202317106

(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 202317106 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：111131849 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 08 月 24 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/435 (2006.01)* *A61K31/495 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/08/27 美國 63/237,647

(71)申請人：南韓商柳韓洋行 (南韓) YUHAN CORPORATION (KR)
南韓
美商健生生物科技公司 (美國) JASSEN BIOTECH, INC. (US)
美國

(72)發明人：李秉文 LEE, BYOUNGMOON (KR) ；李炫周 LEE, HYUNJOO (KR) ；李圭珍 LEE, GYU JIN (KR) ；崔秀份 CHOI, SU BIN (KR) ；朴率 PARK, SOL (KR) ；金熙俊 KIM, HEEJUN (KR) ；金渼松 KIM, MISONG (KR) ；尹永愛 YOON, YOUNG AE (KR) ；玄官勳 HYUN, KWAN HOON (KR) ；金泰均 KIM, TAE KYUN (KR) ；沈載永 SIM, JAE YOUNG (KR) ；布萊恩 瑪麗安 BRYAN, MARIAN C. (US) ；庫杜克 斯科特 KUDUK, SCOTT (US) ；羅伯遜 詹姆斯 坎貝爾 ROBERTSON, JAMES CAMPBELL (US)

(74)代理人：趙嘉文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：38 項 圖式數：0 共 611 頁

(54)名稱

作為 EGFR 抑制劑之取代胺基吡啶化合物

(57)摘要

本發明提供新穎而可針對特定之 EGFR 突變形式展現抑制活性之胺基吡啶化合物及其藥學上可接受之組成物。

The present invention provides novel aminopyridine compounds and pharmaceutically acceptable compositions thereof which exhibit inhibition activity against certain mutated forms of EGFR.

【發明摘要】

【中文發明名稱】　作為EGFR抑制劑之取代胺基吡啶化合物

【英文發明名稱】　SUBSTITUTED AMINOPYRIDINE COMPOUNDS AS EGFR INHIBITORS

【中文】

本發明提供新穎而可針對特定之EGFR突變形式展現抑制活性之胺基吡啶化合物及其藥學上可接受之組成物。

【英文】

The present invention provides novel aminopyridine compounds and pharmaceutically acceptable compositions thereof which exhibit inhibition activity against certain mutated forms of EGFR.

【指定代表圖】　無

【發明說明書】

【中文發明名稱】　作為EGFR抑制劑之取代胺基吡啶化合物

【英文發明名稱】　SUBSTITUTED AMINOPYRIDINE COMPOUNDS AS EGFR INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於新穎性胺基吡啶化合物及其藥學上可接受之組成物，其可針對特定之EGFR突變形式展現抑制活性。

【先前技術】

【0002】 表皮生長因子受體(EGFR)突變陽性非小細胞肺癌(NSCLC)為肺癌之一種亞型。人類 EGFR 為屬於 ErbB 家族之膜結合受體酪胺酸激酶。其活化經由例如 RAS/RAF/MEK/ERK/MAPK 及 PI3K/PTEN/Akt/mTOR 等若干傳訊路徑導致下游效應(參見「Chen et al., 2020」)。EGFR 傳訊路徑調節包含增殖、遷移、分化、凋亡在內之重要事件以及負責管理發育過程中細胞間通訊之事件(參見「Wee et al., 2017」、「Huang et al., 2015」、「Yewale et al., 2013」)。

【0003】 約 10%至 50%之 NSCLC 患者具有 EGFR 活化性突變，例如外顯子 19 缺失(Del19)中之剪接缺失突變或外顯子 21 中之錯義突變(L858R)。(參見「Yang et al., 2018」、「Shigematsu et al., 2005」、「Shu et al., 2017」、「Zhang et al., 2010」)。此類患者對於例如吉非替尼(gefitinib)(IRESSA™)、厄洛替尼(erlotinib)(TARCEVA™)及阿法替尼(afatinib)(GIOTRIF™)等第一代及第二代 EGFR 酪胺酸激酶抑制劑(TKI)反應良好，因而目前對於出現一般 EGFR 突變之

晚期 NSCLC 患者常以此等藥物作為初始治療方式(參見「Kashima et al., 2020」、「Mok et al., 2009」、「Zhou et al., 2011」、「 Sequist et al., 2013」)。但以吉非替尼或厄洛替尼治療常因守門殘基 T790M 之突變而終至出現續發抗藥性問題，約半數臨床上產生抗藥性之患者屬於此類，此突變導致雙突變體 L858R/T790M 及 Del19/T790M 之產生。

【0004】 為克服上述抗藥性，第三代 EGFR-TKI 已在開發之中。目前在第三代 EGFR-TKI 方面，奧希替尼已為多國主管當局核准而可用於治療在第一代或第二代 EGFR-TKI 作用下有所進展之 T90M 陽性患者(參見「Leonetti et al., 2019」、「 Soria et al., 2018」)。

【0005】 奧希替尼可有效抑制 EGFR 突變及 T790M 抵抗性突變，但在 NSCLC 患者身上卻會出現無效結合及 C797S 後續抗藥性等問題(參見「Arulananda et al., 2017」)。關於以第三代 EGFR-TKI 治療肺癌患者後出現續發抗藥性突變已有相關報導。10%至 30%上述患者使用第三代 EGFR TKI 後出現 C797S 突變。(參見「Ramalingam et al., 2018」、「Thress et al., 2015」、「Oxnard et al., 2018」、「Starrett et al., 2020」、「Mehlman et al., 2019」、「 Rangachari et al., 2019」、「Zhou et al., 2019」)。由 EGFR 三突變(Del19/T790M/C797S 及 L858R/T790M/C797S)所引發之奧希替尼抗藥性已有所聞，故而需尋求新一代 EGFR-TKI 克服抗奧希替尼之 EGFR 三突變(參見「Kashima et al., 2020」)。

【0006】 於使用第三代 TKI 之前線療法中， C797S 會在缺乏 T790M 之情況下發展(參見「Chen et al., 2020」)。奧希替尼亦於 2018 年獲核准為局部晚期或轉移性 EGFR 突變 NSCLC 之第一線療法，不受 T790M 突變狀態影響(參見「Leonetti et al., 2019」)。當以奧希替尼為前線療法時，C797S 突變頻率為 7%，

為在此設定下僅次於 MET 擴增之次高頻率抗藥機制(參見「Leonetti et al., 2019」、「Ramalingam et al., 2018」)。

【0007】 當以奧希替尼為前線療法時，最普遍之抗藥機制為 C797S 突變(7%)及 MET 擴增(15%)。其他機制包括 HER2 擴增、PIK3CA 及 RAS 突變(參見「Ramalingam et al., 2018」)。並且，由於野生型(WT)EGFR 抑制會造成例如皮疹及/或腹瀉等不良反應，且此等 WT EGFR 衍生毒性會導致劑量限制效應，對野生型(WT)EGFR 之選擇性亦為 EGFR-TKI 之重要考量(參見「Kashima et al., 2020」、「Fakih et al., 2010」、「Takeda et al., 2015」)。

【0008】 新一代 EGFR 化合物應具備抑制 Del19/T790M/C797S、L858R/T790M/C797S、Del19/C797S 及 L858R/C797S 之能力，且應對照於野生型(WT)EGFR 具有高度選擇性以避免不良反應。近年來已有將突變體選擇性抑制劑 BI-4020 及 BLU-945 用為應對 EGFR Del19/T790M/C797S 突變之可能治療策略(參見「Engelhardt et al., 2019」、「Schalm et al., 2020」)。

【0009】 然對於此等化合物能否抑制 Del19/C797S 及 L858R/C797S 尚未有相關報導。因此能夠應對 EGFR 三/雙突變之新穎 EGFR-TKI 實為所冀。

【0010】 為滿足此一需求，本案發明人特別針對 C797S 三突變體及雙突變體研發新一代 TKI，目的在為繼使用第三代 EGFR TKI 為第二線或直接療法後發生 Del19/T790M/C797S、L858R/T790M/C797S、Del19/C797S 及 L858R/C797S 突變之晚期或轉移性疾病 NSCLC 患者提供新穎之選擇性(新一代)抑制劑。

【0011】 **參考文獻**

【0012】 Arulananda S, John T, Dobrovic A. et al. Combination Osimertinib and Gefitinib in C797S and T790M EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer.

Journal of Thoracic Oncology Vol. 12 No. 11: 1728-1732, 2017.

【0013】 Chen JS, Riess JW. Advances in targeting acquired resistance mechanisms to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. Justin A. Chen, Jonathan W. Riess. J Thorac Dis 2020; 12(5):2859-2876.

【0014】 Engelhardt H, et al. Start Selective and Rigidify: The Discovery Path toward a Next Generation of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. Cite This: J. Med. Chem. 2019, 62, 10272−10293.

【0015】 Fakih M, Vincent M. Adverse events associated with anti-EGFR therapies for the treatment of metastatic colorectal cancer. Curr. Oncol. 2010; 17: S18-30.

【0016】 Huang L, Fu L. Mechanisms of resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. Acta Pharm Sin B 2015; 5:390-401.

【0017】 Kashima K, et al. CH7233163 Overcomes Osimertinib-Resistant EGFR-Del19/T790M/C797S Mutation. Mol Cancer Ther; 19(11) November 2020.

【0018】 Leonetti A, et al. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. British Journal of Cancer (2019) 121:725-737.

【0019】 Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 2009; 361: 947-57.

【0020】 Mehlman C, Cadranel J, Rousseau-Bussac G, Lacave R, Pujals A, Girard N, et al. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated advanced non-smallcell lung cancer: A multicentric retrospective French study. Lung Cancer 2019; 137:149-56.

【0021】 Oxnard GR, Hu Y, Mileham KF, Husain H, Costa DB, Tracy P, et al.

Assessment of resistance mechanisms and clinical implications in patients with EGFR T790M-positive lung cancer and acquired resistance to osimertinib. JAMA Oncol. 2018; 4:1527-34.

【0022】 Ramalingam SS, Yang JC, Lee CK, Kurata T, Kim DW, John T, et al. Osimertinib as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer. J. Clin. Oncol. 2018; 36:841-9.

【0023】 Rangachari D, To C, Shpilsky JE, VanderLaan PA, Kobayashi SS, MushajiangM, et al. EGFR-mutated lung cancers resistant to osimertinib through EGFR C797S respond to first-generation reversible EGFR inhibitors but eventually acquire EGFR T790M/C797S in preclinical models and clinical samples. J. Thorac. Oncol. 2019; 14:1995-2002.

【0024】 Schalm S, et al. BLU-945, a highly potent and selective 4th-generation EGFR TKI for the treatment of EGFR+/T790M/C797S resistant NSCLC. 2020, ESMO.

【0025】 Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J. Clin. Oncol. 2013; 31:3327-34.

【0026】 Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M, Suzuki M, Wistuba II, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. J Natl Cancer Inst 2005; 97:339-46.

【0027】 Shu Y, WuX, Tong X, WangX, Chang Z, MaoY, et al. Circulating tumor DNA mutation profiling by targeted next generation sequencing provides guidance for personalized treatments in multiple cancer types. Sci Rep 2017; 7:583.

【0028】 Soria, J.-C., Ohe, Y., Vansteenkiste, J., Reungwetwattana, T., Chewaskulyong, B., Lee, K. H. et al. Osimertinib in untreated EGFR -mutated

advanced non-small cell lung cancer. N. Engl. J. Med 378, 113-125 (2018).

【0029】 Starrett JH,Guernet AA, CuomoME, Poels KE, van Alderwerelt van Rosenburgh IK, Nagelberg A, et al. Drug sensitivity and allele-specificity of first-line osimertinib resistance EGFR mutations. Cancer Res 2020; 80:2017-30.

【0030】 Takeda M, Okamoto I, Nakagawa K. Pooled safety analysis of EGFR-TKI treatment for EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2015; 88:74-9.

【0031】 Thress KS, Paweletz CP, Felip E, Cho BC, Stetson D, Dougherty B, et al. Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. Nat Med 2015; 21:560-2.

【0032】 Wee, P.; Wang, Z. Epidermal Growth Factor Receptor Cell Proliferation Signaling Pathways. Cancers 2017, 9, 52.

【0033】 Yewale C, Baradia D, Vhora I, et al. Epidermal growth factor receptor targeting in cancer: a review of trends and strategies. Biomaterials 2013; 34:8690-707.

【0034】 Yang Z, Yang N, et al. Investigating Novel Resistance Mechanisms to Third-Generation EGFR Tyrosine Clin Cancer Res; 2018

【0035】 Zhang Z, Stiegler AL, Boggon TJ, Kobayashi S, Halmos B. EGFR-mutated lung cancer: a paradigm of molecular oncology. Oncotarget 2010; 1:497-514.

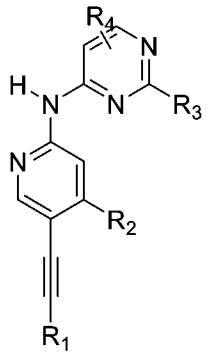
【0036】 Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. 2011; 12:735-42.

【0037】 Zhou Z, Zhao Y, Shen S, Gu L,Niu X, Xu Y, et al. Durable clinical response of lung adenocarcinoma harboring EGFR 19Del/T790M/in trans-C797S to

combination therapy of first- and third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors. J. Thorac. Oncol. 2019; 14:e157-e9.

【發明內容】

【0038】 本發明係關於下式(I)所示新穎性胺基吡啶化合物或其藥學上可接受之鹽：



(I)

【0039】 其中，

【0040】 R_1是選自包含下列項目之群組：

【0041】 -H；

【0042】 -Si(C_{1-6}烷基)$_3$；

【0043】 隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之 C_{1-6}烷基：OH、鹵素、C_{1-3}烷氧基、C_{3-6}環烷基、-NHC$_{1-6}$烷基、-NHC$_{1-6}$鹵烷基、-N(C$_{1-6}$烷基)$_2$、-N(C$_{1-6}$鹵烷基)$_2$、-NHC(O)C$_{1-6}$烷基、-NHC(O)C$_{1-6}$鹵烷基、-NHC(O)C$_{3-6}$環烷基、-NHC(O)-四至七員雜環基、-C(O)-四至七員雜環基及隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代四至七員雜環基：C_{1-6}烷基、鹵素、OH 及側氧基；

【0044】 C_{2-5}烯基；

【0045】 -C(O)NHC$_{1-6}$烷基；

【0046】 -C(O)N(C$_{1-6}$烷基)$_2$；

【0047】 -C(O)-四至七員雜環基；

【0048】 -隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之NHC$_{1-6}$烷基：OH；及 鹵素；

【0049】 隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之-N(C$_{1-6}$烷基)$_2$：OH；及鹵素；及

【0050】 -A-(R$_{1A}$)$_m$，

【0051】 A 為選自包含下列項目之群組：C$_{3-6}$環烷基；C$_{6-10}$芳基；四至八員雜環基；及五至十員雜芳基，

【0052】 R$_{1A}$ 為各自獨立選自包含下列項目之群組

【0053】 H；

【0054】 OH；

【0055】 NH$_2$；

【0056】 鹵素；

【0057】 隨選由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之 C$_{1-6}$烷基：OH、鹵素、C$_{3-6}$ 環烷基、-NHC$_{1-6}$ 烷基、-NHC$_{3-6}$ 環烷基、-N(C$_{1-6}$ 烷基)$_2$、-C(O)N(C$_{1-6}$烷基)$_2$、-C(O)N-四至七員雜環基、-NHC(O)C$_{1-6}$烷基、隨選由選自下列群組中之一或多個取代基所取代四至七員雜環基：鹵素、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$鹵烷基、C$_{1-6}$羥烷基及 -C(O)C$_{1-6}$烷基；

【0058】 隨選由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之 C$_{3-6}$環烷基：OH、鹵素及-N(C$_{1-6}$烷基)$_2$;

【0059】 隨選由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之-C(O)C_{1-6}烷基：OH及鹵素；

【0060】 -C(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$;

【0061】 隨選由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之-C(O)-四至七員雜環基：OH及鹵素；

【0062】 -隨選由四至七員雜環基所取代之 NHC_{1-6}烷基；

【0063】 -N(C_{1-6}烷基)$_2$;

【0064】 -S(O)$_2C_{1-6}$烷基；

【0065】 -S(O)$_2C_{3-6}$環烷基；

【0066】 側氧基；及

【0067】 隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之四至十一員雜環基：鹵素、隨選由-N(C_{1-6}烷基)$_2$所取代之 C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{1-6}鹵烷基、-C(O)C_{1-6}烷基及四至七員雜環基，

【0068】 m為一0至2之整數，

【0069】 R_2 為選自包含下列項目之群組：隨選由一或多個 OH 所取代之-N(C_{1-6}烷基)$_2$；隨選由 OH、鹵素、C_{3-6}環烷基、C_{1-3}烷氧基、-NHC_{1-6}烷基或-N(C_{1-6}烷基)$_2$所取代之-XC_{1-6}烷基；及 -X(CH_2)$_n$-B-(R_{2A})$_o$,

【0070】 X為鍵、-NH-或-O-，

【0071】 n為一0至1之整數，

【0072】 o為一0至3之整數，

【0073】 B為選自包含下列項目之群組：C_{3-7}環烷基；C_{6-10}芳基；四至十二員雜環基；及五至六員雜芳基，

【0074】 R_{2A}係各自獨立選自包含下列項目之群組：

【0075】 H；

【0076】 OH；

【0077】 鹵素；

【0078】 隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之 C_{1-6}烷基：OH、鹵素、-NHC_{1-6}烷基、-NHC_{1-6}鹵烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、四至七員雜環基及 C_{1-3}烷氧基；

【0079】 隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之 C_{3-6}環烷基：OH，及鹵素；

【0080】 隨選或獨立由一或多個鹵素所取代之 C_{1-3}烷氧基；

【0081】 -C(O)NHC_{1-6}烷基；

【0082】 -C(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$；-C(O)NHC_{3-6}環烷基；

【0083】 隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之-NHC_{1-6}烷基：OH、鹵素、C_{3-6}環烷基、C_{1-3}烷氧基、-NHC_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$及四至七員雜環基；

【0084】 隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之-NHC_{3-6}環烷基：OH 及鹵素；

【0085】 隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之-N(C_{1-6}烷基)$_2$：OH 及鹵素；

【0086】 -NHC(O)C_{1-6}烷基；

【0087】 -NHC(O)C_{3-6}環烷基；

【0088】 -NHS(O)$_2$$C_{1-6}$烷基；

【0089】 -$S(O)_2C_{1-6}$烷基；

【0090】 隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之四至七員雜環基：鹵素及 C_{1-6}烷基；

【0091】 =O；及

【0092】 $C(O)C_{1-6}$烷基，

【0093】 R_3為 Y-Q-$(R_{3A})_p$，

【0094】 Y 為-NH-或鍵，

【0095】 p 為一 0 至 2 之整數，

【0096】 Q 為選自包含下列項目之群組：四至七員雜環基；C_{6-10}芳基；及五至六員雜芳基，

【0097】 R_{3A}為各自獨立選自包含下列項目之群組：H；鹵素；隨選由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之 C_{1-6}烷基：鹵素及 C_{3-6}環烷基；C_{3-6}環烷基；四至七員雜環基；隨選由一至三個鹵素所取代之-$S(O)_2C_{1-6}$ 烷基；隨選由一或多個鹵素所取代之-$S(O)_2C_{3-6}$環烷基；及-$S(O)_2N(C_{1-6}$烷基)，且

【0098】 R_4為選自包含下列項目之群組：H、鹵素及 C_{1-6}烷基。

【0099】 本發明亦關於用於治療蛋白激酶介導疾病之方法，特別是需治療對象之突變體 EGFR 介導疾病，所述方法包含向該對象施用治療上有效量之所述化式(I)合物或其一種藥學上可接受之鹽。

【0100】 本發明亦關於藥學上可接受之組成物，其係包含所述式(I)化合物或其一種藥學上可接受之鹽，且可針對對照於野生型 EGFR 之至少一種突變體 EGFR 選擇性展現抑制活性。

【實施方式】

【0101】 以下將就本發明詳細說明。

【0102】 除非另有定義，否則在此使用之所有技術術語均具有熟悉本發明相關技藝人士所通常理解之相同意義。並且，雖然本發明是配合特定方法及樣本進行說明，其類似物或等效物亦應屬於本發明範疇。再者，除非另有聲明，否則本文中所設定之數值應視同包括「大約」之意涵。在此提及之所有公開文件及其他參考文獻均經引用而以其整體併入本文。

【0103】 在此對本文所用殘基之定義加以說明。除非另有指明，否則各殘基應具有以下定義且其用法與熟悉此技藝人士通常所知者相同。

【0104】 在此所用之術語「鹵」、「鹵素」或「鹵化物」包括氟、氯、溴及碘。

【0105】 在此所稱之「烷基」意指脂肪族烴基，線性及分枝烴基均包含在內。例如，C_{1-6}烷基為具有 1 至 6 個碳原子之脂肪族烴，包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、二級丁基、叔丁基、戊基、異戊基、新戊基、1-乙丙基、己基、異己基、1,1-二甲丁基、2,2-二甲丁基、3,3-二甲丁基及 2-乙丁基。除非另有定義，否則烷基意指 C_{1-6} 烷基，較佳者為 C_{1-4} 烷基，更佳者為 C_{1-3} 烷基。

【0106】 在此所稱之「烯基」意指包含至少一碳碳雙鍵之脂肪族烴基，線性及分支烴基均包含在內。「烯基」之非限制範例為乙烯基、丙烯基、丁-1-烯基或丁-2-烯基.

【0107】 在此所稱之「炔基」意指至少一碳碳三鍵之脂肪族烴基，線性及分枝烴基均包含在內。「炔基」之非限制範例為乙炔基、丙炔基、丁-1-炔基或丁

-2-炔基。

【0108】 在此所稱之「鹵烷基」意指以一或多個鹵素原子取代之烷基基團，烷基基團之定義如上.「鹵」意指 F、Cl、Br 或 I，且此術語可與術語「鹵素」相容使用。除非另有定義，否則鹵烷基意指氟甲基、二氟甲基、氯甲基、三氟甲基或 2,2,2-三氟乙基。

【0109】 在此所用之術語「烷氧基」意指-O-烷基或烷基-O-基團，烷基基團之定義如上。其可例如包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、正丁氧基及叔丁氧基。

【0110】 在此所用之術語「羥基」或「氫氧基」單獨或配合其他術語意指-OH。

【0111】 在此所用之術語「羥烷基」意指烷基之任何羥基衍生物。所有其一或多個氫原子受羥基基團取代之烷基均屬於術語「羥烷基」之範圍。

【0112】 在此所稱之「胺基」意指-NH_2。

【0113】 在此所用之術語「環烷基」意指可經取代或未經取代之環烷基，且例如，C_{3-20}環烷基代表具有 3 至 20 個碳原子之單價飽和烴環系統。環烷基之範例包括但不限於，環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基等等.較佳者，除非另有定義，否則環烷基可為 C_{3-8}環烷基或 C_{3-6}環烷基.

【0114】 在此所用之術語「芳基」意指自母芳環系統之單一碳原子去除一個氫原子而得，具有例如 6 至 20 個碳原子(C_{6-20})之單價芳香烴。芳基可包括具有飽和或部分不飽和環稠合之芳環之雙環基。範例芳基基團可包括衍生自苯之基(苯基)、取代苯基、二苯基、萘基、甲苯基、亞萘基、蒽基、茚基、二氫茚基等等. 除非另有定義，否則芳基意指 C_{6-12}芳基，較佳者為 C_{6-10}芳基。

【0115】 在此所稱之「雜環」意指包含指定數量環原子之芳族飽和或部

分不飽和單、雙或多環系統，且包括一或多個選自N、O及S之雜原子為其環成員，其中雜環環係經由一可為C或之環原子連接至鹼分子。雙環系統可經由1,1-融合(螺旋)、1,2-融合(稠合)或1,>2-融合(橋頭)連接。

【0116】 在此所稱之「雜芳基」意指衍生自具有1至10個碳環成員之單雜環或多雜環芳族烴且所述碳環成員包含一或多個，較佳為一至三個，選自N、O及S之雜原子之單價或二價取代基。雜芳基之範例包括但不限於噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噠嗪基、1,2,4-噁二唑基、1,1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基、吲哚基等等。 雙環雜芳基之範例包括吲哚基、苯并噻吩基，苯并呋喃基，苯并咪唑基，苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、喹啉基、異喹啉基、氟吡啶基及其類似基團，但不以此為限. 除非另有定義，所述雜芳基為四至十二員雜芳基，較佳者為四至十員雜芳基，更佳者為四至七員雜芳基。

【0117】 在此所稱之「雜環烷基」意指具有 3 至 10 個碳環成員且所述碳環成員含有一或多個，例如一至四個，選自 N、O 及 S 之雜原子之單環、雙環、三環或更多環烷基。此外，本發明之雜環亦可為稠合或橋接雜環烷基。非芳族環之範例包括吖丁啶基、氧雜環丁烷基、四氫噻吩基、四氫呋喃基、吡咯啉基、吡咯啶基、咪唑啉基、咪唑啶基、噁唑啉基、噁唑啶基、噁哌嗪基、噁哌啶基、吡唑啉基、吡唑啶基、噻唑啉基、噻唑啶基、四氫異噻唑基、四氫噁唑基、四氫異噁唑基、哌啶基、哌嗪基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、二氫吡啶基、二氫噻喃基、四氫嘧啶基、四氫噠嗪基、二氫哌喃基、四氫哌喃基、四氫噻喃基、四氫吡唑吡啶基、嗎啉基、吲哚啉基、硫代嗎啉基，氮雜基、二氮雜基、氮雜金

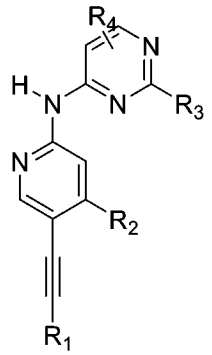
剛烷基、二金剛烷基等等，但不以此為限。雜環烷基取代基可經由一碳原子或一雜原子附連。雜環烷基基團可經由上述一或多個基團隨選以一或多個適當基團取代。除非另有定義，否則雜環烷基意指四至十二員雜環烷基，較佳者為四至十員雜環烷基，更佳者為四至七員雜環烷基。

【0118】 本發明提供能夠抑制表皮生長因子受體(EGFR)之新穎化合物、藥學上可接受之鹽、非鏡像異構物、鏡像異構物、外消旋體、互變異構物、前驅藥、水合物或溶劑合物，用以治療由蛋白激酶所介導之疾病與疾患，例如癌症等細胞增殖性疾病與疾患，例如關節炎、風濕性關節炎等免疫疾病，或自體免疫疾病、感染、心血管疾病及神經退化性疾病與疾患。

【0119】 本發明亦提供包含至少一式(I)所示化合物連同其藥學上可接受之載體、稀釋劑或輔藥之藥物組成物。

【0120】 本發明提供用以控制表皮生長因子受體(EGFR)突變體活性之組成物及方法。於一態樣中，本發明提供作為 EGFR 突變體抑制劑之化合物。

【0121】 在一實施例中，本發明提供下式(I)所示之化合物、其藥學上可接受之鹽、非鏡像異構物、鏡像異構物、外消旋體、互變異構物、前驅藥、水合物或溶劑合物：



(I)

【0122】 其中，

【0123】 R_1 為選自包含下列項目之群組：

【0124】 -H；

【0125】 -Si(C_{1-6} 烷基)$_3$；

【0126】 隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之 C_{1-6} 烷基：OH、鹵素、C_{1-3} 烷氧基、C_{3-6} 環烷基、-NHC_{1-6} 烷基、-NHC_{1-6} 鹵烷基、-N(C_{1-6} 烷基)$_2$、-N(C_{1-6} 鹵烷基)$_2$、-NHC(O)C_{1-6} 烷基、-NHC(O)C_{1-6} 鹵烷基、-NHC(O)C_{3-6} 環烷基、-NHC(O)-四至七員雜環基、-C(O)-四至七員雜環基及隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之四至七員雜環基：C_{1-6} 烷基、鹵素、OH及側氧基；

【0127】 C_{2-5} 烯基；

【0128】 -C(O)NHC_{1-6} 烷基；

【0129】 -C(O)N(C_{1-6} 烷基)$_2$；

【0130】 -C(O)-四至七員雜環基；

【0131】 隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之-NHC_{1-6} 烷基：OH；及鹵素；

【0132】 隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之-N(C_{1-6} 烷基)$_2$：OH；及 鹵素；及

【0133】 -A-(R_{1A})$_m$，

【0134】 A 為選自包含下列項目之群組：C_{3-6} 環烷基；C_{6-10} 芳基；四至八員雜環基；及五至十員雜芳基，

【0135】 R_{1A} 為各自獨立選自包含下列項目之群組：

【0136】 H;

【0137】 OH；

【0138】 NH_2;

【0139】 鹵素；

【0140】 隨選由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之 C_{1-6}烷基：OH、鹵素、C_{3-6}環烷基、-NHC_{1-6}烷基、-NHC_{3-6}環烷基、-$N(C_{1-6}$烷基$)_2$、-$C(O)N(C_{1-6}$烷基$)_2$、-C(O)N-四至七員雜環基、-$NHC(O)C_{1-6}$烷基、隨選由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之四至七員雜環基：鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}羥烷基及-$C(O)C_{1-6}$烷基；

【0141】 隨選由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之 C_{3-6}環烷基：OH、鹵素及-$N(C_{1-6}$烷基$)_2$；

【0142】 隨選由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之-$C(O)C_{1-6}$ 烷基：OH 及鹵素；

【0143】 -$C(O)N(C_{1-6}$烷基$)_2$;

【0144】 隨選由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之-C(O)-四至七員雜環基：OH 及鹵素；

【0145】 隨選由四至七員雜環基所取代之-NHC_{1-6}烷基；

【0146】 -$N(C_{1-6}$烷基$)_2$；

【0147】 -$S(O)_2C_{1-6}$烷基；

【0148】 -$S(O)_2C_{3-6}$環烷基；

【0149】 側氧基；及

【0150】 隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之四至十一員雜環基：鹵素、隨選由-$N(C_{1-6}$烷基$)_2$所取代之 C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{1-}

$_6$鹵烷基、-C(O)C_{1-6}烷基及四至七員雜環基，

【0151】 m為一0至2之整數，

【0152】 R_2為選自包含下列項目之群組：隨選由一或多個 OH 所取代之-N(C_{1-6}烷基)$_2$；隨選由 OH、鹵素、C_{3-6}環烷基、C_{1-3}烷氧基、-NHC_{1-6}烷基或-N(C_{1-6}烷基)$_2$所取代之-XC_{1-6}烷基；及-X$(CH_2)_n$-B-$(R_{2A})_o$，

【0153】 X為鍵、-NH-或-O-，

【0154】 n為一0至1之整數，

【0155】 o為一0至3之整數，

【0156】 B為選自包含下列項目之群組：C_{3-7}環烷基；C_{6-10}芳基；四至十二員雜環基；及五至六員雜芳基，

【0157】 R_{2A}為各自獨立選自包含下列項目之群組：

【0158】 H；

【0159】 OH；

【0160】 鹵素；

【0161】 隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之 C_{1-6}烷基：OH、鹵素、-NHC_{1-6}烷基、-NHC_{1-6}鹵烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、四至七員雜環基及 C_{1-3}烷氧基；

【0162】 隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之 C_{3-6}環烷基：OH及鹵素；

【0163】 隨選或獨立由一或多個鹵素所取代之 C_{1-3}烷氧基；

【0164】 -C(O)NHC_{1-6}烷基；

【0165】 -C(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$；-C(O)NHC_{3-6}環烷基；

【0166】隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之-NHC_{1-6}烷基：OH、鹵素、C_{3-6}環烷基、C_{1-3}烷氧基、-NHC_{1-6}烷基、-$N(C_{1-6}$烷基$)_2$及四至七員雜環基；

【0167】隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之-NHC_{3-6}環烷基：OH及鹵素；

【0168】隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之-$N(C_{1-6}$烷基$)_2$：OH及鹵素；

【0169】-$NHC(O)C_{1-6}$烷基；

【0170】-$NHC(O)C_{3-6}$環烷基；

【0171】-$NHS(O)_2C_{1-6}$烷基；

【0172】-$S(O)_2C_{1-6}$烷基；

【0173】隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之四至七員雜環基：鹵素及C_{1-6}烷基；

【0174】=O；及

【0175】$C(O)C_{1-6}$烷基，

【0176】R_3為 Y-Q-$(R_{3A})_p$，

【0177】Y為-NH-或鍵，

【0178】p為一0至2之整數，

【0179】Q為選自包含下列項目之群組：四至七員雜環基；C_{6-10}芳基；及五至六員雜芳基，

【0180】R_{3A}為各自獨立選自包含下列項目之群組 H；鹵素；隨選由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之C_{1-6}烷基：鹵素及C_{3-6}環烷基；C_{3-6}環烷

基；四至七員雜環基；隨選由一至三個鹵素所取代之-$S(O)_2C_{1-6}$烷基；隨選由一或多個鹵素所取代之-$S(O)_2C_{3-6}$環烷基；及-$S(O)_2N(C_{1-6}$烷基)，且

【0181】 R_4為選自包含下列項目之群組：H，鹵素及C_{1-6}烷基。

【0182】 於特定實施例中，R_1係選自包含下列項目之群組：H；Si(C_{1-3}烷基)$_3$；隨選或獨立由選自下列群組之一至三個取代基所取代之C_{1-4}烷基：OH、F、Cl、C_{1-3}烷氧基、-NHC_{1-4}烷基、-NHC_{1-4}鹵烷基、-$N(C_{1-4}$烷基)$_2$、-$N(C_{1-4}$鹵烷基)$_2$、-$NHC(O)C_{1-4}$烷基、-$NHC(O)C_{3-6}$環烷基、-NHC(O)-四至六員雜環基、具有一至三個選自包含N、O及S之群組之雜原子之-C(O)-四至六員雜環基及具有一至三個選自包含N、O及S之群組之雜原子且隨選或獨立由選自下列群組之一至三個取代基所取代之四至六員雜環基：C_{1-4}烷基、F、Cl、OH及側氧基；C_{2-5}烯基；-$C(O)NHC_{1-6}$烷基；-$C(O)N(C_{1-4}$烷基)$_2$；具有一至三個選自包含N、O及S之群組之雜原子之-C(O)-四至六員雜環基；隨選或獨立由選自下列群組之一至三個取代基所取代之-NHC_{1-4}烷基：OH；F；Cl；隨選或獨立由選自下列群組之一至三個取代基所取代之-$N(C_{1-4}$烷基)$_2$：OH、F及Cl；及A-$(R_{1A})_m$。

【0183】 於再一特定實施例中，R_1為選自包含下列項目之群組：-H；-Si(C_{1-6}烷基)$_3$；隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之C_{1-6}烷基：OH、鹵素、C_{1-3}烷氧基、-$NHC(O)C_{1-6}$鹵烷基、-NHC(O)-四至七員雜環基、-C(O)-四至七員雜環基及隨選或獨立由側氧基取代之四至七員雜環基；C_{2-5}烯基；及-A-$(R_{1A})_m$。

【0184】 於以上R_1實施例中，所述四至七員雜環基可選自包含下列項目之群組：嗎啉基、吡咯啶基、1,1-二側氧基-1,4-噻嗪基及氧雜環丁烷基。

【0185】 於特定實施例中，A為選自包含下列項目之群組：C_{3-6}環烷基；苯

基；四至七員雜環烷基；五至六員雜芳基；及九至十員雜芳基。

【0186】 於再一特定實施例中，A 為選自包含下列項目之群組：C_{3-6} 環烷基；苯基；吡唑基；吡啶基；4,5,6,7-四氫吡唑[1,5-a]吡嗪基；三唑基；噻唑基；吡嗪基；四氫哌喃基、吡咯啶基、哌啶基、噻吩基、嘧啶基、四氫呋喃基、咪唑基、吡咯基、吡咯[3,2-c]吡啶基、氧雜環丁烷基、7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷基及 1,1-二側氧基-硫雜環戊烷基。

【0187】 於特定實施例中，R_{1A} 為選自包含下列項目之群組：H；OH；NH_2；F；Cl；隨選由選自下列群組之一至三個取代基所取代之 C_{1-4} 烷基：OH、F、Cl、C_{3-6} 環烷基、-NHC_{1-4} 烷基、-NHC_{3-4} 環烷基、-$N(C_{1-4}$ 烷基$)_2$、-$C(O)N(C_{1-4}$ 烷基$)_2$、具有一至三個選自包含 N、O 及 S 之群組之雜原子之-C(O)N-四至七員雜環基、-$NHC(O)C_{1-4}$ 烷基及具有一至三個選自包含 N、O 及 S 之群組之雜原子且隨選由選自下列群組之一至三個取代基所取代之四至七員雜環基：F、Cl、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 羥烷基及-$C(O)C_{1-4}$ 烷基；隨選由選自下列群組之一至三個取代基所取代之 C_{3-6} 環烷基：OH、F、Cl 及-$N(C_{1-4}$ 烷基$)_2$；隨選由選自下列群組之一至三個取代基所取代之 -$C(O)C_{1-6}$ 烷基：OH、F 及 Cl；-$C(O)N(C_{1-4}$ 烷基$)_2$；具有一至三個選自包含 N、O 及 S 之群組之雜原子且隨選由一至三個 OH 所取代之-C(O)-四至七員雜環基； 隨選由具有一至三個選自包含 N、O 及 S 之群組之雜原子之四至七員雜環基所取代之-NHC_{1-6} 烷基； -$N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$； -$S(O)_2C$ 烷基； -$S(O)_2C_{3-6}$ 環烷基；及隨選或獨立由選自下列群組之一至三個取代基所取代之四至十一員雜環基：F、Cl、隨選由 $N(C_{1-4}$ 烷基$)_2$ 所取代之-C_{1-4} 烷基、C_{3-6} 環烷基、C_{1-4} 鹵烷基、-$C(O)C_{1-4}$ 烷基及具有一至三個選自包含 N、O 及 S 之群組之雜原子之四至七員雜環基。

【0188】 於再一特定實施例中，R_{1A} 為選自包含下列項目之群組：隨選由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之 C_{1-6} 烷基：OH、鹵素、C_{3-6} 環烷基、-NHC_{1-6} 烷基、-NHC_{3-6} 環烷基、-$N(C_{1-6}烷基)_2$、-$C(O)N(C_{1-6}烷基)_2$、-C(O)N-四至七員雜環基、-$NHC(O)C_{1-6}$ 烷基、隨選由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之四至七員雜環基：鹵素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 羥烷基及-$C(O)C_{1-6}$ 烷基；隨選由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之 C_{3-6} 環烷基：OH、鹵素及-$N(C_{1-6}烷基)_2$；及隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之四至七員雜環基：鹵素、隨選由-$N(C_{1-6}烷基)_2$ 所取代之 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 環烷基、C_{1-6} 鹵烷基、-$C(O)C_{1-6}$ 烷基及四至七員雜環基。

【0189】 在另一特定實施例中，R_{1A} 為選自包含下列項目之群組：

【0190】 H；

【0191】 OH；

【0192】 NH_2；

【0193】 鹵素；

【0194】 隨選由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之 C_{1-6} 烷基：OH、鹵素、C_{3-6} 環烷基、-$N(C_{1-6}烷基)_2$、-$C(O)N(C_{1-6}烷基)_2$、隨選由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之四至七員雜環基：鹵素、及 C_{1-6} 烷基；

【0195】 隨選由一或多個鹵素所取代之 C_{3-6} 環烷基；

【0196】 隨選由一或多個鹵素所取代之-$C(O)C_{1-6}$ 烷基；

【0197】 -$C(O)N(C_{1-6}烷基)_2$；

【0198】 隨選由一或多個 OH 所取代之-C(O)-四至七員雜環基；

【0199】 隨選由四至七員雜環基所取代之-NHC_{1-6} 烷基；

【0200】 -$S(O)_2C_{1-6}$烷基；

【0201】 -$S(O)_2C_{3-6}$環烷基；及

【0202】 隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之四至十一員雜環基：C_{1-6}烷基及-$C(O)C_{1-6}$烷基。

【0203】 在以上 R_{1A} 之實施例中，所述四至七員雜環基或四至十一員雜環基可選自包含下列項目之群組；四氫哌喃基、哌啶基、吖丁啶基、嗎啉基、哌嗪基、二氧雜環已基、四氫呋喃基及氧雜環丁烷基。

【0204】 於特定實施例中，R_2 為選自包含下列項目之群組：隨選或獨立由一至三個 OH 所取代之-$N(C_{1-6}$烷基$)_2$；隨選由 OH、F、Cl、C_{3-6}環烷基、C_{1-3}烷氧基、-NHC_{1-4}烷基或-$N(C_{1-4}$烷基$)_2$所取代之-XC_{1-4}烷基；及 $X(CH_2)_n$-B-$(R_{2A})_o$，其中 X 為鍵，-NH-或-O-; n 為一 0 至 1 之整數; o 為一 0 至 3 之整數。

【0205】 於再一特定實施例中，R_2 為選自包含下列項目之群組：隨選由一或多個 OH 所取代之-$N(C_{1-6}$烷基$)_2$；隨選由 OH 所取代之-XC_{1-6}烷基；及 -$X(CH_2)_n$-B-$(R_{2A})_o$。

【0206】 於特定實施例中，B 為選自包含下列項目之群組：C_{3-6}環烷基；苯基；具有一至三個選自包含 N、O 及 S 之群組之雜原子之四至十一員雜環烷基；及具有一至三個選自包含 N、O 及 S 之群組之雜原子之五至六員雜芳基。

【0207】 於再一特定實施例中，B 為選自包含下列項目之群組：C_{3-6} 環烷基；苯基；哌嗪基、哌啶基，4-側氧哌啶基、氮螺[3.5]壬烯基、吡咯啶基、吖丁啶基、氮雜環庚基、2,8-二氮螺[4.5]癸醯基、2,8-二氮螺[4.5]癸烷基、2,7-二氮螺[3.5]壬烯基、吡唑基、1-氧雜-8-氮螺[4.5]癸烷基、1-氧雜-7-氮螺[3.5]壬烯基、3,9-二氮螺[5.5]十一烷基，3-氮雜雙環[3.1.0]己烷基，8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷基及 1-氮

