202210472

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202210472 A

(43)公開日： 中華民國 111 (2022) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：110120491 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 06 月 04 日

(51)Int. Cl.： *C07D403/14 (2006.01)* *C07D471/04 (2006.01)*
C07D413/14 (2006.01) *C07D401/14 (2006.01)*
C07D487/04 (2006.01) *C07D417/14 (2006.01)*
A61K31/4184 (2006.01) *A61K31/437 (2006.01)*
A61K31/42 (2006.01) *A61K31/4439 (2006.01)*
A61K31/519 (2006.01) *A61K31/498 (2006.01)*
A61K31/5025 (2006.01) *A61K31/428 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2020/06/05 美國 63/035,155
2020/10/28 美國 63/106,812

(71)申請人：美商奇奈特生物製藥公司 (美國) KINNATE BIOPHARMA INC. (US)
美國

(72)發明人：卡多爾 史蒂芬 W KALDOR, STEPHEN W. (US)；泰納斯 約翰 TYHONAS, JOHN (US)；墨菲 艾瑞克 A MURPHY, ERIC A. (US)；卡諾尼 托菲克 KANOUNI, TOUFIKE (US)；阿諾德 李 D ARNOLD, LEE D. (US)；肯尼亞羅伯特 KANIA, ROBERT (US)；考克斯 傑森 M COX, JASON M. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：38 項 圖式數：0 共 669 頁

(54)名稱

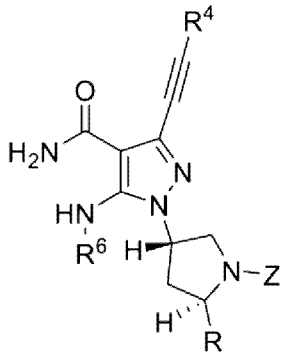
纖維母細胞生長因子受體激酶之抑制劑

(57)摘要

本文提供纖維母細胞生長因子受體激酶之雜芳基抑制劑、包含該等化合物之醫藥組合物，及使用該等化合物治療疾病之方法。

Provided herein are heteroaryl inhibitors of fibroblast growth factor receptor kinases, pharmaceutical compositions comprising said compounds, and methods for using said compounds for the treatment of diseases.

特徵化學式：



(I)

2022.2.1 專利案號：110120491
2022.2.1 [illegible]

【發明摘要】

【中文發明名稱】

纖維母細胞生長因子受體激酶之抑制劑

【英文發明名稱】

INHIBITORS OF FIBROBLAST GROWTH FACTOR RECEPTOR KINASES

【中文】

本文提供纖維母細胞生長因子受體激酶之雜芳基抑制劑、包含該等化合物之醫藥組合物，及使用該等化合物治療疾病之方法。

【英文】

Provided herein are heteroaryl inhibitors of fibroblast growth factor receptor kinases, pharmaceutical compositions comprising said compounds, and methods for using said compounds for the treatment of diseases.

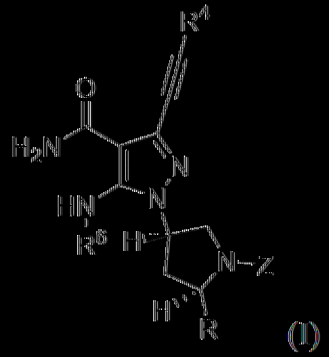
【指定代表圖】

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】

纖維母細胞生長因子受體激酶之抑制劑

【英文發明名稱】

INHIBITORS OF FIBROBLAST GROWTH FACTOR RECEPTOR KINASES

【技術領域】

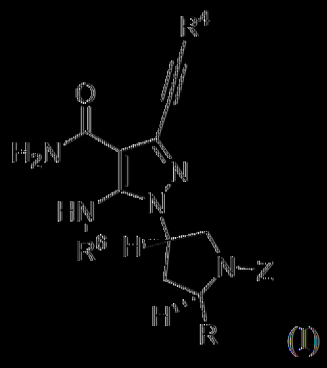
【先前技術】

【0001】 纖維母細胞生長因子受體(FGFR)係與纖維母細胞生長因子蛋白家族之成員結合的受體酪胺酸激酶(RTK)蛋白家族。纖維母細胞生長因子/FGF受體網路之失調常在腫瘤中出現。因此，需要靶向異常FGFR激酶活性之療法以用於治療癌症及其他病症。

【發明內容】

【0002】 本文提供纖維母細胞生長因子受體(FGFR)激酶之抑制劑、包含該等化合物之醫藥組合物及使用該等化合物治療疾病之方法。

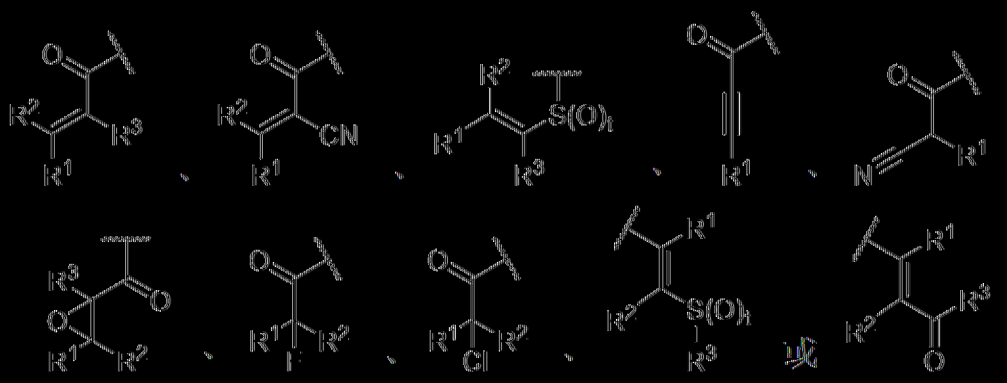
【0003】 一個實施例提供一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其具有式(I)之結構：



(I)

其中，

Z係選自具有以下結構之基團：



1為1或2；

R^1、R^2及R^3各自獨立地選自氫、氟、視情況經取代之C1-C4烷基或視情況經取代之雜環基烷基；

R^4為視情況經取代之含9員或10員雜芳基；

R係選自氫、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C3-C7碳環基、視情況經取代之C3-C7碳環基烷基、視情況經取代之C3-C7雜環基、視情況經取代之C3-C7雜環基烷基、視情況經取代之C2-C7烯基、CO_2R^5、$CONHR^5$或$CON(R^5)_2$；

各R^5獨立地選自視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C3-C7碳環基、視情況經取代之C3-C7碳環基烷基、視情況經取代之C3-C7雜環基或視情況經取代之C3-C7雜環基烷基；且

R^6為視情況經取代之烷基、視情況經取代之碳環基烷基或視情況經取代之雜環基烷基。

[0004] 一個實施例提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

[0005] 一個實施例提供一種治療有需要之患者之疾病或病症的方法，其包含向該患者投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。另一實施例提供其中疾病或病症為癌症之方法。

以引用之方式併入

【0006】 出於本文中鑑別之特定目的，在本說明書中提及之所有公開案、專利及專利申請案均以引用之方式併入本文中。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0007】 本申請案主張2020年10月28日申請之美國專利申請案第63/106,812號及2020年6月5日申請之美國專利申請案第63/035,155號的權益，兩者在此均以全文引用之方式併入。

【0008】 除非上下文另外明確指示，否則如本文中及所附申請專利範圍中所使用，單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個指示物。因此，舉例而言，提及「一種藥劑」包括複數種此類藥劑，且提及「該細胞」包括提及一或多個(種)細胞(或提及複數個(種)細胞)及熟習此項技術者已知的其等效物，等等。當本文所使用之範圍用於諸如分子量之物理特性或諸如化學式之化學特性時，意欲包括本文中範圍及特定實施例的所有組合與子組合。術語「約」在涉及數值或數值範圍時意謂所提及之數值或數值範圍係在實驗變化性之內(或在實驗統計誤差之內)的近似值，且因此在一些情況下，數值或數值範圍可在所陳述數值或數值範圍之1%與15%之間變化。術語「包含(comprising)」(及相關術語，諸如「包含(comprise)」或「包含(comprises)」或「具有(having)」或「包括(including)」)並不意欲排除在其他某些實施例中者，例如，本文所描述之物質、組合物、方法或製程或其類似者之任何組成的實施例「由」所描述特徵「組成」或「基本上由」所描述特徵「組成」。

定義

【0009】 除非相反說明，否則如說明書及隨附申請專利範圍中所

用，以下術語具有下文所指示之含義。

【0010】「胺基」係指-NH_2基團。

【0011】「氰基」係指-CN基團。

【0012】「硝基」係指-NO_2基團。

【0013】「氧雜」係指-O-基團。

【0014】「側氧基」係指=O基團。

【0015】「硫酮基」係指=S基團。

【0016】「亞胺基」係指=N-H基團。

【0017】「肟基」係指=N-OH基團。

【0018】「肼基」係指=N-NH_2基團。

【0019】「烷基」係指僅由碳及氫原子組成、不含不飽和度、具有一至十五個碳原子之直鏈或分支鏈烴鏈基團(例如，C_1-C_{15}烷基)。在某些實施例中，烷基包含一至十三個碳原子(例如C_1-C_{13}烷基)。在某些實施例中，烷基包含一至八個碳原子(例如C_1-C_8烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至五個碳原子(例如C_1-C_5烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至四個碳原子(例如C_1-C_4烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至三個碳原子(例如C_1-C_3烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至兩個碳原子(例如C_1-C_2烷基)。在其他實施例中，烷基包含一個碳原子(例如C_1烷基)。在其他實施例中，烷基包含五至十五個碳原子(例如C_5-C_{15}烷基)。在其他實施例中，烷基包含五至八個碳原子(例如C_5-C_8烷基)。在其他實施例中，烷基包含二至五個碳原子(例如C_2-C_5烷基)。在其他實施例中，烷基包含三至五個碳原子(例如C_3-C_5烷基)。在其他實施例中，烷基係選自甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、1-甲基乙基(異丙基)、1-丁基(正丁基)、1-甲基丙基

(二級丁基)、2-甲基丙基(異丁基)、1,1-二甲基乙基(三級丁基)、1-戊基(正戊基)。烷基藉由單鍵與分子之其餘部分連接。除非本說明書中另外特定陳述，否則烷基視情況經以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-OC(O)-N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)、$-S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)及$-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)。

【0020】「烷氧基」係指具有式-O-烷基之經由氧原子鍵結之基團，其中烷基係如上文所定義之烷基鍵。

【0021】「烯基」係指僅由碳及氫原子組成、含有至少一個碳-碳雙鍵且具有二至十二個碳原子的直鏈或分支鏈烴鏈基團。在某些實施例中，烯基包含二至八個碳原子。在其他實施例中，烯基包含二至四個碳原子。烯基藉由單鍵連接至分子之其餘部分，例如乙烯基(ethenyl) (亦即乙烯基(vinyl))、丙-1-烯基(亦即烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基

及類似基團。除非本說明書中另外特定陳述，否則烯基視情況經以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-OC(O)-N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)、$-S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)及$-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)。

【0022】「炔基」係指僅由碳及氫原子組成、含有至少一個碳-碳參鍵、具有二至十二個碳原子的直鏈或分支鏈烴鏈基團。在某些實施例中，炔基包含二至八個碳原子。在其他實施例中，炔基包含二至六個碳原子。在其他實施例中，炔基包含二至四個碳原子。炔基藉由單鍵連接至分子之其餘部分，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及其類似基團。除非本說明書中另外特定陳述，否則炔基視情況經以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-OC(O)-N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)R^a$、-

$N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)、$-S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)及$-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)。

【0023】「伸烷基」或「伸烷基鏈」係指將分子之其餘部分連接至基團、僅由碳及氫組成、不含不飽和度且具有一至十二個碳原子之直鏈或分支鏈二價烴鏈，例如亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸正丁基及其類似基團。伸烷基鏈經由單鍵連接至分子之其餘部分且經由單鍵連接至基團。伸烷基鏈與分子之其餘部分及與基團的連接點係經由伸烷基鏈中之一個碳或經由鏈內之任何兩個碳。在某些實施例中，伸烷基包含一至八個碳原子(例如C_1-C_8伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含一至五個碳原子(例如C_1-C_5伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含一至四個碳原子(例如C_1-C_4伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含一至三個碳原子(例如C_1-C_3伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含一至兩個碳原子(例如，C_1-C_2伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含一個碳原子(例如C_1伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含五至八個碳原子(例如C_5-C_8伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含二至五個碳原子(例如C_2-C_5伸烷基)。在其他實施例

中，伸烷基包含三至五個碳原子(例如C_3-C_5伸烷基)。除非本說明書中另外特定陳述，否則伸烷基鏈視情況經以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、-OR^a、-SR^a、-$OC(O)$-R^a、-$N(R^a)_2$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-$OC(O)$-$N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、-$S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)、-$S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)及-$S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)。

【0024】「伸烯基」或「伸烯基鏈」係指將分子之其餘部分連接至基團、僅由碳及氫組成、含有至少一個碳-碳雙鍵且具有二至十二個碳原子之直鏈或分支鏈二價烴鏈。伸烯基鏈經由單鍵連接至分子之其餘部分且經由單鍵連接至基團。在某些實施例中，伸烯基包含二至八個碳原子(例如C_2-C_8伸烯基)。在其他實施例中，伸烯基包含二至五個碳原子(例如C_2-C_5伸烯基)。在其他實施例中，伸烯基包含二至四個碳原子(例如C_2-C_4伸烯基)。在其他實施例中，伸烯基包含二至三個碳原子(例如C_2-C_3伸烯基)。在其他實施例中，伸烯基包含兩個碳原子(例如C_2伸烯基)。在其他

實施例中，伸烯基包含五至八個碳原子(例如C_5-C_8伸烯基)。在其他實施例中，伸烯基包含三至五個碳原子(例如C_3-C_5伸烯基)。除非本說明書中另外特定陳述，否則伸烯基鏈視情況經以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、-OR^a、-SR^a、-$OC(O)$-R^a、-$N(R^a)_2$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-$OC(O)$-$N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、-$S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)、-$S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)及-$S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)。

【0025】「伸炔基」或「伸炔基鏈」係指將分子之其餘部分連接至基團、僅由碳及氫組成、含有至少一個碳-碳參鍵且具有二至十二個碳原子之直鏈或分支鏈二價烴鏈。伸炔基鏈經由單鍵連接至分子之其餘部分且經由單鍵連接至基團。在某些實施例中，伸炔基包含二至八個碳原子(例如C_2-C_8伸炔基)。在其他實施例中，伸炔基包含二至五個碳原子(例如C_2-C_5伸炔基)。在其他實施例中，伸炔基包含二至四個碳原子(例如C_2-C_4伸炔基)。在其他實施例中，伸炔基包含二至三個碳原子(例如C_2-C_3伸炔

基)。在其他實施例中，伸炔基包含兩個碳原子(例如C_2伸炔基)。在其他實施例中，伸炔基包含五至八個碳原子(例如C_5-C_8伸炔基)。在其他實施例中，伸炔基包含三至五個碳原子(例如C_3-C_5伸炔基)。除非本說明書中另外特定陳述，否則伸炔基鏈視情況經以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-$N(R^a)_2$、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)$N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-OC(O)-$N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、-$S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)、-$S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)及-$S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)。

【0026】「芳基」係指藉由自環碳原子移除氫原子而自芳族單環或多環烴環系統衍生的基團。芳族單環或多環烴環系統僅含有氫及碳(五至十八個碳原子)，其中環系統中之至少一個環為完全不飽和的，亦即根據休克耳理論(Hückel theory)，其含有環狀非定域(4n+2) π電子系統。衍生出芳基之環系統包括(但不限於)諸如苯、茀、茚烷、茚、四氫萘及萘之基團。除非本說明書中另外特定陳述，否則術語「芳基」或前綴「芳-」(諸

如在「芳烷基」中)意謂包括視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代的芳基：烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、氰基、硝基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之碳環基、視情況經取代之碳環基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳基烷基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-R^b-S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)及$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、環烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、環烷基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)，各R^b獨立地為直接鍵或者直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且R^c為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中除非另外指示，否則上述取代基中之每一者均未經取代。

【0027】「芳烷基」係指具有式$-R^c-$芳基之基團，其中R^c係如上文所定義之伸烷基鏈，例如亞甲基、伸乙基及其類似基團。芳烷基之伸烷基鏈部分如上文針對伸烷基鏈所描述視情況經取代。芳烷基之芳基部分如上

文針對芳基所描述視情況經取代。

【0028】「芳烯基」係指具有式-R^d-芳基之基團，其中R^d係如上文所定義之伸烯基鏈。芳烯基之芳基部分如上文針對芳基所描述視情況經取代。芳烯基之伸烯基鏈部分如上文針對伸烯基所定義視情況經取代。

【0029】「芳炔基」係指具有式-R^e-芳基之基團，其中R^e係如上文所定義之伸炔基鏈。芳炔基之芳基部分如上文針對芳基所描述視情況經取代。芳炔基之伸炔基鏈部分如上文針對伸炔基鏈所定義視情況經取代。

【0030】「芳烷氧基」係指具有式-O-R^c-芳基之經由氧原子鍵結之基團，其中R^c係如上文所定義之伸烷基鏈，例如亞甲基、伸乙基及其類似基團。芳烷基之伸烷基鏈部分如上文針對伸烷基鏈所描述視情況經取代。芳烷基之芳基部分如上文針對芳基所描述視情況經取代。

【0031】「碳環基」係指具有三至十五個碳原子的僅由碳及氫原子組成之穩定非芳族單環或多環烴基，其包括稠合或橋接環系統。在某些實施例中,碳環基包含三至十個碳原子。在其他實施例中,碳環基包含五至七個碳原子。碳環基藉由單鍵連接至分子之其餘部分。碳環基為飽和(亦即，僅含有單一C-C鍵)或不飽和(亦即，含有一或多個雙鍵或參鍵)的。完全飽和碳環基亦稱為「環烷基」。"　單環環烷基之實例包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。不飽和碳環基亦被稱為「環烯基」。單環環烯基之實例包括例如環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基。多環碳環基包括例如金剛烷基、降蒈基(亦即，雙環[2.2.1]庚基)、降蒈烯基、十氫萘基、7,7-二甲基-雙環[2.2.1]庚基及其類似基團。除非本說明書中另外特定陳述，否則術語「碳環基」意謂包括視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代的碳環基：烷基、烯基、炔基、鹵

基、氟烷基、側氧基、硫酮基、氰基、硝基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之碳環基、視情況經取代之碳環基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳基烷基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-R^b-S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)及$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、環烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、環烷基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)，各R^b獨立地為直接鍵或者直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且R^c為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中除非另外指示，否則上述取代基中之每一者均未經取代。

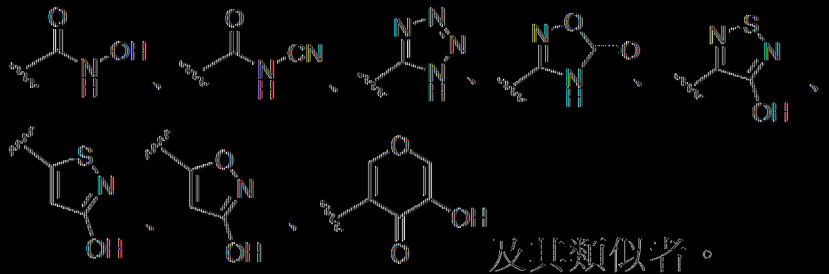
【0032】「碳環基烷基」係指具有式$-R^c-$碳環基之基團，其中R^c係如上文所定義之伸烷基鏈。伸烷基鏈及碳環基如上文所定義視情況經取代。

【0033】「碳環基炔基」係指具有式$-R^c-$碳環基之基團，其中R^c係

如上文所定義之伸炔基鏈。伸炔基鏈及碳環基如上文所定義視情況經取代。

[0034] 「碳環基烷氧基」係指具有式-O-R^C碳環基之經由氧原子鍵結之基團，其中R^C係如上文所定義之伸烷基鏈。伸烷基鏈及碳環基如上文所定義視情況經取代。

[0035] 如本文所使用，「羧酸生物電子等排物體」係指展現與羧酸部分類似的物理、生物及/或化學特性之官能基或部分。羧酸生物電子等排物體之實例包括(但不限於)



及其類似者。

[0036] 「鹵基」或「鹵素」係指溴、氯、氟或碘取代基。

[0037] 「氟烷基」係指經一或多個如上文所定義之氟基取代的如上文所定義之烷基，例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基及其類似基團。在一典型實施例中，氟烷基之烷基部分如上文針對烷基所定義視情況經取代。

[0038] 「雜環基」係指包含三至十二個碳原子及一至六個選自氮、氧及硫之雜原子的穩定3員至18員非芳環基團。除非本說明書中另外特定陳述，否則雜環基為單環、雙環、三環或四環系統，其視情況包括稠合或橋接環系統。雜環基中之雜原子視情況經氧化。若存在一或多個氮原子，則其視情況四級銨化。雜環基為部分或完全飽和的。雜環基經由任何環原子連接至分子之其餘部分。此類雜環基之實例包括(但不限於)二氫雜環戊烷基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啶基、

異噻唑啶基、異噁唑啶基、嗎啉基、八氫吲哚基、八氫異吲哚基、2-側氧基哌啡基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯啶基、噁唑啶基、哌啶基、哌啡基、4-哌啶酮基、吡咯啶基、吡唑啶基、哢啶基、噻唑啶基、四氫呋喃基、三噻烷基、四氫哌喃基、硫代嗎啉基、噻嗎啉基、1-側氧基-硫代嗎啉基及1,1-二側氧基-硫代嗎啉基。除非本說明書中另外特定陳述，否則術語「雜環基」意謂包括視情況經一或多個選自以下之取代基取代的如上文所定義之雜環基：烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、側氧基、硫酮基、氰基、硝基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之碳環基、視情況經取代之碳環基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳基烷基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-R^b-S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)及$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、環烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、環烷基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取

代)，各R^b獨立地為直接鍵或者直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且R^c為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中除非另外指示，否則上述取代基中之每一者均未經取代。

【0039】「*N*-雜環基」或「N-連接的雜環基」係指如上文所定義之雜環基，其含有至少一個氮且其中雜環基與分子之其餘部分之連接點係經由雜環基中之氮原子。*N*-雜環基如上文針對雜環基所描述視情況經取代。此類*N*-雜環基之實例包括(但不限於) 1-嗎啉基、1-哌啶基、1-哌呾基、1-吡咯啶基、吡唑啶基、咪唑啉基及咪唑啶基。

【0040】「*C*-雜環基」或「C-連接的雜環基」係指如上文所定義之雜環基，其含有至少一個雜原子且其中雜環基與分子之其餘部分之連接點係經由雜環基中之碳原子。*C*-雜環基如上文針對雜環基所描述視情況經取代。此類*C*-雜環基之實例包括(但不限於) 2-嗎啉基、2-哌啶基或3-哌啶基或4-哌啶基、2-哌呾基、2-吡咯啶基或3-吡咯啶基及其類似基團。

【0041】「雜環基烷基」係指具有式-R^c-雜環基之基團，其中R^c係如上文所定義之伸烷基鏈。若雜環基係含氮雜環基，則該雜環基視情況在氮原子處連接至烷基。雜環基烷基之伸烷基鏈如上文針對伸烷基鏈所定義視情況經取代。雜環基烷基之雜環基部分如上文針對雜環基所定義視情況經取代。

【0042】「雜環基烷氧基」係指具有式-O-R^c-雜環基之經由氧原子鍵結之基團，其中R^c係如上文所定義之伸烷基鏈。若雜環基係含氮雜環基，則該雜環基視情況在氮原子處連接至烷基。雜環基烷氧基之伸烷基鏈如上文針對伸烷基鏈所定義視情況經取代。雜環基烷氧基之雜環基部分如上文針對雜環基所定義視情況經取代。

【0043】「雜芳基」係指包含二至十七個碳原子及一至六個選自氮、氧及硫之雜原子的自3員至18員芳環基團衍生之基團。如本文所使用，雜芳基為單環、雙環、三環或四環系統，其中環系統中之至少一個環為完全不飽和的，亦即根據休克耳理論，其含有環狀非定域(4n+2) π電子系統。雜芳基包括稠合或橋接環系統。雜芳基中之雜原子視情況經氧化。若存在一或多個氮原子，則其視情況四級銨化。雜芳基係經由環之任何原子連接至分子之其餘部分。雜芳基之實例包括(但不限於)氮呯基、吖啶基、苯并咪唑基、苯并吲哚基、1,3-苯并間二氧雜環戊烯基、苯并呋喃基、苯并噼唑基、苯并[d]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[*b*][1,4]二氧呯基、苯并[b][1,4]噼咁基、1,4-苯并二噼烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噼唑基、苯并間二氧雜環戊烯基、苯并間二氧雜環己烯基、苯并哌喃基、苯并哌喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(benzothienyl) (苯并苯硫基(benzothiophenyl))、苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咔唑基、啐啉基、環戊并[d]嘧啶基、6,7-二氫-5H-環戊并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氫苯并[h]喹唑啉基、5,6-二氫苯并[h]啐啉基、6,7-二氫-5H-苯并[6,7]環庚并[1,2-c]嗒咁基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛并[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛并[d]嗒咁基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛并[d]吡啶基、異噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲唑基、異吲哚基、吲哚啉基、異吲哚啉基、異喹啉基、吲哚咁基、異噼唑基、5,8-甲橋-5,6,7,8-二氫喹唑啉基、嗪啶基、1,6-嗪啶酮基、噼二唑基、2-側氧基氮呯基、噼唑基、環氧乙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氫苯并[h]喹唑啉基、1-苯基-1*H*-吡咯基、啡咁基、

啡噻吩基、啡噁吩基、呫吩基、喋啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡吩基、嘧啶基、嗒吩基、吡咯基、喹唑啉基、喹噁啉基、喹啉基、異喹啉基、四氫喹啉基、5,6,7,8-二氫喹唑啉基、5,6,7,8-四氫苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氫-5H-環庚并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氫吡啶并[4,5-c]嗒吩基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三吩基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基及苯硫基(thiophenyl) (亦即噻吩基(thienyl))。除非本說明書中另外特定陳述，否則術語「雜芳基」意謂包括視情況經一或多個選自以下之取代基取代的如上文所定義之雜芳基：烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、鹵烯基、鹵炔基、側氧基、硫酮基、氰基、硝基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之碳環基、視情況經取代之碳環基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳基烷基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-R^b-S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)及$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、環烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、環烷基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥

基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)，各R^b獨立地為直接鍵或者直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且R^c為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中除非另外指示，否則上述取代基中之每一者均未經取代。

【0044】「*N*-雜芳基」係指如上文所定義之雜芳基，其含有至少一個氮且其中雜芳基與分子之其餘部分之連接點係經由雜芳基中之氮原子。*N*-雜芳基如上文針對雜芳基所描述視情況經取代。

【0045】「*C*-雜芳基」係指如上文所定義之雜芳基，且其中雜芳基與分子之其餘部分之連接點係經由雜芳基中之碳原子。*C*-雜芳基如上文針對雜芳基所描述視情況經取代。

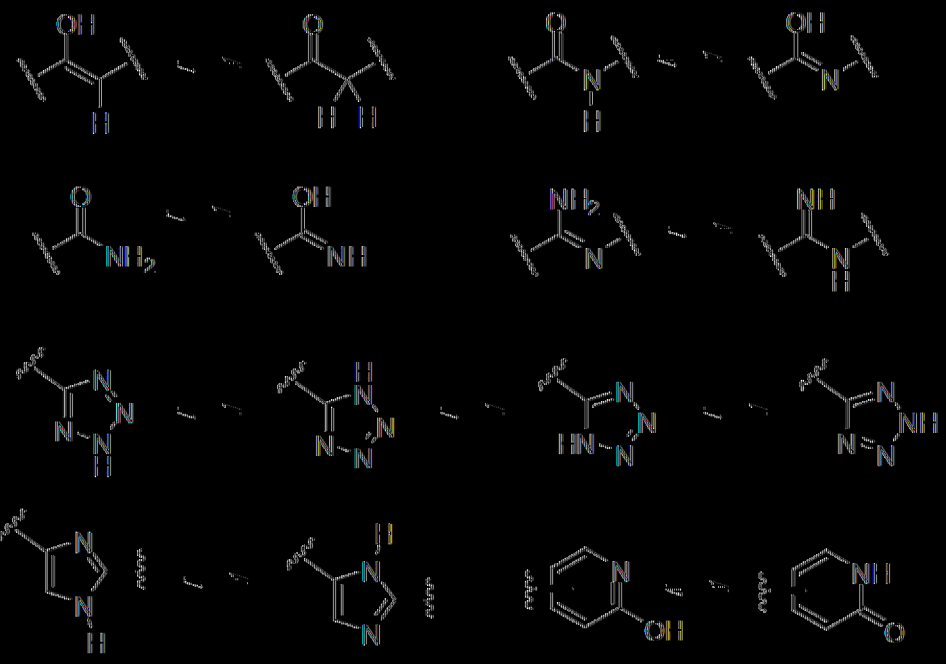
【0046】「雜芳基烷基」係指具有式-R^c-雜芳基之基團，其中R^c係如上文所定義之伸烷基鏈。若雜芳基係含氮雜芳基，則雜芳基視情況在氮原子處連接至烷基。雜芳基烷基之伸烷基鏈如上文針對伸烷基鏈所定義視情況經取代。雜芳基烷基之雜芳基部分如上文針對雜芳基所定義視情況經取代。

【0047】「雜芳基烷氧基」係指具有式-O-R^c-雜芳基之經由氧原子鍵結之基團，其中R^c係如上文所定義之伸烷基鏈。若雜芳基係含氮雜芳基，則雜芳基視情況在氮原子處連接至烷基。雜芳基烷氧基之伸烷基鏈如上文針對伸烷基鏈所定義視情況經取代。雜芳基烷氧基之雜芳基部分如上文針對雜芳基所定義視情況經取代。

【0048】在一些實施例中，本文所揭示之化合物含有一或多個不對

稱中心，且因此產生對映異構體、非對映異構體及其他立體異構形式，就絕對立體化學而言，其可定義為(*R*)-或(*S*)-。除非另外陳述，否則本發明意欲涵蓋本文所揭示之化合物的所有立體異構形式。當本文所描述之化合物含有烯烴雙鍵時，且除非另外規定，否則本發明意欲包括*E*及*Z*幾何異構體兩者(例如順式或反式)。同樣，亦意欲包括所有可能的異構體以及其外消旋及光學純形式及所有互變異構形式。術語「幾何異構體」係指烯烴雙鍵之*E*或*Z*幾何異構體(例如順式或反式)。術語「位置異構體」係指關於中心環之結構異構體，諸如關於苯環之鄰位、間位及對位異構體。

[0049] 「互變異構體」係指其中質子有可能自分子之一個原子位移至同一分子之另一原子的分子。在某些實施例中，本文中所呈現之化合物以互變異構體形式存在。在可能發生互變異構化之情形中，將存在互變異構體之化學平衡。互變異構體之確切比率視若干因素而定，包括物理狀態、溫度、溶劑及pH。互變異構平衡之一些實例包括：



[0050] 在一些實施例中，本文所揭示之化合物以不同的富集同位素形式使用，例如以^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C及/或^{14}C之含量富集。在一個特定

實施例中，化合物在至少一個位置中經氘化。可藉由美國專利第5,846,514號及第6,334,997號中所描述之程序來製備此類氘化形式。如美國專利第5,846,514號及第6,334,997號中所描述，氘化可改良代謝穩定性及或功效，因此增加藥物作用之持續時間。

【0051】 除非另外說明，否則本文所描繪之結構意欲包括不同之處僅為存在一或多個同位素富集原子的化合物。舉例而言，除氫經氘或氚置換或碳經^{13}C或^{14}C富集之碳置換以外，具有本發明結構之化合物屬於本發明之範疇內。

【0052】 本發明化合物視情況在構成此類化合物之一或多個原子處含有非天然比例之原子同位素。舉例而言，化合物可經同位素標記，諸如氘(^{2}H)、氚(^{3}H)、碘-125 (^{125}I)或碳-14 (^{14}C)。經^{2}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}C、^{12}N、^{13}N、^{15}N、^{16}N、^{16}O、^{17}O、^{14}F、^{15}F、^{16}F、^{17}F、^{18}F、^{33}S、^{34}S、^{35}S、^{36}S、^{35}Cl、^{37}Cl、^{79}Br、^{81}Br、^{125}I之同位素取代均涵蓋在內。在一些實施例中，涵蓋經^{18}F之同位素取代。本發明化合物之所有同位素變體無論是否具放射性皆涵蓋在本發明之範疇內。

【0053】 在某些實施例中，本文所揭示之化合物的一些或所有^{1}H原子經^{2}H原子置換。合成含氘化合物之方法為此項技術中已知的，且包括(僅作為非限制性實例)以下合成方法。

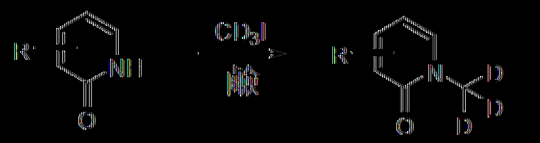
【0054】 經氘取代之化合物使用諸如描述於以下中之各種方法合成：Dean, Dennis C.; 編者. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] **2000**, 第110頁；George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via

Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21；及Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32。

[0055] 氘化起始物質係現成的，且經受本文所描述之合成方法以提供含氘化合物之合成。大量含氘試劑及建構組元可購自化學供應商，諸如Aldrich Chemical Co.。

[0056] 適用於親核取代反應之氘轉移試劑(諸如碘甲烷-d_3 (CD_3I))係現成的，且可用以在親核取代反應條件下將經氘取代之碳原子轉移至反應受質。在下文反應流程中值薪助於實例來說明CD_3I之用途。

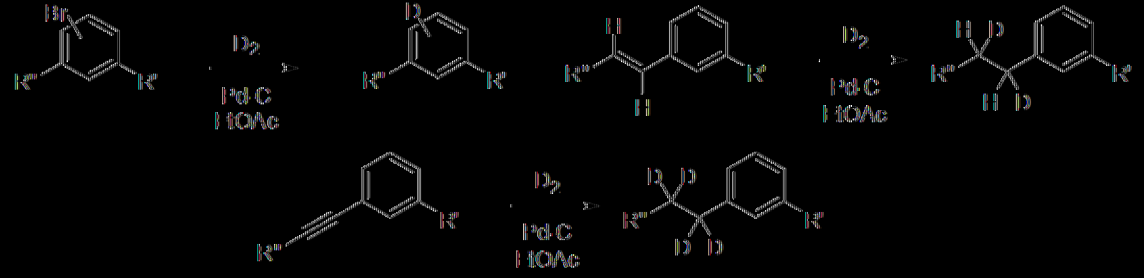




[0057] 氘轉移試劑(諸如氘化鋰鋁($LiAlD_4$))用以在還原條件下將氘轉移至反應受質。在下文反應流程中值薪助於實例來說明$LiAlD_4$之用途。



[0058] 如下文反應流程中值薪助於實例所說明，氘氣及鈀催化劑用以還原不飽和的碳-碳鍵聯，且用以執行芳基碳-鹵素鍵之還原取代。



[0059] 在一個實施例中，本文所揭示之化合物含有一個氘原子。

在另一實施例中，本文所揭示之化合物含有兩個氘原子。在另一實施例中，本文所揭示之化合物含有三個氘原子。在另一實施例中，本文所揭示之化合物含有四個氘原子。在另一實施例中，本文所揭示之化合物含有五個氘原子。在另一實施例中，本文所揭示之化合物含有六個氘原子。在另一實施例中，本文所揭示之化合物含有超過六個氘原子。在另一實施例中，本文所揭示之化合物完全經氘原子取代，且不含不可交換的^{1}H氫原子。在一個實施例中，藉由其中氘化合成建構組元用作起始物質之合成方法來測定氘併入之含量。

【0060】「醫藥學上可接受之鹽」包括酸加成鹽及鹼加成鹽兩者。本文所描述之纖維母細胞生長因子受體(FGFR)化合物之抑制劑中之任一者的醫藥學上可接受之鹽意欲涵蓋任何及所有醫藥學上適合之鹽形式。本文所描述之化合物之較佳醫藥學上可接受之鹽為醫藥學上可接受之酸加成鹽及醫藥學上可接受之鹼加成鹽。

【0061】「醫藥學上可接受之酸加成鹽」係指保留游離鹼之生物有效性及特性、不在生物學或其他方面不合需要且由無機酸形成之彼等鹽，該等無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氫碘酸、氫氟酸、亞磷酸及其類似酸。亦包括由有機酸形成之鹽，該等有機酸諸如脂族單羧酸及二羧酸、經苯基取代之烷酸、羥基烷酸、烷二酸、芳族酸、脂族及芳族磺酸等，且包括例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及其類似酸。因此，例示性鹽包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、磷酸一氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、

氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、丙酸鹽、辛酸鹽、異丁酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、丁二酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、杏仁酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯乙酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、甲烷磺酸鹽及其類似者。亦涵蓋胺基酸之鹽，諸如精胺酸鹽、葡糖酸鹽及半乳糖醛酸鹽(參見例如Berge S.M.等人,「Pharmaceutical Salts」, *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997))。在一些實施例中，根據熟習此項技術者所熟悉之方法及技術藉由使游離鹼形式與足夠量之所需酸接觸以產生鹽來製備鹼性化合物之酸加成鹽。

【0062】「醫藥學上可接受之鹼加成鹽」係指保留游離酸之生物有效性及特性，不在生物學或其他方面不合需要之彼等鹽。此等鹽係由無機鹼或有機鹼與游離酸加成來製備。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹼加成鹽由金屬或胺，諸如鹼金屬及鹼土金屬或有機胺形成。衍生自無機鹼之鹽包括(但不限於)鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、鋁鹽及其類似鹽。衍生自有機鹼之鹽包括(但不限於)以下各者之鹽：一級胺、二級胺及三級胺、經取代之胺(包括天然存在之經取代之胺)、環胺及鹼性離子交換樹脂，例如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲胺基乙醇、2-二乙胺基乙醇、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡因(procaine)、*N*,*N*-二苯甲基乙二胺、氯普魯卡因、海卓胺(hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、伸乙基二苯胺、*N*-甲基還原葡糖胺、葡糖胺、甲基還原葡糖胺、可可豆鹼、嘌呤、哌啉、哌啶、N-乙基哌啶、多元胺樹脂

及其類似者。參見Berge等人，同上。

【0063】「醫藥學上可接受之溶劑合物」係指作為溶劑加成形式之物質組合物。在一些實施例中，溶劑合物含有化學計量或非化學計量之量的溶劑，且在與諸如水、乙醇及其類似物之醫藥學上可接受之溶劑一起製備過程中形成。在溶劑為水時形成水合物，或在溶劑為醇時形成醇合物。本文中所描述之化合物的溶劑合物宜在本文中所描述之過程期間製備或形成。本文中所提供之化合物視情況以非溶劑化以及溶劑化形式存在。術語「個體」或「患者」涵蓋哺乳動物。哺乳動物之實例包括(但不限於)哺乳動物類之任何成員：人類，非人類靈長類動物(諸如黑猩猩)，以及其他猿及猴物種；農畜，諸如牛、馬、綿羊、山羊、豬；家畜，諸如兔子、狗及貓；實驗室動物，包括嚙齒動物，諸如大鼠、小鼠及天竺鼠，及其類似物。在一個態樣中，哺乳動物為人類。

【0064】如本文所使用，「治療(treatment)」或「治療(treating)」或「緩解」或「改善」可互換使用。此等術語係指獲得有益或所需結果之方法，該等結果包括但不限於治療益處及/或預防益處。「治療益處」意謂根除或改善所治療之潛在病症。此外，藉由根除或改善與潛在病症相關之一或多種生理症狀以使得在患者中觀測到改善來達成治療益處，儘管該患者仍罹患潛在病症。對於預防益處而言，在一些實施例中，向處於罹患特定疾病之風險下的患者或向報導有疾病之生理症狀中之一或多者但並未作出此疾病之診斷的患者投與組合物。

纖維母細胞生長因子受體(FGFR)

【0065】纖維母細胞生長因子受體(FGFR)係與纖維母細胞生長因子蛋白家族之成員結合的受體酪胺酸激酶(RTK)亞家族。FGFR基因一般含

有18個外顯子，具有類似的外顯子-內含子組織，且隨機分散在整個基因體中，與FGF基因位置無明顯鍵聯。FGFR在整個發育過程中以組織特異性方式差異表現且進入成年期，且包含胞外配體結合域、單次跨膜域及分裂胞內激酶域。胞外區含有兩至三個參與FGF結合之免疫球蛋白(Ig)樣域。此等Ig樣域調節配體親和力及配體特異性。胞內區具有負責FGFR酪胺酸激酶活性之功能域，以及在受體分子之蛋白質結合及磷酸化或自體磷酸化中起作用的其他位點。纖維母細胞生長因子受體藥理學已在Porta等人之科學文獻(Criticial Reviews in Oncology/Hematology 113 (2017) 256-67)以及Babina及Turner之科學文獻(Nature Review-Cancer 2017數位物件識別碼：10.1038/nrc.2017.8)中。

【0066】 FGFR家族包含四個家族成員 - FGFR1、FGFR2、FGFR3及FGFR4，但四個成員能夠經由初級轉錄物之選擇式剪接產生多種受體同功異型物。最近，基於與FGFR結合配體(稱為纖維母細胞生長因子(FGF))之相互作用發現了缺乏FGF傳訊酪胺酸激酶域之緊密相關受體FGFR5 (亦稱為FGFRL1) (Trueb B. Biology of FGFRL1, the fifth fibroblast growth factor receptor. Cell Mol Life Sci. 2011;68(6):951-964)。總體而言，FGFR傳訊與多種細胞級聯及反應(諸如細胞生長、增殖、分化及存活)之活化相關(Thisse B等人 Functions and regulations of fibroblast growth factor signaling during embryonic development. Dev Biol. 2005;287(2):390-402；Wesche J等人 Fibroblast growth factors and their receptors in cancer. Biochem J. 2011;437(2):199-213；Haugsten EM等人 Roles of fibroblast growth factor receptors in carcinogenesis. Mol Cancer Res. 2010;8(11):1439-1452)。

【0067】 許多人類病理學病況與FGFR傳訊之失調相關。異常FGFR傳訊很大程度上歸因於涉及基因擴增、功能獲得型編碼突變、基因融合、單核苷酸多型性(SNP)、配體可用性及FGF介導之傳訊中終止程式受損的若干潛在機制(Tiong KH等人 Functional roles of fibroblast growth factor receptors (FGFRs) signaling in human cancers. Apoptosis. 2013;18(12):1447-68)。另外，由於FGFR經歷選擇式剪接，從而產生在不同情形下可能促進或抑制腫瘤發生的多種同功異型物的事實而增加了另一層複雜性。

FGFR融合體

【0068】 人類癌症中之FGFR融合體分類為：1型融合體，其由血液惡性腫瘤中之染色體易位所引起；及2型融合體，其由實體腫瘤中之染色體重排所引起(FGFR inhibitors: Effects on cancer cells, tumor microenvironment and whole-body homeostasis (Review). Int J Mol Med. 2016;38(1):3-15)。兩種類型之FGFR融合蛋白經由自融合搭配物獲取蛋白質-蛋白質相互作用模組以用於異常受質之非配體依賴性二聚化及/或募集而具有致癌潛力。人類FGFR融合蛋白一般由兩個主要節段組成，前部節段為來自搭配基因之二聚域，且後部節段為酪胺酸激酶域(Garcia-Closas M等人 Heterogeneity of breast cancer associations with five susceptibility loci by clinical and pathological characteristics. PLoS Genet. 2008;4(4):e1000054)。不同於野生型受體，突變FGFR在細胞內表現且保留在胞質液中，因此其逃脫典型受體降解過程，從而進一步延長活化信號。

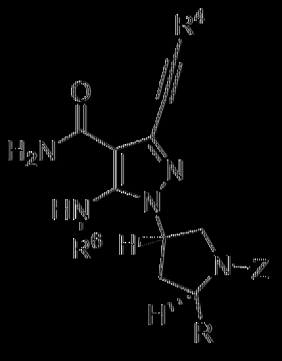
【0069】 在腫瘤中經常發生纖維母細胞生長因子(FGF)/FGF受體

(FGFR)網路之失調，使得FGF/FGFR靶向療法之研發成為若干其健、臨床前及臨床研究之焦點。

雜芳族FGFR抑制性化合物

[0070] 在一個態樣中，本文提供一種雜芳族FGFR抑制性化合物。

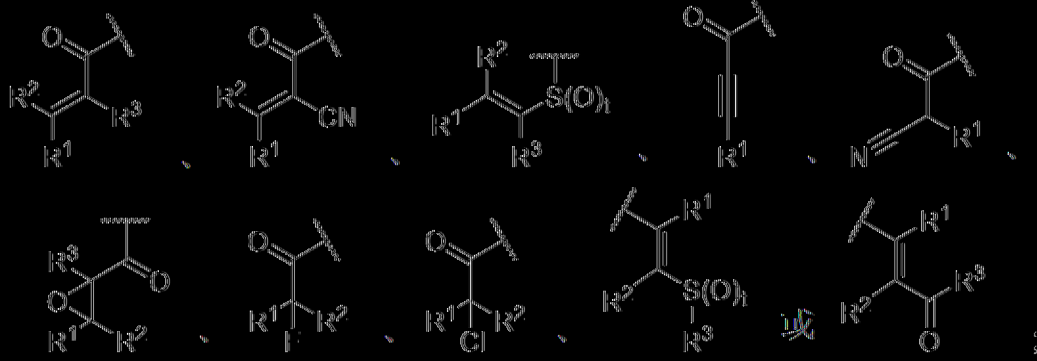
[0071] 一個實施例提供一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其具有式(I)之結構：



(I)

其中，

Z係選自具有以下結構之基團：



t為1或2；

R^1、R^2及R^3各自獨立地選自氫、氟、視情況經取代之C1-C4烷基或視情況經取代之雜環基烷基；

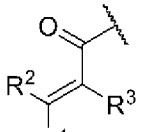
R^4為視情況經取代之含氮9員或10員雜芳基；

R係選自氫、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C3-C7碳

環基、視情況經取代之C3-C7碳環基烷基、視情況經取代之C3-C7雜環基、視情況經取代之C3-C7雜環基烷基、視情況經取代之C2-C7烯基、-CO_2R^5、-$CONHR^5$或-$CON(R^5)_2$；

各R^5獨立地選自視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C3-C7碳環基、視情況經取代之C3-C7碳環基烷基、視情況經取代之C3-C7雜環基或視情況經取代之C3-C7雜環基烷基；且

R^6為視情況經取代之烷基、視情況經取代之碳環基烷基或視情況經取代之雜環基烷基。

【0072】另一實施例提供該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Z為  。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為氫。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為氫或氟。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2及R^3為氫。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為氫。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經取代之C1-C4烷基。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經取代之C1-C2烷基。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經取代之C1烷基。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之烷基經視情況經取代之胺基取代。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之胺基為二甲基胺基。

【0073】 另一實施例提供該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4係選自視情況經取代之含氮9員或10員雜芳基，選自視情況經取代之苯并咪唑、視情況經取代之1H-吲唑、視情況經取代之2H-吲唑、視情況經取代之苯并三唑、視情況經取代之苯并噁唑、視情況經取代之咪唑并[4,5-*c*]吡啶或視情況經取代之咪唑并[4,5-*b*]吡啶。另一實施例提供該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4係選自視情況經取代之含氮9員或10員雜芳基，選自喹啉、喹噁啉、吡唑并[1,5-a]嘧啶、咪唑并[1,2-a]吡啶、吡唑并[1,5-a]吡啶、咪唑并[1,2-a]嘧啶、咪唑并[1,2-b]嗒咿或吡唑并[1,5-a]吡啶。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為視情況經取代之苯并咪唑。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為視情況經取代之1H-吲唑。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為視情況經取代之2H-吲唑。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為視情況經取代之苯并噁唑、視情況經取代之咪唑并[4,5-*c*]吡啶或視情況經取代之咪唑并[4,5-*b*]吡啶。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中視情況經取代之含氮9員或10員雜芳基視情況經烷基、環烷基或鹵素取代。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之苯并咪唑視情況經烷基、環烷基或鹵素取代。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之1H-吲唑視情況經烷基、環烷基或鹵素取代。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之2H-吲唑視情況經烷基、環烷基或鹵素取代。

【0074】 另一實施例提供該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R為氫。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R為視情況經取代之C1-C6烷基。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R為視情況經取代之C3-C7碳環基。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R為視情況經取代之C3-C7碳環基烷基。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R為視情況經取代之C3-C7雜環基。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R為視情況經取代之C3-C7雜環基烷基。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R為$-CO_2R^5$。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R為$-CONHR^5$或$-CON(R^5)_2$。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之C1-C6烷基為經C1-C3烷氧基取代之C1-C3烷基。

【0075】 另一實施例提供該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為視情況經取代之烷基。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為視情況經取代之C1-C4烷基。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為視情況經取代之C1-C3烷基。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為視情況經取代之C1-C2烷基。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為視情況經取代之C1烷基。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為CH_3。

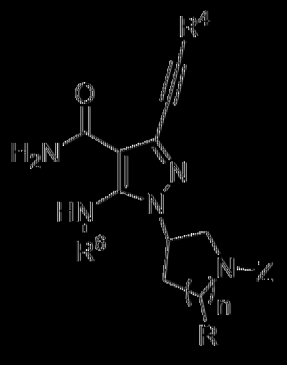
【0076】 另一實施例提供該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為視情況經取代之碳環基烷基。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為視情況經取代之碳環基甲基。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為視情況經取代之(C3-C6碳環基)甲基。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為視情況經取代之環丙基甲基。另一實施例提供該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為視情況經取代之雜環基烷基。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為視情況經取代之雜環基乙基。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為視情況經取代之雜環基乙基，且該雜環基為哌啶基、吡咯啶基、嗎啉基或哌啡基。

【0077】 另一實施例提供該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為進一步經環烷基及至少一個鹵素取代的視情況經取代之苯并咪唑。

【0078】 另一實施例提供該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為進一步經環烷基及至少一個鹵素取代的視情況經取代之苯并咪唑；R為$-CH_2OCH_3$基團；且R^6為甲基。

【0079】 另一實施例提供該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為進一步經環烷基及至少一個鹵素取代的視情況經取代之苯并咪唑；R為氫；且R^6為甲基。

【0080】 一個實施例提供一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其具有式(II)之結構：

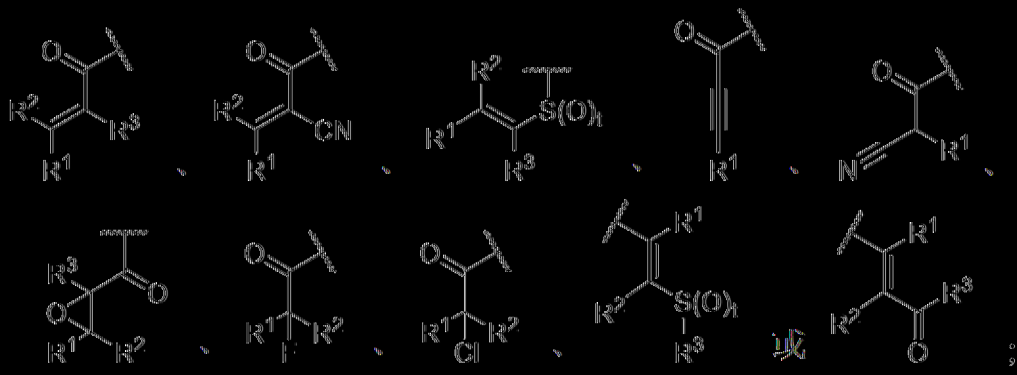


(II)

其中，

n為0或1；

Z係選自具有以下結構之基團：



t為1或2；

R^1、R^2及R^3各自獨立地選自氫、氟、視情況經取代之C1-C4烷基或視情況經取代之雜環基烷基；

R^4為視情況經取代之含有9員或10員雜芳基；

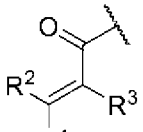
R係選自氫、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C3-C7碳環基、視情況經取代之C3-C7碳環基烷基、視情況經取代之C3-C7雜環基、視情況經取代之C3-C7雜環基烷基、視情況經取代之C2-C7烯基、CO_2R^5、$CONHR^5$或$CON(R^5)_2$；

各R^5獨立地選自視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C3-C7碳環基、視情況經取代之C3-C7碳環基烷基、視情況經取代之C3-C7雜環基或視情況經取代之C3-C7雜環基烷基；且

R^6為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之碳環基、視情況經取代之碳環基烷基或視情況經取代之雜環基烷基。

【0081】 另一實施例提供該式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中n為0。

【0082】 另一實施例提供該式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中n為1。另一實施例提供該式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中n為1，且吡咯啶環上之立體化學係順式的。另一實施例提供該式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中n為1，且吡咯啶環上之立體化學係反式的。

【0083】 另一實施例提供該式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Z為  。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為氫。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為氫或氟。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2及R^3為氫。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為氫。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經取代之C1-C4烷基。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經取代之C1-C2烷基。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經取代之C1烷基。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之烷基經視情況經取代之胺基取代。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之胺基為二甲

基胺基。

【0084】另一實施例提供該式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4係選自視情況經取代之含氮9員或10員雜芳基，選自視情況經取代之苯并咪唑、視情況經取代之1H-吲唑、視情況經取代之2H-吲唑、視情況經取代之苯并三唑、視情況經取代之苯并噁唑、視情況經取代之咪唑并[4,5-*c*]吡啶或視情況經取代之咪唑并[4,5-*b*]吡啶。另一實施例提供該式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4係選自視情況經取代之含氮9員或10員雜芳基，選自喹啉、喹噁啉、吡唑并[1,5-a]嘧啶、咪唑并[1,2-a]吡啶、吡唑并[1,5-a]吡啶、咪唑并[1,2-a]嘧啶、咪唑并[1,2-b]嗒咿或吡唑并[1,5-a]吡啶。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為視情況經取代之苯并咪唑。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為視情況經取代之1H-吲唑。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為視情況經取代之2H-吲唑。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為視情況經取代之苯并噁唑、視情況經取代之咪唑并[4,5-*c*]吡啶或視情況經取代之咪唑并[4,5-*b*]吡啶。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中視情況經取代之含氮9員或10員雜芳基視情況經烷基、環烷基或鹵素取代。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之苯并咪唑視情況經烷基、環烷基或鹵素取代。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之1H-吲唑視情況經烷基、環烷基或鹵素取代。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之2H-吲

唑視情況經烷基、環烷基或鹵素取代。

【0085】另一實施例提供該式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R為氫。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R為視情況經取代之C1-C6烷基。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R為視情況經取代之C3-C7碳環基。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R為視情況經取代之C3-C7碳環基烷基。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R為視情況經取代之C3-C7雜環基。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R為視情況經取代之C3-C7雜環基烷基。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R為$-CO_2R^5$。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R為$-CONHR^5$或$-CON(R^5)_2$。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之C1-C6烷基為經C1-C3烷氧基取代之C1-C3烷基。

【0086】另一實施例提供該式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為氫。

【0087】另一實施例提供該式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為視情況經取代之烷基。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為視情況經取代之C1-C4烷基。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為視情況經取代之C1-C3烷基。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為視情況經取代之C1-C2烷基。另一實施

例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為視情況經取代之C1烷基。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為CH_3。

【0088】 另一實施例提供該式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為視情況經取代之碳環基烷基。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為視情況經取代之碳環基甲基。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為視情況經取代之(C3-C6碳環基)甲基。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為視情況經取代之環丙基甲基。另一實施例提供該式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為視情況經取代之雜環基烷基。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為視情況經取代之雜環基乙基。另一實施例提供該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為視情況經取代之雜環基乙基，且該雜環基為哌啶基、吡咯啶基、嗎啉基或哌咔基。

【0089】 另一實施例提供該式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為進一步經環烷基及至少一個鹵素取代的視情況經取代之苯并咪唑。

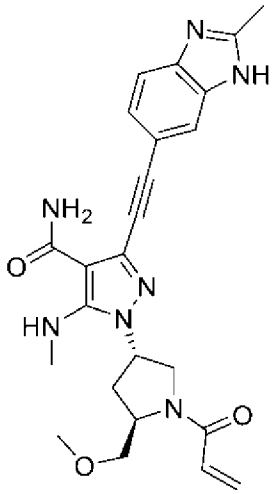
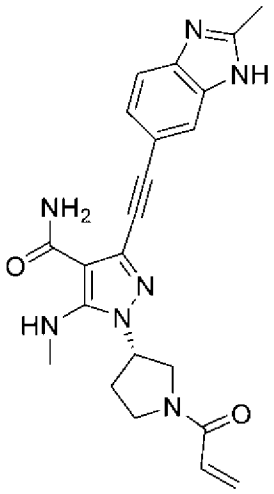
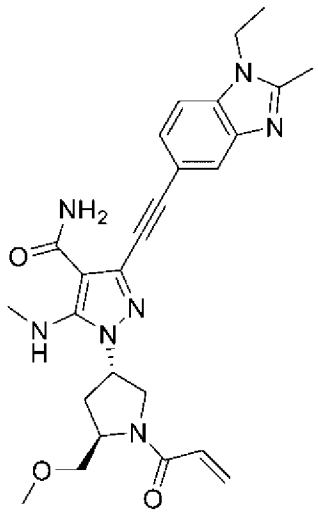
【0090】 另一實施例提供該式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為進一步經環烷基及至少一個鹵素取代的視情況經取代之苯并咪唑；R為$-CH_2OCH_3$基團；且R^6為甲基。

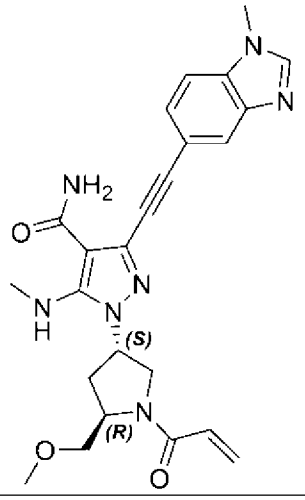
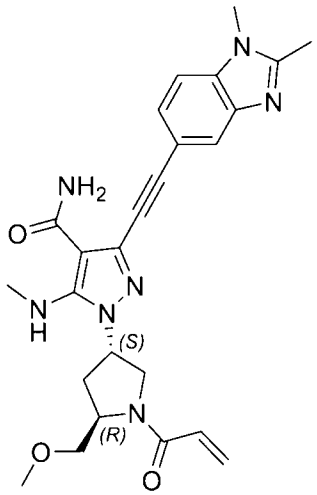
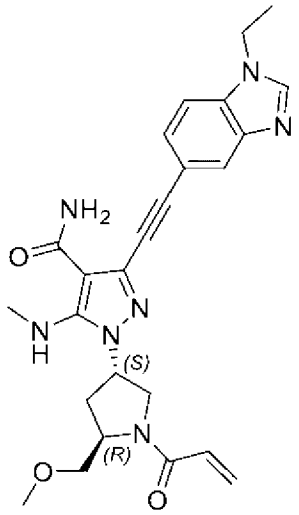
【0091】 另一實施例提供該式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為進一步經環烷基及至少一個鹵素取代的視情況經取

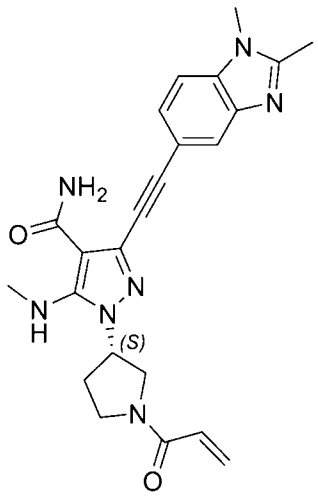
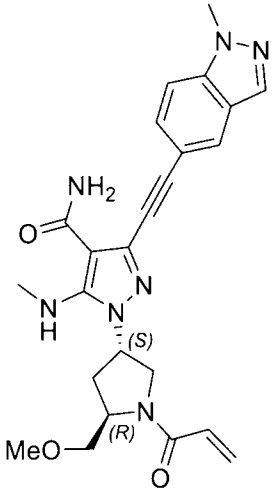
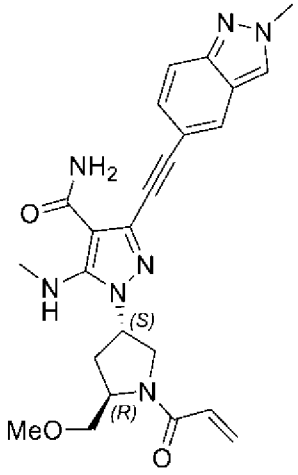
代之苯并咪唑；R為氫；且R^6為甲基。

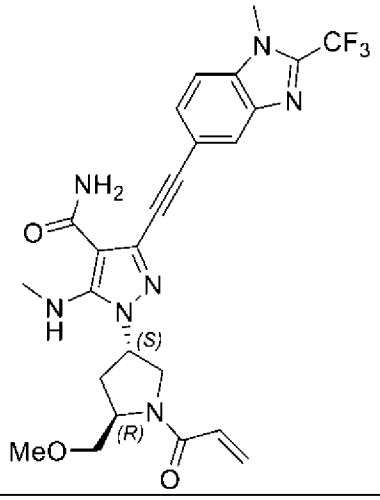
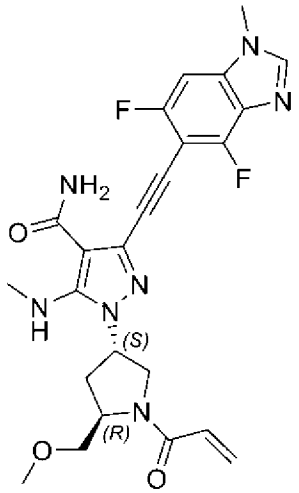
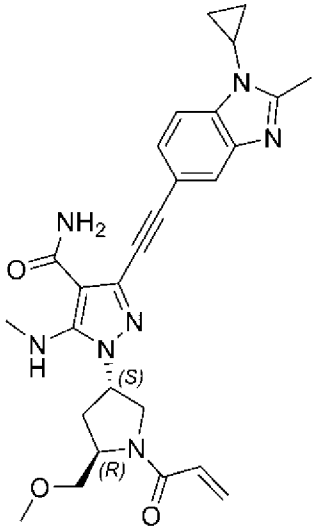
【0092】 在一些實施例中，本文所揭示之雜芳族FGFR激酶抑制性化合物具有表1中所提供之結構。

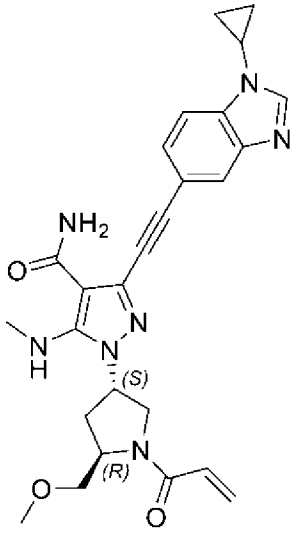
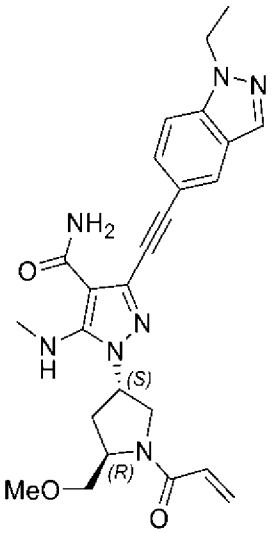
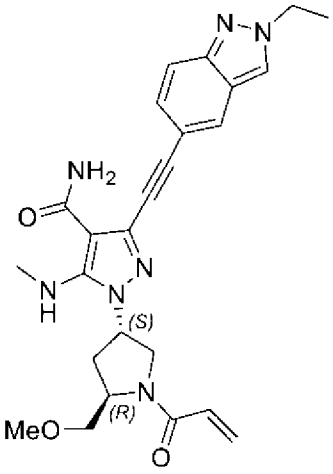
表1

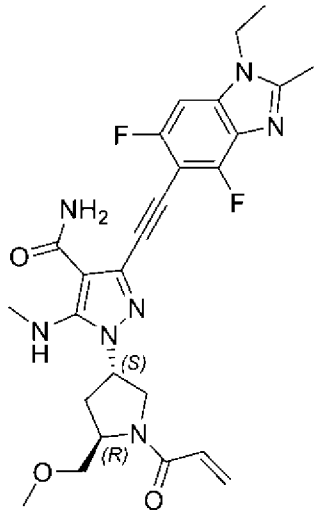
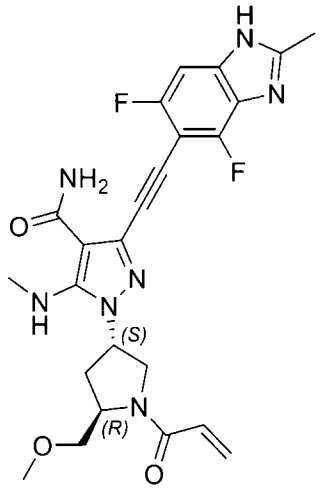
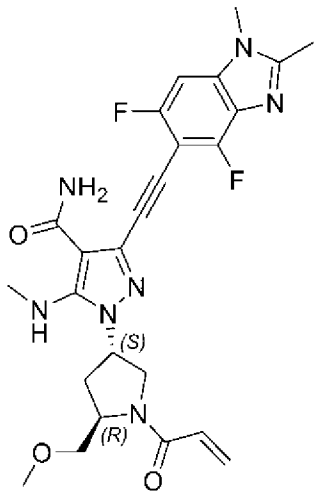
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
1		1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-3-[2-(2-甲基-3H-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
2		(S)-1-(1-丙烯醯基吡咯啶-3-基)-3-((2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺
3		3-[2-(1-乙基-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

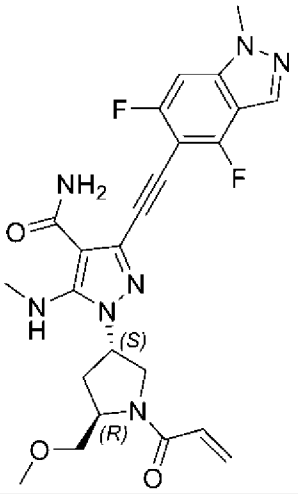
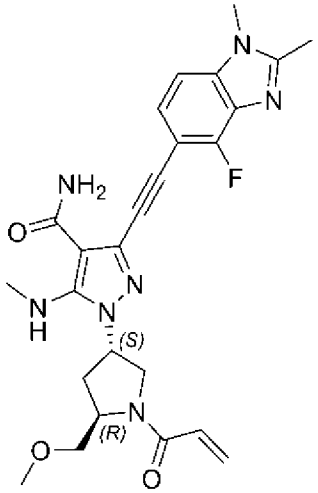
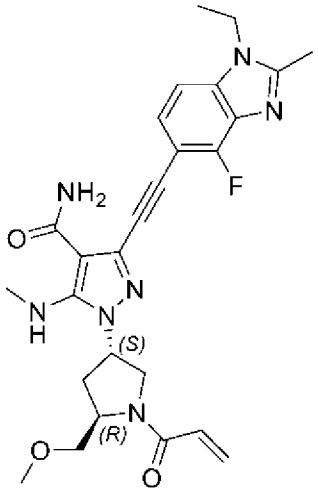
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
4		1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-3-[2-(1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
5		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1,2-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
6		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-乙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

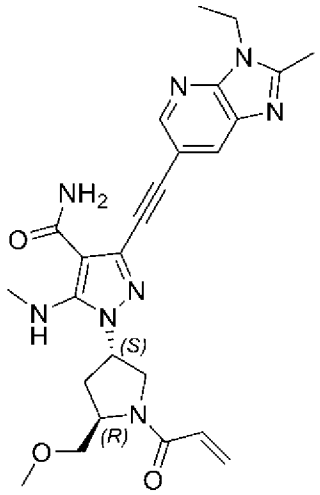
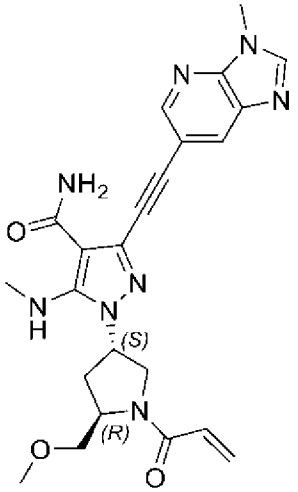
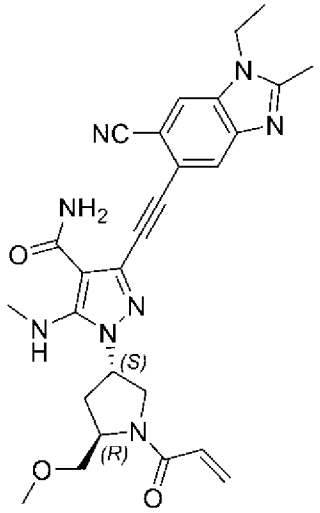
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
7		(*S*)-1-(1-丙烯醯基吡咯啶-3-基)-3-((1,2-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
8		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-甲基-1*H*-吲唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
9		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

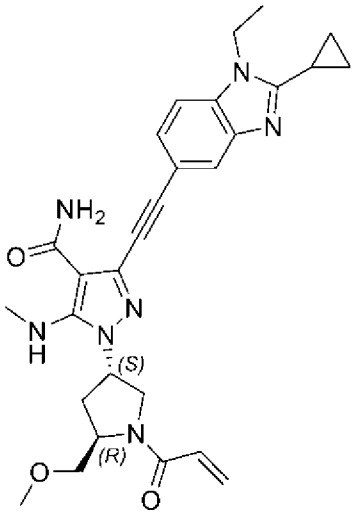
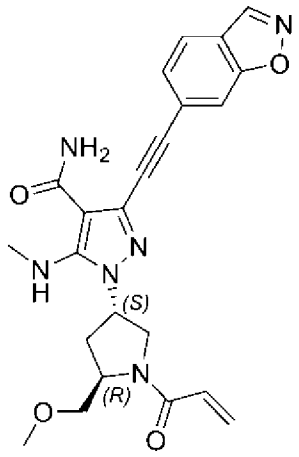
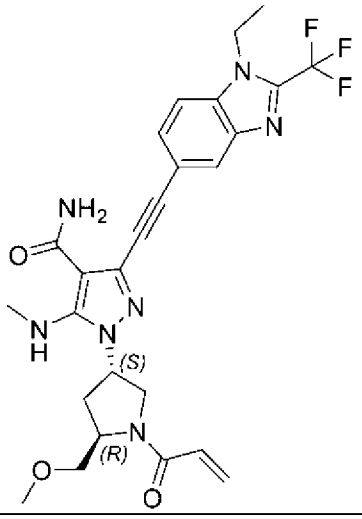
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
10		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-甲基-2-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
11		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((4,6-二氟-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
12		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

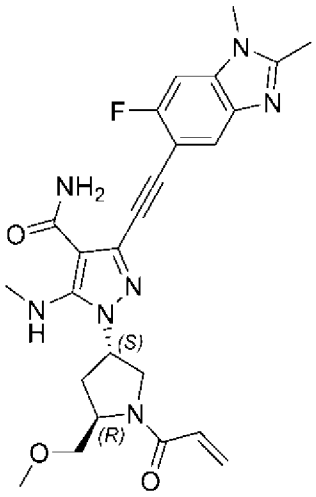
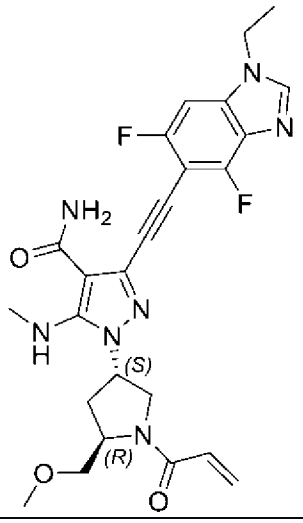
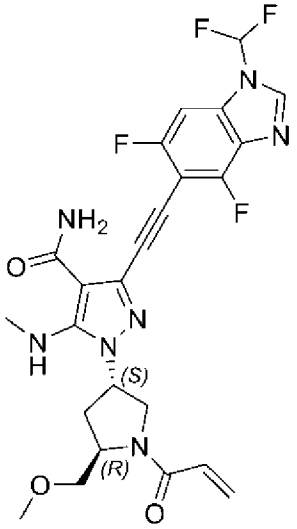
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
13		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
14		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-乙基-1*H*-吲唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
15		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

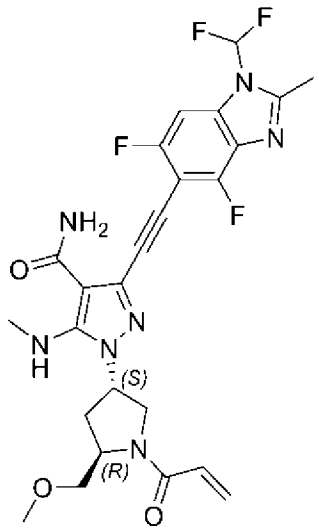
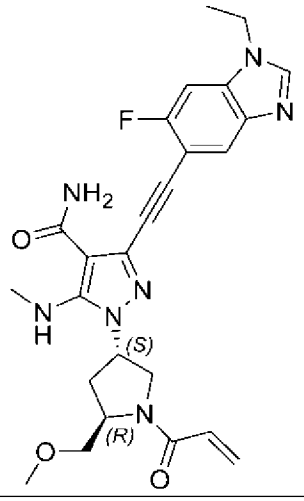
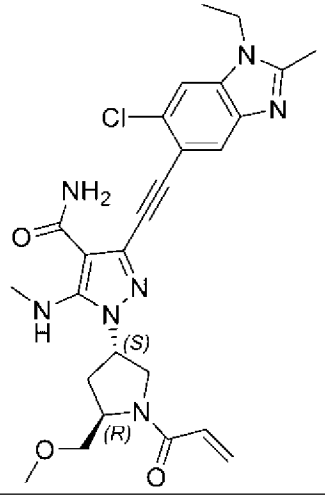
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
16		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-乙基-4,6-二氟-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
17		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((4,6-二氟-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
18		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((4,6-二氟-1,2-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

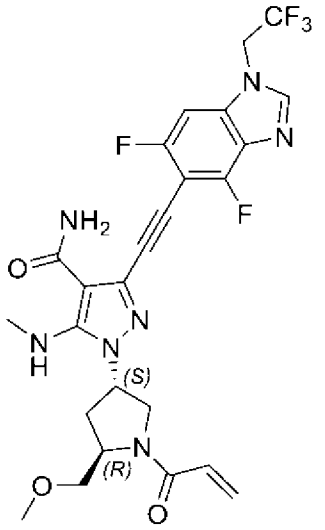
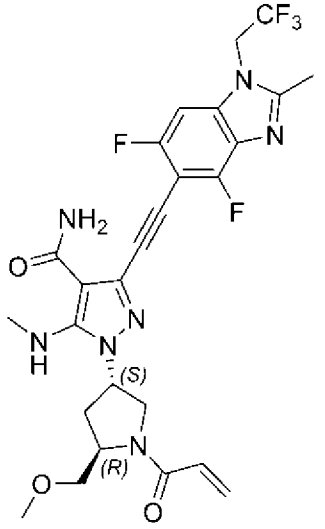
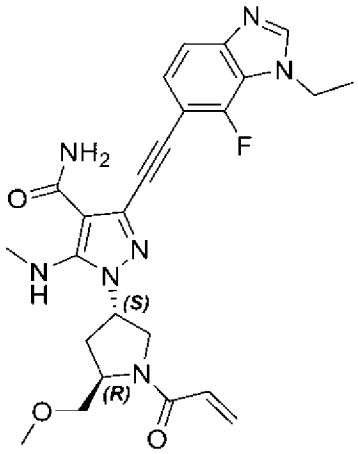
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
19		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((4,6-二氟-1-甲基-1*H*-吲唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
20		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((4-氟-1,2-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
21		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-乙基-4-氟-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

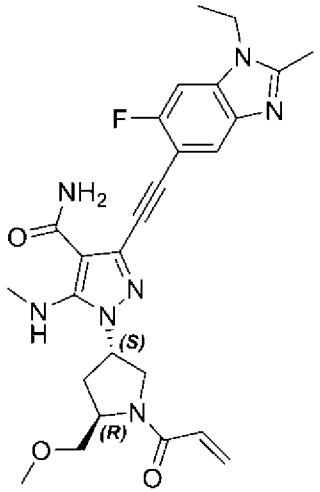
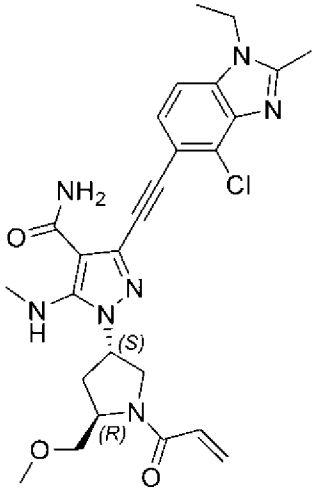
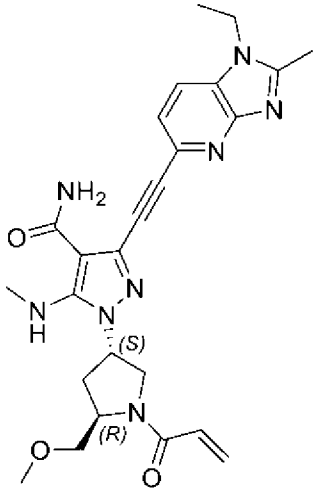
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
22		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((3-乙基-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
23		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((3-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
24		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氰基-1-乙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

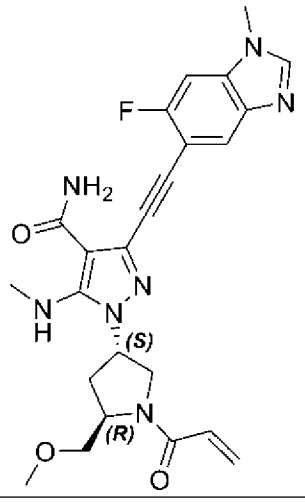
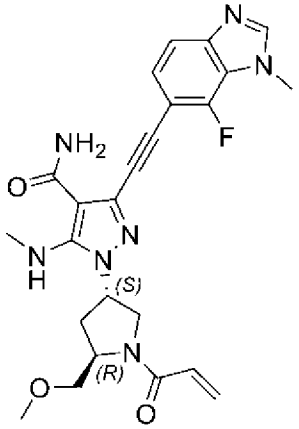
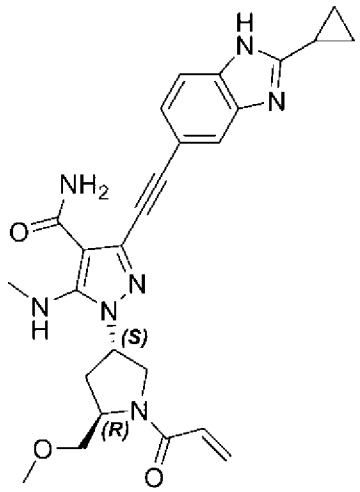
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
25		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((2-環丙基-1-乙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
26		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-(苯并[*d*]異噁唑-6-基乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
27		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-乙基-2-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

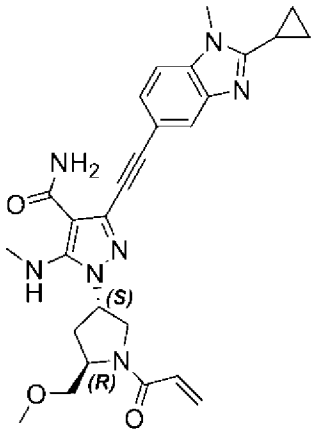
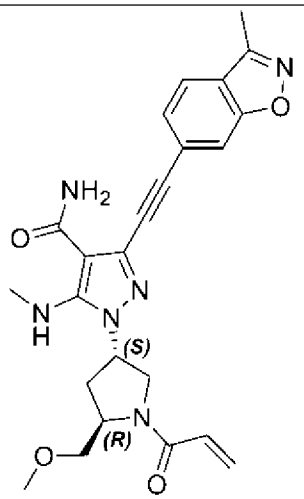
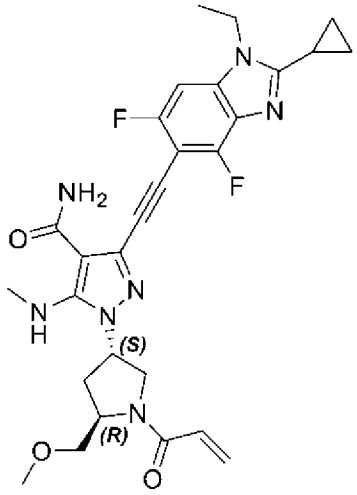
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
28		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氟-1,2-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
29		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-乙基-4,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
30		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-(二氟甲基)-4,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

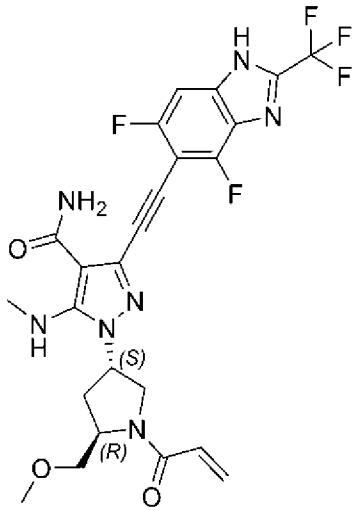
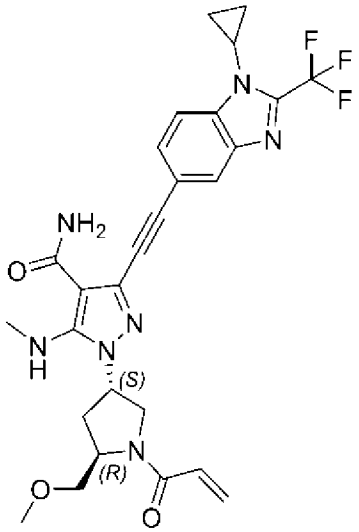
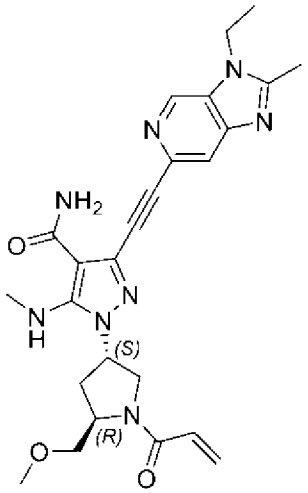
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
31		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-(二氟甲基)-4,6-二氟-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
32		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-乙基-6-氟-1H-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
33		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氯-1-乙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

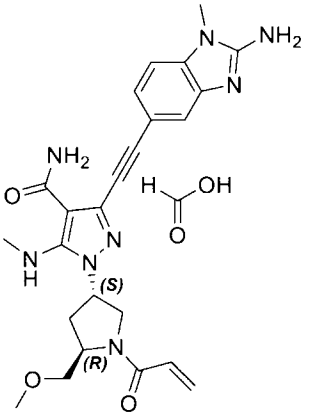
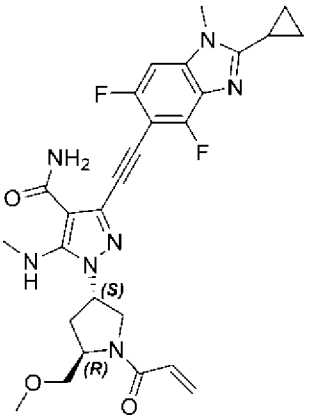
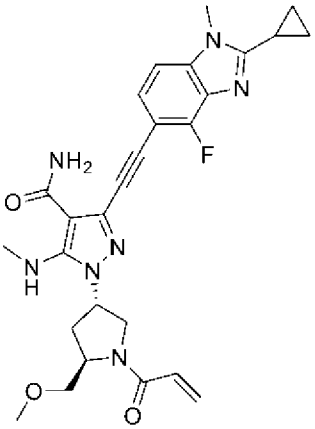
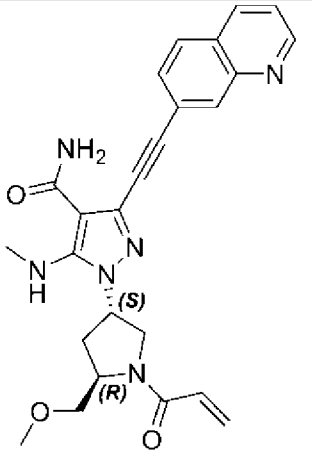
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
34		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((4,6-二氟-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
35		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((4,6-二氟-2-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
36		3-[2-(3-乙基-4-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

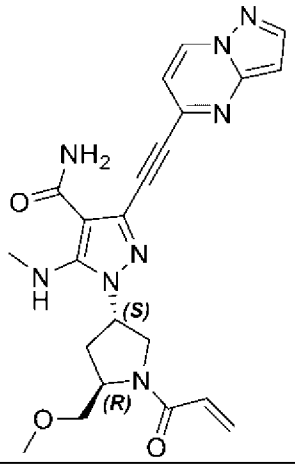
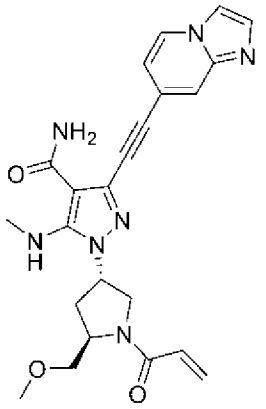
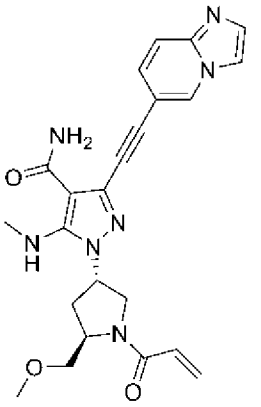
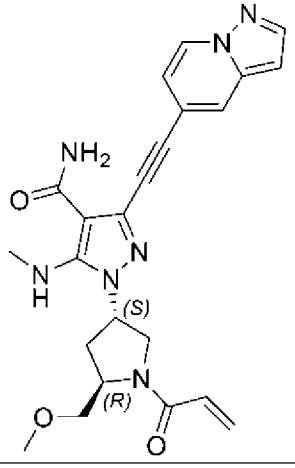
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
37		3-[2-(1-乙基-6-氟-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
38		3-[2-(4-氯-1-乙基-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
39		3-(2-[1-乙基-2-甲基咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基]乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

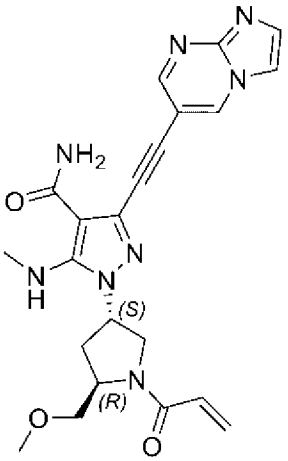
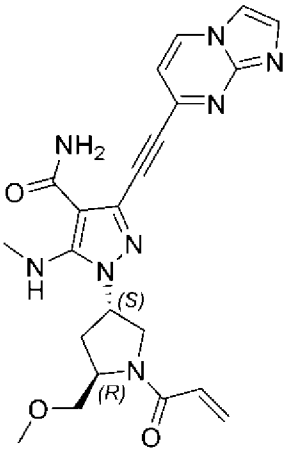
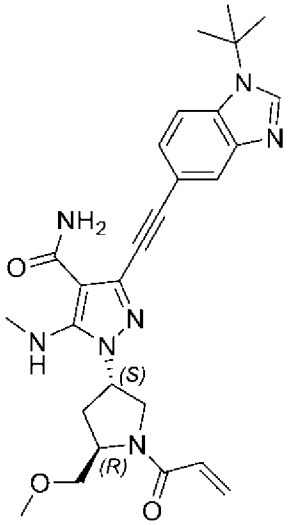
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
40		3-[2-(6-氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
41		3-[2-(4-氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
42		3-[2-(2-環丙基-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

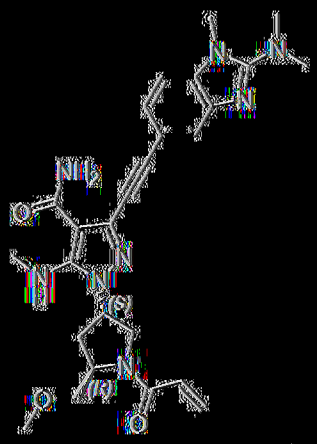
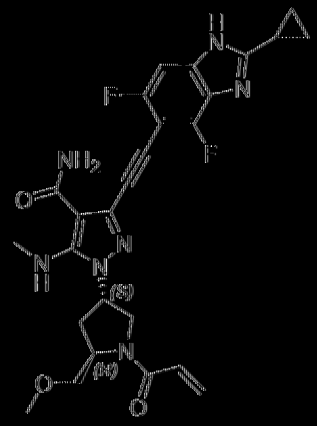
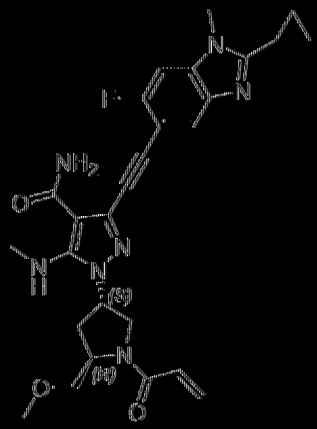
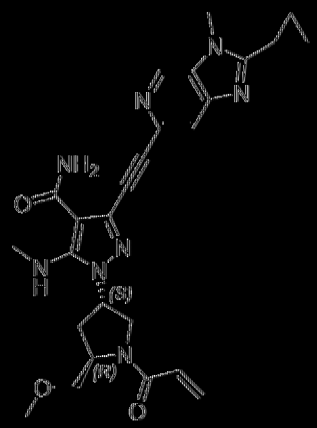
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
43		3-[2-(2-環丙基-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
44		1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-3-[2-(3-甲基-1,2-苯并噁唑-6-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
45		3-[2-(2-環丙基-1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

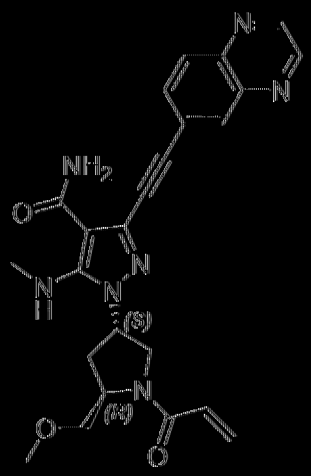
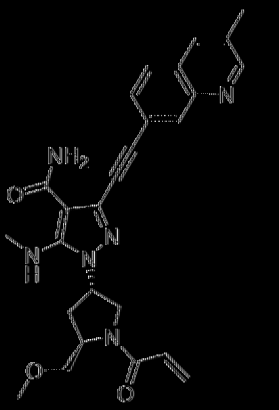
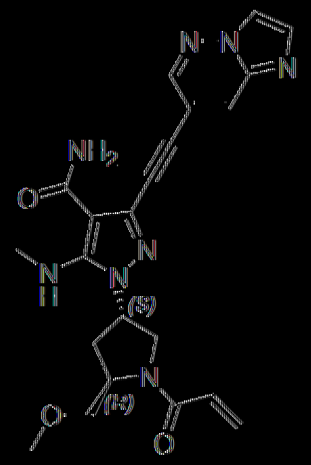
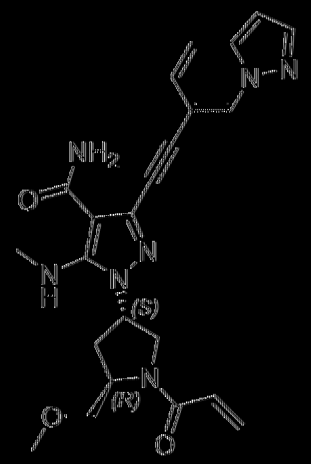
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
46		3-[2-[4,6-二氟-2-(三氟甲基)-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
47		3-[2-[1-(二氟甲基)-4,6-二氟-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
48		3-(2-[3-乙基-2-甲基咪唑并[4,5-*c*]吡啶-6-基]乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

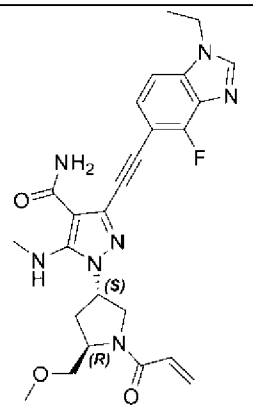
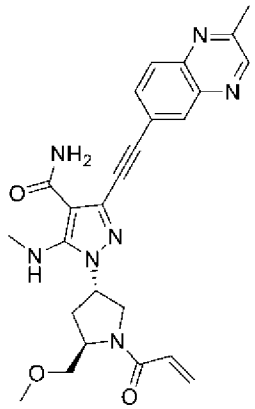
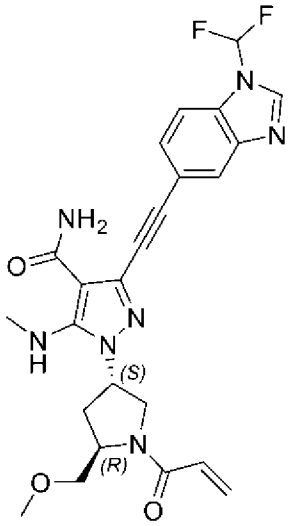
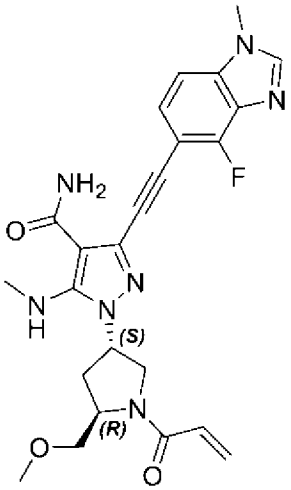
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
49		3-[2-(2-胺基-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺；甲酸
50		3-[2-(2-環丙基-4,6-二氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
51		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((2-環丙基-4-氟-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
52		1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)-3-[2-(喹啉-7-基)乙炔基]吡唑-4-甲醯胺

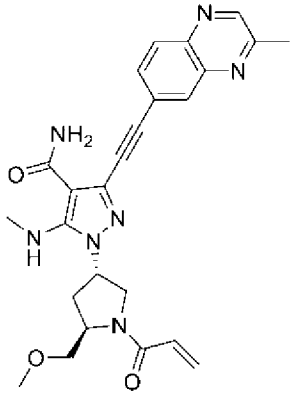
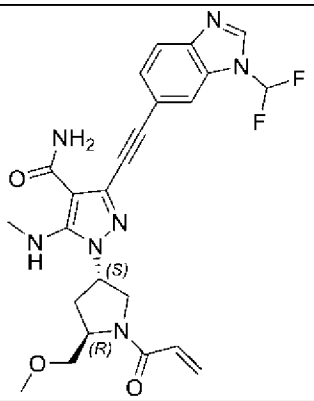
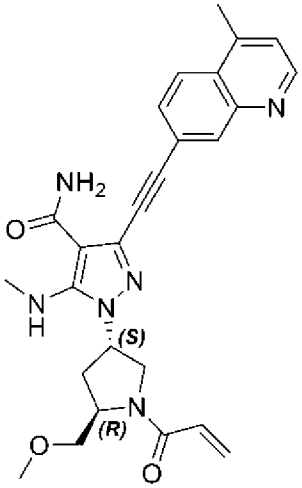
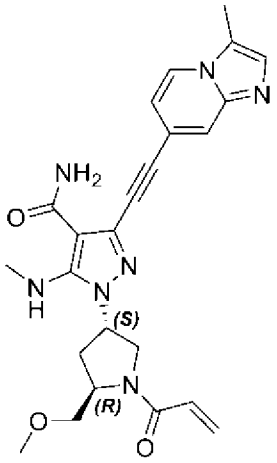
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
53		1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)-3-(2-[吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基]乙炔基)吡唑-4-甲醯胺
54		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
55		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
56		1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)-3-(2-[吡唑并[1,5-*a*]吡啶-5-基]乙炔基)吡唑-4-甲醯胺

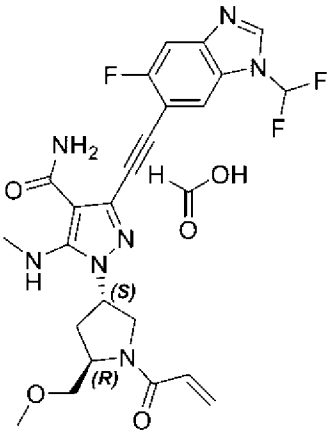
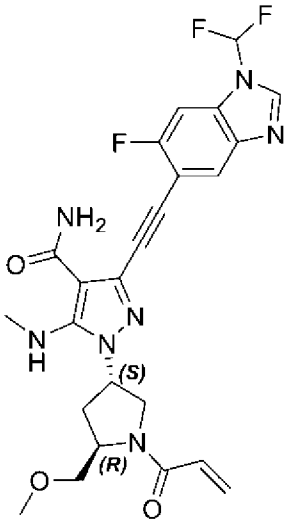
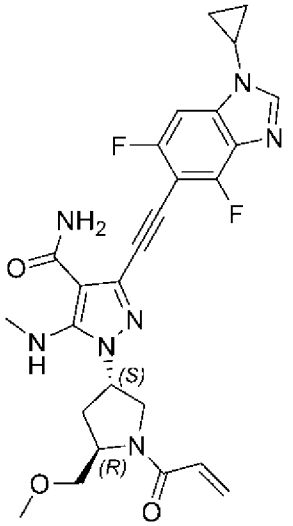
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
57		3-(2-[咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基]乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
58		3-(2-[咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-基]乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
59		3-[2-(1-三級丁基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

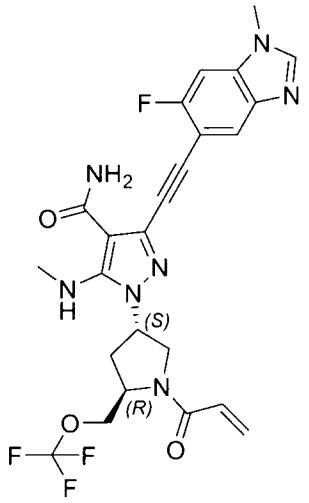
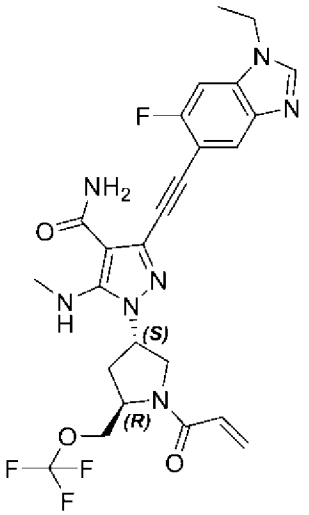
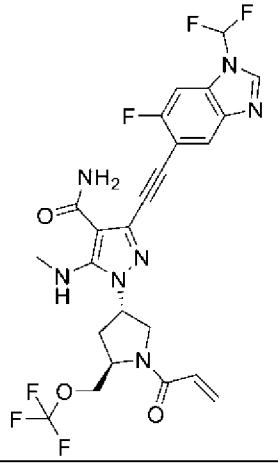
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
60		3-[2-[2-(二甲基胺基)-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯烷-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
61		3-[2-(2-環丙基-4,6-二氟-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯烷-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
62		3-[2-(2-環丙基-6-氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯烷-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
63		3-(2-[2-環丙基-3-甲基咪唑并[4,5-*c*]吡啶-6-基]乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯烷-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

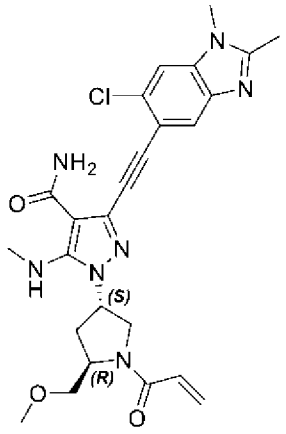
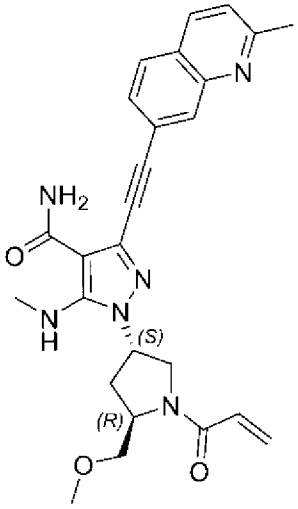
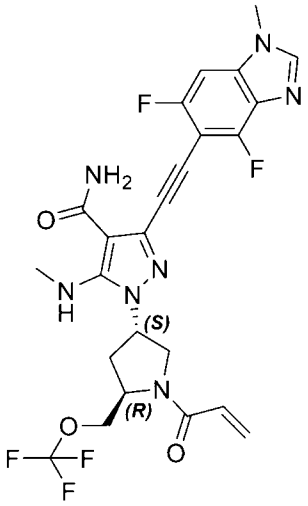
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
64		1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯烷-3-基]-5-(甲基胺基)-3-[2-(喹啉-6-基)乙炔基]吡唑-4-甲醯胺
65		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-5-(甲基胺基)-3-((3-甲基喹啉-7-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
66		3-(2-[咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基]乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯烷-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
67		1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯烷-3-基]-5-(甲基胺基)-3-(2-[吡唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙炔基)吡唑-4-甲醯胺

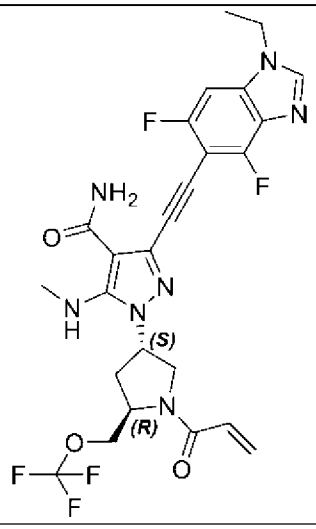
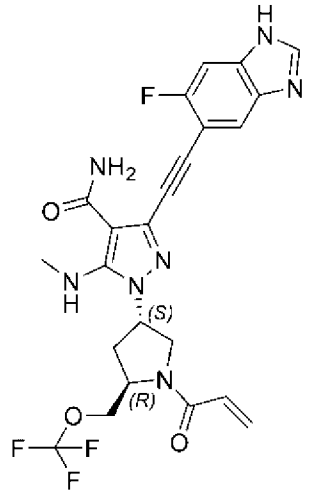
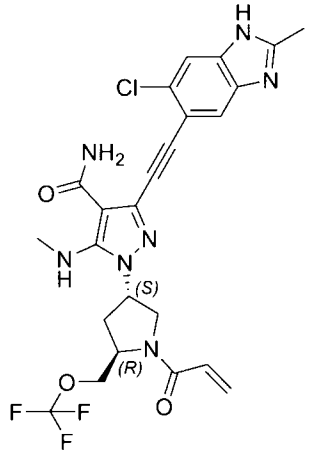
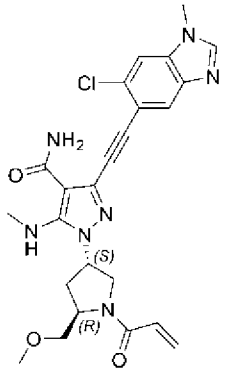
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
68		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-乙基-4-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
69		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-5-(甲基胺基)-3-((2-甲基喹喔啉-6-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
70		3-[2-[1-(二氟甲基)-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
71		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((4-氟-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

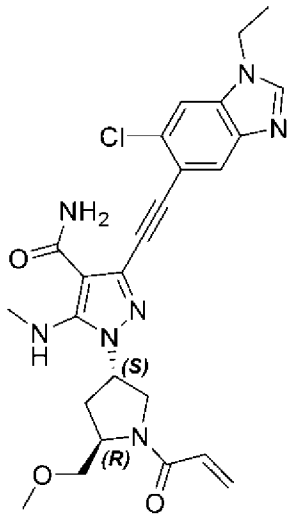
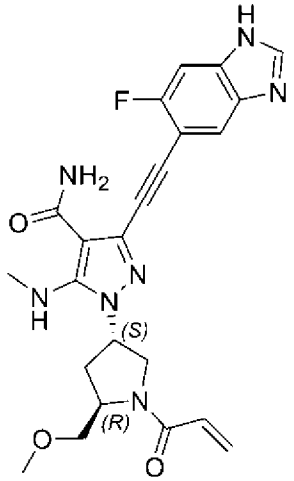
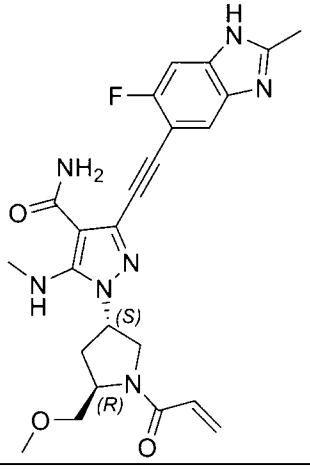
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
72		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-5-(甲基胺基)-3-((3-甲基喹喔啉-6-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
73		3-[2-[3-(二氟甲基)-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
74		1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)-3-[2-(4-甲基喹啉-7-基)乙炔基]吡唑-4-甲醯胺
75		1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)-3-(2-[3-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基]乙炔基)吡唑-4-甲醯胺

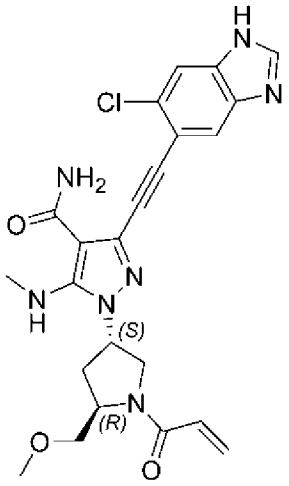
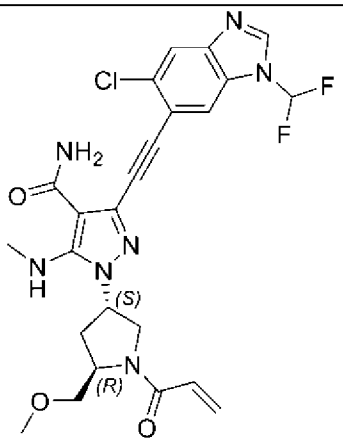
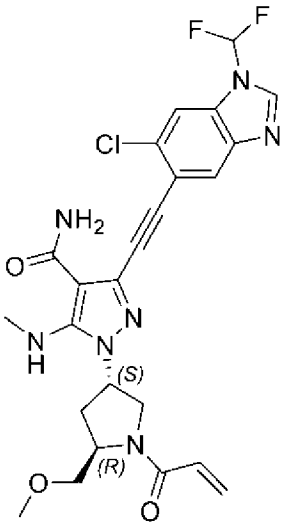
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
76		3-[2-[3-(二氟甲基)-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺；甲酸
77		3-[2-[1-(二氟甲基)-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
78		3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

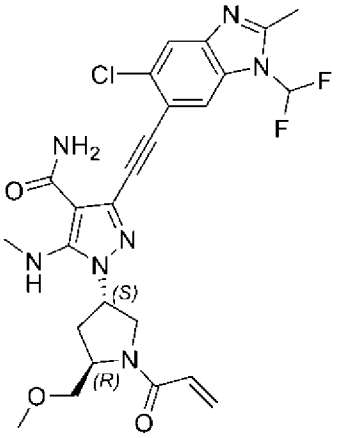
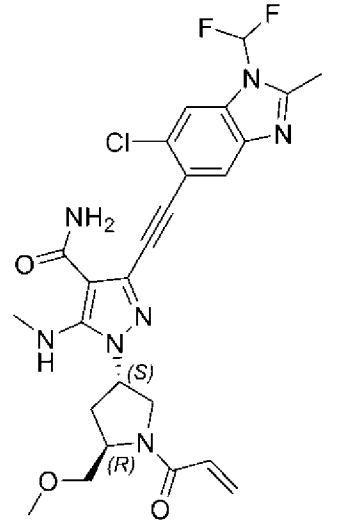
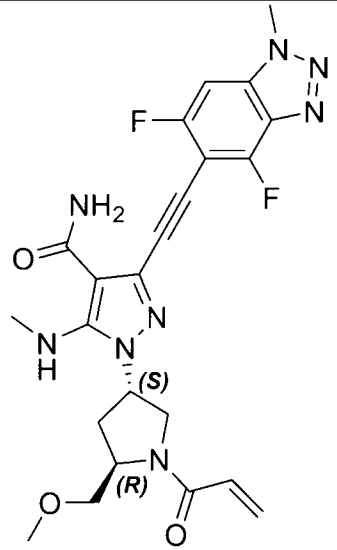
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
79		3-[2-(6-氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*,5*R*)-1-(丙-2-烯醯基)-5-[(三氟甲氧基)甲基]吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺
80		3-[2-(1-乙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*,5*R*)-1-(丙-2-烯醯基)-5-[(三氟甲氧基)甲基]吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺
81		3-[2-[1-(二氟甲基)-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*,5*R*)-1-(丙-2-烯醯基)-5-[(三氟甲氧基)甲基]吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺

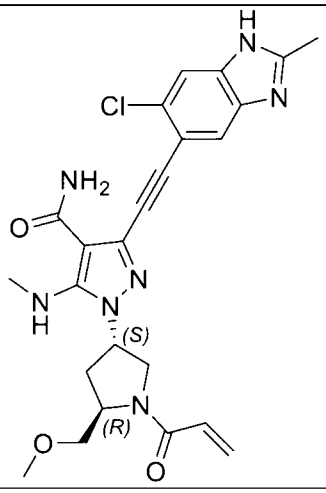
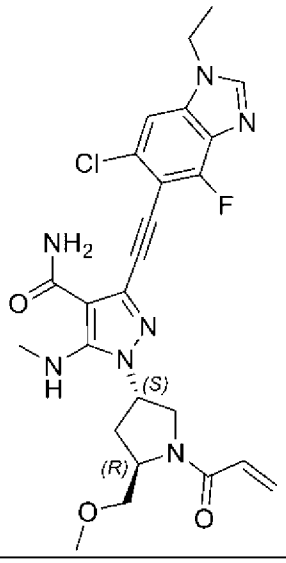
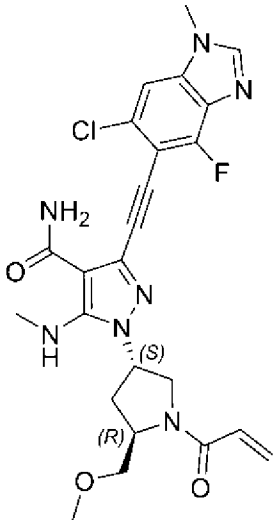
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
82		3-[2-(6-氯-1,2-二甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
83		1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)-3-[2-(2-甲基喹啉-7-基)乙炔基]吡唑-4-甲醯胺
84		3-[2-(4,6-二氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*,5*R*)-1-(丙-2-烯醯基)-5-[(三氟甲氧基)甲基]吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺

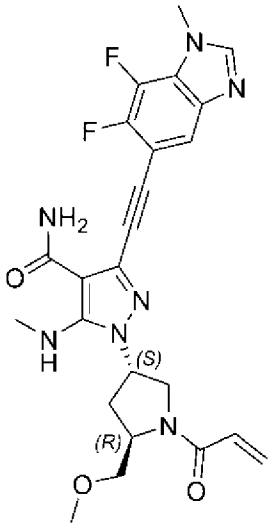
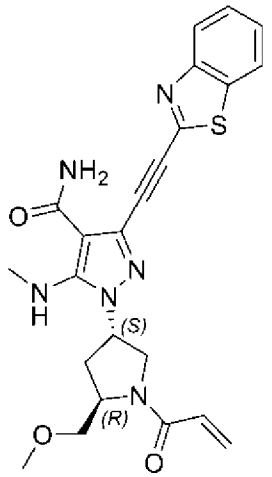
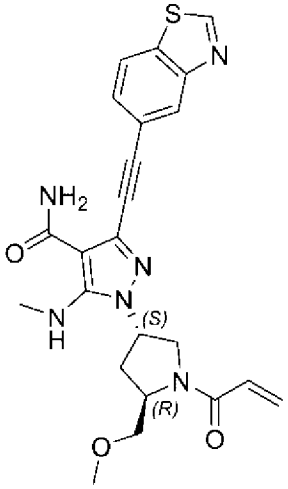
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
85		3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*,5*R*)-1-(丙-2-烯醯基)-5-[(三氟甲氧基)甲基]吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺
86		3-[2-(6-氟-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*,5*R*)-1-(丙-2-烯醯基)-5-[(三氟甲氧基)甲基]吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺
87		3-[2-(6-氯-2-甲基-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*,5*R*)-1-(丙-2-烯醯基)-5-[(三氟甲氧基)甲基]吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺
88		3-[2-(6-氯-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

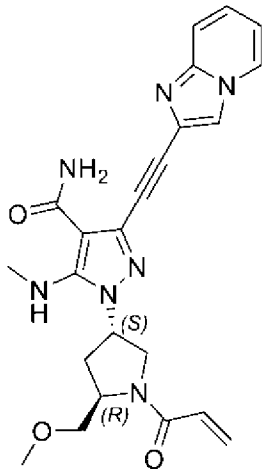
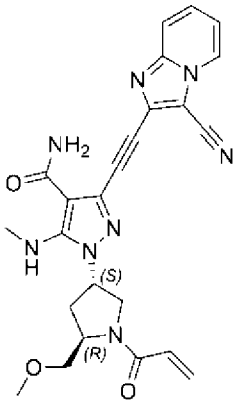
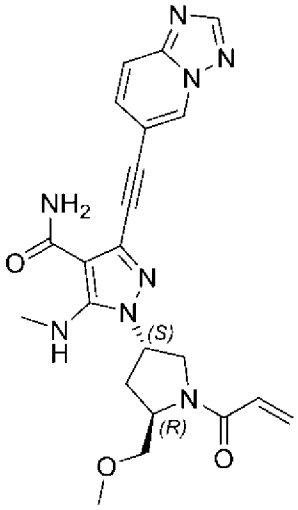
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
89		3-[2-(6-氯-1-乙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
90		3-[2-(6-氟-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
91		3-[2-(6-氟-2-甲基-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

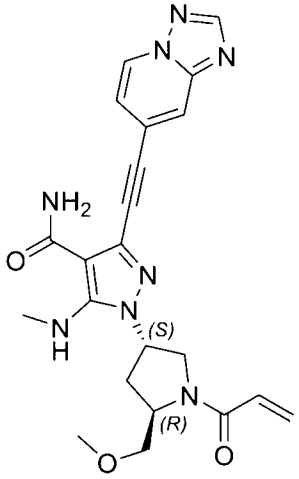
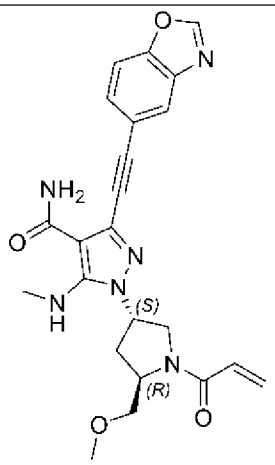
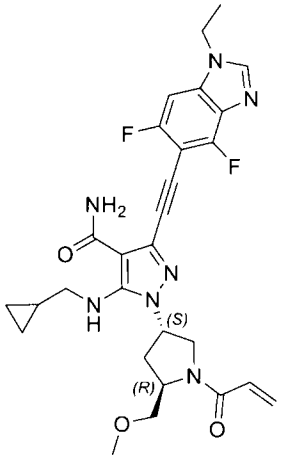
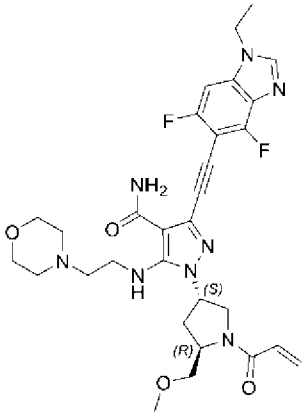
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
92		3-[2-(6-氯-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
93		3-[2-[6-氯-3-(二氟甲基)-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
94		3-[2-[6-氯-1-(二氟甲基)-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

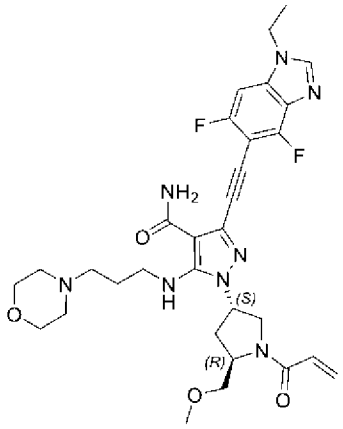
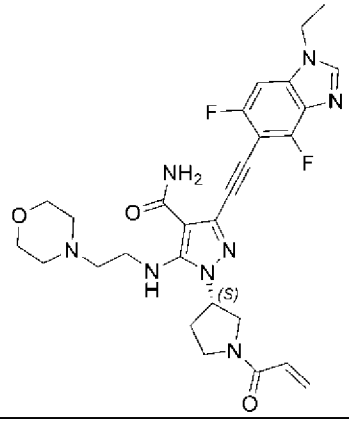
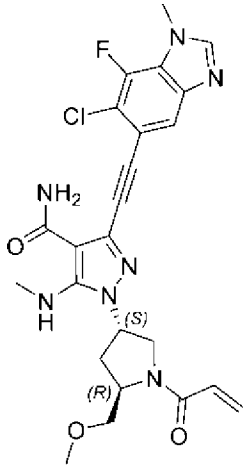
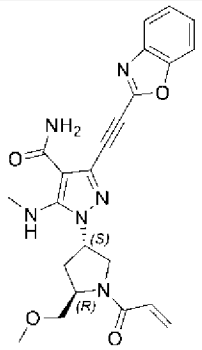
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
95		3-[2-[6-氯-3-(二氟甲基)-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
96		3-[2-[6-氯-1-(二氟甲基)-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
97		3-[2-(4,6-二氟-1-甲基-1,2,3-苯并三唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

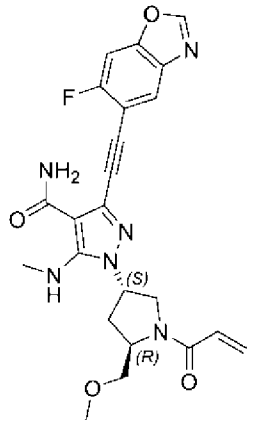
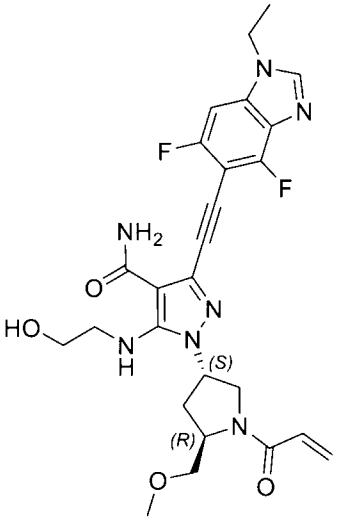
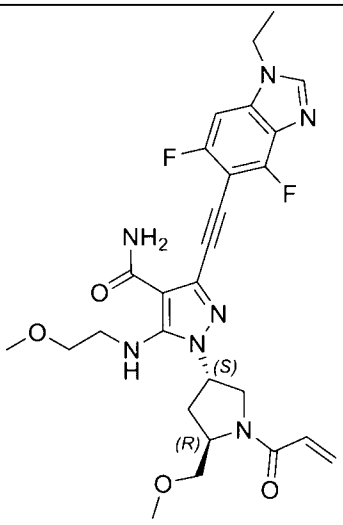
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
98		3-[2-(6-氯-2-甲基-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
99		3-[2-(6-氯-1-乙基-4-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
100		3-[2-(6-氯-4-氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

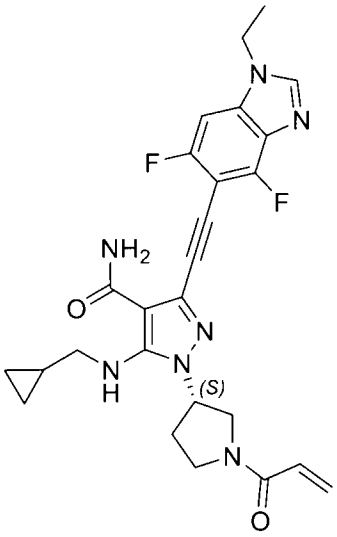
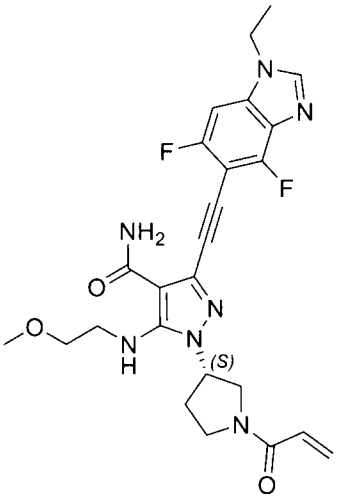
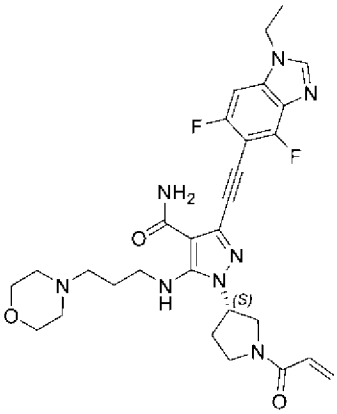
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
101		3-[2-(6,7-二氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
102		3-[2-(1,3-苯并噻唑-2-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
103		3-[2-(1,3-苯并噻唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

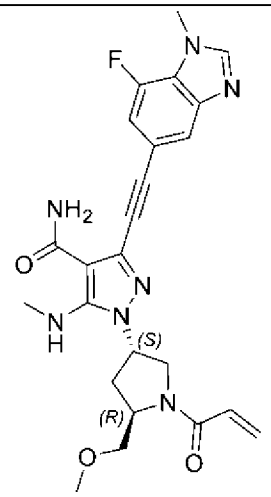
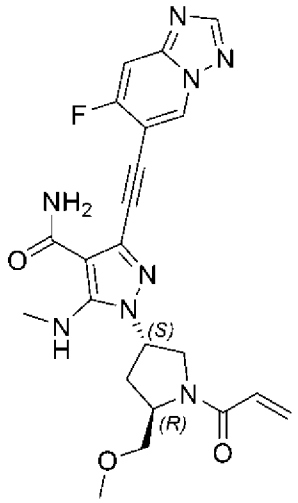
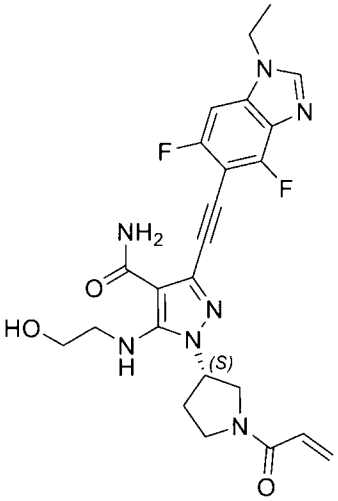
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
104		3-(2-[咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基]乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
105		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((3-氰基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
106		1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)-3-(2-[[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙炔基)吡唑-4-甲醯胺

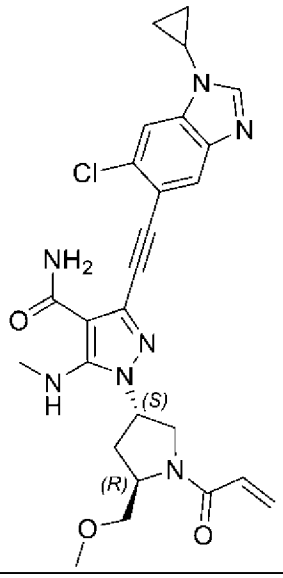
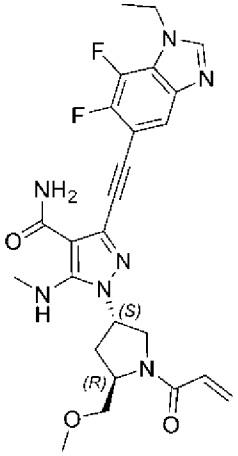
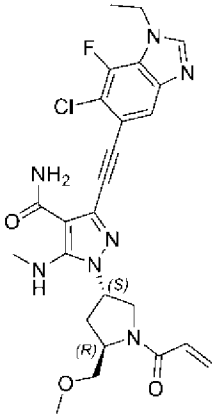
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
107		1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)-3-(2-[[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基]乙炔基)吡唑-4-甲醯胺
108		3-[2-(1,3-苯并噁唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
109		5-[(環丙基甲基)胺基]-3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺
110		3-[2-[1-(二氟甲基)-4,6-二氟-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

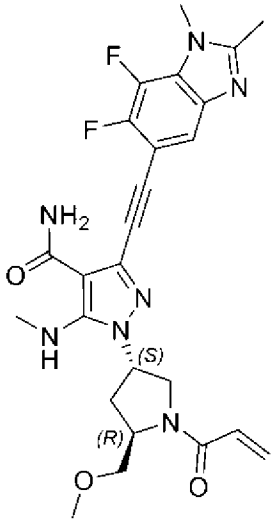
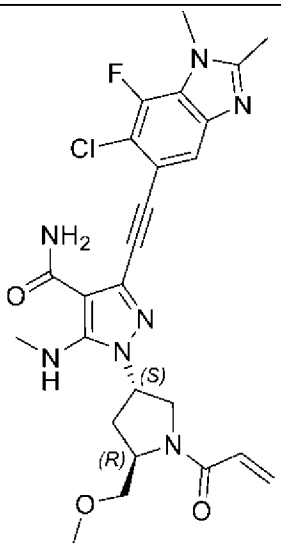
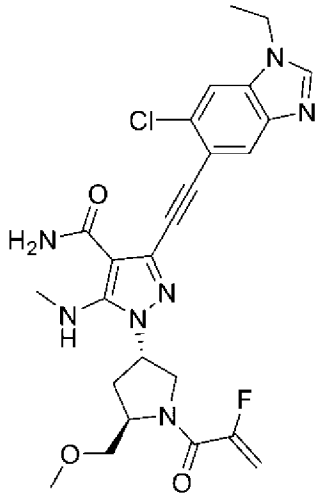
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
111		3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-[[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基]吡唑-4-甲醯胺
112		3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-[[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基]-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺
113		3-[2-(6-氯-7-氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
114		3-[2-(1,3-苯并噁唑-2-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

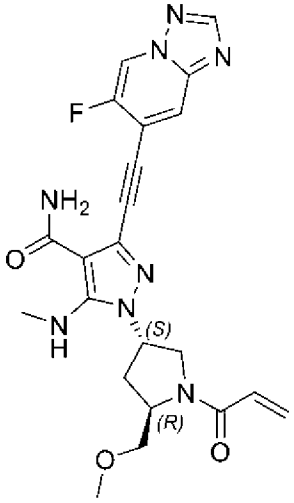
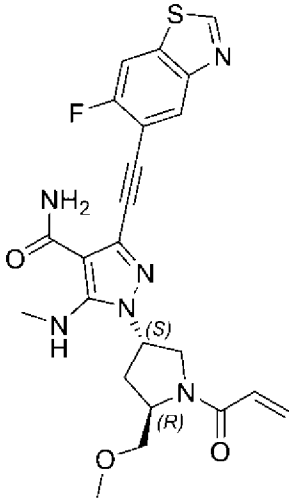
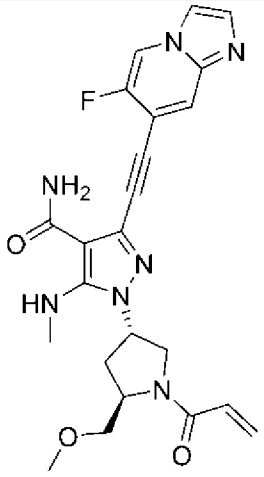
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
115		3-[2-(6-氟-1,3-苯并噁唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
116		3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-[(2-羥乙基)胺基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺
117		3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-[(2-甲氧基乙基)胺基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺

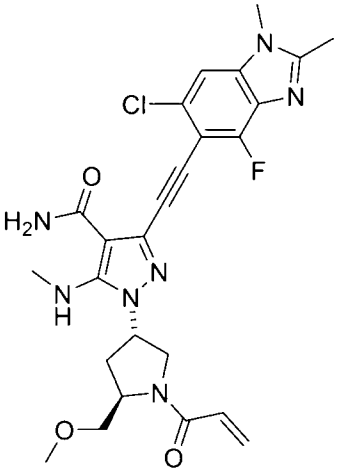
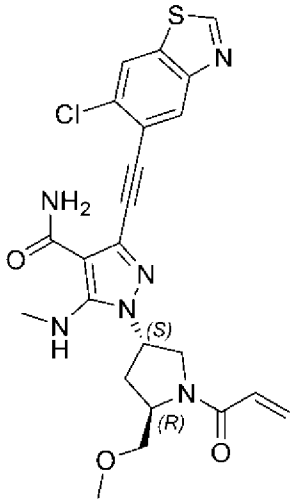
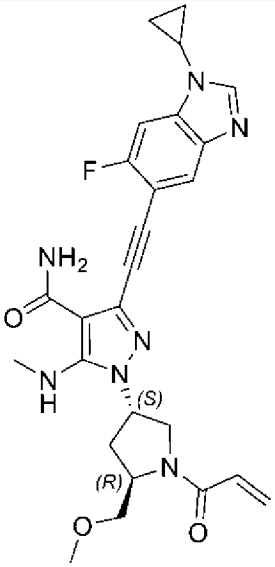
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
118		5-[(環丙基甲基)胺基]-3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺
119		3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-[(2-甲氧基乙基)胺基]-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺
120		3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-[[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基]-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺

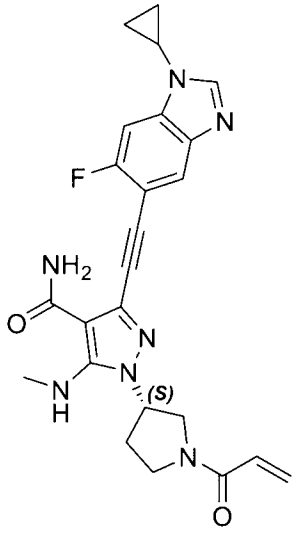
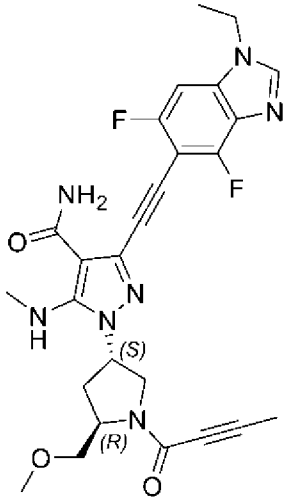
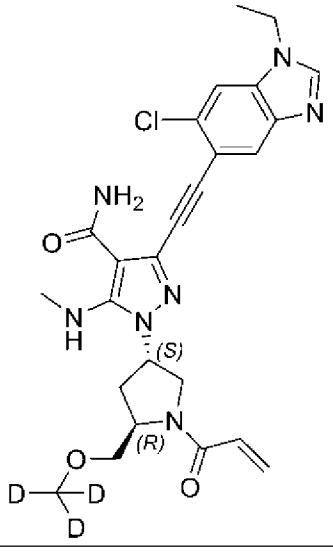
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
121		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((7-氟-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
122		3-(2-[7-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
123		3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-[(2-羥乙基)胺基]-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺

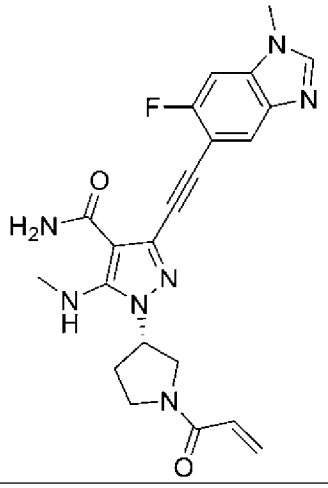
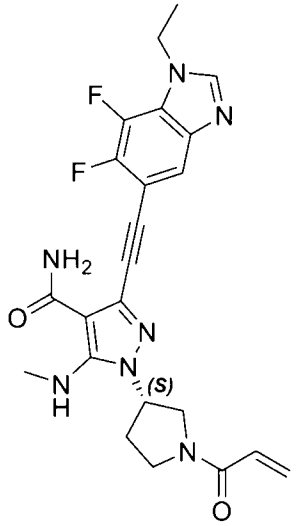
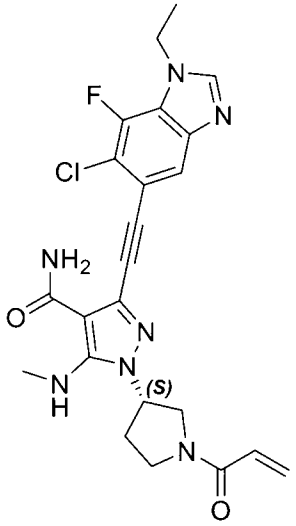
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
124		3-[2-(6-氯-1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
125		3-[2-(1-乙基-6,7-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
126		3-[2-(6-氯-1-乙基-7-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

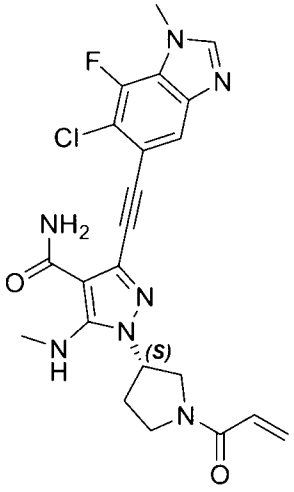
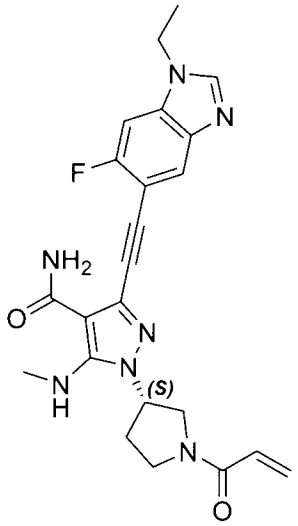
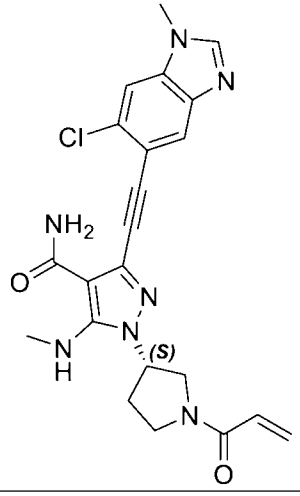
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
127		3-[2-(6,7-二氟-1,2-二甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
128		3-[2-(6-氯-7-氟-1,2-二甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
129		3-[2-(6-氯-1-乙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-1-(2-氟丙-2-烯醯基)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

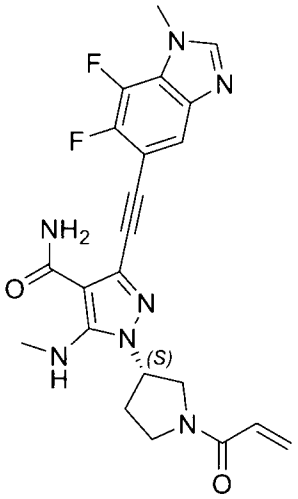
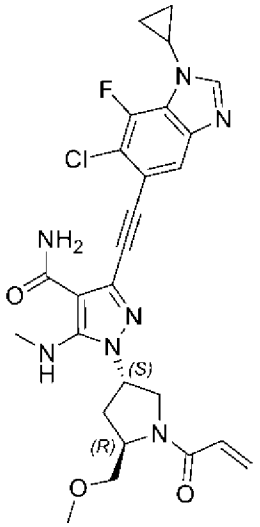
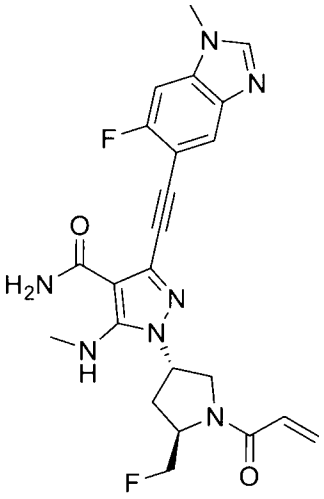
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
130		3-(2-[6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基]乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
131		3-[2-(6-氟-1,3-苯并噻唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
132		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氟咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

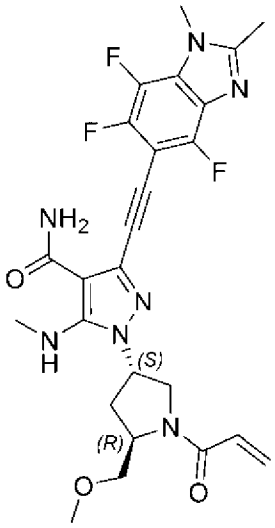
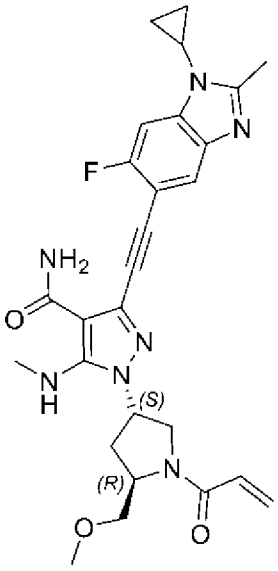
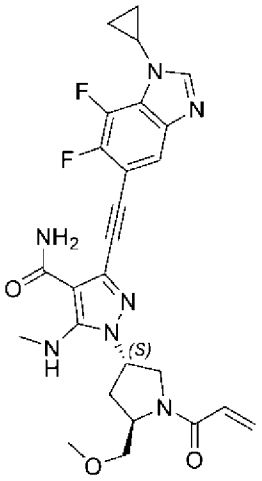
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
133		3-[2-(6-氯-4-氟-1,2-二甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
134		3-[2-(6-氯-1,3-苯并噻唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
135		3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

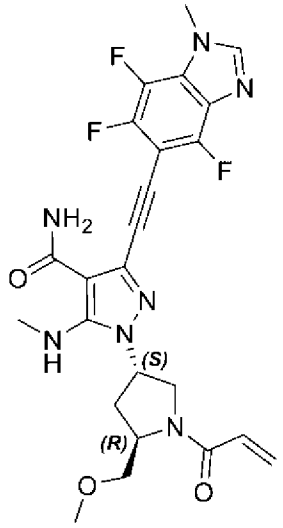
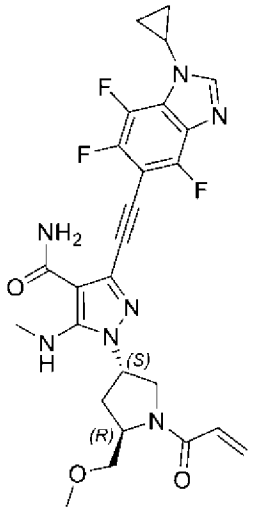
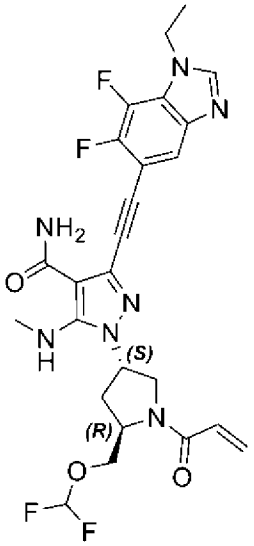
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
136		3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3S)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺
137		1-((3*S*,5*R*)-1-(丁-2-炔醯基)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-乙基-4,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
138		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-((甲氧基-d3)甲基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氯-1-乙基-1H-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

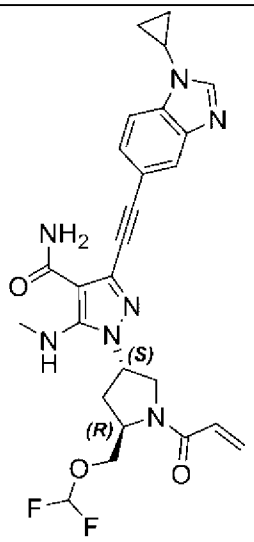
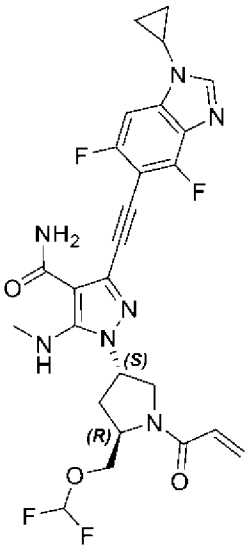
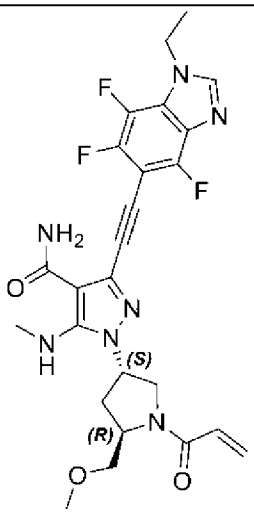
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
139		3-[2-(6-氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺
140		3-[2-(1-乙基-6,7-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺
141		3-[2-(6-氯-1-乙基-7-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺

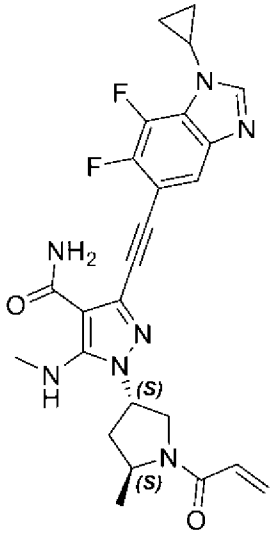
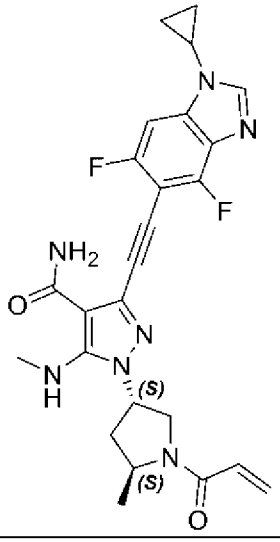
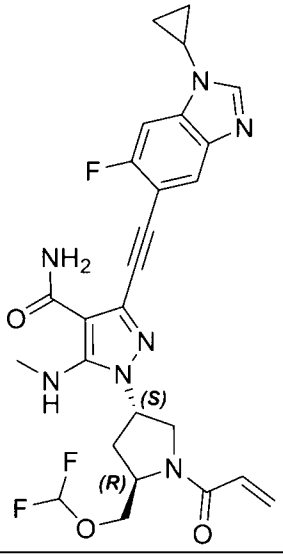
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
142		3-[2-(6-氯-7-氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺
143		3-[2-(1-乙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺
144		3-[2-(6-氯-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺

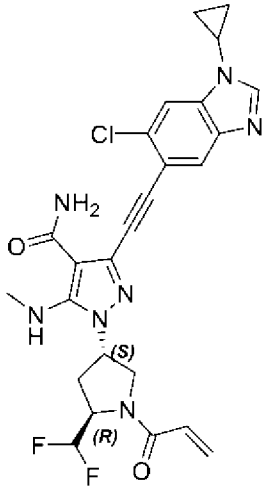
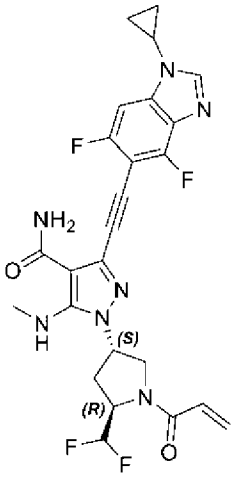
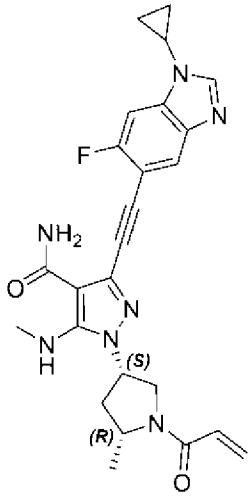
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
145		3-[2-(6,7-二氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺
147		3-[2-(6-氯-1-環丙基-7-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
148		3-[2-(6-氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(氟甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

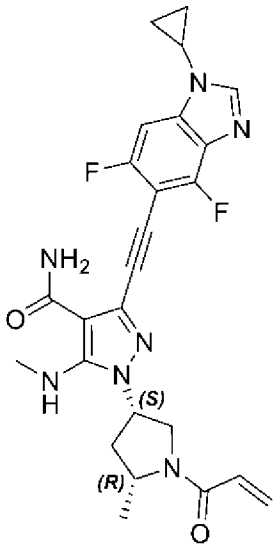
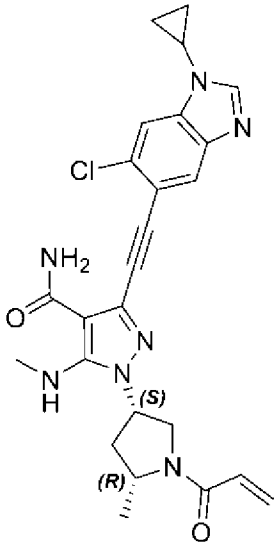
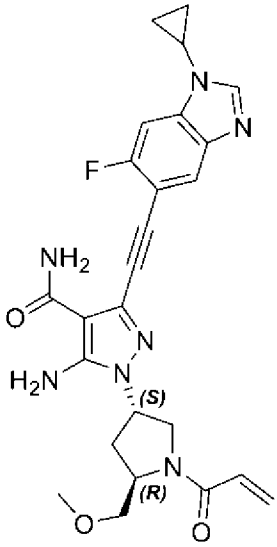
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
149		1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)-3-[2-(4,6,7-三氟-1,2-二甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]吡唑-4-甲醯胺
150		3-[2-(1-環丙基-6-氟-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
151		3-[2-(1-環丙基-6,7-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

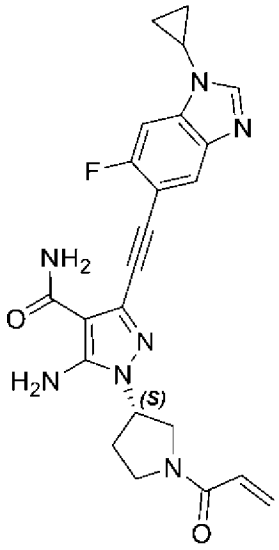
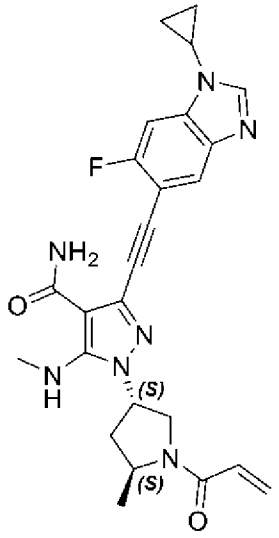
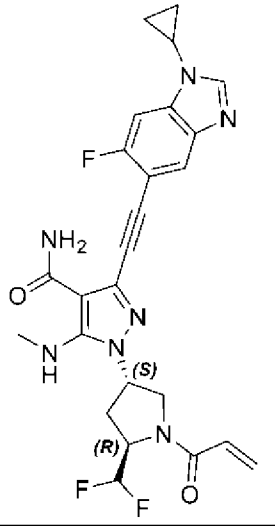
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
152		1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)-3-[2-(4,6,7-三氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]吡唑-4-甲醯胺
153		3-[2-(1-環丙基-4,6,7-三氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
154		1-[(3*S*,5*R*)-5-[(二氟甲氧基)甲基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-3-[2-(1-乙基-6,7-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

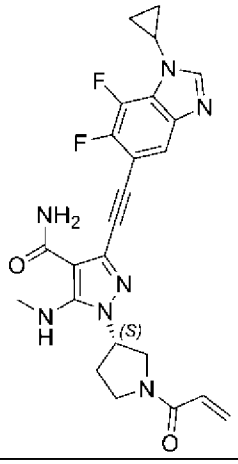
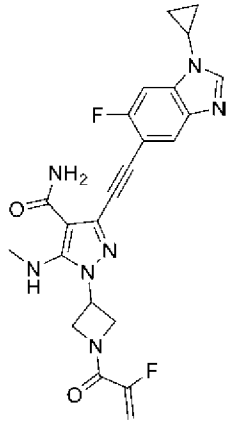
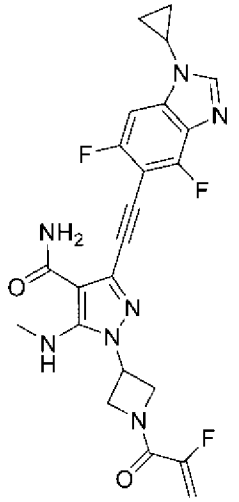
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
155		3-[2-(1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-[(二氟甲氧基)甲基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
156		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-((二氟甲氧基)甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
157		3-[2-(1-乙基-4,6,7-三氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

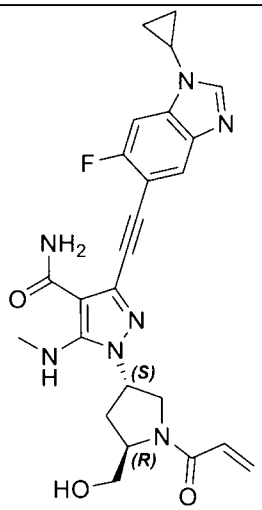
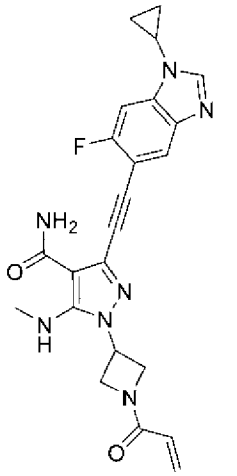
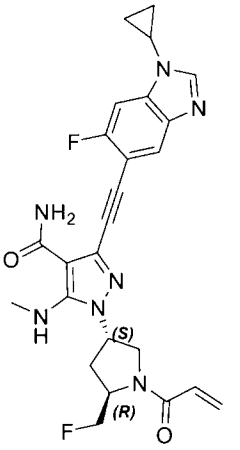
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
158		3-[2-(1-環丙基-6,7-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*S*)-5-甲基-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
159		3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*S*)-5-甲基-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
161		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-((二氟甲氧基)甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

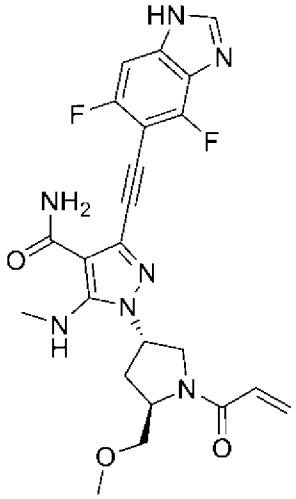
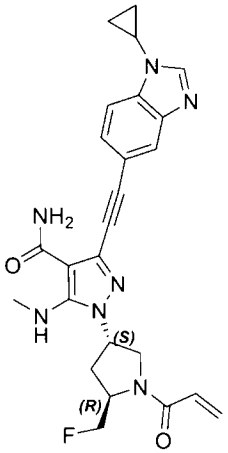
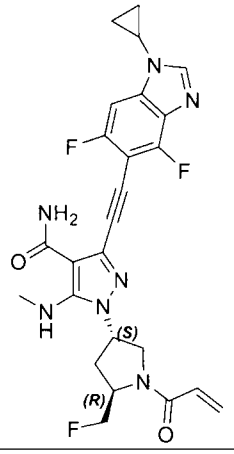
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
162		3-[2-(6-氯-1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(二氟甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
163		3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(二氟甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
164		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-甲基吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

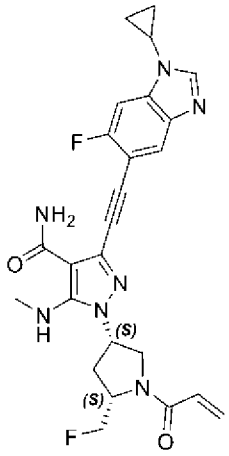
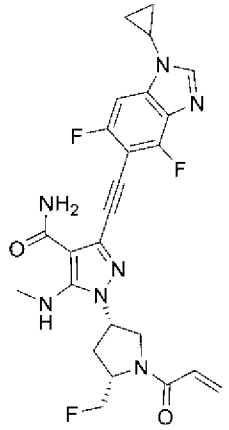
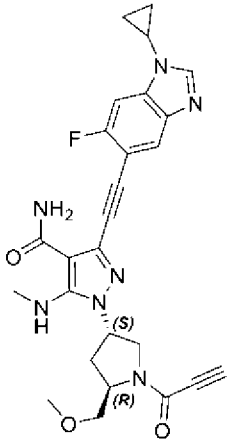
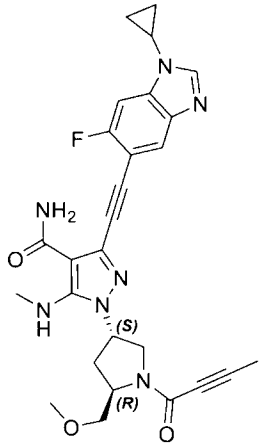
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
165		3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-甲基-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
166		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-甲基吡咯啶-3-基)-3-((6-氯-1-環丙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
167		5-胺基-3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺

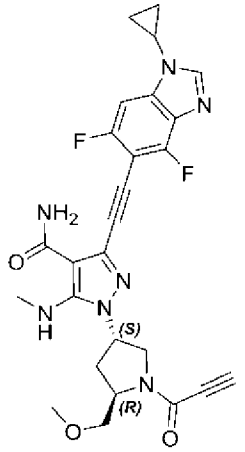
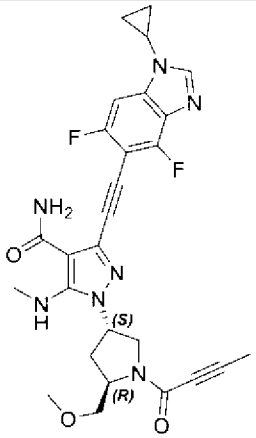
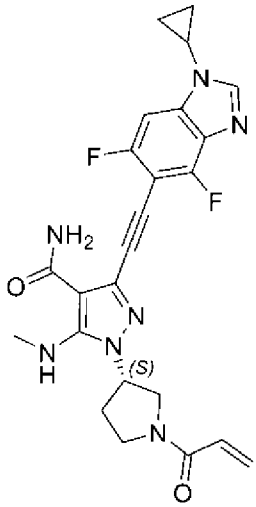
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
168		5-胺基-3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺
169		1-((3*S*,5*S*)-1-丙烯醯基-5-甲基吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
170		3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(二氟甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

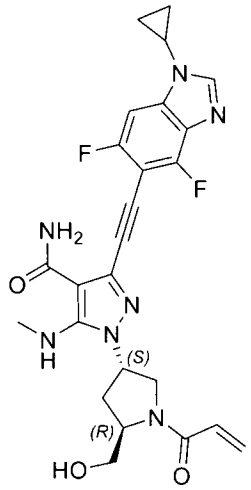
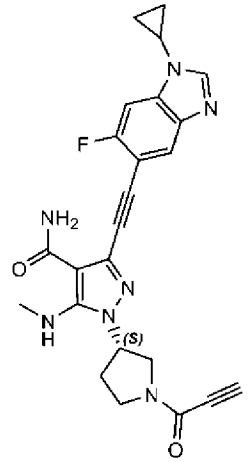
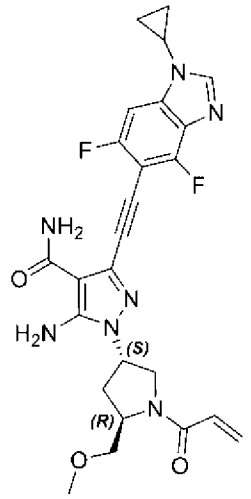
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
171		3-[2-(1-環丙基-6,7-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3S)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺
172		3-((1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-1-(1-(2-氟丙烯醯基)氮雜環丁烷-3-基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
173		3-((1-環丙基-4,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-1-(1-(2-氟丙烯醯基)氮雜環丁烷-3-基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

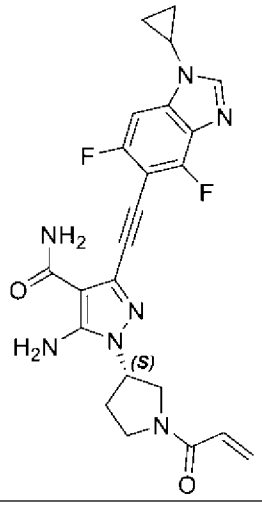
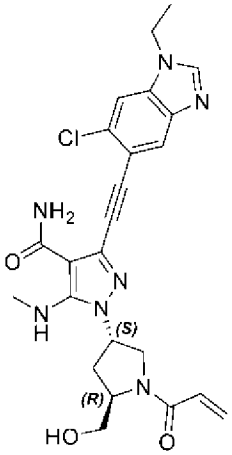
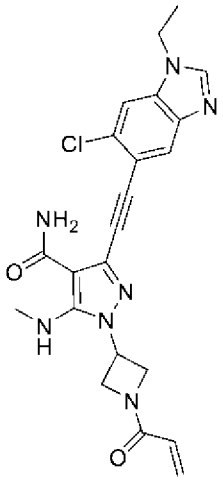
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
174		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(羥甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
175		三級丁基3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[1-(丙-2-烯醯基)氮雜環丁烷-3-基]吡唑-4-甲醯胺
176		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(氟甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

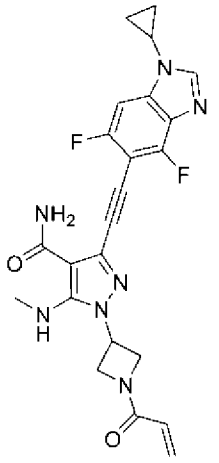
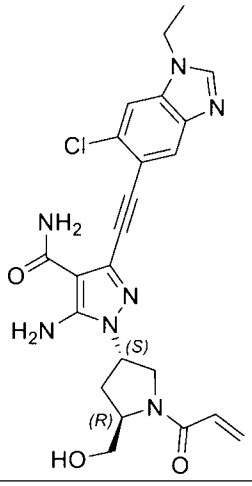
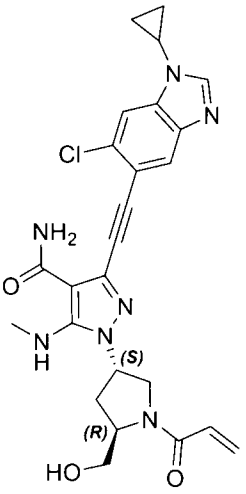
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
177		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((4,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
178		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(氟甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
179		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(氟甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

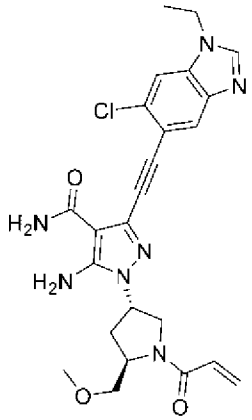
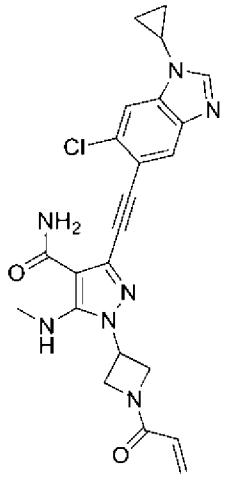
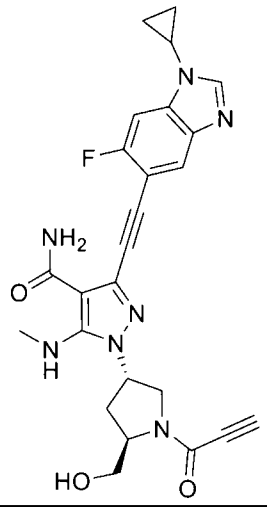
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
180		3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*S*)-5-(氟甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
181		3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(*3S,5S*)-5-(氟甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
182		3-((1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-1-((3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-丙炔醯基吡咯啶-3-基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
183		1-((3*S*,5*R*)-1-(丁-2-炔醯基)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

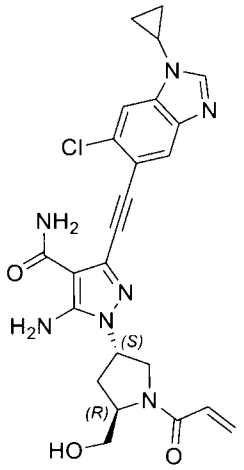
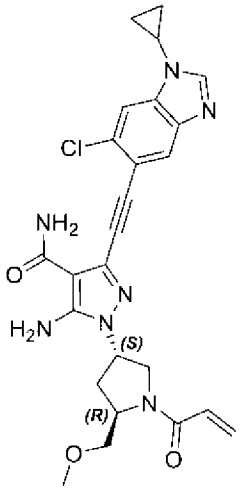
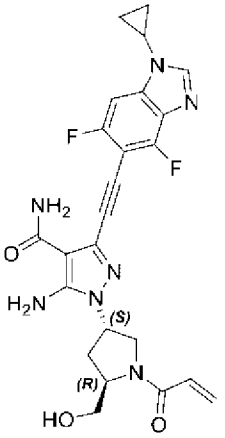
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
184		3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-炔醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
185		1-[(3*S*,5*R*)-1-(丁-2-炔醯基)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]-3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
186		3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺

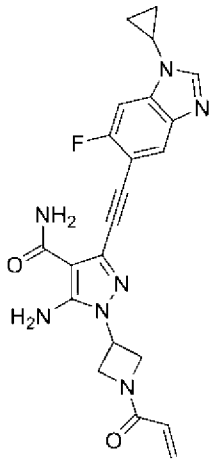
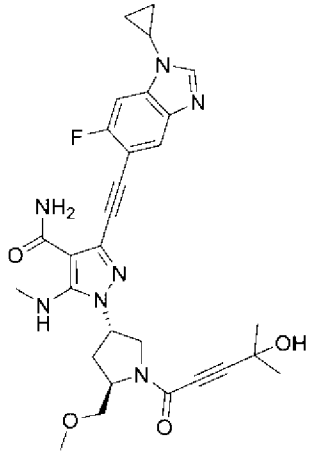
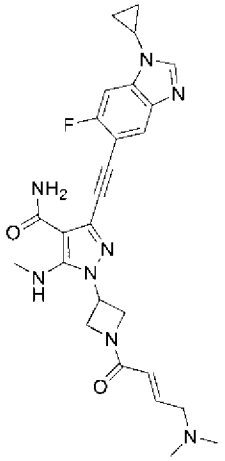
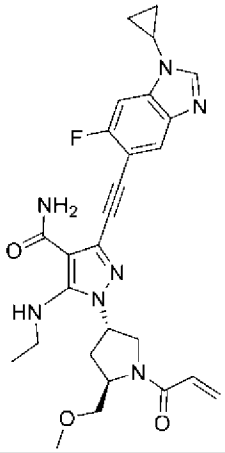
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
187		3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(羥甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
188		3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[1-(丙-2-炔醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺
189		5-胺基-3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺

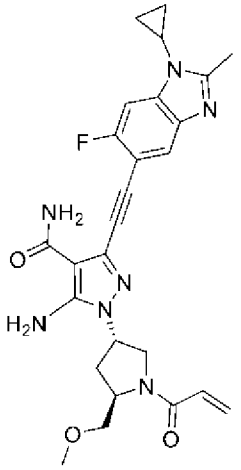
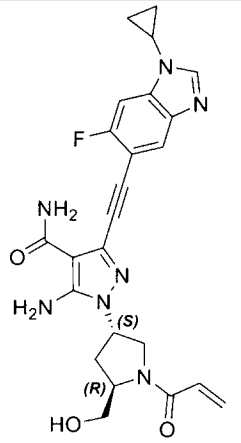
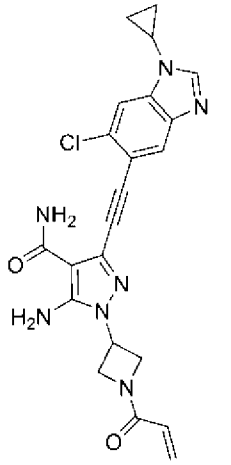
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
190		5-胺基-3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺
191		3-[2-(6-氯-1-乙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(羥甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
192		3-[2-(6-氯-1-乙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[1-(丙-2-烯醯基)氮雜環丁烷-3-基]吡唑-4-甲醯胺

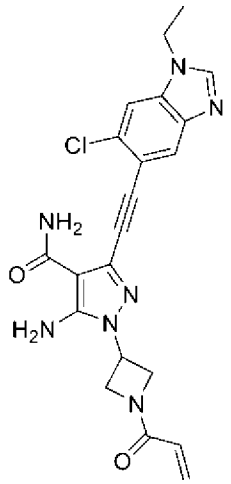
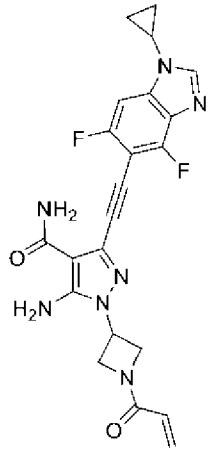
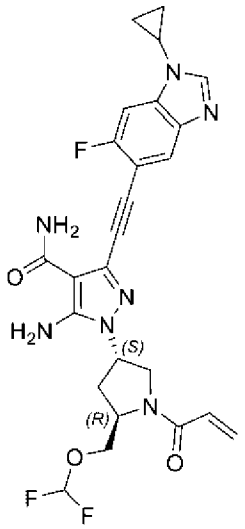
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
193		3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[1-(丙-2-烯醯基)氮雜環丁烷-3-基]吡唑-4-甲醯胺
194		5-胺基-3-[2-(6-氯-1-乙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(羥甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺
195		3-[2-(6-氯-1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(羥甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

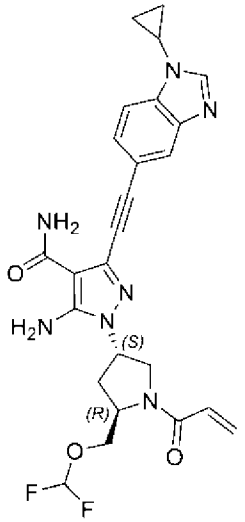
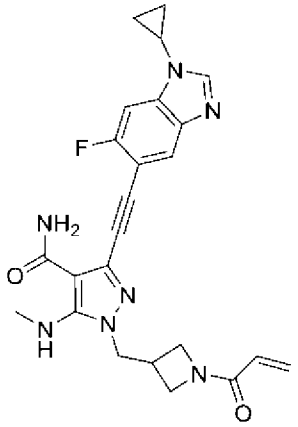
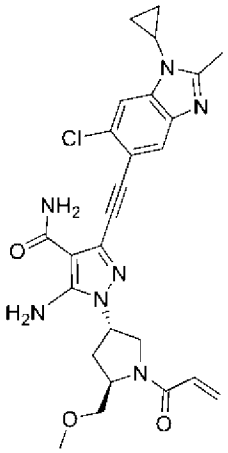
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
196		5-胺基-3-[2-(6-氯-1-乙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺
197		3-[2-(6-氯-1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[1-(丙-2-烯醯基)氮雜環丁烷-3-基]吡唑-4-甲醯胺
198		3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(羥甲基)-1-(丙-2-炔醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

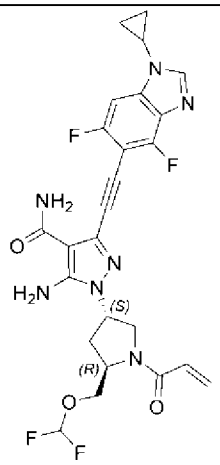
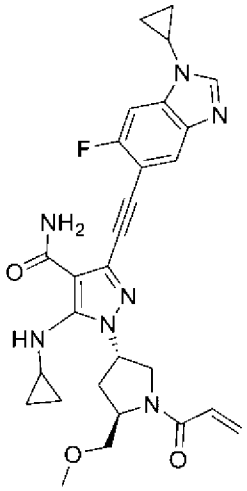
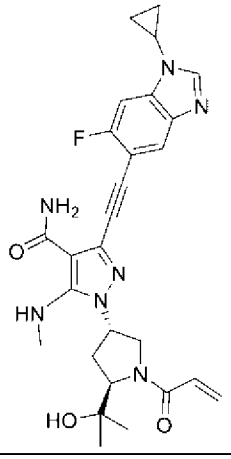
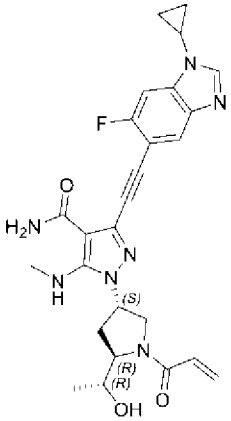
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
199		5-胺基-3-[2-(6-氯-1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(羥甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺
200		5-胺基-3-[2-(6-氯-1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺
201		5-胺基-3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(羥甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺

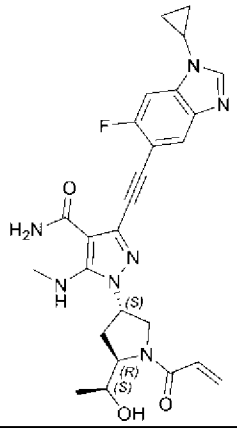
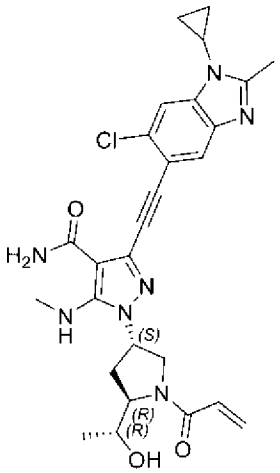
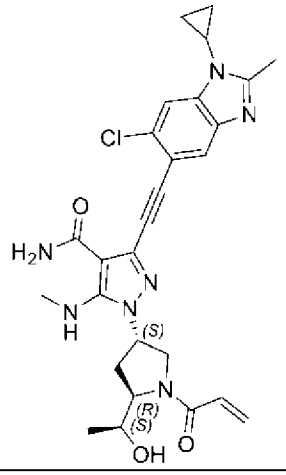
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
202		5-胺基-3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[1-(丙-2-烯醯基)氮雜環丁烷-3-基]吡唑-4-甲醯胺
203		3-((1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-1-((3*S*,5*R*)-1-(4-羥基-4-甲基戊-2-炔醯基)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
204		3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-{1-[(2*E*)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基]氮雜環丁烷-3-基}-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
205		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(乙基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

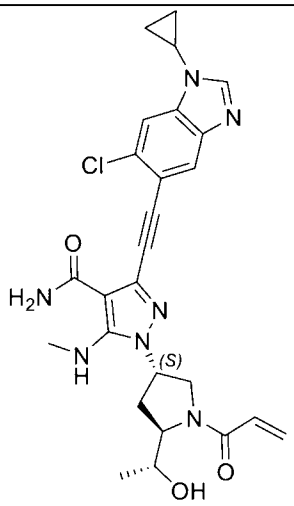
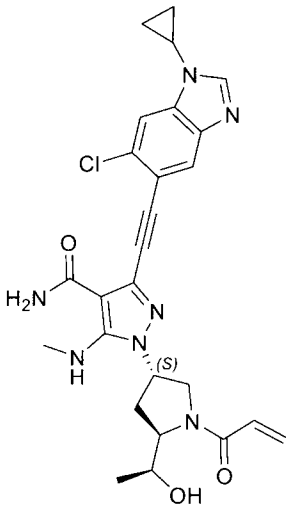
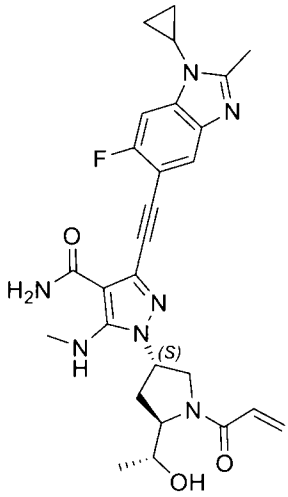
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
206		5-胺基-3-[2-(1-環丙基-6-氟-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺
207		5-胺基-3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(羥甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺
208		5-胺基-3-[2-(6-氯-1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[1-(丙-2-烯醯基)氮雜環丁烷-3-基]吡唑-4-甲醯胺

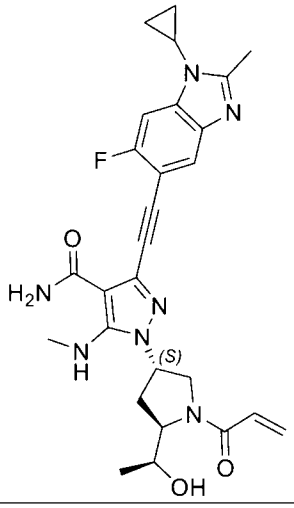
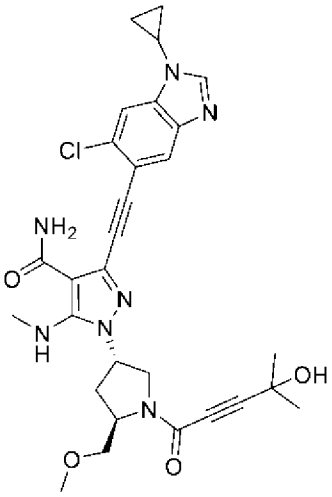
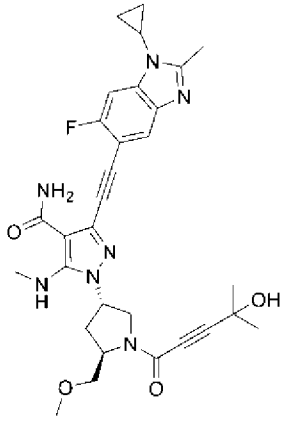
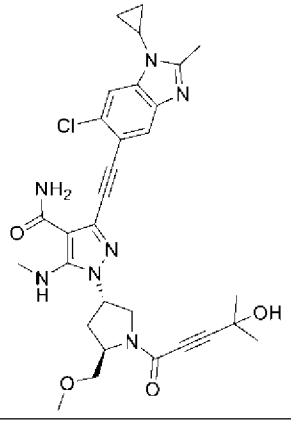
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
209		5-胺基-3-[2-(6-氯-1-乙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[1-(丙-2-烯醯基)氮雜環丁烷-3-基]吡唑-4-甲醯胺
210		5-胺基-3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[1-(丙-2-烯醯基)氮雜環丁烷-3-基]吡唑-4-甲醯胺
211		5-胺基-3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-[(二氟甲氧基)甲基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺

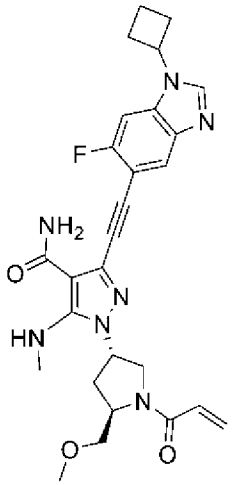
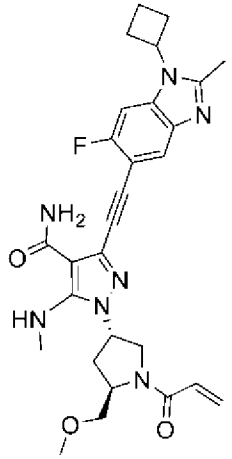
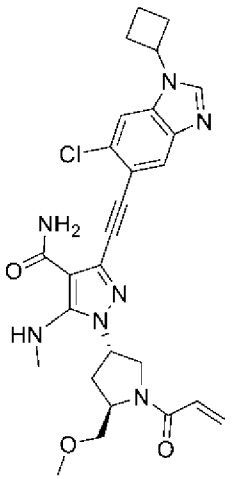
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
212		5-胺基-3-[2-(1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-[(二氟甲氧基)甲基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺
213		3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-{[1-(丙-2-烯醯基)氮雜環丁烷-3-基]甲基}吡唑-4-甲醯胺
214		5-胺基-3-[2-(6-氯-1-環丙基-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺

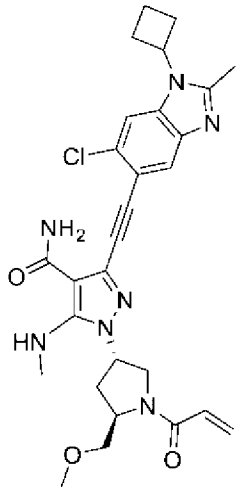
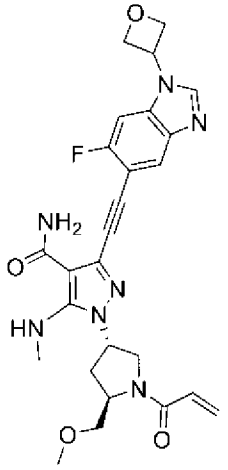
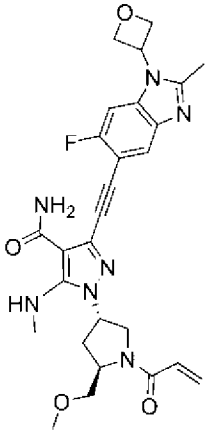
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
215		5-胺基-3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-[(二氟甲氧基)甲基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺
216		3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(環丙基胺基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺
217		3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(2-羥基丙-2-基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
218		3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-[(1*R*)-1-羥乙基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

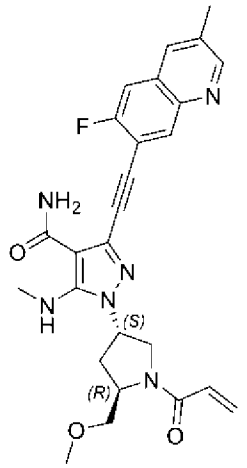
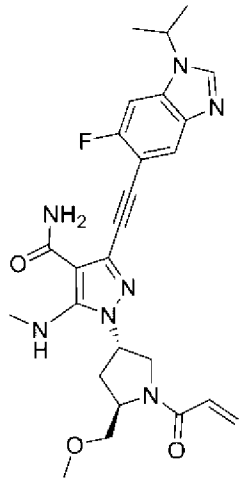
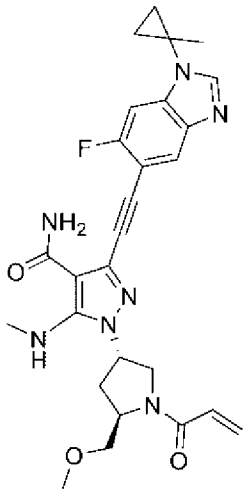
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
219		3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-[(1*S*)-1-羥乙基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
220		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-((*R*)-1-羥乙基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氯-1-環丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
221		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-((*S*)-1-羥乙基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氯-1-環丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

