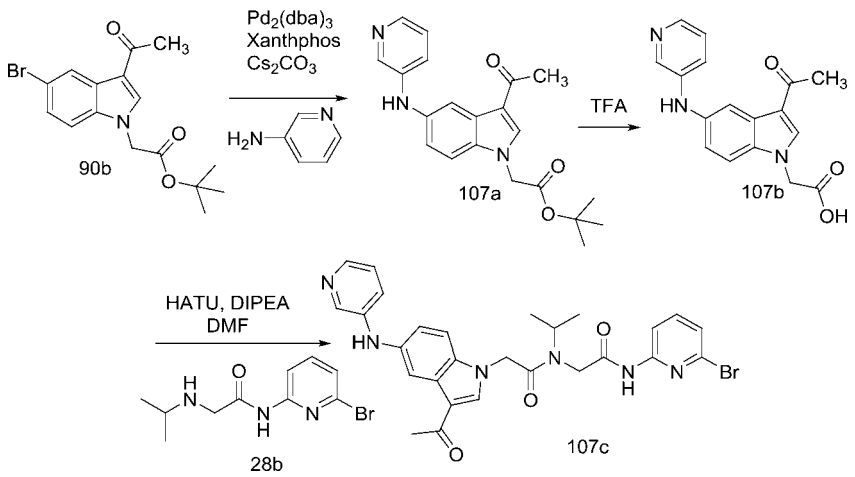


製備 2-(3-乙醯基-5-(2-氟吡啶-4-基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**106a**)

【0411】 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**90d**) (150 mg，0.28 mmol)與 2-氟吡啶-4-基硼酸(39 mg，0.28 mmol)根據流程 100 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 30%洗提]純化後得到呈白色固體狀且呈 2:1 比率之旋轉異構體之混合物形式之 2-(3-乙醯基-5-(2-氟吡啶-4-基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**106a**) (52 mg，0.094 mmol，34%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (t, *J* = 5.7 Hz)及 8.42 - 8.23 (m) (3H), 8.58 (bs, 1H), 7.81 - 6.89 (m, 7H), 5.42 及 5.23 (2s, 2H), 4.66 - 4.53 及 4.30 - 4.22 (m, 1H), 4.49 及 4.34 (2d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.20 及 3.86 (s, 2H), 2.48 及 2.46 (s, 3H), 1.27 及 1.00 (2d, *J* = 6.8 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -69.06, -69.09, -121.18, -121.77；MS (ES+): 553.6 (M+1), MS (ES-):

587.5 (M+Cl)。

流程 107



製備 2-(3-乙醯基-5-(吡啶-3-基胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**107c**)

步驟 1：製備 2-(3-乙醯基-5-(吡啶-3-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**107a**)

【0412】 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**90b**) (1.05 g，2.98 mmol)與吡啶-3-胺(310 mg，3.28 mmol)根據流程 97 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理及藉由管柱層析[矽膠(40 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 20%洗提]純化後得到呈淺黃色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(吡啶-3-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**107a**) (250 g，0.7 mmol，23%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 - 8.23 (m, 3H), 8.02 - 7.91 (m, 2H), 7.43 - 7.31 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 8.3, 4.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)；MS (ES+): 366.5 (M+1), MS (ES-): 400.4 (M+Cl)。

步驟 2：製備 2-(3-乙醯基-5-(吡啶-3-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**107b**)

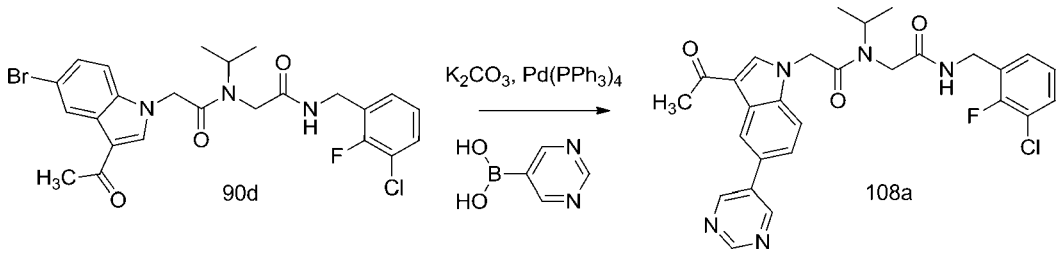
【0413】 2-(3-乙醯基-5-(吡啶-3-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**107a**) (250 mg，0.68 mmol)與 TFA (1.58 mL，20.52 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及用 EtOAc-己烷(10 mL)濕磨粗物質後得到呈淺橙色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(吡啶-3-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**107b**) (0.2 g，0.647 mmol，95%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.31 (bs, 1H, D_2O 可交換), 9.09 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70

(s, 1H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.42 (s, 3H)；MS (ES-): 308.3 (M-1)。

步驟 3：製備 2-(3-乙醯基-5-(吡啶-3-基胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**107c**)

【0414】 2-(3-乙醯基-5-(吡啶-3-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**107b**) (60 mg，0.19 mmol)與 N-(6-溴吡啶-2-基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**28b**) (53 mg，0.19 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[矽膠(12 g)，用含 CMA-80 之 $CHCl_3$ 0-100%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀且呈 2:1 比率之旋轉異構體之混合物形式之 2-(3-乙醯基-5-(吡啶-3-基胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**107c**) (57 mg，0.101 mmol，52%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 11.20 及 10.82 (2s, 1H), 8.33 - 8.24 (m, 2H), 8.22 及 8.21 (2s, 1H), 8.05 - 7.91 (m, 3H), 7.81 及 7.70 (2t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.28 (m, 3H), 7.23 - 7.11 (m, 1H), 7.12 - 7.01 (m, 1H), 5.35 及 5.16 (2s, 2H), 4.72 - 4.57 及 4.47 - 4.20 (2m, 1H), 4.43 及 4.05 (2s, 2H), 2.41 及 2.40 (2s, 3H), 1.26 及 1.04 (2d, *J* = 6.8 Hz, 6H)；MS (ES+): 563.5, 565.5 (M+1); MS (ES-): 561.5, 563.5 (M-1), 597.5, 599.5 (M+Cl)。

流程 108

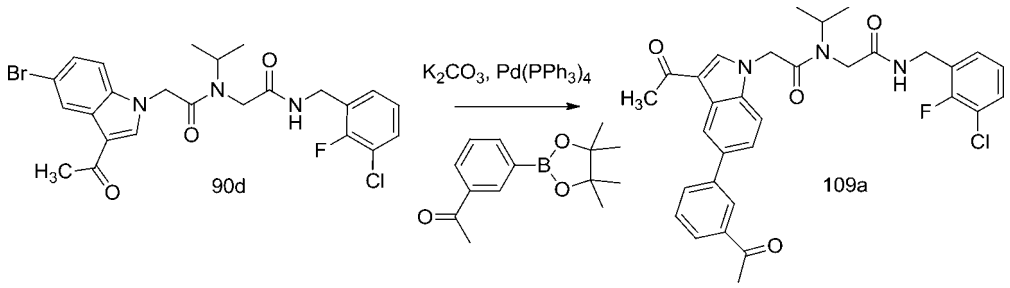


製備 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**108a**)

【0415】 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**90d**) (150 mg，0.28 mmol)與嘧啶-5-基硼酸(35 mg，0.28 mmol)根據流程 100 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 30%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**108a**) (85 mg，0.159 mmol，57%產率)；呈 2:1 比率

之旋轉異構體之混合物形式；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 9.19 及 9.18 (2s, 1H), 9.12 及 9.11 (2s, 2H), 8.89 - 8.79 及 8.40 - 8.28 (2m, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.71 - 6.95 (m, 5H), 5.42 及 5.23 (2s, 2H), 4.65 - 4.54 及 4.32 - 4.21 (2m, 1H), 4.49 及 4.34 (2d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.20 及 3.86 (2s, 2H), 2.48 及 2.46 (2s, 3H), 1.27 及 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ -121.18 及-121.79；MS (ES+): 536.5 (M+1), MS (ES-): 534.5 (M-1), 570.5 (M+Cl)。

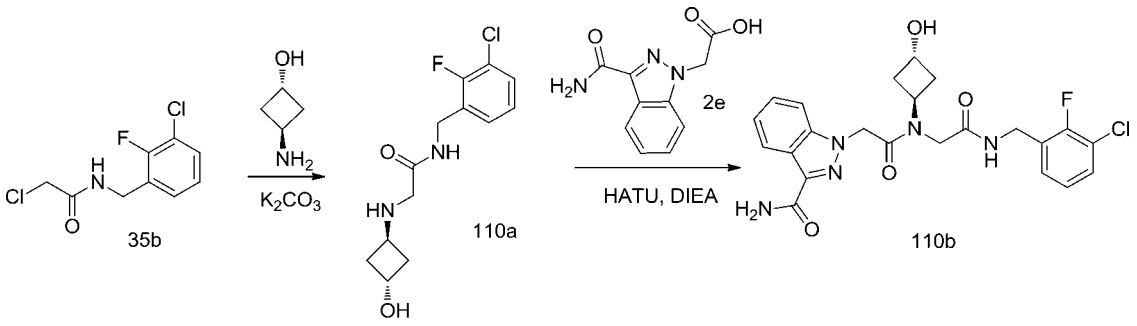
流程 109



製備 2-(3-乙醯基-5-(3-乙醯基苯基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**109a**)

【0416】 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**90d**) (150 mg，0.28 mmol)與 1-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基)乙酮(70 mg，0.28 mmol)根據流程 100 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 30%洗提]純化後得到呈白色固體狀且呈 2:1 比率之旋轉異構體之混合物形式之 2-(3-乙醯基-5-(3-乙醯基苯基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**109a**) (80 mg，0.14 mmol，50%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 及 8.35 (2t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.47 (bs, 1H), 8.35 及 8.34 (s, 1H), 8.21 - 8.13 (m, 1H), 8.01 - 7.88 (m, 2H), 7.70-6.95 (m, 6H), 5.41 及 5.22 (s, 2H), 4.68 - 4.51 及 4.32 - 4.20 (m, 1H), 4.49 及 4.34 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.20 及 3.86 (s, 2H), 2.668 及 2.666 (2s, 3H), 2.47, 2.45 (s, 3H), 1.27 及 1.01 (2d, J = 6.8 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.18, -121.76；MS (ES+): 576.6 (M+1), 598.6 (M+Na); MS (ES-): 574.6 (M-1)。

流程 110



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((反)-3-羥基環丁基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**110b**)

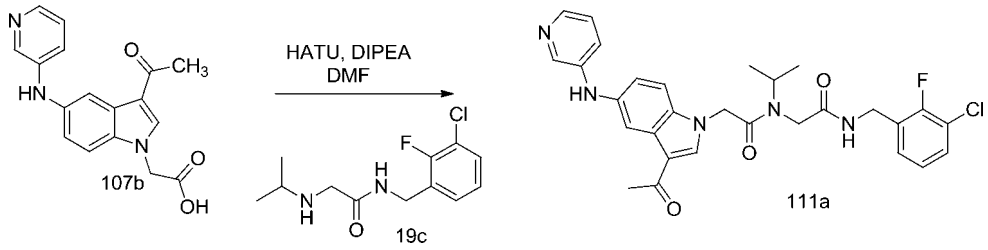
步驟 1：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((反)-3-羥基環丁基)胺基)乙醯胺(**110a**)

【0417】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (350 mg，1.48 mmol)與(反)-3-胺基環丁醇鹽酸鹽(458 mg，3.71 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈黃色油狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((反)-3-羥基環丁基)胺基)乙醯胺(**110a**) (200 mg，0.7 mmol，47%)；MS (ES+): 287.4 (M+1); (ES-): 285.3 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((反)-3-羥基環丁基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**110b**)

【0418】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((反)-3-羥基環丁基)胺基)乙醯胺(**110a**) (200 mg，0.7 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (168 mg，0.77 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA-80 之 $CHCl_3$ 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((反)-3-羥基環丁基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**110b**) (92 mg，27%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (t, J = 5.5 Hz)及 8.43 (t, J = 5.7 Hz) (2t, 1H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.78 - 7.64 (m, 1H), 7.63 - 7.00 (m, 7H), 5.53 及 5.42 (2s, 2H), 5.12 (d, J = 4.0 Hz)及 5.00 (d, J = 4.3 Hz) (2d, 1H), 4.96 - 4.79 (m, 1H), 4.47 (d, J = 5.2 Hz)及 4.33 (d, J = 5.5 Hz) (2d, 2H), 4.28 及 4.00 (2s, 2H), 4.23 - 4.05 (m, 1H), 2.46 - 2.30 (m, 1H), 2.28 - 2.09 (m, 2H), 2.02 - 1.85 (m, 1H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.23, -121.62；MS (ES+): 488.5 (M+1); (ES-): 486.5 (M-1)；*[基於 NMR，此化合物為 4:5 比率之旋轉異構體之混合物]*。

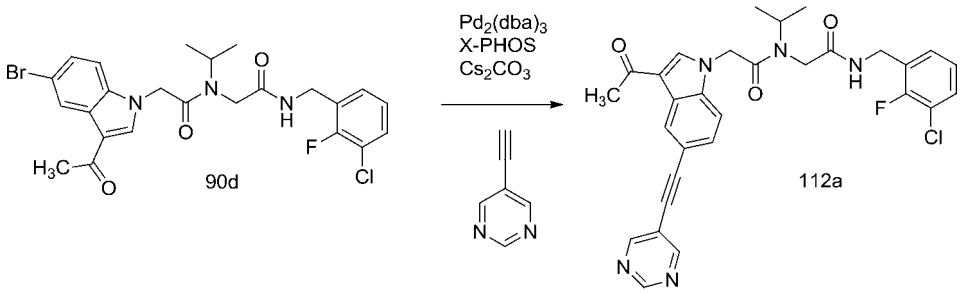
流程 111



製備 2-(3-乙醯基-5-(吡啶-3-基胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**111a**)

【0419】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**19c**) (50 mg，0.19 mmol)與 2-(3-乙醯基-5-(吡啶-3-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**107b**) (60 mg，0.19 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 30%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀且呈 2:1 比率之旋轉異構體之混合物形式之 2-(3-乙醯基-5-(吡啶-3-基胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**111a**) (40 mg，0.073 mmol，38%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 8.82 及 8.34 (2t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.32 - 8.23 (m, 2H), 8.21 及 8.16 (2s, 1H), 7.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.56 - 6.96 (m, 7H), 5.32 及 5.13 (2s, 2H), 4.67 - 4.51 及 4.31 - 4.18 (2m, 1H), 4.47 及 4.34 (2d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.18 及 3.85 (2s, 2H), 2.40 及 2.39 (2s, 3H), 1.25 及 1.00 (2d, J = 6.8 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ -121.18, -121.77；MS (ES+): 550.6 (M+1); MS (ES-): 584.6 (M+Cl)。

流程 112

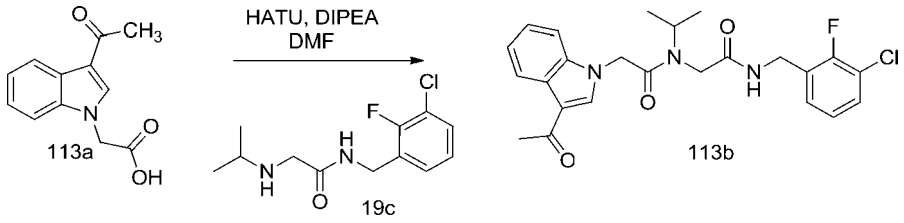


製備 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基乙炔基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**112a**)

【0420】 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺

基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**90d**) (300 mg，0.56 mmol)與 5-乙炔基嘧啶(58 mg，0.56 mmol)根據流程 92 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[第一管柱：矽膠(24 g)，用含 MeOH 之 $CHCl_3$ 0 至 20%洗提；第二管柱：矽膠(12 g)，用含 MeOH/EtOAc (9:1)之己烷 0 至 100%洗提]純化後得到呈黃色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基乙炔基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**112a**) (13 mg，0.023 mmol，4%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.183 及 9.180 (2s, 1H), 9.054 及 9.052 (2s, 2H), 8.84 (t, J = 5.8 Hz)及 8.36 (t) (2t, 1H), 8.45 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.38 及 8.34 (2s, 1H), 7.68 - 6.93 (m, 5H), 5.41 及 5.22 (2s, 2H), 4.65 - 4.53 及 4.28-4.20 (2m, 1H), 4.52-4.30 (m, 2H), 4.19 及 3.85 (2s, 2H), 2.46 及 2.45 (2s, 3H), 1.26 (d, J = 6.5 Hz)及 1.00 (d, J = 6.8 Hz) (2t, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.18, -121.77；MS (ES+): 560.61 (M+1); MS (ES-): 594.5 及 596.5 (M+Cl)。

流程 113

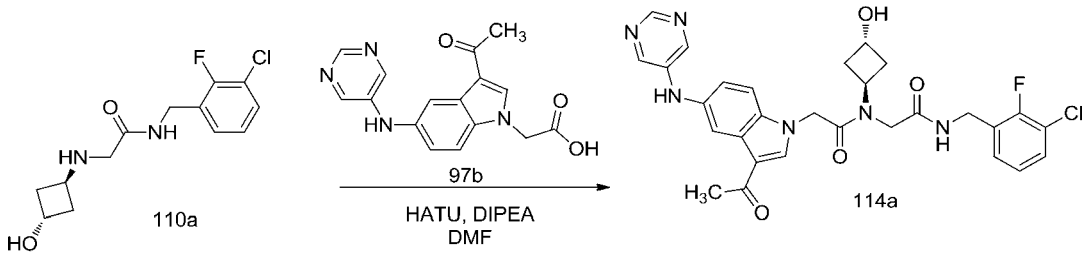


製備 2-(3-乙醯基-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**113b**)

【0421】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**19c**) (400 mg，1.55 mmol)與 2-(3-乙醯基-1H-吲哚-1-基)乙酸(**113a**) (403 mg，1.86 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(24 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 10%洗提]純化後得到呈淡黃色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之 2-(3-乙醯基-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**113b**) (279 mg，0.609 mmol，39%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 及 8.35 (t, J = 5.4 Hz) (2t, 1H), 8.32 及 8.27 (2s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.18 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.34 (m, 2H), 7.29 - 7.14 (m, 2H, 另一三重峰在此區域中重疊), 7.00 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.36 及 5.17 (2s, 2H), 4.65 - 4.52 及 4.30 - 4.22 (2m, 1H), 4.48 (d, J = 5.6 Hz)及 4.33 (d, J = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.19 (s)及 3.85 (2s,

2H), 2.43 及 2.42 (2s, 3H), 1.25 (d, J = 6.3 Hz)及 1.00 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.19, -121.82；MS (ES+): 458.5 (M+1), 480.5 (M+Na); MS (ES-): 456.5 (M-1), 492.5 (M+Cl)。

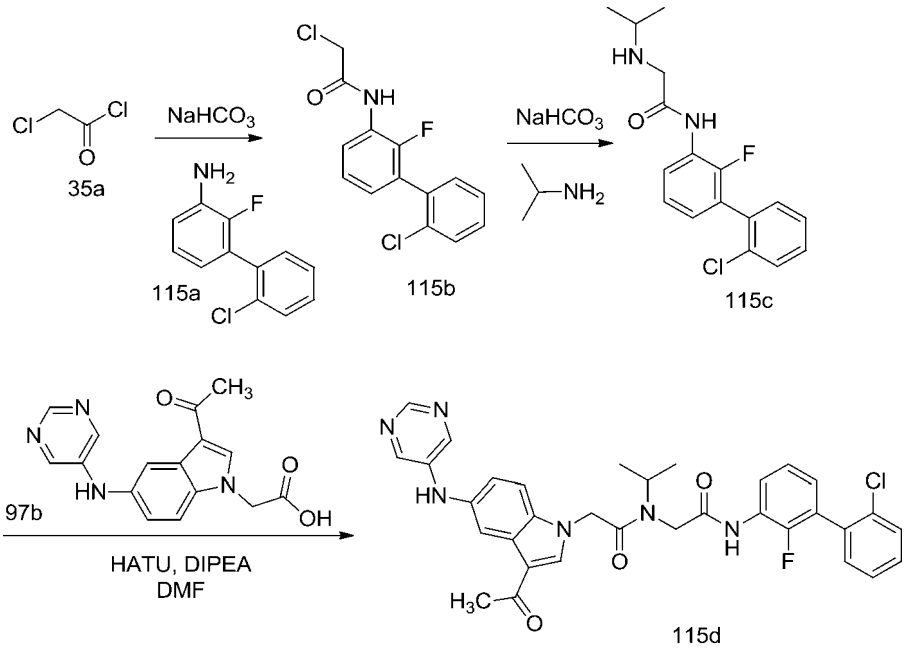
流程 114



製備 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-((反)-3-羥基環丁基)乙醯胺(**114a**)

【0422】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((反)-3-羥基環丁基)胺基)乙醯胺(**110a**) (55 mg，0.19 mmol)與 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**97b**) (60 mg，0.19 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 100%洗提]純化後得到呈白色固體狀且呈 2:1 比率之旋轉異構體之混合物形式之 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-((反)-3-羥基環丁基)乙醯胺(**114a**) (12 mg，0.021 mmol，11%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 及 8.42 (2t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.563 及 8.559 (2s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 8.22 及 8.17 (2s, 1H), 8.004 及 7.997 (2s, 1H), 7.58 - 7.01 (m, 5H), 5.29 (s) 及 5.17 - 4.79 (m) (s 及 m, 4H), 4.47 及 4.35 (2d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.27 及 4.02 (2s, 2H), 4.24 - 4.09 (m, 1H), 2.41 及 2.40 (2s, 3H), 2.28 - 2.11 (m, 2H), 2.00 - 1.84 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.20, -121.62；MS (ES+): 579.6 (M+1), MS (ES-): 613.5, 615.5 (M+Cl)。

流程 115



製備 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**115d**)

步驟 1：製備 2-氯-N-(2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯胺(**115b**)

【0423】 向 2'-氯-2-氟聯苯-3-胺(**115a**) (0.8 g，3.61 mmol，根據 Altmann, Eva 等人在 PCT 國際申請案 WO 2012/093101 中所報導之程式製備)於 EtOAc (20 mL)、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(20 mL)中之兩相溶液中添加 2-氯乙醯氯(**35a**) (0.58 mL，7.22 mmol)且在室溫下攪拌 2 小時。分離各層且用 EtOAc (40 mL)萃取水層。合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈白色固體狀之 2-氯-N-(2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯胺(**115b**) (1 g，93%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.24 (s, 1H), 8.00 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.53 - 7.39 (m, 3H), 7.28 (td, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.19 - 7.07 (m, 1H), 4.37 (s, 2H)；MS (ES+): 298.3, 300.3 (M+1), 320.3, 322.3 (M+Na); MS (ES-): 296.3, 298.3 (M-1)。

步驟 2：製備 N-(2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**115c**)

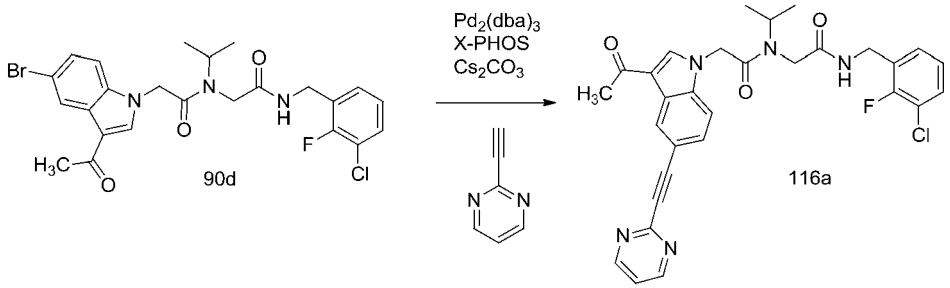
【0424】 向 2-氯-N-(2'-氯-2-氟聯苯-3-基)乙醯胺(**115b**) (1.00 g，3.35 mmol)於 THF (30 mL)中之溶液中添加異丙胺(0.86 mL，10.06 mmol)且在室溫下攪拌 24 小時。將反應混合物傾倒至飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(60 mL)中且用 EtOAc (2 × 50 mL)萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥，過濾，濃縮且藉由急驟管柱層析[矽膠(24 g)，用含 EtOAc 之己烷 0 至 100%洗提]純化，得到呈白色固體狀之 N-(2'-氯-2-氟聯苯-3-基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**115c**) (520 mg，1.62 mmol，48%產率)；

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (主要旋轉異構體) δ 8.25 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 1H), 7.53 - 7.37 (m, 4H), 7.27 (td, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 2.79 - 2.66 (m, 1H), 1.04 - 0.94 (m, 6H)；MS (ES+) 321.4, 323.4 (M+1), MS (ES-): 355.3, 357.3 (M+Cl)。

步驟 3：製備 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**115d**)

【0425】 N-(2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**115c**) (62 mg，0.19 mmol)與 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**97b**) (60 mg，0.19 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 30%洗提]純化後得到呈白色固體狀且呈 2:1 比率之旋轉異構體之混合物形式之 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**115d**) (21 mg，0.034 mmol，18%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 10.25 及 9.74 (2s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.52 - 8.43 (m, 3H), 8.26 及 8.24 (s, 1H), 8.15 - 7.91 (m, 2H), 7.66 - 7.36 (m, 4H), 7.32 及 7.22 (2t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.02 (m, 2H), 5.38 及 5.21 (2s, 2H), 4.75 - 4.59 及 4.38 - 4.23 (2m, 1H), 4.47 及 4.10 (2s, 2H), 2.42 及 2.40 (2s, 3H), 1.28 及 1.07 (2d, J = 6.8 Hz, 6H)；MS (ES+): 613.5, 615.7 (M+1), MS (ES-): 611.6, 613.6 (M-1)。

流程 116

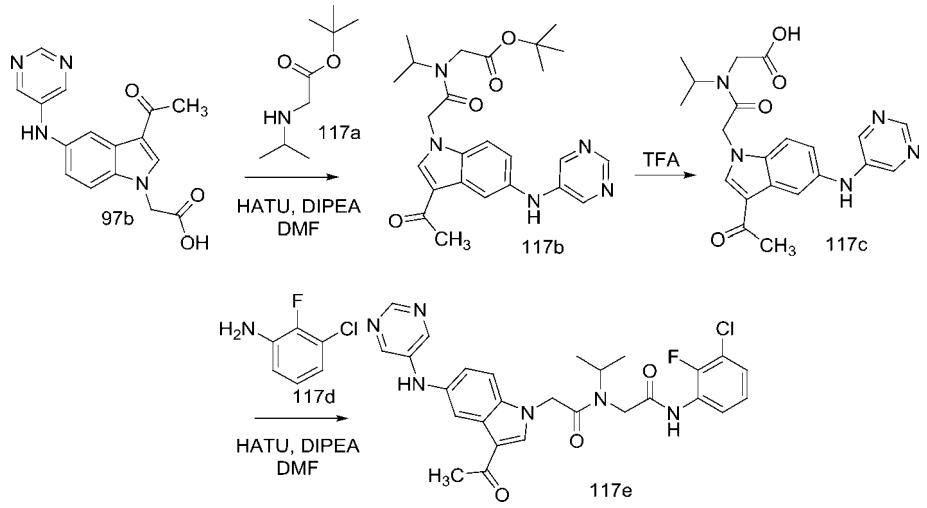


製備 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-2-基乙炔基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**116a**)

【0426】 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**90d**) (325 mg，0.61 mmol)與 2-乙炔基嘧啶(63 mg，0.61 mmol)根據流程 92 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析

[矽膠(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 100%洗提]純化後得到呈暗黃色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-2-基乙炔基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**116a**) (14 mg，0.025 mmol，4%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 - 8.80 (m, 2H), 8.59 (t, J = 5.0 Hz)及 8.42 - 8.29 (m) (t 及 m, 2H), 8.51 - 8.45 (m, 1H), 7.66-6.93 (m, 6H), 5.42 及 5.24 (2s, 2H), 4.67 - 4.55 及 4.29 - 4.24 (2m, 1H), 4.52 - 4.31 (m, 2H), 4.19 及 3.86 (2s, 2H), 2.47 及 2.46 (2s, 3H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz)及 1.01 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.17, -121.75；MS (ES+): 560.6 (M+1); MS (ES-): 558.5 及 560.6 (M-1)。

流程 117



製備 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**117e**)

步驟 1：製備 2-(2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-異丙基乙醯胺基)乙酸第三丁酯(**117b**)

【0427】 2-(異丙基胺基)乙酸第三丁酯(**117a**) (134 mg，0.77 mmol，根據 Brotherton-Pleiss, Christine E.等人在 PCT 國際申請案 2014049047 中所報導之程式製備)與 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**97b**) (160 mg，0.52 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 30%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 2-(2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-異丙基乙醯胺基)乙酸第三丁酯(**117b**) (120 mg，0.26 mmol，50%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (d,

J = 0.9 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.06 (m, 1H), 5.36 及 5.05 (2s, 2H), 4.67 - 4.52 及 4.34 - 4.27 (m, 1H), 4.26 及 3.84 (2s, 2H), 2.42 及 2.41 (2s, 3H), 1.51 及 1.36 (2s, 9H), 1.22 及 1.04 (2d, J = 6.8 Hz, 6H)；MS (ES-) 464.5 (M-1)。

步驟 2：製備 2-(2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-異丙基乙醯胺基)乙酸(**117c**)

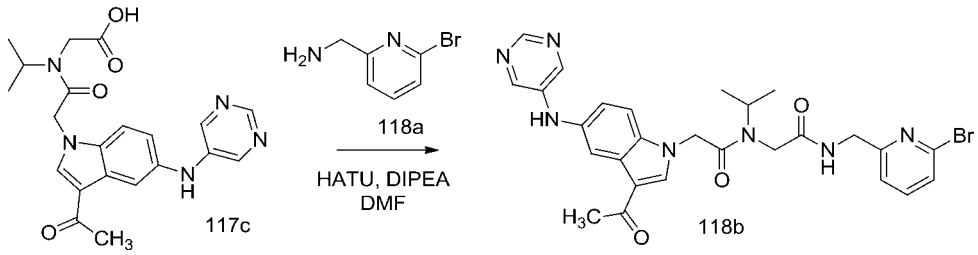
【0428】 2-(2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-異丙基乙醯胺基)乙酸第三丁酯(**117b**) (120 mg，0.26 mmol)與 TFA (0.4 mL，5.16 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈淺橙色膠黏固體狀之 2-(2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-異丙基乙醯胺基)乙酸(**117c**) (120 mg，0.29 mmol，114%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 8.25 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.36 及 7.34 (2s, 1H), 7.12 及 7.09 (2t, J = 1.9 Hz, 1H), 5.35 及 5.07 (s, 2H), 4.66 - 4.54 (m, 1H), 4.35 - 4.18 (m, 1H), 3.87 (s, 1H), 2.41 及 2.41 (2s, 3H), 1.23 及 1.04 (2d, J = 6.8 Hz, 6H)；MS (ES+) 410.5 (M+1); MS (ES-) 408.5 (M-1)。

步驟 3：製備 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**117e**)

【0429】 2-(2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-異丙基乙醯胺基)乙酸(**117c**) (50 mg，0.12 mmol)與 3-氯-2-氟苯胺(**117d**) (0.018 g，0.122 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 30%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**117e**) (25 mg，0.047 mmol，38%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.33 及 9.84 (2s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.47 及 8.46 (2s, 2H), 8.25 及 8.23 (2s, 1H), 8.03 - 8.00 (m, 1H), 7.97 及 7.79 (2t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.06 (m, 4H), 5.38 及 5.19 (2s, 2H), 4.75 - 4.58 及 4.37 - 4.25 (2m, 1H), 4.46 及 4.09 (2s, 2H), 2.42 及 2.41 (2s, 3H), 1.28 及 1.07 (2d, *J* = 6.8 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ

-126.50, -126.67；MS (ES+): 537.6 (M+1); MS (ES-): 535.5 (M-1)。

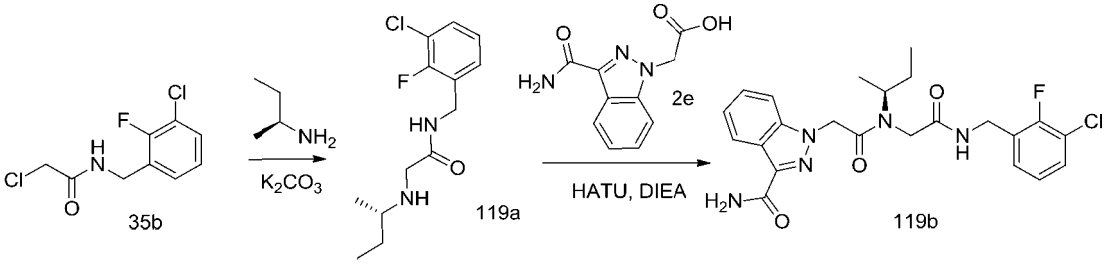
流程 118



製備2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-(((6-溴吡啶-2-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**118b**)

【0430】 2-(2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-異丙基乙醯胺基)乙酸(**117c**) (60 mg，0.15 mmol)與(6-溴吡啶-2-基)甲胺(**118a**) (27 mg，0.15 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 30%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-(((6-溴吡啶-2-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**118b**) (5 mg，0.086 mmol，59%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.56 及 8.55 (2s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.464 及 8.458 (2s, 2H), 8.24 及 8.19 (2s, 1H), 8.00 (t, 1H), 7.74 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.62 - 7.19 (m, 3H), 7.13 - 7.00 (m, 1H), 5.34 及 5.17 (2s, 2H), 4.67 - 4.54 及 4.28 - 4.24 (2m, 1H), 4.48 及 4.34 (2d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.22 及 3.87 (2s, 2H), 2.40 及 2.39 (2s, 3H), 1.28 及 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 6H)；MS (ES+): 578.6, 580.6 (M+1); MS (ES-): 576.6, 578.5 (M-1)。

流程 119



製備(S)-1-(2-(第二丁基(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**119b**)

步驟 1：製備(S)-2-(第二丁基胺基)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**119a**)

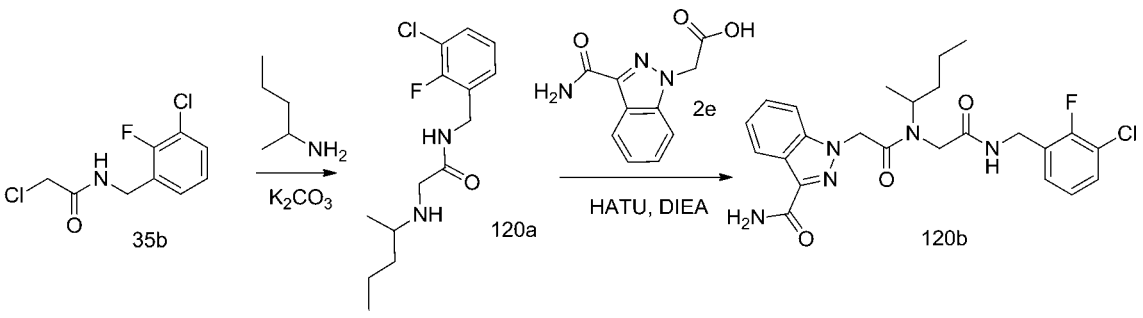
【0431】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (350 mg，1.48 mmol)與(S)-

丁-2-胺(271 mg，3.71 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈黃色油狀之(S)-2-(第二丁基胺基)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**119a**) (402 mg，1.47 mmol，99%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 7.23 - 7.09 (m, 1H), 4.37 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.46 - 2.31 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.55 - 1.30 (m, 1H), 1.30 - 1.08 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.81 (t, J = 7.4 Hz, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.65；MS (ES^+) 273.4 (M+1); MS (ES^-) 271.3 (M-1)。

步驟 2：製備(S)-1-(2-(第二丁基(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**119b**)

【0432】 (S)-2-(第二丁基胺基)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**119a**) (180 mg，0.66 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (159 mg，0.73 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA-80 之 $CHCl_3$ 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之(S)-1-(2-(第二丁基(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**119b**) (220 mg，0.46 mmol，70%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (t, J = 5.7 Hz)及 8.35 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.61 - 7.00 (m, 7H), 5.68 - 5.39 (m, 2H), 4.51 - 3.70 (m, 5H), 1.63-0.50 (m, 8H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.19, -121.76；MS (ES+): 474.5 (M+1), 496.5 (M+Na); (ES-): 472.5 (M-1); 518.5 (M+Cl)；*[基於 NMR，此化合物為 2:1 比率之兩種旋轉異構體之混合物]*。

流程 120



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(戊-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**120b**)

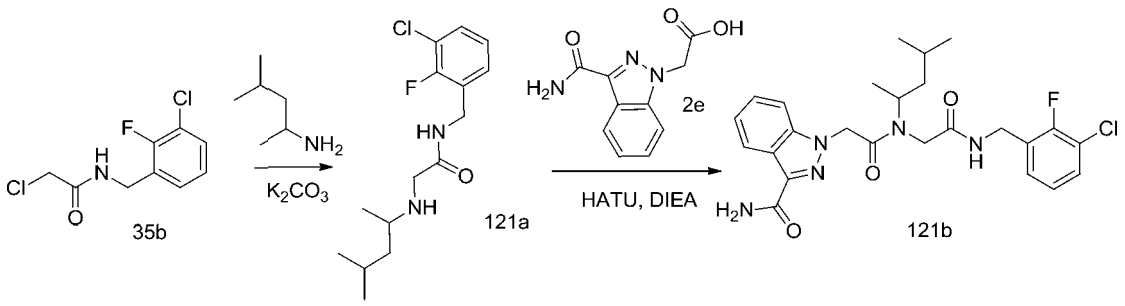
步驟 1：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(戊-2-基胺基)乙醯胺(**120a**)

【0433】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (350 mg，1.48 mmol)與戊-2-胺(323 mg，3.71 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈黃色油狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(戊-2-基胺基)乙醯胺(**120a**) (400 mg，1.4 mmol，94%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 1H), 4.37 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.14 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.40 - 1.14 (m, 4H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.84 (t, J = 7.0 Hz, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.65；MS (ES+) 287.4 (M+1); MS (ES-) 285.4 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(戊-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**120b**)

【0434】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(戊-2-基胺基)乙醯胺(**120a**) (146 mg，0.51 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (123 mg，0.56 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA-80 之 $CHCl_3$ 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(戊-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**120b**) (174 mg，0.36 mmol，70%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (t, J = 5.7 Hz)及 8.35 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 - 7.10 (m, 7H), 5.66 - 5.35 (m, 2H), 4.63-3.67 (m, 5H), 1.45-0.69 (m, 10H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.19, -121.75；MS (ES+): 488.5 (M+1), 510.5 (M+Na); (ES-): 486.5 (M-1)。*[基於 NMR，此化合物為具有 3:1 比率之兩種旋轉異構體之混合物]*

流程 121



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(4-甲基戊-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**121b**)

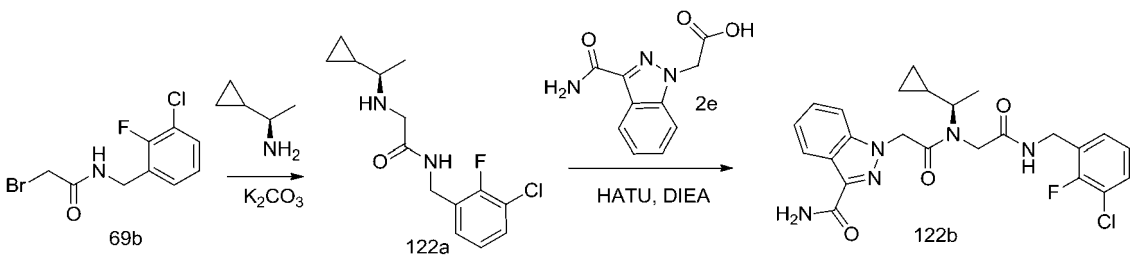
步驟 1：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((4-甲基戊-2-基)胺基)乙醯胺(**121a**)

【0435】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (350 mg，1.48 mmol)與 4-甲基戊-2-胺(375 mg，3.71 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈黃色油狀之 *N*-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(4-甲基戊-2-基胺基)乙醯胺(**121a**) (235 mg，0.78 mmol，53%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.55 - 7.41 (m, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 1H), 4.45 - 4.29 (m, 2H), 3.14 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 2.54 - 2.49 (m, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.75 - 1.51 (m, 1H), 1.35 - 1.13 (m, 1H), 1.13 - 0.98 (m, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.86 - 0.77 (m, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.63；MS (ES+): 301.4 (M+1); MS (ES-): 299.4 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(4-甲基戊-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**121b**)

【0436】 *N*-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(4-甲基戊-2-基胺基)乙醯胺(**121a**) (120 mg，0.4 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (96 mg，0.44 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA-80 之 $CHCl_3$ 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(4-甲基戊-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**121b**) (142 mg，0.28 mmol，71%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (t, *J* = 5.7 Hz)及 8.36 (t, *J* = 6.2 Hz) (2t, 1H), 8.25-8.11 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57 - 7.17 (m, 7H), 5.78 - 5.25 (m, 2H), 4.66 - 4.02 (m, 5H), 1.56-0.63 (m, 12H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.17, -121.72；MS (ES+) 524.6 (M+Na); (ES-): 500.5 (M-1)；*[基於 NMR，此化合物為 4:1 比率之兩種旋轉異構體之混合物]*。

流程 122



製備(R)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-環丙基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**122b**)

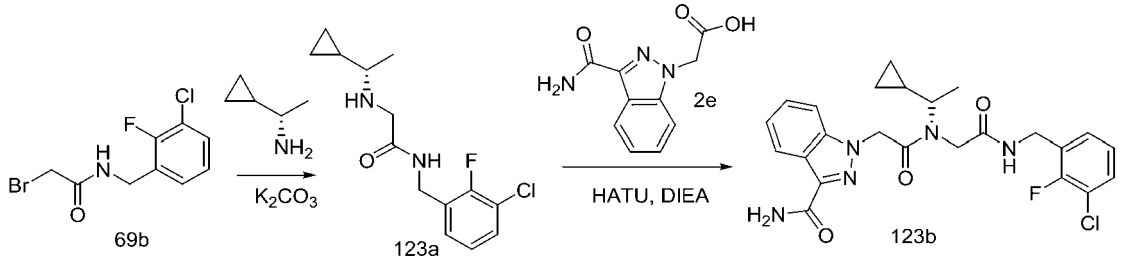
步驟 1：製備(R)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((1-環丙基乙基)胺基)乙醯胺(**122a**)

【0437】 2-溴-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**69b**) (323 mg，1.16 mmol)與(R)-1-環丙基乙胺(99 mg，1.16 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈黃色油狀之(R)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((1-環丙基乙基)胺基)乙醯胺(**122a**) (310 mg，1.09 mmol，94%產率)，其未經進一步純化即按原樣使用；MS (ES+): 285.4 (M+1)。

步驟 2：製備(R)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-環丙基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**122b**)

【0438】 (R)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((1-環丙基乙基)胺基)乙醯胺(**122a**) (310 mg，1.09 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (286 mg，1.31 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(40 g)，用含 MeOH 之 $CHCl_3$ 0 至 10%洗提]純化後得到呈白色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之(R)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-環丙基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**122b**) (0.251 g，0.517 mmol，47.4%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (t, J = 5.7 Hz)及 8.29 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.23 - 8.12 (m, 1H), 7.73 及 7.69 (2s, 1H), 7.59 - 6.96 (m, 7H), 5.68 - 5.39 (m, 2H), 4.46 (d, J = 5.5 Hz)及 4.39 - 4.26 (m)及 3.96 (s) (d 及 m 及 s, 4H), 3.80 - 3.62 及 3.60 - 3.46 (2m, 1H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz)及 1.03 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 3H), 1.15 - 0.79 (m, 1H), 0.61-0.00 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.19, -121.75；MS (ES+): 486.5, 488.5 (M+1), 508.5, 510.5 (M+Na); MS (ES-): 484.5 (M-1), 520.5, 522.5 (M+Cl)。

流程 123



製備(S)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-環丙基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**123b**)

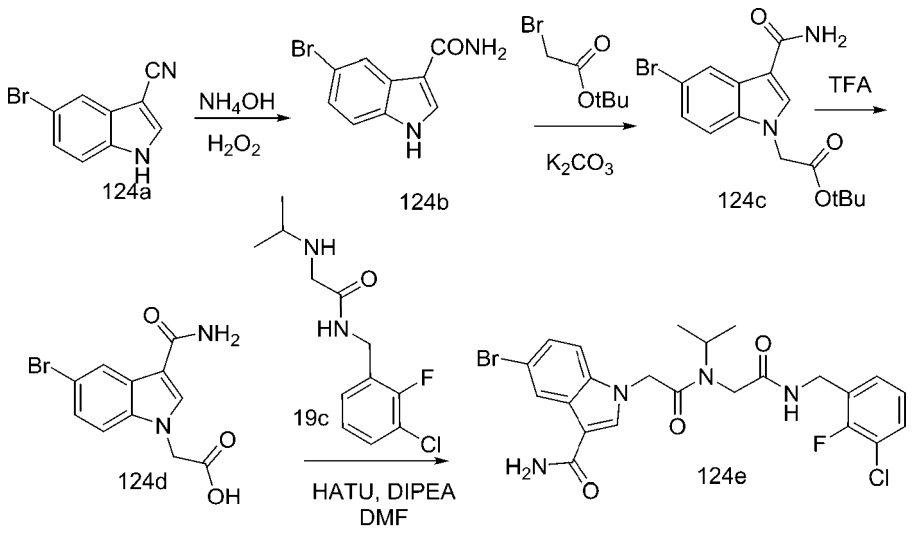
步驟 1：製備(S)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((1-環丙基乙基)胺基)乙醯胺(**123a**)

【0439】 2-溴-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**69b**) (355 mg，1.27 mmol)與(S)-1-環丙基乙胺(108 mg，1.27 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈濃稠黃色油狀之(S)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((1-環丙基乙基)胺基)乙醯胺(**123a**) (354 mg，1.24 mmol，98%產率)，其按原樣用於下一步驟中；MS (ES+): 285.4 (M+1); MS (ES-): 319.3 (M+Cl)。

步驟 2：製備(S)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-環丙基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**123b**)

【0440】 (S)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((1-環丙基乙基)胺基)乙醯胺(**123a**) (350 mg，1.23 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (323 mg，1.48 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[第一管柱：矽膠(24 g)，用含 MeOH 之 DCM 0-20%洗提；第二管柱：矽膠(24 g)，用含 MeOH 之 $CHCl_3$ 0-10%洗提]純化後得到呈白色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之(S)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-環丙基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**123b**) (0.079 g，0.163 mmol，13%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (t, J = 5.7 Hz)及 8.30 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.21 - 8.15 (m, 1H), 7.73 及 7.70 (2s, 1H), 7.62-6.96 (m, 7H), 5.70 - 5.36 (m, 2H), 4.46 (d, J = 5.5 Hz)及 4.36 - 4.26 (m)及 3.97 (s) (d 及 m 及 s, 4H), 3.80 - 3.63 及 3.59 - 3.45 (2m, 1H), 1.28 (d, J = 6.5 Hz)及 1.03 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 3H), 1.15 - 0.79 (m, 1H), 0.60 至-0.02 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.19, -121.75。MS (ES+): 486.5 (M+1), 508.5 (M+Na); MS (ES-): 484.5 及 486.5 (M-1), 520.5 (M+Cl)。

流程 124



製備 5-溴-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-3-甲醯胺(**124e**)

步驟 1：製備 5-溴-1H-吲哚-3-甲醯胺(**124b**)

【0441】 5-溴-1H-吲哚-3-甲腈(**124a**) (1.38 g，6.22 mmol)與氫氧化銨(4.85 mL，124 mmol)及過氧化氫(1.9 mL，62.2 mmol)根據流程 65 中所報導之程式反應，在處理後得到呈灰白色固體狀之 5-溴-1H-吲哚-3-甲醯胺(**124b**) (1.2 g，5.02 mmol，81%產率)；MS (ES+): 239.2, 241.2 (M+2), MS (ES-): 237.1, 239.1 (M-2)。

步驟 2：製備 2-(5-溴-3-胺甲醯基-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**124c**)

【0442】 5-溴-1H-吲哚-3-甲醯胺(**124b**) (1.2 g，5.02 mmol)與 2-溴乙酸第三丁酯(1.11 mL，7.53 mmol)使用碳酸鉀(1.39 g，10.04 mmol)作為鹼根據流程 45 之步驟 1 所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(40 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 15%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 2-(5-溴-3-胺甲醯基-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**124c**) (970 mg，2.75 mmol，55%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 - 8.27 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.54 (brs, 1H), 7.43 (dd, J = 8.8, 0.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 6.96 (brs, 1H), 5.10 (s, 2H), 1.42 (s, 9H)；MS (ES+): 353.4, 355.4 (M+2), MS (ES-): 351.3, 353.3 (M-1)。

步驟 3：製備 2-(5-溴-3-胺甲醯基-1H-吲哚-1-基)乙酸(**124d**)

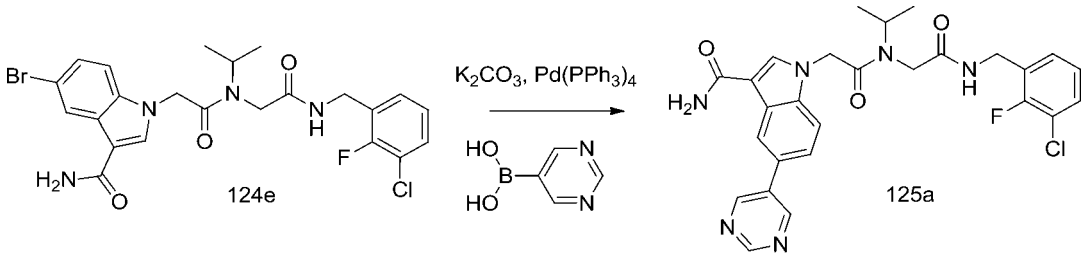
【0443】 2-(5-溴-3-胺甲醯基-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**124c**) (500 mg，1.42 mmol)與 TFA (2.18 mL，28.3 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及用 30% EtOAc-己烷(10 mL)濕磨粗產物後得到呈淺橙色固體狀

之 2-(5-溴-3-胺甲醯基-1H-吲哚-1-基)乙酸(**124d**) (420 mg，1.41 mmol，100%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.24 (bs, 1H), 8.31 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.65 - 7.38 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.10 (s, 2H)；MS (ES+): 297.2, 299.3 (M+2); MS (ES-): 295.2, 297.2 (M-2)。

步驟 4：製備 5-溴-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-3-甲醯胺(**124e**)

【0444】 2-(5-溴-3-胺甲醯基-1H-吲哚-1-基)乙酸(**124d**) (400 mg，1.35 mmol)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**19c**) (348 mg，1.35 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理後得到呈白色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之 5-溴-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-3-甲醯胺(**124e**) (0.52 g，0.967 mmol，71.8%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 8.81 (t, J = 5.7 Hz)及 8.34 - 8.27 (m) (t 及 m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.59 - 6.76 (m, 7H), 5.32 及 5.14 (2s, 2H), 4.62 - 4.51 及 4.28 - 4.21 (2m, 1H), 4.46 及 4.32 (2d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.15 及 3.83 (2s, 2H), 1.23 及 0.98 (2d, J = 6.8 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ -121.22 及-121.76；MS (ES+): 561.4 (M+23), MS (ES-): 571.4, 573.3 (M+Cl)。

流程 125

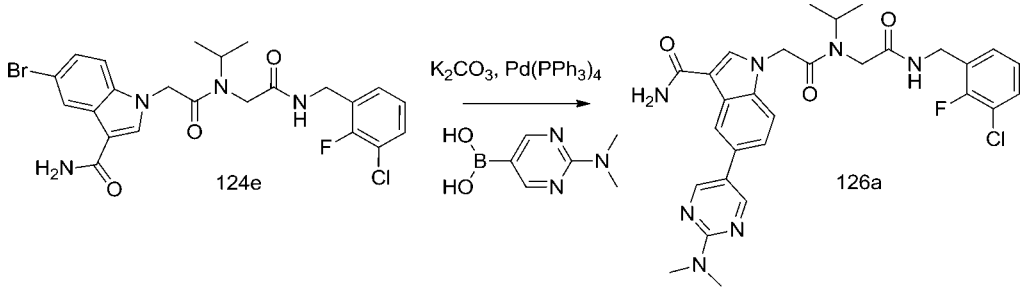


製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(嘧啶-5-基)-1H-吲哚-3-甲醯胺(**125a**)

【0445】 5-溴-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-3-甲醯胺(**124e**) (120 mg，0.22 mmol)與嘧啶-5-基硼酸(33 mg，0.27 mmol)根據流程 100 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 30%洗提]純化後得到呈白色固體狀且呈 2:1 比率之旋轉異構體之混合物形式之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺

基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(嘧啶-5-基)-1H-吲哚-3-甲醯胺(**125a**)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.167 及 9.161 (2s, 1H), 9.138 及 9.131 (2s, 2H), 8.83 及 8.33 (2t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.01 及 7.99 (2s, 1H), 7.74 - 6.80 (m, 7H), 5.37 及 5.19 (2s, 2H), 4.65 - 4.53 及 4.31 - 4.20 (2m, 1H), 4.48 及 4.33 (2d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.18 及 3.85 (2s, 2H), 1.25 及 1.00 (2d, J = 6.6 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.21 及-121.79；MS (ES+) 537.5 (M+1), 559.5 (M+23), MS (ES-) 571.5 (M+Cl)。

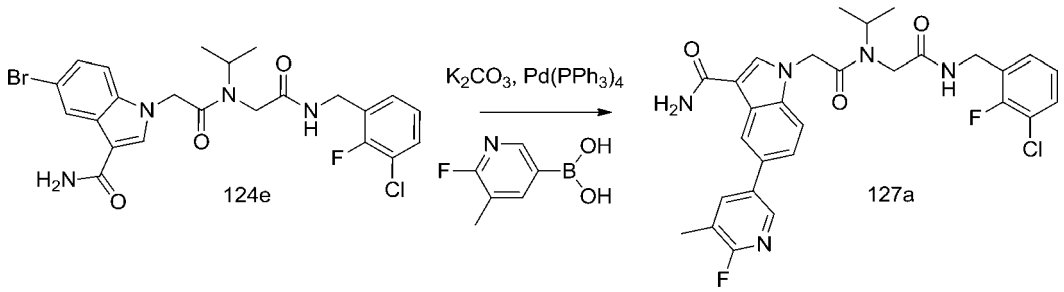
流程 126



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(2-(二甲基胺基)嘧啶-5-基)-1H-吲哚-3-甲醯胺(**126a**)

【0446】 5-溴-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-3-甲醯胺(**124e**) (120 mg，0.22 mmol)與 2-(二甲基胺基)嘧啶-5-基硼酸(45 mg，0.27 mmol)根據流程 100 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀且呈 2:1 比率之旋轉異構體之混合物形式之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(2-(二甲基胺基)嘧啶-5-基)-1H-吲哚-3-甲醯胺(**126a**) (85 mg，0.15 mmol，66%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.37 - 8.23 (m, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 2H), 7.66 - 6.72 (m, 6H), 5.33 及 5.15 (2s, 2H), 4.64 - 4.51 及 4.28 - 4.22 (2m, 1H), 4.48 及 4.32 (2d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.17 及 3.84 (2s, 2H), 3.178 及 3.172 (2s, 6H), 1.24 及 0.99 (2d, J = 6.8 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.21 及 -121.77；MS (ES+): 580.6 (M+1); MS (ES-): 614.6 (M+Cl)。

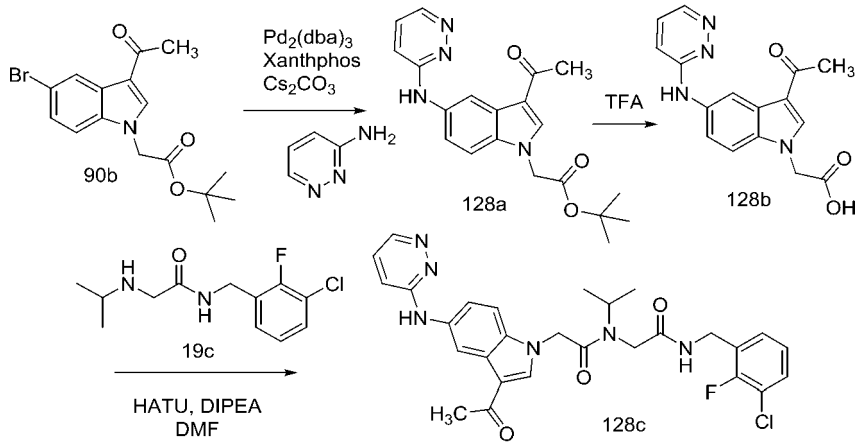
流程 127



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-甲醯胺(**127a**)

【0447】 5-溴-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-3-甲醯胺(**124e**) (120 mg，0.22 mmol)與 6-氟-5-甲基吡啶-3-基硼酸(0.041 g，0.268 mmol)根據流程 100 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 30%洗提]純化後得到呈白色固體狀且呈 2:1 比率之旋轉異構體之混合物形式之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-甲醯胺(**127a**) (95 mg，0.17 mmol，75%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.40 - 8.29 (m, 2H), 8.17 - 8.08 (m, 1H), 7.98 及 7.97 (2s, 1H), 7.61 - 7.34 (m, 5H), 7.22 及 7.03 (2t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.94 (bs, 1H), 5.35 及 5.18 (2s, 2H), 4.66 - 4.52 及 4.30 - 4.22 (2m, 1H), 4.48 及 4.33 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.18 及 3.85 (2s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.24 及 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ -76.98, -121.21 及-121.78；MS (ES+): 568.6 (M+1), 590.5 (M+23), MS (ES-): 602.5 (M+Cl)。

流程 128



製備 2-(3-乙醯基-5-(噻嗪-3-基胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**128c**)

步驟 1：製備 2-(3-乙醯基-5-(噻嗪-3-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**128a**)

【0448】 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**90b**) (1.0 g，2.84 mmol)與噻嗪-3-胺(0.41 g，4.26 mmol)根據流程 97 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(40 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 20%洗提]純化後得到呈淺黃色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(噻嗪-3-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**128a**) (180 mg，0.49 mmol，17%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.45 - 8.35 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.47 - 7.32 (m, 2H), 7.12 - 7.02 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)；MS (ES+): 367.5 (M+1); 389.5 (M+Na); (ES-): 365.4 (M-1)。

步驟 2：製備 2-(3-乙醯基-5-(噻嗪-3-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**128b**)

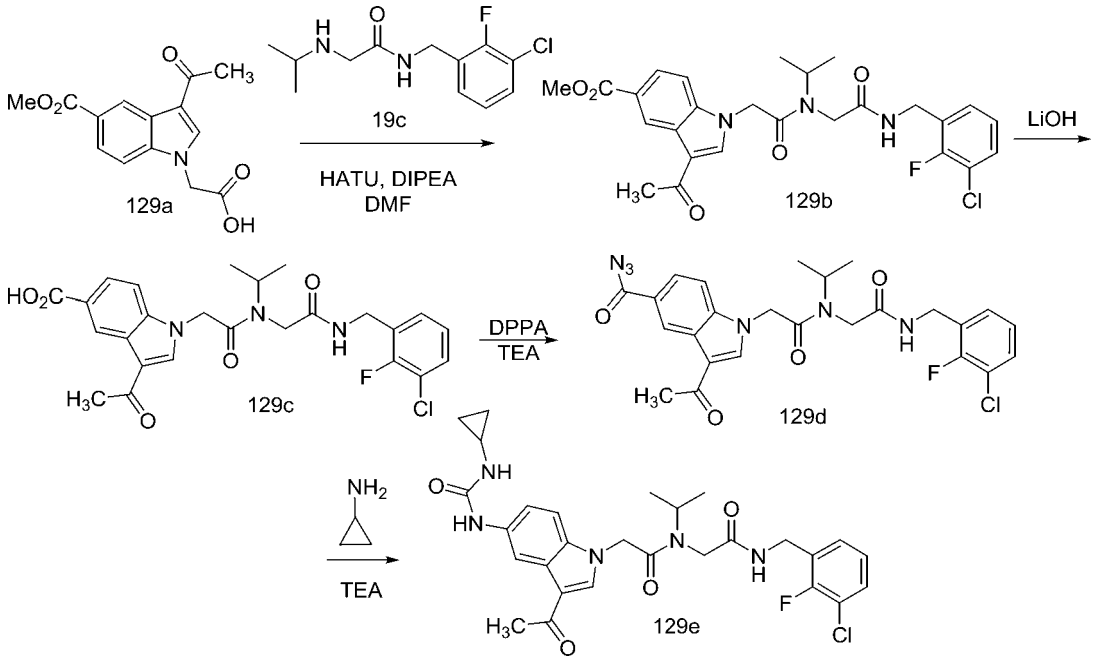
【0449】 2-(3-乙醯基-5-(噻嗪-3-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**128a**) (120 mg，0.33 mmol)與 TFA (0.63 mL，8.19 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈淺橙色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(噻嗪-3-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**128b**) (0.12 g，0.28 mmol，88%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.45 (brs, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.76 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 7.81 (dd, J = 9.3, 4.5 Hz, 1H), 7.62 - 7.43 (m, 2H), 7.32 - 7.10 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.44 (s, 3H)；MS (ES+): 311.4 (M+1); (ES-): 309.4 (M-1)。

步驟 3：製備 2-(3-乙醯基-5-(噻嗪-3-基胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**128c**)

【0450】 2-(3-乙醯基-5-(噻嗪-3-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**128b**) (60 mg，0.19 mmol)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**19c**) (50 mg，0.19 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[矽膠(12 g)，用含 CMA-80 之 $CHCl_3$ 0-100%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之 2-(3-乙醯基-5-(噻嗪-3-基胺基)-1H-吲哚-1-

基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**128c**) (54 mg，0.098 mmol，51%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (s, 1H), 8.82 及 8.34 (2t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.65 - 8.55 (m, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.23 及 8.17 (2s, 1H), 7.65 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.34 (m, 4H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 7.12 - 7.02 (m, 1H), 5.33 及 5.15 (2s, 2H), 4.65 - 4.53 及 4.31 - 4.21 (2m, 1H), 4.48 及 4.35 (2d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.19 及 3.86 (2s, 2H), 2.42 及 2.41 (2s, 3H), 1.26 及 1.00 (2d, J = 6.8 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.18 及-121.86；MS (ES+): 551.6 (M+1), MS (ES-): 585.5 (M+Cl)。

流程 129



製備 2-(3-乙醯基-5-(3-環丙基脲基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**129e**)

步驟 1：製備 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-甲酸甲酯(**129b**)

【0451】 2-(3-乙醯基-5-(甲氧基羰基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**129a**) (154 mg，0.56 mmol，根據 Altmann, Eva 等人在 PCT 國際申請案 WO 2012/093101 中所報導之程式製備)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**19c**) (174 mg，0.67 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[矽膠(12 g)，用含 MeOH 之 $CHCl_3$ 0-10%洗提]純化後得到呈淺棕色膠狀之 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙

基)-1H-吲哚-5-甲酸甲酯(**129b**) (261 mg，0.51 mmol，90%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (d, J = 0.6 Hz)及 8.86 (d, J = 0.6 Hz) (2d, 1H), 8.82 (t, J = 5.7 Hz)及 8.34 (2t, 1H), 8.40 及 8.36 (2s, 1H), 7.85 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz)及 7.79 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz) (2dd, 1H), 7.63 - 6.93 (m, 4H), 5.42 及 5.23 (2s, 2H), 4.68 - 4.51 及 4.28 - 4.18 (2m, 1H), 4.33 (d, J = 6.1 Hz)及 4.25 (d, J = 6.3 Hz) (2d, 2H), 4.19 及 3.85 (2s, 2H), 3.884 及 3.878 (2s, 3H), 2.47 及 2.45 (2s, 3H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz)及 1.00 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.19, -121.76；MS (ES+): 516.5 (M+1), MS (ES-): 514.5 (M-1)。

步驟 2：製備 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-甲酸(**129c**)

【0452】 向 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-甲酸甲酯(**129b**) (560 mg，1.09 mmol)於 THF (8 mL)及 MeOH (8 mL)中之溶液中添加水合氫氧化鋰(279 mg，6.51 mmol)於水(8 mL)中之溶液且在室溫下攪拌 3 天。濃縮反應混合物以移除 THF 及 MeOH，用水(4 mL)稀釋，用 4 N HCl 酸化且藉由過濾收集所獲得之固體，在真空下乾燥，得到呈黃色固體狀之 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-甲酸(**129c**) (360 mg，0.72 mmol，66%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 兩種旋轉異構體之混合物) δ 8.88 - 8.79 及 8.40 - 8.31 (2m, 3H), 7.82 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz)及 7.78 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz) (2dd, 1H), 7.62 - 6.88 (m, 4H), 5.41 及 5.22 (2s, 2H), 4.64 - 4.51 及 4.29 - 4.20 (2m, 1H), 4.47 (d, J = 5.5 Hz)及 4.33 (d, J = 6.0 Hz) (2d, 2H), 4.19 及 3.85 (2s, 2H), 2.46 及 2.44 (2s, 3H), 1.26 (d, J = 6.4 Hz)及 1.00 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.19, -121.76；MS (ES+): 524.5 及 526.5 (M+Na); MS (ES-): 536.5 及 538.5 (M+Cl)。

步驟 3：製備 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-羰基疊氮化物(**129d**)

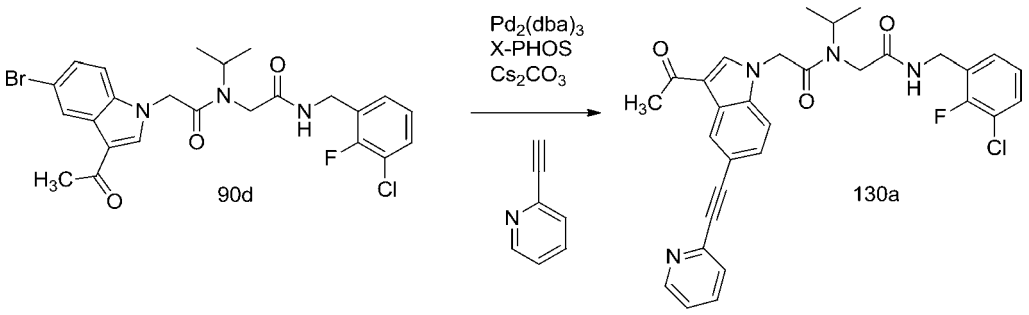
【0453】 將 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-甲酸(**129c**) (139 mg，0.28 mmol)於 THF (10

mL)中之懸浮液用三乙胺(0.039 μL，0.28 mmol)處理且在室溫下攪拌 15 分鐘。接著用疊氮磷酸二苯酯(0.062 mL，0.277 mmol)處理混合物且在室溫下攪拌 15 小時。在真空中濃縮反應混合物至乾燥，用 DCM 濕磨所獲得之固體，藉由過濾收集，在真空下乾燥，得到 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-羰基疊氮化物(**129d**)；MS (ES-): 525.5 (M-1)。

步驟 4：製備 2-(3-乙醯基-5-(3-環丙基脲基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**129e**)

【0454】 將 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-羰基疊氮化物(**129d**) (75 mg，0.14 mmol)於 THF/Tol (24 mL，比率：1:2)中之懸浮液在回流下加熱 4 小時，冷卻至室溫且在真空中濃縮至乾燥。將所獲得之殘餘物溶解於 THF (20 mL)及 ACN (10 mL)中，繼而添加環丙胺(16.25 mg，0.29 mmol)及三乙胺(0.060 μL，0.427 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，用 EtOAc (100 mL)稀釋，用水(3×)洗滌，乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 40%洗提]、繼而藉由使用水/CAN 之製備型 HPLC 純化殘餘物，在凍乾後得到呈白色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(3-環丙基脲基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**129e**) (6 mg，10.79 μmol, 6%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 8.84 - 8.13 (m, 4H), 7.60 - 6.90 (m, 5H), 6.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.29 及 5.11 (2s, 2H), 4.66 - 4.50 及 4.28 - 4.20 (2m, 1H), 4.47 (d, J = 5.4 Hz)及 4.34 (d, J = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.17 及 3.84 (2s, 2H), 2.40 及 2.39 (2s, 3H), 1.24 (d, J = 6.3 Hz)及 1.00 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H), 0.71 - 0.55 (m, 2H), 0.50 - 0.31 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -73.45 (TFA 峰), -121.20, -121.82；MS (ES+): 578.5 (M+Na); MS (ES^-): 554.5 (M-1)。

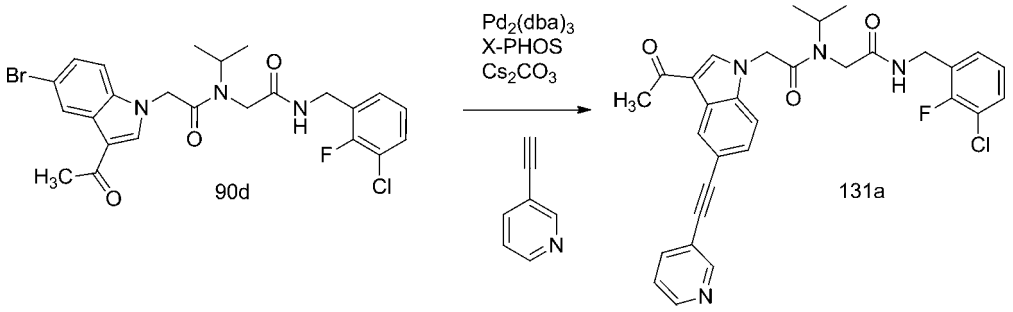
流程 130



製備 2-(3-乙醯基-5-(吡啶-2-基乙炔基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**130a**)

【0455】 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**90d**) (301 mg，0.56 mmol)與2-乙炔基吡啶(58 mg，0.56 mmol)根據流程 92 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠 12 g，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 100%洗提]純化後得到呈暗黃色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之 2-(3-乙醯基-5-(吡啶-2-基乙炔基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**130a**) (17 mg，0.030 mmol，5%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (t, J = 5.8 Hz, D_2O 可交換)及 8.39 - 8.31 (m) (2H), 8.65 - 8.57 (m, 1H), 8.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.92-7.81 (m, 1H), 7.69 及 7.67 (2s, 1H), 7.63-6.94 (m, 6H), 5.41 及 5.23 (2s, 2H), 4.65 - 4.55 及 4.29 - 4.24 (2m, 1H), 4.52 - 4.30 (m, 2H), 4.19 及 3.86 (2s, 2H), 2.47 及 2.45 (2s, 3H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz)及 1.01 (d, J = 6.7 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.17, -121.76；MS (ES+): 559.5, 561.6 (M+1); MS (ES-): 558.5, 557.5 (M-1), 593.5 (M+Cl)。

流程 131

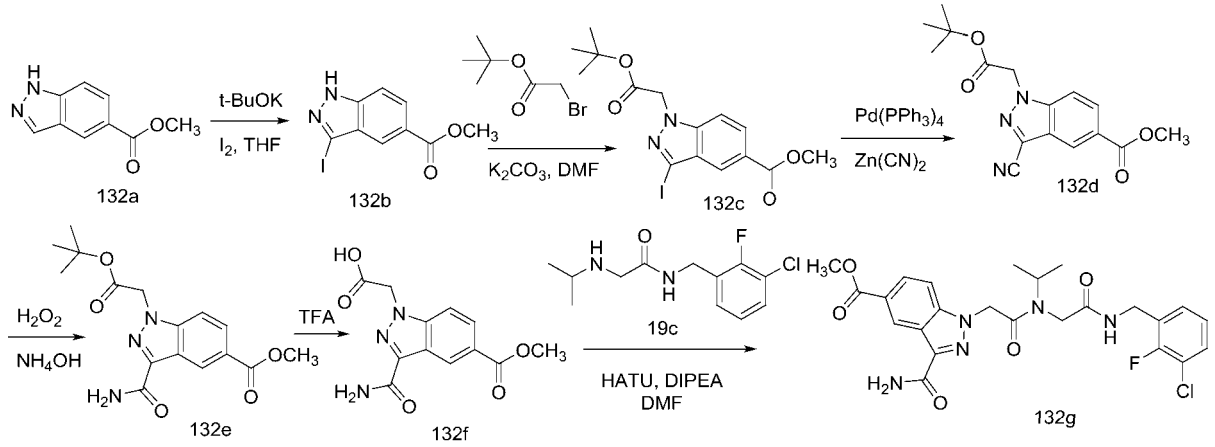


製備 2-(3-乙醯基-5-(吡啶-3-基乙炔基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**131a**)

【0456】 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺

基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**90d**) (301 mg，0.56 mmol)與 3-乙炔基吡啶(58 mg，0.56 mmol)根據流程 92 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠 12 g，用含 MeOH 之 $CHCl_3$ 0 至 20%洗提]純化後得到呈暗黃色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之 2-(3-乙醯基-5-(吡啶-3-基乙炔基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**131a**) (14 mg，0.025 mmol，5%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (t, J = 5.7 Hz)及 8.44-8.32 (t 及 m, 3H), 8.81 - 8.78 (m, 1H), 8.60 - 8.55 (m, 1H), 8.02 (dt, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.66-6.94 (m, 6H), 5.41 及 5.22 (2s, 2H), 4.68 - 4.54 及 4.30 - 4.22 (2m, 1H), 4.48 (d, J = 5.6 Hz)及 4.34 (d, J = 6.5 Hz) (2d, 2H), 4.19 及 3.86 (2s, 2H), 2.46 及 2.45 (2s, 3H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz)及 1.01 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.18, -121.77；MS (ES+): 559.61, 561.58 (M+1); MS (ES-): 559.5, 557.5 (M-1), 593.5 (M+Cl)。

流程 132



製備 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**132g**)

步驟 1：製備 3-碘-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**132b**)

【0457】 在 0℃下向 1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**132a**) (5 g，28.4 mmol)於 THF (40 mL)中之溶液中添加 I_2 (10.81 g，42.6 mmol)及 KOtBu (7.96 g，71.0 mmol)，在室溫下攪拌所得混合物 3 小時。用 10%硫代硫酸鈉水溶液稀釋反應混合物且用 EtOAc (3 × 40 mL)萃取。用水、鹽水洗滌經合併之有機層，乾燥且在真空中濃縮。用 MeOH (20 mL)洗滌所獲得之固體，得到呈黃色固體狀之 3-碘-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**132b**) (5.6 g，18.54 mmol，65%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.87

(s, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.8, 0.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H)；MS (ES+): 303.2 (M+1); MS (ES-): 301.2 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-3-碘-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**132c**)

【0458】 3-碘-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**132b**) (5 g，16.55 mmol)與 2-溴乙酸第三丁酯(4.84 g，24.83 mmol)根據流程 56 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理及用己烷(50 mL)濕磨固體後得到呈黃色固體狀之 1-(2-第三丁氧基-2-側氧基乙基)-3-碘-1*H*-吲唑-5-甲酸甲酯(**132c**) (5.74 g，13.79 mmol，83%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 - 7.92 (m, 2H), 7.89 - 7.67 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.40 (s, 9H)；MS (ES+): 439.4 (M+Na)。

步驟 3：製備 1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-3-氰基-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**132d**)

【0459】 在微波上在氬氣氛圍下將 $Pd(Ph_3P)_4$ (83 mg，0.072 mmol)、1-(2-第三丁氧基-2-側氧基乙基)-3-碘-1*H*-吲唑-5-甲酸甲酯(**132c**) (300 mg，0.72 mmol)、氰化鋅(110 mg，0.94 mmol)於 DMF (5 mL)中之混合物在 120℃下加熱 30 分鐘。冷卻反應物至室溫，用 EtOAc (100 mL)稀釋，用水、鹽水洗滌，乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc 之己烷 0 至 30%洗提]純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-3-氰基-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**132d**) (125 mg，0.4 mmol，55%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.20 - 8.10 (m, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)；MS (ES+): 316.4 (M+1); 338.4 (M+Na); MS (ES-): 314.4 (M-1)。

步驟 4：製備 1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**132e**)

【0460】 含 1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-3-氰基-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**132d**) (795 mg，2.52 mmol)之乙醇(16 mL)使用濃 NH_4OH (8 mL，54.4 mmol)及 H_2O_2 (35%水溶液，1.56 mL，15.13 mmol)根據流程 65 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 50%洗提]

純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**132e**) (302 mg，0.91 mmol，36%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 - 8.83 (m, 1H), 8.03 (dd, J = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.89 - 7.79 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)；MS (ES+): 334.4 (M+1); 356.4 (M+Na); MS (ES-): 332.3 (M-1)。

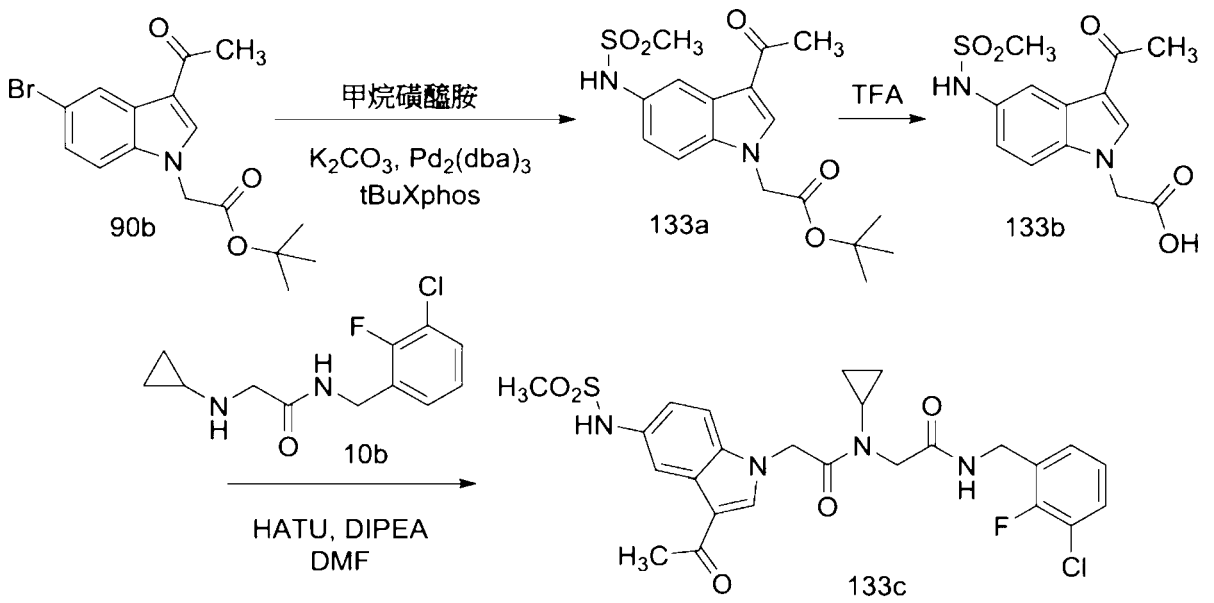
步驟 5：製備 2-(3-胺甲醯基-5-(甲氧基羰基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**132f**)

【0461】 1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**132e**) (3.05 g，9.15 mmol)與 TFA (7.05 mL，91 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈白色固體狀之 2-(3-胺甲醯基-5-(甲氧基羰基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**132f**) (2.7 g，6.9 mmol，75%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 - 8.82 (m, 1H), 8.01 (dd, J = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 8.9, 0.7 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.90 (s, 3H)；MS (ES+): 278.3 (M+1)。

步驟 5：製備 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**132g**)

【0462】 2-(3-胺甲醯基-5-(甲氧基羰基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**132f**) (100 mg，0.26 mmol)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**19c**) (66 mg，0.26 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[二氧化矽(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 50%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**132g**) (62 mg，0.12 mmol，47%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 - 8.86 (m, 1H), 8.83 (t, J = 5.7 Hz)及 8.36 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.06 - 6.97 (m, 7H), 5.65 及 5.52 (2s, 2H), 4.61 - 4.49 及 4.28 - 4.21 (2m, 1H), 4.46 (d, J = 5.4 Hz)及 4.31 (d, J = 5.6 Hz) (2d, 2H), 4.18 及 3.84 (2s, 2H), 3.91 及 3.9 (2s, 3H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz)及 0.99 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, -121.71；MS (ES+): 518.5 (M+1); MS (ES-): 516.5 (M-1)。

流程 133



製備 2-(3-乙醯基-5-(甲基磺醯胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**133c**)

步驟 1：製備 2-(3-乙醯基-5-(甲基磺醯胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**133a**)

【0463】 向密封反應器中之經脫氣二噁烷(4 mL)中添加 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**90b**) (500 mg，1.42 mmol)、甲烷磺醯胺(162 mg，1.70 mmol)、碳酸鉀(392 mg，2.84 mmol)、二第三丁基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(tBuXphos，30 mg，0.071 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (32 mg，0.035 mmol)且在 90 ℃下加熱 16 小時。冷卻混合物至室溫，經矽藻土襯墊過濾且用 EtOAc (2 × 10 mL)洗滌襯墊。用水(2 × 30 mL)洗滌經合併之濾液，乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析[矽膠(24 g)，用含 MeOH-EtOAc (1:9)之己烷 0 至 80%洗提]純化所獲得之殘餘物，得到呈橙色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(甲基磺醯胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**133a**) (220 mg，0.6 mmol，42%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.49 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)。

步驟 2：製備 2-(3-乙醯基-5-(甲基磺醯胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**133b**)

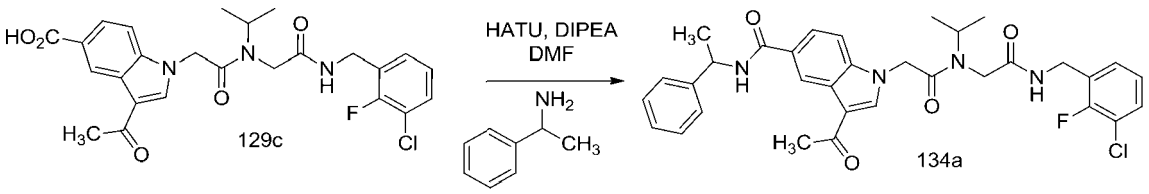
【0464】 2-(3-乙醯基-5-(甲基磺醯胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**133a**) (220 mg，0.6 mmol)與 TFA (0.93 mL，12.01 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理、用甲苯(2 × 30 mL)及 30% EtOAc-己烷(10 mL)濕磨殘餘物

後得到呈淺橙色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(甲基磺醯胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**133b**) (230 mg，0.74 mmol，90%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.26 (s, 1H D_2O 可交換), 9.49 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)；MS (ES+): 311.3 (M+1), MS (ES-): 309.3 (M-1)。

步驟 3：製備 2-(3-乙醯基-5-(甲基磺醯胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**133c**)

【0465】 2-(3-乙醯基-5-(甲基磺醯胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**133b**) (60 mg，0.19 mmol)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**10b**) (60 mg，0.23 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 30%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(甲基磺醯胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**133c**) (46 mg，0.084 mmol，43%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.47 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.52 - 7.36 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.17 - 7.04 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.35 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.08 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.08 - 0.94 (m, 2H), 0.95 - 0.82 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.61；MS (ES+): 549.5 (M+1), MS (ES-): 547.5 (M-1), 583.5 (M+Cl)。

流程 134

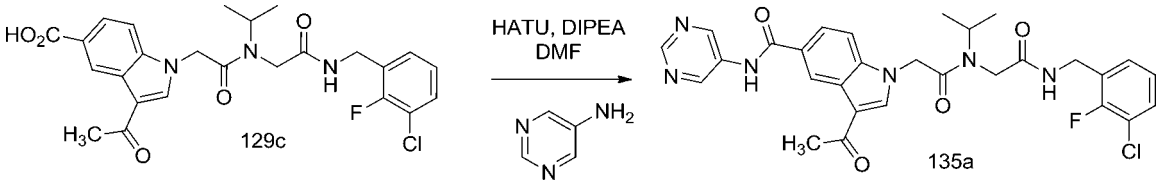


製備 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-(1-苯基乙基)-1H-吲哚-5-甲醯胺(**134a**)

【0466】 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-甲酸(**129c**) (50 mg，0.1 mmol)與 1-苯基乙胺(20 mg，0.15 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[二氧化矽(4 g)，用含 MeOH 之 $CHCl_3$ 0 至 10%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺

基)-2-側氧基乙基)-N-(1-苯基乙基)-1H-吲哚-5-甲醯胺(**134a**) (34 mg，56%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 8.87 - 8.78 及 8.38-8.27 (2m, 2H), 8.72 (d, J = 1.7 Hz)及 8.71 (2d, 1H), 8.35 及 8.30 (2s, 1H), 7.77 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz)及 7.72 (2dd, 1H), 7.56-6.92 (m, 9H), 5.39 及 5.20 (2s, 2H), 5.27-5.12 (m, 1H), 4.65 - 4.51 及 4.29 - 4.20 2(m, 1H), 4.48 (d, J = 5.5 Hz)及 4.33 (d, J = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.19 及 3.85 (2s, 2H), 2.46 及 2.45 2(s, 3H), 1.51 (d, J = 3.0 Hz)及 1.49 (d, J = 3.1 Hz) (2d, 3H), 1.26 (d, J = 6.5 Hz)及 1.00 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.20, -121.79；MS (ES+): 627.6 及 629.6 (M+Na); MS (ES$^-$): 639.6 及 641.5 (M+Cl)。

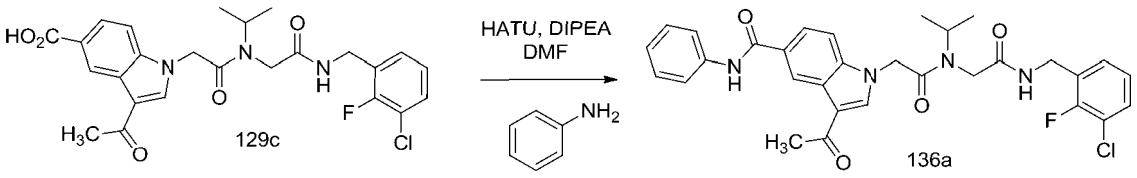
流程 135



製備 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-(嘧啶-5-基)-1H-吲哚-5-甲醯胺(**135a**)

【0467】 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-甲酸(**129c**) (50 mg，0.1 mmol)與嘧啶-5-胺(14.80 mg，0.15 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[二氧化矽(4 g)，用含 MeOH 之 $CHCl_3$ 0 至 10%洗提]純化後得到 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-(嘧啶-5-基)-1H-吲哚-5-甲醯胺(**135a**) (31 mg，54%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 - 9.17 (m, 1H), 8.91 - 8.82 及 8.40 - 8.33 (2m, 2H), 8.79 (t, J = 1.4 Hz)及 8.77 (t, J = 1.5 Hz) (2t, 1H), 8.55 及 8.52 (2s, 1H), 8.13 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz)及 8.04 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz) (2dd, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz)及 7.77 (d, J = 8.8 Hz) (2d, 1H), 7.70 (dd, J = 4.5, 1.8 Hz)及 7.68 (dd, J = 4.5, 1.8 Hz) (2dd, 1H), 7.59 - 6.91 (m, 4H), 5.52 (s)及 5.46 - 5.17 (m) (2H), 4.67 - 4.51 及 4.30 - 4.15 (2m, 1H), 4.49 (d, J = 5.4 Hz)及 4.34 (d, J = 5.7 Hz) (2d, 2H), 4.21 及 3.87 (2s, 2H), 1.29 (d, J = 6.5 Hz)及 1.01 (d, J = 6.7 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.18, -121.75。

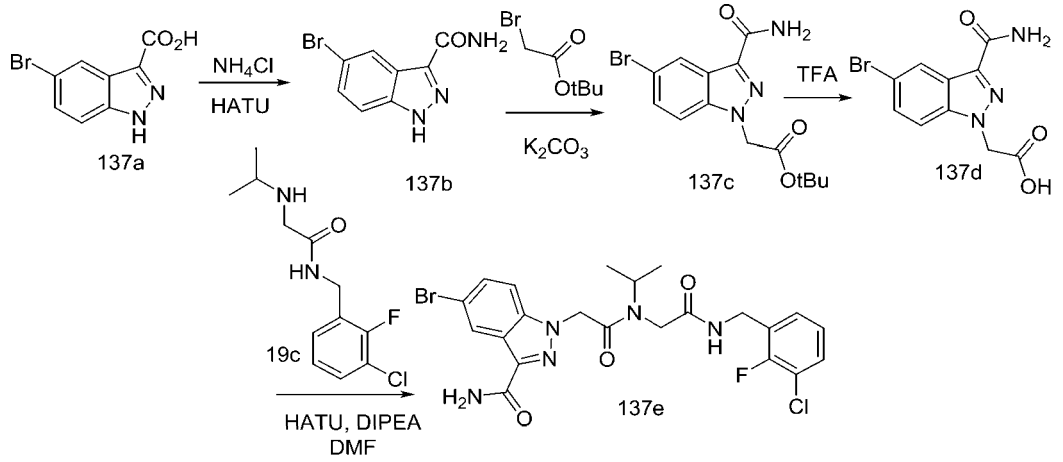
流程 136



製備 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-苯基-1H-吲哚-5-甲醯胺(**136a**)

【0468】 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-甲酸(**129c**) (50 mg，0.1 mmol)與苯胺(0.014 mL，0.15 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[二氧化矽(4 g)，用含 MeOH 之 $CHCl_3$ 0 至 10%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-苯基-1H-吲哚-5-甲醯胺(**136a**) (33 mg，57%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.30 及 10.27 (2s, 1H), 8.84 (t, J = 5.8 Hz)及 8.35 (2t, 1H), 8.80 - 8.77 (m, 1H), 8.39 及 8.35 (2s, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 3H), 7.60 (d, J = 3.7 Hz)及 7.57 (d, J = 3.7 Hz) (2d, 1H), 7.55 - 6.97 (m, 6H), 5.42 及 5.24 (2s, 2H), 4.65 - 4.51 及 4.30 - 4.22 (2m, 1H), 4.49 (d, J = 5.6 Hz)及 4.34 (d, J = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.20 及 3.86 (2s, 2H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz)及 1.01 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.18, -121.75；MS (ES-): 611.5 及 613.5 (M+Cl)。

流程 137



製備 5-溴-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**137e**)

步驟 1：製備 5-溴-1H-吲唑-3-甲醯胺(**137b**)

【0469】 向 5-溴-1H-吲唑-3-甲酸(**137a**) (3.00 g，12.45 mmol，根據 Hood,

John及Sunil Kumar在PCT國際申請案2013040215中所報導之程式製備)於DMF (60 mL)中之溶液中添加氯化銨(1.997 g，37.3 mmol)、HATU (7.10 g，18.67 mmol)，繼而逐滴添加 DIPEA (21.74 mL，124 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3小時，用水(100 mL)淬滅且用 EtOAc (2 × 100 mL)萃取。合併有機層，用鹽水(50 mL)洗滌，乾燥，過濾且蒸發至乾燥。用 MeOH (3 × 10 mL)洗滌所獲得之固體且乾燥，得到呈灰白色固體狀之 5-溴-1H-吲唑-3-甲醯胺(**137b**) (1.33 g，5.54 mmol，44%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.77 (s, 1H, D_2O 可交換), 8.31 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.53 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H)；MS (ES-): 240.1, 238.1 (M-2)。

步驟2：製備2-(5-溴-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**137c**)

【0470】 5-溴-1H-吲唑-3-甲醯胺(**137b**) (1.2 g，5.0 mmol)與2-溴乙酸第三丁酯(0.89 mL，6.0 mmol)使用碳酸鉀(1.73 g，12.5 mmol)作為鹼根據流程45之步驟1所報導之程式反應，在處理後得到呈淺綠色固體狀之2-(5-溴-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**137c**) (1.55 g，4.38 mmol，88%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (dd, J = 1.9, 0.7 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H, D_2O 可交換), 7.75 (dd, J = 9.0, 0.7 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.53 (s, 1H, D_2O 可交換), 5.37 (s, 2H), 1.41 (s, 9H)；MS (ES+): 376.3, 378.3 (M+Na); MS (ES-): 354.3, 352.2 (M-2)。

步驟3：製備2-(5-溴-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**137d**)

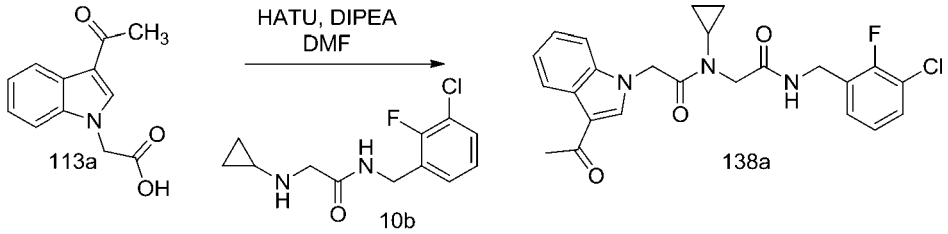
【0471】 2-(5-溴-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**137c**) (1.0 g，2.82 mmol)與TFA (4.35 mL，56.5 mmol)根據流程2之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到

呈黃色固體狀且呈TFA加合物形式之2-(5-溴-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**137d**) (806 mg，2.70 mmol，96%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.34 (s, 1H, D_2O 可交換), 8.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.37 (s, 2H)；MS (ES+): 298.3, 300.2 (M+2); MS (ES-): 595.3, 597.3 (2M-1)。

步驟4：製備5-溴-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**137e**)

【0472】 2-(5-溴-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**137d**) (100 mg，0.34 mmol)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**19c**) (104 mg，0.4 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(24 g)，用含 MeOH 之 DCM 0-30%洗提)純化後得到呈白色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之 5-溴-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**137e**) (34 mg，0.063 mmol，19%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 及 8.36 (J = 5.7 Hz, 1H) (2t, 1H), 8.32 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.82 及 7.79 (2s, 1H), 7.68 - 6.95 (m, 6H), 5.61 及 5.47 (2s, 2H), 4.62 - 4.48 及 4.28 - 4.21 (2m, 1H), 4.46 (d, J = 5.6 Hz)及 4.31 (d, J = 5.9 Hz) (2d, 2H), 4.17 及 3.83 (2s, 2H), 1.23 (d, J = 6.4 Hz)及 0.98 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, -121.71；MS (ES+): 538.5 及 540.5 (M+1); MS (ES-): 538.4 及 536.4 (M-1)。

流程 138

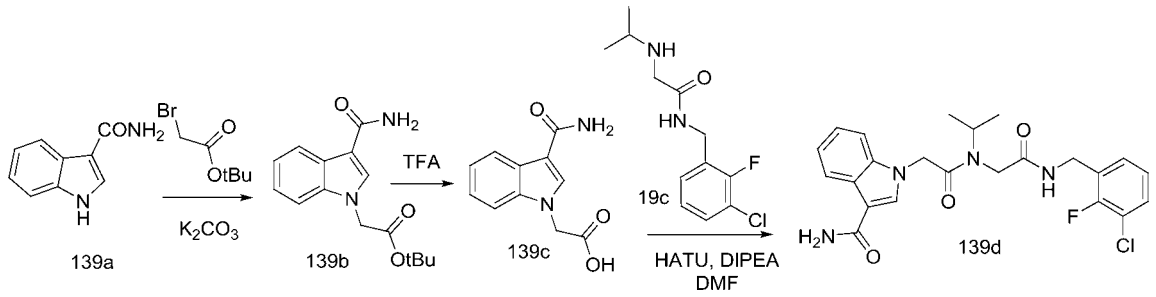


製備 2-(3-乙醯基-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**138a**)

【0473】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**10b**) (100 mg，0.39 mmol)與 2-(3-乙醯基-1H-吲哚-1-基)乙酸(**113a**) (85 mg，0.39 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(24 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 20%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 2-(3-乙醯基-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**138a**) (115 mg，0.25 mmol，65%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 7.28 - 7.16 (m, 3H), 7.10 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.16 - 3.02 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.04 - 0.96 (m, 2H), 0.96 - 0.87 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.62；MS (ES+): 456.5 (M+1), 478.5 (M+Na), MS (ES-): 454.4 (M-1), 490.4

(M+Cl)。

流程 139



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-3-甲醯胺(**139d**)

步驟 1：製備 2-(3-胺甲醯基-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**139b**)

【0474】 1H-吲哚-3-甲醯胺(**139a**) (1.0 g，6.24 mmol)與 2-溴乙酸第三丁酯(1.11 mL，7.49 mmol)使用碳酸鉀(2.16 g，15.61 mmol)作為鹼根據流程 45 之步驟 1 所報導之程式反應，在處理後得到呈黃白色固體狀之 2-(3-胺甲醯基-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**139b**) (1.55 g，5.65 mmol，91%產率)；MS (ES+): 275.4 (M+1), 294.7 (M+Na); MS (ES-): 273.3 (M-1)。

步驟 2：製備 2-(3-胺甲醯基-1H-吲哚-1-基)乙酸(**139c**)

【0475】 2-(3-胺甲醯基-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**139b**) (1.12 g，4.08 mmol)與 TFA (6.29 mL，82 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到

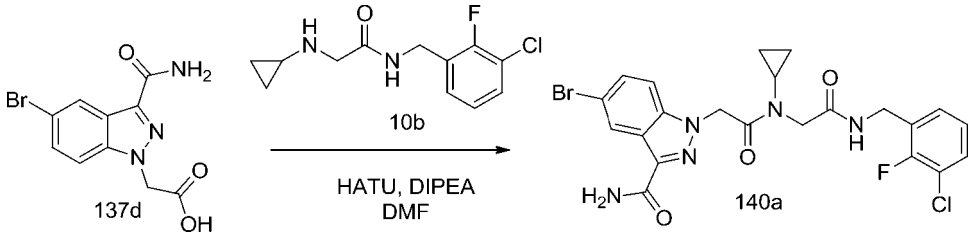
呈黃色固體狀且呈 TFA 加合物形式之 2-(3-胺甲醯基-1H-吲哚-1-基)乙酸(**139c**) (1.18 g，3.55 mmol，87%產率)；MS (ES+): 219.3 (M+1)。

步驟 3：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-3-甲醯胺(**139d**)

【0476】 2-(3-胺甲醯基-1H-吲哚-1-基)乙酸(**139c**) (150 mg，0.69 mmol)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**19c**) (213 mg，0.83 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(24 g)，用含 MeOH 之 DCM 0-30%洗提]純化後得到呈白色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-3-甲醯胺(**139d**) (43 mg，0.094 mmol，14%產率)；^{1}H NMR (300

MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (t, J = 5.7 Hz)及 8.34 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.20 - 8.11 (m, 1H), 7.93 及 7.92 (2s, 1H), 7.59-6.63 (m, 8H), 5.30 及 5.13 (2s, 2H), 4.68 - 4.52 及 4.30 - 4.23 (2m, 1H), 4.47 (d, J = 5.6 Hz)及 4.33 (d, J = 5.9 Hz) (2d, 2H), 4.17 及 3.84 (2s, 2H), 1.23 (d, J = 6.5 Hz)及 0.99 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, -121.81；MS (ES+): 481.5, 483.5 (M+Na), 939.9, 941.9 (2M+Na); (ES-): 457.5 (M-1), 493.4, 495.5 (M+Cl)。

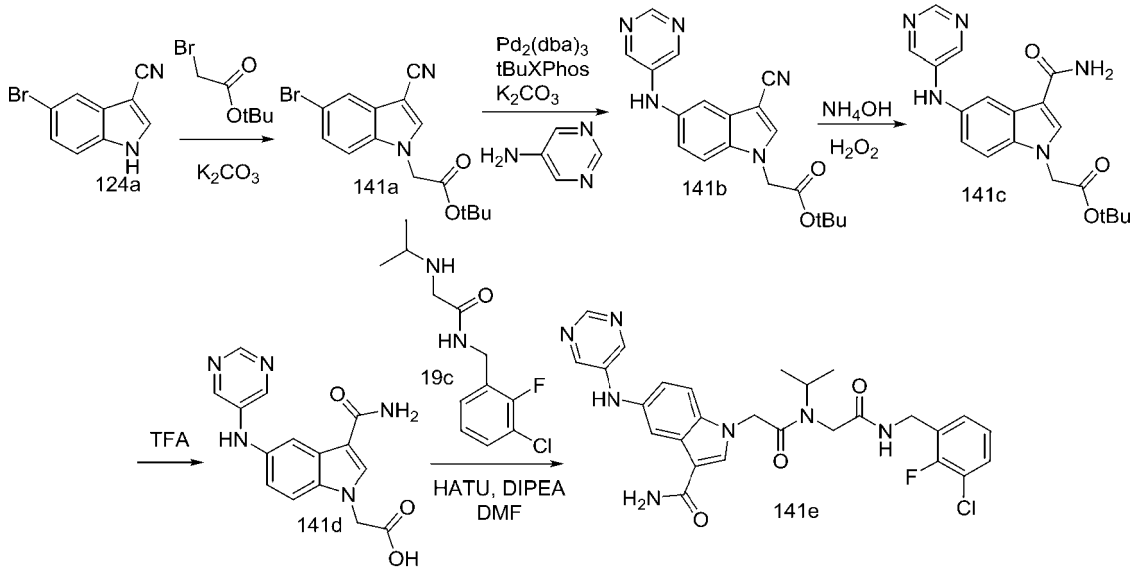
流程 140



製備 5-溴-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**140a**)

【0477】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**10b**) (517 mg，2.01 mmol)與 2-(5-溴-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**137d**) (500 mg，1.68 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(40 g)，用含 MeOH 之 DCM 0 至 30%洗提]純化後得到呈淺棕色固體狀之 5-溴-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**140a**) (329 mg，0.613 mmol，37%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 1.9, 0.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 7.17 - 7.06 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.13 - 3.00 (m, 1H), 1.03 - 0.95 (m, 2H), 0.95 - 0.86 (m, 2H)。^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.56；MS (ES+): 560.4, 558.4 (M+Na); MS (ES-): 534.3, 536.4 (M-1)。

流程 141



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-3-甲醯胺(**141e**)

步驟 1：製備 2-(5-溴-3-氰基-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**141a**)

