I854164

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I854164 B**

(45)公告日： 中華民國 113 (2024) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：110141309 (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)	*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)*
A61P37/06 (2006.01)	*A61P25/28 (2006.01)*
A61P13/00 (2006.01)	*A61P9/00 (2006.01)*

(30)優先權：2016/02/01 美國 62/289,653

(71)申請人：美商百歐克斯製藥公司 (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

(56)參考文獻：

TW I747873B WO 2012/065062A1

WO 2015/002230A1

審查人員：官速貞

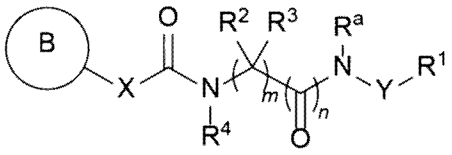
申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 622 頁

(54)名稱

苯并吡唑化合物及其類似物

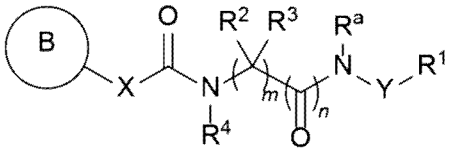
(57)摘要

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。



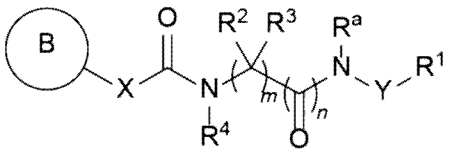
(I)

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)

專利案號：110141309
原申請案號：106103180
公告本
I854164

【發明摘要】

【中文發明名稱】

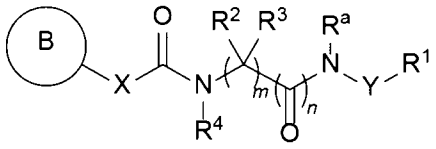
苯并吡唑化合物及其類似物

【英文發明名稱】

BENZOPYRAZOLE COMPOUNDS AND ANALOGUES THEREOF

【中文】

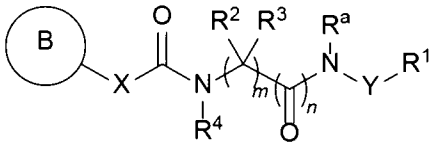
揭示式I化合物及其醫藥學上可接受之鹽。該等化合物為補體系統之抑制劑。亦提供包含式I化合物之醫藥組成物，及涉及使用該等化合物及組成物治療及預防特徵為異常補體系統活性之疾病及病狀之方法。



(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)

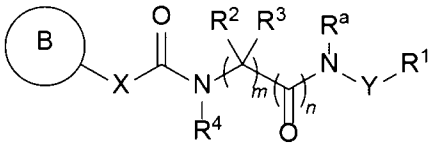
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【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】

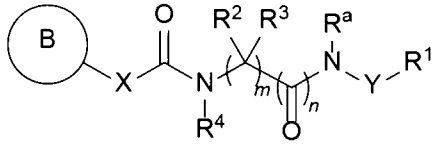
【0003】補體系統為生物體之免疫系統之分支，其增強抗體及吞噬細胞自生物體破壞並移除外來粒子(例如，病原體)之能力。補體系統包含一組血漿蛋白質，其共同起作用以攻擊細胞外形式之病原體且誘導一系列發炎反應以幫助對抗感染。補體活化可經若干路徑發生。舉例而言，補體活化可回應某些病原體或藉由抗體結合至病原體自發地發生。當活化補體蛋白質時觸發級聯，藉此一種補體蛋白質誘導序列中下一種蛋白質之活化。在路徑開始時少量補體蛋白質之活化係藉由各連續酶促反應極大地擴增，由此快速產生不成比例之大補體反應。(Marrides, S. *Pharmacological Reviews* 1998, 第50卷, 第59-88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

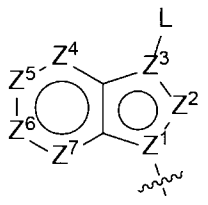
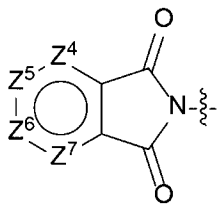
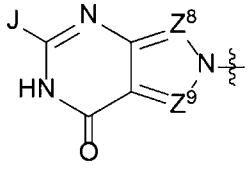
*n*為0或1；

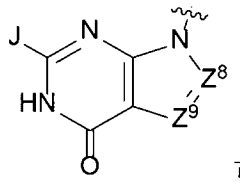
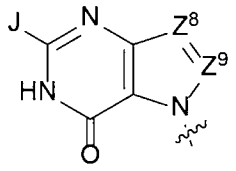
R^{15}及R^{16}各自獨立地選自由H、羥基、鹵素、-C(O)OR^{17}、-OR^{17}、-C(O)$NR^{17}R^{18}$、-$NR^{17}R^{18}$、烷基、羥烷基、鹵烷基、烷氧基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基及(雜環烷基)烷基組成之群組，其中烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基及(雜環烷基)烷基視情況經一或多個選自由-CN、-OR^{17}、-$NR^{17}R^{18}$、鹵基及烷基組成之群組的取代基取代；

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；

B 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；

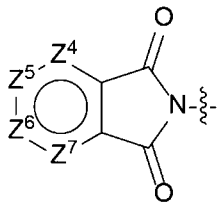
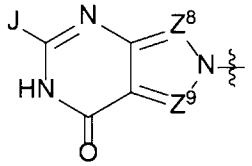
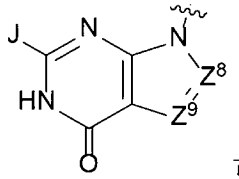
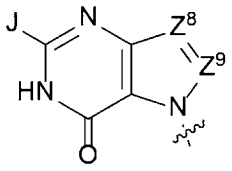
或R^5及R^8、或R^5及R^6、或R^6及R^9可連同介入原子一起形成視情況經取代之雜環或碳環；

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、四氫呋喃基、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

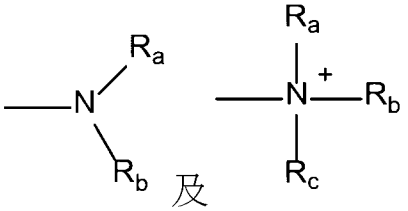
烷基(亦即，雜環基)基團取代之烷基。

【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、巯基、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：



，

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$CH_3CH_2C(=O)N(H)-$。

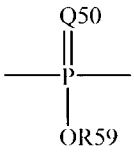
【0023】術語「醯基」為技術術語且如本文所用係指形式RCO-之任何基團(group/radical)，其中R為任何有機基團，例如，烷基、芳基、雜芳基、芳烷基及雜芳烷基。代表性醯基包括乙醯基、苯甲醯基及丙二醯基。

【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。

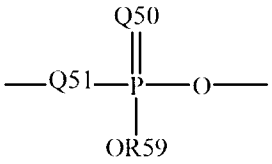
【0025】術語「胺基醯基」為技術術語且如本文所用係指經一或多個胺基取代之醯基。

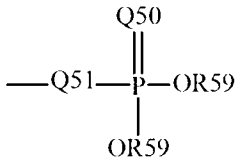
【0026】如本文所用之術語「胺基亞硫醯基」係指胺基醯基之類似物，其中RC(O)-之O已經硫置換，因此具有形式RC(S)-。

【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、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「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。

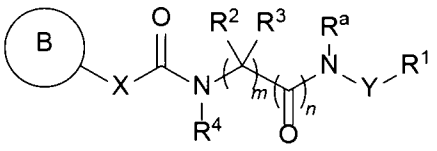
【0067】如本文所用之術語「治療有效量」係指足以實現所需治療作用之量。

【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；

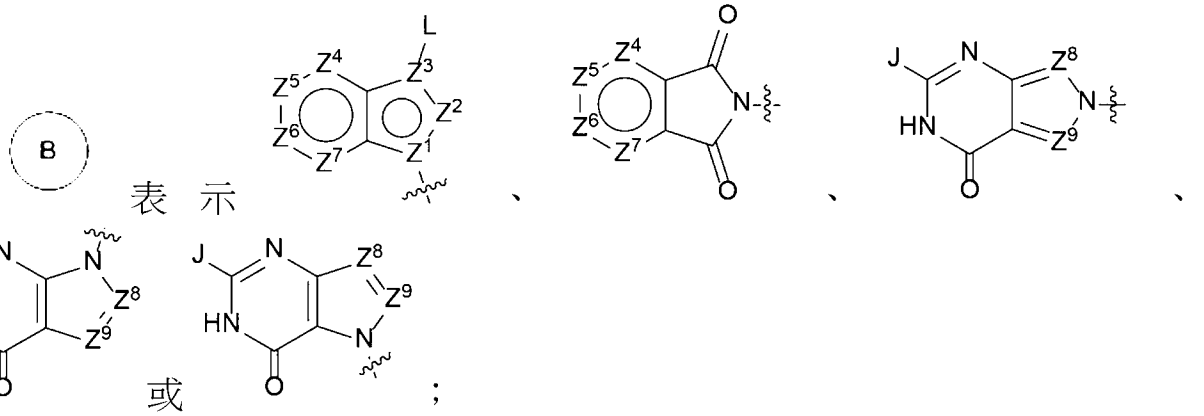
*n*為0或1；

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；



；

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；

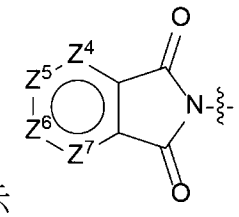
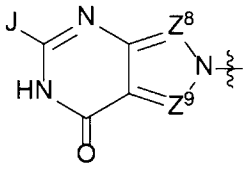
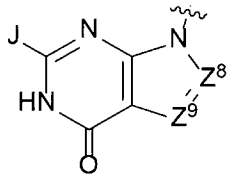
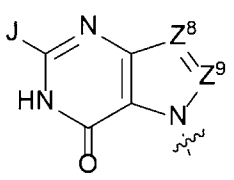
或R^5及R^8、或R^5及R^6、或R^6及R^9可連同介入原子一起形成視情況經取代之雜環或碳環；

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 B 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$(C_1\text{-}C_6)$烷基或$(C_2\text{-}C_6)$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。

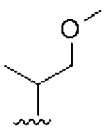
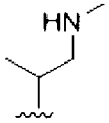
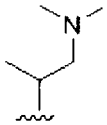
【0090】在某些實施方案中，R^2與R^3均表示H。

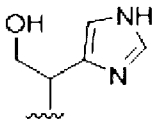
【0091】或者，R^2與R^3均可表示烷基，例如，甲基。

【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。

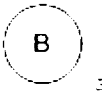
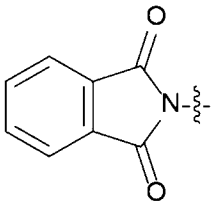
【0095】在例示性實施方案中，R^4表示  、  、  或

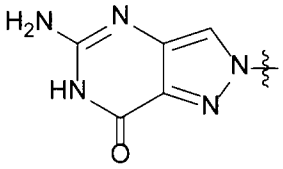
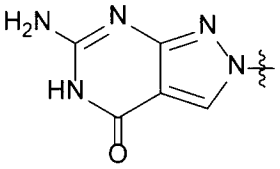

。

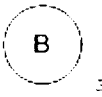
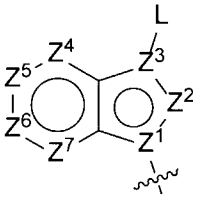
【0096】在某些實施方案中，R^a表示$(C_1\text{-}C_6)$烷基、(雜環烷基)烷基或$(C_3\text{-}C_7)$環烷基，視情況經羥基或二烷基胺基取代。

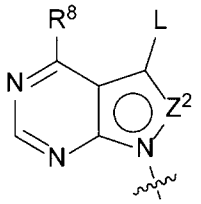
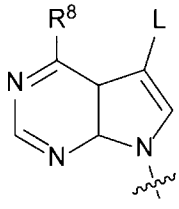
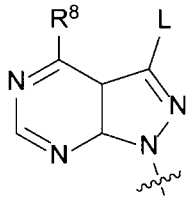
【0097】在某些實施方案中，R^a表示H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基或$(C_3\text{-}C_7)$環烷基。在其他實施方案中，R^a表示H。或者，在一些實施方案中，R^a表示$(C_1\text{-}C_6)$烷基。

【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  。

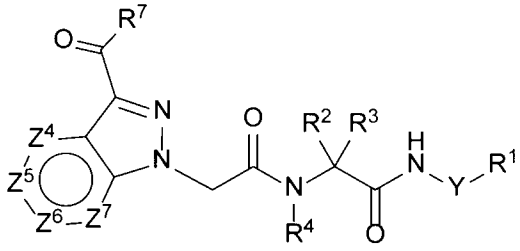
【0101】在其他實施方案中，  表示  。

【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。

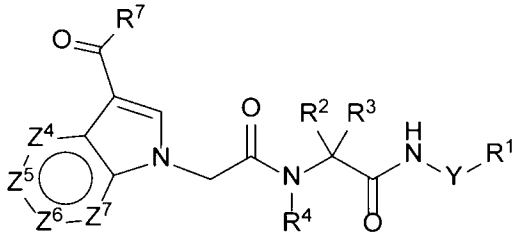
【0103】在某些實施方案中，L表示-C(O)R^7。

【0104】在某些實施方案中，式(I)化合物具有式(Ia)之結構：



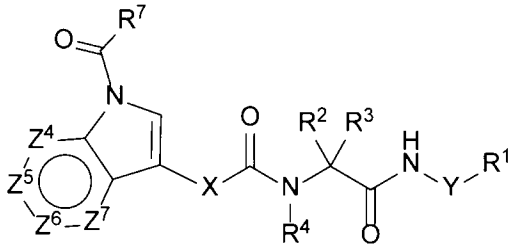
(Ia)。

【0105】在某些實施方案中，式(I)化合物具有式(Ib)之結構：



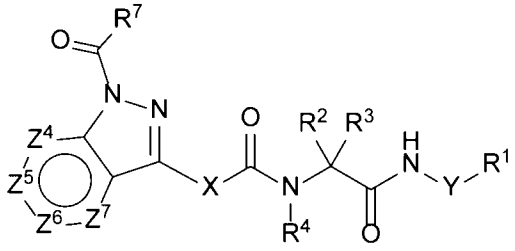
(Ib)。

【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。

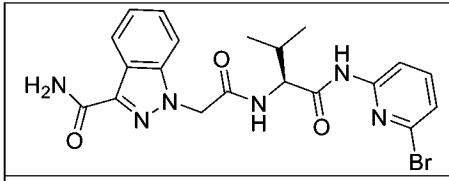
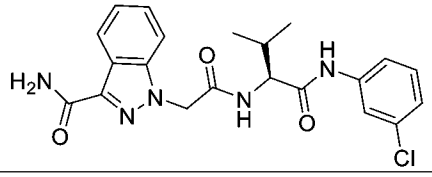
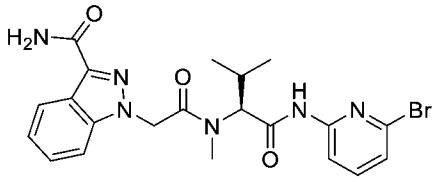
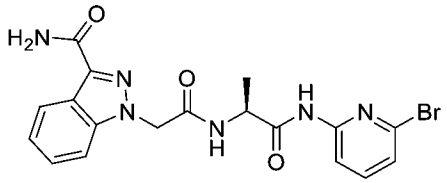
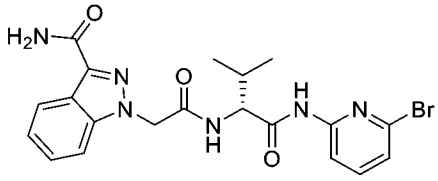
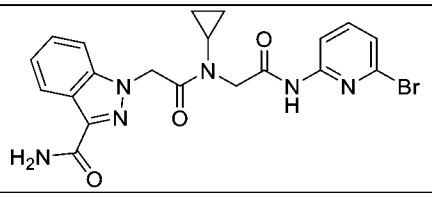
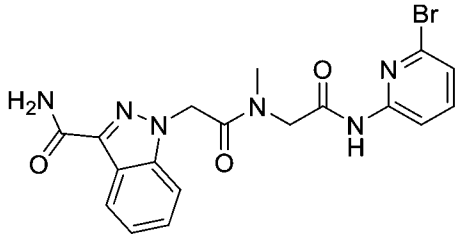
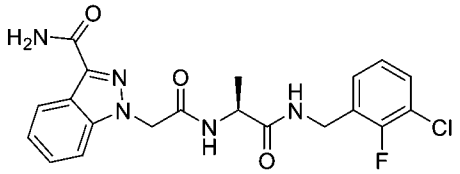
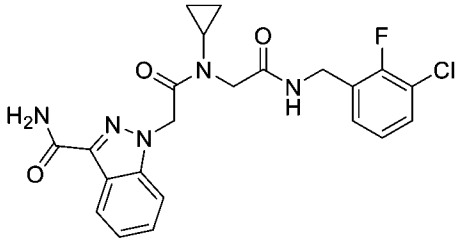
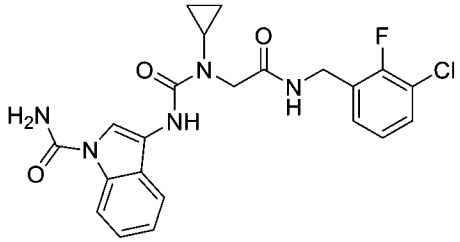
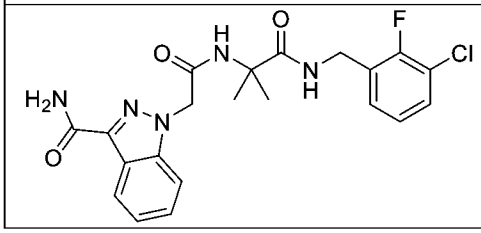
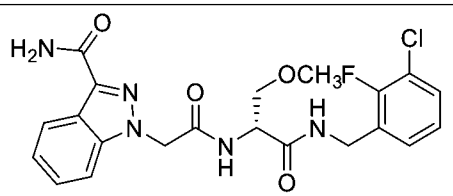
【0122】在某些實施方案中，R^5、R^8及R^9各自為H。

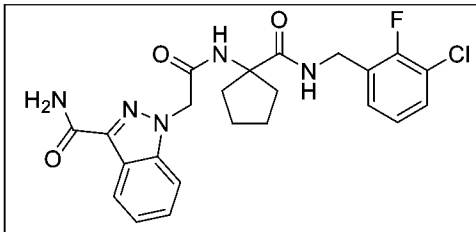
【0123】在某些實施方案中，R^6、R^8及R^9各自為H。

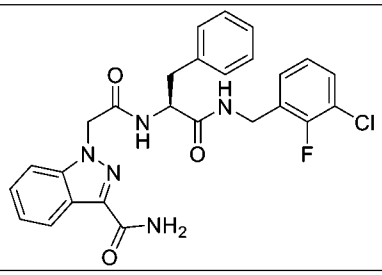
【0124】在某些實施方案中，R^7表示NH_2、CH_3或CF_3。

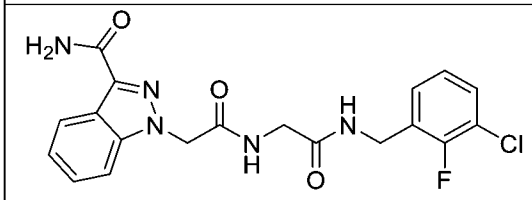
【0125】在某些實施方案中，R^7表示NH_2。

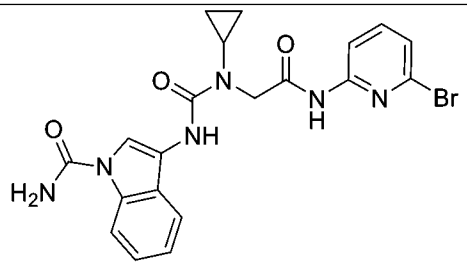
【0126】在某些實施方案中，本發明之化合物選自由下表之化合物或其醫藥學上可接受之鹽組成之群組：

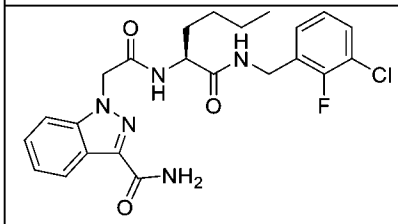
	
	
	
	
	
	

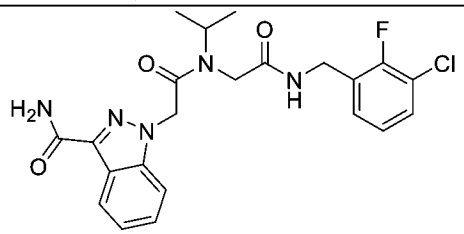


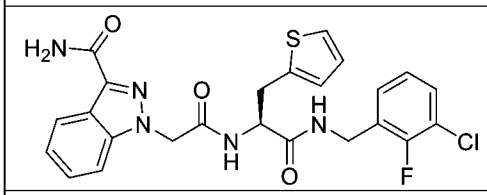


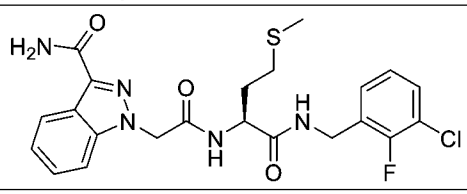


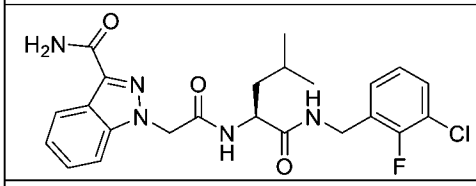


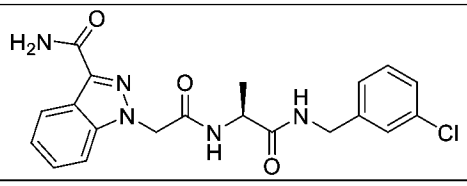


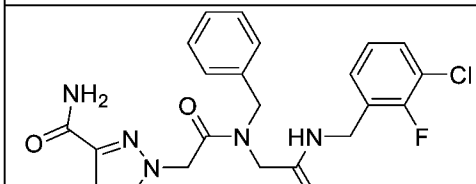


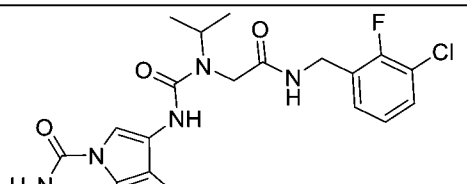


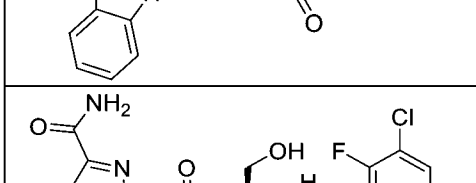


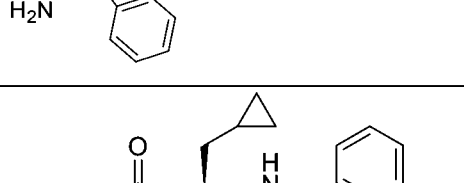


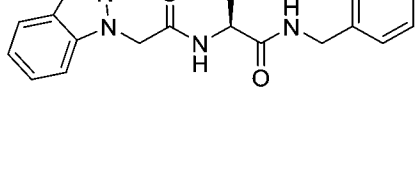


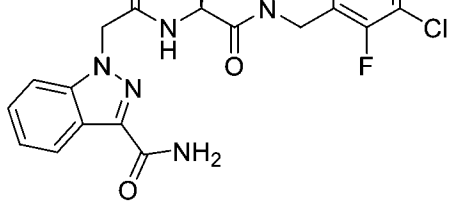


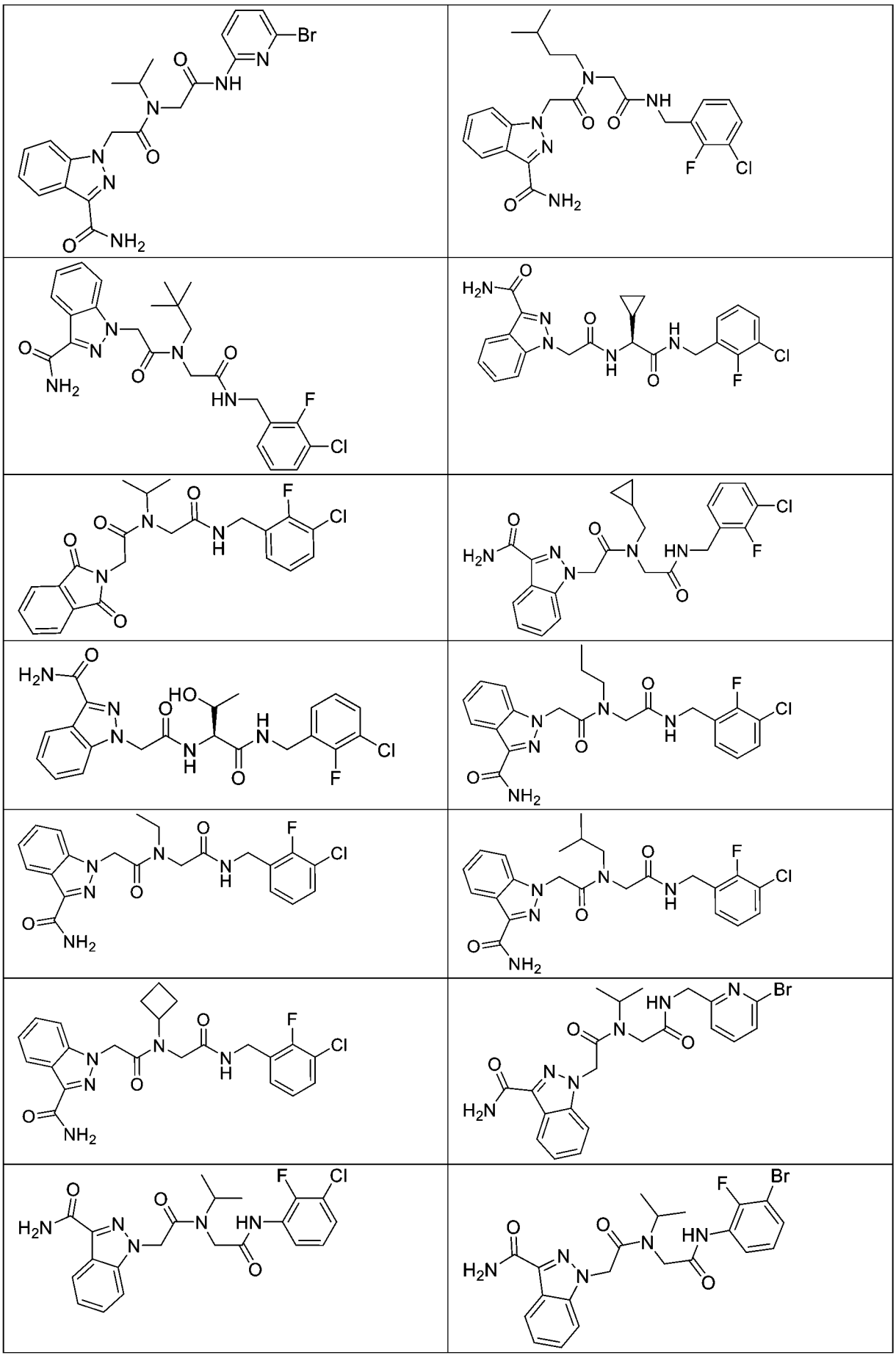


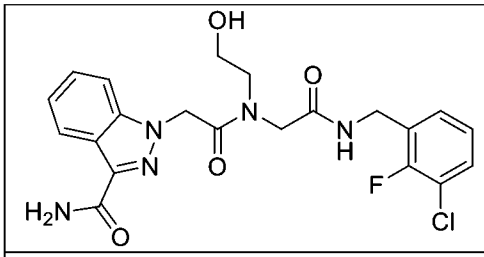
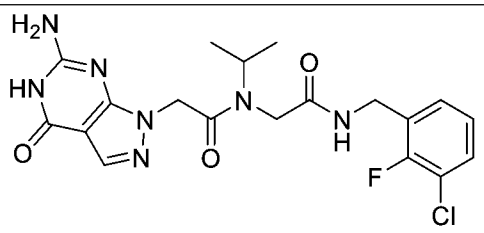
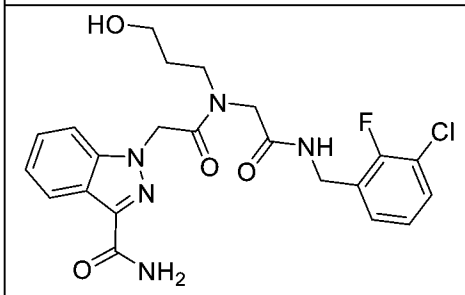
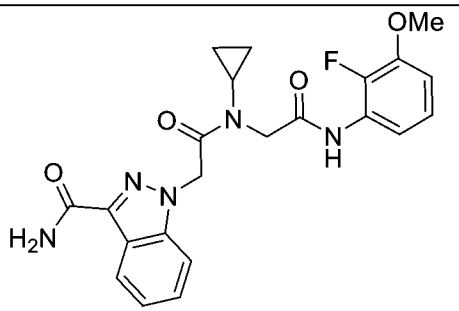
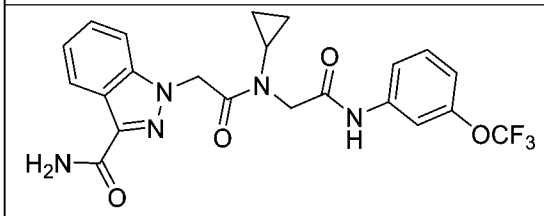
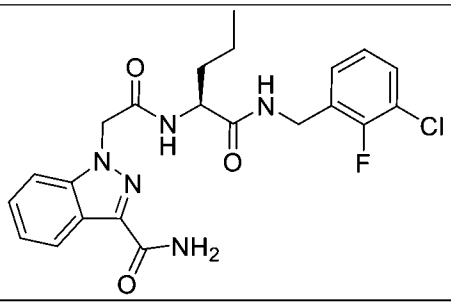
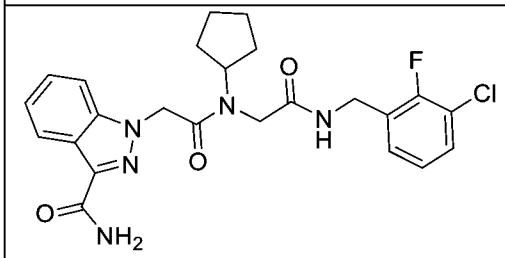
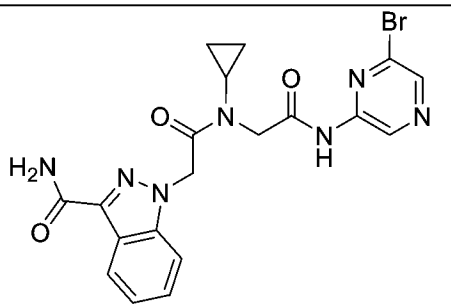
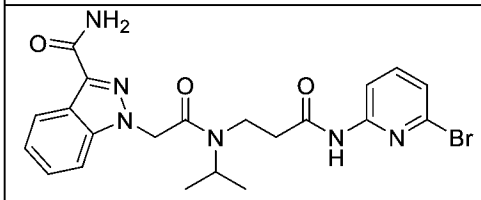
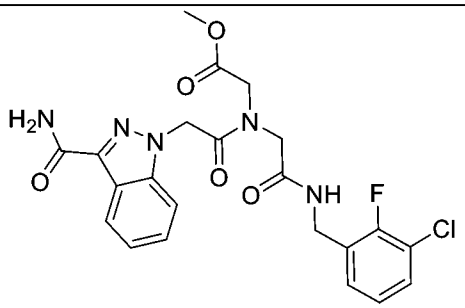
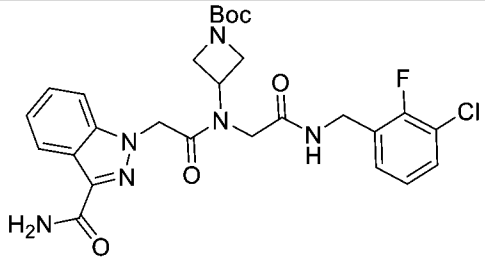
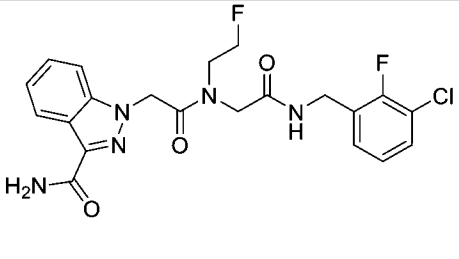


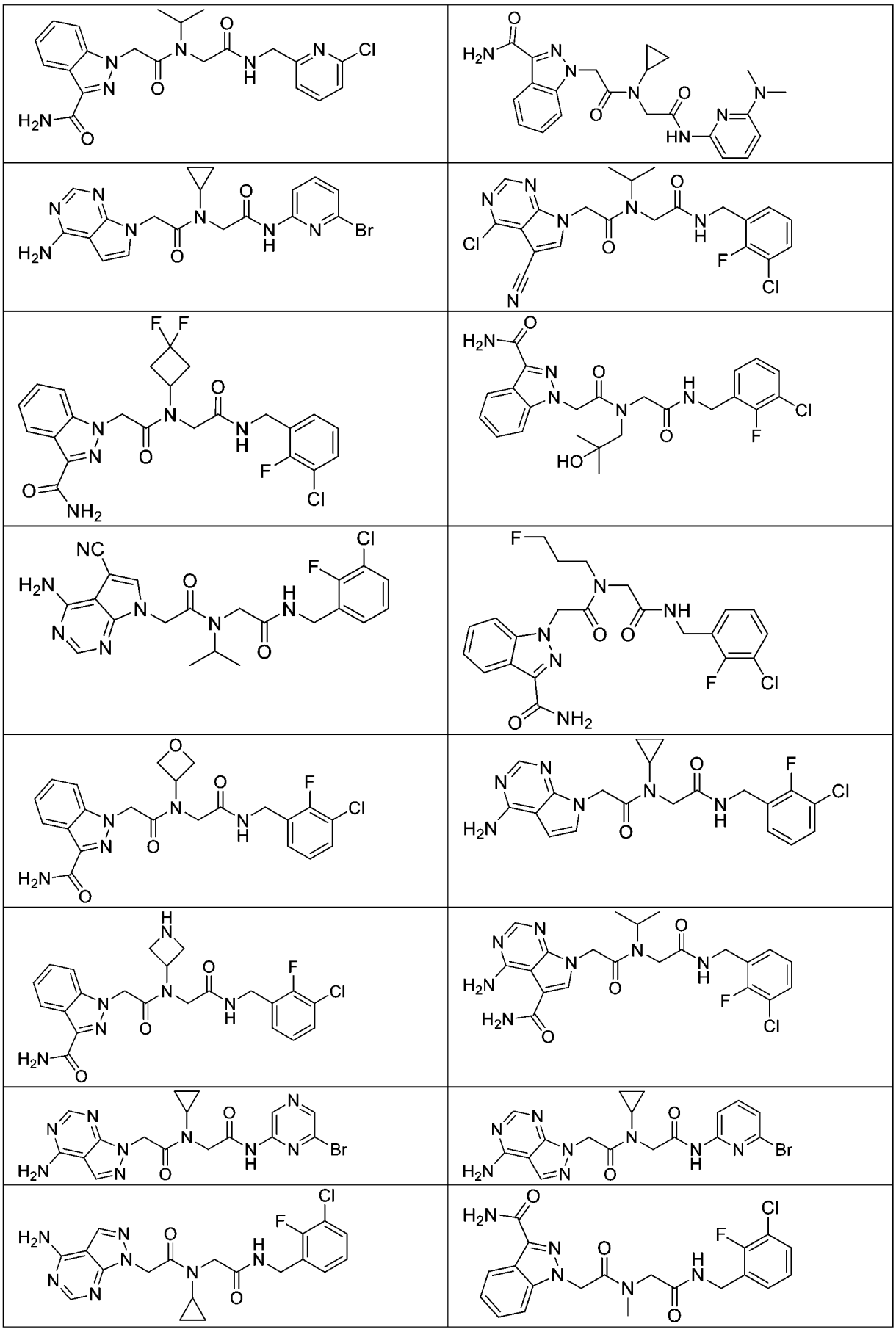


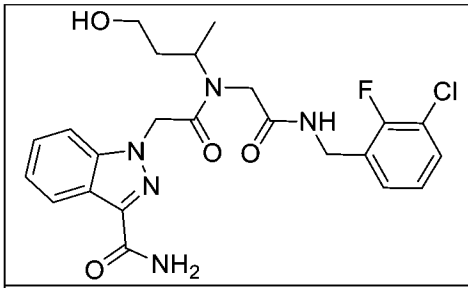
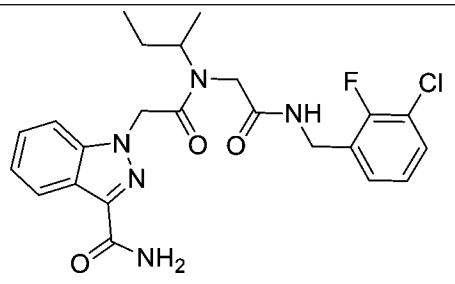
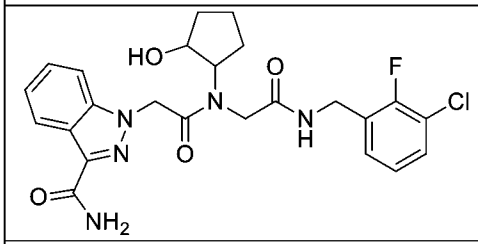
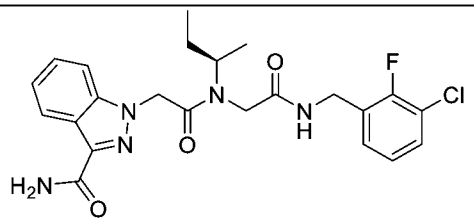
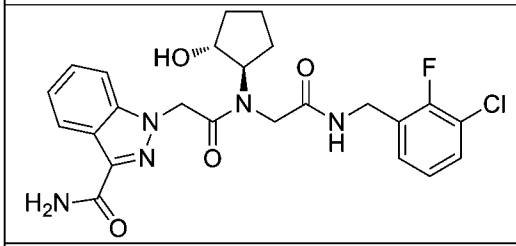
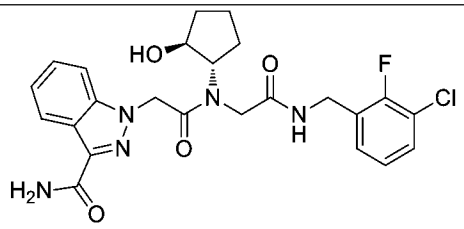
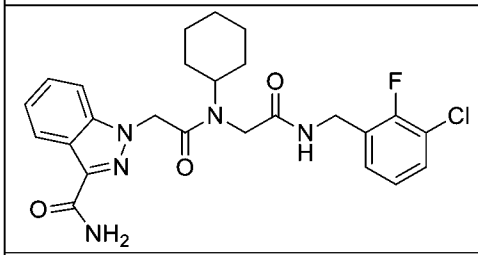
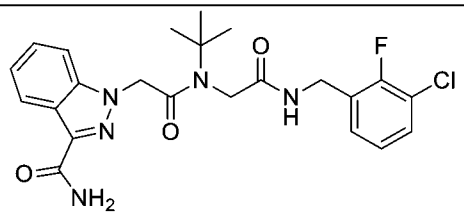
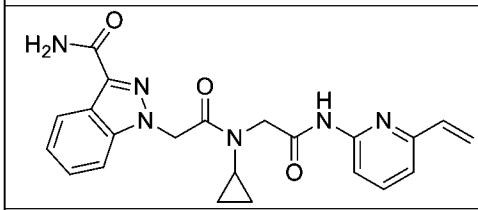
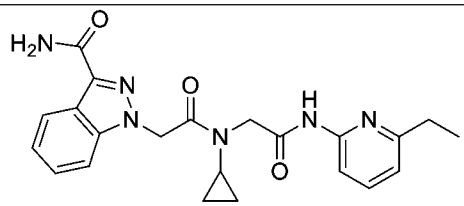
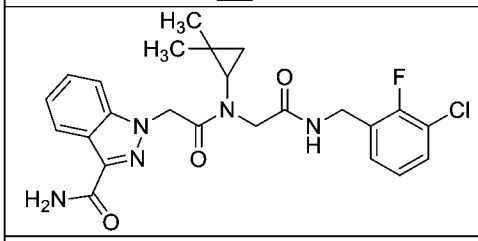
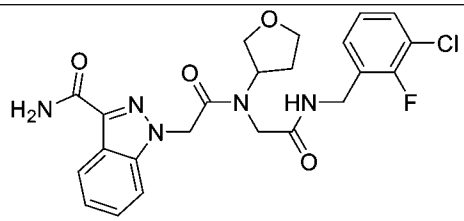
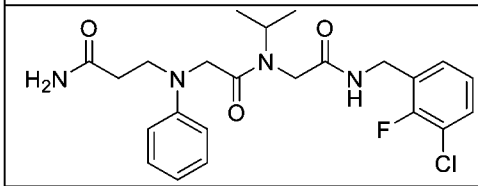
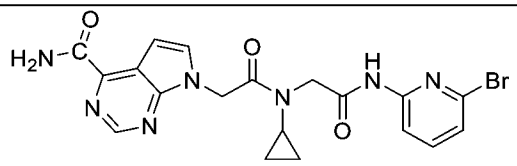
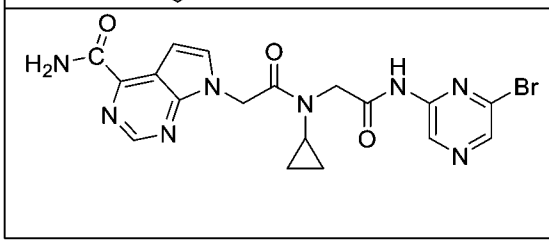
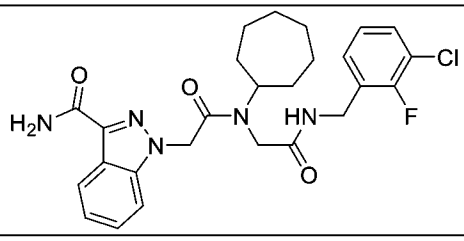


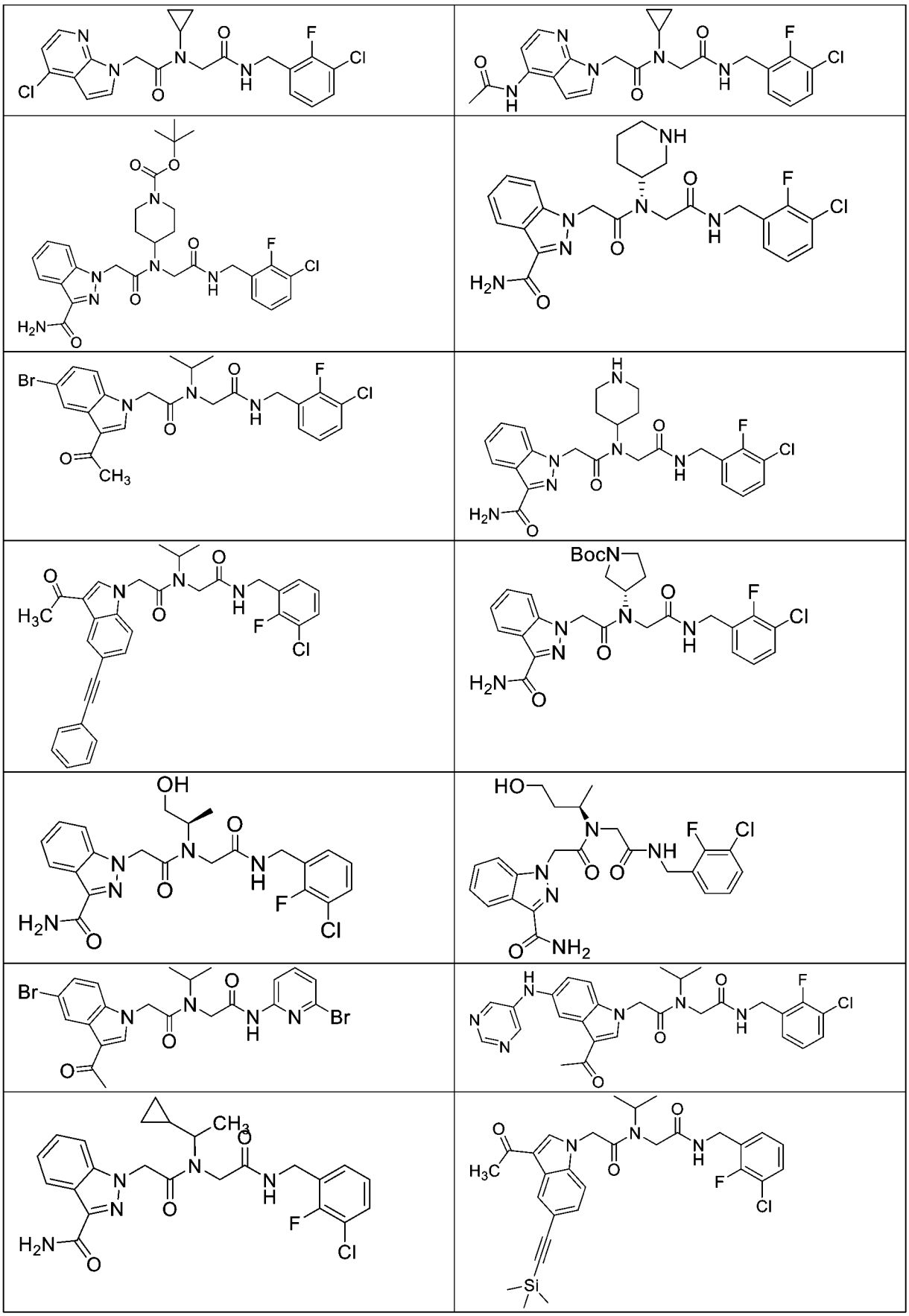


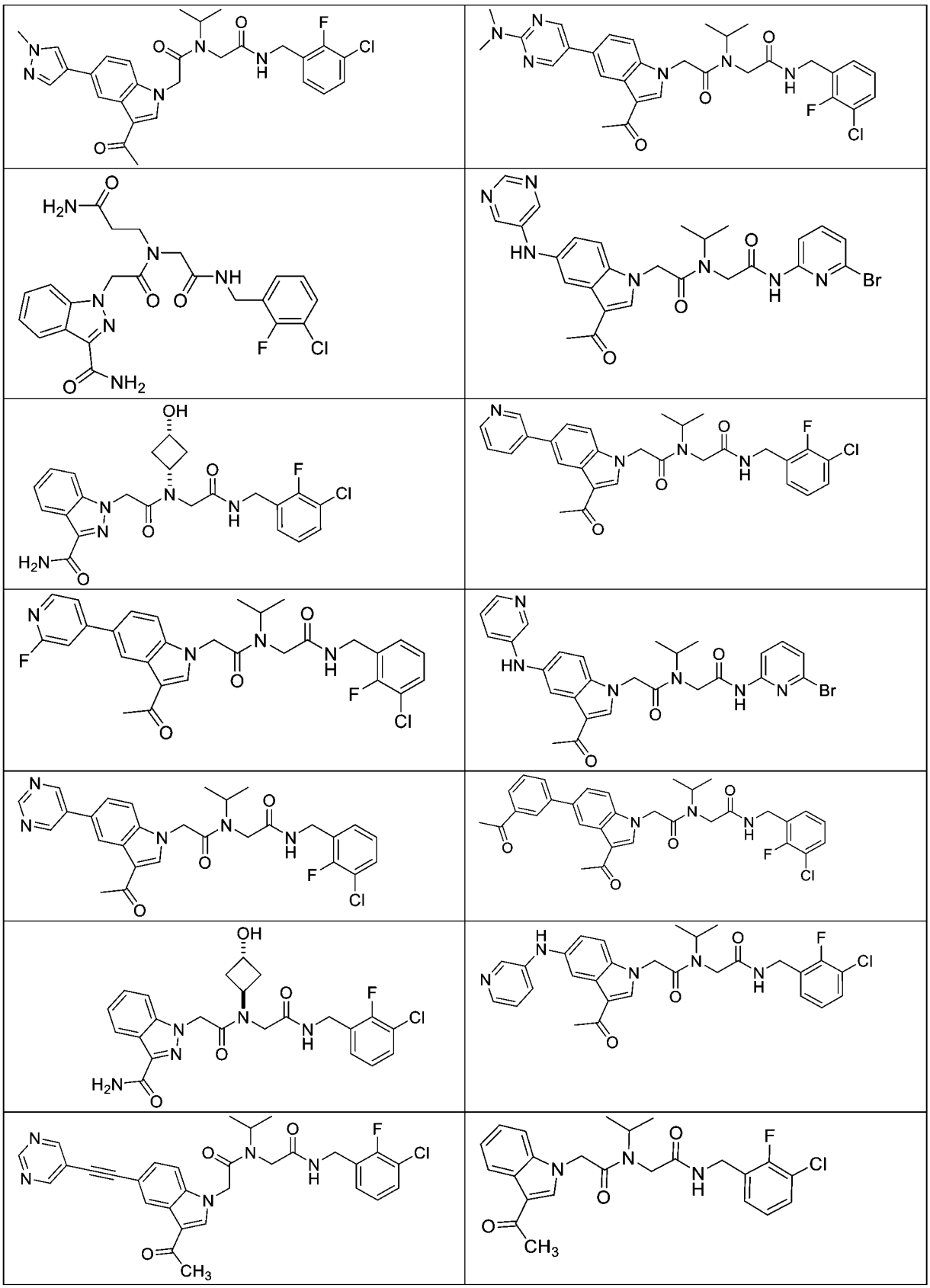


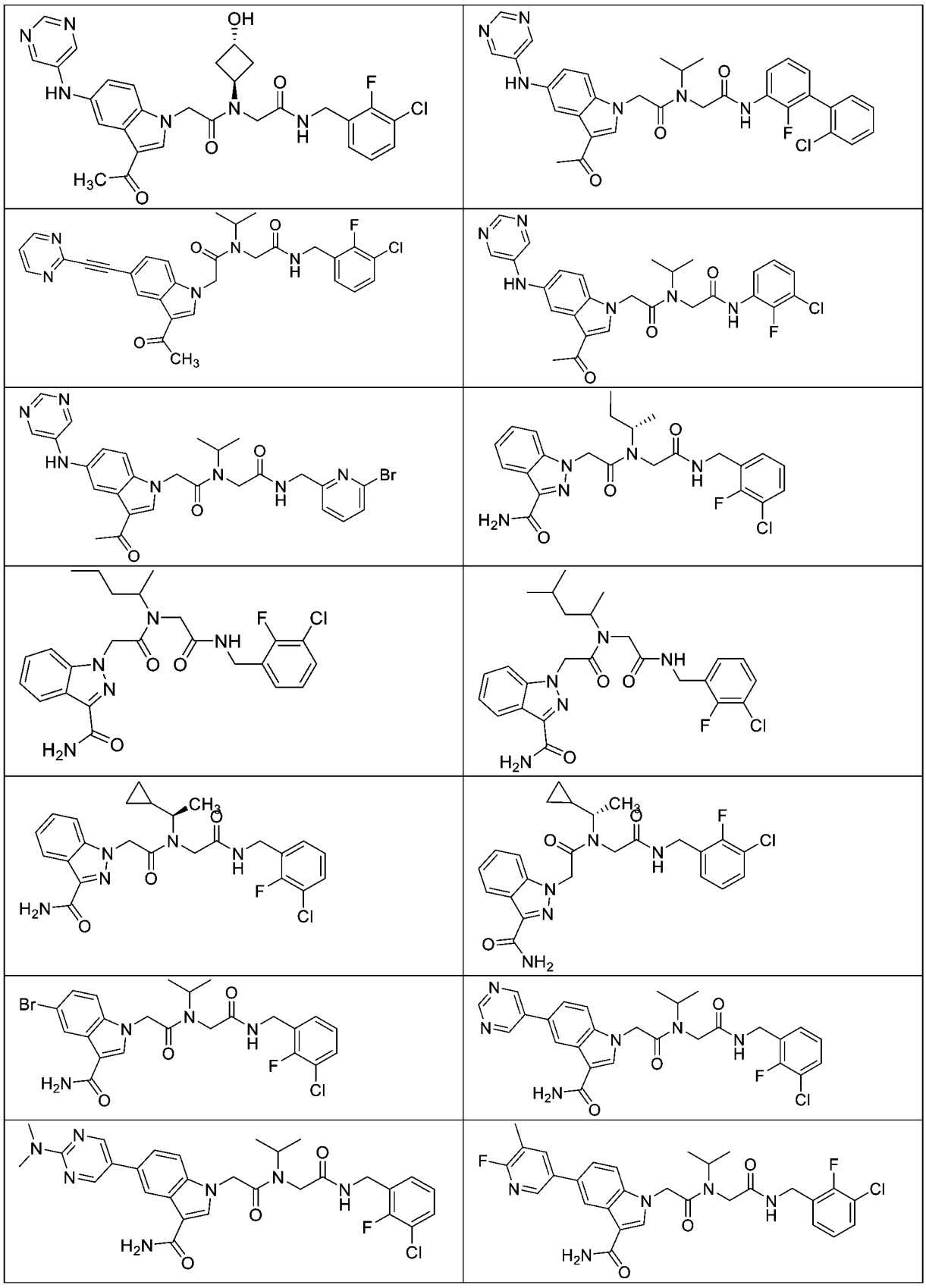
	
	
	
	
	
	

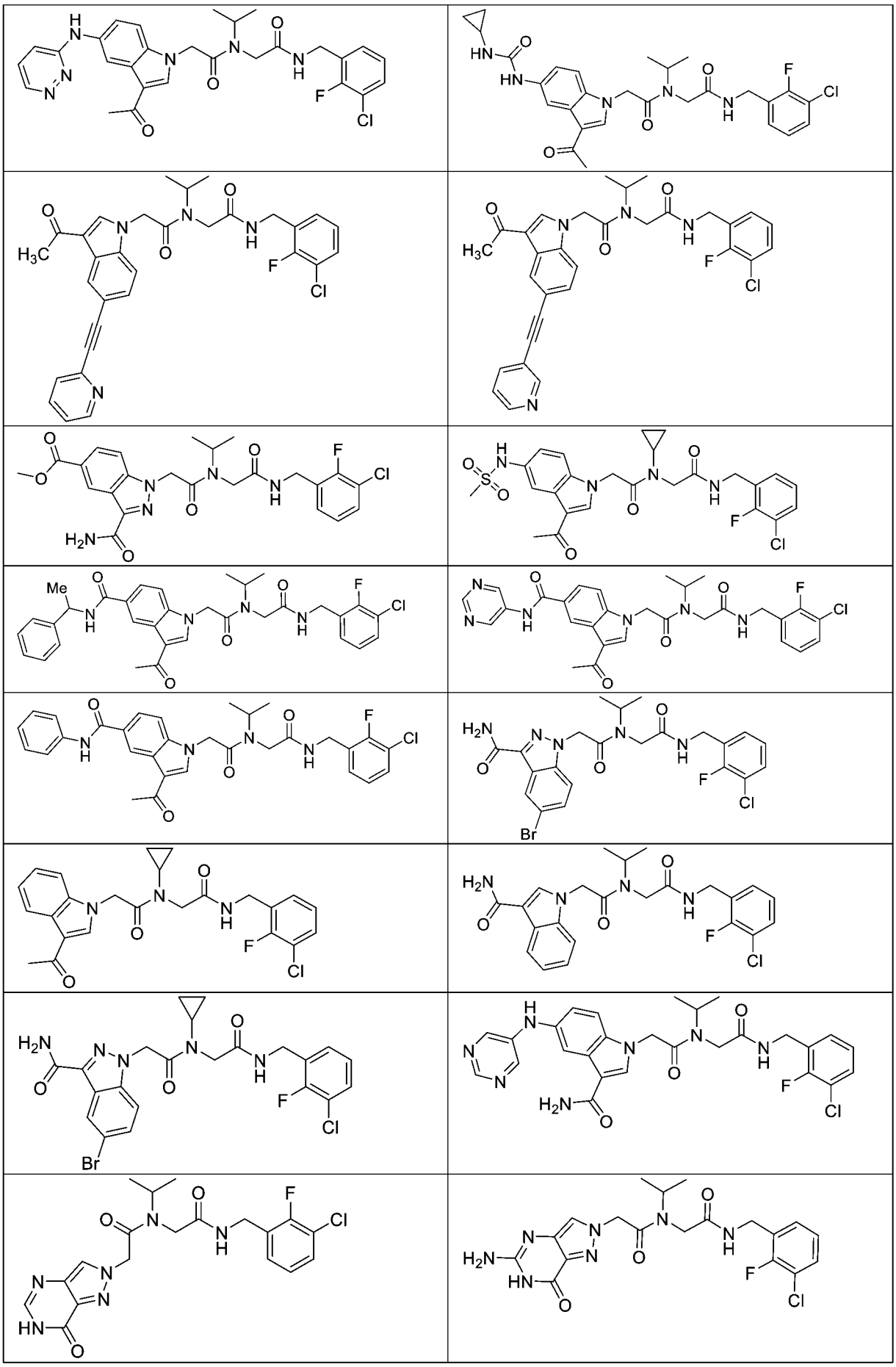


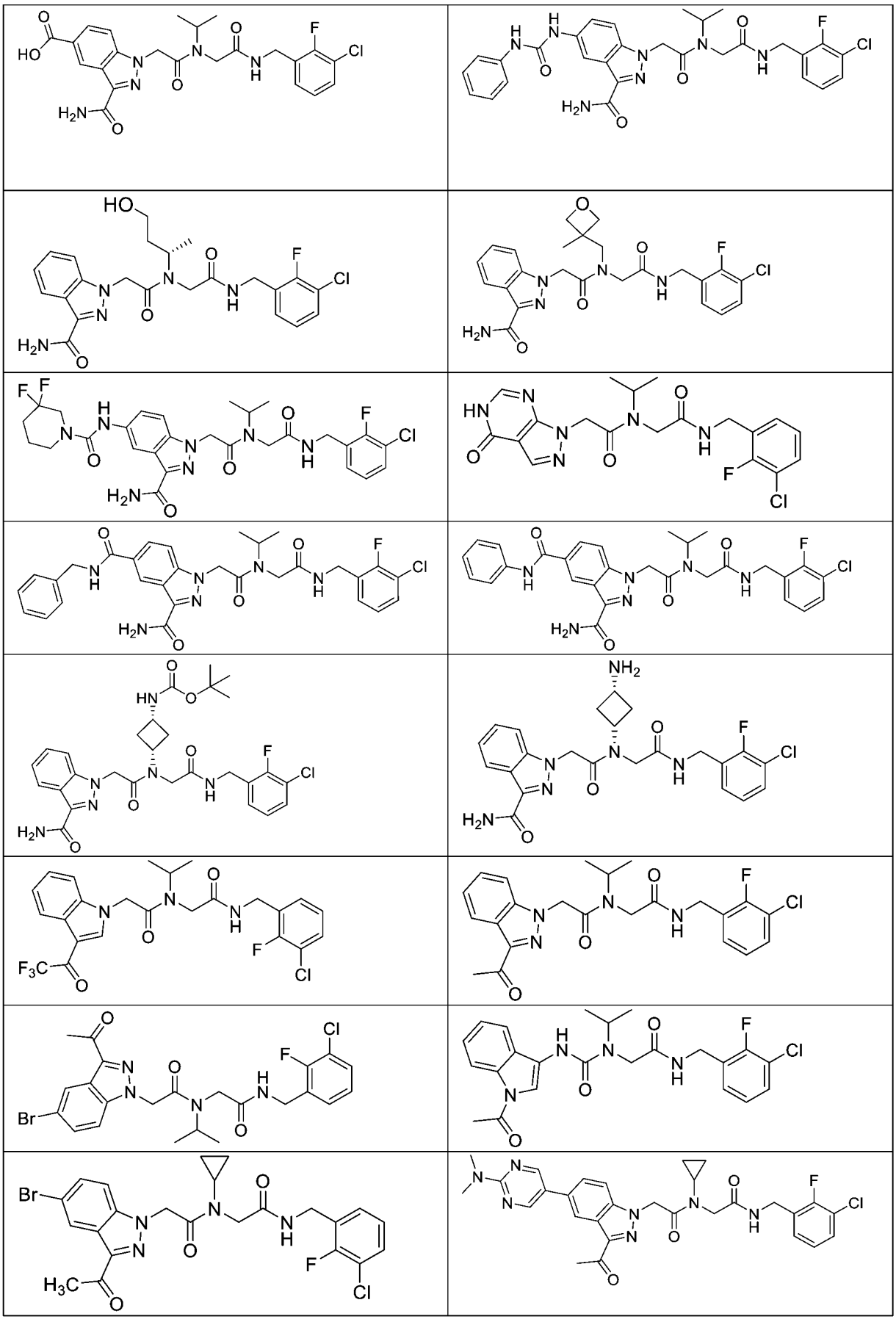
	
	
	
	
	
	
	
	