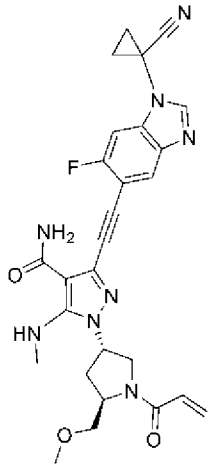
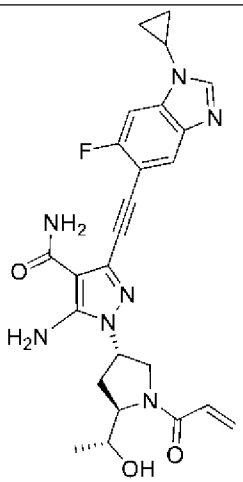
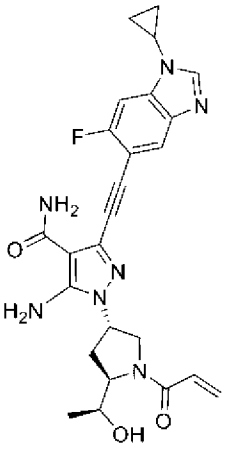
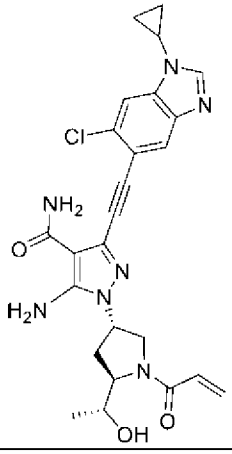
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
222		3-[2-(6-氯-1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-[(1*R*)-1-羥乙基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
223		3-[2-(6-氯-1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-[(1*S*)-1-羥乙基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
224		3-[2-(1-環丙基-6-氟-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-[(1*R*)-1-羥乙基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

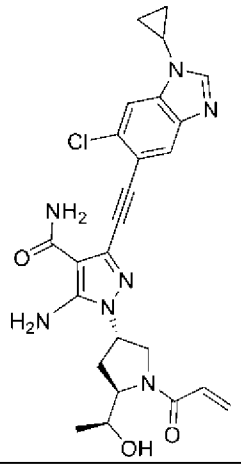
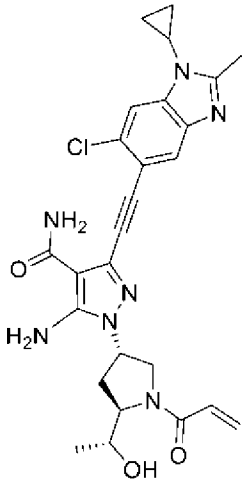
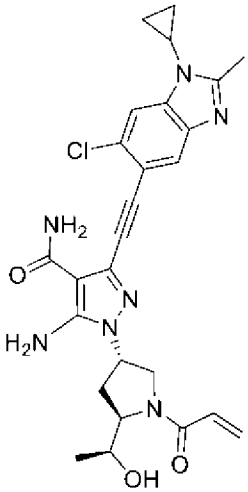
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
225		3-[2-(1-環丙基-6-氟-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-[(1*S*)-1-羥乙基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
226		3-[2-(6-氯-1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-1-(4-羥基-4-甲基戊-2-炔醯基)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
227		3-[2-(1-環丙基-6-氟-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-1-(4-羥基-4-甲基戊-2-炔醯基)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
228		3-[2-(6-氯-1-環丙基-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-1-(4-羥基-4-甲基戊-2-炔醯基)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

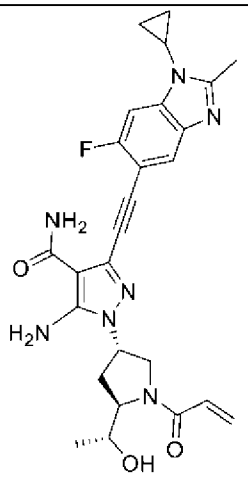
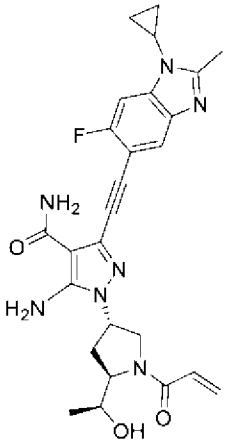
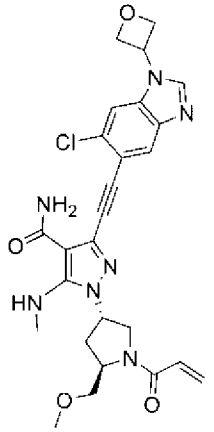
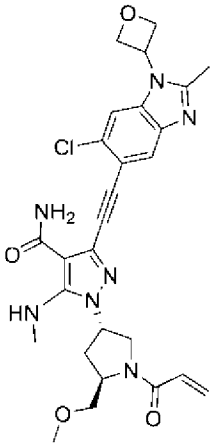
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
230		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丁基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
231		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丁基-6-氟-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
232		3-[2-(6-氯-1-環丁基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

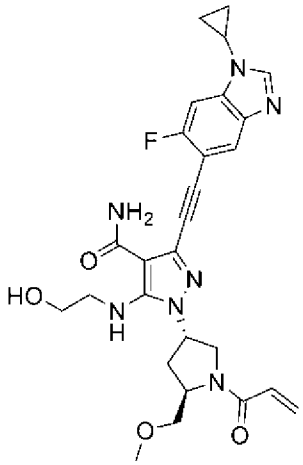
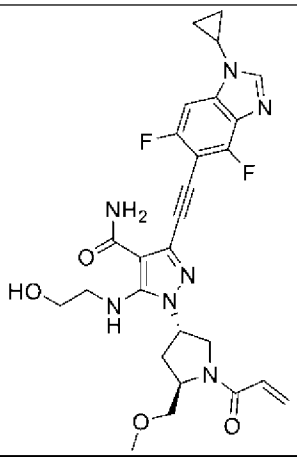
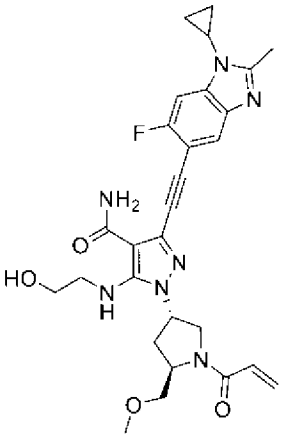
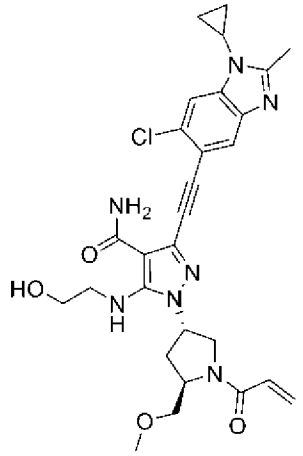
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
233		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氯-1-環丁基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
234		3-{2-[6-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基}-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
235		3-{2-[6-氟-2-甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基)-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基}-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

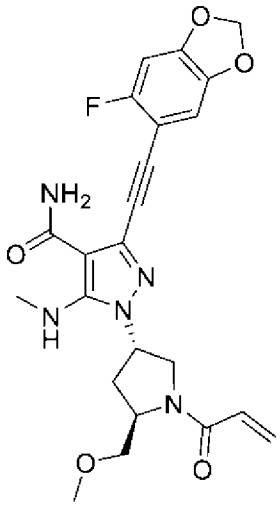
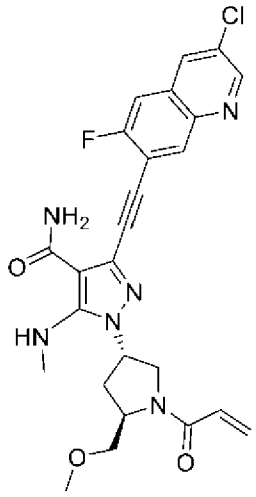
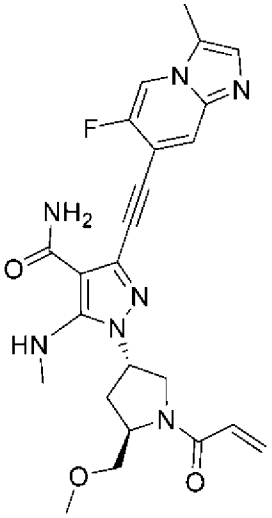
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
236		3-[2-(6-氟-3-甲基喹啉-7-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
237		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氟-1-異丙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
238		3-{2-[6-氟-1-(1-甲基環丙基)-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基}-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

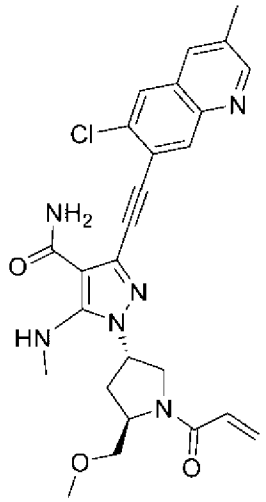
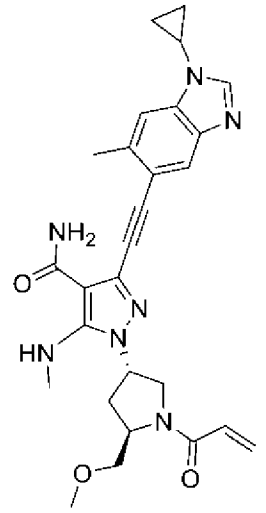
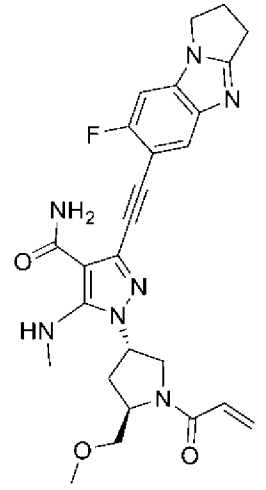
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
239		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-(1-氰基環丙基)-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
240		5-胺基-3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-[(1*R*)-1-羥乙基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺
241		5-胺基-3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-[(1*S*)-1-羥乙基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺
242		5-胺基-3-[2-(6-氯-1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-[(1*R*)-1-羥乙基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺

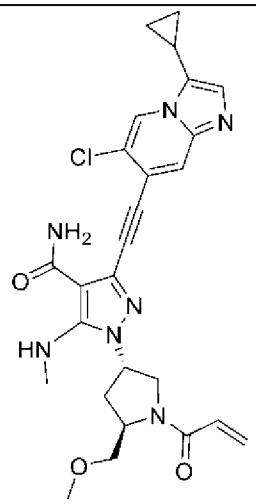
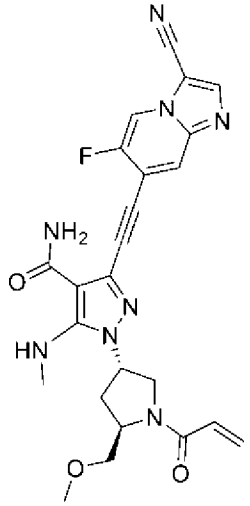
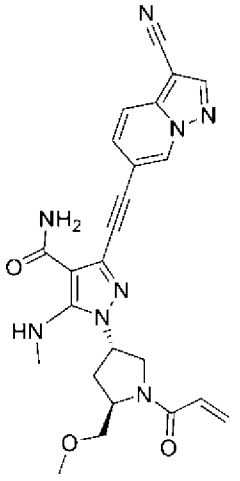
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
243		5-胺基-3-[2-(6-氯-1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-[(1*S*)-1-羥乙基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺
244		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-((*R*)-1-羥乙基)吡咯啶-3-基)-5-胺基-3-((6-氯-1-環丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
245		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-((*S*)-1-羥乙基)吡咯啶-3-基)-5-胺基-3-((6-氯-1-環丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

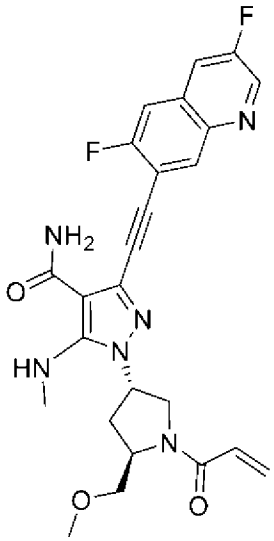
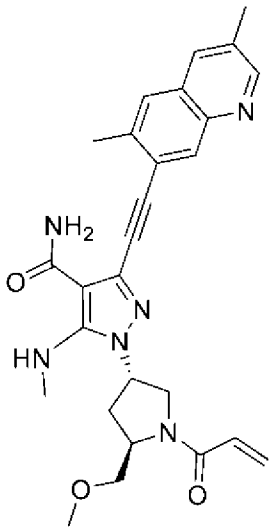
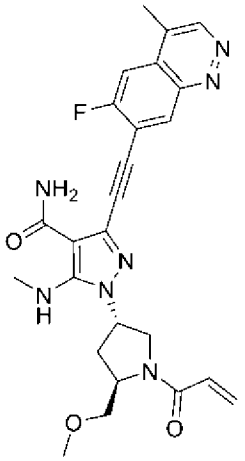
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
246		5-胺基-3-[2-(1-環丙基-6-氟-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-[(1*R*)-1-羥乙基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺
247		5-胺基-3-[2-(1-環丙基-6-氟-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-[(1*S*)-1-羥乙基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺
248		3-{2-[6-氯-1-(氧雜環丁烷-3-基)-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基}-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
249		3-{2-[6-氯-2-甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基)-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基}-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

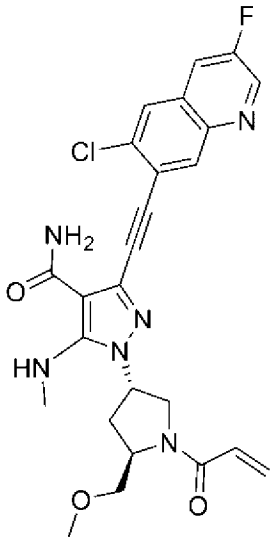
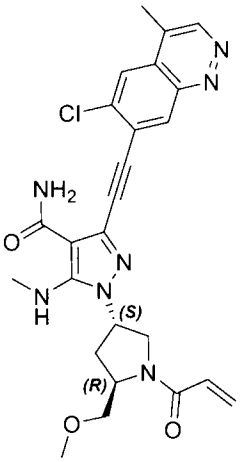
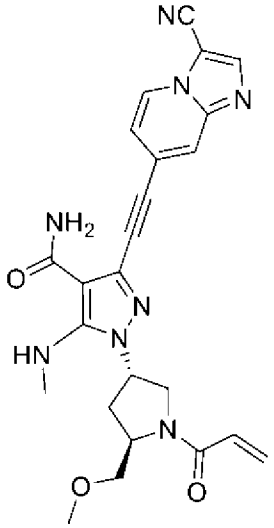
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
250		3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-[(2-羥乙基)胺基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺
251		3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-[(2-羥乙基)胺基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺
252		3-[2-(1-環丙基-6-氟-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-[(2-羥乙基)胺基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺
253		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氯-1-環丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-((2-羥乙基)胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

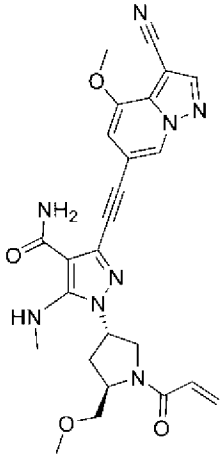
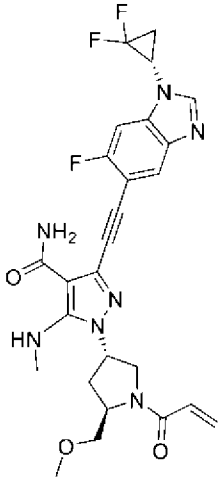
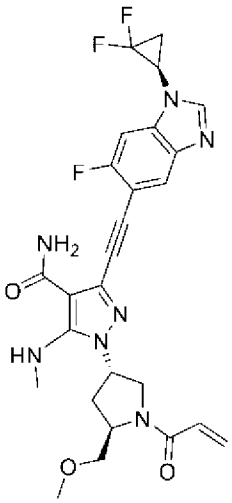
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
254		3-[2-(6-氟-2*H*-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
256		3-[2-(3-氯-6-氟喹啉-7-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
257		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氟-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

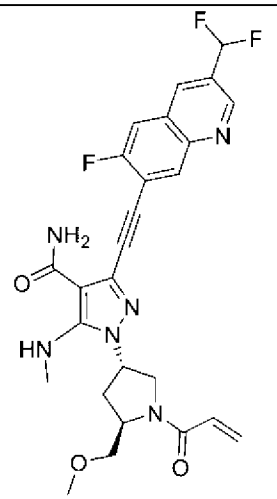
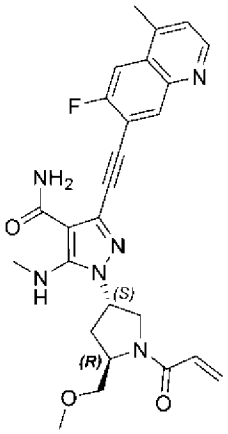
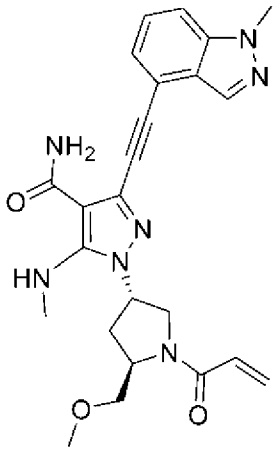
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
258		1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氯-3-甲基喹啉-7-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺
259		3-[2-(1-環丙基-6-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
260		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((7-氟-2,3-二氫-1*H*-苯并[*d*]吡咯并[1,2-*a*]咪唑-6-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

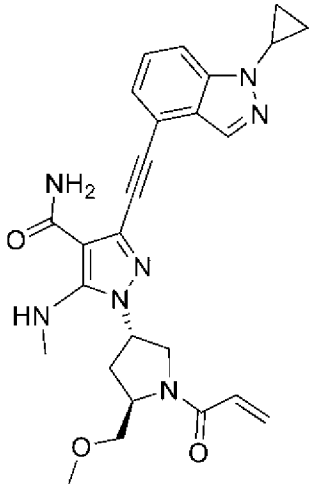
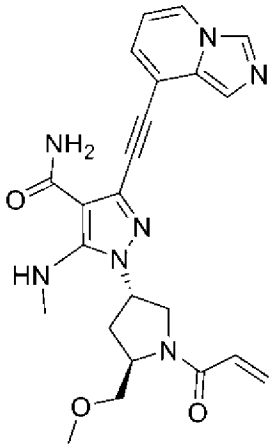
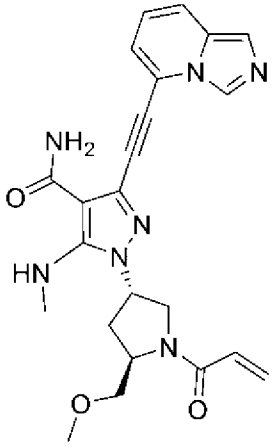
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
261		3-(2-{6-氯-3-環丙基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基}乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
262		3-(2-{3-氰基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基}乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
263		3-(2-{3-氰基吡唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基}乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

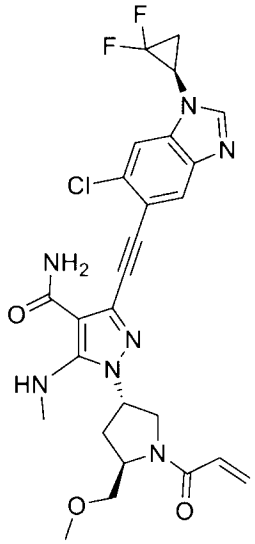
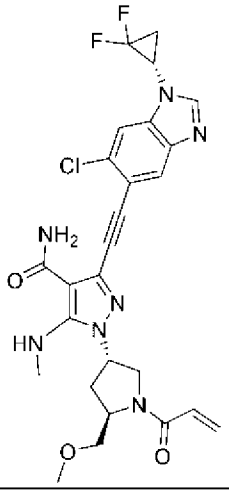
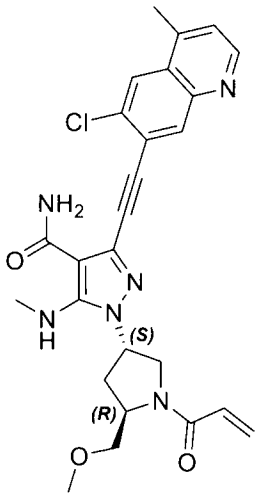
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
264		3-[2-(3,6-二氟喹啉-7-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
265		3-[2-(3,6-二甲基喹啉-7-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
266		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氟-4-甲基啐啉-7-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

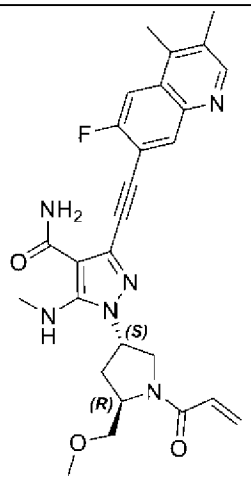
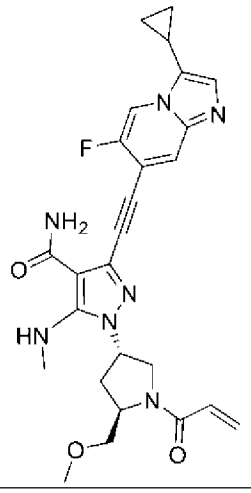
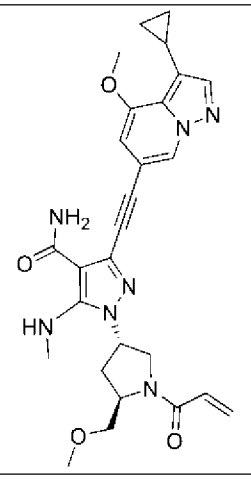
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
267		3-[2-(6-氯-3-氟喹啉-7-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
268		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氯-4-甲基啐啉-7-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
269		3-(2-{3-氰基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基}乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

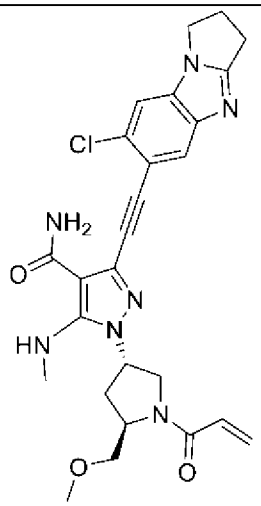
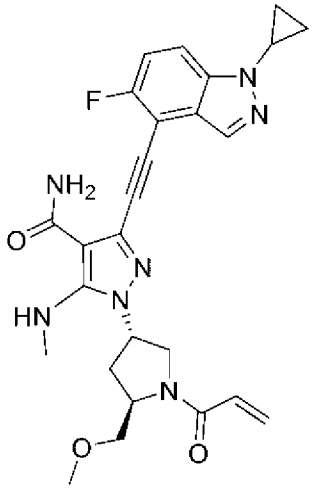
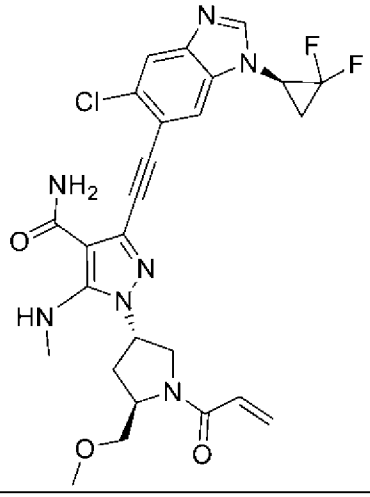
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
270		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((3-氰基-4-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
271		3-(2-{1-[(1*S*)-2,2-二氟環丙基]-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基}乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
272		3-{2-[1-((*R*)-(2,2-二氟環丙基)-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基}-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

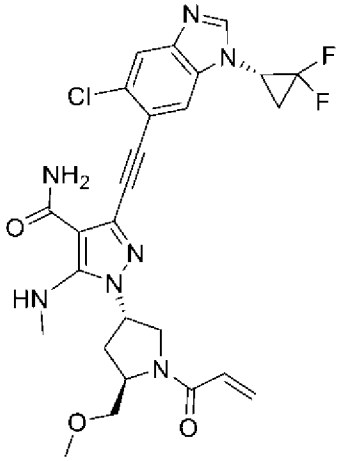
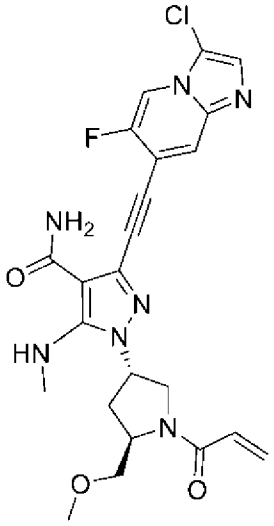
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
273		3-{2-[3-(二氟甲基)-6-氟喹啉-7-基]乙炔基}-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
274		3-[2-(6-氟-4-甲基喹啉-7-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
275		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-甲基-1*H*-吲唑-4-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
276		3-[2-(1-環丙基吲唑-4-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
277		3-(2-{咪唑并[1,5-*a*]吡啶-8-基}乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
278		3-(2-{咪唑并[1,5-*a*]吡啶-5-基}乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
279		3-(2-{6-氯-1-[(1*R*)-2,2-二氟環丙基]-1,3-苯并二唑-5-基}乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
280		3-(2-{6-氯-1-[(1*S*)-2,2-二氟環丙基]-1,3-苯并二唑-5-基}乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
281		3-[2-(6-氯-4-甲基喹啉-7-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

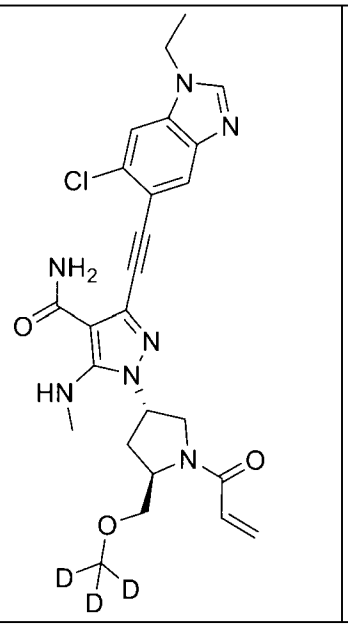
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
282		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氟-3,4-二甲基喹啉-7-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
283		3-(2-{3-環丙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基}乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
284		3-(2-{3-環丙基-4-甲氧基吡唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基}乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

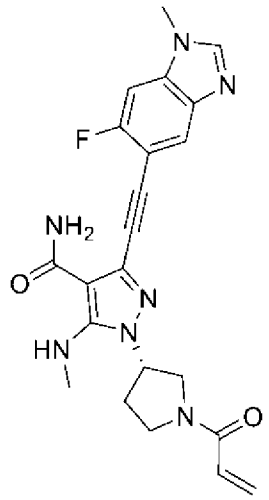
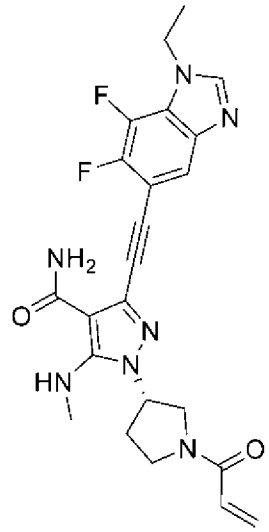
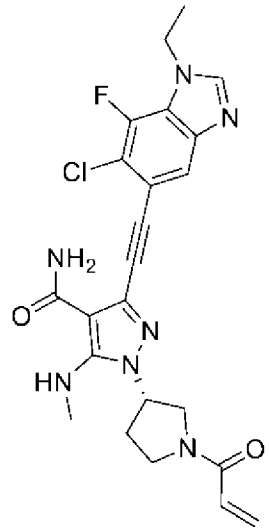
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
285		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((7-氯-2,3-二氫-1*H*-苯并[*d*]吡咯并[1,2-*a*]咪唑-6-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
287		1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-5-氟-1*H*-吲唑-4-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺
288		3-(2-{6-氯-3-[(1*R*)-2,2-二氟環丙基]-1,3-苯并二唑-5-基}乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

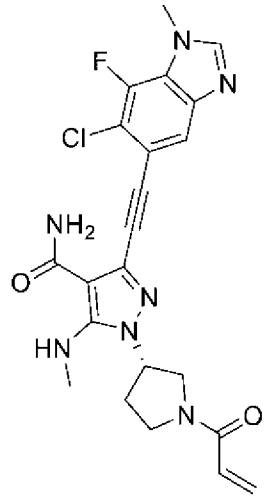
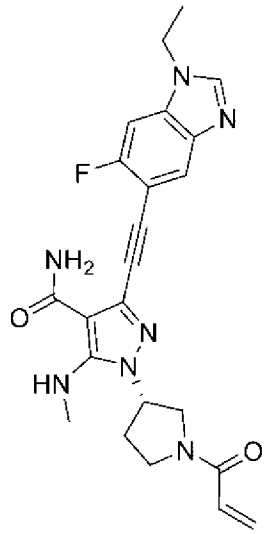
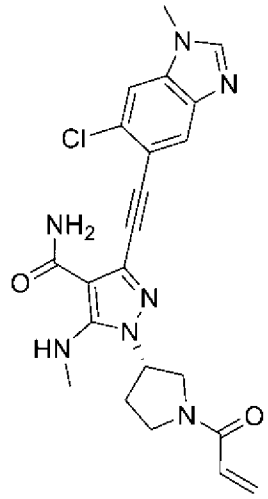
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
289		3-(2-{6-氯-3-[(1*S*)-2,2-二氟環丙基]-1,3-苯并二唑-5-基}乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺
290		3-(2-{3-氯-6-氟咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基}乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

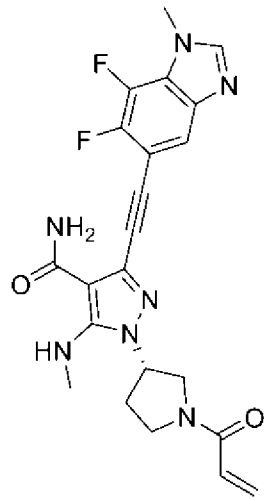
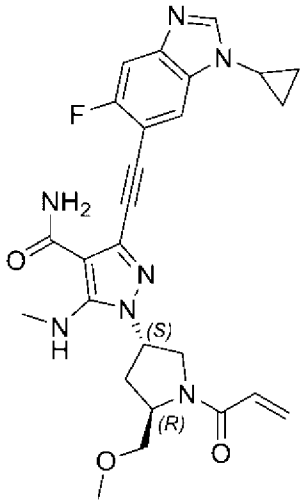
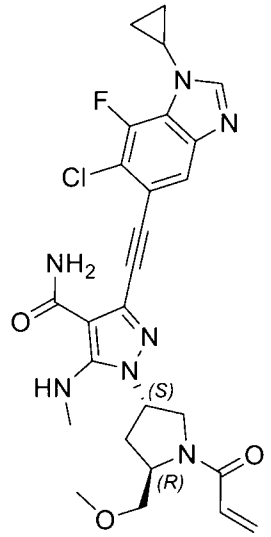
【0093】在一些實施例中，本文所揭示之雜芳族FGFR激酶抑制性化合物具有表2中所提供之結構。

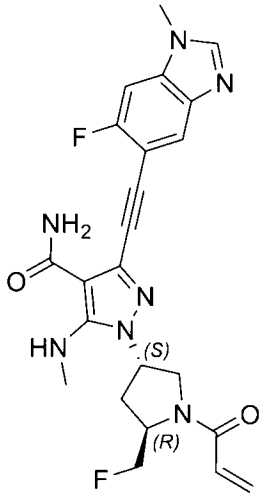
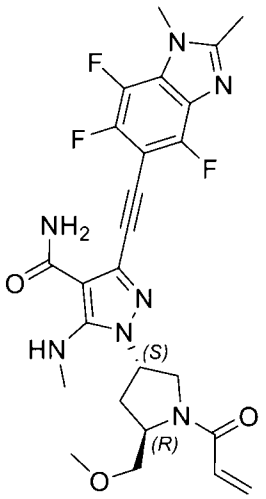
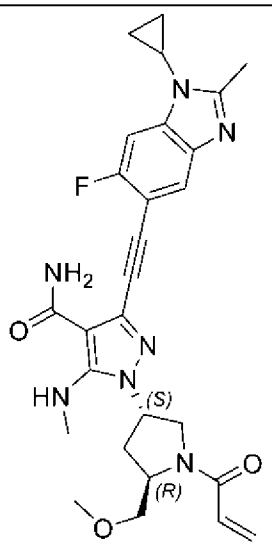
表2

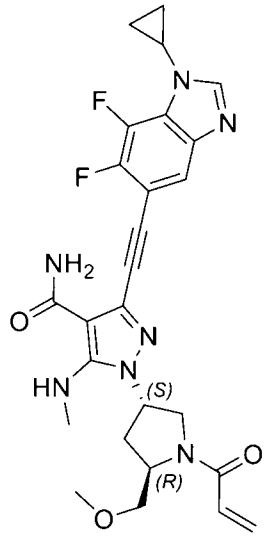
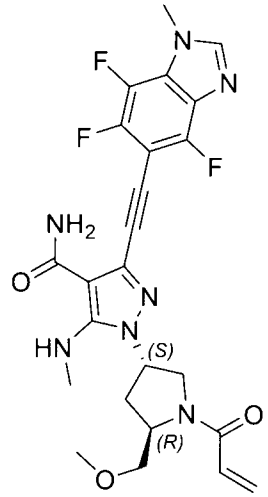
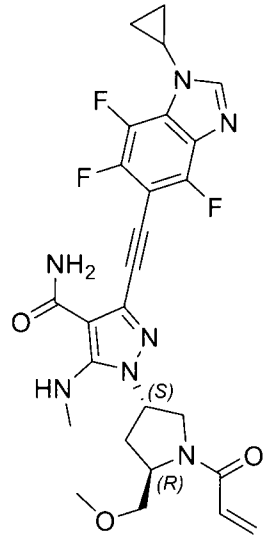
	1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-((甲氧基-d3)甲基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氯-1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

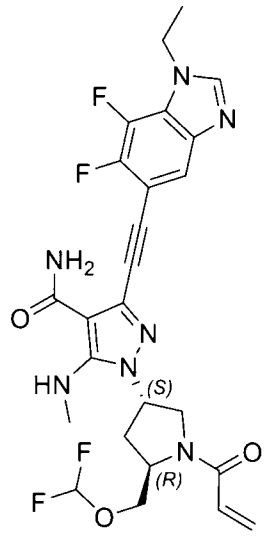
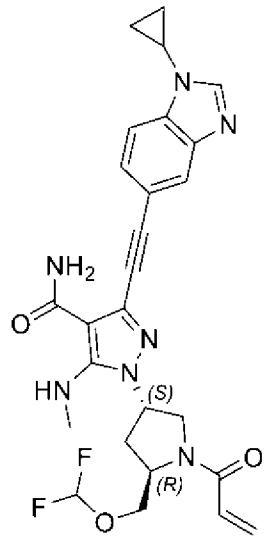
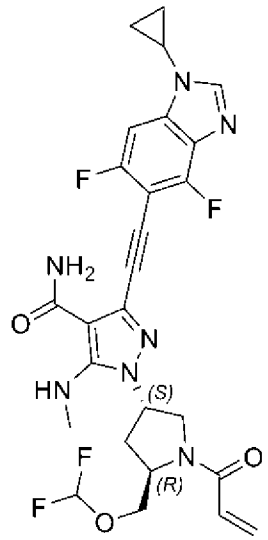
	(S)-1-(1-丙烯醯基吡咯啶-3-基)-3-((6-氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺
	(S)-1-(1-丙烯醯基吡咯啶-3-基)-3-((1-乙基-6,7-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺
	(S)-1-(1-丙烯醯基吡咯啶-3-基)-3-((6-氯-1-乙基-7-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

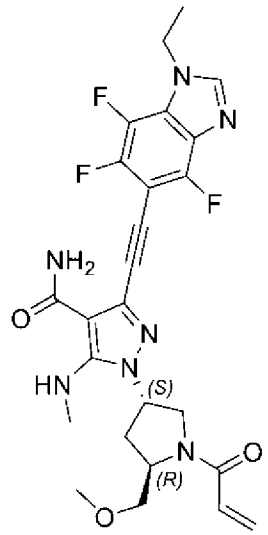
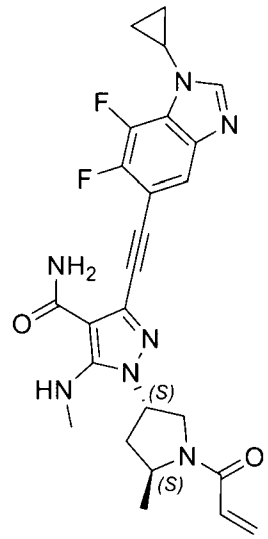
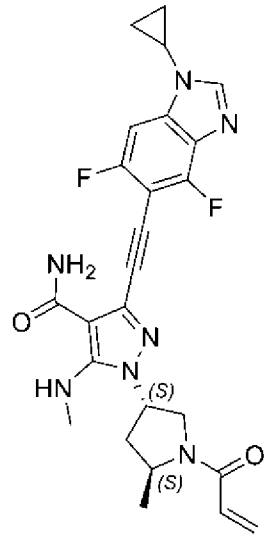
	(S)-1-(1-丙烯醯基吡咯啶-3-基)-3-((6-氯-7-氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺
	(S)-1-(1-丙烯醯基吡咯啶-3-基)-3-((1-乙基-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺
	(S)-1-(1-丙烯醯基吡咯啶-3-基)-3-((6-氯-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

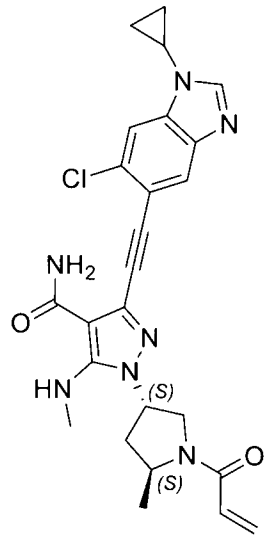
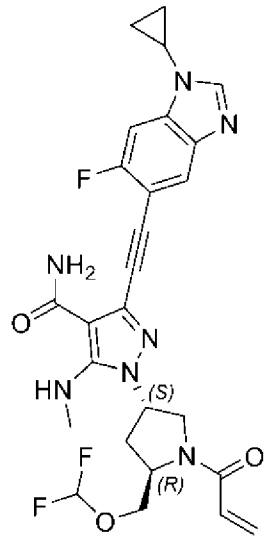
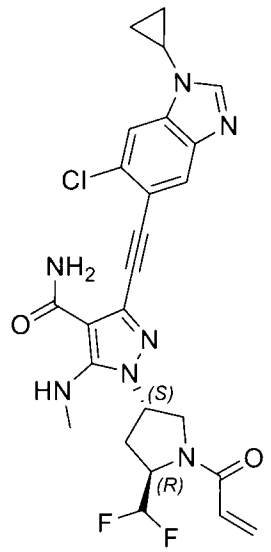
	(S)-1-(1-丙烯醯基吡咯啶-3-基)-3-((6,7-二氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺
	1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-6-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺
	1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氯-1-環丙基-7-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

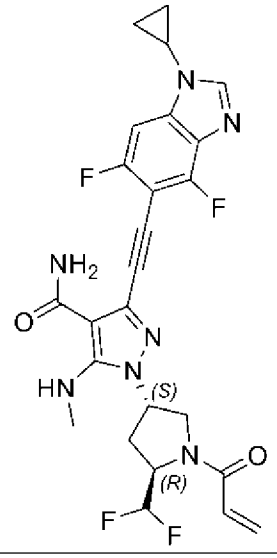
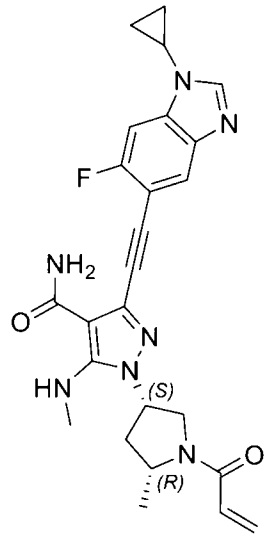
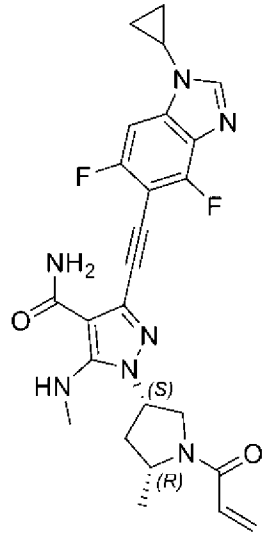
	1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(氟甲基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺
	1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-5-(甲基胺基)-3-((4,6,7-三氟-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-1H-吡唑-4-甲醯胺
	1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-6-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

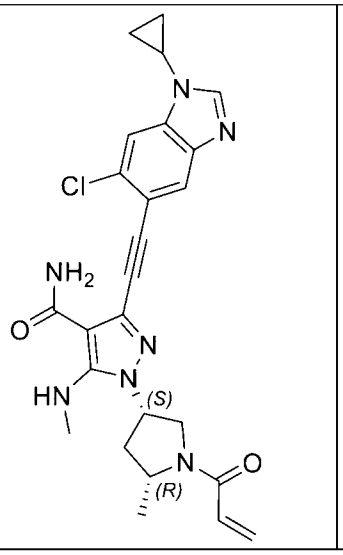
	1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-6,7-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺
	1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-5-(甲基胺基)-3-((4,6,7-三氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-1H-吡唑-4-甲醯胺
	1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-4,6,7-三氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

	1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-((二氟甲氧基)甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-乙基-6,7-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺
	1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-((二氟甲氧基)甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺
	1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-((二氟甲氧基)甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

	1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-乙基-4,6,7-三氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺
	1-((3S,5S)-1-丙烯醯基-5-甲基吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-6,7-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺
	1-((3S,5S)-1-丙烯醯基-5-甲基吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

	1-((3S,5S)-1-丙烯醯基-5-甲基吡咯啶-3-基)-3-((6-氯-1-環丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺
	1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-((二氟甲氧基)甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺
	1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(二氟甲基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氯-1-環丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

	1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(二氟甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺
	1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-甲基吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺
	1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-甲基吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

	1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-甲基吡咯啶-3-基)-3-((6-氯-1-環丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

化合物之製備

【0094】根據熟習此項技術者已知之有機合成技術，以市售的化學品及/或化學文獻中所描述之化合物為起始物質，製備本文所描述之化學反應中使用的化合物。「市售的化學品」係獲自標準商業來源，包括Acros Organics (Pittsburgh, PA)、Aldrich Chemical (Milwaukee, WI，包括Sigma Chemical及Fluka)、Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK)、Avocado Research (Lancashire, U.K.)、BDH Inc. (Toronto, Canada)、Bionet (Cornwall, U.K.)、Chemservice Inc. (West Chester, PA)、Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY)、Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY)、Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA)、Fisons Chemicals (Leicestershire, UK)、Frontier Scientific (Logan, UT)、ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA)、Key Organics (Cornwall, U.K.)、Lancaster Synthesis (Windham, NH)、Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.)、Parish Chemical Co. (Orem, UT)、Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN)、Polyorganix (Houston, TX)、Pierce Chemical Co. (Rockford, IL)、Riedel de Haen AG (Hanover, Germany)、Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick,

NJ)、TCI America (Portland, OR)、Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD)及Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA)。

【0095】詳述適用於製備本文所描述之化合物的反應物之合成或提及描述該製備之文章的適合參考書及論文包括例如「Synthetic Organic Chemistry」, John Wiley & Sons, Inc., New York；S. R. Sandler等人,「Organic Functional Group Preparations」, 第2版, Academic Press, New York, 1983；H. O. House,「Modern Synthetic Reactions」, 第2版, W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972；T. L. Gilchrist,「Heterocyclic Chemistry」, 第2版, John Wiley & Sons, New York, 1992；J. March,「Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure」, 第4版, Wiley-Interscience, New York, 1992。詳述適用於製備本文所描述之化合物的反應物之合成或提及描述該製備之文章的其他適合參考書及論文包括例如Fuhrhop, J.及Penzlin G.「Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials」, 第二次增訂版 (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5；Hoffman, R.V.「Organic Chemistry, An Intermediate Text」(1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5；Larock, R. C.「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations」第2版 (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4；March, J.「Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure」第4版 (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2；Otera, J. (編者)「Modern Carbonyl Chemistry」(2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1；Patai, S.「Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups」(1992) Interscience ISBN: 0-471-

93022-9；Solomons, T. W. G.「Organic Chemistry」第7版 (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0；Stowell, J.C.,「Intermediate Organic Chemistry」第2版 (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2；「Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia」(1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, 8卷；「Organic Reactions」(1942-2000) John Wiley & Sons, 超過55卷；及「Chemistry of Functional Groups」John Wiley & Sons, 73卷。

【0096】可經由已知化學品之索引以及經由線上資料庫(美國化學學會(American Chemical Society), Washington, D.C.，可聯繫該等資料庫獲得更多細節)鑑別特定及類似的反應物，該等索引係由美國化學學會之化學摘要服務社(Chemical Abstract Service)製備，其可在大部分公共圖書館及大學圖書館獲得。已知但未列市售目錄的化學品視情況藉由定製化學品合成機構製備，其中許多標準化學品供應機構(例如以上所列的彼等機構)提供定製合成服務。適用於本文所描述之化合物之醫藥鹽的製備及選擇的參考文獻為P. H. Stahl及C. G. Wermuth「Handbook of Pharmaceutical Salts」, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002。

醫藥組合物

【0097】在某些實施例中，本文所描述之雜芳族FGFR激酶抑制性化合物係以純化學品形式投與。在其他實施例中，本文所描述之雜芳族FGFR激酶抑制性化合物與在所選投與途徑及標準藥學實踐的基礎上選擇的醫藥學上適合的或可接受的載劑(在本文中亦稱為醫藥學上適合的(或可接受的)賦形劑、生理學上適合的(或可接受的)賦形劑、或生理學上適合

的(或可接受的)載劑)組合，如例如*Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 第21版 Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))中所描述。

【0098】 本文提供一種醫藥組合物，其包含至少一種如本文所描述之雜芳族FGFR激酶抑制性化合物或其立體異構體、醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物，以及一或多種醫藥學上可接受之載劑。若載劑(或賦形劑)與組合物之其他成分相容且對組合物之接受者(亦即，個體或患者)無害，則該載劑為可接受的或適合的。

【0099】 一個實施例提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0100】 一個實施例提供一種製備醫藥組合物之方法，該方法包含將式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與醫藥學上可接受之載劑混合。

【0101】 在某些實施例中，如式(I)所描述之雜芳族FGFR激酶抑制性化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物係實質上純的，因為其含有少於約5%、或少於約1%、或少於約0.1%之其他有機小分子，諸如未反應的中間物或例如在合成方法之一或多個步驟中產生的合成副產物。

【0102】 一個實施例提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0103】 一個實施例提供一種製備醫藥組合物之方法，該方法包含將式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與醫藥學上可接受之載劑混合。

【0104】 在某些實施例中，如式(II)所描述之雜芳族FGFR激酶抑制

性化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物係實質上純的，因為其含有少於約5%、或少於約1%、或少於約0.1%之其他有機小分子，諸如未反應的中間物或例如在合成方法之一或多個步驟中產生的合成副產物。

【0105】 適合的口服劑型包括例如錠劑、丸劑、藥包(sachets)，或硬或軟明膠、甲基纖維素或容易溶解於消化道中的另一適合材料之膠囊。在一些實施例中，使用適合之無毒性固體載劑，其包括例如醫藥級之甘露糖醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、滑石、纖維素、葡萄糖、蔗糖、碳酸鎂及其類似物。(參見例如*Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 第21版. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))。

【0106】 在一些實施例中，如式(I)或(II)所描述之雜芳族FGFR激酶抑制性化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物經調配以用於注射投與。在一些情況下，注射調配物為水性調配物。在一些情況下，注射調配物為非水性調配物。在一些情況下，注射調配物為油基調配物，諸如芝麻油或其類似物。

【0107】 包含至少一種如本文所描述之雜芳族FGFR激酶抑制性化合物之組合物之劑量視個體或患者(例如人類)病況而不同。在一些實施例中，此類因素包括一般健康狀況、年齡及其他因素。

【0108】 以適於待治療(或預防)之疾病的方式投與醫藥組合物。投與之適當劑量及適合持續時間及頻率將藉由如患者之病況、患者疾病的類型及嚴重程度、活性成分之特定形式及投與之方法等因素確定。一般而言，適當劑量及治療方案會提供呈足以提供治療益處及/或預防益處(例如經改善之臨床結果，諸如較頻繁的完全或部分緩解、或較長無病存活期及/或總存活期、或減輕症狀嚴重程度)之量的組合物。一般使用實驗模型及/

或臨床試驗來確定最佳劑量。最佳劑量視患者之身體質量、體重或血容量而定。

【0109】口服劑量通常在約1.0 mg至約1000 mg範圍內，每天一至四次或更多次。

治療方法

【0110】一個實施例提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係用於治療人類或動物身體之方法中。

【0111】一個實施例提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係用於治療癌症或贅生性疾病之方法中。

【0112】一個實施例提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的用途，其係用於製造供治療癌症或贅生性疾病所用之藥劑。

【0113】在一些實施例中，本文描述一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向該患者投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，本文描述一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向該患者投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

【0114】一個實施例提供一種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係用於治療人類或動物身體之方法中。

【0115】一個實施例提供一種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係用於治療癌症或贅生性疾病之方法中。

【0116】一個實施例提供一種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的用途，其係用於製造供治療癌症或贅生性疾病所用之藥劑。

【0117】在一些實施例中，本文描述一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向該患者投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，本文描述一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向該患者投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

【0118】本文提供其中該醫藥組合物係經口投與的方法。本文提供其中該醫藥組合物係藉由注射投與的方法。

【0119】根據本發明，其他實施例及用途對於熟習此項技術者將顯而易見。以下實例僅為說明各種實施例而提供，而不應視為以任何方式限制本發明。

實例

I.化學合成

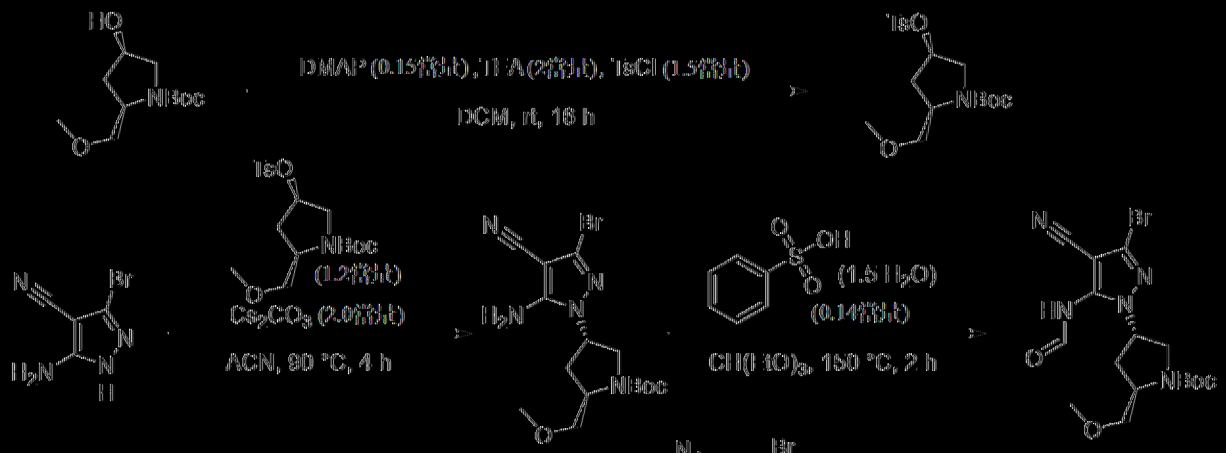
【0120】在一些實施例中，本文所揭示之雜芳族FGFR激酶抑制性化合物根據以下實例合成。如下文及本發明說明書通篇中所用，除非另外指示，否則以下縮寫應理解為具有以下含義：

℃	攝氏度
δ_H	自四甲基矽烷向低場以每百萬份中之份數為單位之化學位移
DCM	二氯甲烷(CH_2Cl_2)
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
EA	乙酸乙酯
ESI	電噴霧電離

Et	乙基
g	公克
h	小時
HPLC	高效液相層析
Hz	赫茲
J	偶合常數(在NMR光譜測定法中)
LCMS	液相層析質譜
μ	微
m	多重峰(光譜)；米；毫
M	莫耳濃度
M^+	母分子離子
Me	甲基
MHz	百萬赫
min	分鐘
mol	莫耳；分子(如以莫耳重量為單位)
mL	毫升
MS	質譜
nm	奈米
NMR	核磁共振
pH	氫之電位；水溶液酸度或鹼度之量度
PE	石油醚
RT	室溫
s	單重峰(光譜)

1	質子核磁共振(光譜)
T	溫度
TEA	三乙胺
THF	四氫呋喃

[0121] 中間物1：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-溴-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



[0122] (2R,4R)-2-(甲氧基甲基)-4-(甲苯磺醯氧基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

[0123] 在0℃下向(2R,4R)-4-羥基-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(15.20 g，65.72 mmol)、TEA (18.27 mL，131.44 mmol)及DMAP (1.21 g，9.86 mmol)於DCM (150.00 mL)中之經攪拌溶液中添加

TsCl (18.79 g，98.58 mmol)。在氮氣氛圍下在室溫下攪拌反應混合物16小時。所得混合物用水(80 mL)稀釋且用DCM (3 × 150 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 80 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用33% EA/PE溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色油狀物之(2R,4R)-2-(甲氧基甲基)-4-(甲苯磺醯氧基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(18.5 g，73%)。$C_{18}H_{27}NO_6S$ [M + H]+之MS ESI計算值386.16，實驗值386.10。

【0124】(2R,4S)-4-(5-胺基-3-溴-4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0125】向3-胺基-5-溴-2H-吡唑-4-甲腈(7.20 g，38.50 mmol)及Cs_2CO_3 (25.09 g，77.01 mmol)於ACN (190.00 mL)中之混合物中添加(2R,4R)-2-(甲氧基甲基)-4-(甲苯磺醯氧基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(17.81 g，46.20 mmol)。在90℃下攪拌反應混合物4小時。使反應混合物冷卻至室溫且過濾。用DCM (3 × 70 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用46% EA/PE溶離，得到約6.2 g產物，其藉由逆相急驟層析在以下條件下進一步純化：管柱，C18矽膠；移動相，ACN/水，30分鐘內5%至46%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之(2R,4S)-4-(5-胺基-3-溴-4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(5 g，32%)。$C_{15}H_{22}BrN_5O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值400.09, 402.09；實驗值400.15, 402.15。

【0126】(2R,4S)-4-(3-溴-4-氰基-5-甲醯胺基-1H-吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0127】 向(2R,4S)-4-(5-胺基-3-溴-4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(3.50 g，8.74 mmol)於(二乙氧基甲氧基)乙烷(70.00 mL)中之混合物中添加苯磺酸(0.23 g，1.22 mmol)。在氮氣氛圍下在150℃下攪拌反應混合物2小時。減壓濃縮所得混合物。將殘餘物分散於水(50 mL)中。用EA (3 × 150 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(80 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之(2R,4S)-4-(3-溴-4-氰基-5-甲醯胺基-1H-吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(3.75 g，粗物質)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。$C_{16}H_{22}BrN_5O_4$ [M - H]-之MS ESI計算值426.09, 428.09；實驗值426.15, 428.15。

【0128】 (2R,4S)-4-(3-溴-4-氰基-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0129】 在氮氣氛圍下在0℃下向(2R,4S)-4-(3-溴-4-氰基-5-甲醯胺基-1H-吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(3.75 g，8.76 mmol)於EtOH (200.00 mL)中之經攪拌溶液中添加$NaBH_4$ (1.56 g，41.23 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。在0℃下用鹽水淬滅所得混合物。用EA (3 × 150 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(70 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用62% EA/PE溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之(2R,4S)-4-(3-溴-4-氰基-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(3.3 g，91%)。$C_{16}H_{24}BrN_5O_3$ [M - H]-之MS ESI計算值412.11, 414.11；實驗值412.20, 414.20。

【0130】 (2R,4S)-4-(3-溴-5-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)-4-氰基-

1H-吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0131】 在氮氣氛圍下在室溫下向(2R,4S)-4-[3-溴-4-氰基-5-(甲基胺基)吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.74 g，4.20 mmol)於DCM (40.00 mL)中之經攪拌溶液中添加Et_3N (1.75 mL，12.61 mmol)、含Boc_2O (2.22 g，8.40 mmol)之DCM (2.00 mL)及DMAP (51.31 mg，0.42 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用39% EA/PE溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之(2R,4S)-4-(3-溴-5-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)-4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2.12 g，98%)。$C_{21}H_{32}BrN_5O_5$ [M + H -56]+之MS ESI計算值458.16，實驗值458.10。

【0132】 (2R,4S)-4-(3-溴-5-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)-4-胺甲醯基-1H-吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0133】 在0℃下向(2R,4S)-4-(3-溴-5-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)-4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(3.17 g，6.16 mmol)於EtOH (23.50 mL)及DMSO (4.70 mL)中之經攪拌溶液中添加0.5 M NaOH (8.14 mL，7.08 mmol)及H_2O_2 (30%) (1.69 mL，14.77 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘且在室溫下攪拌1.5小時。用EA (3 × 90 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(2 × 60 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用60% EA/PE溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之(2R,4S)-4-(3-溴-5-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)-4-胺甲醯基-1H-吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(3.09 g，94%)。

$C_{21}H_{34}BrN_5O_6$ [M + H -156]+之MS ESI計算值376.17，實驗值376.00。

【0134】 3-溴-1-((3S,5R)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺二鹽酸鹽

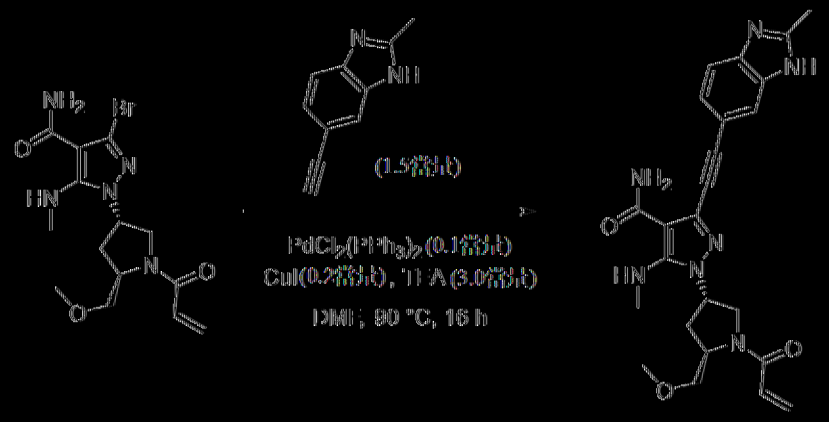
【0135】 在氮氣氛圍下在0℃下向(2R,4S)-4-(3-溴-5-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)-4-胺甲醯基-1H-吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.68 g，3.16 mmol)於EA (8.5 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加於EA (17 mL)中之2 M鹽酸溶液。在室溫下攪拌反應混合物1小時。藉由過濾收集所沈澱之固體且用EA (3 × 30 mL)洗滌。乾燥濾餅，得到呈灰白色固體狀之3-溴-1-((3S,5R)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺二鹽酸鹽(1.3 g，粗物質)。$C_{11}H_{18}BrN_5O_2$ [M + H] +之MS ESI計算值332.06，實驗值332.15

【0136】 1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-溴-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

【0137】 在0℃下向3-溴-1-((3S,5R)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺二鹽酸鹽(1.20 g，2.96 mmol)於THF (24.00 mL)中之經攪拌混合物中添加2.5 M K_2CO_3水溶液(14.40 mL，36 mmol)及含丙烯醯氯(0.23 g，2.96 mmol)之THF (6.00 mL)。在0℃下攪拌反應混合物10分鐘。用EA (3 × 100 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(2 × 60 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-溴-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(0.89 g，78%)。$C_{14}H_{20}BrN_5O_3$ [M + H] +之MS ESI計算值386.07，實驗值

386.05。

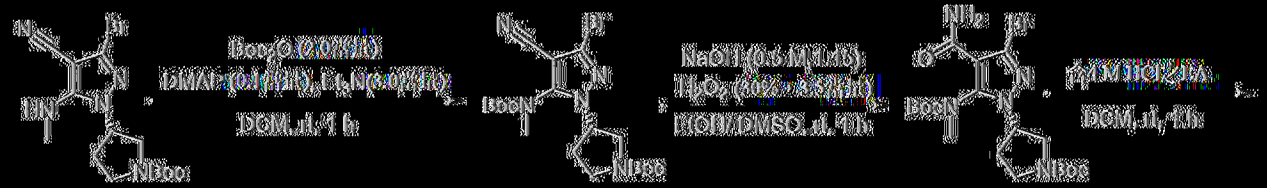
[0138] 實例1：1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-3-[2-(2-甲基-3H-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

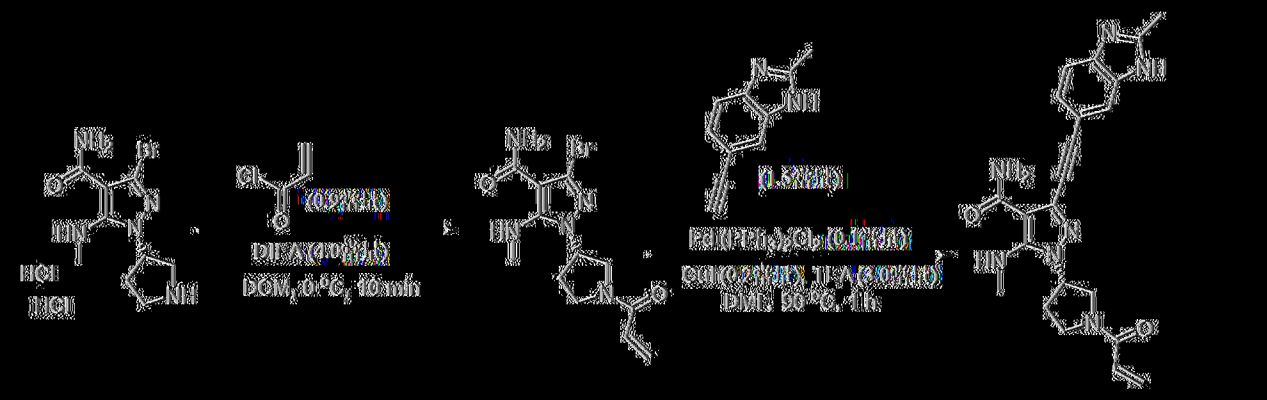


[0139] 向3-溴-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.10 g，0.26 mmol)、5-乙炔基-2-甲基-3H-1,3-苯并二唑(60.66 mg，0.39 mmol)、CuI (9.86 mg，0.05 mmol)於DMF (2.50 mL)中之混合物中添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (18.17 mg，0.03 mmol)及TEA (0.11 mL，1.07 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在90℃下攪拌16小時。所得混合物用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。合併之有機物用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：SunFire Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm 10 nm；移動相A：水(0.1% FA)，移動相B：ACN；流動速率：20 ml/min；梯度：4.3分鐘內20 B至50 B。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-3-[2-(2-甲基-3H-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(35.8 mg，29%)。$C_{24}H_{27}N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值462.22，實驗值462.15。H-

NMR (400 MHz, DMSO-d6 + D2O): δ 7.70 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34-7.32 (m, 1H), 6.73-6.55 (m, 1H), 6.19-6.14 (m, 1H), 5.71-5.67 (m, 1H), 5.23-5.10 (m, 1H), 4.59-4.35 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.76-3.61 (m, 1H), 3.59-3.31 (m, 2H), 3.30 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 2.93(d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.51-2.33 (m, 1H), 2.31-2.27 (m, 1H)。

|0140| 實例2：(S)-1-(1-丙烯醯基吡咯啶-3-基)-3-((2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺





|0141| 步驟1：(S)-3-(3-溴-5-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)-4-氰基-1H-吡唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

|0142| 在氮氣氛圍下在室溫下向(3S)-3-(3-溴-4-氰基-5-(甲基胺基)吡唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.5 g，1.35 mmol)於DCM (10.00 mL)中之經攪拌溶液中添加TEA (0.56 mL，4.03 mmol)、含Boc_2O (0.56 g，2.70 mmol)之DCM (3.00 mL)及DMAP (16.50 mg，0.14 mmol)。攪拌反應混合物1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用31% EA/PE溶離。濃縮含有所需產物之溶離份，得到呈灰白色固體狀之(S)-3-(3-溴-5-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)-4-氰基-1H-吡唑-1-基)

吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.6 g，94%)。$C_{19}H_{28}BrN_5O_4$ [M + H-112]+之MS ESI計算值470.13，實驗值358.10。

【0143】 步驟2：(S)-3-(3-溴-5-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)-4-胺甲醯基-1H-吡唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0144】 在0℃下向(S)-3-(3-溴-5-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)-4-氰基-1H-吡唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.5 g，1.06 mmol)於EtOH (4.00 mL)及DMSO (0.80 mL)中之經攪拌溶液中添加0.5 M NaOH (2.44 mL，1.22 mmol)及H_2O_2 (30%) (0.29 mL，3.73 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物1小時。所得混合物用水(5 mL)稀釋，用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3 × 15 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用60% EA/PE溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之(S)-3-(3-溴-5-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)-4-胺甲醯基-1H-吡唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.56 g，97%)。$C_{19}H_{30}BrN_5O_5$ [M + H-156]+之MS ESI計算值488.13，實驗值332.05。

【0145】 步驟3：(S)-3-溴-5-(甲基胺基)-1-(吡咯啶-3-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺二鹽酸鹽

【0146】 在氮氣氛圍下在0℃下向(S)-3-(3-溴-5-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)-4-胺甲醯基-1H-吡唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.25 g，0.51 mmol)於DCM (1.50 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加於EA (3 mL)中之4 M鹽酸溶液。在氮氣氛圍下在室溫下攪拌反應混合物1小時。藉由過濾收集所沈澱之固體且用DCM (3 × 10 mL)洗滌。減壓乾燥固體，得到呈灰白色固體狀之(S)-3-溴-5-(甲基胺基)-1-(吡咯啶-3-基)-1H-吡唑-4-甲

醯胺二鹽酸鹽(0.20 g，粗物質)。$C_9H_{14}BrN_5O$ [M + H]+之MS ESI計算值288.04，實驗值288.10。

【0147】步驟4：(S)-1-(1-丙烯醯基吡咯啶-3-基)-3-溴-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

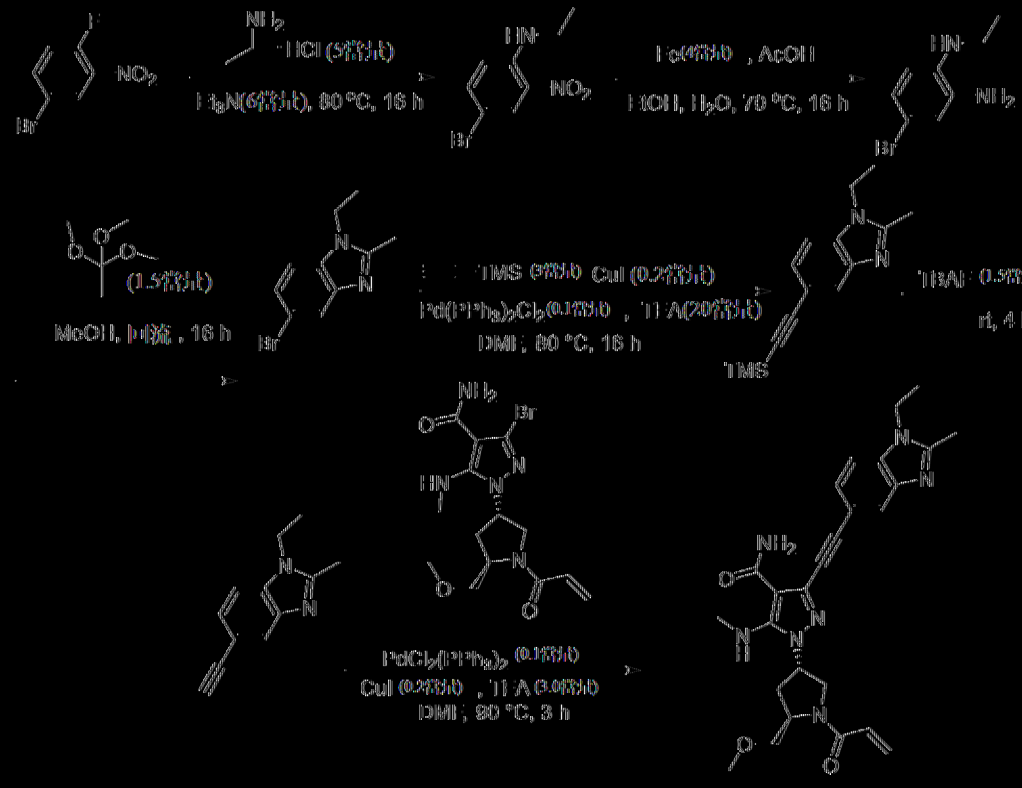
【0148】在0℃下向(S)-3-溴-5-(甲基胺基)-1-(吡咯啶-3-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺二鹽酸鹽(0.16 g，0.44 mmol)於DCM (5.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加丙烯醯氯(36.10 mg，0.40 mmol)及DIEA (0.32 mL，1.84 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物10分鐘。減壓濃縮所得混合物。殘餘物用水(5 mL)稀釋，用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之(S)-1-(1-丙烯醯基吡咯啶-3-基)-3-溴-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(0.12 g，75%)。$C_{12}H_{18}BrN_5O_2$ [M + H]+之MS ESI計算值342.05，實驗值342.00。

【0149】步驟5：(S)-1-(1-丙烯醯基吡咯啶-3-基)-3-((2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

【0150】向(S)-1-(1-丙烯醯基吡咯啶-3-基)-3-溴-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(90.00 mg，0.26 mmol)、5-乙炔基-2-甲基-3H-1,3-苯并二唑(61.62 mg，0.40 mmol)、CuI (10.02 mg，0.05 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (18.46 mg，0.03 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.09 mL，0.89 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm，5 μm；

移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：10分鐘內35 B至70 B；210/254 nm；RT1：9.75。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之(S)-1-(1-丙烯醯基吡咯啶-3-基)-3-((2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(22 mg，20%)。$C_{22}H_{23}N_7O_2$ [M + H]+之MS ESI計算值418.19，實驗值418.10。H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.70 (s, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.38-7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.66-6.31 (m, 3H), 5.77-5.66 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.04-4.99 (m, 1H), 4.16-3.94 (m, 3H), 3.82-3.62 (m, 1H), 2.99 (t, J = 6.1 Hz, 3H), 2.65 (s, 4H), 2.40 (m, 2H)。

[0151] 實例3：3-[2-(1-乙基-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0152] 步驟1：4-溴-N-乙基-2-硝基苯胺

【0153】 將4-溴-1-氟-2-硝基苯(5.00 g，22.73 mmol)及乙胺鹽酸鹽(9.27 g，113.64 mmol)於Et_3N (13.80 g，136.38 mmol)中之溶液在80℃下攪拌16小時。減壓濃縮所得混合物。在室溫下用飽和NH_4HCO_3 (水溶液)淬滅殘餘物。用EtOAc (3 × 50 mL)萃取所得混合物。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液，得到呈紅色固體狀之4-溴-N-乙基-2-硝基苯胺(5 g，89%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。$C_8H_9BrN_2O_2$ [M + H]+之MS ESI計算值244.98, 246.98，實驗值245.05, 247.05。

【0154】 步驟2：4-溴-N1-乙基苯-1,2-二胺

【0155】 向Fe (2.73 g，48.96 mmol)於EtOH (66.00 mL)中之混合物中添加AcOH (3.30 mL，54.90 mmol)。在氮氣氛圍下在70℃下攪拌所得混合物30分鐘。向上述混合物中添加4-溴-N-乙基-2-硝基苯胺(3.00 g，12.24 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物16小時。過濾所得混合物，用THF洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。藉由在室溫下添加飽和NH_4HCO_3 (水溶液) (50 mL)來淬滅殘餘物。所得混合物用EtOAc (3 × 50 mL)萃取，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液，得到呈棕色固體狀之4-溴-N1-乙基苯-1,2-二胺(2 g，75%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。$C_8H_{11}BrN_2$ [M + H]+之MS ESI計算值215.01, 217.01，實驗值215.10, 217.10。

【0156】 步驟3：5-溴-1-乙基-2-甲基-1,3-苯并二唑

【0157】 向4-溴-N1-乙基苯-1,2-二胺(1.30 g，6.04 mmol)於MeOH (13.00 mL)中之經攪拌溶液中添加1,1,1-三甲氧基乙烷(1.09 g，0.01 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物

藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (12:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之5-溴-1-乙基-2-甲基-1,3-苯并二唑(1.00 g，69%)。$C_{10}H_{11}BrN_2$ [M + H]+之MS ESI計算值239.01, 241.01，實驗值238.90, 240.90。

【0158】步驟4：1-乙基-2-甲基-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,3-苯并二唑

【0159】向5-溴-1-乙基-2-甲基-1,3-苯并二唑(1.50 g，6.27 mmol)、三甲基矽基乙炔(1.85 g，0.02 mmol)、CuI (0.24 g，1.26 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.88 g，1.25 mmol)於DMF (15.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (12.70 g，0.13 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在80℃下攪拌16小時。用EtOAc (3 × 30 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (12:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之1-乙基-2-甲基-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,3-苯并二唑(0.5 g，31%)。$C_{15}H_{20}N_2Si$ [M + H]+之MS ESI計算值257.14，實驗值257.15。

【0160】步驟5：1-乙基-5-乙炔基-2-甲基-1,3-苯并二唑

【0161】在氮氣氛圍下在0℃下向1-乙基-2-甲基-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,3-苯并二唑(0.5 g，1.95 mmol)於THF (5.00 mL)中之溶液中添加TBAF (0.76 g，2.92 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物4小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (12:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之1-乙基-5-乙炔基-2-甲基-1,3-苯并二唑(0.30 g，83%)。$C_{12}H_{12}N_2$ [M + H]+之MS

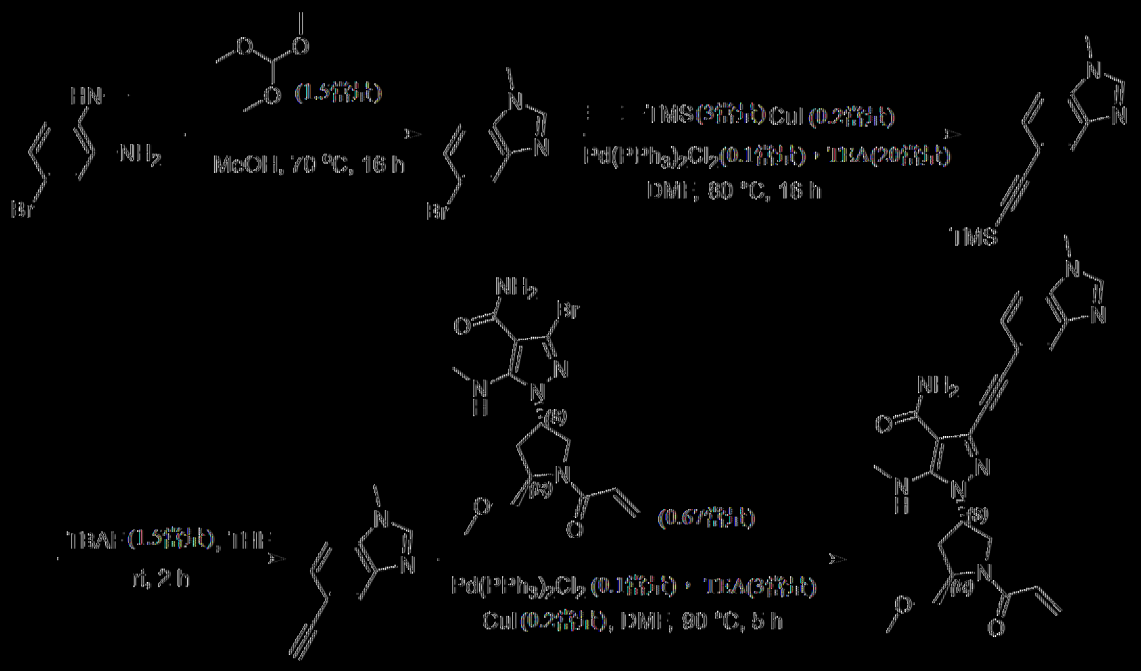
ESI計算值185.10，實驗值185.10。

【0162】 步驟6：3-[2-(1-乙基-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0163】 向3-溴-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.20 g，0.52 mmol)、1-乙基-5-乙炔基-2-甲基-1,3-苯并二唑(0.14 g，0.78 mmol)、CuI (19.72 mg，0.10 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (36.34 mg，0.05 mmol)於DMF (3 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.16 g，1.55 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：4.3分鐘內50 B至80 B；210/254 nm；RT1：4.02。濃縮含有所需產物之溶離份，得到呈白色固體狀之3-[2-(1-乙基-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(50 mg，19%)。$C_{26}H_{31}N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值490.25，實驗值490.25。H-NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.90 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.98- 6.77(m, 2H), 6.54-6.37 (m, 2H), 5.70 (dd, J = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 5.58-5.26 (m, 2H), 4.56 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.26-3.85 (m, 5H), 3.54-3.34 (m, 4H), 3.05-3.01 (m, 3H), 2.79-2.53 (m, 4H), 2.33-2.29 (m, 1H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0164】 實例4：1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯

啶-3-基]-3-[2-(1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0165] 步驟1：5-溴-1-甲基-1,3-苯并二唑

[0166] 向4-溴-N1-甲基苯-1,2-二胺(1.10 g，5.47 mmol)於MeOH (11.00 mL)中之經攪拌溶液中添加原甲酸三甲酯(0.87 g，8.21 mmol)。在氮氣氛圍下在70℃下攪拌反應混合物16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用4% MeOH/DCM溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈棕色固體狀之5-溴-1-甲基-1,3-苯并二唑(1.02 g，79%)。$C_8H_7BrN_2$ [M+H]+之MS ESI計算值210.98，實驗值210.95。

[0167] 步驟2：1-甲基-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,3-苯并二唑

[0168] 向5-溴-1-甲基-1,3-苯并二唑(1.00 g，4.74 mmol)、三甲基矽基乙炔(2.01 mL，20.45 mmol)、CuI (0.18 g，0.95 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.33 g，0.47 mmol)於DMF (20.00 mL)中之混合物中添加TEA (13.17 mL，130.16 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在80℃下攪拌16小時。所得混合物用水(60 mL)稀釋且用EA (3 × 70 mL)萃

取。合併之有機層用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用8% MeOH/DCM溶離。粗產物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，NH_4HCO_3/水，30分鐘內30%至70%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺棕色固體狀之1-甲基-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,3-苯并二唑(0.51 g，42%)。$C_{13}H_{16}N_2Si$ [M + H]+之MS ESI計算值229.11，實驗值229.20。

【0169】 步驟3：5-乙炔基-1-甲基吲唑

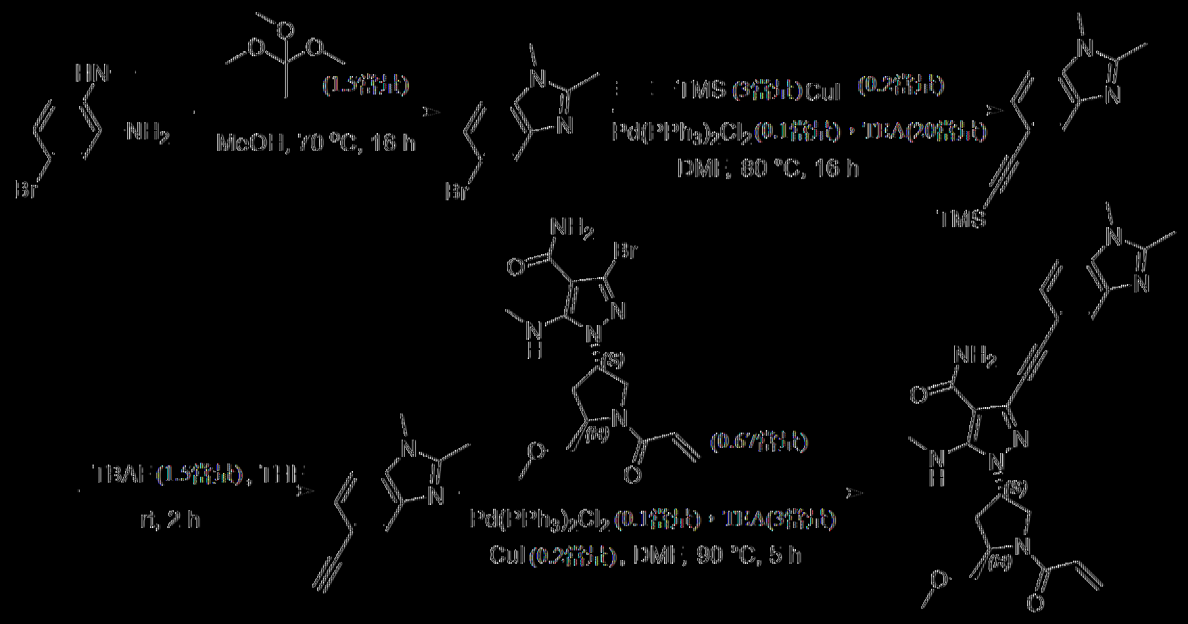
【0170】 在氮氣氛圍下在0℃下向1-甲基-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]吲唑(0.51 g，2.25 mmol)於THF (5.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加TBAF (1 M於THF中) (3.38 mL，3.37 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物2小時。所得混合物用水(20 mL)稀釋，用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (20:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之5-乙炔基-1-甲基吲唑(0.32 g，81%)。$C_{10}H_8N_2$ [M + H]+之MS ESI計算值157.07，實驗值157.10。

【0171】 步驟4：1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-3-[2-(1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0172】 在室溫下向3-溴-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.23 g，0.59 mmol)、5-乙炔基-1-甲基-1,3-苯并二唑(0.14 g，0.89 mmol)、CuI (22.68 mg，0.12

mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (41.80 mg，0.06 mmol)於DMF (4.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加TEA (0.25 mL，2.45 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌5小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，NH_4HCO_3/水，30分鐘內20%至55%梯度；偵測器，UV 254 nm。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：SunFire Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm 10 nm；移動相A：水(0.1% FA)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：4.3分鐘內35 B至70 B；210/254 nm；RT1：4.12分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-3-[2-(1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.11 g，37%)。$C_{24}H_{27}N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值462.22，實驗值462.10。H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.75 (brs, 1H), 8.33-8.30 (m, 1H), 8.15-8.13 (m, 1H), 7.92-7.86 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 6.83-6.76 (m, 1H), 6.73-6.54 (m, 1H), 6.19-6.14(m, 1H), 5.71-5.67 (m, 1H), 5.27-5.25 (m, 1H), 4.59-4.35 (m, 1H), 4.03-4.02 (m, 1H), 3.93-3.91 (m, 4H), 3.86-3.71(m, 1H), 3.45-3.30 (m, 3H), 2.95 (t, J = 5.1 Hz, 3H), 2.61-2.51 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H)。

【0173】 實例5：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



[0174] 步驟1：5-溴-1,2-二甲基-1,3-苯并二唑

[0175] 向4-溴-N1-甲基苯-1,2-二胺(4.00 g，19.89 mmol)於MeOH (40.00 mL)中之經攪拌溶液中添加1,1,1-三甲氧基乙烷(3.59 g，29.84 mmol)。在氮氣氛圍下在70℃下攪拌反應混合物16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用6% MeOH/DCM溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之5-溴-1,2-二甲基-1,3-苯并二唑(3.91 g，78%)。$C_9H_9BrN_2$ [M + H]+之MS ESI計算值224.99, 226.99；實驗值225.00, 227.00。

[0176] 步驟2：1,2-二甲基-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,3-苯并二唑

[0177] 向5-溴-1,2-二甲基-1,3-苯并二唑(2.53 g，11.24 mmol)、三甲基矽基乙炔(4.77 mL，48.52 mmol)、CuI (428.13 mg，2.25 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (788.94 mg，1.12 mmol)於DMF (50.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (31.25 mL，308.79 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在80℃下攪拌16小時。所得混合物用水(200 mL)稀釋且用EA (3 × 200 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(2 × 200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾

燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用8% MeOH/DCM溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。殘餘物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，NH_4HCO_3/水，35分鐘內30%至70%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈棕色固體狀之1,2-二甲基-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,3-苯并二唑(0.52 g，17%)。$C_{14}H_{18}N_2Si$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值243.12，實驗值243.00。

【0178】 步驟3：5-乙炔基-1,2-二甲基-1,3-苯并二唑

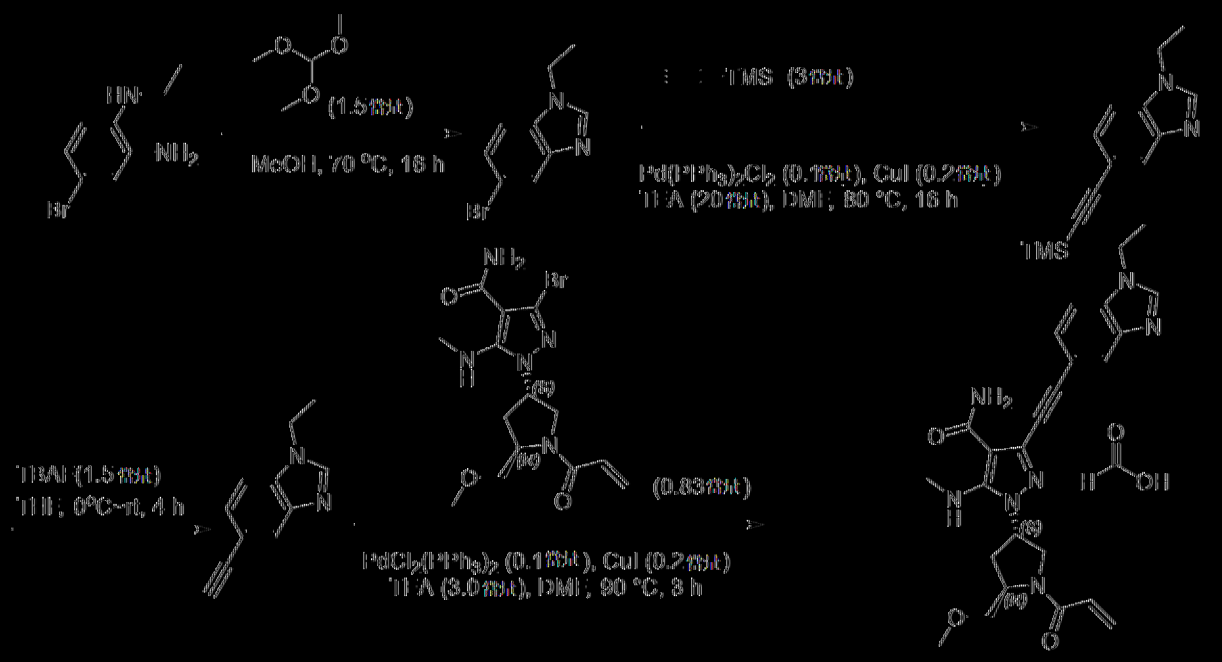
【0179】 在氮氣氛圍下在0℃下向1,2-二甲基-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,3-苯并二唑(1.06 g，4.37 mmol)於THF (20.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加TBAF (6.56 mL，6.56 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物用水(100 mL)稀釋，用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (20:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之5-乙炔基-1,2-二甲基-1,3-苯并二唑(0.68 g，81%)。$C_{11}H_{10}N_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值171.08，實驗值171.15。

【0180】 步驟4：3-[2-(1,2-二甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0181】 向3-溴-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.27 g，0.70 mmol)、5-乙炔基-1,2-二甲基-1,3-苯并二唑(0.18 g，1.05 mmol)、CuI (26.63 mg，0.14 mmol)及

$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (49.06 mg，0.07 mmol)於DMF (4.50 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.29 mL，2.88 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌5小時。所得混合物用水(30 mL)稀釋且用EA (3 × 50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，NH_4HCO_3/水，25分鐘內25%至40%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：4.3分鐘內35 B至70 B；210/254 nm；RT1：4.02。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-(1,2-二甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.16 g，46%)。$C_{25}H_{29}N_7O_3$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值476.23，實驗值476.25。H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.76 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 6.76-6.59 (m, 3H), 6.19 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.27-5.21 (m, 1H), 4.48-4.35 (m, 1H), 4.11-3.82 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 4H), 3.67-3.38 (m, 2H), 3.34 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 2.96 (t, *J* = 4.5 Hz, 3H), 2.66 -2.50 (m, 4H), 2.29-2.21 (m, 1H)。

【0182】 實例6：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



[0183] 步驟1：5-溴-1-甲基-1,3-苯并二唑

[0184] 向4-溴-*N*1-乙基苯-1,2-二胺(1.08 g，5.02 mmol)於MeOH (10.00 mL)中之經攪拌溶液中添加原甲酸三甲酯(0.80 g，7.53 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (12:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之5-溴-1-乙基-1,3-苯并二唑(1 g，88%)。$C_9H_9BrN_2$ [M + H]+之MS ESI計算值224.99, 226.99；實驗值225.00, 227.00。

[0185] 步驟2：1-乙基-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,3-苯并二唑

[0186] 向5-溴-1-乙基-1,3-苯并二唑(1.00 g，4.44 mmol)、三甲基矽基乙炔(1.31 g，13.33 mmol)、CuI (0.17 g，0.89 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.62 g，0.89 mmol)於DMF (10.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (8.99 g，88.85 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在80℃下攪拌16小時。所得混合物用水(60 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 80 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(150 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾

液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (15:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之1-乙基-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,3-苯并二唑(0.80 g，74%)。$C_{14}H_{18}N_2Si$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值243.12；實驗值243.20。

【0187】 步驟3：1-乙基-5-乙炔基-1,3-苯并二唑

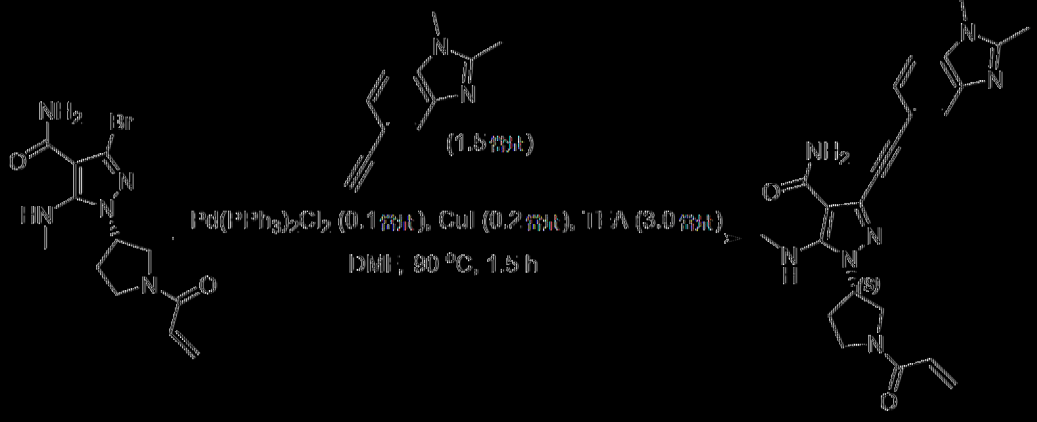
【0188】 在氮氣氛圍下在0℃下向1-乙基-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,3-苯并二唑(0.80 g，3.30 mmol)於THF (8.00 mL)中之溶液中添加TBAF (1 M於THF中，4.95 mL，4.95 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物4小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/PE (15:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之1-乙基-5-乙炔基-1,3-苯并二唑(0.40 g，71%)。$C_{11}H_{10}N_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值171.08；實驗值171.15。

【0189】 步驟4：3-[2-(1-乙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺甲酸

【0190】 向3-溴-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.20 g，0.52 mmol)、1-乙基-5-乙炔基-1,3-苯并二唑(0.13 g，0.78 mmol)、CuI (19.72 mg，0.10 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (36.34 mg，0.05 mmol)於DMF (3 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.16 g，1.55 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Atlantis Prep T3 OBD管柱，19 * 250 mm 10 μm；移動相A：水(0.1% FA)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯

度：6分鐘內25 B至60 B；210/254 nm；RT1：5.88。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之3-[2-(1-乙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺甲酸(50.6 mg，18%)。$C_{26}H_{31}N_7O_5$ [M + H - FA]+之MS ESI計算值476.23，實驗值476.15。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.38 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49-7.31 (m, 2H), 6.85-6.54 (m, 3H), 6.19-6.15 (m, 1H), 5.71-5.67 (m, 1H), 5.24 (dd, *J* = 16.9, 7.5 Hz, 1H), 4.57-4.37 (m, 1H), 4.31 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.07-3.70 (m, 2H), 3.64-3.43 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.95 (t, *J* = 5.2 Hz, 3H), 2.67-2.53 (m, 1H), 2.36-2.25 (m, 1H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

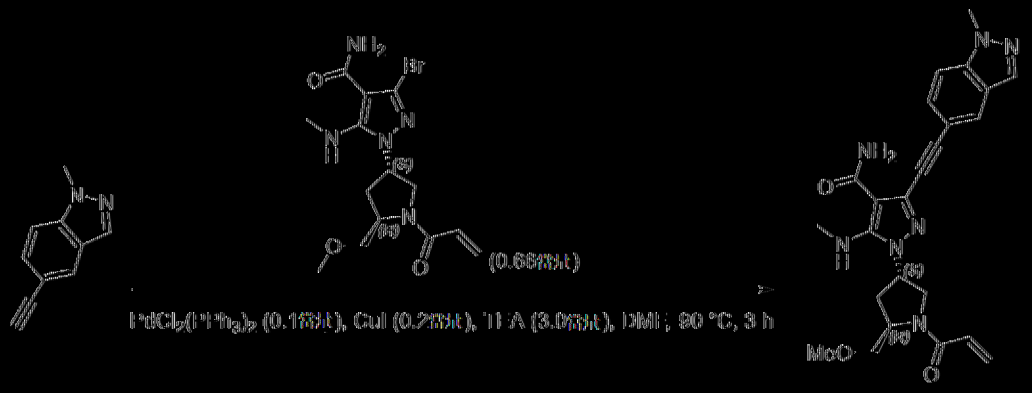
[0191] 實例7：(S)-1-(1-丙烯醯基吡咯啶-3-基)-3-((1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



[0192] 向3-溴-5-(甲基胺基)-1-[1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(0.2 g，0.58 mmol)、5-乙炔基-1,2-二甲基-1,3-苯并二唑(0.15 g，0.88 mmol)、CuI (22.26 mg，0.12 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (41.02 mg，0.06 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.24 mL，2.41 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90°C攪拌1.5小時。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD

管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：4.3分鐘內20 B至50 B；210/254 nm；RT1：4.02。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-(1,2-二甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3S)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(89 mg，35%)。$C_{23}H_{25}N_7O_2$ [M + H]+之MS ESI計算值431.21，實驗值431.20。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 (s, 2H), 7.39-7.37 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.68-6.56 (m, 2H), 6.19-6.13 (m, 1H), 5.72-5.66 (m, 1H), 5.18-5.09 (m, 1H), 3.89-3.79 (m, 2H), 3.78-3.70 (m, 4H), 3.73 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.97-2.90 (m, 2H), 2.51-2.49 (m, 1H), 2.41-2.36 (m, 1H), 2.32-2.26 (m, 1H)。

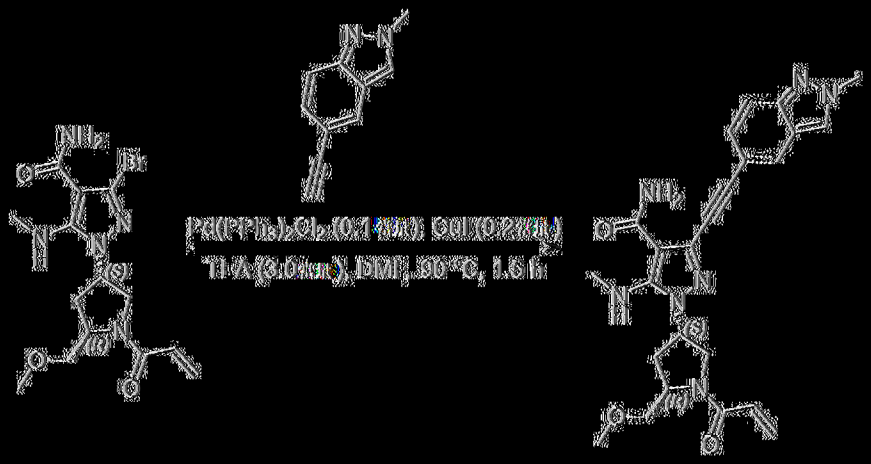
[0193] 實例8：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-甲基-1H-吲唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



[0194] 向3-溴-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.20 g，0.52 mmol)、5-乙炔基-1-甲基吲唑(0.12 g，0.78 mmol)、CuI (19.72 mg，0.10 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (36.34 mg，0.05 mmol)於DMF (2.50 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.16 g，1.55 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在90℃下攪拌3

小時。減壓濃縮反應混合物。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：4.3分鐘內30 B至60 B；254/210 nm；RT1：4.350。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)-3-[2-(1-甲基吡唑-5-基)乙炔基]吡唑-4-甲醯胺(80.0 mg，33%)。$C_{24}H_{27}N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值462.22，實驗值462.05。^{1}H-NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ 8.10 (d, *J* = 21.4 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.89-6.52 (m, 3H), 6.18 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J* = 13.6, 6.9 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 39.4 Hz, 1H), 4.14-4.00 (m, 4H), 3.96-3.84 (m, 1H), 3.81-3.57 (m, 1H), 3.50-3.48 (m, 1H), 3.37-3.29 (m, 4H), 2.96 (t, *J* = 4.5 Hz, 3H), 2.33-2.30 (m, 1H)。

[0195] 實例9：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((2-甲基-2H-吲唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

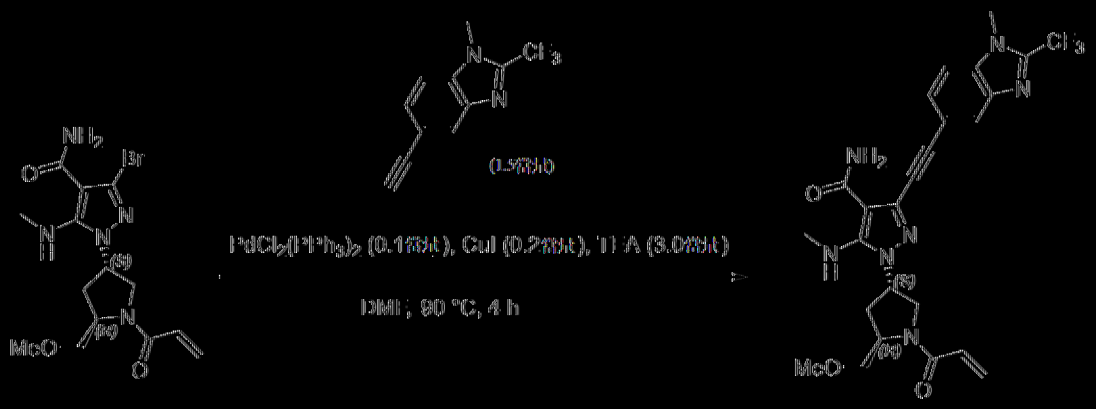


[0196] 向3-溴-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.30 g，0.78 mmol)於DMF (5.00 mL)中之經攪拌溶液中添加5-乙炔基-2-甲基吲唑(0.18 g，1.17 mmol)、氯化

鈀;雙(三苯膦) (54.52 mg，0.08 mmol)、碘化銅(I) (29.58 mg，0.16 mmol)及TEA (0.24 g，2.33 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1.5小時。所得混合物藉由逆相層析在以下條件下直接純化：管柱：Spherical C18，20-40 μm，80 g；移動相A：水(10 mM NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：40 mL/min；梯度(B%)：0%保持5分鐘，20分鐘內0%-23%，23%保持5分鐘，15分鐘內23%-31%，31%保持6分鐘，5分鐘內31%-95%，95%保持3分鐘；偵測器：UV 254及220 nm；RT：45分鐘。合併含有所需產物之溶離份且減壓濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm，5 μm；移動相A：水(10 mM NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：4.3分鐘內20% B至50% B；偵測器：UV 210及254 nm；RT：4.02分鐘。合併含有所需產物之溶離份且減壓濃縮，得到呈白色固體狀之1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)-3-[2-(2-甲基吲唑-5-基)乙炔基]吡唑-4-甲醯胺(74.0 mg，20%)。$C_{24}H_{27}N_7O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值462.22，實驗值462.10。H-NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ 8.44 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.33 (brs, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 6.80 (brs, 1H), 6.76-6.54 (m, 2H), 6.20-6.13 (m, 1H), 5.71-5.66 (m, 1H), 5.31-5.17 (m, 1H), 4.56-4.38 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.05-3.70 (m, 2H), 3.63-3.43 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.94-2.92 (m, 3H), 2.66-2.56 (m, 0.5H), 2.47-2.42 (m, 0.5H), 2.33-2.25 (m, 1H)。

【0197】 實例10：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-甲基-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺

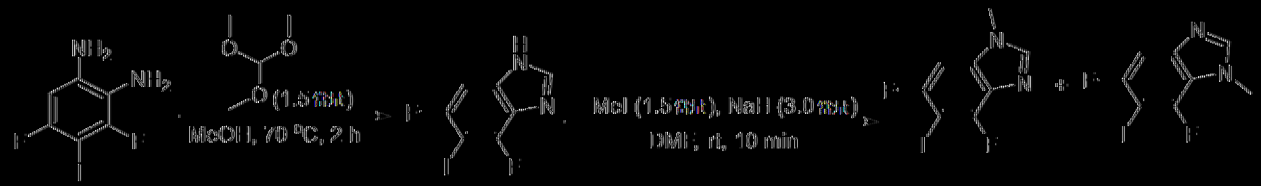
基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

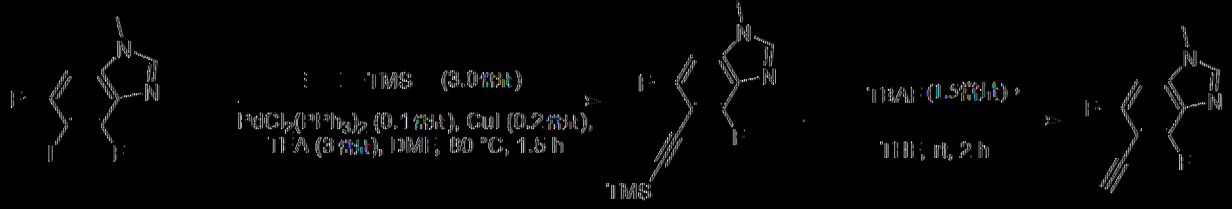


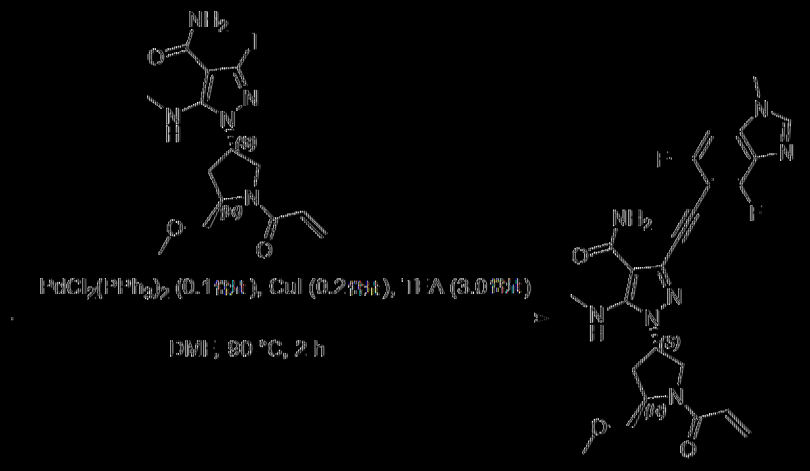
[0198] 向3-溴-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.86 g，2.23 mmol)、5-乙炔基-1-甲基-2-(三氟甲基)-1,3-苯并二唑(1.00 g，4.45 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.16 g，0.22 mmol)及CuI (84.81 mg，0.45 mmol)於DMF (9.00 mL)中之混合物中添加TEA (0.93 mL，9.17 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在90℃下攪拌4小時。所得混合物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，NH_4HCO_3/水，25分鐘內10%至50%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，19 * 250 mm，5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：5.8分鐘內30 B至50 B；210/254 nm；RT1：5.58。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-3-[2-[1-甲基-2-(三氟甲基)-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.37 g，30%)。$C_{25}H_{26}F_3N_7O_3$ [M+H]+之MS ESI計算值530.20，實驗值530.15。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.09 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.88-6.47

(m, 3H), 6.23–6.18 (m, 1H), 5.71–5.68 (m, 1H), 5.27–5.24 (m, 1H), 4.52–4.41 (m, 1H), 4.02–4.00 (m, 4H), 3.93–3.82 (m, 1H), 3.63–3.42 (m, 2H), 3.31 (d, *J* = 5.4 Hz, 3H), 2.94 (t, *J* = 5.1 Hz, 3H), 2.63–2.60 (m, 1H), 2.34–2.24 (m, 1H)。

[0199] 實例11：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((4,6-二氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺







[0200] 步驟1：4,6-二氟-5-碘-1H-1,3-苯并二唑

[0201] 在室溫下向3,5-二氟-4-碘苯-1,2-二胺(5.00 g，18.51 mmol)於MeOH (50.00 mL)中之溶液中添加原甲酸三甲酯(2.94 g，27.70 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物2小時。減壓濃縮所得混合物。用

EtOAc (50.00 mL)稀釋所得混合物。用水(3 × 40.00 mL)洗滌殘餘物。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA/PE (0-60%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈棕色固體狀之4,6-二氟-5-碘-1*H*-1,3-苯并二唑(4.9 g，94%)。$C_7H_3F_2IN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值280.93，實驗值280.95。

【0202】 步驟2：4,6-二氟-5-碘-1-甲基-1,3-苯并二唑

【0203】 在氮氣氛圍下在0℃下向4,6-二氟-5-碘-1*H*-1,3-苯并二唑(0.30 g，1.07 mmol)於DMF (12.00 mL)中之溶液中添加NaH (0.13 g，3.21 mmol，60%)。在環境溫度下攪拌反應混合物30分鐘。在氮氣氛圍下在0℃下逐滴添加碘化甲烷(0.23 g，1.60 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物10分鐘。在0℃下用水(1.00 mL)淬滅所得混合物。用EtOAc (20.00 mL)稀釋所得混合物。用水(3 × 10.00 mL)洗滌殘餘物。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由逆相層析在以下條件下純化：管柱：Spherical C18，20-40 μm，40 g；移動相A：水(10 mM NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：50 mL/min；梯度(B%)：5%保持5分鐘，25分鐘內5%-29%；29%保持8分鐘，5分鐘內29%-95%，95%保持5分鐘；偵測器：UV 254及220 nm；RT：48分鐘。合併含有所需產物之溶離份且減壓濃縮，得到呈淺黃色固體狀之4,6-二氟-5-碘-1-甲基-1,3-苯并二唑(0.18 g，57%)及呈黃色固體狀之5,7-二氟-6-碘-1-甲基-1,3-苯并二唑(0.15 g，47%)。$C_8H_5F_2IN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值294.95，實驗值295.00。

【0204】 步驟3：4,6-二氟-1-甲基-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,3-苯并二唑

【0205】 在室溫下向50 mL小瓶中添加含4,6-二氟-5-碘-1-甲基-1,3-苯并二唑(1.60 g，5.44 mmol)、三甲基矽基乙炔(1.60 g，16.32 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.38 g，0.54 mmol)、CuI (0.21 g，1.09 mmol)及TEA (1.65 g，16.32 mmol)之DMF (20.00 mL)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在80℃下攪拌2小時。使混合物冷卻至室溫。減壓濃縮所得混合物。用EtOAc (3 × 100 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(3 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1:9)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之4,6-二氟-1-甲基-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,3-苯并二唑4,6-二氟-1-甲基-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,3-苯并二唑(1.2 g，83%)。$C_{13}H_{14}F_2N_2Si$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值264.08，實驗值265.35。

【0206】 步驟4：5-乙炔基-4,6-二氟-1-甲基-1,3-苯并二唑

【0207】 在室溫下向4,6-二氟-1-甲基-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,3-苯并二唑(1.30 g，4.92 mmol)於THF (10.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加TBAF (1.93 g，7.38 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物2小時。用EtOAc (3 × 200 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1:9)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之5-乙炔基-4,6-二氟-1-甲基-1,3-苯并二唑(0.90 g，95%)。$C_{10}H_6F_2N_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值192.04，實驗值193.16。

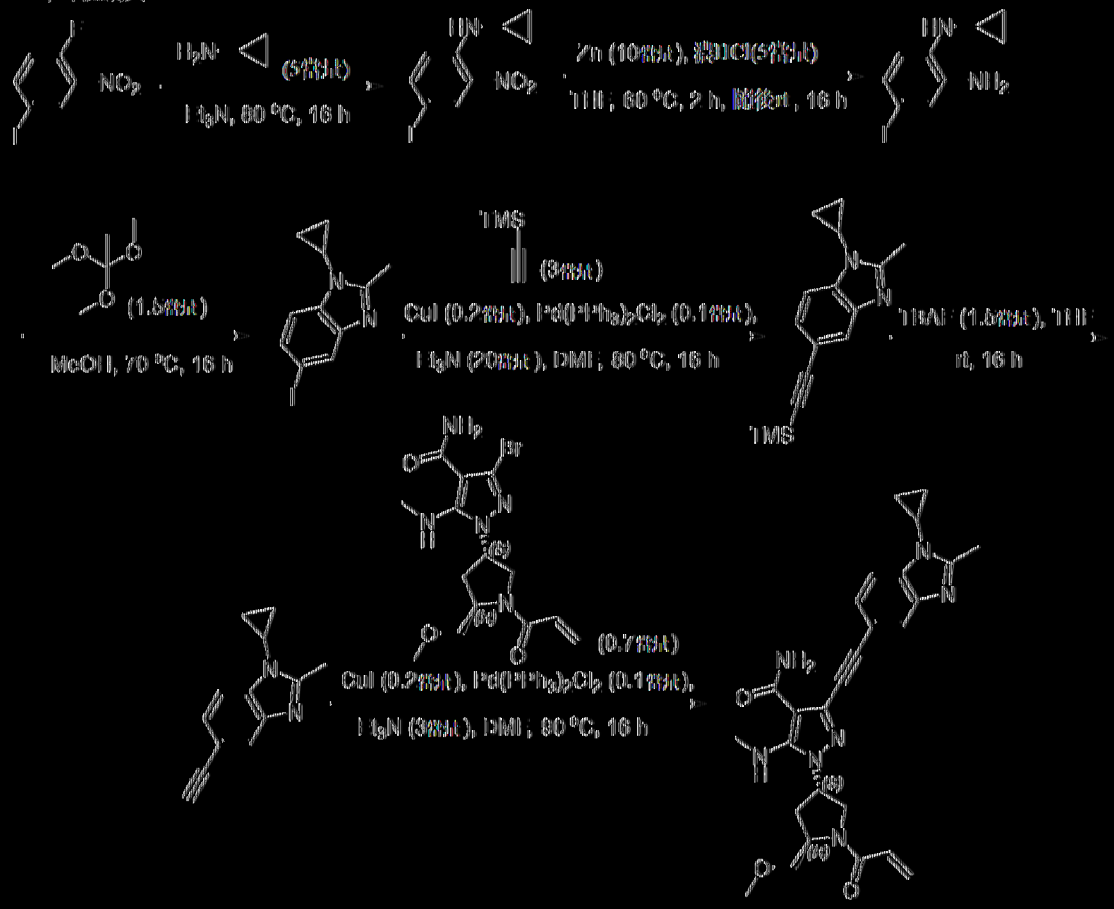
【0208】 步驟5：3-[2-(4,6-二氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺

基)吡唑-4-甲醯胺

【0209】 在室溫下向50 mL小瓶中添加含3-碘-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.70 g，1.62 mmol)、5-乙炔基-4,6-二氟-1-甲基-1,3-苯并二唑(0.37 g，1.94 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.11 g，0.16 mmol)、CuI (61.54 mg，0.32 mmol)及TEA (0.49 g，4.85 mmol)之DMF (10.00 mL)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。使混合物冷卻至室溫。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (0-6%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件下純化：管柱：Spherical C18，20-40 μm，330 g；移動相A：水(加上3.2 g NH_4HCO_3)；移動相B：ACN；流動速率：90 mL/min；梯度：5%-5% B，10分鐘，20分鐘內25% B-50% B梯度；偵測器：254 nm。在44% B下收集含有所需產物之溶離份且減壓濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-(4,6-二氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.51 g，62%)。$C_{24}H_{25}F_2N_7O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值497.19，實驗值498.50。1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (s, 1H), 7.70-7.48 (m, 2H), 6.87-6.53 (m, 3H), 6.13-6.19 (m, 1H), 5.71-5.68 (m, 1H), 5.28-5.25 (m, 1H), 4.46 (dd, J = 56.9, 4.3 Hz, 1H), 4.07-3.71 (m, 5H), 3.65-3.42 (m, 2H), 3.31 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 2.97 (t, J = 5.4 Hz, 3H), 2.65-2.62 (m, 1H), 2.32-2.29 (m, 1H)。

【0210】 實例12：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-

吡唑-4-甲醯胺



[0211] 步驟1：N-環內基-4-碘-2-硝基苯胺

[0212] 在室溫下向1-氟-4-碘-2-硝基苯(10.00 g，37.453 mmol)於Et_3N (29.15 mL，288.10 mmol)中之經攪拌混合物中添加胺基環內烷(10.69 g，187.27 mmol)。在氮氣氛圍下在80℃下攪拌反應混合物16小時。使混合物冷卻至室溫。所得混合物藉由添加飽和$NaHCO_3$ (水溶液)(300 mL)而淬滅，用EtOAc (3 × 200 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(300 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液，得到呈棕色固體狀之*N*-環內基-4-碘-2-硝基苯胺(10 g，87%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。$C_9H_9IN_2O_2$ [M+H]+之MS ESI計算值304.00，實驗值305.00。

[0213] 步驟2：N1-環內基-4-碘苯-1,2-二胺

[0214] 在室溫下向*N*-環內基-4-碘-2-硝基苯胺(5.20 g，17.10

mmol)於THF (1.00 mL)中之經攪拌混合物中添加Zn (11.19 g，171.00 mmol)及HCl (2.60 mL，71.25 mmol)。在60℃下攪拌反應混合物2小時，隨後在室溫下攪拌16小時。過濾所得混合物，用EtOAc (3 × 300 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液且乾燥，得到呈棕色固體狀之N^1-環丙基-4-碘苯-1,2-二胺(5 g，粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。$C_9H_{11}IN_2$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值274.95，實驗值274.95。

【0215】 步驟3：1-環丙基-5-碘-2-甲基-1,3-苯并二唑

【0216】 在室溫下向N^1-環丙基-4-碘苯-1,2-二胺(0.20 g，0.73 mmol)於甲醇(2.00 mL)中之經攪拌混合物中添加1,1,1-三甲氧基乙烷(0.13 g，1.09 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物16小時。使所得混合物冷卻至室溫。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/(EtOAc/EtOH (3:1)) (1:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之1-環丙基-5-碘-2-甲基-1,3-苯并二唑(1.4 g，51%)。$C_{11}H_{11}IN_2$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值298.95，實驗值298.95。

【0217】 步驟4：1-環丙基-2-甲基-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,3-苯并二唑

【0218】 向1-環丙基-5-碘-2-甲基-1,3-苯并二唑(0.70 g，2.35 mmol)及CuI (89.44 mg，0.47 mmol)於DMF (7.00 mL)中之經攪拌混合物中添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.16 g，0.24 mmol)、三甲基矽基乙炔(98.84 mg，1.01 mmol)及TEA (6.53 mL，64.51 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在80℃下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。所得混合物藉由在室溫下添加水(50 mL)而淬滅，用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘

物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/(EtOAc/EtOH (3:1)) (1:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈棕色固體狀之1-環丙基-2-甲基-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,3-苯并二唑(0.50 g，79%)。$C_{16}H_{20}N_2Si$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值269.10，實驗值269.10。

【0219】 步驟5：1-環丙基-5-乙炔基-2-甲基-1,3-苯并二唑

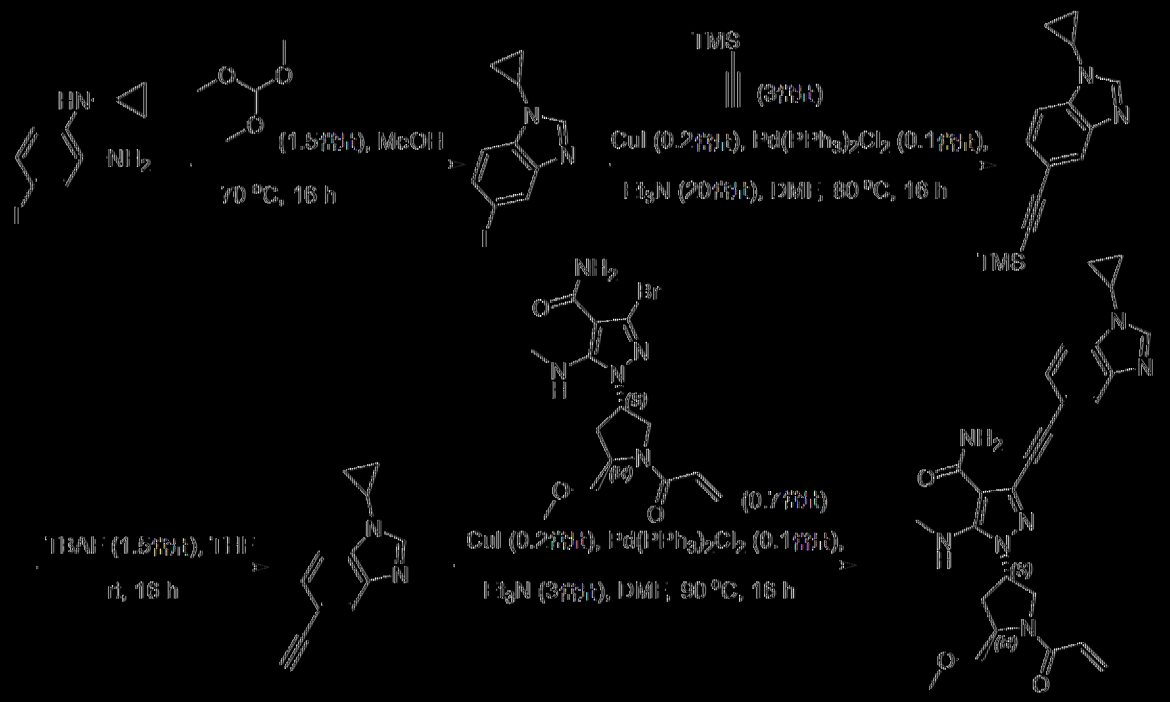
【0220】 在0℃下向1-環丙基-2-甲基-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,3-苯并二唑(0.50 g，1.86 mmol)於THF (5.00 mL)中之經攪拌溶液中添加TBAF (2.79 mL，2.79 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。藉由在室溫下添加水(50 mL)來淬滅所得混合物。用EtOAc (3 × 50 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1:4)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之1-環丙基-5-乙炔基-2-甲基-1,3-苯并二唑(0.28 g，76%)。$C_{13}H_{12}N_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值197.05，實驗值197.05。

【0221】 步驟6：3-[2-(1-環丙基-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0222】 在室溫下向3-溴-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.17 g，0.44 mmol)及1-環丙基-5-乙炔基-2-甲基-1,3-苯并二唑(0.13 g，0.66 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物中添加CuI (16.76 mg，0.09 mmol)、TEA (0.18 mL，1.81 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (30.89 mg，0.04 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。殘餘

物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化，得到粗產物：管柱，C18矽膠；移動相，ACN/水(0.1% NH_4HCO_3)，20分鐘內10%至50%梯度；偵測器，UV 254 nm。隨後，粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mM NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：4.3分鐘內40 B至80 B；210/254 nm；RT1：4.02。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-(1-環丙基-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(72.5 mg，32%)。$C_{27}H_{31}N_7O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值501.15，實驗值502.1；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 6.91-6.58 (m, 2H), 6.21-6.18 (m, 1H), 5.69 (dd, *J* = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 5.29-5.18 (m, 1H), 4.56-4.36 (m, 1H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.91-3.83 (m, 1H),3.61-3.58 (m, 1H), 3.51-3.43 (m, 2H), 3.12-3.02 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.36-2.27 (s, 2H), 1.25-1.14 (m, 2H), 1.13-0.97 (m, 2H)。

【0223】 實例13：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



[0224] 步驟1：1-環內基-5-碘-1,3-苯并二唑

[0225] 在室溫下向*N*1-環內基-4-碘苯-1,2-二胺(2.50 g，9.12 mmol)於甲醇(30.00 mL)中之經攪拌混合物中添加原甲酸三甲酯(1.45 g，13.68 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物16小時。使混合物冷卻至室溫。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/(EtOAc/EtOH (3:1)) (1:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之1-環內基-5-碘-1,3-苯并二唑(1.2 g，46%)。$C_{10}H_9IN_2$ [M+H]+之MS ESI計算值284.95，實驗值284.95。

[0226] 步驟2：1-環內基-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,3-苯并二唑

[0227] 在室溫下向1-環內基-5-碘-1,3-苯并二唑(0.70 g，2.46 mmol)及CuI (93.85 mg，0.49 mmol)於DMF (7.00 mL)中之經攪拌混合物中添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.17 g，0.25 mmol)、三甲基矽基乙炔(0.10 g，1.06 mmol)及TEA (6.85 mL，67.69 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在80℃下攪拌16小時。反應物藉由在室溫下添加水(50 mL)而淬滅，用

EtOAc (3 × 50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(150 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/(EtOAc/EtOH (3:1)) (1:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈棕色油狀物之1-環丙基-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,3-苯并二唑(0.58 g，92%)。$C_{15}H_{18}N_2Si$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值255.15，實驗值255.15。

【0228】 步驟3：1-環丙基-5-乙炔基-1,3-苯并二唑

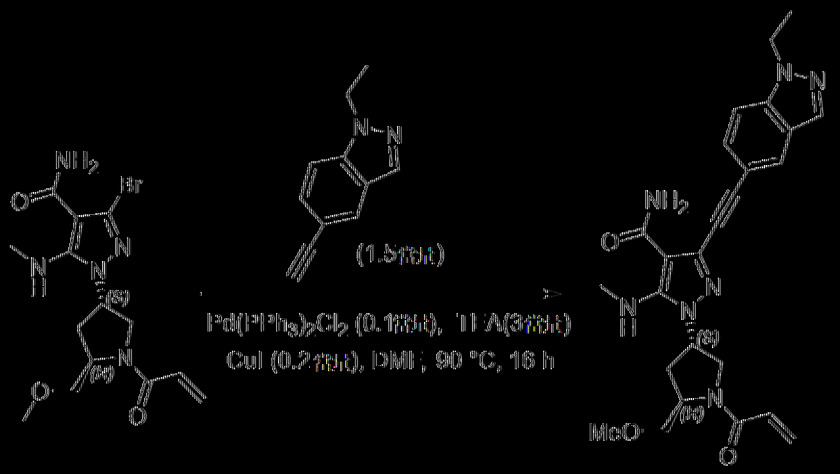
【0229】 在0℃下向1-環丙基-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,3-苯并二唑(0.60 g，2.36 mmol)於THF (6.00 mL)中之經攪拌溶液中添加TBAF (3.54 mL，3.54 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。所得混合物藉由在室溫下添加水(70 mL)而淬滅，用EtOAc (3 × 70 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(150 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1:4)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色油狀物之1-環丙基-5-乙炔基-1,3-苯并二唑(0.26 g，60%)。$C_{10}H_{12}N_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值183.05，實驗值183.05。

【0230】 步驟4：3-[2-(1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0231】 在室溫下向3-溴-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.17 g，0.44 mmol)及1-環丙基-5-乙炔基-1,3-苯并二唑(0.12 g，0.66 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物中添加CuI (16.76 mg，0.09 mmol)、TEA (0.18 mL，1.81

mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (30.89 mg，0.04 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌16小時。使所得混合物冷卻至室溫。殘餘物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，ACN/水(0.1% NH_4HCO_3)，20分鐘內10%至50%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。殘餘物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：4.3分鐘內40 B至80 B；210/254 nm；RT1：4.02。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-(1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(74.2 mg，34%)。$C_{26}H_{29}N_7O_3$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值488.10，實驗值488.10。H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.49(d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.85-6.52 (m, 2H), 6.17 (dd, *J* = 16.6, 2.6 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 10.2, 2.6 Hz, 1H), 5.33-5.18 (m, 1H), 4.42-4.38 (m, 1H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.65-3.51 (m, 2H), 3.49-3.42-3.38 (m, 1H), 3.31-3.30 (m, 3H), 2.94 (t, *J* = 5.1 Hz, 3H), 2.53-2.48 (m, 2H), 2.35-2.31 (m, 1H), 1.16-1.01 (m, 4H)。

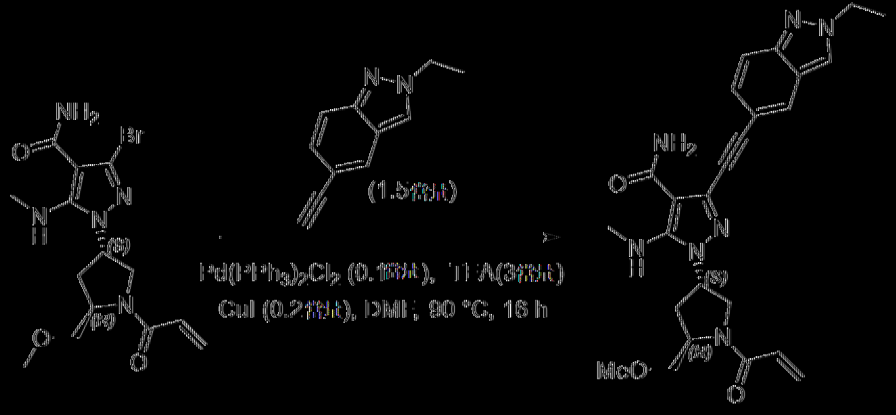
【0232】 實例14：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-乙基-1H-吲唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



[0233] 向3-溴-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.18 g，0.47 mmol)、1-乙基-5-乙炔基吡唑(0.12 g，0.70 mmol)、CuI (17.75 mg，0.10 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (32.71 mg，0.05 mmol)於DMF (3.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.19 g，1.92 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在90℃下攪拌16小時。所得混合物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，NH_4HCO_3/水，25分鐘內25%至40%梯度；偵測器，UV 254 nm。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：4.3分鐘內40 B至60 B；210/254 nm；RT1：4.12。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-(1-乙基吡唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(57.5 mg，25%)。$C_{25}H_{29}N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值476.23，實驗值476.25。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.15-8.10 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.59-7.50 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.90-6.49 (m, 3H), 6.18 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.52-4.45 (m, 3H), 4.09-3.68 (m, 2H), 3.65-3.37 (m, 2H), 3.33-3.31 (m, 3H), 2.96 (t, *J*

4.5 Hz, 3H), 2.55–2.53 (m, 1H), 2.34–2.32 (m, 1H), 1.45–1.41 (m, 3H)。

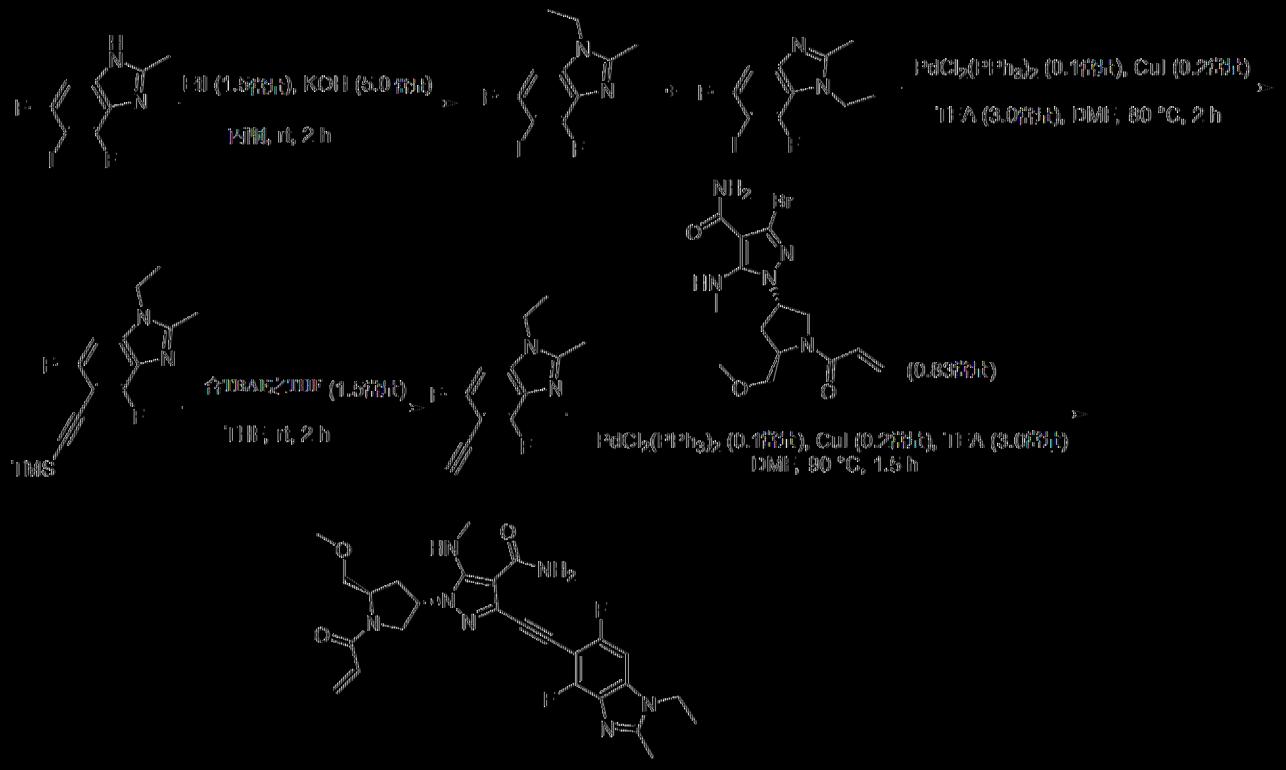
[0234] 實例15：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((2-乙基-2H-吲唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



[0235] 向3-溴-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.25 g，0.65 mmol)、2-乙基-5-乙炔基吲唑(0.16 g，0.97 mmol)、CuI (24.65 mg，0.13 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (45.43 mg，0.06 mmol)於DMF (2.50 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.27 mL，2.67 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在90℃下攪拌16小時。所得混合物用水(40 mL)稀釋且用EA (3 × 50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，NH_4HCO_3/水，25分鐘內25%至40%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Xselect CSH OBD管柱30 * 150 mm 5 μm，n；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：30 mL/min；梯度：8分鐘內20 B至60 B；210/254 nm；RT1：7.78。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-(2-乙基吲唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡

唑-4-甲醯胺(71.4 mg，23%)。$C_{25}H_{29}N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值476.23，實驗值476.20。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.50 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.70-7.62 (m, 1H), 7.32 (dd, J = 8.9, 1.6 Hz, 2H), 6.88-6.47 (m, 3H), 6.19-6.17 (m, 1H), 5.71-5.68 (m, 1H), 5.27-5.23 (m, 1H), 4.52-4.48 (m, 3H), 4.06-3.41 (m, 4H), 3.30 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 2.95 (t, J = 5.3 Hz, 3H), 2.64-2.61 (m, 1H), 2.35-2.31 (m, 1H), 1.55-1.52 (m, 3H)。

[0236] 實例16：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-乙基-4,6-二氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



[0237] 步驟1：1-乙基-4,6-二氟-5-碘-2-甲基-1,3-苯并二唑

[0238] 在室溫下向4,6-二氟-5-碘-2-甲基-1*H*-1,3-苯并二唑(3.00 g，10.20 mmol)及KOH (2.86 g，51.01 mmol)於THF (45.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加碘化乙烷(2.39 g，15.30 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物2小時。用EtOAc (3 × 500 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用

鹽水(3 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/EtOAc (50-89%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之1-乙基-4,6-二氟-5-碘-2-甲基-1,3-苯并二唑(1.20 g，36%)及呈黃色固體狀之1-乙基-5,7-二氟-6-碘-2-甲基-1,3-苯并二唑(1.00 g，30%)。$C_{10}H_9F_2IN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值322.97，實驗值323.09。

【0239】 步驟2：1-乙基-4,6-二氟-2-甲基-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,3-苯并二唑

【0240】 在室溫下向50 mL小瓶中添加含1-乙基-4,6-二氟-5-碘-2-甲基-1,3-苯并二唑(1.23 g，3.82 mmol)、三甲基矽基乙炔(1.13 g，11.46 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.27 g，0.38 mmol)、CuI (0.15 g，0.76 mmol)及TEA (1.16 g，11.46 mmol)之DMF (10.00 mL)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在80℃下攪拌2小時。使所得混合物冷卻至室溫。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (0-75%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之1-乙基-4,6-二氟-2-甲基-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,3-苯并二唑(1.1 g，98%)。$C_{15}H_{18}F_2N_2Si$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值293.12，實驗值293.40。

【0241】 步驟3：1-乙基-5-乙炔基-4,6-二氟-2-甲基-1,3-苯并二唑

【0242】 在室溫下向1-乙基-4,6-二氟-2-甲基-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,3-苯并二唑(1.20 g，4.10 mmol)於THF (10.00 mL)中之經攪拌溶液中逐份添加TBAF (1.61 g，6.16 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物用水(150 mL)稀釋，用EtOAc (3 × 150 mL)萃取。合併之有機層用水(3 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過

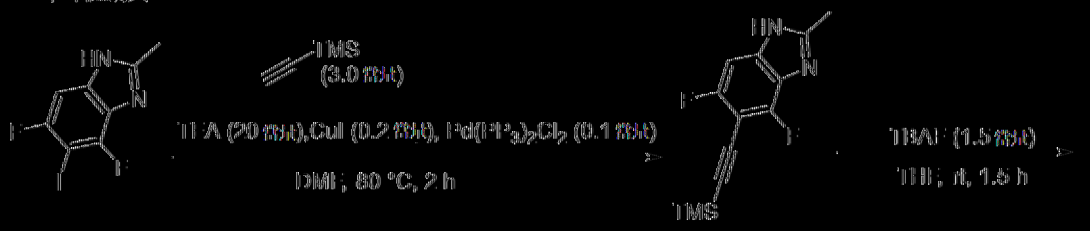
濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (20-60%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之1-乙基-5-乙炔基-4,6-二氟-2-甲基-1,3-苯并二唑(0.67 g，74%)。$C_{15}H_{18}F_2N_2Si$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值221.08，實驗值221.22。

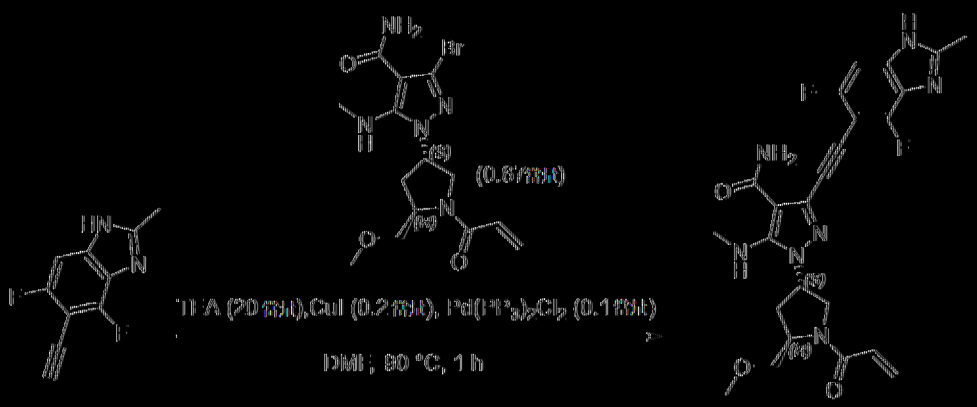
【0243】 步驟4：3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0244】 在室溫下向25 mL小瓶中添加含3-溴-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.20 g，0.52 mmol)、1-乙基-5-乙炔基-4,6-二氟-2-甲基-1,3-苯并二唑(0.14 g，0.62 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (36.34 mg，0.05 mmol)、CuI (19.72 mg，0.10 mmol)及TEA (0.16 g，1.55 mmol)之DMF (4.00 mL)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1.5小時。使混合物冷卻至室溫。用EtOAc (3 × 100 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用水(3 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (0-6%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。粗產物(160 mg)藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：4.3分鐘內23 B至43 B；210/254 nm；RT1：4.02。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(85.7 mg，31%)。$C_{26}H_{29}F_2N_7O_3$ $[M + H]^+$

之MS ESI計算值512.21，實驗值526.56。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 6.83-6.50 (m, 3H), 6.19-6.16 (m, 1H), 5.71-5.68 (m, 1H), 5.29-5.25 (m, 1H), 4.46 (d, J = 54.4 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.07-3.71 (m, 2H), 3.66-3.41 (m, 2H), 3.30 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 2.96 (t, J = 5.5 Hz, 3H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.37-2.25 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

|0245| 實例17：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((4,6-二氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺





|0246| 步驟1：4,6-二氟-2-甲基-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1H-1,3-苯并二唑

|0247| 向4,6-二氟-5-碘-2-甲基-1*H*-1,3-苯并二唑(0.60 g，2.04 mmol)、三甲基矽基乙炔(0.60 g，6.12 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.14 g，0.20 mmol)及CuI (77.72 mg，0.41 mmol)於DMF (10.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (4.13 g，40.81 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三

次，且在80℃下攪拌2小時。用水(50 mL)稀釋所得混合物。用EtOAc (3 × 50 mL)萃取所得混合物。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1:4)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈棕色半固體狀之4,6-二氟-2-甲基-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1*H*-1,3-苯并二唑(0.40 g，74%)。$C_{13}H_{14}F_2N_2Si$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值265.09，實驗值265.10。

【0248】 步驟2：5-乙炔基-4,6-二氟-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑

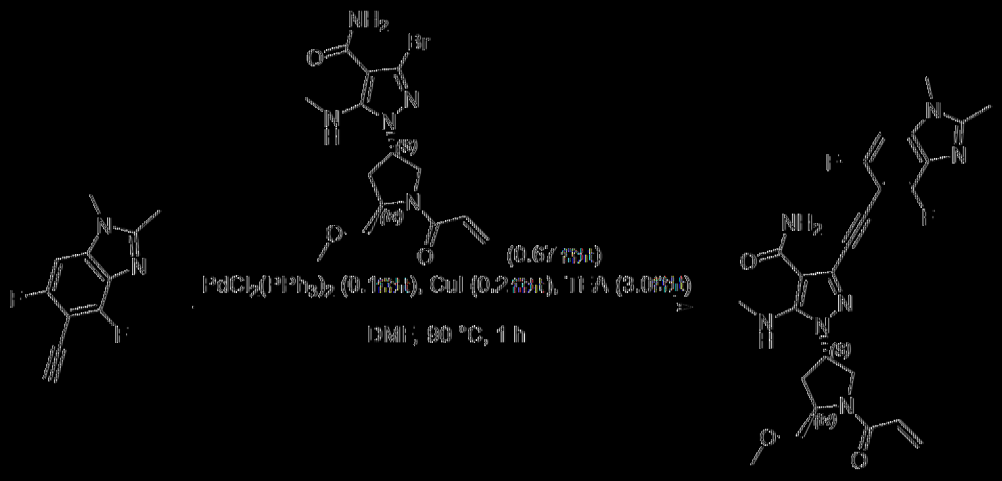
【0249】 在0℃下向25 mL圓底燒瓶中添加4,6-二氟-2-甲基-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1*H*-1,3-苯并二唑(0.40 g，1.51 mmol)、TBAF (2.27 mL，2.27 mmol)及THF (4.00 mL)。在室溫下攪拌反應混合物1.5小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之5-乙炔基-4,6-二氟-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑(0.22 g，75%)。$C_{10}H_6F_2N_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值193.05，實驗值193.15。

【0250】 步驟3：3-[2-(4,6-二氟-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0251】 向3-溴-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.20 g，0.52 mmol)及5-乙炔基-4,6-二氟-2-甲基-1*H*-1,3-苯并二唑(0.15 g，0.78 mmol)於DMF (4.00 mL)中之混合物中添加CuI (19.72 mg，0.10 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (36.34 mg，0.05 mmol)及TEA (1.05 g，10.34 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。過濾所得混合物，用MeOH (3 × 10 mL)洗滌濾餅。

減壓濃縮濾液。殘餘物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，ACN/水(10 mM NH_4HCO_3)，30分鐘內5%至35%梯度；偵測器，UV 220 nm。粗產物(150 mg)藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：SunFire Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm 10 nm；移動相A：水(0.1% FA)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：4.3分鐘內40 B至80 B；210/254 nm；RT1：4.03。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-(4,6-二氟-2-甲基-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(43.3 mg，16%)。$C_{24}H_{25}F_2N_7O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值498.20，實驗值498.20。H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.59 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.81-6.67 (m, 2H), 6.63-6.60 (m, 1H), 6.18-6.16 (m, 1H), 5.69-5.65 (m, 1H), 5.35-5.21 (m, 1H), 4.53-4.51 (m, 1H), 4.41-4.39 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.77-3.75 (m, , 1H), 3.63-3.59 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 3H), 3.30 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 2.96 (t, *J* = 5.5 Hz, 3H), 2.69-2.65 (m, 1H) , 2.36-2.23 (m, 1H)。

【0252】 實例18：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((4,6-二氟-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



[0253] 在室溫下向3-溴-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.30 g，0.78 mmol)於DMF (5.00 mL)中之經攪拌混合物中添加5-乙炔基-4,6-二氟-1,2-二甲基-1,3-苯并二唑(0.19 g，0.93 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (54.52 mg，0.08 mmol)、CuI (29.58 mg，0.16 mmol)及TEA (0.24 g，2.33 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。使混合物冷卻至室溫。過濾所得混合物；用DMF (3 × 3 mL)洗滌濾餅。殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件下純化：管柱：Spherical C18，20-40 μm，180 g；移動相A：水(0.1 mM NH_4HCO_3)；移動相B：ACN；流動速率：90 mL/min；梯度：5% B，10分鐘，20分鐘內25% B-60% B梯度；偵測器：254 nm。在30% B下收集含有所需產物之溶離份且減壓濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-(4,6-二氟-1,2-二甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(83.7 mg，21%)。$C_{25}H_{27}F_2N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值512.21，實驗值512.53。1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.58 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 6.88-6.51 (m, 3H), 6.23-6.11 (m, 1H), 5.73-5.69 (m, 1H), 5.29-5.26 (m, 1H), 4.48 (d, *J* = 41.7 Hz, 1H), 4.10-3.83 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.68-3.43 (m, 2H), 3.35-

3.32 (m, 3H), 3.00-2.95 (m, 3H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.39-2.24 (m, 1H)。

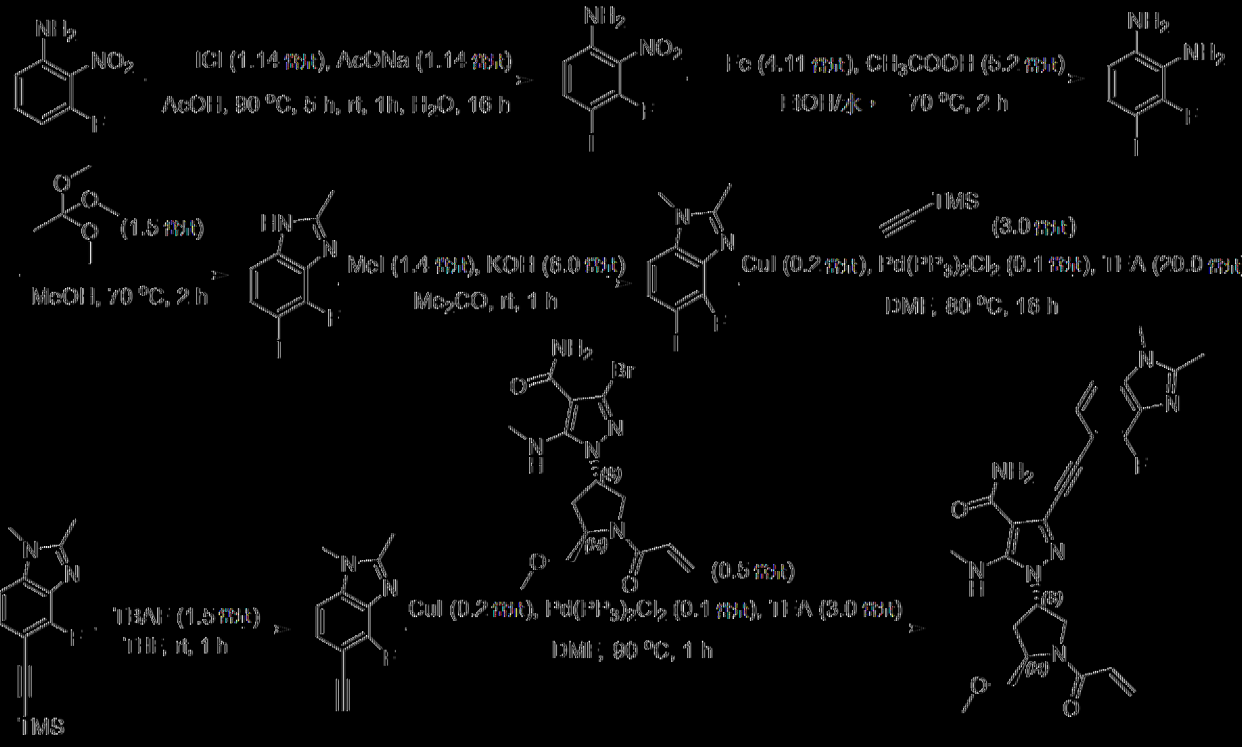
[0254] 實例19：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((4,6-二氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



[0255] 向3-溴-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.15 g，0.39 mmol)、5-乙炔基-4,6-二氟-1-甲基吲唑(0.11 g，0.58 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (27.26 mg，0.04 mmol)及CuI (14.79 mg，0.08 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.12 g，1.17 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相ACN (0.01 mmol NH_4HCO_3)/水，20分鐘內25%至40%梯度；偵測器，UV 254 nm。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Atlantis Prep T3 OBD管柱，19*250 mm 10 μ；移動相A：水(0.1% FA)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內25 B至50 B；210/254 nm；RT1：5.56。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-(4,6-二氟-1-甲基吲唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-

基]-5-(甲基胺基)吡啶-4-甲醯胺(27.5 mg，14%)。$C_{24}H_{25}F_2N_7O_3$ [M + H]+之ESI計算值498.2；實驗值498.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.91-6.53 (m, 3H), 6.17-5.92 (m, 1H), 5.69-5.45 (m, 1H), 5.41-5.18 (m, 1H), 4.54-4.34 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.88-3.65 (m, 1H), 3.63-3.59 (m, 1H), 3.55-3.39 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.98-2.94 (m, 3H), 2.62-2.43 (m, 1H), 2.30-1.96 (m, 1H)。

[0256] 實例20：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((4-氟-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



[0257] 步驟1：3-氟-4-碘-2-硝基苯胺

[0258] 在氮氣氛圍下在室溫下向3-氟-2-硝基苯胺(14.50 g，92.88 mmol)及NaOAc (8.69 g，105.93 mmol)於AcOH (250.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加含ICl (17.19 g，105.88 mmol)之AcOH (50.00 mL)。在90℃下再攪拌反應混合物5小時，隨後在室溫下攪拌1小時。在室溫下向

上述混合物中添加水(300.00 mL)，且攪拌16小時。過濾所得混合物，用水(3 × 80 mL)洗滌濾餅。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (4:1)溶離，合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈橙色固體狀之3-氟-4-碘-2-硝基苯胺(13.1 g，50%)。

【0259】 步驟2：3-氟-4-碘苯-1,2-二胺

【0260】 將Fe (10.66 g，190.92 mmol)及CH_3COOH (13.84 mL，241.53 mmol)於EtOH (150.00 mL)及水(50.00 mL)中之混合物在70℃下攪拌0.5小時。在70℃下向上述混合物中逐份添加3-氟-4-碘-2-硝基苯胺(13.10 g，46.45 mmol)。在70℃下再攪拌所得混合物2小時。冷卻混合物。過濾所得混合物，用EA (2 × 150 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。向殘餘物中添加水(70 mL)且用EA (3 × 100 mL)萃取。合併之有機層用飽和NaCl (2 × 70 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。濃縮殘餘物，得到呈棕色固體狀之3-氟-4-碘苯-1,2-二胺(11.2 g，95.7%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

【0261】 步驟3：4-氟-5-碘-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑

【0262】 在氮氣氛圍下在室溫下向3-氟-4-碘苯-1,2-二胺(5.00 g，19.84 mmol)於MeOH (50.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加1,1,1-三甲氧基乙烷(3.58 g，29.79 mmol)。在氮氣氛圍下在70℃下攪拌反應混合物2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1:4)溶離，合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之4-氟-5-碘-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑(5.15 g，94%)。$C_8H_6FIN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值276.96，實驗值276.95。

【0263】 步驟4：4-氟-5-碘-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑

【0264】 在氮氣氛圍下在室溫下向4-氟-5-碘-2-甲基-1*H*-苯并[d]咪唑(2.35 g，8.51 mmol)及KOH (2.87 g，51.15 mmol)於丙酮(25.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加MeI (0.74 mL，5.23 mmol)。攪拌反應混合物40分鐘。用EtOAc (3 × 60 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10:1)溶離，合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之4-氟-5-碘-1,2-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑(1.13 g，45%)。$C_9H_8FIN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值290.97，實驗值290.95。

【0265】 步驟5：4-氟-1,2-二甲基-5-((三甲基矽基)乙炔基)-1H-苯并[d]咪唑

【0266】 向4-氟-5-碘-1,2-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑(1.13 g，3.89 mmol)、三甲基矽基乙炔(1.15 g，11.71 mmol)、CuI (0.15 g，0.78 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.27 g，0.39 mmol)於DMF (12.00 mL)中之混合物中添加TEA (10.83 mL，77.92 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在80℃下攪拌16小時。用EtOAc (3 × 80 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用水(3 × 60 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1:2)溶離，合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之4-氟-1,2-二甲基-5-((三甲基矽基)乙炔基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(0.94 g，92%)。$C_{14}H_{17}FN_2Si$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值261.11，實驗值261.15。

【0267】 步驟6：5-乙炔基-4-氟-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑

在氮氣氛圍下在0℃下向4-氟-1,2-二甲基-5-((三甲基矽基)乙炔基)-

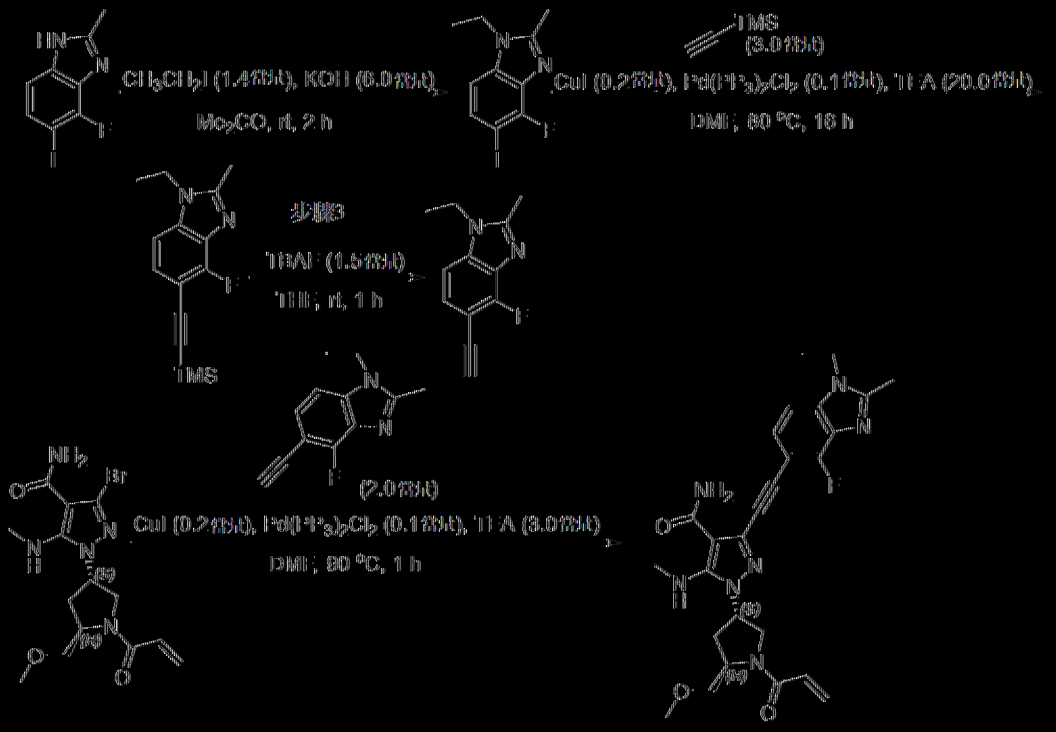
1*H*-苯并[*d*]咪唑(0.84 g，3.23 mmol)於THF (10.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加TBAF (4.84 mL，4.84 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1:2)溶離，合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之5-乙炔基-4-氟-1,2-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑(0.67 g，99%)。$C_{11}H_9FN_2$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值189.07，實驗值189.20。

【0268】 步驟7：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((4-氟-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

【0269】 向3-溴-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.2 g，0.52 mmol)、5-乙炔基-4-氟-1,2-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑(0.19 g，1.04 mmol)、CuI (19.72 mg，0.10 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (36.34 mg，0.05 mmol)於DMF (2.00 mL)中之混合物中添加TEA (0.22 mL，1.58 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，19 * 250 mm，5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：5.8分鐘內25 B至60 B；210/254 nm；RT1：5.55，合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((4-氟-1,2-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(0.10 g，39%)。$C_{25}H_{28}FN_7O_3$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值494.22，實驗值494.20。H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.43-7.38 (m, 3H), 6.76-6.56 (m, 3H), 6.19-6.14 (m, 1H), 5.70-5.67 (m,

1H), 5.28–5.26 (m, 1H), 4.53–4.39 (m, 1H), 3.79–3.75 (m, 5H), 3.62–3.44 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.97–2.94 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 2.58–2.52 (m, 4H), 2.32–2.27 (m, 1H)。

|0270| 實例21：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-乙基-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



|0271| 步驟1：1-乙基-4-氟-5-碘-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑

|0272| 在氮氣氛圍下在室溫下向4-氟-5-碘-2-甲基-1*H*-1,3-苯并二唑(2.35 g，8.51 mmol)及KOH (2.87 g，51.08 mmol)於丙酮(25.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加碘化乙烷(1.86 g，11.93 mmol)。在氮氣氛圍下在室溫下攪拌所得混合物2小時。用EtOAc (3 × 60 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/EtOAc (1:1)溶離，合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固狀之1-乙基-4-氟-

5-碘-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑(1.46 g，56.4%)。$C_{10}H_{10}FIN_2$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值304.99，實驗值304.95。

【0273】 步驟2：1-乙基-4-氟-2-甲基-5-((三甲基矽基)乙炔基)-1H-苯并[d]咪唑

【0274】 向1-乙基-4-氟-5-碘-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑(1.46 g，4.80 mmol)、三甲基矽基乙炔(1.41 g，14.36 mmol)、CuI (0.18 g，0.96 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.34 g，0.48 mmol)於DMF (15.00 mL)中之混合物中添加TEA (13.35 mL，96.04 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在80℃下攪拌16小時。用EtOAc (3 × 100 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用水(3 × 60 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1:2)溶離，合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之1-乙基-4-氟-2-甲基-5-((三甲基矽基)乙炔基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(1.0 g，75%)。$C_{15}H_{19}FN_2Si$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值275.13，實驗值275.15。

【0275】 步驟3：1-乙基-5-乙炔基-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑

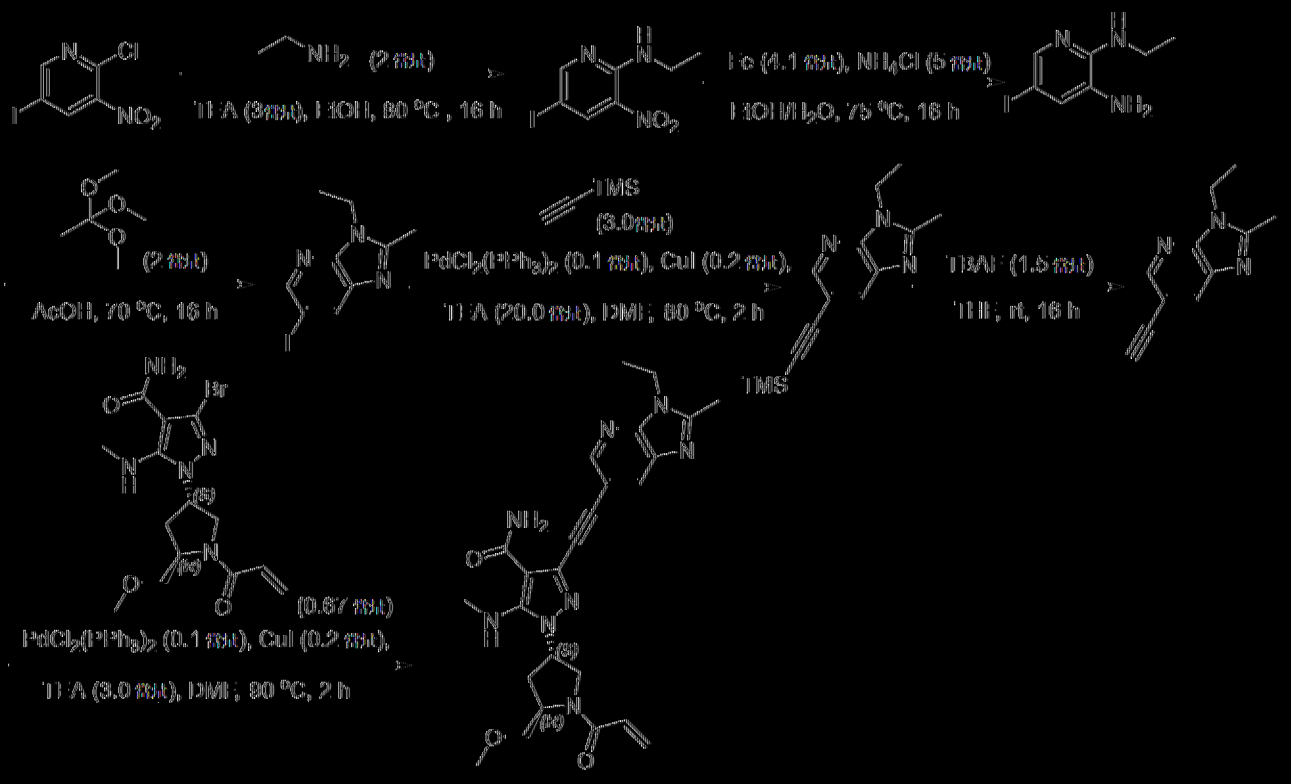
【0276】 在氮氣氛圍下在0℃下向1-乙基-4-氟-2-甲基-5-((三甲基矽基)乙炔基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(0.91 g，3.32 mmol)於THF (10.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加TBAF (4.97 mL，4.97 mmol)。在氮氣氛圍下在室溫下攪拌所得混合物1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1:2)溶離，合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之1-乙基-5-乙炔基-4-氟-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑(0.68 g，96%)。$C_{12}H_{11}FN_2$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值203.09，實驗值203.20。

【0277】 步驟4：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-

基)-3-((1-乙基-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

【0278】 向3-溴-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.2 g，0.52 mmol)、1-乙基-5-乙炔基-4-氟-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑(0.21 g，1.04 mmol)、CuI (19.72 mg，0.10 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (36.34 mg，0.05 mmol)於DMF (2.00 mL)中之混合物中添加TEA (0.22 mL，2.13 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，19 * 250 mm，5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：5.8分鐘內25 B至60 B；210/254 nm；RT1：5.56，合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-乙基-4-氟-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(0.11 g，41%)。$C_{26}H_{30}FN_7O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值508.24，實驗值508.25。H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.48-7.38 (m, 3H), 6.79-6.56 (m, 3H), 6.19-6.14 (m, 1H), 5.70-5.67 (m, 1H), 5.30-5.24 (m, 1H), 4.53-4.40 (m, 1H), 4.28-4.23 (m, 2H), 4.08-3.72 (m, 2H), 3.66-3.41 (m, 2H), 3.32-3.29 (m, 3H), 2.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 3H), 2.60-2.56 (m, 4H), 2.33-2.29 (m, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

【0279】 實例22：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((3-乙基-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



[0280] 步驟1：*N*-乙基-5-碘-3-硝基吡啶-2-胺

[0281] 在空氣氛圍下在室溫下向2-氯-5-碘-3-硝基吡啶(3.10 g，10.90 mmol)及乙胺(0.98 g，21.8 mmol)於EtOH (30.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (3.31 g，32.69 mmol)。在80℃下攪拌反應混合物16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物用水(300 mL)稀釋，用EA (3 × 250 mL)萃取。合併之有機物用飽和NaCl (500 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。濃縮殘餘物，得到呈棕色固體狀之*N*-乙基-5-碘-3-硝基吡啶-2-胺(3.5 g，99%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。$C_7H_8IN_3O_2$ [M + H]+之ESI計算值293.9；實驗值294。

[0282] 步驟2：N2-乙基-5-碘吡啶-2,3-二胺

[0283] 在室溫下向*N*-乙基-5-碘-3-硝基吡啶-2-胺(3.00 g，10.24 mmol)及NH_4Cl (2.74 g，51.18 mmol)於EtOH (52.00 mL)及水(8 mL)中之經攪拌混合物中添加Fe (2.29 g，40.95 mmol)。在空氣氛圍下在75℃下攪拌反應混合物16小時。過濾所得混合物，用EA (2 × 150 mL)洗滌濾餅。

減壓濃縮濾液。殘餘物用水(200 mL)稀釋且用EA (3 × 200 mL)萃取。合併之有機層用飽和NaCl (500 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。濃縮所得混合物，得到呈黑色固體狀之*N*2-乙基-5-碘吡啶-2,3-二胺(2.6 g，96%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。$C_7H_{10}IN_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值263.9；實驗值264.05。

【0284】 步驟3：3-乙基-6-碘-2-甲基咪唑并[4,5-b]吡啶

【0285】 在空氣氛圍下在室溫下向N_2-乙基-5-碘吡啶-2,3-二胺(2.20 g，8.36 mmol)於CH_3COOH (22.00 mL)中之經攪拌混合物中添加1,1,1-三甲氧基乙烷(2.01 g，16.73 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物16小時。減壓濃縮所得混合物。用EtOAc (100 mL)稀釋殘餘物。用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)將混合物鹼化至pH 8。用EtOAc (3 × 150 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (20:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈棕色固體狀之3-乙基-6-碘-2-甲基咪唑并[4,5-b]吡啶(1.7 g，70%)。$C_9H_{10}IN_3$$[M + H]^+$之MS ESI計算值287.99；實驗值287.95。

【0286】 步驟4：3-乙基-2-甲基-6-[2-(三甲基矽基)乙炔基]咪唑并[4,5-b]吡啶

【0287】 向3-乙基-6-碘-2-甲基咪唑并[4,5-*b*]吡啶(1.50 g，5.23 mmol)、三甲基矽基乙炔(1.54 g，15.67 mmol)、$Pd(PPh3)_2Cl_2$ (0.37 g，0.52 mmol)及CuI (0.2 g，1.05 mmol)於DMF (14.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (10.57 g，104.49 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在80℃下攪拌2小時。殘餘物用水(150 mL)稀釋，用EtOAc (3 × 150

mL)萃取。合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (20:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈棕色固體狀之3-乙基-2-甲基-6-[2-(三甲基矽基)乙炔基]咪唑并[4,5-*b*]吡啶(1.1 g，81%)。$C_{14}H_{19}N_3Si$[M + H]$^+$之MS ESI計算值258.13；實驗值258.05。

【0288】 步驟5：3-乙基-6-乙炔基-2-甲基咪唑并[4,5-b]吡啶

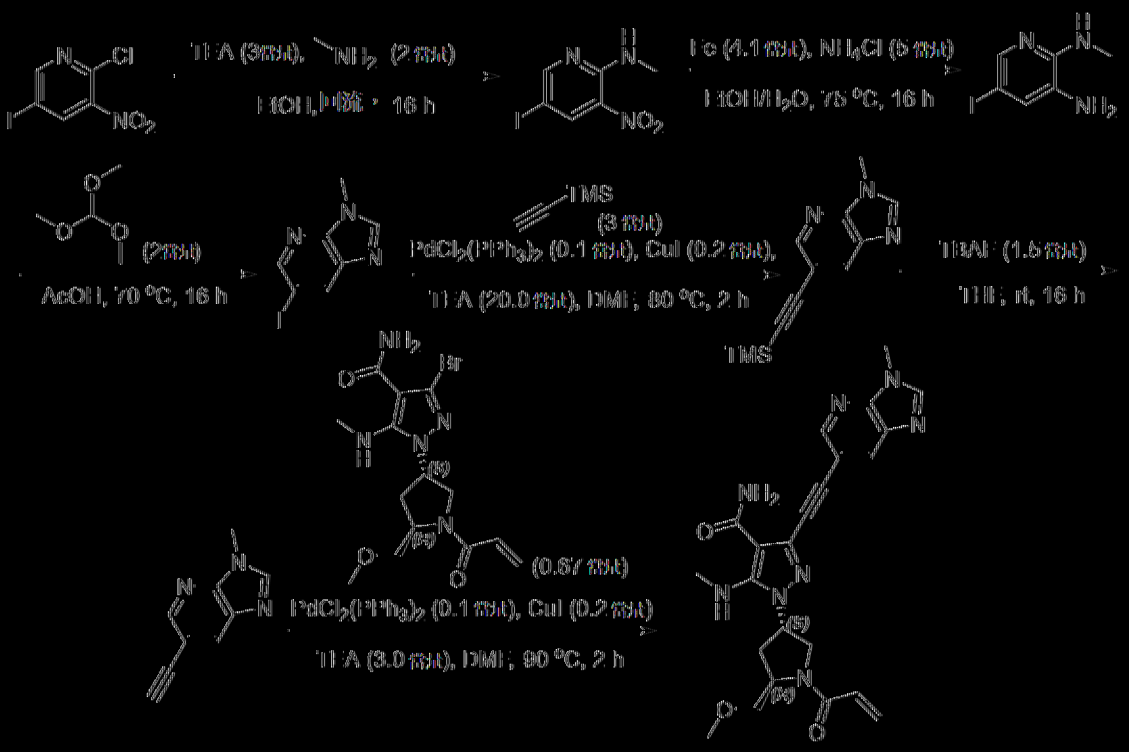
【0289】 在空氣氛圍下在室溫下向3-乙基-2-甲基-6-[2-(三甲基矽基)乙炔基]咪唑并[4,5-*b*]吡啶(1.00 g，3.89 mmol)於THF (10.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TBAF (1.52 g，5.83 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物用水(100 mL)稀釋，用EtOAc (3 × 150 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈棕色固體狀之3-乙基-6-乙炔基-2-甲基咪唑并[4,5-b]吡啶(0.28 g，38%)。$C_{11}H_{11}N_3$[M + H]$^+$之MS ESI計算值186.1；實驗值186.15。

【0290】 步驟6：3-(2-[3-乙基-2-甲基咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]乙炔基)-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0291】 在室溫下向3-溴-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.2 g，0.52 mmol)、3-乙基-6-乙炔基-2-甲基咪唑并[4,5-*b*]吡啶(0.14 g，0.78 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (36.34 mg，0.05 mmol)及CuI (19.72 mg，0.1 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加TEA (0.16 g，1.55 mmol)。將反應混合物用

氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。殘餘物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相ACN (0.01 mmol NH_4HCO_3)/水，20分鐘內20%至40%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內25 B至55 B；210/254 nm；RT1：5.53。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到3-(2-[3-乙基-2-甲基咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基]乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺 (59 mg，23%)呈淺黃色固體狀之。$C_{25}H_{30}N_8O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值491.24；實驗值491.15。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.19-8.15 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.94-6.71 (m, 1H), 6.69-6.47 (m, 2H), 6.17-5.96 (m, 1H), 5.69-5.43 (m, 1H), 5.23-5.03 (m, 1H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.29 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.11-3.71 (m, 2H), 3.68-3.41 (m, 2H), 3.31 (d, *J* = 5.4 Hz, 3H), 3.06-2.89 (m, 3H), 2.65-2.60 (m, 4H), 2.38-2.25 (m, 1H), 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0292】 實例23：1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((3-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



[0293] 步驟1：5-碘-N-甲基-3-硝基吡啶-2-胺

[0294] 在空氣氛圍下在室溫向2-氯-5-碘-3-硝基吡啶(3.00 g，10.55 mmol)及甲胺(0.65 g，21.09 mmol)於EtOH (30.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (3.20 g，31.64 mmol)。在80℃攪拌反應混合物16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物用水(300 mL)稀釋，用EA (3 × 150 mL)萃取。合併之有機物用飽和NaCl (500 mL)洗，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。濃縮濾液且乾燥，得到呈棕色固體之5-碘-N-甲基-3-硝基吡啶-2-胺(2.9 g，98%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_6H_6IN_3O_2$ [M+H]+之ESI計算值279.95；實驗值279.95。

[0295] 步驟2：5-碘-N2-甲基吡啶-2,3-二胺

[0296] 在空氣氛圍下在室溫向5-碘-*N*-甲基-3-硝基吡啶-2-胺(3.00 g，10.75 mmol)及NH_4Cl (2.88 g，53.75 mmol)於EtOH (52.00 mL)/H_2O (7.00 mL)中之經攪拌混合物中添加Fe (2.40 g，43.00 mmol)。在75℃攪拌反應混合物16小時。過濾所得混合物，用EA (2 × 150 mL)洗濾餅。減

壓濃縮濾液。殘餘物用水(200 mL)稀釋且用EA (3 × 200 mL)萃取。合併之有機層用飽和NaCl (500 mL)洗，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。合併濾液且濃縮，得到呈黑色固體之5-碘-N_2-甲基吡啶-2,3-二胺(1.7 g，63%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_6H_8IN_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值249.98；實驗值250.0。

【0297】 步驟3：6-碘-3-甲基咪唑并[4,5-b]吡啶

【0298】 在空氣氛圍下在室溫下向5-碘-*N*2-甲基吡啶-2,3-二胺(1.30 g，5.22 mmol)於CH_3COOH (13.00 mL)中之經攪拌混合物中添加原甲酸三甲酯(1.11 g，0.01 mmol)。在空氣氛圍下在70℃下攪拌反應混合物16小時。減壓濃縮所得混合物。用EtOAc (100 mL)稀釋殘餘物。用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)將混合物鹼化至pH 8。用EtOAc (3 × 150 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (20:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈棕色固體狀之6-碘-3-甲基咪唑并[4,5-b]吡啶(0.85 g，62%)。$C_7H_6IN_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值258.96；實驗值259.85。

【0299】 步驟4：3-甲基-6-[2-(三甲基矽基)乙炔基]咪唑并[4,5-b]吡啶

【0300】 在室溫下向6-碘-3-甲基咪唑并[4,5-b]吡啶(0.8 g，3.08 mmol)、三甲基矽基乙炔(0.9 g，9.26 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.22 g，0.31 mmol)及CuI (0.12 g，0.62 mmol)於DMF (8.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加TEA (6.25 g，61.76 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在80℃下攪拌2小時。殘餘物用水(150 mL)稀釋，用EtOAc (3 × 150 mL)

萃取。合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈棕色固體狀之3-甲基-6-[2-(三甲基矽基)乙炔基]咪唑并[4,5-b]吡啶(0.70 g，98%)。$C_{12}H_{15}N_3Si$ [M + H]+之MS ESI計算值230.1；實驗值230.0。

【0301】 步驟5：6-乙炔基-3-甲基咪唑并[4,5-b]吡啶

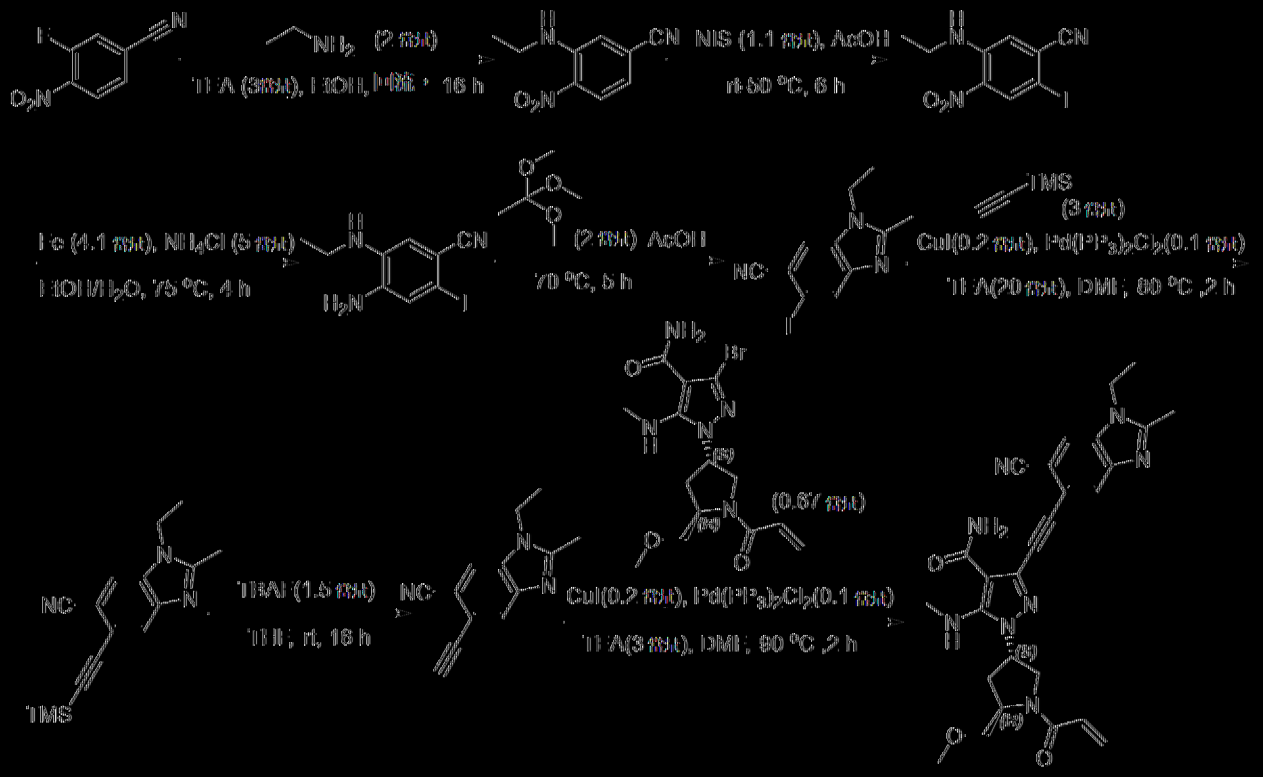
【0302】 在空氣氛圍下在室溫下向3-甲基-6-[2-(三甲基矽基)乙炔基]咪唑并[4,5-b]吡啶(0.56 g，2.44 mmol)於THF (6.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TBAF (0.96 g，3.66 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物用水(100 mL)稀釋，用EtOAc (3 × 150 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈棕色固體狀之6-乙炔基-3-甲基咪唑并[4,5-b]吡啶(0.30 g，78%)。$C_9H_7N_3$ [M + H]+之MS ESI計算值158.06；實驗值158.10。

【0303】 步驟6：1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)-3-(2-[3-甲基咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]乙炔基)吡唑-4-甲醯胺

【0304】 在室溫下向3-溴-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.2 g，0.52 mmol)、6-乙炔基-3-甲基咪唑并[4,5-*b*]吡啶(0.12 g，0.78 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (36.34 mg，0.05 mmol)及CuI (19.72 mg，0.11 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加TEA (0.16 g，1.55 mmol)。將反應混合物用氬氣

脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。殘餘物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相ACN (0.01 mmol NH_4HCO_3)/水，20分鐘內20%至40%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：SunFire Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm 10 nm；移動相A：水(0.1% FA)，移動相B：MeOH--HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內30 B至50 B；210/254 nm；RT1：5.68。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)-3-(2-[3-甲基咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基]乙炔基)吡唑-4-甲醯胺(22.5 mg，9%)。$C_{23}H_{26}N_8O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值463.21；實驗值463.15。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64-8.57 (m, 2H), 8.35 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.65-6.43(m, 2H), 6.15-5.96 (m, 1H), 5.68-5.43 (m, 1H), 5.23-5.01 (m, 1H), 4.60-4.47 (m, 1H), 4.44-4.34 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.89-3.85 (m, 4H), 3.65-3.42 (m, 2H), 3.31-3.27 (m, 3H), 2.95-2.90 (m, 3H), 2.79-2.55 (m, 1H), 2.39-2.19 (m, 1H)。

【0305】 實例24：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氰基-1-乙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



[0306] 步驟1：3-(乙基胺基)-4-硝基苯甲腈

[0307] 在氮氣氛圍下在室溫下向3-氟-4-硝基苯甲腈(10.00 g，60.20 mmol)及乙胺(5.43 g，120.40 mmol)於EtOH (90.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (25.10 mL，248.08 mmol)。在50℃下攪拌反應混合物16小時。減壓濃縮所得混合物。用$NaHCO_3$ (300 mL)稀釋殘餘物。用EtOAc (3 × 200 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(300 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。乾燥殘餘物，得到3-(乙基胺基)-4-硝基苯甲腈(11.5 g，89%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。H NMR (400 MHz, 氯仿-d): δ 8.27 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.17 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 3.41-3.38 (m, 2H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

[0308] 步驟2：5-(乙基胺基)-2-碘-4-硝基苯甲腈

[0309] 在氮氣氛圍下在室溫下向3-(乙基胺基)-4-硝基苯甲腈(12.50 g，65.38 mmol)於AcOH (120.00 mL)中之經攪拌溶液中逐份添加

NIS (16.18 g，71.92 mmol)。在50℃下攪拌反應混合物6小時。減壓濃縮所得混合物。用EtOAc (100 mL)稀釋殘餘物。所得混合物用飽和$NaHCO_3$(水溶液)鹼化至pH 8且用EtOAc (3 × 500 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3 × 300 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。藉由用CH_2Cl_2/MeOH (50:1) (500 mL)濕磨來純化殘餘物。藉由過濾收集所沈澱之固體且乾燥，得到呈紅棕色固體狀之5-(乙基胺基)-2-碘-4-硝基苯甲腈(13.9 g，60%)。$C_9H_8IN_3O_2$ $[M - H]^-$之MS ESI計算值315.97，實驗值315.90。