【0478】 5-溴-1H-吲哚-3-甲腈(**124a**) (2.2 g，9.95 mmol)與溴乙酸第三丁酯(2.06 mL，13.93 mmol)於乙腈(50 mL)中使用碳酸鉀(2.75 g，19.90 mmol)作為鹼根據流程 43 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理及藉由管柱層析[矽膠(40 g)，用含 EtOAc 之己烷 0 至 80%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 2-(5-溴-3-氰基-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**141a**) (1.4 g，4.18 mmol，42%產率)；MS (ES+): 335.3, 337.3 (M+2), MS (ES-): 369.2, 371.2 (M+Cl)。

步驟 2：製備 2-(3-胺甲醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**141b**)

【0479】 2-(5-溴-3-氰基-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**141a**) (1.3 g，3.88 mmol)與嘧啶-5-胺(369 mg，3.88 mmol)使用碳酸鉀(1.07 g，7.76 mmol)、二第三丁基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(165 mg，0.389 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (178 mg，0.19 mmol)根據流程 97 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(40 g)，用含 MeOH/EtOAc (1:9)之己烷 0 至 100%洗提]純化後得到呈淺的無色泡沫狀之 2-(3-胺甲醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**141b**) (320 mg，0.92 mmol，24%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.51 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 1.43 (s, 9H)；MS (ES+): 350.4 (M+1), MS (ES-): 348.3 (M-1), 384.4 (M+Cl)。

步驟 3：製備 2-(3-胺甲醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**141c**)

【0480】 含 2-(3-胺甲醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**141b**) (320 mg，0.92 mmol)之 EtOH (10 mL)與濃 NH_4OH (0.71 mL，18.32 mmol)及過氧化氫(35%水溶液，0.42 mL，13.74 mmol)根據流程 97 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理後得到呈灰白色固體狀之 2-(3-胺甲醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**141c**) (300 mg，0.82 mmol，89%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.22 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 7.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.85 (brs, 1H), 5.06 (s, 2H), 1.43 (d, J = 2.6 Hz, 9H)；MS (ES+): 368.5 (M+1), 390.5 (M+Na); MS (ES-): 366.4 (M-1), 402.4 (M+Cl)。

步驟 4：製備 2-(3-胺甲醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**141d**)

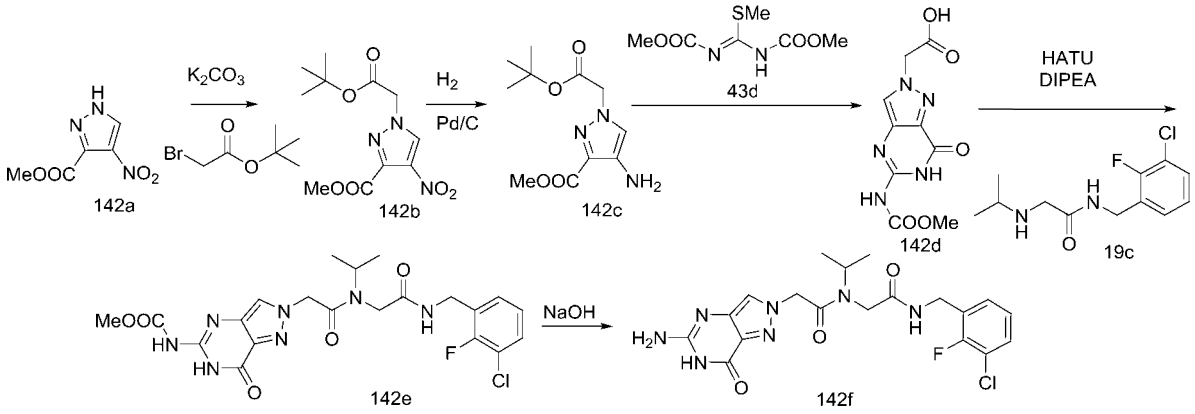
【0481】 2-(3-胺甲醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**141c**) (300 mg，0.82 mmol)與 TFA (1.26 mL，16.33 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及用甲苯(2 × 30 mL)及 30% EtOAc-己烷(10 mL)濕磨粗物質後得到呈淺橙色固體狀之 2-(3-胺甲醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**141d**) (250 mg，0.8 mmol，98%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.54 (brs, 1H, D_2O 可交換) 8.54 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.00 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 1H), 5.07 (s, 2H)；MS (ES+): 312.4 (M+1); MS (ES-): 310.3 (M-1)。

步驟 5：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-3-甲醯胺(**141e**)

【0482】 2-(3-胺甲醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**141d**) (70 mg，0.23 mmol)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**19c**) (64 mg，0.25 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[矽膠(12 g)，用含 CMA-80 之 $CHCl_3$ 0-50%洗提]純化後得到呈白色固體狀且呈 2:1 之旋轉異構體之混合物形式之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-3-甲醯胺(**141e**) (33 mg，0.06

mmol，27%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 及 8.34 (2t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.531 及 8.538 (2s, 1H), 8.44 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.00 及 7.99 (2s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.62 - 6.65 (m, 6H), 5.29 及 5.12 (2s, 2H), 4.67 - 4.52 及 4.30 - 4.18 (m, 1H), 4.47 及 4.33 (2d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.16 及 3.85 (2s, 2H), 1.23 及 0.99 (2d, J = 6.8 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.20 及-121.77；MS (ES+): 552.6 (M+1), 574.6 (M+Na); MS (ES-): 586.5 (M+Cl)。

流程 142



製備 2-(5-胺基-7-側氧基-6,7-二氫-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-2-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**142f**)

步驟 1：製備 1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(**142b**)

【0483】 4-硝基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(**142a**) (3 g，17.53 mmol)及 2-溴乙酸第三丁酯(3.11 mL，21.04 mmol)於 DMF (10 mL)中使用碳酸鉀(3.63 g，26.3 mmol)根據流程 43 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用己烷/EtOAc (1:0 至 4:1)洗提]純化後得到呈無色膠狀之 1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(**142b**) (3.35 g，67%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)；MS (ES+): 308.3 (M+Na)。

步驟 2：製備 4-胺基-1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(**142c**)

【0484】 含 1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(**142b**) (3.19 g，11.18 mmol)之 MeOH (100 mL)使用鈀(0.595 g，0.559 mmol)

(Pd/C，10%)作為催化劑根據流程 79 中所報導之程式氫化，在處理後得到呈灰白色固體狀之 4-胺基-1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑-3-甲酸酯(**142c**) (2.65 g，93%)，其未經進一步純化即按原樣用於下一步驟中；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.17 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)；MS (ES+): 278.4 (M+Na)。

步驟 3：製備 2-(5-((甲氧基羰基)胺基)-7-側氧基-6,7-二氫-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-2-基)乙酸(**142d**)

【0485】 4-胺基-1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(**142c**) (530 mg，2.08 mmol)與(甲氧基羰基胺基)(甲硫基)亞甲基胺基甲酸甲酯(**43d**) (646 mg)於乙酸中根據流程 43 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及用 $CHCl_3$ 濕磨後得到呈灰白色固體狀之 2-(5-((甲氧基羰基)胺基)-7-側氧基-6,7-二氫-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-2-基)乙酸(**142d**) (223 mg，40%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.35 (bs, 1H), 11.29 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.74 (s, 3H)；MS (ES-): 266.3 (M-1)。

步驟 4：製備(2-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-7-側氧基-6,7-二氫-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)胺基甲酸甲酯(**142e**)

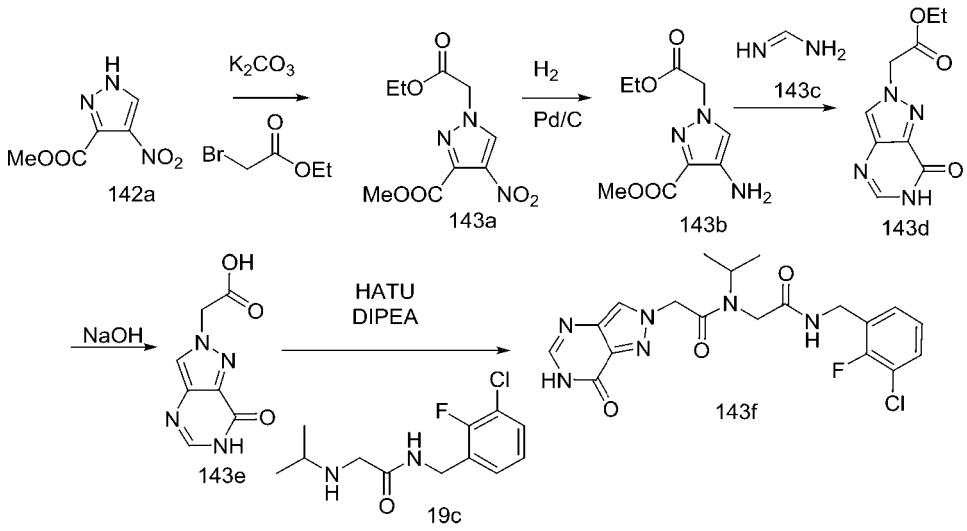
【0486】 2-(5-((甲氧基羰基)胺基)-7-側氧基-6,7-二氫-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-2-基)乙酸(**142d**) (36 mg，0.14 mmol)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**19c**) (35 mg，0.14 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[矽膠(12 g)，用 $CHCl_3$/MeOH (1:0 至 9:1)洗提]純化後得到呈白色固體狀之(2-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-7-側氧基-6,7-二氫-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)胺基甲酸甲酯(**142e**) (35 mg，61%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.77 (t, J = 5.8 Hz)及 8.36 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.05 及 8.04 (2s, 1H), 7.56 - 7.08 (m, 3H), 5.44 及 5.27 (2s, 2H), 4.64 - 4.49 及 4.20 - 4.08 (2m, 1H), 4.42 (d, J = 5.6 Hz)及 4.33 (d, J = 5.9 Hz) (2d, 2H), 4.12 及 3.84 (2s, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz)及 0.98 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.32, -121.72；

MS (ES+): 508.6 (M+1)及 530.5 (M+Na)。

步驟 5：製備 2-(5-胺基-7-側氧基-6,7-二氫-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-2-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**142f**)

【0487】 (2-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-7-側氧基-6,7-二氫-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)胺基甲酸甲酯(**142e**) (32 mg，0.063 mmol)與 2 N 氫氧化鈉水溶液(0.32 mL，0.63 mmol)於 MeOH 中根據流程 43 之步驟 4 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[矽膠(12 g)，用 $CHCl_3$/CMA80 (1:0 至 0:1)洗提]純化後得到呈白色固體狀之 2-(5-胺基-7-側氧基-6,7-二氫-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-2-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**142f**) (6 mg，32%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (t, J = 5.8 Hz)及 8.36 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 7.67 及 7.63 (2s, 1H), 7.55 - 7.08 (m, 3H), 5.93 (bs, 2H), 5.33 及 5.16 (2s, 2H), 4.41 (d, J = 5.6 Hz)及 4.34 (d, J = 6.0 Hz) (2d, 2H), 4.63 - 4.52 及 4.19 - 4.04 (2m, 1H), 4.10 及 3.83 (s) (2s, 2H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz)及 0.98 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.34, -121.74；MS (ES+): 472.5 (M+Na)。

流程 143



製備 N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基-2-(7-側氧基-6,7-二氫-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-2-基)乙醯胺(**143f**)

步驟 1：製備 1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(**143a**)

【0488】 4-硝基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(**142a**) (1.9 g，11.1 mmol)及 2-溴乙酸

酯(1.508 mL，13.32 mmol)於 DMF (7 mL)中使用碳酸鉀(2.3 g，16.66 mmol)根據流程 43 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用己烷/EtOAc (1:0 至 2:1)洗提]純化後得到呈黃色油狀之 1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(**143a**) (2.28 g，80%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H)；MS (ES+): 258.3 (M+Na)。

步驟 2：製備 4-胺基-1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(**143b**)

【0489】 含 1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(**143a**) (2.19 g，8.5 mmol)之 MeOH (80 mL)使用鈀(0.45 g，Pd/C，10%)作為催化劑根據流程 79 中所報導之程式氫化，在處理後得到呈灰白色固體狀之 4-胺基-1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(**143b**)，其未經進一步純化即按原樣用於下一步驟中；MS (ES+): 228.3 (M+Na)。

步驟 3：製備 2-(7-側氧基-6,7-二氫-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-2-基)乙酸乙酯(**143d**)

【0490】 使 4-胺基-1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(**143b**) (1.75 g 來自步驟 2 之上述粗產物)及乙酸甲脒(**143c**) (8.08 g，77 mmol)於乙醇(75 mL)中之混合物回流 12 小時。冷卻反應混合物至室溫且藉由過濾收集所獲得之固體，用乙醇洗滌，且在真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之 2-(7-側氧基-6,7-二氫-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-2-基)乙酸乙酯(**143d**) (1.49 g，82%，對於兩個步驟)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.92 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.18 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H)；MS (ES+): 245.3 (M+Na)。

步驟 4：製備 2-(7-側氧基-6,7-二氫-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-2-基)乙酸(**143e**)

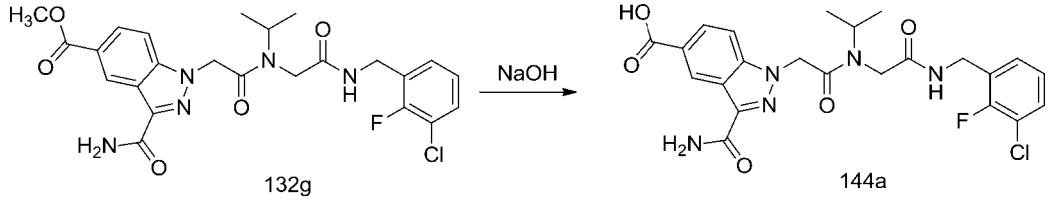
【0491】 2-(7-側氧基-6,7-二氫-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-2-基)乙酸乙酯(**143d**) (200 mg，0.9 mmol)與 2 N 氫氧化鈉水溶液(2.7 mL，5.4 mmol)於 MeOH 中根據流程 43 之步驟 4 中所報導之程式反應，在處理後得到呈白色固體狀之 2-(7-側氧基-6,7-二氫-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-2-基)乙酸(**143e**) (165 mg，94%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.40 (s, 1H), 11.90 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.79 (d, J = 3.4 Hz, 1H),

5.22 (s, 2H)；MS (ES-): 193.1 (M-1)。

步驟 5：製備 N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基-2-(7-側氧基-6,7-二氫-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-2-基)乙醯胺(**143f**)

【0492】 2-(7-側氧基-6,7-二氫-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-2-基)乙酸(**143e**) (70 mg，0.36 mmol)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**19c**) (112 mg，0.43 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[矽膠(4 g)，用 $CHCl_3$/MeOH (1:0 至 9:1)洗提]純化後得到呈白色固體狀之 N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基-2-(7-側氧基-6,7-二氫-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-2-基)乙醯胺(**143f**) (85 mg，54%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.86 (bs, 1H), 8.77 (t, J = 5.7 Hz)及 8.35 (2t, 1H), 8.25 及 8.24 (2s, 1H), 7.78 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 7.55 - 7.09 (m, 3H), 5.48 及 5.31 (2s, 2H), 4.68 - 4.48 及 4.22 - 4.10 (2m, 1H), 4.42 (d, J = 5.6 Hz)及 4.33 (d, J = 5.7 Hz) (2d, 2H), 4.13 及 3.85 (2s, 2H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz)及 0.99 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.32, -121.71；MS (ES+): 435.4 (M+1)。

流程 144



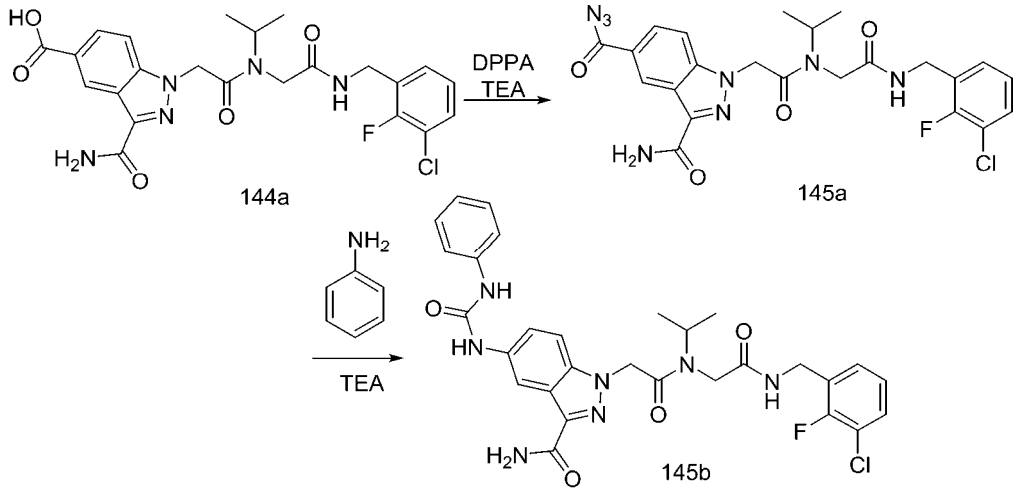
132g　　144a

製備 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1*H*-吲唑-5-甲酸(**144a**)

【0493】 含 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**132g**) (3.2 g，6.18 mmol)之 MeOH/水(50 mL，5:2，v/v)使用含 NaOH (1.24 g，30.9 mmol)之水(10 mL)根據流程 43 之步驟 4 中所報導之程式反應，在處理後得到呈白色固體狀之 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1*H*-吲唑-5-甲酸(**144a**) (3.04 g，6.03 mmol，98%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.95 (s, 1H), 8.96 - 8.30 (m, 2H), 7.98 (dd, J = 8.9, 1.5 Hz)及 7.93 (dd, J = 8.9, 1.5 Hz) (2dd, 1H), 7.86 及 7.84 (2s, 1H), 7.69 (d, J = 9.0 Hz)及 7.61 (d, J = 8.9

Hz) (2d, 1H), 7.57 - 6.92 (m, 4H), 5.64 及 5.51 (2s, 2H), 4.63 - 4.49 及 4.27 - 4.20 (2m, 1H), 4.46 (d, J = 5.4 Hz)及 4.31 (d, J = 5.7 Hz) (2d, 2H), 4.18 及 3.83 (2s, 2H), 1.23 (d, J = 6.4 Hz)及 0.99 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, -121.70；MS (ES+): 504.5 (M+1), 526.5 (M+Na); MS (ES-): 502.5 (M-1)。

流程 145



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3-苯基脲基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**145b**)

步驟 1：製備 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**145a**)

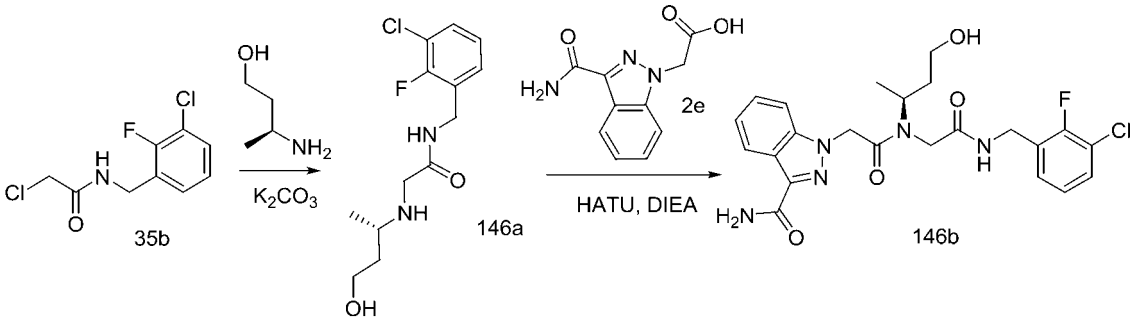
【0494】 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(**144a**) (800 mg，1.588 mmol)根據流程 129 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理後得到 3-胺甲醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**145a**) (1.32 g，2.5 mmol)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3-苯基脲基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**145b**)

【0495】 含 3-胺甲醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**145a**) (112 mg，0.212 mmol)之甲苯(15 mL)與苯胺(39.4 mg，0.424 mmol)使用 TEA (0.059 mL，0.424 mmol)作為鹼根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式反應，在處理及藉由管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之

1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3-苯基脲基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**145b**) (9 mg，0.015 mmol，7%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 8.83 - 8.77 及 8.42-8.28 (2m, 3H), 8.63 (s, 1H), 7.65 - 6.91 (m, 12H), 5.55 及 5.41 (2s, 2H), 4.62 - 4.50 及 4.30 - 4.21 (2m, 1H), 4.46 (d, J = 4.9 Hz)及 4.32 (d, J = 5.2 Hz) (2d, 2H), 4.18 及 3.83 (2s, 2H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz)及 0.99 (d, J = 6.7 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, -121.74；MS (ES+): 594.6 (M+1) MS (ES-): 628.6 (M+Cl)。

流程 146



製備(S)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(4-羥基丁-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**146b**)

步驟 1：製備(S)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((4-羥基丁-2-基)胺基)乙醯胺(**146a**)

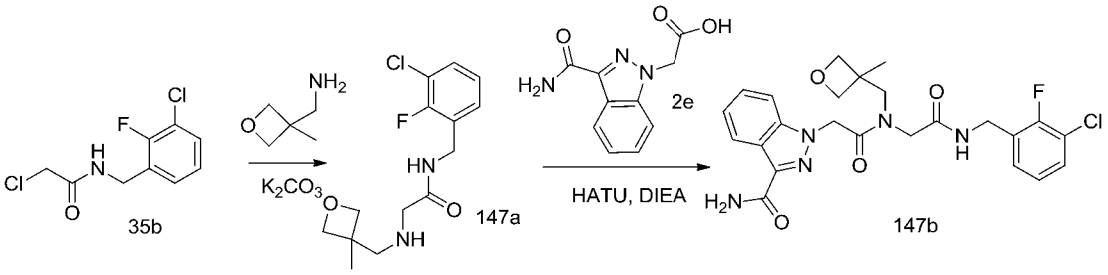
【0496】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (350 mg，1.48 mmol)與(S)-3-胺基丁-1-醇(264 mg，2.97 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈黃色油狀之(S)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((4-羥基丁-2-基)胺基)乙醯胺(**146a**) (112，26%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中；MS (ES+): 289.4 (M+1); MS (ES-): 287.3 (M-1)。

步驟 2：製備(S)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(4-羥基丁-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**146b**)

【0497】 (S)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((4-羥基丁-2-基)胺基)乙醯胺(**146a**) (112 mg，0.39 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (94 mg，0.43 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 DMA-80 之 DCM 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之(S)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(4-羥基丁-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**146b**) (40 mg，0.082 mmol，21%產率)；^{1}H NMR (300

MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (t, J = 5.7 Hz)及 8.40 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.24 - 8.12 (m, 1H), 7.71 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.56 - 6.99 (m, 7H), 5.83 - 5.35 (m, 2H), 4.95-3.65 (m, 6H), 3.62-3.19 (m, 2H), 1.83 - 1.38 (m, 2H), 1.25 (d, J = 6.5 Hz)及 0.98 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.25, -121.76；MS (ES+): 490.5 (M+1), 512.5 (M+Na); MS (ES-): 488.5 (M-1)；*[基於NMR，此化合物為1:1比率之旋轉異構體之混合物]*。

流程 147



製備(1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**147b**)

步驟 1：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((2-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)乙基)胺基)乙醯胺(**147a**)

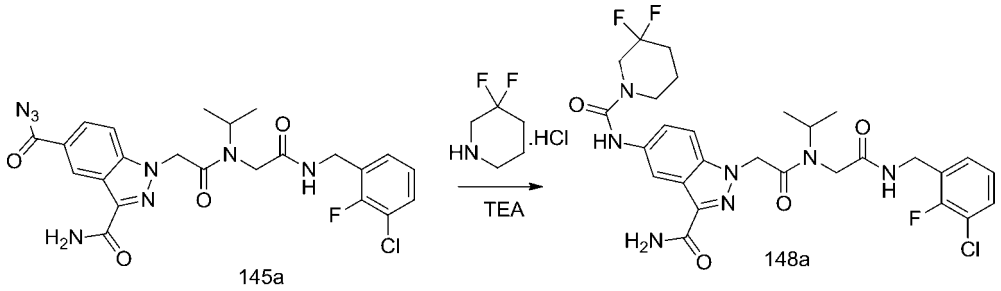
【0498】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (292 mg，1.24 mmol)與(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲胺(250 mg，2.47 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈無色油狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((2-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)乙基)胺基)乙醯胺(**147a**) (113 mg，30%)；MS (ES+): 301.3 (M+1), 323.3 (M+Na); MS (ES-): 299.3 (M-1)。

步驟 2：製備(1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**147b**)

【0499】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((2-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)乙基)胺基)乙醯胺(**147a**) (113 mg，0.38 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (91 mg，0.4 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 DMA-80 之 DCM 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之(1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((3-甲基氧雜環丁烷-3-

基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**147b**) (76 mg，0.15 mmol，40%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (t, J = 5.6 Hz)及 8.50 (t, J = 5.8 Hz) (2t, 1H), 8.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.82 - 7.65 (m, 1H), 7.57 - 7.10 (m, 7H), 5.54 及 5.49 (2s, 2H), 4.54-3.03 (m, 10H), 1.24 及 1.22 (2s, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.16, -121.55；MS (ES+): 524.5 (M+Na)；*[基於 NMR，此化合物為 4:1 比率之兩種旋轉異構體之混合物]*。

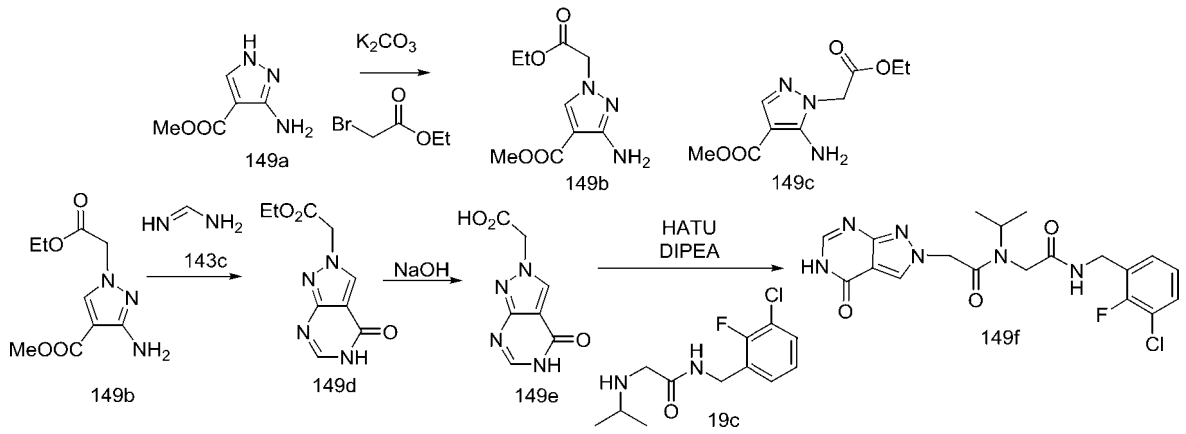
流程 148



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**148a**)

【0500】 含 3-胺甲醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**145a**) (200 mg，0.38 mmol)之甲苯(15 mL)與 3,3-二氟哌啶鹽酸鹽(119 mg，0.756 mmol)使用 TEA (0.21 mL，1.51 mmol)作為鹼根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式反應，在處理及藉由管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**148a**) (36 mg，0.058 mmol，15%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (呈兩種旋轉異構體之混合物形式) δ 8.82 (t, J = 5.8 Hz)及 8.36 (t, J = 5.8 Hz) (2t, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.71 - 7.04 (m, 7H), 5.54 及 5.41 (2s, 2H), 4.65 - 4.50 及 4.29 - 4.21 (2m, 1H), 4.46 (d, J = 5.3 Hz)及 4.32 (d, J = 5.6 Hz) (2d, 2H), 4.21 - 3.70 (m, 4H), 3.52 (t, 2H), 2.17 - 1.95 (m, 2H), 1.82 - 1.60 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz)及 0.99 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -101.17, -121.22, -121.78；MS (ES+): 622.6 (M+1), 644.6 (M+Na); MS (ES-): 620.5 (M-1)。

流程 149



製備 N-(2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基-2-(4-側氧基-4,5-二氫-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基)乙醯胺(**149f**)

步驟 1：製備 3-胺基-1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(**149b**)

【0501】 3-胺基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(**149a**) (4.9 g，33.0 mmol)及 2-溴乙酸酯(4.48 mL，39.6 mmol)於 DMF (20 mL)中使用碳酸鉀(6.91 g，49.5 mmol)根據流程 43 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用己烷/EtOAc (1:0 至 1:1)洗提]純化後得到呈黃色油狀之 5-胺基-1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(**149b**) (3.98 g，53%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H)；MS (ES+): 228.3 (M+1)；及呈黃色固體狀之 5-胺基-1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(**149c**) (2.73 g，36%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.48 (s, 1H), 6.42 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H)；MS (ES+): 228.3 (M+1)。

步驟 2：製備 2-(4-側氧基-4,5-二氫-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基)乙酸乙酯(**149d**)

【0502】 3-胺基-1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(**149b**) (3.44 g，15.15 mL)與乙酸甲脒(**143c**) (15.93 g，151 mmol)於乙醇(120 mL)中根據流程 143 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用 $CHCl_3$/MeOH (1:0 至 9:1)洗提]純化後得到呈白色固體狀之 2-(4-側氧基-4,5-二氫-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基)乙酸乙酯(**149d**) (979 mg，29%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.80 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H)；MS (ES+): 223.3 (M+1)。

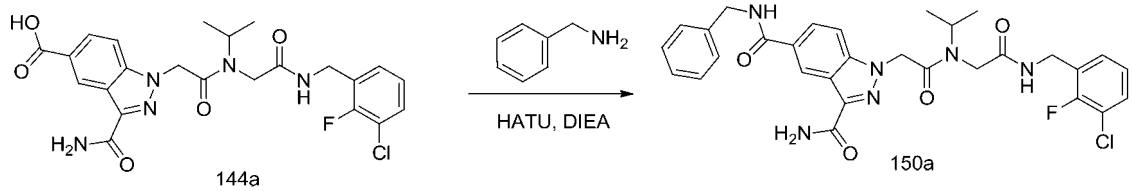
步驟 3：製備 2-(4-側氧基-4,5-二氫-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基)乙酸(**149e**)

【0503】 2-(4-側氧基-4,5-二氫-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基)乙酸乙酯(**149d**) (200 mg，0.9 mmol)與 2 N 氫氧化鈉水溶液(2.7 mL，5.4 mmol)於 MeOH 中根據流程 43 之步驟 4 中所報導之程式反應，在處理後得到呈白色固體狀之 2-(4-側氧基-4,5-二氫-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基)乙酸(**149e**) (162 mg，93%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.40 (s, 1H), 11.77 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.94 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H)；MS (ES$^-$): 193.1 (M-1)。

步驟 4：製備 N-(2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基-2-(4-側氧基-4,5-二氫-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基)乙醯胺(**149f**)

【0504】 2-(4-側氧基-4,5-二氫-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基)乙酸(**149e**) (70 mg，0.36 mmol)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**19c**) (112 mg，0.43 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[矽膠(4 g)，用 $CHCl_3$/MeOH (1:0 至 9:1)洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 N-(2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基-2-(4-側氧基-4,5-二氫-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基)乙醯胺(**149f**) (81 mg，52%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.74 (bs, 1H), 8.76 (t, J = 5.8 Hz)及 8.36 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H) 8.43 及 8.42 (2s, 1H), 7.93 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.10 (m, 3H), 5.40 及 5.23 (2s, 2H), 4.65 - 4.49 及 4.23 - 4.10 (2m, 1H), 4.42 (d, J = 5.8 Hz)及 4.32 (d, J = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.13 及 3.84 (2s, 2H), 1.18 (d, J = 6.5 Hz)及 0.98 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.32, -121.71；MS (ES-): 433.5 及 435.3 (M-1); 469.5 及 471.5 (M+Cl)。

流程 150

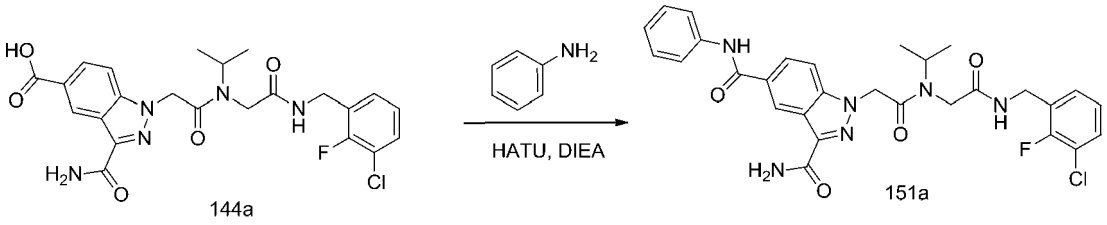


製備 N5-苯甲基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3,5-二甲醯胺(**150a**)

【0505】 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(**144a**) (50 mg，0.1 mmol)與苯基甲胺

(0.016 mL，0.149 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(4 g)，用含 MeOH 之 DCM (1:0 至 19:1)洗提]純化後得到呈白色固體狀之 N5-苯甲基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3,5-二甲醯胺(**150a**) (25 mg，43%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (t, J = 6.0 Hz)及 8.88 - 8.68 (m)及 8.36 (t, J = 5.8 Hz) (3H), 7.98 - 7.88 (m, 1H), 7.81 及 7.79 (2s, 1H), 7.67 (d, J = 8.9 Hz)及 7.60 (dd, J = 8.9, 0.8 Hz) (d 及 dd, 1H), 7.55 - 6.96 (m, 9H), 5.63 及 5.49 (2s, 2H), 4.60 - 4.48 及 4.28 - 4.21 (2m, 3H), 4.46 (d, J = 5.7 Hz)及 4.31 (d, J = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.18 及 3.83 (2s, 2H), 1.23 (d)及 0.99 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, -121.73；MS (ES+): 615.6 及 617.6 (M+Na); MS (ES-): 627.5 及 629.5 (M+Cl)。

流程 151

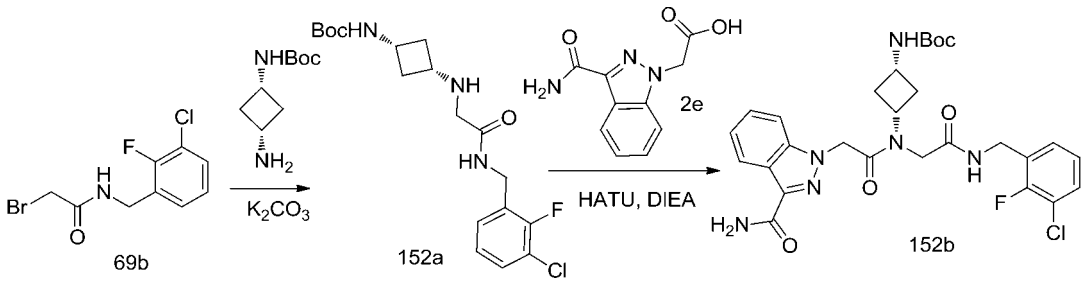


製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N5-苯基-1H-吲唑-3,5-二甲醯胺(**151a**)

【0506】 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(**144a**) (50 mg，0.1 mmol)與苯胺(0.016 mL，0.18 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(4 g)，用含 MeOH 之 DCM (1:0 至 19:1)洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N5-苯基-1H-吲唑-3,5-二甲醯胺(**151a**) (17 mg，30%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.44 及 10.43 (2s, 1H), 8.89 - 8.79 (m)及 8.38 (t, J = 5.9 Hz) (2H), 8.02 - 7.92 (m, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 3H), 7.75 - 7.64 (m, 1H), 7.57 - 6.98 (m, 7H), 5.65 及 5.52 2(s, 2H), 4.61 - 4.50 及 4.31 - 4.21 (2m, 1H), 4.47 (d, J = 5.5 Hz)及 4.32 (d, J = 6.0 Hz) (2d, 2H), 4.19 及 3.85 (2s, 2H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz)及 1.00 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.21, -121.70；MS (ES+): 601.6 及 603.6

(M+Na)。

流程 152



製備((順)-3-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)乙醯胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**152b**)

步驟 1：製備((順)-3-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**152a**)

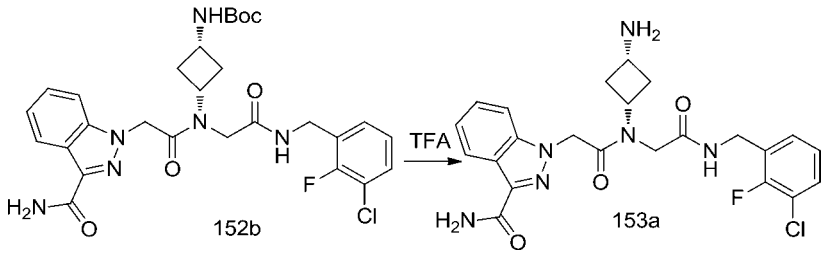
【0507】 2-溴-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**69b**) (250 mg，0.89 mmol)與(順)-3-胺基環丁基胺基甲酸第三丁酯(250 mg，1.34 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠 12 g，用含 MeOH 之 DCM 0 至 50%洗提]純化後得到呈濃稠黃色油狀之((順)-3-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**152a**) (243 mg，0.63 mmol，71%產率)。MS (ES+): 386.5 (M+1); MS (ES-): 384.4 (M-1)。

步驟 2：製備((順)-3-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**152a**)

【0508】 ((順)-3-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**152a**) (114 mg，0.3 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (78 mg，0.36 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 MeOH 之 DCM 0-20%洗提]純化後得到呈白色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之((順)-3-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**152a**) (122 mg，0.21 mmol，70%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 及 8.40 (2t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.20 - 8.15 (m, 1H), 7.69 (bs, 1H), 7.59 及 7.57 (2s, 1H), 7.53-6.99 (m, 6H), 5.56 及 5.36 (2s, 2H), 4.47 (d, J = 5.6 Hz)及 4.37 - 4.25 (m)及 4.04 (s) (5H), 3.82 - 3.55 (m, 1H), 2.60 - 2.53 及 2.36 - 1.82 (2m, 4H), 1.38 及 1.37 (2s, 9H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ

-121.25, -121.60。MS (ES-): 621.5, 623.5 (M+Cl)。

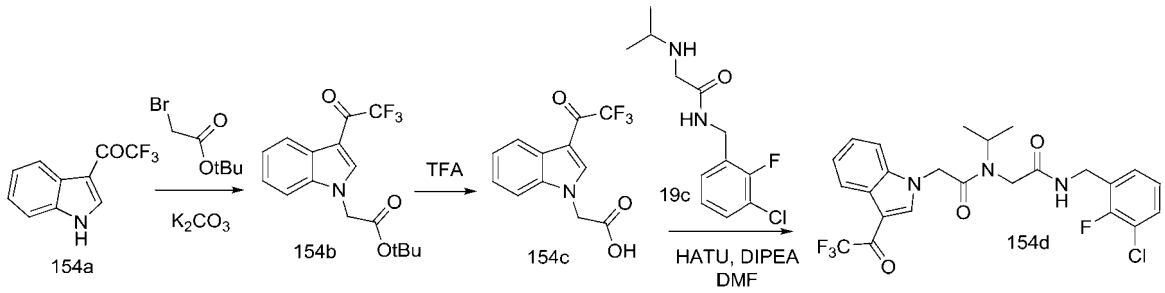
流程 153



製備 1-(2-(((順)-3-胺基環丁基)(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**153a**)

【0509】 ((順)-3-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**152a**) (109 mg，0.19 mmol)與 TFA (0.286 mL，3.71 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(8 g)，用含 DMA80 之 DCM 0-30%洗提]純化後得到呈白色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之 1-(2-(((順)-3-胺基環丁基)(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**153a**) (15 mg，0.031 mmol，17%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 - 8.89 及 8.41 (t, J = 6.0 Hz), (m 及 t, 1H, D_2O 可交換), 8.21 - 8.13 (m, 1H), 7.68 (s, 1H, D_2O 可交換), 7.61-7.00 (m, 7H), 5.53 及 5.40 (2s, 2H), 4.47 (d, J = 5.6 Hz)及 4.38 - 3.97 (m) (5 H), 3.03 - 2.85 (m, 1H), 2.32 - 1.47 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.23, -121.62；MS (ES+): 487.5 (M+1); MS (ES-): 485.5 (M-1), 521.4, 523.4 (M+Cl)。

流程 154



製備 N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基-2-(3-(2,2,2-三氟乙醯基)-1H-吲哚-1-基)乙醯胺(**154d**)

步驟 1：製備 2-(3-(2,2,2-三氟乙醯基)-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**154b**)

【0510】 2,2,2-三氟-1-(1H-吲哚-3-基)乙酮(**154a**) (800 mg，3.75 mmol)與

2-溴乙酸第三丁酯(1.46 g，7.51 mmol)使用碳酸鉀(1.03 g，7.51 mmol)作為鹼於乙腈(50 mL)中根據流程 43 之步驟 1 所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(24 g)，用 EtOAc-己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 2-(3-(2,2,2-三氟乙醯基)-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**154b**) (1.15 g，3.51 mmol，94%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (q, J = 1.9 Hz, 1H), 8.23 - 8.17 (m, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 1.43 (s, 9H)；MS (ES+) 328.4 (M+1), MS (ES-): 326.4, (M-1), 362.3 (M+Cl)。

步驟 2：製備 2-(3-(2,2,2-三氟乙醯基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**154c**)

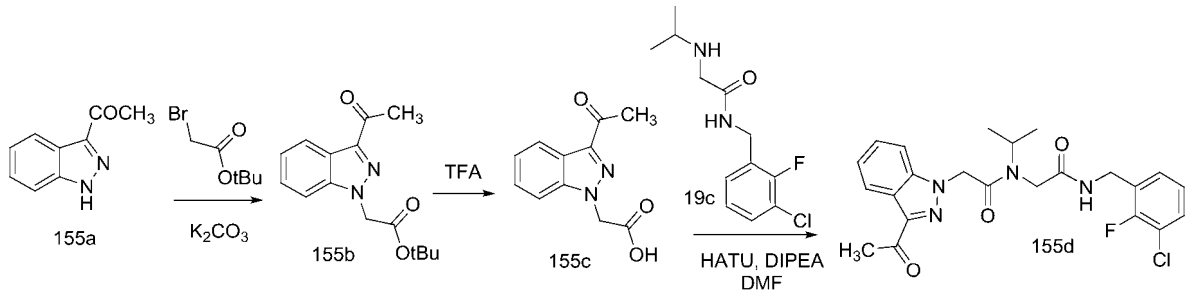
【0511】 2-(3-(2,2,2-三氟乙醯基)-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**154b**) (1.1 g，3.36 mmol)與 TFA (3.88 mL，50.4 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及用 30% EtOAc-己烷(10 mL)濕磨粗產物後得到呈白色固體狀之 2-(3-(2,2,2-三氟乙醯基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**154c**) (650 mg，2.4 mmol，71%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.38 (s, 1H, D_2O 可交換), 8.64 - 8.55 (m, 1H), 8.26 - 8.14 (m, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 2H), 5.28 (s, 2H)；MS (ES+) 272.3 (M+1), 294.3 (M+Na), MS (ES-): 270.2, (M-1)。

步驟 3：製備 N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基-2-(3-(2,2,2-三氟乙醯基)-1H-吲哚-1-基)乙醯胺(**154d**)

【0512】 2-(3-(2,2,2-三氟乙醯基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**154c**) (80 mg，0.3 mmol)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**19c**) (76 mg，0.3 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用 DMA80 - DCM 0 至 20%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基-2-(3-(2,2,2-三氟乙醯基)-1H-吲哚-1-基)乙醯胺(**154d**) (115 mg，0.23 mmol，76%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 8.83 及 8.34 (2t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.56 及 8.47 (2d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 - 8.17 (m, 1H), 7.67 - 6.92 (m, 6H), 5.51 及 5.30 (2s, 2H), 4.64 - 4.54 及 4.29 - 4.19 (2m, 1H), 4.48 及 4.33 (2d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.18 及 3.85 (2s, 2H), 1.27 及 1.00 (2d, J = 6.8 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ -71.30 及-71.33, -121.19 及-121.86；MS (ES+) 512.5 (M+1), 534.5 (M+Na), MS (ES-):

510.5 (M-1), 546.5 (M+Cl)。

流程 155



製備 2-(3-乙醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**155d**)

步驟 1：製備 2-(3-乙醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**155b**)

【0513】 1-(1H-吲唑-3-基)乙酮(**155a**) (800 mg，5.0 mmol)與 2-溴乙酸第三丁酯(1.47 g，10 mmol)使用碳酸鉀(1.38 g，10 mmol)作為鹼於乙腈(50 mL)中根據流程 43 之步驟 1 所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(24 g)，用 EtOAC-己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 2-(3-乙醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**155b**) (1.3 g，4.74 mmol，95%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.75 (dt, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J = 7.9, 6.9, 0.9 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)；MS (ES+) 297.4 (M+Na); MS (ES-): 273.4 (M-1)。

步驟 2：製備 2-(3-乙醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**155c**)

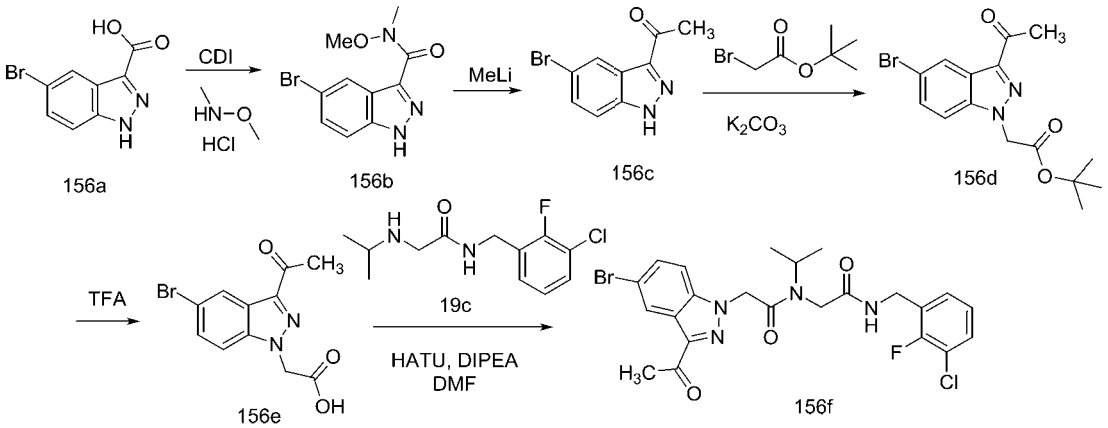
【0514】 2-(3-乙醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**155b**) (1 g，3.65 mmol)與 TFA (5.62 mL，72.9 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及用 30% EtOAc-己烷(10 mL)濕磨粗產物後得到呈白色固體狀之 2-(3-乙醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**155c**) (800 mg，3.67 mmol，101%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.35 (s, 1H), 8.19 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.79 (dt, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J = 8.0, 6.9, 0.9 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 2.62 (s, 3H)；MS (ES+) 219.3 (M+1), 241.3 (M+Na), MS (ES-): 217.2 (M-1)。

步驟 3：製備 2-(3-乙醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**155d**)

【0515】 2-(3-乙醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**155c**) (65 mg，0.3 mmol)與 N-(3-

氯-2-氟苯甲基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**19c**) (77 mg，0.3 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用 DMA80 - DCM 0 至 20%洗提]純化後得到呈白色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之 2-(3-乙醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**155d**) (120 mg，0.26 mmol，88%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 及 8.34 (t, J = 5.7 Hz) (2t, 1H), 8.21 - 8.16 (m, 1H), 7.72 - 6.96 (m, 6H), 5.70 及 5.53 (2s, 2H), 4.62 - 4.50 及 4.32 - 4.19 (2m, 1H), 4.47 及 4.32 (2d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.18 及 3.84 (s, 2H), 2.69 及 2.61 (2s, 3H), 1.25 及 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.21, -121.76；MS (ES+) 458.4 459.5 (M+1), 481.5 (M+Na), MS (ES-): 493.4 (M+Cl)。

流程 156



製備 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**156f**)

步驟 1：製備 5-溴-N-甲氧基-N-甲基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**156b**)

【0516】 向 5-溴-1H-吲唑-3-甲酸(**156a**) (1 g，4.15 mmol)於 DMF (20 mL)中之溶液中添加 CDI (0.81 g，4.98 mmol)且在 65℃下攪拌 15 分鐘。冷卻所得澄清溶液至室溫，添加 N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(0.49 g，5 mmol)且在 65℃下持續攪拌 3 小時。冷卻混合物至室溫，在真空下濃縮，且用水(100 mL)稀釋所得溶液且攪拌 10 分鐘。藉由過濾收集所獲得之固體，用水(3 × 5 mL)洗滌且乾燥，得到呈灰白色固體狀之 5-溴-N-甲氧基-N-甲基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**156b**) (830 mg，2.92 mmol，70%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.85 (s, 1H), 8.18 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.69 - 7.49 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.45 (s, 3H)；MS (ES+) 284.3, 286.2 (M+2),

306.3, 308.3 (M+Na); MS (ES-): 318.2, 320.2 (M+Cl)。

步驟 2：製備 1-(5-溴-1H-吲唑-3-基)乙酮(**156c**)

【0517】 在 0℃下在氬氣氛圍下向 5-溴-N-甲氧基-N-甲基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**156b**) (820 mg，2.89 mmol)於 THF (30 mL)中之溶液中添加 MeLi (8.66 mL，8.66 mmol)。使混合物緩慢升溫至室溫且在室溫下持續攪拌 3 小時。將混合物傾倒至 1 N $KHSO_4$ 水溶液(50 mL)中，接著用 EtOAc (40 mL)稀釋。分離各層，用 EtOAc (1 × 40 mL)萃取水層，且用鹽水洗滌經合併之有機物，乾燥，過濾且濃縮，得到呈暗綠色固體狀之粗產物。使此固體懸浮於 30% EtOAc-己烷(10 mL)中且音波處理數分鐘。藉由過濾收集所獲得之固體，用 30% EtOAc-己烷(2 × 2 mL)洗滌，得到呈淺綠色固體狀之 1-(5-溴-1H-吲唑-3-基)乙酮(**156c**) (470 mg，1.97 mmol，68%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.06 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.8, 0.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H)；MS (ES+) 239.2, 241.2 (M+2), MS (ES-): 237.1, 239.1 (M-2), 273.2, 275.1 (M+Cl)。

步驟 3：製備 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**156d**)

【0518】 1-(5-溴-1H-吲唑-3-基)乙酮(**156c**) (400 mg，1.67 mmol)與 2-溴乙酸第三丁酯(0.49 mL，3.35 mmol)使用碳酸鉀(0.46 g，3.35 mmol)作為鹼於乙腈(20 mL)中根據流程 43 之步驟 1 所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用 EtOAc-己烷 0 至 100%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**156d**) (480 mg，1.36 mmol，81%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (dd, J = 1.9, 0.7 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 9.0, 0.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)；MS (ES+): 375.3, 377.3 (M+2), MS (ES-): 387.3, 389.3 (M+Cl)。

步驟 4：製備 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲唑-1-基)乙酸(**156e**)

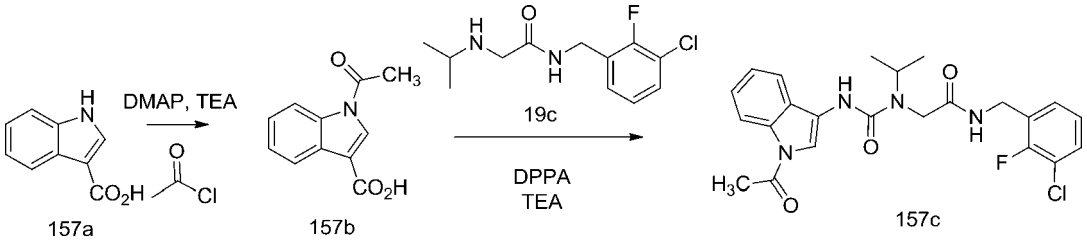
【0519】 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**156d**) (480 mg，1.36 mmol)與 TFA (2.09 mL，27.2 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及用 20% EtOAc-己烷(10 mL)濕磨粗產物後得到呈灰白色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲唑-1-基)乙酸(**156e**) (400 mg，1.35 mmol，99%產率)；^{1}H

NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.42 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.9, 0.7 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 9.0, 0.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 2.62 (s, 3H)；MS (ES+): 297.2, 299.2 (M+2), 319.2, 321.2 (M+Na); MS (ES-): 295.2, 297.2 (M-2)。

步驟 5：製備 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**156f**)

【0520】 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲唑-1-基)乙酸(**156e**) (70 mg，0.24 mmol)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**19c**) (61 mg，0.24 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用 DMA80 - DCM 0 至 20%洗提]純化後得到呈白色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**156f**) (93 mg，0.173 mmol，73%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 及 8.34 (2t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.32 - 8.30 (m, 1H), 7.74 - 6.91 (m, 5H), 5.72 及 5.55 (2s, 2H), 4.62 - 4.50 及 4.30 - 4.19 (2m, 1H), 4.46 及 4.31 (2d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.17 及 3.84 (2s, 2H), 2.69 及 2.61 (2s, 3H), 1.24 及 0.99 (2d, J = 6.8 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, -121.72；MS (ES-) 535.4, 537.4 (M-2), 571.4, 573.4 (M+Cl)。

流程 157



製備 2-(3-(1-乙醯基-1H-吲哚-3-基)-1-異丙基脲基)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**157c**)

步驟 1：製備 1-乙醯基-1H-吲哚-3-甲酸(**157b**)

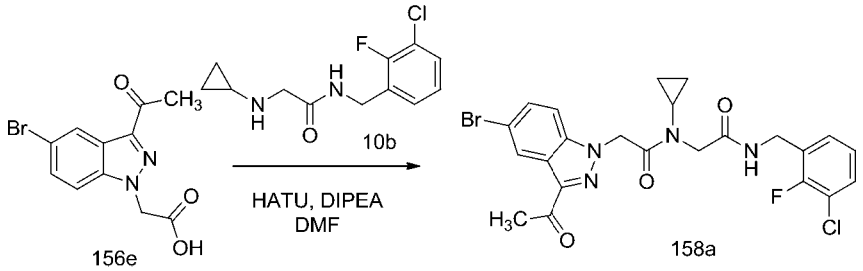
【0521】 向冷卻至 0℃之 1H-吲哚-3-甲酸(**157a**) (10 g，62.1 mmol)、TEA (19.03 mL，137 mmol)及 DMAP (1.516 g，12.41 mmol)於 DCM (100 mL)中之溶液中逐滴添加乙醯氯(4.41 mL，62.1 mmol)且在室溫下攪拌 3 小時。將反應混合物傾倒至 1 N HCl 水溶液中，藉由過濾收集所獲得之固體，用水、MeOH 洗滌且乾燥，得到呈灰白色固體狀之 1-乙醯基-1H-吲哚-3-甲酸(**157b**) (10.2 g，50.2

mmol，81%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.83 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39 - 8.31 (m, 1H), 8.13 - 8.05 (m, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 2.74 (s, 3H)；MS (ES+): 204.2 (M+1); (ES-) 202.2 (M-1)。

步驟 2：製備 2-(3-(1-乙醯基-1H-吲哚-3-基)-1-異丙基脲基)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**157c**)

【0522】 向 1-乙醯基-1H-吲哚-3-甲酸(**157b**) (0.1 g，0.49 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.2 mL，1.4 mmol)、二苯基磷醯基疊氮化物(0.21 mL，0.984 mmol)且在室溫下攪拌 2 小時。向混合物中添加 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**19c**) (127 mg，0.49 mmol)且在 90℃下加熱混合物 4 小時。冷卻混合物至室溫，分配於飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(60 mL)與 EtOAc (60 mL)之間。分離各層且用 EtOAc (50 mL)萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機物，乾燥，過濾，在真空中濃縮，且藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 EtOAc 之己烷 0 至 100%洗提]純化所獲得之殘餘物，得到呈白色固體狀之 2-(3-(1-乙醯基-1H-吲哚-3-基)-1-異丙基脲基)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**157c**) (95 mg，0.21 mmol，42%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (s, 1H), 8.78 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 1H), 7.42 - 7.23 (m, 3H), 7.18 - 7.10 (m, 1H), 4.56 - 4.34 (m, 3H), 3.98 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.10 (d, J = 6.7 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.32；MS (ES+): 459.5 (M+1), 481.5 (M+Na); MS (ES-): 457.5 (M-1), 493.4 (M+Cl)。

流程 158

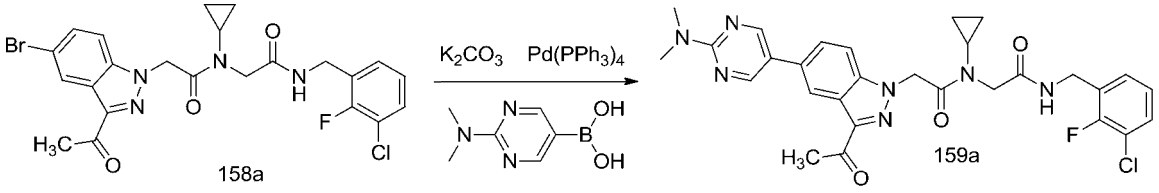


製備 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**158a**)

【0523】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**10b**) (332 mg，1.29 mmol)與 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲唑-1-基)乙酸(**156e**) (320 mg，1.06 mmol)根據流

程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由[二氧化矽(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 20%洗提]純化後得到呈無色泡沫狀之 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**158a**) (0.48 g，0.9 mmol，83%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 1.8, 0.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 9.0, 0.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.18 - 3.02 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.09 - 0.95 (m, 2H), 0.95 - 0.79 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.57；MS (ES+): 535.4 (M+1), 557.5 (M+Na), MS (ES-): 533.4 (M-1), 569.4 (M+Cl)。

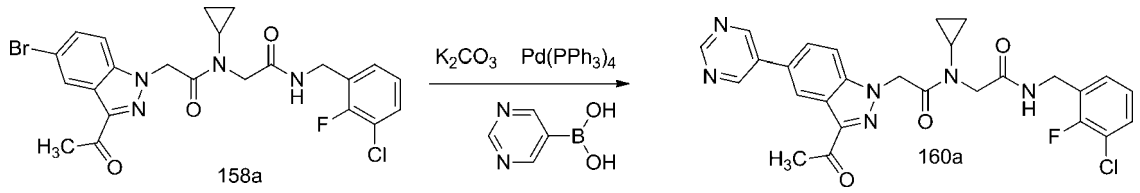
流程 159



製備 2-(3-乙醯基-5-(2-(二甲基胺基)嘧啶-5-基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**159a**)

【0524】 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**158a**) (125 mg，0.23 mmol)與 2-(二甲基胺基)嘧啶-5-基硼酸(0.047 g，0.280 mmol)根據流程 100 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 20%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(2-(二甲基胺基)嘧啶-5-基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**159a**) (93 mg，0.16 mmol，69%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (s, 2H), 8.48 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.8, 0.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.28-7.18 (m, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.19 (s, 6H), 3.16 - 3.08 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.09 - 0.99 (m, 2H), 0.96 - 0.88 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.58；MS (ES+): 578.7 (M+1), 600.6 (M+Na); MS (ES-) 576.5 (M-1), 612.5 (M+Cl)。

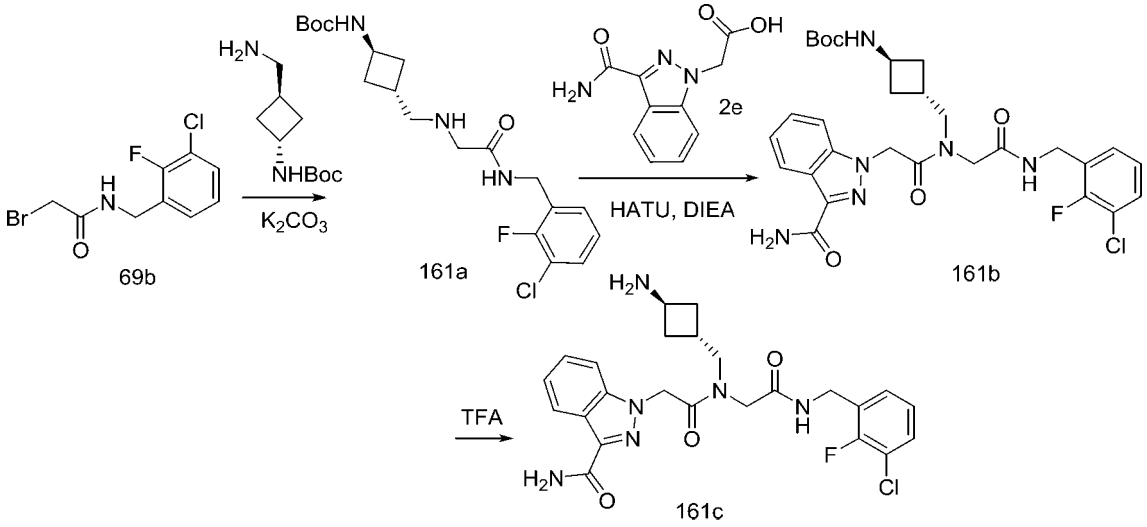
流程 160



製備 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**160a**)

【0525】 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**158a**) (125 mg，0.23 mmol)與嘧啶-5-基硼酸(0.035 g，0.280 mmol)根據流程 100 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 20%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**160a**) (96 mg，0.18 mmol，77%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 8.52 - 8.43 (m, 2H), 7.89 (bs, 2H), 7.51 - 7.39 (m, 1H), 7.29-7.18 (m, 1H), 7.16 - 7.06 (m, 1H), 5.82 (s, 2H), 4.35 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.20 - 3.09 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.10 - 1.00 (m, 2H), 0.97 - 0.88 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.58；MS (ES+): 535.6 (M+1), 557.6 (M+Na); MS (ES-): 569.5 (M+Cl)。

流程 161



製備 1-(2-((((反)-3-胺基環丁基)甲基)(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**161c**)

步驟 1：製備((1r,3r)-3-(((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)甲基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**161a**)

【0526】 2-溴-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**69b**) (250 mg，0.89 mmol)、(反)-3-(胺基甲基)環丁基胺基甲酸第三丁酯(268 mg，1.34 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠 12 g，用含 MeOH 之 DCM 0 至 20%洗提]純化後得到呈白色固體狀之((反)-3-(((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)甲基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**161a**) (152 mg，0.38 mmol，43%產率)；MS (ES+): 400.5 (M+1), 799.8 (2M+1), 422.5 (M+Na); MS (ES-): 434.5 (M+Cl)。

步驟 2：製備((反)-3-((2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)乙醯胺基)甲基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**161b**)

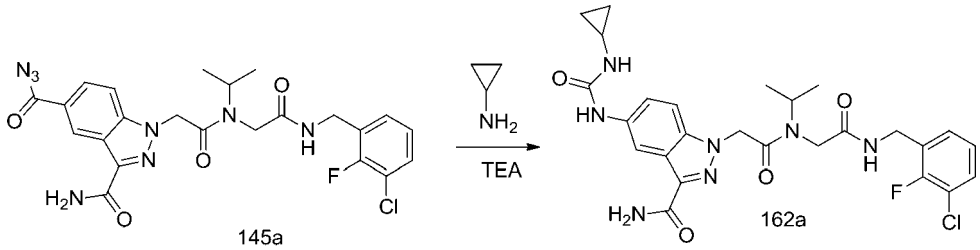
【0527】 ((反)-3-(((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)甲基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**161a**) (85 mg，0.21 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (56 mg，0.26 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(24 g)，用含 MeOH 之 $CHCl_3$ 0-10%洗提]純化後得到呈白色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之((反)-3-((2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)乙醯胺基)甲基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**161b**) (59 mg，0.1 mmol，46%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 及 8.48 (t, J = 5.6 Hz) (2t, 1H), 8.19 及 8.17 (2s, 1H), 7.73 (bs, 1H), 7.64 - 7.00 (m, 7H), 5.59 及 5.46 (s, 2H), 4.46 (d, J = 5.6 Hz)及 4.32 (d, J = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.29 - 3.88 (m, 3H), 3.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.05 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 1.97 - 1.75 (m, 3H), 1.38 及 1.35 (2s, 9H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.30, -121.67；MS (ES+): 601.7 (M+1), 623.7, 625.7 (M+Na); MS (ES-): 600.6 (M-1), 635.7, 637.6 (M+Cl)。

步驟 3：製備 1-(2-((((反)-3-胺基環丁基)甲基)(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**161c**)

【0528】 ((反)-3-((2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)乙醯胺基)甲基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**161b**) (56 mg，0.09 mmol)與 TFA (0.144 mL，1.863 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(8 g)，用含 CMA50 之 DCM 0-100%洗

提]純化後得到呈灰白色固體狀之 1-(2-((((反)-3-胺基環丁基)甲基)(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**161c**) (24 mg，0.048 mmol，51%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (t, J = 5.7 Hz) 及 8.45 (t, J = 5.8 Hz) (2t, 1H), 8.21 - 8.15 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 - 7.00 (m, 7H), 5.57 及 5.47 (2s, 2H), 4.45 (d, J = 5.5 Hz)及 4.32 (d, J = 5.7 Hz) (2d, 2H), 4.22 及 3.93 (2s, 2H), 2.36-1.44 (m, 5H)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, D_2O 交換) δ 8.22 - 8.14 (m, 1H), 7.61-7.01 (m, 7H), 5.59 及 5.45 (2s, 2H), 4.46 及 4.34 及 4.23 (3s, 3H), 3.67-3.20 (m, 3H), 2.40-1.56 (m, 5H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.24, -121.64；MS (ES+): 501.6 (M+1), 523.6 (M+Na); MS (ES-): 499.5 (M-1), 535.5 (M+Cl)。

流程 162

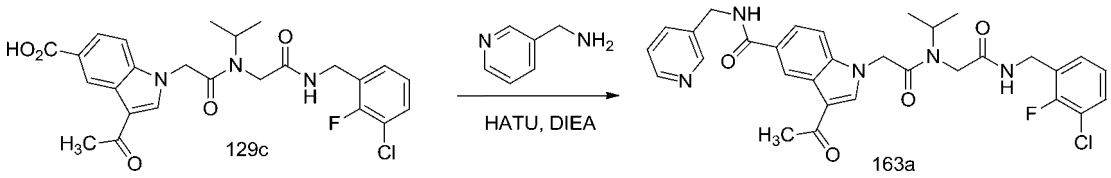


製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3-環丙基脲基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**162a**)

【0529】 含 3-胺甲醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**145a**) (270 mg，0.51 mmol)之甲苯(15 mL)與環丙胺(58.3 mg，1.02 mmol)使用 TEA (0.29 mL，2.04 mmol)作為鹼根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式反應，在處理及藉由管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3-環丙基脲基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**162a**) (29 mg，0.052 mmol，11%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 8.82 (t, J = 5.7 Hz)及 8.36 (t, J = 6.0 Hz) (2t, 1H), 8.46 及 8.45 (2s, 1H), 8.23 - 8.17 (m, 1H), 7.67 - 7.03 (m, 7H), 6.44 - 6.30 (m, 1H), 5.52 及 5.38 (2s, 2H), 4.62 - 4.22 (m, 3H), 4.17 及 3.83 (2s, 2H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.8 Hz)及 0.98 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H), 0.68 - 0.59 (m, 2H), 0.47 - 0.37 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.22, -121.76；

MS (ES+): 580.6 (M+Na); MS (ES-): 558.5 (M-1)。

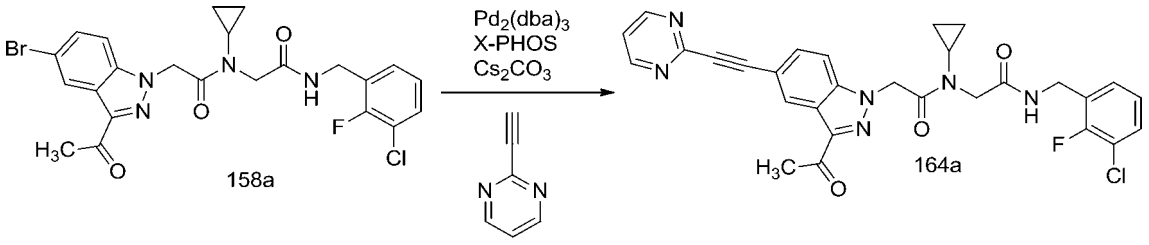
流程 163



製備 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-吲哚-5-甲醯胺(**163a**)

【0530】 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-甲酸(**129c**) (50 mg，0.1 mmol)與吡啶-3-基甲胺(0.015 mL，0.15 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(4 g)，用含 MeOH 之 DCM (1:0 至 19:1)洗提]純化後得到呈白色固體狀之 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-吲哚-5-甲醯胺(**163a**) (42 mg，71%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 9.16 - 9.06 (m, 1H), 8.83 (t, J = 5.7 Hz)及 8.34 (t) (2t, 1H), 8.78 - 8.71 (m, 1H), 8.57 (bs, 1H), 8.49 - 8.43 (m, 1H), 8.35 及 8.31 (2s, 1H), 7.83 - 6.91 (m, 7H), 5.40 及 5.21 (2s, 2H), 4.63 - 4.54 及 4.29 - 4.21 (2m, 1H), 4.53 及 4.51 (2s, 2H), 4.47 (d, J = 5.3 Hz)及 4.33 (d, J = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.19 及 3.85 (2s, 2H), 2.46 及 2.45 (2s, 3H), 1.26 (d, J = 6.4 Hz)及 1.00 (d, J = 6.7 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.19, -121.79；MS (ES+): 592.6 及 594.6 (M+1)。

流程 164

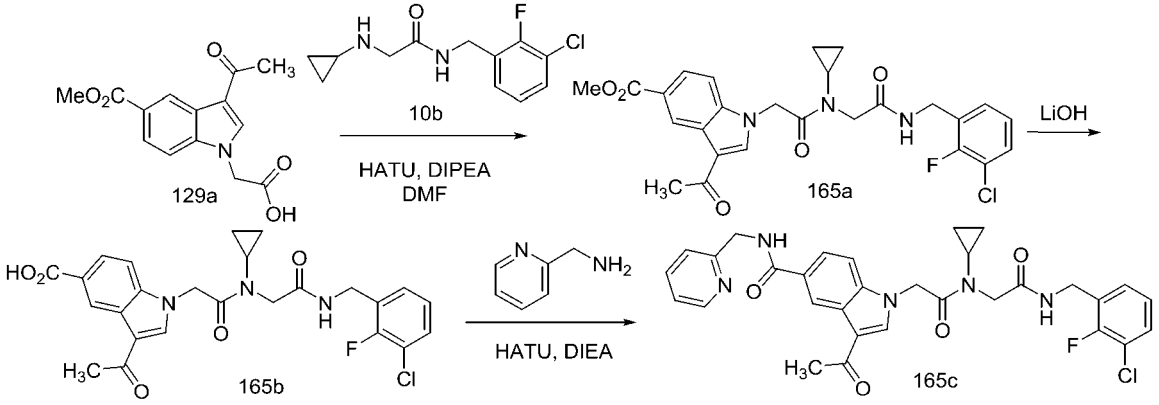


製備 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-2-基乙炔基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**164a**)

【0531】 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**158a**) (300 mg，0.56 mmol)使用 Cs_2CO_3 (365

mg，1.12 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(X-PHOS，53 mg，0.112 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (51 mg，0.056 mmol)根據流程 92 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(8 g)，用含 MeOH 之 DCM 0 至 30%洗提]純化後得到呈暗黃色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-2-基乙炔基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**164a**) (21 mg，0.038 mmol，7%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.49 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.46 - 8.43 (m, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 1H), 7.70 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.46 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.27-7.19 (m, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.21 - 3.05 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.09 - 0.83 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.57；MS (ES+): 581.6, 583.6 (M+Na); MS (ES-): 593.5, 595.6 (M+Cl)。

流程 165



製備 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-(吡啶-2-基甲基)-1H-吲哚-5-甲醯胺(**165c**)

步驟 1：製備 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-甲酸甲酯(**165a**)

【0532】 2-(3-乙醯基-5-(甲氧基羰基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**129a**) (5.91 mmol，根據 Altmann, Eva 等人在 PCT 國際申請案 WO 2012/093101 中所報導之程式製備)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**10b**) (1.82 g，7.09 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[矽膠，用含己烷/10% MeOH 之 EtOAc (1:0 至 1:2)洗提]純化後得到呈淺棕色固體狀之 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙

基)-1H-吲哚-5-甲酸甲酯(**165a**) (1.89 g，62%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (dd, J = 1.7, 0.6 Hz, 1H), 8.47 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.7, 0.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.16 - 3.04 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.05 - 0.85 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.59；MS (ES+): 536.5 及 538.5 (M+Na)。

步驟 2：製備 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-甲酸(**165b**)

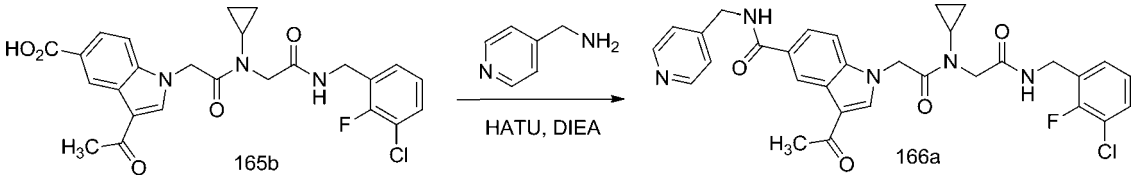
【0533】 根據流程 129 之步驟 2 中所報導之程式向 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-甲酸甲酯(**165a**) (1.83 g，3.56 mmol)於 THF (30 mL)及 MeOH (30 mL)中之反應物中添加水合氫氧化鋰(911 mg，21.28 mmol)於水(30 mL)中之溶液，在處理後得到呈淺棕色固體狀之 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-甲酸(**165b**) (1.51 g，85%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.48 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.45 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.15 - 3.03 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.06 - 0.82 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.59；MS (ES+): 522.5 (M+Na); MS (ES-): 534.5 及 536.5 (M+Cl)。

步驟 3：製備 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-(吡啶-2-基甲基)-1H-吲哚-5-甲醯胺(**165c**)

【0534】 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-甲酸(**165b**) (50 mg，0.1 mmol)與吡啶-2-基甲胺(0.015 mL，0.15 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(4 g)，用含 MeOH 之 DCM (1:0 至 19:1)洗提]純化後得到呈淺黃色固體狀之 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-(吡啶-2-基甲基)-1H-吲哚-5-甲醯胺(**165c**) (45 mg，76%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 9.13 (t, J

= 5.9 Hz, 1H), 8.80 - 8.78 (m, 1H), 8.53 - 8.50 (m, 1H), 8.47 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.83 - 7.70 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 7.09 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.59 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.35 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.15 - 3.06 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.05 - 0.88 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.60；MS (ES+): 590.6 (M+1)及 612.6 (M+Na)。

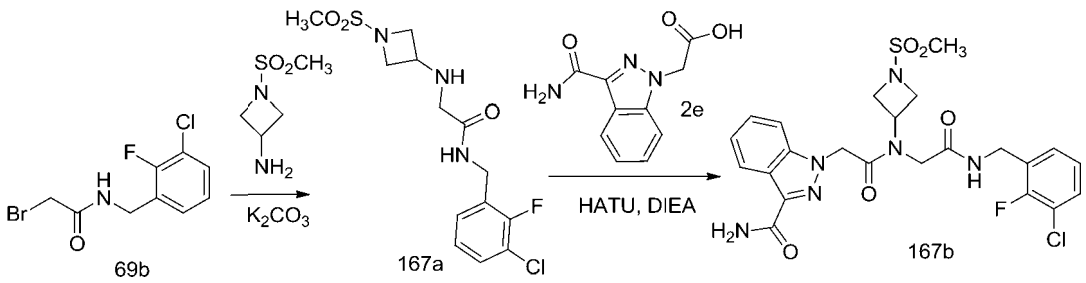
流程 166



製備 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-(吡啶-4-基甲基)-1H-吲哚-5-甲醯胺(**166a**)

【0535】 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-甲酸(**165b**) (50 mg，0.1 mmol)與吡啶-4-基甲胺(0.016 mL，0.15 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(4 g)，用含 MeOH 之 DCM (1:0 至 19:1)洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-(吡啶-4-基甲基)-1H-吲哚-5-甲醯胺(**166a**) (27 mg，46%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 9.15 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.79 - 8.77 (m, 1H), 8.54 - 8.43 (m, 3H), 8.38 (s, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 7.14 - 7.02 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.52 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.35 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.17 - 3.03 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.08 - 0.74 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.59；MS (ES+): 590.7 及 592.7 (M+1)。

流程 167



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-(甲基磺醯基)氮雜環丁烷-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**167b**)

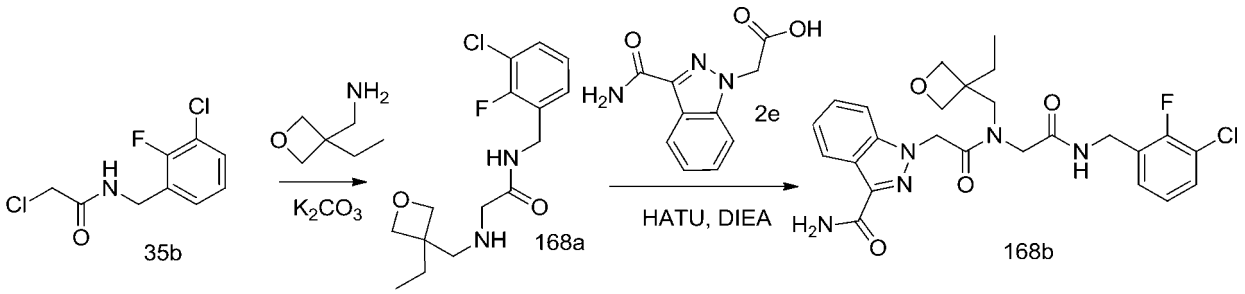
步驟 1：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((1-(甲基磺醯基)氮雜環丁烷-3-基)胺基)乙醯胺(**167a**)

【0536】 2-溴-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**69b**) (250 mg，0.89 mmol)與 1-(甲基磺醯基)氮雜環丁烷-3-胺(241 mg，1.60 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 MeOH 之 DCM 0-30%洗提)純化後得到呈濃稠黃色油狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((1-(甲基磺醯基)氮雜環丁烷-3-基)胺基)乙醯胺(**167a**) (68 mg，0.194 mmol，22%產率)，其按原樣用於下一步驟中；MS (ES+): 350.4 (M+1), 372.4 (M+Na); MS (ES-): 348.3 (M-1), 384.3, 386.3 (M+Cl)。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-(甲基磺醯基)氮雜環丁烷-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**167b**)

【0537】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((1-(甲基磺醯基)氮雜環丁烷-3-基)胺基)乙醯胺(**167a**) (30 mg，0.086 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (19 mg，0.086 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(8 g)，用含 MeOH 之 DCM 0-30%洗提]純化後得到呈白色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-(甲基磺醯基)氮雜環丁烷-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**167b**) (8 mg，0.015 mmol，17%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (t, J = 5.7 Hz)及 8.64 (t, J = 5.8 Hz) (2t, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.62-6.95 (m, 6H), 5.64 及 5.42 (s, 2H), 5.19 - 4.76 (m, 1H), 4.49 (d, J = 5.6 Hz)及 4.34 (d, J = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.42 (s)及 4.23-3.78 (m) (6H), 3.08 及 2.99 (s, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.32, -121.65；MS (ES+): 551.52 (M+1), 573.5 (M+Na); MS (ES-): 549.5 (M-1), 585.3 (M+Cl)。

流程 168



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((3-乙基氧雜環丁烷-3-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**168b**)

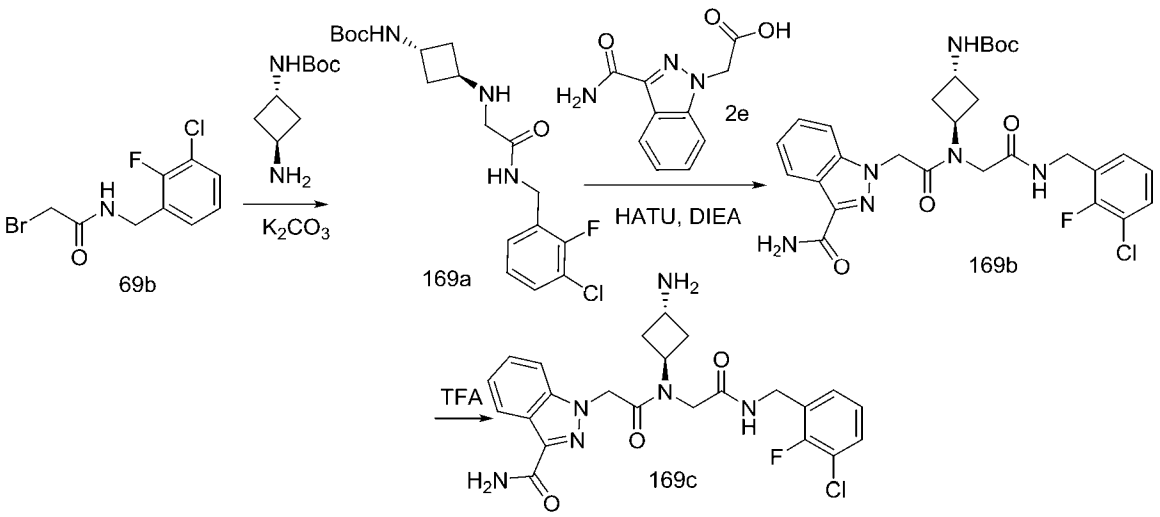
步驟 1：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((2-(3-乙基氧雜環丁烷-3-基)甲基)胺基)乙醯胺(**168a**)

【0538】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (205 mg，0.87 mmol)與(3-乙基氧雜環丁烷-3-基)甲胺(250 mg，2.47 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈無色油狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((2-(3-乙基氧雜環丁烷-3-基)甲基)胺基)乙醯胺(**168a**)，其未經進一步純化即用於下一步驟中；MS (ES+) 315.4 (M+1); (ES-) 313.4 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((3-乙基氧雜環丁烷-3-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**168b**)

【0539】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((2-(3-乙基氧雜環丁烷-3-基)甲基)胺基)乙醯胺(**168a**) (51 mg，0.162 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (43 mg，0.19 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 DMA-80 之 DCM 0 至 100%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((3-乙基氧雜環丁烷-3-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**168b**) (26 mg，0.05 mmol，31%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (t, J = 5.7 Hz)及 8.51 (t) (1H), 8.18 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.79-7.00 (m, 8H), 5.51 及 5.50 (2s, 2H), 4.47 (d, J = 5.5 Hz)及 4.40-3.73 (m) (8H), 1.74 (q)及 1.61 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.09 (t, J = 7.3 Hz)及 0.84 (t, J = 7.4 Hz) (3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.17, -121.55；MS (ES+): 516.5 (M+1); MS (ES-): 514.5 (M-1)。

流程 169



製備 1-(2-(((反)-3-胺基環丁基)(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**169c**)

步驟 1:製備((反)-3-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**169a**)

【0540】 2-溴-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**69b**) (250 mg，0.89 mmol)與(反)-3-胺基環丁基胺基甲酸第三丁酯(250 mg，1.34 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，得到呈濃稠黃色油狀之((反)-3-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**169a**) (173 mg，0.45 mmol，50%產率)；MS (ES+): 386.5 (M+1), 408.5 (M+Na); MS (ES-): 384.4 (M-1), 420.4, 422.4 (M+Cl)。

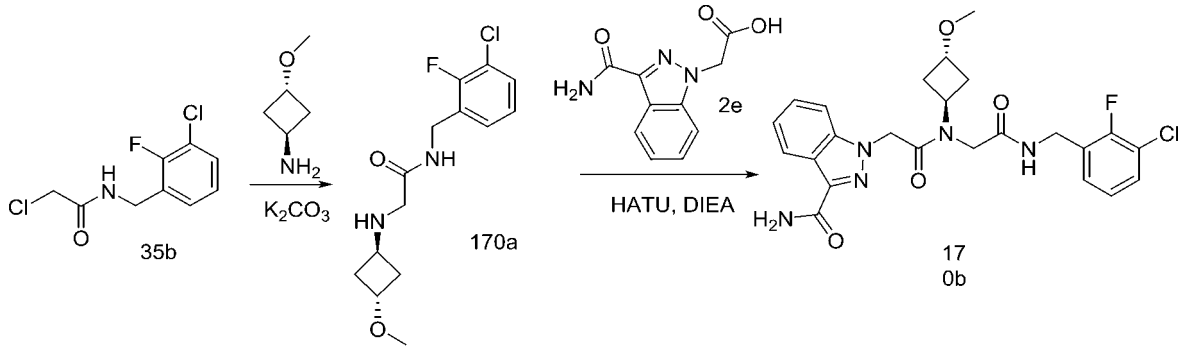
步驟 2：製備((反)-3-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)乙醯胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**169b**)

【0541】 ((反)-3-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**169a**) (108 mg，0.28 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (74 mg，0.34 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(24 g)，用含 MeOH 之 $CHCl_3$ 0-10%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之((反)-3-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)乙醯胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**169b**) (0.101 g，0.172 mmol，61.5%產率)；MS (ES+): 587.6 (M+1), 609.6, 611.6 (M+Na); MS (ES-): 585.6 (M-1), 621.6, 623.6 (M+Cl)。

步驟 3：製備 1-(2-(((反)-3-胺基環丁基)(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**169c**)

【0542】 ((反)-3-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)乙醯胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**169b**) (91 mg，0.16 mmol)與 TFA (0.24 mL，3.1 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0-100%洗提]純化後得到呈白色固體狀且呈兩種異構體之混合物形式之 1-(2-(((反)-3-胺基環丁基)(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**169c**) (17 mg，22%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (t, J = 5.8 Hz)及 8.43 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H, D_2O 可交換), 8.21-8.14 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 - 7.02 (m, 7H), 5.53 及 5.42 (2s, 2H), 5.06 - 4.81 (m, 1H), 4.47 (d, J = 5.6 Hz)及 4.33 (d, J = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.29 及 4.01 (2s, 2H), 2.42 - 1.69 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.25, -121.64；MS (ES+): 487.5 (M+1), 509.5 (M+Na); MS (ES-): 485.5 (M-1), 521.43 (M+Cl)。

流程 170



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((反)-3-甲氧基環丁基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**170b**)

步驟 1：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((反)-3-甲氧基環丁基)胺基)乙醯胺(**170a**)

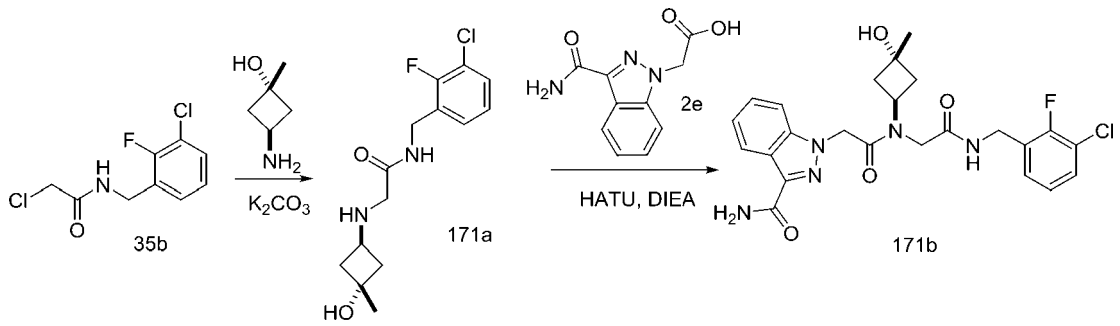
【0543】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (195 mg，0.826 mmol)與反-3-甲氧基環丁胺鹽酸鹽(250 mg，1.82 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈無色油狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((反)-3-

甲氧基環丁基)胺基)乙醯胺(**170a**) (122 mg，0.41 mmol，50%)；MS (ES+) 301.4 (M+1); MS (ES-): 299.3 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((反)-3-甲氧基環丁基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**170b**)

【0544】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((反)-3-甲氧基環丁基)胺基)乙醯胺(**170a**) (122 mg，0.41 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (122 mg，0.41 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA-80 之 $CHCl_3$ 0 至 60%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((反)-3-甲氧基環丁基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**170b**) (137 mg，0.27 mmol，67%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (t, J = 5.7 Hz)及 8.44 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72-7.01 (m, 8H), 5.55 及 5.42 (2s, 2H), 4.85 - 4.69 (m, 1H), 4.47 (d, J = 5.6 Hz)及 4.33 (d, J = 5.7 Hz) (2d, 2H), 4.29 及 4.02 (2s, 2H), 3.92 - 3.78 (m, 1H), 3.17 及 3.10 (2s, 3H), 2.43-1.93 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.18, -121.60；MS (ES+) 502.5 (M+1); 524.5 (M+Na); (ES-) 500.5 (M-1)；*(基於 NMR，此化合物為 4:5 比率之旋轉異構體之混合物)*。

流程 171



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((反)-3-羥基-3-(順)-甲基環丁基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**171b**)

步驟 1：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((反)-3-羥基-3-(順)-甲基環丁基)胺基)乙醯胺(**171a**)

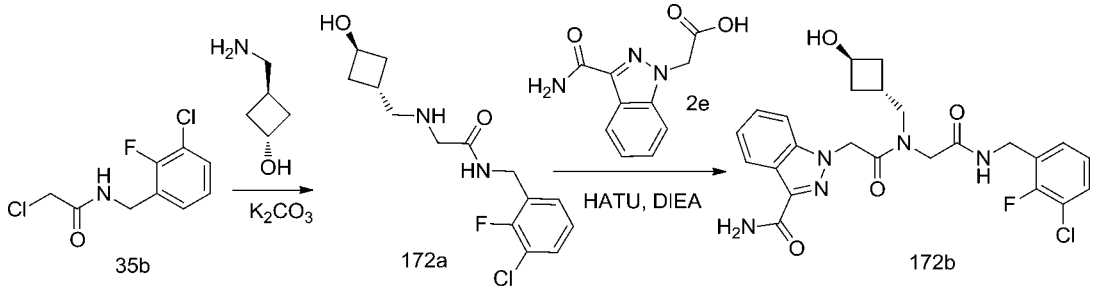
【0545】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (195 mg，0.83 mmol)與(反)-3-胺基-1-甲基環丁醇鹽酸鹽(250 mg，1.82 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含

EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈無色油狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((反)-3-羥基-3-(順)-甲基環丁基)胺基)乙醯胺(**171a**) (108 mg，0.36 mmol，43%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.48 (td, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.36 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.14 - 2.03 (m, 2H), 1.70 - 1.58 (m, 2H), 1.23 (s, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.65；MS (ES+) 3001.4 (M+1), 323.4 (M+Na); (ES-) 299.3 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((反)-3-羥基-3-(順)-甲基環丁基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**171b**)

【0546】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((反)-3-羥基-3-(順)-甲基環丁基)胺基)乙醯胺(**171a**) (108 mg，0.36 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (87 mg，0.4 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA-80 之 $CHCl_3$ 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((反)-3-羥基-3-(順)-甲基環丁基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**171b**) (65 mg，0.13 mmol，36%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (t, J = 5.7 Hz)及 8.42 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.31 - 7.01 (m, 7H), 5.53 及 5.42 (2s, 2H), 5.01 - 4.67 (m, 2H), 4.46 (d, J = 5.5 Hz)及 4.33 (d, J = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.24 及 3.99 (2s, 2H), 2.32-1.83 (m, 4H), 1.26 及 1.17 (2s, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.09, -121.56；MS (ES+) 524.5 (M+Na); (ES-): 500.5 (M-1)；*(基於 NMR，此化合物為 1:1 比率之旋轉異構體之混合物)*。

流程 172



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(((反)-3-羥基環丁基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**172b**)

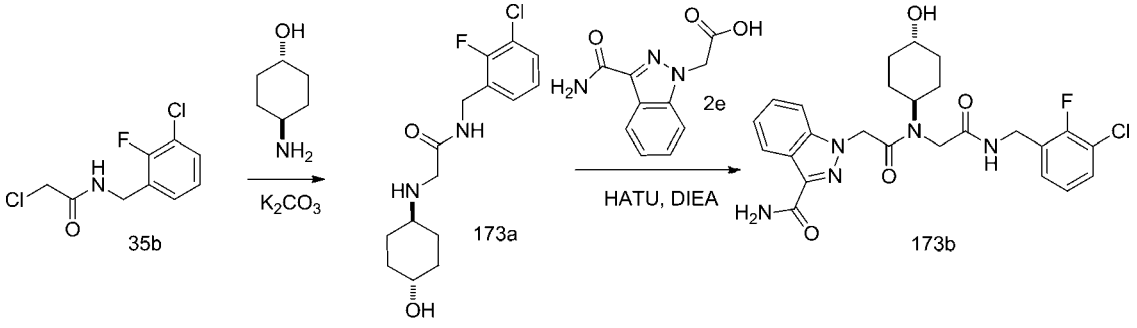
步驟 1：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((((反)-3-羥基環丁基)甲基)胺基)乙醯胺(**172a**)

【0547】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (254 mg，1.08 mmol)與(反)-3-(胺基甲基)環丁醇鹽酸鹽(370 mg，2.69 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈無色油狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((((反)-3-羥基環丁基)甲基)胺基)乙醯胺(**172a**) (130 mg，0.43 mmol，40%)；MS (ES+): 301.4, 303.4 (M+1, M+2), 323.3 (M+Na); MS (ES^-) 299.3 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(((反)-3-羥基環丁基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**172b**)

【0548】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((((反)-3-羥基環丁基)甲基)胺基)乙醯胺(**172a**) (130 mg，0.43 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (104 mg，0.48 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA-80 之 $CHCl_3$ 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(((反)-3-羥基環丁基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**172b**) (32 mg，0.064 mmol，15%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (t, J = 5.8 Hz)及 8.45 (t, J = 6.0 Hz) (2t, 1H), 8.21 - 8.13 (m, 1H), 7.73 (bs, 1H), 7.58 - 7.07 (m, 7H), 5.57 及 5.47 (2s, 2H), 5.05 (d, J = 6.1 Hz)及 4.93 (d, J = 6.0 Hz) (2d, 1H), 4.45 (d, J = 5.5 Hz)及 4.32 (d, J = 6.0 Hz) (2d, 2H), 4.23 及 3.93 (2s, 2H), 4.41-4.25 及 4.19 - 4.07 (2m, 1H), 3.56 (d, J = 8.0 Hz)及 3.31 (d, J = 7.9 Hz) (2d, 2H), 2.32 - 1.76 (m, 5H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.27, -121.65；MS (ES+) 524.5 (M+Na); (ES-) 500.5 (M-1)。*(基於 NMR，此化合物為 2:1 比率之旋轉異構體之混合物)*

流程 173



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((反)-4-羥基環己基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**173b**)

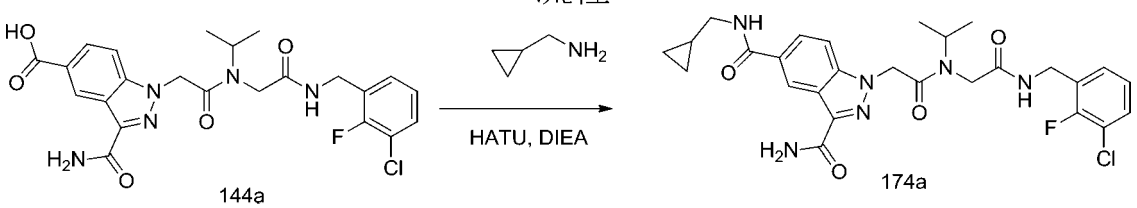
步驟 1：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((反)-4-羥基環己基)胺基)乙醯胺(**173a**)

【0549】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (342 mg，1.45 mmol)與(反)-4-胺基環己醇(500 mg，4.34 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈無色油狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((反)-4-羥基環己基)胺基)乙醯胺(**173a**) (445 mg，1.41 mmol，98%)；MS (ES+): 315.4, 317.4 (M+1, M+3); (ES-): 313.3。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((反)-4-羥基環己基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**173b**)

【0550】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((反)-4-羥基環己基)胺基)乙醯胺(**173a**) (320 mg，1.02 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (245 mg，1.12 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((反)-4-羥基環己基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**173b**) (110 mg，0.21 mmol，21%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (t, J = 5.7 Hz)及 8.33 (t, J = 6.0 Hz) (2t, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 1H), 7.75 - 7.64 (m, 1H), 7.63 - 7.00 (m, 7H), 5.61 及 5.45 (2s, 2H), 4.60 (d, J = 4.2 Hz)及 4.55 (d, J = 4.6 Hz) (2d, 1H), 4.45 (d, J = 5.6 Hz)及 4.31 (d, J = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.24 - 3.72 (m, 3H), 3.45 - 3.19 (m, 1H), 1.94-0.98 (m, 8H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.13, -121.69；MS (ES+): 516.5 (M+1), 538.5 (M+Na); (ES-): 514.5 (M-1), 550.5 (M+Cl)；*(基於 NMR，此化合物為 3:2 比率之旋轉異構體之混合物)*。

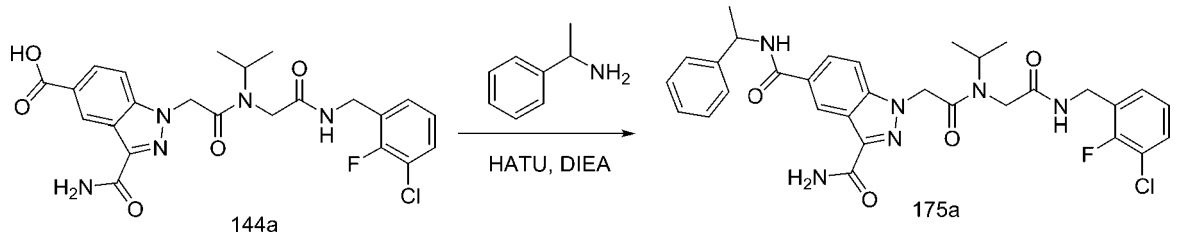
流程 174



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N5-(環丙基甲基)-1H-吲唑-3,5-二甲醯胺)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-吲哚-5-甲醯胺(**174a**)

【0551】 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(**144a**) (50 mg，0.1 mmol)與環丙基甲胺(0.013 mL，0.15 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(4 g)，用含 MeOH 之 DCM (1:0 至 19:1)洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N5-(環丙基甲基)-1H-吲唑-3,5-二甲醯胺)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-吲哚-5-甲醯胺(**174a**) (31 mg，56%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 8.83 (t, J = 5.7 Hz)及 8.37 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.77 - 8.62 (m, 2H), 7.93 - 6.94 (m, 7H), 5.62 及 5.48 (2s, 2H), 4.61 - 4.48 及 4.29 - 4.20 2(m, 1H), 4.46 (d, J = 5.6 Hz)及 4.31 (d, J = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.18 及 3.83 (2s, 2H), 3.17 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.23 (d, J = 6.3 Hz) 及 0.99 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H), 1.13 - 1.01 (m, 1H), 0.51 - 0.37 (m, 2H), 0.32 - 0.18 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, -121.73；MS (ES+): 557.6 (M+1) 及 579.6 (M+Na); MS (ES-): 591.5 及 593.5 (M+Cl)。

流程 175

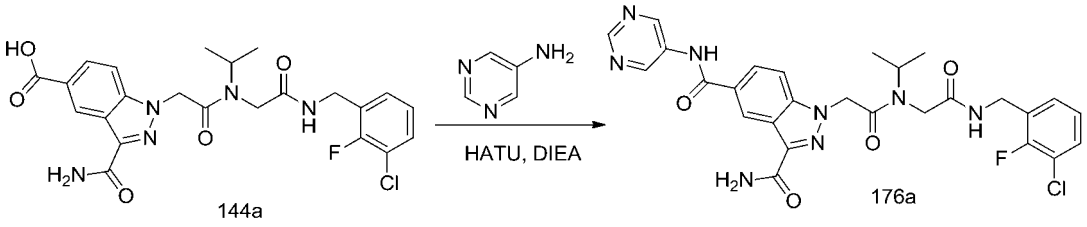


製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N5-(1-苯基乙基)-1H-吲唑-3,5-二甲醯胺(**175a**)

【0552】 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(**144a**) (50 mg，0.1 mmol)與 1-苯基乙胺(0.02 mL，0.15 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(4 g)，用含 MeOH 之 DCM (1:0 至 19:1)洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺

基)-2-側氧基乙基)-N5-(1-苯基乙基)-1H-吲唑-3,5-二甲醯胺(**175a**) (49 mg，81%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 9.02 (d, J = 3.6 Hz)及 8.99 (d, J = 3.8 Hz) (2d, 1H), 8.83 (t, J = 5.7 Hz)及 8.36 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.77 - 8.71 (m, 1H), 7.97 - 6.94 (m, 12H), 5.62 及 5.48 (2s, 2H), 5.29 - 5.09 (m, 1H), 4.62 - 4.49 及 4.28 - 4.21 (2m, 1H), 4.46 (d, J = 5.6 Hz)及 4.31 (d, J = 5.9 Hz) (2d, 2H), 4.18 及 3.83 (2s, 2H), 1.55 - 1.46 (m, 3H), 1.23 (d, J = 6.3 Hz)及 0.99 (d, J = 6.9 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, -121.73；MS (ES$^+$): 607.7 (M+1)及 629.7 (M+Na); MS (ES-): 641.6 及 643.6 (M+Cl)。

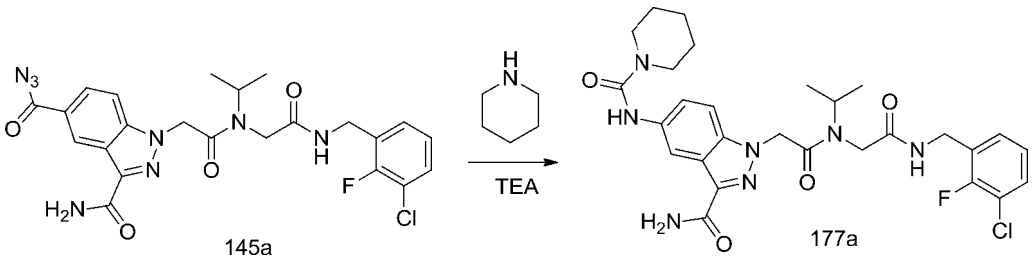
流程 176



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N5-(嘧啶-5-基)-1H-吲唑-3,5-二甲醯胺(**176a**)