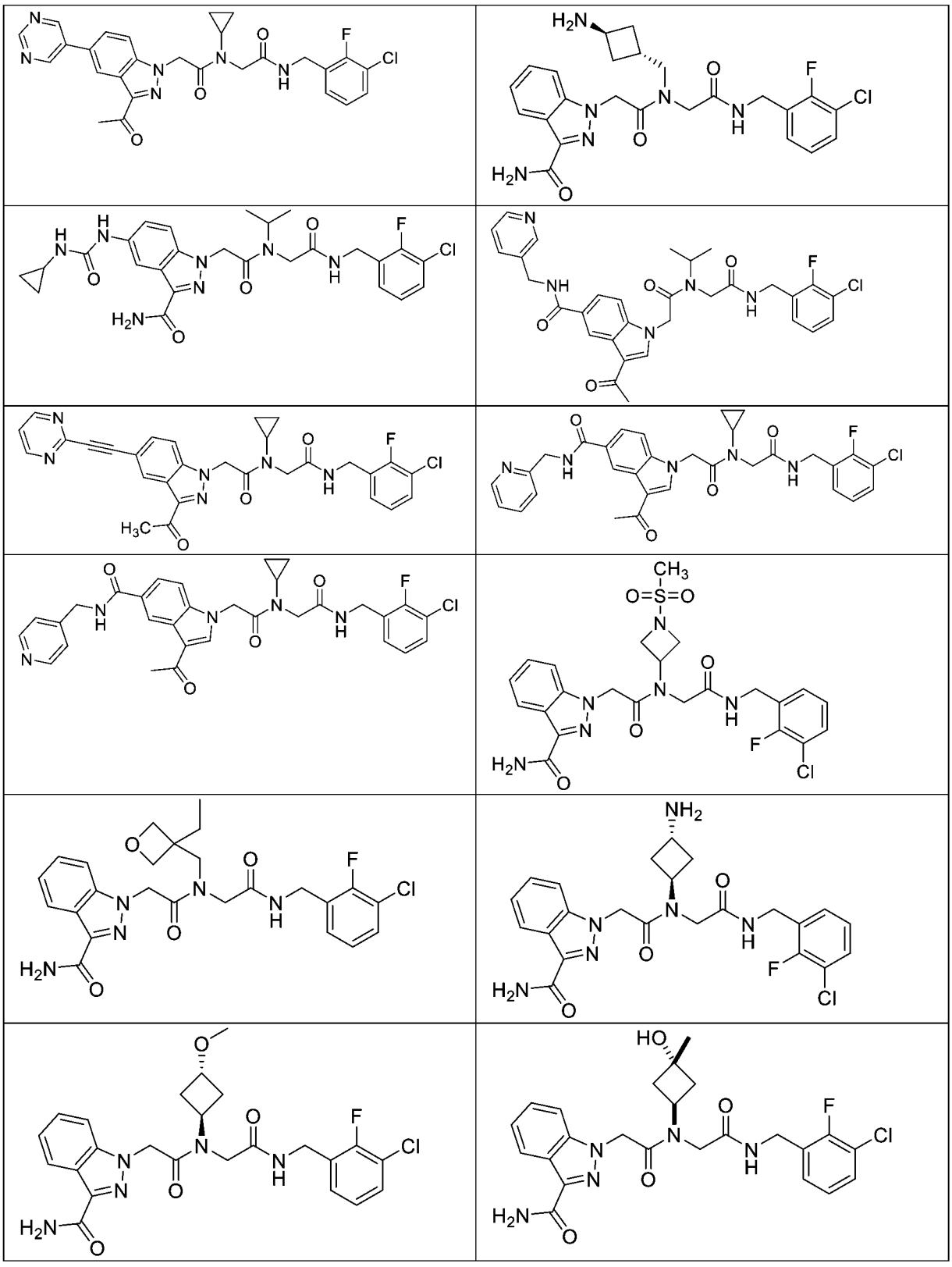


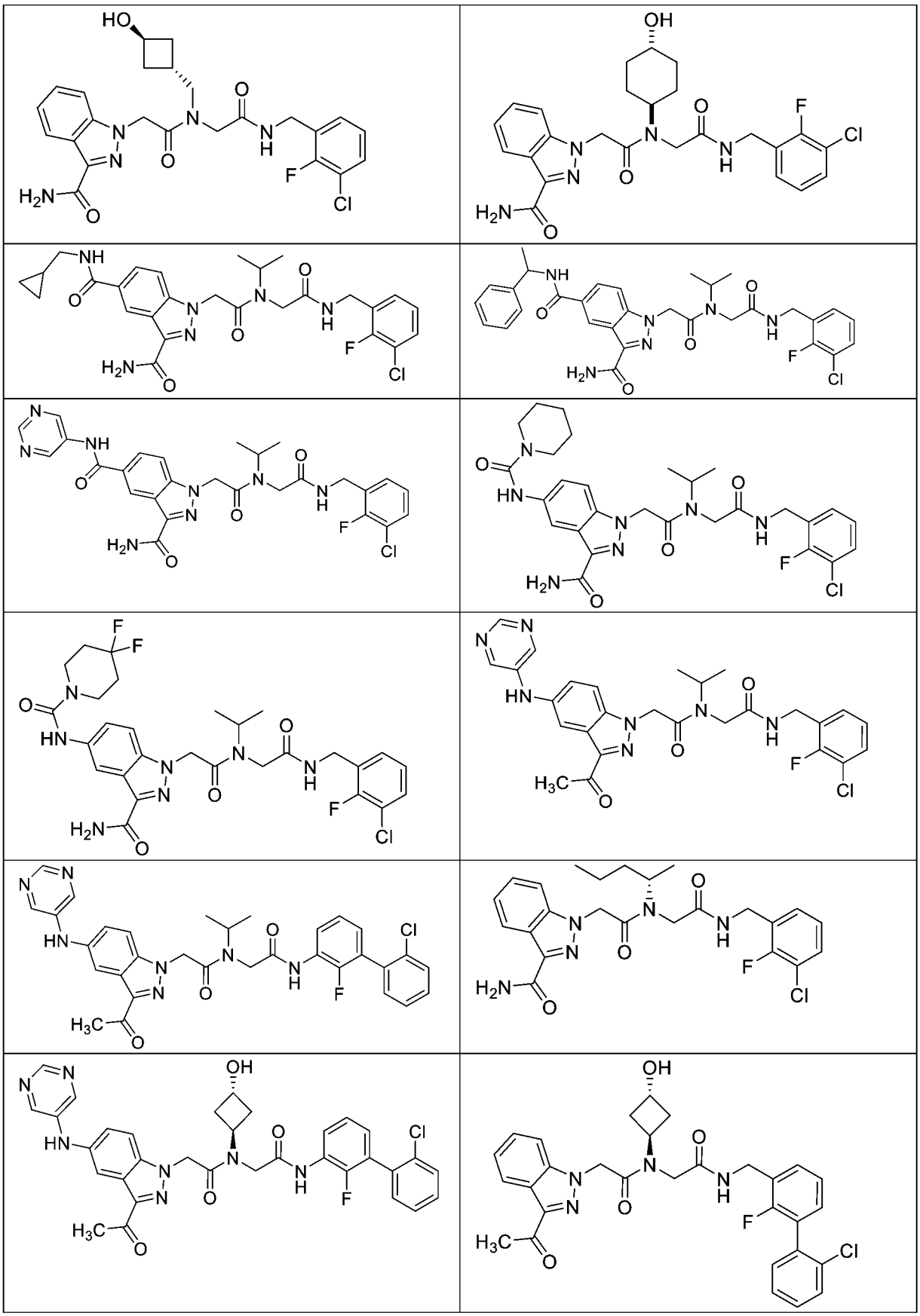


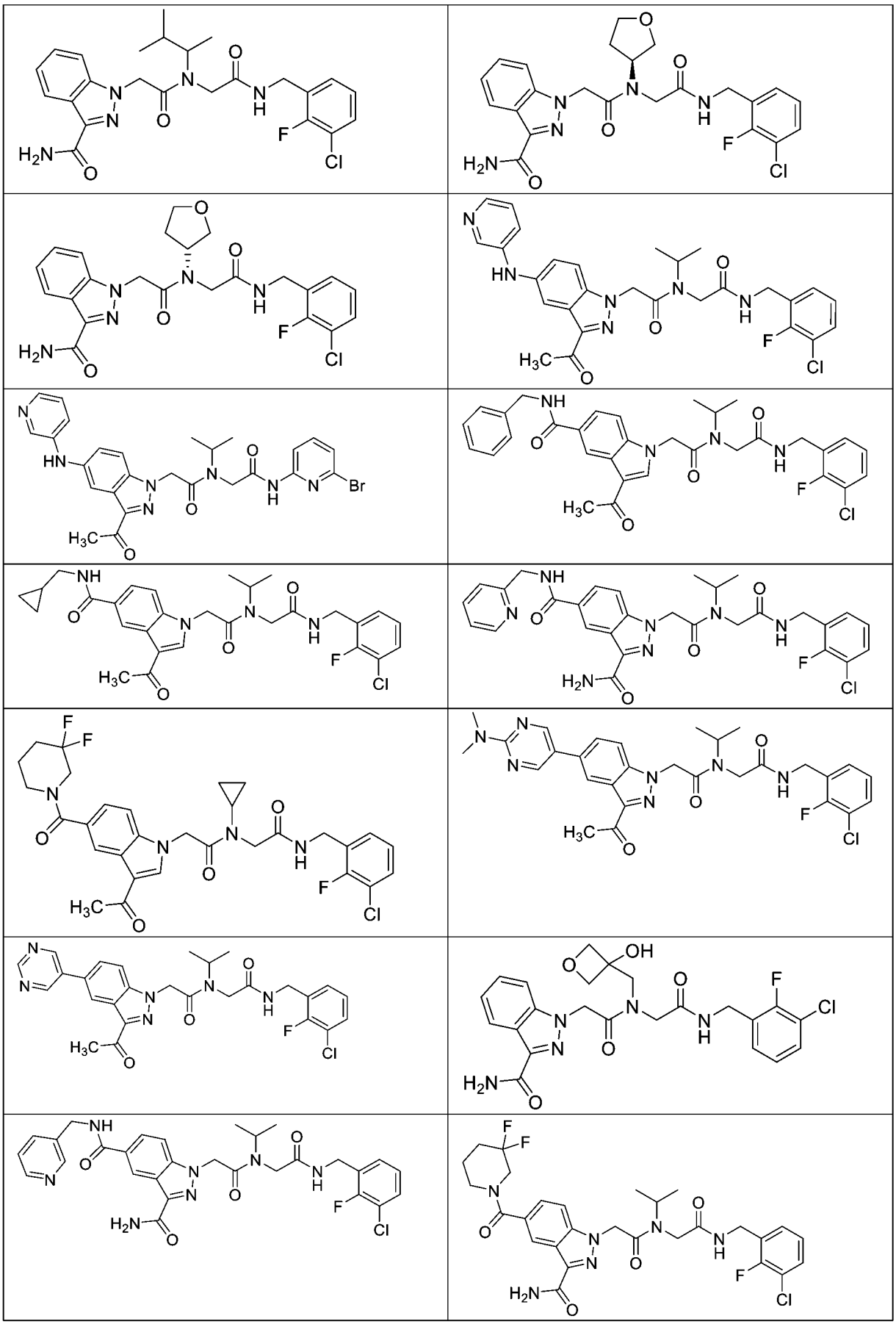


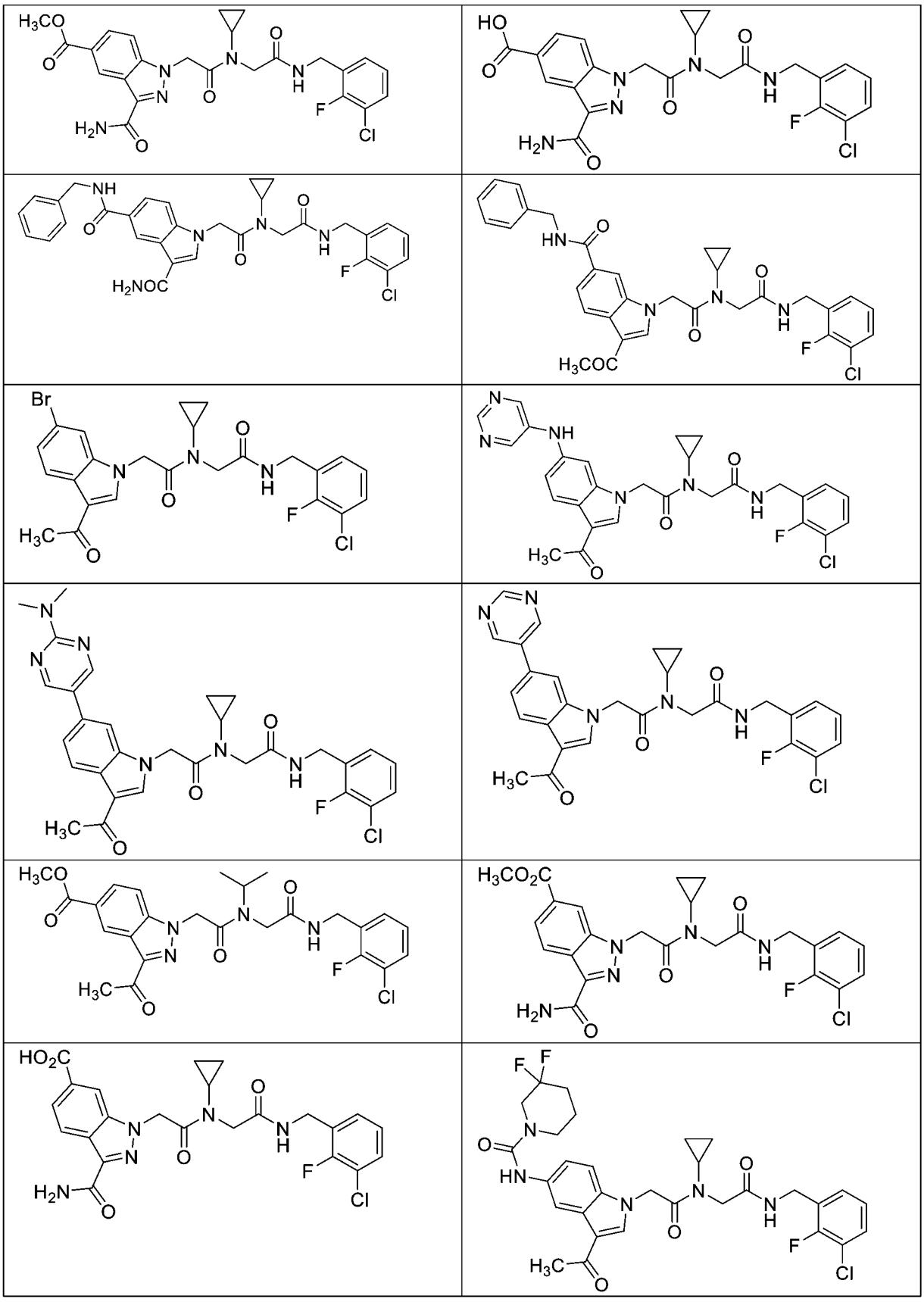


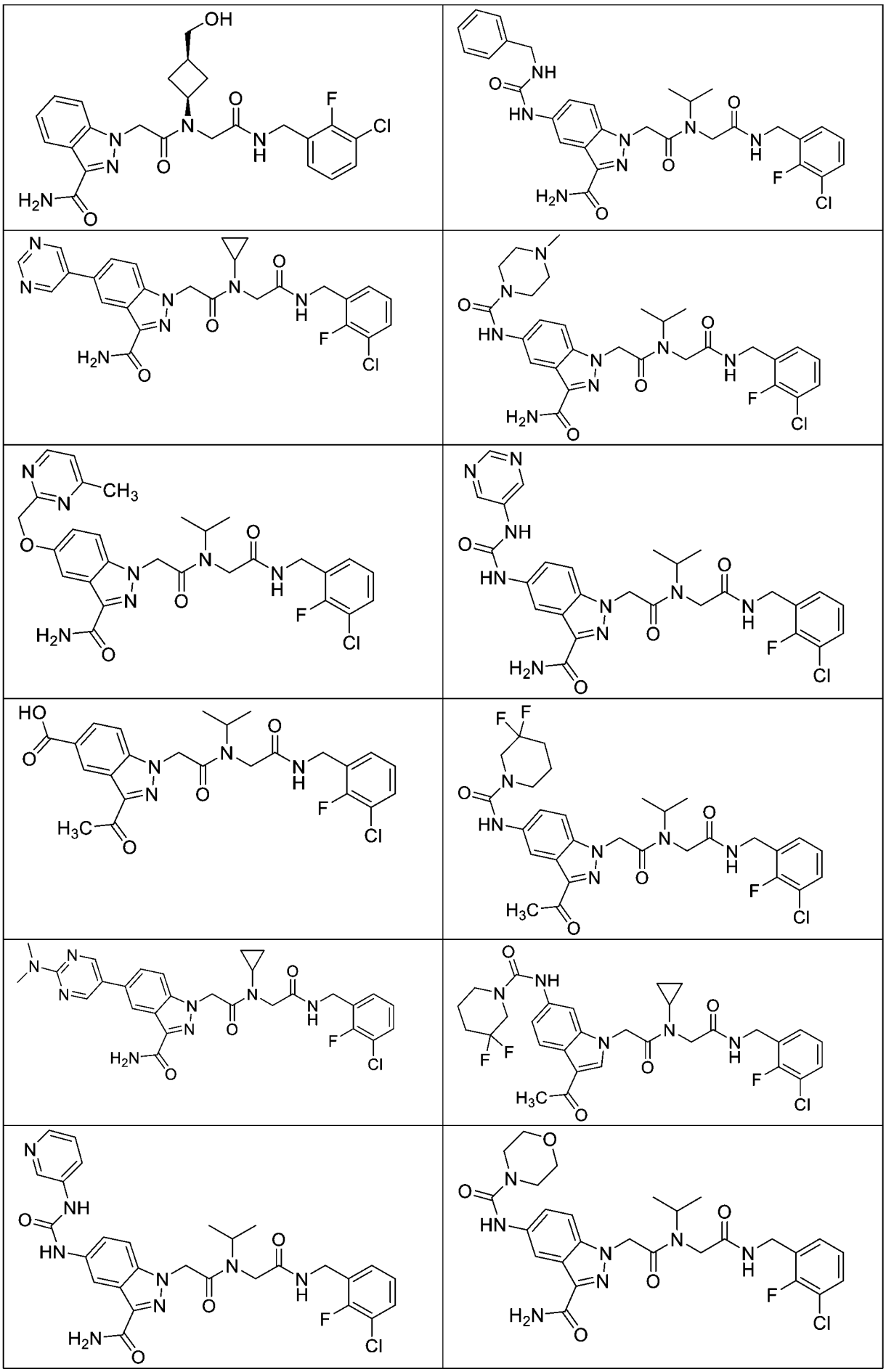


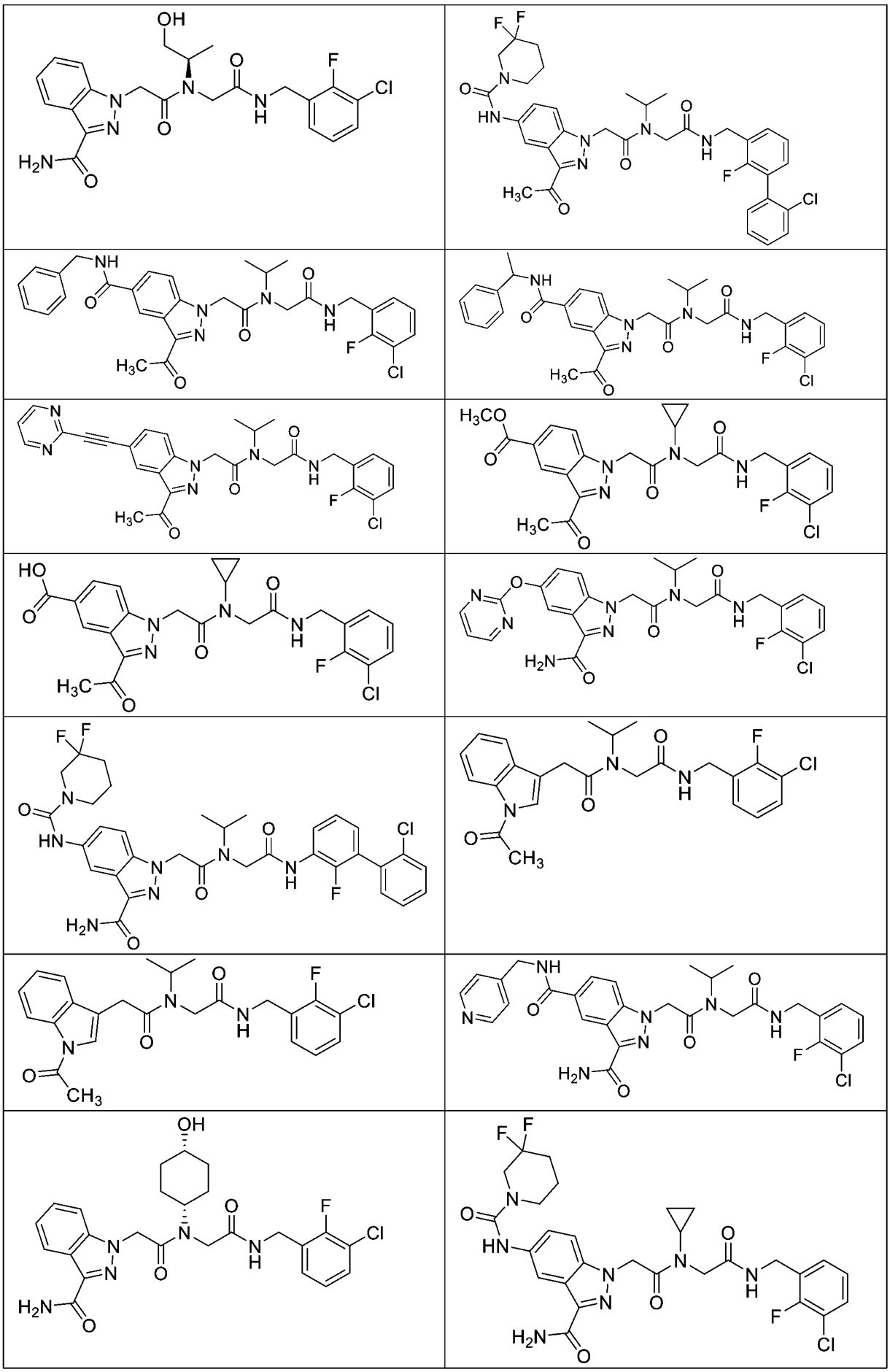


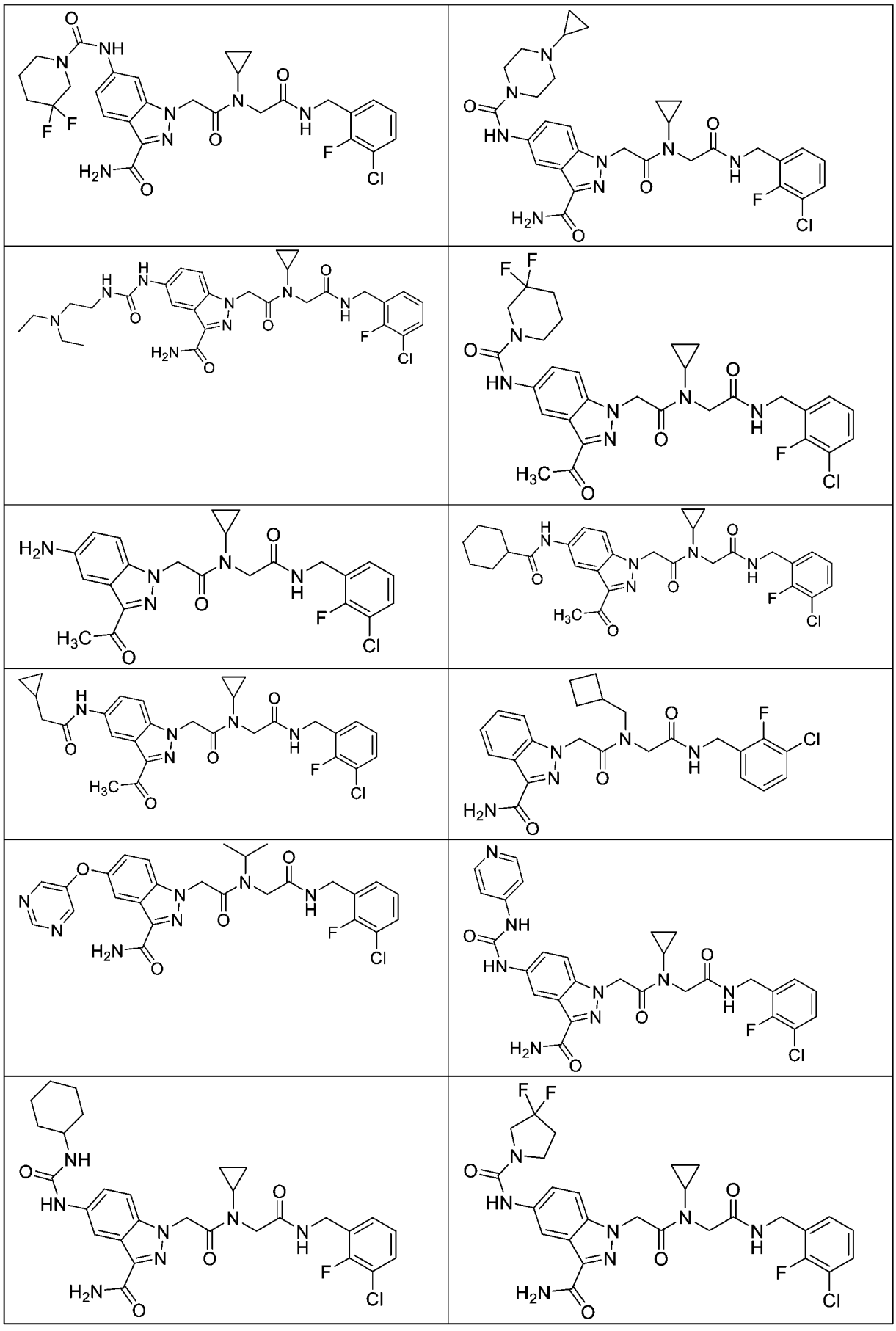


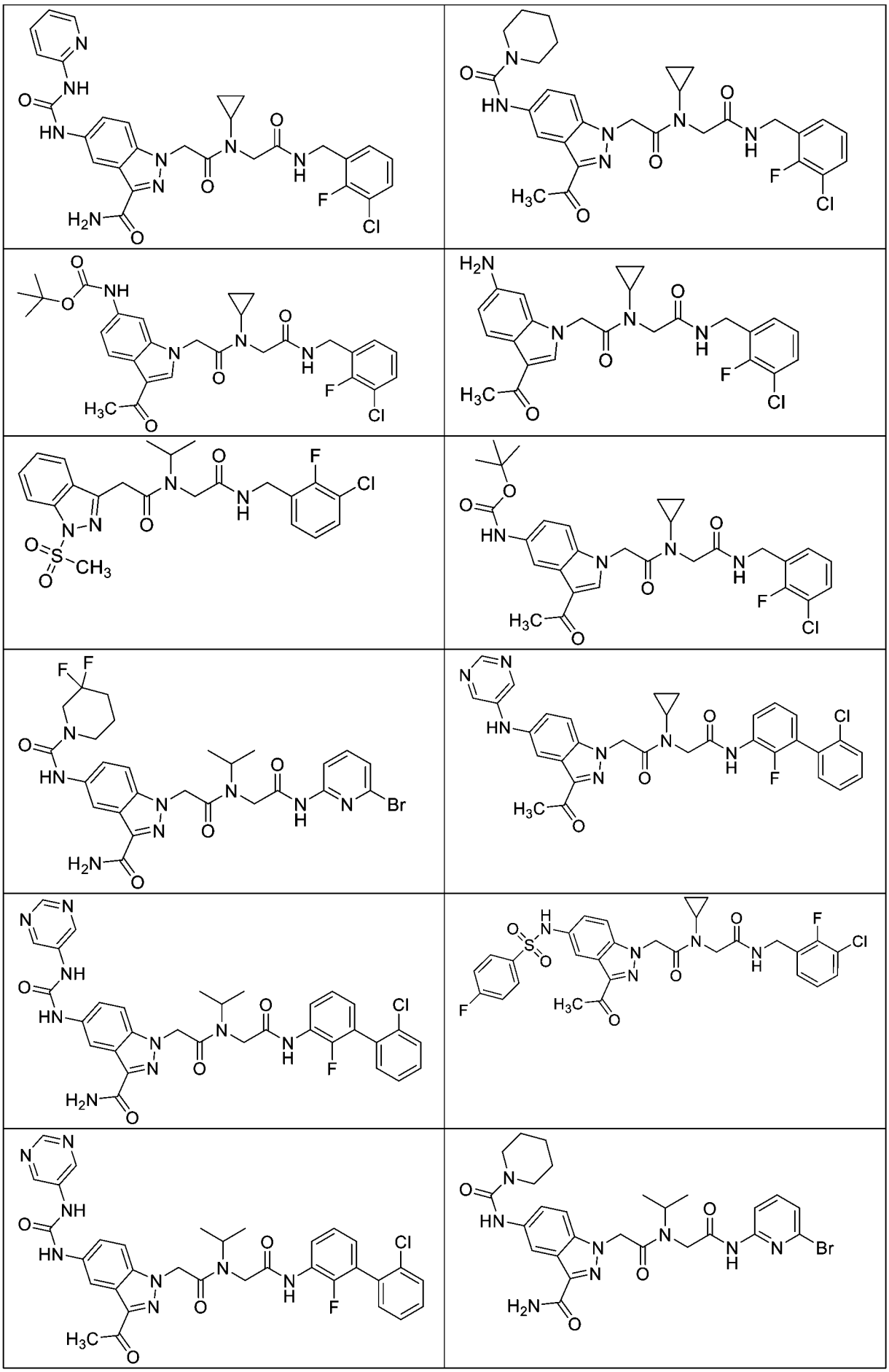


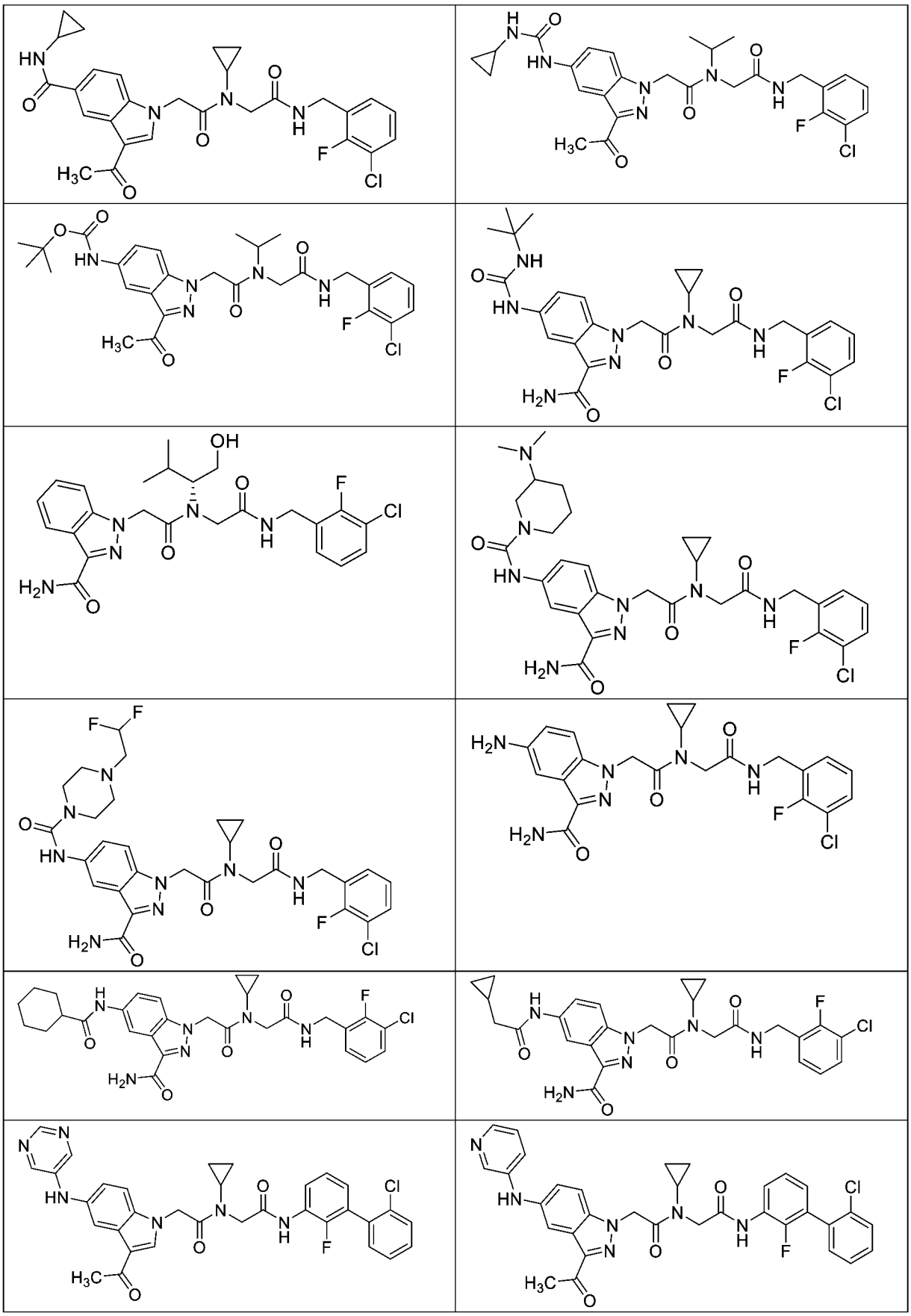


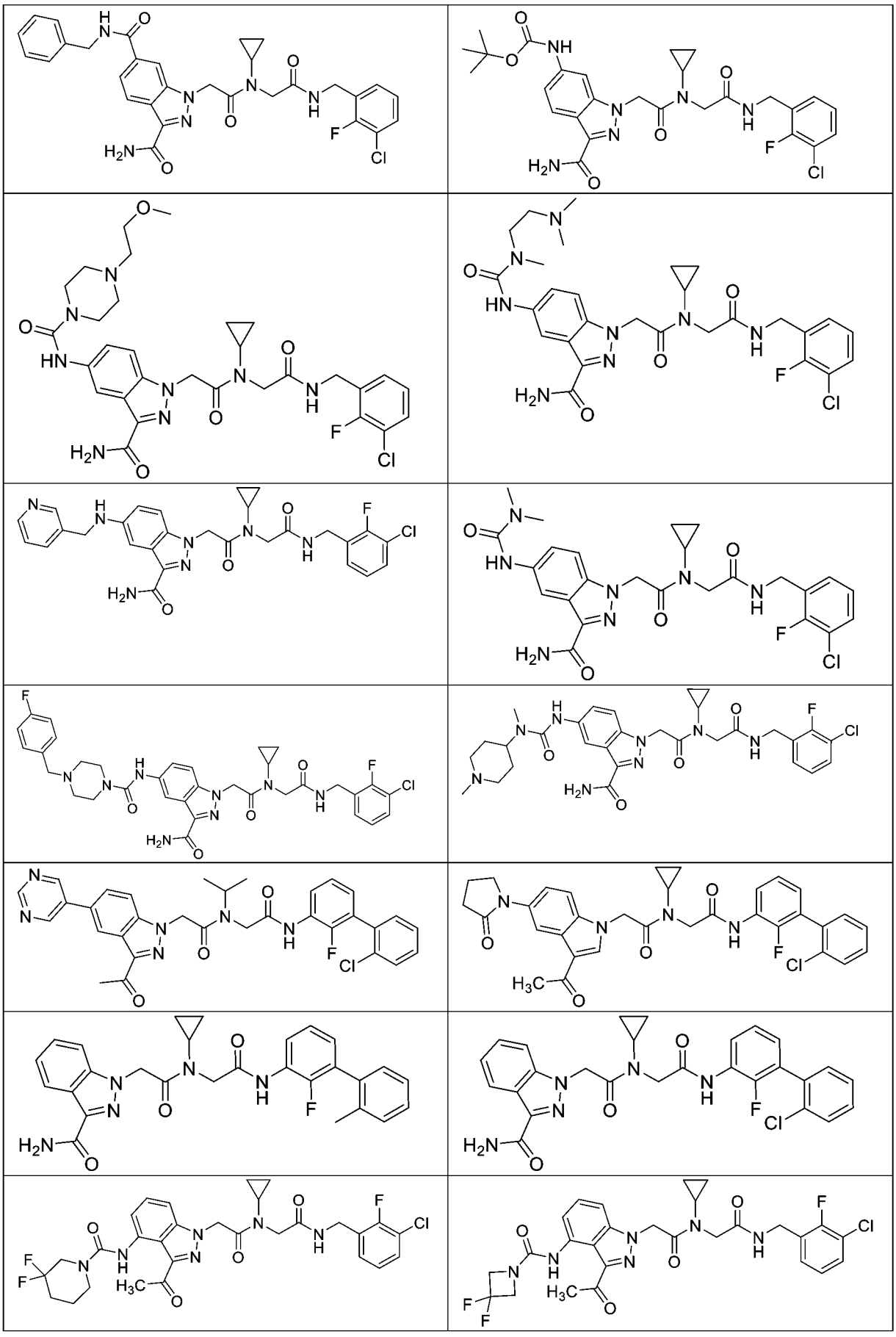


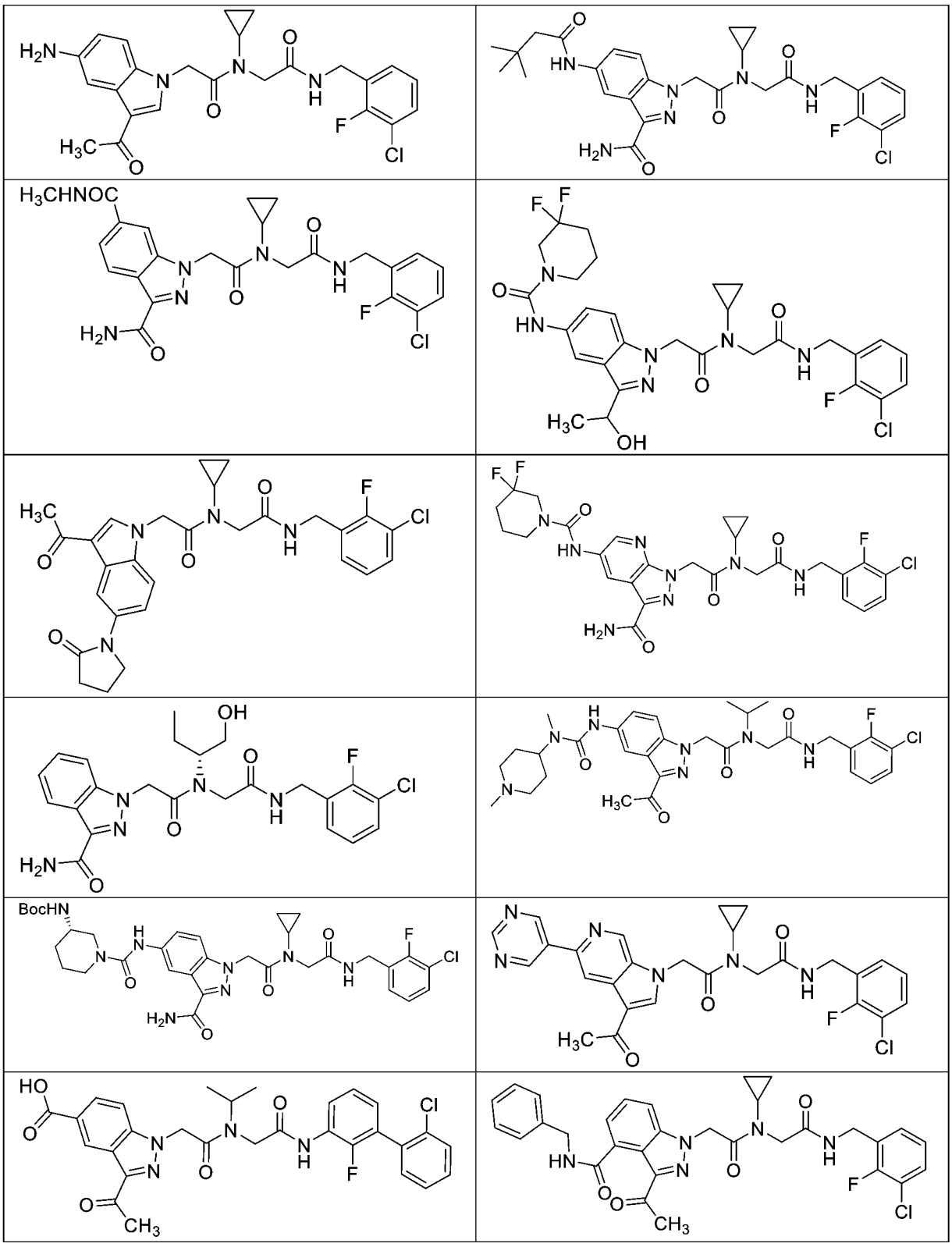


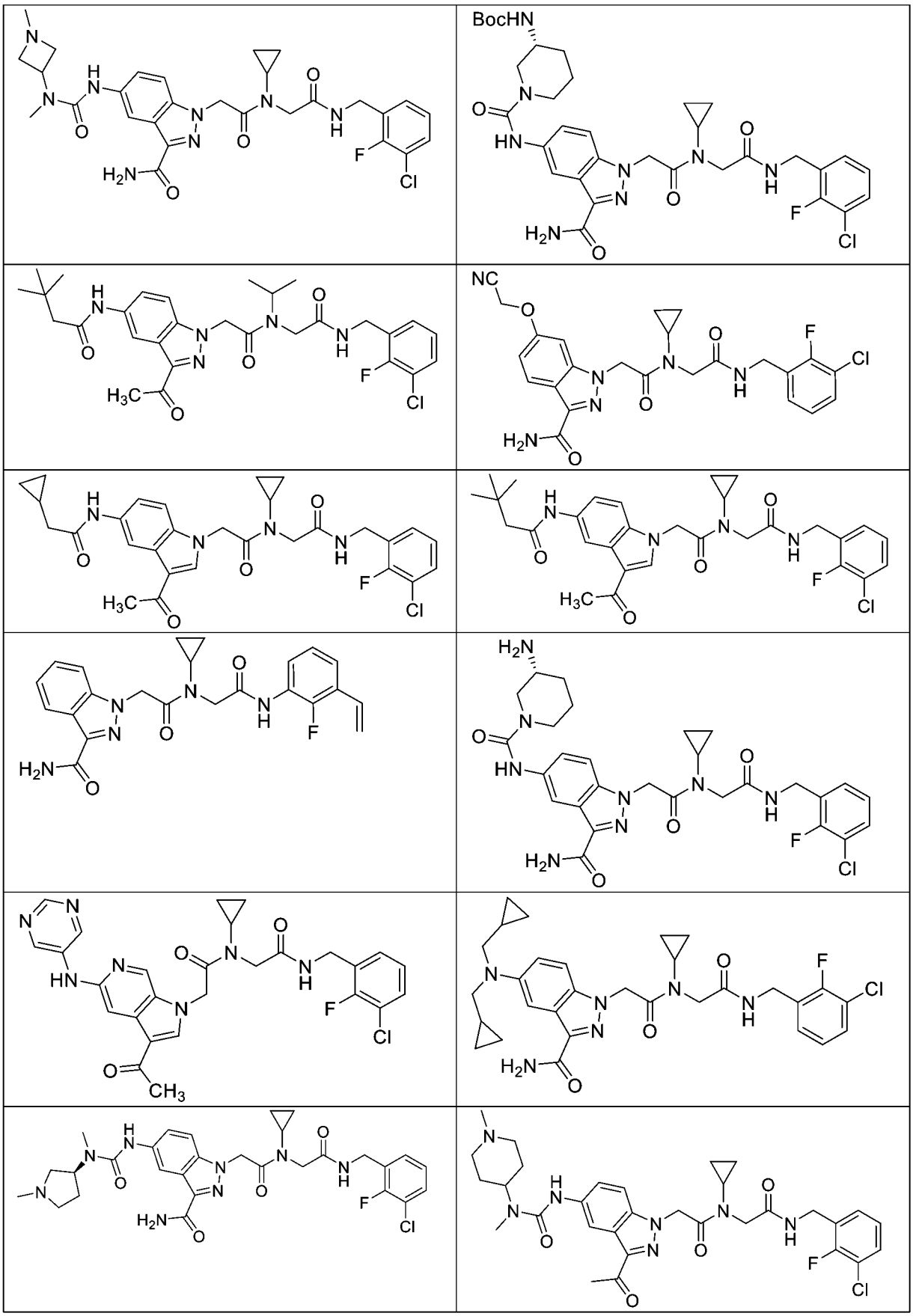


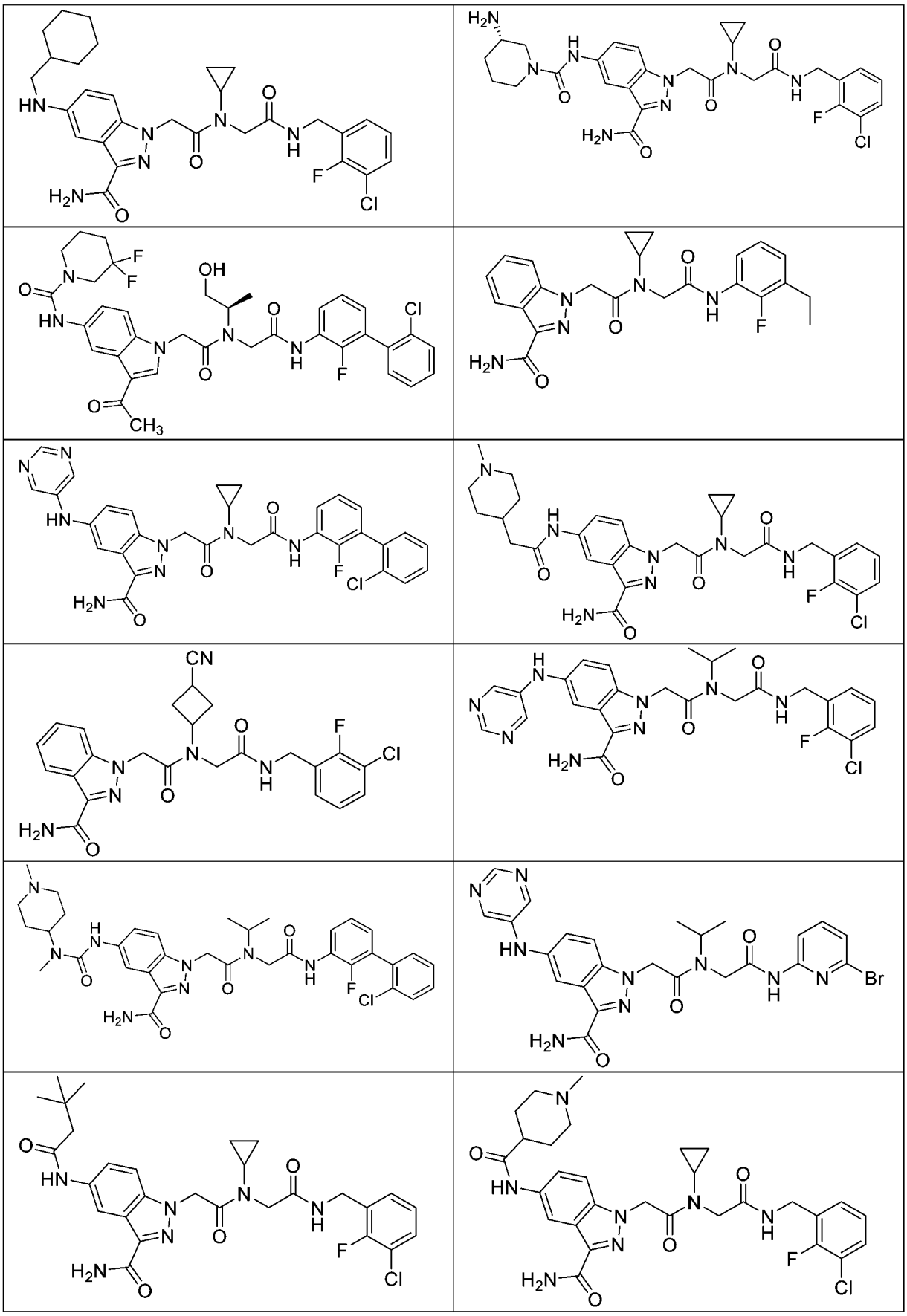


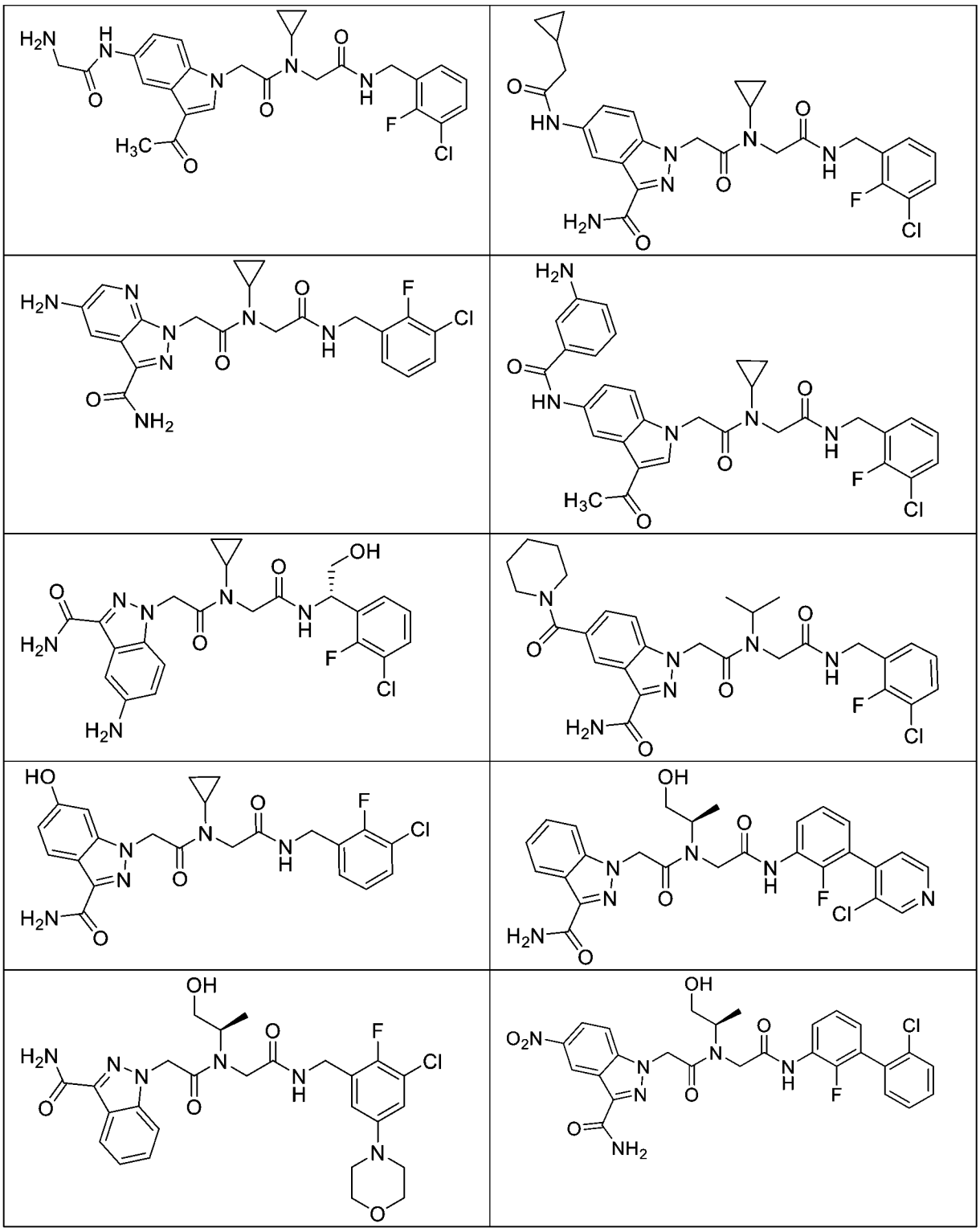


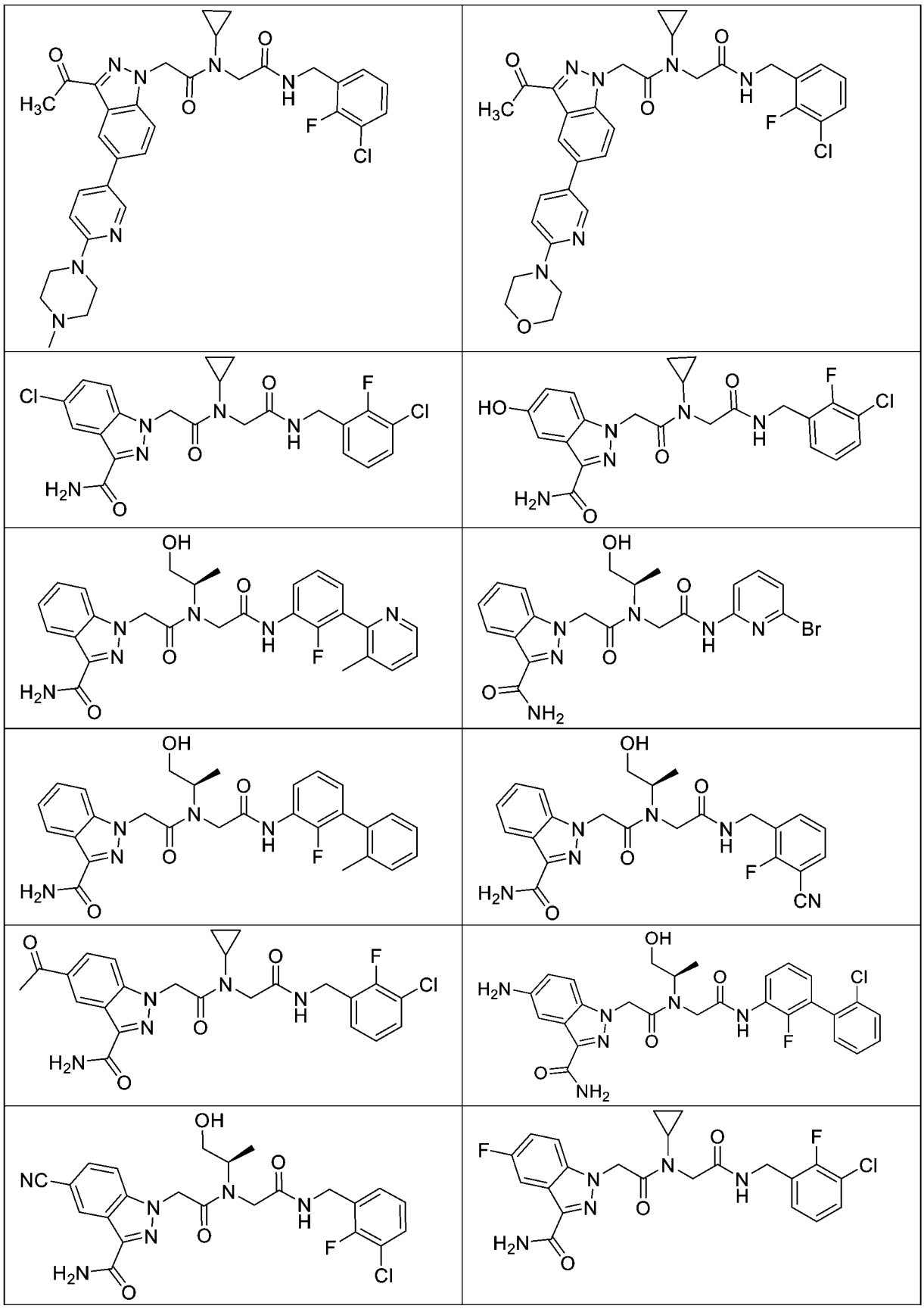


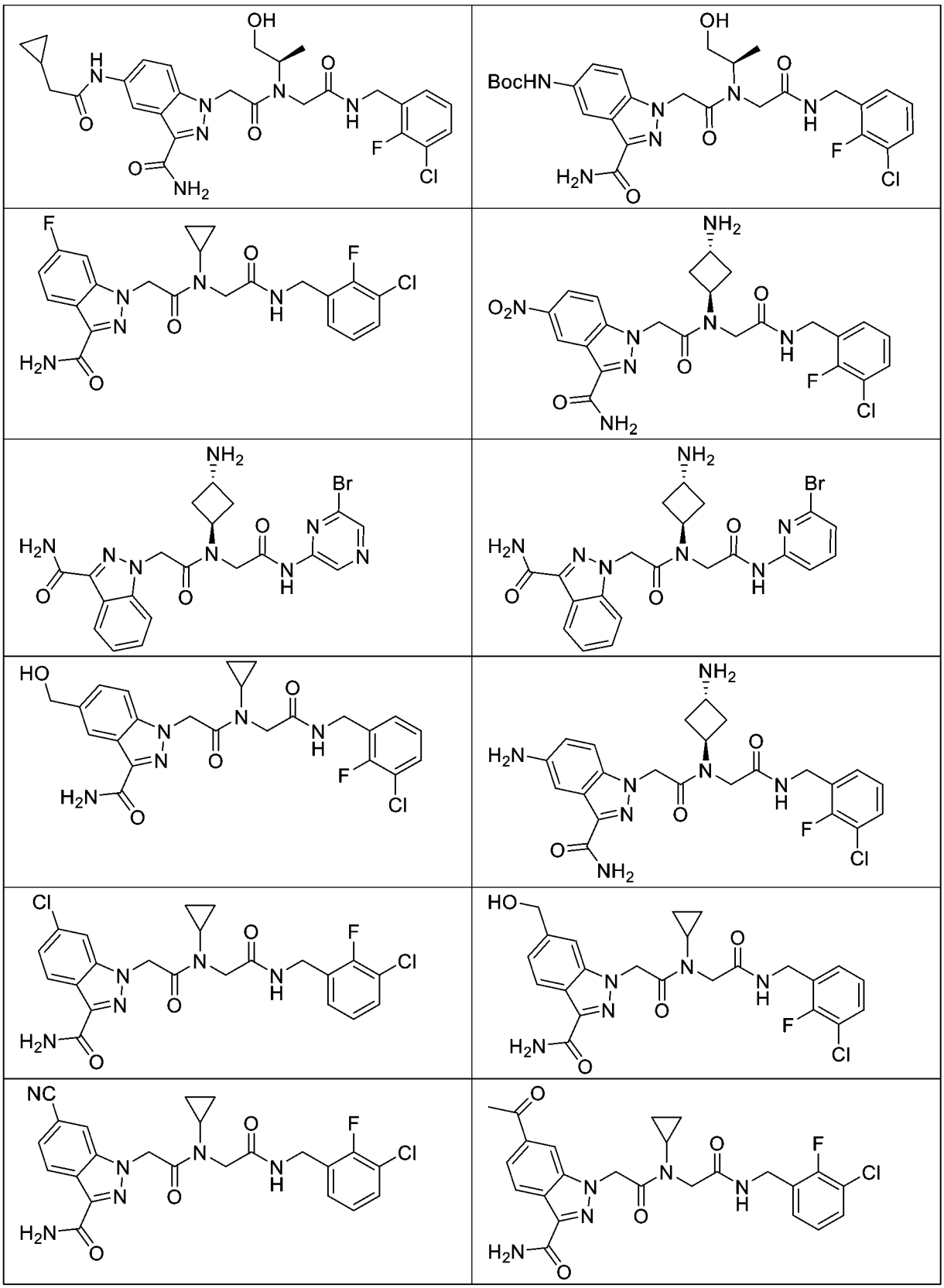


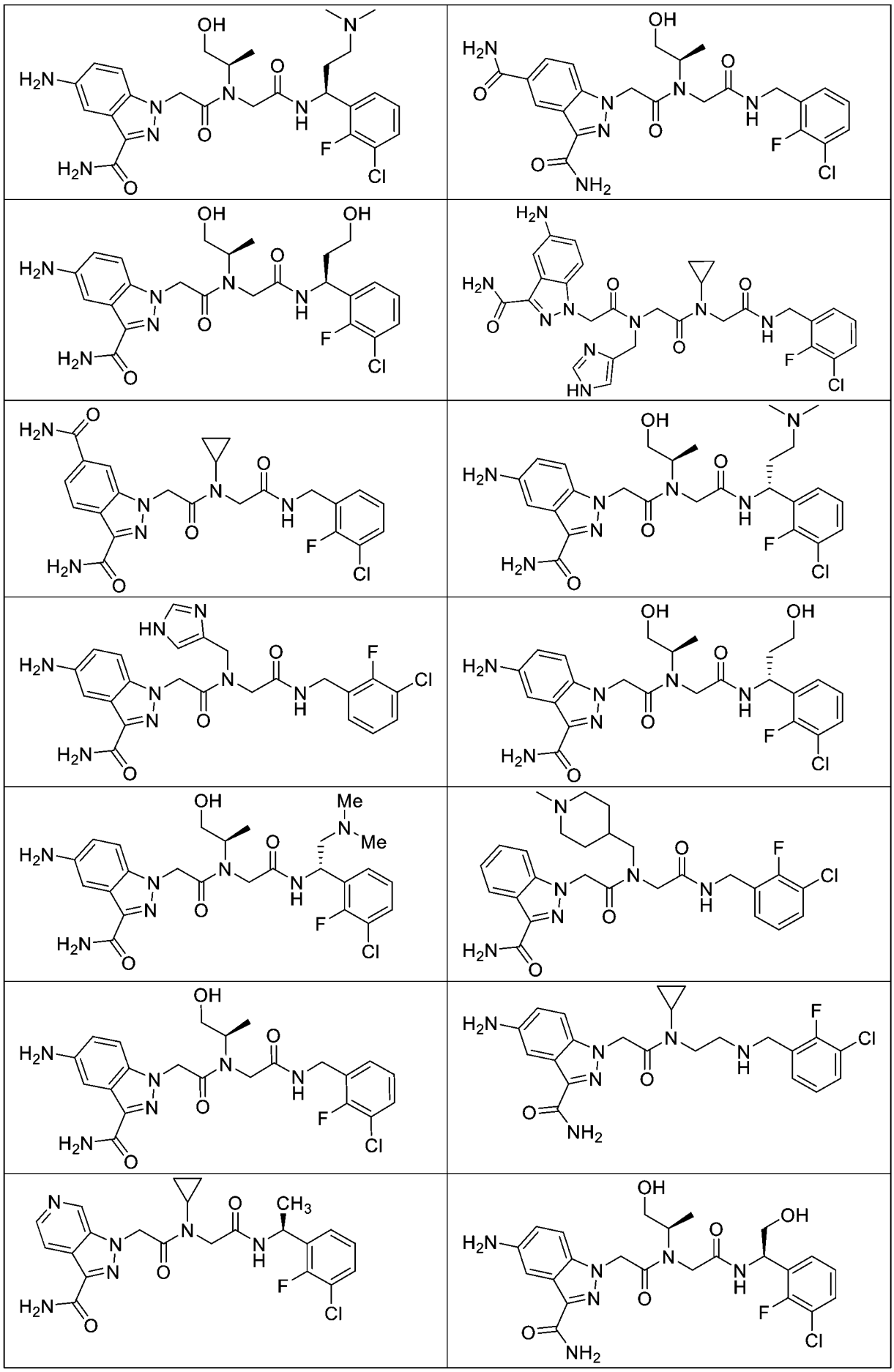












醫藥組成物

【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

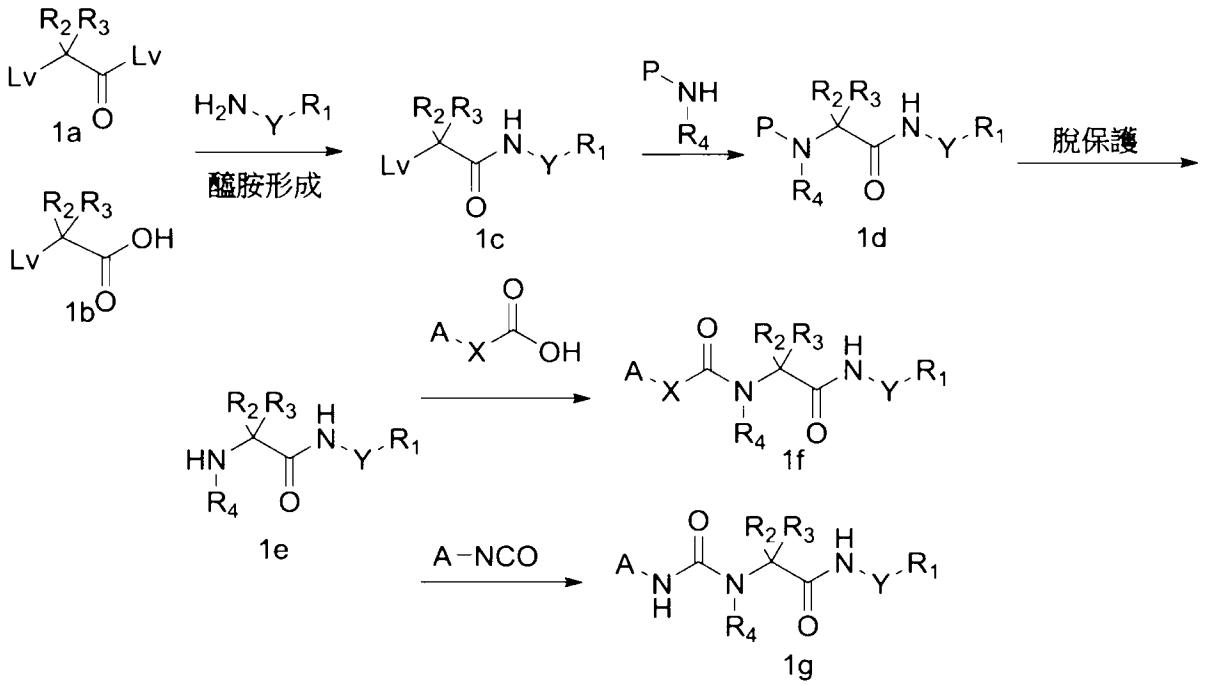
【0181】本發明亦提供一種套組，其包含本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、至少一種其他治療劑、封裝材料，及用於將本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及其它治療劑投予哺乳動物以治療或預防特徵為異常補體系統活性之疾病或病狀的說明書。在一個實施方案中，哺乳動物為人類。

【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

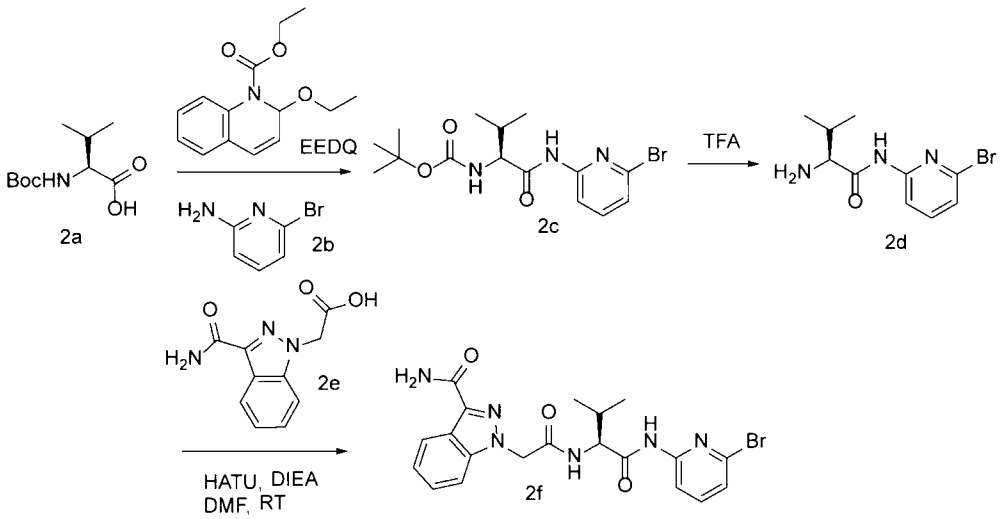
【0183】現已詳細描述本發明，其將藉由參考以下實施例更清楚地理解，該等實施例僅出於說明之目的以此包括且不欲限制本發明。

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)。

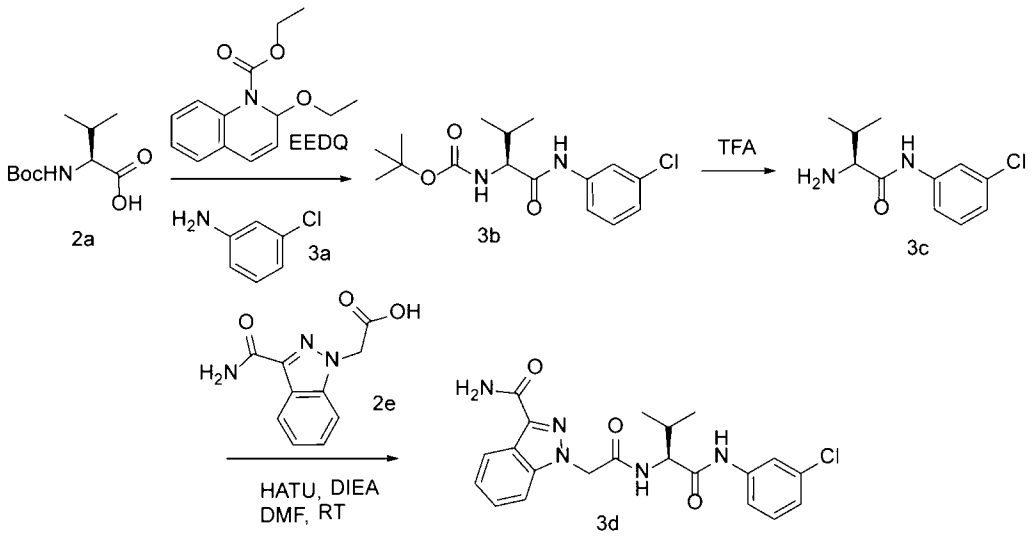
步驟2：製備(S)-2-胺基-N-(6-溴吡啶-2-基)-3-甲基丁醯胺(**2d**)

【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**)

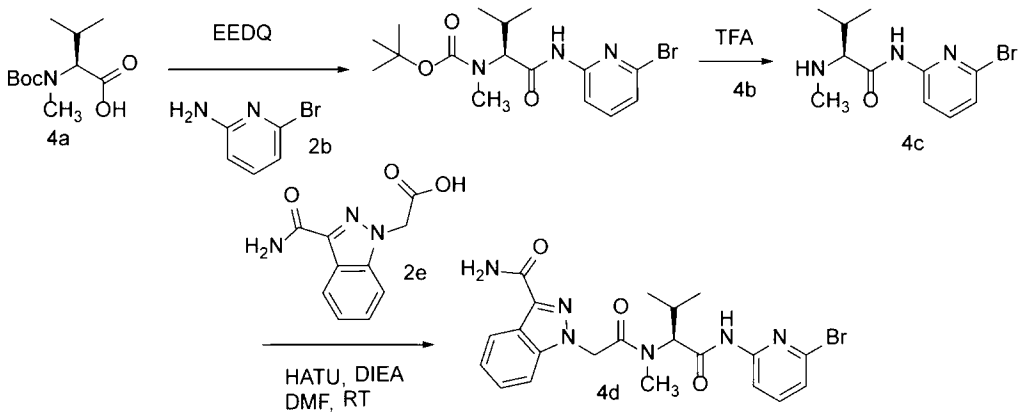
【0189】(*S*)-1-(3-氯苯基胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基胺基甲酸第三丁酯(**3b**) (750 mg，2.30 mmol)與TFA (2.62 g，22.95 mmol)根據流程2之步驟2中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(12 g)，用含

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**)

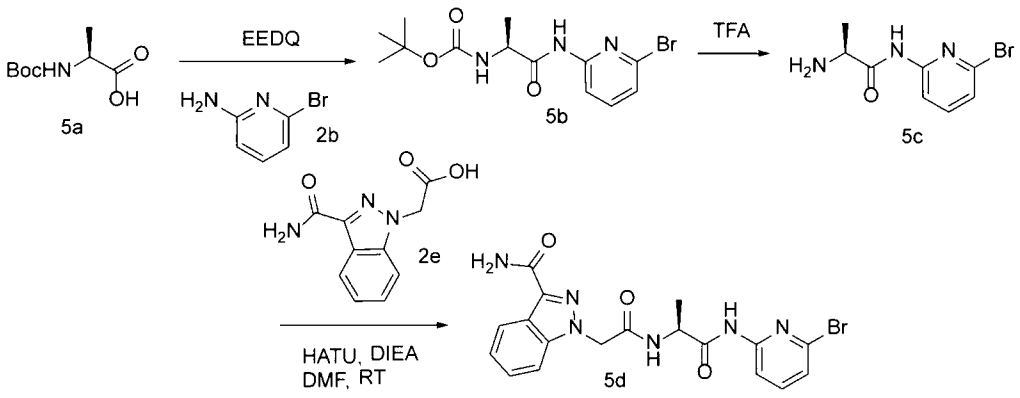
【0192】(S)-(1-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(**4b**) (125 mg，0.32 mmol)與TFA (369 mg，3.24 mmol)根據流程2之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到呈TFA鹽形式之(S)-N-(6-溴吡啶-2-基)-3-甲基-2-(甲基胺基)丁醯胺(**4c**)，其未經進一

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**)

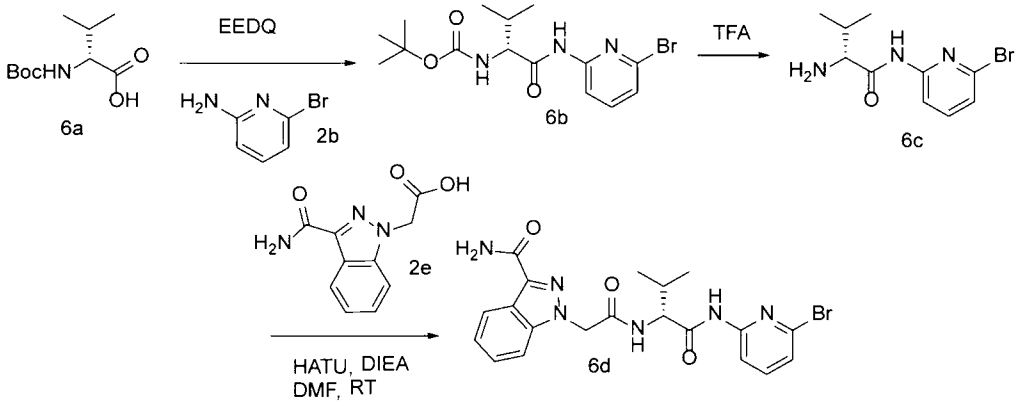
【0195】(S)-(1-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**5b**) (225 mg，0.65 mmol)與TFA (745 mg，6.54 mmol)根據流程2之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到呈TFA鹽形式之(S)-2-胺基-N-(6-溴吡啶-2-基)丙醯胺(**5c**)，其未經進一步純化即用於下一步驟中；MS (ES+): 245.2 (M+1)。

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**)

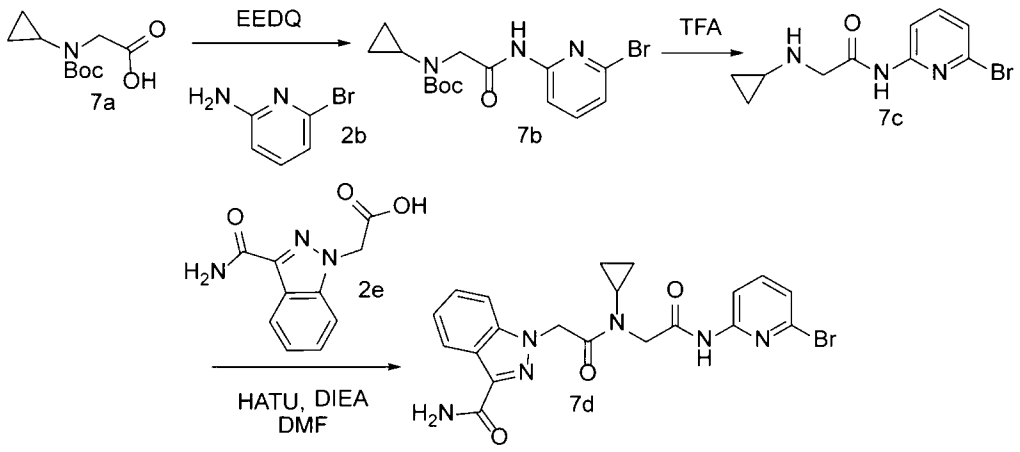
【0198】(R)-(1-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**6b**) (490 mg，1.32 mmol)與TFA (750 mg，6.58 mmol)根據流程2之步驟2中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二

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*-吲哚-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**)

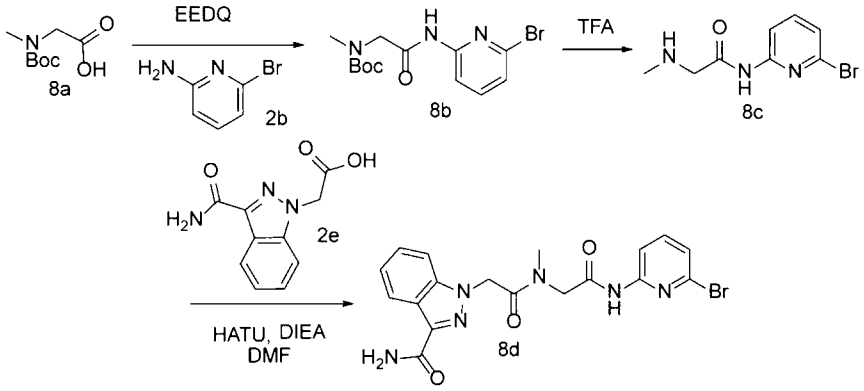
【0201】來自上述步驟1之(2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基甲酸第三丁酯(**7b**)與TFA (0.9 mL，11.61 mmol)根據流程2之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到呈TFA鹽形式之N-(6-溴吡啶-2-基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**7c**)；MS (ES+): 272.3 (M+2)。

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**)

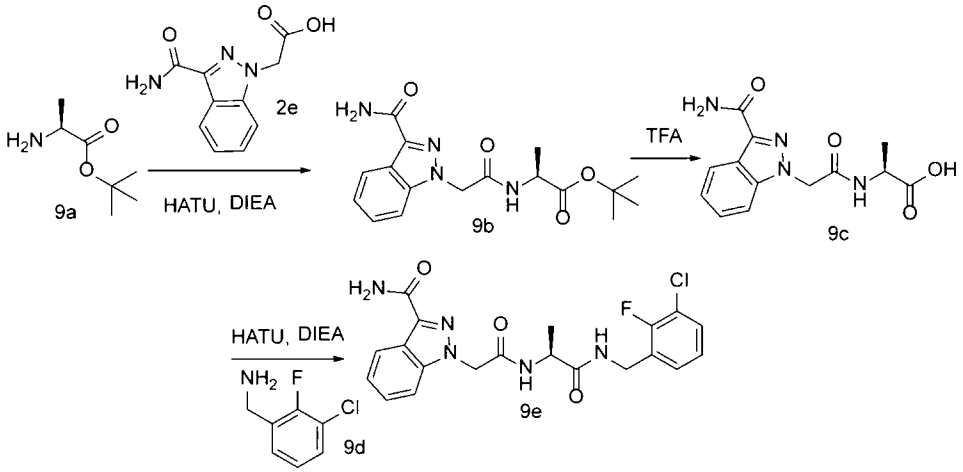
【0204】(2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(**8b**) (650 mg，1.89 mmol)與TFA (0.73 mL，9.44 mmol)根據流程2之步驟2中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(12 g)，用含MeOH之$CHCl_3$ 0至20%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之N-(6-溴吡啶-2-基)-2-(甲基胺基)乙醯胺(**8c**) (285 mg，1.17 mmol，62%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.38 (s, 1H), 8.93 (s, 2H), 8.05 (d,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

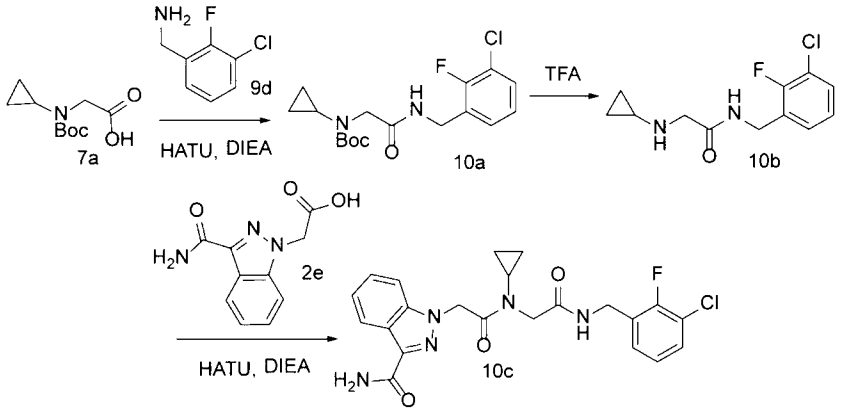
步驟2：製備(S)-2-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙醯胺基)丙酸(**9c**)

【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**)

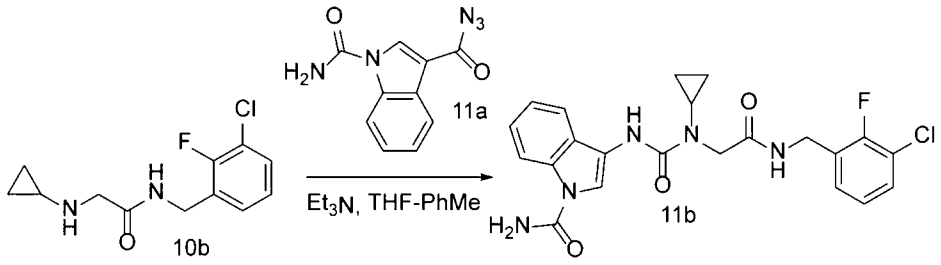
【0210】 (2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基甲酸第三丁酯(**10a**) (365 mg，1.02 mmol)與TFA (0.54 mL，6.97 mmol)根據流程2之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到呈TFA鹽形式之N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**10b**) (265 mg，0.715 mmol，

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

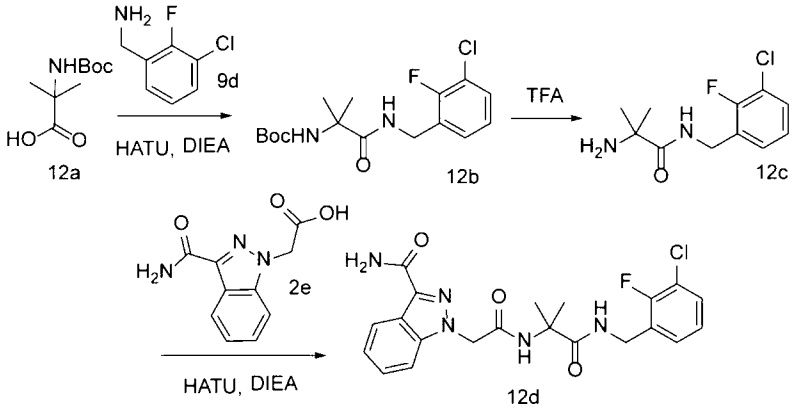


製備3-(3-(2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)-3-環丙基脲基)-1H-吲哚-1-甲醯胺(**11b**)

【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**)

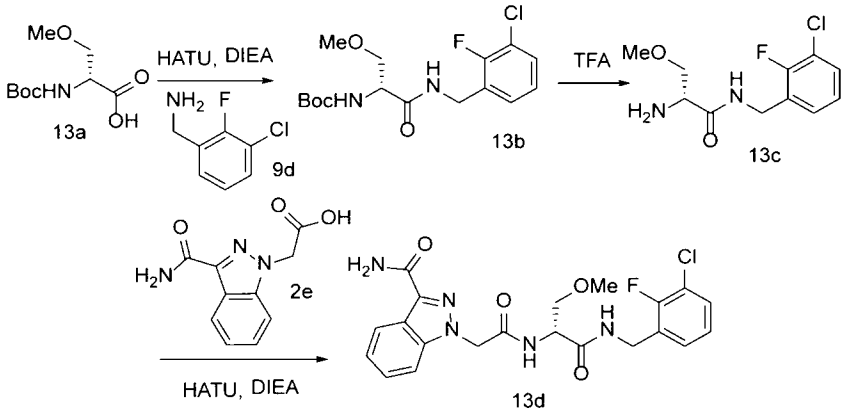
【0214】2-(2-(3-氯-2-氟苯基)丙-2-基胺基)-2-側氧基乙基胺基甲酸第三丁酯(**12b**) (700 mg，2.030 mmol)與TFA (0.94 mL，12.18 mmol)根據流程2之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到呈半固體狀之2-胺基-N-(2-(3-氯-2-氟苯基)丙-2-基)乙醯胺(**12c**) TFA鹽(725 mg，2.02 mmol，100%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 8.93 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.50 (td, J =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

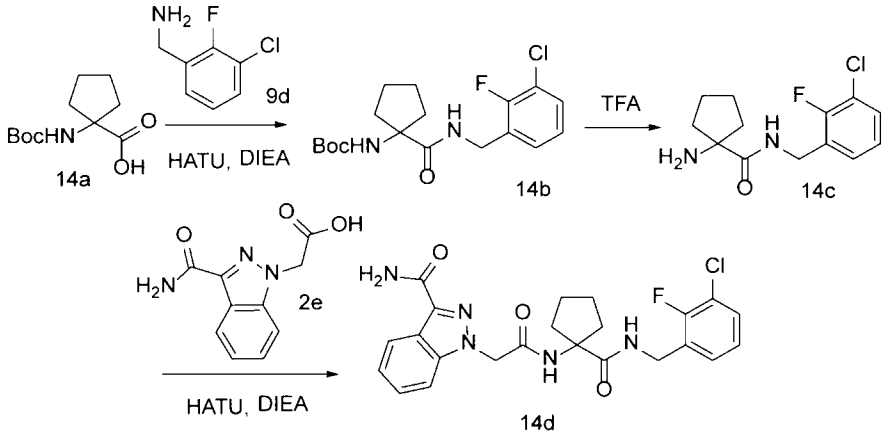
步驟2：製備(R)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-3-甲氧基丙醯胺(**13c**)

【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**)

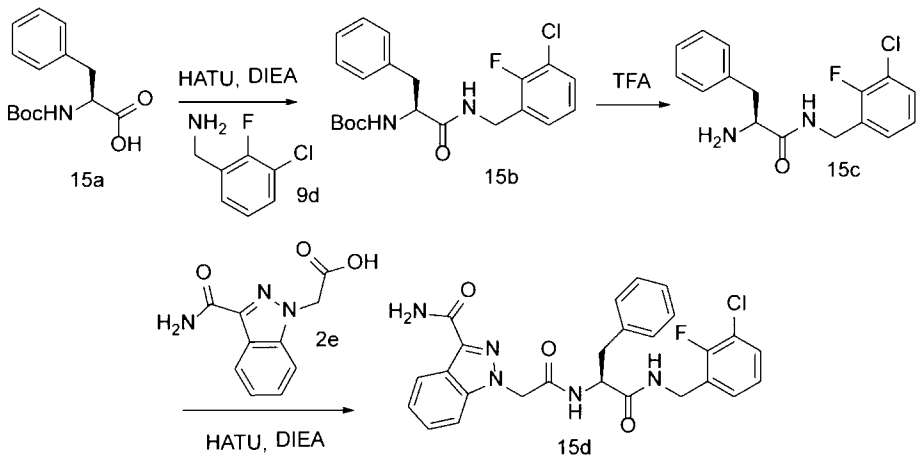
【0220】(1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺甲醯基)環戊基)胺基甲酸第三丁酯(**14b**) (650 mg，1.75 mmol)與TFA (1.35 mL，17.53 mmol)根據流程2之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到呈澄清油狀之1-胺基-N-(3-氯-

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)。

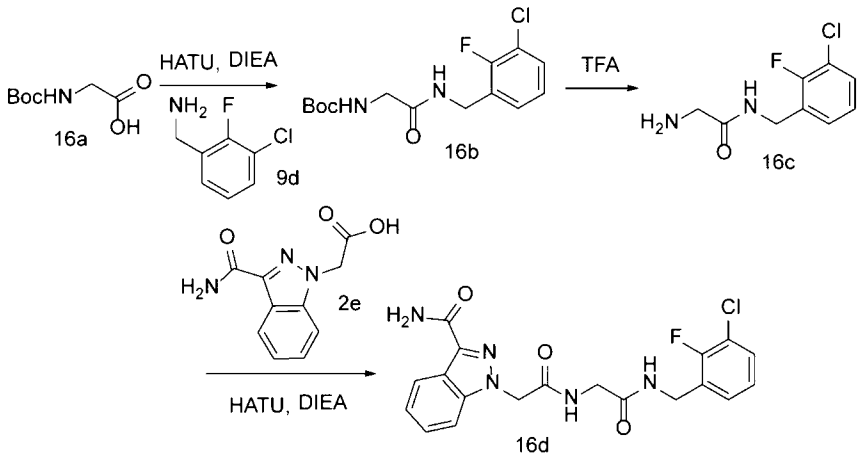
步驟2：製備(S)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-3-苯基丙醯胺(**15c**)

【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**)

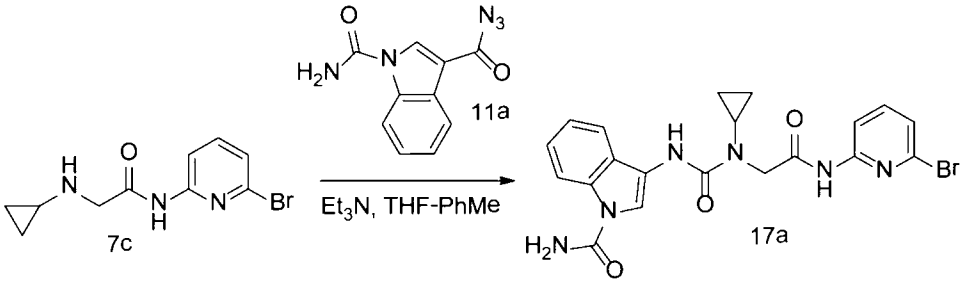
【0226】(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(**16b**) (4.08 g，12.88 mmol)與TFA (4.96 mL，64.4 mmol)根據流程2之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到呈白色固體狀之2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**16c**) TFA鹽(9.07 mmol，70%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.04 (s, 3H), 7.56 - 7.45 (m, 1H), 7.40 - 7.29 (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

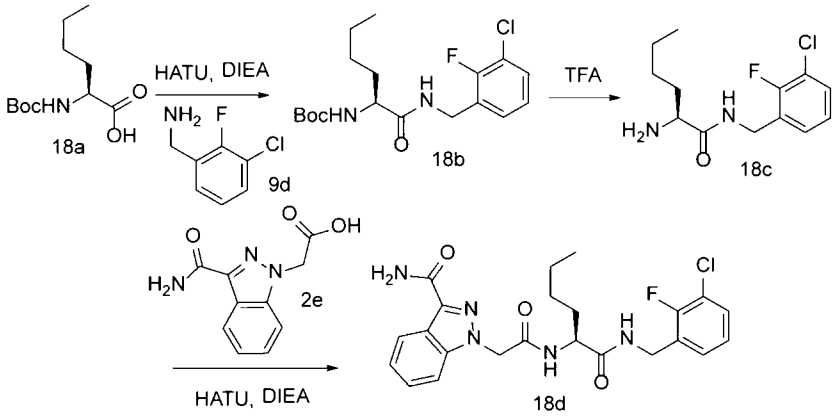


製備3-(3-(2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-環丙基脲基)-1H-吲哚-1-甲醯胺(**17a**)

【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。

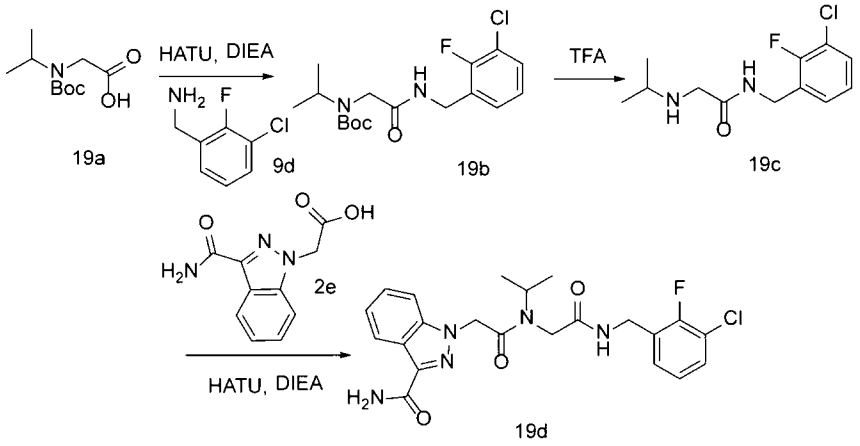
步驟2：製備(S)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)己醯胺(**18c**)

【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**)

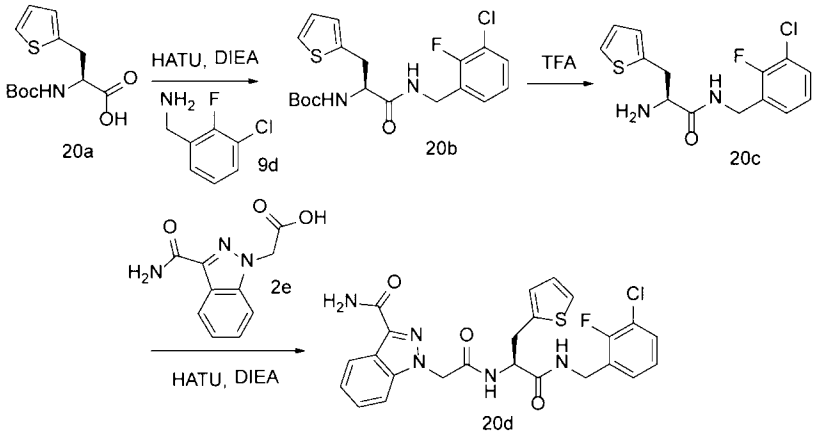
【0233】(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基甲酸第三丁酯(**19b**) (340 mg，0.95 mmol)與TFA (0.37 mL，4.74 mmol)根據流程2之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到呈白色固體狀之N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**19c**) TFA鹽(348 mg，0.93 mmol，99%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.57 - 7.46 (m,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

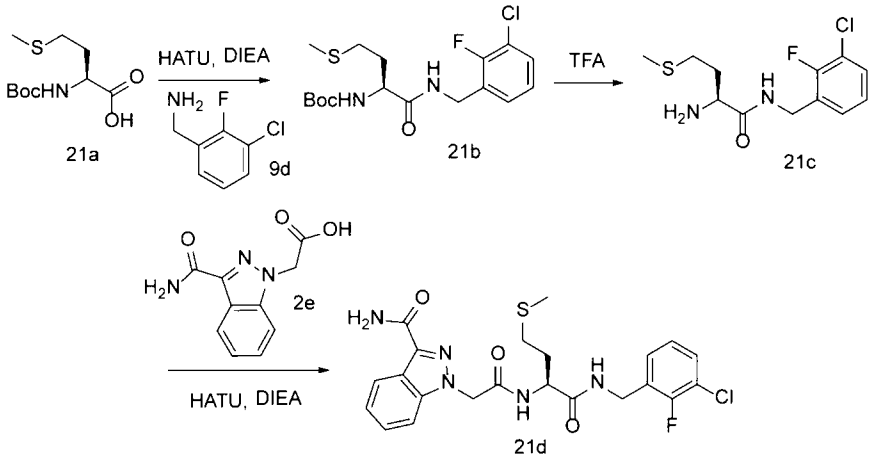
【0236】(S)-(1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-1-側氧基-3-(噻吩-2-基)丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**20b**) (652 mg，1.58 mmol)與TFA (2.19 mL，28.4 mmol)根據流程2之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到(S)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-3-(噻吩-2-基)丙醯胺(**20c**) TFA鹽，其未經進一步純化即用於下一步驟中；MS (ES+): 313.3 (M+1)。

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)。

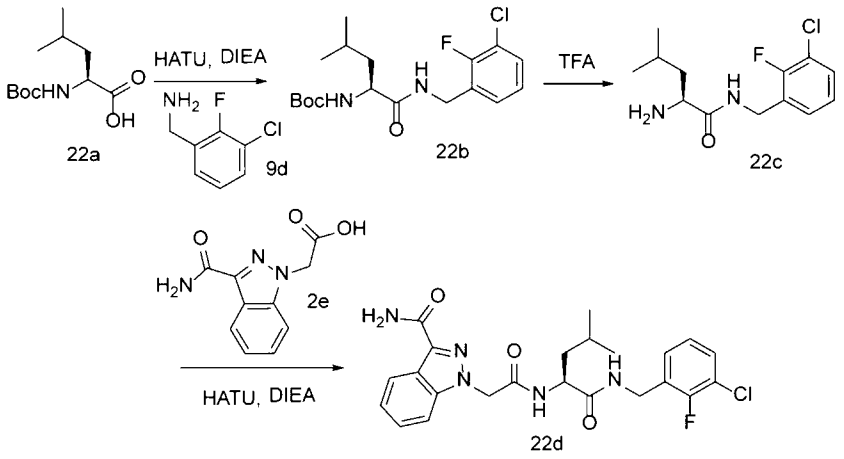
步驟2：製備(S)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-4-(甲硫基)丁醯胺(**21c**)

【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**)

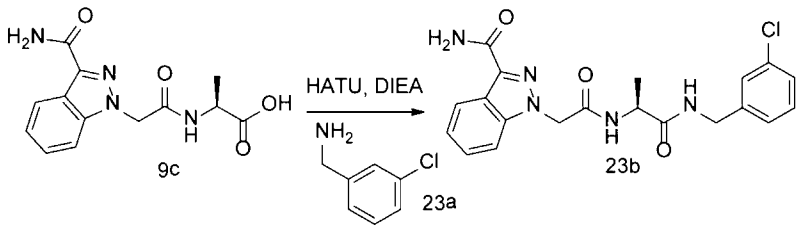
【0242】來自上述步驟之(S)-(1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**22b**)與TFA (3 mL)根據流程2之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到(S)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-4-甲基戊醯胺(**22c**) TFA鹽，其未經進一步純化即用於下一步驟中；MS (ES+): 273.4 (M+1)。

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。

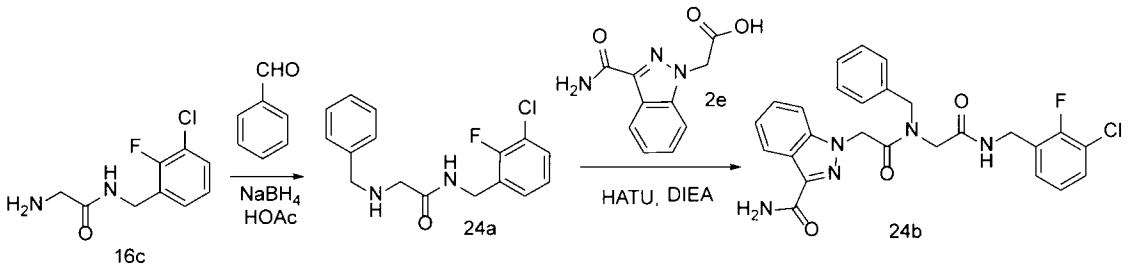
流程23



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**)

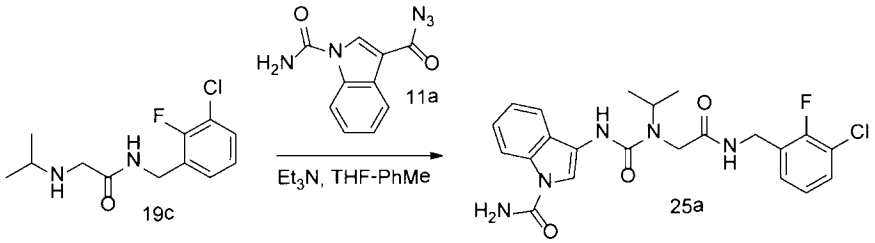
【0245】向2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**16c**) (320 mg，1.48 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加苯甲醛(143 mg，1.343 mmol)及乙酸(0.12 mL，2.01 mmol)。攪拌所得混合物50分鐘，添加$NaBH_4$ (102 mg，2.69 mmol)且在室溫下攪拌隔夜。用$NaHCO_3$水溶液(2 N，20 mL)淬滅反應物，攪拌30分鐘且用EtOAc (100 mL)稀釋。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到2-(苯甲基胺基)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**24a**) (240 mg，0.78 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)；^1H 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)*

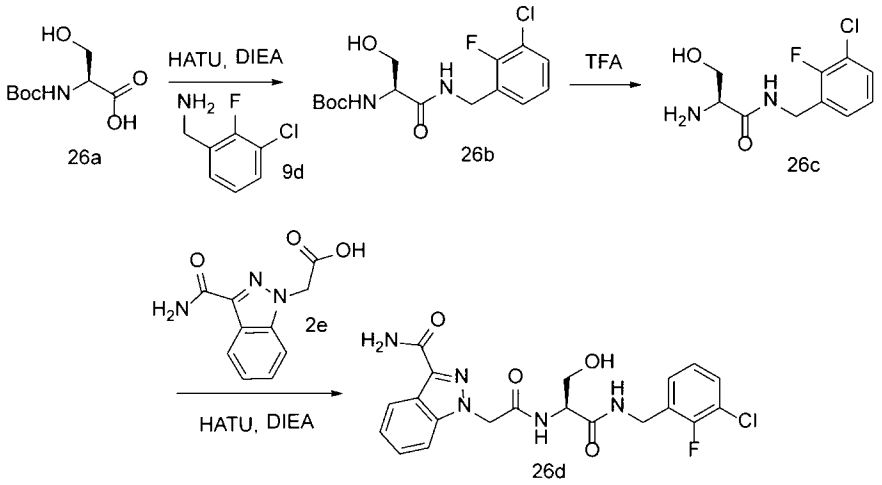
流程25



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**)

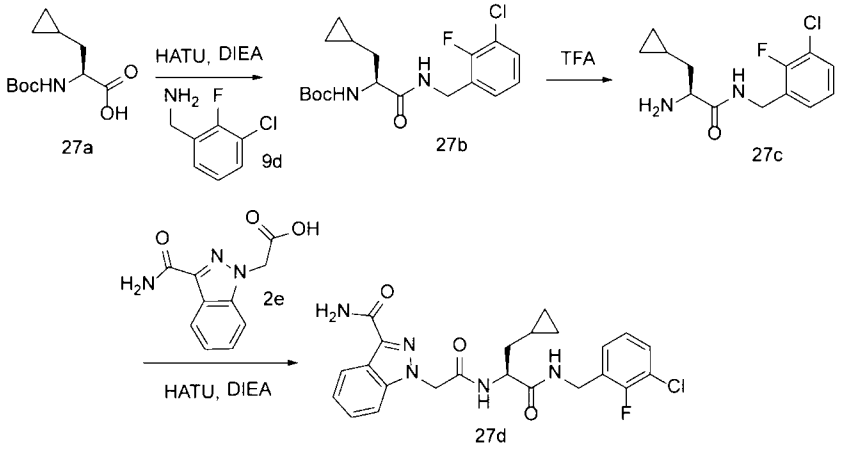
【0249】來自上述步驟之(S)-(1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**26b**) (548 mg，1.58 mmol)與TFA (2.19 mL，28.4 mmol)根據流程2之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到(S)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-3-羥基丙醯胺(**26c**) TFA鹽，其未經進一步純化即用於下一步驟中；MS (ES+): 247.3 (M+1)。