螺[4.5]癸酮基。

【0208】 於特定實施例中，R_{2A} 為各自獨立選自包含下列項目之群組 H；OH；F；Cl；隨選或獨立由選自下列群組之一至三個取代基所取代之 C_{1-6} 烷基：OH、F、Cl、-NHC$_{1-4}$ 烷基、-NHC$_{1-4}$ 鹵烷基、-N(C_{1-4} 烷基)$_2$ 及 C_{1-3} 烷氧基；隨選由一至三個 OH 所取代之 C_{3-6} 環烷基；隨選或獨立由選自下列群組之一至三個取代基所取代之 C_{1-3} 烷氧基：F 及 Cl；-C(O)NHC$_{1-4}$ 烷基；-C(O)NHC$_{3-6}$ 環烷基；隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之-NHC$_{1-4}$ 烷基：OH、F、Cl、C_{3-6} 環烷基、C_{1-3} 烷氧基、-NHC$_{1-4}$ 烷基、-N(C_{1-4} 烷基)$_2$ 及具有一至三個選自包含 N、O 及 S 之群組之雜原子之四至七員雜環基；隨選或獨立由選自下列群組之一至三個取代基所取代之-NHC$_{3-6}$ 環烷基：OH、F 及 Cl；隨選或獨立由選自下列群組之一至三個取代基所取代之-N(C_{1-4} 烷基)$_2$：OH、F 及 Cl；-NHC(O)C_{1-4} 烷基；-NHC(O)C_{3-6} 環烷基；-NHS(O)$_2C_{1-4}$ 烷基；-S(O)$_2C_{1-4}$ 烷基；具有一至三個選自包含 N、O 及 S 之群組之雜原子且隨選或獨立由選自下列群組之一至三個取代基所取代之四至七員雜環基：F、Cl 及 C_{1-6} 烷基；-C(O)C_{1-6} 烷基；及 =O。

【0209】 於再一特定實施例中，R_{2A} 係各自獨立選自包含下列項目之群組：OH；鹵素；隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之 C_{1-6} 烷基：OH、鹵素、-NHC$_{1-6}$ 烷基、-NHC$_{1-6}$ 鹵烷基、-N(C_{1-6} 烷基)$_2$ 及 C_{1-3} 烷氧基；C_{3-6} 環烷基；隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之-NHC$_{1-6}$ 烷基：OH、鹵素、C_{3-6} 環烷基、C_{1-3} 烷氧基、-NHC$_{1-6}$ 烷基、-N(C_{1-6} 烷基)$_2$ 及 四至七員雜環基；隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之-NHC$_{3-6}$ 環烷基：OH 及鹵素；及隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之-N(C_{1-6} 烷基)$_2$：OH 及鹵素。

【0210】在另一特定實施例中，R_{2A}係各自獨立選自包含下列項目之群組

【0211】H；

【0212】OH；

【0213】鹵素；

【0214】隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之C_{1-6}烷基：OH、鹵素、-NHC$_{1-6}$烷基、-NHC$_{1-6}$鹵烷基及-N(C$_{1-6}$烷基)$_2$；

【0215】隨選或獨立由一或多個OH所取代之C_{3-6}環烷基；

【0216】隨選或獨立由一或多個鹵素所取代之C_{1-3}烷氧基；

【0217】隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之-NHC$_{1-6}$烷基：OH、鹵素、C_{3-6}環烷基、C_{1-3}烷氧基及-N(C$_{1-6}$烷基)$_2$；

【0218】-NHS(O)$_2$C$_{1-6}$烷基；

【0219】-S(O)$_2$C$_{1-6}$烷基；

【0220】隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之四至七員雜環基：鹵素及C_{1-6}烷基；

【0221】=O；及

【0222】C(O)C$_{1-6}$烷基。

【0223】於以上R_{2A}之實施例中，所述四至七員雜環基可為哌嗪基或吖丁啶基。

【0224】於特定實施例中，Q係選自包含下列項目之群組：吡唑基、吡啶基、苯基及哌嗪基。

【0225】於特定實施例中，R_{3A}係選自包含下列項目之群組：H；鹵素；隨選由選自下列群組之一至三個取代基所取代之C_{1-4}烷基：F、Cl及C_{3-6}環烷基；

C_{3-6}環烷基；具有一至三個選自包含 N、O 及 S 之群組之雜原子之四至七員雜環基；$-S(O)_2C_{1-4}$ 烷基；隨選由一至三個 F 及 Cl 所取代之$-S(O)_2C_{3-6}$ 環烷基；及$-S(O)_2N(C_{1-4}$烷基)。

【0226】 於再一特定實施例中，R_3 係選自包含下列項目之群組：鹵素；隨選由一或多個鹵素所取代之 C_{1-6}烷基；$-S(O)_2C_{1-6}$烷基；$-S(O)_2C_{3-6}$環烷基；及$-S(O)_2N(C_{1-6}$烷基)。

【0227】 於特定實施例中，R_4 為 H。

【0228】 代表性式(I) 化合物列示如下：

【0229】 (1) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0230】 (2) N^4-環己基-N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

【0231】 (3) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-(乙基磺醯基)哌嗪-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0232】 (4) (*R*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)丁烷-1-醇；

【0233】 (5) (*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-2-甲基丁烷-2-醇；

【0234】 (6) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇；

【0235】 (7) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮；

【0236】 (8) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-氟哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0237】 (9) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-基)甲醇；

【0238】 (10) 1-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇；

【0239】 (11) 2-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)丙-2-醇；

【0240】 (12) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0241】 (13) 7-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-甲基-7-氮螺[3.5]壬-2-醇；

【0242】 (14) 2-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-2-甲基丙-1-醇；

【0243】 (15) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-甲氧基哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0244】 (16) 2-(4-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌嗪-1-基)乙-1-醇；

【0245】 (17) 2-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇；

【0246】 (18) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-異丙基-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

【0247】 (19) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-異丙基-5-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

【0248】 (20) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-N^4-異丙基吡啶-2,4-二胺；

【0249】 (21) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-異丙基-5-(吡啶-3-基乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

【0250】 (22) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-異丙基-5-(4-甲氧基丁-1-炔-1-基)吡啶-2,4-二胺；

【0251】 (23) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-N^4-異丙基吡啶-2,4-二胺；

【0252】 (24) N^4-(仲丁基)-N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

【0253】 (25) N^4-(仲丁基)-N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

【0254】 (26) N^4-(仲丁基)-N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

【0255】 (27) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇；

【0256】 (28) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇；

【0257】 (29) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇；

【0258】 (30) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇；

【0259】 (31) (*R*)-1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吡咯啶-3-醇；

【0260】 (32) (*R*)-1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吡咯啶-3-醇；

【0261】 (33) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吡咯啶-3-基)甲醇；

【0262】 (34) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吡咯啶-3-基)甲醇；

【0263】 (35) 2-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吖丁啶-3-基)丙-2-醇；

【0264】 (36) 2-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吖丁啶-3-基)丙-2-醇；

【0265】 (37) 2-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)(甲基)胺基)乙-1-醇；

【0266】 (38) 2-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)(甲基)胺基)乙-1-醇；

【0267】 (39) 3-((2-((2-(1-環丙磺醯基吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(2-(1-甲基吡唑-4-基)乙炔基)-4-吡啶基)胺基)-2,2-二甲基-丙-1-醇；

【0268】 (40) 3-((2-((2-(1-環丙磺醯基吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(2-(1-(2-氟乙基)吡唑-4-基)乙炔基)-4-吡啶基)胺基)-2,2-二甲基-丙-1-醇；

【0269】 (41) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0270】 (42) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0271】 (43) (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0272】 (44) (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0273】 (45) (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0274】 (46) (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0275】 (47) (1-(5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0276】 (48) (1-(5-((1-(環丙基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0277】 (49) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0278】 (50) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-(4-((二甲胺基)甲基)苯甲基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

【0279】 (51) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-(4-((二甲胺基)甲基)苯甲基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

【0280】 (52) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-N^4-(4-((二甲胺基)甲基)苯甲基)吡啶-2,4-二胺；

【0281】 (53) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

【0282】 (54) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-異丙氧基-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0283】 (55) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-異丙氧基吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0284】 (56) *N*-(4-(仲丁氧基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺；

【0285】 (57) *N*-(4-(仲丁氧基)-5-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺；

【0286】 (58) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲氧基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0287】 (59) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲氧基)-5-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0288】 (60) *N*-(5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲氧基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺；

【0289】 (61) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲氧基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0290】 (62) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)

甲基)環己基)甲氧基)-5-(吡啶-3-基乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0291】 (63) *N*-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲烷磺胺；

【0292】 (64) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-(異丙基胺基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0293】 (65) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0294】 (66) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-氟-4-(三氟甲基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0295】 (67) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0296】 (68) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-3,3-二氟哌啶-4-醇；

【0297】 (69) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-3,3-二甲基哌啶-4-醇；

【0298】 (70) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(3-氟哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0299】 (71) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(3-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0300】 (72) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(3-(氟甲基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0301】 (73) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-

((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇；

【0302】 (74) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-(3-氟環己基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

【0303】 (75) (1*R*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0304】 (76) (1*R*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0305】 (77) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)氮雜環庚烷-4-醇；

【0306】 (78) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)氮雜環庚烷-4-基)甲醇；

【0307】 (79) 8-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷-1-酮；

【0308】 (80) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-((1*s*,4*s*)-4-((2-氟乙基)胺基)環己基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

【0309】 (81) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇；

【0310】 (82) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇；

【0311】 (83) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇；

【0312】 (84) 2-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-

((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇；

【0313】 (85) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0314】 (86) 1-(5-((5-環丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇；

【0315】 (87) 2-(1-(5-((5-環丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇；

【0316】 (88) (1*s*,4*s*)-4-((5-((5-環丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0317】 (89) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇；

【0318】 (90) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇；

【0319】 (91) 2-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇；

【0320】 (92) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0321】 (93) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮；

【0322】 (94) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0323】 (95) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-

((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0324】 (96) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇；

【0325】 (97) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-氟哌啶-1-基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0326】 (98) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-甲氧基哌啶-1-基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0327】 (99) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇；

【0328】 (100) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-基)甲醇；

【0329】 (101) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0330】 (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0331】 (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0332】 (104) 7-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-甲基-7-氮螺[3.5]壬-2-醇；

【0333】 (105) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇；

【0334】 (106) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)

胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0335】 (107) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0336】 (108) 1-(5-((1-(1-乙醯基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮；

【0337】 (109) 1-(4-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(((1*s*,4*s*)-4-羥基環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮；

【0338】 (110) 1-(4-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮；

【0339】 (111) 1-(4-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-氟-4-(羥甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮；

【0340】 (112) 1-(4-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮；

【0341】 (113) 1-(4-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮；

【0342】 (114) 1-(4-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(3-羥基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮；

【0343】 (115) 1-(4-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(3-(羥甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮；

【0344】 (116) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-(二甲胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0345】 (117) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-(二甲胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇；

【0346】 (118) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-(二甲胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-基)甲醇；

【0347】 (119) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-(二甲胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0348】 (120) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(3-(二甲胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0349】 (121) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(3-(二甲胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇；

【0350】 (122) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(3-(二甲胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-基)甲醇；

【0351】 (123) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(3-(二甲胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0352】 (124) *N*-(4-(4-((環丙基甲基)胺基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺；

【0353】 (125) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-(異戊胺基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0354】 (126) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((2,2-二氟乙基)胺基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0355】 (127) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-((3,3,3-三氟丙基)胺基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0356】 (128) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-(3,3-二氟吖丁啶-1-基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0357】 (129) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((2-氟乙基)胺基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0358】 (130) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-(甲胺基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0359】 (131) 2-((1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)胺基)乙-1-醇；

【0360】 (132) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((2-甲氧基乙基)胺基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0361】 (133) N^1-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-N^2,N^2-二甲乙烷-1,2-二胺；

【0362】 (134) N^1-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-N^2,N^2,2-三甲丙烷-1,2-二胺；

【0363】 (135) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-((2,2,2-三氟乙基)胺基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0364】 (136) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((2-氟乙基)胺基)哌啶-1-基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0365】 (137) 2-((1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-

5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)胺基)乙-1-醇；

【0366】 (138) N^1-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-N^2,N^2-二甲乙烷-1,2-二胺；

【0367】 (139) 1-(4-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-((2-(二甲胺基)乙基)胺基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮；

【0368】 (140) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)-4-(4-(甲胺基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0369】 (141) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((2-氟乙基)胺基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0370】 (142) N^1-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-N^2,N^2-二甲乙烷-1,2-二胺；

【0371】 (143) N^1-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-N^2,N^2-二甲乙烷-1,2-二胺；

【0372】 (144) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-(2-(二甲胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-((2-氟乙基)胺基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0373】 (145) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-(3-(二甲胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-((2-氟乙基)胺基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0374】 (146) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-

基)乙炔基)-4-(4-甲基-4-((甲胺基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0375】 (147) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0376】 (148) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(1-甲基吖丁啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0377】 (149) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4,5,6,7-四氫吡唑[1,5-*a*]吡嗪-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0378】 (150) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑[1,5-*a*]吡嗪-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0379】 (151) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-(2,2-二氟乙基)-4,5,6,7-四氫吡唑[1,5-a]吡嗪-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0380】 (152) 7-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(3-(二甲胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-甲基-7-氮螺[3.5]壬-2-醇；

【0381】 (153) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-(2-(甲胺基)乙基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0382】 (154) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(2,8-二氮螺[4.5]癸烷-2-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0383】 (155) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(2,7-二氮螺[3.5]壬-2-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0384】 (156) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(2,8-二氮螺[4.5]癸烷-8-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0385】 (157) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0386】 (158) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇；

【0387】 (159) (1*R*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0388】 (160) (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0389】 (161) (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0390】 (162) 2-((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)丙-2-醇；

【0391】 (163) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0392】 (164) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0393】 (165) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(3-嗎啉基丙-1-炔-1-基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0394】 (166) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(3-嗎啉基丙-1-炔-1-基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇；

【0395】 (167) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0396】 (168) (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-乙基噻唑-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0397】 (169) (1*S*,3*R*)-3-((5-((3-胺基苯基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0398】 (170) (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-甲基吡嗪-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0399】 (171) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(3-(吡咯啶-1-基)丙-1-炔-1-基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0400】 (172) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((2-嗎啉基乙基)胺基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0401】 (173) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((3-((2-嗎啉基乙基)胺基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0402】 (174) 1-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(((1*s*,4*s*)-4-羥基環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)環己-1-醇；

【0403】 (175) 1-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)環己-1-醇；

【0404】 (176) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-羥基環戊基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0405】 (177) 1-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)環戊-1-醇；

【0406】 (178) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0407】 (179) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0408】 (180) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0409】 (181) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0410】 (182) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0411】 (183) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-甲基四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0412】 (184) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-(嗎啉甲基)吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0413】 (185) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-(嗎啉甲基)吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0414】 (186) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((6-(嗎啉甲基)吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0415】 (187) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((6-(嗎啉甲基)吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0416】 (188) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-(嗎啉甲基)噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0417】 (189) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-(嗎啉甲基)噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0418】 (190) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-(嗎啉甲基)噻吩-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0419】 (191) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-(嗎啉甲基)噻吩-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0420】 (192) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-(嗎啉甲基)噻唑-5-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0421】 (193) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-(嗎啉甲基)嘧啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0422】 (194) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-(嗎啉甲基)嘧啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0423】 (195) 4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫-2*H*-哌喃-4-醇；

【0424】 (196) 4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(((1*s*,4*s*)-4-羥基環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫-2*H*-哌喃-4-醇；

【0425】 (197) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0426】 (198) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0427】 (199) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-異丙基-5-((2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

【0428】 (200) N^2- (2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((2-(氟甲基)噻唑-4-基)乙炔基)- N^4--異丙基吡啶-2,4-二胺；

【0429】 (201) 4-(3-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(異丙基胺基)吡啶-3-基)丙-2-炔-1-基)硫代嗎啉 1,1-二氧化物；

【0430】 (202) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-異丙基-5-(3-嗎啉基丙-1-炔-1-基)吡啶-2,4-二胺；

【0431】 (203) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-異丙基-5-(3-(吡咯啶-1-基)丙-1-炔-1-基)吡啶-2,4-二胺；

【0432】 (204) 4-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(異丙基胺基)吡啶-3-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇；

【0433】 (205) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((2-環丙基噻唑-4-基)乙炔基)-N^4-異丙基吡啶-2,4-二胺；

【0434】 (206) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-異丙基-5-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

【0435】 (207) *N*-(5-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(異丙基胺基)吡啶-3-基)戊-4-炔-1-基)嗎啉-4-碳醯胺；

【0436】 (208) 6-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(異丙基胺基)吡啶-3-基)-1-嗎啉基己-5-炔-1-酮；

【0437】 (209) *N*-(6-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(異丙基胺基)吡啶-3-基)己-5-炔-1-基)嗎啉-4-碳醯胺；

【0438】 (210) 7-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(異丙基胺基)吡啶-3-基)-1-嗎啉基庚-6-炔-1-酮；

【0439】 (211) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇；

【0440】 (212) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-(氟甲基)噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇；

【0441】 (213) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇；

【0442】 (214) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇；

【0443】 (215) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((6-嗎啉基吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇；

【0444】 (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0445】 (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(噻吩-3-基乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0446】 (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0447】 (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-嗎啉基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0448】 (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇；

【0449】 (221) 2-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(((1*s*,4*s*)-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)-*N*,*N*-二甲基乙醯胺；

【0450】 (222) (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環戊-1-醇；

【0451】 (223) (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環戊-1-醇；

【0452】 (224) 3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-2,2-二甲基丙-1-醇；

【0453】 (225) (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(噻吩-3-基乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0454】 (226) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-(噻吩-3-基乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0455】 (227) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((6-嗎啉基吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇；

【0456】 (*S*)-1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(噻吩-3-基乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇；

【0457】 (229) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(噻吩-3-基乙炔基)吡啶-4-基)-3,3-二甲基哌啶-4-醇；

【0458】 (230) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(3-甲基-3-嗎啉基丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0459】 (231) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-

((1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0460】 (232) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-嗎啉基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0461】 (233) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0462】 (234) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0463】 (235) *N*-(4-(1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺；

【0464】 (236) *N*-(4-(1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)-5-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺；

【0465】 (237) *N*-(4-(1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺；

【0466】 (238) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲氧基)-5-((2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0467】 (239) 4-(3-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲氧基)吡啶-3-基)丙-2-炔-1-基)硫代嗎啉-1,1-二氧化物；

【0468】 (240) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲氧基)-5-(3-(吡咯啶-1-基)丙-1-炔-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0469】 (241) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-

((1-((四氫-2*H*-哌喃-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0470】 (242) (1-(5-((1-((1,4-二氧陸圜-2-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0471】 (243) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0472】 (244) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0473】 (245) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0474】 (246) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((三甲矽基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0475】 (247) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-乙炔基吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0476】 (248) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-((3,3-二氟吖丁啶-1-基)甲基)-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡咯-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0477】 (249) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡咯[3,2-c]吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0478】 (250) (1-(5-(環丙基乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0479】 (251) (1-(5-(環戊基乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0480】 (252) (1-(5-(環己基乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0481】 (253) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0482】 (254) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((二甲胺基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0483】 (255) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((3-((二甲胺基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0484】 (256) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(苯基乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0485】 (257) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-氟苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0486】 (258) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(吡啶-4-基乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0487】 (259) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(吡啶-2-基乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0488】 (260) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(吡啶-3-基乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0489】 (261) (3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(嗎啉基)甲酮；

【0490】 (262) 4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-*N*,*N*-二甲基苯甲醯胺；

【0491】 (263) (4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(嗎啉基)甲酮；

【0492】 (264) 6-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-*N*,*N*-二甲基吡啶醯胺；

【0493】 (265) (6-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)(嗎啉基)甲酮；

【0494】 (266) 2-(3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)環丁基)丙-2-醇；

【0495】 (267) (1-(2-((2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0496】 (268) (4-甲基-1-(2-((2-(1-(甲基磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇；

【0497】 (269) (1-(2-((2-(6-氟吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0498】 (270) (4-甲基-1-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-((2-(甲基磺醯基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇；

【0499】 (271) (1-(5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-((2-(甲基磺醯基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0500】 (272) 4-(4-((4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)胺基)嘧啶-2-基)-*N*,*N*,3-三甲基-1*H*-吡唑-1-磺胺；

【0501】 (273) 4-(4-((4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)胺基)嘧啶-2-基)-*N*,*N*-二甲基-1*H*-吡唑-1-磺胺；

【0502】 (274) 4-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)丁-3-炔-1-醇；

【0503】 (275) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(4,4,4-三氟丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0504】 (276) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(4-氟丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0505】 (277) (1-(5-(丁-3-烯-1-炔-1-基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0506】 (278) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((6-((二甲胺基)甲基)吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0507】 (279) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0508】 (280) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(吡啶-3-基乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇；

【0509】 (281) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(吡啶-3-基乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0510】 (282) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-(吡啶-3-基乙炔基)-4-

(1-氧雜-8-氮螺[4.5]癸烷-8-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0511】 (283) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-(吡啶-3-基乙炔基)-4-(1-氧雜-7-氮螺[3.5]壬-7-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0512】 (284) 5-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2-甲基戊-4-炔-2-醇；

【0513】 (285) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(4-嗎啉基丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0514】 (286) 3-(3-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)丙-2-炔-1-基)氧雜環丁-3-醇；

【0515】 (287) 5-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)戊-4-炔-2-醇；

【0516】 (288) *N*-(3-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)丙-2-炔-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺；

【0517】 (289) 4-(3-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)丙-2-炔-1-基)硫代嗎啉 1,1-二氧化物；

【0518】 (290) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0519】 (291) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-(三氟甲基)噻唑-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0520】 (292) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-(三氟甲基)噻唑-5-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0521】 (293) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((二甲胺基)甲基)-

4-氟哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-甲酸胺；

【0522】 (294) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-甲酸胺；

【0523】 (295) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((二甲胺基)甲基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0524】 (296) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((二甲胺基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0525】 (297) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(2-甲基-2,8-二氮螺[4.5]癸烷-8-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-甲酸胺；

【0526】 (298) *N*-(5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-((二甲胺基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺；

【0527】 (299) *N*-(5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-((二甲胺基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺；

【0528】 (300) *N*-(5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-((二甲胺基)甲基)-4-氟哌啶-1-基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺；

【0529】 (301) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-((二甲胺基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0530】 (302) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-((二甲胺基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0531】 (303) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0532】 (304) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-(羥甲基)環己-1-醇；

【0533】 (305) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0534】 (306) (1*R*,3*S*)-3-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環戊-1-醇；

【0535】 (307) (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇；

【0536】 ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

【0537】 (309) 5-((1-(環丙基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)吡啶-2,4-二胺；

【0538】 (310) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-N^4-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)吡啶-2,4-二胺；

【0539】 (311) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-N^4-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)吡啶-2,4-二胺；

【0540】 (312) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

【0541】 (313) 5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)吡啶-2,4-二胺；

【0542】 (314) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

【0543】 (315) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-((二甲胺基)甲基)哌啶-4-醇；

【0544】 (316) 1-(5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-((二甲胺基)甲基)哌啶-4-醇；

【0545】 (317) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-((二甲胺基)甲基)哌啶-4-醇；

【0546】 (318) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(9-甲基-3,9-二氮螺[5.5]un 癸烷-3-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0547】 (319) *N*-(5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(9-甲基-3,9-二氮螺[5.5]un 癸烷-3-基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺；

【0548】 (320) *N*-(5-((1-(環丙基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(9-甲基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺；

【0549】 (321) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(9-甲基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0550】 (322) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(9-甲基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0551】 (323) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇；

【0552】 (324) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

【0553】 (325) 2-((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)丙-2-醇；

【0554】 (326) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇；

【0555】 (327) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

【0556】 (328) 1-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇；

【0557】 (329) 2-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)丙-2-醇；

【0558】 (330) 1-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)環丙-1-醇；

【0559】 (331) ((1*R*,5*S*,6*r*)-3-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)甲醇；

【0560】 (332) ((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-

基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)甲醇；

【0561】 (333) ((1*S*,5*S*)-3-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)甲醇；

【0562】 (334) 1-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-酮；

【0563】 (335) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0564】 (336) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

【0565】 (337) 2-((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)丙-2-醇；

【0566】 (338) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇；

【0567】 (339) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0568】 (340) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

【0569】 (341) (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0570】 (342) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-

((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇；

【0571】 (343) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇；

【0572】 (344) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇；

【0573】 (345) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-((1*s*,4*s*)-4-((2-氟乙基)胺基)環己基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

【0574】 (346) 2-((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)丙-2-醇；

【0575】 (347) 7-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-甲基-7-氮螺[3.5]壬-2-醇；

【0576】 (348) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0577】 (349) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0578】 (350) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((3-甲基氧雜環丁-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0579】 (351) 1-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)環丁-1-醇；

【0580】 (352) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(氧雜環丁-3-基乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0581】 (353) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(氧雜環丁-3-基乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0582】 (354) 3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)氧雜環丁-3-醇；

【0583】 (355) 3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫呋喃-3-醇；

【0584】 (356) 3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(((1*s*,4*s*)-4-羥基環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫呋喃-3-醇；

【0585】 (357) 3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇；

【0586】 (358) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0587】 (359) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0588】 ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

【0589】 (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇；

【0590】 (5*s*,8*s*)-8-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-氮螺[4.5]癸-

2-酮；

【0591】 (363) (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基環己-1-醇；

【0592】 (364) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-(嗎啉甲基)嘧啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇；

【0593】 (365) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-(嗎啉甲基)嘧啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲氧基哌啶-4-醇；

【0594】 (366) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((5-(嗎啉甲基)嘧啶-2-基)乙炔基)-4-(1-氧雜-8-氮螺[4.5]癸烷-8-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0595】 (367) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((5-(嗎啉甲基)嘧啶-2-基)乙炔基)-4-(1-氧雜-7-氮螺[3.5]壬-7-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0596】 (368) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇；

【0597】 (369) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲氧基哌啶-4-醇；

【0598】 (370) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)-4-(1-氧雜-7-氮螺[3.5]壬-7-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0599】 (371) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲氧基哌啶-4-醇；

【0600】 (372) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基吡咯啶-3-基)乙炔基)-4-(1-氧雜-8-氮螺[4.5]癸烷-8-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0601】 (373) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基吡咯啶-3-基)乙炔基)-4-(1-氧雜-7-氮螺[3.5]壬-7-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0602】 (374) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫呋喃-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

【0603】 (375) (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫呋喃-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇；

【0604】 (376) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫呋喃-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0605】 (377) (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫呋喃-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基環己-1-醇；

【0606】 (378) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫呋喃-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0607】 (379) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

【0608】 (380) (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基環己-1-醇；

【0609】 ((1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己基)甲醇；

【0610】 (382) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-氟-4-((甲胺基)甲基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0611】 (383) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-氟-4-(((2-氟乙基)

胺基)甲基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0612】 (384) (*S*)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(3-((二甲胺基)甲基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0613】 (385) (*S*)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(3-((二甲胺基)甲基)哌啶-1-基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0614】 (386) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(3-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0615】 (387) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

【0616】 (388) ((1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己基)甲醇；

【0617】 (389) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0618】 (390) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(環丙磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

【0619】 (391) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(環丙磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0620】 (392) ((1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(環丙磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己基)甲醇；

【0621】 (393) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(環丙磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

【0622】 (394) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)

胺基)-5-((1-(環丙磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0623】 (395) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(環丙磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0624】 (396) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(3-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0625】 (397) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

【0626】 (398) (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇；

【0627】 (399) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0628】 (400) ((1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己基)甲醇；

【0629】 (401) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0630】 (402) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

【0631】 (403) (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇；

【0632】 (404) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇；

【0633】 (405) ((1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)

胺基)-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己基)甲醇；

【0634】(406) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((二甲胺基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0635】(407) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0636】(408) 1-(3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(((1*s*,4*s*)-4-(羥甲基)環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮；

【0637】(409) 1-(3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-((((1*r*,4*r*)-4-羥基環己基)甲基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮；

【0638】(410) 1-(3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮；

【0639】(411) 1-(3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-((((1*r*,4*r*)-4-(羥甲基)環己基)甲基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮；

【0640】(412) 1-(3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-((二甲胺基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮；

【0641】(413) 1-(3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮；

【0642】 (414) 1-(3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(((1*s*,4*s*)-4-羥基環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮；

【0643】 (415) 1-(3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮；

【0644】 (416) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

【0645】 (417) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇；

【0646】 (418) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((二甲胺基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0647】 (419) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0648】 (420) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0649】 (421) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0650】 (422) ((1*s*,4*s*)-4-((5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

【0651】 (423) (1*r*,4*r*)-4-(((5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇；

【0652】 (424) 1-(5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇；

【0653】 (425) ((1*r*,4*r*)-4-(((5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己基)甲醇；

【0654】 (426) *N*-(5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-4-(4-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺；

【0655】 (427) (1*s*,4*s*)-4-((5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0656】 (428) 3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(((1*s*,4*s*)-4-(羥甲基)環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫噻吩 1,1-二氧化物；

【0657】 (429) 3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫噻吩 1,1-二氧化物；

【0658】 (430) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-甲基四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

【0659】 (431) (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-甲基四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇；

【0660】 (432) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-甲基四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇；

【0661】 (433) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-甲基四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0662】 (434) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)

胺基)-5-((3-氟四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

【0663】 (435) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((3-氟四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇；

【0664】 (436) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((3-氟四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0665】 (437) 3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫噻吩 1,1-二氧化物；

【0666】 (438) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-甲基四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0667】 (439) (*S*)-1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇；

【0668】 (440) (*R*)-1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇；

【0669】 (441) (4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(((1*s*,4*s*)-4-(羥甲基)環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮；

【0670】 (442) (4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮；

【0671】 (443) (4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-((((1*r*,4*r*)-4-(羥甲基)環己基)甲基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮；

【0672】 (444) (*R*)-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(3-羥基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮；

【0673】 (445) (*S*)-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(3-羥基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮；

【0674】 (446) (4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮；

【0675】 (447) (*S*)-1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

【0676】 (448) (*S*)-1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；及

【0677】 (449) (1-(2-((2-(4-(環丙磺醯基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇。

【0678】 更具代表性之式(I)化合物列示如下：

【0679】 (1) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0680】 (4) (*R*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)丁烷-1-醇；

【0681】 (5) (*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-2-甲基丁烷-2-醇；

【0682】 (6) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇；

【0683】 (7) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮；

【0684】 (8) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-氟哌啶-1-基)-5-((1-

甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0685】 (9) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-基)甲醇；

【0686】 (10) 1-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇；

【0687】 (11) 2-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)丙-2-醇；

【0688】 (12) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0689】 (13) 7-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-甲基-7-氮螺[3.5]壬-2-醇；

【0690】 (14) 2-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-2-甲基丙-1-醇；

【0691】 (15) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-甲氧基哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0692】 (17) 2-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇；

【0693】 (18) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-異丙基-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

【0694】 (19) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-異丙基-5-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

【0695】 (20) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-(2-氟乙

基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-N^4-異丙基吡啶-2,4-二胺；

【0696】 (21) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-異丙基-5-(吡啶-3-基乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

【0697】 (23) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-N^4-異丙基吡啶-2,4-二胺；

【0698】 (26) N^4-(仲丁基)-N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

【0699】 (27) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇；

【0700】 (28) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇；

【0701】 (29) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇；

【0702】 (30) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇；

【0703】 (31) (*R*)-1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吡咯啶-3-醇；

【0704】 (32) (*R*)-1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吡咯啶-3-醇；

【0705】 (33) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吡咯啶-3-基)甲醇；

【0706】 (34) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-

((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吡咯啶-3-基)甲醇；

【0707】 (35) 2-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吖丁啶-3-基)丙-2-醇；

【0708】 (39) 3-((2-((2-(1-環丙磺醯基吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(2-(1-甲基吡唑-4-基)乙炔基)-4-吡啶基)胺基)-2,2-二甲基-丙-1-醇；

【0709】 (40) 3-((2-((2-(1-環丙磺醯基吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(2-(1-(2-氟乙基)吡唑-4-基)乙炔基)-4-吡啶基)胺基)-2,2-二甲基-丙-1-醇；

【0710】 (41) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0711】 (42) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0712】 (43) (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0713】 (44) (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0714】 (45) (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0715】 (47) (1-(5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0716】 (48) (1-(5-((1-(環丙基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0717】 (49) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-

((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0718】 (53) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)- N^4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

【0719】 (58) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲氧基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0720】 (59) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲氧基)-5-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0721】 (60) *N*-(5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲氧基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺；

【0722】 (68) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-3,3-二氟哌啶-4-醇；

【0723】 (73) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇；

【0724】 (75) (1*R*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0725】 (81) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇；

【0726】 (82) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇；

【0727】 (83) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇；

【0728】 (84) 2-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-

((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇；

【0729】 (85) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0730】 (86) 1-(5-((5-環丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇；

【0731】 (87) 2-(1-(5-((5-環丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇；

【0732】 (88) (1*s*,4*s*)-4-((5-((5-環丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0733】 (90) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇；

【0734】 (91) 2-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇；

【0735】 (94) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0736】 (95) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0737】 (96) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇；

【0738】 (99) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇；

【0739】 (100) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-

((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-基)甲醇；

【0740】 (101) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0741】 (106) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0742】 (107) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0743】 (110) 1-(4-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮；

【0744】 (112) 1-(4-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮；

【0745】 (113) 1-(4-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮；

【0746】 (114) 1-(4-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(3-羥基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮；

【0747】 (116) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-(二甲胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0748】 (117) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-(二甲胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇；

【0749】 (118) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-(二甲胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-基)甲醇；

【0750】 (119) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-(二甲胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0751】 (120) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(3-(二甲胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0752】 (121) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(3-(二甲胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇；

【0753】 (122) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(3-(二甲胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-基)甲醇；

【0754】 (123) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(3-(二甲胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0755】 (126) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((2,2-二氟乙基)胺基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0756】 (129) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((2-氟乙基)胺基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0757】 (136) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((2-氟乙基)胺基)哌啶-1-基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0758】 (147) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0759】 (148) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(1-甲基吖丁啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0760】 (149) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4,5,6,7-四氫吡唑[1,5-*a*]吡嗪-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0761】 (150) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑[1,5-*a*]吡嗪-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0762】 (152) 7-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(3-(二甲胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-甲基-7-氮螺[3.5]壬-2-醇；

【0763】 (157) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0764】 (164) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0765】 (169) (1*S*,3*R*)-3-((5-((3-胺基苯基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0766】 (177) 1-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)環戊-1-醇；

【0767】 (178) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0768】 (179) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0769】 (180) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0770】 (182) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0771】 (185) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-(嗎啉甲基)吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0772】 (186) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((6-(嗎啉甲基)吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0773】 (187) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((6-(嗎啉甲基)吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0774】 (189) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-(嗎啉甲基)噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0775】 (191) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-(嗎啉甲基)噻吩-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0776】 (192) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-(嗎啉甲基)噻唑-5-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0777】 (193) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-(嗎啉甲基)嘧啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0778】 (197) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0779】 (207) *N*-(5-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(異丙基胺基)吡啶-3-基)戊-4-炔-1-基)嗎啉-4-碳醯胺；

【0780】 (210) 7-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(異丙基胺基)吡啶-3-基)-1-嗎啉基庚-6-炔-1-酮；

【0781】 (211) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇；

【0782】 (216) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0783】 (217) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(噻吩-3-基乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0784】 (218) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0785】 (219) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-嗎啉基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0786】 (220) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇；

【0787】 (231) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0788】 (232) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-嗎啉基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0789】 (238) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲氧基)-5-((2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0790】 (241) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-((四氫-2*H*-哌喃-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0791】 (242) (1-(5-((1-((1,4-二氧陸圜-2-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0792】 (243) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0793】 (244) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0794】 (245) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0795】 (248) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-((3,3-二氟吖丁啶-1-基)甲基)-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡咯-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0796】 (253) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0797】 (254) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((二甲胺基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0798】 (255) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((3-((二甲胺基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0799】 (258) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(吡啶-4-基乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0800】 (260) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-

(吡啶-3-基乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0801】 (261) (3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(嗎啉基)甲酮；

【0802】 (262) 4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-*N*,*N*-二甲基苯甲醯胺；

【0803】 (263) (4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(嗎啉基)甲酮；

【0804】 (264) 6-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-*N*,*N*-二甲基吡啶醯胺；

【0805】 (266) 2-(3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)環丁基)丙-2-醇；

【0806】 (274) 4-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)丁-3-炔-1-醇；

【0807】 (276) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(4-氟丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0808】 (277) (1-(5-(丁-3-烯-1-炔-1-基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0809】 (278) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((6-((二甲胺基)甲基)吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0810】 (279) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0811】 (280) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(吡啶-3-基乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇；

【0812】 (283) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-(吡啶-3-基乙炔基)-4-(1-氧雜-7-氮螺[3.5]壬-7-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0813】 (284) 5-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2-甲基戊-4-炔-2-醇；

【0814】 (287) 5-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)戊-4-炔-2-醇；

【0815】 (288) *N*-(3-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)丙-2-炔-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺；

【0816】 (294) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-甲酸胺；

【0817】 (305) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0818】 (306) (1*R*,3*S*)-3-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環戊-1-醇；

【0819】 (308) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

【0820】 (309) 5-((1-(環丙基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)吡啶-2,4-二胺；

【0821】 (310) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-(二氟

甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-N^4-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)吡啶-2,4-二胺；

【0822】 (311) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-N^4-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)吡啶-2,4-二胺；

【0823】 (312) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

【0824】 (313) 5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)吡啶-2,4-二胺；

【0825】 (314) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

【0826】 (324) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

【0827】 (327) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

【0828】 (339) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0829】 (340) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

【0830】 (342) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇；

【0831】 (347) 7-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-甲基-7-氮螺[3.5]壬-2-醇；

【0832】 (348) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0833】 (352) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(氧雜環丁-3-基乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0834】 (353) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(氧雜環丁-3-基乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0835】 (358) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0836】 ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

【0837】 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇；

【0838】 ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫呋喃-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

【0839】 (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫呋喃-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0840】 (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫呋喃-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0841】 ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

【0842】 (396) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(3-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0843】 (397) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

【0844】 (399) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0845】 (401) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0846】 (402) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

【0847】 (404) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇；

【0848】 (407) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0849】 (408) 1-(3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(((1*s*,4*s*)-4-(羥甲基)環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮；

【0850】 (422) ((1*s*,4*s*)-4-((5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

【0851】 (427) (1*s*,4*s*)-4-((5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0852】 (430) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)

胺基)-5-((2-甲基四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

【0853】 (433) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-甲基四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0854】 (442) (4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮；

【0855】 (446) (4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮；及

【0856】 (447) (*S*)-1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇。

【0857】 更優選代表性式(I)化合物列示如下：

【0858】 (6) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇；

【0859】 (10) 1-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇；

【0860】 (12) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0861】 (13) 7-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-甲基-7-氮螺[3.5]壬-2-醇；

【0862】 (18) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-異丙基-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

【0863】 (19) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-異丙基-5-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

【0864】 (20) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-N^4-異丙基吡啶-2,4-二胺；

【0865】 (27) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇；

【0866】 (30) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇；

【0867】 (35) 2-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吖丁啶-3-基)丙-2-醇；

【0868】 (39) 3-((2-((2-(1-環丙磺醯基吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(2-(1-甲基吡唑-4-基)乙炔基)-4-吡啶基)胺基)-2,2-二甲基-丙-1-醇；

【0869】 (41) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0870】 (43) (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0871】 (47) (1-(5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0872】 (49) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0873】 (73) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇；

【0874】 (82) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇；

【0875】 (85) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0876】 (101) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0877】 (126) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((2,2-二氟乙基)胺基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0878】 (129) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((2-氟乙基)胺基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

【0879】 (157) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

【0880】 (260) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(吡啶-3-基乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0881】 (305) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0882】 (324) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

【0883】 (327) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

【0884】 (360) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；及

【0885】 (379) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)

胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇。

【0886】 更進一步優選代表性式(I)化合物列示如下：

【0887】 (6) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇；

【0888】 (10) 1-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇；

【0889】 (12) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0890】 (13) 7-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-甲基-7-氮螺[3.5]壬-2-醇；

【0891】 (35) 2-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吖丁啶-3-基)丙-2-醇；

【0892】 (47) (1-(5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0893】 (49) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0894】 (101) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

【0895】 (126) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((2,2-二氟乙基)胺基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；及

【0896】 (129) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((2-氟乙基)胺基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺。

【0897】 以上例示化合物之單立體異構物、鏡像異構物、非鏡像異構物及藥學上可接受之鹽亦屬本發明之範疇。藥學上可接受之鹽可例如取自適當無機及有機酸及鹼。

【0898】 在可行之情況下，將自由鹼形式之純化化合物與適當有機或無機酸反應後將鹽分離出而形成酸加成鹽。藥學上可接受之酸加成鹽範例包括但不限於，以無機酸或有機酸所形成胺基基團之鹽，所述無機酸例如為鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸，有機酸例如為醋酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸。

【0899】 將酸形式之純化化合物與適當有機或無機鹼反應後將鹽分離出而形成鹼加成鹽。此類鹽包括但不限於鹼金屬(例如鈉、鋰及鉀)、鹼土金屬(例如鎂及鈣)、銨及 $N^+(C_{1-4}烷基)_4$ 鹽。

【0900】 其他藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、甘醇酸鹽、葡萄糖酸鹽、甘醇酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、碘化氫鹽、2-羥基-乙磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、十二烷基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、煙酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、巴莫酸鹽、果凍酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、戊酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一酸鹽及戊酸鹽。