【0553】 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(**144a**) (50 mg，0.1 mmol)與嘧啶-5-胺(15 mg，0.15 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(4 g)，用含 MeOH 之 DCM (1:0 至 9:1)洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N5-(嘧啶-5-基)-1H-吲唑-3,5-二甲醯胺(**176a**) (10 mg，17%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 10.863 及 10.857 (2s, 1H), 9.213 及 9.209 (2s, 2H), 8.941 及 8.938 (2s, 1H), 8.93 - 8.82 (m, 2H), 8.49 - 6.91 (m, 7H), 5.67 及 5.53 (2s, 2H), 4.66 - 4.50 及 4.29 - 4.22 (2m, 1H), 4.47 (d, J = 5.5 Hz)及 4.32 (d, J = 6.0 Hz) (2d, 2H), 4.20 及 3.85 (2s, 2H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz)及 1.00 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.21, -121.70；MS (ES+): 581.6 (M+1); 603.6 (M+Na)。

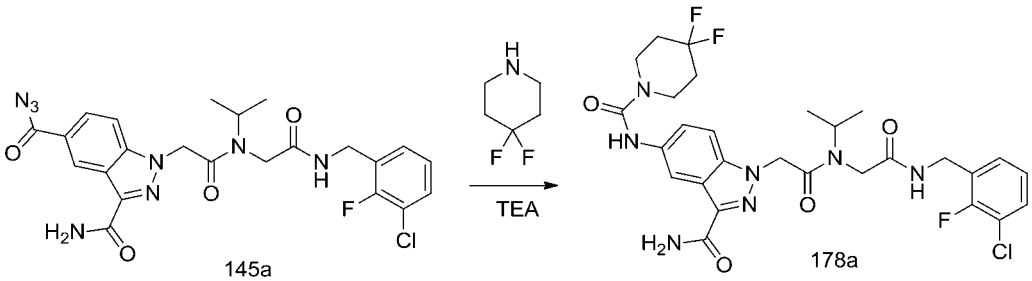
流程 177



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(哌啶-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**177a**)

【0554】 含 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**145a**) (420 mg，0.79 mmol)之甲苯(15 mL)與哌啶(135 mg，1.59 mmol)使用 TEA (0.44 mL，3.18 mmol)作為鹼根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式反應，在處理及藉由管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(哌啶-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**177a**) (179 mg，0.31 mmol，39%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (t, J = 5.7 Hz)及 8.37 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.22 - 8.15 (m, 1H), 7.66 - 7.06 (m, 7H), 5.53 及 5.40 (2s, 2H), 4.63 - 4.23 (m, 3H), 4.17 及 3.83 (2s, 2H), 3.48 - 3.39 (m, 4H), 1.65 - 1.42 (m, 6H), 1.21 (d, J = 6.5 Hz)及 0.99 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, -121.78；MS (ES+) 586.6 (M+1); MS (ES-) 584.5 (M-1)。

流程 178

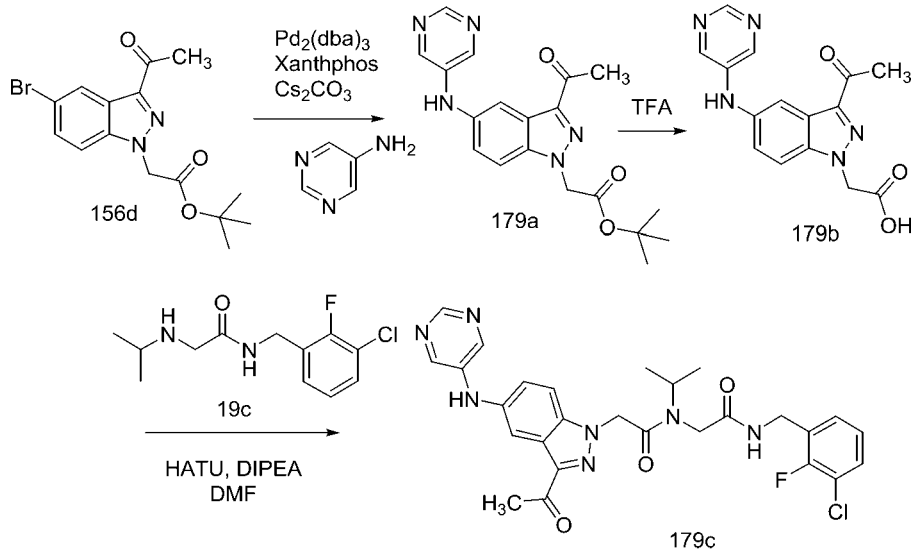


製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(4,4-二氟哌啶-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**178a**)

【0555】 含 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**145a**) (150 mg，0.28 mmol)之甲苯(10 mL)與 4,4-二氟哌啶鹽酸鹽(134 mg，0.85 mmol)使用 TEA (0.16 mL，

1.13 mmol)作為鹼根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式反應，在處理及藉由管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(4,4-二氟哌啶-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**178a**) (43 mg，0.069 mmol，24%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 - 8.32 (m, 2H), 8.23 - 8.14 (m, 1H), 7.66 - 7.06 (m, 7H), 5.53 及 5.40 (2s, 2H), 4.62 - 4.23 (m, 3H), 4.17 及 3.83 (2s, 2H), 3.66 - 3.56 (m, 4H), 2.09 - 1.87 (m, 4H), 1.21 (d, J = 6.5 Hz)及 0.99 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -95.19, -121.22, -121.78；MS (ES+): 622.6 (M+1); MS (ES-): 620.5 (M-1)。

流程 179



製備 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**179c**)

步驟 1：製備 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**179a**)

【0556】 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**156d**) (1.0 g，2.83 mmol)與嘧啶-5-胺(0.539 g，5.66 mmol)根據流程 97 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(40 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 20%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**179a**) (720 mg，1.96 mmol，69%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.93 - 7.88 (m, 1H), 7.72 (dd, J =

9.0, 0.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)；MS (ES+): 368.5 (M+1), 390.5 (M+Na); MS (ES-): 366.5 (M-1), 402.4 (M+Cl)。

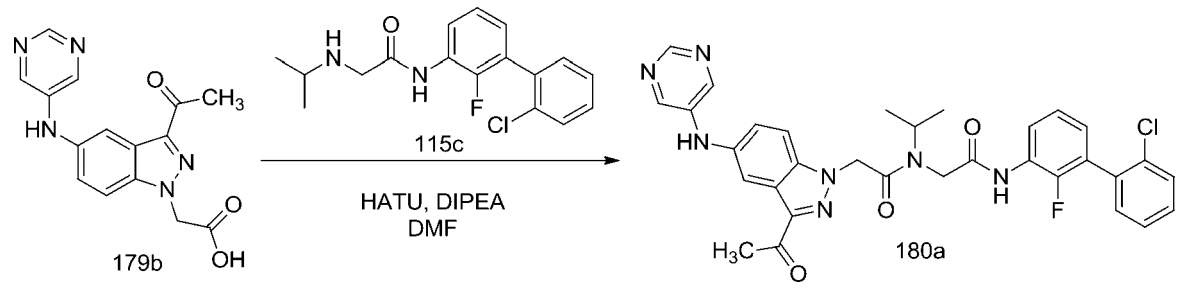
步驟 2：製備 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**179b**)

【0557】 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**179a**) (700 mg，1.91 mmol)與 TFA (1.47 mL，19.05 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及用 30% EtOAc-己烷(10 mL)濕磨後得到呈灰白色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**179b**) (400 mg，1.35 mmol，99%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.37 (s, 1H, D_2O 可交換), 8.74 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.90 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 9.0, 0.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 2.59 (s, 3H)；MS (ES+): 312.4 (M+1), 334.4 (M+Na), MS (ES-): 310.4 (M-1)。

步驟 3：製備 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**179c**)

【0558】 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**179b**) (70 mg，0.23 mmol)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**19c**) (58 mg，0.23 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[矽膠(12 g)，用含 DMA-80 之 DCM 0-20%洗提]純化後得到呈極淺橙色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**179c**) (105 mg，0.19 mmol，85%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 及 8.36 (2t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.65 及 8.64 (2s, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.908 及 7.902 (2s, 1H), 7.70 - 7.00 (m, 5H), 5.67 及 5.51 (2s, 2H), 4.63 - 4.52 及 4.33 - 4.20 (2m, 1H), 4.47 及 4.33 (2d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.18 及 3.85 (2s, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.25 及 1.00 (2d, J = 6.8 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.21, -121.72；MS (ES+): 552.6 (M+1); MS (ES-): 586.5, 588.5 (M+Cl)。

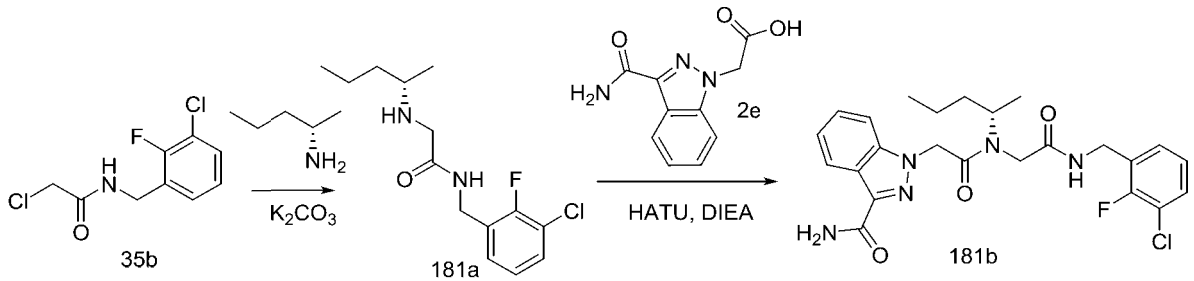
流程 180



製備 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**180a**)

【0559】 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**179b**) (70 mg，0.23 mmol)與 N-(2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**115c**) (72 mg，0.23 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[矽膠(12 g)，用含 DMA-80 之 DCM 0-20%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**180a**) (61 mg，0.099 mmol，44%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.27 及 9.76 (2s, 1H), 8.73 及 8.72 (2s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.55 及 8.54 (2s, 2H), 8.11 及 7.95 (2t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.90 及 7.89 (2d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.68 - 7.00 (m, 6H), 5.73 及 5.55 (2s, 2H), 4.73 - 4.57 及 4.40 - 4.26 (2m, 1H), 4.47 及 4.09 (2s, 2H), 2.59 及 2.58 (2s, 3H), 1.28 及 1.07 (2d, J = 6.8 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -126.81, -126.96；MS (ES+): 614.6 (M+1); MS (ES-): 648.6 (M+Cl)。

流程 181



製備(S)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(戊-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**181b**)

步驟 1：製備(S)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(戊-2-基胺基)乙醯胺(**181a**)

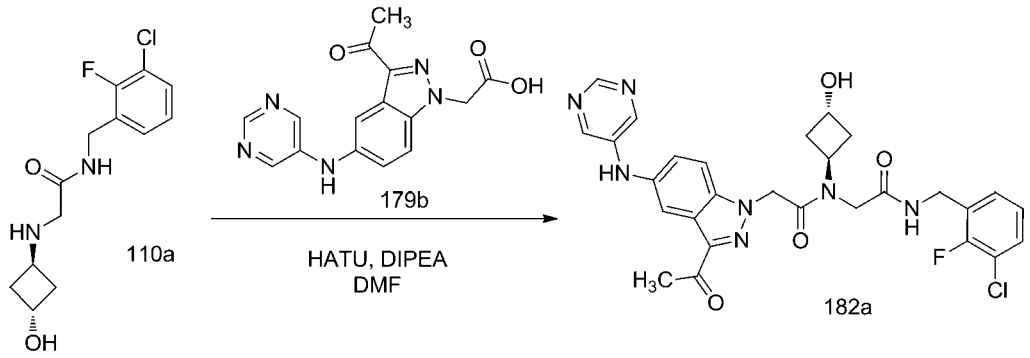
【0560】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (267 mg，1.13 mmol)與(S)-戊-2-胺鹽酸鹽(350 mg，2.83 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，

在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈無色油狀之(S)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(戊-2-基胺基)乙醯胺(**181a**) (112 mg，0.39 mmol，35%)；MS (ES+): 287.4, 289.4 (M+1, M+3); (ES-): 285.4。

步驟 2：製備(S)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(戊-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**181b**)

【0561】 (S)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(戊-2-基胺基)乙醯胺(**181a**) (112 mg，0.39 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (94 mg，0.43 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之(S)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(戊-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**181b**) (141 mg，0.29 mmol，74%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 8.81 (t, J = 5.6 Hz)及 8.34 (t, J = 6.2 Hz) (2t, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 1H), 7.70 (bs, 1H), 7.59 - 7.04 (m, 7H), 5.63 - 5.40 (m, 2H), 4.56-3.70 (m, 5H), 1.62-0.58 (m, 10H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.19, -121.73；MS (ES+): 488.5 (M+1); MS (ES-): 486.5 (M-1)。

流程 182

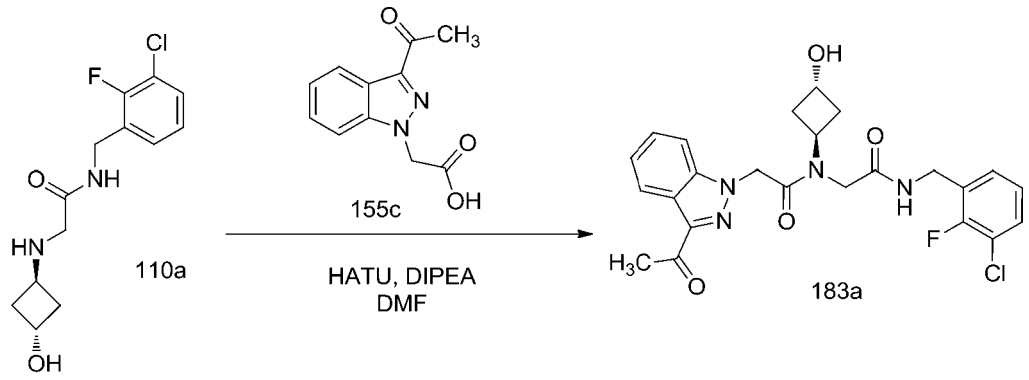


製備 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-((1r,3r)-3-羥基環丁基)乙醯胺(**182a**)

【0562】 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**179b**) (70 mg，0.23 mmol)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((反)-3-羥基環丁基)胺基)乙醯胺(**110a**) (64 mg，0.23 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[矽膠(12 g)，用含 DMA-80 之 DCM 0-50%洗提]純化後得到呈灰白色固體

狀之 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-((1r,3r)-3-羥基環丁基)乙醯胺(**182a**) (65 mg，0.11 mmol，50%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 8.87 及 8.43 (2t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.728 及 8.72 (2s, 1H), 8.657 及 8.65 (2s, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.90 及 7.89 (2s, 1H), 7.67 - 7.03 (m, 5H), 5.61 及 5.48 (2s, 2H), 5.10 及 5.02 (2d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.96 及 4.86 (2t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.47 及 4.34 (2d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.27 及 4.02 (2s, 2H), 4.24 - 4.09 (m, 1H), 2.587 及 2.58 (2s, 3H), 2.46 - 2.33 (m, 1H), 2.29 - 2.12 (m, 2H), 2.02 - 1.88 (m, 1H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ -121.22, -121.59；MS (ES+): 580.6 (M+1), 602.5 (M+Na); MS (ES-): 614.5 (M+Cl)。

流程 183

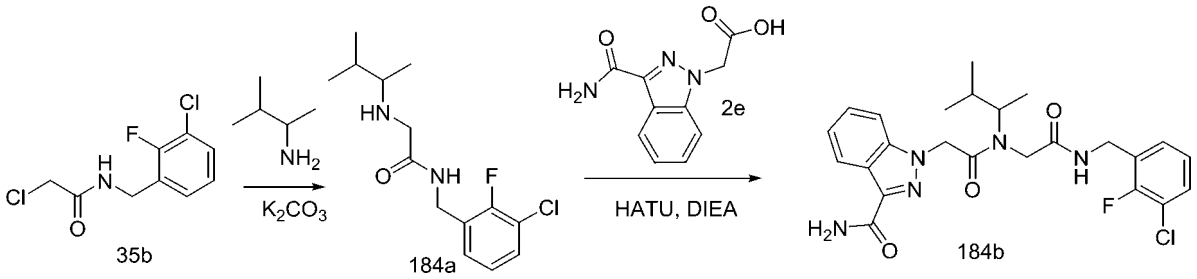


製備 2-(3-乙醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-((1r,3r)-3-羥基環丁基)乙醯胺(**183a**)

【0563】 2-(3-乙醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**155c**) (70 mg，0.32 mmol)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((反)-3-羥基環丁基)胺基)乙醯胺(**110a**) (92 mg，0.32 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[矽膠(12 g)，用含 DMA-80 之 DCM 0-40%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 2-(3-乙醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-((1r,3r)-3-羥基環丁基)乙醯胺(**183a**) (70 mg，0.14 mmol，45%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 8.87 及 8.42 (2t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.20 及 8.17 (2d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.72 - 6.99 (m, 6H), 5.63 及 5.50 (2s, 2H), 5.10 及 5.01 (2d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.98 - 4.80 (m, 1H), 4.47 及 4.33 (2d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.28 及 4.01 (2s, 2H) 4.24 - 4.09 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.46 - 2.34 (m, 1H), 2.29 - 2.13 (m, 2H), 2.00 - 1.88 (m, 1H)；

^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ -121.23, -121.63；MS (ES+): 487.5 (M+1): MS (ES-): 521.4 (M+Cl)。

流程 184



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(3-甲基丁-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**184b**)

步驟 1：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((3-甲基丁-2-基)胺基)乙醯胺(**184a**)

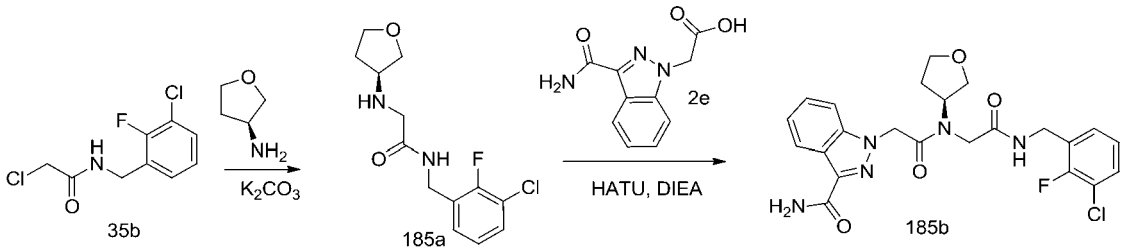
【0564】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (316 mg，1.34 mmol)與 3-甲基丁-2-胺(350 mg，4.02 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈無色油狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((3-甲基丁-2-基)胺基)乙醯胺(**184a**) (145 mg，0.51 mmol，38%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.46 (ddd, J = 7.9, 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 1H), 4.48 - 4.29 (m, 2H), 3.22 - 3.05 (m, 2H), 2.40 - 2.24 (m, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.68 - 1.53 (m, 1H), 0.86 - 0.77 (m, 9H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.62；MS (ES+): 287.4 (M+1); MS (ES-): 285.3 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(3-甲基丁-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1*H*-吲唑-3-甲醯胺(**184b**)

【0565】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((3-甲基丁-2-基)胺基)乙醯胺(**184a**) (145 mg，0.51 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (122 mg，0.56 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(3-甲基丁-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**184b**) (113 mg，0.23 mmol，46%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 8.81 (t, J = 5.7 Hz)及 8.34 (t, J = 6.0 Hz) (2t,

1H), 8.23 - 8.13 (m, 1H), 7.77 - 7.66 (m, 1H), 7.58 - 7.15 (m, 7H), 5.72 - 5.36 (m, 2H), 4.54 - 3.63 (m, 5H), 1.82 - 1.55 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.4 Hz)及 1.01 - 0.93 (m)及 0.84 (d, J = 6.5 Hz)及 0.74 (d, J = 6.5 Hz) (9H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.20, -121.80；MS (ES+) 488.5 (M+1); MS (ES-) 486.5 (M-1)。

流程 185



製備(S)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(四氫呋喃-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**185b**)

步驟 1：製備(S)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)乙醯胺(**185a**)

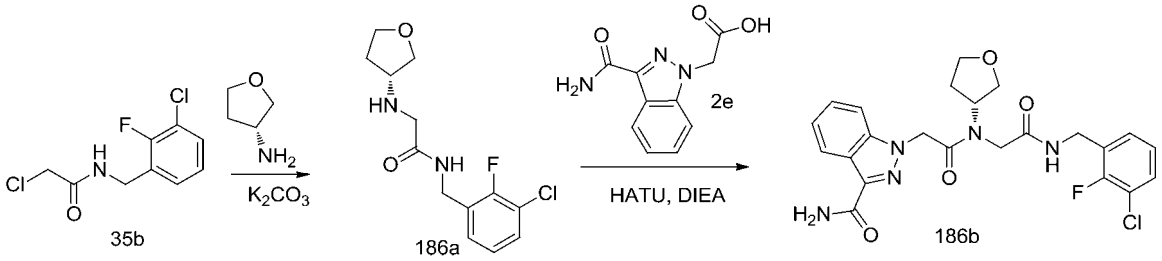
【0566】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (325 mg，1.38 mmol)與(S)-四氫呋喃-3-胺(300 mg，3.44 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈無色油狀之(S)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)乙醯胺(**185a**) (112 mg，0.39 mmol，28%)；MS (ES+): 287.4 (M+1), 309.3 (M+Na); MS (ES-): 285.3。

步驟 2：製備(S)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(四氫呋喃-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**185b**)

【0567】 (S)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)乙醯胺(**185a**) (112 mg，0.39 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (94 mg，0.43 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之(S)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(四氫呋喃-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**185b**) (103 mg，0.21 mmol，54%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 8.89 (t, J = 5.8 Hz)及 8.49 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 1H), 7.63 - 7.00 (m, 7H), 5.81-5.29 (m, 2H), 4.97 - 4.74 (m, 1H), 4.47 (d, J = 5.6 Hz)及 4.31 (d, J = 5.9 Hz) (2d, 2H), 4.25 (s)

及 4.00 - 3.43 (m) (s 及 m, 6H), 2.42-1.54 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.27, -121.73；MS (ES+): 488.5 (M+1); MS (ES-): 486.5 (M-1)。

流程 186



製備(R)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(四氫呋喃-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**186b**)

步驟 1：製備(R)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)乙醯胺(**186a**)

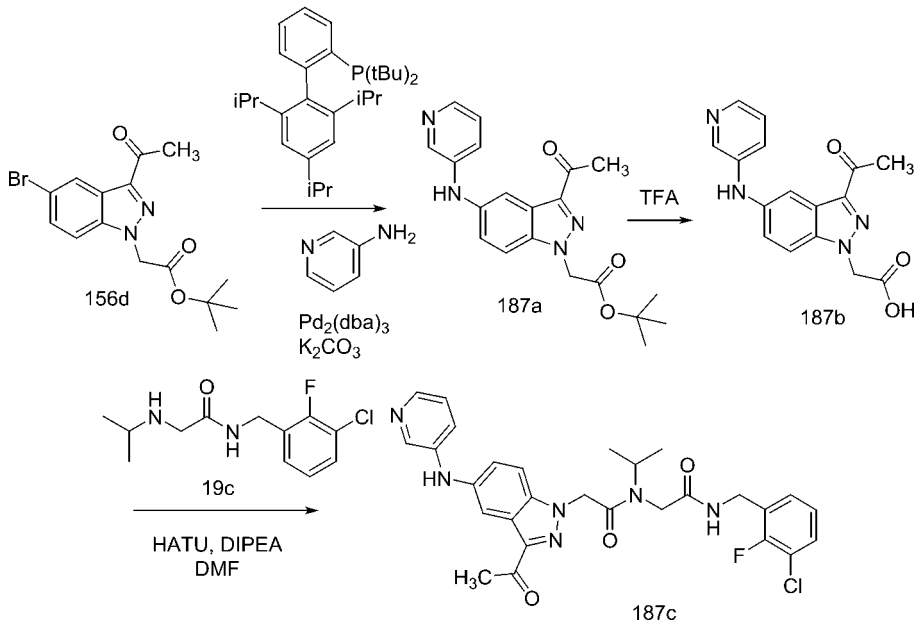
【0568】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (339 mg，1.44 mmol)與(R)-四氫呋喃-3-胺(250 mg，2.87 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈無色油狀之(R)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)乙醯胺(**186a**) (109 mg，0.38 mmol，27%)；MS (ES+): 287.4 (M+1), 309.3 (M+Na); MS (ES-): 285.3。

步驟 2：製備(R)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(四氫呋喃-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**186b**)

【0569】 (R)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)乙醯胺(**186a**) (109 mg，0.38 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (92 mg，0.42 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之(R)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(四氫呋喃-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**186b**) (23 mg，0.047 mmol，12%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 - 8.43 (m, 1H), 8.23 - 8.13 (m, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 1H), 7.63-6.95 (m, 7H), 5.76 - 5.54 (m)及 5.40 (s) (2H), 5.00 - 4.73 (m, 1H), 4.47 (d, J = 5.5 Hz)及 4.32 (d, J = 5.9 Hz) (2d, 2H), 4.25 (s)及 4.02 - 3.51 (m) (6H), 2.16 - 1.61 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.28, -121.74；MS (ES+): 488.5 (M+1); MS

(ES-): 486.5 (M-1)。

流程 187



製備 2-(3-乙醯基-5-(吡啶-3-基胺基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**187c**)

步驟 1：製備 2-(3-乙醯基-5-(吡啶-3-基胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**187a**)

【0570】 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**156d**) (935 mg，2.65 mmol)與吡啶-3-胺(0.498 g，5.29 mmol)使用碳酸鉀(732 mg，5.29 mmol)、二第三丁基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(135 mg，0.32 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (145 mg，0.16 mmol)根據流程 97 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(40 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 50 洗提]純化後得到呈黃色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(吡啶-3-基胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**187a**) (722 mg，1.97 mmol，74%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.41 (m, 1H), 7.38 - 7.22 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)；MS (ES+): 367.5 (M+1), 389.5 (M+Na); MS (ES-): 365.4 (M-1)。

步驟 2：製備 2-(3-乙醯基-5-(吡啶-3-基胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**187b**)

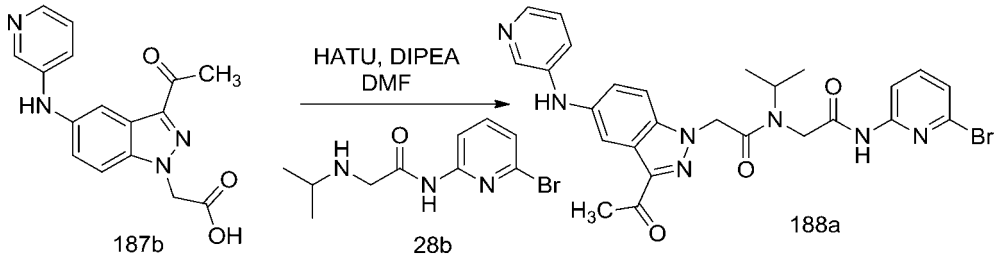
【0571】 2-(3-乙醯基-5-(吡啶-3-基胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**187a**) (115 mg，0.31 mmol)與 TFA (0.73 mL，9.42 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中

所報導之程式反應，在處理及用己烷(10 mL)濕磨後得到呈黃色固體狀且呈 TFA 加合物形式之 2-(3-乙醯基-5-(吡啶-3-基胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**187b**) (129 mg，0.3 mmol，97%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.44 (bs, 1H, D_2O 可交換), 9.34 (s, 1H, D_2O 可交換), 8.41 (s, 1H), 8.24 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.05 - 7.92 (m, 2H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 2.61 (s, 3H)；MS (ES+): 311.4 (M+1); MS (ES-): 619.5 (2M-1)。

步驟 3：製備 2-(3-乙醯基-5-(吡啶-3-基胺基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**187c**)

【0572】 2-(3-乙醯基-5-(吡啶-3-基胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**187b**) (234 mg，0.754 mmol)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**19c**) (234 mg，0.91 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[矽膠(12 g)，用含 DMA-80 之 DCM 0-100%洗提]純化後得到呈黃色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(吡啶-3-基胺基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**187c**) (38 mg，0.069 mmol，9%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (t, J = 5.8 Hz)及 8.42 - 8.29 (m) (t 及 m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.10 - 8.00 (m, 1H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 - 6.99 (m, 6H), 5.66 及 5.49 (2s, 2H), 4.66 - 4.52 及 4.30 - 4.22 (2m, 1H), 4.47 (d, J = 5.6 Hz)及 4.33 (d, J = 5.9 Hz) (2d, 2H), 4.18 及 3.86 (2s, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.5 Hz)及 1.01 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.21, -121.72；MS (ES+): 573.5, 575.5 (M+Na); MS (ES-): 549.4 (M-1)。

流程 188

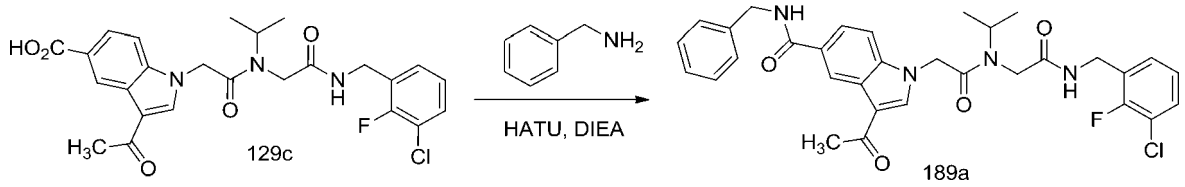


製備 2-(3-乙醯基-5-(吡啶-3-基胺基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**188a**)

【0573】 2-(3-乙醯基-5-(吡啶-3-基胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**187b**) (210

mg，0.68 mmol)與 N-(6-溴吡啶-2-基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**28b**) (221 mg，0.81 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[矽膠(24 g)，用含 DMA-80 之 DCM 0-100%洗提]純化後得到呈淺綠色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之 2-(3-乙醯基-5-(吡啶-3-基胺基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**188a**) (139 mg，0.25 mmol，36%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.21 及 10.82 (2s, 1H, D_2O 可交換), 8.53 及 8.51 (2s, 1H), 8.36 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 8.23 - 7.97 (m, 2H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz)及 7.86 (d, J = 2.1 Hz) (2d, 1H), 7.81 (t, J = 8.0 Hz)及 7.70 (t, J = 8.0 Hz) (2t, 1H), 7.61 (d, J = 3.4 Hz)及 7.58 (d, J = 3.4 Hz) (2d, 1H), 7.50 - 7.21 (m, 4H), 5.70 及 5.51 (2s, 2H), 4.71 - 4.57 及 4.38 - 4.26 (2m, 1H), 4.43 及 4.05 (2s, 2H), 2.59 及 2.58 (2s, 3H), 1.26 (d, J = 6.4 Hz)及 1.05 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；MS (ES+): 564.5 及 566.5 (M+1), 586.5 及 588.5 (M+Na); MS (ES-): 562.4 及 564.4 (M-1)。

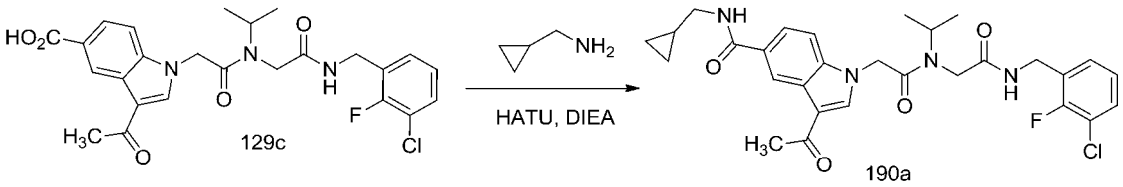
流程 189



製備 3-乙醯基-N-苯甲基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-甲醯胺(**189a**)

【0574】 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-甲酸(**129c**) (50 mg，0.1 mmol)與苯基甲胺(0.016 mL，0.15 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[矽膠(4 g)，用 $CHCl_3$/MeOH (1:0 至 19:1)洗提]純化後得到呈淺棕色固體狀之 3-乙醯基-N-苯甲基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-甲醯胺(**189a**) (47 mg，80%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 - 8.79 (m, 1H), 8.77 - 8.73 (m, 1H), 8.35 及 8.31 (2s, 1H), 7.82 - 6.93 (m, 11H), 5.40 及 5.21 (2s, 2H), 4.62 - 4.21 (m, 5H), 4.19 及 3.85 (2s, 2H), 2.46 及 2.45 (2s, 3H), 1.26 (d, J = 6.5 Hz)及 1.00 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.19, -121.80；MS (ES-): 589.9 及 591.6 (M-1), 625.5 及 627.6 (M+Cl)。

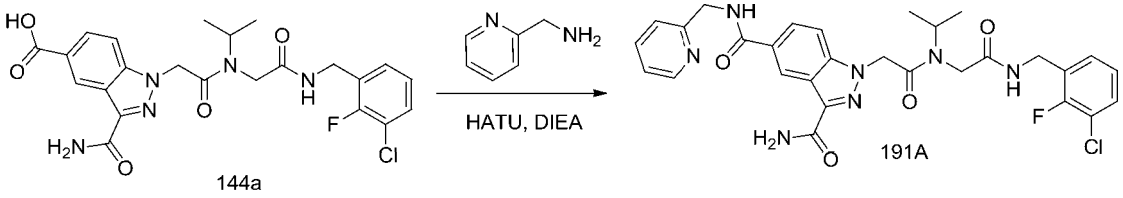
流程 190



製備 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-(環丙基甲基)-1H-吲哚-5-甲醯胺(**190a**)

【0575】 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-甲酸(**129c**) (50 mg，0.1 mmol)與環丙基甲胺(0.013 mL，0.149 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[矽膠(4 g)，用 $CHCl_3$/MeOH (1:0 至 19:1)洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-(環丙基甲基)-1H-吲哚-5-甲醯胺(**190a**) (39 mg，71%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 8.89 - 8.48 (m, 2H), 8.34 及 8.30 (2s, 1H), 7.79 - 6.91 (m, 6H), 5.39 及 5.20 (2s, 2H), 4.65 - 4.51 及 4.29 - 4.20 (2m, 1H), 4.48 (d, J = 5.5 Hz)及 4.33 (d, J = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.19 及 3.85 (2s, 2H), 3.16 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.46 及 2.45 (2s, 3H), 1.26 (d, J = 6.5 Hz)及 1.00 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H), 1.12 - 1.01 (m, 1H), 0.48 - 0.38 (m, 2H), 0.29 - 0.19 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.19, -121.79；MS (ES+): 555.6 (M+1)及 577.6 (M+Na), MS (ES-): 589.6 及 591.5 (M+Cl)。

流程 191

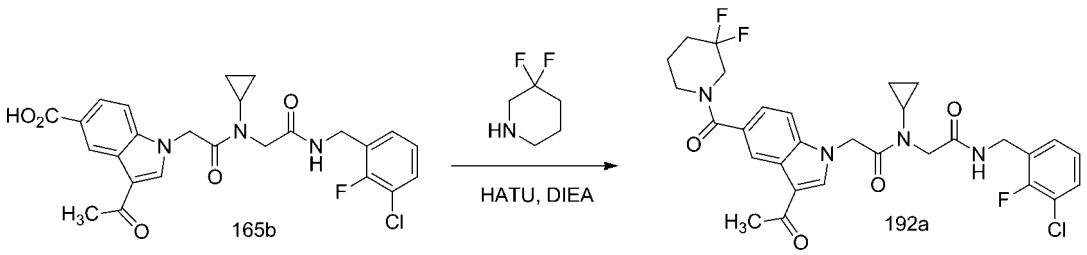


製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N5-(吡啶-2-基甲基)-1H-吲唑-3,5-二甲醯胺(**191a**)

【0576】 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(**144a**) (50 mg，0.1 mmol)與吡啶-2-基甲胺(0.015 mL，0.15 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(4 g)，用含 MeOH 之 DCM (1:0 至 9:1)洗提]純化後

得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N5-(吡啶-2-基甲基)-1H-吲唑-3,5-二甲醯胺(**191a**) (27 mg，46%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 9.28 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.84 (t, J = 5.7 Hz)及 8.37 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.81 - 8.78 (m, 1H), 8.55 - 8.50 (m, 1H), 8.01 - 7.90 (m, 1H), 7.86 - 7.73 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8.9 Hz)及 7.62 (d, J = 8.8 Hz) (2d, 1H), 7.55 - 6.94 (m, 6H), 5.64 及 5.50 (2s, 2H), 4.60 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.58 - 4.49 及 4.29 - 4.21 (2m, 1H), 4.46 (d, J = 5.6 Hz)及 4.31 (d, J = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.19 及 3.84 (2s, 2H), 1.23 (d, J = 6.3 Hz)及 0.99 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, -121.73；MS (ES+): 594.6 及 596.6 (M+1); 628.5 及 630.6 (M+Na)。

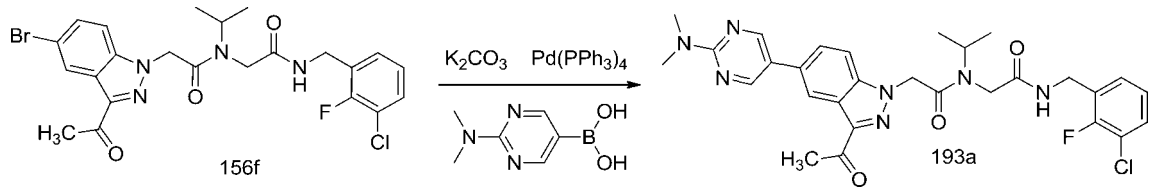
流程 192



製備 2-(3-乙醯基-5-(3,3-二氟哌啶-1-羰基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**192a**)

【0577】 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-甲酸(**165b**) (50 mg，0.1 mmol)與 3,3-二氟哌啶鹽酸鹽(24 mg，0.15 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(4 g)，用含 MeOH 之 DCM (1:0 至 19:1)洗提]純化後得到呈白色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(3,3-二氟哌啶-1-羰基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**192a**) (39 mg，65%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.45 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.16 (m, 2H), 7.09 (td, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.96 - 3.42 (m, 4H), 3.17 - 3.04 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.20 - 1.98 (m, 2H), 1.70 (bs, 2H), 1.05 - 0.82 (m, 4H)；MS (ES+): 603.6 (M+1); MS (ES-): 601.6 (M-1), 637.6, 639.6 (M+Cl)。

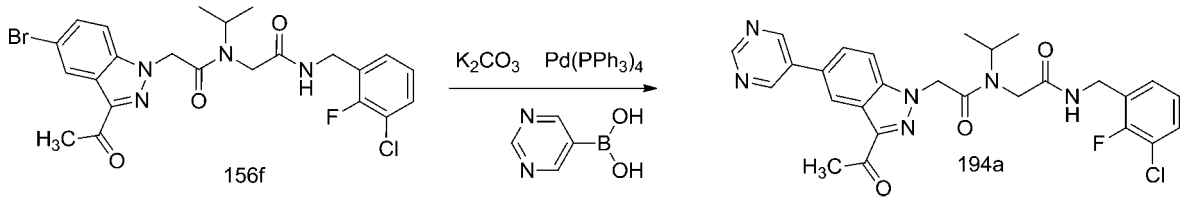
流程 193



製備 2-(3-乙醯基-5-(2-(二甲基胺基)嘧啶-5-基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**193a**)

【0578】 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**156f**) (150 mg，0.28 mmol)與 2-(二甲基胺基)嘧啶-5-基硼酸(47 mg，0.28 mmol)根據流程 100 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 20%洗提]純化後得到呈白色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之 2-(3-乙醯基-5-(2-(二甲基胺基)嘧啶-5-基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**193a**) (50 mg，0.093 mmol，33%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 8.84 及 8.36 (2t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.31 - 8.26 (m, 1H), 7.82 - 6.92 (m, 5H), 5.73 及 5.55 (2s, 2H), 4.64 - 4.51 及 4.30 - 4.22 (2m, 1H), 4.48 及 4.32 (2d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.19 及 3.85 (2s, 2H), 3.199 及 3.19 (2s, 6H), 2.63 (s, 3H), 1.25 及 1.00 (2d, J = 6.7 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ -121.20, -121.74；MS (ES+): 580.6 (M+1), MS (ES-): 614.5 (M+Cl)。

流程 194

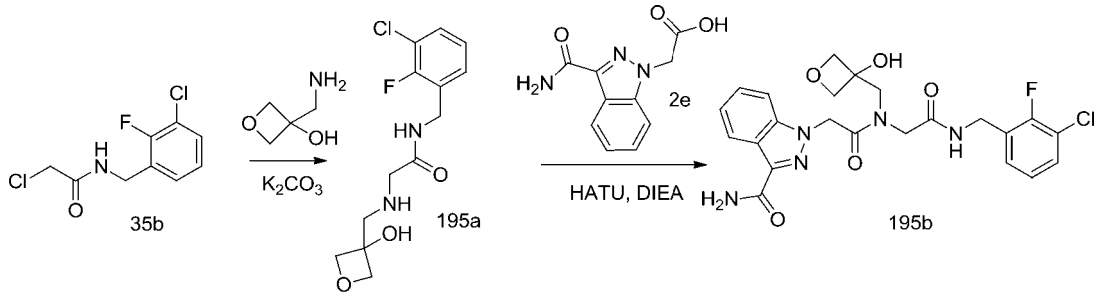


製備 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**194a**)

【0579】 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**156f**) (150 mg，0.28 mmol)與嘧啶-5-基硼酸(0.035 g，0.28 mmol)根據流程 100 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 20%洗提]純化後得到呈白色固體

狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**194a**) (98 mg，0.18 mmol，65%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 9.228 及 9.22 (2s, 1H), 9.187 及 9.18 (2s, 2H), 8.85 及 8.36 (2t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.51 - 8.44 (m, 1H), 7.97 - 7.75 (m, 2H), 7.57 - 6.96 (m, 3H), 5.77 及 5.59 (2s, 2H), 4.65 - 4.52 及 4.30 - 4.17 (2m, 1H), 4.48 及 4.32 (2d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.20 及 3.86 (2s, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.27 及 1.01 (2d, J = 6.8 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ -121.20, -121.74；MS (ES+): 537.5 (M+1), 559.6 (M+Na); MS (ES-): 571.5 (M+Cl)。

流程 195



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((3-羥基氧雜環丁烷-3-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**195b**)

步驟 1：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((2-(3-羥基氧雜環丁烷-3-基)乙基)胺基)乙醯胺(**195a**)

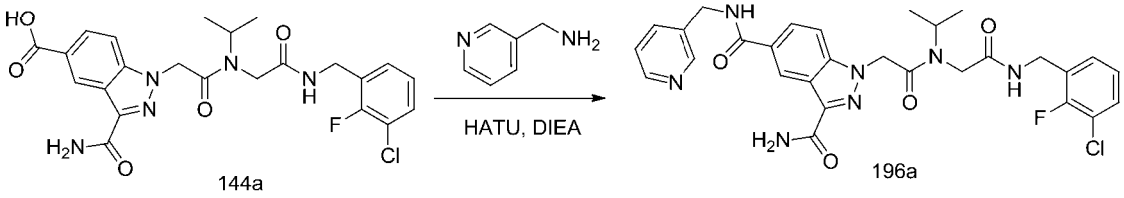
【0580】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (410 mg，1.74 mmol)與 3-(胺基甲基)氧雜環丁烷-3-醇(269 mg，2.61 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈油狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((3-羥基氧雜環丁烷-3-基)甲基胺基)乙醯胺(**195a**) (250 mg，0.83 mmol，48%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中；MS (ES+) 303.4 (M+1); (ES-) 301.3 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((3-羥基氧雜環丁烷-3-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**195b**)

【0581】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((2-(3-羥基氧雜環丁烷-3-基)乙基)胺基)乙醯胺(**195a**) (250 mg，0.83 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (181 mg，0.83 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管

柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 MeOH 之 DCM 0 至 50%洗提]純化後得到呈白色固體狀且呈旋轉異構體之混合物形式之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((3-羥基氧雜環丁烷-3-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**195b**) (85 mg，0.17 mmol，20%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (t, J = 5.7 Hz)及 8.58 (t, J = 5.8 Hz) (2t, 1H, D_2O 可交換), 8.21 - 8.16 (m, 1H), 7.74 及 7.71 (2s, 1H), 7.59 - 7.02 (m, 7H), 6.52 及 6.05 (2s, 1H, D_2O 可交換), 5.63 及 5.45 (2s, 2H), 4.61 - 4.29 (m, 8H), 4.04 及 3.94 (2s, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.39, -121.56；MS (ES+): 526.5 (M+Na); MS (ES-): 502.4 (M-1)。

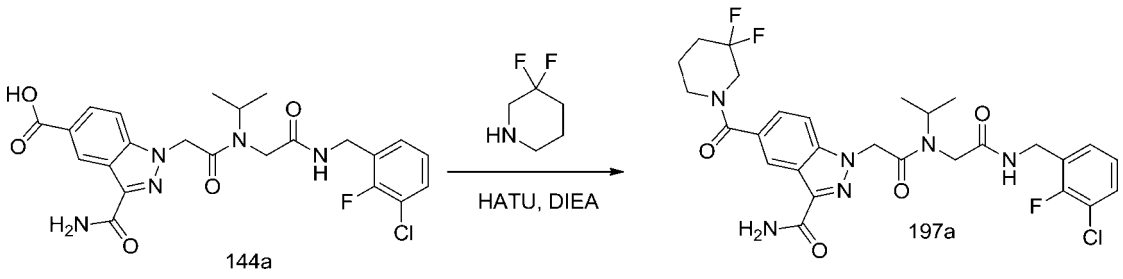
流程 196



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N5-(吡啶-3-基甲基)-1H-吲唑-3,5-二甲醯胺(**196a**)

【0582】 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(**144a**) (50 mg，0.1 mmol)與吡啶-3-基甲胺(0.015 mL，0.15 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(4 g)，用含 MeOH 之 DCM (1:0 至 9:1)洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N5-(吡啶-3-基甲基)-1H-吲唑-3,5-二甲醯胺(**196a**) (32 mg，54%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 9.30 - 9.21 (m, 1H), 8.83 (t, J = 5.7 Hz)及 8.36 (t, J = 6.0 Hz) (2t, 1H) 8.78 - 8.74 (m, 1H), 8.61 - 8.55 (m, 1H), 8.46 (dt, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.98 - 6.94 (m, 9H), 5.63 及 5.49 (2s, 2H), 4.60 - 4.45 及 4.30 - 4.20 (2m, 1H), 4.53 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.46 (d, J = 5.6 Hz)及 4.31 (d, J = 5.9 Hz) (2d, 2H), 4.18 及 3.83 (2s, 2H), 1.23 (d, J = 6.3 Hz)及 0.99 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, -121.73；MS (ES+): 594.6 (M+1); MS (ES-): 628.6 及 630.6 (M+Cl)。

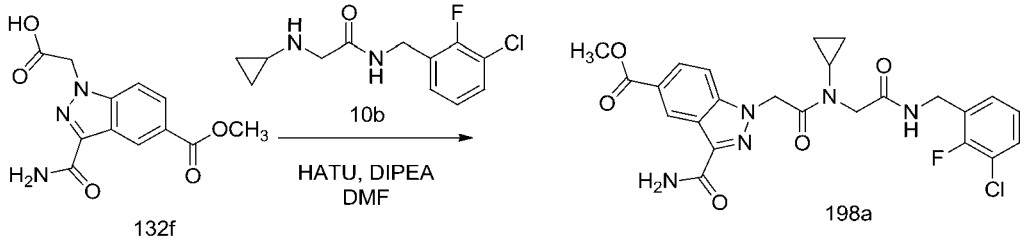
流程 197



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-羰基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**197a**)

【0583】 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(**144a**) (50 mg，0.1 mmol)與 3,3-二氟哌啶鹽酸鹽(24 mg，0.15 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(8 g)，用含 MeOH 之 DCM (1:0 至 19:1)洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-羰基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**197a**) (43 mg，71%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (t, J = 5.8 Hz)及 8.37 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.21 (bs, 1H), 7.82 及 7.80 (2s, 1H), 7.74 - 7.58 (m, 1H), 7.55 - 6.96 (m, 5H), 5.64 及 5.50 (2s, 2H), 4.63 - 4.49 及 4.29 - 4.21 2(m, 1H), 4.46 (d, J = 5.6 Hz)及 4.31 (d, J = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.18 及 3.84 (2s, 2H), 4.10 - 3.20 (m, 4H), 2.21 - 2.02 (m, 2H), 1.71 (bs, 2H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz)及 0.99 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；MS (ES+): 607.6 及 609.6 (M+1)。

流程 198

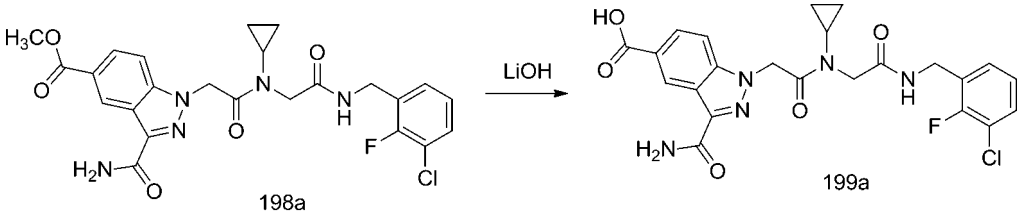


製備 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**198a**)

【0584】 2-(3-胺甲醯基-5-(甲氧基羰基)-1H-吲唑-1-基)乙酸 TFA 加合物(**132f**) (4.38 g，11.19 mmol)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**19c**) (3.22 g，12.54 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[二氧化矽(40 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 30%洗提]純化後得到呈白色

固體狀之 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**198a**) (4.23 g，8.20 mmol，73%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 - 8.84 (m, 1H), 8.50 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.14 - 3.01 (m, 1H), 1.06 - 0.97 (m, 2H), 0.96 - 0.86 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.56；MS (ES+) 516.4 (M+1); (ES-) 514.3 (M-1)。

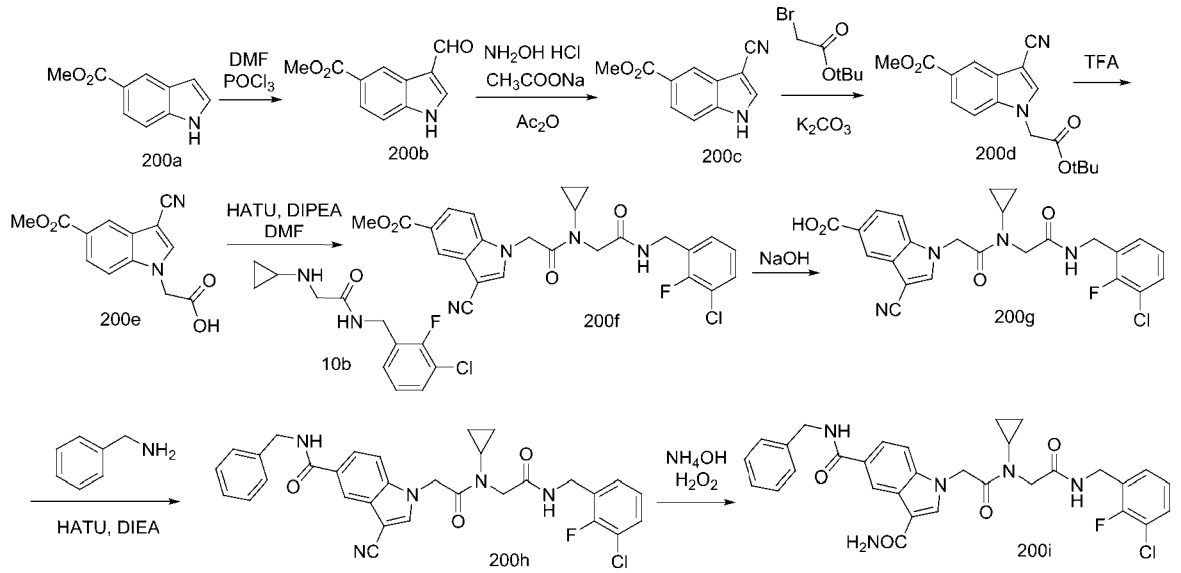
流程 199



製備 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(**199a**)

【0585】 含 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**198a**) (4.17 g，8.08 mmol)之 THF (50 mL)及水(50 mL)使用水合氫氧化鋰(2.37 g，56.6 mmol)於水(20 mL)中之溶液根據流程 29 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈白色固體狀之 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(**199a**) (4.06 g，8.09 mmol，100%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.84 (s, 1H), 8.89 - 8.81 (m, 1H), 8.56 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.12 - 2.99 (m, 1H), 1.11 - 0.98 (m, 2H), 0.98 - 0.84 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.58；MS (ES+): 502.5 (M+1); (ES-): 501.5 (M-1)。

流程 200



製備 N-苯甲基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-氰基-1H-吲哚-5-甲醯胺(**200i**)

步驟 1：製備 3-甲醯基-1H-吲哚-5-甲酸甲酯(**200b**)

【0586】 向冷卻至 0℃之 1H-吲哚-5-甲酸甲酯(**200a**) (4 g，22.83 mmol)於 DMF (36 mL)中之溶液中添加磷醯三氯(2.87 mL，31.1 mmol)且在室溫下攪拌 2 小時。用水(130 mL)淬滅反應混合物，回流 15 分鐘，冷卻至室溫且藉由過濾收集所獲得之固體，用水、己烷洗滌，在真空下乾燥，得到呈淺棕色固體狀之 3-甲醯基-1H-吲哚-5-甲酸甲酯(**200b**) (4.38 g，94%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.45 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.77 (dd, J = 1.7, 0.7 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H)；MS (ES+): 204.2 (M+1)。

步驟 2：製備 3-氰基-1H-吲哚-5-甲酸甲酯(**200c**)

【0587】 向 3-甲醯基-1H-吲哚-5-甲酸甲酯(**200b**) (1.02 g，5 mmol)、羥胺鹽酸鹽(556 mg，8 mmol)及乙酸鈉(451 mg，5.5 mmol)於乙酸(7.5 mL)中之溶液中添加乙酸酐(1.0 mL，10.6 mmol)且在回流下加熱 6.5 小時。用冰-水稀釋反應混合物，藉由過濾收集所分離之固體，用水洗滌，在真空下乾燥，得到呈棕色固體狀之 3-氰基-1H-吲哚-5-甲酸甲酯(**200c**) (856 mg，86%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.57 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 1.7, 0.7 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H)；MS (ES+): 223.3 (M+Na)。

步驟 3：製備 1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-3-氰基-1H-吲哚-5-甲酸甲酯(**200d**)

【0588】 3-氰基-1H-吲哚-5-甲酸甲酯(**200c**) (800 mg，4.0 mmol)與 2-溴乙酸第三丁酯(0.89 mL，5.99 mmol)根據流程 56 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理後得到 1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-3-氰基-1H-吲哚-5-甲酸甲酯(**200d**) (1.29 g，4 mmol)，其按原樣用於下一步驟；MS (ES^+): 337.4 (M+Na)。

步驟 4：製備 2-(3-氰基-5-(甲氧基羰基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**200e**)

【0589】 來自上述之 1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-3-氰基-1H-吲哚-5-甲酸甲酯(**200d**) (1.27 g)與 TFA (4.55 mL，59.1 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到 2-(3-氰基-5-(甲氧基羰基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**200e**)，其按原樣用於下一步驟中；MS (ES+): 281.3 (M+Na)。

步驟 5：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-氰基-1H-吲哚-5-甲酸甲酯(**200f**)

【0590】 2-(3-氰基-5-(甲氧基羰基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**200e**) (來自上述之粗物質，4 mmol)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**10b**) (1.21 g，4.73 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[二氧化矽(12 g)，用含己烷/10% MeOH 之 EtOAc (1:0 至 1:1)洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-氰基-1H-吲哚-5-甲酸甲酯(**200f**) (446 mg，23%產率，對於三個步驟)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 - 8.23 (m, 1H), 7.87 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.18 - 3.00 (m, 1H), 1.03 - 0.85 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.57；MS (ES+): 497.5 (M+1); MS (ES-): 495.5 及 497.5 (M-1)。

步驟 6：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-氰基-1H-吲哚-5-甲酸(**200g**)

【0591】 含 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-氰基-1H-吲哚-5-甲酸甲酯(**200f**) (429 mg，0.863 mmol)之 MeOH (30 mL)使用 2 N NaOH 水溶液(2.59 mL，5.18 mmol)根據流程 43 之步驟 4 中所報導之程式反應，在處理後得到呈灰白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲

基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-氰基-1H-吲哚-5-甲酸(**200g**) (371 mg，89%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.24 - 8.21 (m, 1H), 7.86 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.45 (td, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 7.09 (td, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.18 - 3.00 (m, 1H), 1.09 - 0.79 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.56；MS (ES-): 517.4 及 519.5 (M+Cl)。

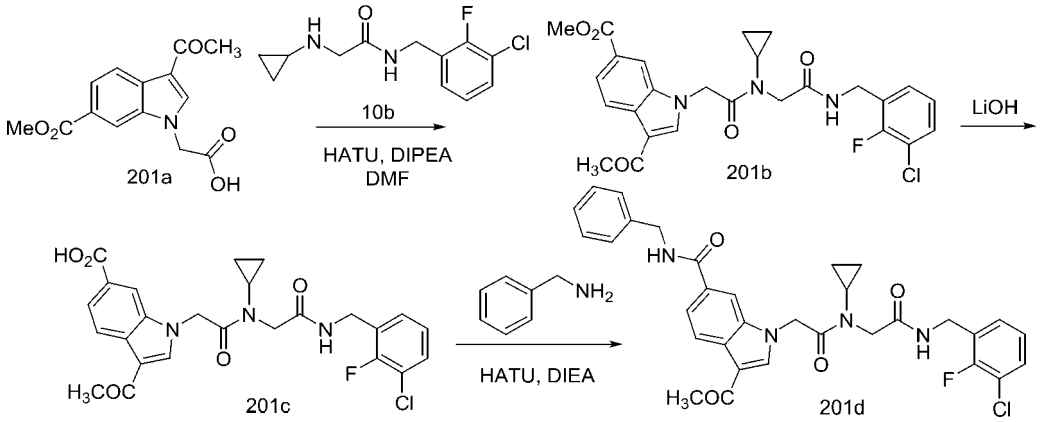
步驟 7：製備 N-苯甲基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-氰基-1H-吲哚-5-甲醯胺(**200h**)

【0592】 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-氰基-1H-吲哚-5-甲酸(**200g**) (100 mg，0.21 mmol)與苯基甲胺(0.034 mL，0.31 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[二氧化矽(12 g)，用 DCM/MeOH (1:0 至 19:1)洗提]純化後得到呈淺棕色膠狀之 N-苯甲基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-氰基-1H-吲哚-5-甲醯胺(**200h**)；MS (ES-): 606.6 (M+Cl)。

步驟 8：製備 N-苯甲基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-氰基-1H-吲哚-5-甲醯胺(**200i**)

【0593】 含 N-苯甲基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-氰基-1H-吲哚-5-甲醯胺(**200h**) (132 mg)之乙醇(4 mL)使用濃 NH_4OH (1.5 mL)及 H_2O_2 (35%水溶液，0.066 mL，0.74 mmol)根據流程 65 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(4 g)，用 DCM/MeOH (1:0 至 19:1)洗提]純化後得到呈白色固體狀之 N-苯甲基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-氰基-1H-吲哚-5-甲醯胺(**200i**) (56 mg，51%，對於兩個步驟)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.47 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.54 - 6.87 (m, 11H), 5.42 (s, 2H), 4.50 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.15 - 3.02 (m, 1H), 1.06 - 0.82 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.61；MS (ES+): 590.7 及 592.6 (M+1); MS (ES-): 624.5 及 626.6 (M+Cl)。

流程 201



製備 3-乙醯基-N-苯甲基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-6-甲醯胺(**201d**)

步驟 1：製備 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-6-甲酸甲酯(**201b**)

【0594】 2-(3-乙醯基-6-(甲氧基羰基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**201a**) TFA 加合物(10.77 g，27.7 mmol，根據 Altmann, Eva 等人在 PCT 國際申請案 WO 2012/093101 中所報導之程式製備)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**10b**) (7.10 g，27.7 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及用 EtOAc 濕磨粗物質後得到呈灰白色之 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-6-甲酸甲酯(**201b**) (8.17 g，57%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 - 8.43 (m, 2H), 8.27 (dd, J = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 1.5, 0.7 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 7.04 (td, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.35 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.20 - 3.05 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.08 - 0.80 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.72；MS (ES+): 514.5 及 516.5 (M+1)。

步驟 2：製備 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-6-甲酸(**201c**)

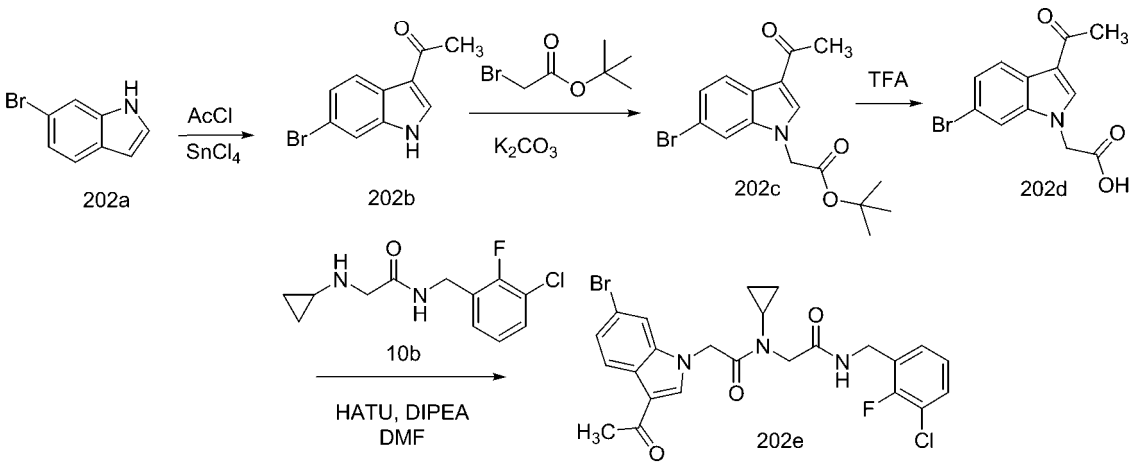
【0595】 含 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-6-甲酸甲酯(**201b**) (8 g，15.57 mmol)之 THF (100 mL)及 MeOH (100 mL)使用水合氫氧化鋰(4 g，93 mmol)於水(100 mL)中之溶液根據流程 129 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈淺棕色固體狀

之 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-6-甲酸(**201c**) (8.012 g)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.80 (s, 1H), 8.53 - 8.41 (m, 2H), 8.24 (dd, J = 8.4, 0.6 Hz, 1H), 8.15 - 8.11 (m, 1H), 7.81 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.45 (td, J = 7.7, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 7.08 (td, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.20 - 3.06 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.08 - 0.82 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.66；MS (ES+): 522.5 及 524.5 (M+Na)。

步驟 3：製備 3-乙醯基-N-苯甲基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-6-甲醯胺(**201d**)

【0596】 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-6-甲酸(**201c**) (50 mg，0.1 mmol)與苯基甲胺(0.017 mL，0.15 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[二氧化矽(4 g)，用 DCM/MeOH (1:0 至 19:1)洗提]純化後得到呈淺黃色固體狀之 3-乙醯基-N-苯甲基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-6-甲醯胺(**201d**) (31 mg，53%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.54 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.34 - 7.15 (m, 6H), 7.04 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.50 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.30 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.22-3.02 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.05 - 0.80 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.58；MS (ES+): 589.6 (M+1); MS (ES-): 623.5 及 625.5 (M+Cl)。

流程 202



製備 2-(3-乙醯基-6-溴-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**202e**)

步驟 1：製備 1-(6-溴-1H-吲哚-3-基)乙酮(**202b**)

【0597】 在 0℃下在惰性氛圍下向 6-溴-1H-吲哚(**202a**) (5 g，25.5 mmol)於甲苯(80 mL)中之溶液中添加乙醯氯(2.72 mL，38.3 mmol)，攪拌 10 分鐘，繼而逐滴添加含氯化錫(IV) (4.49 mL，38.3 mmol)之甲苯(20 mL)。在 0℃下在冰-水浴中攪拌反應混合物 3 小時且將粉色精細懸浮液傾倒至飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(600 mL)及 EtOAc (400 mL)之兩相層中。劇烈攪拌混合物 15 分鐘且經矽藻土襯墊過濾以移除無機雜質。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈白色固體狀之 1-(6-溴-1H-吲哚-3-基)乙酮(**202b**) (4.15 g，17.43 mmol，68%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.04 (s, 1H), 8.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.5, 0.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 1.8, 0.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H)；MS (ES+): 238.2, 240.2 (M+2); MS (ES-): 236.1, 238.1 (M-2)。

步驟 2：製備 2-(3-乙醯基-6-溴-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**202c**)

【0598】 1-(6-溴-1H-吲哚-3-基)乙酮(**202b**) (4 g，16.8 mmol)與 2-溴乙酸第三丁酯(4.97 mL，33.6 mmol)根據流程 56 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理及用 20% EtOAc-己烷(40 mL)濕磨粗物質後得到呈白色固體狀之 2-(3-乙醯基-6-溴-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**202c**) (4.49 g，12.75 mmol，76%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 8.5, 0.5 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 1.8, 0.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)；MS (ES+): 352.3, 354.3 (M+2), MS (ES-): 386.2, 388.2 (M+Cl)。

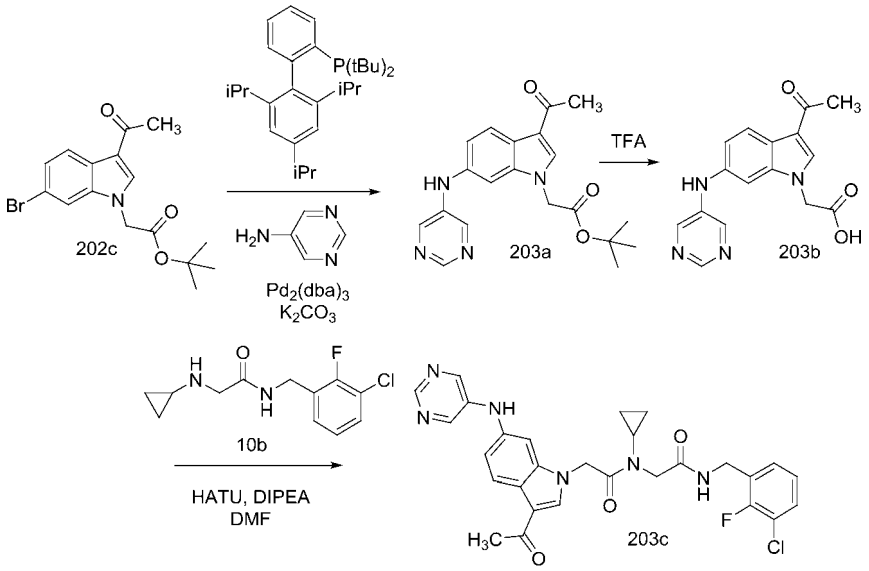
步驟 3：製備 2-(3-乙醯基-6-溴-1H-吲哚-1-基)乙酸(**202d**)

【0599】 2-(3-乙醯基-6-溴-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**202c**) (1.5 g，4.26 mmol)與 TFA (6.56 mL，85 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及用 20% EtOAc-己烷(10 mL)濕磨粗物質後得到呈灰白色固體狀之 2-(3-乙醯基-6-溴-1H-吲哚-1-基)乙酸(**202d**) TFA 加合物(1.25 g，4.22 mmol，99%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.26 (s, 1H, D_2O 可交換), 8.36 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 8.5, 0.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 1.8, 0.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.43 (s, 3H)；MS (ES+): 296.2, 298.3 (M+2); MS (ES-): 294.2, 296.2 (M-2)。

步驟 4：製備 2-(3-乙醯基-6-溴-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**202e**)

【0600】 2-(3-乙醯基-6-溴-1H-吲哚-1-基)乙酸(**202d**) (600 mg，2.03 mmol)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**10b**) (572 mg，2.23 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[矽膠(24 g)，用 DMA80 - DCM 0 至 20%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 2-(3-乙醯基-6-溴-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**202e**) (0.78 g，1.46 mmol，72%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.34 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.09 (td, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.35 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.16 - 3.04 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.05 - 0.96 (m, 2H), 0.95 - 0.85 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.66；MS (ES+) 534.4, 536.4 (M+1); MS (ES-): 570.3 (M+Cl)。

流程 203



製備 2-(3-乙醯基-6-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**203c**)

步驟 1：製備 2-(3-乙醯基-6-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**203a**)

【0601】 2-(3-乙醯基-6-溴-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**202c**) (1.0 g，2.84 mmol)與嘧啶-5-胺(351 mg，3.69 mmol)使用碳酸鉀(785 mg，5.68 mmol)、二第三丁基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(169 mg，0.4 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (182 mg，0.2 mmol)根據流程 97 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[矽膠(40 g)，用 DMA80 - DCM 0 至 20%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 2-(3-乙醯基-6-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**203a**) (72 mg，1.96 mmol，69%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.43 (s, 9H)；MS (ES+) 367.5 (M+1); MS (ES-): 365.4 (M-1)。

步驟 2：製備 2-(3-乙醯基-6-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**203b**)

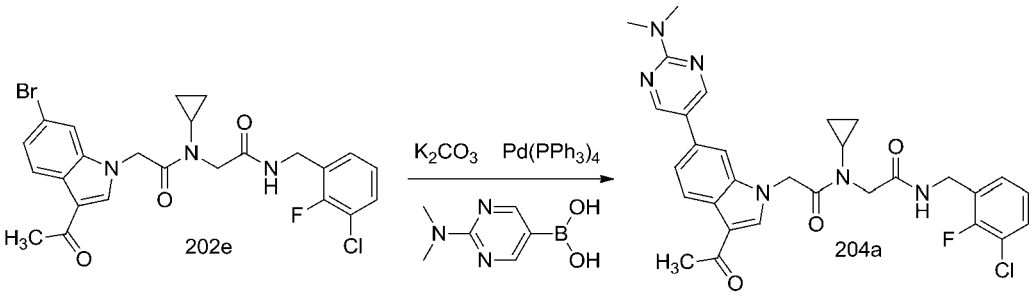
【0602】 2-(3-乙醯基-6-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**203a**) (530 mg，1.45 mmol)與 TFA (1.47 mL，19.05 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及用 30% EtOAc-己烷(10 mL)濕磨粗物質後得到呈橙色固體狀之 2-(3-乙醯基-6-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**203b**) TFA加合物(470 mg，1.11 mmol，77%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 1H),

8.55 (s, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 2.42 (s, 3H)。

步驟 3：製備 2-(3-乙醯基-6-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**203c**)

【0603】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**10b**) (66 mg，0.26 mmol)與 2-(3-乙醯基-6-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**203b**) (80 mg，0.26 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用 DMA80 - DCM 0 至 30%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 2-(3-乙醯基-6-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**203c**) (65 mg，0.12 mmol，46%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.51 (s, 2H), 8.44 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.43 (td, *J* = 7.7, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 7.14 - 6.98 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.31 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.12 - 2.98 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.01 - 0.94 (m, 2H), 0.94 - 0.86 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.62；MS (ES+): 549.5 (M+1), 571.5 (M+Na), MS (ES-): 547.5 (M-1)。

流程 204

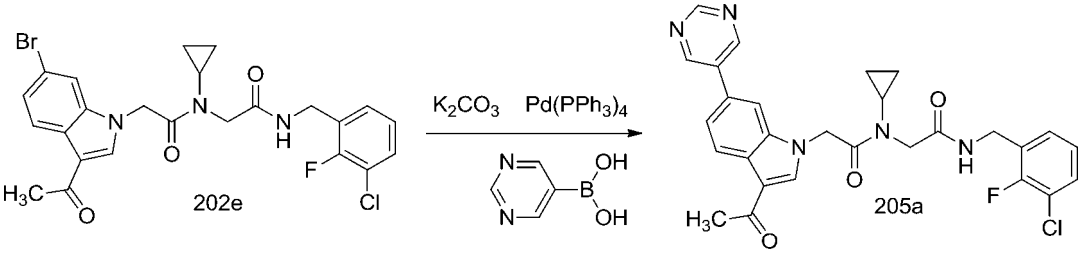


製備 2-(3-乙醯基-6-(2-(二甲基胺基)嘧啶-5-基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**204a**)

【0604】 2-(3-乙醯基-6-溴-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**202e**) (150 mg，0.28 mmol)與 2-(二甲基胺基)嘧啶-5-基硼酸(56 mg，0.34 mmol)根據流程 100 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 20%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 2-(3-乙醯基-6-(2-(二甲基胺基)嘧啶-5-基)-1H-吲哚-1-

基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**204a**) (85 mg，0.15 mmol，53%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 2H), 8.51 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (bs, 1H), 7.49 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 6.97-6.86 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.36 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.19 - 3.11 (m, 7H), 2.44 (s, 3H), 1.03 - 0.96 (m, 2H), 0.96 - 0.88 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.72；MS (ES+): 577.5 (M+1); MS (ES-): 611.4 (M+Cl)。

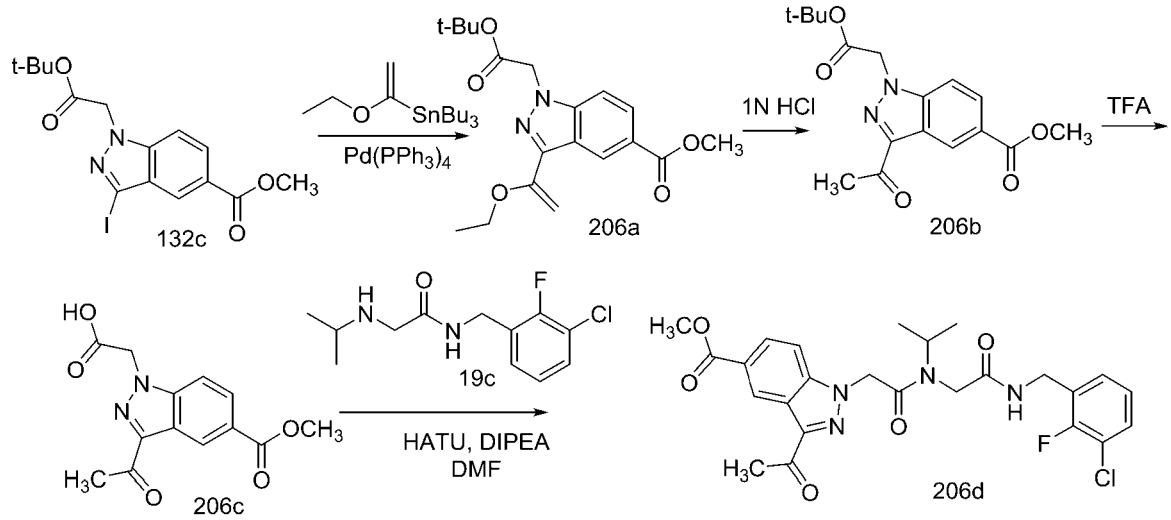
流程 205



製備 2-(3-乙醯基-6-(嘧啶-5-基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**205a**)

【0605】 2-(3-乙醯基-6-溴-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**202e**) (150 mg，0.28 mmol)與嘧啶-5-基硼酸(42 mg，0.34 mmol)根據流程 100 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 20%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 2-(3-乙醯基-6-(嘧啶-5-基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**205a**) (60 mg，0.11 mmol，40%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (s, 2H), 9.12 (s, 1H), 8.51 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (td, J = 7.7, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 1H), 6.88 (td, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.35 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.23 - 3.11 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.05 - 0.97 (m, 2H), 0.97 - 0.90 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.60；MS (ES+): 534.5 (M+1), MS (ES-): 532.4 (M-1), 568.4 (M+Cl)。

流程 206



製備 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**206d**)

步驟 1：製備 1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-3-(1-乙氧基乙烯基)-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**206a**)

【0606】 在氬氣氛圍下向 1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-3-碘-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**132c**) (9.2 g，22.10 mmol)於甲苯(75 mL)中之溶液中添加三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(9.98 g，27.6 mmol)、$Pd(Ph_3P)_4$ (2.55 g，2.210 mmol)且在 120 ℃下加熱 15 小時。冷卻反應混合物至室溫，用 EtOAc (200 mL)稀釋，經矽藻土襯墊過濾。用水、鹽水洗滌濾液，乾燥且在真空中濃縮。藉由層析[二氧化矽(40 g)，用含 EtOAc 之己烷 0 至 40%洗提]純化所獲得之殘餘物，得到呈黃色油狀之 1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-3-(1-乙氧基乙烯基)-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**206a**) (7.5 g，19.31 mmol，87%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (dd, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.9, 0.8 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.03 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.45 (m, 3H), 1.40 (s, 9H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H)；MS (ES+): 361.5 (M+1), 383.5 (M+Na); MS (ES-): 359.3 (M-1)。

步驟 2：製備 3-乙醯基-1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**206b**)

【0607】 向來自步驟 1 之 1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-3-(1-乙氧基乙烯基)-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**206a**)於 EtOAc (200 mL)中之溶液中添加 HCl (1 N，120 mL)且音波處理 10 分鐘。分離有機相，乾燥，在真空中濃縮，得到呈白色

固體狀之 3-乙醯基-1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**206b**) (6.2 g，18.65 mmol，84%產率，經 2 個步驟)，其未經進一步純化即用於下一步驟中；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (dd, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.9, 0.9 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)；**MS (ES$^+$)**, 355.4 (M+Na); 331.4 (M-1)。

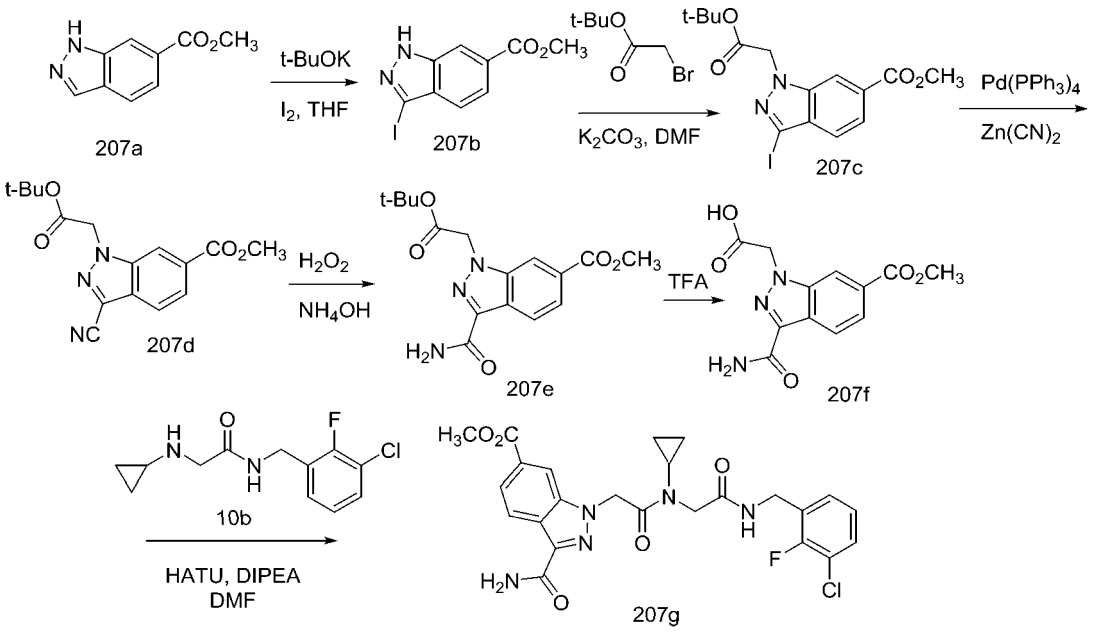
步驟 3：製備 2-(3-乙醯基-5-(甲氧基羰基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**206c**)

【0608】 3-乙醯基-1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**206b**) (6.1 g，18.35 mmol)與 TFA (7.07 mL，92 mmol)於 DCM (50 mL)中根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈灰白色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(甲氧基羰基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**206c**) (5.8 g，14.86 mmol，81%產率) TFA 鹽，其未經進一步純化即用於下一步驟中；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.00 (s, 1H), 8.83 (dd, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 8.08 - 7.99 (m, 1H), 7.91 (dd, J = 8.9, 0.8 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.65 (s, 3H)；MS (ES$^-$): 275.3 (M-1)。

步驟 4：製備 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**206d**)

【0609】 2-(3-乙醯基-5-(甲氧基羰基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**206c**) TFA 加合物(1.9 g，4.87 mmol)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**19c**) (1.51 g，5.84 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[二氧化矽(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**206d**) (2.24 g，4.33 mmol，89%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 - 8.29 (m, 2H), 8.04 (dd, J = 8.9, 1.7 Hz)及 7.97 (dd, J = 8.9, 1.7 Hz) (2dd, 1H), 7.77 (dd, J = 8.9, 0.8 Hz)及 7.70 (dd, J = 8.9, 0.8 Hz) (2dd, 1H), 7.56 - 6.95 (m, 3H), 5.76 及 5.59 (2s, 2H), 4.69 - 4.23 (m, 3H), 4.18 及 3.85 (2s, 2H), 3.913 及 3.908 (2s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.7 Hz)及 1.00 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.21, -121.72；MS (ES+): 517.5 (M+1), 539.5 (M+Na); MS (ES-): 515.5 (M-1)。

流程 207



製備 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-6-甲酸甲酯(**207g**)

步驟 1：製備 3-碘-1H-吲唑-6-甲酸甲酯(**207b**)

【0610】 根據流程 132 之步驟 1 中所報導之程式自 1H-吲唑-6-甲酸甲酯(15 g，85 mmol)製備化合物 3-碘-1H-吲唑-6-甲酸甲酯(**207b**)，得到呈白色固體狀之產物(22 g，72.8 mmol，86%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.82 (s, 1H, D_2O 可交換), 8.16 - 8.08 (m, 1H), 7.71 (dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H)；MS (ES+): 303.2 (M+1); MS (ES-): 301.2 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-3-碘-1H-吲唑-6-甲酸甲酯(**207c**)

【0611】 3-碘-1H-吲唑-6-甲酸甲酯(**207b**) (12 g，39.7 mmol)與 2-溴乙酸第三丁酯(11.62 g，59.6 mmol)根據流程 56 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理後得到呈灰白色固體狀之 1-(2-第三丁氧基-2-側氧基乙基)-3-碘-1*H*-吲唑-6-甲酸甲酯(**207c**) (11.7 g，28.1 mmol，71%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.40 (s, 9H)；MS (ES+): 439.4 (M+Na)。

步驟 3：製備 1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-3-氰基-1H-吲唑-6-甲酸甲酯(**207d**)

【0612】 將 1-(2-第三丁氧基-2-側氧基乙基)-3-碘-1H-吲唑-6-甲酸甲酯

(**207c**) (10.7 g，25.7 mmol)、鋅(0.336 g，5.14 mmol)、氰化鋅(3.62 g，30.8 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (1.883 g，2.06 mmol)、Xantphos (1.488 g，2.57 mmol)、TMEDA (0.776 mL，5.14 mmol)於 DMF (75 mL)中之混合物用氬氣吹掃 5 分鐘且在 100℃下加熱 6 小時。冷卻反應混合物至室溫，用 EtOAc (250 mL)稀釋，且在用 EtOAc (2 × 100 mL)沖洗下經矽藻土過濾。濃縮濾液至乾燥且用 MeOH (10 mL)濕磨殘餘物。藉由過濾收集所獲得之固體，用 MeOH (2 × 3 mL)洗滌，乾燥，得到呈白色固體狀之 1-(2-第三丁氧基-2-側氧基乙基)-3-氰基-1*H*-吲唑-6-甲酸甲酯(**207d**) (5.28 g，16.74 mmol，65.1%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.6, 1.3 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)；MS (ES+): 338.4 (M+Na); MS (ES-): 314.3 (M-1)。

步驟 4：製備 1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-6-甲酸甲酯(**207e**)

【0613】 含 1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-3-氰基-1H-吲唑-6-甲酸甲酯(**207d**) (5.18 g，16.42 mmol)之乙醇(50 mL)使用濃 NH_4OH (30 mL)及 H_2O_2 (35%水溶液，10.16 mL，99 mmol)根據流程 65 中所報導之程式反應，在處理後得到呈白色固體狀之 1-(2-第三丁氧基-2-側氧基乙基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-6-甲酸甲酯(**207e**) (3.4 g，10.18 mmol，62%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.30 (dd, *J* = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.90 - 7.81 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)；MS (ES+): 333.4 (M+1)。

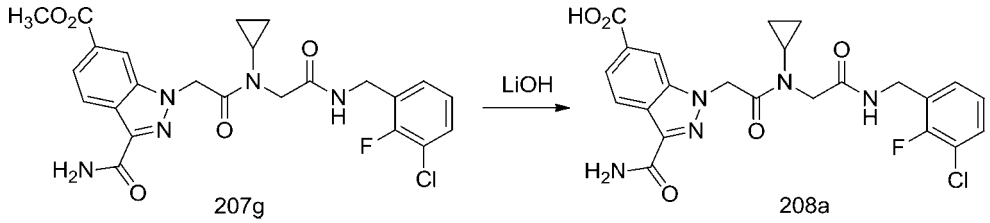
步驟 5：製備 2-(3-胺甲醯基-6-(甲氧基羰基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**207f**)

【0614】 1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**207e**) (3.3 g，9.9 mmol)與 TFA (3.81 mL，49.5 mmol)於 DCM (50 mL)中根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈白色固體狀之 2-(3-胺甲醯基-6-(甲氧基羰基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**207f**) TFA 鹽(2.8 g，7.16 mmol，72%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.37 (s, 1H), 8.47 - 8.41 (m, 1H), 8.35 - 8.24 (m, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.91 (s, 3H)；MS (ES+): 278.3 (M+1); MS (ES-): 276.2 (M-1)。

步驟 6：製備 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-6-甲酸甲酯(**207g**)

【0615】 2-(3-胺甲醯基-6-(甲氧基羰基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**207f**) TFA 加合物(1.82 g，4.65 mmol)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**10b**) (1.43 g，5.58 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[二氧化矽(40 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]純化後得到呈黃色固體狀之 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-6-甲酸甲酯(**207g**) (1.6 g，3.10 mmol，67%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.38 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 8.6, 1.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (ddd, J = 8.8, 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.21 (td, J = 7.3, 6.8, 1.7 Hz, 1H), 7.06 (td, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.17 - 3.04 (m, 1H), 1.07 - 0.99 (m, 2H), 0.97 - 0.88 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.65；MS (ES+): 538.5 (M+Na); (ES-): 514.4 (M-1)。

流程 208

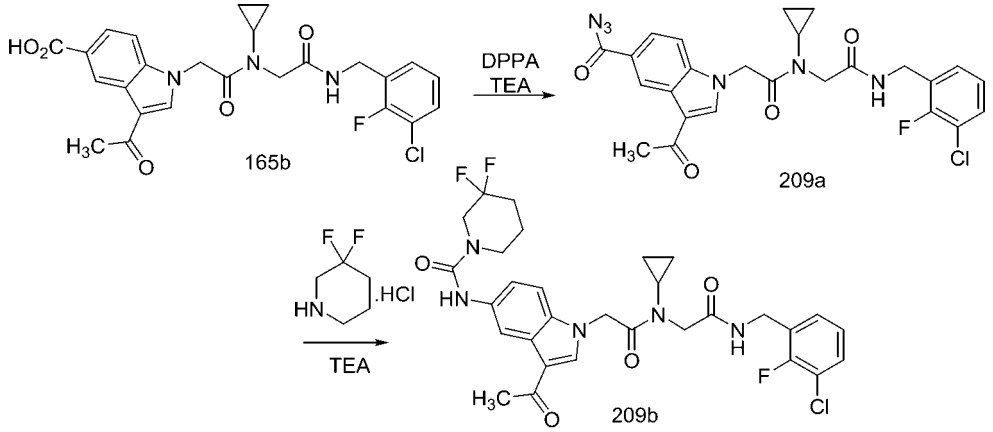


製備 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-6-甲酸(**208a**)

【0616】 含 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-6-甲酸甲酯(**207g**) (1.6 g，3.10 mmol)之 MeOH (25 mL)及水(25 mL)與水合氫氧化鋰(0.78 g，18.61 mmol)根據流程 129 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈灰白色固體狀之 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-6-甲酸(**208a**) (1.3 g，2.59 mmol，84%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.18 (s, 1H), 8.52 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 - 7.76 (m, 2H), 7.58 - 7.39 (m, 2H),

7.34 - 7.18 (m, 1H), 7.09 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.14 - 2.98 (m, 1H), 1.09 - 0.97 (m, 2H), 0.97 - 0.83 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.60；MS (ES+): 502.4 (M+1); MS (ES-) 500.4 (M-1)。

流程 209



製備 N-(3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-基)-3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺(**209b**)

步驟 1：製備 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-羰基疊氮化物(**209a**)

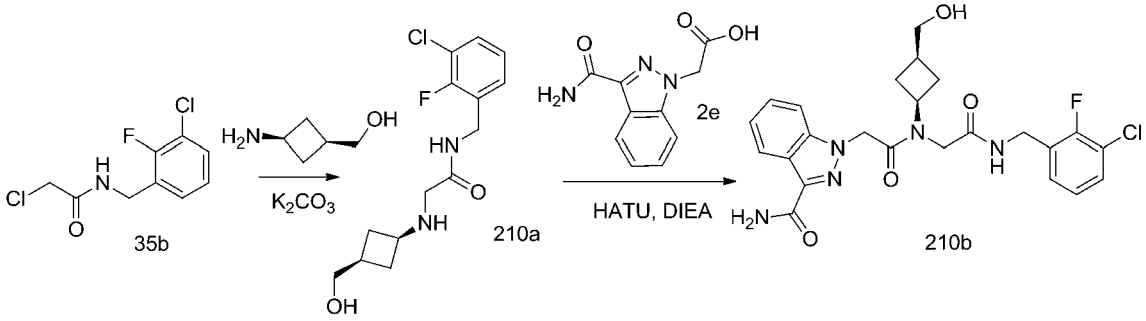
【0617】 根據流程 129 之步驟 3 中所報導之程式自 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-甲酸(**165b**) (1.8 g，3.60 mmol)製備化合物 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-羰基疊氮化物(**209a**)，得到產物；MS (ES-): 523.4 (M-1)。

步驟 2：製備 N-(3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-基)-3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺(**209b**)

【0618】 根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式自 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-羰基疊氮化物(**209a**) (200 mg，0.38 mmol)及 3,3-二氟哌啶鹽酸鹽(120 mg，0.76 mmol)使用 TEA (0.21 mL，1.51 mmol)作為鹼製備化合物(**209b**)，在處理及藉由管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]純化後得到白色固體(45 mg，0.073 mmol，19%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (s, 1H), 8.47 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 2H), 7.24 (t, *J* =

7.1 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.35 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.81 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.52 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.17 - 2.97 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.16 - 1.94 (m, 2H), 1.79 - 1.59 (m, 2H), 1.04 - 0.88 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -101.12, -121.63；MS (ES+): 618.6 (M+1); MS (ES-): 616.5 (M-1)。

流程 210



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((順)-3-(羥甲基)環丁基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**210b**)

步驟 1：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((順)-3-(羥甲基)環丁基)胺基)乙醯胺(**210a**)

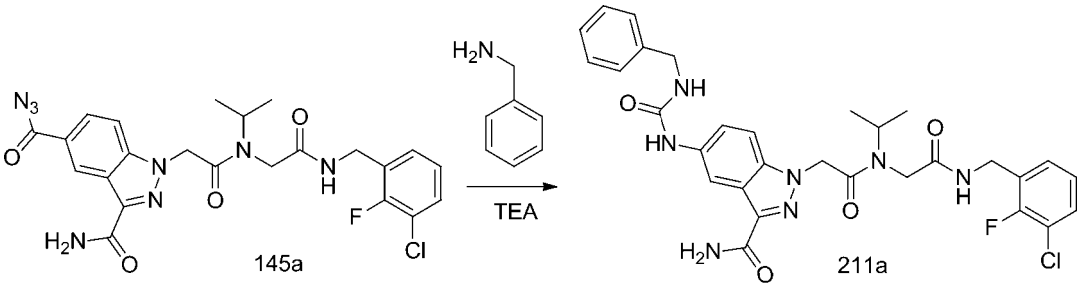
【0619】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (300 mg，1.27 mmol)與((順)-3-胺基環丁基)甲醇鹽酸鹽(262 mg，1.91 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈油狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((順)-3-(羥甲基)環丁基)胺基)乙醯胺(**210a**)，其未經進一步純化即用於下一步驟中；MS (ES+): 301.4 (M+1); MS (ES-): 299.4 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((順)-3-(羥甲基)環丁基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**210b**)

【0620】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((順)-3-(羥甲基)環丁基)胺基)乙醯胺(**210a**) (169 mg，0.56 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (123 mg，0.56 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 MeOH 之 DCM 0 至 30%洗提]純化後得到呈白色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((順)-3-(羥甲基)環丁基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**210b**) (53 mg，0.11 mmol，19%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (t, *J* = 5.8 Hz) 及 8.42 (t, *J* = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.23 - 8.13 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 - 7.00 (m, 7H),

5.56 及 5.40 (2s, 2H), 4.59 及 4.52 (t, J = 5.2 Hz) (2t, 1H, D_2O 可交換), 4.55-4.37 (m, 1H), 4.47 (d, J = 6.2 Hz)及 4.34 (d, J = 5.9 Hz) (2d, 2H), 4.28 及 4.01 (2s, 2H), 3.43-3.28 (m, 2H), 2.34-1.66 (m, 5H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.25, -121.66；MS (ES+): 502.5 (M+1), 524.5, 526.5 (M+Na); MS (ES-): 500.4 (M-1), 536.4 (M+Cl)。

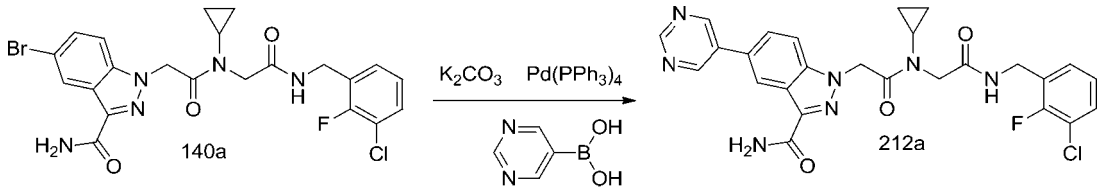
流程 211



製備 5-(3-苯甲基脲基)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**211a**)

【0621】 含 3-胺甲醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**145a**) (150 mg，0.284 mmol)之甲苯(15 mL)與苯基甲胺(60.8 mg，0.567 mmol)使用 TEA (0.16 mL，1.13 mmol)作為鹼根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式反應，在處理及藉由管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 5-(3-苯甲基脲基)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**211a**) (11 mg，0.018 mmol，6%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 8.81 (t, J = 5.7 Hz)及 8.36 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.74 - 8.64 (m, 1H), 8.24 及 8.20 (2s, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.52 - 6.99 (m, 11H), 6.58 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.52 及 5.39 (2s, 2H), 4.61 - 4.23 (m, 5H), 4.17 及 3.83 (2s, 2H), 1.21 (d, J = 6.5 Hz)及 0.98 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.23, -121-76；MS (ES+): 608.6 (M+1); MS (ES-): 606.6 (M-1)。

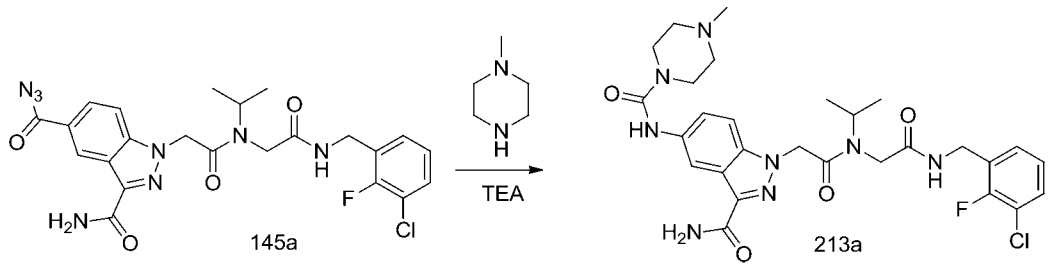
流程 212



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(嘧啶-5-基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**212a**)

【0622】 5-溴-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**140a**) (125 mg，0.23 mmol)與嘧啶-5-基硼酸(32 mg，0.256 mmol)根據流程 100 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用 DMA80 - DCM 0 至 30%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(嘧啶-5-基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**212a**) (69 mg，0.13 mmol，55%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 9.17 (s, 2H), 8.56 - 8.44 (m, 2H), 7.89 - 7.78 (m, 3H), 7.54 - 7.39 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 1H), 7.17 - 7.07 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.15 - 3.02 (m, 1H), 1.08 - 0.96 (m, 2H), 0.99 - 0.86 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.57；MS (ES+): 536.6 (M+1), 558.5 (M+Na); MS (ES-): 534.5 (M-1), 570.5 (M+Cl)。

流程 213

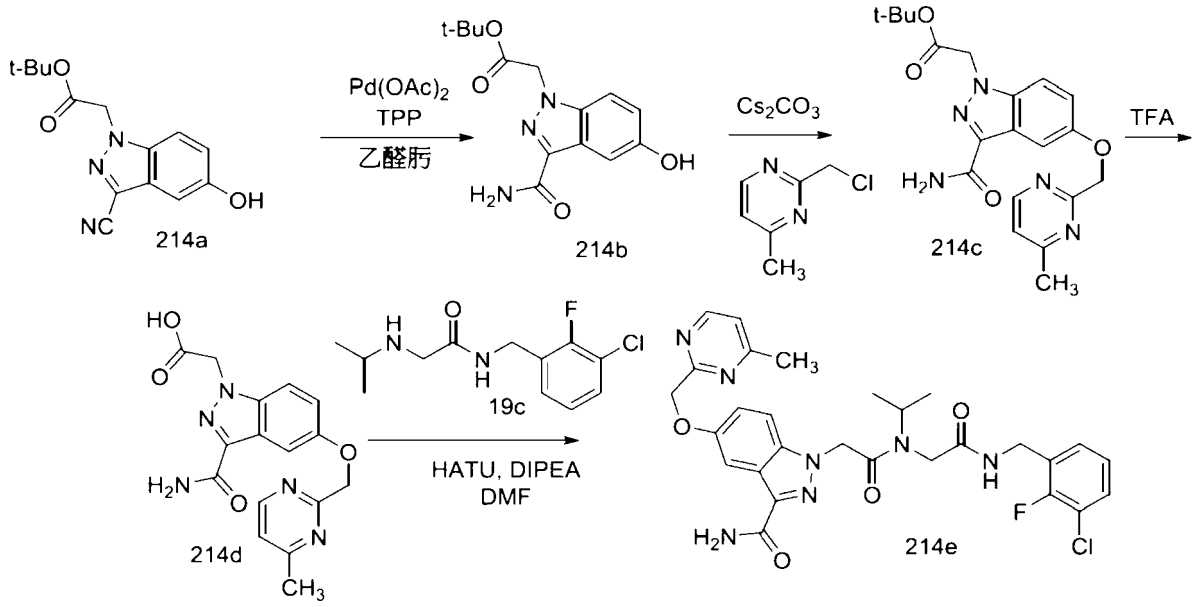


製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(4-甲基哌嗪-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**213a**)

【0623】 含 3-胺甲醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**145a**) (150 mg，0.284 mmol)之甲苯(15 mL)與 1-甲基哌嗪(56.8 mg，0.567 mmol)使用 TEA (0.16 mL，1.13 mmol)作為鹼根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式反應，在處理及藉由管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(4-甲基哌嗪-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**213a**) (31 mg，0.052 mmol，18%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 8.82 (t, J

= 5.7 Hz)及 8.36 (t, *J* = 5.8 Hz) (2t, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.19 - 8.15 (m, 1H), 7.64-7.01 (m, 7H), 5.53 及 5.39 (2s, 2H), 4.60 - 4.25 (m, 3H), 4.17 及 3.83 (2s, 2H), 3.50 - 3.43 (m, 4H), 2.39 - 2.31 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.6 Hz)及 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, -121.79；MS (ES+): 601.5 (M+1); MS (ES): 599.5 (M-1)。

流程 214



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-((4-甲基嘧啶-2-基)甲氧基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**214e**)

步驟 1：製備 2-(3-胺甲醯基-5-羥基-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**214b**)

【0624】 將 2-(3-氰基-5-羥基-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**214a**) (根據 Altmann, Eva 等人在 PCT 國際申請案 WO 2014/002053 中所報導之程式製備，360 mg，1.32 mmol)、乙酸鈀(II) (30 mg，0.13 mmol)、三苯基膦(69 mg，0.26 mmol)、乙醛肟(0.16 mL，2.63 mmol)於乙醇(8 mL)及水(2 mL)中之混合物加熱至 90℃，持續 2 小時。冷卻反應混合物至室溫，用 EtOAc (50 mL)稀釋，經矽藻土襯墊過濾且蒸發至乾燥。藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 EtOAc 之己烷 0-100%洗提]純化所獲得之殘餘物，得到呈白色固體狀之 2-(3-胺甲醯基-5-羥基-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**214b**) (351 mg，1.21 mmol，91%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (s, 1H), 7.67 - 7.47 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 1.41 (s, 9H)；MS (ES+): 292.1 (M+1), MS (ES-): 290.3 (M-1)。

步驟 2：製備 2-(3-胺甲醯基-5-((4-甲基嘧啶-2-基)甲氧基)-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**214c**)

【0625】 向 2-(3-胺甲醯基-5-羥基-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**214b**) (201 mg，0.69 mmol)於 DMF (5 mL)中之溶液中添加碳酸銫(0.28 g，0.863 mmol)及 2-(氯甲基)-4-甲基嘧啶(108 mg，0.759 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 13 小時且用冷水(50 mL)淬滅。藉由過濾收集所獲得之固體，用水(2 × 25 mL)洗滌，在減壓下經 P_2O_5 乾燥，得到呈白色固體狀之 2-(3-胺甲醯基-5-((4-甲基嘧啶-2-基)甲氧基)-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**214c**) (152 mg，0.38 mmol，55%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)；MS (ES+): 398.5 (M+1), 795.9 (2M+1); MS (ES-): 396.4 (M-1)。