【0310】 步驟3：4-胺基-5-(乙基胺基)-2-碘苯甲腈

【0311】 向5-(乙基胺基)-2-碘-4-硝基苯甲腈(3.00 g，9.46 mmol)及NH_4Cl (2.53 g，47.31 mmol)於EtOH (30.00 mL)及H_2O (4.50 mL)中之經攪拌混合物中添加Fe (2.11 g，37.85 mmol)。在氮氣氛圍下在75℃下攪拌反應混合物4小時。過濾所得混合物，用EtOH (6 × 300 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。殘餘物用水(300 mL)稀釋，用EtOAc (3 × 200 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(300 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。粗產物4-胺基-5-(乙基胺基)-2-碘苯甲腈(2.4 g，79%)不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_9H_{10}IN_3$ $[M - H]^-$之MS ESI計算值285.99，實驗值286.00。

【0312】 步驟4：3-乙基-6-碘-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-甲腈

【0313】 在氮氣氛圍下在室溫下向4-胺基-5-(乙基胺基)-2-碘苯甲腈(3.50 g，12.19 mmol)於AcOH (35.00 mL)中之經攪拌溶液中添加1,1,1-三甲氧基乙烷(2.93 g，24.38 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物5小時。減壓濃縮所得混合物。用EtOAc (100 mL)稀釋殘餘物。用飽和$NaHCO_3$ (水溶

液)將混合物鹼化至pH 8。用EtOAc (3 × 150 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (20:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-乙基-6-碘-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-甲腈(2.18 g，54%)。$C_{11}H_{10}IN_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值311.99，實驗值312.05。

【0314】 步驟5：3-乙基-2-甲基-6-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,3-苯并二唑-5-甲腈

【0315】 向3-乙基-6-碘-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-甲腈(2.18 g，7.01 mmol)、三甲基矽基乙炔(2.97 mL，30.25 mmol)、CuI (0.27 g，1.40 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.49 g，0.70 mmol)於DMF (22.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (19.48 mL，192.50 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在80℃下攪拌2小時。所得混合物用水(100 mL)稀釋且用EA (3 × 100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (25:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈棕色固體狀之3-乙基-2-甲基-6-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,3-苯并二唑-5-甲腈(2 g，94%)。$C_{16}H_{19}N_3Si$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值282.13，實驗值282.15。

【0316】 步驟6：3-乙基-6-乙炔基-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-甲腈

【0317】 在氮氣氛圍下在0℃下向3-乙基-2-甲基-6-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,3-苯并二唑-5-甲腈(1.00 g，3.55 mmol)於THF (10.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加TBAF (5.33 mL，5.33 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。所得混合物用水(80 mL)稀釋，用EtOAc (3 × 100 mL)萃

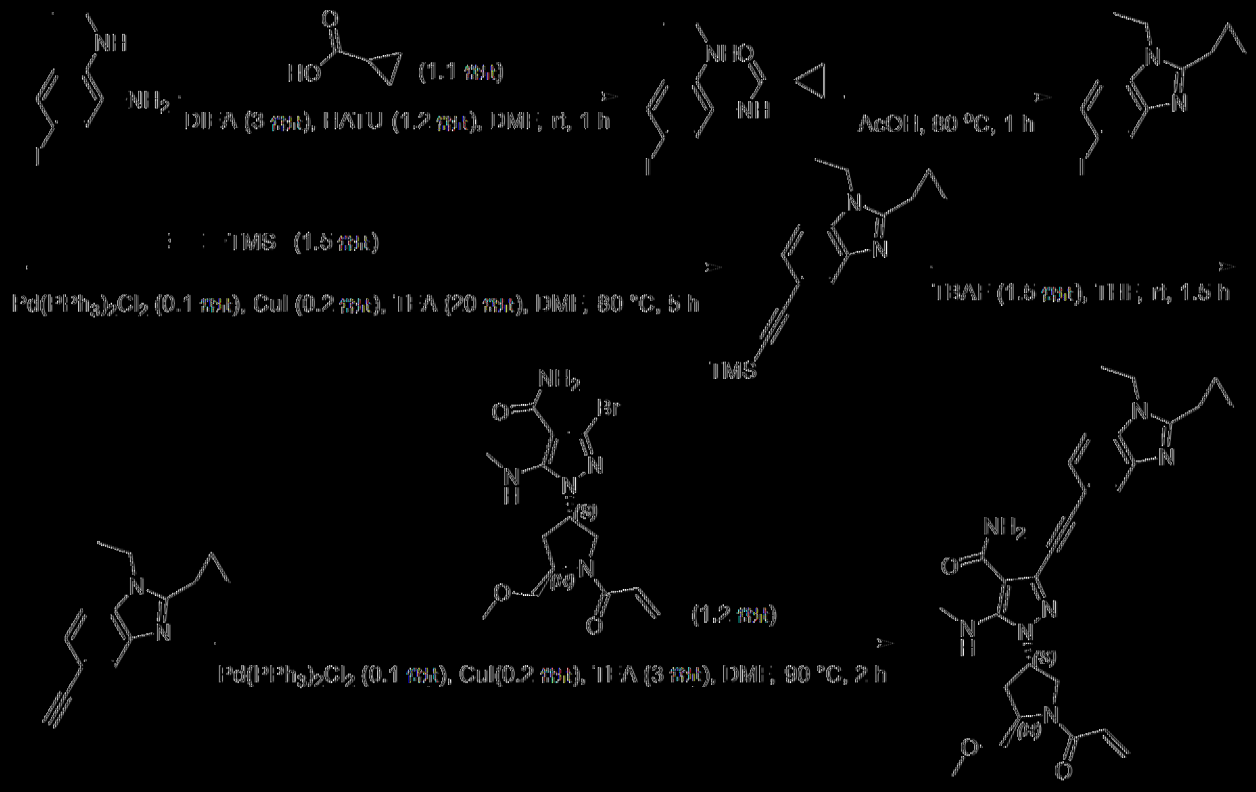
取。合併之有機層用鹽水(150 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (25:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之3-乙基-6-乙炔基-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-甲腈(0.70 g，84%)。$C_{13}H_{11}N_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值210.10，實驗值210.20。

【0318】 步驟7：3-[2-(6-氰基-1-乙基-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0319】 向3-溴-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.20 g，0.52 mmol)、3-乙基-6-乙炔基-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-甲腈(0.16 g，0.78 mmol)、CuI (19.72 mg，0.10 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (36.34 mg，0.05 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.22 g，2.13 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，NH_4HCO_3 (10 mmol/L)/水，25分鐘內10%至50%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，19 × 250 mm，5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：5.8分鐘內25 B至60 B；210/254 nm；RT1：5.52。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-(6-氰基-1-乙基-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(49.9 mg，18%)。$C_{27}H_{30}N_8O_3$ [M

中間體之MS (ESI)計算值515.24，實驗值515.30。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.34 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.78–6.53 (m, 3H), 6.19–6.17 (m, 1H), 5.73–5.61 (m, 1H), 5.33–5.28 (m, 1H), 4.50–4.45 (m, 1H), 4.35–4.30 (m, 2H), 4.07–3.70 (m, 2H), 3.63–3.43 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.96–2.92 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.50–2.47 (m, 1H), 2.36–2.27 (m, 1H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

[0320] 實例25：1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((2-環丙基-1-乙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



[0321] 步驟1：*N*-(2-(乙基胺基)-5-碘苯基)環丙烷甲醯胺

[0322] 在室溫下向環丙烷甲酸(0.16 g，1.91 mmol)及HATU (1.09 g，2.86 mmol)於DMF (5.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.74 g，5.72 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物10分鐘。在室溫下向上述混合物中添加*N*1-乙基-4-碘苯-1,2-二胺(0.50 g，1.91 mmol)。再

攪拌所得混合物1小時。反應物用水(10 mL)淬滅且用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3 × 10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液，得到呈深灰色固體狀之*N*-[2-(乙基胺基)-5-碘苯基]環丙烷甲醯胺(0.50 g，79%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{12}H_{15}IN_2O$ $[M + H]^+$之ESI計算值331.02；實驗值331.05。

【0323】 步驟2：2-環丙基-1-乙基-5-碘-1,3-苯并二唑

【0324】 將*N*-[2-(乙基胺基)-5-碘苯基]環丙烷甲醯胺(0.90 g，2.73 mmol)於乙酸(9.00 mL)中之混合物在80℃下攪拌1小時。使所得混合物冷卻至室溫且減壓濃縮。殘餘物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)中和至pH = 7且用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (3:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈棕色半固體狀之2-環丙基-1-乙基-5-碘-1,3-苯并二唑(0.61 g，71%)。$C_{12}H_{13}IN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值313.01；實驗值312.95。

【0325】 步驟3：2-環丙基-1-乙基-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,3-苯并二唑

【0326】 在室溫下向2-環丙基-1-乙基-5-碘-1,3-苯并二唑(0.61 g，1.95 mmol)及三甲基矽基乙炔(0.58 g，5.86 mmol)於DMF (6.00 mL)中之混合物中添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.14 g，0.19 mmol)、CuI (74.43 mg，0.39 mmol)及TEA (3.95 g，39.08 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在80℃下攪拌5小時。使混合物冷卻至室溫。所得混合物用水(30 mL)稀釋，用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純

化，用PE/EtOAc (3:1)溶離。合併之有機層用鹽水(300 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液，得到呈淺棕色半固體狀之2-環丙基-1-乙基-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,3-苯并二唑(0.54 g，97%)。$C_{17}H_{22}N_2Si$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值283.16；實驗值283.25。

【0327】 步驟4：2-環丙基-1-乙基-5-乙炔基-1,3-苯并二唑

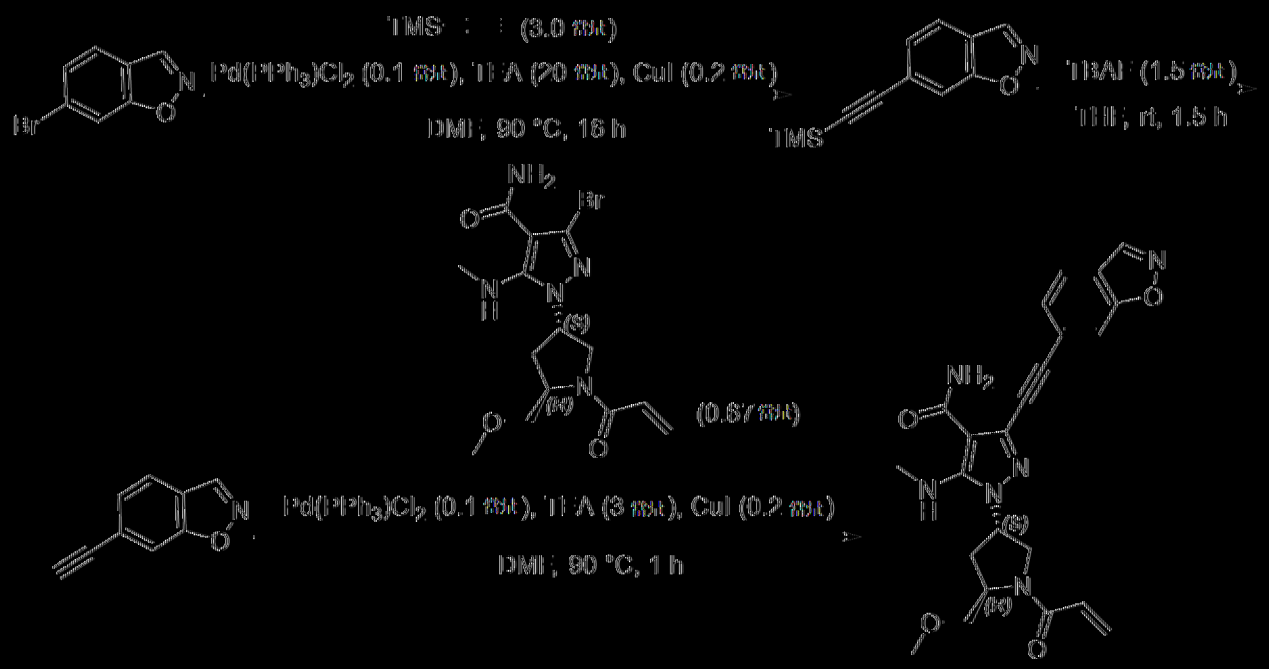
【0328】 向2-環丙基-1-乙基-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,3-苯并二唑(0.54 g，1.91 mmol)於THF (6.00 mL)中之經攪拌溶液中添加TBAF (0.75 g，2.88 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1.5小時。藉由在室溫下添加水(5 mL)來淬滅反應物。用EtOAc (3 × 10 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(3 × 10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (3:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈粉色半固體狀之2-環丙基-1-乙基-5-乙炔基-1,3-苯并二唑(0.35 g，87%)。$C_{14}H_{14}N_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值211.12；實驗值211.05。

【0329】 步驟5：3-[2-(2-環丙基-1-乙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0330】 在室溫下向2-環丙基-1-乙基-5-乙炔基-1,3-苯并二唑(0.16 g，0.76 mmol)及3-溴-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.35 g，0.91 mmol)於DMF (2.00 mL)中之混合物中添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (53.41 mg，0.07 mmol)、CuI (28.98 mg，0.15 mmol)及TEA (0.23 g，2.28 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。使所得混合物冷卻至室溫。用EtOAc (3 ×

10 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(3 × 10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1:1)溶離。粗產物(150 mg)藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：4.3分鐘內15 B至60 B；254 nm；RT1：4.02。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-(2-環丙基-1-乙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(75.8 mg，19%)。$C_{28}H_{33}N_7O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值516.26；實驗值516.15。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 6.85-6.48 (m, 3H), 6.16 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 5.68 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.31-5.13 (m, 1H), 4.41-4.34 (m, 3H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.79-3.66 (m, 1H), 3.61-3.57 (m, 1H), 3.50-3.37 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 3H), 2.95-2.90 (m, 3H), 2.44-2.16 (m, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.10-1.05 (m, 4H)。

【0331】 實例26：1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-(苯并[*d*]異噁唑-6-基乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



|0332| 步驟1：6-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,2-苯并噁唑

|0333| 向6-溴-1,2-苯并噁唑(2.00 g，10.10 mmol)、三甲基矽基乙炔(1.49 g，15.15 mmol)、CuI (0.38 g，2.02 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.71 g，1.01 mmol)於DMF (8.00 mL)中之混合物中添加TEA (20.44 g，202.00 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在90℃下攪拌16小時。用水(100 mL)稀釋所得混合物。用EtOAc (3 × 150 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用水(3 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色半固體狀之6-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,2-苯并噁唑(0.80 g，36%)。$C_{12}H_{13}NOSi$ |M + H|之MS ESI計算值214.09，實驗值214.15。

|0334| 步驟2：6-乙炔基-1,2-苯并噁唑

|0335| 在氮氣氛圍下在0℃下向6-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,2-苯并噁唑(0.80 g，3.72 mmol)於THF (8.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加TBAF (5.57 mL，5.57 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1.5小時。減壓濃

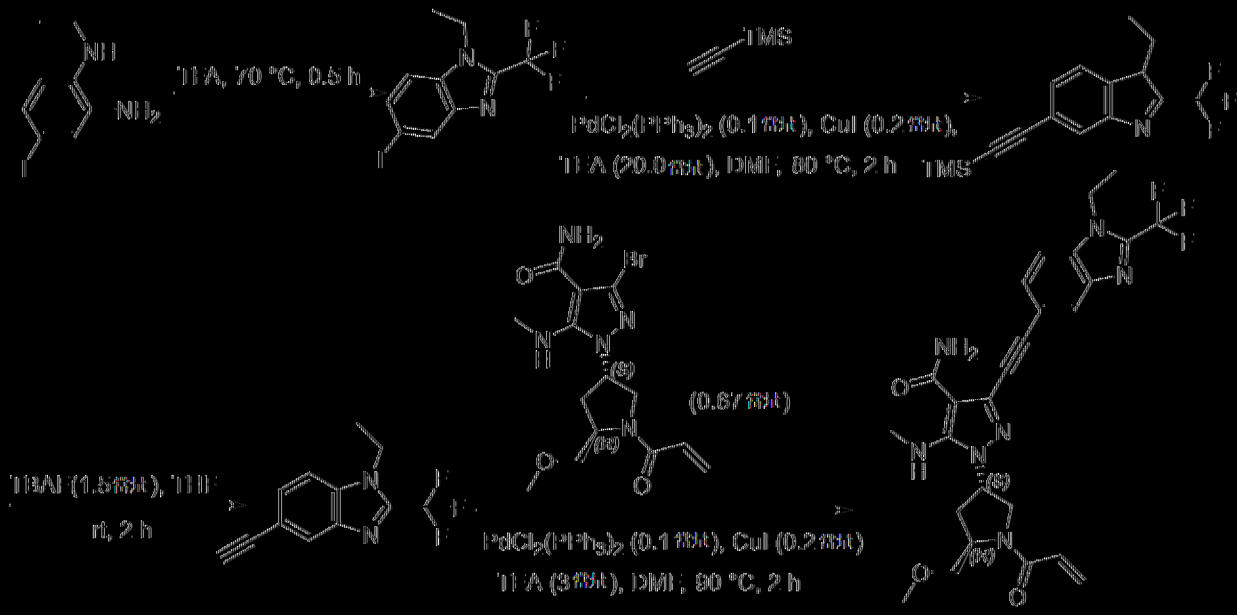
縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺棕色固體狀之6-乙炔基-1,2-苯并噁唑(0.29 g，54%)。C_9H_5NO $[M - H]^-$之MS ESI計算值142.04，實驗值142.10。

【0336】 步驟3：3-[2-(1,2-苯并噁唑-6-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0337】 向3-溴-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.20 g，0.52 mmol)及6-乙炔基-1,2-苯并噁唑(0.12 g，0.78 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物中添加CuI (19.72 mg，0.10 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (36.34 mg，0.05 mmol)及TEA (0.16 g，1.55 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。所得混合物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，ACN/水(10 mM NH_4HCO_3)，30分鐘內5%至35%梯度；偵測器，UV 220 nm。粗產物(150 mg)藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，19 * 250 mm，5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：5.8分鐘內30 B至60 B；210/254 nm；RT1：5.65。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-(1,2-苯并噁唑-6-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(37.00 mg，16%)。$C_{23}H_{24}N_6O_4$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值449.19，實驗值449.25。H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.67 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.58 (m, *J* = 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 16.6

Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.30–5.14 (m, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.06–3.97 (m, 1H), 3.89–3.79 (m, 1H), 3.77–3.73 (m, 1H), 3.61–3.58 (m, 1H), 3.48–3.45 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.53–2.49 (m, 1H), 2.36–2.32 (m, 1H)。

[0338] 實例27：1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-乙基-2-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



[0339] 步驟1：1-乙基-5-碘-2-(三氟甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑

[0340] 將*N*1-乙基-4-碘-苯-1,2-二胺(2.00 g，7.63 mmol)於CF_3COOH中之溶液在氮氣氛圍下在70℃下攪拌0.5小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物用EA (50 mL)稀釋，隨即在室溫下添加飽和NH_3HCO_3 (水溶液) (50 mL)而淬滅。用EtOAc (3 × 150 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(300 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (5:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之1-乙基-5-碘-2-(三氟甲

基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(2.5 g，96%)。$C_{10}H_8F_3IN_2$ [M + H]$^+$之ESI計算值340.97；實驗值340.80。

【0341】 步驟2：3-乙基-2-(三氟甲基)-6-((三甲基矽基)乙炔基)-3H-吲哚

【0342】 向1-乙基-5-碘-2-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(1.25 g，3.68 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.26 g，0.37 mmol)、CuI (0.14 g，0.74 mmol)及三甲基矽基乙炔(1.08 g，11.03 mmol)於DMF中之經攪拌混合物中添加TEA (7.44 g，73.51 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在80℃下攪拌2小時。用EtOAc (3 × 150 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (5:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-乙基-2-(三氟甲基)-6-((三甲基矽基)乙炔基)-3*H*-吲哚(1.2 g，96%)。$C_{16}H_{18}F_3NSi$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值310.12；實驗值310.25。

【0343】 步驟3：1-乙基-5-乙炔基-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑

【0344】 在氮氣氛圍下在0℃下向3-乙基-2-(三氟甲基)-6-((三甲基矽基)乙炔基)-3*H*-吲哚(1.10 g，3.54 mmol)於THF中之經攪拌溶液中逐滴添加TBAF (1.39 g，5.32 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (5:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之1-乙基-5-乙炔基-2-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(0.83 g，98%)。$C_{12}H_9F_3N_2$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值239.07；實驗值239.15。

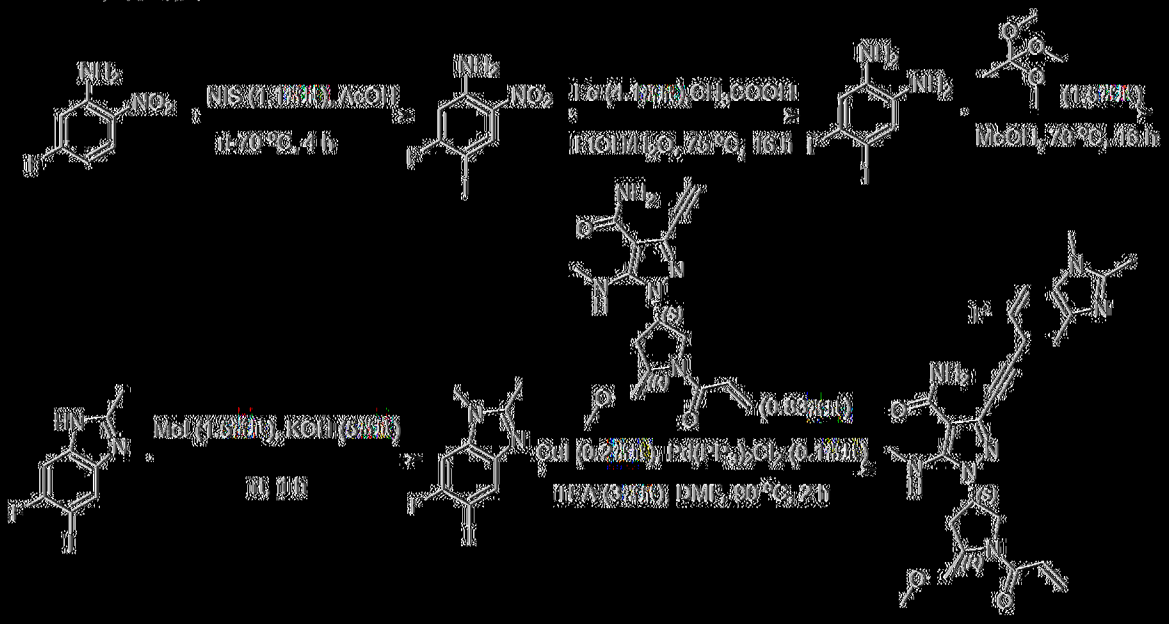
【0345】 步驟4：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-

基)-3-((1-乙基-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

【0346】向1-乙基-5-乙炔基-2-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(0.17 g，0.70 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (32.71 mg，0.05 mmol)、CuI (17.75 mg，0.09 mmol)及1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-溴-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(0.18 g，0.47 mmol)於DMF中之經攪拌混合物中添加TEA (0.14 g，1.40 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，NH_4HCO_3/水，10分鐘內10%至50%梯度；偵測器，UV 254 nm。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Xselect CSH OBD管柱30*150 mm 5 μm，移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：30 mL/min；梯度：6分鐘內20 B至60 B；210/254 nm；RT：5.59。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-乙基-2-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(97.3 mg，38%)。$C_{26}H_{28}F_3N_7O_3$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值544.22；實驗值544.25。H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.75-7.55 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.98-6.51 (m, 3H), 6.18 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 5.70 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.35-4.60 (m, 3H), 4.14-3.66 (m, 2H), 3.65-3.39 (m, 2H), 3.31-3.27 (m, 3H), 2.95 (t, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.50-2.46 (m, 1H), 2.25-2.58 (m, 1H), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

【0347】實例28：1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-

基) -3 -((6 -氟 -1,2 -二甲基 -1H -苯并[d]咪唑 -5 -基)乙炔基) -5 -(甲基胺基) -1H -吡唑 -4 -甲醛胺



[0348] 步驟1：5 -氟 -4 -碘 -2 -硝基苯胺

[0349] 向5 -氟 -2 -硝 基 苯 胺(15.00 g，96.08 mmol)於AcOH (120.00 mL)中之混合物中添加NIS (22.70 g，100.88 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物4小時。減壓濃縮所得混合物。用EtOAc (50 mL)稀釋殘餘物。用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)將混合物鹼化至pH 8。用EtOAc (3 × 200 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(300 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (9:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之5 -氟 -4 -碘 -2 -硝基苯胺(24 g，79%)。$C_6H_4FIN_2O_2$ [M - H]之MS ESI計算值280.93；實驗值281.00。

[0350] 步驟2：4 -氟 -5 -碘苯 -1,2 -二胺

[0351] 向5 -氟 -4 -碘 -2 -硝基苯胺(10.00 g，35.46 mmol)及NH_4Cl (9.48 g，177.29 mmol)於EtOH (100.00 mL)及H_2O (15.00 mL)中之經攪拌混合物中添加Fe (8.12 g，145.38 mmol)。在氮氣氛圍下在75℃下攪拌

反應混合物16小時。過濾所得混合物，用乙醇(3 × 500 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。用水(200 mL)稀釋殘餘物。用EtOAc (3 × 200 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(500 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液且乾燥，得到呈黑色固體狀之4-氟-5-碘苯-1,2-二胺(10 g，89%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_6H_6FIN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值252.96，實驗值253.00。

【0352】 步驟3：5-氟-6-碘-2-甲基-3H-1,3-苯并二唑

【0353】 向4-氟-5-碘苯-1,2-二胺(3.17 g，12.58 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液中添加1,1,1-三甲氧基乙烷(2.27 g，18.87 mmol)。在氮氣氛圍下在70℃攪拌反應混合物過夜。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之5-氟-6-碘-2-甲基-3*H*-1,3-苯并二唑(2.9 g，83%)。$C_8H_6FIN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值276.96，實驗值277.00。

【0354】 步驟4：6-氟-5-碘-1,2-二甲基-1,3-苯并二唑

【0355】 在氮氣氛圍下在0℃下向5-氟-6-碘-2-甲基-3*H*-1,3-苯并二唑(1 g，3.62 mmol)及KOH (1.01 g，18.00 mmol)於丙酮中之經攪拌混合物中逐滴添加碘化甲烷(0.36 mL)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。過濾所得混合物，用乙酸乙酯(3 × 10 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。殘餘物藉由製備型SFC在以下條件下純化：管柱：CHIRALPAK IF，5 * 25 cm，5 μm；移動相A：CO_2，移動相B：MeOH (0.1% 2 M NH_3-MEOH)；流動速率：180 mL/min；梯度：40% B；220 nm；RT1：5.22；RT2：6.2。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到

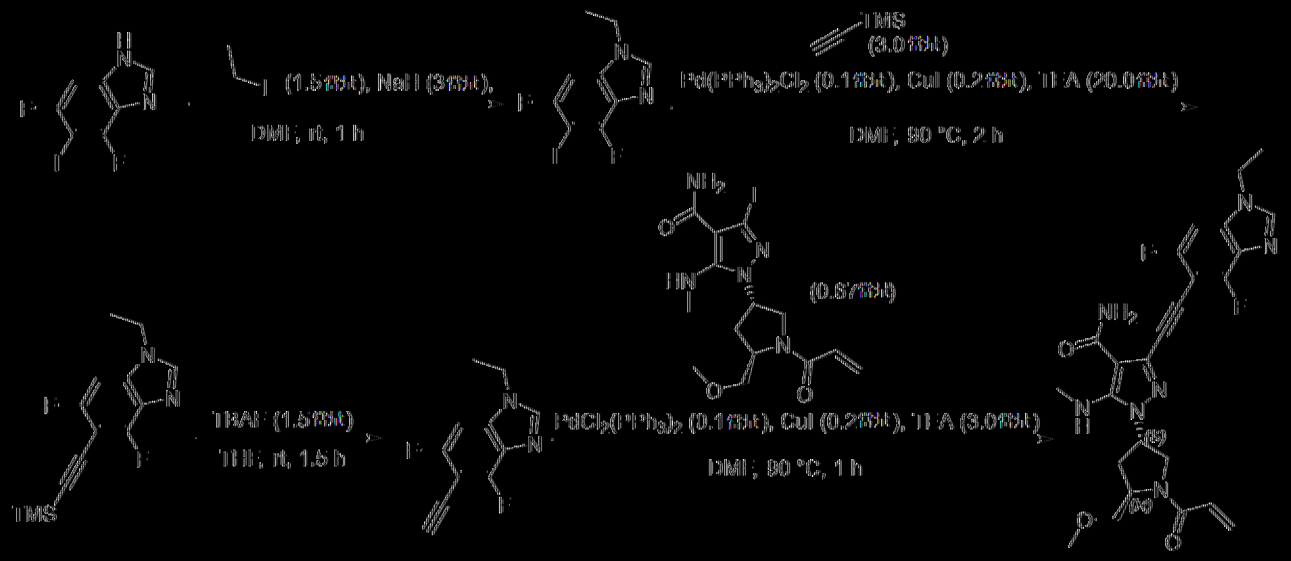
呈灰白色固體狀之6-氟-5-碘-1,2-二甲基-1,3-苯并二唑(0.47 g，44%)。$C_9H_8FIN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值476.23，實驗值476.25。

【0356】 步驟5：3-[2-(6-氟-1,2-二甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0357】 向3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.15 g，0.45 mmol)、6-氟-5-碘-1,2-二甲基-1,3-苯并二唑(0.16 g，0.54 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (31.77 mg，0.05 mmol)及CuI (17.24 mg，0.09 mmol)於DMF (1.50 mL，20.52 mmol)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.19 mL，1.86 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，19*250 mm，5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：4.3分鐘內50 B至80 B；210/254 nm；RT1：4.03。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。粗產物(70 mg)藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：4.3分鐘內25 B至50 B；210/254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-(6-氟-1,2-二甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(58 mg，25%)。$C_{25}H_{28}FN_7O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值494.22，實驗值494.30。H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.78 (dd, *J* = 6.3, 1.2 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.79-

6.52 (m, 3H), 6.18-6.16 (m, 1H), 5.72-5.67 (m, 1H), 5.28-5.25 (m, 1H), 4.55-4.42 (m, 1H), 4.06-3.56 (m, 5H), 3.52-3.42 (m, 2H), 3.35-3.28 (m, 3H), 2.99-2.93 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.35-2.27 (m, 1H)。

[0358] 實例29：1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-乙基-4,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



[0359] 步驟1：1-乙基-4,6-二氟-5-碘-1,3-苯并二唑

[0360] 在0℃下向4,6-二氟-5-碘-1*H*-1,3-苯并二唑(1.00 g，0.004 mmol)於DMF中之溶液中添加氫化鈉(60%於油中，0.26 g)。攪拌混合物15分鐘。向上述混合物中添加碘化乙烷(1.67 g，0.01 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。所得混合物用水淬滅且用EA (3 × 50 mL)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/EtOAc (5:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之1-乙基-4,6-二氟-5-碘-1,3-苯并二唑(0.4 g，36%)。$C_9H_7F_2IN_2$ [M+H]+之MS ESI計算值308.96，實驗值308.90。

【0361】 步驟2：1-乙基-4,6-二氟-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,3-苯并二唑

【0362】 向1-乙基-4,6-二氟-5-碘-1,3-苯并二唑(0.40 g，1.29 mmol)、三甲基矽基乙炔(0.38 g，3.90 mmol)、CuI (49.46 mg，0.26 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (91.14 mg，0.13 mmol)於DMF (4.00 mL)中之混合物中添加TEA (2.63 g，25.97 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。所得混合物用水(50 mL)稀釋，用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。合併之有機層用水(3 × 30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色油狀物之1-乙基-4,6-二氟-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,3-苯并二唑(0.30 g，83%)。$C_{10}H_6F_2N_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值279.11，實驗值279.25。

【0363】 步驟3：1-乙基-5-乙炔基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑

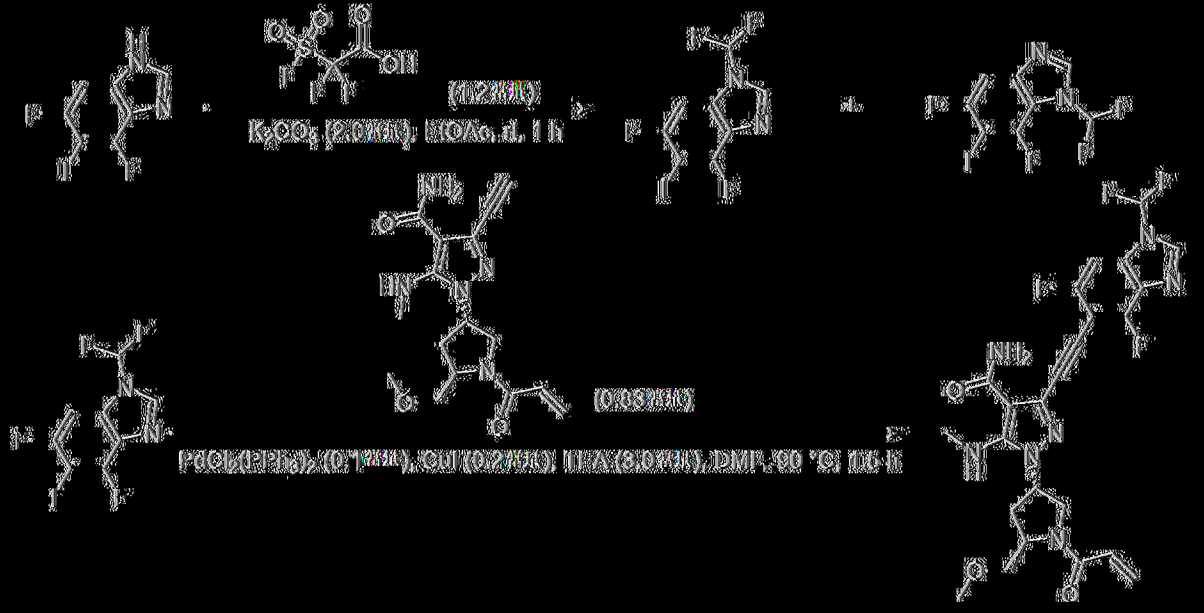
【0364】 在空氣氛圍下在0℃下向1-乙基-4,6-二氟-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,3-苯并二唑(0.30 g，1.08 mmol)於THF (3.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加TBAF (1.62 mL，1.62 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1.5小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之1-乙基-5-乙炔基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑(0.18 g，81%)。$C_{11}H_8F_2N_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值207.07，實驗值207.05。

【0365】 步驟4：3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0366】 向3-碘-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.15 g，0.35 mmol)、1-乙基-5-乙炔基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑(0.14 g，0.692 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (24.30 mg，0.04 mmol)及CuI (13.19 mg，0.069 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.11 g，1.04 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。所得混合物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，ACN/水(10 mM NH_4HCO_3)，30分鐘內5%至35%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。粗產物(130 mg)藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，19*250 mm，5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：5.8分鐘內30 B至60 B；210/254 nm；RT1：5.56。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(91 mg，51%)。$C_{25}H_{27}F_2N_7O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值512.21，實驗值512.20。H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.46 (s, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.78-6.55 (m, 3H), 6.18-6.25 (m, 1H), 5.71-5.68 (m, 1H), 5.29-5.26 (m, 1H), 4.60-4.36 (m, 1H), 4.30 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.08-3.69 (m, 2H), 3.65-3.41 (m, 2H), 3.35-3.30 (m, 3H), 2.97 (t, *J* = 5.3 Hz, 3H), 2.71-2.58 (m, 1H), 2.33-2.30 (m, 1H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0367】 實例30：1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-(二氟甲基)-4,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺

基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



[0368] 步驟1：1-(二氟甲基)-4,6-二氟-5-碘-1,3-苯并二唑

[0369] 在室溫下向4,6-二氟-5-碘-1H-1,3-苯并二唑(1.00 g，3.57 mmol)於EA (8.00 mL)中之經攪拌溶液中添加二氟(磺酸基)乙酸(0.76 g，4.28 mmol)及K_2CO_3 (1.48 g，10.71 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。藉由飽和碳酸氫鈉水溶液(30 mL)來淬滅所得混合物。分離有機層且用EA (3 × 45 mL)萃取水層。合併之有機層用鹽水(2 × 45 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA/DCM (0-50%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。粗產物藉由製備型非對掌性SFC在以下條件下進一步分離：管柱：BEH 2-Ethlpyridine，30*150 mm，5 μm；移動相A：CO_2，移動相B：MeOH (0.1% 2 M NH_3-MeOH)；流動速率：45 mL/min；梯度：10% B；偵測器：UV 254 nm。合併含有所需產物之較快溶離份(RT：2.93分鐘)且減壓濃縮，得到呈白色固體狀之1-(二氟甲基)-4,6-二氟-5-碘-1,3-苯并二唑(0.45 g，37%)。合併含有所需產物之較慢溶離份(RT：3.50分鐘)且減壓

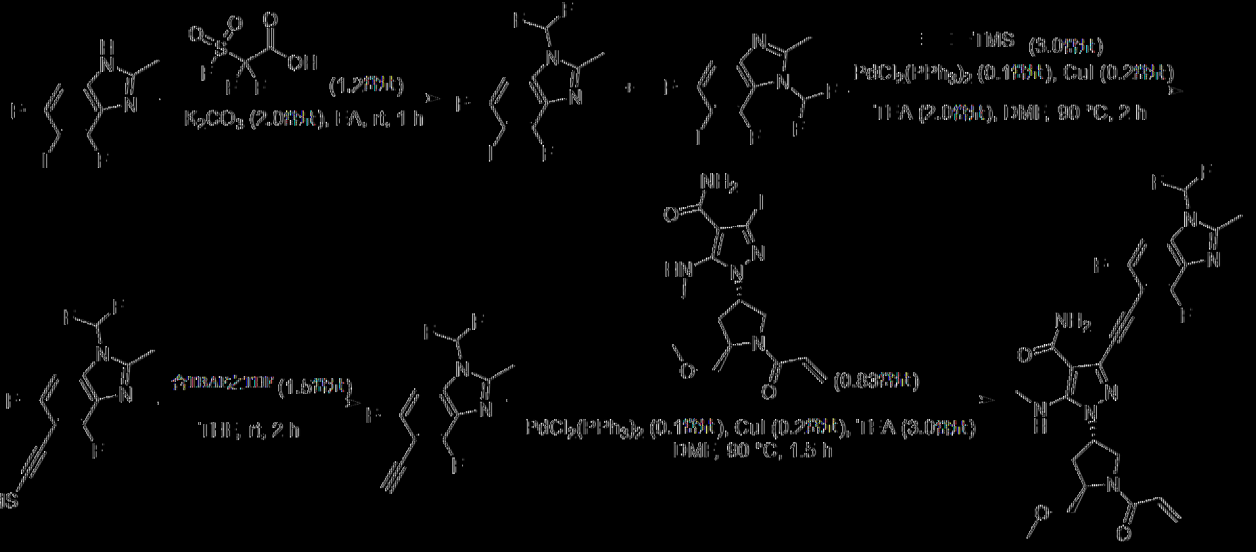
濃縮，得到呈白色固體狀之1-(二氟甲基)-5,7-二氟-6-碘-1,3-苯并二唑(0.15 g，12%)。$C_8H_3F_4IN_2$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值330.93，實驗值330.95。

【0370】 步驟2：3-[2-[1-(二氟甲基)-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0371】 向1-(二氟甲基)-4,6-二氟-5-碘-1,3-苯并二唑(0.18 g，0.54 mmol)及3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.15 g，0.45 mmol)於DMF (4.00 mL)中之經攪拌混合物中添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (44.29 mg，0.05 mmol)、CuI (20.66 mg，0.11 mmol)及TEA (0.16 g，1.63 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1.5小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH/DCM (0-4.8%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm，5 μm；移動相A：水(10 mM NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：4.3分鐘內30% B至60% B；偵測器：UV 210及254 nm；RT：4.02分鐘。合併含有所需產物之溶離份且減壓濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-[1-(二氟甲基)-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(44.8 mg，15%)。$C_{24}H_{23}F_4N_7O_3$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值534.18，實驗值534.25。H-NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.79 (s, 1H), 8.11 (t, *J* = 58.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (brs, 1H), 6.71-6.55 (m, 3H), 6.17 (d, *J* = 16.9 Hz,

1H), 5.69 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.53–4.39 (m, 1H), 4.02–3.72 (m, 2H), 3.60–3.45 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.67–2.61 (m,1H), 2.33–2.30 (m, 1H)。

[0372] 實例31：1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-(二氟甲基)-4,6-二氟-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



[0373] 步驟1：1-(二氟甲基)-4,6-二氟-5-碘-2-甲基-1,3-苯并二唑

[0374] 在0℃下向4,6-二氟-5-碘-2-甲基-1*H*-1,3-苯并二唑(0.20 g，0.68 mmol)及K_2CO_3 (0.19 g，1.36 mmol)於EA (3.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加二氟(磺酸基)乙酸(0.15 g，0.82 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物1小時。所得混合物用水(10 mL)稀釋且用EA (3 × 10 mL)萃取。合併之有機物用鹽水(2 × 10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA/PE (10-35%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之1-(二氟甲基)-4,6-二氟-5-碘-2-甲基-1,3-苯并二唑(80 mg，34%)。$C_9H_5F_4IN_2$ [M+H]+之MS ESI計算值344.95，實驗值345.00。

【0375】 步驟2：1-(二氟甲基)-4,6-二氟-2-甲基-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,3-苯并二唑

【0376】 向1-(二氟甲基)-4,6-二氟-5-碘-2-甲基-1,3-苯并二唑(0.61 g，1.77 mmol)、三甲基矽基乙炔(0.52 g，5.32 mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.12 g，0.18 mmol)及CuI (67.53 mg，0.36 mmol)於DMF (8.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.36 g，3.55 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。在冷卻至環境溫度後，所得混合物用水(20 mL)稀釋且用EA (3 × 25 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA/PE (20-50%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且減壓濃縮，得到呈黃色固體狀之1-(二氟甲基)-4,6-二氟-2-甲基-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,3-苯并二唑(0.5 g，89%)。$C_{14}H_{14}F_4N_2Si$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值315.09，實驗值315.15。

【0377】 步驟3：1-(二氟甲基)-5-乙炔基-4,6-二氟-2-甲基-1,3-苯并二唑

【0378】 在0℃下向1-(二氟甲基)-4,6-二氟-2-甲基-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,3-苯并二唑(0.50 g，1.59 mmol)於THF (5.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加TBAF (1.0 M於THF中，2.40 mL，2.40 mmol)。在氬氣氛圍下在環境溫度下攪拌反應混合物2小時。所得混合物用水(20 mL)稀釋且用EA (3 × 20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA/PE (50-90%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且減壓濃縮，得到呈黃色固體狀之1-(二氟甲基)-5-乙炔基-4,6-二氟-2-甲基-1,3-苯并二唑(0.33

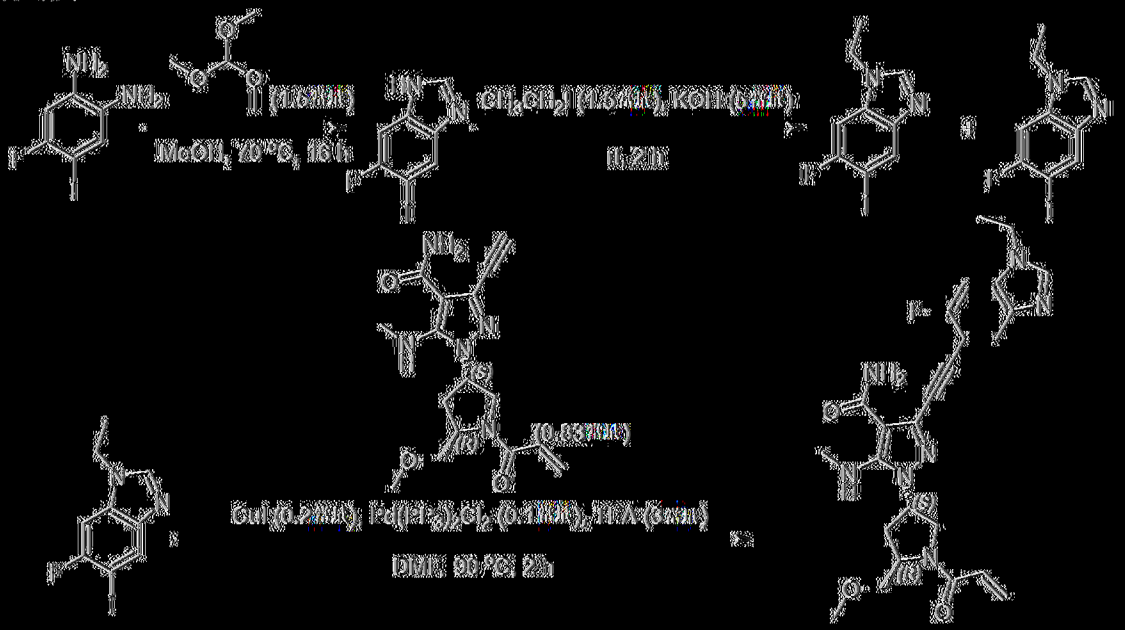
g，85%)。$C_{11}H_6F_4N_2$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值243.05，實驗值242.85。

【0379】 步驟4：3-[2-[1-(二氟甲基)-4,6-二氟-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0380】 向3-碘-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.13 g，0.30 mmol)、1-(二氟甲基)-5-乙炔基-4,6-二氟-2-甲基-1,3-苯并二唑(87.20 mg，0.36 mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$ (21.06 mg，0.03 mmol)及CuI (11.43 mg，0.06 mmol)於DMF (2.00 mL)中之混合物中添加TEA (60.73 mg，0.60 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1.5小時。在冷卻至環境溫度後，減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH/DCM (0-5.0%)溶離，得到粗產物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mM NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：4.3分鐘內25% B至50% B；偵測器：UV 210及254 nm；RT：4.02分鐘。合併含有所需產物之溶離份且減壓濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-[1-(二氟甲基)-4,6-二氟-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(86 mg，52%)。$C_{25}H_{25}F_4N_7O_3$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值548.20，實驗值548.05。H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.11 (t, *J* = 57.2 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (brs, 1H), 6.75-6.56 (m, 3H), 6.18-6.15 (m, 1H), 5.71-5.68 (m, 1H), 5.32-5.20 (m, 1H), 4.55-4.36 (m, 1H), 4.05-3.71 (m, 2H), 3.62-3.44 (m, 2H), 3.30 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H), 2.96

(t, *J* = 5.5 Hz, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.67–2.46 (m, 1H), 2.34–2.27 (m, 1H)。

[0381] 實例32：1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-乙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



[0382] 步驟1：5-氟-6-碘-3*H*-1,3-苯并二唑

[0383] 向4-氟-5-碘苯-1,2-二胺(3.17 g，12.58 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液中添加原甲酸三甲酯(2.00 g，18.85 mmol)。在氮氣氛圍下在70℃下攪拌反應混合物過夜。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺棕色固體狀之5-氟-6-碘-3*H*-1,3-苯并二唑(2.9 g，88%)。$C_7H_4FIN_2$ [M+H]+之MS ESI計算值262.94；實驗值262.95。

[0384] 步驟2：1-乙基-6-氟-5-碘-1,3-苯并二唑

[0385] 在氮氣氛圍下在0℃下向5-氟-6-碘-3*H*-1,3-苯并二唑(1.10 g，4.20 mmol)及KOH (1.18 g，20.99 mmol)於丙酮(16.50 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加碘乙烷(0.50 mL，3.23 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。所得混合物用水(100 mL)稀釋，用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。

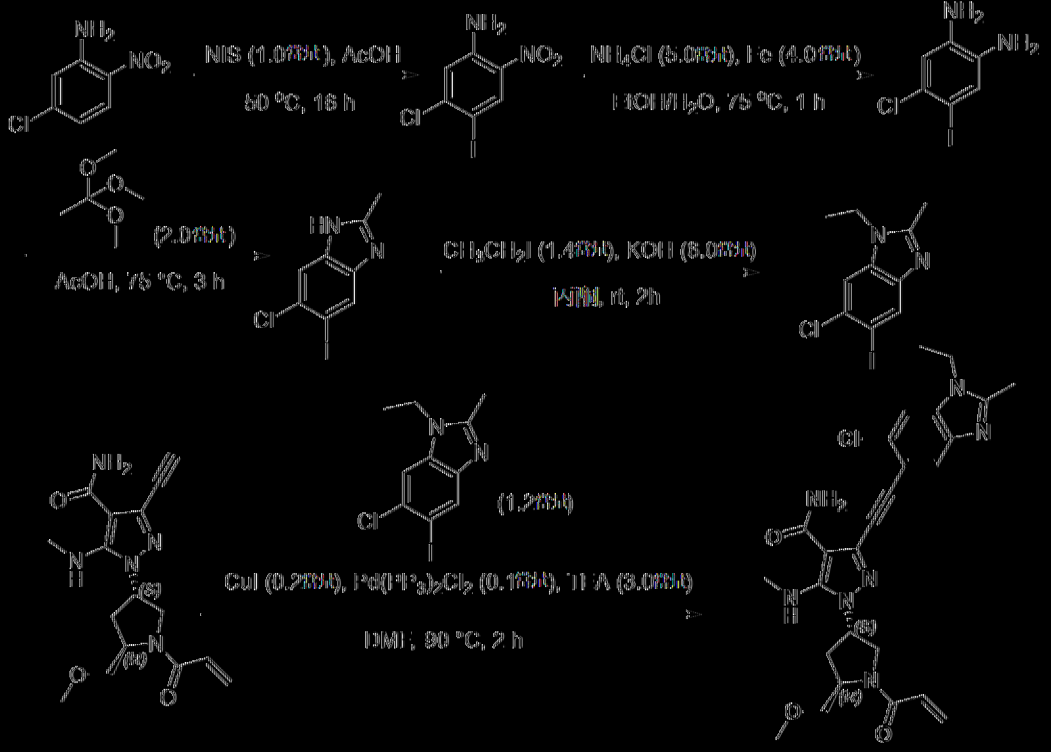
合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (15:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到1.4 g粗產物。粗產物藉由製備型非對掌性SFC在以下條件下純化：管柱：CHIRAL ART Cellulose-SB，3 * 25 cm，5 μm；移動相A：CO_2，移動相B：MeOH (0.1% 2M NH_3-MeOH)；流動速率：100 mL/min；梯度：20% B；220 nm；RT1：3.7；RT2：4.3；注射體積：2 ml；運行次數：20。合併含有所需產物之溶離份(最後峰RT2：4.3)且濃縮，得到呈淺棕色固體狀之1-乙基-6-氟-5-碘-1,3-苯并二唑(0.44 g，32%)。

【0386】 步驟3：3-[2-(1-乙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0387】 向3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.18 g，0.54 mmol)、1-乙基-6-氟-5-碘-1,3-苯并二唑(0.19 g，0.65 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (38.13 mg，0.05 mmol)及CuI (20.69 mg，0.11 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.23 mL，2.24 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用6% MeOH/DCM溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。粗產物(200 mg)藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：4.3分鐘內25 B至55 B；210/254 nm；RT1：4.02。合併含有所需產物之溶離份且濃

縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-(1-乙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(62.9 mg，23%)。$C_{25}H_{28}FN_7O_3$ [M + H]⁺之MS ESI計算值494.22，實驗值494.25。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.41 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.87-6.49 (m, 3H), 6.19-6.17 (m, 1H), 5.75-5.65 (m, 1H), 5.29-5.25 (m, 1H), 4.50-4.45 (m, 1H), 4.28 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.07-3.44 (m, 3H), 3.35-3.29 (m, 3H), 2.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 3H), 2.47 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.45-2.44 (m, 1H), 2.35-2.24 (m, 1H), 1.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。

[0388] 實例33：1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氟-1-乙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



[0389] 步驟1：5-氟-4-碘-2-硝基苯胺

[0390] 向5-氟-2-硝基苯胺(5.00 g，28.97 mmol)於AcOH (50.00

mL)中之混合物中添加NIS (6.52 g，28.98 mmol)。在氬氣氛圍下在50℃下攪拌反應混合物過夜。減壓濃縮所得混合物。藉由在室溫下添加飽和$NaHCO_3$ (水溶液) (100 mL)來淬滅殘餘物。用EtOAc (2 × 300 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用水(2 × 150 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (6:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之5-氯-4-碘-2-硝基苯胺(7.6 g，87%)。H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.27 (s, 1H)。

【0391】 步驟2：4-氯-5-碘苯-1,2-二胺

【0392】 向Fe (5.61 g，100.46 mmol)及5-氯-4-碘-2-硝基苯胺(7.50 g，25.13 mmol)於EtOH (100.00 mL)及H_2O (25.00 mL)中之混合物中添加NH_4Cl (6.72 g，125.63 mmol，5.00當量)。在氬氣氛圍下在75℃下攪拌反應混合物1小時。過濾所得混合物，用MeOH (3 × 100 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。用EA (2 × 200 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用EtOAc (2 × 200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之4-氯-5-碘苯-1,2-二胺(6.6 g，97.83%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_6H_6ClIN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值268.93，實驗值268.85。

【0393】 步驟3：5-氯-6-碘-2-甲基-3H-1,3-苯并二唑

【0394】 向4-氯-5-碘 苯-1,2-二 胺(3.50 g，13.04 mmol)於AcOH (40.00 mL)中之溶液中添加1,1,1-三甲氧基乙烷(3.33 mL，26.05 mmol)。在氬氣氛圍下在75℃下攪拌反應混合物3小時。用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)將殘餘物中和至pH 7。用EtOAc (2 × 200 mL)萃取所得混合物。合併之有

機層用水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/MeOH (20/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之5-氯-6-碘-2-甲基-3*H*-1,3-苯并二唑(3.2 g，83%)。$C_8H_6ClIN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值292.93，實驗值292.95。

【0395】 步驟4：6-氯-1-乙基-5-碘-2-甲基-1,3-苯并二唑

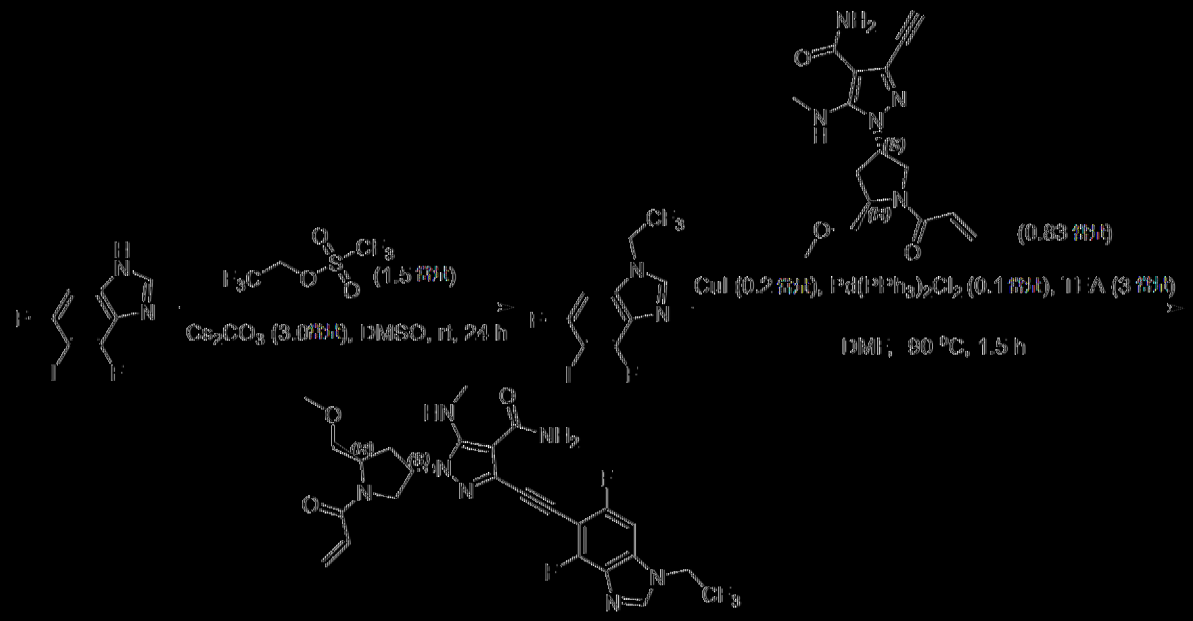
【0396】 向5-氯-6-碘-2-甲基-3*H*-1,3-苯并二唑(3.20 g，10.94 mmol)及KOH (3.68 g，65.59 mmol)於丙酮(40.00 mL)中之混合物中添加碘乙烷(1.28 mL，8.19 mmol)。在氬氣氛圍下在室溫下攪拌反應混合物2小時。減壓濃縮所得混合物。用EtOAc (2 × 300 mL)萃取殘餘物。合併之有機層用水(3 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到3.8 g混合物。粗產物(2 g)藉由製備型SFC在以下條件下純化：管柱：CHIRALPAK IG，5 * 25 cm，10 μm；移動相A：CO_2，移動相B：MeOH (0.1% 2M NH_3-MEOH)；流動速率：200 mL/min；梯度：50% B；220 nm；RT1：5.99；RT2：7.74；注射體積：3 ml；運行次數：17。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之6-氯-1-乙基-5-碘-2-甲基-1,3-苯并二唑(0.80 g，22%)。$C_{10}H_{10}ClIN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值320.96，實驗值320.95。

【0397】 步驟5：3-[2-(6-氯-1-乙基-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0398】 向3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡

咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.15 g，0.45 mmol)、6-氯-1-乙基-5-碘-2-甲基-1,3-苯并二唑(0.17 g，0.54 mmol)、CuI (17.24 mg，0.09 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (31.77 mg，0.05 mmol)於DMF (1.50 mL)中之混合物中添加TEA (0.19 mL，1.87 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：4.3分鐘內25 B至50 B；210/254 nm；RT1：4.23。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-(6-氯-1-乙基-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(44.4 mg，18.72%)。$C_{26}H_{30}ClN_7O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值292.93，實驗值292.95。H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92-7.84 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.77-6.55 (m, 2H), 6.22-6.13 (m, 1H), 5.73-5.65 (m, 1H), 5.33-5.21 (m, 1H), 4.58-4.36 (m, 1H), 4.30-4.20 (m, 2H), 4.08-3.70 (m, 2H), 3.65-3.42 (m, 2H), 3.33 (s, 1H), 3.31 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 3.00-2.93 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0399】 實例34：1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((4,6-二氟-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



[0400] 步驟1：4,6-二氟-5-碘-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,3-苯并二唑

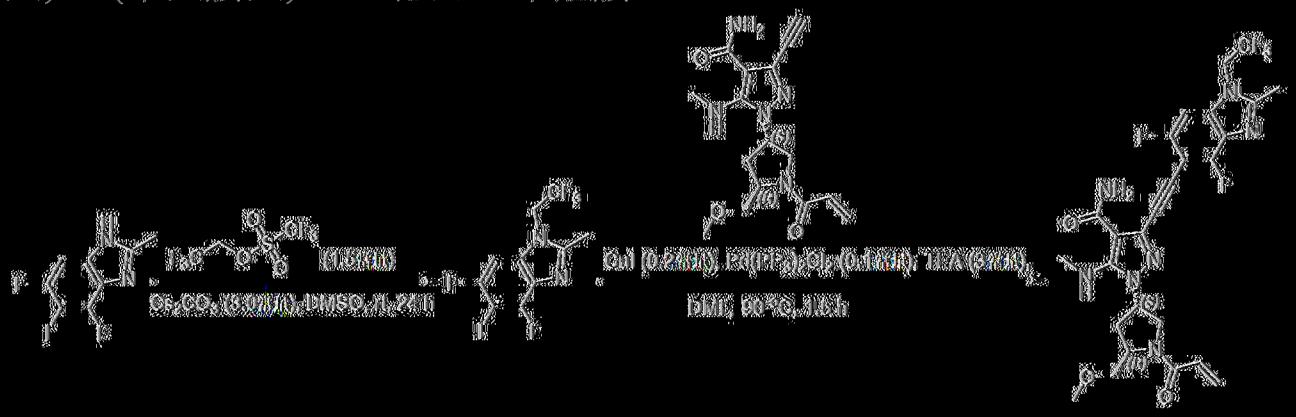
[0401] 在室溫下向4,6-二氟-5-碘-1*H*-1,3-苯并二唑(0.80 g，2.86 mmol)及三氟(三氟甲烷磺醯基甲氧基)甲烷(0.99 g，4.28 mmol)於DMSO (8.00 mL)中之經攪拌混合物中添加Cs_2CO_3 (2.79 g，8.57 mmol)。攪拌反應混合物24小時。藉由在室溫下添加水(10 mL)來淬滅反應物。用EtOAc (3 × 20 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(3 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由SFC純化，得到呈淺黃色固體狀之4,6-二氟-5-碘-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,3-苯并二唑(0.32 g，30%)。$C_9H_4F_5IN_2$ [M + H]+之MS ESI計算值363.04，實驗值363.00。

[0402] 步驟2：3-[2-[4,6-二氟-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

[0403] 向3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.15 g，0.45 mmol)、4,6-二氟-5-碘-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,3-苯并二唑(0.20 g，0.54 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (31.77 mg，0.05 mmol)及CuI (17.24 mg，0.09 mmol)於DMF (1.50 mL)

中之經攪拌混合物中添加TEA (0.14 g，1.36 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1.5小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：4.3分鐘內25% B至55% B；210/254 nm；RT1：4.12。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-[4,6-二氟-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(內-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.10 g，39%)。$C_{25}H_{24}F_5N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值566.19，實驗值566.20。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.51 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.75-6.56 (m, 3H), 6.17 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.43-5.27 (m, 3H), 4.57-4.37 (m, 1H), 4.08-3.83 (m, 2H), 3.79-3.53 (m, 2H), 3.52-3.34 (m, 3H), 2.98-2.94 (m, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.33-2.29 (m, 1H)。

[0404] 實例35：1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((4,6-二氟-2-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



[0405] 步驟1：2-(1,1-二氟乙基)嗎啉-4-甲酸三級丁酯

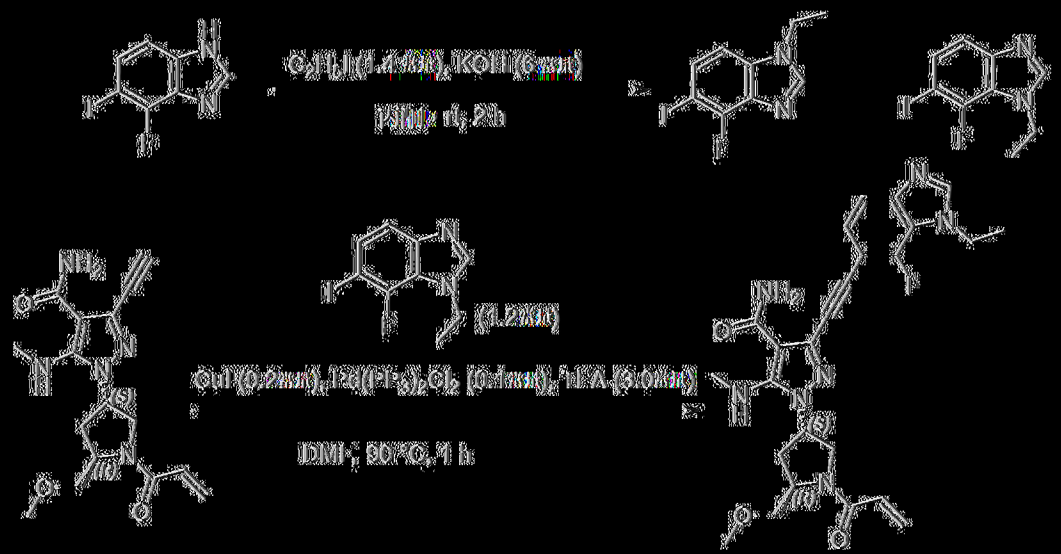
【0406】 在室溫下向4,6-二氟-5-碘-2-甲基-1*H*-1,3-苯并二唑(1.00 g，3.40 mmol)於DMSO (10.00 mL)中之經攪拌溶液中逐份添加三氟(三氟甲烷磺醯基甲氧基)甲烷(1.18 g，5.10 mmol)及Cs_2CO_3 (3.32 g，0.01 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物24小時。藉由在室溫下添加水(10 mL)來淬滅反應物。用EtOAc (3 × 20 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(3 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由以下純化：SFC管柱：DAICEL DCpak P4VP (02)，30 * 250 mm，5 μm；移動相A：CO_2，移動相B：MeOH (0.1% 2M NH_3-MeOH)；流動速率：60 mL/min；梯度：18% B；254 nm；RT2：6.21；注射體積：0.8 ml；運行次數：15。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之4,6-二氟-5-碘-2-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,3-苯并二唑(0.42 g，32%)。$C_{10}H_6F_5IN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值376.95，實驗值377.00。

【0407】 步驟2：3-[2-[4,6-二氟-2-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0408】 在室溫下向3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.15 g，0.45 mmol)、4,6-二氟-5-碘-2-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,3-苯并二唑(0.20 g，0.54 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (31.77 mg，0.05 mmol)及CuI (17.24 mg，0.09 mmol)於DMF (1.50 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.14 g，1.36 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1.5小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L

NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：4.3分鐘內25 B至60 B；210/254 nm；RT1：4.02。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-[4,6-二氟-2-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.10 g，37%)。$C_{26}H_{26}F_5N_7O_3$ [M+H]+之MS ESI計算值580.20，實驗值580.25。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.70 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.86-6.49 (m, 3H), 6.19-6.14 (m, 1H), 5.71-5.67 (m, 1H), 5.42-5.19 (m, 3H), 4.62-4.35 (m, 1H), 4.08-3.70 (m, 2H), 3.65-3.42 (m, 2H), 3.33-3.27 (m, 3H), 2.96 (t, *J* = 5.5 Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.52-2.48 (m, 1H), 2.37-2.25 (m, 1H)。

[0409] 實例36：3-[2-(3-乙基-4-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0410] 步驟1：1-乙基-4-氟-5-碘-1,3-苯并二唑及1-乙基-7-氟-6-碘-1,3-苯并二唑

[0411] 在空氣氛圍下在室溫下向4-氟-5-碘-1*H*-1,3-苯并二唑(2.00

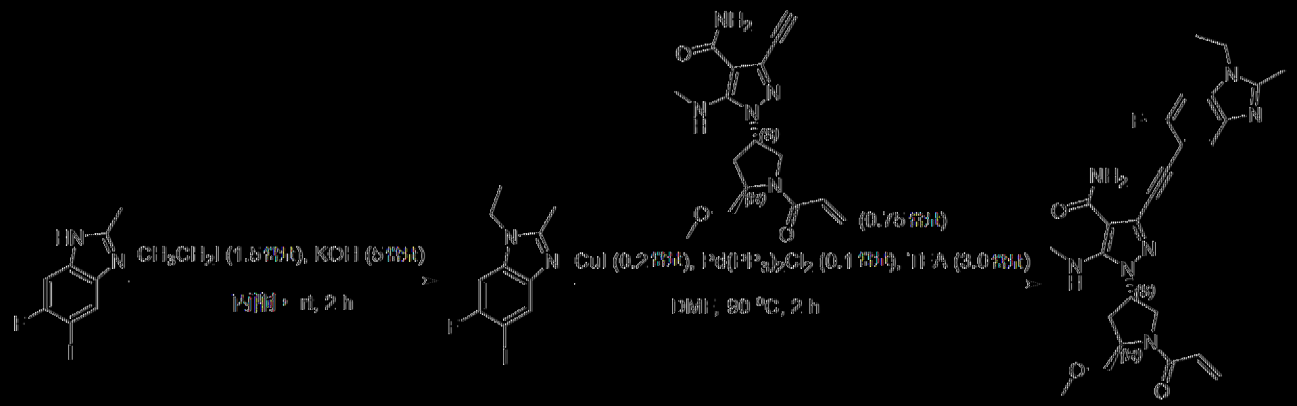
g，7.63 mmol)及KOH (2.57 g，45.80 mmol)於丙酮(20.00 mL)中之經攪拌混合物中添加碘乙烷(1.67 g，10.69 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。所得混合物用水(50 mL)稀釋且用EA (3 × 70 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，ACN/水(1 g/NH_4HCO_3)，30分鐘內25%至55%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之1-乙基-4-氟-5-碘-1,3-苯并二唑(0.80 g，36%)及呈黃色固體狀之1-乙基-7-氟-6-碘-1,3-苯并二唑(0.78 g，35%)。PH-FNT-KIN-03-1434-1：$C_9H_8FIN_2$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值290.97，實驗值290.99。PH-FNT-KIN-03-1300-1：$C_9H_8FIN_2$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值290.97，實驗值290.95。

【0412】步驟2：3-[2-(3-乙基-4-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0413】向3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.18 g，0.54 mmol)、1-乙基-7-氟-6-碘-1,3-苯并二唑(0.19 g，0.65 mmol)、CuI (20.69 mg，0.11 mmol)及Pd(pph$_3$)Cl$_2$ (44.36 mg，0.05 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.23 mL，2.24 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，19 * 250 mm，5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：5.8分鐘內25 B至60 B；210/254 nm；RT1：5.57。合

併合有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-(3-乙基-4-氟-1,3-苯并噻唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(85 mg，31%)。$C_{25}H_{28}FN_7O_3$ [M + H]⁺之MS ESI計算值494.22，實驗值494.25。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 7.64-7.29 (m, 3H), 6.93-6.46 (m, 3H), 6.17 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.74-5.65 (m, 1H), 5.33-5.20 (m, 1H), 4.62-4.30 (m, 3H), 4.07-3.71 (m, 2H), 3.65-3.41 (m, 2H), 3.32-3.28 (m, 1H), 3.03-2.92 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.35-2.30 (m, 1H), 1.47-1.44 (m, 3H)。

[0414] 實例37：3-[2-(1-乙基-6-氟-2-甲基-1,3-苯并噻唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0415] 步驟1：1-乙基-6-氟-5-碘-2-甲基-1,3-苯并噻唑

[0416] 在氮氣氛圍下在0℃下向5-氟-6-碘-2-甲基-3*H*-1,3-苯并噻唑(1.1 g，3.98 mmol)及KOH (1.12 g，19.92 mmol)於丙酮(16.50 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加碘乙烷(0.48 mL，3.07 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。所得混合物用水(100 mL)稀釋，用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。

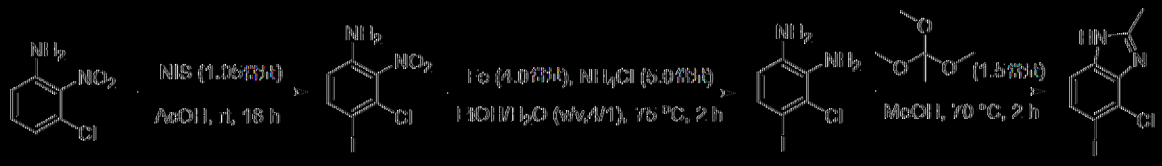
減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (15:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到1.29 g粗產物。粗產物藉由製備型非對掌性SFC在以下條件下純化：管柱：CHIRAL ART Cellulose-SB，3 * 25 cm，5 μm；移動相A：CO_2，移動相B：MeOH (0.1% 2M NH_3-MeOH)；流動速率：100 mL/min；梯度：20% B；220 nm；RT1：3.7；RT2：4.3；注射體積：2 ml；運行次數：20。合併含有所需產物之溶離份(較慢峰RT2：4.3)且濃縮，得到呈淺棕色固體狀之1-乙基-6-氟-5-碘-2-甲基-1,3-苯并二唑(0.48 g，35%)。^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 8.02 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.11 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)

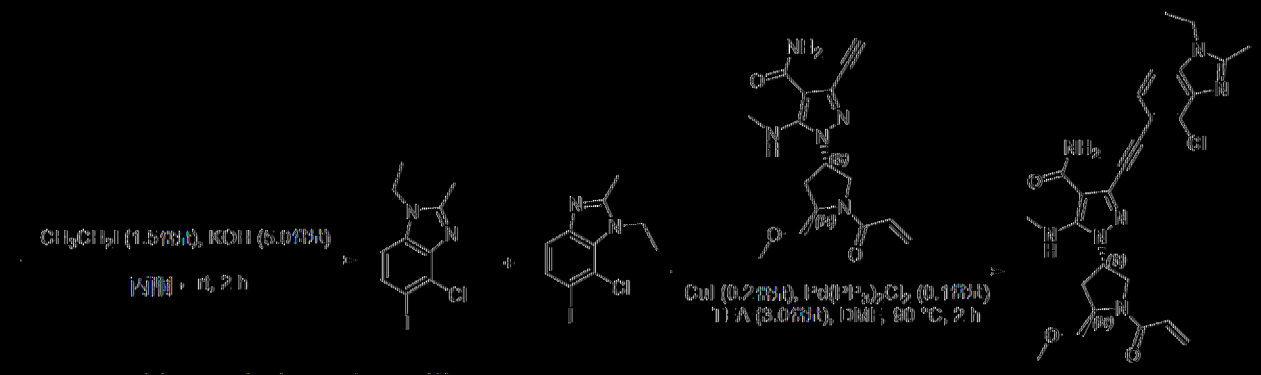
【0417】 步驟2：3-[2-(1-乙基-6-氟-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0418】 向3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.10 g，0.31 mmol)、1-乙基-6-氟-5-碘-2-甲基-1,3-苯并二唑(0.14 g，0.45 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (21.18 mg，0.03 mmol)及CuI (11.49 mg，0.06 mmol)於DMF (1.00 mL)中之經攪拌溶液中添加TEA (91.61 mg，0.91 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。所得混合物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相ACN (0.01 mmol NH_4HCO_3)/水，20分鐘內25%至40%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Atlantis Prep T3 OBD管柱，19 * 250 mm 10 μ；移動相A：水(0.1% FA)，移動相

B；MeOH-HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內15 B至50 B；210/254 nm；RT1：5.56。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之3-[2-(1-乙基-6-氟-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(32.8 mg，21%)。$C_{26}H_{30}FN_7O_3$ [M + H]+之ESI計算值508.23；實驗值508.25。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93-6.51 (m, 3H), 6.16-5.88 (m, 1H), 5.68-5.42 (m, 1H), 5.25-5.01 (m, 1H), 4.47-4.43 (m, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.10-3.73 (m, 2H), 3.64-3.43 (m, 2H), 3.37-3.26 (m, 3H), 2.95 (d, *J* = 4.3 Hz, 3H), 2.54 (s, 4H), 2.33-2.28 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 3H)。

[0419] 實例38：3-[2-(4-氯-1-乙基-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺





[0420] 步驟1：3-氯-4-碘-2-硝基苯胺

[0421] 在室溫下向3-氯-2-硝基苯胺(5.00 g，28.97 mmol)於

AcOH (50.00 mL)中之經攪拌溶液中添加NIS (6.84 g，30.40 mmol)。在室溫下攪拌所得反應物16小時。減壓濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於水(50 mL)中。用EA (3 × 100 mL)萃取混合物，且合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液，得到呈橙色固體狀之3-氯-4-碘-2-硝基苯胺(8.50 g，98%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_6H_4ClIN_2O_2$ [M - H]$^-$之MS ESI計算值296.89, 297.90；實驗值297.00, 299.00。

【0422】 步驟2：3-氯-4-碘苯-1,2-二胺

【0423】 在室溫下向3-氯-4-碘-2-硝基苯胺(1.00 g，3.35 mmol)於EtOH (12.00 mL)及H_2O (3.00 mL)中之經攪拌混合物中添加Fe (0.75 g，13.43 mmol)及NH_4Cl (0.90 g，16.75 mmol)。在75℃下攪拌反應混合物2小時。使所得混合物冷卻至室溫。過濾所得混合物，用EtOH (3 × 10 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。將殘餘物溶解於水(20 mL)中，用EA (3 × 50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3 × 10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液，得到呈棕色固體狀之3-氯-4-碘苯-1,2-二胺(0.79 g，87%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_6H_6ClIN_2$[M + H]$^+$之MS ESI計算值268.93, 270.93；實驗值268.85, 270.85。

【0424】 步驟3：3-氯-4-碘苯-1,2-二胺

【0425】 在室溫下向3-氯-4-碘苯-1,2-二胺(0.79 g，2.94 mmol)於MeOH (10.00 mL)中之經攪拌溶液中添加1,1,1-三甲氧基乙烷(0.53 g，4.41 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物2小時。使所得混合物冷卻至室溫。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA/PE (0-70%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈棕色固體狀之4-氯-5-碘-2-甲基-1*H*-1,3-

苯并二唑(0.67 g，77%)。$C_8H_6ClIN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值292.93, 294.93；實驗值292.80, 294.80。

【0426】 步驟4：4-氯-1-乙基-5-碘-2-甲基-1,3-苯并二唑

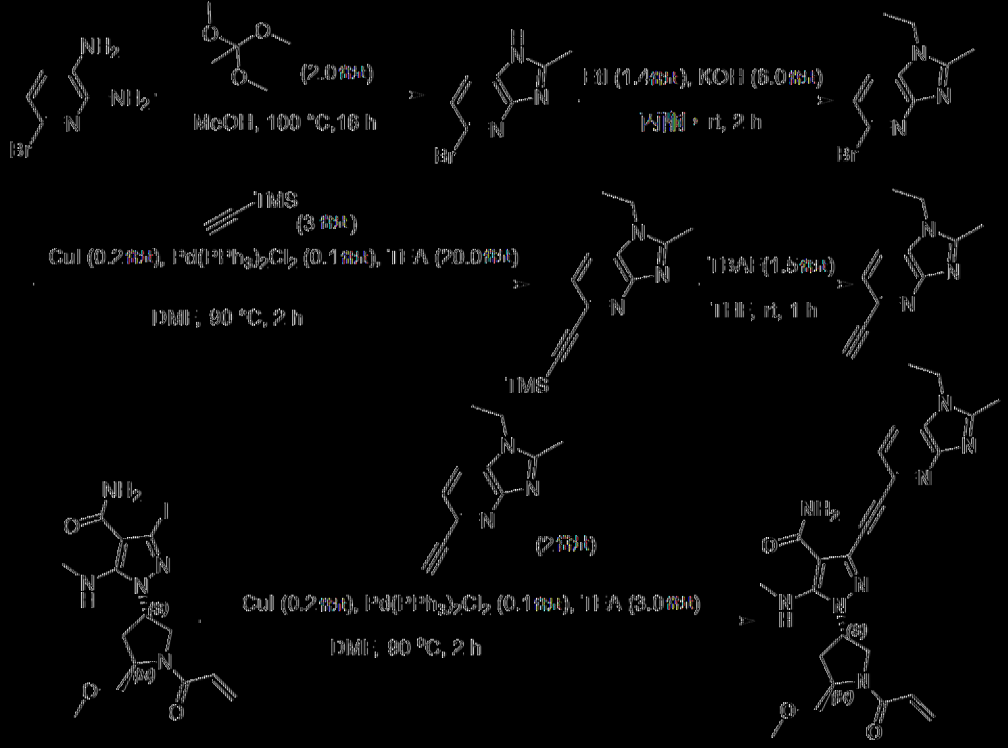
【0427】 在室溫下向4-氯-5-碘-2-甲基-1*H*-1,3-苯并二唑(0.52 g，1.77 mmol)於丙酮(6.00 mL)中之經攪拌溶液中添加碘化乙烷(0.42 g，2.66 mmol)及KOH (0.50 g，8.88 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用3% MeOH/DCM溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之4-氯-1-乙基-5-碘-2-甲基-1,3-苯并二唑(0.23 g，40%)。亦用4% MeOH/DCM溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之7-氯-1-乙基-6-碘-2-甲基-1,3-苯并二唑(0.11 mg，19%)。$C_{10}H_{10}ClIN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值320.96, 322.96；實驗值320.85, 322.85。

【0428】 步驟5：3-[2-(4-氯-1-乙基-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0429】 向3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.13 g，0.39 mmol)及4-氯-1-乙基-5-碘-2-甲基-1,3-苯并二唑(0.15 g，0.47 mmol)於DMF (3.00 mL)中之經攪拌混合物中添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (27.54 mg，0.03 mmol)、CuI (14.94 mg，0.07 mmol)及TEA (0.12 g，1.17 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH/DCM (0-6.0%)溶離。合併含有所需產物之溶離份

且濃縮。粗產物(0.15 g)藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：SunFire Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm 10 nm；移動相A：水(0.1% FA)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：4.3分鐘內20 B至50 B；210/254 nm；RT1：4.02分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-(4-氯-1-乙基-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(49.30 mg，23%)。$C_{26}H_{30}ClN_7O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值524.22, 526.21；實驗值524.15.526.15。H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81-7.41 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.65 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 5.68 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.29-5.25 (m, 1H), 4.61-4.21 (m, 3H), 3.98-3.94 (m, 4H), 3.29 (d, *J* = 3.8 Hz, 3H), 2.95 (d, *J* = 3.1 Hz, 3H), 2.63-2.59 (m, 4H), 2.33-.2.30 (m, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

【0430】 實例39：3-(2-[1-乙基-2-甲基咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基]乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0431] 步驟1：5-溴-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[0432] 向6-溴吡啶-2,3-二胺(2.70 g，14.36 mmol)於AcOH (30.00 mL)中之溶液中添加1,1,1-三甲氧基乙烷(3.78 mL，31.47 mmol)。在氮氣氛圍下在100℃下攪拌反應混合物過夜。減壓濃縮所得混合物。用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)將殘餘物中和至pH 7。用EtOAc (2 × 200 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/MeOH (20/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈棕色固體狀之5-溴-2-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶(2.4 g，78%)。$C_7H_6BrN_3$ [M + H]+之MS ESI計算值211.97，實驗值211.90。

[0433] 步驟2：5-溴-1-乙基-2-甲基咪唑并[4,5-b]吡啶

[0434] 向5-溴-2-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶(2.40 g，11.32 mmol)及KOH (3.81 g，67.91 mmol)於丙酮(25.00 mL)中之經攪拌混合物中添加碘乙烷(1.27 mL，8.13 mmol)。在氮氣氛圍下在室溫下攪拌反應混

合物2小時。用EtOAc (2 × 100 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/EtOAc (1:2)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之5-溴-1-乙基-2-甲基咪唑并[4,5-*b*]吡啶(0.77 g，28%)。$C_9H_{10}BrN_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值240.01，實驗值240.05。

【0435】 步驟3：1-乙基-2-甲基-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]咪唑并[4,5-b]吡啶

【0436】 向5-溴-1-乙基-2-甲基咪唑并[4,5-*b*]吡啶(0.72 g，3.00 mmol)、三甲基矽基乙炔(0.86 mL，8.78 mmol)、CuI (0.11 g，0.60 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.21 g，0.30 mmol)於DMF (10.00 mL)中之混合物中添加TEA (1.30 mL，12.81 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (1/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈棕色固體狀之1-乙基-2-甲基-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]咪唑并[4,5-*b*]吡啶(0.70 g，90%)。$C_{14}H_{19}N_3Si$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值258.13，實驗值258.20。

【0437】 步驟4：1-乙基-5-乙炔基-2-甲基咪唑并[4,5-b]吡啶

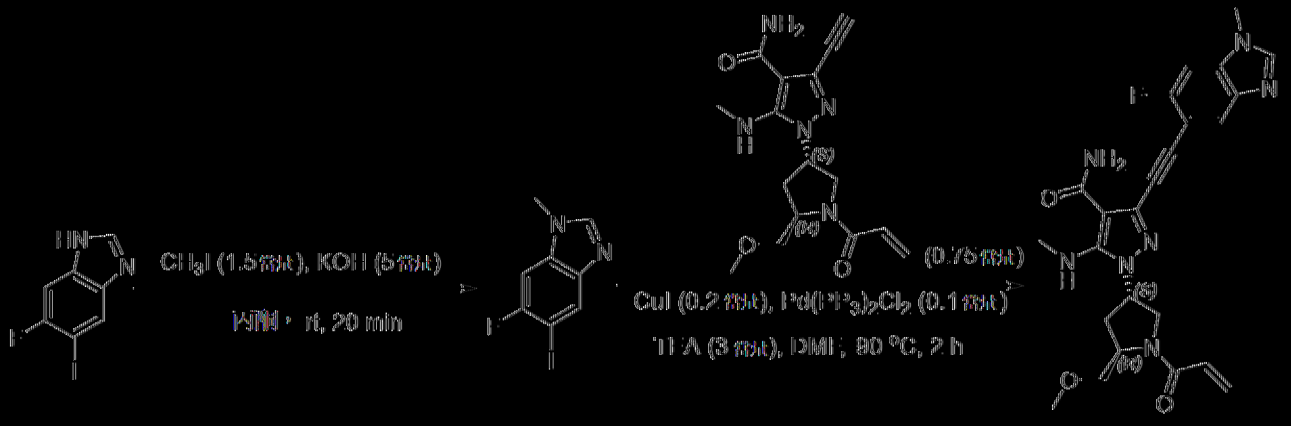
【0438】 在氬氣氛圍下在0℃下向1-乙基-2-甲基-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]咪唑并[4,5-*b*]吡啶(0.70 g，2.71 mmol)於THF (10.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加TBAF (4.06 mL，4.06 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (20:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈

淺黃色固體狀之1-乙基-5-乙炔基-2-甲基咪唑并[4,5-*b*]吡啶(0.34 g，67%)。$C_{11}H_{11}N_3$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值186.10，實驗值186.25。

【0439】 步驟5：3-(2-[1-乙基-2-甲基咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]乙炔基)-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0440】 向3-碘-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.15 g，0.35 mmol)、1-乙基-5-乙炔基-2-甲基咪唑并[4,5-*b*]吡啶(0.13 g，0.69 mmol)、CuI (13.19 mg，0.07 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (24.30 mg，0.04 mmol)於DMF (1.50 mL)中之混合物中添加TEA (0.14 mL，1.01 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，19*250 mm，5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：5.8分鐘內35 B至60 B；210/254 nm；RT1：5.56。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-(2-[1-乙基-2-甲基咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基]乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(43.7 mg，25%)。$C_{25}H_{30}N_8O_3$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值491.24，實驗值491.25。H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 6.90-6.52 (m, 3H), 6.17 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.29-5.25 (m, 1H), 4.60-4.32 (m, 1H), 4.33-4.24 (m, 2H), 4.09-3.70 (m, 2H), 3.66-3.40 (m, 2H), 3.32-3.27 (m, 1H), 2.99-2.94 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.55-2.52 (m, 3H), 2.34-2.30 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 3H)。

[0441] 實例40：3-[2-(6-氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



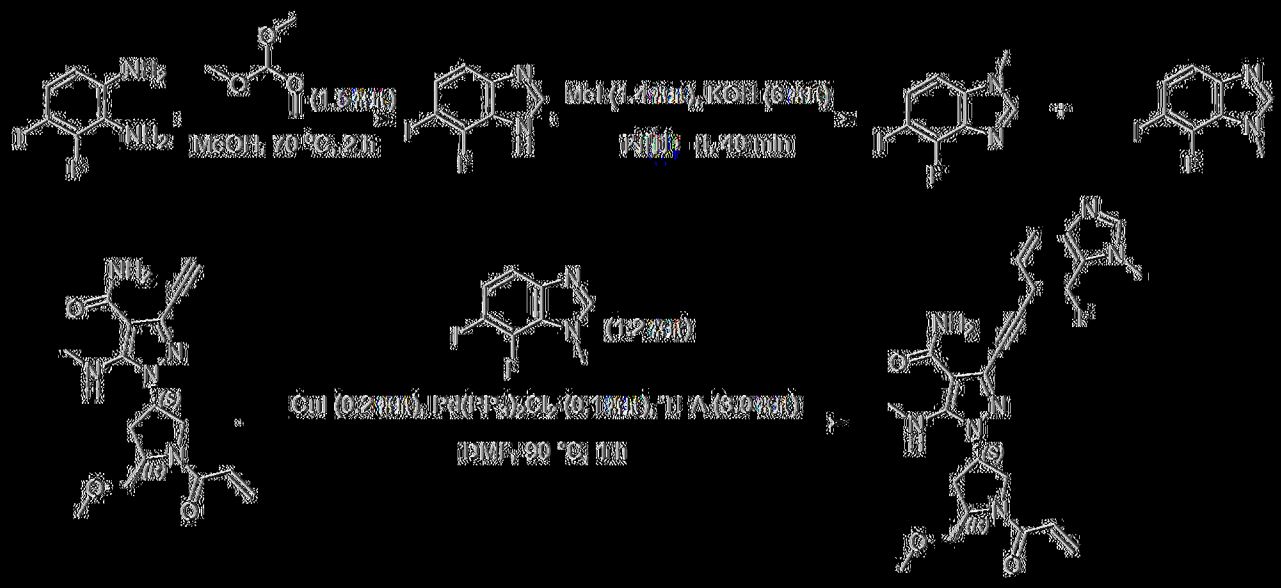
[0442] 步驟1：6-氟-5-碘-1-甲基-1,3-苯并二唑

[0443] 在氮氣氛圍下在0℃下向5-氟-6-碘-3*H*-1,3-苯并二唑(0.1 g，0.38 mmol)及KOH (0.11 g，1.91 mmol)於丙酮中之經攪拌混合物中逐滴添加碘化甲烷(0.04 mL)。在氮氣氛圍下在室溫下攪拌反應混合物20分鐘。過濾所得混合物，用乙酸乙酯(3 × 10 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10:1)溶離，得到粗產物。粗產物藉由製備型SFC在以下條件下純化：管柱：CHIRALPAK IF，30*250 mm，5 μm；移動相A：CO_2，移動相B：MeOH (0.5% 2 M NH_3-MeOH)-HPLC；流動速率：80 mL/min；梯度：40% B；220 nm；RT1：3.8；RT2：4.59；注射體積：1 ml；運行次數：40。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之6-氟-5-碘-1-甲基-1,3-苯并二唑(0.44 g，41%)。$C_8H_6FIN_2$ [M + H]+之ESI計算值277；實驗值277。

[0444] 步驟2：3-[2-(6-氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0445】 在室溫下向3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.15 g，0.45 mmol)、6-氟-5-碘-1-甲 基-1,3-苯 并 二 唑(0.15 g，0.54 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (31.77 mg，0.04 mmol)及CuI (17.24 mg，0.09 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.14 g，1.36 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：4.3分鐘內20 B至50 B；210/254 nm；RT1：4.23。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-(6-氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(43.6 mg，20%)。$C_{24}H_{26}FN_7O_3$ $[M + H]^+$之ESI計算值480.21；實驗值480.15。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.84-6.50 (m, 3H), 6.16 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 5.73-5.63 (m, 1H), 5.27-5.23 (m, 1H), 4.49-4.42 (m, 1H), 4.16-3.92 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 6H), 3.65-3.36 (m, 3H), 2.95-2.73 (m, 4H), 2.41-2.15 (m, 1H)。

【0446】 實例41：3-[2-(4-氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0447] 步驟1：4-氟-5-碘-1H-1,3-苯并二唑

[0448] 在氮氣氛圍下在室溫下向3-氟-4-碘苯-1,2-二胺(5.00 g，19.84 mmol)於MeOH (50.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加原甲酸三甲酯(3.16 g，29.78 mmol)。在氮氣氛圍下在70℃下攪拌反應混合物2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/MeOH (10:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之4-氟-5-碘-1H-1,3-苯并二唑(4.6 g，88%)。$C_7H_4FIN_2$ [M+H]+之MS ESI計算值262.94，實驗值263.00。

[0449] 步驟2：4-氟-5-碘-1-甲基-1,3-苯并二唑及7-氟-6-碘-1-甲基-1,3-苯并二唑

[0450] 在室溫下向4-氟-5-碘-1H-1,3-苯并二唑(3.50 g，13.36 mmol)及KOH (4.50 g，80.21 mmol)於丙酮(35.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加CH_3I (1.16 mL，8.20 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物40分鐘。所得混合物用水(40 mL)稀釋且用EA (3 × 70 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，ACN/水

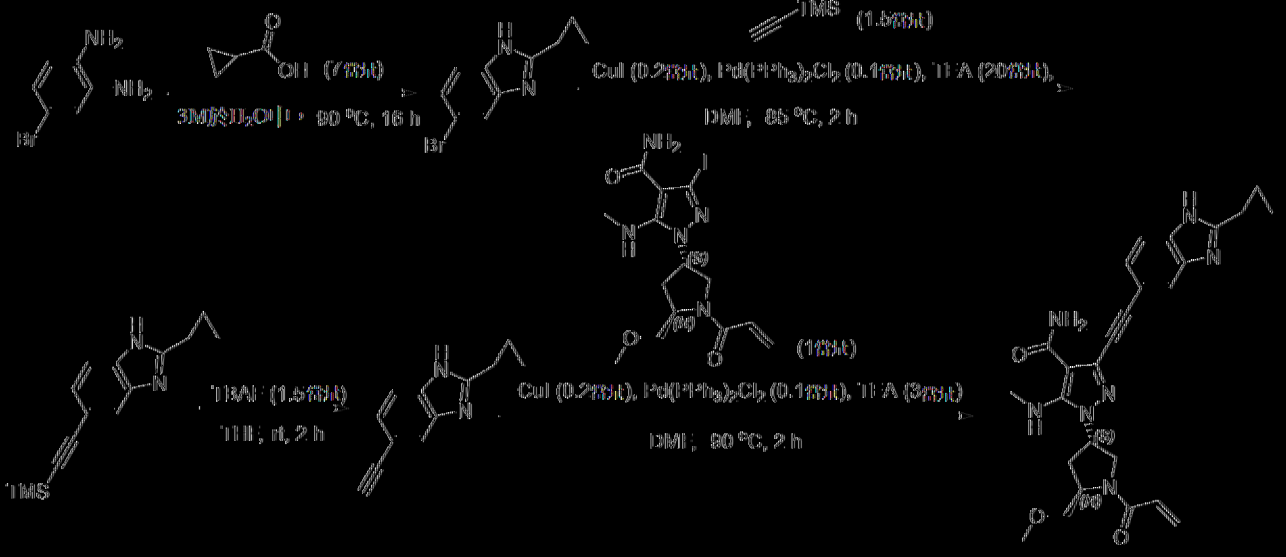
(1 g/L NH_4HCO_3)，30分鐘內20%至50%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之4-氟-5-碘-1-甲基-1,3-苯并二唑(1.6 g，43%)及呈灰白色固體狀之7-氟-6-碘-1-甲基-1,3-苯并二唑(1.57 g，42%)。$C_8H_6FIN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值276.96，實驗值277.00。

【0451】 步驟3：3-[2-(4-氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0452】 向3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.15 g，0.45 mmol)及4-氟-5-碘-1-甲基-1,3-苯并二唑(0.16 g，0.54 mmol)、CuI (17.24 mg，0.09 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (31.77 mg，0.045 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (137.41 mg，1.36 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。使混合物冷卻至室溫且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/MeOH (20:1)溶離，得到約110 mg產物，其藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：5.8分鐘內30 B至60 B；210/254 nm；RT1：5.56。濃縮含有所需產物之溶離份，得到呈灰白色固體狀之3-[2-(4-氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(54.7 mg，25%)。$C_{24}H_{26}FN_7O_3$之MS ESI計算值479.21，實驗值480.10。H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 1H), 7.53-7.36 (m,

3H), 6.76–6.56 (m, 3H), 6.20–6.14 (m, 1H), 5.71–5.67 (m, 1H), 5.31–5.20 (m, 1H), 4.54–4.30 (m, 1H), 4.04–3.59 (m, 5H), 3.50–3.45 (m, 2H), 3.27 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 2.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 3H),2.52–2.47 (m, 1H), 2.34–2.36 (m, 1H)。

[0453] 實例42：3-[2-(2-環丙基-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0454] 步驟1：5-溴-2-環丙基-1*H*-苯并[d]咪唑

[0455] 向4-溴苯-1,2-二胺(1.00 g，5.35 mmol)於HCl (3.00 M於H_2O中，10.00 mL)中之混合物中添加環丙烷甲酸(3.22 g，37.43 mmol)。在氮氣氛圍下在90℃下攪拌反應混合物16小時。用NaOH將所得混合物中和至pH 7。用DCM (3 × 20 mL)萃取混合物。合併之有機層用水(3 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA/PE (3:2)溶離。合併含有所需產物之溶離份且減壓濃縮，得到呈黃色固體狀之5-溴-2-環丙基-1*H*-1,3-苯并二唑(1.28 g，100%)。$C_{10}H_9BrN_2$ [M + H]+之MS ESI計算值236.99, 238.99，實驗值

236.90, 238.90。

【0456】 步驟2：2-環丙基-5-((三甲基矽基)乙炔基)-1H-苯并[d]咪唑

【0457】 在室溫下向5-溴-2-環丙基-1*H*-1,3-苯并二唑(1.32 g，5.57 mmol)於DMF (10.00 mL)中之經攪拌溶液中添加三甲基矽基乙炔(1.64 g，16.71 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.39 g，0.56 mmol)、CuI (0.21 g，1.11 mmol)及TEA (1.69 g，16.70 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在85℃下攪拌2小時。所得混合物用水(100 mL)稀釋，用EA (3 × 100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3 × 80 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA/PE (5:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且減壓濃縮，得到呈黃色固體狀之2-環丙基-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1*H*-1,3-苯并二唑(1.05 g，74%)。$C_{15}H_{18}N_2Si$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值255.12；實驗值255.15。

【0458】 步驟3：2-環丙基-5-乙炔基-1H-苯并[d]咪唑

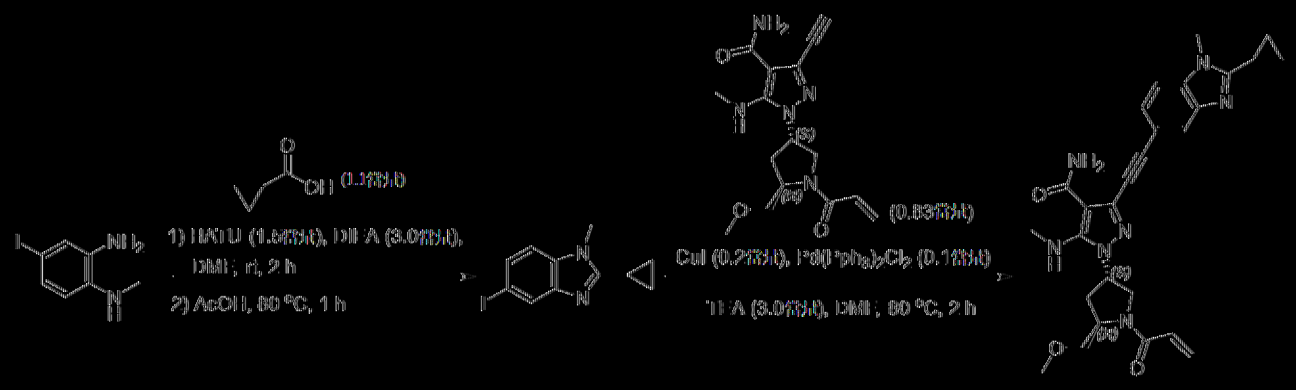
【0459】 向2-環丙基-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1*H*-1,3-苯并二唑(1.05 g，4.13 mmol)於THF (10.00 mL)中之混合物中添加TBAF (1.62 g，6.19 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA/PE (5:1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且減壓濃縮，得到呈棕色固體狀之2-環丙基-5-乙炔基-1*H*-1,3-苯并二唑(0.60 g，79%)。$C_{12}H_{10}N_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值183.08；實驗值183.00。

【0460】 步驟4：3-[2-(2-環丙基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑

-4-甲醯胺

【0461】 在室溫下向3-碘-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.25 g，0.58 mmol)及2-環丙基-5-乙炔基-1*H*-1,3-苯并二唑(0.11 g，0.58 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物中添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (40.50 mg，0.06 mmol)、CuI (21.98 mg，0.12 mmol)及TEA (0.18 g，1.73 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：5.8分鐘內25 B至65 B；210/254 nm；RT1：5.56分鐘。合併含有所需產物之溶離份且減壓濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-(2-環丙基-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(44.20 mg，15%)。$C_{26}H_{29}N_7O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值488.23，實驗值488.15。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.50 (s, 1H), 7.85-7.14 (m, 4H), 6.94-6.43 (m, 3H), 6.17 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.27-5.24 (m, 1H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.89-3.82 (m, 1H), 3.69-5.65 (m, 1H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.32-3.28 (m, 3H), 2.96-2.90 (m, 3H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.31-2.30 (m, 1H), 2.13-2.09 (m, 1H), 1.12-0.90 (m, 4H)。

【0462】 實例43：3-[2-(2-環丙基-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0463] 步驟1：2-環丙基-5-碘-1-甲基-1,3-苯并二唑

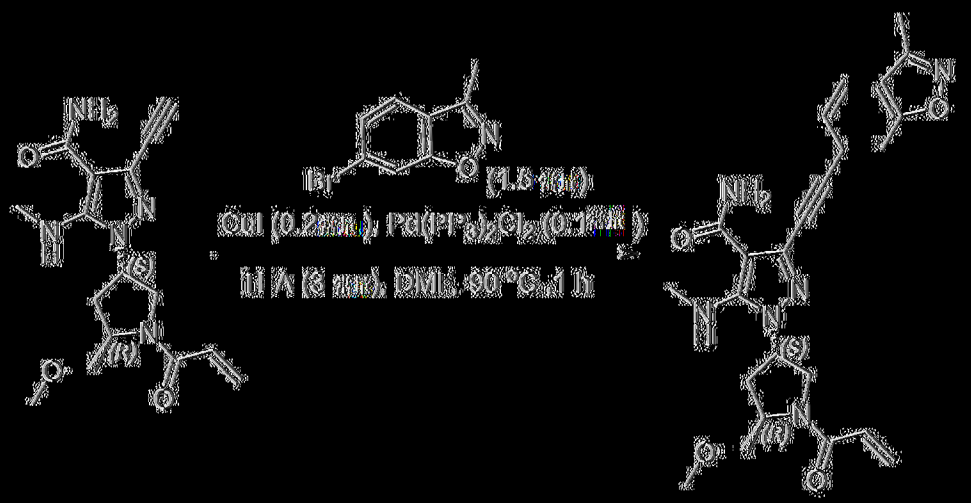
[0464] 向HATU (4.60 g，12.09 mmol)及DIEA (3.13 g，24.18 mmol)於DMF (10.00 mL)中之經攪拌混合物中添加環丙烷甲酸(0.76 g，8.86 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。向上述混合物中添加4-碘-*N*1-甲基苯-1,2-二胺(2.00 g，8.06 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物2小時。向最終反應混合物中添加150 ml H_2O。用5 × 30 mL EtOAc洗滌所得混合物。有機層經Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。向殘餘物中添加AcOH (20.00 mL)。在80℃下攪拌所得混合物1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物用飽和$NaHCO_3$鹼化至pH 8，用EA (4 × 150 mL)萃取，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA/PE (0-50%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到2-環丙基-5-碘-1*H*-1,3-苯并二唑(2.1 g，87%)。$C_{12}H_{12}IN$ [M + H]+之MS ESI計算值299.00，實驗值298.90。

[0465] 步驟2：3-[2-(2-環丙基-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

[0466] 向2-環丙基-5-碘-1-甲基-1,3-苯并二唑(0.11 g，0.36 mmol)及3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.10 g，0.30 mmol)於DMF (2.00 mL)中

之經攪拌混合物中添加CuI (11.49 mg，0.06 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (21.18 mg，0.03 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在80℃下攪拌2小時。濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/MeOH (0-10%)溶離，得到粗物質。粗物質藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱：SunFire Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm 10 nm；移動相A：水(0.1% FA)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內20 B至30 B；210/254 nm；RT1：5.58。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到3-[2-(2-環丙基-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(47.4 mg，31%)。$C_{27}H_{31}N_7O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值501.25，實驗值502.15。H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49-7.26 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.71-6.46 (m, 2H), 6.17 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 5.70 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.39-5.12 (m, 1H), 4.47-4.39 (m, 1H), 4.13-3.95 (m, 1H), 3.93-3.85 (m, 4H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.33-3.28 (m, 3H), 2.97-2.92 (m, 3H), 2.35-2.32 (m, 2H), 1.21-1.02 (m, 4H)。

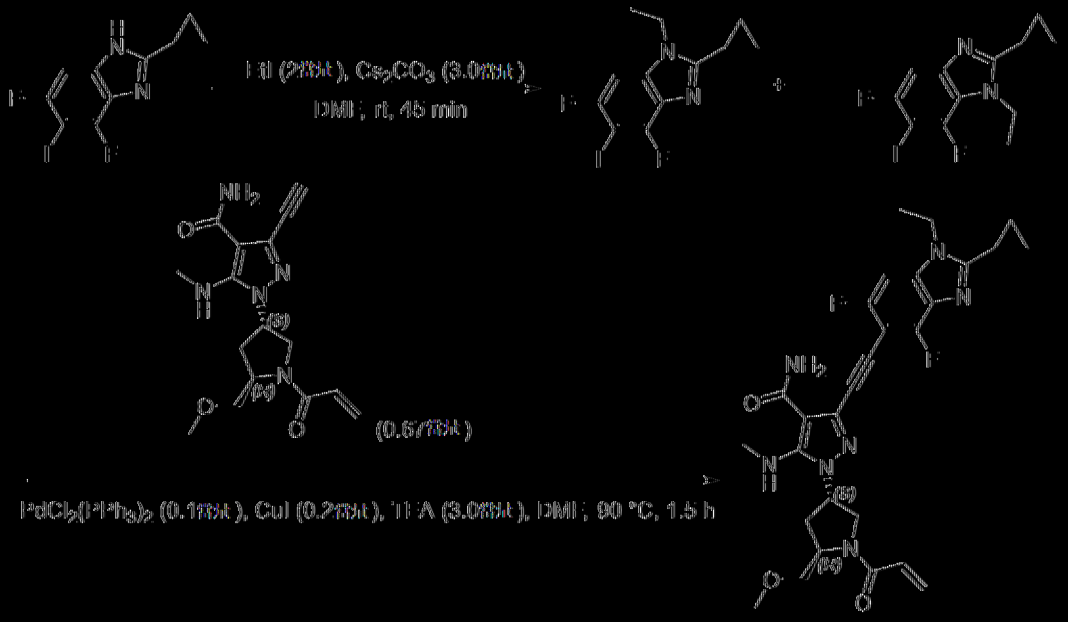
【0467】 實例44：1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-3-[2-(3-甲基-1,2-苯并噁唑-6-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0468] 向3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.23 g，0.69 mmol)、6-溴-3-甲基-1,2-苯并噁唑(0.22 g，1.04 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (48.72 mg，0.07 mmol)及CuI (26.44 mg，0.14 mmol)於DMF (2.50 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.29 mL，2.86 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用6% MeOH/DCM溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。粗產物(150 mg)藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：5.8分鐘內30 B至60 B；210/254 nm；RT1：5.56。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-3-[2-(3-甲基-1,2-苯并噁唑-6-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(44.9 mg，13%)。$C_{24}H_{26}N_6O_4$ [M + H]+之MS ESI計算值463.20，實驗值463.20。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.04-7.90 (m, 2H), 7.56 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 6.94-6.42 (m, 3H), 6.19-6.25 (m, 1H), 5.71-5.67 (m, 1H), 5.26-5.23 (m, 1H), 4.56-4.33 (m, 1H), 4.06-3.67

(m, 2H), 3.64–3.39 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.97–2.90 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.45–2.41 (m, 1H), 2.35–2.26 (m, 1H)。

[0469] 實例45：3-[2-(2-環內基-1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0470] 步驟1：2-環內基-1-乙基-4,6-二氟-5-碘-1,3-苯并二唑及2-環內基-1-乙基-5,7-二氟-6-碘-1,3-苯并二唑

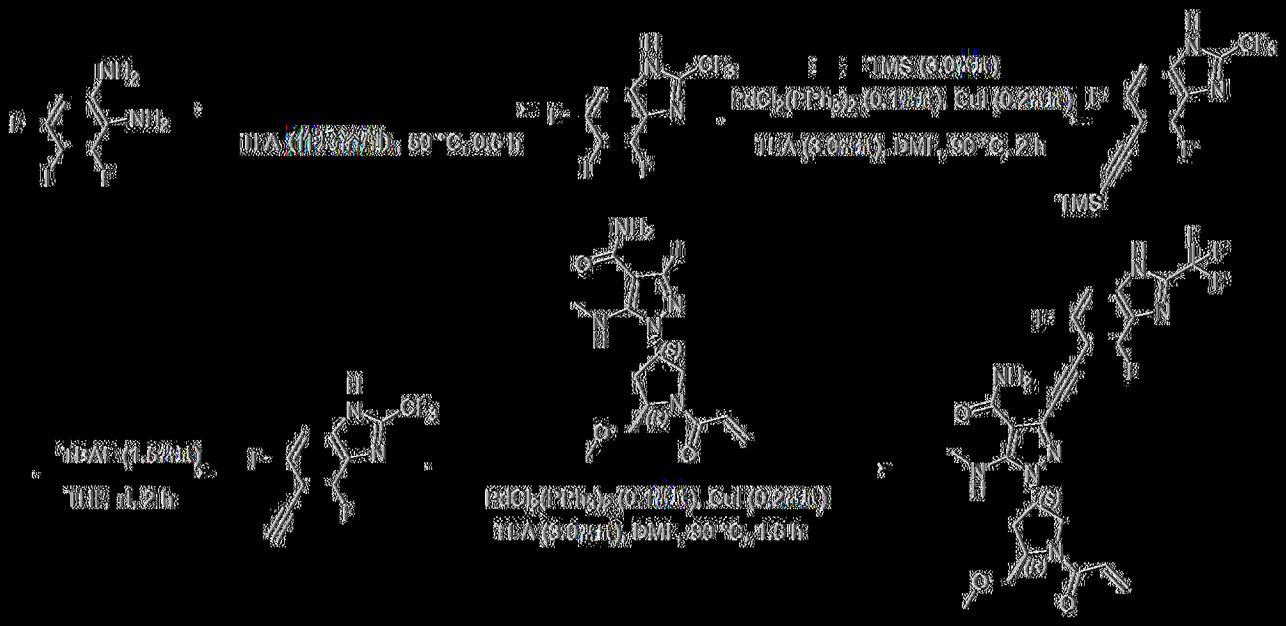
[0471] 在室溫下向2-環內基-4,6-二氟-5-碘-1*H*-1,3-苯并二唑(1.50 g，4.69 mmol)及碘乙烷(1.46 g，9.37 mmol)於DMF (15.00 mL)中之溶液中逐滴添加Cs_2CO_3 (4.58 g，14.06 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物45分鐘。過濾所得混合物，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由逆相層析在以下條件下純化：管柱：Spherical C18，20-40 μm，300 g；移動相A：水(10 mM NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：50 mL/min；梯度(B%)：40分鐘內5%至45%，偵測器：UV 254及220 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之2-環內基-1-乙基-4,6-二氟-5-碘-1,3-苯并二唑(0.50 g，31%)及呈淺黃色固體狀之2-環內基-1-乙基-5,7-二氟-6-碘-

1,3-苯并二唑(0.37 g，23%)。$C_9H_9N_3O_2$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值348.99，實驗值348.85。

【0472】 步驟2：3-[2-(2-環丙基-1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0473】 向2-環丙基-1-乙基-4,6-二氟-5-碘-1,3-苯并二唑(0.21 g，0.60 mmol)、3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.14 g，0.45 mmol)、CuI (22.98 mg，0.12 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (42.34 mg，0.06 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.18 g，1.81 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1.5小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由逆相層析在以下條件下純化：管柱：Spherical C18，20-40 μm，40 g；移動相A：水(10 mM NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：40 mL/min；梯度(B%)：45分鐘內5%-45%，偵測器：UV 254及220 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-(2-環丙基-1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(84.1 mg，25%)。$C_{28}H_{31}F_2N_7O_3$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值552.25；實驗值552.25。^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ 7.66-7.52 (m, 2H), 6.83-6.52 (m, 3H), 6.19-6.15 (m, 1H), 5.71-5.68 (m, 1H), 5.30-5.27 (m, 1H), 4.58-4.32 (m, 3H), 3.90 (d, *J* =7.5 Hz, 2H), 3.66-3.41 (m, 2H), 3.34-3.26 (m, 4H), 2.99-2.95 (m, 3H), 2.30-2.25 (m, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.16-1.03 (m, 4H)。

[0474] 實例46：3-[2-[4,6-二氟-2-(三氟甲基)-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0475] 步驟1：4,6-二氟-5-碘-2-(三氟甲基)-1*H*-1,3-苯并二唑

[0476] 將3,5-二氟-4-碘苯-1,2-二胺(5.50 g，20.37 mmol)於三氟乙酸(55 mL)中之溶液在50℃下攪拌30分鐘。在0℃下將反應液緩與飽和$NaHCO_3$混合成鹼性溶液。將所得混合物倒入硫代硫酸鈉(550.0 mL)中且用EA (3 × 500.0 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 300 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件下純化：管柱：Spherical C18，20-40 μm，40 g；移動相A：水(10 mM NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：40 mL/min；梯度(B%)：0%保持5分鐘，40分鐘內5%-60%；60%保持5分鐘，20分鐘內60%至95%，95%保持5分鐘；偵測器：UV 254及210 nm；RT：45分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之4,6-二氟-5-碘-2-(三氟甲基)-1*H*-1,3-苯并二唑(1.3 g，18%)。$C_8H_2F_5IN_2$ [M + H]+之ESI計算值

348.92；實驗值348.95。

【0477】 步驟2：4,6-二氟-2-(三氟甲基)-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1H-1,3-苯并二唑

【0478】 向4,6-二氟-5-碘-2-(三氟甲基)-1*H*-1,3-苯并二唑(1.00 g，2.87 mmol)於二甲基甲醯胺(10 mL)中之經攪拌溶液中添加三甲基矽基乙炔(0.85 g，8.62 mmol)、氯化鈀;雙(三苯膦) (0.20 g，0.28 mmol)、碘化銅(I) (0.11 g，0.57 mmol)及TEA (0.87 g，8.62 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。在冷卻至環境溫度後，將所得混合物倒入水(100 mL)中且用EA (3 × 100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用18% EA/PE溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之4,6-二氟-2-(三氟甲基)-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1*H*-1,3-苯并二唑(0.40 g，44%)。$C_{13}H_{11}F_5N_2Si$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值319.06；實驗值318.95。

【0479】 步驟3：5-乙炔基-4,6-二氟-2-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑

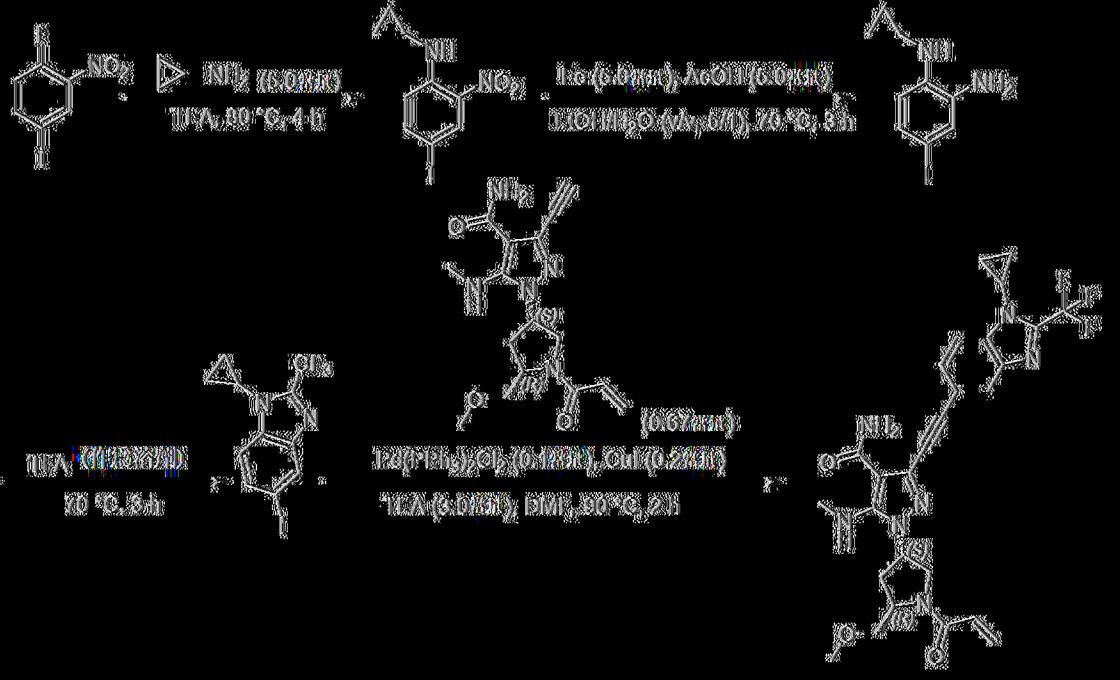
【0480】 在0℃下向4,6-二氟-2-(三氟甲基)-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1*H*-1,3-苯并二唑(0.38 mg，1.19 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加TBAF (1.0 M於THF中，1.80 mL，1.80 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。將所得混合物倒入硫代硫酸鈉(10 mL)中且用EA (3 × 20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 10 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由碳十八凝膠管柱層析純化，用ACN/H_2O (0至34%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈棕色固體狀之5-乙炔基-4,6-二氟-2-(三氟甲基)-1*H*-1,3-苯并二唑(0.21 g，

71%)。$C_{10}H_3F_5N_2$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值247.02；實驗值247.14。

【0481】 步驟4：3-[2-[4,6-二氟-2-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0482】 向5-乙炔基-4,6-二氟-2-(三氟甲基)-1*H*-1,3-苯并二唑(88.66 mg)及3-碘-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.13 g)於DMF (1.3 mL)中之經攪拌混合物中添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (21.06 mg)、CuI (11.4 mg)及TEA (91 mg)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1.5小時。所得混合物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，ACN/水，30分鐘內5%至30%梯度；偵測器，UV 210 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：4.3分鐘內30 B至60 B；210/254 nm；RT1：4.23。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-[4,6-二氟-2-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(72 mg，43%)。$C_{24}H_{22}F_5N_7O_3$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值552.17；實驗值552.48。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.88 (s, 1H), 7.58 (brs, 2H), 6.76-6.59 (m, 3H), 6.19-6.14 (m, 1H), 5.71-5.66 (m, 1H), 5.30-5.25 (m, 1H), 4.48-4.44 (m, 1H), 3.99-3.96 (m, 2H), 3.59-3.44 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.32-2.28 (m, 1H)。

|0483| 實例47：3-[2-[1-(二氟甲基)-4,6-二氟-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



|0484| 步驟1：N-環內基-4-碘-2-硝基苯胺

|0485| 在室溫下向1-氟-4-碘-2-硝基苯(5.00 g，18.72 mmol)於Et_3N (14.58 mL，144.05 mmol)中之經攪拌混合物中添加胺基環內烷(5.35 g，93.63 mmol)。在氮氣氛圍下在80℃下攪拌反應混合物4小時。冷卻所得混合物。隨後混合物用飽和$NaHCO_3$ (30 mL)淬滅且用EA (3 × 50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。合併含有所需產物之溶離份且減壓濃縮，得到呈棕色固體狀之*N*-環內基-4-碘-2-硝基苯胺(5.80 g，粗物質)。$C_9H_9IN_2O_2$ |M + H|之MS ESI計算值304.97，實驗值304.90。

|0486| 步驟2：N1-環內基-4-碘苯-1,2-二胺

|0487| 在70℃向鐵(5.51 g，98.65 mmol)及AcOH (5.65 mL，94.14 mmol)於EtOH (50.00 mL)及H_2O (10.00 mL)中之經攪拌混合物中添

加*N*-環丙基-4-碘-2-硝基苯胺(6.00 g，19.73 mmol)。在70℃下攪拌所得反應物3小時。冷卻所得混合物。隨後過濾混合物，用EA (2 × 100 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。向所得混合物中添加水(50 mL)且用EA (3 × 50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA/PE (20-50%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且減壓濃縮，得到呈棕色固體狀之*N*1-環丙基-4-碘苯-1,2-二胺(3.90 g，72%)。$C_9H_{11}IN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值275.11，實驗值275.05。

【0488】 步驟3：1-環丙基-5-碘-2-(三氟甲基)-1,3-苯并二唑

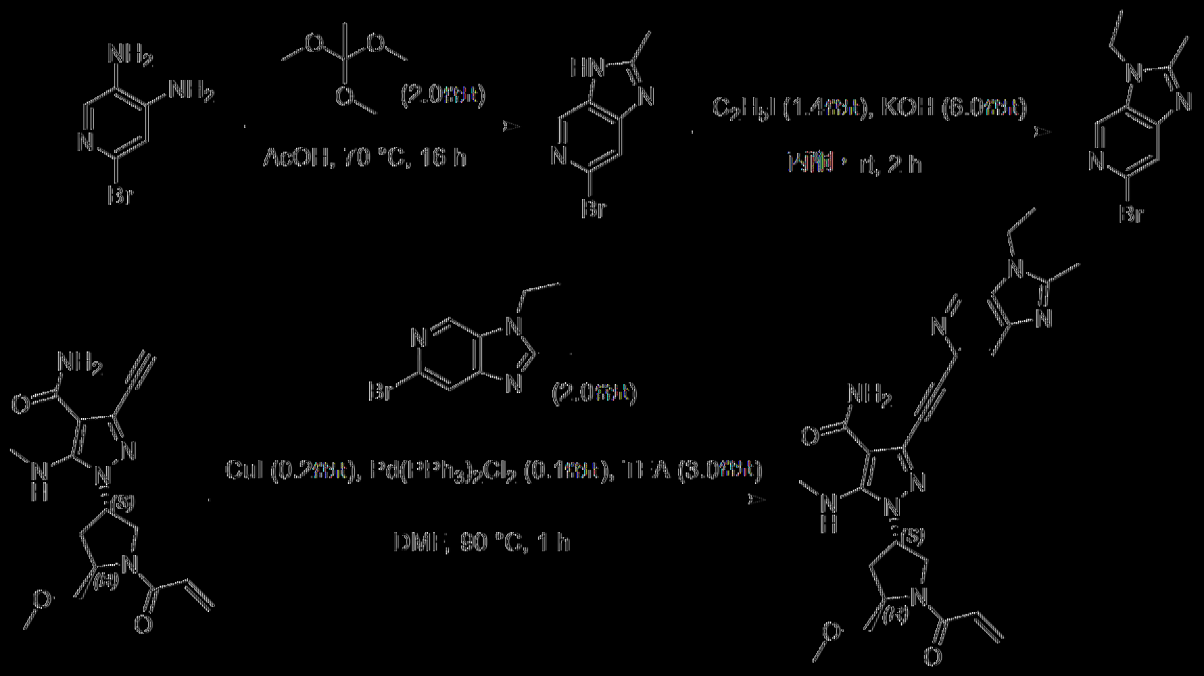
【0489】 將*N*1-環丙基-4-碘苯-1,2-二胺(2.00 g，7.29 mmol)於TFA (15.00 mL)中之溶液在70℃下攪拌3小時。冷卻所得溶液且減壓濃縮。殘餘物用EA (30 mL)淬滅，且用飽和$NaHCO_3$鹼化至pH > 7。用EA (3 × 30 mL)萃取混合物。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA/PE (0-20%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之1-環丙基-5-碘-2-(三氟甲基)-1,3-苯并二唑(0.60 g，23%)。$C_{11}H_8F_3IN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值352.97，實驗值352.95。

【0490】 步驟4：3-[2-[1-(二氟甲基)-4,6-二氟-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0491】 向3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.15 g，0.45 mmol)於DMF (3.00 mL)中之混合物中添加1-環丙基-5-碘-2-(三氟甲基)-1,3-苯并二唑(0.16

g，0.45 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (31.77 mg，0.04 mmol)、CuI (17.24 mg，0.09 mmol)及TEA (137.41 mg，1.35 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH/DCM (0-5%)溶離，得到粗產物。隨後，粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mM NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：5.8分鐘內35% B至70% B；210/254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-[1-環丙基-2-(三氟甲基)-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(51 mg，22%)。$C_{27}H_{28}F_3N_7O_3$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值556.22，實驗值556.20。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.09 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.38 (brs, 1H), 6.92-6.96 (m, 3H), 6.17-6.14 (m, 1H), 5.69-5.67 (m, 1H), 5.30-5.19 (m, 1H), 4.57-4.52 (m, 1H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 2H), 3.53-3.41 (m, 1H), 3.32-3.28 (m, 3H), 2.98-2.92 (m, 3H), 2.49-2.45 (m, 1H), 2.36-2.24 (m, 1H), 1.31-1.12 (m, 4H)。

【0492】 實例48：3-(2-[3-乙基-2-甲基咪唑并[4,5-*c*]吡啶-6-基]乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0493] 步驟1：6-溴-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶

[0494] 向6-溴吡啶-3,4-二胺(1.00 g，5.32 mmol)於AcOH (10.00 mL)中之經攪拌溶液中添加1,1,1-三甲氧基乙烷(1.36 mL，10.64 mmol)。在氮氣氛圍下在70℃下攪拌反應混合物16小時。減壓濃縮所得混合物。用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)將殘餘物中和至pH 7。用EtOAc (2 × 200 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/MeOH (20/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之6-溴-2-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶(0.86 g，75%)。$C_7H_6BrN_3$ [M+H]+之MS ESI計算值211.97，實驗值212.00。

[0495] 步驟2：6-溴-3-乙基-2-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶

[0496] 在0℃下向6-溴-2-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶(0.85 g，4.01 mmol)及KOH (1.35 g，24.06 mmol)於丙酮(20.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加碘化乙烷(0.45 mL，5.63 mmol)。在氮氣氛圍下在室溫下攪拌所得混合物2小時。用EtOAc (2 × 200 mL)萃取所得混合物。合併之

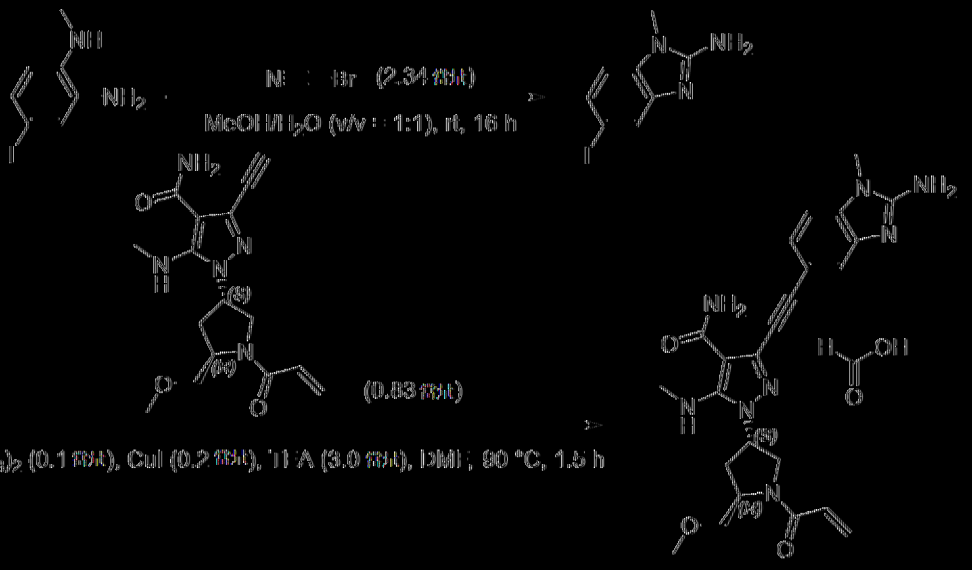
有機層用水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (20/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之6-溴-3-乙基-2-甲基咪唑并[4,5-*c*]吡啶(0.32 g，33%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.25 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0497】 步驟3：3-(2-[3-乙基-2-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]乙炔基)-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0498】 向3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.18 g，0.54 mmol)、6-溴-3-乙基-2-甲基咪唑并[4,5-*c*]吡啶(0.16 g，0.65 mmol)、CuI (20.69 mg，0.11 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (38.13 mg，0.05 mmol)於DMF (1.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.24 mL，1.73 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：SunFire Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm 10 nm；移動相A：水(0.1% FA)，移動相B：MeOH；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內42 B至56 B；210/254 nm；RT：5.56分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-(2-[3-乙基-2-甲基咪唑并[4,5-*c*]吡啶-6-基]乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(55.3 mg，20%)。$C_{25}H_{30}N_8O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值491.24，實驗值491.15；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.47 (s, 1H),

7.01–6.46 (m, 3H), 6.17 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.34–5.20 (m, 1H), 4.65–4.25 (m, 3H), 4.09–3.47 (m, 5H), 3.48–3.42 (m, 3H), 2.96 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.37–2.25 (m, 1H), 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

[0499] 實例49：3-[2-(2-胺基-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0500] 步驟1：5-碘-1-甲基-1,3-苯并二唑-2-胺

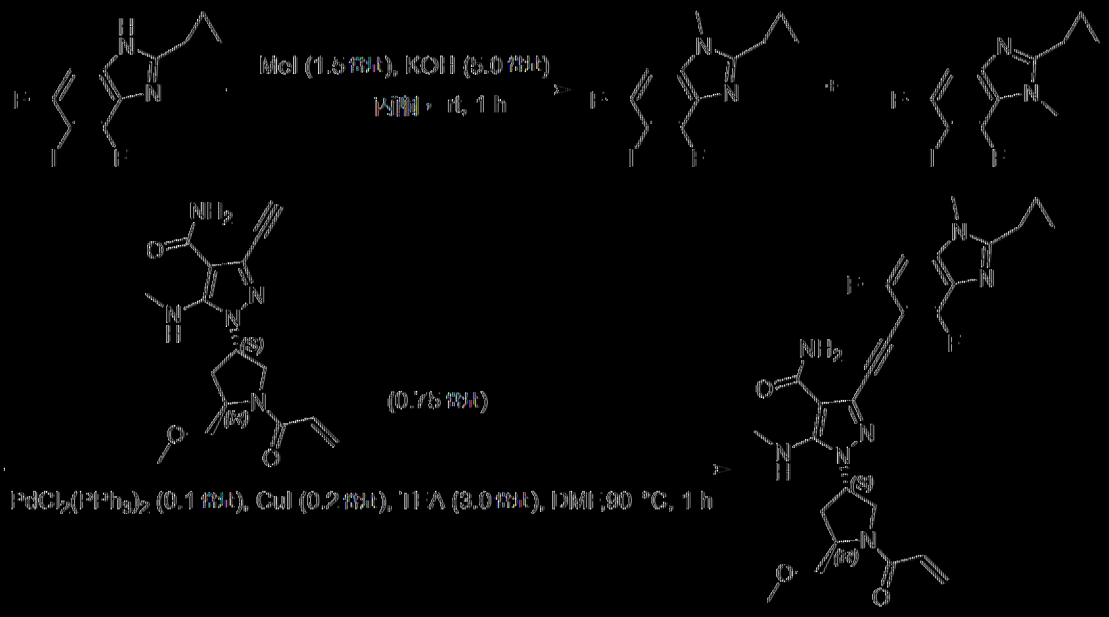
[0501] 向4-碘-N1-甲基苯-1,2-二胺(0.60 g，2.42 mmol)於MeOH (6.00 mL)及H_2O (6.00 mL)中之經攪拌溶液中添加溴化氰(0.60 g，5.66 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物用水(10 mL)稀釋且用$NaHCO_3$飽和水溶液鹼化至pH 8。用EA (3 × 15 mL)萃取水層，且合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH/DCM (0-5%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且減壓濃縮，得到5-碘-1-甲基-1,3-苯并二唑-2-胺(0.25 g，38%)。$C_8H_8IN_3$ [M + H]+之MS ESI計算值273.98，實驗值274.00。

【0502】 步驟2：3-[2-(2-胺基-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺；甲酸

【0503】 向3-乙炔基-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.13 g，0.39 mmol)、5-碘-1-甲基-1,3-苯并二唑-2-胺(0.13 g，0.47 mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$ (27.54 mg，0.04 mmol)及CuI (14.94 mg，0.08 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.12 g，1.18 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1.5小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH/DCM (0-5.0%)溶離，得到粗產物。隨後粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：SunFire Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm 10 nm；移動相A：水(0.1% FA)，移動相B：MeOH；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內30% B至50% B；210/254 nm；RT：5.56分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-(2-胺基-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺；甲酸(30.7 mg，15%)。$C_{24}H_{28}N_8O_3$ [M + H - FA]+之MS ESI計算值477.24，實驗值477.25；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.14 (brs. 1H), 7.41-7.21 (m, 2H), 7.18-7.09 (m, 1H), 6.72 (m, 2H), 6.66-6.56 (m, 2H), 6.19-6.15 (m, 1H), 5.70-5.68 (m, 1H), 5.26-5.20 (m, 1H), 4.56-4.36 (m, 1H), 4.05-3.70 (m, 2H), 3.63-3.42 (m, 5H), 3.31-3.27 (m, 3H), 2.96-2.93 (m, 3H), 2.34-2.28 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 1H)。

【0504】 實例50：3-[2-(2-環丙基-4,6-二氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-

基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲氧基甲基)吡唑-4-甲醯胺



[0505] 步驟1：2-環丙基-4,6-二氟-5-碘-1-甲基-1,3-苯并二唑

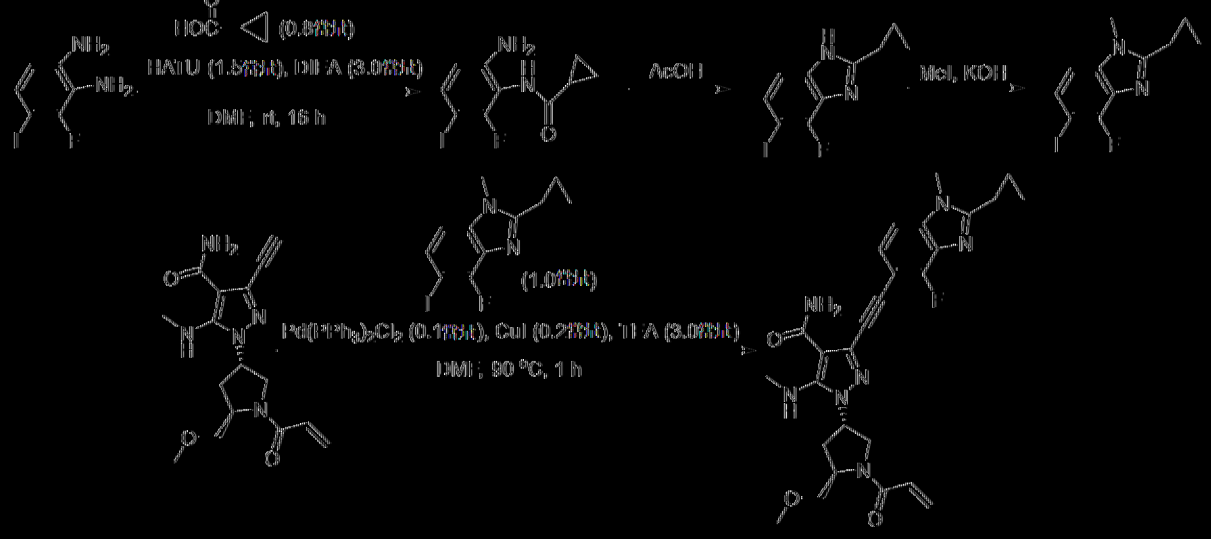
[0506] 在0℃下向2-環丙基-4,6-二氟-5-碘-1H-1,3-苯并二唑(1.20 g，3.75 mmol)及KOH (1.05 g，18.75 mmol)於丙酮(60.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加MeI (1.06 g，7.50 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。所得混合物在室溫下用水(30 mL)淬滅，用EtOAc (3 × 60 mL)萃取。合併之有機物用鹽水(2 × 30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由逆相急驟在以下條件下純化：管柱：Spherical C18，20-35 μm，330 g；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：85 mL/min；梯度：45分鐘內0%-45%，偵測器：UV 254及220 nm；RT：45分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之2-環丙基-4,6-二氟-5-碘-1-甲基-1,3-苯并二唑(0.33 g，26%)。$C_{11}H_9F_2IN_2$ [M + H]+之MS ESI計算值334.98，實驗值335.00。

[0507] 步驟2：3-[2-(2-環丙基-4,6-二氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-

基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0508】向2-環丙基-4,6-二氟-5-碘-1-甲基-1,3-苯并二唑(0.14 g，0.40 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物中添加3-乙炔基-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.10 g，0.30 mmol)、CuI (15.39 mg，0.08 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (28.36 mg，0.04 mmol)及TEA (0.12 g，1.21 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由逆相層析在以下條件下純化：管柱：Spherical C18，20-40 μm，40 g；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：40 mL/min；梯度：40分鐘內20%至50%；偵測器：254/220 nm；RT：30分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-(2-環丙基-4,6-二氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(61.3 mg，28%)。$C_{27}H_{29}F_2N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值538.23，實驗值538.30；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.84-6.54 (m, 3H), 6.18-6.17 (m, 1H), 5.69-5.65 (m, 1H), 5.28-5.26 (m, 1H), 4.58-4.30 (m, 1H), 4.04-4.02 (m, 1H), 3.91-3.57 (m, 5H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.31 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.97-2.94 (m, 3H), 2.68-2.58 (m,1H), 2.31-2.24 (m, 2H), 1.23-1.02 (m, 4H)。

【0509】實例51：1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((2-環丙基-4-氟-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



|0510| 步驟1：N-(6-胺基-2-氟-3-碘苯基)環內烷甲醯胺

|0511| 在氮氣氛圍下在室溫下向3-氟-4-碘苯-1,2-二胺(1.00 g，3.97 mmol)及HATU (2.26 g，5.95 mmol)、DIEA (2.07 mL，11.88 mmol)於DMF (7.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加含環內烷甲酸(0.17 g，1.98 mmol)之DMF (3.00 mL)。攪拌反應混合物16小時。所得混合物用水(80 mL)稀釋，用EtOAc (3 × 80 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3 × 60 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (2/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈棕色固體狀之N-(6-胺基-2-氟-3-碘苯基)環內烷甲醯胺(0.63 g，50%)。$C_{10}H_{10}FIN_2O$ |M + H|+之MS ESI計算值320.98，實驗值321.05。

|0512| 步驟2：2-環內基-4-氟-5-碘-1H-苯并[d]咪唑

|0513| 將N-(6-胺基-2-氟-3-碘苯基)環內烷甲醯胺(0.63 g，1.97 mmol)於AcOH (6.00 mL)中之溶液在氮氣氛圍下在70℃下攪拌5小時。減壓濃縮所得混合物。用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)將殘餘物中和至pH 8。用EtOAc (3 × 40 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(3 × 30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得

到呈灰白色固體狀之2-環丙基-4-氟-5-碘-1H-苯并[d]咪唑(0.41 g，69%)。$C_{10}H_8FIN_2$ [M + H]+之MS ESI計算值302.97，實驗值302.95。

【0514】 步驟3：2-環丙基-4-氟-5-碘-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑

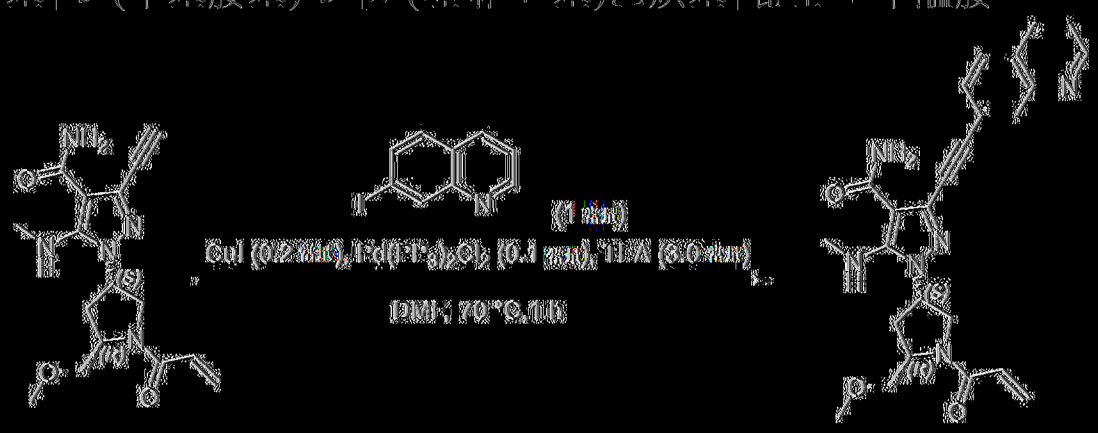
【0515】 在氮氣氛圍下在0℃下向2-環丙基-4-氟-5-碘-1H-苯并[d]咪唑(0.38 g，1.26 mmol)及KOH (0.42 g，7.55 mmol)於丙酮(5.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加碘化甲烷(0.25 g，1.76 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物40分鐘。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；梯度：20分鐘內30 B至60 B；偵測器，UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之2-環丙基-4-氟-5-碘-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(0.14 g，35%)。$C_{11}H_{10}FIN_2$ [M + H]+之MS ESI計算值316.99，實驗值316.95。

【0516】 步驟4：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((2-環丙基-4-氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

【0517】 向3-乙炔基-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.13 g，0.39 mmol)、2-環丙基-4-氟-5-碘-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(0.12 g，0.38 mmol)、CuI (14.83 mg，0.08 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (27.32 mg，0.04 mmol)於DMF (1.50 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.16 mL，1.15 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；

流動速率：20 mL/min；梯度：5.8分鐘內30 B至60 B；210/254 nm；RT：5.56分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((2-環丙基-4-氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(39.4 mg，20%)。$C_{27}H_{30}FN_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值520.58，實驗值520.25；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.44-7.38 (m, 3H), 6.84-6.71 (m, 3H), 6.19-6.15 (m, 1H), 5.70-5.68 (m, 1H), 5.29-5.21 (m, 1H), 4.53 (d, J = 54.3 Hz, 1H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.91-3.87 (m, 4H), 3.66-3.40 (m, 2H), 3.32-3.30 (m, 3H), 2.97 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 2.33-2.28 (m, 3H), 1.17-1.11 (m, 4H)。

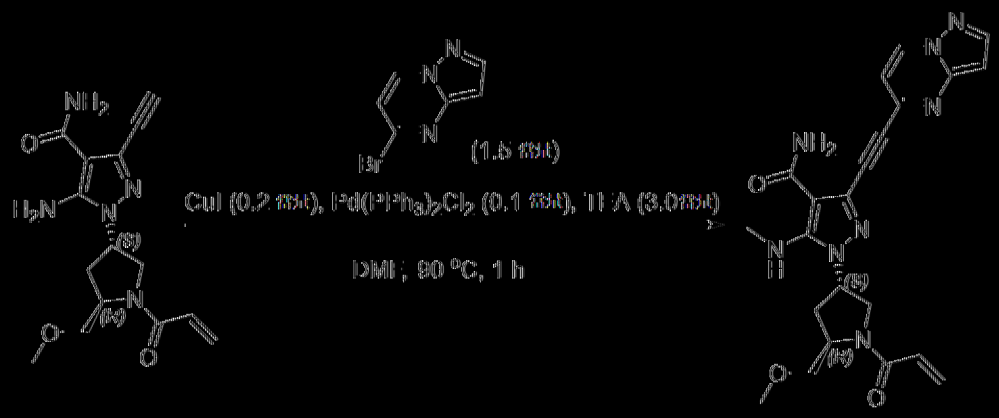
[0518] 實例52：1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)-3-[2-(喹啉-7-基)乙炔基]吡唑-4-甲醯胺



[0519] 向7-碘喹啉(0.1 g，0.39 mmol)、3-乙炔基-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.13 g，0.39 mmol)、CuI (14.93 mg，0.07 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (27.52 mg，0.04 mmol)於DMF (2.00 mL)中之混合物中添加TEA (0.12 g，1.17 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在70℃下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由逆相層析在以下條件下純化：管柱：Spherical

C18，20-40 μm，40 g；移動相A：水(10 mM NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：40 mL/min；梯度：30分鐘內15%-40%，偵測器：UV 254/220 nm；RT：30分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)-3-[2-(吡啉-7-基)乙炔基]吡唑-4-甲醯胺(0.10 g，47%)。$C_{25}H_{26}N_6O_3$ [M+H]+之MS ESI計算值459.21，實驗值459.20；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.98 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.46-8.37 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.80-6.48 (m, 2H), 6.18-6.15 (m, 1H), 5.73-5.68 (m, 1H), 5.30-5.21 (m, 1H), 4.49-4.45 (m 1H), 4.09-3.70 (m, 2H), 3.66-3.41 (m, 2H), 3.32 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 2.95-2.93 (m, 3H), 2.67-2.53 (m, 1H), 2.38-2.26 (m, 1H)。

[0520] 實例53：1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)-3-(2-[吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基]乙炔基)吡唑-4-甲醯胺



[0521] 在室溫下向5-胺基-3-乙炔基-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(0.15 g，0.47 mmol)及5-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶(0.12 g，0.61 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物

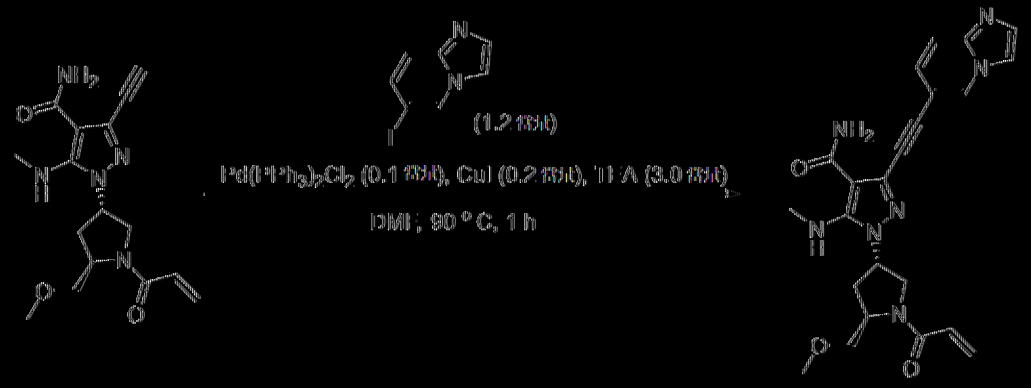
中添加CuI (18.00 mg，0.10 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (33.18 mg，0.05 mmol)及TEA (0.14 g，1.42 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (0%-5%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內35 B至55 B；210/254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)-3-(2-吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基乙炔基)吡唑-4-甲醯胺(69.6 mg，32%)。$C_{22}H_{24}N_8O_3$之MS ESI計算值448.20，實驗值448.48；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.19 (dd, J = 7.3, 1.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 7.3, 3.6 Hz, 1H), 6.91-6.78 (m, 2H), 6.64-6.46 (m, 2H), 6.18-6.16 (m, 1H), 5.71-5.68 (m, 1H), 5.24-5.22 (m, 1H), 4.23-4.21 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 2H), 3.74-3.72 (m, 1H), 3.62-3.59 (m, 1H), 3.53-3.42 (m, 3H), 2.94 (t, J = 5.3 Hz, 3H), 2.62-2.59 (m, 1H), 2.46-2.43 (m, 1H)。

[0522] 實例54：1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



【0523】 向3-乙炔基-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.13 g，0.39 mmol)、7-碘咪唑并[1,2-a]吡 啶(0.12 g，0.47 mmol)、CuI (14.94 mg，0.08 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (27.54 mg，0.04 mmol)於DMF (1.50 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.16 mL，1.15 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。所得混合物用水(20 mL)稀釋，用EA (3 × 20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內30 B至60 B；210/254 nm；RT：5.56分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺粉色固體狀之1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(67.0 mg，38%)。$C_{23}H_{25}N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值448.20，實驗值448.20；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.68 (s, 1H), 8.17-7.88 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.09-6.45 (m, 4H), 6.19-6.14 (m, 1H), 5.71-5.67 (m, 1H), 5.27-5.19 (m, 1H), 4.54-4.39 (m, 1H), 4.07-3.68 (m, 2H), 3.64-3.38 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.94 (t, J = 5.1 Hz, 3H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H)。

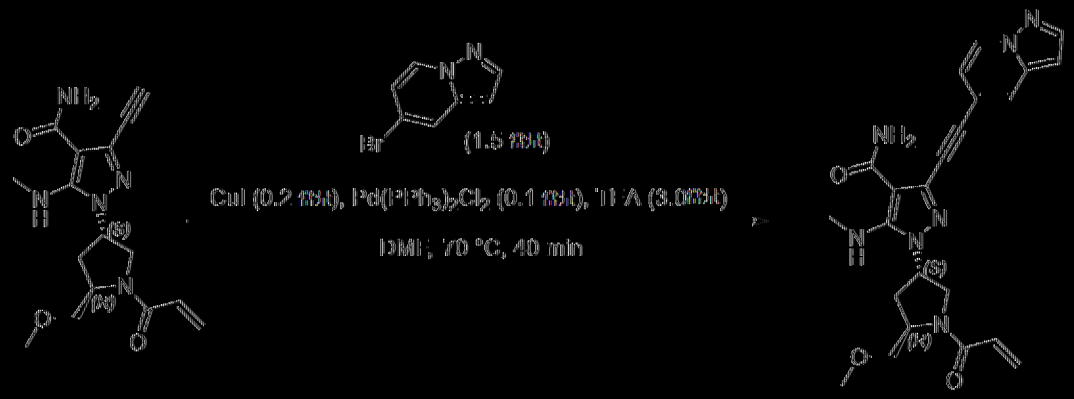
【0524】 實例55：1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



[0525] 向3-乙炔基-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.13 g，0.39 mmol)、6-碘咪唑并[1,2-a]吡啶(0.11 g，0.47 mmol)、CuI (14.94 mg，0.08 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (27.54 mg，0.04 mmol)於DMF (1.50 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.16 mL，1.15 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。所得混合物用水(20 mL)稀釋，用EA (3 × 20 mL)萃取。合併之有機物用鹽水(3 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內25 B至55 B；210/254 nm；RT：5.52分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(82.8 mg，47%)。$C_{23}H_{25}N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值448.20，實驗值448.10；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.16 (s, 1H), 8.41-7.39 (m, 3H), 7.35 (s, 2H), 7.02-6.42 (m, 3H), 6.19-6.13 (m, 1H), 5.71-5.67 (m, 1H), 5.29-5.17 (m, 1H), 4.54-4.39 (m, 1H), 4.13-3.65 (m, 2H), 3.64-3.40 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.94 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 2.69-2.54

(m, 1H), 2.36–2.23 (m, 1H)。

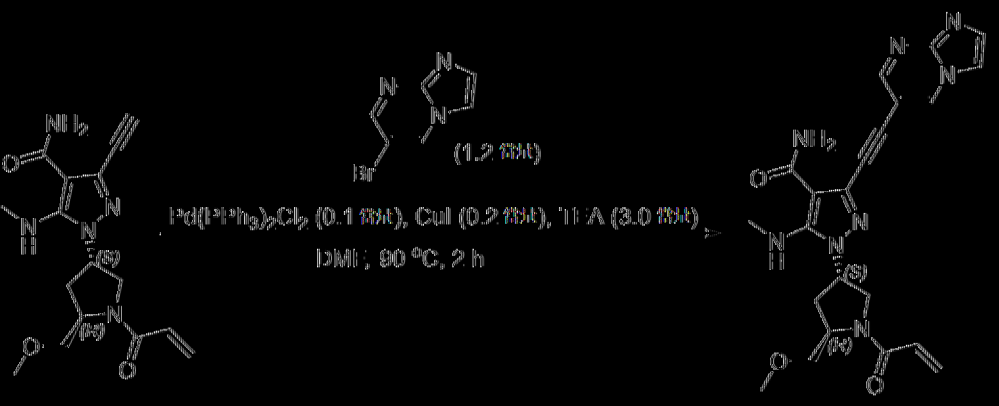
[0526] 實例56：1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)-3-(2-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-5-基乙炔基)吡唑-4-甲醯胺



[0527] 向3-乙炔基-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.18 g，0.54 mmol)、5-溴吡唑并[1,5-a]吡啶(0.16 g，0.82 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (38.13 mg，0.05 mmol)及CuI (20.69 mg，0.11 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.23 mL，2.24 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在70℃下攪拌40分鐘。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內25 B至55 B；210/254 nm；RT：5.56分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)-3-(2-吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基乙炔基)吡唑-4-甲醯胺(66.6 mg，27%)。$C_{23}H_{25}N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值448.20，實驗值448.15；

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.74 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.13-7.97 (m, 2H), 7.34-7.32 (m, 1H), 6.99-6.45 (m, 5H), 6.17 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.76-5.62 (m, 1H), 5.26-5.23 (m, 1H), 4.49-4.39 (m, 1H), 4.09-3.67 (m, 2H), 3.63-3.38 (m, 2H), 3.31 (d, J = 4.1 Hz, 3H), 2.95 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.65-2.61 (m, 1H), 2.39-2.24 (m, 1H)。

[0528] 實例57：3-(2-[咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基]乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0529] 在室溫下向3-乙炔基-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.13 g，0.39 mmol)、6-溴咪唑并[1,2-a]嘧啶(93.22 mg，0.47 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (27.54 mg，0.04 mmol)及CuI (14.94 mg，0.08 mmol)於DMF (1.50 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.12 g，1.18 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣3次，且在90℃下攪拌2小時。過濾所得混合物，且減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：

5.8分鐘內30 B至60 B；210/254 nm；RT：5.56分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-(2-[咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]乙炔基)-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(36.7 mg，20%)。$C_{22}H_{24}N_8O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值449.20，實驗值449.15；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.37-9.36 (m, 1H), 8.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.91-7.76 (m, 1H), 7.48-6.80 (m, 2H), 6.77-6.47 (m, 2H), 6.17-5.96 (m, 1H), 5.69-5.43 (m, 1H), 5.25-5.23 (m, 1H), 4.63-4.34 (m, 1H), 4.11-3.71 (m, 2H), 3.67-3.38 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.96-2.93 (m, 3H), 2.71-2.54 (m, 1H), 2.44-2.24 (m, 1H)。

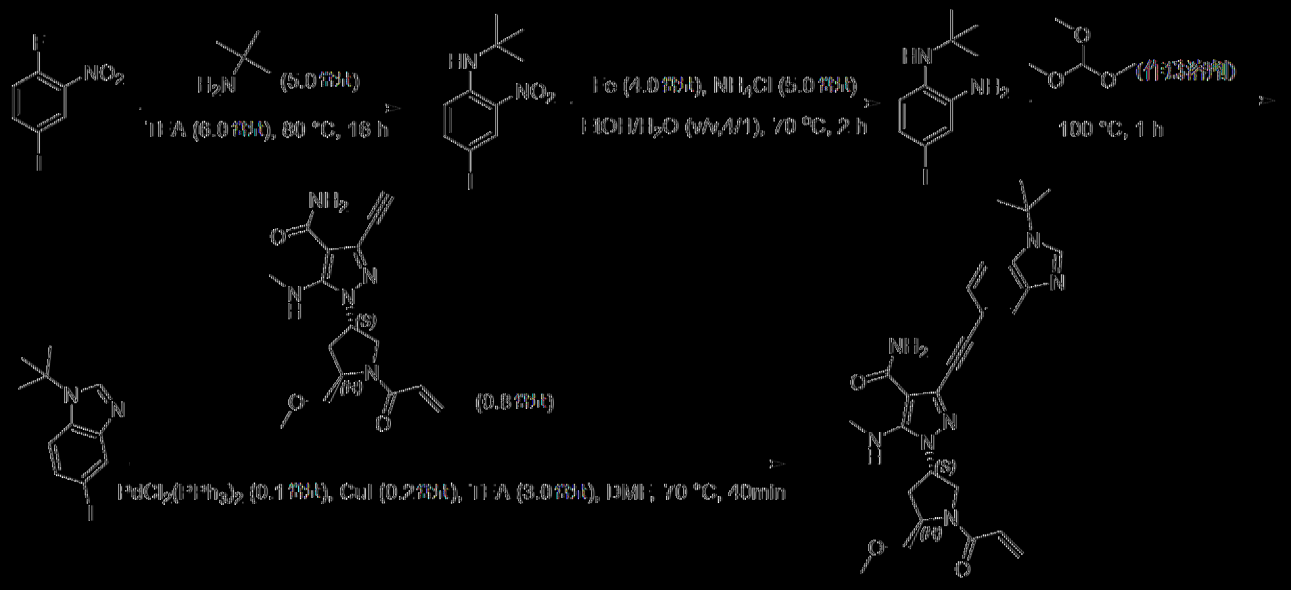
[0530] 實例58：3-(2-[咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-基]乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0531] 在室溫下向3-乙炔基-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.13 g，0.39 mmol)及7-溴咪唑并[1,2-a]嘧啶(77.69 mg，0.39 mmol)於DMF (2.50 mL)中之經攪拌混合物中添加CuI (14.94 mg，0.07 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (27.54 mg，0.03 mmol)及TEA (0.12 g，1.17 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在70℃下攪拌40分鐘。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層

析純化，用MeOH/DCM (0-7%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到粗產物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30 × 150 mm，5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：30 mL/min；梯度：6分鐘內15 B至50 B；210/254 nm；RT：5.58分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之3-(2-[咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]乙炔基)-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(62.1 mg，34%)。$C_{22}H_{24}N_8O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值449.20，實驗值449.10；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.02 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.60-7.11 (m, 2H), 7.08-6.32 (m, 3H), 6.28-6.07 (m, 1H), 5.68 (d, J = 10.1 Hz, 1H),5.23-5.20 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.08-3.66 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.65-3.40 (m, 2H), 2.93-2.91 (m, 3H), 2.75-2.56 (m, 1H), 2.38-2.22 (m, 1H)。

[0532] 實例59：3-[2-(1-三級丁基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



【0533】 步驟1：N-三級丁基-4-碘-2-硝基苯胺

【0534】 在室溫下向1-氟-4-碘-2-硝基苯(2.00 g，7.49 mmol)於Et_3N (4.55 g，44.94 mmol)中之經攪拌溶液中添加三級丁胺(2.74 g，37.46 mmol)。在80℃下攪拌反應混合物16小時。將所得混合物冷卻至室溫且減壓濃縮。將殘餘物溶解於水(30 mL)中，用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液，得到呈灰白色固體狀之N-三級丁基-4-碘-2-硝基苯胺(2.3 g，95%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{10}H_{13}IN_2O_2$ [M + H]+之MS ESI計算值321.00，實驗值321.10。

【0535】 步驟2：N1-三級丁基-4-碘苯-1,2-二胺

【0536】 在室溫下向N-三級丁基-4-碘-2-硝基苯胺(2.30 g，7.18 mmol)於EtOH (28.00 mL)及H_2O (7.00 mL)中之經攪拌混合物中添加Fe (1.60 g，28.65 mmol)及NH_4Cl (1.92 g，35.92 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物2小時。過濾所得混合物，用EtOH (3 × 70 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。將殘餘物溶解於水(50 mL)中。用EtOAc (3 × 50 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液，得到呈深綠色固體狀之N1-三級丁基-4-碘苯-1,2-二胺(2.1 g，粗物質)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{10}H_{15}IN_2$[M + H]+之MS ESI計算值291.03，實驗值291.05。

【0537】 步驟3：1-三級丁基-5-碘-1,3-苯并二唑

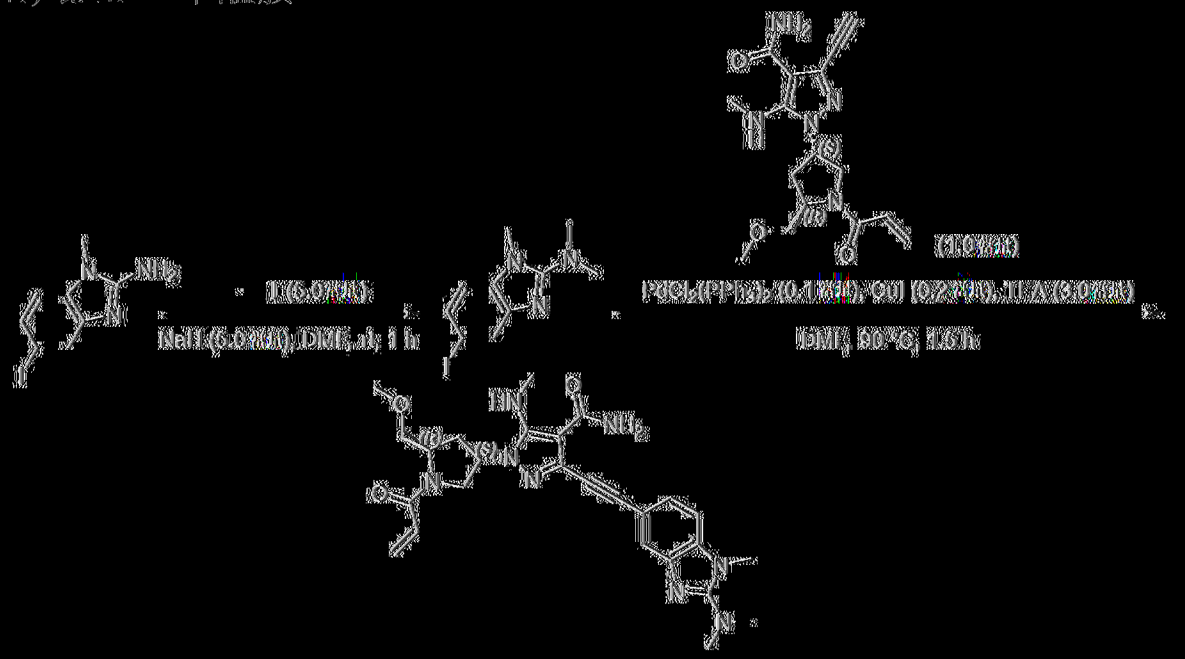
【0538】 將N1-三級丁基-4-碘苯-1,2-二胺(1.90 g，6.54 mmol)於原甲酸三甲酯(20.00 mL)中之溶液在100℃下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA/PE (0-53%)溶離。合併含有所

需產物之溶離份且濃縮，得到呈棕色固體狀之1-三級丁基-5-碘-1,3-苯并二唑(1.5 g，76%)。$C_{11}H_{13}IN_2$ [M + H]+之MS ESI計算值301.01，實驗值300.90。

【0539】 步驟4：3-[2-(1-三級丁基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0540】 在室溫下向3-乙炔基-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.13 g，0.39 mmol)及1-三級丁基-5-碘-1,3-苯并二唑(0.14 g，0.47 mmol)於DMF (2.50 mL)中之經攪拌混合物中添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (27.54 mg，0.03 mmol)、CuI (14.94 mg，0.08 mmol)及TEA (0.12 g，1.17 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在70℃下攪拌40分鐘。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH/DCM (0-6%)溶離，得到粗產物。粗產物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，NH_4HCO_3/水，10分鐘內10%至32%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-(1-三級丁基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(86.8 mg，43%)。$C_{27}H_{33}N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值504.26，實驗值504.15；1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.45 (s, 1H), δ 7.93-7.90 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.01-6.47 (m, 3H), 6.16 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 10.4 Hz, 1H), δ 5.25 (s, 1H), 4.52-4.38 (m, 1H), 4.13-3.68 (m, 2H), 3.66-3.41 (m, 2H), 3.25(s, 3H),2.93-2.91 (m, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.29-2.26 (m, 1H), 1.71 (s, J = 3.4 Hz, 9H)。

[0541] 實例60：3-[2-[2-(二甲基胺基)-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0542] 步驟1：5-碘-N,N,1-三甲基-1,3-苯并二唑-2-胺

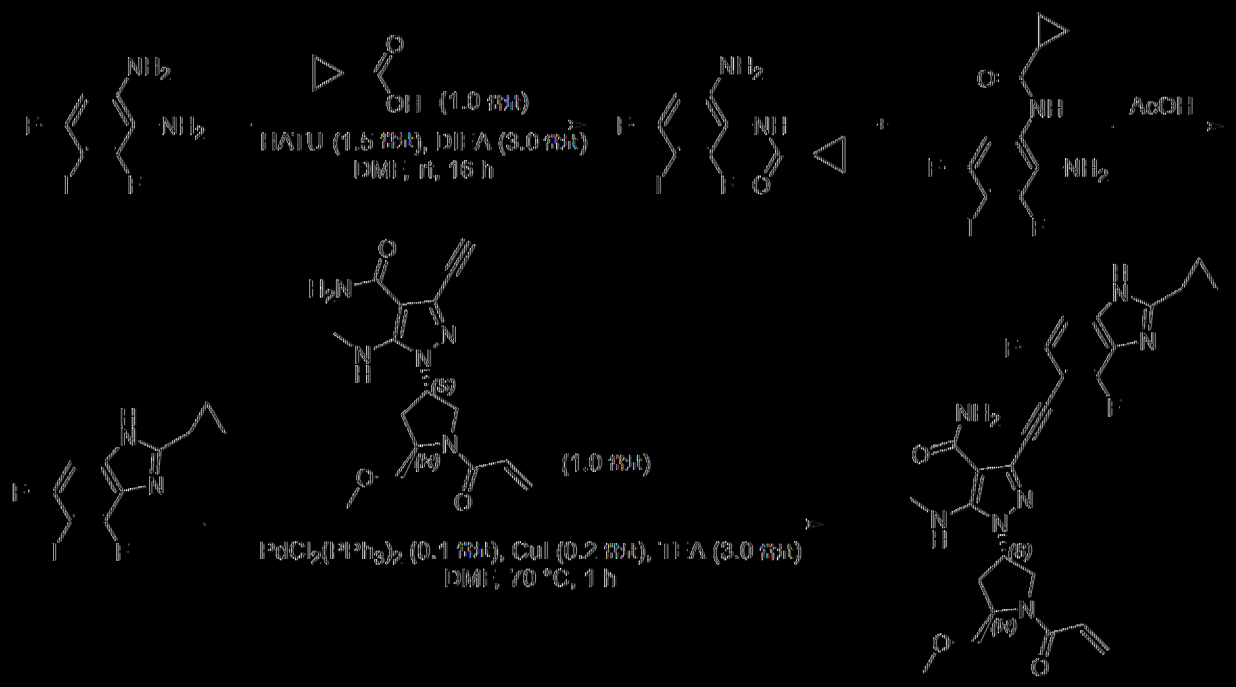
[0543] 在室溫下向5-碘-1-甲基-1,3-苯并二唑-2-胺(0.50 g，1.83 mmol)於DMF (5.00 mL，64.60 mmol)中之經攪拌溶液中逐份添加NaH (0.18 g，7.32 mmol)。在室溫下向上述混合物中逐滴添加碘化甲烷(1.30 g，9.15 mmol)。攪拌反應混合物1小時。向所得混合物中添加H_2O (100 mL)。用EtOAc (5 × 50 mL)萃取所得混合物。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾過物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (0-50%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之5-碘-N,N,1-三甲基-1,3-苯并二唑-2-胺(0.40 g，72%)。$C_{10}H_{12}IN_3$ [M+H]+之MS ESI計算值302.01，實驗值301.95。

[0544] 步驟2：3-[2-[2-(二甲基胺基)-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲

基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0545】 向3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.13 g，0.39 mmol)及5-碘-*N*,*N*,1-三甲基-1,3-苯并二唑-2-胺(0.14 g，0.47 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物中添加CuI (15.00 mg，0.08 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (27.50 mg，0.04 mmol)及TEA (0.12 g)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1.5小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (0-10%)溶離，得到粗物質。粗物質藉由逆相層析在以下條件下純化：管柱：Spherical C18，20-40 μm，40 g；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：40 mL/min；60分鐘內5%-60%，偵測器：UV 254及220 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-[2-(二甲基胺基)-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(41.3 mg，20%)。$C_{26}H_{32}N_8O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值505.26，實驗值505.15；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.54 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.85-6.50 (m, 3H), 6.18 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 5.70 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.53-4.38 (m, 1H), 4.10-3.69 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.54-3.41 (m, 2H), 3.33-3.30 (m, 3H), 2.97 (s, 9H), 2.60-2.58 (m, 1H), 2.30-2.28 (m, 1H)。

【0546】 實例61：3-[2-(2-環丙基-4,6-二氟-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0547] 步驟1：N-(6-胺基-2,4-二氟-3-碘苯基)環丙烷甲醯胺及N-(2-胺基-3,5-二氟-4-碘苯基)環丙烷甲醯胺

[0548] 在室溫下向環丙烷甲酸(1.91 g，22.22 mmol)於DMF (30.00 mL)中之溶液中添加HATU (10.56 g，27.77 mmol)及DIEA (7.18 g，55.55 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。向上述混合物中添加含3,5-二氟-4-碘苯-1,2-二胺(5.00 g，18.51 mmol)之DMF (20.00 mL)。在室溫下攪拌所得混合物16小時。所得混合物用EA (100 mL)稀釋，用水(3 × 50 mL)洗滌。合併之有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA/PE (0-20%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之*N*-(6-胺基-2,4-二氟-3-碘苯基)環丙烷甲醯胺及*N*-(2-胺基-3,5-二氟-4-碘苯基)環丙烷甲醯胺之混合物(4.0 g，63%)。$C_{10}H_9F_2IN_2O$ [M + H]+之MS ESI計算值338.97，實驗值339.00。

[0549] 步驟2：2-環丙基-4,6-二氟-5-碘-1H-1,3-苯并二唑

[0550] 將N-(6-胺基-2,4-二氟-3-碘苯基)環丙烷甲醯胺及N-(2-胺

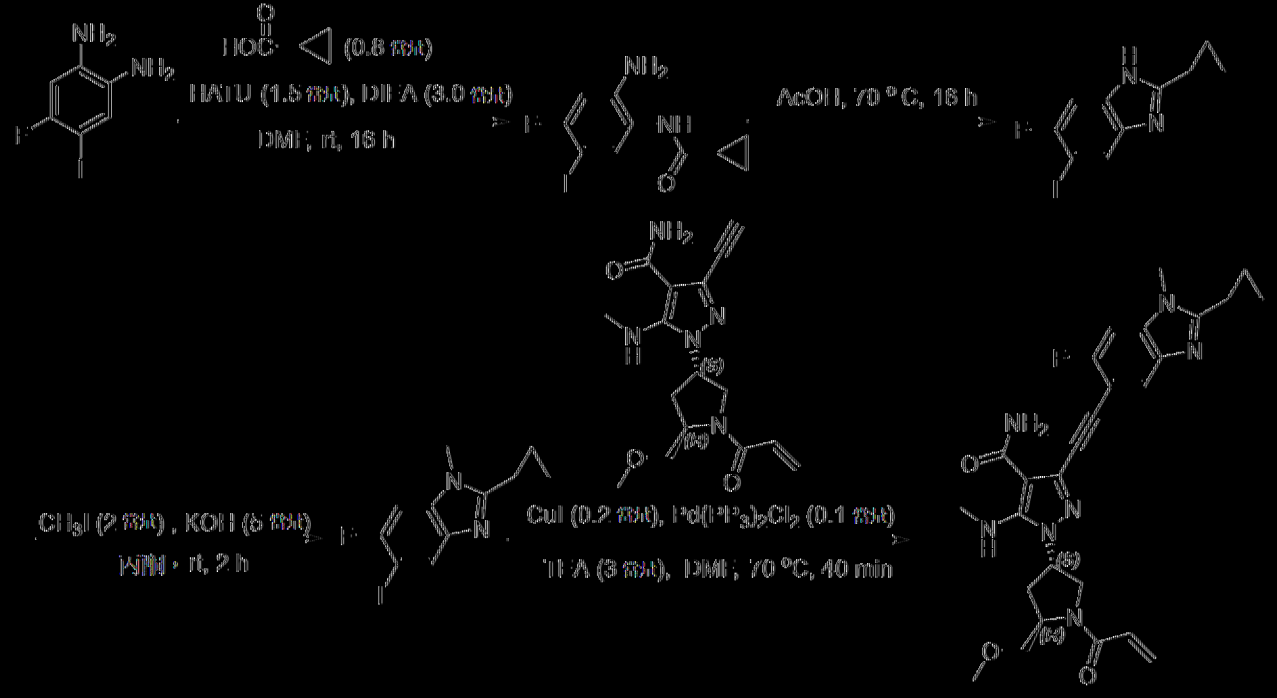
基-3,5-二氟-4-碘苯基)環丙烷甲醯胺(5.00 g，14.78 mmol)於AcOH (60.00 mL)中之溶液在70℃下攪拌24小時。將所得混合物冷卻至室溫且減壓濃縮。用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)將殘餘物鹼化至pH 8。所得混合物用水(50 mL)稀釋，用EA (3 × 100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA/PE (0-52%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之2-環丙基-4,6-二氟-5-碘-1H-1,3-苯并二唑(2.2 g，46%)。$C_{10}H_7F_2IN_2$ [M + H]+之MS ESI計算值320.96，實驗值320.85。

【0551】步驟3：3-[2-(2-環丙基-4,6-二氟-1H-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0552】在室溫下向2-環丙基-4,6-二氟-5-碘-1*H*-1,3-苯并二唑(0.12 g，0.38 mmol)、3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.12 g，0.38 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (26.31 mg，0.04 mmol)及CuI (14.28 mg，0.08 mmol)於DMF (4.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.13 g，1.13 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在70℃下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH/CH_2Cl_2 (0-5%)溶離，得到粗產物。粗產物藉由逆相急驟在以下條件下純化：管柱：Spherical C18，20至40 μm，330 g；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：65 mL/min；梯度：30%至40%，20分鐘；偵測器：254 nm；RT：20分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-(2-環丙基-4,6-二氟-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-

[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.11 g，55%)。$C_{26}H_{27}F_2N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值524.22，實驗值524.15；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.57 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.76-6.56 (m, 2H), 6.19-6.12 (m, 1H), 5.70-5.64 (m, 1H), 5.27-5.25 (m, 1H), 4.45-4.40 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 3.93-3.81 (m, 1H), 3.76-3.73 (m, 1H), 3.62-3.59 (m, 1H), 3.48-3.45 (m, 3H), 2.95 (t, *J* = 3.0 Hz, 4H), 2.31-2.30 (m, 1H), 2.29-2.27 (m, 1H), 2.14-2.12 (m, 1H), 1.08-1.04 (m, 4H)。

[0553] 實例62：3-[2-(2-環丙基-6-氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0554] 步驟1：N-(2-胺基-4-氟-5-碘苯基)環丙烷甲醯胺

[0555] 向4-氟-5-碘苯-1,2-二胺(2.00 g，7.94 mmol)、環丙烷甲酸(0.34 g，3.97 mmol)及HATU (4.53 g，11.90 mmol)於DMF (20.00 mL)中之經攪拌混合物中添加DIEA (3.30 mL)。在氮氣氛圍下在室溫下攪拌反應

混合物16小時。所得混合物用水(80 mL)稀釋，用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(150 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (5/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之N-(2-胺基-4-氟-5-碘苯基)環丙烷甲醯胺(1.3 g，51%)。$C_{10}H_{10}FIN_2O$ [M + H]+之MS ESI計算值320.98，實驗值321.00。

【0556】 步驟2：2-環丙基-6-氟-5-碘-1H-苯并[d]咪唑

【0557】 將N-(2-胺基-4-氟-5-碘苯基)環丙烷甲醯胺(1.10 g)於AcOH (20 mL)中之混合物在氮氣氛圍下在70℃下攪拌16小時。減壓濃縮所得混合物。用飽和$NaHCO_3$將殘餘物鹼化至pH 8。用EtOAc (3 × 100 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之2-環丙基-6-氟-5-碘-1H-苯并[d]咪唑。$C_{10}H_8FIN_2$ [M + H]+之MS ESI計算值302.97，實驗值303.05。

【0558】 步驟3：2-環丙基-6-氟-5-碘-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑

【0559】 在氮氣氛圍下在0℃下向2-環丙基-6-氟-5-碘-1H-苯并[d]咪唑(0.67 g，2.22 mmol)及KOH (0.62 g，11.09 mmol)於丙酮(10.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加CH_3I (0.63 g，4.44 mmol)。在氮氣氛圍下在室溫下攪拌反應混合物2小時。所得混合物用水(150 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。殘餘物

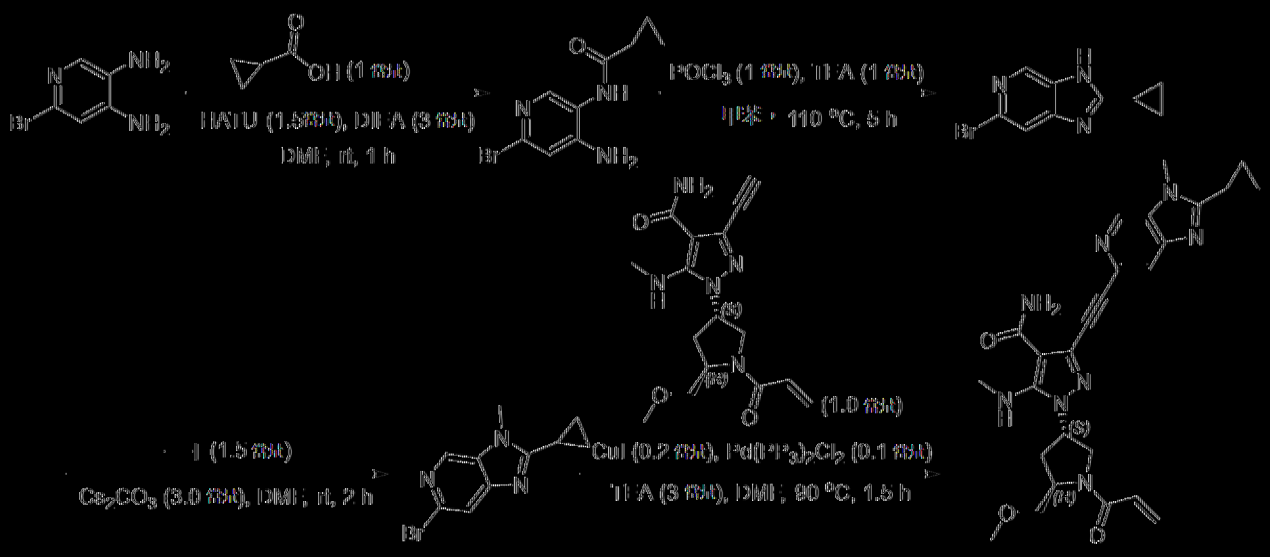
藉由製備型非對掌性SFC在以下條件下純化：管柱：EnantioPak A1-5，2.12 × 25 cm，5 μm；移動相A：CO_2，移動相B：MeOH (0.5% 2 M NH_3-MeOH)；流動速率：40 mL/min；梯度：35% B；254 nm；RT1：4.45分鐘；RT2：5.09分鐘；注射體積：1 mL；運行次數：28。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之2-環丙基-6-氟-5-碘-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(0.54 g，32%)。$C_{11}H_{10}FIN_2$ [M + H]+之MS ESI計算值316.99，實驗值316.95。