【0901】 本發明化合物可經由此技藝中已知方法合成，或利用以下範例1-

449所述之方法合成。

【0902】 **<u>藥物組成物、方法及用途</u>**

【0903】 在一實施例中，本發明係關於用以治療需治療對象之蛋白激酶介導疾病之方法，包含向該對象施用治療上有效量之式(I)所示化合物或其藥學上可接受之鹽、非鏡像異構物、鏡像異構物、外消旋體、互變異構物、前驅藥、水合物或溶劑合物. 於特定實施例中，所述蛋白激酶介導疾病為癌症或免疫疾病。

【0904】 在此所用之術語「癌症」意指可能以非控制方式增殖且在某些情況下轉移之細胞異常生長。癌症類型包括但不限於實質固態瘤，例如膀胱癌、大腸直腸癌、腦癌、乳癌、卵巢癌、子宮內膜癌、子宮癌、心臟癌、腎臟癌、肺癌、肝癌、胃癌、淋巴瘤、胰臟癌、頭頸癌或其他內分泌器官(甲狀腺癌)、前列腺癌、皮膚(黑色素瘤)或血液系統腫瘤(例如白血病)之腫瘤。在另一實施例中，所述癌症為非小細胞肺癌(NSCLC)。

【0905】 在一實施例中，本發明之方法係關於癌症之治療，其中所述癌症產生自至少一 EGFR 突變。

【0906】 在一實施例中，所述癌症治療方法尤其適合對本發明化合物或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前驅藥以外之激酶抑制劑具有抗藥性之患者。在另一實施例中，所述激酶抑制劑為突變 EGFR 抑制劑。

【0907】 本發明亦關於在生物樣本中或於患者體內選擇性抑制至少一種對照於野生型 EGFR 之 EGFR 突變體之方法，所述方法包含使生物樣本接觸或對患者施用治療上有效量之本發明化合物或其一種藥學上可接受之鹽。

【0908】 在一實施例中，所述至少一突變體是至少一個選自下表 1 之單突變體。

【0909】在一實施例中，所述至少一突變體是至少一個選自下表 1 之雙突變體。

【0910】在一實施例中，所述至少一突變體是至少一個選自下表 1 之三突變體。

[表 1]

編號(#)	突變類型
1	EGFR Del19 (Del E746-A750)
2	EGFR L858R
3	EGFR Del19/T790M
4	EGFR Del19/C797S
5	EGFR Del19/C797X (X=G、N)
6	EGFR Del19/L792X (X=F、H、P、R、V、Y)
7	EGFR Del19/L718X (X=Q、V)
8	EGFR L858R/T790M
9	EGFR L858R/C797S
10	EGFR L858R/C797X (X=G、N)
11	EGFR L858R/L792X (X=F、H、P、R、V、Y)
12	EGFR L858R/L718X (X=Q、V)
13	EGFR Del19/T790M/C797S
14	EGFR Del19/T790M/C797X (X=G、N)
15	EGFR Del19/T790M/L792X (X=F、H、P、R、V、Y)
16	EGFR Del19/T790M/L718X (X=Q、V)
17	EGFR L858R/T790M/C797S

18	EGFR L858R/T790M/C797X (X=G、N)
19	EGFR L858R/T790M/L792X (X=F、H、P、R、V、Y)
20	EGFR L858R/T790M/L718X (X=Q、V)

【0911】 本發明並關於治療方法及用途，包含單獨施用本發明化合物或其藥學上可接受之鹽、非鏡像異構物、鏡像異構物、外消旋體、互變異構物、前驅藥、水合物或溶劑合物或配合其他治療劑或緩和劑一同施用。

【0912】 本發明之又一實施例係關於作為藥劑之本發明化合物，更具體而言係用於治療可因抑制突變 EGFR 蛋白(如表 1 所示者)活性而改善之疾病，例如癌症。本發明之再一實施例係關於本發明化合物或其藥學上可接受之鹽、非鏡像異構物、鏡像異構物、外消旋體、互變異構物、前驅藥、水合物或溶劑合物在製造藥物上之用途，所述藥物係具有 EGFR 抑制活性而可用於治療 EGFR 介導疾病及/或症狀，特別是上述疾病及/或症狀。

【0913】 術語「治療上有效量」意指施用之化合物可將欲治療疾患之一或多種症狀緩解至一定程度時之用量。於癌症治療方面，治療上有效量意指藥物具有縮減腫瘤大小、抑制(亦即減緩或停止)腫瘤轉移、抑制(亦即減緩或停止)腫瘤生長或腫瘤侵入及/或將一或多種癌症相關徵兆或症狀緩解至一定程度之效果時之用量。

【0914】 熟悉此技藝人士，如主治醫師，應可運用習知技術並透過觀察類似情況下所得結果而輕易決定治療上有效量。於判定治療上有效量時，主治診斷者考量之劑量決定因素包括但不限於：哺乳動物種類；體型、年齡及總體健康狀態；所涉具體疾病；疾病涉及程度或嚴重程度；個別患者之反應；施用之具體化合物；給藥方式；所施用藥物之生物利用特性；所選劑量給法；共伴藥物治療；

及其他相關情況。

【0915】 除非另有指明，否則在此所用之術語「治療」意指對於此術語所應用之疾病或症狀或其一或多種症候，將進程逆轉、緩和、抑制或加以預防。術語「治療」亦指上句所定義「治療」之行為。術語「治療」並包括哺乳動物之輔助治療。

【0916】 在此所稱之「對象」或「患者」包含哺乳動物及非哺乳動物。哺乳動物之範例包括但不限於人、黑猩猩、猿猴、牛、馬、綿羊、山羊、豬、兔、犬、貓、大鼠、小鼠、天竺鼠等等。非哺乳動物非哺乳動物但不限於鳥、魚等等。

【0917】 在此所用之術語「生物樣本」包含取自(分離自)人類(例如癌症患者)等哺乳動物或上文例示非哺乳動物之細胞、組織與體液，以及其培養物。

【0918】 本發明化合物之施用可採任何可將化合物遞送至作用位置之方法。此等方法包括 口腔途徑、十二指腸途徑、腸胃外注射(包括靜脈、皮下、肌肉內、血管內或輸注)、局部及直腸給藥。

【0919】 本發明之其他態樣亦提供以式(I)所示之化合物、其藥學上可接受之鹽、非鏡像異構物、鏡像異構物、外消旋體、互變異構物、前驅藥、水合物或溶劑合物為有效成分及藥學上可接受輔藥之藥物組成物。在一實施例中，所述藥物組成物係用於治療蛋白激酶介導疾病。在另一實施例中，所述藥物組成物係用於選擇性抑制至少一種對照於野生型 EGFR 之 EGFR 突變體。

【0920】 本發明化合物可經口服方式給藥。口服給藥可包括吞嚥，使化合物進入消化道，或可採用口內或舌下給藥，使化合物直接自口腔進入血流。適用於口服給藥之製劑形式包括如藥錠、含顆粒、液體或粉末之膠囊、喉片(包括內裝液體者)、嚼錠、多重奈米微粒、凝膠、固溶體、脂質體、薄膜(包括黏膜黏合)

等固體製劑、陰道栓劑、噴劑及液體製劑。

【0921】 液體製劑包括懸浮液、溶液、糖漿及酏劑。此類製劑可填裝入軟膠囊或硬膠囊中，且通常包括載劑，例如水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纖維素或適當油體及一或多種乳化劑及/或懸浮劑。液態製劑亦可由固體配製而得。

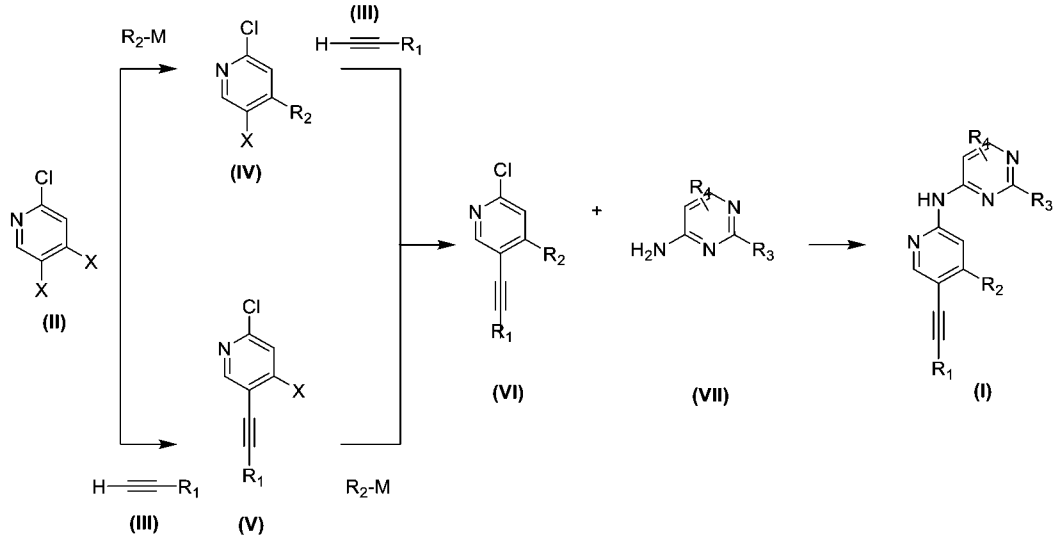
【0922】 可包含於組成物中之載劑、賦形劑及稀釋劑範例可包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、木糖醇、赤藻糖醇、麥芽糖醇、澱粉、阿拉伯膠、藻酸鹽、明膠、磷酸鈣、矽酸鈣、纖維素、甲基纖維素、微晶纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、水、甲基羥基苯甲酸鹽、丙基羥基苯甲酸鹽、滑石、硬脂酸鎂及礦物油，但不以此為限。當配製為製劑時，並可使用如常用填充物、穩定劑、結合劑、崩解劑及界面活性劑等稀釋劑及賦形劑。口服用固體製劑包括藥錠、藥丸、藥粉、藥粒、膠囊等等，且製作此類固體製劑時可將本發明化合物混合至少一賦形劑，例如澱粉、微晶纖維素、蔗糖、乳糖、低取代羥基丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素等等。除簡單賦形劑外，亦可使用如硬脂酸鎂及滑石等潤滑劑。口服液體製劑包括懸浮液、內用液、乳膠、糖漿等等。除水及液態石蠟等常用簡單稀釋劑外，亦可加入各種輔藥，例如濕潤劑、增甜劑、芳香劑、防腐劑等等。腸胃外給藥製劑包括穩定水溶液、非水溶液、懸浮液、乳劑、凍乾製劑及栓劑。非水溶液或懸浮液可包含丙二醇、聚乙二醇、如橄欖油等蔬菜油、如乙基油酸鹽等可注射酯等等。栓劑之基料可為維太素(Witepsol)、聚乙二醇(Macrogol)、吐溫 61(Tween 61)、可可脂、月桂脂、甘油明膠等等。為配製腸胃外給藥製劑，可將式(I)化合物或其一種藥學上可接受之鹽聯同穩定劑混合於水中並/或加入佐藥，例如防腐劑、穩定劑、可濕性粉劑等輔助劑或乳化加速劑、用以控制滲透壓之鹽及/或緩衝劑等等，及其他治療上有用之物質，如此製成以安瓿或小管單位形式施用之溶液或懸

浮液。

【0923】 **總體反應方案與合成路徑概述**

【0924】 本發明之範圍包括依據以下方案 1 製備式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽、非鏡像異構物、鏡像異構物、外消旋體、互變異構物、前驅藥、水合物或溶劑合物之程序：

【0925】 方案 1.



【0926】 其中，R_1、R_2、R_3及 R_4之定義同上；X 為鹵素；M 為氫、$B(OH)_2$或 BPin。

【0927】 具體而言，式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽可利用包含以下步驟之程序製備：將式(II)化合物與 R_2-M 反應以取得式(IV)化合物，將式(IV)化合物與式(III)反應以取得式(VI)化合物，再將式(VI)化合物與式(V)化合物反應以取得式(I)化合物。

【0928】 於方案 1 之程序中係經商業管道取得式(II)、(III)、(VII)及 R_2-M 化合物。式(II)化合物與 R_2-M 之反應可在如可在如氫化鈉、碳酸鉀、碳酸銫、氫氧化鉀、TEA、DIPEA 等鹼之存在下進行。並且，反應可在如無水 THF、DMF、

DMA等有機溶劑中於室溫下或配合例如40-140°C之加熱下進行。若M為$B(OH)_2$或BPin，反應可在如碳酸鈉、碳酸鉀等鹼及如$Pd(dppf)Cl_2$、$Pd(PPh_3)_4$等配體偶聯鈀催化劑之存在下進行。並且，若M為$B(OH)_2$或BPin，反應可在如DME、THF、1,4-二氧陸圜等無水有機溶劑配合例如40-120°C之加熱下進行。

【0929】 可利用薗頭耦合(Sonogashira)反應，將式(IV)化合物與式(III)化合物偶聯以取得式(VI)化合物。式(IV)與式(III)化合物之反應可在如TEA、二乙胺等鹼及作為催化劑之鈀錯合物與如$PdCl_2(PPh_3)_2$、$Pd(PPh_3)_4$、碘化亞銅等銅(I)鹵化物之存在下執行。再者，反應可在如碘化亞銅等有機溶劑中於室溫下或配合例如40-100°C之加熱下進行。

【0930】 或者，可將式(II)化合物與式(III)化合物反應以取得式(V)化合物，再將式(V)化合物與R_2-M反應，藉此製成式(VI)化合物。

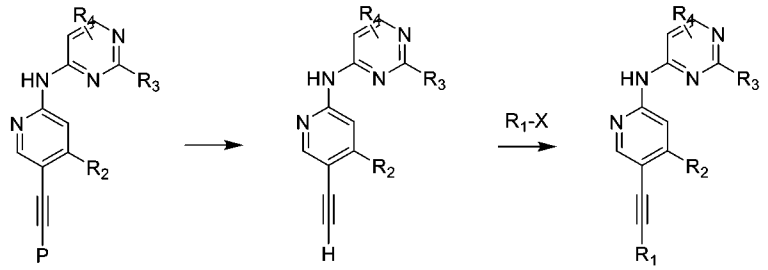
【0931】 式(II)化合物與式(III)化合物經Sonogashira反應偶聯以取得式(V)化合物。式(II)與式(III)化合物之反應可在如TEA、二乙胺等鹼及作為催化劑之鈀錯合物與如$PdCl_2(PPh_3)_2$、$Pd(PPh_3)_4$、碘化亞銅等銅(I)鹵化物之存在下執行。再者，反應可在如碘化亞銅等有機溶劑中於室溫下或配合例如40-100°C之加熱下進行。

【0932】 式(V)化合物與R_2-M之反應可在如氫化納、碳酸鉀、碳酸銫氫氧化鉀、TEA、DIPEA等鹼之存在下執行。再者，反應可於如無水THF，DMF，DMA等有機溶劑存在下於在室溫或配合例如40-140°C之加熱進行。若M為$B(OH)_2$或BPin，反應可在如碳酸鈉、碳酸鉀等鹼及如$Pd(dppf)Cl_2$、$Pd(PPh_3)_4$等配體偶聯鈀催化劑之存在下執行。並且，若M為$B(OH)_2$或BPin，反應可在如THF、1,4-二氧陸圜等無水有機溶劑中配合例如40-120°C之加熱進行。

【0933】 式(VI)化合物經布赫瓦爾德-哈特維希偶聯(Buchwald-Hartwig)反應偶聯於式(VII)化合物以取得式(I)化合物。式(VI)與式(VII)化合物之反應可在如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫等鹼之存在下進行。並且，反應可在如 $Pd(OAc)_2$、$Pd_2(dba)_3$、$Pd(PPh_3)_4$、$Pd(dppf)Cl_2$、BrettPhos Pd G1 甲基叔丁基醚加合物等鈀催化劑及如 BINAP、SPhos、XPhos、Xantphos、BrettPhos 等配體之存在下執行。再者，反應可在如 1,4-二氧陸圜或甲苯等無水有機溶劑中配合例如 80-120°C 之加熱下進行。

【0934】 依據本發明另一態樣，式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽可依據以下方案 2 製備：

【0935】 方案 2.



【0936】 其中，R_1是 A-$(R_{1A})_m$且 P 是三烷矽基保護基團，例如 TMS、TES、TBS、TIPS、TBDMS 等等。A、R_{1A}、R_2、R_3、R_4及 m 之定義同上；X 為鹵素。

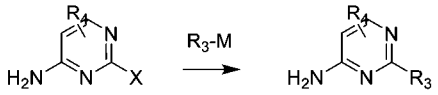
【0937】 具體而言，式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽可經由包含以下步驟之程序製備：自式(Ia)化合物去除保護基團以取得式(Ib)化合物，再將(Ib)化合物與 R_1-X 反應以取得式(I)化合物。

【0938】 式(Ia)化合物之三烷矽基保護基團之去除可在如碳酸鉀等鹼或如 TBAF 等氟化試劑之存在下進行。並且，反應可在如 THF、DCM 或 MeOH 等無水有機溶劑存在下於室溫或配合加熱執行。

【0939】 式(Ib)化合物經由 Sonogashira 反應與 R_1-X 化合物偶聯以取得式(I)化合物。式(Ib)化合物與 R_1-X 之反應可在如 TEA、二乙胺等鹼及作為催化劑之鈀錯合物與如 $PdCl_2(PPh_3)_2$、$Pd(PPh_3)_4$、碘化亞銅等銅(I)鹵化物之存在下執行。再者，反應可在如碘化亞銅等有機溶劑中於室溫下或配合例如 40-100°C 之加熱下進行。

【0940】 或者，可依據以下方案 3 將式(VIII)化合物與式 R_3-M 化合物反應以取得式(VII)化合物：

【0941】 方案 3.



(VIII) (VII)

【0942】 其中，R_3 及 R_4 定義如上；X 為鹵素；且 M 是氫、$B(OH)_2$ 或 BPin。

【0943】 式(VIII)與 R_3-M 化合物之反應可在如氫化鈉、碳酸鉀、碳酸銫、氫氧化鉀、TEA、DIPEA 等鹼之存在下進行。並且，反應可在如無水 THF、DMF、DMA 等有機溶劑存在下於室溫或配合例如 40-140°C 之加熱下進行。若 M 為 $B(OH)_2$ 或 BPin，反應可在例如碳酸鈉、碳酸鉀等鹼及如 $PdCl_2(PPh_3)_2$、$Pd(dppf)Cl_2$、$Pd(PPh_3)_4$ 等配體偶聯鈀催化劑之存在下進行。並且，若 M 為 $B(OH)_2$ 或 BPin，反應可在如 THF、1,4-二氧陸圜、乙腈等無水有機溶劑配合例如 40-120°C 之加熱下進行。

【0944】 **範例**

【0945】 以下以式(I)化合物之製備為例進一步說明本發明所提供之範例僅屬說明性質，無意且不應解讀為以任何方式構成對於本發明之限制。熟悉此技藝人士應可於不脫離本發明範圍之情形下為各種變化及修改。

【0946】以下範例中所製備之化合物經下述方法分析：使用 Bruker 400 MHz 光譜儀及 Agilent 600 MHz 光譜儀執行核磁共振(NMR)光譜分析，並將其化學位移以 ppm 解析。 繼而使用配備有靜電噴霧界面之 Agilent 1260 Infinity 系列液相層析/質量選擇檢測器 (MSD)測量指定分子量(使用 Single Quadrupole，其指示 ESI+ (ESI-MS (陽離子)中 m/z 數值，以$[M + H]^+$峰表示)。於矽膠上執行管柱層析(Merck，70-230 目)。(參見「W.C. Still, J. Org. Chem., 43, 2923, 1978」)。並且，各範例中之起始材料均為可依據文獻合成或自如 Sigma-Aldrich 等商業管道取得之已知化合物。以下實例中所用縮寫列示如下：

[表 2] 縮寫列表

2-BuOH	仲丁醇
AcOH	乙酸
Cs_2CO_3	碳酸銫
CuI	碘化亞銅
DCE	1,2-二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DIPEA	*N*,*N*-二異丙乙胺
DMA	*N*,*N*-二甲基乙醯胺
DMEN	*N*,*N*-二甲基乙烯二胺
DMF	*N*,*N*-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞碸
EA	乙酸乙酯
K_2CO_3	碳酸鉀

MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
$MgSO_4$	硫酸鎂
$NaBH(OAc)_3$	三乙醯氧基硼氫鈉
NaH	氫化鈉
n-Hex	正己烷
NMP	*N*-甲基-2-吡咯烷酮
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1′-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)
$Pd(PPh_3)_4$	四(三苯基膦)鈀(0)
$Pd_2(dba)_3$	三(二亞苄基丙酮)二鈀(0)
$PdCl_2(PPh_3)_2$	雙(三苯基膦)二氯化鈀
PPh_3	三苯基膦
Sat. NH_4Cl soln.	飽和氯化銨溶液
Sat. $NaHCO_3$ soln.	飽和碳酸氫鈉溶液
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TMA	三甲胺
XPhos	[2-二環己基膦基-2′,4′,6′-三異丙基二苯基]

【0947】 參考範例 1. *N*-(仲丁基)-2-氯-5-碘吡啶-4-胺

【0948】 將 2-氯-5-碘-吡啶-4-胺(1.00 g，3.930 mmol)、2-碘丁烷(0.54 mL，4.716 mmol)與 Cs_2CO_3 (2.56 g，7.680 mmol)之 1,4-二氧陸圜(10 mL)懸浮液於 80 °C 攪拌過夜。反應混合物經冷卻後稀釋於 EA，以水清洗，再經 $MgSO_4$ 乾燥後

濃縮。粗產物經管柱層析(EA/n-Hex = 0-10%)純化而產出型態為淺黃色油體之 *N*-(仲丁基)-2-氯-5-碘吡啶-4-胺(134 mg)。MS (ESI) m/z = 311.0 $(M+H)^+$

【0949】 參考範例 2. 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)哌啶-4-醇

【0950】 將 2,4-二氯-5-碘吡啶(400 mg，1.46 mmol)、4-羥基哌啶(221 mg，2.191 mmol)與 DIPEA (0.51 mL，2.921 mmol)之 DMA (7 mL) 懸浮液於 100 °C 下攪拌過夜。反應混合物經冷卻後稀釋於 EA，以水清洗，再經 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮。粗產物經管柱層析 MeOH/DCM = 0-15%)純化而產出形態為黃色固體之 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)哌啶-4-醇(468 mg)。MS (ESI) m/z = 339.0 $(M+H)^+$

【0951】 參考範例 3. (1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇

【0952】 以如同參考範例 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(458 mg)，程序差異之處在於以 4-哌啶甲醇(252 mg，2.191 mmol)代替 4-羥基哌啶。MS (ESI) m/z = 353.0 $(M+H)^+$

【0953】 參考範例 4. (*R*)-1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)吡咯啶-3-醇

【0954】 以如同參考範例 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(245.1 mg)，程序差異之處在於以(*R*)-吡咯啶-3-醇鹽酸鹽 (270 mg，2.191 mmol)代替 4-羥基哌啶。MS (ESI) m/z = 325.0 $(M+H)^+$

【0955】 參考範例 5. (1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)吡咯啶-3-基)甲醇

【0956】 以如同參考範例 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(413 mg)，程序差異之處在於以吡咯啶-3-基甲醇(221 mg，2.191 mmol)代替 4-羥基哌啶。MS (ESI) m/z = 339.0 $(M+H)^+$

【0957】 參考範例 6. 2-(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)吖丁啶-3-基)丙-2-醇

【0958】 以如同參考範例 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(261 mg)，

程序差異之處在於以 2-(吖丁啶-3-基)丙-2-醇鹽酸鹽(215 mg，1.424 mmol)代替 4-羥基哌啶。MS (ESI) m/z = 353.0 $(M+H)^+$

【0959】 參考範例 7. 2-((2-氯-5-碘吡啶-4-基)(甲基)胺基)乙-1-醇

【0960】 以如同參考範例 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(569 mg)，程序差異之處在於以 2-(甲胺基)乙醇(205 mg，2.738 mmol)代替 4-羥基哌啶。MS (ESI) m/z = 313.0 $(M+H)^+$

【0961】 參考範例 8. 3-((2-氯-5-碘吡啶-4-基)胺基)-2,2-二甲基丙-1-醇

【0962】 以如同參考範例 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(319 mg)，程序差異之處在於以 3-胺基-2,2-二甲基-1-丙醇(225 mg，2.191 mmol)代替 4-羥基哌啶。MS (ESI) m/z = 341.0 $(M+H)^+$

【0963】 參考範例 9. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-碘吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【0964】 以如同參考範例 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(836 mg)，程序差異之處在於以(1*s*,4*s*)-4-胺基環己-1-醇鹽酸鹽 (1.06 g，6.992 mmol)代替 4-羥基哌啶。MS (ESI) m/z = 353.0 $(M+H)^+$

【0965】 參考範例 10. (1*S*,3*S*)-3-((2-氯-5-碘吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【0966】 以如同參考範例 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(790 mg)，程序差異之處在於以(1*S*,3*S*)-3-胺基環己-1-醇鹽酸鹽 (1*S*,3*S*)(1.06 g，6.992 mmol)代替 4-羥基哌啶。MS (ESI) m/z = 353.0 $(M+H)^+$

【0967】 參考範例 11. (1*S*,3*R*)-3-((2-氯-5-碘吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【0968】 以如同參考範例 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(953 mg)，程序差異之處在於以(1*S*,3*R*)-3-胺基環己-1-醇(805 mg，6.992 mmol)代替 4-羥基哌啶。MS (ESI) m/z = 353.0 $(M+H)^+$

【0969】 參考範例 12. (1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【0970】 以如同參考範例 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(2.3 g)，程序差異之處在於以(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(1.30 g，10.100 mmol)代替 4-羥基哌啶。MS (ESI) m/z = 366.9 $(M+H)^+$

【0971】 參考範例 13. 2-氯-*N*-(4-((二甲胺基)甲基)苯甲基)-5-碘吡啶-4-胺

【0972】 以如同參考範例 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(756 mg)，程序差異之處在於以 1-(4-(胺基甲基)苯基)-*N*,*N*-二甲基甲胺(539 mg，3.286 mmol)代替 4-羥基哌啶。MS (ESI) m/z = 402.0 $(M+H)^+$

【0973】 參考範例 14. 2-氯-5-碘-4-異丙氧基吡啶

【0974】 在 2,4-二氯-5-碘-吡啶(500 mg，1.826 mmol)與 NaH (109 mg，2.738 mmol)之 THF (10 mL) 懸浮液中加入 2-丙醇(131 mg，2.191 mmol)。反應混合於室溫攪拌 2 小時後以水淬火，以 EA 萃取，再以 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮。粗產物經管柱層析(EA/n-Hex = 0-20%)純化而產出形態為之型態為米白色固體之 2-氯-5-碘-4-異丙氧基吡啶(270 mg)。MS (ESI) m/z = 298.0 $(M+H)^+$

【0975】 參考範例 15. 4-(仲丁氧基)-2-氯-5-碘吡啶

【0976】 以如同參考範例 14 之方式製備標題化合物，其形態為固體(250 mg)，程序差異之處在於以 2-丁醇(162 mg，2.191 mmol)代替 2-丙醇。MS (ESI) m/z = 312.0 $(M+H)^+$

【0977】 參考範例 16. 1-((1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-碘吡啶-4-基)氧基)甲基)環己基)-*N*,*N*-二甲基甲胺

【0978】 步驟 1. 叔丁基(((1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-碘吡啶-4-基)氧基)甲基)環己基)甲基)胺甲酸酯

【0979】 以如同參考範例 14 之方式製備標題化合物，其形態為固體(1.46 g)，程序差異之處在於以叔丁基(反-4-羥甲基環己基甲基)-胺甲酸酯(3.20 g，13.144 mmol)代替 2-丙醇。MS (ESI) m/z = 481.0 $(M+H)^+$

【0980】 步驟 2. 1-((1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-碘吡啶-4-基)氧基)甲基)環己基)-*N*,*N*-二甲基甲胺

【0981】 將以步驟 1 中所製備之叔丁基(((1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-碘吡啶-4-基)氧基)甲基)環己基)甲基)胺甲酸酯(1.00 g，2.080 mmol)所調製之 20% TFA 之 DCM (10 mL)混合液於室溫下攪拌過夜。反應混合物飽和 $NaHCO_3$ 溶液淬火，以 DCM 萃取，再以 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮。殘餘物溶解於 MeOH (10 mL)後，加入甲醛 (4.65 mL，62.400 mmol)及 $NaBH(OAc)_3$ (1.32 g，6.240 mmol)。將反應混合物於 60 °C 下攪拌過夜，而後以飽和 $NaHCO_3$ 溶液淬火，經 DCM 萃取並以 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮。粗產物經管柱層析(MeOH/DCM = 0-10%)純化而產出形態為米白色固體之 1-((1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-碘吡啶-4-基)氧基)甲基)環己基)-*N*,*N*-二甲基甲胺(549 mg)。MS (ESI) m/z = 409.0 $(M+H)^+$

【0982】 參考範例 17. 叔丁基(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)胺甲酸酯

【0983】 步驟 1. 叔丁基(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)哌啶-4-基)胺甲酸酯

【0984】 以如同參考範例 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(1.65 g)，程序差異之處在於以 4-(叔丁氧羰基胺基)哌啶(1.42 g，7.120 mmol)代替 4-羥基哌啶。MS (ESI) m/z = 438.0 $(M+H)^+$

【0985】 步驟 2. 叔丁基(1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)胺甲酸酯

【0986】 對步驟 1 中所製備之叔丁基(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)哌啶-4-基)胺甲酸酯(1.5 g，3.427 mmol)、4-乙炔基-1-甲基吡唑(436 mg，4.112 mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$ (120 mg，0.171 mmol)與 CuI (130.6 mg，0.685 mmol)之混合物充氮 10 分鐘。加入 DMF (30 mL)及 TEA (0.96 mL，6.854 mmol)後，將反應混合物於 50 ºC 攪拌 1 小時。反應混合物經冷卻後稀釋於 EA，以水清洗，再經 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮。粗產物經管柱層析(MeOH/DCM = 0-10%)純化而產出形態為黃色固體之(11)))叔丁基(1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)胺甲酸酯(1.05 g)。MS (ESI) m/z = 416.2 $(M+H)^+$

【0987】 步驟 3. 叔丁基(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)胺甲酸酯

【0988】 將 2-(1-環丙磺醯基吡唑-4-基)嘧啶-4-胺(428 mg，1.615 mmol)、步驟 2 中所製備之叔丁基(1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)胺甲酸酯(590 mg，1.468 mmol)、Cs_2CO_3 (956 mg，2.936 mmol)、XPhos (139 mg，0.294 mmol)與三(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (134 mg，0.147 mmol)之 1,4-二氧陸圜(9 mL)懸浮液於 90 ºC 下攪拌 4 小時。反應混合物冷卻後經矽藻土過濾，而後濃縮。粗產物經管柱層析(EA/n-Hex = 0-100%)純化而產出形態為黃色固體之叔丁基(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)胺甲酸酯(372 mg)。MS (ESI) m/z = 645.3 $(M+H)^+$

【0989】 參考範例 18. 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶

【0990】 對 2-氯-4-氟-5-碘吡啶(3.50 g，13.600 mmol)、4-乙炔基-1-甲基吡唑(1.59 g，14.956 mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$ (477 mg，0.680 mmol)與 CuI (518 mg，

2.719 mmol)之混合物充氮 10 分鐘。加入 DMF (40 mL)及 TEA (3.79 mL，27.192 mmol)後，將反應混合物在 50 ºC 下攪拌 1 小時。反應混合物經冷卻後稀釋於 EA，以水清洗，再經 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮。粗產物經管柱層析(EA/n-Hex = 0-40%)純化而產出形態為米白色固體之 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(2.00 g)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.49 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 3.93 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 236.0 $(M+H)^+$

【0991】 參考範例 19. 2-氯-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-氟吡啶

【0992】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為固體(669.6 mg)，程序差異之處在於以 1-(2,2-二氟環丙基)-4-乙炔基吡唑(517 mg，3.077 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑。MS (ESI) m/z = 298.0 $(M+H)^+$

【0993】 參考範例 20. 2-氯-5-((5-環丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-氟吡啶

【0994】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為固體(545 mg)，程序差異之處在於以 5-環丙基-4-乙炔基-1-甲基吡唑(449 mg，3.077 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑。MS (ESI) m/z = 276.0 $(M+H)^+$

【0995】 參考範例 21. 2-氯-4-氟-5-(2-(1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基)乙炔基)吡啶

【0996】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為固體(651 mg)，程序差異之處在於以 4-乙炔基-1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑(535 mg，3.077 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑。MS (ESI) m/z = 304.0 $(M+H)^+$

【0997】 參考範例 22. 2-氯-4-氟-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)

乙炔基)吡啶

【0998】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為固體(838 mg)，程序差異之處在於以 4-乙炔基-1-四氫哌喃-4-基吡唑(1.13 g，6.410 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑。MS (ESI) m/z = 306.1 $(M+H)^+$

【0999】 參考範例 23. 2-氯-4-氟-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶

【1000】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為固體(460 mg)，程序差異之處在於以 4-乙炔基-1-(三氟甲基)吡唑(1.03 g，6.410 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑。MS (ESI) m/z = 290.0 $(M+H)^+$

【1001】 參考範例 24. 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)吡啶

【1002】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為固體(950 mg)，程序差異之處在於以 3-乙炔基-1-甲基吡唑(680 mg，6.410 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑。MS (ESI) m/z = 236.0 $(M+H)^+$

【1003】 參考範例 25. 1-(4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮

【1004】 步驟 1. 叔丁基 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸鹽

【1005】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為固體(3.20 g)，程序差異之處在於以叔丁基 4-(4-乙炔基吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸鹽(3.53 g，12.819 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑。MS (ESI) m/z = 349.0 $(M+H)^+$

【1006】 步驟 2. 1-(4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮

【1007】 在 1,4-二氧陸圜(10 mL)中將步驟 1 中所製備之叔丁基 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸鹽(1.00 g，2.470 mmol)溶解於 4.0 M 鹽酸鹽並於 60 ºC 攪拌過夜。將反應混合物濃縮後，將殘餘物溶解於 DCM (10 mL)。加入乙醯氯 (1.1 mL，7.410 mmol)及 TEA (2.07 mL，14.820 mmol)，並將反應混合物於室溫下攪拌 3 小時。以水清洗混合物，再以 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮。粗產物經管柱層析(EA/n-Hex = 0-100%)純化而產出形態為黃色固體之 1-(4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(820 mg)。MS (ESI) m/z = 347.0 $(M+H)^+$

【1008】 參考範例 26. 2-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺

【1009】 步驟 1. 2-(4-乙炔基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺

【1010】 將 4-乙炔基-1*H*-吡唑(400 mg，4.343 mmol)、2-碘-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺鹽酸鹽 (1.33 g，5.646 mmol)與 Cs_2CO_3 (4.25 g，13.030 mmol)之 DMA (40 mL)懸浮液於 80 ºC 下攪拌過夜。反應混合物冷卻後以 EA 稀釋，以水清洗，再以 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮。粗產物經管柱層析(MeOH/DCM = 0-15%)純化而產出形態為黃色油體之 2-(4-乙炔基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺(545 mg)。MS (ESI) m/z = 164.1 $(M+H)^+$

【1011】 步驟 2. 2-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺

【1012】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為油體(544 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-(4-乙炔基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺(532 mg，3.263 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑。MS (ESI) m/z =

293.0 $(M+H)^+$

【1013】 參考範例 27. 3-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)-*N*,*N*-二甲基丙-1-胺

【1014】 步驟 1. 3-(4-乙炔基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*,*N*-二甲基丙-1-胺

【1015】 以如同參考範例 26 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為油體(583 mg)，程序差異之處在於以 3-氯-*N*,*N*-二甲基丙-1-胺鹽酸鹽 (892 mg，5.646 mmol)代替 2-碘-*N*,*N* -二甲基乙-1-胺鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 178.2 $(M+H)^+$

【1016】 步驟 2. 3-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)-*N*,*N*-二甲基丙-1-胺

【1017】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為固體(577 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 3-(4-乙炔基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*,*N*-二甲基丙-1-胺(578 mg，3.263 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑。MS (ESI) m/z = 307.0 $(M+H)^+$

【1018】 參考範例 28. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮

【1019】 步驟 1. 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮

【1020】 將參考範例 24 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)吡啶(300 mg，1.273 mmol)、哌啶-4-酮水合鹽酸鹽(293 mg，1.91 mmol)與 DIPEA (0.67 mL，3.819 mmol)之 DMA (7 mL)懸浮液於 50 ºC 下攪拌 3 小時。反應混合物經冷卻後稀釋於 EA，以水清洗，再經 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮。粗產物經管柱層析(MeOH/DCM = 0-5%)純化而產出形態為之 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-

基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮(340 mg) 黃色固體。MS (ESI) m/z = 315.0 $(M+H)^+$

【1021】 步驟 2. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮

【1022】 以如同參考範例 17 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(129 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮(330 mg，1.048 mmol)代替叔丁基(1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)胺甲酸酯。MS (ESI) m/z = 544.0 $(M+H)^+$

【1023】 參考範例 29. (1-(2-氯-5-((4,5,6,7-四氫吡唑[1,5-*a*]吡嗪-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1024】 步驟 1. 叔丁基 3-((6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-6,7-二氫吡唑[1,5-*a*]吡嗪-5(4*H*)-羧酸鹽

【1025】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為固體(550 mg)，程序差異之處在於以叔丁基 3-乙炔基-6,7-二氫吡唑[1,5-*a*]吡嗪-5(4*H*)-羧酸鹽(323 mg，1.309 mmol)及參考範例 12 中所製備之(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(400 mg，1.091 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑及 2-氯-4-氟-5-碘吡啶。MS (ESI) m/z = 486.0 $(M+H)^+$

【1026】 步驟 2. (1-(2-氯-5-((4,5,6,7-四氫吡唑[1,5-a]吡嗪-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1027】 將以步驟 1 中所製備之叔丁基 3-((6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-6,7-二氫吡唑[1,5-*a*]吡嗪-5(4*H*)-羧酸鹽(800 mg，1.646 mmol)所調製之 20% TFA 之 DCM (5 mL)混合液於室溫下攪拌。將反應混合物濃

縮後，以飽和 $NaHCO_3$ 溶液對殘餘物進行淬火，再以 DCM 萃取，經 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮。粗產物經管柱層析(MeOH/DCM = 0-20%)純化而產出形態為米白色固體之(1-(2-氯-5-((4,5,6,7-四氫吡唑[1,5-*a*]吡嗪-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(480 mg)。MS (ESI) m/z = 400.2 $(M+H)^+$

【1028】 參考範例 30. 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉

【1029】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(2.16 g)，程序差異之處在於以 4-(4-乙炔基苯甲基)嗎啉(1.50 g，7.453 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.54-8.51(d, 1H), 7.53-7.51(d, 2H), 7.37-7.35(d, 2H), 7.16-7.14(d, 1H), 3.73-3.71(t, 4H), 3.52(s, 2H), 2.46-2.44(t, 4H); MS (ESI) m/z = 331.1 $(M+H)^+$

【1030】 參考範例 31. 1-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)-4-甲基哌嗪

【1031】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為固體(1.49 g)，程序差異之處在於以 1-(4-乙炔基苯甲基)-4-甲基哌嗪(1.14 g，5.34 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑。MS (ESI) m/z = 344.1 $(M+H)^+$

【1032】 參考範例 32. 4-(3-(6-氯-4-氟吡啶-3-基)丙-2-炔-1-基)嗎啉

【1033】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為固體(1169 mg)，程序差異之處在於以 4-(2-丙炔-1-基)嗎啉 (668 mg，5.341 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑。MS (ESI) m/z = 255.0 $(M+H)^+$

【1034】 參考範例 33. 1-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)環己-1-醇

【1035】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物為米白色固體(505 mg)，程序差異之處在於以 1-乙炔基環己-1-醇(300 mg，2.416 mmol)代替 4-乙炔基-1-

甲基吡唑。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.42-8.40 (d, 1H), 7.10-7.08 (d, 1H), 3.24 (s, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.74-1.62 (m, 5H), 1.59-1.47 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 254.1 $(M+H)^+$

【1036】 參考範例 34. 1-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)環戊-1-醇

【1037】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(447 mg)，程序差異之處在於以 1-乙炔基環戊-1-醇(266 mg，2.416 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.40-8.37 (d, 1H), 7.07-7.05 (d, 1H), 3.56 (s, 1H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.89-1.88 (d, 2H), 1.86-1.72 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 240.1 $(M+H)^+$

【1038】 參考範例 35. 2-氯-4-氟-5-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙炔基)吡啶

【1039】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(296 mg)，程序差異之處在於以 4-乙炔基四氫-2*H*-哌喃(200 mg，1.816 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑.^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.42-8.40 (d, 1H), 7.12-7.09 (d, 1H), 3.97-3.93 (m, 2H), 3.60-3.57 (m, 2H), 2.92-2.90 (t, 1H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.82-1.76 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 240.1 $(M+H)^+$

【1040】 參考範例 36. 2-氯-4-氟-5-((1-甲基吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶

【1041】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物為米白色固體(131 mg)，程序差異之處在於以 3-乙炔基-1-甲基吡咯啶鹽酸鹽 (228 mg，1.566 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.41-8.38 (q, 1H), 7.10-7.07 (q, 1H), 3.24 (d, 1H), 3.00-2.96 (q, 1H), 2.73-2.68 (q, 1H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.41-2.40 (d, 3H), 2.36-2.29 (q, 1H), 2.04-2.00 (q, 1H); MS (ESI) m/z = 239.1 $(M+H)^+$

【1042】 參考範例 37. 4-((5-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)噻吩-2-基)甲基)