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**)

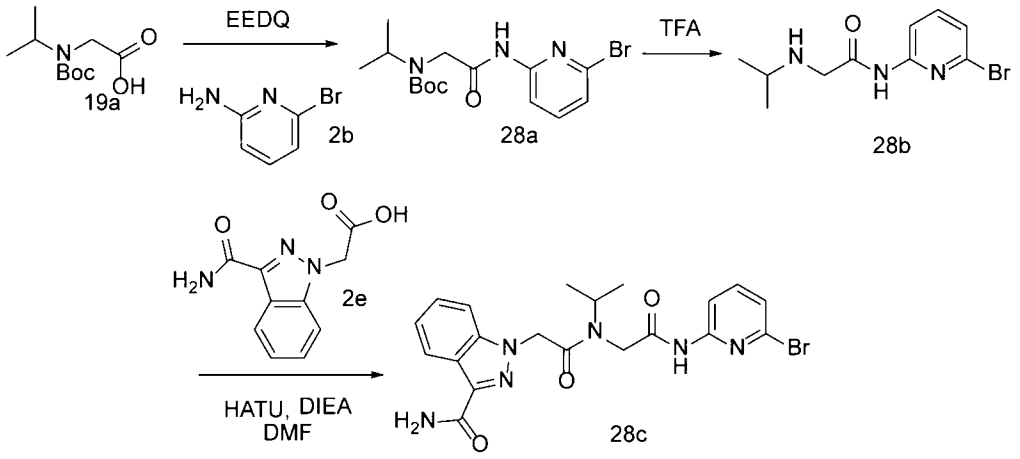
【0252】來自上述步驟之(S)-(1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-3-環丙基-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**27b**) (930 mg，2.51 mmol)與TFA (3.48 mL，45.1 mmol)根據流程2之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到(S)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-3-環丙基丙醯胺(**27c**) TFA鹽，其未經進一步純化即用於下一步驟中；MS (ES+): 271.3 (M+1)。

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。

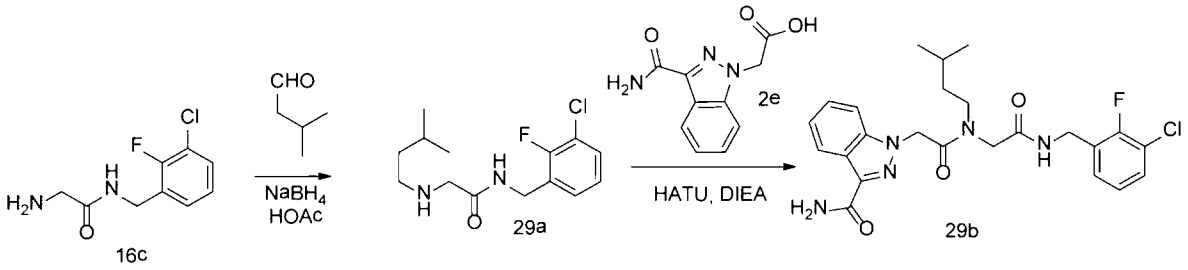
步驟2：製備N-(6-溴吡啶-2-基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**28b**)

【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**)

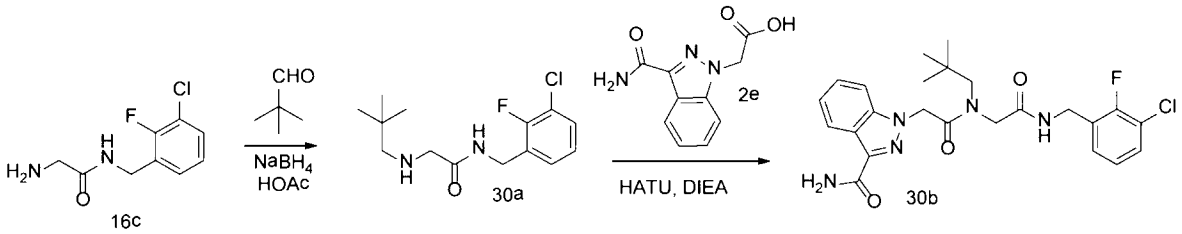
【0257】2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**16c**) (337 mg，1.56 mmol)與異戊醛(147 mg，1.711 mmol)根據流程24之步驟1中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含EtOAc之己烷0至60%洗提]純化後得到呈澄清油狀之N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異戊基胺基)乙醯胺(**29a**) (120 mg，0.42 mmol，27%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 1H), 7.32 - 7.23 (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**)

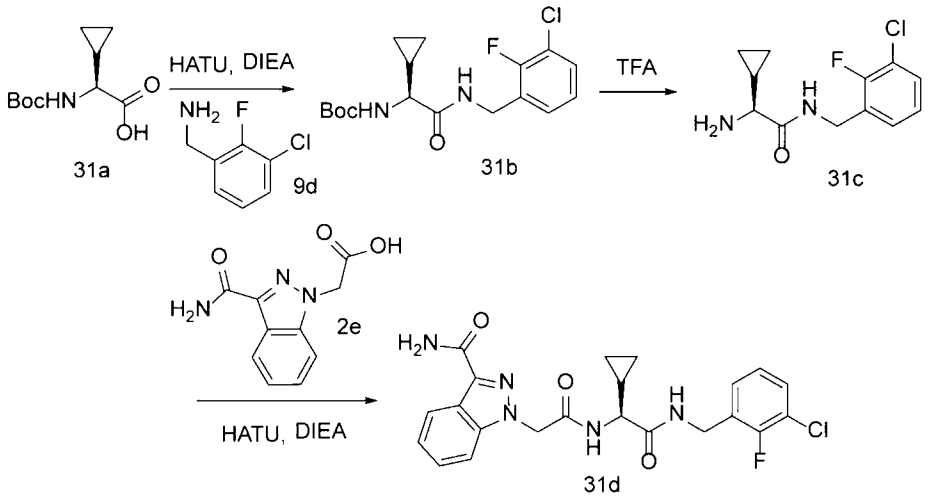
【0259】2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**16c**) (300 mg，1.39 mmol)與三甲基乙醛(131 mg，1.523 mmol)根據流程24之步驟1中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含EtOAc之己烷0至60%洗提]純化後得到呈澄清油狀之N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(新戊基胺基)乙醯胺(**30a**) (200 mg，0.7 mmol，50%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.79 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H),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

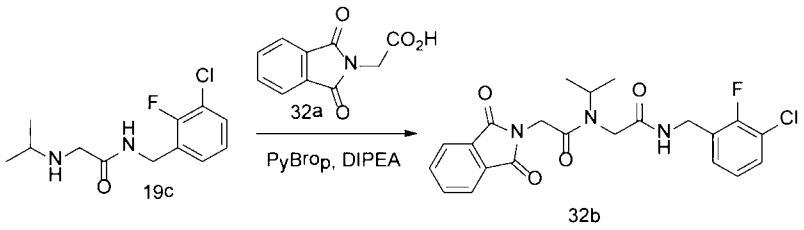
【0262】來自上述步驟1之(S)-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-1-環丙基-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(**31b**) (378 mg，1.06 mmol)與TFA (1.5 mL，19.07 mmol)根據流程2之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到(S)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-環丙基乙醯胺(**31c**) TFA鹽，其未經進一步純化即用於下一步驟中；MS (ES+): 257.3 (M+1)。

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

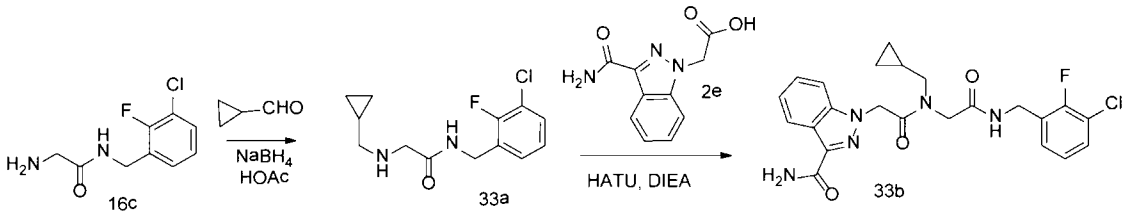


製備N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-N-異丙基乙醯胺(**32b**)

【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**)

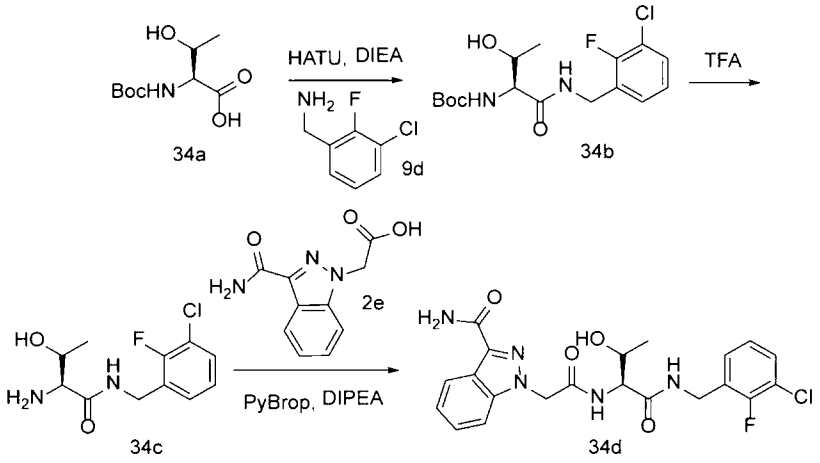
【0265】2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**16c**) (250 mg，1.15 mmol)與環丙烷甲醛(89 mg，1.27 mmol)根據流程24之步驟1中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析純化後得到N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((環丙基甲基)胺基)乙醯胺(**33a**) (190 mg，38%產率)；MS (ES+): 271.3 (M+1)。

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**)

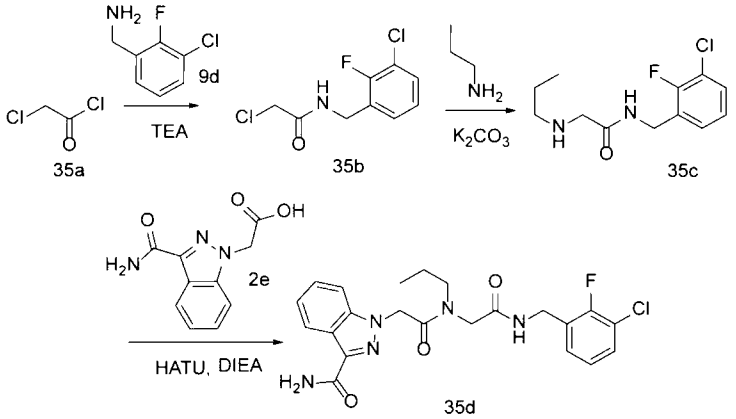
【0268】來自上述步驟1之((2S,3R)-1-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-3-羥基-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯(**34b**) (791 mg，2.19 mmol)與TFA (3.04 mL，39.5 mmol)根據流程2之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到(2S,3R)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-3-羥基丁醯胺(**34c**) TFA鹽，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

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**)

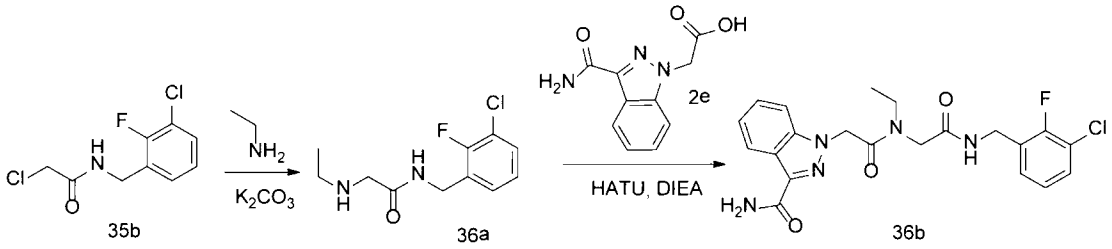
【0271】向2-氯-*N*-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (600 mg，2.54

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**)

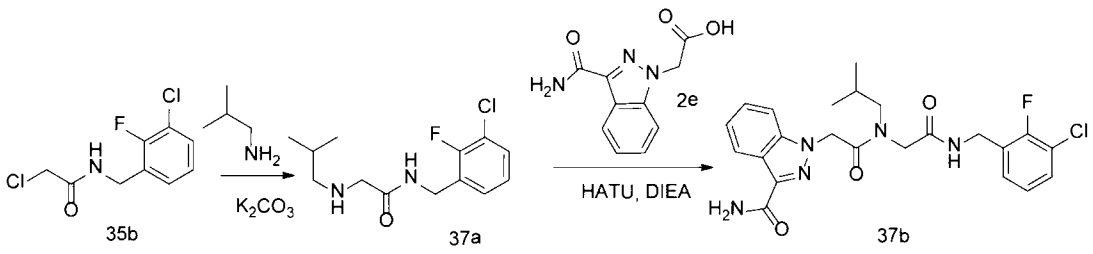
【0273】2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (600 mg，2.54 mmol)與乙胺鹽酸鹽(415 mg，5.08 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到呈黃色油狀之N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(乙基胺基)乙醯胺(**36a**) (494 mg，2.02 mmol，79%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 4.37 (d, 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**)

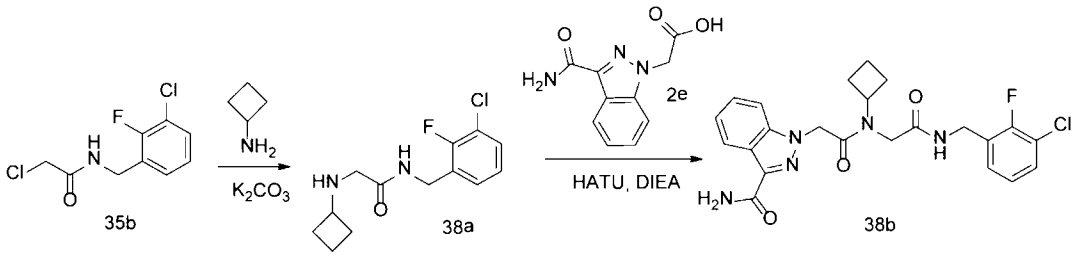
【0275】2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (200 mg，0.85 mmol)與異丁胺(124 mg，1.7 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到呈黃色油狀之N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丁基胺基)乙醯胺(**37a**) (50 mg，0.18 mmol，22%產率)；MS (ES+): 273.4 (M+1); (ES-) 271.3 (M-1)。

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**)

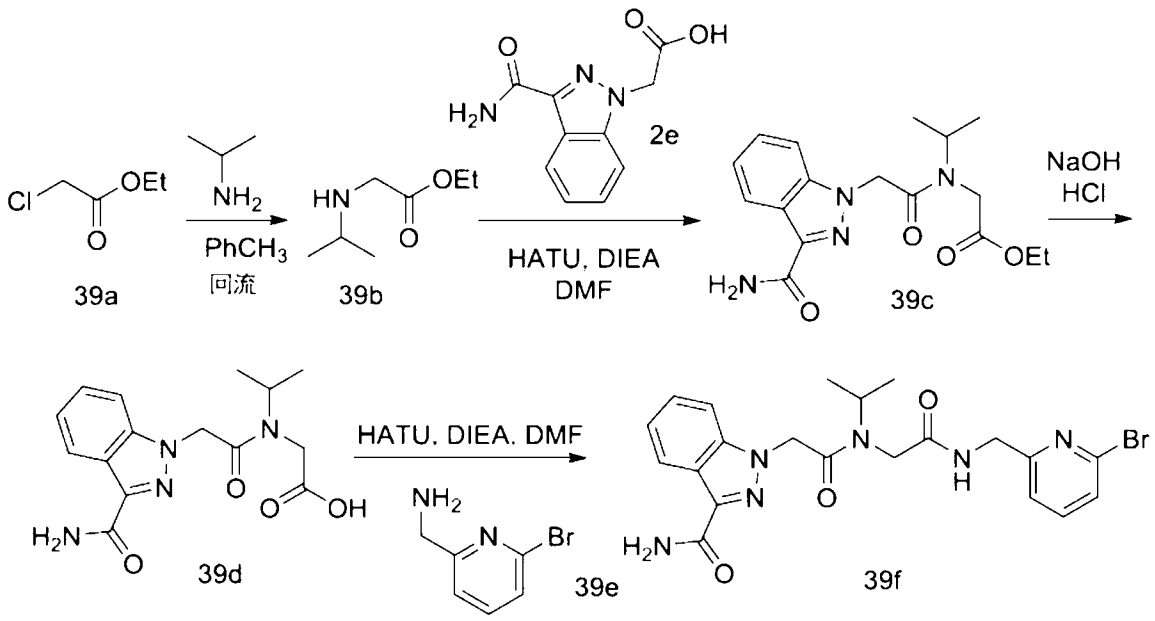
【0277】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (530 mg，2.25 mmol)與環丁胺(319 mg，4.49 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(12 g)，用含EtOAc/MeOH (9:1)之己烷0至60%洗提]純化後得到呈黃色油狀之N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丁基胺基)乙醯胺(**38a**) (523 mg，1.93 mmol，86%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 1H), 7.32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

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**)

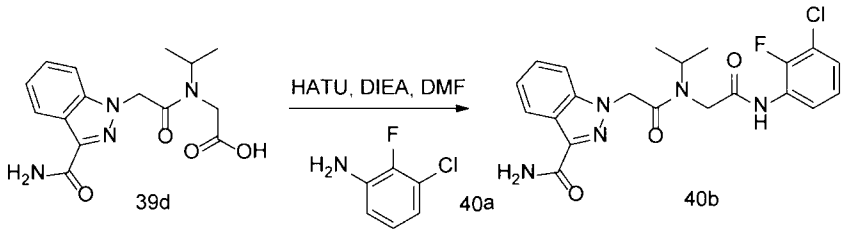
【0281】在室溫下向2-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-異丙基乙醯胺基)乙酸乙酯(**39c**) (3.00 g，8.66 mmol)於乙腈(30 mL)中之溶液中添加含氫氧化鈉(0.762 g，19.05 mmol)之30 mL H_2O且攪拌隔夜。藉由真空蒸發移除乙腈且用1 N NaOH鹼化水層，用乙醚洗滌。用冰冷1 N HCl酸化鹼性水層且藉由過濾收集所獲得之固體，在真空中乾燥，得到呈黃色固體狀之2-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-異丙基乙醯胺基)乙酸(**39d**) (1.53 g，4.81 mmol，55.5%產率)；MS (ES+): 341.4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

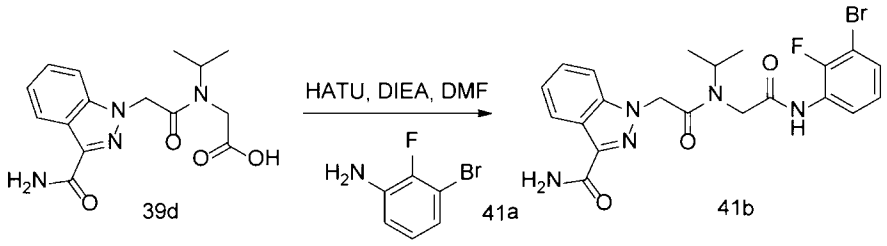


製備1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**40b**)

【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)。

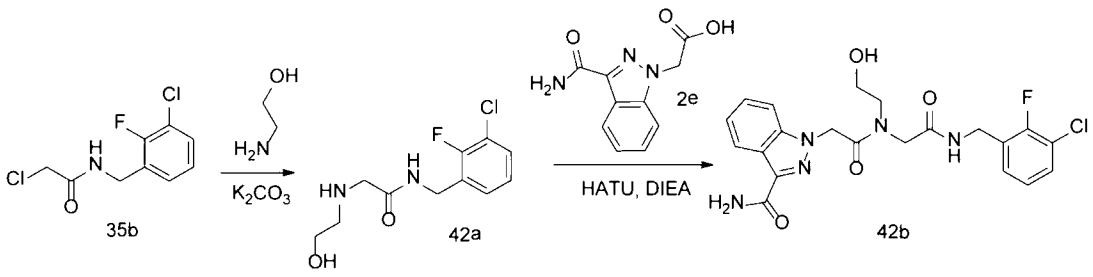
流程41



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**)

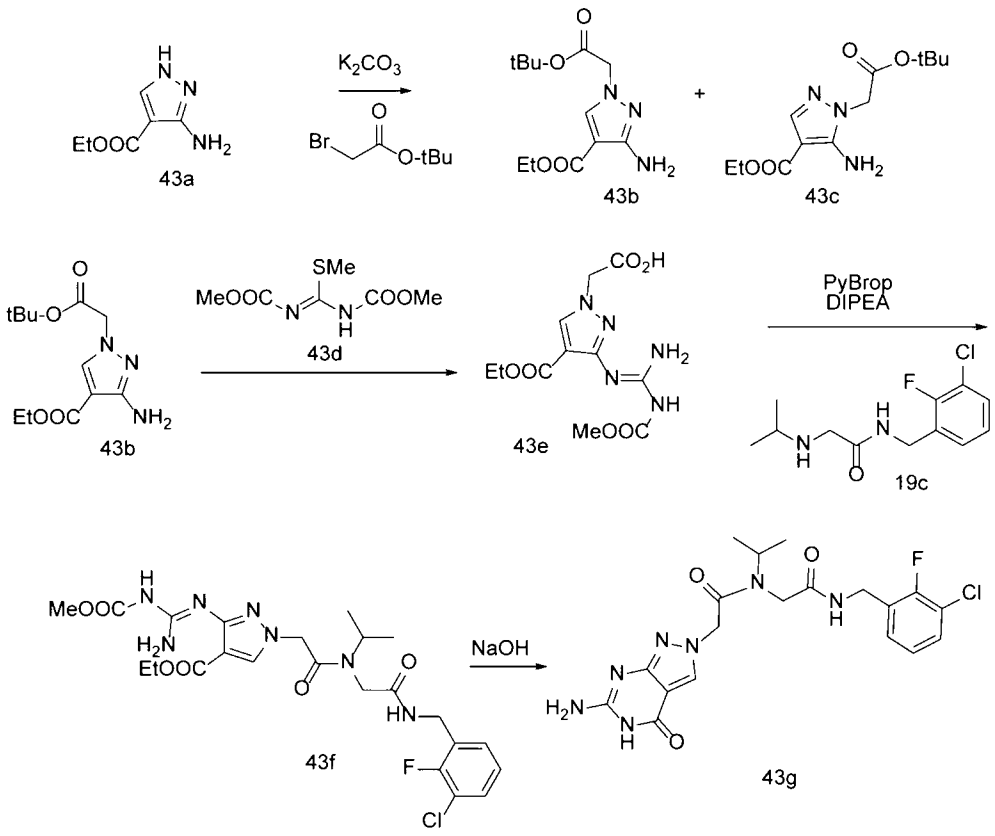
【0285】2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (500 mg，2.12 mmol)與2-胺基乙醇(259 mg，4.24 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(12 g)，用含EtOAc/MeOH (9:1)之己烷0至60%洗提]純化後得到呈澄清油狀之N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((2-羥乙基)胺基)乙醯胺(**42a**) (402 mg，1.54 mmol，73%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 1H), 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°C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**)

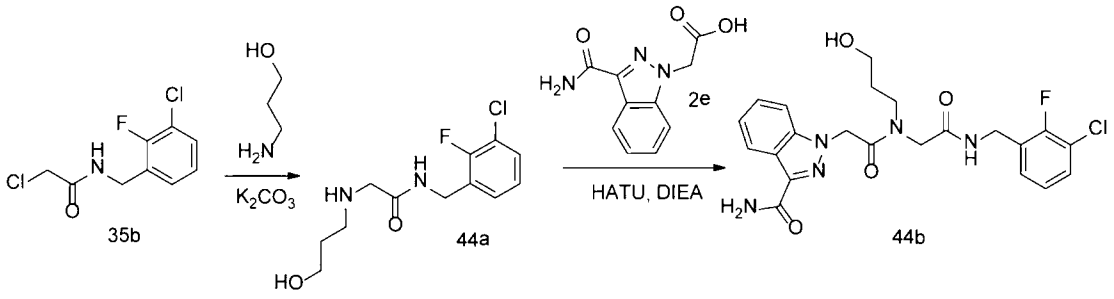
【0289】(E)-2-(3-(胺基(甲氧基羰基胺基)亞甲基胺基)-4-(乙氧基羰基)-1H-吡唑-1-基)乙酸(**43e**) (80 mg，0.26 mmol)與N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**19c**) (79 mg，0.306 mmol)根據流程2之步驟3中所報導之程式反應，在處理及藉由在矽膠上用$CHCl_3$/MeOH (1:0至19:1)洗提進行急驟管柱層析純化後得到呈灰白色固體狀之(E)-3-(胺基(甲氧基羰基胺基)亞甲基胺基)-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(**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**)

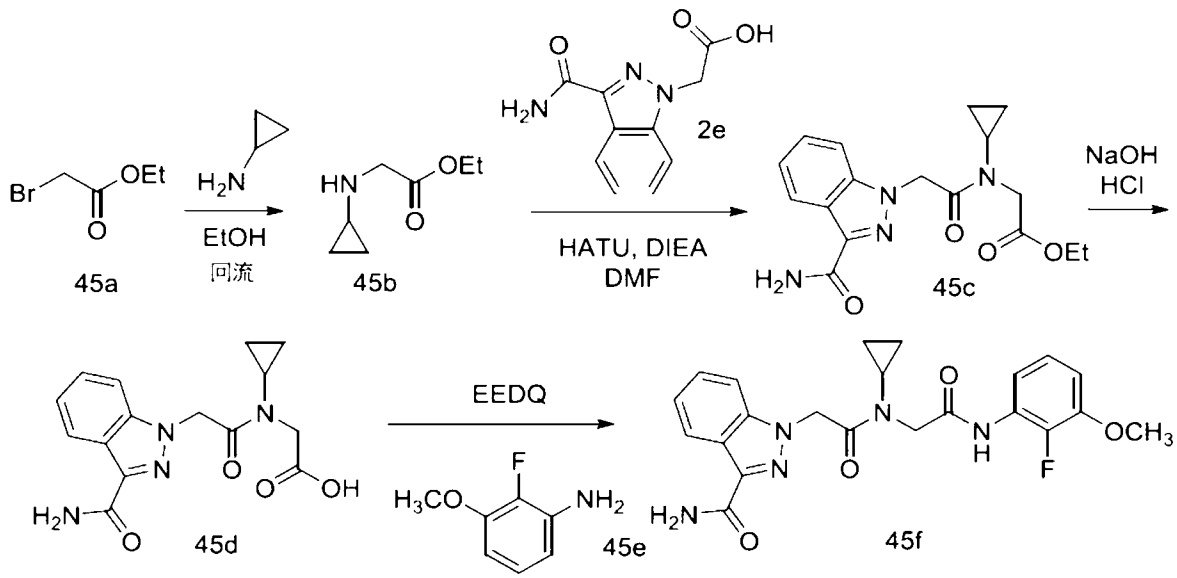
【0291】2-氯-*N*-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (500 mg，2.12 mmol)與2-胺基乙醇(318 mg，4.24 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(12 g)，用含EtOAc/MeOH (9:1)之己烷0至60%洗提]純化後得到呈澄清油狀之N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((3-羥丙基)胺基)乙醯胺(**44a**) (494 mg，2.02 mmol，73%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.52 - 7.42 (m,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

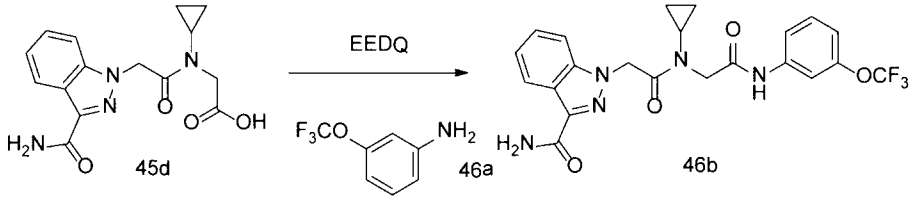
步驟3：製備2-(2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-環丙基乙醯胺基)乙酸(**45d**)

【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)。

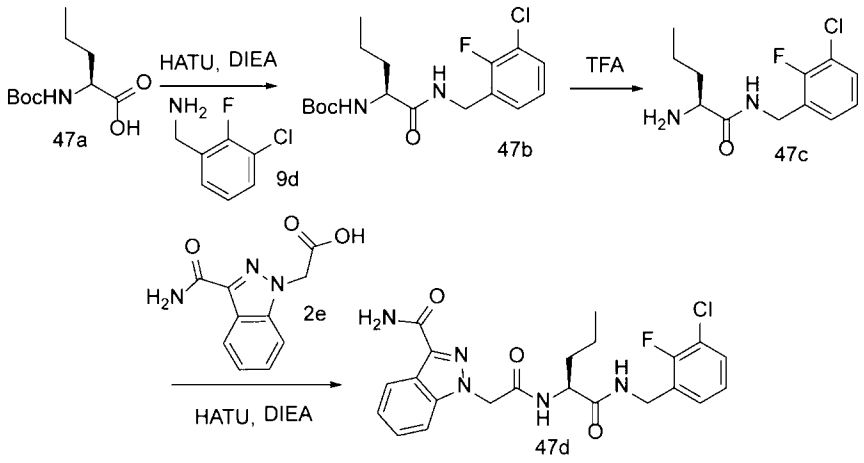
流程46



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)。

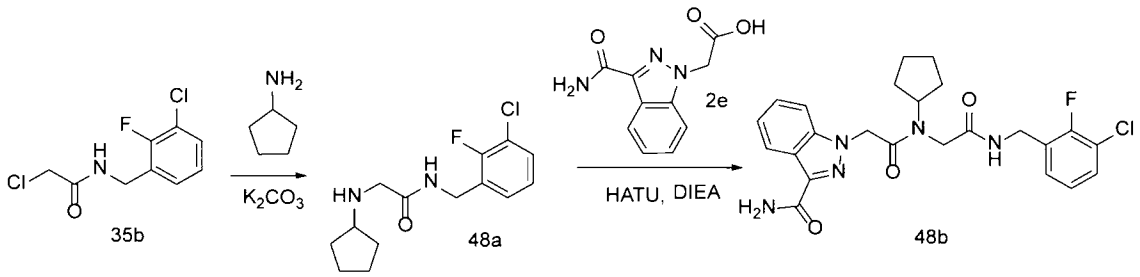
步驟2：製備(S)-2-胺基-N-(3-氯-2-氟苯甲基)戊醯胺(**47c**)

【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**)

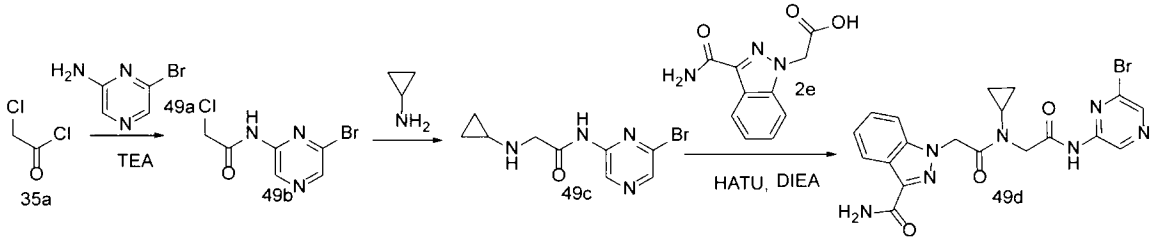
【0301】2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (500 mg，2.12 mmol)與環戊胺(216 mg，2.54 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理及藉由層析[二氧化矽(12 g)，用含EtOAc/MeOH (9:1)之已

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(**49a**) (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**)

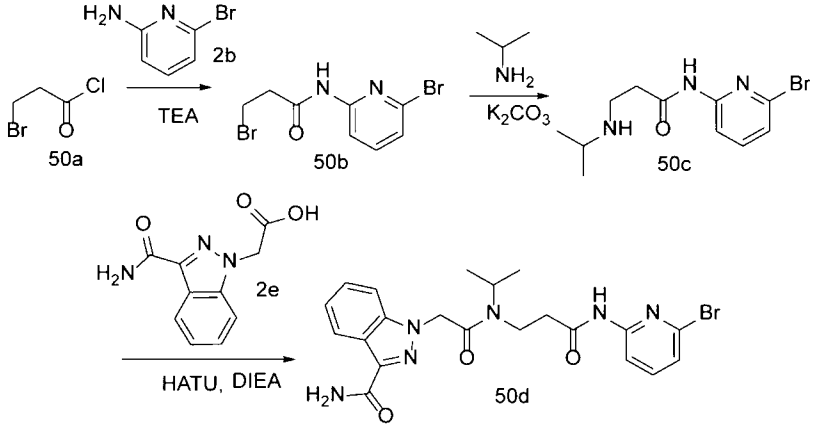
【0304】N-(6-溴吡嗪-2-基)-2-氯乙醯胺(**49b**) (480 mg，1.92 mmol)與環丙胺(0.34 mL，4.79 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理及藉由管柱層析[矽膠(24 g)，用含EtOAc之己烷0至100%洗提]純化後得到呈橙色固體狀之N-(6-溴吡嗪-2-基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**49c**) (33 mg，1.22 mmol，64%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.24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

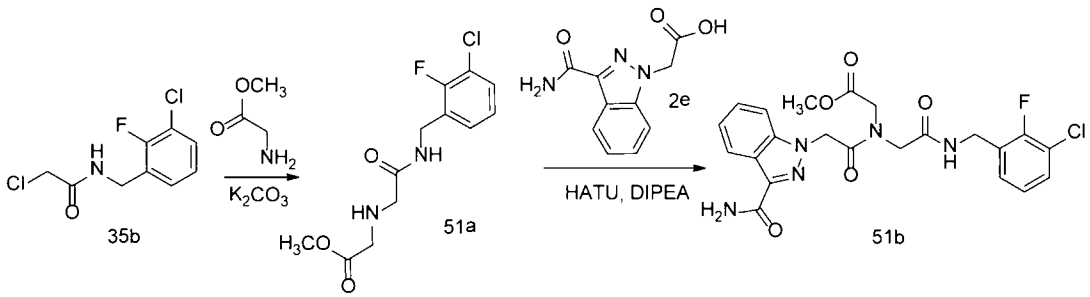
【0307】 3-溴-N-(6-溴吡啶-2-基)丙醯胺(**50b**) (520 mg，1.69 mmol)與丙-2-胺(299 mg，5.07 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含EtOAc/MeOH

(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**)

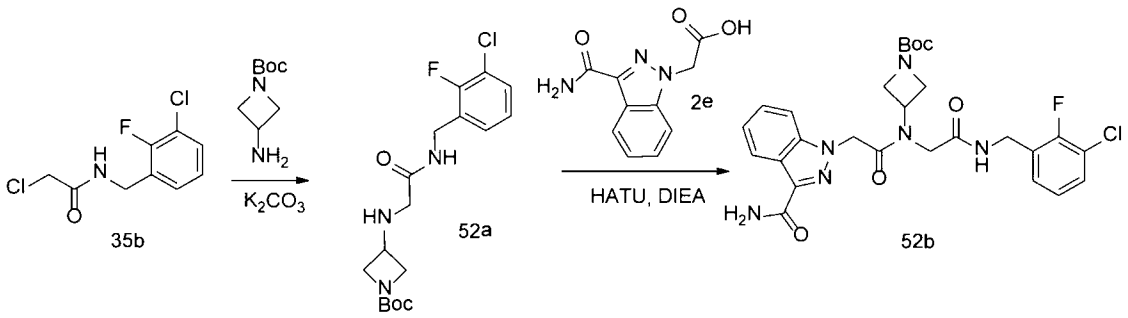
步驟1：製備2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)乙酸甲酯(**51a**)

【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**)

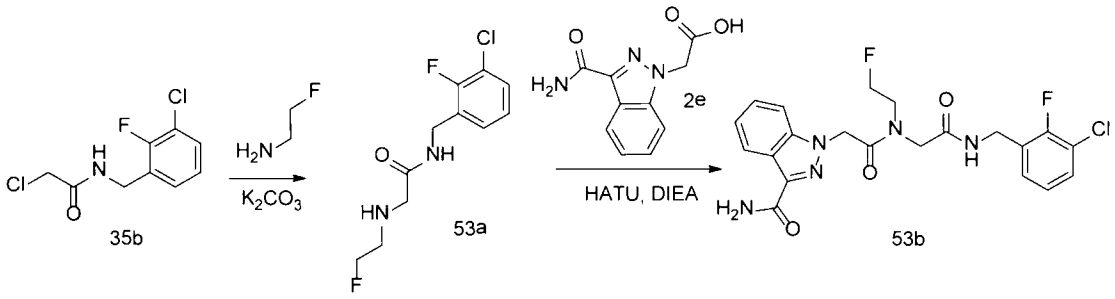
【0311】2-氯-*N*-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (925 mg，3.92 mmol)與3-胺基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(710 mg，4.12 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含EtOAc/MeOH (9:1)之己烷0至60%洗提]純化後得到呈澄清油狀之3-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(**52a**) (785 mg，2.11 mmol，51%產率)；MS (ES+) 372.4 (M+1); MS (ES-): 370.4 (M-1)。

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**)

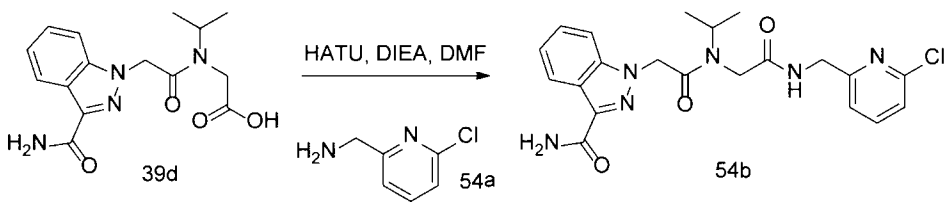
【0313】2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (500 mg，2.12 mmol)與第三氟乙胺鹽酸鹽(422 mg，4.24 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含EtOAc/MeOH (9:1)之己烷0至60%洗提]純化後得到呈澄清油狀之N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((2-氟乙基)胺基)乙醯胺(**53a**) (224 mg，0.85 mmol，40%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H),

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

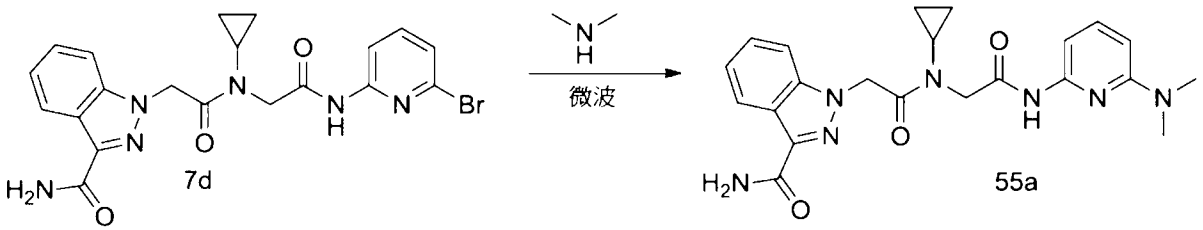


製備1-(2-((2-(((6-氯吡啶-2-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺

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

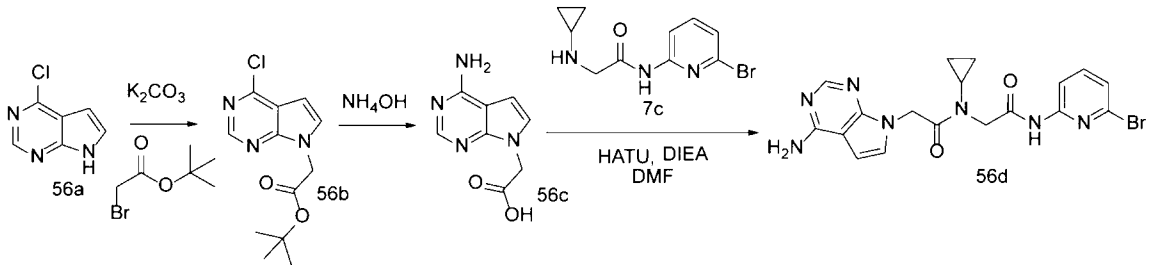


製備1-(2-(環丙基(2-((6-(二甲基胺基)吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**55a**)

【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**)

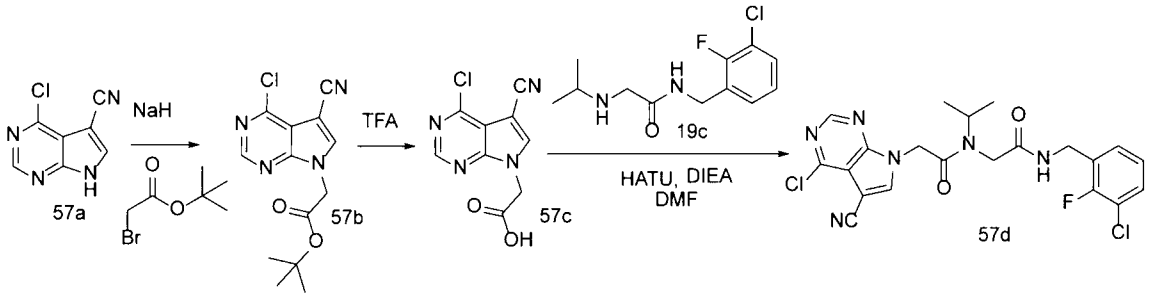
【0318】2-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙酸第三丁酯(**56b**) (512 mg，1.91 mmol)與濃氫氧化銨水溶液(1.5 mL，38.3 mmol)在微束照射下根據流程55所報導之程式反應，在處理後得到呈白色固體狀之2-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙酸(**56c**) (312 mg，1.62 mmol，85%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (s, 1H), 7.02 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.43 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 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)。

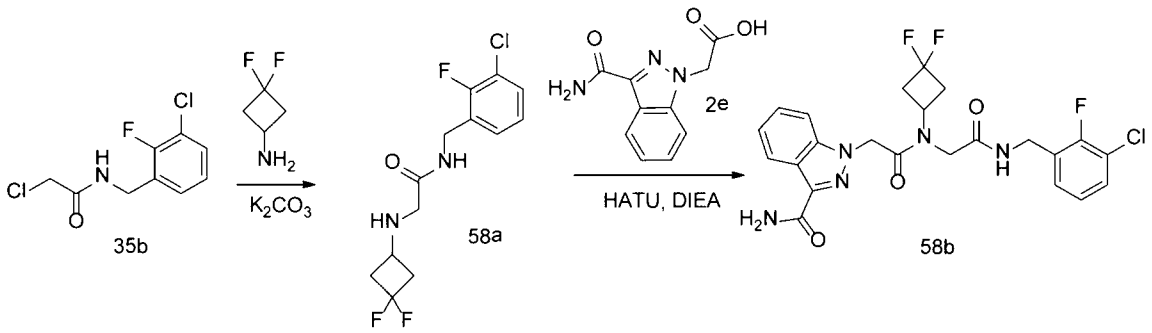
步驟2：製備2-(4-氯-5-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙酸(**57c**)

【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**)

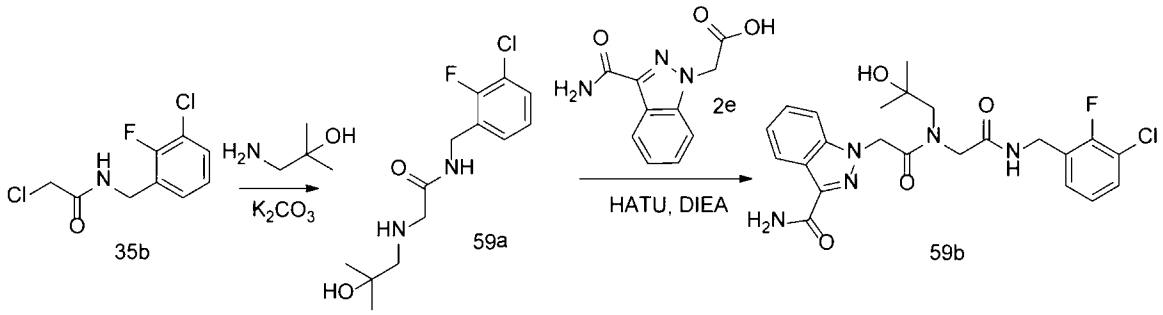
【0323】2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (500 mg，2.12 mmol)與3,3-二氟環丁胺鹽酸鹽(502 mg，3.49 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含EtOAc/MeOH (9:1)之己烷0至60%洗提]純化後得到呈澄清油狀之N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((3,3-二氟環丁基)胺基)乙醯胺(**58a**) (110 mg，0.36 mmol，17%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.52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

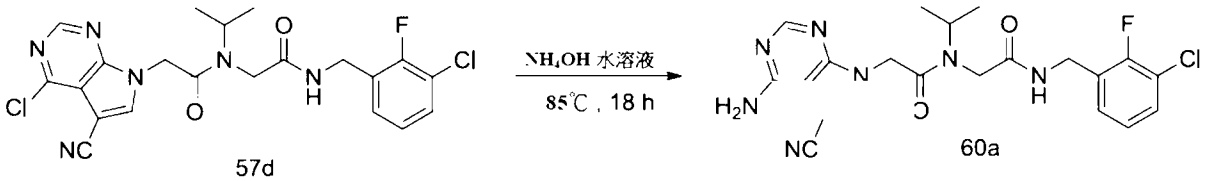
【0325】2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (500 mg，2.12 mmol)與1-胺基-2-甲基丙-2-醇(378 mg，4.24 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含EtOAc/MeOH (9:1)之己烷0至60%洗提]純化後得到呈澄清油狀之N-(3-氯

-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



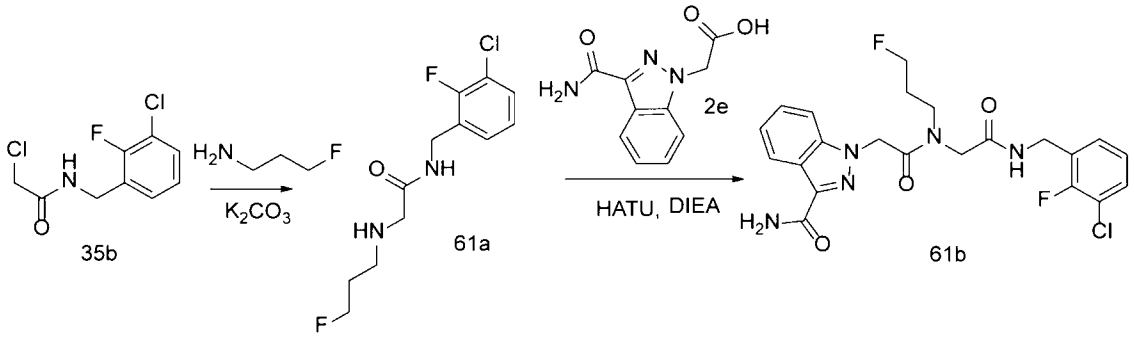
57d　　60a

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**)

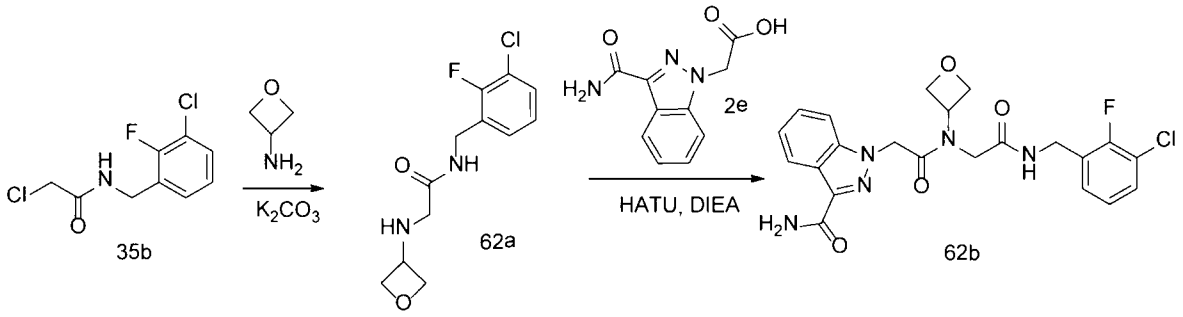
步驟1：製備N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((3-氟丙基)胺基)乙醯胺(**61a**)

【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**)

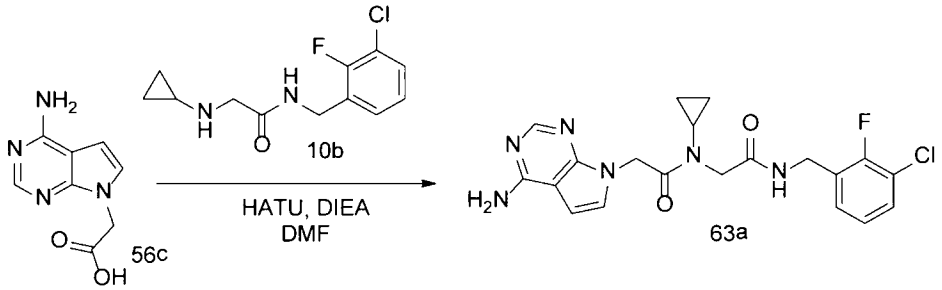
【0330】2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (500 mg，2.12 mmol)與氧雜環丁烷-3-胺(310 mg，4.24 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含EtOAc/MeOH (9:1)之己烷0至60%洗提]純化後得到呈黃色油狀之N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(氧雜環丁烷-3-基胺基)乙醯胺(**62a**) (365 mg，1.34 mmol，63%產率)；MS (ES+) 273.3, 275.3 (M+1, M+3); (ES-): 271.3 (M-1)。

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

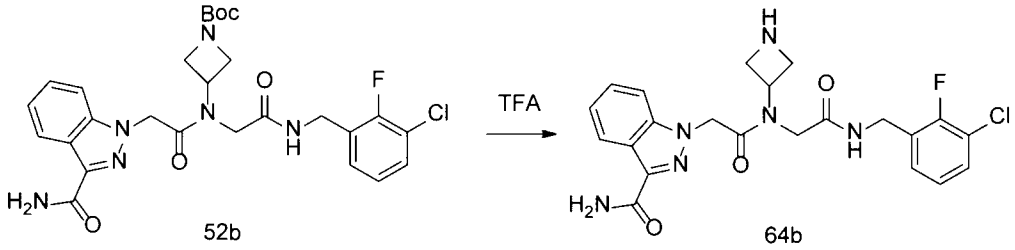


製備2-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**63a**)

【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)。

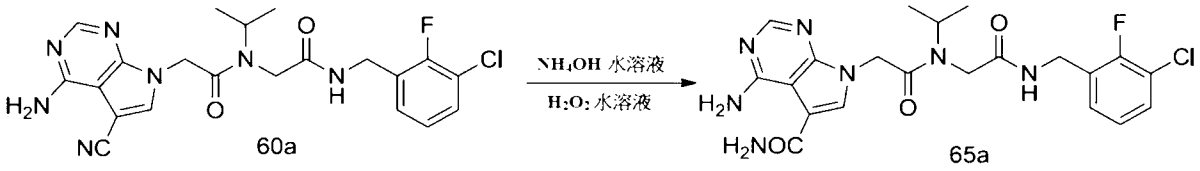
流程64



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]*。

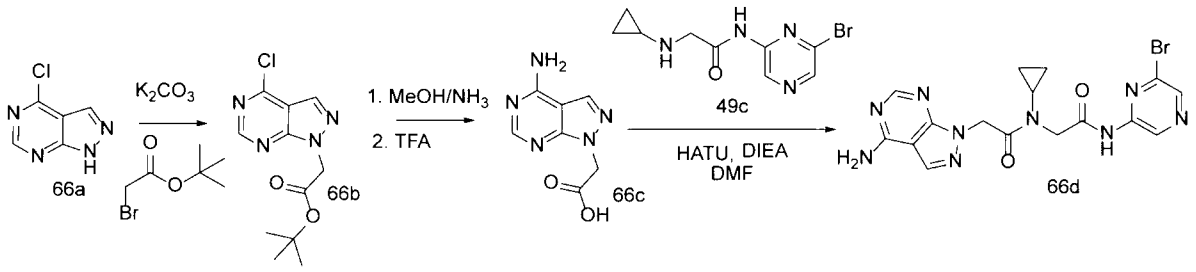
流程65



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**)

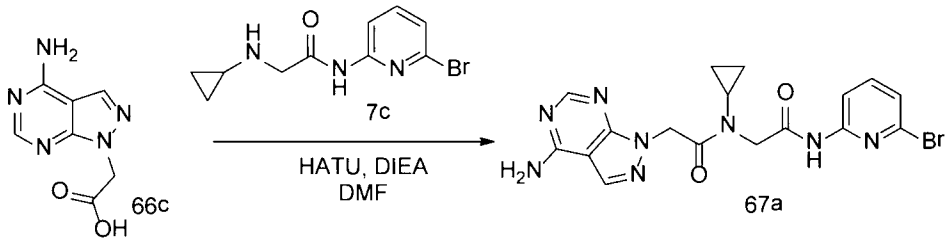
【0336】將2-(4-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙酸第三丁酯(**66b**) (300 mg，1.12 mmol)於甲醇氨溶液(3.72 mL，11.16 mmol)中之溶液在室溫下攪拌2天，在真空中濃縮且藉由層析[矽膠(12 g)，用含EtOAc/MeOH (9:1)之己烷0至100%洗提]純化殘餘物，得到中間產物。將此物質溶解於DCM (5 mL)中，添加TFA (0.86 mL，11.16 mmol)且在室溫下攪拌4天。在真空下移除溶劑且使所得殘餘物懸浮於甲苯(10 mL)中且蒸發。在真空下乾燥固體，得到呈灰白色固體狀之2-(4-胺基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-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

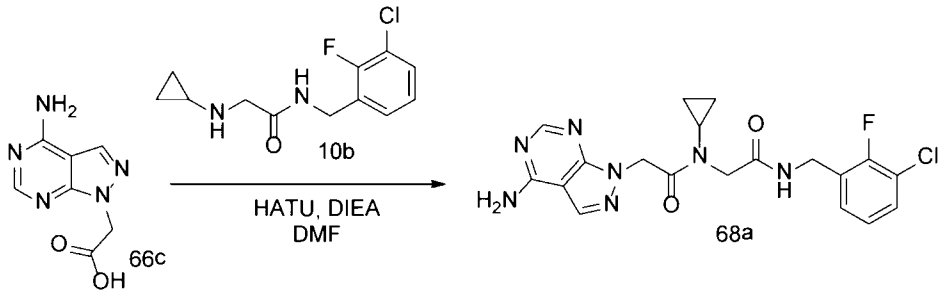


製備2-(4-胺基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-N-(2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**67a**)

【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

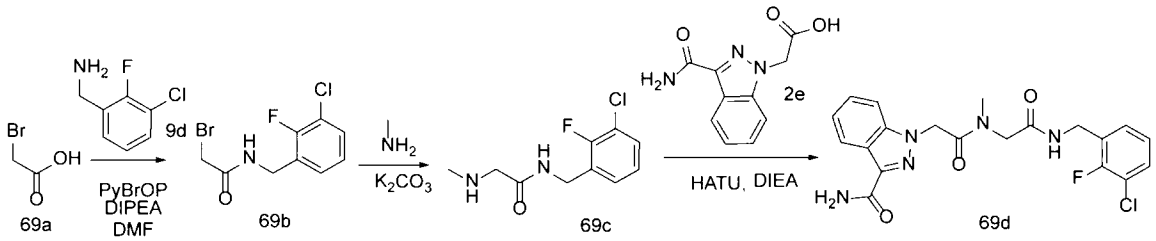


製備2-(4-胺基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**68a**)

【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**)

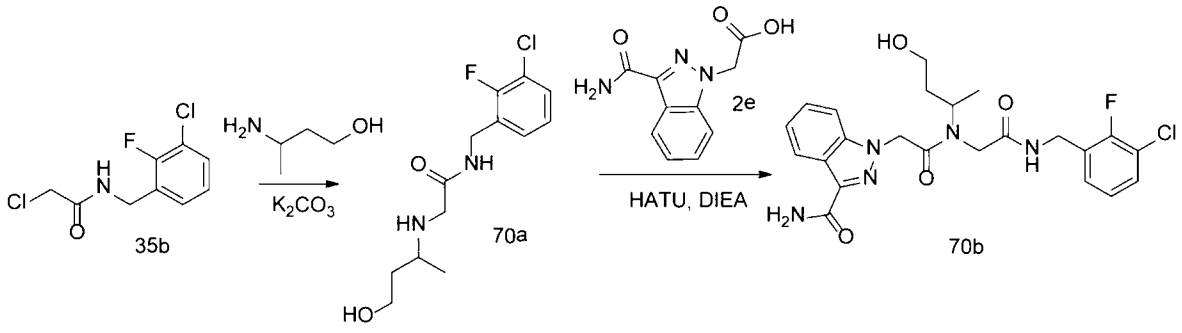
【0341】2-溴-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**69b**) (300 mg，1.07 mmol)與甲胺(2 M，於MeOH中) (0.962 mL，1.925 mmol)於乙醇(20 mL)中根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到呈黃色油狀之N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(甲基胺基)乙醯胺(**69c**) (217 mg，0.94 mmol，

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

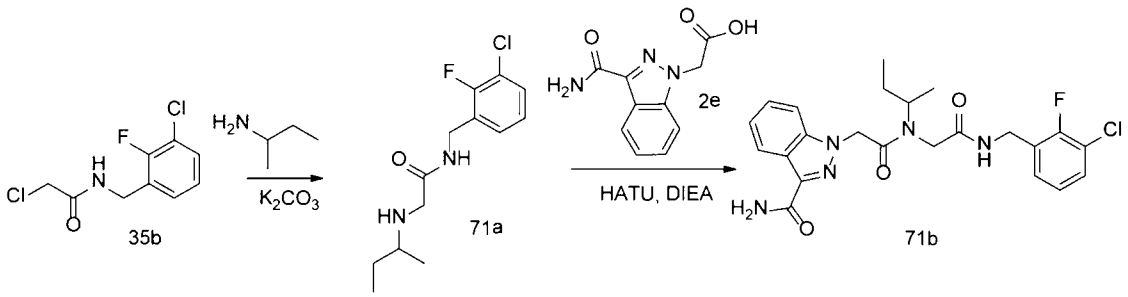
(**70a**)

【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**)

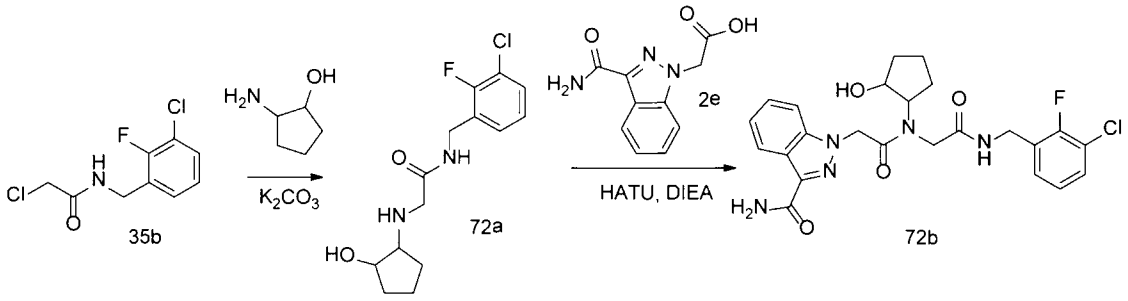
【0345】2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (500 mg，2.12 mmol)與丁-2-胺(775 mg，10.59 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含EtOAc/MeOH (9:1)之己烷0至60%洗提]純化後得到呈黃色油狀之2-(第二丁基胺基)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**71a**) (170 mg，0.62 mmol，29%)；MS (ES+): 273.4 (M+1); MS (ES-): 271.3 (M-1)。

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**)

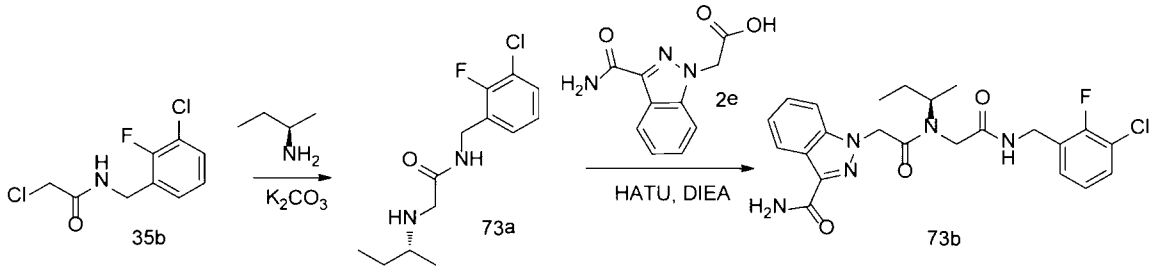
【0347】2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (350 mg，1.48 mmol)與2-胺基環戊醇(375 mg，3.71 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含EtOAc/MeOH (9:1)之己烷0至60%洗提]純化後得到呈黃色油狀之N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((2-羥基環戊基)胺基)乙醯胺(**72a**) (158 mg，0.53 mmol，36%)；MS (ES+): 301.3; (ES-): 299.3 (M-1)。

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**)

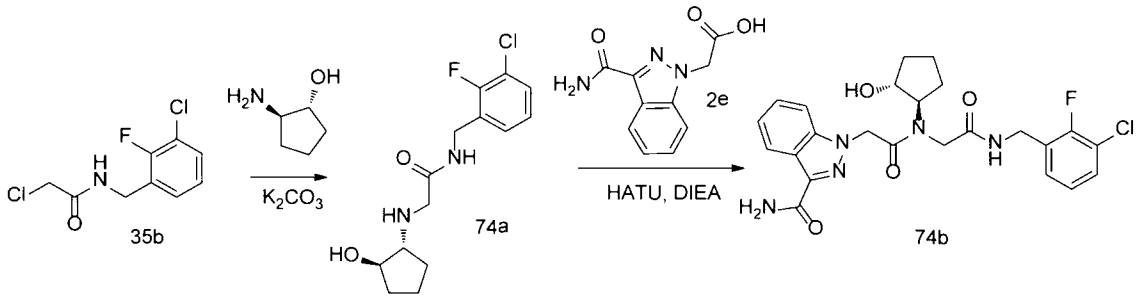
【0349】2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (200 mg，0.85 mmol)與(R)-丁-2-胺(155 mg，2.12 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含EtOAc/MeOH (9:1)之己烷0至60%洗提]純化後得到呈黃色油狀之(R)-2-(第二丁基胺基)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**73a**) (100 mg，0.37 mmol，

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**)

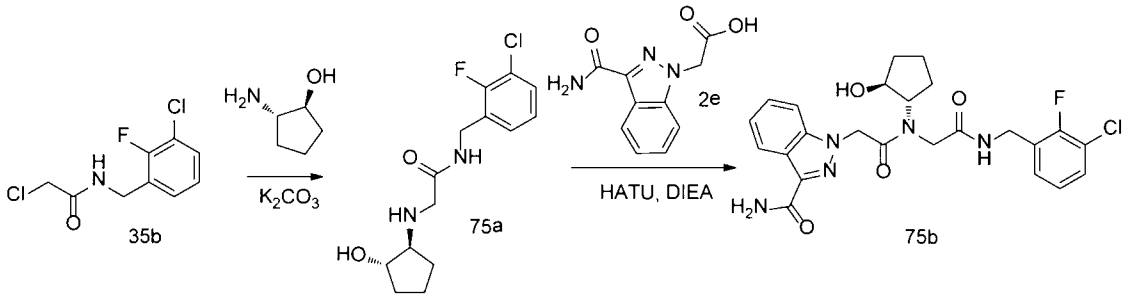
步驟1：製備N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((1R,2R)-2-羥基環戊基)胺基)乙醯胺(**74a**)

【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**)

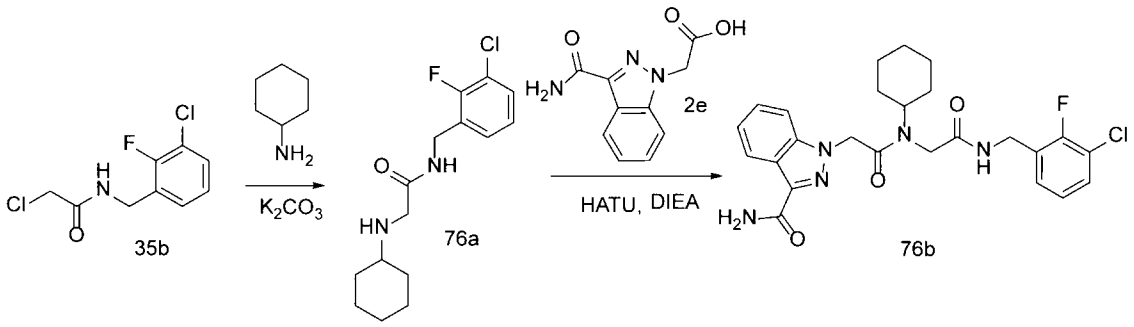
【0353】2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (350 mg，1.48 mmol)與(1S,2S)-2-胺基環戊醇(510 mg，3.71 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含EtOAc/MeOH (9:1)之己烷0至60%洗提]純化後得到呈黃色油狀之N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((1S,2S)-2-羥基環戊基)胺基)乙醯胺(**75a**) (285 mg，0.95 mmol，64%)；MS (ES+): 301.4 (M+1); MS (ES-): 299.4 (M-1)。

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**)

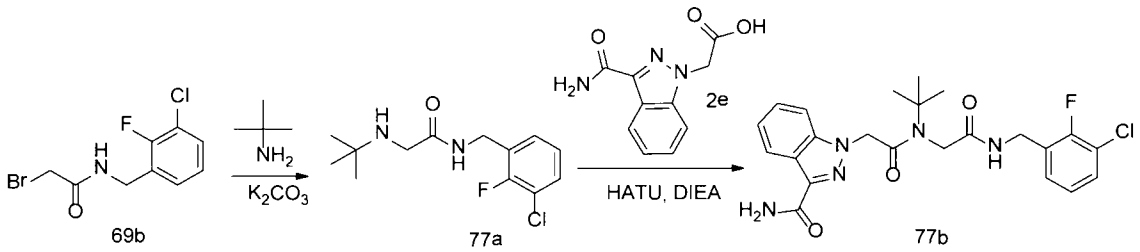
【0355】2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (400 mg，1.69 mmol)與環己胺(840 mg，8.87 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含EtOAc/MeOH (9:1)之己烷0至60%洗提]純化後得到呈黃色油狀之N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環己基胺基)乙醯胺(**76a**) (331 mg，1.11 mmol，65%)；MS (ES+): 299.4 (M+1); MS (ES-): 297.3 (M-1)。

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**)

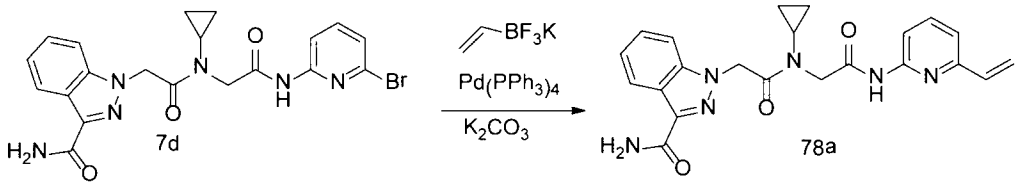
【0357】2-溴-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**69b**) (300 mg，1.07 mmol)與2-甲基丙-2-胺(0.2 mL，1.93 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到呈黃色油狀之2-(第三丁基胺基)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**77a**) (226 mg，0.83 mmol，77%)，其未經進一步純化即按原樣使用；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H),

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)。

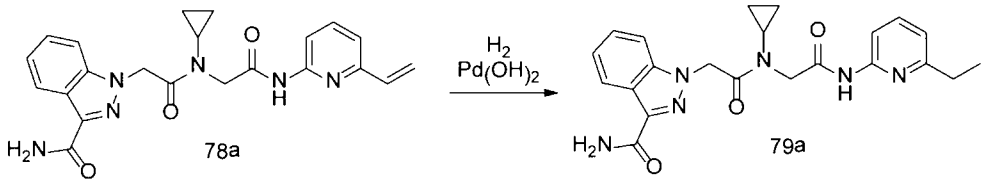
流程78



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

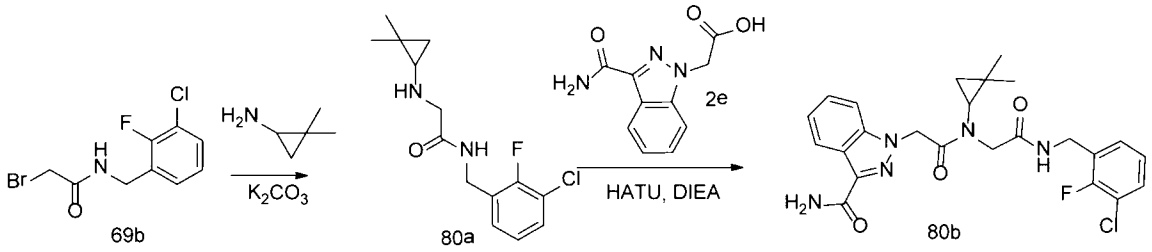


製備1-(2-(環丙基(2-((6-乙基吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**79a**)

【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**)

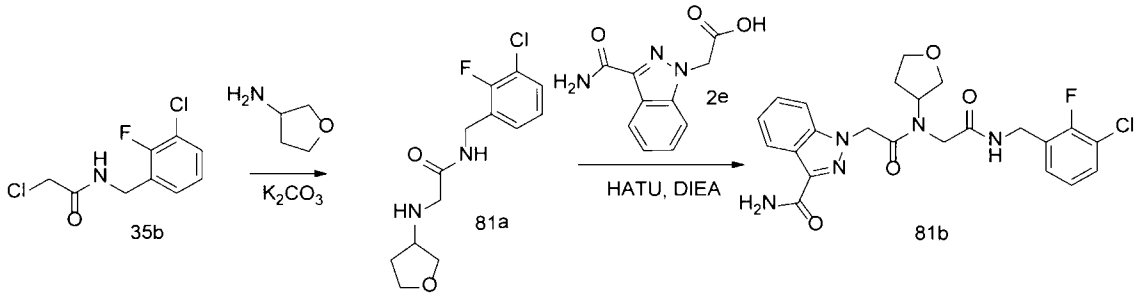
【0361】2-溴-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**69b**) (300 mg，1.07 mmol)與2,2-二甲基環丙胺(182 mg，2.14 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到呈黃色油狀之N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((2,2-二甲基環丙基)胺基)乙醯胺(**80a**) (305 mg，1.07 mmol，100%)，其

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**)

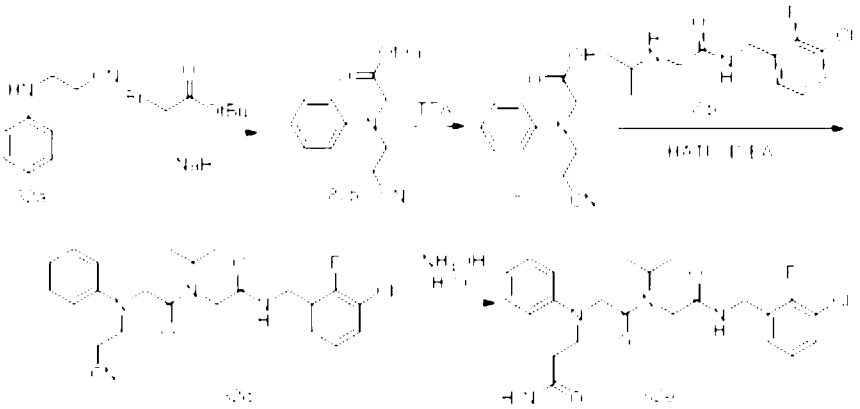
【0363】2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (300 mg，1.27 mmol)與四氫呋喃-3-胺(332 mg，3.81 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含EtOAc/MeOH (9:1)之己烷0至60%洗提]純化後得到呈澄清油狀之N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)乙醯胺(**81a**) (152 mg，0.53 mmol，42%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (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**)

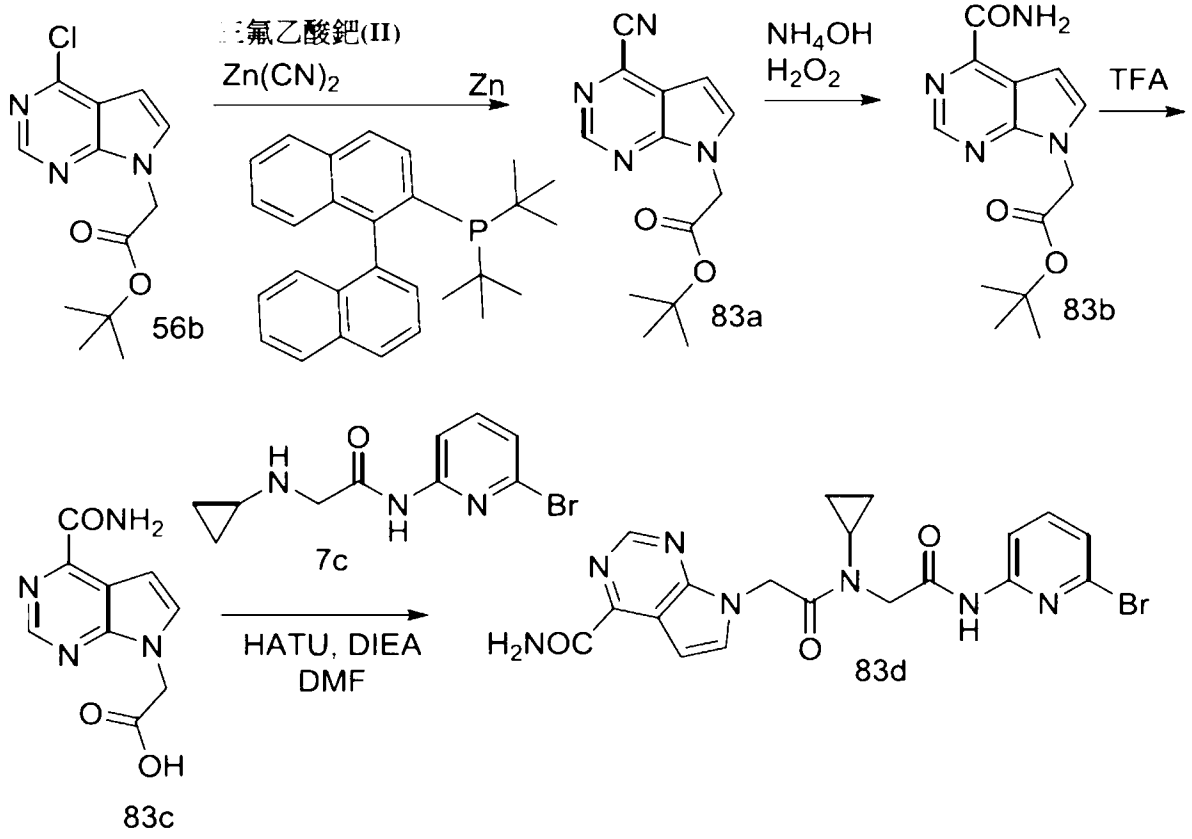
【0367】2-((2-氰基乙基)(苯基)胺基)乙酸(**82c**) (110 mg，0.544 mmol)與N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**35b**) (141 mg，0.54 mmol)根據流程2之步驟3中所報導之程式反應，在處理後得到N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-((2-氰基乙基)(苯基)胺基)-N-異丙基乙醯胺(**82d**)，其按原樣用於下一步驟中；MS (ES-): 443.5 (M-1)。

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)。

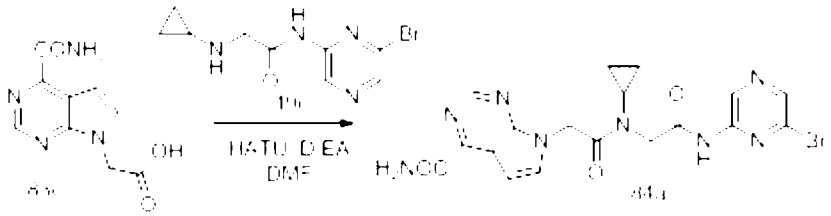
步驟3：製備2-(4-胺甲醯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙酸(**83c**)

【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)。

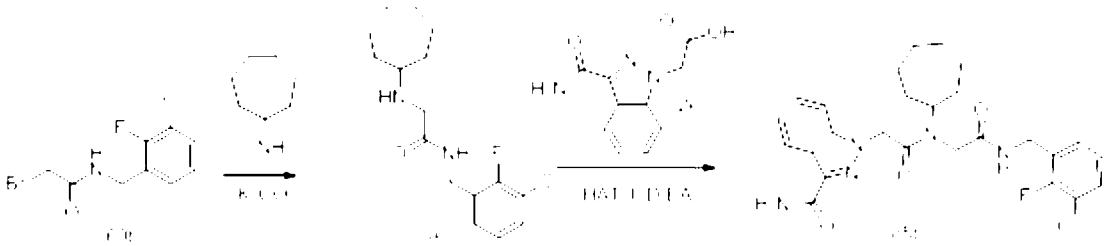
流程84



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**)

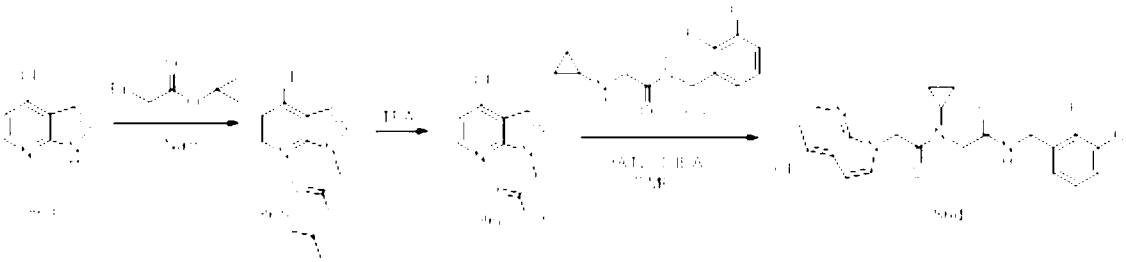
【0374】2-溴-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**69b**) (313 mg，1.12 mmol)與環庚胺(0.17 mL，1.34 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到呈黃色油狀之N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環庚基胺基)

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**)

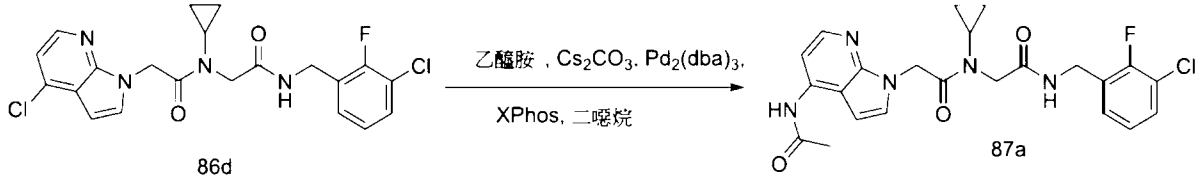
【0377】2-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)乙酸第三丁酯(**86b**) (1.5 g，5.62 mmol)與TFA (4.33 mL，56.2 mmol)根據流程2之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到呈淺橙色固體狀之2-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)乙酸(**86c**) (940 mg，4.46 mmol，79%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.08 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 5.2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



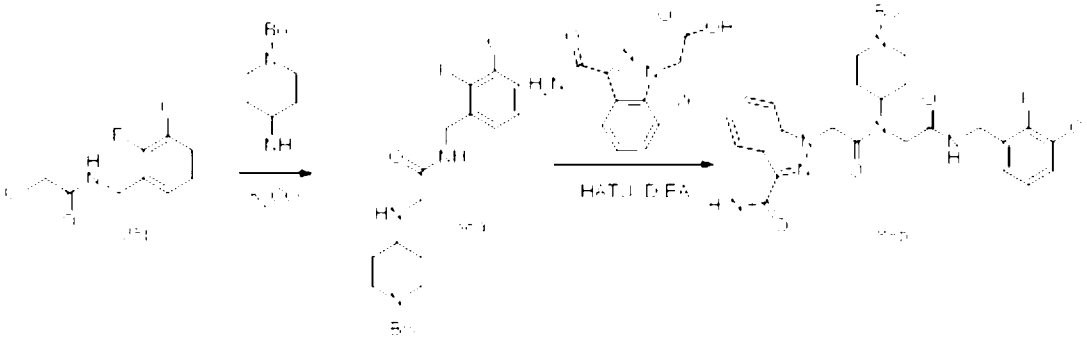
86d　　87a

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**)

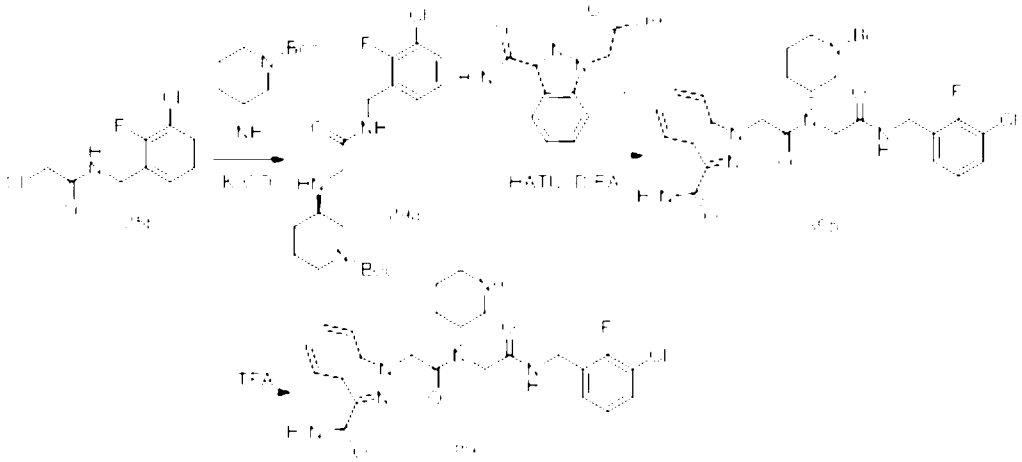
【0380】2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (500 mg，5.3 mmol)與4-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.06 g，5.3 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含EtOAc/MeOH (9:1)之己烷0至60%洗提]純化後得到呈澄清油狀之4-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