步驟 3：製備 2-(3-胺甲醯基-5-((4-甲基嘧啶-2-基)甲氧基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**214d**)

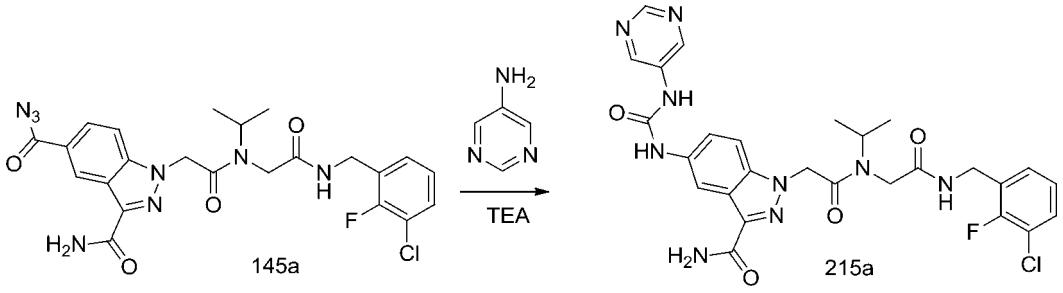
【0626】 2-(3-胺甲醯基-5-((4-甲基嘧啶-2-基)甲氧基)-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**214c**) (138 mg，0.35 mmol)與 TFA (0.54 mL，6.94 mmol)於 DCM (10 mL)中根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及用己烷濕磨後得到呈灰白色固體狀之 2-(3-胺甲醯基-5-((4-甲基嘧啶-2-基)甲氧基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**214d**) (148 mg，0.33 mmol，94%產率) TFA 鹽；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.4 (bs, 1H), 8.67 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 2.49 (s, 3H)；MS (ES+): 342.4 (M+1)。

步驟 4：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-((4-甲基嘧啶-2-基)甲氧基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**214e**)

【0627】 2-(3-胺甲醯基-5-((4-甲基嘧啶-2-基)甲氧基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**214d**) TFA (103 mg，0.23 mmol)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**19c**) (70 mg，0.27 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[二氧化矽(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 100%洗提]純化後得到

呈灰白色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-((4-甲基嘧啶-2-基)甲氧基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**214e**) (94 mg，0.16 mmol，71%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (t, J = 5.7 Hz)及 8.36 (t, J = 6.1 Hz) (2t, 1H), 8.67 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.61-6.98 (m, 9H), 5.54 及 5.40 (2s, 2H), 5.26 及 5.25 (2s, 2H), 4.60 - 4.49 及 4.28 - 4.22 (2m, 1H), 4.46 (d, J = 5.5 Hz)及 4.32 (d, J = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.16 及 3.83 (2s, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.25 (d)及 0.98 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, -121.76；MS (ES+): 582.6 及 584.6 (M+1), 604.6, 606.6 (M+Na); MS (ES-): 580.5 (M-1)。

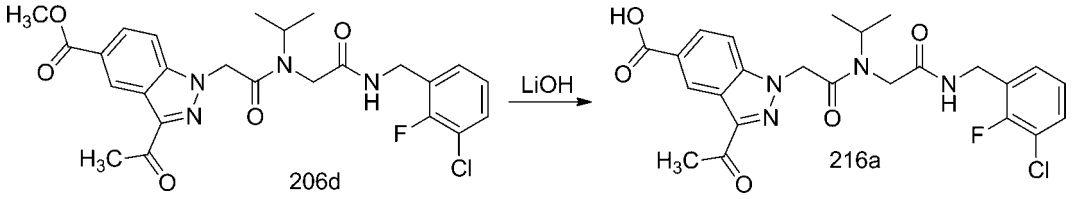
流程 215



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3-(嘧啶-5-基)脲基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**215a**)

【0628】 含 3-胺甲醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**145a**) (150 mg，0.284 mmol)之甲苯(15 mL)與嘧啶-5-胺(54 mg，0.57 mmol)使用 TEA (0.16 mL，1.13 mmol)作為鹼根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式反應，在處理及藉由管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3-(嘧啶-5-基)脲基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**215a**) (14 mg，0.023 mmol，8%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36-9.09 (m, 2H), 8.044 及 8.935 (2s, 2H), 8.88 - 8.29 (m, 3H), 7.71 - 7.59 (m, 1H), 7.57 - 6.99 (m, 6H), 5.56 及 5.42 (2s, 2H), 4.64 - 4.25 (m, 3H), 4.18 及 3.84 (2s, 2H), 1.22 (d, J = 6.3 Hz)及 0.99 (d, J = 6.7 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, -121-75；MS (ES+) 596.6 (M+1); (ES-) 594.5 (M-1)。

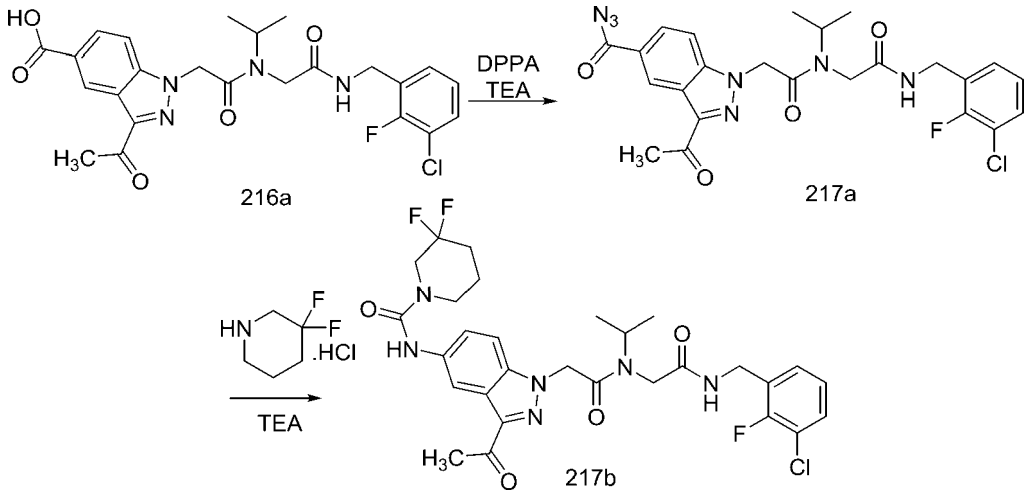
流程 216



製備 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(**216a**)

【0629】 含 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**206d**) (2.24 g，4.33 mmol)之 MeOH (25 mL)及水(25 mL)與水合氫氧化鋰(1.091 g，26.0 mmol)根據流程 129 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈灰白色固體狀之 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(**216a**) (2.1 g，4.18 mmol，96%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 13.07 (s, 1H), 9.21 (t, J = 5.8 Hz)及 8.62 (t, J = 6.0 Hz) (2t, 1H), 8.86 - 8.77 (m, 1H)), 8.05 - 7.64 (m, 2H), 7.55 - 6.88 (m, 3H), 5.81 及 5.60 (2s, 2H), 4.64 - 4.20 (m, 3H), 4.26 及 3.84 (2s, 2H), 2.64 及 2.29 (2s, 3H), 1.26 (d, J = 6.4 Hz)及 1.00 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.29, -121.81；MS (ES+): 502.4 (M+1); (ES-): 500.4 (M-1)。

流程 217



製備 N-(3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)-3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺(**217b**)

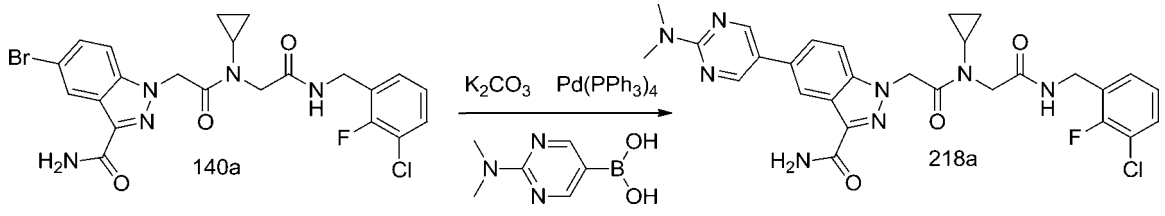
步驟 1：製備 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**217a**)

【0630】 根據流程 129 之步驟 3 中所報導之程式自 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(**216a**) (950 mg，1.889 mmol)製備化合物 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**217a**)，得到產物(1.4 g，2.65 mmol，140%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ES+): 528.5 (M+1)。

步驟 2：製備 N-(3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)-3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺(**217b**)

【0631】 根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式自 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**217a**) (220 mg，0.42 mmol)及 3,3-二氟哌啶鹽酸鹽(131 mg，0.83 mmol)使用 TEA (0.23 mL，1.67 mmol)作為鹼製備化合物(**217b**)，在處理及藉由管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之(32 mg，0.052 mmol，12.36%產率)產物；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 8.93 - 8.31 (m, 2H), 8.24 (bs, 1H), 7.65 - 7.00 (m, 5H), 5.64 及 5.48 (2s, 2H), 4.66 - 4.23 (m, 3H), 4.17 及 3.78 (2s, 2H), 3.88-3.80 (m, 2H), 3.61 - 3.47 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.19 - 1.95 (m, 2H), 1.84 - 1.60 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz)及 1.00 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -101.15, -121.22, -121.78；MS (ES+): 621.7 (M+1); (ES-): 619.6 (M-1)。

流程 218

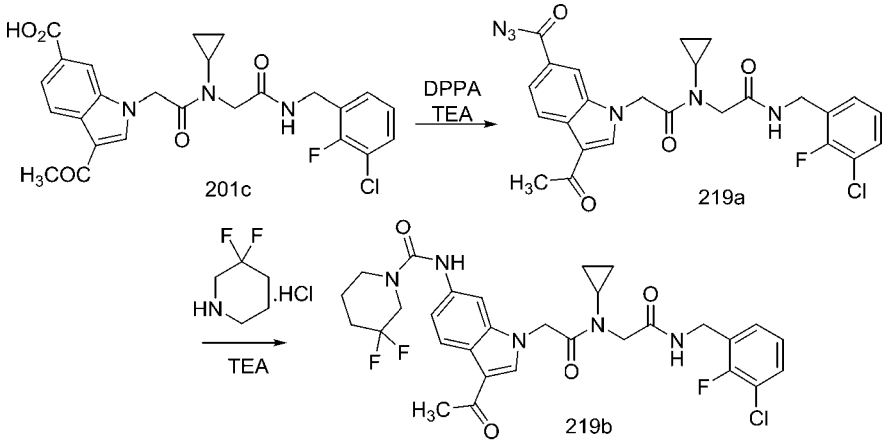


製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(2-(二甲基胺基)嘧啶-5-基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**218a**)

【0632】 5-溴-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺

基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**140a**) (125 mg，0.23 mmol)與 2-(二甲基胺基)嘧啶-5-基硼酸(43 mg，0.26 mmol)根據流程 100 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用 DMA80 - DCM 0 至 30%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(2-(二甲基胺基)嘧啶-5-基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**218a**) (42 mg，0.073 mmol，31%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 2H), 8.50 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.80 - 7.62 (m, 3H), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.12 (td, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.18 (s, 6H), 3.13 - 3.02 (m, 1H), 1.05 - 0.96 (m, 2H), 0.97 - 0.86 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.57；MS (ES+): 579.6 (M+1), 601.6 (M+Na); MS (ES-): 577.5 (M-1), 613.6 (M+Cl)。

流程 219



製備 N-(3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-6-基)-3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺(**219b**)

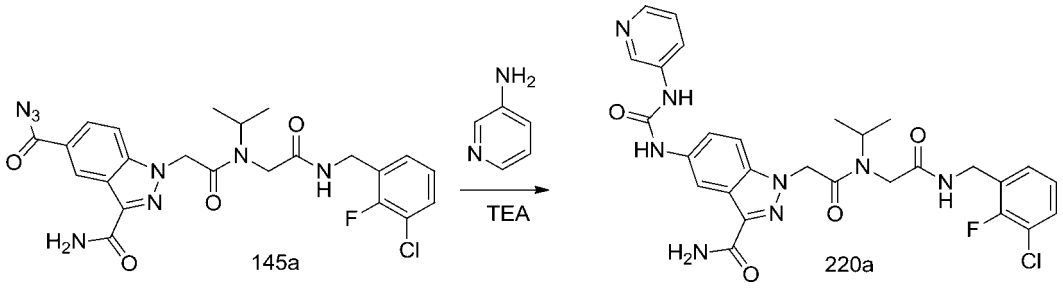
步驟 1：製備 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-6-羰基疊氮化物(**219a**)

【0633】 根據流程 129 之步驟 3 中所報導之程式自 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-6-甲酸(**201a**) (1.98 g，3.96 mmol)製備化合物(**219a**)，得到產物(**219a**) (2.2 g，4.19 mmol，106%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中；MS (ES-): 523.5 (M-1)。

步驟 2：製備 N-(3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-6-基)-3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺(**219b**)

【0634】 根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式自 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-6-羰基疊氮化物(**219a**) (200 mg，0.38 mmol)及 3,3-二氟哌啶鹽酸鹽(120 mg，0.76 mmol)使用 TEA (0.21 mL，1.51 mmol)作為鹼製備化合物(**219b**)，在處理及藉由管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]純化後得到白色固體(17 mg，0.028 mmol，7%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.47 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.17 - 7.09 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.79 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 3.56 - 3.46 (m, 2H), 3.13 - 3.01 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.16 - 1.95 (m, 2H), 1.78 - 1.59 (m, 2H), 1.02 - 0.98 (m, 2H), 0.97 - 0.90 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -101.11, -121.65；MS (ES+): 618.6 (M+1); MS (ES-): 616.6 (M-1)。

流程 220

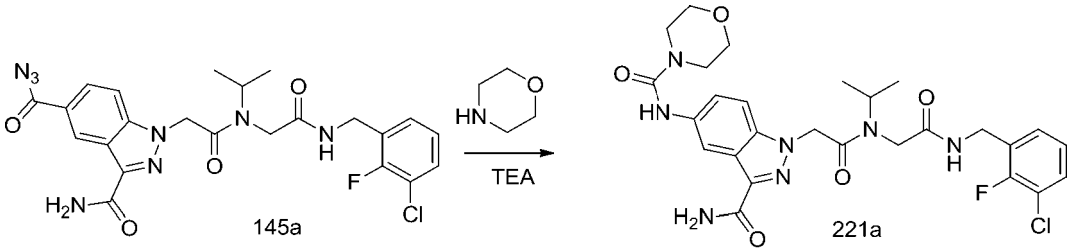


製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3-(吡啶-3-基)脲基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**220a**)

【0635】 含 3-胺甲醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**145a**) (150 mg，0.28 mmol)之甲苯(15 mL)與吡啶-3-胺(53 mg，0.57 mmol)使用 TEA (0.16 mL，1.13 mmol)作為鹼根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式反應，在處理及藉由管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3-(吡啶-3-基)脲基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**220a**) (22 mg，0.037 mmol，13.04%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 8.98 及 8.96 (2s, 1H), 8.90 - 8.77 及 8.41 - 8.30 (2m, 3H), 8.66 - 8.56 (m, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 1H), 8.02

- 7.91 (m, 1H), 7.67-6.99 (m, 8H), 5.55 及 5.42 (2s, 2H), 4.64 - 4.23 (m, 3H), 4.18 及 3.83 (2s, 2H), 1.22 (d, J = 6.3 Hz)及 0.99 (d, J = 6.7 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.21, -121.74；MS (ES+): 595.6 (M+1); (ES-): 593.5 (M-1)。

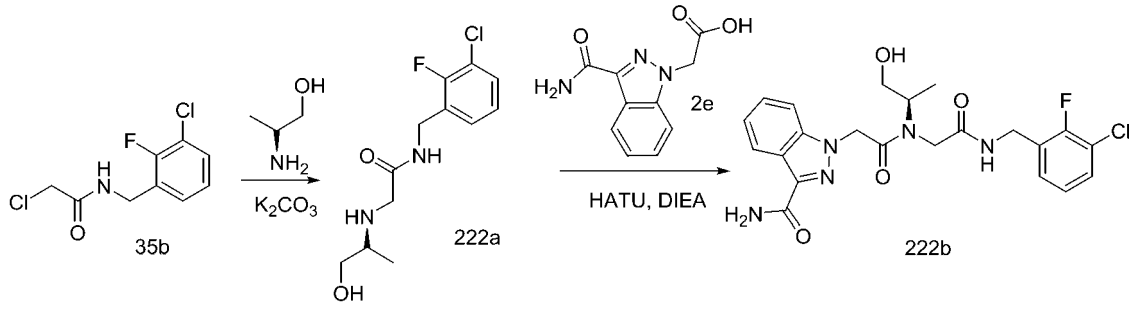
流程 221



製備 N-(3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)嗎啉-4-甲醯胺(**221a**)

【0636】 含 3-胺甲醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**145a**) (150 mg，0.28 mmol)之甲苯(15 mL)與嗎啉(49.4 mg，0.57 mmol)使用 TEA (0.16 mL，1.13 mmol)作為鹼根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式反應，在處理及藉由管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 N-(3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)嗎啉-4-甲醯胺(**221a**) (33 mg，0.056 mmol，20%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 及 8.36 (2t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.22 - 8.15 (m, 1H), 7.65 - 7.00 (m, 7H), 5.53 及 5.40 (2s, 2H), 4.61 - 4.23 (m, 3H), 4.17 及 3.83 (2s, 2H), 3.66 - 3.56 (m, 4H), 3.47 - 3.39 (m, 4H), 1.21 (d, J = 6.6 Hz)及 0.98 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.22, -121.78；MS (ES+): 588.6 (M+1); MS (ES-): 586.5 (M-1)。

流程 222



製備(R)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**222b**)

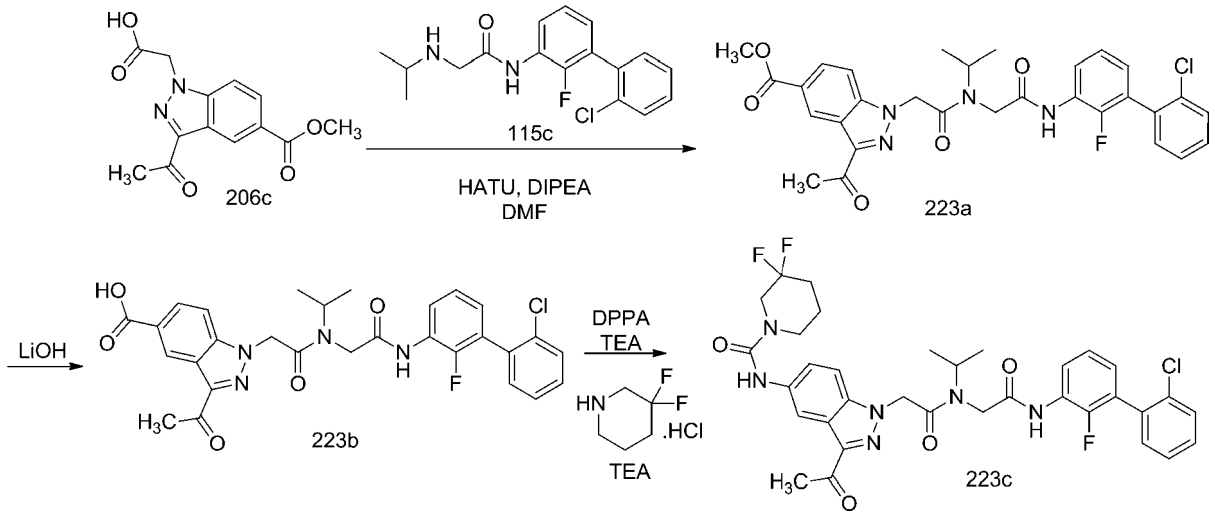
步驟 1：製備(R)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((1-羥基丙-2-基)胺基)乙醯胺(**222a**)

【0637】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (500 mg，2.12 mmol)與(R)-2-胺基丙-1-醇(318 mg，4.24 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到(R)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(1-羥基丙-2-基胺基)乙醯胺(**222a**) (582 mg，2.12 mmol，100%)，其按原樣用於下一步驟中；MS (ES+): 275.3 (M+1); MS (ES-): 273.3 (M-1)。

步驟 2：製備(R)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**222b**)

【0638】 (R)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((1-羥基丙-2-基)胺基)乙醯胺(**222a**) (200 mg，0.73 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (251 mg，0.91 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 60%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之(R)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**222b**) (39 mg，0.082 mmol，9%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (t, J = 5.7 Hz)及 8.61 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H, D_2O 可交換), 8.24 - 8.13 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 - 6.94 (m, 7H), 5.63 (d, J = 3.6 Hz)及 5.42 (d, J = 2.9 Hz) (2d, 2H), 5.51 (t, J = 6.0 Hz)及 4.81 (t, J = 5.7 Hz) (2t, 1H, D_2O 可交換), 4.59 - 3.74 (m, 5H), 3.55 - 3.24 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.6 Hz)及 0.96 (d, J = 6.9 Hz) (2d, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.26, -121.65；MS (ES+): 498.5 (M+Na); MS (ES-): 474.4 (M-1), 510.4 (M+Cl)。

流程 223



製備 N-(3-乙醯基-1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)-3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺(**223c**)

步驟 1：製備 3-乙醯基-1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**223a**)

【0639】 2-(3-乙醯基-5-(甲氧基羰基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**206c**) TFA 加合物(237 g，0.86 mmol)與 N-(2'-氯-2-氟聯苯-3-基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**115c**) (250 mg，0.78 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[二氧化矽(24 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 20%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 3-乙醯基-1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**223a**) (280 mg，0.48 mmol，62%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 10.27 及 9.74 (2s, 1H), 8.85 及 8.83 (dd, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 8.18-6.97 (m, 9H), 5.83 及 5.64 (2s, 2H), 4.69 - 4.57 及 4.38 - 4.26 (2m, 1H), 4.47 及 4.09 (2s, 2H), 3.918 及 3.91 (s, 3H), 2.657 及 2.65 (2s, 3H), 1.29 及 1.07 (2d, J = 6.8 Hz, 6H)；MS (ES+): 579.6 (M+1), 601.6 (M+Na); MS (ES-): 577.5 (M-1), 613.5 (M+Cl)。

步驟 2：製備 3-乙醯基-1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(**223b**)

【0640】 含 3-乙醯基-1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**223a**) (280 mg，0.48 mmol)之 THF (25 mL)與水合氫氧化鋰(23 mg，0.97 mmol)於水(1 mL)中之溶液根據流程 29 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈白色固體狀之 3-乙醯

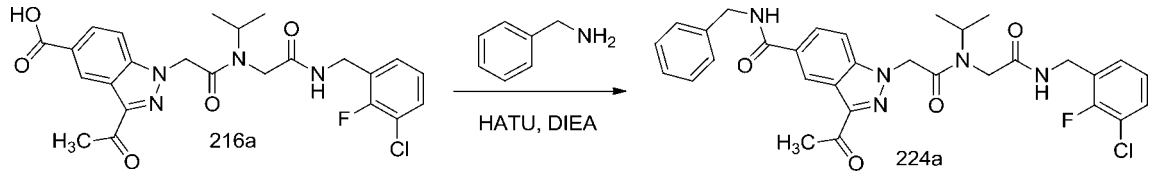
基-1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(**223b**) (250 mg，0.44 mmol，92%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 13.01 (s, 1H), 10.27 及 9.74 (2s, 1H), 8.83 及 8.82 (2s, 1H), 8.19-6.97 (m, 9H), 5.81 及 5.63 (2s, 2H), 4.70 - 4.57 及 4.38 - 4.27 (2m, 1H), 4.47 及 4.09 (s, 2H), 2.65 及 2.64 (2s, 3H), 1.29 及 1.07 (2d, J = 6.7 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -126.85, -126.96；MS (ES-): 563.6 及 565.4 (M-1)。

步驟 3：製備 N-(3-乙醯基-1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)-3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺(**223c**)

【0641】 向 3-乙醯基-1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(**223b**) (150 mg，0.27 mmol)於甲苯(4 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.19 mL，1.33 mmol)、疊氮磷酸二苯酯(110 mg，0.4 mmol)且在室溫下攪拌 2 小時。將二噁烷(2 ml)添加至反應混合物中且在 90℃下加熱 2 小時。冷卻反應混合物至室溫，添加 3,3-二氟哌啶鹽酸鹽(84 mg，0.53 mmol)且在 90℃下持續攪拌 20 小時。冷卻反應混合物至室溫，分配於 0.5 M HCl 水溶液(40 ml)與 EtOAc (50 ml)之間。分離水層且用 EtOAc (40 ml)萃取。合併有機層，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(40 ml)、鹽水洗滌，乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 MeOH:EtOAc (9:1)之己烷 0 至 70% 洗提]純化所獲得之殘餘物，得到呈白色固體狀之 N-(3-乙醯基-1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)-3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺(**223c**) (32 mg，0.047 mmol，18%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 10.26 及 9.75(2s, 1H), 8.84 及 8.82 (2s, 1H), 8.24 及 8.23 (2s, 1H), 8.11 及 7.95 (2t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 - 7.01 (m, 8H), 5.69 及 5.53 (2s, 2H), 4.72 - 4.56 及 4.38 - 4.27 (2m, 1H), 4.46 及 4.09 (2s, 2H), 3.82 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 3.58-3.48 (m, 2H), 2.595 及 2.588 (2s, 3H), 2.17 - 1.95 (m, 2H), 1.78 - 1.64 (m, 2H), 1.27 及 1.07 (2d, J = 6.8 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ -101.15, -126.86 及-126.99；MS (ES+): 683.7 (M+1),

705.7 (M+Na), MS (ES-): 717.6 (M+Cl)。

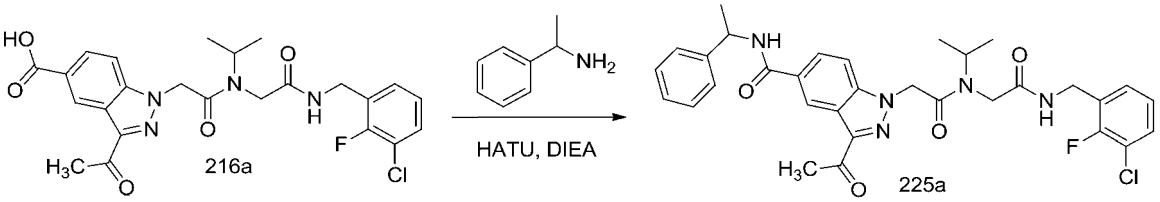
流程 224



製備 3-乙醯基-N-苯甲基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲醯胺(**224a**)

【0642】 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(**216a**) (50 mg，0.1 mmol)與苯基甲胺(0.017 mL，0.15 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[二氧化矽(8 g)，用 DCM/MeOH (1:0 至 19:1)洗提]純化後得到呈白色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之 3-乙醯基-N-苯甲基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲醯胺(**224a**) (35 mg，60%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.85 (t, J = 5.6 Hz)及 8.36 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.79 - 8.75 (m, 1H), 8.00 (dd, J = 8.9, 1.6 Hz)及 7.95 (dd, J = 8.9, 1.6 Hz) (2dd, 1H), 7.72 (d)及 7.66 (d, J = 8.9 Hz) (2d, 1H), 7.58 - 6.86 (m, 8H), 5.74 及 5.57 (2s, 2H), 4.64 - 4.22 (m, 5H), 4.19 及 3.85 (2s, 2H), 2.69 及 2.64 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.5 Hz)及 1.00 (d, J = 6.7 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.21, -121.74；MS (ES+): 614.7 (M+Na); MS (ES-): 590.6 (M-1), 626.5 (M+Cl)。

流程 225

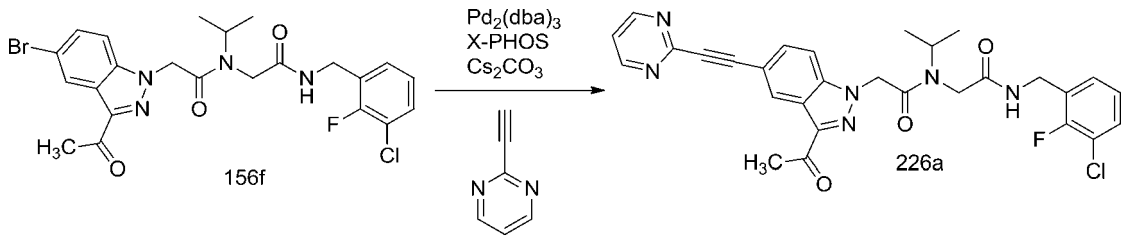


製備 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-(1-苯基乙基)-1H-吲唑-5-甲醯胺(**225a**)

【0643】 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(**216a**) (50 mg，0.1 mmol)與 1-苯基乙胺(0.02 mL，0.15 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由

急驟管柱[二氧化矽(8 g)，用 EtOAc/MeOH (1:0 至 19:1)洗提]純化後得到呈白色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-(1-苯基乙基)-1H-吲唑-5-甲醯胺(**225a**) (37 mg，61%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 - 9.00 (m, 1H), 8.85 (t, J = 5.8 Hz)及 8.36 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.77 - 8.72 (m, 1H), 7.98 (dd, J = 8.9, 1.6 Hz)及 7.92 (dd, J = 8.9, 1.6 Hz) (2dd, 1H), 7.70 (d)及 7.66 (d, J = 8.9 Hz) (2d, 1H), 7.55 - 6.90 (m, 8H), 5.73 及 5.56 (2s, 2H), 5.30 - 5.12 (m, 1H), 4.64 - 4.50 及 4.29 - 4.21 (2m, 1H), 4.47 (d, J = 5.6 Hz)及 4.32 (d, J = 5.9 Hz) (2d, 2H), 4.19 及 3.85 (2s, 2H), 2.69 及 2.64 (2s, 3H), 1.55 - 1.46 (m, 3H), 1.25 (d, J = 6.6 Hz)及 1.00 (d, J = 6.7 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, -121.73；MS (ES-): 604.2 (M-1)。

流程 226

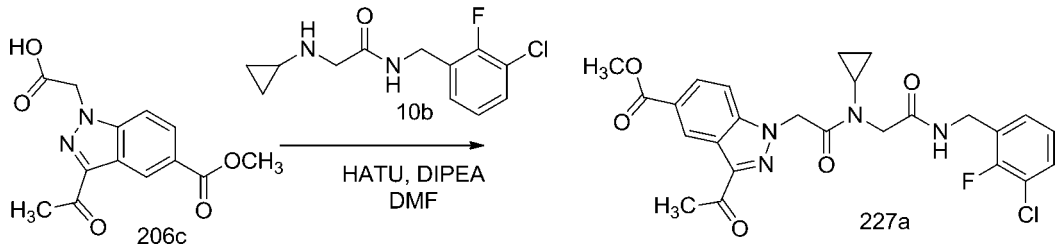


製備 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-2-基乙炔基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**226a**)

【0644】 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲唑-1-基)-N-(2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**156f**) (300 mg，0.56 mmol)使用 Cs_2CO_3 (365 mg，1.12 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(X-PHOS，53 mg，0.112 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (51 mg，0.056 mmol)根據流程 92 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 MeOH 之 DCM 0 至 100%洗提]純化後得到呈暗黃色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-2-基乙炔基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**226a**) (16 mg，0.029 mmol，5%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 - 8.80 (m)及 8.36 (t, J = 5.8 Hz) (3H), 8.49 - 8.42 (m, 1H), 7.82 - 6.98 (m, 6H), 5.76 及 5.59 (2s, 2H), 4.64 - 4.52 及 4.29 - 4.21 (2m, 1H), 4.48 (d, J = 5.6 Hz)及 4.32 (d, J = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.19 及 3.85 (2s, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.4 Hz)及 1.00 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.20, -121.71；MS (ES+):

561.5 (M+1), 583.5 (M+Na); MS (ES-): 559.4 (M-1), 595.4 (M+Cl)。

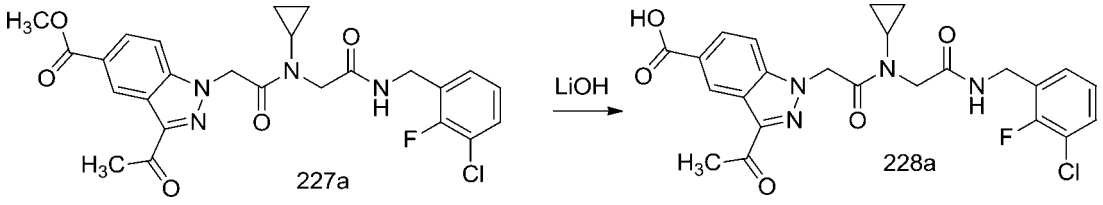
流程 227



製備 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**227a**)

【0645】 2-(3-乙醯基-5-(甲氧基羰基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**206c**) TFA 加合物(2.09 g，5.36 mmol)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**10b**) (1.65 g，6.43 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[二氧化矽(40 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**227a**) (2.3 g，4.47 mmol，83%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 - 8.81 (m, 1H), 8.48 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 7.88 - 7.77 (m, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.20 - 3.05 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.10 - 0.99 (m, 2H), 0.96 - 0.82 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.57；MS (ES+): 515.5 (M+1); MS (ES-): 513.4 (M-1)。

流程 228

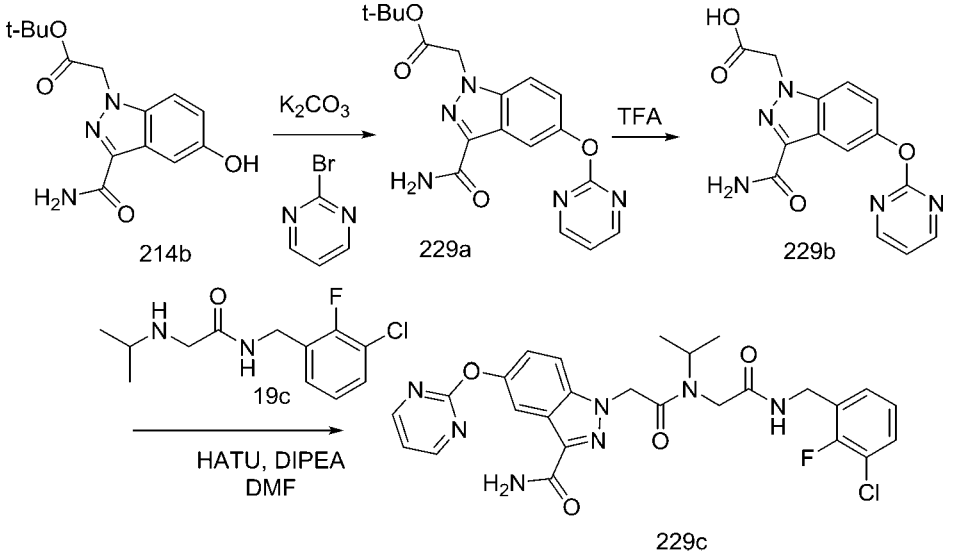


製備 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(**228a**)

【0646】 含 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**227a**) (2.3 g，4.47 mmol)之 MeOH (25 mL)及水(25 mL)與水合氫氧化鋰(1.31 g，31.3 mmol)於水(10 mL)中之溶液根據流程 129 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈白色固體狀之 3-乙

醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(**228a**) (2.2 g，4.39 mmol，98%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.05 (s, 1H), 8.88 - 8.80 (m, 1H), 8.50 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.04 - 7.95 (m, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.20 - 3.07 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.09 - 0.99 (m, 2H), 0.98 - 0.83 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.57；MS (ES+): 501.5 (M+1); (ES-): 499.4 (M-1)。

流程 229



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(嘧啶-2-基氧基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**229c**)

步驟 1：製備 2-(3-胺甲醯基-5-(嘧啶-2-基氧基)-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**229a**)

【0647】 向 2-(3-胺甲醯基-5-羥基-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**214b**) (115 mg，0.4 mmol)於乙腈(5 mL)中之溶液中添加 2-溴嘧啶(78 mg，0.49 mmol)、碳酸鉀(164 mg，1.18 mmol)且在回流下加熱 16 小時。在真空中濃縮反應混合物，且使殘餘物懸浮於鹽水(50 mL)中且用 EtOAc (2 × 50 mL)萃取。合併有機層，乾燥，過濾且蒸發至乾燥。藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 100%洗提]純化殘餘物，得到呈橙色固體狀之 2-(3-胺甲醯基-5-(嘧啶-2-基氧基)-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**229a**) (130 mg，0.35 mmol，89%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H),

7.81 - 7.75 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 1.44 (s, 9H)；MS (ES+): 370.4 (M+1), 739.7 (2M+1), 392.4 (M+Na); MS (ES-): 368.4 (M-1)。

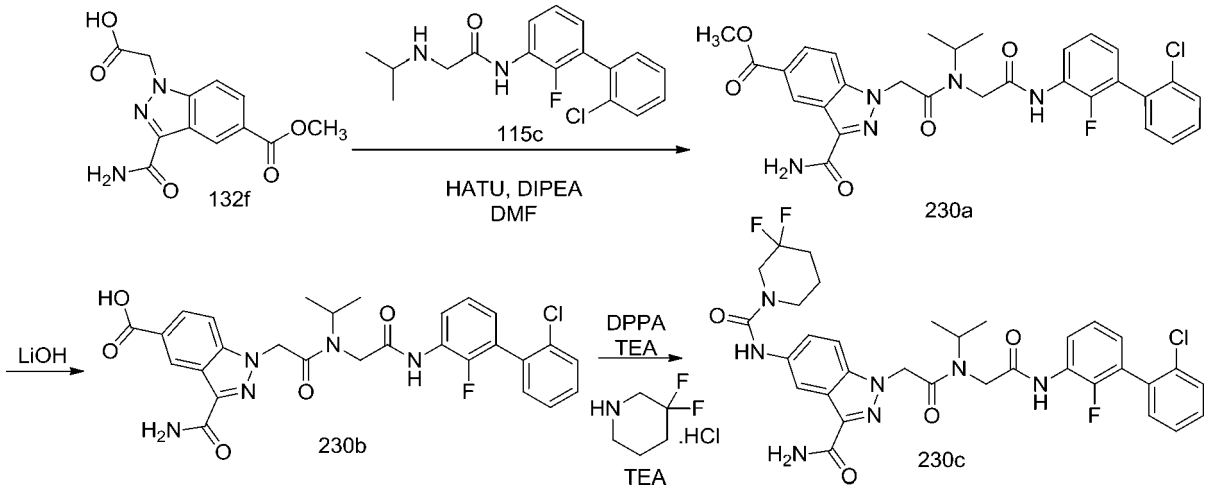
步驟 2：製備 2-(3-胺甲醯基-5-(嘧啶-2-基氧基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**229b**)

【0648】 2-(3-胺甲醯基-5-(嘧啶-2-基氧基)-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**229a**) (118 mg，0.32 mmol)與 TFA (0.74 mL，9.58 mmol)於 DCM (5 mL)中根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及用己烷濕磨後得到呈黃色固體狀且呈 TFA 加合物形式之 2-(3-胺甲醯基-5-(嘧啶-2-基氧基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**229b**) (0.129 g，0.302 mmol，95%產率)；MS (ES+): 314.3 (M+1)。

步驟 3：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(嘧啶-2-基氧基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**229c**)

【0649】 2-(3-胺甲醯基-5-(嘧啶-2-基氧基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**229b**) TFA 加合物(119 mg，0.38 mmol)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**19c**) (118 mg，0.46 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[二氧化矽(12 g)，用含 MeOH 之 DCM 0 至 50%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(嘧啶-2-基氧基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**229c**) (85 mg，0.15 mmol，40%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (t, *J* = 5.7 Hz)及 8.38 (t, *J* = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.67 - 8.62 (m, 2H), 7.88 - 7.83 (m, 1H), 7.75 及 7.73 (2s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 9.1, 0.7 Hz)及 7.62 (dd, *J* = 9.1, 0.7 Hz) (2dd, 1H), 7.55 - 7.01 (m, 6H), 5.63 及 5.49 (2s, 2H), 4.65 - 4.50 及 4.39 - 4.24 (2m, 1H), 4.46 (d, *J* = 5.6 Hz)及 4.32 (d, *J* = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.19 及 3.85 (2s, 2H), 1.24 (d, *J* = 6.4 Hz)及 1.00 (d, *J* = 6.7 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.21, -121.77；MS (ES+): 554.5 (M+1), 576.5 (M+Na); MS (ES-): 588.4 (M+Cl)。

流程 230



製備 1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**230c**)

步驟 1：製備 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**230a**)

【0650】 2-(3-胺甲醯基-5-(甲氧基羰基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**132f**) TFA 加合物(300 g，0.94 mmol)與 N-(2'-氯-2-氟聯苯-3-基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**115c**) (300 mg，0.94 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[二氧化矽(24 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 20%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**230a**) (310 mg，0.53 mmol，57%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 10.27 及 9.76 (2s, 1H), 8.91-8.86 (m, 1H), 8.16-6.96 (m, 11H), 5.71 及 5.56 (2s, 2H), 4.68 - 4.55 及 4.38 - 4.26 (2m, 1H), 4.47 及 4.08 (2s, 2H), 3.909 及 3.90 (2s, 3H), 1.27 及 1.06 (2d, J = 6.8 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -126.77, -126.94；MS (ES+): 580.5 (M+1), 602.5 (M+Na), MS (ES-): 578.5 (M-1), 614.6 (M+Cl)。

步驟 2：製備 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(**230b**)

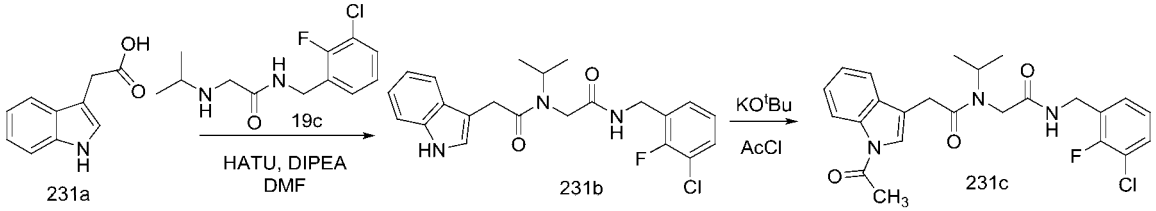
【0651】 含 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**230a**) (300 mg，0.52 mmol)之 THF (5 mL)與水合氫氧化鋰(25 mg，1.03 mmol)於水(1 mL)中之溶液根據流程 29 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈白色固體狀之 3-胺甲

醯基-1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(**230b**) (270 mg，0.48 mmol，92%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 12.94 (s, 1H), 10.26 及 9.76 (2s, 1H), 8.86 及 8.85 (2dd, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 8.16-6.96 (m, 11H), 5.69 及 5.55 (2s, 2H), 4.68 - 4.56 及 4.37 - 4.28 (m, 1H), 4.47 及 4.08 (2s, 2H), 1.27 及 1.06 (2d, J = 6.8 Hz, 6H)；MS (ES-): 564.4 及 566.4 (M-1)。

步驟 3：製備 1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**230c**)

【0652】 根據流程 223 之步驟 3 中所報導之程式自 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(**230b**) (150 mg，0.27 mmol)製備化合物 **230c**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 MeOH:EtOAc (9:1)之己烷 0 至 70%洗提]純化後得到呈白色固體狀之(120 mg，0.18 mmol，66%產率)化合物 **230c**；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 10.25 及 9.77 (2s, 1H), 8.78 及 8.77 (2s, 1H), 8.188 及 8.183 (2s, 1H), 8.19 - 8.05 及 7.99- 7.90 (2m, 1H), 7.69-6.99 (m, 10H), 5.58 及 5.45 (2s, 2H), 4.70 - 4.56 及 4.38 - 4.27 (2m, 1H), 4.46 及 4.08 (2s, 2H), 3.81 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 3.58-3.47 (m, 2H), 2.18 - 1.95 (m, 2H), 1.79 - 1.64 (m, 2H), 1.25 及 1.06 (2d, J = 6.8 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ -101.16, -126.79 及-126.98；MS (ES+): 684.6 (M+1)。

流程 231



製備 2-(1-乙醯基-1H-吲哚-3-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**231c**)

步驟 1：製備 N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(1H-吲哚-3-基)-N-異丙基乙醯胺(**231b**)

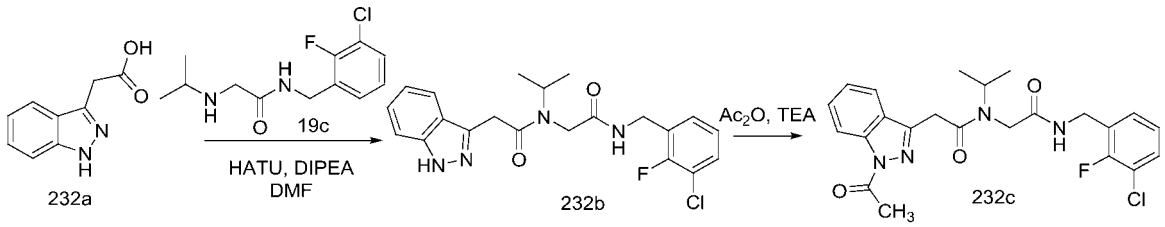
【0653】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**19c**) (795 mg，3.07

mmol)與 2-(1H-吲哚-3-基)乙酸(**231a**) (359 mg，2.05 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及用 EtOAc 濕磨粗物質後得到呈白色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之 N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(1H-吲哚-3-基)-N-異丙基乙醯胺(**231b**) (583 mg，1.40 mmol，68%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.89 (s, 1H), 8.63 (t, J = 5.7 Hz)及 8.32 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 7.58 - 6.90 (m, 8H), 4.73 - 4.57 及 4.29 - 4.16 (2m, 1H), 4.41 (d, J = 5.7 Hz)及 4.34 (d, J = 5.9 Hz) (2d, 2H), 3.94 及 3.60 (2s, 2H), 3.81 及 3.80 (2s, 2H), 1.00 (d, J = 6.5 Hz)及 0.96 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.31, -121.81；MS (ES+): 416.5 (M+1), 438.5 (M+Na); MS (ES-): 414.4 (M-1), 450.4 (M+Cl)。

步驟 2：製備 2-(1-乙醯基-1H-吲哚-3-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**231c**)

【0654】 在 0℃下在氬氣氛圍下向 N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(1H-吲哚-3-基)-N-異丙基乙醯胺(**231b**) (0.15 g，0.360 mmol)於 THF (5 mL)中之溶液中添加第三丁醇鉀(40 mg，0.361 mmol)且攪拌 10 分鐘。向所得懸浮液中添加乙醯氯(0.023 mL，0.325 mmol)且在 0℃下攪拌 30 分鐘。用飽和 NH_4Cl 水溶液(30 mL)淬滅反應混合物且用 EtOAc (2 × 30 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 EtOAc 之己烷 0 至 100%洗提]純化所獲得之殘餘物，得到呈白色固體狀之 2-(1-乙醯基-1H-吲哚-3-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**231c**) (42 mg，0.092 mmol，25%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 8.70 及 8.40 (2t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.33-8.27 (m, 1H), 7.90 及 7.63 (2s, 1H), 7.61 - 7.09 (m, 6H), 4.71 - 4.59 及 4.29 - 4.18 (2m, 1H), 4.42 及 4.35 (2d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.09 及 3.69 (2s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.60 及 2.59 (2s, 3H), 1.10 (d, J = 6.5 Hz)及 0.99 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ -121.29, -121.75；MS (ES+) 480.4 及 482.5 (M+Na); MS (ES-): 456.4 及 458.4 (M-1)。

流程 232



製備 2-(1-乙醯基-1H-吲唑-3-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**232c**)

步驟 1：製備 N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(1H-吲唑-3-基)-N-異丙基乙醯胺(**232b**)

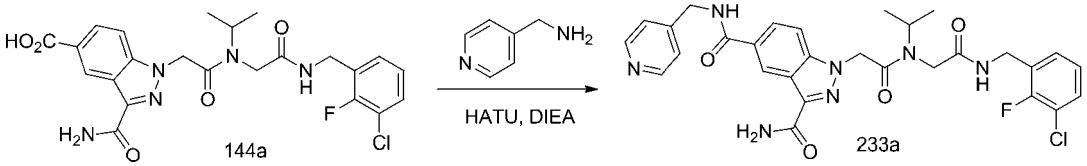
【0655】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**19c**) (257 mg，0.99 mmol)與 2-(1H-吲唑-3-基)乙酸(**232a**) (175 mg，0.99 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 EtOAc 之己烷 0 至 100%洗提]純化後得到 N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(1H-吲唑-3-基)-N-異丙基乙醯胺(**232b**) (310 mg，0.74 mmol，75%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 12.85 及 12.76 (2s, 1H), 8.70 及 8.48 (2t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.70 及 7.65 (2d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54-6.99 (m, 6H), 4.68 - 4.57 及 4.33 - 4.23 (2m, 1H), 4.42 及 4.37 (2d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.11 及 4.09 (2s, 2H), 3.90 及 3.81 (2s, 2H), 1.03 及 0.95 (2d, J = 6.8 Hz, 6H)；MS (ES+): 417.4 (M+1), 439.4 (M+Na): MS (ES-): 415.3 (M-1)。

步驟 2：製備 2-(1-乙醯基-1H-吲唑-3-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**232c**)

【0656】 在室溫下向 N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(1H-吲唑-3-基)-N-異丙基乙醯胺(**232b**) (150 mg，0.36 mmol)於 DCM (5 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.15 mL，1.08 mmol)、DMAP (8.79 mg，0.072 mmol)、乙酸酐(0.068 mL，0.72 mmol)且在室溫下攪拌 48 小時。濃縮反應混合物至乾燥且藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 EtOAc 之己烷 0 至 100%洗提]純化，得到呈白色固體狀之 2-(1-乙醯基-1H-吲唑-3-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**232c**) (82 mg，0.18 mmol，50%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 8.75 及 8.34 (2t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.30 及 8.27 (2dt, J = 2.7, 0.9 Hz, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.52 - 7.02 (m, 4H), 4.69 -

4.57 及 4.40 - 4.36 (2m, 1H), 4.43 及 4.33 (2d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.24 及 4.15 (2s, 2H), 4.05 及 3.83 (2s, 2H), 2.68 及 2.67 (2s, 3H), 1.17 及 1.00 (2d, J = 6.8 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ -121.28, -121.81；MS (ES+) 459.5 (M+1), 481.4 (M+23), MS (ES-) 493.4 (M+Cl)。

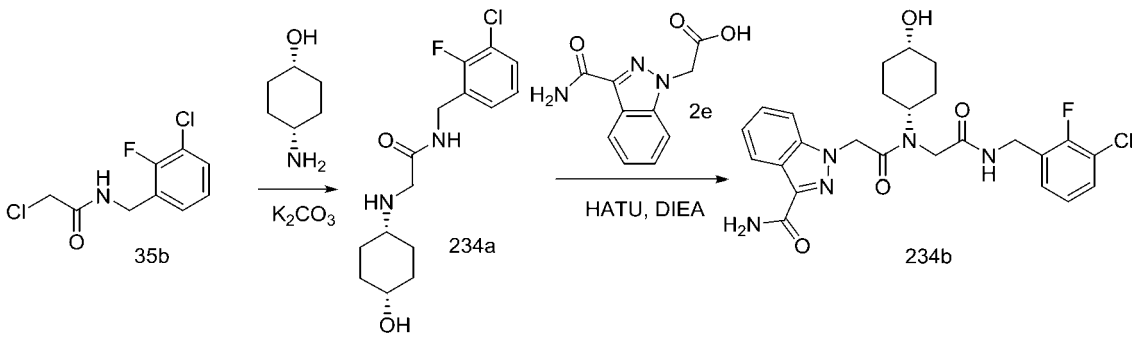
流程 233



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N5-(吡啶-4-基甲基)-1H-吲唑-3,5-二甲醯胺(**233a**)

【0657】 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(**144a**) (50 mg，0.1 mmol)與吡啶-4-基甲胺(0.015 mL，0.15 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(4 g)，用含 MeOH 之 DCM (1:0 至 9:1)洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N5-(吡啶-4-基甲基)-1H-吲唑-3,5-二甲醯胺(**233a**) (26 mg，44%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 9.32 - 9.26 (m, 1H), 8.83 (t, *J* = 5.9 Hz)及 8.36 (t, *J* = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.80 - 8.77 (m, 1H), 8.53 - 8.47 (m, 2H),7.94 (ddd, *J* = 10.8, 8.9, 1.7 Hz, 1H), 7.83 及 7.80 (2s, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 1H), 7.56 - 6.95 (m, 6H), 5.64 及 5.50 (2s, 2H), 4.62 - 4.22 (m, 5H), 4.19 及 3.84 (2s, 2H), 1.23 (d, *J* = 6.4 Hz)及 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, -121.72；MS (ES+): 594.6 及 596.6 (M+1); MS (ES-): 628.6 及 630.5 (M+Cl)。

流程 234



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**234b**)

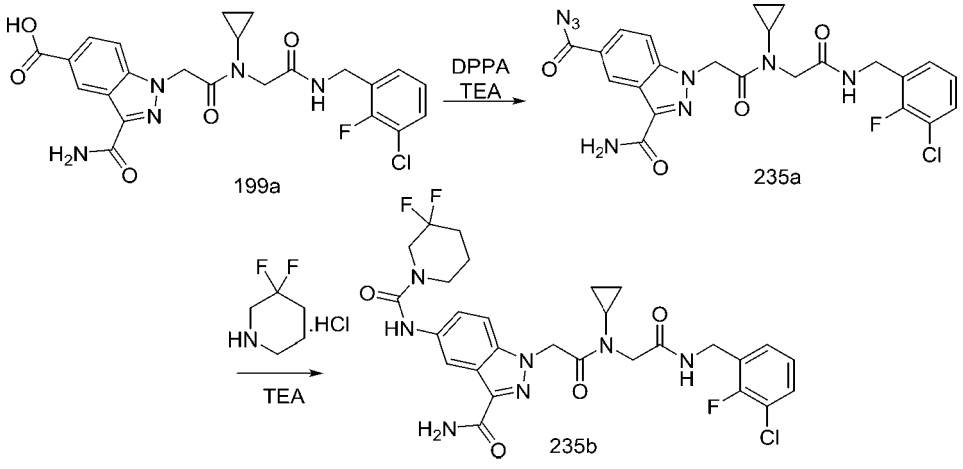
步驟 1：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((順)-4-羥基環己基)胺基)乙醯胺(**234a**)

【0658】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (500 mg，2.12 mmol)與(1s,4s)-4-胺基環己醇(244 mg，2.12 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈無色油狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((順)-4-羥基環己基)胺基)乙醯胺(**234a**)，其按原樣用於下一步驟中；MS (ES+): 315.4 (M+1); MS (ES-): 313.4 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((順)-4-羥基環己基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**234b**)

【0659】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)乙醯胺(**234a**) (360 mg，1.14 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (301 mg，1.37 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理後得到呈白色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((順)-4-羥基環己基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**234b**) (163 mg，0.32 mmol，28%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (t, J = 5.7 Hz)及 8.36 (t, J = 6.0 Hz) (2t, 1H), 8.23 - 8.11 (m, 1H), 7.79 - 6.98 (m, 8H), 5.61 及 5.45 (2s, 2H), 4.52 - 3.73 (m, 7H), 1.88 - 1.13 (m, 8H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.25, -121.69；MS (ES+): 516.5 (M+1), 538.4 (M+Na); MS (ES-): 514.4 (M-1), 550.5 (M+Cl)。

流程 235



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**235b**)

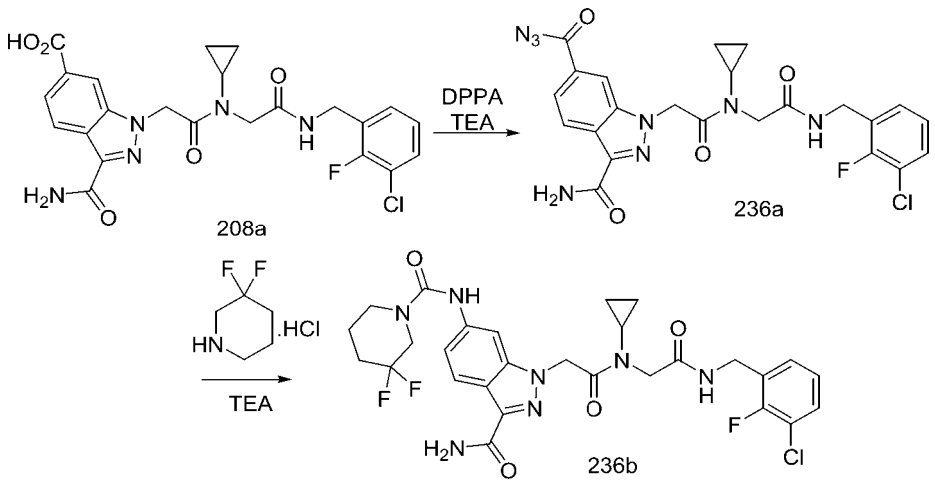
步驟 1：製備 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**235a**)

【0660】 根據流程 129 之步驟 3 中所報導之程式自 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(**199a**) (4 g，7.97 mmol)製備化合物 **235a**，得到呈白色固體狀之產物(6.6 g，12.53 mmol，157%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中；MS (ES-): 525.4 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**235b**)

【0661】 根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式自 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**235a**) (500 mg，0.47 mmol)及 3,3-二氟哌啶鹽酸鹽(150 mg，0.95 mmol)使用 TEA (0.27 mL，1.9 mmol)作為鹼製備化合物 **235b**，在處理及藉由管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**235b**) (86 mg，0.14 mmol，29%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.50 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.25 - 8.13 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59 - 7.42 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.82 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 3.60 - 3.46 (m, 2H), 3.13 - 2.94 (m, 1H), 2.18 - 1.96 (m, 2H), 1.81 - 1.63 (m, 2H), 1.04 - 0.84 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -101.17, -121.60；MS (ES^+): 620.6 (M+1); MS (ES^-): 618.5 (M-1)。

流程 236



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-(3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**236b**)

步驟 1：製備 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-6-羰基疊氮化物(**236a**)

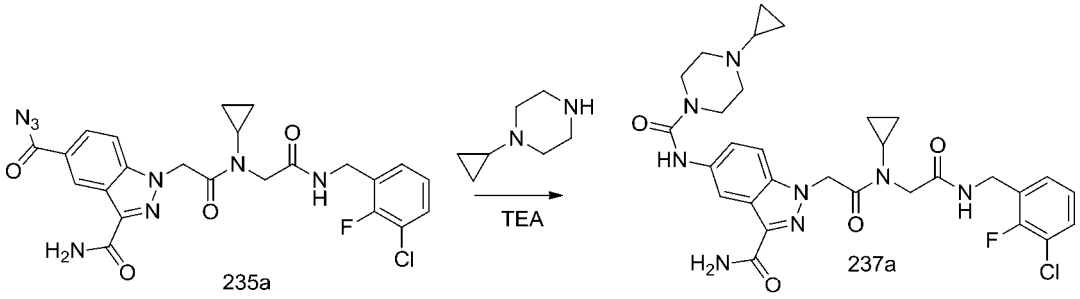
【0662】 根據流程 129 之步驟 3 中所報導之程式自 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-6-甲酸(**208a**) (800 mg，1.6 mmol)製備化合物 **236a**，得到產物；MS (ES+) 549.5 (M+Na)。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-(3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**236b**)

【0663】 根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式自 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-6-羰基疊氮化物(**236a**) (200 mg，0.38 mmol)及 3,3-二氟哌啶鹽酸鹽 (120 mg，0.76 mmol)使用 TEA (0.21 mL，1.51 mmol)作為鹼製備化合物 **236b**，在處理及藉由管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之(26 mg，0.042 mmol，11.05%產率)產物；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (s, 1H), 8.58 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.82 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 3.55 - 3.51 (m, 2H), 3.15 - 2.97 (m, 1H), 2.13 - 1.97 (m, 2H), 1.81 - 1.64 (m, 2H), 1.34 - 1.20 (m, 2H), 1.00 - 0.92 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -101.18,

-121.66；MS (ES+) 620.6 (M+1); MS (ES-): 654.5, 656.5 (M+Cl)。

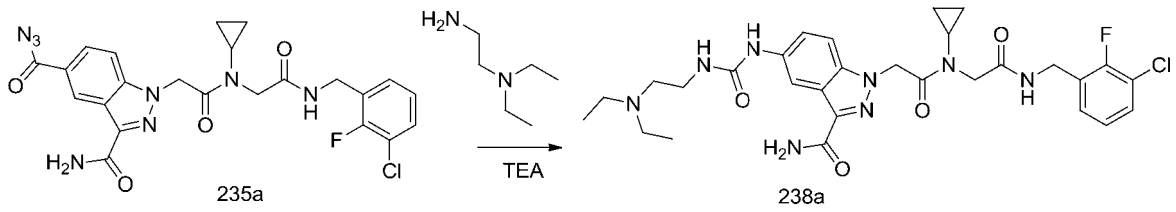
流程 237



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(4-環丙基哌嗪-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**237a**)

【0664】 根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式自 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**235a**) (200 mg，0.19 mmol)及 1-環丙基哌嗪(48 mg，0.38 mmol)使用 TEA (0.11 mL，0.76 mmol)作為鹼製備化合物 **237a**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(4-環丙基哌嗪-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**237a**) (30 mg，0.048 mmol，25%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (s, 1H), 8.50 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.21 - 8.15 (m, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.60 - 7.42 (m, 3H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.42 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.10 - 3.01 (m, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 4H), 1.71 - 1.61 (m, 1H), 1.02 - 0.96 (m, 2H), 0.95 - 0.89 (m, 2H), 0.46 - 0.40 (m, 2H), 0.38 - 0.33 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.60；MS (ES+) 625.7 (M+1), 647.7 (M+Na); (ES-) 623.6 (M-1)。

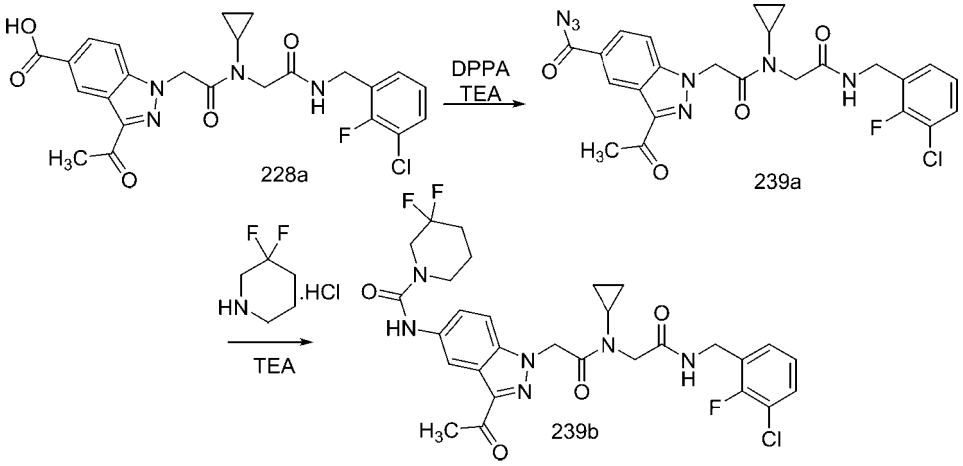
流程 238



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3-(2-(二乙基胺基)乙基)脲基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**238a**)

【0665】 根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式自 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**235a**) (150 mg，0.14 mmol)及 N^1,N^1-二乙基乙烷-1,2-二胺(33 mg，0.29 mmol)使用 TEA (0.08 mL，0.57 mmol)作為鹼製備化合物 **238a**。此在處理、藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]及製備型 HPLC [用含 CH_3CN 之水(含有 0.1% TFA) 0-100%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3-(2-(二乙基胺基)乙基)脲基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**238a**) (16 mg，0.026 mmol，18%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 1H), 8.50 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.24 - 8.13 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 3H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 7.17 - 7.07 (m, 1H), 6.00 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.16 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 3.09 - 2.95 (m, 1H), 2.57 - 2.50 (m, 6H), 1.07 - 0.83 (m, 10H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -73.45 (TFA 峰), -121.60；MS (ES+) 615.7 (M+1); MS (ES-): 614.6 (M-1)。

流程 239



製備 N-(3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)-3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺(**239b**)

步驟 1：製備 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**239a**)

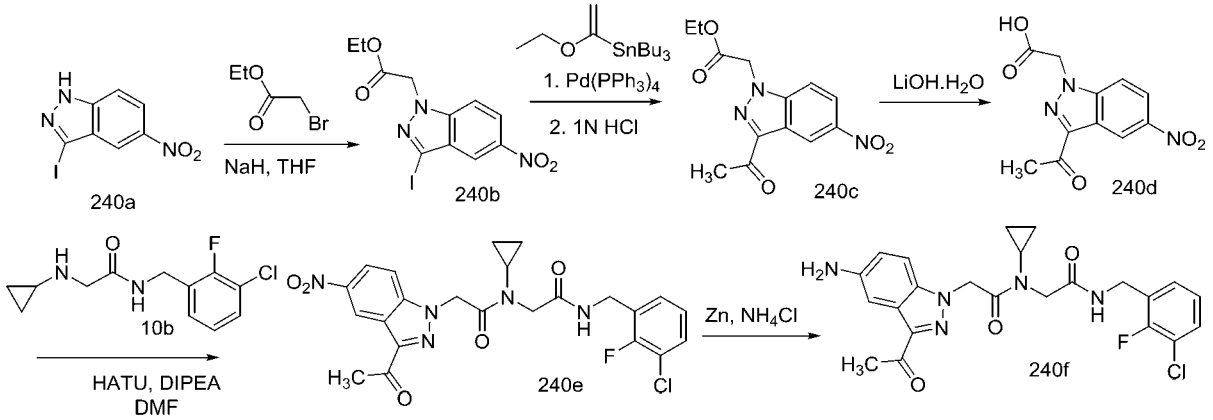
【0666】 根據流程 129 之步驟 3 中所報導之程式自 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲

酸(**228a**) (630 mg，1.26 mmol)製備化合物 **235a**，得到呈白色固體狀之產物(750 mg，1.426 mmol，113%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中；MS (ES+): 526.5 (M+1)。

步驟 2：製備 N-(3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)-3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺(**239b**)

【0667】 根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式自 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**239a**) (350 mg，0.67 mmol)及 3,3-二氟哌啶鹽酸鹽(210 mg，1.33 mmol)使用 TEA (0.37 mL，2.66 mmol)作為鹼製備化合物 **239b**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 N-(3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)-3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺(**239b**) (190 mg，0.31 mmol，46%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 1H), 8.48 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.28 - 8.19 (m, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.45 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.23 (td, J = 7.3, 6.8, 1.7 Hz, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.82 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 3.61-3.47 (m, 2H), 3.19 - 3.01 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.17 - 1.97 (m, 2H), 1.80 - 1.64 (m, 2H), 1.07 - 0.96 (m, 2H), 0.96 - 0.80 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -101.17, -121.61；MS (ES+) 619.7 (M+1); (ES-): 617.6 (M-1)。

流程 240



製備 2-(3-乙醯基-5-胺基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**240f**)

步驟 1：製備 2-(3-碘-5-硝基-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**240b**)

【0668】 3-碘-5-硝基-1H-吲唑(**240a**) (3 g，10.38 mmol)與 2-溴乙酸乙酯(1.38 mL，12.46 mmol)使用氫化鈉(0.46 g，11.42 mmol)作為鹼根據流程 57 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(40 g)，用含 EtOAc 之己烷 0 至 30%洗提]純化後得到呈橙色固體狀之 2-(3-碘-5-硝基-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**240b**) (2.52 g，6.72 mmol，64.7%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 - 8.30 (m, 2H), 7.95 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H)；MS (ES+): 376.3 (M+1), 398.3 (M+Na)。

步驟 2：製備 2-(3-乙醯基-5-硝基-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**240c**)

【0669】 含 2-(3-碘-5-硝基-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**240b**) (1.5 g，4.00 mmol)之甲苯(40 mL)使用三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(1.62 mL，4.80 mmol)及 $Pd(PPh_3)_4$ 根據流程 206 之步驟 1 及步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(24 g)，用含 EtOAc 之 DCM 0 至 20%洗提]純化後得到呈暗橙色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-硝基-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**240c**) (0.83 g，2.85 mmol，71%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 9.3, 2.2 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 9.3, 0.7 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H)；MS (ES+): 292.3 (M+1), MS (ES-): 326.3 (M+Cl)。

步驟 3：製備 2-(3-乙醯基-5-硝基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**240d**)

【0670】 含 2-(3-乙醯基-5-硝基-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**240c**) (0.8 g，2.75 mmol)之 THF (20 mL)使用水合氫氧化鋰(0.13 g，5.49 mmol)於水(5 mL)中之溶液根據流程 129 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈灰白色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-硝基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**240d**) (0.71 g，2.7 mmol，98%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.52 (s, 1H), 9.00 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 9.3, 2.2 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 9.4, 0.7 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 2.67 (s, 3H)；MS (ES+): 264.3 (M+1); MS (ES-): 262.2 (M-1)。

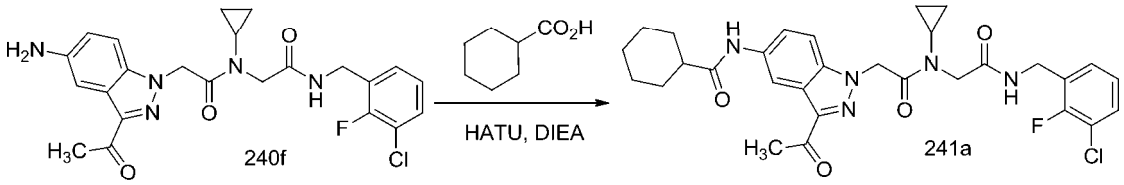
步驟 4：製備 2-(3-乙醯基-5-硝基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**240e**)

【0671】 2-(3-乙醯基-5-硝基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**240d**) (0.65 g，2.47 mmol)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**10b**) (0.7 g，2.72 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[二氧化矽(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]純化後得到呈淺橙色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-硝基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**240e**) (820 mg，1.63 mmol，66%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (dd, J = 2.3, 0.6 Hz, 1H), 8.49 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 9.3, 2.2 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 9.3, 0.7 Hz, 1H), 7.45 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 7.09 (td, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.19 - 3.07 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.09 - 0.99 (m, 2H), 0.96 - 0.86 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.56；MS (ES+): 524.4 (M+Na), MS (ES-): 536.3 (M+Cl)。

步驟 5：製備 2-(3-乙醯基-5-胺基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**240f**)

【0672】 向 2-(3-乙醯基-5-硝基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**240e**) (800 mg，1.59 mmol)於 THF (20 mL)及 MeOH (5 mL)中之溶液中添加 NH_4Cl (1.71 g，31.9 mmol)、鋅(1.04 g，15.94 mmol)且在室溫下攪拌 3 小時。經矽藻土襯墊過濾反應混合物，用含 20% MeOH 之 EtOAc (2 × 8 mL)洗滌。在真空中濃縮濾液至乾燥且使所得殘餘物懸浮於鹽水(60 mL)及 EtOAc (80 mL)中。分離有機層，乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈淺橙色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-胺基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**240f**) (650 mg，1.378 mmol，86%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.53-7.41 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.07 (m, 3H), 6.81 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.14 - 3.03 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.04 - 0.95 (m, 2H), 0.93 - 0.84 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.62；MS (ES+): 472.4 (M+1), 494.4 (M+Na), MS (ES-): 506.4 (M+Cl)。

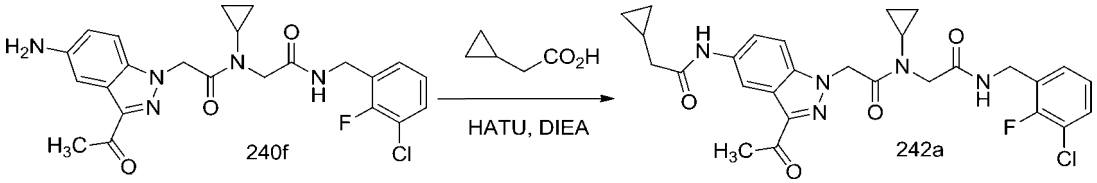
流程 241



製備 N-(3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)環己烷甲醯胺(**241a**)

【0673】 2-(3-乙醯基-5-胺基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**240f**) (100 mg，0.21 mmol)與環己烷甲酸(33 mg，0.25 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc 之己烷 0 至 100%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 N-(3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)環己烷甲醯胺(**241a**) (85 mg，0.15 mmol，69%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.97 (s, 1H), 8.54-8.51 (m, 1H), 8.48 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.27-7.17 (m, 1H), 7.10 (td, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.18 - 3.04 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.41 - 2.28 (m, 1H), 1.91 - 1.58 (m, 6H), 1.52 - 1.14 (m, 4H), 1.07 - 0.97 (m, 2H), 0.95 - 0.84 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.60；MS (ES+): 604.6 (M+Na); MS (ES-): 580.5 (M-1), 616.5 (M+Cl)。

流程 242

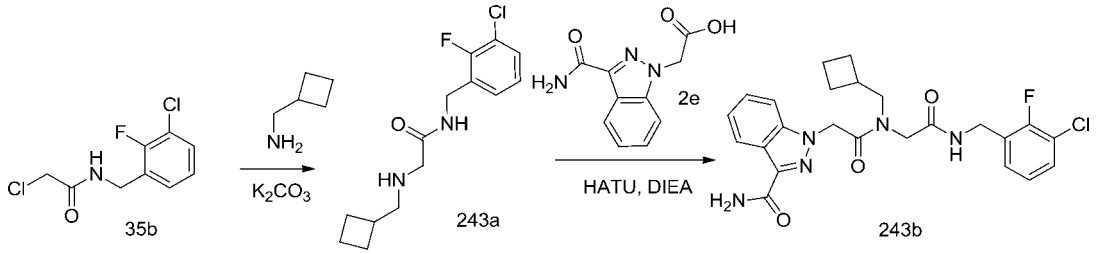


製備2-(3-乙醯基-5-(2-環丙基乙醯胺基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**242a**)

【0674】 2-(3-乙醯基-5-胺基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**240f**) (100 mg，0.21 mmol)與 2-環丙基乙酸(25 mg，0.25 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc 之己烷 0 至 100%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(2-環丙基乙醯胺基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**242a**) (80 g，0.14 mmol，68%產率)；

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.98 (s, 1H), 8.56 - 8.43 (m, 2H), 7.68 - 7.57 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.10 (td, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.17 - 3.05 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.23 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.14 - 0.97 (m, 3H), 0.96 - 0.85 (m, 2H), 0.55 - 0.44 (m, 2H), 0.26 - 0.16 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.60；MS (ES+): 576.6 (M+Na); MS (ES-): 588.5 (M+Cl)。

流程 243



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丁基甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**243b**)

步驟 1：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((環丁基甲基)胺基)乙醯胺(**243a**)

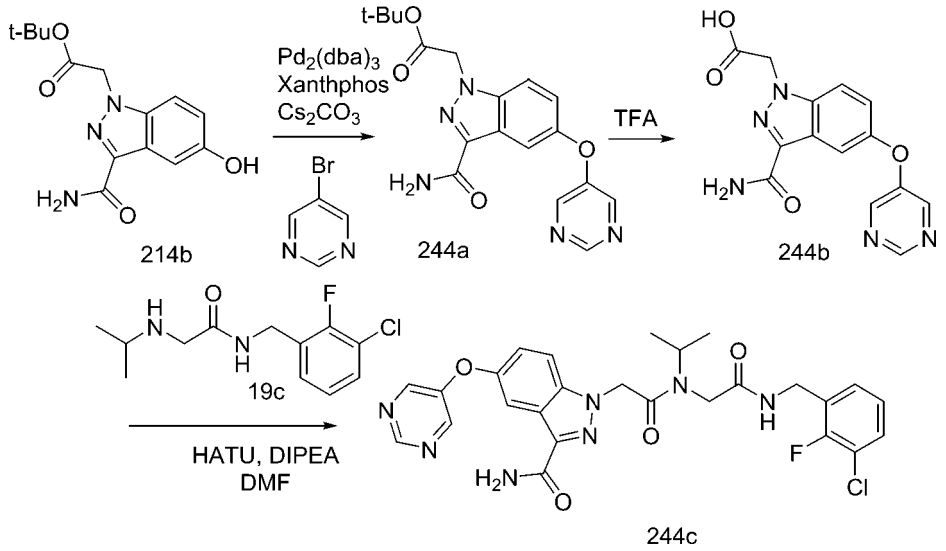
【0675】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (243 mg，1.03 mmol)與環丁基甲胺鹽酸鹽(250 mg，2.056 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈澄清油狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((環丁基甲基)胺基)乙醯胺(**243a**) (203 mg，0.71 mmol，69%產率)，其按原樣用於下一步驟中；MS (ES$^+$) 285.4 (M+1); (ES$^-$) 283.3 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丁基甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**243b**)

【0676】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((環丁基甲基)胺基)乙醯胺(**243a**) (109 mg，0.38 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (92 mg，0.42 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丁基甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**243b**) (48 mg，0.1 mmol，26%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (t, J = 5.7 Hz)及 8.46 (t, J = 5.8 Hz) (2t,

1H), 8.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.79 - 7.65 (m, 1H), 7.58 - 7.05 (m, 7H), 5.57 及 5.46 2(s, 2H), 4.45 (d, *J* = 5.5 Hz)及 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz) (2d, 2H), 4.22 及 3.92 (2s, 2H), 3.53 及 3.29 (2d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.73 - 2.60 及 2.47 - 2.32 (m, 1H), 2.07 - 1.50 (m, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.18, -121.60；MS (ES^+) 486.5 (M+1); (ES^-) 484.5 (M-1)。

流程 244



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(嘧啶-5-基氧基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**244c**)

步驟 1：製備 2-(3-胺甲醯基-5-(嘧啶-5-基氧基)-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**229a**)

【0677】 2-(3-胺甲醯基-5-羥基-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**214b**) (164 mg，0.56 mmol)與 5-溴嘧啶(107 mg，0.68 mmol)使用碳酸銫(367 mg，1.13 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (26 mg，0.03 mmol)及(9,9-二甲基-9H-氧雜蒽-4,5-二基)雙(二苯基膦)(Xantphos，33 mg，0.06 mmol)根據流程 97 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含甲醇之 DCM 0 至 100%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 2-(3-胺甲醯基-5-(嘧啶-5-基氧基)-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**229a**) (39 mg，0.11 mmol，19%產率)；MS (ES+): 370.4 (M+1); MS (ES-): 368.3 (M-1)。

步驟 2：製備 2-(3-胺甲醯基-5-(嘧啶-5-基氧基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**244b**)

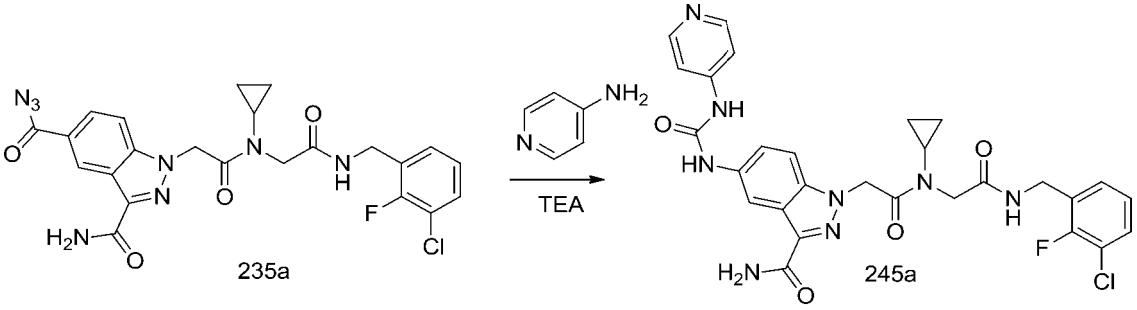
【0678】 2-(3-胺甲醯基-5-(嘧啶-5-基氧基)-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯

(**244a**) (39 mg，0.11 mmol)與 TFA (0.24 mL，3.17 mmol)於 DCM (10 mL)中根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈黃色固體狀且呈 TFA 加合物形式之 2-(3-胺甲醯基-5-(嘧啶-5-基氧基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**244b**) (33 mg，0.11 mmol，100%產率)；MS (ES+): 314.3 (M+1); MS (ES-): 312.3 (M-1)。

步驟 3：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(嘧啶-5-基氧基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**244c**)

【0679】 2-(3-胺甲醯基-5-(嘧啶-5-基氧基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**244b**) TFA 加合物(33 mg，0.11 mmol)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**19c**) (33 mg，0.13 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[二氧化矽(12 g)，用含 DMA-80 之 DCM 0 至 100%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(嘧啶-5-基氧基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**244c**) (8 mg，0.014 mmol，14%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 及 10.78 (2s, 1H), 9.57 及 9.56 (2s, 1H), 9.29 及 9.28 (2s, 2H), 8.91 及 8.90 (2s, 1H), 8.85 (t, J = 5.8 Hz)及 8.40 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 7.60 - 6.94 (m, 6H), 5.62 及 5.50 (2s, 2H), 4.63 - 3.78 (m, 5H), 1.23 (d, J = 6.1 Hz)及 0.99 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.20, -121.69；MS (ES+): 554.5 (M+1), 576.5 (M+Na); MS (ES-): 552.5 (M-1), 588.5 (M+Cl)。

流程 245

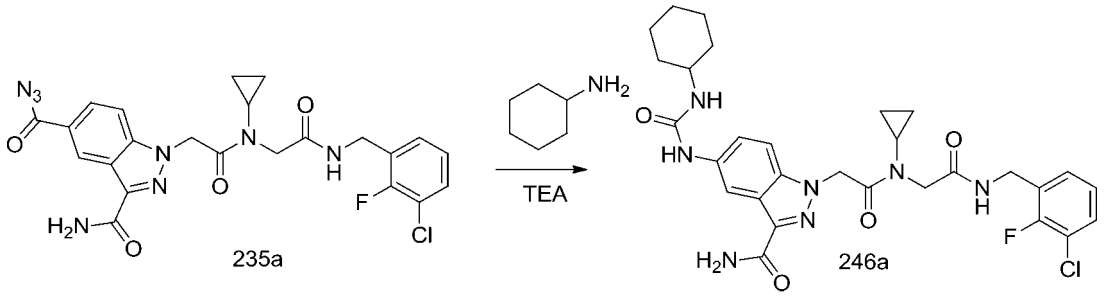


製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3-(吡啶-4-基)脲基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**245a**)

【0680】 根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式自 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**235a**) (300 mg，0.29 mmol)及吡啶-4-胺(53.6 mg，

0.569 mmol)使用 TEA (0.16 mL，1.14 mmol)作為鹼製備化合物 **245a**。此在處理、藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]及製備型 HPLC [用含 CH_3CN 之水(含有 0.1% TFA) 0-100%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3-(吡啶-4-基)脲基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**245a**) (9 mg，0.015 mmol，5%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.75 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.60 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 8.51 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 1H), 7.18 - 7.06 (m, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.13 - 2.97 (m, 1H), 1.08 - 0.95 (m, 2H), 0.95 - 0.82 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -73.66 (TFA 峰), -121.58；MS (ES+): 593.5 (M+1)。

流程 246

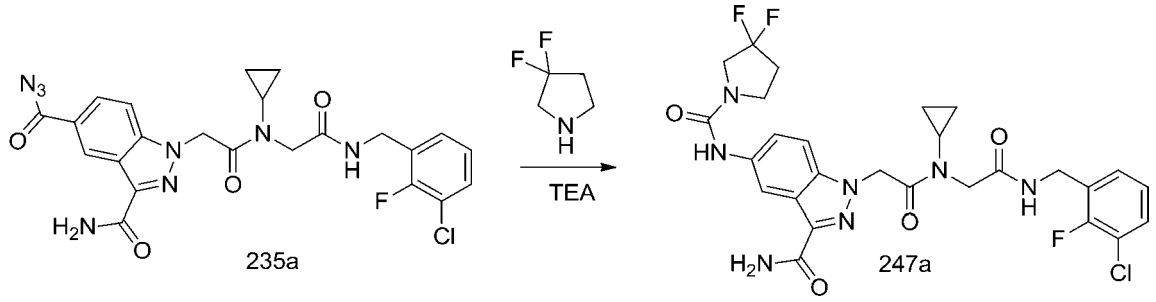


製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3-環己基脲基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**246a**)

【0681】 根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式自 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**235a**) (300 mg，0.29 mmol)及環己胺(57 mg，0.57 mmol)使用 TEA (0.16 mL，1.14 mmol)作為鹼製備化合物 **246a**。此在處理、藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3-環己基脲基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**246a**) (15 mg，0.025 mmol，9%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.24 - 8.12 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 - 7.37 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 7.12 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.98

(s, 2H), 3.58 - 3.42 (m, 1H), 3.14 - 2.97 (m, 1H), 1.93 - 1.75 (m, 2H), 1.75 - 1.61 (m, 2H), 1.61 - 1.44 (m, 1H), 1.36 - 1.13 (m, 5H), 1.03 - 0.95 (m, 2H), 0.95 - 0.84 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.59；MS (ES+): 598.6 (M+1)。

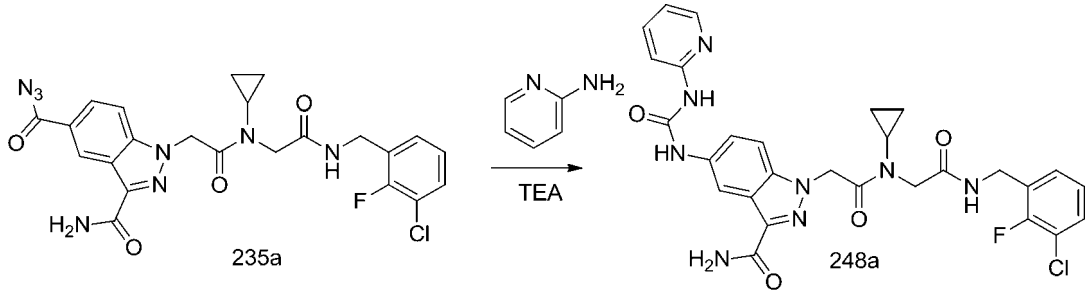
流程 247



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3,3-二氟吡咯啶-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**247a**)

【0682】 根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式自 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**235a**) (300 mg，0.29 mmol)及 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(102 mg，0.712 mmol)使用 TEA (0.16 mL，1.14 mmol)作為鹼製備化合物 **247a**。此在處理、藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3,3-二氟吡咯啶-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**247a**) (26 mg，0.043 mmol，15%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 - 8.45 (m, 2H), 8.25 - 8.20 (m, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.42 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 7.13 (td, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.84 (t, J = 13.3 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.14 - 2.96 (m, 1H), 2.49 - 2.38 (m, 2H), 1.06 - 0.96 (m, 2H), 0.93 - 0.83 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -100.42, -121.60；MS (ES+) 606.5 (M+1)。

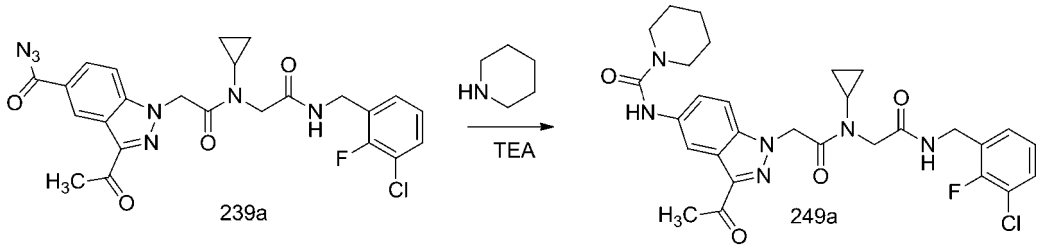
流程 248



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3-(吡啶-2-基)脲基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**248a**)

【0683】 根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式自 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**235a**) (286 mg，0.27 mmol)及吡啶-2-胺(51 mg，0.54 mmol)使用 TEA (0.15 mL，1.11 mmol)作為鹼製備化合物 **248a**。此在處理、藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3-(吡啶-2-基)脲基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**248a**) (11 mg，0.02 mmol，7%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.51 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.34 - 8.24 (m, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.55 - 7.42 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.13 - 2.97 (m, 1H), 1.05 - 0.97 (m, 2H), 0.96 - 0.83 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.58；MS (ES+): 593.5 (M+1); (ES-): 591.5 (M-1)。

流程 249

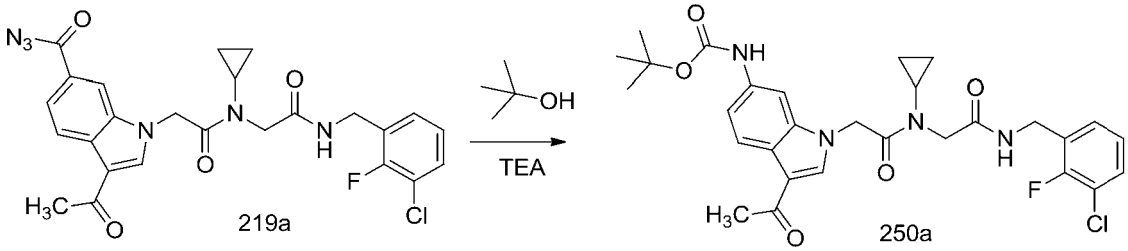


製備 N-(3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)哌啶-1-甲醯胺(**249a**)

【0684】 根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式自 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**239a**) (300 mg，0.57 mmol)及哌啶(97 mg，1.14 mmol)使用 TEA (0.32 mL，2.28 mmol)作為鹼製備化合物 **249a**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 N-(3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)哌啶-1-甲醯胺(**249a**) (42 mg，0.07 mmol，13%產率)；^{1}H NMR

(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (s, 1H), 8.48 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.67 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.40 (m, 1H), 7.28 - 7.16 (m, 1H), 7.11 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.35 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.56 - 3.40 (m, 4H), 3.21 - 3.03 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.66 - 1.43 (m, 6H), 1.09 - 0.98 (m, 2H), 0.97 - 0.80 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.61；MS (ES+): 583.6 (M+1); (ES-): 581.6 (M-1)。

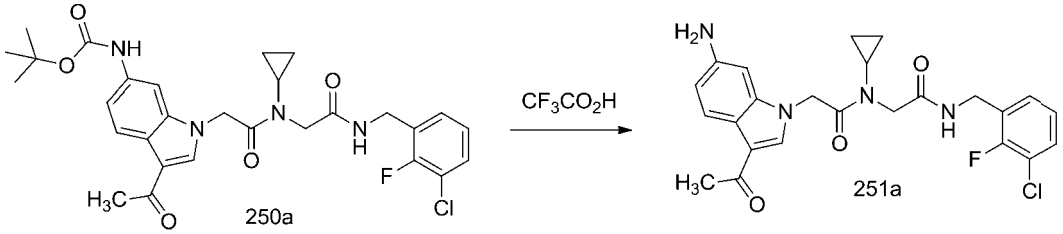
流程 250



製備(3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-6-基)胺基甲酸第三丁酯(**250a**)

【0685】 根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式自 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-6-羰基疊氮化物(**219a**) (210 mg，0.4 mmol)及 2-甲基丙-2-醇(0.23 mL，2.4 mmol)使用 TEA (0.11 mL，0.8 mmol)作為鹼製備化合物(**250a**)，在處理及藉由管柱層析[矽膠，用二氯甲烷/甲醇(1:0 至 9:1)洗提]純化後得到呈白色固體狀之(3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-6-基)胺基甲酸第三丁酯(**250a**) (55 mg，24%，對於兩個步驟)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (s, 1H), 8.48 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 7.17 - 7.05 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.11 - 2.99 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.09 - 0.85 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.67；MS (ES+): 593.5 及 595.5 (M+Na)。

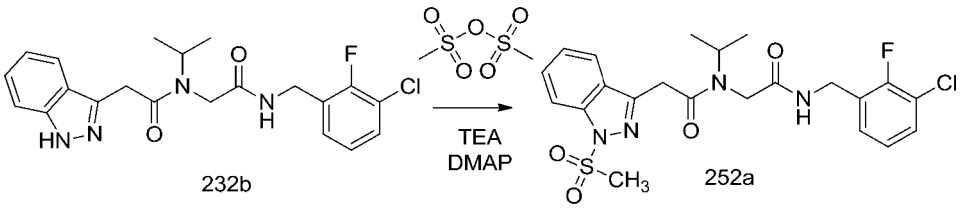
流程 251



製備 2-(3-乙醯基-6-胺基-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**251a**)

【0686】 藉由(3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-6-基)胺基甲酸第三丁酯(**250a**) (47 mg，0.08 mmol)之 Boc 保護基水解使用含 2,2,2-三氟乙酸(0.127 mL，1.646 mmol)之 DCM (10 mL)製備化合物(**251a**)。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用二氯甲烷/DMA 80 (1:0 至 3:1)洗提]純化後得到呈淺棕色固體狀之 2-(3-乙醯基-6-胺基-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**251a**) (26 mg，67%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.3, 6.8, 1.8 Hz, 1H), 7.15 (td, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.10 - 2.97 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.04 - 0.88 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.61；MS (ES+): 493.5 及 495.5 (M+Na); MS (ES-): 505.4 及 507.4 (M+Cl)。

流程 252

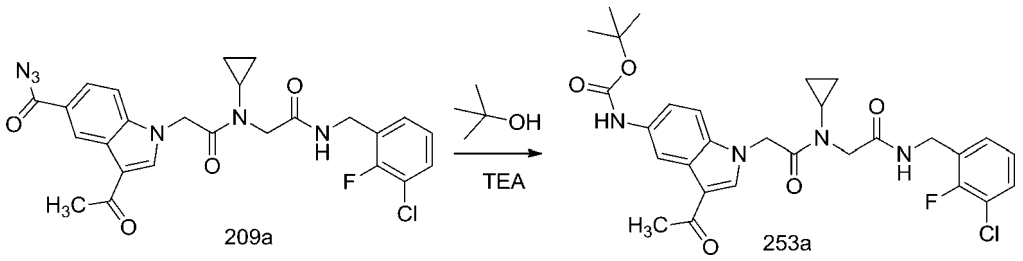


製備 N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基-2-(1-(甲基磺醯基)-1H-吲唑-3-基)乙醯胺(**252a**)

【0687】 根據流程 232 之步驟 2 中所報導之程式自 N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(1H-吲唑-3-基)-N-異丙基乙醯胺(**232b**) (100 mg，0.24 mmol)使用甲烷磺酸酐(84 mg，0.48 mmol)、三乙胺(0.1 mL，0.72 mmol)、DMAP (6 mg，0.048 mmol)製備化合物(**252a**)。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 EtOAc 之己烷 0 至 100%洗提]純化後得到呈白色固體狀且呈旋轉異構體之混合物形式之 N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基-2-(1-(甲基磺醯基)-1H-吲唑-3-基)乙醯胺(**252a**) (21 mg，0.042 mmol，18%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 及 8.48 (2t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.74-7.68 及

7.68-7.61 (2m, 1H), 7.53-7.00 (m, 6H), 4.69 - 4.57及4.34 - 4.24 (2m, 1H), 4.42及4.37 (2d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.12及4.09 (2s, 2H), 3.91及3.81 (2s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.03及0.95 (2d, *J* = 6.8 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.35及-121.77；MS (ES-): 529.5 (M+Cl)。

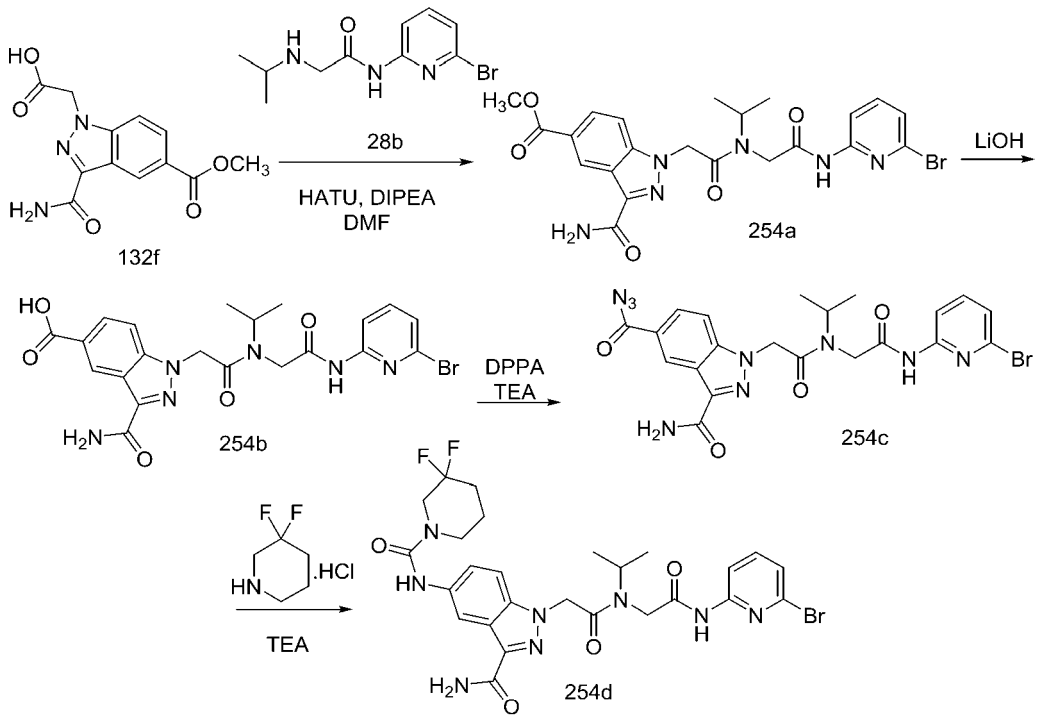
流程 253



製備(3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-基)胺基甲酸第三丁酯(**253a**)

【0688】 根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式自 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-羰基疊氮化物(**209a**) (210 mg，0.4 mmol)及 2-甲基丙-2-醇(0.23 mL，2.4 mmol)使用 TEA (0.11 mL，0.8 mmol)作為鹼製備化合物(**253a**)，在處理及藉由管柱層析[矽膠，用含己烷/10%甲醇之乙酸乙酯(1:0 至 1:1)洗提]純化後得到呈白色固體狀之(3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-基)胺基甲酸第三丁酯(**253a**) (42 mg，18%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.47 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.33 - 7.18 (m, 3H), 7.11 (td, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.35 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.14 - 2.97 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.03 - 0.81 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.63；MS (ES+): 593.6及595.6 (M+Na); MS (ES-): 569.6及571.5 (M-1)。

流程 254



製備 1-(2-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**254d**)

步驟 1：製備 1-(2-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**254a**)

【0689】 2-(3-胺甲醯基-5-(甲氧基羰基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**132f**) TFA 加合物(719 mg，1.84 mmol)與 N-(6-溴吡啶-2-基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**28b**) (500 mg，1.84 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[二氧化矽(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 30%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 1-(2-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**254a**) (865 mg，1.63 mmol，89%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.21 及 10.82 (2s, 1H), 8.94 - 8.84 (m, 1H), 8.19 - 7.28 (m, 7H), 5.70 及 5.52 (2s, 2H), 4.67 - 4.54 及 4.37 - 4.27 (2m, 1H), 4.43 及 4.03 (s, 1H), 3.90 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 1.26 (d, J = 6.4 Hz)及 1.03 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；MS (ES^+) 533.4 (M+2); 529.4 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-5-甲酸(**254b**)

【0690】 含 1-(2-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**254a**) (860 mg，1.62 mmol)

之 MeOH/水(50 mL)與水合氫氧化鋰(679 mg，16.18 mmol)於水(10 mL)中之溶液根據流程 129 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-5-甲酸(**254b**) (736 g，1.43 mmol，88%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.95 (s, 1H), 11.21 及 10.82 (2s, 1H), 8.93 - 8.78 (m, 1H), 8.26 - 7.16 (m, 7H), 5.67 及 5.51 (2s, 2H), 4.73 - 4.54 及 4.34 - 4.25 (2m, 1H), 4.43 及 4.03 (2s, 2H), 1.25 (d, J = 6.6 Hz)及 1.03 (d, J = 6.7 Hz) (2d, 6H)；MS (ES^-) 515.3 (M-1)。

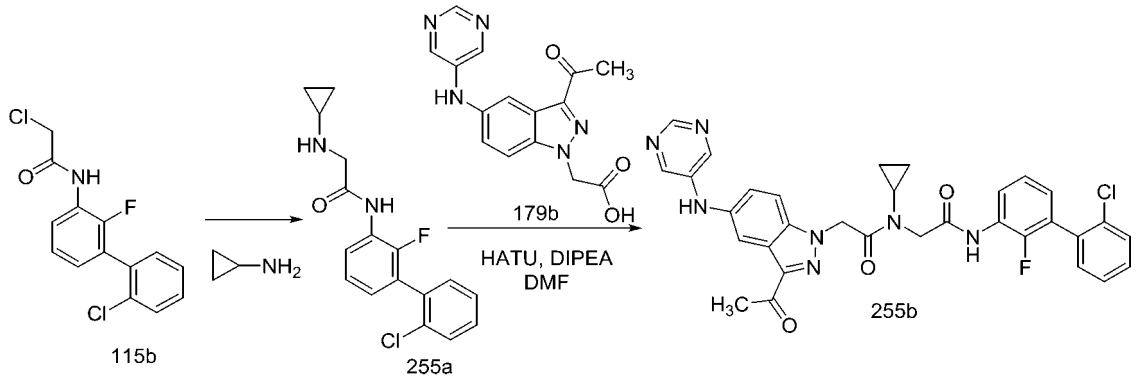
步驟 3：製備 1-(2-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**254c**)

【0691】 根據流程 129 之步驟 3 中所報導之程式自 1-(2-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-5-甲酸(**254b**) (400 mg，0.77 mmol)製備化合物 **254c**，得到產物(600 mg，143%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟 4：製備 1-(2-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**254d**)