【0560】 步驟4：3-[2-(2-環丙基-6-氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0561】 在室溫下向2-環丙基-6-氟-5-碘-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(47.70 mg，0.15 mmol)、3-乙炔基-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(50 mg，0.15 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (27.54 mg，0.039 mmol)及CuI (5.75 mg，0.03 mmol)於DMF (1.50 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加TEA (0.06 mL，0.62 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在70℃下攪拌40分鐘。所得混合物用水(50 mL)稀釋，用EtOAc (5 × 50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3 × 30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：5.8分鐘內30 B至70 B；210/254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃

縮，得到粗產物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內30 B至70 B；210/254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-(2-環內基-6-氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(內-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(9.1 mg，11%)。$C_{27}H_{30}FN_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值520.24，實驗值520.25；1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.73 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.88-6.48 (m, 2H), 6.17 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.90-5.58 (m, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.49-4.46 (m, 1H), 4.03-4.01 (m, 1H), 3.91-3.70 (m, 4H), 3.63-3.59 (m, 1H), 3.52-3.38 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.00-2.86 (m, 3H), 2.69-2.67 (m, 1H), 2.29-2.25 (m, 2H), 1.26-0.95 (m, 5H)。

[0562] 實例63：3-(2-[2-環內基-3-甲基咪唑并[4,5-*c*]吡啶-6-基]乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(內-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



【0563】 步驟1：N-(5-胺基-2-溴吡啶-4-基)環丙烷甲醯胺

【0564】 在室溫下向6-溴吡啶-3,4-二胺(1.00 g，5.31 mmol)及HATU (3.03 g，7.98 mmol)於DMF (10.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加DIEA (2.06 g，15.96 mmol)。攪拌反應混合物0.5小時。經3分鐘向上述混合物中逐滴添加環丙烷甲酸(0.46 g，5.32 mmol)。在室溫下再攪拌反應混合物1小時。所得混合物藉由在室溫下添加水(10 mL)而淬滅，且用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3 × 30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之N-(5-胺基-2-溴吡啶-4-基)環丙烷甲醯胺(0.96 g，70%)。$C_9H_{10}BrN_3O$ [M + H]+之MS ESI計算值256.00, 258.00，實驗值256.05, 258.05。

【0565】 步驟2：6-溴-2-環丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶

【0566】 在室溫下向N-(5-胺基-2-溴吡啶-4-基)環丙烷甲醯胺(1.20 g，4.69 mmol)及TEA (0.47 g，4.69 mmol)於甲苯(12.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加氧氯化磷(0.72 g，4.69 mmol)。在110℃下攪拌反應混合物5小時。將所得混合物冷卻至室溫且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1/3)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之6-溴-2-環丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶(0.71 g，63%)。$C_9H_8BrN_3$ [M + H]+之MS ESI計算值237.99, 239.99，實驗值238.05, 240.05。

【0567】 步驟3：6-溴-2-環丙基-3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶

【0568】 在室溫下向6-溴-2-環丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶(0.71 g，

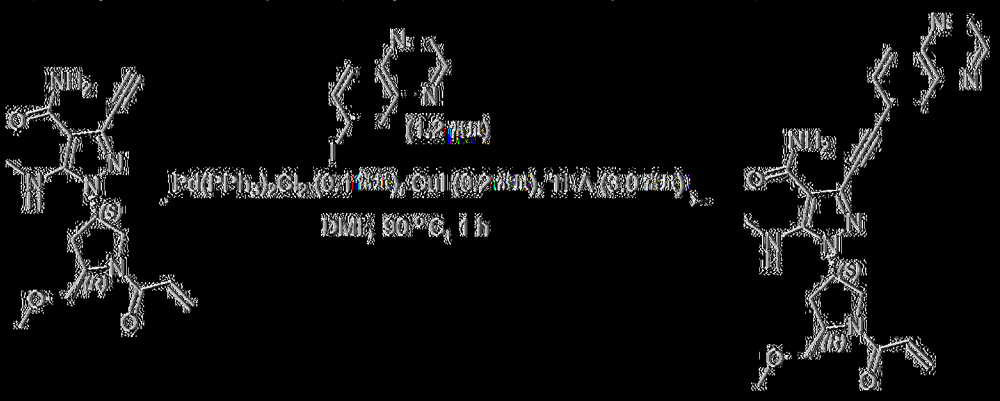
2.98 mmol)及Cs_2CO_3 (2.91 g，8.94 mmol)於DMF (7.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加碘化甲烷(0.63 g，4.47 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。過濾所得混合物，用DMF (2 mL)洗滌濾餅。濾液藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，ACN/水，30分鐘內5%至70%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之6-溴-2-環丙基-3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶 (0.13 g，17%)。$C_{10}H_{10}BrN_3$ [M + H]+之MS ESI計算值252.01, 254.00，實驗值252.10, 254.10。

【0569】 步驟4：3-(2-[2-環丙基-3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]乙炔基)-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0570】 在室溫下向3-乙炔基-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.15 g，0.43 mmol)、6-溴-2-環丙基-3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶(0.11 g，0.44 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (30.71 mg，0.04 mmol)及CuI (16.67 mg，0.08 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.13 g，1.31 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1.5小時。將所得混合物冷卻至室溫且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：SunFire Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm 10 nm；移動相A：水(0.1% FA)，移動相B：MeOH；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內15 B至35 B；210/254 nm；RT：5.56分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-(2-[2-環丙基-

3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]乙炔基)-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(49.8 mg，22%)。$C_{26}H_{30}N_8O_3$ [M+H]+之MS ESI計算值503.24，實驗值503.20；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.88 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.86-6.52 (m, 3H), 6.17 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 4.40-4.05 (m, 1H), 3.98-3.96 (m, 4H), 3.92-3.82 (m, 1H), 3.79-3.56 (m, 1H), 3.53-3.41 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.98-2.95 (m, 3H), 2.36-2.29 (m, 2H), 1.27-1.01 (m, 4H)。

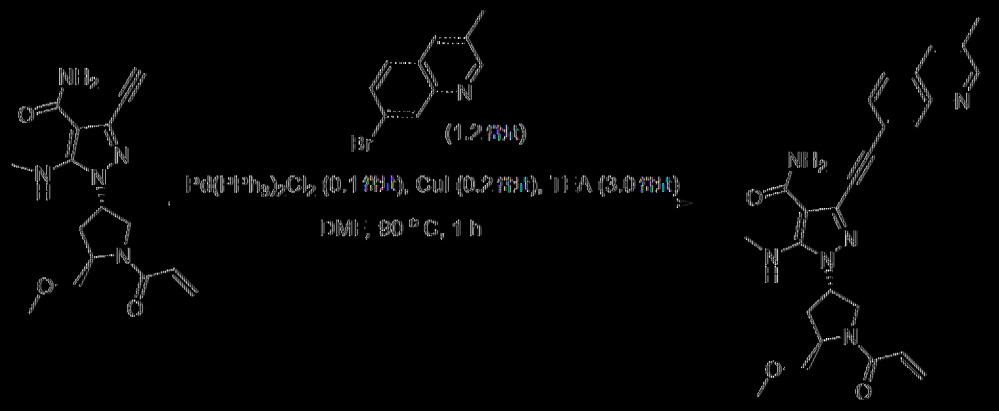
[0571] 實例64：1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)-3-[2-(喹喏啉-6-基)乙炔基]吡唑-4-甲醯胺



[0572] 向6-碘喹喏啉(0.12 g，0.47 mmol)、3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.13 g，0.39 mmol)、CuI (14.94 mg，0.08 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (27.54 mg，0.04 mmol)於DMF (2.00 mL)中之混合物中添加TEA (0.12 g，1.18 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由逆相層析在以下條件下純化：管柱：Spherical C18，20-40 μm，40 g；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：40 mL/min；梯度：40分鐘內20%-40%，偵測器：UV 254/220 nm；RT：30分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到

呈灰白色固體狀之1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)-3-[2-(喹㗁啉-6-基)乙炔基]吡唑-4-甲醯胺(91.4 mg，51%)。$C_{24}H_{25}N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值460.20，實驗值460.15；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04-8.98 (m, 2H), 8.34 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.99-6.93 (m, 2H), 6.79-6.47 (m, 2H), 6.21-6.18 (m, 1H), 5.73-5.68 (m, 1H), 5.32-5.20 (m, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.09-3.70 (m, 2H), 3.64-3.44 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.95-2.92 (m, 3H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.39-2.23 (m, 1H)。

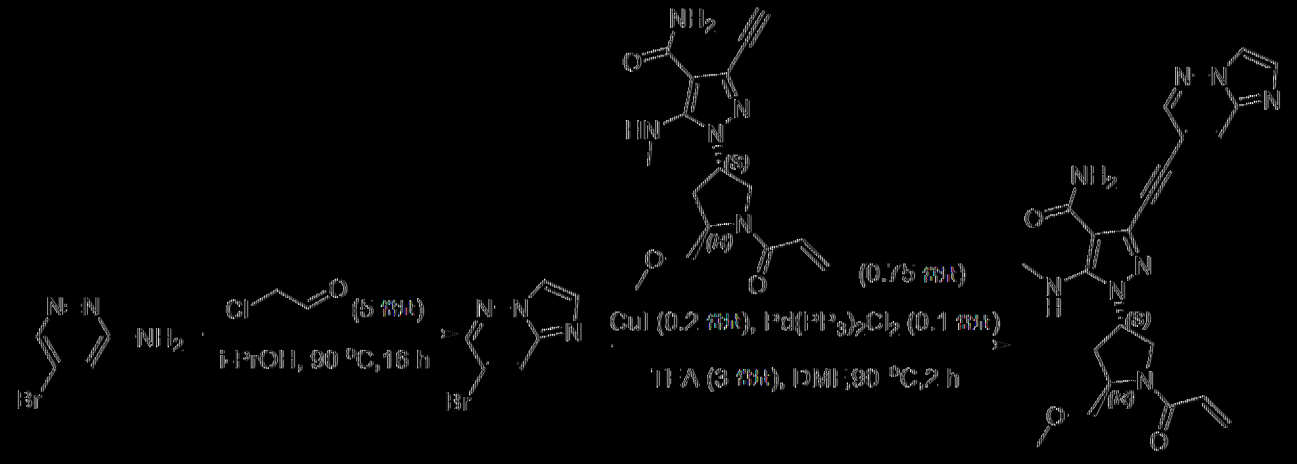
[0573] 實例65：1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-5-(甲基胺基)-3-((3-甲基喹啉-7-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



[0574] 向5-胺基-3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(0.13 g，0.41 mmol)、7-溴-3-甲基喹啉(0.11 g，0.49 mmol)、CuI (15.60 mg，0.08 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (28.75 mg，0.04 mmol)於DMF (1.50 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.17 mL，1.22 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。所得混合物用水(20 mL)稀釋，用EA (3 × 20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：SunFire Prep C18

OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm 10 nm；移動相A：水(0.1% FA)，移動相B：MeOH；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內50 B至60 B；210/254 nm；RT：5.56分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-5-(甲基胺基)-3-((3-甲基吡啉-7-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(30.3 mg，16%)。$C_{26}H_{28}N_6O_3$ [M + H]⁺之MS ESI計算值473.22，實驗值473.35；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.23-8.19 (m, 2H), 7.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.76-6.69 (m, 1H), 6.63-6.56 (m, 1H), 6.20-6.14 (m, 1H), 5.72-5.68 (m, 1H), 5.30-5.19 (m, 1H), 4.66-4.30 (m, 1H), 4.13-3.80 (m, 2H), 3.76-3.68 (m, 1H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.70-2.52 (m, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H)。

[0575] 實例66：3-(2-[咪唑并[1,2-*b*]嗒啡-7-基]乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0576] 步驟1：7-溴咪唑并[1,2-*b*]嗒啡

[0577] 在氮氣氛圍下在室溫下向5-溴嗒啡-3-胺(0.5 g，2.87 mmol)於*i*-PrOH (5.50 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加氯乙醛(2.37 mL，

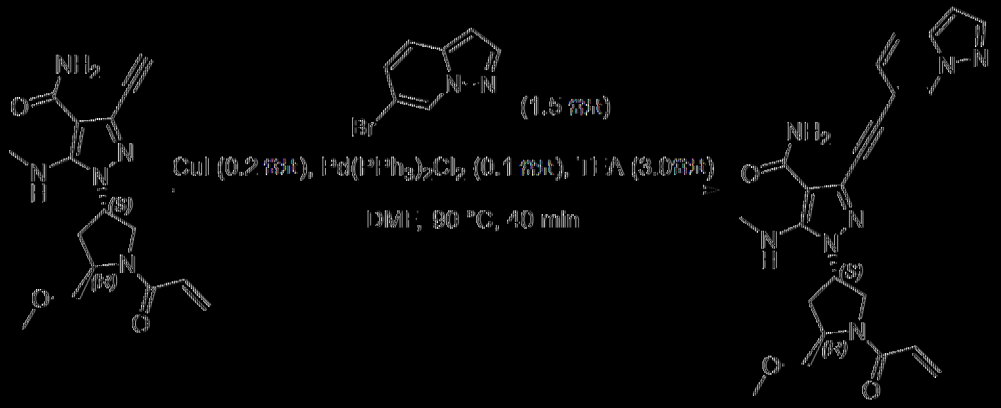
12.07 mmol，40%)。在氬氣氛圍下在90℃下攪拌反應混合物16小時。所得混合物用水(100 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 150 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之7-溴咪唑并[1,2-*b*]嗒呯(0.44 g，78%)。$C_6H_4BrN_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值197.96，實驗值198.00。

【0578】步驟2：3-(2-[咪唑并[1,2-b]嗒呯-7-基]乙炔基)-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0579】在室溫下向3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.17 g，0.51 mmol)、7-溴咪唑并[1,2-*b*]嗒呯(0.15 g，0.77 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (36.01 mg，0.05 mmol)及CuI (19.54 mg，0.10 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.21 mL，2.11 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。所得混合物用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Atlantis Prep T3 OBD管柱，19 × 250 mm 10 μ；移動相A：水(0.1% FA)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內25 B至55 B；210/254 nm；RT：5.56分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之3-(2-[咪唑并[1,2-*b*]嗒呯-7-基]乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-

3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(37.7 mg，16%)。$C_{22}H_{24}N_8O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值449.20，實驗值449.20；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.52-8.33 (m, 2H), 7.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.82-6.45 (m, 2H), 6.17-5.96 (m, 1H), 5.69-5.43 (m, 1H), 5.25-5.23 (m, 1H), 4.63-4.32 (m, 1H), 4.17-3.70 (m, 2H), 3.68-3.41 (m, 2H), 3.30 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 2.94-2.76 (m, 3H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.41-2.20 (m, 1H)。

[0580] 實例67：1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)-3-(2-[吡唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙炔基)吡唑-4-甲醯胺

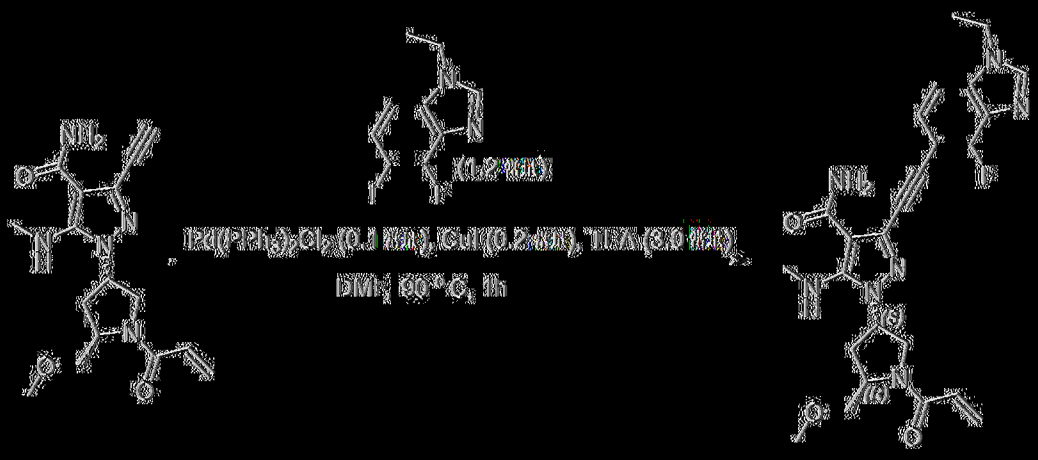


[0581] 向5-胺基-3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(0.11 g，0.35 mmol)、6-溴吡唑并[1,5-*a*]吡啶(0.10 g，0.52 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (24.33 mg，0.03 mmol)及CuI (13.20 mg，0.07 mmol)於DMF (1.50 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.14 mL，1.01 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在90℃下攪拌40分鐘。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用6% MeOH/DCM溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 ×

150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內25 B至55 B；210/254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)-3-(2-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基乙炔基)吡唑-4-甲醯胺(31.9 mg，20%)。$C_{23}H_{25}N_7O_3$ [M+H]+之MS ESI計算值448.20，實驗值448.20；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.14 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.78-7.70 (m, 1H), 7.30 (dd, *J* = 9.2, 1.5 Hz, 2H), 6.88-6.48 (m, 4H), 6.22-6.13 (m, 1H), 5.73-5.68 (m, 1H), 5.26-5.22 (m, 1H), 4.55-4.38 (m, 1H), 4.10-3.68 (m, 2H), 3.64-3.39 (m, 2H), 3.33-3.30 (m, 3H), 2.95-2.94 (m, 3H), 2.53-2.51 (m, 1H), 2.39-2.35 (m, 1H)。

[0582] 實例68：1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-乙基-4-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺





[0583] 步驟1：1-乙基-4-氟-5-碘-1,3-苯并二唑及1-乙基-7-氟-6-

碘-1,3-苯并二唑

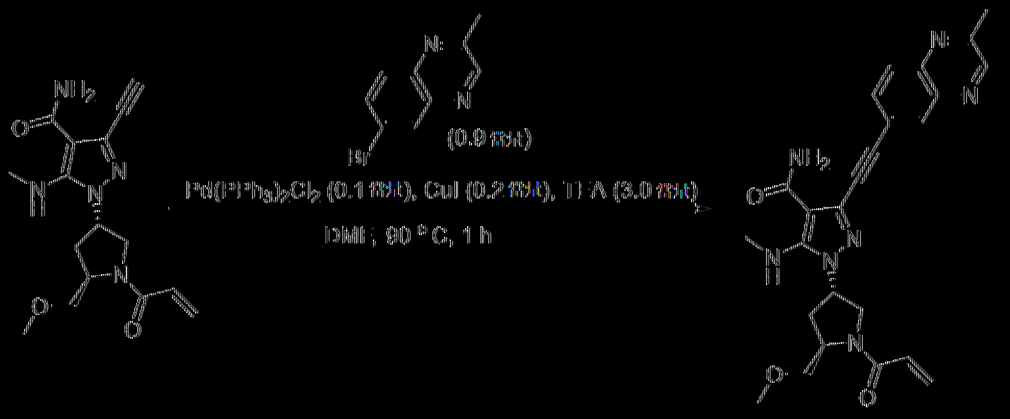
【0584】 在室溫下向4-氟-5-碘-1*H*-1,3-苯并二唑(2.00 g，7.63 mmol)及KOH (2.57 g，45.80 mmol)於丙酮(20.00 mL)中之經攪拌混合物中添加碘乙烷(1.67 g，10.69 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。所得混合物用水(50 mL)稀釋且用EA (3 × 70 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，ACN/水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，30分鐘內25%至55%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之1-乙基-4-氟-5-碘-1,3-苯并二唑(0.80 g，36%)。$C_9H_8FIN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值290.97，實驗值290.99；且亦得到呈黃色固體狀之1-乙基-7-氟-6-碘-1,3-苯并二唑(0.78 g，35%)。$C_9H_8FIN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值290.97，實驗值290.95。

【0585】 步驟2：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-乙基-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

【0586】 向3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.2 g，0.60 mmol)、1-乙基-4-氟-5-碘-1,3-苯并二唑(0.21 g，0.72 mmol)、CuI (22.99 mg，0.12 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (42.36 mg，0.06 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.25 mL，1.80 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Atlantis Prep T3 OBD管柱，19 × 250 mm 10 μ；

移動相A：水(0.1% FA)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內30 B至50 B；210/254 nm；RT：5.58分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺粉色固體狀之1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-乙基-4-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(60.0 mg，20%)。$C_{25}H_{28}FN_7O_3$ [M + H]⁺之MS ESI計算值494.22，實驗值494.20；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 7.56-7.44 (m, 3H), 6.99-6.43 (m, 2H), 6.19-6.14 (m, 1H), 5.70-5.67 (m, 2H), 5.30-5.22 (m, 1H), 4.57-4.38 (m, 3H), 4.07-3.88 (m, 2H), 3.81-3.65 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.66-2.54 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 1H), 1.59-1.54 (m, 3H)。

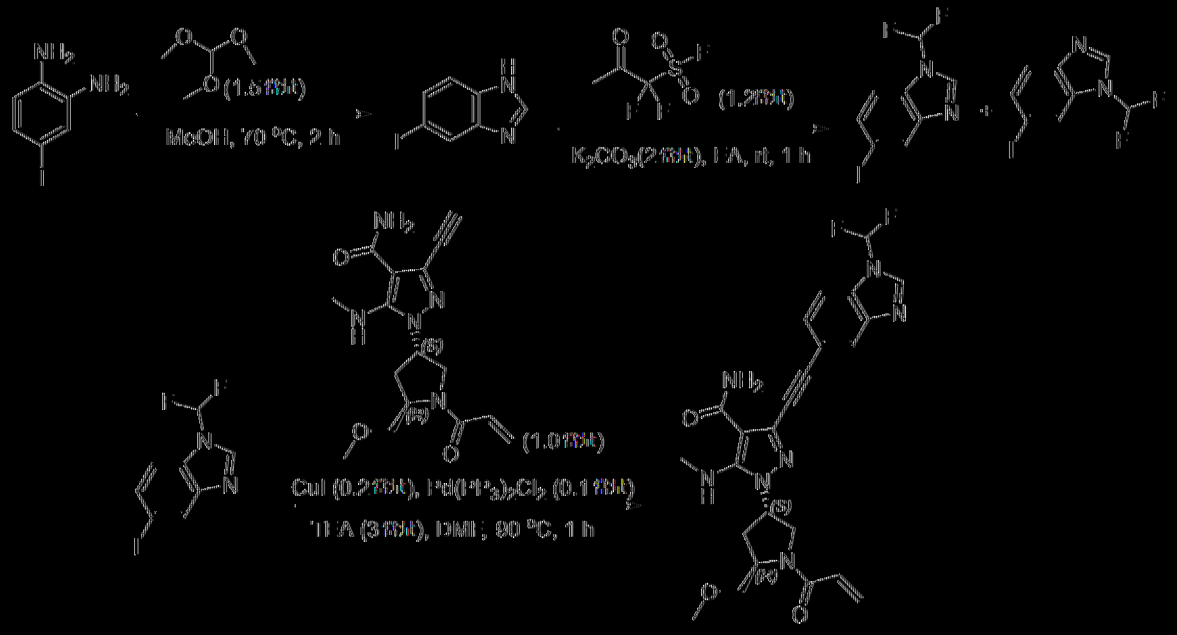
[0587] 實例69：1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-5-(甲基胺基)-3-((2-甲基喹㗁啉-6-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



[0588] 向3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.16 g，0.48 mmol)、6-溴-2-甲基喹㗁啉(96.94 mg，0.44 mmol)、CuI (18.39 mg，0.10 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (33.89 mg，0.05 mmol)於DMF (1.60 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.20 mL，1.99 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC在以

下條件下純化：管柱：Atlantis Prep T3 OBD管柱，19 × 250 mm 10 μ；移動相A：水(0.1% FA)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內25 B至45 B；210/254 nm；RT：5.56分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-5-(甲基胺基)-3-((2-甲基喹唑啉-6-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(39.1 mg，17%)。$C_{25}H_{27}N_7O_3$ [M + H]⁺之MS ESI計算值474.22，實驗值474.15；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.06-6.36 (m, 2H), 6.20-6.14 (m, 1H), 5.78-5.65 (m, 1H), 5.28-5.18 (m, 1H), 4.64-4.25 (m, 1H), 4.12-3.67 (m, 2H), 3.64-3.41 (m, 2H), 3.30 (s, 4H), 2.98-2.92 (m, 3H), 2.72 (s, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.31-2.28 (m, 1H)。

[0589] 實例70：3-[2-[1-(二氟甲基)-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



【0590】 步驟1：5-碘-1H-1,3-苯并二唑

【0591】 在氮氣氛圍下在室溫下向4-碘苯-1,2-二胺(5.00 g，21.36 mmol)於MeOH (50.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加原甲酸三甲酯(6.80 g，0.06 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物2小時。將所得混合物冷卻至室溫且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (0至50%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈深黃色固體狀之5-碘-1*H*-1,3-苯并二唑(5.5 g，94%)。$C_7H_5IN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值244.95，實驗值245.00。

【0592】 步驟2：1-(二氟甲基)-5-碘-1,3-苯并二唑及1-(二氟甲基)-6-碘-1,3-苯并二唑

【0593】 在氮氣氛圍下在室溫下向5-碘-1*H*-1,3-苯并二唑(5.00 g，20.49 mmol)及K_2CO_3 (5.66 g，0.04 mmol)於EtOAc (50.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加1,1-二氟-2-側氧基丙烷-1-磺醯氟(4.33 g，0.03 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。過濾所得混合物。用MeOH (3 × 100 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (0至50%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。粗產物藉由製備型SFC在以下條件下純化：管柱：Chiralpak if，30 × 250 mm，5 μm；移動相A：CO_2，移動相B：MeOH (0.1% 2 M NH_3-MeOH)；流動速率：50 mL/min；梯度：45% B；220 nm；RT1：6.2分鐘；RT2：7.8分鐘；注射體積：0.5 mL；運行次數：60。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃綠色固體狀之1-(二氟甲基)-5-碘-1,3-苯并二唑(1.78 g，29%，假定值)及呈黃綠色固體狀之1-(二氟甲基)-6-碘-1,3-苯并二唑(2.13 g，35%，假定值)。$C_8H_5F_2IN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值295.04，實驗值

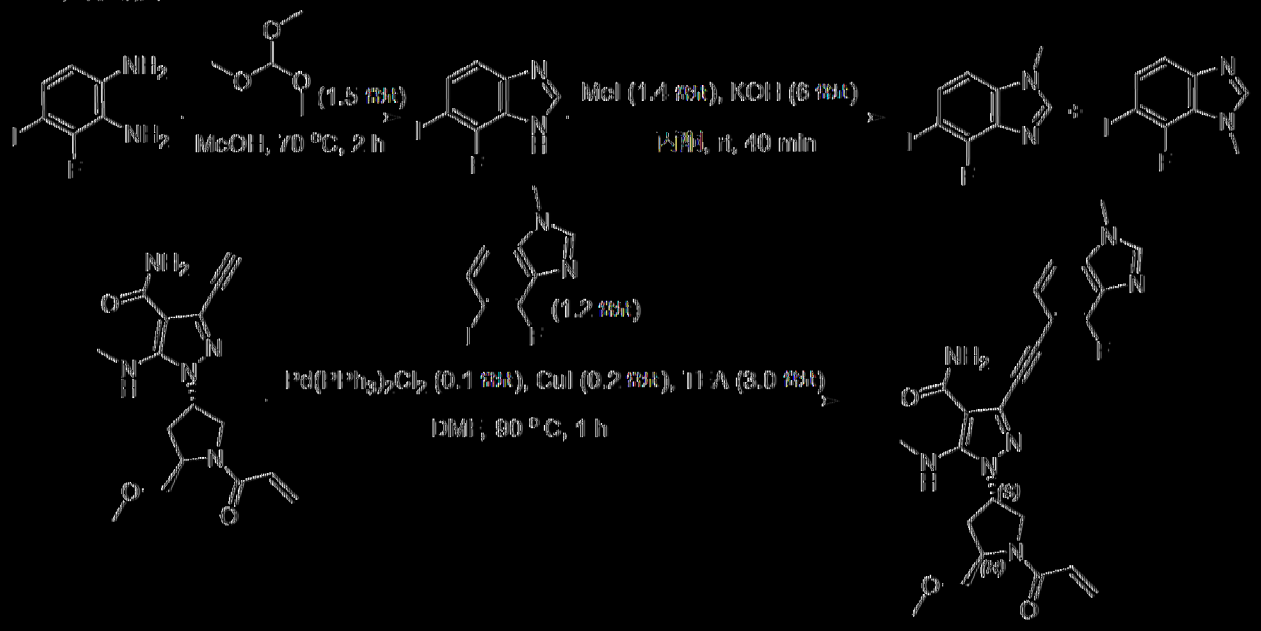
295.00。

【0594】 步驟3：3-[2-[1-(二氟甲基)-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0595】 在室溫下向1-(二氟甲基)-5-碘-1,3-苯并二唑(0.13 g，0.45 mmol)、3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.15 g，0.45 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (31.80 mg，0.05 mmol)及CuI (17.25 mg，0.09 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.14 g，1.36 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離，合併含有所需產物之溶離份且濃縮。殘餘物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，ACN/水，30分鐘內5%至70%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-[1-(二氟甲基)-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(80.2 mg，33%)。$C_{24}H_{25}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值498.51，實驗值498.20；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (s, 1H), 8.29-7.93 (m, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.85-6.57 (m, 3H), 6.19-6.15 (m, 1H), 5.69-5.66 (m, 1H), 5.27-5.24 (m, 1H), 4.58-4.36 (m, 1H), 4.04-3.70 (m, 2H), 3.63-3.42 (m, 2H), 3.30 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 2.94 (t, *J* = 5.1 Hz, 3H), 2.68-2.42 (m, 1H), 2.32-2.28 (m, 1H)。

【0596】 實例71：1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-

基)-3-((4-氟-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



[0597] 步驟1：4-氟-5-碘-1H-1,3-苯并二唑

[0598] 在氮氣氛圍下在室溫下向3-氟-4-碘苯-1,2-二胺(5.00 g，19.84 mmol)於MeOH (50.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加原甲酸三甲酯(3.16 g，29.78 mmol)。在氮氣氛圍下在70℃下攪拌反應混合物2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/MeOH (10/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之4-氟-5-碘-1*H*-1,3-苯并二唑(4.6 g，88%)。$C_7H_4FIN_2$ [M+H]+之MS ESI計算值262.94，實驗值263.00。

[0599] 步驟2：4-氟-5-碘-1-甲基-1,3-苯并二唑及7-氟-6-碘-1-甲基-1,3-苯并二唑

[0600] 向4-氟-5-碘-1*H*-1,3-苯并二唑(3.50 g，13.36 mmol)及KOH (4.50 g，80.21 mmol)於丙酮(35.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加CH_3I (1.16 mL，8.20 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物40分鐘。所得混合物用水(40 mL)稀釋且用EA (3 × 70 mL)萃取。合併之有機層用鹽水

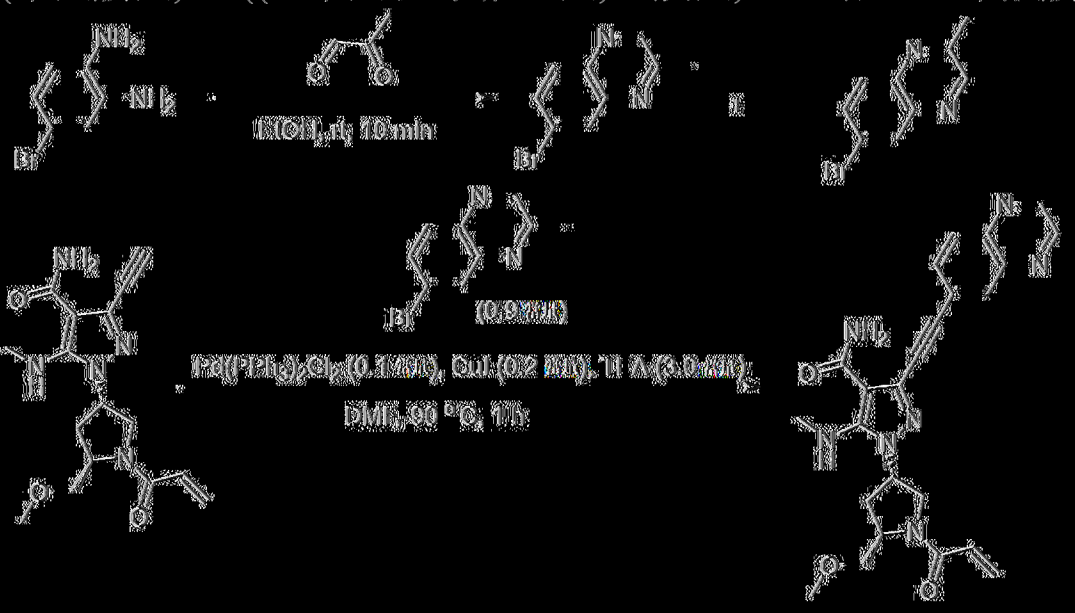
(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，ACN/水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，30分鐘內20%至50%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之4-氟-5-碘-1-甲基-1,3-苯并二唑(1.6 g，43%)。$C_8H_6FIN_2$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值276.96，實驗值277.00。且亦得到呈灰白色固體狀之7-氟-6-碘-1-甲基-1,3-苯并二唑(1.57 g，42%)。$C_8H_6FIN_2$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值276.96，實驗值277.00。

【0601】 步驟3：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((4-氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

【0602】 向3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.2 g，0.61 mmol)、4-氟-5-碘-1-甲基-1,3-苯并二唑(0.2 g，0.72 mmol)、CuI (22.99 mg，0.12 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (42.36 mg，0.06 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.25 mL，2.49 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內35 B至60 B；210/254 nm；RT：5.56分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((4-氟-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(45.3 mg，15%)。$C_{24}H_{26}FN_7O_3$ [M + H]$^+$之MS

ESI計算值480.53，實驗值480.20；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (s, 1H), 7.56-7.44 (m, 3H), 6.99-6.43 (m, 3H), 6.19-6.14 (m, 1H), 5.70-5.67 (m, 1H), 5.30-5.22 (m, 1H), 4.53-4.40 (m, 1H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.91-3.85 (m, 4H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.63-3.59 (m, 1H), 3.51-3.42 (m, 3H), 2.97-2.94 (m, 3H), 2.46-2.44 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 1H)。

[0603] 實例72：1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-5-(甲基胺基)-3-((3-甲基喹㗁啉-6-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



[0604] 步驟1：7-溴-2-甲基喹㗁啉及6-溴-2-甲基喹㗁啉

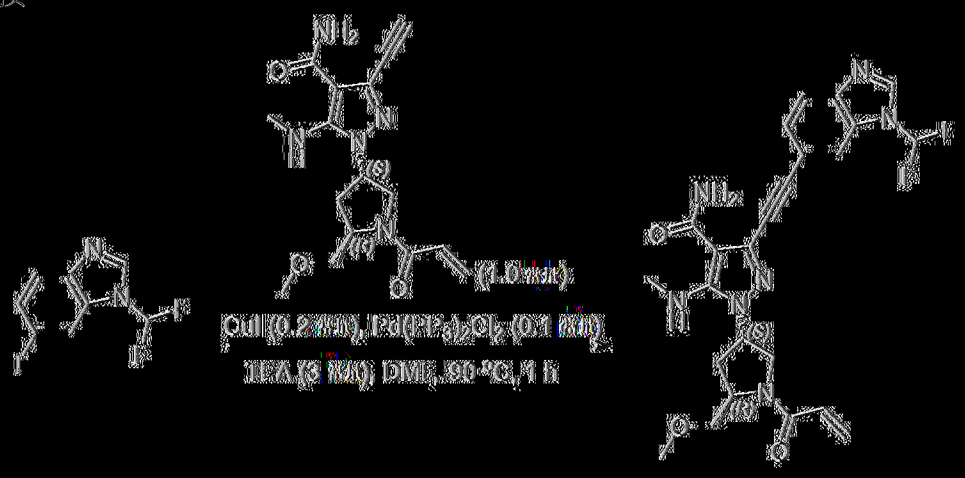
[0605] 在氮氣氛圍下在室溫下向4-溴苯-1,2-二胺(1.00 g，5.35 mmol)於EtOH (10.00 mL)中之經攪拌溶液中添加2-側氧基丙醛(4 mL，40%)。攪拌反應混合物10分鐘。用EtOAc (3 × 300 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(2 × 200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由製備型SFC在以下條件下純化：管柱：Chiralpak if，30 × 250 mm，5 μm；移動相A：CO_2，移動相B：IPA (0.5% 2 M NH_3-MeOH)；流動速率：50 mL/min；梯度：20% B；220 nm；RT1：8.75分鐘；RT2：10.62分鐘；注射體積：0.8 mL；運行次數：35。合併

含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺棕色固體狀之7-溴-2-甲基喹喔啉(0.39 g，33%)。$C_9H_7BrN_2$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值222.98，實驗值222.95。且亦得到呈淺棕色固體狀之6-溴-2-甲基喹喔啉(0.32 g，27%)。$C_9H_7BrN_2$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值222.98，實驗值223.00。

【0606】 步驟2：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-5-(甲基胺基)-3-((3-甲基喹喔啉-6-基)乙炔基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

【0607】 向3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.16 g，0.48 mmol)、7-溴-2-甲基喹喔啉(96.94 mg，0.44 mmol)、CuI (18.39 mg，0.10 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (33.89 mg，0.05 mmol)於DMF (1.60 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.20 mL，1.44 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Atlantis Prep T3 OBD管柱，19 × 250 mm 10 μ；移動相A：水(0.1% FA)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內25 B至55 B；210/254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-5-(甲基胺基)-3-((3-甲基喹喔啉-6-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(52.2 mg，23%)。$C_{25}H_{27}N_7O_3$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值474.22，實驗值474.20；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.06-6.36 (m, 2H), 6.20-6.14 (m, 1H), 5.78-5.65 (m, 1H), 5.28-5.18 (m, 1H), 4.64-4.25 (m, 1H), 4.12-3.67 (m, 2H), 3.64-3.41 (m, 2H), 3.30 (s, 4H), 2.98-2.92 (m, 3H), 2.72 (s, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.31-2.28 (m, 1H)。

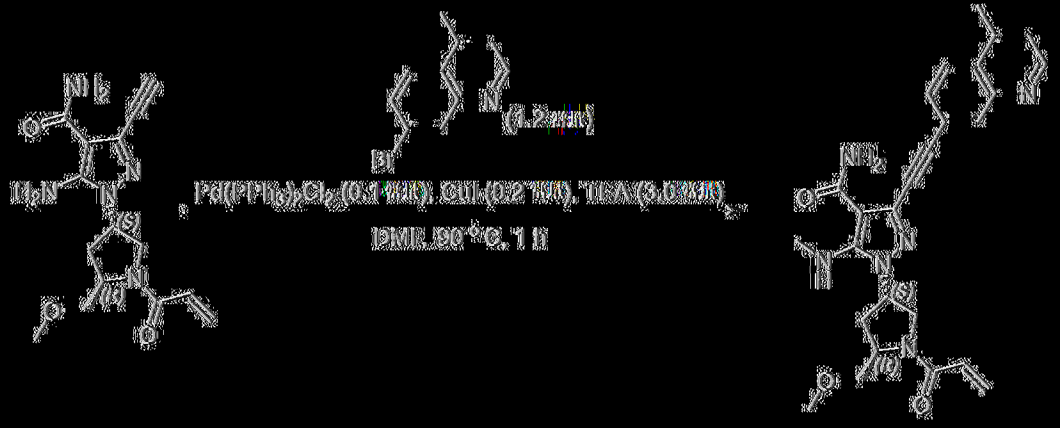
|0608| 實例73：3-[2-[3-(二氟甲基)-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



|0609| 在室溫下向1-(二氟甲基)-6-碘-1,3-苯并二唑(0.13 g，0.45 mmol)、3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.15 g，0.45 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (31.77 mg，0.05 mmol)及CuI (17.24 mg，0.09 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.14 g，1.36 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。殘餘物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，ACN/水，30分鐘內5%至70%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-[3-(二氟甲基)-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(88.3 mg)。$C_{24}H_{25}F_2N_7O_3$ |M+H|+之MS ESI計算值498.51，實驗值498.20；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.30-7.94 (m, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.77-

6.49 (m, 2H), 6.19-6.15 (m, 1H), 5.71-5.68 (m, 1H), 5.25-5.23 (m, 1H), 4.57-4.37 (m, 1H), 4.08-3.67 (m, 2H), 3.61-3.41 (m, 2H), 3.30 (d, *J* = 5.3 Hz, 3H), 2.94 (t, *J* = 5.2 Hz, 3H), 2.66-2.41 (m, 1H), 2.33-2.98 (m, 1H)。

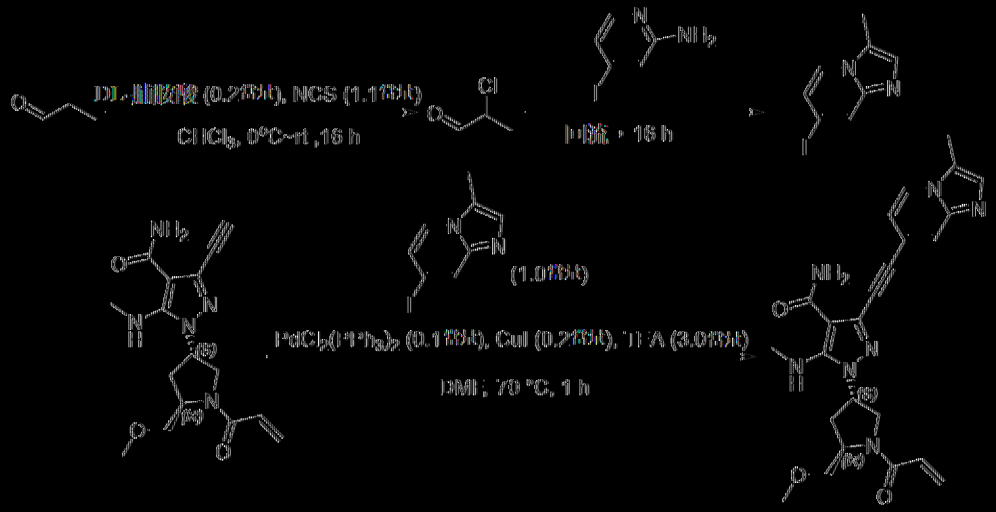
[0610] 實例74：1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)-3-[2-(4-甲基吡啉-7-基)乙炔基]吡唑-4-甲醯胺



[0611] 向3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.20 g，0.60 mmol)、7-溴-4-甲基吡啉(0.16 g，0.72 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (42.36 mg，0.06 mmol)及CuI (22.99 mg，0.12 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.25 mL，2.49 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。所得混合物用水(20 mL)稀釋，用EA (3 × 20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用6% MeOH/DCM溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：SunFire Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm 10 nm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內35% B至60% B；210/254 nm；RT：5.57分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯

醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)-3-[2-(4-甲基哌啉-7-基)乙炔基]吡唑-4-甲醯胺(41.8 mg，14%)。$C_{26}H_{28}N_6O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值473.22，實驗值473.30；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.82 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.26-8.07 (m, 2H), 7.74 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.78-6.47 (m, 2H), 6.19-6.15 (m, 1H), 5.72-5.68 (m, 1H), 5.26-5.24 (m, 1H), 4.50-4.45 (m, 1H), 4.08-3.68 (m, 2H), 3.64-3.40 (m, 2H), 3.31 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 2.95 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 2.75-2.54 (m, 4H), 2.35-2.25 (m, 1H)。

[0612] 實例75：1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)-3-(2-[3-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基]乙炔基)吡唑-4-甲醯胺



[0613] 步驟1：2-氯丙醛

[0614] 在0℃下向丙醛(2.50 g，43.04 mmol)於$CHCl_3$ (25.00 mL)中之經攪拌溶液中添加NCS (6.32 g，47.35 mmol)及DL-蘋腦磺酸(2.00 g，8.61 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。藉由過濾收集所沈澱之固體且用丙酮(50 mL)洗滌。乾燥粗產物2-氯丙醛(0.85 g)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。

【0615】 步驟2：7-碘-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶

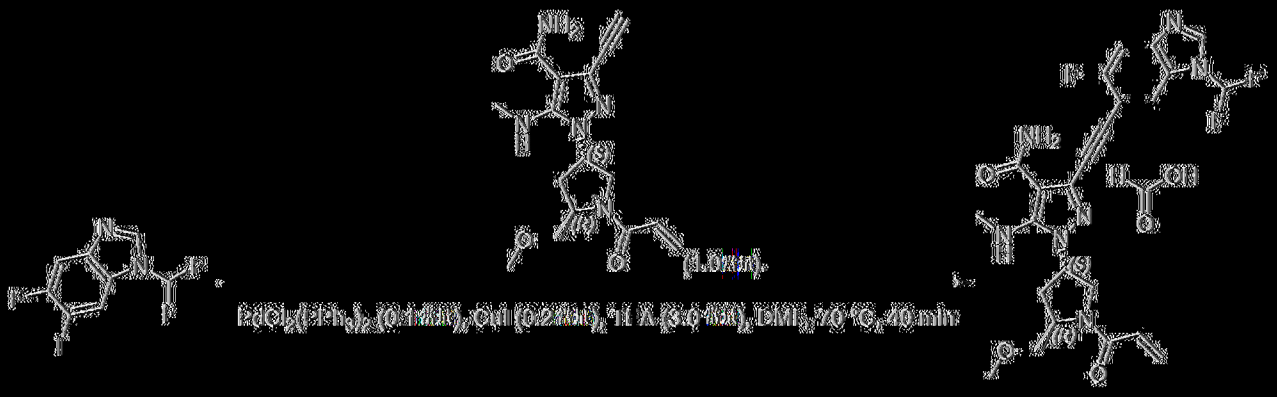
【0616】 向2-氯丙醛(0.85 g，粗物質)於丙酮(50.00 mL)及$CHCl_3$ (25.00 mL)中之經攪拌溶液中添加4-碘吡啶-2-胺(2.02 g，9.19 mmol)。在空氣氛圍下在70℃下攪拌反應混合物16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之7-碘-3-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶(80 mg，1.43%)。$C_8H_7IN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值258.97，實驗值259.05；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 2.47 (s, 3H)

【0617】 步驟3：1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)-3-(2-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]乙炔基)吡唑-4-甲醯胺

【0618】 向7-碘-3-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶(0.10 g，0.39 mmol)、3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.13 g，0.39 mmol)、CuI (14.76 mg，0.08 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (27.20 mg，0.04 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (23.53 mg，0.23 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在70℃下攪拌1小時。所得混合物用水(20 mL)稀釋且用EA (3 × 20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由逆相層析在以下條件下純化：管柱：Spherical C18，20-40 μm，40 g；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：40 mL/min；梯度：30分鐘內5%-40%，偵測器：UV 254/220 nm；RT：30分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到

呈灰白色固體狀之1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)-3-(2-[3-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基]乙炔基)吡唑-4-甲醯胺(67.4 mg，37%)。$C_{24}H_{27}N_7O_3$ [M+H]+之MS ESI計算值462.22，實驗值462.15；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (s, 1H), 7.69-7.29 (m, 3H), 7.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.90-6.48 (m, 3H), 6.28-6.17 (m, 1H), 5.79-5.61 (m, 1H), 5.35-5.12 (m, 1H), 4.52-4.35 (m, 1H), 4.11-3.68 (m, 2H), 3.62-3.42 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.94 (t, *J* = 5.2 Hz, 3H), 2.68-2.55 (m, 1H), 2.52-2.48 (m, 3H), 2.36-2.21 (m, 1H)。

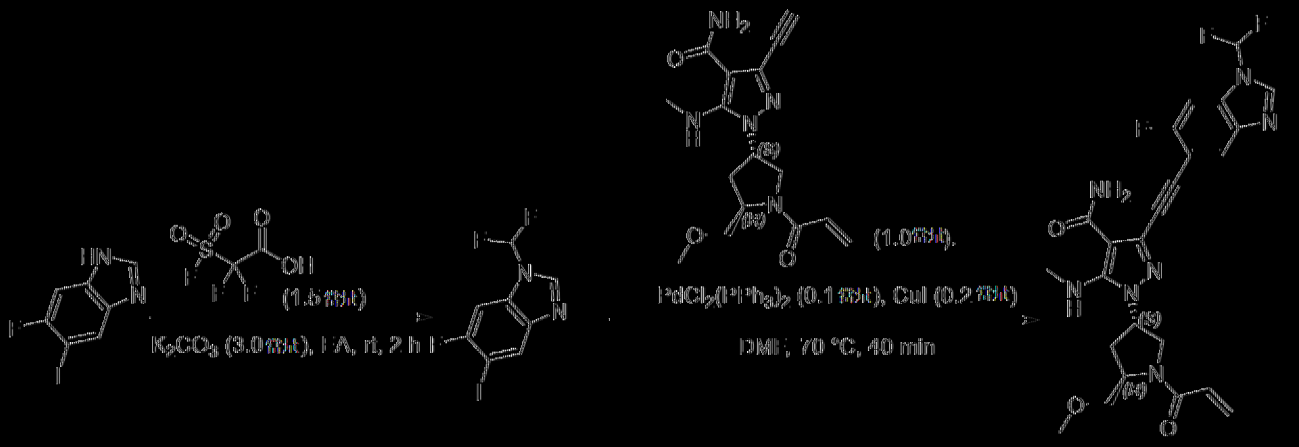
[0619] 實例76：3-[2-[3-(二氟甲基)-6-氟-1,3-苯并噻唑-5-基]乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0620] 在室溫下向1-(二氟甲基)-5-氟-6-碘-1,3-苯并噻唑(0.10 g，0.32 mmol)、3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.11 g，0.32 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (22.49 mg，0.03 mmol)及CuI (12.21 mg，0.06 mmol)於DMF (4.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加TEA (0.97 g，0.96 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在70℃下攪拌40分鐘。冷卻所得混合物且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH/DCM (0-5%)溶離，得到粗產

物。隨後，粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Sun Fire Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm 10 nm；移動相A：水(0.1% FA)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內30 B至60 B；210/254 nm；RT：5.55分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-[3-(二氟甲基)-6-氟-1,3-苯并噻唑-5-基]乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺；甲酸(0.79 g，44%)。$C_{24}H_{24}F_3N_7O_3$ [M+H]+之MS ESI計算值516.19，實驗值516.15；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 60.0 Hz, 1H), 7.08 (brs, 1H), 6.53-6.40 (m, 2H), 5.75-5.72 (m, 1H), 5.57-5.27 (m, 1H), 4.62-4.41 (m, 1H), 4.13-4.02 (m, 2H), 3.92-3.90 (m, 1H), 3.53-3.42 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.09-3.03 (m, 4H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.36-2.31 (m, 1H)。

[0621] 實例77：3-[2-[1-(二氟甲基)-6-氟-1,3-苯并噻唑-5-基]乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0622] 步驟1：1-(二氟甲基)-6-氟-5-碘-1,3-苯并噻唑

[0623] 在室溫下向5-氟-6-碘-3*H*-1,3-苯并噻唑(30.00 g，114.49 mmol)及K_2CO_3 (47.47 g，343.48 mmol)於EA (300.00 mL)中之經攪拌混

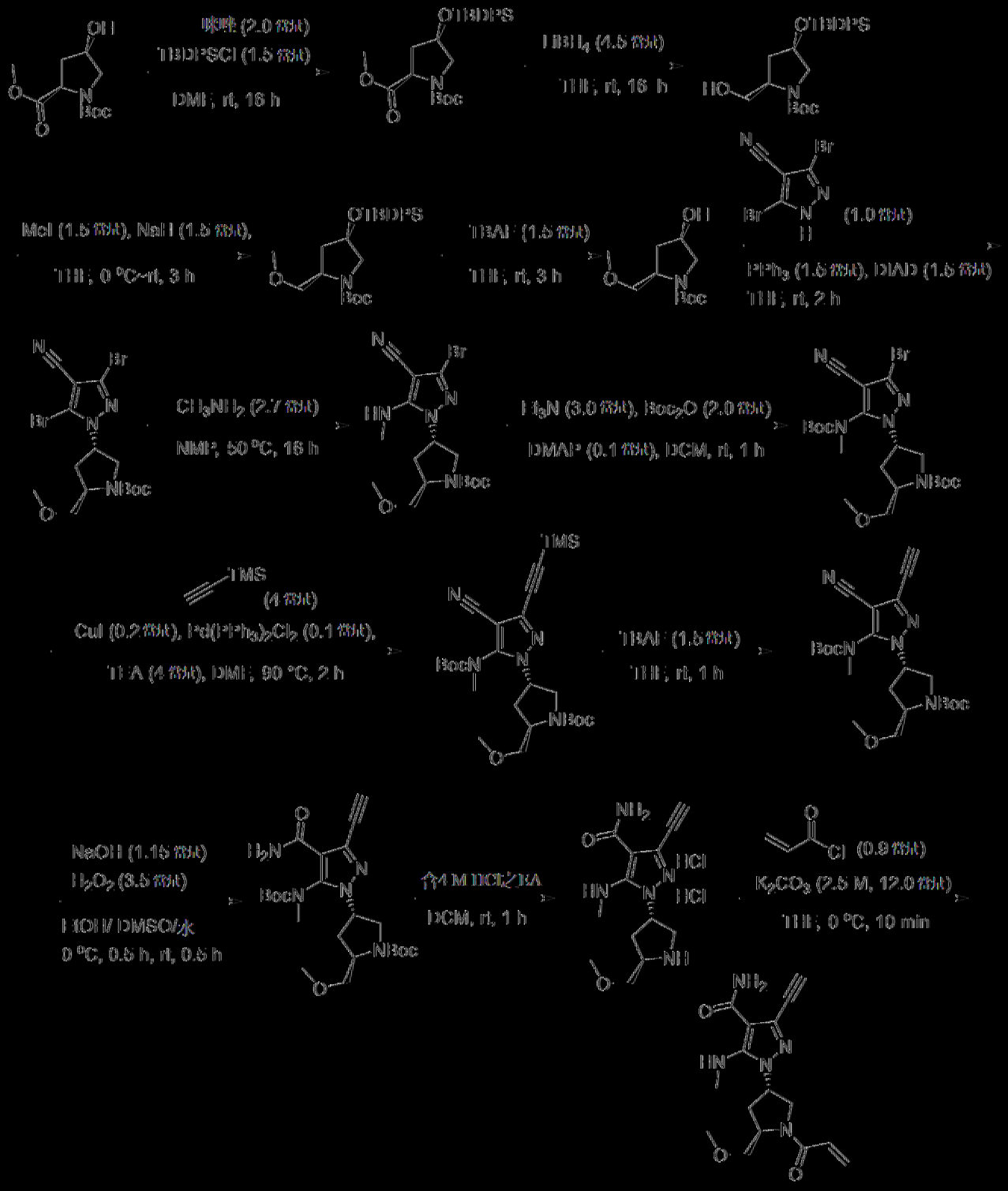
合物中逐滴添加2-(氟磺醯基)乙酸(30.58 g，171.74 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA/PE (20-80%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。殘餘物藉由製備型SFC在以下條件下純化：管柱：Chiralpak ig，5 × 25 cm，10 μm；移動相A：CO_2，移動相B：MeOH (0.1% 2 M NH_3-MeOH)；流動速率：200 mL/min；梯度：30% B；220 nm；RT1：4.68分鐘；RT2：6.32分鐘；注射體積：6 mL；運行次數：33。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之1-(二氟甲基)-6-氟-5-碘-1,3-苯并二唑(9.9 g，26%)。$C_8H_4F_3IN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值312.94，實驗值312.90；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 60.0 Hz, 1H)。

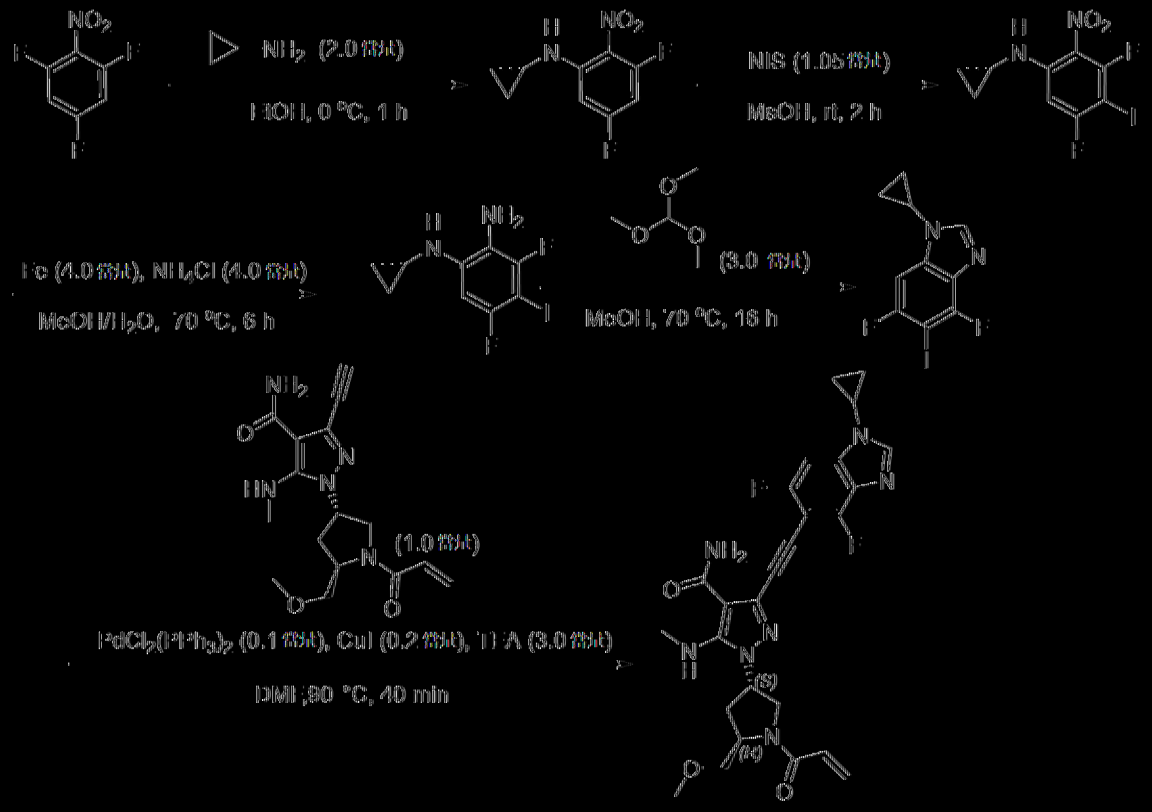
【0624】 步驟2：3-[2-[1-(二氟甲基)-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0625】 在室溫下向1-(二氟甲基)-6-氟-5-碘-1,3-苯并二唑(2.82 g，9.05 mmol)、3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(3.00 g，9.05 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.64 g，0.90 mmol)及CuI (0.34 g，1.81 mmol)於DMF (60.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加TEA (2.75 g，27.16 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在70℃下攪拌40分鐘。冷卻所得混合物且減壓濃縮。殘餘物用水(200 mL)稀釋且用EA (3 × 200 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3 × 200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH/DCM (0-5%)溶離。隨後，粗產物藉由製

備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Sun-Fire Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm 10 nm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：100 mL/min；梯度：30分鐘內25 B至40 B；220/254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-[1-(二氟甲基)-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(1.85 g，39%)。$C_{24}H_{24}F_3N_7O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值516.19，實驗值516.10；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (brs, 1H), 8.10 (brs, 1H), 7.47-7.40 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.05-6.69 (m, 1H), 6.31-6.33 (m, 2H), 5.73-5.69 (m, 1H), 5.63-5.25 (m, 2H), 4.51-4.42 (m, 1H), 4.23-3.84 (m, 3H), 3.63-3.41 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.07-2.98 (m, 4H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.42-2.30 (m, 1H)。

【0626】 實例78：3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺


咪唑 (2.0 eq)
TBDPSCl (1.5 eq)
DMF, rt, 16 h
LiBH4 (4.5 eq)
THF, rt, 16 h
MsCl (1.5 eq), NaI (1.5 eq),
THF, 0 °C~rt, 3 h
TBAF (1.5 eq)
THF, rt, 3 h
(1.0 eq)
PPh3 (1.5 eq), DIAD (1.5 eq)
THF, rt, 2 h
CH3NH2 (2.7 eq)
NMP, 50 °C, 16 h
Et3N (3.0 eq), Boc2O (2.0 eq)
DMAP (0.1 eq), DCM, rt, 1 h
(4 eq)
CuI (0.2 eq), Pd(PPh3)2Cl2 (0.1 eq),
TEA (4 eq), DMF, 90 °C, 2 h
TBAF (1.5 eq)
THF, rt, 1 h
NaOH (1.15 eq)
H2O2 (3.5 eq)
HCl/ DMSO/水
0 °C, 0.5 h, rt, 0.5 h
4 M HCl/EA
DCM, rt, 1 h
(0.9 eq)
K2CO3 (2.5 M, 12.0 eq)
THF, 0 °C, 10 min



[0627] 步驟1：(2R,4R) 4 ((三級丁基二苯基矽基)氧基)吡咯啶 1,2 二甲酸1 (三級丁基)酯2 甲酯

[0628] 在0℃下經30分鐘向(2*R*,4*R*) 4 羥基吡咯啶 1,2 二甲酸1 (三級丁基)酯2 甲酯(8.00 g，32.62 mmol)及咪唑(4.44 g，65.23 mmol)於DMF (80.00 mL)中之經攪拌溶液中添加三級丁基(氯)二苯基矽烷(13.45 g，48.93 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。所得混合物用水(400 mL)稀釋且用EA (3 × 300 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(5 × 500 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (6/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈無色油狀物之(2*R*,4*R*) 4 ((三級丁基二苯基矽基)氧基)吡咯啶 1,2 二甲酸1 (三級丁基)酯2 甲酯(14.20 g，90%)。$C_{27}H_{37}NO_5Si$ [M + H]+之MS ESI計算值484.24，實驗值484.25。

[0629] 步驟2：(2R,4R) 4 [(三級丁基二苯基矽基)氧基] 2 (羥甲

基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0630】 在氮氣氛圍下在0℃下向(2*R*,4*R*)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)吡咯啶-1,2-二甲酸1-(三級丁基)酯2-甲酯(30.00 g，62.02 mmol)於THF (300.00 mL)中之經攪拌溶液中逐份添加$LiBH_4$ (6.08 g，0.28 mol)。在氮氣氛圍下在室溫下攪拌反應混合物16小時。所得混合物在0℃下用HCl (1 M)酸化至pH 5，且接著用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH 8。用EA (4 × 500 mL)萃取所得混合物。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (5/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色油狀物之(2*R*,4*R*)-4-[(三級丁基二苯基矽基)氧基]-2-(羥甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(24.00 g，85%)。$C_{26}H_{37}NO_4Si$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值456.25，實驗值456.30。

【0631】 步驟3：(2R,4R)-4-[(三級丁基二苯基矽基)氧基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0632】 在氮氣氛圍下在0℃下向NaH (0.20 g，8.33 mmol)於THF (18 mL)中之懸浮液中緩慢添加(2*R*,4*R*)-4-[(三級丁基二苯基矽基)氧基]-2-(羥甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2.50 g，5.49 mmol)於THF (64.00 mL)中之溶液。在0℃下攪拌1小時之後，在0℃下向上述混合物中逐滴添加CH_3I (1.17 g，8.23 mmol)。在室溫下再攪拌反應混合物3小時。所得混合物用水(60 mL)稀釋，且接著用EA (3 × 30 mL)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液，得到呈淺黃色固體狀之(2*R*,4*R*)-4-[(三級丁基二苯基矽基)氧基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2.30 g，89%)。$C_{27}H_{39}NO_4Si$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值470.26，實驗值

470.30。

【0633】 步驟4：(2R,4R)-4-羥基-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0634】 在0℃下向(2*R*,4*R*)-4-[(三級丁基二苯基矽基)氧基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(46.30 g，98.57 mmol)於THF (375.00 mL)中之經攪拌溶液中添加氟化四正丁基銨(1 M於THF中) (146.70 mL，0.14 mol)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。所得混合物用水(1 L)稀釋且用EA (3 × 500 mL)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (3/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色油狀物之(2*R*,4*R*)-4-羥基-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(16.60 g，73%)。$C_{11}H_{21}NO_4$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值232.15，實驗值232.20。

【0635】 步驟5：(2R)-4-(3,5-二溴-4-氰基吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0636】 在氬氣氛圍下在0℃下向3,5-二溴-1*H*-吡唑-4-甲腈(2.00 g，7.97 mmol)、(2*R*,4*R*)-4-羥基-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.84 g，7.97 mmol)及三苯膦(3.14 g，11.95 mmol)於THF (40.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(2.42 g，11.95 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。用水(300 mL)稀釋所得混合物。用EtOAc (3 × 200 mL)萃取所得混合物。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (5/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈深黃色固體狀之(2*R*)-4-(3,5-二溴-4-氰基吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(3.50 g，

94%)。$C_{15}H_{20}Br_2N_4O_3$ [M + H - 100]$^+$之MS ESI計算值361.99, 363.99, 365.99；實驗值362.10, 364.10, 366.10。

【0637】 步驟6：(2S,4R)-4-[3-溴-4-氰基-5-(甲基胺基)吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0638】 在氮氣氛圍下在室溫下向(2*R*)-4-(3,5-二溴-4-氰基吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00 g，2.15 mmol)於NMP (10.00 mL)中之經攪拌溶液中添加CH_3NH_2 (2.98 mL，5.96 mmol)。在氮氣氛圍下在50℃下攪拌反應混合物16小時。所得混合物用水(30 mL)稀釋且用EA (3 × 50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (3/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之(2*S*,4*R*)-4-[3-溴-4-氰基-5-(甲基胺基)吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.67 g，35%)。$C_{16}H_{24}BrN_5O_3$ [M + H - 100]$^+$之MS ESI計算值314.11, 316.11，實驗值314.10, 316.10。

【0639】 步驟7：(2R,4S)-4-[3-溴-5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸酯

【0640】 在氮氣氛圍下在0℃下向(2*R*,4*S*)-4-[3-溴-4-氰基-5-(甲基胺基)吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(20.30 g，49.00 mmol)於DCM (300.00 mL)中之經攪拌溶液中添加Boc_2O (20.97 mL，98.01 mmol)、DMAP (0.60 g，4.90 mmol)及Et_3N (20.43 mL，0.14 mol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。所得混合物用水(3 × 200 mL)稀釋且用DCM (3 × 200 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3 × 100 mL)洗滌。有機層經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱

層析純化，用PE/EA (1/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之(2*R*,4*S*)-4-[3-溴-5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸酯(24.00 g，95%)。$C_{21}H_{32}BrN_5O_5$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值514.16, 516.16，實驗值514.15, 516.15；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.94-4.90 (m, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.75-3.66 (m, 3H), 3.44-3.40 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.41-2.19 (m, 1H), 1.48 (s, 18H)。

【0641】 步驟8：(2R,4S)-4-[5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基-3-[2-(三甲基矽基)乙炔基]吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0642】 向(2*R*,4*S*)-4-[3-溴-5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸酯(24.00 g，46.65 mmol)、CuI (1.78 g，9.33 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (3.27 g，4.67 mmol)及三甲基矽基乙炔(19.78 mL，0.20 mol)於DMF (240.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (19.45 mL，0.19 mol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物用水(500 mL)稀釋且用EA (4 × 500 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 500 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (2/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈棕色固體狀之(2*R*,4*S*)-4-[5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基-3-[2-(三甲基矽基)乙炔基]吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(24.00 g，96%)。$C_{26}H_{41}N_5O_5Si$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值532.29，實驗值532.40；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.93-4.89 (m, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.68-

3.52 (m, 3H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.35-3.33 (m, 3H), 3.25-3.20 (m, 3H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.33-2.13 (m, 1H), 1.46 (s, 18H), 0.27 (s, 9H)。

【0643】 步驟9：(2R,4S)-4-[5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基-3-乙炔基吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0644】 在0℃下向(2*R*,4*S*)-4-[5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基-3-[2-(三甲基矽基)乙炔基]吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(24.00 g，45.14 mmol)於THF (200.00 mL)中之經攪拌溶液中添加TBAF (67.70 mL，67.70 mmol，1 M於THF中)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物用水(500 mL)稀釋且用EA (3 × 500 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 500 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (2/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之(2*R*,4*S*)-4-[5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基-3-乙炔基吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(17.40 g，83%)。$C_{23}H_{33}N_5O_5$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值460.25，實驗值460.40；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.93-4.89 (m, 1H), 4.22-4.18 (m, 1H), 3.84-3.46 (m, 3H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.37-3.31 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 2.62-2.59 (m, 1H), 2.28-2.24 (m, 1H), 1.46 (s, 18H)。

【0645】 步驟10：(2R,4S)-4-[5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-胺甲醯基-3-乙炔基吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0646】 在0℃下向(2*R*,4*S*)-4-[5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基-3-乙炔基吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(17.40 g，37.86 mmol)於DMSO (30.00 mL)及EtOH (150.00 mL)中之經攪拌溶

液中添加0.5 M NaOH (87.09 mL，43.54 mmol)及H_2O_2 (10.26 mL，0.13 mol)。在0℃下攪拌反應混合物0.5小時。接著使反應混合物升溫至室溫，且在室溫下再攪拌0.5小時。所得混合物用水(500 mL)稀釋且用EA (3 × 500 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 300 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (1/2)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之(2*R*,4*S*)-4-[5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-胺甲醯基-3-乙炔基吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(17.20 g，95%)。$C_{23}H_{35}N_5O_6$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值478.26，實驗值478.25；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 6.80-6.74 (m, 1H), 5.69-5.62 (m, 1H), 5.04-5.00 (m, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.75-3.67 (m, 3H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.39-3.32 (m, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.62-1.31 (m, 18H)。

【0647】步驟11：3-乙炔基-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺二鹽酸鹽

【0648】向(2*R*,4*S*)-4-[5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-胺甲醯基-3-乙炔基吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(17.20 g，36.02 mmol)於DCM (170.00 mL)中之經攪拌混合物中添加HCl (180.08 mL，0.72 mol，4 M於EA中)。在氬氣氛圍下在室溫下攪拌反應混合物1小時。濃縮所得混合物且乾燥，得到呈灰白色固體狀之3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺二鹽酸鹽(12.50 g，粗物質)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{13}H_{21}Cl_2N_5O_2$ [M + H - 2 HCl]$^+$之MS ESI計算值278.15，實驗值278.05。

【0649】 步驟12：3-乙炔基-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0650】 在氬氣氛圍下在0℃下向3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺二鹽酸鹽(12.50 g，35.69 mmol)及K_2CO_3 (172 mL，0.43 mol，2.5 M)於THF (250.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加丙烯醯氯(2.89 g，32.15 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物10分鐘。所得混合物用水(500 mL)稀釋且用EA (3 × 500 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 300 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/MeOH (10/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(11.10 g，84%)。$C_{16}H_{21}N_5O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值332.16，實驗值332.20；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.76 (s, 1H), 6.60-6.36 (m, 2H), 5.74-5.68 (m, 1H), 5.50-5.20 (m, 2H), 4.55-4.39 (m, 1H), 4.06-3.83 (m, 3H), 3.53-3.40 (m, 2H), 3.36-3.35 (m, 3H), 3.03-2.99 (m, 3H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.37-2.23 (m, 1H)。

【0651】 步驟13：N-環丙基-3,5-二氟-2-硝基苯胺

【0652】 在氮氣氛圍下在0℃下向1,3,5-三氟-2-硝基苯(4.50 g，25.41 mmol)於EtOH (45.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加胺基環丙烷(2.90 g，50.82 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物1小時。所得混合物用水(100 mL)稀釋且用EA (3 × 100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (2/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，

得到呈黃色固體狀之*N*-環丙基-3,5-二氟-2-硝基苯胺(4.11 g，85%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (s, 1H), 6.80-6.74 (m, 1H), 6.30-6.27 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 1H), 1.01-0.83 (m, 2H), 0.76-0.61 (m, 2H)。

【0653】 步驟14：N-環丙基-3,5-二氟-4-碘-2-硝基苯胺

【0654】 在0℃下向*N*-環丙基-3,5-二氟-2-硝基苯胺(4.11 g，19.19 mmol)於甲烷磺酸(45.00 mL)中之經攪拌混合物中逐份添加NIS (4.53 g，20.15 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。在0℃下用冰/水(100 mL)淬滅所得混合物。所得混合物用飽和NaOH鹼化至pH 8且用EA (3 × 100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (1/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到黃色固體*N*-環丙基-3,5-二氟-4-碘-2-硝基苯胺(4.50 g，69%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (s, 1H), 6.90-6.88 (m, 1H), 2.57-2.54 (m, 1H), 1.07-0.85 (m, 2H), 0.83-0.58 (m, 2H)。

【0655】 步驟15：N1-環丙基-3,5-二氟-4-碘苯-1,2-二胺

【0656】 向*N*-環丙基-3,5-二氟-4-碘-2-硝基苯胺(4.40 g，12.94 mmol)及NH_4Cl (2.77 g，51.76 mmol)於EtOH (44.00 mL)及H_2O (8.80 mL)中之經攪拌混合物中添加Fe (2.89 g，51.76 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物6小時。所得混合物用水(150 mL)稀釋且用EA (3 × 100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液，得到呈棕色油狀物之*N*^{1}-環丙基-3,5-二氟-4-碘苯-1,2-二胺(3.30 g，粗物質)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_9H_9F_2IN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值310.98，實驗值311.00；^{1}H NMR (300 MHz,

$CDCl_3$) δ 6.68-6.61 (m, 1H), 2.50-2.41 (m, 1H), 0.89-0.73 (m, 2H), 0.78-0.51 (m, 2H)。

【0657】 步驟16：1-環丙基-4,6-二氟-5-碘-1,3-苯并二唑

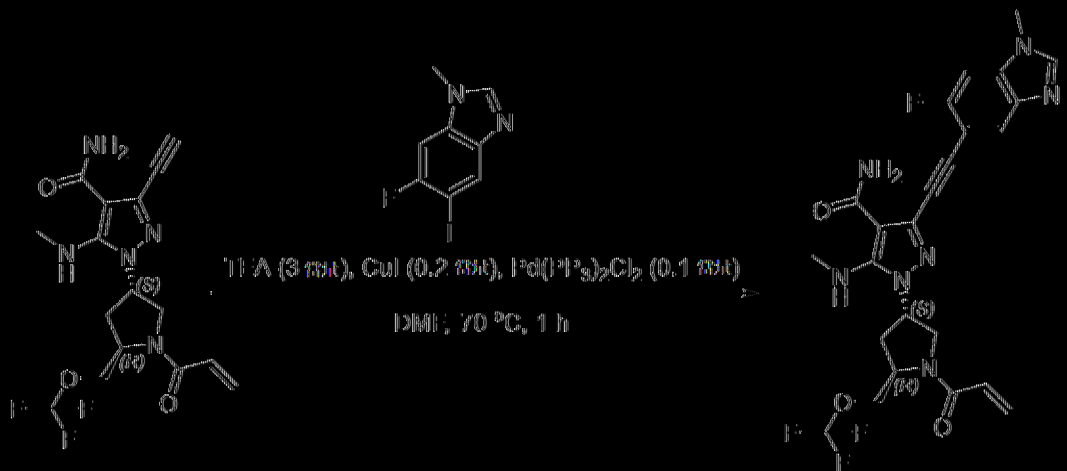
【0658】 在氮氣氛圍下在室溫下向N^1-環丙基-3,5-二氟-4-碘苯-1,2-二胺(3.30 g，10.64 mmol)於MeOH (33.00 mL)中之經攪拌溶液中添加原甲酸三甲酯(3.39 g，31.92 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物16小時。將所得混合物冷卻至室溫且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (1/2)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之1-環丙基-4,6-二氟-5-碘-1,3-苯并二唑(1.70 g，50%)。$C_{10}H_7F_2IN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值320.96，實驗值321.00；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (s, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 3.41-3.36 (m, 1H), 1.31-1.02 (m, 4H)。

【0659】 步驟17：3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0660】 在室溫下向1-環丙基-4,6-二氟-5-碘-1,3-苯并二唑(0.97 g，3.02 mmol)、3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(1.00 g，3.02 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.21 g，0.30 mmol)及CuI (0.11 g，0.60 mmol)於DMF (15.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加TEA (0.92 g，9.05 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌40分鐘。將所得混合物冷卻至室溫且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/MeOH (10/1)溶離，得到粗產物。隨後，粗產物藉由逆相急驟在以下條件下進一步純

化：管柱：C18矽膠；移動相：ACN/水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，30分鐘內10%至50%梯度；偵測器：UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.51 g，33%)。$C_{26}H_{27}F_2N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值524.21，實驗值524.35；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (s, 1H), 7.30-7.12 (m, 2H), 6.83 (brs, 1H), 6.67-6.32 (m, 2H), 5.84-5.73 (m, 1H), 5.64-5.12 (m, 2H), 4.71-4.38 (m, 1H), 4.25-3.84 (m, 3H), 3.60-3.33 (m, 5H), 3.20-3.08 (m, 3H), 2.86-2.70 (m, 1H), 2.37-2.31 (m, 1H), 1.40-0.89 (m, 4H)。

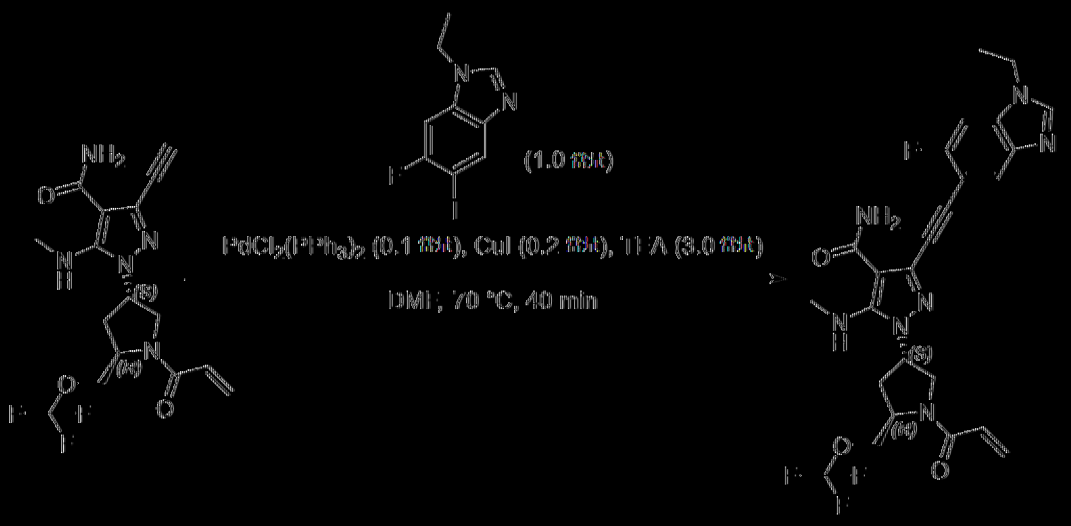
[0661] 實例79：3-[2-(6-氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*,5*R*)-1-(丙-2-烯醯基)-5-[(二氟甲氧基)甲基]吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



[0662] 向3-乙炔基-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*,5*R*)-1-(丙-2-烯醯基)-5-[(二氟甲氧基)甲基]吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(2.50 g，6.49 mmol)、6-氟-5-碘-1-甲基-1,3-苯并二唑(1.79 g，6.49 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.46 g，0.65 mmol)及CuI (0.25 g，1.29 mmol)於DMF (25.00 mL)中之經攪拌

混合物中添加TEA (2.71 mL，19.46 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在70℃下攪拌1小時。所得混合物用水(200 mL)稀釋且用EA (3 × 200 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 300 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用5% MeOH/DCM溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：100 mL/min；梯度：30分鐘內15 B至45 B；210/254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-(6-氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*,5*R*)-1-(丙-2-烯醯基)-5-[(三氟甲氧基)甲基]吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(1.54 g，44%)。$C_{24}H_{23}F_4N_7O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值534.18，實驗值534.15；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.35 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.81-6.55 (m, 3H), 6.20 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.78-5.68 (m, 1H), 5.31-5.21 (m, 1H), 4.83-4.37 (m, 2H), 4.28-4.24 (m, 1H), 4.03-3.98 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.02-2.94 (m, 3H), 2.76-2.54 (m, 1H), 2.38-2.31 (m, 1H)。

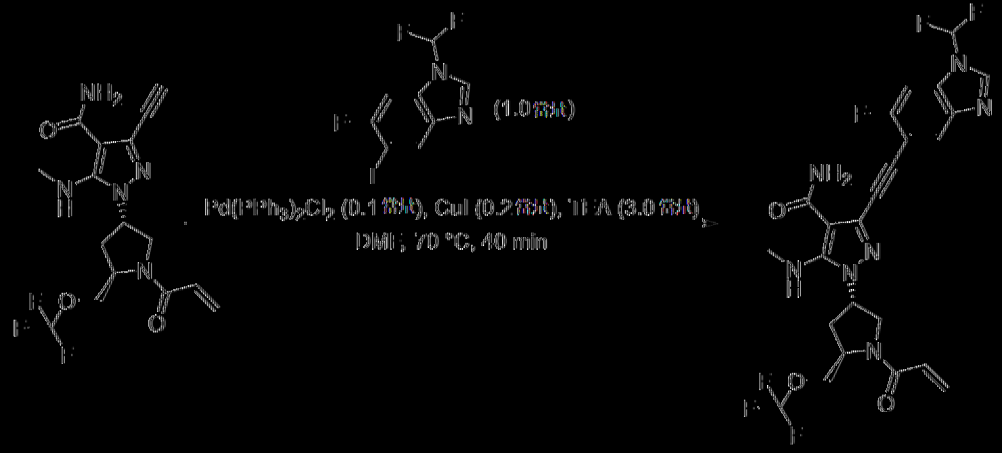
【0663】 實例80：3-[2-(1-乙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*,5*R*)-1-(丙-2-烯醯基)-5-[(三氟甲氧基)甲基]吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



[0664] 在氮氣氛圍下經10分鐘向3-乙炔基-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*,5*R*)-1-(內-2-烯醯基)-5-[(三氟甲氧基)甲基]吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(2.40 g，6.22 mmol)及1-乙基-6-氟-5-碘-1,3-苯并二唑(1.81 g，6.24 mmol)於DMF (48.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.44 g，0.62 mmol)、CuI (0.24 g，1.24 mmol)及TEA (1.89 g，18.68 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在70℃下攪拌40分鐘。所得混合物用水(300 mL)稀釋且用EA (3 × 200 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 300 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH/DCM (0-3%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。殘餘物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，NH_4HCO_3 (10 mmol/L)/水，30分鐘內5%至41%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-(1-乙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*,5*R*)-1-(內-2-烯醯基)-5-[(三氟甲氧基)甲基]吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(1.50 g，43%)。$C_{25}H_{25}F_4N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值548.20，實驗值548.10；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.97-6.53 (m, 3H), 6.33-

6.10 (m, 1H), 5.74 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.87–4.42 (m, 2H), 4.29–4.25 (m, 3H), 4.11–3.76 (m, 2H), 3.14–2.89 (m, 3H), 2.81–2.58 (m, 1H), 2.44–2.27 (m, 1H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

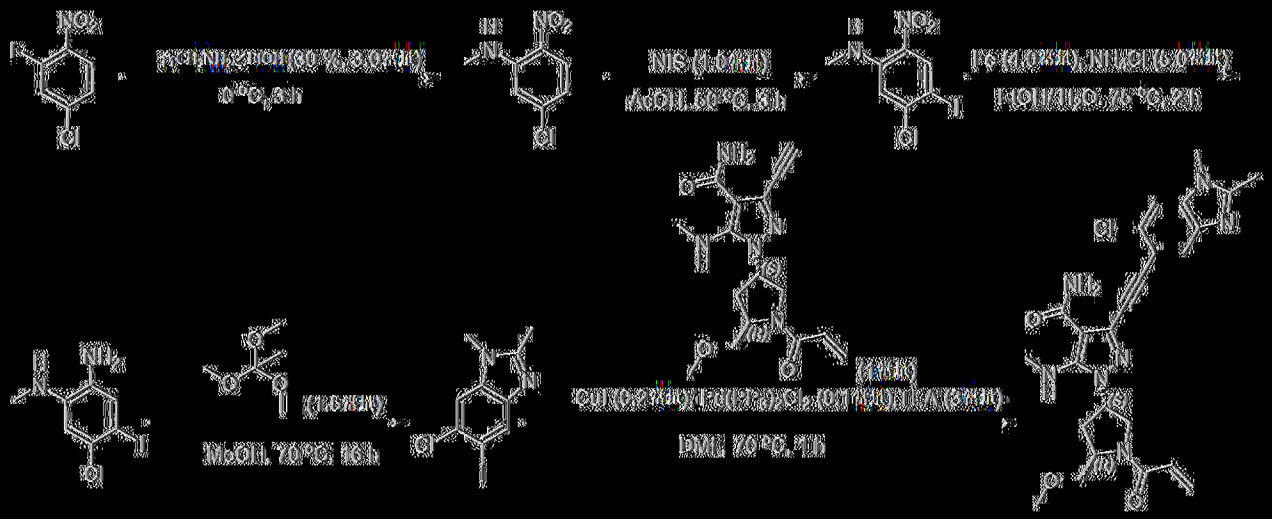
[0665] 實例81：3-[2-[1-(二氟甲基)-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*,5*R*)-1-(丙-2-烯醯基)-5-[(二氟甲氧基)甲基]吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



[0666] 向1-[(3*S*,5*R*)-5-[(1,1-二氟乙氧基)甲基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-3-乙炔基-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.30 g，0.78 mmol)、1-(二氟甲基)-6-氟-5-碘-1,3-苯并二唑(0.25 g，0.78 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (57.32 mg，0.08 mmol)及CuI (31.11 mg，0.16 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.25 g，2.45 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在70℃下攪拌40分鐘。所得混合物用水(20 mL)稀釋且用EA (3 × 20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH/DCM (0-5%)溶離，合併含有所需產物之溶離份且濃縮。隨後，粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Sun Fire Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm 10 nm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：30分鐘內

25 B至40 B；220/254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-[1-(二氟甲基)-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*,5*R*)-1-(丙-2-烯醯基)-5-[(二氟甲氧基)甲基]吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(0.33 g，75%)。$C_{24}H_{21}F_6N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值570.16，實驗值570.05；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.18-7.82 (m, 2H), 7.81-7.80 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.76-6.38 (m, 3H), 6.21-6.16 (m, 1H), 5.83-5.61 (m, 1H), 5.27-5.22 (m, 1H), 4.78-4.50 (m, 1H), 4.44-4.40 (m, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 4.06-3.93 (m, 2H), 2.97-2.96 (m, 3H), 2.72-2.63 (m, 1H), 2.38-2.33 (m, 1H)。

[0667] 實例82：3-[2-(6-氯-1,2-二甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0668] 步驟1：5-氯-N-甲基-2-硝基苯胺

[0669] 在N_2氛圍下在0℃下向4-氯-2-氟-1-硝基苯(35.00 g，199.38 mmol)於EtOH (350.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加甲胺(61.92 g，598.15 mmol，30%於乙醇中)。在0℃下攪拌反應混合物3小時。在0℃下用水(300 mL)淬滅所得混合物。藉由過濾收集所沈澱之固體且用水(3 ×

300 mL)洗滌。乾燥濾餅，得到呈黃色固體狀之5-氯-*N*-甲基-2-硝基苯胺(36 g，96%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_7H_7ClN_2O_2$ $[M - H]^-$之MS ESI計算值185.02, 187.02，實驗值185.00, 187.00；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12-8.07 (m, 2H), 6.83 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 3.02 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H)。

【0670】 步驟2：5-氯-4-碘-N-甲基-2-硝基苯胺

【0671】 在室溫下向5-氯-*N*-甲基-2-硝基苯胺(42.00 g，225.08 mmol)於CH_3COOH (420.00 mL)中之經攪拌混合物中添加NIS (50.64 g，225.08 mmol)。在50℃下攪拌反應混合物3小時。冷卻所得混合物且減壓濃縮。殘餘物用水(400 mL)稀釋且用EA (3 × 500 mL)萃取。合併之有機層用水(2 × 300 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA/PE (0-40%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈橙色固體狀之5-氯-4-碘-*N*-甲基-2-硝基苯胺(70 g，99%)。$C_7H_6ClIN_2O_2$ $[M - H]^-$之MS ESI計算值310.92, 312.92，實驗值310.85, 312.85；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74-8.52 (m, 1H), 7.99 (brs, 1H), 7.00 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.03 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H)。

【0672】 步驟3：5-氯-4-碘-N1-甲基苯-1,2-二胺

【0673】 向5-氯-4-碘-*N*-甲基-2-硝基苯胺(65.00 g，208.01 mmol)及NH_4Cl (55.63 g，1040.03 mmol)於EtOH (650.00 mL)及H_2O (130.00 mL)中之經攪拌混合物中添加Fe (46.46 g，832.02 mmol)。在75℃下攪拌反應混合物2小時。冷卻所得混合物且過濾，用EA (2 × 100 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。殘餘物用水(500 mL)稀釋且用EA (3 × 600 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 400 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。

濃縮濾液且乾燥，得到呈棕色固體狀之5-氯-4-碘-N^1-甲基苯-1,2-二胺(60 g，粗物質)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_7H_8ClIN_2$ [M - H]$^-$之MS ESI計算值280.94, 282.94，實驗值281.00, 283.00；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.11 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.25 (brs, 3H), 2.84 (s, 3H)。

【0674】 步驟4：6-氯-5-碘-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑

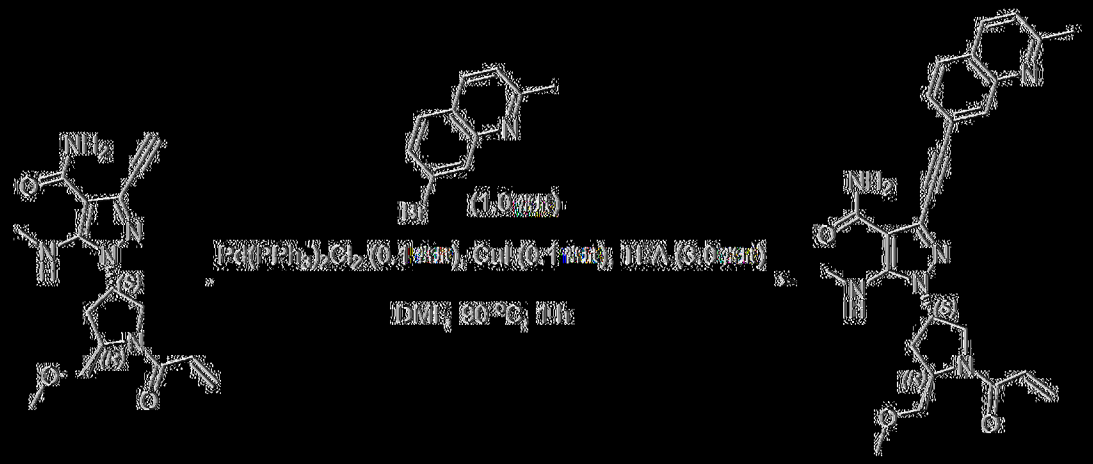
【0675】 向5-氯-4-碘-N^1-甲基苯-1,2-二胺(27.80 g，98.40 mmol)於MeOH (280.00 mL)中之經攪拌溶液中添加1,1,1-三甲氧基乙烷(18.87 mL，147.61 mmol)。在氬氣氛圍下在70℃下攪拌反應混合物16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈棕色固體狀之6-氯-5-碘-1,2-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑(28.1 g，93%)。$C_9H_8ClIN_2$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值306.94，實驗值307.30；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)

【0676】 步驟5：3-[2-(6-氯-1,2-二甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0677】 在室溫下向3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(2.00 g，6.03 mmol)、6-氯-5-碘-1,2-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑(1.85 g，6.04 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.42 g，0.60 mmol)及CuI (0.23 g，1.21 mmol)於DMF (20.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加TEA (2.52 mL，24.87 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在70℃下攪拌1小時。減壓濃縮所得混

合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。殘餘物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相A：ACN，B：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，30分鐘內10%至40%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-(6-氯-1,2-二甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(1.79 g，58%)。$C_{25}H_{28}ClN_7O_3$ [M+H]+之ESI計算值510.19，實驗值510.15；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.78-6.54 (m, 2H), 6.17-5.96 (m, 1H), 5.69-5.45 (m, 1H), 5.27-5.03 (m, 1H), 4.52-4.41 (m, 1H), 4.04-3.95 (m, 1H), 3.89-3.65 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.61-3.56 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.33-3.30 (m, 3H), 3.00-2.93 (m, 3H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.29-2.12 (m, 1H)。

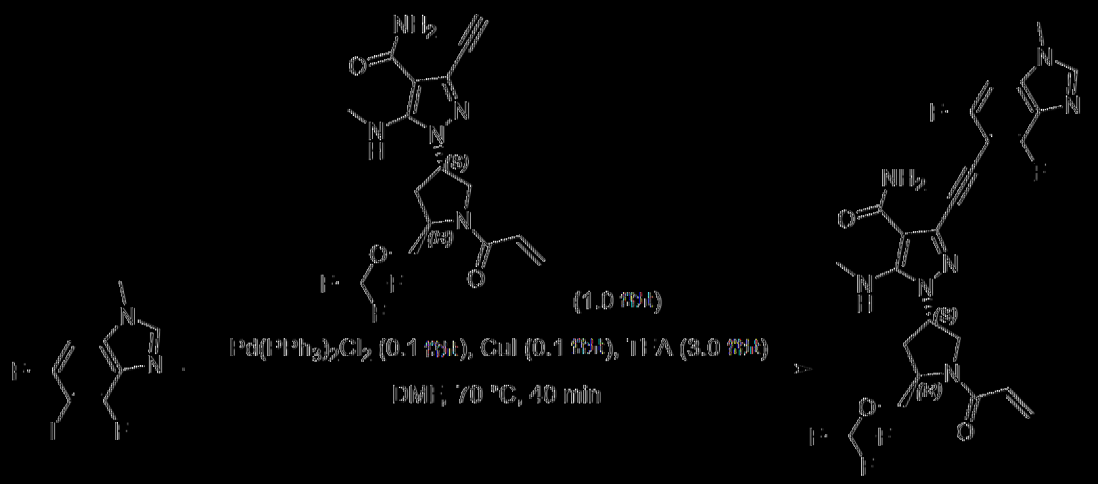
[0678] 實例83：1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)-3-[2-(2-甲基喹啉-7-基)乙炔基]吡唑-4-甲醯胺



[0679] 在室溫下向3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.30 g，0.9 mmol)、7-溴-2-甲基喹啉(0.20 g，0.91 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (63.54 mg，0.09

mmol)及CuI (34.48 mg，0.18 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加TEA (0.27 g，2.72 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。殘餘物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相ACN、水(10 mmol/L，NH_4HCO_3)，30分鐘內10%至40%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)-3-[2-(2-甲基喹啉-7-基)乙炔基]吡唑-4-甲醯胺(0.15 g，35%)。$C_{26}H_{28}N_6O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值473.20，實驗值473.25；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.72-6.67 (m, 1H), 6.64-6.52 (m, 1H), 6.16 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 5.68 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 39.4 Hz, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.86 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.53-3.40 (m, 1H), 3.30 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 2.94-2.75 (m, 3H), 2.69-2.65 (m, 4H), 2.33-2.30 (m, 1H)。

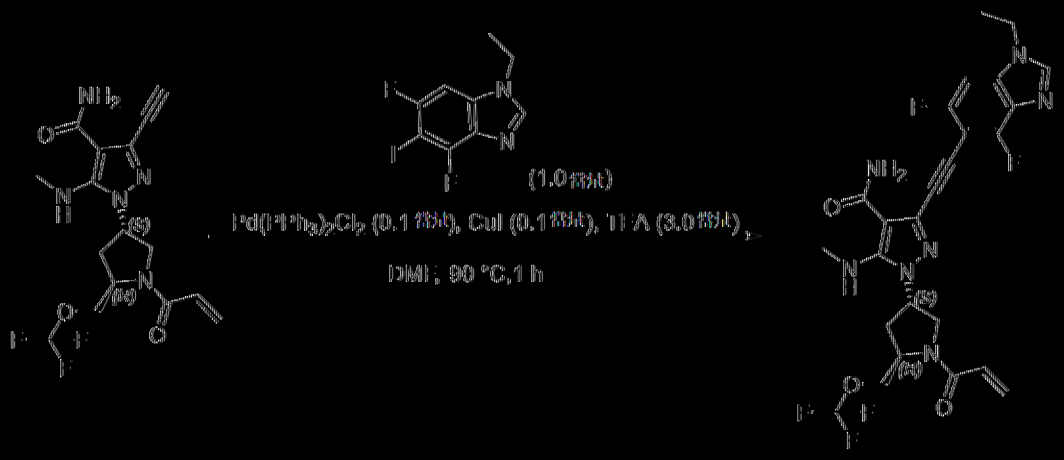
【0680】 實例84：3-[2-(4,6-二氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*,5*R*)-1-(丙-2-烯醯基)-5-[(三氟甲氧基)甲基]吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



[0681] 在室溫下向4,6-二氟-5-碘-1-甲基-1,3-苯并二唑(0.23 g，0.78 mmol)、3-乙炔基-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*,5*R*)-1-(丙-2-烯醯基)-5-[(二氟甲氧基)甲基]吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(0.30 g，0.78 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (54.90 mg，0.08 mmol)、CuI (29.79 mg，0.16 mmol)於DMF (3.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.24 g，2.34 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在70℃下攪拌40分鐘。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH/DCM (0-4%)溶離，得到粗產物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6.0分鐘內30 B至60 B；210/254 nm；RT：5.58。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-(4,6-二氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*,5*R*)-1-(丙-2-烯醯基)-5-[(二氟甲氧基)甲基]吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(53.0 mg，12%)。$C_{24}H_{22}F_5N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值552.17，實驗值551.90；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (s, 1H), 7.10-6.94 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.42 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 5.75 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.38-5.35 (m, 2H), 4.74-4.58 (m, 2H), 4.23-4.01 (m, 3H),

3.85 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.89-2.87 (m, 1H), 2.37-2.34 (m, 1H)。

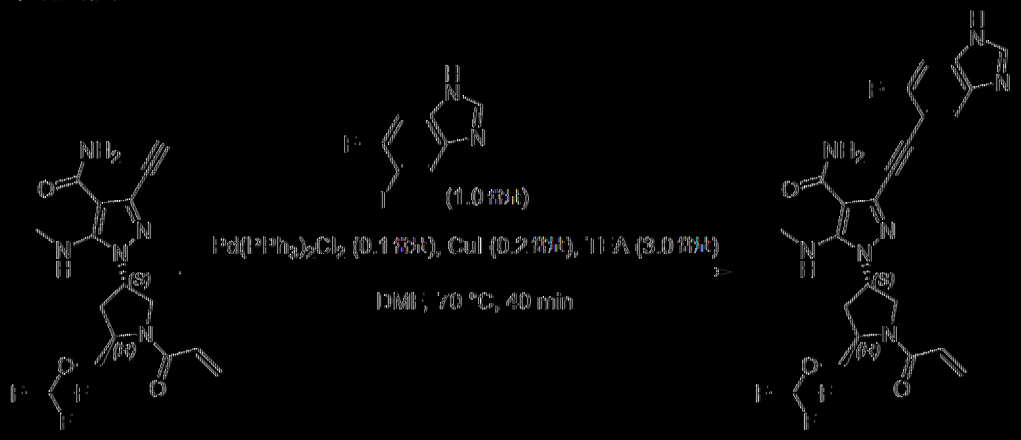
[0682] 實例85：3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*,5*R*)-1-(丙-2-烯醯基)-5-[(二氟甲氧基)甲基]吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



[0683] 在室溫下向1-乙基-4,6-二氟-5-碘-1,3-苯并二唑(96.00 mg，0.31 mmol)及3-乙炔基-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*,5*R*)-1-(丙-2-烯醯基)-5-[(二氟甲氧基)甲基]吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(0.12 g，0.31 mmol)於DMF (3.00 mL)中之經攪拌溶液中添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (21.87 mg，0.03 mmol)、CuI (11.87 mg，0.06 mmol)及TEA (94.60 mg，0.94 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。冷卻所得混合物且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。殘餘物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，NH_4HCO_3/水，30分鐘內5%至70%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*,5*R*)-1-(丙-2-烯醯基)-5-[(二氟甲氧基)甲基]吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(64 mg，36%)。$C_{25}H_{24}F_5N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值566.19，實驗值566.15；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H),

7.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.52-6.42 (m, 2H), 5.77 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.53-5.16 (m, 2H), 4.71-4.58 (m, 2H), 4.30-4.03 (m, 5H), 3.05 (s, 3H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.39-2.35 (m, 1H), 1.59 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。

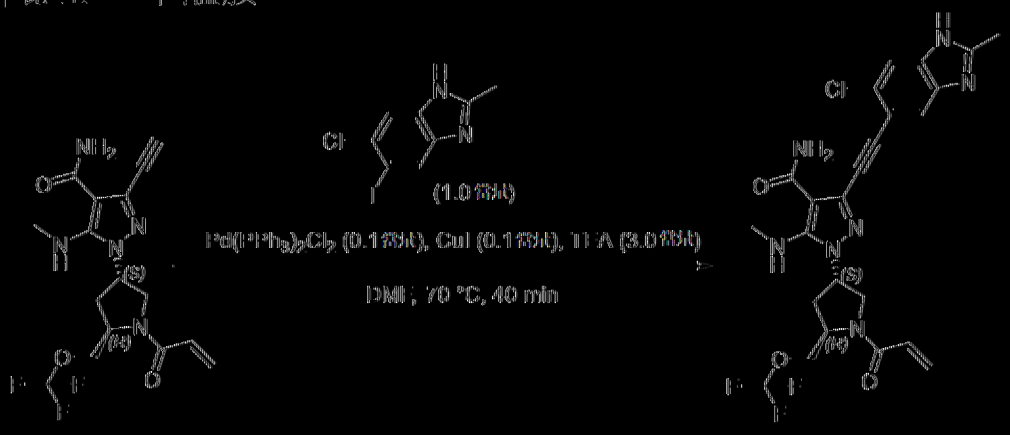
[0684] 實例86：3-[2-(6-氟-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*,5*R*)-1-(丙-2-烯醯基)-5-[(三氟甲氧基)甲基]吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



[0685] 在室溫下向3-乙炔基-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*,5*R*)-1-(丙-2-烯醯基)-5-[(三氟甲氧基)甲基]吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(0.15 g，0.39 mmol)、5-氟-6-碘-3*H*-1,3-苯并二唑(0.10 g，0.39 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (27.32 mg，0.04 mmol)、CuI (14.83 mg，0.08 mmol)於DMF (4.5 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.12 g，1.17 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在70℃下攪拌40分鐘。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH/DCM (0-10%)溶離，得到粗產物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Atlantis HILIC OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：5.8分鐘內35% B至70% B；210/254 nm；RT：5.58分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-(6-氟-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-

[(3*S*,5*R*)-1-(丙-2-烯醯基)-5-[(二氟甲氧基)甲基]吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(33.3 mg，16%)。$C_{23}H_{21}F_4N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值520.16，實驗值520.10；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.53-6.33 (m, 2H), 5.76 (dd, *J* = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.40-5.32 (m, 2H), 4.71-4.55 (m, 2H), 4.19-3.92 (m, 3H), 3.03 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H), 2.97-2.73 (m, 1H), 2.39-2.35 (m, 1H)。

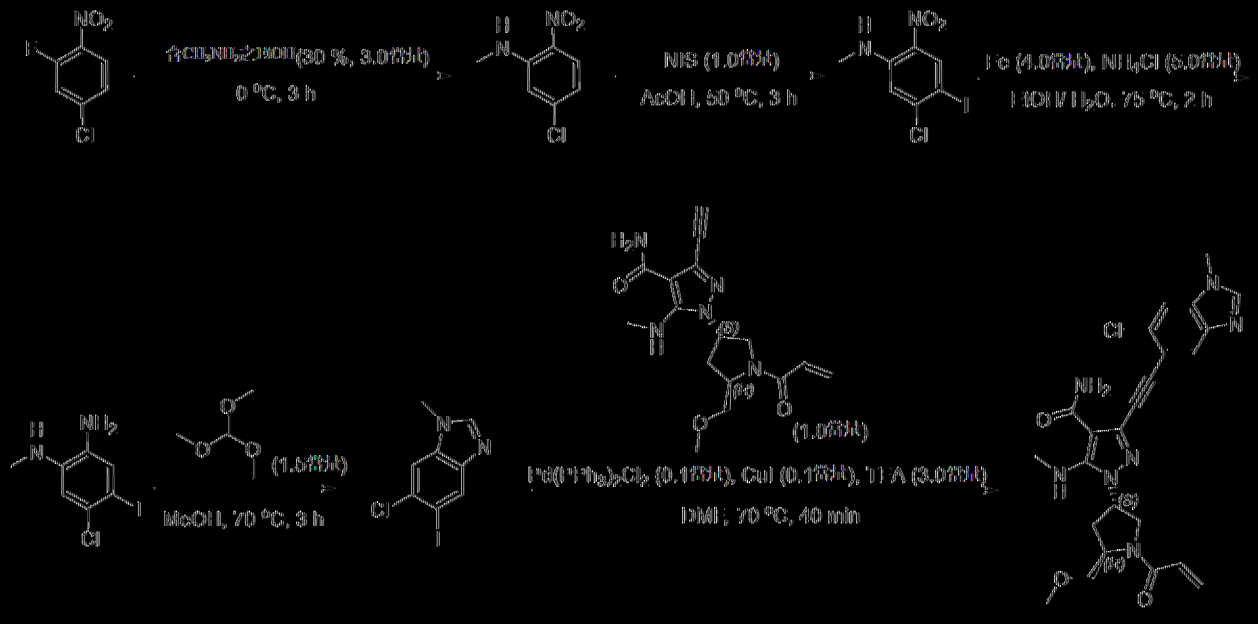
[0686] 實例87：3-[2-(6-氯-2-甲基-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*,5*R*)-1-(丙-2-烯醯基)-5-[(二氟甲氧基)甲基]吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



[0687] 向3-乙炔基-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*,5*R*)-1-(丙-2-烯醯基)-5-[(二氟甲氧基)甲基]吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(0.15 g，0.39 mmol)、5-氯-6-碘-2-甲基-3*H*-1,3-苯并二唑(0.11 g，0.39 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (27.32 mg，0.04 mmol)及CuI (14.83 mg，0.08 mmol)於DMF (1.50 mL，19.38 mmol)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.16 mL，1.17 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在70℃下攪拌40分鐘。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用4% MeOH/DCM溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。殘餘物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管

柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內40 B至60 B；210/254 nm；RT：5.56分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-(6-氯-2-甲基-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*,5*R*)-1-(丙-2-烯醯基)-5-[(二氟甲氧基)甲基]吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(77.5 mg，35%)。$C_{24}H_{23}ClF_3N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值550.15，實驗值550.10；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 (d, *J* = 37.9 Hz, 2H), 6.88-6.84 (m, 1H), 6.51-6.36 (m, 2H), 5.78-5.76 (m, 1H), 5.42-5.37 (m, 2H), 4.80-4.51 (m, 2H), 4.22-3.97 (m, 3H), 3.05 (d, *J* = 5.9 Hz, 4H), 2.94-2.76 (m, 1H), 2.66 (brs, 3H), 2.40-2.35 (m, 1H)。

[0688] 實例88：3-[2-(6-氯-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0689] 步驟1：5-氯-N-甲基-2-硝基苯胺

[0690] 在N_2氛圍下在0℃下向4-氯-2-氟-1-硝基苯(35.00 g，

199.38 mmol)於EtOH (350.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加含甲胺之乙醇(61.92 g，598.15 mmol，30%於乙醇中)。攪拌反應混合物3小時。在0℃下用水(300 mL)淬滅所得混合物。藉由過濾收集所沈澱之固體且用水(3 × 300 mL)洗滌。乾燥濾餅，得到呈黃色固體狀之5-氯-*N*-甲基-2-硝基苯胺(36.00 g，96%)。$C_7H_7ClN_2O_2$ [M - H]⁻之MS ESI計算值185.02，實驗值185.00；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12-8.07 (m, 2H), 6.83 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 3.02 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H)。

【0691】 步驟2：5-氯-4-碘-N-甲基-2-硝基苯胺

【0692】 在室溫下向5-氯-*N*-甲基-2-硝基苯胺(42.00 g，225.08 mmol)於CH_3COOH (420.00 mL)中之經攪拌混合物中添加NIS (50.64 g，225.08 mmol)。在50℃下攪拌反應混合物3小時。冷卻所得混合物且減壓濃縮。殘餘物用水(400 mL)稀釋且用EA (3 × 500 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 300 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA/PE (0-40%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈橙色固體狀之5-氯-4-碘-*N*-甲基-2-硝基苯胺(70 g，99%)。$C_7H_6ClIN_2O_2$ [M - H]⁻之MS ESI計算值310.92，實驗值310.85；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74-8.52 (m, 1H), 7.99 (brs, 1H), 7.00 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.03 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H)。

【0693】 步驟3：5-氯-4-碘-N1-甲基苯-1,2-二胺

【0694】 向5-氯-4-碘-*N*-甲基-2-硝基苯胺(65.00 g，208.01 mmol)及NH_4Cl (55.63 g，1040.03 mmol)於EtOH (650.00 mL)及H_2O (130.00 mL)中之經攪拌混合物中添加Fe (46.46 g，832.02 mmol)。在75℃下攪拌反應混合物2小時。冷卻所得混合物且過濾，用EA (2 × 100 mL)洗滌濾

餅。減壓濃縮濾液。殘餘物用水(500 mL)稀釋且用EA (3 × 600 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 400 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。濃縮濾液且乾燥，得到呈棕色固體狀之5-氯-4-碘-N^1-甲基苯-1,2-二胺(60 g，99%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_7H_8ClIN_2$ [M - H]$^-$之MS ESI計算值280.94，實驗值281.00；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.11 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.25 (brs, 3H), 2.84 (s, 3H)。

【0695】 步驟4：6-氯-5-碘-1-甲基-1,3-苯并二唑

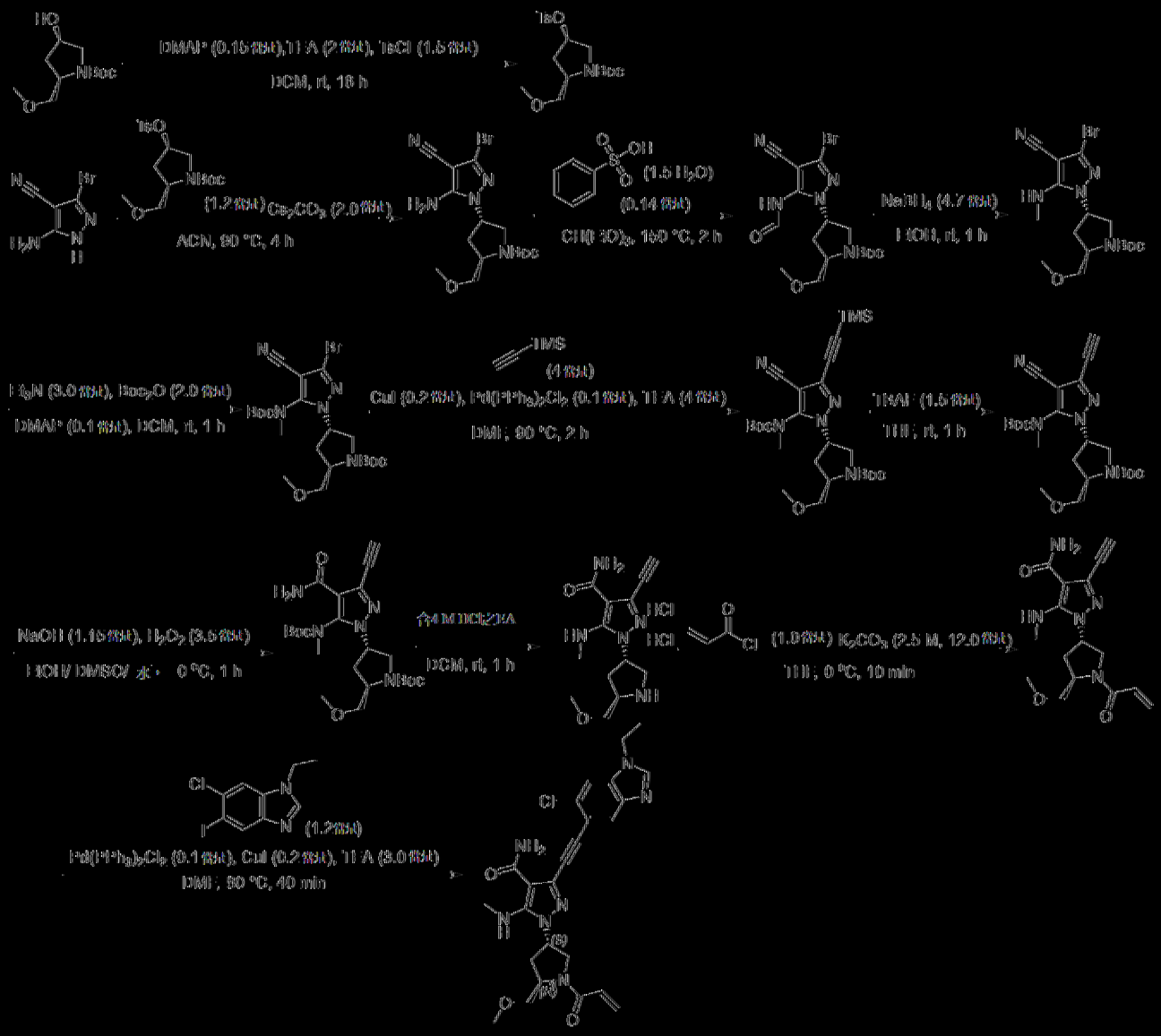
【0696】 向5-氯-4-碘-N^1-甲基苯-1,2-二胺(60.00 g，212.38 mmol)於MeOH (600.00 mL)中之經攪拌溶液中添加原甲酸三甲酯(33.81 g，318.57 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA/PE (50-100%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之6-氯-5-碘-1-甲基-1,3-苯并二唑(65 g，90%)。$C_8H_6ClIN_2$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值292.93，實驗值292.95；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 3.81 (s, 3H)。

【0697】 步驟5：3-[2-(6-氯-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0698】 在室溫下向6-氯-5-碘-1-甲基-1,3-苯并二唑(0.33 g，1.12 mmol)、3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.37 g，1.12 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (78.37 mg，0.11 mmol)及CuI (42.53 mg，0.22 mmol)於DMF (5.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加TEA (0.34 g，3.35 mmol)。將反應混合物

用氬氣脫氣三次，且在70℃下攪拌40分鐘。冷卻所得混合物且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH/DCM (0-5%)溶離，得到粗產物。隨後，粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內35 B至50 B；210/254 nm；RT：5.58分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-(6-氯-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.21 g，38%)。$C_{24}H_{26}ClN_7O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值496.18，實驗值496.05；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (brs, 1H), 7.98 (brs, 1H), 7.51 (brs, 1H), 7.18 (brs, 1H), 6.81 (brs, 1H), 6.57-6.35 (m, 2H), 5.79-5.21 (m, 3H), 4.60-4.37 (m, 1H), 4.18-3.77 (m, 6H), 3.57-3.26 (m, 4H), 3.08-3.01 (m, 3H), 2.2.76-71 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 1H)。

【0699】 實例89：3-[2-(6-氯-1-乙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0700] 步驟1：(2R,4R) 2 (甲氧基甲基) 4 (甲苯磺醯氧基)吡咯定 1 甲酸三級丁酯

[0701] 在0℃下向(2*R*,4*R*) 4 羥基 2 (甲氧基甲基)吡咯定 1 甲酸三級丁酯(15.20 g，65.72 mmol)、TEA (18.27 mL，131.44 mmol)及DMAP (1.21 g，9.86 mmol)於DCM (150.00 mL)中之經攪拌溶液中添加TsCl (18.79 g，98.58 mmol)。在氮氣氛圍下在室溫下攪拌反應混合物16小時。所得混合物用水(80 mL)稀釋且用DCM (3 × 150 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 80 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用33% EA/PE溶離。合併含有所需產

物之溶離份且濃縮，得到呈黃色油狀物之(2*R*,4*R*)-2-(甲氧基甲基)-4-(甲苯磺醯氧基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(18.5 g，73%)。$C_{18}H_{27}NO_6S$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值386.16，實驗值386.10；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88-7.72 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 2H), 5.04-5.48 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.65-3.61 (m, 2H), 3.39-3.26 (m, 5H), 2.46 (s, 3H), 2.25-2.23 (m, 1H), 2.18-2.15 (m, 1H), 1.44 (s, 9H)。

【0702】 步驟2：(2R,4S)-4-(5-胺基-3-溴-4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0703】 向3-胺基-5-溴-2*H*-吡唑-4-甲腈(7.20 g，38.50 mmol)及Cs_2CO_3 (25.09 g，77.01 mmol)於ACN (190.00 mL)中之混合物中添加(2*R*,4*R*)-2-(甲氧基甲基)-4-(甲苯磺醯氧基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(17.81 g，46.20 mmol)。在90℃下攪拌反應混合物4小時。將所得混合物冷卻至室溫且過濾。用DCM (3 × 70 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用46% EA/PE溶離。濃縮含有所需產物之溶離份。殘餘物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，ACN/水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，30分鐘內5%至46%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之(2*R*,4*S*)-4-(5-胺基-3-溴-4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(5 g，32%)。$C_{15}H_{22}BrN_5O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值400.09, 402.09，實驗值400.15, 402.15；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.76-4.73 (m, 1H), 4.53-4.49 (m, 2H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.74-3.69 (m, 3H), 3.41-3.38 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.62-2.59 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

【0704】 步驟3：(2R,4S)-4-(3-溴-4-氰基-5-甲醯胺基-1H-吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0705】 向(2*R*,4*S*)-4-(5-胺基-3-溴-4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(3.50 g，8.74 mmol)於(二乙氧基甲氧基)乙烷(70.00 mL)中之混合物中添加苯磺酸(0.23 g，1.22 mmol)。在氮氣氛圍下在150℃下攪拌反應混合物2小時。冷卻所得混合物且減壓濃縮。用水(50 mL)稀釋殘餘物。用EA (3 × 150 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(80 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。濃縮濾液且乾燥，得到呈黃色油狀物之(2*R*,4*S*)-4-(3-溴-4-氰基-5-甲醯胺基-1*H*-吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(3.75 g，粗物質)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{16}H_{22}BrN_5O_4$ [M - H]$^-$之MS ESI計算值426.09, 428.09，實驗值426.15, 428.15。

【0706】 步驟4：(2R,4S)-4-(3-溴-4-氰基-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0707】 在氮氣氛圍下在0℃下向(2*R*,4*S*)-4-(3-溴-4-氰基-5-甲醯胺基-1*H*-吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(3.75 g，8.76 mmol)於EtOH (200.00 mL)中之經攪拌溶液中添加$NaBH_4$ (1.56 g，41.23 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。所得混合物在0℃下用鹽水淬滅且用EA (3 × 150 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(70 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用62% EA/PE溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之(2*R*,4*S*)-4-(3-溴-4-氰基-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(3.3 g，91%)。$C_{16}H_{24}BrN_5O_3$ [M - H]$^-$之MS ESI

計算值412.11, 414.11，實驗值412.20, 414.20；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 4.64-4.61 (m, 1H), 4.43-4.20 (m, 2H), 3.71-3.63 (m, 3H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.22-2.17 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

【0708】 步驟5：(2R,4S)-4-[3-溴-5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0709】 在氮氣氛圍下在0℃下向(2*R*,4*S*)-4-[3-溴-4-氰基-5-(甲基胺基)吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(20.30 g，49.00 mmol)於DCM (300.00 mL)中之經攪拌溶液中添加Boc_2O (20.97 mL，98.01 mmol)、DMAP (0.60 g，4.90 mmol)及Et_3N (20.43 mL，146.98 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。所得混合物用水(3 × 200 mL)及鹽水(200 mL)洗滌。有機層經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用39% EA/PE溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之(2*R*,4*S*)-4-[3-溴-5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(24.0 g，95%)。$C_{21}H_{32}BrN_5O_5$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值516.16，實驗值516.15；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.94-4.90 (m, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.75-3.66 (m, 3H), 3.44-3.40 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.41-2.19 (m, 1H), 1.48 (s, 18 H)。

【0710】 步驟6：(2R,4S)-4-[5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基-3-[2-(三甲基矽基)乙炔基]吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0711】 在室溫下向(2*R*,4*S*)-4-[3-溴-5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺

基]-4-氰基吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(24.00 g，46.65 mmol)、CuI (1.78 g，9.33 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (3.27 g，4.67 mmol)及三甲基矽基乙炔(19.78 mL，201.39 mmol)於DMF (240 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (19.45 mL，192.26 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物用水(500 mL)稀釋且用EA (4 × 500 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 500 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用25% EA/PE溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈棕色固體狀之(2*R*,4*S*)-4-[5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基-3-[2-(三甲基矽基)乙炔基]吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(24 g，96%)。$C_{26}H_{41}N_5O_5Si$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值532.29，實驗值532.40；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.93-4.89 (m, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.68-3.52 (m, 3H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.35-3.33 (m, 3H), 3.25-3.20 (m, 3H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.33-2.13 (m, 1H), 1.46 (s, 18H), 0.27 (s, 9H)。

【0712】 步驟7：(2R,4S)-4-[5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基-3-乙炔基吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0713】 在0℃下向(2*R*,4*S*)-4-[5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基-3-[2-(三甲基矽基)乙炔基]吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(24.00 g，45.14 mmol)於THF (200.00 mL)中之經攪拌溶液中添加TBAF (67.70 mL，67.70 mmol，1 M於THF中)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物用水(500 mL)稀釋且用EA (3 × 500 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 500 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾

燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用30% EA/PE溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之(2*R*,4*S*)-4-[5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基-3-乙炔基吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(17.4 g，83%)。$C_{23}H_{33}N_5O_5$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值460.25，實驗值460.40；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.93-4.89 (m, 1H), 4.22-4.18 (m, 1H), 3.84-3.46 (m, 3H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.37-3.31 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 2.62-2.59 (m, 1H), 2.28-2.24 (m, 1H), 1.46 (s, 18H)。

【0714】 步驟8：(2R,4S)-4-[5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-胺甲醯基-3-乙炔基吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0715】 在0℃下向(2*R*,4*S*)-4-[5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基-3-乙炔基吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(17.4 g，37.86 mmol)於DMSO (30.00 mL)及EtOH (150.00 mL)中之經攪拌溶液中添加0.5 M NaOH (87.09 mL，43.54 mmol)及H_2O_2 (10.26 mL，132.14 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌0.5小時且在室溫下攪拌0.5小時。所得混合物用水(500 mL)稀釋且用EA (3 × 500 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 300 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用65% EA/PE溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之(2*R*,4*S*)-4-[5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-胺甲醯基-3-乙炔基吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(17.2 g，95%)。$C_{23}H_{35}N_5O_6$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值478.26，實驗值478.25；^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 6.80 (brs, 1H), 5.67 (brs, 1H), 5.04-5.00 (m, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.75-3.67 (m, 3H), 3.49-3.42 (m,

1H), 3.39-3.32 (m, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.62-1.31 (m, 18H)。

【0716】 步驟9：3-乙炔基-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺二鹽酸鹽

【0717】 向(2*R*,4*S*)-4-[5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-胺甲醯基-3-乙炔基吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(17.2 g，36.02 mmol)於DCM (170.00 mL)中之經攪拌混合物中添加HCl (180.08 mL，720.32 mmol，4 M於EA中)。在氬氣氛圍下在室溫下攪拌反應混合物1小時。濃縮所得混合物且乾燥，得到呈灰白色固體狀之3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺二鹽酸鹽(12.5 g，99%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{13}H_{21}Cl_2N_5O_2$ [M + H - 2 HCl]$^+$之MS ESI計算值278.15，實驗值278.05。

【0718】 步驟10：3-乙炔基-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0719】 在氬氣氛圍下在0℃下向3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺二鹽酸鹽(12.50 g，35.69 mmol)及K_2CO_3 (172 mL，430 mmol，2.5 M)於THF (250.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加含丙烯醯氯(2.91 mL，32.15 mmol)之THF (15.00 mL)。在0℃下攪拌反應混合物10分鐘。所得混合物用水(500 mL)稀釋且用EA (3 × 500 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 300 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用5% DCM/MeOH溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固

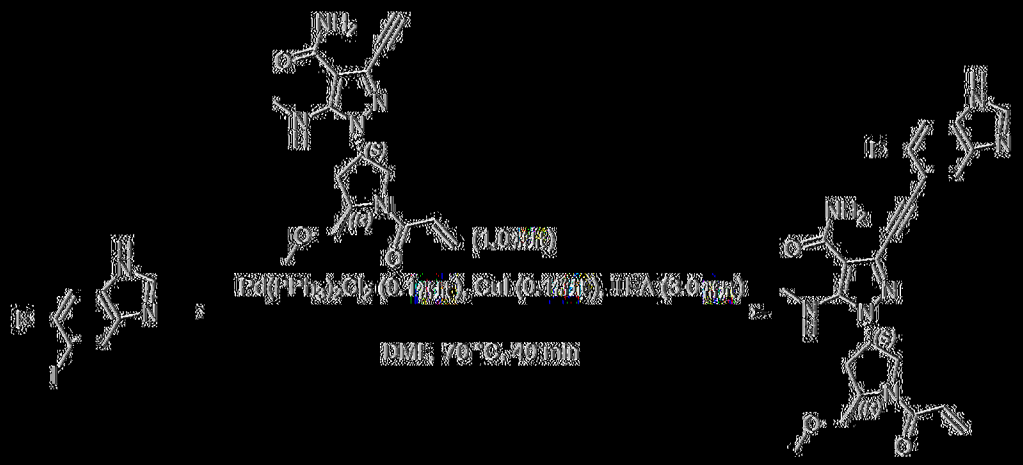
體狀之3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(11.1 g，84%)。$C_{16}H_{21}N_5O_3$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值332.16，實驗值332.20；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.76 (s, 1H), 6.60-6.36 (m, 2H), 5.74-5.68 (m, 1H), 5.50-5.20 (m, 2H), 4.55-4.39 (m, 1H), 4.06-3.83 (m, 3H), 3.53-3.40 (m, 2H), 3.36-3.35 (m, 3H), 3.03-2.99 (m, 3H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.37-2.23 (m, 1H)。

【0720】 步驟11：3-[2-(6-氯-1-乙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0721】 在室溫下向3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.45 g，1.36 mmol)及6-氯-1-乙基-5-碘-1,3-苯并二唑(0.50 g，1.63 mmol)於DMF (5.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加CuI (51.73 mg，0.27 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (95.32 mg，0.14 mmol)及TEA (0.41 g，4.07 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在80℃下攪拌40分鐘。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (0-10%)溶離，得到粗產物。粗產物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，5 × 25 cm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：40 mL/min；梯度：60分鐘內5 B至55 B；210/254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-(6-氯-1-乙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.35 g，50%)。$C_{25}H_{28}ClN_7O_3$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值510.19，實驗值510.10；

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02–7.96 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.47–6.37 (m, 2H), 5.72 (dd, *J* = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 5.62–5.31 (m, 2H), 4.60–4.56 (m, 1H), 4.28–4.24 (m, 2H), 4.19–4.02 (m, 2H), 3.94–3.89 (m, 1H), 3.42–3.36 (m, 4H), 3.10–3.04 (m, 3H), 2.76–2.73 (m, 1H), 2.46–2.26 (m, 1H), 1.59–1.55 (m, 3H)。

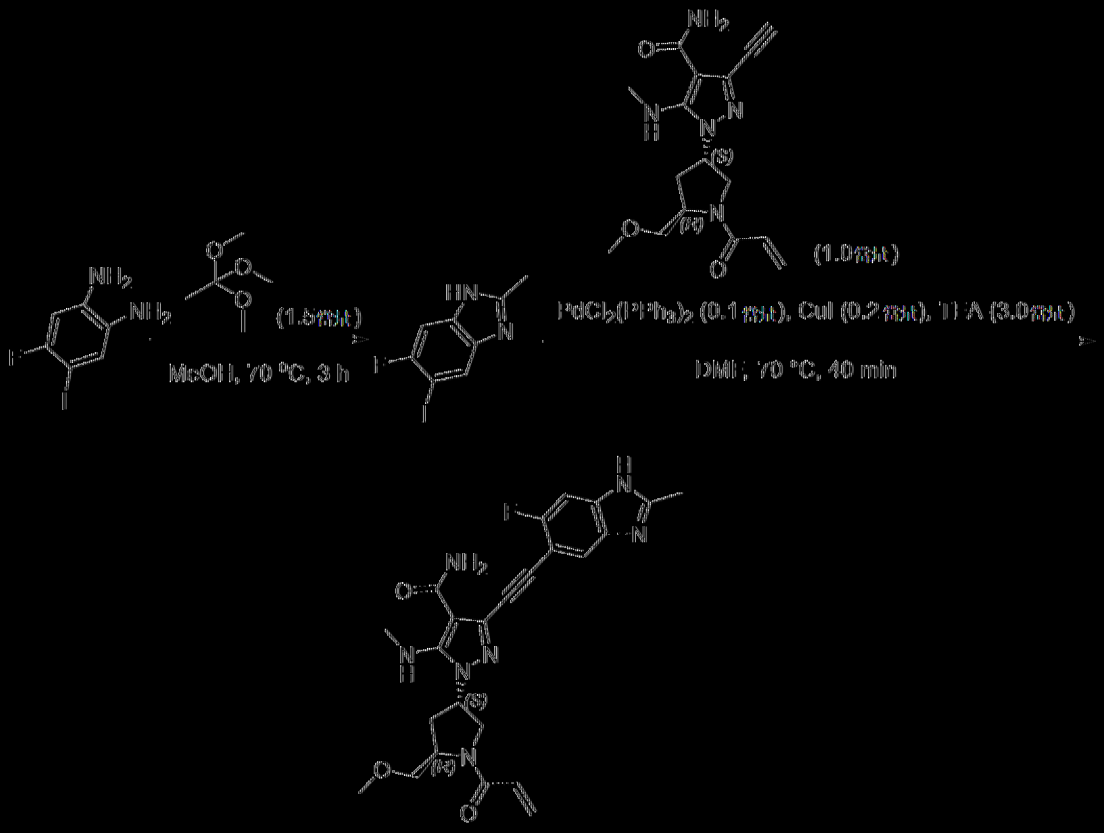
[0722] 實例90：3-[2-(6-氟-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0723] 在室溫下向3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.20 g，0.60 mmol)、5-氟-6-碘-3*H*-1,3-苯并二唑(0.19 g，0.72 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (42.36 mg，0.06 mmol)、CuI (22.99 mg，0.12 mmol)於DMF (4.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加TEA (0.18 g，1.81 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在70℃下攪拌40分鐘。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH/DCM (0-5%)溶離，得到粗產物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：5.8分鐘內5% B至50% B；210/254

nm；RT：5.75分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-(6-氟-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(69.60 mg，24%)。$C_{23}H_{24}FN_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值466.19，實驗值466.05；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.35 (d, *J* = 184.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 73.3 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.88-6.70 (m, 1H), 6.57-6.25 (m, 2H), 5.74 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.66-5.15 (m, 2H), 4.70-4.38 (m, 1H), 4.15-4.07 (m, 2H), 3.90 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.60-3.17 (m, 5H), 3.06-3.01 (m, 3H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.35-2.07 (m, 1H)。

[0724] 實例91：3-[2-(6-氟-2-甲基-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0725] 步驟1：5-氟-6-碘-2-甲基-3*H*-1,3-苯并二唑

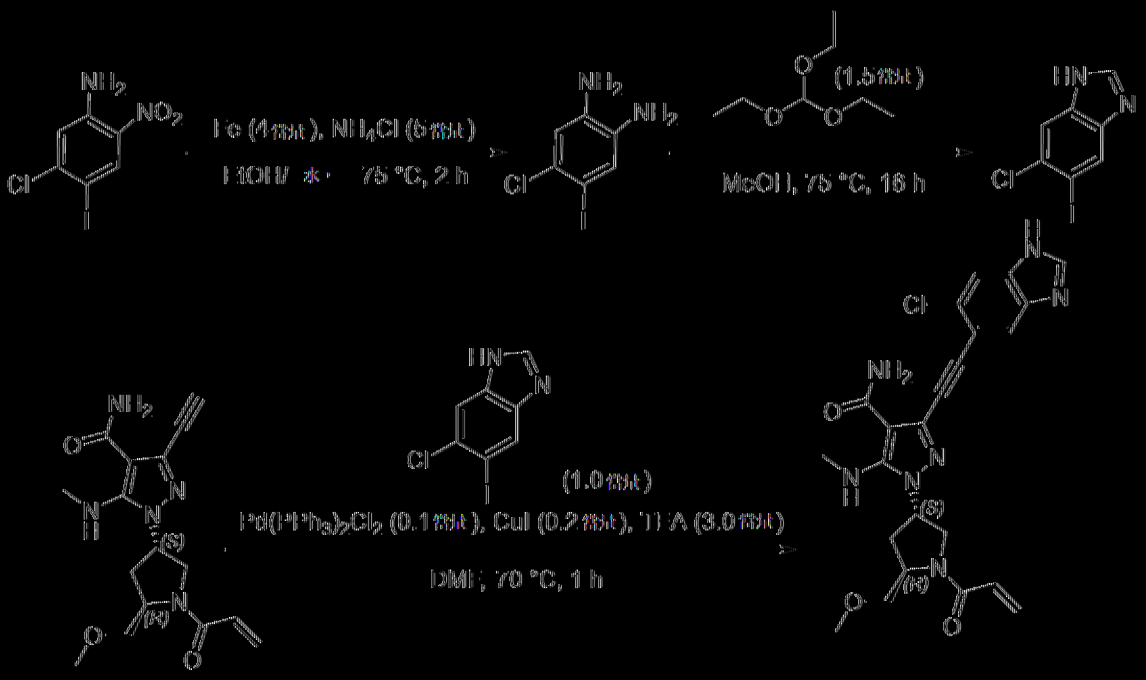
【0726】 在室溫下向4-氟-5-碘苯-1,2-二胺(5.00 g，19.84 mmol)於MeOH (50.00 mL)中之經攪拌溶液中添加1,1,1-三甲氧基乙烷(3.58 g，29.76 mmol)。在氬氣氛圍下在70℃下攪拌反應混合物3小時。冷卻所得混合物且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA/PE (0-80%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈棕色半固體狀之5-氟-6-碘-2-甲基-3*H*-1,3-苯并二唑(4.96 g，90%)。$C_8H_6FN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值276.96，實驗值276.85；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 2.64 (s, 3H)。

【0727】 步驟2：3-[2-(6-氟-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0728】 在氬氣氛圍下在室溫下向3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.20 g，0.60 mmol)、5-氟-6-碘-2-甲基-3*H*-1,3-苯并二唑(0.18 g，0.66 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (42.36 mg，0.06 mmol)及CuI (22.99 mg，0.12 mmol)於DMF (6.00 mL)中之經攪拌溶液中添加TEA (0.18 g，1.81 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在70℃下攪拌40分鐘。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。粗產物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：5.8分鐘內5 B至50 B；210/254 nm；RT：5.58分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-(6-氟-2-甲基-1*H*-1,3-苯

并[1,2-*a*]吡-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.12 g，40%)。$C_{24}H_{26}FN_7O_3$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值480.22，實驗值480.10；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67–7.58 (m, 1H), 7.27 (d, *J* = 23.5 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.83–6.81 (m, 1H), 6.62–6.35 (m, 2H), 5.78–5.72 (m, 1H), 5.55–5.26 (m, 2H), 4.58–4.45 (m, 1H), 4.18–4.10 (m, 1H), 4.08–3.95 (m, 1H), 3.90–3.85 (m, 1H), 3.45–3.42 (m, 1H), 3.39–3.35 (m, 3H), 3.04–3.01 (m, 3H), 2.79–2.62 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.45–2.29 (m, 1H)。

[0729] 實例92：3-[2-(6-氯-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0730] 步驟1：4-氯-5-碘苯-1,2-二胺

[0731] 在室溫下向5-氯-4-碘-2-硝基苯胺(3.00 g，10.05 mmol)及Fe (0.22 g，4.01 mmol)於EtOH (10.50 mL)及H_2O (1.50 mL)中之經攪拌混合物中添加NH_4Cl (0.27 g，5.01 mmol)。在75℃下攪拌反應混合物2小

時。過濾所得混合物，用EtOH (3 × 200 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。殘餘物用水(300 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 200 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 300 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用50% PE/EA溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之4-氯-5-碘苯-1,2-二胺(1.13 g，41%)。$C_6H_6ClIN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值268.93，實驗值268.90；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.11 (s, 1H), 6.80 (s, 1H)。

【0732】 步驟2：5-氯-6-碘-3H-1,3-苯并二唑

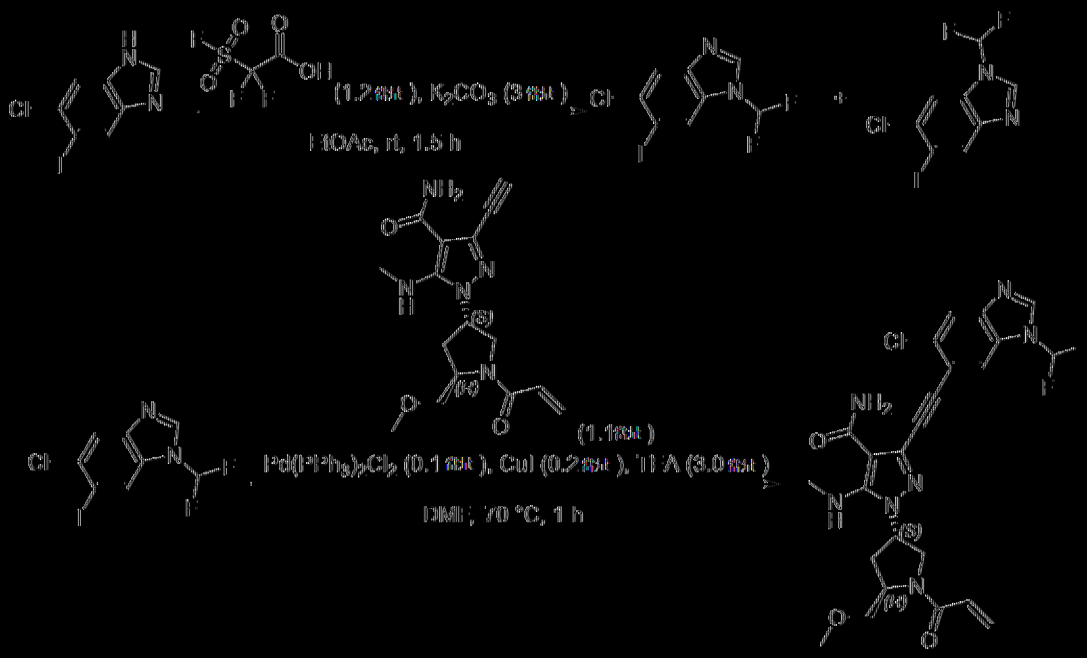
【0733】 向4-氯-5-碘 苯-1,2-二 胺(1.00 g，3.73 mmol)於MeOH (15.00 mL)中之經攪拌混合物中添加原甲酸三甲酯(0.59 g，5.59 mmol)。在75℃下攪拌反應混合物16小時，減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用5% MeOH/DCM溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺棕色固體狀之5-氯-6-碘-3*H*-1,3-苯并二唑(0.66 g，63%)。$C_7H_4C_lIN_2[M + H]^+$之MS ESI計算值278.91，實驗值278.95。

【0734】 步驟3：3-[2-(6-氯-1H-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0735】 在室溫下向3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.24 g，0.72 mmol)、5-氯-6-碘-3*H*-1,3-苯并二唑(0.20 g，0.72 mmol)、CuI (27.20 mg，0.14 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (50.41 mg，0.07 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.40 mL，2.88 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在70℃下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱

層析純化，用6% MeOH/DCM溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：X Bridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：5.8分鐘內35 B至70 B，210/254 nm；RT：5.58分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈棕色固體狀之3-[2-(6-氯-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.20 g，57%)。$C_{23}H_{24}ClN_7O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值482.16，實驗值482.05；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.84 (s, 1H),8.41 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 37.6 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.04-6.49 (m, 3H), 6.18 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 5.87-5.62 (m, 1H), 5.39-5.19 (m, 1H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.07-3.56 (m, 4H), 3.34-3.29 (m, 3H), 2.97-2.94 (m, 3H), 2.56-2.54 (m, 1H), 2.33-2.29 (m, 1H)。

【0736】 實例93：3-[2-[6-氯-3-(二氟甲基)-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0737] 步驟1：5-氯-1-(二氟甲基)-6-碘-1,3-苯并二唑及6-氯-1-(二氟甲基)-5-碘-1,3-苯并二唑

[0738] 在氮氣氛圍下在0℃下向5-氯-6-碘-3*H*-1,3-苯并二唑(3.20 g，11.49 mmol)及K_2CO_3 (4.76 g，34.47 mmol)於EA (32.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加二氟(磺酸基)乙酸(2.46 g，13.79 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1.5小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用39% EA/PE溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。粗產物藉由製備型SFC在以下條件下純化：管柱：Chiralpak AD-H，5 × 25 cm，5 μm；移動相A：CO_2，移動相B：MeOH (0.1% 2 M NH_3-MeOH)；流動速率：200 mL/min；梯度：50% B，220 nm；RT1：4.98分鐘；RT2：6.49分鐘；注射體積：2.5 mL；運行次數：20。合併含有所需產物之較快峰且濃縮，得到呈灰白色固體狀之5-氯-1-(二氟甲基)-6-碘-1,3-苯并二唑(0.97 g，24%)。$C_8H_4ClF_2IN_2$ [M + H]+之MS ESI計算值328.91，實驗值328.95；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.28 (t, J = 60.1 Hz, 1H)。

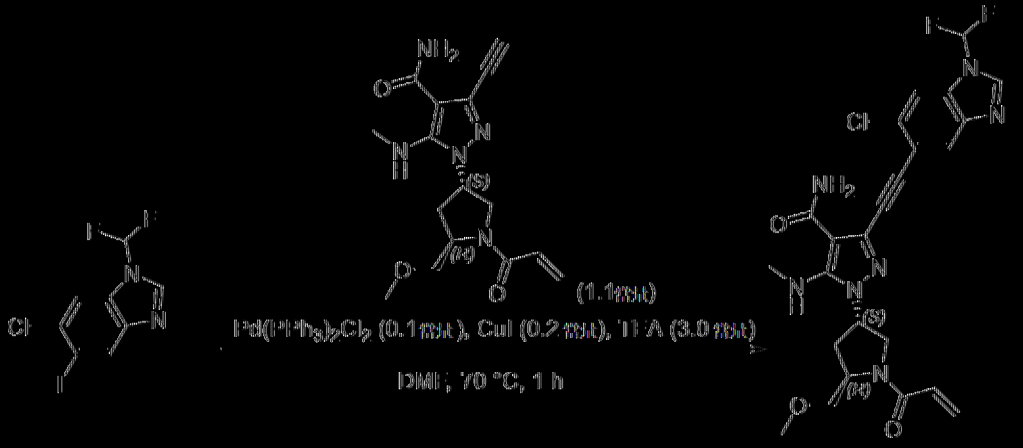
【0739】 合併含有所需產物之較慢峰且濃縮，得到呈灰白色固體狀之6-氯-1-(二氟甲基)-5-碘-1,3-苯并二唑(0.99 g，24%)。$C_8H_4ClF_2IN_2$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值328.91，實驗值328.95；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.29 (t, *J* = 60.1 Hz, 1H)。

【0740】 步驟2：3-[2-[6-氯-3-(二氟甲基)-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0741】 向5-氯-1-(二氟甲基)-6-碘-1,3-苯并二唑(0.3 g，0.91 mmol)、3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.33 g，1.01 mmol)、CuI (34.79 mg，0.18 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (64.10 mg，0.09 mmol)於DMF (6.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.38 mL，3.76 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在70℃下攪拌1小時。所得混合物用EtOAc (300 mL)稀釋，用水(3 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：5.8分鐘內35 B至70 B；210 nm；RT：5.58分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-[6-氯-3-(二氟甲基)-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.30 g，62%)。$C_{24}H_{24}ClF_2N_7O_3$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值532.16，實驗值532.20；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.0 Hz,

1H), 7.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.59-6.36 (m, 2H), 5.78-5.70 (m, 1H), 5.61-5.26 (m, 2H), 4.65-4.35 (m, 1H), 4.15-3.96 (m, 2H), 3.94-3.83 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 1H), 3.39 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 3.05 (d, *J* = 14.2 Hz, 3H), 2.78-2.66 (m, 1H), 2.45-2.29 (m, 1H)。

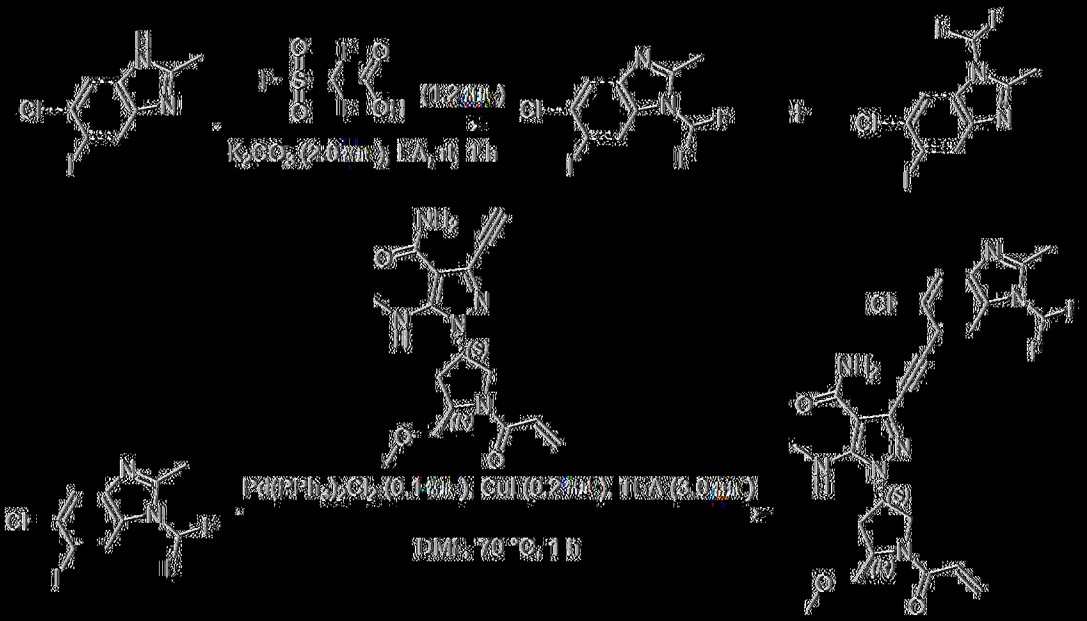
[0742] 實例94：3-[2-[6-氯-1-(二氟甲基)-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0743] 向6-氯-1-(二氟甲基)-5-碘-1,3-苯并二唑(0.3 g，0.91 mmol)、3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.33 g，1.01 mmol)、CuI (34.79 mg，0.18 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (64.10 mg，0.09 mmol)於DMF (6.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.38 mL，3.76 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在70℃下攪拌1小時。所得混合物用EtOAc (300 mL)稀釋，用水(3 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Atlantis HILIC OBD管柱，19 × 150 mm × 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：5.8分鐘內35% B至70% B；210/254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-[6-

氯-1-(二氟甲基)-1,3-苯并二唑-5-基|乙炔基|-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基|-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.23 g，47%)。$C_{24}H_{24}ClF_2N_7O_3$ |M + H|+之MS ESI計算值532.16，實驗值532.20；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33-8.09 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.50-7.31 (m, 1H), 7.23-7.06 (m, 1H), 6.57-6.38 (m, 2H), 5.77-5.70 (m, 1H), 5.61-5.25 (m, 2H), 4.63-4.39 (m, 1H), 4.17-4.00 (m, 2H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.55-3.43 (m, 1H), 3.40-3.39 (m, 3H), 3.07-3.04 (m, 3H), 2.79-2.67 (m, 1H), 2.45-2.28 (m, 1H)。

|0744| 實例95：3-|2-|6-氯-3-(二氟甲基)-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基|乙炔基|-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基|-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



|0745| 步驟1：5-氯-1-(二氟甲基)-6-碘-2-甲基-1H-苯并|d|咪唑及6-氯-1-(二氟甲基)-5-碘-2-甲基-1H-苯并|d|咪唑

|0746| 在0℃下向5-氯-6-碘-2-甲基-3*H*-1,3-苯并二唑(0.30 g，1.03 mmol)及K_2CO_3 (0.28 g，2.05 mmol)於EtOAc (5.00 mL)中之經攪拌

混合物中添加二氟(磺酸基)乙酸(0.22 g，1.23 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離，得到粗產物。粗產物(1.8 g)藉由製備型SFC在以下條件下純化：管柱：Chiralpak IG，5 × 25 cm，10 μm；移動相A：CO_2，移動相B：MeOH (0.1% 2 M NH_3-MeOH)；流動速率：200 mL/min；梯度：50% B；220 nm；RT1：4.1分鐘；RT2：9.07分鐘；注射體積：4.8 mL；運行次數：10。合併含有所需產物之較快峰且濃縮，得到呈白色固體狀之6-氯-1-(二氟甲基)-5-碘-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑(0.82 g，35%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.48-7.00 (m, 1H), 2.71 (s, 3H)。

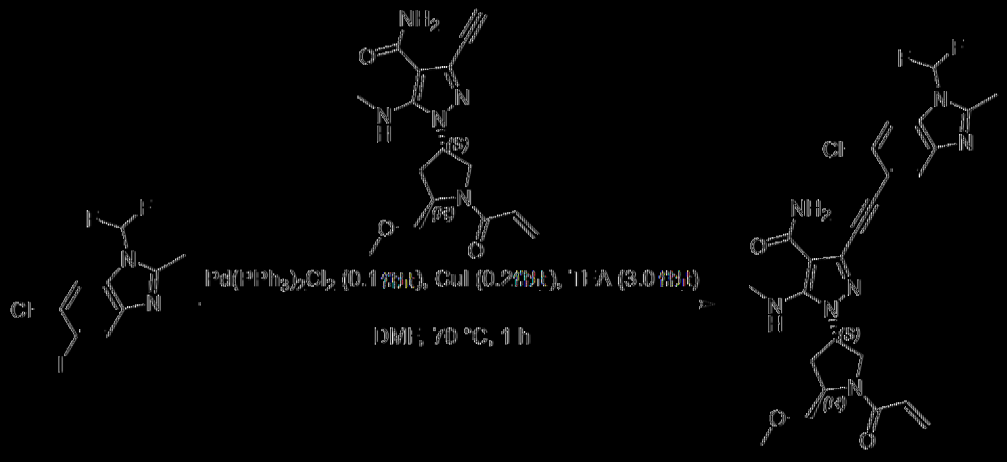
【0747】 合併含有所需產物之較慢峰且濃縮，得到呈白色固體狀之5-氯-1-(二氟甲基)-6-碘-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑(0.85 g，36%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.45-6.95 (m, 1H), 2.71 (s, 3H)。

【0748】 步驟2：3-[2-[6-氯-3-(二氟甲基)-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0749】 向5-氯-1-(二氟甲基)-6-碘-2-甲基-1,3-苯并二唑(0.3 g，0.88 mmol)、3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.32 g，0.96 mmol)、CuI (33.36 mg，0.18 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (61.48 mg，0.09 mmol)於DMF (6.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.37 mL，3.61 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在70℃下攪拌1小時。所得混合物用EtOAc (300 mL)

稀釋，用水(3 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm × 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：5.8分鐘內25 B至60 B；210 nm；RT：5.58分鐘；合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-[6-氯-3-(二氟甲基)-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.27 g，56%)。$C_{25}H_{26}ClF_2N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值546.18，實驗值546.25；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 6.59-6.36 (m, 2H), 5.78-5.70 (m, 1H), 5.60-5.20 (m, 2H), 4.62-4.38 (m, 1H), 4.15-3.96 (m, 2H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 1H), 3.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 3.05 (d, *J* = 14.4 Hz, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.78-2.66 (m, 1H), 2.45-2.28 (m, 1H)。

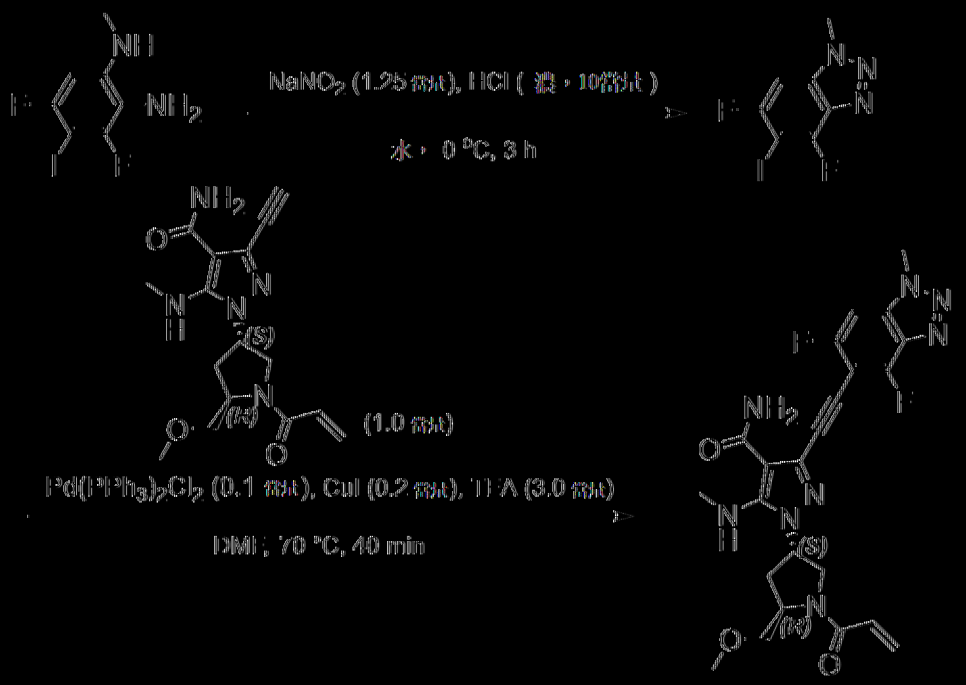
[0750] 實例96：3-[2-[6-氯-1-(二氟甲基)-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0751] 向6-氯-1-(二氟甲基)-5-碘-2-甲基-1,3-苯并二唑(0.3 g，

0.88 mmol)、3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.32 g，0.96 mmol)、CuI (33.36 mg，0.18 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (61.48 mg，0.09 mmol)於DMF (6.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.37 mL，3.61 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在70℃下攪拌1小時。所得混合物用EtOAc (300 mL)稀釋，用水(3 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm × 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：5.8分鐘內25 B至60 B；210/254 nm；RT：5.58分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-[6-氯-1-(二氟甲基)-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.25 g，52%)。$C_{25}H_{26}ClF_2N_7O_3$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值546.18，實驗值546.25；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.59-6.36 (m, 2H), 5.77-5.69 (m, 1H), 5.59-5.26 (m, 2H), 4.63-4.36 (m, 1H), 4.17-3.99 (m, 2H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 1H), 3.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 3.05 (d, *J* = 15.2 Hz, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.44-2.28 (m, 1H)。

【0752】 實例97：3-[2-(4,6-二氟-1-甲基-1,2,3-苯并三唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0753] 步驟1：4,6-二氟-5-碘-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑

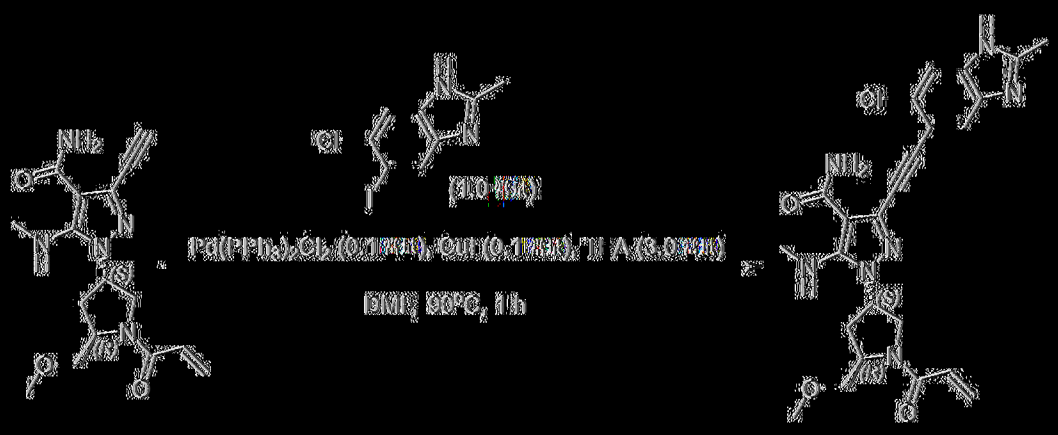
[0754] 在0℃下向3,5-二氟-4-碘-*N*1-甲基苯-1,2-二胺(0.54 g，1.90 mmol)於濃HCl (1.58 mL，19.01 mmol)及H_2O (6.32 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加含$NaNO_2$ (0.16 g，2.39 mmol)之水(2 mL)。在0℃下攪拌反應混合物3小時。用飽和KOH (0.5 M)將所得混合物中和至pH 7。用水(3 × 5 mL)洗滌所得混合物。藉由過濾收集所沈澱之固體，用水(3 × 10 mL)洗滌且乾燥，得到呈棕色固體狀之4,6-二氟-5-碘-1-甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑(0.36 g，64%)。$C_7H_4F_2IN_3$ [M + H]+之MS ESI計算值295.94，實驗值296.00；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.11 (s, 1H), 4.31 (s, 3H)。

[0755] 步驟2：3-[2-(4,6-二氟-1-甲基-1,2,3-苯并三唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

[0756] 在室溫下向4,6-二氟-5-碘-1-甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑(0.2 g，0.67 mmol)及3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯

基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.18 g，0.56 mmol)於DMF (2.00 mL，25.84 mmol)中之經攪拌溶液中逐滴添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (47.58 mg，0.07 mmol)、CuI (25.82 mg，0.13 mmol)及TEA (0.20 g，2.03 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在70℃下攪拌40分鐘。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (0-10%)溶離，得到粗物質。粗產物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：40 mL/min；梯度：30分鐘內5 B至35 B；210/254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-(4,6-二氟-1-甲基-1,2,3-苯并三唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(55.5 mg，16%)。$C_{23}H_{24}F_2N_8O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值499.19，實驗值499.10；^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.13 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.73 (m, 1H), 5.59-5.22 (m, 2H), 4.58-4.45 (m, 1H), 4.32 (s, 3H), 4.11-4.09 (m, 2H), 3.92-3.89 (m, 1H), 3.50-3.48 (m, 1H), 3.39 (d, *J* = 3.9 Hz, 3H), 3.06 (d, *J* = 11.3 Hz, 3H), 2.72-3.69 (m, 1H), 2.33-2.30 (m, 1H)。

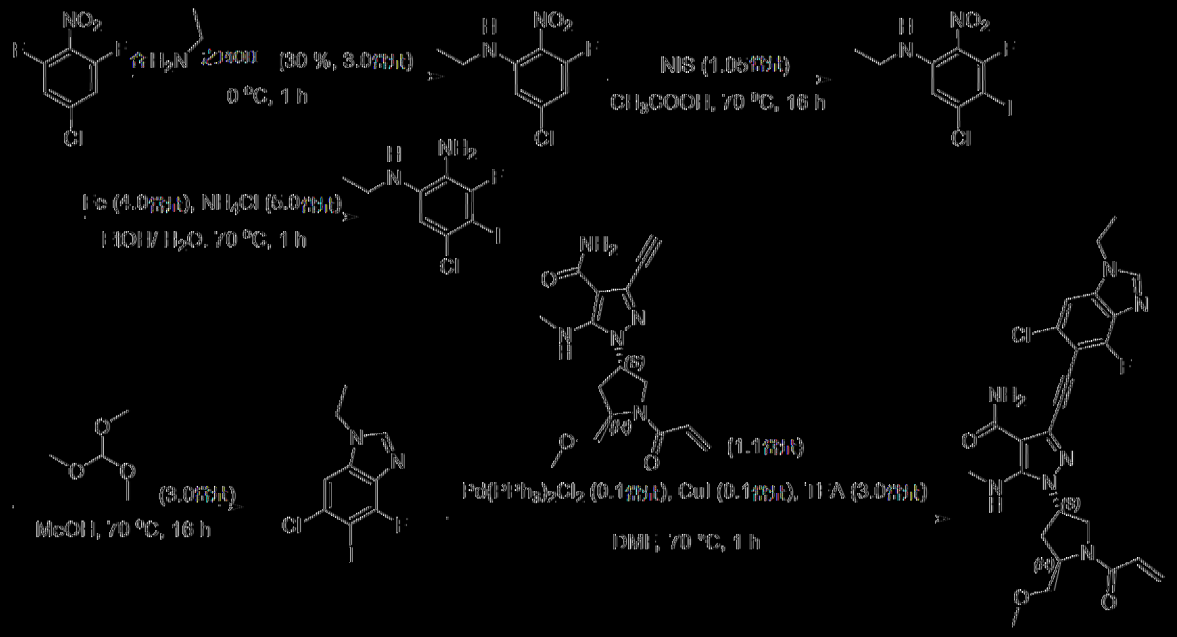
【0757】 實例98：3-[2-(6-氯-2-甲基-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0758] 在室溫下向3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯烷-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.15 g，0.45 mmol)、5-氯-6-碘-2-甲基-3*H*-1,3-苯并二唑(0.13 g，0.45 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (31.77 mg，0.05 mmol)及CuI (17.24 mg，0.09 mmol)於DMF (0.50 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加TEA (0.14 g，1.36 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：5.8分鐘內30 B至60 B；210/254 nm；RT：5.8分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-(6-氯-2-甲基-3*H*-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯烷-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.11 g，50%)。$C_{24}H_{26}ClN_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值496.20，實驗值496.10；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.67 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.76-6.46 (m, 2H), 6.17-5.86 (m, 1H), 5.70-5.46 (m, 1H), 5.28-4.96 (m, 1H), 4.59-4.34 (m, 1H), 4.06-3.74 (m, 2H), 3.65-3.40 (m, 2H), 3.31 (s, 3H),

2.96 (t, *J* = 5.1 Hz, 3H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.36-2.27 (m, 1H)。

[0759] 實例99：3-[2-(6-氯-1-乙基-4-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0760] 步驟1：5-氯-*N*-乙基-3-氟-2-硝基苯胺

[0761] 在氮氣氛圍下在0℃下向5-氯-1,3-二氟-2-硝基苯(4.50 g，23.25 mmol)於EtOH (90.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加含乙胺之EtOH (13.27 mL，294.33 mmol，30%)。在0℃下再攪拌反應混合物1小時。所得混合物用水(100 mL)稀釋且過濾，用水(3 × 100 mL)洗滌濾餅。乾燥濾餅，得到呈紅色固體狀之5-氯-*N*-乙基-3-氟-2-硝基苯胺(5.0 g，98%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_8H_8ClFN_2O_2$ [M+H]+之MS ESI計算值219.03，實驗值219.10。

[0762] 步驟2：5-氯-*N*-乙基-3-氟-4-碘-2-硝基苯胺

[0763] 向5-氯-*N*-乙基-3-氟-2-硝基苯胺(5.00 g，22.87 mmol)於

AcOH (100.00 mL)中之經攪拌溶液中添加NIS (5.40 g，24.00 mmol)。在氬氣氛圍下在70℃下攪拌反應混合物16小時。減壓濃縮所得混合物。用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)將殘餘物中和至pH 7。用EtOAc (3 × 500 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用水(3 × 200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用15% EA/PE溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈紅色固體狀之5-氯-*N*-乙基-3-氟-4-碘-2-硝基苯胺(7.5 g，95%)。$C_8H_7ClFIN_2O_2$ $[M-H]^-$之MS ESI計算值342.92，實驗值342.90；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.12 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.35-3.23 (m, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0764】 步驟3：5-氯-N^1-乙基-3-氟-4-碘苯-1,2-二胺

【0765】 向5-氯-*N*-乙基-3-氟-4-碘-2-硝基苯胺(7.30 g，21.19 mmol)及NH_4Cl (5.67 g，106.00 mmol)於EtOH (80.00 mL)及H_2O (20.00 mL)中之經攪拌混合物中添加Fe (4.73 g，84.70 mmol)。在氬氣氛圍下在70℃下攪拌反應混合物1小時。過濾所得混合物，用EtOAc (3 × 400 mL)洗滌濾餅。合併之有機層用水(4 × 200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液，得到呈紅色油狀物之5-氯-N^1-乙基-3-氟-4-碘苯-1,2-二胺(6.8 g，96%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_8H_9ClFIN_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值314.95，實驗值314.90。

【0766】 步驟4：6-氯-1-乙基-4-氟-5-碘-1,3-苯并二唑

【0767】 向5-氯-N^1-乙基-3-氟-4-碘苯-1,2-二胺(3.00 g，9.54 mmol)於MeOH (60.00 mL)中之經攪拌溶液中添加原甲酸三甲酯(3.13 mL，28.61 mmol)。在氬氣氛圍下在70℃下攪拌反應混合物16小時。減壓濃縮

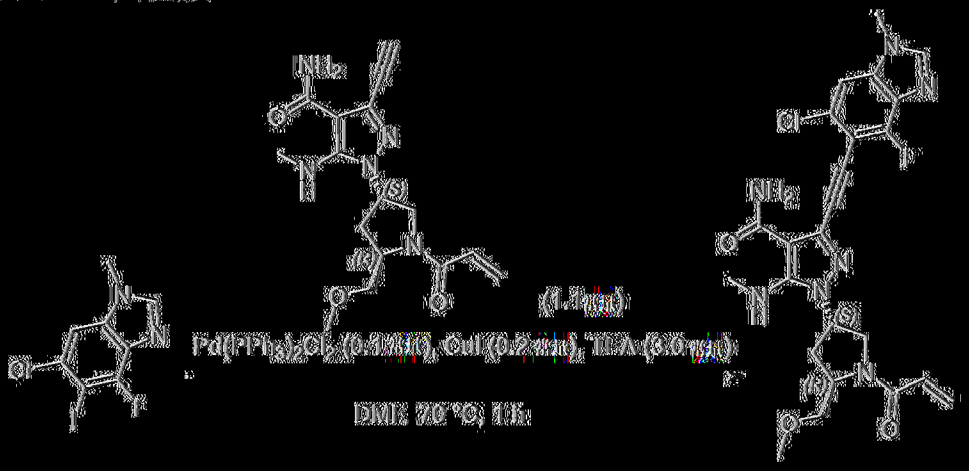
所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1/2)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈綠色固體狀之6-氯-1-乙基-4-氟-5-碘-1,3-苯并二唑(2.3 g，74%)。$C_9H_7ClFIN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值324.93，實驗值324.95；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (s, 1H), 7.44 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.57 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0768】 步驟5：3-[2-(6-氯-1-乙基-4-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0769】 向6-氯-1-乙基-4-氟-5-碘-1,3-苯并二唑(0.3 g，0.92 mmol)、3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.34 g，1.02 mmol)、CuI (35.21 mg，0.19 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (64.89 mg，0.09 mmol)於DMF (6.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.39 mL，3.81 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在70℃下攪拌1小時。所得混合物用EtOAc (300 mL)稀釋，用水(3 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內15 B至50 B；210/254 nm；RT：5.75分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到3-[2-(6-氯-1-乙基-4-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.20 g，42%)呈灰白色固體狀之。$C_{25}H_{27}ClFN_7O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值528.18，實驗值528.25；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.14

(s, 1H), 6.57-6.36 (m, 2H), 5.82-5.67 (m, 1H), 5.56-5.25 (m, 2H), 4.63-4.39 (m, 1H), 4.31-4.19 (m, 2H), 4.19-4.07 (m, 1H), 4.07-3.97 (m, 1H), 4.00-3.87 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 1H), 3.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 3.04 (d, *J* = 15.6 Hz, 3H), 2.79-2.67 (m, 1H), 2.43-2.26 (m, 1H), 1.58 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

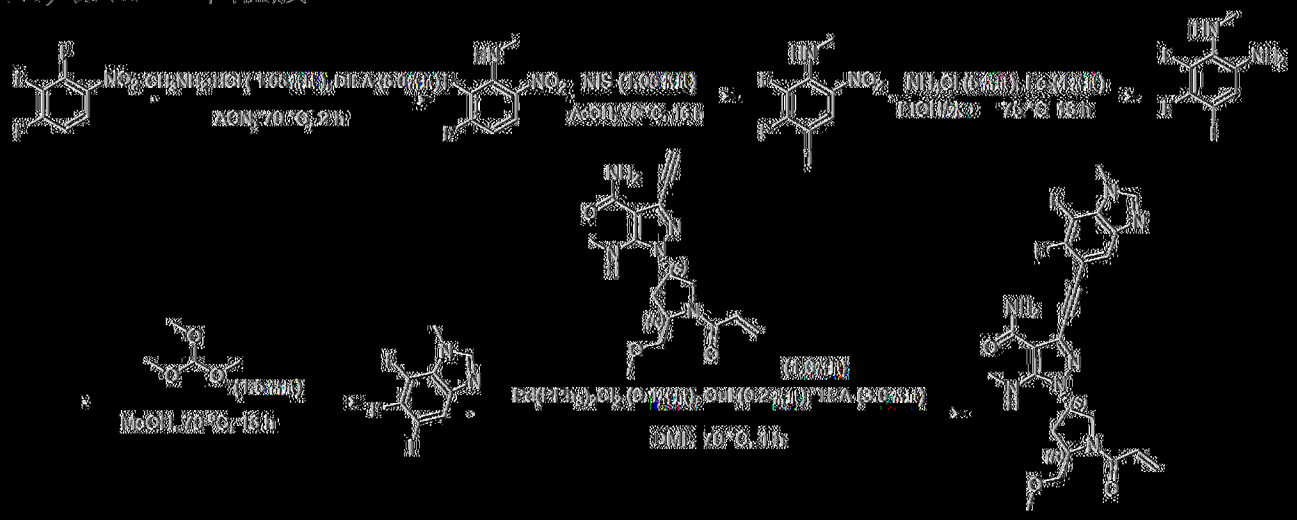
[0770] 實例100：3-[2-(6-氯-4-氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0771] 向6-氯-4-氟-5-碘-1-甲基-1,3-苯并二唑(0.5 g，1.13 mmol，70%)、3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.41 g，1.24 mmol)、CuI (42.94 mg，0.23 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (79.12 mg，0.11 mmol)於DMF (5.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.50 mL，4.94 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在70℃下攪拌1小時。所得混合物用EtOAc (300 mL)稀釋，用水(3 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：SunFire Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm × 5 μm 10 nm；移動相A：水(0.1% FA)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：8分鐘內25% B至45% B；

254/210 nm；RT：6.5分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-(6-氯-4-氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.20 g，34%)。$C_{24}H_{25}ClFN_7O_3$ [M + H]⁺之MS ESI計算值514.17，實驗值514.20；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.46 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 5.73 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.61-5.19 (m, 2H), 4.66-4.37 (m, 1H), 4.20-3.99 (m, 2H), 3.92 (s, 4H), 3.55-3.43 (m, 1H), 3.39 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 3.06 (d, *J* = 15.6 Hz, 3H), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.39-2.30 (m, 1H)。

[0772] 實例101：3-[2-(6,7-二氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0773] 步驟1：2,3-二氟-N-甲基-6-硝基苯胺

[0774] 在室溫下向1,2,3-三氟-4-硝基苯(3.00 g，16.94 mmol)於ACN (30.00 mL)中之經攪拌混合物中添加CH_3NH_2HCl (1.20 g，17.78 mmol)及DIEA (14.75 mL)。在氮氣氛圍下在70℃下攪拌反應混合物2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物用水(100 mL)稀釋且用EA (3 × 100

mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 150 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液，得到呈淺黃色固體狀之2,3-二氟-*N*-甲基-6-硝基苯胺(3 g，94%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99-7.95 (m, 1H), 6.46-6.44 (m, 1H), 3.29 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H)。

【0775】 步驟2：2,3-二氟-4-碘-N-甲基-6-硝基苯胺

【0776】 向2,3-二氟-*N*-甲基-6-硝基苯胺(3.23 g，17.16 mmol)於AcOH (30.00 mL)中之經攪拌混合物中添加NIS (4.06 g，18.04 mmol)。在氮氣氛圍下在70℃下攪拌反應混合物16小時。減壓濃縮所得混合物。用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)將殘餘物中和至pH 7。所得混合物用水(150 mL)稀釋且用EA (3 × 150 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 150 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用25% DCM/PE溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之2,3-二氟-4-碘-*N*-甲基-6-硝基苯胺(3.66 g，67%)。$C_7H_5F_2IN_2O_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值315.03，實驗值315.00；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (dd, *J* = 6.3, 2.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 3.29 (dd, *J* = 7.5, 5.5 Hz, 3H)。

【0777】 步驟3：5,6-二氟-4-碘-N1-甲基苯-1,2-二胺

【0778】 向2,3-二氟-4-碘-*N*-甲基-6-硝基苯胺(0.50 g，1.59 mmol)及NH_4Cl (0.43 g，7.96 mmol)於EtOH (8.75 ml)及水(1.25 ml)中之經攪拌混合物中添加Fe (0.36 g，6.36 mmol)。在75℃下攪拌反應混合物16小時。冷卻所得混合物且過濾，用EtOH (3 × 150 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。殘餘物用水(100 mL)稀釋且用EA (3 × 100 mL)萃取。合併之有機

層用鹽水(150 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之5,6-二氟-4-碘-N^1-甲基苯-1,2-二胺(0.22 g，48%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_7H_7F_2IN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值284.96，實驗值285.00。

【0779】 步驟4：6,7-二氟-5-碘-1-甲基-1,3-苯并二唑

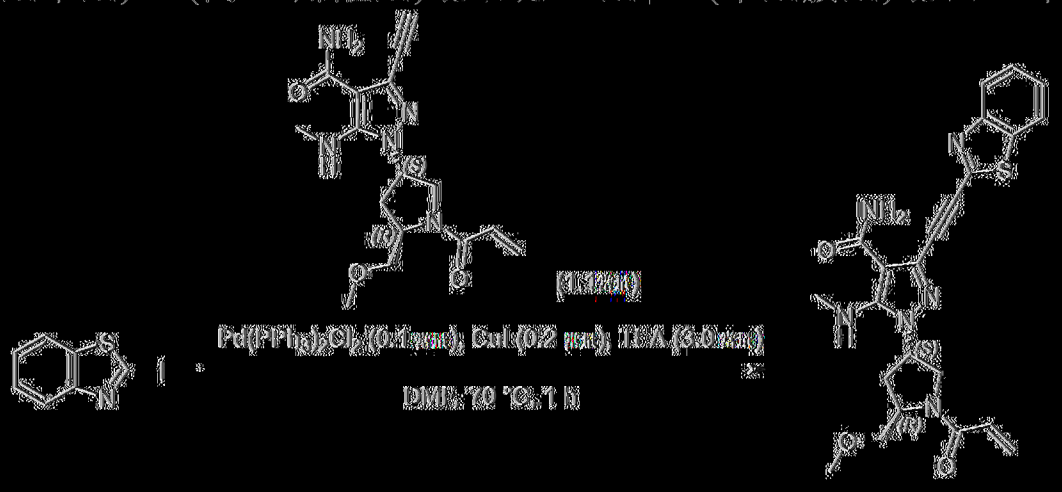
【0780】 向5,6-二氟-4-碘-N^1-甲基苯-1,2-二胺(0.22 g，0.77 mmol)於MeOH (2.20 mL)中之經攪拌溶液中添加原甲酸三甲酯(0.12 g，1.16 mmol)。在氬氣氛圍下在70℃下攪拌反應混合物16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用8% MeOH/DCM溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺棕色固體狀之6,7-二氟-5-碘-1-甲基-1,3-苯并二唑(0.20 g，87%)。$C_8H_5F_2IN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值295.04，實驗值294.95；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (s, 1H), 8.11-8.04 (m, 1H), 4.14 (s, 3H)。

【0781】 步驟5：3-[2-(6,7-二氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0782】 向3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.15 g，0.45 mmol)、6,7-二氟-5-碘-1-甲基-1,3-苯并二唑(0.13 g，0.45 mmol)、CuI (17.24 mg，0.09 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (31.77 mg，0.04 mmol)於DMF (1.50 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.19 mL，1.86 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在70℃下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用8% MeOH/DCM溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。

粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：5.8分鐘內10 B至50 B，254 nm；RT：5.85分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-(6,7-二氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(75.0 mg，33%)。$C_{24}H_{25}F_2N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值498.20，實驗值498.15；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.81-6.49 (m, 3H), 6.16 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 5.82-5.53 (m, 1H), 5.25-5.20 (m, 1H), 4.46-4.32 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 4H), 3.92-3.75 (m, 1H), 3.47-3.42 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.95-2.91 (m, 3H), 2.46-2.43 (m, 1H), 2.31-2.29 (m, 1H)。

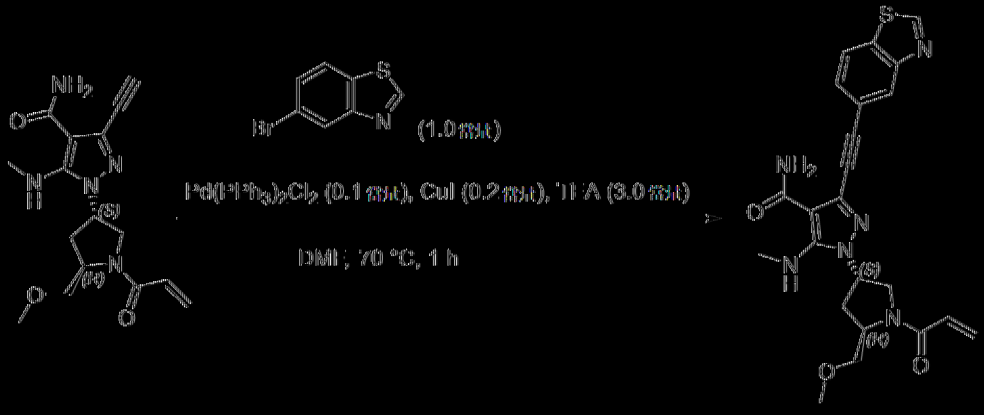
[0783] 實例102：3-[2-(1,3-苯并噻唑-2-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0784] 向2-碘-1,3-苯并噻唑(0.3 g，1.15 mmol)、3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.42 g，1.26 mmol)、CuI (43.77 mg，0.23 mmol)及