(**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**)

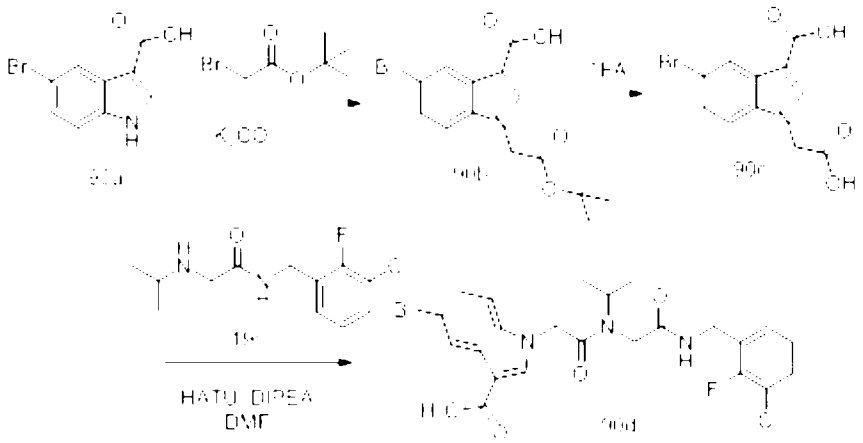
【0383】(R)-3-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**89a**) (710 mg，1.78 mmol)與2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (428 mg，1.95 mmol)根據流程2之步驟3中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含CMA80之

$CHCl_3$ 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-吲哚-1-基)乙酸(**90c**)

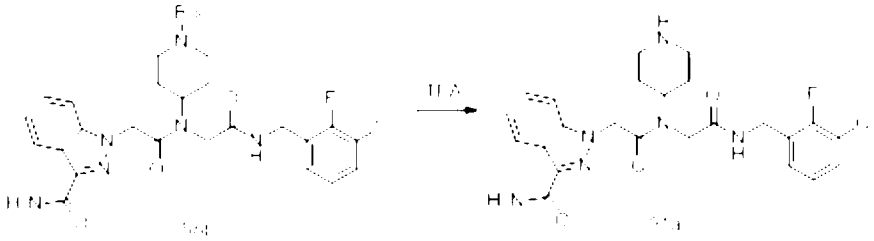
【0386】 2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**90b**) (11.15 g，31.7 mmol)與TFA (48.8 mL，633 mmol)根據流程2之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到呈粉色固體狀且呈TFA加合物形式之2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲哚-1-基)乙酸(**90c**) (11.38 g，38.4 mmol，88%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.33 (bs, 1H, D_2O可交換), 8.40 (s,

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**)

【0387】2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲哚-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**) (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)。

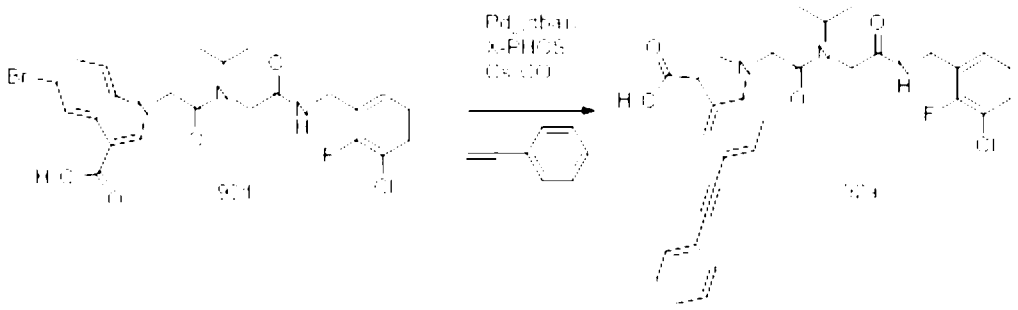
流程91



製備1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(哌啶-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

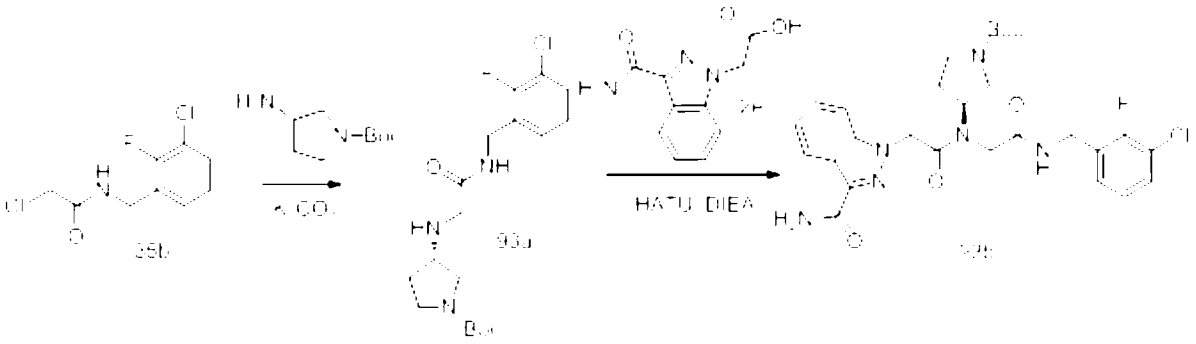


製備2-(3-乙醯基-5-(苯基乙炔基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**92a**)

【0389】將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**) (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(**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**)

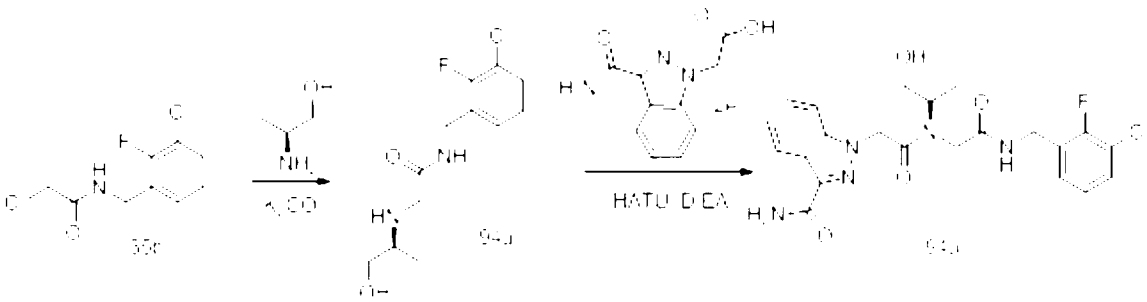
【0390】2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (350 mg，1.48 mmol)與(S)-3-胺基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(690 mg，3.71 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含EtOAc/MeOH (9:1)之己烷0至60%洗提]純化後得到呈黃色油狀之(S)-3-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(**93a**) (500 mg，1.3 mmol，87%)；MS (ES+): 386.5 (M+1)。

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**)

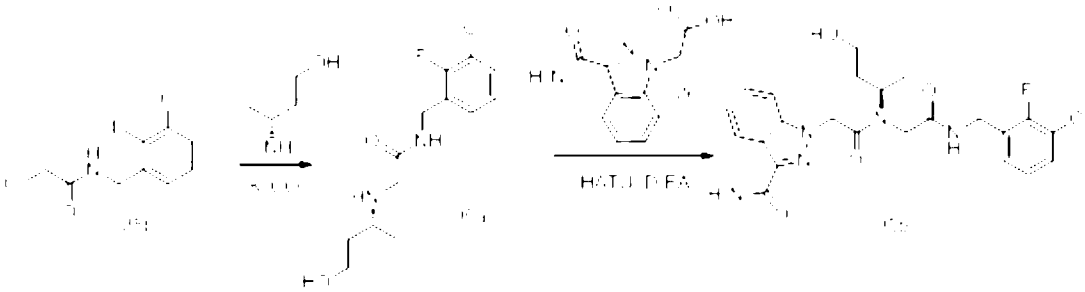
【0392】2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (350 mg，1.48 mmol)與(*S*)-2-胺基丙-1-醇(278 mg，3.71 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含

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)；^1H 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**)

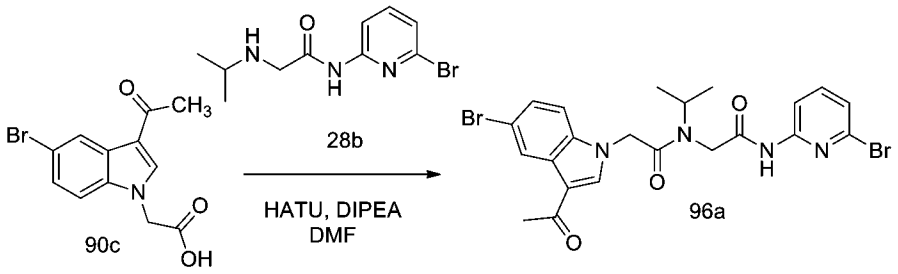
步驟1：製備(R)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((4-羥基丁-2-基)胺基)乙醯胺(**95a**)

【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]*。

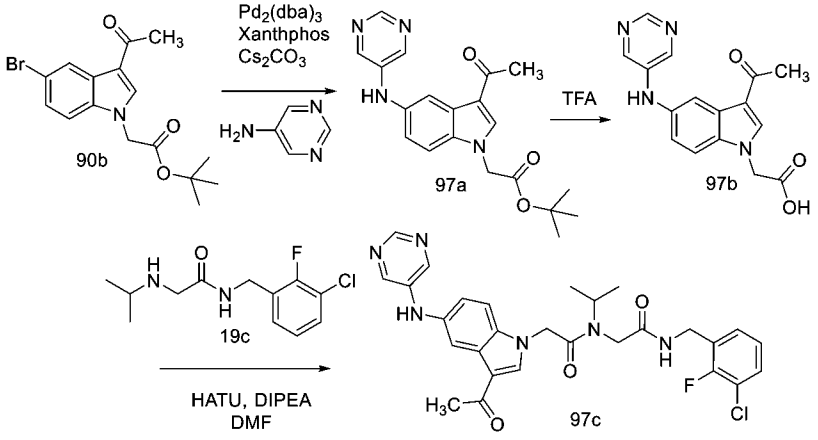
流程96



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**)

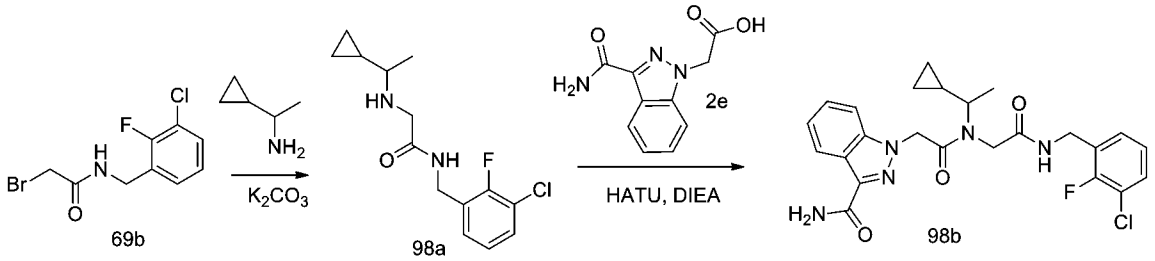
【0398】2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**97a**) (340 mg，0.93 mmol)與TFA (1.43 mL，18.56 mmol)根據流程2之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到呈淺橙色固體狀之2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**97b**) (250 mg，0.81 mmol，87%產率)。^{1}H NMR顯示產物呈旋轉異構體之混合物形式且資料對應於主要旋轉異構體；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.7-13.1 (bs, 1H, D_2O可交換), 8.67 - 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**)

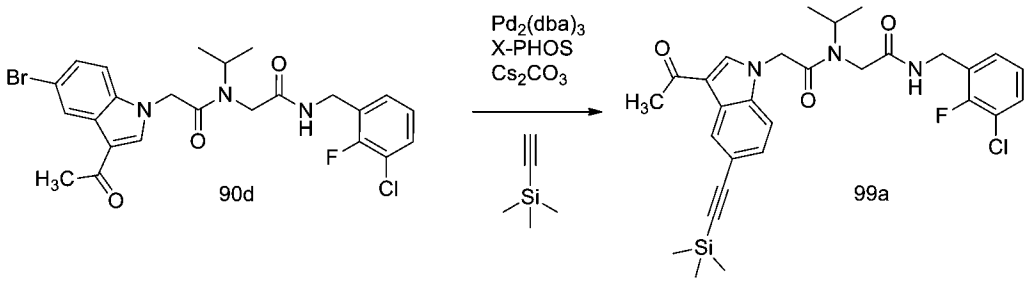
【0400】2-溴-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**69b**) (307 mg，1.09 mmol)與1-環丙基乙胺(93 mg，1.09 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到呈黃色油狀之N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((1-環丙基乙基)胺基)乙醯胺(**98a**)，其未經進一步純化即按原樣使用；MS (ES+): 285.4 (M+1); MS (ES-): 283.3 (M-1)。

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)。

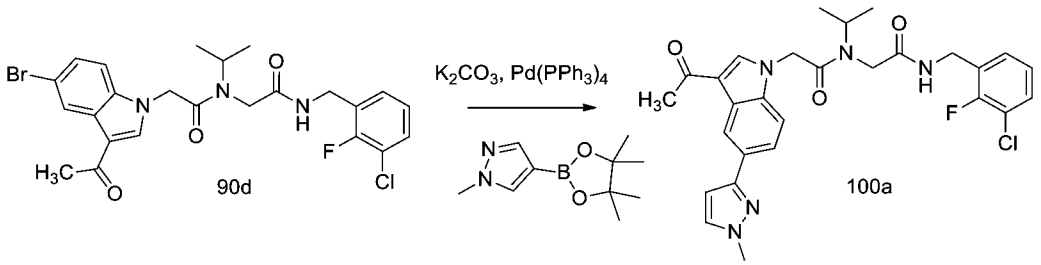
流程99



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

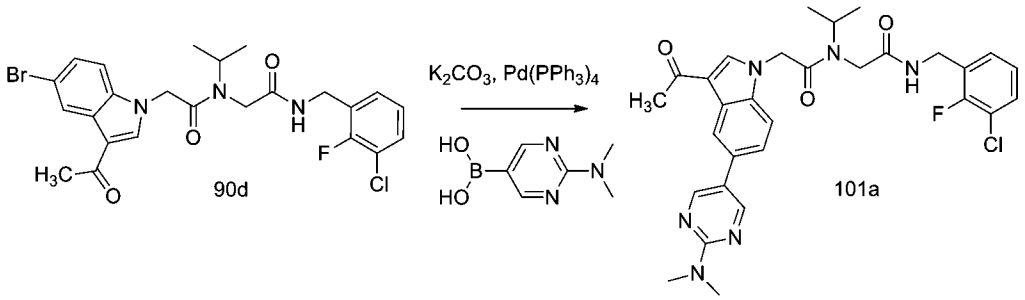


製備2-(3-乙醯基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**100a**)

【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)。

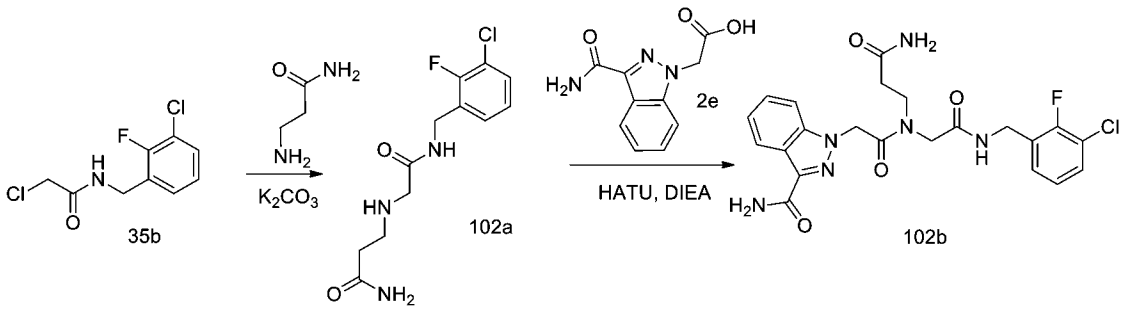
流程101



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**)

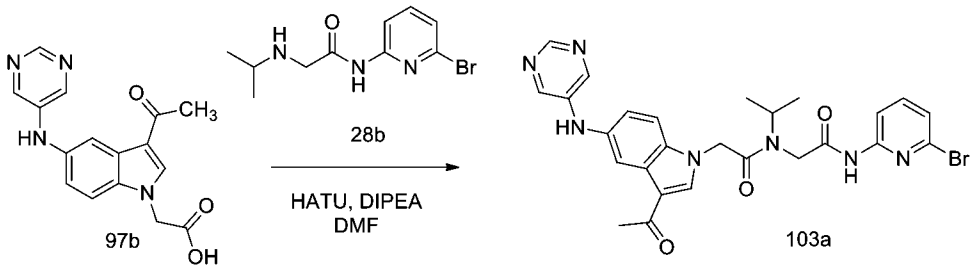
【0405】2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (350 mg，1.48 mmol)與3-胺基丙醯胺鹽酸鹽(462 mg，3.71 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含EtOAc/MeOH (9:1)之己烷0至60%洗提]純化後得到呈黃色油狀之3-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)丙醯胺(**102a**) (168 mg，0.77 mmol，52%)；MS (ES+): 288.4 (M+1), 310.3 (M+Na); (ES-): 286.3 (M-1)。

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

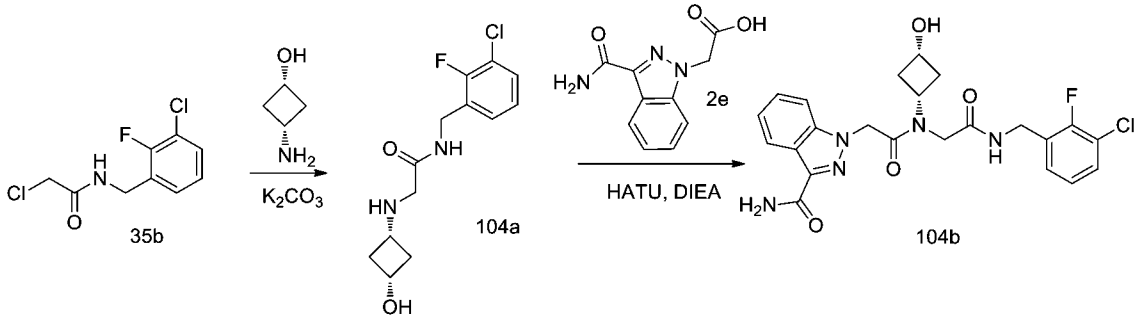


製備2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**103a**)

【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**)

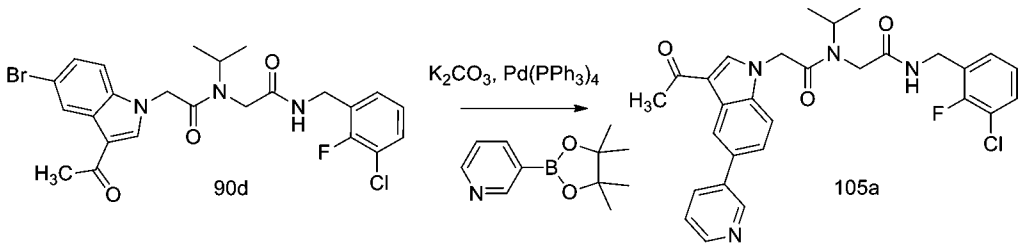
【0408】2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (350 mg，1.48 mmol)與(順)-3-胺基環丁醇鹽酸鹽(458 mg，3.71 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含EtOAc/MeOH (9:1)之己烷0至60%洗提]純化後得到呈黃色油狀之N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((順)-3-羥基環丁基)胺基)乙醯胺(**104a**) (250 mg，0.87 mmol，59%)；MS (ES+): 287.3 (M+1); MS (ES-): 285.3 (M-1)。

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

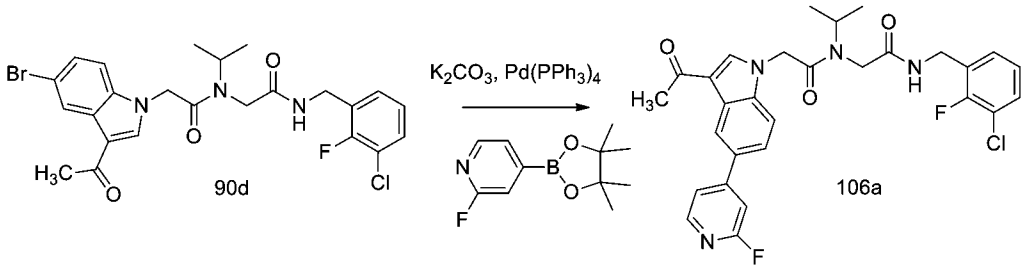


製備2-(3-乙醯基-5-(吡啶-3-基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**105a**)

【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

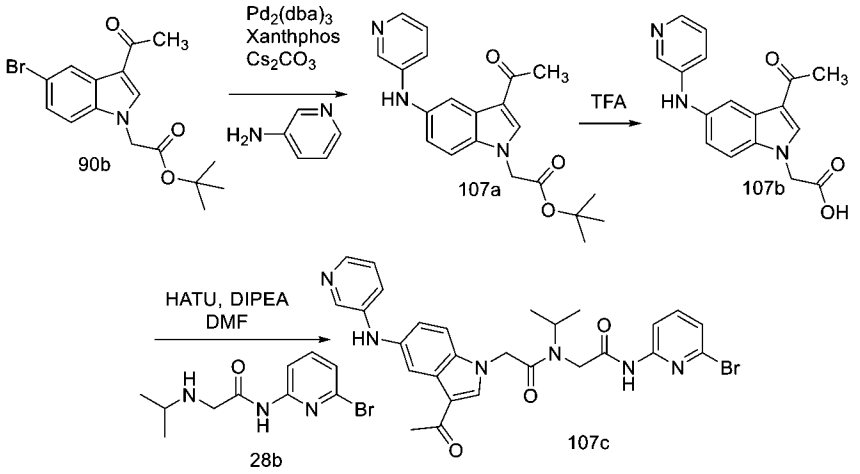


製備2-(3-乙醯基-5-(2-氟吡啶-4-基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**106a**)

【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**)

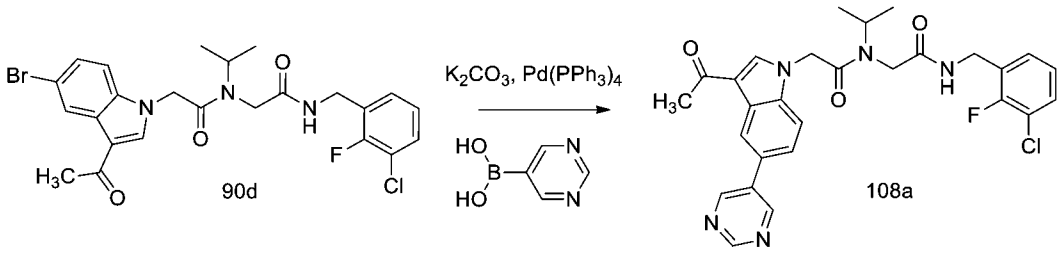
【0413】2-(3-乙醯基-5-(吡啶-3-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**107a**) (250 mg，0.68 mmol)與TFA (1.58 mL，20.52 mmol)根據流程2之步驟2中所報導之程式反應，在處理及用EtOAc-己烷(10 mL)濕磨粗物質後得到呈淺橙色固體狀之2-(3-乙醯基-5-(吡啶-3-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**107b**) (0.2 g，0.647 mmol，95%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.31 (bs, 1H, D_2O可交換), 9.09 (s, 1H), 8.36 (s,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

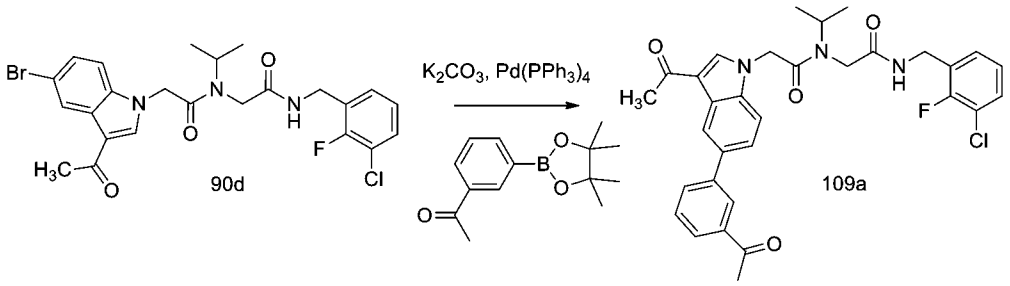


製備2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**108a**)

【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

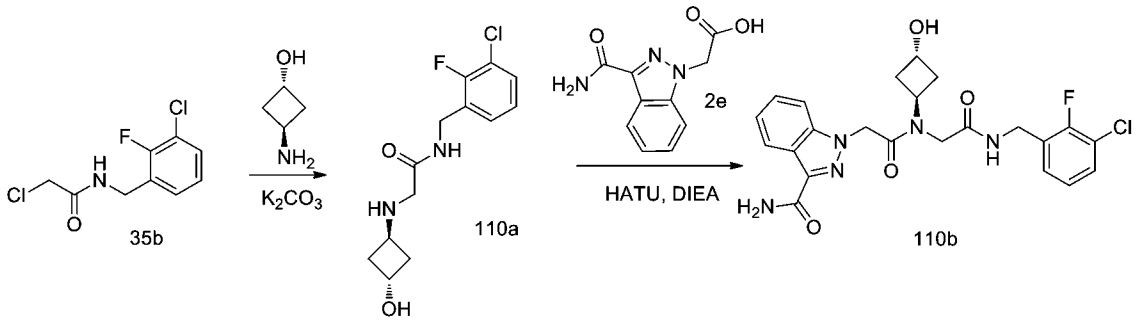


製備2-(3-乙醯基-5-(3-乙醯基苯基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**109a**)

【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**)

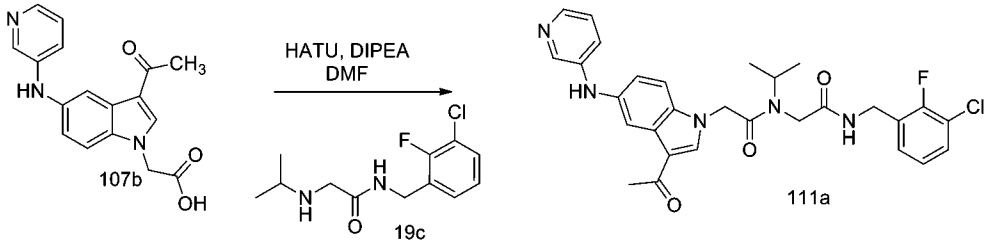
【0417】2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (350 mg，1.48 mmol)與(反)-3-胺基環丁醇鹽酸鹽(458 mg，3.71 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含EtOAc/MeOH (9:1)之己烷0至60%洗提]純化後得到呈黃色油狀之N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((反)-3-羥基環丁基)胺基)乙醯胺(**110a**) (200 mg，0.7 mmol，47%)；MS (ES+): 287.4 (M+1); (ES-): 285.3 (M-1)。

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

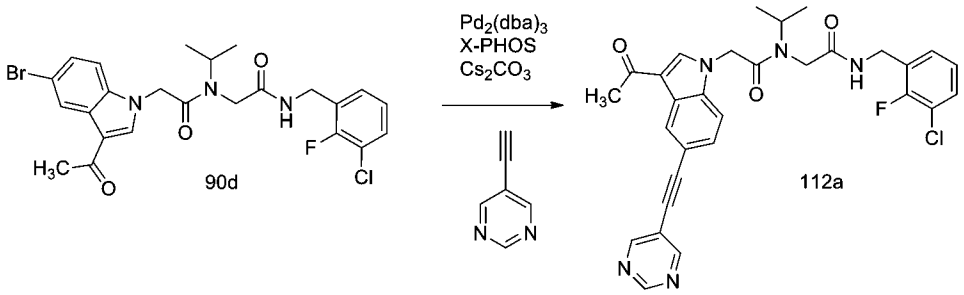


製備2-(3-乙醯基-5-(吡啶-3-基胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**111a**)

【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

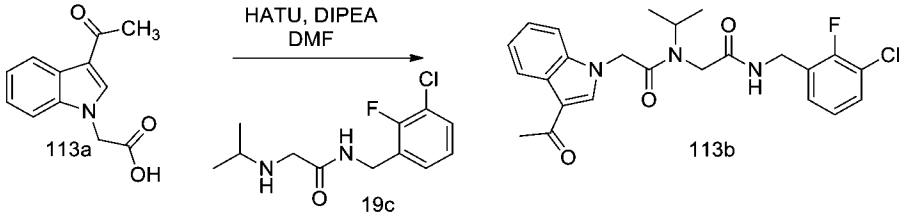


製備2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基乙炔基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**112a**)

【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

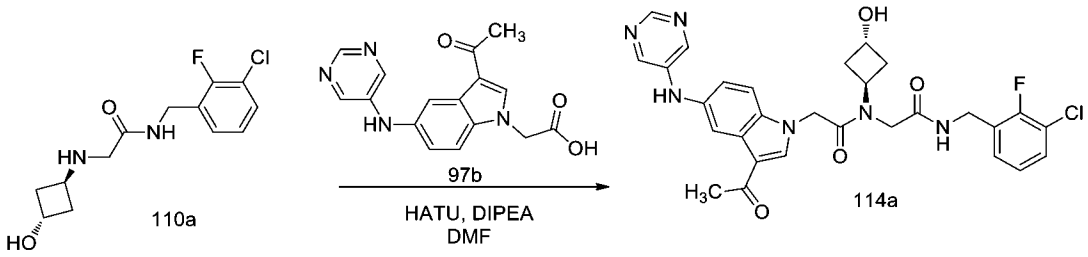


製備2-(3-乙醯基-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**113b**)

【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)。

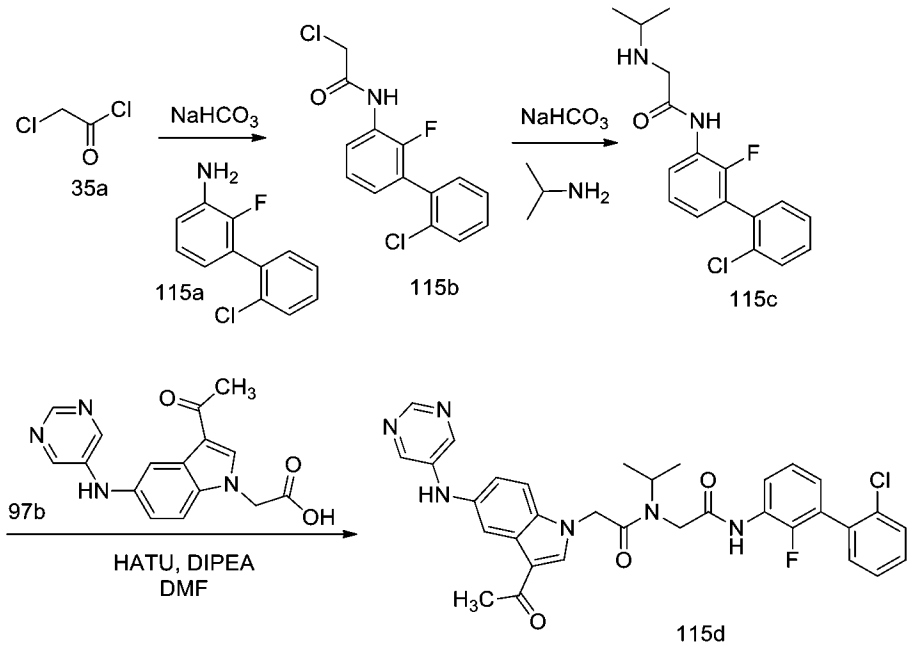
流程114



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**)

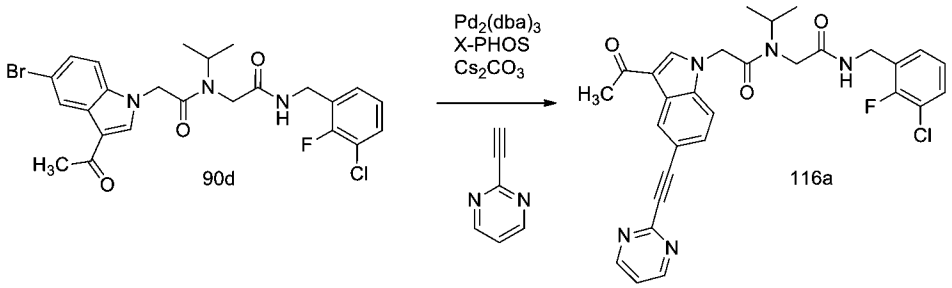
【0424】向2-氯-N-(2'-氯-2-氟聯苯-3-基)乙醯胺(**115b**) (1.00 g，3.35 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中添加異丙胺(0.86 mL，10.06 mmol)且在室溫下攪拌24小時。將反應混合物傾倒至飽和$NaHCO_3$水溶液(60 mL)中且用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥，過濾，濃縮且藉由急驟管柱層析[矽膠(24 g)，用含EtOAc之己烷0至100%洗提]純化，得到呈白色固體狀之N-(2'-氯-2-氟聯苯-3-基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**115c**) (520 mg，1.62 mmol，48%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

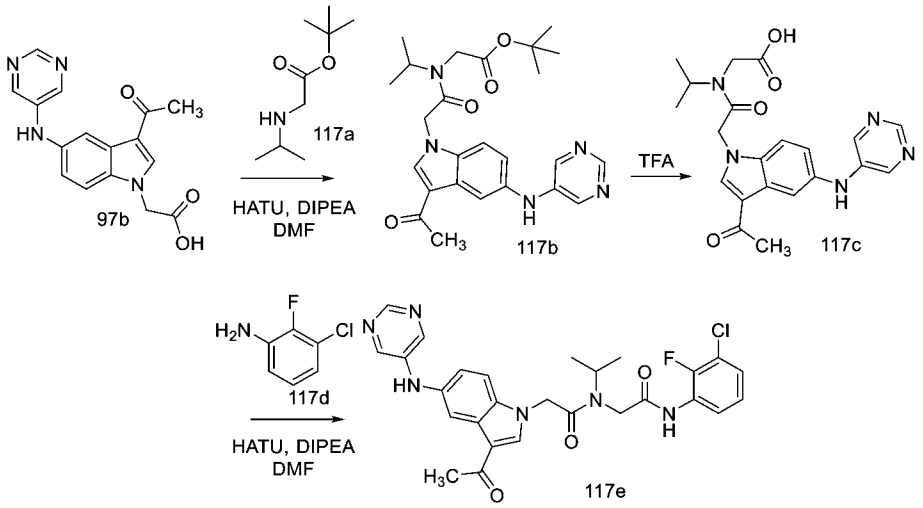


製備2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-2-基乙炔基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**116a**)

【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**)

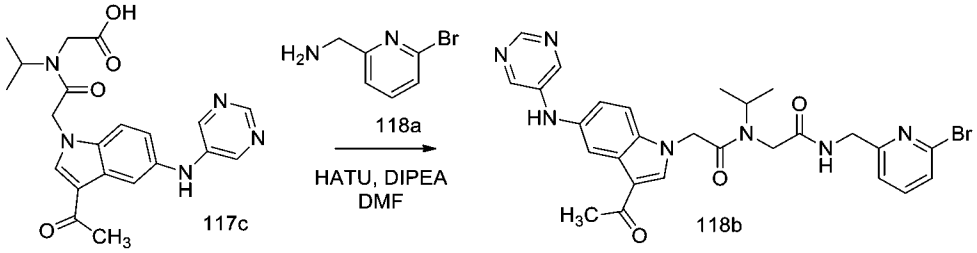
【0428】2-(2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-異丙基乙醯胺基)乙酸第三丁酯(**117b**) (120 mg，0.26 mmol)與TFA (0.4 mL，5.16 mmol)根據流程2之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到呈淺橙色膠黏固體狀之2-(2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-異丙基乙醯胺基)乙酸(**117c**) (120 mg，0.29 mmol，114%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 8.25 (d, J = 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

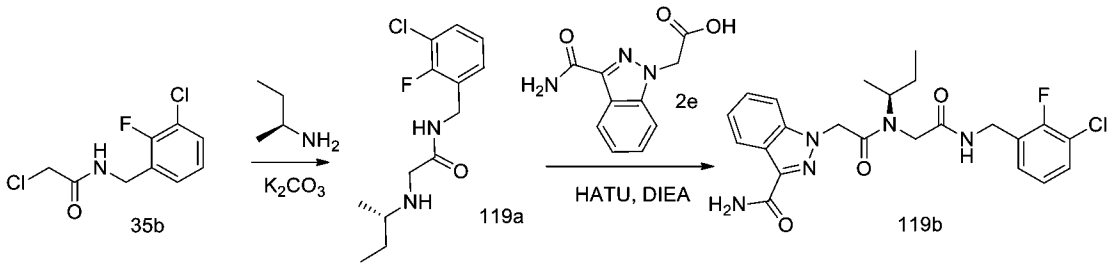


製備2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-(((6-溴吡啶-2-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**118b**)

【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**)

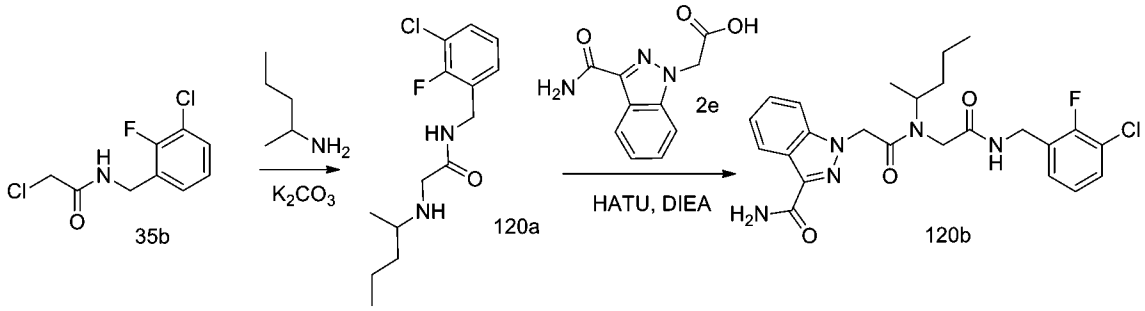
【0431】2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (350 mg，1.48 mmol)與(S)-丁-2-胺(271 mg，3.71 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到呈黃色油狀之(S)-2-(第二丁基胺基)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**119a**) (402 mg，1.47 mmol，99%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 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**)

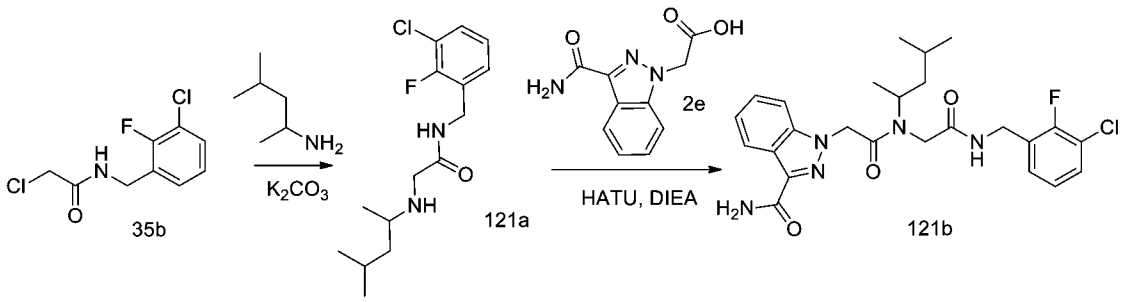
【0433】2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (350 mg，1.48 mmol)與戊-2-胺(323 mg，3.71 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到呈黃色油狀之N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(戊-2-基胺基)乙醯胺(**120a**) (400 mg，1.4 mmol，94%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 1H), 7.22 - 7.11 (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**)

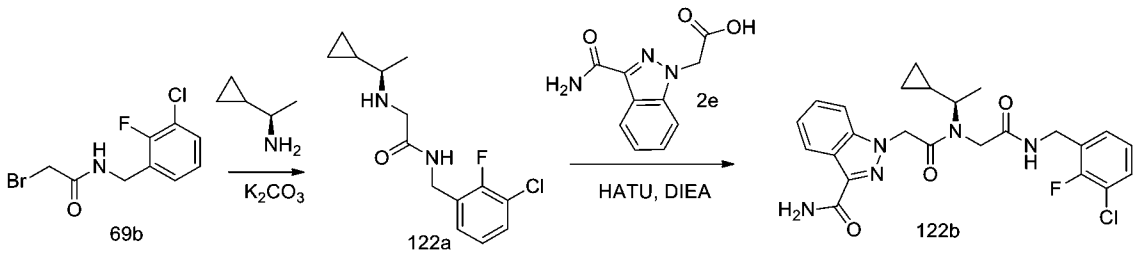
步驟1：製備N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((4-甲基戊-2-基)胺基)乙醯胺(**121a**)

【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**)

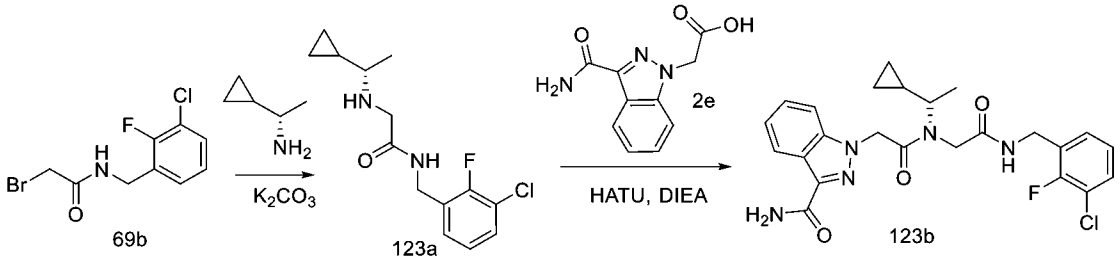
【0437】2-溴-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**69b**) (323 mg，1.16 mmol)與(R)-1-環丙基乙胺(99 mg，1.16 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到呈黃色油狀之(R)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-

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**)

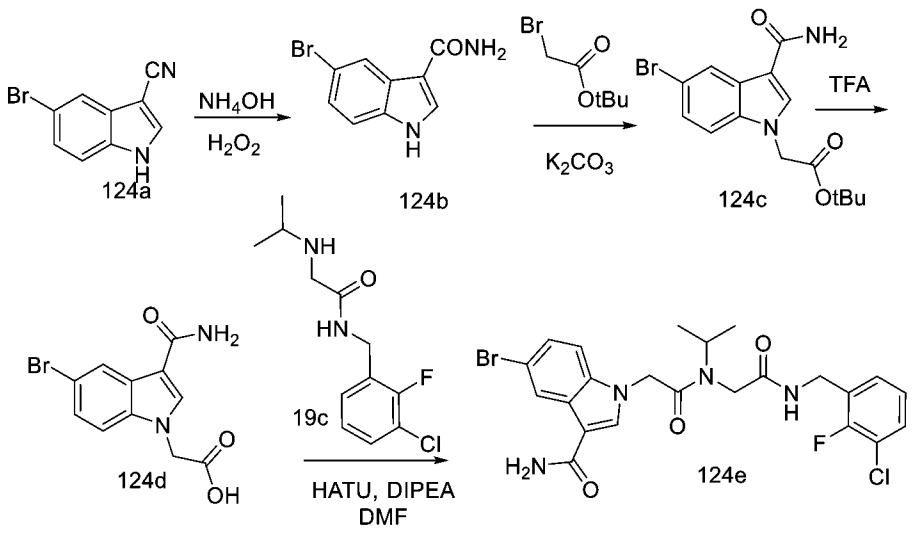
【0439】2-溴-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**69b**) (355 mg，1.27 mmol)與(S)-1-環丙基乙胺(108 mg，1.27 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到呈濃稠黃色油狀之(S)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((1-環丙基乙基)胺基)乙醯胺(**123a**) (354 mg，1.24 mmol，98%產率)，其按原樣用於下一步驟中；MS (ES+): 285.4 (M+1); MS (ES-): 319.3 (M+Cl)。

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**)

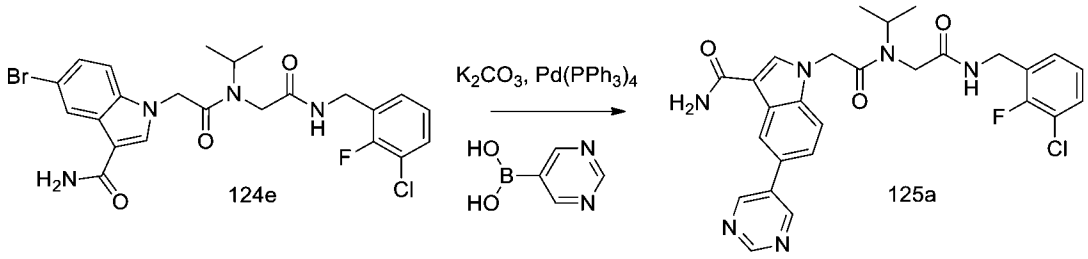
【0443】2-(5-溴-3-胺甲醯基-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**124c**) (500 mg，1.42 mmol)與TFA (2.18 mL，28.3 mmol)根據流程2之步驟2中所報導之程式反應，在處理及用30% EtOAc-己烷(10 mL)濕磨粗產物後得到呈淺橙色固體狀之2-(5-溴-3-胺甲醯基-1H-吲哚-1-基)乙酸(**124d**) (420 mg，1.41 mmol，100%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.24 (bs, 1H), 8.31 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.65 - 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

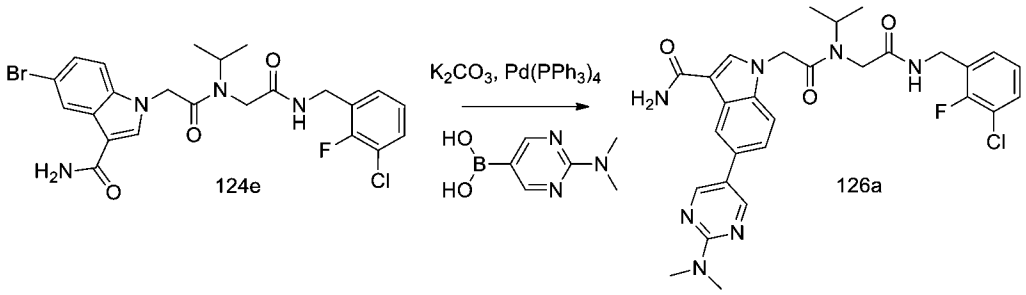


製備1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(嘧啶-5-基)-1H-吲哚-3-甲醯胺(**125a**)

【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)。

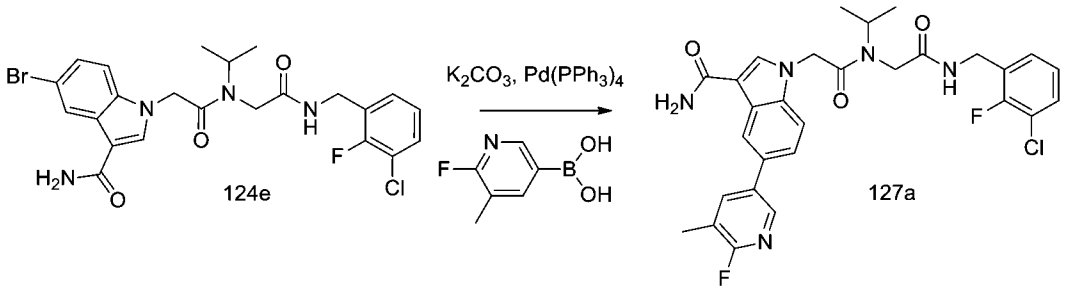
流程126



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)。

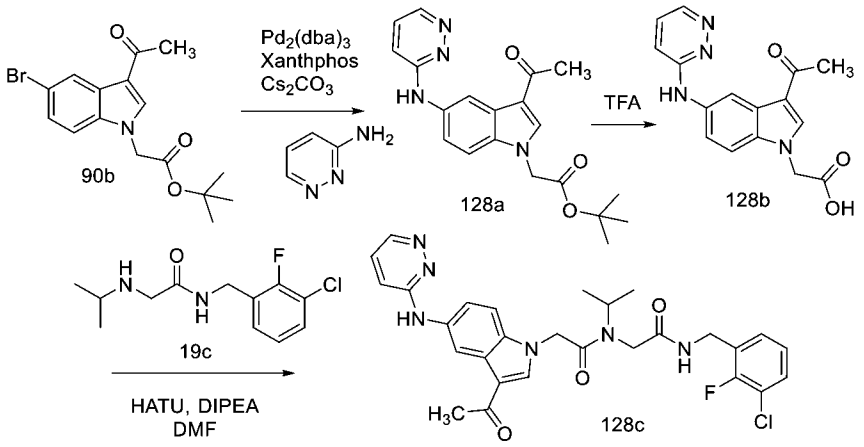
流程127



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-(噠嗪-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-(噠嗪-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)與噠嗪-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-(噠嗪-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-(噠嗪-3-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**128b**)

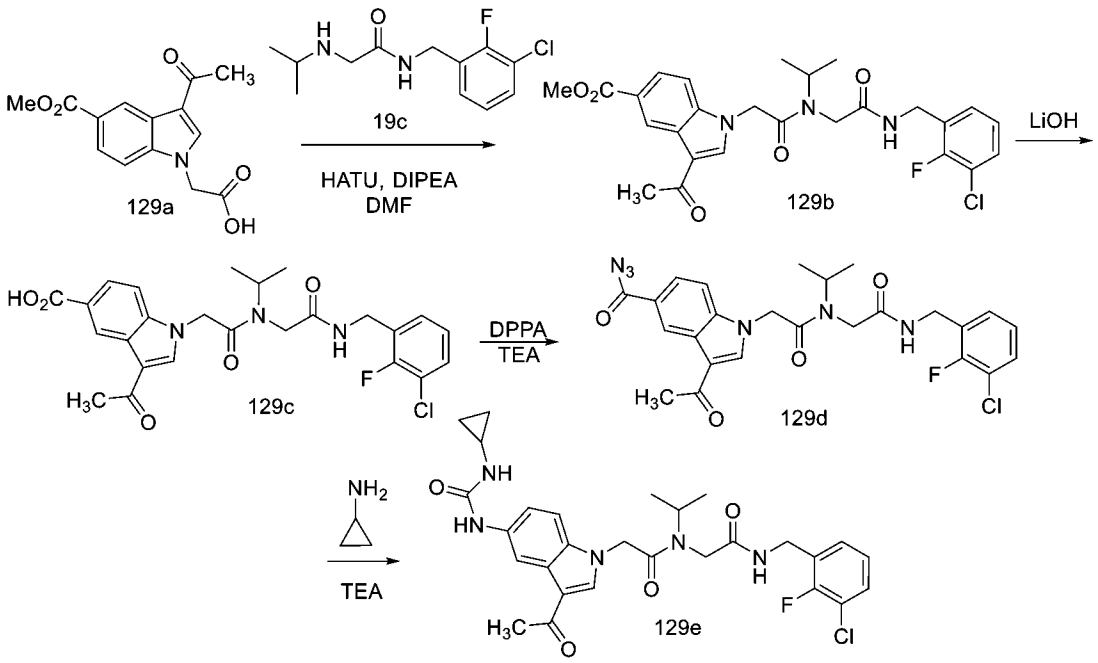
【0449】2-(3-乙醯基-5-(噠嗪-3-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**128a**) (120 mg，0.33 mmol)與TFA (0.63 mL，8.19 mmol)根據流程2

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**)

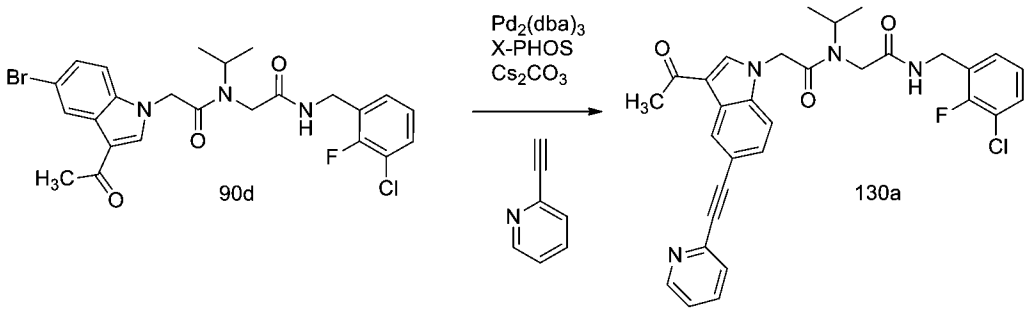
【0453】將3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-甲酸(**129c**) (139 mg，0.28 mmol)於THF (10 mL)中之懸浮液用三乙胺(0.039 μL，0.28 mmol)處理且在室溫下攪拌15分鐘。接著用疊氮磷酸二苯酯(0.062 mL，0.277 mmol)處理混合物且在室溫下攪拌15小時。在真空中濃縮反應混合物至乾燥，用DCM濕磨所獲得之固體，藉由過濾收集，在真空下乾燥，得到3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-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

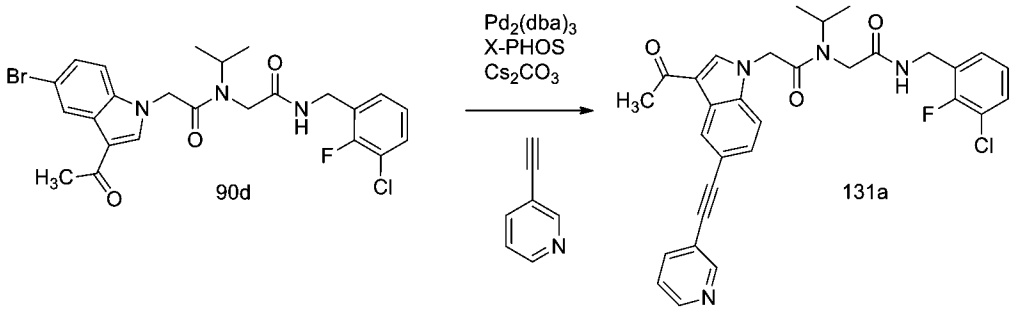


製備2-(3-乙醯基-5-(吡啶-2-基乙炔基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**130a**)

【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

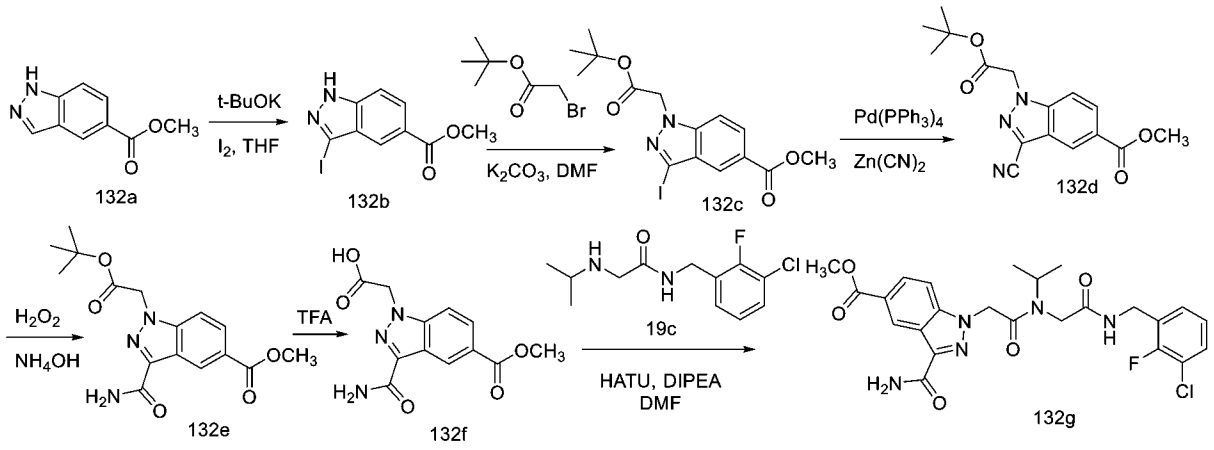


製備2-(3-乙醯基-5-(吡啶-3-基乙炔基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**131a**)

【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)。

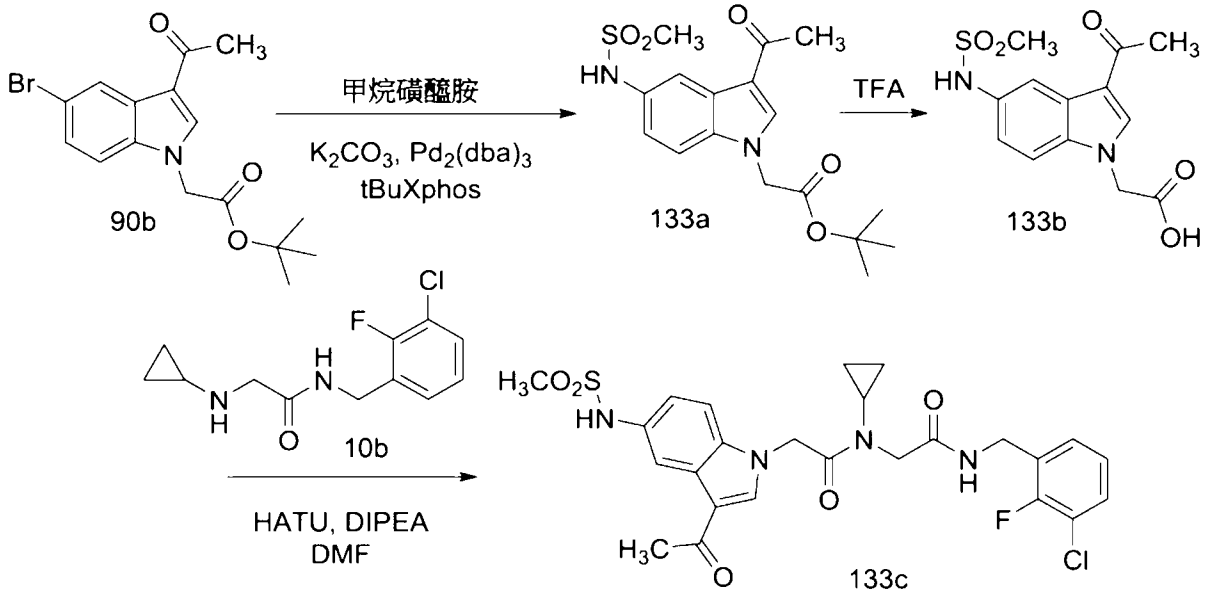
步驟5：製備2-(3-胺甲醯基-5-(甲氧基羰基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**132f**)

【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**)

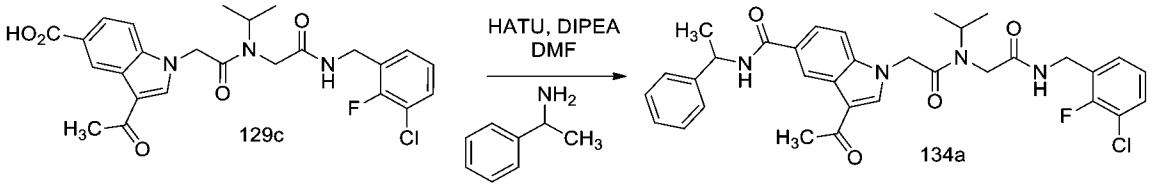
【0464】2-(3-乙醯基-5-(甲基磺醯胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**133a**) (220 mg，0.6 mmol)與TFA (0.93 mL，12.01 mmol)根據流程2之步驟2中所報導之程式反應，在處理、用甲苯(2 × 30 mL)及30% EtOAc-己烷(10 mL)濕磨殘餘物後得到呈淺橙色固體狀之2-(3-乙醯基-5-(甲基磺醯胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**133b**) (230 mg，0.74 mmol，90%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.26 (s, 1H D_2O可交換), 9.49 (s,

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)。

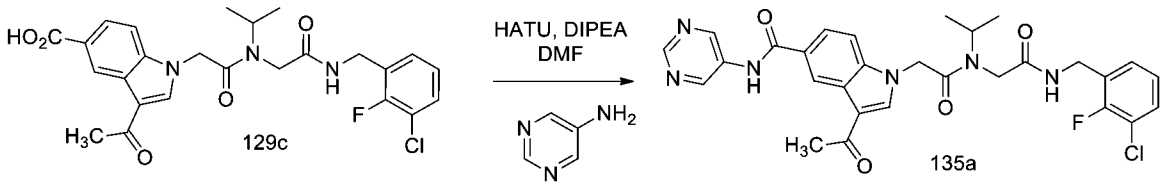
流程134



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

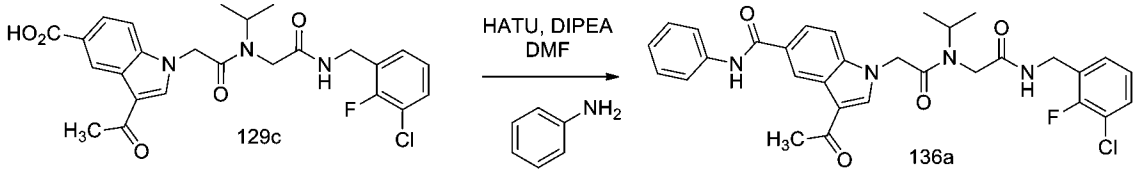


製備3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-(嘧啶-5-基)-1H-吲哚-5-甲醯胺(**135a**)

【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

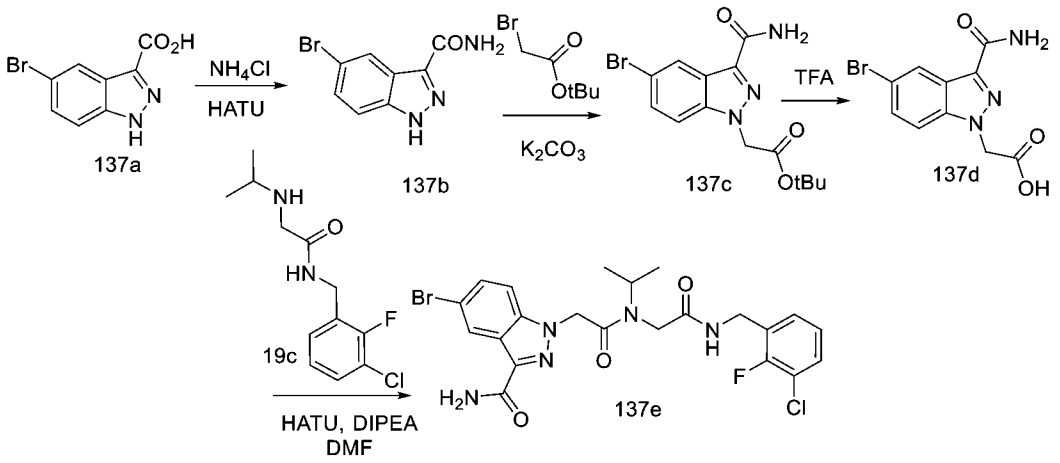


製備3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-苯基-1H-吲哚-5-甲醯胺(**136a**)

【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-吲唑-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

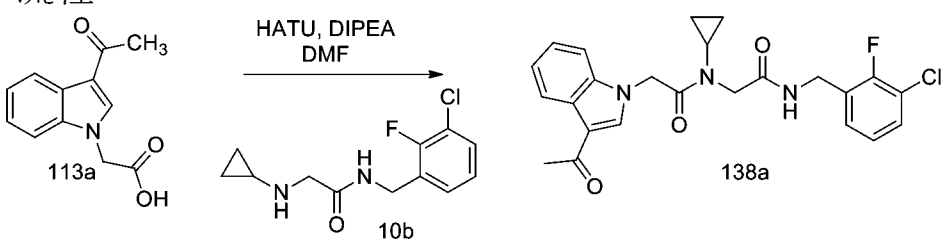
呈黃色固體狀且呈TFA加合物形式之2-(5-溴-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**137d**) (806 mg，2.70 mmol，96%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.34 (s, 1H, D_2O可交換), 8.33 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.84 (s,

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

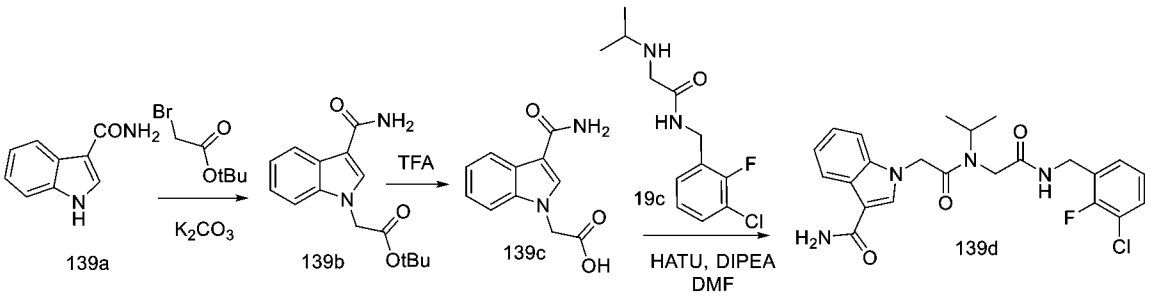


製備2-(3-乙醯基-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側

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

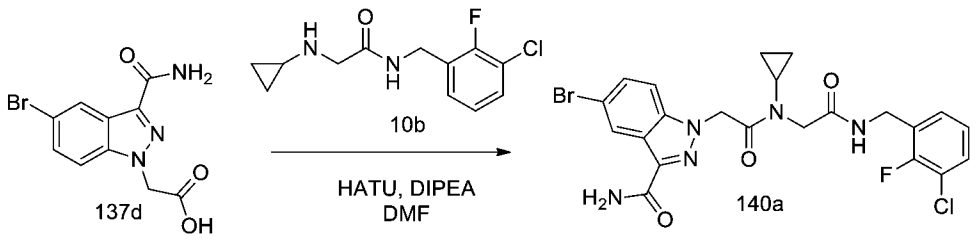
呈黃色固體狀且呈TFA加合物形式之2-(3-胺甲醯基-1H-吲哚-1-基)乙酸(**139c**) (1.18 g，3.55 mmol，87%產率)；MS (ES+): 219.3 (M+1)。

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)。

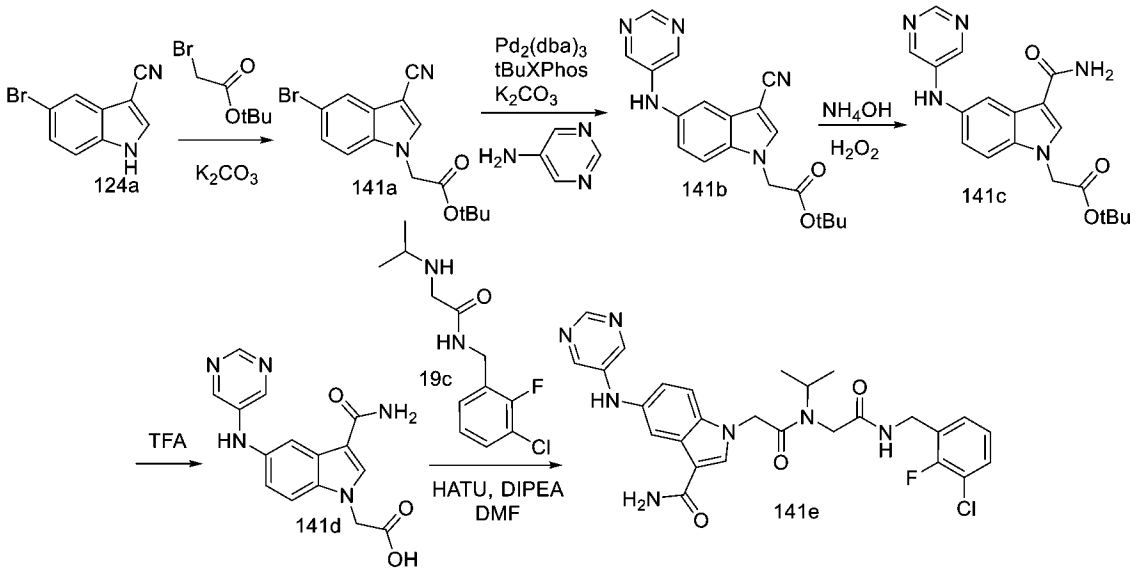
流程140



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**)

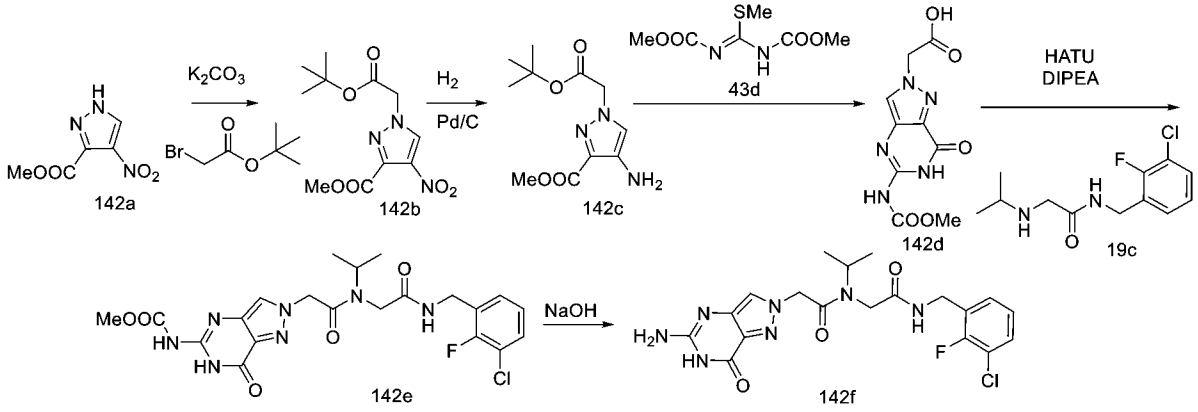
【0481】2-(3-胺甲醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**141c**) (300 mg，0.82 mmol)與TFA (1.26 mL，16.33 mmol)根據流

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**)

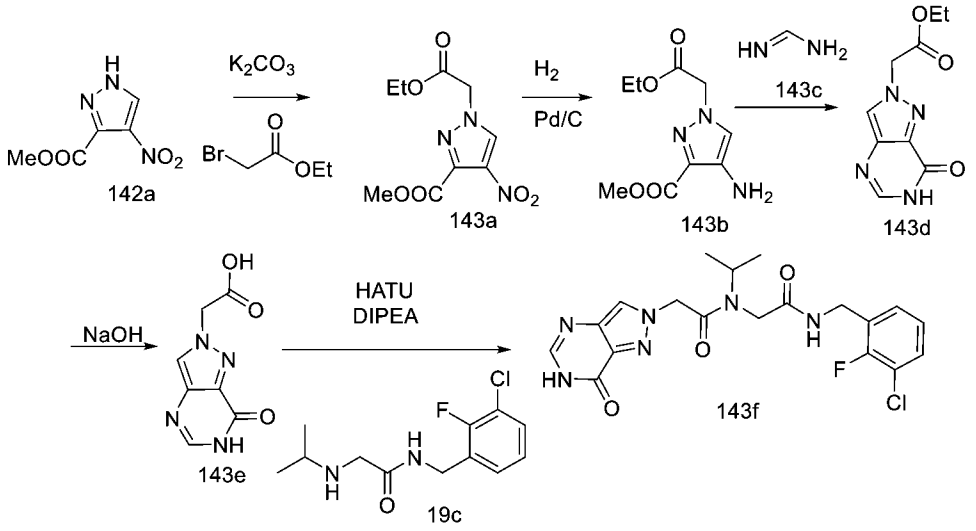
【0486】2-(5-((甲氧基羰基)胺基)-7-側氧基-6,7-二氫-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-2-基)乙酸(142d) (36 mg，0.14 mmol)與N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**19c**) (35 mg，0.14 mmol)根據流程2之步驟3中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[矽膠(12 g)，用$CHCl_3$/MeOH (1:0至9:1)洗提]純化後得到呈白色固體狀之(2-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-7-側氧基

-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)。

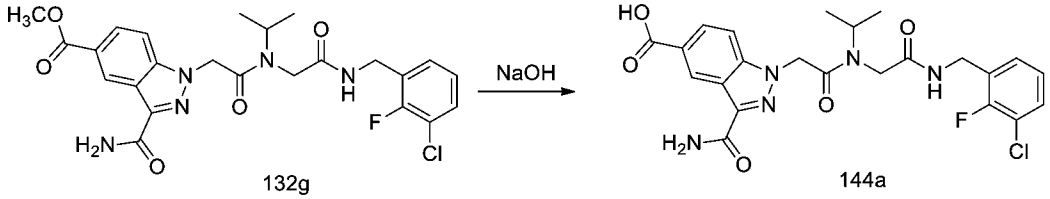
步驟4：製備2-(7-側氧基-6,7-二氫-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-2-基)乙酸(**143e**)

【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

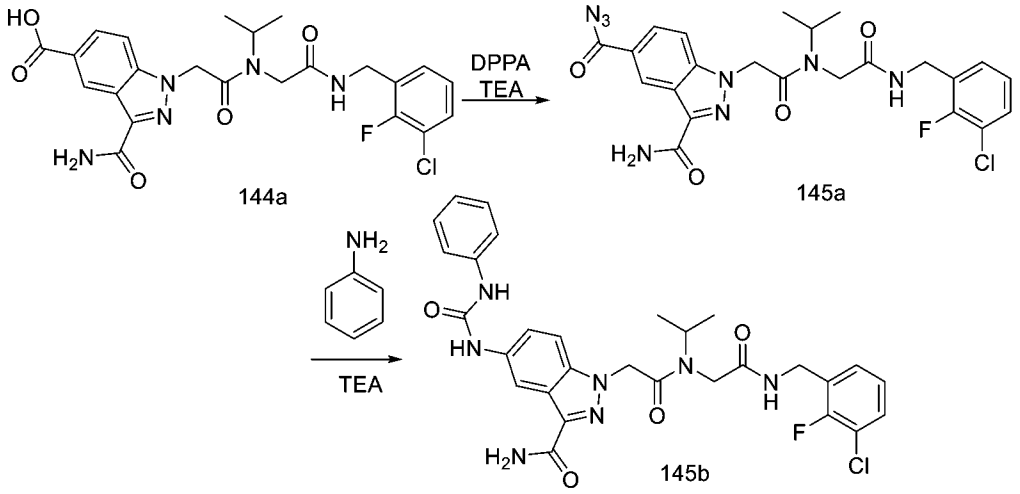


製備3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1*H*-吲唑-5-甲酸(**144a**)

【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**)

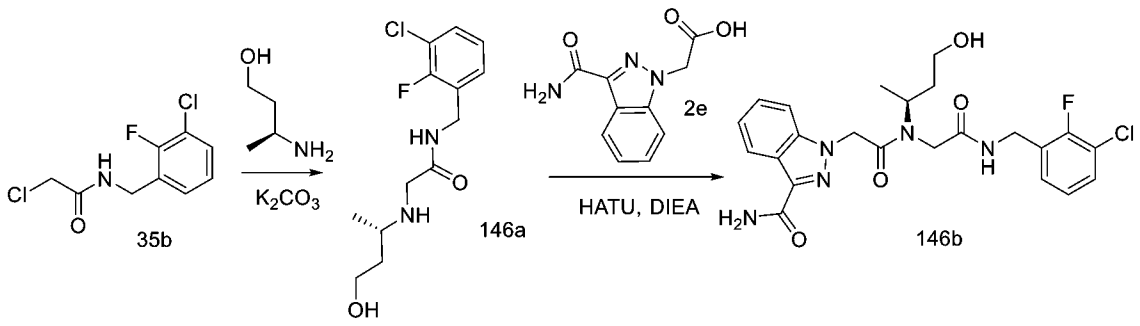
【0494】 3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙

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**)

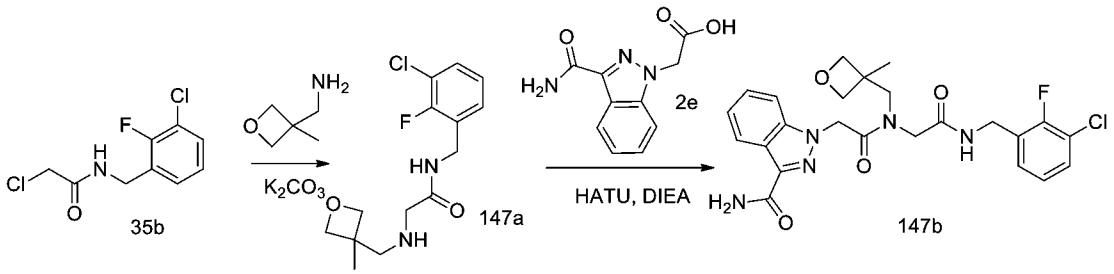
【0496】2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (350 mg，1.48 mmol)與(S)-3-胺基丁-1-醇(264 mg，2.97 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到呈黃色油狀之(S)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((4-羥基丁-2-基)胺基)乙醯胺(**146a**) (112，26%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中；MS (ES+): 289.4 (M+1); MS (ES-): 287.3 (M-1)。

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**)

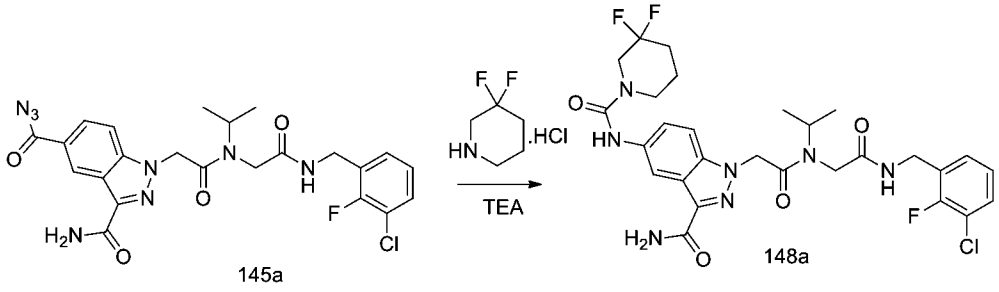
【0498】2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (292 mg，1.24 mmol)與(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲胺(250 mg，2.47 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含EtOAc/MeOH (9:1)之己烷0至60%洗提]純化後得到呈無色油狀之N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((2-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)乙基)胺基)乙醯胺(**147a**) (113 mg，30%)；MS (ES+): 301.3 (M+1), 323.3 (M+Na); MS (ES-): 299.3 (M-1)。

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

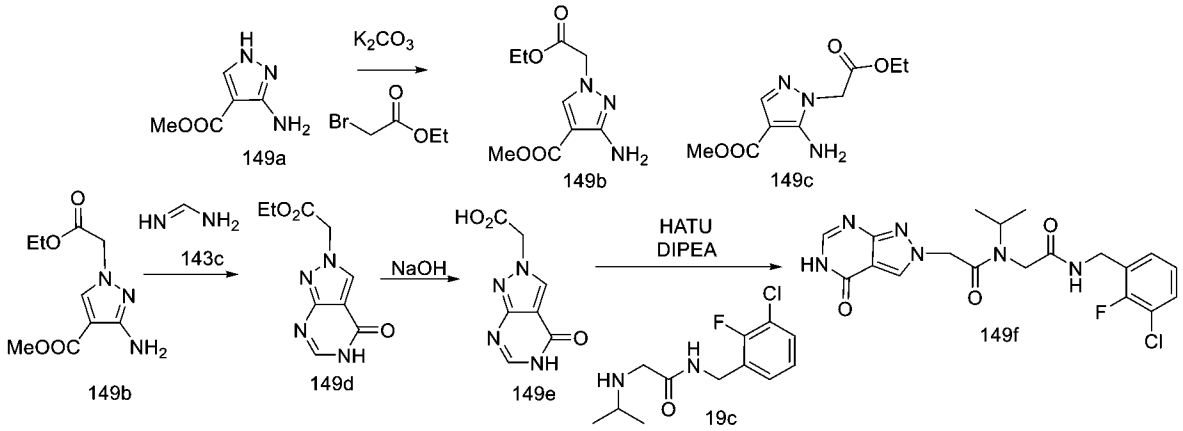


製備1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**148a**)

【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**)

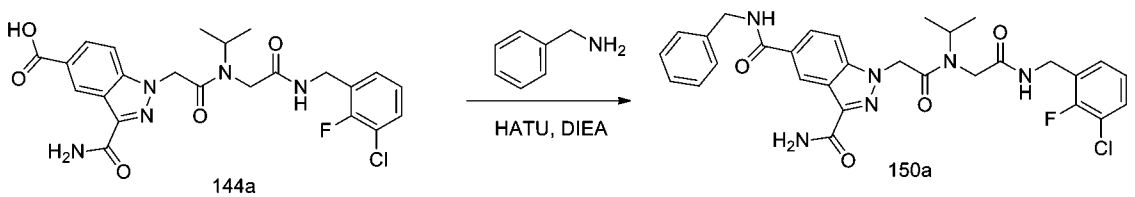
【0503】2-(4-側氧基-4,5-二氫-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基)乙酸乙酯(**149d**) (200 mg，0.9 mmol)與2 N氫氧化鈉水溶液(2.7 mL，5.4 mmol)於MeOH中根據流程43之步驟4中所報導之程式反應，在處理後得到呈白

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

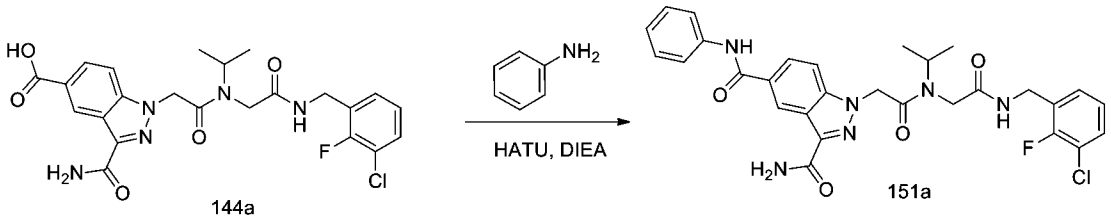


製備N5-苯甲基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異

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

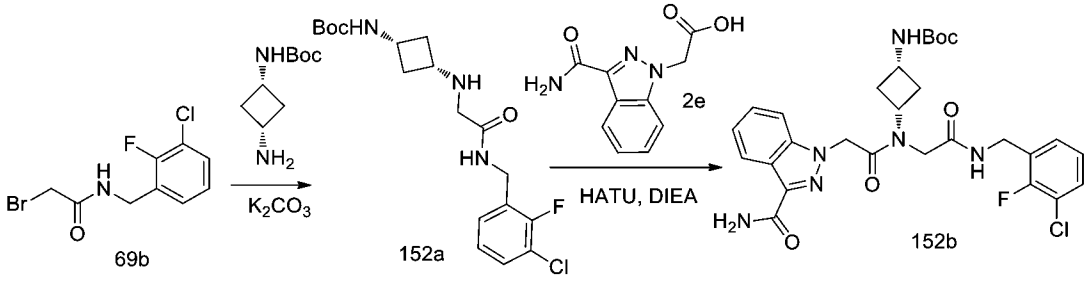


製備1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N5-苯基-1H-吲唑-3,5-二甲醯胺(**151a**)