【0692】 根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式自 1-(2-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**254c**) (300 mg，0.55 mmol)及 3,3-二氟哌啶鹽酸鹽(174 mg，1.106 mmol)使用 TEA (0.31 mL，2.2 mmol)作為鹼製備化合物(**254d**)，在處理及藉由管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**254d**) (32 mg，0.05 mmol，9%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 及 10.83 (2s, 1H), 8.78 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.28 - 7.95 (m, 2H), 7.86 - 7.23 (m, 6H), 5.57 及 5.41 (2s, 2H), 4.71 - 4.52 及 4.38 - 4.20 (m, 1H), 4.42 及 4.03 (2s, 2H), 3.81 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 3.52 (bs, 2H), 2.16 - 1.91 (m, 2H), 1.71 (bs, 2H), 1.24 (d, J = 6.3 Hz)及 1.03 (d, J = 6.7 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -101.17；MS (ES+): 635.6 (M+1); (ES-): 633.5 (M-1)。

流程 255



製備 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**255b**)

步驟 1：製備 N-(2'-氯-2-氟聯苯-3-基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**255a**)

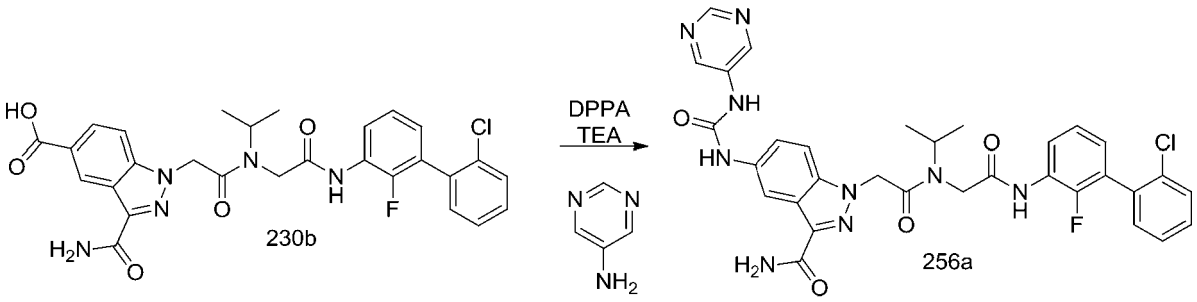
【0693】 根據流程 115 之步驟 2 中所報導之程式自 2-氯-N-(2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯胺(**115b**) (2 g，6.71 mmol)及環丙胺(1.18 mL，16.77 mmol)製備化合物(**255a**)。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠 24 g，用 EtOAc-己烷 10 至 100%洗提]純化後得到呈濃稠糊漿狀之 N-(2'-氯-2-氟聯苯-3-基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**255a**) (1.8 g，5.65 mmol，84%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 (s, 1H), 8.20 - 8.10 (m, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.53 - 7.38 (m, 3H), 7.26 (td, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 3.38 (bs, 2H), 3.11 (bs, 1H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 0.43 - 0.34 (m, 2H), 0.32 - 0.23 (m, 2H)；MS (ES+): 319.4 (M+1), MS (ES-): 353.3 (M+Cl)。

步驟 2：製備 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**255b**)

【0694】 N-(2'-氯-2-氟聯苯-3-基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**255a**) (70 mg，0.22 mmol)與 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**179b**) (68 mg，0.22 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[矽膠(12 g)，用含 DMA-80 之 DCM 0-40%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**255b**) (90 mg，0.15 mmol，67%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.98 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.63 - 7.54

(m, 1H), 7.52 - 7.30 (m, 4H), 7.24 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.22 - 3.10 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.12 - 1.01 (m, 2H), 1.00 - 0.90 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d6) δ -126.70；MS (ES+): 612.6 (M+1); MS (ES-): 610.6 (M-1)。

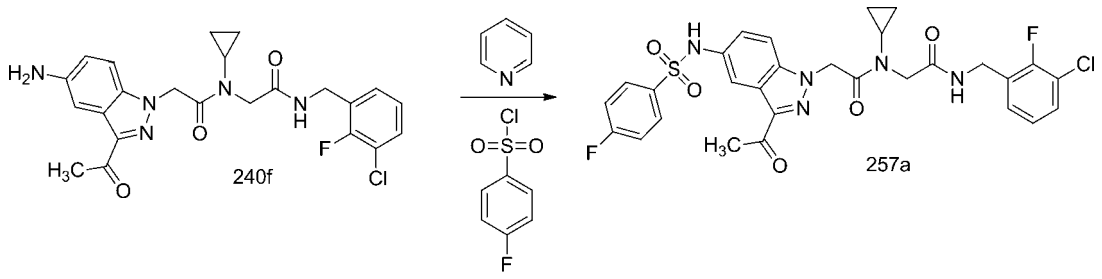
流程 256



製備 1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3-(嘧啶-5-基)脲基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**256a**)

【0695】 根據流程 223 之步驟 3 中所報導之程式自 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(**230b**) (85 mg，0.15 mmol)及嘧啶-5-胺(29 mg，0.3 mmol)製備化合物(**256a**)，在處理及藉由管柱層析[矽膠(4 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 50%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3-(嘧啶-5-基)脲基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**256a**) (27 mg，0.041 mmol，27%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (呈兩種旋轉異構體之混合物形式) δ 10.26 及 9.77 (2s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.99 及 8.97 (2s, 1H), 8.94 及 8.93 (2s, 2H), 8.810 及 8.808 (2s, 1H), 8.35 及 8.32 (2d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.10 及 7.95 (2t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.76 - 7.00 (m, 10H), 5.61 及 5.47 (2s, 2H), 4.72 - 4.57 及 4.41 - 4.26 (2m, 1H), 4.47 及 4.08 (2s, 2H) 1.26 及 1.06 (2d, *J* = 6.7 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -126.77 及-126.97；MS (ES-): 692.5 及 694.5 (M+Cl)。

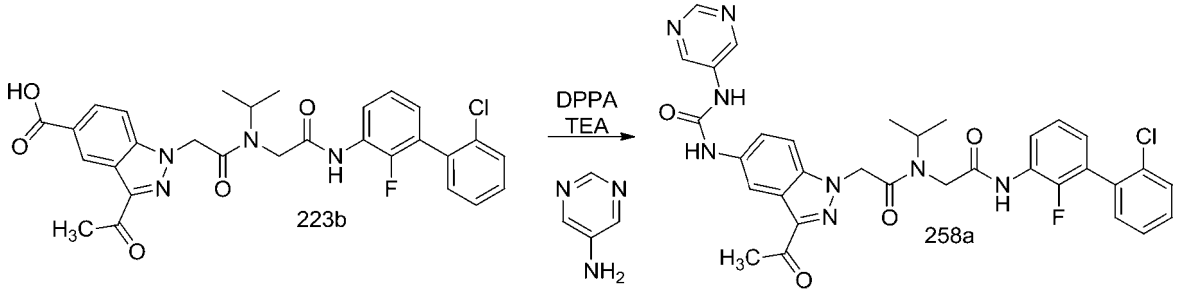
流程 257



製備2-(3-乙醯基-5-(4-氟苯基磺醯胺基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**257a**)

【0696】 向 2-(3-乙醯基-5-胺基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**240f**) (8 mg，0.17 mmol)於 DCM (3 mL)中之溶液中添加吡啶(0.069 mL，0.85 mmol)、4-氟苯-1-磺醯氯(49 mg，0.25 mmol)且在室溫下攪拌 3 小時。用甲醇(0.5 mL)淬滅反應混合物，在真空中濃縮至乾燥且藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 20%洗提]純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(4-氟苯基磺醯胺基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**257a**) (70 mg，0.11 mmol，66%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.36 (s, 1H), 8.46 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.90 - 7.85 (m, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.31 (m, 3H), 7.27 - 7.16 (m, 2H), 7.14 - 7.02 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.15 - 3.01 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.07 - 0.95 (m, 2H), 0.94 - 0.82 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -105.97, -121.58；MS (ES+): 630.5 (M+1), 652.6 (M+Na); MS (ES-): 628.5 (M-1), 664.5 (M+Cl)。

流程 258

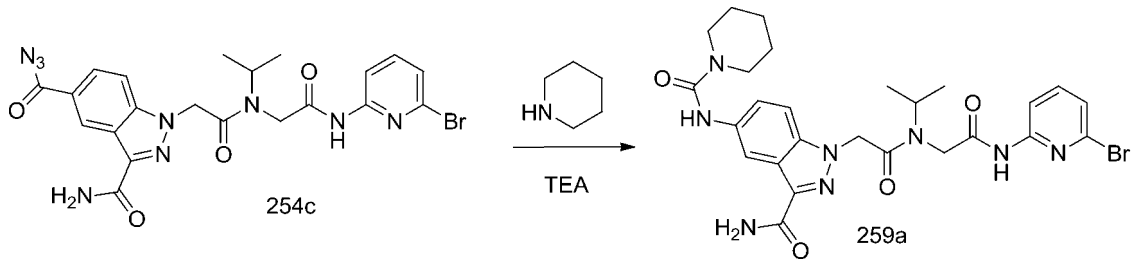


製備 2-(3-乙醯基-5-(3-(嘧啶-5-基)脲基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**258a**)

【0697】 根據流程 223 之步驟 3 中所報導之程式自 3-乙醯基-1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-

吲唑-5-甲酸(**223b**) (110 mg，0.2 mmol)及嘧啶-5-胺(37 mg，0.4 mmol)製備化合物(**256a**)，在處理及藉由管柱層析[矽膠(4 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 30%洗提]純化後得到呈白色固體狀且呈旋轉異構體之混合物形式之 2-(3-乙醯基-5-(3-(嘧啶-5-基)脲基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**258a**) (26 mg，0.04 mmol，20%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.27 及 9.76 (2s, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.02 及 9.01 (2s, 1H), 8.94 (s, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.41 及 8.37 (2s, 1H), 8.12 及 7.96 (2t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 - 6.99 (m, 8H), 5.72 及 5.55 (2s, 2H), 4.72 - 4.57 及 4.41 - 4.26 (2m, 1H), 4.47 及 4.09 (2s, 2H), 2.61 及 2.60 (2s, 3H), 1.28 及 1.07 (2d, J = 6.8 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -126.85 及-126.99；MS (ES+): 657.5 (M+1), MS (ES-): 655.5 (M-1), 691.5 (M+Cl)。

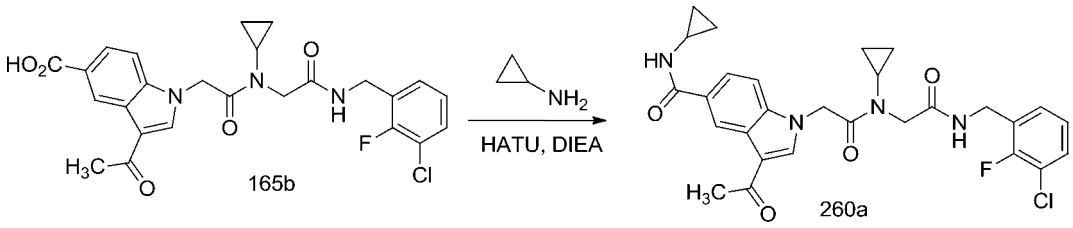
流程 259



製備 1-(2-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(哌啶-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**259a**)

【0698】 根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式使用 TEA (0.31 mL，2.2 mmol)作為鹼自 1-(2-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**254c**) (300 mg，0.55 mmol)及哌啶(94 mg，1.11 mmol)製備化合物(**259a**)，在處理及藉由管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(哌啶-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**259a**) (61 mg，0.1 mmol，18%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 及 10.82 (2s, 1H), 8.57 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.24 - 7.94 (m, 2H), 7.86 - 7.27 (m, 6H), 5.56 及 5.40 (2s, 2H), 4.66 - 4.52 及 4.35 - 4.26 (2m, 1H), 4.42 及 4.02 (2s, 2H), 3.52 - 3.38 (m, 4H), 1.62 - 1.46 (m, 6H), 1.23 (d, J = 6.4 Hz)及 1.03 (d, J = 6.7 Hz) (2d, 6H)；MS (ES+): 599.6 (M+1); (ES-): 597.5 (M-1)。

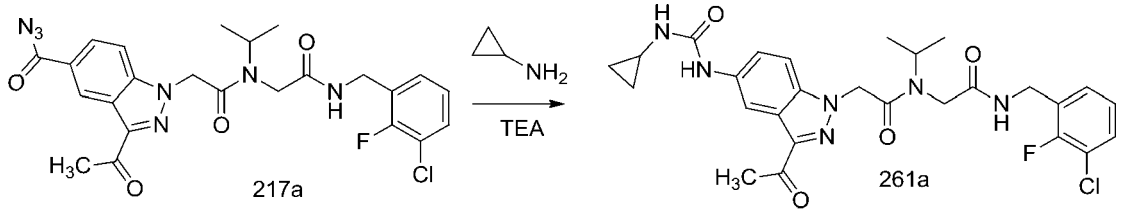
流程 260



製備 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基-1H-吲哚-5-甲醯胺(**260a**)

【0699】 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-甲酸(**165b**) (50 mg，0.1 mmol)與環丙胺(10.40 μL，0.150 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[二氧化矽(8 g)，用二氯甲烷/甲醇(1:0 至 19:1)洗提]純化後得到呈白色固體狀之 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基-1H-吲哚-5-甲醯胺(**260a**) (30 mg，56%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 - 8.64 (m, 1H), 8.50 - 8.41 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 7.09 (td, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.17 - 3.03 (m, 1H), 2.96 - 2.79 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.05 - 0.82 (m, 4H), 0.75 - 0.55 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.59；MS (ES+): 539.5 及 541.5 (M+1)。

流程 261

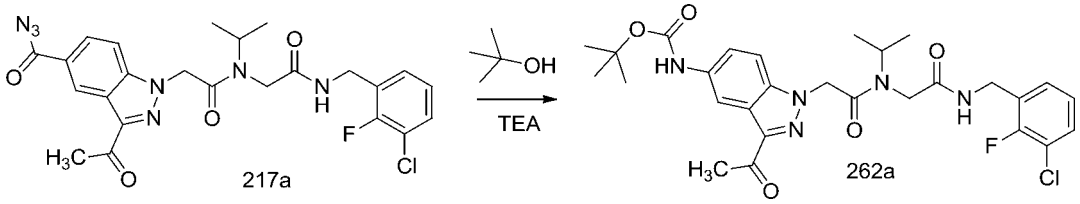


製備 2-(3-乙醯基-5-(3-環丙基脲基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**261a**)

【0700】 根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式自 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**217a**) (105 mg，0.2 mmol)及環丙胺(0.028 mL，0.4 mmol)使用 TEA (0.055 mL，0.4 mmol)作為鹼製備化合物(**261a**)，在處理及藉由管柱層析[矽膠(8 g)，用二氯甲烷/甲醇(1:0 至 19:1)洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 2-(3-乙醯基

-5-(3-環丙基脲基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**261a**) (16 mg，14%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (t, J = 5.9 Hz)及 8.39 - 8.09 (m) (2H), 8.60 及 8.58 (2s, 1H), 7.58 - 6.94 (m, 5H), 6.49 - 6.30 (m, 1H), 5.63 及 5.46 (2s, 2H), 4.64 - 4.50 及 4.29 - 4.20 (2m, 1H), 4.46 (d, J = 5.5 Hz)及 4.32 (d, J = 6.0 Hz) (2d, 2H), 4.17 及 3.84 (2s, 2H), 2.58 及 2.41 (2s, 3H), 1.23 (d, J = 6.5 Hz)及 0.99 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H), 0.71 - 0.55 (m, 2H), 0.49 - 0.34 (m, 2H)；MS (ES-): 591.5 及 593.5 (M+Cl)。

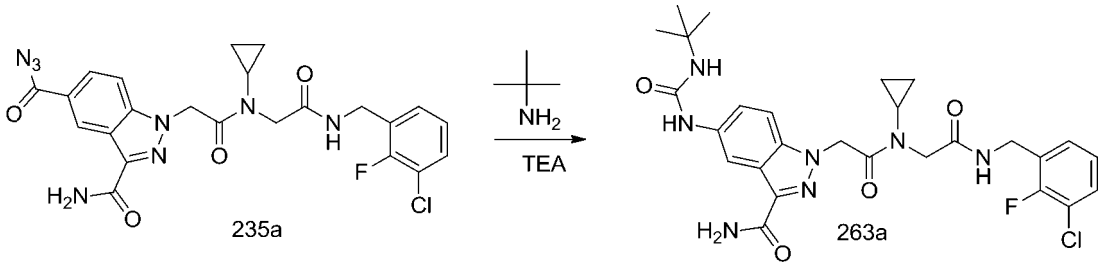
流程 262



製備(3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)胺基甲酸第三丁酯(**262a**)

【0701】 根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式自 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**217a**) (105 mg，0.2 mmol)及 2-甲基丙-2-醇(0.114 mL，1.19 mmol)使用 TEA (0.055 mL，0.4 mmol)作為鹼製備化合物(**262a**)，在處理及藉由管柱層析[矽膠，用二氯甲烷/甲醇(1:0 至 19:1)洗提]純化後得到呈灰白色固體狀且呈旋轉異構體之混合物形式之(3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)胺基甲酸第三丁酯(**262a**) (8 mg，7%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.83 及 8.35 (2t, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.58 - 6.67 (m, 5H), 5.63 及 5.46 (2s, 2H), 4.62 - 4.22 (m, 3H), 4.16 及 3.84 (2s, 2H), 2.58 及 2.53 (2s, 3H), 1.50 及 1.49 (2s, 9H), 1.23 及 0.99 (2d, J = 6.8 Hz, 6H)；MS (ES-): 608.6 及 610.6 (M+Cl)。

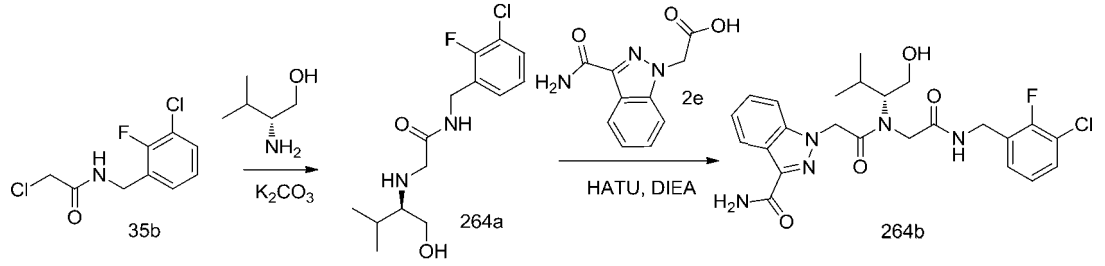
流程 263



製備 5-(3-第三丁基脲基)-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**263a**)

【0702】 根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式自 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**235a**) (300 mg，0.29 mmol)及 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(102 mg，0.712 mmol)使用 TEA (0.16 mL，1.14 mmol)作為鹼製備化合物 **263a**。此在處理、藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 5-(3-第三丁基脲基)-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**263a**) (30 mg，0.052 mmol，14%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 - 8.18 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 2H), 7.17 - 7.07 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.14 - 2.97 (m, 1H), 1.31 (s, 9H), 1.02 - 0.95 (m, 2H), 0.95 - 0.85 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.59；MS (ES-) 570.4 (M-1)。

流程 264



製備(R)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基-3-甲基丁-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**264b**)

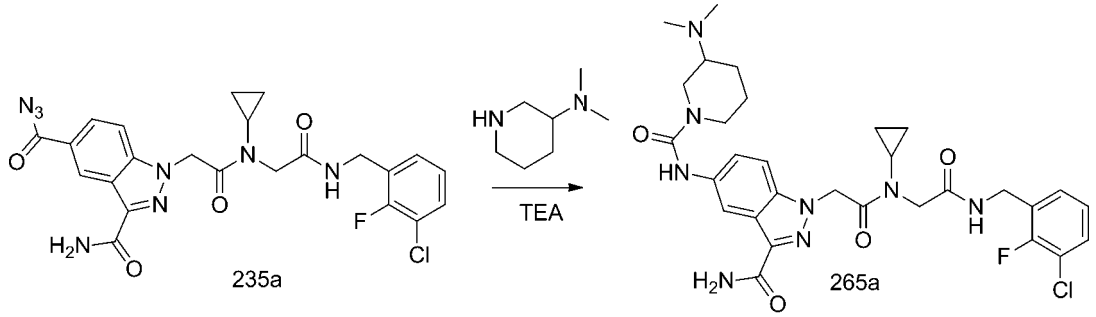
步驟 1：製備(R)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((1-羥基-3-甲基丁-2-基)胺基)乙醯胺(**264a**)

【0703】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (500 mg，2.12 mmol)與(R)-2-胺基-3-甲基丁-1-醇(437 mg，4.24 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到(R)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(1-羥基-3-甲基丁-2-基胺基)乙醯胺(**264a**) (641 mg，2.12 mmol，100%產率)，其按原樣用於下一步驟中；MS (ES+): 303.4 (M+1), 325.4 (M+Na); MS (ES-): 337.3 (M+Cl)。

步驟 2：製備(R)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基-3-甲基丁-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**264b**)

【0704】 (R)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(1-羥基-3-甲基丁-2-基胺基)乙醯胺(**264a**) (360 mg，1.19 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (261 mg，1.19 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 50%洗提]純化後得到呈白色固體狀且呈旋轉異構體之混合物形式之(R)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基-3-甲基丁-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**264b**) (0.016 g，0.032 mmol，3%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (t, J = 5.7 Hz)及 8.82 (t, J = 5.8 Hz) (2t, 1H), 8.27 - 8.12 (m, 1H), 7.79 及 7.71 (2s, 1H), 7.67 - 6.85 (m, 7H), 5.75 (bs, 1H, D_2O 可交換), 5.70 - 5.39 (m, 2H), 4.59-3.37 (m, 7H), 1.92 - 1.65 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.4 Hz)及 0.94 (d, J = 6.5 Hz)及 0.87 (d, J = 6.5 Hz)及 0.76 (d, J = 6.6 Hz) (4d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.32, -121.55；MS (ES+): 504.5 (M+1), 526.5 (M+Na); MS (ES-): 502.5 (M-1)。

流程 265

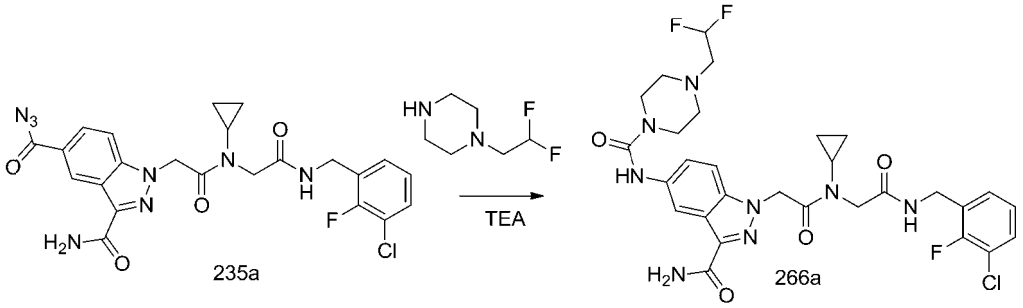


製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3-(二甲基胺基)哌啶-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**265a**)

【0705】 根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式自 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙

基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**235a**) (400 mg，0.38 mmol)及 N,N-二甲基哌啶-3-胺(97 mg，0.76 mmol)使用 TEA (0.21 mL，1.52 mmol)作為鹼製備化合物 **265a**。此在處理、藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]、繼而藉由製備型 HPLC [C_{18}管柱，用含 CH_3CN 之水(含有 0.1% TFA) 0-100%洗提]純化後得到呈 TFA 鹽形式之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3-(二甲基胺基)哌啶-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**265a**) (32 mg，0.051 mmol，13%產率)白色固體；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 - 9.46 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.50 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.24 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.94 - 3.88 (m, 1H), 3.33 - 3.22 (m, 1H), 3.10 - 2.97 (m, 2H), 2.86及2.85及2.82及2.81 (4s, 6H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.86 - 1.65 (m, 2H), 1.61 - 1.39 (m, 1H), 1.03 - 0.95 (m, 2H), 0.95 - 0.85 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -73.92 (TFA 峰), -121.58；MS (ES+): 627.5 (M+1)。

流程 266

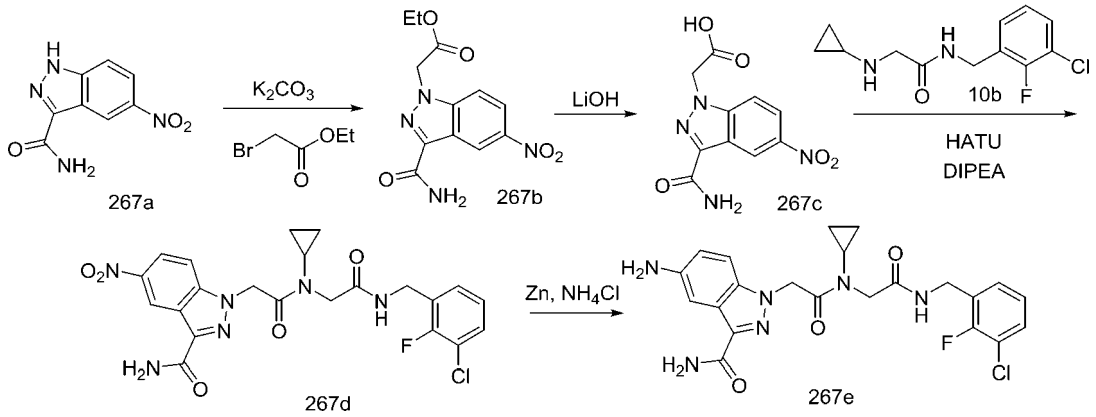


製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**266a**)

【0706】 根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式自 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**235a**) (400 mg，0.38 mmol)及 1-(2,2-二氟乙基)哌嗪鹽酸鹽(163 mg，0.87 mmol)使用 TEA (0.24 mL，1.75 mmol)作為鹼製備化合物 **266a**。此在處理、藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]、繼而藉由製備型 HPLC [C_{18} 管柱，用含 CH_3CN 之水(含有 0.1% TFA) 0-100%洗提]純化後得到呈 TFA 鹽形式之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側

氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**266a**) (32 mg，0.042 mmol，10%產率)白色固體；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 1H), 8.50 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.21 - 8.15 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58 - 7.43 (m, 3H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 7.19 - 7.07 (m, 2H), 5.61 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.78-2.71 (m, 12H), 1.03 - 0.95 (m, 2H), 0.95 - 0.86 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -74.40 (TFA 峰), -119.35, -121.59；MS (ES+) 649.5 (M+1)。

流程 267



製備 5-胺基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**267e**)

步驟 1：製備 2-(3-胺甲醯基-5-硝基-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**267b**)

【0707】 根據流程 56 之步驟 1 中所報導之程式自 5-硝基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**267a**) (1.85 g，8.97 mmol，根據 Ochs, Raymond S.及 Talele, Tanaji T 在美國專利申請公開案 20120130078 中所報導之程式製備)及 2-溴乙酸乙酯(1.985 mL，17.95 mmol)使用碳酸鉀(2.480 g，17.95 mmol)作為鹼製備化合物 **267b**。此在處理後得到呈白色固體狀之 2-(3-胺甲醯基-5-硝基-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**267b**) (2 g，6.84 mmol，76%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 8.09 - 7.97 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H)；MS (ES+) 293.4 (M+1), MS (ES-): 327.3 (M+Cl)。

步驟 2：製備 2-(3-胺甲醯基-5-硝基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**267c**)

【0708】 根據流程 129 之步驟 2 中所報導之程式自 2-(3-胺甲醯基-5-硝基

-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**267b**) (2 g，6.84 mmol)使用 LiOH (0.49 g，20.53 mmol)於水(10 mL)中之溶液作為鹼製備化合物 **267c**。此在處理後得到呈白色固體狀之 2-(3-胺甲醯基-5-硝基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**267c**) (1.6 g，6.06 mmol，88%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.48 (s, 1H), 9.05 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 9.3, 0.7 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.48 (s, 2H)；MS (ES-): 263.2 (M-1)。

步驟 3：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-硝基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**267d**)

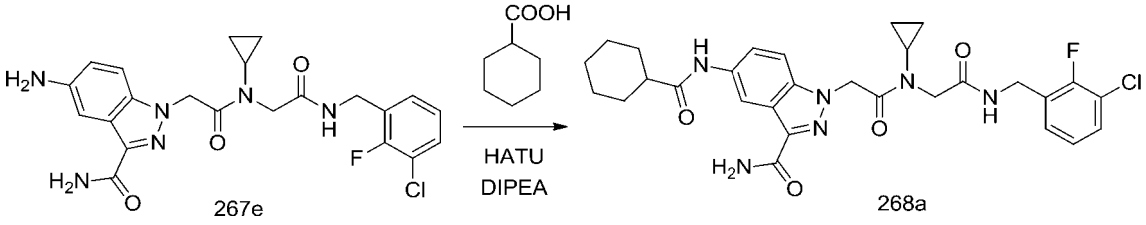
【0709】 根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式自 2-(3-胺甲醯基-5-硝基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**267c**) (800 mg，3.03 mmol)及 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**10b**) (933 mg，3.63 mmol)製備化合物 **267d**。此在處理及用乙酸乙酯/己烷(20 mL，1:1)濕磨後得到呈灰白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-硝基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**267d**) (1.3 g，2.59 mmol，85%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (dd, J = 2.3, 0.6 Hz, 1H), 8.52 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 9.3, 0.7 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.14 - 3.01 (m, 1H), 1.05 - 0.96 (m, 2H), 0.96 - 0.87 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.55；MS (ES+): 525.5 (M+Na), MS (ES-): 537.4 (M+Cl)。

步驟 4：製備 5-胺基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**267e**)

【0710】 向 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-硝基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**267d**) (1.2 g，2.39 mmol)於 THF/甲醇(80 mL，1:1)中之溶液中添加氯化銨(2.55 g，47.7 mmol)、鋅(1.56 g，23.86 mmol)且在室溫下攪拌 3 小時。經矽藻土襯墊過濾混合物，用含 20%甲醇之 EtOAc (2 × 10 mL)洗滌襯墊且在真空中部分濃縮。將所得殘餘物分配於鹽水(60 mL)與 EtOAc (80 mL)之間。分離有機層，乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析[矽膠(24 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 25%洗提]純化所獲得之殘餘物，得

到呈淺橙色固體狀之 5-胺基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**267e**) (1.05 g，2.22 mmol，93%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 2H), 7.35 - 7.07 (m, 5H), 6.79 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.09 - 2.98 (m, 1H), 1.02 - 0.93 (m, 2H), 0.93 - 0.85 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.61；MS (ES+): 473.5 (M+1), 495.4 (M+Na); MS (ES-): 507.4 (M+Cl)。

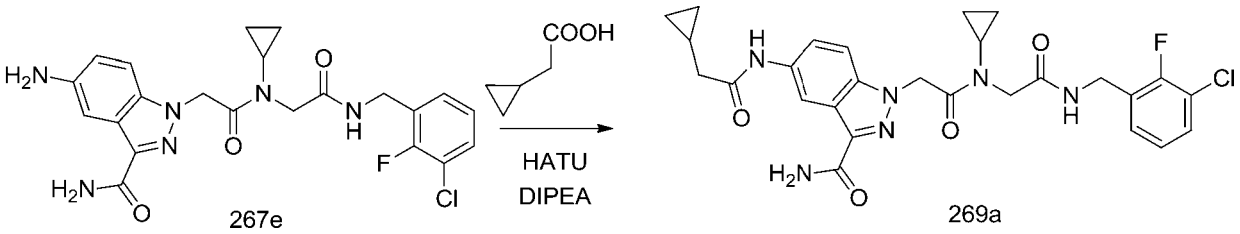
流程 268



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(環己烷甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**268a**)

【0711】 根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式自 5-胺基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**267e**) (120 mg，0.25 mmol)及環己烷甲酸(33 mg，0.25 mmol)製備化合物 **268a**。此在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 30% 洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(環己烷甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**268a**) (70 mg，0.12 mmol，47%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.50 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.71 - 7.51 (m, 3H), 7.46 (td, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28-7.18 (m, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.12 - 2.99 (m, 1H), 2.34 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 1.91 - 1.11 (m, 10H), 1.04 - 0.94 (m, 2H), 0.94 - 0.85 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.59；MS (ES+): 584.5 (M+1), MS (ES-): 617.5 (M+Cl)。

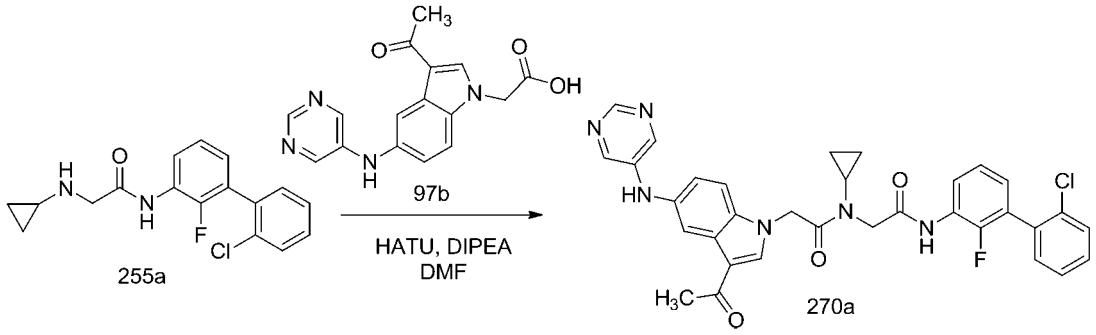
流程 269



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(2-環丙基乙醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**269a**)

【0712】 根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式自 5-胺基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**267e**) (120 mg，0.25 mmol)及 2-環丙基乙酸(25 mg，0.25 mmol)製備化合物 **269a**。此在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 30% 洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(2-環丙基乙醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**269a**) (95 mg，0.17 mmol，68%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.50 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.52 (m, 3H), 7.51 - 7.41 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28-7.17 (m, 1H), 7.12 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.13 - 2.99 (m, 1H), 2.22 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.15 - 0.84 (m, 5H), 0.55 - 0.43 (m, 2H), 0.26 - 0.16 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.59；MS (ES+): 555.5 (M+1), 577.4 (M+Na); MS (ES-): 589.4 (M+Cl)。

流程 270

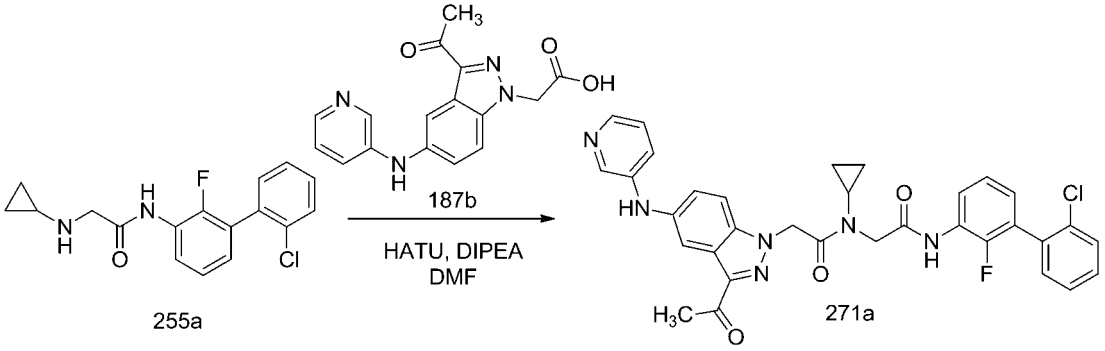


製備 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**270a**)

【0713】 根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式自 N-(2'-氯-2-氟聯苯-3-基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**255a**) (80 mg，0.25 mmol)及 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**97b**) (78 mg，0.25 mmol)製備化合物 **270a**。此在處理

及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA-80 之 DCM 0 至 40%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**270a**) (35 mg，0.06 mmol，23%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.47 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.06 - 7.93 (m, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 4H), 7.24 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.15 - 7.03 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.20 - 3.08 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.07 - 0.99 (m, 2H), 0.99 - 0.92 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -126.77；MS (ES+): 611.6 (M+1); MS (ES-): 645.5 (M+Cl)。

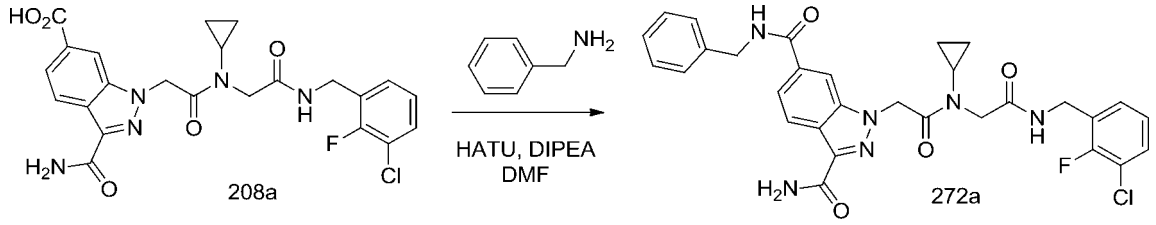
流程 271



製備 2-(3-乙醯基-5-(吡啶-3-基胺基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**271a**)

【0714】 根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式自 N-(2'-氯-2-氟聯苯-3-基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**255a**) (65 mg，0.2 mmol)及 2-(3-乙醯基-5-(吡啶-3-基胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**187b**) (63 mg，0.2 mmol)製備化合物 **271a**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA-80 之 DCM 0 至 40%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(吡啶-3-基胺基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**271a**) (40 mg，0.07 mmol，32%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 8.02-7.94 (m, 1H), 7.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.51 - 7.37 (m, 4H), 7.31 - 7.20 (m, 3H), 7.13 - 7.02 (m, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.22 - 3.11 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.11 - 1.00 (m, 2H), 1.00 - 0.88 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -126.71；MS (ES+): 611.6 (M+1), MS (ES-): 645.5 (M+Cl)。

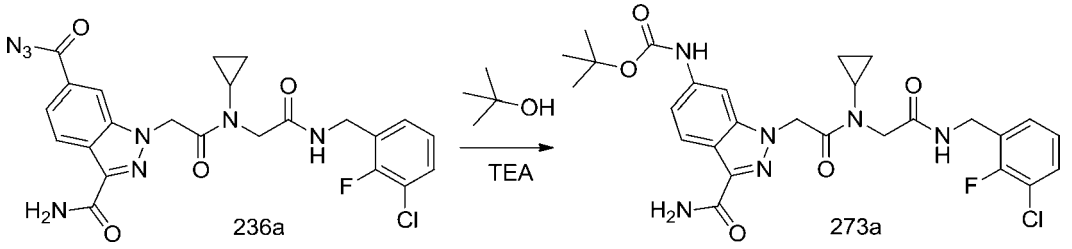
流程 272



製備 N6-苯甲基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3,6-二甲醯胺(**272a**)

【0715】 根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式自 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-6-甲酸(**208a**) (50 mg，0.1 mmol)及苯基甲胺(0.016 mL，0.15 mmol)製備化合物 **272a**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(8 g)，用二氯甲烷/甲醇(1:0 至 19:1)洗提]純化後得到呈白色固體狀之 N6-苯甲基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3,6-二甲醯胺(**272a**) (36 mg，61%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.55 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.26 - 8.19 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.16 (m, 8H), 7.08 (td, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.52 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.30 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.19 - 2.98 (m, 1H), 1.06 - 0.87 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.57；MS (ES-): 625.5 及 627.6 (M+Cl)。

流程 273

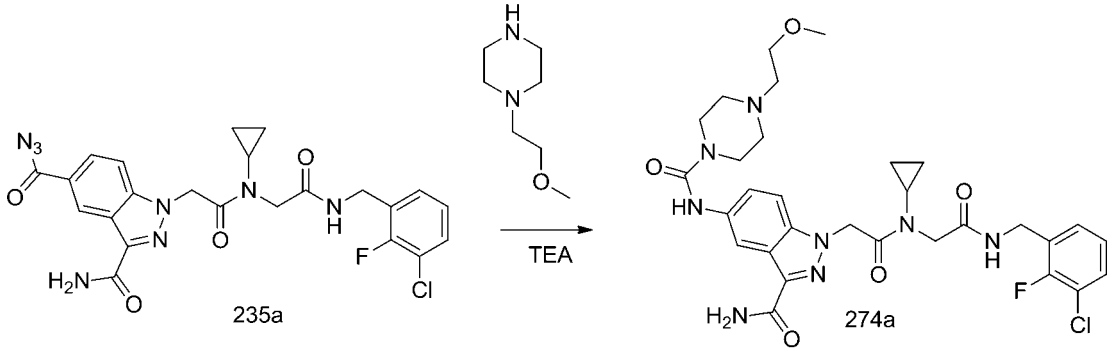


製備(3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-6-基)胺基甲酸第三丁酯(**273a**)

【0716】 根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式自 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-6-羰基疊氮化物(**236a**) (210 mg，0.4 mmol)及 2-甲基丙-2-醇(0.23 mL，2.4 mmol)使用 TEA (0.11 mL，0.8 mmol)作為鹼製備化合物 **273a**，在處理

及藉由管柱層析[矽膠，用含己烷/10%甲醇之乙酸乙酯(1:0 至 1:1)洗提]純化後得到呈白色固體狀之(3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-6-基)胺基甲酸第三丁酯(**273a**) (96 mg，42%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (s, 1H), 8.53 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.8, 0.7 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.45 (td, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.27 - 7.07 (m, 3H), 5.58 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.16 - 2.99 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.07 - 0.83 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.65；MS (ES$^+$): 595.5 及 597.5 (M+Na); MS (ES-): 607.4 及 609.4 (M+Cl)。

流程 274

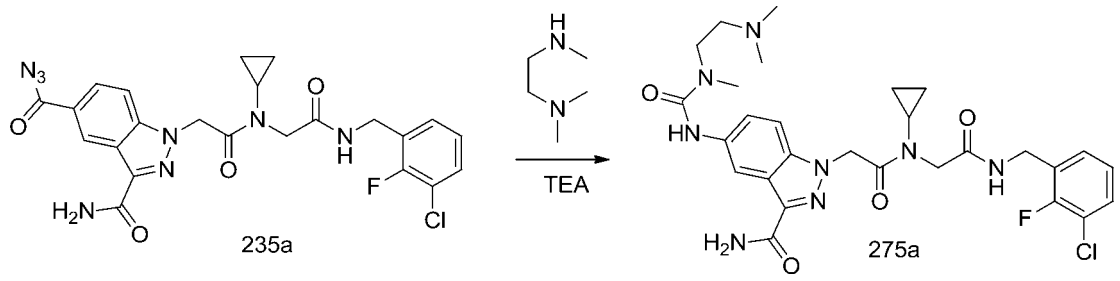


製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**274a**)

【0717】 根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式自 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**235a**) (460 mg，0.44 mmol)及 1-(2-甲氧基乙基)哌嗪(126 mg，0.87 mmol)使用 TEA (0.24 mL，1.75 mmol)作為鹼製備化合物 **274a**。此在處理、藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]、繼而藉由製備型 HPLC [C_{18}管柱，用含 CH_3CN 之水(含有 0.1% TFA) 0-100%洗提]純化後得到呈 TFA 鹽形式之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**274a**) (25 mg，0.04 mmol，9%產率)白色固體；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (s, 1H), 8.50 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.23 - 8.12 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 - 7.41 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.49 - 3.42 (m, 5H), 3.35 (s, 3H), 3.24 (s, 3H),

3.14 - 2.97 (m, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 4H), 1.04 - 0.94 (m, 2H), 0.94 - 0.81 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -73.44 (TFA 峰), -121.60；MS (ES+): 643.6 (M+1)。

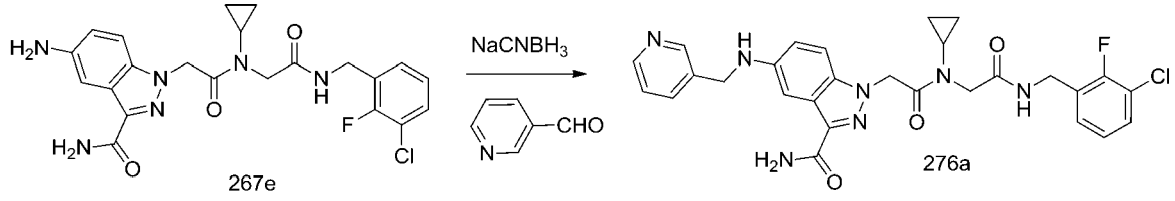
流程 275



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3-(2-(二甲基胺基)乙基)-3-甲基脲基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**275a**)

【0718】 根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式自 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**235a**) (500 mg，0.47 mmol)及 N1,N1,N2-三甲基乙烷-1,2-二胺(97 mg，0.95 mmol)使用 TEA (0.27 mL，1.9 mmol)作為鹼製備化合物 **275a**。此在處理、藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40% 洗提]、繼而藉由製備型 HPLC [C_{18} 管柱，用含 CH_3CN 之水(含有 0.1% TFA) 0-100%洗提]純化後得到呈 TFA 鹽形式之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3-(2-(二甲基胺基)乙基)-3-甲基脲基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**275a**) (22 mg，0.04 mmol，8%產率)白色固體；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (s, 1H), 8.50 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.21 - 8.13 (m, 1H), 7.61 (bs, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.41 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.12 - 3.01 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.47 - 2.41 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.03 - 0.95 (m, 2H), 0.95 - 0.87 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -73.44 (TFA 峰), -121.61；MS (ES+): 601.6 (M+1); MS (ES-): 599.5 (M-1)。

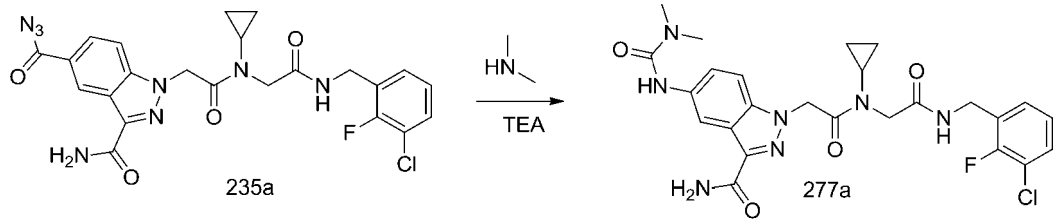
流程 276



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-((吡啶-3-基甲基)胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**276a**)

【0719】 向 5-胺基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**267e**) (100 mg，0.21 mmol)於 DMF (2 mL)及乙酸(1 mL)中之溶液中添加煙醛(230 mg，0.21 mmol)且在室溫下攪拌 1 小時。向紅色溶液中逐份添加氰基硼氫化鈉(130 mg，0.21 mmol)且在室溫下持續攪拌 16 小時。用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(50 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc (2 × 50 mL)萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析[矽膠(24 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]純化所獲得之殘餘物，得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-((吡啶-3-基甲基)胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**276a**) (40 mg，0.07 mmol，34%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, 1H), 8.54 - 8.43 (m, 2H), 7.90 - 7.81 (m, 1H), 7.51 - 7.33 (m, 5H), 7.27 - 7.06 (m, 4H), 6.93 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.39 - 4.28 (m, 4H), 3.97 (s, 2H), 3.10 - 2.98 (m, 1H), 1.01 - 0.93 (m, 2H), 0.93 - 0.84 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.60；MS (ES+): 564.5 (M+1), 586.5 (M+Na), MS (ES-): 598.4, 600.4 (M+Cl)。

流程 277

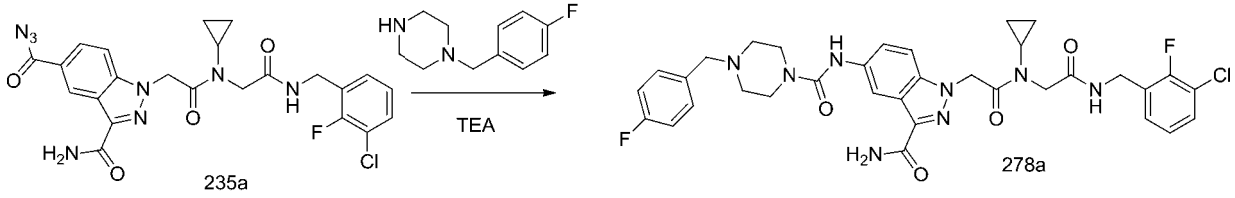


製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3,3-二甲基脲基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**277a**)

【0720】 根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式自 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**235a**) (500 mg，0.47 mmol)及二甲胺(2 M，於 THF 中) (0.47 mL，0.95 mmol)使用 TEA (0.27 mL，1.9 mmol)作為鹼製備化合物 **277a**。此在處理、藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]、繼而藉由製備型 HPLC [C_{18}管柱，用含 CH_3CN 之水(含有 0.1% TFA) 0-100%洗

提]純化後得到呈 TFA 鹽形式之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3,3-二甲基脲基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**277a**) (26 mg，0.048 mmol，11%產率)白色固體；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.21 - 8.15 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.10 - 3.00 (m, 1H), 2.94 (s, 6H), 1.04 - 0.95 (m, 2H), 0.95 - 0.85 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -73.47 (TFA 峰), -121.61；MS (ES+) 544.5 (M+1); (ES-) 542.5 (M-1)。

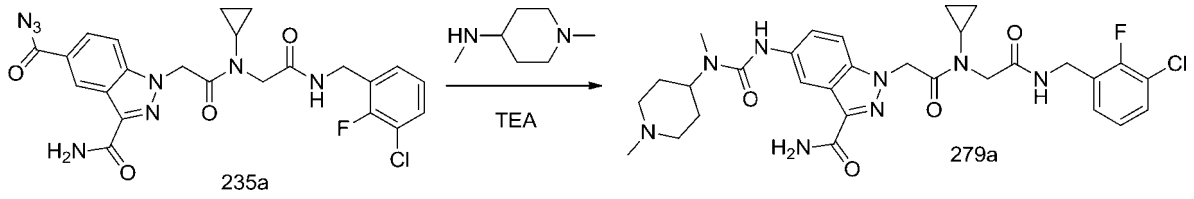
流程 278



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(4-(4-氟苯甲基)哌嗪-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**278a**)

【0721】 根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式自 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**235a**) (750 mg，0.71 mmol)及 1-(4-氟苯甲基)哌嗪 (276 mg，1.423 mmol)使用 TEA (0.4 mL，2.85 mmol)作為鹼製備化合物 **278a**。此在處理、藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]、繼而藉由製備型 HPLC [C_{18}管柱，用含 CH_3CN 之水(含有 0.1% TFA) 0-100%洗提]純化後得到呈 TFA 鹽形式之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(4-(4-氟苯甲基)哌嗪-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**278a**) (35 mg，6%產率)白色固體；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.13 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.52 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.25 - 8.12 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 4H), 7.46 (td, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 3H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.36 - 4.17 (m, 4H), 3.98 (s, 2H), 3.45-2.98 (m, 7H), 1.07 - 0.96 (m, 2H), 0.96 - 0.85 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -74.05 (TFA 峰), -111.72, -121.59；MS (ES+) 693.6 (M+1)。

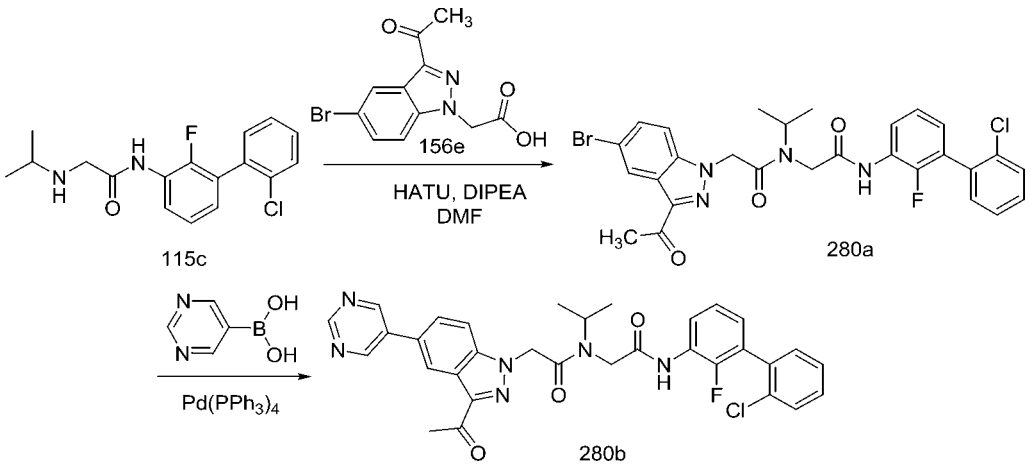
流程 279



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3-甲基-3-(1-甲基哌啶-4-基)脲基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**279a**)

【0722】 根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式自 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**235a**) (500 mg，0.47 mmol)及 N,1-二甲基哌啶-4-胺(122 mg，0.95 mmol)使用 TEA (0.13 mL，0.95 mmol)作為鹼製備化合物 **279a**。此在處理、藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]、繼而藉由製備型 HPLC [C_{18}管柱，用含 CH_3CN 之水(含有 0.1% TFA) 0-100%洗提]純化後得到呈 TFA 鹽形式之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3-甲基-3-(1-甲基哌啶-4-基)脲基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**279a**) (68 mg，19%產率)白色固體；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.51 (s, 1H), 8.55 - 8.44 (m, 2H), 8.22 - 8.16 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.51 - 7.41 (m, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.36 - 4.29 (m, 3H), 3.98 (s, 2H), 3.56 - 3.40 (m, 2H), 3.16 - 2.98 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.79 及 2.78 (2s, 3H), 2.04 - 1.86 (m, 2H), 1.86 - 1.74 (m, 2H), 1.02 - 0.94 (m, 2H), 0.94 - 0.85 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -73.93 (TFA 峰), -121.60；MS (ES+): 627.6 (M+1)。

流程 280



製備 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**280b**)

步驟 1：製備 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**280a**)

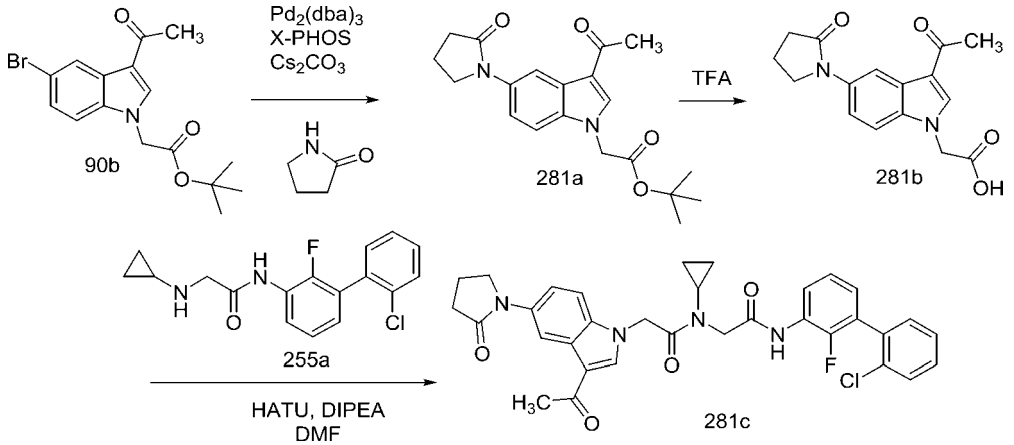
【0723】 根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式自 N-(2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**115c**) (190 mg，0.59 mmol)及 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲唑-1-基)乙酸(**156e**) (160 mg，0.54 mmol)製備化合物 **280a**。此在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 30%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**280a**) (280 mg，0.47 mmol，87%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.26 及 9.74 (2s, 1H), 8.11 及 7.94 (2t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.54 (m, 4H), 7.54 - 7.36 (m, 3H), 7.36 - 7.01 (m, 2H), 5.78 及 5.60 (2s, 2H), 4.70 - 4.55 及 4.38 - 4.23 (2m, 1H), 4.46 及 4.08 (2s, 2H), 2.62 及 2.61 (2s, 3H), 1.28 及 1.07 (2d, J = 6.8 Hz, 6H)；MS (ES-): 635.3, 637.3 (M+Cl)。

步驟 2：製備 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**280b**)

【0724】 根據流程 100 中所報導之程式自 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**280a**) (120 mg，0.20 mmol)及嘧啶-5-基硼酸(0.025 g，0.200 mmol)製備化合物 **280b**。此在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 30%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基)-1H-吲唑-1-

基)-N-(2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**280b**) (55 mg，0.09 mmol，46%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.28 及 9.75 (2s, 1H), 9.23 及 9.22 (2s, 1H), 9.19 及 9.17 (2s, 2H), 8.50 - 8.48 及 8.50 - 8.43 (2m, 1H), 8.18 - 7.80 (m, 3H), 7.67 - 7.00 (m, 6H), 5.83 及 5.64 (2s, 2H), 4.72 - 4.58 及 4.41 - 4.28 (2m, 1H), 4.49 及 4.10 (2s, 2H), 2.66 及 2.65 (2s, 3H), 1.30 及 1.08 (2d, J = 6.8 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -126.91；MS (ES-): 597.4 (M-1), 633.5 (M+Cl)。

流程 281



製備 2-(3-乙醯基-5-(2-側氧基吡咯啶-1-基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**281c**)

步驟 1：製備 2-(3-乙醯基-5-(2-側氧基吡咯啶-1-基)-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**281a**)

【0725】 根據流程 92 中所報導之程式自 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**90b**) (500 mg，1.42 mmol)及吡咯啶-2-酮(121 mg，1.42 mmol)製備化合物 **281a**。此在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(24 g)，用含甲醇之 DCM 0 至 100%洗提]純化後得到呈棕色蠟狀之 2-(3-乙醯基-5-(2-側氧基吡咯啶-1-基)-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**281a**) (256 mg，0.72 mmol，51%產率)；MS (ES+): 357.4 (M+1), 379.4 (M+Na); MS (ES-): 391.3 (M+Cl)。

步驟 2：製備 2-(3-乙醯基-5-(2-側氧基吡咯啶-1-基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**281b**)

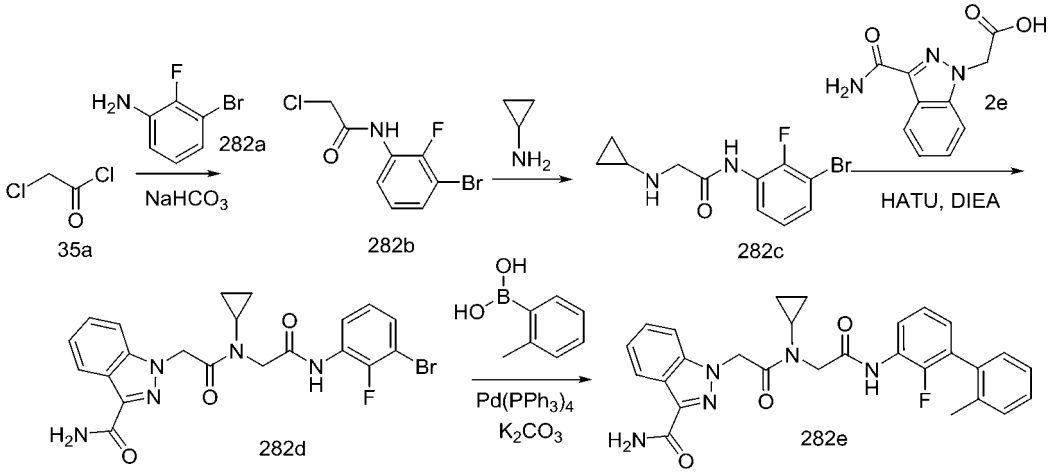
【0726】 根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式自 2-(3-乙醯基-5-(2-側氧基吡咯啶-1-基)-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**281a**) (256 mg，0.72 mmol)使用 TFA (1.66 mL，21.55 mmol)製備化合物 **281b**。此在處理後得到呈 TFA 鹽形式之 2-(3-

乙醯基-5-(2-側氧基吡咯啶-1-基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**281b**) (298 mg，0.72 mmol，100%產率)黃色固體；MS (ES+): 323.4 (M+Na); MS (ES-): 299.3 (M-1)。

步驟 3：製備 2-(3-乙醯基-5-(2-側氧基吡咯啶-1-基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**281c**)

【0727】 根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式自 2-(3-乙醯基-5-(2-側氧基吡咯啶-1-基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**281b**) (150 mg，0.36 mmol)及 N-(2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**255a**) (138 mg，0.43 mmol)製備化合物 **281c**。此在處理及藉由急驟管柱層析[第一管柱：矽膠(24 g)，用含甲醇之 DCM 0-20%洗提；第二管柱：矽膠(24 g)，用含乙酸乙酯/甲醇(9:1)之己烷 0-100%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(2-側氧基吡咯啶-1-基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**281c**) (25 mg，0.042 mmol，12%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 - 8.22 (m, 1H), 8.03-7.96 (m, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 7.52 - 7.36 (m, 4H), 7.25 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.12-7.05 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.87 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.20 - 3.07 (m, 1H), 2.52 - 2.43 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.17 - 2.01 (m, 2H), 1.07 - 0.91 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -126.79；MS (ES+): 601.5 (M+1), 623.5 (M+Na); MS (ES-): 599.5 (M-1)。

流程 282



製備 1-(2-(環丙基(2-((2-氟-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**282e**)

步驟 1：製備 N-(3-溴-2-氟苯基)-2-氯乙醯胺(**282b**)

【0728】 向 3-溴-2-氟苯胺(**282a**) (5 g，26.3 mmol)於 EtOAc (100 mL)、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(100 mL)中之兩相溶液中添加氯乙醯氯(**35a**) (2.11 mL，26.3 mmol)且在室溫下攪拌 2 小時。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈白色固體狀之 N-(3-溴-2-氟苯基)-2-氯乙醯胺(**282b**) (7 g，26.3 mmol，100%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.27 (s, 1H), 7.85 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 8.1, 6.4, 1.6 Hz, 1H), 7.16 (td, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H)；MS (ES-): 264.1, 266.1 (M-1)。

步驟 2：製備 N-(3-溴-2-氟苯基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**282c**)

【0729】 根據流程 35 之步驟 1 中所報導之程式自 N-(3-溴-2-氟苯基)-2-氯乙醯胺(**282b**) (5.0 g，18.76 mmol)及環丙胺(3.31 mL，46.9 mmol)製備化合物 **282c**。此在處理後得到呈濃稠糊漿狀之 N-(3-溴-2-氟苯基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**282c**) (5.3 g，18.46 mmol，98%產率)，其未經任何純化即按原樣使用；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.87 (bs, 1H), 7.99 (ddd, J = 8.2, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 8.1, 6.5, 1.6 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 3.35 (s, 2H), 2.18 (m, 1H), 0.43 - 0.35 (m, 2H), 0.35 - 0.26 (m, 2H)。

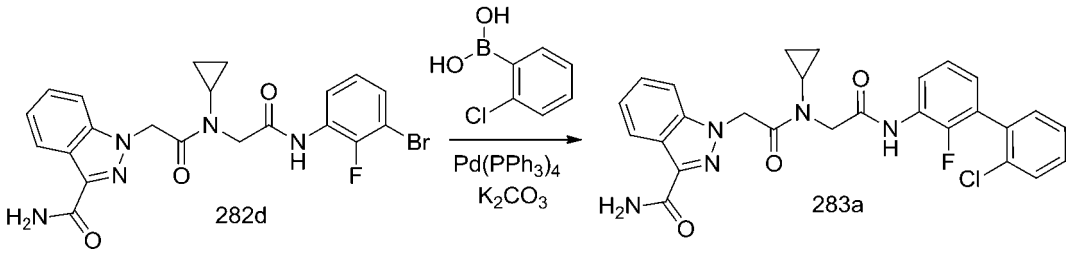
步驟 3：製備 1-(2-((2-((3-溴-2-氟苯基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**282d**)

【0730】 根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式自 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (2.52 g，11.5 mmol)及 N-(3-溴-2-氟苯基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**282c**) (3 g，10.45 mmol)製備化合物 **282d**。此在處理後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-溴-2-氟苯基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**282d**) (4 g，79%產率)，其未經進一步純化即按原樣使用；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.02 (s, 1H), 8.18 (dt, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (dt, *J* = 8.6, 0.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 3H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 7.12 (td, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.18 - 3.05 (m, 1H), 1.08 - 0.99 (m, 2H), 0.99 - 0.92 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118.11；MS (ES+) 488.4, 490.4 (M+1), 510.3, 512.3 (M+Na), MS (ES-): 522.3, 524.3 (M+Cl)。

步驟 4：製備 1-(2-(環丙基(2-((2-氟-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**282e**)

【0731】 根據流程 100 中所報導之程式自 1-(2-((2-((3-溴-2-氟苯基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**282d**) (150 mg，0.31 mmol)及鄰甲苯基硼酸(50 mg，0.37 mmol)製備化合物 **282e**。此在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 20%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-(環丙基(2-((2-氟-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**282e**) (85 mg，0.17 mmol，55%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.18 (dt, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.74 (bs, 1H), 7.67 (dt, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.15 (m, 6H), 7.06-6.99 (m, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.19 - 3.07 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.03 (s, 2H), 1.00 - 0.91 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -127.47；MS (ES+) 500.5 (M+1), MS (ES-): 498.5 (M-1), 534.4 (M+Cl)。

流程 283

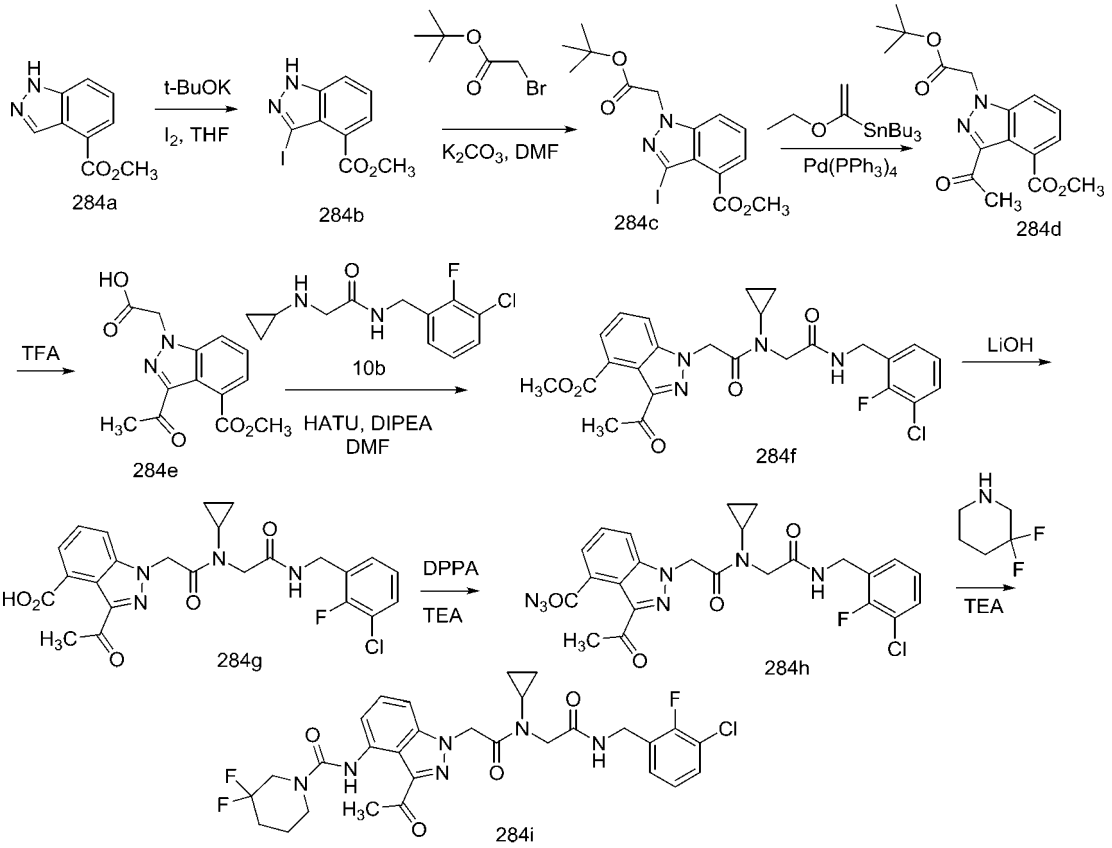


製備 1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**283a**)

【0732】 根據流程 100 中所報導之程式自 1-(2-((2-((3-溴-2-氟苯基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**282d**) (150 mg，0.31 mmol)及 2-氯苯基硼酸(62 mg，0.38 mmol)製備化合物 **283a**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 20%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**283a**) (95 mg，0.18 mmol，60%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.18 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 8.04-7.91 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.52-7.34 (m, 5H), 7.30 - 7.19 (m, 2H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.19 - 3.06 (m,

1H), 1.07 - 1.00 (m, 2H), 1.00 - 0.92 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -126.75；MS (ES+): 520.4 (M+1), 542.4 (M+Na); MS (ES-): 518.4 (M-1)。

流程 284



製備 N-(3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-4-基)-3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺(**284i**)

步驟 1：製備 3-碘-1H-吲唑-4-甲酸甲酯(**284b**)

【0733】 根據流程 132 之步驟 1 中所報導之程式自 1H-吲唑-4-甲酸甲酯(**284a**) (5 g，28.4 mmol)製備化合物 **284b**。此在處理及藉由急驟層析[矽膠(40 g)，用含 EtOAc 之己烷 0-60%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 3-碘-1H-吲唑-4-甲酸甲酯(**284b**) (6.6 g，21.85 mmol，77%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.89 (s, 1H), 7.87 - 7.74 (m, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 4.00 (s, 3H)；MS (ES^+) 303.2 (M+1); (ES-) 301.2 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-3-碘-1H-吲唑-4-甲酸甲酯(**284c**)

【0734】 根據流程 56 之步驟 1 中所報導之程式自 3-碘-1H-吲唑-4-甲酸甲酯(**132b**) (6.6 g，21.85 mmol)及 2-溴乙酸第三丁酯(6.39 g，32.8 mmol)製備化合

物 **284c**。此在處理及用甲醇(5 mL)濕磨固體後得到呈白色固體狀之 1-(2-第三丁氧基-2-側氧基乙基)-3-碘-1*H*-吲唑-4-甲酸甲酯(**284c**) (6.6 g，15.86 mmol，73%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.64 - 7.43 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)；MS (ES$^+$) 417.4 (M+1), 439.3 (M+Na)。

步驟 3：製備 3-乙醯基-1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-4-甲酸甲酯(**284d**)

【0735】 根據流程 206 之步驟 1 及步驟 2 中所報導之程式自 1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-3-碘-1H-吲唑-4-甲酸甲酯(**284c**) (2.05 g，4.91 mmol)製備化合物 **284d**。此在處理及藉由急驟層析[矽膠(40 g)，用含 EtOAc 之己烷 0-50%洗提]純化後得到呈黃色固體狀之 3-乙醯基-1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-4-甲酸甲酯(**284d**) (1.44 g，4.33 mmol，88%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 7.49 (dd, J = 7.1, 0.9 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)；MS (ES+) 333.3 (M+1); 355.3 (M+Na); (ES-) 331.3 (M-1)。

步驟 4：製備 2-(3-乙醯基-4-(甲氧基羰基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**284e**)

【0736】 根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式自 3-乙醯基-1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-4-甲酸甲酯(**284d**) (1.44 g，4.33 mmol)及 TFA (2.0 mL，26.0 mmol)製備化合物 **284e**。此在處理後得到呈棕色固體狀之 2-(3-乙醯基-4-(甲氧基羰基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**284e**) (1.11 g，4.02 mmol，93%產率)，其未經進一步純化即按原樣用於下一步驟中。MS (ES+) 277.3 (M+1)。

步驟 5：製備 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-4-甲酸甲酯(**284f**)

【0737】 根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式自 2-(3-乙醯基-4-(甲氧基羰基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**284e**) (788 mg，2.85 mmol)及 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**10b**) (769 mg，3.00 mmol)製備化合物 **284f**。此在處理及藉由急驟管柱[二氧化矽(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 30%洗提]純化後得到呈黃色固體狀之 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-4-甲酸甲酯(**284f**) (950 mg，1.85 mmol，65%產率)。

MS (ES^-) 513.5 (M-1)。

步驟 6：製備 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-4-甲酸(**284g**)

【0738】 根據流程 129 之步驟 2 中所報導之程式自 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-4-甲酸甲酯(**284f**) (850 mg，1.651 mmol)及單水合氫氧化鋰(416 mg，9.90 mmol)於水(10 mL)中製備化合物 **284g**。此在處理後得到呈白色固體狀之 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-4-甲酸(**284g**) (827 mg，1.65 mmol，100%產率)，其未經進一步純化即按原樣用於下一步驟中。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 3H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 7.10 (td, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.19 - 3.03 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.12 - 0.99 (m, 2H), 0.98 - 0.83 (m, 2H)；**^{19}F NMR** (282 MHz, DMSO-d_6) δ -74.96 (TFA 峰), -121.61；MS (ES+): 501.4 (M+1), (ES-): 499.3 (M-1)。

步驟 7：製備 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-4-羰基疊氮化物(**284h**)

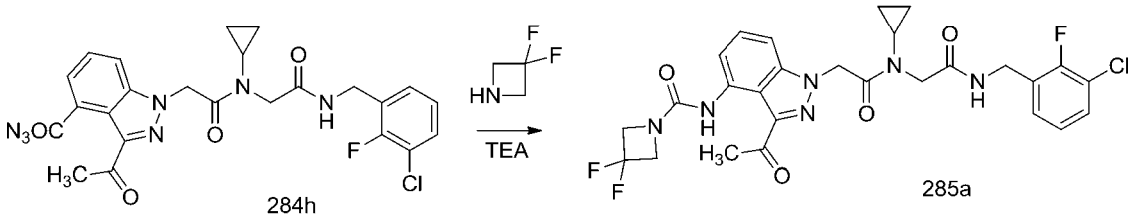
【0739】 根據流程 129 之步驟 3 中所報導之程式自 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-4-甲酸(**284g**) (320 mg，0.639 mmol)製備化合物 **284h**。此在處理後得到 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-4-羰基疊氮化物(**284h**) (300 mg，0.57 mmol，89%產率)，其未經進一步純化即按原樣用於下一步驟中；MS (ES-): 560.3 (M+Cl)。

步驟 8：製備 N-(3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-4-基)-3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺(**284i**)

【0740】 根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式自 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-4-羰基疊氮化物(**284h**) (150 mg，0.285 mmol)及 3,3-二氟哌啶鹽酸鹽(90 mg，0.57 mmol)使用 TEA (0.16 mL，1.14 mmol)作為鹼製備化合物 **284i**，在處理及藉由管柱層析

[第一管柱：矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提；第二管柱：矽膠(12 g)，用含乙酸乙酯/甲醇(9:1)之己烷 0 至 100%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 N-(3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-4-基)-3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺(**284i**) (20 mg，0.032 mmol，11.33%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1H), 8.48 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.14 - 8.02 (m, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.37 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 2H), 7.15 - 7.05 (m, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.91 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 3.72 - 3.56 (m, 2H), 3.19 - 3.07 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.20 - 2.02 (m, 2H), 1.86 - 1.75 (m, 2H), 1.09 - 0.96 (m, 2H), 0.96 - 0.82 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -101.19; -121.60；MS (ES+): 641.5 (M+Na); (ES-): 617.4 (M-1)。

流程 285

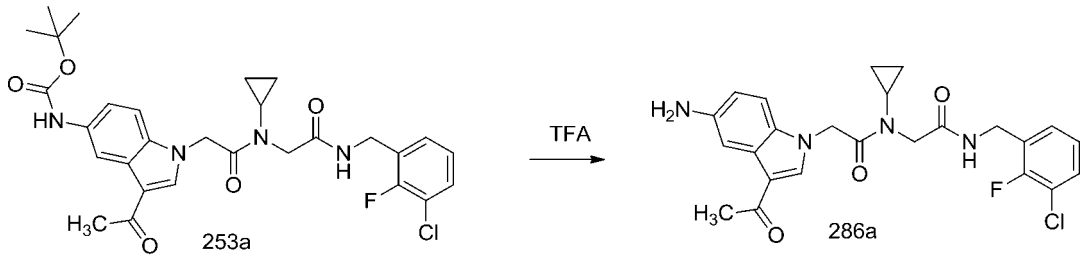


製備 N-(3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-4-基)-3,3-二氟氮雜環丁烷-1-甲醯胺(**285a**)

【0741】 根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式自 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-4-羰基疊氮化物(**284h**) (150 mg，0.285 mmol)及 3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(73.9 mg，0.570 mmol)使用 TEA (0.16 mL，1.14 mmol)作為鹼製備化合物 **285a**，在處理及藉由管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]純化兩次後得到呈黃色固體狀之 N-(3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-4-基)-3,3-二氟氮雜環丁烷-1-甲醯胺(**285a**) (25 mg，0.042 mmol，15%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H), 8.48 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 1H), 7.31 - 7.18 (m, 2H), 7.16 - 7.03 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.54 (t, J = 12.6 Hz, 4H), 4.34 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.19 - 3.06 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.09 - 0.97 (m, 2H), 0.97 - 0.84 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -99.58; -121.59；MS (ES+): 591.5

(M+1); MS (ES-): 589.4 (M-1); 625.5 (M+Cl)。

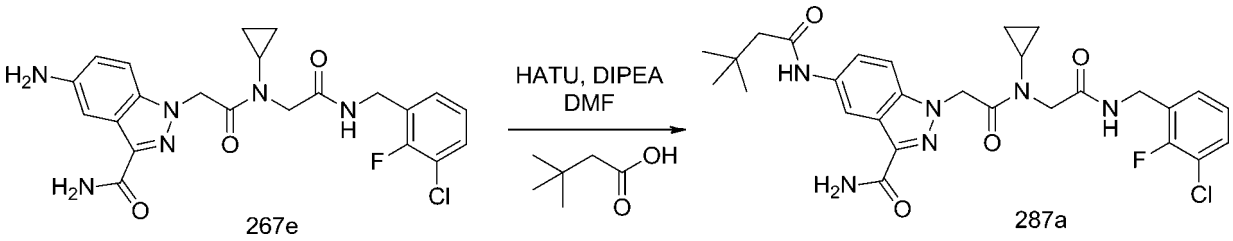
流程 286



製備 2-(3-乙醯基-5-胺基-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**286a**)

【0742】 根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式自(3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-基)胺基甲酸第三丁酯(**253a**) (20 mg，0.035 mmol)及 2,2,2-三氟乙酸(0.16 mL，2.1 mmol)製備化合物 **286a**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(4 g)，用二氯甲烷/DMA 80 (1:0 至 3:1)洗提]純化後得到呈白色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-胺基-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**286a**) (12 mg，73%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.40 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 2H), 6.54 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.15 - 2.96 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.04 - 0.79 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.63；MS (ES+): 471.4 (M+1); MS (ES-): 505.3 及 507.2 (M+Cl)。

流程 287

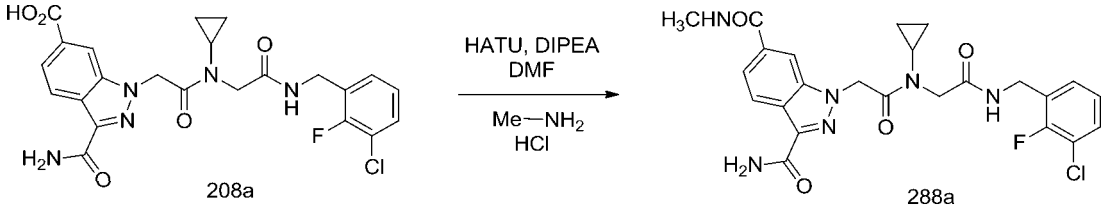


製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3,3-二甲基丁醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**287a**)

【0743】 根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式自 5-胺基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**267e**) (50 mg，0.11 mmol)及 3,3-二甲基丁酸(0.016 mL，0.12 mmol)製備化合物

287a。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(4 g)，用二氯甲烷/甲醇(1:0 至 19:1)洗提]純化後得到 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3,3-二甲基丁醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**287a**) (50 mg，83%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.50 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.45 - 8.44 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 2H), 7.45 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (td, J = 7.2, 6.7, 1.7 Hz, 1H), 7.11 (td, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.13 - 2.97 (m, 1H), 2.20 (s, 2H), 1.04 (s, 9H), 1.02 - 0.85 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.59；MS (ES+): 571.5 (M+1); 593.5 及 595.5 (M+Na)。

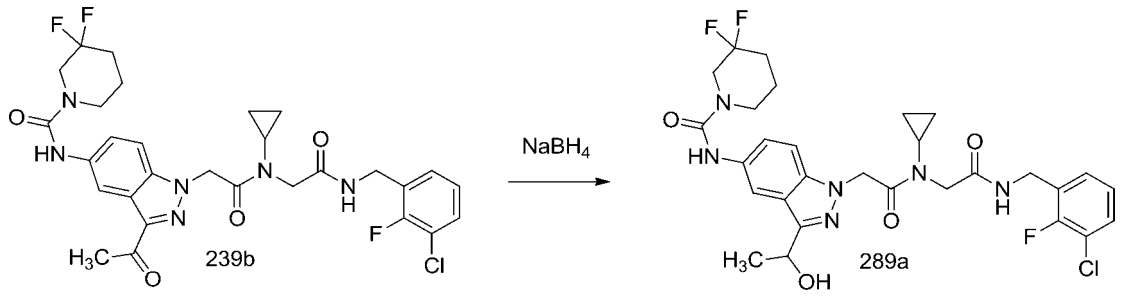
流程 288



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N6-甲基-1H-吲唑-3,6-二甲醯胺(**288a**)

【0744】 根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式自 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-6-甲酸(**208a**) (50 mg，0.1 mmol)及甲胺鹽酸鹽(10 mg，0.15 mmol)製備化合物 **288a**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(4 g)，用二氯甲烷/甲醇(1:0 至 19:1)洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N6-甲基-1H-吲唑-3,6-二甲醯胺(**288a**) (12 mg，23%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 8.14 - 8.12 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 8.6, 1.3 Hz, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.18 - 3.03 (m, 1H), 2.80 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.09 - 0.78 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.62；MS (ES-): 549.3 及 551.5 (M+Cl)。

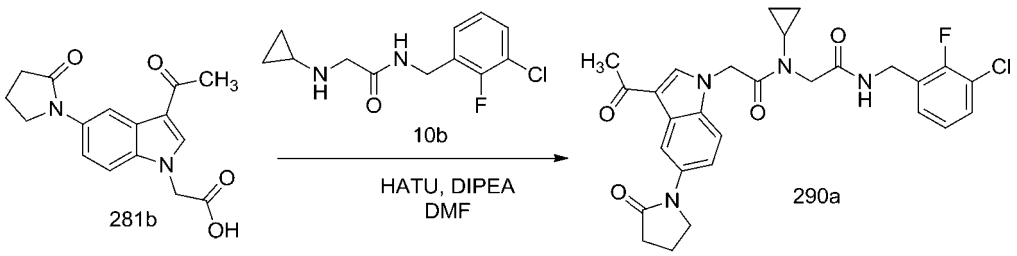
流程 289



製備 N-(1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-(1-羥乙基)-1H-吲唑-5-基)-3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺(**289a**)

【0745】 向 N-(3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)-3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺(**239b**) (50 mg，0.08 mmol)於 MeOH (10 mL)中之懸浮液中添加硼氫化鈉(12 mg，0.32 mmol)且在室溫下攪拌 1 小時。用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取混合物，合併有機層，乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]純化所獲得之殘餘物，得到呈白色固體狀之 N-(1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-(1-羥乙基)-1H-吲唑-5-基)-3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺(**289a**) (30 mg，0.048 mmol，60%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.95 - 7.85 (m, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.33 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.10 - 4.96 (m, 1H), 4.34 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.81 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.12 - 2.97 (m, 1H), 2.17 - 1.94 (m, 2H), 1.79 - 1.63 (m, 2H), 1.52 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.04 - 0.93 (m, 2H), 0.93 - 0.83 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -101.13, -121.65；MS (ES+): 643.5 (M+Na); (ES-): 619.5 (M-1)。

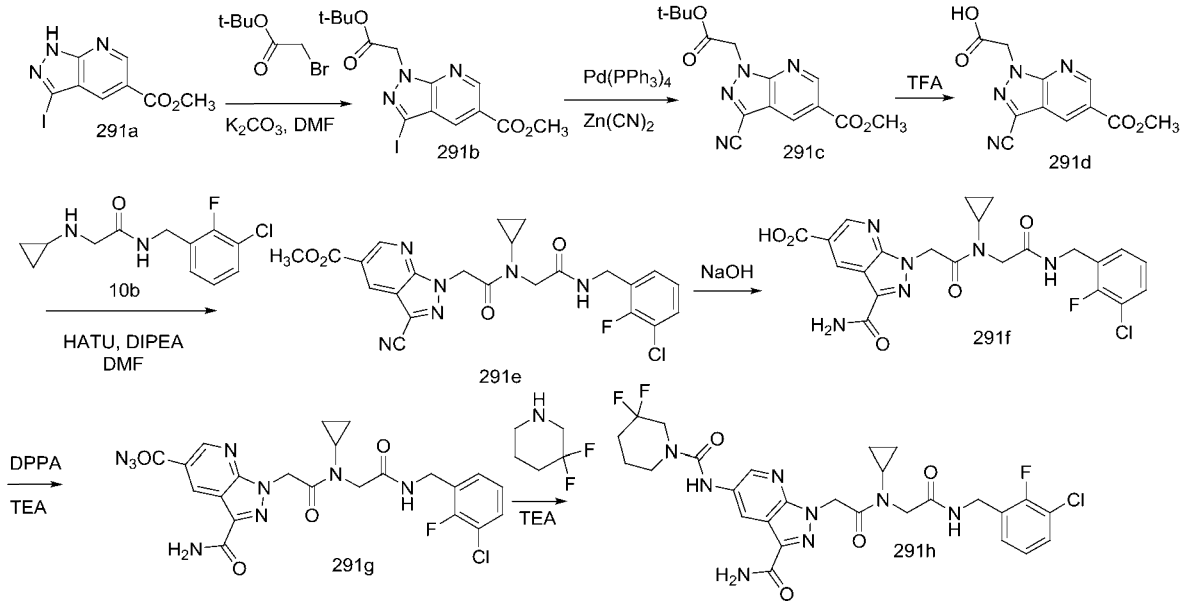
流程 290



製備 2-(3-乙醯基-5-(2-側氧基吡咯啶-1-基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**290a**)

【0746】 根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式自 2-(3-乙醯基-5-(2-側氧基吡咯啶-1-基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**281b**) (138 mg，0.33 mmol)及 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**10b**) (128 mg，0.5 mmol)製備化合物 **290a**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(24 g)，用含乙酸乙酯/甲醇(9:1)之己烷 0-100%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(2-側氧基吡咯啶-1-基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**290a**) (26 mg，0.05 mmol，14%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 7.15 - 7.04 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.35 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.87 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.17 - 3.00 (m, 1H), 2.54 - 2.46 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.09 (p, J = 7.6 Hz, 2H), 1.02 - 0.85 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.63；MS (ES+): 539.5 (M+1), 561.5 (M+Na); MS (ES-): 537.4 (M-1); 573.4 (M+Cl)。

流程 291



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲醯胺(**291h**)

步驟 1：製備 1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸甲酯(**291b**)

【0747】 根據流程 56 之步驟 1 中所報導之程式自 3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸甲酯(**291a**) (950 mg，3.13 mmol)製備化合物 **291b**。此在處理及藉由

急驟管柱層析[二氧化矽(24 g)，用己烷/EtOAc (1:0 至 2:1)洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸甲酯(**291b**) (595 mg，46%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.40 (s, 9H)；MS (ES+): 440.3 (M+Na)。

步驟 2：製備 1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-3-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸甲酯(**291c**)

【0748】 根據流程 207 之步驟 3 中所報導之程式自 1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸甲酯(**291b**) (341 mg，0.82 mmol)製備化合物 **291c**。此在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(24 g)，用己烷/EtOAc (1:0 至 3:1)洗提]純化後得到呈黃色固體狀之 1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-3-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸甲酯(**291c**) (188 mg，73%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.40 (s, 9H)；MS (ES+): 339.3 (M+Na)。

步驟 3：製備 2-(3-氰基-5-(甲氧基羰基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)乙酸(**291d**)

【0749】 根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式自 1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-3-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸甲酯(**291c**) (293 mg，0.93 mmol)製備化合物 **291d**。此在處理後得到呈棕色膠狀之 2-(3-氰基-5-(甲氧基羰基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)乙酸(**291d**)，其未經進一步純化即按原樣使用。

步驟 4：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸甲酯(**291e**)

【0750】 根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式自 2-(3-氰基-5-(甲氧基羰基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)乙酸(**291d**) (241 mg，0.93 mmol)及 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**10b**) (285 mg，1.11 mmol)製備化合物 **291e**。此在處理及藉由急驟管柱[二氧化矽(24 g)，用含己烷/10%甲醇之乙酸乙酯(1:0 至 1:1)洗提]純化後得到呈棕色膠狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸甲酯(**291e**)

(338 mg，73%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.48 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 1H), 7.29 - 7.06 (m, 2H), 5.86 (s, 2H), 4.32 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 1.04 - 0.86 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.57；MS (ES+): 499.4 (M+1)。

步驟 5：製備 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸(**291f**)

【0751】 根據流程 43 之步驟 4 中所報導之程式自 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸甲酯(**291e**) (326 mg，0.65 mmol)製備化合物 **291f**。此在處理後得到呈白色固體狀之 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸(**291f**) (200 mg，61%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 7.12 (td, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.31 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.16 - 2.98 (m, 1H), 1.03 - 0.85 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.56；MS (ES+):503.4 (M+1); 525.4 及 527.4 (M+Na)。

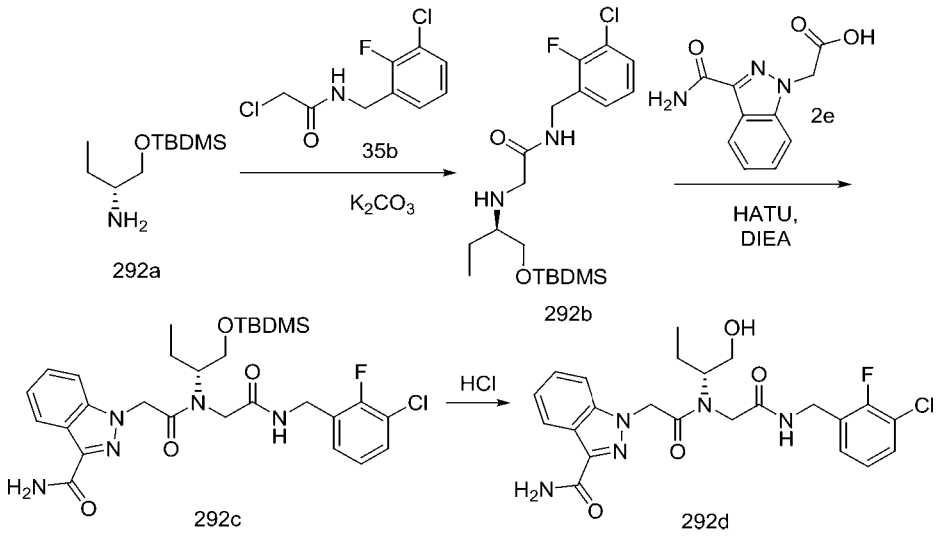
步驟 6：製備 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羰基疊氮化物(**291g**)

【0752】 根據流程 129 之步驟 3 中所報導之程式自 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸(**291f**) (100 mg，0.2 mmol)製備化合物 **291g**。此在處理後得到 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羰基疊氮化物(**291g**)，其未經進一步純化即按原樣使用。

步驟 7：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲醯胺(**291h**)

【0753】 根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式自 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羰基疊氮化物(**291g**) (105 mg，0.2 mmol)及 3,3-二氟哌啶鹽酸鹽(63 mg，0.4 mmol)使用 TEA (0.11 mL，0.8 mmol)作為鹼製備化合物 **291h**，在處理及藉由管柱層析[矽膠(8 g)，用含 DCM 之甲醇(1:0 至 9:1)洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲醯胺(**291h**) (15 mg，12%產率，對於兩個步驟)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.51 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 2H), 7.28 - 7.17 (m, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.32 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.84 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 2H), 3.13 - 3.00 (m, 1H), 2.19 - 1.93 (m, 2H), 1.81 - 1.61 (m, 2H), 1.04 - 0.75 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -101.19, -121.59；MS (ES+): 643.5 (M+Na); (ES-): 655.5 及 657.5 (M+Cl)。

流程 292



製備(R)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丁-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**292d**)

步驟 1：製備(R)-2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丁-2-基)胺基)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**292b**)

【0754】 根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式自 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲

基)乙醯胺(**35b**) (300 mg，1.27 mmol)及(R)-1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丁-2-胺(**292a**) (284 mg，1.4 mmol，根據 Gant, Thomas G.及 Sarshar, Sepehr 在 PCT 國際申請案 2009032843 中所報導之程式製備)製備化合物 **292b**。此在處理後得到呈無色油狀之(R)-2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丁-2-基)胺基)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**292b**)，其按原樣用於下一步驟中；MS (ES+): 403.4 (M+1); MS (ES-): 401.4 (M-1), 437.4 (M+Cl)。

步驟 2：製備(R)-1-(2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丁-2-基)(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**292c**)

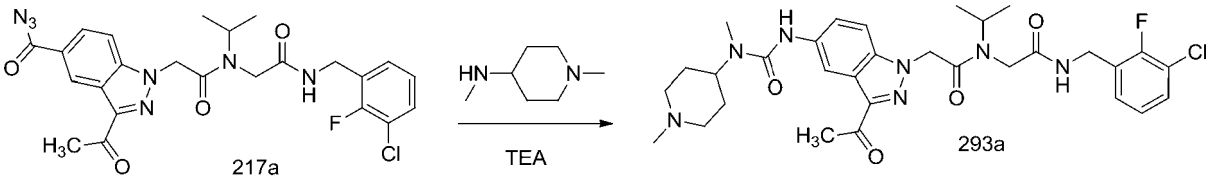
【0755】 根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式自(R)-2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丁-2-基)胺基)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**292b**) (300 mg，0.74 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (163 mg，0.74 mmol)製備化合物 **292c**。此在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(24 g)，用含甲醇之 DCM 0-20%洗提]純化後得到呈白色固體狀之(R)-1-(2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丁-2-基)(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**292c**) (171 mg，38%產率)；MS (ES+): 604.5 (M+1); 626.5 (M+Na); MS (ES-): 602.5 (M-1)。

步驟 3：製備(R)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丁-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**292d**)

【0756】 在室溫下向(R)-1-(2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丁-2-基)(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**292c**) (162 mg，0.27 mmol)於 MTBE (10 mL)中之經攪拌溶液中添加濃 HCl (0.223 mL，2.68 mmol)且攪拌 1 小時。在真空中濃縮反應物至乾燥，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液鹼化且用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取。合併有機層，乾燥，過濾且蒸發至乾燥。藉由急驟管柱層析[第一管柱，矽膠(12 g)，用含乙酸乙酯/甲醇(9:1)之己烷 0-100%洗提；第二管柱，矽膠(12 g)，用含甲醇之 DCM 0-10%洗提]純化所獲得之殘餘物，得到呈白色固體狀之(R)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丁-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**292d**) (18 mg，0.04 mmol，14%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (t, J = 5.7 Hz)

及 8.72 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.26 - 8.13 (m, 1H), 7.77 及 7.72 (2s, 1H), 7.56 - 6.93 (m, 7H), 5.71 - 3.89 (m) (6H), 4.24 及 3.86 (2s, 2H), 3.65 - 3.33 (m, 2H), 1.58 - 1.40 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz)及 0.75 (t, J = 7.3 Hz) (2t, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.27, -121.59；MS (ES+): 490.4, 492.4 (M+1); MS (ES-): 488.4, 490.3 (M-1), 524.4, 526.4 (M+Cl)。

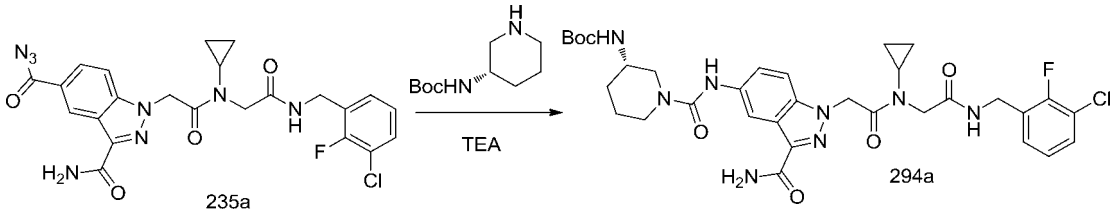
流程 293



製備 2-(3-乙醯基-5-(3-甲基-3-(1-甲基哌啶-4-基)脲基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**293a**)

【0757】 根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式自 3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**217a**) (500 mg，0.95 mmol)及 N,1-二甲基哌啶-4-胺(243 mg，1.9 mmol)使用 TEA (0.26 mL，1.9 mmol)作為鹼製備化合物 **293a**。此在處理、藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]純化後得到 2-(3-乙醯基-5-(3-甲基-3-(1-甲基哌啶-4-基)脲基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**293a**) (38 mg，7%產率)白色固體；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (t, J = 5.7 Hz)及 8.35 (t, J = 5.8 Hz) (2t, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.26 - 8.20 (m, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.54 - 7.00 (m, 4H), 5.63 及 5.47 (2s, 2H), 4.62 - 4.52 及 4.28 - 4.24 (2m, 1H), 4.47 (d, J = 5.6 Hz)及 4.32 (d, J = 5.9 Hz) (2d, 2H), 4.17 及 3.85 (2s, 2H), 4.13 - 3.96 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.87 - 2.79 及 2.01 - 1.90 及 1.80 - 1.64 及 1.56 - 1.46 (4m, 11H), 1.24 (d, J = 6.3 Hz)及 1.00 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, -121.78；MS (ES+) 628.7 (M+1); (ES-) 626.6 (M-1)。

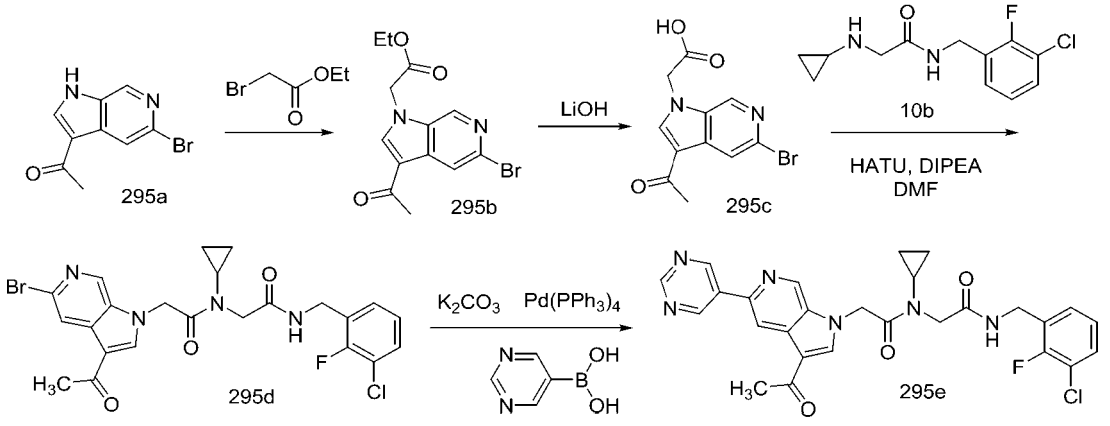
流程 294



製備(S)-(1-((3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)胺甲醯基)哌啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯(**294a**)

【0758】 根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式自 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**235a**) (750 mg，0.71 mmol)及(S)-哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(285 mg，1.423 mmol)使用 TEA (0.2 mL，1.4 mmol)作為鹼製備化合物 **294a**。此在處理、藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]、繼而藉由製備型 HPLC [C_{18}管柱，用含 CH_3CN 之水 0-100%洗提]純化後得到呈白色固體狀之(S)-(1-((3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)胺甲醯基)哌啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯(**294a**) (86 mg，17%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (s, 1H), 8.50 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.20 - 8.14 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 - 7.42 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.19 - 7.07 (m, 1H), 6.97 - 6.85 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.08 - 3.86 (m, 4H), 3.44 - 3.24 (m, 3H), 3.11 - 2.99 (m, 1H), 2.86 - 2.59 (m, 2H), 1.90 - 1.77 (m, 1H), 1.77 - 1.64 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.04 - 0.96 (m, 2H), 0.96 - 0.83 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -73.73 (TFA 峰), -121.62；MS (ES+) 699.7 (M+1); (ES-) 697.7 (M-1)。

流程 295



製備 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**295e**)

步驟 1：製備 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)乙酸乙酯(**295b**)

【0759】 根據流程 56 之步驟 1 中所報導之程式自 1-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)乙酮(**295a**) (1.2 g，5.02 mmol，根據 Hynd, George 等人在 PCT 國際申請案 2014174021 中所報導之程式製備)製備化合物 **295b**。此在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(24 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 30%洗提]純化後得到呈淺橙色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)乙酸乙酯(**295b**) (850 mg，52%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.18 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H)；MS (ES+) 325.3, 327.3 (M+1), 347.3, 349.3 (M+Na): MS (ES-): 359.2, 361.2 (M+Cl)。

步驟 2：製備 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)乙酸(**295c**)

【0760】 根據流程 129 之步驟 2 中所報導之程式自 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)乙酸乙酯(**295b**) (500 mg，1.54 mmol)製備化合物 **295c**。此在處理後得到呈淺橙色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)乙酸(**295c**) (260 mg，0.88 mmol，57%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.42 (s, 1H), 8.79 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.18 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 2.46 (s, 3H)；MS (ES-): 295.1, 297.1 (M-1)。

步驟 3：製備 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**295d**)