嗎啉

【1043】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(261 mg)，程序差異之處在於以 4-((5-乙炔基噻吩-2-基)甲基)嗎啉(300 mg，1.447 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.49-8.46 (d, 1H), 7.19-7.18 (d, 1H), 7.14-7.12 (d, 1H), 6.83-6.82 (d, 1H), 3.71-3.70 (d, 4H), 3.69-3.67 (d, 2H), 2.49-2.48 (d, 4H); MS (ESI) m/z = 337.0 $(M+H)^+$

【1044】 參考範例 38. 4-((6-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-3-基)甲基)嗎啉

【1045】 步驟 1. 4-((6-乙炔基吡啶-3-基)甲基)嗎啉

【1046】 將 6-乙炔基吡啶-3-羰醛(1.0 g，7.626 mmol)與嗎啉(664 mg，7.626 mmol)在 DCE (30 mL)/AcOH (0.1 mL)中之反應混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。將反應混合物加入 $NaBH(OAc)_3$ (2.42 g，11.439 mmol)並於室溫下攪拌過夜。反應混合物加入飽和 $NaHCO_3$ 溶液。以 DCM 萃取，以水清洗，再經 MgSO4 乾燥後濃縮。粗產物經管柱層析(EA/n-Hex = 0-80%)產出形態為米白色固體之 4-((6-乙炔基-3-吡啶基)甲基)嗎啉(1085 mg)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.50 (d, 1H), 7.65-7.63 (q, 1H), 7.43-7.41 (d, 1H), 3.69-3.66 (t, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.42-2.40 (t, 4H); MS (ESI) m/z = 203.1 $(M+H)^+$

【1047】 步驟 2. 4-((6-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-3-基)甲基)嗎啉

【1048】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(466 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 4-((6-乙炔基吡啶-3-基)甲基)嗎啉(485 mg，2.398 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.57 (d, 1H), 7.73-7.70 (q, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.54-7.51 (m,1H), 7.47-7.44 (q,

1H), 7.17-7.15 (d, 1H), 3.71-3.68 (t, 4H), 3.53 (s, 2H), 2.45-2.43 (t, 4H); MS (ESI) m/z = 332.0 $(M+H)^+$

【1049】 參考範例 39. 4-((5-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)甲基)嗎啉

【1050】 步驟 1. 4-((5-乙炔基吡啶-2-基)甲基)嗎啉

【1051】 以如同參考範例 38 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(1.22 g)，程序差異之處在於以 5-乙炔基吡啶甲醛(1.00 g，7.626 mmol)代替 6-乙炔基吡啶-3-羰醛。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.68-8.67 (d, 1H), 7.76-7.73 (q, 1H), 7.41-7.39 (d, 1H), 3.75-3.73 (t, 4H), 3.66 (s, 2H), 3.20 (s, 1H), 2.52-2.49 (t, 4H); MS (ESI) m/z = 203.1 $(M+H)^+$

【1052】 步驟 2. 4-((5-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)甲基)嗎啉

【1053】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(658 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 4-((5-乙炔基吡啶-2-基)甲基)嗎啉(572 mg，2.828 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑。MS (ESI) m/z = 332.0 $(M+H)^+$

【1054】 參考範例 40. 4-((4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)噻唑-2-基)甲基)嗎啉

【1055】 步驟 1. 4-((4-乙炔基噻唑-2-基)甲基)嗎啉

【1056】 以如同參考範例 38 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(1.42 g)，程序差異之處在於以 4-乙炔基噻唑-2-羰醛 (1.00 g，7.291 mmol)代替 6-乙炔基吡啶-3-羰醛。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.49 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.75-3.73 (t, 4H), 3.11 (s, 1H), 2.61-2.59 (t, 4H); MS (ESI) m/z = 209.0 $(M+H)^+$

【1057】 步驟 2. 4-((4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)噻唑-2-基)甲基)嗎啉

【1058】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(491 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 4-((4-乙炔基噻唑-2-基)甲基)嗎啉(417 mg，2.002 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.54-8.52 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.14-7.12 (d, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.74-3.71 (t, 4H), 2.60-2.58 (t, 4H); MS (ESI) m/z = 338.0 $(M+H)^+$

【1059】 參考範例 41. 4-((2-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)嘧啶-5-基)甲基)嗎啉

【1060】 步驟 1. 4-((2-乙炔基嘧啶-5-基)甲基)嗎啉

【1061】 以如同參考範例 38 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(896 mg)，程序差異之處在於以 2-乙炔基嘧啶-5-羰醛 (1.00 g，7.569 mmol)代替 6-乙炔基吡啶-3-羰醛。 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.69 (s, 1H), 3.78-3.77 (d, 4H), 3.73-3.71 (t, 2H), 3.13 (s, 1H), 2.47-2.45 (t, 4H)

【1062】 步驟 2. 4-((2-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)嘧啶-5-基)甲基)嗎啉

【1063】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(558 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 4-((2-乙炔基嘧啶-5-基)甲基)嗎啉(365 mg，1.752 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.74-8.73 (d, 2H), 8.65-8.62 (q, 1H), 7.20-7.17 (q, 1H), 3.71-3.70 (d, 4H), 3.54 (s, 2H), 2.46 (s, 4H)

【1064】 參考範例 42. 4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)四氫-2*H*-哌喃-4-醇

【1065】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(687 mg)，程序差異之處在於以 4-乙炔基四氫-2*H*-哌喃-4-醇(508 mg，4.029

mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.46-8.44 (d, 1H), 7.15-7.13 (d, 1H), 3.99-3.94 (m, 2H), 3.73-3.67 (m, 2H), 2.09-2.05 (q, 2H), 1.95-1.88 (m, 2H)

【1066】 參考範例 43. 2-氯-4-氟-5-((四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶

【1067】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(723 mg)，程序差異之處在於以 3-乙炔基四氫呋喃(503 mg，5.238 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.37-8.34 (d, 1H), 7.08-7.06 (d, 1H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.96-3.82 (m, 2H), 3.74-3.71 (q, 1H), 3.25-3.18 (m, 1H), 2.32-2.29 (q, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H)

【1068】 參考範例 44. 5-溴基-2-氯-*N*-異丙基吡啶-4-胺

【1069】 將 5-溴基-2-氯-4-碘吡啶(1.00 g，3.141 mmol)、異丙胺鹽酸鹽 (330 mg，3.455mmol)與 Cs_2CO_3 (2.05g，6.283mmol)在 DMF (5 mL)中之反應混合物於 100 °C 攪拌 5 小時。將反應混合物冷卻至室溫，稀釋於 DCM，以水清洗，再經 $MgSO_4$乾燥後濃縮。粗產物以管柱層析 (EA/n-Hex = 0-5%)純化而產出形態為淡黃色液體之 5-溴基-2-氯-*N*-異丙基吡啶-4-胺(305 mg)。MS (ESI) m/z = 250.9 $(M+H)^+$

【1070】 參考範例 45. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-碘吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇

【1071】 以如同參考範例 2 之方式製備標題化合物，其形態為淡黃色液體(1.33 g)，程序差異之處在於以順-4-胺基-1-甲基環己醇(1.13 g，8.74 mmol)代替 4-羥基哌啶。MS (ESI) m/z = 367.0 $(M+H)^+$

【1072】 參考範例 46. 2-氯-4-氟-5-(噻吩-3-基乙炔基)吡啶

【1073】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(715 mg)，程序差異之處在於以 3-乙炔基噻吩(462 mg，4.273 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑。MS (ESI) m/z = 237.9 $(M+H)^+$

【1074】 參考範例 47. 5-溴基-2-氯-4-(1-環丙基吡唑-4-基)吡啶

【1075】 將5-溴基-2-氯-4-碘-吡啶(2.00 g，6.283 mmol)、1-環丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡唑(1.76 g，7.539 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (256 mg，0.314 mmol)與 2M K_2CO_3 溶液(9.42 mL)在 1,4-二氧陸圜(20 mL)中之反應混合物於 90 °C 下攪拌 3 小時。反應混合物經冷卻後稀釋於 DCM，以水清洗，再經 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮。粗產物經管柱層析(EA/n-Hex = 0-20%)純化而產出形態為白色固體之 5-溴基-2-氯-4-(1-甲基吡唑-4-基)吡啶(1.30 g)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.52 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 1.21-1.11 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 299.0 $(M+H)^+$

【1076】 參考範例 48. 5-溴基-2-氯-4-(1-甲基吡唑-4-基)吡啶

【1077】 以如同參考範例 47 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(1.3g)，程序差異之處在於以 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑(1.57 g，7.539 mmol)代替 1-環丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡唑。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.53 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.00 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 272.9 $(M+H)^+$

【1078】 參考範例 49. 4-(4-胺基嘧啶-2-基)-*N*,*N*-二甲基-1*H*-吡唑-1-磺胺

【1079】 在 4-胺基-2-氯嘧啶(250 mg，1.93mmol)之 1,4-二氧陸圜(7mL)溶液中加入 [1,1′-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)二氯甲烷錯合物(158 mg，0.1900 mmol)、3M K_2CO_3 (1.93 mL，5.79 mmol)及 *N*,*N*-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基

-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡唑-1-磺胺(697 mg，2.32 mmol)。將反應混合物於 90 ºC 下攪拌 3 小時後冷卻至室溫，以水淬火，而後以 DCM 萃取。有機層以 $MgSO_4$ 乾燥後過濾濃縮。粗殘餘物以矽膠管柱層析(EA/n-Hex = 0-60%)純化而產出形態為微黃色固體之 4-(4-胺基嘧啶-2-基)-*N*,*N*-二甲基-1*H*-吡唑-1-磺胺(344 mg)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.59 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 2.98 (s, 6H)

【1080】 參考範例 50. 4-(4-胺基嘧啶-2-基)-*N*,*N*,3-三甲基-1*H*-吡唑-1-磺胺

【1081】 以如同參考範例 49 之方式製備標題化合物，其形態為白色固體(325 mg)，程序差異之處在於以(1-(*N*,*N*-二甲基胺磺醯基)-3-甲基-1*H*-吡唑-4-基)硼酸 (647.61 mg，2.779 mmol)代替 *N*,*N*-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡唑-1-磺胺。MS (ESI) m/z = 283.2 $(M+H)^+$

【1082】 參考範例 51. 2-氯-5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-氟吡啶

【1083】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為液體(400 mg)，程序差異之處在於以 1-環丙基-4-乙炔基-1*H*-吡唑(257 mg，1.942 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.47 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 1.18-1.04 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 272.9 $(M+H)^+$

【1084】 參考範例 52. 2-氯-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-氟吡啶

【1085】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為液體(400 mg)，程序差異之處在於以 1-(2,2-二氟乙基)-4-乙炔基-1*H*-吡唑(303 mg，1.942 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑。MS (ESI) m/z = 285.9 $(M+H)^+$

【1086】 參考範例 53. (1-(2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1087】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(154.2 mg)，程序差異之處在於以參考範例 12 中所製備之(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(150 mg，0.409 mmol)及 4-乙炔基-1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑(72.05 mg，0.45 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 4-乙炔基-1-甲基-1*H*-吡唑。MS (ESI) m/z = 399.0 $(M+H)^+$

【1088】 參考範例 54. 2-氯-4-氟-5-((3-甲基氧雜環丁-3-基)乙炔基)吡啶

【1089】 對 2-氯-4-氟-5-碘吡啶(1.41 g，5.461 mmol)、3-乙炔基-3-甲基氧雜環丁烷(0.50 g，5.201 mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$ (182 mg，0.260 mmol)與 CuI (198 mg，1.040 mmol)之混合物充氮 10 分鐘。加入 DMF (30 mL)及 TEA (1.45 mL，10.403 mmol)後，將反應混合物於 50 °C 下攪拌過夜。反應混合物經冷卻後稀釋於 EA，以水清洗，再經 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮。粗產物經管柱層析(EA/n-Hex = 0-40%)純化而產出形態為之 2-氯-4-氟-5-((3-甲基氧雜環丁-3-基)乙炔基)吡啶(0.52 g)為米白色固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.43-8.41 (d, 1H), 7.13-7.11 (d, 1H), 4.93-4.92 (d, 2H), 4.50-4.49 (d, 2H), 1.73 (s, 3H)

【1090】 參考範例 55. 1-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)環丁-1-醇

【1091】 以如同參考範例 54 之方式製備標題化合物，其形態為固體(476 mg)，程序差異之處在於以 1-乙炔基環丁-1-醇(500 mg，5.201 mmol)代替 3-乙炔基-3-甲基氧雜環丁烷。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.43-8.41 (d, 1H), 7.11-7.09 (d, 1H), 2.55-2.52 (m, 2H), 2.39-2.31 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 2H)

【1092】 參考範例 56. 2-氯-4-氟-5-(氧雜環丁-3-基乙炔基)吡啶

【1093】 以如同參考範例 54 之方式製備標題化合物，其形態為固體(712 mg)，程序差異之處在於以 3-乙炔基氧雜環丁烷(555 mg，6.762 mmol)代替 3-乙炔基-3-甲基氧雜環丁烷。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.40-8.37 (d, 1H), 7.10-7.07 (d, 1H), 4.87-4.84 (q, 2H), 4.79-4.76 (q, 2H), 4.12-4.04 (m, 1H)

【1094】 參考範例 57. 3-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)氧雜環丁-3-醇

【1095】 以如同參考範例 54 之方式製備標題化合物，其形態為固體(674 mg)，程序差異之處在於以 3-乙炔基-3-氧雜環丁醇(490 mg，4.996 mmol)代替 3-乙炔基-3-甲基氧雜環丁烷。 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.49-8.47 (d, 1H), 7.17-7.15 (d, 1H), 4.95-4.94 (d, 2H), 4.82-4.81 (d, 2H), 3.48 (s, 1H)

【1096】 參考範例 58. 3-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)四氫呋喃-3-醇

【1097】 以如同參考範例 54 之方式製備標題化合物，其形態為固體(712 mg)，程序差異之處在於以 3-乙炔基四氫呋喃-3-醇(560 mg，4.996 mmol)代替 3-乙炔基-3-甲基氧雜環丁烷。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.47-8.44 (d, 1H), 7.15-7.13 (d, 1H), 4.15-4.07 (m, 2H), 4.05-3.96 (m, 2H), 2.80-2.72 (t, 1H), 2.47-2.32 (m, 2H)

【1098】 參考範例 59. 3-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇

【1099】 以如同參考範例 54 之方式製備標題化合物，其形態為固體(310 mg)，程序差異之處在於以 3-乙炔基四氫-2*H*-哌喃-3-醇(500 mg，3.964 mmol)代替 3-乙炔基-3-甲基氧雜環丁烷。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.46-8.43 (d, 1H), 7.13-7.11 (d, 1H), 3.79-3.63 (m, 4H), 3.01 (s, 1H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.78-1.72 (q, 1H)

【1100】 參考範例 60. 2-氯-4-氟-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶

【1101】 以如同參考範例 54 之方式製備標題化合物，其形態為固體(1105 mg)，程序差異之處在於以 1-乙炔基-1-甲基環丙烷(500 mg，6.240 mmol)代替 3-乙炔基-3-甲基氧雜環丁烷。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.38-8.35 (d, 1H), 7.08-7.06 (d, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.07-1.04 (q, 2H), 0.94-0.91 (q, 2H)

【1102】 參考範例 61. 2-氯-4-氟-5-((四氫呋喃-2-基)乙炔基)吡啶

【1103】 以如同參考範例 54 之方式製備標題化合物，其形態為固體(789 mg)，程序差異之處在於以 2-乙炔氧戊環(500 mg，5.202 mmol)代替 3-乙炔基-3-甲基氧雜環丁烷。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.44-8.42 (d, 1H), 7.12-7.10 (d, 1H), 4.86-4.83 (m, 1H), 4.01-3.98 (t, 1H), 3.92-3.82 (m, 1H), 2.28-2.23 (m, 1H), 2.14-2.07 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 1H)

【1104】 參考範例 62. 2-氯-4-氟-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶

【1105】 以如同參考範例 54 之方式製備標題化合物，其形態為固體(437 mg)，程序差異之處在於以 4-乙炔基-1-(2-氟乙基)吡唑(282 mg，2.039 mmol)代替 3-乙炔基-3-甲基氧雜環丁烷。MS (ESI) m/z = 268.1 $(M+H)^+$

【1106】 參考範例 63. (*S*)-1-(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)哌啶-3-基)-*N*,*N*-二甲基甲胺

【1107】 以如同參考範例 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(1059 mg)，程序差異之處在於以(*R*)-*N*,*N*-二甲基-1-(哌啶-3-基)甲胺二鹽酸鹽 (580 mg，4.079 mmol)代替 4-羥基哌啶。MS (ESI) m/z = 380.0 $(M+H)^+$

【1108】 參考範例 64. 2-(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)哌啶-3-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺

【1109】 以如同參考範例 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(1318 mg)，程序差異之處在於以 *N,N*-二甲基-2-(哌啶-3-基)乙-1-胺二鹽酸鹽 (934 mg，4.079 mmol)代替 4-羥基哌啶。MS (ESI) m/z = 394.0 $(M+H)^+$

【1110】 參考範例 65. 2-氯-4-氟-5-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶

【1111】 步驟 1. 叔丁基 4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)哌啶-1-羧酸鹽

【1112】 以如同參考範例 54 之方式製備標題化合物，其形態為固體(9500 mg)，程序差異之處在於以 1-叔丁氧羰基-4-乙炔基哌啶(6429 mg，30.720 mmol)代替 3-乙炔基-3-甲基氧雜環丁烷。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.28-8.25 (d, 1H), 7.00-6.98 (d, 1H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.18-3.12 (m, 2H), 2.76-2.74 (t, 1H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.59-1.55 (m, 2H), 1.34 (s，9H)

【1113】 步驟 2. 2-氯-4-氟-5-(哌啶-4-基乙炔基)吡啶鹽酸鹽

【1114】 將步驟 1 中所製備之叔丁基 4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)哌啶-1-羧酸鹽(9.50 g，28.04 mmol)溶解於 4.0 M HCl 之 1,4-二氧陸圜(26.8 mL)混合液並於室溫下攪拌 2 小時。將反應混合物濃縮後，使殘餘物溶解於 EtOAc (20 mL)。將反應混合物濃縮。以二乙醚碾磨粗產物而產出形態為白色固體之 2-氯-4-氟-5-(哌啶-4-基乙炔基)吡啶鹽酸鹽(6160 mg)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.10-9.99 (d, 2H), 8.48-8.45 (d, 1H), 7.12-7.10 (d, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.49-3.46 (t, 3H), 3.37 (s, 1H), 2.45-2.42 (t, 2H), 2.24-2.20 (q, 2H)

【1115】 步驟 3. 2-氯-4-氟-5-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶

【1116】 在步驟 2 中所製備之 2-氯-4-氟-5-(哌啶-4-基乙炔基)吡啶鹽酸鹽(750 mg，3.140 mmol)之 DCM (10 mL) 溶液中加入氯化甲烷磺醯(0.27 mL，3.46 mmol)及 TEA (1.31 mL，9.43 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌過夜。加水後以

DCM 萃取反應混合物。將結合之有機層以鹽水清洗，再經 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮。粗產物經管柱層析(EA/n-Hex = 0-100%)純化而產出形態為黃色固體之 2-氯-4-氟-5-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶(606 mg)。MS (ESI) m/z = 317.0 $(M+H)^+$

【1117】 參考範例 66. 2-氯-5-((1-(環丙磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)-4-氟吡啶

【1118】 以如同參考範例 65 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(853 mg)，程序差異之處在於以氯化環丙烷磺醯(0.35 mL，3.46 mmol)代替氯化甲烷磺醯。MS (ESI) m/z = 343.0 $(M+H)^+$

【1119】 參考範例 67. 2-氯-5-((1-(環丙磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)-4-氟吡啶

【1120】 步驟 1. 叔丁基 3-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-羧酸鹽

【1121】 以如同參考範例 54 之方式製備標題化合物，其形態為固體(8730 mg)，程序差異之處在於以叔丁基-3-乙炔基吡咯啶-1-羧酸鹽(6000 mg，30.72 mmol)代替 3-乙炔基-3-甲基氧雜環丁烷。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.38-8.35 (d, 1H), 7.09-7.07 (d, 1H), 3.70-3.65 (t, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.40-3.36 (d, 2H), 3.23-3.20 (d, 1H), 2.24-2.18 (q, 1H), 2.04-1.95 (t, 1H), 1.44 (s，9H)

【1122】 步驟 2. 2-氯-4-氟-5-(吡咯啶-3-基乙炔基)吡啶鹽酸鹽

【1123】 以如同參考範例 65 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為白色固體(6450 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之叔丁基 3-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-羧酸鹽(8.73 g，26.88 mmol)代替叔丁基 4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)哌啶-1-羧酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.66 (s, 2H), 8.42-8.39 (q, 1H), 7.14-7.11 (q, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.11 (s, 1H), 2.34-2.29 (m, 2H), 2.11-2.07 (q, 2H)

【1124】 步驟 3. 2-氯-5-((1-(環丙磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)-4-氟吡啶

【1125】 以如同參考範例 65 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為黃色固體(826 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之 2-氯-4-氟-5-(吡咯啶-3-基乙炔基)吡啶鹽酸鹽(760 mg，3.38 mmol)及氯化環丙烷磺醯 (0.38 mL，3.72 mmol)代替 2-氯-4-氟-5-(哌啶-4-基乙炔基)吡啶鹽酸鹽及氯化甲烷磺醯。MS (ESI) m/z = 329.0 $(M+H)^+$

【1126】 參考範例 68. 2-氯-4-氟-5-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶

【1127】 以如同參考範例 67 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(1920 mg)，程序差異之處在於以氯化甲烷磺醯(0.65 mL，8.31 mmol)代替氯化環丙烷磺醯。 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.39-8.37 (d, 1H), 7.11-7.09 (d, 1H), 3.72-3.68 (q, 1H), 3.52-3.41 (m, 4H), 3.34-3.31 (t, 1H), 3.09-3.08 (d, 1H), 2.87 (d, 3H), 2.33-2.30 (t, 1H), 2.19-2.15 (t, 1H), 1.47-1.37 (q, 2H)

【1128】 參考範例 69. 1-(3-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮

【1129】 以如同參考範例 54 之方式製備標題化合物，其形態為固體(1248 mg)，程序差異之處在於以 1-(3-乙炔基吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮(1000 mg，5.23 mmol)代替 3-乙炔基-3-甲基氧雜環丁烷。MS (ESI) m/z = 321.0 $(M+H)^+$

【1130】 參考範例 70. 2-氯-4-氟-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶

【1131】 以如同參考範例 54 之方式製備標題化合物，其形態為固體(1540 mg)，程序差異之處在於以(2*R*)-3-乙炔基-2-(三氟甲基)四氫呋喃(1000 mg，6.09

mmol)代替 3-乙炔基-3-甲基氧雜環丁烷。MS (ESI) m/z = 293.0 $(M+H)^+$

【1132】 參考範例 71. 5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-氯-4-氟吡啶

【1133】 以如同參考範例 54 之方式製備標題化合物，其形態為固體(1490 mg)，程序差異之處在於以 2-乙炔基-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷(744 mg，6.09 mmol)代替 3-乙炔基-3-甲基氧雜環丁烷。MS (ESI) m/z = 252.0 $(M+H)^+$

【1134】 參考範例 72. 3-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)四氫噻吩 1,1-二氧化物

【1135】 以如同參考範例 54 之方式製備標題化合物，其形態為固體(1107 mg)，程序差異之處在於以 3-乙炔基-1-λ-6-硫雜環戊烷-1,1-二酮(1000 mg，6.94 mmol)代替 3-乙炔基-3-甲基氧雜環丁烷。MS (ESI) m/z = 274.0 $(M+H)^+$

【1136】 參考範例 73. 2-氯-4-氟-5-((2-甲基四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶

【1137】 以如同參考範例 54 之方式製備標題化合物，其形態為固體(983 mg)，程序差異之處在於以 3-乙炔基-2-甲基氧雜環戊烷(763 mg，6.94 mmol)代替 3-乙炔基-3-甲基氧雜環丁烷。MS (ESI) m/z = 240.0 $(M+H)^+$

【1138】 參考範例 74. 2-氯-4-氟-5-((3-氟四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶

【1139】 以如同參考範例 54 之方式製備標題化合物，其形態為固體(1359 mg)，程序差異之處在於以 3-乙炔基-3-氟氧雜環戊烷(792 mg，6.94 mmol)代替 3-乙炔基-3-甲基氧雜環丁烷。MS (ESI) m/z = 244.0 $(M+H)^+$

【1140】 參考範例 75. (4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮

【1141】 以如同參考範例 54 之方式製備標題化合物，其形態為固體(1121

mg)，程序差異之處在於以(4-乙炔基苯基)-(4-羥基-1-哌啶基)甲酮(1000 mg，4.36 mmol)代替 3-乙炔基-3-甲基氧雜環丁烷。MS (ESI) m/z = 359.1 $(M+H)^+$

【1142】 範例 1. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1143】 步驟 1. 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪

【1144】 將 2,4-二氯-5-碘吡啶(400 mg，1.460 mmol)、1-甲基哌嗪(0.24 mL，2.191 mmol)與 DIPEA (0.51 mL，2.921 mmol)之 DMA (7 mL)懸浮液於 100 °C 下攪拌過夜。待反應混合物冷卻後稀釋於 EA，以水清洗，再經 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮。粗產物經管柱層析(MeOH/DCM = 0-15%)純化而產出形態為之黃色固體 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪(364 mg)。MS (ESI) m/z = 338.0 $(M+H)^+$

【1145】 步驟 2. 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪

【1146】 對步驟 1 中所製備之 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪(290 mg，0.859 mmol)、4-乙炔基-1-甲基吡唑(109.4 mg，1.031 mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$ (30.15 mg，0.043 mmol)與 CuI (32 mg，0.172 mmol)之混合物充氮 10 分鐘。加入 DMF (6 mL)及 TEA (0.24 mL，1.718 mmol)後，將反應混合物於 50 °C 下攪拌 1 小時。反應混合物經冷卻後稀釋於 EA，以水清洗，再經 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮。粗產物經管柱層析(MeOH/DCM = 0-1%)純化而產出形態為黃色固體之 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪(114 mg)。MS (ESI) m/z = 316.1 $(M+H)^+$

【1147】 步驟 3. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1148】 將 2-(1-環丙磺醯基吡唑-4-基)嘧啶-4-胺(111 mg，0.418 mmol)、步驟 2 中所製備之 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪(110 mg，0.348 mmol)、Cs_2CO_3 (227 mg，0.697 mmol)、XPhos (33 mg，0.070 mmol)與 $Pd_2(dba)_3$ (32 mg，0.035 mmol)之 1,4-二氧陸圜(4 mL)懸浮液於 80 ºC 下攪拌過夜。反應混合物冷卻後經矽藻土過濾，而後濃縮。粗產物經管柱層析(MeOH/DCM = 0-20%)純化而產出形態為黃色固體之 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺(28.5 mg)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.60-3.56 (m, 4H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.67-2.65 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.54-1.52 (m, 2H), 1.28-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 545.2 $(M+H)^+$

【1149】 範例 2. N^4-環己基-N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺

【1150】 步驟 1. 2-氯-*N*-環己基-5-碘吡啶-4-胺

【1151】 以如同範例 1 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(176 mg)，程序差異之處在於以環已胺(217 mg，2.191 mmol)代替 1-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 337.0 $(M+H)^+$

【1152】 步驟 2. 2-氯-*N*-環己基-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-胺

【1153】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(88.7 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-*N*-環己基-5-碘吡啶-4-胺(176 mg，0.523 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 315.0 $(M+H)^+$

【1154】 步驟 3. N^4-環己基-N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺-1*H*-

【1155】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(17.5 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之 2-氯-*N*-環己基-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-胺(88 mg，0.280 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.60-3.56 (m, 4H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.67-2.65 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.54-1.52 (m, 2H), 1.28-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 544.2 $(M+H)^+$

【1156】 範例 3. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-(乙基磺醯基)哌嗪-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1157】 步驟 1. 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-(乙基磺醯基)哌嗪

【1158】 以如同範例 1 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(115 mg)，程序差異之處在於以 1-乙烷磺醯哌嗪(390 mg，2.191 mmol)代替 1-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 416.1 $(M+H)^+$

【1159】 步驟 2. 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-(乙基磺醯基)哌嗪

【1160】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(100 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-(乙基磺醯基)哌嗪(115 mg，0.277 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 394.0 $(M+H)^+$

【1161】 步驟 3. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-(乙基磺醯基)哌

嗪-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1162】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(10.4 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-(乙基磺醯基)哌嗪(100 mg，0.254 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.56 (s，8H), 3.08-3.04 (m, 2H), 2.87-2.84 (m, 1H), 1.56-1.54 (m, 2H), 1.43-1.29 (m, 3H), 1.27-1.14 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 623.2 $(M+H)^+$

【1163】 範例 4. (*R*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)丁烷-1-醇

【1164】 步驟 1. (*R*)-3-((2-氯-5-碘吡啶-4-基)胺基)丁烷-1-醇

【1165】 以如同範例 1 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(451 mg)，程序差異之處在於以(3*R*)-3-胺基丁烷-1-醇(866 mg，9.711 mmol)代替 1-甲基哌嗪。 MS (ESI) m/z = 327.0 $(M+H)^+$

【1166】 步驟 2. (*R*)-3-((2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)丁烷-1-醇

【1167】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(86.52 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(*R*)-3-((2-氯-5-碘吡啶-4-基)胺基)丁烷-1-醇(228 mg，0.698 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 305.1 $(M+H)^+$

【1168】 步驟 3. (*R*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺

基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)丁烷-1-醇

【1169】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(81 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之(*R*)-3-((2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)丁烷-1-醇(184 mg，0.604 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.69 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.40 (d, 1H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90-3.83 (m, 2H), 2.96-2.82 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.98-1.84 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.38 (d, 4H), 1.27-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 534.2 $(M+H)^+$

【1170】 範例 5. (*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-2-甲基丁烷-2-醇

【1171】 步驟 1. (*S*)-3-((2-氯-5-碘吡啶-4-基)胺基)-2-甲基丁烷-2-醇

【1172】 以如同範例 1 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(429 mg)，程序差異之處在於以(*S*)-3-胺基-2-甲基丁烷-2-醇鹽酸鹽 (1.36 g，9.711 mmol)代替 1-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 341.0 $(M+H)^+$

【1173】 步驟 2. (*S*)-3-((2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-2-甲基丁烷-2-醇

【1174】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(291 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(*S*)-3-((2-氯-5-碘吡啶-4-基)胺基)-2-甲基丁烷-2-醇(350 mg，1.028 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 319.0 $(M+H)^+$

【1175】 步驟 3. (*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺

基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-2-甲基丁烷-2-醇

【1176】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(75 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之(*S*)-3-((2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-2-甲基丁烷-2-醇(290 mg，0.910 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.47 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.60-3.57 (m, 1H), 2.84-2.80 (m, 1H), 1.53-1.50 (m, 1H), 1.35-1.31 (m, 6H), 1.29-1.22 (m, 3H), 1.21-1.19 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 534.2 $(M+H)^+$

【1177】 範例 6. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇

【1178】 步驟 1. 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)哌啶-3-醇

【1179】 以如同範例 1 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(320 mg)，程序差異之處在於以 3-羥基哌啶(255 mg，2.525 mmol)代替 1-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 339.0 $(M+H)^+$

【1180】 步驟 2. 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇

【1181】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(170 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)哌啶-3-醇(208 mg，0.614 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 317.1 $(M+H)^+$

【1182】 步驟 3. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-

((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇

【1183】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(77 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇(170 mg，0.537 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ 10.23 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.97 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.67 (d, 2H), 3.27-3.24 (m, 1H), 2.96 (t, 1H), 2.69 (t, 1H), 1.97-1.95 (m, 1H), 1.86-1.84 (m, 1H), 1.60-1.58 (m, 1H), 1.37-1.33 (m, 2H), 1.26-1.24 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 546.2 $(M+H)^+$

【1184】 範例 7. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮

【1185】 步驟 1. 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)哌啶-4-酮

【1186】 以如同範例 1 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(1.54 g)，程序差異之處在於以哌啶-4-酮水合鹽酸鹽(1.43 g，9.323 mmol)代替 1-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 337.0 $(M+H)^+$

【1187】 步驟 2. 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮

【1188】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(720 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)哌啶-4-酮(1.00 g，2.971 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 315.0 $(M+H)^+$

【1189】 步驟 3. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-

((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮

【1190】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(230 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮(700 mg，2.224 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ 10.30 (s,1H), 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.77 (s,1H), 7.67 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (t, 4H), 3.27-3.23 (m, 1H), 2.59 (t, 4H), 1.34-1.30 (m, 2H), 1.26-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 544.1 $(M+H)^+$

【1191】 範例 8. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-氟哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1192】 步驟 1. 2-氯-4-(4-氟哌啶-1-基)-5-碘吡啶

【1193】 以如同範例 1 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(686 mg)，程序差異之處在於以 4-氟哌啶鹽酸鹽 (423 mg，3.030 mmol)代替 1-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 322.3 $(M+H)^+$

【1194】 步驟 2. 2-氯-4-(4-氟哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶

【1195】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(163 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-4-(4-氟哌啶-1-基)-5-碘吡啶(220 mg，0.646 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 319.0 $(M+H)^+$

【1196】 步驟 3. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-氟哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1197】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(84.9 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之 2-氯-4-(4-氟哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(163 mg，0.511 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.92 (d,1H), 3.94 (s, 3H), 3.60-3.56 (m, 2H), 3.54-3.53 (m, 2H), 2.86-2.81 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 4H), 1.55-1.52 (m, 2H), 1.27-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 548.2 $(M+H)^+$

【1198】 範例 9. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-基)甲醇

【1199】 步驟 1. (1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)哌啶-3-基)甲醇

【1200】 以如同範例 1 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(732 mg)，程序差異之處在於以 3-哌啶甲醇(349 mg，3.030 mmol)代替 1-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 353.0 $(M+H)^+$

【1201】 步驟 2. (1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-基)甲醇

【1202】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(153 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)哌啶-3-基)甲醇(240 mg，0.681 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 331.1 $(M+H)^+$

【1203】 步驟 3. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-基)甲醇

【1204】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(34.4 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-基)甲醇(153 mg，0.463 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.13 (d, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.76-3.67 (m, 1H), 3.62-3.58 (m, 1H), 2.97-2.93 (m, 1H), 2.85-2.82 (m, 1H), 2.81-2.77 (m, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.93-1.77 (m, 4H), 1.54 (s, 2H), 1.32-1.21 (m, 2H), 1.20 (s, 2H); MS (ESI) m/z = 560.2 $(M+H)^+$

【1205】 範例 10. 1-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇

【1206】 步驟 1. 1-(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇

【1207】 以如同範例 1 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(521 mg)，程序差異之處在於以 1-(4-哌啶基)乙醇(391 mg，3.03 mmol)代替 1-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 367.0 $(M+H)^+$

【1208】 步驟 2. 1-(1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇

【1209】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(224 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇(300 mg，0.818 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 345.1 $(M+H)^+$

【1210】 步驟 3. 1-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇

【1211】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(57.6 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之 1-(1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇(220 mg，0.638 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.45 (s 1H), 8.41 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.22-4.16 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.68 (t, 1H), 2.91-2.82 (m, 3H), 2.07 (d, 1H), 1.85 (d, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.55-1.51 (m, 5H), 1.26-1.25 (m, 3H), 1.23-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 574.2 $(M+H)^+$

【1212】 範例 11. 2-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)丙-2-醇

【1213】 步驟 1. 2-(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)哌啶-4-基)丙-2-醇

【1214】 以如同範例 1 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(748 mg)，程序差異之處在於以 2-(哌啶-4-基)丙-2-醇(434 mg，3.030 mmol)代替 1-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 381.0 $(M+H)^+$

【1215】 步驟 2. 2-(1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)丙-2-醇

【1216】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(236 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)哌啶-4-基)丙-2-醇(300 mg，0.788 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 359.1 $(M+H)^+$

【1217】 步驟 3. 2-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)丙-2-醇

【1218】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(94.4 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之 2-(1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)丙-2-醇(236 mg，0.657 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.23 (d, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.87-2.83 (m, 3H), 1.98 (d, 2H), 1.81 (s, 2H), 1.59-1.53 (m, 3H), 1.52-1.51 (m, 2H), 1.25 (s, 6H), 1.23-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 588.3 $(M+H)^+$

【1219】 範例 12. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1220】 步驟 1. (1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1221】 以如同範例 1 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(667 mg)，程序差異之處在於以(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(391 mg，3.03 mmol)代替 1-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 367.0 $(M+H)^+$

【1222】 步驟 2. (1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1223】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(221 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(300 mg，0.818 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 345.1 $(M+H)^+$

【1224】 步驟 3. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1225】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(46.7 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(220 mg，0.638 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.70-3.67 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.40 (t, 2H), 2.85-2.82 (m, 1H), 1.80-1.76 (m, 2H), 1.59-1.57 (m, 2H), 1.54-1.52 (m, 2H), 1.27-1.22 (m, 2H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 574. 2 $(M+H)^+$

【1226】 範例 13. 7-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-甲基-7-氮螺[3.5]壬-2-醇

【1227】 步驟 1. 7-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-2-甲基-7-氮螺[3.5]壬-2-醇

【1228】 以如同範例 1 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(581 mg)，程序差異之處在於以 2-甲基-7-氮螺[3.5]壬-2-醇(470 mg，3.030 mmol)代替 1-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 393.0 $(M+H)^+$

【1229】 步驟 2. 7-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-甲基-7-氮螺[3.5]壬-2-醇

【1230】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(184 mg)，程序差異之處在於步驟 1 中所製備之以 7-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-2-甲基-7-氮螺[3.5]壬-2-醇(300 mg，0.764 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 371.2 $(M+H)^+$

【1231】 步驟 3. 7-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-甲基-7-氮螺[3.5]壬-2-醇

【1232】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(82.6 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之 7-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-甲基-7-氮螺[3.5]壬-2-醇(183 mg，0.493 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.46-3.41 (m, 4H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.07 (d, 2H), 2.03 (d, 2H), 1.91 (t, 2H), 1.81 (s, 1H), 1.80 (t, 3H), 1.54-1.51 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.27-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 600.3 $(M+H)^+$

【1233】 範例 14. 2-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-2-甲基丙-1-醇

【1234】 步驟 1. 2-(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)哌啶-4-基)-2-甲基丙-1-醇

【1235】 以如同範例 1 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(775 mg)，程序差異之處在於以 2-甲基-2-(4-哌啶基)丙-1-醇(476 mg，3.030 mmol)代替 1-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 395.0 $(M+H)^+$

【1236】 步驟 2. 2-(1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-2-甲基丙-1-醇

【1237】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(204 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)哌啶-4-基)-2-甲基丙-1-醇(300 mg，0.760 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 373.1 $(M+H)^+$

【1238】 步驟 3. 2-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-2-甲基丙-1-醇

【1239】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(45 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之 2-(1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-2-甲基丙-1-醇(203 mg，0.544 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.21 (d, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.96 (s, 2H), 2.85-8.82 (m, 3H), 1.87 (d, 2H), 1.75 (s, 2H), 1.58-1.52 (m, 3H), 1.25-1.22 (m, 3H), 0.90 (s, 6H); MS (ESI) m/z = 602.2 $(M+H)^+$

【1240】 範例 15. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-甲氧基哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1241】 步驟 1. 2-氯-5-碘-4-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶

【1242】 以如同範例 1 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(763 mg)，程序差異之處在於以 4-甲氧基哌啶(349 mg，3.030 mmol)代替 1-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 353.0 $(M+H)^+$

【1243】 步驟 2. 2-氯-4-(4-甲氧基哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶

【1244】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(331 mg)，程序差異之處在於以 2-氯-5-碘-4-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶(500 mg，1.418 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 331.1 $(M+H)^+$

【1245】 步驟 3. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-甲氧基哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1246】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(230

mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之 2-氯-4-(4-甲氧基哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(330 mg，0.998 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.89-3.84 (m, 2H), 3.48-3.47 (m, 1H), 3.46-3.45 (m, 3H), 3.23-3.20 (m, 2H), 2.85-2.82 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 2H), 1.84-1.77 (m, 4H), 1.55-1.52 (m, 2H), 1.26-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 560.2 $(M+H)^+$

【1247】 範例 16. 2-(4-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌嗪-1-基)乙-1-醇

【1248】 步驟 1. 2-(4-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)哌嗪-1-基)乙-1-醇

【1249】 以如同範例 1 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(443 mg)，程序差異之處在於以 2-(哌嗪-1-基)乙-1-醇(285 mg，2.191 mmol)代替 1-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 368.1 $(M+H)^+$

【1250】 步驟 2. 2-(4-(2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌嗪-1-基)乙-1-醇

【1251】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(201 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-(4-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)哌嗪-1-基)乙-1-醇(430 mg，1.170 mmol)及 4-乙炔基-1-(2-氟乙基)吡唑(178 mg，1.287 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 4-乙炔基-1-甲基吡唑。MS (ESI) m/z = 378.2 $(M+H)^+$

【1252】 步驟 3. 2-(4-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌嗪-1-基)乙-1-醇

【1253】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(4.4 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之 2-(4-(2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌嗪-1-基)乙-1-醇(200 mg，0.529 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.83 (t, 1H), 4.75 (t, 1H), 4.46 (t, 1H), 4.42 (t, 1H), 3.69 (t, 2H), 3.61 (s, 4H), 2.87-2.82 (m, 1H), 2.77 (t, 4H), 2.66-2.18 (m, 2H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.31-1.22 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 607.3 $(M+H)^+$

【1254】 範例 17. 2-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇

【1255】 步驟 1. 2-(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇

【1256】 以如同範例 1 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(325 mg)，程序差異之處在於以 4-哌啶乙醇(283 mg，2.191 mmol)代替 1-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 367.0 $(M+H)^+$

【1257】 步驟 2. 2-(1-(2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇

【1258】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(86 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇(140 mg，0.382 mmol)及 4-乙炔基-1-(2-氟乙基)吡唑(53 mg，0.382 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 4-乙炔基-1-甲基吡唑。MS (ESI) m/z = 345.2 $(M+H)^+$