【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**)

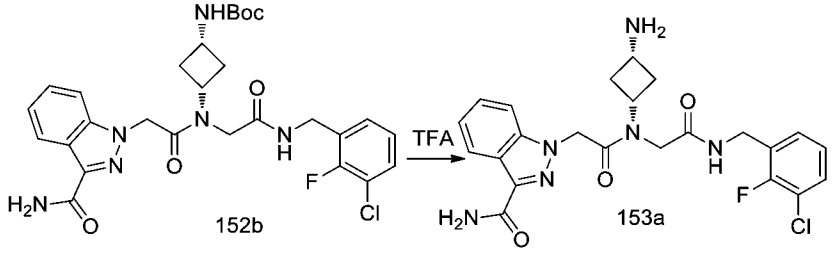
【0507】2-溴-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**69b**) (250 mg，0.89 mmol)與(順)-3-胺基環丁基胺基甲酸第三丁酯(250 mg，1.34 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠12 g，用含MeOH之DCM 0至50%洗提]純化後得到呈濃稠黃色油狀之((順)-3-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)環丁基)胺基甲酸第三

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)。

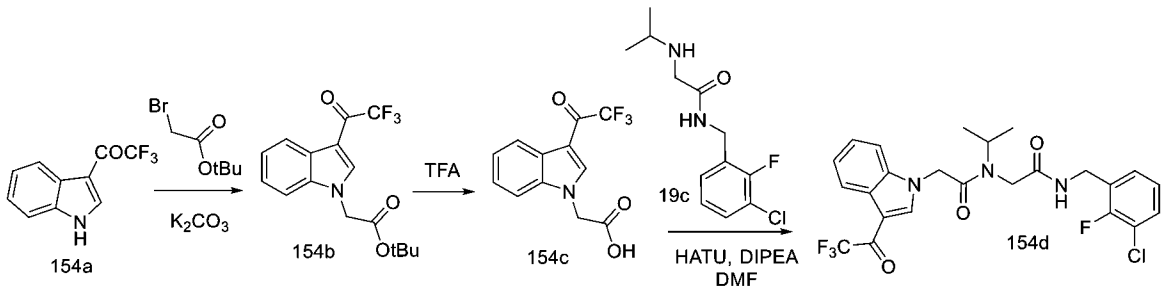
流程153



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**)

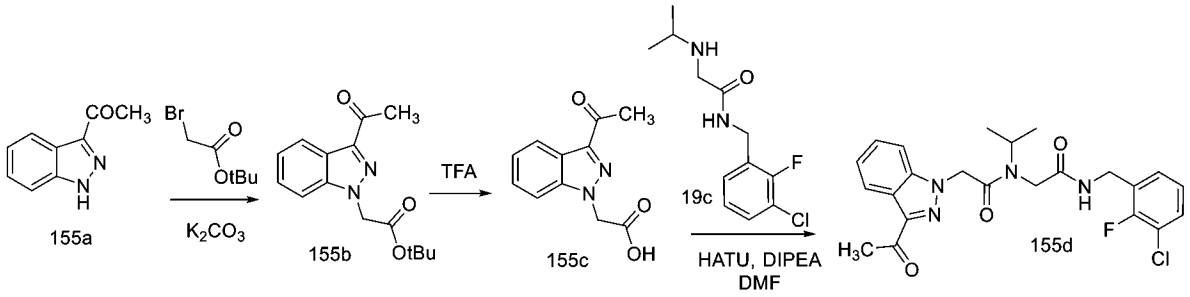
【0511】2-(3-(2,2,2-三氟乙醯基)-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**154b**) (1.1 g，3.36 mmol)與TFA (3.88 mL，50.4 mmol)根據流程2之步驟2中所報導之程式反應，在處理及用30% EtOAc-己烷(10 mL)濕磨粗產物後得到呈白色固體狀之2-(3-(2,2,2-三氟乙醯基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**154c**) (650 mg，2.4 mmol，71%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.38 (s, 1H, D_2O可交換), 8.64 - 8.55 (m, 1H), 8.26 - 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**)

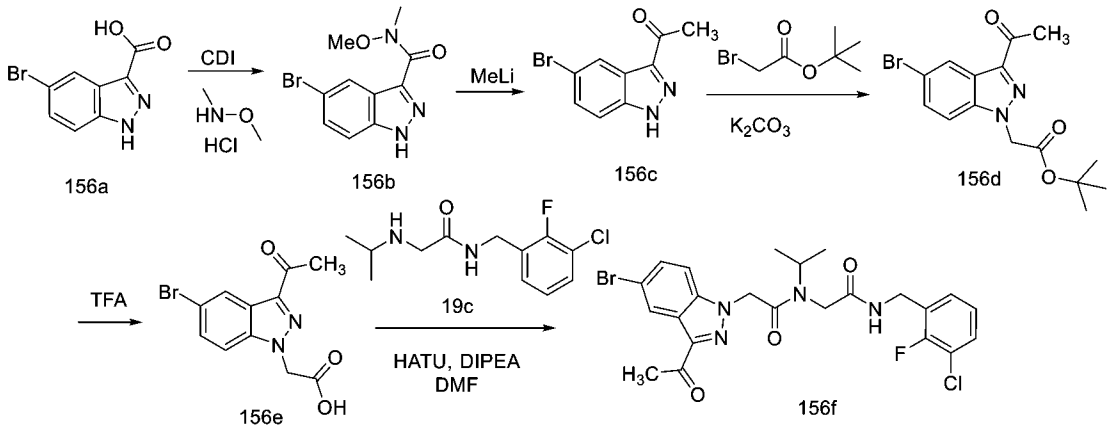
【0514】2-(3-乙醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**155b**) (1 g，3.65 mmol)與TFA (5.62 mL，72.9 mmol)根據流程2之步驟2中所報導之程式反應，在處理及用30% EtOAc-己烷(10 mL)濕磨粗產物後得到呈白色固體狀之2-(3-乙醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**155c**) (800 mg，3.67 mmol，101%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.35 (s, 1H), 8.19 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.79 (dt, J = 8.5, 0.9 Hz, 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)。

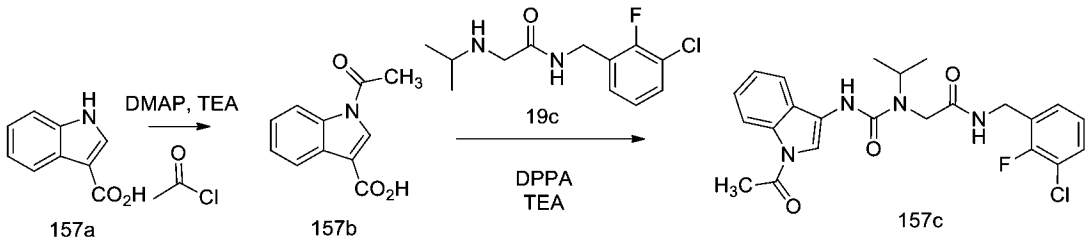
步驟4：製備2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲唑-1-基)乙酸(**156e**)

【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**)

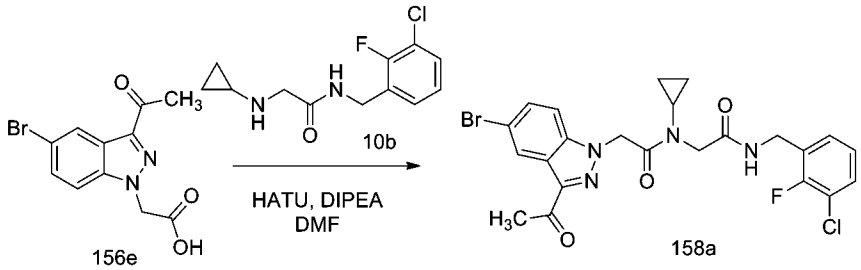
【0521】向冷卻至0℃之1H-吲哚-3-甲酸(**157a**) (10 g，62.1 mmol)、TEA (19.03 mL，137 mmol)及DMAP (1.516 g，12.41 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液中逐滴添加乙醯氯(4.41 mL，62.1 mmol)且在室溫下攪拌3小時。將反應混合物傾倒至1 N HCl水溶液中，藉由過濾收集所獲得之固體，用水、MeOH洗滌且乾燥，得到呈灰白色固體狀之1-乙醯基-1H-吲哚-3-甲酸(**157b**) (10.2 g，50.2 mmol，81%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.83 (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-吲唑-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

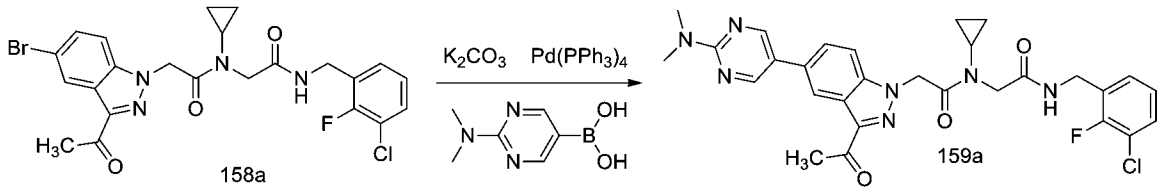


製備2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**158a**)

【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

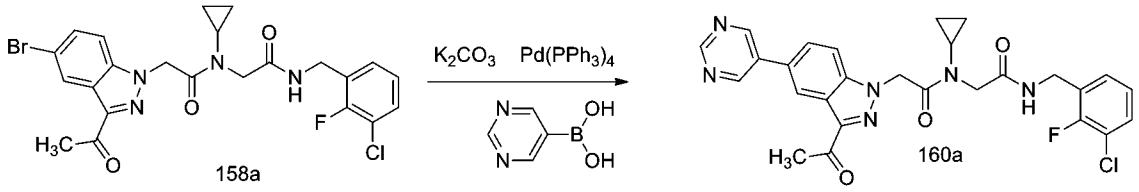


製備2-(3-乙醯基-5-(2-(二甲基胺基)嘧啶-5-基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**159a**)

【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)。

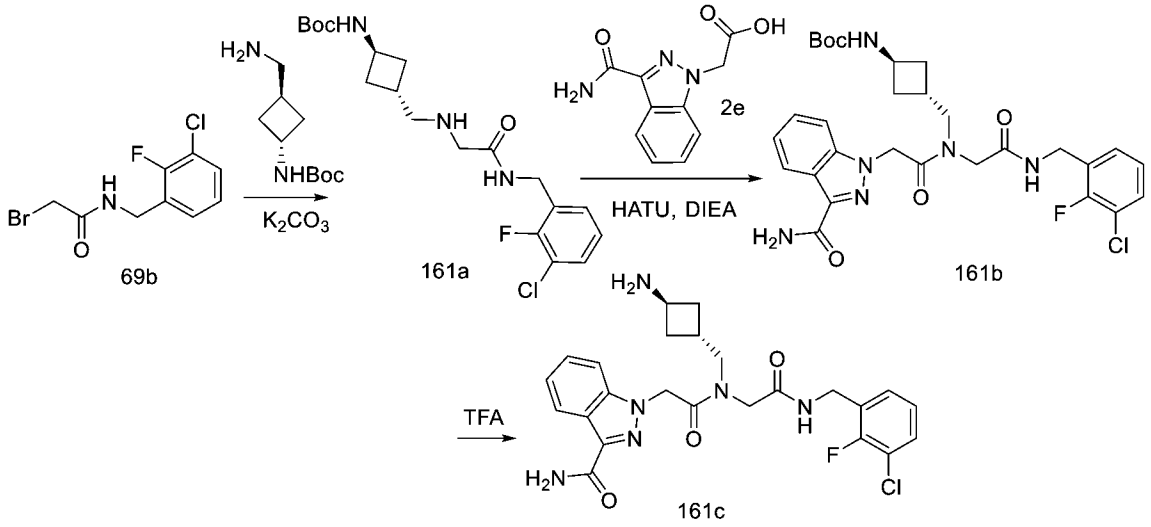
流程160



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

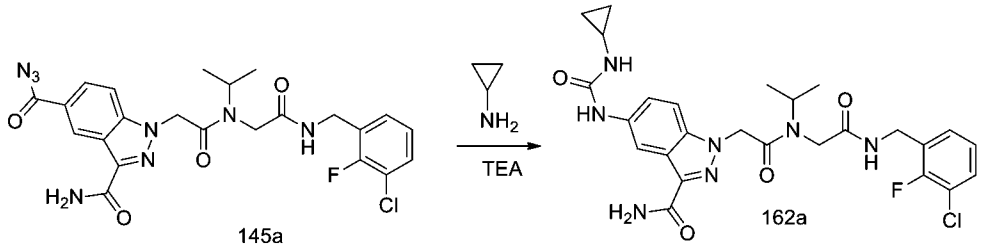
醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (56 mg，0.26 mmol)根據流程2之步驟3中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(24 g)，用含MeOH之$CHCl_3$ 0-10%洗提]純化後得到呈白色固體狀且呈兩種旋轉異構體之混合物形式之((反)-3-((2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)乙醯胺基)甲基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**161b**) (59 mg，0.1 mmol，46%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81及8.48 (t, J = 5.6 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

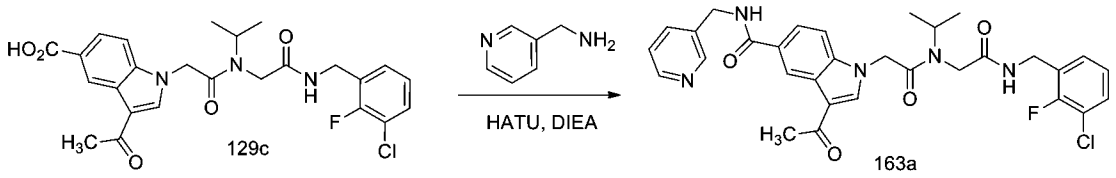


製備1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3-環丙基脲基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**162a**)

【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

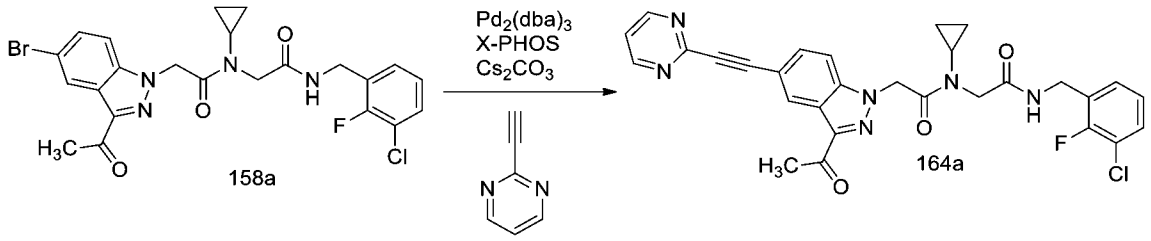


製備3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-吲哚-5-甲醯胺(**163a**)

【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

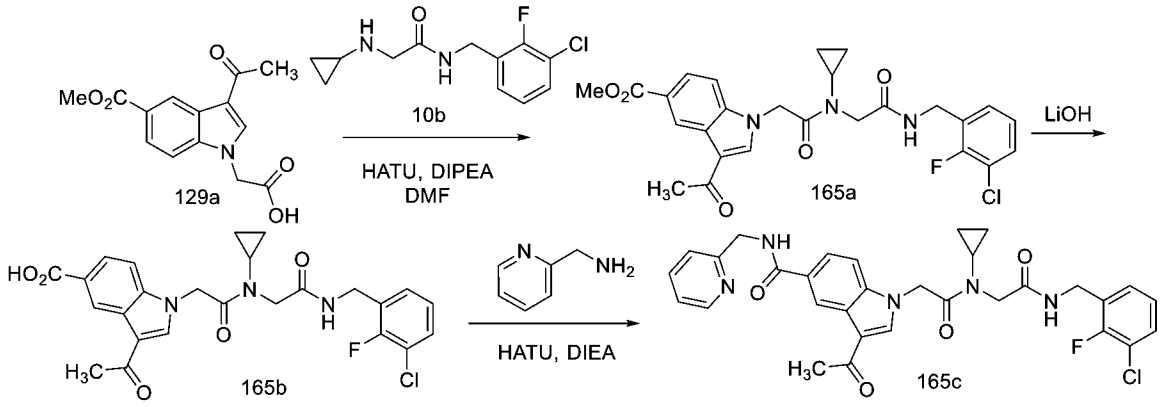


製備2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-2-基乙炔基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**164a**)

【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**) (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**)

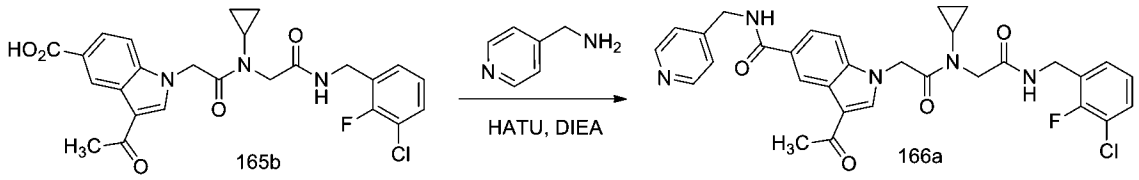
【0533】根據流程129之步驟2中所報導之程式向3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-甲酸甲酯(**165a**) (1.83 g，3.56 mmol)於THF (30 mL)及MeOH (30 mL)中之反應物中添加水合氫氧化鋰(911 mg，21.28 mmol)於水(30 mL)中之溶液，在處理後得到呈淺棕色固體狀之3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-甲酸(**165b**) (1.51 g，85%)；^{1}H 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

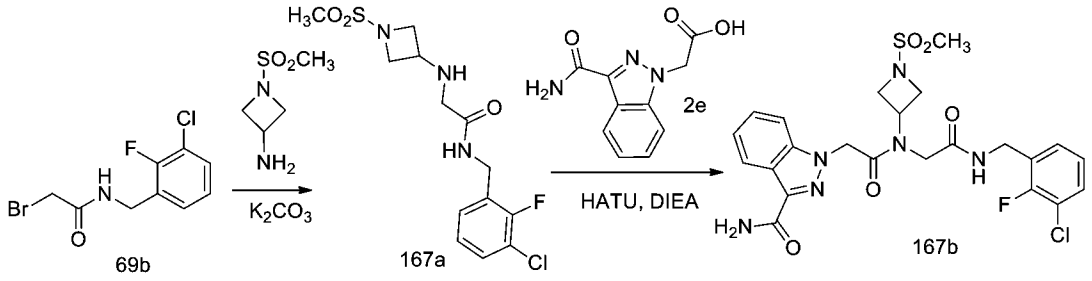


製備3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-(吡啶-4-基甲基)-1H-吲哚-5-甲醯胺(**166a**)

【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**)

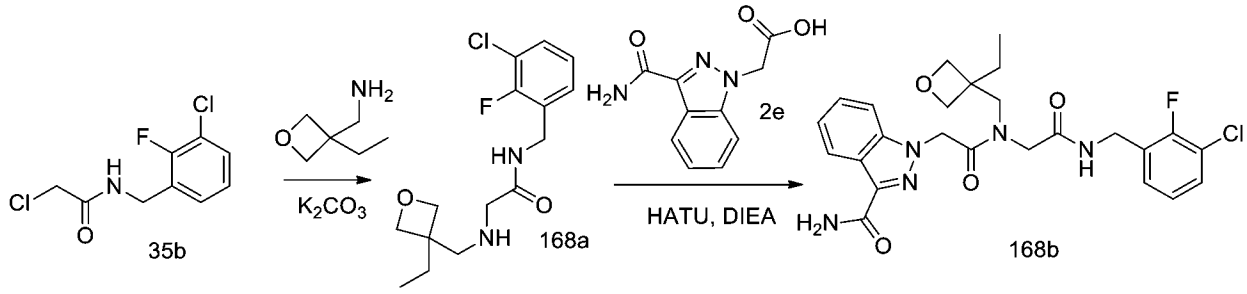
【0536】2-溴-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**69b**) (250 mg，0.89 mmol)與1-(甲基磺醯基)氮雜環丁烷-3-胺(241 mg，1.60 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含MeOH之DCM 0-30%洗提)純化後得到呈濃稠黃色油狀之N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((1-(甲基磺醯基)氮雜環丁烷-3-基)胺基)乙醯胺(**167a**) (68 mg，0.194 mmol，22%產率)，其按原樣用於下一步驟中；MS (ES+): 350.4 (M+1), 372.4 (M+Na); MS (ES-): 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**)

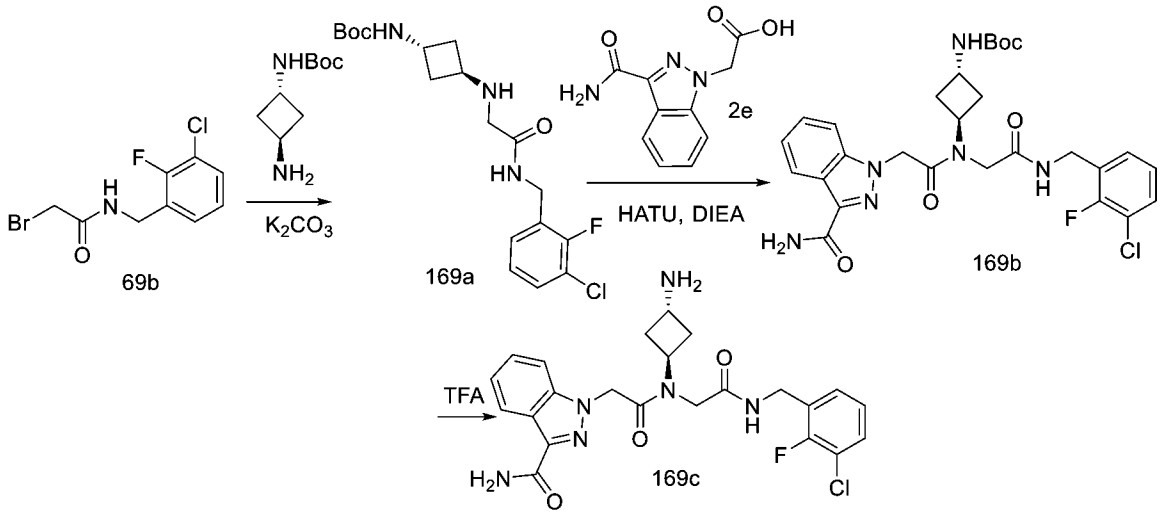
步驟1：製備N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((2-(3-乙基氧雜環丁烷-3-基)甲基)胺基)乙醯胺(**168a**)

【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-<u>**胺基環丁基胺基甲酸第三丁酯**</u>(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**)

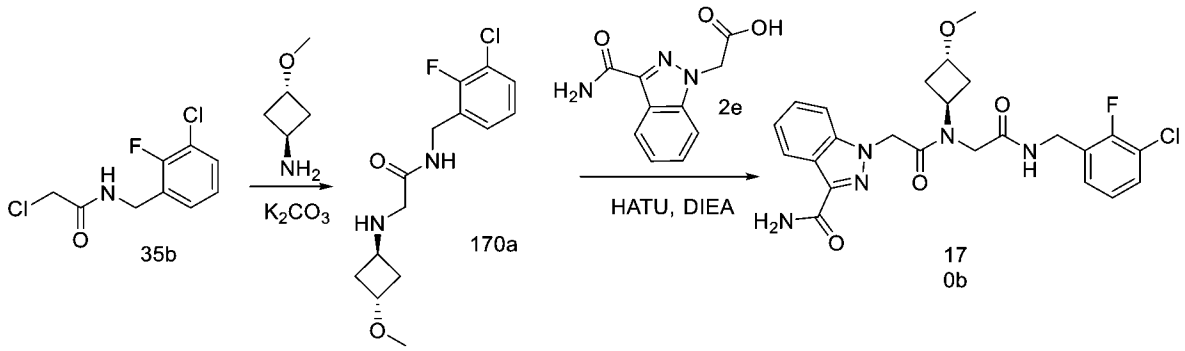
【0541】((反)-3-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**169a**) (108 mg，0.28 mmol)與2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (74 mg，0.34 mmol)根據流程2之步驟3中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(24 g)，用含MeOH之

$CHCl_3$ 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**)

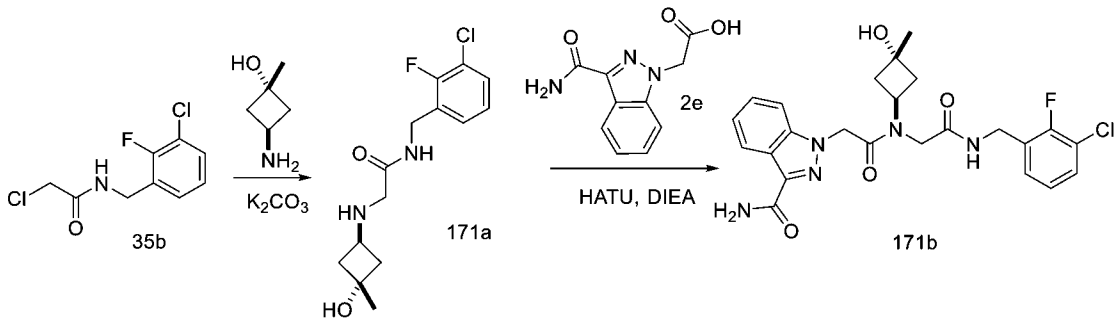
【0543】2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (195 mg，0.826 mmol)與反-3-甲氧基環丁胺鹽酸鹽(250 mg，1.82 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含EtOAc/MeOH (9:1)之己烷0至60%洗提]純化後得到呈無色油狀之N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((反)-3-甲氧基環丁基)胺基)乙醯胺(**170a**) (122 mg，0.41 mmol，50%)；MS (ES+) 301.4 (M+1); MS (ES-): 299.3 (M-1)。

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**)

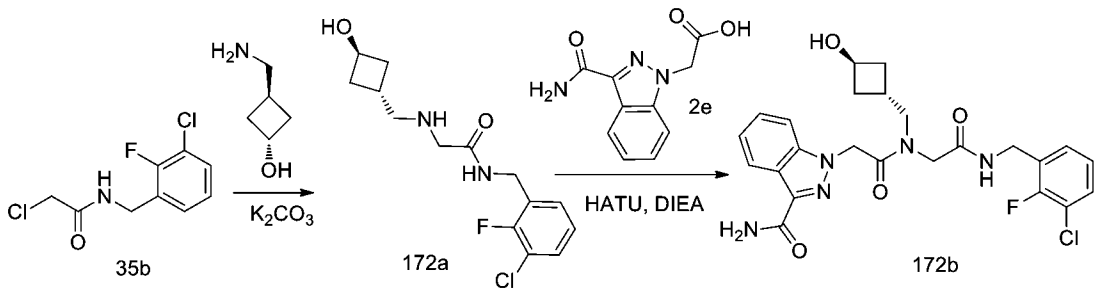
【0545】 2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (195 mg，0.83 mmol)與(反)-3-胺基-1-甲基環丁醇鹽酸鹽(250 mg，1.82 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含EtOAc/MeOH (9:1)之己烷0至60%洗提]純化後得到呈無色油狀之N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((反)-3-羥基-3-(順)-甲基環丁基)胺基)乙醯胺(**171a**) (108 mg，0.36 mmol，43%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)

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**)

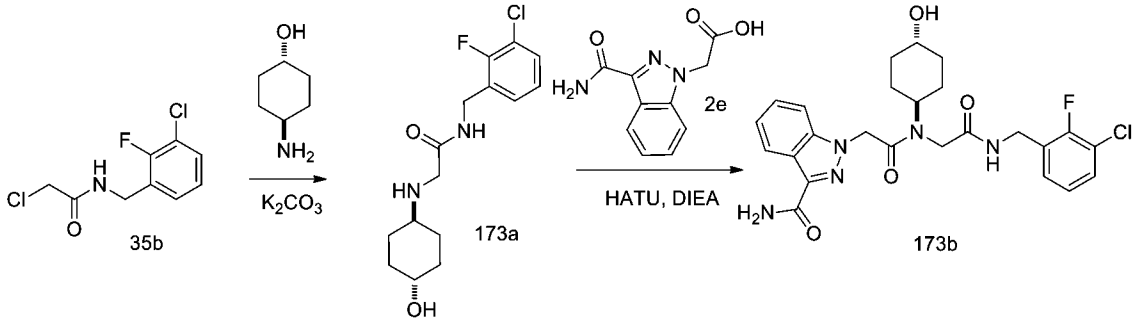
【0547】2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (254 mg，1.08 mmol)與(反)-3-(胺基甲基)環丁醇鹽酸鹽(370 mg，2.69 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含EtOAc/MeOH (9:1)之己烷0至60%洗提]純化後得到呈無色油狀之N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((((反)-3-羥基環丁基)甲基)胺基)乙醯胺(**172a**) (130 mg，0.43 mmol，40%)；MS (ES+): 301.4, 303.4 (M+1, M+2), 323.3 (M+Na); MS (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)；^1H 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**)

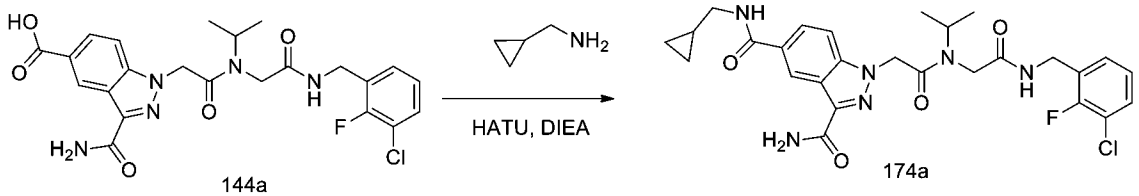
步驟1：製備N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((反)-4-羥基環己基)胺基)乙醯胺(**173a**)

【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)*。

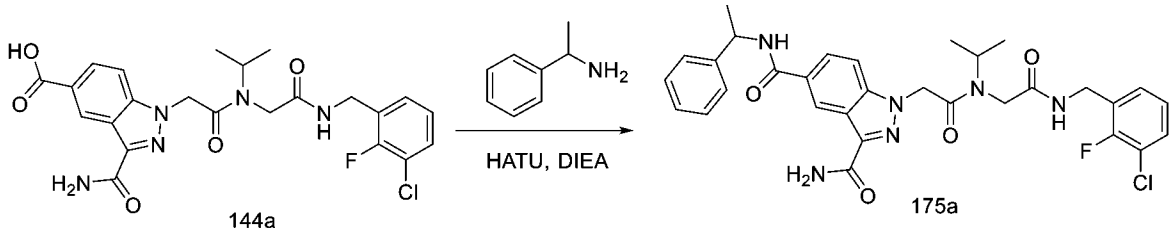
流程174



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

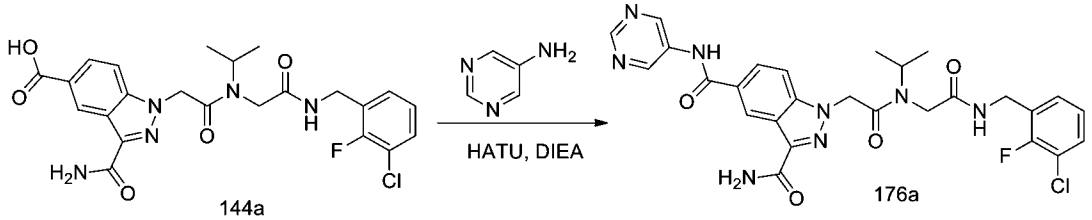


製備1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N5-(1-苯基乙基)-1H-吲唑-3,5-二甲醯胺(**175a**)

【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

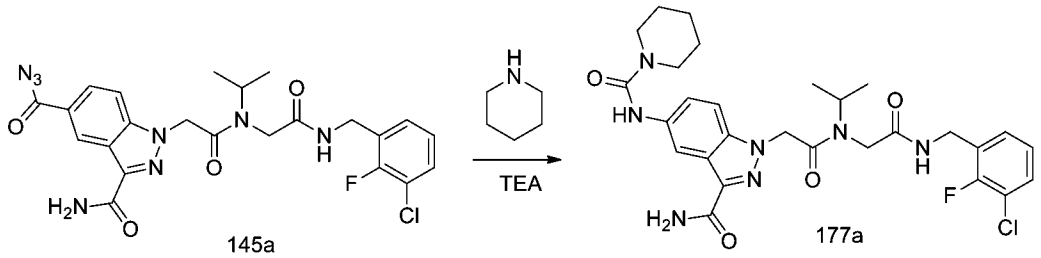


製備1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N5-(嘧啶-5-基)-1H-吲唑-3,5-二甲醯胺(**176a**)

【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

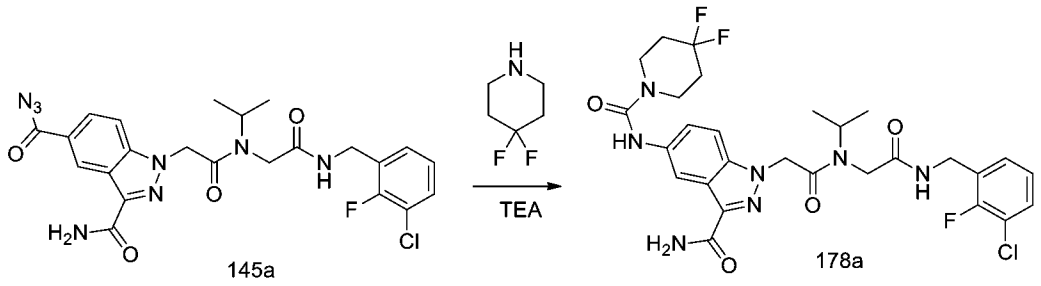


製備1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(哌啶-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**177a**)

【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

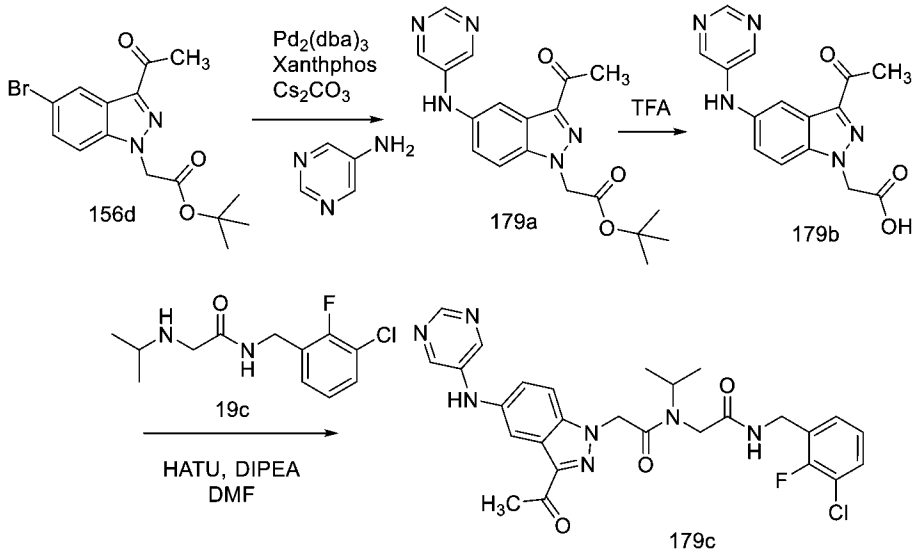


製備1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(4,4-二氟哌啶-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**178a**)

【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**)

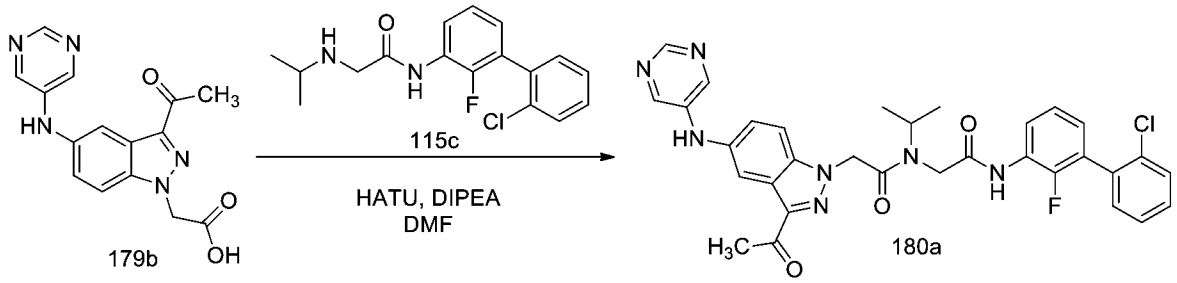
【0557】2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**179a**) (700 mg，1.91 mmol)與TFA (1.47 mL，19.05 mmol)根據流程2之步驟2中所報導之程式反應，在處理及用30% EtOAc-己烷(10 mL)濕磨後得到呈灰白色固體狀之2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**179b**) (400 mg，1.35 mmol，99%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.37 (s, 1H, D_2O可交換), 8.74 (s, 1H), 8.66 (s, 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

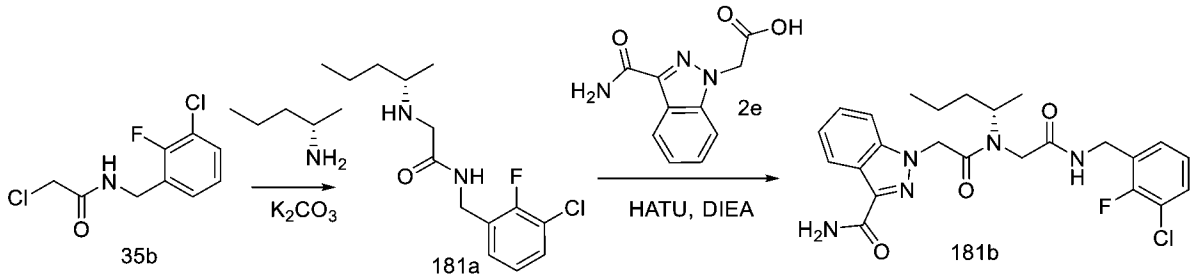


製備2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**180a**)

【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**)

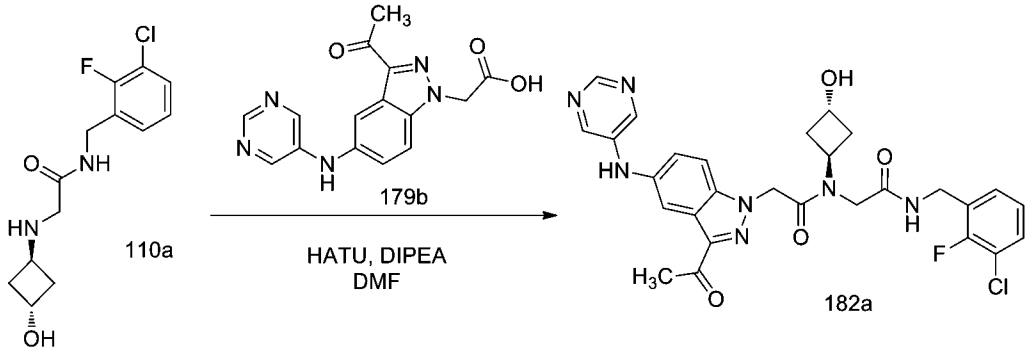
【0560】2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (267 mg，1.13 mmol)與(S)-戊-2-胺鹽酸鹽(350 mg，2.83 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含EtOAc/MeOH (9:1)之己烷0至60%洗提]純化後得到呈無色油狀之(S)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(戊-2-基胺基)乙醯胺(**181a**) (112 mg，0.39 mmol，35%)；MS (ES+): 287.4, 289.4 (M+1, M+3); (ES-): 285.4。

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

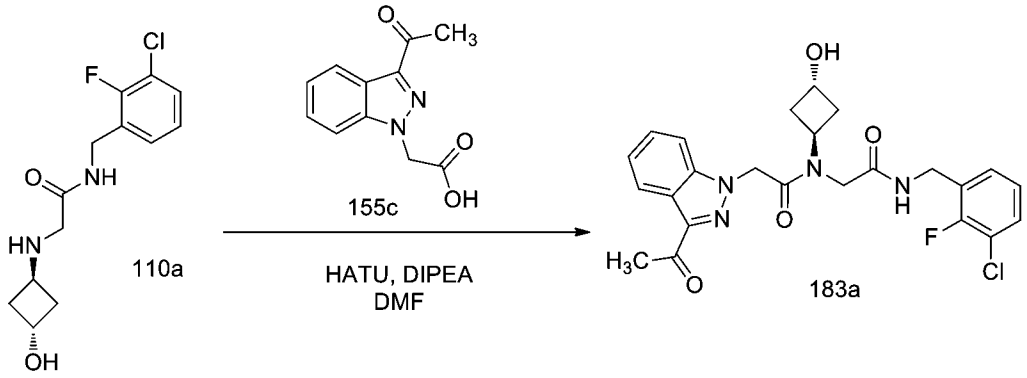


製備2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-((1r,3r)-3-羥基環丁基)乙醯胺(**182a**)

【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

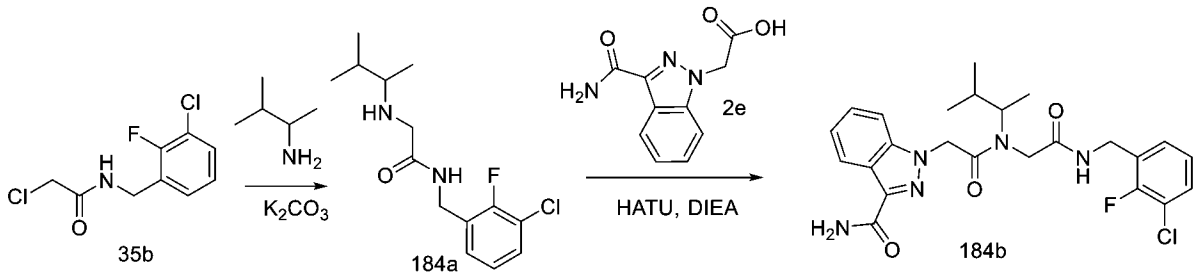


製備2-(3-乙醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-((1r,3r)-3-羥基環丁基)乙醯胺(**183a**)

【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**)

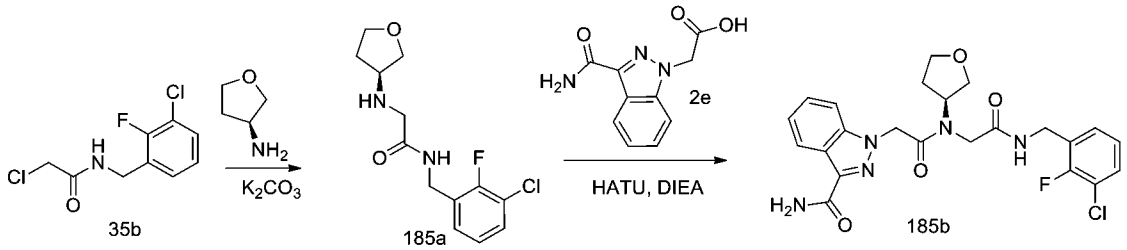
步驟1：製備N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((3-甲基丁-2-基)胺基)乙醯胺(**184a**)

【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**)

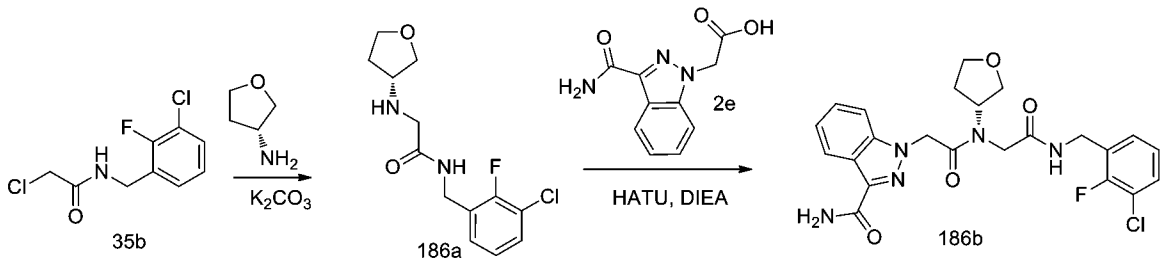
步驟1：製備(S)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)乙醯胺(**185a**)

【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**)

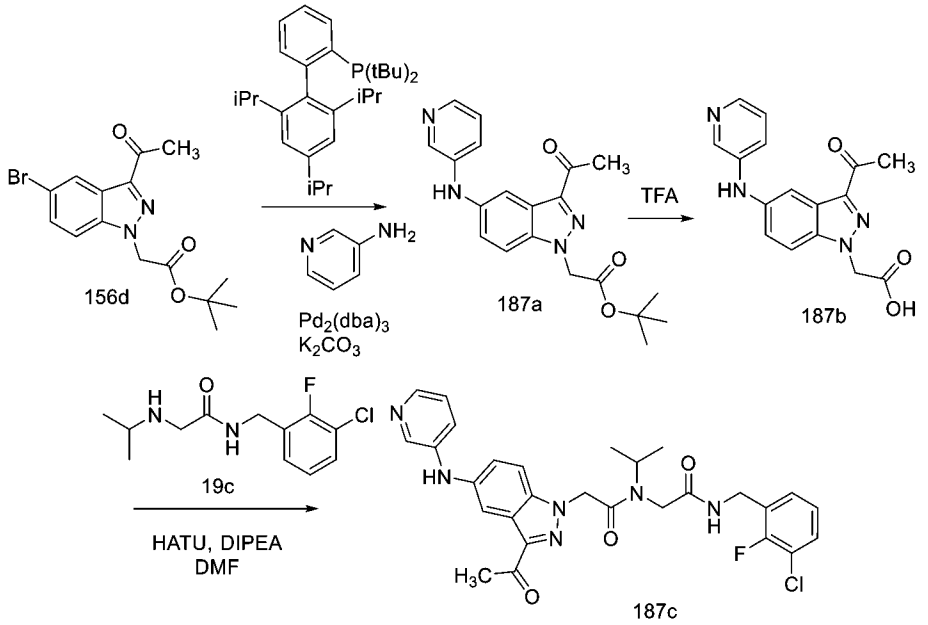
【0568】2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (339 mg，1.44 mmol)與(R)-四氫呋喃-3-胺(250 mg，2.87 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含EtOAc/MeOH (9:1)之己烷0至60%洗提]純化後得到呈無色油狀之(R)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)乙醯胺(**186a**) (109 mg，0.38 mmol，27%)；MS (ES+): 287.4 (M+1), 309.3 (M+Na); MS (ES-): 285.3。

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**)

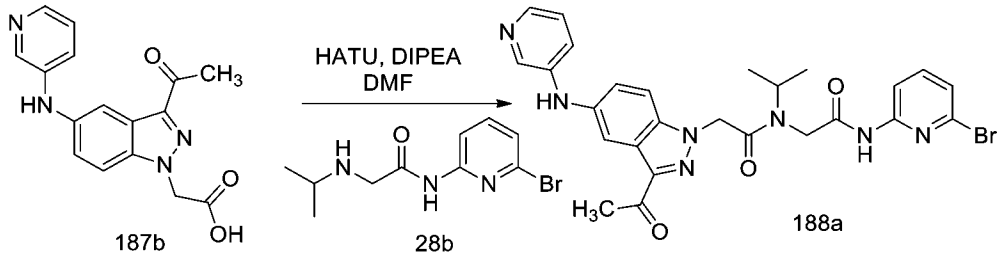
【0571】2-(3-乙醯基-5-(吡啶-3-基胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**187a**) (115 mg，0.31 mmol)與TFA (0.73 mL，9.42 mmol)根據流程2之步驟2中所報導之程式反應，在處理及用己烷(10 mL)濕磨後得到呈黃色固體狀且呈TFA加合物形式之2-(3-乙醯基-5-(吡啶-3-基胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**187b**) (129 mg，0.3 mmol，97%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.44 (bs, 1H, D_2O可交換), 9.34 (s, 1H, D_2O可交換), 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

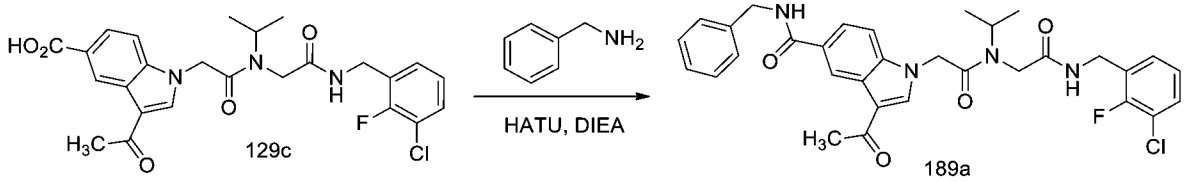


製備2-(3-乙醯基-5-(吡啶-3-基胺基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**188a**)

【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

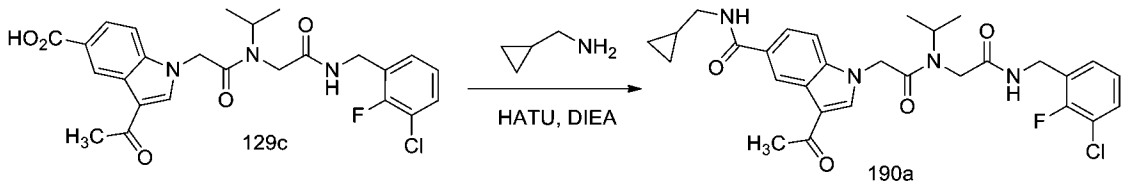


製備3-乙醯基-N-苯甲基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-甲醯胺(**189a**)

【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)。

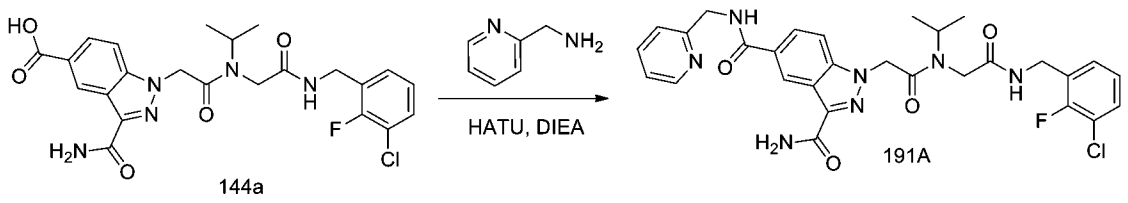
流程190



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)。

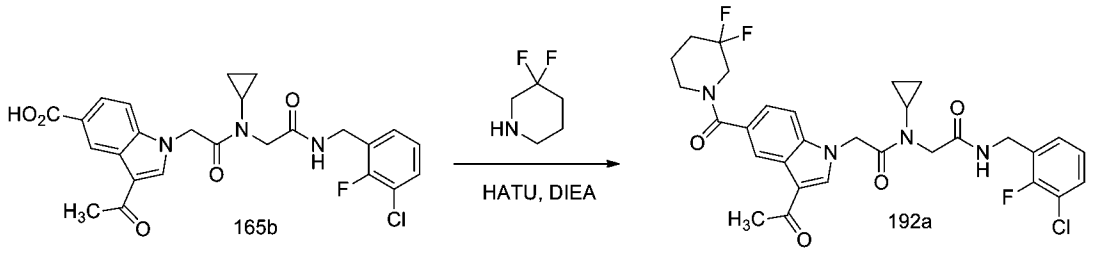
流程191



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)。

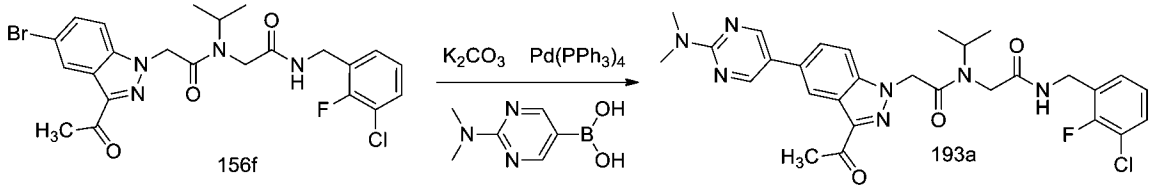
流程192



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)。

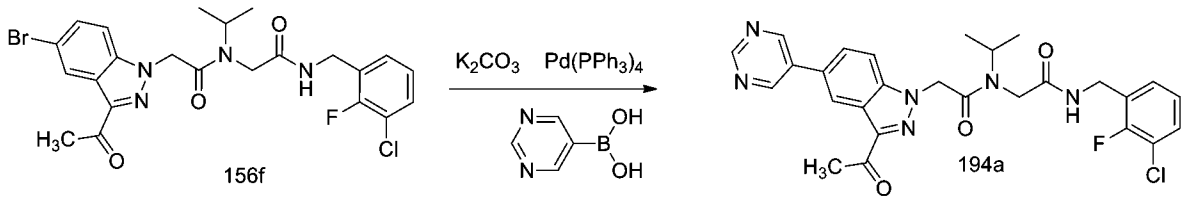
流程193



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

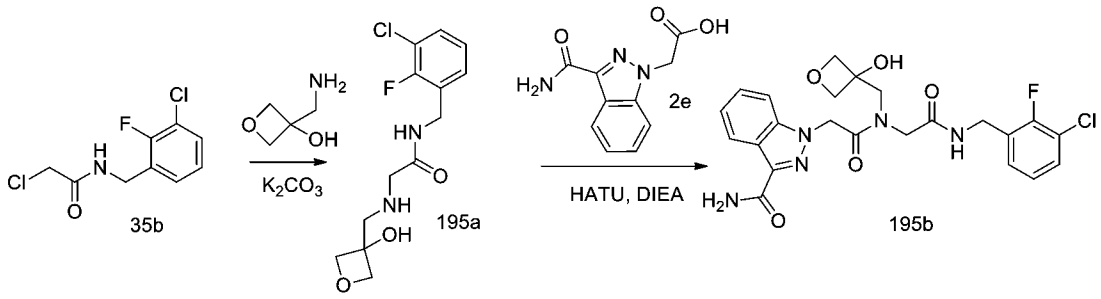


製備2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**194a**)

【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**)

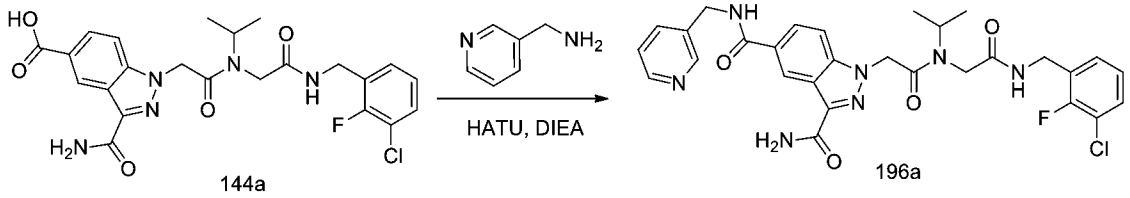
【0580】2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (410 mg，1.74 mmol)與3-(胺基甲基)氧雜環丁烷-3-醇(269 mg，2.61 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到呈油狀之N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((3-羥基氧雜環丁烷-3-基)甲基胺基)乙醯胺(**195a**) (250 mg，0.83

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

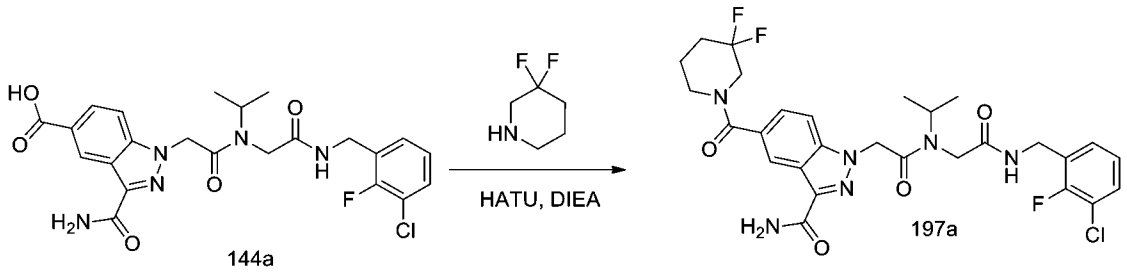


製備1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N5-(吡啶-3-基甲基)-1H-吲唑-3,5-二甲醯胺(**196a**)

【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

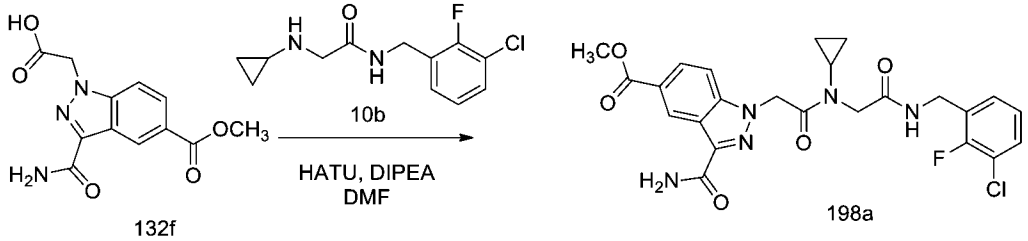


製備1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-羰基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**197a**)

【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

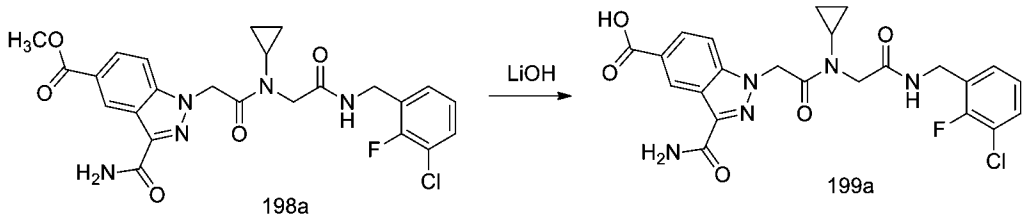


製備3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**198a**)

【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

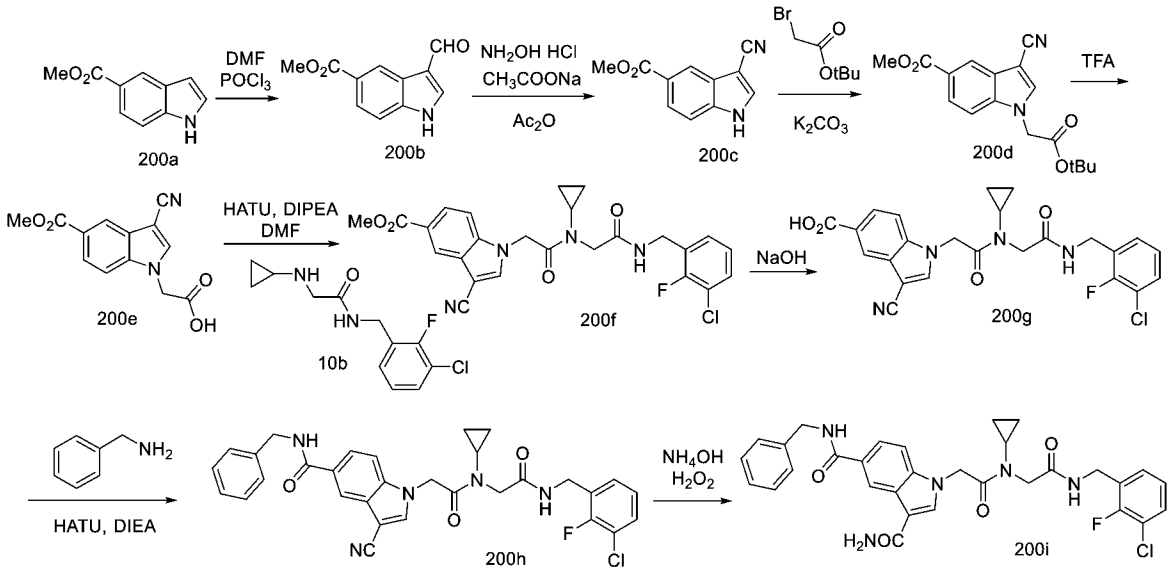


製備3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(**199a**)

【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**)

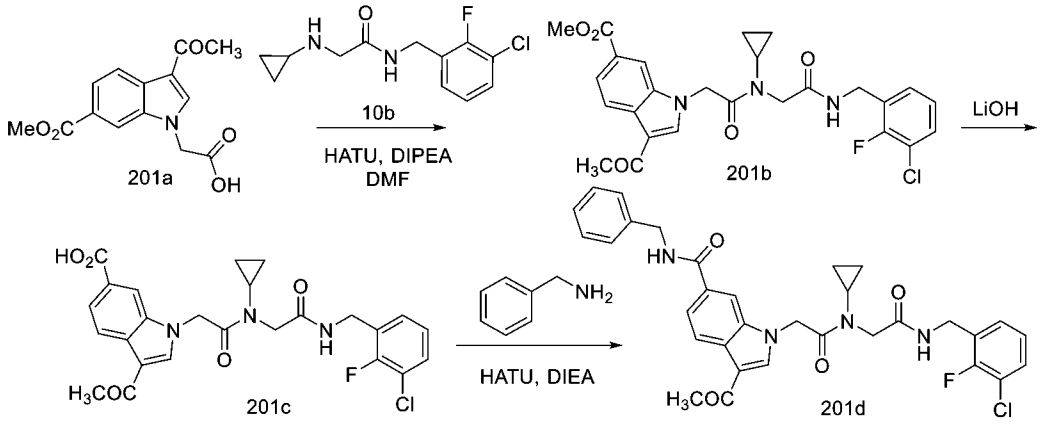
【0592】1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-氰基-1H-吲哚-5-甲酸(**200g**) (100 mg，0.21 mmol)與苯基甲胺(0.034 mL，0.31 mmol)根據流程2之步驟3中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[二氧化矽(12 g)，用DCM/MeOH (1:0至19:1)洗提]純化後得到呈淺棕色膠狀之N-苯甲基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-氰基-1H-吲哚-5-甲醯胺(**200h**)；MS (ES-): 606.6 (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)。

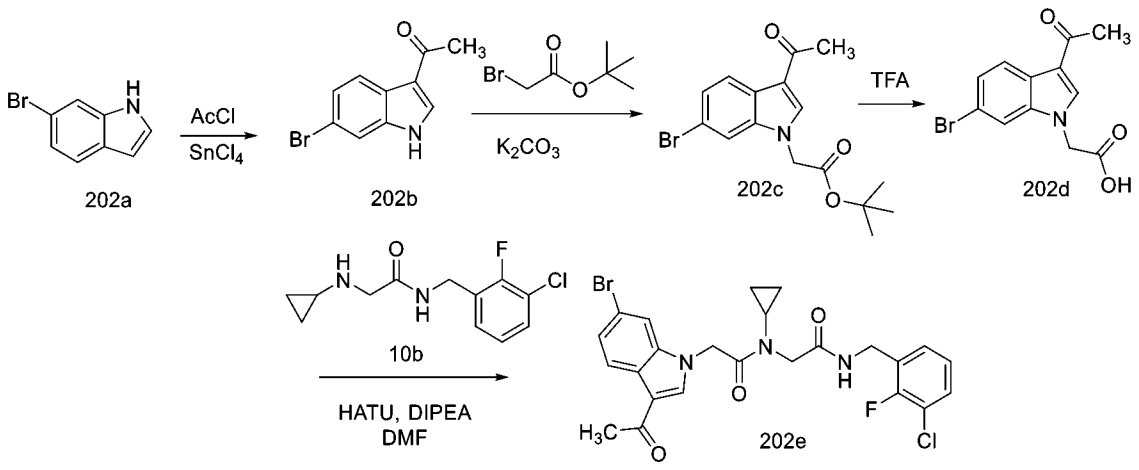
步驟2：製備3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-6-甲酸(**201c**)

【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-吲唑-3-基)乙酮(**202b**)

【0597】在0℃下在惰性氛圍下向6-溴-1H-吲唑(**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-吲唑-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-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**202c**)

【0598】1-(6-溴-1H-吲唑-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-吲唑-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**)

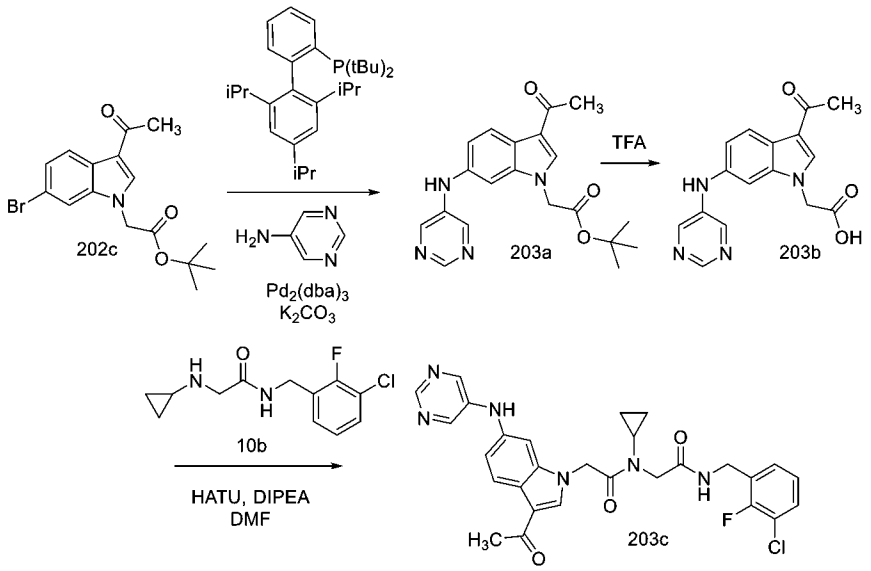
【0599】2-(3-乙醯基-6-溴-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**202c**) (1.5 g，4.26 mmol)與TFA (6.56 mL，85 mmol)根據流程2之步驟2中所報導之程式反應，在處理及用20% EtOAc-己烷(10 mL)濕磨粗物質後得到呈灰白色固體狀之2-(3-乙醯基-6-溴-1H-吲哚-1-基)乙酸(**202d**) TFA加合物(1.25 g，4.22 mmol，99%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.26 (s, 1H, D_2O可交換), 8.36 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 8.5, 0.5 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**)

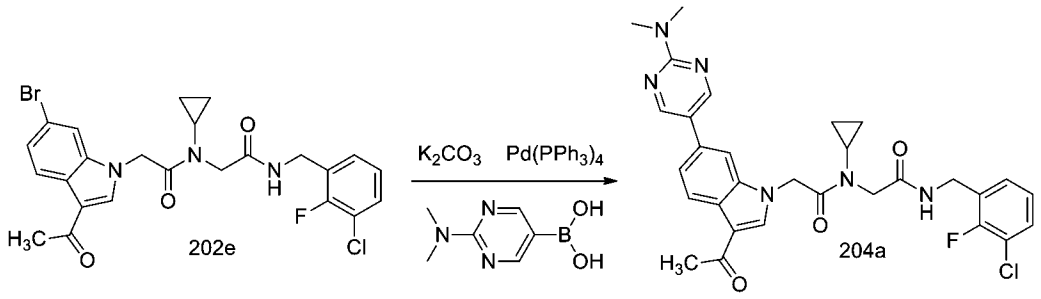
【0602】2-(3-乙醯基-6-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸第三丁酯(**203a**) (530 mg，1.45 mmol)與TFA (1.47 mL，19.05 mmol)根據流程2之步驟2中所報導之程式反應，在處理及用30% EtOAc-己烷(10 mL)濕磨粗物質後得到呈橙色固體狀之2-(3-乙醯基-6-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**203b**) TFA加合物(470 mg，1.11 mmol，77%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.23 (s, 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)。

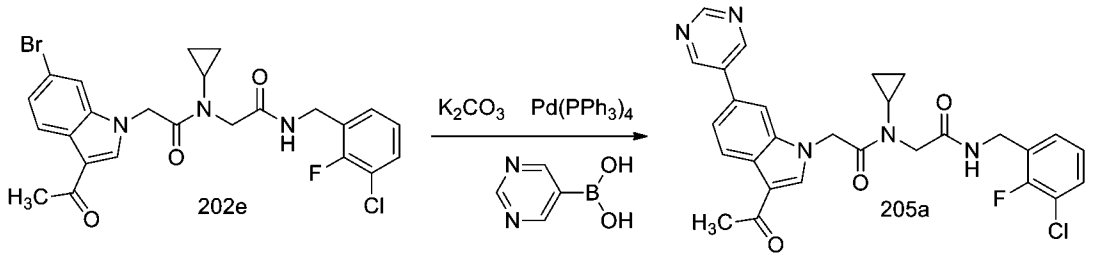
流程204



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)。

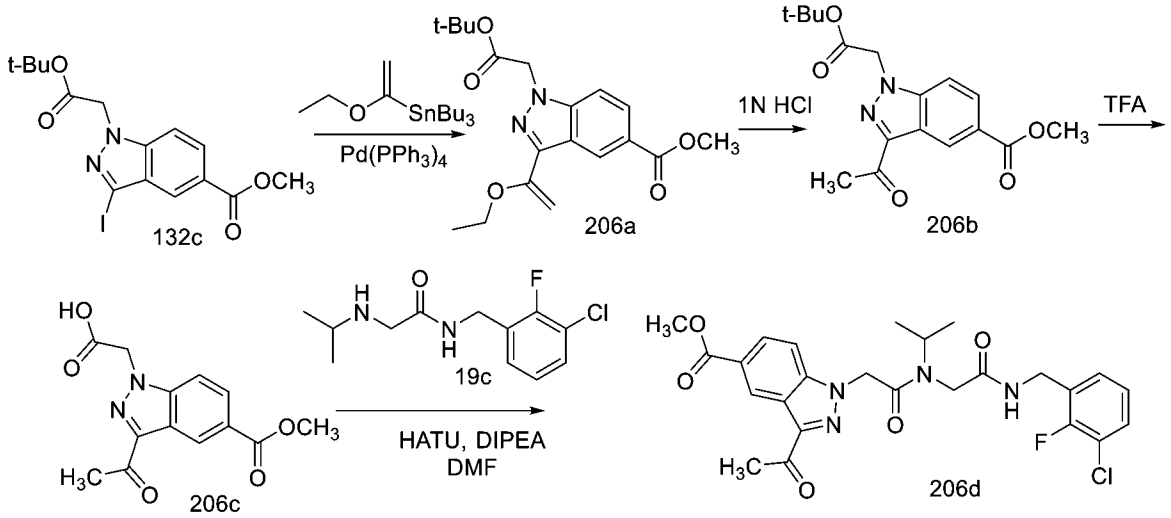
流程205



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)。

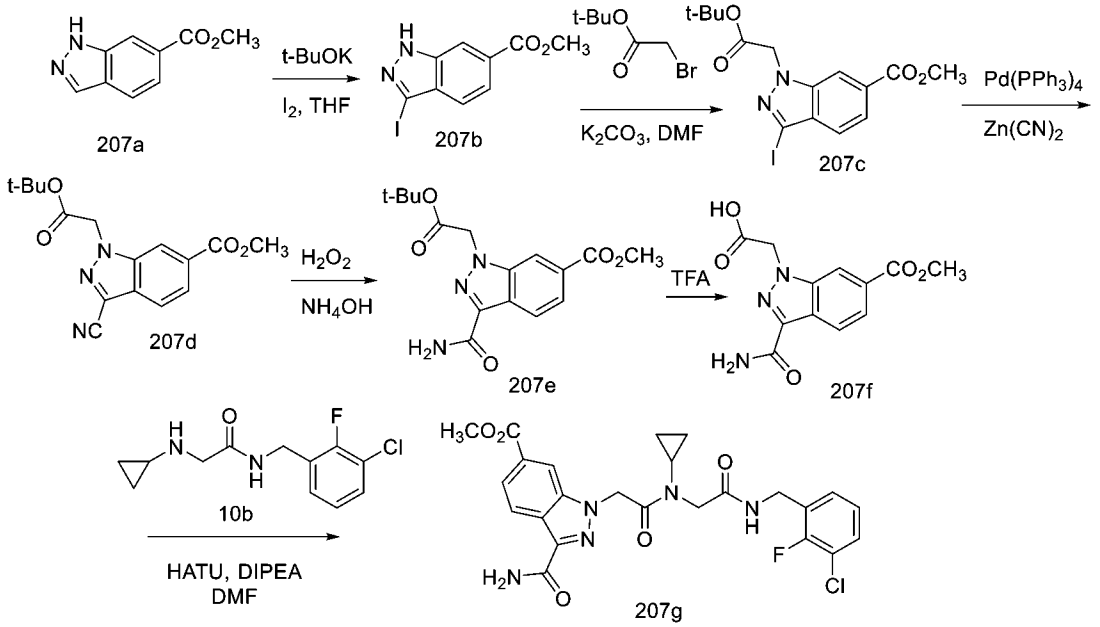
步驟3：製備2-(3-乙醯基-5-(甲氧基羰基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**206c**)

【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**)

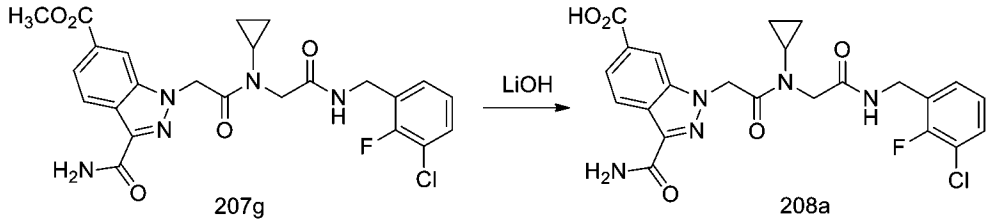
【0614】1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-5-

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)。

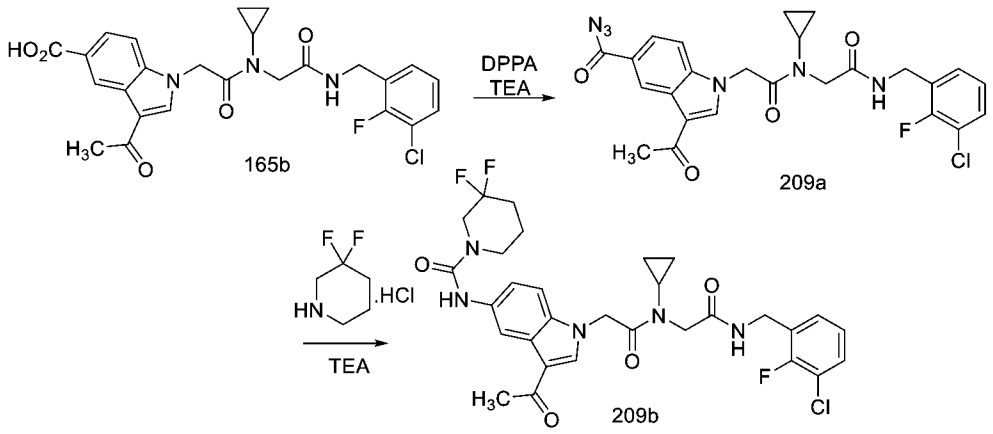
流程208



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**)

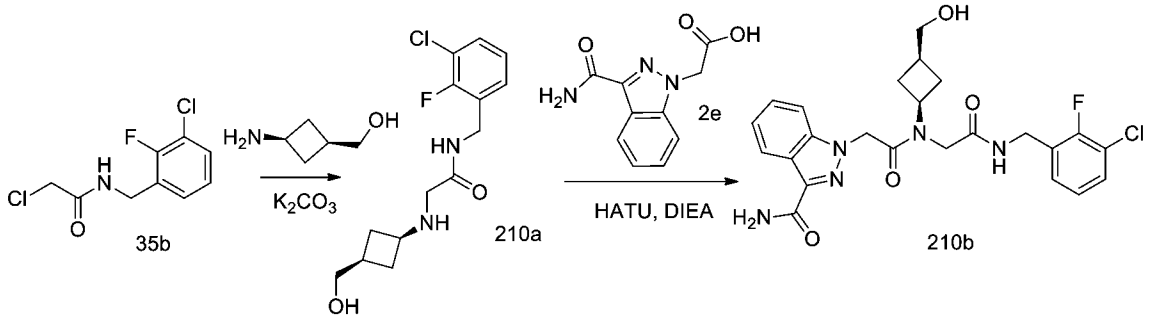
【0617】根據流程129之步驟3中所報導之程式自3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-甲酸(**165b**) (1.8 g，3.60 mmol)製備化合物3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-羰基疊氮化物(**209a**)，得到產物；MS (ES-): 523.4 (M-1)。

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**)

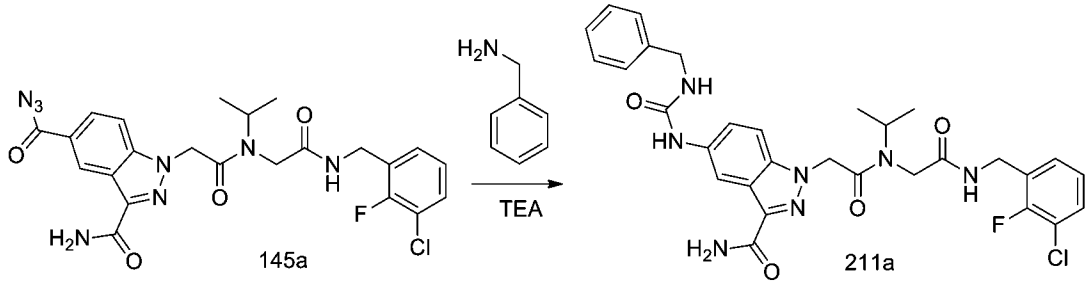
【0619】2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (300 mg，1.27 mmol)與((順)-3-胺基環丁基)甲醇鹽酸鹽(262 mg，1.91 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到呈油狀之N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((順)-3-(羥甲基)環丁基)胺基)乙醯胺(**210a**)，其未經進一步純化即用於下一步驟中；MS (ES+): 301.4 (M+1); MS (ES-): 299.4 (M-1)。

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

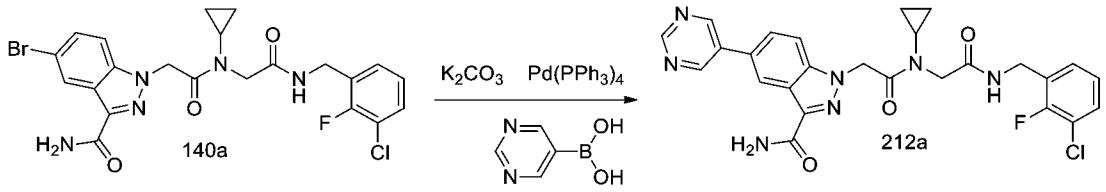


製備5-(3-苯甲基脲基)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**211a**)

【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

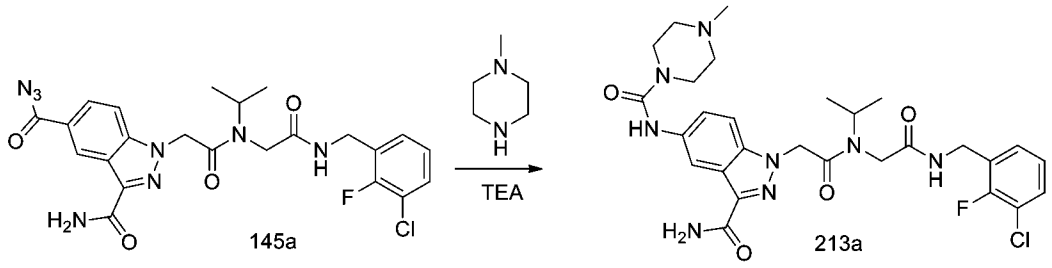


製備1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(嘧啶-5-基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**212a**)

【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

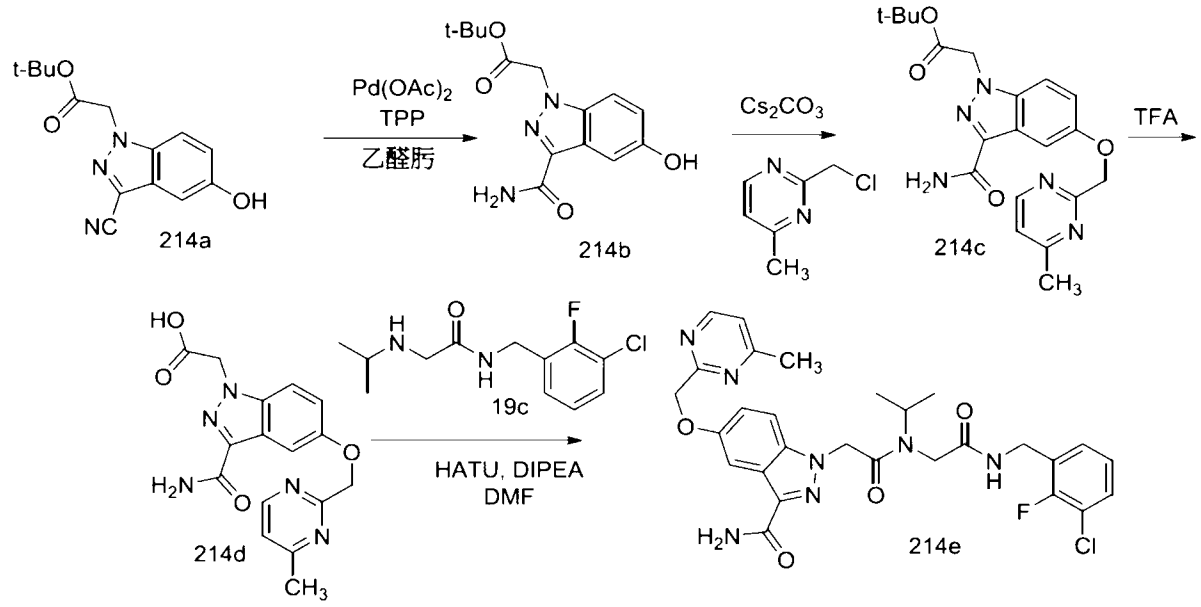


製備1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(4-甲基哌嗪-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**213a**)