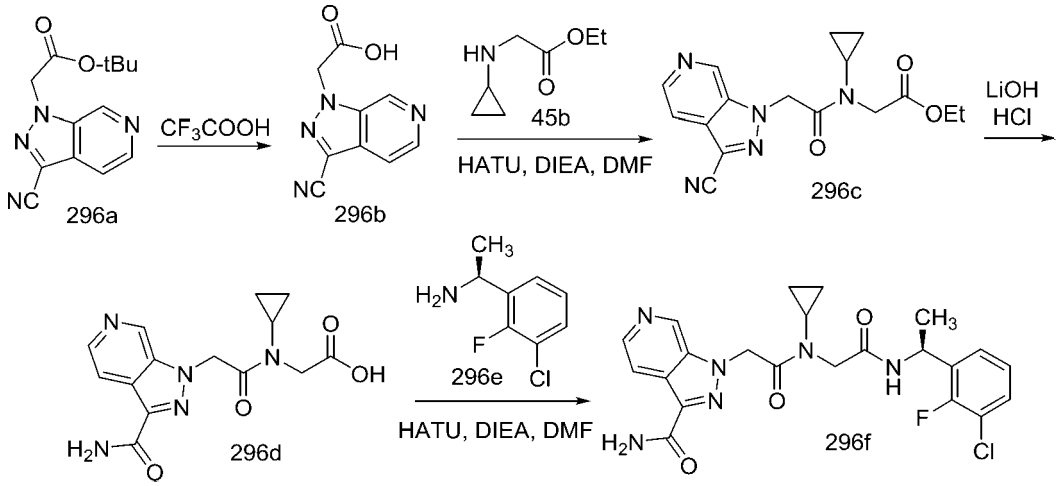
【0761】 根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式自 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)乙酸(**295c**) (250 mg，0.84 mmol)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**10b**) (259 mg，1.01 mmol)製備化合物 **295d**。此在處理及藉由急驟管柱[矽膠(12 g)，用 DMA80 - DCM 0 至 20%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**295d**) (70 mg，15%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.47 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 0.9

Hz, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.34 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.14 - 3.03 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.05 - 0.94 (m, 2H), 0.95 - 0.86 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d6) δ -121.59；MS (ES+) 535.4, 537.4 (M+1); MS (ES-): 569.3, 571.3 (M+Cl)。

步驟4：製備2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**295e**)

【0762】 根據流程 92 中所報導之程式自 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**295d**) (65 mg，0.12 mmol)製備化合物 **295e**。此在處理及藉由急驟管柱[矽膠(12 g)，用 DMA80 - DCM 0 至 20%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-(2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**295e**) (55 mg，0.1 mmol，85%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 9.41 (s, 2H), 9.21 (s, 1H), 9.00 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.49 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.43 (td, *J* = 7.7, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.14 - 7.02 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.35 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.18 - 3.06 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.08 - 0.98 (m, 2H), 0.98 - 0.88 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.59；MS (ES+): 535.5 (M+1), MS (ES-): 569.4 (M+Cl)。

流程 296



製備(S)-1-(2-((2-((1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲醯胺(**296f**)

步驟 1：製備 2-(3-氰基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)乙酸(**296b**)

【0763】 根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式自 2-(3-氰基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)乙酸第三丁酯(**296a**) (995 mg，3.85 mmol，根據 Altmann, Eva 等人在 PCT 國際申請案 2014002058 (2014 年 1 月 3 日))中所報導之程式製備)使用含 TFA (2.5 mL，2.66 mmol)之 CH_2Cl_2 (30 mL)製備化合物 **296b**。此在處理後得到呈棕色膠狀之 2-(3-氰基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)乙酸(**296b**) (1.78 g)，其按原樣用於下一步驟。

步驟 2：製備 2-(2-(3-氰基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)-N-環丙基乙醯胺基)乙酸乙酯(**296c**)

【0764】 2-(3-氰基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)乙酸(**296b**) (389 mg，1.93 mmol)與 2-(環丙基胺基)乙酸乙酯(**45b**) (413 mg，2.89 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用二氯甲烷/甲醇(1:0 至 19:1)洗提]純化後得到呈棕色膠狀之 2-(2-(3-氰基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)-N-環丙基乙醯胺基)乙酸乙酯(**296c**) (317 mg，50%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.18 - 3.99 (m, 4H), 3.20 - 3.03 (m, 1H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.98 (dd, J = 27.3, 5.5 Hz, 4H)；MS (ES+): 350.2 (M+Na)。

步驟 3：製備 2-(2-(3-胺甲醯基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)-N-環丙基乙醯胺基)乙酸(**296d**)

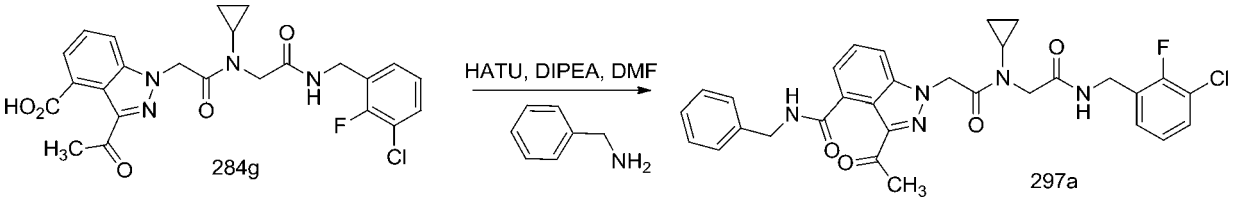
【0765】 向 2-(2-(3-氰基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)-N-環丙基乙醯胺基)乙酸乙酯(**296c**) (308 mg，0.941 mmol)於 THF (20 mL)及 MeOH (20.00 mL)中之溶液中添加水合氫氧化鋰(242 mg，5.65 mmol)於水(20 mL)中之溶液且在室溫下攪拌 15 小時。濃縮反應混合物以移除 THF 及甲醇。用水(15 mL)處理殘餘物且用 4 N HCl 小心地酸化，繼而濃縮至乾燥，得到呈棕色膠狀之 2-(2-(3-胺甲醯基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)-N-環丙基乙醯胺基)乙酸(**296d**) (660 mg)，其按原樣用於下一步驟；MS (ES-): 316.2 (M-1)。

步驟 4：製備(S)-1-(2-((2-((1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲醯胺(**296f**)

【0766】 2-(2-(3-胺甲醯基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)-N-環丙基乙醯胺

基)乙酸(**296d**) (102 mg，0.32 mmol)與(S)-1-(3-氯-2-氟苯基)乙胺鹽酸鹽(**296e**) (70.8 mg，0.320 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用二氯甲烷/甲醇(1:0 至 9:1)洗提]純化後得到呈黃色固體狀之(S)-1-(2-((2-((1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲醯胺(**296f**) (24 mg，16%，對於兩個步驟)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.59 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.15 - 4.96 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.08 - 2.94 (m, 1H), 1.33 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.04 - 0.82 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -122.71；MS (ES+): 495.1 及 497.1 (M+Na); MS (ES-): 471.2 (M-1)及 507.1 (M+Cl)。

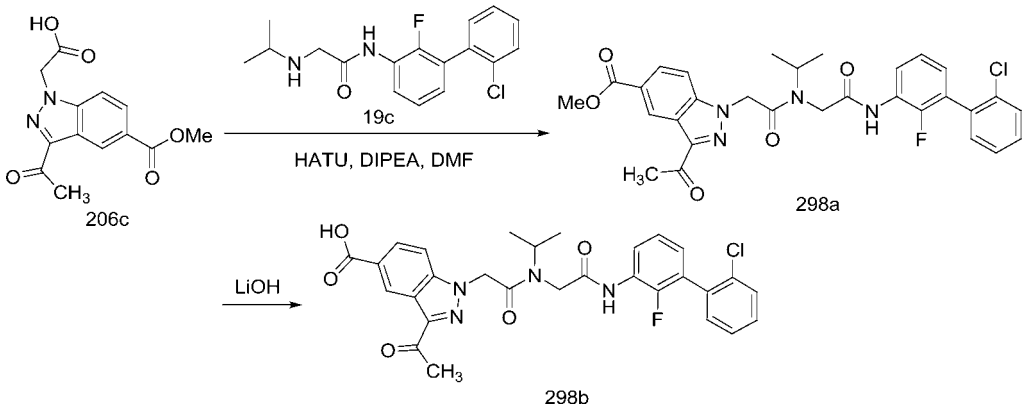
流程 297



製備 3-乙醯基-N-苯甲基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-4-甲醯胺(**297a**)

【0767】 3-乙醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-4-甲酸(**284g**) (50 mg，0.10 mmol)與苯基甲胺(0.017 mL，0.15 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用含己烷/10%甲醇之乙酸乙酯 1:0 至 1:2 洗提]純化後得到呈白色固體狀之 3-乙醯基-N-苯甲基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-4-甲醯胺(**297a**) (21 mg，36%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.48 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.6, 0.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.18 (m, 9H), 7.10 (td, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.50 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.19 - 3.05 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.09 - 0.84 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.61；MS (ES+): 612.5 及 614.5 (M+Na); MS (ES-): 624.5 及 626.5 (M+Cl)。

流程 298



製備 3-乙醯基-1-(2-((2-(2'-氯-2-氟聯苯-3-基胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)-胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(**298b**)

步驟 1：製備 3-乙醯基-1-(2-((2-(2'-氯-2-氟聯苯-3-基胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**298a**)

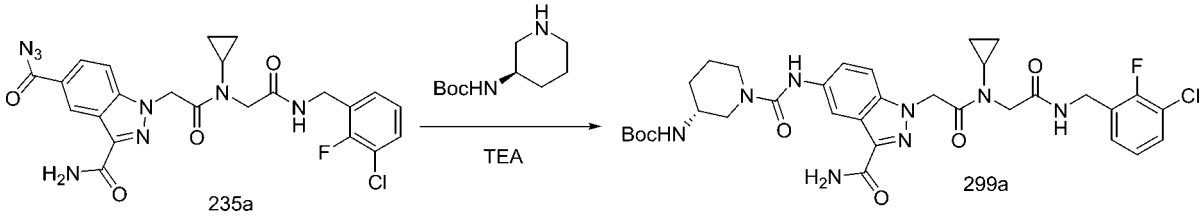
【0768】 2-(3-乙醯基-5-(甲氧基羰基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**206c**) (2.35 g，8.51 mmol)與 N-(2'-氯-2-氟聯苯-3-基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**19c**) (2.1 g，6.55 mmo)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，得到粗產物。將粗產物與 50% EtOAc-己烷(50 mL)一起攪拌且藉由過濾收集所獲得之固體，用 EtOAc (2 × 1 mL) 洗滌，得到呈灰白色固體狀之 3-乙醯基-1-(2-((2-(2'-氯-2-氟聯苯-3-基胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**298a**) (3.0 g，79% 產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (旋轉異構體之混合物) δ 10.27 及 9.74 (2s, 1H), 8.85 及 8.83 (2dd, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 8.16-8.09 及 7.98-7.90 (2m, 1H), 8.07 及 8.02 (2dd, J = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 7.83 - 6.99 (m, 7H), 5.82 及 5.64 (2s, 2H), 4.69 - 4.57 及 4.38 - 4.27 (2m, 1H), 4.47 及 4.09 (2s, 2H), 3.912 及 3.906 (2s, 3H), 2.65 及 2.64 (2s, 3H), 1.29 及 1.07 (2d, J = 6.8 Hz, 6H)；MS (ES+) 579.5 (M+1), MS (ES-) 613.6 (M+Cl)。

步驟 2：製備 3-乙醯基-1-(2-((2-(2'-氯-2-氟聯苯-3-基胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(**298b**)

【0769】 3-乙醯基-1-(2-((2-(2'-氯-2-氟聯苯-3-基胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**298a**) (3 g，5.18 mmol)與氫氧化鋰 (0.37 g，15.54 mmol)根據流程 129 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及純化

後得到呈白色固體狀之 3-乙醯基-1-(2-((2-(2'-氯-2-氟聯苯-3-基胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(**298b**) (2.75 g，94%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.05 (s, 1H), 10.28 及 9.75 (2s, 1H), 8.83 及 8.81 (2dd, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 8.1 - 6.98 (m, 9H), 5.81 及 5.63 (2s, 2H), 4.70 - 4.57 及 4.39 - 4.26 (2m, 1H), 4.47 及 4.09 (2s, 2H), 2.65 及 2.64 (2s, 3H), 1.29 及 1.07 (2d, J = 6.8 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d6) δ -126.84, -126.96；MS (ES-) 563.5 (M-1), 599.5 (M+Cl)。

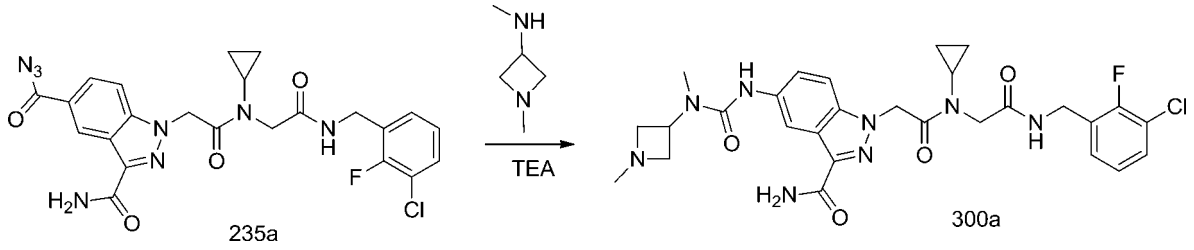
流程 299



製備(*R*)-1-(3-胺甲醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)-胺基)-2-側氧基乙基)-1*H*-吲唑-5-基胺甲醯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(**299a**)

【0770】 3-胺甲醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**235a**) (750 mg，0.712 mmol)與*(R)*-哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(285 mg，1.42 mmol)根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 0 至 40% DMA-80 之 DCM 洗提]及製備型 HPLC [C_{18}管柱，用含 CH_3CN 之水 0-100%洗提]純化後得到呈白色固體狀之(*R*)-1-(3-胺甲醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1*H*-吲唑-5-基胺甲醯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(**299a**) (75 mg，15%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (s, 1H), 8.50 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.23 - 8.12 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 - 7.42 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.13 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.12 - 3.84 (m, 4H), 3.42 - 3.21 (m, 1H), 3.12 - 2.99 (m, 1H), 2.87 - 2.58 (m, 2H), 1.90 - 1.59 (m, 2H), 1.48 - 1.28 (m, 11H), 1.09 - 0.96 (m, 2H), 0.96 - 0.81 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -74.22 (TFA 峰), -121.62；MS (ES+) 699.7 (M+1); (ES-) 697.7 (M-1)。

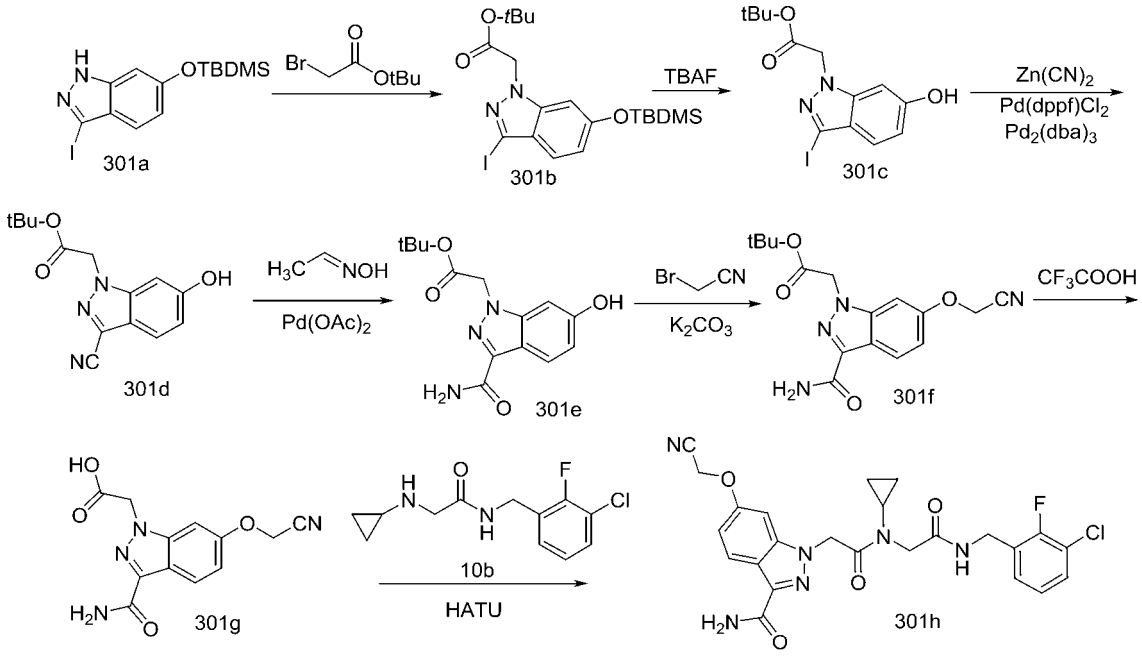
流程 300



製備 1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3-甲基-3-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)脲基)-1*H*-吲唑-3-甲醯胺(**300a**)

【0771】 3-胺甲醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**235a**) (500 mg，0.47 mmol)與N,1-二甲基氮雜環丁烷-3-胺(86 mg，0.85 mmol)根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(40 g)，用含 0 至 40% DMA80 之 DCM 洗提]、接著藉由[二氧化矽(24 g)，用含 0 至 90% EtOAc/MeOH (9:1)之己烷洗提]及製備型 HPLC [C18 管柱，5 次注射，用含 CH_3CN 之水(含有 0.1% TFA) 0-100% 洗提]純化、繼而凍乾後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3-甲基-3-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)脲基)-1*H*-吲唑-3-甲醯胺(**300a**) (65 mg，26%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.53 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.93 - 4.69 (m, 2H), 4.51 - 4.37 (m, 1H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.49 - 3.31 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.11 - 3.00 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.03 - 0.96 (m, 2H), 0.96 - 0.87 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -73.80 (TFA 峰), -121.54；MS (ES^+) 599.6 (M+1); (ES-) 597.5 (M-1)。

流程 301



製備 1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-(氰基甲氧基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**301h**)

步驟 1：製備 2-(6-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-3-碘-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**301b**)

【0772】 6-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-3-碘-1H-吲唑(**301a**) (36.2 mmol，根據 Atobe, Masakazu 等人在 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 24(5), 1327-1333; 2014 中所報導之程式製備之粗物質)與 2-溴乙酸第三丁酯(6.41 mL，43.4 mmol)根據流程 43 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理及純化後得到呈棕色膠狀之 2-(6-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-3-碘-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**301b**) (17.25 g，按原樣用於下一步驟)。MS (ES+): 489.4 (M+1)。

步驟 2：製備 2-(6-羥基-3-碘-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**301c**)

【0773】 向冷卻至 0℃之 2-(6-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-3-碘-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**301d**) (17.68 g，粗物質)於 THF (200 mL)中之溶液中添加氟化四丁基銨(10.96 g，39.8 mmol)且在室溫下攪拌 6 小時。將反應混合物傾倒至冰-水(300 mL)中，用乙酸乙酯(300，200 mL)萃取。用鹽水(300 mL)洗滌經合併之有機萃取物，乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析[矽膠，用己烷/EtOAc (1:0 至 3:1)洗提]純化粗產物，得到呈黃色固體狀之 2-(6-羥基-3-碘-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**301c**) (7.61 g，56%，對於 4 個步驟)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 6.80 - 6.79 (m, 1H), 6.76 (dd,

J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 1.41 (s, 9H)；MS (ES^+): 397.2 (M+Na)。

步驟 3：製備 2-(3-氰基-6-羥基-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**301d**)

【0774】 將 2-(6-羥基-3-碘-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**301c**) (3.1 g，8.28 mmol)、二氰基鋅(1.07 g，9.11 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (0.76 g，0.83 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之複合物($Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$) (0.68 g，0.83 mmol)於 DMF (35 mL)及水(3.5 mL)中之混合物在 80℃下攪拌 3 小時。用乙酸乙酯(200 mL)稀釋反應混合物，用水(80 mL)、飽和 $NaHCO_3$ (60 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析[矽膠，用己烷/乙酸乙酯(1:0 至 3:1)洗提]純化粗產物，得到呈黃色固體狀之 2-(3-氰基-6-羥基-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**301d**) (880 mg，39%)；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.27 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.7, 0.7 Hz, 1H), 7.00 - 6.98 (m, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 1.41 (s, 9H)；MS (ES+): 296.3 (M+Na)。

步驟 4：製備 2-(3-胺甲醯基-6-羥基-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**301e**)

【0775】 使 2-(3-氰基-6-羥基-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**301d**) (858 mg，3.14 mmol)、乙酸鈀(II) (71.9 mg，0.31 mmol)、三苯基膦(166 mg，0.63 mmol)及乙醛肟(0.39 mL，6.28 mmol)於乙醇(20 mL)及水(5 mL)中之混合物回流 3 小時。冷卻反應混合物至室溫，用乙酸乙酯(60 mL)稀釋，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析[矽膠，用己烷/乙酸乙酯(1:0 至 0:1)洗提]純化粗產物，得到呈白色固體狀之 2-(3-胺甲醯基-6-羥基-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**301e**) (749 mg，82%)。MS (ES-): 290.3 (M-1)。

步驟 5：製備 2-(3-胺甲醯基-6-(氰基甲氧基)-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**301f**)

【0776】 將 2-(3-胺甲醯基-6-羥基-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**301e**) (100 mg，0.34 mmol)於 DMF (5 mL)中之懸浮液用碳酸鉀(96 mg，0.69 mmol)及 2-溴乙腈(0.025 mL，0.34 mmol)處理，繼而在室溫下攪拌 13 小時。用乙酸乙酯(100 mL)稀釋反應混合物，用水(2 × 50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈黃色固體狀之 2-(3-胺甲醯基-6-(氰基甲氧基)-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**301f**) (107 mg，按原樣用於下一步驟)。MS (ES+): 353.3 (M+Na)。

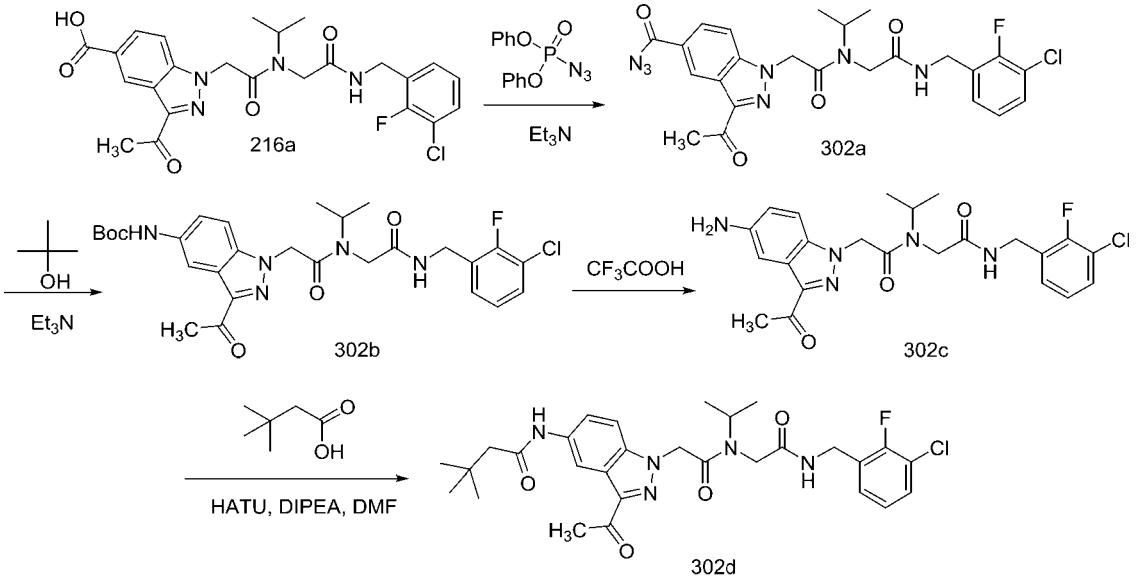
步驟 6：製備 2-(3-胺甲醯基-6-(氰基甲氧基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**301g**)

【0777】 2-(3-胺甲醯基-6-(氰基甲氧基)-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**301f**) (0.113 g，0.34 mmol，粗物質)與 2,2,2-三氟乙酸(0.264 mL，3.43 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及純化後得到 2-(3-胺甲醯基-6-(氰基甲氧基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**301g**)，其按原樣用於下一步驟。

步驟 7：製備 1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-(氰基甲氧基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**301h**)

【0778】 2-(3-胺甲醯基-6-(氰基甲氧基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**301g**) (0.094 g，0.34 mmol，粗物質)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(0.11 g，0.41 mmol) (10b)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用二氯甲烷/甲醇(1:0 至 19:1)洗提]純化後得到呈淺棕色固體狀之 1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-(氰基甲氧基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**301h**) (44 mg，25%，對於 3 個步驟)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.52 - 7.33 (m, 2H), 7.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 1H), 7.01 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.13 - 2.98 (m, 1H), 1.06 - 0.84 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.56；MS (ES+): 513.5 及 515.5 (M+1); MS (ES-): 547.4 及 549.4 (M+Cl)。

流程 302



製備 N-(3-乙醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)-胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)-3,3-二甲基丁醯胺(**302d**)

步驟 1：製備 3-乙醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)-胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**302a**)

【0779】 3-乙醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(**216a**) (200 mg，0.4 mmol)與疊氮磷酸二苯酯(0.088 mL，0.4 mmol)根據流程 129 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理後得到粗 3-乙醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)-胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**302a**)，其按原樣用於下一步驟。

步驟 2：製備 3-乙醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基胺基甲酸第三丁酯(**302b**)

【0780】 3-乙醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**302a**) (210 mg，0.4 mmol)與 2-甲基丙-2-醇(0.23 mL，2.39 mmol)根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析純化後得到呈白色固體狀之 3-乙醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基胺基甲酸第三丁酯(**302b**) (20 mg，9%，對於兩個步驟)；MS (ES+) 574.6, 575.6 (M+1); (ES-) 572.6 (M-1); 608.5, 610.5 (M+Cl)。

步驟 3：製備 2-(3-乙醯基-5-胺基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**302c**)

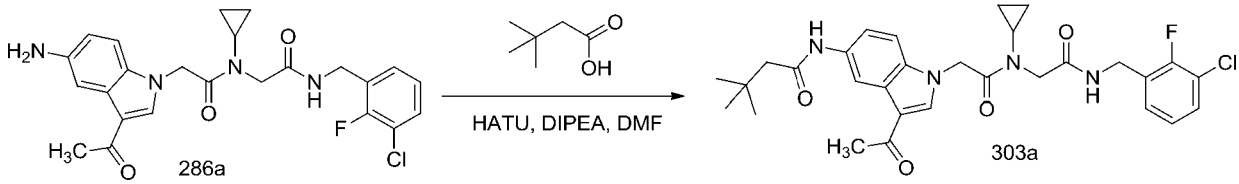
【0781】 3-乙醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基胺基甲酸第三丁酯(**302b**) (18 mg，0.03 mmol)與 2,2,2-三氟乙酸(0.193 mL，2.51 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到粗 2-(3-乙醯基-5-胺基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**302c**)，其按原樣用於下一步驟。

步驟 4：製備 N-(3-乙醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)-胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)-3,3-二甲基丁醯胺(**302d**)

【0782】 2-(3-乙醯基-5-胺基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-(3-氯-2-氟苯甲基胺

基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**302c**) (14.69 mg，0.031 mmol)與 3,3-二甲基丁酸(6.04 μL，0.047 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用含己烷/10%甲醇之乙酸乙酯(1:0 至 1:1)洗提]純化後得到呈淺黃色固體狀之 N-(3-乙醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)-3,3-二甲基丁醯胺(**302d**) (11 mg，62%，對於兩個步驟)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.97 (s, 1H), 8.83 (t, J = 5.7 Hz)及 8.35 (t, J = 5.8 Hz) (2t, 1H), 8.56 - 8.48 (m, 1H), 7.72 - 6.89 (m, 5H), 5.65 及 5.49 (2s, 2H), 4.64 - 4.49 及 4.30 - 4.18 (2m, 1H), 4.47 (d, J = 5.5 Hz)及 4.32 (d, J = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.17 及 3.84 (2s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.21 及 1.99 (2s, 2H), 1.24 (d, J = 6.3 Hz)及 0.99 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H), 1.04 及 1.04 (2s, 9H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, -121.75；MS (ES+): 572.7 (M+1)。

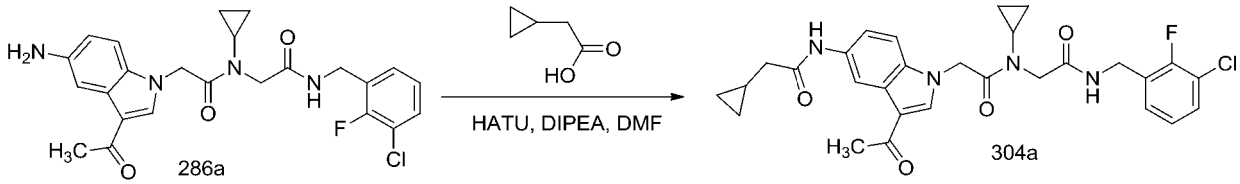
流程 303



製備 N-(3-乙醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-基)-3,3-二甲基丁醯胺(**303a**)

【0783】 2-(3-乙醯基-5-胺基-1H-吲哚-1-基)-N-(2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**286a**) (14.36 mg，0.031 mmol)與 3,3-二甲基丁酸(5.95 μL，0.046 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用含己烷/10%甲醇之乙酸乙酯(1:0 至 1:2)洗提]純化後得到呈白色固體狀之 N-(3-乙醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-基)-3,3-二甲基丁醯胺(**303a**) (11 mg，63%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.48 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.45 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.14 - 2.99 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.19 (s, 2H), 1.03 (s, 9H), 1.00 - 0.87 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.63；MS (ES+): 591.6 (M+Na)。

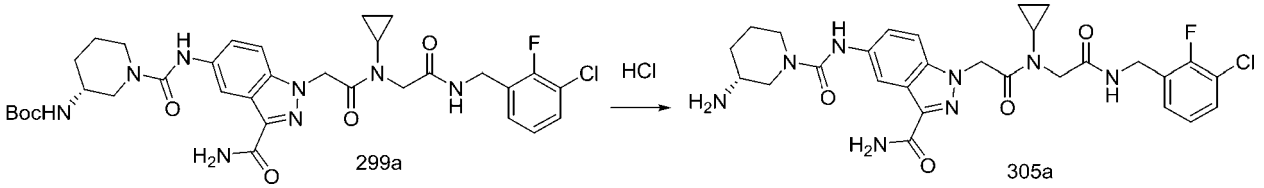
流程 304



製備 2-(3-乙醯基-5-(2-環丙基乙醯胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**304a**)

【0784】 2-(3-乙醯基-5-胺基-1H-吲哚-1-基)-N-(2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**286a**) (14.36 mg，0.031 mmol)與 2-環丙基乙酸(4.34 μL，0.046 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用含己烷/10%甲醇之乙酸乙酯(1:0 至 1:2)洗提]純化後得到呈白色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(2-環丙基乙醯胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**304a**) (11 mg，65%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.47 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.46 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.15 - 3.00 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.20 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.33 - 0.81 (m, 5H), 0.55 - 0.40 (m, 2H), 0.29 - 0.14 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.62；MS (ES+): 553.6 (M+1); MS (ES-): 551.4 及 553.6 (M-1)。

流程 305

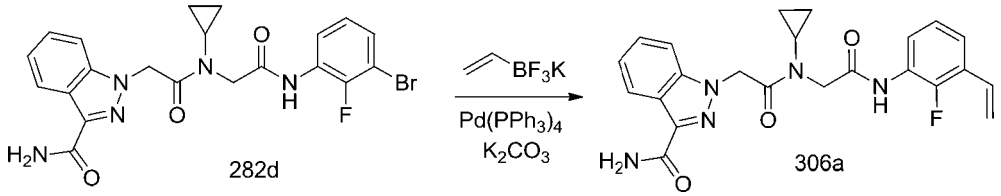


製備(*R*)-5-(3-胺基哌啶-1-甲醯胺基)-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**305a**)

【0785】 向(R)-5-(3-胺基哌啶-1-甲醯胺基)-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**299a**) (40 mg，0.067 mmol)於 MeOH (15 mL)中之溶液中添加 HCl (3 N，於 MeOH 中) (0.19 mL，0.57 mmol)且在室溫下攪拌隔夜。在真空中濃縮反應混合物且藉由急驟層析[二氧化矽(12 g)，用含 0 至 40% DMA-80 之 DCM 洗提]及製備型 HPLC [C_{18}

管柱，用含 CH_3CN 之水 0-100%洗提]純化所獲得之殘餘物。用 $NaHCO_3$ (飽和)中和經合併之部分，得到呈白色固體狀之(*R*)-5-(3-胺基哌啶-1-甲醯胺基)-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**305a**) (40 mg，93%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.50 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 - 7.42 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.05 - 3.90 (m, 4H), 3.10 - 2.97 (m, 1H), 2.85 - 2.69 (m, 1H), 2.67 - 2.45 (m, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 1H), 1.72 - 1.58 (m, 1H), 1.48 - 1.32 (m, 1H), 1.25 - 1.11 (m, 1H), 1.03 - 0.95 (m, 2H), 0.95 - 0.85 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -73.43 (TFA 峰), -121.60；MS (ES+): 599.7 (M+1); (ES-): 597.6 (M-1)。

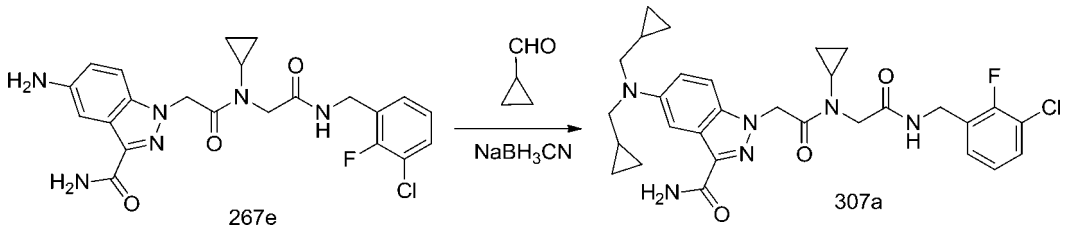
流程 306



製備 1-(2-(環丙基(2-(2-氟-3-乙烯基苯基胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**306a**)

【0786】 1-(2-((2-(3-溴-2-氟苯基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**282d**) (0.3 g，0.61 mmol)與乙烯基三氟硼酸鉀(0.17 g，1.23 mmol)根據流程 78 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠 12 g，用含 0 至 20% DMA-80 之 DCM 洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-(環丙基(2-(2-氟-3-乙烯基苯基胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**306a**) (0.21 g，78%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.89 - 7.31 (m, 6H), 7.31 - 7.21 (m, 1H), 7.17 - 7.06 (m, 1H), 6.84 (dd, *J* = 17.7, 11.2 Hz, 1H), 5.92 (dd, *J* = 17.7, 1.2 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.44 (dd, *J* = 11.2, 1.2 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.19 - 3.05 (m, 1H), 1.07 - 1.00 (m, 2H), 0.99 - 0.92 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -131.22；MS (ES+): 436.5 (M+1), 458.5 (M+Na), MS (ES-): 434.5 (M-1)。

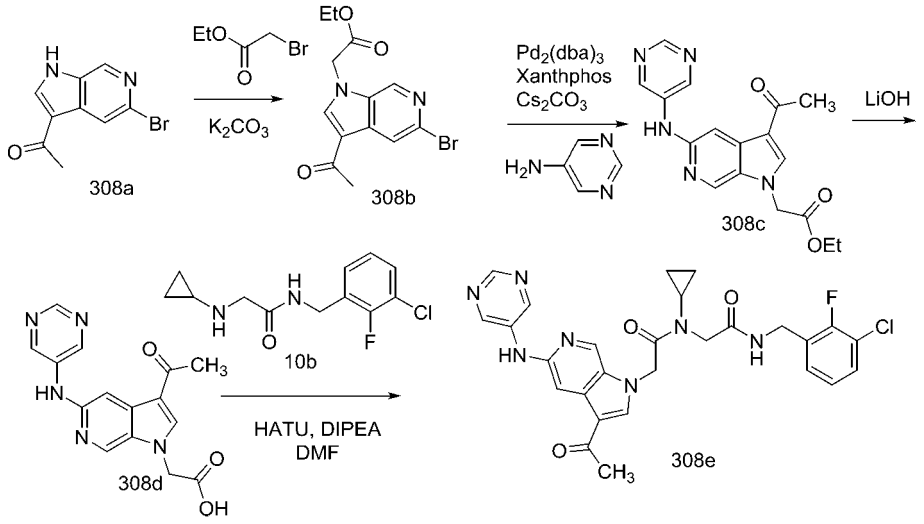
流程 307



製備 5-(雙(環丙基甲基)胺基)-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**307a**)

【0787】 5-胺基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**267e**) (0.08 g，0.17 mmol)與環丙烷甲醛(0.036 g，0.51 mmol)根據流程 276 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(24 g)，用含 0 至 40% DMA-80 之 DCM 洗提]純化後得到呈白色固體狀之 5-(雙(環丙基甲基)胺基)-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**307a**) (0.045 g，46%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 3H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 7.18 - 7.07 (m, 2H), 5.57 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.27 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 3.11 - 2.98 (m, 1H), 1.15 - 0.82 (m, 6H), 0.54 - 0.35 (m, 4H), 0.30 - 0.13 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.59；MS (ES+): 581.6 (M+1), MS (ES-): 615.5 (M+Cl)。

流程 308



製備 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**308e**)

步驟 1：製備 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)乙酸乙酯(**308b**)

【0788】 1-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)乙酮(**308a**) (1.2 g，5.02 mmol；根據 Hynd, George 等人在 PCT 國際申請案 2014174021 (2014 年 10 月 30 日)中所述之程式製備)與溴乙酸乙酯(1.12 mL，10.04 mmol)、碳酸鉀(1.39 g，10.04 mmol)於乙腈(40 mL)中根據流程 56 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠 24 g，含 DMA80 之 DCM 0 至 30%作為洗提劑]純化後得到呈淺橙色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)乙酸乙酯(**308b**) (0.85 g，52%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.18 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H)；MS (ES+) 325.3, 327.3 (M+1), 347.3, 349.3 (M+Na), MS (ES-) 359.2, 361.2 (M+Cl)。

步驟 2：製備 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)乙酸乙酯(**308c**)

【0789】 根據流程 97 之步驟 1 中所報導之程式自 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)乙酸乙酯(**308b**) (0.2 g，0.62 mmol)及嘧啶-5-胺(0.088 g，0.92 mmol)使用二第三丁基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(0.052 g，0.12 mmol)、碳酸鉀(0.17 g，1.23 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (0.056 g，0.062 mmol)製備化合物 **308c**。此在處理及藉由逆相層析[C18 60 g，含乙腈(於 0.1% TFA 中)之水 0 至 70%作為洗提劑]純化後得到呈灰白色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)乙酸乙酯(**308c**) (0.02 g，10%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 9.12 (s, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.50 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.72 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 4H)。

步驟 3：製備 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)乙酸(**308d**)

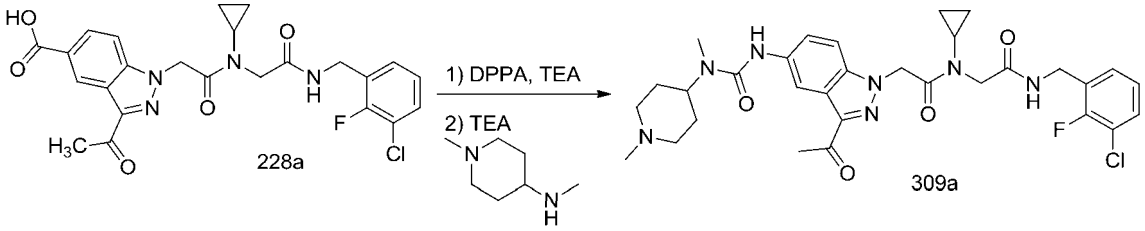
【0790】 根據流程 129 之步驟 2 中所報導之程式自 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)乙酸乙酯(**308c**) (0.02 g，0.059 mmol)使用 LiOH (2.82 mg，0.118 mmol)於水(0.3 mL)及 THF (2 mL)中之溶液製備化合物(**308d**)。此在處理後得到呈白色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)乙酸(**308d**) (0.02 g，0.059 mmol，100%產率)；^{1}H NMR (300

MHz, 甲醇-d_4) δ 9.06 (s, 2H), 9.01 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.56 (s, 3H)；MS (ES+) 312.3 (M+1), MS (ES-) 310.3 (M-1)。

步驟 4：製備 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**308e**)

【0791】 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)乙酸(**308d**) (0.02 g，0.064 mmol)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**10b**) (0.016 g，0.064 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由管柱層析[矽膠 4 g，含 DMA-80 之 DCM 0 至 40%作為洗提劑]純化後得到呈白色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-(2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**308e**) (0.008 g，23%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.53 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.48 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.68 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 7.23 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.35 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.16 - 3.03 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.06 - 0.95 (m, 2H), 0.98 - 0.86 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.60；MS (ES+): 550.5 (M+1); MS (ES-): 584.5 (M+Cl)。

流程 309

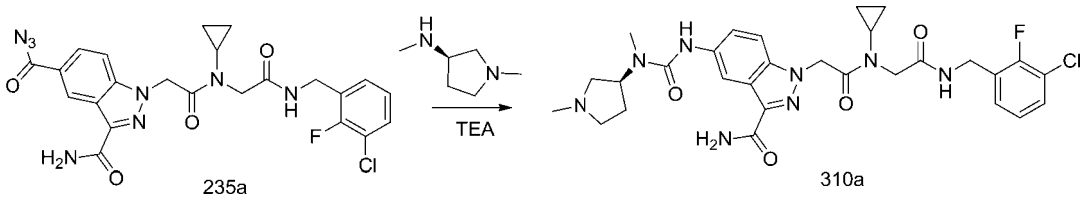


製備 2-(3-乙醯基-5-(3-甲基-3-(1-甲基哌啶-4-基)脲基)-1H-吲唑-1-基)-*N*-(2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)-*N*-環丙基乙醯胺 HCl 鹽(**309a**)

【0792】 3-乙醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(**228a**) (0.93 g，1.85 mmol)與疊氮磷酸二苯酯(0.41 mL，1.85 mmol)、接著與 N,1-二甲基哌啶-4-胺(0.29 g，2.22 mmol)根據流程 129 之步驟 3 及步驟 4 中所報導之程式反應，在處理及藉由管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]、接著藉由逆相製備型管柱層析[C18 管柱，用含 MeOH 之水(含有 0.1% TFA) 0 至 100%洗提]純化、繼而使用

含 HCl (3 N HCl，於 MeOH 中，10 mL)之甲醇(10 mL)轉化成 HCl 鹽後得到呈黃色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(3-甲基-3-(1-甲基哌啶-4-基)脲基)-1H-吲唑-1-基)-*N*-(2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)-*N*-環丙基乙醯胺(**309a**) (240 mg，20%產率) HCl 鹽；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 8.66 - 8.49 (m, 2H), 8.27 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 7.51 - 7.39 (m, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.42 - 4.26 (m, 3H), 3.99 (s, 2H), 3.47-3.35 (m, 2H), 3.19 - 3.00 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.71 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.26 - 2.04 (m, 2H), 1.83-1.66 (m, 2H), 1.09 - 0.96 (m, 2H), 0.97 - 0.83 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.64；MS (ES+): 626.7 (M+1); (ES-): 624.6 (M-1)。

流程 310



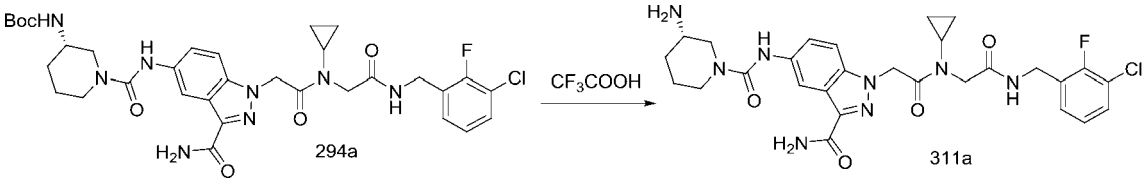
235a　　310a

製備(*R*)-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3-甲基-3-(1-甲基吡咯啶-3-基)脲基)-1*H*-吲唑-3-甲醯胺 HCl 鹽(**310a**)

【0793】 3-胺甲醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)-胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**235a**) (500 mg，0.47 mmol)與(R)-N,1-二甲基吡咯啶-3-胺(98 mg，0.85 mmol)根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式反應，在處理、藉由層析[二氧化矽(40 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]、繼而藉由[二氧化矽(24 g)，用含 EtOAc/MeOH (9:1)之己烷 0 至 90%洗提]、接著藉由製備型 HPLC [C18 管柱，5 次注射，用含 CH_3CN 之水(含有 0.1% TFA) 0-100%洗提]純化、繼而使用含 HCl (3 N，於 MeOH 中，10 mL)之甲醇(10 mL)轉化成 HCl 鹽後得到呈白色固體狀之(*R*)-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3-甲基-3-(1-甲基吡咯啶-3-基)脲基)-1*H*-吲唑-3-甲醯胺(**310a**) (112 mg，036%產率) HCl 鹽。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 - 10.56 (m, 1H), 8.67 - 8.49 (m, 2H), 8.20 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.71 - 7.60 (m,

1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.05 - 4.89 (m, 1H), 4.33 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.69 - 3.41 (m, 2H), 3.31 - 3.15 (m, 1H), 3.12 - 2.94 (m, 5H), 2.84 (d, J = 4.8 Hz) 及 2.78 (d, J = 4.9 Hz) (2d, 3H), 2.33 - 1.96 (m, 2H), 1.07 - 0.96 (m, 2H), 0.95 - 0.79 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.62；MS (ES+): 613.6 (M+1)。

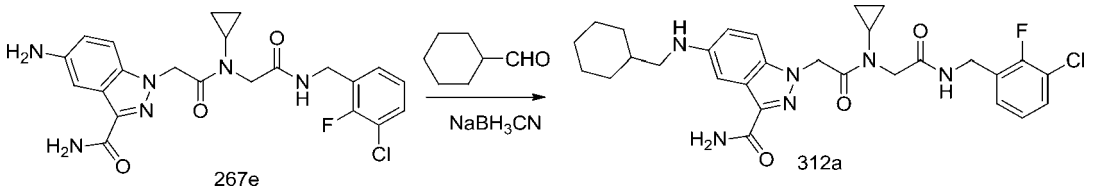
流程 311



製備(*S*)-5-(3-胺基哌啶-1-甲醯胺基)-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1*H*-吲唑-3-甲醯胺 TFA 鹽(**311a**)

【0794】 (S)-1-(3-胺甲醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基胺甲醯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(**294a**) (185 mg，0.27 mmol)與 TFA (0.41 mL，5.29 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 40%洗提]、接著藉由製備型 HPLC [C18 管柱，用含 CH_3CN 之水(含有 0.1% TFA) 0-100%洗提]純化、繼而凍乾後得到呈白色固體狀之(*S*)-5-(3-胺基哌啶-1-甲醯胺基)-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1*H*-吲唑-3-甲醯胺(**311a**) (112 mg，59%產率) TFA 鹽；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.52 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.20 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 8.06-7.89 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.46 (td, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.10 - 4.03 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.84-3.72 (m, 1H), 3.24 - 3.12 (m, 2H), 3.11 - 3.00 (m, 2H), 2.05 - 1.91 (m, 1H), 1.82 - 1.69 (m, 1H), 1.60 - 1.43 (m, 2H), 1.04 - 0.95 (m, 2H), 0.95 - 0.85 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -73.79 (TFA 峰), -121.60；MS (ES+): 599.5 (M+1); (ES-): 597.5 (M-1)。

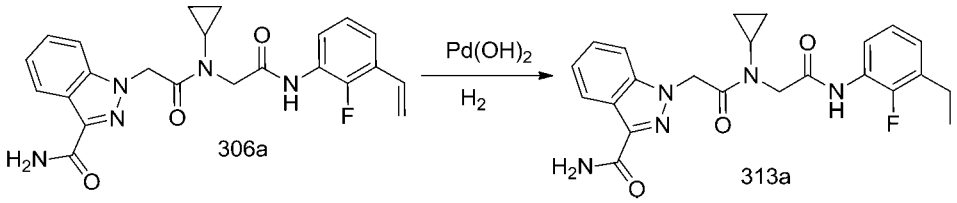
流程 312



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-((環己基甲基)胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**312a**)

【0795】 5-胺基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**267e**) (0.1 g，0.21 mmol)與環己烷甲醛(0.036 g，0.32 mmol)根據流程 276 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 0 至 30% DMA-80 之 DCM 洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(環己基甲基胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**312a**) (0.018 g，15%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.01 (m, 5H), 6.97 - 6.83 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.11 - 2.96 (m, 1H), 2.88 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.93-1.78 (m, 2H), 1.78 - 1.50 (m, 3H), 1.33 - 0.80 (m, 10H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.60；MS (ES+): 569.5 (M+1), MS (ES-): 603.5 (M+Cl)。

流程 313

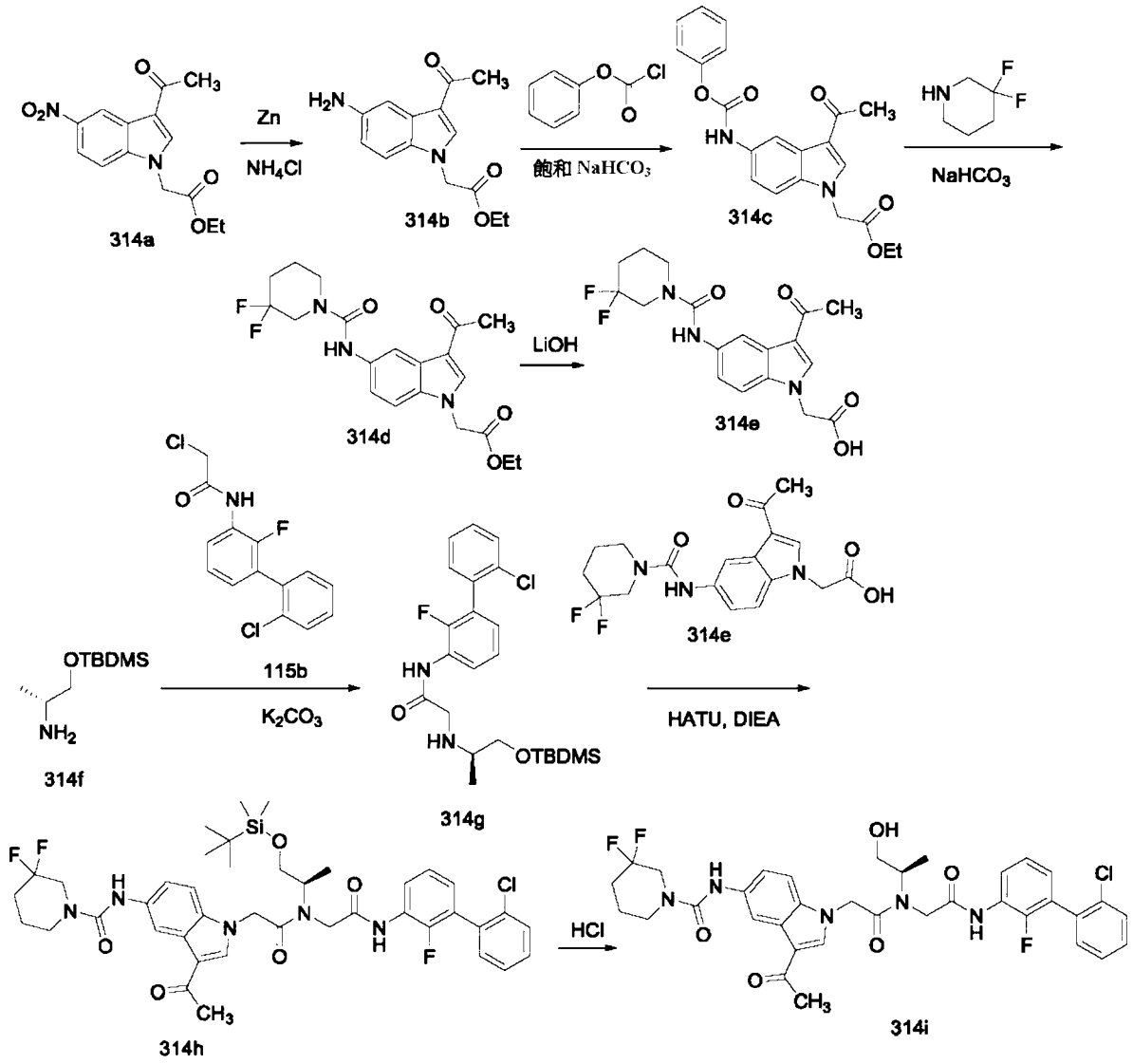


製備 1-(2-(環丙基(2-((3-乙基-2-氟苯基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**313a**)

【0796】 根據流程 79 中所報導之程式自含 1-(2-(環丙基(2-(2-氟-3-乙烯基苯基胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**306a**) (0.07 g，0.161 mmol)之 EtOAc (5 mL)使用二羥基鈀(0.113 mg，0.804 μmol)製備化合物(**313a**)。此在處理及藉由急驟層析[矽膠 4 g，DMA-80 - DCM 0 至 20%作為洗提劑]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-(環丙基(2-((3-乙基-2-氟苯基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**313a**) (0.03 g，43%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.18 (dt, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.90-6.91 (m,

8H), 5.70 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.18 - 3.04 (m, 1H), 2.61 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.06 - 0.95 (m, 2H), 1.00 - 0.89 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -131.78；MS (ES+): 438.5 (M+1), 460.4 (M+Na), MS (ES-): 472.4 (M+Cl)。

流程 314



製備(R)-N-(3-乙醯基-1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-基)-3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺(**314i**)

步驟 1：製備 2-(3-乙醯基-5-胺基-1H-吲哚-1-基)乙酸乙酯(**314b**)

【0797】 根據流程 267 之步驟 4 中所報導之程式自 2-(3-乙醯基-5-硝基-1H-吲哚-1-基)乙酸乙酯(**314a**) (6.00 g，20.67 mmol，根據 Venkatanarayana, Muvvala 及 Dubey, Pramod K.在 Letters in Organic Chemistry, 9(3), 192-197; 2012

中所報導之程式製備)使用氯化銨(17.69 g，331 mmol)、鋅粉(10.82 g，165 mmol)於 THF (120 mL)、甲醇(30 mL)中製備化合物 **314b**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠 120 g，用含乙酸乙酯/甲醇(9:1)之己烷 0-100%洗提]純化後得到呈黃色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-胺基-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**314b**) (4.28 g，80%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (s, 1H), 7.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.89 (s, 2H, D_2O 可交換), 4.16 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H)；MS (ES+): 261.4 (M+1)。

步驟 2：製備 2-(3-乙醯基-5-(苯氧基羰基胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**314c**)

【0798】 向 2-(3-乙醯基-5-胺基-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**314b**) (1.00 g，3.84 mmol)於 EtOAc (10 mL)及飽和 $NaHCO_3$ (5 mL)中之兩相溶液中添加氯甲酸苯酯(0.627 mL，4.99 mmol)且在室溫下攪拌 13 小時。分離有機層且用 EtOAc (2 × 50 mL)萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機物，乾燥，過濾，且在真空中濃縮，得到呈棕色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(苯氧基羰基胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**314c**) (1.41 g，96%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 3H), 7.27 - 7.21 (m, 3H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 6.87 - 6.66 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H)；MS (ES+): 381.4 (M+1)。

步驟 3：製備 2-(3-乙醯基-5-(3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**314d**)

【0799】 向 2-(3-乙醯基-5-(苯氧基羰基胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**314c**) (1.39 g，3.65 mmol)於 THF (40 mL)中之溶液中添加 3,3-二氟哌啶鹽酸鹽(0.576 g，3.65 mmol)、碳酸氫鈉(1.535 g，18.27 mmol)於水(5 mL)中之溶液且在 65℃下攪拌 4.5 小時。冷卻反應混合物至室溫且分配於水(100 mL)與 EtOAc (100 mL)之間。分離水層，用 EtOAc (100 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機物，乾燥，過濾且蒸發至乾燥。藉由急驟管柱層析[矽膠 24 g，用含乙酸乙酯/甲醇(9:1)之己烷 0-100%洗提]純化粗產物，得到呈黃色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**314d**) (0.991 g，67%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 2.0, 0.7 Hz, 1H), 7.47

- 7.32 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.80 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.51 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.15 - 1.96 (m, 2H), 1.79 - 1.64 (m, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)；MS (ES+): 408.5 (M+1), 815.8 (2M+1), 834.8 (2M+Na); MS (ES-): 406.4 (M-1)。

步驟 4：製備 2-(3-乙醯基-5-(3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**314e**)

【0800】 根據流程 129 之步驟 2 中所報導之程式自 2-(3-乙醯基-5-(3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸乙酯(**314d**) (0.956 g，2.347 mmol)使用 LiOH (0.169 g，7.04 mmol)於水(3 mL)及 THF (15 mL)中之溶液製備化合物(**314e**)。此在處理後得到呈磚紅色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**314e**) (0.557 g，63%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.22 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 1H), 7.50 - 7.28 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.80 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.51 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.17 - 1.92 (m, 2H), 1.71 (s, 2H)；MS (ES-): 378.3 (M-1), 757.5 (2M-1)。

步驟 5：製備(R)-2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)胺基)-N-(2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯胺(**314g**)

【0801】 根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式自 2-氯-N-(2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯胺(**115b**) (2.00 g，6.71 mmol)及(R)-1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-胺(**314f**) (1.65 g，8.72 mmol，根據 Chen, Yi 等人在美國專利申請公開案 20040204427 (2004 年 10 月 14 日)中所報導之程式製備)製備化合物 **314f**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠 40 g，用含乙酸乙酯之己烷 0-20%洗提]純化後得到呈濃稠無色油狀之(R)-2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)胺基)-N-(2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯胺(**314g**) (1.64 g，54%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.99 (s, 1H), 8.22 (td, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.52 - 7.37 (m, 3H), 7.26 (td, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 3.45 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.37 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 3.16 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.77 - 2.61 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.00 (s, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -130.68；MS (ES+): 451.5, 453.5 (M+1); MS (ES-): 449.4, 451.4 (M-1)。

步驟 6：製備(R)-N-(3-乙醯基-1-(2-((1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)(2-(2'-氯-2-氟聯苯-3-基胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-基)-3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺(**314h**)

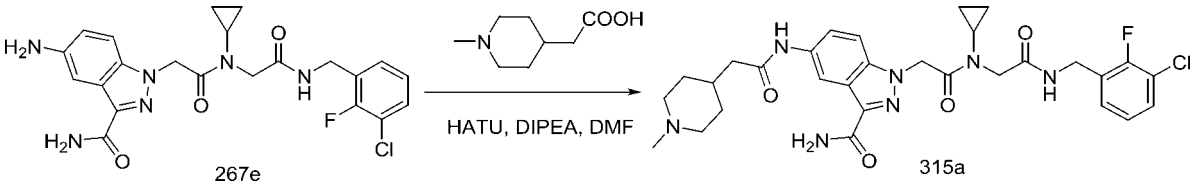
【0802】 根據流程2之步驟3中所報導之程式自(R)-2-(1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基胺基)-N-(2'-氯-2-氟聯苯-3-基)乙醯胺(**314g**) (297 mg，0.66 mmol)藉由與 2-(3-乙醯基-5-(3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**314e**) (250 mg，0.766 mmol)反應製備化合物 **314h**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠 12 g，用含甲醇之 DCM 0-10%洗提]純化後得到呈黃色固體狀之(R)-N-(3-乙醯基-1-(2-((1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)(2-(2'-氯-2-氟聯苯-3-基胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-基)-3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺(**314h**) (0.27 g，51%產率)；MS (ES+): 812.6 (M+1); MS (ES-): 846.6 (M+Cl)。

步驟 7：製備(R)-N-(3-乙醯基-1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-基)-3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺(**314i**)

【0803】 根據流程 292 之步驟 3 中所報導之程式自(R)-N-(3-乙醯基-1-(2-((1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)(2-(2'-氯-2-氟聯苯-3-基胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-基)-3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺(**314h**) (204 mg，0.25 mmol)藉由與 12 N HCl 水溶液(0.209 mL，2.51 mmol)於 MTBE (5.00 mL)中反應製備化合物 **314i**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠 24 g，用含甲醇之 DCM 0-20%洗提]純化後得到呈白色固體狀之(R)-N-(3-乙醯基-1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-基)-3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺(**314i**) (50 mg，29%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.27 及 9.97 (2s, 1H, D_2O 可交換), 8.635 及 8.645 (s, 1H), 8.29 - 7.84 (m, 4H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.55 - 7.26 (m, 4H), 7.27 - 7.02 (m, 2H), 5.48 (t, J = 5.7 Hz)及 4.88 - 4.81 (m, (1H), 5.36 及 5.17 (2s, 2H), 4.59 - 4.43 (m, 1H), 4.28 - 4.13 (m, 1H), 4.00 及 3.94 (2s, 1H), 3.80 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 3.58 - 3.48 (m, 4H), 2.41 (s, 1H), 2.38 (s, 2H), 2.17 - 1.94 (m, 2H), 1.81 - 1.59 (m, 2H), 1.19 (d, J = 6.6 Hz)及 1.05 (d, J = 6.9 Hz) (2d, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -101.10, -127.32；MS

(ES+): 720.5 (M+Na); MS (ES-): 696.6 (M-1)。

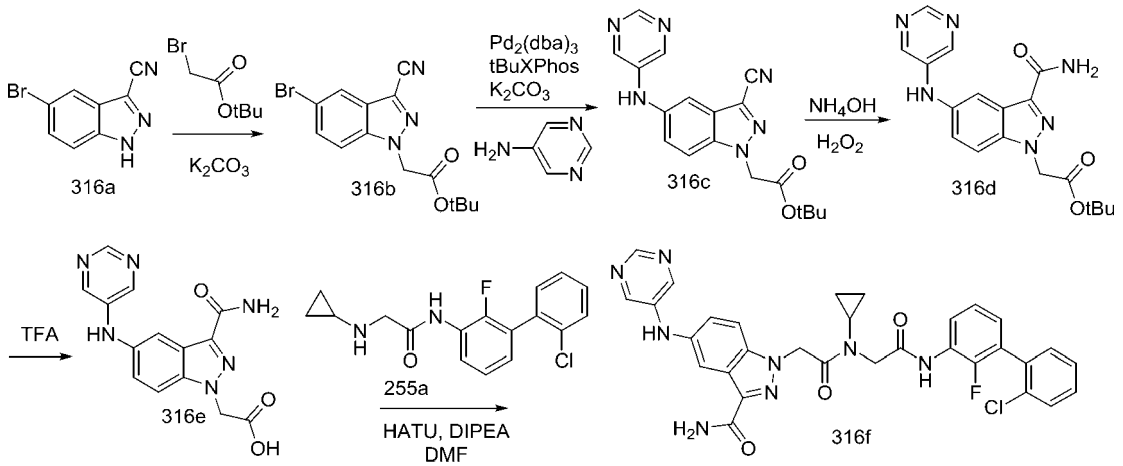
流程 315



製備 1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(2-(1-甲基哌啶-4-基)乙醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**315a**)

【0804】 5-胺基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**267e**) (0.15 g，0.317 mmol)與 2-(1-甲基哌啶-4-基)乙酸(0.055 g，0.349 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠 12 g，含 DMA80 之 DCM 0 至 100%作為洗提劑]純化後得到呈灰白色固體狀之 1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(2-(1-甲基哌啶-4-基)乙醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**315a**) (0.053 g，27%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.99 (s, 1H), 8.49 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.46 - 8.43 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.13 - 2.99 (m, 1H), 2.84-2.73 (m, 2H), 2.24 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.02 - 1.82 (m, 2H), 1.81 - 1.58 (m, 3H), 1.35 - 1.17 (m, 2H), 1.03 - 0.95 (m, 2H), 0.95 - 0.85 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.59；MS (ES+): 612.6 (M+1), MS (ES-): 646.5 (M+Cl)。

流程 316



製備 1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**316f**)

步驟 1：製備 2-(5-溴-3-氰基-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**316b**)

【0805】 5-溴-1H-吲唑-3-甲腈(**316a**) (0.85 g，3.83 mmol，根據 Boyd, Scott 等人在 Journal of Medicinal Chemistry, 58(8), 3611-3625; 2015 中所報導之程式製備)與溴乙酸第三丁酯(1.13 mL，7.66 mmol)於乙腈(40 mL)中使用碳酸鉀(1.06 g，7.66 mmol)作為鹼根據流程 43 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理及藉由管柱層析[矽膠(24 g)，用含 EtOAc 之己烷 0 至 60%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 2-(5-溴-3-氰基-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**316b**) (0.95 g，74%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (dd, J = 1.8, 0.7 Hz, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 1H), 7.76 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 1.40 (s, 9H)。

步驟 2：製備 2-(3-氰基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**316c**)

【0806】 2-(5-溴-3-氰基-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**316b**) (0.5 g，1.49 mmol)與嘧啶-5-胺(212 mg，2.23 mmol)使用碳酸鉀(0.41 g，2.97 mmol)、二第三丁基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(95 mg，0.223 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (95 mg，0.104 mmol)根據流程 97 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 EtOAc 之己烷 0 至 100%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 2-(3-氰基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**316c**) (0.375 g，72%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 7.84 (dd, J = 9.1, 0.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 2.1, 0.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 1.42 (s, 9H)；MS (ES+): 351.4 (M+1), MS (ES-): 349.3 (M-1)。

步驟 3：製備 2-(3-胺甲醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**316d**)

【0807】 含 2-(3-氰基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**316c**) (350 mg，1.0 mmol)之 EtOH (10 mL)與濃 NH_4OH 氫氧化銨(0.78 mL，19.98 mmol)及過氧化氫(35%水溶液，0.46 mL，14.98 mmol)根據流程 65 中所報導之程式反應，在處理後得到呈灰白色固體狀之 2-(3-胺甲醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**316d**) (0.32 g，87%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)

δ 8.64 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.52 (s, 2H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 1.42 (s, 9H)；MS (ES-): 403.3 (M-1)。

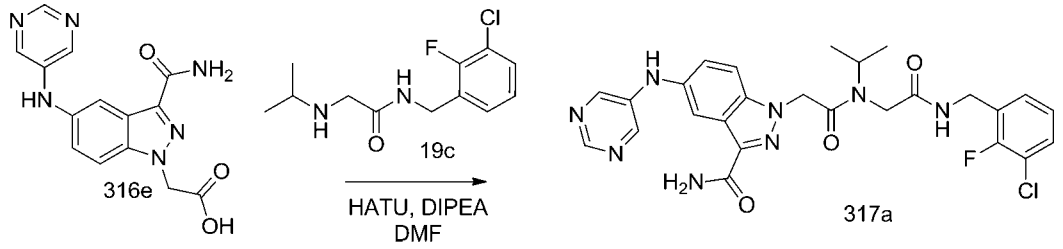
步驟 4：製備 2-(3-胺甲醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**316e**)

【0808】 2-(3-胺甲醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**316d**) (320 mg，0.87 mmol)與 TFA (1.00 mL，13.03 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及用甲苯(2 × 15 mL)及 30% EtOAc-己烷(10 mL)濕磨粗物質後得到呈暗棕色固體狀之 2-(3-胺甲醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**316e**) (0.31 g，84%產率)；MS (ES+): 313.3 (M+1)。

步驟 5：製備 1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**316f**)

【0809】 2-(3-胺甲醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**316e**) (94 mg，0.30 mmol)與 N-(2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**255a**) (60 mg，0.19 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[矽膠(12 g)，用含 CMA-80 之 $CHCl_3$ 0-50%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**316f**) (0.018 g，16%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.96 (s, 1H), 8.62 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 8.52 (s, 2H), 7.98 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.54 (m, 3H), 7.52 - 7.19 (m, 6H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.19 - 3.05 (m, 1H), 1.09 - 0.99 (m, 2H), 1.00 - 0.90 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -126.71；MS (ES+) 613.5 (M+1), MS (ES-): 647.5 (M+Cl)。

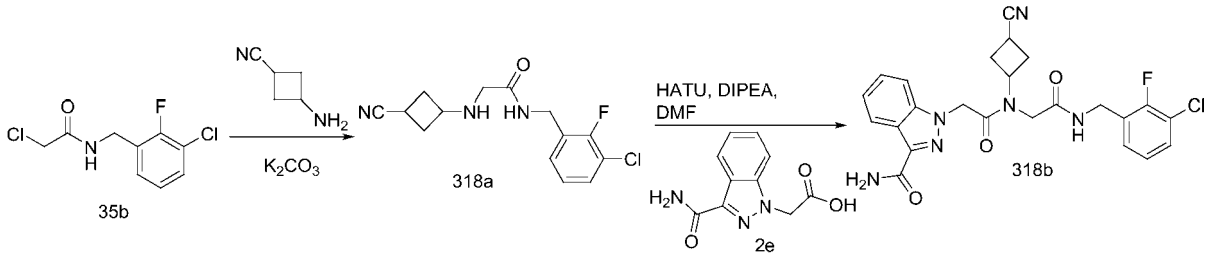
流程 317



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**317a**)

【0810】 2-(3-胺甲醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**316e**) (87 mg，0.28 mmol)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**19c**) (60 mg，0.23 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[矽膠(4 g)，用含 DMA-80 之 DCM 0-40%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**317a**) (0.015 g，12%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 8.83 及 8.37 (2t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.62 及 8.61 (2s, 1H), 8.52 (s, 2H), 7.929 及 7.92 (2s, 1H), 7.73 - 7.01 (m, 8H), 5.57 及 5.43 (2s, 2H), 4.63 - 4.50 及 4.32 - 4.20 (2m, 1H), 4.46 及 4.32 (2d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.18 及 3.84 (2s, 2H), 1.22 及 0.99 (2d, J = 6.8 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ -121.21, -121.72；MS (ES+): 553.5 (M+1), MS (ES-): 587.4 (M+Cl)。

流程 318



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(3-氰基環丁基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**318b**)

步驟 1：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((3-氰基環丁基)胺基)乙醯胺(**318a**)

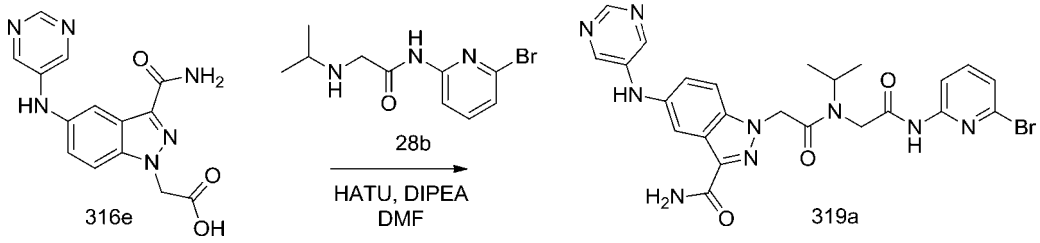
【0811】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (410 mg，1.74 mmol)與 3-胺基環丁烷甲腈(250 mg，2.61 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈黃色蠟狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((3-氰基環丁基)胺基)乙醯胺(**318a**) (0.514 g，100%產率)；MS (ES+): 296.3 (M+1); MS (ES-): 294.3 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(3-氰基環丁基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**318b**)

【0812】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((3-氰基環丁基)胺基)乙醯胺(**318a**) (514 mg，1.74 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (381 mg，1.74 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(24

g)，用含乙酸乙酯/甲醇(9:1)之己烷 0-100%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(3-氰基環丁基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**318b**) (0.257 g，30%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (t, J = 5.8 Hz)及 8.50 (t, J = 5.8 Hz) (t, 1H), 8.19 及 8.16 (2s, 1H), 7.71 (bs, 1H), 7.62 - 7.36 (m, 4H), 7.33 - 7.04 (m, 3H), 5.57 及 5.41 (2s, 2H), 4.71 - 4.06 (m, 5H), 3.13 - 2.90 (m, 1H), 2.74 - 2.53 (m, 2H), 2.46 - 2.30 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.23, -121.59；MS (ES+): 519.4 (M+Na); MS (ES-): 495.4 (M-1)。

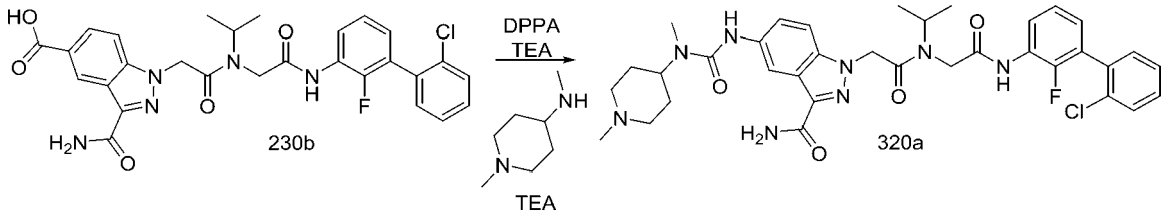
流程 319



製備 1-(2-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**319a**)

【0813】 2-(3-胺甲醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**316e**) (96 mg，0.31 mmol)與 N-(6-溴吡啶-2-基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**28b**) (60 mg，0.22 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[矽膠(4 g)，用含 DMA-80 之 DCM 0-50%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 1-(2-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**319a**) (0.014 g，11%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 11.20 及 10.82 (2s, 1H), 8.64 - 8.60 (m, 2H), 8.52 及 8.51 (2s, 2H), 8.16 及 8.01 (2d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.92 及 7.90 (2d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.87 - 7.53 (m, 3H), 7.46 - 7.23 (m, 3H), 5.61 及 5.44 (2s, 2H), 4.69 - 4.55 及 4.38 - 4.26 (2m, 1H), 4.43 及 4.03 (2s, 2H), 1.24 及 1.03 (2d, J = 6.8 Hz, 6H)；MS (ES+): 566.4, 568.4 (M+1), MS (ES-): 600.3, 602.3 (M+Cl)。

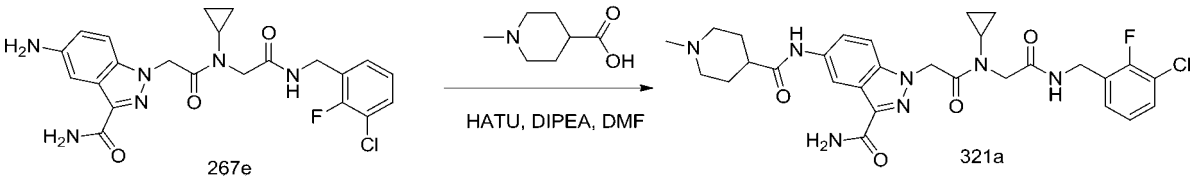
流程 320



製備 1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3-甲基-3-(1-甲基哌啶-4-基)脲基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**320a**)

【0814】 根據流程 223 之步驟 3 中所報導之程式自 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(**230b**) (200 mg，0.353 mmol)製備化合物 **320a**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(4 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 100%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3-甲基-3-(1-甲基哌啶-4-基)脲基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**320a**) (0.023 g，9%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 10.25 及 9.77 (2s, 1H), 8.417 及 8.41 (2s, 1H), 8.175 及 8.17 (2s, 1H), 8.09 及 7.95 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.53 (m, 2H), 7.51 - 7.36 (m, 3H), 7.36 - 6.90 (m, 5H), 5.57 及 5.44 (2s, 2H), 4.71 - 4.55 及 4.39 - 4.25 (2m, 1H), 4.46 (s, 1H)及 4.18 - 4.01 (m, 2H), 3.06 - 2.90 (m, 2H), 2.83 及 2.83 (2s, 3H), 2.40 - 2.14 (m, 5H), 1.87 - 1.68 (m, 2H), 1.64 - 1.51 (m, 2H), 1.25 及 1.06 (2d, J = 6.7 Hz, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ -126.78, -126.98；MS (ES+): 691.5 (M+1)。

流程 321



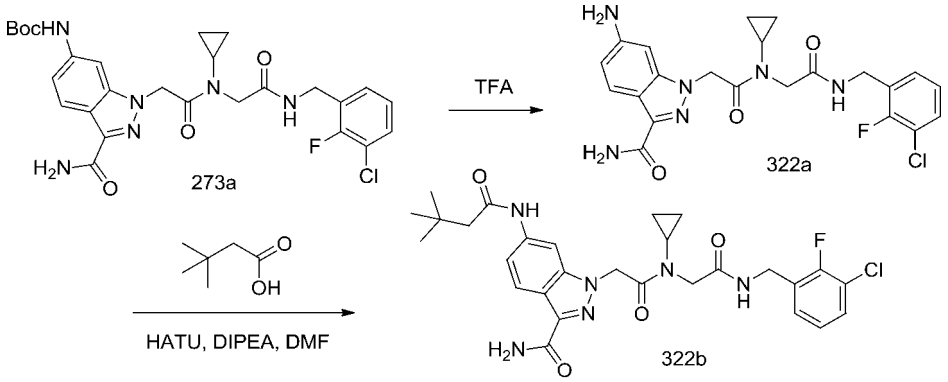
267e　　321a

製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(1-甲基哌啶-4-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**321a**)

【0815】 5-胺基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**267e**) (170 mg，0.36 mmol)與 1-甲基哌啶-4-甲酸(62 mg，0.43 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 70%洗提]純化、繼而使用含 HCl (3 N，於 MeOH 中，3 mL)之 MeOH (10 mL)使游離鹼轉化成 HCl 鹽後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(1-甲基哌啶-4-甲醯胺基)-1*H*-吲唑-3-甲醯胺(**321a**) (85 mg，37%產率) HCl 鹽；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.22 (s, 1H), 9.75 (brs, 1H),

8.53 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.49 - 8.42 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 3.13 - 2.91 (m, 3H), 2.84 - 2.70 (m, 4H), 2.09 - 1.99 (m, 2H), 1.98 - 1.82 (m, 2H), 1.02 - 0.96 (m, 2H), 0.95 - 0.87 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.58；MS (ES+): 598.6 (M+1); (ES-): 632.5 (M+Cl)。

流程 322



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-(3,3-二甲基丁醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**322b**)

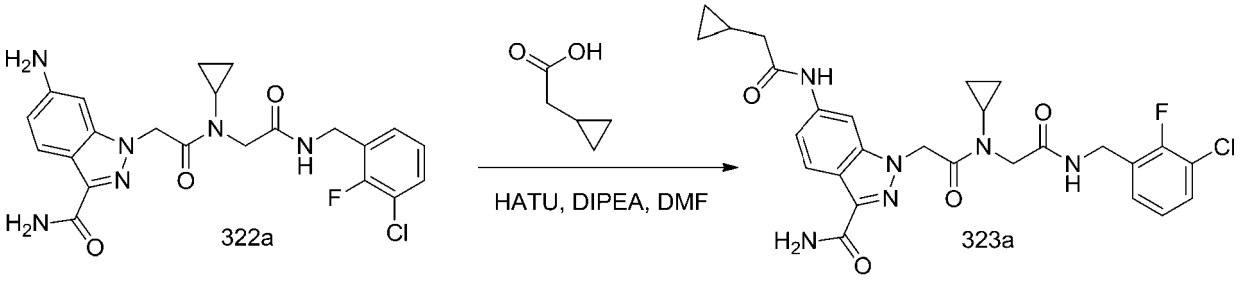
步驟 1：製備 6-胺基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**322a**)

【0816】 (3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-6-基)胺基甲酸第三丁酯(**273a**) (15 mg，0.026 mmol)與 2,2,2-三氟乙酸(0.121 mL，1.57 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用含己烷/10%甲醇之乙酸乙酯(1:0 至 0:1)洗提]純化後得到呈淺粉色固體狀之 6-胺基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**322a**) (8 mg，65%)；^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 6.73 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 6.62 - 6.59 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.12 - 2.98 (m, 1H), 1.09 - 0.94 (m, 4H)；MS (ES+): 495.3 及 497.2 (M+Na)。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-(3,3-二甲基丁醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**322b**)

【0817】 6-胺基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**322a**) (26.5 mg，0.056 mmol)與 3,3-二甲基丁酸(10.92 μL，0.084 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用含己烷/10%甲醇之乙酸乙酯(1:0 至 1:1)洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-(3,3-二甲基丁醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**322b**) (11 mg，34%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.03 (s, 1H), 8.52 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.09 - 7.99 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30 - 7.18 (m, 2H), 7.12 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.32 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.14 - 2.97 (m, 1H), 2.22 (s, 2H), 1.03 (s, 9H), 1.08 - 0.87 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.63；MS (ES+): 571. 5 (M+1), 593.5 及 595.5 (M+Na); MS (ES-): 569.4 及 571.4 (M-1)。

流程 323

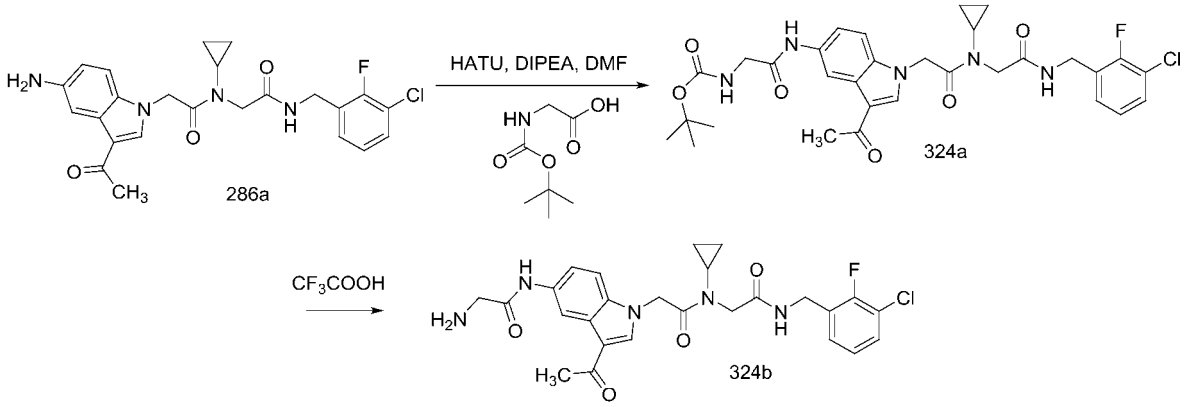


製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-(2-環丙基乙醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**323a**)

【0818】 6-胺基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**322a**) (26.5 mg，0.056 mmol)與 2-環丙基乙酸(7.98 μL，0.084 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用含己烷/10%甲醇之乙酸乙酯(1:0 至 1:2)洗提]純化後得到呈淺棕色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-(2-環丙基乙醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**323a**) (14 mg，45%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.07 (s, 1H), 8.52 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.13 - 7.96 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 2H), 7.13 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.12 - 2.92

(m, 1H), 2.23 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.14 - 0.78 (m, 5H), 0.56 - 0.35 (m, 2H), 0.29 - 0.10 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.63；MS (ES+): 555.5 (M+1), 577.5 及 579.5 (M+Na); MS (ES-): 589.5 及 591.4 (M+Cl)。

流程 324



製備 2-(3-乙醯基-5-(2-胺基乙醯胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**324b**)

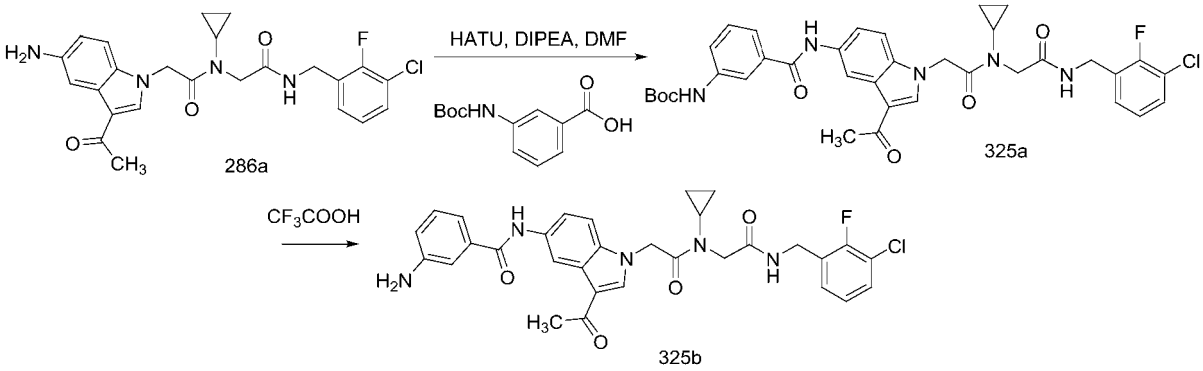
步驟 1：製備(2-((3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(**324a**)

【0819】 2-(3-乙醯基-5-胺基-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**286a**) (54 mg，0.12 mmol)與 2-(第三丁氧基羰基胺基)乙酸(30.7 mg，0.172 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用含己烷/10%甲醇之乙酸乙酯(1:0 至 0:1)洗提]純化後得到呈淺棕色固體狀之(2-((3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(**324a**) (63 mg，87%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.50 - 8.34 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.56 - 7.34 (m, 3H), 7.27 - 6.99 (m, 3H), 5.41 (s, 2H), 4.35 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.73 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.15 - 3.01 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.04 - 0.86 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.63；MS (ES-): 626.5 及 628.5 (M-1)。

步驟 2：製備 2-(3-乙醯基-5-(2-胺基乙醯胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**324b**)

【0820】 (2-((3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(**324a**) (55 mg，0.088 mmol)與 2,2,2-三氟乙酸(0.10 mL，1.31 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用二氯甲烷/DMA80 (1:0 至 2:1)洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(2-胺基乙醯胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**324b**) (37 mg，80%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 (s, 1H), 8.47 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.46 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.35 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.13 - 2.99 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.07 (bs, 2H), 1.08 - 0.78 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.62；MS (ES+): 528.5 及 530.5 (M+1)。

流程 325



製備 N-(3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-基)-3-胺基苯甲醯胺(**325b**)

步驟 1：製備(3-((3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-基)胺甲醯基)苯基)胺基甲酸第三丁酯(**325a**)

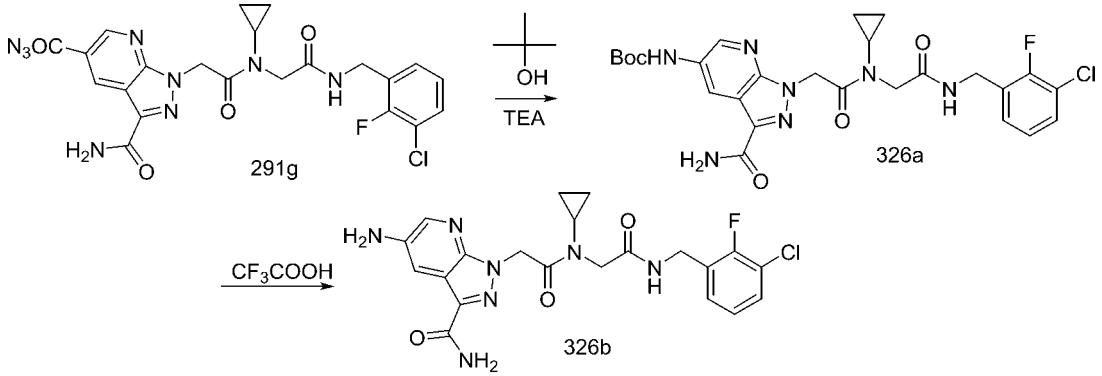
【0821】 2-(3-乙醯基-5-胺基-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**286a**) (54 mg，0.12 mmol)與 3-(第三丁氧基羰基胺基)苯甲酸(40.8 mg，0.172 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理後得到(3-((3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-基)胺甲醯基)苯基)胺基甲酸第三丁

酯(**325a**)，其按原樣用於下一步驟。MS (ES+): 690.6 (M+1); 712. 5 (M+Na)。

步驟 2：製備 N-(3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)-3-胺基苯甲醯胺(**325b**)

【0822】 (3-((3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)胺甲醯基)苯基)胺基甲酸第三丁酯(**325a**) (來自步驟 1 之粗物質)與 2,2,2-三氟乙酸(0.13 mL，1.73 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用二氯甲烷/DMA80 (1:0 至 2:1)洗提]純化後得到呈淺棕色固體狀之 N-(3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)-3-胺基苯甲醯胺(**325b**) (19 mg，28%，對於 2 個步驟)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.07 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.47 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.46 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 4H), 6.73 (dt, J = 7.0, 2.3 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.35 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.13 - 3.01 (m, 1H), 2.43 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 1.04 - 0.87 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.62；MS (ES+): 590.5 及 592.5 (M+1); MS (ES-): 624.5 及 626.4 (M+Cl)。

流程 326



製備 5-胺基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲醯胺(**326b**)

步驟 1：製備(3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)胺基甲酸第三丁酯(**326a**)

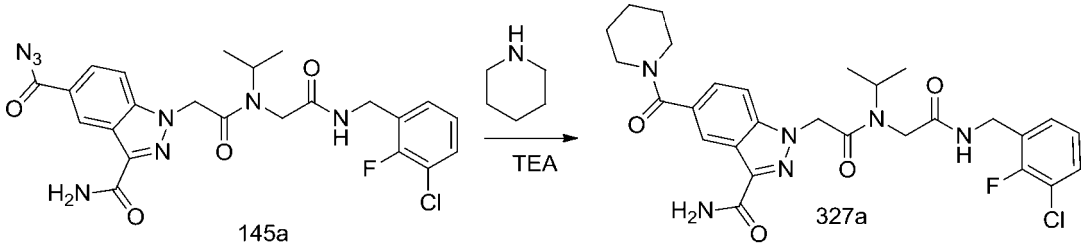
【0823】 根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式自 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙

基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羰基疊氮化物(**291g**) (0.183 mmol)及 2-甲基丙-2-醇(0.105 mL，1.1 mmol)使用 TEA (0.051 mL，0.37 mmol)作為鹼製備化合物 **326a**，在處理及藉由管柱層析[矽膠，用含 DCM 之甲醇(1:0 至 19:1)洗提]純化後得到呈白色固體狀之(3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)胺基甲酸第三丁酯(**326a**) (12 mg，11%產率，對於兩個步驟)；MS (ES+): 574.6 (M+1); 596.6 (M+Na)。

步驟 2：製備 5-胺基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲醯胺(**326b**)

【0824】 根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式自(3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)胺基甲酸第三丁酯(**326a**) (12 mg，0.02 mmol)製備化合物 **326b**。此在處理及藉由管柱層析[矽膠，用含 DCM 之 DMA-80 (1:0 至 2:1)洗提]純化後得到 5-胺基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲醯胺(**326b**) (6 mg，61%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.61 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.32 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.12 - 2.92 (m, 1H), 1.01 - 0.81 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.59；MS (ES+): 474.4 及 476.4 (M+1); MS (ES-): 508.3 及 510.3 (M+Cl)。

流程 327

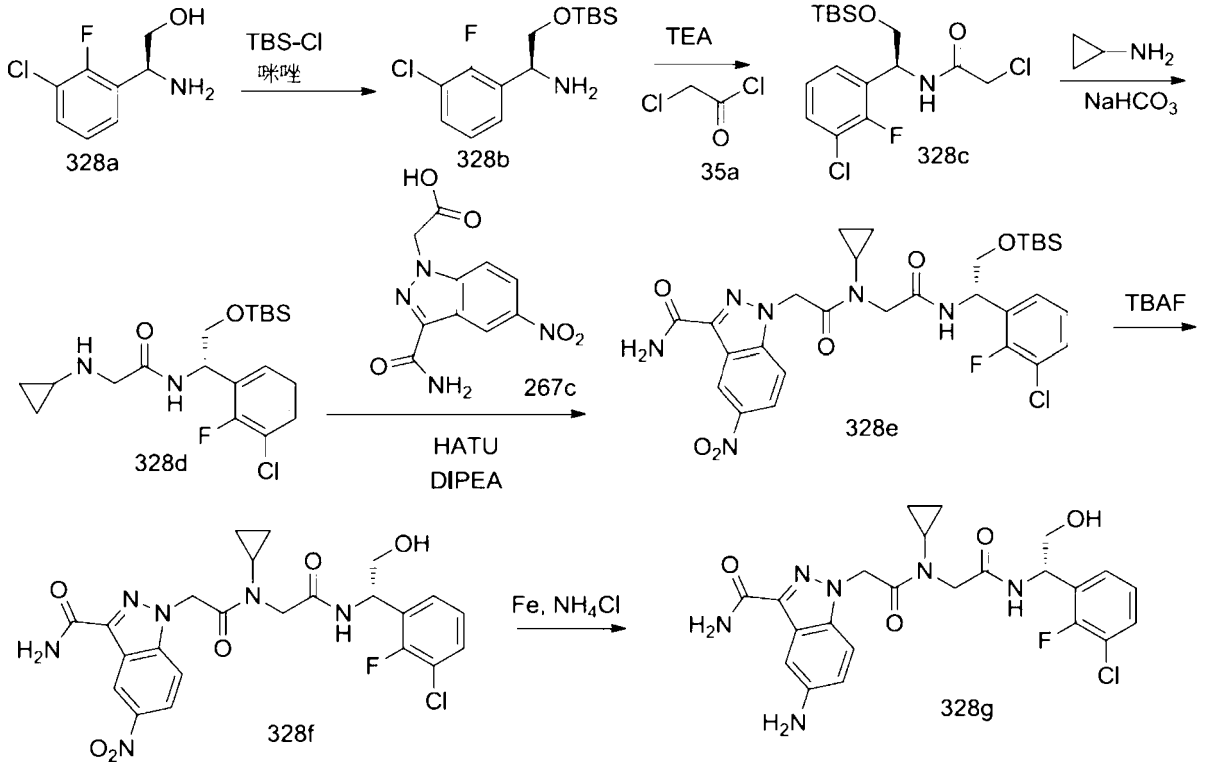


製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(哌啶-1-羰基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**327a**)

【0825】 含 3-胺甲醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**145a**) (200 mg，0.378 mmol)之甲苯(20 mL)與哌啶(0.064 g，0.756 mmol)使用 TEA (0.153 g，1.42 mmol)作為

鹼根據流程 129 之步驟 4 中所報導之程式反應，在處理後得到呈灰白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(哌啶-1-羰基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**327a**) (70 mg，33%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.89-8.82 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.81-7.77 (s, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 3H), 7.21-7.18 (m, 2H), 5.48-5.47 (s, 2H), 4.47 - 4.45 (m, 2H), 4.18 - 4.12 (m, 3H), 3.69-3.51 (m, 4H), 1.62-1.52 (m, 6H), 1.24-1.22 (s, 3H), 1.00-0.98 (s, 3H)；MS (ES+): 571 (M+1)。

流程 328



製備(S)-5-胺基-1-(2-((2-((1-(3-氯-2-氟苯基)-2-羥乙基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**328g**)

步驟 1：製備(S)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-(3-氯-2-氟苯基)乙胺(**328b**)

【0826】 向(S)-2-胺基-2-(3-氯-2-氟苯基)乙醇(**328a**) (1.05 g，5.54 mmol)於 DCM (50 mL)及 DMF (5 mL)中之溶液中添加 TBS-Cl (1.002 g，6.65 mmol)、咪唑 (0.528 g，7.75 mmol)且在室溫下攪拌 3 小時。藉由過濾收集所獲得之固體，用 DCM (2 × 4 mL)洗滌且在真空下乾燥，得到呈白色固體狀之(S)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-(3-氯-2-氟苯基)乙胺(**328b**) (1.3 g，77%產率)；MS (ES+):

304.4 (M+1)。

步驟 2：製備(S)-N-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)-2-氯乙醯胺(**328c**)

【0827】 向(S)-2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-1-(3-氯-2-氟苯基)乙胺(**328b**) (1.3 g，4.28 mmol)於 EtOAc (80 mL)及飽和 $NaHCO_3$ 溶液(80 mL)中之兩相溶液中添加氯乙醯氯(0.514 mL，6.42 mmol)且在室溫下攪拌 16 小時。分離各層，用 EtOAc (40 mL)萃取水層，且用鹽水洗滌經合併之有機物，乾燥，過濾，濃縮且藉由急驟層析[矽膠 24 g，含 EtOAc 之己烷 0 至 60%作為洗提劑]純化，得到呈無色濃稠糊漿狀之(S)-N-(2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)-2-氯乙醯胺(**328c**) (1.3 g，80%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 7.9, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 8.1, 6.5, 1.7 Hz, 1H), 7.23 (td, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 5.18 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.85-3.68 (m, 2H), 0.77 (s, 9H), -0.06 (s, 3H), -0.10 (s, 3H)；MS (ES+): 380.4 (M+1), 402.4 (M+Na), MS (ES-): 414.3, 416.5 (M+Cl)。

步驟 3：製備*(S)*-N-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**328d**)

【0828】 向(S)-N-(2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)-2-氯乙醯胺(**328c**)於 THF (30 mL)中之溶液中添加環丙胺(0.723 mL，10.25 mmol)且在室溫下攪拌 2 天。將混合物傾倒至飽和 $NaHCO_3$ 溶液(60 mL)中且用 EtOAc (2 × 50 mL)萃取所得懸浮液。用鹽水洗滌經合併之有機物，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮且藉由管柱層析[矽膠 24 g，含 EtOAc 之己烷作為洗提劑 0 至 100%]純化，得到呈濃稠糊漿狀之(S)-N-(2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**328d**) (0.7 g，51%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 5.25 - 5.14 (m, 1H), 3.76 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 0.77 (s, 9H), 0.39 - 0.30 (m, 2H), 0.29 - 0.22 (m, 2H), -0.09 (s, 3H), -0.10 (s, 3H)；MS (ES+): 401.5 (M+1), MS (ES-): 435.4 (M+Cl)。

步驟 4：製備(S)-1-(6-(3-氯-2-氟苯基)-10-環丙基-2,2,3,3-四甲基-8,11-二側氧基-4-氧雜-7,10-二氮雜-3-矽雜十二烷-12-基)-5-硝基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**328e**)

【0829】 (S)-N-(2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**328d**) (200 mg，0.50 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-5-硝基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**267c**) (145 mg，0.55 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠 12 g，含 DMA80 之 DCM 0 至 30%作為洗提劑]純化後得到呈白色固體狀之(S)-1-(6-(3-氯-2-氟苯基)-10-環丙基-2,2,3,3-四甲基-8,11-二側氧基-4-氧雜-7,10-二氮雜-3-矽雜十二烷-12-基)-5-硝基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**328e**) (0.216 g，67%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (dd, J = 2.3, 0.6 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 9.3, 0.7 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.16 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.84 - 5.66 (m, 2H), 5.16 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.11 - 3.91 (m, 2H), 3.79 - 3.59 (m, 2H), 3.09 - 2.95 (m, 1H), 1.03 - 0.92 (m, 2H), 0.92 - 0.83 (m, 2H), 0.74 (s, 9H), -0.08 (s, 3H), -0.13 (s, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.35；MS (ES-): 681.5 (M-1)。

步驟 5：製備(S)-1-(2-((2-((1-(3-氯-2-氟苯基)-2-羥乙基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-硝基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**328f**)

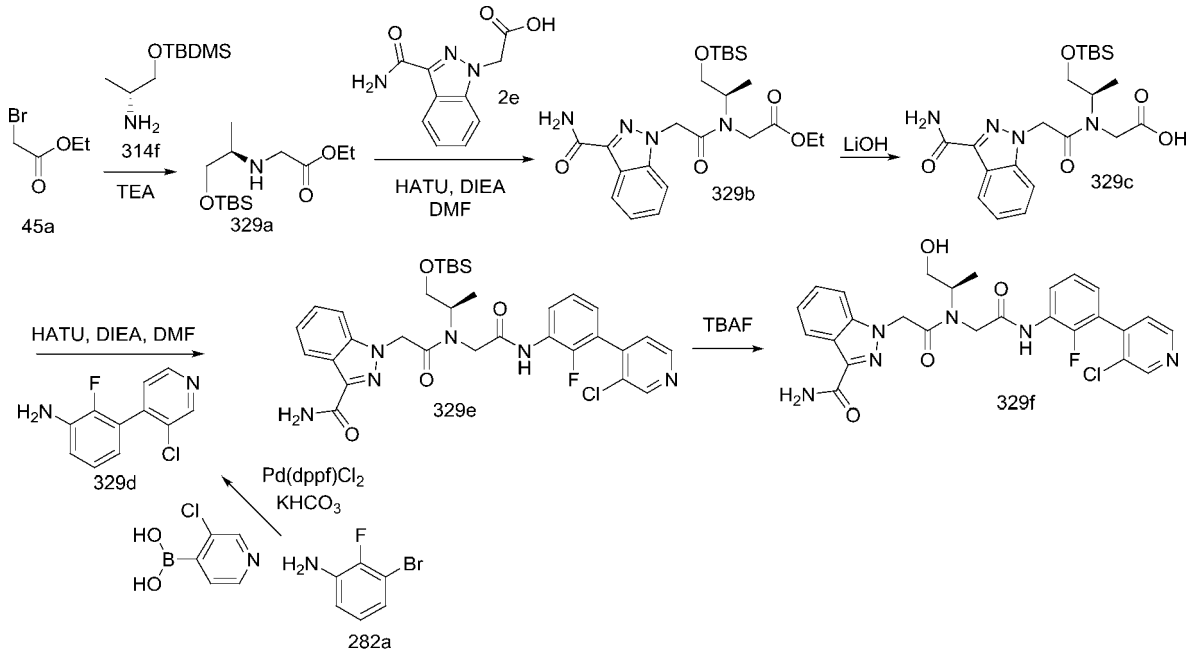
【0830】 根據流程 301 之步驟 2 中所報導之程式自(S)-1-(6-(3-氯-2-氟苯基)-10-環丙基-2,2,3,3-四甲基-8,11-二側氧基-4-氧雜-7,10-二氮雜-3-矽雜十二烷-12-基)-5-硝基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**328e**) (0.21 g，0.324 mmol)及 TBAF (0.127 g，0.487 mmol)製備化合物 **328f**。此在處理及藉由急驟層析[矽膠 4 g，含 DMA80 之 DCM 0 至 20%作為洗提劑]純化後得到呈白色固體狀之(S)-1-(2-((2-((1-(3-氯-2-氟苯基)-2-羥乙基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-硝基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**328f**) (0.15 g，87%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (dd, *J* = 2.3, 0.6 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J* = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.89 (dd, *J* = 9.3, 0.7 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 7.32-7.23 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 5.84 - 5.65 (m, 2H), 5.12 - 5.02 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.54 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.07 - 2.94 (m, 1H), 1.03 - 0.92 (m, 2H), 0.92 - 0.82 (m, 2H)；^{19}F NMR (282