【1259】 步驟 3. 2-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺

基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇

【1260】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(4.5 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之 2-(1-(2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇(86 mg，0.227 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.83 (t, 1H), 4.75 (t, 1H), 4.46 (t, 1H), 4.42 (t, 1H), 4.12 (d, 2H), 3.78-3.76 (m, 2H), 2.96-2.91 (m, 2H), 2.89-2.84 (m, 1H), 1.93-1.87 (m, 2H), 1.76-1.73 (m, 2H), 1.63-1.57 (m, 2H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.36-1.34 (m, 2H), 1.28-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 606.2 $(M+H)^+$

【1261】 範例 18. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-異丙基-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺

【1262】 步驟 1. 2-氯-*N*-異丙基-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-胺

【1263】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(237 mg)，程序差異之處在於以 2-氯-5-碘-*N*-異丙基吡啶-4-胺(285 mg，0.961 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 275.1 $(M+H)^+$

【1264】 步驟 2. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-異丙基-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺

【1265】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(89 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-*N*-異丙基-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-胺(107 mg，0.39 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45

(s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.32 (s, 1H) 7.01 (s, 1H), 4.95 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.88-3.83 (m, 1H), 2.85-2.81 (m, 1H), 1.54-1.51 (m, 2H), 1.38 (d, 6H), 1.23-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 504.0 $(M+H)^+$

【1266】 範例 19. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-異丙基-5-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺

【1267】 步驟 1. 2-氯-*N*-異丙基-5-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-胺

【1268】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(85 mg)，程序差異之處在於以 4-乙炔基-1-異丙基吡唑(95 mg，0.708 mmol)及 2-氯-5-碘-*N*-異丙基吡啶-4-胺(140 mg，0.472 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑及 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 303.1 $(M+H)^+$

【1269】 步驟 2. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-異丙基-5-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺

【1270】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(17 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-*N*-異丙基-5-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-胺(110 mg，0.362 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.61 (s, 1H), 8.44-8.42 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.01 (S, 1H), 5.41 (d, 1H), 4.56-4.51 (m, 1H), 3.96-3.93 (m, 1H), 2.84 (t, 1H), 1.61-1.60 (m，8H), 1.55 (d, 6H), 1.25-1.24 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 532.2 $(M+H)^+$

【1271】 範例 20. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-N^4-異丙基吡啶-2,4-二胺

【1272】 步驟 1. 2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-*N*-異丙基吡啶-4-胺

【1273】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(115 mg)，程序差異之處在於以 4-乙炔基-1-(2-氟乙基)吡唑(98 mg，0.708 mmol)及 2-氯-5-碘-*N*-異丙基吡啶-4-胺(140 mg，0.472 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑及 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 307.1 $(M+H)^+$

【1274】 步驟 2. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-N^4-異丙基吡啶-2,4-二胺

【1275】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(45 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-*N*-異丙基吡啶-4-胺(111 mg，0.362 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.30 (s,1H), 7.02 (d, 1H), 4.96 (d, 1H), 4.83 (t, 1H), 4.75 (t, 1H), 4.47 (t, 1H), 4.24 (t, 1H), 3.87-3.84 (m, 1H), 2.85-2.81 (m, 1H), 1.53-1.51 (m, 2H), 1.38 (d, 6H), 1.23-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 536.2 $(M+H)^+$

【1276】 範例 21. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-異丙基-5-(吡啶-3-基乙炔基)吡啶-2,4-二胺

【1277】 步驟 1. 2-氯-*N*-異丙基-5-(吡啶-3-基乙炔基)吡啶-4-胺

【1278】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(45 mg)，程序差異之處在於以 3-乙炔基吡啶(73 mg，0.708 mmol)及 2-氯-5-碘-*N*-異丙基吡啶-4-胺(140 mg，0.472 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑及 1-(2-氯-5-碘吡

啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 272.1 $(M+H)^+$

【1279】 步驟 2. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-異丙基-5-(吡啶-3-基乙炔基)吡啶-2,4-二胺

【1280】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(34 mg)，程序差異之處在於以 2-氯-*N*-異丙基-5-(吡啶-3-基乙炔基)吡啶-4-胺(98 mg，0.362 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.77 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 3.92-3.87 (m, 1H), 2.86-2.82 (m, 2H), 1.54-1.52 (m, 2H), 1.39 (d, 6H), 1.22-1.18 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 501.2 $(M+H)^+$

【1281】 範例 22. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-異丙基-5-(4-甲氧基丁-1-炔-1-基)吡啶-2,4-二胺

【1282】 步驟 1. 2-氯-*N*-異丙基-5-(4-甲氧基丁-1-炔-1-基)吡啶-4-胺

【1283】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(109 mg)，程序差異之處在於以 4-甲氧基丁-1-炔 (102 mg，1.214 mmol)及 2-氯-5-碘-*N*-異丙基吡啶-4-胺(240 mg，0.809 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑及 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 253.1 $(M+H)^+$

【1284】 步驟 2. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-異丙基-5-(4-甲氧基丁-1-炔-1-基)吡啶-2,4-二胺

【1285】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(3 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-*N*-異丙基-5-(4-甲氧基丁-1-炔基)吡啶-4-胺(91 mg，0.362 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-

4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.62 (t, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.77 (t, 2H), 1.36 (d, 6H), 1.22 (d, 2H), 0.87 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 482.2 $(M+H)^+$

【1286】 範例 23. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-N^4-異丙基吡啶-2,4-二胺

【1287】 步驟 1. 2-氯-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-*N*-異丙基吡啶-4-胺

【1288】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(165.4 mg)，程序差異之處在於以 1-(2,2-二氟乙基)-4-乙炔基-吡唑(139 mg，0.890 mmol)及 2-氯-5-碘-*N*-異丙基吡啶-4-胺(220 mg，0.742 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑及 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 325.1 $(M+H)^+$

【1289】 步驟 2. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-N^4-異丙基吡啶-2,4-二胺

【1290】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(39 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-*N*-異丙基吡啶-4-胺(160 mg，0.493 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (MeOD, 600 MHz) δ 8.75 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.21 (t, 1H), 4.63-4.57 (m, 2H), 3.90-3.88 (m, 1H), 3.05-3.03 (m, 1H), 1.46-1.43 (m, 2H), 1.36 (d, 6H), 1.27-1.25 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 554.2 $(M+H)^+$

【1291】 範例 24. N^4-(仲丁基)-N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺

【1292】 步驟 1. *N*-(仲丁基)-2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-胺

【1293】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(132 mg)，程序差異之處在於以參考範例 1 中所製備之 *N*-(仲丁基)-2-氯-5-碘吡啶-4-胺(140 mg，0.451 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 289.0 $(M+H)^+$

【1294】 步驟 2. N^4-(仲丁基)-N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺

【1295】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(14 mg)，程序差異之處在於步驟 1 中所製備之以 *N*-(仲丁基)-2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-胺(104 mg，0.362 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.67-3.62 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.54-1.51 (m,2H), 1.33 (d, 2H), 1.29-1.23 (m, 2H), 1.22-1.18 (m, 2H), 1.13 (d, 2H), 1.00 (t, 3H); MS (ESI) m/z = 518.2 $(M+H)^+$

【1296】 範例 25. N^4-(仲丁基)-N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺

【1297】 步驟 1. *N*-(仲丁基)-2-氯-5-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-胺

【1298】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(155 mg)，程序差異之處在於以參考範例 1 中所製備之 *N*-(仲丁基)-2-氯-5-碘吡啶-4-

胺(190 mg，0.612 mmol)及 4-乙炔基-1-異丙基吡唑(123 mg，0.918 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 4-乙炔基-1-甲基吡唑。MS (ESI) m/z = 316.1 $(M+H)^+$

【1299】 步驟 2. N^4-(仲丁基)-N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺

【1300】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(14 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 *N*-(仲丁基)-2-氯-5-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-胺(115 mg，0.362 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 3.67-3.63 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.54 (d, 6H), 1.52-1.51 (m, 1H), 1.34 (d, 3H), 1.22-1.18 (m, 2H), 1.01 (t, 3H); MS (ESI) m/z = 546.2 $(M+H)^+$

【1301】 範例 26. N^4-(仲丁基)-N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺

【1302】 步驟 1. *N*-(仲丁基)-2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-胺

【1303】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(190 mg)，程序差異之處在於以參考範例 1 中所製備之 *N*-(仲丁基)-2-氯-5-碘吡啶-4-胺(190 mg，0.612 mmol)及 4-乙炔基-1-(2-氟乙基)吡唑(127 mg，0.918 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 4-乙炔基-1-甲基吡唑。MS (ESI) m/z = 320.1 $(M+H)^+$

【1304】 步驟 2. N^4-(仲丁基)-N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺

【1305】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(16 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 *N*-(仲丁基)-2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-胺(116 mg，0.362 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 4.98 (d, 1H), 4.83 (t, 1H), 4.75 (t, 1H), 4.47 (t, 1H), 4.42 (t, 1H), 3.68-3.63 (m, 1H), 2.85-2.81 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.54-1.51 (m, 2H), 1.34 (d, 3H), 1.24-1.20 (m, 2H), 1.01 (t, 3H); MS (ESI) m/z = 550.2 $(M+H)^+$

【1306】 範例 27. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇

【1307】 步驟 1. 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇

【1308】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(385.4 mg)，程序差異之處在於參考範例 2 中所製備之以 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)哌啶-4-醇(460 mg，1.359 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 317.0 $(M+H)^+$

【1309】 步驟 2. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇

【1310】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(51 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)

乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇(200 mg，0.631 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.63 (s, 1H),7.56 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88-3.84 (m, 2H), 3.28-3.24 (m, 2H), 2.85-2.82 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 2H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.25-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 546.2 $(M+H)^+$

【1311】 範例 28. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇

【1312】 步驟 1. 1-(2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇

【1313】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(80 mg)，程序差異之處在於以參考範例 2 中所製備之 4-乙炔基-1-(2-氟乙基)吡唑(67 mg，0.487 mmol)及 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)哌啶-4-醇(150 mg，0.443 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑及 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 349.2 $(M+H)^+$

【1314】 步驟 2. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇

【1315】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(7 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇(80 mg，0.229 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 6.99 (d,

1H), 4.82 (t, 1H), 4.75 (t, 1H), 4.46 (t, 1H), 4.41 (t, 1H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 2H), 3.28-3.25 (m, 2H), 2.85-2.82 (m, 1H), 2.12-2.10 (m, 2H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.55-1.53 (m, 2H), 1.26-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 560.2 $(M+H)^+$

【1316】 範例 29. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇

【1317】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇

【1318】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(78 mg)，程序差異之處在於以參考範例 3 中所製備之(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇(150 mg，0.425 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 331.1 $(M+H)^+$

【1319】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇

【1320】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(5 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇(78 mg，0.235 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 4.15 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.75 (d, 2H), 2.93 (t, 2H), 2.84-2.82 (m, 1H), 1.95 (d, 2H), 1.55-1.47 (m, 5H), 1.25-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 578.2 $(M+H)^+$

【1321】 範例 30. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇

【1322】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇

【1323】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(225 mg)，程序差異之處在於以參考範例 3 中所製備之 4-乙炔基-1-(2-氟乙基)吡唑(194 mg，1.404 mmol)及(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇(450 mg，1.276 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑及 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 363.1 $(M+H)^+$

【1324】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇

【1325】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(17 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇(220 mg，0.606 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.82 (t, 1H), 4.75 (t, 1H), 4.46 (t, 1H), 4.41 (t, 1H), 4.16-4.12 (m, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.84-2.82 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.54-1.47 (m, 4H), 1.27-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 592.2 $(M+H)^+$

【1326】 範例 31. (*R*)-1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吡咯啶-3-醇

【1327】 步驟 1. (*R*)-1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吡咯啶-3-醇

【1328】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(56.6

mg)，程序差異之處在於以參考範例 4 中所製備之(*R*)-1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)吡咯啶-3-醇(200 mg，0.616 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 317.1 $(M+H)^+$

【1329】 步驟 2. (*R*)-1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吡咯啶-3-醇

【1330】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(39 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(*R*)-1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吡咯啶-3-醇(118 mg，0.390 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ 10.08 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.03 (s. 1H), 7.99 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.35 (s, 2H), 5.06 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.74-3.69 (m, 1H), 3.64-3.62 (m, 1H), 3.52-3.50 (m, 1H), 3.26-3.24 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.34-1.32 (m, 2H), 1.27-1.25 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 600.2 $(M+H)^+$

【1331】 範例 32. (*R*)-1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吡咯啶-3-醇

【1332】 步驟 1. (*R*)-1-(2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吡咯啶-3-醇

【1333】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(52 mg)，程序差異之處在於以參考範例 4 中所製備之 4-乙炔基-1-(2-氟乙基)吡唑(112 mg，0.813 mmol)及(*R*)-1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)吡咯啶-3-醇(240 mg，0.739 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑及 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 335.1 $(M+H)^+$

【1334】 步驟 2. (*R*)-1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吡咯啶-3-醇

【1335】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(10 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(*R*)-1-(2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吡咯啶-3-醇(200 mg，0.597 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (MeOD, 600 MHz) δ 8.75 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 4.79 (t, 1H), 4.71 (t, 1H), 4.55 (t, 1H), 4.43 (t, 1H), 4.01 (t, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.05-3.03 (m, 1H), 2.19 (s, 1H), 1.59 (s, 2H), 1.45-1.22 (m, 2H), 0.91-0.89 (m, 1H); MS (ESI) m/z = 564.3 $(M+H)^+$

【1336】 範例 33. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吡咯啶-3-基)甲醇

【1337】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吡咯啶-3-基)甲醇

【1338】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(57 mg)，程序差異之處在於以參考範例 5 中所製備之(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)吡咯啶-3-基)甲醇(200 mg，0.591 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 303.1 $(M+H)^+$

【1339】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吡咯啶-3-基)甲醇

【1340】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(23 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)

乙炔基)吡啶-4-基)吡咯啶-3-基)甲醇(108 mg，0.342 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.75-3.63 (m, 2H), 2.84-2.82 (m, 1H), 2.59-2.57 (m,1H), 2.15-2.14 (m, 1H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.55-1.52 (m, 2H), 1.33-1.26 (m, 4H), 1.24-1.22 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 546.2 $(M+H)^+$

【1341】 範例 34. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吡咯啶-3-基)甲醇

【1342】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吡咯啶-3-基)甲醇

【1343】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(144 mg)，程序差異之處在於以參考範例 5 中所製備之 4-乙炔基-1-(2-氟乙基)吡唑(90 mg，0.650 mmol)及(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)吡咯啶-3-基)甲醇(200 mg，0.591 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑及 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 349.1 $(M+H)^+$

【1344】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吡咯啶-3-基)甲醇

【1345】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(15 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吡咯啶-3-基)甲醇(143 mg，0.410 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.31 (s,

1H), 6.90 (s, 1H), 4.81 (t, 1H), 4.74 (t, 1H), 4.44 (t, 1H), 4.40 (t, 1H), 3.95-3.91 (m, 2H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.69-3.64 (m,2H), 2.84-2.82 (m, 1H), 2.60-2.58 (m, 1H), 2.16-2.13 (m, 1H), 1.87-1.84 (m, 1H), 1.54-1.51 (m, 2H), 1.24-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 578.2 $(M+H)^+$

【1346】 範例 35. 2-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吖丁啶-3-基)丙-2-醇

【1347】 步驟 1. 2-(1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吖丁啶-3-基)丙-2-醇

【1348】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(184 mg)，程序差異之處在於以參考範例 6 中所製備之 2-(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)吖丁啶-3-基)丙-2-醇(261 mg，0.740 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 331.1 $(M+H)^+$

【1349】 步驟 2. 2-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吖丁啶-3-基)丙-2-醇

【1350】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(59 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-(1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吖丁啶-3-基)丙-2-醇(184 mg，0.555 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.59 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.28 (d, 4H), 3.92 (s, 3H), 2.84-2.80 (m, 2H), 1.54-1.50 (m, 2H), 1.27 (s, 6H), 1.23-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 560.2 $(M+H)^+$

【1351】 範例 36. 2-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺

基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吖丁啶-3-基)丙-2-醇

【1352】 步驟 1. 2-(1-(2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吖丁啶-3-基)丙-2-醇

【1353】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(300 mg)，程序差異之處在於以 4-乙炔基-1-(2-氟乙基)吡唑(129 mg，0.936 mmol)及參考範例6中所製備之2-(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)吖丁啶-3-基)丙-2-醇(261 mg，0.740 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑及 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 363.1 $(M+H)^+$

【1354】 步驟 2. 2-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吖丁啶-3-基)丙-2-醇

【1355】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(13 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-(1-(2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吖丁啶-3-基)丙-2-醇(300 mg，0.827 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.58 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.82 (t, 1H), 4.74 (t, 1H), 4.44 (t, 1H), 4.40 (t, 1H), 4.39-4.25 (m, 4H), 2.88-2.78 (m, 2H), 1.54-1.50 (m, 2H), 1.27-1.25 (m，9H), 1.22-1.16 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 592.2 $(M+H)^+$

【1356】 範例 37. 2-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)(甲基)胺基)乙-1-醇

【1357】 步驟 1. 2-((2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)(甲基)胺基)乙-1-醇

【1358】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(94 mg)，程序差異之處在於以參考範例 7 中所製備之 2-((2-氯-5-碘吡啶-4-基)(甲基)胺基)乙-1-醇(280 mg，0.896 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 291.1 $(M+H)^+$

【1359】 步驟 2. 2-((2-((2-((1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)(甲基)胺基)乙-1-醇

【1360】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(8 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-((2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)(甲基)胺基)乙-1-醇(94 mg，0.322 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.12-3.97 (m, 2H), 3.94-3.85 (m, 5H), 3.18 (s, 3H), 2.86-2.81 (m, 1H), 1.54-1.48 (m, 2H), 1.27-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 520.1 $(M+H)^+$

【1361】 範例 38. 2-((2-((2-((1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)(甲基)胺基)乙-1-醇

【1362】 步驟 1. 2-((2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)(甲基)胺基)乙-1-醇

【1363】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(322 mg)，程序差異之處在於以參考範例 7 中所製備之 4-乙炔基-1-(2-氟乙基)吡唑(136 mg，0.985 mmol)及 2-((2-氯-5-碘吡啶-4-基)(甲基)胺基)乙-1-醇(280 mg，0.896 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑及 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 323.1 $(M+H)^+$

【1364】 步驟 2. 2-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)(甲基)胺基)乙-1-醇

【1365】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(20 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-((2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)(甲基)胺基)乙-1-醇(322 mg，0.998 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.71-7.69 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.82 (t, 1H), 4.74 (t, 1H), 4.45 (t, 1H), 4.40 (t, 1H), 3.98 (t, 2H), 3.93 (t, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.85-2.81 (m, 1H), 1.54-1.51 (m, 2H), 1.26-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 552.2 $(M+H)^+$

【1366】 範例 39. 3-((2-((2-(1-環丙磺醯基吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(2-(1-甲基吡唑-4-基)乙炔基)-4-吡啶基)胺基)-2,2-二甲基-丙-1-醇

【1367】 步驟 1. 3-((2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-2,2-二甲基丙-1-醇

【1368】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(109 mg)，程序差異之處在於以參考範例 8 中所製備之 3-((2-氯-5-碘吡啶-4-基)胺基)-2,2-二甲基丙-1-醇(150 mg，0.440 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 319.1 $(M+H)^+$

【1369】 步驟 2. 3-((2-((2-(1-環丙磺醯基吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(2-(1-甲基吡唑-4-基)乙炔基)-4-吡啶基)胺基)-2,2-二甲基-丙-1-醇

【1370】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(24 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 3-((2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)

乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-2,2-二甲基丙-1-醇(100 mg，0.314 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.21 (d, 2H), 2.82-2.78 (m, 1H), 1.51-1.47 (m, 2H), 1.22-1.15 (m, 2H), 1.04 (s, 6H); MS (ESI) m/z = 548.2 $(M+H)^+$

【1371】 範例 40. 3-((2-((2-(1-環丙磺醯基吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(2-(1-(2-氟乙基)吡唑-4-基)乙炔基)-4-吡啶基)胺基)-2,2-二甲基-丙-1-醇

【1372】 步驟 1. 3-((2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-2,2-二甲基丙-1-醇

【1373】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(139 mg)，程序差異之處在於以 4-乙炔基-1-(2-氟乙基)吡唑(67 mg，0.484 mmol)及參考範例 8 中所製備之 3-((2-氯-5-碘吡啶-4-基)胺基)-2,2-二甲基丙-1-醇(150 mg，0.440 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑及 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 351.1 $(M+H)^+$

【1374】 步驟 2. 3-((2-((2-(1-環丙磺醯基吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(2-(1-(2-氟乙基)吡唑-4-基)乙炔基)-4-吡啶基)胺基)-2,2-二甲基-丙-1-醇

【1375】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(6 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 3-((2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-2,2-二甲基丙-1-醇(130 mg，0.371 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.16-7.12 (m, 2H), 5.92-5.90 (m, 2H), 4.83 (t, 1H), 4.72 (t, 1H), 4.46 (t, 1H), 4.40 (t, 1H),

3.56 (s, 2H), 3.26 (d, 2H), 2.85-2.81 (m, 2H), 1.55-1.51 (m, 2H),1.34-1.31 (m, 2H), 1.18 (s, 6H); MS (ESI) m/z = 580.2 $(M+H)^+$

【1376】 範例 41. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1377】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1378】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(206 mg)，程序差異之處在於以參考範例 9 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-碘吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(250 mg，0.709 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 331.1 $(M+H)^+$

【1379】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1380】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(72 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(200 mg，0.605 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ 10.06 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.40 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.69 (s, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 4H), 1.61-1.53 (m, 4H), 1.35-1.32 (m, 2H), 1.30-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 560.2 $(M+H)^+$

【1381】 範例 42. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1382】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1383】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(208 mg)，程序差異之處在於以 4-乙炔基-1-(2-氟乙基)吡唑(108 mg，0.780 mmol)及參考範例 9 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-碘吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(250 mg，0.709 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑及 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 363.0 $(M+H)^+$

【1384】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1385】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(86 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(200 mg，0.551 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ 10.06 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.44 (d, 1H), 4.81 (t, 1H), 4.73 (t, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.48 (t, 1H), 4.43 (t, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 4H), 1.60-1.54 (m, 4H), 1.35-1.32 (m, 2H), 1.26-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 592.2 $(M+H)^+$

【1386】 範例 43. (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1387】 步驟 1. (1*S*,3*S*)-3-((2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1388】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(155 mg)，程序差異之處在於以參考範例 10 中所製備之(1*S*,3*S*)-3-((2-氯-5-碘吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(200 mg，0.567 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 331.1 $(M+H)^+$

【1389】 步驟 2. (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1390】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(75 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*S*,3*S*)-3-((2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(190 mg，0.574 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ 10.02 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.02 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.27-3.22 (m, 1H), 2.00 (d, 1H), 1.76-1.60 (m, 5H), 1.45 (s, 1H), 1.35-1.30 (m, 2H), 1.26-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 560.2 $(M+H)^+$

【1391】 範例 44. (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1392】 步驟 1. (1*S*,3*S*)-3-((2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1393】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(173 mg)，程序差異之處在於以 4-乙炔基-1-(2-氟乙基)吡唑(86 mg，0.624 mmol)及參考範例 10 中所製備之(1*S*,3*S*)-3-((2-氯-5-碘吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(200 mg，0.567 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑及 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS

(ESI) m/z = 363.2 $(M+H)^+$

【1394】 步驟 2. (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1395】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(26 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*S*,3*S*)-3-((2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(220 mg，0.606 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ 10.04 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.81 (t, 1H), 4.73 (t, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 2.01 (d, 1H), 1.75-1.59 (d, 5H), 1.43 (s, 1H), 1.35-1.30 (m, 2H), 1.27-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 592.2 $(M+H)^+$

【1396】 範例 45. (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1397】 步驟 1. (1*S*,3*R*)-3-((2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1398】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(193 mg)，程序差異之處在於以參考範例 11 中所製備之(1*S*,3*R*)-3-((2-氯-5-碘吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(270 mg，0.766 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 331.1 $(M+H)^+$

【1399】 步驟 2. (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1400】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(38 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*S*,3*R*)-3-((2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(150 mg，0.453 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ 10.04 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (s, 1H) 7.06 (s, 1H), 5.36 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.27-3.23 (m, 1H), 1.87-1.70 (m, 4H), 1.49-1.43 (m, 4H), 1.36-1.30 (m, 2H), 1.25-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 560.2 $(M+H)^+$

【1401】 範例 46. (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1402】 步驟 1. (1*S*,3*R*)-3-((2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1403】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(221 mg)，程序差異之處在於以 4-乙炔基-1-(2-氟乙基)吡唑(116 mg，0.842 mmol)及參考範例 11 中所製備之(1*S*,3*R*)-3-((2-氯-5-碘吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(270 mg，0.766 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑及 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 363.1 $(M+H)^+$

【1404】 步驟 2. (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1405】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(20 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*S*,3*R*)-3-((2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(170 mg，0.469 mmol)代替 1-(2-

氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ 10.06 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.81 (t, 1H), 4.73 (t, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.48 (t, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.27-3.23 (m, 2H), 1.88-1.70 (m, 5H), 1.49-1.43 (m, 3H), 1.35-1.33 (m, 2H), 1.26-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 592.2 $(M+H)^+$

【1406】 範例 47. (1-(5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1407】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1408】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(103 mg)，程序差異之處在於以參考範例 12 中所製備之(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(110 mg，0.300 mmol)及 1-環丙基-4-乙炔基吡唑(48 mg，0.360 mmol)分別代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 4-乙炔基-1-甲基吡唑。MS (ESI) m/z = 371.0 $(M+H)^+$

【1409】 步驟 2. (1-(5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1410】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(10 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(98 mg，0.264 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.62-7.69 (m, 3H),

6.97 (d, 1H), 3.67-3.65 (m, 2H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.42-3.36 (m, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.04-2.00 (m, 2H), 1.80-1.74 (m, 3H), 1.58-1.50 (m, 4H), 1.35-1.20 (m, 5H), 1.17-1.11 (m, 3H), 1.10-1.06 (m, 5H); MS (ESI) m/z = 600.2 $(M+H)^+$

【1411】 範例 48. (1-(5-((1-(環丙基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1412】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((1-(環丙基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1413】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(89 mg)，程序差異之處在於以參考範例 12 中所製備之(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(110 mg，0.300 mmol)及 1-(環丙基甲基)-4-乙炔基吡唑(53 mg，0.360 mmol)分別代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 4-乙炔基-1-甲基吡唑。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.22 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.72-3.68 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.28-3.24 (m, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.86 (s, 1H), 1.75-1.71 (m, 2H), 1.51-1.47 (m, 2H), 1.32-1.27 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.70-0.67 (m, 2H), 0.41-0.38 (m, 2H)

【1414】 步驟 2. (1-(5-((1-(環丙基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1415】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(12 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-(環丙基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(80 mg，0.208 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.70 (s, 1H),

7.64 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.00 (d, 2H), 3.70-3.67 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.43-3.38 (m, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.59-1.50 (m, 5H), 1.33-1.23 (m, 6H), 1.08 (s, 3H), 0.70 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 614.2 $(M+H)^+$

【1416】 範例 49. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1417】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1418】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(110 mg)，程序差異之處在於以參考範例 12 中所製備之(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(110 mg，0.300 mmol)及 1-(2,2-二氟乙基)-4-乙炔基吡唑(56 mg，0.360 mmol)分別代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 4-乙炔基-1-甲基吡唑。MS (ESI) m/z = 395.0 $(M+H)^+$

【1419】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1420】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(9 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(104 mg，0.264 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.68-7.63 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 6.10-5.96 (m, 1H), 4.51-4.43 (m, 2H), 3.69-3.66 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.41-3.36 (m, 2H), 2.84-2.80 (m, 1H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.58-1.50 (m, 4H), 1.24-1.19 (m, 4H), 1.07 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 624.2 $(M+H)^+$

【1421】 範例 50. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)- N^4-(4-((二甲胺基)甲基)苯甲基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺

【1422】 步驟 1. 2-氯-*N*-(4-((二甲胺基)甲基)苯甲基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-胺

【1423】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(118 mg)，程序差異之處在於以參考範例 13 中所製備之 2-氯-*N*-(4-((二甲胺基)甲基)苯甲基)-5-碘吡啶-4-胺(250 mg，0.622 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 380.2 $(M+H)^+$

【1424】 步驟 2. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-(4-((二甲胺基)甲基)苯甲基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺

【1425】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(13 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-*N*-(4-((二甲胺基)甲基)苯甲基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-胺(118 mg，0.311 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.61 (s, 1H), 8.47 (s, 2H), 8.38 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41-7.32 (m, 4H), 7.08 (d, 1H), 5.76 (t, 1H), 4.63 (d, 2H), 3.92 (s, 4H), 3.86 (s, 2H), 2.82-2.80 (m, 1H), 2.54-2.49 (m, 6H), 1.49-1.43 (m, 2H), 1.22-1.18 (m, 2H) ; MS (ESI) m/z = 609.2 $(M+H)^+$

【1426】 範例 51. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-(4-((二甲胺基)甲基)苯甲基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺

【1427】 步驟 1. 2-氯-*N*-(4-((二甲胺基)甲基)苯甲基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-胺

【1428】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(135 mg)，程序差異之處在於以 4-乙炔基-1-(2-氟乙基)吡唑(103 mg，0.747 mmol)及參考範例 13 中所製備之 2-氯-*N*-(4-((二甲胺基)甲基)苯甲基)-5-碘吡啶-4-胺(250 mg，0.622 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑及 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 412.2 $(M+H)^+$

【1429】 步驟 2. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-(4-((二甲胺基)甲基)苯甲基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺

【1430】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(20 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-*N*-(4-((二甲胺基)甲基)苯甲基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-胺(135 mg，0.328 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.37-7.35 (m, 5H), 7.12 (d, 1H), 5.69 (t, 1H), 4.81 (t, 1H), 4.73 (t, 1H), 4.62 (d, 2H), 4.45 (t, 1H), 4.41 (t, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.82-2.78 (m, 1H), 2.47 (s, 6H), 1.49-1.46 (m, 2H), 1.26-1.18 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 642.2 $(M+H)^+$

【1431】 範例 52. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-N^4-(4-((二甲胺基)甲基)苯甲基)吡啶-2,4-二胺

【1432】 步驟 1. 2-氯-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-*N*-(4-((二甲胺基)甲基)苯甲基)吡啶-4-胺

【1433】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(134 mg)，程序差異之處在於以 4-乙炔基-1-(2,2-二氟乙基)吡唑(117 mg，0.747 mmol)

及參考範例 13 中所製備之 2-氯-*N*-(4-((二甲胺基)甲基)苯甲基)-5-碘吡啶-4-胺(250 mg，0.622 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑及 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 430.2 $(M+H)^+$

【1434】 步驟 2. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-N^4-(4-((二甲胺基)甲基)苯甲基)吡啶-2,4-二胺

【1435】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(31 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-*N*-(4-((二甲胺基)甲基)苯甲基)吡啶-4-胺(134 mg，0.312 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.33-7.31 (m, 5H), 7.17 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.19-5.99 (m, 1H), 5.50 (t, 1H), 4.54 (d, 2H), 4.49-4.45 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.81-2.76 (m, 1H), 2.17 (s, 6H), 1.49-1.46 (m, 2H), 1.28-1.15 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 659.2 $(M+H)^+$

【1436】 範例 53. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)- N^4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺

【1437】 步驟 1. 叔丁基(((1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-碘吡啶-4-基)胺基)甲基)環己基)甲基)胺甲酸酯

【1438】 以如同範例 1 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(1.33 g)，程序差異之處在於以叔丁基(((1*r*,4*r*)-4-(胺基甲基)環己基)甲基)胺甲酸酯(1.06 g，4.381 mmol)代替 1-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 480.1 $(M+H)^+$

【1439】 步驟 2. 2-氯-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲基)-5-碘吡

啶-4-胺

【1440】 以如同參考範例 16 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(600 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之叔丁基(((1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-碘吡啶-4-基)胺基)甲基)環己基)甲基)胺甲酸酯(1.30 g，1.975 mmol)代替叔丁基(((1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-碘吡啶-4-基)氧基)甲基)環己基)甲基)胺甲酸酯。MS (ESI) m/z = 408.1 $(M+H)^+$

【1441】 步驟 3. 2-氯-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-胺

【1442】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(140 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之 2-氯-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲基)-5-碘吡啶-4-胺(150 mg，0.368 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 386.2 $(M+H)^+$

【1443】 步驟 4. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺

【1444】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(32 mg)，程序差異之處在於以步驟 3 中所製備之 2-氯-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-胺(140 mg，0.363 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.17 (t, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.17 (t, 2H), 2.84-2.80 (m, 1H), 2.19-2.15 (m, 5H), 2.13 (d, 1H) 2.07 (d, 2H), 1.89-1.87 (m, 4H), 1.53-

1.50 (m, 2H), 1.29-1.19 (m, 2H), 1.13-1.06 (m, 2H), 0.96 (d, 2H), 0.95-0.88 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 616.3 $(M+H)^+$

【1445】 範例 54. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-異丙氧基-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1446】 步驟 1. 2-氯-4-異丙氧基-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶

【1447】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(110 mg)，程序差異之處在於以參考範例 14 中所製備之 2-氯-5-碘-4-異丙氧基吡啶(250 mg，0.840 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 276.1 $(M+H)^+$

【1448】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-異丙氧基-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1449】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(9 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-4-異丙氧基-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(100 mg，0.362 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.85-4.81 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.86-2.80 (m, 1H), 1.55-1.49 (m，9H), 1.29-1.17 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 505.2 $(M+H)^+$

【1450】 範例 55. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-異丙氧基吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1451】 步驟 1. 2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-異丙氧基吡啶

【1452】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(183 mg)，程序差異之處在於以 4-乙炔基-1-(2-氟乙基)吡唑(139 mg，1.008 mmol)及參考範例 14 中所製備之 2-氯-5-碘-4-異丙氧基吡啶(200 mg，0.672 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑及 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 318.1 $(M+H)^+$

【1453】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-異丙氧基吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1454】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(2.6 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-異丙氧基吡啶(111 mg，0.362 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 4.86-4.80 (m, 2H), 4.45 (t, 1H) 4.26 (t, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 1.56-1.50 (m，8H), 1.28-1.18 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 537.2 $(M+H)^+$

【1455】 範例 56. *N*-(4-(仲丁氧基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺

【1456】 步驟 1. 4-(仲丁氧基)-2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶

【1457】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(166 mg)，程序差異之處在於以參考範例 15 中所製備之 4-(仲丁氧基)-2-氯-5-碘吡啶(230 mg，0.738 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 290.1 $(M+H)^+$

【1458】 步驟 2. *N*-(4-(仲丁氧基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-

基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺

【1459】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(6 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 4-(仲丁氧基)-2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(105 mg，0.362 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.40 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.62-4.59 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.66-3.64 (m, 1H), 2.85-2.81 (m, 1H), 1.88-1.73 (m, 3H), 1.55-1.51 (m, 3H), 1.48 (d, 3H), 1.23-1.20 (m, 3H), 1.13 (d, 3H), 1.06 (t, 3H); MS (ESI) m/z = 519.2 $(M+H)^+$

【1460】 範例 57. *N*-(4-(仲丁氧基)-5-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺

【1461】 步驟 1. 4-(仲丁氧基)-2-氯-5-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶

【1462】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(158 mg)，程序差異之處在於以參考範例 15 中所製備之 4-乙炔基-1-異丙基吡唑(129 mg，0.963 mmol)及 4-(仲丁氧基)-2-氯-5-碘吡啶(230 mg，0.738 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑及 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 318.1 $(M+H)^+$

【1463】 步驟 2. *N*-(4-(仲丁氧基)-5-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺

【1464】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(95.2 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 4-(仲丁氧基)-2-氯-5-((1-異丙基-1*H*-

吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(115 mg，0.362 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 9.19 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.62-4.59 (m, 1H), 4.54-4.49 (m, 1H), 2.86-2.82 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.54-1.50 (m，8H), 1.48 (d, 3H), 1.25-1.20 (m, 2H), 1.06 (t, 3H); MS (ESI) m/z = 547.2 $(M+H)^+$

【1465】 範例 58. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲氧基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1466】 步驟 1. 1-((1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)氧基)甲基)環己基)-*N*,*N*-二甲基甲胺

【1467】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(129 mg)，程序差異之處在於以參考範例 16 中所製備之 1-((1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-碘吡啶-4-基)氧基)甲基)環己基)-*N*,*N*-二甲基甲胺(180 mg，0.440 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 387.2 $(M+H)^+$

【1468】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲氧基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1469】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(5 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-((1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)氧基)甲基)環己基)-*N*,*N*-二甲基甲胺(140 mg，0.362 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64-7.62 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 4.01 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.82 (s, 6H),

2.16 (d, 2H), 2.06 (d, 2H), 1.52 (s, 3H), 0.88-0.84 (m，8H); MS (ESI) m/z = 616.3 $(M+H)^+$

【1470】 範例 59. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲氧基)-5-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1471】 步驟 1. 1-((1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)氧基)甲基)環己基)-*N*,*N*-二甲基甲胺

【1472】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(170 mg)，程序差異之處在於以 4-乙炔基-1-異丙基吡唑(89 mg，0.661 mmol)及參考範例 16 中所製備之 1-((1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-碘吡啶-4-基)氧基)甲基)環己基)-*N*,*N*-二甲基甲胺(180 mg，0.440 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑及 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 415.2 $(M+H)^+$

【1473】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲氧基)-5-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1474】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(37 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-((1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)氧基)甲基)環己基)-*N*,*N*-二甲基甲胺(150 mg，0.362 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.51 (t, 1H), 4.00 (d, 2H), 2.84-2.82 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 2.12 (d, 2H), 2.00 (d, 3H), 1.91 (d, 4H), 1.54-1.52 (m，9H), 1.24-1.22 (m, 4H), 1.02-0.98 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 644.3 $(M+H)^+$

【1475】 範例 60. *N*-(5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲氧基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺

【1476】 步驟 1. 1-((1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)氧基)甲基)環己基)-*N*,*N*-二甲基甲胺

【1477】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(163 mg)，程序差異之處在於以 1-環丙基-4-乙炔基-1*H*-吡唑(87 mg，0.661 mmol)及參考範例 16 中所製備之 1-((1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-碘吡啶-4-基)氧基)甲基)環己基)-*N*,*N*-二甲基甲胺(180 mg，0.440 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑及 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 413.2 $(M+H)^+$

【1478】 步驟 2. *N*-(5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲氧基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺

【1479】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(24 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-((1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)氧基)甲基)環己基)-*N*,*N*-二甲基甲胺(149 mg，0.362 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (solvent, 600 MHz) δ 12.01 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.67 (s, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.16 (s, 2H), 2.05 (s, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.07 (s, 2H), 0.88-0.84 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 642.3 $(M+H)^+$

【1480】 範例 61. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲氧基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧

啶-4-胺

【1481】 步驟 1. 1-((1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)氧基)甲基)環己基)-*N*,*N*-二甲基甲胺

【1482】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(170 mg)，程序差異之處在於以 4-乙炔基-1-(2-氟乙基)-吡唑(127 mg，0.918 mmol)及參考範例 16 中所製備之 1-((1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-碘吡啶-4-基)氧基)甲基)環己基)-*N*,*N*-二甲基甲胺(250 mg，0.612 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑及 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 419.2 $(M+H)^+$

【1483】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲氧基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1484】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(46 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-((1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)氧基)甲基)環己基)-*N*,*N*-二甲基甲胺(170 mg，0.405 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 8.26 (s,1H), 8.02 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.82 (t, 1H), 4.74 (t, 1H), 4.46 (t, 1H), 4.41 (t, 1H), 4.00 (d, 2H), 2.84-2.81 (m, 1H), 2.21 (s, 6H), 2.12 (d, 2H), 2.00 (d, 3H), 1.91 (d, 3H), 1.54-1.51 (m, 2H), 1.24-1.20 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 648.3 $(M+H)^+$

【1485】 範例 62. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲氧基)-5-(吡啶-3-基乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1486】 步驟 1. 1-((1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-(吡啶-3-基乙炔基)吡啶-4-基)氧基)甲

基)環己基)-*N*,*N*-二甲基甲胺

【1487】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(155 mg)，程序差異之處在於以 3-乙炔基吡啶(95 mg，0.918 mmol)及參考範例 16 中所製備之 1-((1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-碘吡啶-4-基)氧基)甲基)環己基)-*N*,*N*-二甲基甲胺(250 mg，0.612 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑及 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 384.2 $(M+H)^+$

【1488】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲氧基)-5-(吡啶-3-基乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1489】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(36.9 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-((1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-(吡啶-3-基乙炔基)吡啶-4-基)氧基)甲基)環己基)-*N*,*N*-二甲基甲胺(155 mg，0.405 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.72 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.94 (s,1H), 7.76 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.14 (s,1H), 3.99 (d, 2H), 2.82-2.78 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.09 (d, 2H), 1.98 (d, 3H), 1.91-1.89 (m, 6H), 1.51-1.49 (m, 2H), 1.26-1.18 (m, 5H), 1.00-0.95 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 613.3 $(M+H)^+$

【1490】 範例 63. *N*-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲烷磺胺

【1491】 將以參考範例 17 中所製備之叔丁基(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)胺甲酸酯(100 mg，0.155 mmol)所調製之 20% TFA 之 DCM (5 mL)混合液於室溫