$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (80.65 mg，0.12 mmol)於DMF (6.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.48 mL，4.74 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在70℃下攪拌1小時。所得混合物用EtOAc (300 mL)稀釋，用水(3 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，ACN/水，40分鐘內15%至45%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之3-[2-(1,3-苯并噻唑-2-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.30 g，56%)。$C_{23}H_{24}N_6O_3S$ [M + H]⁺之MS ESI計算值465.16，實驗值465.25；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15–8.08 (m, 1H), 7.95–7.88 (m, 1H), 7.62–7.46 (m, 2H), 6.91–6.82 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.60–6.38 (m, 2H), 5.82–5.73 (m, 1H), 5.61–5.21 (m, 2H), 4.64–4.40 (m, 1H), 4.16–3.98 (m, 2H), 3.95–3.89 (m, 1H), 3.55–3.44 (m, 1H), 3.39 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 3.06 (m, 3H), 2.77–2.63 (m, 1H), 2.46–2.30 (m, 1H)。

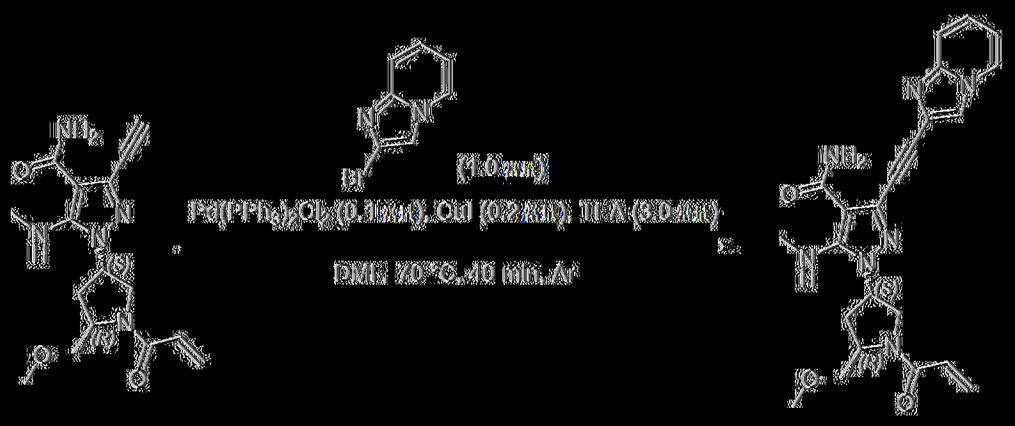
[0785] 實例103：3-[2-(1,3-苯并噻唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0786] 在室溫下向5-溴-1,3-苯并噻唑(64.60 mg，0.30 mmol)、3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基

胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.10 g，0.30 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (21.18 mg，0.03 mmol)及CuI (11.49 mg，0.06 mmol)於DMF (3.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (91.61 mg，0.91 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在氬氣氛圍下在70℃下攪拌1小時。將所得混合物冷卻至室溫且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：5.8分鐘內10 B至50 B；210/254 nm；RT：5.59分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-(1,3-苯并噻唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.05 g，32%)。$C_{23}H_{24}N_6O_3S$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值465.16，實驗值465.05；^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.49-6.40 (m, 2H), 5.73 (dd, *J* = 8.2, 4.4 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.58-4.45 (m, 1H), 4.08-4.05 (m, 2H), 3.92-3.89 (m, 1H), 3.56-3.42 (m, 1H), 3.39-3.36 (m, 3H), 3.06-3.03 (m, 3H), 2.73-2.70 (m, 1H), 2.33-2.30 (m, 1H)。

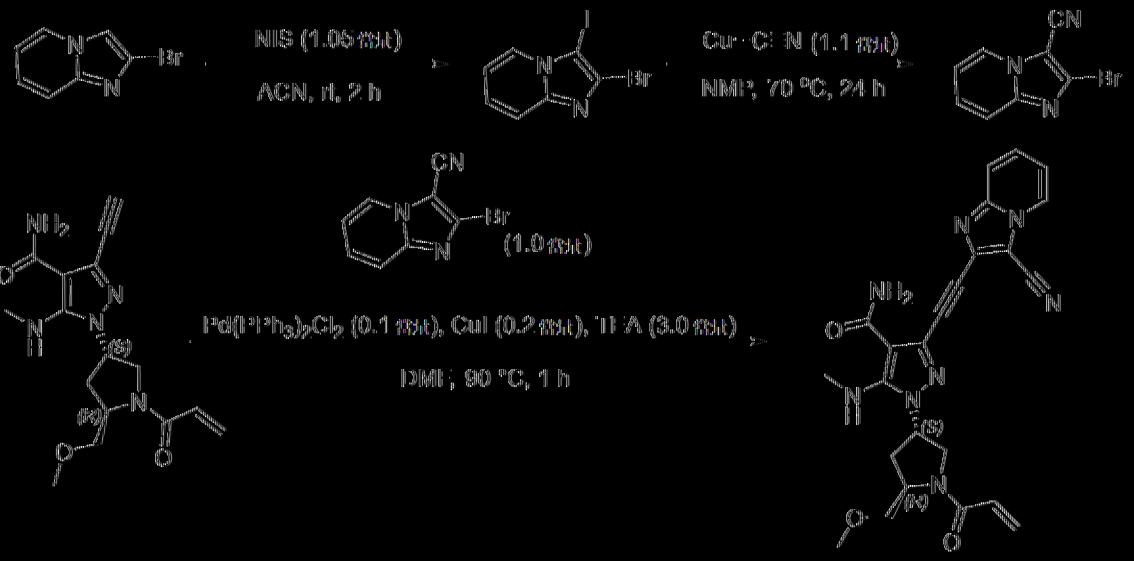
【0787】 實例104：3-(2-[咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基]乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0788] 向3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.30 g，0.90 mmol)、2-溴咪唑并[1,2-*a*]吡啶(0.18 g，0.91 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (63.54 mg，0.09 mmol)及CuI (34.48 mg，0.18 mmol)於DMF (4.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.27 g，2.72 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在70℃下攪拌40分鐘。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH/DCM (0-5%)溶離，得到粗產物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：SunFire Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm 10 nm；移動相A：水(0.1% FA)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：5.8分鐘內5 B至50 B；210/254 nm；RT：5.58分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈橙色固體狀之3-(2-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(17.90 mg，4%)。$C_{23}H_{25}N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值448.20，實驗值448.10；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.82-6.64 (m, 1H), 6.59-6.36 (m, 2H), 5.73-5.70 (m, 1H), 5.57-5.24 (m, 2H), 4.65-4.38 (m, 1H), 4.17-3.97 (m, 2H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.53-3.44 (m, 1H), 3.39 (d, *J* = 4.1

Hz, 3H), 3.06–3.01 (m, 3H), 2.72–2.66 (m, 1H), 2.34–2.29 (m, 1H)。

[0789] 實例105：1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((3-氰基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



[0790] 步驟1：2-溴-3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶

[0791] 在氮氣氛圍下在室溫下向2-溴咪唑并[1,2-*a*]吡啶(1.60 g，8.12 mmol)於ACN (16.00 mL)中之經攪拌溶液中逐份添加NIS (1.92 g，8.53 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離，合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈棕色固體狀之2-溴-3-碘咪唑并[1,2-*a*]吡啶(2.3 g，87%)。$C_7H_4BrIN_2$ [M + H]+之MS ESI計算值322.86, 324.86，實驗值322.85, 324.85；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10–8.07 (m, 1H), 7.61–7.52 (m, 1H), 7.31–7.23 (m, 1H), 6.98–6.96 (m, 1H)。

[0792] 步驟2：2-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈

[0793] 在氮氣氛圍下在室溫下向2-溴-3-碘咪唑并[1,2-*a*]吡啶(1.00 g，3.09 mmol)於NMP (10 mL)中之經攪拌溶液中逐份添加氰化亞銅

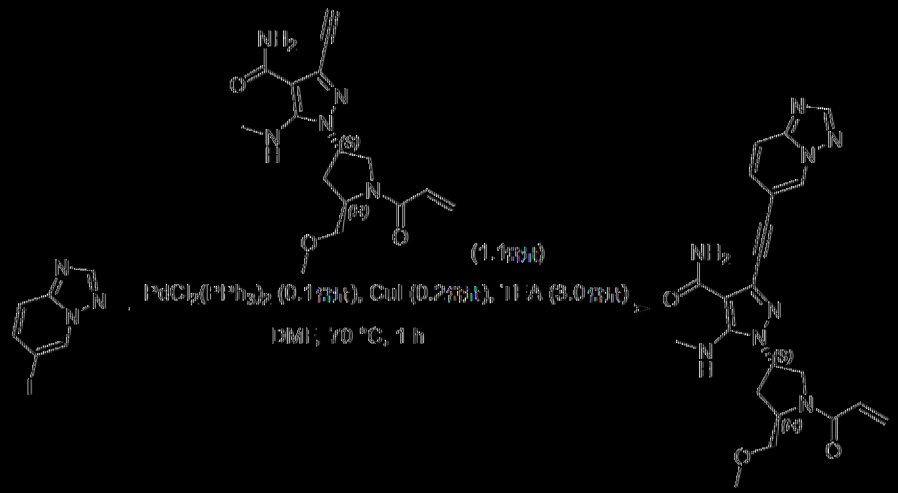
(0.31 g，3.46 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物24小時。所得混合物藉由在室溫下添加二水合乙二胺四乙酸二鈉鹽(120.00 mL，0.32 mol)而淬滅，且用EtOAc (150 mL)稀釋。在室溫下再攪拌所得混合物2小時。用EtOAc (3 × 100 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(3 × 80 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之2-溴咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(0.14 g，20%)。$C_8H_4BrN_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值221.96, 223.96，實驗值222.00, 224.00；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33-8.30 (m, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H)。

【0794】 步驟3：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((3-氰基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

【0795】 向3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.19 g，0.57 mmol)、2-溴咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(0.13 g，0.57 mmol)、CuI (0.02 g，0.12 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.04 g，0.05 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.24 mL，1.72 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。所得混合物用水(20 mL)稀釋，用EA (3 × 20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6

分鐘內25 B至50 B；210/254 nm；RT：5.58分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((3-氯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(87.8 mg，32%)。$C_{24}H_{24}N_8O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值473.20，實驗值473.15；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68-8.65 (m, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 6.97-6.40 (m, 3H), 6.18-7.15 (m, 1H), 5.69-5.66 (m, 1H), 5.28-5.23 (m, 1H), 4.48-4.44 (m, 1H), 4.13-3.67 (m, 2H), 3.66-3.41 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.94 (t, *J* = 5.6 Hz, 3H), 2.64-2.61 (m, 1H) , 2.34-2.25 (m, 1H)。

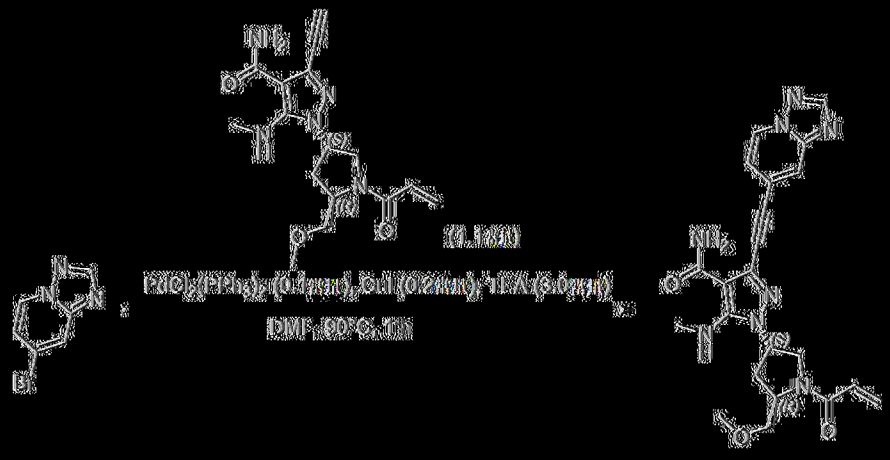
[0796] 實例106：1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)-3-(2-[[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基乙炔基)吡唑-4-甲醯胺



[0797] 向6-碘-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶(0.15 g，0.61 mmol)、3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.22 g，0.67 mmol)、CuI (23.32 mg，0.12 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (42.97 mg，0.06 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物

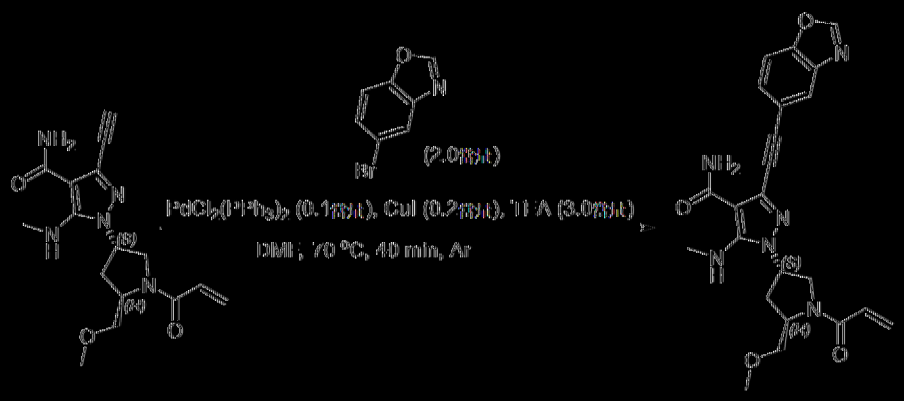
中添加TEA (0.26 mL，2.52 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在70℃下攪拌1小時。所得混合物用EtOAc (300 mL)稀釋，用水(3 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內15 B至50 B，210/254 nm；RT：5.8分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)-3-(2-[[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙炔基)吡唑-4-甲醯胺(0.11 g，40%)。$C_{22}H_{24}N_8O_3$ [M + H]⁺之MS ESI計算值449.20，實驗值449.30；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.85-7.78 (m, 1H), 7.65 (dd, *J* = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.59-6.37 (m, 2H), 5.80-5.69 (m, 1H), 5.61-5.23 (m, 2H), 4.66-4.35 (m, 1H), 4.14-3.95 (m, 2H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 1H), 3.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 3.06 (d, *J* = 14.6 Hz, 3H), 2.76-2.64 (m, 1H), 2.46-2.29 (m, 1H)。

[0798] 實例107：1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)-3-(2-[[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基]乙炔基)吡唑-4-甲醯胺



【0799】 向7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶(0.15 g，0.76 mmol)、3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.27 g，0.83 mmol)、CuI (28.85 mg，0.15 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (53.17 mg，0.08 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.32 mL，3.12 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。所得混合物用EtOAc (300 mL)稀釋，用水(3 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Atlantis HILIC OBD管柱，19 × 150 mm × 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內15 B至50 B；210/254 nm；RT：5.8分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)-3-(2-[[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基]乙炔基)吡唑-4-甲醯胺(0.14 g，40%)。$C_{22}H_{24}N_8O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值449.20，實驗值449.10；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.16 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 6.88-6.57 (m, 1H), 6.53-6.38 (m, 2H), 5.78-5.69 (m, 1H), 5.62-5.22 (m, 2H), 4.68-4.36 (m, 1H), 4.14-4.03 (m, 2H), 4.02-3.88 (m, 1H), 3.57-3.43 (m, 1H), 3.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 3.06 (d, *J* = 14.4 Hz, 3H), 2.76-2.64 (m, 1H), 2.46-2.29 (m, 1H)。

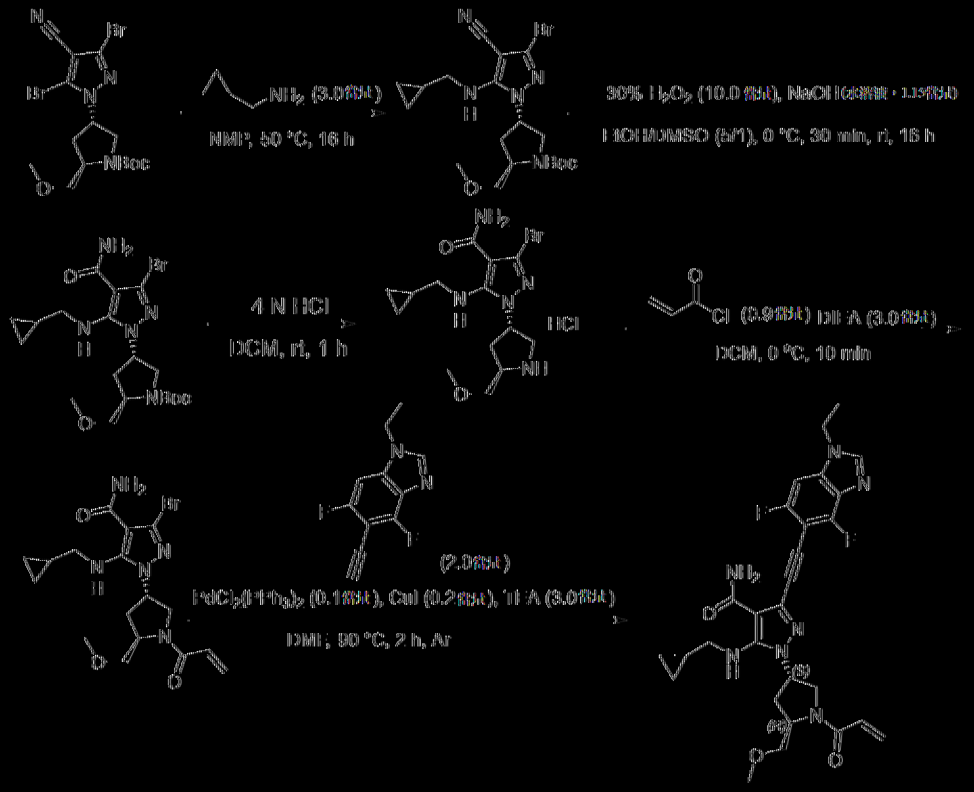
【0800】 實例108：3-[2-(1,3-苯并噁唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0801] 在室溫下向3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.12 g，0.36 mmol)、5-溴-1,3-苯并噁唑(0.14 g，0.72 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (25.42 mg，0.04 mmol)及CuI (13.79 mg，0.07 mmol)於DMF (0.50 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加TEA (0.11 g，1.08 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在70℃下攪拌40分鐘。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內35 B至55 B；210/254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-(1,3-苯并噁唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(14.50 mg，9%)。$C_{23}H_{24}N_6O_4$ [M + H]+之MS ESI計算值449.20，實驗值449.15；^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 6.57-6.26 (m, 2H), 5.70-5.51 (m, 1H), 5.49-4.45 (m, 2H), 4.56-4.45 (m, 1H), 4.15-3.96 (m, 2H), 3.90-3.67 (m, 1H), 3.59-3.28 (m, 4H), 3.04-2.87 (m, 3H), 2.78-2.59 (m, 1H), 2.34-2.12 (m,

1H)。

[0802] 實例109：5-[(環丙基甲基)胺基]-3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并噻唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



[0803] 步驟1：(2R,4S)-4-[3-溴-4-氰基-5-[(環丙基甲基)胺基]吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

[0804] 向(2*R*,4*S*)-4-(3,5-二溴-4-氰基吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00 g，2.15 mmol)於NMP (10.00 mL)中之經攪拌混合物中添加1-環丙基甲胺(0.46 g，6.46 mmol)。在50℃下攪拌反應混合物16小時。將所得混合物倒入水(50 mL)中且用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。合併之有機層用水(4 × 30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之(2*R*,4*S*)-4-[3-溴-4-氰基-5-[(環丙基甲基)胺基]吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.0 g，

99%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{19}H_{28}BrN_5O_3$ [M + H - 56]$^+$之MS ESI計算值398.14, 400.14，實驗值398.20, 400.20；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.40 (s, 1H), 4.99-4.93 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.26-4.14 (m, 2H), 3.78-3.56 (m, 4H), 3.47-3.30(m, 2H), 2.59 (s, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.28 (m, 9H), 1.20-1.09 (m, 1H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.32 (m, 2H)。

【0805】 步驟2：(2R,4S)-4-[3-溴-4-胺甲醯基-5-[(環丙基甲基)胺基]吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0806】 在0℃下向(2*R*,4*S*)-4-[3-溴-4-氰基-5-[(環丙基甲基)胺基]吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00 g，2.20 mmol)於EtOH (10.00 mL)及DMSO (2.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加NaOH (0.5 M於水中) (0.10 mL，2.53 mmol)及H_2O_2 (1.71 mL，22.01 mmol，30%)。將反應混合物在0℃下攪拌30分鐘且在室溫下攪拌16小時。所得混合物用水(20 mL)稀釋且用EA (3 × 20 mL)萃取。合併之有機層用水(2 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA/PE (20-70%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之(2*R*,4*S*)-4-[3-溴-4-胺甲醯基-5-[(環丙基甲基)胺基]吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.80 g，77%)。$C_{19}H_{30}BrN_5O_4$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值472.15, 474.15，實驗值472.10, 474.10；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.69 (d, *J* = 100.4 Hz, 2H), 6.06-5.29 (m, 1H), 5.13 (brs, 1H), 4.24-4.04 (m, 1H), 3.79-3.62 (m, 3H), 3.48-3.28 (m, 3H), 3.05-3.02 (m, 2H), 2.59-2.56 (m, 1H), 2.32-1.98 (m, 1H), 1.59-1.38 (m, 9H), 1.37-1.01 (m, 2H), 0.58-0.52 (m, 2H), 0.29-0.25

(m, 2H)。

【0807】 步驟3：3-溴-5-[(環丙基甲基)胺基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺鹽酸鹽

【0808】 在0℃下向(2*R*,4*S*)-4-[3-溴-4-胺甲醯基-5-[(環丙基甲基)胺基]吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.80 g，1.69 mmol)於DCM (8.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加HCl (4 M於EA中) (4.00 mL)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。減壓濃縮所得混合物，得到呈黃色固體狀之3-溴-5-[(環丙基甲基)胺基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺鹽酸鹽(0.70 g，99%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{14}H_{22}BrN_5O_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值372.10, 374.10，實驗值372.15, 374.15；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 5.51-5.32 (m, 1H), 4.36-4.25 (m, 2H), 3.81-3.68 (m, 3H), 3.67-3.55 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.18-3.05 (m, 2H), 2.41-2.39 (m, 2H), 2.04 (s, 2H), 1.20-1.18 (m, 1H), 1.16-1.02 (m, 1H), 0.63-0.52 (m, 2H), 0.32-0.24 (m, 2H)。

【0809】 步驟4：1-[(2R,4S)-4-[4-(1-胺基乙烯基)-3-溴-5-[(環丙基甲基)胺基]吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基]丙-2-烯-1-酮

【0810】 在N_2氛圍下在0℃下向3-溴-5-[(環丙基甲基)胺基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺鹽酸鹽(0.35 g，0.86 mmol)及DIEA (0.33 g，2.57 mmol)於DCM (4.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加丙烯醯氯(69.75 mg，0.77 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物10分鐘。所得混合物用水(8 mL)淬滅且用EA (3 × 10 mL)萃取。合併之有機層用水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH/DCM (0-10%)溶離。合併含有所需產物

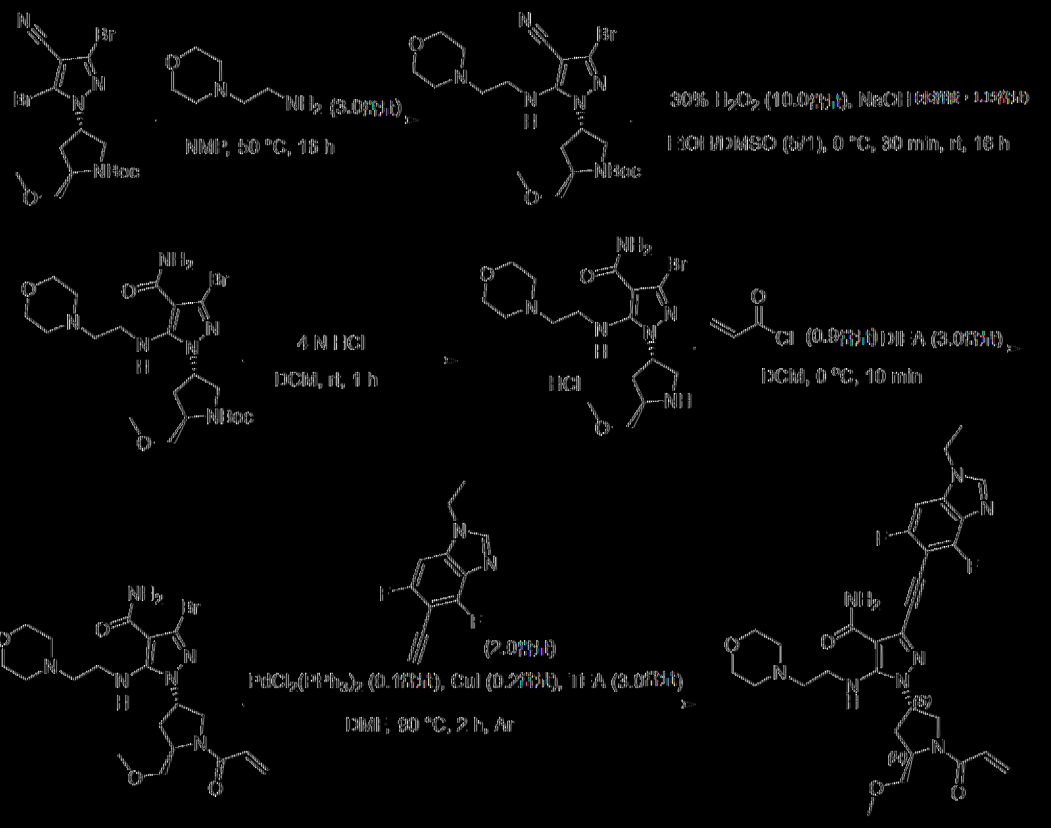
之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之1-[(2*R*,4*S*)-4-[4-(1-胺基乙烯基)-3-溴-5-[(環丙基甲基)胺基]吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基]丙-2-烯-1-酮(0.20 g，55%)。$C_{17}H_{24}BrN_5O_3$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值426.11, 428.11，實驗值426.20, 428.20；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.57 (s,1H), 6.42-6.41 (m, 2H), 5.73-5.71 (m, 1H), 5.43-5.30 (m, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H), 3.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.95-3.80 (m, 1H), 3.52-3.40 (m, 1H), 3.18-3.08 (m, 4H), 3.12-2.98 (m, 2H), 2.62-2.20 (m, 2H), 1.27-1.12 (m, 2H), 0.68-0.54 (m, 2H), 0.36-0.24 (m, 2H)。

【0811】 步驟5：5-[(環丙基甲基)胺基]-3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺

【0812】 向3-溴-5-[(環丙基甲基)胺基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(0.15 g，0.35 mmol)、1-乙基-5-乙炔基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑(0.15 g，0.70 mmol)、CuI (13.40 mg，0.07 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (24.70 mg，0.04 mmol)於DMF (4.00 mL)中之經攪拌溶液中添加TEA (0.11 g，1.06 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。冷卻所得混合物且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH/DCM (0-5%)溶離，得到粗產物。隨後，粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：X-Bridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：5.8分鐘內10 B至50 B，210/254 nm；RT：5.58分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之5-[(環丙基甲基)胺基]-3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二

唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(43.4 mg，22%)。$C_{28}H_{31}F_2N_7O_3$ [M + H]⁺之MS ESI計算值552.25，實驗值552.20；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.66–6.34 (m, 2H), 5.72–5.69 (m, 1H), 5.54–5.17 (m, 2H), 4.64–4.36 (m, 1H), 4.25–4.24 (m, 2H), 4.09–4.06 (m, 2H), 3.92–3.91 (m, 1H), 3.58–3.44 (m, 1H), 3.39 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 3.22–2.90 (m, 2H), 2.84–2.63 (m, 1H), 2.41–2.30 (m, 1H), 1.71–1.59 (m, 4H), 1.25–1.06 (m, 1H), 0.65–0.61 (m, 2H), 0.33–0.29 (m, 2H)。

[0813] 實例110：3-[2-[1-(二氟甲基)-4,6-二氟-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0814] 步驟1：(2*R*,4*S*)-4-(3-溴-4-氟基-5-{[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基}吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸[三級]丁酯

【0815】 向(2*R*,4*S*)-4-(3,5-二溴-4-氰基吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00 g，2.15 mmol)於NMP (10.00 mL)中之經攪拌混合物中添加*N*-胺基乙基嗎啉(0.84 g，6.46 mmol)。在50℃下攪拌反應混合物16小時。將所得混合物倒入水(100 mL)中且用EA (3 × 150 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之(2*R*,4*S*)-4-(3-溴-4-氰基-5-[[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基]吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.1 g，99%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{21}H_{33}BrN_6O_4$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值513.17, 515.17，實驗值513.25, 515.25；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.37 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.02-5.00 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.83-3.56 (m, 7H), 3.52-3.40 (m, 2H), 2.89-2.83 (m, 3H), 2.79-2.50 (m, 2H), 2.40-2.38 (m, 3H), 2.33-2.19 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.32-1.29 (m, 9H)。

【0816】 步驟2：(2R,4S)-4-(3-溴-4-甲醯基-5-[[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基]吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0817】 在0℃下向(2*R*,4*S*)-4-(3-溴-4-甲基-5-[[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基]吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.95 g，1.89 mmol)於EtOH (10.00 mL)及DMSO (2.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加NaOH (0.5 M於水中) (86.97 mg，2.17 mmol)及H_2O_2 (1.47 mL，43.17 mmol，30%)。將反應混合物在0℃下攪拌30分鐘且在室溫下攪拌16小時。所得混合物用水(200 mL)稀釋且用EA (3 × 150 mL)萃取。合併之有機層用水(2 × 200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA/PE (50-100%)溶離。合併含有所需

產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之(2*R*,4*S*)-4-(3-溴-4-甲醯基-5-[[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基]吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.65 g，66%)。$C_{21}H_{35}BrN_6O_5$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值531.19, 533.19，實驗值531.20, 533.20；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.09-6.96 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.25-5.03 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.78-2.75 (m, 5H), 3.56 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 3H), 3.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.64-2.60 (m, 2H), 2.70-2.50 (m, 3H), 2.24-2.21 (m, 1H), 1.79-1.75 (m, 1H), 1.46-1.48 (m, 9H)。

【0818】 步驟3：3-溴-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]-5-[[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基]吡唑-4-甲醯胺鹽酸鹽

【0819】 在0℃下向(2*R*,4*S*)-4-(3-溴-4-胺甲醯基-5-[[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基]吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.65 g，1.22 mmol)於DCM (6.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加HCl (4 M於EA中) (3.00 mL)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。減壓濃縮所得混合物，得到呈黃色固體狀之3-溴-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]-5-[[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基]吡唑-4-甲醯胺鹽酸鹽(0.60 g，99%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{16}H_{27}BrN_6O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值431.13, 433.13，實驗值431.15, 433.15；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 5.51 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.35-4.32 m, 1H), 4.08 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.84-3.81 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 2H), 3.69-3.58 (m, 4H), 3.61-3.53 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.41-3.34 (m, 2H), 3.26-3.22 (m, 2H), 2.52-2.34 (m, 2H), 2.04-2.02 (m, 1H), 1.34-1.16 (m, 1H)。

【0820】 步驟4：3-[2-[1-(二氟甲基)-4,6-二氟-2-甲基-1,3-苯并二唑

-5-基]乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

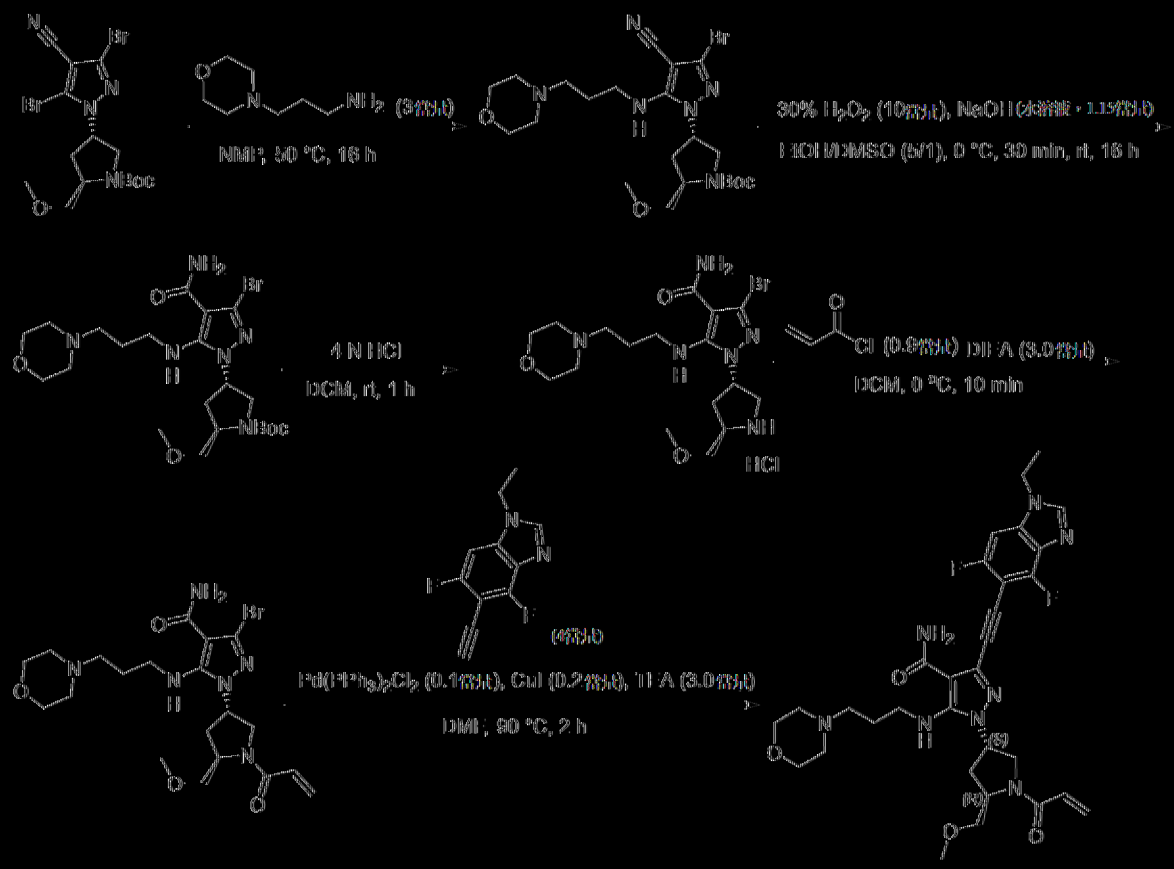
【0821】 在N_2氛圍下在0℃下向3-溴-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]-5-[[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基]吡唑-4-甲醯胺鹽酸鹽(0.60 g，1.28 mmol)及DIEA (0.67 mL，5.18 mmol)於DCM (6.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加丙烯醯氯(0.11 g，1.15 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物10分鐘。所得混合物用水(8 mL)淬滅且用EA (3 × 20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH/DCM (0-5%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之3-溴-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-[[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基]吡唑-4-甲醯胺(0.37 g，59%)。$C_{19}H_{29}BrN_6O_4$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值485.14, 487.14，實驗值485.20, 487.20；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.10 (s, 1H), 6.60-6.38 (m, 2H), 5.75-5.72 (m, 1H), 5.39-5.35 (m, 1H), 4.55 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.95-3.81 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 4H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.46-3.27 (m, 5H), 2.66-2.64 (m, 2H), 2.70-2.54 (m, 1H), 2.54-2.51 (m, 4H), 2.32-2.19 (m, 1H), 1.30-1.28 (m, 1H)。

【0822】 步驟5：3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-[[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基]吡唑-4-甲醯胺

【0823】 在室溫下向3-溴-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-[[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基]吡唑-4-甲醯胺(0.19 g，0.39 mmol)、1-乙基-5-乙炔基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑(0.16 g，0.78 mmol)、

CuI (14.91 mg，0.08 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (27.48 mg，0.04 mmol)於DMF (4.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加TEA (0.12 g，1.17 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。冷卻所得混合物且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH/DCM (0-5%)溶離，得到粗產物。隨後，粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：X-Bridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmoL/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內25 B至50 B，210/254 nm；RT：5.58分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-[[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基]吡唑-4-甲醯胺(84.6 mg，35%)。$C_{30}H_{36}F_2N_8O_4$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值611.28，實驗值611.25；^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (s, 1H), 7.15-6.96 (m, 2H), 6.81 (d, *J* = 45.9 Hz, 1H), 6.57-6.37 (m, 2H), 5.71-5.68 (m, 1H), 5.50-5.19 (m, 2H), 4.64-4.38 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 2H), 4.15-3.84 (m, 3H), 3.79-3.74 (m, 4H), 3.50-3.47 (m, 1H), 3.37-3.32 (m, 5H), 2.79-2.58 (m, 3H), 2.55-2.51 (m, 4H), 2.43-2.21 (m, 1H), 1.60-1.54 (m, 3H)。

【0824】 實例111：3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-[[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基]吡唑-4-甲醯胺



[0825] 步驟1：(2R,4S)-4-(3-溴-4-氰基-5-[[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基]吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸[三級]丁酯

[0826] 在室溫下向(2*R*,4*S*)-4-(3,5-二溴-4-氰基吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸[三級]丁酯(1.00 g，2.15 mmol)於NMP (10.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加4-嗎啉丙胺(0.93 g，6.46 mmol)。在50℃下攪拌反應混合物16小時。將所得混合物倒入水(100 mL)中且用EA (3 × 50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈黃色油狀物之(2*R*,4*S*)-4-(3-溴-4-氰基-5-[[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基]吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸[三級]丁酯(1.0 g，88%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{22}H_{35}BrN_6O_4$ [M + H]+之MS ESI計算值526.19，實驗值527.25；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.50 (s, 1H), 3.75-3.70 (m, 5H), 3.63-3.58 (m, 5H), 3.38-3.34 (m, 5H), 2.40-2.35 (m, 8H), 2.00-1.75 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

【0827】 步驟2：(2R,4S)-4-(3-溴-4-胺甲醯基-5-[[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基]吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0828】 在0℃下向(2*R*,4*S*)-4-(3-溴-4-氰基-5-[[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基]吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00 g，1.90 mmol)於EtOH (10.00 mL)及DMSO (2.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加NaOH (0.5 M於水中) (4.36 mL，2.18 mmol)及H_2O_2 (0.64 g，18.96 mmol，30%)。將反應混合物在0℃下攪拌30分鐘且在室溫下攪拌16小時。所得混合物用水(100 mL)稀釋且用EA (3 × 100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH/DCM (0-5%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之(2*R*,4*S*)-4-(3-溴-4-胺甲醯基-5-[[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基]吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1 g，97%)。$C_{22}H_{37}BrN_6O_5$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值545.20, 547.20，實驗值545.25, 547.25；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.74 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.18 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 3.73-3.69 (m, 5H), 3.49 (s, 1H), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.29-3.25 (m, 2H), 2.86-2.82 (m, 2H), 2.47-2.43 (m, 5H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

【0829】 步驟3：3-溴-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]-5-[[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基]吡唑-4-甲醯胺鹽酸鹽

【0830】 在0℃下向(2*R*,4*S*)-4-(3-溴-4-胺甲醯基-5-[[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基]吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00 g，1.83 mmol)於DCM (10.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加HCl (4 M於EA

中) (5.00 mL)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。減壓濃縮所得混合物，得到呈黃色固體狀之3-溴-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]-5-[[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基]吡唑-4-甲醯胺鹽酸鹽(0.8 g，91%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{17}H_{29}BrN_6O_3$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值445.15, 447.15，實驗值445.20, 447.20；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.37 (s, 1H), 5.57 (s, 3H), 5.30 (s, 1H), 4.99-4.95 (m, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.45-3.42 (m, 2H), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.56-2.51 (m, 1H), 2.08-2.05 (m, 1H), 2.07-2.02 (m, 5H), 1.27-1.21 (m, 10H)。

【0831】 步驟4：3-溴-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-[[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基]吡唑-4-甲醯胺

【0832】 在N_2氛圍下在0℃下向3-溴-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]-5-[[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基]吡唑-4-甲醯胺鹽酸鹽(0.80 g，1.66 mmol)及DIEA (0.64 g，4.98 mmol)於DCM (10.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加丙烯醯氯(5.97 mL，1.45 mmol，0.25 M於DCM中)。在0℃下攪拌反應混合物10分鐘。所得混合物用水(50 mL)稀釋且用EA (3 × 50 mL)萃取。合併之有機層用水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH/DCM (0-10%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-溴-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-[[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基]吡唑-4-甲醯胺(0.25 g，30%)。$C_{20}H_{31}BrN_6O_4$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值499.16，實驗值499.30；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.83-6.81 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.39-5.26 (m, 2H), 5.15-5.12 (m, 1H), 4.53-4.50 (m, 2H), 4.39 (s, 1H), 3.97-3.92 (m, 4H), 3.95-3.78 (m, 3H),

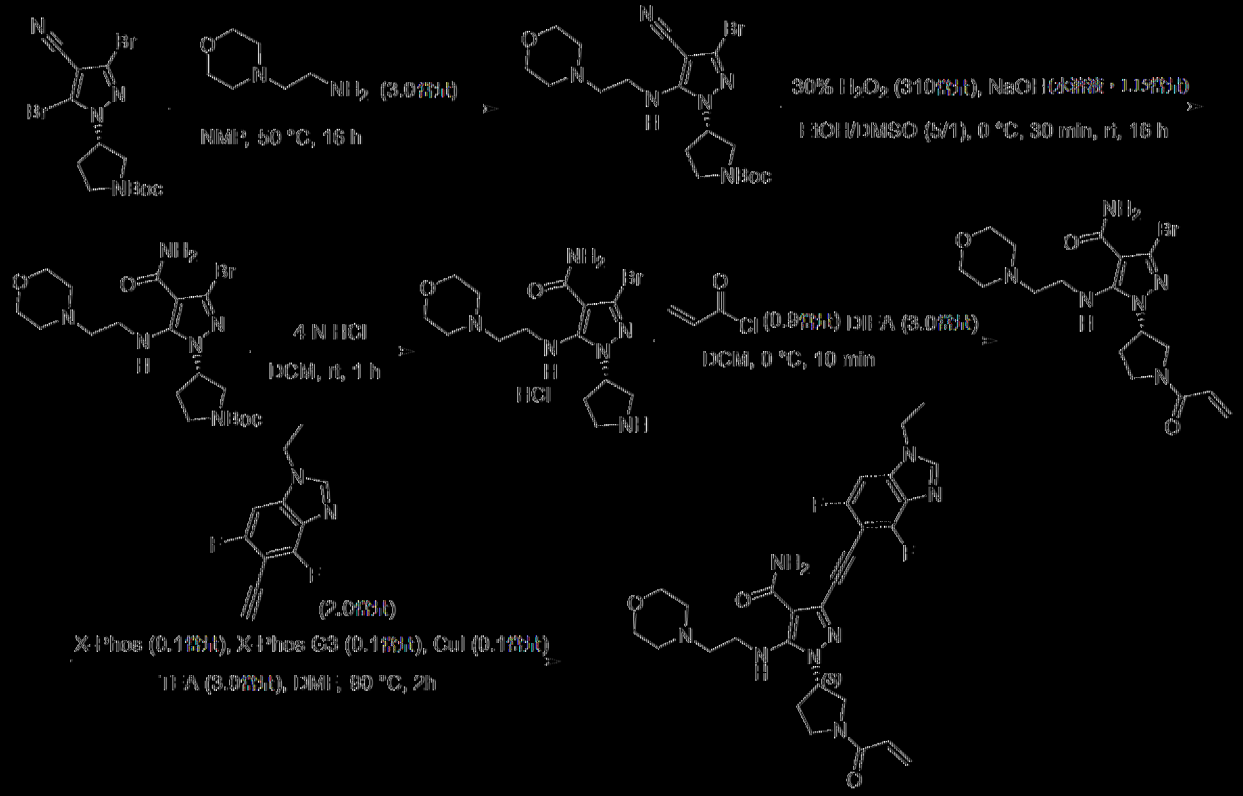
3.66-3.62 (m, 1H), 3.51-3.39 (m, 3H), 3.10-3.08 (m, 1H), 2.25-2.22 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 4H), 1.43-1.41 (m, 2H), 1.25-1.22 (m, 2H)。

【0833】 步驟5：3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-[[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基]吡唑-4-甲醯胺

【0834】 在室溫下向3-溴-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-[[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基]吡唑-4-甲醯胺(0.15 g，0.30 mmol)、1-乙基-5-乙炔基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑(0.12 g，0.60 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (21.08 mg，0.03 mmol)及CuI (11.44 mg，0.06 mmol)於DMF (5.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加TEA (91.18 mg，0.90 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。冷卻所得混合物且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH/DCM (0-10%)溶離，得到粗產物。隨後，粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：X-Bridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmoL/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內20 B至50 B；210/254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-[[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基]吡唑-4-甲醯胺(68 mg，36%)。$C_{31}H_{38}F_2N_8O_4$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值625.30，實驗值625.25；^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (s, 1H), 7.13-6.93 (m, 2H), 6.63-6.60 (m, 1H), 6.50-6.30 (m, 2H), 5.71-5.68 (m, 1H), 5.50-5.12 (m, 2H), 4.62-4.35 (m, 1H), 4.20-4.18 (m, 2H), 4.10-3.94 (m, 2H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.71-3.68

(m, 4H), 3.53–3.40 (m, 1H), 3.38–3.17 (m, 5H), 3.01–2.63 (m, 1H), 2.46 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 2.30–2.25 (m, 1H), 1.84–1.80 (m, 2H), 1.67 (s, 3H)。

[0835] 實例112：3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-[[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基]-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



[0836] 步驟1：(3*S*)-3-(3-溴-4-氰基-5-[[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基]吡唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸[三級]酯

[0837] 在室溫下向(3*S*)-3-(3,5-二溴-4-氰基吡唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸[三級]酯(1.00 g，2.380 mmol)於NMP (10.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加*N*-胺基乙基嗎啉(0.93 g，7.14 mmol)。在氮氣氛圍下在50℃下攪拌反應混合物16小時。所得混合物用水(30 mL)稀釋，用乙酸乙酯(5 × 30 mL)萃取，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液，得到呈淺黃色油狀物之(3*S*)-3-(3-溴-4-氰基-5-[[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基]吡唑-1-基)吡咯

啶-1-甲酸三級丁酯(1 g，78%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{19}H_{29}BrN_6O_3$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值469.15，實驗值469.15。

【0838】 步驟2：(3S)-3-(3-溴-4-胺甲醯基-5-[[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基]吡唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0839】 在0℃下向(2*R*,4*S*)-4-[3-溴-4-氰基-5-[(環丙基甲基)胺基]吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00 g，2.20 mmol)於EtOH (10.00 mL)及DMSO (2.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加NaOH (0.5 M於水中) (0.11 mL，2.70 mmol)及H_2O_2 (1.82 mL，53.50 mmol，30%)。將反應混合物在0℃下攪拌30分鐘且在室溫下攪拌16小時。所得混合物用水(20 mL)稀釋且用EA (3 × 20 mL)萃取。合併之有機層用水(2 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA/PE (20-70%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之(3*S*)-3-(3-溴-4-胺甲醯基-5-[[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基]吡唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.37 g，32%)。$C_{21}H_{35}BrN_6O_5$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值487.16, 489.16，實驗值487.15, 489.15；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.92 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 45.4 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.09-4.81 (m, 1H), 3.92-3.67 (m, 8H), 3.56-3.41 (m, 1H), 3.29-3.27 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.59-2.54 (m, 7H), 2.28-2.25 (m, 1H), 1.50-1.47 (m, 9H), 1.29-1.25 (m, 2H)。

【0840】 步驟3：3-溴-5-[[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基]-1-[(3S)-吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺鹽酸鹽

【0841】 在0℃下向(3*S*)-3-(3-溴-4-胺甲醯基-5-[[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基]吡唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.36 g，0.74 mmol)於DCM

(4.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加HCl (4 M於EA中) (2.00 mL)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。減壓濃縮所得混合物，得到呈淺黃色固體狀之3-溴-5-[[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基]-1-[(3*S*)-吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺鹽酸鹽(0.32 g，99%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{14}H_{23}BrN_6O_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值387.16, 389.16，實驗值387.15, 389.15；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 5.51 (s, 2H), 5.45-5.39 (m, 1H), 4.17-3.89 (m, 3H), 3.86-3.69 (m, 2H), 3.73-3.65 (m, 1H), 3.65 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.61-3.54 (m, 1H), 3.57-3.48 (m, 1H), 3.41-3.36 (m, 2H), 3.30-3.18 (m, 2H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.59-2.56 (m, 1H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.06-2.03 (m, 1H), 1.64-1.61 (m, 1H), 1.33-1.16 (m, 1H)。

【0842】 步驟4：3-溴-5-[[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基]-1-[(3S)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺

【0843】 在N_2氛圍下在0℃下向3-溴-5-[[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基]-1-[(3*S*)-吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺鹽酸鹽(0.32 g，0.75 mmol)及DIEA (0.39 mL，3.05 mmol)於DCM (4.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加丙烯醯氯(61.52 mg，0.68 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物10分鐘。所得混合物用水(10 mL)稀釋且用EA (3 × 20 mL)萃取。合併之有機層用水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH/DCM (0-10%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之3-溴-5-[[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基]-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(0.20 g，60%)。$C_{17}H_{25}BrN_6O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值441.12, 443.12，實驗值441.25, 443.25；^{1}H

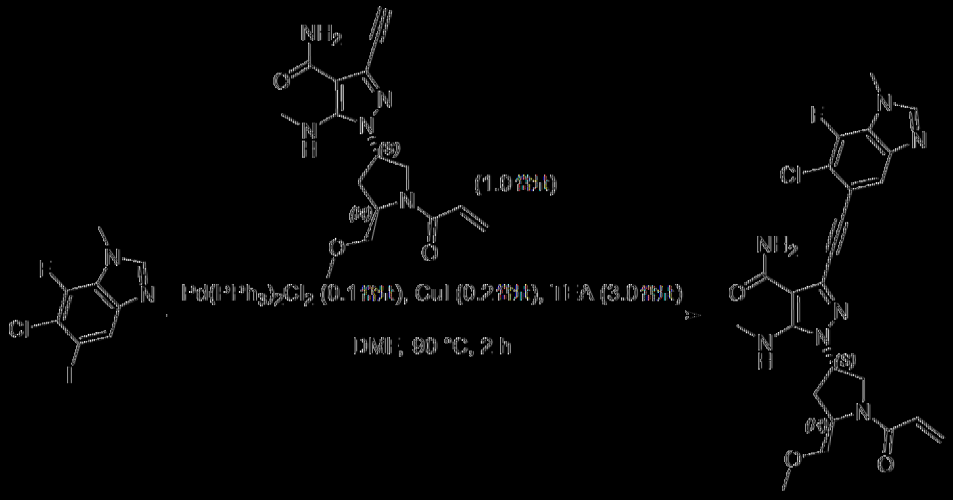
NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.96 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.58-6.41 (m, 1H), 6.45-6.36 (m, 1H), 5.79-5.67 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.04-4.93 (m, 1H), 4.11-3.83 (m, 3H), 3.88-3.51 (s, 1H), 3.31 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.68-2.65 (m, 2H), 2.64-2.62 (m, 1H), 2.55-2.52 (m, 4H), 2.52-2.28 (m, 1H), 1.60-1.57 (m, 1H), 1.49-1.46 (m, 1H), 1.28-1.27 (m, 1H), 1.26-1.24 (m, 1H), 0.93-0.82 (m, 1H)。

【0844】步驟5：3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-[[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基]-1-[(3S)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺

【0845】在室溫下向3-溴-5-[[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基]-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(0.10 g，0.23 mmol)、1-乙基-5-乙炔基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑(93.44 mg，0.45 mmol)、CuI (4.32 mg，0.02 mmol)、X-Phos Pd G3 (19.18 mg，0.02 mmol)及X-Phos (10.80 mg，0.02 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加TEA (68.79 mg，0.68 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。冷卻所得混合物且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH/DCM (0-5%)溶離，得到粗產物。隨後，粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：X-Bridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內15 B至50 B。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-[[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基]-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(30.4 mg，23%)。$C_{28}H_{32}F_2N_8O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI

計算值567.26，實驗值567.25；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (s, 1H), 7.21–6.95 (m, 2H), 6.76 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.62–6.33 (m, 2H), 5.79–5.65 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.10–5.07 (m, 1H), 4.25–4.20 (m, 2H), 4.17–3.86 (m, 3H), 3.78–3.76 (m, 5H), 3.31–3.27 (m, 2H), 2.83–2.27 (m, 8H), 1.60–1.56 (m, 2H), 1.33–1.27 (m, 1H)。

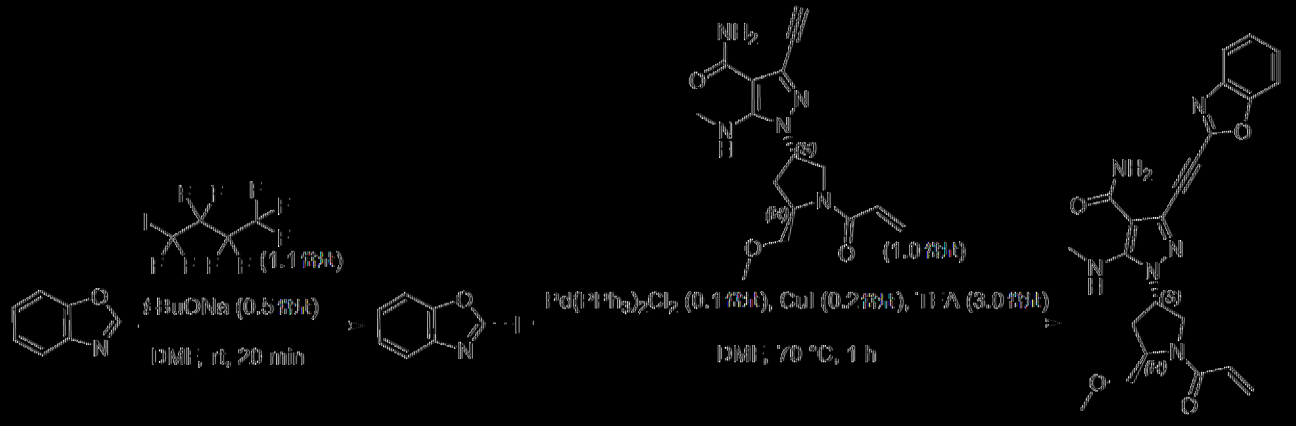
[0846] 實例113：3-[2-(6-氯-7-氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0847] 向3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.15 g，0.45 mmol)、6-氯-7-氟-5-碘-1-甲基-1,3-苯并二唑(0.14 g，0.45 mmol)、CuI (17.24 mg，0.09 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (31.77 mg，0.04 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.14 g，1.36 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。冷卻所得混合物且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH/DCM (0-5%)溶離，得到粗產物。隨後，粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：X Bridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相

B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內20 B至50 B。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-(6-氯-7-氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(70.1 mg，30%)。$C_{24}H_{25}ClFN_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值514.17，實驗值514.15；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.56-6.35 (m, 2H), 5.72 (m, 1H), 5.61-5.46 (m, 2H), 4.60-4.57 (m, 1H), 4.18-3.88 (m, 6H), 3.41-3.58 (m, 1H), 3.56-3.45 (m, 3H), 3.02-2.98 (m, 3H), 2.81-2.64 (m, 1H), 2.41-2.35 (m, 1H)。

[0848] 實例114：3-[2-(1,3-苯并噁唑-2-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0849] 步驟1：2-碘-1,3-苯并噁唑

[0850] 在室溫下向苯并噁唑(1 g，8.40 mmol)於DMF (42.00 mL)中之經攪拌溶液中添加1,1,1,2,2,3,3,4,4-九氟-4-碘丁烷(1.59 mL，9.24 mmol)及2-甲基丙-2-醇鈉(0.40 g，4.16 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物20分鐘。將所得混合物倒入水中且用EA (3 × 70 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(5 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用8% EA/PE溶離。合併含有所需產物之溶離份

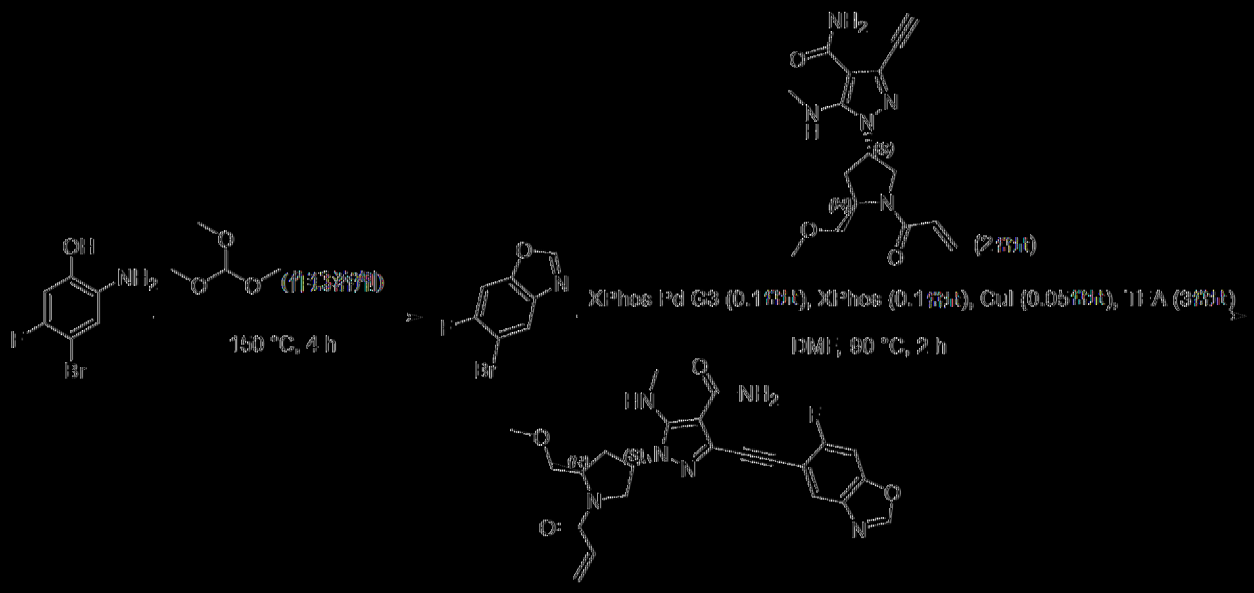
且濃縮，得到呈白色固體狀之2-碘-1,3-苯并噁唑(1.88 g，91%)。C_7H_4INO [M + H]$^+$之MS ESI計算值245.93，實驗值245.95；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74-7.68 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H)。

【0851】步驟2：3-[2-(1,3-苯并噁唑-2-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0852】向2-碘-1,3-苯并噁唑(0.11 g，0.45 mmol)、3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.15 g，0.45 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (31.51 mg，0.05 mmol)及CuI (17.10 mg，0.09 mmol)於DMF (1 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.19 mL，1.85 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在70℃下攪拌1小時。所得混合物用水(15 mL)稀釋且用EA (3 × 30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(5 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內15 B至50 B；210/254 nm；RT：5.75分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-(1,3-苯并噁唑-2-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.07 g，36%)。$C_{23}H_{24}N_6O_4$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值448.47，實驗值448.19；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81-7.79 (m, 1H), 7.58(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.68-6.44 (m,

2H), 5.76-5.72 (m, 1H), 5.56-5.52 (m, 2H), 4.60-4.58 (m, 1H), 4.41-3.91 (m, 3H), 3.54-3.39 (m, 4H), 3.07 (d, *J* = 15.2 Hz, 3H), 2.98-2..65 (m, 1H), 2.37-2.32 (m, 1H)。

[0853] 實例115：3-[2-(6-氟-1,3-苯并噁唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0854] 步驟1：5-溴-6-氟-1,3-苯并噁唑

[0855] 將2-胺基-4-溴-5-氟苯酚(1.70 g，8.25 mmol)於原甲酸三甲酯(17.00 mL)中之溶液在150℃下攪拌4小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用8% EA/PE溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺粉色固體狀之5-溴-6-氟-1,3-苯并噁唑(1.4 g，78%)。C_7H_3BrFNO [M+H]+之MS ESI計算值215.94，實驗值215.95；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H)。

[0856] 步驟2：3-[2-(6-氟-1,3-苯并噁唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑

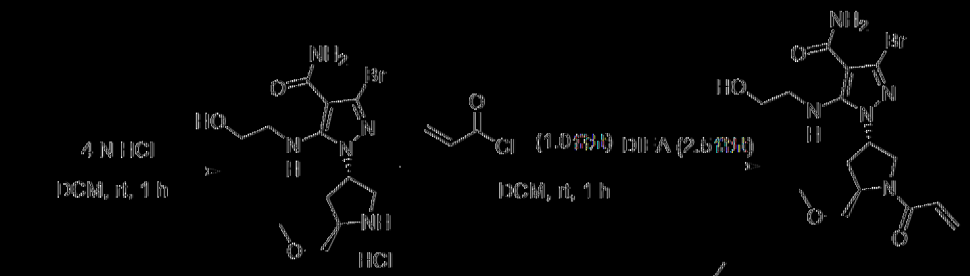
-4-甲醯胺

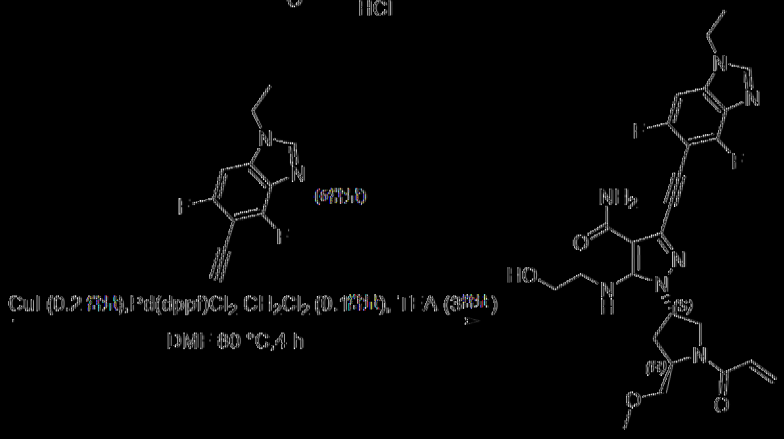
【0857】 在室溫下向5-溴-6-氟-1,3-苯并噁唑(0.05 g，0.23 mmol)、3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.08 g，0.23 mmol)、XPhos Pd G_3 (39.20 mg，0.05 mmol)、XPhos (22 mg，0.05 mmol)及CuI (2.20 mg，0.01 mmol)於DMF (0.50 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加TEA (0.10 mL，0.95 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。所得混合物用水(15 mL)稀釋且用EA (3 × 30 mL)萃取。合併之有機層用水(5 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C_{18} OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內15 B至50 B；210/254 nm；RT：5.75分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-(6-氟-1,3-苯并噁唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.07 g，31%)。$C_{23}H_{23}FN_6O_4$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值466.47，實驗值466.18；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (s, 1H), 8.01 (t, *J* = 16 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.53-6.40 (m, 2H), 5.75-5.71 (m, 1H), 5.57-5.51 (m, 1H), 5.40-5.31 (m, 1H), 4.59-4.57 (m, 1H), 4.13-4.01 (m, 2H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.53-3.44 (m, 1H), 3.40 (d, *J* = 4 Hz, 3H), 3.07-3.03 (m, 3H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 1H)。

【0858】 實例116：3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔

基|-5-[(2-羥乙基)胺基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺







[0859] 步驟1：(2R,4S)-4-[3-溴-4-氰基-5-[(2-羥乙基)胺基]吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

[0860] 向(2*R*,4*S*)-4-(3,5-二溴-4-氰基吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00 g，2.15 mmol)於NMP (10.00 mL，0.10 mol)中之經攪拌溶液中添加乙醇胺(0.39 g，6.46 mmol)。在50℃下攪拌反應混合物16小時。所得混合物用水(300 mL)稀釋，用EtOAc (3 × 300 mL)萃取，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液，得到(2*R*,4*S*)-4-[3-溴-4-氰基-5-[(2-羥乙基)胺基]吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.95 g，粗物質)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{17}H_{28}BrN_5O_5$ [M + H]+之MS ESI計算值444.12，實驗值444.20。

【0861】 步驟2：(2R,4S)-4-[3-溴-4-胺甲醯基-5-[(2-羥乙基)胺基]吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0862】 在0℃下向(2*R*,4*S*)-4-[3-溴-4-氰基-5-[(2-羥乙基)胺基]吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.95 g，2.15 mmol)於DMSO (2.00 mL，28.15 mmol)及EtOH (10.00 mL，0.17 mol)中之經攪拌溶液中逐滴添加H_2O_2 (1.67 mL，71.68 mmol，30%)及NaOH (4.95 mL，2.47 mmol，0.5 M)。將反應混合物在0℃下攪拌30分鐘且在室溫下攪拌16小時。所得混合物用水(300 mL)稀釋，用EtOAc (3 × 300 mL)萃取，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (0-50%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色油狀物之(2*R*,4*S*)-4-[3-溴-4-胺甲醯基-5-[(2-羥乙基)胺基]吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.65 g，65%)。$C_{17}H_{28}BrN_5O_5$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值462.13，實驗值462.15。

【0863】 步驟3：3-溴-5-[(2-羥乙基)胺基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺

【0864】 在0℃下向(2*R*,4*S*)-4-[3-溴-4-胺甲醯基-5-[(2-羥乙基)胺基]吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.65 g，1.40 mmol)於DCM (7.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加HCl (4 M於EA中) (7.73 mL，30.93 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。減壓濃縮所得混合物，得到3-溴-5-[(2-羥乙基)胺基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(0.5 g，粗物質)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{12}H_{20}BrN_5O_3$ $[M + H - HCl]^+$之MS ESI計算值362.07，實驗值362.10。

【0865】 步驟4：3-溴-5-[(2-羥乙基)胺基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲

基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺

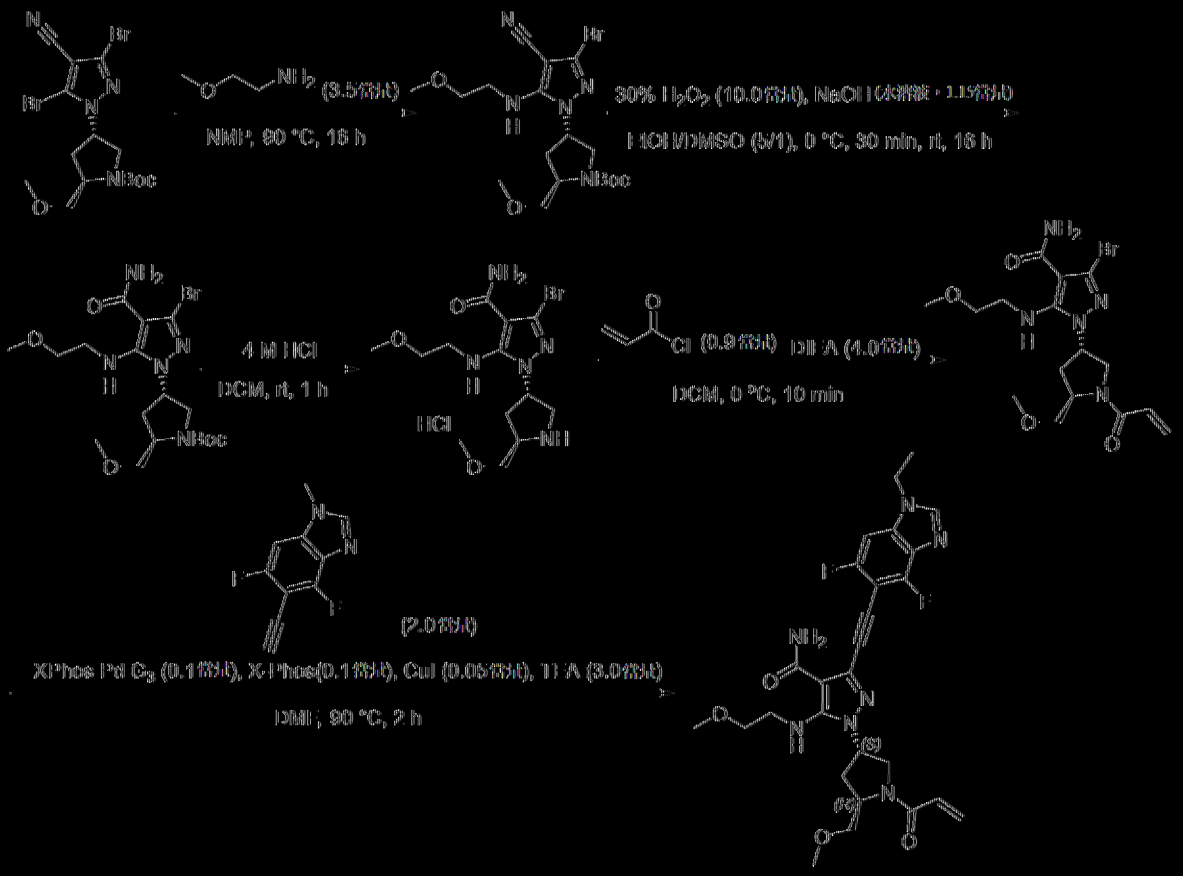
【0866】 在0℃下向3-溴-5-[(2-羥乙基)胺基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(0.5 g，1.38 mmol)及DIEA (0.60 mL，4.65 mmol)於DCM (5.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加丙烯醯氯(5.02 mL，1.25 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。所得混合物用H_2O (1 mL)淬滅且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (0-10%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色油狀物之3-溴-5-[(2-羥乙基)胺基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(0.55 g，95%)。$C_{15}H_{22}BrN_5O_4$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值416.09，實驗值416.15；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.73 (s, 1H), 6.57-6.33 (m, 2H), 5.71-5.68 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.03-3.81 (m, 2H), 3.68-3.62 (m, 5H), 3.42-3.31 (m, 4H), 3.11-3.08 (m, 3H)。

【0867】 步驟5：3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-[(2-羥乙基)胺基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺

【0868】 在室溫下向3-溴-5-[(2-羥乙基)胺基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(0.19 g，0.45 mmol)、1-乙基-5-乙炔基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑(0.56 g，2.73 mmol)、CuI (17.39 mg，0.09 mmol)及Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2 (37.18 mg，0.05 mmol)於DMF (6.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加TEA (0.14 g，1.36 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在80℃下攪拌4小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (0-10%)溶離，得到粗物質。粗物質藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱：XBridge

Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內5 B至40 B；210/254 nm；RT：5.58分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-[(2-羥乙基)胺基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(62.2 mg，25%)。$C_{26}H_{29}F_2N_7O_4$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值542.22，實驗值542.20；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.81-6.51 (m, 3H), 6.18 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.70-5.65 (m, 1H), 5.34-5.23 (m, 1H), 4.90-4.88 (m, 1H), 4.48 (d, *J* = 41.8 Hz, 1H), 4.31 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.61-3.43 (m, 4H), 2.46-2.41 (m, 1H), 2.33-2.30 (m, 1H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0869】 實例117：3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-[(2-甲氧基乙基)胺基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



[0870] 步驟1：(2R,4S)-4-[3-溴-4-氰基-5-[(2-甲氧基乙基)胺基]吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

[0871] 向(2*R*,4*S*)-4-(3,5-二溴-4-氰基吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00 g，2.15 mmol)於NMP (10.00 mL)中之經攪拌溶液中添加乙胺2-甲氧基(0.57 g，7.58 mmol)。在90℃下攪拌反應混合物16小時。冷卻所得混合物，用水(30 mL)稀釋，且用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。合併之有機物用鹽水(3 × 30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之(2*R*,4*S*)-4-[3-溴-4-氰基-5-[(2-甲氧基乙基)胺基]吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.98 g，99%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{18}H_{28}BrN_5O_4$ [M+H-56]+之MS ESI計算值402.13, 404.13，實驗值401.95, 403.95；^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.37 (s, 1H), 4.99-4.96 (m, 1H), 4.14-4.12 (m,

1H), 3.78-3.66 (m, 4H), 3.62-3.59 (m, 2H), 3.45-3.59 (m, 7H), 2.66-2.63 (m, 1H), 2.19-2.15 (m, 1H), 1.29 (s, 9H)。

【0872】 步驟2：(2R,4S)-4-[3-溴-4-胺甲醯基-5-[(2-甲氧基乙基)胺基]吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0873】 在0℃下向(2*R*,4*S*)-4-[3-溴-4-氰基-5-[(2-甲氧基乙基)胺基]吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.98 g，2.13 mmol)及NaOH (98.34 mg，2.45 mmol，0.5 M)於EtOH (10.00 mL)及DMSO (2.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加H_2O_2 (0.72 g，21.38 mmol，30%)。將反應混合物在0℃下攪拌30分鐘且在室溫下攪拌16小時。所得混合物用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3 × 30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA/PE (0-64%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之(2*R*,4*S*)-4-[3-溴-4-胺甲醯基-5-[(2-甲氧基乙基)胺基]吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.72 g，70%)。$C_{18}H_{30}BrN_5O_5$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值420.15, 422.15，實驗值419.95, 421.95；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.57 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.87-3.45 (m, 5H), 3.40-3.35 (m, 8H), 2.62-2.59 (m, 1H), 2.23-2.21 (m, 1H), 1.66-1.10 (m, 9H)。

【0874】 步驟3：3-溴-5-[(2-甲氧基乙基)胺基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺鹽酸鹽

【0875】 在0℃下向(2*R*,4*S*)-4-[3-溴-4-胺甲醯基-5-[(2-甲氧基乙基)胺基]吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.72 g，1.51 mmol)於DCM (8.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加含HCl (氣體)之1,4-

二噁烷(8.00 mL，140.14 mmol，4 M)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。減壓濃縮所得混合物，得到呈灰白色固體狀之3-溴-5-[(2-甲氧基乙基)胺基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(0.61 g，98%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{13}H_{22}BrN_5O_3$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值376.10, 378.10，實驗值376.10, 378.10。

【0876】 步驟4：3-溴-5-[(2-甲氧基乙基)胺基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺4-氯-1-乙基-5-碘-2-甲基-1,3-苯并二唑

【0877】 在氮氣氛圍下在0℃下向3-溴-5-[(2-甲氧基乙基)胺基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺鹽酸鹽(0.51 g，1.23 mmol)於DCM (6.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加DIEA (0.63 g，4.94 mmol)及丙烯醯氯(4.45 mL，1.11 mmol)。反應混合物用水(30 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (3 × 30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH/DCM (0-4%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-溴-5-[(2-甲氧基乙基)胺基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(0.47 g，88%)。$C_{16}H_{24}BrN_5O_4$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值430.11, 432.11，實驗值430.20, 432.20；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.92 (s, 1H), 6.56-6.33 (m, 2H), 5.72-5.69 (m, 1H), 5.55-5.11 (m, 2H), 4.69-4.29 (m, 1H), 4.06-3.77 (m, 3H), 3.57 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.51-3.28 (m, 9H), 2.72-2.50 (m, 1H), 2.46-2.14 (m, 1H)。

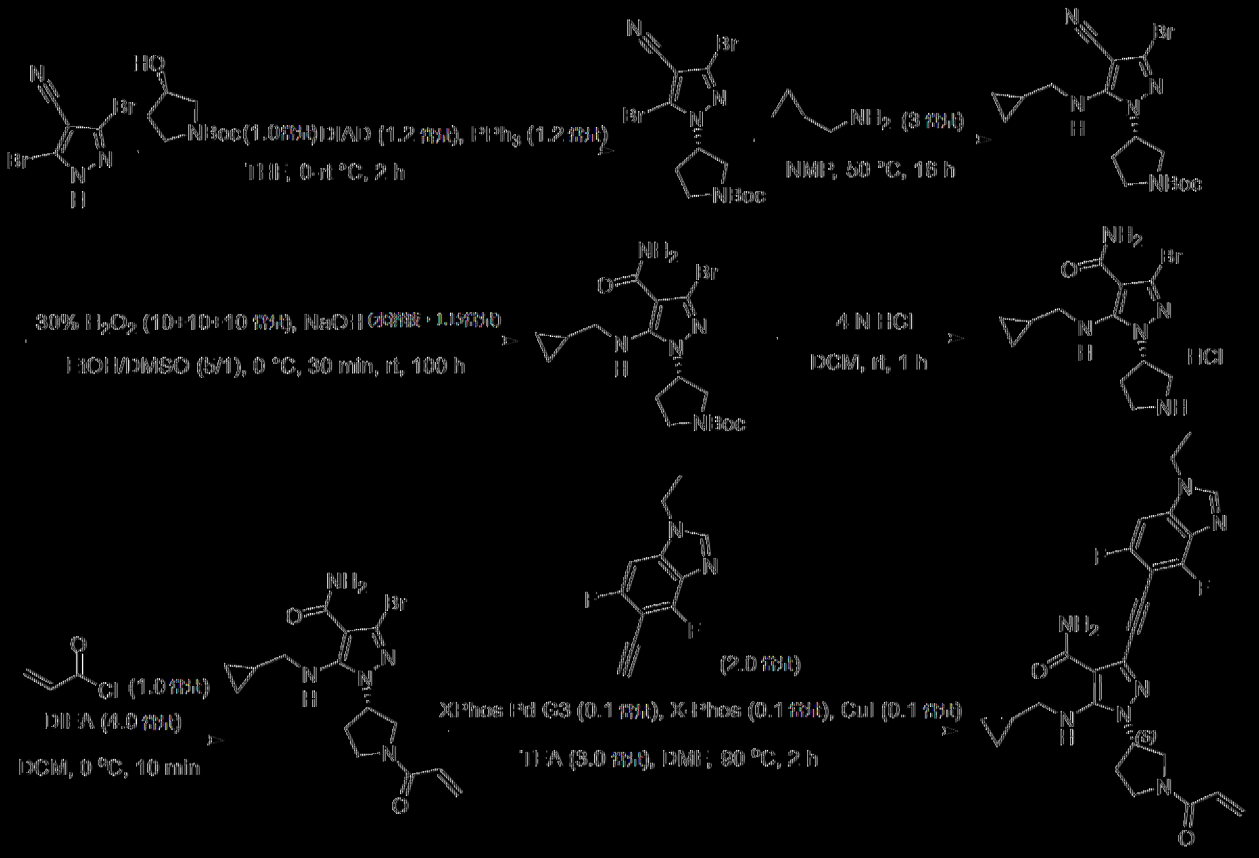
【0878】 步驟5：3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-[(2-甲氧基乙基)胺基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)

吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺

【0879】 在室溫下向3-溴-5-[(2-甲氧基乙基)胺基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(0.15 g，0.34 mmol)及1-乙基-5-乙炔基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑(0.14 g，0.69 mmol)於DMF (2.50 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加XPhos Pd G_3 (29.51 mg，0.04 mmol)、X-Phos (16.62 mg，0.03 mmol)、CuI (3.32 mg，0.01 mmol)及TEA (0.10 g，1.04 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。冷卻所得混合物且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH/DCM (0-4%)溶離，得到粗產物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep Phenyl OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm 13 nm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內25 B至50 B，210/254 nm；RT：5.58分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-[(2-甲氧基乙基)胺基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(99.4 mg，50%)。$C_{27}H_{31}F_2N_7O_4$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值556.25，實驗值556.20；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (s, 1H), 7.06-7.02 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.62-6.33 (m, 2H), 5.72 (dd, *J* = 7.9, 4.5 Hz, 1H), 5.62-5.24 (m, 2H), 4.66-4.38 (m, 1H), 4.22 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.08-4.42 (m, 2H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.61 (q, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.54-3.29 (m, 9H), 3.01-2.61 (m, 1H), 2.33-2.30 (m, 1H), 1.57 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。、

【0880】 實例118：5-[(環丙基甲基)胺基]-3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-

甲醯胺



[0881] 步驟1：(3S)-3-(3,5-二溴-4-氰基吡唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

[0882] 在氮氣氛圍下在0℃下向3,5-二溴-1H-吡唑-4-甲腈(6.90 g，27.50 mmol)及(3*R*)-3-羥基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(5.15 g，27.50 mmol)於THF (120.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加PPh_3 (8.66 g，33.00 mmol)及DIAD (6.67 g，33.00 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物用水(100 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 150 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA/PE (0-21%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之(3S)-3-(3,5-二溴-4-氰基吡唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(11.4 g，98%)。$C_{13}H_{16}Br_2N_4O_2$ [M + H - 56]+之MS ESI計算值362.96, 364.96，實驗值

362.90, 364.90；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.37-6.35 (m, 1H), 50.5-4.92 (m, 1H), 3.78-3.73 (m, 2H), 3.52-3.49 (m, 1H), 2.70-2.16 (m, 1H), 1.69-1.68 (m, 1H), 1.48-1.26 (m, 9H)。

【0883】 步驟2：(3S)-3-[3-溴-4-氰基-5-[(環丙基甲基)胺基]吡唑-1-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0884】 在室溫下向(3*S*)-3-(3,5-二溴-4-氰基吡唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(50.00 mg，0.12 mmol)於NMP (0.5 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加1-環丙基甲胺(16.93 mg，0.24 mmol)。在氬氣氛圍下在50℃下攪拌反應混合物16小時。所得混合物用水(100 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(8 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之(3*S*)-3-[3-溴-4-氰基-5-[(環丙基甲基)胺基]吡唑-1-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.90 g，92%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{17}H_{24}BrN_5O_2$ $[M - H]^-$之MS ESI計算值408.11，實驗值408.00。

【0885】 步驟3：(3S)-3-[3-溴-4-胺甲醯基-5-[(環丙基甲基)胺基]吡唑-1-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0886】 在氮氣氛圍下在0℃下向(3*S*)-3-[3-溴-4-氰基-5-[(環丙基甲基)胺基]吡唑-1-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.85 g，2.07 mmol)於EtOH (7.00 mL)及DMSO (1.40 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加NaOH (0.10 g，2.38 mmol，0.5 M)及H_2O_2 (2.35 g，20.72 mmol，30%)。在氮氣氛圍下，將反應混合物在0℃下攪拌0.5小時且在室溫下攪拌100小時。所得混合物藉由在0℃下添加水(10 mL)而淬滅，且用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓

濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1/2)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。殘餘物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN/水(10 mmol/L，NH_4HCO_3)，30分鐘內10%至50%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色半固體狀之(3*S*)-3-[3-溴-4-胺甲醯基-5-[(環丙基甲基)胺基]吡唑-1-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.18 g，20%)。$C_{17}H_{26}BrN_5O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值428.13，實驗值428.15；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.76 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.83 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.47-3.45 (m, 1H), 3.05 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.52 (s, 1H), 2.19-2.07 (m, 1H), 1.64 (s, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.28-1.26 (m, 1H), 1.09 (s, 1H), 0.64-0.57 (m, 2H), 0.27-0.25 (m, 2H)。

【0887】 步驟4：3-溴-5-[(環丙基甲基)胺基]-1-[(3S)-吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺鹽酸鹽

【0888】 在0℃下向(3*S*)-3-[3-溴-4-胺甲醯基-5-[(環丙基甲基)胺基]吡唑-1-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.18 g，0.42 mmol)於DCM (2.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加HCl (4 M於EtOAc中) (2.00 mL)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。減壓濃縮所得混合物，得到呈灰白色固體狀之3-溴-5-[(環丙基甲基)胺基]-1-[(3*S*)-吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺鹽酸鹽(0.20 g，99%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{12}H_{18}BrN_5O$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值328.07, 330.07，實驗值328.00, 330.00。

【0889】 步驟5：3-溴-5-[(環丙基甲基)胺基]-1-[(3S)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺

【0890】 在0℃下向3-溴-5-[(環丙基甲基)胺基]-1-[(3S)-吡咯啶-3-

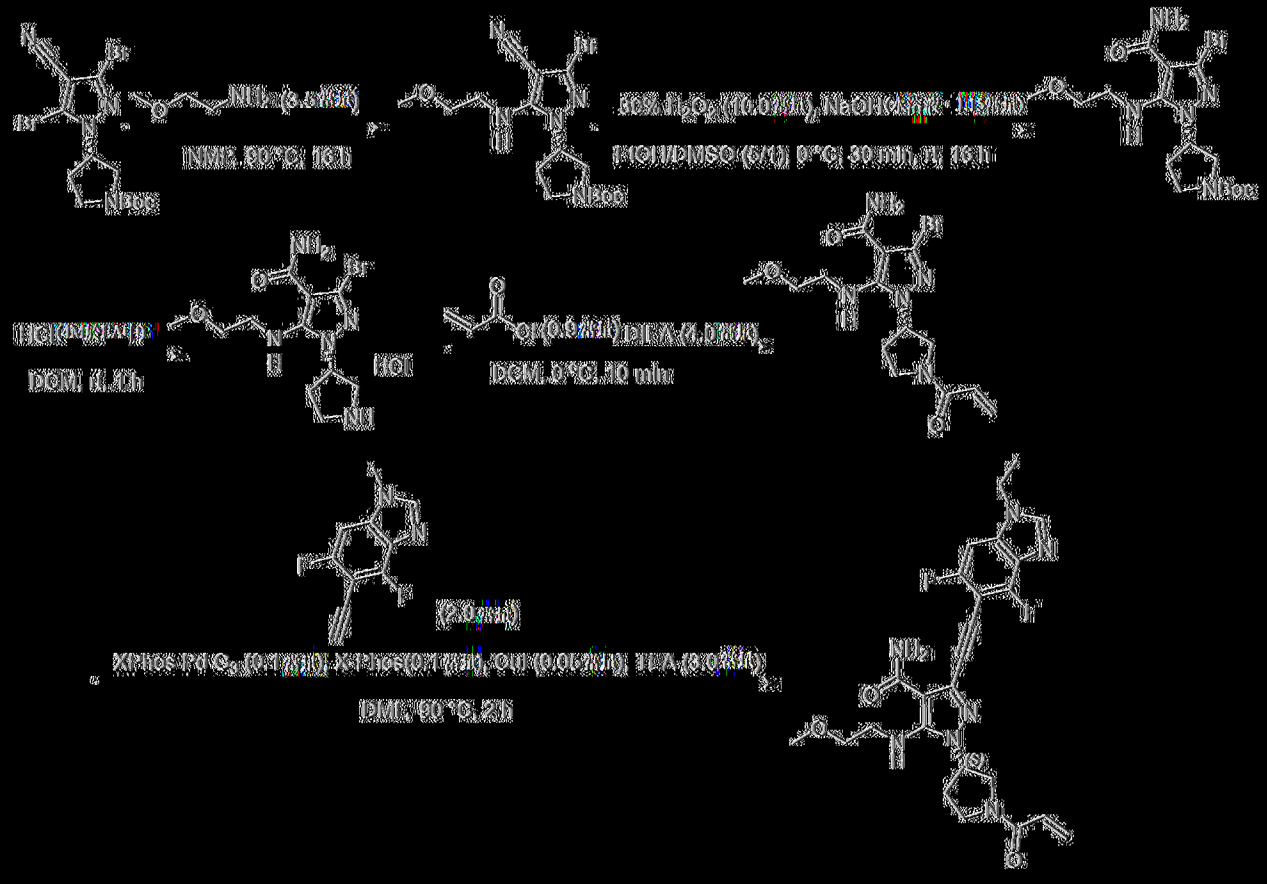
基]吡唑-4-甲醯胺鹽酸鹽(0.18 g，0.49 mmol)及DIEA (28.35 mg，0.22 mmol)於DCM (4.50 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加丙烯醯氯(1.82 mL，0.45 mmol)。在氮氣氛圍下在0℃下攪拌反應混合物10分鐘。所得混合物在0℃下用水(10 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (3 × 10 mL)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之3-溴-5-[(環丙基甲基)胺基]-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(0.15 g，79%)。$C_{15}H_{20}BrN_5O_2$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值382.09，實驗值382.00。

【0891】 步驟6：5-[(環丙基甲基)胺基]-3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺

【0892】 在室溫下向3-溴-5-[(環丙基甲基)胺基]-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(0.15 g，0.39 mmol)及1-乙基-5-乙炔基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑(0.16 mg，0.78 mmol)於DMF (4.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加X-Phos (18.71 mg，0.04 mmol)、XPhos Pd G3 (33.21 mg，0.04 mmol)、CuI (7.47 mg，0.04 mmol)及TEA (0.12 g，1.18 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。冷卻所得混合物且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。殘餘物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱：SunFire Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm 10 nm；移動相A：水(0.05% FA)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內25 B至50 B；210/254 nm；RT：5.58分鐘。合

併合有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之5-[(環丙基甲基)胺基]-3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(80.6 mg，39%)。$C_{26}H_{27}F_2N_7O_2$ [M+H]+之MS ESI計算值508.32，實驗值508.30；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H), 7.23–6.98 (m, 2H), 6.61–6.37 (m, 3H), 5.80–5.68 (m, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.01 (dd, *J* = 13.2, 6.8 Hz, 1H), 4.32–3.83 (m, 5H), 3.75–3.68 (m, 1H), 3.05 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.84–2.50 (m, 1H), 2.37 (s, 1H), 1.58 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.12 (s, 1H), 0.67–0.57 (m, 2H), 0.29–0.27 (m, 2H)。

[0893] 實例119：3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-[(2-甲氧基乙基)胺基]-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



[0894] 步驟1：(3*S*)-3-[3-溴-4-氰基-5-[(2-甲氧基乙基)胺基]吡唑-

1-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0895】 向(3*S*)-3-(3,5-二溴-4-氰基吡唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00 g，2.38 mmol)於NMP (10.00 mL)中之經攪拌溶液中添加2-甲氧基乙-1-胺(0.63 g，8.38 mmol)。在90℃下攪拌反應混合物16小時。冷卻所得混合物，用水(30 mL)稀釋，且用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3 × 30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之(3*S*)-3-[3-溴-4-氰基-5-[(2-甲氧基乙基)胺基]吡唑-1-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.98 g，99%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{16}H_{24}BrN_5O_3$ $[M + H - 56]^+$之MS ESI計算值358.11, 360.11，實驗值357.95, 359.95；^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.41 (s, 1H), 4.99-4.95 (m, 1H), 4.78-4.05 (m, 2H), 3.86-3.57 (m, 5H), 3.43 (s, 3H), 2.62-1.98 (m, 2H), 1.29 (s, 9H)。

【0896】 步驟2：(3S)-3-[3-溴-4-胺甲醯基-5-[(2-甲氧基乙基)胺基]吡唑-1-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0897】 在0℃下向(3*S*)-3-[3-溴-4-氰基-5-[(2-甲氧基乙基)胺基]吡唑-1-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.98 g，2.36 mmol)及NaOH (0.11 g，2.72 mmol，0.5 M)於EtOH (10.00 mL)及DMSO (2.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加H_2O_2 (0.80 g，23.65 mmol，30%)。將反應混合物在0℃下攪拌30分鐘且在室溫下攪拌16小時。所得混合物用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3 × 30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA/PE (0-82%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之(3*S*)-3-[3-溴-4-胺甲醯基-5-[(2-甲氧基乙基)胺基]吡唑-1-基]吡咯

啶-1-甲酸三級丁酯(0.55 g，53%)。$C_{16}H_{26}BrN_5O_4$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值432.12, 434.12，實驗值432.15, 434.15。

【0898】步驟3：3-溴-5-[(2-甲氧基乙基)胺基]-1-[(3S)-吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺鹽酸鹽

【0899】在0℃下向(3*S*)-3-[3-溴-4-胺甲醯基-5-[(2-甲氧基乙基)胺基]吡唑-1-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.55 g，1.27 mmol)於DCM (6.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加含HCl (氣體)之1,4-二噁烷(6.00 mL，105.10 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。減壓濃縮所得混合物，得到呈灰白色固體狀之3-溴-5-[(2-甲氧基乙基)胺基]-1-[(3*S*)-吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺鹽酸鹽(0.47 g，99%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{11}H_{18}BrN_5O_2$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值332.07, 334.07，實驗值332.00, 334.00。

【0900】步驟4：3-溴-5-[(2-甲氧基乙基)胺基]-1-[(3S)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺

【0901】在氮氣氛圍下在0℃下向3-溴-5-[(2-甲氧基乙基)胺基]-1-[(3*S*)-吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺鹽酸鹽(0.41 g，1.11 mmol)於DCM (6.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加DIEA (0.57 g，4.44 mmol)及丙烯醯氯(4.00 mL，1.00 mmol)。反應混合物用水(30 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (3 × 30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH/DCM (0-4%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-溴-5-[(2-甲氧基乙基)胺基]-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(0.37 g，86%)。$C_{14}H_{20}BrN_5O_3$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值386.08,

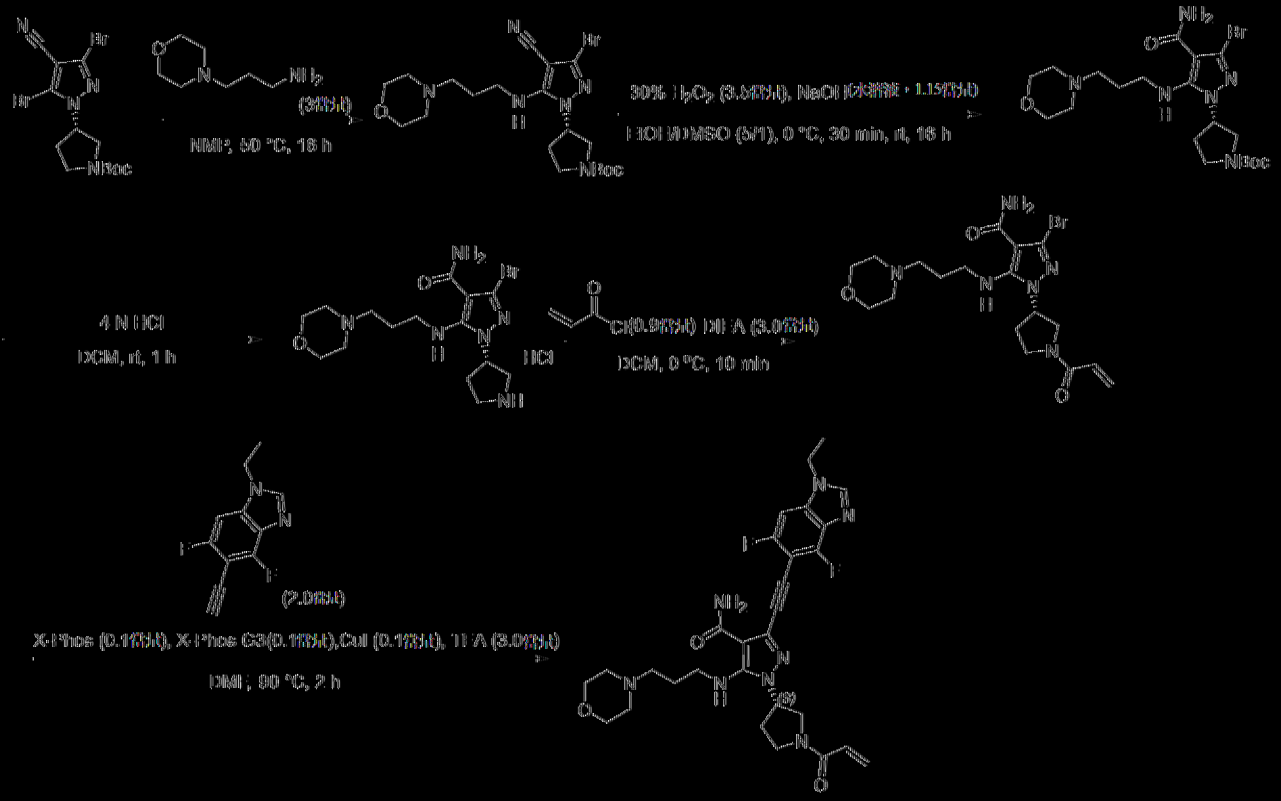
388.08，實驗值386.10, 388.10；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.61 (s, 1H), 6.54-6.32 (m, 2H), 5.79-5.69 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.21-4.93 (m, 1H), 4.13-3.84 (m, 3H), 3.79-3.50 (m, 3H), 3.48-3.15 (m, 5H), 2.68-2.48 (m, 1H), 2.45-2.25 (m, 1H)。

【0902】 步驟5：3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-[(2-甲氧基乙基)胺基]-1-[(3S)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺

【0903】 在室溫下向3-溴-5-[(2-甲氧基乙基)胺基]-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(0.15 g，0.38 mmol)及1-乙基-5-乙炔基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑(0.16 g，0.77 mmol)於DMF (2.50 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加XPhos Pd G_3 (32.87 mg，0.03 mmol)、X-Phos (18.51 mg，0.03 mmol)、CuI (3.70 mg，0.01 mmol)及TEA (0.11 g，1.16 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。冷卻所得混合物且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH/DCM (0-5%)溶離，得到粗產物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep Phenyl OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm 13 nm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內25 B至50 B，210/254 nm；RT：5.58分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-[(2-甲氧基乙基)胺基]-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(86.3 mg，43%)。$C_{25}H_{27}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值512.21，實驗值512.15；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H), 7.23-6.97 (m, 2H), 6.65-6.26 (m, 2H),

5.86–5.66 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.27–4.98 (m, 1H), 4.23 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.16–3.86 (m, 3H), 3.84–3.65 (m, 1H), 3.65–3.53 (m, 2H), 3.48–3.24 (m, 5H), 2.77–2.51 (m, 1H), 2.40–2.35 (m, 1H), 1.58 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。

|0904| 實例120：3-[2-(1-乙基-4,6-二氫-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-[[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基]-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



|0905| 步驟1：(3*S*)-3-(3-溴-4-氰基-5-[[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基]吡唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸[三級]丁酯

|0906| 在室溫下向(3*S*)-3-(3,5-二溴-4-氰基吡唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸[三級]丁酯(1.00 g，2.38 mmol)於NMP (10.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加4-嗎啉丙胺(1.03 g，7.14 mmol)。在氮氣氛圍下在50℃下攪拌反應混合物16小時。將所得混合物倒入水(100 mL)中且用EA (3 × 50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾

且減壓濃縮，得到呈淺黃色油狀物之(3*S*)-3-(3-溴-4-氰基-5-[[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基]吡唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.0 g，87%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{20}H_{31}BrN_6O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值483.16，實驗值483.30。

【0907】 步驟2：(3S)-3-(3-溴-4-胺甲醯基-5-[[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基]吡唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0908】 在0℃下向(3*S*)-3-(3-溴-4-氰基-5-[[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基]吡唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.75 g，1.55 mmol)及NaOH (0.5 M於水中) (3.57 mL，1.78 mmol)於DMSO (1.60 mL)及EtOH (8.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加H_2O_2 (1.20 mL，51.51 mmol，30%)。將反應混合物在0℃下攪拌30分鐘且在室溫下攪拌16小時。所得混合物用水(100 mL)稀釋且用EA (3 × 100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH/DCM (0-5%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色油狀物之(3*S*)-3-(3-溴-4-胺甲醯基-5-[[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基]吡唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.48 g，62%)。$C_{20}H_{33}BrN_6O_4$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值501.17，實驗值501.25。

【0909】 步驟3：3-溴-5-[[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基]-1-[(3S)-吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺鹽酸鹽

【0910】 在氮氣氛圍下在0℃下向(3*S*)-3-(3-溴-4-胺甲醯基-5-[[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基]吡唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.48 mg，0.96 mmol)於DCM (5.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加HCl (4 M於EA中) (5.00 mL)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。減壓濃縮所得混合物，得到

呈黃色固體狀之3-溴-5-[[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基]-1-[(3*S*)-吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺鹽酸鹽(0.4 g，95%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{15}H_{26}BrClN_6O_2$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值401.12，實驗值401.15；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 5.49 (s, 1H), 5.37 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.88-3.72 (m, 4H), 3.74-3.71 (m, 2H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.62-3.59 (m, 2H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 4H), 3.17-3.15 (m, 2H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.10-2.08 (m, 2H), 2.02-2.19 (m, 1H)。

【0911】 步驟4：3-溴-5-[[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基]-1-[(3S)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺

【0912】 在0℃下向3-溴-5-[[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基]-1-[(3*S*)-吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺鹽酸鹽(0.40 g，0.91 mmol)及DIEA (0.35 g，2.741 mmol)於DCM (4.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加丙烯醯氯(3.29 mL，0.82 mmol，0.25 M於DCM中)。在氬氣氛圍下在0℃下攪拌反應混合物10分鐘。所得混合物用水(20 mL)稀釋且用EA (3 × 20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH/DCM (0-10%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-溴-5-[[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基]-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(0.2 g，48%)。$C_{18}H_{27}BrN_6O_3$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值457.13，實驗值457.15；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.64 (s, 2H), 6.43-6.35 (m, 1H), 5.76-5.66 (m, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.96-3.85 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 4H), 3.69-

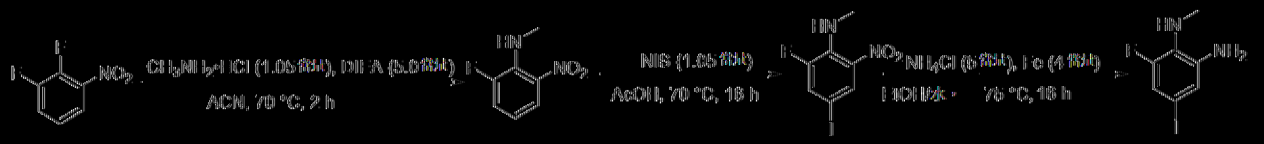
3.66 (m, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.56-1.46 (m, 4H), 1.26-1.23 (m, 2H), 0.90-0.81 (m, 1H)。

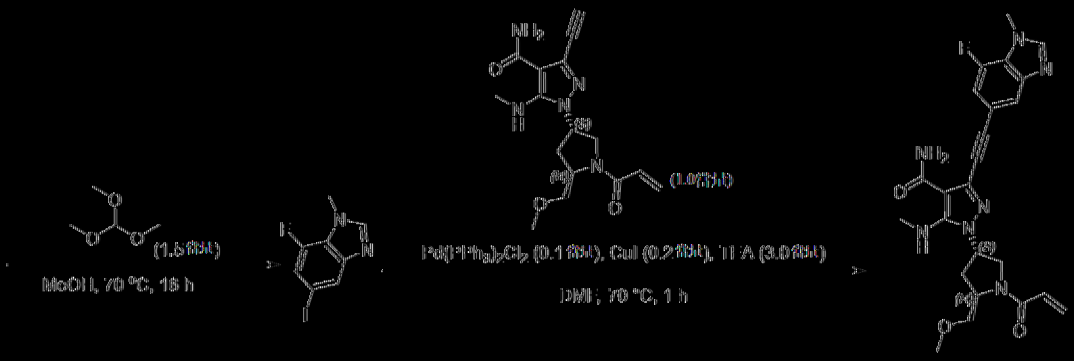
【0913】步驟5：3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-[[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基]-1-[(3S)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺

【0914】在室溫下向3-溴-5-[[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基]-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(0.15 g，0.33 mmol)、1-乙基-5-乙炔基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑(0.14 g，0.66 mmol)、X-Phos (15.70 mg，0.03 mmol)、XPhos Pd G3 (27.88 mg，0.03 mmol)及CuI (6.27 mg，0.03 mmol)於DMF (4.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加TEA (0.10 g，0.99 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。冷卻所得混合物且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH/DCM (0-10%)溶離，得到粗產物。隨後，粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：X-Bridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：5.8分鐘內15 B至50 B，210/254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-[[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基]-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(30.2 mg，16%)。$C_{29}H_{34}F_2N_8O_3$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值581.27，實驗值581.30；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (s, 1H), 7.20-6.93 (m, 2H), 6.58-6.31 (m, 3H), 5.83-5.65 (m, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.05-5.00 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, 2H), 4.12-3.87 (m, 3H), 3.72-3.69 (m, 5H), 3.26-3.24 (m, 2H), 2.78-2.57 (m, 1H), 2.46-2.44 (m,

7H), 1.85–1.75 (m, 2H), 1.66 (s, 3H)。

[0915] 實例121：1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((7-氟-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺





[0916] 步驟1：2-氟-*N*-甲基-6-硝基苯胺

[0917] 向1,2-二氟-3-硝基苯(1.00 g，6.28 mmol)於ACN (9.00 mL)中之經攪拌混合物中添加CH_3NH_2HCl (0.45 g，6.66 mmol)及DIEA (5.47 mL，42.35 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物2小時。冷卻所得混合物且減壓濃縮。殘餘物用水(20 mL)稀釋且用EA (3 × 20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之2-氟-*N*-甲基-6-硝基苯胺(0.98 g，粗物質)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94–7.83 (m, 2H), 7.21–7.14 (m, 1H), 6.59–6.52 (m, 1H), 3.27–3.23 (m, 3H)。

[0918] 步驟2：2-氟-4-碘-*N*-甲基-6-硝基苯胺

[0919] 在70℃下向2-氟-*N*-甲基-6-硝基苯胺(0.96 g，5.6 mmol)於AcOH (9.60 mL)中之經攪拌溶液中添加NIS (1.33 g，5.92 mmol)。在氮

氣氛圍下在70℃下攪拌反應混合物16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物用水(100 mL)稀釋，用$NaHCO_3$調整至pH 8，且用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用17% DCM/PE溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之2-氟-4-碘-*N*-甲基-6-硝基苯胺(1.48 g，88%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 3.25-3.23(m, 3H)

【0920】 步驟3：6-氟-4-碘-N1-甲基苯-1,2-二胺

【0921】 向2-氟-4-碘-*N*-甲基-6-硝基苯胺(0.80 g，2.70 mmol)及Fe (0.60 g，10.80 mmol)於EtOH (14.00 mL)及水(2.00 mL)中之經攪拌混合物中添加NH_4Cl (0.72 g，13.51 mmol)。在75℃下攪拌反應混合物16小時。冷卻所得混合物且過濾，用EtOH (3 × 50 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。殘餘物用水(50 mL)稀釋且用EA (3 × 50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液，得到呈棕色固體狀之6-氟-4-碘-N^1-甲基苯-1,2-二胺(0.69 g，粗物質)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_7H_8FIN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值266.98，實驗值266.95。

【0922】 步驟4：7-氟-5-碘-1-甲基-1,3-苯并二唑

【0923】 向6-氟-4-碘-N^1-甲基苯-1,2-二胺(0.69 g，2.60 mmol)於MeOH (7.00 mL)中之經攪拌混合物中添加原甲酸三甲酯(0.41 g，3.90 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用8% MeOH/DCM溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺棕色固體狀之7-氟-5-碘-1-甲基-1,3-苯并二唑(0.20

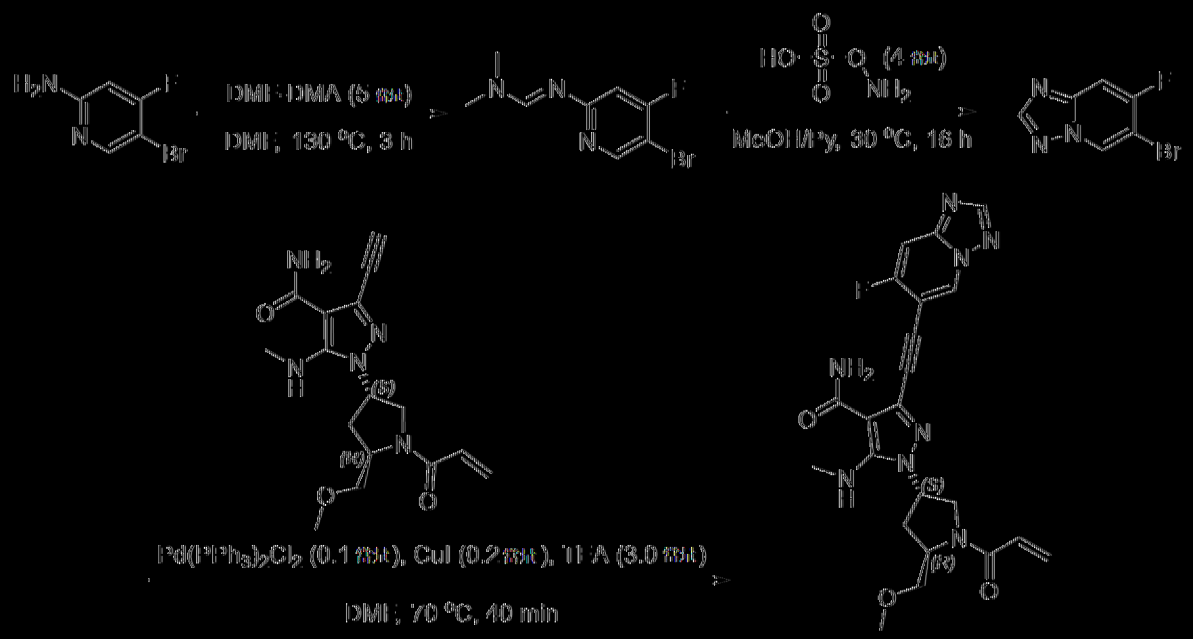
g，87%)。$C_8H_6FIN_2$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值276.96，實驗值277.00；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.34-7.21 (m, 1H), 4.00 (s, 3H)。

【0924】 步驟5：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((7-氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

【0925】 在室溫下向7-氟-5-碘-1-甲基-1,3-苯并二唑(0.12 g，0.45 mmol)、3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.15 g，0.45 mmol)、CuI (17.24 mg，0.09 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (31.77 mg，0.04 mmol)於DMF (1.2 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.19 mL，1.86 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在70℃下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用8% MeOH/DCM溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：5.8分鐘內20 B至50 B，210/254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((7-氟-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(79.6 mg，36%)。$C_{24}H_{26}FN_7O_3$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值480.21，實驗值480.30；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.39-7.18 (m, 2H), 6.65-6.61 (m, 2H), 6.21-6.11 (m, 1H), 5.68-5.65 (m, 1H), 5.32-5.15 (m, 1H), 4.46-4.32 (m, 1H), 4.00-3.97 (m, 3H),

3.92-3.46 (m, 4H), 3.29(m, 3H),2.94 (d, J = 3.1 Hz, 3H),2.43-2.41 (m, 1H), 2.31-2.27 (m, 1H)。

[0926] 實例122：3-(2-(7-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙炔基)-1-((3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基)-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0927] 步驟1：(E)-N'-(5-溴-4-氟吡啶-2-基)-N,N-二甲基甲脒

[0928] 在室溫下向5-溴-4-氟吡啶-2-胺(3.00 g，15.70 mmol)於DMF (10.00 mL)中之經攪拌溶液中添加DMF-DMA (9.36 g，78.53 mmol)。在氮氣氛圍下在130℃下攪拌反應混合物3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (2/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之(*E*)-*N*'-(5-溴-4-氟吡啶-2-基)-*N*,*N*-二甲基甲脒(3 g，77%)。$C_8H_9BrFN_3$ [M+H]+之MS ESI計算值246.00，實驗值246.05；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.11-2.95 (m, 6H)。

[0929] 步驟2：6-溴-7-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

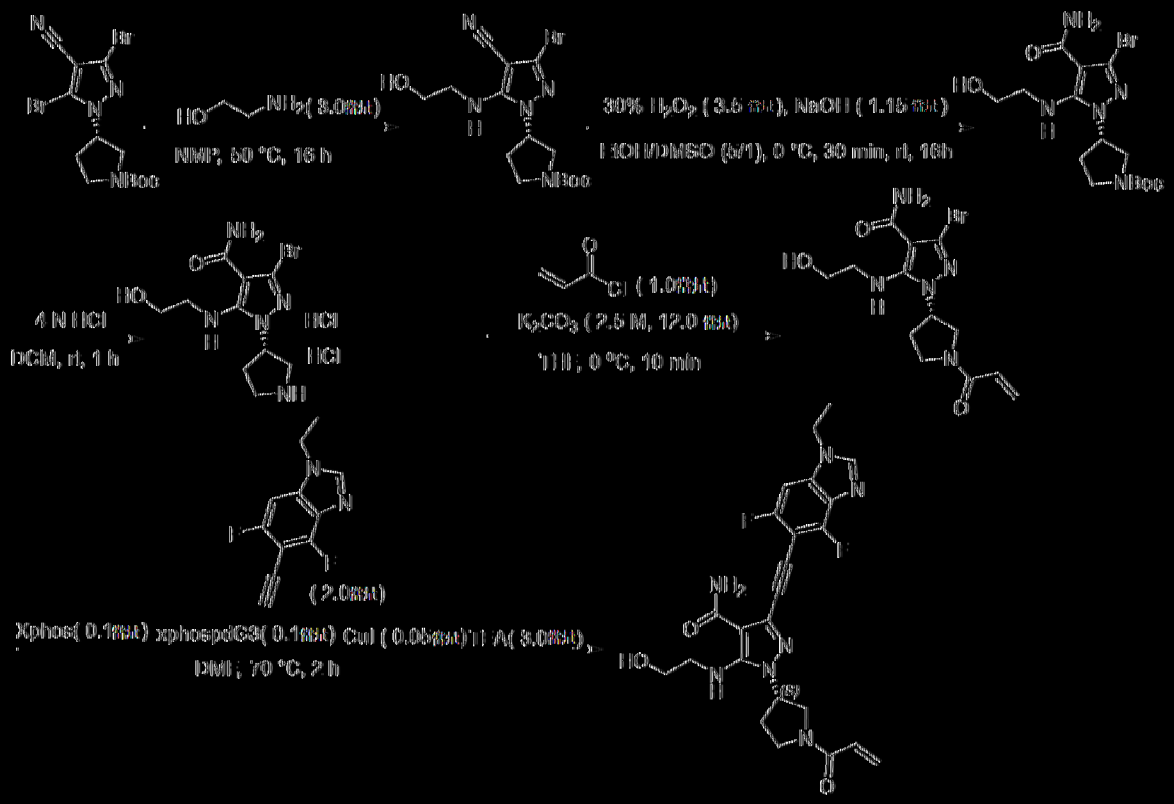
【0930】 在0℃下向(*E*)-*N*'-(5-溴-4-氟吡啶-2-基)-*N*,*N*-二甲基甲脒(3.00 g，12.19 mmol)於MeOH (60.00 mL)及吡啶(4.82 g，60.95 mmol)中之經攪拌溶液中添加胺基氧基磺酸(5.51 g，48.76 mmol)。在氮氣氛圍下在30℃下攪拌反應混合物16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (2/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之6-溴-7-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶(0.47 g，17%)。$C_6H_3BrFN_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值215.95, 217.95，實驗值216.00, 218.00；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61-9.23 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H)。

【0931】 步驟3：3-(2-[7-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙炔基)-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0932】 在室溫下向3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.2 g，0.60 mmol)、6-溴-7-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶(0.13 g，0.60 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (42.36 mg，0.06 mmol)及CuI (22.99 mg，0.12 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加TEA (0.18 g，1.81 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在70℃下攪拌40分鐘。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內35 B至55 B；210/254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得

到呈白色固體狀之3-(2-[7-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(89.4 mg，31%)。$C_{22}H_{23}FN_3O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值467.20，實驗值467.20；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.12-6.52 (m, 1H), 6.50-6.35 (m, 2H), 5.85-5.65 (m, 1H), 5.61-5.25 (m, 2H), 4.65-4.34 (m, 1H), 4.23-3.85 (m, 3H), 3.55-3.42 (m, 1H), 3.39 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 3.06 (d, *J* = 14.2 Hz, 3H), 2.96-2.61 (m, 1H), 2.38-2.13 (m, 1H)。

[0933] 實例123：3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-[(2-羥乙基)胺基]-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



[0934] 步驟1：(3*S*)-3-[3-溴-4-氟基-5-[(2-羥乙基)胺基]吡唑-1-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0935】 向(3*S*)-3-(3,5-二溴-4-氰基吡唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(3.00 g，7.14 mmol)於NMP (30.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加乙醇胺(1.32 g，21.64 mmol)。在氬氣氛圍下在50℃下攪拌反應混合物16小時。冷卻所得混合物且減壓濃縮。殘餘物用水(200 mL)稀釋且用EA (3 × 200 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(400 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液，得到呈淺黃色油狀物之(3*S*)-3-[3-溴-4-氰基-5-[(2-羥乙基)胺基]吡唑-1-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(3.03 g，粗物質)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{15}H_{22}BrN_5O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值400.09，實驗值400.10；^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.44 (s, 1H), 5.03-4.99 (m, 2H), 4.31-3.39 (m, 5H), 2.66-2.20 (m, 2H), 2.07 (s, 1H),1.48(s,2H) 1.28 (d, *J* = 6.2 Hz, 9H)。

【0936】 步驟2：(3S)-3-[3-溴-4-胺甲醯基-5-[(2-羥乙基)胺基]吡唑-1-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0937】 在0℃下向(3*S*)-3-[3-溴-4-氰基-5-[(2-羥乙基)胺基]吡唑-1-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.50 g，3.75 mmol)於EtOH (15.00 mL)及DMSO (3.00 mL)中之經攪拌溶液中添加NaOH (8.61 mL，4.31 mmol，0.5 M)及H_2O_2 (0.90 mL，13.31 mmol，30%)。將反應混合物在0℃下攪拌30分鐘且在室溫下攪拌16小時。所得混合物用水(100 mL)稀釋且用DCM (3 × 100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/(EA:EtOH (3:1))溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之(3*S*)-3-[3-溴-4-胺甲醯基-5-[(2-羥乙基)胺基]吡唑-1-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.58 g，37%)。$C_{15}H_{24}BrN_5O_4$ $[M + H]^+$之MS ESI計

算值416.10，實驗值416.15；^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.77 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.18-3.59 (m, 5H), 3.52-3.18 (m, 3H), 2.55-2.16 (m, 2H), 2.06 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H)。

【0938】 步驟3：3-溴-5-[(2-羥乙基)胺基]-1-[(3S)-吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺二鹽酸鹽

【0939】 在0℃下向(3*S*)-3-[3-溴-4-胺甲醯基-5-[(2-羥乙基)胺基]吡唑-1-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.58 g，1.38 mmol)於DCM (10 mL)中之經攪拌溶液中添加HCl (6 mL，4 M於EA中)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。減壓濃縮所得混合物，得到3-溴-5-[(2-羥乙基)胺基]-1-[(3*S*)-吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺二鹽酸鹽(0.72 g，粗物質)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{10}H_{16}BrN_5O_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值318.18，實驗值318.15。

【0940】 步驟4：3-溴-5-[(2-羥乙基)胺基]-1-[(3S)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(EB2000269-024)

【0941】 在氬氣氛圍下在0℃下向3-溴-5-[(2-羥乙基)胺基]-1-[(3*S*)-吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺二鹽酸鹽(0.54 g，1.38 mmol)及K_2CO_3 (2.28 g，16.54 mmol)於THF (5.50 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加含丙烯醯氯(6.66 mL，16.66 mmol，2.5 M)之THF (10.00 mL)。在氬氣氛圍下在0℃下攪拌反應混合物10分鐘。所得混合物用水(80 mL)稀釋且用DCM (3 × 80 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用8% MeOH/DCM溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體

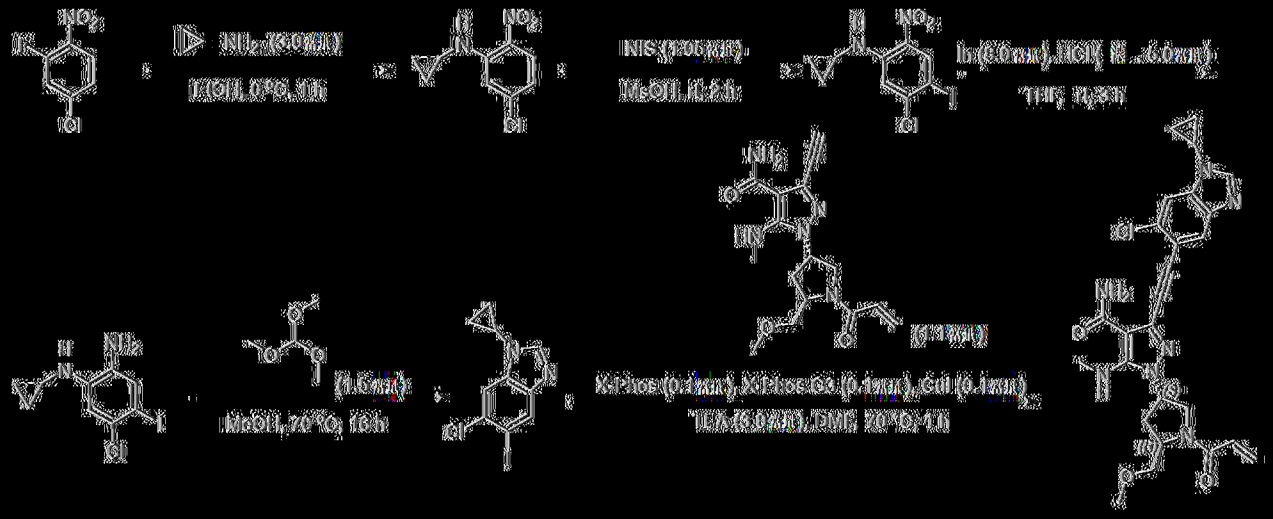
狀之3-溴-5-[(2-羥乙基)胺基]-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(0.32 g，62%)。$C_{13}H_{18}BrN_5O_3$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值372.22，實驗值372.10；^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.78 (s, 1H), 6.58-6.37 (m, 2H), 5.81-5.58 (m, 2H), 5.04 (dd, *J* = 14.7, 7.3 Hz, 1H), 4.13-3.56 (m, 7H), 3.29 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 2.72-2.34 (m,3H)。

【0942】 步驟5：3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-[(2-羥乙基)胺基]-1-[(3S)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺

【0943】 向3-溴-5-[(2-羥乙基)胺基]-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(0.18 g，0.47 mmol)、1-乙基-5-乙炔基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑(0.19 g，0.94 mmol)、CuI (4.48 mg，0.02 mmol)、X-Phos (22.41 mg，0.05 mmol)及XPhos Pd G3 (39.80 mg，0.05 mmol)於DMF (1.75 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.20 mL，1.94 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在70℃下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用8% MeOH/DCM溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：X Bridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：5.8分鐘內35 B至70 B，210/254 nm；RT：5.58分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-[(2-羥乙基)胺基]-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(79.6 mg，34%)。$C_{24}H_{25}F_2N_7O_3$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值498.20，實驗值498.25；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (s,

1H), 7.76–7.42 (m, 2H), 6.87–6.52 (m, 3H), 6.17–6.15 (m, 1H), 5.70–5.68 (m, 1H), 5.28–5.07 (m, 1H), 4.87–4.82 (m, 1H), 4.30 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.86–3.81 (m, 2H), 3.79–3.63 (m, 2H), 3.56–3.51 (m, 2H), 3.33–3.27 (m, 2H), 2.36–2.31 (m, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

|0944| 實例124：3-[2-(6-氯-1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



|0945| 步驟1：5-氯-*N*-環丙基-2-硝基苯胺

|0946| 在0℃下向4-氯-2-氟-1-硝基苯(10.00 g，56.97 mmol)於EtOH (100.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加胺基環丙烷(9.76 g，170.90 mmol)。在0℃下攪拌所得混合物1小時。過濾所得混合物，用水(3 × 100 mL)洗滌濾餅且乾燥，得到呈黃色固體狀之5-氯-*N*-環丙基-2-硝基苯胺(12 g，99%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_9H_9ClN_2O_2$ [M+H]+之MS ESI計算值213.04, 215.04，實驗值213.10, 215.10；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 2.62–2.56 (m, 1H), 1.04–0.93 (m, 2H), 0.74–0.66 (m, 2H)。

【0947】 步驟2：5-氯-N-環丙基-4-碘-2-硝基苯胺

【0948】 在0℃下向5-氯-*N*-環丙基-2-硝基苯胺(12.00 g，56.44 mmol)於甲烷磺酸(60 mL)中之經攪拌混合物中逐份添加NIS (13.33 g，59.26 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。所得混合物在0℃下用冰/水(100 mL)淬滅，用NaOH調整至pH 8，且用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈橙色固體狀之5-氯-*N*-環丙基-4-碘-2-硝基苯胺(10 g，52%)。$C_9H_8ClN_2O_2$ $[M - H]^-$之MS ESI計算值336.93, 338.93，實驗值336.90, 338.85；^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 2.62-2.51 (m, 1H), 1.07-0.87 (m, 2H), 0.81-0.64 (m, 2H)。

【0949】 步驟3：5-氯-N1-環丙基-4-碘苯-1,2-二胺

【0950】 在0℃下向5-氯-*N*-環丙基-4-碘-2-硝基苯胺(9.00 g，26.59 mmol)及In (24.42 g，212.68 mmol)於THF (60.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加濃HCl (11.08 mL，132.96 mmol)。在氮氣氛圍下在室溫下攪拌反應混合物3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺棕色固體狀之5-氯-N^1-環丙基-4-碘苯-1,2-二胺(3 g，36%)。$C_9H_{10}ClIN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值308.96, 310.96，實驗值308.95, 310.95。

【0951】 步驟4：6-氯-1-環丙基-5-碘-1,3-苯并二唑

【0952】 向5-氯-N^1-環丙基-4-碘苯-1,2-二胺(3.00 g，9.72 mmol)於MeOH (30.00 mL)中之經攪拌溶液中添加原甲酸三甲酯(1.55 g，14.58

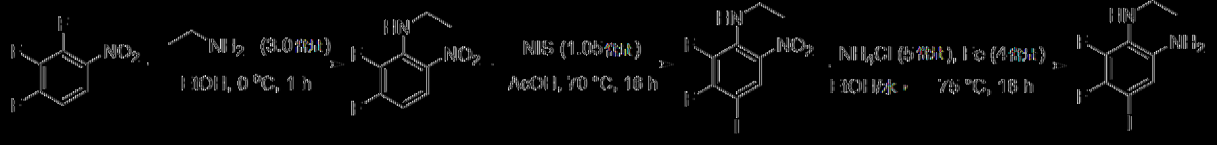
mmol)。在70℃下攪拌反應混合物16小時。冷卻所得混合物且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺棕色固體狀之6-氯-1-環丙基-5-碘-1,3-苯并二唑(0.90 g，29%)。$C_{10}H_8ClN_2$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值318.95, 320.95，實驗值318.95, 320.95；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 1.24-1.18 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H)。

【0953】 步驟5：3-[2-(6-氯-1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0954】 向6-氯-1-環丙基-5-碘-1,3-苯并二唑(50.00 mg，0.16 mmol)及3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(57.22 mg，0.17 mmol)於DMF (1.50 mL)中之經攪拌混合物中添加XPhos Pd G3 (13.29 mg，0.02 mmol)、XPhos Pd G3 (13.29 mg，0.02 mmol)、CuI (2.99 mg，0.02 mmol)及TEA (47.65 mg，0.47 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在70℃下攪拌1小時。冷卻所得混合物且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離，得到粗物質。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：SunFire Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm 10 nm；移動相A：水(10 mmol/L，NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內25 B至50 B；210/254 nm；RT：5.58分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-(6-氯-1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙

-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(41.5 mg，50%)。$C_{26}H_{28}ClN_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值522.19，實驗值522.25；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.59-6.36 (m, 2H), 5.73-5.70 (m, 1H), 5.57-5.40 (m, 2H), 4.59-4.45 (m, 1H), 4.17-3.95 (m, 2H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.50-3.36 (m, 5H), 3.06 (s, 3H), 2.79-2.67 (m, 1H), 2.34-2.31(m, 1H), 1.28-1.17 (m, 2H), 1.19-1.05 (m, 2H)。

[0955] 實例125：3-[2-(1-乙基-6,7-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺





[0956] 步驟1：*N*-乙基-2,3-二氟-6-硝基苯胺

[0957] 向1,2,3-三氟-4-硝基苯(5 g，28.23 mmol)於EtOH (40 mL)中之溶液中添加乙胺(3.82 g，84.70 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物1小時。藉由過濾收集所沈澱之固體，並以用水(4 × 100 mL)洗滌且乾燥，得到呈黃色固體狀之*N*-乙基-2,3-二氟-6-硝基苯胺(5.3 g，92%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{25}H_{24}ClN_7O_2$ [M + H]+之MS ESI計算值

201.06，實驗值201.05；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00-7.92 (m, *J* = 9.8, 5.6, 2.3 Hz, 2H), 6.53-6.39 (m, 1H), 3.71-3.62 (m, 4.7 Hz, 2H), 1.36-1.24 (m, 0.9 Hz, 3H)。

【0958】 步驟2：N-乙基-2,3-二氟-4-碘-6-硝基苯胺

【0959】 向*N*-乙基-2,3-二氟-6-硝基苯胺(5.30 g，26.21 mmol)於AcOH (53 mL)中之經攪拌混合物中添加NIS (6.20 g，103.24 mmol)。在氮氣氛圍下在70℃攪拌反應混合物16小時。減壓濃縮所得混合物。在室溫用飽和$NaHCO_3$ (水溶液) (100 mL)將殘餘物鹼化至pH 8。用EtOAc (2 × 300 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用水(2 × 150 mL)洗，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/PE (6/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體之*N*-乙基-2,3-二氟-4-碘-6-硝基苯胺(7.3 g，84%)。$C_8H_7F_2IN_2O_2$ [M - H]$^-$之MS ESI計算值326.95，實驗值326.70；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (dd, *J* = 6.3, 2.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 3.74-3.59 (m, 2H), 1.39-1.22 (m, 3H)。

【0960】 步驟3：N1-乙基-5,6-二氟-4-碘苯-1,2-二胺

【0961】 向*N*-乙基-2,3-二氟-4-碘-6-硝基苯胺(2.00 g，6.09 mmol)及NH_4Cl (1.63 g，30.47 mmol)於EtOH (20.00 mL)及水(4.00 mL)中之經攪拌混合物中添加Fe (1.36 g，24.35 mmol)。在75℃攪拌反應混合物16小時。過濾所得混合物，用EtOAc (3 × 100 mL)洗濾餅。減壓濃縮濾液。將殘餘物溶解於水(200 mL)中，用EA (3 × 100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3 × 100 mL)洗，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈深灰色半固體之*N*^{1}-乙基-5,6-二氟-4-碘苯-1,2-二胺(1.7 g，93%)，其不經進一

步純化即直接用於下一步驟中。$C_8H_9F_2IN_2$[M- H]$^-$之MS ESI計算值296.98，實驗值296.95。

【0962】步驟4：1-乙基-6,7-二氟-5-碘-1,3-苯并二唑

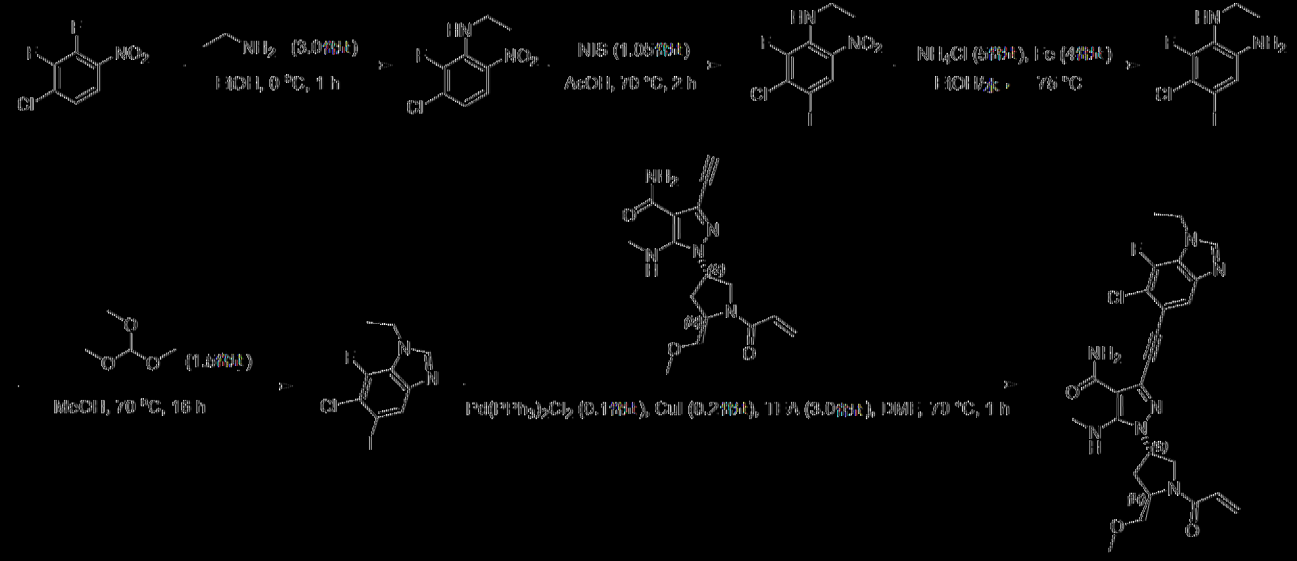
【0963】在室溫向N^1-乙基-5,6-二氟-4-碘苯-1,2-二胺(1.70 g，5.70 mmol)於MeOH (17.00 mL)中之經攪拌溶液中添加原甲酸三甲酯(0.91 g，8.55 mmol)。在70℃攪拌反應混合物16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈棕黃色固體之1-乙基-6,7-二氟-5-碘-1,3-苯并二唑(1.3 g，73%)。$C_9H_7F_2IN_2$[M+ H]$^+$之MS ESI計算值308.96，實驗值309.00；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (dd, *J* = 4.5, 1.7 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 4.38 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.58 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。

【0964】步驟5：3-[2-(1-乙基-6,7-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0965】在室溫向1-乙基-6,7-二氟-5-碘-1,3-苯并二唑(0.13 g，0.45 mmol)、3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.15 g，0.45 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (31.77 mg，0.04 mmol)及CuI (17.24 mg，0.09 mmol)於DMF (3 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加TEA (0.13 g，1.35 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在70℃攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。粗產物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10

mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內20 B至50 B，210/254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體之3-[2-(1-乙基-6,7-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.12 g，53%)。$C_{25}H_{27}F_2N_7O_3$ [M+H]+之MS ESI計算值512.21，實驗值512.20；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (d, *J* = 82.3 Hz, 2H), 6.83-6.81 (m, 2H), 6.54-6.36 (m, 2H), 5.70-5.69 (m, 1H), 5.52-5.49 (m, 1H), 5.42-5.40 (m, 1H), 4.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.39-4.33 (m, 2H), 4.10 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.06-3.96 (m, 1H), 3.90-3.88 (m, 1H), 3.53-3.40 (m, 1H), 3.37-3.35 (m, 3H), 3.03-3.01 (m, 3H), 2.76-2.64 (m, 1H), 2.30-2.28 (m, 1H), 1.5-1.55 (m, 3H)。

[0966] 實例126：3-[2-(6-氯-1-乙基-7-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0967] 步驟1：3-氯-N-乙基-2-氟-6-硝基苯胺

[0968] 在氮氣氛圍下在0℃向1-氯-2,3-二氟-4-硝基苯(3.30 g，

17.05 mmol)於EtOH (25.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加含乙胺之EtOH (7.69 g，51.15 mmol，30%)。在氮氣氛圍下在0℃攪拌反應混合物1小時。過濾所得混合物，用水(3 × 50 mL)洗濾餅。乾燥濾餅，得到呈黃色固體之3-氯-*N*-乙基-2-氟-6-硝基苯胺(3.4 g，91%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_8H_8ClFN_2O_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值219.03，實驗值219.05；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (dd, *J* = 9.4, 2.0 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 9.4, 6.5 Hz, 1H), 3.72-3.61 (m, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0969】 步驟2：3-氯-N-乙基-2-氟-4-碘-6-硝基苯胺

【0970】 在氮氣氛圍下在室溫下向3-氯-*N*-乙基-2-氟-6-硝基苯胺(3.40 g，15.55 mmol)於AcOH (34.00 mL)中之經攪拌溶液中逐份添加NIS (4.02 g，17.88 mmol)。在氮氣氛圍下在70℃下攪拌反應混合物2小時。減壓濃縮所得混合物。用EtOAc (100 mL)稀釋殘餘物。所得混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH 8且用EtOAc (2 × 150 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na2SO4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/DCM (4/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之3-氯-*N*-乙基-2-氟-4-碘-6-硝基苯胺(5 g，93%)。$C_8H_7ClFIN_2O_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值345.51，實驗值345.00；^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0971】 步驟3：5-氯-N1-乙基-6-氟-4-碘苯-1,2-二胺

【0972】 在室溫下向5-氯-*N*-乙基-3-氟-4-碘-2-硝基苯胺(5.00 g，14.51 mmol)及NH_4Cl (3.88 g，72.56 mmol)於EtOH (50.00 mL)及水

(10.00 mL)中之經攪拌混合物中逐份添加Fe (3.24 g，58.05 mmol)。在氮氣氛圍下在75℃下攪拌反應混合物16小時。過濾所得混合物，用EtOAc (3 × 150 mL)洗滌濾餅。用水(100 mL)稀釋濾液。用EtOAc (3 × 200 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(3 × 80 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液，得到呈棕色固體狀之5-氯-N^1-乙基-6-氟-4-碘苯-1,2-二胺(4.5 g，98%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_8H_9ClFIN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值314.95，實驗值315.00。

【0973】 步驟4：6-氯-1-乙基-7-氟-5-碘-1H-苯并[d]咪唑

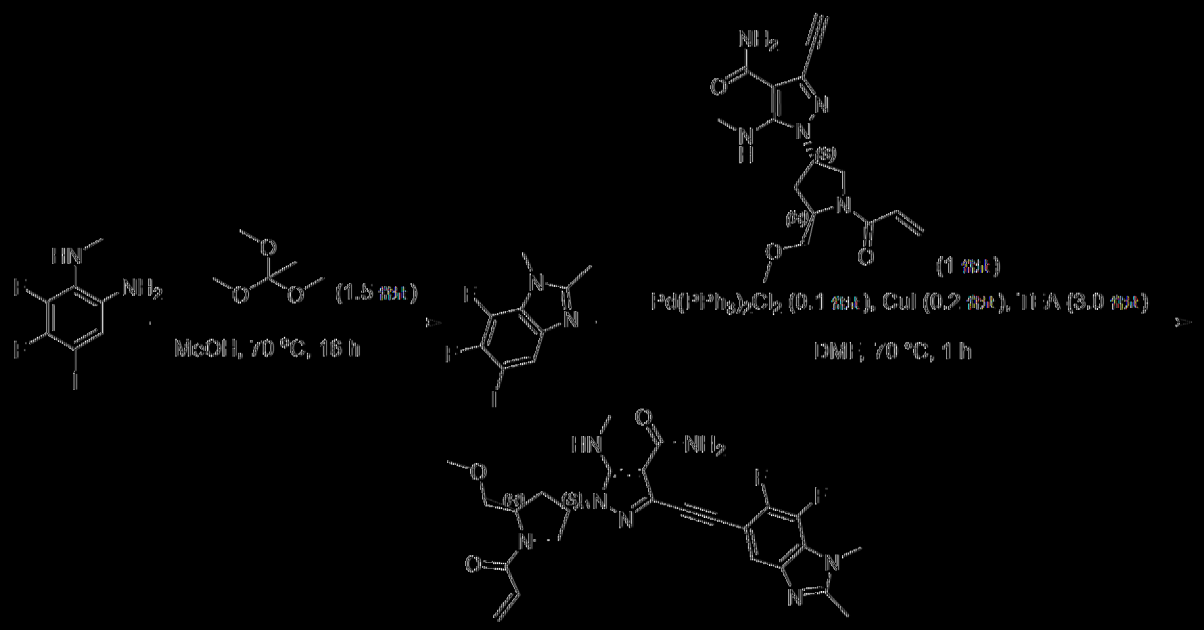
【0974】 在氮氣氛圍下在室溫下向5-氯-N^1-乙基-6-氟-4-碘苯-1,2-二胺(4.50 g，14.31 mmol)於MeOH (45.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加原甲酸三甲酯(2.28 g，21.46 mmol)。在氮氣氛圍下在70℃下攪拌反應混合物16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈棕色固體狀之6-氯-1-乙基-7-氟-5-碘-1*H*-苯并[*d*]咪唑(4 g，86%)。$C_9H_7ClFIN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值324.93，實驗值325.00；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 4.36 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.57-1.54 (m, 3H)。

【0975】 步驟5：3-[2-(6-氯-1-乙基-7-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0976】 在室溫下向6-氯-1-乙基-7-氟-5-碘-1,3-苯并二唑(0.15 g，0.45 mmol)、3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.15 g，0.45 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$

(31.75 mg，0.05 mmol)及CuI (17.23 mg，0.09 mmol)於DMF (1.50 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加TEA (0.19 mL，1.86 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在70℃下攪拌1小時。所得混合物用水(150 mL)稀釋且用EA (3 × 50 mL)萃取。合併之有機層用水(5 × 30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。隨後，粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內15 B至50 B；210/254 nm；RT：5.75分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-(6-氯-1-乙基-7-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.1 g，43%)。$C_{25}H_{27}ClFN_7O_3$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值528.18，實驗值528.30；^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 7.29-6.53 (m, 1H), 6.51-6.43 (m, 2H), 5.75-5.71 (m, 1H), 5.56-5.41 (m, 2H), 4.60-4.37 (m, 3H), 4.16-3.90 (m, 3H), 3.53-3.39 (m, 4H), 3.05 (d, *J* = 16 Hz, 3H), 2.78-2.29 (m, 2H), 1.62-1.57 (m, 4H)。

【0977】 實例127：3-[2-(6,7-二氟-1,2-二甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0978] 步驟1：6,7-二氟-5-碘-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑

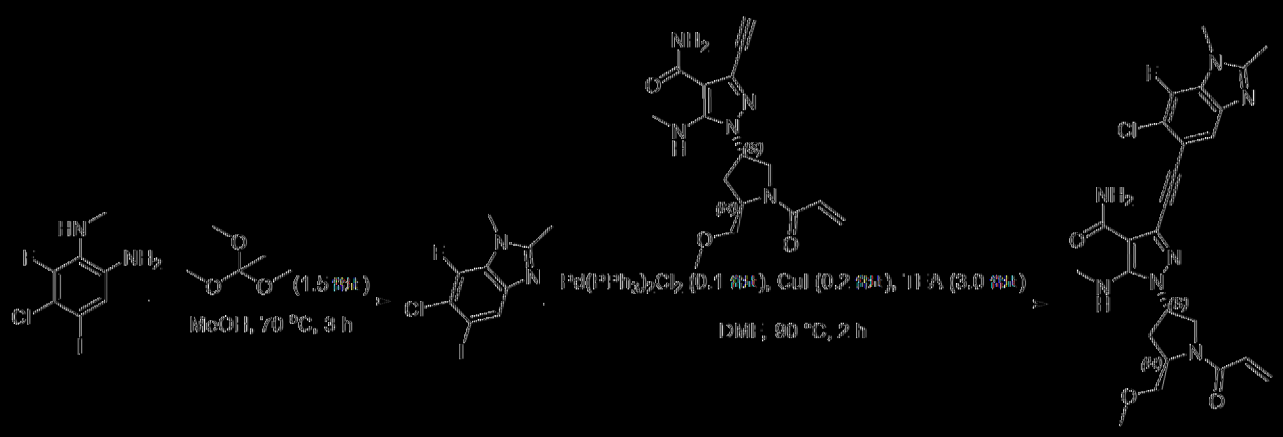
[0979] 在室溫下向5,6-二氟-4-碘-*N*1-甲基苯-1,2-二胺(1.64 g，5.77 mmol)於MeOH (18.00 mL)中之經攪拌溶液中添加1,1,1-三甲氧基乙烷(1.04 g，8.66 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈棕色固體狀之6,7-二氟-5-碘-1,2-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑(1.88 g，82%)。$C_9H_7F_2IN_2$ [M + H]+之ESI計算值308.96，實驗值309.10。

[0980] 步驟2：3-[2-(6,7-二氟-1,2-二甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

[0981] 在室溫下向6,7-二氟-5-碘-1,2-二甲基-1,3-苯并二唑(0.15 g，0.49 mmol)、3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.16 g，0.49 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (34.18 mg，0.05 mmol)及CuI (18.55 mg，0.10 mmol)於DMF (1.50 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加TEA (0.20 mL，2.01 mmol)。

將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在70℃下攪拌1小時。所得混合物用EA (100 mL)稀釋，用水(3 × 30 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內15 B至50 B；210/254 nm；RT：5.75分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-(6,7-二氟-1,2-二甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(58.5 mg，23%)。$C_{25}H_{27}F_2N_7O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值511.53，實驗值511.21；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, *J* = 4Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.53-6.43 (m, 2H), 5.74-5.71 (m, 1H), 5.55-5.50 (m, 1H), 5.38-5.3 (m, 1H), 4.57-4.45 (m, 1H), 4.14-3.97 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.92-3.90 (m, 1H), 3.53-3.44 (m, 1H), 3.39-3.35 (m, 3H), 3.07-3.03 (m, 3H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.34-2.31 (m, 1H)。

【0982】 實例128：3-[2-(6-氯-7-氟-1,2-二甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0983] 步驟1：6-氯-7-氟-5-碘-1,2-二甲基-1,3-苯并二唑

[0984] 在室溫下向5-氯-6-氟-4-碘-*N*1-甲基苯-1,2-二胺(1.50 g，4.99 mmol)於MeOH (60.00 mL)中之溶液中添加1,1,1-三甲氧基乙烷(1.80 g，14.98 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物用EA (50 mL)稀釋，用水(2 × 25 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA/PE (40-100%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之6-氯-7-氟-5-碘-1,2-二甲基-1,3-苯并二唑(0.24 g，15%)。$C_9H_7ClFIN_2$ [M+H]+之MS ESI計算值324.93，實驗值324.95；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.92-3.85 (m, 3H), 2.59 (s, 3H)。

[0985] 步驟2：3-[2-(6-氯-7-氟-1,2-二甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

[0986] 在室溫下向6-氯-7-氟-5-碘-1,2-二甲基-1,3-苯并二唑(0.15 g，0.45 mmol)、3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.15 g，0.45 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (31.77 mg，0.05 mmol)及CuI (17.24 mg，0.09 mmol)於DMF (4.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加TEA (0.14 g，1.36 mmol)。將

反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。冷卻所得混合物且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH/DCM (0-5%)溶離，得到粗產物。隨後，粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：SunFire Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm 10 nm；移動相A：水(0.1% FA)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：5.8分鐘內25 B至50 B。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-(6-氯-7-氟-1,2-二甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(50.1 mg，21%)。$C_{25}H_{27}ClFN_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值528.18，實驗值528.20；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (s, 1H), 7.19-6.61 (m, 2H), 6.63-6.29 (m, 2H), 5.80-5.54 (m, 1H), 4.57-4.51 (m, 1H), 4.24-3.83 (m, 6H), 3.57-3.32 (m, 4H), 3.11-2.96 (m, 3H), 2.81-2.58 (m, 4H), 2.41-2.21 (m, 1H)。

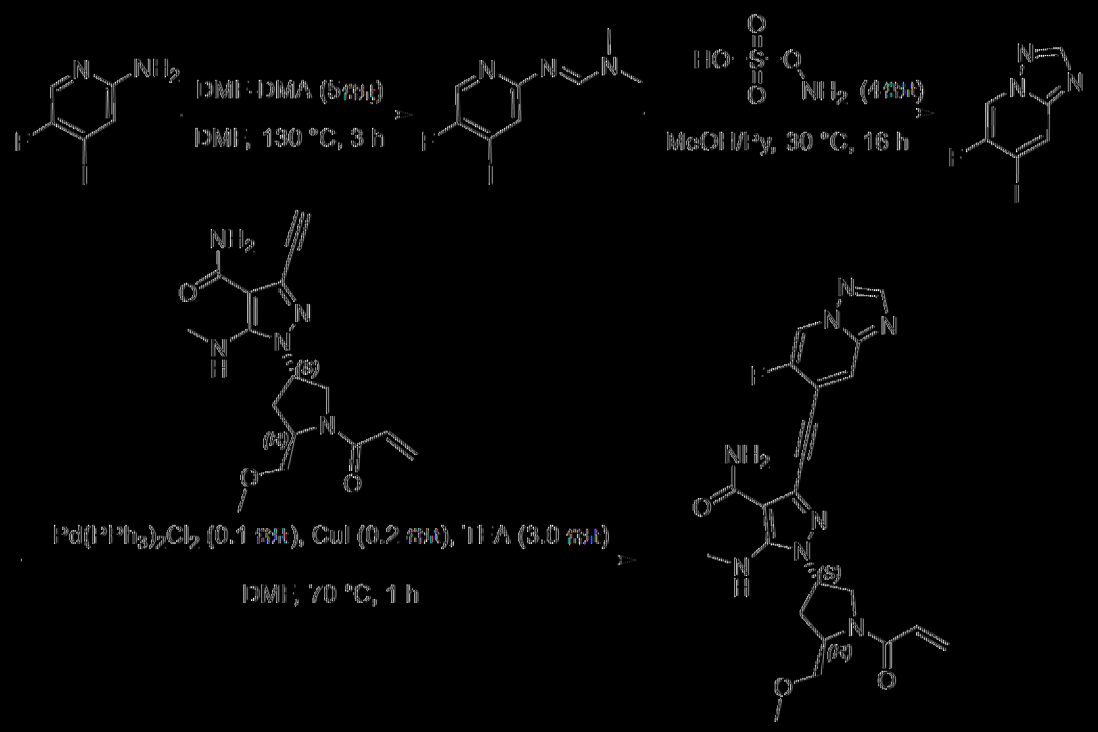
[0987] 實例129：3-[2-(6-氯-1-乙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-1-(2-氟丙-2-烯醯基)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0988] 在0℃下向3-[2-(6-氯-1-乙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-

1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(90.00 mg，0.20 mmol)、2-氟丙-2-烯酸(20.62 mg，0.23 mmol)、HOBT (37.34 mg，0.28 mmol)及EDCI (52.98 mg，0.28 mmol)於DCM (2.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加DIEA (0.11 g，0.83 mmol)。在氬氣氛圍下在室溫下攪拌反應混合物1小時。所得混合物用水(40 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (3 × 30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內14 B至55 B；210/254 nm；RT：5.8分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-(6-氯-1-乙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-1-(2-氟丙-2-烯醯基)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(50.1 mg，47%)。$C_{25}H_{27}ClFN_7O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值528.18，實驗值528.20；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.54-5.15 (m, 3H), 4.53-4.42 (m, 1H), 4.32-4.29 (m, 2H), 4.00-3.89 (m, 2H), 3.54-3.49 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.34-2.31 (m, 1H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0989】 實例130：3-(2-[6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基]乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



|0990| 步驟1：(E) N (5 氟 4 碘吡啶 2 基) N,N 二甲基甲脒

|0991| 在氮氣氛圍下在室溫下向5 氟 4 碘吡啶 2 胺(2.4 g，10.25 mmol)於DMF (24.40 mL)中之經攪拌溶液中添加DMF-DMA (6.8 mL，51.08 mmol)。在130℃下攪拌反應混合物3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (2/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色油狀物之(*E*) *N* (5 氟 4 碘吡啶 2 基) *N*,*N* 二甲基甲脒(2.86 g，95%)。$C_8H_9FIN_3$ |M + H|⁺之MS ESI計算值293.99，實驗值294.35；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.12 (d, *J* = 3.8 Hz, 6H)。

|0992| 步驟2：6 氟 7 碘 [1,2,4] 三唑并[1,5 a]吡啶

|0993| 在氮氣氛圍下在0℃下向(*E*) *N* (5 氟 4 碘吡啶 2 基) *N*,*N* 二甲基甲脒(2.86 g，9.76 mmol)及胺基氧基磺酸(4.41 g，39.03 mmol)於MeOH (28.60 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加吡啶(3.93 mL，49.65

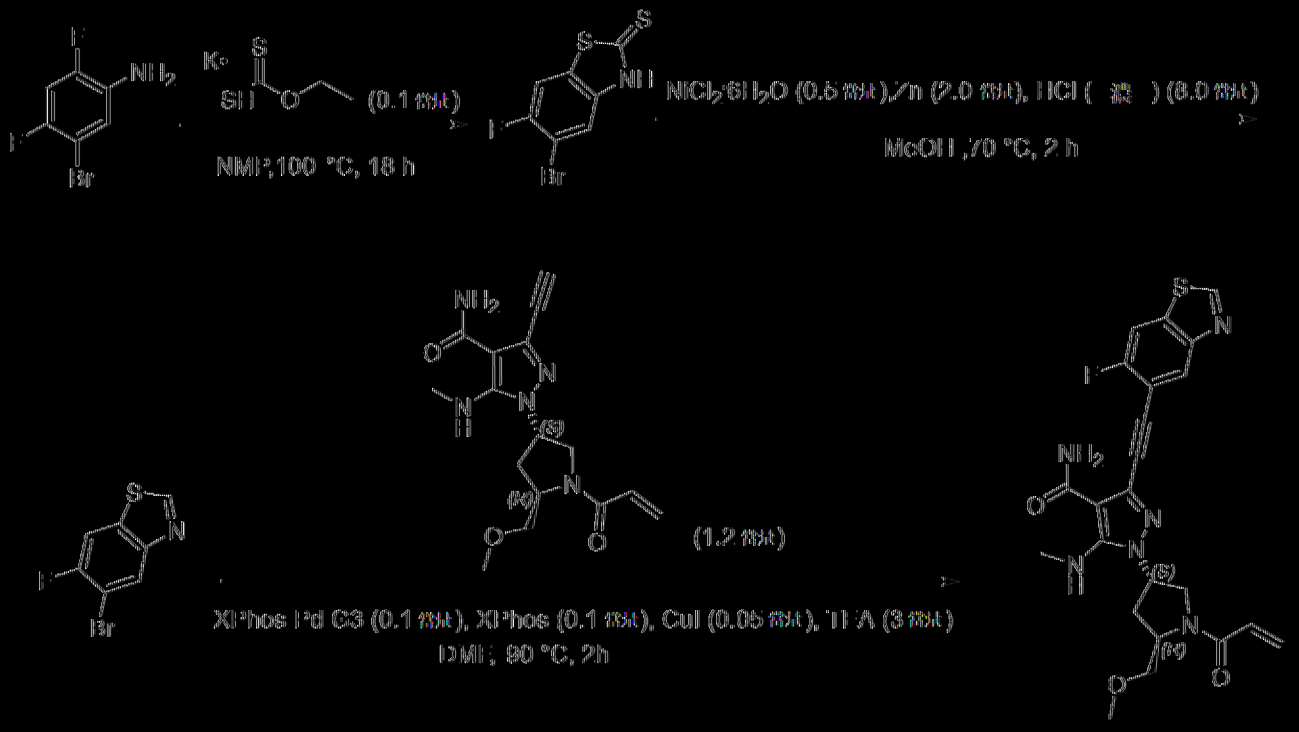
mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型TLC (CH_2Cl_2/MeOH 10/1)純化。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之6-氟-7-碘-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶(0.30 g，11%)。$C_6H_3FIN_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值263.94，實驗值264.00；^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.7 Hz, 1H)。

【0994】 步驟3：3-(2-[6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]乙炔基)-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【0995】 在室溫下向1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-乙炔基-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(0.15 g，0.45 mmol)、6-氟-7-碘-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶(0.12 g，0.45 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (31.59 mg，0.05 mmol)及CuI (17.14 mg，0.09 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌溶液中添加TEA (0.14 g，1.35 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在70℃下攪拌1小時。冷卻所得混合物且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到粗物質。粗產物藉由逆向急驟在以下條件下純化：管柱：C18 spherical管柱，20-35 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：40 mL/min；梯度：20分鐘內5 B至50 B。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-(2-[6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基]乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(39.6 mg，44%)。$C_{22}H_{23}FN_8O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值467.19，實驗值467.15；

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.79-6.70 (m, 2H), 6.55-6.38 (m, 2H), 5.80-5.69 (m, 1H), 5.60-5.44 (m, 2H), 4.63-4.55 (m, 1H), 4.18-3.87 (m, 3H), 3.55-3.34 (m, 4H), 3.12-3.03 (m, 3H), 2.76-2.63 (m, 1H), 2.39-2.29 (m, 1H)。

[0996] 實例131：3-[2-(6-氟-1,3-苯并噻唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0997] 步驟1：5-溴-6-氟-3H-1,3-苯并噻唑-2-硫酮

[0998] 在室溫下向5-溴-2,4-二氟苯胺(0.50 g，2.404 mmol)於NMP (5.00 mL)中之溶液中添加乙氧基(鉀代硫醯基)甲硫酮(0.46 g，2.885 mmol)。在100℃下攪拌反應混合物18小時。用EtOAc (10.00 mL)稀釋所得混合物。用水(3 × 10 mL)洗滌殘餘物。合併之有機物用鹽水(2 × 10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液，得到呈粉色固體狀之5-溴-6-氟-3*H*-1,3-苯并噻唑-2-硫酮(0.5 g，78%)。$C_7H_3BrFNS_2$ [M + H]$^+$

之MS ESI計算值261.89, 263.89；實驗值262.00, 264.00；^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.41 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H)。

【0999】 步驟2：5-溴-6-氟-1,3-苯并噻唑

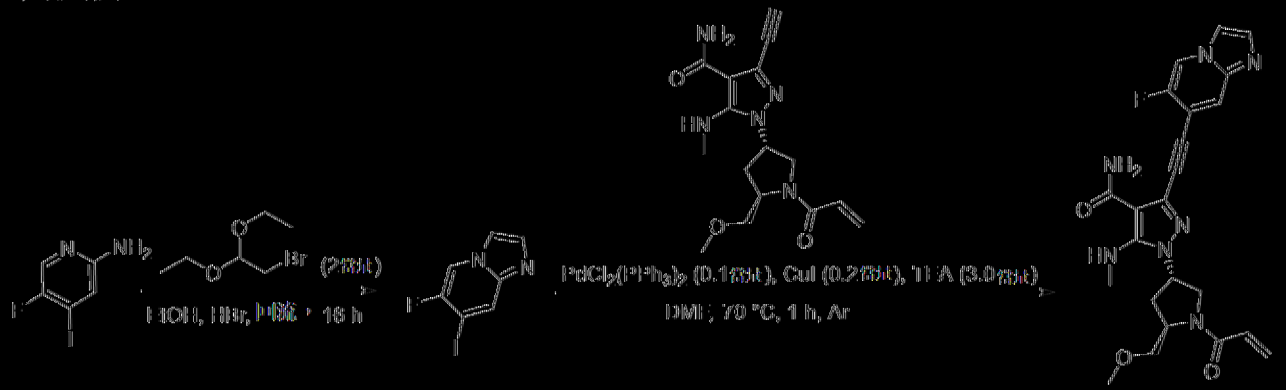
【1000】 在氬氣氛圍下在室溫下向5-溴-6-氟-3*H*-1,3-苯并噻唑-2-硫酮(2.60 g，9.84 mmol)、Zn (3.22 g，49.22 mmol)及$NiCl_2$•$6H_2O$ (2.46 g，10.34 mmol)於MeOH (26.00 mL)中之溶液中逐滴添加濃HCl (20.00 mL)。在氬氣氛圍下在70℃下攪拌反應混合物2小時。過濾所得混合物，用EtOAc (200.00 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。殘餘物用水(200.00 mL)稀釋，且用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH 9。用EtOAc (3 × 200 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(300 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA/PE (0-50%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之5-溴-6-氟-1,3-苯并噻唑(0.41 g，17%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H)。

【1001】 步驟3：3-[2-(6-氟-1,3-苯并噻唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【1002】 在室溫下向5-溴-6-氟-1,3-苯并噻唑(0.15 g，0.64 mmol)、XPhos Pd G3 (54.71 mg，0.07 mmol)、X-Phos (30.81 mg，0.06 mmol)、CuI (6.15 mg，0.03 mmol)及3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.26 g，0.77 mmol)於DMF (4.50 mL)中之溶液中逐滴添加TEA (0.20 g，1.94 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。

殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH/DCM (0–10%)溶離，得到粗產物。粗產物藉由逆向急驟在以下條件下純化：管柱：Spherical C18，20–40 μm，40 g；移動相A：水(10 mmol/mL NH_4HCO_3)；移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：30分鐘內5% 35%；偵測器：UV 254/220 nm；RT：48分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-(6-氟-1,3-苯并噻唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(95.2 mg，30%)。$C_{23}H_{23}FN_6O_3S$ [M + H]+之MS ESI計算值483.15；實驗值483.10；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.05 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.59–6.36 (m, 2H), 5.75–5.71 (m, 1H), 5.63–5.24 (m, 2H), 4.69–4.37 (m, 1H), 4.19–3.91 (m, 3H), 3.53–3.44 (m, 1H), 3.39 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 3.06 (d, *J* = 11.2 Hz, 3H), 2.77–2.62 (m, 1H), 2.36–2.30 (m, 1H)。

[1003] 實例132：1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氟咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



[1004] 步驟1：6-氟-7-碘咪唑并[1,2-a]吡啶

[1005] 在0℃下向5-氟-4-碘吡啶-2-胺(0.10 g，0.42 mmol)及2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(0.17 g，0.84 mmol)於EtOH (0.50 mL)中之經攪拌混合

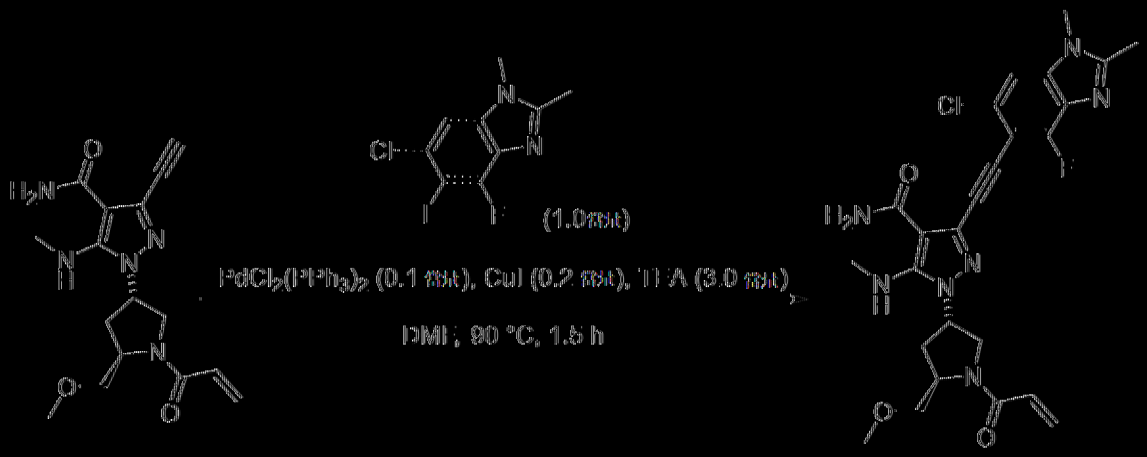
物中逐滴添加HBr (0.05 mL)。在80℃下攪拌所得混合物16小時。將所得混合物冷卻至室溫。所得混合物用$NaHCO_3$ (水溶液)淬滅且用EtOAc (3 × 60 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/(EtOAc:EtOH (3:1)) (1/3)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈棕色固體狀之6-氟-7-碘咪唑并[1,2-*a*]吡啶(1.78 g，81%)。$C_7H_4FIN_2$ $[M + H]^+$之ESI計算值262.94，實驗值262.90；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (dd, *J* = 10.0, 4.4 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (s, 1H)。

【1006】步驟2：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

【1007】在室溫下向6-氟-7-碘咪唑并[1,2-*a*]吡啶(0.12 g，0.45 mmol)、3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.15 g，0.45 mmol)、CuI (17.24 mg，0.09 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (31.77 mg，0.05 mmol)於DMF (1.5 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加TEA (0.14 g，1.36 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在70℃下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離，得到粗產物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：SunFire Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm 10 nm；移動相A：水(0.1% FA)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內25 B至50 B；210/254 nm；RT：5.58分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氟咪

吡并[1,2-*a*]吡啶-7-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(0.15 g，73%)。$C_{23}H_{24}FN_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值466.19，實驗值466.30；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29-8.15 (m, 1H), 7.99 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.89-6.70 (m, 2H), 6.55-6.36 (m, 2H), 5.73 (dd, *J* = 8.0, 4.3 Hz, 1H), 5.61-5.22 (m, 2H), 4.65-4.35 (m, 1H), 4.20-3.81 (m, 3H), 3.60-3.30 (m, 4H), 3.06 (d, *J* = 10.6 Hz, 3H), 2.61-2.78 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 1H)。

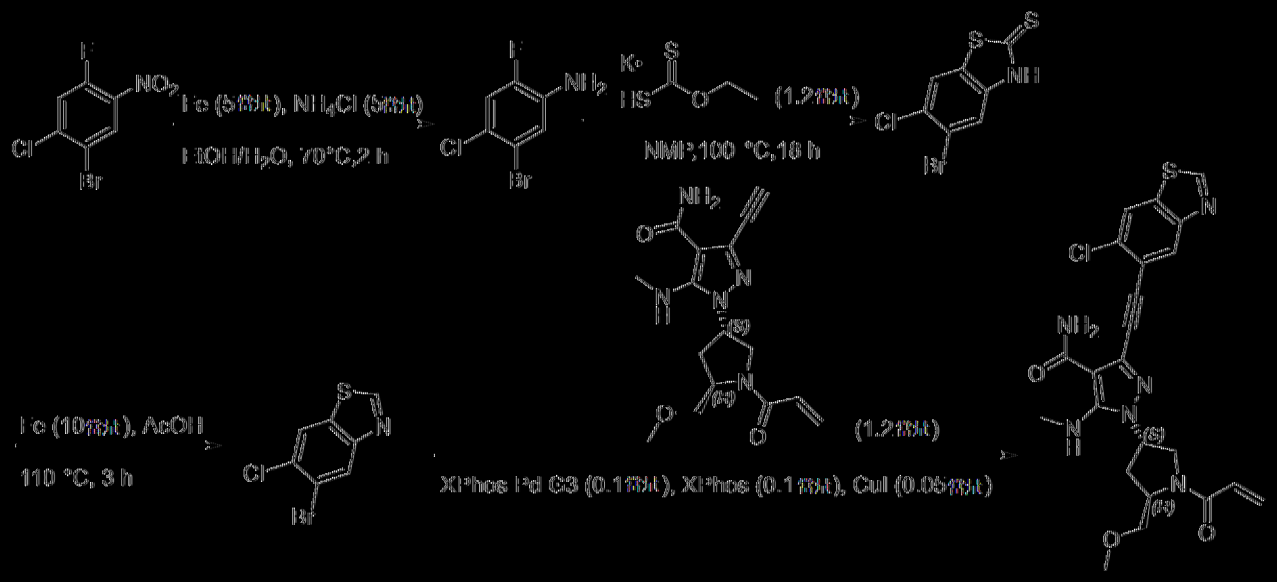
[1008] 實例133：3-[2-(6-氯-4-氟-1,2-二甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[1009] 在室溫下向3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.20 g，0.60 mmol)、CuI (22.99 mg，0.12 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (42.36 mg，0.06 mmol)及6-氯-4-氟-5-碘-1,2-二甲基-1,3-苯并二唑(0.22 g，0.66 mmol)於DMF (2 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加TEA (0.25 mL，1.81 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1.5小時。所得混合物用水(150 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱

層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離，得到粗產物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內20 B至50 B；210/254 nm；RT：5.58分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-(6-氯-4-氟-1,2-二甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(60.0 mg，18%)。$C_{25}H_{27}ClFN_7O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值528.18；實驗值528.30；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.95-6.49 (m, 3H), 6.18 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 5.70 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.50-5.00 (m, 1H), 4.47-4.35 (m, 1H), 4.13-3.98 (m, 1H), 3.97-3.82 (m, 1H), 3.77-3.74 (m, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.47-3.42 (m, 1H), 3.38-3.27 (m, 3H), 2.98-2.95 (m, 3H), 2.57 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.53-2.49 (m, 1H), 2.33-2.29 (m, 1H)。

【1010】實例134：3-[2-(6-氯-1,3-苯并噻唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[1011] 步驟1：5-溴-4-氯-2-氟苯胺

[1012] 在室溫下向1-溴-2-氯-4-氟-5-硝基苯(1.00 g，3.93 mmol)於EtOH (10.00 mL)及H_2O (2 mL)中之溶液中添加Fe (1.10 g，19.65 mmol)及NH_4Cl (1.05 g，19.65 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物2小時。過濾所得混合物，用EA (3 × 150 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。用水(200 mL)稀釋殘餘物。用EtOAc (3 × 150 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(300 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液，得到呈淺黃色固體狀之5-溴-4-氯-2-氟苯胺(0.7 g，79%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_6H_4BrClFN$ [M + H]+之MS ESI計算值223.92, 225.92，實驗值223.95, 225.95；^1H-NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 7.12 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H)。

[1013] 步驟2：5-溴-6-氯-3H-1,3-苯并噻唑-2-硫酮

[1014] 在室溫下向5-溴-4-氯-2-氟苯胺(0.7 g，3.12 mmol)於NMP (10.00 mL)中之溶液中添加乙氧基(鉀代磺醯基)甲硫酮(0.60 g，3.74 mmol)。在100℃下攪拌反應混合物18小時。所得混合物用EtOAc (150 mL)稀釋且用水(3 × 100 mL)洗滌。合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，

經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA/PE (0-100%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之5-溴-6-氯-3*H*-1,3-苯并噻唑-2-硫酮(0.8 g，91%)。$C_7H_3BrClNS_2$ $[M - H]^-$之MS ESI計算值277.86, 279.86，實驗值277.95, 279.95；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 17.81 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.54 (s, 1H)。

【1015】 步驟3：5-溴-6-氯-1,3-苯并噻唑

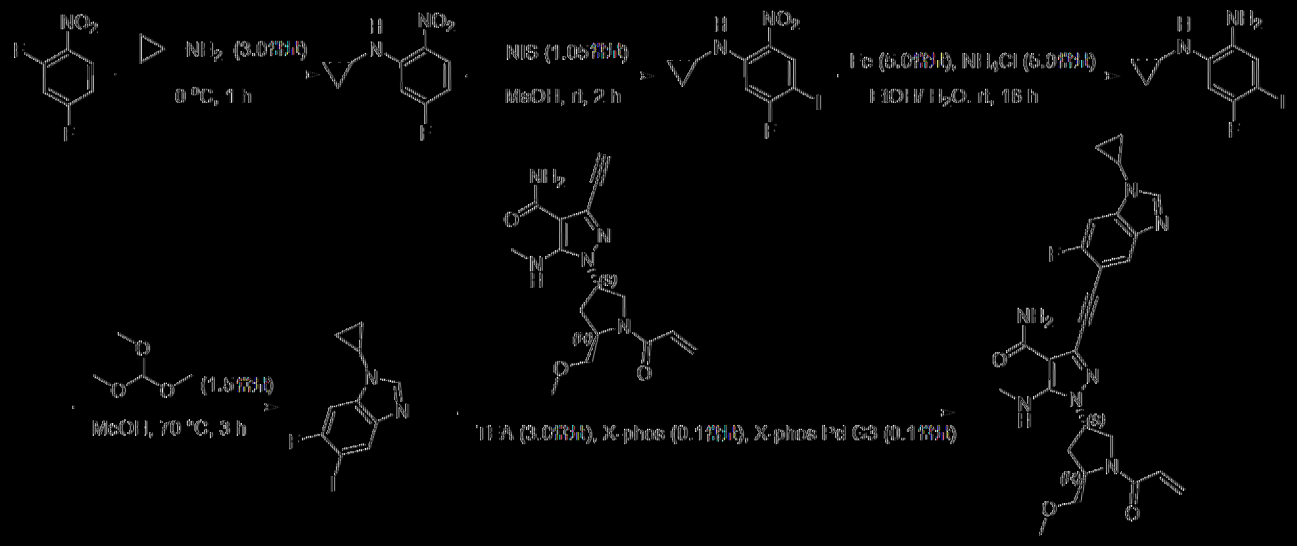
【1016】 在室溫下向5-溴-6-氯-3*H*-1,3-苯并噻唑-2-硫酮(0.5 g，1.78 mmol)於AcOH (20.00 mL)中之溶液中添加Fe (1.00 g，17.82 mmol)。在110℃下攪拌反應混合物3小時。過濾所得混合物；用EA (150.00 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)將殘餘物鹼化至pH 9。用EtOAc (3 × 150 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(300 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA/PE (0-80%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之5-溴-6-氯-1,3-苯并噻唑(0.28 g，64%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.09 (s, 1H)。

【1017】 步驟4：3-[2-(6-氯-1,3-苯并噻唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【1018】 在室溫下向5-溴-6-氯-1,3-苯并噻唑(0.15 g，0.60 mmol)及3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.24 g，0.73 mmol)於DMF (4.5 mL)中之溶液中逐滴添加X-Phos (28.77 mg，0.06 mmol)、XPhos Pd G3 (51.09 mg，0.06

mmol)、CuI (5.75 mg，0.03 mmol)及TEA (0.18 g，1.81 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH/DCM (0-5%)溶離，得到粗產物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Spherical C18，20-40 μm，40 g；移動相A：水(10 mmol/mL NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：50 mL/min；梯度：30分鐘內5%-34%；偵測器：UV 254/220 nm；RT：50分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-(6-氯-1,3-苯并噻唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(72.30 mg，23%)。$C_{23}H_{23}ClN_6O_3S$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值499.12, 501.12，實驗值499.10, 501.10；^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.88-6.70 (m, 1H), 6.54-6.32 (m, 2H), 5.74-5.50 (m, 1H), 5.59-5.24 (m, 2H), 4.59-4.57 (m, 1H), 4.15-3.99 (m, 2H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.56-3.44 (m, 1H), 3.39-3.36 (m, 3H), 3.07-3.02 (m, 3H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 1H)。

【1019】 實例135：3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[0202] 步驟1：N-環丙基-5-氟-2-硝基苯胺

[0203] 在0℃下向2,4-二氟-1-硝基苯(20 g，125.71 mmol)於EtOH (200.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加胺基環丙烷(21.53 g，377.14 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物1小時。所得混合物用H_2O (400 mL)稀釋且過濾。用H_2O (3 × 200 mL)洗滌濾餅。減壓乾燥濾餅，得到呈黃色固體狀之N-環丙基-5-氟-2-硝基苯胺(25.5 g，粗物質)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_9H_9FN_2O_2$ [M + H]+之MS ESI計算值197.06，實驗值196.95。

[0204] 步驟2：N-環丙基-5-氟-4-碘-2-硝基苯胺

[0205] 在0℃下向N-環丙基-5-氟-2-硝基苯胺(25.5 g，129.98 mmol)於甲烷磺酸(100 mL)中之經攪拌溶液中添加NIS (30.71 g，136.48 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。所得混合物用水(500 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 300 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(500 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA/PE (0-10%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黑色固體狀之N-環丙基-5-氟-4-碘-2-硝基苯胺(27 g，64%)。$C_9H_8FIN_2O_2$ [M + H]+之MS ESI計算值322.96，實驗值322.95。

【1024】 步驟3：N1-環丙基-5-氟-4-碘苯-1,2-二胺

【1025】 在室溫下向N-環丙基-5-氟-4-碘-2-硝基苯胺(27.0 g，83.83 mmol)及NH_4Cl (22.42 g，419.16 mmol)於EtOH (150 mL)及H_2O (150 mL)中之經攪拌混合物中添加Fe (23.41 g，419.16 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。過濾所得混合物。用MeOH (3 × 100 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液，得到呈淺棕色固體狀之N1-環丙基-5-氟-4-碘苯-1,2-二胺(23 g，粗物質)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_9H_{10}FIN_2$ [M + H]+之MS ESI計算值292.99，實驗值292.95。

【1026】 步驟4：1-環丙基-6-氟-5-碘-1,3-苯并二唑

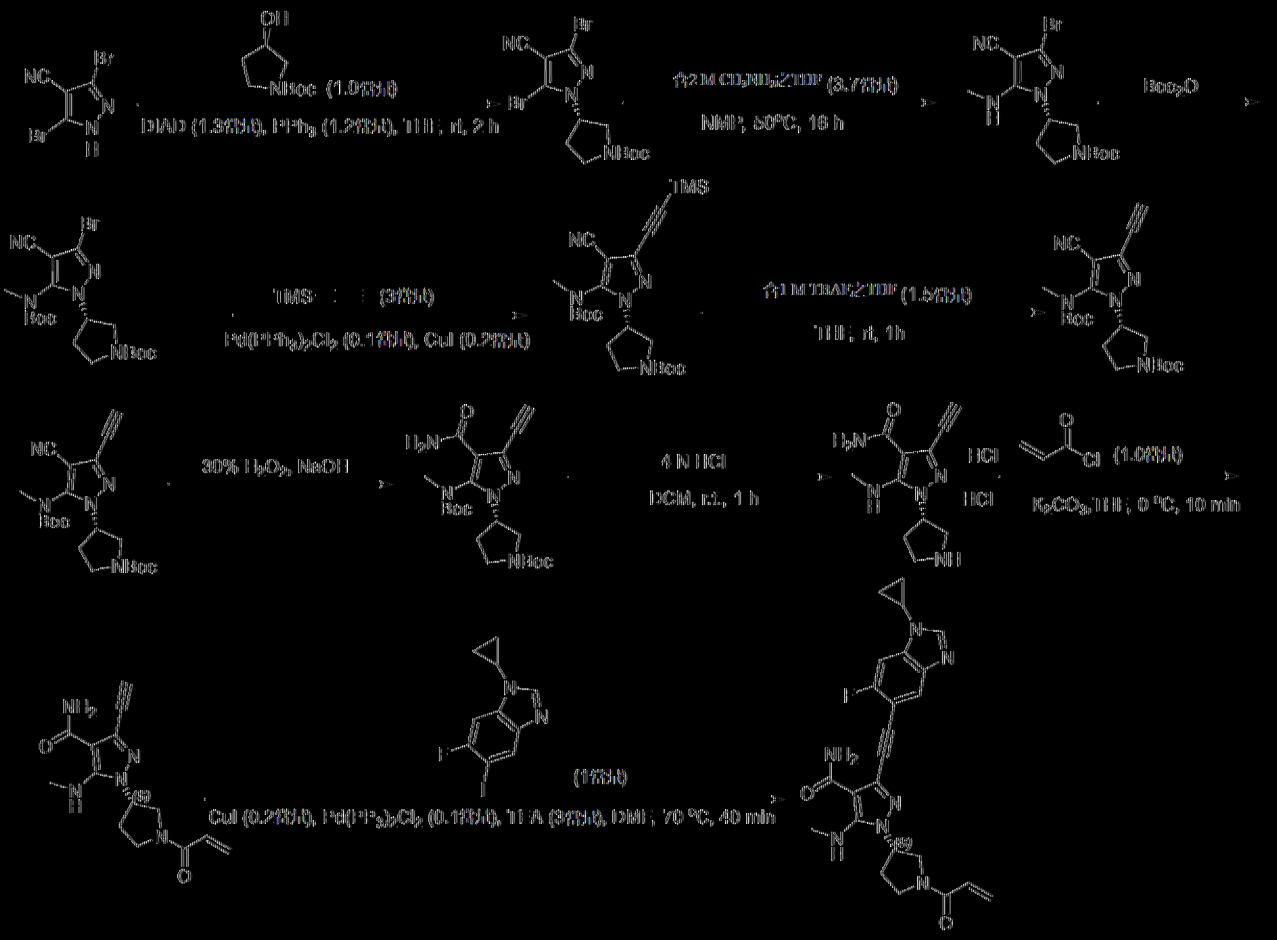
【1027】 在氬氣氛圍下在室溫下向N1-環丙基-5-氟-4-碘苯-1,2-二胺(23 g，78.74 mmol)於MeOH (230 mL)中之經攪拌溶液中添加原甲酸三甲酯(25.07 mL，236.22 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA/PE (50%-100%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之1-環丙基-6-氟-5-碘-1,3-苯并二唑(8 g，34%)。$C_{10}H_8FIN_2$ [M + H]+之MS ESI計算值302.97，實驗值302.85。1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.15 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.36-3.31 (m, 1H), 1.26-1.13 (m, 2H), 1.15-1.01 (m, 2H)。