MHz, DMSO-d_6) δ -121.91；MS (ES-): 531.4 (M-1), 567.5 (M+Cl)。

步驟 6：製備(S)-5-胺基-1-(2-((2-((1-(3-氯-2-氟苯基)-2-羥乙基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**328g**)

【0831】 向(S)-1-(2-((2-((1-(3-氯-2-氟苯基)-2-羥乙基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-硝基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**328f**) (0.12 g，0.225 mmol)於 EtOH (3 mL)中之溶液中添加氯化銨(0.241 g，4.50 mmol)於水(3 mL)中之溶液，繼而添加鐵(0.126 g，2.252 mmol)且在 60℃下攪拌混合物 4 小時。經矽藻土襯墊過濾混合物，用 EtOH (3 × 5 mL)及水(3 × 5 mL)洗滌。部分濃縮經合併之濾液且將所得殘餘物分配於鹽水(60 mL)與 EtOAc (80 mL)之間，分離各層，用 EtOAc (40 mL)萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機物，乾燥，過濾，濃縮且藉由管柱層析[矽膠 4 g，含 DMA80 之 DCM 0 至 30%作為洗提劑]純化，得到呈白色固體狀之(S)-5-胺基-1-(2-((2-((1-(3-氯-2-氟苯基)-2-羥乙基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**328g**) (0.015 g，13%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.40 (m, 2H), 7.34 - 7.22 (m, 3H), 7.21 - 7.08 (m, 2H), 6.78 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 5.57 - 5.39 (m, 2H), 5.14 - 4.99 (m, 4H), 4.00 (s, 2H), 3.54 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.04 - 2.90 (m, 1H), 1.01 - 0.77 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.91；MS (ES+): 503.4 (M+1), 525.4 (M+Na), MS (ES-): 501.4 (M-1), 537.5 (M+Cl)。

流程 329



製備(R)-1-(2-((2-((3-(3-氯吡啶-4-基)-2-氟苯基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**329f**)

步驟 1：製備(R)-2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)胺基)乙酸乙酯(**329a**)

【0832】 向(R)-1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-胺(**314f**) (8 g，42.2 mmol)於 THF (50 mL)中之溶液中添加 2-溴乙酸乙酯(**45a**) (7.06 g，42.2 mmol)、TEA (7.07 mL，50.7 mmol)且在室溫下攪拌混合物 20 小時。將混合物傾倒至飽和 $NaHCO_3$ 溶液(100 mL)中且用 EtOAc (2 × 80 mL)萃取所得混合物。用鹽水洗滌經合併之有機物，乾燥，過濾，濃縮，得到呈無色液體狀之(R)-2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)胺基)乙酸乙酯(**329a**) (11 g，95%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.18 (qd, J = 7.2, 1.1 Hz, 2H), 3.58 - 3.33 (m, 4H), 2.83 - 2.68 (m, 1H), 2.16 (s, 1H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (d, J = 1.4 Hz, 6H)。

步驟 2：製備(R)-2-(N-(1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)-2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙醯胺基)乙酸乙酯(**329b**)

【0833】 (R)-2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)胺基)乙酸乙酯(**329a**) (2.0 g，7.26 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (1.91 g，8.71 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠 40 g，含 EtOAc 之己烷 0 至 100%作為洗提劑]純化後得到呈無色泡沫狀之(R)-2-(N-(1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)-2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙醯胺基)乙酸乙酯(**329b**) (1.5 g，3.15 mmol，43.3%產率)；MS (ES+): 477.5 (M+1), 499.5 (M+Na), MS (ES-): 511.5 (M+Cl)。

步驟 3：製備(R)-2-(N-(1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)-2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙醯胺基)乙酸(**329c**)

【0834】 (R)-2-(N-(1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)-2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙醯胺基)乙酸乙酯(**329b**) (1.5 g，3.15 mmol)根據流程 129 之步驟 2 中所報導之程式進行酯水解，在處理後得到呈白色固體狀之(R)-2-(N-(1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)-2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙醯胺基)乙酸

(**329c**) (1.1 g，78%產率)；MS (ES+): 471.5 (M+Na), MS (ES-): 447.4 (M-1)。

步驟 4：製備 3-(3-氯吡啶-4-基)-2-氟苯胺(**329d**)

【0835】 向 3-溴-2-氟苯胺(**282a**) (2.415 g，12.71 mmol)、3-氯吡啶-4-基硼酸(2.00 g，12.71 mmol)於乙二醇二甲醚(50 mL)中之經脫氣溶液中添加碳酸氫鉀(4.45 g，44.5 mmol)於水(2.00 mL)中之溶液，繼而添加(Pd(dppf)Cl_2 (0.930 g，1.271 mmol)且在 80℃下攪拌混合物 17 小時。冷卻反應混合物至室溫，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取。乾燥經合併之有機物，過濾，濃縮且藉由層析[矽膠 24 g，用含 EtOAc 之己烷 0 至 50%洗提]純化，得到呈白色固體狀之 3-(3-氯吡啶-4-基)-2-氟苯胺(**329d**) (0.189 g，7%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 5.0, 0.6 Hz, 1H), 6.99 (td, J = 7.7, 0.7 Hz, 1H), 6.93 - 6.80 (m, 1H), 6.54 - 6.41 (m, 1H), 5.36 (s, 2H, D_2O 可交換)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -137.11；MS (ES+): 223.2 (M+1)。

步驟 5：製備(R)-1-(2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)(2-((3-(3-氯吡啶-4-基)-2-氟苯基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**329e**)

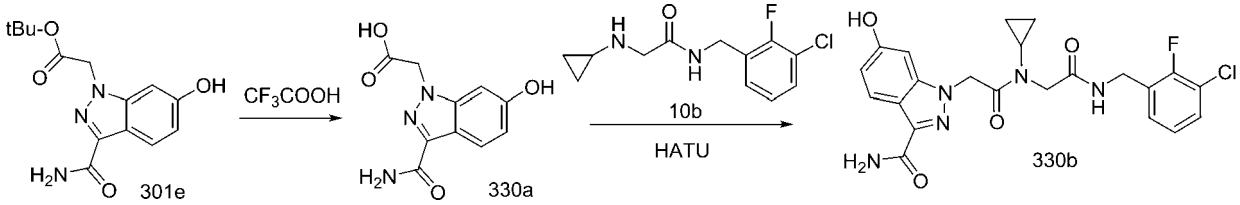
【0836】 (R)-2-(N-(1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)-2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙醯胺基)乙酸(**329c**) (0.13 g，0.29 mmol)與 3-(3-氯吡啶-4-基)-2-氟苯胺(**329d**) (0.065 g，0.29 mmol) (**45e**) (54 mg，0.379 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠 4 g，用含 EtOAc 之己烷 0 至 100%作為洗提劑洗提]純化後得到呈無色泡沫狀之(R)-1-(2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)(2-((3-(3-氯吡啶-4-基)-2-氟苯基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**329e**) (0.06 g，32%產率)；MS (ES+): 653.6 (M+1), 675.5 (M+Na)。

步驟 6：製備(R)-1-(2-((2-((3-(3-氯吡啶-4-基)-2-氟苯基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**329f**)

【0837】 根據流程 301 之步驟 2 中所報導之程式自(R)-1-(2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)(2-((3-(3-氯吡啶-4-基)-2-氟苯基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**329e**) (0.06 g，0.092 mmol)及 TBAF

(0.072 g，0.276 mmol)製備化合物 **329f**。此在處理及藉由急驟層析[矽膠 4 g，含 DMA80 之 DCM 0 至 40%作為洗提劑]純化後得到呈白色固體狀之 (R)-1-(2-((2-((3-(3-氯吡啶-4-基)-2-氟苯基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**329f**) (0.035 g，71%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 10.35 及 10.02 (2s, 1H), 8.81 及 8.79 (2s, 1H), 8.69 - 8.59 (m, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 1H), 8.02 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.72 及 7.68 (2s, 1H), 7.62 - 7.09 (m, 7H), 5.75 - 5.57 及 5.53 - 5.46 (2m, 2H), 5.43 及 4.83 (2t, J = 5.4 Hz, 1H) 4.61 - 4.40 及 4.30 - 4.18 (2m, 1H), 4.19 及 3.97 (2d, J = 16.6 Hz, 2H), 3.58 - 3.42 (m, 2H), 1.19 及 1.04 (2d, J = 6.9 Hz, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -126.30, -126.74；MS (ES+): 539.4 (M+1), 561.5 (M+Na), MS (ES-): 537.5 (M-1), 573.5 (M+Cl)。

流程 330



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-羥基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**330b**)

步驟 1：製備 2-(3-胺甲醯基-6-羥基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**330a**)

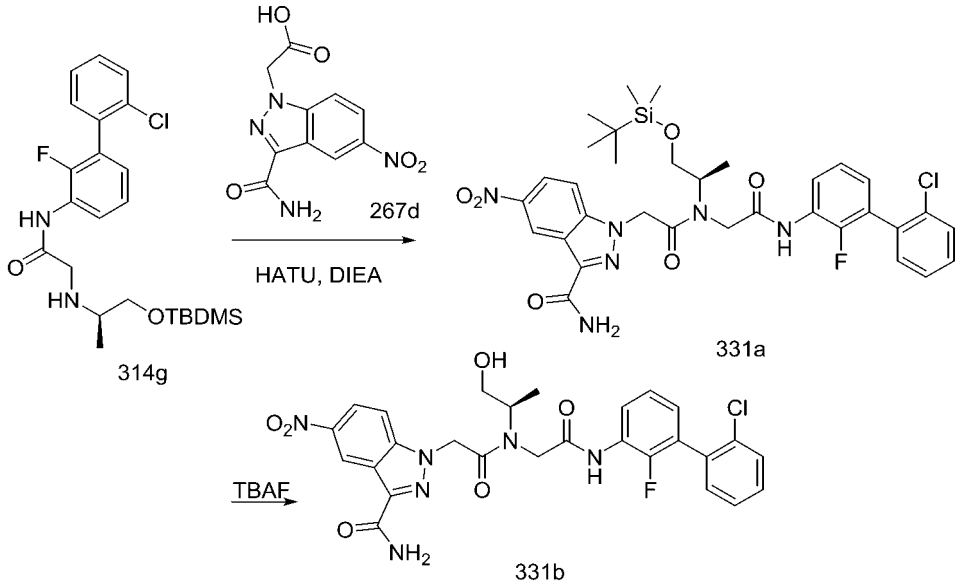
【0838】 2-(3-胺甲醯基-6-羥基-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**301e**) (50 mg，0.172 mmol，粗物質)與 2,2,2-三氟乙酸(0.2 mL，2.57 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到 2-(3-胺甲醯基-6-羥基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**330a**)，其按原樣用於下一步驟。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-羥基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**330b**)

【0839】 2-(3-胺甲醯基-6-羥基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**330a**) (0.172 mmol，粗物質)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(0.066 g，0.26 mmol) (**10b**)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用二氯甲烷/甲醇(1:0 至 92:8)洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯

-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-羥基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**330b**) (26 mg，32%，對於兩個步驟)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.50 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 2H), 7.13 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.84 - 6.75 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.11 - 2.96 (m, 1H), 1.00 - 0.85 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.62；MS (ES-): 472.4 及 474.5 (M-1)。

流程 331



製備(R)-1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-硝基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**331b**)

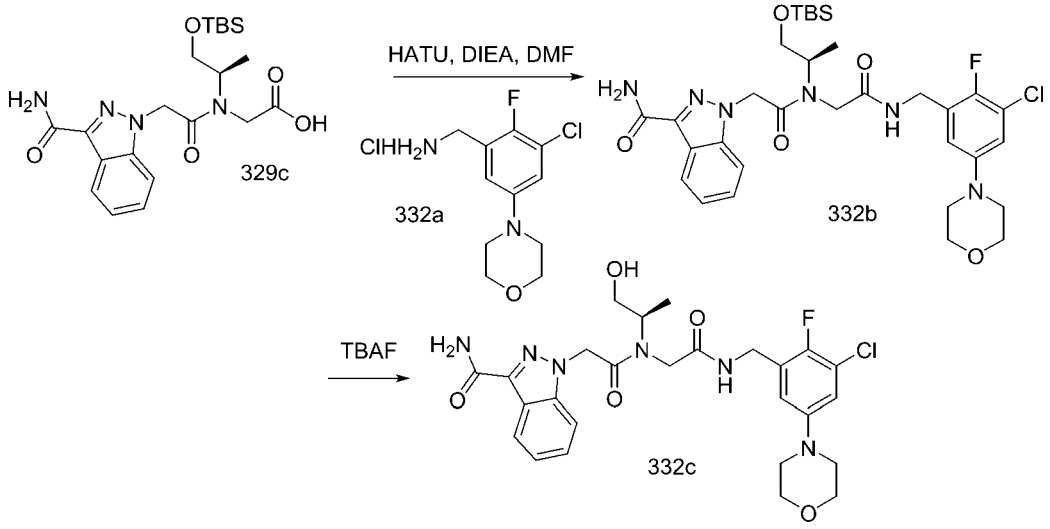
步驟 1：製備(R)-1-(2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)(2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-硝基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**331a**)

【0840】 根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式自(R)-2-(1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基胺基)-N-(2'-氯-2-氟聯苯-3-基)乙醯胺(**314g**) (1.00 g，2.22 mmol)藉由與 2-(3-胺甲醯基-5-硝基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**267d**) (703 mg，2.66 mmol)反應製備化合物 **331b**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠 24 g，用含乙酸乙酯/甲醇(9:1)之己烷 0-100%洗提]純化後得到呈黃色固體狀之(R)-1-(2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)(2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-硝基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**331a**) (494 mg，32%產率)；MS (ES+): 697.7 (M+1), 719.5 (M+Na); MS (ES-): 695.5 (M-1)。

步驟2：製備(R)-1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-硝基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**331b**)

【0841】 根據流程301之步驟2中所報導之程式自(R)-1-(2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)(2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-硝基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**331a**) (106 mg，0.15 mmol)及TBAF (60 mg，0.228 mmol)製備化合物**331b**。此在處理及藉由急驟層析[第一管柱：矽膠12 g，用含甲醇之DCM 0-100%洗提；第二管柱，矽膠12 g，用含乙酸/甲醇(9:1)之己烷 0-100%洗提]純化後得到呈白色固體狀之(R)-1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-硝基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**331b**) (61 mg，69%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 兩種旋轉異構體之混合物) δ 10.30及9.95 (2s, 1H, D_2O可交換), 9.08 - 9.03 (m, 1H), 8.33 (dd, J = 9.3, 2.3 Hz)及8.22 (dd, J = 9.3, 2.3 Hz) (2dd, 1H), 8.15 - 7.91 (m, 2H, D_2O可交換1H), 7.82 (d, J = 9.3 Hz)及7.73 (d, J = 9.3 Hz) (2d, 1H), 7.68 (bs, 1H, D_2O可交換), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.54 - 7.37 (m, 3H), 7.32 (t, J = 7.9 Hz)及7.23 (t, J = 7.9 Hz) (2t, 1H), 7.19 - 7.03 (m, 1H), 5.92 - 5.69 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.42 (t, J = 5.6 Hz)及4.83 (t, J = 5.5 Hz) (2t, 1H, D_2O可交換), 4.61 - 3.90 (m, 3H), 3.65 - 3.45 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.5 Hz)及1.04 (d, J = 6.9 Hz) (2d, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -126.53, -126.90；MS (ES+): 583.4 (M+1), 606.4, 607.4 (M+Na); MS (ES-): 581.5, 583.5 (M-1)。

流程332



製備(R)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟-5-嗎啉基苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**332c**)

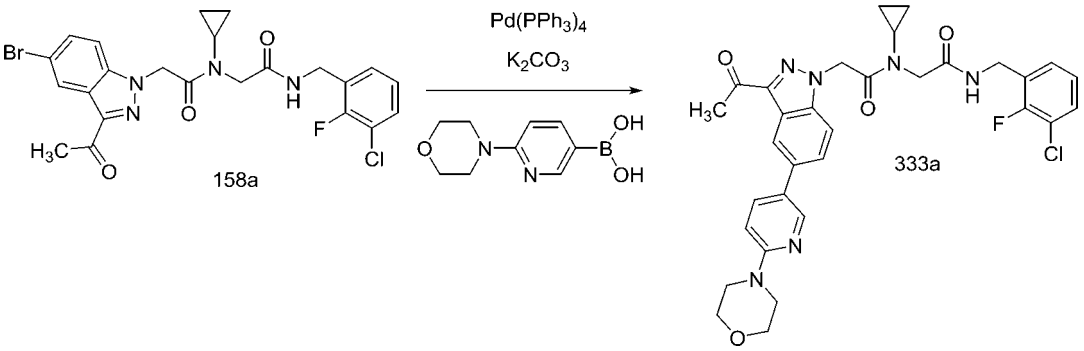
步驟 1：製備(R)-1-(2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)(2-((3-氯-2-氟-5-嗎啉基苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**332b**)

【0842】 (R)-2-(N-(1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)-2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙醯胺基)乙酸(**329c**) (100 mg，0.223 mmol)與(3-氯-2-氟-5-嗎啉基苯基)甲胺鹽酸鹽(**332a**) (0.063 g，0.223 mmol，根據 Altmann, Eva 等人在 PCT 國際申請案(2012) WO 2012093101 中所報導之程式製備)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠 4 g，用含 DMA80 之 DCM 0 至 30%作為洗提劑洗提]純化後得到呈無色泡沫狀之(R)-1-(2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)(2-((3-氯-2-氟-5-嗎啉基苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**332b**) (100 mg，66%產率)；MS (ES-): 673.6 (M-1)。

步驟 2：製備(R)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟-5-嗎啉基苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**332c**)

【0843】 根據流程 301 之步驟 2 中所報導之程式自(R)-1-(2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)(2-((3-氯-2-氟-5-嗎啉基苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**332b**) (100 mg，0.148 mmol)及 TBAF (0.077 g，0.296 mmol)製備化合物 **332c**。此在處理及藉由急驟層析[矽膠 4 g，含 DMA80 之 DCM 0 至 40%作為洗提劑]純化後得到呈白色固體狀之(R)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟-5-嗎啉基苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**332c**) (66 mg，79%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 8.82 及 8.58 (2t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 1H), 7.76 - 7.17 (m, 5H), 7.03 - 6.63 (m, 2H), 5.70 - 5.55 及 5.44 - 5.34 (2m, 2H), 5.50 及 4.81 (2t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.49 - 3.12 (m, 11H), 3.05 - 2.94 及 2.81 - 2.71 (2m, 4H), 1.17 (d, J = 6.5 Hz)及 1.00 - 0.94 (m) (3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ -134.26, -135.26；MS (ES-): 595.5 (M+Cl)。

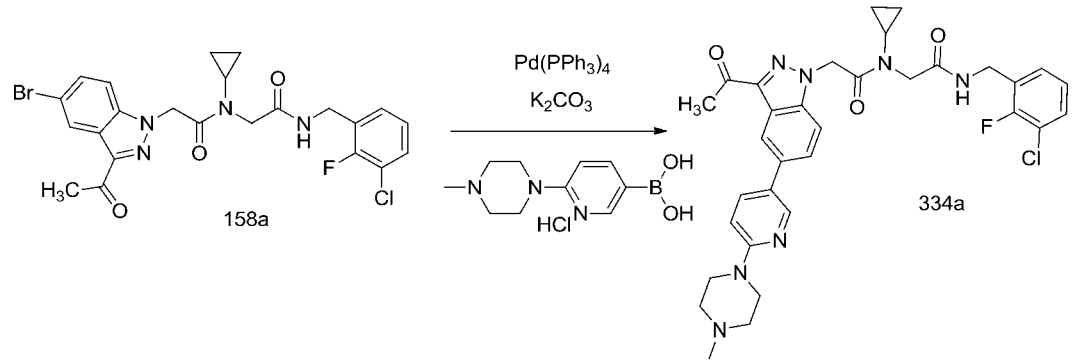
流程 333



製備 2-(3-乙醯基-5-(6-嗎啉基吡啶-3-基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**333a**)

【0844】 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**158a**) (0.12 g，0.224 mmol)與 6-嗎啉基吡啶-3-基硼酸(0.056 g，0.269 mmol)根據流程 78 中所報導之程式反應，在處理及藉由逆相管柱層析[矽膠 50 g，含乙腈之水(0.1% TFA) 0 至 50%作為洗提劑]純化後得到呈白色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(6-嗎啉基吡啶-3-基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**333a**) (0.055 g，40%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 - 8.45 (m, 2H), 8.31-8.29 (m, 1H), 7.93 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.81 - 7.70 (m, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 1H), 6.97 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.78 - 3.68 (m, 4H), 3.55-3.46 (m, 4H), 3.20 - 3.07 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.10 - 0.98 (m, 2H), 0.98 - 0.85 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.58；MS (ES+): 619.0 (M+1), 641.5(M+Na)。

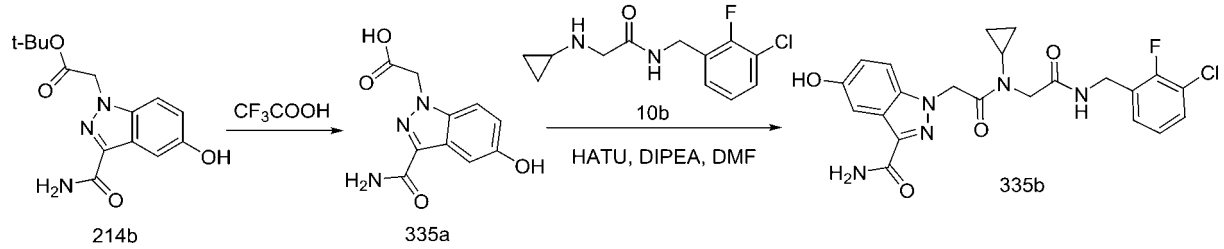
流程 334



製備 2-(3-乙醯基-5-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**334a**)

【0845】 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**158a**) (0.12 g，0.224 mmol)、6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基硼酸鹽酸鹽(0.058 g，0.224 mmol)根據流程 78 中所報導之程式反應，在處理及藉由逆相管柱層析[矽膠 50 g，含乙腈之水(0.1% TFA) 0 至 50%作為洗提劑]純化後得到呈白色固體狀之 2-(3-乙醯基-5-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**334a**) (0.033 g，23%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 - 8.45 (m, 2H), 8.33 - 8.27 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.80 - 7.69 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.58 (td, J = 12.7, 11.0, 4.4 Hz, 4H), 3.21 - 3.07 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.53 (brs, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.10 - 0.98 (m, 2H), 0.98 - 0.85 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.58；MS (ES+): 632.6 (M+1), 654.6 (M+Na); MS (ES-): 666.6 (M+Cl)。

流程 335



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-羥基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**335b**)

步驟 1：製備 2-(3-胺甲醯基-5-羥基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**335a**)

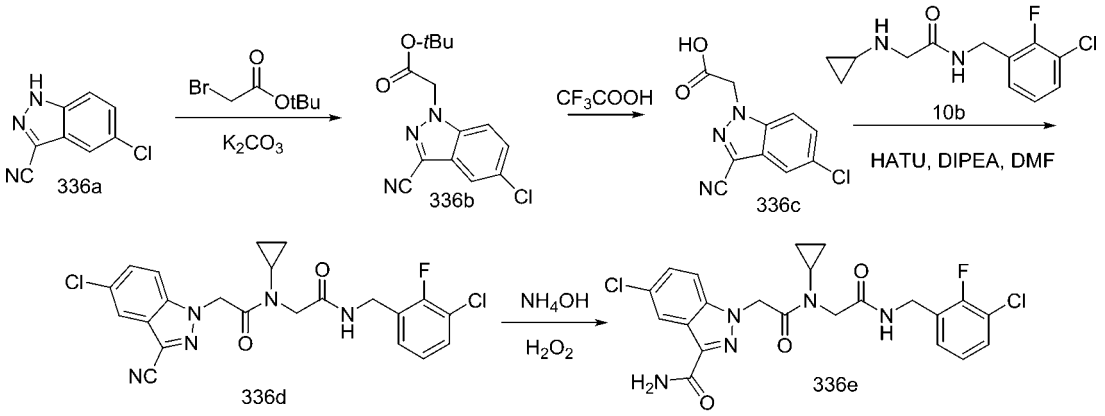
【0846】 2-(3-胺甲醯基-5-羥基-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**214b**) (260 mg，0.89 mmol)與 2,2,2-三氟乙酸(1.03 mL，13.39 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到 2-(3-胺甲醯基-5-羥基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**335a**)，其按原樣用於下一步驟。

步驟 2 製備 1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-羥基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**335b**)

【0847】 2-(3-胺甲醯基-5-羥基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**335a**) (210 mg，0.89 mmol，粗物質)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**10b**) (344 mg，1.34

mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用二氯甲烷/甲醇(1:0 至 19:1)洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-羥基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**335b**) (101 mg，24%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.49 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 3H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 7.12 (td, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.13 - 2.92 (m, 1H), 1.03 - 0.80 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.58；MS (ES+): 496.3 及 498.3 (M+Na); MS (ES-): 472.4 及 474.4 (M-1)。

流程 336



製備 5-氯-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)-胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**336b**)

步驟 1：製備 2-(5-氯-3-氰基-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**336b**)

【0848】 5-氯-1H-吲唑-3-甲腈(**336a**) (500 mg，2.67 mmol)與 2-溴乙酸第三丁酯(0.474 mL，3.21 mmol)根據流程 43 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理後得到呈棕色半固體狀之 2-(5-氯-3-氰基-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**336b**) (1.013 g)，其按原樣用於下一步驟。MS (ES-): 290.4 及 292.3 (M-1)。

步驟 2：製備 2-(5-氯-3-氰基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**336c**)

【0849】 2-(5-氯-3-氰基-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**336b**) (0.779 g，2.67 mmol，粗物質)與 2,2,2-三氟乙酸(2.06 mL，26.7 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到 2-(5-氯-3-氰基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**336c**)，其按原樣用於下一步驟。

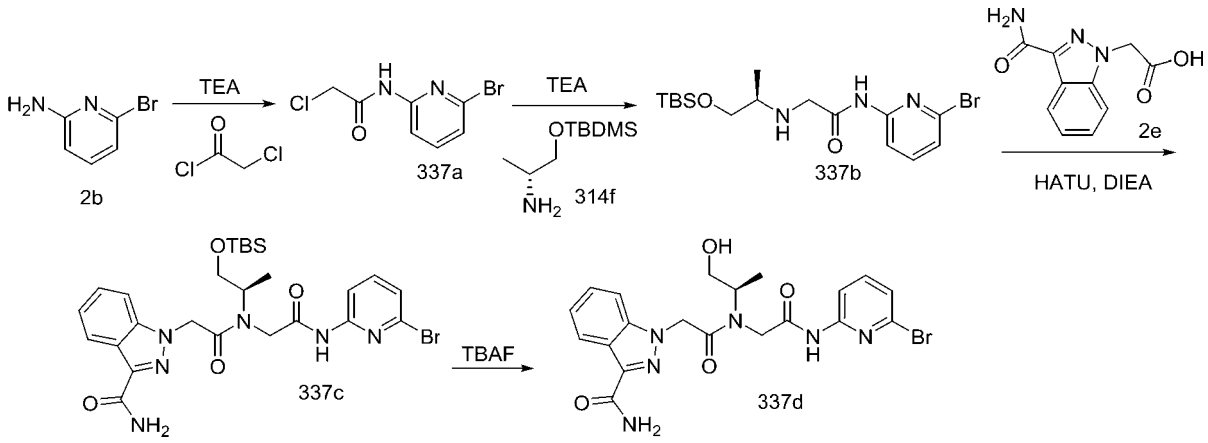
步驟 3：製備 N-(2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)-2-(5-氯-3-氰基-1H-吲唑-1-基)-N-環丙基乙醯胺(**336d**)

【0850】 2-(5-氯-3-氰基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**336c**) (0.629 g，2.67 mmol，粗物質)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**10b**) (0.82 g，3.20 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用含己烷/10%甲醇之乙酸乙酯(1:0 至 1:1)]純化後得到呈黃色固體狀之 N-(2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)-2-(5-氯-3-氰基-1H-吲唑-1-基)-N-環丙基乙醯胺(**336d**) (479 mg，38%，對於三個步驟)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 1.9, 0.7 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 9.1, 0.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.16 - 2.98 (m, 1H), 1.08 - 0.82 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.57；MS (ES+): 474.4 (M+1)。

步驟 4：製備 5-氯-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)-(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**336e**)

【0851】 N-(2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)-2-(5-氯-3-氰基-1H-吲唑-1-基)-N-環丙基乙醯胺(**336d**) (369 mg，0.778 mmol)與過氧化氫(0.275 mL，3.11 mmol)根據流程 65 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用含己烷/10%甲醇之乙酸乙酯(1:0 至 1:1)]純化後得到呈白色固體狀之 5-氯-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)-(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**336e**) (197 mg，51%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 2.1, 0.7 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 9.0, 0.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 7.11 (td, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.14 - 2.93 (m, 1H), 1.05 - 0.81 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.56；MS (ES+): 514.3 及 516.3 (M+Na); MS (ES-): 490.3 (M-1)。

流程 337



製備(R)-1-(2-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**337d**)

步驟 1：製備 N-(6-溴吡啶-2-基)-2-氯乙醯胺(**337a**)

【0852】 根據流程 35 之步驟 1 中所報導之程式自 6-溴吡啶-2-胺(**2a**) (2 g，11.56 mmol)及氯乙醯氯(1.852 mL，23.12 mmol)製備化合物 **337a**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠 40 g，EtOAc-己烷 0 至 40%作為洗提劑]純化後得到呈白色固體狀之 N-(6-溴吡啶-2-基)-2-氯乙醯胺(**337a**) (2.3 g，80%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 7.86 - 7.67 (m, 1H), 7.39 (dd, J = 7.7, 0.7 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H)。

步驟 2：製備(R)-N-(6-溴吡啶-2-基)-2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)胺基)乙醯胺(**337b**)

【0853】 根據流程 35 之步驟 1 中所報導之程式自 N-(6-溴吡啶-2-基)-2-氯乙醯胺(**337a**) (0.5 g，2.0 mmol)及(R)-1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-胺(**314f**) (0.38 g，2.0 mmol)製備化合物 **337b**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠 24 g，EtOAc-DCM 10 至 100%作為洗提劑]純化後得到呈濃稠糊漿狀之(R)-N-(6-溴吡啶-2-基)-2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)胺基)乙醯胺(**337b**) (0.5 g，62%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.51 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.7, 0.7 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.41 - 3.37 (m, 1H), 3.35 (s, 2H), 2.66 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.00 (s, 3H)；MS (ES+): 402.4, 403.3 (M+1), MS (ES-): 436.3, 438.4 (M+Cl)。

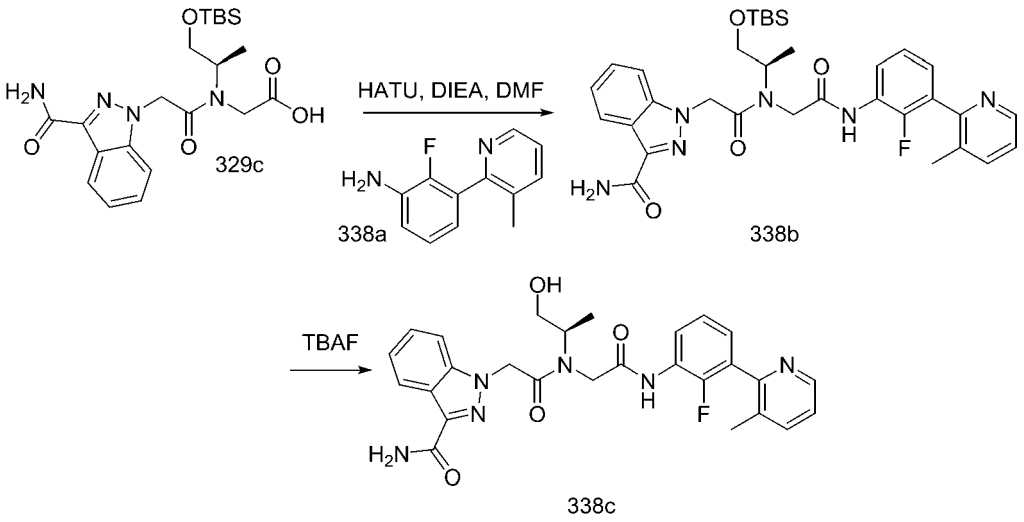
步驟 3：製備(R)-1-(2-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**337c**)

【0854】 (R)-N-(6-溴吡啶-2-基)-2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)胺基)乙醯胺(**337b**) (200 mg，0.50 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (163 mg，0.75 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠 12 g，含 DMA80 之 DCM 0 至 20%作為洗提劑]純化後得到呈無色泡沫狀之(R)-1-(2-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**337c**) (0.19 g，63%產率)；MS (ES+): 603.5, 605.5 (M+1), MS (ES+): 601.5, 603.5 (M-1)。

步驟 4：製備(R)-1-(2-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**337d**)

【0855】 根據流程 301 之步驟 2 中所報導之程式自(R)-1-(2-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**337c**) (0.07 g，0.12 mmol)及 TBAF (0.061 g，0.232 mmol)製備化合物 **337d**。此在處理及藉由急驟層析[矽膠 4 g，含 DMA80 之 DCM 0 至 30%作為洗提劑]純化後得到呈白色固體狀之(R)-1-(2-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**337d**) (0.038 g，67%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 11.19 及 10.90 (2s, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 1H), 8.02 及 7.99 (2s, 1H), 7.86 - 7.17 (m, 7H), 5.75 - 5.57 (m)及 5.45 (s, 2H), 5.35 及 4.77 (2t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.56 - 4.36 及 4.21 (2 m, 1H), 4.15 及 3.93 (2d, J = 16.7 Hz, 2H), 3.59 - 3.39 (m, 2H), 1.17 及 1.00 (2d, J = 6.9 Hz, 3H)；MS (ES+): 489.3, 491.3 (M+1), 511.3, 513.3 (M+Na), MS (ES-): 487.3, 489.3 (M-1)。

流程 338



製備(R)-1-(2-((2-((2-氟-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**338c**)

步驟 1：製備(R)-1-(2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)(2-((2-氟-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**338b**)

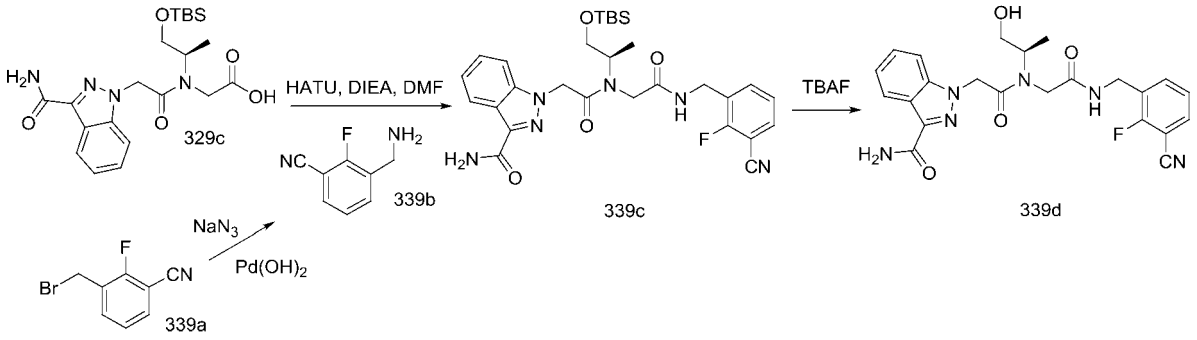
【0856】 (R)-2-(N-(1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)-2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙醯胺基)乙酸(**329c**) (0.1 g，0.22 mmol)與2-氟-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯胺(**338a**) (0.045 g，0.22 mmol；根據 Altmann, Eva 等人在 PCT 國際申請案 2012093101 (2012 年 7 月 12 日)中所報導之程式製備)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠 12 g，用含 DMA80 之 DCM 0 至 20%作為洗提劑洗提]純化後得到呈無色泡沫狀之(R)-1-(2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)(2-((2-氟-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**338b**) (0.045 g，32%產率)；MS (ES+): 633.5 (M+1), 655.5 (M+Na)。

步驟 2：製備(R)-1-(2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)(2-((2-氟-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**338c**)

【0857】 根據流程 301 之步驟 2 中所報導之程式自(R)-1-(2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)(2-((2-氟-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**338b**) (0.045 g，0.071 mmol)及 TBAF (0.037 g，0.142 mmol)製備化合物 **338c**。此在處理及藉由急驟層析[矽膠 4

g，含 DMA80 之 DCM 0 至 30%作為洗提劑]純化後得到呈白色固體狀之(R)-1-(2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)(2-((2-氟-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**338c**) (0.028 g，76%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 10.28 及 9.95 (2s, 1H), 8.53 - 8.47 (m, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 1H), 8.06-7.97 (m, 1H), 7.81 - 7.06 (m, 9H), 5.74 - 5.59 (m)及 5.49 (s) (2H), 5.45 及 4.84 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.59 - 3.86 (m, 3H), 3.62 - 3.38 (m, 2H), 2.20 及 2.14 (2s, 3H), 1.19 及 1.04 (2d, J = 6.9 Hz, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ -127.76, -128.34；MS (ES+) 519.4 (M+1), 541.4 (M+Na), MS (ES-) 517.5 (M-1)。

流程 339



製備(R)-1-(2-((2-((3-氰基-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**339d**)

步驟 1：製備 3-(胺基甲基)-2-氟苯甲腈(**339b**)

【0858】 向 3-(溴甲基)-2-氟苯甲腈(**339a**) (0.25 g，1.168 mmol)於 DMSO (5 mL)中之溶液中添加疊氮化鈉(0.114 g，1.752 mmol)且在 50℃下攪拌 16 小時。將混合物分配於水(50 mL)與 EtOAc (60 mL)之間且分離各層。用 EtOAc (40 mL)萃取水層，且用水(50 mL)、鹽水洗滌經合併之有機物，乾燥，過濾且濃縮，得到呈糊狀團塊狀之疊氮化物。將此糊狀團塊溶解於乙酸乙酯(10 mL)中，添加氫氧化鈀/碳(0.016 g，0.117 mmol)且在氫氣氛圍下攪拌混合物 2 小時。經矽藻土襯墊過濾混合物，用 EtOAc (2 × 5 mL)洗滌，且在真空中濃縮濾液，得到呈灰白色泡沫狀之 3-(胺基甲基)-2-氟苯甲腈(**339b**) (0.13 g，74%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 - 7.83 (m, 1H), 7.82 - 7.72 (m, 1H), 7.39 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 1.92 (d, J = 30.5 Hz, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -115.06。

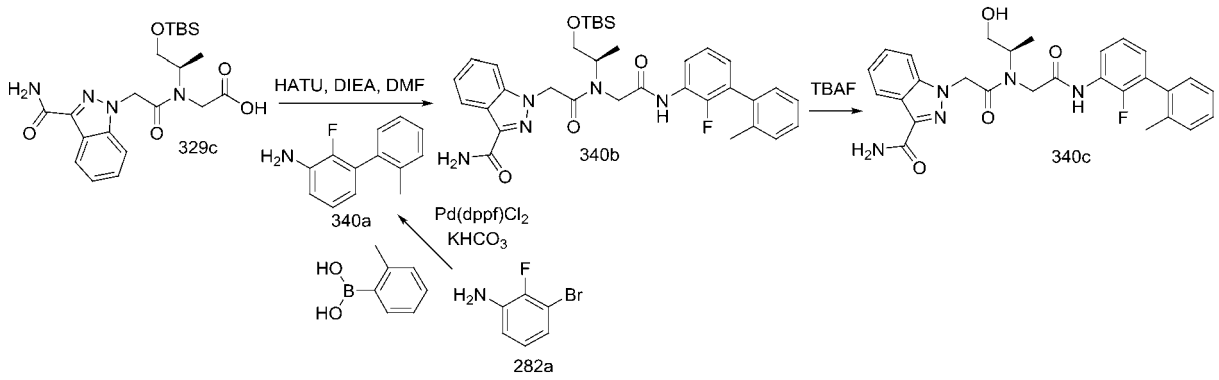
步驟 2：製備(R)-1-(2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)(2-((3-氰基-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**339c**)

【0859】 (R)-2-(N-(1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)-2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙醯胺基)乙酸(**329c**) (0.12 g，0.268 mmol)與 3-(胺基甲基)-2-氟苯甲腈(**339b**) (0.060 g，0.401 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠 4 g，用含 EtOAc 之 DCM 0 至 100%作為洗提劑洗提]純化後得到呈無色泡沫狀之(R)-1-(2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)(2-((3-氰基-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**339c**) (0.07 g，45%產率)；MS (ES+) 603.5 (M+Na)。

步驟 3：製備(R)-1-(2-((2-((3-氰基-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**339d**)

【0860】 根據流程 301 之步驟 2 中所報導之程式自(R)-1-(2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)(2-((3-氰基-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**339c**) (0.07 g，0.121)及 TBAF (0.063 g，0.241 mmol)製備化合物 **339d**。此在處理及藉由急驟層析[矽膠 4 g，含 DMA80 之 DCM 0 至 30%作為洗提劑]純化後得到呈白色固體狀之(R)-1-(2-((2-((3-氰基-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**339d**) (0.025 g，45%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 8.91 及 8.65 (2t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.21 - 8.18 及 8.18 - 8.14 (2m, 1H), 7.89 - 7.73 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 - 7.08 (m, 6H), 5.66 - 5.55 (m)及 5.41 (s) (2H), 5.48 及 4.80 (2t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.55 - 3.69 (m, 5H), 3.51 - 3.40 (m, 2H), 1.15 及 0.95 (2d, J = 6.9 Hz, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ -113.49, -113.84；MS (ES+): 467.5 (M+1), 489.5 (M+Na), MS (ES-): 465.5 (M-1), 501.5 (M+Cl)。

流程 340



製備(R)-1-(2-((2-((2-氟-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**340c**)

步驟 1：製備 2-氟-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-胺(**340a**)

【0861】 根據流程 329 之步驟 4 中所報導之程式自 3-溴-2-氟苯胺(**282a**) (0.5 g，2.63 mmol)及鄰甲苯基硼酸(0.43 g，3.16 mmol)製備化合物 **340a**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠 12 g，含 EtOAc 之己烷 0 至 30%作為洗提劑]純化後得到呈無色液體狀之 2-氟-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-胺(**340a**) (0.4 g，76%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.33 - 7.18 (m, 3H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 6.95 - 6.86 (m, 1H), 6.77 (td, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.36 (ddd, J = 7.5, 6.5, 1.7 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.13 (s, 3H)。

步驟 2：製備(R)-1-(2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)(2-((2-氟-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**340b**)

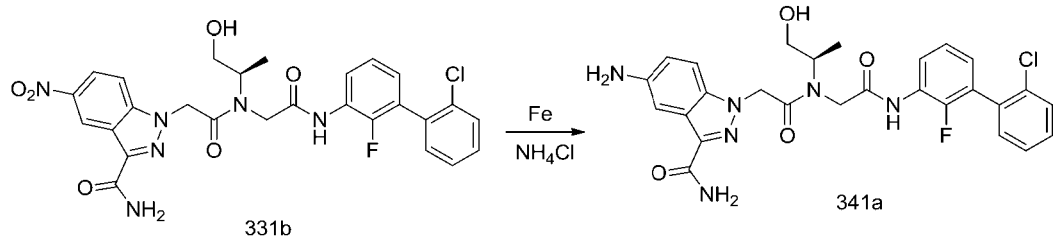
【0862】 (R)-2-(N-(1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)-2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙醯胺基)乙酸(**329c**) (0.12 g，0.27 mmol)與 2-氟-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-胺(**340a**) (0.065 g，0.32 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠 4 g，用含 EtOAc 之 DCM 0 至 100%作為洗提劑洗提]純化後得到呈無色泡沫狀之(R)-1-(2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)(2-((2-氟-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**340b**) (0.09 g，53%產率)；MS (ES+): 654.6 (M+Na)。

步驟 3：製備(R)-1-(2-((2-((2-氟-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**340c**)

【0863】 根據流程 301 之步驟 2 中所報導之程式自(R)-1-(2-((1-((第三丁基

二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)(2-((2-氟-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**340b**) (0.09 g，0.142 mmol)及 TBAF (0.074 g，0.285 mmol)製備化合物 **340c**。此在處理及藉由急驟層析[矽膠 4 g，含 DMA80 之 DCM 0 至 30%作為洗提劑]純化後得到呈白色固體狀之(R)-1-(2-((2-((2-氟-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**340c**) (0.058 g，79%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 10.25 及 9.92 (s, 1H), 8.21 - 8.13 (m, 1H), 8.05 - 7.97 及 7.95 - 7.86 (2m, 1H), 7.73 及 7.68 (2s, 1H), 7.62 - 7.14 (m, 9H), 7.14 - 7.06 及 7.05 - 6.97 (2m, 1H), 5.74 - 5.58 及 5.48 (m 及 s, 2H), 5.45 及 4.83 (2t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.59 - 3.86 (m, 3H), 3.60 - 3.38 (m, 2H), 2.16 及 2.11 (2s, 3H), 1.19 及 1.04 (2d, J = 6.9 Hz, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ -127.21, -127.76；MS (ES+): 540.5 (M+Na): MS (ES-): 516.6 (M-1)。

流程 341

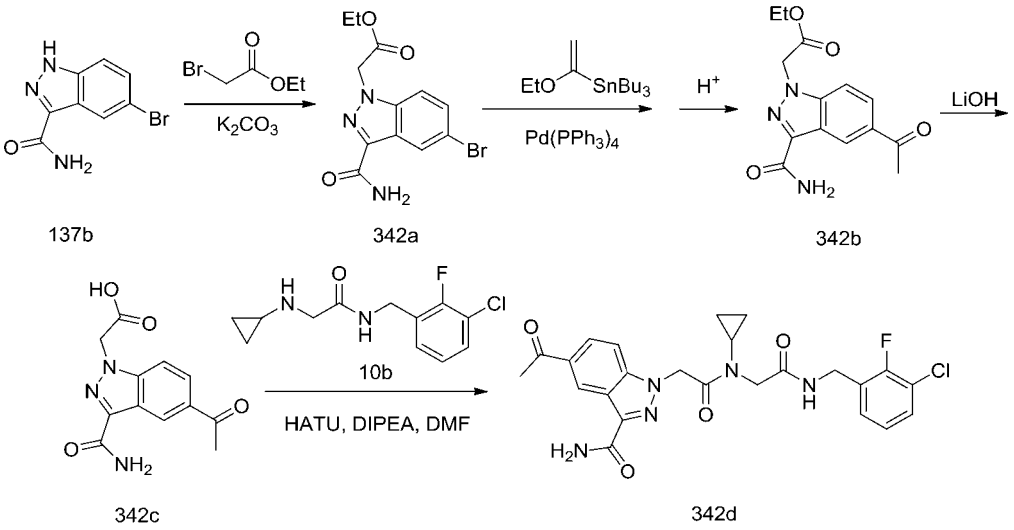


製備(R)-5-胺基-1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**341a**)

【0864】 根據流程 328 之步驟 6 中所報導之程式自(R)-1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-硝基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**331b**) (0.05 g，0.086 mmol)製備化合物 **341a**。此在處理及藉由急驟層析[矽膠 4 g，含 DMA80 之 DCM 0 至 30%作為洗提劑]純化後得到呈白色固體狀之(R)-5-胺基-1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**341a**) (0.025 g，53%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 10.26 及 9.97 (2s, 1H), 8.10 - 8.04 及 8.01 - 7.93 (2m, 1H), 7.66 - 7.01 (m, 10H), 6.81 及 6.75 (2dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 5.59 - 5.43 (m)及 5.33 (s) (2H), 5.39 及 4.82 (2t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.03 及 5.02 (2s, 2H), 4.58 - 3.87 (m, 3H), 3.57 - 3.43 (m, 2H), 1.15 及 1.03 (2d, J = 6.9

Hz, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ -126.49, -127.01；MS (ES+): 575.4 (M+Na), MS (ES-): 551.5 (M-1), 587.5 (M+Cl)。

流程 342



製備 5-乙醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)-胺基)-2-側氧基-乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**342d**)

步驟 1：製備 2-(5-溴-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**342a**)

【0865】 5-溴-1H-吲唑-3-甲醯胺(**137b**) (4.4 g，18.33 mmol)與溴乙酸乙酯(3.06 mL，27.5 mmol)根據流程 43 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理後得到呈白色固體狀之 2-(5-溴-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**342a**) (4.5 g，75%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (dd, J = 2.0, 0.7 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 9.0, 0.7 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 2：製備 2-(5-乙醯基-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**342b**)

【0866】 2-(5-溴-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**342a**) (200 mg，0.613 mmol)與三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(0.267 mL，0.767 mmol)根據流程 206 之步驟 1 及步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用含己烷/10%甲醇之乙酸乙酯(1:0 至 1:1)]純化後得到呈白色固體狀之 2-(5-乙醯基-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**342b**) (58 mg，33%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (dd, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 9.0, 0.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.66

(s, 3H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H)；MS (ES+): 312.4 (M+Na)。

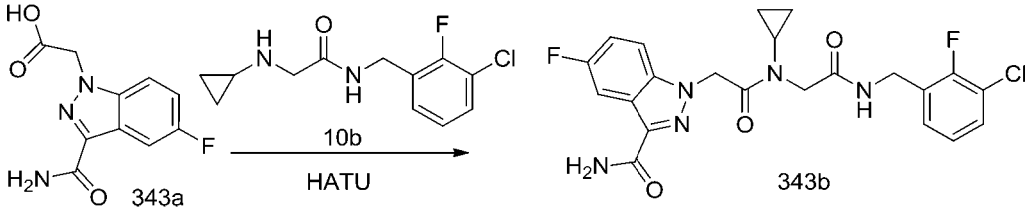
步驟 3：製備 2-(5-乙醯基-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**342c**)

【0867】 2-(5-乙醯基-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**342b**) (54 mg，0.187 mmol)與水合氫氧化鋰(47.0 mg，1.120 mmol)根據流程 129 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及純化後得到呈白色固體狀之 2-(5-乙醯基-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**342c**) (25 mg，51%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.40 (s, 1H), 8.88 - 8.78 (m, 1H), 8.03 (dd, J = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 2.66 (s, 3H)；MS (ES-): 260.3 (M-1)。

步驟 4：製備 5-乙醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)-(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**342d**)

【0868】 2-(5-乙醯基-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**342c**) (23 mg，0.088 mmol)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**10b**) (33.9 mg，0.132 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用二氯甲烷/甲醇(1:0 至 19:1)]純化後得到 5-乙醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)-(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**342d**) (19 mg，43%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 - 8.80 (m, 1H), 8.50 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 7.10 (td, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.13 - 2.98 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.09 - 0.84 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.56；MS (ES+): 522.4 (M+Na); MS (ES-): 498.4 (M-1)。

流程 343

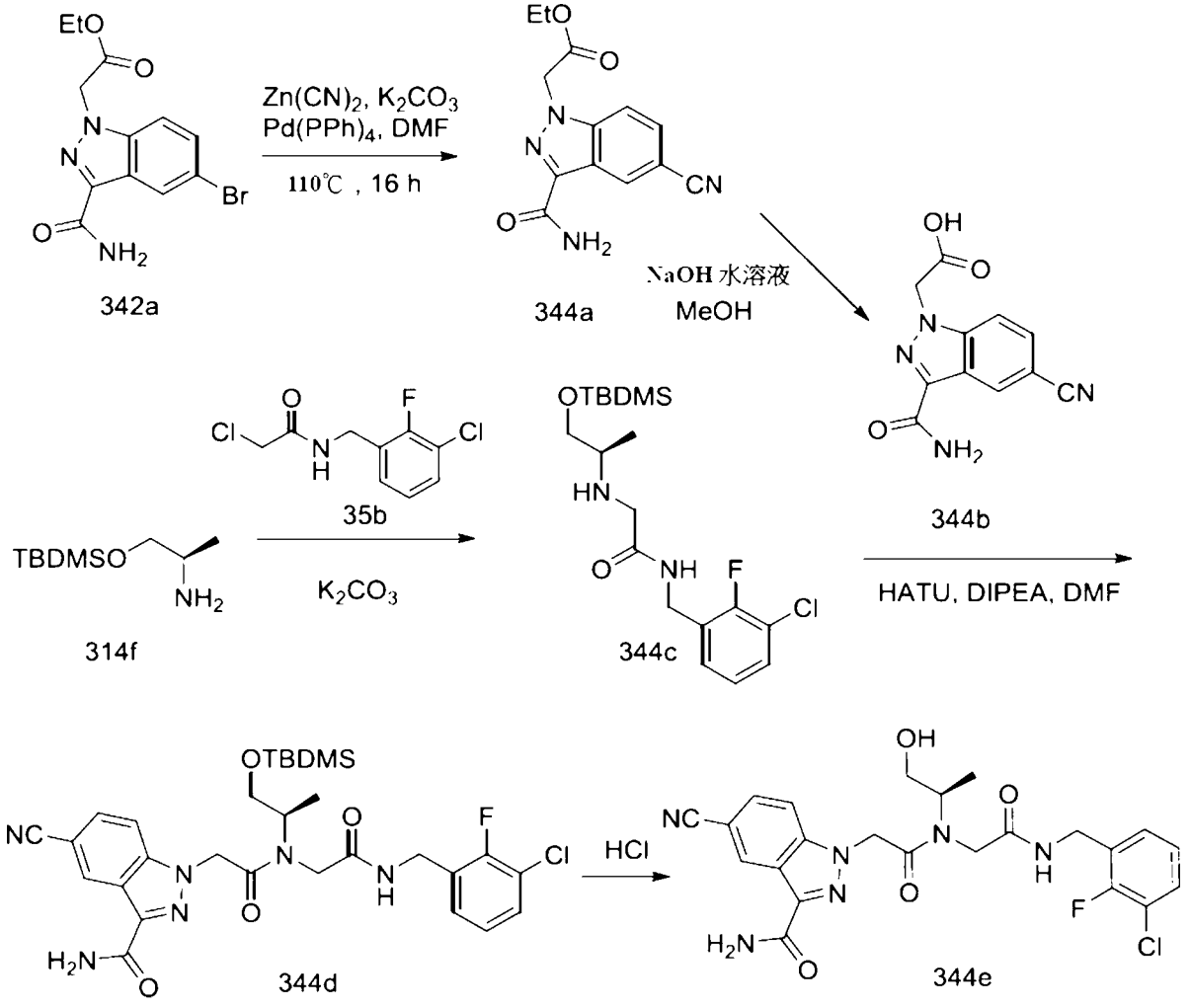


製備 1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)-胺基)-2-側氧基乙基)-5-氟-1H-吲唑-3-甲醯胺(**343b**)

【0869】 2-(3-胺甲醯基-5-氟-1H-吲唑-1-基)乙酸(**343a**) (30 mg，0.126

mmol；根據 Altmann, Eva 等人在 PCT 國際申請案 2014002054 (2014 年 1 月 3 日)中所報導之程式製備)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**10b**) (48.7 mg，0.190 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用二氯甲烷/甲醇(1:0 至 19:1)]純化後得到呈淺棕色固體狀之 1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-氟-1H-吲唑-3-甲醯胺(**343b**) (25 mg，42%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.72 (dd, J = 9.2, 4.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.34 (td, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.11 - 3.01 (m, 1H), 1.04 - 0.83 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -120.96, -121.57；MS (ES+): 498.4 及 500.3 (M+Na); MS (ES-): 510.4 (M+Cl)。

流程 344



製備(R)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-氰基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**344e**)

步驟 1：製備 2-(3-胺甲醯基-5-氰基-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**344a**)

【0870】 根據流程 301 之步驟 3 中所報導之程式自含 2-(5-溴-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**342a**) (1.0 g，3.06 mmol)之 1,4-二噁烷(20.0 mL)使用氰化鋅(3.66 g，30.66 mmol)、K_2CO_3 (1.05 g，7.65 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0) (1.41 g，1.226 mmol)製備化合物 **344a**。此在處理後得到呈灰白色固體狀之 2-(3-胺甲醯基-5-氰基-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**344a**) (400.0 mg，48%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.628-8.620 (s, 1H), 8.015-7.985 (m, 2H), 7.86-7.83 (d, 1H), 7.657 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.18 - 4.16 (m, 2H), 1.23-1.18 (m, 3H)；MS (ES-): 271 (M-1)。

步驟 2：製備 2-(3-胺甲醯基-5-氰基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**344b**)

【0871】 向 2-(3-胺甲醯基-5-氰基-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**344a**) (400.0 mg，1.47 mmol)於 MeOH (20.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 NaOH 水溶液(0.293 g，7.30 mmol)且在室溫下攪拌 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物且用 HCl 酸化水層。藉由過濾收集所獲得之固體且乾燥，得到呈灰白色固體狀之 2-(3-胺甲醯基-5-氰基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**344b**) (200.0 mg，57%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.71-13.12 (m, 1H), 8.619-8.617 (s, 1H), 8.015-7.95 (m, 2H), 7.849-7.844 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.50-5.44 (s, 2H)；MS (ES-): 243 (M-1)。

步驟 3：製備(R)-2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)胺基)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**344c**)

【0872】 在室溫下向 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (500 mg，2.13 mmol)於 DCM (30 mL)中之經攪拌溶液中添加(R)-1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-胺(**314f**) (420.0 mg，2.22 mmol)及 DIPEA (1.36 mg，10.54 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 48 小時。在真空中濃縮反應混合物且藉由急驟管柱層析[矽膠，用含乙酸乙酯之正己烷(0-90%)洗提]純化，得到呈棕色固體狀之(R)-2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)胺基)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**344c**) (300.0 mg，36.34%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.53 - 7.38 (m, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 1H), 4.35 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.46

- 3.31 (m, 2H), 3.18 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.67 - 2.55 (m, 1H), 0.90 (dd, *J* = 6.4, 1.1 Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)；MS (ES+): 389.0 (M+1)。

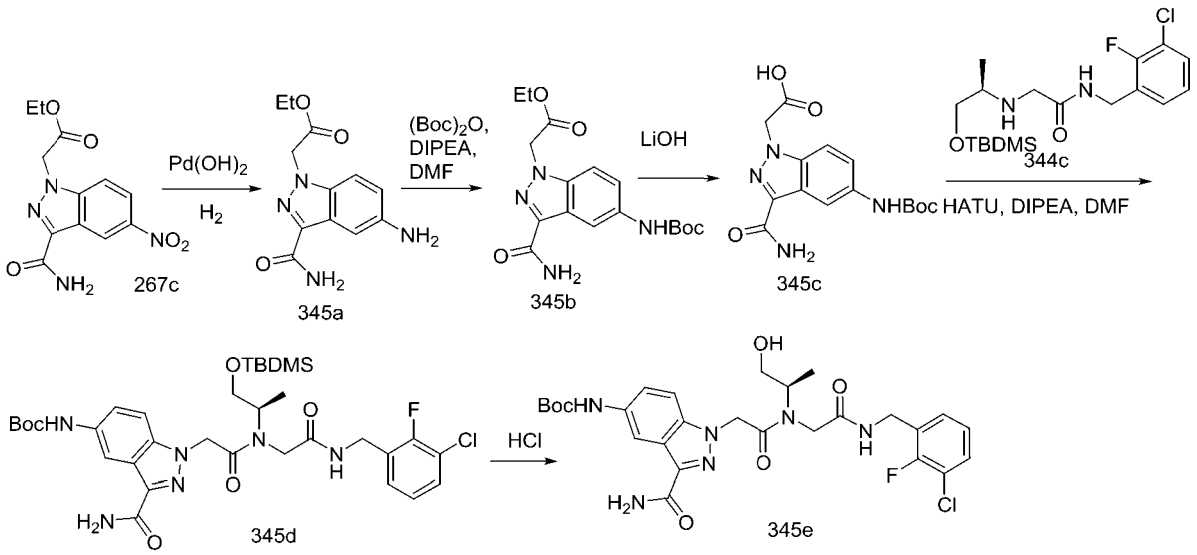
步驟 4：製備(R)-1-(2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-氰基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**344d**)

【0873】 根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式自(R)-2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)胺基)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**344c**) (382 mg，0.98 mmol)藉由與 2-(3-胺甲醯基-5-氰基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**344b**) (200 mg，0.82 mmol)反應製備化合物 **344d**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用含甲醇之乙酸乙酯 0-10%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之(R)-1-(2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-氰基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**344d**) (400.0 mg，20%)。

步驟 5：製備(R)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-氰基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**344e**)

【0874】 根據流程 292 之步驟 3 中所報導之程式自(R)-1-(2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-氰基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**344d**) (100 mg，0.162 mmol)藉由與 HCl 乙醇溶液(10.0 mL)於乙醇(10 mL)中反應製備化合物 **344e**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠 24 g，用含甲醇之乙酸乙酯 0-5%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之(R)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-氰基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**344e**) (60.0 mg，74%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (旋轉異構體之混合物) δ 8.90 (t)及 8.67 - 8.55 (m) (2H), 7.96 (s, 1H), 7.86 - 7.69 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.55 - 7.12 (m, 2H), 6.99 (td, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 5.83 - 5.38 (m)及 4.89 - 4.71 (m) (3H), 4.51 - 3.72 (m, 5H), 3.54 - 3.37 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.5 Hz)及 0.95 (d, J = 6.9 Hz) (2d, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.26, -121.60；MS (ES+): 501.4 及 503.4 (M+1); MS (ES-): 499.4 及 501.4 (M-1)。

流程 345



製備(R)-(3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)胺基甲酸第三丁酯(**345e**)

步驟 1：製備 2-(5-胺基-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**345a**)

【0875】 根據流程 313 中所報導之程式自 2-(3-胺甲醯基-5-硝基-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**267c**) (2.0 g，6.84 mmol)製備化合物 **345a**。此在處理後得到呈棕色固體狀之 2-(5-胺基-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**345a**) (1.795 g)；MS (ES+): 263.3 (M+1)。

步驟 2:製備 2-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**345b**)

【0876】 向 2-(5-胺基-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**345a**) (3.0 g，11.45 mmol)於 DMF (15.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 DIPEA (2.7 g，20.86 mmol)及 Boc 酸酐(2.7 g，12.37 mmol)且在室溫下攪拌隔夜。將水(50.0 mL)傾倒至反應混合物中且用 EtOAc (3 × 50.0 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，乾燥且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析[矽膠，用含乙酸乙酯之正己烷(0-50%)洗提]純化粗物質，得到呈白色固體狀之 2-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**345b**) (1.3 g，31.3%)。品質：MS (ES+):363.0 (M+1); MS (ES-): 362.3 (M-1)。

步驟 3：製備 2-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**345c**)

【0877】 根據流程 129 之步驟 2 中所報導之程式自 2-(5-((第三丁氧基羰基)

胺基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**345b**) (2.1 g，5.8 mmol)製備化合物**345c**。此在處理後得到呈白色固體狀之 2-(5-(第三丁氧基羰基胺基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**345c**) (1.68 g)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.17 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 1.49 (s, 9H)；MS (ES+): 357.2 (M+Na)。

步驟 4：製備(R)-(1-(2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-5-基)胺基甲酸第三丁酯(**345d**)

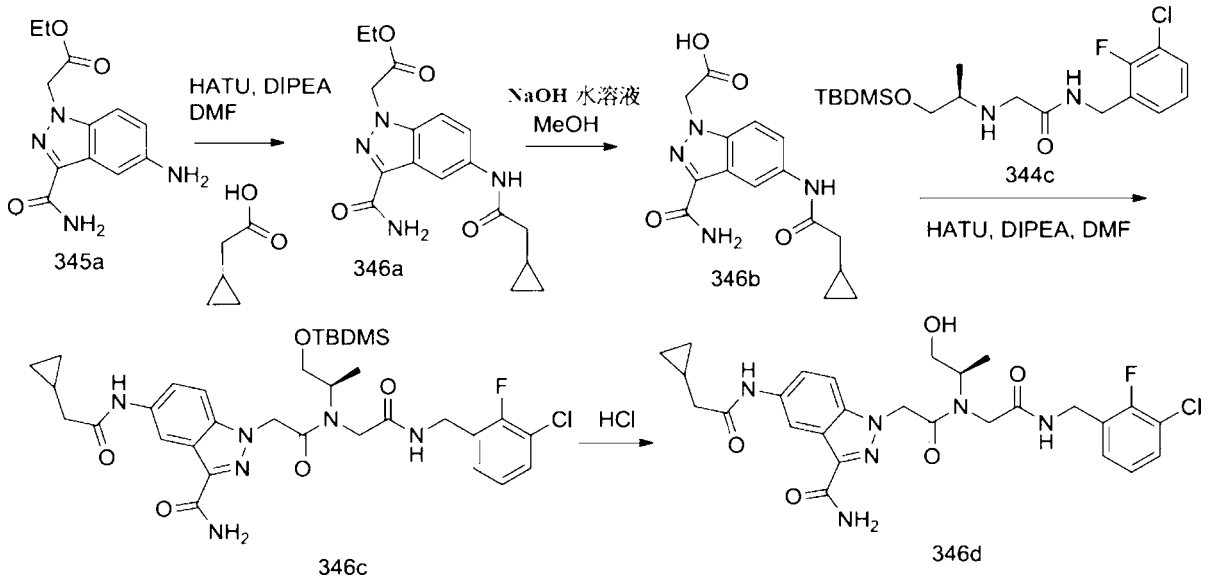
【0878】 根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式自(R)-2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)胺基)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**344c**) (174 mg，0.45 mmol)藉由與 2-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**345c**) (150 mg，0.45 mmol)反應製備化合物 **345d**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用含乙酸乙酯之正己烷(0-90%)洗提]純化後得到呈白色固體狀之(R)-(1-(2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-5-基)胺基甲酸第三丁酯(**345d**) (30 mg，10%)；MS (ES+):704.0 (M+1): 705; MS (ES-): 703.3 (M-1)。

步驟 5：製備(R)-(3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)胺基甲酸第三丁酯(**345e**)

【0879】 根據流程 292 之步驟 3 中所報導之程式自(R)-(1-(2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-5-基)胺基甲酸第三丁酯(**345d**) (100 mg，0.141 mmol)藉由與 HCl 乙醇溶液(2 滴)於乙醚(10 mL)中反應 1 小時製備化合物 **345e**。此在處理後得到呈灰白色固體狀之(R)-(3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)胺基甲酸第三丁酯(**345e**) (30.0 mg，36%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (旋轉異構體之混合物) δ 9.38 (s, 1H), 8.87 (t)及 8.60 (t, J = 5.8 Hz) (2t, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 - 7.28 (m, 3H), 7.27 - 7.15 (m, 1H), 7.08 - 6.96 (m, 1H), 5.67 - 5.25 (m, 2H), 5.48 及 4.80 (t, J = 5.7 Hz) (2t, 1H), 4.52 - 3.71 (m, 5H), 3.52 - 3.37

(m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.13 (d, J = 6.4 Hz)及 0.95 (d, J = 7.0 Hz) (2d, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.26, -121.66；MS (ES+): 613.5 及 615.4 (M+Na); MS (ES-): 589.5 (M-1)。

流程 346



製備(R)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(2-環丙基乙醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**346d**)

步驟 1：製備 2-(3-胺甲醯基-5-(2-環丙基乙醯胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**346a**)

【0880】 根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式自 2-(5-胺基-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**345a**) (5.0 g，19.06 mmol)製備化合物 **346a**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用含乙酸乙酯之正己烷(0-50%)洗提]純化後得到呈白色固體狀之 2-(3-胺甲醯基-5-(2-環丙基乙醯胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**346a**) (1.0 g，15.23%)；MS (ES+): 344.0 (M+1), MS (ES-): 343.0 (M-1)。

步驟 2：製備 2-(3-胺甲醯基-5-(2-環丙基乙醯胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**346b**)

【0881】 根據流程 344 之步驟 2 中所報導之程式製備化合物 **346b**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用含 MeOH 之 EtOAc (0-10%)洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 2-(3-胺甲醯基-5-(2-環丙基乙醯胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**346b**) (240.0 mg，65%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.14 (s, 1H), 8.04-8.03 (d, 1H), 7.97 (s, 2H), 6.93 (s, 2H), 6.74-6.73 (d, 1H), 4.97 - 4.80 (m, 1H), 4.12-4.10 (m, 2H), 2.0-1.87 (m, 4H)；MS (ES-): 315.0 (M-1)。

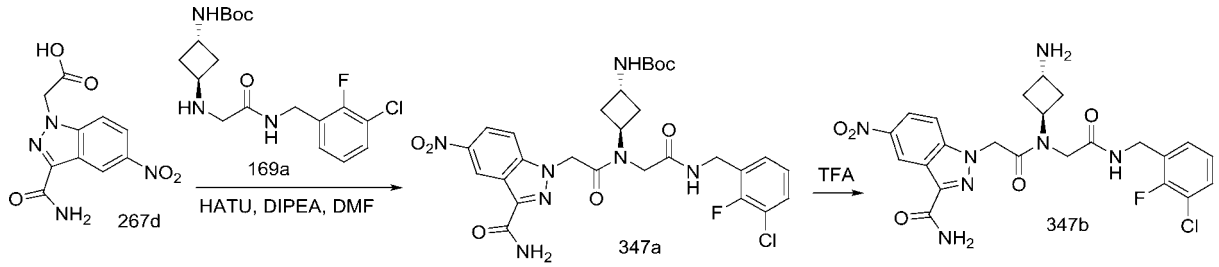
步驟 3：製備(R)-1-(2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(2-環丙基乙醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**346c**)

【0882】 根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式自(R)-2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)胺基)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**344c**) (122 mg，0.314 mmol)藉由與 2-(3-胺甲醯基-5-(2-環丙基乙醯胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**346b**) (100 mg，0.32 mmol)反應製備化合物 **346c**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用含乙酸乙酯之正己烷(0-90%)洗提]純化後得到呈淺棕色固體狀之(R)-1-(2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(2-環丙基乙醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**346c**) (70.0 mg，32%)；MS (ES-): 685 (M-1)。

步驟 4：製備(R)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(2-環丙基乙醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**346d**)

【0883】 根據流程 292 之步驟 3 中所報導之程式自(R)-1-(2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(2-環丙基乙醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**346c**) (160 mg，0.232 mmol)藉由與 HCl 乙醇溶液(8 mL)於乙醇(10 mL)中反應製備化合物 **346d**。此在處理後得到呈白色固體狀之(R)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(2-環丙基乙醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**346d**) (17.0 mg，13%)；MS (ES+): 573 (M+1), MS (ES-):571 (M-1)。

流程 347



製備 1-(2-(((反)-3-胺基環丁基)(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-硝基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**347b**)

步驟 1：製備((反)-3-(2-(3-胺甲醯基-5-硝基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)乙醯胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**347a**)

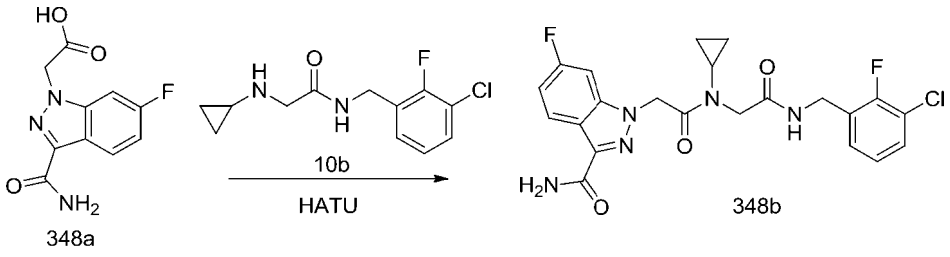
【0884】 ((反)-3-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**169a**) (570 mg，1.48 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-5-硝基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**267d**) (300 mg，1.14 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 EtOAc 之 DCM 0 至 100%作為洗提劑洗提]純化後得到呈白色粉末狀之((反)-3-(2-(3-胺甲醯基-5-硝基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)乙醯胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**347a**) (0.52 g，73%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 9.06 及 9.05 (2s, 1H), 8.89 及 8.44 (2t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.33 - 8.22 (m, 1H), 8.03 及 7.69 (2s, 2H), 7.84 及 7.77 (2d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.57 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 6.99 (m, 1H), 5.65 及 5.54 (2s, 2H), 4.92 - 4.75 (m, 1H), 4.47 及 4.32 (2d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.32 及 4.04 (2s, 2H), 3.89 - 3.77 (m, 1H), 2.33 - 2.11 (m, 4H), 1.40 及 1.36 (2s, 9H)；MS (ES+): 654.5 及 655.5 (M+Na); (ES-): 630.6 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-(((反)-3-胺基環丁基)(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-硝基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**347b**)

【0885】 ((反)-3-(2-(3-胺甲醯基-5-硝基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)乙醯胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**347a**) (0.8 g，1.266 mmol)與 TFA (0.975 mL，12.66 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 50%作為洗提劑洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-(((反)-3-胺基環丁基)(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-硝基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**347b**) (0.03 g，5%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 9.058 及 9.05 (2s, 1H), 8.88 及 8.43 (2t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.31 及 8.25 (2dd, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 8.03 及 8.00 (2s, 1H), 7.85 及 7.77 (2d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57 - 6.85 (m, 3H), 5.65 及 5.54 (2s, 2H), 4.99 - 4.83 (m, 1H), 4.47 及 4.32 (2d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.29 及 4.02 (2s, 2H), 3.48 - 3.24 (m, 1H), 3.10 - 2.77 (m, 2H), 2.25 - 2.10 (m, 1H), 2.12 - 1.90 (m, 2H), 1.87 - 1.73 (m, 1H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉

異構體之混合物) δ -121.24, -121.59；MS (ES+): 532.4 (M+1)。

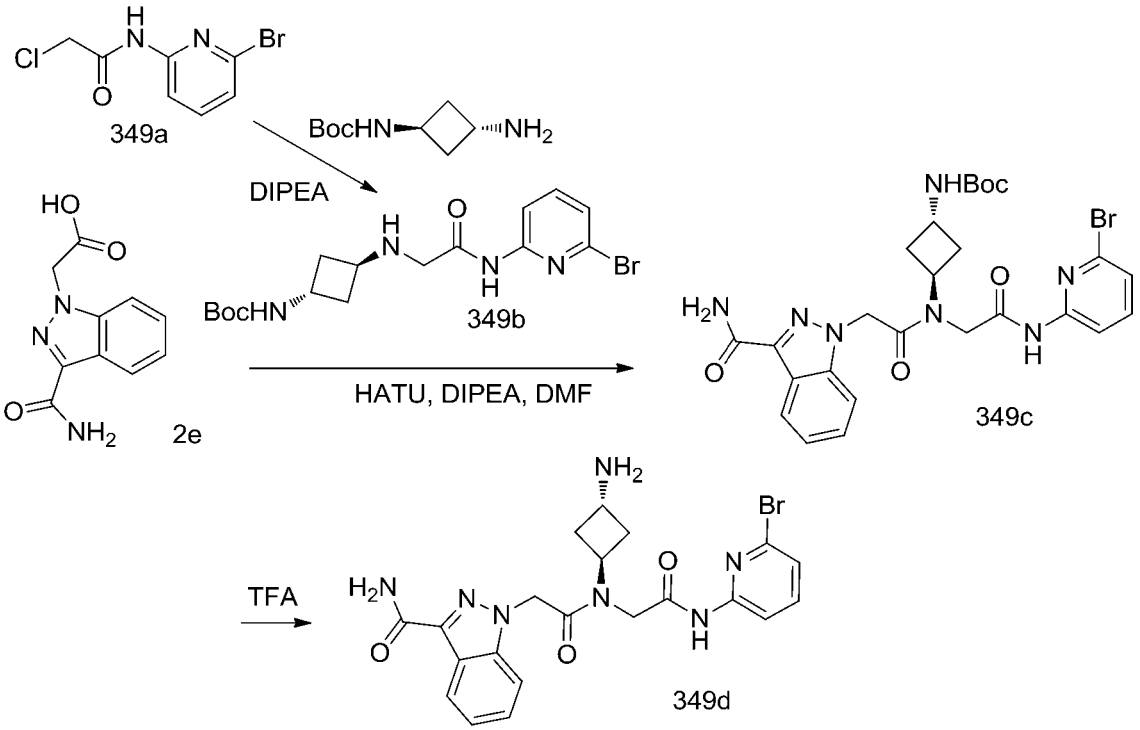
流程 348



製備 1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)-胺基)-2-側氧基乙基)-6-氟-1H-吲唑-3-甲醯胺(**348b**)

【0886】 2-(3-胺甲醯基-6-氟-1H-吲唑-1-基)乙酸(**348a**) (202 mg，0.853 mmol；根據 Altmann, Eva 等人在 PCT 國際申請案 2014002058 (2014 年 1 月 3 日)中所報導之程式製備)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**10b**) (328 mg，1.28 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用二氯甲烷/甲醇(1:0 至 19:1)]純化後得到呈淺棕色固體狀之 1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-氟-1H-吲唑-3-甲醯胺(**348b**) (80 mg，20%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.9, 5.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.34 (m, 2H), 7.26 - 7.05 (m, 3H), 5.62 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.13 - 2.98 (m, 1H), 1.05 - 0.81 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -114.79, -121.60；MS (ES+): 498.4 及 500.4 (M+Na); MS (ES-): 510.4 (M+Cl)。

流程 349



製備 1-(2-(((反)-3-胺基環丁基)(2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**349d**)

步驟 1：製備((反)-3-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**349b**)

【0887】 向 N-(6-溴吡啶-2-基)-2-氯乙醯胺(**349a**) (0.55 g，2.204 mmol，根據 Chenard, Bertand L.及 Wu, Xinyuan 在 PCT 國際申請案 2016044792 (2016 年 3 月 24 日)中所報導之程式製備)於 THF (10 mL)中之溶液中添加 DIPEA (0.578 mL，3.31 mmol)、(反)-3-胺基環丁基胺基甲酸第三丁酯(0.452 g，2.425 mmol)且在 60℃下攪拌 24 小時。將混合物傾倒至飽和 $NaHCO_3$ 溶液(60 ml)中且用 EtOAc (2 × 80 ml)萃取所得懸浮液。用鹽水洗滌經合併之有機物，乾燥，過濾，濃縮且藉由急驟管柱層析[矽膠 24 g，含 EtOAc 之己烷作為洗提劑 0 至 100%]純化，得到呈灰白色固體狀之((反)-3-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**349b**) (0.43 g，49%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.45 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 8.1, 0.7 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.7, 0.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.09 - 3.93 (m, 1H), 3.27 - 3.14 (m, 3H), 2.03 - 1.89 (m, 4H), 1.36 (s, 9H)；MS (ES+): 421.3, 423.3 (M+Na), MS (ES-): 397.3, 399.3 (M-1)。

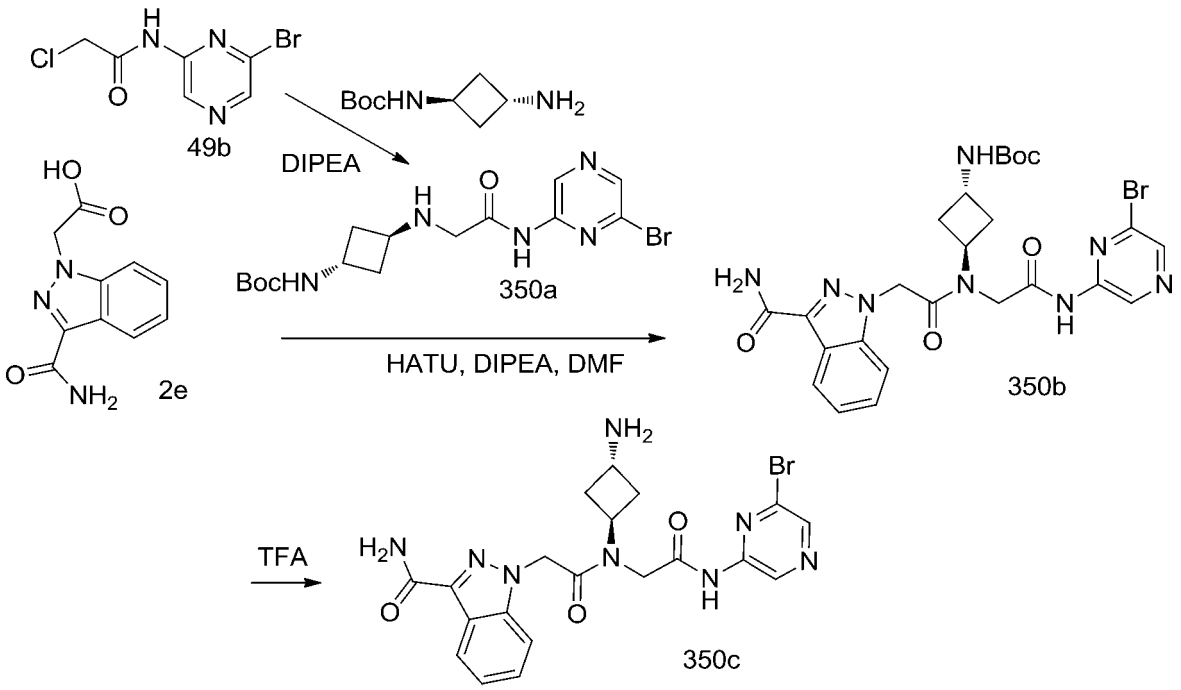
步驟 2：製備((反)-3-(N-(2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙醯胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**349c**)

【0888】 ((反)-3-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**349b**) (100 mg，0.25 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (66 mg，0.30 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(4 g)，用含 EtOAc 之 DCM 0 至 100%作為洗提劑洗提]純化後得到呈白色粉末狀之((反)-3-(N-(2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙醯胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**349c**) (0.12 g，80%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 11.25 及 10.90 (2s, 1H), 8.23 - 8.11 (m, 1H), 8.05 - 7.91 (m, 1H), 7.87 - 7.55 (m, 2H), 7.50 - 7.18 (m, 5H), 5.57 及 5.44 (2s, 2H), 4.98 - 4.81 (m, 1H), 4.55 及 4.22 (2s, 2H), 3.92 - 3.75 (m, 1H), 2.33 - 2.14 (m, 2H), 2.13 - 1.97 (m, 2H), 1.39 及 1.34 (2s, 9H)。

步驟 3：製備 1-(2-(((反)-3-胺基環丁基)(2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**349d**)

【0889】 ((反)-3-(N-(2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙醯胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**349c**) (0.12 g，0.2 mmol)與 TFA (0.15 mL，2.0 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 50%作為洗提劑洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-(((反)-3-胺基環丁基)(2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**349d**) (0.075 g，75%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 10.88 (s, 1H), 8.23 - 7.96 (m, 2H), 7.87 - 7.54 (m, 3H), 7.49 - 7.19 (m, 4H), 5.56 及 5.44 (2s, 2H), 5.03 - 4.86 (m, 1H), 4.53 及 4.21 (2s, 2H), 3.46 - 3.20 (m, 3H), 2.41 - 2.31 (m, 1H), 2.25 - 1.95 (m, 2H), 1.86 - 1.73 (m, 1H)；MS (ES+): 500.4, 502.4 (M+1), MS (ES-): 498.4, 500.4 (M-1)。

流程 350



製備 1-(2-(((反)-3-胺基環丁基)(2-((6-溴吡嗪-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**350c**)

步驟 1：製備((反)-3-((2-((6-溴吡嗪-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**350a**)

【0890】 根據流程 349 之步驟 1 中所報導之程式自 N-(6-溴吡嗪-2-基)-2-氯乙醯胺(**49b**) (0.5 g，1.4 mmol)製備化合物 **350a**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠 24 g，含 EtOAc 之己烷作為洗提劑 0 至 100%]純化後得到呈白色固體狀之((反)-3-((2-((6-溴吡嗪-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**350a**) (0.08 g，14%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.07 - 3.95 (m, 1H), 3.31 - 3.14 (m, 3H), 1.96 (t, J = 6.5 Hz, 4H), 1.36 (s, 9H)；MS (ES+): 400.4, 402.4 (M, M+2), 422.3, 424.4 (M+Na)。

步驟 2：製備((反)-3-(N-(2-((6-溴吡嗪-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙醯胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**350b**)

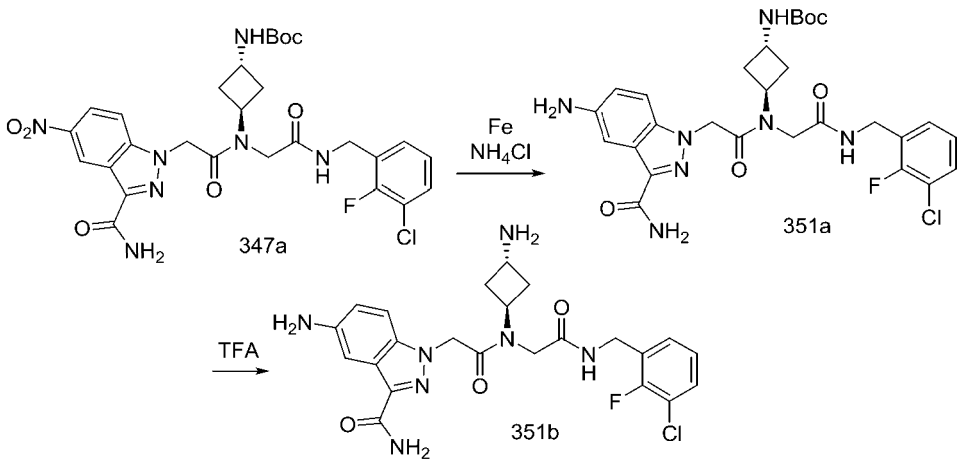
【0891】 ((反)-3-((2-((6-溴吡嗪-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**350a**) (80 mg，0.2 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (53 mg，0.24 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(4 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 30%作為洗提劑洗提]純化後

得到呈白色固體狀之((反)-3-(N-(2-((6-溴吡嗪-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙醯胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**350b**) (0.09 g，75%產率)；MS (ES+): 601.4, 603.4 (M, M+2)。

步驟 3：製備 1-(2-(((反)-3-胺基環丁基)(2-((6-溴吡嗪-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**350c**)

【0892】 ((反)-3-(N-(2-((6-溴吡嗪-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙醯胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**350b**) (0.09 g，0.15 mmol)與 TFA (0.23 mL，3.0 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 50%作為洗提劑洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-(((反)-3-胺基環丁基)(2-((6-溴吡嗪-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**350c**) (0.06 g，80%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 9.38 及 9.24 (2s, 1H), 8.62 及 8.54 (2s, 1H), 8.21 - 8.13 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 及 7.60 (2d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 3H), 7.31 - 7.20 (m, 1H), 5.57 及 5.45 (2s, 2H), 4.96 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 4.55 及 4.25 (2s, 2H), 3.49 - 3.22 (m, 1H), 2.45 - 1.97 (m, 3H), 1.94 - 1.76 (m, 1H)；MS (ES+): 501.2, 503.2 (M, M+2), 523.2, 525.2 (M+Na)。

流程 351



製備 5-胺基-1-(2-(((反)-3-胺基環丁基)(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**351b**)

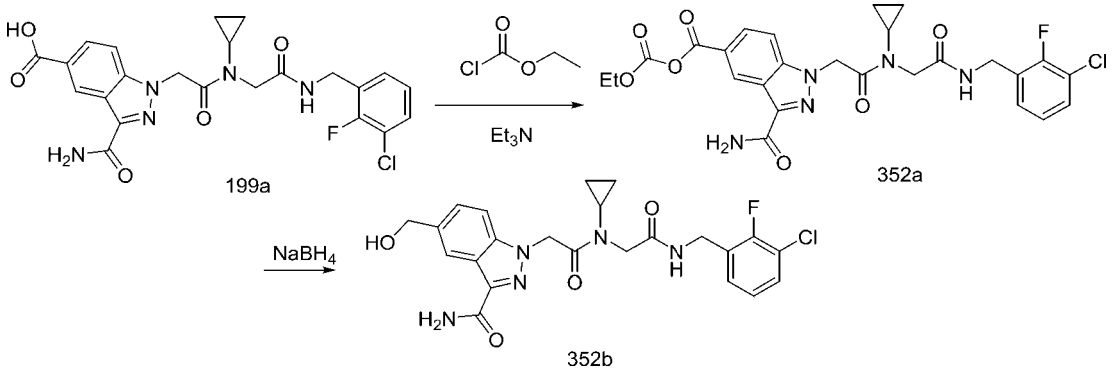
步驟 1：製備((反)-3-(2-(5-胺基-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)乙醯胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**351a**)

【0893】 根據流程 328 之步驟 6 中所報導之程式自((反)-3-(2-(3-胺甲醯基-5-硝基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)乙醯胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**347a**) (0.4 g，0.63 mmol)製備化合物 **351a**。此在處理及藉由急驟層析[矽膠 12 g，含 DMA80 之 DCM 0 至 30%作為洗提劑]純化後得到呈灰白色固體狀之((反)-3-(2-(5-胺基-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)乙醯胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**351a**) (0.25 g，66%產率)；MS (ES+): 602.5 (M+1), MS (ES-): 636.5 (M+Cl)。

步驟 2：製備 5-胺基-1-(2-(((反)-3-胺基環丁基)(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**351b**)

【0894】 根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式自((反)-3-(2-(5-胺基-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)乙醯胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**351a**) (0.08 g，0.133 mmol)使用 TFA (0.205 mL，2.66 mmol)製備化合物**351b**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(4 g)，用含 DMA80 之 DCM 0 至 50%作為洗提劑洗提]純化後得到呈白色固體狀之 5-胺基-1-(2-(((反)-3-胺基環丁基)(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**351b**) (0.053 g，79%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 及 8.51 (2t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.10 及 8.01 (2s, 2H), 7.64 - 6.88 (m, 9H), 5.43 及 5.30 (2s, 2H), 5.14 - 4.91 (m, 1H), 4.46 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.74 - 3.15 (m, 2H), 2.68 - 2.58 及 2.46 - 2.30 (2m, 2H), 2.23 - 2.09 (m, 2H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ -121.25, -121.59；MS (ES+) 502.4 (M+1)。

流程 352



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(羥甲基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**352b**)

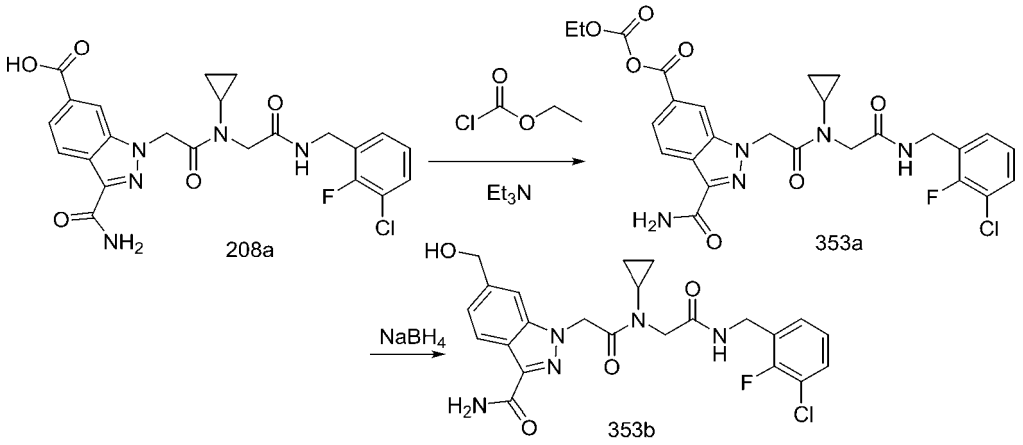
步驟 1 製備 3-胺甲醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(乙基碳酸)酐(**352a**)

【0895】 在 0℃下向 3-胺甲醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(**199a**) (100 mg，0.199 mmol)於 DCM (2 mL)中之懸浮液中添加三乙胺(0.083 mL，0.598 mmol)，繼而添加氯甲酸乙酯(0.029 mL，0.299 mmol)。在 0℃下攪拌反應混合物且用二氯甲烷(100 mL)稀釋。用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌反應混合物，乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈灰白色固體狀之 3-胺甲醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(乙基碳酸)酐(**352a**) (108 mg)，其按原樣用於下一步驟。

步驟 2 製備 1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(羥甲基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**352b**)

【0896】 向 3-胺甲醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(乙基碳酸)酐(**352a**) (上述粗產物，93 mg，0.162 mmol)於甲醇(4 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(12.51 mg，0.324 mmol)且在室溫下攪拌 0.5 小時。用乙酸乙酯(80 mL)稀釋反應混合物，用乙酸中和，用水(40 mL)、鹽水(40 mL)洗滌，乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析[矽膠，用含己烷/10%甲醇之乙酸乙酯(1:0 至 0:1)洗提]純化粗產物，得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(羥甲基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**352b**) (17 mg，20%，對於兩個步驟)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 7.12 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 5.27 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.33 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.16 - 2.94 (m, 1H), 1.10 - 0.79 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.60；MS (ES+): 510.4 及 512.4 (M+Na); MS (ES-): 486.4 (M-1)。

流程 353



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-(羥甲基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**353b**)

步驟 1 製備 3-胺甲醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-6-甲酸(乙基碳酸)酐(**353a**)

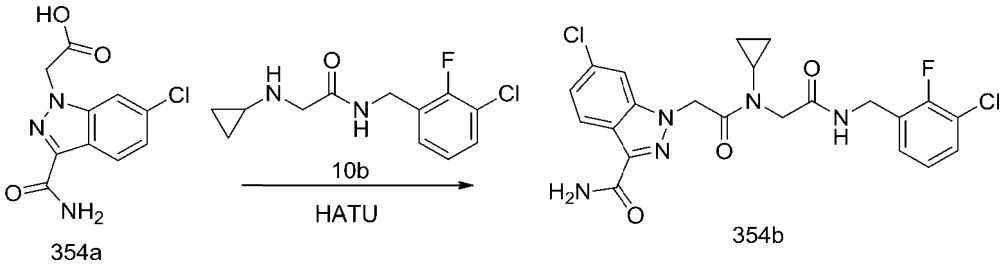
【0897】 3-胺甲醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-6-甲酸(**208a**) (100 mg，0.199 mmol)與氯甲酸乙酯(0.029 mL，0.299 mmol)根據流程 352 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理後得到呈白色固體狀之 3-胺甲醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-6-甲酸(乙基碳酸)酐(**353a**) (107 mg)，其按原樣用於下一步驟；MS (ES+): 510.4 及 596.4 (M+Na)。

步驟 2 製備 1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-(羥甲基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**353b**)

【0898】 3-胺甲醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-6-甲酸(乙基碳酸)酐(**353a**) (97 mg，0.169 mmol，粗物質)與硼氫化鈉(13.05 mg，0.338 mmol)根據流程 352 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用二氯甲烷/甲醇(1:0 至 19:1)]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-(羥甲基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**353b**) (28 mg，32%，對於兩個步驟)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 7.12 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 5.36 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.6 Hz,

2H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.12 - 2.98 (m, 1H), 1.04 - 0.87 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.60；MS (ES$^+$): 510.4 及 512.4 (M+Na); MS (ES-): 522.5 (M+Cl)。

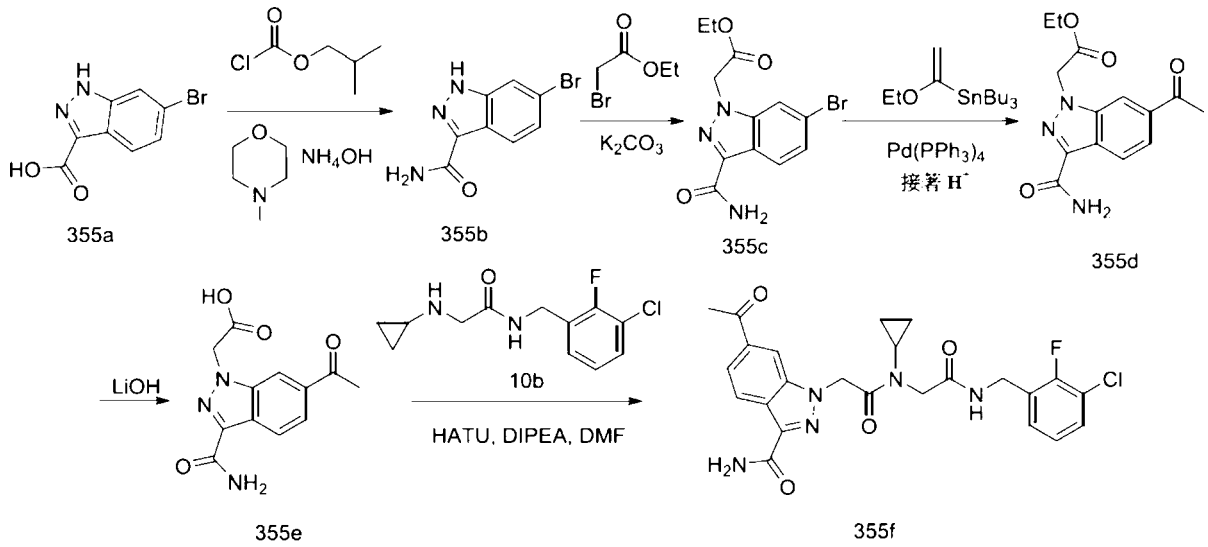
流程 354



製備 6-氯-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)-胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**354b**)

【0899】 2-(3-胺甲醯基-6-氯-1H-吲唑-1-基)乙酸(300 mg，1.183 mmol，根據 Altmann, Eva 等人在 PCT 國際申請案 2014002058 (2014 年 1 月 3 日)中所報導之程式製備)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**10b**) (455 mg，1.774 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用含己烷/10%甲醇之乙酸乙酯(1:0 至 1:1)]純化後得到呈淺棕色固體狀之 6-氯-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)-(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(108 mg，19%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.7, 0.7 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 1.8, 0.7 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.28 (dd, *J* = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.17 - 2.94 (m, 1H), 1.05 - 0.84 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.62；MS (ES+): 514.4 及 516.4 (M+Na); MS (ES-): 490.4 (M-1)。

流程 355



製備 6-乙醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)-胺基)-2-側氧基-乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**355f**)

步驟 1：製備 6-溴-1H-吲唑-3-甲醯胺(**355b**)

【0900】 在-15℃下向 6-溴-1H-吲唑-3-甲酸(**355a**) (2 g，8.30 mmol)於 THF (40 mL)中之溶液中添加氯甲酸異丁酯(1.77 mL，13.28 mmol)及 4-甲基嗎啉(1.47 mL，13.28 mmol)且在-15℃下攪拌 2 小時。在-15℃下用濃氫氧化銨(5.61 mL，83 mmol)處理反應混合物，在-15℃下攪拌 1 小時且使其升溫至室溫隔夜。用乙酸乙酯(200 mL)及水(100 mL)稀釋反應混合物。藉由過濾收集所獲得之固體，在真空中乾燥，得到呈淺黃色固體狀之 6-溴-1H-吲唑-3-甲醯胺(**355b**) (1.148 g，58%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.52 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H)。

步驟 2：製備 2-(6-溴-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**355c**)

【0901】 6-溴-1H-吲唑-3-甲醯胺(**355b**) (1.1 g，4.58 mmol)與溴乙酸乙酯(0.73 mL，6.42 mmol)根據流程 43 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理後得到呈灰白色固體狀之 2-(6-溴-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**355c**) (1.403 g，94%產率)，其按原樣用於下一步驟；MS (ES+): 348.2, 350.2 (M+Na)。

步驟 3：製備 2-(6-乙醯基-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**355d**)

【0902】 2-(6-溴-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**355c**) (300 mg，0.92 mmol)與三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(0.4 mL，1.15 mmol)根據流程 206 之步驟 1 及步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用含己烷/10%

甲醇之乙酸乙酯(1:0 至 1:1)]純化後得到呈白色固體狀且呈淺黃色固體狀之 2-(6-乙醯基-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**355d**) (126 mg，45%，對於兩個步驟)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 - 8.51 (m, 1H), 8.27 (dd, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H)；MS (ES+): 312.4 (M+Na)。

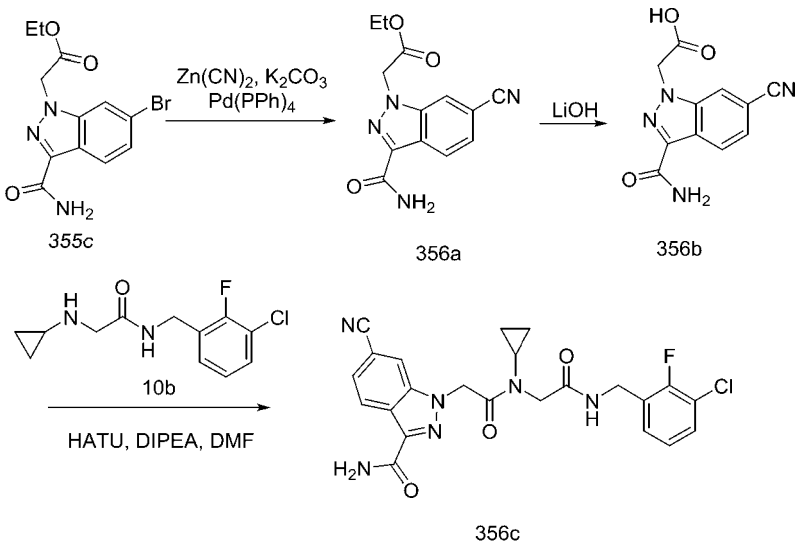
步驟 4：製備 2-(6-乙醯基-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**355e**)

【0903】 2-(6-乙醯基-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**355d**) (109 mg，0.38 mmol)與水合氫氧化鋰(97.0 mg，2.26 mmol)根據流程 129 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及純化後得到呈黃色固體狀之 2-(6-乙醯基-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**355e**) (75 mg，76%) (75 mg，76%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.36 (s, 1H), 8.51 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.89 - 7.76 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 2.68 (s, 3H)；MS (ES-): 260.4 (M-1)。

步驟 5：製備 6-乙醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)-(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**355f**)

【0904】 2-(6-乙醯基-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**355e**) (45 mg，0.172 mmol)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**10b**) (66 mg，0.26 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用二氯甲烷/甲醇(1:0 至 19:1)]純化後得到呈淺棕色固體狀之 6-乙醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)-(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**355f**) (28 mg，33%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.35 - 8.33 (m, 1H), 8.26 (dd, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 8.6, 1.3 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 7.05 (td, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.16 - 3.01 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.05 - 0.88 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.63；MS (ES+): 522.4 (M+Na); MS (ES-): 498.6 (M-1), 534.4 及 536.5 (M+Cl)。