【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

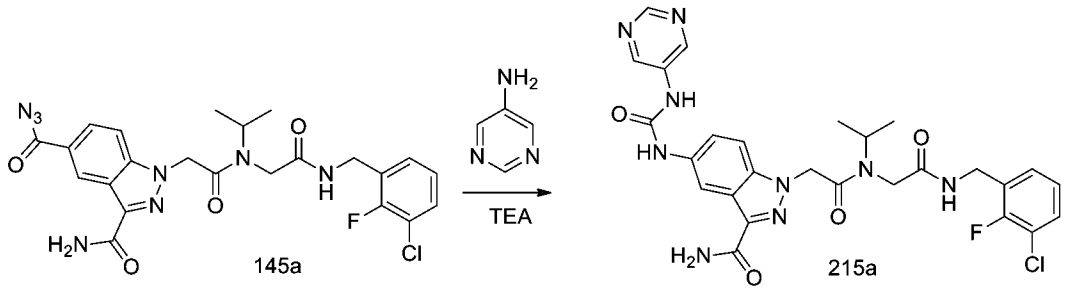
及用己烷濕磨後得到呈灰白色固體狀之2-(3-胺甲醯基-5-((4-甲基嘧啶-2-基)甲氧基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**214d**) (148 mg，0.33 mmol，94%產率) TFA鹽；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.4 (bs, 1H), 8.67 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 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)。

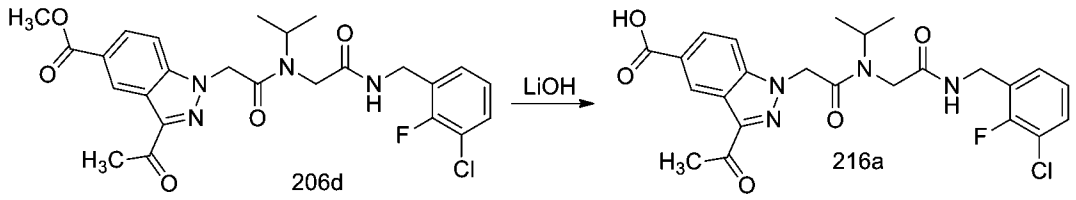
流程215



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)。

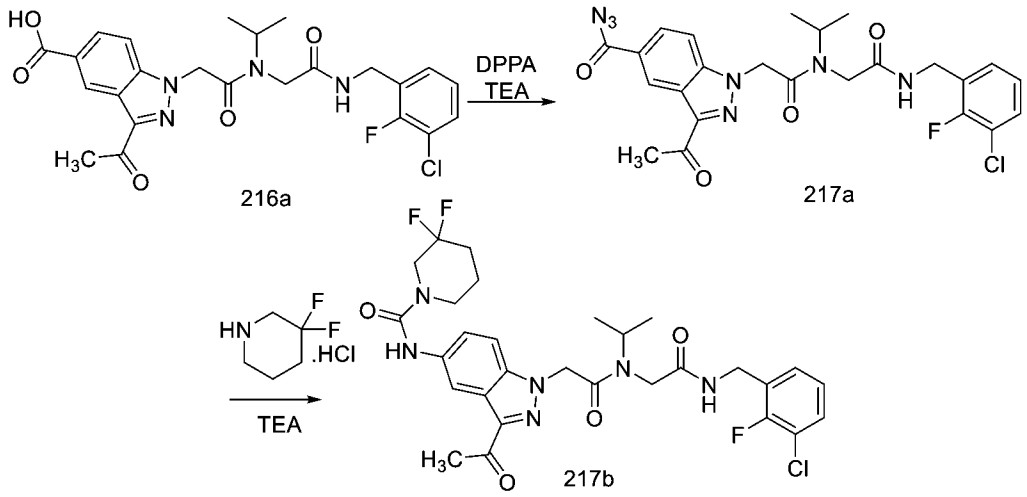
流程216



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**)

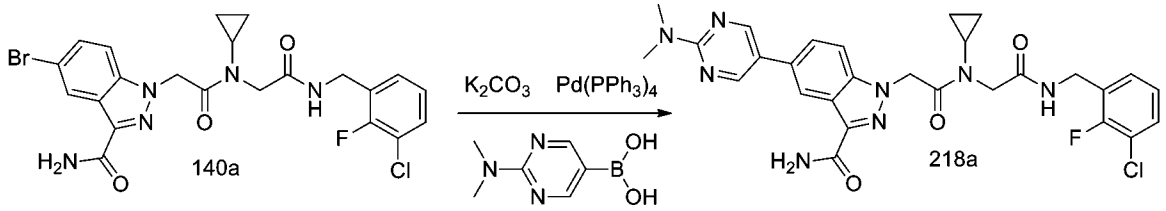
【0630】根據流程129之步驟3中所報導之程式自3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(**216a**) (950 mg，1.889 mmol)製備化合物3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-羰基疊氮化物(**217a**)，得到產物(1.4 g，2.65 mmol，140%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ES+): 528.5 (M+1)。

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

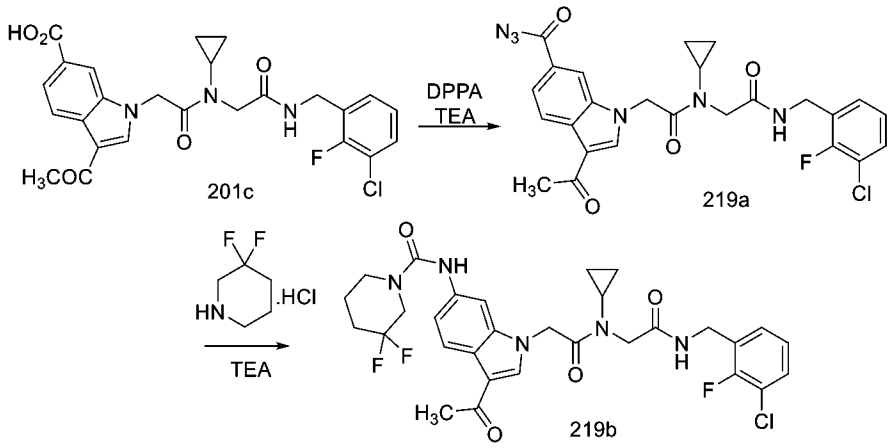


製備1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(2-(二甲基胺基)嘧啶-5-基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**218a**)

【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**)

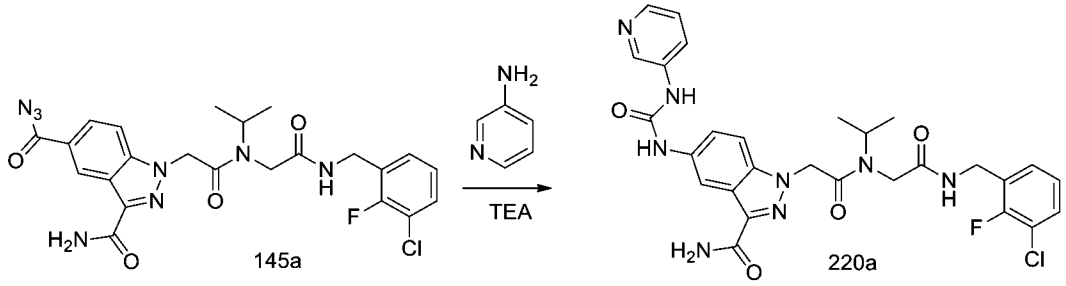
步驟1：製備3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-6-羰基疊氮化物(**219a**)

【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)。

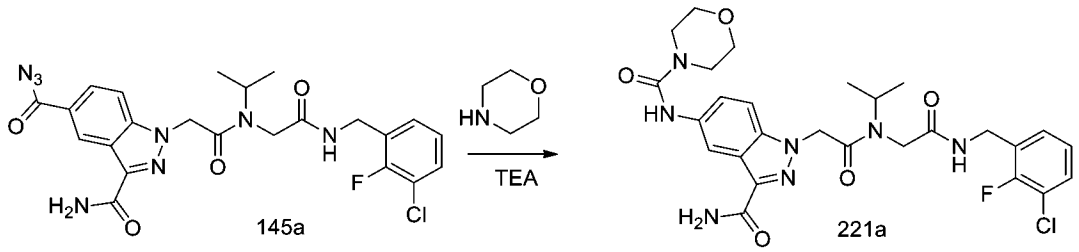
流程220



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

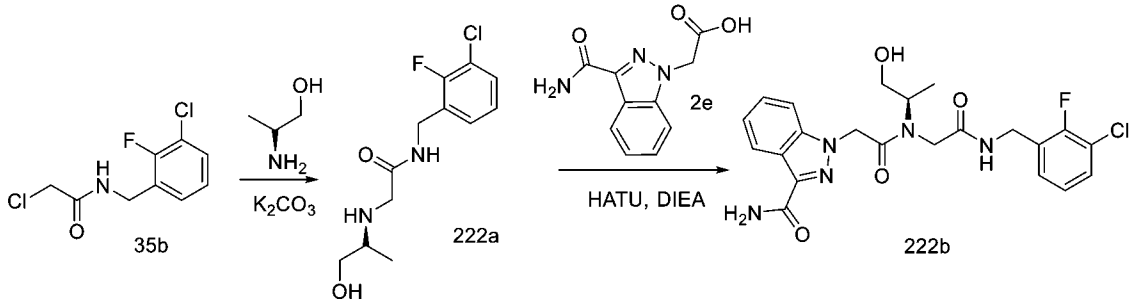


製備N-(3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)嗎啉-4-甲醯胺(**221a**)

【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**)

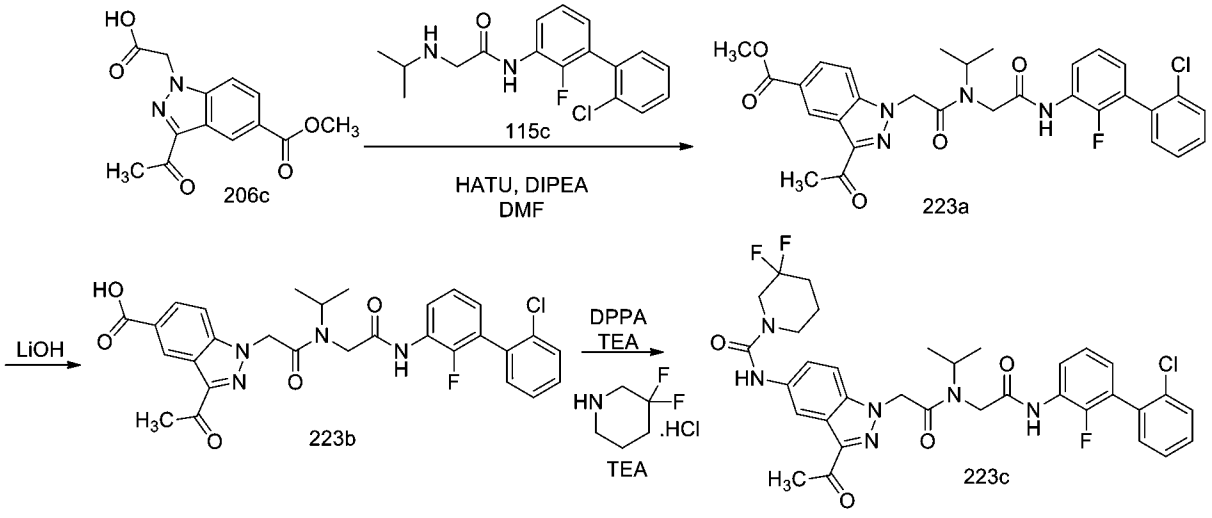
步驟1：製備(R)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((1-羥基丙-2-基)胺基)乙醯胺(**222a**)

【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

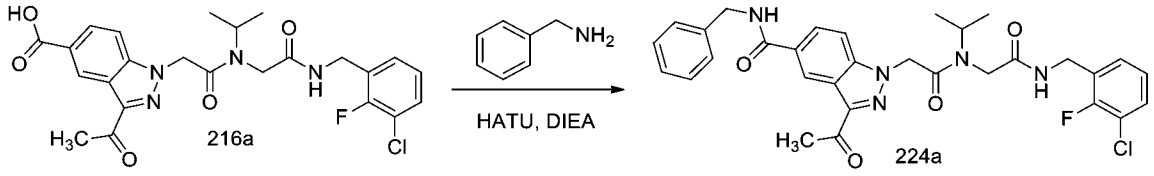
mmol)於水(1 mL)中之溶液根據流程29之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到呈白色固體狀之3-乙醯基-1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(**223b**) (250 mg，0.44 mmol，92%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (兩種旋轉異構體之混合物) δ 13.01 (s, 1H), 10.27及9.74 (2s, 1H), 8.83及8.82 (2s, 1H), 8.19-6.97 (m, 9H), 5.81及5.63 (2s, 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

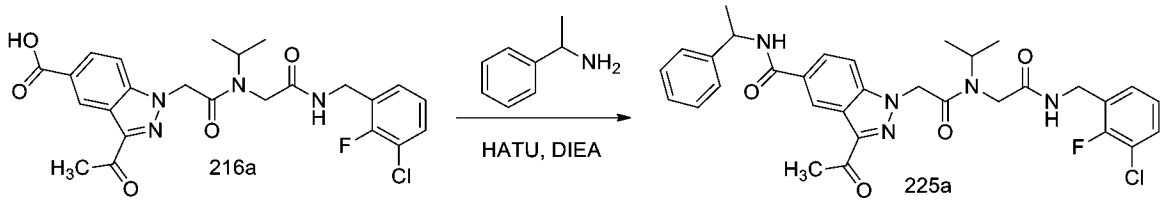


製備3-乙醯基-N-苯甲基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲醯胺(**224a**)

【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

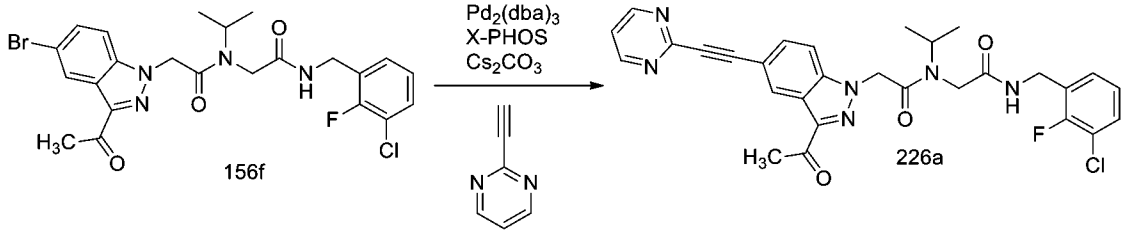


製備3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-(1-苯基乙基)-1H-吲唑-5-甲醯胺(**225a**)

【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

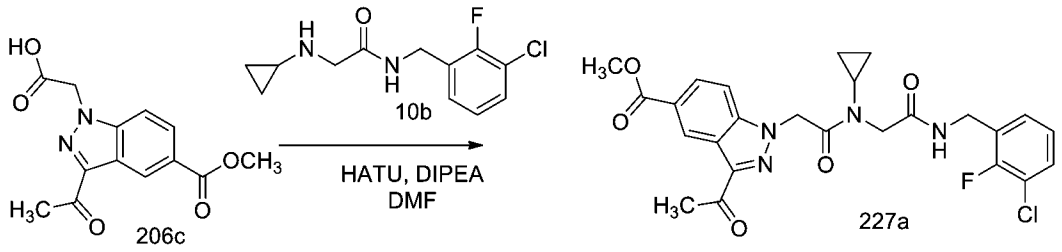


製備2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-2-基乙炔基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**226a**)

【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)。

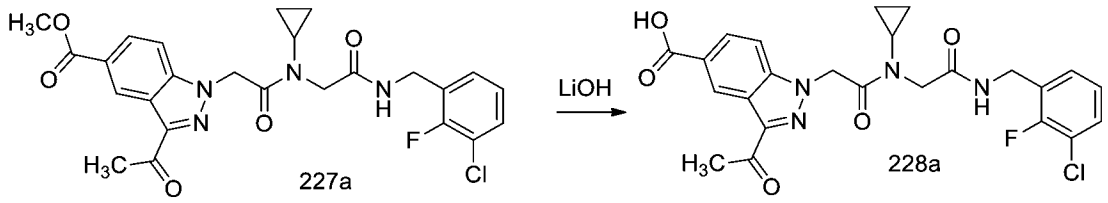
流程227



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)。

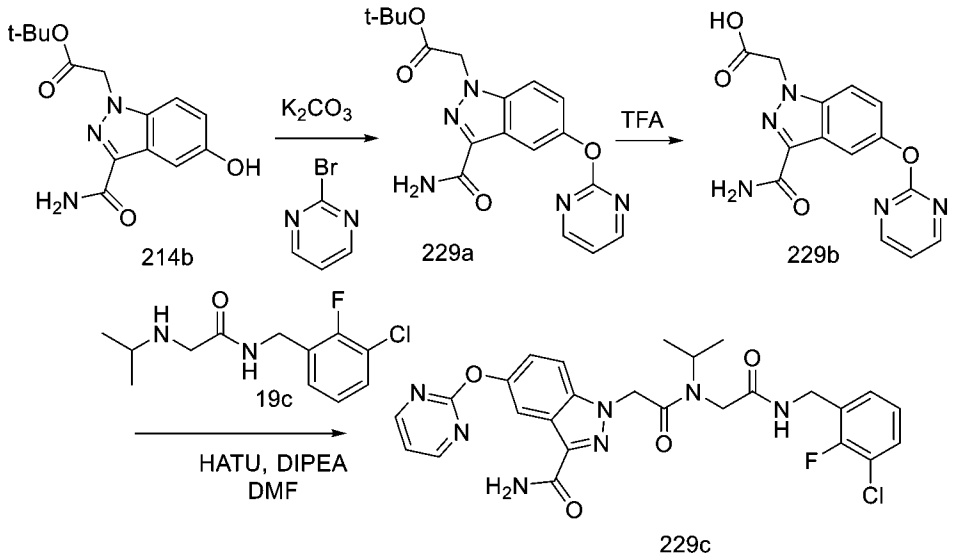
流程228



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**)

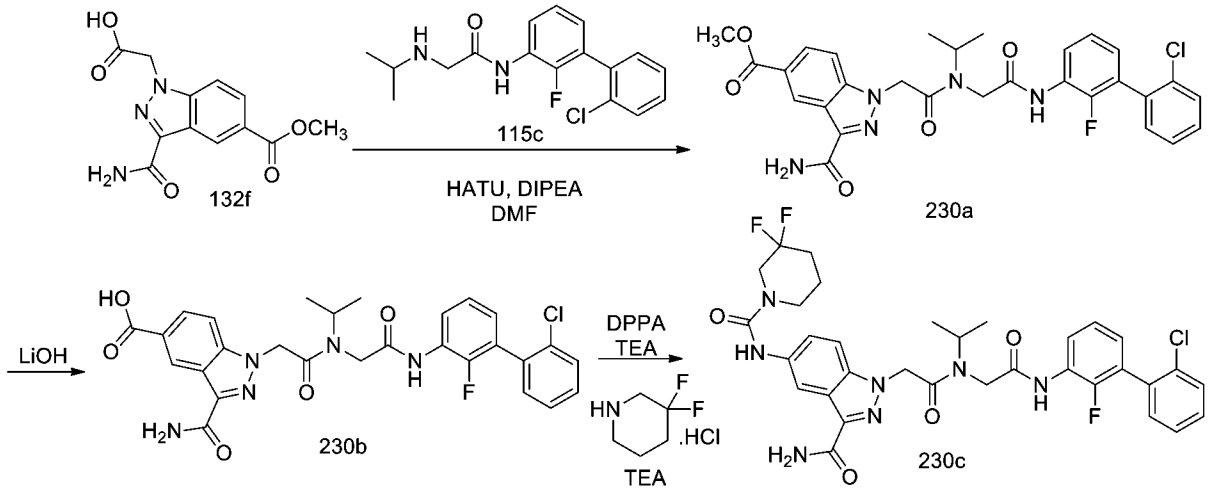
【0648】2-(3-胺甲醯基-5-(嘧啶-2-基氧基)-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**229a**) (118 mg，0.32 mmol)與TFA (0.74 mL，9.58 mmol)於DCM (5 mL)中根據流程2之步驟2中所報導之程式反應，在處理及用己烷濕磨後得到呈黃色固體狀且呈TFA加合物形式之2-(3-胺甲醯基-5-(嘧啶-2-基氧基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**229b**) (0.129 g，0.302 mmol，95%產率)；MS (ES+): 314.3 (M+1)。

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**)

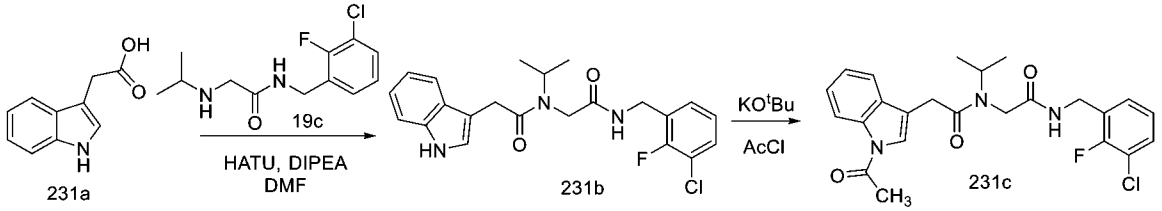
【0651】含3-胺甲醯基-1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**230a**) (300 mg，0.52 mmol)之THF (5 mL)與水合氫氧化鋰(25 mg，1.03 mmol)於水(1 mL)中之溶液根據流程29之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到呈白色固體狀之3-胺甲醯基-1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(**230b**) (270 mg，0.48 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

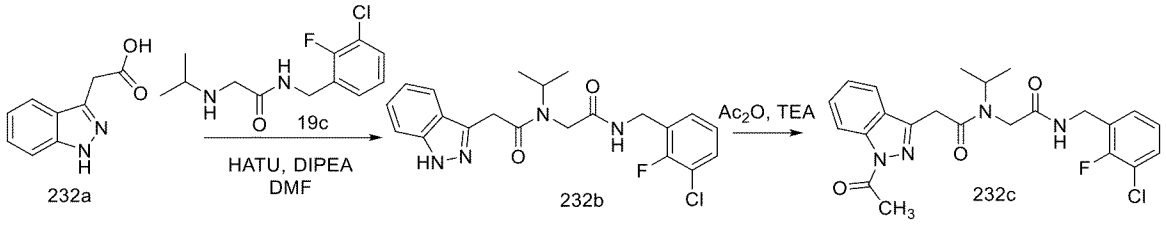
mg，1.40 mmol，68%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.89 (s, 1H), 8.63 (t, J = 5.7 Hz)及8.32 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 7.58 - 6.90 (m, 8H), 4.73 - 4.57及4.29 - 4.16 (2m, 1H), 4.41 (d, J = 5.7 Hz)及4.34 (d, J = 5.9 Hz) (2d, 2H), 3.94及3.60 (2s, 2H), 3.81及3.80 (2s, 2H), 1.00 (d, J = 6.5 Hz)及0.96 (d, J = 6.8 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**)

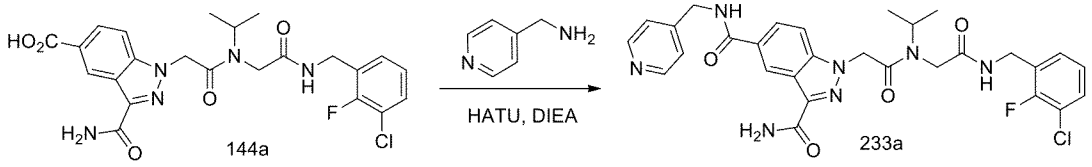
步驟1：製備N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(1H-吲唑-3-基)-N-異丙基乙醯胺(**232b**)

【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

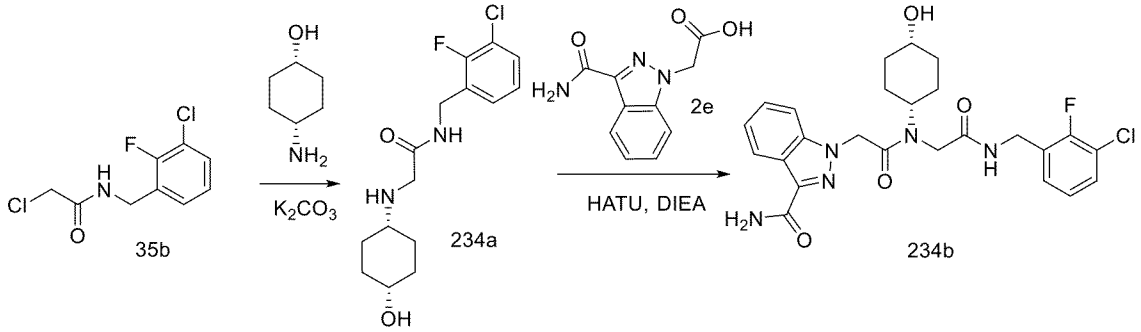


製備1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-N5-(吡啶-4-基甲基)-1H-吲唑-3,5-二甲醯胺(**233a**)

【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**)

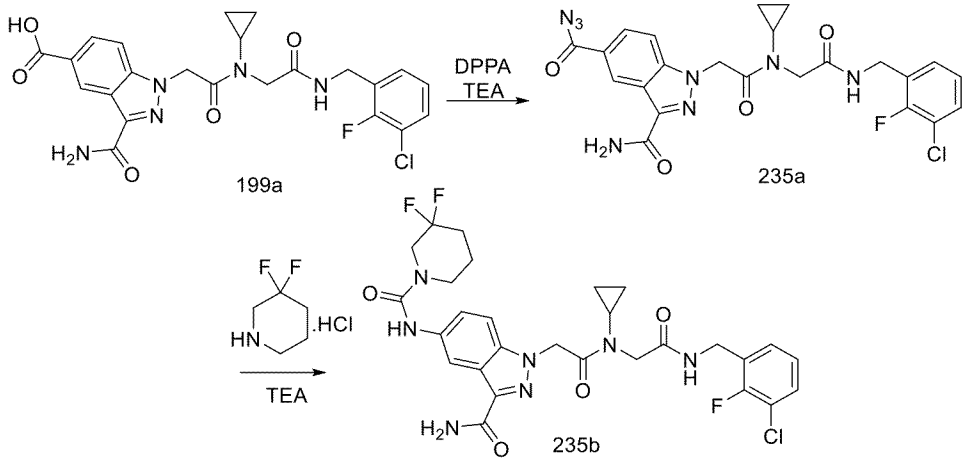
【0658】2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (500 mg，2.12 mmol)與(1s,4s)-4-胺基環己醇(244 mg，2.12 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到呈無色油狀之N-(3-氯-2-氟苯甲基)-

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**)

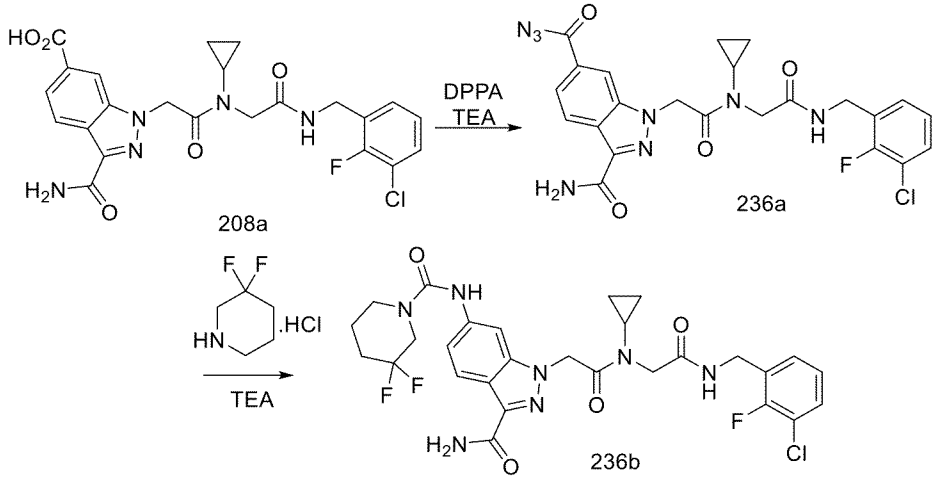
【0660】根據流程129之步驟3中所報導之程式自3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(**199a**) (4 g，7.97 mmol)製備化合物**235a**，得到呈白色固體狀之產物(6.6 g，12.53 mmol，157%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中；MS (ES-): 525.4 (M-1)。

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**)

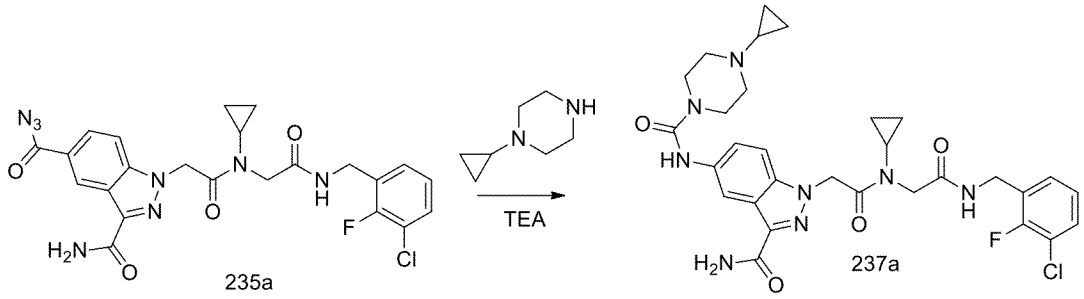
【0662】根據流程129之步驟3中所報導之程式自3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-6-甲酸(**208a**) (800 mg，1.6 mmol)製備化合物**236a**，得到產物；MS (ES+) 549.5 (M+Na)。

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

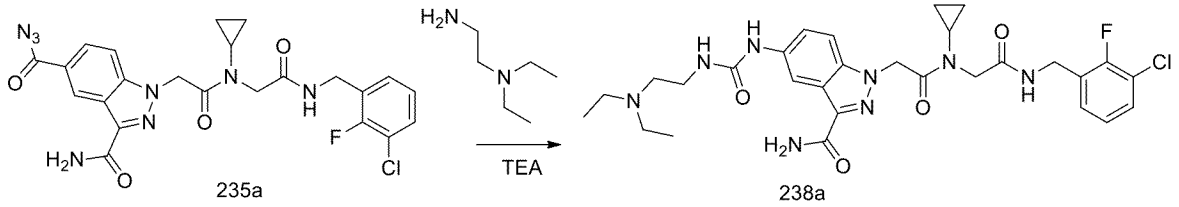


製備1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(4-環丙基哌嗪-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**237a**)

【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

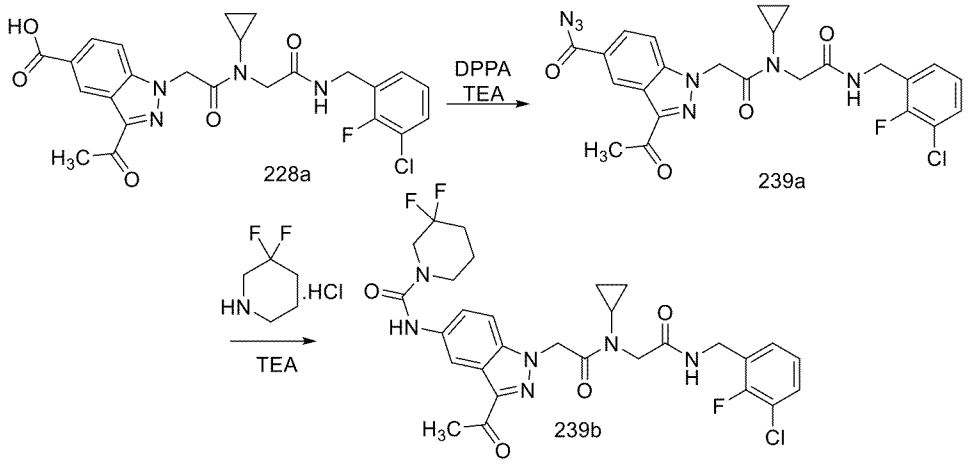


製備1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3-(2-(二乙基胺基)乙基)脲基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**238a**)

【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**)

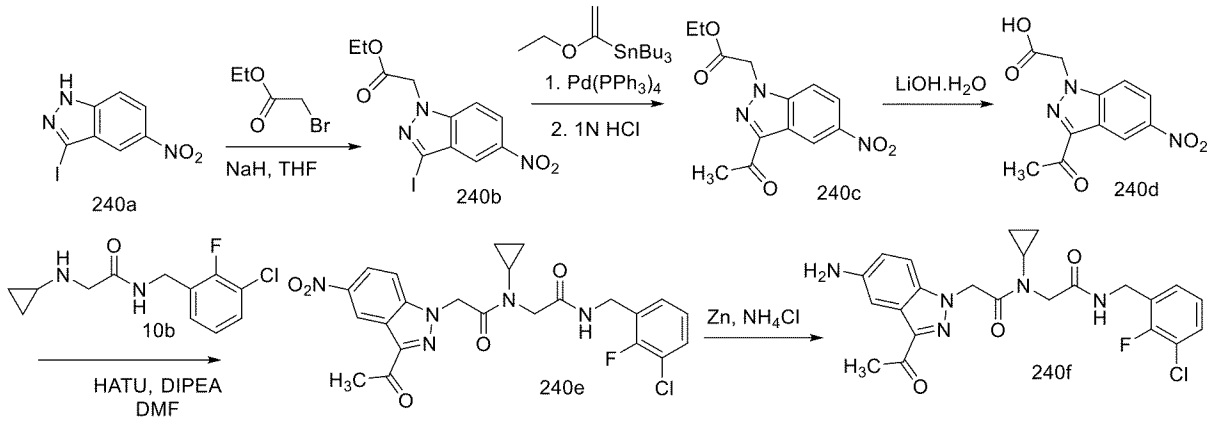
【0666】根據流程129之步驟3中所報導之程式自3-乙醯基-1-(2-((2-

((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**)

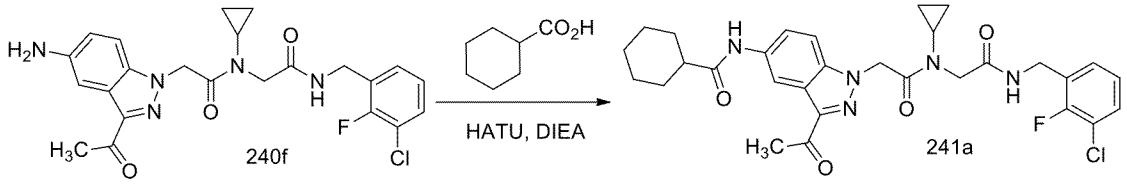
【0671】 2-(3-乙醯基-5-硝基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**240d**) (0.65 g，2.47 mmol)與N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**10b**) (0.7 g，2.72 mmol)根據流程2之步驟3中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱[二氧化矽(12 g)，用含DMA80之DCM 0至40%洗提]純化後得到呈淺橙色固體狀之2-(3-乙醯基-5-硝基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**240e**) (820 mg，1.63 mmol，66%產率)；^{1}H NMR (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)。

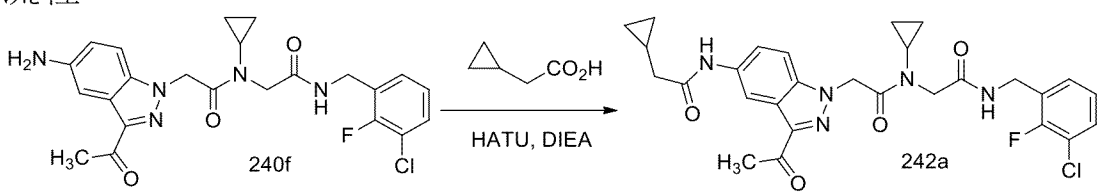
流程241



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

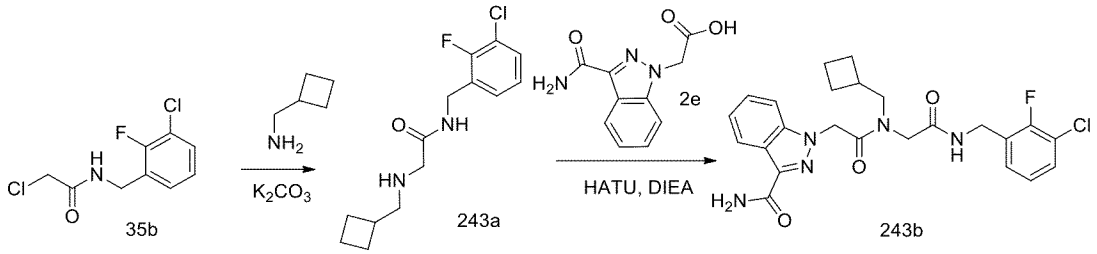


製備2-(3-乙醯基-5-(2-環丙基乙醯胺基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-

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**)

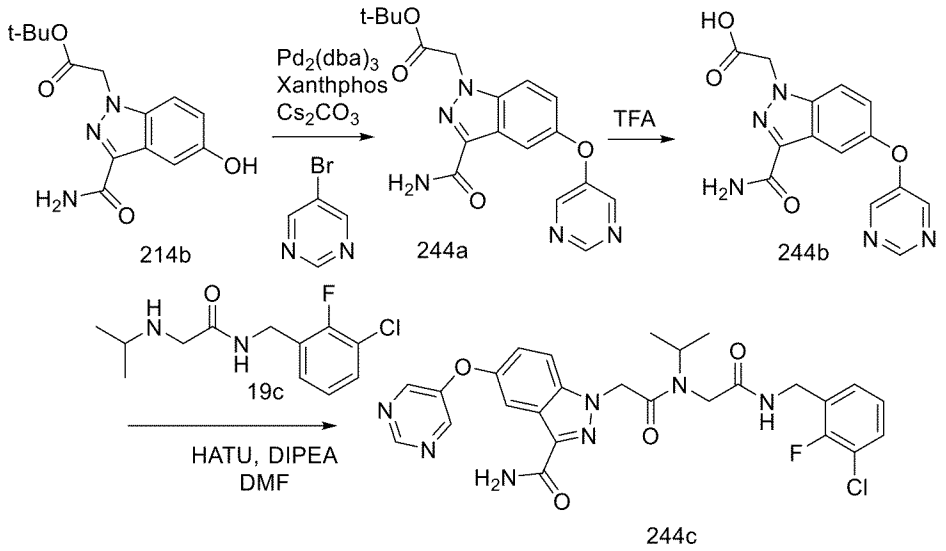
步驟1：製備N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((環丁基甲基)胺基)乙醯胺(**243a**)

【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**)

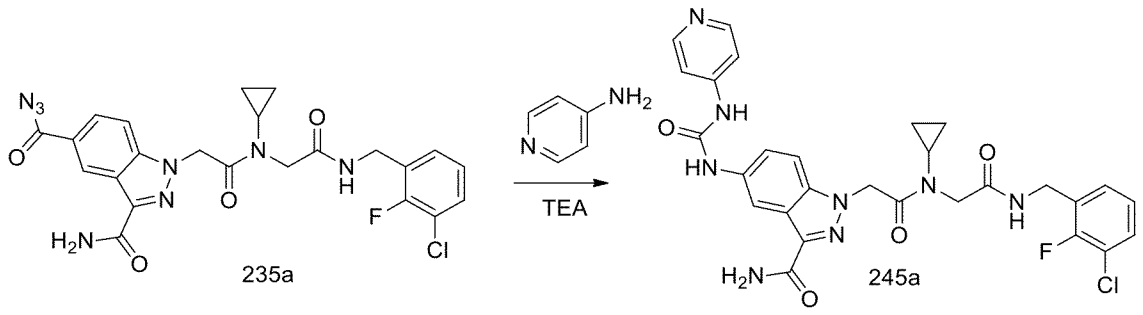
【0678】2-(3-胺甲醯基-5-(嘧啶-5-基氧基)-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**244a**) (39 mg，0.11 mmol)與TFA (0.24 mL，3.17 mmol)於DCM

(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)。

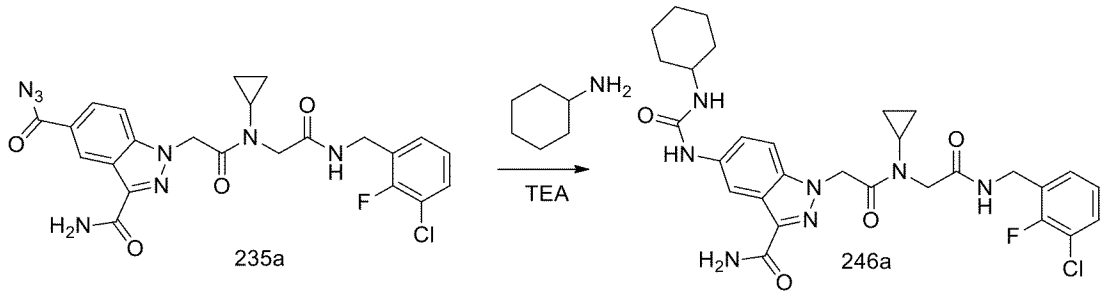
流程245



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)。

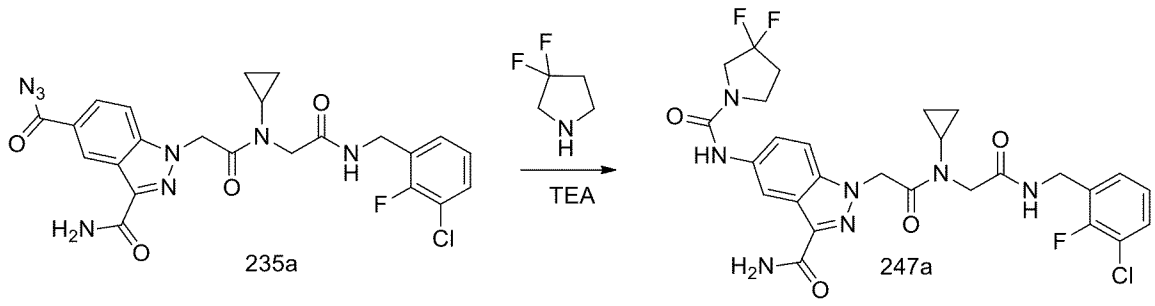
流程246



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)。

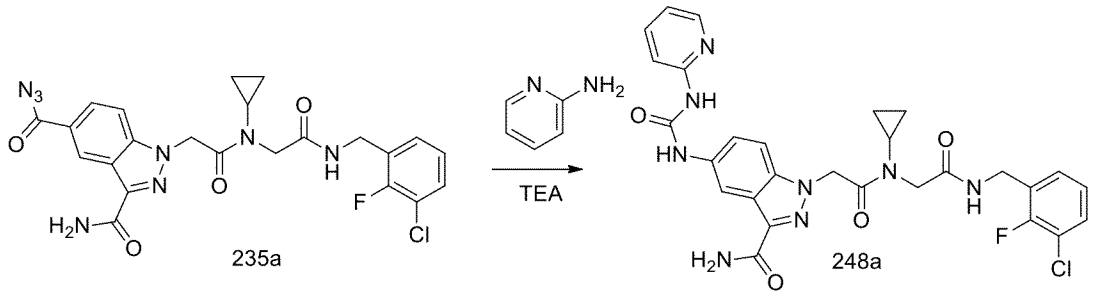
流程247



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)。

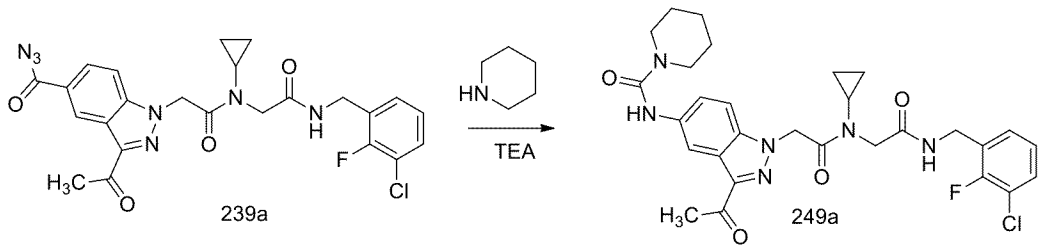
流程248



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)。

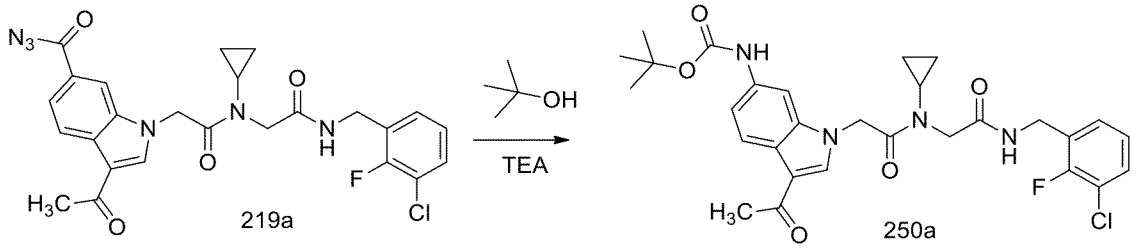
流程249



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)。

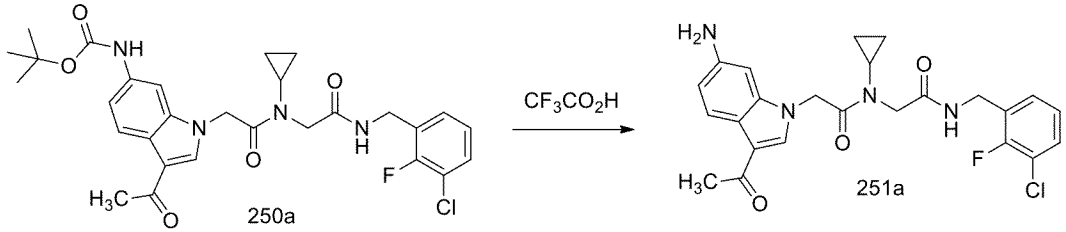
流程250



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

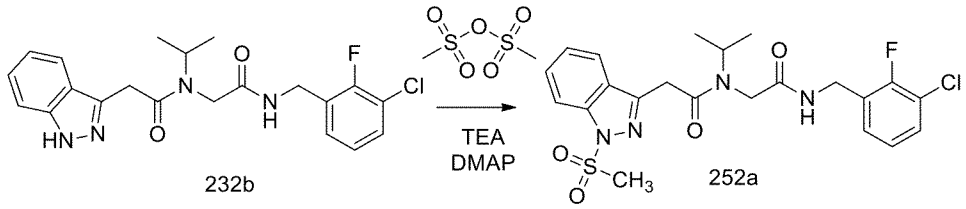


製備2-(3-乙醯基-6-胺基-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**251a**)

【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

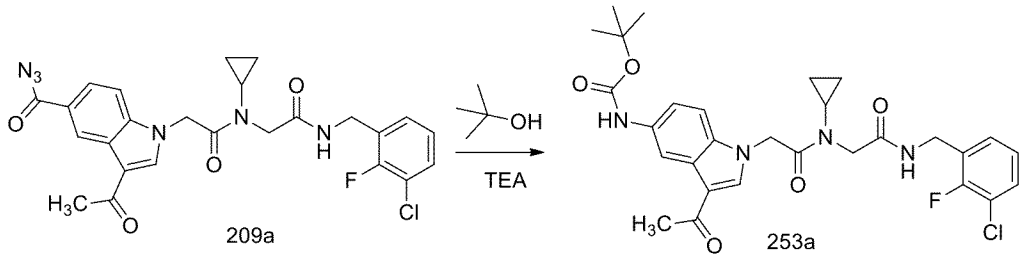


製備N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基-2-(1-(甲基磺醯基)-1H-吲哚-3-基)乙醯胺(**252a**)

【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-吲哚-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

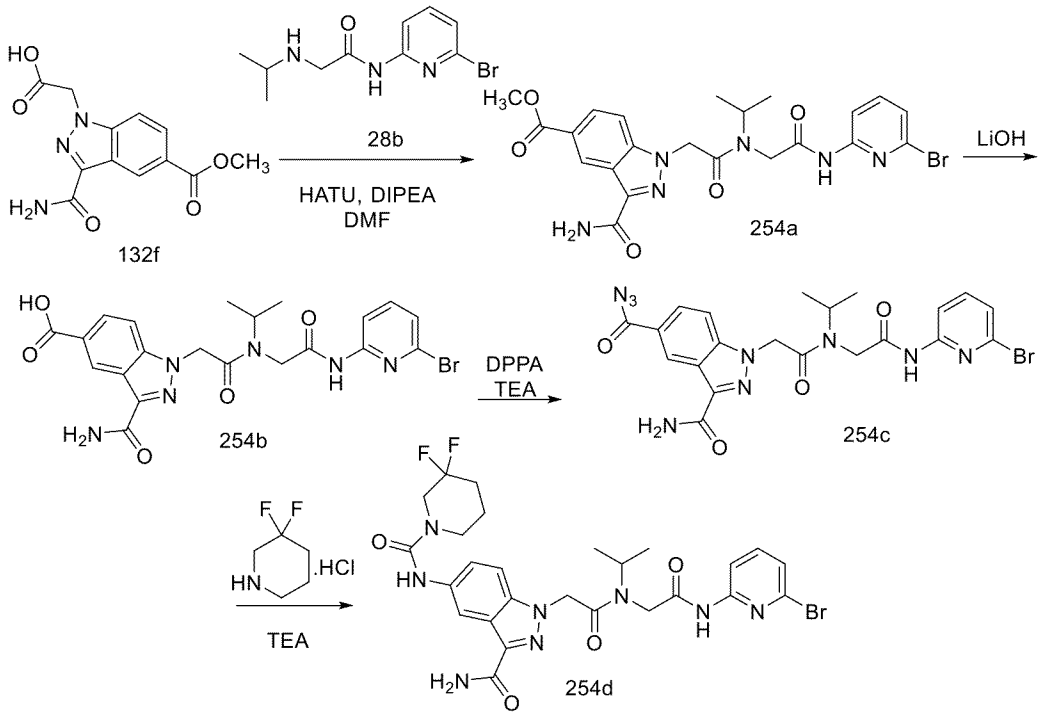


製備(3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-基)胺基甲酸第三丁酯(**253a**)

【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**)

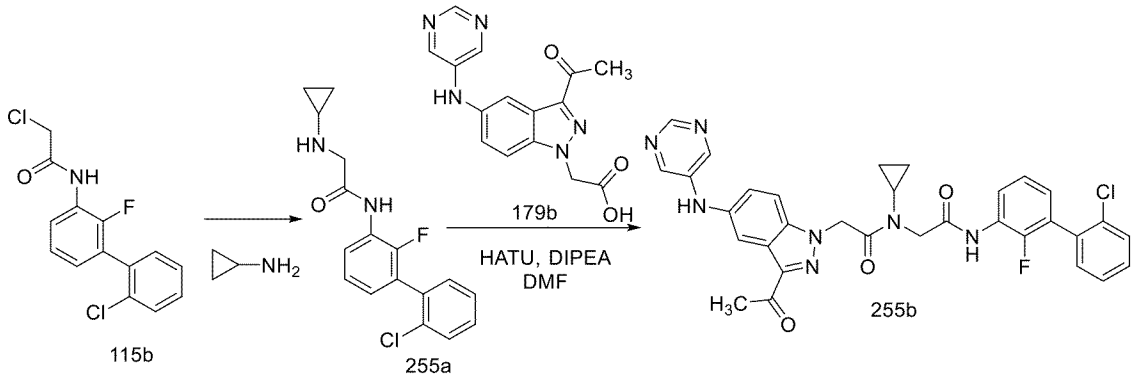
【0691】根據流程129之步驟3中所報導之程式自1-(2-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-胺甲醯基-1H-

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**)

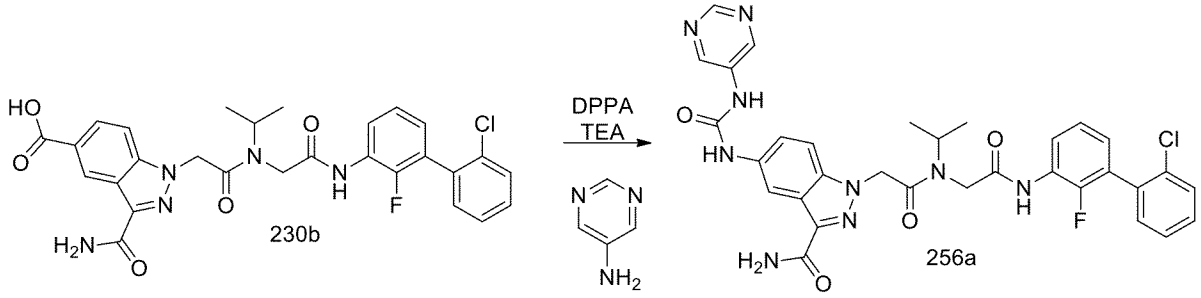
【0693】根據流程115之步驟2中所報導之程式自2-氯-N-(2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯胺(115b) (2 g，6.71 mmol)及環丙胺(1.18 mL，16.77 mmol)製備化合物(**255a**)。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠24 g，用EtOAc-己烷10至100%洗提]純化後得到呈濃稠糊漿狀之N-(2'-氯-2-氟聯苯-3-基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**255a**) (1.8 g，5.65 mmol，84%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 (s, 1H), 8.20 - 8.10 (m, 1H), 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

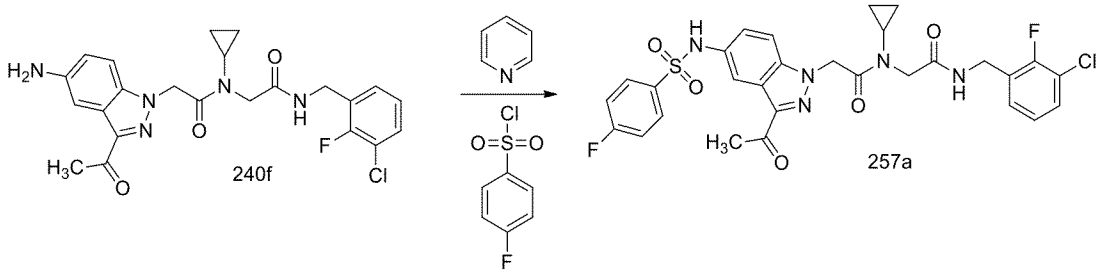


製備1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3-(嘧啶-5-基)脲基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**256a**)

【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

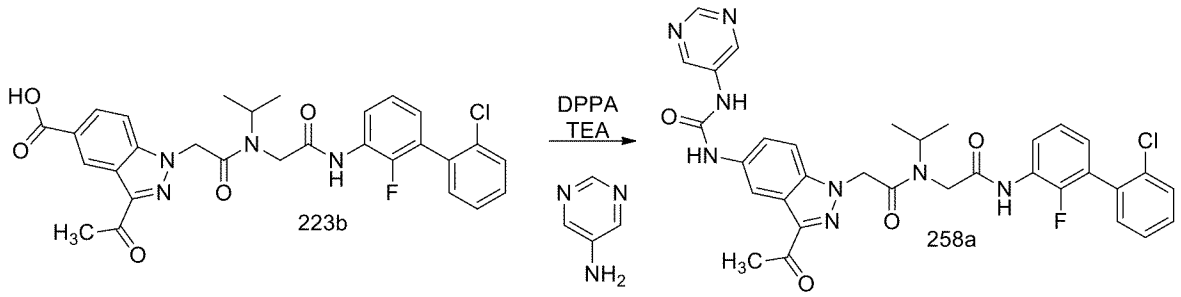


製備2-(3-乙醯基-5-(4-氟苯基磺醯胺基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**257a**)

【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

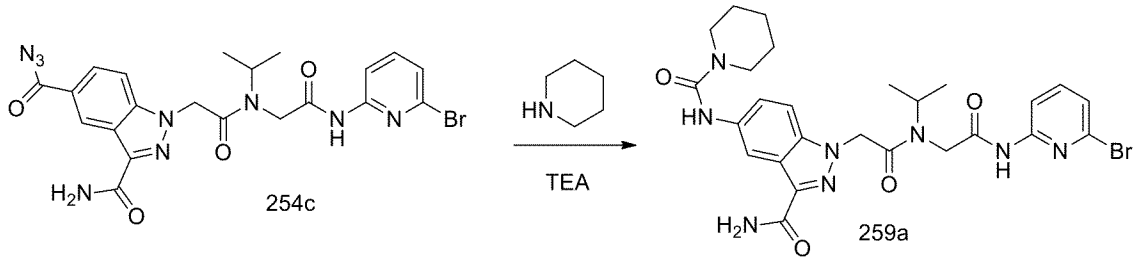


製備2-(3-乙醯基-5-(3-(嘧啶-5-基)脲基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**258a**)

【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)。

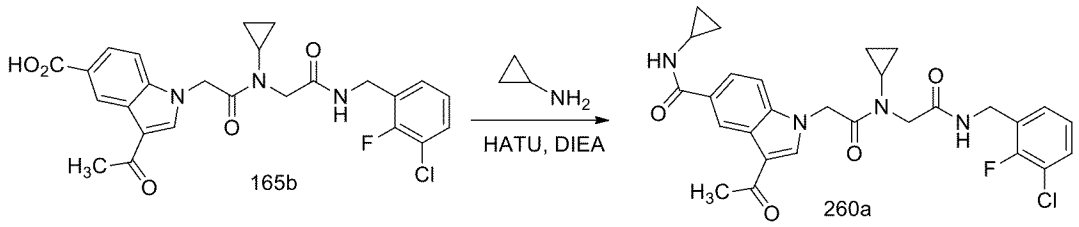
流程259



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)。

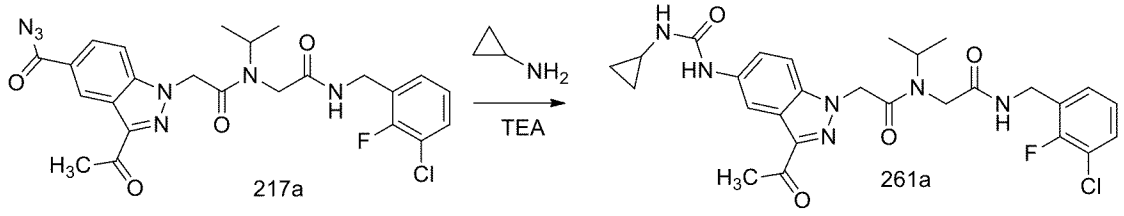
流程260



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)。

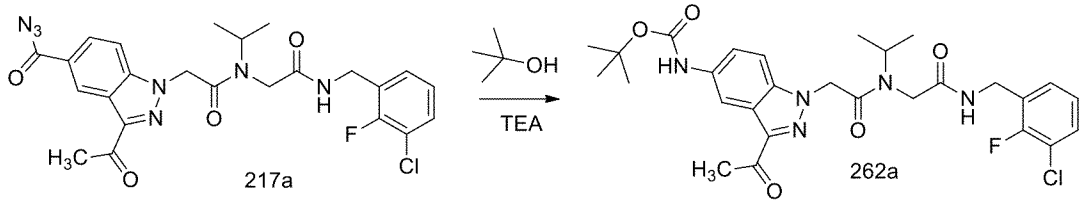
流程261



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

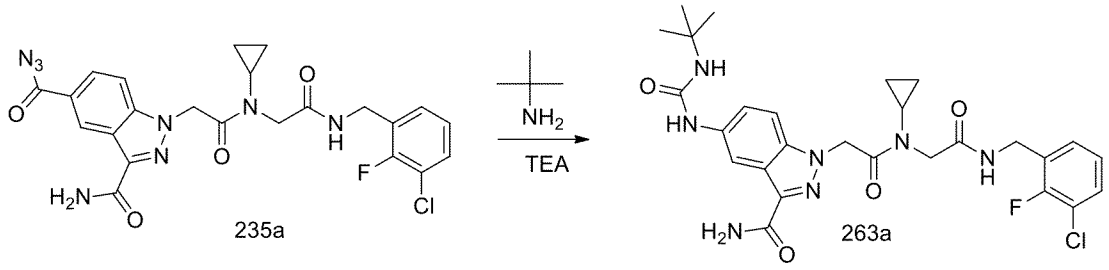


製備(3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)胺基甲酸第三丁酯(**262a**)

【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

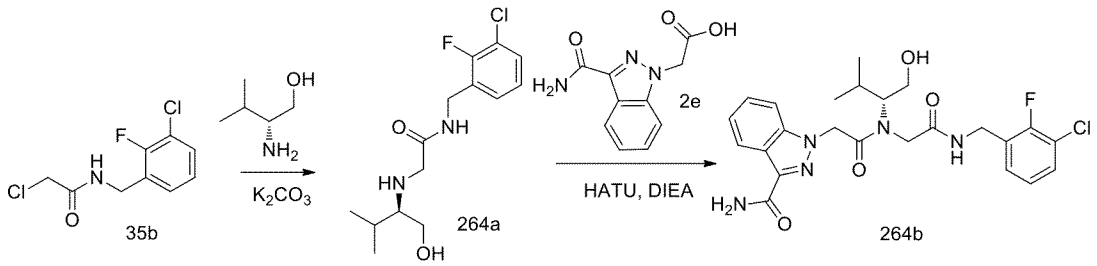


製備5-(3-第三丁基脲基)-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**263a**)

【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**)

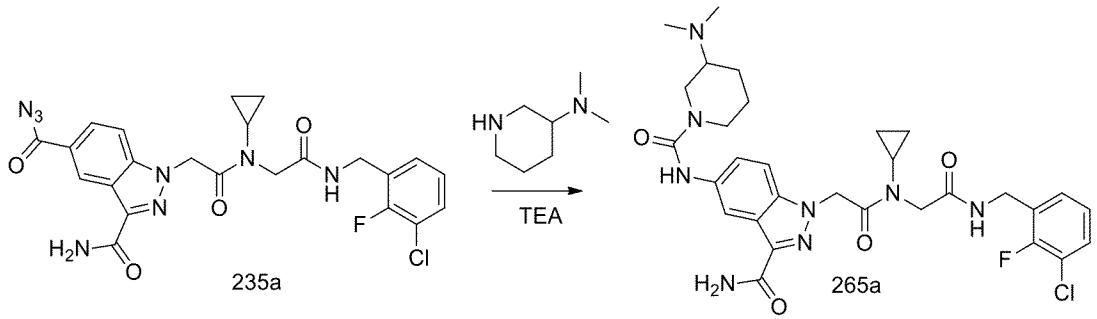
【0703】2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (500 mg，2.12 mmol)與(R)-2-胺基-3-甲基丁-1-醇(437 mg，4.24 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到(R)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(1-羥基-3-甲基丁-2-基胺基)乙醯胺(**264a**) (641 mg，2.12 mmol，100%產率)，其按原樣用於下一步驟中；MS (ES+): 303.4 (M+1), 325.4 (M+Na); MS (ES-): 337.3 (M+Cl)。

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

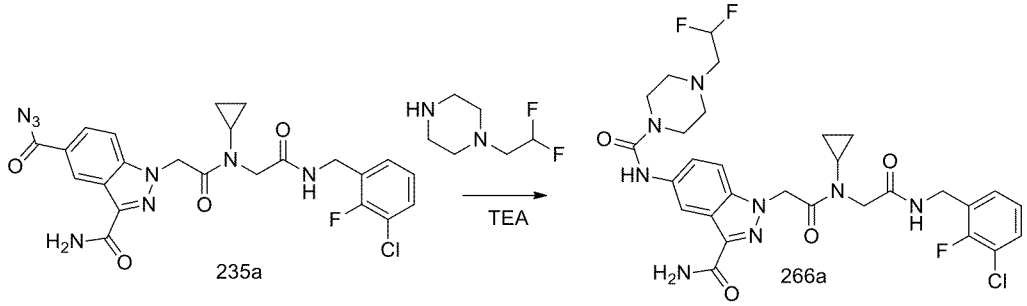


製備1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3-(二甲基胺基)哌啶-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**265a**)

【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

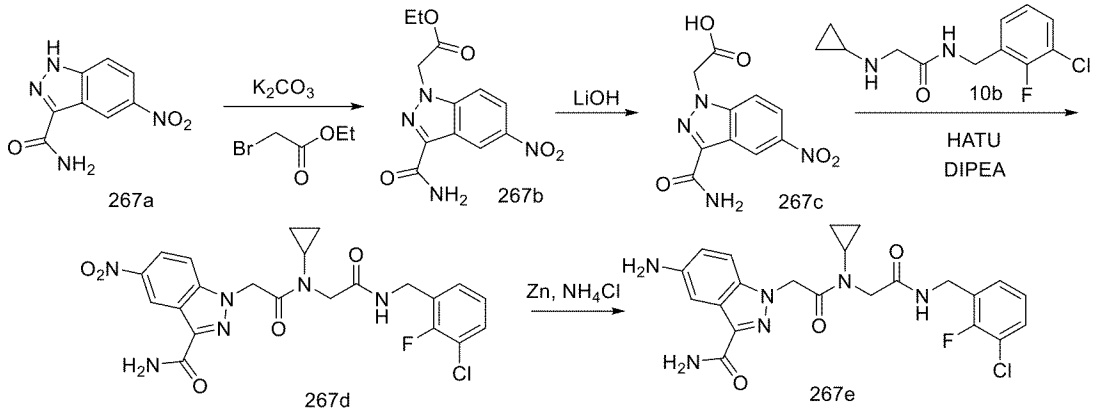


製備1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**266a**)

【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

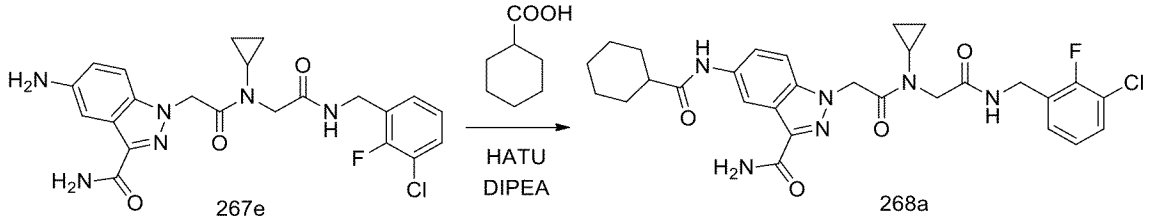
-1H-吲唑-1-基)乙酸(**267c**) (800 mg，3.03 mmol)及N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**10b**) (933 mg，3.63 mmol)製備化合物**267d**。此在處理及用乙酸乙酯/己烷(20 mL，1:1)濕磨後得到呈灰白色固體狀之1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-硝基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**267d**) (1.3 g，2.59 mmol，85%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (dd, J = 2.3, 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

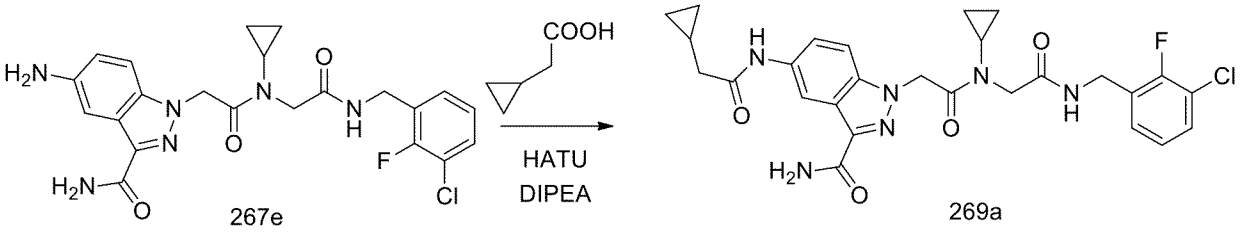


製備1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(環己烷甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**268a**)

【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

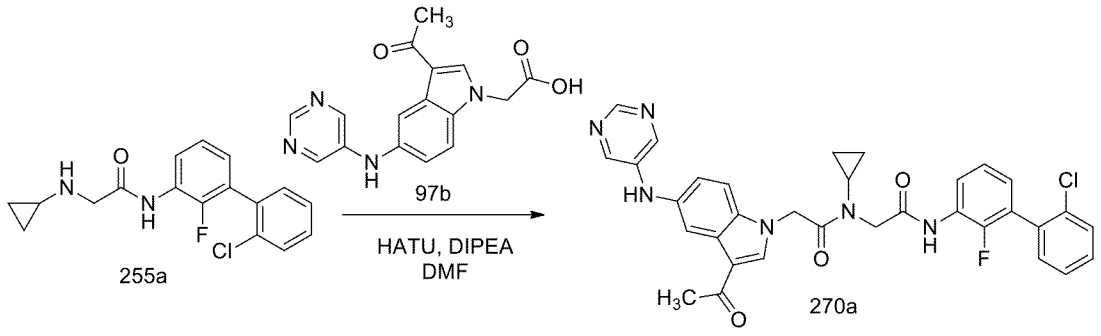


製備1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(2-環丙基乙醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**269a**)

【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)。

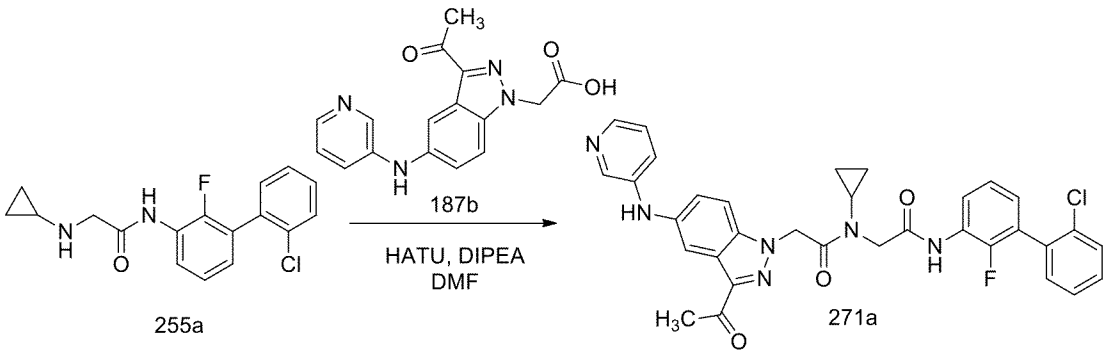
流程270



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)。

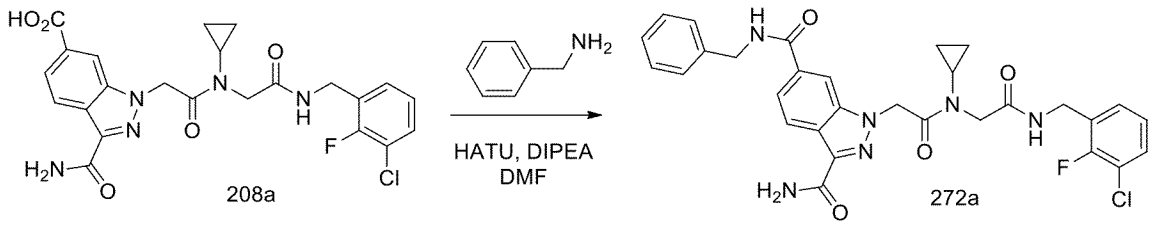
流程271



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)。

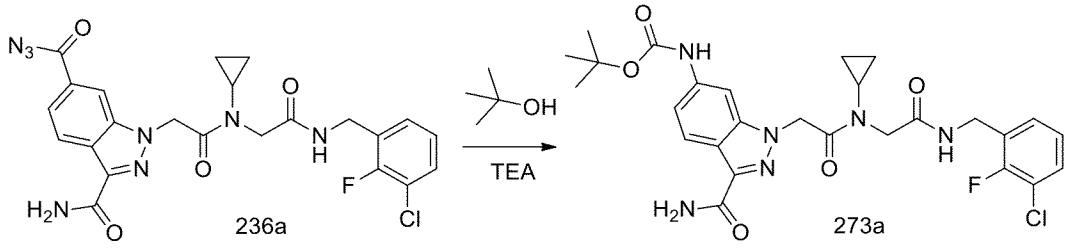
流程272



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

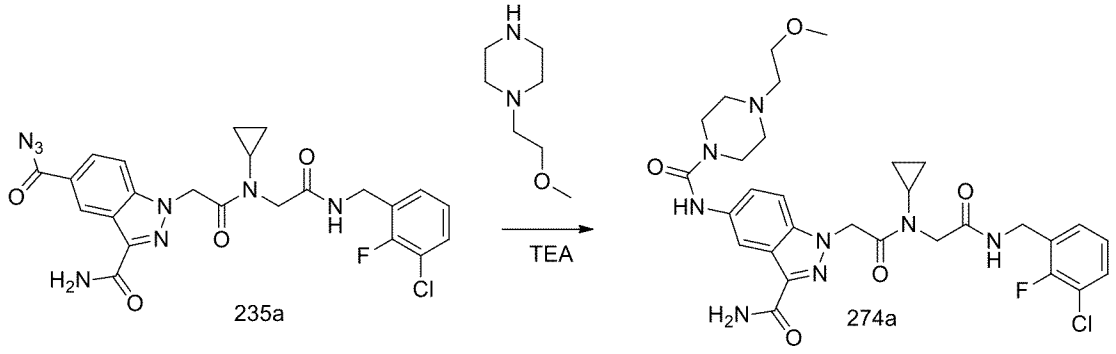


製備(3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙

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)。

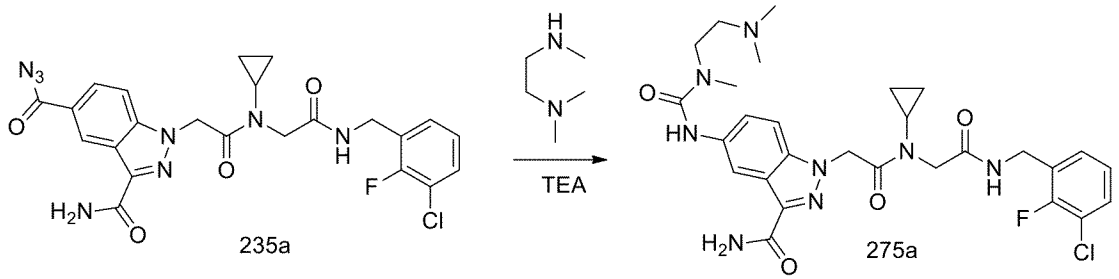
流程274



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)。

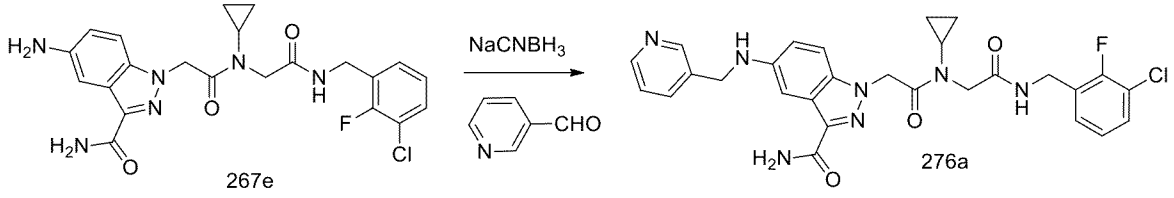
流程275



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

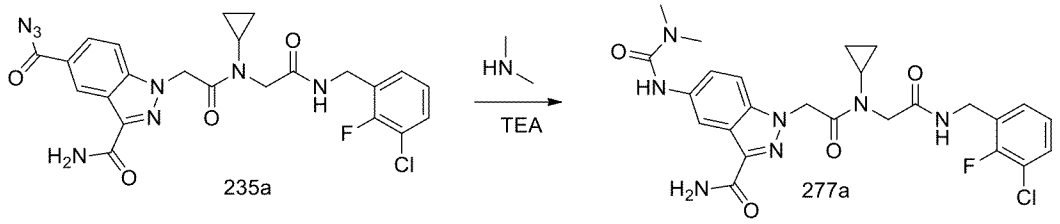


製備1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-((吡啶-3-基甲基)胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**276a**)

【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

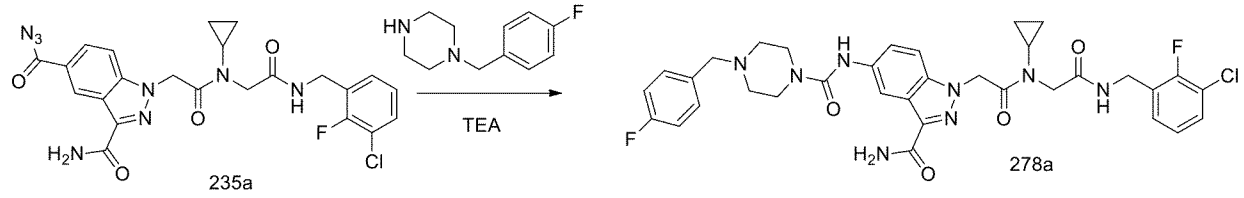


製備1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3,3-二甲基脲基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**277a**)

【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

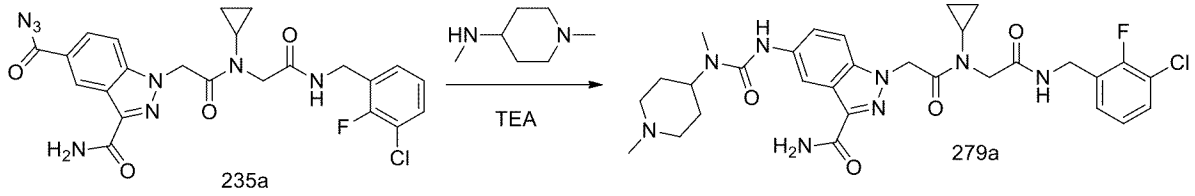


製備1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(4-(4-氟苯甲基)哌嗪-1-甲醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**278a**)

【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

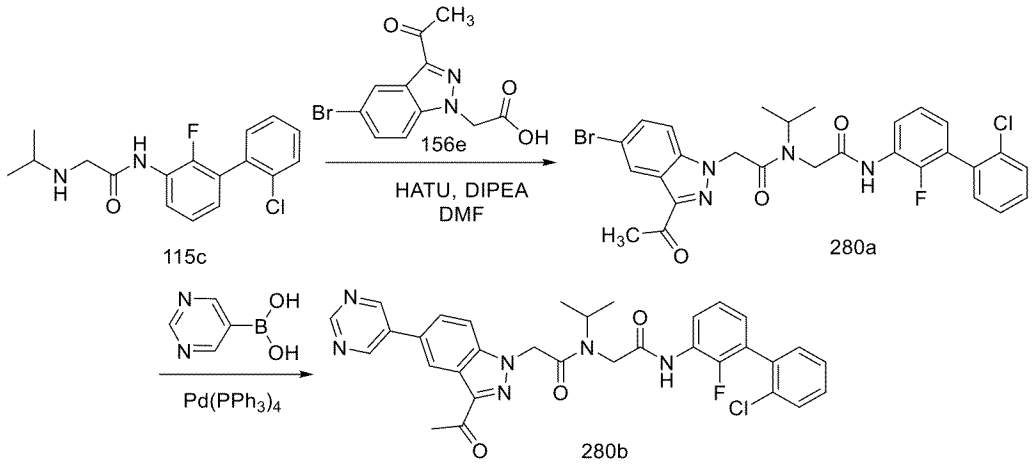


製備1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3-甲基-3-(1-甲基哌啶-4-基)脲基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**279a**)

【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

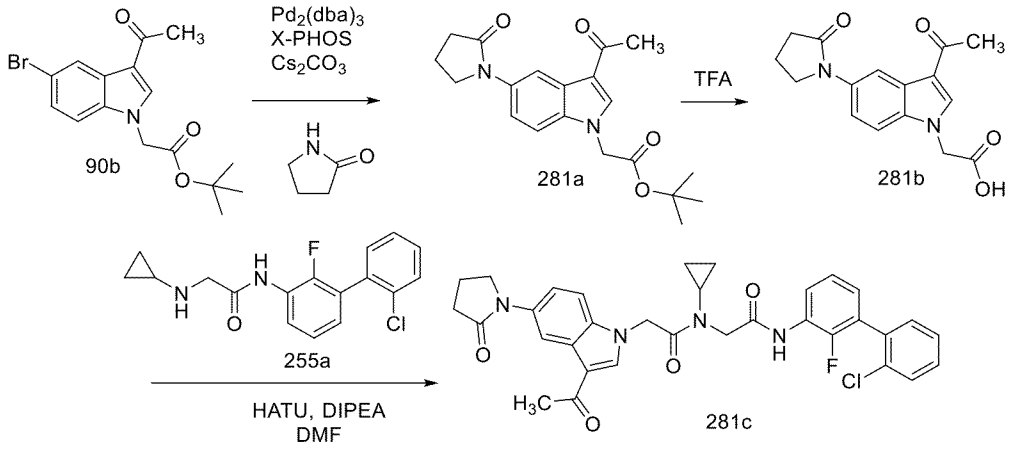
苯]-3-基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**115c**) (190 mg，0.59 mmol)及2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲唑-1-基)乙酸(**156e**) (160 mg，0.54 mmol)製備化合物**280a**。此在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(12 g)，用含DMA80之DCM 0至30%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**280a**) (280 mg，0.47 mmol，87%產率)；^{1}H NMR (300 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**)

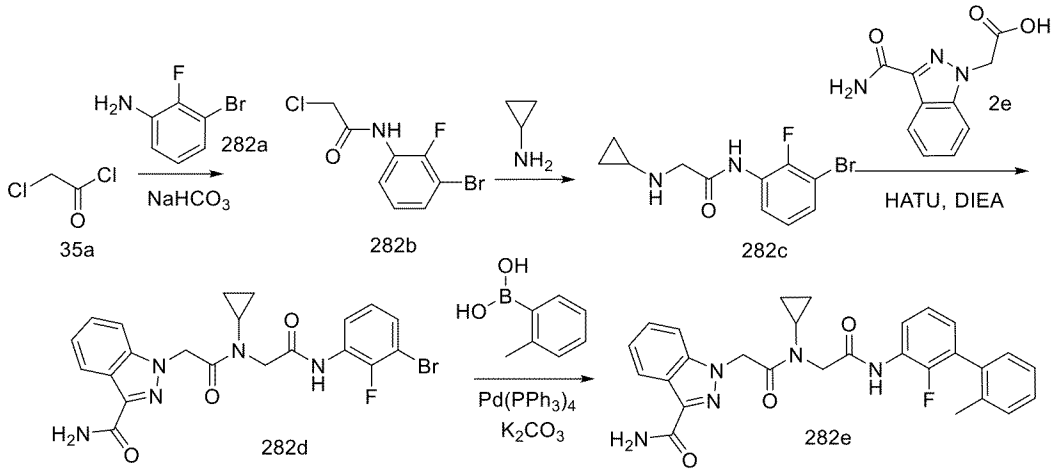
【0726】根據流程2之步驟2中所報導之程式自2-(3-乙醯基-5-(2-側氧

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**)