【1028】 步驟5：3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【1029】 在氮氣氛圍下在室溫下向3-乙炔基-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.77 g，

2.32 mmol)及1-環丙基-6-氟-5-碘-1,3-苯并二唑(0.70 g，2.32 mmol)於DMF (20 mL)中之經攪拌溶液中添加XPhos (0.11 g，0.23 mmol)、X-Phos Pd G3 (0.20 g，0.23 mmol)、CuI (44.13 mg，0.23 mmol)。在室溫下經1分鐘向上述混合物中逐滴添加TEA (0.10 g，0.99 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。將所得混合物冷卻至室溫。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離，得到粗產物。粗產物藉由逆向急驟層析在以下條件下進一步純化：管柱，C18矽膠；移動相，ACN/水，30分鐘內10%至50%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.63 g，52%)。$C_{26}H_{28}FN_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值506.23；實驗值506.20。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.38 (s, 1H), 7.97 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.92-6.45 (m, 3H), 6.24-6.13 (m, 1H), 5.70 (dd, J = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 5.30-5.26 (m, 1H), 4.48-4.42 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.66-3.43 (m, 3H), 3.32 (d, J = 3.9 Hz, 3H), 2.98-2.91 (m, 3H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.33-2.28 (m, 1H), 1.13-1.03 (m, 4H)。

【1030】實例136：3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



|(1031)| 步驟1：(3S) 3 (3,5 二溴 4 氰基吡唑 1 基)吡咯啶 1 甲酸三級丁酯

|(1032)| 在氬氣氛圍下在0℃下向3,5 二溴 1H 吡唑 4 甲腈(5 g，19.93 mmol)及(R) 3 羥基吡咯啶 1 甲酸三級丁酯(4.48 g，23.91 mmol)於THF (100 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加PPh3 (7.84 g，29.89 mmol)及DIAD (6.04 g，29.89 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在室溫下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (2/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之(3S) 3 (3,5 二溴 4 氰基吡唑 1 基)吡咯啶 1 甲酸三級丁酯(8 g，95%)。$C_{13}H_{16}Br_2N_4O_2$ |M + H - 56|+之MS ESI計算值362.96, 364.96, 366.96，實驗值362.95, 364.95, 366.95；1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ

3.90-3.31 (m, 4H), 2.52-2.26 (m, 2H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

【1033】 步驟2：(3S)-3-[3-溴-4-氰基-5-(甲基胺基)吡唑-1-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1034】 在室溫下向(3S)-3-(3,5-二溴-4-氰基吡唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(9 g，21.42 mmol)於NMP (90 mL)中之經攪拌溶液中添加含CH_3NH_2之THF (2.46 g，79.26 mmol)。在50℃下攪拌反應混合物16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN/水(NH_4HCO_3)，30分鐘內30%至60%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之(3S)-3-[3-溴-4-氰基-5-(甲基胺基)吡唑-1-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2.7 g，34%)。$C_{14}H_{20}BrN_5O_2$ [M - H]-之MS ESI計算值368.08, 370.08，實驗值368.10, 370.10；1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 5.11 (s, 1H), 4.53-4.33 (m, 1H), 3.76-3.60 (m, 2H), 3.58 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.51-3.36 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.49-2.45 (m, 1H), 2.24-1.96 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

【1035】 步驟3：(3S)-3-{3-溴-5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基吡唑-1-基}吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1036】 在室溫下向(3S)-3-[3-溴-4-氰基-5-(甲基胺基)吡唑-1-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(6.3 g，17.01 mmol)及TEA (2.58 g，25.52 mmol)於DCM (60 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加DMAP (0.21 g，1.70 mmol)及Boc_2O (7.43 g，34.03 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (2/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之(3S)-3-{3-溴-5-

[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基吡唑-1-基}吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(7.60 g，94%)。$C_{19}H_{28}BrN_5O_4$ [M + H]+之MS ESI計算值470.13, 472.13，實驗值470.25, 472.25；1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 3.72-3.62 (m, 3H), 3.52-3.26 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.47-2.16 (m, 2H), 1.44 (s, 18H)。

【1037】 步驟4：(3S)-3-{5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基-3-[2-(三甲基矽基)乙炔基]吡唑-1-基}吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1038】 在室溫下向(3S)-3-{3-溴-5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基吡唑-1-基}吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(7 g，14.88 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1.04 g，1.48 mmol)及CuI (0.57 g，2.97 mmol)於DMF (70 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加TEA (6.21 mL，44.64 mmol)及三甲基矽基乙炔(4.39 g，44.64 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (2/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈棕色固體狀之(3S)-3-{5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基-3-[2-(三甲基矽基)乙炔基]吡唑-1-基}吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(7 g，96%)。$C_{24}H_{37}N_5O_4Si$ [M + H]+之MS ESI計算值488.26，實驗值488.35；1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 3.68-3.33 (m, 4H), 3.22-2.96 (m, 3H), 2.64-1.90 (m, 3H), 1.44 (s, 18H), 0.27 (s, 9H)。

【1039】 步驟5：(3S)-3-{5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基-3-乙炔基吡唑-1-基}吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1040】 在室溫下向(3S)-3-{5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基-3-[2-(三甲基矽基)乙炔基]吡唑-1-基}吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(7.00 g，

14.35 mmol)於THF (70 mL)中之經攪拌溶液中添加TBAF (21.53 mL，21.53 mmol，1 M於THF中)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (3/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之(3S)-3-{5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基-3-乙炔基吡唑-1-基}吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(4.30 g，72%)。$C_{21}H_{29}N_5O_4$ [M + H]+之MS ESI計算值416.22，實驗值416.30；1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 3.77-3.73 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.38 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.43-2.39 (m, 1H), 2.32-2.28 (m, 1H), 1.46 (s, 18H)。

【1041】 步驟6：(3S)-3-{5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-胺甲醯基-3-乙炔基吡唑-1-基}吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1042】 在0℃下向(3S)-3-{5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基-3-乙炔基吡唑-1-基}吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(3.70 g，8.90 mmol)及NaOH (20.48 mL，10.24 mmol，0.5 M)於EtOH (30 mL)及DMSO (6 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加H_2O_2 (0.73 mL，31.16 mmol，30%)。將反應混合物在0℃下攪拌30分鐘，隨後在室溫下攪拌40分鐘。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之(3S)-3-{5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-胺甲醯基-3-乙炔基吡唑-1-基}吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(3.30 g，85%)。$C_{21}H_{31}N_5O_5$ [M + H]+之MS ESI計算值434.24，實驗值434.50；1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 6.81 (brs, 1H), 6.16 (brs, 1H), 4.86-4.82 (m, 1H), 3.74-3.69 (m, 2H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.98-2.93 (m, 2H), 2.27-2.22 (m, 1H), 1.53-1.29

(m, 18H)

【1043】 步驟7：3-乙炔基-5-(甲基胺基)-1-[(3S)-吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺二鹽酸鹽

【1044】 在室溫下向(3S)-3-{5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-胺甲醯基-3-乙炔基吡唑-1-基}吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(3.00 g，6.92 mmol)於DCM (30 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加含HCl (氣體)之1,4-二噁烷(15 mL)。在室溫下攪拌所得混合物1小時。過濾所得混合物。用DCM (3 × 20 mL)洗滌濾餅且乾燥，得到呈灰白色固體狀之3-乙炔基-5-(甲基胺基)-1-[(3S)-吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺二鹽酸鹽(2.30 g，粗物質)。$C_{11}H_{17}Cl_2N_5O$ [M + H]+之MS ESI計算值306.08，實驗值306.60。

【1045】 步驟8：3-乙炔基-5-(甲基胺基)-1-[(3S)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺

【1046】 在0℃下向3-乙炔基-5-(甲基胺基)-1-[(3S)-吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺二鹽酸鹽(2.20 g，7.18 mmol)及K_2CO_3 (34.49 mL，86.22 mmol，2.5 M)於THF (22 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加丙烯醯氯(0.59 g，6.46 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物10分鐘。所得混合物用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(150 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-乙炔基-5-(甲基胺基)-1-[(3S)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(1.20 g，58%)。$C_{14}H_{17}N_5O_2$ [M + H]+之MS ESI計算值288.14，實驗值288.05；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6.69-6.47 (m, 2H), 6.15-5.96 (m, 1H), 5.68-5.42 (m, 1H), 5.24-5.01 (m, 1H), 4.57-

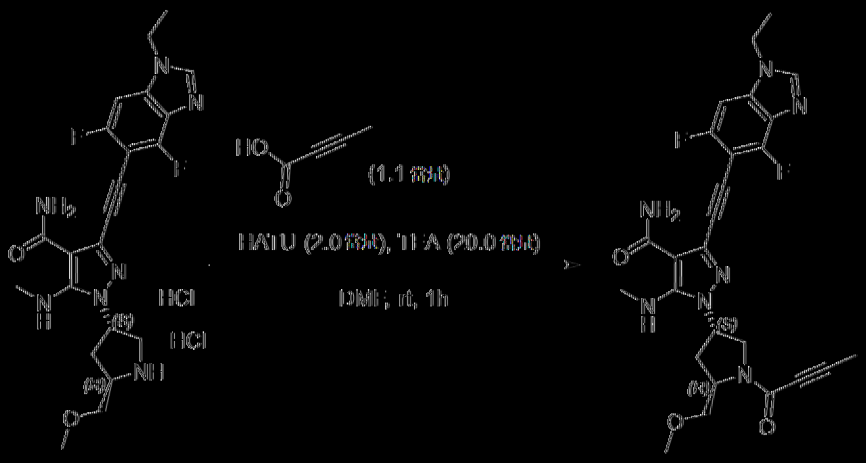
4.21 (m, 1H), 3.88-3.65(m, 3H), 3.62-3.50 (m, 1H), 2.52-2.48 (m, 4H), 2.41-2.20 (m, 2H)。

【1047】 步驟9：3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3S)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺

【1048】 在氬氣氛圍下在室溫下向3-乙炔基-5-(甲基胺基)-1-[(3S)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(0.13 g，0.45 mmol)、1-環丙基-6-氟-5-碘-1,3-苯并二唑(0.13 g，0.45 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (31.76 mg，0.04 mmol)及CuI (17.23 mg，0.09 mmol)於DMF (1.5 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加TEA (0.13 g，1.35 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在70℃下攪拌40分鐘。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離，得到粗產物，其藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：6分鐘內20 B至50 B；210/254 nm；RT：5.58分鐘；合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3S)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(0.10 g，50%)。$C_{24}H_{24}FN_7O_2$ [M + H]+之MS ESI計算值462.20，實驗值462.15；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.37 (s, 1H), 7.98-7.75 (m, 1H), 7.65-7.51 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.92-6.51 (m, 3H), 6.25-6.11 (m, 1H), 5.70-5.42 (m, 1H), 5.19-4.96 (m, 1H), 4.14-3.44 (m, 5H), 2.97-2.54 (m, 3H), 2.36-1.96 (m, 2H), 1.18-1.00 (m, 4H)。

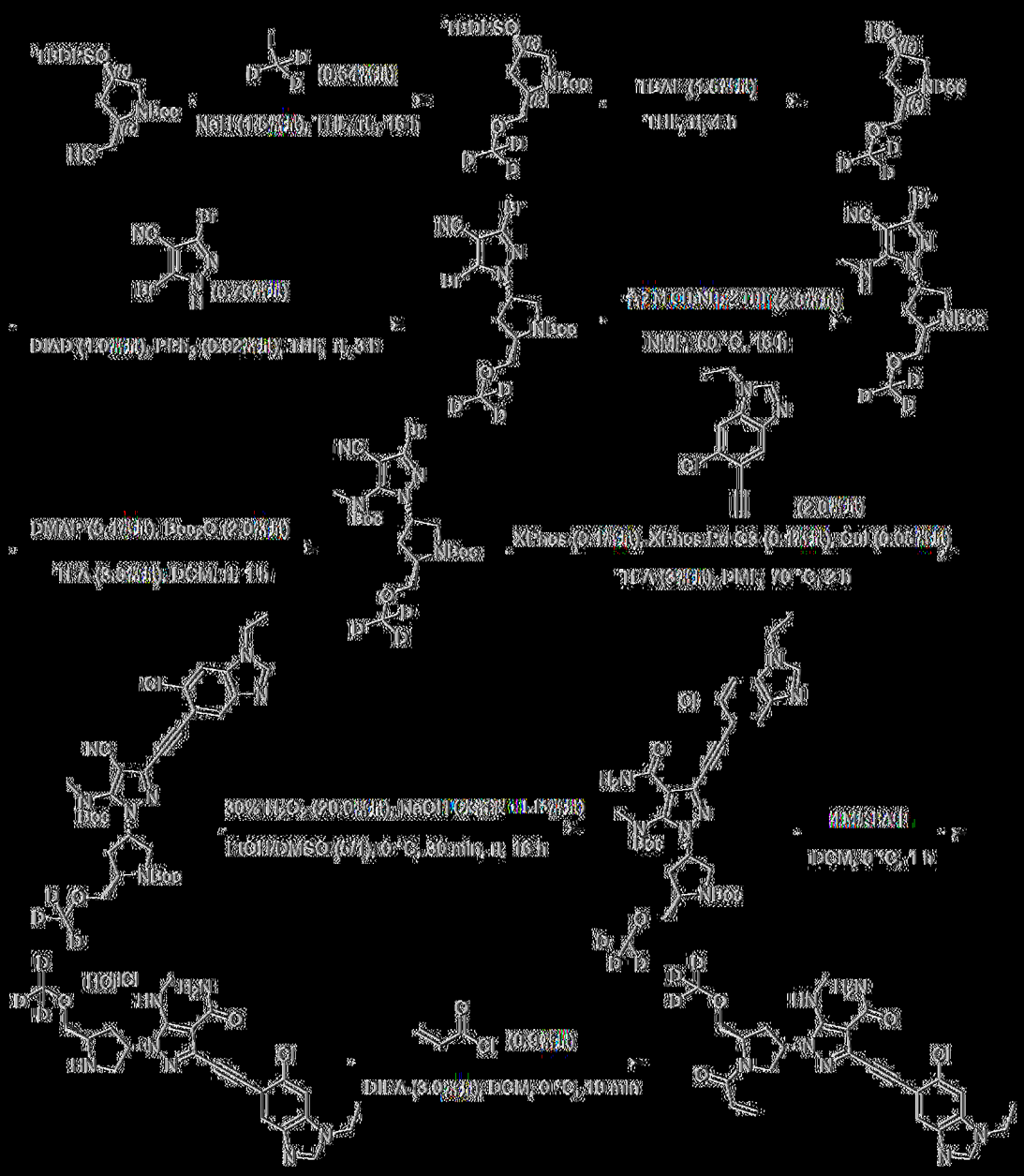
【1049】 實例137：1-[(3S,5R)-1-(丁-2-炔醯基)-5-(甲氧基甲基)吡

啉啶-3-基]-3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



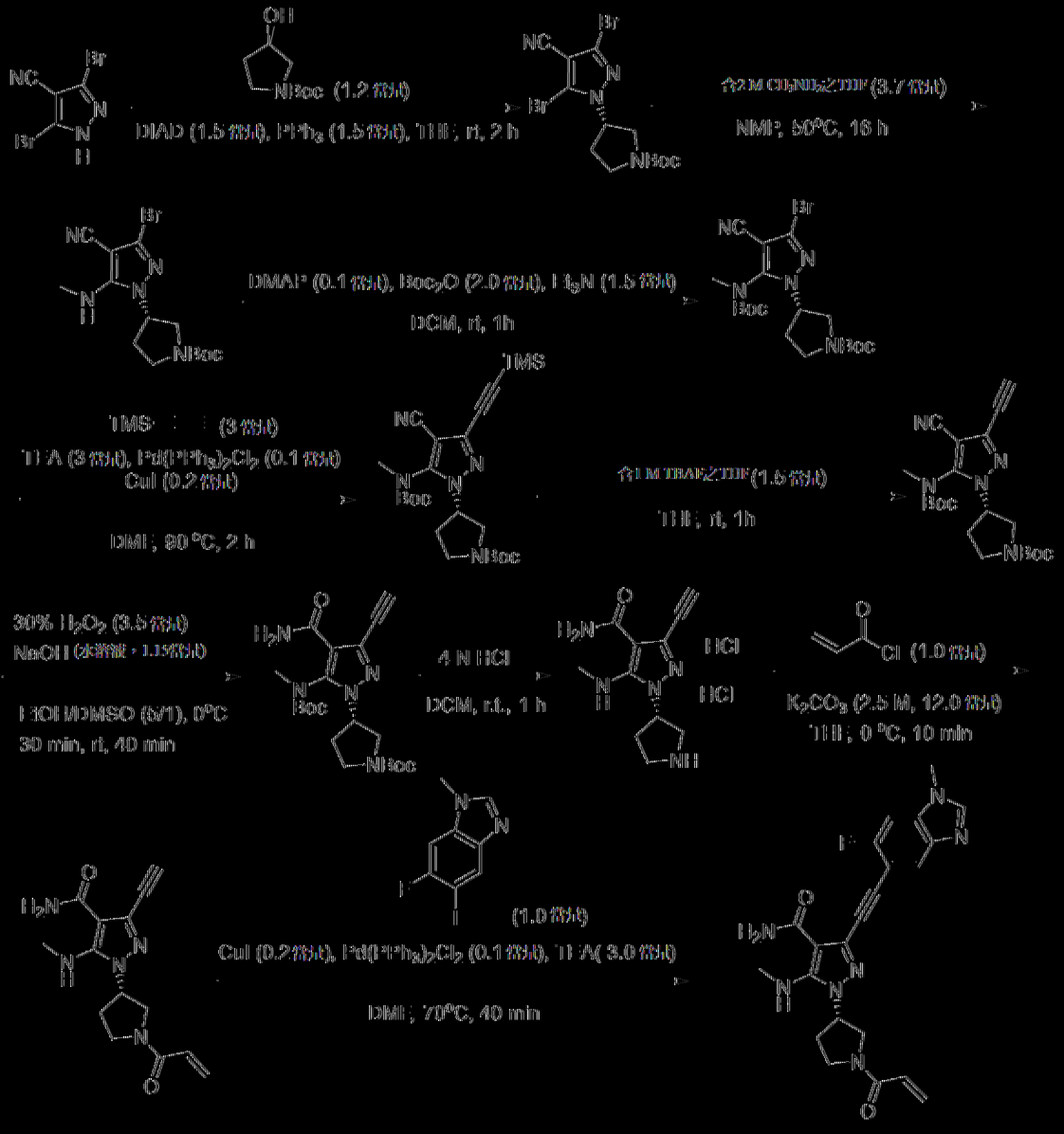
[1050] 1-[(3*S*,5*R*)-1-(丁-2-炔醯基)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]-3-[2-(1-乙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{26}H_{27}F_2N_7O_3$ [M + H]⁺之MS ESI計算值524.21，實驗值524.35；^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.48–5.34 (m, 1H), 4.64–4.49 (m, 1H), 4.35–4.30 (m, 2H), 4.12–3.68 (m, 3H), 3.68–3.58 (m, 1H), 3.43–3.40 (m, 1H), 3.42–3.39 (m, 3H), 3.04–3.01 (m, 3H), 2.84–2.61 (m, 1H), 2.47–2.43 (m, 1H), 2.06–2.03 (m, 3H), 1.53 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。

[1051] 實例138：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-((甲氧基-d3)甲基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氯-1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



[1052] 1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-((甲氧基-d_3)甲基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氯-1-乙基-1H-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。$C_{25}H_{25}D_3ClN_7O_3$ [M + H]⁺之MS ESI計算值531.21，實驗值531.25；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.57-6.36 (m, 2H), 5.72 (dd, J = 8.6, 3.6 Hz, 1H), 5.59-5.25 (m, 2H), 4.57-4.45 (m, 1H), 4.29-3.87 (m, 4H), 3.55-3.42 (m, 1H), 3.09-2.95 (m, 3H), 2.73-2.69 (m, 1H), 2.36-2.31 (m, 1H), 1.58-1.50 (m, 3H)。

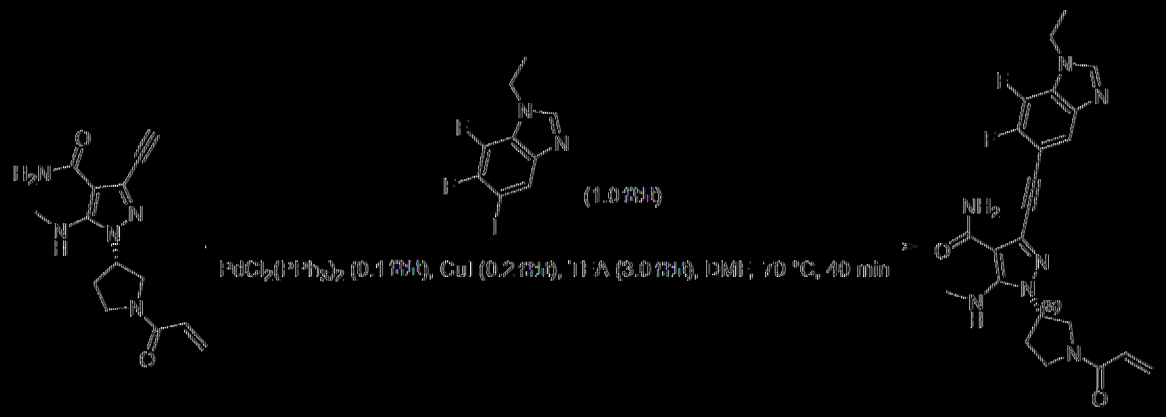
|1053| 實例139：3-[2-(6-氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3S)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



|1054| 3-[2-(6-氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3S)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺。$C_{22}H_{22}FN_7O_2$ [M + H]+之MS ESI計算值436.20，實驗值436.20；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (s, 1H), 7.96–7.73 (m, 1H), 7.68 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.68 (d, J = 6.1, 4.6 Hz, 1H), 6.68–6.54 (m, 1H), 6.17–5.89 (m, 1H), 5.69–5.43 (m, 2.4 Hz, 1H), 5.25–5.08 (m, 1H), 4.10–3.99 (m, 1H), 3.92–3.83 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82–3.71 (m, 1H),

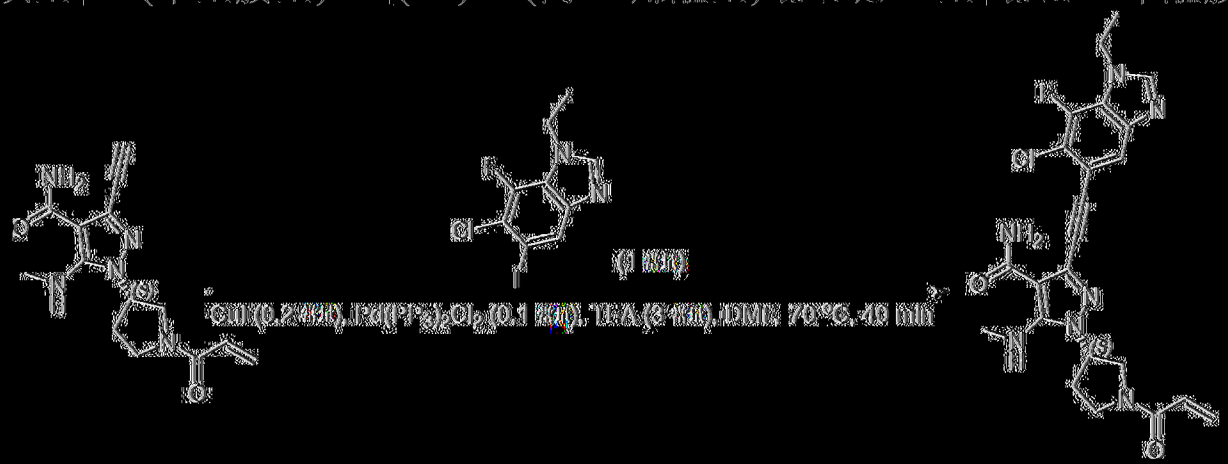
3.73–3.50 (m, 1H), 2.96–2.73 (m, 3H), 2.40–2.35 (m, 1H), 2.29–2.10 (m, 1H)。

[1055] 實例140：3-[2-(1-乙基-6,7-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3S)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



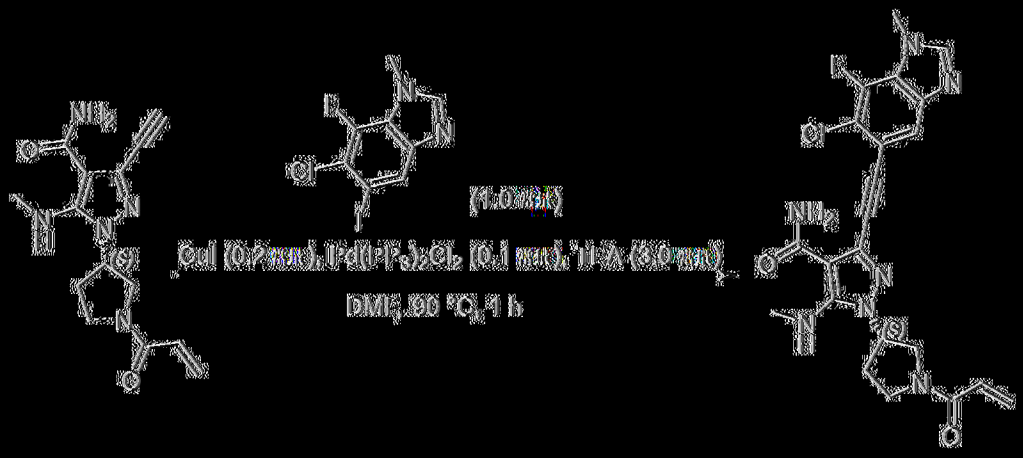
[1056] 3-[2-(1-乙基-6,7-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3S)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺。$C_{23}H_{23}F_2N_7O_2$ [M+H]+之MS ESI計算值468.20，實驗值468.10；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.44 (s, 1H), 7.85 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.92–6.55 (m, 3H), 6.25–6.12 (m, 1H), 5.71–5.62 (m, 1H), 5.18–5.12 (m, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.12–3.60 (m, 4H), 2.97–2.92 (m, 3H), 2.42–2.24 (m, 2H), 1.47 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

[1057] 實例141：3-[2-(6-氯-1-乙基-7-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3S)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



|1058| 3-[2-(6-氯-1-乙基-7-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺。$C_{23}H_{23}ClFN_7O_2$ [M + H]+之MS ESI計算值484.20，實驗值484.05；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.71–6.55 (m, 2H), 6.17–5.96 (m, 1H), 5.70–5.46 (m, 1H), 5.25–5.08 (m, 1H), 4.39–4.12 (m, 2H), 3.92–3.50 (m, 4H), 2.96–2.64 (m, 3H), 2.41–2.21 (m, 1H), 2.34–2.26 (m, 1H), 1.45 (m, 3H)。

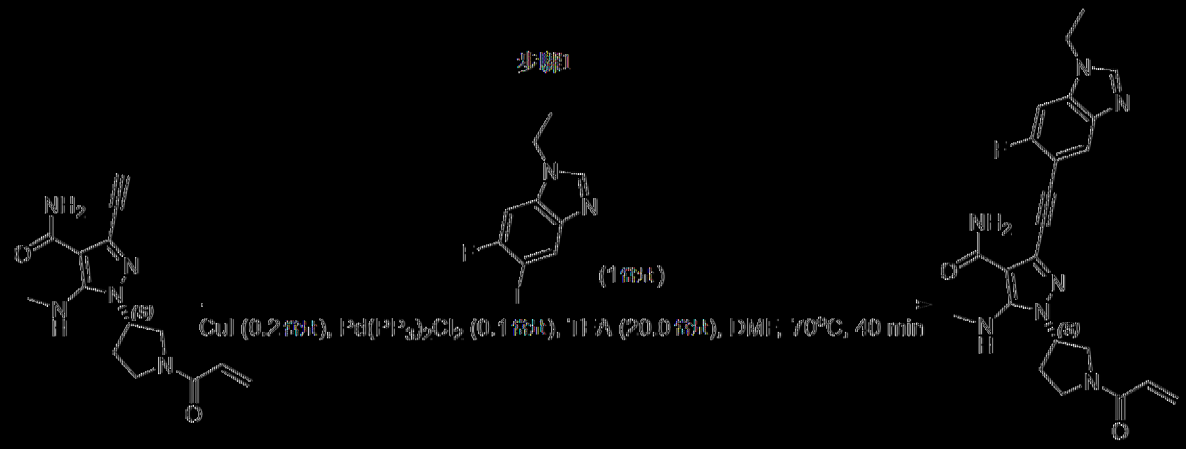
|1059| 實例142：3-[2-(6-氯-7-氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



|1060| 3-[2-(6-氯-7-氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺。$C_{22}H_{21}ClFN_7O_2$ [M + H]+之MS ESI計算值470.14，實驗值470.10；^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.38 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.69–6.57 (m, 2H), 6.20–6.14 (m, 1H), 5.73–5.67 (m, 1H), 5.22–5.10 (m, 1H), 4.06–3.83 (m, 5H), 3.76–3.33 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.43–2.38 (m, 1H), 2.32–2.30 (m, 1H)。

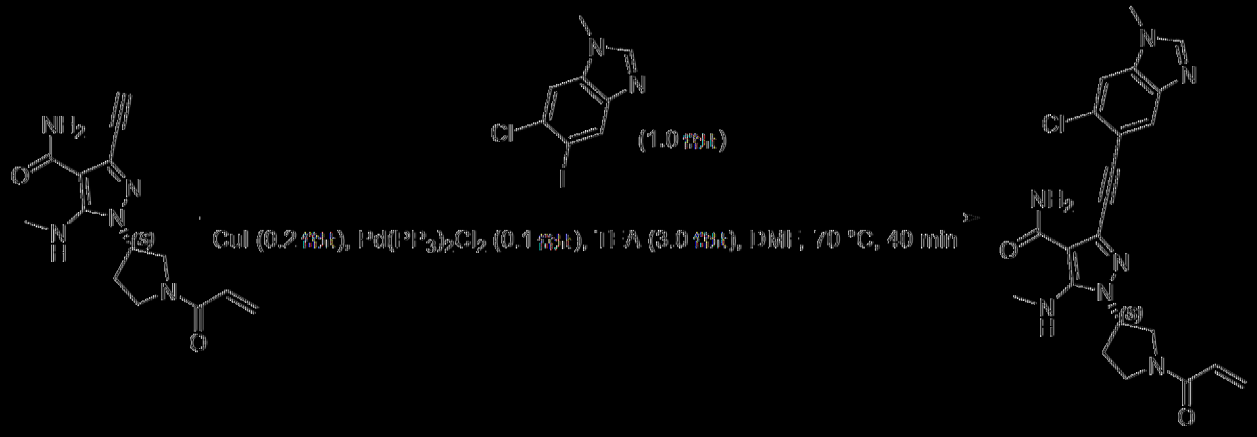
|1061| 實例143：3-[2-(1-乙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-

5-(甲基胺基)-1-[(3S)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



|(1062)| 3-[2-(1-乙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺，$C_{23}H_{24}FN_7O_2$ [M + H]⁺之MS ESI計算值450.20，實驗值450.15；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (s, 1H), 7.97–7.77 (m, 1H), 7.76–7.56 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.64–6.54 (m, 1H), 6.25–6.11 (m, 1H), 5.71–5.43 (m, 1H), 5.18–4.96 (m, 1H), 4.29 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.12–3.51 (m, 4H), 2.97–2.69 (m, 3H), 2.45–2.27 (m, 2H), 1.42–1.23 (m, 3H)。

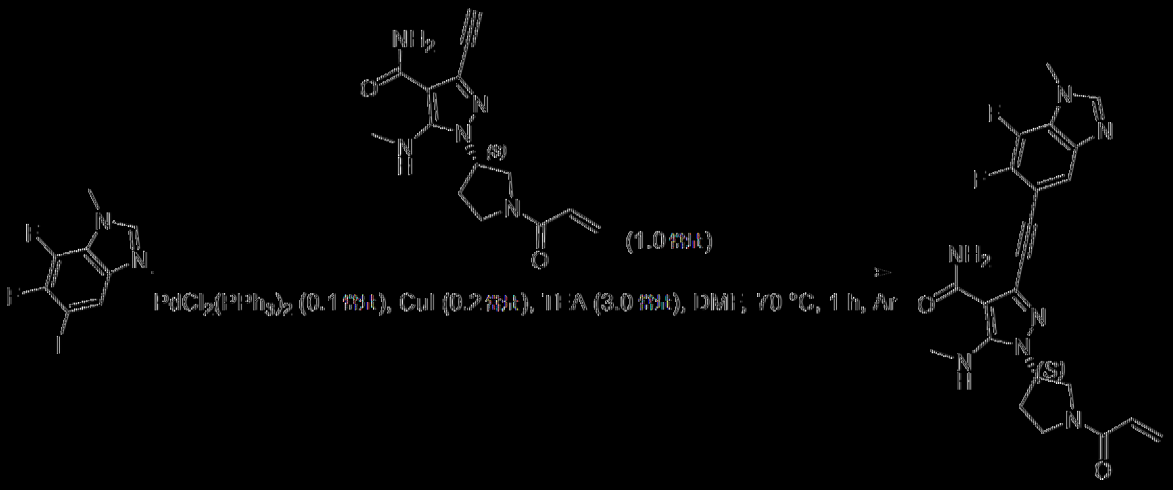
|(1063)| 實例144：3-[2-(6-氯-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



|(1064)| 3-[2-(6-氯-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺，$C_{22}H_{22}ClN_7O_2$

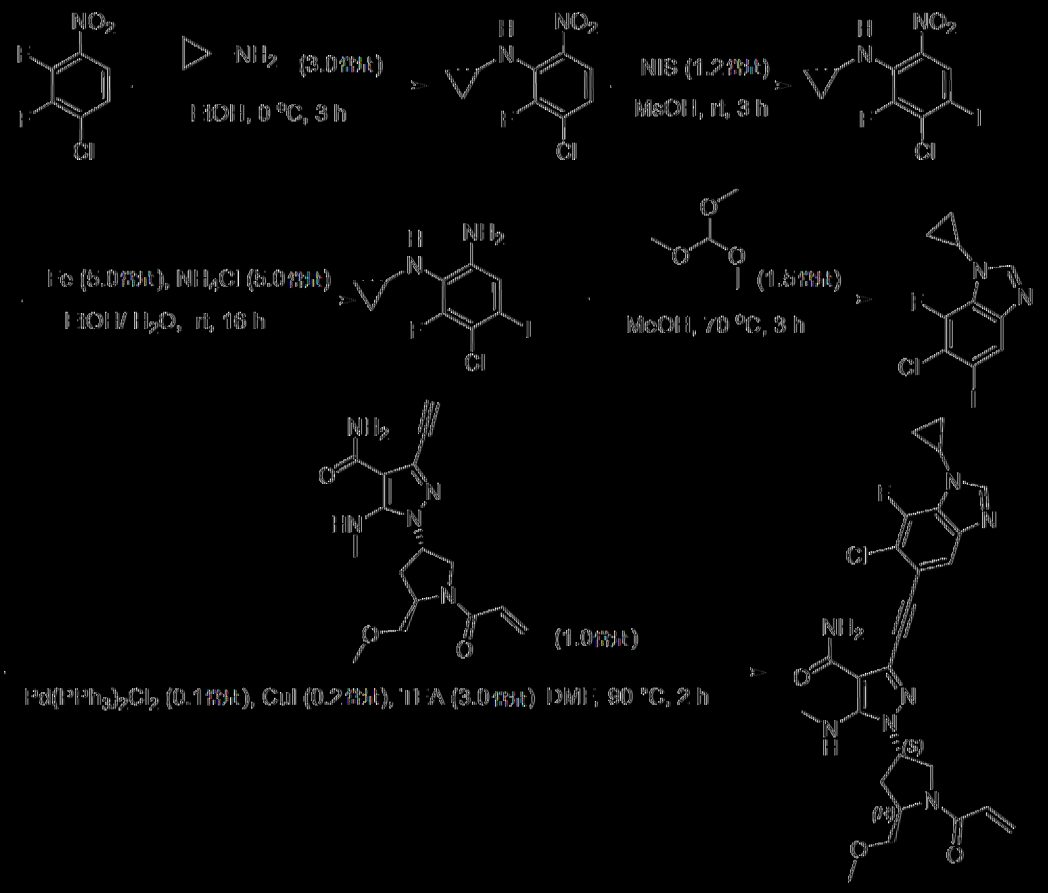
[M + H]+之MS ESI計算值452.16，實驗值452.15；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.36 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.78–6.54 (m, 2H), 6.18–6.13 (m, 1H), 5.70–5.65 (m, 1H), 5.18–5.13 (m, 1H), 3.87–3.81 (m, 4H), 3.85–3.49 (m, 3H), 2.97–2.93 (m, 3H), 2.38–2.32 (m, 2H)。

[1065] 實例145：3-[2-(6,7-二氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3S)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



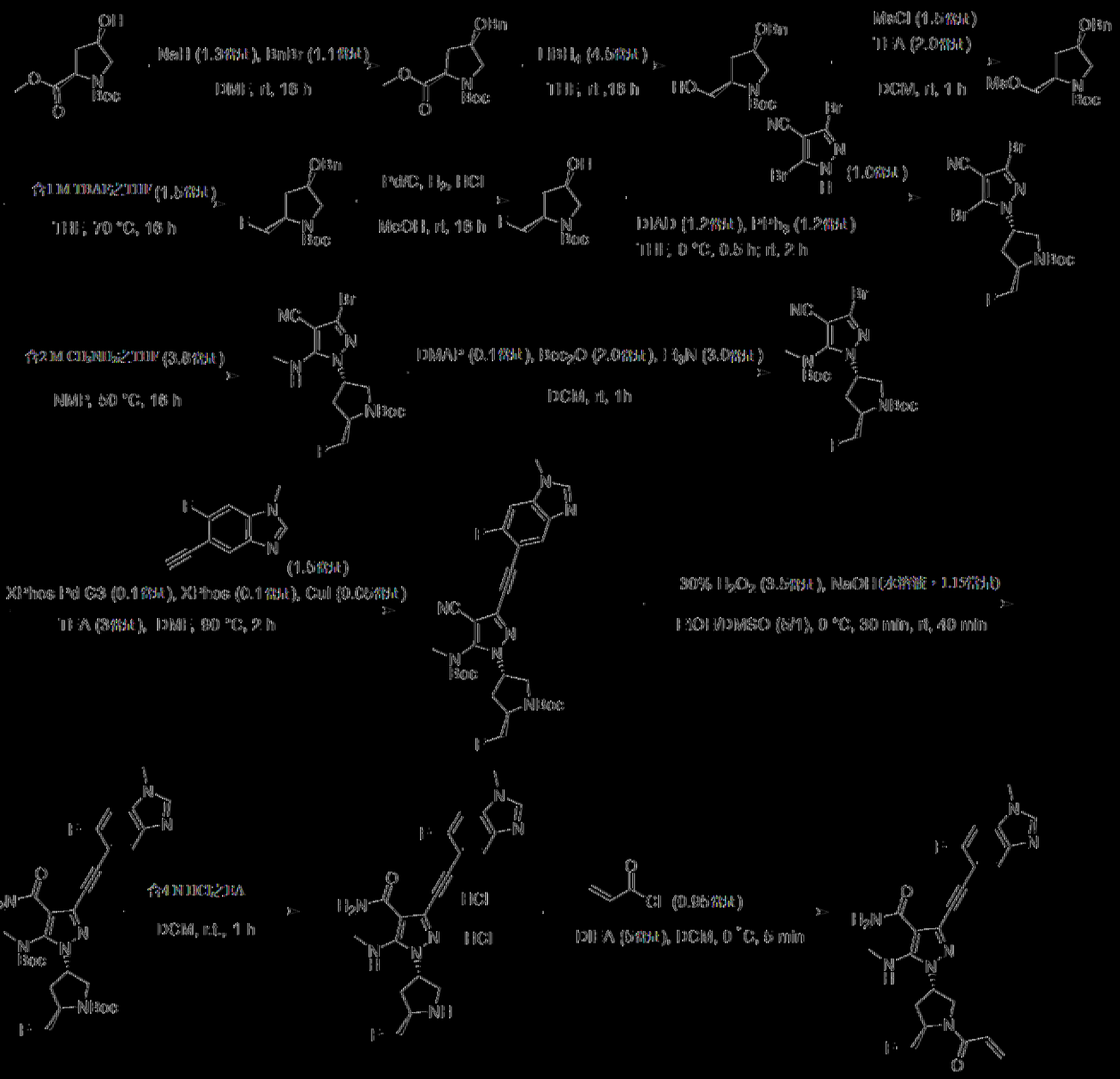
[1066] 3-[2-(6,7-二氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3S)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺。$C_{22}H_{21}F_2N_7O_2$ [M + H]+之MS ESI計算值454.17，實驗值454.15；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (s, 1H), 7.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.71–6.57 (m, 3H), 6.21–6.14 (m, 1H), 5.74–5.67 (m, 1H), 5.22–5.13 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.91–3.58 (m, 4H), 2.97–2.92 (m, 3H), 2.52–2.28 (m, 2H)。

[1067] 實例147：3-[2-(6-氯-1-環丙基-7-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



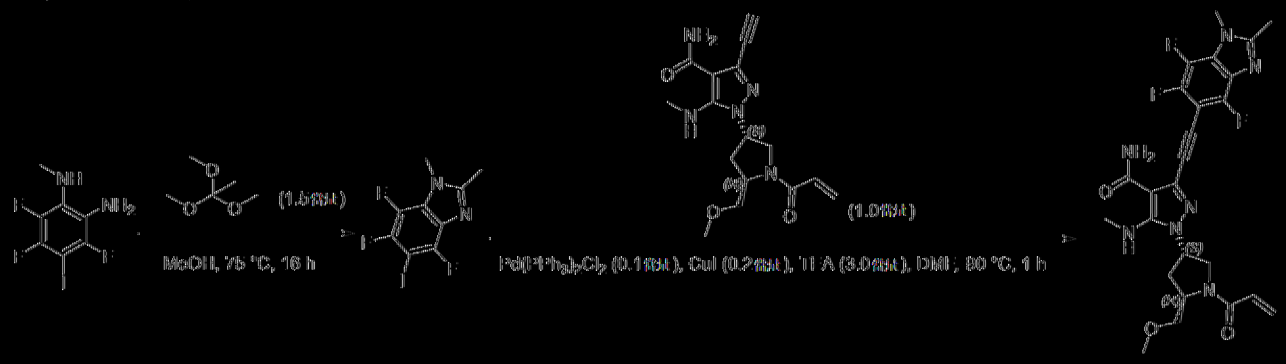
[1068] 3-[2-(6-氯-1-環內基-7-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{26}H_{27}ClFN_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值540.18，實驗值540.30；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (brs, 1H), 7.12 (brs, 1H), 6.83 (brs, 1H), 6.67-6.33 (m, 2H), 5.77-5.71 (m, 1H), 5.65-5.21 (m, 2H), 4.66-4.38 (m, 1H), 4.26-3.83 (m, 2H), 3.73-3.28 (m, 6H), 3.05-3.01 (m, 3H), 2.89-2.57 (m, 1H), 2.36-2.31 (m, 1H), 1.44-0.97 (m, 4H)。

[1069] 實例148：3-[2-(6-氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(氟甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



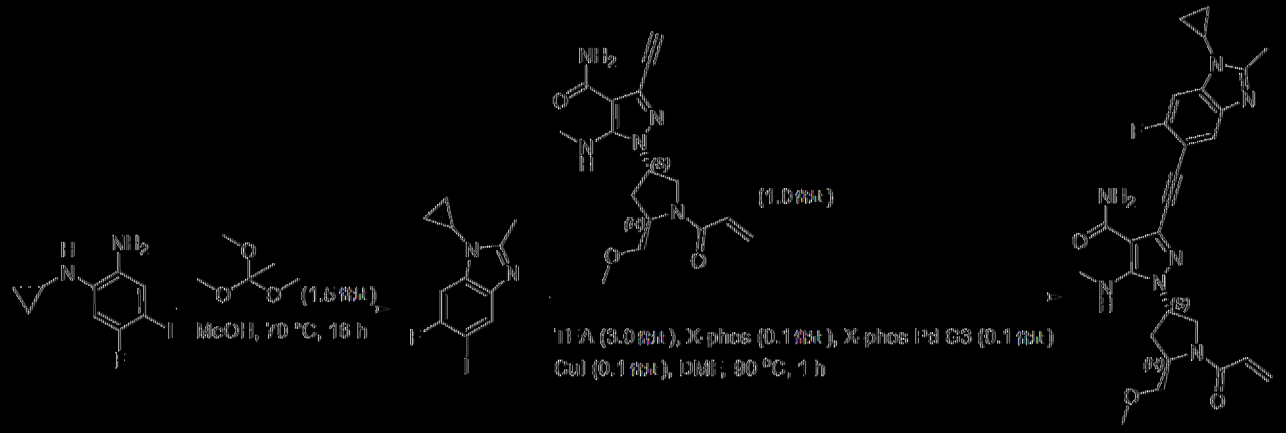
|(10’0)| 3-[2-(6-氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(氟甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{23}H_{23}F_2N_7O_2$ |M+H|+之MS ESI計算值468.19，實驗值468.25；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.80-6.78 (m, 1H),6.43 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H),5.76-5.72 (m, 1H), 5.43-5.40 (m, 1H), 5.37-5.29 (m, 1H), 5.05-4.85 (m, 1H), 4.68-4.40 (m, 2H), 4.17-4.04 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.03 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.43-2.46 (m, 1H)。

[1071] 實例149：1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)-3-[2-(4,6,7-三氟-1,2-二甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]吡唑-4-甲醯胺



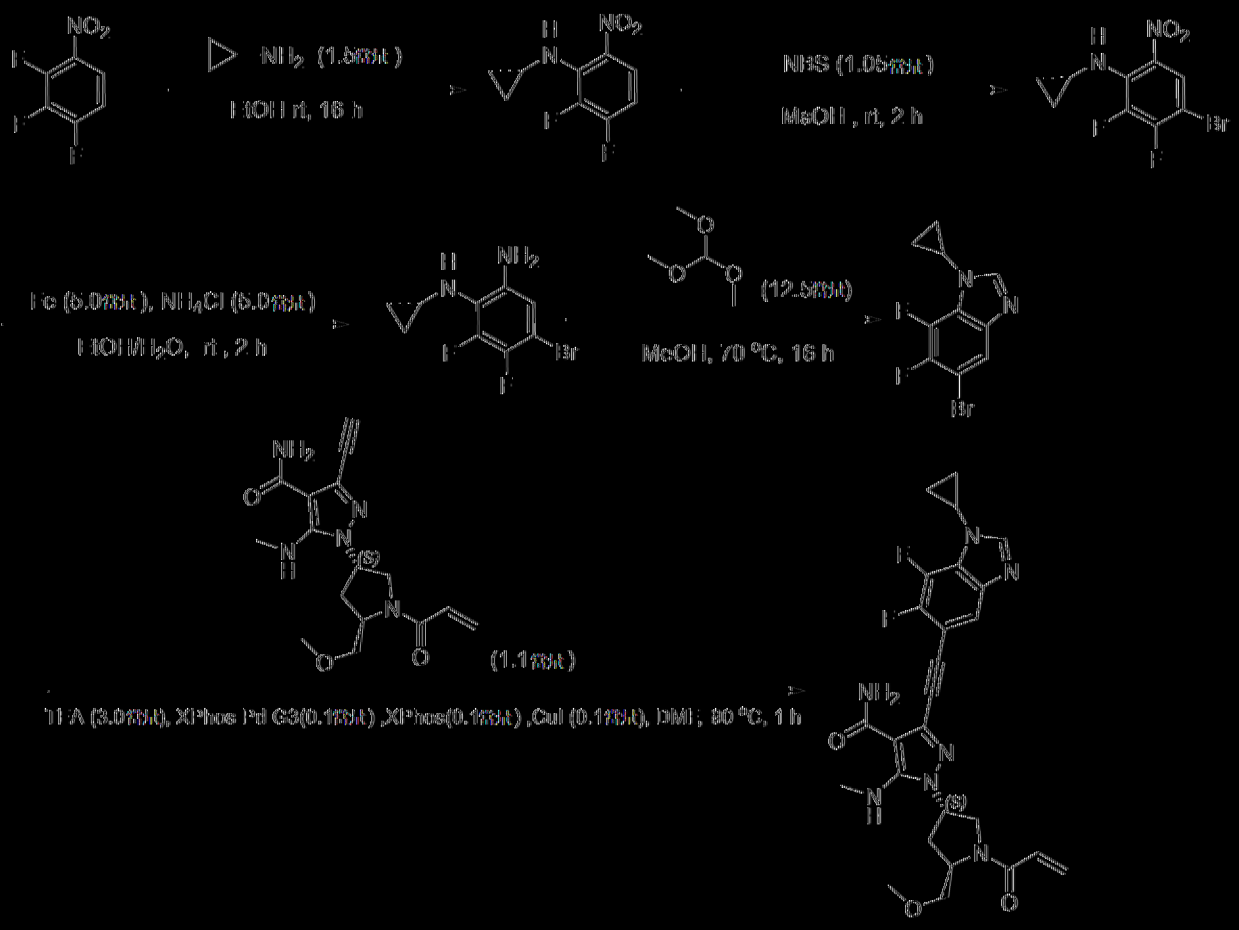
[1072] 1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)-3-[2-(4,6,7-三氟-1,2-二甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]吡唑-4-甲醯胺。$C_{25}H_{26}F_3N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值530.20，實驗值530.20；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.05-6.98 (m, 1H), 6.89-6.82 (m, 1H), 6.49-6.41 (m, 2H), 5.78-5.72 (m, 1H), 5.56-5.32 (m, 2H), 4.58-4.32 (m, 1H), 4.18-4.01 (m, 2H), 3.98-3.91 (m, 4H), 3.54-3.45 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.09-2.99 (m, 3H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.39-2.31 (m, 1H)。

[1073] 實例150：3-[2-(1-環丙基-6-氟-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



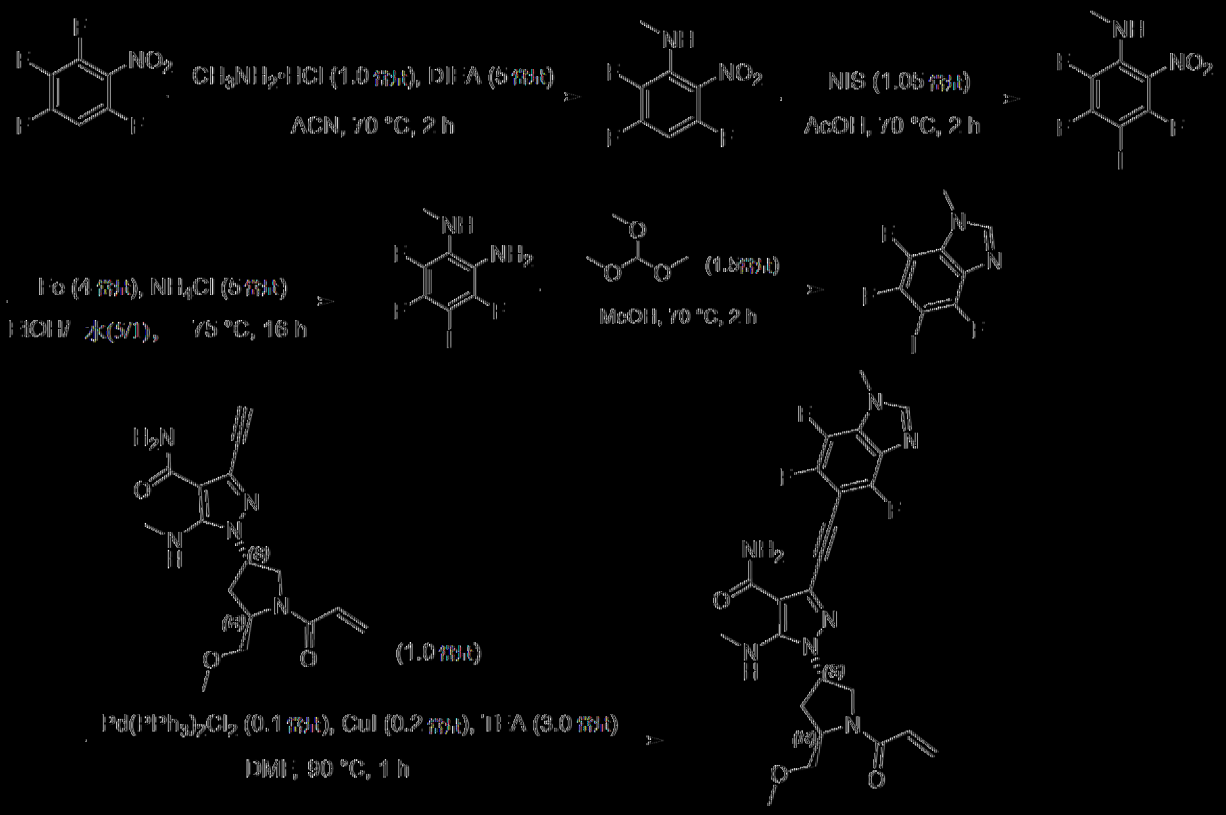
[1074] 3-[2-(1-環丙基-6-氟-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{27}H_{30}FN_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值520.25，實驗值520.30；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.58-6.35 (m, 2H), 5.72-5.68 (m, 1H), 5.58-5.22 (m, 2H), 4.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.12-4.03 (m, 2H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.54-3.41 (m, 1H), 3.38 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 3.20-3.15 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 3H), 2.80-2.48 (m, 3H), 2.31-2.26 (m, 1H), 1.29-1.27 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H)。

[1075] 實例151：3-[2-(1-環丙基-6,7-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



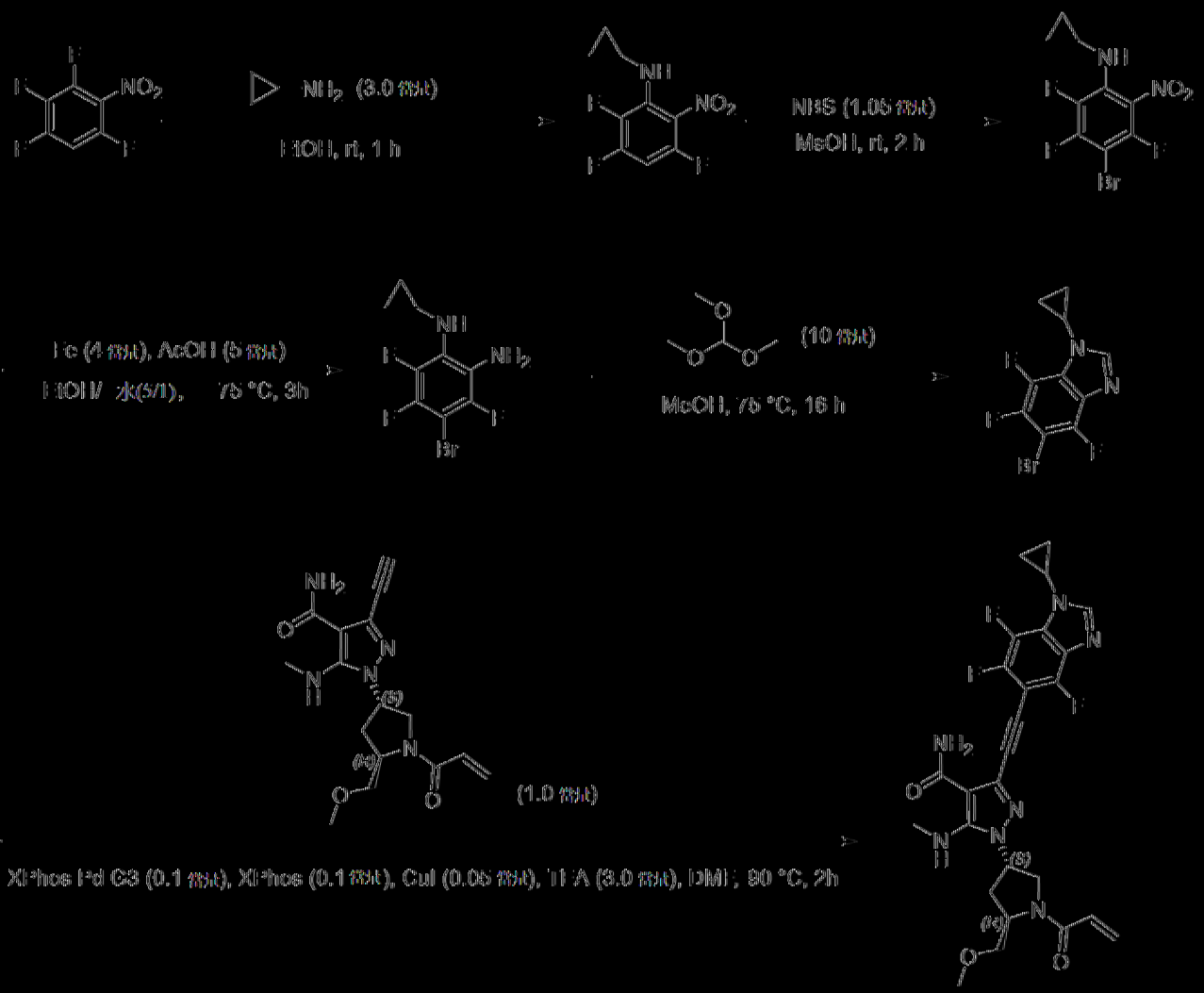
|(1076)| 3-[2-(1-環丙基-6,7-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺，$C_{26}H_{27}F_2N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值524.21，實驗值524.30；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.05-6.95 (m, 1H), 6.85-6.82 (m, 1H), 6.55-6.39 (m, 2H), 5.72-5.68 (m, 1H), 5.53-5.45 (m, 1H), 5.41-5.26 (m, 1H), 4.58 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.16-3.87 (m, 3H), 3.73-3.52 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 1H), 3.39 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 3.05 (d, *J* = 15.5 Hz, 3H), 2.83-2.62 (m, 1H), 2.45-2.26 (m, 1H), 1.28-1.08 (m, 4H)。

|(1077)| 實例152：1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)-3-[2-(4,6,7-三氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]吡唑-4-甲醯胺



|(1078)| 1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)-3-[2-(4,6,7-三氟-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]吡唑-4-甲醯胺。$C_{24}H_{24}F_3N_7O_3$ |M + H|⁺之MS ESI計算值516.19，實驗值516.10；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.57-6.39 (m, 2H), 5.74-5.71 (m, 1H), 5.54-5.42 (m, 2H), 4.59-4.56 (m, 1H), 4.15-4.02 (m, 6H), 3.53-3.44 (m, 1H), 3.39 (d, *J* = 4 Hz, 3H), 3.05 (d, *J* = 12 Hz, 3H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.42-2.30 (m, 1H)。

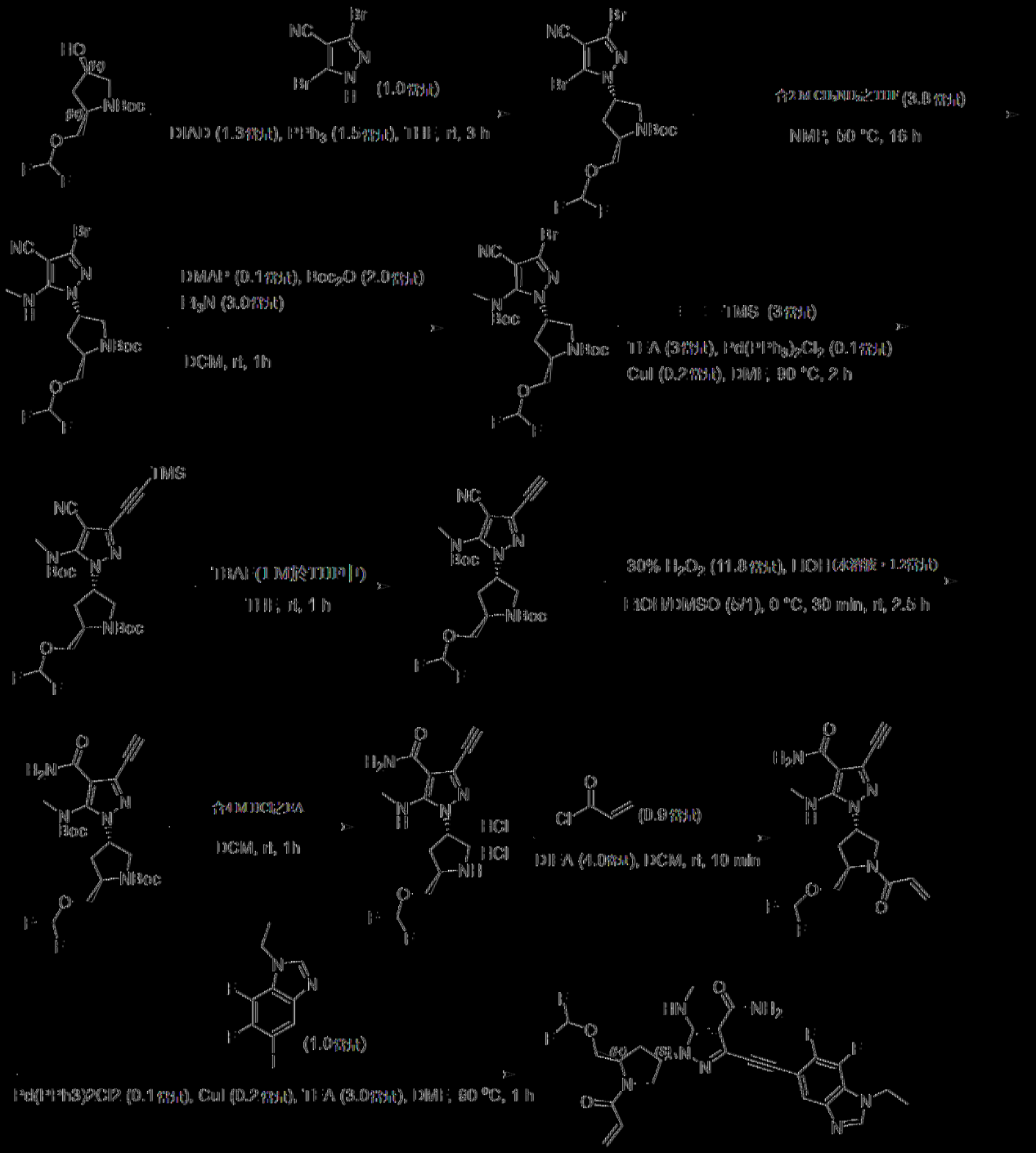
|(1079)| 實例153：3-[2-(1-環丙基-4,6,7-三氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



|(1080)| 3-[2-(1-環丙基-4,6,7-三氟-1,3-苯并噻唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯定-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{26}H_{26}F_3N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值542.20，實驗值542.20；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.50-6.41 (m, 2H), 5.72-5.69 (m, 1H), 5.55-5.48 (m, 1H), 5.48-5.24 (m, 1H), 4.61-4.39 (m, 1H), 4.08-4.01(m, 2H), 3.99-3.39 (m, 1H), 3.62-3.60 (m, 1H), 3.54-3.42 (m, 1H), 3.39 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 3.05 (d, *J* = 15.8 Hz, 3H), 2.81-2.63 (m, 1H), 2.39-2.26 (m, 1H), 1.32-1.23 (m, 2H), 1.22-1.12 (m, 2H)。

|(1081)| 實例154：1-[(3S,5R)-5-[(二氟甲氧基)甲基]-1-(丙-2-烯醯

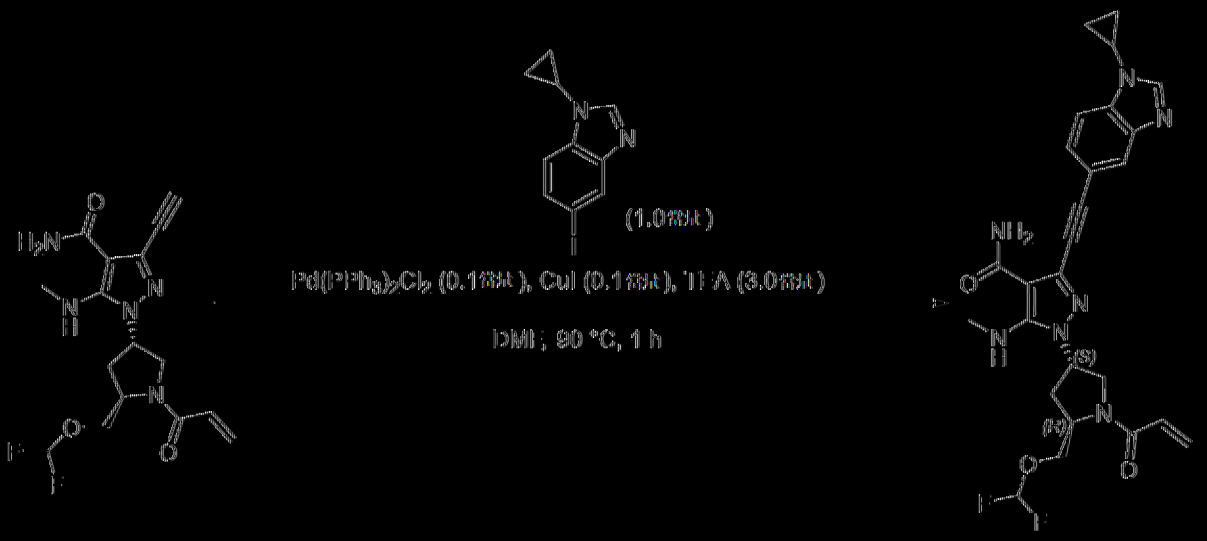
基)吡咯啶-3-基]-3-[2-(1-乙基-6,7-二氟-1,3-苯并噁唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醛胺



|(1082)| 1-[(3*S*,5*R*)-5-[(二氟甲氧基)甲基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-3-[2-(1-乙基-6,7-二氟-1,3-苯并噁唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醛胺。$C_{25}H_{25}F_4N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值548.20，實驗值548.15；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (s, 1H), 7.76-7.45 (m, 1H),

7.02 (s, 1H), 6.82-6.43 (m, 1H), 6.52-6.34 (m, 3H), 5.80-5.70 (m, 1H), 5.51-5.28 (m, 2H), 4.68-4.61 (m, 1H), 4.46-4.33 (m, 3H), 4.09-3.98 (m, 2H), 3.94-3.74 (m, 1H), 3.04-2.96 (m, 3H), 2.83-2.63 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 1H), 1.57-1.32 (m, 3H)。

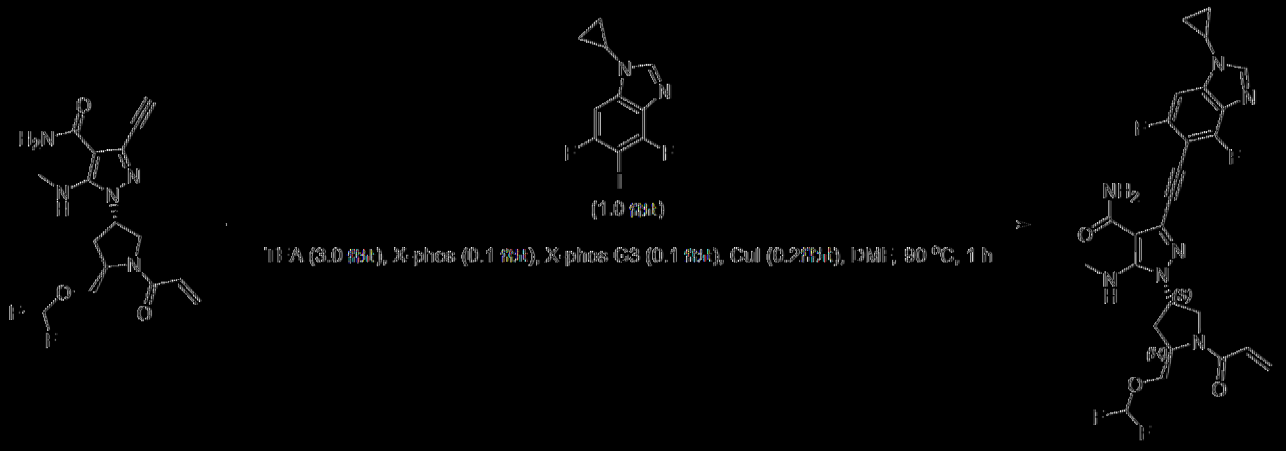
[1083] 實例155：3-[2-(1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-[(二氟甲氧基)甲基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[1084] 3-[2-(1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-[(二氟甲氧基)甲基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{26}H_{27}F_2N_7O_3$[M + H]+之MS ESI計算值524.21，實驗值524.20；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (d, *J* = 96.4 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94-6.92 (m, 1H), 6.77 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.56-5.97 (m, 3H), 5.79-5.69 (m, 1H), 5.40-5.38 (m, 1H), 4.68-4.60 (m, 1H), 4.41 (dd, *J* = 10.3, 3.1 Hz, 1H), 4.13-4.12 (m, 1H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.93-3.92 (m, 1H), 3.40 (s, 1H), 3.03-2.98 (m, 3H), 2.83-2.37 (m , 1H), 2.41-2.31 (m, 1H), 1.20-1.18 (m, 2H), 1.07-1.05 (m, 2H)。

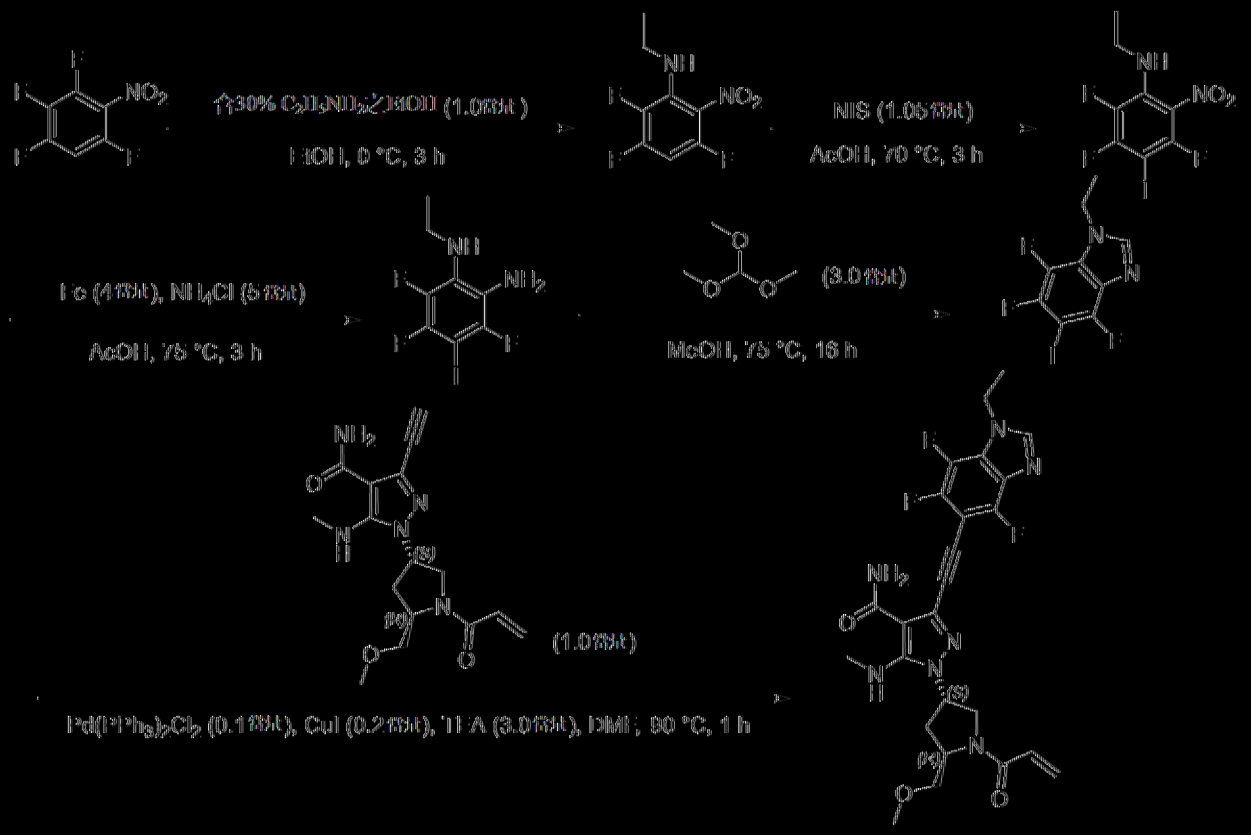
[1085] 實例156：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-((二氟甲氧基)甲基)吡

啶-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



[1086] 1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-((二氟甲氧基)甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。$C_{26}H_{25}F_4N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值560.20；實驗值560.15；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.88-6.00 (m, 3H), 5.74-5.71 (m, 1H), 5.56-5.01 (m, 2H), 4.63 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 10.3, 3.2 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 9.8, 8.0 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 9.9, 8.1 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.84-2.81 (m, 1H), 2.37-2.35 (m, 1H), 1.28-1.14 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H)。

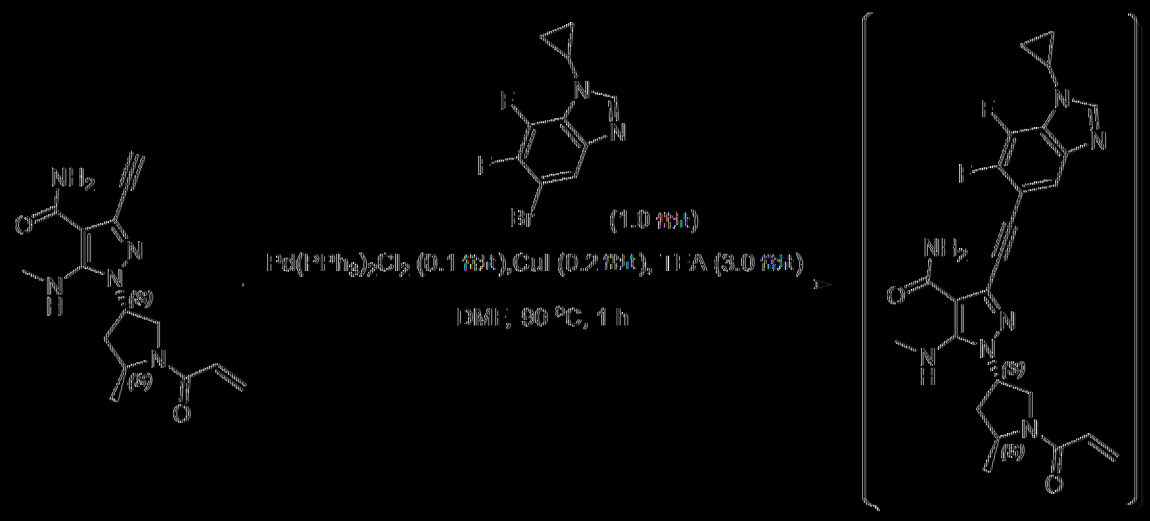
[1087] 實例157：3-[2-(1-乙基-4,6,7-三氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[1088] 3-[2-(1-乙基-4,6,7-三氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{25}H_{26}F_3N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值530.20，實驗值530.25；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.63-6.32 (m, 2H), 5.80-5.70 (m, 1H), 5.57-5.25 (m, 2H), 4.57 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.41 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.07-3.97 (m, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.56-3.41 (m, 1H), 3.39 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H), 3.05 (d, *J* = 15.7 Hz, 3H), 2.77-2.66 (m, 1H), 2.34-2.29(m, 1H), 1.60 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。

[1089] 實例158：3-[2-(1-環丙基-6,7-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5S)-5-甲基-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

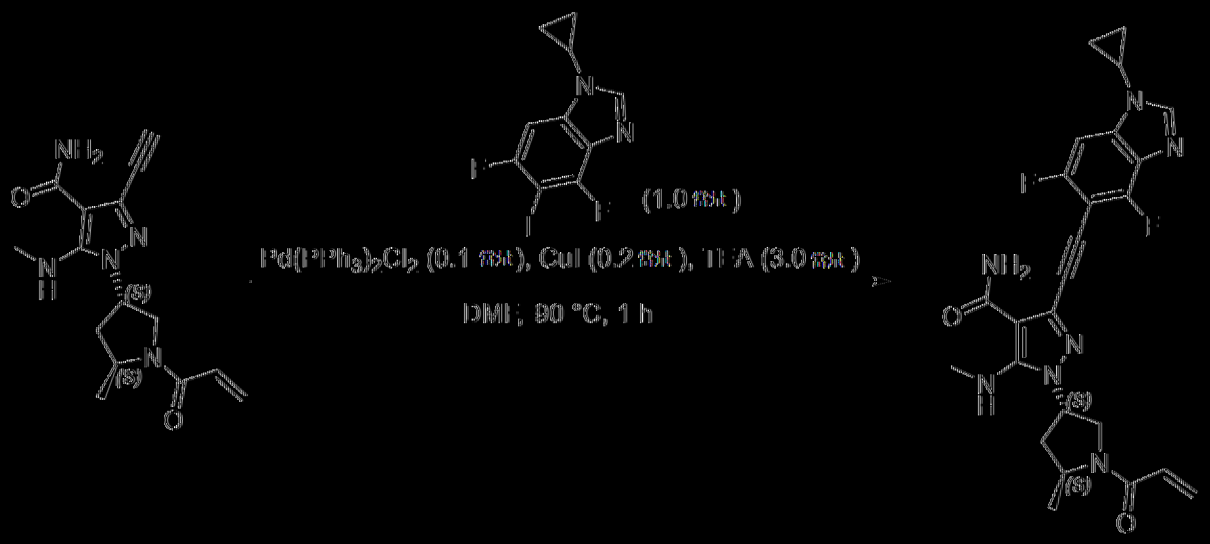
步驟1



1

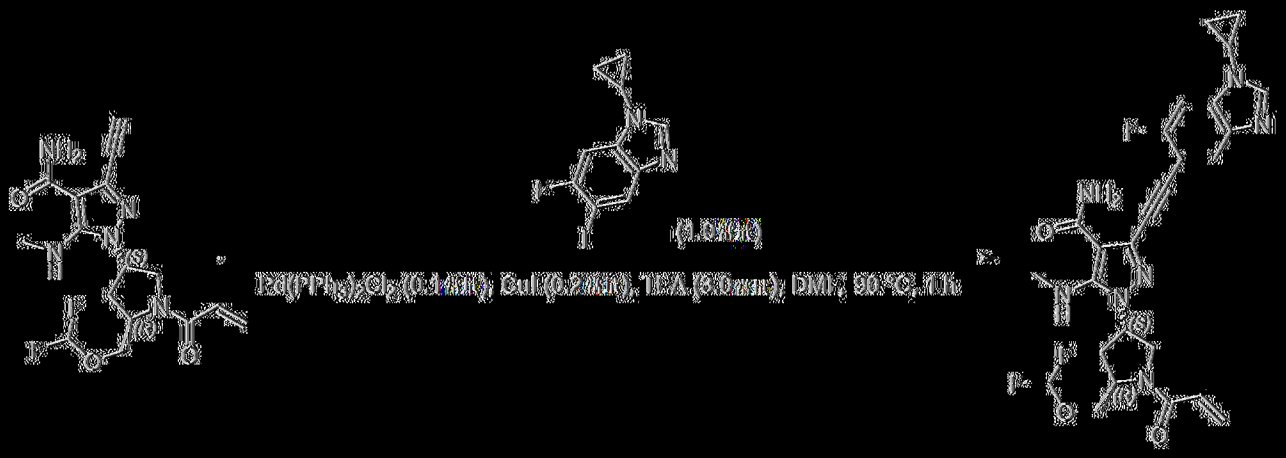
[1090] 3-[2-(1-環丙基-6,7-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*S*)-5-甲基-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{25}H_{25}F_2N_7O_2$ [M + H]+之MS ESI計算值494.50，實驗值494.20；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.59-6.40 (m, 1H), 6.40-6.29 (m, 1H), 5.80-5.59 (m, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.13-4.96 (m, 1H), 4.52-4.32 (m, 1H), 4.16-3.93 (m, 2H), 3.61-3.46 (m, 1H), 3.01-2.96 (m, 3H), 2.87-2.66 (m, 1H), 2.07-1.85 (m, 1H), 1.35-1.27 (m, 3H), 1.26-1.21 (m, 2H), 1.18-1.12 (m, 2H)。

[1091] 實例159：3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5S)-5-甲基-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[1092] 3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*S*)-5-甲基-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{25}H_{25}F_2N_7O_2$ [M + H]⁺之MS ESI計算值494.20，實驗值494.25；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.58-6.40 (m, 2H), 5.76-5.69 (m, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.18-5.10 (m, 1H), 4.58-4.49 (m, 1H), 4.15-4.00 (m, 2H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.07-3.02 (m, 3H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.80-2.03 (m, 1H), 1.37 (d, *J* = 4 Hz, 3H), 1.28-1.21 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H)。

[1093] 實例161：1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-((二氟甲氧基)甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



[1094] 1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-((二氟甲氧基)甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。$C_{26}H_{26}F_3N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值542.20，實驗值542.20；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (s, 2H), 7.33 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.53-6.40 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.82-5.71 (m, 1H), 5.57-5.33 (m, 2H), 4.66 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 10.4, 3.1 Hz, 1H), 4.24-3.81 (m, 3H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.05 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H), 2.85 (dt, *J* = 12.7, 9.6 Hz, 1H), 2.38 (dd, *J* = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 1.22 (q, *J* = 6.5, 5.9 Hz, 2H), 1.09-1.01 (m, 2H)。

[1095] 實例162：3-[2-(6-氟-1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(二氟甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[1096] 3-[2-(6-氟-1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(二氟甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{25}H_{24}ClF_2N_7O_2$ [M + H]+之MS ESI計算值528.16，實驗值528.20；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (d, *J* = 22.6 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.53-6.37 (m, 2H), 6.32-6.28 (m, 1H), 5.80-5.75 (m, 1H), 5.41-5.28 (m, 2H), 4.70-4.65 (m, 1H), 4.20-4.15 (m,

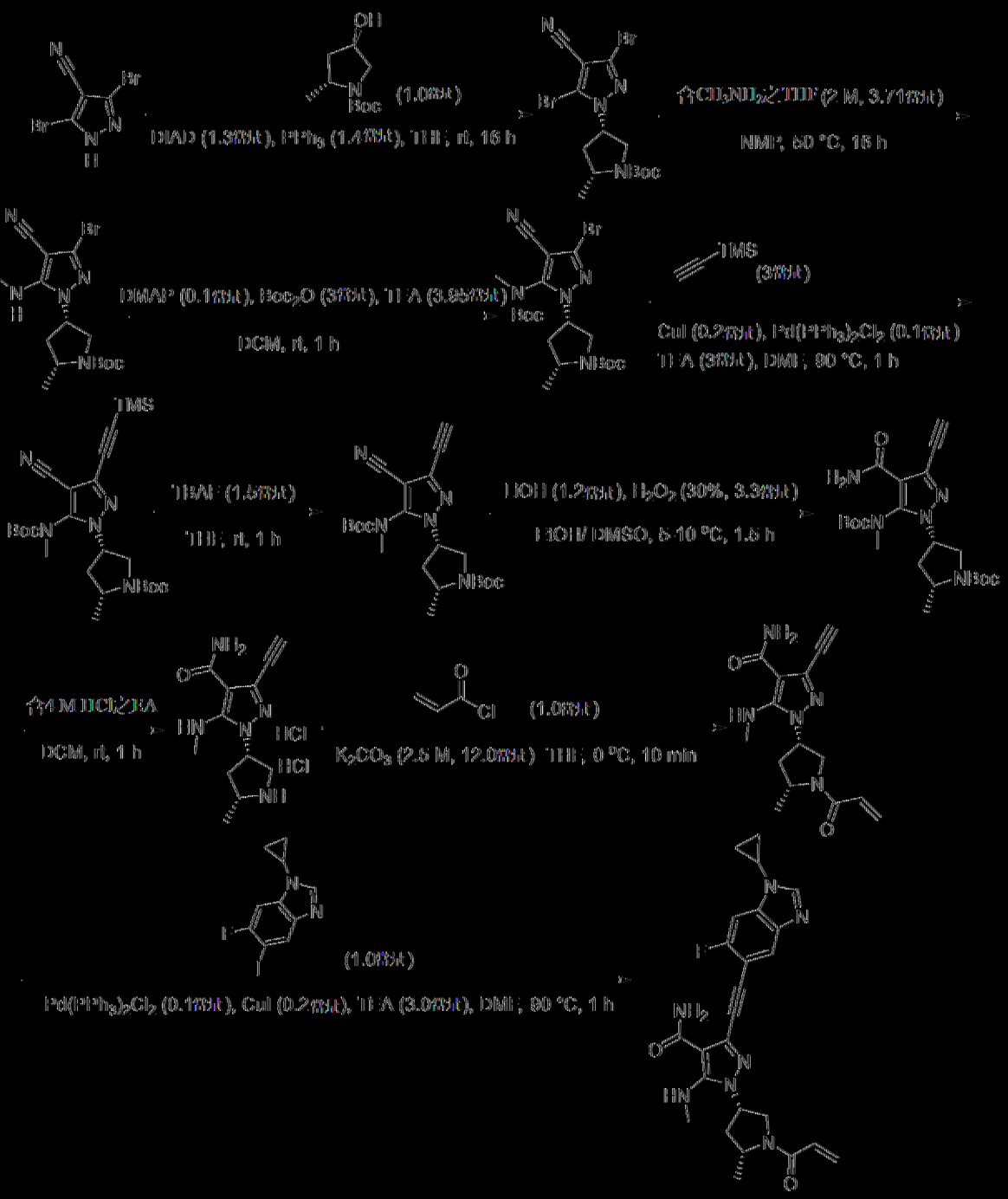
1H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.40-3.32 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.82-2.69 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 1.30-1.19 (m, 2H), 1.15-1.05 (m, 2H)。

[1097] 實例163：3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并噻唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(二氟甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[1098] 3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并噻唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(二氟甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{25}H_{23}F_4N_7O_2$ [M + H]+之MS ESI計算值530.18，實驗值530.25；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.52-6.37 (m, 2H), 6.34-6.13 (m, 1H), 5.80 (dd, *J* = 8.6, 3.6 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.32-5.31 (m, 1H), 4.70 (dd, *J* = 28.9, 9.0 Hz, 1H), 4.20-4.17 (m, 1H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.05-3.02 (m, 3H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.63-2.60 (m, 1H), 1.29-1.17 (m, 2H), 1.17-1.05 (m, 2H)。

[1099] 實例164：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-甲基吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



|1100| 步驟1：(2R,4S)-4-(3,5-二溴-4-氰基吡唑-1-基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

|1101| 在0℃下向3,5-二溴-1H-吡唑-4-甲腈(21.19 g，84.47 mmol)、(2R,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(17 g，84.47 mmol)及PPh3 (33.23 g，0.12 mol)於THF (170.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加DIAD (22.20 g，0.11 mol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且

在室溫下攪拌16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (4/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之(2R,4S)-4-(3,5-二溴-4-氰基吡唑-1-基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(42.70 g，87%)。$C_{14}H_{18}Br_2N_4O_2$ [M + H - 56]+之MS ESI計算值376.98, 378.98, 380.98，實驗值376.80, 378.80, 380.80；1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 5.06-4.80 (m, 2H), 4.07 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 3.88-3.47 (m, 1H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.28 (s, 1H), 1.44-1.33 (m, 3H), 1.29 (s, 9H)。

【1102】 步驟2：(2S,4S)-4-[3-溴-4-氰基-5-(甲基胺基)吡唑-1-基]-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1103】 向(2R,4S)-4-(3,5-二溴-4-氰基吡唑-1-基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(44.65 g，0.10 mol)於NMP (10.00 mL)中之經攪拌溶液中添加CH_3NH_2 (0.19 L，0.39 mol，2 M於THF中)。在氮氣氛圍下在50℃下攪拌反應混合物16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由逆向層析在以下條件下純化：管柱：Spherical C18，20-40 μm，330 g；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：80 mL/min；梯度(B%)：30分鐘內30%至60%；偵測器：UV 254/210 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之(2S,4S)-4-[3-溴-4-氰基-5-(甲基胺基)吡唑-1-基]-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(24.30 g，58%)。$C_{15}H_{22}BrN_5O_2$ [M + H - 56]+之MS ESI計算值328.10, 330.09，實驗值328.00, 330.00；1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 4.89 (s, 1H), 4.37-4.24 (m, 1H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.91-3.80 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.18 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.44-2.39 (m, 1H), 2.37-2.24 (m, 1H), 1.46 (s, 9H),

1.35 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

【1104】步驟3：(2R,4S)-4-{3-溴-5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基吡唑-1-基}-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1105】在氮氣氛圍下在0℃下向(2R,4S)-4-[3-溴-4-氰基-5-(甲基胺基)吡唑-1-基]-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(24.30 g，63.24 mmol)及DMAP (0.77 g，6.32 mmol)於DCM (243.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加TEA (35.16 mL，0.25 mol)及Boc_2O (41.40 g，0.19 mol)。在氮氣氛圍下在室溫下攪拌反應混合物1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (4/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之(2R,4S)-4-{3-溴-5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基吡唑-1-基}-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(26.80 g，78%)。$C_{20}H_{30}BrN_5O_4$ [M + H - 56]+之MS ESI計算值428.15, 430.15，實驗值428.10, 430.10；1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 4.53-4.45 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.56-3.48 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.51-2.44 (m, 1H), 2.23 (s, 1H), 1.47 (s, 18H), 1.42-1.36 (m, 3H)。

【1106】步驟4：(2R,4S)-4-{5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基-3-[2-(三甲基矽基)乙炔基]吡唑-1-基}-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1107】在氮氣氛圍下在室溫下向(2R,4S)-4-{3-溴-5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基吡唑-1-基}-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(26.80 g，55.33 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (3.88 g，5.53 mmol)及CuI (2.11 g，11.07 mmol)於DMF (268.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (23.07 mL，0.16 mol)及三甲基矽基乙炔(23.46 mL，0.16 mol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物

藉由矽膠管柱層析純化，用23% EA/PE溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，呈棕色固體狀之(2R,4S)-4-{5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基-3-[2-(三甲基矽基)乙炔基]吡唑-1-基}-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(22.30 g，72%)。$C_{25}H_{39}N_5O_4Si$ [M + H]+之MS ESI計算值502.28，實驗值502.35；1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 4.53-4.46 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 2H), 3.68-3.41 (m, 1H), 3.24 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.49 (s, 1H), 2.30-2.25 (m, 1H), 1.48-1.45 (m, 18H), 1.41 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 0.30 (s, 9H)。

【1108】 步驟5：(2R,4S)-4-{5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基-3-乙炔基吡唑-1-基}-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1109】 在氮氣氛圍下在0℃下向(2R,4S)-4-{5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基-3-[2-(三甲基矽基)乙炔基]吡唑-1-基}-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(22.30 g，44.45 mmol)於THF (223.00 mL)中之經攪拌溶液中添加含1 M TBAF之THF (66.67 mL，66.67 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用25% EA/PE溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之(2R,4S)-4-{5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基-3-乙炔基吡唑-1-基}-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(14.30 g，67%)。$C_{22}H_{31}N_5O_4$ [M + H - 112]+之MS ESI計算值318.24，實驗值318.05；1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 4.56-4.51 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 2H), 3.74-3.44 (m, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.63-2.39 (m, 1H), 2.38-2.14 (m, 1H), 1.54-1.49 (m, 18H), 1.40 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

【1110】 步驟6：(2R,4S)-4-{5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-胺甲醯基-3-乙炔基吡唑-1-基}-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1111】 在0℃下向(2R,4S)-4-{5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基-3-乙炔基吡唑-1-基}-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(14.30 g，33.29 mmol)於EtOH (235.00 mL)及DMSO (47.00 mL)中之經攪拌溶液中添加0.5 M LiOH (79.90 mL，39.95 mmol)及H_2O_2 (30%，9.05 mL，0.11 mol)。在5至10℃下攪拌反應混合物1.5小時。在0℃下用飽和Na_2SO_3 (水溶液) (2.5 M)淬滅所得混合物。所得混合物用水(500 mL)稀釋且用EA (3 × 500 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(5 × 300 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用63% EA/PE溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之(2R,4S)-4-{5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-胺甲醯基-3-乙炔基吡唑-1-基}-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(16.50 g，88%)。$C_{22}H_{33}N_5O_5$ [M + H - 156]+之MS ESI計算值292.25，實驗值292.25；1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 6.84 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.77-4.68 (m, 1H), 4.07-3.37 (m, 4H), 3.08-3.02 (m, 6H), 2.48-2.42 (m, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.58-1.32 (m, 18H)。

【1112】 步驟7：3-乙炔基-5-(甲基胺基)-1-[(3S,5R)-5-甲基吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺二鹽酸鹽

【1113】 向(2R,4S)-4-{5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-胺甲醯基-3-乙炔基吡唑-1-基}-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(16.50 g，36.87 mmol)於DCM (165.00 mL)中之經攪拌混合物中添加含4 M HCl之EA (165.00 mL，0.66 mol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。藉由過濾收集所沈澱之固體且用CH_2Cl_2 (3 × 50 mL)洗滌。乾燥濾餅，得到呈淺黃色固體狀之3-乙炔基-5-(甲基胺基)-1-[(3S,5R)-5-甲基吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺二鹽酸鹽(9.50 g，68%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟

中。$C_{12}H_{19}Cl_2N_5O$ [M + H - 2HCl]+之MS ESI計算值248.14，實驗值248.05。

【1114】步驟8：3-乙炔基-1-[(3S,5R)-5-甲基-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

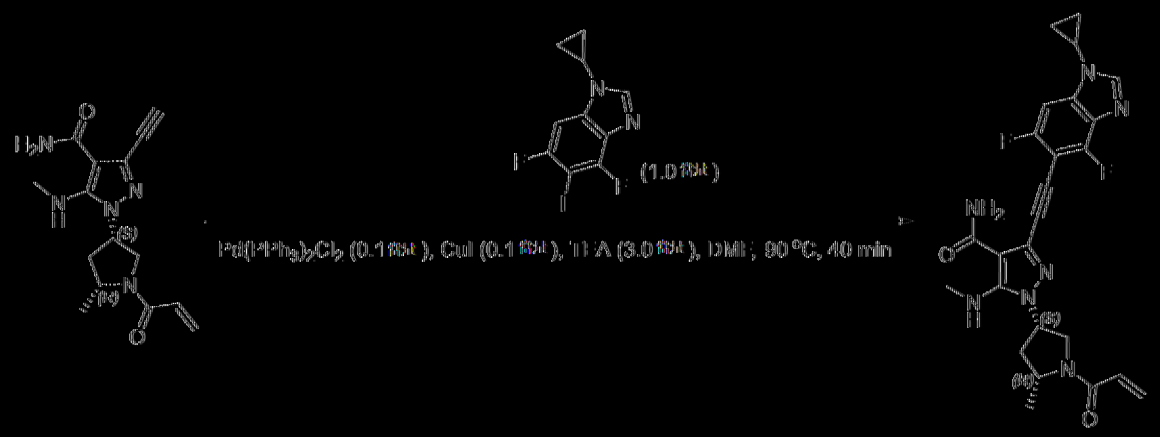
【1115】在氮氣氛圍下在0℃下向3-乙炔基-5-(甲基胺基)-1-[(3S,5R)-5-甲基吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺二鹽酸鹽(2.50 g，7.81 mmol)及丙烯醯氯(0.71 g，7.81 mmol)於THF (25.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加2.5 M K_2CO_3 (37.47 mL，93.68 mmol)。在氮氣氛圍下在0℃下攪拌所得混合物10分鐘。用3 × 50 mL水洗滌所得混合物。用EA (3 × 100 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (20/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-乙炔基-1-[(3S,5R)-5-甲基-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(2.40 g，96%)。$C_{15}H_{19}N_5O_2$ [M + H]+之MS ESI計算值302.15，實驗值302.10；1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 6.81 (s, 1H), 6.54-6.42 (m, 1H), 6.41-6.30 (m, 1H), 5.84-5.64 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.86-4.81 (m, 1H), 4.50-3.76 (m, 3H), 3.48 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.74-2.54 (m, 1H), 2.52-2.28 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

【1116】步驟9：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-甲基吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

【1117】向3-乙炔基-1-[(3S,5R)-5-甲基-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-

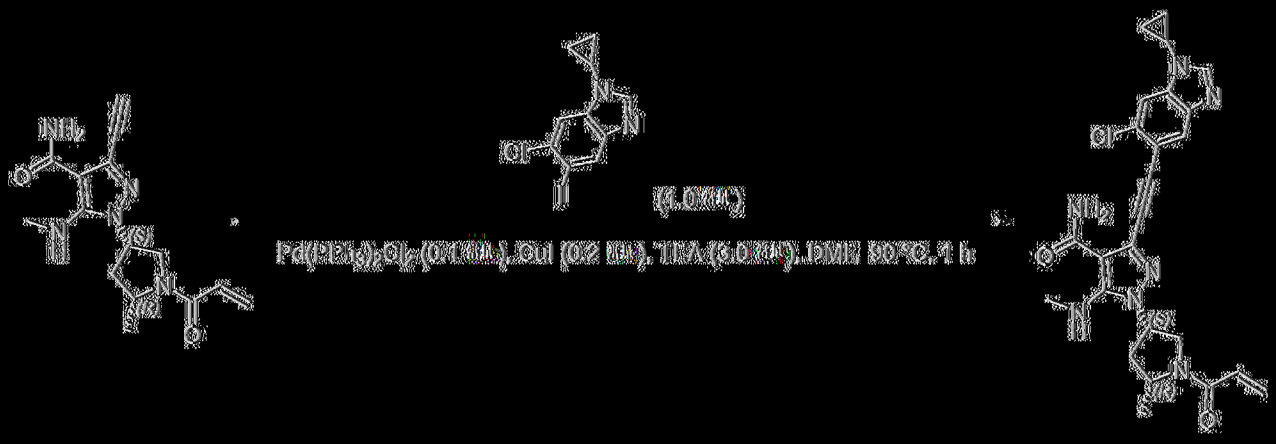
基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.25 g，0.83 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (58.23 mg，0.08 mmol)、1-環丙基-6-氟-5-碘-1,3-苯并二唑(0.25 g，0.83 mmol)及CuI (31.60 mg，0.17 mmol)於DMF (5.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.35 mL，2.49 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。用3 × 20 mL水洗滌所得混合物。用EA (3 × 50 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(3 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離，得到粗產物，其藉由逆向急驟層析在以下條件下進一步純化：管柱：C18矽膠；移動相：ACN/水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，20分鐘內40%至60%梯度；偵測器：UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-甲基吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(0.14 g，36%)。$C_{25}H_{26}FN_7O_2$ [M + H]+之MS ESI計算值476.21，實驗值476.20；1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.08-7.86 (m, 2H), 7.42-7.24 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.59-6.27 (m, 2H), 5.83-5.64 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.83 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 4.57-3.80 (m, 3H), 3.39-3.32 (m, 1H), 2.99 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 2.77-2.26 (m, 2H), 1.48 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.29-1.16 (m, 2H), 1.14-0.98 (m, 2H)。

【1118】實例165：3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-甲基-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



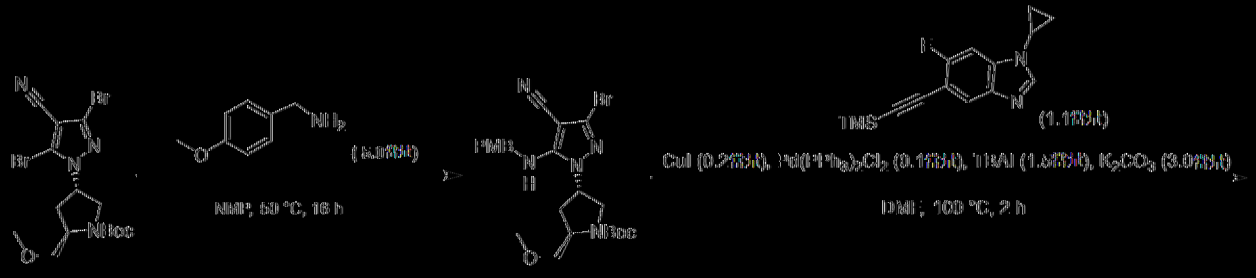
[1119] 向3-乙炔基-1-[(3S,5R)-5-甲基-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.30 g，0.99 mmol)、1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑(0.19 g，0.99 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (69.88 mg，0.10 mmol)及CuI (37.92 mg，0.20 mmol)於DMF (5.00 mL)中之經攪拌溶液中添加TEA (0.42 mL，2.98 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌40分鐘。冷卻所得混合物且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/MeOH (10/1)溶離，得到粗產物，其藉由逆相急驟在以下條件下進一步純化：管柱，C18矽膠；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；梯度：30分鐘內20 B至50 B；210/254 nm。合併含有所需產物之溶離份且減壓濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-甲基-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.10 g，21%)。$C_{25}H_{25}F_2N_7O_2$ [M + H]+之MS ESI計算值494.20，實驗值494.10；1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.97 (s, 1H), 7.26-6.99 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.58-6.29 (m, 2H), 5.82-5.61 (m, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.92-4.77 (m, 1H), 4.56-4.09 (m, 2H), 4.09-3.80 (m, 1H), 3.48-3.36 (m, 1H), 3.00 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 2.83-2.29 (m, 2H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.32-1.25 (m, 2H), 1.19-1.05 (m, 2H)。

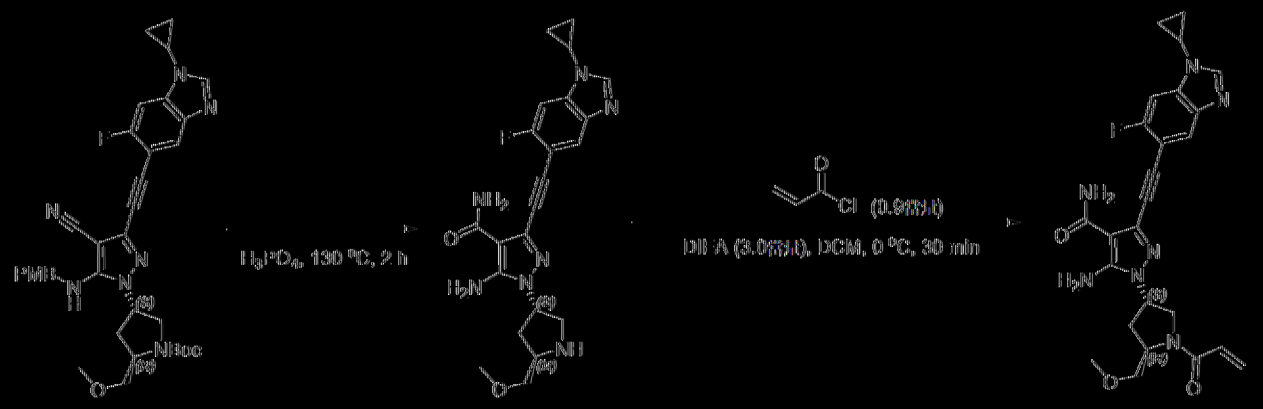
|1120| 實例166：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-甲基吡咯啶-3-基)-3-((6-氯-1-環丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



|1121| 1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-甲基吡咯啶-3-基)-3-((6-氯-1-環丙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。$C_{25}H_{26}ClN_7O_2$ |M+H|+之MS ESI計算值492.18，實驗值492.25；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.54–6.36 (m, 2H), 5.81–5.67 (m, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.84 (p, *J* = 8.6, 7.9 Hz, 1H), 4.57–4.10 (m, 2H), 4.09–3.79 (m, 1H), 3.46–3.40 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.76–2.30 (m, 2H), 1.49 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.31–1.19 (m, 2H), 1.13–1.04 (m, 2H)。

|1122| 實例167：5-胺基-3-|2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基|-1-|(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基|吡唑-4-甲醯胺





[1123] 步驟1：(2R,4S)-4-(3-溴-4-氰基-5-((4-甲氧基苯甲基)胺基)-1H-吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

[1124] 在氮氣氛圍下在室溫下向(2R,4S)-4-(3,5-二溴-4-氰基吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00 g，2.15 mmol)之經攪拌溶液中添加含(4-甲氧基苯基)甲胺(1.48 g，10.77 mmol)之NMP (10.00 mL)。在氮氣氛圍下在50℃下攪拌所得混合物16小時。殘餘物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱：C18矽膠；移動相：MeOH/水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，10分鐘內10%至50%梯度；偵測器：UV 210 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之(2R,4S)-4-(3-溴-4-氰基-5-((4-甲氧基苯甲基)胺基)-1H-吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.70 g，62%)。$C_{23}H_{30}BrN_5O_4$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值520.15, 522.15，實驗值520.15, 522.15；1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.28-7.10 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 3.80-3.78 (s, 1H), 3.39-3.34 (m, 6H), 2.82-2.80 (d, J = 0.8 Hz, 9H), 2.34-2.31 (t, J = 8.1 Hz, 6H), 2.05-1.96 (m, 6H)。

[1125] 步驟2：(2R,4S)-4-{4-氰基-3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并噻唑-5-基)乙炔基]-5-{[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基}吡唑-1-基}-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1126】 向(2R,4S)-4-(3-溴-4-氰基-5-((4-甲氧基苯甲基)胺基)-1H-吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00 g，1.92 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.13 g，0.19 mmol)、K_2CO_3 (0.80 g，5.76 mmol)、CuI (73.19 mg，0.38 mmol)及TBAI (1.06 g，2.88 mmol)於DMF (10.00 mL)中之經攪拌混合物中添加1-環丙基-5-乙炔基-6-氟-1,3-苯并二唑(0.46 g，2.30 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在100℃下攪拌2小時。冷卻所得混合物且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/MeOH (10/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且減壓濃縮，得到呈黃色固體狀之(2R,4S)-4-{4-氰基-3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-{[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基}吡唑-1-基}-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.60 g，48%)。$C_{35}H_{38}FN_7O_4$ [M + H]+之MS ESI計算值640.30，實驗值640.55。

【1127】 步驟3：5-胺基-3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺

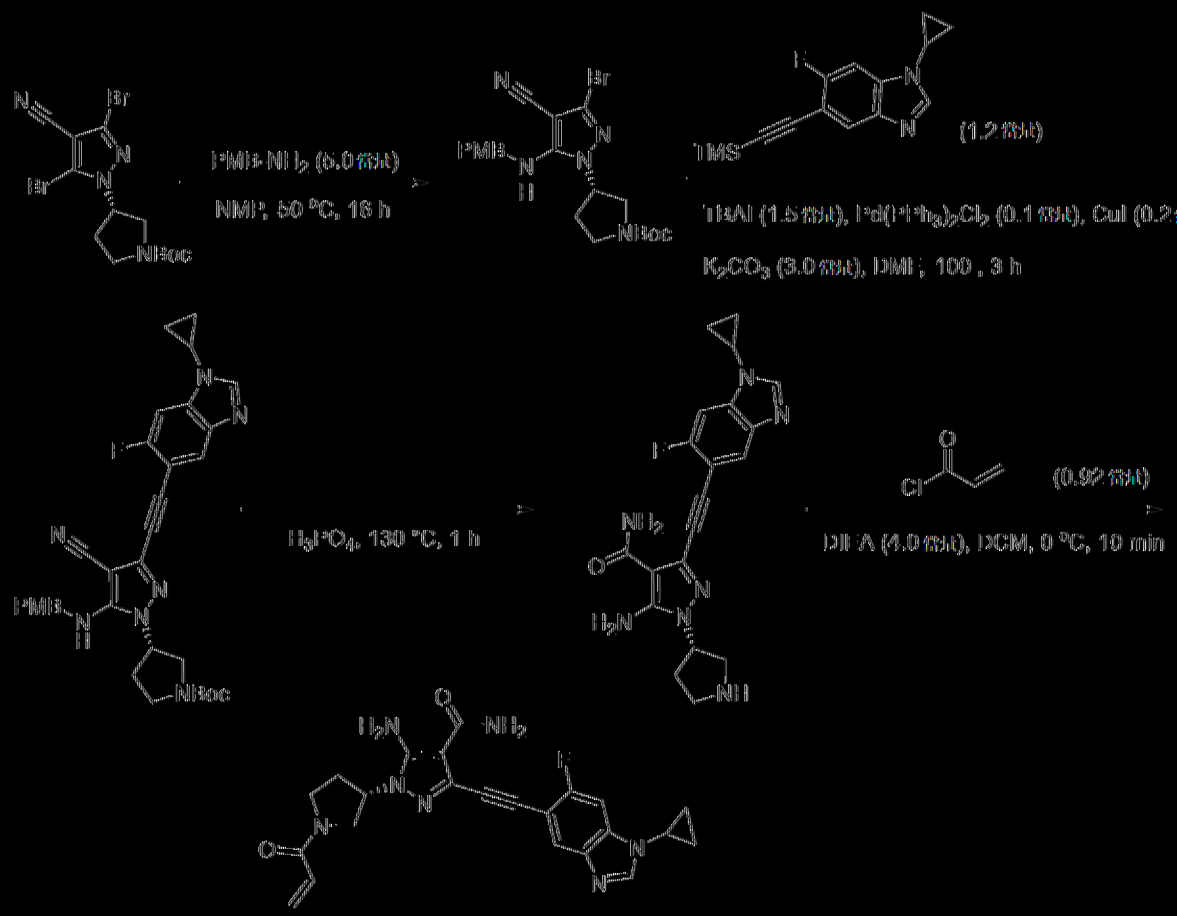
【1128】 將(2R,4S)-4-{4-氰基-3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-{[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基}吡唑-1-基}-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.60 g，0.94 mmol)於H_3PO_4 (2.00 mL)中之溶液在130℃下攪拌2小時。用冰水(20 mL)稀釋反應混合物。用EA (3 × 20 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用水(2 × 10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥 過濾後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/MeOH (15/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且減壓濃縮，得到呈黃色固體狀之5-胺基-3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(0.26 g，63%)。

$C_{22}H_{24}FN_7O_2$ [M + H]+之MS ESI計算值438.20，實驗值438.25。

步驟4：5-胺基-3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺

【1129】 在0℃下向5-胺基-3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(0.26 g，0.59 mmol)於DCM (4.00 mL)及DIEA (0.31 mL，1.78 mmol)中之經攪拌溶液中逐滴添加丙烯醯氯(48.41 mg，0.53 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘。冷卻所得混合物且真空濃縮。殘餘物藉由逆向急驟在以下條件下純化：管柱：C18矽膠；移動相：ACN/水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，30分鐘內10%至50%梯度；偵測器：UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且減壓濃縮，得到呈白色固體狀之5-胺基-3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(0.13 g，44%)。$C_{25}H_{26}FN_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值492.21，實驗值492.15；1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.98 (brs, 2H), 7.33 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.61-6.29 (m, 2H), 5.83-5.37 (m, 4H), 5.23-4.83 (m, 1H), 4.65-4.29 (m, 1H), 4.13-3.81 (m, 3H), 3.61-3.29 (m, 5H), 3.09-2.61 (m, 1H), 2.38-2.36 (m, 1H), 1.32-1.00 (m, 4H)。

【1130】 實例168：5-胺基-3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



[1131] 步驟1：(3S)-3-(3-溴-4-氰基-5-{[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基}吡唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸[級]酯

[1132] 在室溫下向(3S)-3-(3,5-二溴-4-氰基吡唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸[級]酯(5.00 g，11.90 mmol)於NMP (50.00 mL)中之經攪拌溶液中添加(4-甲氧基苯基)甲胺(8.16 g，59.51 mmol)。在50℃下攪拌反應混合物16小時。用EA (50.00 mL)稀釋所得混合物。用水(3 × 30 mL)洗滌殘餘物。合併之有機層用鹽水(2 × 30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用35% EA/PE溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色油狀物之(3S)-3-(3-溴-4-氰基-5-{[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基}吡唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸[級]酯(4.80 g，84%)。$C_{13}H_{16}Br_2N_4O_2$ [M+H-100]+之MS ESI計算值376.12，實驗值376.15。

【1133】 步驟2：(3S)-3-{4-氰基-3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-{[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基}吡唑-1-基}吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1134】 向(3S)-3-(3-溴-4-氰基-5-{[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基}吡唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2.00 g，4.19 mmol)及1-環丙基-6-氟-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,3-苯并二唑(1.37 g，5.04 mmol)於DMF (20.00 mL)中之經攪拌溶液中添加2.5 M K_2CO_3 (1.74 g，12.59 mmol)、TBAI (2.33 g，6.29 mmol)、CuI (0.16 g，0.84 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.29 g，0.42 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在100℃下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用4% MeOH/DCM溶離，得到粗產物，其藉由逆相急驟在以下條件下進一步純化：管柱：Spherical C18，20-40 μm，40 g；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)；移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度(B%)：35分鐘內0%至46%；偵測器：UV 254/220 nm。合併溶離份且減壓濃縮，得到呈淺黃色固體狀之(3S)-3-{4-氰基-3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-{[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基}吡唑-1-基}吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.36 g，54%)。$C_{33}H_{34}FN_7O_3$ [M + H] +之MS ESI計算值596.27；實驗值596.35；1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.96-7.93(m, 2H), 7.38-7.30 (m, 3H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.71 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.78-3.61 (m, 3H), 3.49-3.32 (m, 2H), 3.26(s, 2H), 2.49-2.19 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.22-1.19 (m, 2H), 1.09-1.05 (m, 2H), 1.03-0.98 (m, 2H)。

【1135】 步驟3：(S)-5-胺基-3-((1-環丙基-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-1-(吡咯啶-3-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

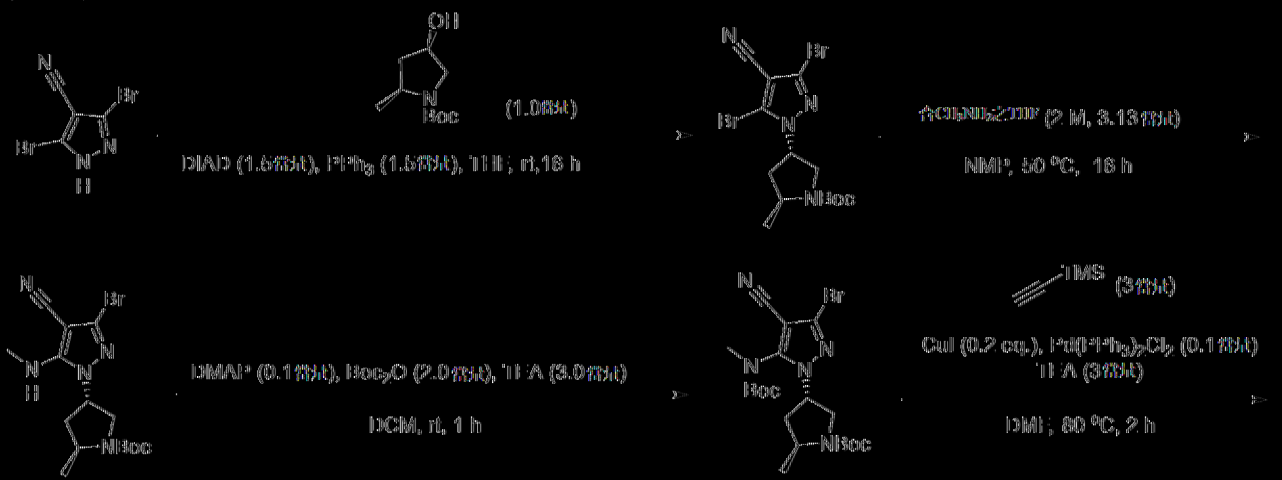
【1136】將(3S)-3-{4-氰基-3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-{[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基}吡唑-1-基}吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.55 g，0.92 mmol)於H_3PO_4 (5.50 mL)中之溶液在130℃下攪拌1小時。用NaOH (水溶液)將殘餘物鹼化至pH 8。殘餘物藉由逆相急驟在以下條件下純化：管柱：Spherical C18，20-40 μm，40 g；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度(B%)：0%保持5分鐘，10分鐘內5%至22%，22%保持5分鐘，20分鐘內22%至45%，45%保持3分鐘，2分鐘內45%至95%，95%保持5分鐘；偵測器：UV 254/210 nm。合併溶離份且減壓濃縮，得到呈淺綠色固體狀之(S)-5-胺基-3-((1-環丙基-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-1-(吡咯啶-3-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(0.27 g，73%)。$C_{20}H_{20}FN_7O$ [M + H]+之MS ESI計算值394.17，實驗值394.10；1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.11-8.01 (m, 1H), 8.00-7.89 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.39-3.36 (m, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.14 (s, 1H), 1.69 (s, 2H), 1.46 (s, 1H), 1.32-1.13 (m, 2H), 1.11-0.99 (m, 4H)。

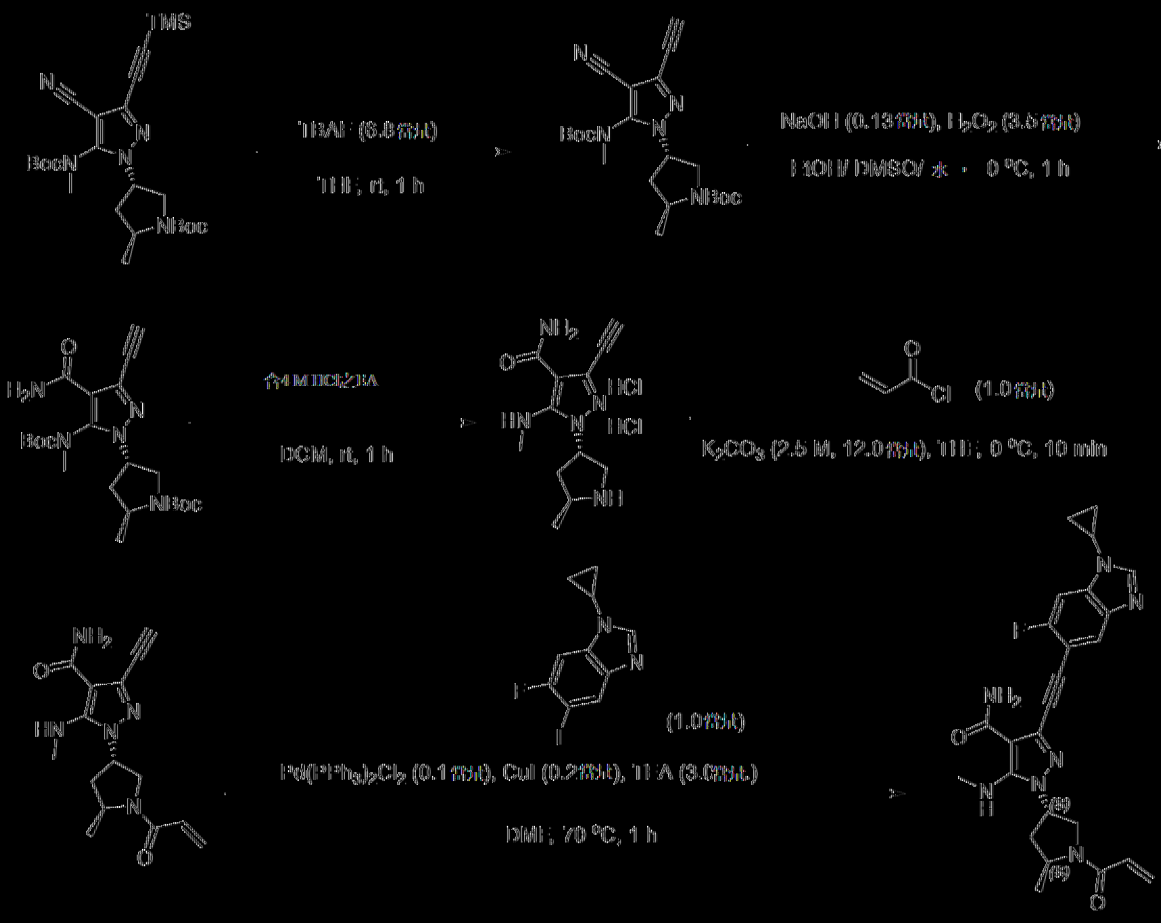
【1137】步驟4：5-胺基-3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺

【1138】在氮氣氛圍下在0℃下向(S)-5-胺基-3-((1-環丙基-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-1-(吡咯啶-3-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(0.27 g，0.68 mmol)及DIEA (0.35 g，2.72 mmol)於DCM (10.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加丙烯醯氯(2.50 mL，0.62 mmol)。在氮氣氛圍下在0℃下攪拌反應混合物10分鐘。在0℃下用水(10 mL)淬滅反應物。用EA (3 ×

30 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(2 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用6% MeOH/DCM溶離，得到粗產物，其藉由逆相層析在以下條件下進一步純化：管柱：Spherical C18，20-40 μm，40 g；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度(B%)：30分鐘內5%至35%；偵測器：UV 254/210 nm。合併所收集之溶離份且減壓濃縮，得到呈白色固體狀之5-胺基-3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并噁唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(64.30 mg，21%)。$C_{23}H_{22}FN_7O_2$ [M + H]+之MS ESI計算值448.18，實驗值448.30；1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.98 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.55-6.34 (m, 2H), 5.81-5.58 (m, 3H), 5.43 (s, 1H), 4.76-4.72 (m, 1H), 4.11-3.90 (m, 3H), 3.84-3.60 (m, 1H), 3.39-3.35 (m, 1H), 2.85-2.53 (m, 1H), 2.47-2.28 (m, 1H), 1.24-1.19 (m, 2H), 1.13-1.01 (m, 2H)。

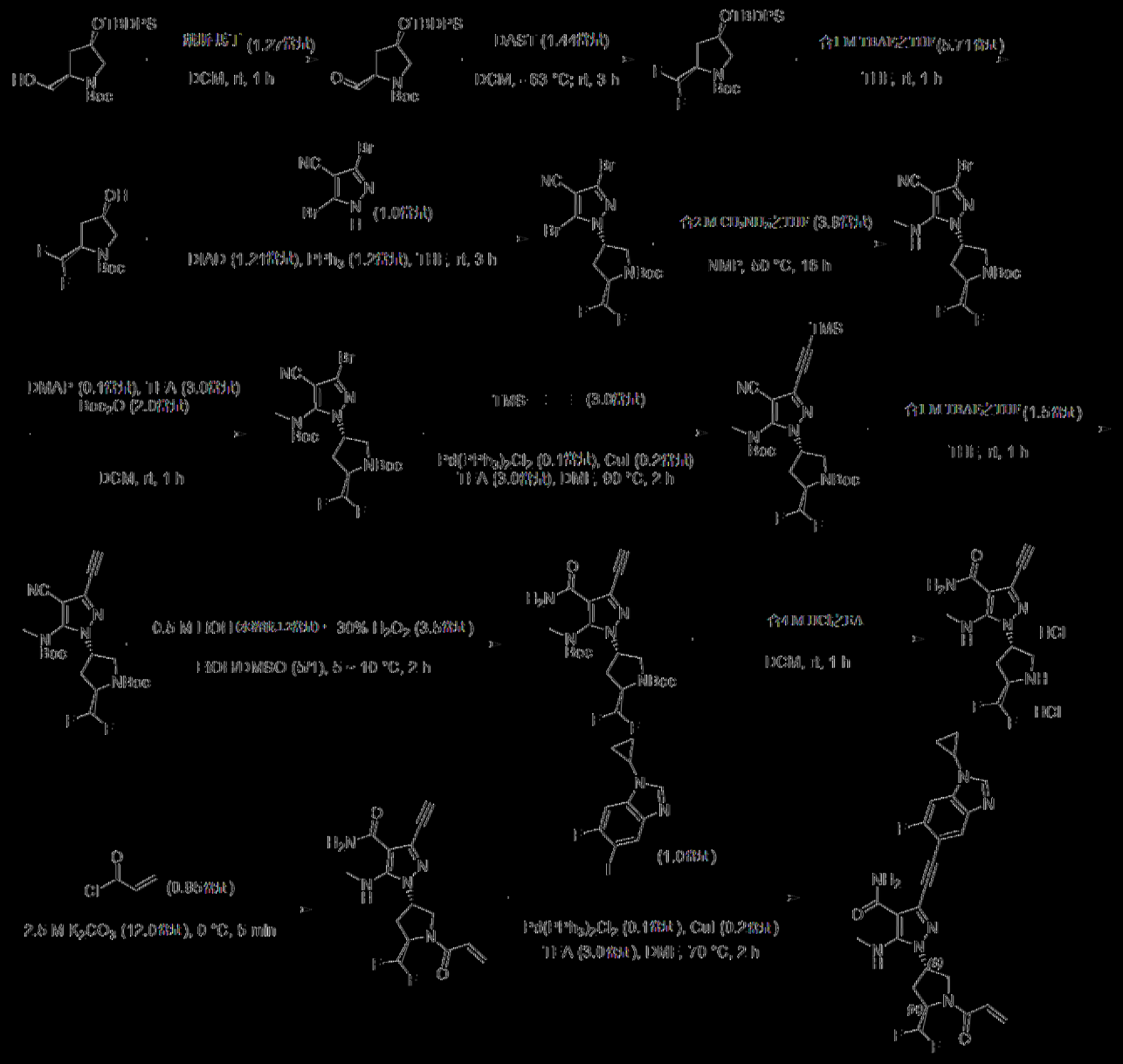
[1139] 實例169：1-((3S,5S)-1-丙烯醯基-5-甲基吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺





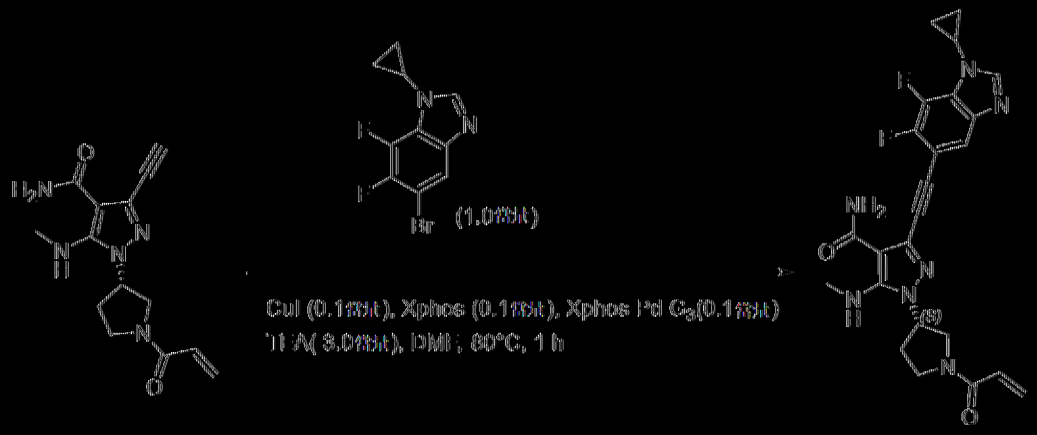
|1140| 1-((3*S*,5*S*)-1-丙烯醯基-5-甲基吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。$C_{25}H_{26}FN_7O_2$ [M + H]+之MS ESI計算值476.21，實驗值476.25；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.72-6.50 (m, 2H), 6.19-6.16 (m, 1H), 5.70-5.67 (m, 1H), 5.24-5.21 (m, 1H), 4.53-4.27 (m, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.57-3.47 (m, 1H), 2.96 (dd, *J* = 5.7, 1.2 Hz, 3H), 2.76-2.54 (m, 1H), 2.24-1.94 (m, 1H), 1.26 (dd, *J* = 6.5, 2.3 Hz, 3H), 1.15-1.00 (m, 4H)。

|1141| 實例170：3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(二氟甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



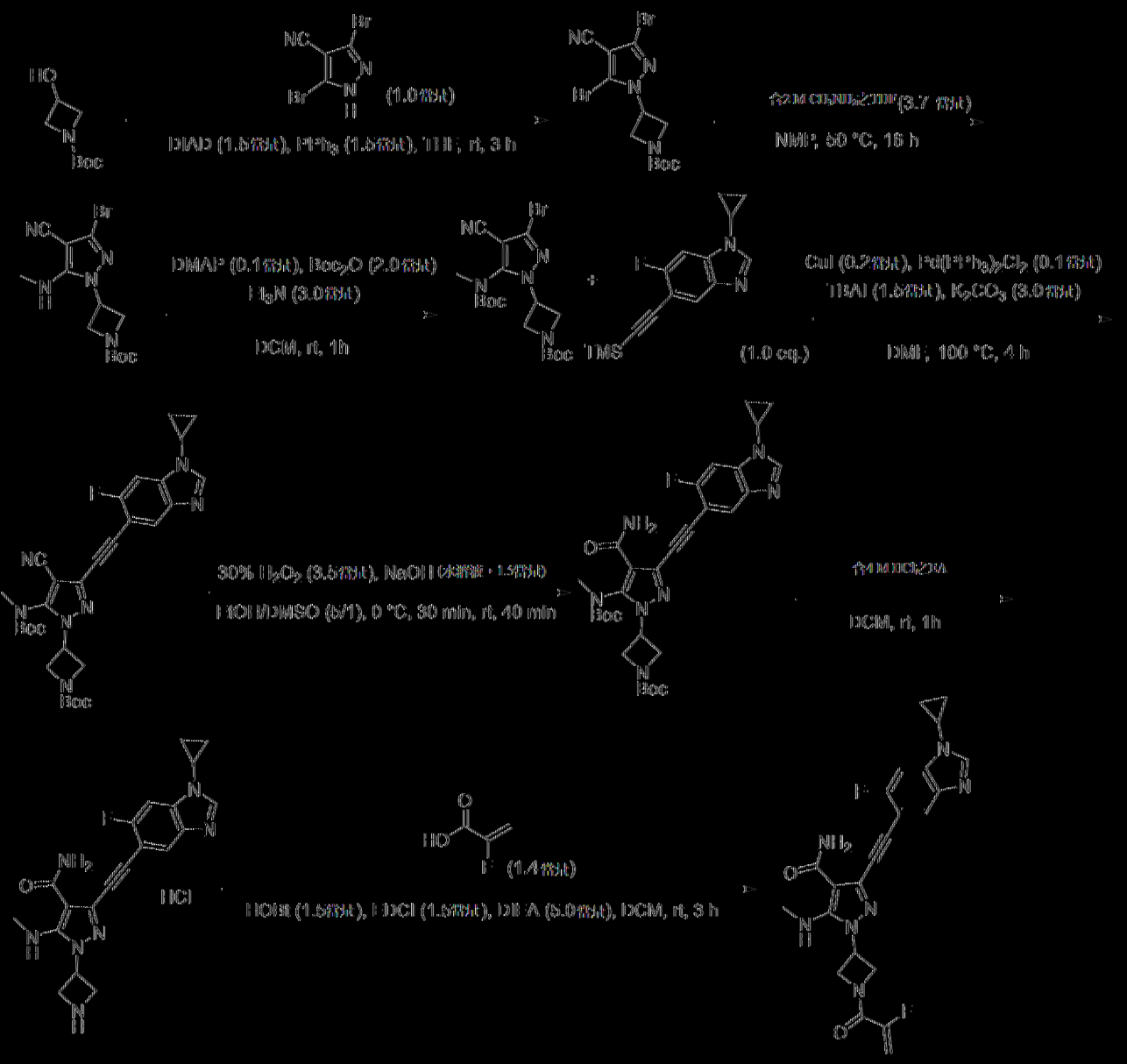
|(1142)| 3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(二氟甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯烷-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{25}H_{24}F_3N_7O_2$ |M + H|⁺之MS ESI計算值512.19，實驗值512.05；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.50-6.17 (m, 3H), 5.82-5.79 (m, 1H), 5.42-5.30 (m, 2H), 4.75-4.65 (m, 1H), 4.21-4.17 (m, 1H), 4.09-4.04 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.66-2.63 (m, 1H), 1.25-1.20 (m, 2H), 1.10-1.06 (m, 2H)。

|1143| 實例171：3-[2-(1-環丙基-6,7-二氟-1,3-苯并噻唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3S)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



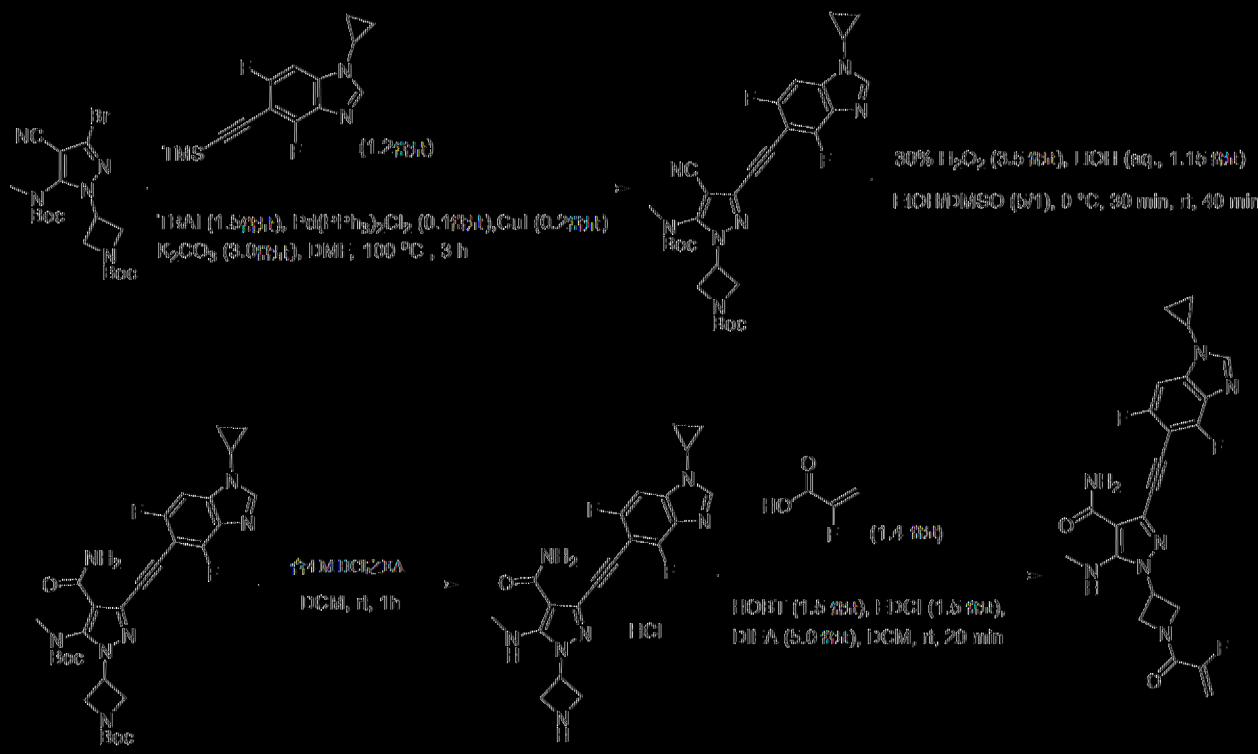
|1144| 3-[2-(1-環丙基-6,7-二氟-1,3-苯并噻唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺。$C_{24}H_{23}F_2N_7O_2$ [M+H]+之MS ESI計算值480.19，實驗值480.25；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.74-6.68 (m, 1H), 6.58-6.35 (m, 2H), 5.77-5.68 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.13-4.97 (m, 1H), 4.14-4.04 (m, 3H), 3.83-3.53 (m, 2H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 2.80-2.55 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 1.26-1.23 (m, 2H), 1.17-1.13 (m, 2H)。

|1145| 實例172：3-((1-環丙基-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-1-(1-(2-氟丙烯醯基)氮雜環丁烷-3-基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



|(1146)| 3-((1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-1-(1-(2-氟丙烯醯基)氮雜環丁烷-3-基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。$C_{23}H_{21}F_2N_7O_2$ [M+H]⁺之MS ESI計算值466.17，實驗值466.05；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.71 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.76-5.50 (m, 2H), 5.29-5.21 (m, 1H), 5.16-5.00 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.65 (dd, *J* = 11.4, 5.8 Hz, 1H), 4.53 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.39-3.35 (m, 1H), 2.95 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H), 1.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.06 (s, 2H)。

[1147] 實例173：3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-1-(1-(2-氟丙烯醯基)氮雜環丁烷-3-基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



[1148] 步驟1：3-{5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基-3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]吡唑-1-基}氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

[1149] 在氮氣氛圍下在室溫下向3-{3-溴-5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基吡唑-1-基}氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(1.50 g，3.29 mmol)及1-環丙基-4,6-二氟-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,3-苯并二唑(1.15 g，3.94 mmol)於DMF (20.00 mL)中之經攪拌溶液中添加K_2CO_3 (1.36 g，9.86 mmol)、TBAI (1.82 g，4.93 mmol)、CuI (0.13 g，0.65 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.23 g，0.32 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在100℃下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用58% EA/PE溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃

色固體狀之3-{5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基-3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]吡唑-1-基}氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(1.20 g，61%)。$C_{30}H_{33}F_2N_7O_4$ [M+H] +之MS ESI計算值594.26，實驗值594.34；1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.02 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.32 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 1.48 (s, 18H), 1.29-1.23 (m, 2H), 1.13-1.06 (m, 2H)。

【1150】 步驟2：3-{5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-胺甲醯基-3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]吡唑-1-基}氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

【1151】 在氮氣氛圍下在0℃下向3-{5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基-3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]吡唑-1-基}氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(0.60 g，1.01 mmol)及30% H_2O_2 (0.36 mL，3.53 mmol)於EtOH (10.00 mL)及DMSO (2.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加LiOH (2.32 mL，1.16 mmol)。在氮氣氛圍下，將反應混合物在0℃下攪拌30分鐘且在室溫下攪拌40分鐘。用EA (10.00 mL)稀釋所得混合物。用水(3 × 5 mL)洗滌殘餘物。合併之有機層用鹽水(2 × 5 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH/DCM (0-3%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之3-{5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-胺甲醯基-3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]吡唑-1-基}氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(0.49 g，78%)。$C_{30}H_{35}F_2N_7O_5$ [M + H] +之MS ESI計算值612.27，實驗值612.35。

【1152】 步驟3：1-(氮雜環丁烷-3-基)-3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-

1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺鹽酸鹽

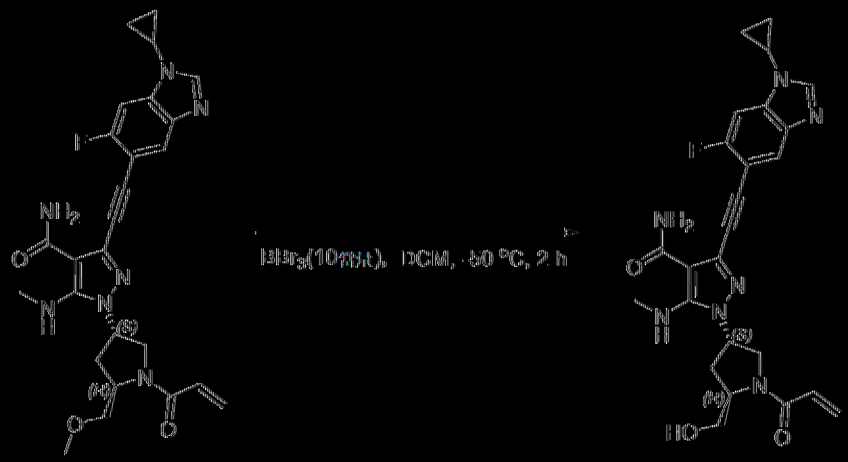
【1153】 在氮氣氛圍下在0℃下向3-{5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-胺甲醯基-3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]吡唑-1-基}氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(0.46 g，0.79 mmol)於DCM (10.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加HCl (4 M於EA中) (10.00 mL)。在氮氣氛圍下在室溫下攪拌反應混合物1小時。減壓濃縮所得混合物，得到呈淺黃色固體狀之1-(氮雜環丁烷-3-基)-3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺鹽酸鹽(0.32 g，粗物質)。$C_{20}H_{20}ClF_2N_7O$ [M+ H - HCl] +之MS ESI計算值412.16，實驗值412.10。

步驟4：3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-1-(1-(2-氟丙烯醯基)氮雜環丁烷-3-基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

在0℃下向1-(氮雜環丁烷-3-基)-3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺鹽酸鹽(0.33 g，0.67 mmol)及2-氟丙-2-烯酸(85.38 mg，0.94 mmol)於DCM (6.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加HOBT (0.14 g，1.02 mmol)、EDCI (0.20 g，1.02 mmol)及DIEA (0.43 g，3.38 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物20分鐘。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH/DCM (0-4%)溶離，得到粗產物，其藉由逆相急驟在以下條件下進一步純化：管柱：Spherical C18，20-40 μm，40 g；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：30分鐘內5 B至35 B；偵測器：UV 254/210 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-1-(1-(2-氟丙烯醯基)氮雜環丁烷-3-基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(84.80 mg，25%)。$C_{23}H_{20}F_3N_7O_2$

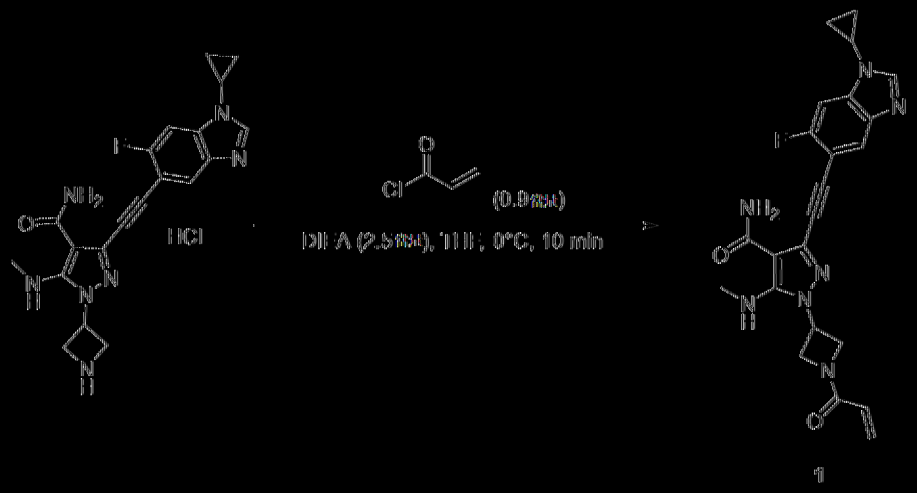
[M + H]+之MS ESI計算值484.16，實驗值484.15；1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.97 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.74 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.67 - 5.40 (m, 1H), 5.33 - 5.26 (m, 1H), 5.17 - 4.98 (m, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.68 - 4.66 (m, 1H), 4.55 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 1.30 - 1.20 (m, 2H), 1.15 - 1.06 (m, 2H)。

[1154] 實例174：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(羥甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



[1155] 1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(羥甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。$C_{25}H_{26}FN_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值492.21，實驗值492.10；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (s, 1H), 7.96 - 7.76 (m, 1H), 7.65 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H), 6.73 - 6.53 (m, 2H), 6.17 - 5.95 (m, 1H), 5.69 - 5.36 (m, 1H), 5.30 - 5.08 (m, 1H), 5.04 - 4.83 (m, 1H), 4.34 - 4.19 (m, 1H), 4.09 - 3.74 (m, 2H), 3.71 - 3.44 (m, 3H), 2.96 - 2.72 (m, 3H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.40 - 2.26 (m, 1H), 1.14 - 1.08 (m, 2H), 1.08 - 1.02 (m, 2H)。

[1156] 實例175：三級丁基3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[1-(丙-2-烯醯基)氮雜環丁烷-3-基]吡唑-4-甲醯胺

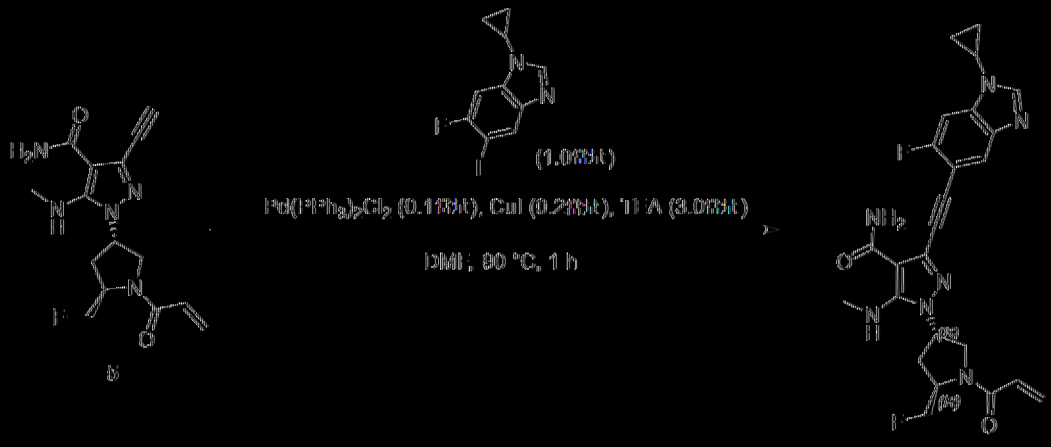


1

[1157] 在0℃下向1-(氮雜環丁烷-3-基)-3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺鹽酸鹽(0.18 g，0.42 mmol)及DIEA (0.13 g，1.05 mmol)於THF (1.80 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加丙烯醯氯(34.30 mg，0.37 mmol)。在氮氣氛圍下在0℃下攪拌反應混合物10分鐘。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/MeOH (10/1)溶離，得到粗產物，其藉由逆相急驟在以下條件下進一步純化：管柱：YMC Actus Triart C18 ExRS，30 mm × 150 mm，5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：8分鐘內25 B至45 B，254 nm；RT1：8分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[1-(丙-2-烯醯基)氮雜環丁烷-3-基]吡唑-4-甲醯胺(19.90 mg，10%)。$C_{23}H_{22}FN_7O_2$ [M + H]+之MS ESI計算值448.18，實驗值448.05；1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 8.01 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.44-6.35 (m, 1H), 6.25-6.21 (m,

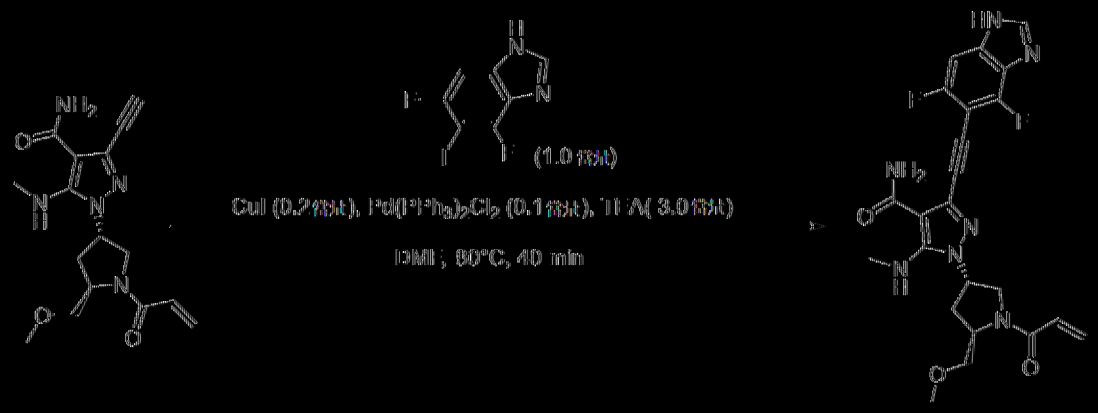
1H), 5.76-5.71 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.67-4.46 (m, 3H), 3.44-3.36 (m, 1H), 2.97 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 2.03 (s, 1H), 1.33-1.15 (m, 3H), 1.09 (s, 2H)。

[1158] 實例176：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(氟甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



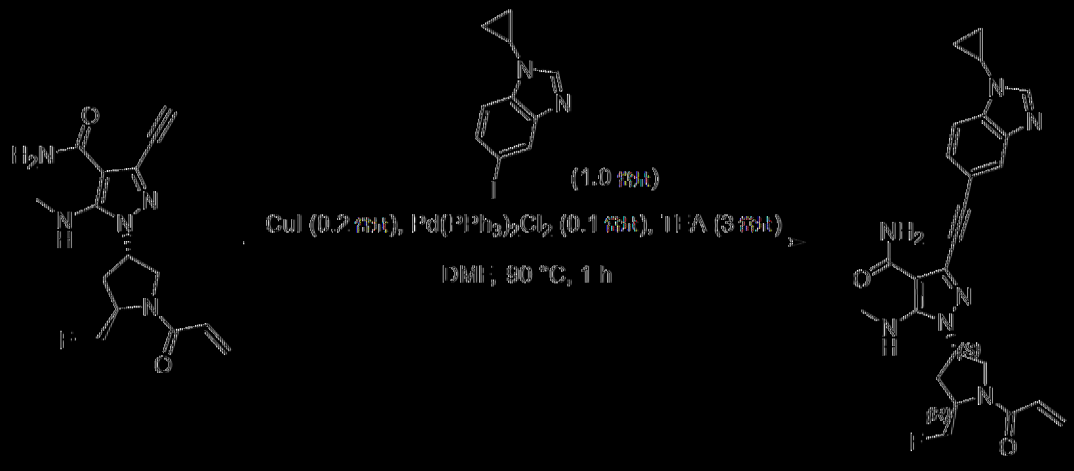
[1159] 1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(氟甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。$C_{25}H_{25}F_2N_7O_2$ [M + H]+之MS ESI計算值494.20，實驗值494.45；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 7.72 (t, *J* = 102.6 Hz, 3H), 7.14-6.42 (m, 3H), 6.23-6.14 (m, 1H), 5.71-5.64 (m, 1H), 5.26-5.18 (m, 1H), 4.89-4.34 (m, 3H), 4.17-3.67 (m, 2H), 3.51 (s, 1H), 2.96 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 2.79-2.64 (m, 1H), 2.39-2.37 (m, 1H), 1.20-0.95 (m, 4H)。

[1160] 實例177：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



|(1161)| 1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((4,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。$C_{23}H_{23}F_2N_7O_3$ [M + H]⁺之MS ESI計算值484.18，實驗值484.30；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.07 (s, 1H) 8.41 (s, 1H), 7.66-7.30 (m, 2H), 6.86-6.41 (m, 3H), 6.17-6.02 (m, 1H), 5.69-5.56 (m, 1H), 5.28-5.16 (m, 1H), 4.58-4.35 (m, 1H), 4.09-3.71 (m, 2H), 3.66-3.43 (m, 2H), 3.38-3.25 (m, 3H), 2.97-3.20 (m, 3H), 2.63-2.51 (m, 1H), 2.37-2.25 (m, 1H)。

|(1162)| 實例178：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(氟甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

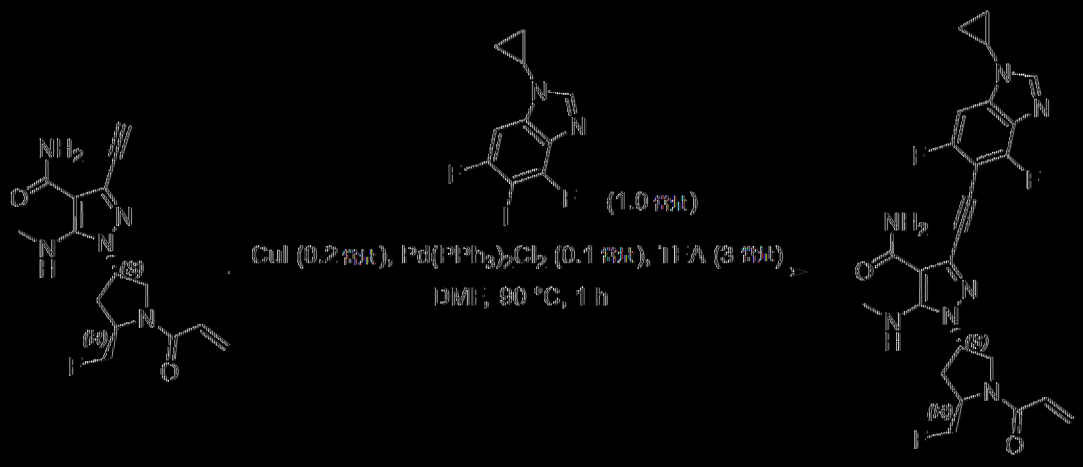


|(1163)| 1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(氟甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。$C_{25}H_{26}FN_7O_2$ [M + H]⁺之MS ESI計算值476.21，實驗值476.15；^{1}H NMR

(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (s, 2H), 7.52 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.47-6.44 (m, 2H), 5.79-5.74 (m, 1H), 5.39-5.34 (m, 2H), 5.05-4.91 (m, 1H), 4.69-4.44 (m, 2H), 4.20-4.07 (m, 2H), 3.44 (s, 1H), 3.08-1.82 (m, 3H), 1.44-1.39 (m, 1H), 1.37-1.25 (m, 1H), 1.24 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 1.10 (s, 2H)。

|1164| 實例179：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(氟甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

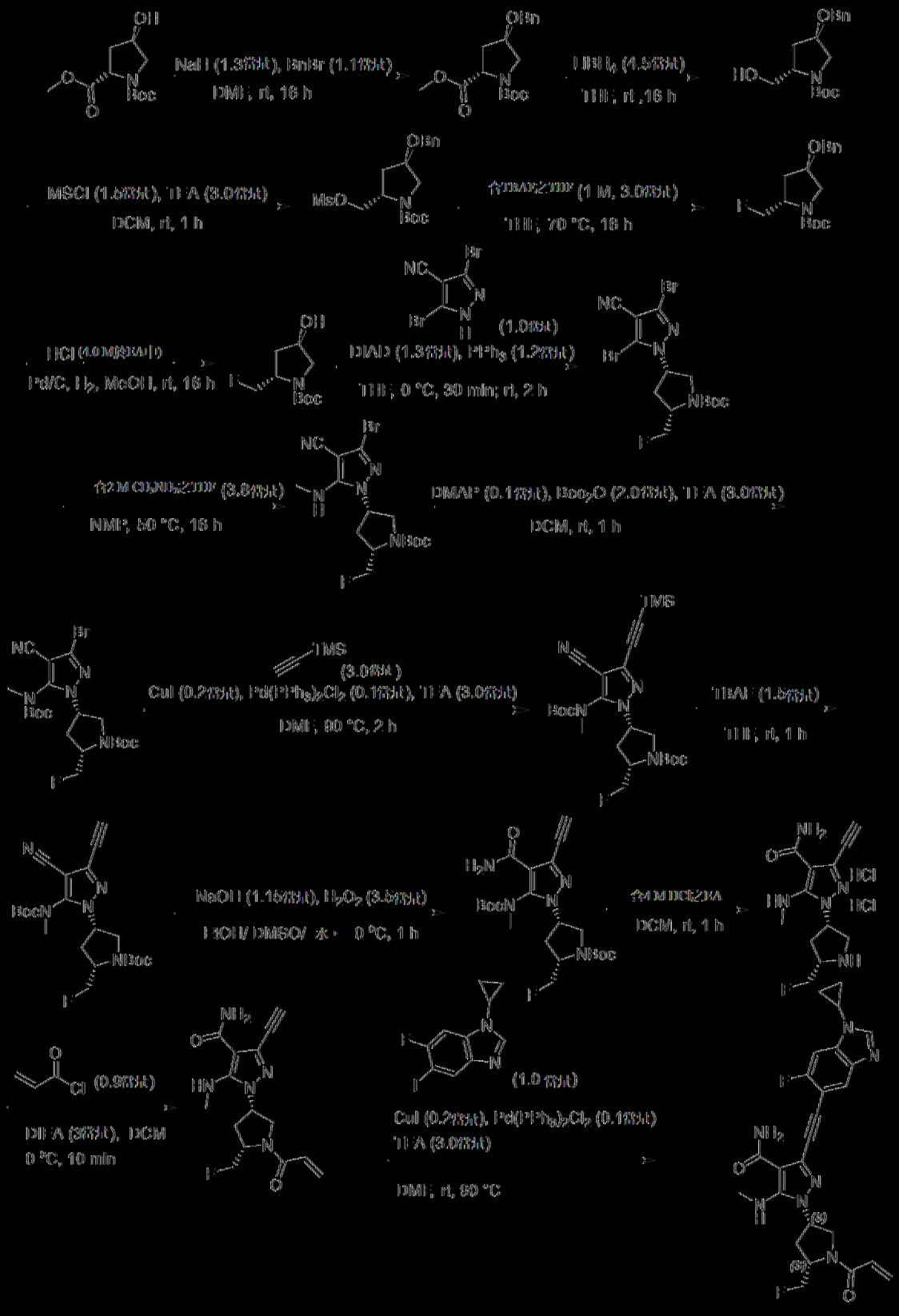
步驟1



1

|1165| 1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(氟甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-4,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。$C_{25}H_{24}F_3N_7O_2$ [M + H]+之MS ESI計算值512.19，實驗值512.35；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (s, 1H), 7.19-7.08 (m, 2H), 6.50-6.41 (m, 2H), 5.86-5.74 (m, 1H), 5.41-5.19 (m, 2H), 5.06-4.90 (dd, *J* = 4, 4 Hz, 1H), 4.68-4.44 (m, 2H), 4.19-4.14 (m, 1H), 4.14-4.06 (m, 1H), 3.43-3.73 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.44-2.39 (m, 1H), 1.27-1.23 (m, 2H), 1.12-1.07 (m, 2H)。

|(1166)| 實例180：3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5S)-5-(氟甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



【1167】 步驟1：(2S,4R)-4-(苯甲氧基)吡咯啶-1,2-二甲酸1-(三級丁酯)2-甲酯

【1168】 在氮氣氛圍下在0℃下向(2S,4R)-4-羥基吡咯啶-1,2-二甲酸1-(三級丁酯)2-甲酯(30.00 g，0.12 mol)及BnBr (23.01 g，0.13 mol)於DMF (300.00 mL)中之經攪拌溶液中逐份添加NaH (60%於礦物油中) (6.36 g，0.16 mol)。在氮氣氛圍下在室溫下攪拌反應混合物16小時。所得混合物在0℃下用水(100 mL)稀釋且用EA (3 × 300 mL)萃取。合併之有機層用水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之(2S,4R)-4-(苯甲氧基)吡咯啶-1,2-二甲酸1-(三級丁酯)2-甲酯(40.00 g，97%)。$C_{18}H_{25}NO_5$ [M + H]+之MS ESI計算值336.17，實驗值336.20。

【1169】 步驟2：(2S,4R)-4-(苯甲氧基)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1170】 在氮氣氛圍下在0℃下向(2S,4R)-4-(苯甲氧基)吡咯啶-1,2-二甲酸1-(三級丁酯)2-甲酯(40.00 g，0.12 mol)於THF (400.00 mL)中之經攪拌溶液中逐份添加$LiBH_4$ (11.69 g，0.53 mol)。在氮氣氛圍下在室溫下攪拌反應混合物16小時。向所得混合物中添加水(200 mL)，且在0℃下用NH_4Cl (400 mL)淬滅。用EA (3 × 500 mL)萃取水層。合併之有機層用水(2 × 400 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA/PE (50-100%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且減壓濃縮，得到呈黃色油狀物之(2S,4R)-4-(苯甲氧基)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(23.00 g，62%)。$C_{17}H_{25}NO_4$ [M + H - 100]+之MS ESI計算值208.18，實驗值208.05；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ

7.62-7.19 (m, 5H), 4.72-4.56 (m, 1H), 4.46 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 4.32-4.09 (m, 2H), 3.39-3.10 (m, 4H), 2.04 (d, J = 19.8 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H)。

【1171】 步驟3：(2S,4R)-4-(苯甲氧基)-2-[(甲烷磺醯基氧基)甲基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1172】 在氮氣氛圍下在0℃下向(2S,4R)-4-(苯甲氧基)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(22.00 g，71.57 mmol)及TEA (29.84 mL，0.21 mol)於DCM (220.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加MsCl (8.31 mL，0.11 mol)。在氮氣氛圍下在室溫下攪拌反應混合物1.5小時。在0℃下用水(100 mL)稀釋所得混合物。用DCM (3 × 300 mL)萃取水層。合併之有機層用水(2 × 200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之(2S,4R)-4-(苯甲氧基)-2-[(甲烷磺醯基氧基)甲基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(27.00 g，97%)。$C_{18}H_{27}NO_6S$ [M + H - 100]+之MS ESI計算值286.16，實驗值286.05。

【1173】 步驟4：(2S,4R)-4-(苯甲氧基)-2-(氟甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1174】 在室溫下向(2S,4R)-4-(苯甲氧基)-2-[(甲烷磺醯基氧基)甲基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(27.00 g，70.04 mmol)於THF (270.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加TBAF (54.94 g，0.21 mol)。在70℃下攪拌反應混合物16小時。冷卻所得混合物且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA/PE (0-50%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且減壓濃縮，得到呈白色固體狀之(2S,4R)-4-(苯甲氧基)-2-(氟甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(18.00 g，83%)。$C_{17}H_{24}FNO_3$ [M + H - 100]+之MS ESI計算值210.17，實驗值210.20；1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.42-7.35 (m,

1H), 7.35-7.28 (m, 4H), 4.70-4.65 (m, 3H), 4.48-4.33 (m, 1H), 4.16 (d, J = 33.1 Hz, 2H), 3.67-3.39 (m, 2H), 2.28-2.12 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

【1175】步驟5：(2S,4R)-2-(氟甲基)-4-羥基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1176】在室溫下向(2S,4R)-4-(苯甲氧基)-2-(氟甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(18.00 g，58.18 mmol)及Pd/C (10重量%於水中) (3.71 g，3.49 mmol)於MeOH (180.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加含4 M HCl之EA (1.80 mL，31.53 mmol)。在氫氣氛圍下在室溫下攪拌反應混合物16小時。過濾所得混合物，用MeOH (2 × 100 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA/PE (30-80%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且減壓濃縮，得到呈灰白色油狀物之(2S,4R)-2-(氟甲基)-4-羥基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(12.00 g，94%)。$C_{10}H_{18}FNO_3$ [M + H - 56]+之MS ESI計算值164.13，實驗值164.05；1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 4.75-4.35 (m, 3H), 4.13 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.25-2.00 (m, 3H), 1.49 (s, 9H)。

【1177】步驟6：(2S,4S)-4-(3,5-二溴-4-氰基吡唑-1-基)-2-(氟甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1178】在氮氣氛圍下在室溫下向3,5-二溴-1H-吡唑-4-甲腈(11.44 g，45.61 mmol)及(2S,4R)-2-(氟甲基)-4-羥基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(10.00 g，45.60 mmol)於THF (100.00 mL)中之經攪拌溶液中添加PPh3 (14.36 g，54.73 mmol)。在氮氣氛圍下在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。在0℃下向上述混合物中逐滴添加DIAD (11.99 g，59.29 mmol)。在室溫下再攪拌反應混合物2小時。所得混合物在0℃下用水(100 mL)稀釋且用

EA (3 × 300 mL)萃取。合併之有機層用水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液，得到呈灰白色油狀物之(2S,4S)-4-(3,5-二溴-4-氰基吡唑-1-基)-2-(氟甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(20.00 g，97%)。$C_{14}H_{17}Br_2FN_4O_2$ [M + H - 56]+之MS ESI計算值394.97, 396.97, 398.97，實驗值394.90, 396.90, 398.90；1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 6.50-6.45(m, 1H), 5.15-4.87 (m, 2H), 4.78-4.65 (m, 1H), 4.27-3.94 (m, 1H), 3.63 (s, 1H), 2.72-2.65 (m, 1H), 1.29 (s, 9H)。

【1179】 步驟7：(2S,4S)-4-[3-溴-4-氰基-5-(甲基胺基)吡唑-1-基]-2-(氟甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1180】 向(2S,4S)-4-(3,5-二溴-4-氰基吡唑-1-基)-2-(氟甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(20.00 g，44.23 mmol)於NMP (100.00 mL)中之經攪拌混合物中添加CH_3NH_2 (1 M於THF中) (84.05 mL，0.17 mol)。在50℃下攪拌反應混合物16小時。殘餘物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱：C18矽膠；移動相A：10 mmol/L NH_4HCO_3/水，移動相B：ACN，30分鐘內20 B至80 B梯度；偵測器：UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之(2S,4S)-4-[3-溴-4-氰基-5-(甲基胺基)吡唑-1-基]-2-(氟甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(15.00 g，84%)。$C_{15}H_{21}BrFN_5O_2$ [M + H]+之MS ESI計算值402.09, 404.09，實驗值402.15, 404.15；1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 4.95-4.85 (m, 1H), 4.78-4.65 (m, 1H), 4.58-4.35 (m, 2H), 4.15-3.96 (m, 2H), 3.43 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.42-3.25 (m, 3H), 2.89-2.51 (m, 1H), 2.65-2.36 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。

【1181】 步驟8：(2S,4S)-4-{3-溴-5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基吡唑-1-基}-2-(氟甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1182】 在氮氣氛圍下在0℃下向(2S,4S)-4-[3-溴-4-氰基-5-(甲基胺基)吡唑-1-基]-2-(氟甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(15.00 g，37.29 mmol)、Et_3N (15.55 mL，0.11 mol)及DMAP (0.46 g，3.73 mmol)於DCM (150.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加Boc_2O (16.28 g，74.58 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。向所得混合物中添加水(100 mL)，且用DCM (3 × 300 mL)萃取。合併之有機層用水(2 × 200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液，得到呈白色固體狀之(2S,4S)-4-{3-溴-5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基吡唑-1-基}-2-(氟甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(16.00 g，85%)。$C_{20}H_{29}BrFN_5O_4$ [M + H - 112]+之MS ESI計算值390.14, 392.14，實驗值389.95, 391.95；1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 4.87-4.45 (m, 3H), 4.28-4.16 (m, 2H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.33-3.21 (m, 3H), 2.67-2.56 (m, 2H), 1.54 (s, 18H)。

【1183】 步驟9：(2S,4S)-4-{5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基-3-[2-(三甲基矽基)乙炔基]吡唑-1-基}-2-(氟甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1184】 向(2S,4S)-4-{3-溴-5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基吡唑-1-基}-2-(氟甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(8.00 g，15.92 mmol)、三甲基矽基乙炔(4.69 g，47.77 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1.12 g，1.59 mmol)及CuI (0.61 g，3.18 mmol)於DMF (80.00 mL)中之經攪拌溶液中添加TEA (6.64 mL，47.77 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。冷卻所得混合物且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA/PE (10-50%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之(2S,4S)-4-{5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基-

3-[2-(三甲基矽基)乙炔基]吡唑-1-基}-2-(氟甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(7.40 g，89%)。$C_{25}H_{38}FN_5O_4Si$ [M + H]+之MS ESI計算值520.27，實驗值520.45；1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 4.74-4.51 (m, 3H), 4.42-4.91 (m, 2H), 3.61-3.49 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.53 (d, J = 36.9 Hz, 2H), 1.47 (s, 18H), 0.30 (s, 9H)。

【1185】 步驟10：(2S,4S)-4-{5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基-3-乙炔基吡唑-1-基}-2-(氟甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1186】 在0℃下向(2S,4S)-4-{5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基-3-[2-(三甲基矽基)乙炔基]吡唑-1-基}-2-(氟甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(7.40 g，14.24 mmol)於THF (74.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加TBAF (5.58 mL，21.36 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA/PE (20-90%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之(2S,4S)-4-{5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基-3-乙炔基吡唑-1-基}-2-(氟甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(4.70 g，73%)。$C_{22}H_{30}FN_5O$ [M + H]+之MS ESI計算值448.23，實驗值448.20。

【1187】 步驟11：(2S,4S)-4-{5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-胺甲醯基-3-乙炔基吡唑-1-基}-2-(氟甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1188】 在0℃下向(2S,4S)-4-{5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基-3-乙炔基吡唑-1-基}-2-(氟甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2.50 g，5.58 mmol)及NaOH (1 M於水中) (6.42 mL，6.42 mmol)於DMSO (2.50 mL)及EtOH (25.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加H_2O_2 (30%於水中) (0.46 mL，19.55 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物1小時。所得混合物用

水(25 mL)稀釋且用EA (3 × 50 mL)萃取。合併之有機層用水(2 × 25 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA/PE (50-100%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之(2S,4S)-4-{5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-胺甲醯基-3-乙炔基吡唑-1-基}-2-(氟甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2.40 g，92%)。$C_{22}H_{32}FN_5O_5$ [M + H]+之MS ESI計算值466.24，實驗值466.20。

【1189】 步驟12：3-乙炔基-1-[(3S,5S)-5-(氟甲基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺二鹽酸鹽

【1190】 在0℃下向(2S,4S)-4-{5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-胺甲醯基-3-乙炔基吡唑-1-基}-2-(氟甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2.30 g，4.94 mmol)於DCM (10.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加HCl (4 M於EA中) (10.00 mL，0.17 mol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。減壓濃縮所得混合物，得到呈黃色固體狀之3-乙炔基-1-[(3S,5S)-5-(氟甲基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺二鹽酸鹽(1.48 g，粗物質)。$C_{12}H_{16}FN_5O$ [M + H - 2 HCl]+之MS ESI計算值266.13，實驗值266.15。

【1191】 步驟13：3-乙炔基-1-[(3S,5S)-5-(氟甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【1192】 在氮氣氛圍下在0℃下向3-乙炔基-1-[(3S,5S)-5-(氟甲基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺二鹽酸鹽(1.48 g，4.90 mmol)及DIEA (2.56 mL，14.71 mmol)於DCM (23.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加丙烯醯氯(0.40 g，4.42 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物10分鐘。向所得混合物中添加水(20 mL)且用EA (3 × 50 mL)萃取。合併之有機層用

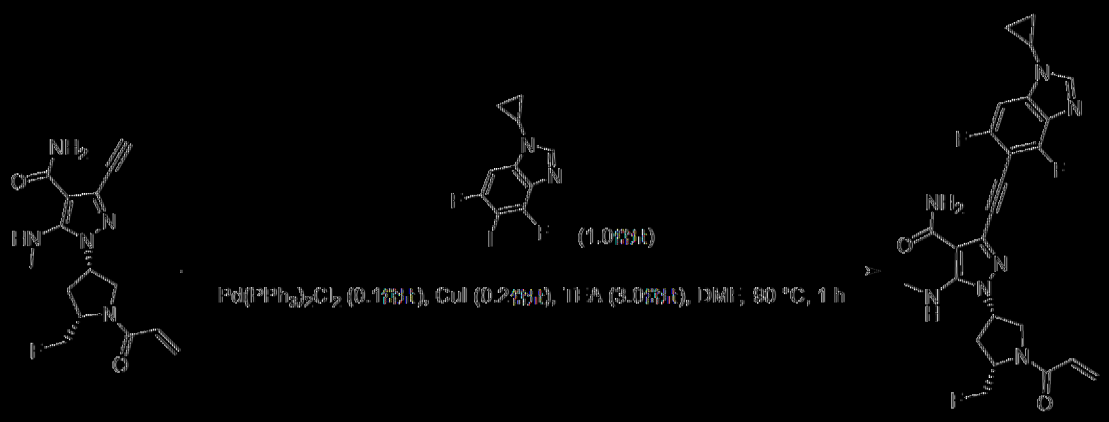
鹽水(1 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH/DCM (0-5%)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之3-乙炔基-1-[(3S,5S)-5-(氟甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(1.30 g，83%)。$C_{15}H_{18}FN_5O_2$ [M + H]+之MS ESI計算值320.14，實驗值320.10。

【1193】 步驟14：3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5S)-5-(氟甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【1194】 向3-乙炔基-1-[(3S,5S)-5-(氟甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.30 g，0.94 mmol)、1-環丙基-6-氟-5-碘-1,3-苯并二唑(0.29 g，0.94 mmol)、CuI (35.78 mg，0.18 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (65.94 mg，0.09 mmol)於DMF (9.30 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.28 g，2.77 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。減壓濃縮所得溶液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離，得到粗產物，其藉由逆相急驟層析在以下條件下進一步純化：管柱：C18矽膠；移動相：ACN/水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，30分鐘內5%至70%梯度；偵測器：UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5S)-5-(氟甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(95.90 mg，20%)。$C_{25}H_{25}F_2N_7O_2$ [M + H]+之MS ESI計算值494.21，實驗值494.35；1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.01 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.77 (m, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.96-

4.87 (m, 1H), 4.82 (d, J = 23.0 Hz, 1H), 4.77-4.60 (m, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.21-4.07 (m, 1H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.81 (q, J = 10.3 Hz, 1H), 2.59 (s, 1H), 1.30-1.16 (m, 2H), 1.09 (q, J = 3.9, 3.4 Hz, 2H)。

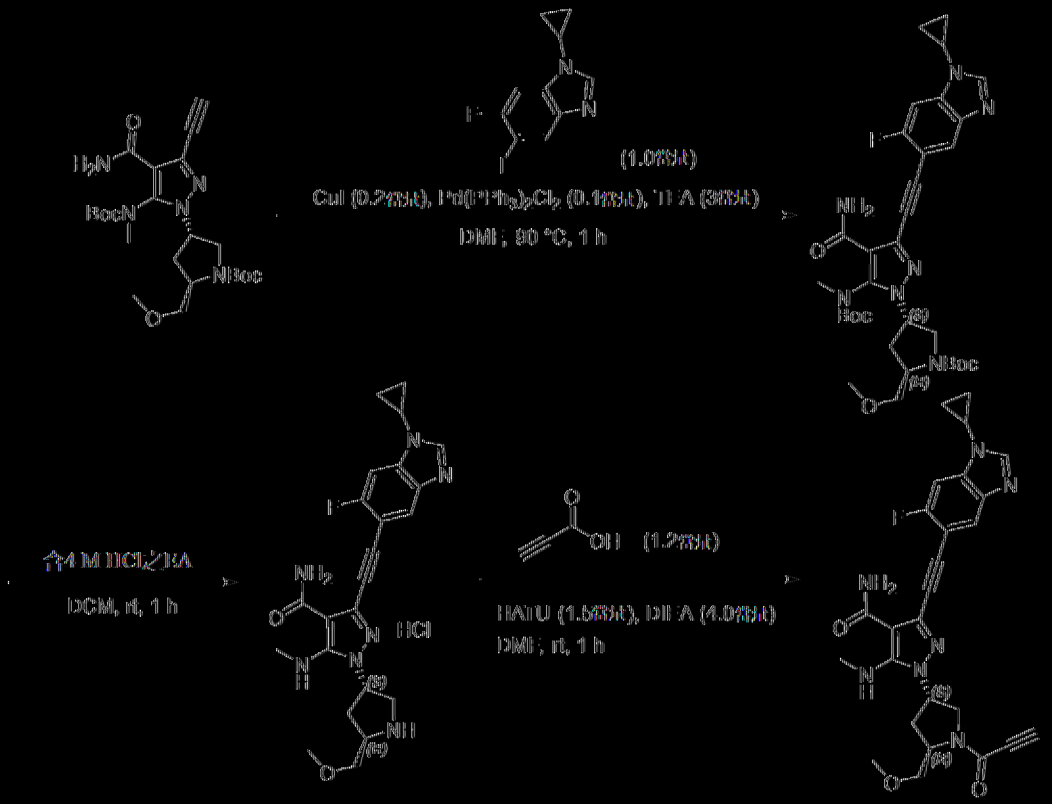
[1195] 實例181：3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5S)-5-(氟甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[1196] 向3-乙炔基-1-[(3S,5S)-5-(氟甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.25 g，0.78 mmol)、1-環丙基-4,6-二氟-5-碘-1,3-苯并二唑(0.25 g，0.78 mmol)、CuI (29.82 mg，0.16 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (54.95 mg，0.08 mmol)於DMF (2.50 mL，32.30 mmol)中之經攪拌溶液中添加TEA (0.24 g，2.35 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/MeOH (10/1)溶離，得到粗產物，其藉由逆向急驟層析在以下條件下進一步純化：管柱：C18矽膠；移動相：ACN/水，40分鐘內5%至35%梯度；偵測器：UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5S)-5-(氟甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(91.70 mg，22%)。$C_{25}H_{24}F_3N_7O_2$ [M+H]+之

MS ESI計算值512.19，實驗值512.10；1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.98 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.65-6.36 (m, 2H), 5.79-5.73 (m, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.00-4.59 (m, 3H), 4.58-4.44(m, 1H), 4.12-4.07 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.87-2.44 (m, 2H), 1.30-1.21 (m, 2H), 1.21-1.05 (m, 2H)。

[1197] 實例182：3-((1-環丙基-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-1-((3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-丙炔醯基吡咯啶-3-基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



[1198] 步驟1：(2R,4S)-4-(5-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)-4-胺甲醯基-3-((1-環丙基-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

[1199] 向(2*R*,4*S*)-4-{5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-胺甲醯基-3-乙炔基吡唑-1-基}-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2.00 g，

4.18 mmol)、CuI (0.16 g，0.83 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.29 g，0.41 mmol)及1-環丙基-6-氟-5-碘-1,3-苯并二唑(1.27 g，4.18 mmol)於DMF (20.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (1.75 mL，12.56 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。使所得混合物冷卻至室溫且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/MeOH (10/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之(2*R*,4*S*)-4-(5-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)-4-胺甲醯基-3-((1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2.20 g，80%)。$C_{33}H_{42}FN_7O_6$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值652.32，實驗值652.85；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.42 (s, 1H), 8.11-7.91 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.90-3.50 (m, 3H), 3.38 (s, 1H), 3.19-3.12 (m, 6H), 2.66 (s, 1H), 2.29 (s, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.48 (t, *J* = 7.4 Hz, 18H), 1.28-1.17 (m, 2H), 1.11-0.79 (m, 2H)。