下攪拌過夜。將反應混合以飽和 $NaHCO_3$ 溶液淬火後以 DCM 萃取，再經 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮。將殘餘物重新溶解於 DCM (5 mL)，隨後加入氯化甲烷磺醯(0.04 mL，0.465 mmol)及 TMA (0.06 mL，0.465 mmol)。繼而將反應混合物於室溫下攪拌 3 小時後再以 DCM 稀釋，以水清洗，再經 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮。粗產物經管柱層析(MeOH/DCM = 0-10%)純化而產出形態為黃色固體之 *N*-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲烷磺胺(3 mg)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 3.95-3.92 (m, 5H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.18 (t, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.88-2.84 (m, 1H), 2.24-2.21 (m, 2H), 2.04-2.00 (m,1H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.57-1.54 (m, 2H), 1.16-0.83 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 623.2 $(M+H)^+$

【1492】 範例 64. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-(異丙基胺基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1493】 將以參考範例 17 中所製備之叔丁基(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)胺甲酸酯(100 mg，0.155 mmol)所調製之 20% TFA 之 DCM (5 mL)混合液於室溫下攪拌過夜。將反應混合以飽和 $NaHCO_3$ 溶液淬火後以 DCM 萃取，再經 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮。將殘餘物重新溶解於 DMF (5 mL)，而後加入 2-碘丙烷(0.08 mL，0.775 mmol)及 TMA (0.11 mL，0.775 mmol)。 繼而將反應混合物於 60 °C 下攪拌 3 小時後再以 EA 稀釋，以水清洗，再經 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮。粗產物經管柱層析(MeOH/DCM = 0-20%)純化而產出形態為淺黃色固體之 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-(異丙基胺基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-

2-基)嘧啶-4-胺(5 mg)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.09 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.63 (t, 1H), 3.49 (d, 1H), 2.90-2.86 (m,3H), 2.42-2.40 (m, 2H), 2.29-2.28 (m, 2H), 2.02-2.00 (m, 2H), 1.54-1.47 (m, 7H), 1.38 (s, 2H), 0.89-0.84 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 587.3 $(M+H)^+$

【1494】 範例 65. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1495】 步驟 1. 2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡啶

【1496】 將參考範例 18 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(150 mg，0.637 mmol)、4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽 (181.05 mg，0.955 mmol)與 DIPEA (0.44 mL，2.546 mmol)之 DMA (4 mL)懸浮液於 50 °C 下攪拌過夜。待反應混合物冷卻後稀釋於 EA，以水清洗，再經 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮。粗產物經管柱層析(MeOH/DCM = 0-5%)純化而產出形態為黃色固體之 2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡啶(170 mg)。MS (ESI) m/z = 369.1 $(M+H)^+$

【1497】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1498】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(23 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡啶(168 mg，0.456 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.65

(s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.17 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.90-2.79 (m, 3H), 2.32-2.27 (m, 1H), 2.13-2.00 (m, 3H), 1.87-1.77 (m, 3H), 1.53-1.49 (m, 2H), 1.28-1.19 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 598.1 $(M+H)^+$

【1499】 範例 66. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-氟-4-(三氟甲基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1500】 步驟 1. 2-氯-4-(4-氟-4-(三氟甲基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶

【1501】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(180 mg)，程序差異之處在於以 4-氟-4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽 (198 mg，0.955 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 387.0 $(M+H)^+$

【1502】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-氟-4-(三氟甲基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1503】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(23 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-4-(4-氟-4-(三氟甲基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(176 mg，0.456 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.07 (d, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.19 (t, 2H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.26-2.14 (m, 3H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.25-1.18 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 616.1 $(M+H)^+$

【1504】 範例 67. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑

-4-基)乙炔基)-4-(4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1505】 步驟 1. 2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基)吡啶

【1506】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(181 mg)，程序差異之處在於以 4-(三氟甲氧基)哌啶鹽酸鹽 (196 mg，0.955 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 385.1 $(M+H)^+$

【1507】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1508】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(26 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基)吡啶(176 mg，0.456 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.78-3.75 (m, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 2H), 2.19-2.16 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.54-1.50 (m, 2H), 1.27-1.19 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 614.1 $(M+H)^+$

【1509】 範例 68. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-3,3-二氟哌啶-4-醇

【1510】 步驟 1. 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-3,3-二氟哌啶-4-醇

【1511】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(165 mg)，程序差異之處在於以 3,3-二氟哌啶-4-醇鹽酸鹽 (166 mg，0.955 mmol)代替

4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 353.1 $(M+H)^+$

【1512】 步驟 2. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-3,3-二氟哌啶-4-醇

【1513】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(84 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-3,3-二氟哌啶-4-醇(161 mg，0.456 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ 10.29 (s,1H), 8.68 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.67-3.62 (m, 2H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.84 (d, 1H), 1.37-1.34 (m, 2H), 1.27-1.23 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 574.1 $(M+H)^+$

【1514】 範例 69. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-3,3-二甲基哌啶-4-醇

【1515】 步驟 1. 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-3,3-二甲基哌啶-4-醇

【1516】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(172 mg)，程序差異之處在於以 3,3-二甲基哌啶-4-醇鹽酸鹽 (158 mg，0.955 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 345.1 $(M+H)^+$

【1517】 步驟 2. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-3,3-二甲基哌啶-4-醇

【1518】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(18 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)

乙炔基)吡啶-4-基)-3,3-二甲基哌啶-4-醇(157 mg，0.456 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ 10.22 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 4.70 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.32-3.24 (m, 2H), 3.03 (t, 1H), 2.77 (d, 1H), 1.85-1.82 (m, 1H), 1.72-1.67 (m, 1H), 1.36-1.34 (m, 2H), 1.26-1.25 (m, 2H), 0.93 (d, 6H); MS (ESI) m/z = 582.1 $(M+H)^+$

【1519】 範例 70. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(3-氟哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1520】 步驟 1. 2-氯-4-(3-氟哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶

【1521】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(154 mg)，程序差異之處在於以 3-氟哌啶鹽酸鹽 (124 mg，0.891 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 319.1 $(M+H)^+$

【1522】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(3-氟哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1523】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(26.2 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-4-(3-氟哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(145 mg，0.456 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.92-4.78 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.84-3.76 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.51-3.42 (m, 2H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.10 (s, 1H), 1.99-1.90 (m, 4H), 1.78-1.74 (m, 1H), 1.54-

1.50 (m, 2H), 1.23-1.19 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 548.1 $(M+H)^+$

【1524】 範例 71. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(3-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1525】 步驟 1. 2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(3-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡啶

【1526】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(172 mg)，程序差異之處在於以 3-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽 (169 mg，0.891 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 369.1 $(M+H)^+$

【1527】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(3-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1528】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(24.6 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(3-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡啶(168.2 mg，0.456 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 4.48 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.83 (d, 1H), 2.91 (t, 1H), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.57-2.55 (m, 1H), 2.13 (d, 1H), 2.03 (d, 1H), 1.62-1.52 (m, 3H), 1.25-1.17 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 598.2 $(M+H)^+$

【1529】 範例 72. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(3-(氟甲基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1530】 步驟 1. 2-氯-4-(3-(氟甲基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶

【1531】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(165

mg)，程序差異之處在於以 3-(氟甲基)哌啶鹽酸鹽 (137 mg，0.891 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 333.1 $(M+H)^+$

【1532】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(3-(氟甲基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1533】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(36 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-4-(3-(氟甲基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(152 mg，0.456 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.22 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.49-4.29 (m, 2H), 4.04 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (d, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.92 (t, 1H), 2.72 (t, 1H), 2.10 (s, 1H), 1.85-1.85 (m, 2H), 1.69-1.63 (m, 1H), 1.34-1.28 (m, 2H), 1.25-1.20 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 562.1 $(M+H)^+$

【1534】 範例 73. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇

【1535】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇

【1536】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(167 mg)，程序差異之處在於以(4-氟哌啶-4-基)甲醇鹽酸鹽 (151 mg，0.891 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 348.9 $(M+H)^+$

【1537】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇

【1538】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(32

mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇(159 mg，0.456 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 3.95-3.93 (m, 5H), 3.70 (d, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.14 (t, 2H), 2.04-1.81 (m, 3H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.29-1.19 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 578.1 $(M+H)^+$

【1539】 範例 74. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-(3-氟環己基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺

【1540】 步驟 1. 2-氯-*N*-(3-氟環己基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-胺

【1541】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(200 mg)，程序差異之處在於以 3-氟環己-1-胺鹽酸鹽 (147 mg，0.955 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 333.2 $(M+H)^+$

【1542】 步驟 2. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-(3-氟環己基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺

【1543】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(18 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-*N*-(3-氟環己基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-胺(188 mg，0.565 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.91 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.27-2.12 (m, 4H), 1.93-1.87 (m, 2H), 1.83-

1.62 (m, 2H), 1.27 (s, 2H), 1.24-1.18 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 562.0 $(M+H)^+$

【1544】 範例 75. (1*R*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1545】 步驟 1 (1*R*,3*S*)-3-((2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1546】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(102 mg)，程序差異之處在於以(1*R*,3*S*)-3-胺基環己醇(147 mg，1.273 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 331.0 $(M+H)^+$

【1547】 步驟 2 (1*R*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1548】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(9 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*R*,3*S*)-3-((2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(66 mg，0.198 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.61 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.36 (s. 1H), 8.07 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.72-3.69 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.23-2.20 (m, 2H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 3H), 1.71-1.59 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 3H), 1.44-1.40 (m, 1H), 1.39-1.18 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 560.1 $(M+H)^+$

【1549】 範例 76. (1*R*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1550】 步驟 1. (1*R*,3*R*)-3-((2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-

基)胺基)環己-1-醇

【1551】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(107 mg)，程序差異之處在於以(1*R*,3*R*)-3-胺基環己-1-醇鹽酸鹽 (193 mg，1.273 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 331.0 $(M+H)^+$

【1552】 步驟 2. (1*R*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1553】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(13 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*R*,3*R*)-3-((2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(102 mg，0.310 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.99 (d, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 3H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.68-1.60 (m, 4H), 1.53-1.49 (m, 2H), 1.48-1.43 (m, 2H), 1.22-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 560.0 $(M+H)^+$

【1554】 範例 77. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)氮雜環庚烷-4-醇

【1555】 步驟 1. 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)氮雜環庚烷-4-醇

【1556】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(125 mg)，程序差異之處在於以氮雜環庚烷-4-醇鹽酸鹽 (77 mg，0.509 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.16 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.86-3.82 (m,1H), 3.75-3.66

(m, 2H), 3.57-3.54 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 2H), 1.99-1.96 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.84-1.79 (m, 2H)

【1557】 步驟 2. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)氮雜環庚烷-4-醇

【1558】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(47 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)氮雜環庚烷-4-醇(112 mg，0.339 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.02-3.93 (m, 1H), 3.91-3.89 (m, 4H), 3.80-3.72 (m, 2H), 3.69-3.63 (m, 1H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.23-2.14 (m, 2H), 2.12-1.99 (m, 1H), 1.93-1.73 (m, 4H), 1.54-1.49 (m, 2H), 1.29-1.18 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 560.2 $(M+H)^+$

【1559】 範例 78. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)氮雜環庚烷-4-基)甲醇

【1560】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)氮雜環庚烷-4-基)甲醇

【1561】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(122 mg)，程序差異之處在於以(氮雜環庚烷-4-基)甲醇(66 mg，0.509 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.12 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.99-3.92 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.62-3.53 (m, 2H), 3.47-3.46 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.15-2.11 (m, 1H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.91 (d, 1H), 1.83-1.81 (m, 1H), 1.69-1.67 (m, 1H), 1.58-1.55 (m, 1H), 1.23-1.20 (m, 1H)

【1562】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)氮雜環庚烷-4-基)甲醇

【1563】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(40.4 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)氮雜環庚烷-4-基)甲醇(117 mg，0.339 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.07-4.00 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.52-3.50 (m, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 2H), 1.93-1.89 (m, 2H), 1.74-1.61 (m, 5H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.29-1.19 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 574.2 $(M+H)^+$

【1564】 範例 79. 8-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷-1-酮

【1565】 步驟 1. 8-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷-1-酮

【1566】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(116 mg)，程序差異之處在於以 2,8-二氮螺[4.5]癸烷-1-酮鹽酸鹽 (121 mg，0.637 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 370.1 $(M+H)^+$

【1567】 步驟 2. 8-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷-1-酮

【1568】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(9 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 8-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷-1-酮(98 mg，0.264 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基

-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41-8.40 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.14-4.07 (m, 2H), 3.92 (s, 4H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.18-3.13 (m, 2H), 2.85-2.82 (m, 1H), 2.22-2.17 (m, 4H), 2.14-2.10 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 3H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.27-1.23 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 599.2 $(M+H)^+$

【1569】 範例 80. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-((1*s*,4*s*)-4-((2-氟乙基)胺基)環己基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺

【1570】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-N^1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-N^4-(2-氟乙基)環己烷-1,4-二胺

【1571】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(130 mg)，程序差異之處在於以(1*s*,4*s*)-N^1-(2-氟乙基)環己烷-1,4-二胺(102 mg，0.637 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 376.1 $(M+H)^+$

【1572】 步驟 2. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-((1*s*,4*s*)-4-((2-氟乙基)胺基)環己基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺

【1573】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(2 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-N^1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-N^4-(2-氟乙基)環己烷-1,4-二胺(128 mg，0.339 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.06 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.39 (d, 1H), 4.49 (t, 1H), 4.37 (t, 1H),

3.90 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.81 (t, 1H), 2.74 (t, 1H), 2.64 (s, 2H), 1.95-1.92 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 6H), 1.65-1.61 (m, 3H), 1.46-1.44 (m, 1H), 1.32-1.24 (m, 1H); MS (ESI) m/z = 605.2 $(M+H)^+$

【1574】 範例 81. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇

【1575】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇

【1576】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(226 mg)，程序差異之處在於以順-4-胺基-1-甲基環己醇(150 mg，1.161 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 345.0 $(M+H)^+$

【1577】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇

【1578】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(187 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇(195 mg，0.565 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ 10.02 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.38 (d, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.33-3.22 (m, 1H), 1.76-1.74 (m, 2H), 1.71-1.50 (m, 2H), 1.56 (d, 2H), 1.42-1.39 (m, 2H), 1.34-1.32 (m, 2H), 1.23-1.21 (m, 2H), 1.11 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 574.2 $(M+H)^+$

【1579】 範例 82. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇

【1580】 步驟 1. 1-(2-氯-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇

【1581】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(168 mg)，程序差異之處在於以 4-羥基哌啶(76 mg，0.756 mmol)及參考範例 19 中所製備之 2-氯-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-氟吡啶(150 mg，0.504 mmol)分別代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 379.1 $(M+H)^+$

【1582】 步驟 2. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇

【1583】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(93 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(2-氯-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇(157 mg，0.415 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.68 (s，1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.12 (q, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 2H), 3.28 (t, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.29-2.23 (m, 1H), 2.22-2.09 (m, 3H), 1.85-1.76 (m, 6H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.26-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 608.1 $(M+H)^+$

【1584】 範例 83. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇

【1585】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇

【1586】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(175

mg)，程序差異之處在於以 4-哌啶甲醇(87 mg，0.756 mmol)及參考範例 19 中所製備之 2-氯-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-氟吡啶(150 mg，0.504 mmol)分別代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 393.1 $(M+H)^+$

【1587】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇

【1588】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(28 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇(163 mg，0.415 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.16-4.09 (m, 3H), 3.60 (d, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 1H), 1.95 (d, 2H), 1.79 (s, 5H), 1.55-1.48 (m, 4H), 1.26-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 622.1 $(M+H)^+$

【1589】 範例 84. 2-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇

【1590】 步驟 1. 2-(1-(2-氯-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇

【1591】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(183 mg)，程序差異之處在於以 4-哌啶乙醇(98 mg，0.756 mmol)及參考範例 19 中所製備之 2-氯-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-氟吡啶(150 mg，0.504 mmol)分別代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-

4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 407.2 $(M+H)^+$

【1592】 步驟 2. 2-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇

【1593】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(24 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-(1-(2-氯-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇(169 mg，0.415 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.15-4.08 (m, 3H), 3.76 (t, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.28-2.21 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.91 (d, 2H), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.54-1.47 (m, 4H), 1.37-1.19 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 636.2 $(M+H)^+$

【1594】 範例 85. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1595】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1596】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(171 mg)，程序差異之處在於以(1*s*,4*s*)-4-胺基環己-1-醇鹽酸鹽 (382 mg，2.520 mmol)及參考範例 19 中所製備之 2-氯-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-氟吡啶(150 mg，0.504 mmol)分別代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 393.2 $(M+H)^+$

【1597】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1598】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(82 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(163 mg，0.415 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.14-7.11 (m, 2H), 5.16 (d, 1H), 4.14 (q, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.64 (s, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.18-2.08 (m，1H), 1.88 (d, 4H), 1.83-1.54 (m，8H), 1.52-1.50 (m, 2H), 1.25-1.23 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 622.1 $(M+H)^+$

【1599】 範例 86. 1-(5-((5-環丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇

【1600】 步驟 1. 1-(2-氯-5-((5-環丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇

【1601】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(157 mg)，程序差異之處在於以參考範例 20 中所製備之 2-氯-5-((5-環丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-氟吡啶(150 mg，0.544 mmol)及 4-羥基哌啶(83 mg，0.816 mmol)代替 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶及 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 357.2 $(M+H)^+$

【1602】 步驟 2. 1-(5-((5-環丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇

【1603】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(13 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(2-氯-5-((5-環丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇(148 mg，0.415 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲

基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 5H), 3.27 (t, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 3H), 1.81-1.75 (m，8H), 1.34-1.21 (m, 4H), 1.15-1.11 (m, 2H), 1.10-1.08 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 586.1 $(M+H)^+$

【1604】 範例 87. 2-(1-(5-((5-環丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇

【1605】 步驟 1. 2-(1-(2-氯-5-((5-環丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇

【1606】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(170 mg)，程序差異之處在於以參考範例 20 中所製備之 2-氯-5-((5-環丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-氟吡啶(150 mg，0.544 mmol)及 4-哌啶乙醇(105 mg，0.816 mmol)代替 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶及 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 385.2 $(M+H)^+$

【1607】 步驟 2. 2-(1-(5-((5-環丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇

【1608】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(20 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-(1-(2-氯-5-((5-環丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇(160 mg，0.415 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.12 (d, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.76 (t, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.86-

2.81 (m, 1H), 2.03 (d, 2H), 1.80-1.75 (m，8H), 1.60 (q, 2H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.26-1.21 (m, 3H), 1.20-1.17 (m, 2H), 1.15-1.14 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 614.1 $(M+H)^+$

【1609】 範例 88. (1*s*,4*s*)-4-((5-((5-環丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1610】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((5-環丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1611】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(159 mg)，程序差異之處在於以參考範例 20 中所製備之 2-氯-5-((5-環丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-氟吡啶(150 mg，0.544 mmol)及(1*s*,4*s*)-4-胺基環己-1-醇鹽酸鹽 (412 mg，2.720 mmol)代替 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶及 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 371.1 $(M+H)^+$

【1612】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((5-((5-環丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1613】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(82 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((5-環丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(154 mg，0.415 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.05 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.28 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.26-3.21 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.78-1.75 (m, 4H), 1.63-1.52 (m, 4H), 1.36-1.32 (m, 2H), 1.29-1.22 (m, 2H), 1.06 (s, 4H); MS (ESI) m/z = 600.1 $(M+H)^+$

【1614】 範例 89. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-

5-((1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇

【1615】 步驟 1. 1-(2-氯-5-((1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇

【1616】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(160 mg)，程序差異之處在於以參考範例 21 中所製備之 2-氯-4-氟-5-(2-(1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(150 mg，0.494 mmol)及 4-羥基哌啶(75 mg，0.741 mmol)代替 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶及 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 385.1 $(M+H)^+$

【1617】 步驟 2. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇

【1618】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(60 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(2-氯-5-((1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇(160 mg，0.415 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.27 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 4.84 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.81 (d, 1H), 3.69-3.67 (m, 1H), 3.26-3.22 (m，1H), 3.09 (t, 2H), 1.88 (d, 2H), 1.51 (q, 2H), 1.36-1.32 (m, 2H), 1.29-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 614.1 $(M+H)^+$

【1619】 範例 90. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇

【1620】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇

【1621】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(168 mg)，程序差異之處在於以參考範例 21 中所製備之 2-氯-4-氟-5-(2-(1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(150 mg，0.494 mmol)及 4-哌啶甲醇(85 mg，0.741 mmol)代替 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶及 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 399.1 $(M+H)^+$

【1622】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇

【1623】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(53 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇(165 mg，0.415 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.26 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.56 (t, 1H), 4.01 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.32-3.28 (m, 2H), 3.26-3.21 (m, 1H), 2.86 (t, 2H), 1.78 (d, 2H), 1.59 (s, 1H), 1.32-1.30 (m, 2H), 1.28-1.23 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 628.2 $(M+H)^+$

【1624】 範例 91. 2-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇

【1625】 步驟 1. 2-(1-(2-氯-5-((1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇

【1626】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(174 mg)，程序差異之處在於以參考範例 21 中所製備之 2-氯-4-氟-5-(2-(1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(150 mg，0.494 mmol)及 4-哌啶乙醇(96 mg，0.741

mmol)代替 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶及 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 413.1 $(M+H)^+$

【1627】 步驟 2. 2-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇

【1628】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(61 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-(1-(2-氯-5-((1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇(171 mg，0.415 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.26 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 4.45 (t, 2H), 3.99 (d, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.26-3.22 (m, 1H), 2.86 (t, 2H), 1.79 (d, 2H), 1.40 (q, 2H), 1.33-1.31 (m, 2H), 1.28-1.23 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 642.1 $(M+H)^+$

【1629】 範例 92. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇。

【1630】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1631】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(167 mg)，程序差異之處在於以參考範例 21 中所製備之 2-氯-4-氟-5-(2-(1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(150 mg，0.494 mmol)及(1*s*,4*s*)-4-胺基環己-1-醇鹽酸鹽 (375 mg，2.470 mmol)代替 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶及 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 399.1 $(M+H)^+$

【1632】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)

胺基)-5-((1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1633】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(11 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(165 mg，0.415 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H) 8.40 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.19 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 1H), 3.59 (d, 1H), 2.84-2.80 (m, 1H), 2.04-2.02 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 4H), 1.76-1.72 (m, 4H), 1.54-1.50 (m, 2H), 1.31-1.20 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 628.2 $(M+H)^+$

【1634】 範例 93. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮

【1635】 步驟 1. 1-(2-氯-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮

【1636】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(88 mg)，程序差異之處在於以哌啶-4-酮水合鹽酸鹽(60 mg，0.393 mmol)及參考範例 22 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(80 mg，0.262 mmol)分別代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 385.1 $(M+H)^+$

【1637】 步驟 2. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮

【1638】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(175 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(2-氯-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-

1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮(264 mg，0.686 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 614.1 $(M+H)^+$

【1639】 範例 94. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1640】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1641】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(50.3 mg)，程序差異之處在於以(1*s*,4*s*)-4-胺基環己-1-醇鹽酸鹽 (60 mg，0.393 mmol)及參考範例 22 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(80 mg，0.262 mmol)分別代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 401.1 $(M+H)^+$

【1642】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1643】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(10 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(50 mg，0.125 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ 10.05 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.42 (d, 1H), 4.52 (d, 1H),

4.46-4.42 (m, 2H), 3.96 (d, 3H), 3.71 (s, 1H), 3.48-3.44 (m, 3H), 3.27-3.24 (m, 1H), 2.08-1.91 (m, 7H), 1.80-1.71 (m, 6H), 1.59-1.55 (m, 5H), 1.37-1.33 (m, 3H), 1.28-1.23 (m, 6H); MS (ESI) m/z = 630.1 $(M+H)^+$

【1644】 範例 95. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1645】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1646】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(89 mg)，程序差異之處在於以(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(51 mg，0.393 mmol)及參考範例 22 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(80 mg，0.262 mmol)分別代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 415.1 $(M+H)^+$

【1647】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1648】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(35 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(89 mg，0.213 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ 10.21 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.35 (s. 1H), 4.57 (t, 1H), 4.44-4.40 (m，

1H), 3.95-3.93 (m, 2H), 3.69-3.67 (m, 2H), 3.46-3.42 (m, 2H), 3.26-3.20 (m, 5H), 2.06-1.92 (m, 5H), 1.67-1.63 (m, 2H), 1.38 (d, 2H), 1.34-1.31 (m, 2H), 1.26-1.22 (m, 2H), 0.95 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 644.1 $(M+H)^+$

【1649】 範例 96. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇

【1650】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇

【1651】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(64 mg)，程序差異之處在於以(4-氟哌啶-4-基)甲醇鹽酸鹽 (53 mg，0.393 mmol)及參考範例 22 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(80 mg，0.262 mmol)分別代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 419.1 $(M+H)^+$

【1652】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇

【1653】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(26 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇(64 mg，0.153 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ 10.26 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.41 (s, 1H), 5.05 (t, 1H), 4.46-4.42 (m, 1H), 3.96 (d, 2H), 3.88 (d, 2H), 3.51-3.44 (m, 4H), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.15 (t, 2H), 1.98-1.80 (m，10H), 1.35-1.33 (m, 2H), 1.27-1.22 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 648.1 $(M+H)^+$

【1654】 範例 97. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-氟哌啶-1-基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1655】 步驟 1. 2-氯-4-(4-氟哌啶-1-基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶

【1656】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(99 mg)，程序差異之處在於以 4-氟哌啶(40 mg，0.393 mmol)及參考範例 22 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(80 mg，0.262 mmol)分別代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 389.1 $(M+H)^+$

【1657】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-氟哌啶-1-基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1658】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(81 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-4-(4-氟哌啶-1-基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(88 mg，0.226 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ 10.27 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 4.96-4.87 (m, 1H), 4.45-4.42 (m, 1H), 3.97-3.95 (m, 2H), 3.57-3.54 (m, 2H), 3.48-3.42 (m, 4H), 3.29-3.25 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 2H), 1.98-1.91 (m, 6H), 1.36-1.34 (m, 2H), 1.28-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 618.1 $(M+H)^+$

【1659】 範例 98. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-甲氧基哌啶-1-基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1660】 步驟 1. 2-氯-4-(4-甲氧基哌啶-1-基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-

1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶

【1661】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(102 mg)，程序差異之處在於以 4-甲氧基哌啶(45 mg，0.393 mmol)及參考範例 22 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(80 mg，0.262 mmol)分別代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 401.1 $(M+H)^+$

【1662】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-甲氧基哌啶-1-基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1663】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(38 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-4-(4-甲氧基哌啶-1-基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(91 mg，0.226 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ 10.25 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.19 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.47-4.42 (m, 1H), 3.96 (d, 2H), 3.75-3.73 (m, 2H), 3.47-3.41 (m, 3H), 3.29-3.25 (m, 3H), 3.19-3.12 (m, 2H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.98-1.91 (m, 6H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.36-1.30 (m, 2H), 1.29-1.24 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 630.1 $(M+H)^+$

【1664】 範例 99. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇

【1665】 步驟 1. 1-(2-氯-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇

【1666】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(72 mg)，程序差異之處在於以 3-羥基哌啶(40 mg，0.393 mmol)及參考範例 22 中所

製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(80 mg，0.262 mmol)分別代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 387.2 $(M+H)^+$

【1667】 步驟 2. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇

【1668】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(47 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(2-氯-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇(88 mg，0.226 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.22 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.90 (d, 1H), 4.46-4.41 (m, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.96 (d, 2H), 3.69 (d, 2H), 3.46 (t, 2H), 3.29-3.25 (m, 1H), 2.94 (t, 1H), 2.71 (t, 1H), 2.08-1.91 (m, 5H), 1.62-1.59 (m, 1H), 1.37-1.33 (m, 3H), 1.27-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 616.1 $(M+H)^+$

【1669】 範例 100. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-基)甲醇

【1670】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-基)甲醇

【1671】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(98 mg)，程序差異之處在於以 3-哌啶甲醇(45 mg，0.393 mmol)及參考範例 22 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(80 mg，0.262 mmol)分別代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-

4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 401.1 $(M+H)^+$

【1672】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-基)甲醇

【1673】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(26 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-基)甲醇(91 mg，0.226 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ 10.23 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.16 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.45-4.41 (m, 1H), 4.14 (d, 1H), 3.96 (d, 2H), 3.81 (d, 1H), 3.46 (t, 2H), 3.29-3.26 (m, 1H), 2.91 (t, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.99-1.80 (m, 6H), 1.78-1.62 (m, 4H), 1.36-1.33 (m, 2H), 1.28-1.22 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 630.1 $(M+H)^+$

【1674】 範例 101. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1675】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(20 mg)，程序差異之處在於以參考範例 53 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(88 mg，0.221 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 3.74-3.65 (m, 2H), 3.47-3.41 (m, 3H), 3.40-3.36 (m, 2H), 2.85-2.79 (m, 1H), 1.81-1.75 (m, 3H), 1.58-1.49 (m, 4H), 1.30-1.19 (m, 3H), 1.07 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 628.0 $(M+H)^+$

【1676】 範例 102. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1677】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1678】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(96 mg)，程序差異之處在於以(1*s*,4*s*)-4-胺基環己-1-醇鹽酸鹽 (63 mg，0.414 mmol)及參考範例 23 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶 (80 mg，0.276 mmol)分別代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 385.0 $(M+H)^+$

【1679】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1680】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(5 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(85 mg，0.221 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.09 (s,1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.16 (d, 2H), 3.98 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 2.83 (s, 1H), 1.73-1.61 (m，8H), 1.54-1.49 (m, 2H), 1.27-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 614.1 $(M+H)^+$

【1681】 範例 103. (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1682】 步驟 1. (1*S*,3*S*)-3-((2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡

啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1683】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(345 mg)，程序差異之處在於以(1*S*,3*S*)-3-胺基環己-1-醇鹽酸鹽 (204 mg，1.347 mmol)及參考範例 23 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(300 mg，1.036 mmol)分別代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 385.0 $(M+H)^+$

【1684】 步驟 2. (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1685】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(65 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*S*,3*S*)-3-((2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(290 mg，0.754 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 4.90 (d, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 2.87-2.82 (m, 1H), 2.13-2.11 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.89-1.87 (m, 2H), 1.68-1.61 (m, 4H), 1.54-1.51 (m, 2H), 1.46-1.41 (m, 1H), 1.22-1.19 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 614.1 $(M+H)^+$

【1686】 範例 104. 7-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-甲基-7-氮螺[3.5]壬-2-醇

【1687】 步驟 1. 7-(2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-甲基-7-氮螺[3.5]壬-2-醇

【1688】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(401 mg)，程序差異之處在於以 2-甲基-7-氮螺[3.5]壬-2-醇(209 mg，1.347 mmol)及參

考範例 23 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(300 mg，1.036 mmol)分別代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 424.9 $(M+H)^+$

【1689】 步驟 2. 7-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-甲基-7-氮螺[3.5]壬-2-醇

【1690】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(72 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 7-(2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-甲基-7-氮螺[3.5]壬-2-醇(320 mg，0.754 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 3.46-3.42 (m, 4H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 4H), 1.92 (t, 2H), 1.80 (t, 2H), 1.69 (s, 1H), 1.55 (s, 1H), 1.55-1.50 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.28-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 654.2 $(M+H)^+$

【1691】 範例 105. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇

【1692】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇

【1693】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(330 mg)，程序差異之處在於以順-4-胺基-1-甲基環己醇(150 mg，1.161 mmol)及參考範例 23 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(150 mg，1.161 mmol)分別代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-

吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 398.9 $(M+H)^+$

【1694】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇

【1695】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(178 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇(225 mg，0.565 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ 10.07 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.61 (d, 1H), 3.26-3.22 (m, 2H), 1.75 (s, 4H), 1.60-1.57 (m, 2H), 1.43-1.38 (m, 2H), 1.36-1.33 (m, 2H), 1.26-1.23 (m, 2H), 1.13 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 628.2 $(M+H)^+$

【1696】 範例 106. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1697】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1698】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(99 mg)，程序差異之處在於以(1*s*,4*s*)-4-胺基環己-1-醇鹽酸鹽 (193 mg，1.273 mmol)及參考範例 24 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)吡啶(100 mg，0.424 mmol)分別代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 331.0 $(M+H)^+$

【1699】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1700】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(26 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(99 mg，0.300 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.09 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.39 (d, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.69 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.27-3.23 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 4H), 1.62-1.57 (m, 4H), 1.34-1.27 (m, 2H), 1.25-1.22 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 560.0 $(M+H)^+$

【1701】 範例 107. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1702】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1703】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(80.1 mg)，程序差異之處在於以(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(164 mg，1.273 mmol)及參考範例 24 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)吡啶(100 mg，0.424 mmol)分別代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 345.1 $(M+H)^+$

【1704】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1705】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(26 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(80 mg，0.232 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-

甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.24 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.56 (t, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.69 (d, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.32-3.16 (m, 6H), 1.65 (t, 2H), 1.39-1.31 (m, 4H), 1.28-1.20 (m, 2H), 0.94 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 574.1 $(M+H)^+$

【1706】 範例 108. 1-(5-((1-(1-乙醯基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮

【1707】 步驟 1. 1-(5-((1-(1-乙醯基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-氯吡啶-4-基)哌啶-4-酮

【1708】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(90 mg)，程序差異之處在於以參考範例 25 中所製備之 1-(4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(80 mg，0.231 mmol)及哌啶-4-酮水合鹽酸鹽(53 mg，0.346)代替 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶及 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 426.1 $(M+H)^+$

【1709】 步驟 2. 1-(5-((1-(1-乙醯基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮

【1710】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(51 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(5-((1-(1-乙醯基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-氯吡啶-4-基)哌啶-4-酮(293 mg，0.688 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 655.1 $(M+H)^+$

【1711】 範例 109. 1-(4-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(((1*s*,4*s*)-4-羥基環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)

乙-1-酮

【1712】 步驟 1. 1-(4-(4-((6-氯-4-(((1*s*,4*s*)-4-羥基環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮

【1713】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(81 mg)，程序差異之處在於以參考範例 25 中所製備之 1-(4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(80 mg，0.231 mmol)及(1*s*,4*s*)-4-胺基環己-1-醇鹽酸鹽 (52 mg，0.346 mmol)代替 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶及 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 442.1 $(M+H)^+$

【1714】 步驟 2. 1-(4-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(((1*s*,4*s*)-4-羥基環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮

【1715】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(23.1 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(4-(4-((6-氯-4-(((1*s*,4*s*)-4-羥基環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(81 mg，0.184 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.04 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.39 (d, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.46-4.43 (m, 2H), 3.91 (d, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.24-3.16 (m, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 6H), 1.57 (m, 4H), 1.32 (s, 2H), 1.24-1.13 (m, 6H); MS (ESI) m/z = 671.1 $(M+H)^+$

【1716】 範例 110. 1-(4-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)

乙-1-酮

【1717】 步驟 1. 1-(4-(4-((6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮

【1718】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(73 mg)，程序差異之處在於以參考範例 25 中所製備之 1-(4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(80 mg，0.231 mmol)及(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(44 mg，0.346 mmol)代替 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶及 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 456.2 $(M+H)^+$

【1719】 步驟 2. 1-(4-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮

【1720】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(28 mg)，程序差異之處在於以 1-(4-(4-((6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(73 mg，0.16 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ 10.23 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 4.59 (t, 1H), 4.48-4.44 (m, 2H), 3.92 (d, 1H), 3.71-3.69 (m, 2H), 3.29-3.18 (m, 7H), 2.69 (t, 1H), 2.07-2.00 (m, 4H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.69-1.64 (m, 2H), 1.39 (d, 2H), 1.35-1.32 (m, 4H), 1.27-1.25 (m, 2H), 1.24-1.18 (m, 3H), 0.99 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 685.1 $(M+H)^+$

【1721】 範例 111. 1-(4-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-氟-4-(羥甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)

乙-1-酮

【1722】 步驟1. 1-(4-(4-((6-氯-4-(4-氟-4-(羥甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮

【1723】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(46 mg)，程序差異之處在於以參考範例 25 中所製備之 1-(4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(80 mg，0.231 mmol)及(4-氟哌啶-4-基)甲醇鹽酸鹽 (46 mg，0.346 mmol)代替 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶及 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 430.1 $(M+H)^+$

【1724】 步驟 2. 1-(4-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-氟-4-(羥甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮

【1725】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(19 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(4-(4-((6-氯-4-(4-氟-4-(羥甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(47 mg，0.102 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ 10.26 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.41 (s, 1H), 5.04 (t, 1H), 4.48-4.44 (m, 2H), 3.93-3.87 (m, 3H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.27-3.22 (m, 1H), 3.20-3.13 (m, 3H), 2.71 (t, 1H), 2.08-1.97 (m, 5H), 1.95-1.72 (m, 6H), 1.36-1.32 (m. 3H), 1.28-1.22 (m，9H); MS (ESI) m/z = 689.1 $(M+H)^+$

【1726】 範例 112. 1-(4-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮

【1727】 步驟 1. 1-(4-(4-((6-氯-4-(4-氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮

【1728】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(89 mg)，程序差異之處在於以參考範例 25 中所製備之 1-(4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(80 mg，0.231 mmol)及 4-氟哌啶(36 mg，0.346 mmol)代替 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶及 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 430.1 $(M+H)^+$

【1729】 步驟 2. 1-(4-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮

【1730】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(52 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(4-(4-((6-氯-4-(4-氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(97 mg，0.226 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ 10.27 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 4.94-4.83 (m, 1H), 4.48-4.44 (m, 2H), 3.92 (d, 1H), 3.57-3.54 (m, 2H), 3.46-3.43 (m, 2H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.22-3.17 (m, 1H), 2.70 (t, 1H), 2.10-2.00 (m, 5H), 1.93-1.87 (m, 4H), 1.76-1.74 (m, 1H), 1.36-1.34 (m, 2H), 1.27-1.24 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 659.1 $(M+H)^+$

【1731】 範例 113. 1-(4-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮

【1732】 步驟 1. 1-(4-(4-((6-氯-4-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮

【1733】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(72 mg)，程序差異之處在於以參考範例 25 中所製備之 1-(4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(80 mg，0.231 mmol)及 4-甲氧基哌啶(40 mg，0.346 mmol)代替 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶及 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 442.1 $(M+H)^+$

【1734】 步驟 2. 1-(4-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮

【1735】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(38 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(4-(4-((6-氯-4-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(100 mg，0.226 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.25 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.48-4.45 (m, 2H), 3.92 (d, 1H), 3.75-3.72 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 4H), 3.19-3.15 (m, 2H), 2.70 (t, 1H), 1.97 (s, 6H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.77-1.71 (m, 1H), 1.63-1.59 (m, 1H), 1.34 (s, 1H), 1.27-1.17 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 671.1 $(M+H)^+$

【1736】 範例 114. 1-(4-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(3-羥基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮

【1737】 步驟 1. 1-(4-(4-((6-氯-4-(3-羥基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮

【1738】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(88 mg)，程序差異之處在於以參考範例 25 中所製備之 1-(4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)

乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(80 mg，0.231 mmol)及 3-羥基哌啶(35 mg，0.346 mmol)代替 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶及 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 428.1 $(M+H)^+$

【1739】 步驟 2. 1-(4-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(3-羥基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮

【1740】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(26 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(4-(4-((6-氯-4-(3-羥基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(97 mg，0.226 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.21 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.88 (d, 1H), 4.47-4.41 (m, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.69-3.66 (d, 2H), 3.27-3.22 (m, 1H), 3.18 (t, 1H), 2.96 (t, 1H), 2.69 (t, 2H), 2.03 (s, 4H), 1.92-1.89 (m, 3H), 1.88-1.72 (m, 2H), 1.77-1.69 (m, 2H), 1.39-1.33 (m, 3H), 1.29-1.20 (m. 4H); MS (ESI) m/z = 657.1 $(M+H)^+$

【1741】 範例 115. 1-(4-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(3-(羥甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮

【1742】 步驟 1. 1-(4-(4-((6-氯-4-(3-(羥甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮

【1743】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(75 mg)，程序差異之處在於以參考範例 25 中所製備之 1-(4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(80 mg，0.231 mmol)及 3-哌啶甲醇(40

mg，0.346 mmol)代替 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶及 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 442.1 $(M+H)^+$

【1744】 步驟 2. 1-(4-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(3-(羥甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮

【1745】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(21 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(4-(4-((6-氯-4-(3-(羥甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(100 mg，0.226 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ 10.23 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.47-4.45 (m, 2H), 4.13 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.38 (d, 1H), 3.28-3.26 (m, 1H), 3.20 (t, 1H), 2.91 (t, 1H), 2.71 (t, 1H), 2.58 (t, 1H), 2.08-2.00 (m, 4H), 1.94-1.73 (m，8H), 1.62 (s, 1H), 1.36-1.32 (m, 4H), 1.28-1.22 (m，8H); MS (ESI) m/z = 671.2 $(M+H)^+$

【1746】 範例 116. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-(二甲胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1747】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((1-(2-(二甲胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1748】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(89 mg)，程序差異之處在於以(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(106 mg，0.82 mmol)及參考範例 26 中所製備之 2-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)-*N*,*N*-二甲基

乙-1-胺(80 mg，0.273 mmol)分別代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 402.1 $(M+H)^+$

【1749】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-(二甲胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1750】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(22 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-(2-(二甲胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(89 mg，0.222 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.28 (t, 2H), 3.71-3.68 (m, 2H), 3.48 (d, 2H), 3.24 (t, 2H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.84 (t, 2H), 2.31 (s, 6H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.50-1.47 (m, 2H), 1.44-1.41 (m, 2H), 1.26-1.22 (m, 2H), 1.02 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 632.1 $(M+H)^+$

【1751】 範例 117. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-(二甲胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇

【1752】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((1-(2-(二甲胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇

【1753】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(98 mg)，程序差異之處在於以(4-氟哌啶-4-基)甲醇鹽酸鹽 (139 mg，0.820 mmol)及參考範例 26 中所製備之 2-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺(80 mg，0.273 mmol)分別代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-

氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 406.1 $(M+H)^+$

【1754】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-(二甲胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇