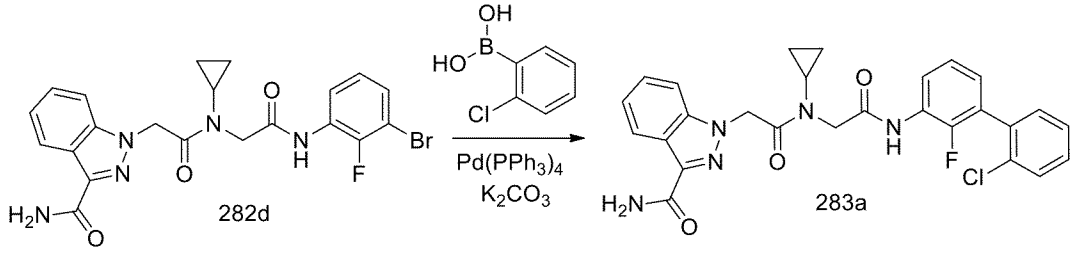
【0730】根據流程2之步驟3中所報導之程式自2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (2.52 g，11.5 mmol)及N-(3-溴-2-氟苯基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**282c**) (3 g，10.45 mmol)製備化合物**282d**。此在處理後得到呈白色固體狀之1-(2-((2-((3-溴-2-氟苯基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**282d**) (4 g，79%產率)，其未經進一步純化即按原樣使用；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.02 (s, 1H), 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

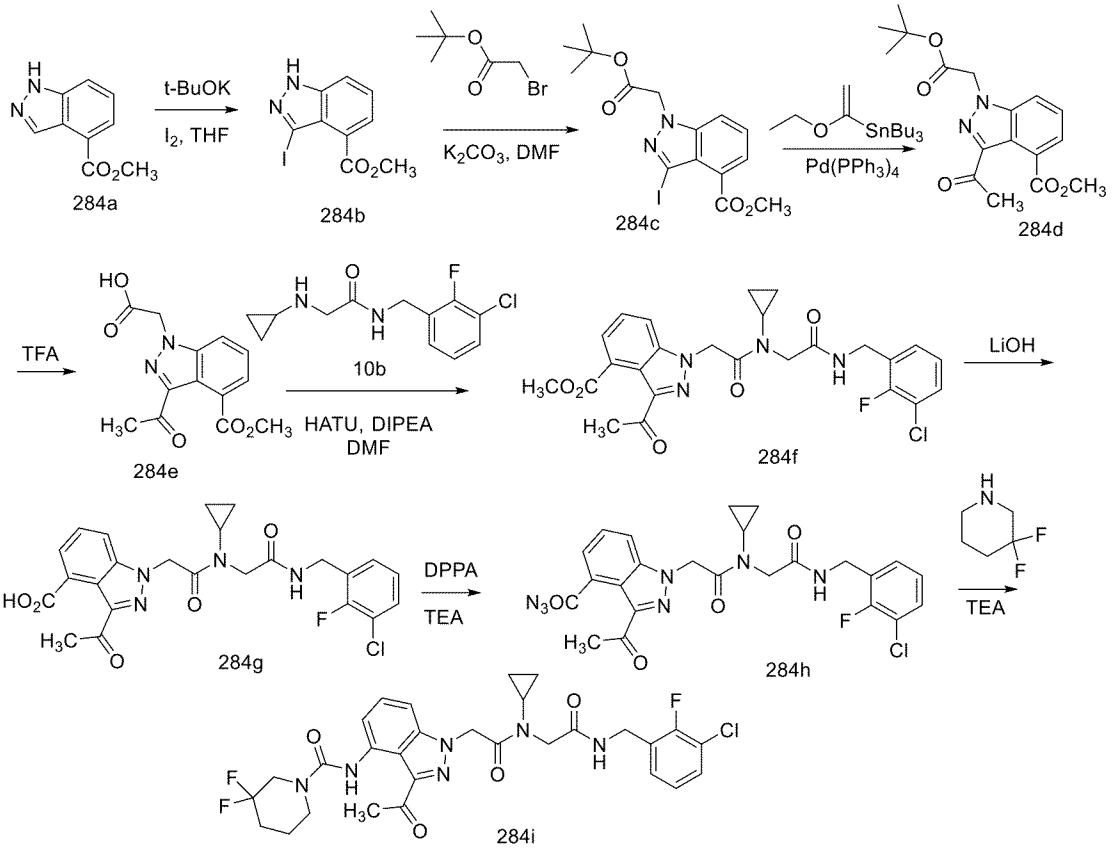


製備1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**283a**)

【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**)

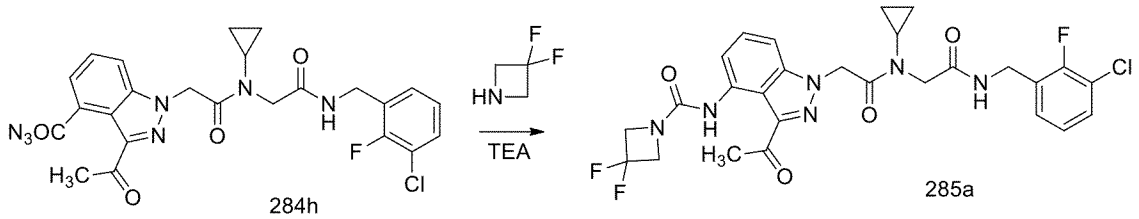
【0739】根據流程129之步驟3中所報導之程式自3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-4-甲酸(**284g**) (320 mg，0.639 mmol)製備化合物**284h**。此在處理後得到3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-4-羰基疊氮化物(**284h**) (300 mg，0.57 mmol，89%產率)，其未經進一步純化即按原樣用於下一步驟中；MS (ES-): 560.3 (M+Cl)。

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

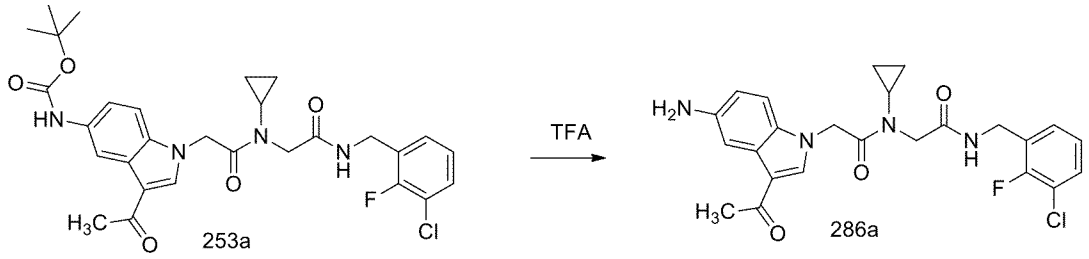


製備N-(3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-4-基)-3,3-二氟氮雜環丁烷-1-甲醯胺(**285a**)

【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

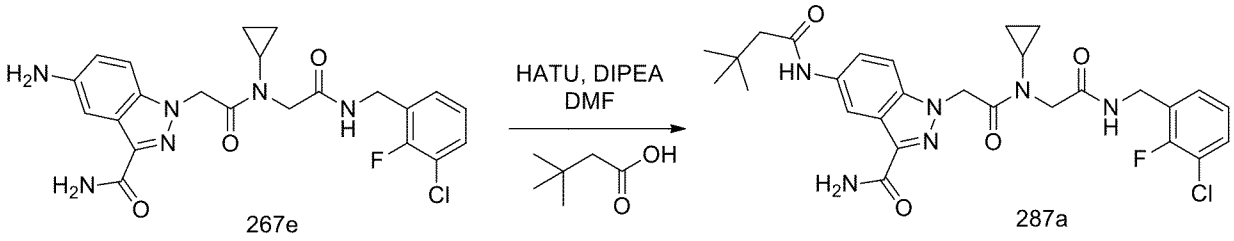


製備2-(3-乙醯基-5-胺基-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**286a**)

【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



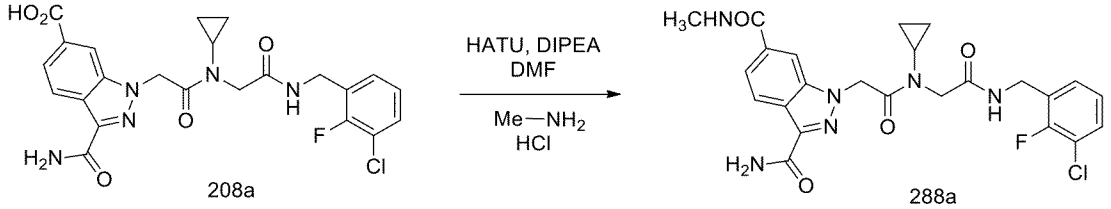
267e　　287a

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)。

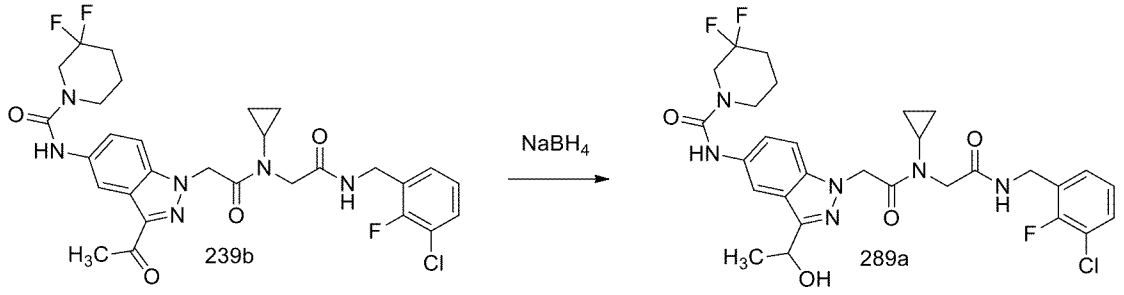
流程288



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

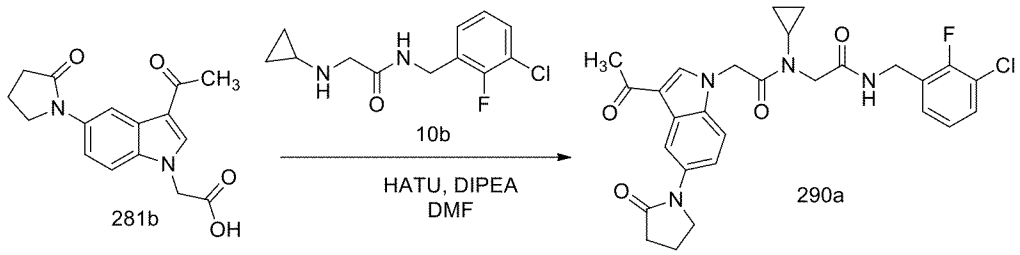


製備N-(1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-(1-羥乙基)-1H-吲唑-5-基)-3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺(**289a**)

【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)。

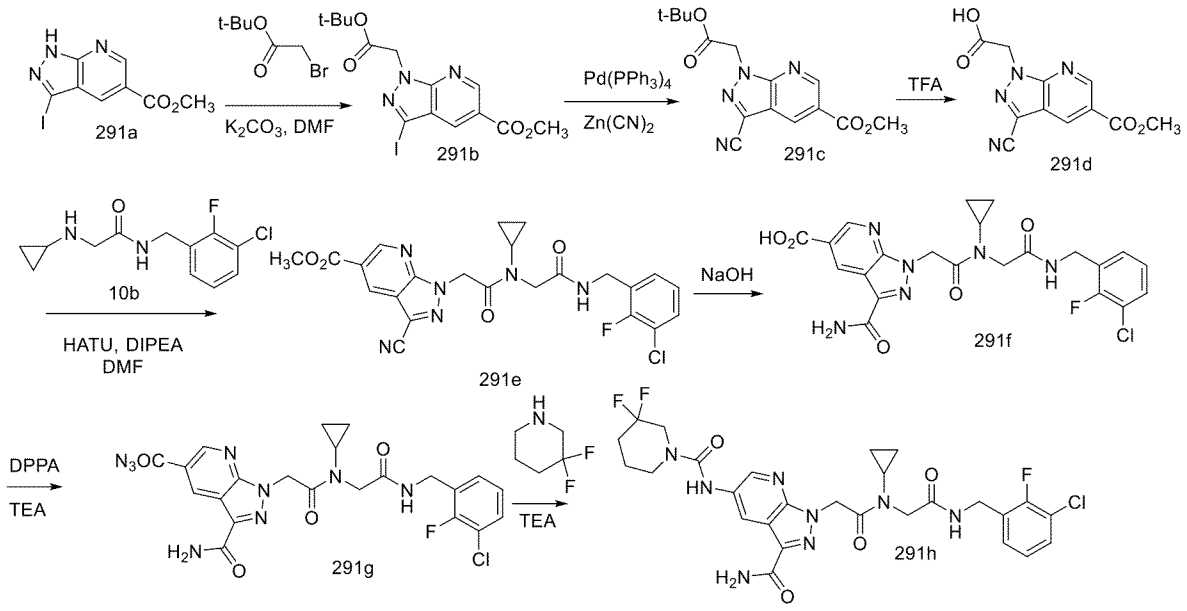
流程290



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-

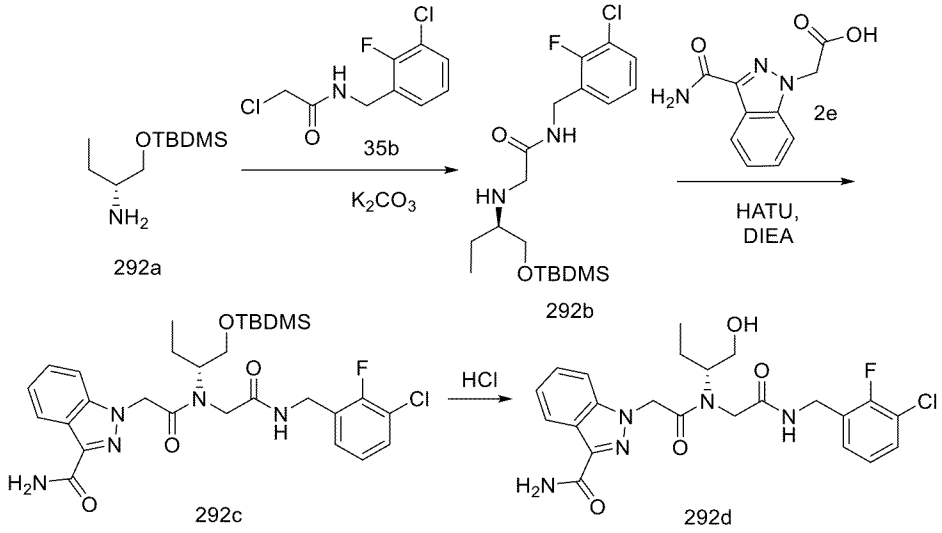
((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸(**291f**) (100 mg，0.2 mmol)製備化合物**291g**。此在處理後得到3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-鎓基疊氮化物(**291g**)，其未經進一步純化即按原樣使用。

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-鎓基疊氮化物(**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**)

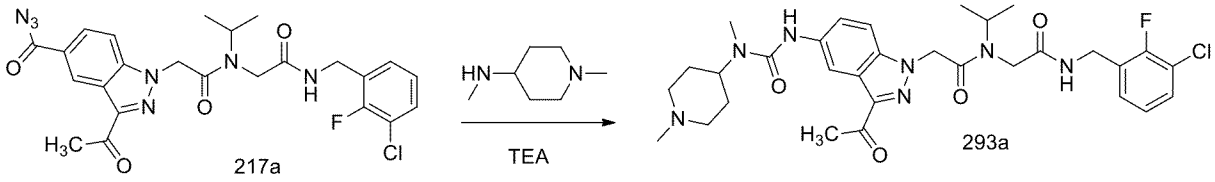
【0755】根據流程2之步驟3中所報導之程式自(R)-2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丁-2-基)胺基)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**292b**) (300 mg，0.74 mmol)與2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (163 mg，0.74 mmol)製備化合物**292c**。此在處理及藉由急驟管柱層析[二氧化矽(24 g)，用含甲醇之DCM 0-20%洗提]純化後得到呈白色固體狀之(R)-1-(2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丁-2-基)(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-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

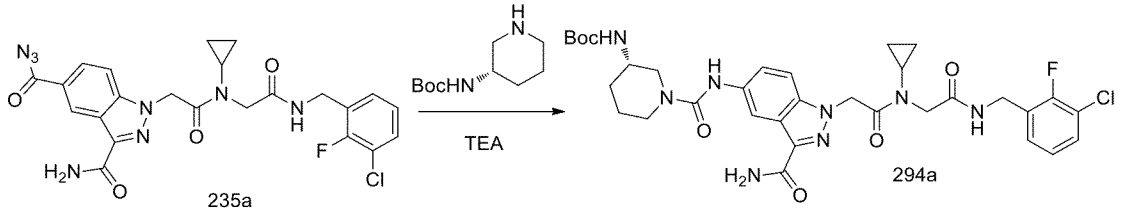


製備2-(3-乙醯基-5-(3-甲基-3-(1-甲基哌啶-4-基)脲基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**293a**)

【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

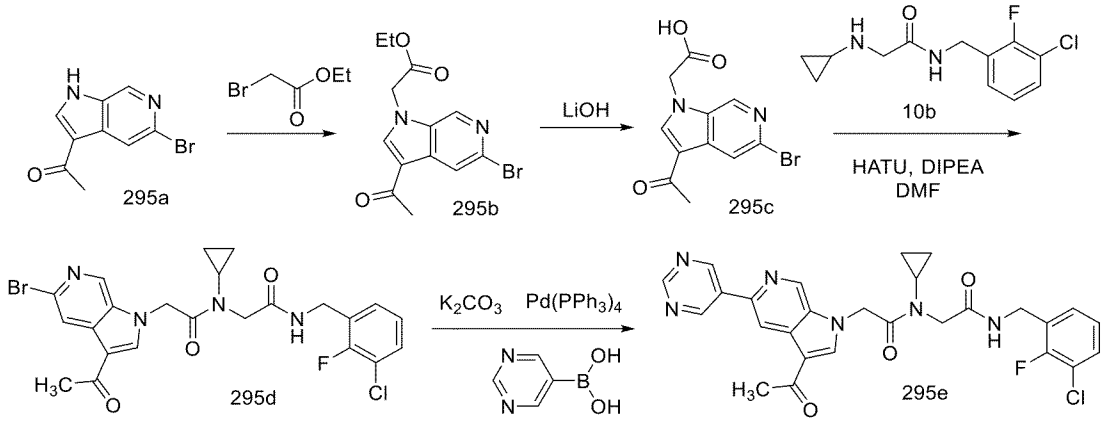


製備(S)-(1-((3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)胺甲醯基)哌啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯(**294a**)

【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**)

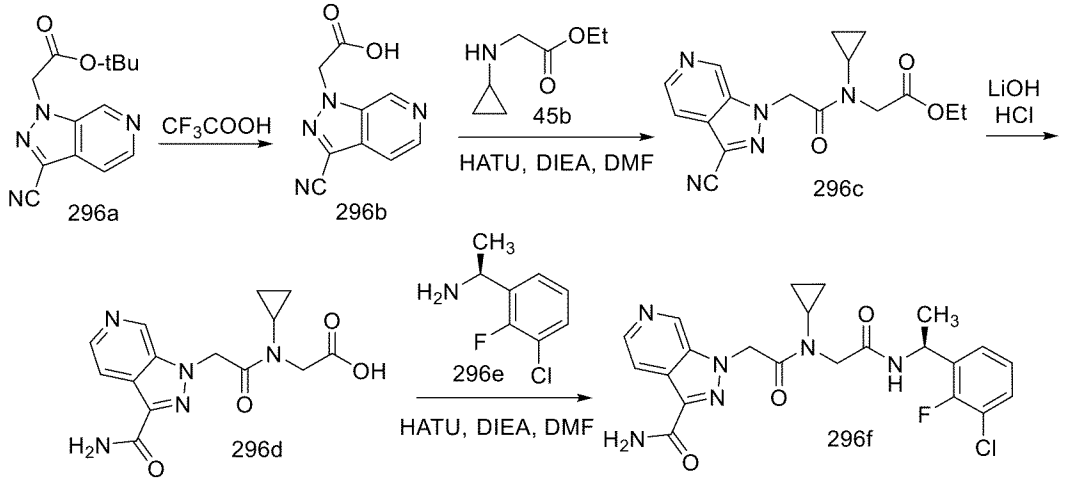
【0761】根據流程2之步驟3中所報導之程式自2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)乙酸(**295c**) (250 mg，0.84 mmol)與N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**10b**) (259 mg，1.01 mmol)製備化合物**295d**。此在處理及藉由急驟管柱[矽膠(12 g)，用DMA80 - DCM 0至20%洗提]純化後得到呈白色固體狀之2-(3-乙醯基-5-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**295d**) (70 mg，15%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**)

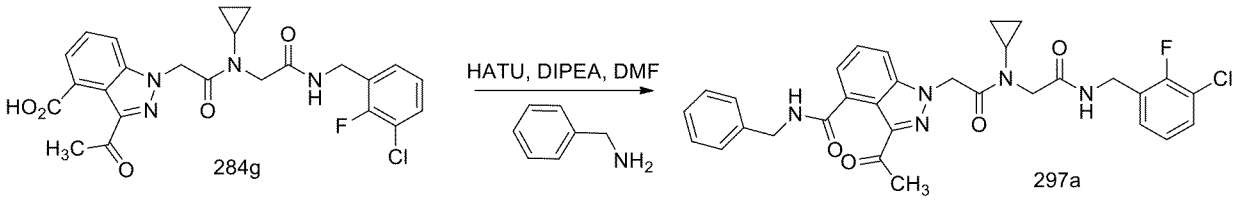
【0765】向2-(2-(3-氰基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)-N-環丙基乙醯

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)。

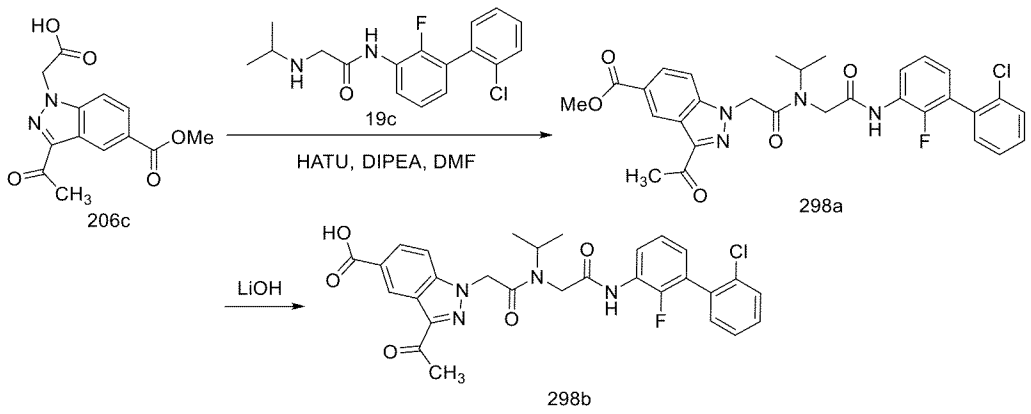
流程297



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**)

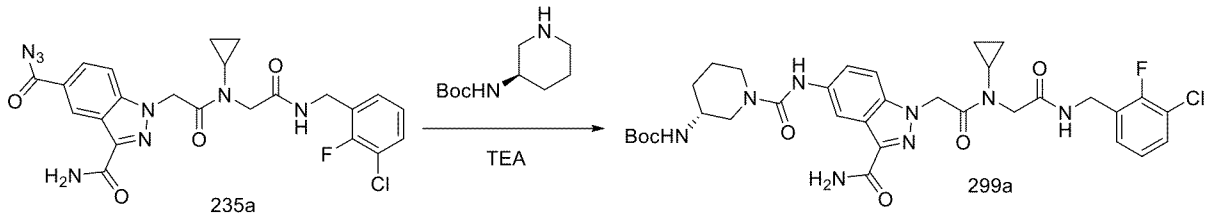
【0768】2-(3-乙醯基-5-(甲氧基羰基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**206c**) (2.35 g，8.51 mmol)與N-(2'-氯-2-氟聯苯-3-基)-2-(異丙基胺基)乙醯胺(**19c**) (2.1 g，6.55 mmo)根據流程2之步驟3中所報導之程式反應，得到粗產物。將粗產物與50% EtOAc-己烷(50 mL)一起攪拌且藉由過濾收集所獲得之固體，用EtOAc (2 × 1 mL)洗滌，得到呈灰白色固體狀之3-乙醯基-1-(2-((2-(2'-氯-2-氟聯苯-3-基胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(**298a**) (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

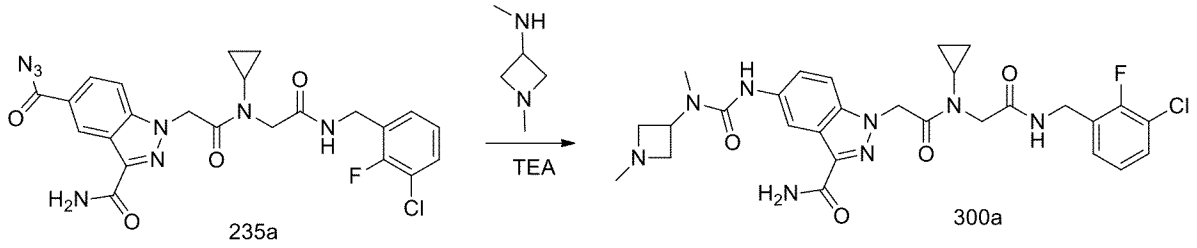


製備(*R*)-1-(3-胺甲醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)-胺基)-2-側氧基乙基)-1*H*-吲唑-5-基胺甲醯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(**299a**)

【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

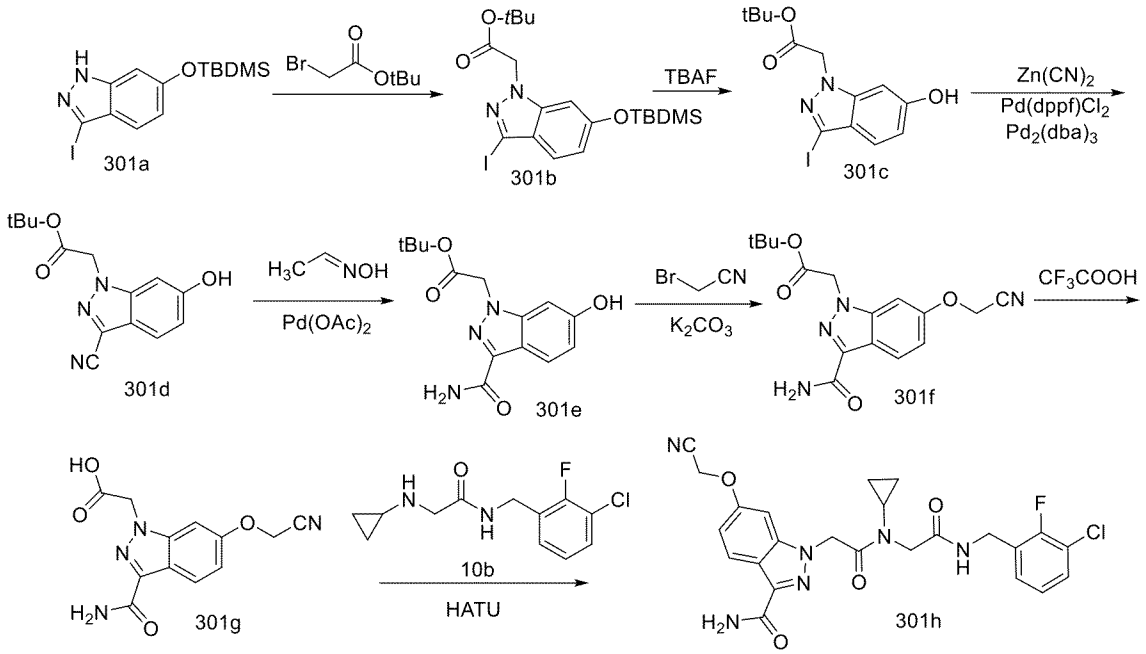


製備1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3-甲基-3-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)脲基)-1*H*-吲唑-3-甲醯胺(**300a**)

【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·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%)；^{1}H 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**)

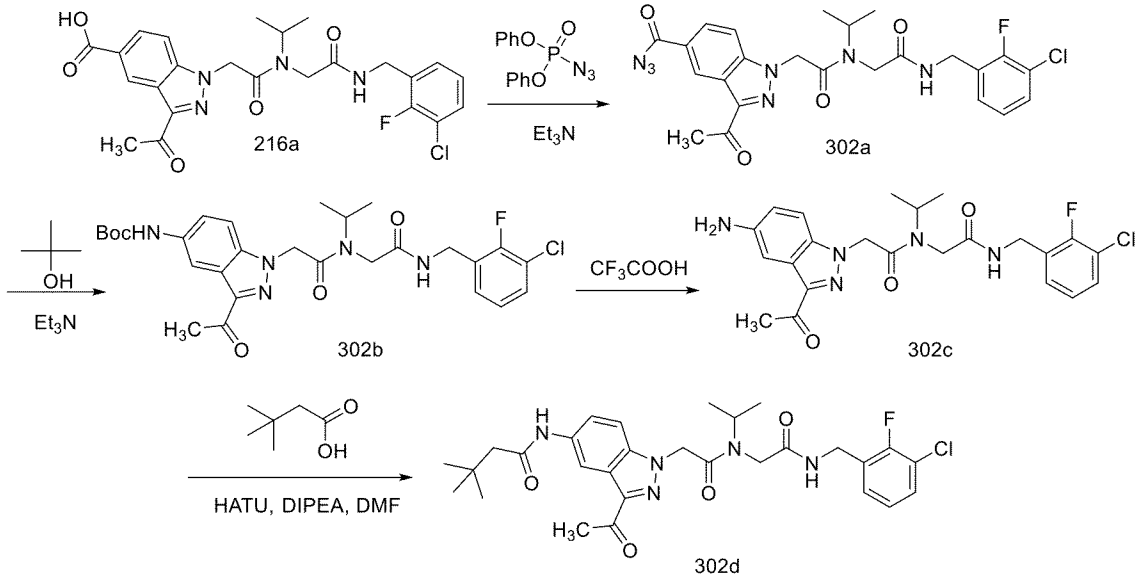
【0777】2-(3-胺甲醯基-6-(氰基甲氧基)-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**301f**) (0.113 g，0.34 mmol，粗物質)與2,2,2-三氟乙酸(0.264 mL，3.43 mmol)根據流程2之步驟2中所報導之程式反應，在處理及純化後得到2-(3-胺甲醯基-6-(氰基甲氧基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**301g**)，其按原樣用於下一步驟。

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**)

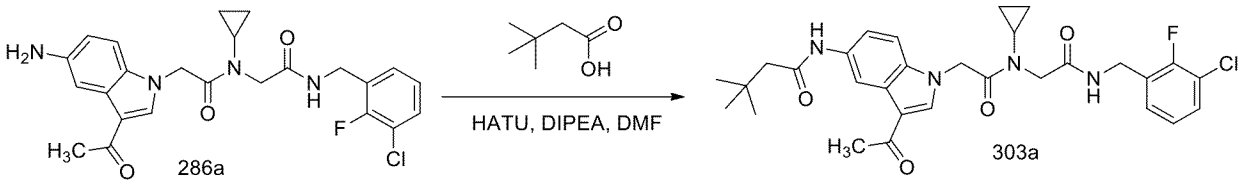
【0781】3-乙醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基胺基甲酸第三丁酯(**302b**) (18 mg，0.03 mmol)與2,2,2-三氟乙酸(0.193 mL，2.51 mmol)根據流程2之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到粗2-(3-乙醯基-5-胺基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)-N-異丙基乙醯胺(**302c**)，其按原樣用於下一步驟。

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

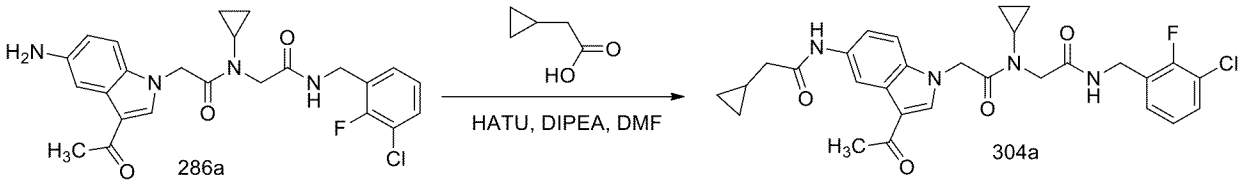


製備N-(3-乙醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-基)-3,3-二甲基丁醯胺(**303a**)

【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

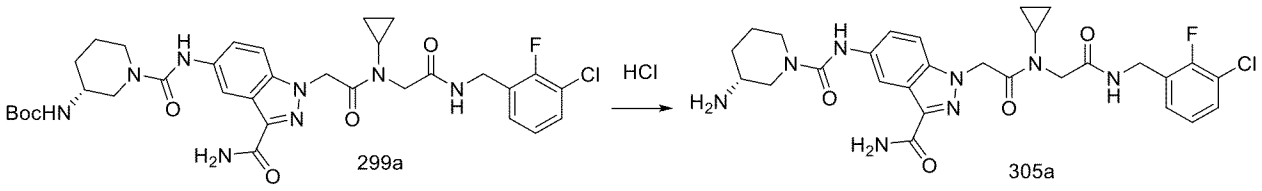


製備2-(3-乙醯基-5-(2-環丙基乙醯胺基)-1H-吲哚-1-基)-N-(2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**304a**)

【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

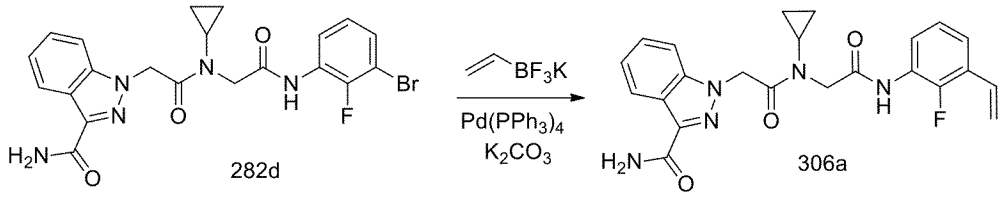


製備(*R*)-5-(3-胺基哌啶-1-甲醯胺基)-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**305a**)

【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)。

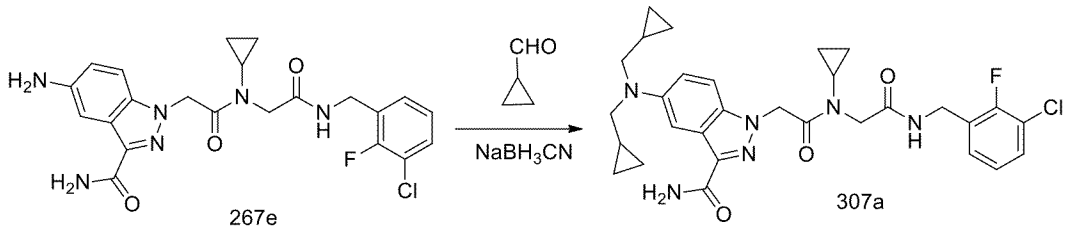
流程306



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)。

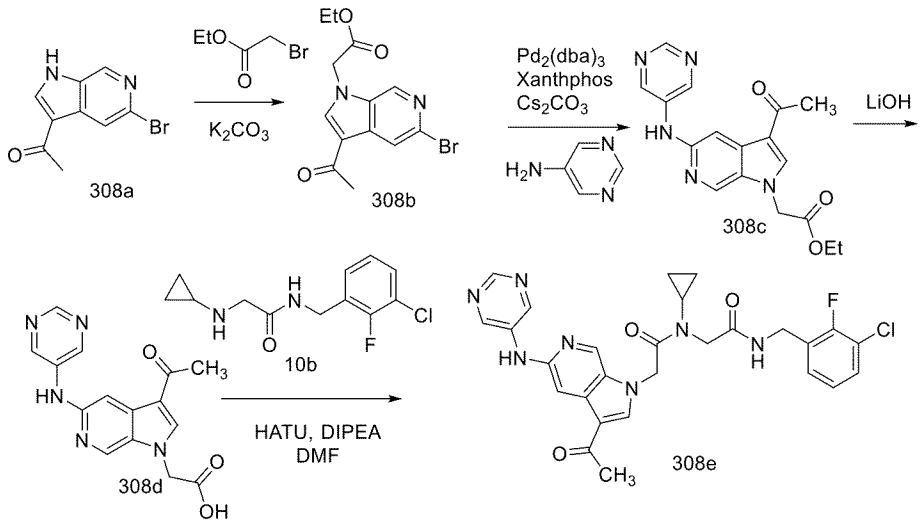
流程307



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**)

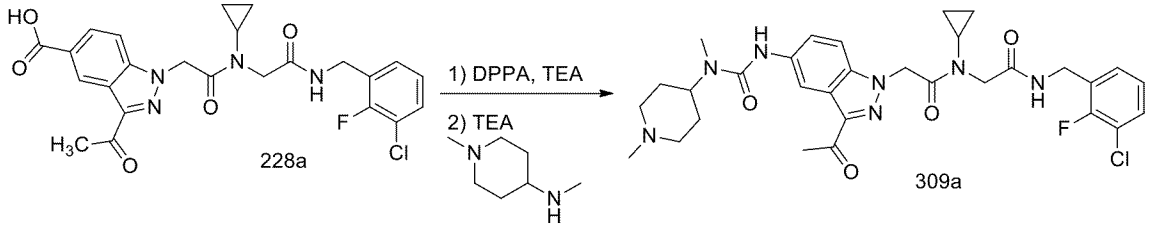
【0790】根據流程129之步驟2中所報導之程式自2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)乙酸乙酯(**308c**) (0.02 g，0.059 mmol)使用LiOH (2.82 mg，0.118 mmol)於水(0.3 mL)及THF (2 mL)中之溶液製備化合物(**308d**)。此在處理後得到呈白色固體狀之2-(3-乙醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)乙酸(**308d**) (0.02 g，0.059 mmol，100%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.06 (s, 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

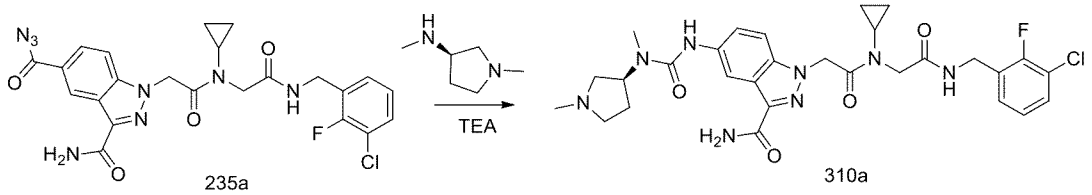


製備2-(3-乙醯基-5-(3-甲基-3-(1-甲基哌啶-4-基)脲基)-1H-吲哚-1-基)-*N*-(2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)-*N*-環丙基乙醯胺HCl鹽(**309a**)

【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-吲哚-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

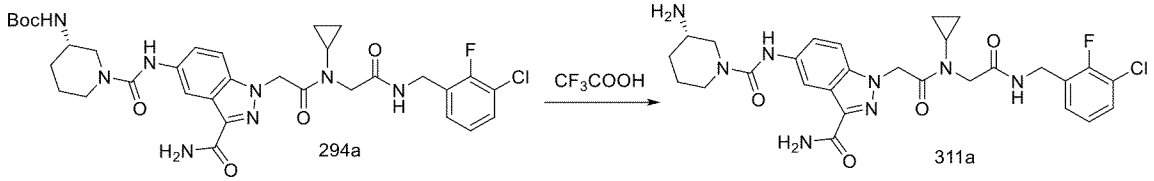


製備(*R*)-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(3-甲基-3-(1-甲基吡咯啶-3-基)脲基)-1*H*-吲唑-3-甲醯胺HCl鹽(**310a**)

【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)。

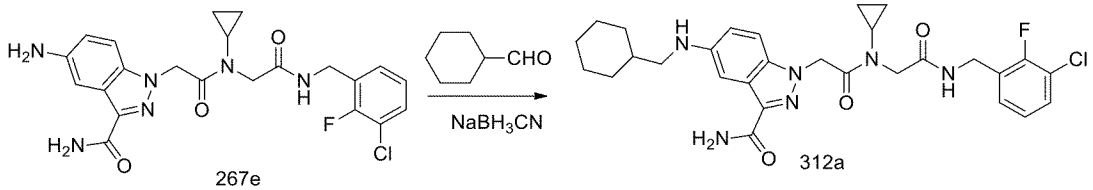
流程311



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

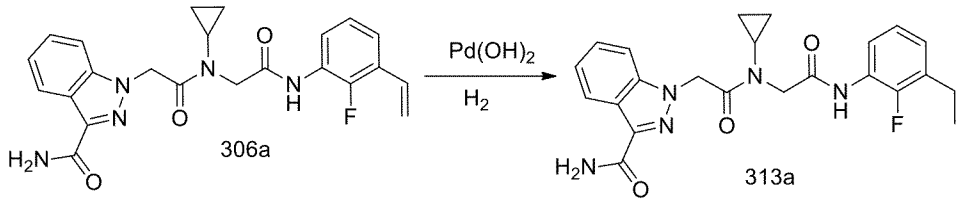


製備1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-((環己基甲基)胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**312a**)

【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

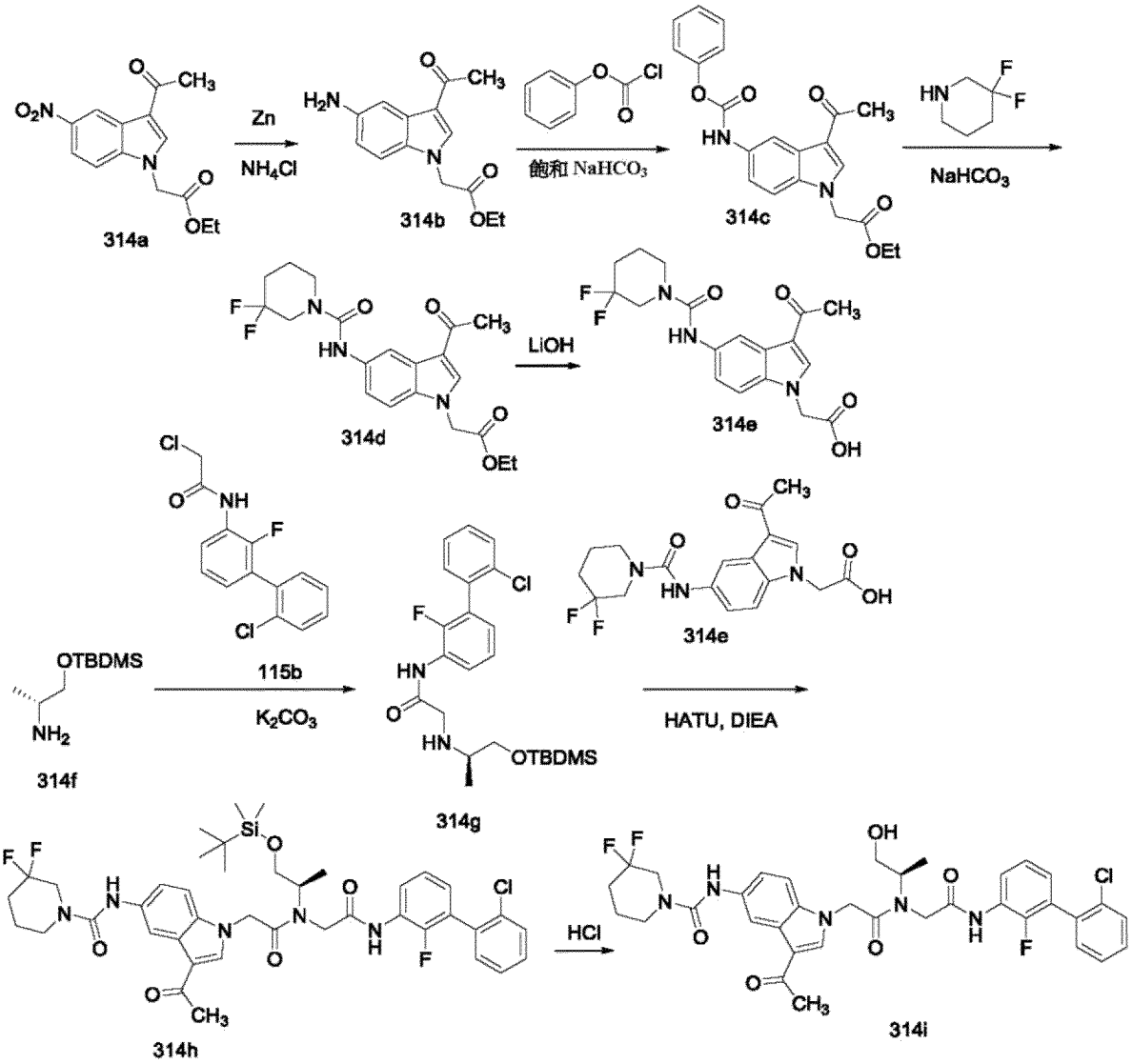


製備1-(2-(環丙基(2-((3-乙基-2-氟苯基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**313a**)

【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-吲哚-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-吲哚-1-基)乙酸乙酯(**314c**)

【0798】向2-(3-乙醯基-5-胺基-1H-吲哚-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-吲哚-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-吲哚-1-基)乙酸乙酯(**314d**)

【0799】向2-(3-乙醯基-5-(苯氧基羰基胺基)-1H-吲哚-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-吲哚-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**)

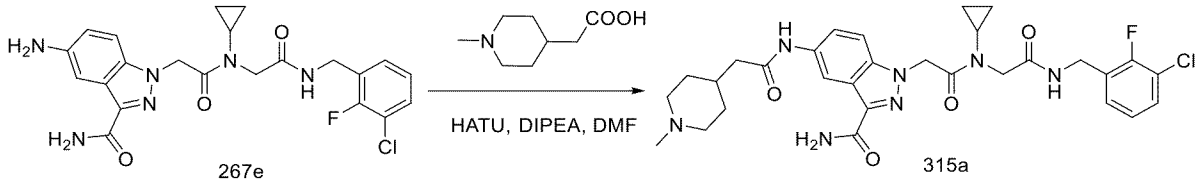
【0802】根據流程2之步驟3中所報導之程式自(R)-2-(1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基胺基)-N-(2'-氯-2-氟聯苯-3-基)乙醯胺(**314g**) (297 mg，0.66 mmol)藉由與2-(3-乙醯基-5-(3,3-二氟哌啶-1-甲醯胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(**314e**) (250 mg，0.766 mmol)反應製備化合物**314h**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠12 g，用含甲醇之DCM 0-10%洗提]純化後得到呈黃色固體狀之(R)-N-(3-乙醯基-1-(2-((1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)(2-(2'-氯-2-氟聯苯-3-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

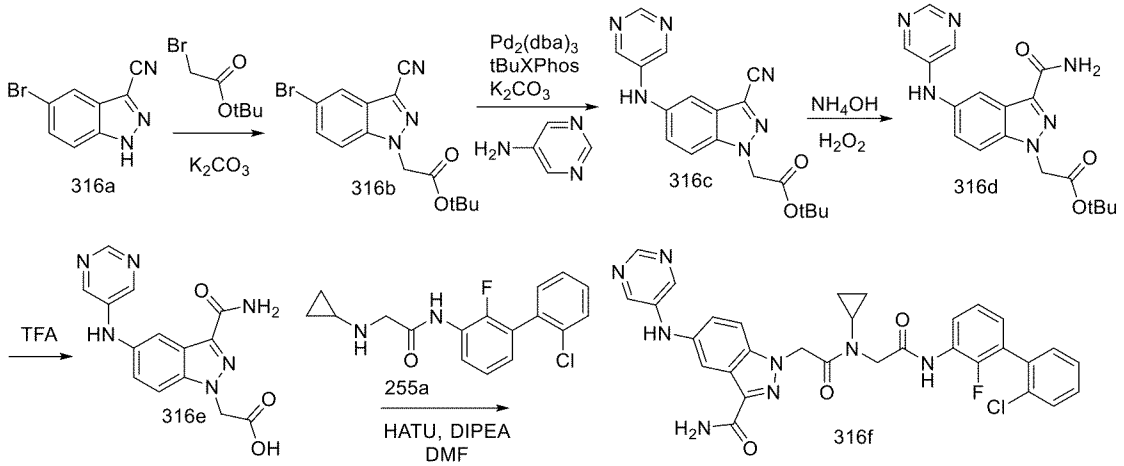


製備1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(2-(1-甲基哌啶-4-基)乙醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**315a**)

【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**)

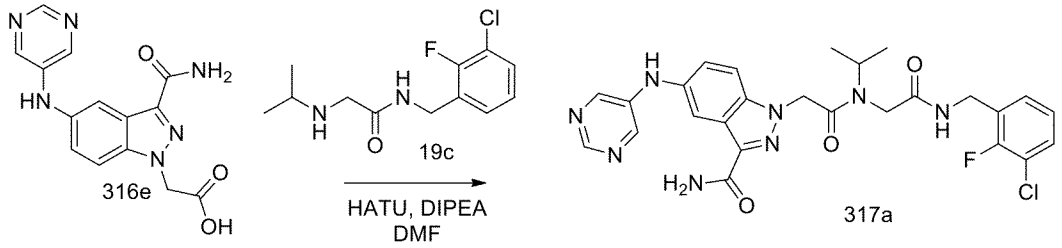
【0808】2-(3-胺甲醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**316d**) (320 mg，0.87 mmol)與TFA (1.00 mL，13.03 mmol)根據流程2之步驟2中所報導之程式反應，在處理及用甲苯(2 × 15 mL)及30% EtOAc-己烷(10 mL)濕磨粗物質後得到呈暗棕色固體狀之2-(3-胺甲醯基-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**316e**) (0.31 g，84%產率)；MS (ES+): 313.3 (M+1)。

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

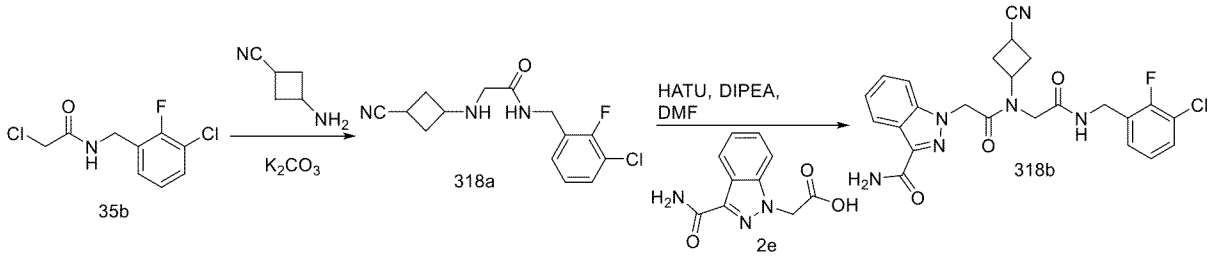


製備1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**317a**)

【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**)

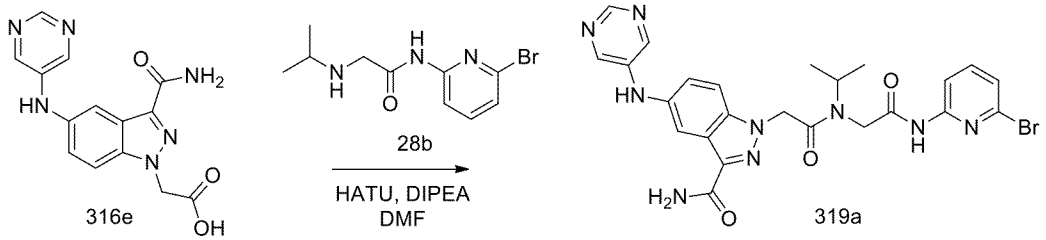
【0811】2-氯-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**35b**) (410 mg，1.74 mmol)與3-胺基環丁烷甲腈(250 mg，2.61 mmol)根據流程35之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到呈黃色蠟狀之N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-((3-氰基環丁基)胺基)乙醯胺(**318a**) (0.514 g，100%產率)；MS (ES+): 296.3 (M+1); MS (ES-): 294.3 (M-1)。

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

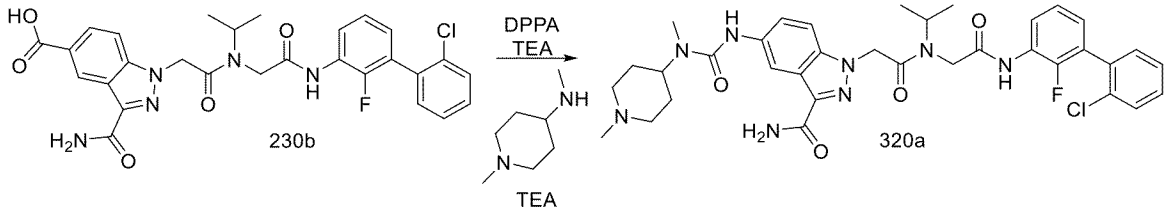


製備1-(2-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(異丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**319a**)

【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)。

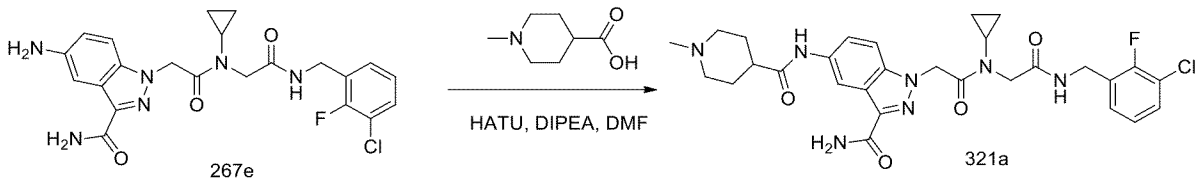
流程320



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

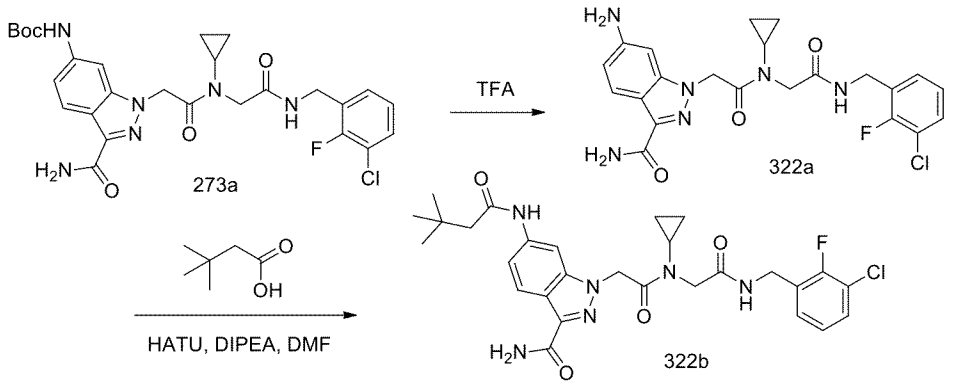


267e　　321a

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**)

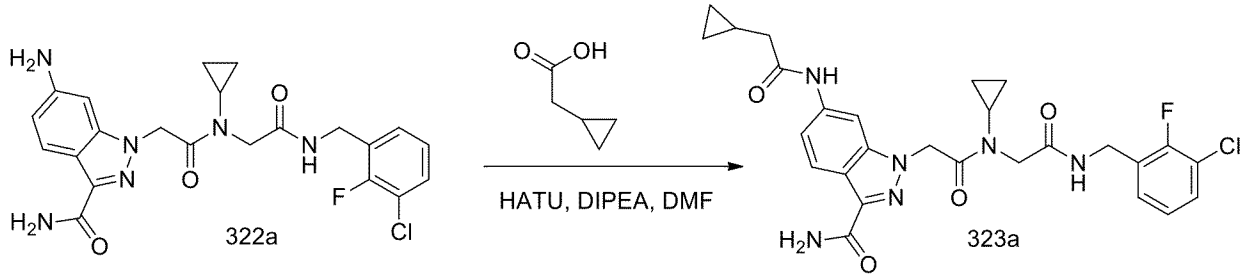
【0816】(3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-6-基)胺基甲酸第三丁酯(**273a**) (15 mg，0.026 mmol)與2,2,2-三氟乙酸(0.121 mL，1.57 mmol)根據流程2之步驟2中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用含己烷/10%甲醇之乙酸乙酯(1:0至0:1)洗提]純化後得到呈淺粉色固體狀之6-胺基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**322a**) (8 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

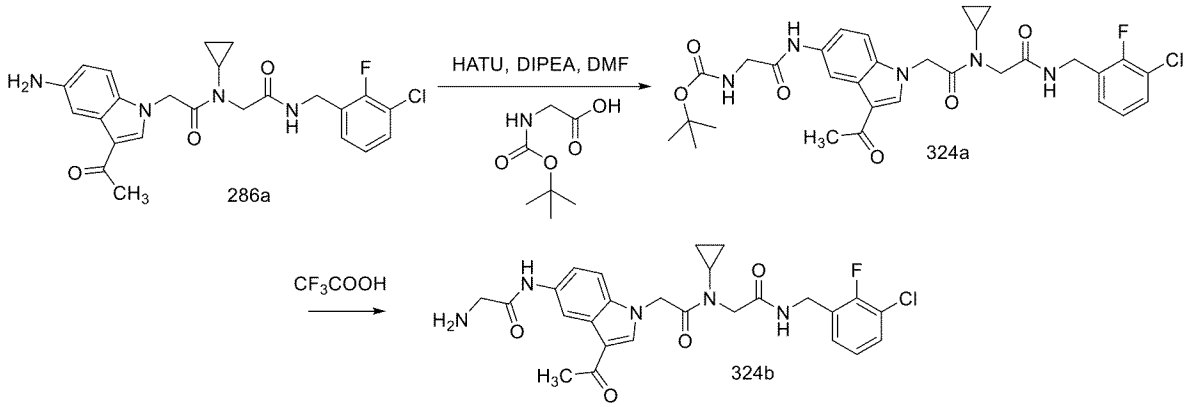


製備1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-(2-環丙基乙醯胺基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**323a**)

【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-

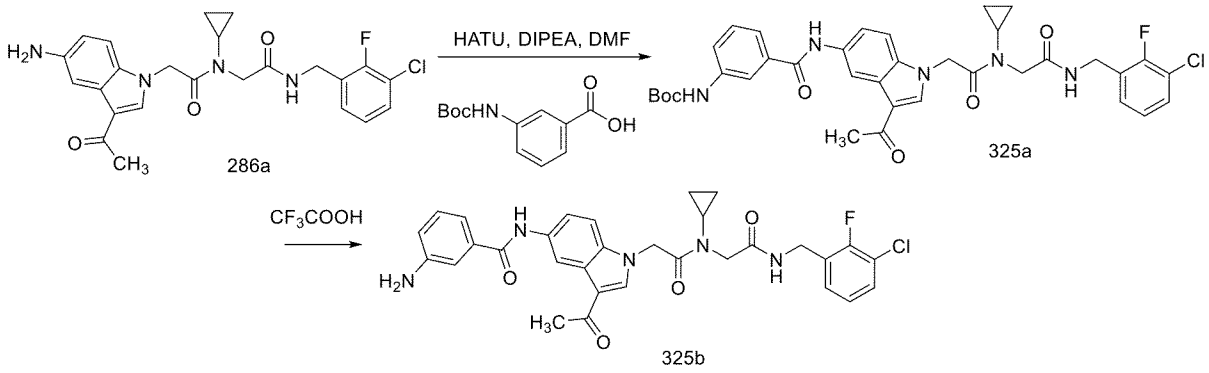
(第三丁氧基羰基胺基)乙酸(30.7 mg，0.172 mmol)根據流程2之步驟3中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用含己烷/10%甲醇之乙酸乙酯(1:0至0:1)洗提]純化後得到呈淺棕色固體狀之(2-((3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(**324a**) (63 mg，87%產率)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.50 - 8.34 (m, 2H), 8.25 (s, 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**)

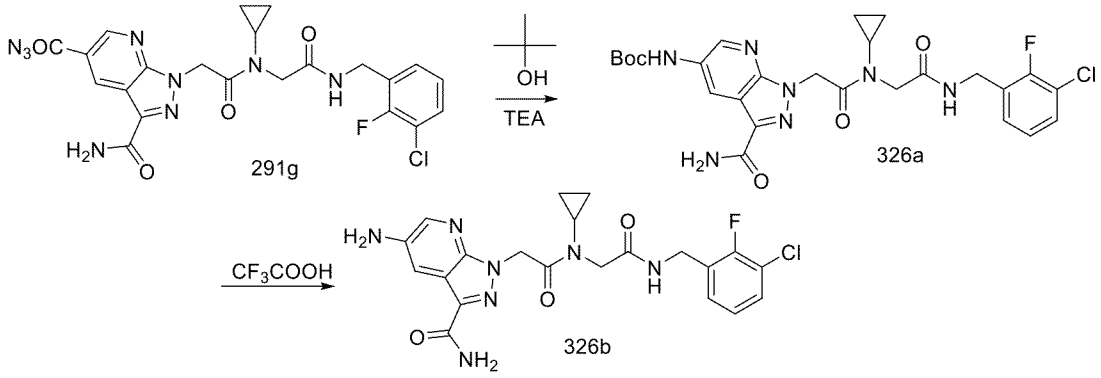
【0821】2-(3-乙醯基-5-胺基-1H-吲哚-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**286a**) (54 mg，0.12 mmol)與3-(第三丁氧基羰基胺基)苯甲酸(40.8 mg，0.172 mmol)根據流程2之步驟3中所報導之程式反應，在處理後得到(3-((3-乙醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲哚-5-基)胺甲醯基)苯基)胺基甲酸第三丁酯(**325a**)，其按原樣用於下一步驟。MS (ES+): 690.6 (M+1); 712. 5 (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-吲哚-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-吲哚-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-吲哚-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**)

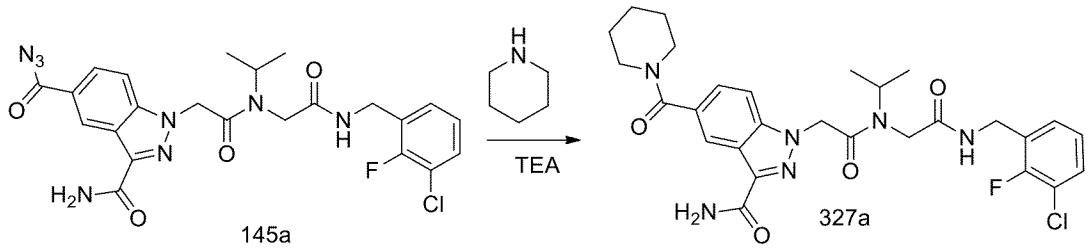
【0823】根據流程129之步驟4中所報導之程式自3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羰基疊氮化物(**291g**) (0.183 mmol)及2-甲基丙-2-醇(0.105 mL，1.1 mmol)使用TEA (0.051 mL，0.37 mmol)作為鹼製備化合物**326a**，在處理及藉由管柱層析[矽膠，用含DCM之甲醇(1:0至19:1)洗提]純化後得到呈白色固體狀之(3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-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)。

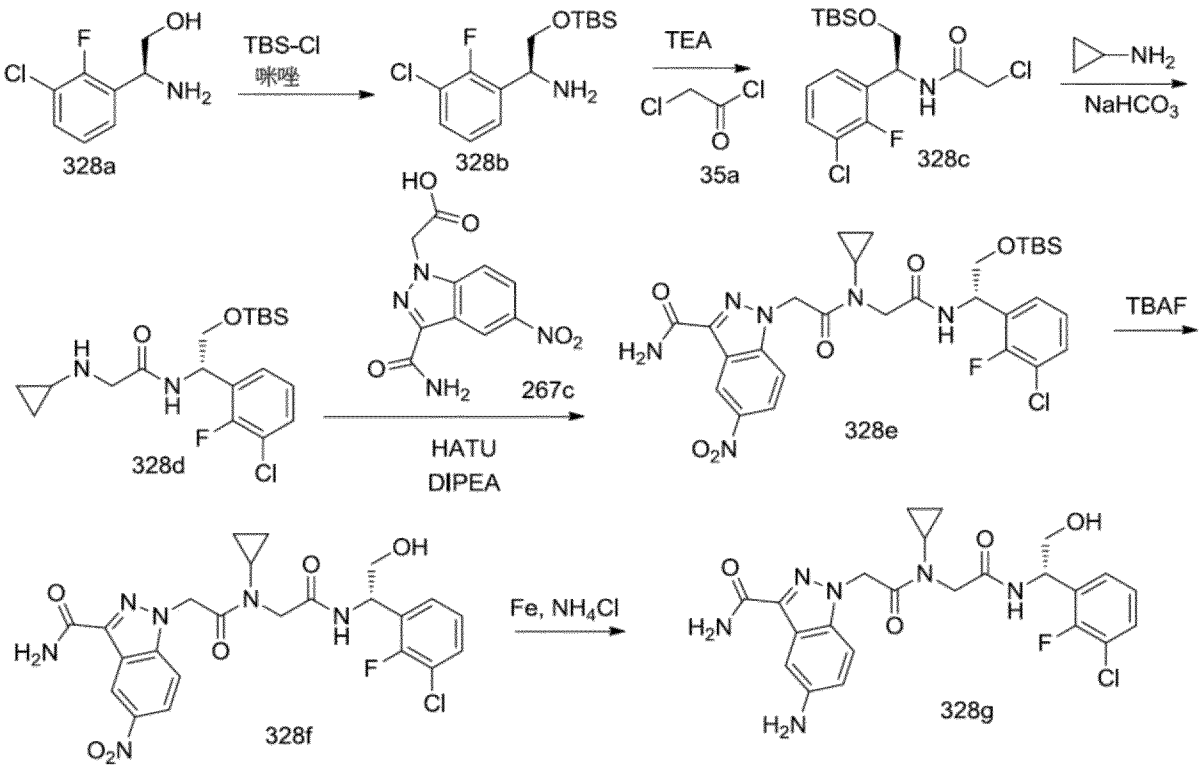
流程327



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

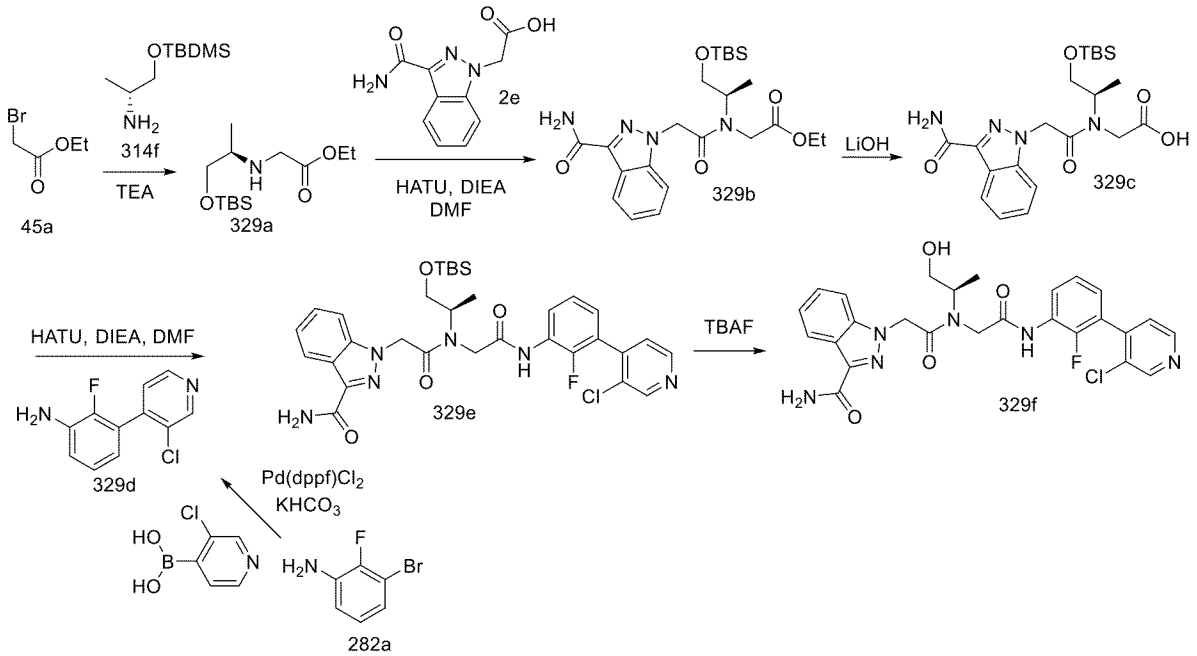
苯基)-10-環丙基-2,2,3,3-四甲基-8,11-二側氧基-4-氧雜-7,10-二氮雜-3-矽雜十二烷-12-基)-5-硝基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**328e**) (0.21 g，0.324 mmol)及TBAF (0.127 g，0.487 mmol)製備化合物**328f**。此在處理及藉由急驟層析[矽膠4 g，含DMA80之DCM 0至20%作為洗提劑]純化後得到呈白色固體狀之(S)-1-(2-((2-((1-(3-氯-2-氟苯基)-2-羥乙基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-硝基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**328f**) (0.15 g，87%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)；^1H 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**)

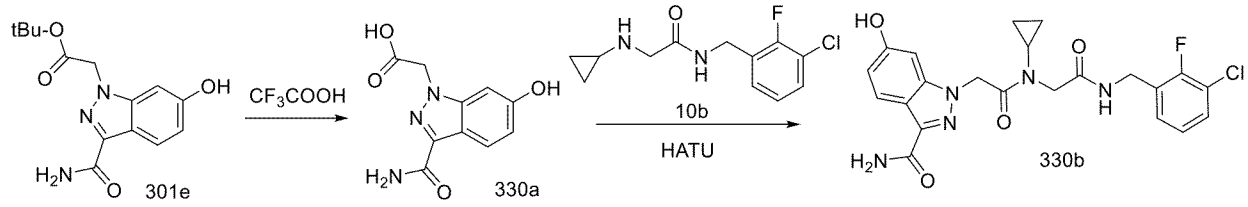
【0836】(R)-2-(N-(1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)-2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙醯胺基)乙酸(**329c**) (0.13 g，0.29 mmol)與3-(3-氯吡啶-4-基)-2-氟苯胺(**329d**) (0.065 g，0.29 mmol) (**45e**) (54 mg，

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**)

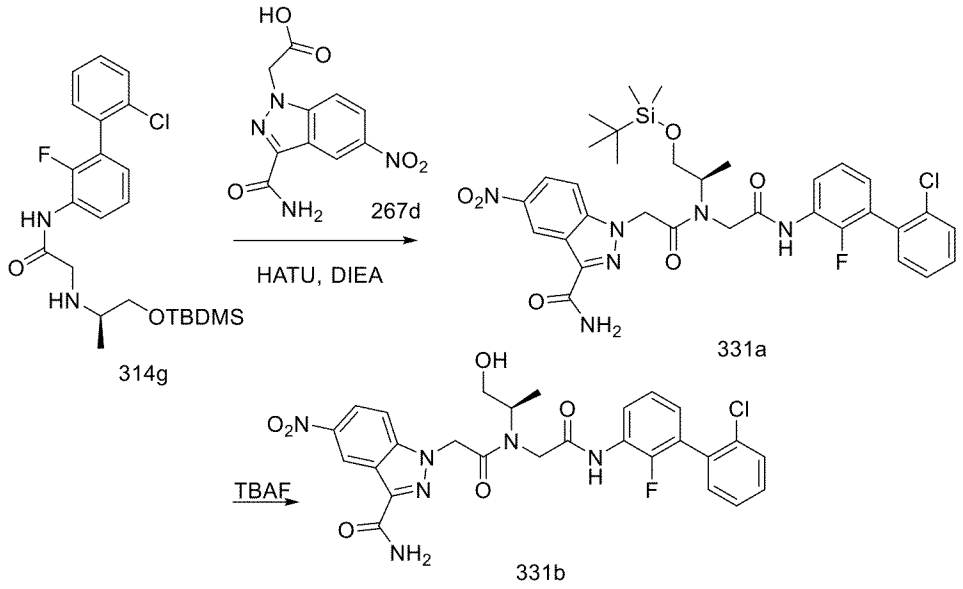
【0838】2-(3-胺甲醯基-6-羥基-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**301e**) (50 mg，0.172 mmol，粗物質)與2,2,2-三氟乙酸(0.2 mL，2.57 mmol)根據流程2之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到2-(3-胺甲醯基-6-羥基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**330a**)，其按原樣用於下一步驟。

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**)

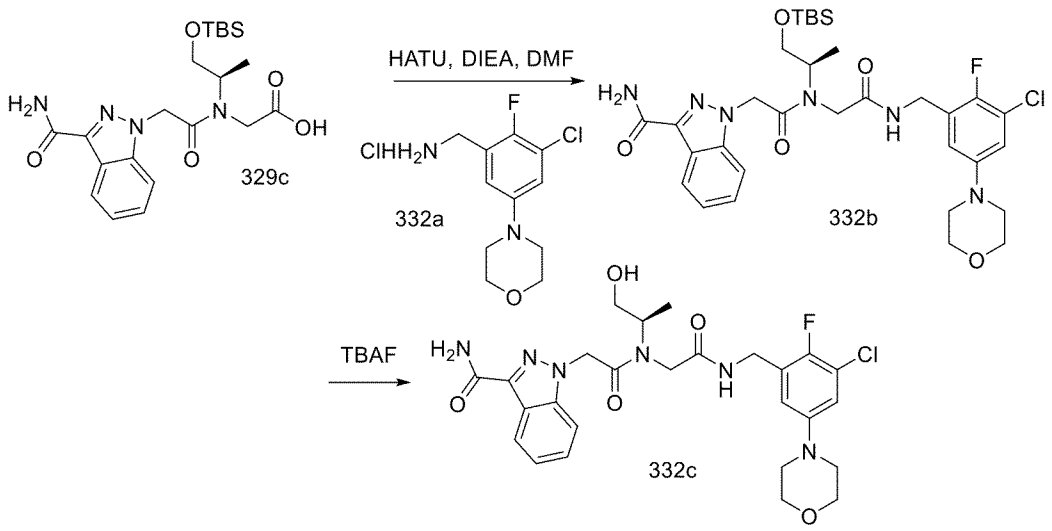
步驟1：製備(R)-1-(2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)(2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-硝基-1H-吲唑-3-甲醯胺(**331a**)

【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**)

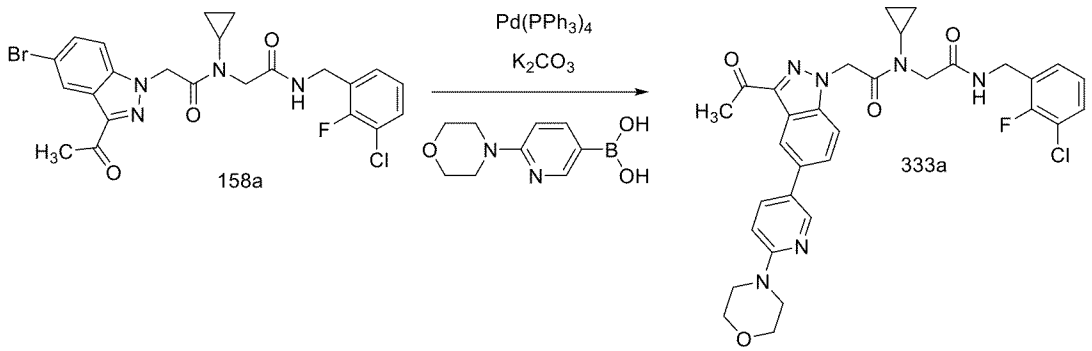
步驟1：製備(R)-1-(2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)(2-((3-氯-2-氟-5-嗎啉基苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**332b**)

【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

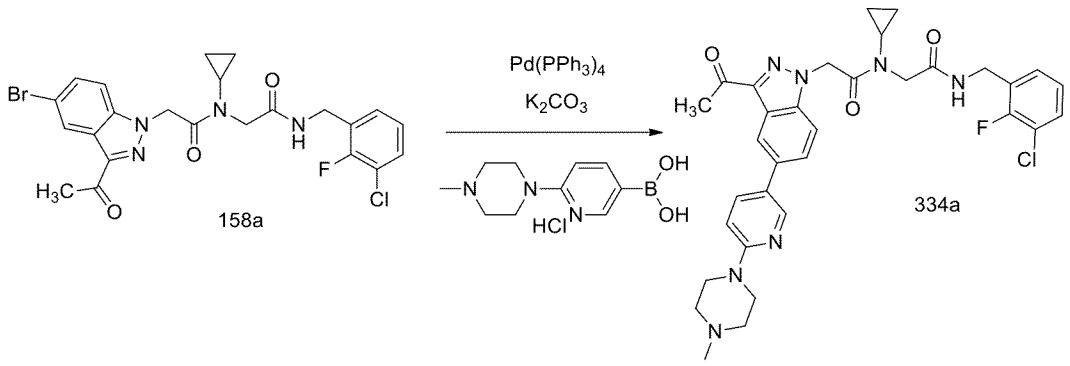


製備2-(3-乙醯基-5-(6-嗎啉基吡啶-3-基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**333a**)

【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

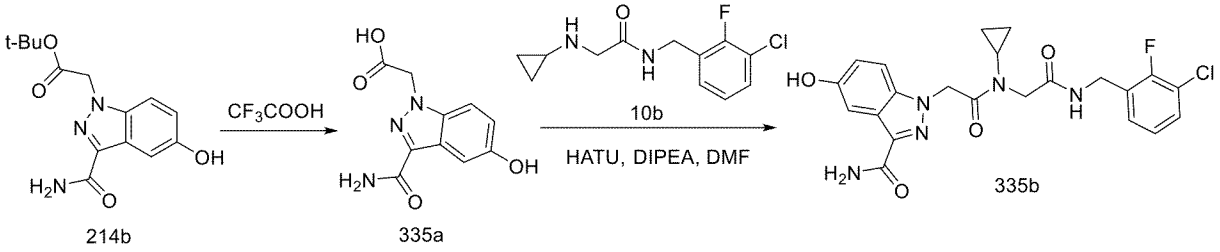


製備2-(3-乙醯基-5-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-N-環丙基乙醯胺(**334a**)

【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**)

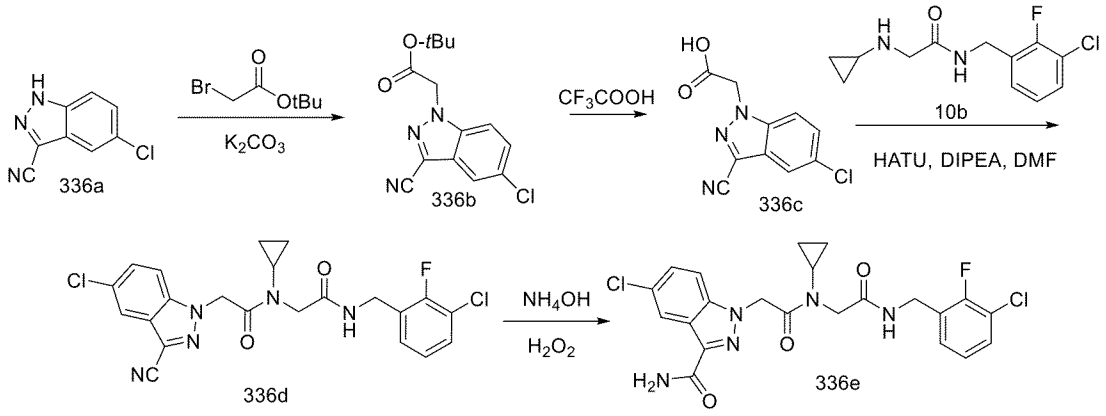
【0846】2-(3-胺甲醯基-5-羥基-1H-吲唑-1-基)乙酸第三丁酯(**214b**) (260 mg，0.89 mmol)與2,2,2-三氟乙酸(1.03 mL，13.39 mmol)根據流程2之步驟2中所報導之程式反應，在處理後得到2-(3-胺甲醯基-5-羥基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**335a**)，其按原樣用於下一步驟。

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。

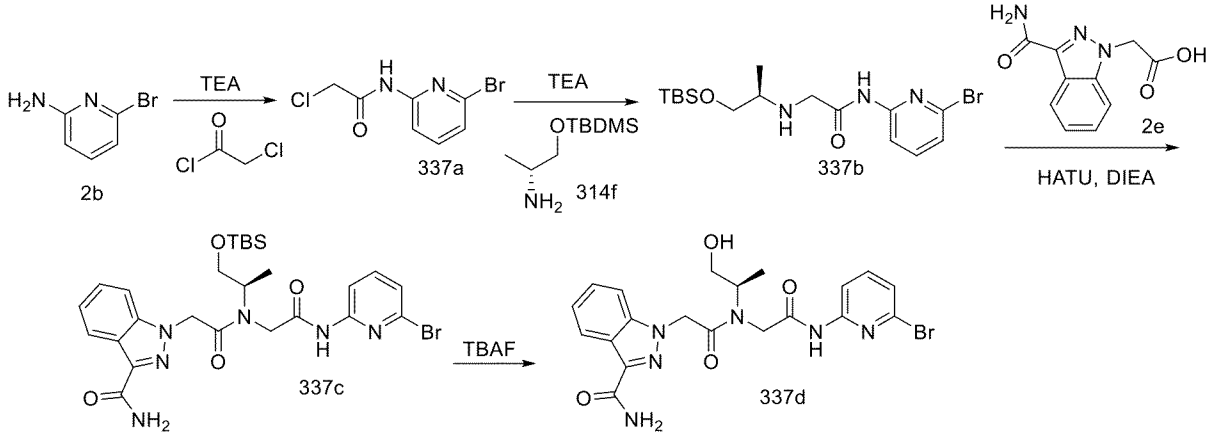
步驟3：製備N-(2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)-2-(5-氯-3-氰基-1H-吲唑-1-基)-N-環丙基乙醯胺(**336d**)