【1200】 步驟2：3-((1-環丙基-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-1-((3S,5R)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺鹽酸鹽

【1201】 在氮氣氛圍下在0℃下向(2*R*,4*S*)-4-(5-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)-4-胺甲醯基-3-((1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2.20 g，3.37 mmol)於DCM (11.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加含4 M HCl之EA (22.00 mL)。在氮氣氛圍下在室溫下攪拌反應混合物1小時。藉由過濾收集所沈澱之固體且用DCM (3 × 20 mL)洗滌。呈灰白色之粗產物3-((1-環

丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-1-((3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺鹽酸鹽(1.60 g，粗物質)不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{23}H_{27}ClFN_7O_2$ [M + H - HCl]$^+$之MS ESI計算值452.21，實驗值452.30。

【1202】 步驟3：3-((1-環丙基-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-1-((3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-丙炔醯基吡咯啶-3-基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

【1203】 在氮氣氛圍下在0℃下向3-((1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-1-((3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺鹽酸鹽(0.30 g，0.61 mmol)及HATU (0.35 g，0.92 mmol)於DMF (3.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加DIEA (0.43 mL，2.46 mmol)及丙炔酸(50.85 mg，0.73 mmol)。在氮氣氛圍下在室溫下攪拌反應混合物1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/MeOH (10/1)溶離，得到粗產物，其藉由逆向急驟層析在以下條件下進一步純化：管柱：C18矽膠；移動相：ACN/水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，30分鐘內10%至50%梯度；偵測器：UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-((1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-1-((3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-丙炔醯基吡咯啶-3-基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(71.50 mg，23%)。$C_{26}H_{26}FN_7O_3$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值504.21，實驗值504.20；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.50-5.32 (m, 2H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.25-4.06 (m, 1H), 4.05-3.84 (m, 1H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.44-3.35 (m, 5H), 3.10-2.99 (m, 4H), 2.97-2.69 (m, 1H),

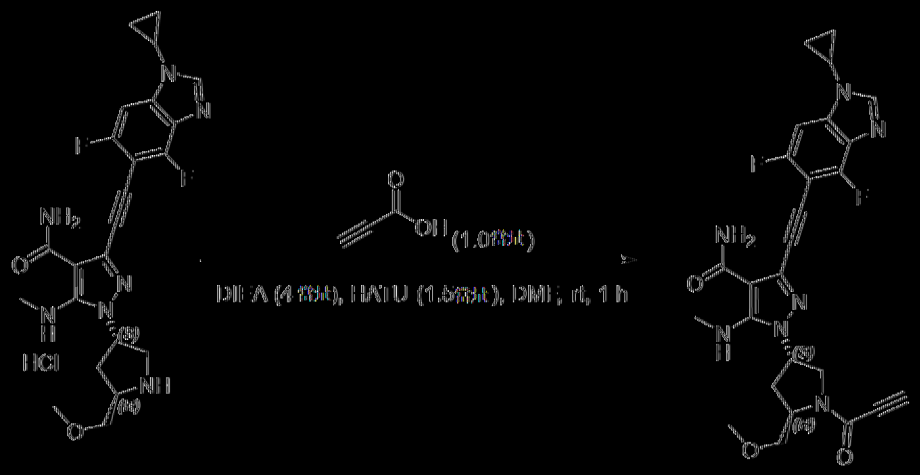
2.39–2.35 (m, 1H), 1.21–1.19 (m, 2H), 1.06 (s, 2H)。

|1204| 實例183：1-((3S,5R)-1-(丁-2-炔醯基)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



|1205| 1-((3*S*,5*R*)-1-(丁-2-炔醯基)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。$C_{27}H_{28}FN_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值518.22，實驗值518.30；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02–7.93 (m, 2H), 7.31–7.26 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.49–5.31 (m, 2H), 4.49–4.43 (m, 1H), 4.21–4.02 (m, 1H), 4.02–3.81 (m, 1H), 3.65–3.62 (m, 1H), 3.43–3.32 (m, 5H), 3.02 (d, *J* = 16.6 Hz, 3H), 2.93–2.66 (m, 1H), 2.36–2.33 (m, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.21–1.18 (m, 2H), 1.15–1.02 (m, 2H)。

|1206| 實例184：3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-炔醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[1207] 3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并噻唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-炔醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{26}H_{25}F_2N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值522.20，實驗值522.35；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.85-6.73 (m, 1H), 5.49-5.35 (m, 2H), 4.59-4.48 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, 1H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.80-3.78 (m, 1H), 3.60-3.57 (m, 1H), 3.44-3.36 (m, 4H), 3.09-3.01 (m, 4H), 2.98-2.76 (m, 1H), 2.42-2.33 (m, 1H), 1.28-1.22 (m, 2H), 1.11-1.07 (m, 2H)。

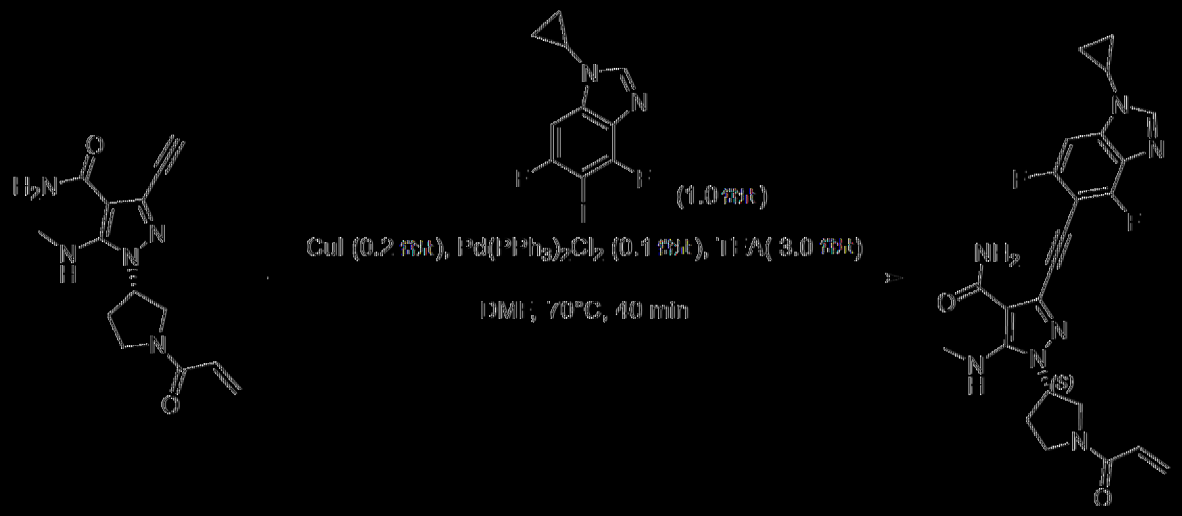
[1208] 實例185：1-[(3*S*,5*R*)-1-(丁-2-炔醯基)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]-3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并噻唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[1209] 在氮氣氛圍下在0℃下向3-((1-環丙基-4,6-二氟-1*H*-苯并

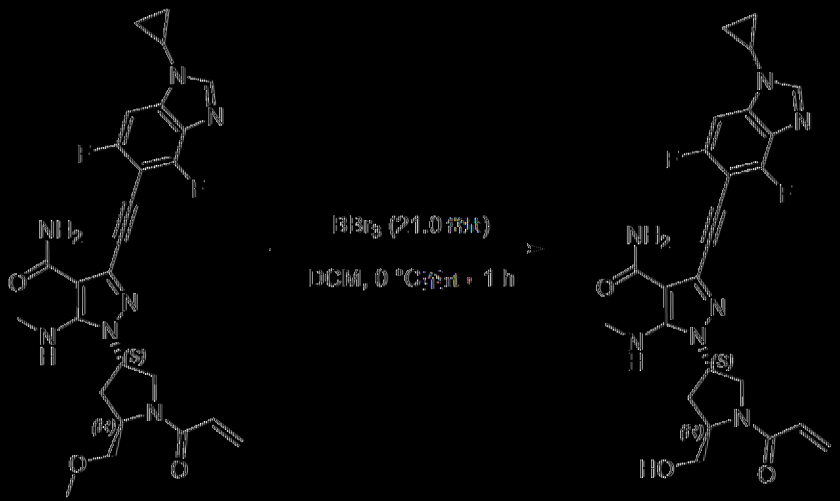
[d]咪唑-5-基)乙炔基)-1-((3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺鹽酸鹽(0.43 g，0.93 mmol)於DMF (4.37 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加2-丁炔酸(78.25 mg，0.93 mmol)、HATU (0.53 g，1.39 mmol)及DIEA (0.62 mL，3.55 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/MeOH (10/1)溶離，得到粗產物，其藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30 × 150 mm，5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：8分鐘內28% B至45% B；254/210 nm；RT1：6.65分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之1-[(3*S*,5*R*)-1-(丁-2-炔醯基)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]-3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.14 g，28%)。$C_{27}H_{27}F_2N_7O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值536.21，實驗值536.15；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.49-5.32 (m, 2H), 4.55-4.45 (m, 1H), 4.20-3.99 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.77-3.56 (m, 1H), 3.43-3.40 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.96-2.74 (m, 1H), 2.39-2.30 (m, 1H). 2.00 (s, 3H), 1.27-1.22 (m, 2H), 1.11-1.07 (m, 2H)。

【1210】 實例186：3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



|(1211)| 3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺。$C_{24}H_{23}F_2N_7O_2$ [M+H]⁺之MS ESI計算值480.49，實驗值480.35；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41–8.39 (s, 1H), 7.58–7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.80–6.54 (m, 3H), 6.17–6.10 (m, 1H), 5.77–5.65 (m, 1H), 5.24–5.09 (m, 1H), 4.09–3.80 (m, 2H), 3.78–3.69 (m, 1H), 3.68–3.49 (m, 2H), 2.97–2.90 (m, 3H), 2.42–2.40 (m, 1H), 2.32–2.30 (m, 1H), 1.17–1.04 (m, 4H)。

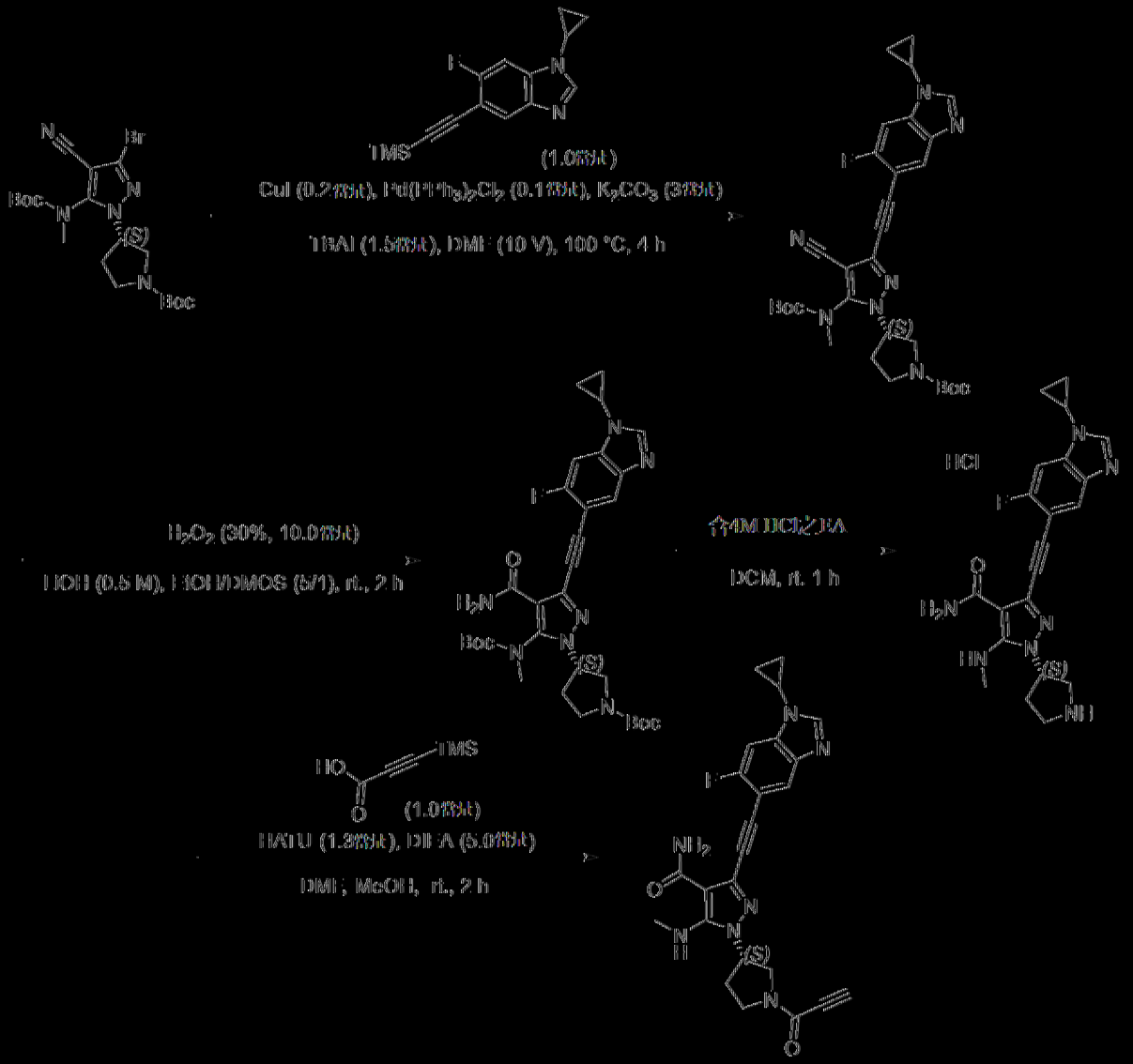
|(1212)| 實例187：3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(羥甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



|(1213)| 3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-

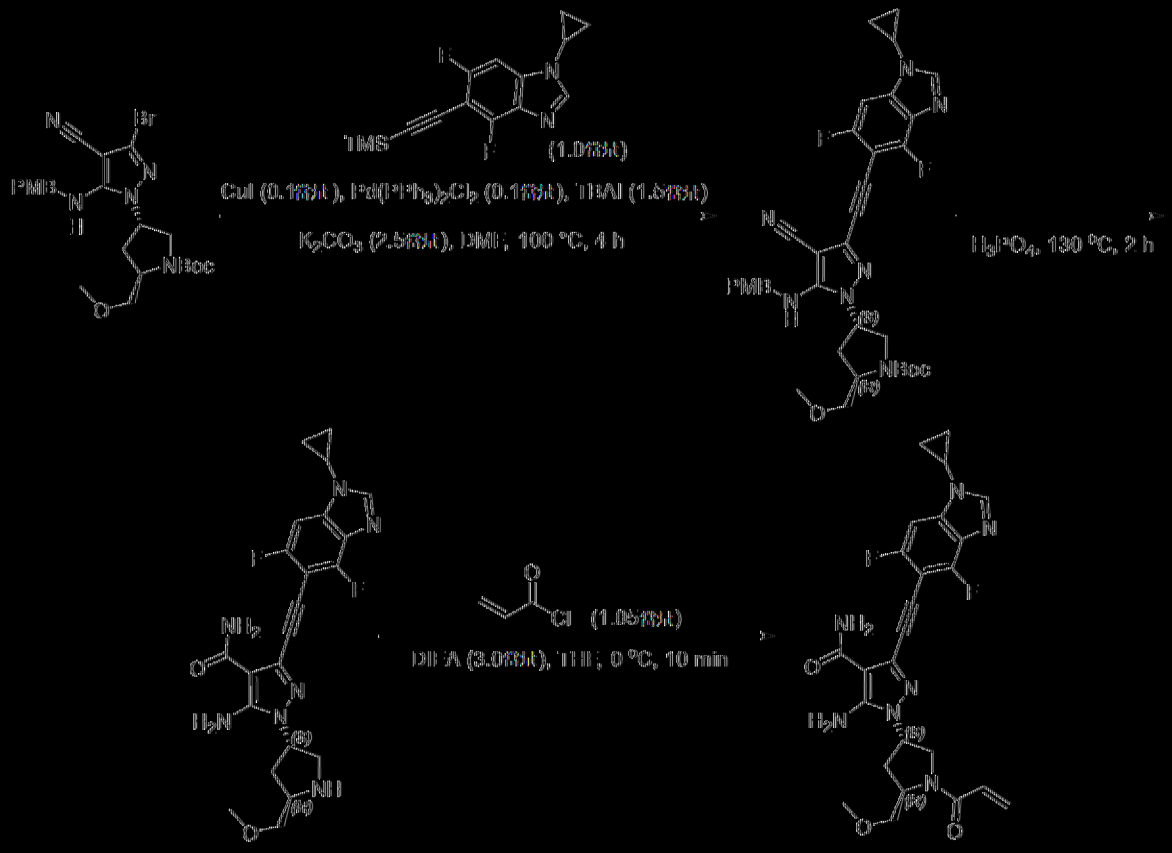
[(3*S*,5*R*)-5-(溴甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{25}H_{25}F_2N_7O_3$ [M + H]⁺之MS ESI計算值510.20，實驗值510.15；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.80-6.54 (m, 3H), 6.17-6.05 (m,, 1H), 5.68 (m, 1H), 5.31-5.24 (m, 1H), 5.02-4.93 (m, 1H), 4.34-4.22 (m, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.94-3.73 (m, 1H), 3.68-3.54 (m , 1H), 3.59-3.47 (m, 2H), 3.29-2.96 (m, 3H), 2.68-2.53 (m, 1H), 2.48-2.25 (m, 1H), 1.22-1.01 (m, 4H)。

[1214] 實例188：3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[1-(丙-2-炔醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



|1215| 3-[2-(1-環內基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[1-(內-2-炔醯基)吡咯定-3-基]吡唑-4-甲醯胺。$C_{24}H_{22}FN_7O_2$ [M + H]+之MS ESI計算值460.18，實驗值460.15；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.21-4.01 (m, 2H), 3.81 (d, *J* = 90.7 Hz, 2H), 3.45 (s, 1H), 3.10 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.02 (d, *J* = 11.0 Hz, 3H), 2.68 (s, 1H), 2.42 (s, 1H), 1.29-1.24 (m, 2H), 1.14 (s, 2H)。

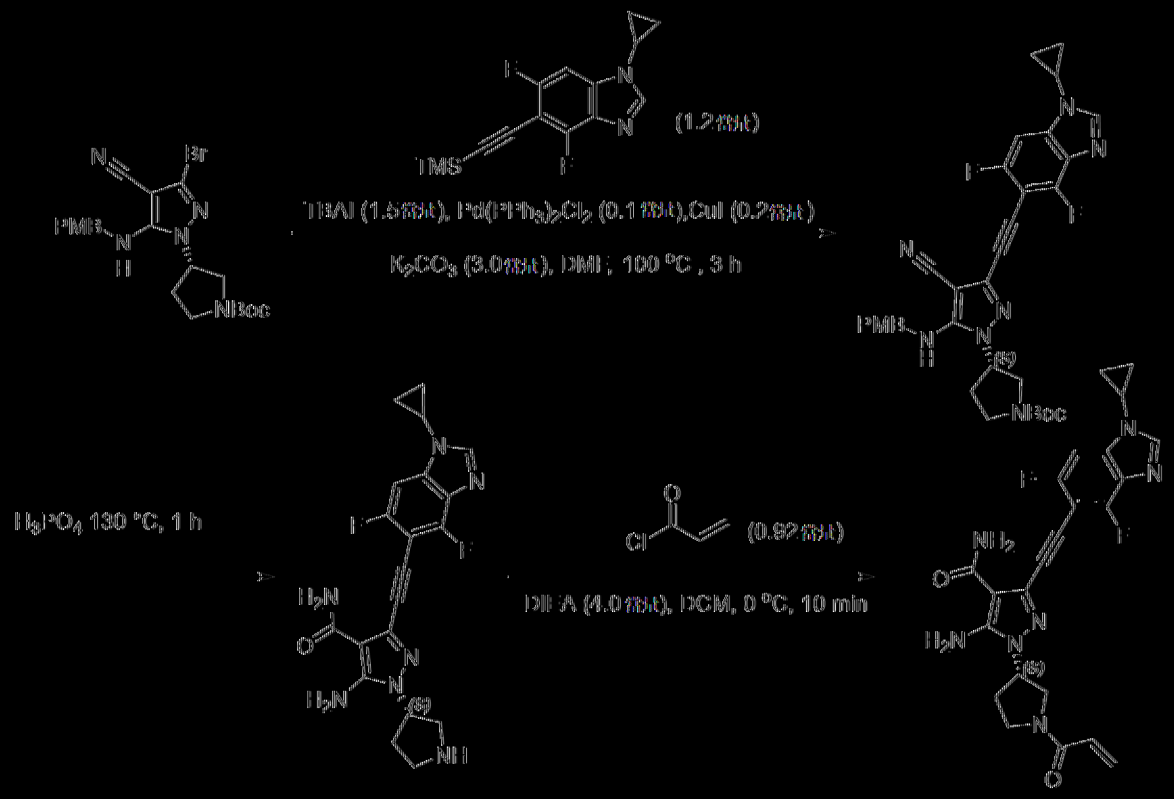
|1216| 實例189：5-胺基-3-[2-(1-環內基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(內-2-烯醯基)吡咯定-3-基]吡唑-4-甲醯胺



|1217| 5-胺基-3-[2-(1-環內基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(內-2-烯醯基)吡咯定-3-基]吡唑-4-甲醯胺。$C_{25}H_{25}F_2N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值510.20，實驗值510.10；^{1}H

NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.78-6.65 (m, 2H), 6.57-6.48 (m, 1H), 6.16-6.07 (m, 1H), 5.69-5.61 (m, 1H), 5.12 (q, J = 8.6, 7.9 Hz, 1H), 4.56-4.34 (m, 1H), 4.00-3.65 (m, 2H), 3.57-3.48 (m, 2H), 3.42 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.37-3.32 (m, 3H), 2.51-2.42 (m, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.17-1.03 (m, 4H)。

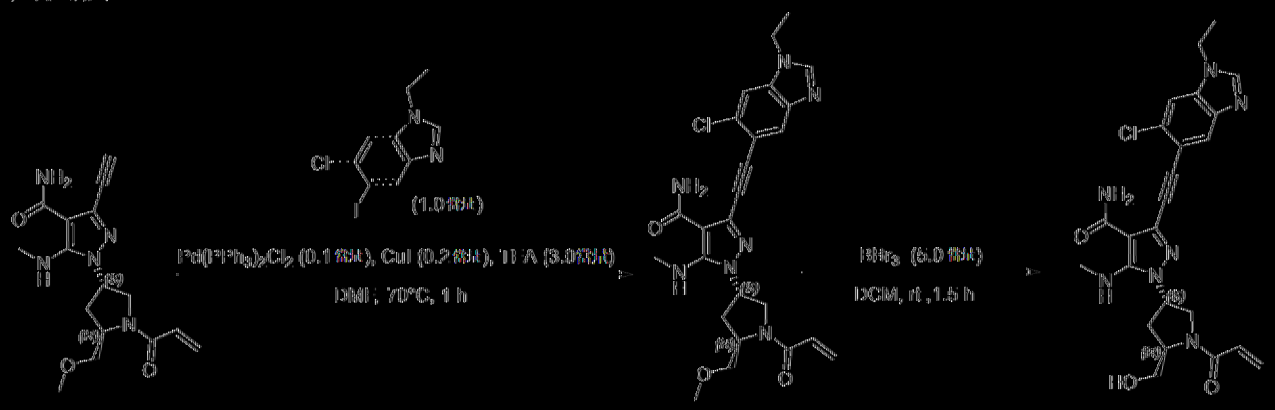
|(1218)| 實例190：5-胺基-3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



|(1219)| 5-胺基-3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺。$C_{23}H_{21}F_2N_7O_2$ |M + H|$^+$之MS ESI計算值466.17，實驗值466.35；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.72-6.53 (m, 4H), 6.19-6.14 (m, 1H), 5.72-5.66 (m, 1H), 4.05-4.93 (m, 1H), 4.09-3.74 (m, 2H), 3.71-3.48 (m, 3H), 2.45-2.33 (m, 1H), 2.28-2.25 (m, 1H),

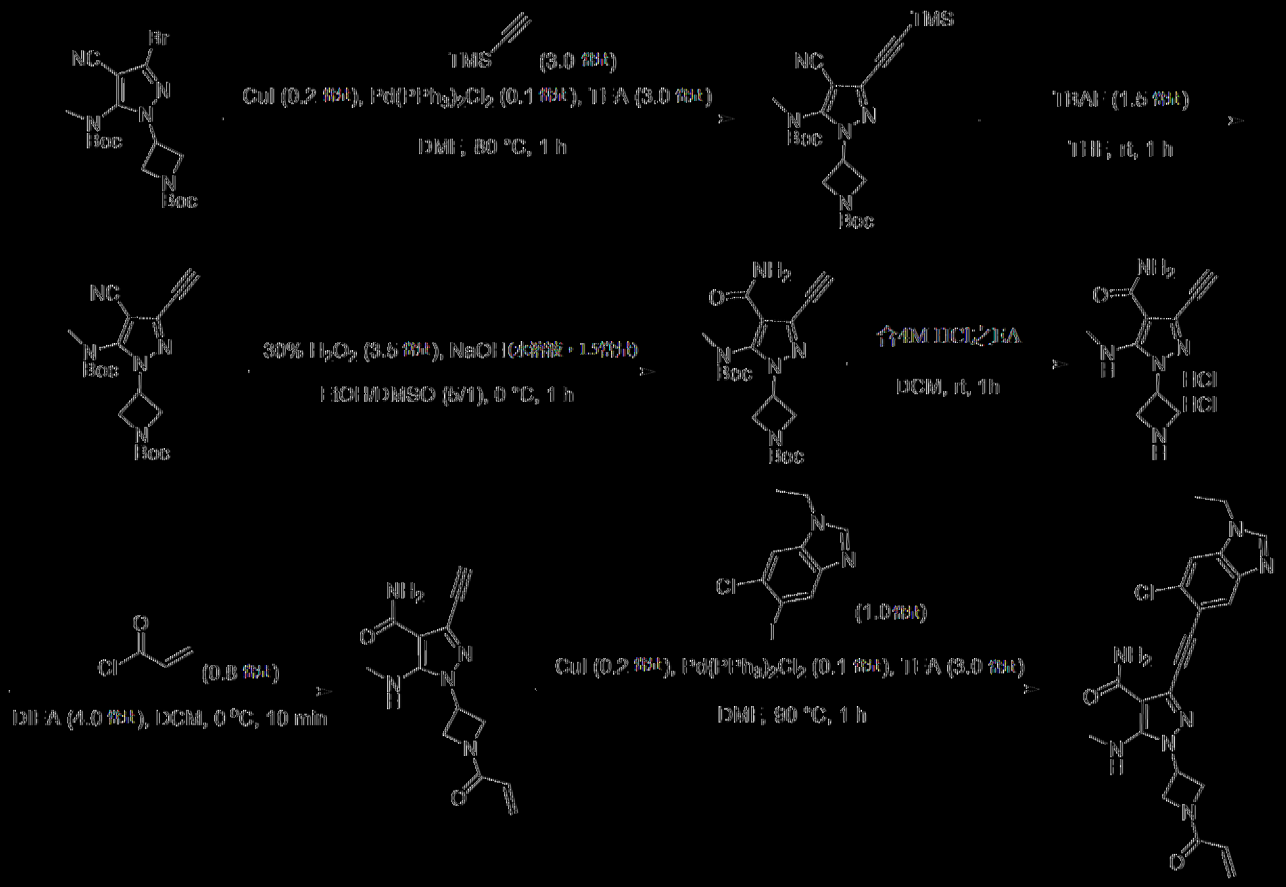
1.16–1.02 (m, 4H)。

|0220| 實例191：3-[2-(6-氯-1-乙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(羥甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



|0221| 3-[2-(6-氯-1-乙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(羥甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{24}H_{26}ClN_7O_3$ [M+H]+之MS ESI計算值496.18，實驗值496.35；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.75–6.57 (m, 2H), 6.20–6.14 (m, 1H), 5.71–5.67 (m, 1H), 5.38–5.24 (m, 1H), 5.10 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 4.95 (t, *J* = 12.6 Hz, 3H), 4.38 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 4.33–4.28 (m, 2H), 3.92–3.76 (m, 3H), 3.71–3.66 (m, 1H), 3.55–3.49 (m, 1H), 1.41 (t, *J* = 12 Hz, 3H)。

|0222| 實例192：3-[2-(6-氯-1-乙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[1-(丙-2-烯醯基)氮雜環丁烷-3-基]吡唑-4-甲醯胺



[1223] 步驟1：3-(5-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)-4-氰基-3-((三甲基矽基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

[1224] 在室溫下向3-{3-溴-5-[(三級丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4-氰基吡唑-1-基}氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(2.80 g，6.13 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.43 g，0.61 mmol)及CuI (0.23 g，1.21 mmol)於DMF (28.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (2.56 mL，18.42 mmol)及三甲基矽基乙炔(1.81 g，18.41 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在80℃下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (2/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之3-(5-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)-4-氰基-3-((三甲基矽基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(2.90 g，94%)。$C_{23}H_{35}N_5O_4Si$ [M + H - 112]+之MS ESI計算值362.25，實驗值362.00；^1H

NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.85 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.28 (d, *J* = 7.9 Hz, 3H), 3.23 (s, 3H), 1.46 (d, *J* = 3.0 Hz, 18H), 0.29 (s, 9H)。

【1225】 步驟2：3-(5-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)-4-氰基-3-乙炔基-1*H*-吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

【1226】 在氮氣氛圍下在室溫下向3-(5-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)-4-氰基-3-((三甲基矽基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(2.84 g，5.99 mmol)於THF (19.88 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加TBAF (8.99 mL，8.99 mmol)。在氮氣氛圍下在室溫下攪拌反應混合物1小時。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (2/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-(5-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)-4-氰基-3-乙炔基-1*H*-吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(2.00 g，83%)。$C_{20}H_{27}N_5O_4$ $[M + H - 56]^+$之MS ESI計算值346.21，實驗值346.10。

【1227】 步驟3：3-(5-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)-4-胺甲醯基-3-乙炔基-1*H*-吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

【1228】 在氮氣氛圍下在0℃下向3-(5-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)-4-氰基-3-乙炔基-1*H*-吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(2 g，4.98 mmol)於EtOH (20.00 mL)及DMSO (4.0 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加H_2O_2 (30%) (1.35 mL，17.43 mmol)及0.5 M NaOH (11.46 mL，5.73 mmol)。隨後在0℃下攪拌反應混合物1小時。用EtOAc (3 × 100 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/EA (2/1)溶離，合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-

(5-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)-4-胺甲醯基-3-乙炔基-1*H*-吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(2.00 g，95%)。$C_{20}H_{29}N_5O_5$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值420.22，實驗值420.20。

【1229】 步驟4：1-(氮雜環丁烷-3-基)-3-乙炔基-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺二鹽酸鹽

【1230】 在氮氣氛圍下在0℃下向3-(5-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)-4-胺甲醯基-3-乙炔基-1*H*-吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(2.10 g，4.51 mmol)於DCM (10.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加含4 M HCl之EA (20.00 mL)。在氮氣氛圍下在室溫下攪拌反應混合物1小時。藉由過濾收集所沈澱之固體且用DCM (3 × 50 mL)洗滌。粗產物1-(氮雜環丁烷-3-基)-3-乙炔基-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺二鹽酸鹽(0.77 g，粗物質)不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{10}H_{15}Cl_2N_5O$ $[M + H - 2HCl]^+$之MS ESI計算值220.07，實驗值220.25。

【1231】 步驟5：3-乙炔基-5-(甲基胺基)-1-[1-(丙-2-烯醯基)氮雜環丁烷-3-基]吡唑-4-甲醯胺

【1232】 在氮氣氛圍下在0℃下向1-(氮雜環丁烷-3-基)-3-乙炔基-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺二鹽酸鹽(0.77 g，1.85 mmol)於DCM (10.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加丙烯醯氯(5.90 mL，1.48 mmol)及DIEA (1.29 mL，7.38 mmol)。在氮氣氛圍下在0℃下攪拌反應混合物10分鐘。所得混合物用水(30.00 mL)稀釋且用EA (3 × 50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-乙炔基-5-(甲基胺基)-

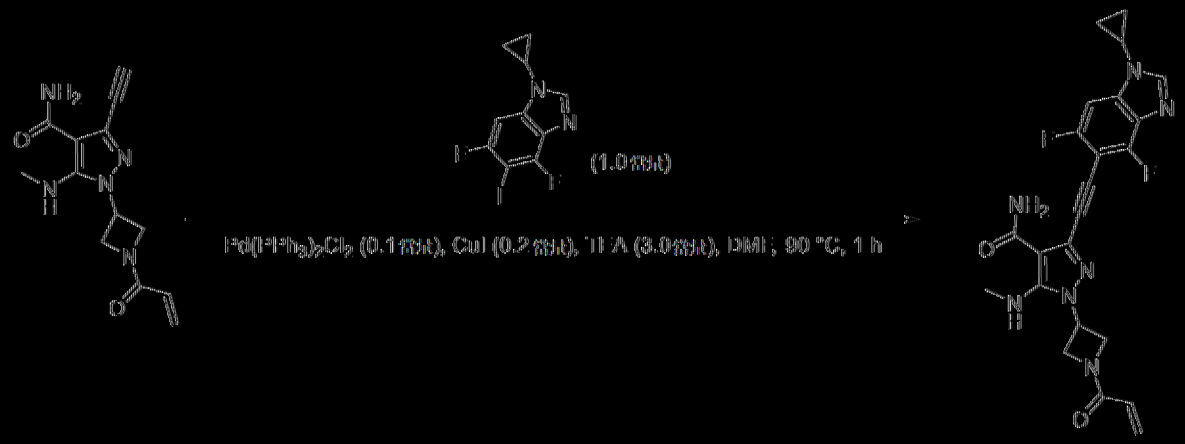
1-[1-(丙-2-烯醯基)氮雜環丁烷-3-基]吡唑-4-甲醯胺(0.30 g，60%)。$C_{13}H_{15}N_5O_2$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值274.12，實驗值274.10；^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 6.80 (s, 2H), 6.45-6.29 (m, 1H), 6.34-6.17 (m, 2H), 6.14-6.02 (m, 1H), 4.56 (s, 3H), 4.03-3.88 (m, 1H), 3.85-3.65 (m, 1H), 3.50 (d, *J*= 2.7 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H)。

【1233】 步驟6：3-[2-(6-氯-1-乙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[1-(丙-2-烯醯基)氮雜環丁烷-3-基]吡唑-4-甲醯胺

【1234】 向3-乙炔基-5-(甲基胺基)-1-[1-(丙-2-烯醯基)氮雜環丁烷-3-基]吡唑-4-甲醯胺(80.00 mg，0.29 mmol)、6-氯-1-乙基-5-碘-1,3-苯并二唑(89.73 mg，0.29 mmol)、CuI (11.15 mg，0.06 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (20.55 mg，0.03 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.12 mL，0.88 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。用水(20.00 mL)稀釋所得混合物。用EA (3 × 50 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(3 × 30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離，得到粗產物，其藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Xselect CSH OBD管柱30 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(0.1% FA)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：8分鐘內20% B至30% B；波長：220 nm；RT1：6.62分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-(6-氯-1-乙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[1-(丙-2-烯醯基)氮雜環丁烷-3-基]吡唑-4-甲醯胺(28.10 mg，21%)。$C_{22}H_{22}ClN_7O_2$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值452.15，實驗值452.35；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (s, 1H), 8.06 (s, 1H),

8.01 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.83–6.67 (m, 1H), 6.45–6.29 (m, 1H), 6.24–6.09 (m, 1H), 5.80–5.68 (m, 1H), 5.51–5.39 (m, 1H), 4.73–4.52 (m, 2H), 4.47–4.22 (m, 4H), 2.91 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

|(1235)| 實例193：3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并噻唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[1-(丙-2-烯醯基)氮雜環丁烷-3-基]吡唑-4-甲醯胺



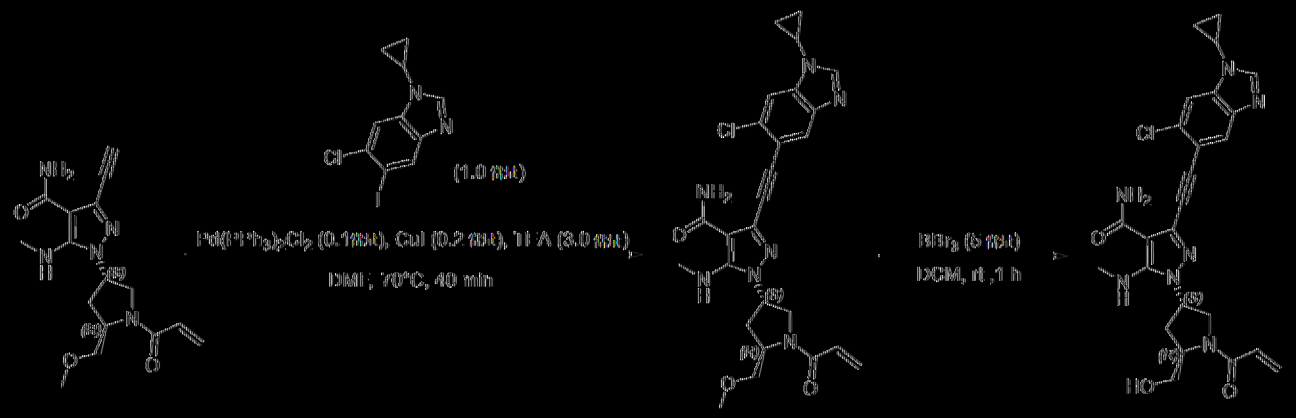
|(1236)| 3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并噻唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[1-(丙-2-烯醯基)氮雜環丁烷-3-基]吡唑-4-甲醯胺。$C_{23}H_{21}F_2N_7O_2$ [M+H]+之MS ESI計算值466.17，實驗值466.40；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.76 (q, *J* = 6.8, 6.2 Hz, 2H), 6.46–6.23 (m, 1H), 6.24–6.07 (m, 1H), 5.79–5.65 (m, 1H), 5.51–5.34 (m, 1H), 4.72–4.56 (m, 2H), 4.39 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.37–4.23 (m, 1H), 3.61–3.46 (m, 1H), 2.91 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H), 1.17–1.03 (m, 4H)。

|(1237)| 實例194：5-胺基-3-[2-(6-氯-1-乙基-1,3-苯并噻唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(羥甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



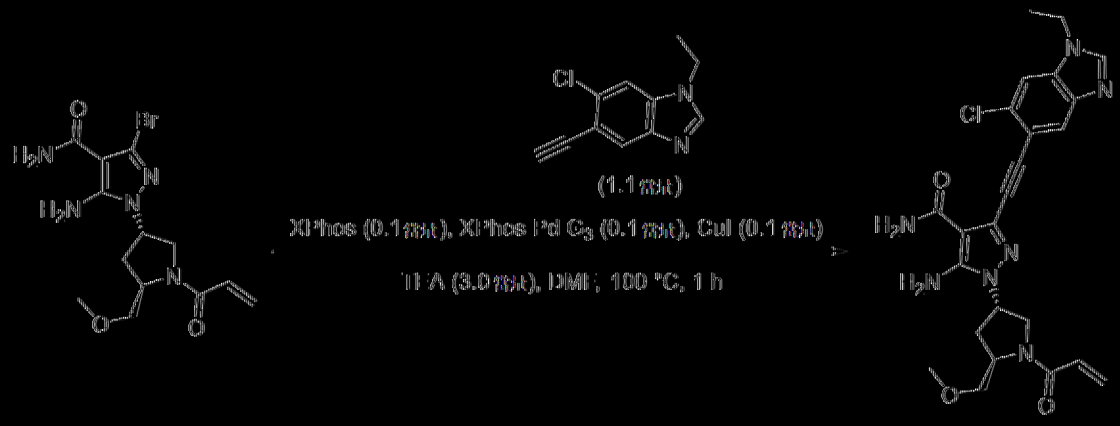
|(1238)| 在-20℃向5-胺基-3-[2-(6-氯-1-乙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(0.44 g，0.89 mmol)於DCM (22.00 mL)中之溶液中逐滴添加BBr_3 (1.11 g，4.44 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌2小時。所得混合物用$NaHCO_3$ (水溶液)淬滅且減壓濃縮。殘餘產物藉由逆相急驟在以下條件下純化：C18矽膠；移動相：ACN/水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，30分鐘內5%至70%梯度；偵測器：UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之5-胺基-3-[2-(6-氯-1-乙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(羥甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(0.18 g，42%)。$C_{23}H_{24}ClN_7O_3$ |M + H|⁺之MS ESI計算值482.17，實驗值482.30；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.96-6.46 (m, 4H), 6.22-6.12 (m, 1H), 5.69-5.67 (m, 1H), 5.14-5.05 (m, 1H), 4.89-4.88 (m, 1H), 4.33-4.27 (m, 3H), 4.01-3.66 (m, 2H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 2.48-2.11 (m, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

|(1239)| 實例195：3-[2-(6-氯-1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(羥甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[1240] 3-[2-(6-氯-1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(羥甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{25}H_{26}ClN_7O_3$ [M + H]⁺之MS ESI計算值508.18，實驗值508.10；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.57–6.40 (m, 2H), 5.78–5.66 (m, 1H), 5.52–5.21 (m, 2H), 4.55 (d, J = 73.4 Hz, 1H), 4.23–4.12 (m, 1H), 4.10–3.94 (m, 2H), 3.73–3.62 (m, 1H), 3.41–3.28 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.81–2.66 (m, 1H), 2.21–2.13 (m, 1H), 1.29–1.18 (m, 2H), 1.18–1.06 (m, 2H)。

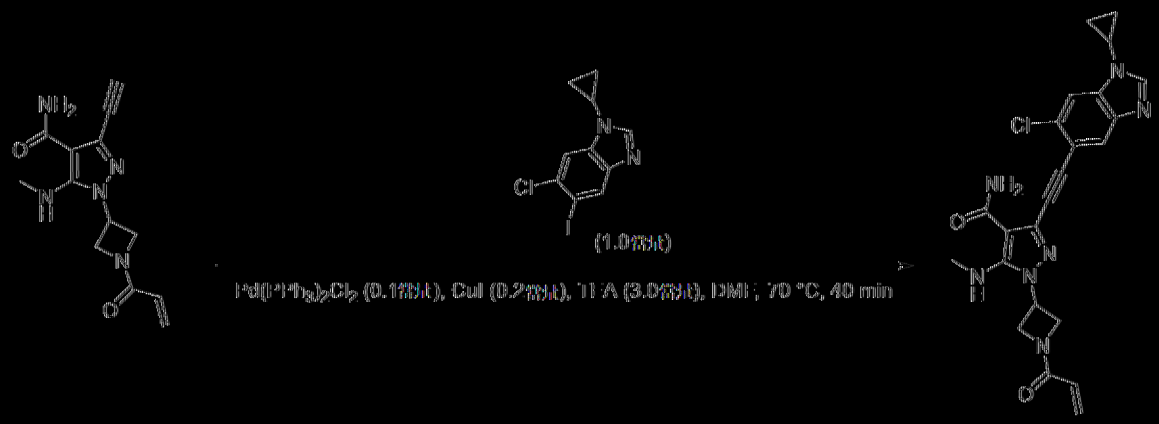
[1241] 實例196：5-胺基-3-[2-(6-氯-1-乙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



[1242] 5-胺基-3-[2-(6-氯-1-乙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺。

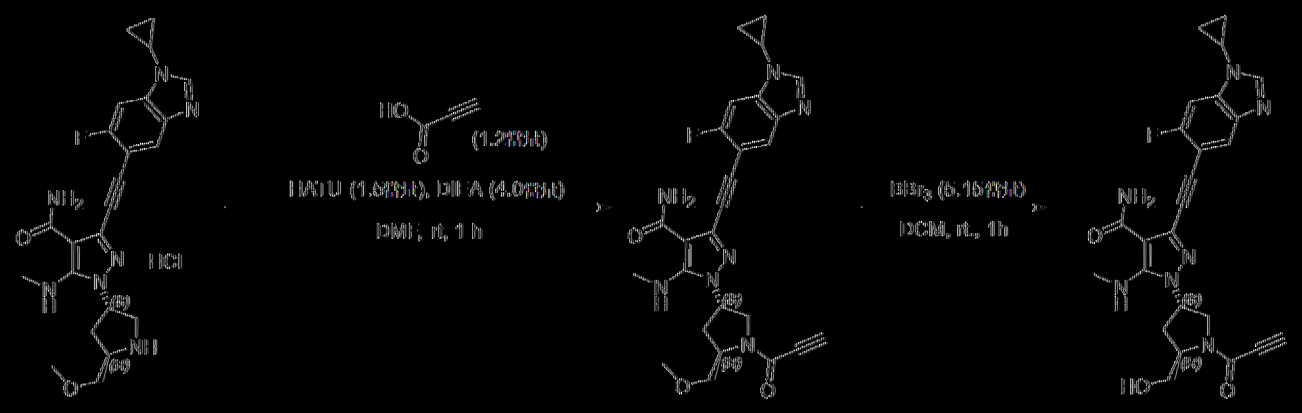
$C_{24}H_{26}ClN_7O_3$ [M + H]⁺之MS ESI計算值496.19，實驗值496.15；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.46–6.42 (m, 2H), 5.73–5.70 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 5.46 (s, 1H), 5.08–5.03 (m, 1H), 4.59 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.25–4.20 (m, 2H), 4.09–3.83 (m, 3H), 3.51–3.46 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.69 (m, 1H), 2.36–2.31 (m, 1H), 1.58 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。

[1243] 實例197：3-[2-(6-氯-1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[1-(丙-2-烯醯基)氮雜環丁烷-3-基]吡唑-4-甲醯胺



[1244] 3-[2-(6-氯-1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(甲基胺基)-1-[1-(丙-2-烯醯基)氮雜環丁烷-3-基]吡唑-4-甲醯胺。$C_{23}H_{22}ClN_7O_2$ [M + H]⁺之MS ESI計算值464.15，實驗值464.35；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.23–7.09 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.48–6.27 (m, 1H), 6.30–6.13 (m, 1H), 5.75–5.72 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.33–5.20 (m, 1H), 4.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.63–4.52 (m, 3H), 3.41 (s, 1H), 2.97 (s, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.11 (s, 2H)。

[1245] 實例198：3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(羥甲基)-1-(丙-2-炔醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[1246] 呈灰白色固體狀之3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并噻唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(羥甲基)-1-(丙-2-炔醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(19.30 mg，19%)。$C_{25}H_{24}FN_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值490.20，實驗值490.20；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.72-6.65 (m, 2H), 5.16-5.13 (m, 1H), 4.98-4.96 (m, 1H), 4.39 (s,1H), 4.24 (s, 1H), 3.89-3.82 (m, 1H), 3.76-3.70 (m, 2H), 3.52-3.49 (m, 2H), 2.95 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.42-2.33 (m, 1H), 1.10-1.06 (m, 4H)。

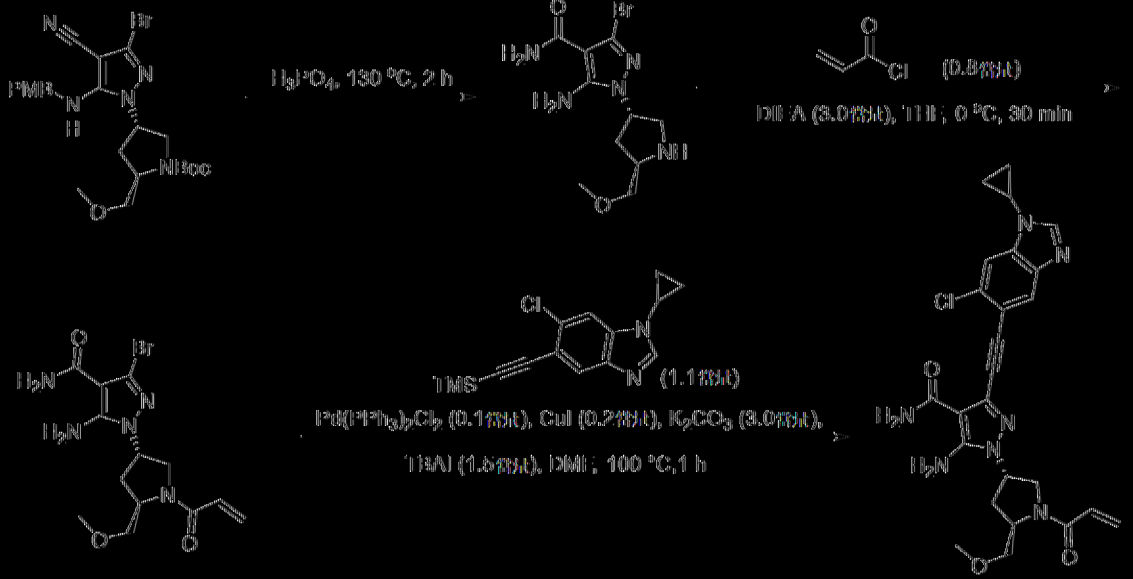
[1247] 實例199：5-胺基-3-[2-(6-氟-1-環丙基-1,3-苯并噻唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(羥甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



[1248] 5-胺基-3-[2-(6-氟-1-環丙基-1,3-苯并噻唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(羥甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺。

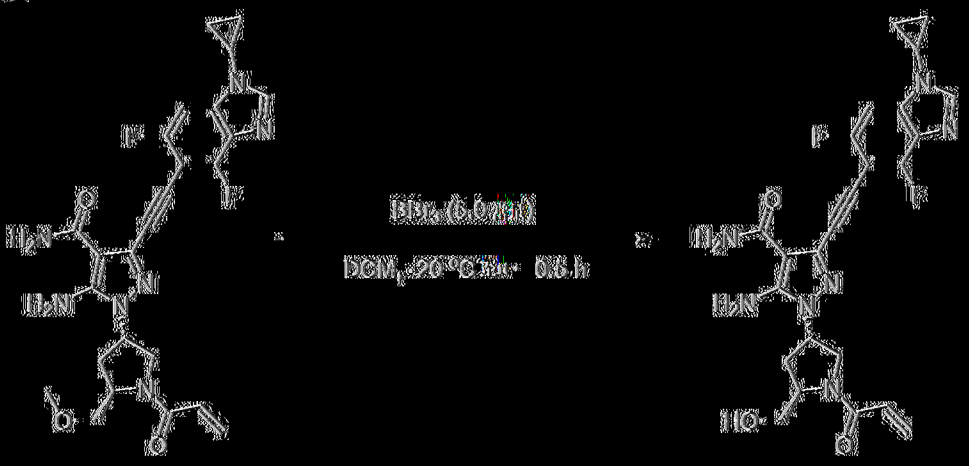
$C_{24}H_{24}ClN_7O_3$ |M + H|+之MS ESI計算值494.16，實驗值494.15；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.84–6.45 (m, 4H), 6.18–6.14 (m, 1H), 5.69–5.67 (m, 1H), 5.20–4.85 (m, 2H), 4.38–4.28 (m, 1H), 4.03–3.66 (m, 2H), 3.56–3.51 (m, 2H), 3.48 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.44–2.27 (m, 2H), 1.17–1.02 (m, 4H)。

|(1249)| 實例200：5-胺基-3-[2-(6-氯-1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



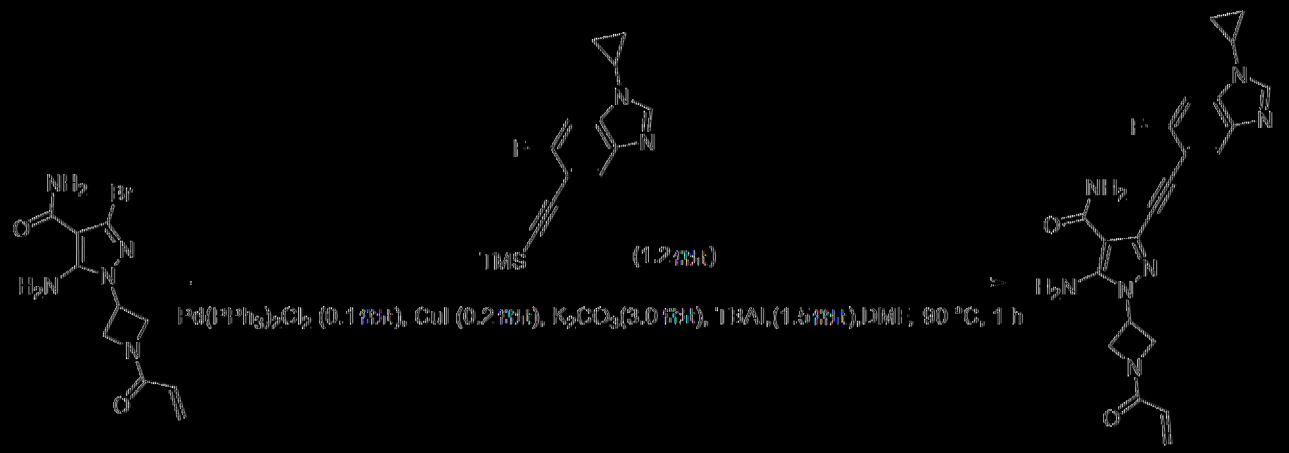
|(1250)| 5-胺基-3-[2-(6-氯-1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺。$C_{25}H_{26}ClN_7O_3$ |M + H|+之MS ESI計算值508.19，實驗值508.35；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (d, *J* = 27.4 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.51–6.36 (m, 2H), 5.75–5.72 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.44 (s, 1H), 5.09–5.05 (m, 1H), 4.60 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.99–3.86 (m, 1H), 3.54–3.50 (m, 1H), 3.39 (s, 4H), 2.72–2.65 (m, 1H), 2.47–2.29 (m, 1H), 1.25–1.20 (m, 2H), 1.10–1.06 (m, 2H)。

[1251] 實例201：5-胺基-3-[2-(1-環內基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(羥甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



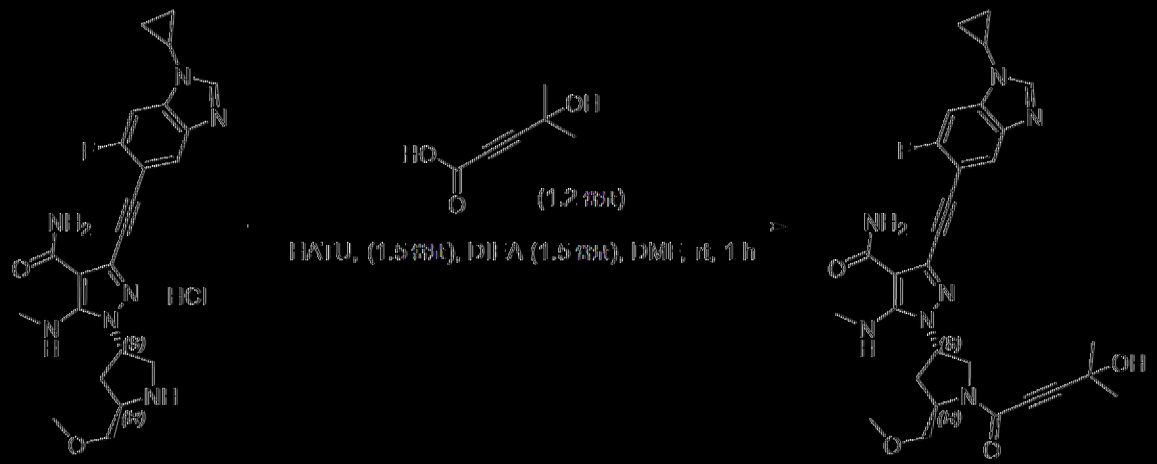
[1252] 5-胺基-3-[2-(1-環內基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(羥甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺。$C_{24}H_{23}F_2N_7O_3$ [M+H]+之MS ESI計算值496.19，實驗值496.15；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.70 (s, 3H), 6.59-6.53 (m, 1H), 6.17 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.32 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.98-3.71 (m, 2H), 3.59-3.40 (m, 3H), 2.43 (d, J = 57.7 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.7 Hz, 4H)。

[1253] 實例202：5-胺基-3-[2-(1-環內基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[1-(丙-2-烯醯基)氮雜環丁烷-3-基]吡唑-4-甲醯胺



[1254] 5-胺基-3-[2-(1-環內基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[1-(內-2-烯醯基)氮雜環丁烷-3-基]吡唑-4-甲醯胺。$C_{22}H_{20}FN_7O_2$ [M+H]+之MS ESI計算值434.17，實驗值434.14；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (s, 1H), 8.01 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.66 (s, 3H), 6.43-6.39 (m, 1H), 6.23-6.11 (m, 1H), 5.79-5.67 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.65 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.16-1.00 (m, 4H)。

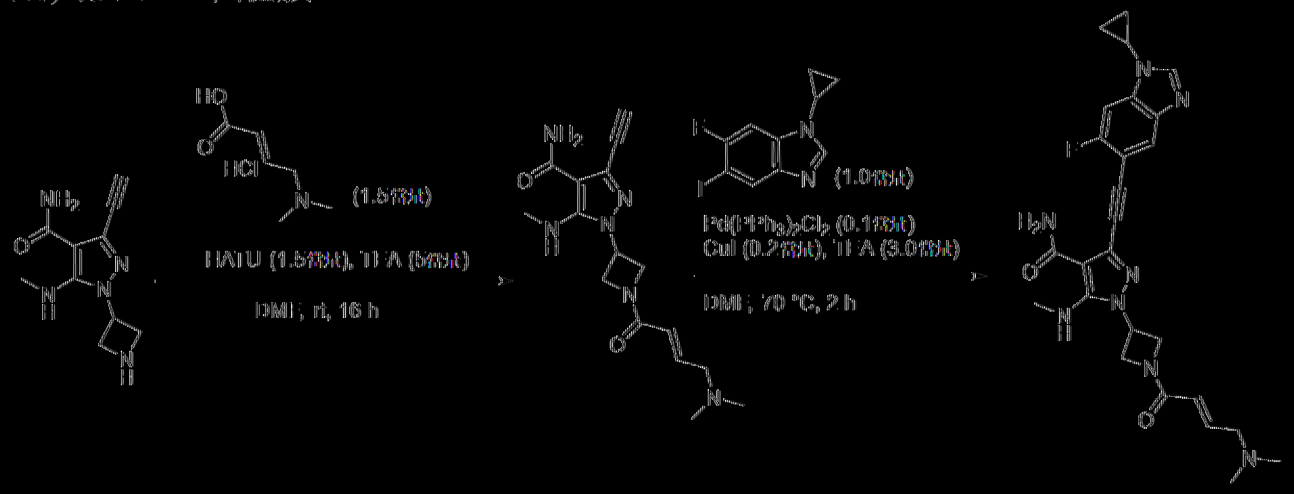
[1255] 實例203：3-((1-環內基-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-1-((3S,5R)-1-(4-羥基-4-甲基戊-2-炔醯基)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



[1256] 呈白色固態狀之3-((1-環內基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)

乙炔基)-1-((3*S*,5*R*)-1-(4-羥基-4-甲基戊-2-炔醯基)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(44.40 mg，30%)。$C_{29}H_{32}FN_7O_4$ [M + H]+之MS ESI計算值562.25，實驗值562.45；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (d, *J* = 50.8 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.63-5.24 (m, 1H), 4.62-4.39 (m, 2H), 4.22-3.98 (m, 2H), 3.88 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.70-3.50 (m, 1H), 3.40 (d, *J* = 13.5 Hz, 5H), 3.03 (d, *J* = 10.3 Hz, 3H), 2.94-2.70 (m, 1H), 2.40-2.25 (m, 1H), 1.60 (d, *J* = 12.3 Hz, 6H), 1.35-0.97 (m, 4H)。

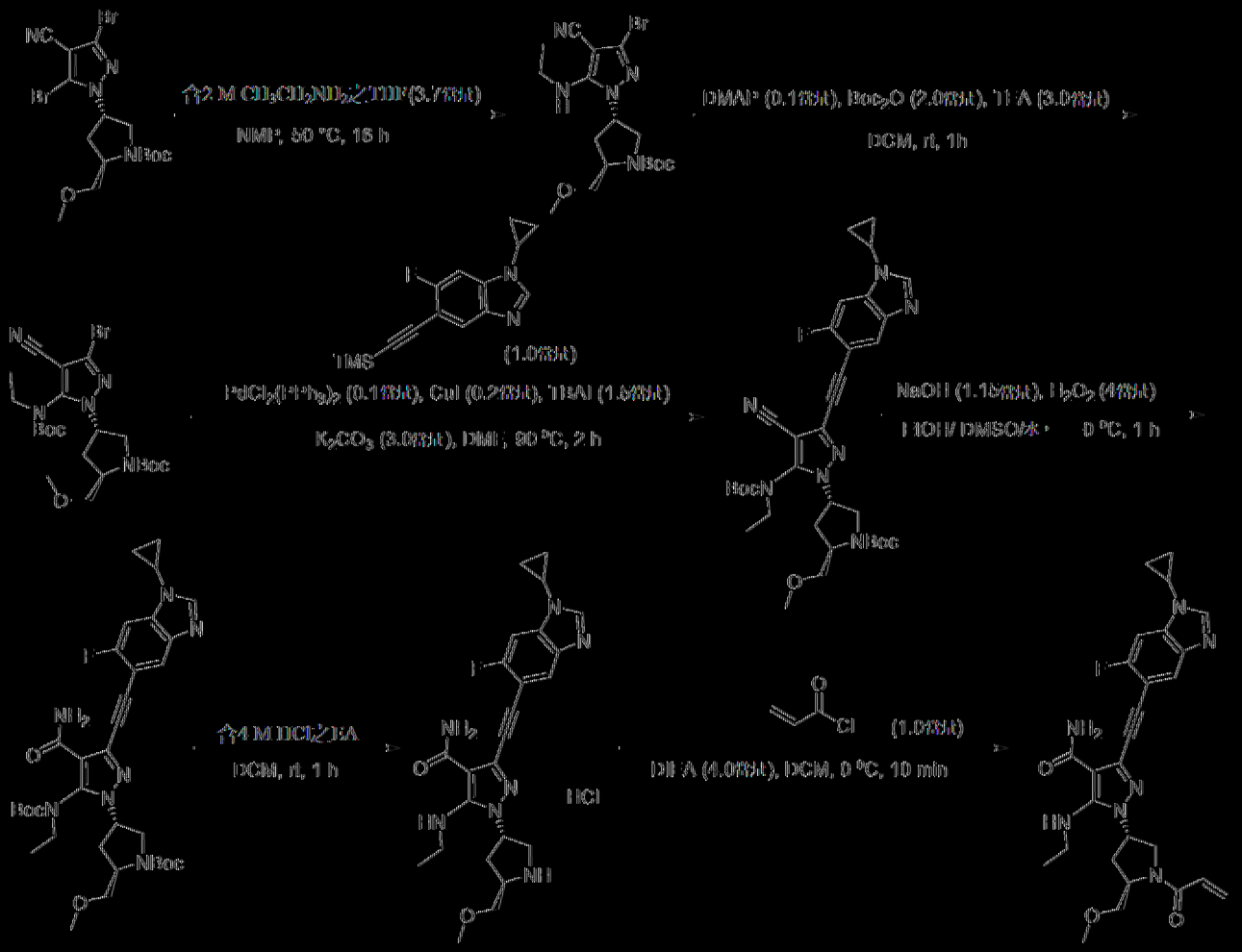
[1257] 實例204：3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-{1-[(2*E*)-4-(二甲基胺基)-2-烯醯基]氮雜環丁烷-3-基}-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[1258] 3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-{1-[(2*E*)-4-(二甲基胺基)-2-烯醯基]氮雜環丁烷-3-基}-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{26}H_{29}FN_8O_2$ [M + H]+之MS ESI計算值505.24，實驗值505.40；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.92-6.85 (m, 1H), 6.75-6.67 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.33-5.22 (m, 1H), 4.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.72 (t, *J* = 8.5 Hz,

1H), 4.61 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.51 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.37–3.32 (m, 1H), 2.95 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H), 2.61 (s, 6H), 1.28–1.16 (m, 2H), 1.10–1.02 (m, 2H)。

[1259] 實例205：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(乙基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



[1260] 步驟1：(2R,4S)-4-[3-溴-4-氰基-5-(乙基胺基)吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

[1261] 在氮氣氛圍下在室溫下向(2*R*,4*S*)-4-(3,5-二溴-4-氰基吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(5.00 g，10.77 mmol)於NMP (10.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加於THF中之2.0 M乙胺溶液

(19.98 mL，39.96 mmol)。在氮氣氛圍下在50℃下攪拌反應混合物16小時。殘餘物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，ACN/水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，20分鐘內25%至40%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色油狀物之(2*R*,4*S*)-4-[3-溴-4-氰基-5-(乙基胺基)吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(3.80 g，82%)。$C_{17}H_{26}BrN_5O_3$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值428.12, 430.12，實驗值428.20, 430.20。

【1262】步驟2：(2R,4S)-4-{3-溴-5-[(三級丁氧基羰基)(乙基)胺基]-4-氰基吡唑-1-基}-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1263】在氮氣氛圍下在0℃下向(2*R*,4*S*)-4-[3-溴-4-氰基-5-(乙基胺基)吡唑-1-基]-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(3.69 g，8.61 mmol)及TEA (2.62 g，25.84 mmol)於DCM (37.00 mL)中之經攪拌溶液中逐份添加Boc_2O (3.76 g，17.23 mmol)及DMAP (0.11 g，0.86 mmol)。在氮氣氛圍下在室溫下攪拌反應混合物1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (1/2)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色油狀物之(2*R*,4*S*)-4-{3-溴-5-[(三級丁氧基羰基)(乙基)胺基]-4-氰基吡唑-1-基}-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2.30 g，50%)。$C_{22}H_{34}BrN_5O_5$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值528.17, 530.17，實驗值528.20, 530.20。

【1264】步驟3：(2R,4S)-4-(5-((三級丁氧基羰基)(乙基)胺基)-4-氰基-3-((1-環丙基-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1265】向(2*R*,4*S*)-4-{3-溴-5-[(三級丁氧基羰基)(乙基)胺基]-4-氰

基吡唑-1-基}-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2.07 g，3.91 mmol)、1-環丙基-6-氟-5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1,3-苯并二唑(1.28 g，4.70 mmol)、CuI (0.15 g，0.78 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.27 g，0.39 mmol)及K_2CO_3 (1.62 g，11.75 mmol)於DMF (20.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TBAI (2.17 g，5.87 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。所得混合物用水(30 mL)稀釋且用EA (3 × 30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3 × 10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用4% MeOH/DCM溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈深黃色固體狀之(2*R*,4*S*)-4-(5-((三級丁氧基羰基)(乙基)胺基)-4-氰基-3-((1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.70 g，67%)。$C_{34}H_{42}FN_7O_5$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值648.32，實驗值648.70；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.70-3.69 (m, 1H), 3.35 (*d*, *J*= 8.8 Hz, 4H), 2.95 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.32 (s, 1H), 2.21 (s, 1H), 1.47 (d, *J* = 4.3 Hz, 21H), 1.19 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 1.14-1.01 (m, 2H)。

【1266】 步驟4：(2R,4S)-4-(5-((三級丁氧基羰基)(乙基)胺基)-4-胺甲醯基-3-((1-環丙基-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1267】 在0℃下向(2*R*,4*S*)-4-(5-((三級丁氧基羰基)(乙基)胺基)-4-氰基-3-((1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.53 g，2.36 mmol)於DMSO (2.60

mL)及EtOH (12.70 mL)中之經攪拌溶液中添加NaOH (0.11 g，2.71 mmol)及H_2O_2 (30%) (0.32 g，9.44 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物1小時。隨後使反應混合物升溫至25℃且在室溫下再攪拌0.5小時。所得混合物用水(10 mL)稀釋且用EA (3 × 10 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(5 × 10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用65% EtOH/EA溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈深黃色固體狀之(2*R*,4*S*)-4-(5-((三級丁氧基羰基)(乙基)胺基)-4-胺甲醯基-3-((1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.96 g，61%)。$C_{34}H_{44}FN_7O_6$ $[M + H - 100]^+$之MS ESI計算值566.33，實驗值566.35；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8.04 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.35 (d, *J*= 8.7 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.23 (s, 1H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.72 (d, *J* =9.0 Hz, 2H), 3.49 (s, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.58 (s, 1H), 2.30 (s, 1H), 2.22 (s, 1H), 1.59-1.41 (m, 13H), 1.37 (d, *J*= 3.3 Hz, 8H), 1.15-1.03 (m, 2H), 0.92-0.81 (m, 2H)。

【1268】 步驟5：3-((1-環丙基-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(乙基胺基)-1-((3S,5R)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺鹽酸鹽

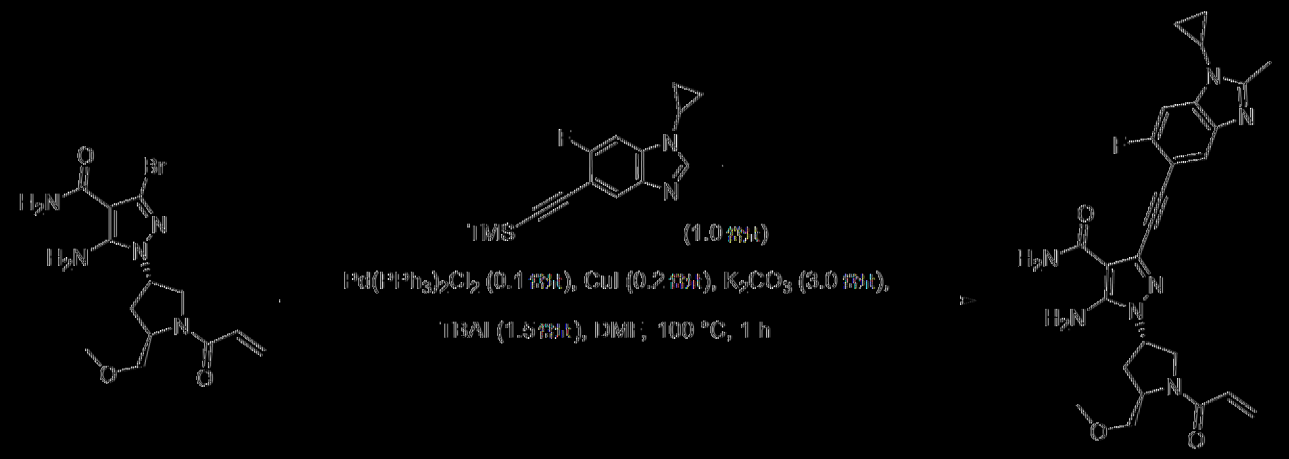
【1269】 將(2*R*,4*S*)-4-(5-((三級丁氧基羰基)(乙基)胺基)-4-胺甲醯基-3-((1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.50 g，0.75 mmol)及DCM (5.00 mL)於含4 M HCl (g)之EA (4.17 mL，16.68 mmol)中之經攪拌溶液在氬氣氛圍下在室溫下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由用DCM/PE

(1/5，500 mL)濕磨而純化，得到呈淺黃色固體狀之3-((1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(乙基胺基)-1-((3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺鹽酸鹽(0.61 g，粗物質)。$C_{24}H_{28}FN_7O_2$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值466.23，實驗值466.35。

【1270】 步驟6：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(乙基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

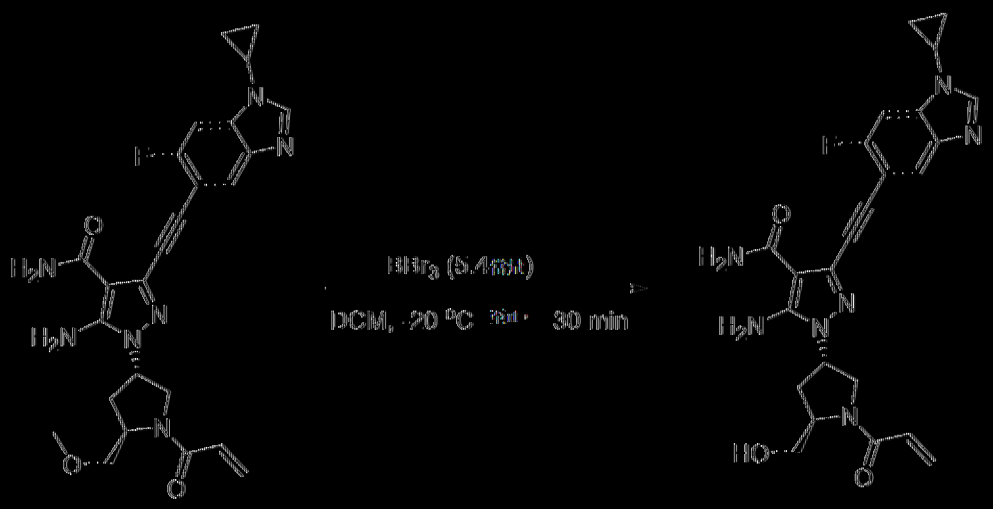
【1271】 在0℃下向3-((1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(乙基胺基)-1-((3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺鹽酸鹽(0.20 g，0.43 mmol)及2.5 M K_2CO_3 (0.71 mL，5.13 mmol)之經攪拌混合物中逐滴添加含丙烯醯氯(38.88 mg，0.43 mmol)之THF (0.40 mL)。在0℃下攪拌反應混合物10分鐘。用EA (3 × 10 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(2 × 5 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (20/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(乙基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(74.50 mg，33%)。$C_{27}H_{30}FN_7O_3$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值520.24，實驗值520.20；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10-7.84 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.85-6.07 (m, 3H), 5.76-5.66 (m, 1H), 5.87-4.90 (m, 2H), 4.56 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.04 (m, 3H), 3.52-3.40 (m, 1H), 3.37 (d, *J* = 3.9 Hz, 4H), 3.35-3.21 (m, 2H), 2.70-2.30 (m, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.21-1.02 (m, 4H)。

[1272] 實例206：5-胺基-3-[2-(1-環丙基-6-氟-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



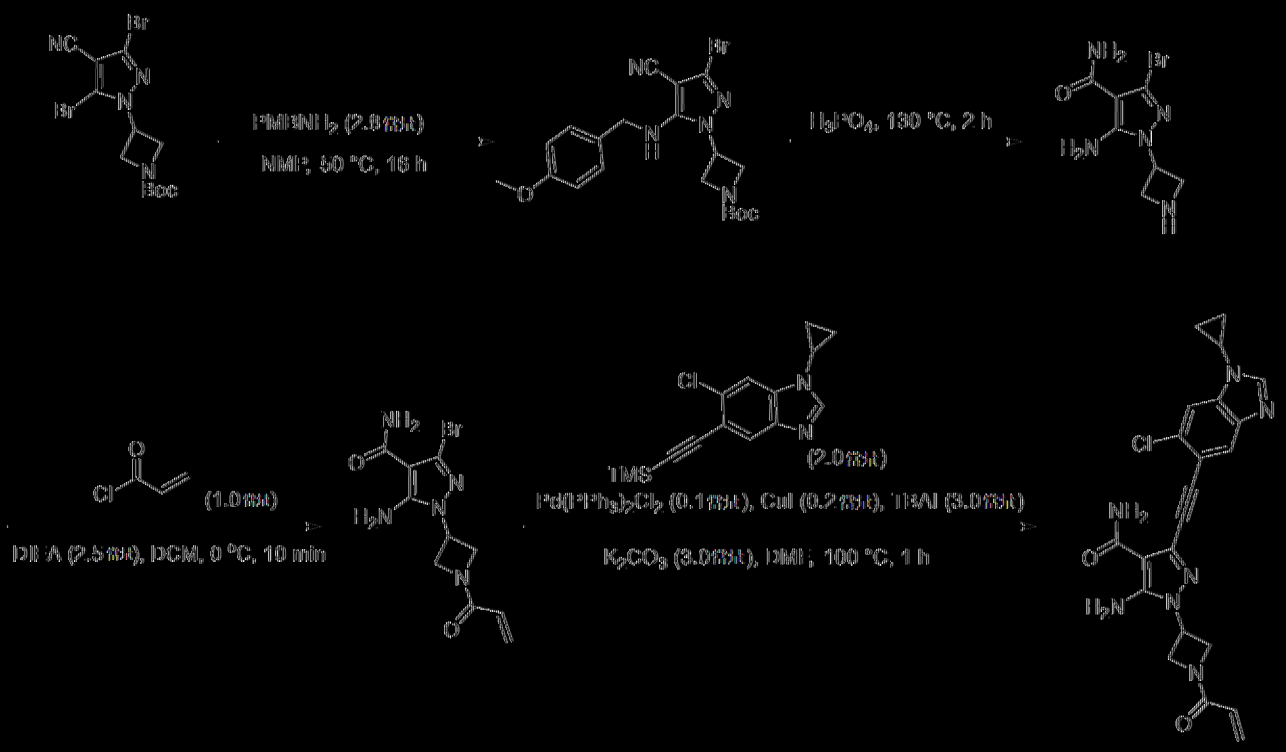
[1273] 5-胺基-3-[2-(1-環丙基-6-氟-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺。$C_{26}H_{28}FN_7$ [M + H]+之MS ESI計算值506.55，實驗值506.40；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCL_3$) δ 7.90-7.85 (m, 1H),7.40-7.32 (m, 1H), 7.10-7.07 (s, 1H), 6.61-6.35 (m, 2H), 5.80-5.74 (m, 1H), 5.50 (m, 3H), 5.10-4.88 (m, 1H), 4.65-4.42 (m, 1H), 4.10-3.93 (m, 2H), 3.90-3.89 (m, 1H), 3.56-3.45 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 3H), 3.32-3.30 (s, 1H), 3.02-2.75 (m, 3H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.40-2.39 (m, 1H), 1.42-1.23 (m, 2H), 1.20-1.13 (s, 2H)。

[1274] 實例207：5-胺基-3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(羥甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



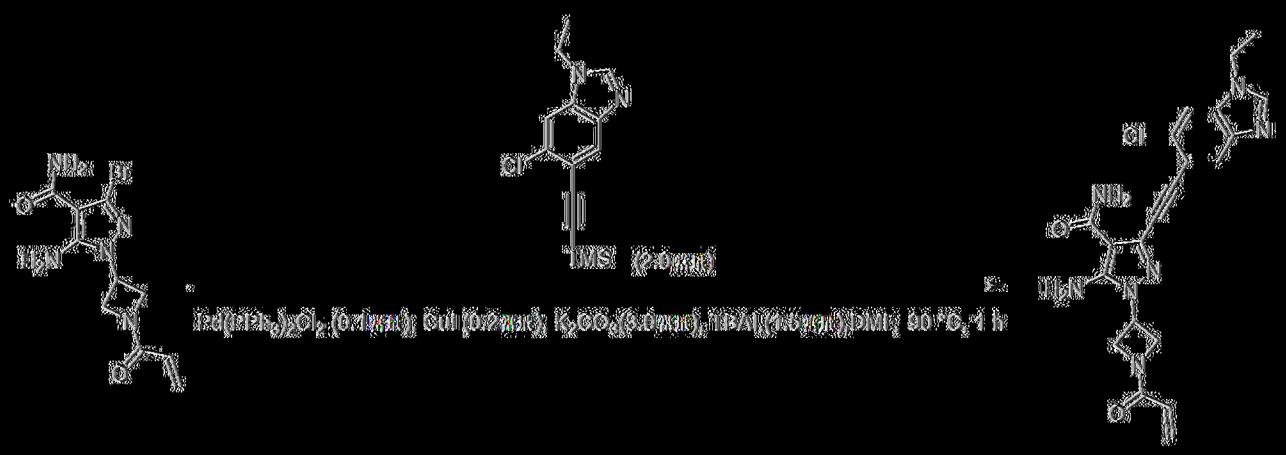
[0275] 呈灰白色固體狀之5-胺基-3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并噻唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(羥甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(79.60 mg，45%)。$C_{24}H_{24}FN_7O_3$ [M + H]⁺之MS ESI計算值478.20，實驗值478.35；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.05-6.37 (m, 4H), 6.18-6.14 (m, 1H), 5.69-5.67 (m, 1H), 5.13-5.11 (m, 1H), 5.06-4.88 (m, 1H), 4.32 (d, *J* = 19.2 Hz, 1H), 4.05-3.84 (m, 2H), 3.75-3.50 (m, 3H), 2.39 (s, 2H), 1.12-1.09 (m, 2H), 1.06 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H)。

[0276] 實例208：5-胺基-3-[2-(6-氟-1-環丙基-1,3-苯并噻唑-5-基)乙炔基]-1-[1-(丙-2-烯醯基)氮雜環丁烷-3-基]吡唑-4-甲醯胺



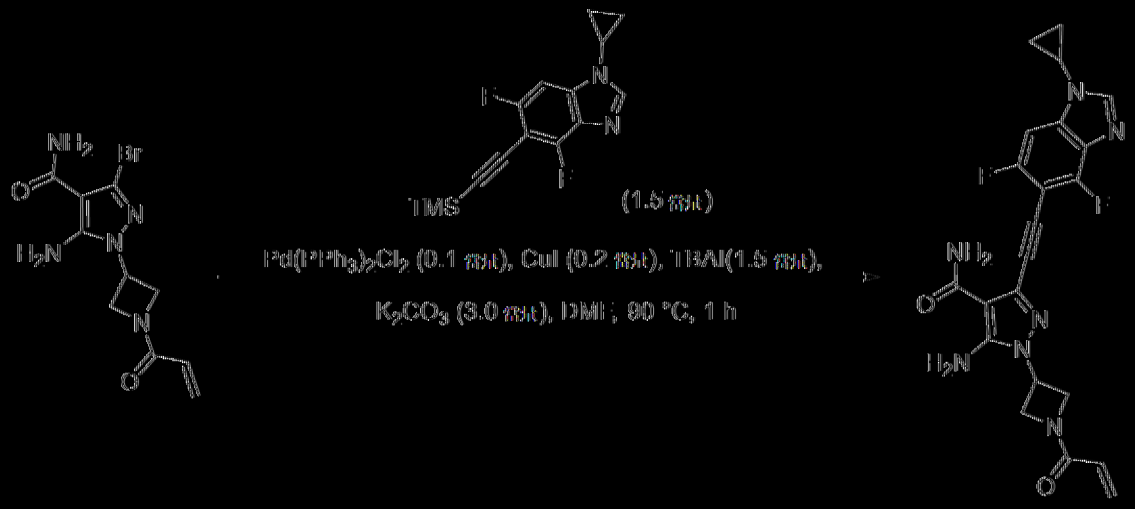
[1277] 呈灰白色固體狀之5-胺基-3-[2-(6-氯-1-環內基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[1-(內-2-烯醯基)氮雜環丁烷-3-基]吡唑-4-甲醯胺(64.20 mg，55%)。$C_{22}H_{20}ClN_7O_2$ [M + H]+之MS ESI計算值450.14，實驗值450.30；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.43-6.39 (m, 1H), 6.16-6.10 (m, 1H), 5.72-5.68 (m, 1H), 5.32-5.21 (m, 1H), 4.65 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.23-4.12 (m, 1H), 3.68-3.54 (m, 1H), 1.13-0.99 (m, 4H)。

[1278] 實例209：5-胺基-3-[2-(6-氯-1-乙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[1-(內-2-烯醯基)氮雜環丁烷-3-基]吡唑-4-甲醯胺



[1279] 5-胺基-3-[2-(6-氯-1-乙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[1-(丙-2-烯醯基)氮雜環丁烷-3-基]吡唑-4-甲醯胺，$C_{21}H_{20}ClN_7O_2$ [M+H]+之MS ESI計算值438.14，實驗值438.05；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.42-6.33 (m, 1H), 6.22-6.16 (m, 1H), 5.65-5.72 (m, 1H), 5.28 (q, *J* = 7.6, 6.6 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.53-4.46 (m, 1H), 4.31 (q, *J* = 7.3 Hz, 3H), 4.22 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

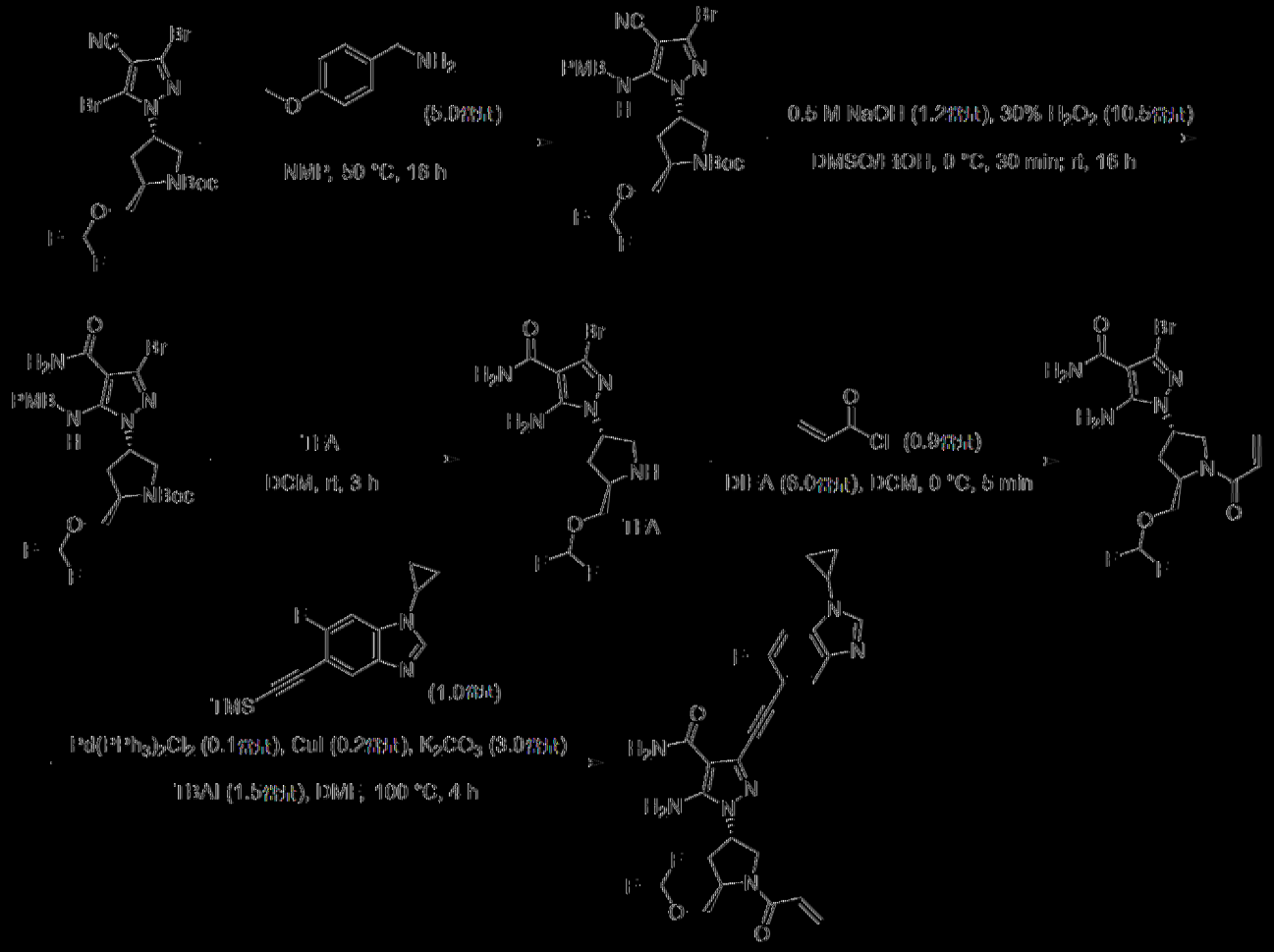
[1280] 實例210：5-胺基-3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[1-(丙-2-烯醯基)氮雜環丁烷-3-基]吡唑-4-甲醯胺



[1281] 5-胺基-3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔

基]-1-[1-(內-2-烯醯基)氮雜環丁烷-3-基]吡唑-4-甲醯胺。$C_{22}H_{19}F_2N_7O_2$ [M + H]⁺之MS ESI計算值452.16，實驗值452.35；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.67 (s, 3H), 6.43-6.38 (m, 1H), 6.16-6.12 (m, 1H), 5.74-5.71 (m, 1H), 5.32-5.25 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.56-4.52 (m, 1H), 4.35 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.57-3.52 (m, 1H), 1.19-1.02 (m, 4H)。

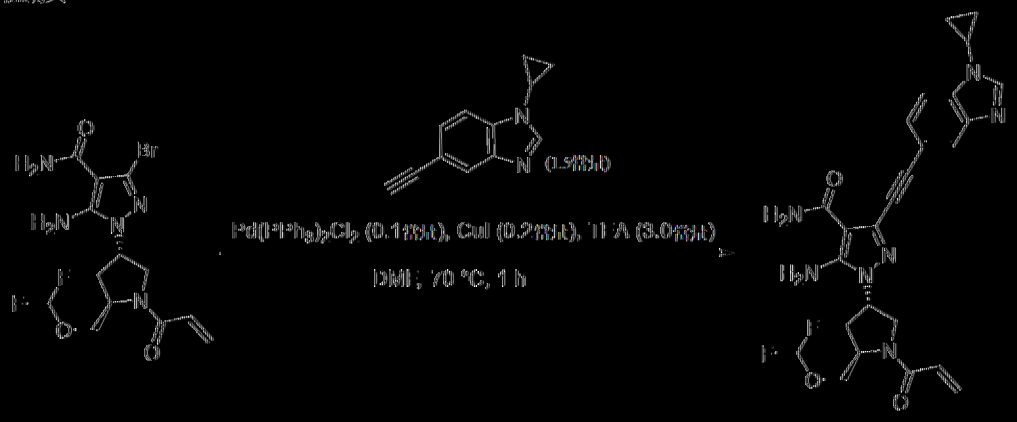
[1282] 實例211：5-胺基-3-[2-(1-環內基-6-氟-1,3-苯并噻唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-[(二氟甲氧基)甲基]-1-(內-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



[1283] 5-胺基-3-[2-(1-環內基-6-氟-1,3-苯并噻唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-[(二氟甲氧基)甲基]-1-(內-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲

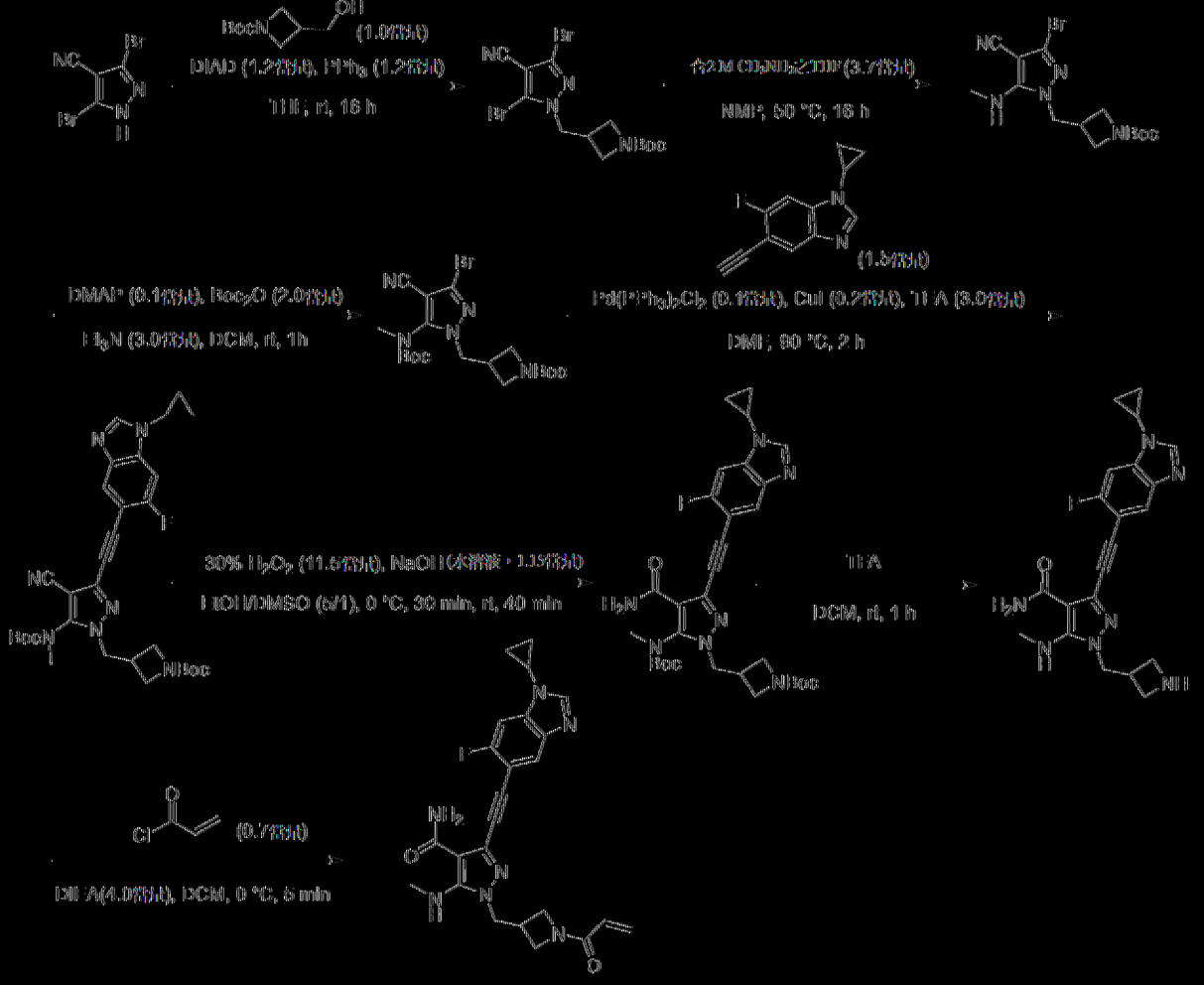
醯胺。$C_{25}H_{24}F_3N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值528.19，實驗值528.40；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.60–5.98 (m, 3H), 5.76 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 58.1 Hz, 3H), 4.96 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.53–4.36 (m, 1H), 4.09–4.06 (m, 2H), 3.98 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.41 (s, 1H), 2.84–2.72 (m, 1H), 2.49–2.31 (m, *J* = 13.0, 7.1 Hz, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.09 (s, 2H)。

[1284] 實例212：5-胺基-3-[2-(1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-[(二氟甲氧基)甲基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



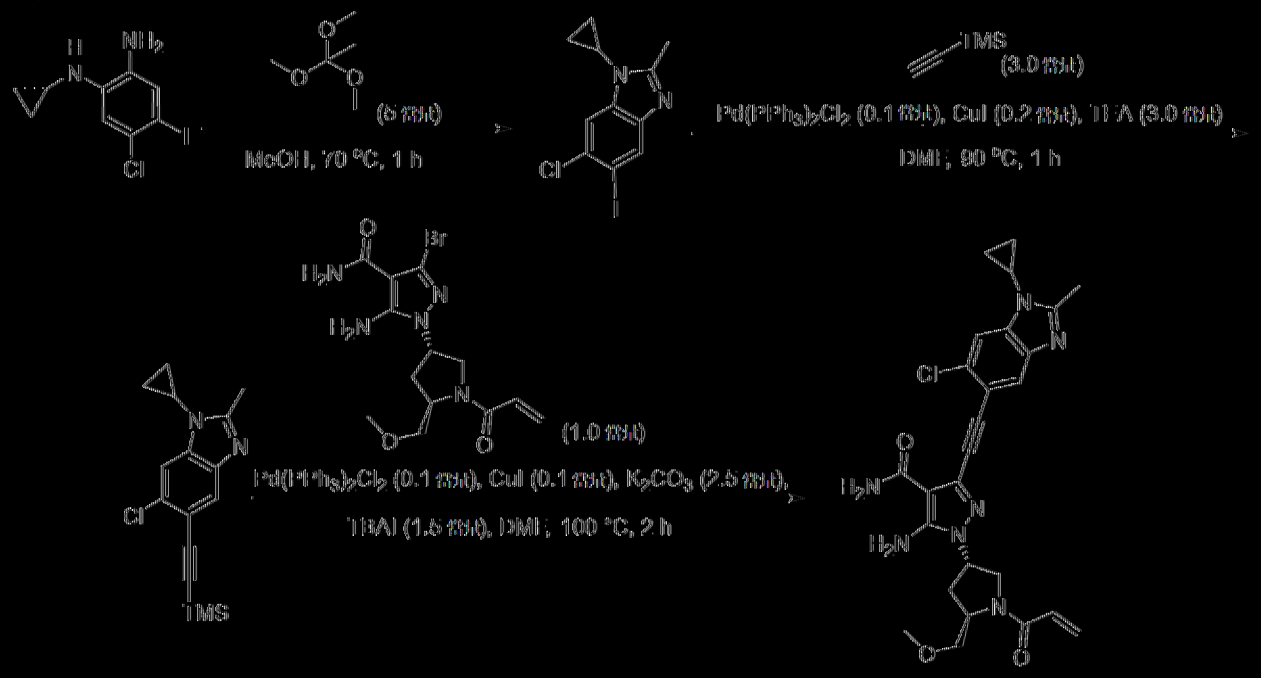
[1285] 5-胺基-3-[2-(1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-[(二氟甲氧基)甲基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺。$C_{25}H_{25}F_2N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值510.20，實驗值510.35；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.63–7.51 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.54–6.40 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.75 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 51.1 Hz, 3H), 5.02–4.93 (m, 1H), 4.68 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.51–4.36 (m, 1H), 4.14–3.84 (m, 3H), 3.52–3.34 (m, 1H), 2.84–2.72 (m, 1H), 2.51–2.31 (m, 1H), 1.29–1.17 (m, 2H), 1.20–1.07 (m, 2H)。

|(1286)| 實例213：3-|2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基|-5-(甲基胺基)-1-{[1-(丙-2-烯醯基)氮雜環丁烷-3-基|甲基}吡唑-4-甲醯胺



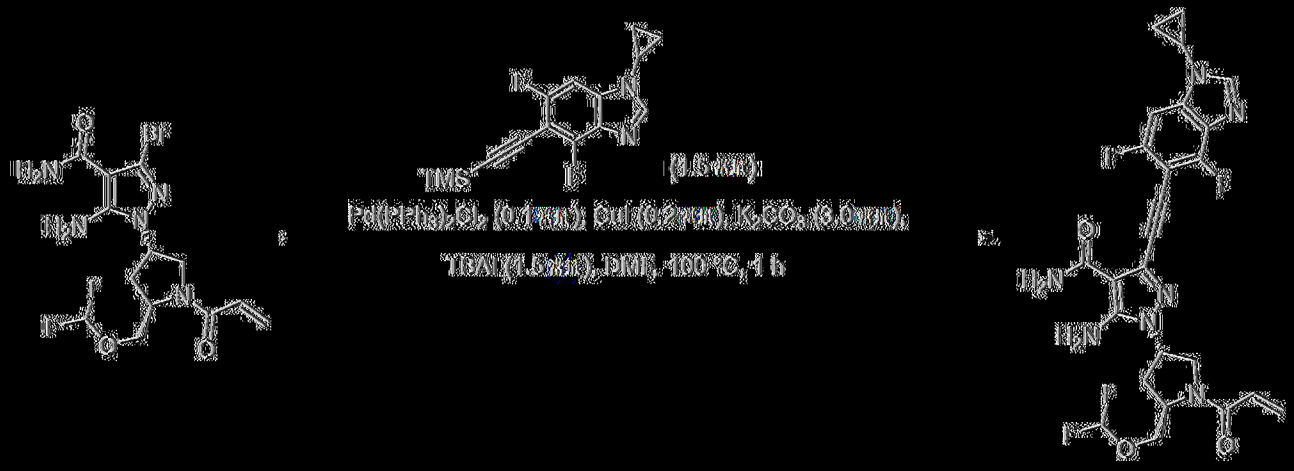
|(1287)| 3-|2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基|-5-(甲基胺基)-1-{[1-(丙-2-烯醯基)氮雜環丁烷-3-基|甲基}吡唑-4-甲醯胺。$C_{24}H_{24}FN_7O_2$ |M + H|+之MS ESI計算值462.20，實驗值462.30；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01–7.96 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.39–6.34 (m, 1H), 6.24–6.16 (m, 1H), 5.71–5.68 (m, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.40–4.34 (m, 3H), 4.28–4.23 (m, 1H), 4.19–4.15 (m, 1H), 3.93–3.89 (m, 1H), 3.42–3.37 (m, 1H), 3.33–3.29 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 1.25–1.18 (m, 2H), 1.11–1.07 (m, 2H)。

|1288| 實例214：5-胺基-3-[2-(6-氯-1-環內基-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



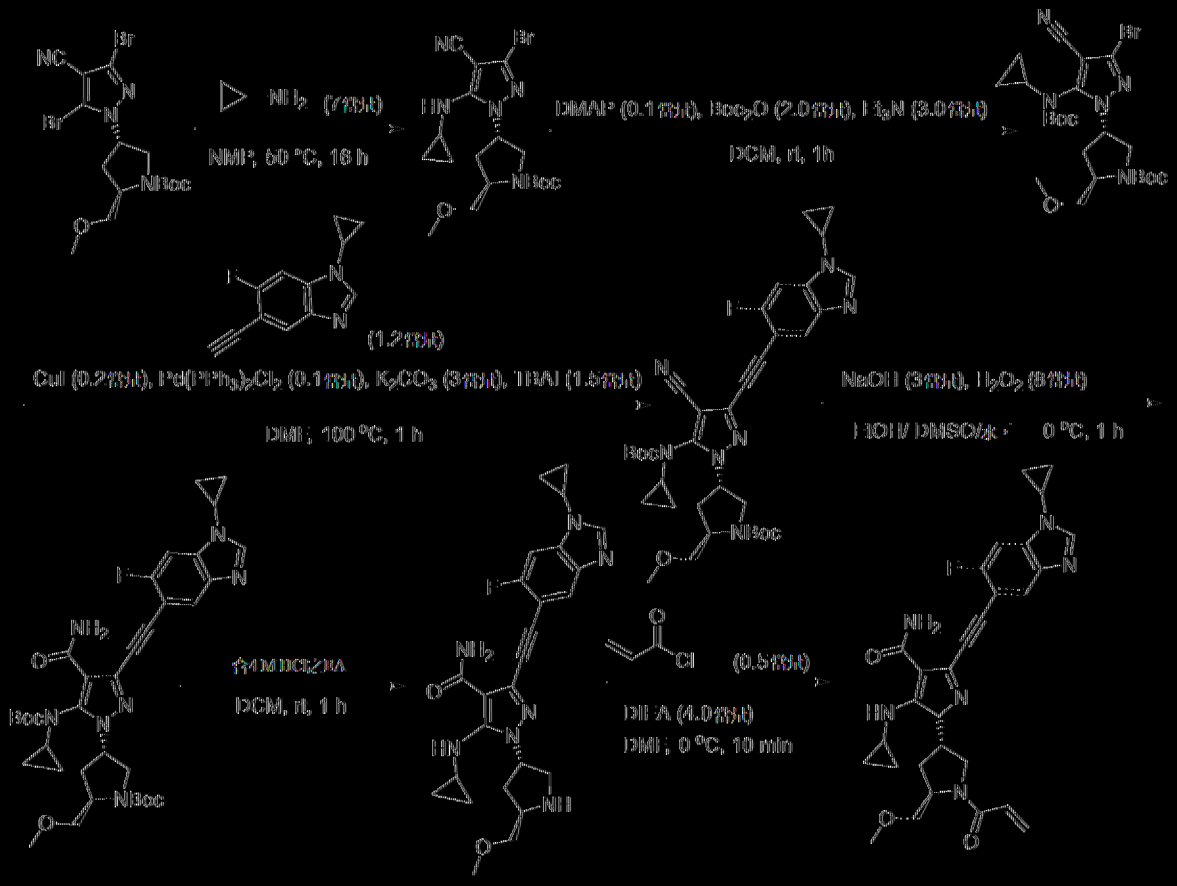
|1289| 5-胺基-3-[2-(6-氯-1-環內基-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺。$C_{26}H_{28}ClN_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值522.19，實驗值522.15；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.58–6.35 (m, 2H), 5.76–5.62 (m, 3H), 5.55 (s, 1H), 5.17–4.88 (m, 1H), 4.62–4.37 (m, 1H), 4.11–3.94 (m, 2H), 3.89–3.80 (m, 1H), 3.47–3.39 (m, 1H), 3.38 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 3.22–3.14 (m, 1H), 2.68 (s, 4H), 2.37–2.28 (m, 1H), 1.29–1.20 (m, 2H), 1.11–1.03 (m, 2H)。

|1290| 實例215：5-胺基-3-[2-(1-環內基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-[(二氟甲氧基)甲基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



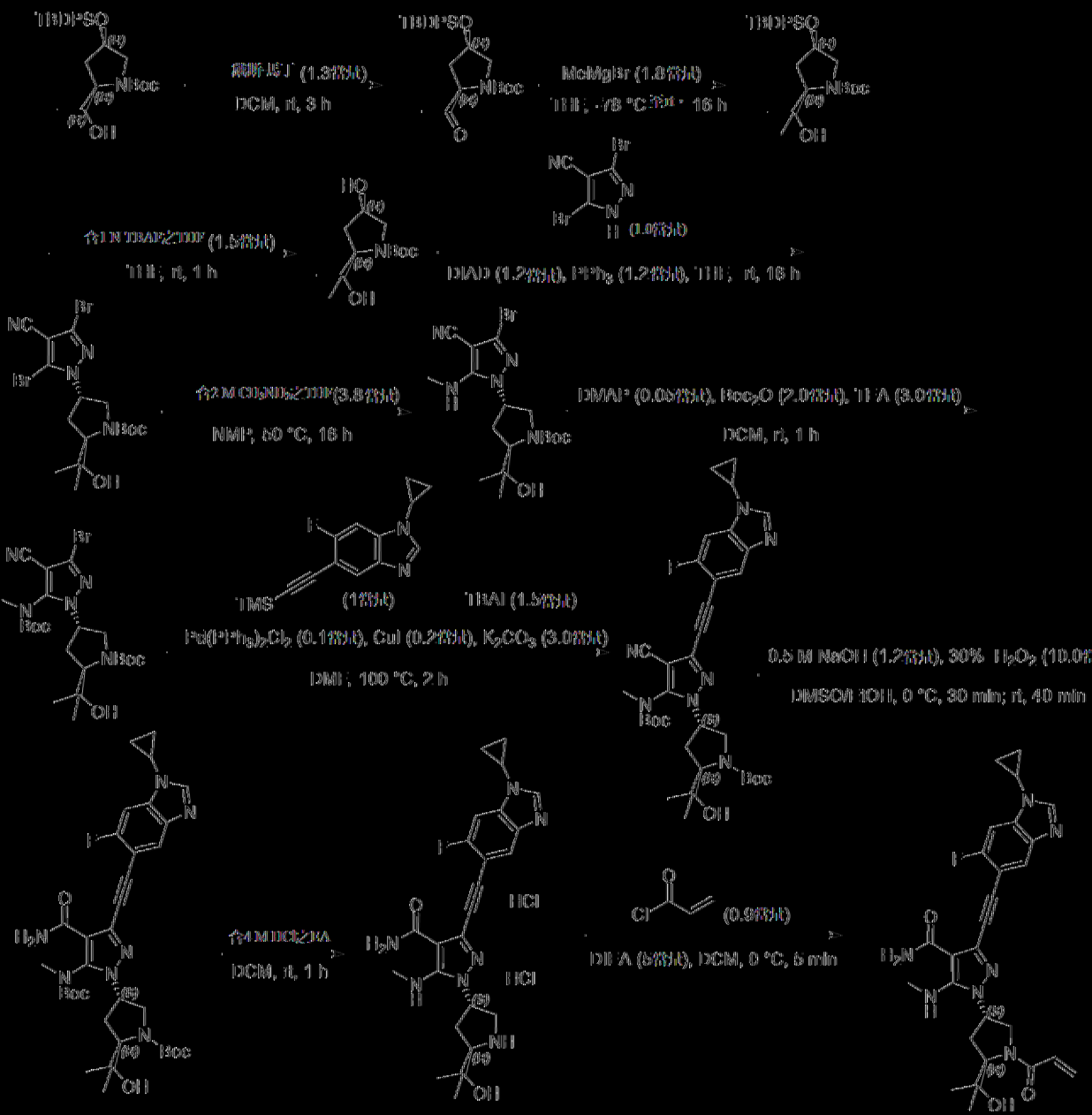
[1291] 5-胺基-3-[2-(1-環內基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-[(二氟甲氧基)甲基]-1-(內-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺。$C_{25}H_{23}F_4N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值546.18，實驗值546.15；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97–7.80 (s, 1H), 7.19–7.18 (m, 1H), 7.10–6.90 (m, 1H), 6.44–6.40 (m, 2H), 6.30–6.10 (m, 1H), 5.83–5.70 (m, 1H), 5.60–5.49 (m, 3H), 4.95–4.90 (m, 1H), 4.70–4.68 (m, 1H), 4.42–4.40 (m, 1H), 4.17–3.93 (m, 3H), 3.39–3.30 (m, 1H), 2.85–2.71 (m, 1H), 2.39–2.35 (m, 1H), 1.25–1.20 (m, 2H), 1.10–1.05 (m, 2H)。

[1292] 實例216：3-[2-(1-環內基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-(環內基胺基)-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(內-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



|(1293)| 3-|2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并噻唑-5-基)乙炔基|-5-(環丙基胺基)-1-|(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基|吡唑-4-甲醯胺。$C_{29}H_{30}FN_6O_3$ |M + H|+之MS ESI計算值532.24，實驗值532.45；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.56-6.39 (m, 2H), 6.15-5.84 (m, 1H), 5.76-5.69 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.59-4.57 (m, 1H), 4.13-3.99 (m, 2H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.36 (d, *J* = 10.4 Hz, 4H), 3.01-2.74 (m, 2H), 2.35-2.32(m, 1H), 1.24-1.16 (m, 2H), 1.09-1.05 (m, 2H), 0.94-0.83 (m, 2H), 0.81-0.73 (m, 2H)。

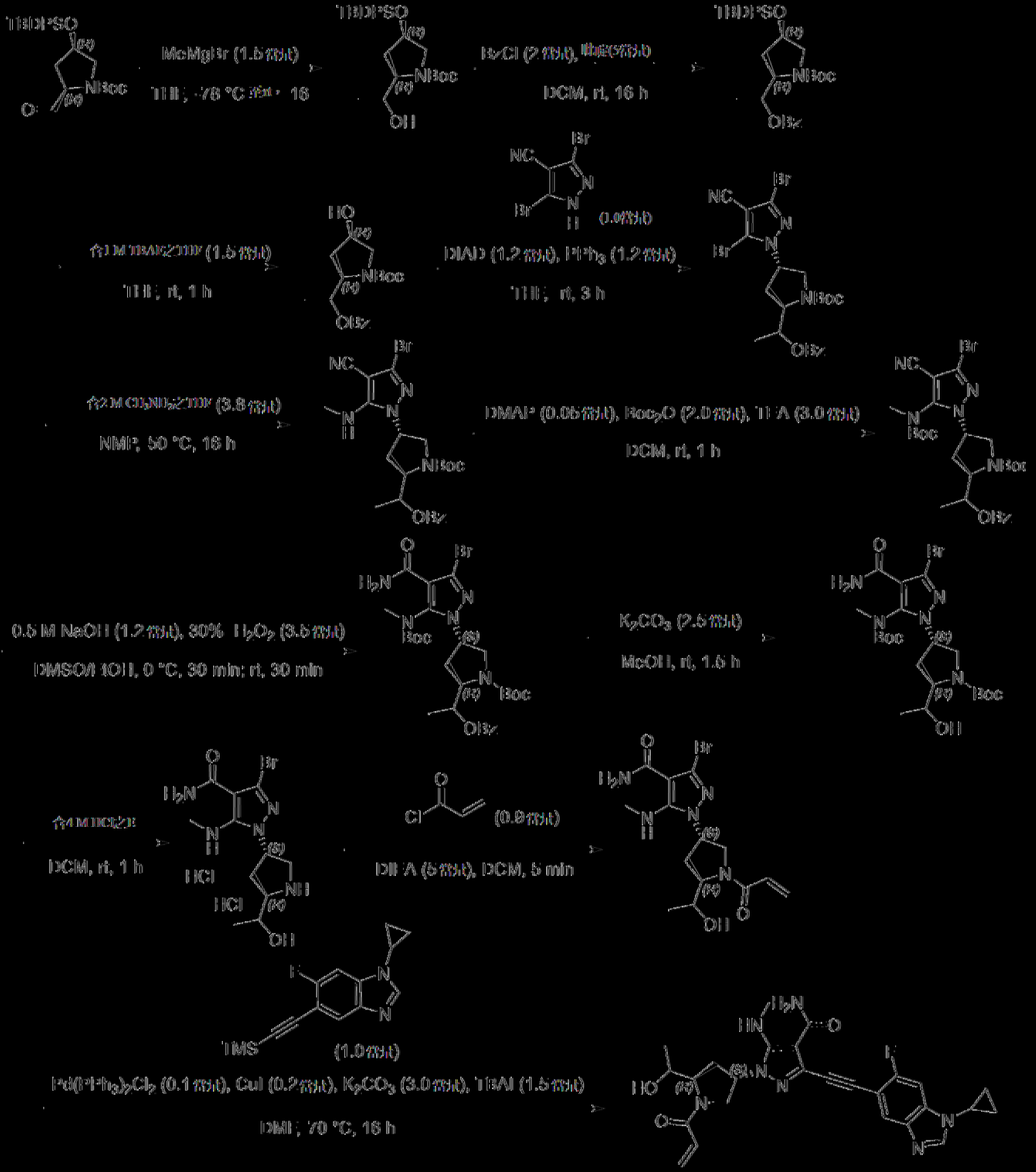
|(1294)| 實例217：3-|2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并噻唑-5-基)乙炔基|-1-|(3S,5R)-5-(2-羥基丙-2-基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基|-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

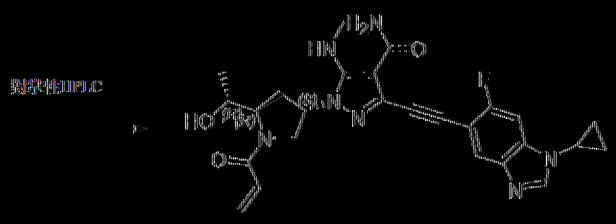


[1295] 3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(2-羥基丙-2-基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯烷-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{27}H_{30}FN_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值520.24，實驗值520.20；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.72-6.59 (m, 3H), 6.18-6.13 (m, 1H), 5.71-5.68 (m, 1H), 5.41-5.35 (m, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.40-4.31 (m, 1H), 4.19-4.15 (m, 3H), 4.09-3.49 (m, 3H), 2.48-2.35 (m, 2H), 1.17-

1.03 (m, 10H)。

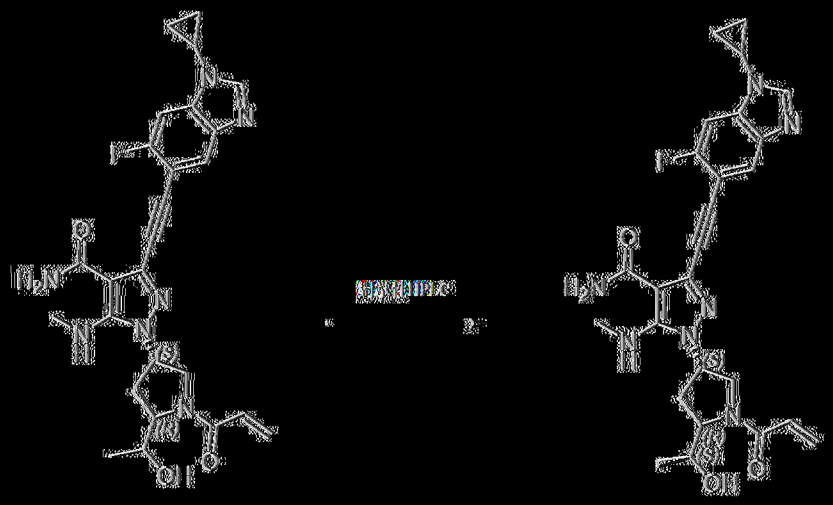
[1296] 實例218：3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并噻唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-[(1R)-1-羥乙基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺





[1297] 3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-[(1*R*)-1-羥乙基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{26}H_{28}FN_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值506.22，實驗值506.45；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (s, 1H), 7.95-7.91 (m, 1H), 7.64 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.74-6.64 (m, 1H), 6.67-6.54 (m, 1H), 6.22-6.10 (m, 1H), 5.68-5.60 (m, 1H), 5.33-5.30 (m, 1H), 4.90 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.03-4.01 (m, 1H), 3.92-3.73 (m, 2H), 3.52-3.50 (m, 1H), 2.95 (t, *J* = 5.7 Hz, 3H), 2.47-2.20 (m, 2H), 1.17-1.01 (m, 7H)。

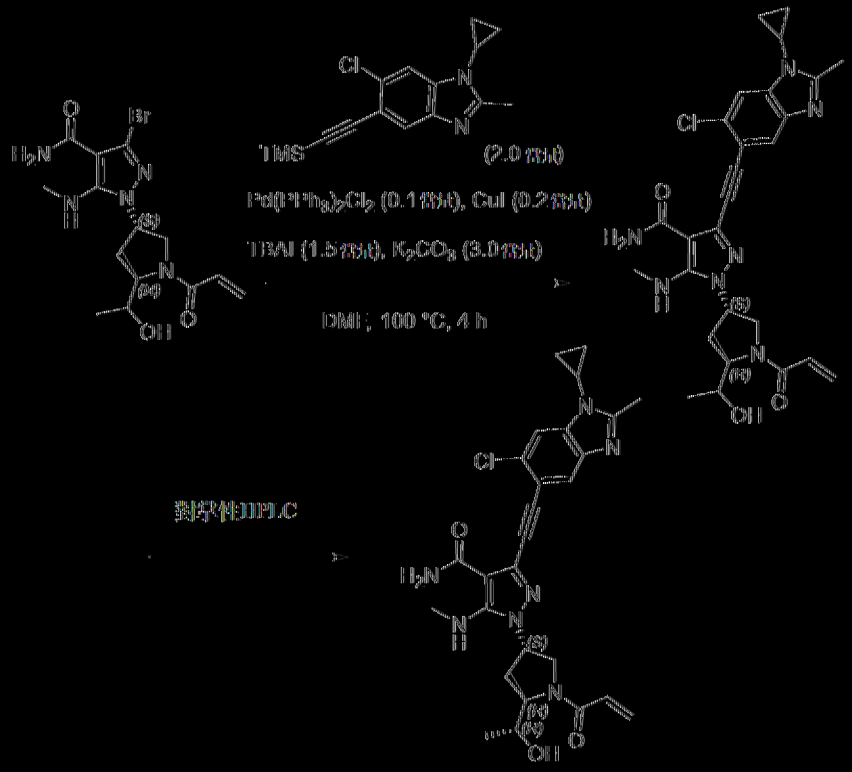
[1298] 實例219：3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-[(1S)-1-羥乙基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[1299] 3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-[(1*S*)-1-羥乙基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡

唑-4-甲醯胺。$C_{26}H_{28}FN_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值506.22，實驗值506.40；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (s, 1H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.64 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.88-6.50 (m, 3H), 6.14-6.10 (m, 1H), 5.66-5.62 (m, 1H), 5.33-5.18 (m, 1H), 4.99 (d, J = 19.8 Hz, 1H), 4.50-4.17 (m, 1H), 3.99-3.96 (m, 2H), 3.70-3.69 (m, 1H), 3.52-3.50 (m, 1H), 2.98-2.92 (m, 3H), 2.44-2.24 (m, 2H), 1.15-0.98 (m, 7H)。

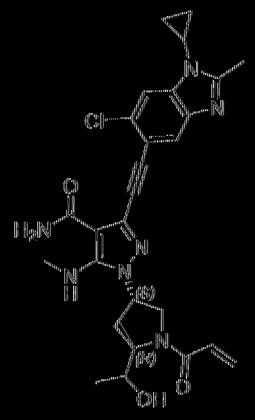
[1300] 實例220：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-((R)-1-羥乙基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氯-1-環丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



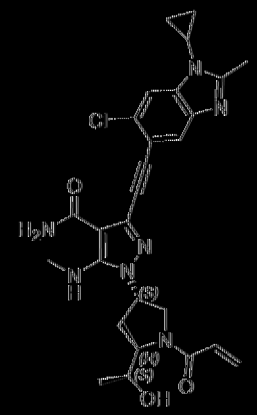
[1301] 1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-((*R*)-1-羥乙基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氯-1-環丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。$C_{27}H_{30}ClN_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值536.21，實驗值536.35；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.94-6.78 (m, 1H), 6.77-6.53 (m, 2H), 6.20-6.08 (m, 1H), 5.73-

5.65 (m, 1H), 5.44-5.28 (m, 1H), 5.06-5.00 (m, 1H), 4.36-3.66 (m, 3H), 3.33 (s, 2H), 2.95 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.54-2.18 (m, 2H), 1.28-1.16 (m, 2H), 1.09-1.04 (m, 5H)。

〔1302〕 實例221：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-((S)-1-羥乙基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氯-1-環丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



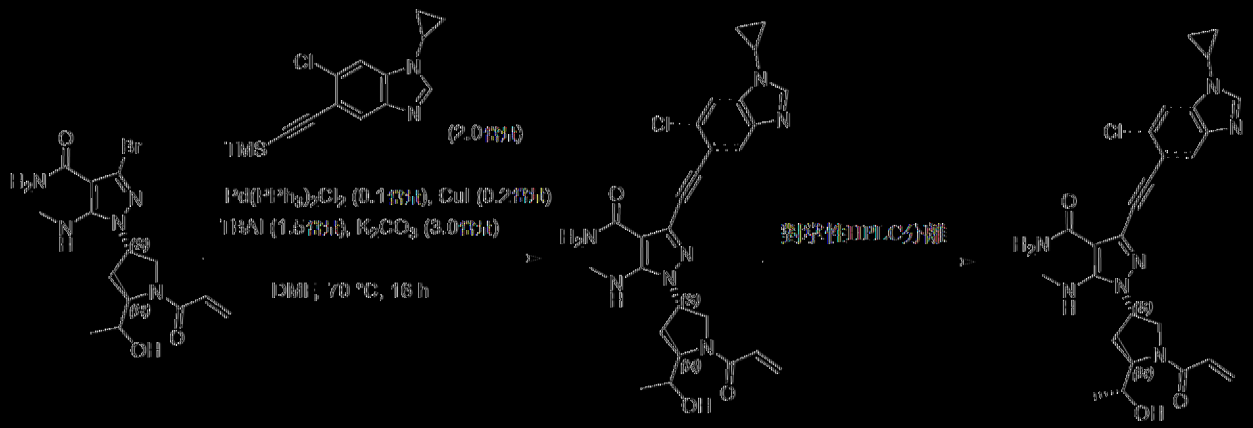
對掌性HPLC



〔1303〕 外消旋產物(0.30 g)藉由製備型SFC在以下條件下純化：管柱：CHIRAL ART Cellulose-SC，2 × 25 cm，5 μm；移動相A：Hex:DCM = 1:1 (0.5% 2M NH_3-MeOH)，移動相B：EtOH；流動速率：20 mL/min；梯度：12分鐘內50% B至50% B；波長：220/254 nm；RT2：10.04分鐘；樣本溶劑：EtOH:DCM = 1:1；注射體積：0.3 mL；RT2：10.04分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-((*S*)-1-羥乙基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氯-1-環丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(0.12 g，35%)。$C_{27}H_{30}ClN_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值536.21，實驗值536.45；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.99-6.50 (m, 3H), 6.20-6.13 (m, 1H), 5.70-5.62 (m, 1H), 5.31-5.19 (m, 1H), 5.03-4.95 (m, 1H), 4.50-4.20 (m, 1H), 4.06-3.95 (m,

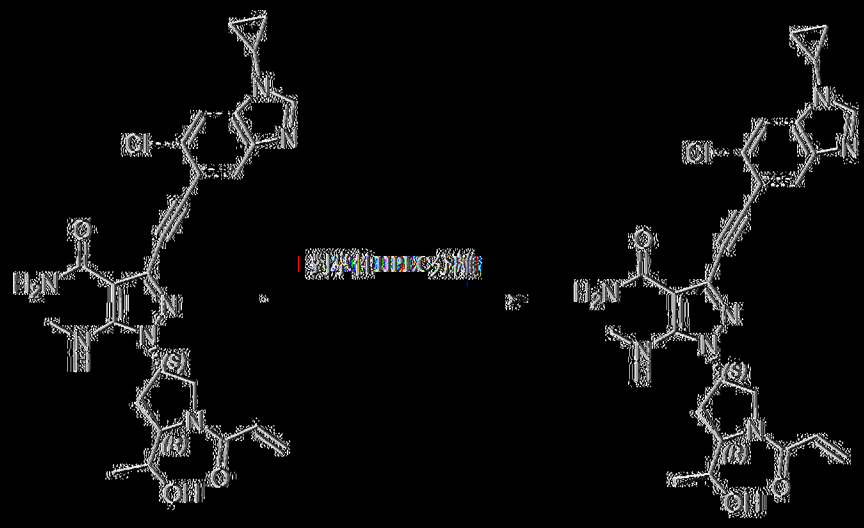
2H), 3.75-3.66 (m, 1H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.02-2.95 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.37-2.30 (m, 2H), 1.25-1.18 (m, 2H), 1.11-0.99 (m, 5H)。

[1304] 實例222：3-[2-(6-氯-1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-[(1R)-1-羥乙基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



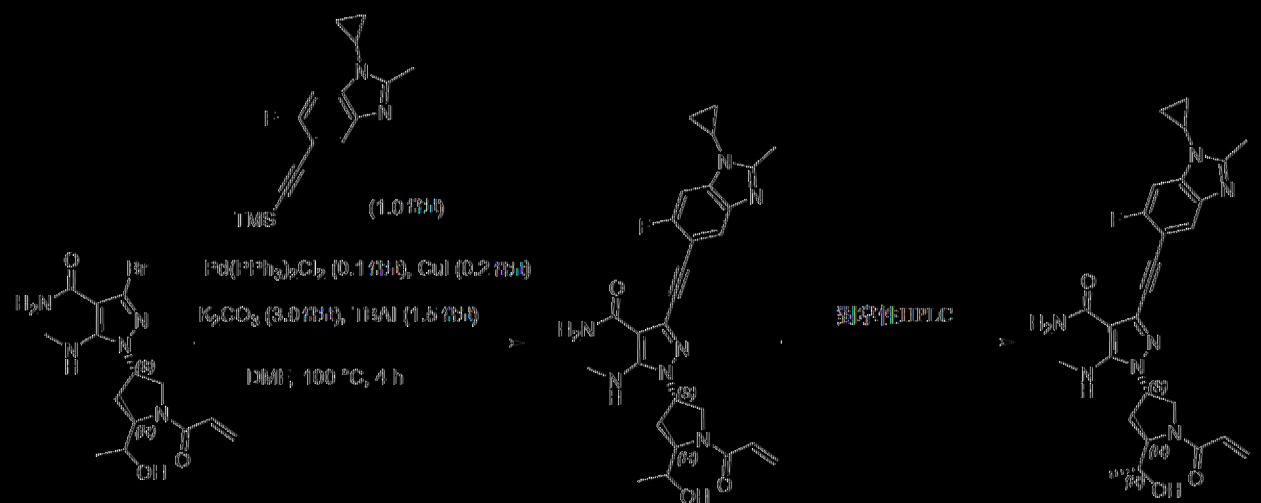
[1305] 3-[2-(6-氯-1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-[(1*R*)-1-羥乙基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{26}H_{28}ClN_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值522.19，實驗值522.15；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.72-6.57 (m, 2H), 6.21-6.13 (m, 1H), 5.71-5.66 (m, 1H), 5.39-5.32 (m, 1H), 5.09-4.89 (m, 1H), 4.27-4.16 (m, 1H), 3.92-3.76 (m, 2H), 3.57-3.52 (m, 1H), 2.96 (t, *J* = 12Hz, 3H), 2.39-2.09 (m, 3H), 1.15-1.04 (m, 7H)。

[1306] 實例223：3-[2-(6-氯-1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-[(1S)-1-羥乙基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[130'] 3-[2-(6-氯-1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-[(1*S*)-1-羥乙基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{26}H_{28}ClN_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值522.19，實驗值522.20；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.87-6.57 (m, 3H), 6.15 (d, *J* = 10Hz, 1H), 5.71-5.64 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.04-4.97 (m, 1H), 4.43-4.30 (m, 1H), 4.05-3.97 (m, 2H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.55 (s, 1H), 2.97-2.95 (m, 3H), 2.51 (s, 1H), 2.35 (s, 1H), 1.13-1.01 (m, 7H)。

[1308] 實例224：3-[2-(1-環丙基-6-氟-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-[(1R)-1-羥乙基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



|(1309)| 3-[2-(1-環丙基-6-氟-2-甲基-1,3-苯并噻唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-[(1*R*)-1-羥乙基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{27}H_{30}FN_7O_3$ |M + H|⁺之MS ESI計算值520.24，實驗值520.25；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 6.78-6.54 (m, 3H), 6.23-6.11 (m, 1H), 5.73-5.61 (m, 1H), 5.41-5.29 (m, 1H), 5.06-4.89 (m, 1H), 4.33-3.70 (m, 4H), 2.95 (t, *J* = 5.7 Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.25-1.11 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 5H)。

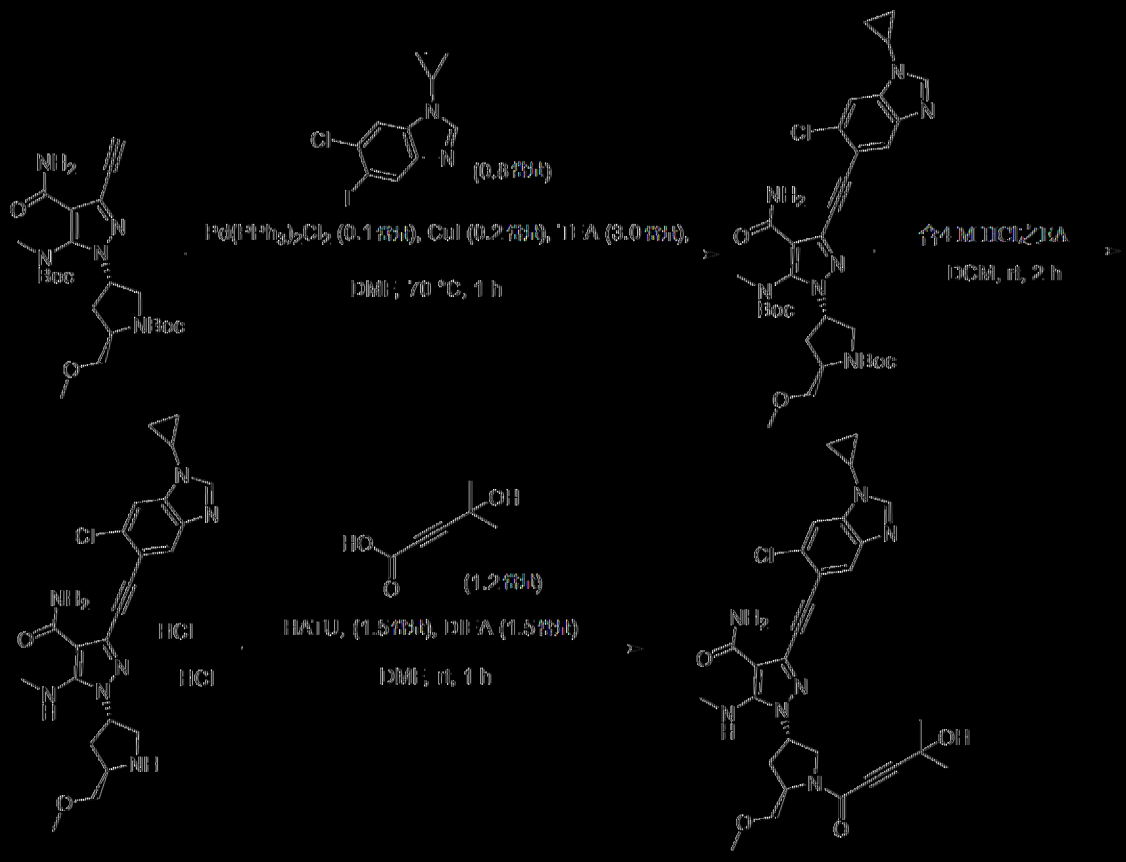
|(1310)| 實例225：3-[2-(1-環丙基-6-氟-2-甲基-1,3-苯并噻唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-[(1S)-1-羥乙基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



|(1311)| 3-[2-(1-環丙基-6-氟-2-甲基-1,3-苯并噻唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-[(1*S*)-1-羥乙基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{27}H_{30}FN_7O_3$ |M + H|⁺之MS ESI計算值520.24，實驗值520.60；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H), 6.83-6.54 (m, 3H), 6.15 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 5.72-5.61 (m, 1H), 5.31-5.20 (m, 1H), 5.01-4.94 (m, 1H), 4.48-4.24 (m, 1H),

4.06–3.90 (m, 2H), 3.79–3.68 (m, 1H), 3.01–2.89 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.49 (s, 1H), 2.40–2.29 (m, 1H), 1.25–1.12 (m, 2H), 1.12–1.05 (m, 2H), 1.03 (s, 3H)。

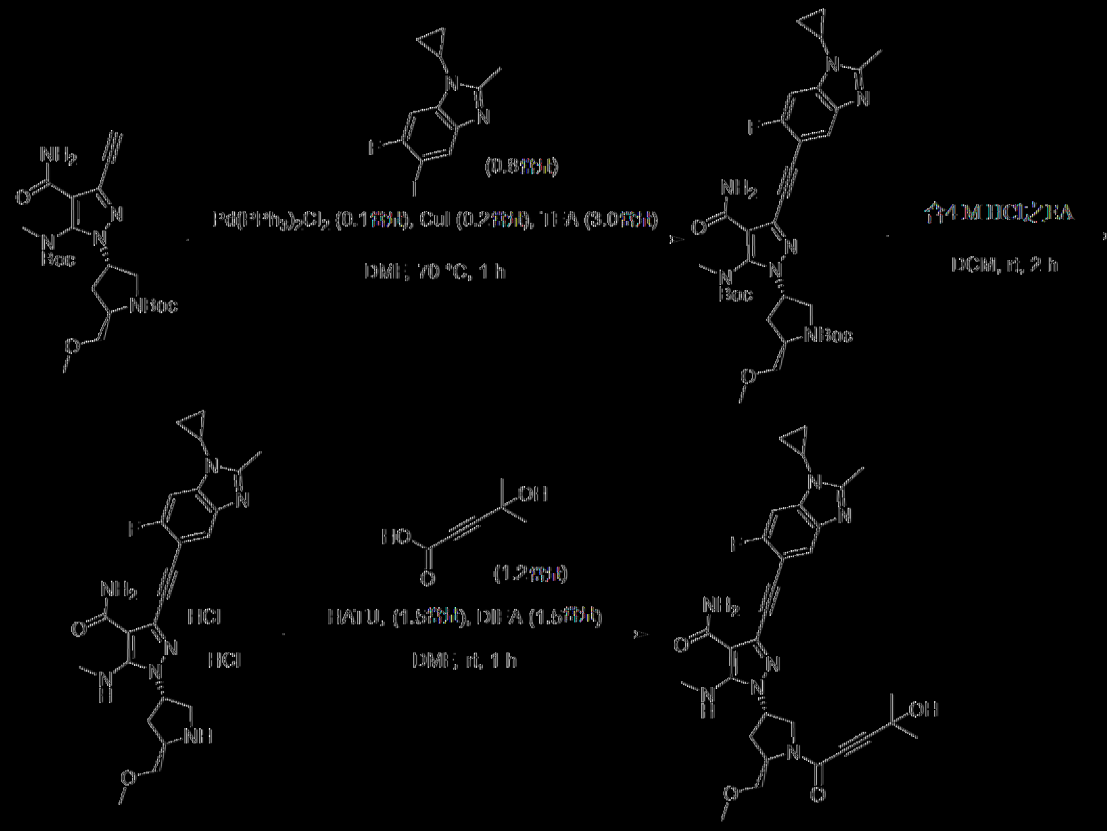
|(1312)| 實例226：3-[2-(6-氯-1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-1-(4-氟基-4-甲基戊-2-炔醯基)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



|(1313)| 3-[2-(6-氯-1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-1-(4-氟基-4-甲基戊-2-炔醯基)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{29}H_{32}ClN_7O_4$ |M + H|⁺之MS ESI計算值578.22，實驗值578.30；^{1}H NMR (400 MHz, 氘仿-*d*) δ 8.17–8.06 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.56–5.29 (m, 2H), 4.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 17.8, 7.3 Hz, 1H), 3.94–3.85 (m, 1H), 3.79–3.53 (m, 1H), 3.47–3.36 (m, 3H), 3.04 (d, *J* = 14.9

Hz, 3H), 2.86–2.74 (m, 1H), 2.17 (s, 2H), 1.60 (d, *J* = 13.1 Hz, 6H), 1.30–1.21 (m, 2H), 1.15–1.07 (m, 2H)。

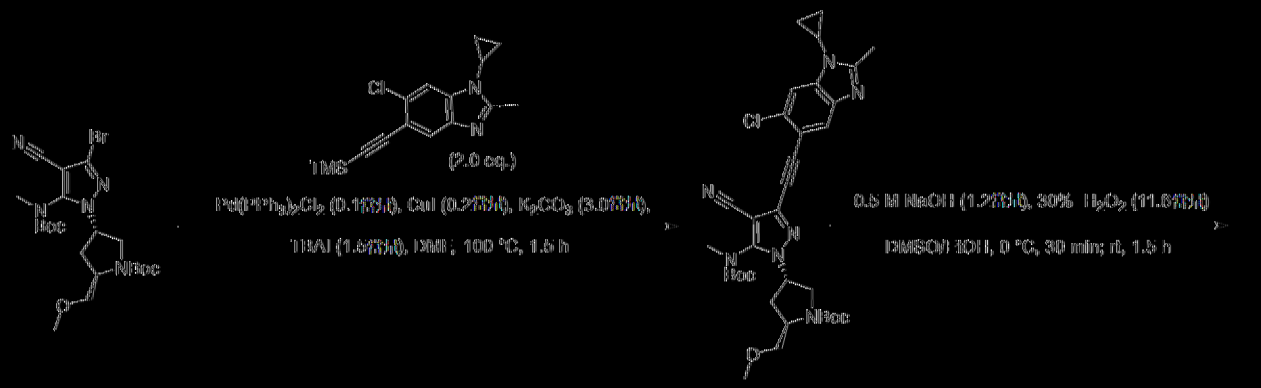
【1314】實例227：3-[2-(1-環丙基-6-氟-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-1-(4-氯基-4-甲基戊-2-炔醯基)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

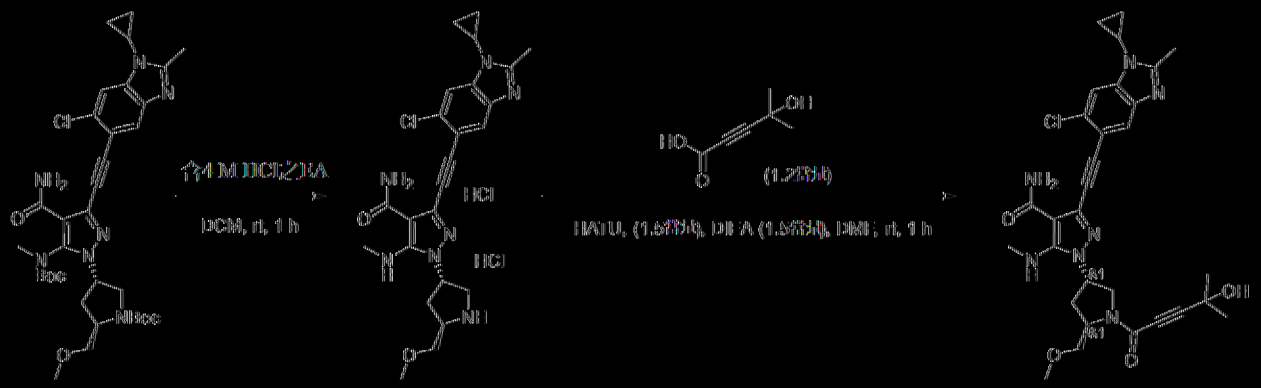


【1315】3-[2-(1-環丙基-6-氟-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-1-(4-氯基-4-甲基戊-2-炔醯基)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{30}H_{34}FN_7O_4$ [M + H]⁺之MS ESI計算值576.27，實驗值576.30；^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.82 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.50–5.30 (m, 2H), 4.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.21–4.12 (m, 1H), 4.12–4.01 (m, 1H), 3.92–3.83 (m, 1H), 3.73–3.59 (m, 1H), 3.40 (d, *J* = 13.0 Hz, 3H), 3.29 (s, 1H), 3.09–2.96 (m, 3H), 2.75 (d, *J* = 4.2 Hz, 3H), 2.43–2.28 (m, 2H), 1.60 (d, *J* = 14.8 Hz,

6H), 1.35–1.25 (m, 2H), 1.10 (s, 2H)。

[1316] 實例228：3-[2-(6-氯-1-環丙基-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-1-(4-羥基-4-甲基戊-2-炔醯基)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

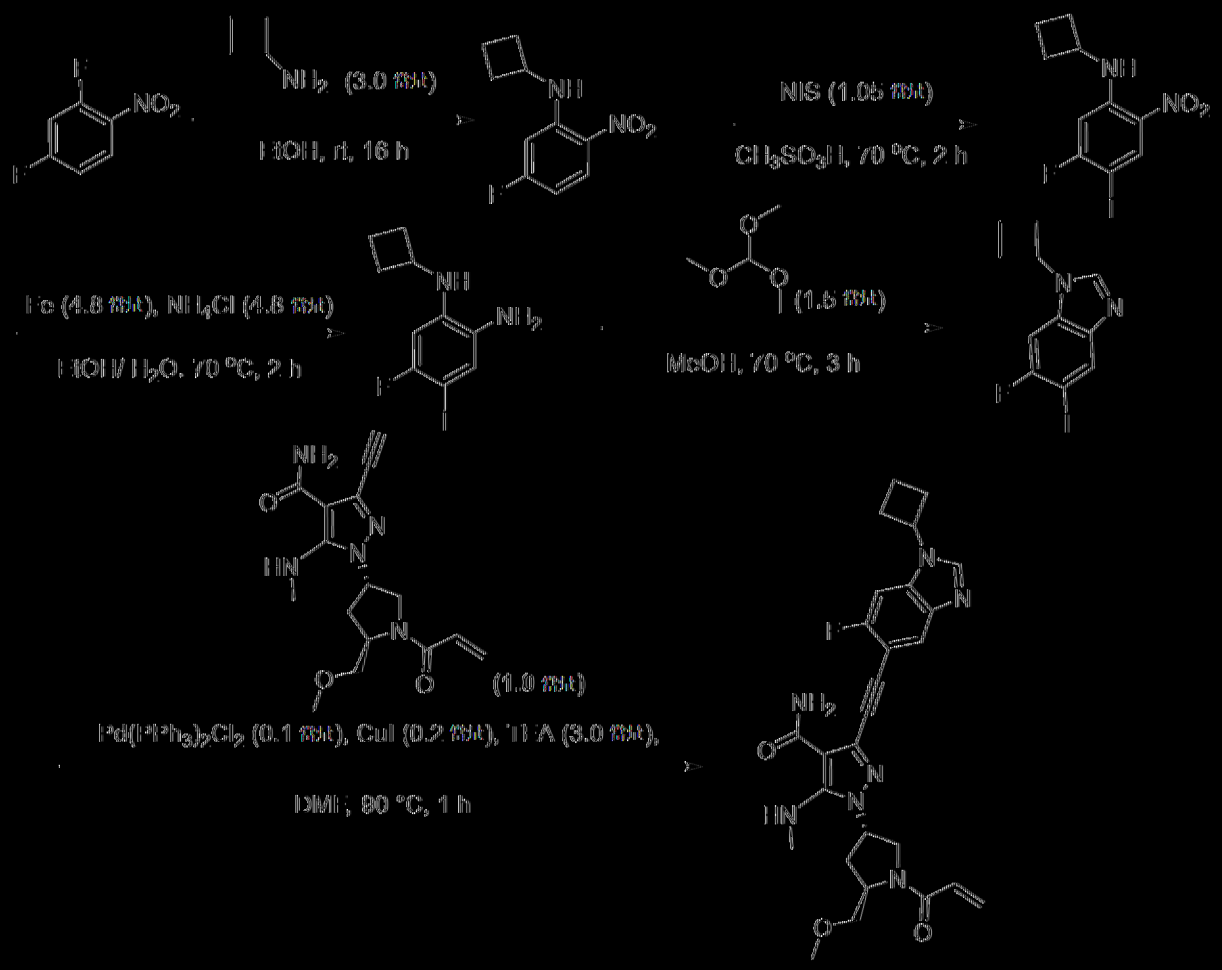




[1317] 3-[2-(6-氯-1-環丙基-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-1-(4-羥基-4-甲基戊-2-炔醯基)-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{30}H_{34}ClN_7O_4$ [M + H]+之MS ESI計算值592.24，實驗值592.30；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.48–5.35 (m, 2H), 4.52–4.43 (m, 1H), 4.18–4.13 (m, 2H), 3.77–3.74 (m, 1H), 3.70–3.54 (m, 1H), 3.42–3.38 (m, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.06–3.01 (m, 1H), 2.69 (s, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.40–2.30 (m, 2H), 1.61–1.58 (m, 6H), 1.31–1.29 (m, 2H), 1.08 (s, 2H)。

[1318] 實例230：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-

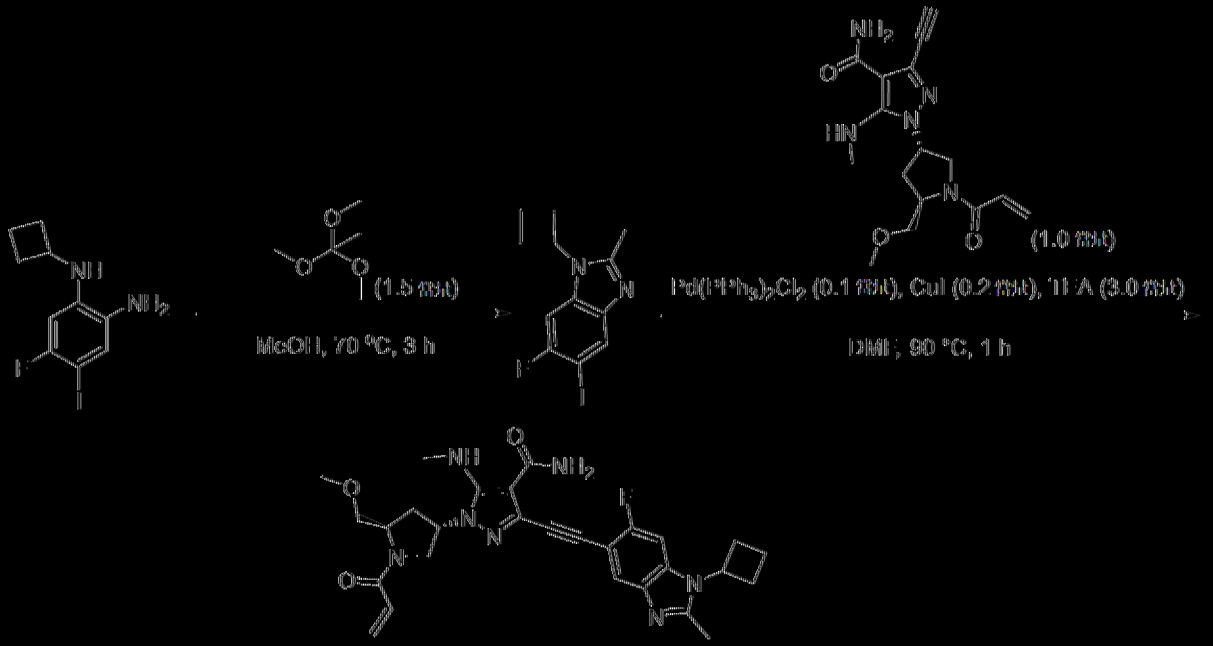
3-基)-3-((1-環丁基-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



[1319] 1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丁基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。$C_{27}H_{30}FN_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值520.24，實驗值520.25；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (d, *J* = 25.1 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.61-6.32 (m, 2H), 5.75-5.68 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.57-5.22 (m, 1H), 4.85-6.78 (m, 1H), 4.64-4.37 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.56-3.42 (m, 1H), 3.38 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 3.04 (d, *J* = 15.5 Hz, 3H), 2.79-2.62 (m, 3H), 2.58-2.50 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.09-2.01 (m,

2H)。

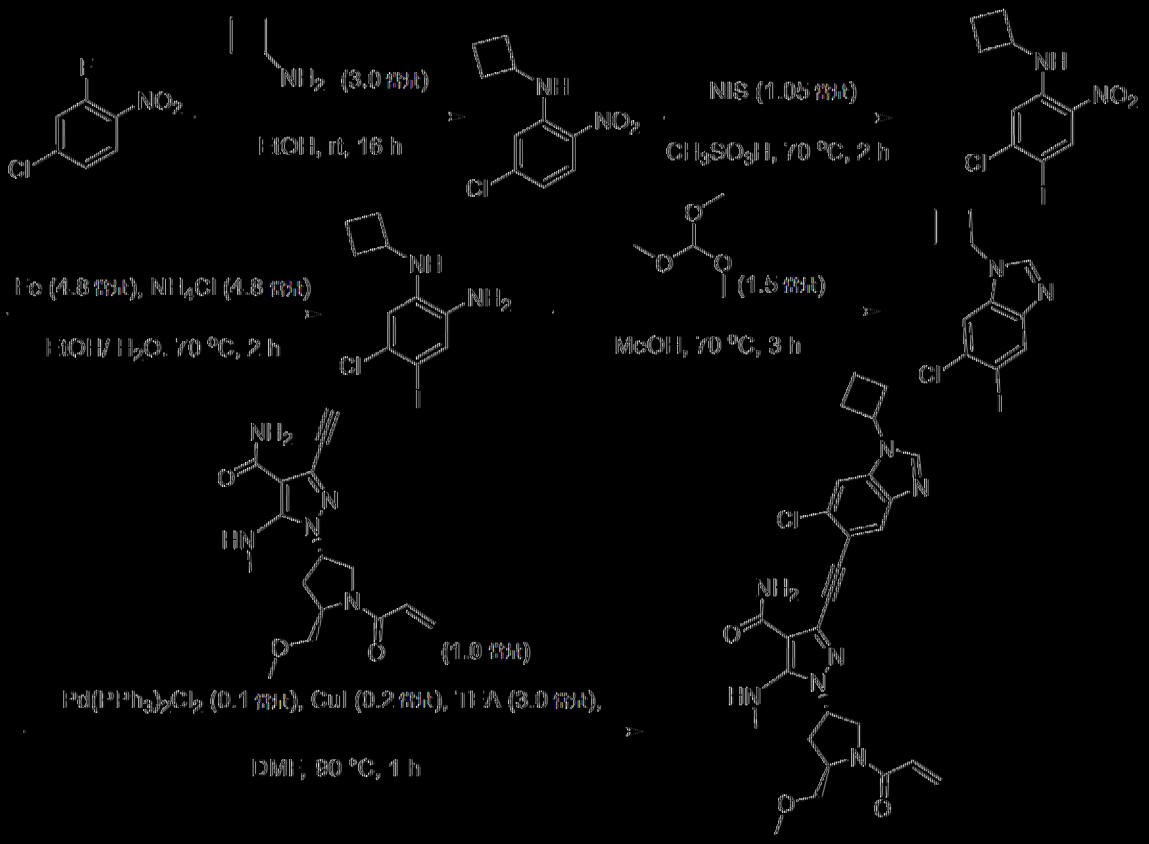
[0320] 實例231：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丁基-6-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



[0321] 1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丁基-6-氟-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。$C_{28}H_{32}FN_7O_3$ [M + H]⁺之MS ESI計算值534.26，實驗值534.40；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.78-5.67 (m, 1H), 5.59-5.46 (m, 1H), 5.33 (d, *J* = 26.1 Hz, 1H), 4.89-4.82 (m, 1H), 4.57 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.15-4.10 (m, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.92 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.57-3.43 (m, 1H), 3.39 (d, *J* = 3.9 Hz, 3H), 3.13-2.98 (m, 3H), 2.92-2.70 (m, 3H), 2.65 (s, 5H), 2.44-2.25 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 2H)。

[0322] 實例232：3-[2-(6-氟-1-環丁基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔

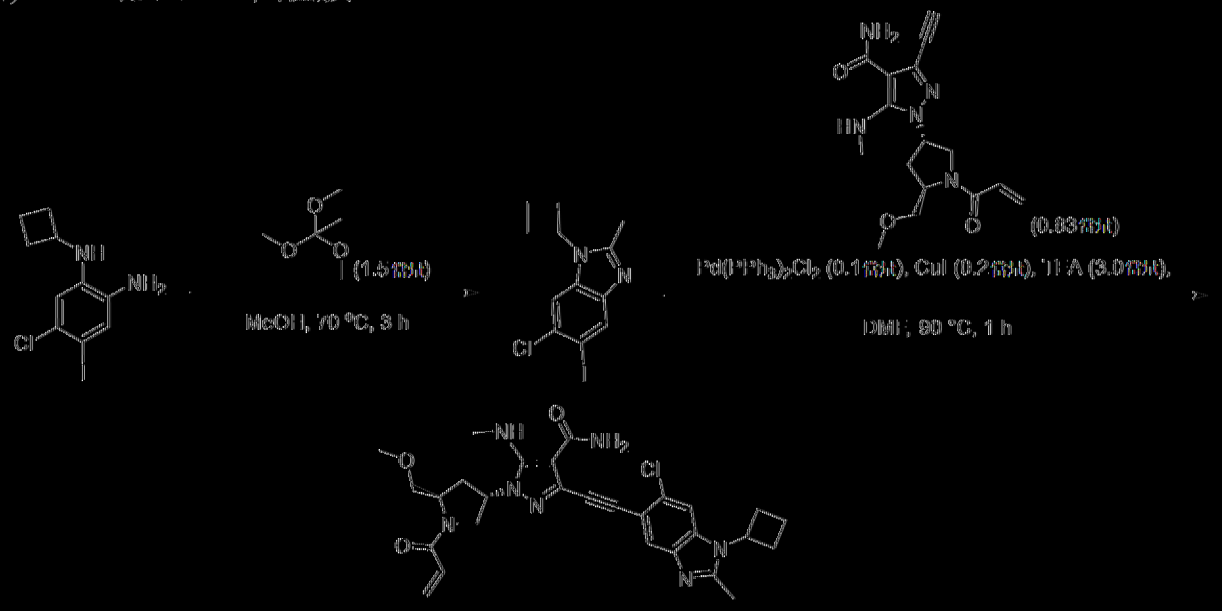
基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[1323] 3-[2-(6-氯-1-環丁基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{27}H_{30}ClN_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值536.21，實驗值536.15；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 2H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.57-6.39 (m, 2H), 5.73-5.70 (m, 1H), 5.56-5.48 (m, 1H), 5.36-5.28 (m, 1H), 4.85-4.77 (m, 1H), 4.57 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.15-3.96 (m, 2H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.52-3.38 (m, 4H), 3.07-2.97 (m, 3H), 2.77-2.66 (m, 3H), 2.61-2.51 (m, 2H), 2.41-2.29 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 2H)。

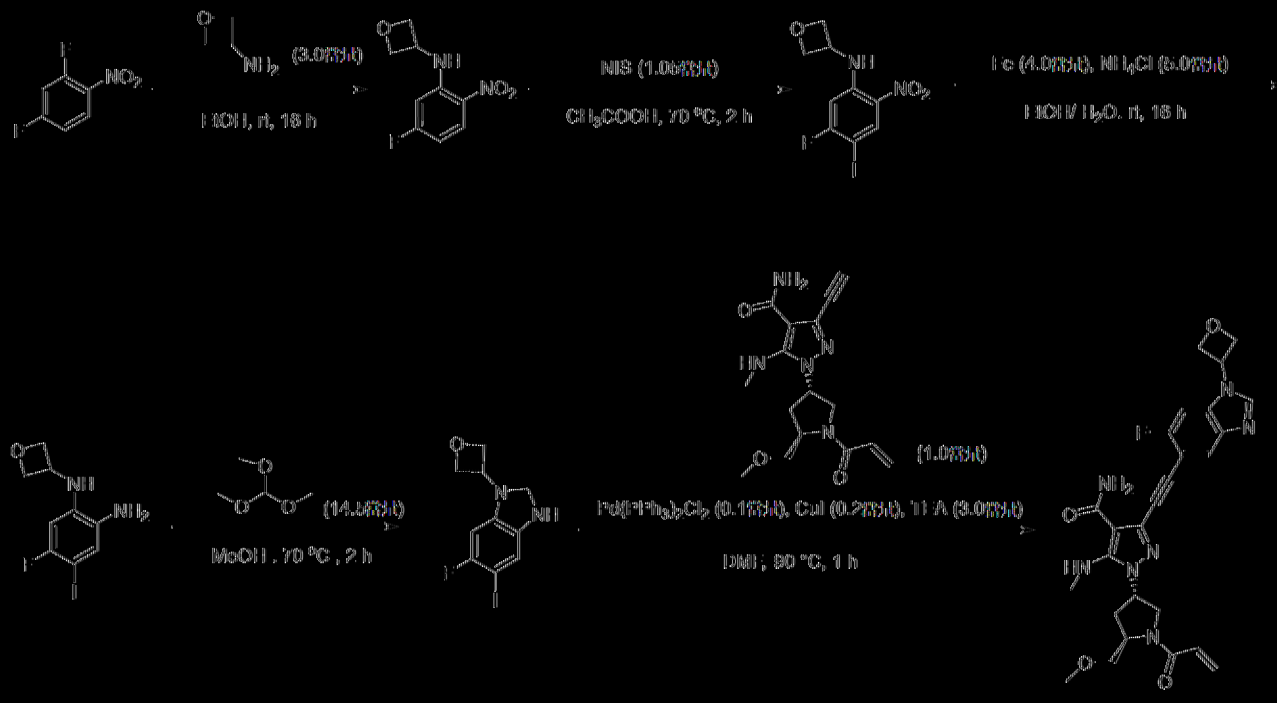
[1324] 實例233：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氯-1-環丁基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺

基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



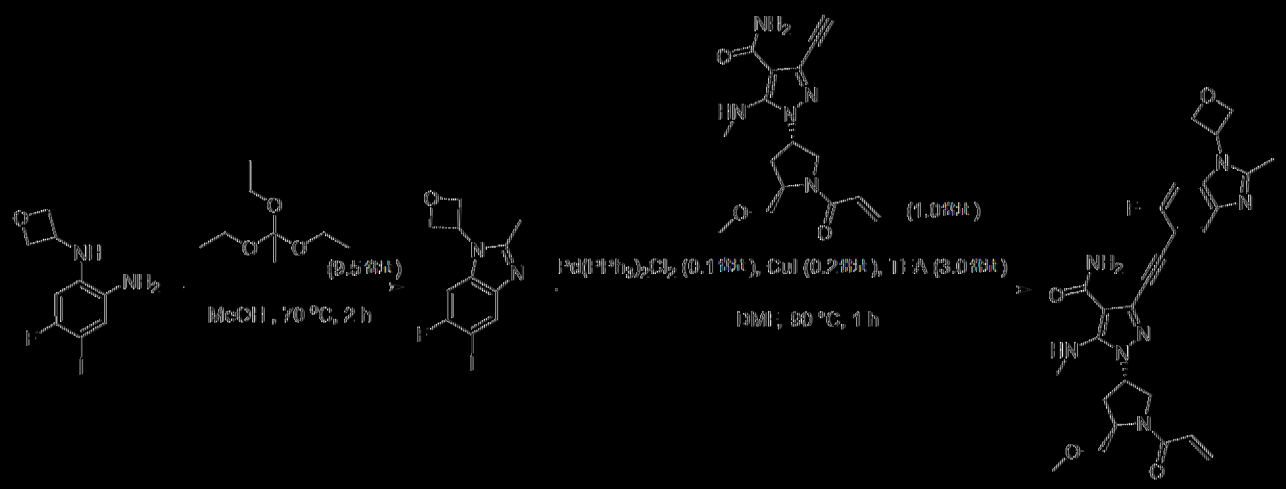
[1325] 1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氯-1-環丁基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。$C_{28}H_{32}ClN_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值550.23，實驗值550.30；^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.93-7.90 (s, 1H), 7.86-7.70 (m, 1H), 6.71-6.70 (m, 1H), 6.32-6.20 (m, 1H), 5.78-5.70 (m,1H), 5.44-5.30 (m, 1H), 5.07-5.01 (m, 1H), 4.69-4.52 (m, 1H), 4.16-4.04 (m, 2H), 3.95-3.78 (m, 1H), 3.56-3.50 (m, 1H), 3.41-3.40 (m. 3H), 3.04-3.01 (m, 3H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.75-2.57 (m, 6H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.15-1.98 (m, 2H)。

[1326] 實例234：3-{2-[6-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基}-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



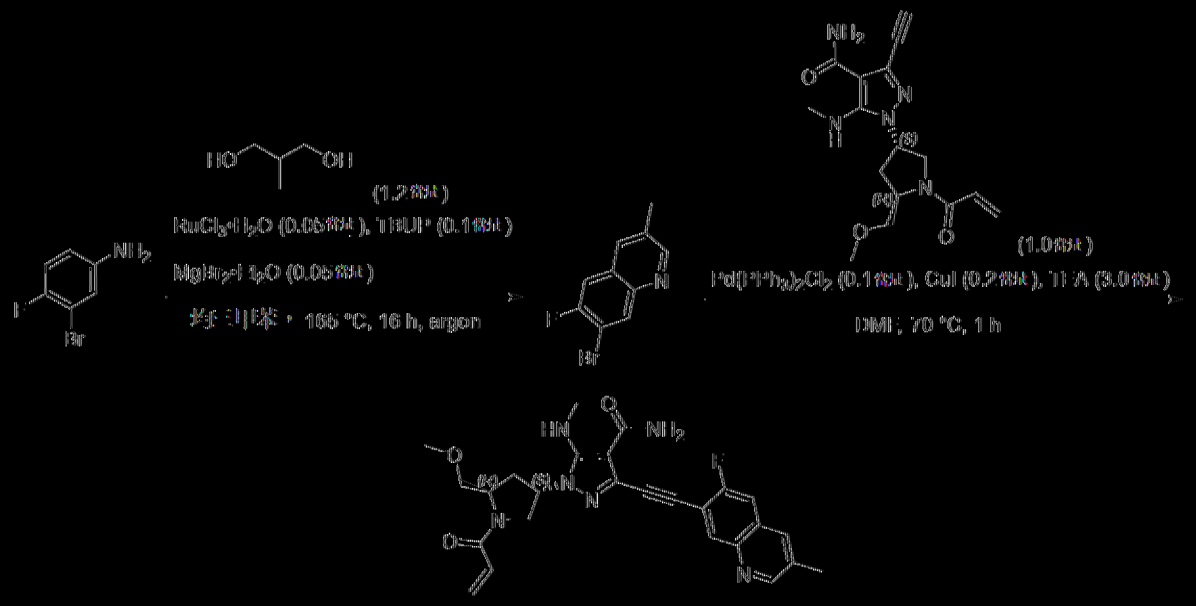
[1327] 3-{2-[6-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基}-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{26}H_{28}FN_7O_4$ [M + H]+之MS ESI計算值522.22，實驗值522.25；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.55-6.35 (m, 2H), 5.74-5.70 (m, 1H), 5.54-5.50 (m, 2H), 5.48-5.26 (m, 3H), 5.10-5.07 (m, 2H), 4.56 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.53-3.40 (m, 1H), 3.37 (d, *J* = 4.40 Hz, 3H), 3.04 (d, *J* = 14.40 Hz, 3H), 2.70-2.68 (m, 1H), 2.42-2.25 (m, 1H)。

[1328] 實例235：3-{2-[6-氟-2-甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基)-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基}-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[1329] 3-{2-[6-氟-2-甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基)-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基}-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{27}H_{30}FN_7O_4$ [M + H]+之MS ESI計算值536.23，實驗值536.65；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93-7.88 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.58-6.33 (m, 2H), 5.75-5.70 (m, 1H), 5.54-5.50 (m, 2H), 5.31-5.27 (m, 3H), 5.19-5.11 (m, 2H), 4.60-4.37 (m, 1H),4.15-4.10 (m, 1H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.53-3.41 (m, 1H), 3.40-3.38 (m, 3H), 3.08-2.95 (m, 3H), 2.78-2.57 (m, 4H), 2.43-2.26 (m, 1H)。

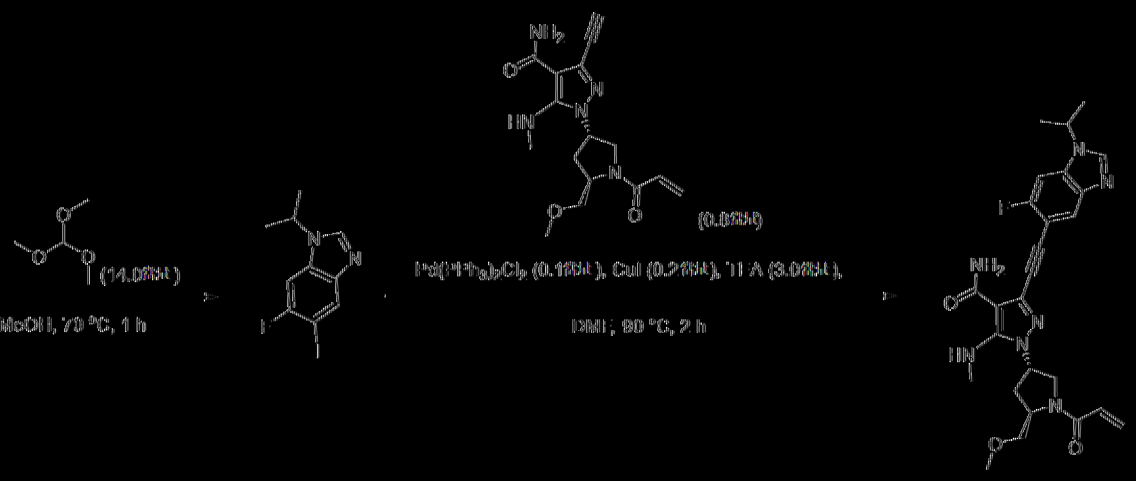
[1330] 實例236：3-[2-(6-氟-3-甲基吡啉-7-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



|(1331)| 3-[2-(6-氟-3-甲基喹啉-7-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯烷-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{26}H_{27}FN_6O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值491.21，實驗值491.30；^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.78 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.16-6.98 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.56-6.36 (m, 2H), 5.71-5.68 (m, 1H), 5.58-5.45 (m, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.11 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.09-3.96 (m, 1H), 4.00-3.87 (m, 1H), 3.58-3.42 (m, 1H), 3.37 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 3.08-3.00 (m, 3H), 2.77-2.65 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.44-2.27 (m, 1H)。

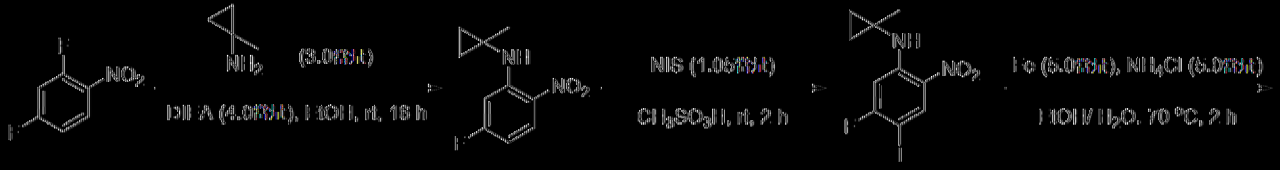
|(1332)| 實例237：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((6-氟-1-異丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

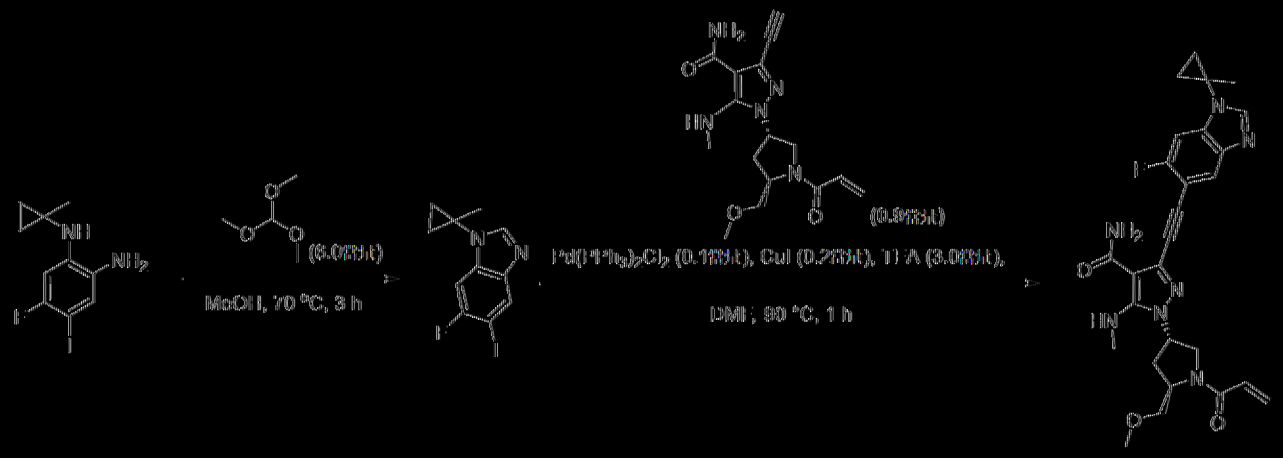




[1333] 1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)-3-((6-氟-1-異丙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺，$C_{26}H_{30}FN_7O_3$ [M+H]+之MS ESI計算值508.60，實驗值508.40；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (d, *J* = 42.0 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 40.0 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 46.0 Hz, 1H), 6.54-6.39 (m, 2H), 5.72 (dd, *J* = 8.5, 3.8 Hz, 1H), 5.53-5.24 (m, 2H), 4.60 (dd, *J* = 16.4, 8.4 Hz, 2H), 4.18-4.09 (m, 2H), 3.92 (dd, *J* = 9.7, 2.9 Hz, 1H), 3.53-3.37 (m, 4H), 3.05 (d, *J* = 15.5 Hz, 3H), 2.78-2.66 (m, 1H), 2.38-2.34 (m, 1H), 1.66 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)。

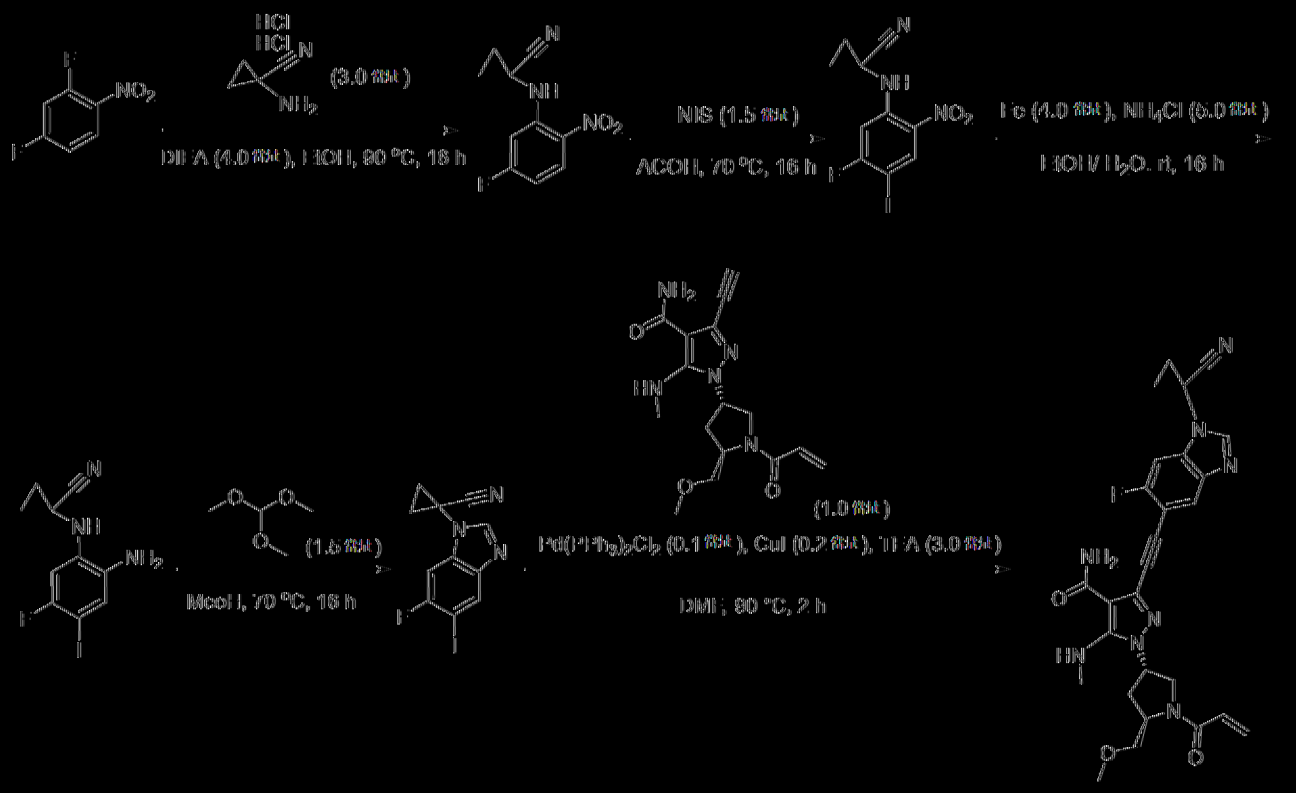
[1334] 實例238：3-{2-[6-氟-1-(1-甲基環丙基)-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基}-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯烷-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺





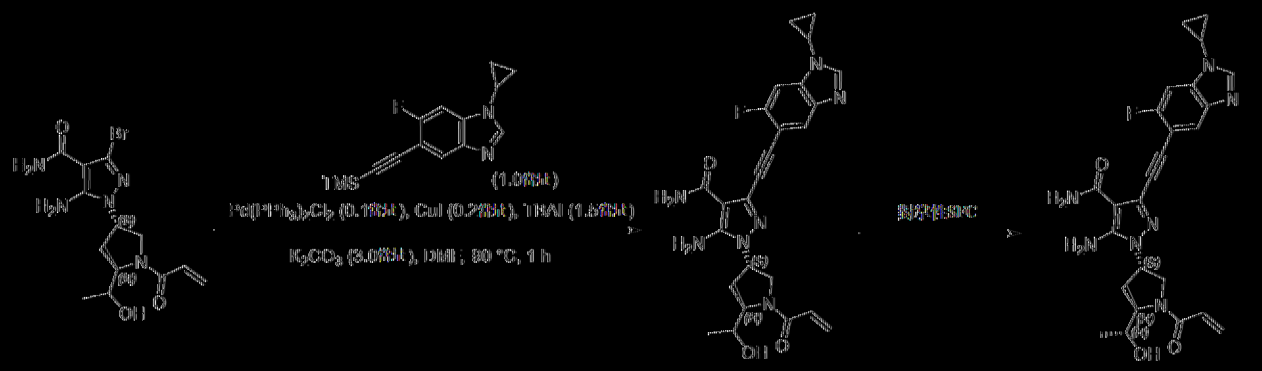
[1335] 3-{2-[6-氟-1-(1-甲基環丙基)-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基}-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{27}H_{30}FN_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值520.24，實驗值520.35；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43-8.41 (s, 1H), 7.96-7.95 (m, 1H), 7.74-7.59 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 6.87-6.53 (m, 3H), 6.17-6.16 (m, 1H), 5.69-5.67 (m, 1H), 5.28-5.20 (m, 1H), 4.59-4.35 (m, 1H), 4.06-3.74 (m, 2H), 3.68-3.43 (m, 2H), 3.31-3.30 (m, 3H), 2.96-2.94 (m, 3H), 2.63-2.62 (m, 1H), 2.30-2.28 (m, 1H), 1.55-1.52 (s, 3H), 1.19-1.17 (m, 2H), 1.11-1.00 (m, 2H)。

[1336] 實例239：1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-(1-氟基環丙基)-6-氟-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



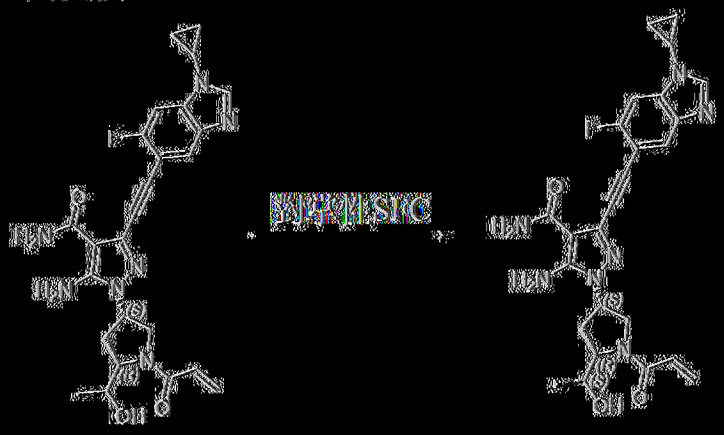
[1337] 1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-(1-氟環丙基)-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。$C_{27}H_{27}FN_8O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值531.22，實驗值531.30；^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.02 (s, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 45.9, 6.1 Hz, 1H), 6.57-6.35 (m, 2H), 5.70 (dd, *J* = 8.4, 3.9 Hz, 1H), 5.60-5.14 (m, 2H), 4.48 (d, *J* = 54.9 Hz, 1H), 4.12-3.99 (m, 2H), 3.90 (dd, *J* = 9.6, 2.9 Hz, 1H), 3.52-3.31 (m, 4H), 3.03 (dd, *J* = 15.3, 5.9 Hz, 3H), 2.76-2.64 (m, 1H), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 2H)。

[1338] 實例240：5-胺基-3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-[(1R)-1-羥乙基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