【1755】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(16 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-(2-(二甲胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇(98 mg，0.242 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.61 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.29 (t, 2H), 3.84 (d, 2H), 3.58 (d, 2H), 3.14 (t, 2H), 3.02-3.00 (m, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.00-1.94 (m, 2H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.42 (d, 1H), 1.28-1.25 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 636.1 $(M+H)^+$

【1756】 範例 118. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-(二甲胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-基)甲醇

【1757】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((1-(2-(二甲胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-基)甲醇

【1758】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(92 mg)，程序差異之處在於以 3-哌啶甲醇(94 mg，0.820 mmol)及參考範例 26 中所製備之 2-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺(80 mg，0.273 mmol)分別代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 388.1 $(M+H)^+$

【1759】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-(二甲胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-基)甲醇

【1760】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(34 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-(2-(二甲胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-基)甲醇(92 mg，0.236 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.32 (t, 2H), 4.12 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.51-3.44 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.03-3.01 (m, 1H), 2.99 (t, 2H), 2.93 (t, 1H), 2.58 (t, 1H), 2.38 (s, 6H), 1.87-1.85 (m, 2H), 1.42 (s, 1H), 1.26-1.21 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 618.0 $(M+H)^+$

【1761】 範例 119. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-(二甲胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1762】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(2-(二甲胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1763】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(82 mg)，程序差異之處在於以(1*s*,4*s*)-4-胺基環己-1-醇鹽酸鹽 (124 mg，0.82 mmol)及參考範例 26 中所製備之 2-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺(80 mg，0.273 mmol)分別代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 388.1 $(M+H)^+$

【1764】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-(二甲胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1765】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(5 mg)，程序差異之處在於以(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(2-(二甲胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙

炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(82 mg，0.212 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 5.20 (d, 1H), 4.24 (t, 2H), 3.97-3.94 (m, 1H), 3.64-3.63 (m, 1H), 2.84-2.80 (m, 1H), 2.78 (t, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.05-2.03 (m, 1H), 1.91-1.87 (m, 4H), 1.84-1.68 (m, 7H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.24-1.22 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 618.2 $(M+H)^+$

【1766】 範例 120. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(3-(二甲胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1767】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((1-(3-(二甲胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1768】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(90 mg)，程序差異之處在於以參考範例 27 中所製備之 3-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)-*N*,*N*-二甲基丙-1-胺(90 mg，0.293 mmol)及(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(114 mg，0.880 mmol)分別代替 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶及 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 416.0 $(M+H)^+$

【1769】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(3-(二甲胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1770】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(6 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-(3-(二甲胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(90 mg，0.217 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400

MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.45 (s,1H), 8.41 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.64-7.61 (m, 3H), 6.99 (d, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.72-3.69 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.39 (t, 2H), 3.24 (t, 1H), 2.84 (quintet, 1H), 2.27-2.18 (m，12H), 2.05-2.03 (m, 6H), 1.82-1.73 (m, 4H), 1.59-1.47 (m, 5H), 1.31-1.22 (m, 6H), 1.09-1.06 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 646.1 $(M+H)^+$

【1771】 範例 121. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(3-(二甲胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇

【1772】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((1-(3-(二甲胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇

【1773】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(90 mg)，程序差異之處在於以參考範例 27 中所製備之 3-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)-*N*,*N*-二甲基丙-1-胺(90 mg，0.293 mmol)及(4-氟哌啶-4-基)甲醇鹽酸鹽 (149 mg，0.88 mmol)分別代替 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶及 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 420.1 $(M+H)^+$

【1774】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(3-(二甲胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇

【1775】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(15 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-(3-(二甲胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇(90 mg，0.215 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64 (s,

1H), 7.45 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.23 (t, 2H), 3.88 (d, 2H), 3.60 (d, 2H), 3.17 (t, 2H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.60 (t, 2H), 2.46 (s, 6H), 2.17-2.11 (m, 2H), 2.05-1.88 (m, 3H), 1.44-1.42 (m, 2H), 1.27-1.23 (m, 2H), 0.92-0.89 (m, 1H), 0.81-0.78 (m, 1H); MS (ESI) m/z = 650.1 $(M+H)^+$

【1776】 範例 122. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(3-(二甲胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-基)甲醇

【1777】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((1-(3-(二甲胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-基)甲醇

【1778】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(96 mg)，程序差異之處在於以參考範例 27 中所製備之 3-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)-*N*,*N*-二甲基丙-1-胺(90 mg，0.293 mmol)及 3-哌啶甲醇(101 mg，0.880 mmol)分別代替 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶及 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 402.1 $(M+H)^+$

【1779】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(3-(二甲胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-基)甲醇

【1780】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(27 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-(3-(二甲胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-基)甲醇(96 mg，0.239 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.20-4.17 (m, 3H), 3.92 (d, 1H), 3.64-3.60 (m, 2H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.22 (s, 7H), 2.06-1.99

(m, 4H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 2H), 1.22-1.18 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 632.1 $(M+H)^+$

【1781】 範例 123. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(3-(二甲胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1782】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(3-(二甲胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1783】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(95 mg)，程序差異之處在於以參考範例 27 中所製備之 3-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)-*N*,*N*-二甲基丙-1-胺(90 mg，0.293 mmol)及(1*s*,4*s*)-4-胺基環己-1-醇鹽酸鹽 (133 mg，0.880 mmol)分別代替 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶及 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 402.1 $(M+H)^+$

【1784】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(3-(二甲胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1785】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(33 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(3-(二甲胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(95 mg，0.237 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.64 (d, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.31-2.27 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.89-1.86 (m, 3H), 1.79-1.66 (m, 5H), 1.53-1.48 (m, 2H), 1.26-1.17 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 632.1

$(M+H)^+$

【1786】 範例 124. *N*-(4-(4-((環丙基甲基)胺基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺

【1787】 將範例 7 中所製備之 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮(40 mg，0.074 mmol)、環丙基甲胺鹽酸鹽(79 mg，0.736 mmol)、$NaBH(OAc)_3$ (468 mg，2.208 mmol)與 TEA (0.11 mL，0.773 mmol)之 DCM (1 mL)與 MeOH (1 mL) 懸浮液於室溫下攪拌過夜。將反應混合物以飽和 $NaHCO_3$ 溶液淬火，再以 DCM 萃取，經 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮。粗產物經管柱層析(MeOH/DCM = 0-20%)純化而產出形態為米白色固體之 *N*-(4-(4-((環丙基甲基)胺基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺(7 mg)。^{1}H-NMR (MeOD, 600 MHz) δ 8.76 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.09 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.99 (t, 2H), 2.85-2.76 (m, 3H), 2.56 (d, 2H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.68-1.57 (m, 3H), 1.54-1.51 (m, 2H), 1.09-1.08 (m, 2H), 0.92-0.88 (m, 3H), 0.87-0.83 (m, 4H), 0.52 (d, 2H), 0.16 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 599.2 $(M+H)^+$

【1788】 範例 125. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-(異戊胺基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1789】 以如同範例 124 之方式製備標題化合物，其形態為固體(2 mg)，程序差異之處在於以異戊胺(0.07 mL，0.644 mmol)代替環丙基甲胺鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.18 (s, 1H) 7.62 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.10 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.98 (t, 2H),

2.84-2.82 (m, 4H), 2.17 (d, 2H), 1.64-1.59 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.26-1.20 (m, 2H), 0.92 (d, 6H), 0.89-0.87 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 615.3 $(M+H)^+$

【1790】 範例 126. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((2,2-二氟乙基)胺基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1791】 以如同範例 124 之方式製備標題化合物，其形態為固體(14 mg)，程序差異之處在於以 2,2-二氟乙胺(0.04 mL，0.644 mmol)代替環丙基甲胺鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.98-5.78 (m, 1H), 4.05 (d, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.09-3.02 (m, 4H), 2.86-2.79 (m, 2H), 2.09 (d, 2H), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.54-1.52 (m, 2H), 1.25-1.22 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 609.2 $(M+H)^+$

【1792】 範例 127. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-((3,3,3-三氟丙基)胺基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1793】 以如同範例 124 之方式製備標題化合物，其形態為固體(11 mg)，程序差異之處在於以 3,3,3-三氟丙-1-胺鹽酸鹽 (96 mg，0.644 mmol)代替環丙基甲胺鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.06 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.03 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.78-2.75 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 2H), 2.09 (d, 2H), 1.54-1.50 (m, 2H), 1.24-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 641.3 $(M+H)^+$

【1794】 範例 128. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-(3,3-二氟吖丁啶-1-基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1795】 以如同範例 124 之方式製備標題化合物，其形態為固體(24 mg)，程序差異之處在於以 3,3-二氟吖丁啶鹽酸鹽(83 mg，0.644 mmol)代替環丙基甲胺

鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.95-3.93 (m, 5H), 3.62 (t, 4H), 3.11 (t, 2H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.41-2.40 (m, 1H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.64-1.59 (m, 2H), 1.54-1.52 (m, 2H), 1.28-1.22 (m,2H); MS (ESI) m/z = 621.2 $(M+H)^+$

【1796】 範例 129. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((2-氟乙基)胺基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1797】 以如同範例 124 之方式製備標題化合物，其形態為固體(23 mg)，程序差異之處在於以 2-氟乙胺鹽酸鹽 (348 mg，3.495 mmol)代替環丙基甲胺鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.63 (t, 1H), 4.55 (t, 1H), 4.07 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.04-2.98 (m, 3H), 2.97 (t, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.79-2.78 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.65-1.59 (m, 3H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.24-1.21 (m, 2H), 0.89-0.87 (m, 1H); MS (ESI) m/z = 591.2 $(M+H)^+$

【1798】 範例 130. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-(甲胺基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1799】 以如同範例 124 之方式製備標題化合物，其形態為固體(11 mg)，程序差異之處在於以甲胺鹽酸鹽 (174 mg，2.575 mmol)代替環丙基甲胺鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.02 (s, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.82 (d, 1H), 4.08-4.05 (m, 2H), 4.01-3.92 (m, 4H), 3.03-2.96 (m, 3H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.50 (s, 2H), 2.12-2.06 (m, 2H), 2.04-2.00 (m, 4H), 1.61 (m, 2H), 1.22-1.20 (m, 4H), 0.90-0.83 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 559.1 $(M+H)^+$

【1800】 範例 131. 2-((1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)胺基)乙-1-醇

【1801】 以如同範例 124 之方式製備標題化合物，其形態為固體(19 mg)，程序差異之處在於以乙醇胺(0.08 mL，1.288 mmol)代替環丙基甲胺鹽酸鹽。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.22 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 3.93 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.27-3.21 (m, 1H), 2.93 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.33-1.31 (m, 2H), 1.29-1.22 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 589.1 $(M+H)^+$

【1802】 範例 132. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((2-甲氧基乙基)胺基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1803】 以如同範例 124 之方式製備標題化合物，其形態為固體(33 mg)，程序差異之處在於以 2-甲氧基乙胺(0.11 mL，1.288 mmol)代替環丙基甲胺鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.75 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.08 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.54 (t, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.99 (t, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.67-1.58 (m, 2H), 1.54-1.49 (m, 2H), 1.25-1.19 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 603.1 $(M+H)^+$

【1804】 範例 133. N^1-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-N^2,N^2-二甲乙烷-1,2-二胺

【1805】 以如同範例 124 之方式製備標題化合物，其形態為固體(36 mg)，程序差異之處在於以 N^1,N^1-二甲乙烷-1,2-二胺(0.14 mL，1.288 mmol)代替環丙基

甲胺鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.07 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.98 (t, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.80 (t, 2H), 2.44 (t, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.09-2.04 (m, 6H), 1.64-1.56 (m, 2H), 1.54-1.49 (m， 2H), 1.25-1.19 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 616.2 $(M+H)^+$

【1806】 範例 134. N^1-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-N^2,N^2,2-三甲丙烷-1,2-二胺

【1807】 以如同範例 124 之方式製備標題化合物，其形態為固體(27 mg)，程序差異之處在於以(1-胺基-2-甲基丙-2-基)二甲胺(75 mg，0.644 mmol)代替環丙基甲胺鹽酸鹽。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.26 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.91 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.29-3.26 (m, 1H), 2.97 (t, 2H), 2.49 (s, 6H), 1.97 (d, 2H), 1.42-1.40 (m, 3H), 1.32-1.31 (m, 2H), 1.26-1.21 (m, 2H), 0.94 (s, 6H); MS (ESI) m/z = 644.3 $(M+H)^+$

【1808】 範例 135. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-((2,2,2-三氟乙基)胺基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1809】 以如同範例 124 之方式製備標題化合物，其形態為固體(6 mg)，程序差異之處在於以 2,2,2-三氟乙胺鹽酸鹽 (125 mg，0.920 mmol)代替環丙基甲胺鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.07-4.00 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.63-3.50 (m, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.21-2.17 (m, 2H),

1.93-1.89 (m, 2H), 1.74-1.61 (m, 4H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.27-1.19 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 627.2 $(M+H)^+$

【1810】 範例 136. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((2-氟乙基)胺基)哌啶-1-基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1811】 以如同範例 124 之方式製備標題化合物，其形態為固體(36 mg)，程序差異之處在於以範例 93 中所製備之 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮(55 mg，0.090 mmol)及 2-氟乙胺鹽酸鹽(89 mg，0.896 mmol)代替 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮及環丙基甲胺鹽酸鹽。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ 10.24 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.51 (t, 1H), 4.45-4.42 (m, 2H), 3.95 (t, 4H), 3.46 (td, 2H), 3.33-3.26 (m, 2H), 2.97 (t, 2H), 2.89 (t, 1H), 2.84 (t, 1H), 2.66 (quintet, 1H), 2.00-1.95 (m, 6H), 1.44-1.42 (m, 2H), 1.36-1.33 (m, 2H), 1.28-1.25 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 661.1 $(M+H)^+$

【1812】 範例 137. 2-((1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)胺基)乙-1-醇

【1813】 以如同範例 124 之方式製備標題化合物，其形態為固體(28 mg)，程序差異之處在於以範例 93 中所製備之 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌

啶-4-酮(55 mg，0.090 mmol)及乙醇胺(0.05 mL，0.896 mmol)代替 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮及環丙基甲胺鹽酸鹽。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ 10.24 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.52-4.41 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 4H), 3.48-3.42 (m, 4H), 3.29-3.25 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.68-2.63 (m, 3H), 2.00-1.92 (m, 6H), 1.46-1.41 (m, 2H), 1.36-1.30 (m, 2H), 1.28-1.26 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 659.1 $(M+H)^+$

【1814】 範例 138. N^1-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-N^2,N^2-二甲乙烷-1,2-二胺

【1815】 以如同範例 124 之方式製備標題化合物，其形態為固體(31 mg)，程序差異之處在於以範例 93 中所製備之 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮(55 mg，0.090 mmol)及 N^1,N^1-二甲乙烷-1,2-二胺(0.1 mL，0.896 mmol)代替 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮及環丙基甲胺鹽酸鹽。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.24 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.47-4.40 (m, 1H), 3.97-3.92 (m, 4H), 3.48-3.42 (m, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.65 (t, 3H), 2.31 (t, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.45-1.40 (m, 2H), 1.38-1.29 (m, 2H), 1.27-1.21 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 686.1 $(M+H)^+$

【1816】 範例 139. 1-(4-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-((2-(二甲胺基)乙基)胺基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)

哌啶-1-基)乙-1-酮

【1817】 以如同範例 124 之方式製備標題化合物，其形態為固體(18 mg)，程序差異之處在於以範例 108 中所製備之 1-(5-((1-(1-乙醯基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮(48 mg，0.073 mmol)及 N^1,N^1-二甲乙烷-1,2-二胺(0.08 mL，0.733 mmol)代替 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮及環丙基甲胺鹽酸鹽。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.24 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.47-4.44 (m, 2H), 3.93-3.91 (m, 3H), 3.26-3.22 (m, 1H), 2.97 (t, 2H), 2.70 (t, 1H), 2.64-2.61 (m, 3H), 2.31-2.26 (m, 2H), 2.12 (s, 6H), 2.08-1.93 (m, 4H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.43-1.17 (m, 7H); MS (ESI) m/z = 364.0 $(M+H)^+/2$

【1818】 範例 140. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)-4-(4-(甲胺基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1819】 以如同範例 124 之方式製備標題化合物，其形態為固體(21 mg)，程序差異之處在於以參考範例 28 中所製備之 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮(40 mg，0.074 mmol)及甲胺鹽酸鹽 (50 mg，0.736 mmol)代替 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮及環丙基甲胺鹽酸鹽。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.28 (s, 1H), 8.66 (s. 1H), 8.45 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.00 (t, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.97-1.94 (m, 3H), 1.44-1.39

(m, 2H), 1.33 (s, 2H), 1.30-1.25 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 559.0 $(M+H)^+$

【1820】 範例 141. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((2-氟乙基)胺基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1821】 以如同範例 124 之方式製備標題化合物，其形態為固體(36 mg)，程序差異之處在於以參考範例 28 中所製備之 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮(40 mg，0.074 mmol)及 2-氟乙胺鹽酸鹽(73 mg，0.736 mmol)代替 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮及環丙基甲胺鹽酸鹽。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.28 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.52 (t, 1H), 4.40 (t, 1H), 3.95 (d, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.98 (s, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.63 (brs, 1H), 2.00-1.97 (m, 2H), 1.46-1.41 (m, 2H), 1.39-1.33 (m, 2H), 1.28-1.23 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 591.0 $(M+H)^+$

【1822】 範例 142. N^1-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-N^2,N^2-二甲乙烷-1,2-二胺

【1823】 以如同範例 124 之方式製備標題化合物，其形態為固體(22 mg)，程序差異之處在於以參考範例 28 中所製備之 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮(40 mg，0.074 mmol)及 N^1,N^1-二甲乙烷-1,2-二胺(0.08 mL，0.736 mmol)代替 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮及環丙基甲胺鹽酸鹽。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.28

(s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.94 (d, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.99 (t, 3H), 2.64-2.61 (m, 3H), 2.30 (t, 2H), 2.12 (s, 6H), 1.94 (s, 3H), 1.42-1.39 (m, 2H), 1.33 (s, 2H), 1.25-1.23 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 617.1 $(M+H)^+$

【1824】 範例 143. N^1-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-N^2,N^2-二甲乙烷-1,2-二胺

【1825】 步驟 1. 1-(2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮

【1826】 以如同參考範例 28 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(235 mg)，程序差異之處在於以參考範例 23 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(200 mg，0.691 mmol)代替 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 369.0 $(M+H)^+$

【1827】 步驟 2. N^1-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-N^2,N^2-二甲乙烷-1,2-二胺

【1828】 將 2-(1-環丙磺醯基吡唑-4-基)嘧啶-4-胺(160 mg，0.603 mmol)、步驟 1 中所製備之 1-(2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮(222 mg，0.603 mmol)、Cs_2CO_3 (393 mg，1.206 mmol)、XPhos (58 mg，0.121 mmol)與 $Pd_2(dba)_3$ (55 mg，0.060 mmol)之 1,4-二氧陸圜(6 mL)懸浮液於 90 °C 下攪拌過夜。反應混合物冷卻後經矽藻土過濾，而後濃縮。將殘餘物溶解於 DCM (2 mL)及 MeOH (2 mL)後，加入 N^1,N^1-二甲乙烷-1,2-二胺(532 mg，6.031

mmol)及 $NaBH(OAc)_3$ (2.55 g，12.060 mmol)。於室溫下攪拌過夜後，將反應混合物以飽和 $NaHCO_3$ 溶液淬火，再以 DCM 萃取，並經 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮。粗產物經管柱層析(MeOH/DCM = 0-25%)純化而產出形態為米白色固體之 N^1-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-N^2,N^2-二甲乙烷-1,2-二胺(35 mg)。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.30 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.96-6.91 (m, 1H), 3.92 (d, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.28 (t, 2H), 2.12 (s, 6H), 1.98 (d, 2H), 1.41-1.32 (m, 4H), 1.29-1.22 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 670.2 $(M+H)^+$

【1829】 範例 144. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-(2-(二甲胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-((2-氟乙基)胺基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1830】 步驟 1. 1-(2-氯-5-((1-(2-(二甲胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮

【1831】 以如同參考範例 28 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(115 mg)，程序差異之處在於以參考範例 26 中所製備之 2-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺(251 mg，1.640 mmol)代替 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 372.1 $(M+H)^+$

【1832】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-(2-(二甲胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-((2-氟乙基)胺基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1833】 以如同範例 143 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為米白色

固體(22 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(2-氯-5-((1-(2-(二甲胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮(110 mg，0.710 mmol)及 2-氟乙胺鹽酸鹽 (82.69 mg，0.831 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮及 *N*,*N*-二甲胺基乙胺。^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.02 (s, 2H), 4.71 (t, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.32 (t, 2H), 4.09 (d, 1H), 3.30-3.15 (m, 3H), 3.07-3.02 (m, 2H), 2.94-2.88 (m, 3H), 2.37 (s, 6H), 2.20 (d, 2H), 2.01 (d, 1H), 1.72-1.70 (m, 2H), 1.46-1.43 (m, 2H), 1.32-1.25 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 649.1 $(M+H)^+$

【1834】 範例 145. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-(3-(二甲胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-((2-氟乙基)胺基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1835】 步驟 1. 1-(2-氯-5-((1-(3-(二甲胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮

【1836】 以如同參考範例 28 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(165 mg)，程序差異之處在於以參考範例 27 中所製備之 3-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)-*N*,*N*-二甲基丙-1-胺(270 mg，1.76 mmol)代替 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 386.1 $(M+H)^+$

【1837】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-(3-(二甲胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-((2-氟乙基)胺基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1838】 以如同範例 143 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(19

mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(2-氯-5-((1-(3-(二甲胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮(160 mg，0.415 mmol)及 2-氟乙胺鹽酸鹽 (69 mg，0.695mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮及 *N*,*N*-二甲胺基乙胺。^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.59 (t, 1H), 4.47 (t, 1H), 4.18 (t, 2H), 4.03 (d, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.04-2.98 (m, 2H), 2.92-2.84 (m, 3H), 2.73 (s, 1H), 2.32 (t, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.09-1.99 (m, 4H), 1.56-1.54 (m, 2H), 1.44-1.40 (m, 2H), 1.25-1.22 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 663.1 $(M+H)^+$

【1839】 範例 146. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-甲基-4-((甲胺基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1840】 將以範例 12 中所製備之(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(110 mg，0.192 mmol)、四溴甲烷(95 mg，0.288 mmol)、PPh_3 (75 mg，0.288 mmol)所調製之 DCM (4 mL)溶液於室溫下攪拌 6 小時。將反應混合物濃縮後之殘餘物以 MeCN (4 mL)溶解。加入甲胺鹽酸鹽 (26 mg，0.383 mmol)及 TEA (0.11 mL，0.767 mmol)後將反應混合物於 60 °C 攪拌過夜。於減壓環境中去除溶劑並將粗產物經管柱層析(MeOH/DCM = 0-30%)純化而產出形態為米白色固體之 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-甲基-4-((甲胺基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺(19 mg)。^{1}H-NMR (MeOD, 600 MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (t, 2H), 3.60 (q, 2H), 3.16-

3.12 (m, 1H), 3.09-3.04 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.93-1.86 (m, 4H), 1.45-1.43 (m, 2H), 1.30-1.26 (m, 2H), 1.19 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 587.2 $(M+H)^+$

【1841】 範例 147. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1842】 步驟 1. 叔丁基 4-(4-((6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸鹽

【1843】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(360 mg)，程序差異之處在於以叔丁基 4-(4-乙炔基-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸鹽(270 mg，0.982 mmol)及參考範例 12 中所製備之(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(300 mg，0.818 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑及 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 514.2 $(M+H)^+$

【1844】 步驟 2. (1-(2-氯-5-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1845】 將以步驟 1 中所製備之叔丁基 4-(4-((6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸鹽(250 mg，0.486 mmol)及 TFA (3 mL)所調製之 DCM (7 mL) 溶液於室溫下攪拌過夜。將混合物濃縮後，以水性飽和 $NaHCO_3$ 溶液淬火，再以 DCM 萃取，並經 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮。以 MeOH (5 mL)殘餘物後加入仲甲醛 (146 mg，4.863 mmol)及氰基硼氫化鈉(305.61 mg，4.863)，於 50 °C 攪拌 6 小時，而後將反應混合物冷卻並濃縮。殘餘物以 DCM 稀釋，再以水清洗，並經 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮。粗產物經管柱層析(MeOH/DCM = 0-20%)純化而產出形態為米白色固體之(1-(2-氯-5-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-

4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(190 mg)。MS (ESI) m/z = 429.0 $(M+H)^+$

【1846】 步驟 3. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1847】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(101 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(177 mg，0.415 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ 10.24 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.71 (s，1H), 7.60 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.70-3.68 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 2H), 3.23-3.19 (m, 4H), 2.90 (d, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.12 (s, 2H), 2.00-1.94 (m, 4H), 1.69-1.64 (m,2H), 1.39 (d, 2H), 1.35-1.32 (m, 2H), 1.30-1.25 (m，2H), 0.96 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 657.2 $(M+H)^+$

【1848】 範例 148. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(1-甲基吖丁啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1849】 步驟 1. 叔丁基 3-(4-乙炔基-1*H*-吡唑-1-基)吖丁啶-1-羧酸鹽

【1850】 以如同參考範例 26 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為油體(734 mg)，程序差異之處在於以 1-叔丁氧羰基-3-碘吖丁啶(1.6 g，5.646 mmol)代替 2-碘-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 192.0 $(M+H)^+$

【1851】 步驟 2. 叔丁基 3-(4-((6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)吖丁啶-1-羧酸鹽

【1852】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(340 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之叔丁基 3-(4-乙炔基-1*H*-吡唑-1-基)吖丁啶-1-羧酸鹽(243 mg，0.982 mmol)及參考範例 12 中所製備之(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(300 mg，0.818 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑及 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 486.0 $(M+H)^+$

【1853】 步驟 3. (1-(2-氯-5-((1-(1-甲基吖丁啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1854】 以如同範例 147 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(75 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之叔丁基 3-(4-((6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)吖丁啶-1-羧酸鹽(250 mg，0.514 mmol)代替叔丁基 4-(4-((6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸鹽-1*H*-。MS (ESI) m/z = 400.0 $(M+H)^+$

【1855】 步驟 4. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(1-甲基吖丁啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1856】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(20 mg)，程序差異之處在於以步驟 3 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-(1-甲基吖丁啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(75 mg，0.188 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ 10.25 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.97 (quintet, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.70-3.68 (m, 4H), 3.29-3.27 (m, 2H), 3.25-3.22 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 1.68-1.64 (m, 2H), 1.38

(d, 2H), 1.35-1.32 (m, 2H), 1.27-1.25 (m, 2H), 1.21 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 629.2 $(M+H)^+$

【1857】 範例 149. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4,5,6,7-四氫吡唑[1,5-*a*]吡嗪-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1858】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(12 mg)，程序差異之處在於以參考範例 29 中所製備之(1-(2-氯-5-((4,5,6,7-四氫吡唑[1,5-*a*]吡嗪-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(145 mg，0.377 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.24 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.59 (t, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.68 (d, 3H), 3.10 (s, 2H), 1.65 (t, 2H), 1.39-1.36 (m, 4H), 1.33-1.27 (m, 2H), 0.95 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 615.2 $(M+H)^+$

【1859】 範例 150. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑[1,5-*a*]吡嗪-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1860】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑[1,5-*a*]吡嗪-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1861】 將參考範例 29 中所製備之(1-(2-氯-5-((4,5,6,7-四氫吡唑[1,5-*a*]吡嗪-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(150 mg，0.389 mmol)、仲甲醛(116 mg，3.887 mmol)與氰基硼氫化鈉(256 mg，4.081 mmol)之 MeOH (3 mL)懸浮液於 50 °C 攪拌過夜。待反應混合物冷卻後，以飽和 $NaHCO_3$ 溶液將殘餘物淬

火，再以 DCM 萃取，並經 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮。粗產物經管柱層析(MeOH/DCM = 0-2%)純化而產出形態為米白色固體之(1-(2-氯-5-((5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑[1,5-*a*]吡嗪-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(77 mg)。MS (ESI) m/z = 400.2 $(M+H)^+$

【1862】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑[1,5-*a*]吡嗪-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1863】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(4 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑[1,5-*a*]吡嗪-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(75 mg，0.188 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ 10.23 (s, 1H), 8.65 (s,1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.24-3.19 (m, 4H), 2.86 (t, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.67-1.63 (m, 2H), 1.38 (d, 2H), 1.33-1.31 (m, 2H), 1.27-1.24 (m, 2H), 1.22-1.20 (m, 2H), 0.94 (s, 3H) ; MS (ESI) m/z = 629.0 $(M+H)^+$

【1864】 範例 151. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-(2,2-二氟乙基)-4,5,6,7-四氫吡唑[1,5-a]吡嗪-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1865】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((5-(2,2-二氟乙基)-4,5,6,7-四氫吡唑[1,5-*a*]吡嗪-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1866】 將參考範例 29 中所製備之(1-(2-氯-5-((4,5,6,7-四氫吡唑[1,5-*a*]吡嗪-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(150 mg，0.389 mmol)、1,1-二

氟-2-碘乙烷(112 mg，0.583 mmol)與 Cs_2CO_3 (253 mg，0.777 mmol)之 DMA (4 mL)於 80 ºC 懸浮液攪拌過夜。反應混合物經冷卻後稀釋於 EA，以水清洗，再經 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮。粗產物經管柱層析(MeOH/DCM = 0-20%)純化而產出形態為淺黃色固體之(1-(2-氯-5-((5-(2,2-二氟乙基)-4,5,6,7-四氫吡唑[1,5-*a*]吡嗪-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(139 mg)。MS (ESI) m/z = 494.2 $(M+H)^+$

【1867】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-(2,2-二氟乙基)-4,5,6,7-四氫吡唑[1,5-*a*]吡嗪-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1868】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(17 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((5-(2,2-二氟乙基)-4,5,6,7-四氫吡唑[1,5-*a*]吡嗪-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(136 mg，0.302 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ 10.24 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.27 (td, 1H), 4.74 (d, 2H), 4.35 (t, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.24-20 (m, 5H), 1.66-1.61 (m, 2H), 1.39 (d, 2H), 1.34-1.31 (m, 2H), 1.27-1.23 (m, 2H), 0.91 (s, 3H)

【1869】 範例 152. 7-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(3-(二甲胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-甲基-7-氮螺[3.5]壬-2-醇

【1870】 步驟 1. 7-(2-氯-5-((1-(3-(二甲胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-甲基-7-氮螺[3.5]壬-2-醇

【1871】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(280 mg)，程序差異之處在於以範例 13 步驟 1 中所製備之 7-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-2-甲基-7-氮螺[3.5]壬-2-醇(500 mg，1.273 mmol)及參考範例 27 步驟 1 中所製備之 3-(4-乙炔基吡唑-1-基)-*N*,*N*-二甲基丙-1-胺(271 mg，1.528 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 4-乙炔基-1-甲基吡唑。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.21 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.38-3.35 (m, 4H), 2.25-2.23 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.04-1.97 (m, 6H), 1.97-1.85 (m, 2H), 1.73-1.72 (m, 2H), 1.42 (s, 3H)

【1872】 步驟 2. 7-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(3-(二甲胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-甲基-7-氮螺[3.5]壬-2-醇

【1873】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(95 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 7-(2-氯-5-((1-(3-(二甲胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-甲基-7-氮螺[3.5]壬-2-醇(250 mg，0.565 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.24 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.17-2.12 (m, 7H), 1.94-1.85 (m, 6H), 1.73 (d, 4H), 1.34-1.25 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 671.3 $(M+H)^+$

【1874】 範例 153. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-(2-(甲胺基)乙基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1875】 步驟 1. 叔丁基(2-(1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-

4-基)哌啶-4-基)乙基)(甲基)胺甲酸酯

【1876】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(160 mg)，程序差異之處在於以叔丁基甲基(2-(哌啶-4-基)乙基)胺甲酸酯(123 mg，0.509 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.22 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.05 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 2.84-2.80 (m, 5H), 1.86 (d, 2H), 1.53-1.48 (m, 2H), 1.46 (s，9H), 1.43-1.37 (m, 2H)

【1877】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-(2-(甲胺基)乙基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1878】 將步驟 1 中所製備之 2-(1-環丙磺醯基吡唑-4-基)嘧啶-4-胺(90 mg，0.339 mmol)、叔丁基(2-(1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙基)(甲基)胺甲酸酯(155 mg，0.339 mmol)、Cs_2CO_3 (221 mg，0.679 mmol)、XPhos (32.35 mg，0.068 mmol)與 $Pd_2(dba)_3$ (31.07 mg，0.034 mmol)之 1,4-二氧陸圜(3 mL) 懸浮液於 90 °C 攪拌過夜。反應混合物冷卻後經矽藻土過濾，而後濃縮。將殘餘物溶解於 20% TFA 之 DCM (5 mL)混合液後，將反應混合物於室溫下攪拌過夜。混合物以飽和 $NaHCO_3$ 溶液淬火，並以 DCM 萃取，再經 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮。粗產物經管柱層析(MeOH/DCM = 0-3%)純化而產出形態為米白色固體之 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-(2-(甲胺基)乙基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺(7.6 mg)。^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.72 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.22(s, 1H), 4.10 (d, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.09-3.04 (m, 4H), 2.87 (t, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.70-1.66 (m, 2H), 1.28-1.11 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 587.2 $(M+H)^+$

【1879】 範例 154. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(2,8-二氮螺[4.5]癸烷-2-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1880】 步驟 1. 叔丁基 2-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷-8-羧酸鹽

【1881】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(155 mg)，程序差異之處在於以叔丁基 2,8-二氮螺[4.5]癸烷-8-羧酸鹽(122 mg，0.509 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.12 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.77 (t, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.49-3.47 (m, 2H), 3.39-3.35 (m, 2H), 1.87 (t, 2H), 1.57-1.53 (m, 4H), 1.47 (s，9H)

【1882】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(2,8-二氮螺[4.5]癸烷-2-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1883】 以如同範例 153 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(3 mg)，程序差異之處在於以叔丁基 2-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷-8-羧酸鹽(133 mg，0.302 mmol)代替叔丁基(2-(1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙基)(甲基)胺甲酸酯。^{1}H-NMR (MeOD, 600 MHz) δ 8.71 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.22 (d, 2H), 3.91(s, 3H), 3.78-3.75 (m, 4H), 3.05-3.03 (m, 1H), 2.91-2.87 (m, 2H), 2.81-2.77 (m, 2H), 1.94 (t, 2H), 1.64-1.60 (m, 4H), 1.45-1.41 (m, 2H), 1.27-1.25 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 585.1 $(M+H)^+$

【1884】 範例 155. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(2,7-二氮螺[3.5]壬-2-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1885】 步驟 1. 叔丁基 2-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-

基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷-7-羧酸鹽

【1886】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(160 mg)，程序差異之處在於以叔丁基 2,7-二氮螺[3.5]壬烷-7-羧酸鹽酸鹽 (134 mg，0.509 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.06 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.39 (t, 4H), 1.78 (t, 4H), 1.46 (s，9H)

【1887】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(2,7-二氮螺[3.5]壬-2-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1888】 以如同範例 153 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(2 mg)，程序差異之處在於以叔丁基 2-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷-7-羧酸鹽(138 mg，0.302 mmol)代替叔丁基(2-(1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙基)(甲基)胺甲酸酯。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ 10.14 (s,1H), 8.65 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.99 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.99-3.97 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.28-3.25 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.35-1.30 (m, 2H), 1.28-1.25 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 571.0 $(M+H)^+$

【1889】 範例 156. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(2,8-二氮螺[4.5]癸烷-8-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1890】 步驟 1. 叔丁基 8-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷-2-羧酸鹽

【1891】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(151 mg)，程序差異之處在於以叔丁基 2,8-二氮螺[4.5]癸烷-2-羧酸鹽(122 mg，0.509

mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.24 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.56-3.33 (m，8H), 1.80-1.76 (m, 2H), 1.74-1.70 (m, 4H), 1.47 (s，9H)

【1892】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(2,8-二氮螺[4.5]癸烷-8-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【1893】 以如同範例 153 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(7 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之叔丁基 8-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷-2-羧酸鹽(138 mg，0.302 mmol)代替叔丁基(2-(1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙基)(甲基)胺甲酸酯。^{1}H-NMR (MeOD, 600 MHz) δ 8.71 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.47-3.41 (m, 4H), 3.21 (s, 2H), 3.07-3.04 (m, 1H), 2.14 (s, 2H), 2.06 (t, 2H), 1.91-1.84 (m, 4H), 1.46-1.41 (m, 2H), 1.29-1.25 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 585.1 $(M+H)^+$

【1894】 範例 157. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1895】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1896】 將參考範例 30 中所製備之 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉(500 mg，1.512 mmol)、順-4-胺基環己醇鹽酸鹽 (298 mg，1.965 mmol)與 DIPEA (0.53 mL，3.023 mmol)之 DMF (10 mL)懸浮液於 80 ºC 攪拌過夜。反應混合物經冷卻後稀釋於 EA，再以水清洗，並經 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮。粗產物經

管柱層析(EA/n-Hex = 0-100%)純化而產出形態為淺黃色固體之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(561 mg)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.15 (s, 1H), 7.48-7.46 (d, 2H), 7.37-7.35 (d, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.19-5.17 (d, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.74-3.71 (t, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.47 (s, 1H), 2.46 (s, 4H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.77 (s, 4H); MS (ESI) m/z = 426.1$(M+H)^+$

【1897】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1898】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(144 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(561 mg，1.32 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.50 (brs, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38-8.37 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.48-7.46 (d, 2H), 7.35-7.33 (d, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.09-7.07 (d, 1H), 5.27-5.25 (d, 1H), 3.93-3.92 (t, 1H), 3.74-3.70 (q, 4H), 3.66-3.64 (d, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.81-2.80 (m, 1H), 2.46-2.44 (t, 4H), 2.02 (s, 1H), 1.92-1.87 (q, 4H), 1.82-1.78 (q, 2H), 1.73-1.70 (t, 2H), 1.51-1.50 (q, 2H), 1.27-1.22 (q, 2H); MS (ESI) m/z = 656.1 $(M+H)^+$

【1899】 範例 158. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇

【1900】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇

【1901】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(395 mg)，程序差異之處在於以順-4-胺基-1-甲基環己醇(186 mg，1.44 mmol)代

替順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 441.1 $(M+H)^+$

【1902】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇

【1903】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(102 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇(395 mg，0.898 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.85 (brs, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.43-8.42 (d, 1H), 8.36-8.34 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.47-7.42 (q, 3H), 7.32-7.30 (d, 3H), 7.14-7.13 (d, 2H), 5.11-5.09 (d, 1H), 3.70-3.68 (t, 4H), 3.60 (s, 3H), 2.81-2.77 (m, 1H), 2.43 (s, 4H), 1.72-1.66 (q, 2H), 1.59-1.53 (t, 2H), 1.50-1.46 (m, 2H), 1.21-1.16 (q, 2H)

【1904】 範例 159. (1*R*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1905】 步驟 1. (1*R*,3*S*)-3-((2-氯-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1906】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(252 mg)，程序差異之處在於以(1*R*,3*S*)-3-胺基環己醇鹽酸鹽 (119 mg，0.786 mmol)代替順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.95 (s, 1H), 7.38-7.36 (d, 2H), 7.19-7.17 (d, 2H), 3.90 (brs, 2H), 3.57-3.55 (t, 4H), 3.48 (s, 1H), 3.35 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.99-1.91 (t, 1H), 1.81-1.79 (d, 1H), 1.71-1.65 (t, 2H), 1.59-1.54 (q, 1H), 1.45 (s, 2H), 1.29-1.28 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 426.1 $(M+H)^+$

【1907】 步驟 2. (1*R*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)

胺基)-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1908】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(45 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*R*,3*S*)-3-((2-氯-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(252 mg，0.592 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.85 (brs, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38-8.35 (t, 1H), 8.13-8.11 (d, 1H), 7.48-7.45 (t, 2H), 7.31-7.29 (d, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.25 (brs, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.69 (s, 4H), 3.48 (s, 3H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.43 (s, 4H), 1.90-1.83 (t, 4H), 1.62-1.60 (d, 2H), 1.52-1.48 (m, 2H), 1.23-1.18 (q, 2H); MS (ESI) m/z = 656.1 $(M+H)^+$

【1909】 範例 160. (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1910】 步驟 1. (1*S*,3*R*)-3-((2-氯-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1911】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(246 mg)，程序差異之處在於以(1*S*,3*R*)-3-胺基環己醇(102 mg，0.786 mmol)代替順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.93 (s, 1H), 7.37-7.35 (d, 2H), 7.17-7.15 (d, 2H), 6.29 (brs, 2H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.55-3.53 (t, 4H), 3.47 (s, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.97-1.94 (d, 1H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.69-1.63 (t, 2H), 1.58-1.53 (q, 2H), 1.44 (s, 2H), 1.29-1.26 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 426.1 $(M+H)^+$

【1912】 步驟 2. (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1913】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(63.6 mg)，程序差異

之處在於以步驟 1 中所製備之(1*S*,3*R*)-3-((2-氯-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(246 mg，0.578 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.62-8.60 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38-8.35 (t, 1H), 8.13-8.10 (d, 1H), 7.48-7.45 (t, 2H), 7.30-7.28 (d, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.42 (brs, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.70-3.68 (t, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.42 (s, 4H), 2.24-2.21 (d, 1H), 1.89-1.83 (t, 4H), 1.70-1.66 (t, 2H), 1.62-1.60 (d, 2H), 1.52-1.48 (q, 2H), 1.26-1.20 (q, 2H); MS (ESI) m/z = 656.1 $(M+H)^+$

【1914】 範例 161. (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1915】 步驟 1. (1*S*,3*S*)-3-((2-氯-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1916】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(243 mg)，程序差異之處在於以(1*S*,3*S*)-3-胺基環己醇鹽酸鹽 (119 mg，0.786 mmol)代替順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.03 (s, 1H), 7.39-7.38 (d, 2H), 7.28-7.26 (d, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.02-5.00 (d, 1H), 4.11 (brs, 1H), 3.81 (brs, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.44 (s, 2H), 2.37 (s, 4H), 2.02-1.91 (q, 2H), 1.63-1.32 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 426.1 $(M+H)^+$