流程 356



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-氰基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**356c**)

步驟 1：製備 2-(3-胺甲醯基-6-氰基-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**356a**)

【0905】 根據流程 301 之步驟 3 中所報導之程式自含 2-(6-溴-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**355c**) (300 mg，0.92 mmol)之 1,4-二噁烷(10.0 mL)使用氰化鋅(1.08 g，9.2 mmol)、K_2CO_3 (321 mg，2.3 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0) (425 mg，0.368 mmol)製備化合物 **356a**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用含己烷/10%甲醇之乙酸乙酯(1:0 至 0:1)洗提]純化後得到呈白色固體狀之 2-(3-胺甲醯基-6-氰基-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**356a**) (23 mg)，其按原樣用於下一步驟。MS (ES-): 271.4 (M-1)。

步驟 2：製備 2-(3-胺甲醯基-6-氰基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**356b**)

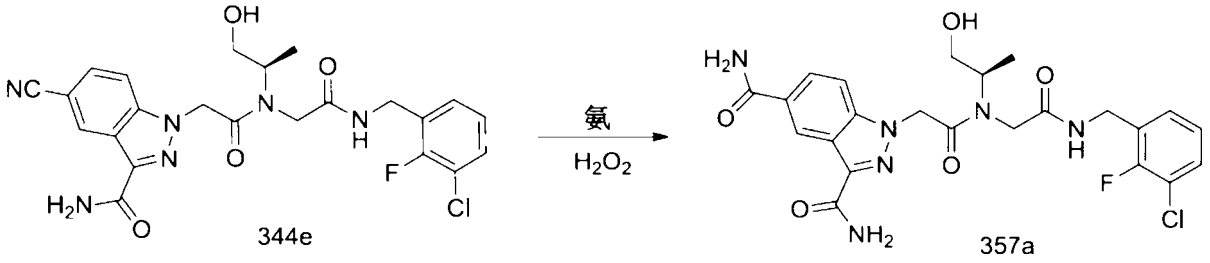
【0906】 2-(3-胺甲醯基-6-氰基-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**356a**) (20 mg，0.073 mmol)與水合氫氧化鋰(19 mg，0.44 mmol)根據流程 129 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈白色固體狀之 2-(3-胺甲醯基-6-氰基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**356b**) (10 mg，5%，對於 3 個步驟)；MS (ES-): 243.4 (M-1)。

步驟 3：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-氰基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**356c**)

【0907】 2-(3-胺甲醯基-6-氰基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**356b**) (10 mg，0.041 mmol)與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**10b**) (16 mg，0.06 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用

二氯甲烷/甲醇(1:0 至 19:1)]純化後得到呈淺黃色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-氰基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**356c**) (6 mg，30%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.43 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 8.36 - 8.30 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.07 (s, 1H), 1.08 - 0.83 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.59；MS (ES+): 505.4 及 507.5 (M+Na)。

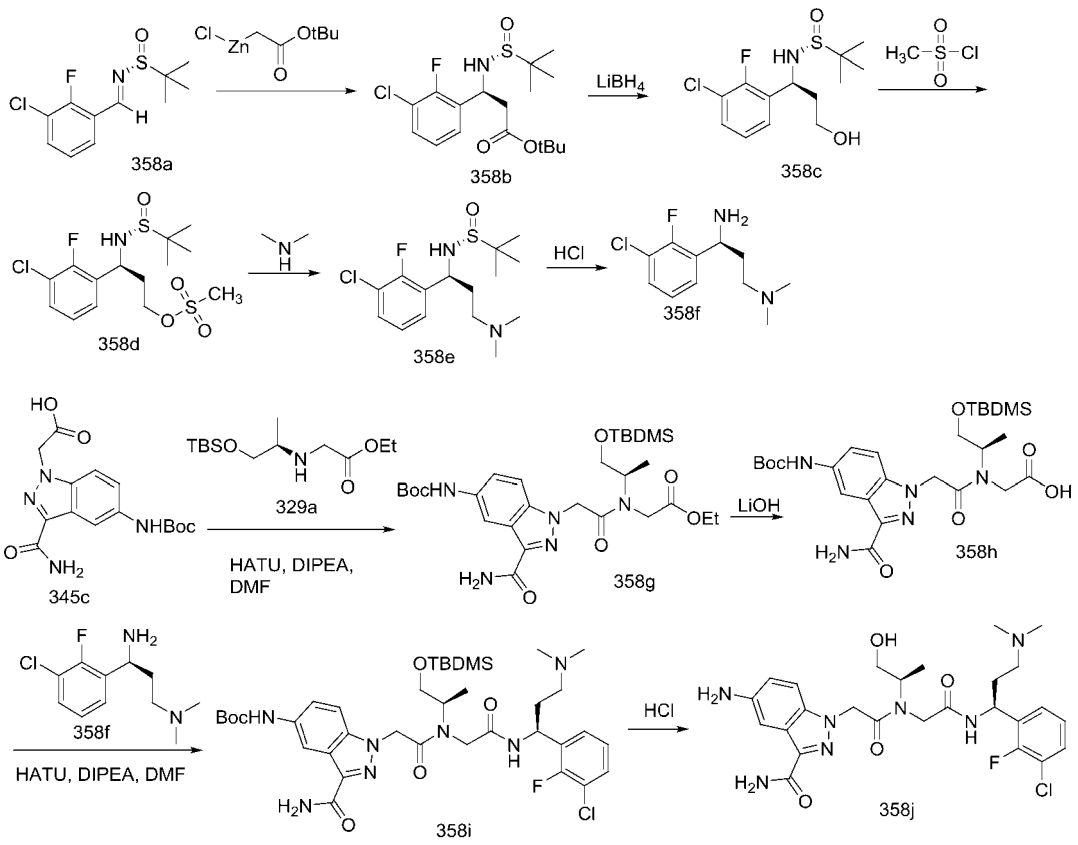
流程 357



製備(R)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3,5-二甲醯胺(**357a**)

【0908】 (R)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-氰基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**344e**) (17 mg，0.034 mmol)與過氧化氫(0.012 mL，0.136 mmol)根據流程 65 中所報導之程式反應，在處理及藉由在矽膠上用二氯甲烷/甲醇(1:0 至 4:1)進行急驟管柱層析純化後得到(R)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3,5-二甲醯胺(**357a**) (5 mg，28%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 兩種旋轉異構體之混合物) δ 8.97 - 8.53 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.90 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 - 6.94 (m, 6H), 5.80 - 5.41 (m, 3H), 4.90 - 3.60 (m, 5H), 3.60 - 3.10 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.5 Hz)及 0.96 (d, J = 6.7 Hz) (2d, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.27, -121.64；MS (ES+): 541.4 及 543.4 (M+Na)。

流程 358



製備 5-胺基-1-(2-((2-(((S)-1-(3-氯-2-氟苯基)-3-(二甲基胺基)丙基)胺基)-2-側氧基乙基)((R)-1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**358j**)

步驟 1：製備(S)-3-(3-氯-2-氟苯基)-3-((R)-1,1-二甲基乙基-亞磺醯胺基)丙酸第三丁酯(**358b**)

【0909】 向用冰/水冷卻之(R,E)-N-(3-氯-2-氟苯亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**358a**) (500 mg，1.91 mmol；根據 Lam, Patrick Y. S.等人在 PCT 國際申請案 2013022814 (2013 年 2 月 14 日)中所報導之程式製備)於 THF (12 mL)中之溶液中逐滴添加氯化(2-第三丁氧基-2-側氧基乙基)鋅(II) (9.93 mL，4.97 mmol)且在約 0℃下攪拌 2 小時。使反應混合物經 2 小時之時段升溫至室溫，用飽和 NH_4Cl (50 mL)、水(50 mL)淬滅且用乙酸乙酯(120 mL)萃取。分離有機層，用鹽水(60 mL)洗滌，乾燥，過濾且濃縮，得到呈淺黃色油狀之(S)-3-(3-氯-2-氟苯基)-3-((R)-1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)丙酸第三丁酯(**358b**) (775 mg)，其按原樣用於下一步驟。MS (ES+): 400.4 及 402.4 (M+Na)。

步驟 2：製備(R)-N-((S)-1-(3-氯-2-氟苯基)-3-羥丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**358c**)

【0910】 向(S)-3-(3-氯-2-氟苯基)-3-((R)-1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)丙酸

第三丁酯(**358b**) (600 mg，1.59 mmol)於 THF (9 mL)中之溶液中添加硼氫化鋰(1.588 mL，3.18 mmol，2 M，於 THF 中)、MeOH (0.4 mL)且在室溫下攪拌 28.5 小時。用飽和 NH_4Cl (20 mL)、水(50 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(120 mL)萃取。用鹽水(60 mL)洗滌有機層，乾燥，過濾，在真空中濃縮且藉由急驟管柱層析[矽膠，用二氯甲烷/甲醇(1:0 至 19:1)洗提]純化，得到呈白色固體狀之(R)-N-((S)-1-(3-氯-2-氟苯基)-3-羥丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**358c**) (133 mg，27%，對於 2 個步驟)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.53 - 7.38 (m, 2H), 7.23 (td, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.78 - 4.64 (m, 2H), 3.60 - 3.44 (m, 1H), 3.46 - 3.28 (m, 1H), 2.11 - 1.96 (m, 1H), 1.91 - 1.73 (m, 1H), 1.05 (d, J = 1.4 Hz, 9H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -122.03；MS (ES+): 330.3 (M+Na)。

步驟 3：製備甲烷磺酸(S)-3-(3-氯-2-氟苯基)-3-((R)-1,1-二甲基乙基-亞磺醯胺基)丙酯(**358d**)

【0911】 向冷卻至約-10℃之(R)-N-((S)-1-(3-氯-2-氟苯基)-3-羥丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**358c**) (162 mg，0.526 mmol)及三乙胺(0.147 mL，1.053 mmol)於 CH_2Cl_2 (4 mL)中之溶液中添加甲烷磺醯氯(0.045 mL，0.579 mmol)且在約 0℃下攪拌 1.5 小時。在約 0℃下用二氯甲烷(75 mL)及(40 mL)稀釋反應混合物。分離有機層，乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈無色膠狀之甲烷磺酸(S)-3-(3-氯-2-氟苯基)-3-((R)-1,1-二甲基乙基-亞磺醯胺基)丙酯(**358d**) (214 mg)；MS (ES+): 408.3 及 410.2 (M+Na)。

步驟 4：製備(R)-N-((S)-1-(3-氯-2-氟苯基)-3-(二甲基胺基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**358e**)

【0912】 向甲烷磺酸(S)-3-(3-氯-2-氟苯基)-3-((R)-1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)丙酯(**358d**) (0.095 g，0.246 mmol)於乙醇(5 mL)中之溶液中添加二甲胺(2 M，於 THF 中，2.71 mL，5.41 mmol)且在 80℃下在密封容器中攪拌 2 小時。冷卻反應混合物至室溫且濃縮至乾燥，得到呈黃色膠狀之(R)-N-((S)-1-(3-氯-2-氟苯基)-3-(二甲基胺基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**358e**) (121 mg)；MS (ES+): 357.4 及 359.4 (M+Na)。

步驟 5：製備(S)-1-(3-氯-2-氟苯基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺(**358f**)

【0913】 向(R)-N-((S)-1-(3-氯-2-氟苯基)-3-(二甲基胺基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**358e**) (0.076 g，0.228 mmol)於 MeOH (4 mL)中之溶液中添加氯化氫(0.114 mL，0.456 mmol，4 N，於 1,4-二噁烷中)且在室溫下攪拌 5 小時。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色膠狀之(S)-1-(3-氯-2-氟苯基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺(**358f**) (105 mg)；MS (ES+): 231.4 及 233.3 (M+Na)。

步驟 6：製備(R)-2-(2-(5-(第三丁氧基羰基胺基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)乙醯胺基)乙酸乙酯(**358g**)

【0914】 2-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**345c**) (200 mg，0.598 mmol)與(R)-2-(1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基胺基)乙酸乙酯(**329a**) (198 mg，0.718 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用二氯甲烷/甲醇(1:0 至 19:1)]純化後得到呈灰白色固體狀之(R)-2-(2-(5-(第三丁氧基羰基胺基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)乙醯胺基)乙酸乙酯(**358g**) (140 mg，40%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (s, 1H), 8.38 及 8.36 (2s, 1H), 7.98 - 7.23 (m, 4H), 5.78 - 5.19 (m, 2H), 4.48 - 3.55 (m, 7H), 1.49 (s, 9H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz) 及 1.12 (t, J = 7.1 Hz) (2t, 3H), 1.17 (d, J = 6.7 Hz)及 1.04 (d, J = 6.9 Hz) (2d, 3H), 0.90 及 0.86 (2s, 9H), 0.11 - 0.00 (m, 6H)；MS (ES+): 614.6 (M+Na)。

步驟 7：製備(R)-2-(2-(5-(第三丁氧基羰基胺基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)乙醯胺基)乙酸(**358h**)

【0915】 (R)-2-(2-(5-(第三丁氧基羰基胺基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)乙醯胺基)乙酸乙酯(**358g**) (1.36 g，2.298 mmol)與水合氫氧化鋰(0.59 g，13.79 mmol)根據流程 129 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及純化後得到呈棕色固體狀之(R)-2-(2-(5-(第三丁氧基羰基胺基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)乙醯胺基)乙酸(**358h**) (350 mg，27%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.69 - 7.23 (m, 4H), 5.76 - 5.12 (m, 2H), 4.54 - 3.51 (m, 5H), 1.49 (s, 9H), 1.28 - 1.01 (m, 3H), 0.91 及 0.86 (2s, 9H), 0.10 - 0.01 (m, 6H)；MS (ES-): 562.7 (M-1)。

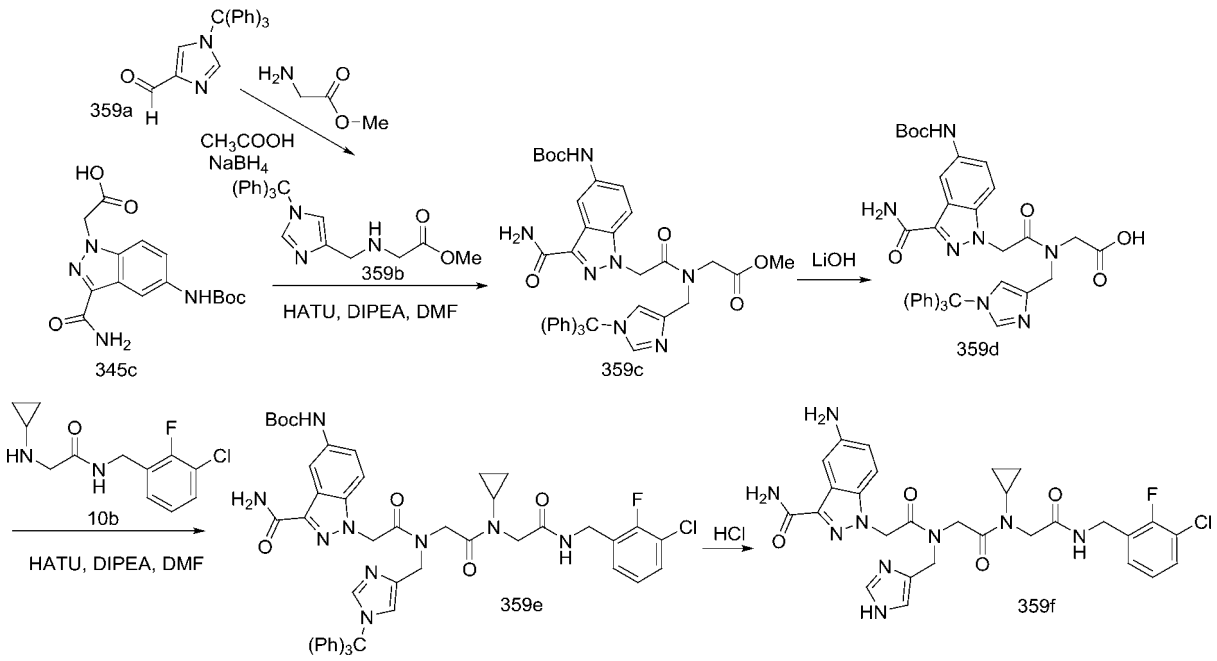
步驟 8：製備 1-(2-(((S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)(2-((S)-1-(3-氯-2-氟苯基)-3-(二甲基胺基)丙基胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-5-基胺基甲酸第三丁酯(**358i**)

【0916】 (S)-2-(2-(5-(第三丁氧基羰基胺基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)乙醯胺基)乙酸(**358h**) (20 mg，0.035 mmol)與(S)-1-(3-氯-2-氟苯基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺(**358f**) (24.56 mg，0.106 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用二氯甲烷/甲醇(1:0 至 9:1)洗提]純化後得到呈淺黃色膠狀之 1-(2-(((S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)(2-((S)-1-(3-氯-2-氟苯基)-3-(二甲基胺基)丙基胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-5-基胺基甲酸第三丁酯(**358i**) (10 mg，36%，對於 4 個步驟)；MS (ES+): 776.7 及 778.8 (M+Na)。

步驟 9：製備 5-胺基-1-(2-((2-(((S)-1-(3-氯-2-氟苯基)-3-(二甲基胺基)丙基)胺基)-2-側氧基乙基)((R)-1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**358j**)

【0917】 含 1-(2-(((S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)(2-((S)-1-(3-氯-2-氟苯基)-3-(二甲基胺基)丙基胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-5-基胺基甲酸第三丁酯((**358i**)) (10 mg，0.013 mmol)之甲醇(4 mL)與濃 HCl (0.032 mL，0.386 mmol)在室溫下反應 15.5 小時，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用氯仿/CMA80 (1:0 至 0:1)洗提]純化後得到呈白色固體狀之 5-胺基-1-(2-((2-((S)-1-(3-氯-2-氟苯基)-3-(二甲基胺基)丙基胺基)-2-側氧基乙基)((S)-1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**358j**) (1.3 mg，18%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 8.91 (d, J = 7.8 Hz)及 8.55 (d, J = 8.0 Hz) (2d, 1H), 7.62 - 6.71 (m, 8H), 5.69 - 3.42 (m, 11H), 2.31 - 1.40 (m, 10H), 1.10 (d, J = 6.5 Hz)及 0.99 (d, J = 6.9 Hz) (2d, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, 甲醇-d_4) δ -122.46, -122.63；MS (ES+): 562.6 (M+1)及 584.6 (M+Na); MS (ES-): 560.6 (M-1)。

流程 359



製備 1-(2-(((1H-咪唑-4-基)甲基)(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-胺基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**359f**)

步驟 1：製備 2-(((1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)胺基)乙酸甲酯(**359b**)

【0918】 根據流程 24 之步驟 1 中所報導之程式自 1-三苯甲基-1H-咪唑-4-甲醛(**359a**) (1 g，2.84 mmol)及 2-胺基乙酸甲酯鹽酸鹽(0.360 g，2.84 mmol)製備化合物 **359b**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用己烷/乙酸乙酯(1:0 至 1:1)、接著用二氯甲烷/甲醇(1:0 至 9:1)洗提]純化後得到呈淺棕色膠狀之 2-(((1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)胺基)乙酸甲酯(**359b**) (84 mg，7%)，其按原樣用於下一步驟；MS (ES+): 434.5 (M+Na)。

步驟 2：製備 2-(2-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-((1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)乙醯胺基)乙酸甲酯(**359c**)

【0919】 根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式自 2-(((1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)胺基)乙酸甲酯(**359b**) (82 mg，0.199 mmol)及 2-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**345c**) (44.4 mg，0.133 mmol)製備化合物 **359c**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用二氯甲烷/甲醇(1:0 至 19:1)洗提]純化後得到呈白色固體狀之 2-(2-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-((1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)乙醯胺基)乙酸甲酯(**359c**) (73 mg，76%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 9.39 (s, 1H),

8.38 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 - 6.75 (m, 20H), 5.86 及 5.39 (2s, 2H), 4.64-3.96 (m, 4H), 3.66 及 3.57 (2s, 3H), 1.50 及 1.49 (s, 9H)；MS (ES+): 728.7 (M+1), 750.7, 751.8 (M+Na)。

步驟 3：製備 2-(2-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-((1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)乙醯胺基)乙酸(**359d**)

【0920】 根據流程 129 之步驟 2 中所報導之程式自 2-(2-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-((1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)乙醯胺基)乙酸甲酯(**359c**) (69 mg，0.095 mmol)及水合氫氧化鋰(24.36 mg，0.569 mmol)製備化合物 **345d**。此在處理後得到呈白色固體狀之 2-(2-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-((1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)乙醯胺基)乙酸(**359d**) (55 mg，81%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 12.70 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.70 - 6.76 (m, 21H), 5.81 及 5.36 (2s, 2H), 4.61 - 3.88 (m, 4H), 1.495 及 1.491 (2s, 9H)；MS (ES+): 736.7 (M+Na)。

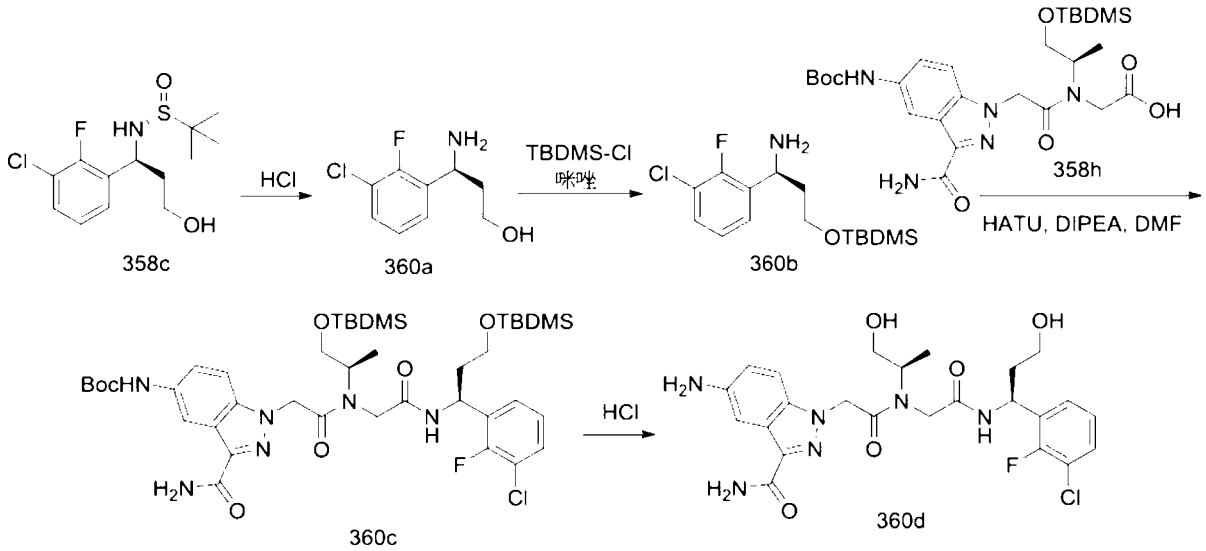
步驟 4：製備(3-胺甲醯基-1-(2-((2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)((1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)胺基甲酸第三丁酯(**359e**)

【0921】 根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式自 2-(2-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-((1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)乙醯胺基)乙酸(**359d**) (45 mg，0.063 mmol)藉由與 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**10b**) (32 mg，0.126 mmol)反應製備化合物 **359e**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用二氯甲烷/甲醇(1:0 至 9:1)洗提]純化後得到(3-胺甲醯基-1-(2-((2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)((1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)胺基甲酸第三丁酯(**359e**) (38 mg，63%)，其按原樣用於下一步驟；MS (ES+): 974.6 及 976.6 (M+Na)。

步驟 5：製備 1-(2-(((1H-咪唑-4-基)甲基)(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-胺基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**359f**)

【0922】 根據流程 292 之步驟 3 中所報導之程式自(3-胺甲醯基-1-(2-((2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)((1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)胺基甲酸第三丁酯(**359e**) (38 mg，0.040 mmol)藉由與濃 HCl (0.1 mL)於甲醇(4 mL)中反應製備化合物 **359f**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用氯仿/CMA80 (1:0 至 0:1)洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-(((1H-咪唑-4-基)甲基)(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-胺基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**359f**) (8 mg，32%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 兩種旋轉異構體之混合物) δ 8.61 及 8.44 (2t, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.54 - 7.40 (m, 2H), 7.34 - 7.05 (m, 6H), 6.83 - 6.75 (m, 1H), 5.74 及 5.27 (2s, 2H), 4.61 及 4.56 (2s, 2H), 4.42 - 4.26 (m, 4H), 4.04 及 3.94 (2s, 2H), 2.97 - 2.67 (m, 1H), 0.93 - 0.57 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.52, -121.61；MS (ES+): 610.5 及 612.5 (M+1)。

流程 360



製備 5-胺基-1-(2-((2-(((S)-1-(3-氯-2-氟苯基)-3-羥丙基)胺基)-2-側氧基乙基)((R)-1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**360d**)

步驟 1：製備(S)-3-胺基-3-(3-氯-2-氟苯基)丙-1-醇(**360a**)

【0923】 含(R)-N-((S)-1-(3-氯-2-氟苯基)-3-羥丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**358c**) (125 mg，0.406 mmol)之 MeOH (5 mL)與氯化氫(0.203 mL，0.812 mmol) (4 N，於 1,4-二噁烷中)在室溫下反應 1 小時，繼而在減壓下蒸發反應混合物，

得到(S)-3-胺基-3-(3-氯-2-氟苯基)丙-1-醇(**360a**)，其按原樣用於下一步驟；MS (ES+): 204.3 及 206.3 (M+1)。

步驟 2：製備(S)-3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-1-(3-氯-2-氟苯基)丙-1-胺(**360b**)

【0924】 含(S)-3-胺基-3-(3-氯-2-氟苯基)丙-1-醇(**360a**) (0.083 g，0.406 mmol)之 DMF (5 mL)與 TBDMS-Cl (0.092 g，0.609 mmol)根據流程 328 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理及純化後得到呈黃色油狀之(S)-3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-1-(3-氯-2-氟苯基)丙-1-胺(**360b**) (133 mg)，其按原樣用於下一步驟；MS (ES+): 318.4 及 320.4 (M+Na)。

步驟 3：製備 1-((S)-11-((S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)-7-(3-氯-2-氟苯基)-2,2,3,3-四甲基-9,12-二側氧基-4-氧雜-8,11-二氮雜-3-矽雜十三烷-13-基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-5-基胺基甲酸第三丁酯(**360c**)

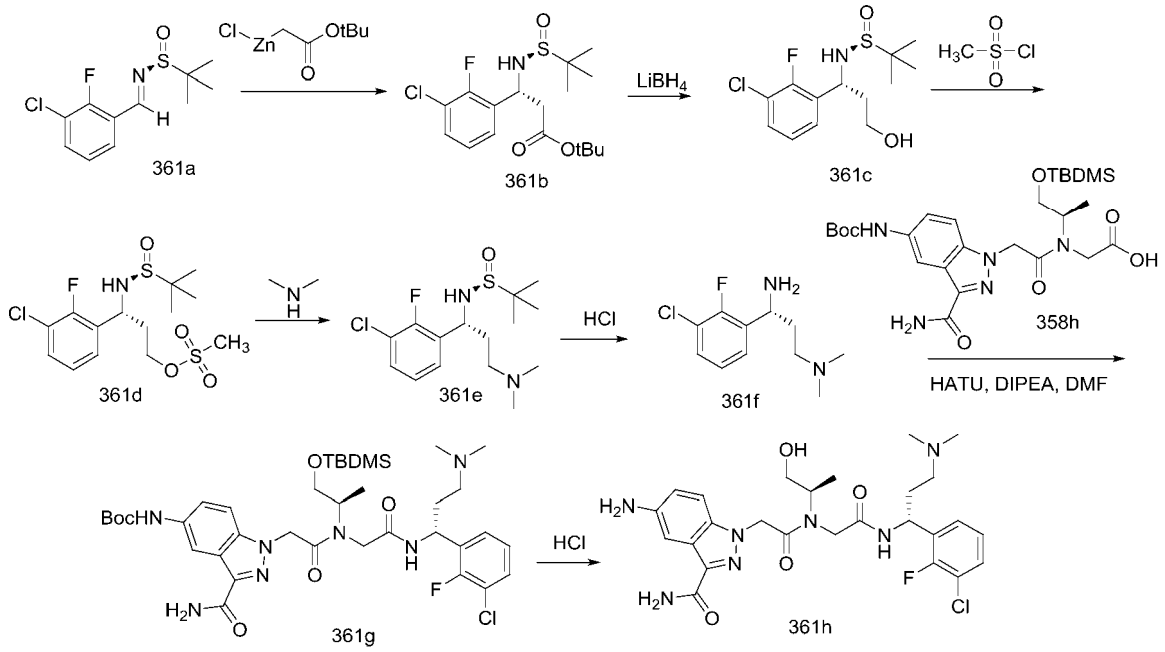
【0925】 (S)-2-(2-(5-(第三丁氧基羰基胺基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)乙醯胺基)乙酸(**358h**) (20 mg，0.035 mmol)與(S)-3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-1-(3-氯-2-氟苯基)丙-1-胺(**360b**) (33.8 mg，0.106 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用二氯甲烷/甲醇(1:0 至 19:1)洗提]純化後得到呈無色膠狀之 1-((S)-11-((S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)-7-(3-氯-2-氟苯基)-2,2,3,3-四甲基-9,12-二側氧基-4-氧雜-8,11-二氮雜-3-矽雜十三烷-13-基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-5-基胺基甲酸第三丁酯(**360c**) (29 mg)；MS (ES+): 885.7 (M+Na)。

步驟 4：製備 5-胺基-1-(2-((2-((S)-1-(3-氯-2-氟苯基)-3-羥丙基胺基)-2-側氧基乙基)((S)-1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**360d**)

【0926】 含 1-((S)-11-((S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)-7-(3-氯-2-氟苯基)-2,2,3,3-四甲基-9,12-二側氧基-4-氧雜-8,11-二氮雜-3-矽雜十三烷-13-基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-5-基胺基甲酸第三丁酯(**360c**) (29 mg，0.034 mmol)之甲醇(4 mL)與濃 HCl (0.028 mL，0.336 mmol)在室溫下反應 19 小時，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用氯仿/CMA80 (1:0 至 0:1)洗提]純化後得到呈白色固體狀之 5-胺基-1-(2-((2-((S)-1-(3-氯-2-氟苯基)-3-羥丙基胺基)-2-側氧基乙基)((S)-1-羥

基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**360d**) (3 mg，6%，對於 4 個步驟)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 8.86 (d)及 8.50 (d, J = 7.6 Hz) (2d, 1H), 7.56 - 6.71 (m, 8H), 5.60 - 3.20 (m, 14H), 2.03 - 1.65 (m, 2H), 1.10 (d, J = 6.3 Hz)及 0.98 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.68, -121.87；MS (ES+): 557.2 (M+Na); MS (ES-): 533.6 (M-1)。

流程 361



製備 5-胺基-1-(2-((2-(((R)-1-(3-氯-2-氟苯基)-3-(二甲基胺基)丙基)胺基)-2-側氧基乙基)((R)-1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**361h**)

步驟 1：製備(S)-3-(3-氯-2-氟苯基)-3-((R)-1,1-二甲基乙基-亞磺醯胺基)丙酸第三丁酯(**361b**)

【0927】 (S,E)-N-(3-氯-2-氟苯亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**361a**) (500 mg，1.91 mmol；根據 Lam, Patrick Y. S.等人在 PCT 國際申請案 2013022814 (2013 年 2 月 14 日)中所報導之程式製備)與氯化(2-第三丁氧基-2-側氧基乙基)鋅(II) (9.93 mL，4.97 mmol)根據流程 358 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理及純化後得到呈無色膠狀且呈無色油狀之(R)-3-(3-氯-2-氟苯基)-3-((S)-1,1-二甲基乙基-亞磺醯胺基)丙酸第三丁酯(**361b**) (675 mg)，其按原樣用於下一步驟。MS (ES-): 412.4 及 414.5 (M+Cl)。

步驟 2：製備甲烷磺酸(R)-3-(3-氯-2-氟苯基)-3-((S)-1,1-二甲基乙基-亞磺醯胺基)丙酯(**361c**)

【0928】 (S)-N-((R)-1-(3-氯-2-氟苯基)-3-羥丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(360 mg，1.17 mmol) (粗物質)與甲烷磺醯氯(0.100 mL，1.287 mmol)根據流程 358 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及純化後得到呈無色膠狀之甲烷磺酸(R)-3-(3-氯-2-氟苯基)-3-((S)-1,1-二甲基乙基-亞磺醯胺基)丙酯(**361c**) (421 mg，按原樣用於下一步驟)。MS (ES^+): 386.4 及 388.4 (M+1)。

步驟 3：製備甲烷磺酸(R)-3-(3-氯-2-氟苯基)-3-((S)-1,1-二甲基乙基-亞磺醯胺基)丙酯(**361d**)

【0929】 (S)-N-((R)-1-(3-氯-2-氟苯基)-3-羥丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(360 mg，1.17 mmol，粗物質)與甲烷磺醯氯(0.10 mL，1.287 mmol)根據流程 358 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及純化後得到呈無色膠狀之甲烷磺酸(R)-3-(3-氯-2-氟苯基)-3-((S)-1,1-二甲基乙基-亞磺醯胺基)丙酯(**361d**) (421 mg)，其按原樣用於下一步驟；MS (ES+): 386.4 及 388.4 (M+1)。

步驟 4：製備(S)-N-((R)-1-(3-氯-2-氟苯基)-3-(二甲基胺基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**361e**)

【0930】 甲烷磺酸(R)-3-(3-氯-2-氟苯基)-3-((S)-1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)丙酯(120 mg，0.311 mmol) (**361d**)與二甲胺(2 M，於 THF 中，3.42 mL，6.84 mmol)根據流程 358 之步驟 4 中所報導之程式反應，在處理及純化後得到呈黃色膠狀之(S)-N-((R)-1-(3-氯-2-氟苯基)-3-(二甲基胺基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**361e**) (131 mg)，其未經進一步純化即按原樣用於下一步驟；MS (ES+): 335.4 及 337.4 (M+1)。

步驟 5：製備(R)-1-(3-氯-2-氟苯基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺(**361f**)

【0931】 (S)-N-((R)-1-(3-氯-2-氟苯基)-3-(二甲基胺基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**361e**) (0.104 g，0.311 mmol)與氯化氫(0.156 mL，0.622 mmol，4 N，於 1,4-二噁烷中)根據流程 358 之步驟 5 中所報導之程式反應，在處理及純化後得到(R)-1-(3-氯-2-氟苯基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺(**361e**)，其按原樣用於下一步驟；MS (ES+): 231.4 及 333.3 (M+1)。

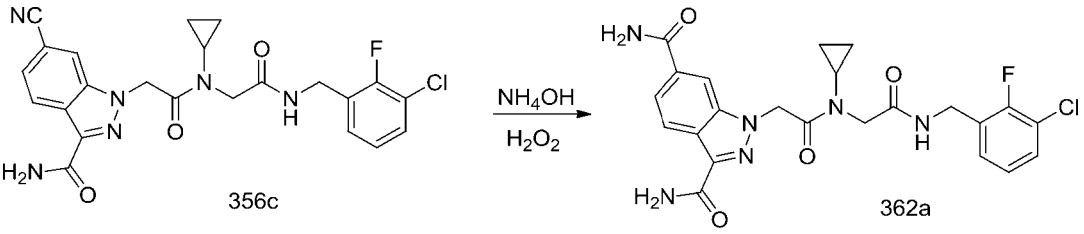
步驟 6：製備 1-(2-(((R)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)(2-((R)-1-(3-氯-2-氟苯基)-3-(二甲基胺基)丙基胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-5-基胺基甲酸第三丁酯(**361g**)

【0932】 (R)-2-(2-(5-(第三丁氧基羰基胺基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)乙醯胺基)乙酸(**358h**) (58.4 mg，0.104 mmol)與(R)-1-(3-氯-2-氟苯基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺(**361f**) (71.8 mg，0.311 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用二氯甲烷/甲醇(1:0 至 9:1)]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-(((R)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)(2-((R)-1-(3-氯-2-氟苯基)-3-(二甲基胺基)丙基胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-5-基胺基甲酸第三丁酯(**361g**) (11 mg，14%，對於 6 個步驟)；MS (ES+): 776.6 及 778.6 (M+1)。

步驟 7：製備 5-胺基-1-(2-((2-(((R)-1-(3-氯-2-氟苯基)-3-(二甲基胺基)丙基)胺基)-2-側氧基乙基)((R)-1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**361h**)

【0933】 1-(2-(((S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)(2-((R)-1-(3-氯-2-氟苯基)-3-(二甲基胺基)丙基胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-5-基胺基甲酸第三丁酯(**361g**) (11 mg，0.014 mmol)與濃 HCl (0.071 mL，0.850 mmol)根據流程 358 之步驟 9 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用氯仿/CMA80 (1:0 至 0:1)]純化後得到呈白色固體狀之 5-胺基-1-(2-((2-((R)-1-(3-氯-2-氟苯基)-3-(二甲基胺基)丙基胺基)-2-側氧基乙基)((R)-1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**361h**) (5 mg，63%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 8.99 及 8.59 (2d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61 - 6.67 (m, 8H), 5.61 - 3.40 (m, 11H), 2.48 - 1.76 (m, 10H), 1.11 (d, J = 6.5 Hz)及 0.85 (d, J = 6.9 Hz) (2d, 3H)；MS (ES+): 562.6 及 564.7 (M+1)。

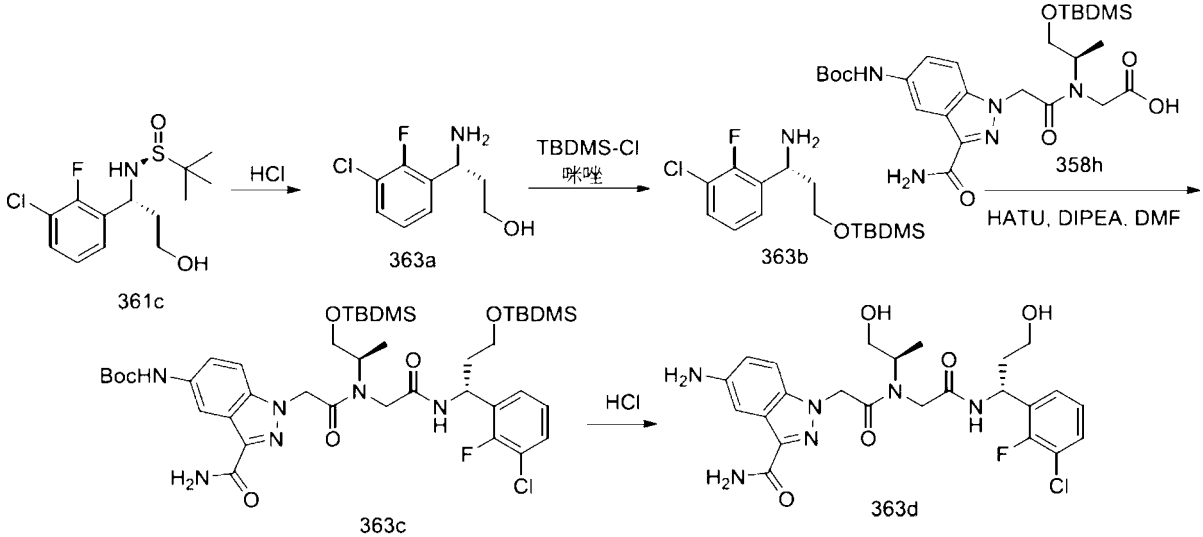
流程 362



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3,6-二甲醯胺(**362a**)

【0934】 向 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-氰基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**356c**) (37 mg，0.077 mmol)於乙醇(4 mL)中之溶液中添加濃 NH_4OH (1.5 mL)、過氧化氫(0.027 mL，0.306 mmol)且在室溫下攪拌 15 小時。濃縮反應混合物至乾燥。藉由急驟管柱層析[矽膠，用二氯甲烷/甲醇(1:0 至 9:1)洗提]純化粗產物，得到 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3,6-二甲醯胺(**362a**) (34 mg，89%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.28 - 8.13 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.85 - 7.71 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.32 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.14 - 2.99 (m, 1H), 1.08 - 0.85 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.55；MS (ES+): 523.4 及 525.4 (M+Na)。

流程 363



製備 5-胺基-1-(2-((2-(((R)-1-(3-氯-2-氟苯基)-3-羥丙基)胺基)-2-側氧基乙基)((R)-1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**363d**)

步驟 1：製備(R)-3-胺基-3-(3-氯-2-氟苯基)丙-1-醇(**363a**)

【0935】 (S)-N-((R)-1-(3-氯-2-氟苯基)-3-羥丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**361c**) (150 mg，0.487 mmol)與氯化氫(0.244 mL，0.975 mmol) (4 N，於 1,4-二噁烷中)根據流程 360 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理後得到(R)-3-胺基-3-(3-氯-2-氟苯基)丙-1-醇(**363a**)，其未經進一步純化即按原樣用於下一步驟；MS (ES+): 204.3 (M+1)。

步驟 2：製備(R)-3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-1-(3-氯-2-氟苯基)丙-1-胺(**363b**)

【0936】 含(R)-3-胺基-3-(3-氯-2-氟苯基)丙-1-醇(**363a**) (0.099 g，0.487 mmol)之 DMF (6 mL)與 TBDMS-Cl (0.11 g，0.731 mmol)根據流程 360 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈黃色油狀之(R)-3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-1-(3-氯-2-氟苯基)丙-1-胺(**363b**) (139 mg)，其按原樣用於下一步驟。

步驟 3：製備 1-((R)-11-((R)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)-7-(3-氯-2-氟苯基)-2,2,3,3-四甲基-9,12-二側氧基-4-氧雜-8,11-二氮雜-3-矽雜十三烷-13-基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-5-基胺基甲酸第三丁酯(**363c**)

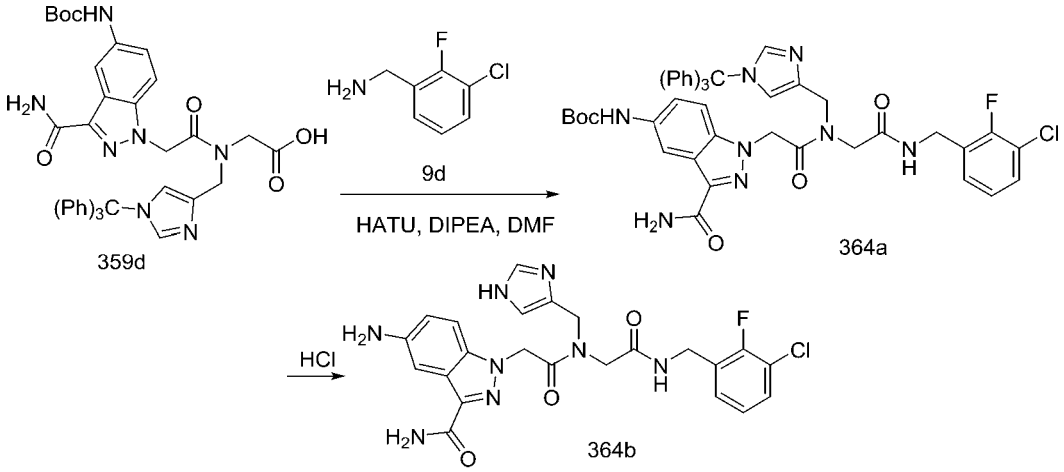
【0937】 (R)-2-(2-(5-(第三丁氧基羰基胺基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)乙醯胺基)乙酸(**358h**) (80 mg，0.142 mmol)與(R)-3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-1-(3-氯-2-氟苯基)丙-1-胺(**363b**) (135 mg，0.425 mmol) (粗物質)根據流程 360 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用二氯甲烷/甲醇(1:0 至 19:1)洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 1-((R)-11-((R)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)-7-(3-氯-2-氟苯基)-2,2,3,3-四甲基-9,12-二側氧基-4-氧雜-8,11-二氮雜-3-矽雜十三烷-13-基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-5-基胺基甲酸第三丁酯(**363c**) (85 mg)；MS (ES+): 885.8 及 887.9 (M+Na)。

步驟 4：製備 5-胺基-1-(2-((2-((R)-1-(3-氯-2-氟苯基)-3-羥丙基胺基)-2-側氧基乙基)((R)-1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**363d**)

【0938】 1-((R)-11-((R)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)-7-(3-氯-2-氟苯基)-2,2,3,3-四甲基-9,12-二側氧基-4-氧雜-8,11-二氮雜-3-矽雜十三烷-13-基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-5-基胺基甲酸第三丁酯(**363c**) (71 mg，0.082 mmol)與濃

HCl (0.206 mL，2.466 mmol)根據流程 360 之步驟 4 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用氯仿/CMA80 (1:0 至 0:1)洗提]純化後得到呈淺棕色固體狀之 5-胺基-1-(2-((2-((R)-1-(3-氯-2-氟苯基)-3-羥丙基胺基)-2-側氧基乙基)((R)-1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**363d**) (13 mg，21%，對於 4 個步驟)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 8.89 (d, J = 7.7 Hz)及 8.52 (d, J = 7.7 Hz) (2d, 1H), 7.62 - 6.68 (m, 8H), 5.66 - 3.10 (m, 14H), 2.03 - 1.68 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz)及 0.83 (d, J = 6.9 Hz) (2d, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.75, -122.15；MS (ES+): 557.4 及 559.6 (M+Na); MS (ES-): 533.5 及 535.6 (M+Cl)。

流程 364



製備 1-(2-(((1H-咪唑-4-基)甲基)(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-胺基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**364b**)

步驟 1：製備(3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)胺基甲酸第三丁酯(**364a**)

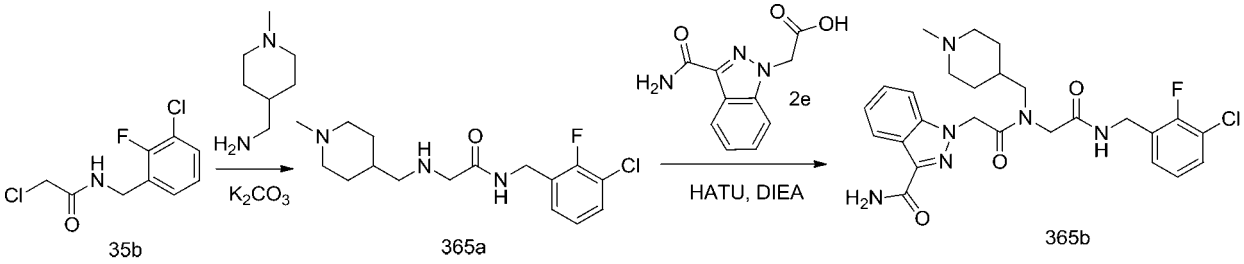
【0939】 根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式自 2-(2-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-((1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)乙醯胺基)乙酸(**359d**) (40 mg，0.056 mmol)藉由與(3-氯-2-氟苯基)甲胺(**9d**) (0.018 mL，0.140 mmol)反應製備化合物 **364a**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用二氯甲烷/甲醇(1:0 至 19:1)洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之(3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)胺基)-2-側氧

基乙基)-1H-吲唑-5-基)胺基甲酸第三丁酯(**364a**) (60 mg)；MS (ES+): 877.7 (M+Na)。

步驟 2：製備 1-(2-(((1H-咪唑-4-基)甲基)(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-胺基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**364b**)

【0940】 根據流程 292 之步驟 3 中所報導之程式自(3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)胺基甲酸第三丁酯(**364a**) (55 mg，0.064 mmol)藉由與濃 HCl (0.214 mL，2.57 mmol)於甲醇(5 mL)中反應製備化合物 **364b**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用氯仿/CMA80 (1:0 至 1:2)洗提]純化後得到呈淺棕色固體狀之 1-(2-(((1H-咪唑-4-基)甲基)(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-胺基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**364b**) (15 mg，57%，對於兩個步驟)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 兩種旋轉異構體之混合物) δ 12.11 及 11.97 (2s, 1H), 8.91 及 8.66 (2t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.87 - 6.71 (m, 10H), 5.80 - 4.94 (m, 4H), 4.71 - 3.82 (m, 6H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.41, -121.64；MS (ES+): 513.4 (M+1); MS (ES-): 511.5 (M-1)。

流程 365



製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((1-甲基哌啶-4-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**365b**)

步驟 1：製備 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((1-甲基哌啶-4-基)甲基)胺基)乙醯胺(**365a**)

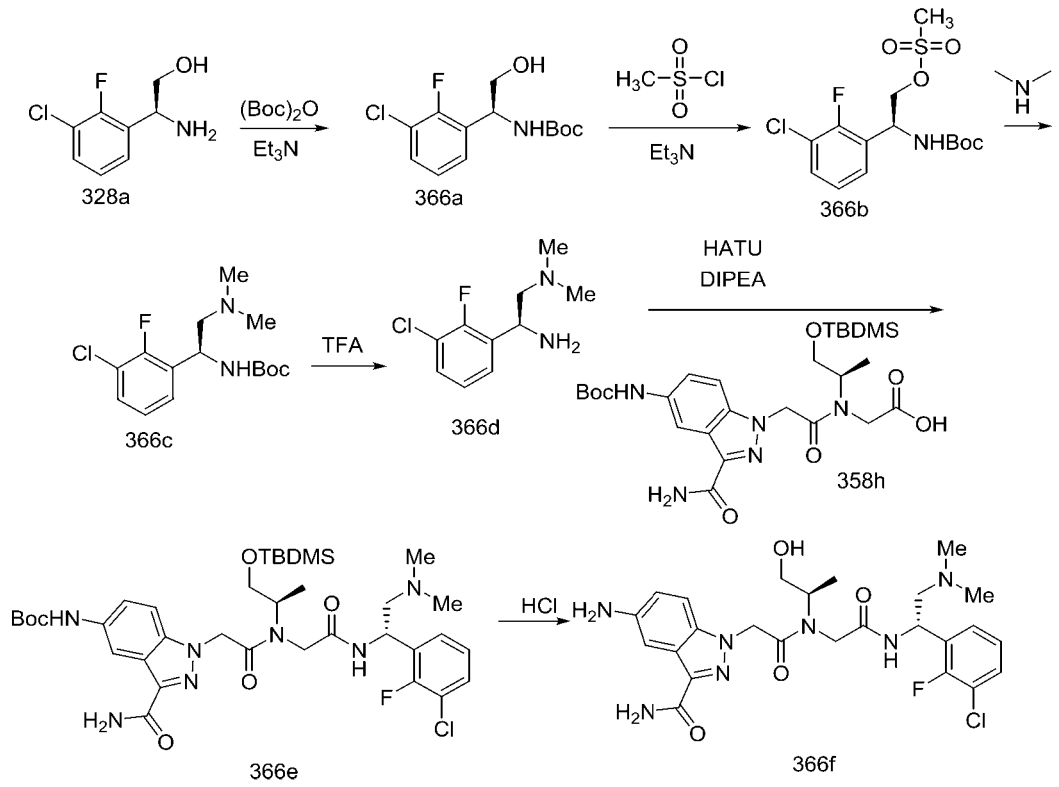
【0941】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (604 mg，2.56 mmol)與(1-甲基哌啶-4-基)甲胺(820 mg，6.4 mmol)根據流程 35 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠 12 g，用含甲醇之 DCM 0-30%洗提]純化後得到呈澄清油狀之 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((1-甲基哌啶-4-基)甲基)胺基)乙醯

胺(**365a**) (535 mg，64%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (t, J = 6.1 Hz, 1H, D_2O 可交換), 7.47 (td, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 7.23 - 7.09 (m, 1H), 4.36 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.21 - 3.04 (m, 3H), 2.77 - 2.60 (m, 2H), 2.31 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.10 (s, 4H), 1.75 (td, J = 11.5, 2.5 Hz, 2H), 1.68 - 1.55 (m, 2H), 1.18 - 0.94 (m, 2H)；MS (ES+): 328.3 (M+1); (ES-): 326.4 (M-1)。

步驟 2：製備 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((1-甲基哌啶-4-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**365b**)

【0942】 N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((1-甲基哌啶-4-基)甲基)胺基)乙醯胺(**365a**) (150 mg，0.46 mmol)與 2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (120 mg，0.55 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠 12 g，用含 CMA80 之 $CHCl_3$ 0 至 60%洗提]純化後得到呈白色固體狀之 1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((1-甲基哌啶-4-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**365b**) (65 mg，27%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.24 (s, 1H, D_2O 可交換), 9.04 (t, J = 5.8 Hz, 1H, D_2O 可交換), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 - 7.34 (m, 5H), 7.30 - 7.06 (m, 2H), 5.62 - 5.38 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.53 - 4.23 (m, 4H), 3.41 (dd, J = 30.9, 10.2 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.81 - 2.63 (m, 4H), 2.05 - 1.88 (m, 1H), 1.80 - 1.63 (m, 2H), 1.48 - 1.28 (m, 1H)；MS (ES+): 529.3 (M+1); (ES-): 563.3 (M+Cl)。

流程 366



製備 5-胺基-1-(2-((2-(((S)-1-(3-氯-2-氟苯基)-2-(二甲基胺基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)((R)-1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**366f**)

步驟 1：製備(S)-1-(3-氯-2-氟苯基)-2-羥乙基胺基甲酸第三丁酯(**366a**)

【0943】 向(S)-2-胺基-2-(3-氯-2-氟苯基)乙醇鹽酸鹽(**328a**) (800 mg，3.54 mmol)於 DCM (30 mL)及 MeOH (15 mL)中之溶液中添加二碳酸二第三丁酯(946 mg，4.25 mmol)、三乙胺(0.986 mL，7.08 mmol)且在室溫下攪拌 20 小時。用二氯甲烷(100 mL)稀釋反應混合物，用水(50 mL)洗滌，乾燥，過濾，在真空中濃縮，得到呈白色固體狀之(S)-1-(3-氯-2-氟苯基)-2-羥乙基胺基甲酸第三丁酯(**366a**) (1.083 g)，其按原樣用於下一步驟。MS (ES+): 312.3 及 314.2 (M+Na)。

步驟 2：製備甲烷磺酸(S)-2-(第三丁氧基羰基胺基)-2-(3-氯-2-氟苯基)乙酯(**366b**)

【0944】 (S)-1-(3-氯-2-氟苯基)-2-羥乙基胺基甲酸第三丁酯(**366a**) (1.026 g，3.54 mmol)與甲烷磺醯氯(0.303 mL，3.89 mmol)根據流程 358 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理後得到呈白色固體狀之甲烷磺酸(S)-2-(第三丁氧基羰基胺基)-2-(3-氯-2-氟苯基)乙酯(**366b**) (1.317 g)，其按原樣用於下一步驟。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.25-5.09 (m, 1H), 4.35 - 4.19 (m, 2H), 3.19 (s,

3H), 1.37 (s, 9H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.15；MS (ES+): 390.2 及 392.2 (M+Na)。

步驟 3：製備(S)-1-(3-氯-2-氟苯基)-2-(二甲基-胺基)乙基胺基甲酸第三丁酯(**366c**)

【0945】 甲烷磺酸(S)-2-(第三丁氧基羰基胺基)-2-(3-氯-2-氟苯基)乙酯(**366b**) (120 mg，0.326 mmol)與二甲胺(2 M，於 THF 中，3.59 mL，7.18 mmol)根據流程 358 之步驟 4 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用己烷/乙酸乙酯(1:0 至 1:1)洗提]純化後得到呈棕色膠狀之(S)-1-(3-氯-2-氟苯基)-2-(二甲基-胺基)乙基胺基甲酸第三丁酯(**366c**) (27 mg，28%，對於 3 個步驟)。MS (ES^+): 317.3 (M+1)。另一副產物(S)-4-(3-氯-2-氟苯基)噁唑啶-2-酮亦自此反應形成，MS (ES^-): 214.2 及 216.1 (M-1)。

步驟 4：製備(S)-1-(3-氯-2-氟苯基)-N2,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺(**366d**)

【0946】 (S)-1-(3-氯-2-氟苯基)-2-(二甲基胺基)乙基胺基甲酸第三丁酯(**366c**) (22 mg，0.069 mmol)與 2,2,2-三氟乙酸(0.375 mL，4.86 mmol)根據流程 2 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到(S)-1-(3-氯-2-氟苯基)-N2,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺(**366d**)，其按原樣用於下一步驟。

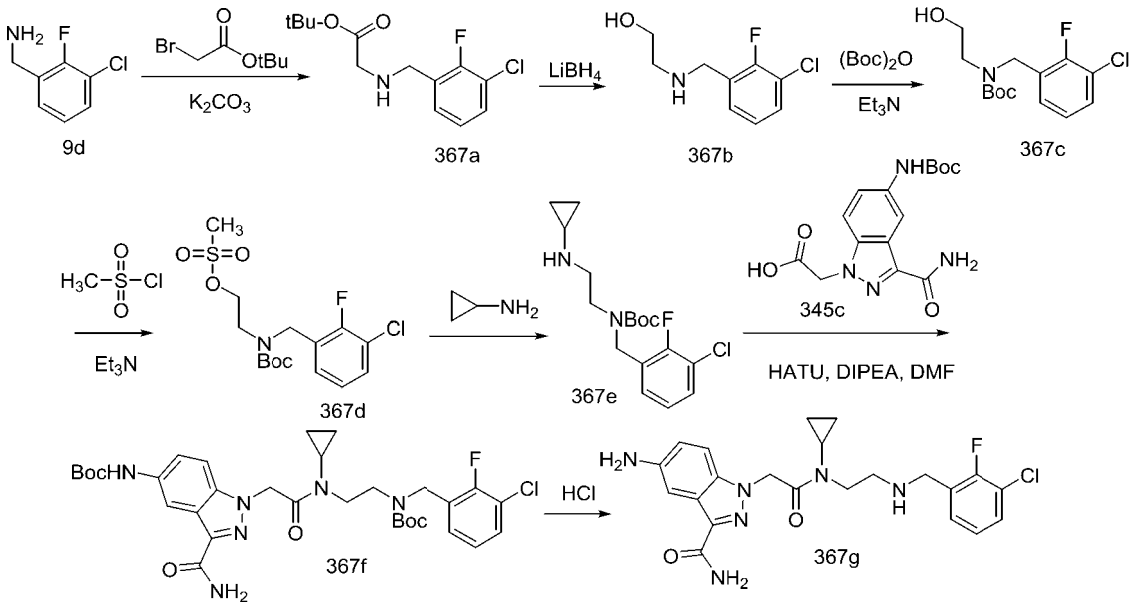
步驟 5：製備 1-(2-(((R)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)(2-((S)-1-(3-氯-2-氟苯基)-2-(二甲基胺基)乙基胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-5-基胺基甲酸第三丁酯(**366e**)

【0947】 (R)-2-(2-(5-(第三丁氧基羰基胺基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)乙醯胺基)乙酸(**358h**) (0.051 g，0.090 mmol)與(S)-1-(3-氯-2-氟苯基)-N2,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺(**366d**) (0.015 g，0.069 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用氯仿/CMA80 (1:0 至 1:1)洗提]純化後得到呈黃色固體狀之 1-(2-(((R)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)(2-((S)-1-(3-氯-2-氟苯基)-2-(二甲基胺基)乙基胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-5-基胺基甲酸第三丁酯(**366e**) (17 mg)；MS (ES+): 762.5 及 764.4 (M+1)。

步驟 6：製備 5-胺基-1-(2-((2-((S)-1-(3-氯-2-氟苯基)-2-(二甲基胺基)乙基胺基)-2-側氧基乙基)((R)-1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**366f**)

【0948】 1-(2-(((R)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)(2-((S)-1-(3-氯-2-氟苯基)-2-(二甲基胺基)乙基胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-5-基胺基甲酸第三丁酯(**366f**) (17 mg，0.022 mmol)與濃 HCl (0.111 mL，1.338 mmol)根據流程 360 之步驟 4 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用氯仿/CMA80 (1:0 至 0:1)洗提]純化後得到呈淺粉色固體狀之 5-胺基-1-(2-((2-((S)-1-(3-氯-2-氟苯基)-2-(二甲基胺基)乙基胺基)-2-側氧基乙基)((R)-1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**366g**) (8 mg，21%，對於 3 個步驟)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 兩種旋轉異構體之混合物) δ 7.71 - 6.74 (m, 8H), 5.63 - 3.40 (m, 11H), 2.80-2.00 (m, 8H), 1.10 (d, J = 6.4 Hz)及 0.86 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -120.003, -120.009；MS (ES+): 548.4 (M+1)及 570.5 (M+Na)。

流程 367



製備 5-胺基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**367g**)

步驟 1：製備 2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)乙酸第三丁酯(**367a**)

【0949】 根據流程 43 之步驟 1 中所報導之程式自(3-氯-2-氟苯基)甲胺(**9d**)

(4.06 g，25.4 mmol)使用 K_2CO_3 (5.68 g，40.7 mmol)及 2-氯乙酸第三丁酯(3 mL，20.35 mmol)製備化合物 **367a**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用己烷/乙酸乙酯(1:0 至 4:1)洗提]純化後得到呈無色油狀之 2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)乙酸第三丁酯(**367a**) (2.78 g，50%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.51 - 7.34 (m, 2H), 7.19 (td, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.20 (s, 2H), 1.40 (s, 9H)；MS (ES+): 274.3 及 276.2 (M+1)。

步驟 2：製備 2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)乙醇(**367b**)

【0950】 根據流程 358 之步驟 2 中所報導之程式自 2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)乙酸第三丁酯(**367a**) (1.608 g，5.87 mmol)及硼氫化鋰(8.81 mL，17.62 mmol，2 M，於 THF 中)製備化合物 **367b**。此在處理後得到呈無色膠狀之 2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)乙醇(**367b**) (1.175 g)，其按原樣用於下一步驟；MS (ES+): 204.2 及 206.2 (M+1)。

步驟 3：製備 3-氯-2-氟苯甲基(2-羥乙基)胺基甲酸第三丁酯(**367c**)

【0951】 向 2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)乙醇(**367b**) (1.1 g，5.40 mmol)於 DCM (40 mL)及 MeOH (20 mL)中之溶液中添加二碳酸二第三丁酯(1.444 g，6.48 mmol)、三乙胺(1.506 mL，10.80 mmol)且在室溫下攪拌 20 小時。用二氯甲烷(120 mL)稀釋反應混合物，用水(60 mL)洗滌，乾燥，過濾，在真空中濃縮且藉由急驟管柱層析[矽膠，用二氯甲烷/甲醇(1:0 至 19:1)洗提]純化，得到呈無色油狀之 3-氯-2-氟苯甲基(2-羥乙基)胺基甲酸第三丁酯(**367c**) (713 mg)，其按原樣用於下一步驟；MS (ES+): 326.3 (M+Na)。

步驟 4：製備甲烷磺酸 2-((第三丁氧基羰基)(3-氯-2-氟苯甲基)胺基)乙酯(**367d**)

【0952】 根據流程 358 之步驟 3 中所報導之程式自 3-氯-2-氟苯甲基(2-羥乙基)胺基甲酸第三丁酯(**367c**) (162 mg，0.526 mmol)、三乙胺(0.147 mL，1.053 mmol)及甲烷磺醯氯(0.045 mL，0.579 mmol)製備化合物 **367d**。此在處理後得到呈無色膠狀之甲烷磺酸 2-((第三丁氧基羰基)(3-氯-2-氟苯甲基)胺基)乙酯(**367d**) (484 mg)，其按原樣用於下一步驟。

步驟 5：製備 3-氯-2-氟苯甲基(2-(環丙基胺基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(**367e**)

【0953】 向甲烷磺酸 2-((第三丁氧基羰基)(3-氯-2-氟苯甲基)胺基)乙酯(**367d**) (270 mg，0.707 mmol)於 DMF (10 mL)中之溶液中添加環丙胺(1.084 mL，15.56 mmol)且在攪拌下在 80℃下在密封管中加熱 2 小時。冷卻反應混合物至室溫，用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，用水(2 × 50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，乾燥，過濾，在真空中濃縮且藉由急驟管柱層析[矽膠，用己烷/乙酸乙酯(1:0 至 1:1)洗提]純化，得到呈無色油狀之受 3-(3-氯-2-氟苯甲基)噁唑啶-2-酮污染之 3-氯-2-氟苯甲基(2-(環丙基胺基)乙基)-胺基甲酸第三丁酯(**367e**) (90 mg，基於 ^{1}H NMR 之莫耳比：1:5，23 重量%之所需產物，3.8%產率，對於 4 個步驟)，其按原樣用於下一步驟。MS (ES+): 343.3 及 345.3 (M+1)。

步驟 6：製備(2-(2-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-環丙基乙醯胺基)乙基)(3-氯-2-氟苯甲基)胺基甲酸第三丁酯(**367f**)

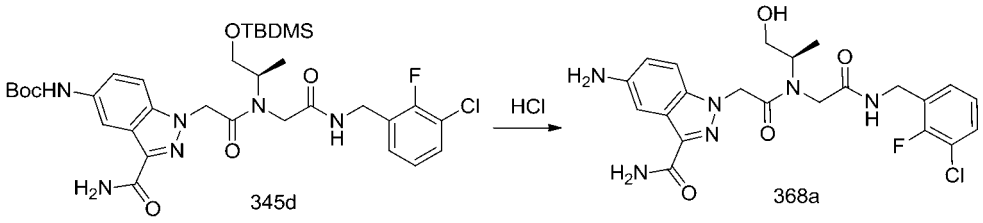
【0954】 2-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**345c**) (35 mg，0.11 mmol)與 3-氯-2-氟苯甲基(2-(環丙基胺基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(**367e**) (19 mg，0.05 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用二氯甲烷/甲醇(1:0 至 19:1)]純化後得到呈無色膠狀之(2-(2-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-環丙基乙醯胺基)乙基)(3-氯-2-氟苯甲基)胺基甲酸第三丁酯(**367f**) (24 mg，66%)；MS (ES+): 681.3 及 683.4 (M+Na)。

步驟 7：製備 5-胺基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**367g**)

【0955】 根據流程 292 之步驟 3 中所報導之程式自(2-(2-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-環丙基乙醯胺基)乙基)(3-氯-2-氟苯甲基)胺基甲酸第三丁酯(**367f**) (24 mg，0.036 mmol)藉由與濃 HCl (0.152 mL，1.82 mmol)於甲醇(4 mL)中反應製備化合物 **367g**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用氯仿/CMA80 (1:0 至 1:1)洗提]純化後得到呈棕色固體狀之 5-胺基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**367g**) (9 mg，54%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 - 7.19 (m, 6H), 7.12 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.66 - 3.53 (m,

2H), 3.12 - 3.03 (m, 1H), 3.03 - 2.87 (m, 2H), 1.06 - 0.89 (m, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, 甲醇-d_4) δ -120.77；MS (ES+): 481.0 (M+Na)。

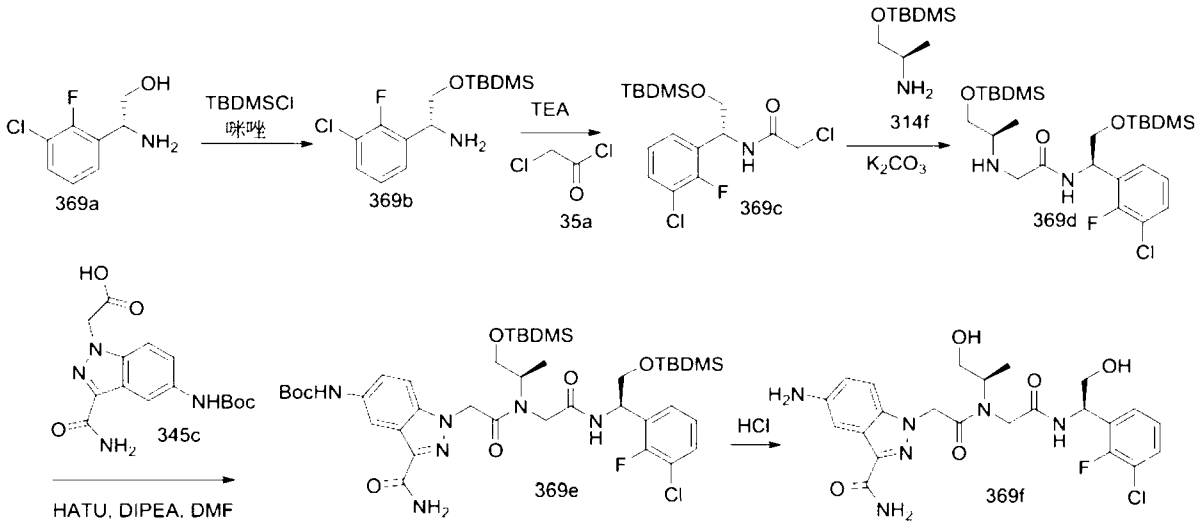
流程 368



製備(R)-5-胺基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**368a**)

【0956】 向(R)-(1-(2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-5-基)胺基甲酸第三丁酯(**345d**) (220 mg，0.312 mmol)於 MeOH (25 mL)中之溶液中添加氯化氫(1.040 mL，12.48 mmol)且在室溫下攪拌 15 小時。濃縮反應混合物至乾燥且藉由急驟管柱層析[矽膠，用氯仿/DMA80 (1:0 至 1:1)洗提]、繼而藉由使用水(0.1% HCl)/乙腈(1:0 至 1:1)之逆相 combiflash 管柱層析純化，得到呈灰白色固體狀之(R)-5-胺基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**368a**) (61 mg，37%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 8.92 (t, J = 5.6 Hz)及 8.60 (t, J = 5.7 Hz) (2t, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 - 6.92 (m, 6H), 5.74 - 5.37 (m, 2H), 4.58 - 3.68 (m, 5H), 3.60-3.10 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz)及 0.96 (d, J = 6.9 Hz) (2d, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.23, -121.64；MS (ES+): 513.3 及 515.3 (M+Na); MS (ES$^-$): 525.2 及 527.3 (M+Cl)；$C_{22}H_{24}ClFN_6O_4$•1.0 HCl•2.5 H_2O 之分析計算值：C, 46.16; H, 5.28; N, 14.68; Cl, 12.39；實驗值：C, 45.98; H, 5.00; N, 14.50; Cl, 12.44。

流程 369



製備 5-胺基-1-(2-((2-((R)-1-(3-氯-2-氟苯基)-2-羥乙基胺基)-2-側氧基乙基)((R)-1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**369f**)

步驟 1：製備(R)-2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-1-(3-氯-2-氟苯基)乙胺(**369b**)

【0957】 (R)-2-胺基-2-(3-氯-2-氟苯基)乙醇(**369a**) (340 mg，1.793 mmol)與 TBDMS-Cl (324 mg，2.152 mmol)根據流程 328 之步驟 1 中所報導之程式反應，在處理後得到呈白色固體狀之(R)-2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-1-(3-氯-2-氟苯基)乙胺(**369b**) (606 mg)，其按原樣用於下一步驟；MS (ES+): 304.2 及 306.3 (M+1)。

步驟 2：製備(R)-N-(2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)-2-氯乙醯胺(**369c**)

【0958】 (R)-2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-1-(3-氯-2-氟苯基)乙胺(**369b**) (590 mg，1.942 mmol)與 2-氯乙醯氯(**35a**) (0.237 mL，2.91 mmol)根據流程 328 之步驟 2 中所報導之程式反應，在處理後得到呈無色膠狀之(R)-N-(2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)-2-氯乙醯胺(**369c**) (495 mg，74%，對於兩個步驟)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.23 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.18 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.85 - 3.65 (m, 2H), 0.77 (s, 9H), -0.06 (s, 3H), -0.09 (s, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.13, -121.14；MS (ES+): 402.2 (M+Na)。

步驟 3：製備 N-((R)-2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)-2-((R)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基胺基)乙醯胺(**369d**)

【0959】 (R)-N-(2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)-2-氯乙醯胺(**369c**) (480 mg，1.262 mmol)與(R)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-胺(**314f**) (311 mg，1.641 mmol)根據流程 328 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用己烷/乙酸乙酯(1:0 至 2:1)洗提]純化後得到呈黃色油狀之 N-((R)-2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)-2-((R)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基胺基)乙醯胺(**369d**) (376 mg，56%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.42 (m, 1H), 7.33 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.27 - 5.13 (m, 1H), 3.77 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.52 - 3.34 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.69 - 2.55 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.78 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), -0.08 (s, 3H), -0.11 (s, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.43；MS (ES+): 533.4 及 535.4 (M+Na)。

步驟 4：製備 1-((R)-10-((R)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)-6-(3-氯-2-氟苯基)-2,2,3,3-四甲基-8,11-二側氧基-4-氧雜-7,10-二氮雜-3-矽雜十二烷-12-基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-5-基胺基甲酸第三丁酯(**369e**)

【0960】 2-(5-(第三丁氧基羰基胺基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**345c**) (150 mg，0.449 mmol)與 N-((R)-2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)-2-((R)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基胺基)乙醯胺(**369d**) (299 mg，0.561 mmol)根據流程 2 之步驟 3 中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用二氯甲烷/甲醇(1:0 至 19:1)洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之 1-((R)-10-((R)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)-6-(3-氯-2-氟苯基)-2,2,3,3-四甲基-8,11-二側氧基-4-氧雜-7,10-二氮雜-3-矽雜十二烷-12-基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-5-基胺基甲酸第三丁酯(**369e**) (342 mg，90%產率)；MS (ES+): 849.5 (M+1)。

步驟 5：製備 5-胺基-1-(2-((2-((R)-1-(3-氯-2-氟苯基)-2-羥乙基胺基)-2-側氧基乙基)((R)-1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**369f**)

【0961】 1-((R)-10-((R)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)-6-(3-氯-2-氟苯基)-2,2,3,3-四甲基-8,11-二側氧基-4-氧雜-7,10-二氮雜-3-矽雜十二烷-12-基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-5-基胺基甲酸第三丁酯(**369e**) (300 mg，0.353 mmol)與濃 HCl (1.177 mL，14.12 mmol)根據流程 360 之步驟 4 中所報導之程式反應，在

處理及藉由逆相管柱層析(用水(0.1% HCl)/乙腈(1:0 至 1:1)洗提)純化後得到呈灰白色固體狀之 5-胺基-1-(2-((2-((R)-1-(3-氯-2-氟苯基)-2-羥乙基胺基)-2-側氧基乙基)((R)-1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**369f**) (9 mg，5%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 9.02 (d, J = 7.9 Hz)及 8.59 (d, J = 7.8 Hz) (2d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61 - 6.98 (m, 6H), 5.70 - 5.33 (m, 2H), 5.30 - 4.97 (m, 1H), 4.50 - 3.73 (m, 3H), 3.63 (d, J = 6.4 Hz)及 3.53 (d, J = 6.1 Hz) (2d, 2H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz)及 0.99 (d, J = 6.9 Hz) (2d, 3H)；^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.61, -121.76；MS (ES+): 543.2 及 545.3 (M+Na); MS (ES-): 555.3 及 557.1 (M+Cl)。

實施例 370

【0962】 化合物之 IC_{50} 值(亦即，抑制 50%酶促活性之化合物之濃度)係根據美國專利6,653,340 B1，例如第 74 欄(以引用的方式併入)中所報導之程式計算。

【0963】 特定而言，將化合物以 10.0 或 100 mM 溶解於 DMSO 之儲備溶液中。將此儲備溶液之一部分以 50 μL 之最終體積添加至檢定緩衝液中。對照包括單獨之緩衝液及添加有 DMSO 之酶溶液。在室溫下立即或在培育後將受質添加至反應孔中。以分光光度法藉由產物之產生在 405 nm 下歷時 200 秒量測反應速率。對於每個孔，量測 690 nm 下之背景吸光度且自 405 nm 下之吸光度扣除。

【0964】 將單獨酶之反應速率與抑制劑存在下酶之速率相比較且如下所示計算抑制百分比：

抑制百分比 = [不存在抑制劑之速率-存在抑制劑之速率)/(不存在抑制劑之速率)]×100

因數 D 酯水解檢定：

【0965】 使用用於量測因數 D 活性及因數 D 活性之抑制的既定酯水解檢定(Kam, C. M.; McRae, B. J.; Harper, J. W.; Niemann, M. A.; Volanakis, J. E.; Powers, J. C. Human complement proteins D, C2, and B Active site mapping with peptide thioester substrates. J Biol. Chem. 1987, 262, 3444-3451)。對於此檢定，使用 1.29 mM Z-Lys-SBzl (Kim, S.; Narayana, S. V. L; Volanakis, J. E. Mutational analysis of the substrate binding site of human complement Factor D. Biochemistry. 1994, 33,

14393-14399)作為因數 D (104 mM)之受質。此化合物由因數 D 水解釋放游離巰基，其接著與 5,5'-二硫雙(2-硝基苯甲酸)反應，產生強烈黃色(Habeeb, A. F. S. A. Reaction of protein sulfhydryl groups with Ellman's Reagent. Methods in Enzymol. 1976, 25, 457-464)。在 96 孔微量滴定盤中進行檢定且在 405 nm 下在 Biotek Synergy H1 盤讀取器上監測水解之速率。水解速率以 mOD/min 之變化報導。在每孔 50 μL 最終體積之含有 10% DMSO 之 100 mM HEPES, 500 mM NaCl, pH 7.5 中進行檢定。

【0966】 計算 IC_{50}，抑制 50%酶促活性之化合物濃度。化合物在實施例中最少測試三次。在下表中，三個加號(+++)用於指示化合物具有小於 1 微莫耳濃度之 IC_{50} 值；兩個加號(++)指示化合物具有介於 1 與 10 微莫耳濃度之間的 IC_{50} 值；且一個加號(+)指示化合物具有大於 10 微莫耳濃度之 IC_{50} 值。

表 **1.** 對於化合物所量測之 Ki (IC_{50})值.

化合物	**IC_{50}**
2f	++
3d	+
4d	+
5d	++
6d	+
7d	+++
8d	++
9e	++
10c	+++
11b	+++
12d	+

化合物	**IC_{50}**
19d	+++
20d	+
21d	+
22d	+
23b	+
24b	++
25a	+++
26d	++
27d	++
28c	+++
29b	++

化合物	**IC_{50}**
36b	+++
37b	+++
38b	+++
39f	+
40b	++
41b	+++
42b	+++
43g	+
44f	++
45f	++
46b	+

13d	+
14d	+
15d	+
16d	++
17a	+++
18d	+

30b	++
31d	++
32b	+
33b	+++
34d	+
35d	+++

47d	+
48b	+++
49b	+++
142f	+
50d	+
51b	++

化合物	IC_{50}
52b	+
53b	+++
54b	++
55a	++
56d	++
57d	+
58b	+++
59d	+++
60a	++
61b	+++
62b	+++
63a	++

化合物	IC_{50}
68a	++
69d	+++
70b	+++
81b	+++
72b	+++
73b	+++
74b	++
75b	+
76b	++
77b	++
78a	+
79a	+++

化合物	IC_{50}
83d	+
84e	+
85b	++
86d	+
87a	+
88b	+
89c	++
90d	+++
91a	++
92a	++
93b	+
94b	+

43f	+
64b	+++
65a	++
66d	+
67a	+

80b	+++
143e	+
149f	+
81b	+++
82e	+

95b	+++
96a	++
97c	+++
98b	+++
99e	+++

化合物	IC_{50}
100a	+++
101a	+++
102b	++
103a	+++
104b	+++
105a	+++
106a	+++
107c	+++
108a	+++
109a	+++
110b	+++
111a	+++
112a	+++

化合物	IC_{50}
117e	+++
118b	+++
119b	++
120b	+++
121b	+++
122b	+++
123b	++
189a	+++
190a	+++
124e	++
125a	++
126a	++
127a	++

化合物	IC_{50}
132g	+++
133c	+++
134a	+++
135a	+++
136a	+++
137e	+++
138a	++
139d	++
140a	++
141c	+++
144a	+
145b	+++
146b	+

113b	+++
114a	+++
115d	+++
116a	+++

128c	+++
129e	+++
130a	+++
131a	+++

147b	+++
148a	+++
150a	+++
151a	+++

化合物	**IC_{50}**
152b	+++
154d	+++
155d	+++
156f	+++
157c	+++
153a	+++
151a	+++
160a	+++
161c	+++
129b	+++
129c	++
164a	+++
162a	+++
163a	+++

化合物	**IC_{50}**
214e	+++
168b	++
169c	+++
170b	+++
171b	+++
172b	+++
158a	+++
173b	+++
174a	+++
175a	+++
176a	++
177a	+++
178a	+++
179c	+++

化合物	**IC_{50}**
183a	+++
184b	+++
185b	+++
186b	+++
187c	+++
200i	++
191a	+++
192a	+++
193a	+++
194a	+++
195b	+++
196a	+++
197a	++
201d	++

165c	+++
166a	+++
167b	+

180a	+++
181b	+
182a	+++

202e	+++
203c	++
204a	++

化合物	IC_{50}
205a	++
229c	+++
206d	+++
207g	+++
209b	+++
210b	+++
211a	+++
212a	+++
213a	+++
215a	+++
217b	+++
218a	+++
219b	+++
208a	+++
220a	+++
221a	+++

化合物	IC_{50}
222b	+++
223c	+++
224a	+++
225a	+++
226a	+++
227a	+++
230c	+++
231e	+++
232c	+++
233a	+++
234b	+++
235b	+++
236b	+++
237a	+++
238a	+++
161b	++

化合物	IC_{50}
228a	++
231b	+
199a	+
241a	+++
242a	+++
239b	+++
240f	+++
243f	+++
244c	+++
245a	+++
246a	+++
247a	+++
248a	+++
249a	+++
250a	+++
252a	+

216a	++

198a	+++

251a	+++

化合物	IC_{50}
253a	+++
254d	+++
255b	+++
256a	+++
257a	+++
258a	+++
259a	+++
264b	++
260a	+++
261a	+++
262a	+++
263a	+++
188a	+++
265a	+++
266a	+++
254a	+++
254b	+

化合物	IC_{50}
272a	+++
273a	+++
267c	+++
268c	+++
269a	+++
270a	+++
271a	+++
274a	+++
275a	+++
276a	+++
282e	+++
283a	+++
286a	+++
287a	+++
288a	+++
277a	+++
284i	+++

化合物	IC_{50}
278a	+++
285a	++
279a	+++
280b	+++
281c	+++
289a	++
290a	+++
291h	+++
284g	+
292d	+++
294a	+++
293a	+++
282d	+++
295e	+++

化合物	IC_{50}

化合物	IC_{50}

化合物	IC_{50}

296f	+++
297a	+
298b	+++
299a	+++
300a	+++
301h	+++
302d	+++
303a	+++
304a	+++
305a	+++
306a	++
307a	+++
308e	+++
309a	+++
310a	+++
311a	+++
312a	+++

313a	+++
314i	+++
315a	+++
316f	+++
317a	+++
318b	+++
319a	+++
320a	+++
321a	+++
322b	+++
323a	+++
324b	+++
325b	+++
267d	+++
326b	++
327a	+++
328f	+++

328g	+++
329f	+++
330b	+++
331b	+++
332c	++
333a	+++
334a	+++
335b	+++
336e	+++
337d	+++
338c	+++
339d	++
340c	+++
341a	+++
342d	+++
343b	+++
344e	+++

化合物	**IC_{50}**
345e	+++
346d	+++

化合物	**IC_{50}**
362a	+++
363d	+++

347b	+++
348b	+++
349d	+++
350c	+++
351b	+++
352b	+++
353b	+++
354b	+++
355f	+++
356c	+++
357a	+++
358f	++
359f	+
360d	++
361h	+++

364b	++
365b	+++
322a	+++
366f	+++
367g	++
368a	+++
369f	++

援引併入

【0967】 本文所引用之所有美國專利及美國及 PCT 公開專利申請案藉此以引用的方式併入。

等效物

【0968】 前述書面說明書被視為足以使熟習此項技術者能夠實施本發明。本發明之範疇並不受所提供之實施例限制，因為該等實施例預期作為本發明之一個態樣之單一說明且其他功能上等效之實施方案在本發明之範疇內。除本文所示及所述之彼等以外之本發明之各種修改將自前述描述為熟習此項技術者顯而易知且處於隨附申請專利範圍之範疇內。本發明之優點及目的未必由本發明之各實施方案所涵蓋。

201733983
專利案號：106103180
申請日：106/01/26
IPC分類：C07D 209/30 (2006.01) C07D 209/44 (2006.01) C07D 231/54 (2006.01) C07D 401/10 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01) C07D 403/10 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/4035 (2006.01) A61K 31/404 (2006.01) A61K 31/4155 (2006.01) A61K 31/416 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01) A61K 31/454 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)

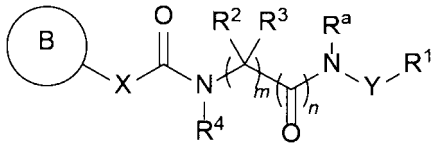
【發明摘要】

【中文發明名稱】 苯并吡唑化合物及其類似物

【英文發明名稱】 BENZOPYRAZOLE COMPOUNDS AND ANALOGUES THEREOF

【中文】

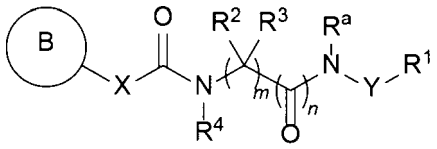
揭示式 I 化合物及其醫藥學上可接受之鹽。該等化合物為補體系統之抑制劑。亦提供包含式 I 化合物之醫藥組成物，及涉及使用該等化合物及組成物治療及預防特徵為異常補體系統活性之疾病及病狀之方法。



(I)

【英文】

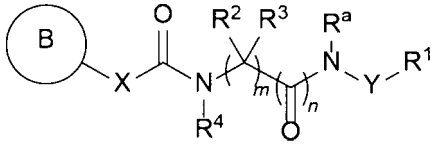
Disclosed are compounds of formula I, and pharmaceutically acceptable salts thereof. The compounds are inhibitors of the complement system. Also provided are pharmaceutical compositions comprising a compound of formula I, and methods involving use of the compounds and compositions in the treatment and prevention of diseases and conditions characterized by aberrant complement system activity.



(I)

【指定代表圖】無

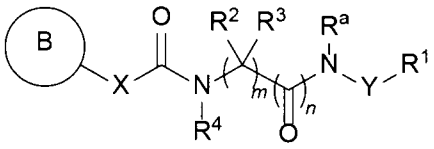
【特徵化學式】



(I)

【發明申請專利範圍】

【第 1 項】一種由式(I)表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



(I)；

其中，對於每次出現獨立地：

R^1 表示視情況經取代之芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、烷基或烯基；

R^2 及 R^3 各自獨立地表示 H、F，或視情況經取代之烷基、烯基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、羥烷基、(烷硫基)烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基或(雜環烷基)烷基；

或 R^2 及 R^3 連同其所鍵結之碳原子一起形成視情況經取代之環烷基或雜環烷基環；

R^4 表示 H 或視情況經取代之烷基、烯基、炔基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基、(雜環烷基)烷基、芳烷基、雜芳烷基、羥烷基或鹵烷基；

X 表示 NH、CH_2、CHF、CF_2、$CH(C_1\text{-}C_6)$烷基或 $C((C_1\text{-}C_6)$烷基$)_2$；

Y 不存在或表示 CH_2、C(O)、$CR^{15}R^{16}$、$S(O)_2$，或視情況經取代之$(C_3\text{-}C_7)$伸環烷基、伸芳基或伸雜芳基；

R^a 表示 H 或視情況經取代之$(C_1\text{-}C_6)$烷基、(雜環烷基)烷基或$(C_3\text{-}C_7)$環烷基；

m 為 1-6 之整數；

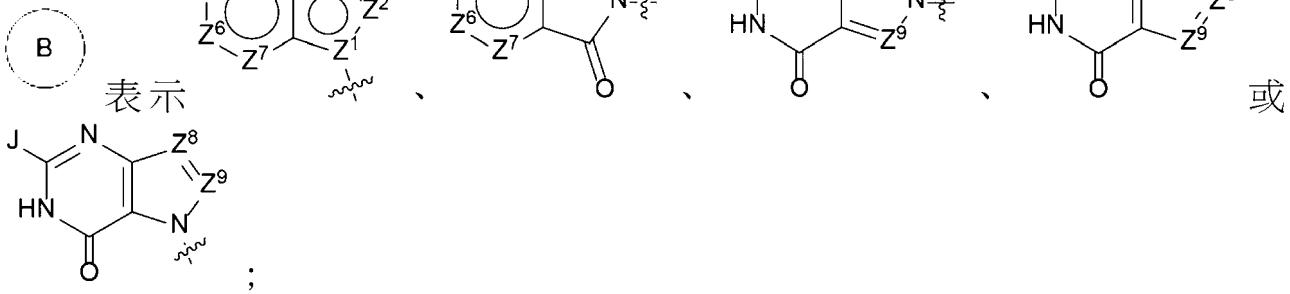
n 為 0 或 1；

R^{15} 及 R^{16} 各自獨立地選自由 H、羥基、鹵素、$-C(O)OR^{17}$、$-OR^{17}$、$-C(O)NR^{17}R^{18}$、$-NR^{17}R^{18}$、烷基、羥烷基、鹵烷基、烷氧基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基及(雜環烷基)烷基組成之群組，其中烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基及(雜環烷基)烷基視情況經一或多個選自由-CN、$-OR^{17}$、$-NR^{17}R^{18}$、鹵基及烷基組成之群組的取代基取代；

或 R^{15} 及 R^{16} 可連同介入原子一起形成視情況經取代之碳環或雜環；

R^{17}及 R^{18}各自獨立地選自由 H、烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基及(雜環烷基)烷基組成之群組；

或 R^{17}及 R^{18}當連接至同一原子時可連同介入原子一起形成視情況經取代之雜環；



表示 、 、 、 或 ；

Z^1及 Z^3各自獨立地表示 C 或 N；

Z^2表示 N、CH 或 CF；

Z^4表示 N 或 CR^8；

Z^5表示 N 或 CR^5；

Z^6表示 N 或 CR^6；

Z^7表示 N 或 CR^9；

Z^8及 Z^9各自獨立地表示 N 或 CR^{19}；

R^5及 R^6各自獨立地表示 H、鹵素、-CN、$-NO_2$、$-OR^{13}$、$-NR^{13}R^{14}$、$-C(O)R^{13}$、$-C(O)OR^{13}$、$-C(O)NR^{13}R^{14}$、$-OC(O)R^{13}$、$-NR^{13}C(O)R^{14}$、$-OC(O)NR^{13}R^{14}$、$-OC(O)OR^{13}$、$-NR^{13}C(O)OR^{14}$、$-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$、$-OS(O)_p(R^{13})$、$-NR^{13}S(O)_p(R^{14})$，或視情況經取代之烷基、烯基、炔基、鹵烷基、芳烷基、雜芳烷基、雜芳基、芳基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基或(雜環烷基)烷基；

L 表示-H、-CN、$-C(O)R^7$、$-CH(OH)R^7$或$-S(O)_p$(烷基)；

R^7對於每次出現獨立地表示 H、NH_2、CH_3、OH、CF_3、CH_2OH、(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、鹵(C_1-C_6)烷基、NH(C_1-C_6)烷基、N$((C_1-C_6)$烷基$)_2$；

R^8 及 R^9 各自獨立地表示 H、鹵素、$-OR^{13}$、$-NR^{13}R^{14}$、$-C(O)R^{13}$、$-C(O)OR^{13}$、$-C(O)NR^{13}R^{14}$、$-OC(O)R^{13}$、$-NR^{13}C(O)R^{14}$、$-OC(O)NR^{13}R^{14}$、$-OC(O)OR^{13}$、$-NR^{13}C(O)OR^{14}$、$-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$、$-OS(O)_p(R^{13})$、$-NR^{13}S(O)_p(R^{14})$，或視情況經取代之烷基、烯基、炔基、鹵烷基、芳烷基、雜芳烷基、雜芳基或芳基；

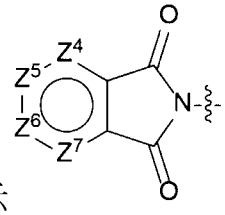
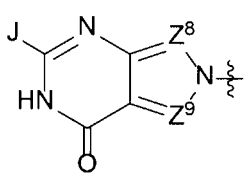
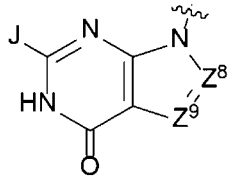
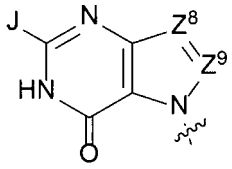
或 R^5 及 R^8、或 R^5 及 R^6、或 R^6 及 R^9 可連同介入原子一起形成視情況經取代之雜環或碳環；

R^{13} 及 R^{14} 對於每次出現獨立地表示 H 或視情況經取代之烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基或(雜環烷基)烷基；或當 R^{13} 及 R^{14} 連接至同一原子時，R^{13} 及 R^{14} 連同該原子一起可形成視情況經取代之雜環；

R^{19} 對於每次出現獨立地表示 H、F、CN、$-C(O)R^7$、$-CH(OH)R^7$ 或 $-S(O)_p$(烷基)；

J 表示 H 或 NH_2；且

p 為 0、1 或 2；

其中，若 Z^1 為 N，或若 表示  、  、  或  ，則 X 表示 CH_2。

【第 2 項】如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 *n* 為 1。

【第 3 項】如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，其中 R^1 表示芳基或雜芳基，視情況經一或多個獨立地選自由鹵素、-CN、烷氧基、鹵烷氧基、烷基、鹵烷基、烯基、二烷基胺基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群組的取代基取代。

【第 4 項】如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之化合物，其中 R^1 表示經一或多個取代基取代之芳基或雜芳基，該一或多個取代基中之至少一者為鹵素。

【第 5 項】如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之化合物，其中 Y 不存在。

【第 6 項】如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之化合物，其中 Y 為 CH_2。

【第 7 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之化合物，其中 Y 為 $CR^{15}R^{16}$。

【第 8 項】如申請專利範圍第 7 項之化合物，其中 R^{15} 及 R^{16} 選自由 H、烷基、羥烷基、鹵烷基、烷氧基烷基、芳烷基、雜芳烷基、(環烷基)烷基及(雜環烷基)烷基組成之群組；

其中烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基及(雜環烷基)烷基視情況經一或多個選自由-CN、$-OR^{17}$、$-NR^{17}R^{18}$、鹵基及烷基組成之群組的取代基取代；且

進一步其中 R^{17} 及 R^{18} 各自獨立地選自由 H 及烷基組成之群組。

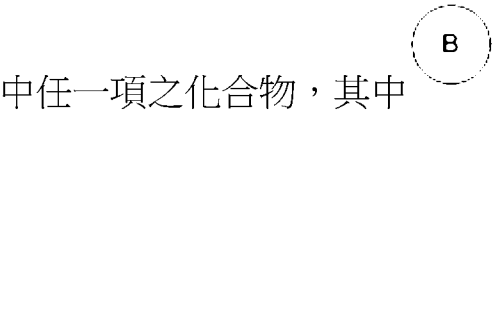
【第 9 項】如申請專利範圍第 1 項至第 8 項中任一項之化合物，其中 R^2 為 H；且 R^3 表示 H 或視情況經取代之烷基、烷氧基烷基、羥烷基、(烷硫基)烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基或(環烷基)烷基。

【第 10 項】如申請專利範圍第 1 項至第 9 項中任一項之化合物，其中 R^4 表示 H 或視情況經取代之烷基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基、芳烷基、羥烷基或鹵烷基。

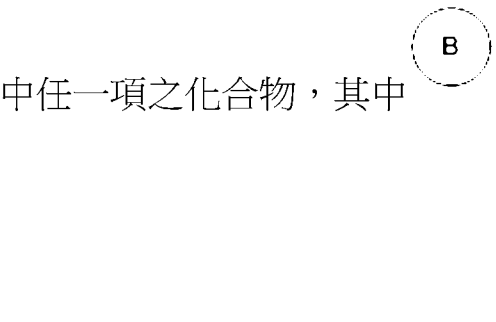
【第 11 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 10 項中任一項之化合物，其中 R^4 表示 H 或視情況經取代之烷基或環烷基。

【第 12 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 11 項中任一項之化合物，其中 R^a 為 H。

【第 13 項】如申請專利範圍第 1 項至第 12 項中任一項之化合物，其中 *m* 為 1。

【第 14 項】如申請專利範圍第 1 項至第 13 項中任一項之化合物，其中 

表示 。

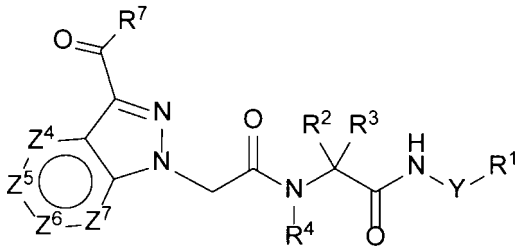
【第 15 項】如申請專利範圍第 1 項至第 14 項中任一項之化合物，其中 

表示 。

【第 16 項】如申請專利範圍第 1 項至第 15 項中任一項之化合物，其中 L 表示 $-C(O)R^7$。

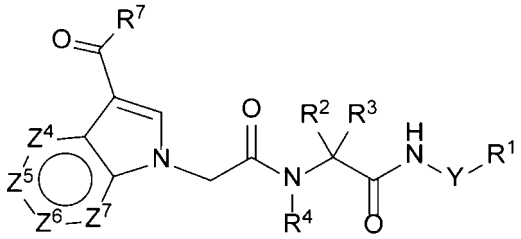
【第 17 項】如申請專利範圍第 1 項至第 16 項中任一項之化合物，其中 X 表示 NH 或 CH_2。

【第 18 項】如申請專利範圍第 1 項至第 17 項中任一項之化合物，其具有式(Ia)之結構：



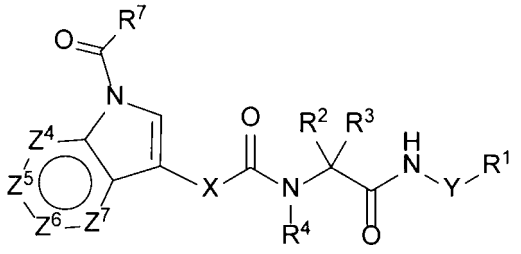
(Ia)。

【第 19 項】如申請專利範圍第 1 項至第 17 項中任一項之化合物，其具有式(Ib)之結構：



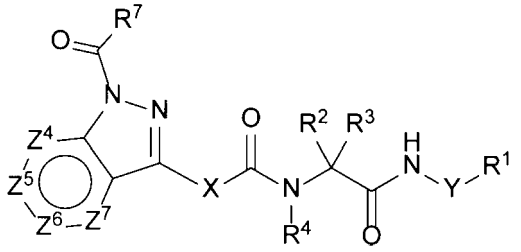
(Ib)。

【第 20 項】如申請專利範圍第 1 項至第 17 項中任一項之化合物，其具有式(Ic)之結構：



(Ic)。

【第 21 項】如申請專利範圍第 1 項至第 17 項中任一項之化合物，其具有式(Id)之結構：



(Id)。

【第 22 項】如申請專利範圍第 20 項或第 21 項之化合物，其中 X 為 NH。

【第 23 項】如申請專利範圍第 18 項至第 22 項中任一項之化合物，其中：

Z^4 表示 CR^8；

Z^5 表示 CR^5；

Z^6 表示 CR^6；且

Z^7 表示 CR^9。

【第 24 項】如申請專利範圍第 18 項至第 23 項中任一項之化合物，其中 Z^4 及 Z^7 各自表示 CH。

【第 25 項】如申請專利範圍第 18 項至第 24 項中任一項之化合物，其中 Z^5 表示 CR^5；且 Z^6 表示 CR^6；且

R^5 及 R^6 各自獨立地表示 H、鹵素、$-NR^{13}R^{14}$、$-C(O)R^{13}$、$-C(O)OR^{13}$、$-C(O)NHR^{14}$、$-NHC(O)NR^{13}R^{14}$、$-NHS(O)_2(R^{14})$，或視情況經取代之烷基、烯基、炔基、雜芳基或芳基。

【第 26 項】如申請專利範圍第 25 項之化合物，其中 R^5 及 R^6 各自獨立地表示 H 或烷基、烯基、炔基、雜芳基或芳基，視情況經一或多個選自由芳基、雜芳基、矽烷基、烷基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、-C(O)(烷基)及鹵素組成之群組的取代基取代。

【第 27 項】如申請專利範圍第 25 項之化合物，其中 R^{13} 及 R^{14} 對於每次出現獨立地表示 H 或視情況經取代之芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基或(環烷基)烷基。

【第 28 項】如申請專利範圍第 16 項至第 27 項中任一項之化合物，其中 R^7 表示 NH_2、CH_3 或 CF_3。

【第 29 項】如申請專利範圍第 16 項至第 28 項中任一項之化合物，其中 R^7 表示 NH_2。

【第 30 項】一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項至第 29 項中任一項之化合物；及醫藥學上可接受之載劑。

【第 31 項】一種治療或預防特徵為異常補體系統活性之疾病或病狀之方法，其包含向有需要之個體投予治療有效量之如申請專利範圍第 1 項至第 29 項中任一項之化合物。

【第 32 項】如申請專利範圍第 31 項之方法，其中該特徵為異常補體系統活性之疾病或病狀為免疫病症。

【第 33 項】如申請專利範圍第 31 項之方法，其中該特徵為異常補體系統活性之疾病或病狀為中樞神經系統之疾病。

【第 34 項】如申請專利範圍第 31 項之方法，其中該特徵為異常補體系統活性之疾病或病狀為神經退化性疾病或神經疾病。

【第 35 項】如申請專利範圍第 31 項之方法，其中該特徵為異常補體系統活性之疾病或病狀為腎病。

【第 36 項】如申請專利範圍第 31 項之方法，其中該特徵為異常補體系統活性之疾病或病狀為心血管疾病。

【第37項】如申請專利範圍第31項之方法，其中該特徵為異常補體系統活性之疾病或病狀選自由陣發性夜間血紅蛋白尿、非典型溶血尿毒癥候群、器官移植排斥反應、重症肌無力、視神經脊髓炎、膜增生性腎小球腎炎、緻密物沈積病、冷凝集素病及災難性抗磷脂症候群組成之群組。