[1339] 5-胺基-3-[2-(1-環內基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-[(1*R*)-1-羥乙基]-1-(內-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺，$C_{25}H_{26}FN_7O_3$ [M+H]+之MS ESI計算值492.21，實驗值492.35；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (s, 1H), 8.00-7.93 (m, 1H), 7.65 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.77-6.49 (m, 4H), 6.18-6.10 (m, 1H), 5.69-5.84 (m, 1H), 5.14-4.66 (m, 2H), 4.32-4.11 (m, 1H), 3.97-3.77 (m, 2H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.53-3.49 (m, 1H), 2.41-2.36 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 1H), 1.10-1.03 (m, 7H)。

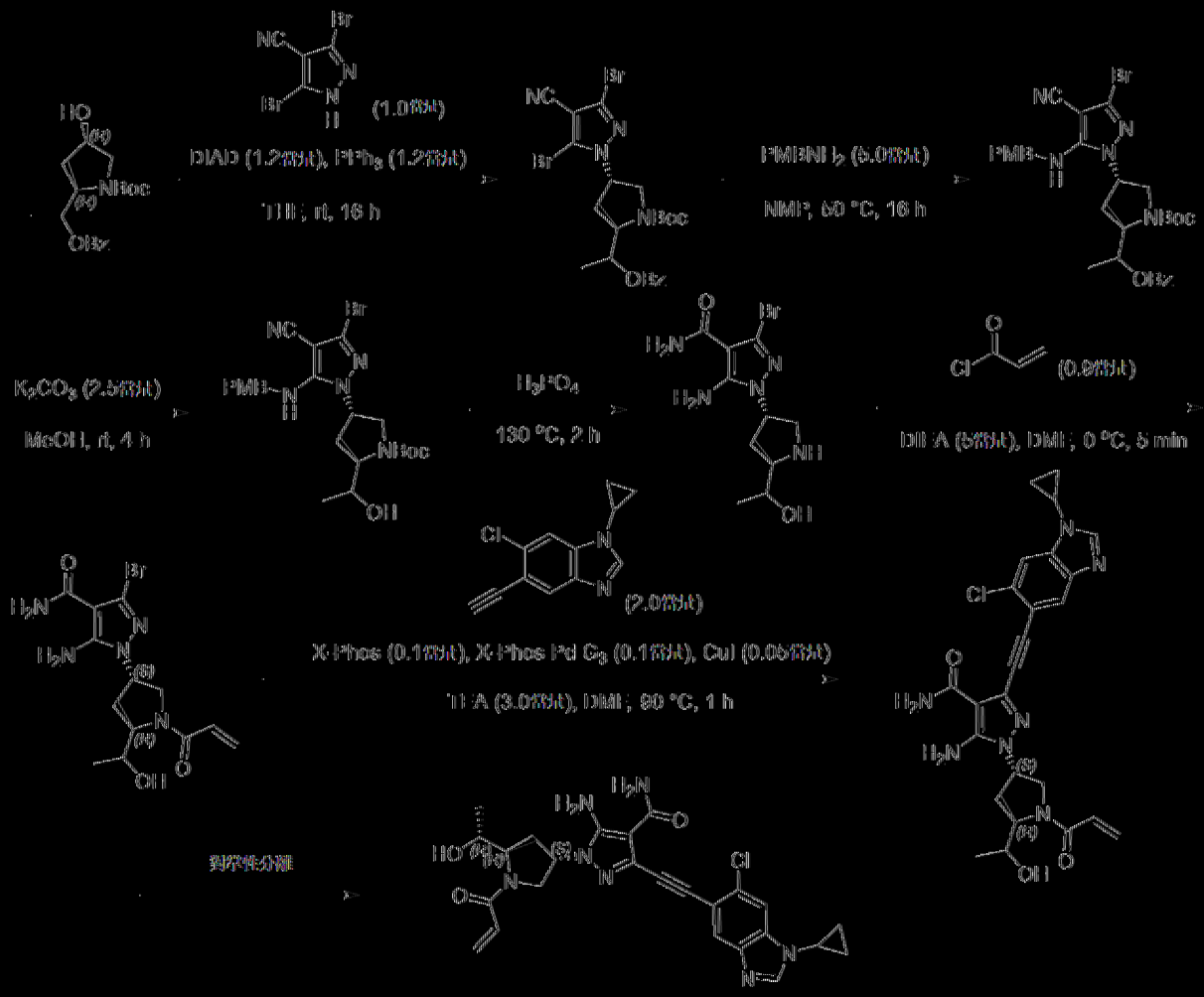
[1340] 實例241：5-胺基-3-[2-(1-環內基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-[(1S)-1-羥乙基]-1-(內-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



[1341] 外消旋產物1-((3*S*,5*R*)-1-內烯醯基-5-(1-羥乙基)吡咯啶-3-基)-5-胺基-3-((1-環內基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-4-

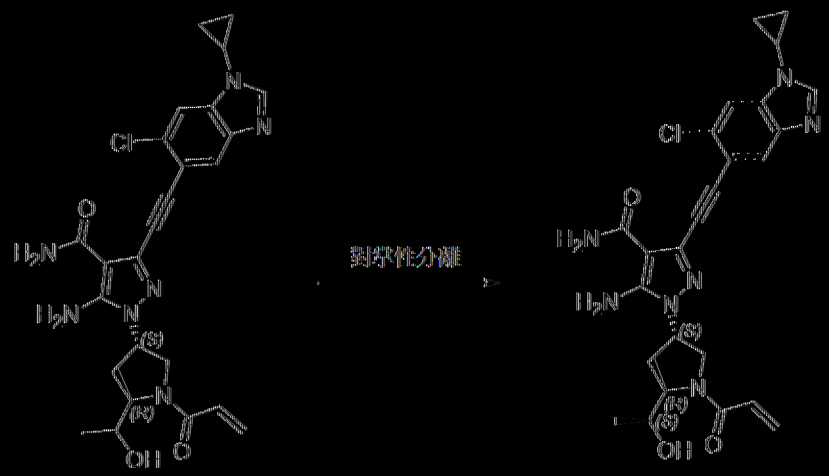
甲醯胺(0.10 g)藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下純化：管柱：CHIRAL ART Cellulose-SC，2 × 25 cm，5 μm；移動相A：Hex (0.5% 2 M NH_3-MeOH)-HPLC，移動相B：MeOH：EtOH=1:1-HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度：25分鐘內50% B至50% B；波長：220/254 nm；RT2：22.72分鐘；樣本溶劑：MeOH:DCM=1:1；注射體積：0.4 mL；合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之5-胺基-3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-[(1*S*)-1-羥乙基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺(47.60 mg，18%)。$C_{25}H_{26}FN_7O_3$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值492.21，實驗值492.30；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 6.40 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 10.40 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.85-6.51 (m, 4H), 6.20-6.06 (m, 1H), 5.72-5.59 (m, 1H), 5.14-4.87 (m, 2H), 4.46-4.18 (m, 1H), 4.11-3.77 (m, 2H), 3.72-3.58 (m, 1H), 3.54-3.48 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.30 (s, 1H), 1.15-0.99 (m, 7H)。

【1342】實例242：5-胺基-3-[2-(6-氯-1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-[(1R)-1-羥乙基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



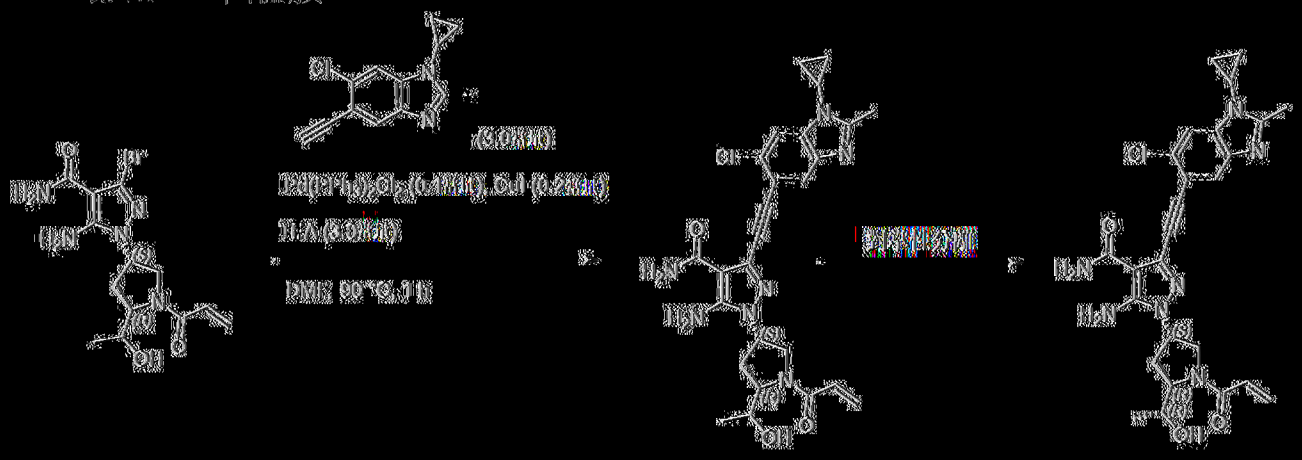
|(1343)| 5-胺基-3-[2-(6-氯-1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-[(1*R*)-1-羥乙基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺。$C_{25}H_{26}ClN_7O_3$ [M + H]⁺之MS ESI計算值508.18，實驗值508.40；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.71-6.51 (m, 1H), 6.19-6.11 (m, 1H), 5.72-5.57 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.27-4.14 (m, 1H), 3.90-3.64 (m, 3H), 3.54-3.50 (m, 1H), 2.41-2.26 (m, 2H), 1.13-1.03 (m, 7H)。

|(1344)| 實例243：5-胺基-3-[2-(6-氯-1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-[(1S)-1-羥乙基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



[1345] 5-胺基-3-[2-(6-氯-1-環丙基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-[(1*S*)-1-羥乙基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺。$C_{25}H_{26}ClN_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值508.18，實驗值508.40；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.80-6.51 (m, 1H), 6.16-6.10 (m, 1H), 5.71-5.63 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.05-3.84 (m, 2H), 3.55-3.50 (m, 1H), 2.67-2.47 (m, 1H), 2.45-2.25 (m, 2H), 1.14-1.08 (m, 4H), 1.06-1.01 (m, 3H)。

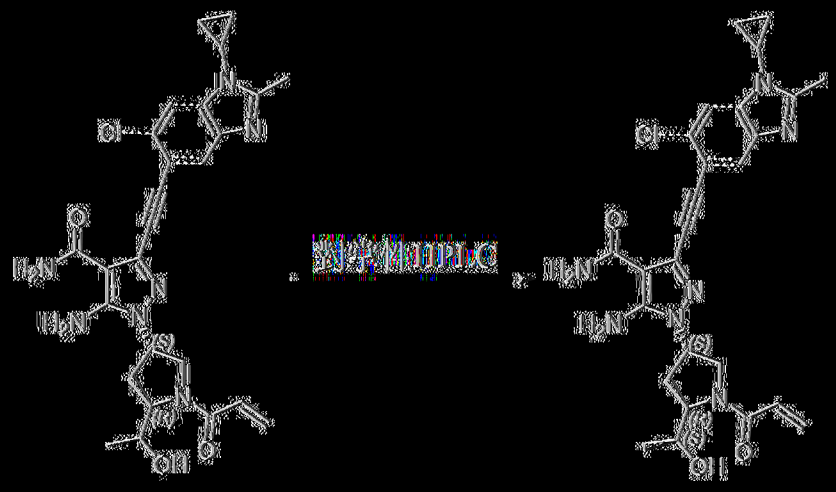
[1346] 實例244：1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-((*R*)-1-羥乙基)吡咯啶-3-基)-5-胺基-3-((6-氯-1-環丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



[1347] 1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-((*R*)-1-羥乙基)吡咯啶-3-基)-5-胺基-3-((6-氯-1-環丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-

4-甲醯胺。$C_{26}H_{28}ClN_7O_3$ |M + H|+之MS ESI計算值522.19，實驗值522.25；^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.91 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.56-6.27 (m, 2H), 5.94-5.49 (m, 3H), 5.11 (s, 1H), 4.52-3.86 (m, 4H), 3.36-3.06 (m, 1H), 2.69-2.65 (m, 3H), 2.56 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.38 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 1.31-1.18 (m, 6H), 1.07 (s, 2H)。

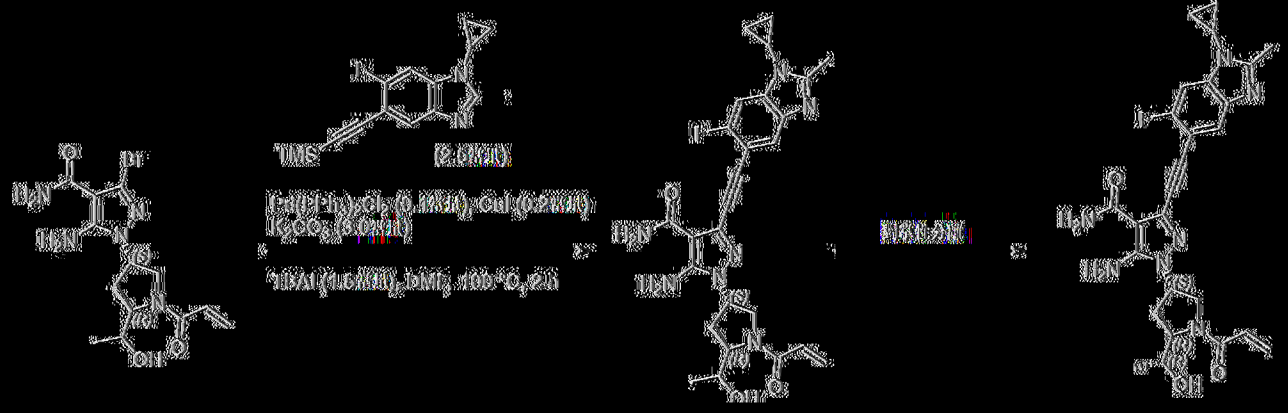
|1348| 實例245：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-((S)-1-羥乙基)吡咯啶-3-基)-5-胺基-3-((6-氯-1-環丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



|1349| 1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-((*S*)-1-羥乙基)吡咯啶-3-基)-5-胺基-3-((6-氯-1-環丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。$C_{26}H_{28}ClN_7O_3$ |M + H|+之MS ESI計算值522.19，實驗值522.20；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.87-6.48 (m, 4H), 6.17-6.10 (m, 1H), 5.69-5.62 (m, 1H), 5.18-4.86 (m, 2H), 4.52-4.17 (m, 1H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.35 (dd, *J* = 7.1, 3.8 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.48-2.27 (m, 2H), 1.26-1.15 (m, 2H), 1.14-0.96 (m, 5H)。

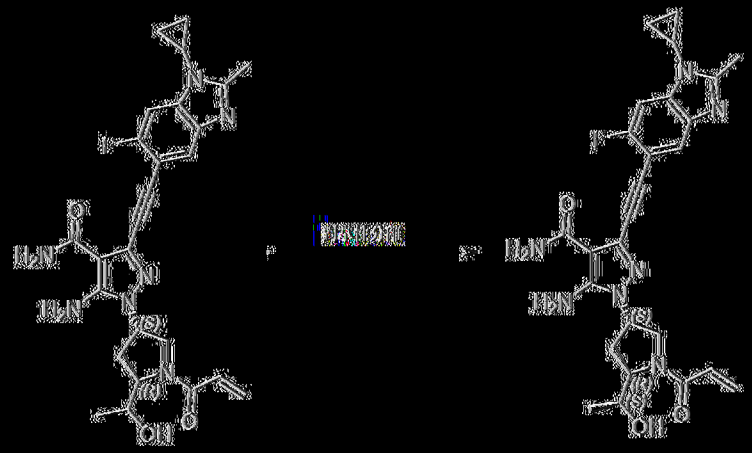
|1350| 實例246：5-胺基-3-[2-(1-環丙基-6-氟-2-甲基-1,3-苯并二

唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-[(1R)-1-羥乙基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



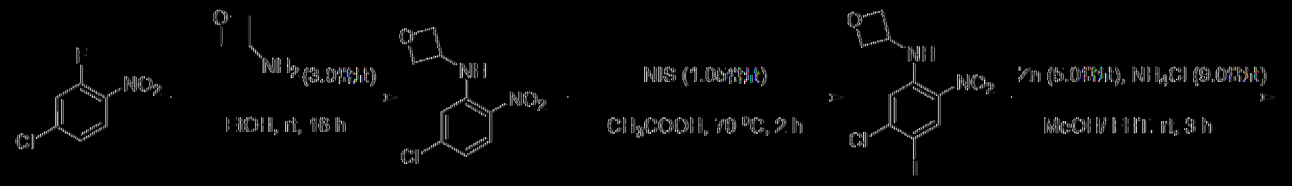
[1351] 5-胺基-3-[2-(1-環丙基-6-氟-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-[(1*R*)-1-羥乙基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺。$C_{26}H_{28}FN_7O_3$ [M+H]+之MS ESI計算值506.22，實驗值506.35；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.50-6.38 (m, 2H), 5.75-5.72 (m, 3H), 5.68 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.47-4.38 (m, 2H), 4.15-4.04 (m, 2H), 2.39 (s, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.39 (s, 1H), 2.30-2.26 (m, 2H), 2.24-2.21 (m, 3H), 1.08 (s, 2H)。

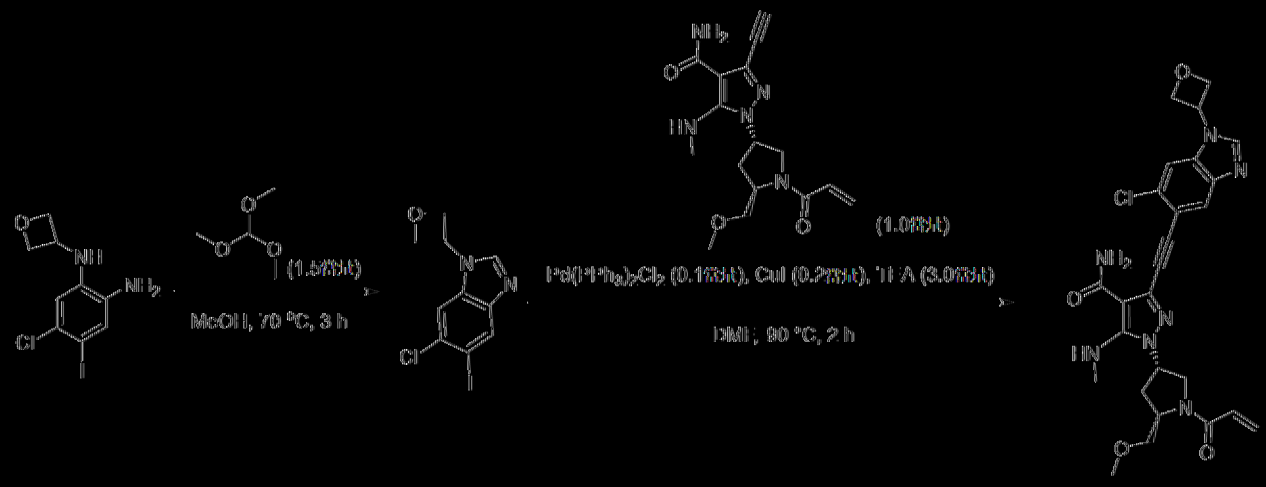
[1352] 實例247：5-胺基-3-[2-(1-環丙基-6-氟-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-[(1S)-1-羥乙基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



[1353] 5-胺基-3-[2-(1-環丙基-6-氟-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-[(1*S*)-1-羥乙基]-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺。$C_{26}H_{28}FN_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值506.22，實驗值506.35；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.45-6.40 (m, 2H), 5.79-5.73 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.68 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.86-4.68 (m, 1H), 4.52-4.45 (m, 1H), 4.15-4.12 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 4H), 2.31-2.15 (m, 1H), 1.32-1.21 (m, 4H), 1.09-1.05 (m, 2H)。

[1354] 實例248：3-{2-[6-氯-1-(氧雜環丁烷-3-基)-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基}-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

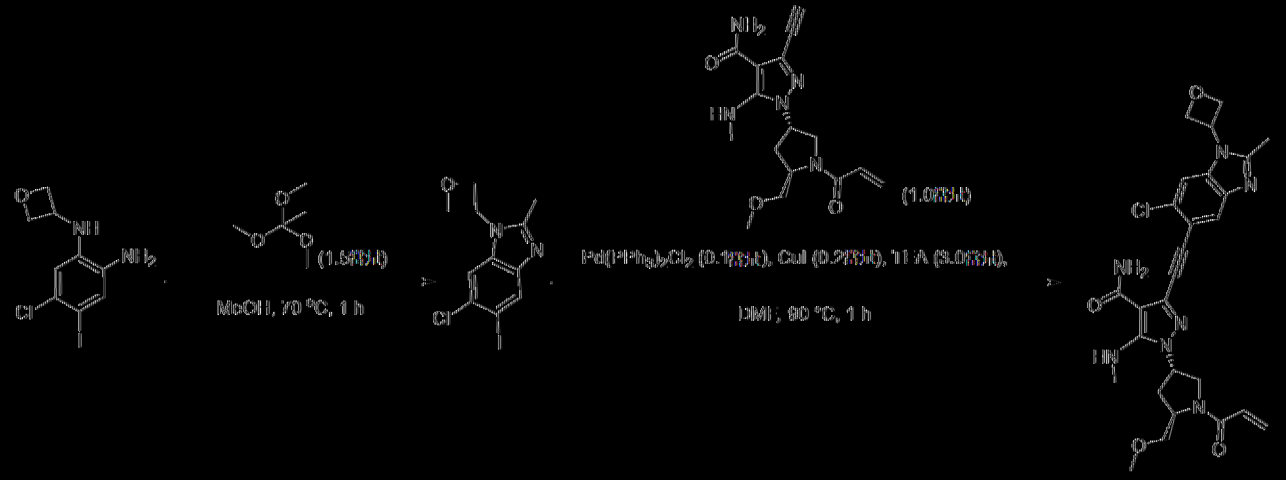




[1355] 3-{2-[6-氯-1-(氧雜環丁烷-3-基)-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基}-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基

基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{26}H_{28}ClN_7O_4$ [M + H]⁺之MS ESI計算值538.19，實驗值538.25；^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.12 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.55-6.35 (m, 2H), 5.76-5.67 (m, 1H), 5.51-5.48 (m, 2H), 5.45 (s, 1H), 5.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.08-5.01 (m, 2H), 4.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.11 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.06-3.94 (m, 1H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.57-3.41 (m, 1H), 3.37 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 3.03 (d, *J* = 15.6 Hz, 3H), 2.78-2.65 (m, 1H), 2.34-2.31 (m, 1H)。

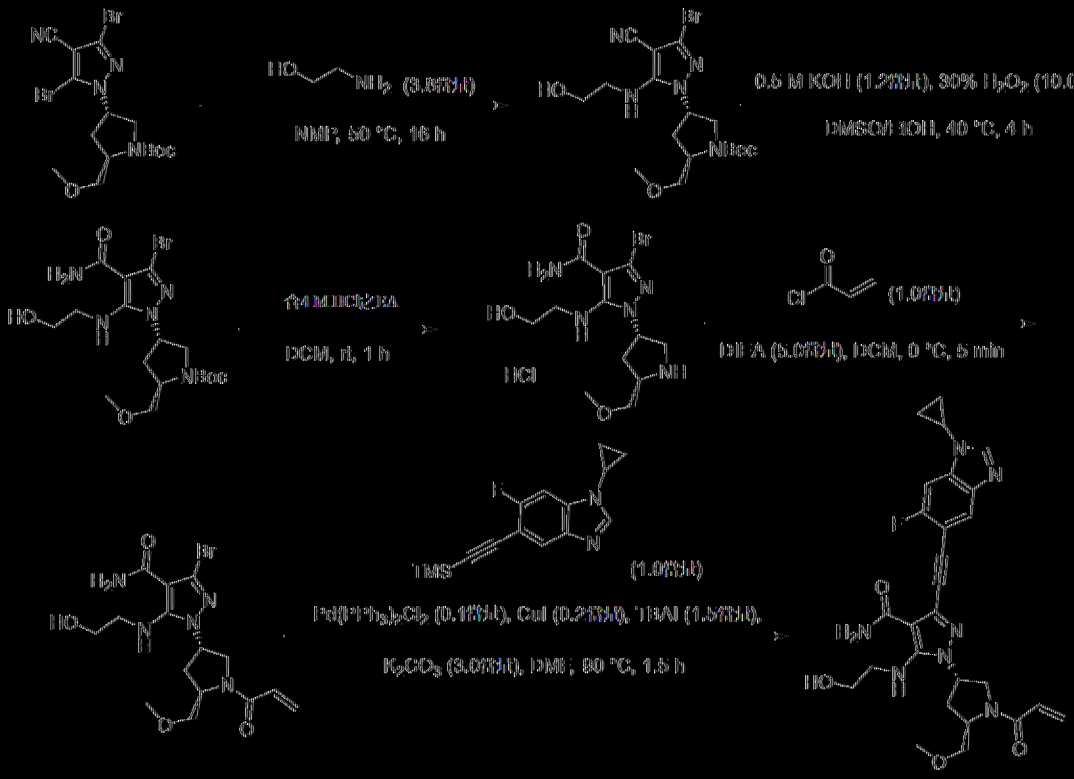
[1356] 實例249：3-{2-[6-氯-2-甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基)-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基}-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[1357] 3-{2-[6-氯-2-甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基)-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基}-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{27}H_{30}ClN_7O_4$ [M + H]⁺之MS ESI計算值552.20，實驗值552.25；^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.13 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.55-6.35 (m, 2H), 5.71-5.65 (m, 1H), 5.58-5.44 (m, 2H), 5.26 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.17-5.10 (m, 2H), 4.56 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.10-4.05 (m, 1H),

4.03 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.55-3.40 (m, 1H), 3.37 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 3.03-2.94 (m, 3H), 2.78-2.65 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.34-2.28(m, 1H)。

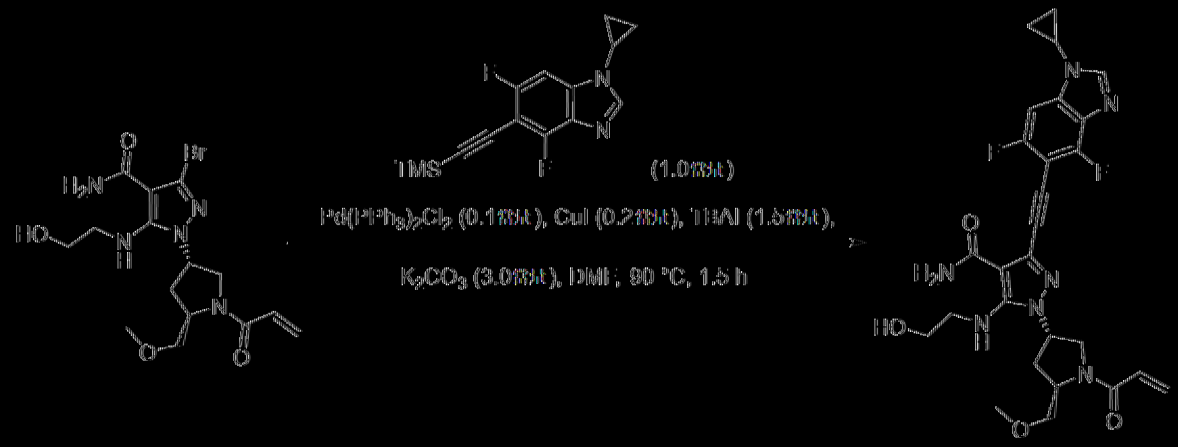
[1358] 實例250：3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-[(2-羥乙基)胺基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



[1359] 3-[2-(1-環丙基-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-[(2-羥乙基)胺基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺。$C_{27}H_{30}FN_7O_4$ [M + H]+之MS ESI計算值536.24，實驗值536.50；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02-7.94 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 9.20 Hz, 2H), 6.53-6.37 (m, 2H), 5.88-5.21 (m, 4H), 4.58 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 4.07-3.81 (m, 3H), 3.71-3.41 (m, 4H), 3.39-3.22 (m, 6H), 2.73-2.61 (m, 1H), 2.40-2.24 (m, 1H), 1.21-1.07 (m, 2H), 1.06 (d, *J* = 7.20 Hz, 2H)。

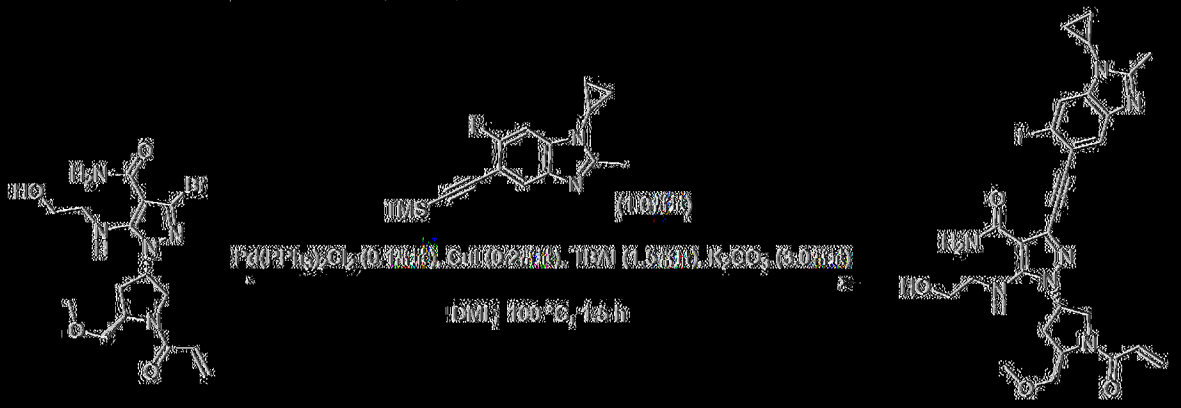
[1360] 實例251：3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙

炔基]-5-[(2-羥乙基)胺基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



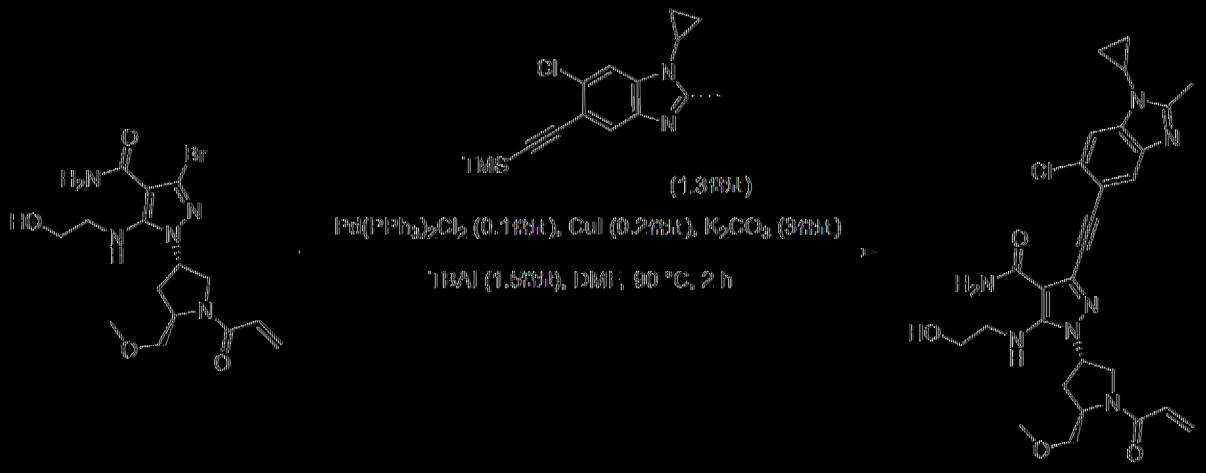
[1361] 3-[2-(1-環丙基-4,6-二氟-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-[(2-羥乙基)胺基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺。$C_{27}H_{29}F_2N_7O_4$ [M+H]+之MS ESI計算值554.22，實驗值554.25；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 6.56-6.38 (m, 2H), 5.76-5.67 (m, 2H), 5.48-5.39 (m, 1H), 4.62-4.39 (m, 1H), 4.03 (d, *J* = 8.10 Hz, 2H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.38 (d, *J* = 3.20 Hz, 4H), 3.32 (s, 2H), 2.96-2.60 (m, 1H), 2.39-2.25 (m, 1H), 1.25-1.20 (m, 2H), 1.08 (s, 2H)。

[1362] 實例252：3-[2-(1-環丙基-6-氟-2-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-5-[(2-羥乙基)胺基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-甲醯胺



|(1363)| 3-|2-(1-環丙基-6-氟-2-甲基-1,3-苯并噻唑-5-基)乙炔基|-5-|(2-羥乙基)胺基|-1-|(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基|吡唑-4-甲醯胺。$C_{28}H_{32}FN_7O_4$ |M + H|⁺之MS ESI計算值550.25，實驗值550.40；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 6.79–6.58 (m, 3H), 6.23–6.15 (m, 1H), 5.71–5.68 (m, 1H), 5.67–5.25 (m, 1H), 4.90–4.86 (m, 1H), 4.50–4.45 (m, 1H), 4.05–4.01 (m, 1H), 3.90–3.73 (m, 1H), 3.62–3.56 (m, 3H), 3.49–3.44 (m, 2H), 3.36–3.27 (m, 5H), 2.75–2.59 (m, 3H), 2.44 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 2.30–2.26 (m, 1H), 1.22–1.17 (m, 2H), 1.06–1.02 (m, 2H)。

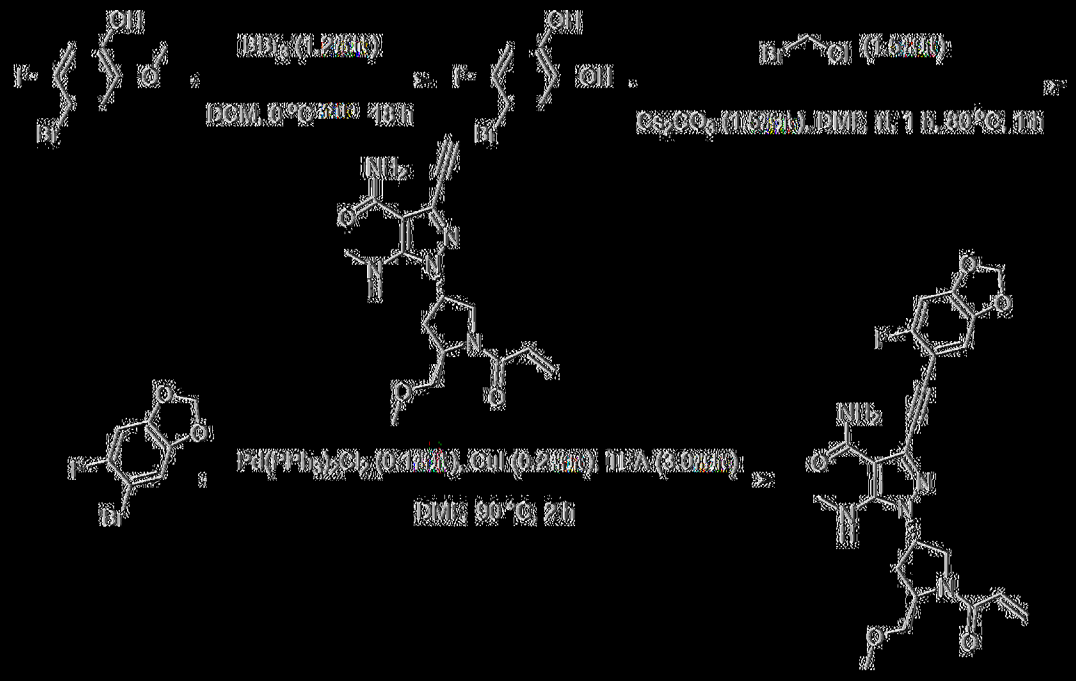
|(1364)| 實例253：1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氯-1-環丙基-2-甲基-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-5-((2-羥乙基)胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



|(1365)| 1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氯-1-環丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙炔基)-5-((2-羥乙基)胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。$C_{28}H_{32}ClN_7O_4$ |M + H|⁺之MS ESI計算值566.22，實驗值566.35；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.44–6.42 (m, 2H), 5.86–5.70 (m, 2H),

5.60 (s, 1H), 5.48-5.44 (m, 1H), 4.61-4.58 (m, 1H), 4.06-3.95 (m, 2H), 3.87 (dd, *J* = 9.8, 3.2 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.47-3.42 (m, 1H), 3.38 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.21-3.16 (m, 1H), 2.95-2.68 (m, 4H), 2.32-2.30 (m, 1H), 1.29-1.25 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H)。

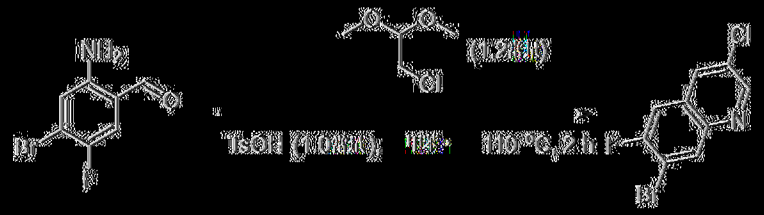
[1366] 實例254：3-[2-(6-氟-2H-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

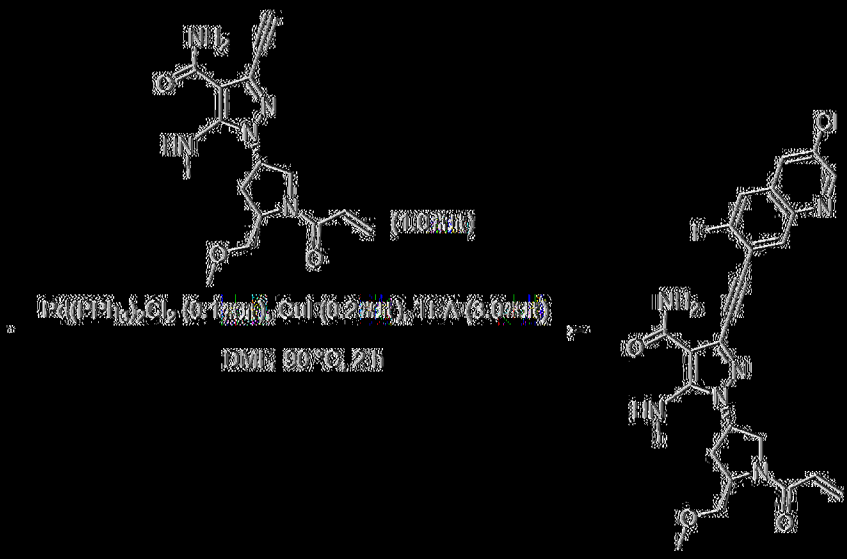


[1367] 3-[2-(6-氟-2*H*-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺，$C_{23}H_{24}FN_5O_5$ [M + H]+之MS ESI計算值470.18，實驗值470.20；^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 6.91 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.52-6.34 (m, 2H), 6.03 (s, 2H), 5.70-5.68 (m, 1H), 5.48-5.46 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.55 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.07 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.00 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.52-3.40 (m, 1H), 3.36 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 3.01-2.98 (m, 3H), 2.69-2.62

(m, 1H), 2.29–2.21 (m, 1H), 1.26 (s, 1H)。

[1368] 實例256：3-[2-(3-氯-6-氟喹啉-7-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

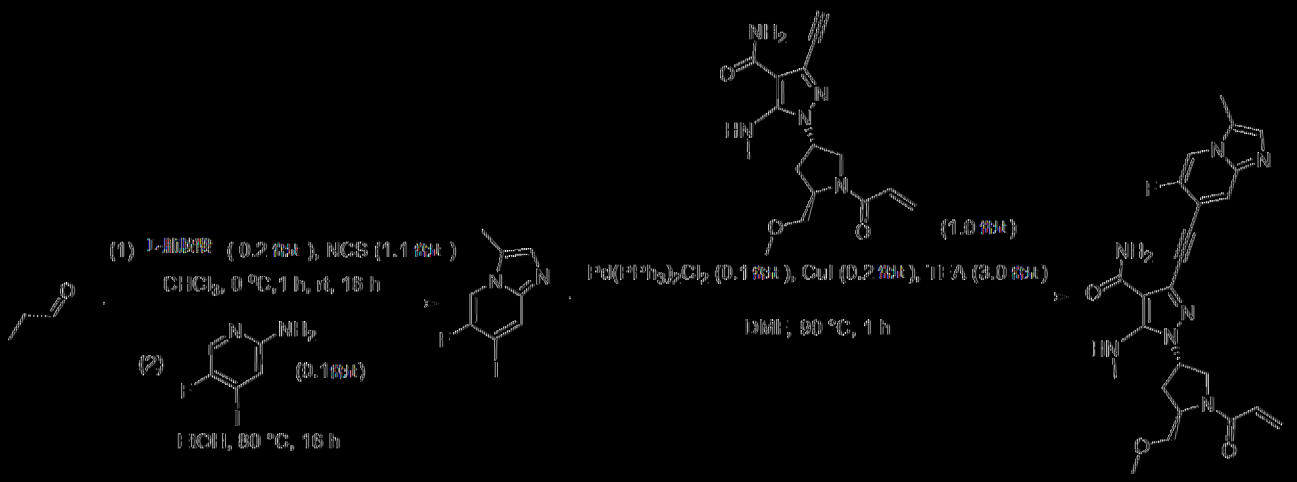




[1369] 3-[2-(3-氯-6-氟喹啉-7-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{25}H_{24}ClFN_6O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值511.16，實驗值511.15；^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.82 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.32 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.58–6.36 (m, 2H), 5.72–5.70 (m, 1H), 5.58–5.45 (m, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.57 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.10 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.09–3.97 (m, 1H), 4.00–3.87 (m, 1H), 3.54–3.41 (m, 1H), 3.37 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 3.04 (d, *J* = 15.2 Hz, 3H), 2.70–2.68 (m, 1H), 2.35–2.31 (m, 1H)。

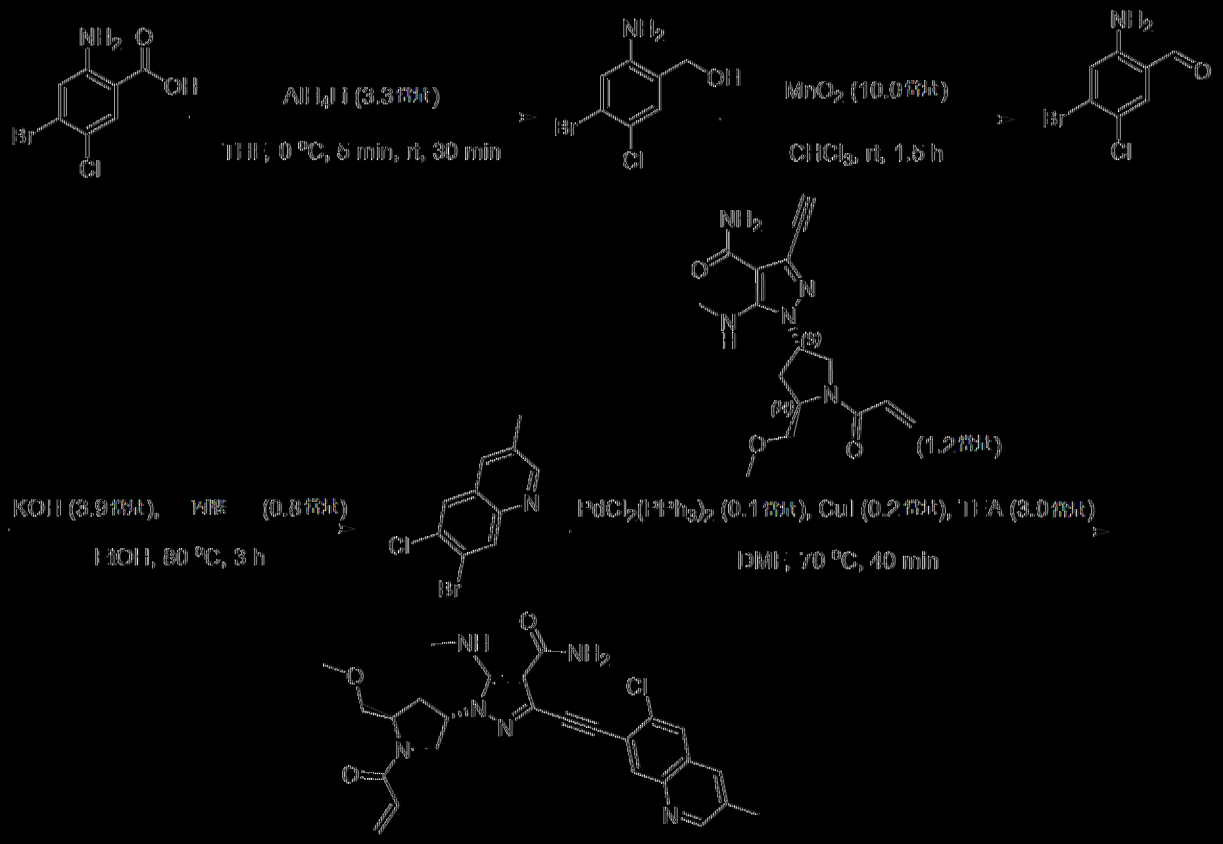
[1370] 實例257：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氟-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-

吡唑-4-甲醛肟



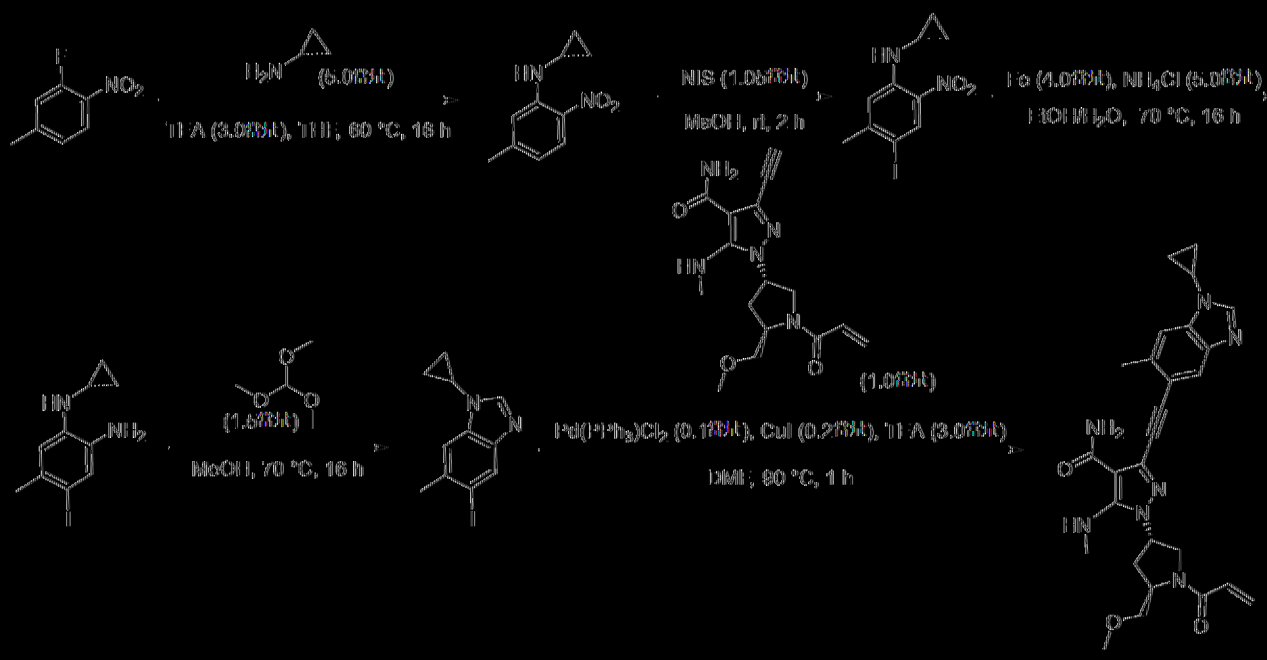
[13-71] 1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氯-3-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醛肟。$C_{24}H_{26}FN_7O_3$ [M+H]+之MS ESI計算值480.21，實驗值480.55；^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 6.92-6.85 (m, 2H), 6.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.71 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.62-4.35 (m, 1H), 4.16-3.96 (m, 2H), 3.90 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.43 (s, 1H), 3.37 (d, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.09-3.00 (m, 3H), 2.70 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.32 (s, 1H)。

[13-72] 實例258：3-[2-(6-氯-3-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醛肟



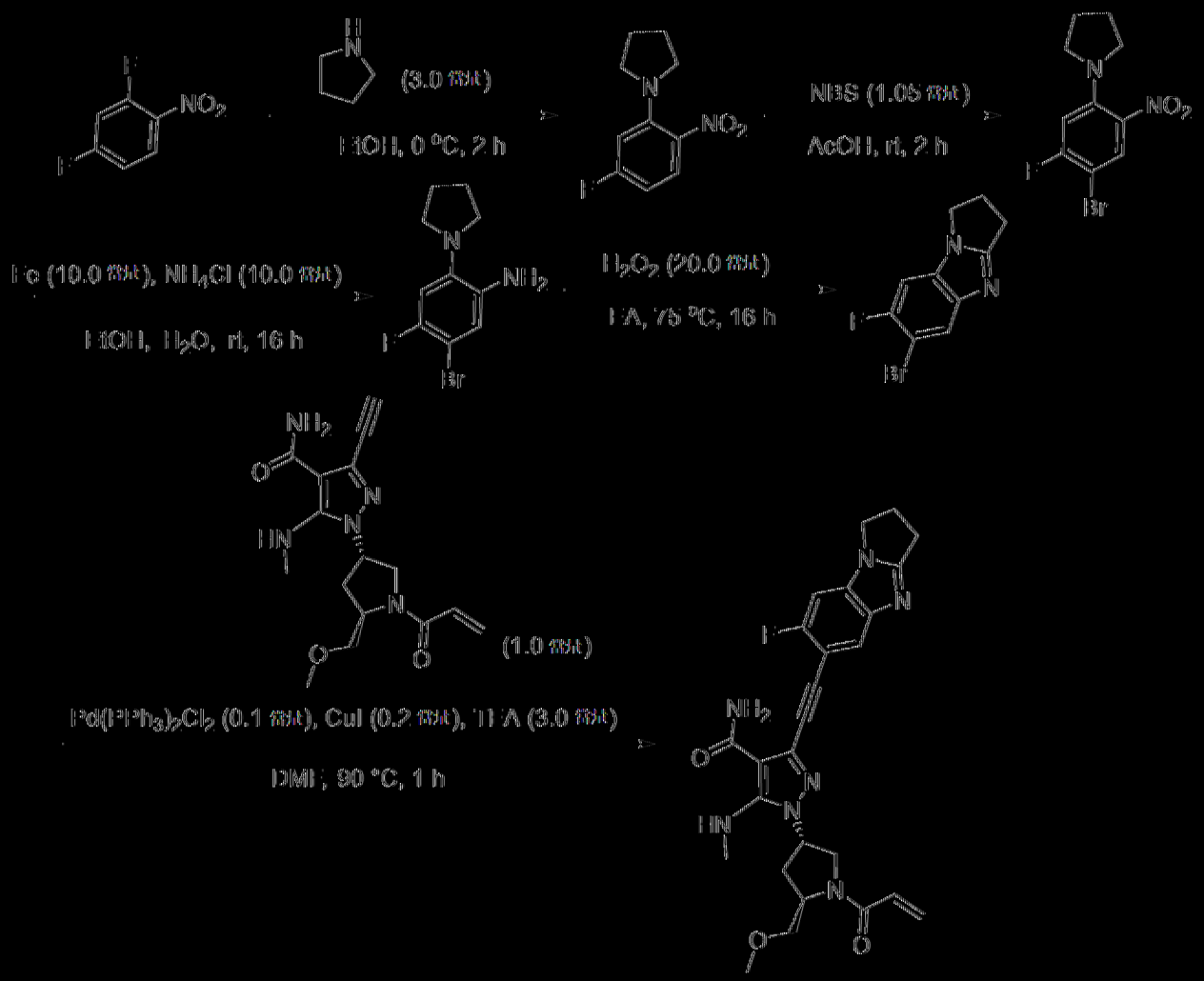
[0133] 3-[2-(6-氯-3-甲基吡啉-7-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{26}H_{27}ClN_6O_3$ [M+H]+之MS ESI計算值507.18，實驗值507.50；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.78-6.55 (m, 2H), 6.17-6.13 (m, 1H), 5.70-5.60 (m, 1H), 5.28-5.18 (m, 1H), 4.64-4.31 (m, 1H), 4.09-3.67 (m, 2H), 3.63-3.42 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.96-2.86 (m, 3H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 3H), 2.34-2.25 (m, 1H)。

[0134] 實例259：3-[2-(1-環丙基-6-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[13775] 3-[2-(1-環丙基-6-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺，$C_{27}H_{31}N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值502.25，實驗值502.30；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.81-6.59 (m, 3H), 6.20-6.15 (m, 1H), 5.71-5.67 (m, 1H), 5.29-5.21 (m, 1H), 4.54-4.40 (m, 1H), 4.05-3.72 (m, 2H), 3.63-3.45 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.95 (t, *J* = 12 Hz, 3H), 2.65-2.45 (m, 3H), 2.32-2.26 (m, 1H), 1.13-1.07 (m, 2H), 1.05-1.01 (m, 2H)。

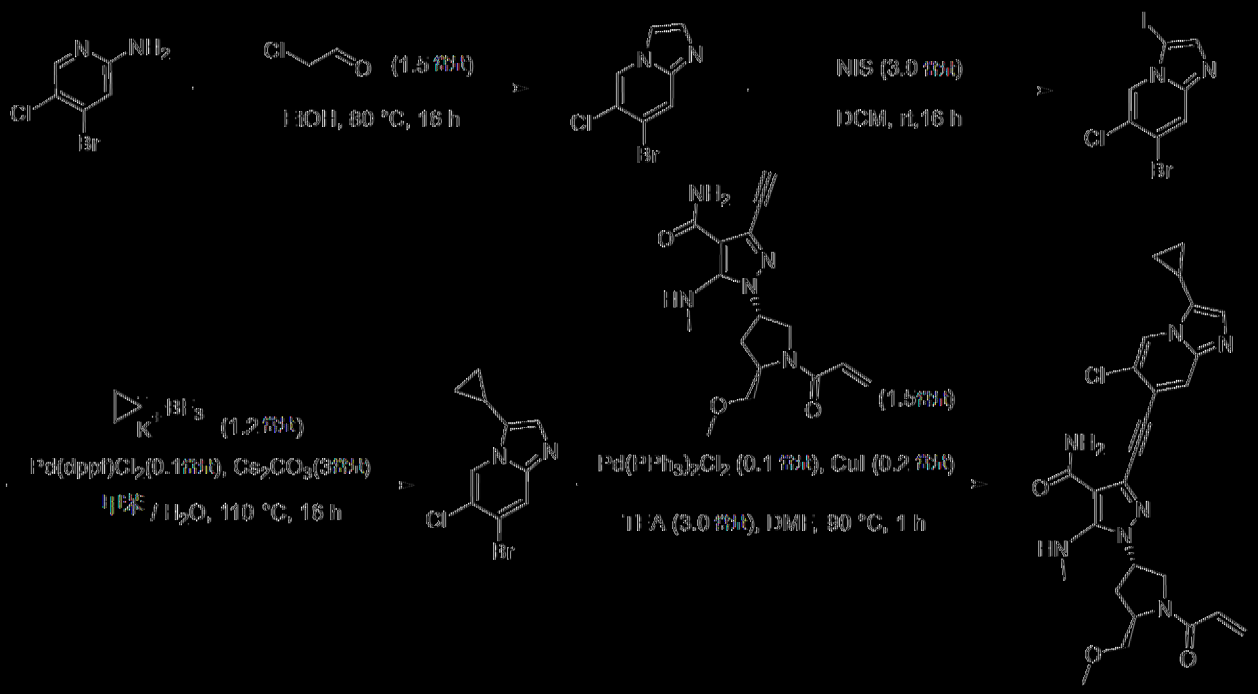
[13776] 實例260：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((7-氟-2,3-二氫-1H-苯并[d]吡咯并[1,2-a]咪唑-6-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



[13777] 1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((7-氟-2,3-二氫-1*H*-苯并[*d*]吡咯并[1,2-*a*]咪唑-6-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。$C_{26}H_{28}FN_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值506.22，實驗值506.40；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (s, 1H), 7.58-7.47 (m, 2H), 6.78-6.56 (m, 3H), 6.20-6.14 (m, 1H), 5.71-5.67 (m, 1H), 5.32-5.21 (m, 1H), 4.55-4.40 (m, 1H), 4.14-4.11 (m, 2H), 4.06-3.72 (m, 2H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.50-3.45 (m, 3H), 2.96 (t, *J* = 12 Hz, 5H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.46 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 2.33-2.29 (m, 1H)。

[13778] 實例261：3-(2-{6-氟-3-環丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}乙炔基)-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基

胺基)吡唑-4-甲醯胺



[1379] 步驟1：7-溴-6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶

[1380] 將4-溴-5-氯吡啶-2-胺(3.00 g，14.46 mmol)及氯乙醛(4.26 g，21.69 mmol)於EtOH (30.00 mL)中之溶液在氮氣氛圍下在80℃下攪拌16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/MeOH (10/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到黃色固體狀之7-溴-6-氯咪唑并[1,2-*a*]吡啶(2.50 g，74%)。$C_7H_4BrClN_2$ [M+H]+之MS ESI計算值231.48, 233.48，實驗值231.00, 233.00。

[1381] 步驟2：7-溴-6-氯-3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶

[1382] 在氮氣氛圍下在室溫下向7-溴-6-氯咪唑并[1,2-*a*]吡啶(2.10 g，9.07 mmol)於DCM (21.00 mL)中之經攪拌溶液中逐份添加NIS (6.12 g，27.21 mmol)。在氮氣氛圍下在室溫下攪拌反應混合物16小時。所得混合物用水(70 mL)稀釋且用EA (2 × 100 mL)萃取。合併之有機層用水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/MeOH (5/1)溶離。合併含有所需產物

之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之7-溴-6-氯-3-碘咪唑并[1,2-*a*]吡啶(1.80 g，55%)。$C_7H_3BrClIN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值356.82, 358.82，實驗值356.90, 358.70。

【1383】 步驟3：7-溴-6-氯-3-環丙基咪唑并[1,2-a]吡啶

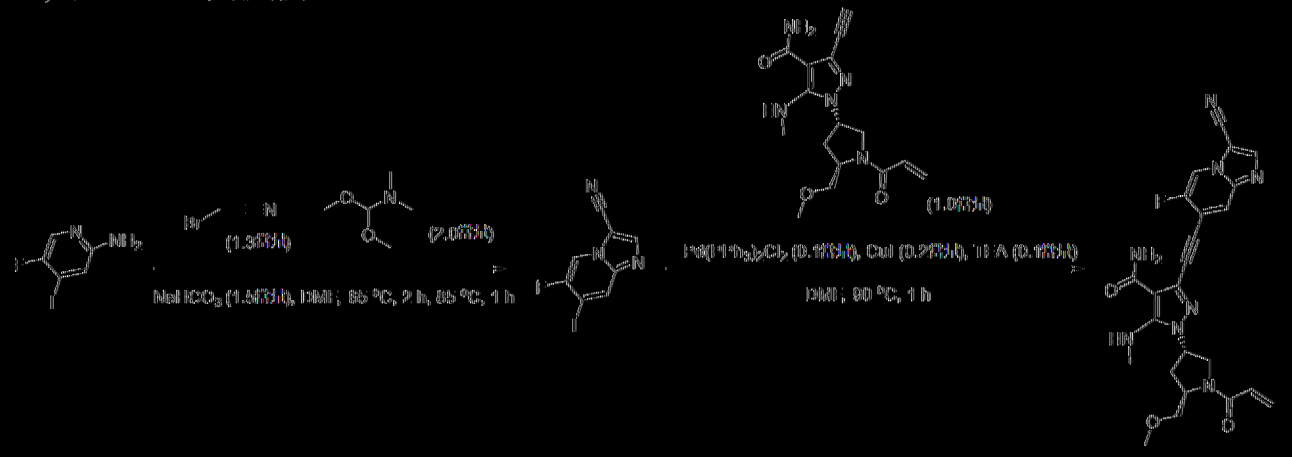
【1384】 向7-溴-6-氯-3-碘咪唑并[1,2-*a*]吡啶(0.76 g，2.12 mmol)及1-(三氟-λ4-硼烷基)環丙-1-基鉀(0.37 g，2.55 mmol)於甲苯(7.00 mL)及水(0.70 mL)中之經攪拌溶液中添加Cs_2CO_3 (2.08 g，6.38 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (0.15 g，0.21 mmol)。在110℃下用微波輻射照射反應混合物16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (5/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈棕色固體狀之7-溴-6-氯-3-環丙基咪唑并[1,2-*a*]吡啶(35.00 mg，6%)。$C_{10}H_8BrClN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值270.96, 272.95，實驗值270.90, 272.90。

【1385】 步驟4：3-(2-{6-氯-3-環丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}乙炔基)-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【1386】 向7-溴-6-氯-3-環丙基咪唑并[1,2-*a*]吡啶(35.00 mg，0.12 mmol)及3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(64.07 mg，0.19 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (9.05 mg，0.01 mmol)及CuI (4.91 mg，0.02 mmol)於DMF (0.50 mL)中之經攪拌溶液中添加TEA (39.13 mg，0.38 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/MeOH (5/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到粗產物，其藉由逆向急驟層析在以下條件下進一步純化：管

柱：C18矽膠；移動相：ACN/水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，10分鐘內10%至50%梯度；偵測器：UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-(2-{6-氯-3-環內基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基}乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(32.40 mg，48%)。$C_{26}H_{28}ClN_7O_3$ [M + H]⁺之MS ESI計算值522.19，實驗值522.25；^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.90-8.12 (s, 1H), 7.10-6.90 (m, 2H), 6.60-6.44 (m, 2H), 5.80-5.73 (s, 1H), 5.63-5.53 (s, 1H), 5.41-5.31 (s, 1H), 4.67-4.42 (m, 1H), 4.19-3.87 (m, 3H), 3.60-3.44 (m, 1H), 3.40-3.39 (m, 3H), 3.17-3.06 (m, 4H), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.49-2.24 (m, 1H), 1.22-1.20 (s, 2H), 0.85-0.78 (s, 2H)。

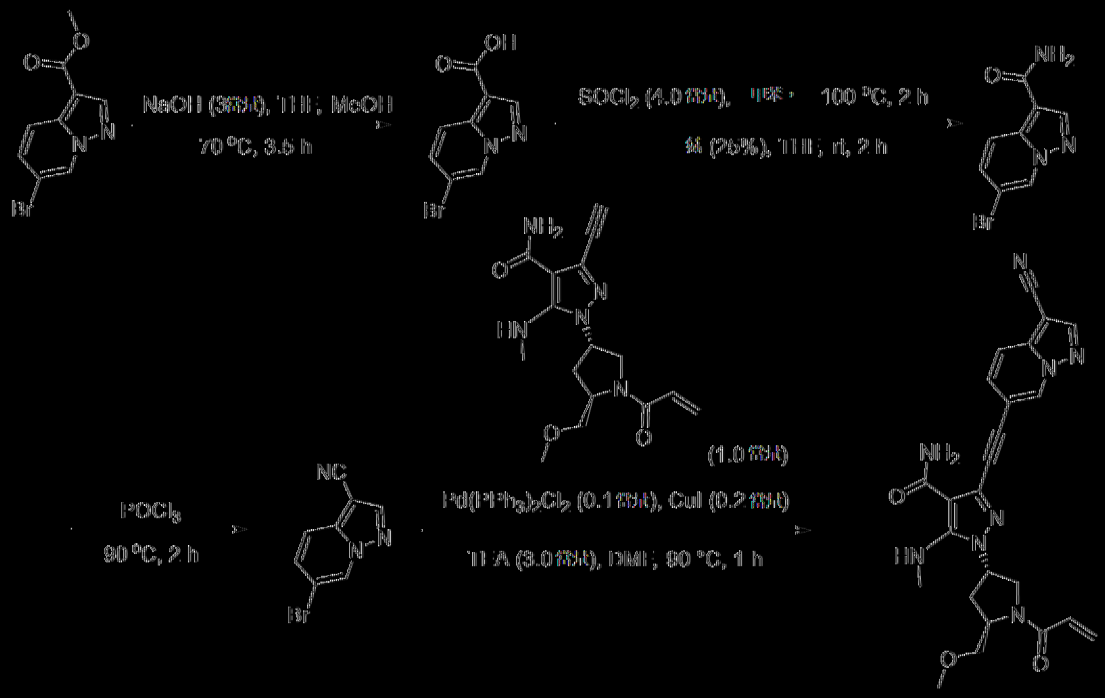
[1387] 實例262：3-(2-{3-氰基-6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}乙炔基)-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[1388] 3-(2-{3-氰基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基}乙炔基)-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{24}H_{23}FN_8O_3$ [M + H]⁺之MS ESI計算值491.19，實驗值491.35；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.15 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.31-8.29 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.65-6.55 (m, 3H), 6.19 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H),

5.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.28-5.26 (m, 1H), 4.41-4.03 (m, 1H), 3.90-3.58 (m, 2H), 3.60-3.58 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.20-2.39 (m, 1H)。

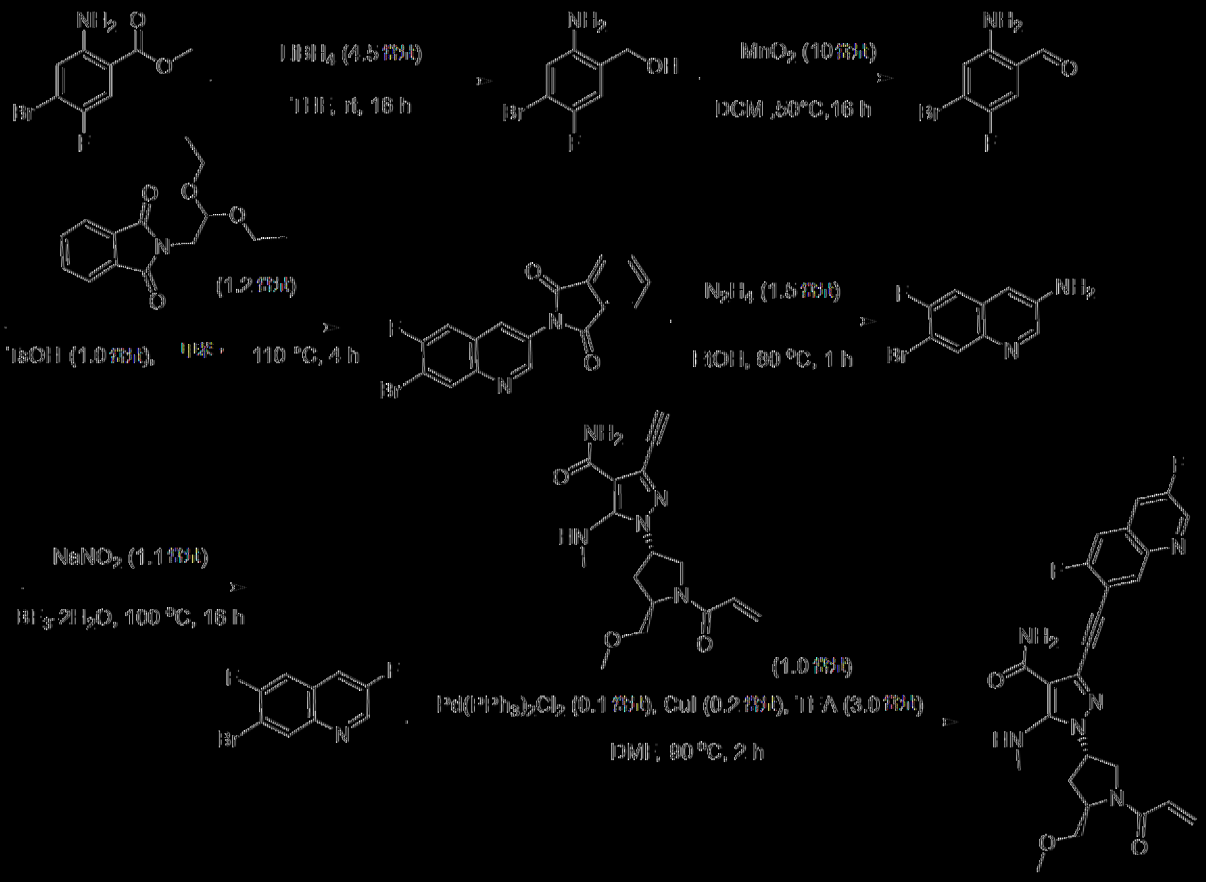
[1389] 實例263：3-(2-{3-氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基}乙炔基)-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[1390] 3-(2-{3-氧基吡唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基}乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{24}H_{24}N_8O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值473.20，實驗值473.25；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.00 (dd, *J* = 9.1, 1.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 9.1, 1.5 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.73 (dd, *J* = 16.7, 10.3 Hz, 2H), 6.20-6.14 (m, 1H), 5.76-5.70 (m, 1H), 5.29-5.23 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.03-3.60 (m, 2H), 3.42-3.53 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.95-2.89 (m, 3H), 2.52-2.45 (m, 1H), 2.32 (s, 1H)。

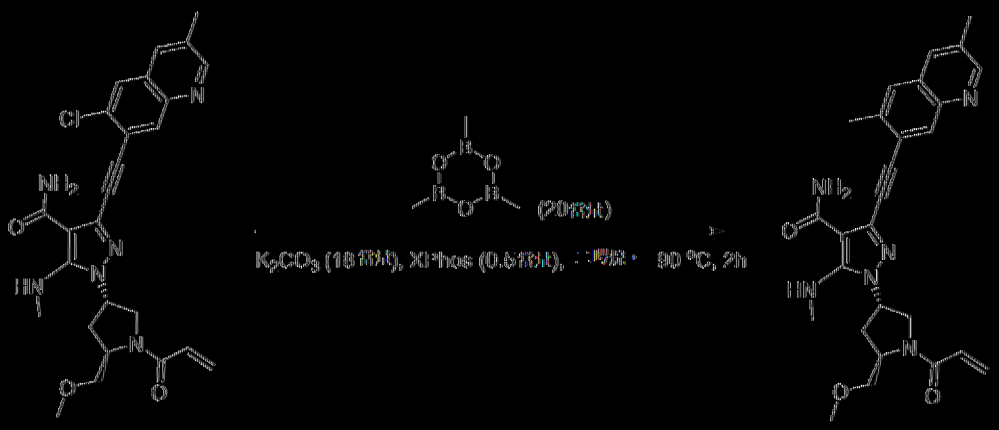
[1391] 實例264：3-[2-(3,6-二氟喹啉-7-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-

(1*H*-氧雜吲哚-4-基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



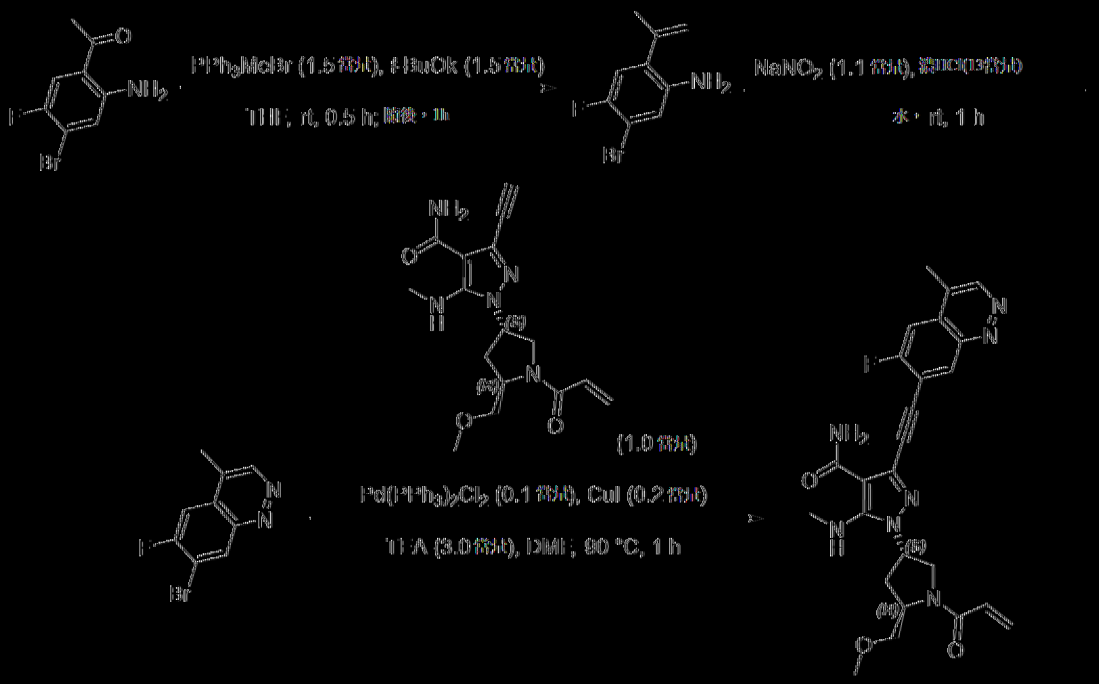
[1392] 3-[2-(3,6-二氫吡啶-1-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{25}H_{24}F_2N_6O_3$ [M+H]+之MS ESI計算值495.19，實驗值495.30。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.84 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 6.49-6.41 (m, 2H), 5.73-5.64 (m, 1H), 5.60-5.37 (m, 2H), 4.59 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.14-4.02 (m, 2H), 3.92-3.62 (m, 1H), 3.50-3.44 (m, 1H), 3.39 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 3.08 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H), 2.79-2.68 (m, 1H), 2.45-2.31 (m, 1H)。

[1393] 實例265：3-[2-(3,6-二甲基吡啶-1-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



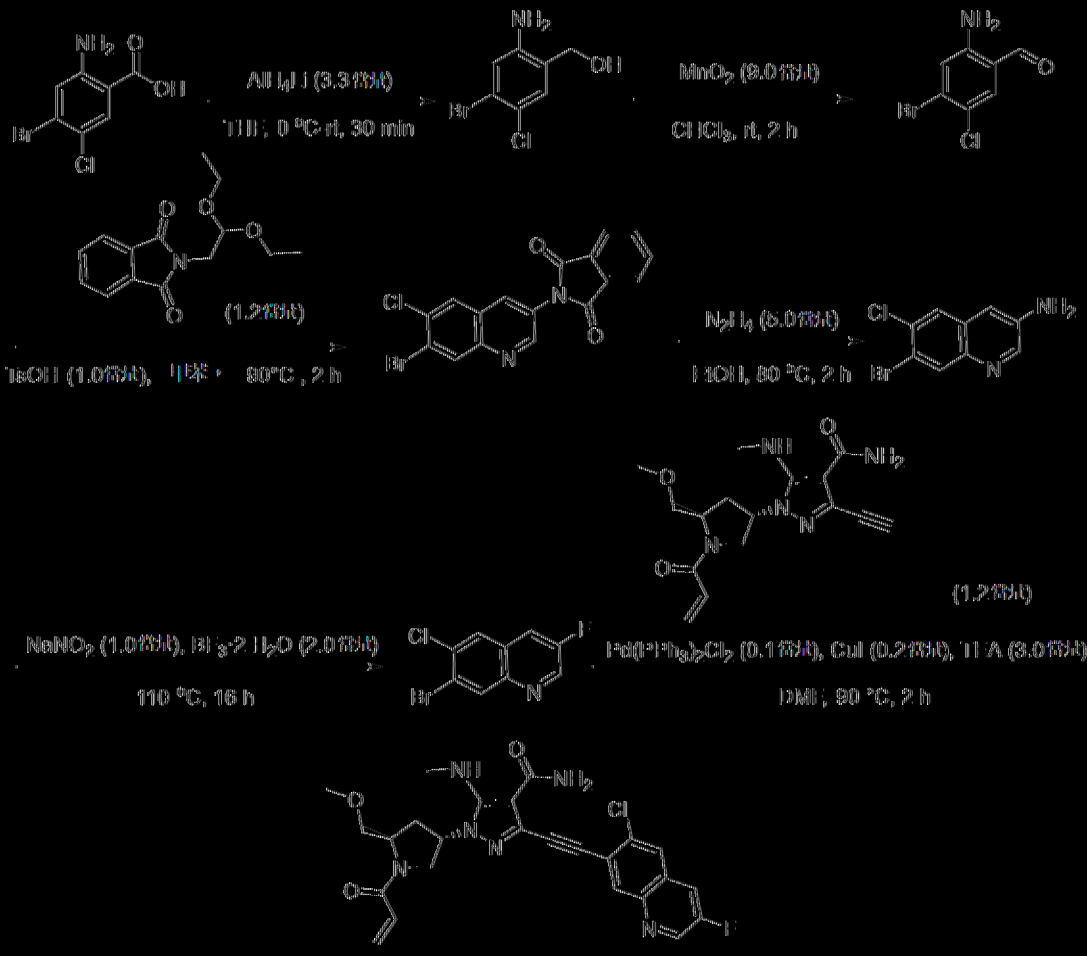
[1394] 3-[2-(3,6-二甲基吡啉-7-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{27}H_{30}N_6O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值487.24，實驗值487.30；^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.76 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.03-6.72 (m, 2H), 6.60-6.43 (m, 2H), 5.78-5.70 (m, 1H), 5.57-5.46 (m, 1H), 5.35 (d, *J* = 27.2 Hz, 1H), 4.67-4.42 (m, 1H), 4.13-4.10 (m, 1H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.92-3.58 (m, 1H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.39 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 3.07 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.67 (d, *J* = 3.7 Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.33-2.28 (m, 1H)。

[1395] 實例266：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氟-4-甲基喹啉-7-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



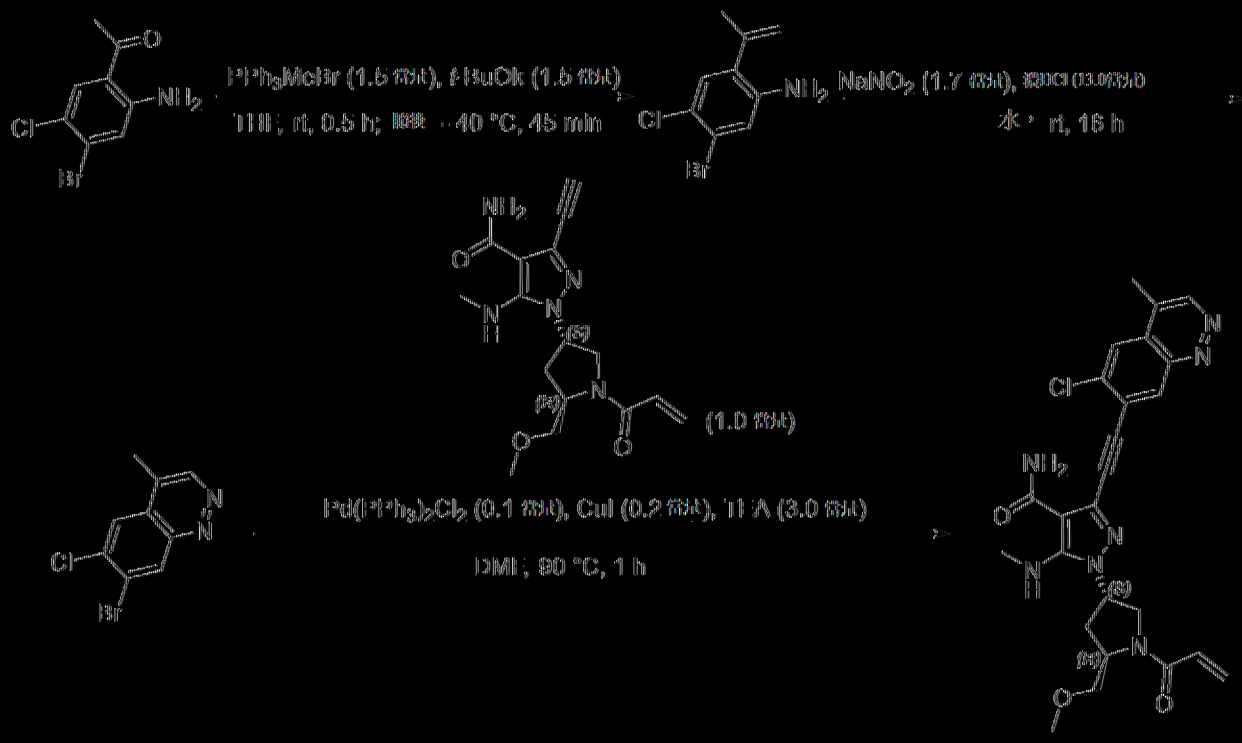
|(1396)| 1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氟-4-甲基喹啉-7-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。$C_{25}H_{26}FN_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值492.21，實驗值492.35；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (s, 1H), 8.82 (dd, *J* = 7.0, 2.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.79-6.54 (m, 2H), 6.20-6.15 (m, 1H), 5.72-5.69 (m, 1H), 5.32-5.23 (m, 1H), 4.65-4.33 (m, 1H), 4.11-3.70 (m, 2H), 3.61 (dd, *J* = 9.4, 5.2 Hz, 1H), 3.55-3.41 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.96 (t, *J* = 5.1 Hz, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.38-2.27 (m, 1H)。

|(1397)| 實例267：3-[2-(6-氟-3-氟喹啉-7-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



|1398| 3-[2-(6-氯-3-氟喹啉-7-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{25}H_{24}ClFN_6O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值511.16，實驗值511.20；^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.84 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.69-7.56 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.54-6.40 (m, 1H), 6.44-6.35 (m, 1H), 5.76-5.67 (m, 1H), 5.57-5.51 (m, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.57 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.16-3.97 (m, 2H), 4.00-3.87 (m, 1H), 3.54-3.41 (m, 1H), 3.37 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 3.04-2.91 (m, 3H), 2.71-2.65 (m, 1H), 2.35-2.28 (m, 1H)。

|1399| 實例268：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氯-4-甲基喹啉-7-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



[1400] 步驟1：5-溴-4-氯-2-(丙-1-烯-2-基)苯胺

[1401] 在氮氣氛圍下在0℃下向溴化甲基三苯基鏻(2.16 g，6.04 mmol)於THF (10.00 mL)中之經攪拌混合物中逐份添加t-BuOK (0.68 g，6.04 mmol)。在室溫下攪拌30分鐘後，在氮氣氛圍下在0℃下逐滴添加含1-(2-胺基-4-溴-5-氯苯基)乙酮(1.00 g，4.02 mmol)之THF (5.00 mL)。在40℃下攪拌反應混合物45分鐘。所得混合物在40℃下用水淬滅且用EA (3 × 80 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(60 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/DCM (4/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色油狀物之5-溴-4-氯-2-(丙-1-烯-2-基)苯胺(0.10 g，10%)。C_9H_9BrClN [M + H]+之MS ESI計算值245.96, 247.96，實驗值246.05, 248.05。

[1402] 步驟2：7-溴-6-氯-4-甲基吡啉

[1403] 在室溫下向5-溴-4-氯-2-(丙-1-烯-2-基)苯胺(0.10 g，0.43 mmol)及濃HCl (0.46 mL，5.54 mmol)於水(0.46 mL)中之經攪拌混合物中

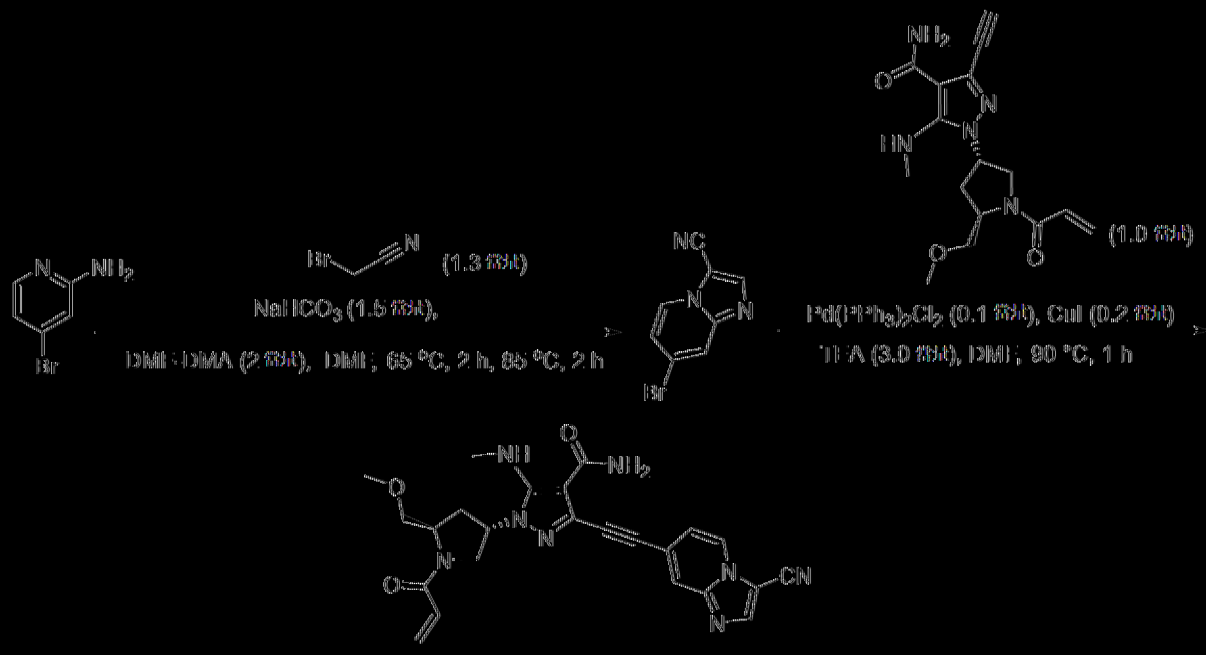
逐滴添加$NaNO_2$ (0.36 mL，2 M)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。所得混合物用水(10 mL)稀釋且用EA (3 × 30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (1/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之7-溴-6-氯-4-甲基啐啉(90.00 mg，82%)。$C_9H_6BrClN_2$ [M + H]+之MS ESI計算值256.94, 258.94，實驗值257.00, 259.00；1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.19 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 2.68 (s, 3H)。

【1404】步驟3：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氯-4-甲基啐啉-7-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

【1405】在室溫下向7-溴-6-氯-4-甲基啐啉(80.00 mg，0.31 mmol)、3-乙炔基-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.10 g，0.31 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (21.80 mg，0.03 mmol)及CuI (11.83 mg，0.06 mmol)於DMF (1.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (94.31 mg，0.93 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離，得到粗產物。粗產物(120 mg)藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30 × 150 mm，5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：8分鐘內25% B至35% B；波長：254 nm；RT：8分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氯-4-甲基啐啉-7-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-

甲醯胺(76.50 mg，48%)。$C_{25}H_{26}ClN_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值508.18，實驗值508.20；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.32 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.78-6.50 (m, 2H), 6.23-6.15 (m, 1H), 5.74-5.67 (m, 1H), 5.30-5.24 (m, 1H), 4.63-4.33 (m, 1H), 4.05 (dd, J = 10.6, 7.4 Hz, 1H), 3.97-3.83 (m, 1H), 3.81-3.57 (m, 1H), 3.47 (dd, J = 9.6, 4.0 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.96 (t, J = 5.1 Hz, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.62 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 4.5 Hz, 1H)。

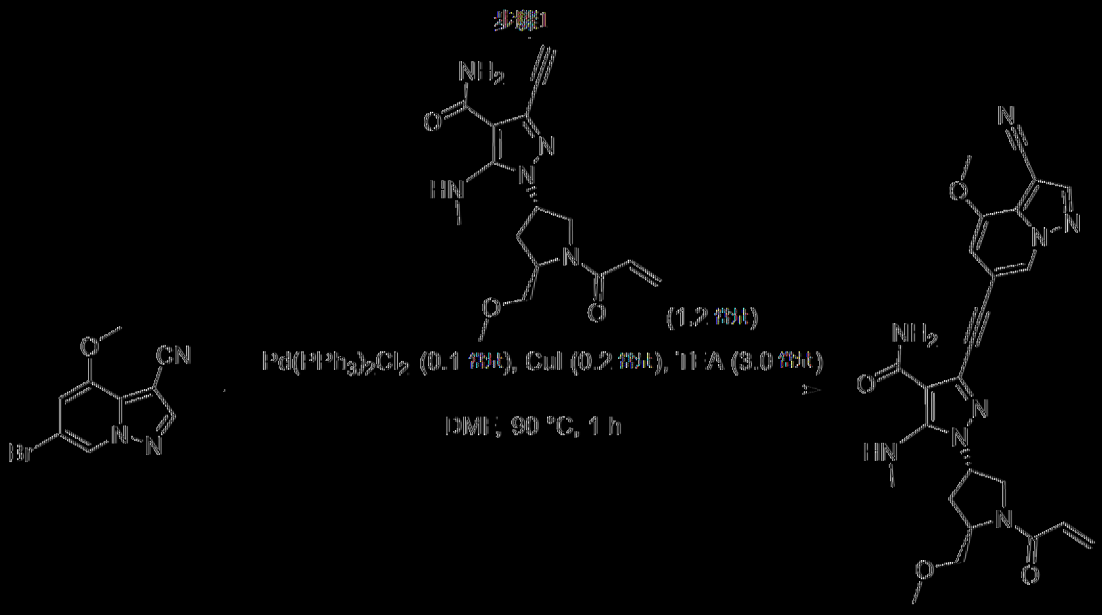
|(1406)| 實例269：3-(2-{3-氟基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}乙炔基)-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



|(1407)| 3-(2-{3-氟基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基}乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{24}H_{24}N_8O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值473.20，實驗值473.05；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 47.9 Hz, 1H), 6.64-6.37 (m, 2H), 5.75-5.71 (m, 1H),

5.57–5.28 (m, 2H), 4.62–4.40 (m, 1H), 4.09–4.04 (m, 2H), 3.93–3.90 (m, 1H), 3.56–3.43 (m, 1H), 3.39 (d, *J* = 5.3 Hz, 3H), 3.12–3.03 (m, 3H), 2.76–2.64 (m, 1H), 2.44–2.32 (m, 1H)。

[1408] 實例270：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((3-氰基-4-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

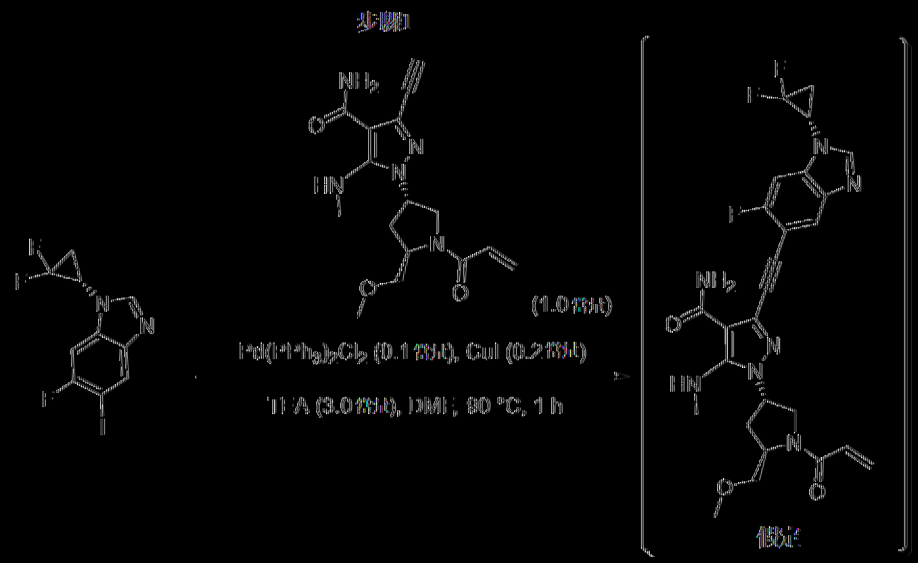


1

[1409] 1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((3-氰基-4-甲氧基吡唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。$C_{22}H_{29}FN_4O_5$ [M + H]+之MS ESI計算值503.21，實驗值503.35；^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.43 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.56–6.37 (m, 2H), 5.73 (dd, *J* = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 5.52 (m, 2H), 4.59 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.07 (s, 5H), 4.02–3.87 (m, 1H), 3.55–3.33 (m, 4H), 3.09 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H), 2.69 (m, 1H), 2.37 (m, 1H)。

[1410] 實例271：3-(2-{1-[(1S)-2,2-二氟環丙基]-6-氟-1,3-苯并二

唑-5-基}乙炔基)-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

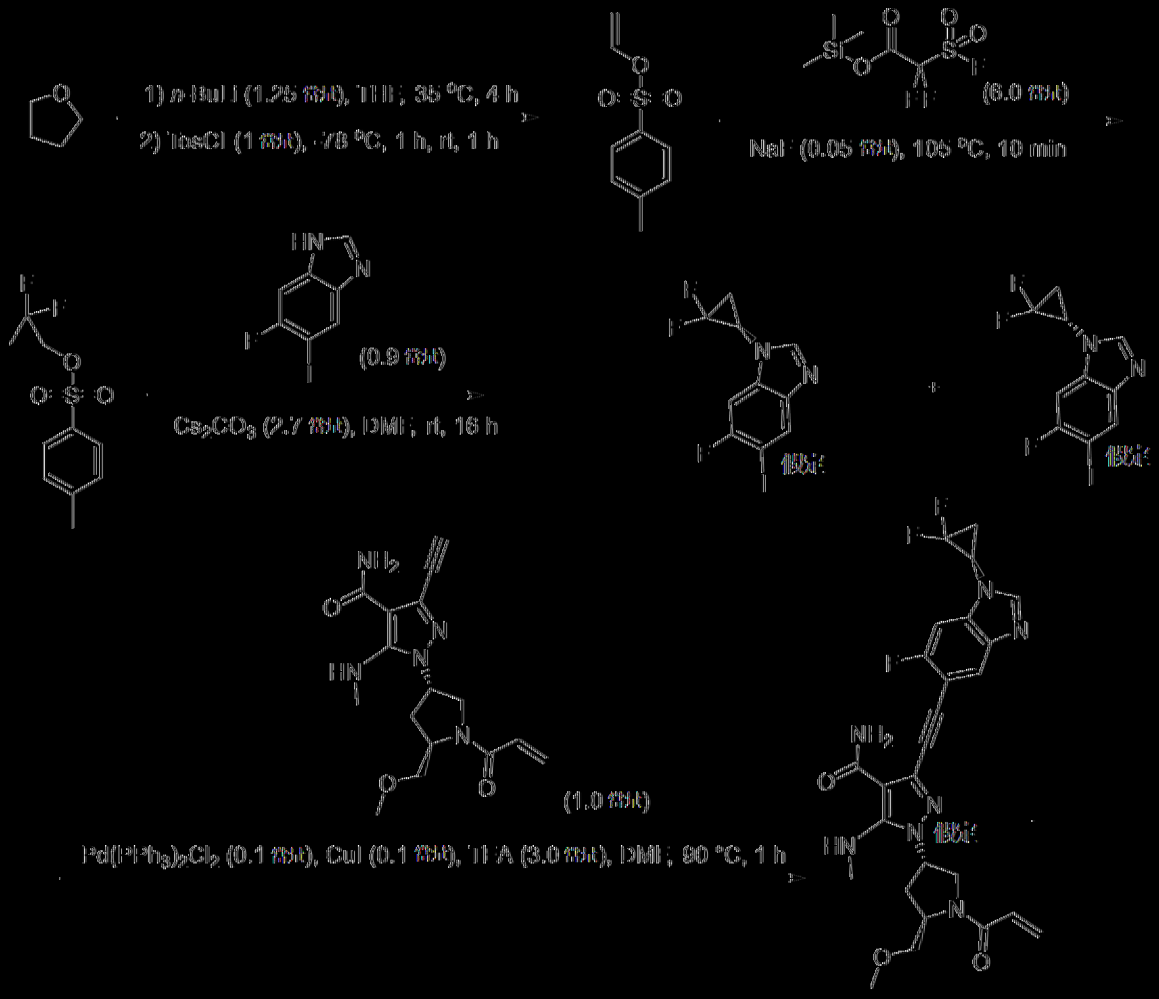


1

[1411] 向(*S*)-1-(2,2-二氟環丙基)-6-氟-5-碘-1*H*-苯并[*d*]咪唑(80 mg，0.23 mmol)及3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(78.42 mg，0.23 mmol)於DMF (0.50 mL)中之經攪拌混合物中添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (16.61 mg，0.02 mmol)、CuI (9.01 mg，0.04 mmol)及TEA (71.84 mg，0.71 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離，得到粗產物，其藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30 × 150 mm，5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：8分鐘內28% B至38% B，38% B；波長：254 nm；RT1：7.17分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-(2-{1-[(1*S*)-2,2-二氟環丙基]-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基}乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(任意指定之立體化學)

(71.20 mg，55%)。$C_{26}H_{26}F_3N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值542.50，實驗值542.55；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 2H), 7.26 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 6.59–6.36 (m, 2H), 5.77–5.68 (m, 1H), 5.59–5.46 (m, 1H), 5.41–5.28 (m, 1H), 4.58 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.08–4.02 (m, 2H), 3.97–3.92 (m, 2H), 3.55–3.42 (m, 1H), 3.39 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 3.05 (d, *J* = 15.2 Hz, 3H), 2.79–2.66 (m, 1H), 2.44–2.25 (m, 2H), 2.09–2.04 (m, 1H)。

[1412] 實例272：3-{2-[1-((R)-2,2-二氟環丙基)-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基}-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[1413] 步驟1：4-甲基苯磺酸乙烯酯

[1414] 將*n*-BuLi (13.00 mL，32.77 mmol)於THF (40.00 mL)中之

溶液在氮氣氛圍下在35℃下攪拌4小時。隨後，在-78℃下經30分鐘向上述混合物中逐滴添加對甲苯磺醯氯(5.00 g，26.23 mmol)於THF (13.00 mL)中之溶液。將反應混合物在-78℃下攪拌1小時且在室溫下再攪拌1小時。所得混合物藉由添加水(50 mL)淬滅且用MTBE (3 × 50 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈無色油狀物之4-甲基苯磺酸乙烯酯(3.40 g，65%)。$C_9H_{10}O_3S$ $[M - H]^-$之MS ESI計算值197.04，實驗值196.90；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89-7.74 (m, 2H), 7.43-7.33 (m, 2H), 6.62 (dd, *J* = 13.6, 5.9 Hz, 1H), 4.90 (dd, *J* = 13.5, 2.5 Hz, 1H), 4.70 (dd, *J* = 5.9, 2.5 Hz, 1H)。

【1415】 步驟2：4-甲基苯磺酸2,2-二氟環丙酯

【1416】 在氮氣氛圍下在室溫下向NaF (59.31 mg，1.41 mmol)及4-甲基苯磺酸乙烯酯(2.80 g，14.12 mmol)之經攪拌混合物中逐滴添加2,2-二氟-2-磺基乙酸三甲基矽酯(21.21 g，84.74 mmol)。在氮氣氛圍下在105℃下攪拌反應混合物10分鐘。所得混合物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (12/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之4-甲基苯磺酸2,2-二氟環丙酯(1.70 g，48%)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89-7.80 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 2H), 4.30-4.24 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.82-1.58 (m, 2H)。

【1417】 步驟3：1-(2,2-二氟環丙基)-6-氟-5-碘-1,3-苯并二唑及1-(2,2-二氟環丙基)-5-氟-6-碘-1,3-苯并二唑

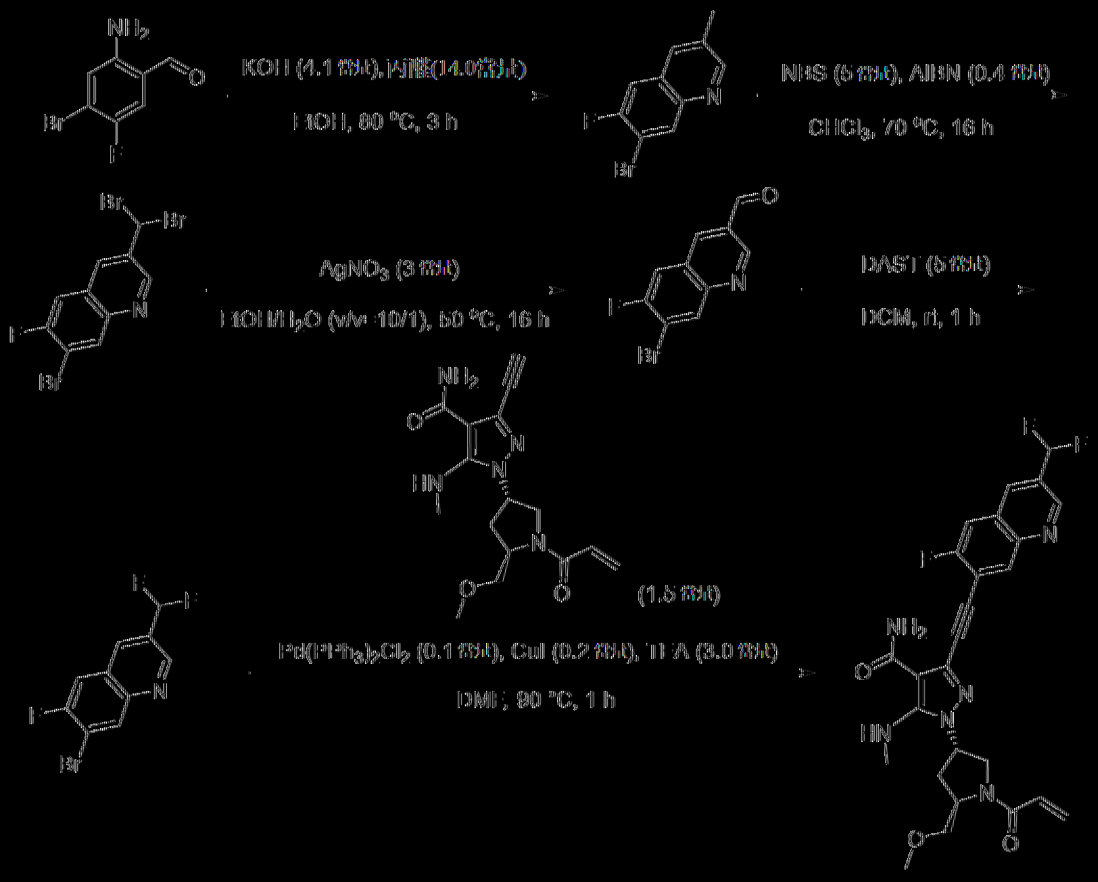
【1418】 在室溫下向4-甲基苯磺酸2,2-二氟環丙酯(0.42 g，1.68 mmol)及Cs_2CO_3 (1.49 g，4.58 mmol)於DMF (5.00 mL)中之經攪拌溶液

中添加5-氟-6-碘-3*H*-1,3-苯并二唑(0.40 g，1.53 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。過濾所得混合物，用DMF (2 × 20 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱：C18矽膠；移動相，ACN/水(NH_4HCO_3，10 mmol/L)，40分鐘內10%至50%梯度；偵測器：UV 254 nm，得到粗產物(360 mg)，其藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：CHIRALPAK ID，2 × 25 cm，5 μm；移動相A：Hex (0.5% 2 M NH_3-MeOH)-HPLC，移動相B：MeOH:EtOH=1:1-HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度：15分鐘內20% B至20% B；波長：220/254 nm；RT1：7.08分鐘；RT2：11.51分鐘；樣本溶劑：MeOH:DCM=1:1。合併較快峰(RT1：7.08分鐘)且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之1-[(1*R*)-2,2-二氟環丙基]-6-氟-5-碘-1,3-苯并二唑(80.00 mg，15%)。$C_{10}H_6F_3IN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值338.85，實驗值338.85；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.09-1.96 (m, 1H)。合併較慢峰(RT1：11.51分鐘)且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之1-[(1*S*)-2,2-二氟環丙基]-6-氟-5-碘-1,3-苯并二唑(90.00 mg，17%)。$C_{10}H_6F_3IN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值338.85，實驗值338.85；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.97 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 2.34-3.25 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H)。

【1419】 步驟4：3-{2-[1-((R)-2,2-二氟環丙基)-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基}-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

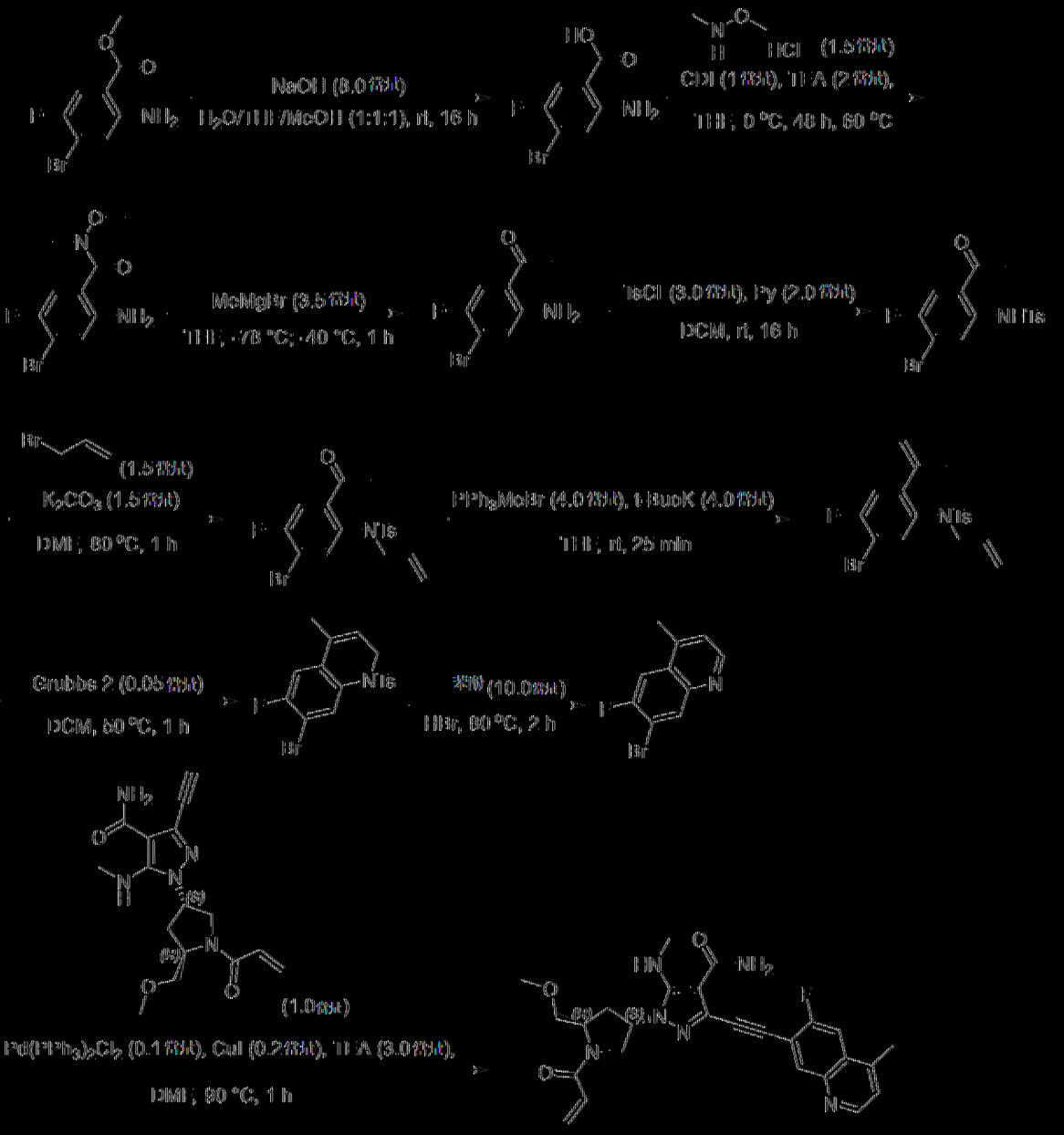
【1420】 在室溫下向1-[(1*R*)-2,2-二氟環丙基]-6-氟-5-碘-1,3-苯并二唑(80.00 mg，0.24 mmol)、3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(78.42 mg，0.24 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (16.61 mg，0.02 mmol)及CuI (4.51 mg，0.02 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加TEA (71.84 mg，0.71 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離，得到粗產物(100 mg)，其藉由逆向急驟層析在以下條件下進一步純化：管柱，C18矽膠；移動相：ACN/水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，40分鐘內5%至70%梯度；偵測器：UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-{2-[1-((*R*)-(2,2-二氟環丙基)-6-氟-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基}-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(任意指定之立體化學) (45.30 mg，35%)。$C_{26}H_{26}F_3N_7O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值542.21，實驗值542.30；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.86-6.67 (m, 1H), 6.57-6.37 (m, 2H), 5.72 (dd, *J* = 8.5, 4.0 Hz, 1H), 5.59-5.08 (m, 1H), 4.61-4.36 (m, 1H), 4.09-4.01 (m, 2H), 3.96-3.90 (m, 2H), 3.55-3.42 (m, 1H), 3.39 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 3.05 (dd, *J* = 15.4, 5.8 Hz, 3H), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.32 (dd, *J* = 12.4, 7.0 Hz, 2H), 2.05 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H)。

【1421】 實例273：3-{2-[3-(二氟甲基)-6-氟喹啉-7-基]乙炔基}-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



|(1422)| 3-{2-[3-(二氟甲基)-6-氟喹啉-7-基]乙炔基}-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{26}H_{25}F_3N_6O_3$ [M+H]+之MS ESI計算值527.19，實驗值527.35；^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.08-9.04 (m, 1H), 8.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 23.0 Hz, 1H), 6.94-6.78 (m, 2H), 6.52-6.34 (m, 2H), 5.74-5.65 (m, 1H), 5.54-5.51 (m, 1H), 5.48-5.29 (m, 1H), 4.65-4.41 (m, 1H), 4.17-3.98 (m, 2H), 3.93-3.54 (m, 1H), 3.47-3.44 (m, 1H), 3.40 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H), 3.07-2.84 (m, 3H), 2.78-2.67 (m, 1H), 2.34-2.29 (m, 1H)。

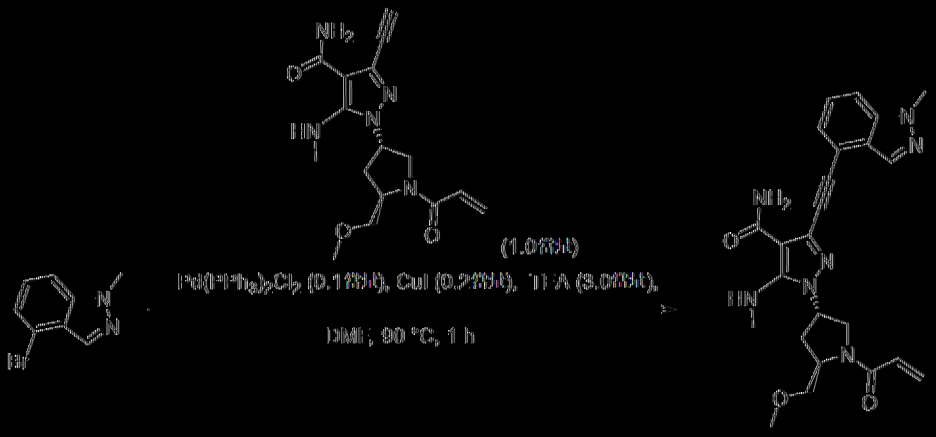
|(1423)| 實例274：3-[2-(6-氟-4-甲基喹啉-7-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[(1424)] 3-[2-(6-氟-4-甲基喹啉-7-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯烷-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{26}H_{27}FN_6O_3$ [M + H]⁺之MS ESI計算值491.21，實驗值491.25；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.77-6.53 (m, 2H), 6.17 (dd, *J* = 16.7, 2.5 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 10.4, 2.8 Hz, 1H), 5.29-5.24 (m, 1H), 4.63-4.31 (m, 1H), 4.10-3.68 (m, 2H), 3.61 (dd, *J* = 9.3, 5.2 Hz, 1H), 3.53-3.41 (m, 1H), 3.31 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.96 (t,

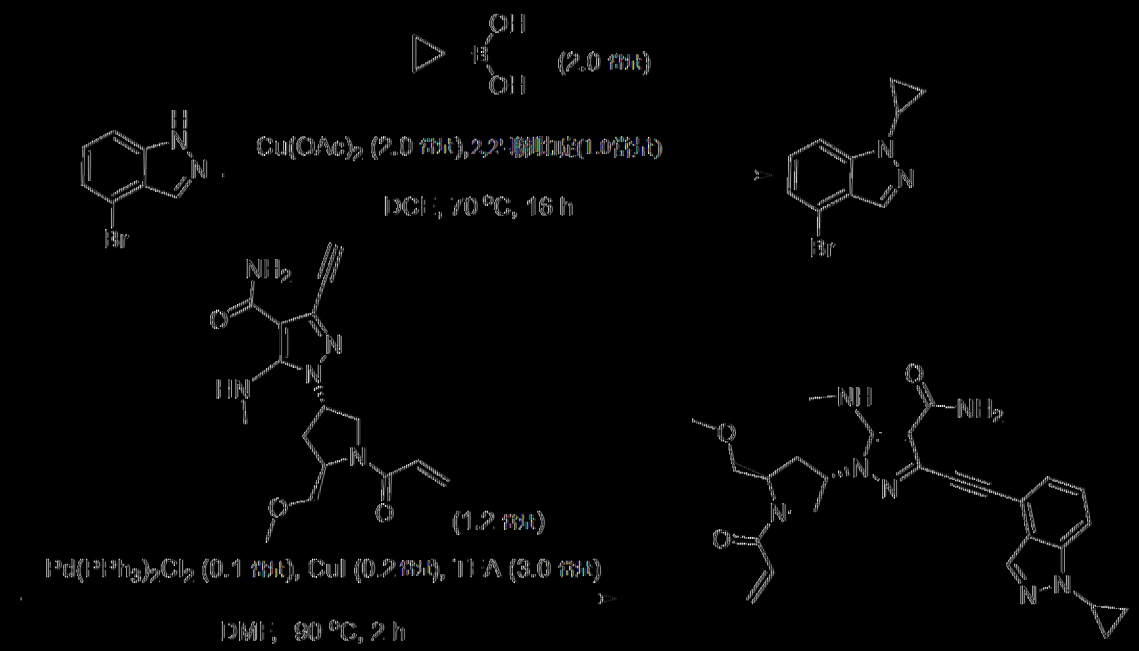
J = 5.2 Hz, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.32 (s, 1H)。

[1425] 實例275：1-((3S,5R)-1-內烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯定-3-基)-3-((1-甲基-1H-吲唑-4-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



[1426] 1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(內-2-烯醯基)吡咯定-3-基]-5-(甲基胺基)-3-[2-(1-甲基吲唑-4-基)乙炔基]吡唑-4-甲醯胺。$C_{24}H_{27}N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值462.50，實驗值462.20；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 3H), 7.41-7.38 (m, 2H), 6.75 (dd, *J* = 47.1, 6.1 Hz, 2H), 6.60-6.37 (m, 1H), 5.79-5.72 (m, 1H), 5.58-5.52 (m, 1H), 5.41-5.22 (m, 1H), 4.62-4.03 (m, 5H), 4.03-3.88 (m, 1H), 3.55-3.43 (m, 1H), 3.40 (d, *J* = 4.2 Hz, 3H), 3.06 (dd, *J* = 15.5, 5.9 Hz, 3H), 2.80-2.67 (m, 1H), 2.45-2.29 (m, 1H)。

[1427] 實例276：3-[2-(1-環內基吲唑-4-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(內-2-烯醯基)吡咯定-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[1428] 步驟1：4-溴-1-環內基吲唑

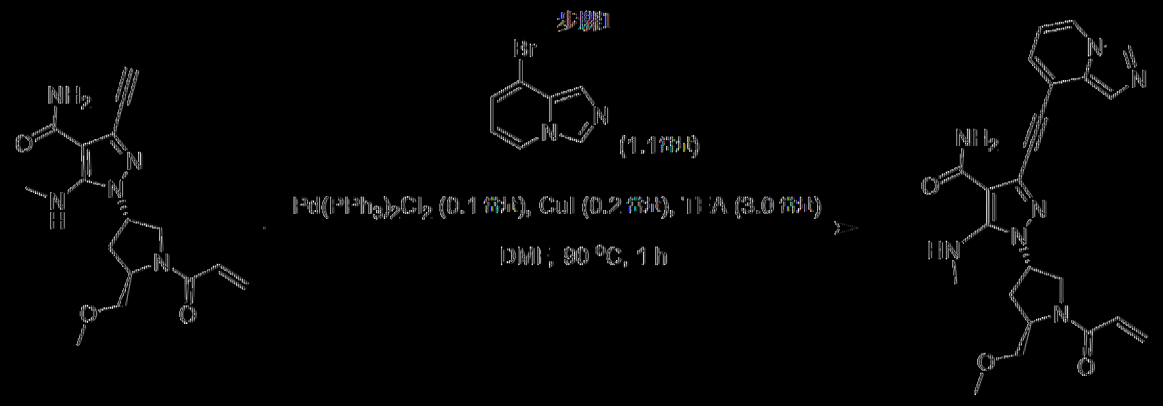
[1429] 在空氣氛圍下在室溫下向4-溴-1H-吲唑(2.00 g，10.15 mmol)、環內基酮酸(1.74 g，20.30 mmol)、2,2'-聯吡啶(1.59 g，10.15 mmol)於DCE (100.00 mL)中之經攪拌混合物中添加$Cu(OAc)_2$ (3.69 g，20.30 mmol)。在空氣氛圍下在70℃下攪拌反應混合物16小時。所得混合物用水(50 mL)稀釋且用DCM (3 × 100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (4/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈無色油狀物之4-溴-1-環內基吲唑(0.80 g，33%)。$C_{10}H_9BrN_2$ [M + H]+之MS ESI計算值236.99, 238.99，實驗值237.00, 239.00；^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.94 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.34-7.18 (m, 2H), 3.64-3.55 (m, 1H), 1.30-1.12 (m, 4H)。

[1430] 步驟2：3-[2-(1-環內基吲唑-4-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

[1431] 向4-溴-1-環內基吲唑(0.10 g，0.42 mmol)及3-乙炔基-1-

[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.16 g，0.50 mmol)於DMF (1.00 mL)中之經攪拌混合物中添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (29.60 mg，0.04 mmol)、CuI (16.06 mg，0.08 mmol)及TEA (0.12 g，1.26 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/MeOH (20/1)溶離，得到粗產物，其藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：XSelect CSH Prep C18 OBD管柱，19 × 250 mm，5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：DCM:EtOH=9:1-HPLC；流動速率：25 mL/min；梯度：20分鐘內57% B至57% B，57% B；波長：254 nm；RT1：15.2分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-[2-(1-環丙基吲唑-4-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(36.50 mg，17%)。$C_{26}H_{29}N_7O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值488.23，實驗值488.25；^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.07 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 6.79 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.57-6.34 (m, 2H), 5.70-5.67 (m, 1H), 5.51-5.46 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.56 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.11-4.09 (m, 1H), 4.09-3.96 (m, 1H), 4.00-3.86 (m, 1H), 3.61-3.59 (m, 1H), 3.53-3.40 (m, 1H), 3.37 (d, *J* = 4.2 Hz, 3H), 3.03-2.96 (m, 3H), 2.77-2.65 (m, 1H), 2.35-2.31 (m, 1H), 1.29-1.14 (m, 5H)。

【1432】實例277：3-(2-{咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基}乙炔基)-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

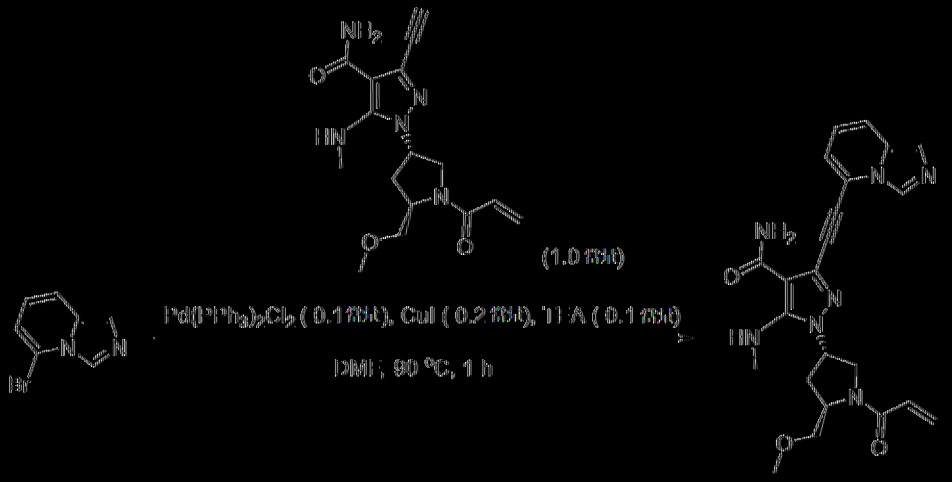


1

[1433] 向3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.15 g，0.45 mmol)及8-溴咪唑并[1,5-*a*]吡啶(98.11 mg，0.49 mmol)於DMF (1.50 mL)中之經攪拌溶液中添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (31.77 mg，0.04 mmol)及CuI (17.24 mg，0.09 mmol)及TEA (0.14 g，1.35 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/MeOH (5/1)溶離，得到粗產物。粗產物(150 mg)藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，19 × 250 mm，10 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：MeOH；HPLC；流動速率：25 mL/min；梯度：8分鐘內50% B至55% B，55% B；波長：254 nm；RT1：6.7分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之3-(2-{咪唑并[1,5-*a*]吡啶-8-基}乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(60.90 mg，30%)。$C_{23}H_{25}N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值448.49，實驗值448.25；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61-8.37 (m, 2H), 7.48-7.45 (s, 2H), 7.14-7.40 (m, 1H), 6.92-6.90 (s, 1H), 6.78-6.55 (m, 2H), 6.51-6.38 (m, 1H), 6.17-6.16 (m, 1H), 5.69-6.68 (m, 1H), 5.23-5.22 (m, 1H), 4.60-4.36 (m, 1H), 4.08-3.70 (m, 2H), 3.65-3.40 (m, 2H),

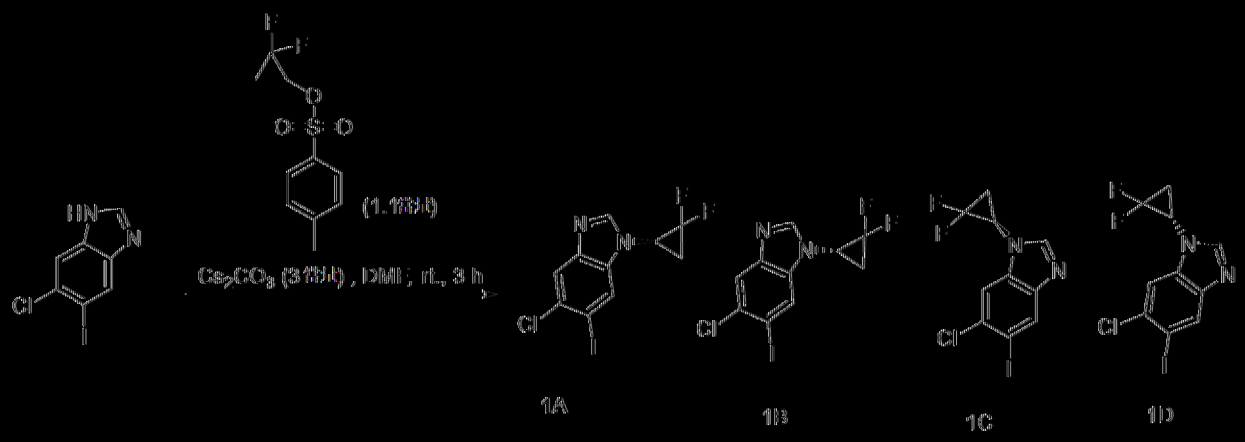
3.35–3.33 (m, 3H), 2.93–2.92 (m, 3H), 2.69–2.54 (m, 1H), 2.31–2.30 (m, 1H)。

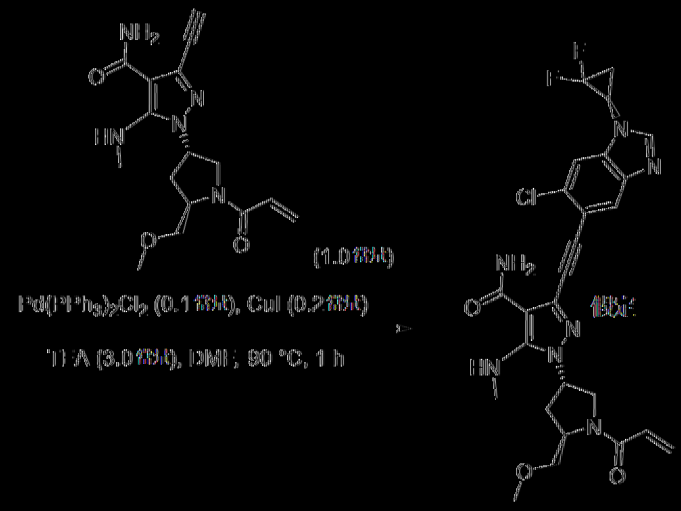
[1434] 實例278：3-(2-{咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基}乙炔基)-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[1435] 3-(2-{咪唑并[1,5-*a*]吡啶-5-基}乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{23}H_{25}N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值448.20，實驗值448.15；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75–8.63 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.13–7.12 (m, 1H), 6.87–6.84 (m, 1H), 6.62–6.55 (m, 1H), 6.19–6.13 (m, 2H), 5.70 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.23–5.21 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.86–3.81 (m, 2H), 3.57–3.55 (m, 1H), 3.51–3.50 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.55–2.53 (m, 1H), 2.33–2.30 (m, 1H)。

[1436] 實例279：3-(2-{6-氯-1-[(1R)-2,2-二氟環丙基]-1,3-苯并二唑-5-基}乙炔基)-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺





[1437] 步驟1：(R)-5-氯-1-(2,2-二氟環丙基)-6-碘-1H-苯并[d]咪唑及(S)-5-氯-1-(2,2-二氟環丙基)-6-碘-1H-苯并[d]咪唑及(R)-6-氯-1-(2,2-二氟環丙基)-5-碘-1H-苯并[d]咪唑及(S)-6-氯-1-(2,2-二氟環丙基)-5-碘-1H-苯并[d]咪唑

[1438] 在氮氣氛圍下在室溫下向5-氯-6-碘-3*H*-1,3-苯并二唑(0.45 g，1.61 mmol)及4-甲基苯磺酸2,2-二氟環丙酯(0.44 g，1.77 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物中逐份添加Cs_2CO_3 (1.58 g，4.84 mmol)。在氮氣氛圍下在室溫下攪拌反應混合物3小時。過濾所得混合物，濾液藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，ACN/水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，30分鐘內10%至50%梯度；偵測器：UV 254 nm，得到6-氯-1-(2,2-二氟環丙基)-5-碘-1,3-苯并二唑(320

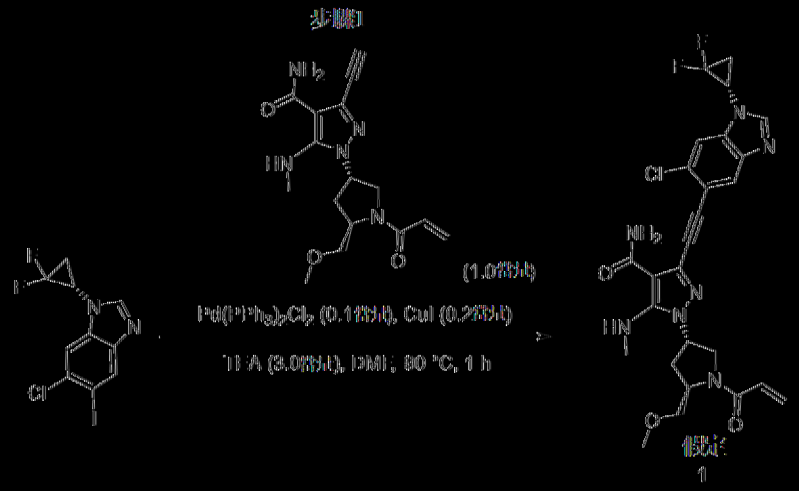
mg)。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：CHIRALPAK IG，2 × 25 cm，5 μm；移動相A：Hex (0.5% 2 M NH_3-MeOH)-HPLC，移動相B：MeOH:EtOH=1:1-HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度：17分鐘內15% B至15% B；波長：220/254 nm；RT1：11.40 min，RT2：13.65 min；樣本溶劑：MeOH:DCM=1:1；注射體積：0.3 mL。合併含有所需產物之較快峰且濃縮，得到呈灰白色固體狀之(*R*)-5-氯-1-(2,2-二氟環丙基)-6-碘-1*H*-苯并[*d*]咪唑(30.20 mg，6%)，$C_{10}H_6ClF_2IN_2$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值355.50，實驗值354.80；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 3.90-3.82 (m, 1H), 2.29-2.24 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H)。以及呈灰白色固體狀之(*S*)-5-氯-1-(2,2-二氟環丙基)-6-碘-1*H*-苯并[*d*]咪唑(40.10 mg，7%)，$C_{10}H_6ClF_2IN_2$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值355.50，實驗值354.80；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 3.96-3.85 (m, 1H), 2.29-2.23 (m, 1H), 2.02-1.98 (m, 1H)。

【1439】合併含有所需產物之較慢峰且濃縮，得到呈灰白色固體狀之(*R*)-6-氯-1-(2,2-二氟環丙基)-5-碘-1*H*-苯并[*d*]咪唑(39.89 mg，7%)，$C_{10}H_6ClF_2IN_2$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值355.50，實驗值354.80；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35-8.29 (m, 1H), 7.96-7.72 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 1H), 2.36-2.22 (m, 1H), 2.02 (ddt, *J* = 14.4, 10.0, 5.3 Hz, 1H)。以及呈灰白色固體狀之(*S*)-6-氯-1-(2,2-二氟環丙基)-5-碘-1*H*-苯并[*d*]咪唑(39.62 mg，7%)。$C_{10}H_6ClF_2IN_2$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值355.50，實驗值354.80；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 2.29-2.26 (m, 1H), 2.08-1.95 (m, 1H)。

【1440】 步驟2：3-(2-{6-氯-1-[(1R)-2,2-二氟環丙基]-1,3-苯并二唑-5-基}乙炔基)-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺

【1441】 向(*R*)-6-氯-1-(2,2-二氟環丙基)-5-碘-1*H*-苯并[*d*]咪唑(40 mg，0.11 mmol)及3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(37.39 mg，0.11 mmol)於DMF (0.40 mL)中之經攪拌溶液中添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (7.92 mg，0.01 mmol)及TEA (34.25 mg，0.34 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離，得到粗產物，其藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30 × 150 mm，5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：8分鐘內28% B至38% B，38% B；波長：254 nm；RT1：7分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-(2-{6-氯-1-[(1*R*)-2,2-二氟環丙基]-1,3-苯并二唑-5-基}乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(任意指定之立體化學) (20.40 mg，32%)。$C_{26}H_{26}ClF_2N_7O_3$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值558.18，實驗值558.20；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 6.60-6.36 (m, 2H), 5.73 (dd, *J* = 8.7, 3.6 Hz, 1H), 5.59-5.46 (m, 1H), 5.43-5.28 (m, 2H), 4.58 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.17-3.88 (m, 4H), 3.55-3.43 (m, 1H), 3.39 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 3.05 (d, *J* = 15.2 Hz, 3H), 2.79-2.67 (m, 1H), 2.39-2.34 (m, 2H), 2.08-2.03 (m, 1H)。

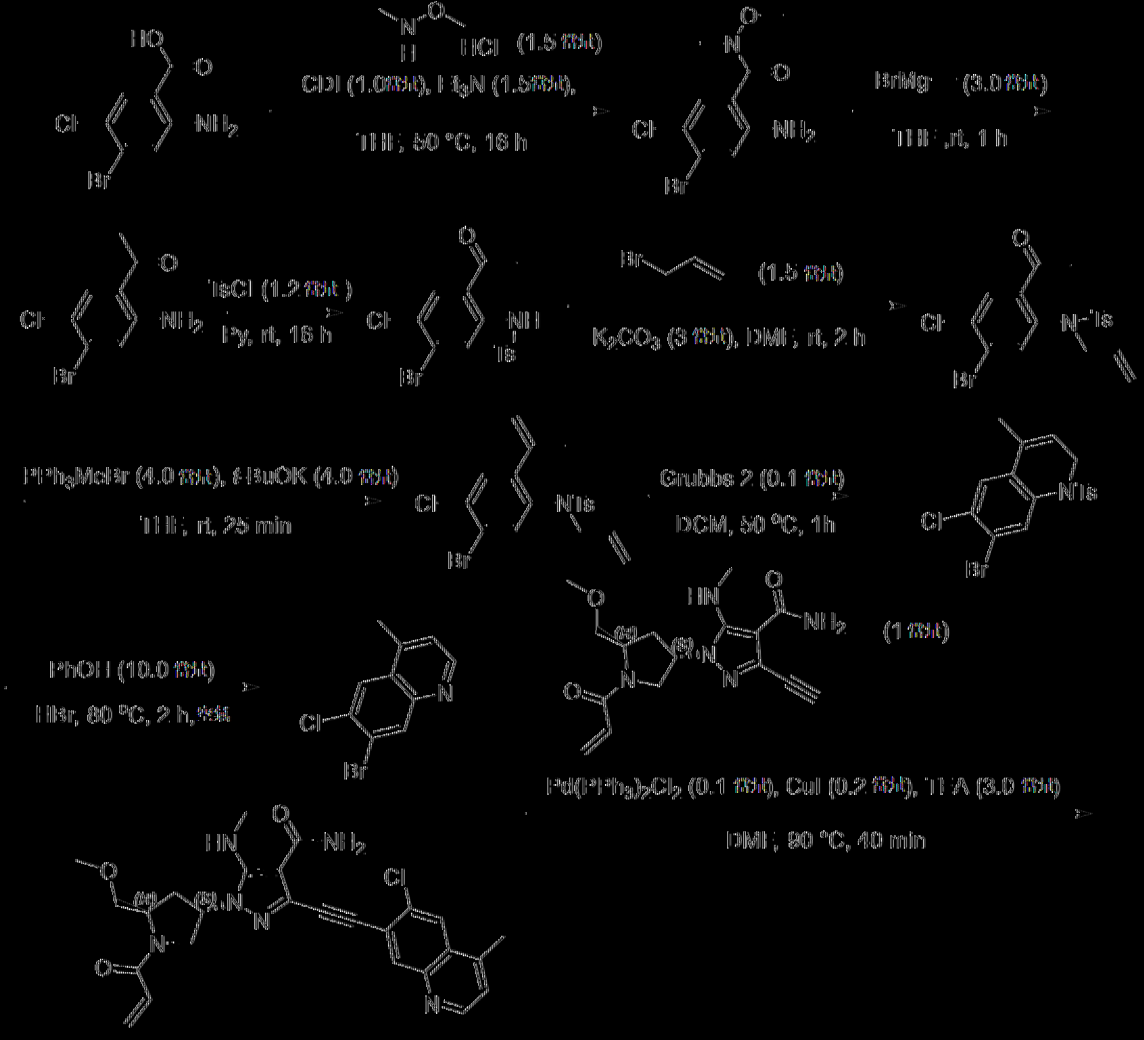
[1442] 實例280：3-(2-{6-氯-1-[(1S)-2,2-二氟環丙基]-1,3-苯并二唑-5-基}乙炔基)-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[1443] 向6-氯-1-[(1*S*)-2,2-二氟環丙基]-5-碘-1,3-苯并二唑(48.00 mg，0.13 mmol)、3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(44.87 mg，0.13 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (9.50 mg，0.01 mmol)及CuI (5.16 mg，0.03 mmol)於DMF (1.00 mL)中之經攪拌溶液中添加TEA (41.10 mg，0.41 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/MeOH (10/1)溶離，得到粗產物，其藉由逆相急驟在以下條件下進一步純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30 × 150 mm，5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：8分鐘內30% B至35% B，波長：254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-(2-{6-氯-1-[(1*S*)-2,2-二氟環丙基]-1,3-苯并二唑-5-基}乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(任意指定之立體化學) (10.70 mg，14%)。$C_{26}H_{26}ClF_2N_7O_3$ [M

+H]+之MS ESI計算值558.18，實驗值558.25；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.73-5.71 (m, 1H), 5.57-5.48 (m, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.58 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.15-4.04 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.60-3.31 (m, 4H), 3.07-3.02 (m, 3H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.34 (s, 2H), 2.04 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H)。

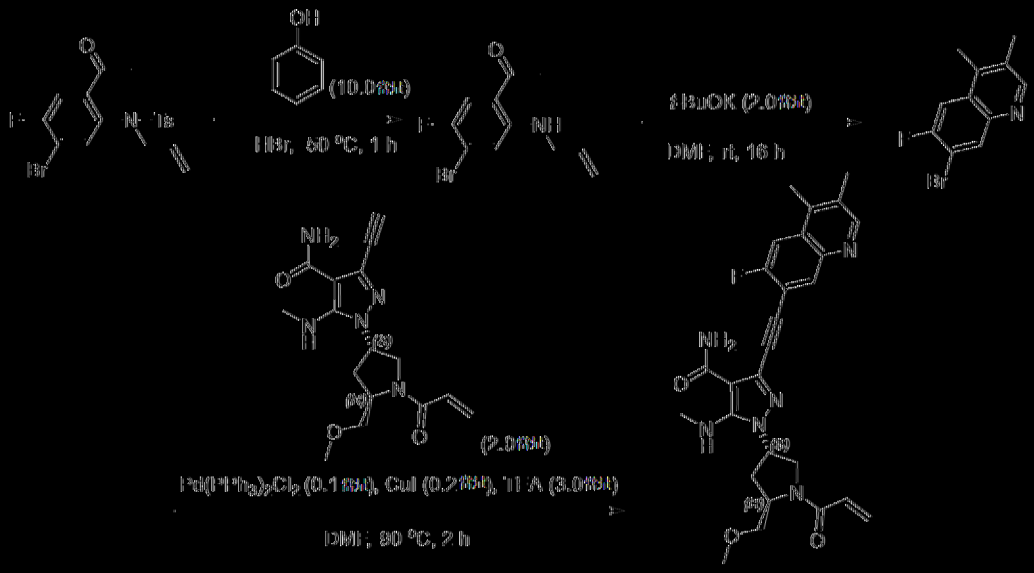
[1444] 實例281：3-[2-(6-氯-4-甲基喹啉-7-基)乙炔基]-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡啶-4-甲醯胺



[1445] 3-[2-(6-氯-4-甲基喹啉-7-基)乙炔基]-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧

基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{26}H_{27}ClN_6O_3$ [M+H]+之MS ESI計算值507.18，實驗值507.25；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.84 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.48-6.40 (m, 2H), 5.85-5.73 (m, 1H), 5.57-5.32 (m, 2H), 4.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.22-4.10 (m, 2H), 3.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 3.20-3.06 (m, 3H), 2.71 (s, 4H), 2.50-2.34 (m, 1H)。

[1446] 實例282：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氟-3,4-二甲基喹啉-7-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



[1447] 步驟1：1-[4-溴-5-氟-2-(丙-2-烯-1-基胺基)苯基]乙酮

[1448] 在氮氣氛圍下在室溫下向*N*-(2-乙醯基-5-溴-4-氟苯基)-*N*-烯丙基-4-甲基苯磺醯胺(0.50 g，1.17 mmol)於HBr (5.00 mL)中之經攪拌混合物中添加苯酚(1.10 g，11.73 mmol)。在氮氣氛圍下在50℃下攪拌反應混合物1小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (5/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色固

體狀之1-[4-溴-5-氟-2-(丙-2-烯-1-基胺基)苯基]乙酮(0.24 g，75%)。$C_{11}H_{11}BrFNO$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值272.00, 274.00，實驗值271.90, 273.90；^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.85 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.93 (m, 1H), 5.35-5.15 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 2.57 (s, 3H)。

【1449】 步驟2：7-溴-6-氟-3,4-二甲基喹啉

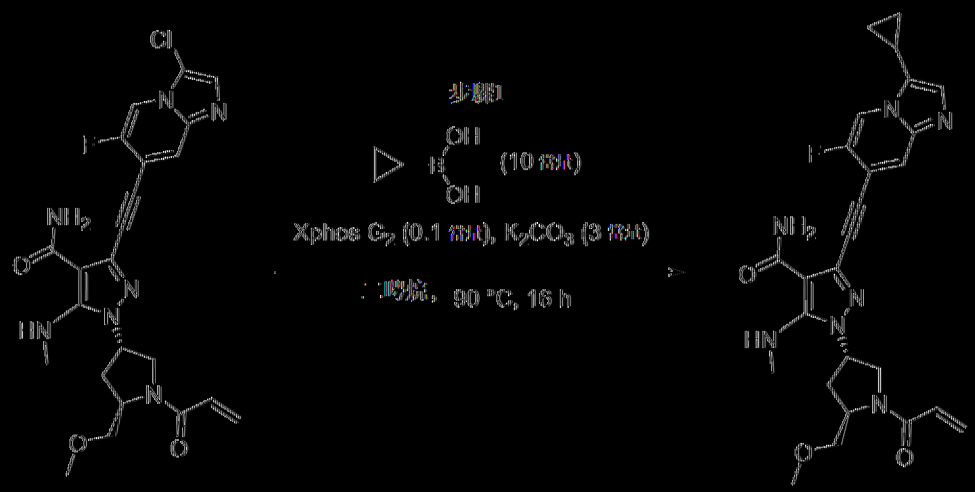
【1450】 在氮氣氛圍下在室溫下向1-[4-溴-5-氟-2-(丙-2-烯-1-基胺基)苯基]乙酮(0.20 g，0.74 mmol)於DMF (7.00 mL)中之經攪拌混合物中逐份添加*t*-BuOK (0.17 g，1.47 mmol)。在氮氣氛圍下在室溫下攪拌反應混合物16小時。殘餘物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱：C18矽膠；移動相：ACN/水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，25分鐘內30%至70%梯度；偵測器：UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之7-溴-6-氟-3,4-二甲基喹啉(63.00 mg，34%)。$C_{11}H_9BrFN$ [M + H]$^+$之MS ESI計算值253.99, 255.99，實驗值253.65, 255.65。

【1451】 步驟3. 1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氟-3,4-二甲基喹啉-7-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

【1452】 在氮氣氛圍下在室溫下向7-溴-6-氟-3,4-二甲基喹啉(50.00 mg，0.20 mmol)及1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-乙炔基-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(0.13 g，0.40 mmol)於DMF (0.50 mL)中之經攪拌混合物中添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (13.81 mg，0.02 mmol)、CuI (7.50 mg，0.04 mmol)、TEA (59.73 mg，0.59 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在90℃下攪拌2小時。真空濃縮所得混合

物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/MeOH (10/1)溶離，得到粗產物，其藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30 × 150 mm，5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：10分鐘內34% B至44% B，44% B；波長：220 nm；RT1：9分鐘。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((6-氟-3,4-二甲基喹啉-7-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(25.50 mg，25%)。$C_{27}H_{29}FN_6O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值505.23，實驗值505.35；^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.71 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.60-6.37 (m, 2H), 5.73 (m, 1H), 5.62-5.20 (m, 2H), 4.58 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.18-3.88 (m, 3H), 3.56-3.43 (m, 1H), 3.39 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 3.06 (dd, *J* = 15.7, 5.9 Hz, 3H), 2.80-2.67 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.37 (m, 1H)。

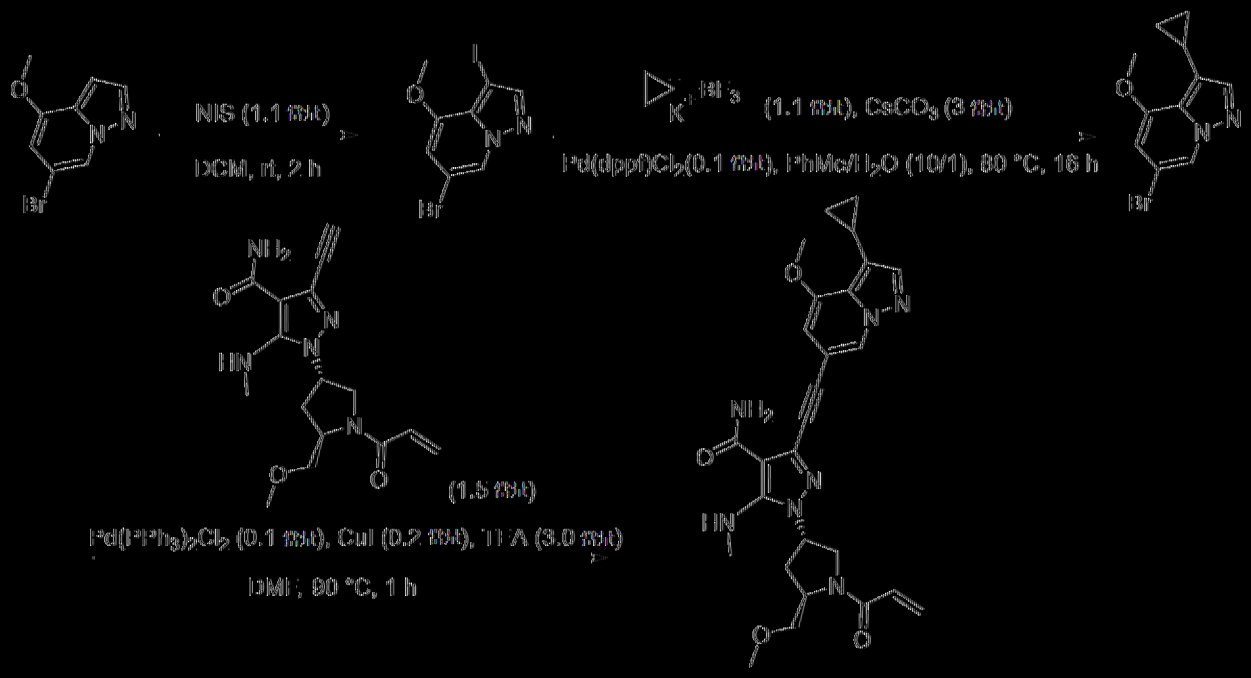
【1453】 實例283：3-(2-{3-環丙基-6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}乙炔基)-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



1

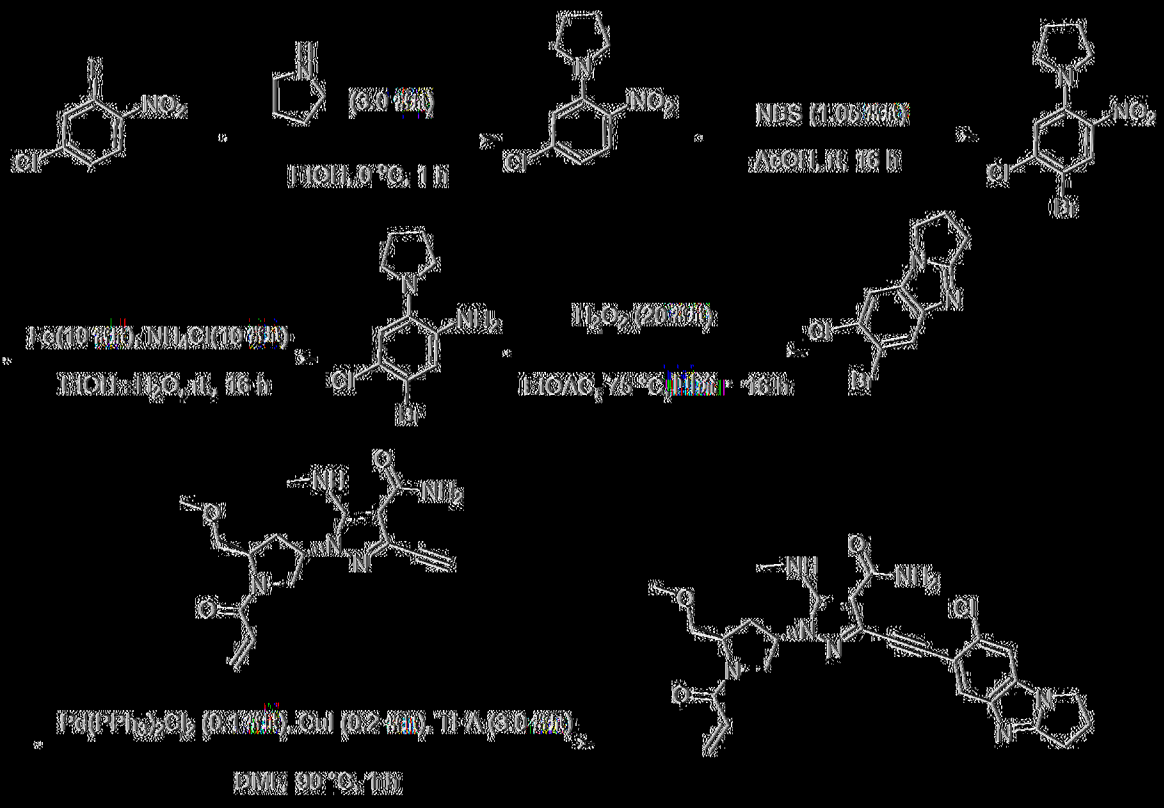
[1454] 3-(2-{3-環丙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基}乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{26}H_{28}FN_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值506.22，實驗值506.25；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.88–6.70 (m, 2H), 6.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.85–5.73 (m, 1H), 5.52 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.60–4.43 (m, 1H), 4.20–4.06 (m, 2H), 3.93 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 22.2 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.05 (d, *J* = 15.1 Hz, 3H), 2.75–2.65 (m, 1H), 2.45–2.33 (m, 1H), 1.96 (s, 1H), 1.14 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.77 (s, 2H)。

[1455] 實例284：3-(2-{3-環丙基-4-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基}乙炔基)-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[1456] 3-(2-{3-環內基-4-甲氧基吡唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基}乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{27}H_{31}N_7O_4$ [M+H]+之MS ESI計算值518.24，實驗值518.40；^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.30 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.57-6.40 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.72-5.64 (m, 1H), 5.55-5.28 (m, 2H), 4.58 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.16-3.90 (m, 6H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.39 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 3.06 (d, J = 14.2 Hz, 3H), 2.71-2.48 (m, 1H), 2.44-2.30 (m, 2H), 1.01-0.95 (m, 2H), 0.73-0.63 (m, 2H)。

[1457] 實例285：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((7-氯-2,3-二氫-1H-苯并[d]吡咯并[1,2-a]咪唑-6-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



|1458| 步驟1：1-(5-氯-2-硝基苯基)吡咯啶

|1459| 在0℃下向4-氯-2-氟-1-硝基苯(3.30 g，18.80 mmol)於EtOH (30 mL)中之經攪拌溶液中添加吡咯啶(4.01 g，56.40 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物1小時。所得混合物用水(100 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 200 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(3 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液，得到呈橙色固體狀之1-(5-氯-2-硝基苯基)吡咯啶(3.60 g，粗物質)。$C_{10}H_{11}ClN_2O_2$ |M + H|⁺之MS ESI計算值227.05，實驗值226.95；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 3.30-3.19 (m, 4H), 2.09-1.95 (m, 4H)。

|1460| 步驟2：1-(4-溴-5-氯-2-硝基苯基)吡咯啶

|1461| 在0℃下向1-(5-氯-2-硝基苯基)吡咯啶(1.80 g，7.94 mmol)於AcOH (20.00 mL)中之經攪拌溶液中逐份添加NBS (1.48 g，8.34

mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (12/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈橙色固體狀之1-(4-溴-5-氯-2-硝基苯基)吡咯啶(2.50 g，97%)。$C_{10}H_{10}BrClN_2O_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值304.97, 306.97，實驗值305.05, 307.05。

【1462】 步驟3：5-溴-4-氯-2-(吡咯啶-1-基)苯胺

【1463】 在室溫下向1-(4-溴-5-氯-2-硝基苯基)吡咯啶(2.50 g，8.18 mmol)及NH_4Cl (4.38 g，81.82 mmol)於EtOH (20.00 mL)及H_2O (5.00 mL)中之經攪拌溶液中逐份添加Fe (4.57 g，81.82 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。過濾所得混合物，用EtOAc (5 × 50 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (12/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈深紅色固體狀之5-溴-4-氯-2-(吡咯啶-1-基)苯胺(1.80 g，79%)。$C_{10}H_{12}BrClN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值274.99, 276.99，實驗值275.10, 277.10。

【1464】 步驟4：6-溴-7-氯-2,3-二氫-1H-苯并[d]吡咯并[1,2-a]咪唑

【1465】 在室溫下向5-溴-4-氯-2-(吡咯啶-1-基)苯胺(1.80 g，6.53 mmol)於EtOAc (20.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加H_2O_2 (14.81 g，0.13 mol，30%)。在75℃下攪拌反應混合物16小時。所得混合物用水(10 mL)稀釋且用EtOAc (5 × 50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (12/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈棕色固體狀之6-溴-7-氯-2,3-二氫-1*H*-苯并[*d*]吡咯并[1,2-*a*]咪唑(1.20 g，60%)。$C_{10}H_8BrClN_2$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值270.96,

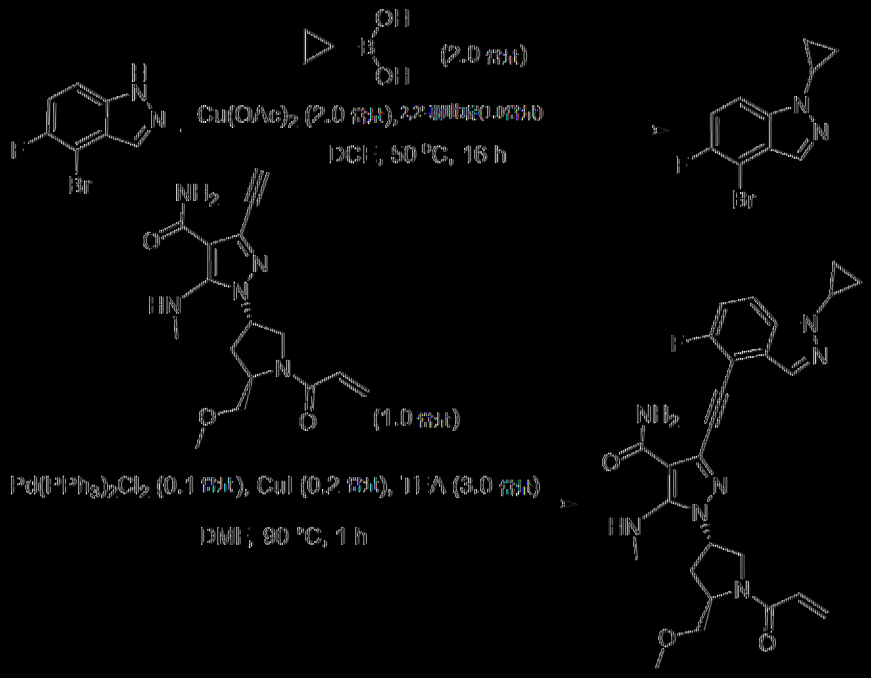
272.96，實驗值270.90, 272.90；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.18-4.07 (m, 2H), 3.09 (dd, *J* = 8.3, 7.1 Hz, 2H), 2.83-2.71 (m, 2H)。

【1466】 步驟5：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((7-氯-2,3-二氫-1H-苯并[d]吡咯并[1,2-a]咪唑-6-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

【1467】 在室溫下向6-溴-7-氯-2,3-二氫-1*H*-苯并[*d*]吡咯并[1,2-*a*]咪唑(0.16 g，0.60 mmol)、3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.20 g，0.60 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (42.36 mg，0.06 mmol)及CuI (22.99 mg，0.12 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加TEA (0.18 g，1.81 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離，得到粗產物，其藉由逆向急驟層析在以下條件下進一步純化：管柱：C18矽膠；移動相：ACN/水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，40分鐘內5%至70%梯度；偵測器：UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((7-氯-2,3-二氫-1*H*-苯并[*d*]吡咯并[1,2-*a*]咪唑-6-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(26.20 mg，8%)。$C_{26}H_{28}ClN_7O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值522.20，實驗值522.35；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.56-6.40 (m, 2H), 5.76-5.69 (m, 1H), 5.56-5.47 (m, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.61-4.54 (m, 1H), 4.21-4.10 (m, 3H), 4.04 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.56-3.43 (m, 1H), 3.39

(d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 3.15 (s, 2H), 3.05 (d, *J* = 15.3 Hz, 3H), 2.83–2.62 (m, 3H), 2.33 (s, 1H)。

[1468] 實例287：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-5-氟-1H-吲唑-4-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



[1469] 步驟1：4-溴-1-環丙基-5-氟-1H-吲唑

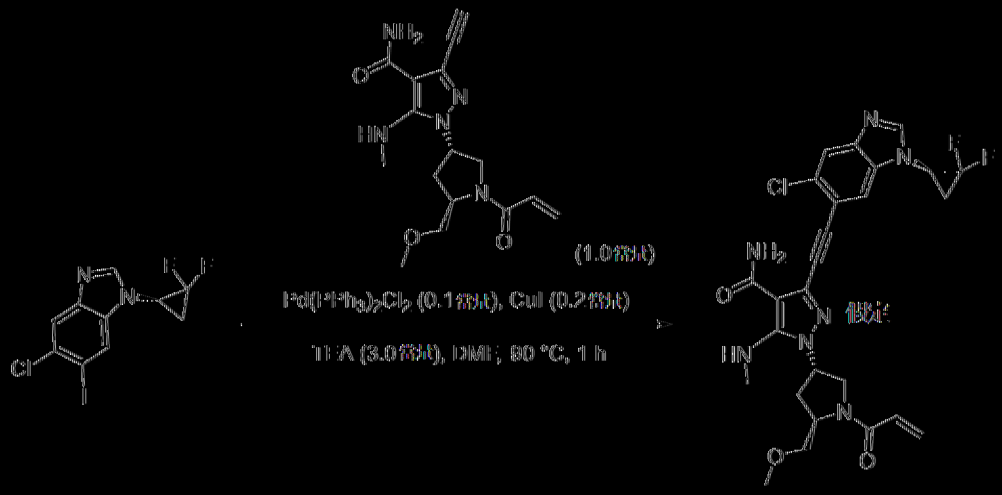
[1470] 向4-溴-5-氟-1*H*-吲唑(0.50 g，2.33 mmol)、環丙基硼酸(0.40 g，4.65 mmol)及2-(吡啶-2-基)吡啶(0.36 g，2.33 mmol)於DCE(10.00 mL)中之經攪拌混合物中添加$Cu(OAc)_2$ (0.84 g，4.65 mmol)。在氧氣氛圍下在50℃下攪拌反應混合物16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (1/1)溶離。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈淺橙色固體狀之4-溴-1-環丙基-5-氟-1*H*-吲唑(0.16 g，27%)。$C_{10}H_8BrFN_2$ [M+H]+之MS ESI計算值254.99, 256.99，實驗值254.95, 256.95；^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.95 (s, 1H), 7.51 (dd, *J* = 9.0, 3.7 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.66–3.56 (m, 1H), 1.25–1.19

(m, 4H)。

【1471】 步驟2：1-((3S,5R)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-5-氟-1H-吲唑-4-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

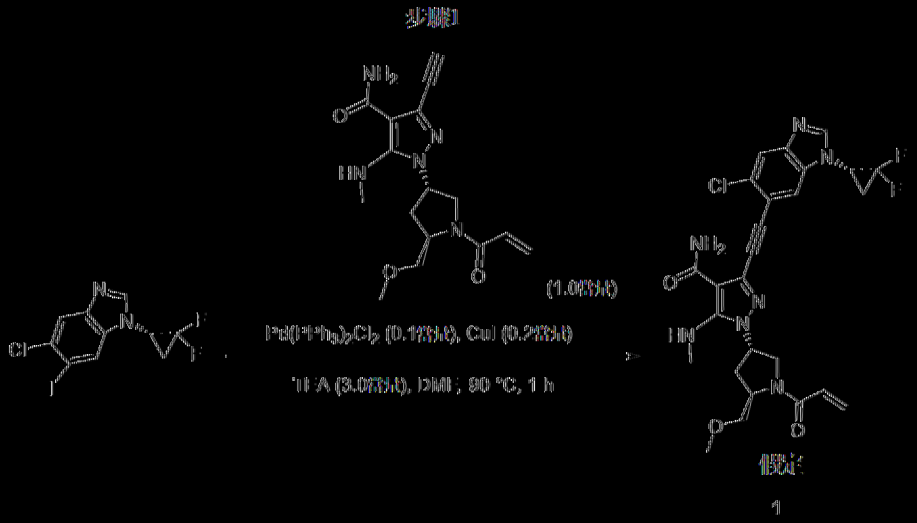
【1472】 在室溫下向4-溴-1-環丙基-5-氟-1*H*-吲唑(0.16 g，0.63 mmol)、3-乙炔基-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(0.21 g，0.63 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (44.03 mg，0.06 mmol)及CuI (23.89 mg，0.13 mmol)於DMF (2.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TEA (0.19 g，1.88 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣三次，且在90℃下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10/1)溶離，得到粗產物。粗產物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱：C18矽膠；移動相：ACN/水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，30分鐘內10%至50%梯度；偵測器：UV 254 nm。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之1-((3*S*,5*R*)-1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)-3-((1-環丙基-5-氟-1*H*-吲唑-4-基)乙炔基)-5-(甲基胺基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(47.40 mg，15%)。$C_{26}H_{28}FN_7O_3$ $[M + H]^+$之MS ESI計算值506.22，實驗值506.30；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 9.3, 4.0 Hz, 1H), 7.68-7.39 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.80-6.43 (m, 2H), 6.17 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 10.3, 2.4 Hz, 1H), 5.36-5.14 (m, 1H), 4.47 (d, *J* = 57.4 Hz, 1H), 4.09-3.98 (m, 1H), 3.95-3.69 (m, 2H), 3.68-3.42 (m, 2H), 3.31 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.94 (t, *J* = 5.3 Hz, 3H), 2.72-2.55 (m, 1H), 2.38-2.23 (m, 1H), 1.23-1.04 (m, 4H)。

[1473] 實例288：3-(2-{6-氯-3-[(1R)-2,2-二氟環丙基]-1,3-苯并噁唑-5-基}乙炔基)-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



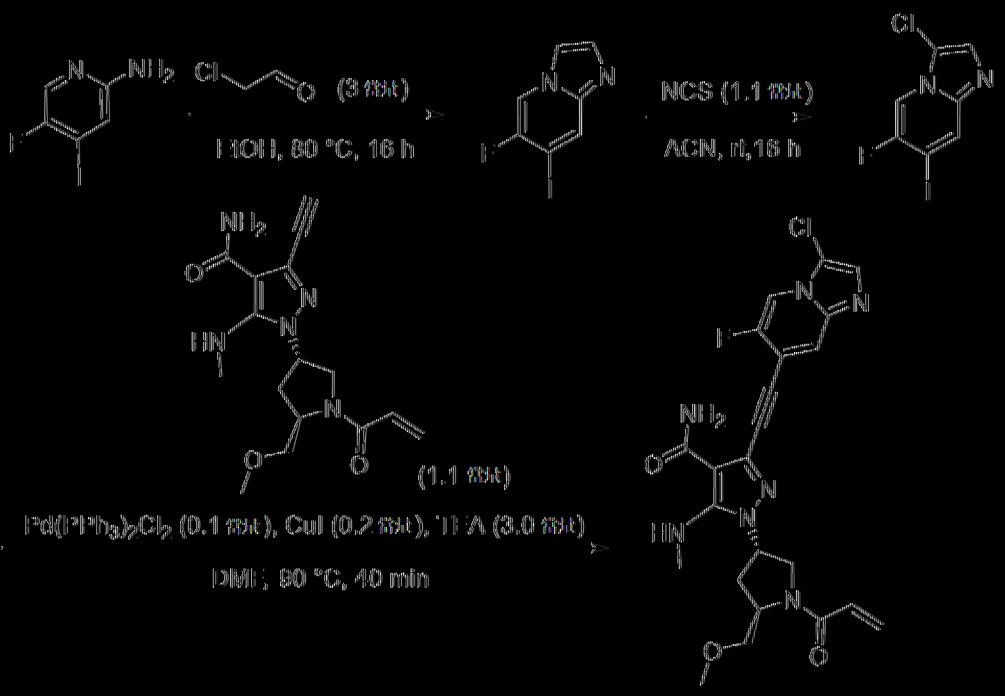
[1474] 3-(2-{6-氯-3-[(1*R*)-2,2-二氟環丙基]-1,3-苯并噁唑-5-基}乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(任意指定之立體化學)。$C_{26}H_{26}ClF_2N_7O_3$ [M + H]⁺之MS ESI計算值558.20，實驗值558.25；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 6.45 (dd, *J* = 12.4, 7.3 Hz, 2H), 5.73 (dd, *J* = 8.2, 4.4 Hz, 1H), 5.58-5.30 (m, 2H), 4.60 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 19.2, 9.2 Hz, 2H), 3.92 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 22.8, 6.7 Hz, 2H), 3.40 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 3.06 (d, *J* = 13.2 Hz, 3H), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.35 (dd, *J* = 12.7, 7.2 Hz, 2H), 2.04 (s, 1H)。

[1475] 實例289：3-(2-{6-氯-3-[(1S)-2,2-二氟環丙基]-1,3-苯并噁唑-5-基}乙炔基)-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[1476] 3-(2-{6-氯-3-[(1*S*)-2,2-二氟環丙基]-1,3-苯并噻唑-5-基}乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺(任意指定之立體化學)。$C_{26}H_{26}ClF_2N_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值558.18，實驗值558.25；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 25.4 Hz, 2H), 7.21(s, 1H), 6.57-6.35 (m, 2H), 5.74-5.71 (m, 1H), 5.55-5.51 (m, 1H), 5.44-5.26 (m, 1H), 4.62-4.35 (m, 1H), 4.13-4.05 (m, 2H), 4.01-3.85 (m, 2H), 3.55-3.39 (m, 4H), 3.06 (d, *J* = 13.0 Hz, 3H), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.42-2.28 (m, 2H), 2.09-2.02 (m, 1H)。

[1477] 實例290：3-(2-{3-氯-6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}乙炔基)-1-[(3S,5R)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺



[1478] 3-(2-{3-氯-6-氟咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基}乙炔基)-1-[(3*S*,5*R*)-5-(甲氧基甲基)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]-5-(甲基胺基)吡唑-4-甲醯胺。$C_{23}H_{23}ClFN_7O_3$ [M + H]+之MS ESI計算值500.15，實驗值500.10；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.56-6.40 (m, 2H), 5.84-5.73 (m, 1H), 5.60-5.27 (m, 2H), 4.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.15-3.99 (m, 2H), 4.10-3.93 (m, 1H), 3.54-3.37 (m, 4H), 3.06 (d, J = 14.9 Hz, 3H), 2.71-2.69 (m, 1H),2.50-2.37 (m, 1H)。

II.生物評估

[1479] 實例1：FGFR2激酶分析

[1480] 使用基於螢光之微流體遷移率變動分析來評估FGFR2激酶活性之小分子抑制。FGFR2催化在磷醯基轉移至受質肽FLPeptide30 (5-FAM-KKKKEEIYFF-CONH2) (Perkin Elmer，760430)期間由ATP產生ADP。在激酶反應之後，遷移率變動分析使經螢光標記之肽(受質及磷酸化產物)電泳分離。量測受質及產物兩者，且此等值之比用以藉由LabChip

EZ讀取器(Perkin Elmer)產生受質向產物的轉化%。在含有50 nM HEPES、1 mM EGTA、0.01% Brij-35、0.05% BSA及2 mM DTT之緩衝液中，用1.5 μM受質、10 mM MgCl及100 μM ATP製備0.06 nM之野生型FGFR2 (Carna Bioscience，08-134)，之後添加含化合物之DMSO，且在室溫下培育80分鐘。藉由添加0.5 M EDTA終止反應。使用Dotmatics Knowledge Solutions Studies曲線擬合(Dotmatics，Bishops Stortford，UK，CM23)，使用轉換比之抑制來計算IC_{50}值，且該等值呈現於表3中。

表3

合成化學實例	FGFR2 IC_{50}
1	A
2	A
3	A
4	A
5	A
6	A
7	A
8	A
9	B
10	A
11	A
12	A
13	A
14	A
15	A
16	A
17	A
18	A
19	A
20	A
21	A
22	A
23	A
24	B
25	A
26	B
27	A
28	A
29	A
30	A
31	A
32	A

合成化學實例	FGFR2 IC_{50}
33	A
34	A
35	A
36	B
37	A
38	A
39	B
40	A
41	B
42	A
43	A
44	A
45	A
46	A
47	A
48	B
49	A
50	A
51	A
52	A
53	B
54	A
55	>500 nM
56	A
57	>500 nM
58	>500 nM
59	A
60	A
61	A
62	A
63	>500 nM
64	A
65	A
66	A
67	A
68	A
69	A
70	A
71	A
72	A
73	A
74	A
75	A
76	A
77	A
78	A
79	A
80	A

合成化學實例	FGFR2 IC_{50}
81	A
82	A
83	A
84	A
85	A
86	A
87	A
88	A
89	A
90	A
91	A
92	A
93	A
94	A
95	B
96	A
97	A
98	A
99	A
100	A
101	A
102	A
103	A
104	>500 nM
105	>500 nM
106	>500 nM
107	B
108	A
109	A
110	A
111	A
112	A
113	A
114	A
115	A
116	A
117	A
118	A
119	A
120	A
121	A
122	B
123	A
124	A
125	A
126	A
127	A
128	A

合成化學實例	FGFR2 IC_{50}
129	B
130	A
131	A
132	A
133	A
134	A
135	A
136	A
137	A
138	A
139	A
140	A
141	A
142	A
143	A
144	A
145	A
147	A
148	A
149	A
150	A
151	A
152	A
153	A
154	A
155	A
156	A
157	A
158	A
159	A
161	A
162	A
163	A
164	A
165	A
166	A
167	A
168	A
169	A
170	A
171	A
172	A
173	A
174	A
175	A
176	A
177	A
178	A

合成化學實例	FGFR2 IC_{50}
179	A
180	A
181	A
182	A
183	A
184	A
185	A
186	A
187	A
188	A
189	A
190	A
191	A
192	A
193	A
194	A
195	A
196	A
197	A
198	A
199	A
200	A
201	A
202	A
203	A
204	B
205	A
206	A
207	A
208	A
209	A
210	A
211	A
212	A
213	A
214	A
215	A
216	A
217	>500 nM
218	A
219	A
220	A
221	A
222	A
223	A
224	A
225	A
226	A

合成化學實例	FGFR2 IC_{50}
227	A
228	A
230	A
231	A
232	A
233	A
234	A
235	A
236	A
237	A
238	A
239	A
240	A
241	A
242	A
243	A
244	A
245	A
246	A
247	A
248	A
249	A
250	A
251	A
252	A
253	A
254	A
256	A
257	A
258	A
259	A
260	A
261	A
262	A
263	A
264	A
265	A
266	A
267	A
268	A
269	A
270	A
271	A
272	A
273	A
274	A
275	A
276	A

合成化學實例	FGFR2 IC_{50}
277	A
278	A
279	A
280	A
281	A
282	A
283	A
284	B
285	A
287	A
288	A
289	>500 nM
290	A

注意：生物化學分析IC_{50}資料經指示在以下範圍內：

A：≤ 0.10 μM　　C：> 1.0 μM至≤ 10 μM

B：> 0.10 μM至≤ 1.0 μM　　D：> 10 μM至30 μM

III.醫藥劑型之製備

實例1：口服膠囊

【1481】 活性成分為表1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。藉由將1至1000 mg活性成分與澱粉或其他適合之粉末摻合物混合來製備用於口服投與之膠囊。將混合物併入諸如硬明膠膠囊之口服劑量單位中，其適用於經口投與。

實例2：注射用溶液

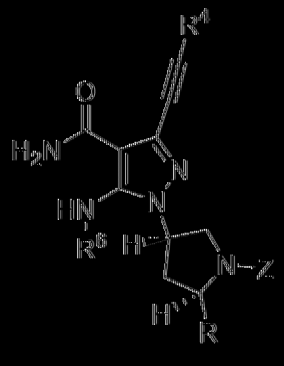
【1482】 活性成分為表1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，且經調配為濃度為50 mg-eq/mL的芝麻油溶液。

【1483】 本文所描述之實例及實施例僅為達成說明之目的且熟習此項技術者所提出之各種修改或變化將包括在本申請案之精神及範圍及隨附申請專利範圍之範疇內。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

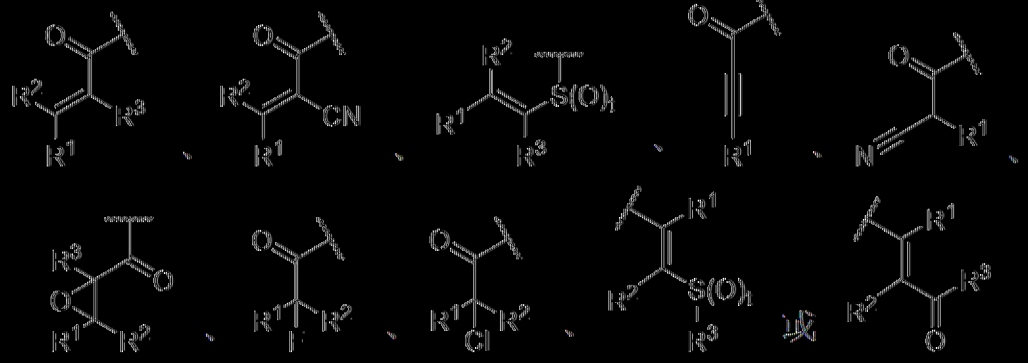
一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其具有式(I)之結構：



(I)

其中，

Z係選自具有以下結構之基團：



t為1或2；

R^1、R^2及R^3各自獨立地選自氫、氟、視情況經取代之C1-C4烷基或視情況經取代之雜環基烷基；

R^4為視情況經取代之含氮9員或10員雜芳基；

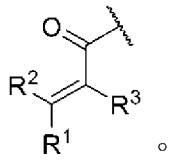
R係選自氫、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C3-C7碳環基、視情況經取代之C3-C7碳環基烷基、視情況經取代之C3-C7雜環基、視情況經取代之C3-C7雜環基烷基、視情況經取代之C2-C7烯基、$-CO_2R^5$、$-CONHR^5$或$-CON(R^5)_2$；

各R^5獨立地選自視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C3-C7碳環基、視情況經取代之C3-C7碳環基烷基、視情況經取代之C3-C7雜環基或視情況經取代之C3-C7雜環基烷基；及

R^6為視情況經取代之烷基、視情況經取代之碳環基烷基或視情況經取代之雜環基烷基。

【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溶劑合物，其中Z為



。

【請求項3】

如請求項1至2中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為氫。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為氫或氟。

【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溶劑合物，其中R^2及R^3為氫。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為氫。

【請求項7】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合

物，其中R^1為視情況經取代之C1-C4烷基。

【請求項8】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經取代之C1-C2烷基。

【請求項9】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經取代之C1烷基。

【請求項10】

如請求項7、8或9之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之烷基係經視情況經取代之胺基取代。

【請求項11】

如請求項10之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之胺基為二甲基胺基。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4係選自視情況經取代之苯并咪唑、視情況經取代之1H-吲唑、視情況經取代之2H-吲唑、視情況經取代之苯并三唑、視情況經取代之苯并噁唑、視情況經取代之咪唑并[4,5-*c*]吡啶或視情況經取代之咪唑并[4,5-*b*]吡啶。

【請求項13】

如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4係選自視情況經取代之含氮9員或10員雜芳基，係選自喹啉、喹噁啉、吡唑并[1,5-a]嘧啶、咪唑并[1,2-a]吡啶、吡唑并[1,5-a]吡啶、咪

唑并[1,2-a]嘧啶、咪唑并[1,2-b]嗒咔或吡唑并[1,5-a]吡啶。

【請求項14】

如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為視情況經取代之苯并咪唑。

【請求項15】

如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為視情況經取代之1H-吲唑。

【請求項16】

如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為視情況經取代之2H-吲唑。

【請求項17】

如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為視情況經取代之苯并噁唑、視情況經取代之咪唑并[4,5-*c*]吡啶或視情況經取代之咪唑并[4,5-*b*]吡啶。

【請求項18】

如請求項12或13之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中視情況經取代之含氮9員或10員雜芳基視情況經烷基、環烷基或鹵素取代。

【請求項19】

如請求項14之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之苯并咪唑視情況經烷基、環烷基或鹵素取代。

【請求項20】

如請求項15之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該

視情況經取代之1H-吲唑視情況經烷基、環烷基或鹵素取代。

【請求項21】

如請求項16之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之2H-吲唑視情況經烷基、環烷基或鹵素取代。

【請求項22】

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溶劑合物，其中R為氫。

【請求項23】

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溶劑合物，其中R為視情況經取代之C1-C6烷基。

【請求項24】

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溶劑合物，其中R為視情況經取代之C3-C7碳環基。

【請求項25】

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溶劑合物，其中R為視情況經取代之C3-C7碳環基烷基。

【請求項26】

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溶劑合物，其中R為視情況經取代之C3-C7雜環基。

【請求項27】

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溶劑合物，其中R為視情況經取代之C3-C7雜環基烷基。

【請求項28】

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溶劑合物，其中R為$-CO_2R^5$。

【請求項29】

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溶劑合物，其中R為$-CONHR^5$或$-CON(R^5)_2$。

【請求項30】

如請求項23之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之C1-C6烷基為經C1-C3烷氧基取代之C1-C3烷基。

【請求項31】

如請求項30之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為視情況經取代之苯并咪唑，其進一步經環烷基及至少一個鹵素取代。

【請求項32】

如請求項5或6之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為視情況經取代之苯并咪唑，其進一步經環烷基及至少一個鹵素取代；R為$-CH_2OCH_3$基團；且R^6為甲基。

【請求項33】

如請求項5或6之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為視情況經取代之苯并咪唑，其進一步經環烷基及至少一個鹵素取代；R為氫；且R^6為甲基。

【請求項34】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至33中任一項中所述之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項35】

一種製備醫藥組合物之方法，其包含混合如請求項1至33中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與醫藥學上可接受之載劑。

【請求項36】

一種如請求項1至33中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的用途，其係用於製造供治療癌症或贅生性疾病之藥劑。

【請求項37】

一種如請求項1至33中任一項中所述之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的用途，其係用於製造供治療癌症之藥劑。

【請求項38】

一種醫藥組合物之用途，其係用於製造供治療癌症之藥劑，其中該醫藥組合物包含如請求項1至33中任一項中所述之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物以及醫藥學上可接受之賦形劑。