【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)。

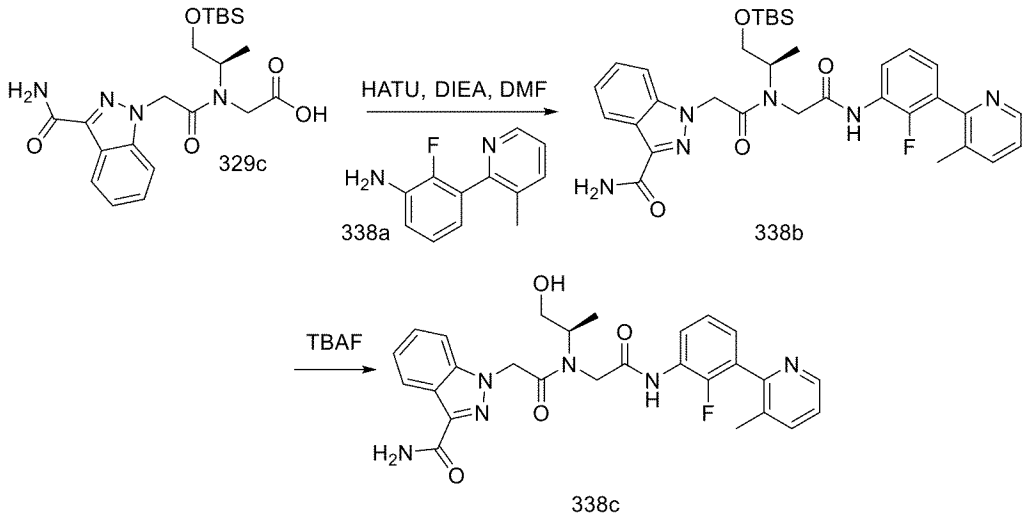
步驟3：製備(R)-1-(2-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**337c**)

【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**)

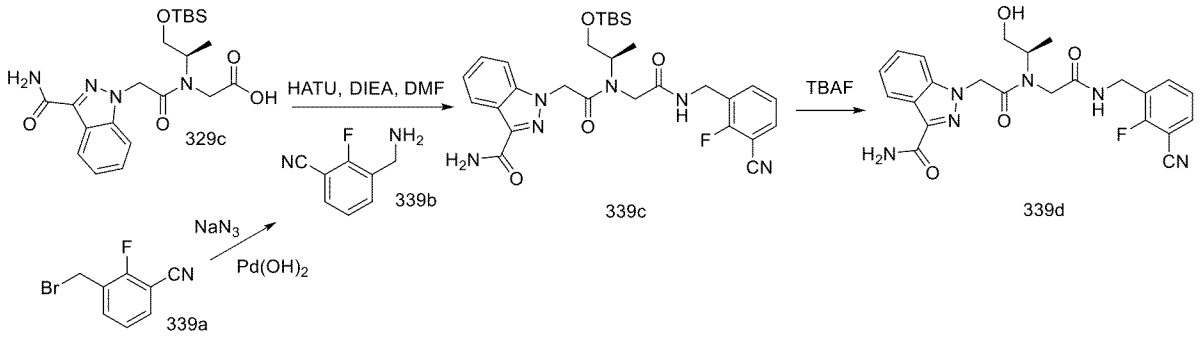
【0856】(R)-2-(N-(1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)-2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙醯胺基)乙酸(**329c**) (0.1 g，0.22 mmol)與2-氟-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯胺(**338a**) (0.045 g，0.22 mmol；根據Altmann, Eva等人在PCT國際申請案2012093101 (2012年7月12日)中所報導之程式製備)根據流程2之步驟3中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠12 g，用含DMA80之DCM 0至20%作為洗提劑洗提]純化後得到呈無色泡沫狀之(R)-1-(2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)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**)

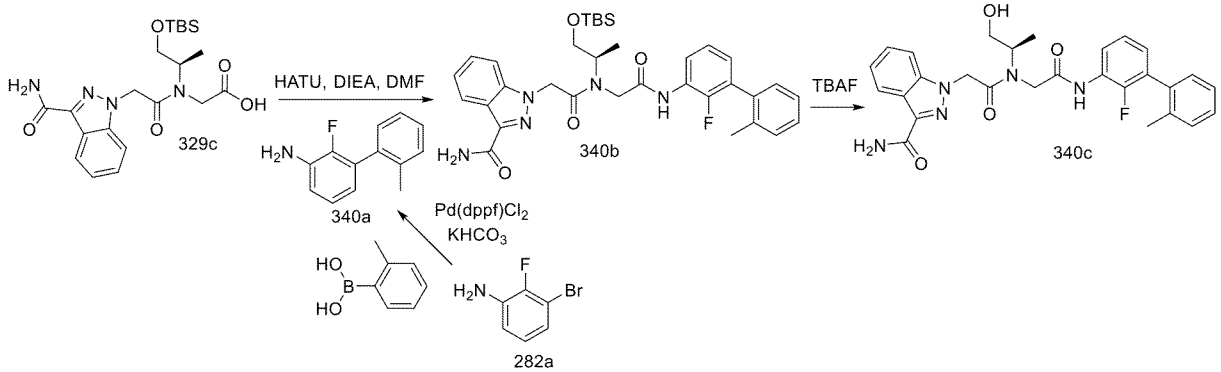
【0859】(R)-2-(N-(1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)-2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙醯胺基)乙酸(**329c**) (0.12 g，0.268 mmol)與3-(胺基甲基)-2-氟苯甲腈(**339b**) (0.060 g，0.401 mmol)根據流程2之步驟3中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠4 g，用含EtOAc之DCM 0至100%作為洗提劑洗提]純化後得到呈無色泡沫狀之(R)-1-(2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)(2-((3-氰基-2-氟苯甲基)胺

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)。

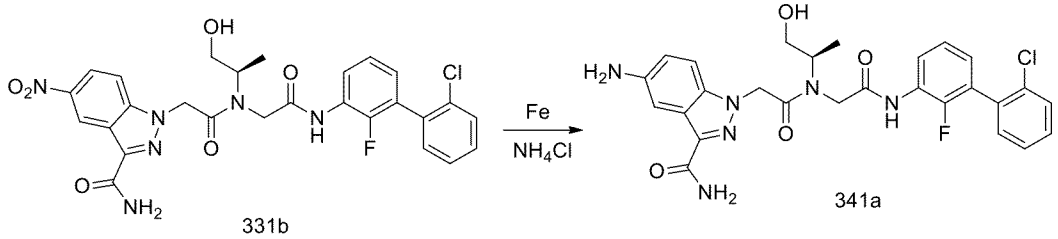
步驟2：製備(R)-1-(2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)(2-((2-氟-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**340b**)

【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

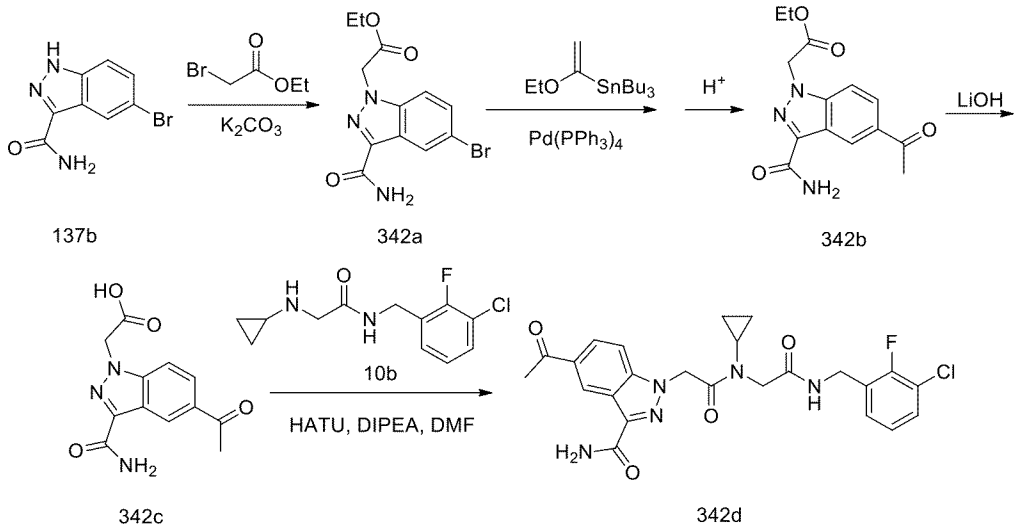


製備(R)-5-胺基-1-(2-((2-((2'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**341a**)

【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**)

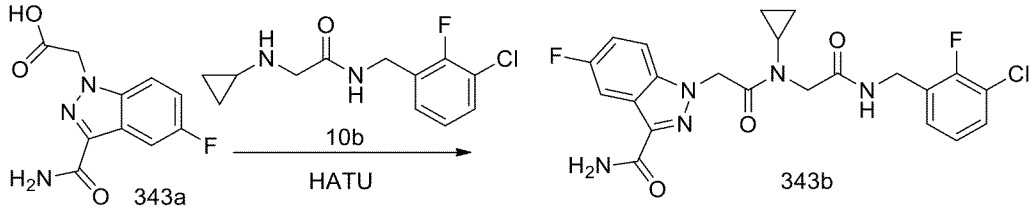
【0867】2-(5-乙醯基-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**342b**) (54 mg，0.187 mmol)與水合氫氧化鋰(47.0 mg，1.120 mmol)根據流程129之步驟2中所報導之程式反應，在處理及純化後得到呈白色固體狀之2-(5-乙醯基-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**342c**) (25 mg，51%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.40 (s, 1H), 8.88 - 8.78 (m, 1H), 8.03 (dd, J = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, 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

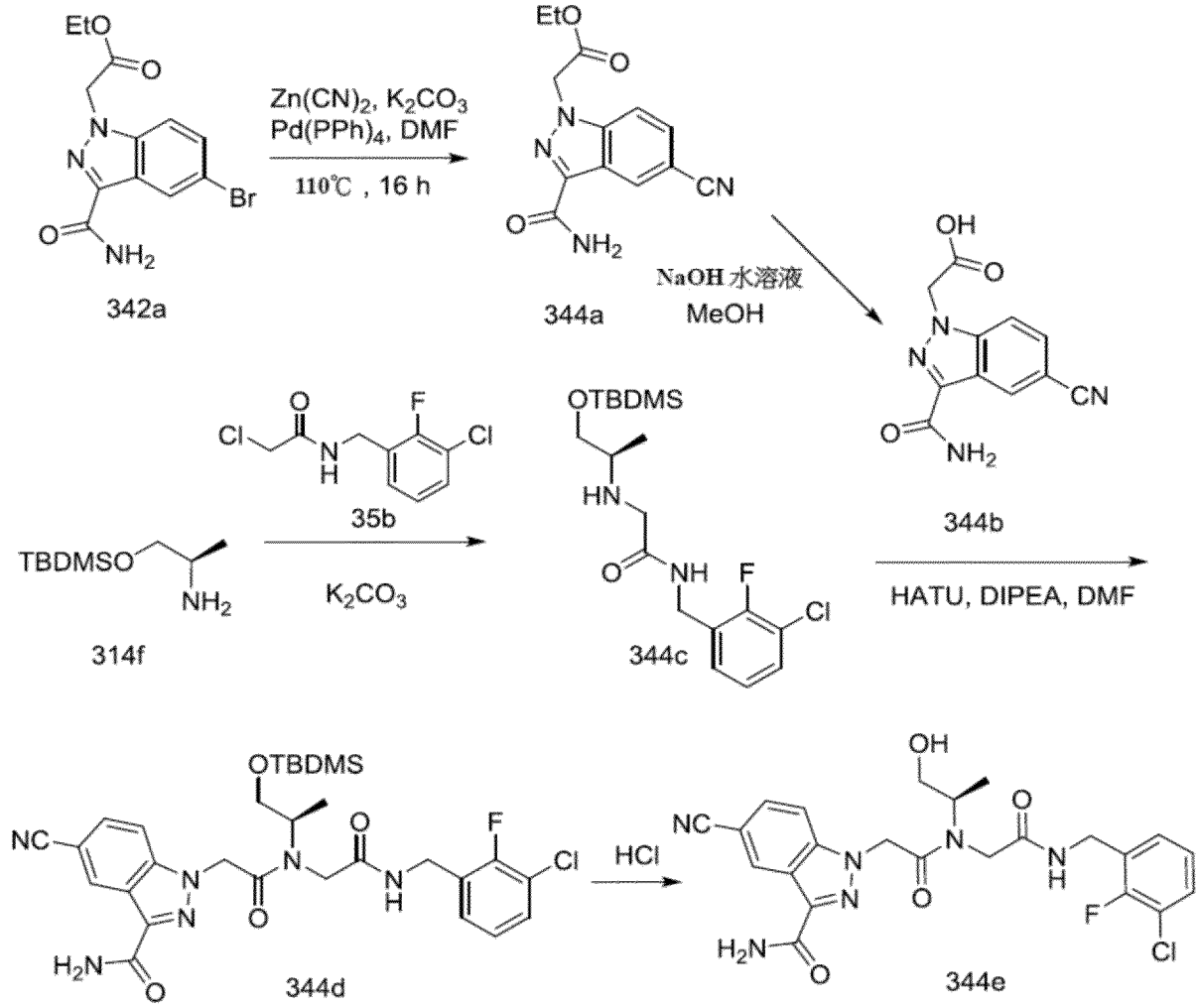


製備1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)-胺基)-2-側氧基乙基)-5-氟-1H-吲唑-3-甲醯胺(**343b**)

【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**)

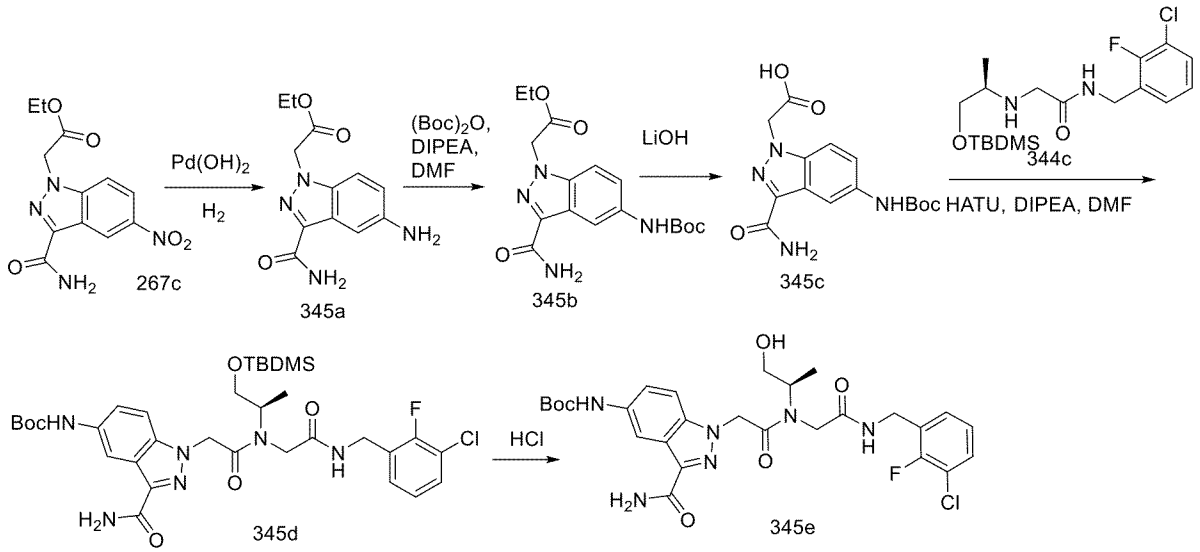
【0873】根據流程2之步驟3中所報導之程式自(R)-2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)胺基)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**344c**) (382 mg，0.98 mmol)藉由與2-(3-胺甲醯基-5-氰基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**344b**) (200 mg，0.82 mmol)反應製備化合物**344d**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用含甲醇之乙酸乙酯0-10%洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之(R)-1-(2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-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**)

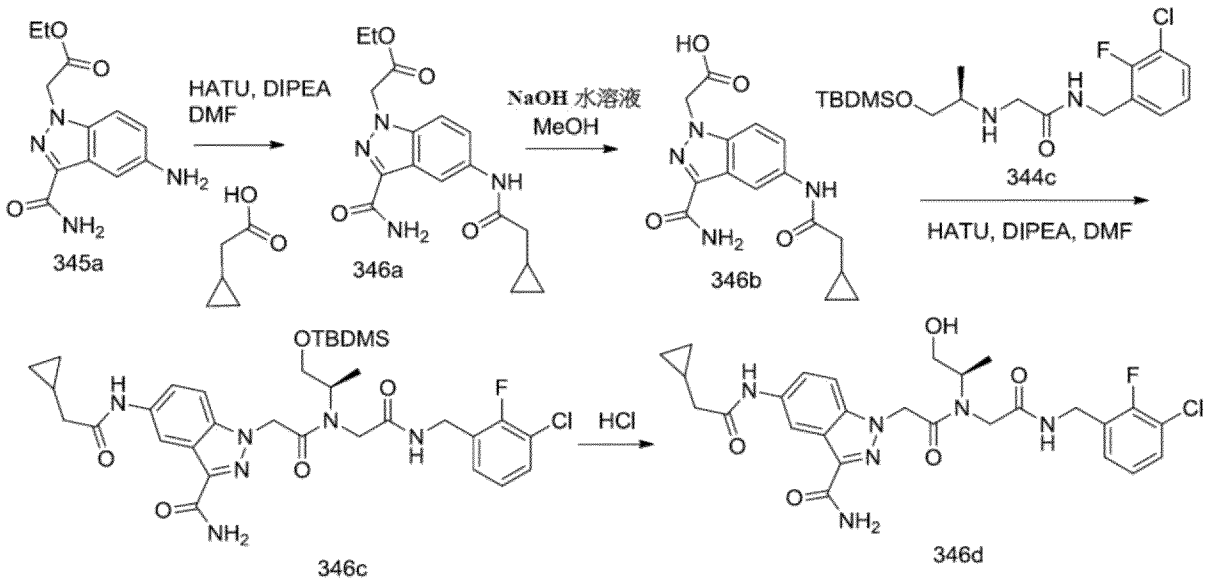
【0878】根據流程2之步驟3中所報導之程式自(R)-2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)胺基)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**344c**) (174 mg，0.45 mmol)藉由與2-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**345c**) (150 mg，0.45 mmol)反應製備化合物**345d**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用含乙酸乙酯之正己烷(0-90%)洗提]純化後得到呈白色固體狀之(R)-(1-(2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)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**)

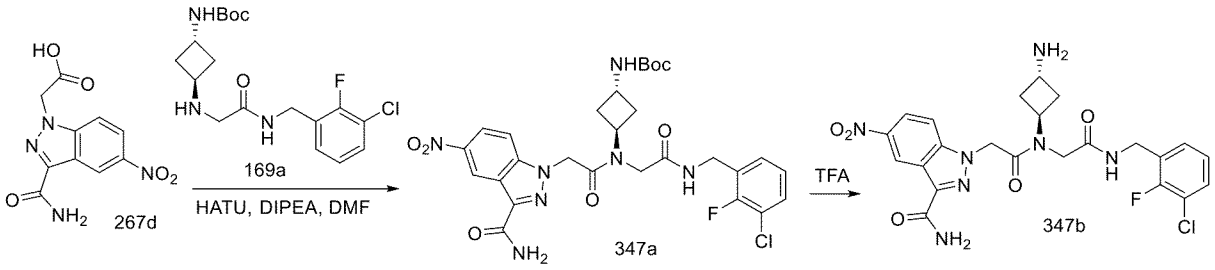
【0882】根據流程2之步驟3中所報導之程式自(R)-2-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)胺基)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)乙醯胺(**344c**) (122 mg，0.314 mmol)藉由與2-(3-胺甲醯基-5-(2-環丙基乙醯胺基)-1H-吲唑-1-基)乙酸(**346b**) (100 mg，0.32 mmol)反應製備化合物**346c**。此在

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**)

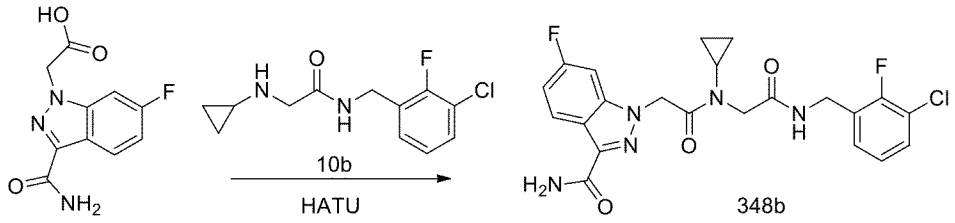
【0884】((反)-3-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**169a**) (570 mg，1.48 mmol)與2-(3-胺甲醯基-5-硝基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**267d**) (300 mg，1.14 mmol)根據流程2之步驟3中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(12 g)，用含EtOAc之DCM 0至100%作為洗提劑洗提]純化後得到呈白色粉末狀之((反)-3-(2-(3-胺甲醯基-5-硝基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)乙醯胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**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

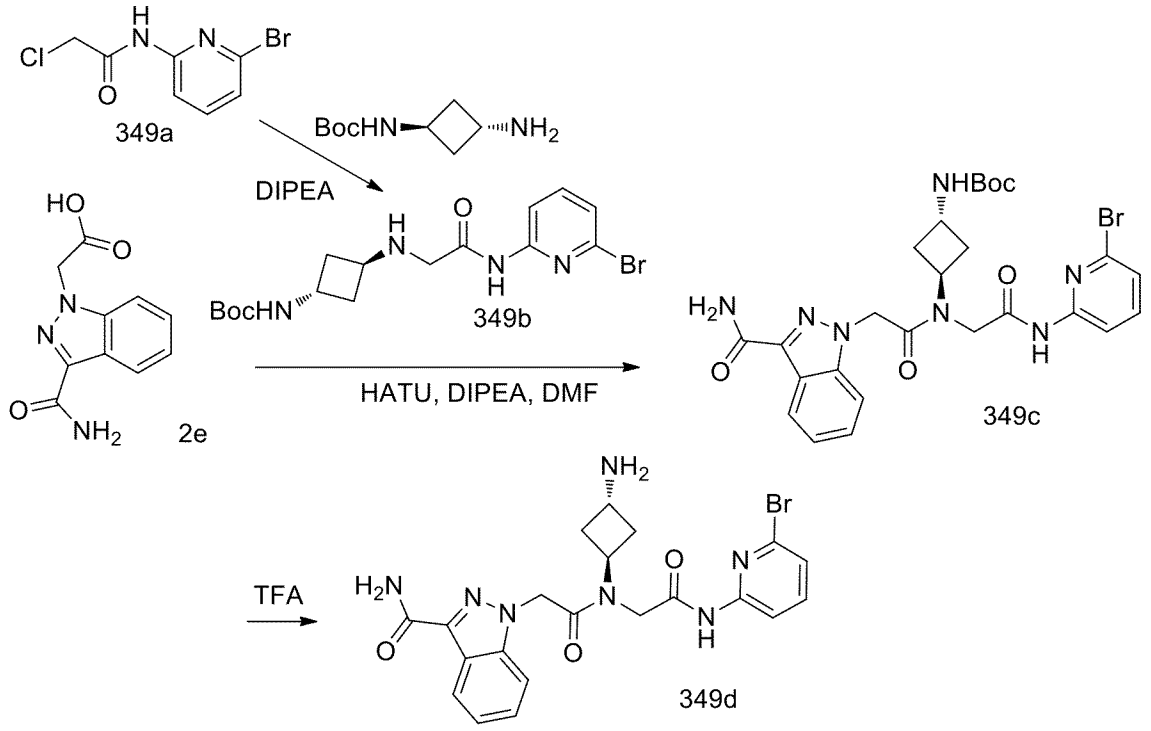


製備1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)-胺基)-2-側氧基乙基)-6-氟-1H-吲唑-3-甲醯胺(**348b**)

【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**)

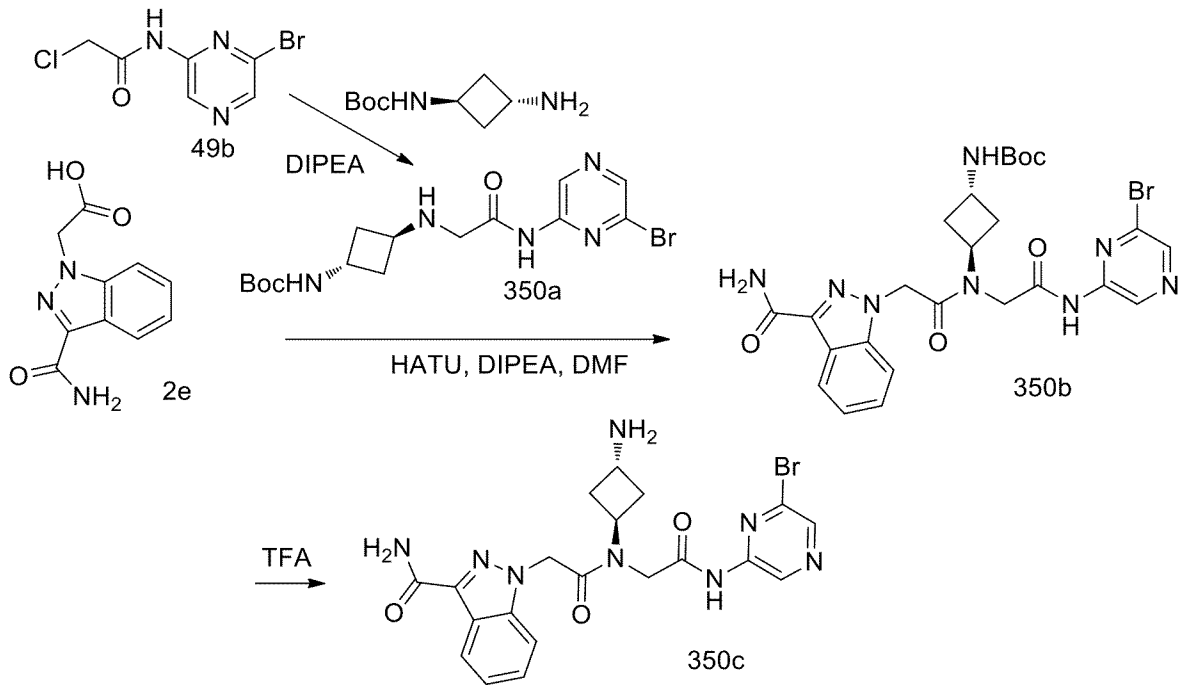
【0888】((反)-3-((2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(349b) (100 mg，0.25 mmol)與2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**2e**) (66 mg，0.30 mmol)根據流程2之步驟3中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠(4 g)，用含EtOAc之DCM 0至100%作為洗提劑洗提]純化後得到呈白色粉末狀之((反)-3-(N-(2-((6-溴吡啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙醯胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**349c**) (0.12 g，80%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)。

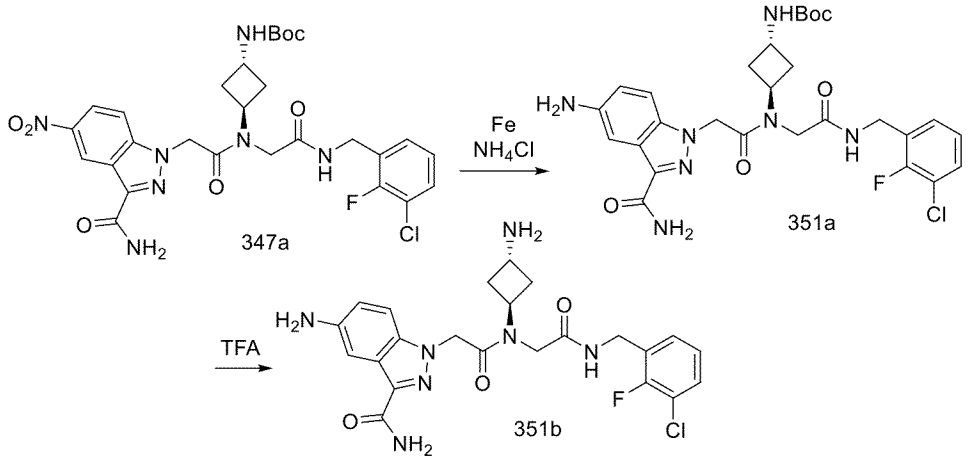
步驟2：製備((反)-3-(N-(2-((6-溴吡嗪-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙醯胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**350b**)

【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**)

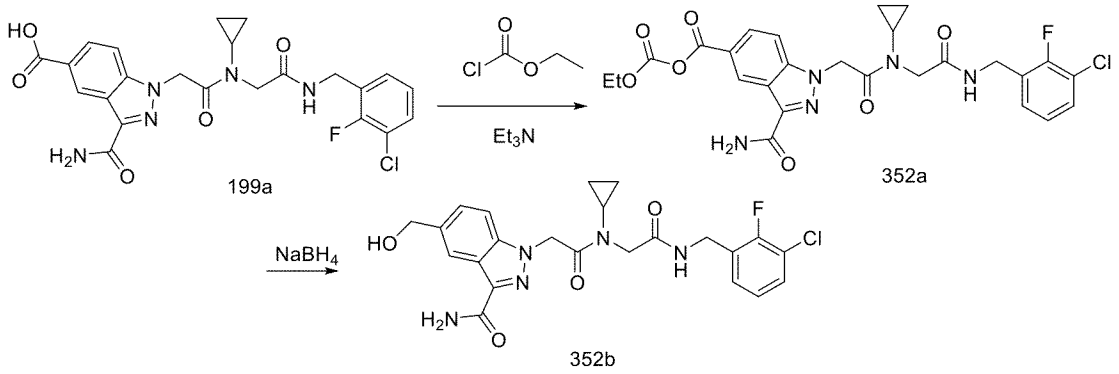
【0893】根據流程328之步驟6中所報導之程式自((反)-3-(2-(3-胺甲醯基-5-硝基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)乙醯胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**347a**) (0.4 g，0.63 mmol)製備化合物**351a**。此在處理及藉由急驟層析[矽膠12 g，含DMA80之DCM 0至30%作為洗提劑]純化後得到呈灰白色固體狀之((反)-3-(2-(5-胺基-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)乙醯胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(**351a**) (0.25 g，66%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，

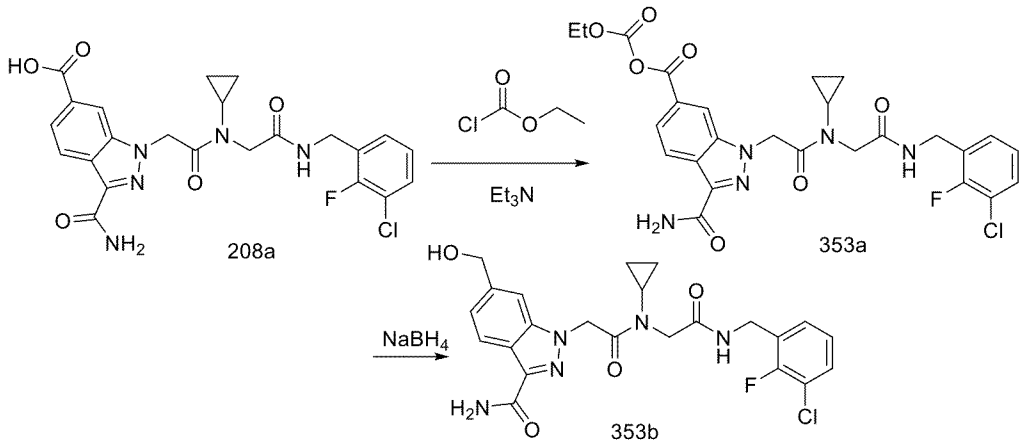
0.598 mmol)，繼而添加氯甲酸乙酯(0.029 mL，0.299 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物且用二氯甲烷(100 mL)稀釋。用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌反應混合物，乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-胺甲醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-甲酸(乙基碳酸)酐(**352a**) (108 mg)，其按原樣用於下一步驟。

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**)

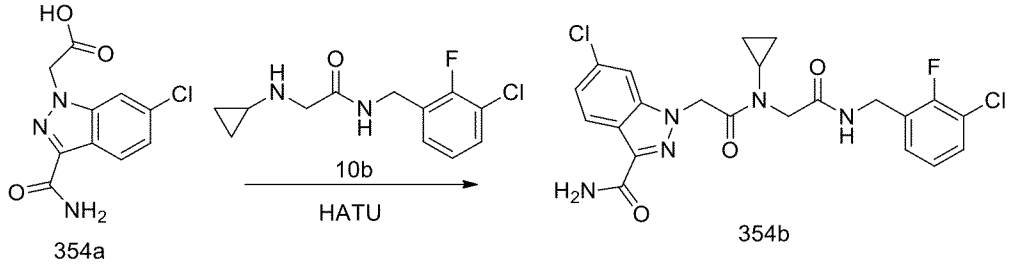
【0897】 3-胺甲醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-6-甲酸(**208a**) (100 mg，0.199 mmol)與氯甲酸乙酯(0.029 mL，0.299 mmol)根據流程352之步驟1中所報導之程式反應，在處理後得到呈白色固體狀之3-胺甲醯基-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-6-甲酸(乙基碳酸)酐(**353a**) (107 mg)，其按原樣用於下一步驟；MS (ES+): 510.4及596.4 (M+Na)。

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

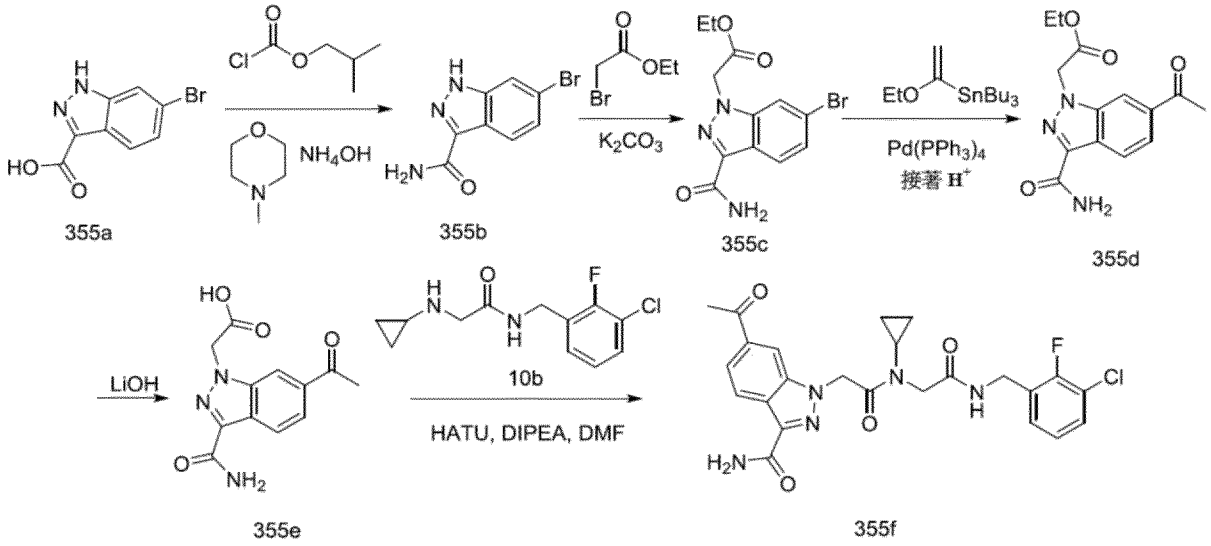


製備6-氯-1-(2-((2-(3-氯-2-氟苯甲基胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)-胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**354b**)

【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**)

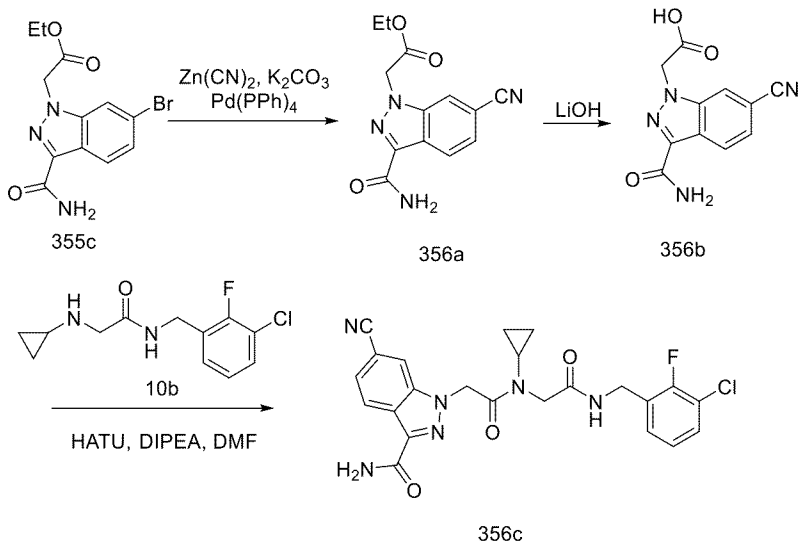
【0903】2-(6-乙醯基-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)乙酸乙酯(**355d**) (109 mg，0.38 mmol)與水合氫氧化鋰(97.0 mg，2.26 mmol)根據流程

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)。

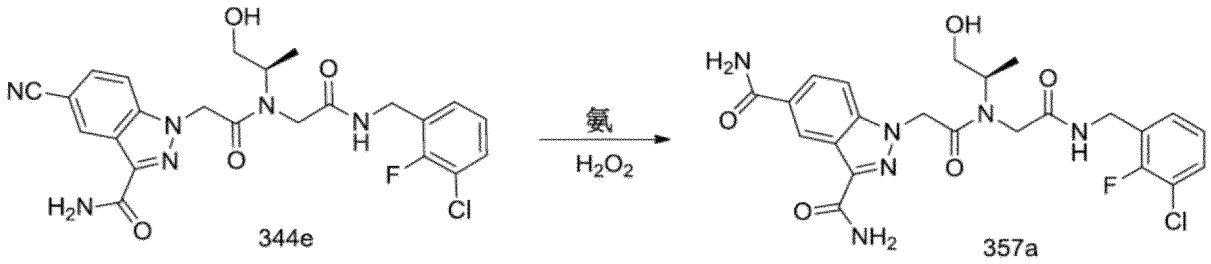
步驟2：製備2-(3-胺甲醯基-6-氰基-1H-吲唑-1-基)乙酸(**356b**)

【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

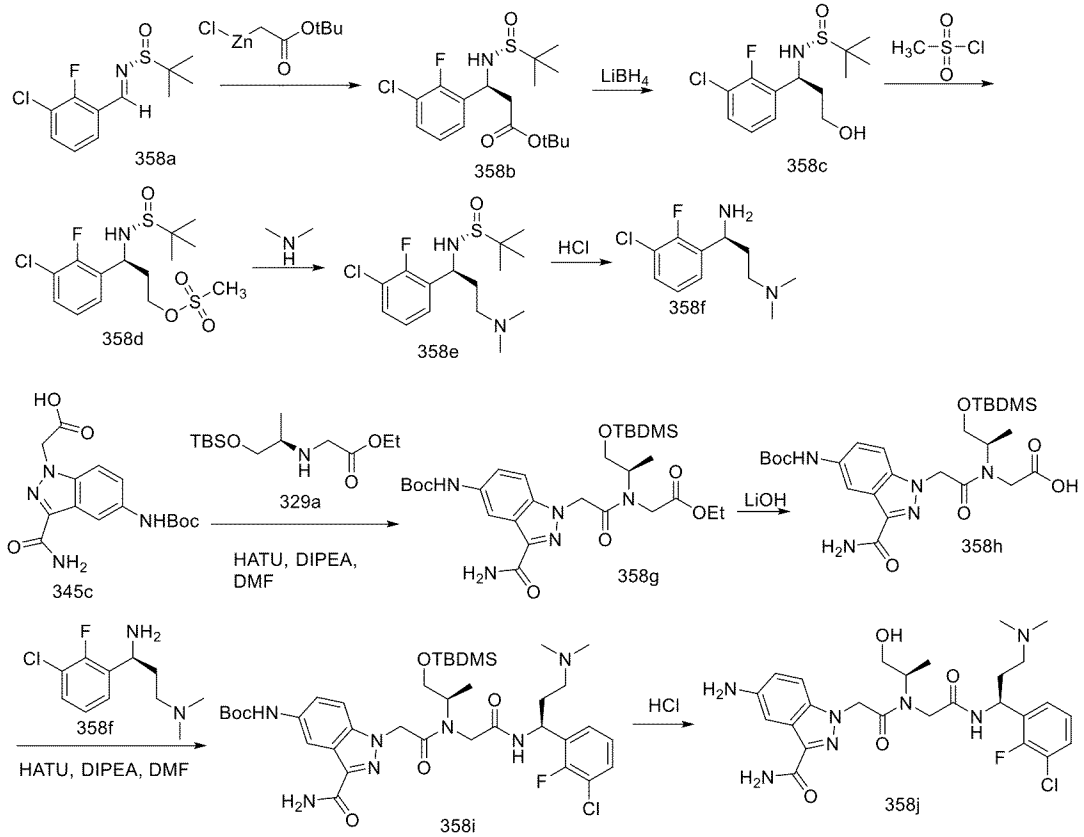


製備(R)-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3,5-二甲醯胺(**357a**)

【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)；^1H 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**)

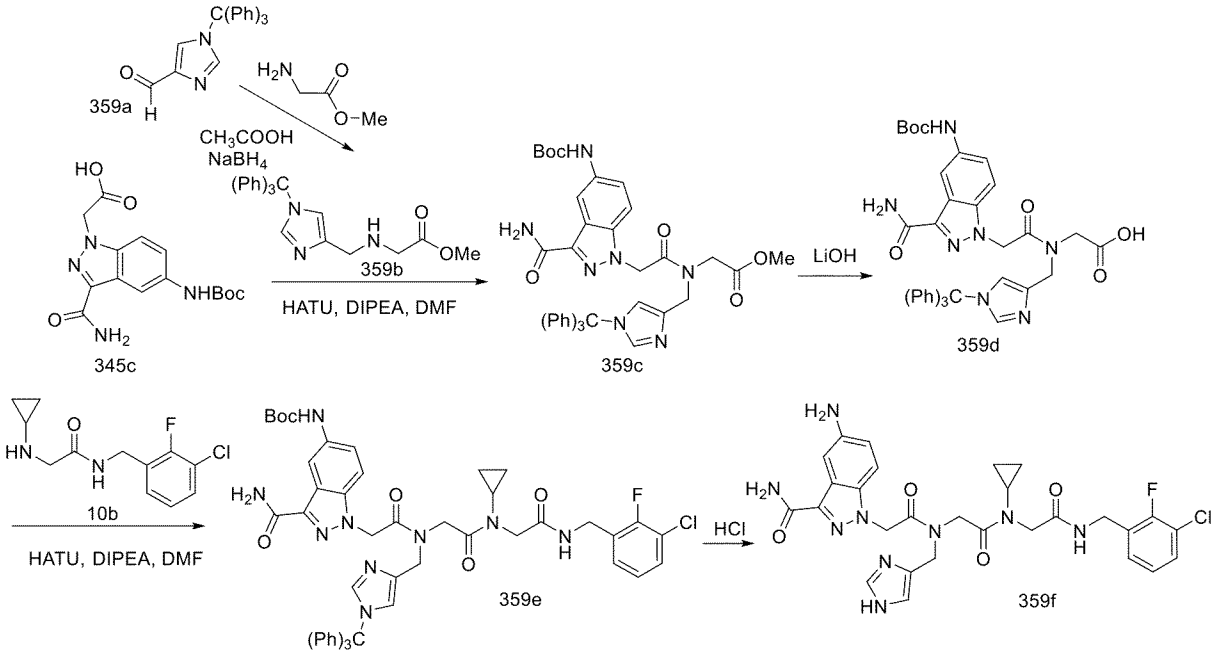
【0916】(S)-2-(2-(5-(第三丁氧基羰基胺基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)乙醯胺基)乙酸(**358h**) (20 mg，0.035 mmol)與(S)-1-(3-氯-2-氟苯基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺(**358f**) (24.56 mg，0.106 mmol)根據流程2之步驟3中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用二氯甲烷/甲醇(1:0至9:1)洗提]純化後得到呈淺黃色膠狀之1-(2-(((S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)(2-((S)-1-(3-氯-2-氟苯基)-3-(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**)

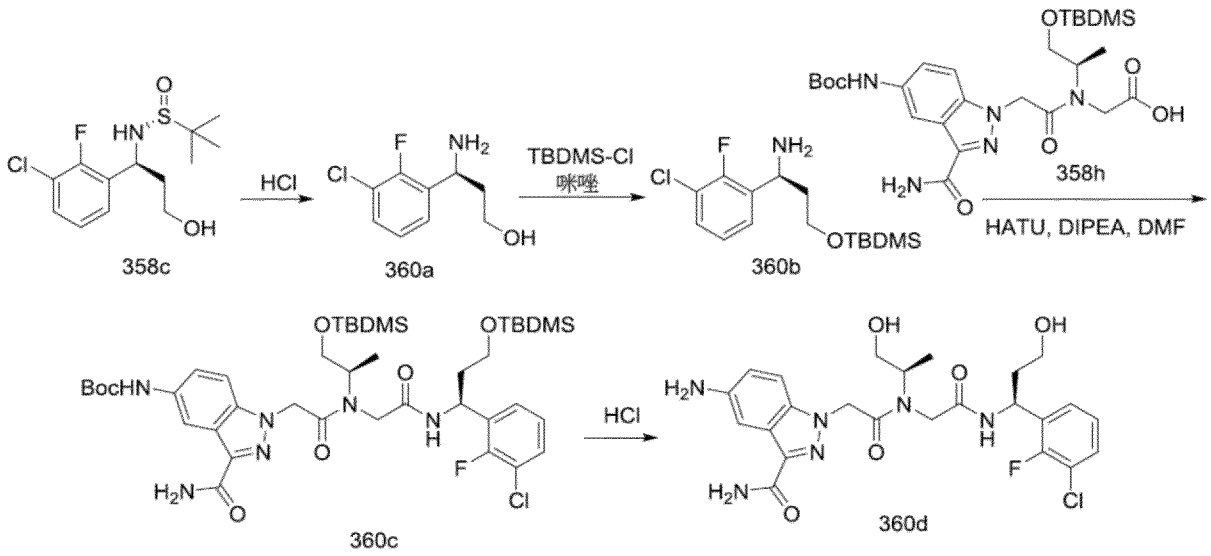
【0921】根據流程2之步驟3中所報導之程式自2-(2-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-((1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)乙醯胺基)乙酸(**359d**) (45 mg，0.063 mmol)藉由與N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(環丙基胺基)乙醯胺(**10b**) (32 mg，0.126 mmol)反應製備化合物**359e**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用二氯甲烷/甲醇(1:0至9:1)洗提]純化後得到(3-胺甲醯基-1-(2-((2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)((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**)

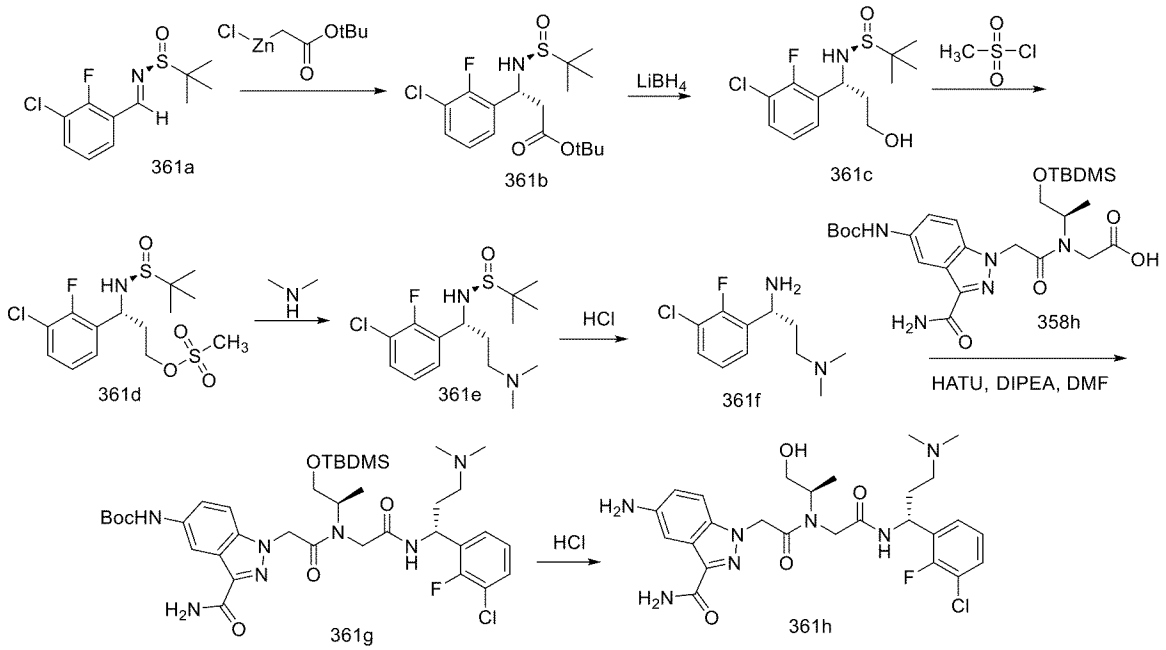
【0925】(S)-2-(2-(5-(第三丁氧基羰基胺基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)乙醯胺基)乙酸(**358h**) (20 mg，0.035 mmol)與(S)-3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-1-(3-氯-2-氟苯基)丙-1-胺(**360b**) (33.8 mg，0.106 mmol)根據流程2之步驟3中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用二氯甲烷/甲醇(1:0至19:1)洗提]純化後得到呈無色膠狀之1-((S)-11-((S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)-7-(3-氯-2-氟苯基)-2,2,3,3-四甲基-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**)

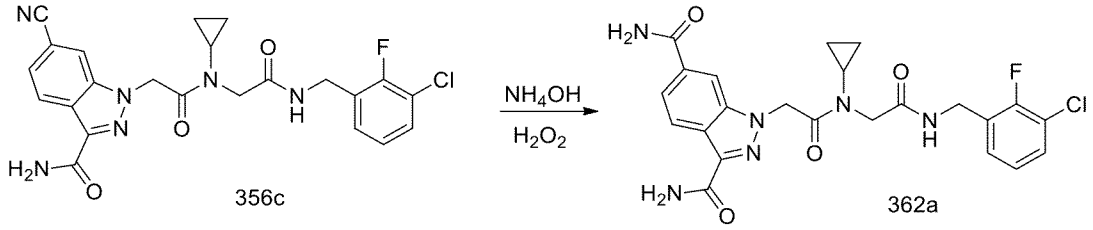
【0932】(R)-2-(2-(5-(第三丁氧基羰基胺基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)乙醯胺基)乙酸(**358h**) (58.4 mg，0.104 mmol)與(R)-1-(3-氯-2-氟苯基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺(**361f**) (71.8 mg，0.311 mmol)根據流程2之步驟3中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用二氯甲烷/甲醇(1:0至9:1)]純化後得到呈白色固體狀之1-(2-(((R)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)(2-((R)-1-(3-氯-2-氟苯基)-3-(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

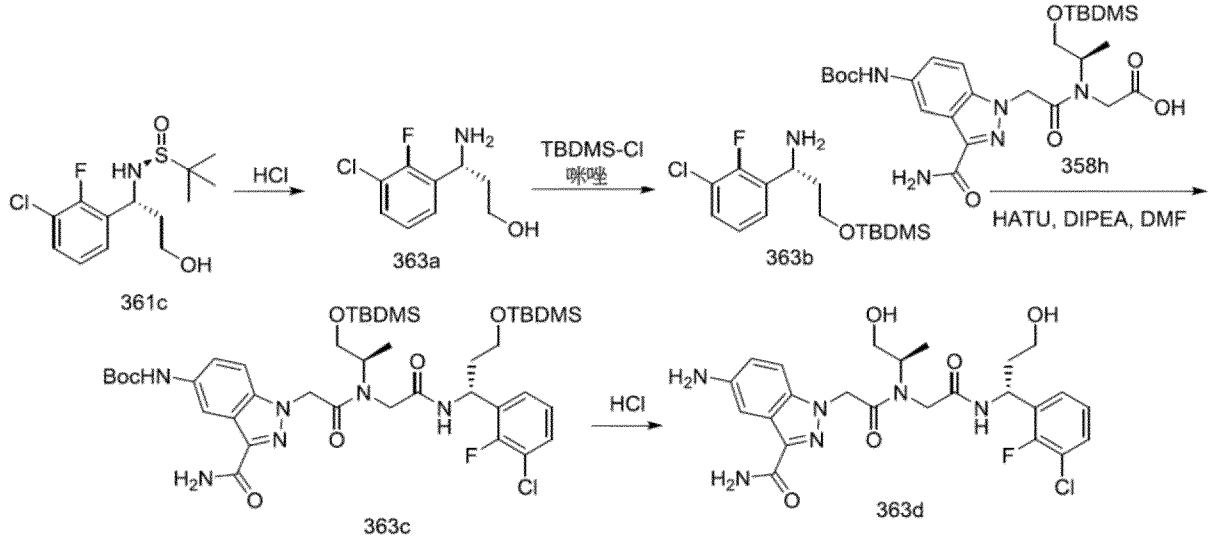


製備1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(環丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3,6-二甲醯胺(**362a**)

【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**)

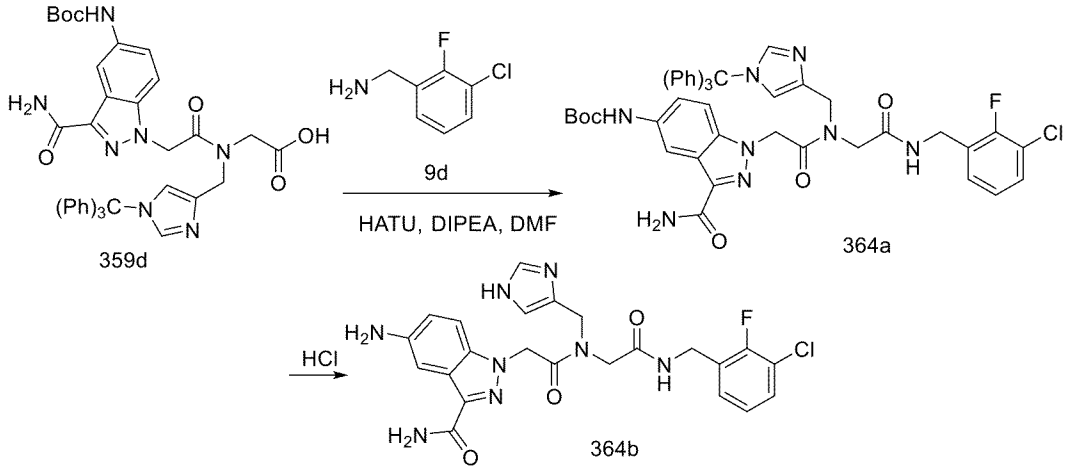
【0937】(R)-2-(2-(5-(第三丁氧基羰基胺基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)乙醯胺基)乙酸(**358h**) (80 mg，0.142 mmol)與(R)-3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-1-(3-氯-2-氟苯基)丙-1-胺(**363b**) (135 mg，0.425 mmol) (粗物質)根據流程360之步驟3中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用二氯甲烷/甲醇(1:0至19:1)洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之1-((R)-11-((R)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)-7-(3-氯-2-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**)

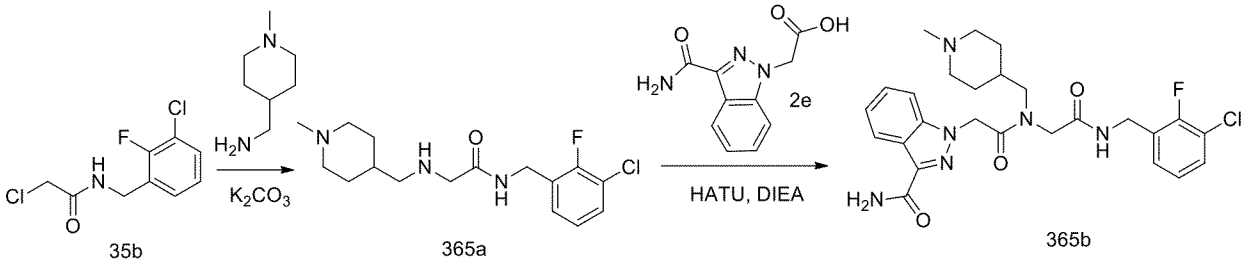
【0939】根據流程2之步驟3中所報導之程式自2-(2-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-((1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)乙醯胺基)乙酸(**359d**) (40 mg，0.056 mmol)藉由與(3-氯-2-氟苯基)甲胺(**9d**) (0.018 mL，0.140 mmol)反應製備化合物**364a**。此在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用二氯甲烷/甲醇(1:0至19:1)洗提]純化後得到呈灰白色固體狀之(3-胺甲醯基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)((1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)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**)

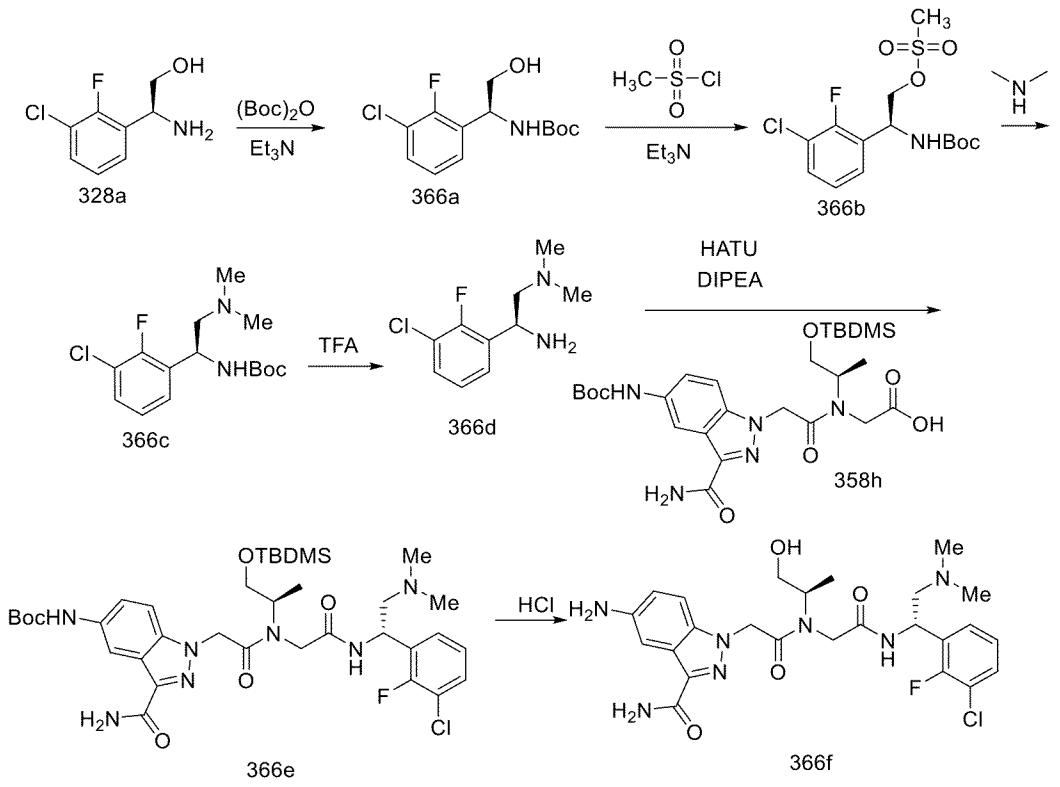
步驟1：製備N-(3-氯-2-氟苯甲基)-2-(((1-甲基哌啶-4-基)甲基)胺基)乙醯胺(**365a**)

【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**)

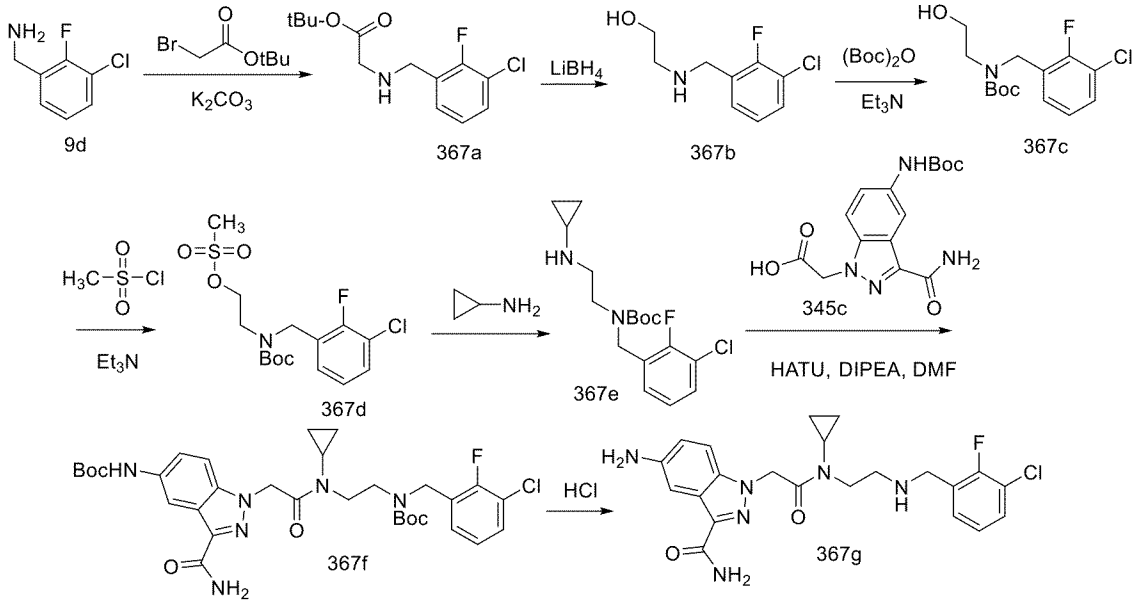
【0947】(R)-2-(2-(5-(第三丁氧基羰基胺基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-(1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)乙醯胺基)乙酸(**358h**) (0.051 g，0.090 mmol)與(S)-1-(3-氯-2-氟苯基)-N2,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺(**366d**) (0.015 g，0.069 mmol)根據流程2之步驟3中所報導之程式反應，在處理及藉由急驟管柱層析[矽膠，用氯仿/CMA80 (1:0至1:1)洗提]純化後得到呈黃色固體狀之1-(2-(((R)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙-2-基)(2-((S)-1-(3-氯-2-氟苯基)-2-(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)。

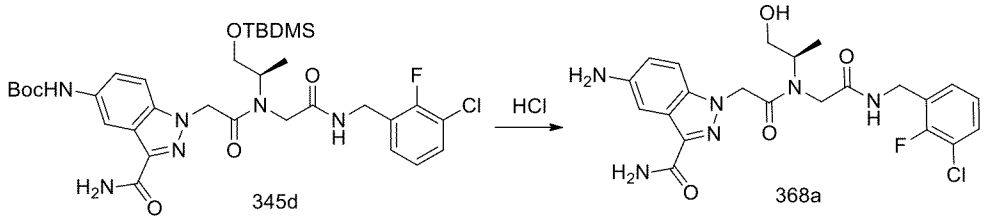
步驟6：製備(2-(2-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)-N-環丙基乙醯胺基)乙基)(3-氯-2-氟苯甲基)胺基甲酸第三丁酯(**367f**)

【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

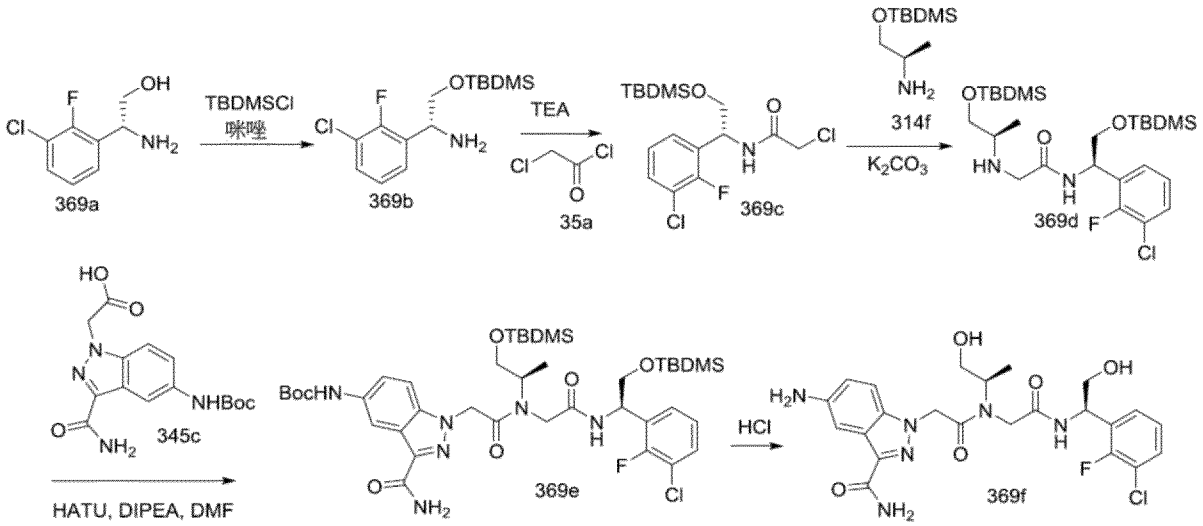


製備(R)-5-胺基-1-(2-((2-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(1-羥基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吲唑-3-甲醯胺(**368a**)

【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水解釋放游離巯基，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	+
13d	+
14d	+
15d	+
16d	++
17a	+++
18d	+

化合物	IC_{50}
19d	+++
20d	+
21d	+
22d	+
23b	+
24b	++
25a	+++
26d	++
27d	++
28c	+++
29b	++
30b	++
31d	++
32b	+
33b	+++
34d	+
35d	+++

化合物	IC_{50}
36b	+++
37b	+++
38b	+++
39f	+
40b	++
41b	+++
42b	+++
43g	+
44f	++
45f	++
46b	+
47d	+
48b	+++
49b	+++
142f	+
50d	+
51b	++

化合物	IC_{50}
52b	+
53b	+++

化合物	IC_{50}
68a	++
69d	+++

化合物	IC_{50}
83d	+
84e	+

54b	++
55a	++
56d	++
57d	+
58b	+++
59d	+++
60a	++
61b	+++
62b	+++
63a	++
43f	+
64b	+++
65a	++
66d	+
67a	+

70b	+++
81b	+++
72b	+++
73b	+++
74b	++
75b	+
76b	++
77b	++
78a	+
79a	+++
80b	+++
143e	+
149f	+
81b	+++
82e	+

85b	++
86d	+
87a	+
88b	+
89c	++
90d	+++
91a	++
92a	++
93b	+
94b	+
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	+++
165c	+++
166a	+++
167b	+

化合物	IC_{50}
214e	+++
168b	++
169c	+++
170b	+++
171b	+++
172b	+++
158a	+++
173b	+++
174a	+++
175a	+++
176a	++
177a	+++
178a	+++
179c	+++
180a	+++
181b	+
182a	+++

化合物	IC_{50}
183a	+++
184b	+++
185b	+++
186b	+++
187c	+++
200i	++
191a	+++
192a	+++
193a	+++
194a	+++
195b	+++
196a	+++
197a	++
201d	++
202e	+++
203c	++
204a	++

化合物	IC_{50}
205a	++
229c	+++
206d	+++
207g	+++
209b	+++

化合物	IC_{50}
222b	+++
223c	+++
224a	+++
225a	+++
226a	+++

化合物	IC_{50}
228a	++
231b	+
199a	+
241a	+++
242a	+++

210b	+++
211a	+++
212a	+++
213a	+++
215a	+++
217b	+++
218a	+++
219b	+++
208a	+++
220a	+++
221a	+++
216a	++

227a	+++
230c	+++
231e	+++
232c	+++
233a	+++
234b	+++
235b	+++
236b	+++
237a	+++
238a	+++
161b	++
198a	+++

239b	+++
240f	+++
243f	+++
244c	+++
245a	+++
246a	+++
247a	+++
248a	+++
249a	+++
250a	+++
252a	+
251a	+++

化合物	IC_{50}
253a	+++
254d	+++
255b	+++
256a	+++
257a	+++
258a	+++
259a	+++
264b	++
260a	+++
261a	+++
262a	+++
263a	+++
188a	+++
265a	+++
266a	+++
254a	+++

化合物	IC_{50}
272a	+++
273a	+++
267c	+++
268c	+++
269a	+++
270a	+++
271a	+++
274a	+++
275a	+++
276a	+++
282e	+++
283a	+++
286a	+++
287a	+++
288a	+++
277a	+++

化合物	IC_{50}
278a	+++
285a	++
279a	+++
280b	+++
281c	+++
289a	++
290a	+++
291h	+++
284g	+
292d	+++
294a	+++
293a	+++
282d	+++
295e	+++

254b	+

284i	+++

化合物	IC_{50}
296f	+++
297a	+
298b	+++
299a	+++
300a	+++
301h	+++
302d	+++
303a	+++
304a	+++
305a	+++
306a	++
307a	+++
308e	+++
309a	+++
310a	+++
311a	+++
312a	+++

化合物	IC_{50}
313a	+++
314i	+++
315a	+++
316f	+++
317a	+++
318b	+++
319a	+++
320a	+++
321a	+++
322b	+++
323a	+++
324b	+++
325b	+++
267d	+++
326b	++
327a	+++
328f	+++

化合物	IC_{50}
328g	+++
329f	+++
330b	+++
331b	+++
332c	++
333a	+++
334a	+++
335b	+++
336e	+++
337d	+++
338c	+++
339d	++
340c	+++
341a	+++
342d	+++
343b	+++
344e	+++

化合物	IC_{50}
345e	+++
346d	+++
347b	+++
348b	+++
349d	+++
350c	+++
351b	+++
352b	+++

化合物	IC_{50}
362a	+++
363d	+++
364b	++
365b	+++
322a	+++
366f	+++
367g	++
368a	+++

353b	+++
354b	+++
355f	+++
356c	+++
357a	+++
358f	++
359f	+
360d	++
361h	+++

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。

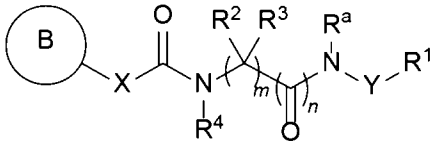
等效物

【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。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種由式(I)表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，



(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、環烷基或雜環烷基；

其中當R^1表示芳基或雜芳基時，該芳基或雜芳基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；及

其中當R^1表示環烷基或雜環烷基時，該環烷基或雜環烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代: 鹵素、疊氮化物、烷基、未經取代或經取代之芳烷基、烯基、炔基、環烷基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵烷基、烷氧基烷基、胺基、硝基、巰基、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、-C(O)(烷基)、未經取代或經取代雜環烷基、芳基、雜芳基、氟烷基及氰基；

R^2及R^3各自表示H；

R^4表示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)、$CR^{15}R^{16}$，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$(C_1\text{-}C_6)$烷基、(雜環烷基)烷基或$(C_3\text{-}C_7)$環烷基；

*m*為1-6之整數；

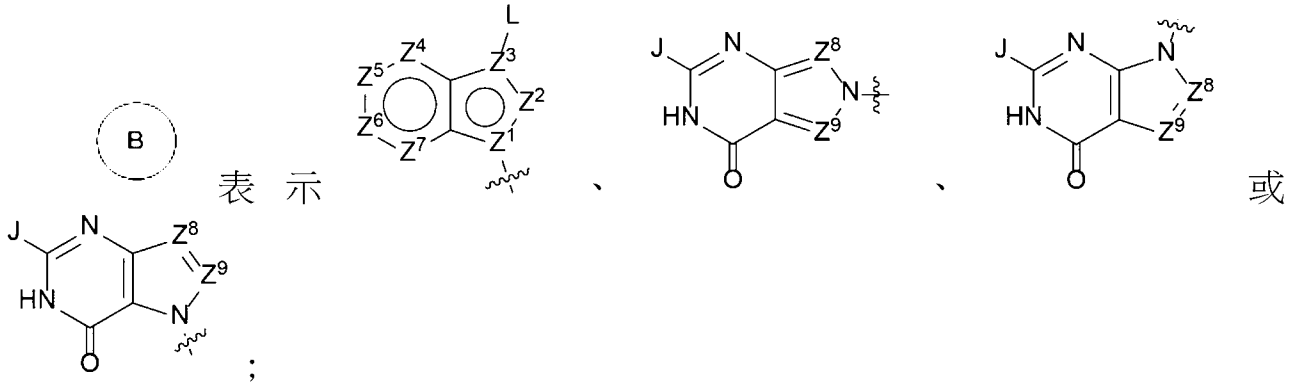
*n*為1；

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)烷基或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；

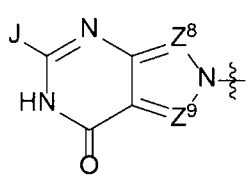
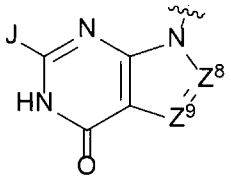
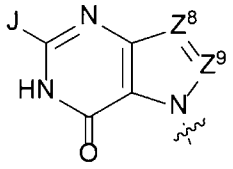
或R^5及R^8、或R^5及R^6、或R^6及R^9可連同介入原子一起形成視情況經取代之雜環或碳環；

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。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中R^1表示芳基或雜芳基，其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。

【請求項3】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中Y不存在、Y為CH_2或Y為$CR^{15}R^{16}$。

【請求項4】

如請求項3之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，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、芳烷基、雜芳烷基、 (環烷基)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。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中R^4表示視情況經取代之烷基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基、(雜環烷基)烷基、羥烷基或鹵烷基。

【請求項6】

如請求項5之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中R^4表示視情況經取代之烷基或環烷基。

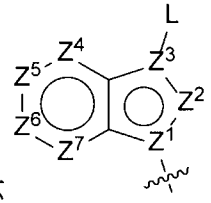
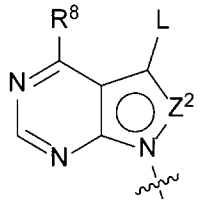
【請求項7】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中R^a為H。

【請求項8】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中m為1。

【請求項9】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 表示  ，或其中 表示  。

【請求項10】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中L表示-C(O)R^7。

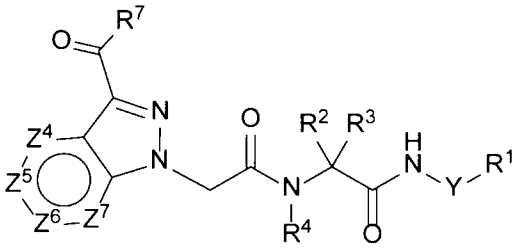
【請求項11】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中X表示NH或CH_2。

【請求項12】

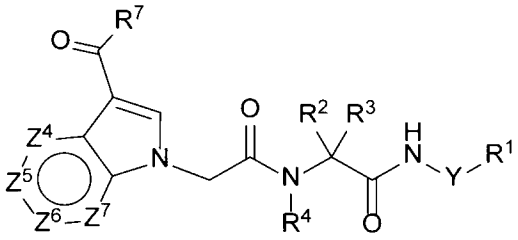
如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中該化合物具有以下之結構：

(a) 式(Ia)：



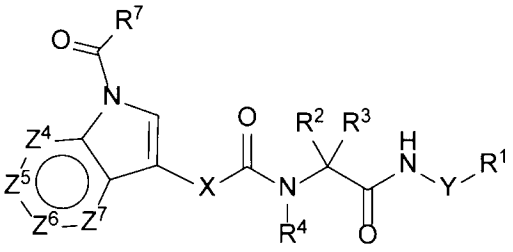
(Ia)；

(b) 式(Ib)：



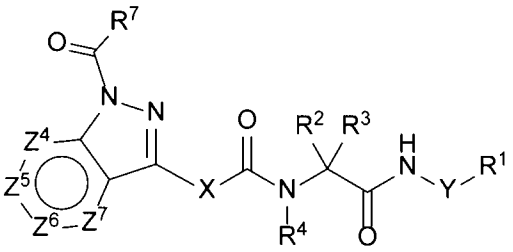
(Ib)；

(c) 式(Ic)：



(Ic)；或

(d) 式(Id)：



(Id)。

【請求項13】

如請求項12之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中X為NH。

【請求項14】

如請求項12之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，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。

【請求項15】

如請求項12之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中Z^4及Z^7各自表示CH。

【請求項16】

如請求項12之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，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。

【請求項17】

如請求項16之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，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。

【請求項18】

如請求項16之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，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。

【請求項19】

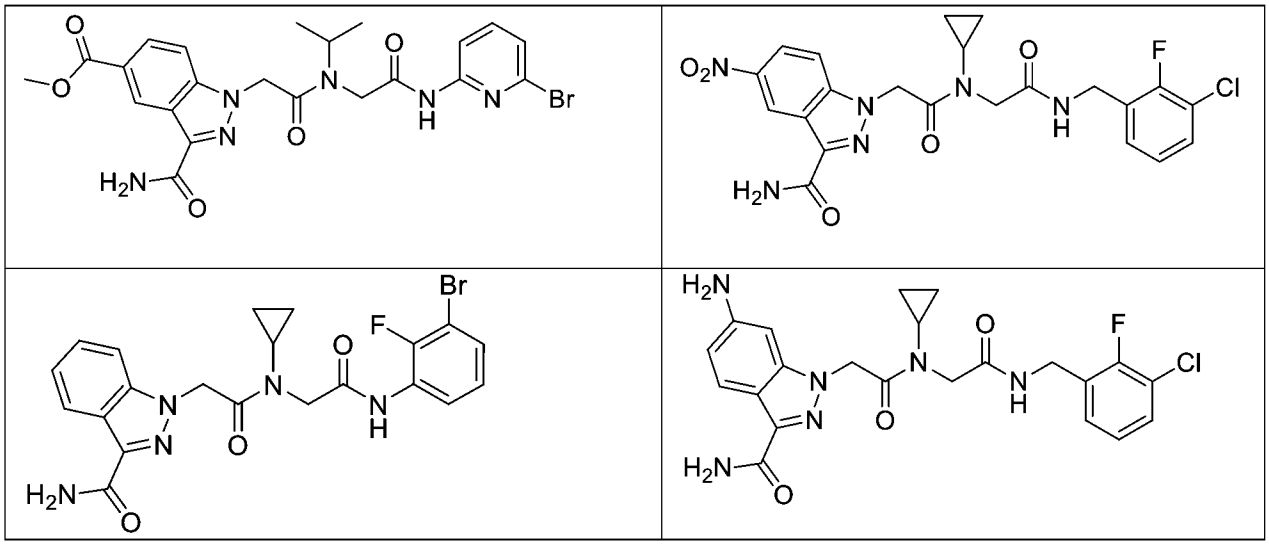
如請求項10之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中R^7表示NH_2、CH_3或CF_3。

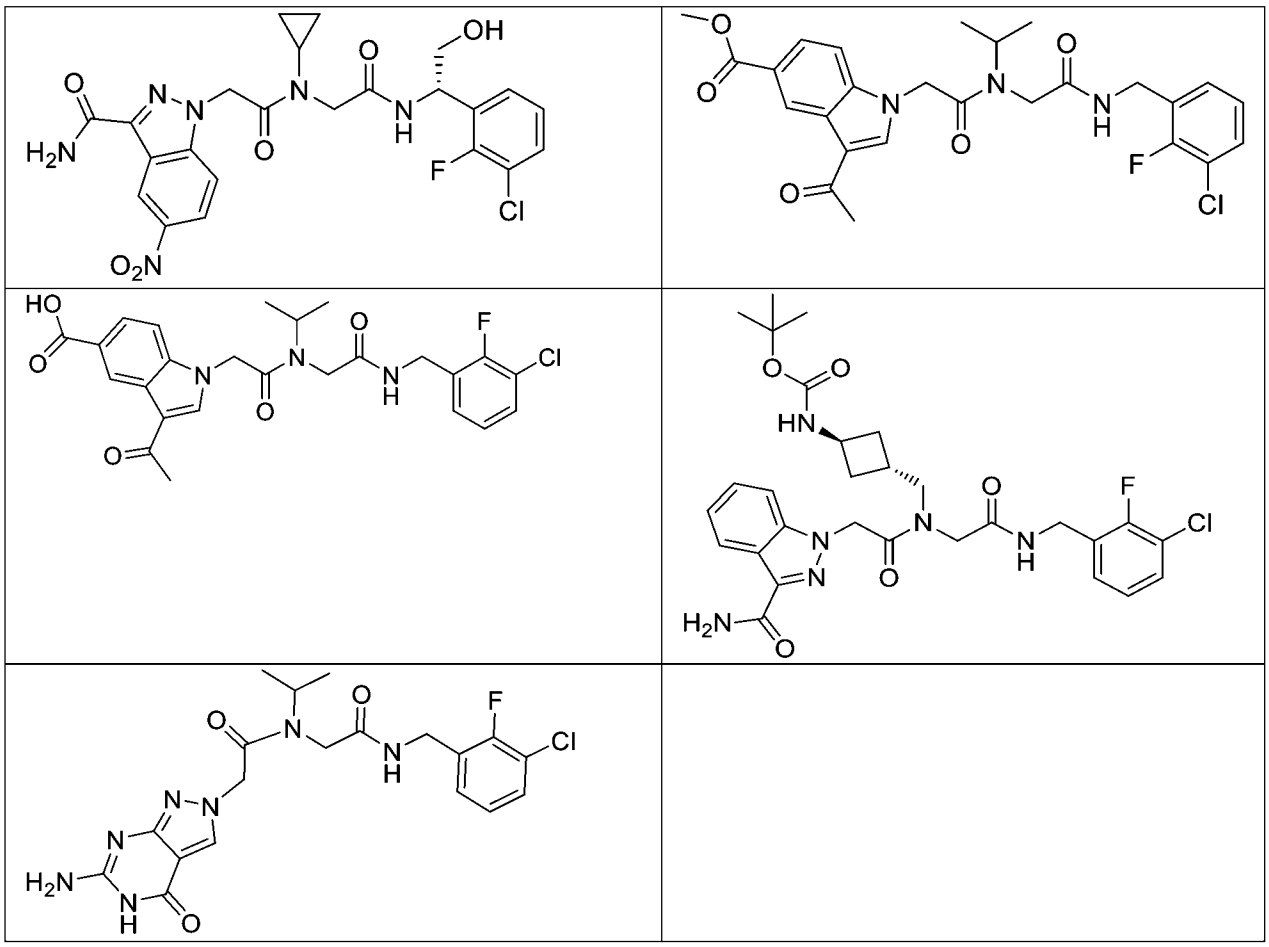
【請求項20】

如請求項19之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中R^7表示NH_2。

【請求項21】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中該化合物係選自下表：





。

【請求項22】

一種醫藥組成物，其包含如請求項1至21中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體；及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項23】

一種如請求項1至21中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體之用途，其係用於製備治療或預防特徵為異常補體系統活性之疾病或病狀之醫藥品。

【請求項24】

如請求項23之用途，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、中樞神經系統之疾病、神經退化性疾病或神經疾病、腎病或心血管疾病。

【請求項25】

如請求項23之用途，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。

【請求項26】

如請求項23之用途，其中該特徵為異常補體系統活性之疾病或病狀為陣發性夜間血紅蛋白尿。