【1917】 步驟 2. (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1918】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(43 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*S*,3*S*)-3-((2-氯-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(243 mg，0.570 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)

乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.39-8.36 (t, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.46-7.45 (d, 2H), 7.35-7.33 (d, 3H), 7.16-7.13 (t, 2H), 5.07-5.05 (d, 1H), 4.01-4.00 (d, 1H), 3.72-3.70 (t, 4H), 3.51 (s, 2H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.45 (s, 4H), 2.07-2.01 (q, 2H), 1.90-1.87 (t, 1H), 1.74-1.63 (t, 4H), 1.53-1.45 (q, 4H), 1.21-1.18 (t, 2H); MS (ESI) m/z = 656.1 $(M+H)^+$

【1919】 範例 162. 2-((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)丙-2-醇

【1920】 步驟 1. 2-((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)丙-2-醇

【1921】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(263 mg)，程序差異之處在於以 2-((1*s*,4*s*)-4-胺基環己基)丙-2-醇(124 mg，0.786 mmol)代替順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.98 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.34-7.32 (d, 2H), 7.21-7.19 (d, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.39-5.38 (d, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.57-3.55 (t, 4H), 3.36 (s, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.30 (s, 4H), 1.89-1.83 (t, 2H), 1.68-1.65 (d, 2H), 1.54-1.47 (t, 2H), 1.15-1.12 (d, 2H), 1.02 (s, 6H); MS (ESI) m/z = 468.1 $(M+H)^+$

【1922】 步驟 2. 2-((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)丙-2-醇

【1923】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(45 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)丙-2-醇(263 mg，0.562 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H),

8.43 (s, 1H), 8.38-8.36 (d, 2H), 8.15-8.14 (d, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.33-7.31 (m, 3H), 6.97-6.95 (d, 1H), 5.52-5.50 (d, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.72-3.70 (t, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.44 (s, 4H), 2.11-2.08 (d, 2H), 1.81-1.78 (d, 4H), 1.54-1.50 (m, 2H), 1.47-1.31 (m, 4H), 1.27-1.22 (q, 2H), 1.20-1.15 (q, 6H); MS (ESI) m/z = 698.1 $(M+H)^+$

【1924】 範例 163. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1925】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1926】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物(405 mg)，程序差異之處在於以參考範例 31 中所製備之 1-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)-4-甲基哌嗪(350 mg，1.018 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。MS (ESI) m/z = 439.2 $(M+H)^+$

【1927】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1928】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(45 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(405 mg，0.923 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.34-8.32 (d, 1H), 8.15-8.13 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.47-7.45 (d, 2H), 7.33-7.31 (d, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.00-6.99 (d, 1H), 5.22-5.20 (d, 1H), 3.95 (s, 4H), 3.62 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.47 (brs, 2H), 2.28 (s, 4H), 2.10 (brs, 2H), 1.90-1.86 (q, 4H), 1.80-1.74

(m, 4H)

【1929】 範例 164. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1930】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1931】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(263 mg)，程序差異之處在於以參考範例 31 中所製備之(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(125 mg，0.971 mmol)及 1-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)-4-甲基哌嗪(206 mg，0.599 mmol)代替順-4-胺基環己醇鹽酸鹽及 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.16 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.77-3.74 (t, 4H), 3.68-3.66 (t, 2H), 3.65-3.63 (t, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.22-3.15 (m, 2H), 2.64-2.62 (t, 4H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.45-1.41 (m, 2H), 1.05 (s, 3H)

【1932】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【1933】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(19.6 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(263 mg，0.581 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40-8.38 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.45-7.43 (d, 2H), 7.33-7.31 (d, 2H), 6.98-6.96 (d, 1H), 3.75-3.71 (q, 2H), 3.52-3.49 (d, 2H), 3.48-3.45 (d, 2H), 3.45-3.39 (q, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.49 (brs, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (brs, 2H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.61-1.58 (q, 2H), 1.57-1.50 (m, 2H), 1.23-1.21 (q, 2H),

1.08-1.07 (d, 3H); MS (ESI) m/z = 683.3 $(M+H)^+$

【1934】 範例 165. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(3-嗎啉基丙-1-炔-1-基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1935】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-(3-嗎啉基丙-1-炔-1-基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1936】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物(304 mg)，程序差異之處在於以參考範例 32 中所製備之 4-(3-(6-氯-4-氟吡啶-3-基)丙-2-炔-1-基)嗎啉(245 mg，0.962 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。MS (ESI) m/z = 350.1 $(M+H)^+$

【1937】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(3-嗎啉基丙-1-炔-1-基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1938】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(183 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-(3-嗎啉基丙-1-炔-1-基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(304 mg，0.869 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 580.1 $(M+H)^+$

【1939】 範例 166. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(3-嗎啉基丙-1-炔-1-基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇

【1940】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-(3-嗎啉基丙-1-炔-1-基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇

【1941】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(221 mg)，程序差異之處在於以參考範例 32 中所製備之順-4-胺基-1-甲基環己醇(93 mg，0.723 mmol)及 4-(3-(6-氯-4-氟吡啶-3-基)丙-2-炔-1-基)嗎啉(242 mg，0.948

mmol)代替順-4-胺基環己醇鹽酸鹽及 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。MS (ESI) m/z = 364.0 $(M+H)^+$

【1942】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(3-嗎啉基丙-1-炔-1-基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇

【1943】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(9 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-(3-嗎啉基丙-1-炔-1-基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇(221 mg，0.607 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.43-8.40 (t, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.12-7.11 (d, 1H), 5.27-5.25 (d, 1H), 3.79-3.77 (t, 5H), 3.60-3.58 (d, 4H), 3.51-3.49 (t, 2H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.66-2.64 (t, 4H), 1.98-1.95 (d, 2H), 1.74-1.69 (t, 2H), 1.63-1.60 (t, 2H), 1.56-1.50 (m, 2H), 1.21 (s, 3H)

【1944】 範例 167. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1945】 步驟 1. 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)乙炔基)吡啶

【1946】 標題化合物，其形態為固體(669 mg)，程序差異之處在於以 3-乙炔基-1-甲基-1,2,4-三唑(563 mg，5.257 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑。MS (ESI) m/z = 237.0 $(M+H)^+$

【1947】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1948】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物(243 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)乙炔基)

吡啶(300 mg，1.142 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。MS (ESI) m/z = 332.1 $(M+H)^+$

【1949】 步驟 3. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1950】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(46 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(223 mg，0.671 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 561.0 $(M+H)^+$

【1951】 範例 168. (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-乙基噻唑-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1952】 步驟 1. 2-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)-5-乙基噻唑

【1953】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為固體(343 mg)，程序差異之處在於以 5-乙基-2-乙炔基-1,3-噻唑(460 mg，3.351 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑。MS (ESI) m/z = 266.9 $(M+H)^+$

【1954】 步驟 2. (1*S*,3*R*)-3-((2-氯-5-((5-乙基噻唑-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1955】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(102 mg)，程序差異之處在於以(1*S*,3*R*)-3-胺基環己醇(72 mg，0.556 mmol)及步驟 1 中所製備之 2-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)-5-乙基噻唑(114 mg，0.427 mmol)代替順-4-胺基環己醇鹽酸鹽及 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.98 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.57 (brs, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.01-3.93 (m, 2H), 3.51 (s, 1H), 2.75-2.69 (q, 1H), 1.80-1.74 (m, 1H),

1.64-1.59 (t, 3H), 1.49 (s, 2H), 1.28-1.26 (d, 1H), 1.19-1.16 (q, 3H)

【1956】 步驟 3. (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-乙基噻唑-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1957】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(21 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之(1*S*,3*R*)-3-((2-氯-5-((5-乙基噻唑-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(102 mg，0.280 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.62-8.60 (d, 1H), 8.42-8.36 (q, 3H), 8.24-8.22 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.31 (d, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.86 (s, 1H), 2.87-2.78 (m, 4H), 1.78-1.77 (d, 4H), 1.52-1.48 (m, 4H), 1.34-1.31 (t, 2H), 1.27-1.24 (t, 3H), 1.20-1.17 (q, 2H)

【1958】 範例 169. (1*S*,3*R*)-3-((5-((3-胺基苯基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1959】 步驟 1. 3-((4-氯-6-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯胺

【1960】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(1.66 g)，程序差異之處在於以 3-乙炔基苯胺(1.44 mL，12.804 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑。MS (ESI) m/z = 247.0 $(M+H)^+$

【1961】 步驟 2. (1*S*,3*R*)-3-((5-((3-胺基苯基)乙炔基)-2-氟吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1962】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為黃色固體(228 mg)，程序差異之處在於以(1*S*，3*R*)-3-胺基環己醇鹽酸鹽 (160 mg，1.054 mmol)及步驟 1 中所製備之 3-((4-氯-6-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯胺(200 mg，0.811 mmol)代替順-4-胺基環己醇鹽酸鹽及 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)

嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.10-8.01 (d, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.86-6.84 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.60-6.58 (d, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.15 (brs, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.82-3.77 (d, 2H), 3.48 (s, 1H), 2.05-2.02 (d, 1H), 1.83-1.73 (q, 3H), 1.56-1.54 (d, 1H), 1.45 (s, 2H), 1.33-1.31 (t, 1H); MS (ESI) m/z = 342.1 $(M+H)^+$

【1963】 步驟 3. (1*S*,3*R*)-3-((5-((3-胺基苯基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1964】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(18 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之(1*S*,3*R*)-3-((5-((3-胺基苯基)乙炔基)-2-氟吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(228 mg，0.662 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.63-8.61 (d, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.40-8.38 (t, 2H), 8.25-8.24 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.14-7.11 (t, 2H), 6.94-6.92 (d, 1H), 6.87-6.86 (d, 1H), 6.67-6.65 (t, 1H), 6.32-6.31 (d, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.71 (brs, 2H), 2.82-2.80 (m, 2H), 2.30-2.20 (d, 1H), 1.91-1.88 (t, 2H), 1.54-1.50 (m, 4H), 1.20-1.17 (q, 2H)

【1965】 範例 170. (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-甲基吡嗪-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1966】 步驟 1. 2-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)-5-甲基吡嗪

【1967】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(821 mg)，程序差異之處在於以 2-乙炔基-5-甲基吡嗪(480 mg，4.059 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.56-8.54 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.16-7.14 (d, 1H), 2.57 (s, 3H)

【1968】 步驟 2. (1*S*,3*R*)-3-((2-氯-5-((5-甲基吡嗪-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺

基)環己-1-醇

【1969】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為黃色固體(142 mg)，程序差異之處在於以(1*S*，3*R*)-3-胺基環己醇鹽酸鹽 (95 mg，0.630 mmol)及步驟 1 中所製備之 2-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)-5-甲基吡嗪(120 mg，0.485 mmol)代替順-4-胺基環己醇鹽酸鹽及 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.51 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.71 (brs, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.60-3.55 (d, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.82-1.79 (q, 1H), 1.69-1.64 (d, 2H), 1.61-1.53 (q, 2H), 1.30-1.27 (q, 2H); MS (ESI) m/z = 343.1 $(M+H)^+$

【1970】 步驟 3. (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-甲基吡嗪-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1971】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(6 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之(1*S*,3*R*)-3-((2-氯-5-((5-甲基吡嗪-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(142 mg，0.414 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.66-8.61 (d, 2H), 8.44-8.40 (m, 3H), 8.20 (s, 1H), 8.00 (brs, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.05-7.04 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.12-2.10 (d, 1H), 2.02-1.90 (d, 2H), 1.82-1.79 (q, 3H), 1.78-1.56 (m, 2H), 1.55-1.51 (m, 3H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.28-1.20 (s, 2H); MS (ESI) m/z = 572.1 $(M+H)^+$

【1972】 範例 171. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(3-(吡咯啶-1-基)丙-1-炔-1-基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1973】 步驟 1. 2-氯-4-氟-5-(3-(吡咯啶-1-基)丙-1-炔-1-基)吡啶

【1974】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(525 mg)，程序差異之處在於以 1-(2-丙炔-1-基)吡咯啶(500 mg，4.583 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.44-8.41 (d, 1H), 7.11-7.09 (d, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.71-2.67 (m, 4H), 1.86-1.82 (m, 4H)

【1975】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-(3-(吡咯啶-1-基)丙-1-炔-1-基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1976】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為黃色固體(175 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-4-氟-5-(3-(吡咯啶-1-基)丙-1-炔-1-基)吡啶 (180 mg，0.754 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.94 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.14-5.12 (d, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.36-3.33 (d, 1H), 2.62 (s, 4H), 1.77-1.74 (t, 4H), 1.70-1.63 (m，8H); MS (ESI) m/z = 334.1 $(M+H)^+$

【1977】 步驟 3. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(3-(吡咯啶-1-基)丙-1-炔-1-基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1978】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(9 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-(3-(吡咯啶-1-基)丙-1-炔-1-基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(175 mg，0.524 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39-8.38 (d, 1H), 8.06 (brs, 2H), 7.12 (s, 2H), 5.22-5.20 (d, 1H), 3.93-3.91 (t, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.63 (s, 1H), 2.84-2.80 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 1.87-1.85 (t，8H), 1.80-1.78 (t, 2H), 1.73-1.72 (d, 2H), 1.54-1.50 (m, 2H), 1.28-1.20 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 564.2 $(M+H)^+$

【1979】 範例 172. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((2-嗎啉基乙基)胺基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1980】 步驟 1. 4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯胺

【1981】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為固體(1.18 g)，程序差異之處在於以 4-乙炔基苯胺(800 mg，6.829 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑。MS (ESI) m/z = 247.0 $(M+H)^+$

【1982】 步驟 2. 4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)-*N*-(2-嗎啉基乙基)苯胺

【1983】 將步驟 1 中所製備之 4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯胺(1.18 g，4.784 mmol)、4-(氯乙基)嗎啉鹽酸鹽 (935 mg，5.023 mmol)與 DIPEA (2.50 mL，14.351 mmol)之 NMP (20 mL)懸浮液於 160 °C 下攪拌過夜。反應混合物經冷卻後稀釋於 EA，再以水清洗，並經 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮。粗產物經管柱層析(EA/n-Hex = 0-100% & MeOH/DCM = 0-3%)純化而產出形態為白色固體之 4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)-*N*-(2-嗎啉基乙基)苯胺(985 mg)。MS (ESI) m/z = 361.1 $(M+H)^+$

【1984】 步驟 3. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((4-((2-嗎啉基乙基)胺基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1985】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物(124 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之 4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)-*N*-(2-嗎啉基乙基)苯胺(400 mg，1.112 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。MS (ESI) m/z = 457.1 $(M+H)^+$

【1986】 步驟 4. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((2-嗎啉基乙基)胺基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1987】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(16 mg)，程序差異之

處在於以步驟 3 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((4-((2-嗎啉基乙基)胺基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(124 mg，0.273 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39-8.38 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.38-7.32 (m, 3H), 7.23-7.10 (brs, 2H), 6.68-6.66 (d, 1H), 6.60-6.58 (d, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.74-3.70 (q, 2H), 3.66-3.65 (d, 2H), 3.48 (s, 1H), 3.20-3.19 (d, 1H), 2.84-2.82 (t, 2H), 2.66-2.62 (m, 1H), 2.52-2.48 (q, 1H), 2.45 (q, 4H), 1.91-1.90 (d, 2H), 1.81-1.79 (t, 2H), 1.73-1.70 (t, 2H), 1.52-1.51 (q, 2H), 1.26-1.20 (q, 2H)

【1988】 範例 173. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((3-((2-嗎啉基乙基)胺基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1989】 步驟 1. 3-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯胺

【1990】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為固體(1.66 g)，程序差異之處在於以 3-乙炔基苯胺(1.44 mL，12.804 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑。MS (ESI) m/z = 247.0 $(M+H)^+$

【1991】 步驟 2. 3-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)-*N*-(2-嗎啉基乙基)苯胺

【1992】 以如同範例 172 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為白色固體(153 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 3-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯胺(1.06 g，4.281 mmol)代替 4-((4-氯-6-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯胺。MS (ESI) m/z = 360.1 $(M+H)^+$

【1993】 步驟 3. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((3-((2-嗎啉基乙基)胺基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1994】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物(161 mg)，程序差

異之處在於以步驟 2 中所製備之 3-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)-*N*-(2-嗎啉基乙基)苯胺(135 mg，0.375 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。MS (ESI) m/z = 456.1 $(M+H)^+$

【1995】 步驟 4. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((3-((2-嗎啉基乙基)胺基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【1996】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(27 mg)，程序差異之處在於以步驟 3 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((3-((2-嗎啉基乙基)胺基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(161 mg，0.354 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39-8.38 (d, 1H), 8.16-8.13 (d, 1H), 7.19-7.17 (d, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.87-6.86 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.64-6.62 (q, 1H), 5.33-5.30 (m, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.74-3.73 (d, 4H), 3.72 (s, 1H), 3.22-3.19 (t, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.66-2.63 (t, 2H), 2.49 (s, 4H), 1.91-1.88 (t, 2H), 1.81 (s, 2H), 1.74-1.73 (d, 2H), 1.52-1.51 (q, 2H), 1.21-1.19 (t, 2H); MS (ESI) m/z = 564.2 $(M+H)^+$

【1997】 範例 174. 1-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(((1*s*,4*s*)-4-羥基環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)環己-1-醇

【1998】 步驟 1. 1-((6-氯-4-(((1*s*,4*s*)-4-羥基環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)環己-1-醇

【1999】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(169 mg)，程序差異之處在於以參考範例 33 中所製備之 1-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)環己-1-醇(150 mg，0.591 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.08 (s, 1H), 6.42 (s, 2H), 5.19 (s,

1H), 3.92 (s, 1H), 3.43 (s, 1H), 2.04-1.99 (d, 2H), 1.75-1.70 (m，8H), 1.56 (s, 4H), 1.27-1.25 (d, 4H); MS (ESI) m/z = 349.1 $(M+H)^+$

【2000】 步驟 2. 1-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(((1*s*,4*s*)-4-羥基環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)環己-1-醇

【2001】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(15 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-((6-氯-4-(((1*s*,4*s*)-4-羥基環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)環己-1-醇(169 mg，0.484 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38-8.37 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.03-7.00 (t, 2H), 5.22-5.20 (d, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.52 (s, 1H), 2.88-2.81 (q, 1H), 1.85-1.83 (t, 3H), 1.80-1.74 (q, 4H), 1.71-1.61 (m, 4H), 1.58-1.55 (t, 4H), 1.53-1.49 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 578.2 $(M+H)^+$

【2002】 範例 175. 1-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)環己-1-醇

【2003】 步驟 1. 1-((6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)環己-1-醇

【2004】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(175 mg)，程序差異之處在於以參考範例 33 中所製備之(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(92 mg，0.709 mmol)及 1-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)環己-1-醇(150 mg，0.591 mmol)代替順-4-胺基環己醇鹽酸鹽及 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.14 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.12-4.07 (m, 1H), 3.68-3.65 (d, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.19-3.14 (t, 2H), 2.81 (brs, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.93-

1.92 (d, 2H), 1.70-1.65 (t, 6H), 1.53-1.51 (d, 3H), 1.41-1.37 (d, 2H), 1.25-1.22 (t, 3H); MS (ESI) m/z = 363.1 $(M+H)^+$

【2005】 步驟 2. 1-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)環己-1-醇

【2006】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(6 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-((6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)環己-1-醇(175 mg，0.482 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.64-8.61 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40-8.39 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.98-6.95 (d, 1H), 6.33-6.31 (d, 1H), 4.94 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.83-2.81 (t, 1H), 2.00-1.98 (d, 2H), 1.78-1.72 (q，8H), 1.69-1.62 (q，8H), 1.22-1.18 (m, 2H), 1.06 (s, 3H)

【2007】 範例 176. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-羥基環戊基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2008】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-羥基環戊基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2009】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(206 mg)，程序差異之處在於以參考範例 34 中所製備之 1-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)環戊-1-醇(150 mg，0.626 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.04 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.22-5.20 (d, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.43 (s, 1H), 2.84 (s, 1H), 1.90-1.85 (m, 4H), 1.80-1.70 (m，10H); MS (ESI) m/z = 335.1 $(M+H)^+$

【2010】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)

胺基)-5-((1-羥基環戊基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2011】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(14 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-羥基環戊基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(206 mg，0.615 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.62-8.61 (d, 1H), 8.44-8.40 (d, 1H), 8.38-8.37 (d, 2H), 8.25-8.23 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.07-7.05 (d, 1H), 5.21-5.19 (d, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.78-3.62 (d, 1H), 2.82-2.80 (t, 1H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.80-1.79 (d, 2H), 1.69 (s, 4H), 1.67-1.65 (d, 4H), 1.52-1.50 (q, 2H), 1.18-1.17 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 564.2 $(M+H)^+$

【2012】 範例 177. 1-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)環戊-1-醇

【2013】 步驟 1. 1-((6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)環戊-1-醇

【2014】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(180 mg)，程序差異之處在於以參考範例 34 中所製備之(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(97 mg，0.751 mmol)及 1-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)環戊-1-醇(150 mg，0.626 mmol)代替順-4-胺基環己醇鹽酸鹽及 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.17 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.68-3.65 (q, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.19-3.13 (t, 2H), 2.74 (brs, 1H), 2.07-2.06 (d, 2H), 2.03-1.93 (m, 4H), 1.89-1.86 (q, 4H), 1.42-1.38 (d, 2H), 1.03 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 349.2 $(M+H)^+$

【2015】 步驟 2. 1-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-

4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)環戊-1-醇

【2016】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(3 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-((6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)環戊-1-醇(180 mg，0.516 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.65-8.61 (d, 1H), 8.41-8.40 (m, 2H), 8.26-8.25 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.33-6.31 (d, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.36 (m, 4H), 2.83-2.81 (t, 1H), 1.92-1.91 (d, 2H), 1.80-1.76 (m, 4H), 1.56-1.51 (m, 6H), 1.21-1.18 (q, 4H), 1.08-1.05 (t, 3H); MS (ESI) m/z = 578.2 $(M+H)^+$

【2017】 範例 178. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2018】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2019】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(160 mg)，程序差異之處在於以參考範例 35 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙炔基)吡啶(145 mg，0.605 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.99 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.07-5.05 (d, 1H), 3.94-3.90 (m, 3H), 3.56-3.51 (t, 2H), 3.40 (s, 1H), 2.89-2.88 (d, 1H), 2.22 (s, 1H), 1.93-1.90 (d, 2H), 1.75-1.72 (d，8H); MS (ESI) m/z = 335.1 $(M+H)^+$

【2020】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2021】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(3 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((四氫-2*H*-哌

喃-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(160 mg，0.478 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.61 (s, 1H), 8.44-8.43 (d, 2H), 7.85-7.82 (d, 2H), 7.02-7.01 (d, 1H), 5.61-5.59 (d, 1H), 3.99-3.94 (m, 3H), 3.72 (s, 1H), 3.60-3.55 (m, 4H), 2.94-2.93 (d, 1H), 2.84-2.83 (d, 1H), 1.98-1.97 (d, 4H), 1.94-1.76 (m, 4H), 1.69-1.66 (t, 2H), 1.54-1.53 (q, 1H), 1.25-1.22 (q, 2H); MS (ESI) m/z = 564.2 $(M+H)^+$

【2022】 範例 179. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2023】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2024】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(159 mg)，程序差異之處在於以(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(94 mg，0.726 mmol)及參考範例 35 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙炔基)吡啶(145 mg，0.605 mmol)代替順-4-胺基環己醇鹽酸鹽及 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.10 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.92-3.90 (q, 2H), 3.64-3.61 (d, 2H), 3.53-3.48 (q, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.21-3.15 (t, 2H), 2.86-2.85 (d, 1H), 1.90-1.87 (d, 2H), 1.76-1.64 (m, 4H), 1.45-1.42 (d, 2H), 1.05 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 349.1 $(M+H)^+$

【2025】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2026】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(7 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-

甲基哌啶-4-基)甲醇(159 mg，0.456 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.45-8.41 (t, 2H), 7.99-7.98 (d, 2H), 6.95-6.93 (d, 1H), 3.99-3.94 (m, 2H), 3.77-3.75 (t, 1H), 3.58-3.47 (m, 5H), 2.84 (m, 2H), 1.94-1.91 (q, 2H), 1.81-1.75 (m, 4H), 1.56-1.53 (m, 4H), 1.26-1.23 (q, 2H), 1.07 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 578.2 $(M+H)^+$

【2027】 範例 180. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2028】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((1-甲基吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2029】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為白色固體(67 mg)，程序差異之處在於以參考範例 36 中所製備之(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(44 mg，0.337 mmol)及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶(67 mg，0.281 mmol)代替順-4-胺基環己醇鹽酸鹽及 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.12 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.66-3.61 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.26-3.15 (m, 3H), 2.99-2.95 (t, 1H), 2.71-2.68 (q, 1H), 2.57-2.49 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.74-1.67 (m, 2H), 1.47-1.42 (m, 2H), 1.04 (s, 3H)

【2030】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2031】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(7 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-甲基吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(67 mg，0.193 mmol)代替 1-(2-氯-5-

((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39-8.38 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.96-6.95 (d, 1H), 3.65-3.61 (t, 2H), 3.37-3.28 (m, 3H), 3.04-3.00 (t, 1H), 2.84-2.82 (t, 1H), 2.75-2.61 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.40-2.30 (q, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.78-1.75 (q, 2H), 1.57-1.52 (m, 4H), 1.25-1.21 (q, 2H), 1.07 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 578.2 $(M+H)^+$

【2032】 範例 181. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2033】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-甲基吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2034】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(63 mg)，程序差異之處在於以參考範例 36 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-甲基吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶(67 mg，0.281 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.00 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.16-5.14 (d, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.43 (s, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 2.94-2.90 (q, 1H), 2.66-2.57 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.28-2.22 (d, 1H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.79-1.77 (d，8H)

【2035】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2036】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(14 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-甲基吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(63 mg，0.189 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)

乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38-8.37 (d, 1H), 8.20 (brs, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.08-7.07 (d, 1H), 5.24-5.22 (d, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.31-3.29 (t, 1H), 3.01-2.97 (t, 1H), 2.83-2.80 (q, 1H), 2.74-2.66 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 6H), 1.69-1.66 (t, 2H), 1.52-1.51 (q, 2H), 1.22-1.19 (q, 2H); MS (ESI) m/z = 563.2 $(M+H)^+$

【2037】 範例 182. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2038】 步驟 1. 2-氯-4-氟-5-((1-甲基哌啶-4-基)乙炔基)吡啶

【2039】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(118 mg)，程序差異之處在於以 4-乙炔基-1-甲基哌啶鹽酸鹽 (250 mg，1.566 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.41-8.38 (d, 1H), 7.10-7.08 (d, 1H), 2.70 (brs, 3H), 2.30 (brs, 5H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.85-1.78 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 253.1 $(M+H)^+$

【2040】 步驟 2. (1-(2-氯-5-((1-甲基哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2041】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(86 mg)，程序差異之處在於以(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(40 mg，0.309 mmol)及步驟 1 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-甲基哌啶-4-基)乙炔基)吡啶(65 mg，0.257 mmol)代替順-4-胺基環己醇鹽酸鹽及 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.13 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.20-3.14 (m, 2H), 2.74 (brs, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.28 (s, 5H), 1.98-1.93 (m, 2H),

1.81-1.77 (m, 2H), 1.76-1.69 (m, 2H), 1.47-1.37 (q, 2H), 1.02(s, 3H)

【2042】 步驟 3. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2043】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(23 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-甲基哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(86 mg，0.238 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.37-8.34 (t, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.96-6.95 (d, 1H), 3.69-3.65 (q, 2H), 3.33-3.27 (m, 2H), 2.84-2.79 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.01-1.98 (q, 2H), 1.85-1.80 (m, 4H), 1.76-1.73 (q, 4H), 1.54-1.51 (q, 2H), 1.06 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 592.3 $(M+H)^+$

【2044】 範例 183. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-甲基四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2045】 步驟 1. 2-氯-4-氟-5-((4-甲基四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙炔基)吡啶

【2046】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(431 mg)，程序差異之處在於以 4-乙炔基-4-甲基四氫-2*H*-哌喃(500 mg，4.029 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.42-8.39 (d, 1H), 7.12-7.10 (d, 1H), 3.90-3.86 (m, 2H), 3.84-3.71 (m, 2H), 1.68-1.52 (m, 4H), 1.34 (s, 3H)

【2047】 步驟 2. (1-(2-氯-5-((4-甲基四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2048】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為米白色

固體(227 mg)，程序差異之處在於以(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(128 mg，0.993 mmol)及步驟 1 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((4-甲基四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙炔基)吡啶(210 mg，0.828 mmol)代替順-4-胺基環己醇鹽酸鹽及 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.13 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.87-3.84 (q, 2H), 3.77 (d, 2H), 3.75-3.63 (m, 2H), 3.43-3.42 (d, 2H), 3.23-3.17 (m, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.69-1.61 (m, 4H), 1.59-1.57 (d, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.07 (s, 3H)

【2049】 步驟 3. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-甲基四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2050】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(2 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之(1-(2-氯-5-((4-甲基四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(227 mg，0.626 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.68-8.64 (d, 1H), 8.49-8.40 (q, 2H), 8.13-8.09 (d, 1H), 7.78-7.75 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.00-6.97 (d, 1H), 3.91-3.73 (m, 7H), 3.55-3.47 (t, 4H), 2.84-2.83 (d, 1H), 1.76-1.73 (d, 4H), 1.68-1.65 (d, 2H), 1.57-1.55 (d, 4H), 1.42-1.38 (d, 3H), 1.27-1.23 (t, 2H), 1.08 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 592.2 $(M+H)^+$

【2051】 範例 184. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-(嗎啉甲基)吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2052】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((5-(嗎啉甲基)吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2053】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(179 mg)，程序差異之處在於以參考範例 38 中所製備之 4-((6-((6-氯-4-氟吡

啶-3-基)乙炔基)吡啶-3-基)甲基)嗎啉(233 mg，0.702 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.54 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.90 (brs, 4H), 3.92 (s, 1H), 3.69-3.58 (d, 6H), 2.47 (s, 3H), 1.77 (s, 6H); MS (ESI) m/z = 427.1 $(M+H)^+$

【2054】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-(嗎啉甲基)吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2055】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(9 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((5-(嗎啉甲基)吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(171 mg，0.401 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.44-8.41 (t, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.72-7.70 (q, 1H), 7.50-7.48 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.13-7.11 (d, 1H), 5.45-5.43 (d, 1H), 3.94-3.90 (t, 1H), 3.75-3.71 (q, 6H), 3.53 (s, 2H), 2.84-2.81 (t, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.48-2.47 (d, 4H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.79-1.74 (q, 2H), 1.53-1.50 (q, 2H), 1.26-1.21 (q, 2H); MS (ESI) m/z = 656.2 $(M+H)^+$

【2056】 範例 185. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-(嗎啉甲基)吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2057】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((5-(嗎啉甲基)吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2058】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(233 mg)，程序差異之處在於以參考範例 38 中所製備之(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(109 mg，0.843 mmol)及 4-((6-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-3-基)甲基)嗎啉

(233 mg，0.702 mmol)代替順-4-胺基環己醇鹽酸鹽及 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.47 (d, 1H), 8.24-8.23 (d, 1H), 7.66-7.63 (q, 1H), 7.40-7.38 (d, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.74-3.69 (m, 2H), 3.66-3.63 (t, 4H), 3.46 (s, 2H), 3.39-3.37 (d, 4H), 3.29-3.28 (d, 1H), 3.26 (d, 1H), 3.23-3.22 (d, 1H), 2.40-2.38 (t, 4H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.43-1.39 (q, 2H), 1.01 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 441.1 $(M+H)^+$

【2059】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-(嗎啉甲基)吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2060】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(26 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((5-(嗎啉甲基)吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(223 mg，0.506 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.64-8.63 (d, 2H), 8.54 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38-8.37 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.70-7.67 (q, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.45-7.43 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.12-4.10 (d, 2H), 3.78-3.70 (m, 4H), 3.52-3.43 (m, 6H), 2.83 (s, 1H), 2.47-2.44 (t, 4H), 1.83 (s, 2H), 1.58-1.50 (m, 4H), 1.27-1.20 (m, 2H), 1.07 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 670.2 $(M+H)^+$

【2061】 範例 186. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((6-(嗎啉甲基)吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2062】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((6-(嗎啉甲基)吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2063】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(104 mg)，程序差異之處在於以參考範例 39 中所製備之 4-((5-((6-氯-4-氟吡

啶-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)甲基)嗎啉(220 mg，0.663 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.69 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.78-7.76 (q, 1H), 7.47-7.45 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.13-5.12 (d, 1H), 4.01-3.99 (t, 1H), 3.76-3.73 (t, 6H), 3.48-3.47 (d, 2H), 2.53-2.51 (t, 4H), 1.85-1.74 (m，8H); MS (ESI) m/z = 427.1 $(M+H)^+$

【2064】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((6-(嗎啉甲基)吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2065】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(1 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((6-(嗎啉甲基)吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(104 mg，0.244 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 10.11 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.65-8.63 (d, 1H), 8.45-8.43 (t, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97-7.95 (d, 1H), 7.51-7.49 (d, 2H), 7.26 (s, 1H), 5.70-5.68 (d, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.71-3.58 (m, 6H), 3.53-3.51 (d, 2H), 2.32 (s, 4H), 1.89 (s, 2H), 1.85-1.83 (d, 2H), 1.73-1.72 (d, 3H), 1.58-1.57 (d, 2H), 1.27-1.25 (t, 2H); MS (ESI) m/z = 657.3 $(M+H)^+$

【2066】 範例 187. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((6-(嗎啉甲基)吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2067】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((6-(嗎啉甲基)吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2068】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(220 mg)，程序差異之處在於以(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(103 mg，0.796 mmol)及參

考範例 39 中所製備之 4-((5-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)甲基)嗎啉(220 mg，0.663 mmol)代替順-4-胺基環己醇鹽酸鹽及 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.70-7.68 (d, 1H), 7.59-7.56 (t, 1H), 7.41-7.37 (t, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.74 (s, 4H), 3.68-3.64 (d, 2H), 3.60-3.55 (q, 2H), 2.45 (s, 4H), 1.69-1.66 (d, 2H), 1.45-1.41 (d, 2H), 1.24-1.20 (t, 2H), 0.99 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 441.2 $(M+H)^+$

【2069】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((6-(嗎啉甲基)吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2070】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(14 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((6-(嗎啉甲基)吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(101 mg，0.229 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.71-8.70 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.45-8.42 (t, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77-7.74 (q, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.45-7.43 (d, 1H), 7.00-6.99 (d, 1H), 3.77-3.72 (q, 4H), 3.70-3.68 (d, 4H), 3.46-3.42 (t, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.54-2.52 (t, 4H), 1.81-1.78 (q, 2H), 1.62-1.60 (t, 2H), 1.55-1.52 (m, 2H), 1.28-1.21 (m, 4H), 1.09-1.06 (d, 3H)

【2071】 範例 188. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-(嗎啉甲基)噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2072】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((2-(嗎啉甲基)噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2073】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(244 mg)，程序差異之處在於以參考範例 40 中所製備之 4-((4-((6-氯-4-氟吡

啶-3-基)乙炔基)噻唑-2-基)甲基)嗎啉(245 mg，0.725 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.97 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.20-5.17 (t, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.69 (s, 4H), 3.60-3.52 (m, 2H), 3.31-3.28 (t, 1H), 2.47-2.45 (t, 4H), 1.69-1.53 (m, 6H); MS (ESI) m/z = 433.1 $(M+H)^+$

【2074】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-(嗎啉甲基)噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2075】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(1 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((2-(嗎啉甲基)噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(244 mg，0.564 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 10.10 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.45-8.43 (t, 2H), 8.25 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.55-5.53 (d, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.70-3.68 (d, 2H), 3.62-3.59 (t, 4H), 3.53 (s, 2H), 1.82-1.77 (q, 4H), 1.74-1.73 (d, 2H), 1.69 (s, 2H), 1.58-1.57 (d, 2H), 1.33-1.30 (d, 2H)

【2076】 範例 189. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-(嗎啉甲基)噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2077】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((2-(嗎啉甲基)噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2078】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(298 mg)，程序差異之處在於以(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(112 mg，0.87 mmol)及參考範例 40 中所製備之 4-((4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)噻唑-2-基)甲基)嗎啉

(245 mg，0.725 mmol)代替順-4-胺基環己醇鹽酸鹽及 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.07 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.59-3.55 (q, 6H), 3.24 (s, 2H), 3.15-3.10 (q, 2H), 2.44-2.42 (t, 4H), 1.61-1.60 (d, 2H), 1.58-1.54 (q, 2H), 0.86 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 447.1 $(M+H)^+$

【2079】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-(嗎啉甲基)噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2080】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(23 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((2-(嗎啉甲基)噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(298 mg，0.667 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40-8.39 (t, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.97-6.96 (d, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.76-3.72 (q, 6H), 3.49-3.39 (m, 4H), 2.83 (s, 1H), 2.63-2.61 (t, 4H), 1.81-1.78 (q, 2H), 1.58-1.49 (m, 4H), 1.27-1.17 (m, 2H), 1.07 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 678.2 $(M+H)^+$

【2081】 範例 190. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-(嗎啉甲基)噻吩-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2082】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((5-(嗎啉甲基)噻吩-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2083】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(162 mg)，程序差異之處在於以參考範例 37 中所製備之 4-((5-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)噻吩-2-基)甲基)嗎啉(130 mg，0.386 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟

吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.03 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.08-7.07 (d, 1H), 6.78-6.77 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.08-5.06 (d, 1H), 4.06-4.04 (d, 1H), 3.91-3.65 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 2.46-2.45 (d, 4H), 1.77-1.74 (t, 4H), 1.71-1.64 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 432.1 $(M+H)^+$

【2084】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-(嗎啉甲基)噻吩-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2085】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(30 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((5-(嗎啉甲基)噻吩-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(172 mg，0.398 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.13-7.12 (d, 1H), 7.09-7.07 (d, 1H), 6.84-6.83 (d, 1H), 5.18-5.16 (d, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.74-3.72 (t, 4H), 3.69 (s, 2H), 2.81-2.80 (d, 1H), 2.52-2.51 (d, 4H), 1.91-1.87 (q, 4H), 1.83-1.80 (q, 2H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.52-1.50 (q, 2H), 1.21-1.19 (q, 2H); MS (ESI) m/z = 661.2 $(M+H)^+$

【2086】 範例 191. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-(嗎啉甲基)噻吩-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2087】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((5-(嗎啉甲基)噻吩-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2088】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(169 mg)，程序差異之處在於以(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(60 mg，0.463 mmol)及參考範例 37 中所製備之 4-((5-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)噻吩-2-基)甲基)嗎啉(130 mg，0.386 mmol)代替順-4-胺基環己醇鹽酸鹽及 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)

乙炔基)苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.14 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.77-6.76 (d, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.66-3.65 (d, 4H), 3.64-3.61 (d, 4H), 3.38 (s, 2H), 3.25-3.19 (m, 2H), 2.44 (s, 4H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.45-1.42 (d, 2H), 0.99 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 446.1 $(M+H)^+$

【2089】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-(嗎啉甲基)噻吩-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2090】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(5 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((5-(嗎啉甲基)噻吩-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(169 mg，0.379 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.46-8.45 (d, 2H), 8.27-8.25 (d, 3H), 8.00 (s, 1H), 7.13-7.12 (d, 1H), 6.95-6.91 (q, 2H), 3.93-3.87 (t, 4H), 3.80-3.79 (d, 4H), 3.60-3.52 (q, 4H), 2.85-2.84 (d, 1H), 2.69 (s, 4H), 1.87-1.82 (t, 2H), 1.63-1.60 (t, 2H), 1.54 (s, 2H), 1.27-1.25 (d, 2H), 1.11 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 677.2 $(M+H)^+$

【2091】 範例 192. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-(嗎啉甲基)噻唑-5-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2092】 步驟 1. 4-((5-乙炔基噻唑-2-基)甲基)嗎啉

【2093】 標題化合物，其形態為米白色固體(1.45 g) 以如同參考範例 38 步驟 1 之方式製備，程序差異之處在於以 5-乙炔基噻唑-2-羰醛 (1.00 g，7.291 mmol) 代替 6-乙炔基吡啶-3-羰醛。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.82 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.75-3.73 (t, 4H), 2.61-2.59 (t, 4H); MS (ESI) m/z = 209.1 $(M+H)^+$

【2094】 步驟 2. 4-((5-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)噻唑-2-基)甲基)嗎啉

【2095】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(427 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 4-((5-乙炔基噻唑-2-基)甲基)嗎啉(450 mg，2.161 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.50-8.48 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.16-7.14 (d, 1H), 3.83-3.80 (d, 2H), 3.74-3.72 (t, 4H), 2.61-2.59 (t, 4H); MS (ESI) m/z = 338.1 $(M+H)^+$

【2096】 步驟 3. (1-(2-氯-5-((2-(嗎啉甲基)噻唑-5-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2097】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(119 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(55 mg，0.426 mmol)及 4-((5-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)噻唑-2-基)甲基)嗎啉(120 mg，0.335 mmol)代替順-4-胺基環己醇鹽酸鹽及 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.18 (s, 1H), 7.78-7.76 (d, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.80-3.79 (d, 2H), 3.72-3.62 (m, 6H), 3.41 (s, 2H), 3.28-3.22 (m, 2H), 2.59-2.57 (t, 4H), 1.73-1.66 (m, 2H), 1.48-1.43 (m, 2H), 1.02-1.01 (d, 3H)

【2098】 步驟 4. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-(嗎啉甲基)噻唑-5-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2099】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(3 mg)，程序差異之處在於以步驟 3 中所製備之(1-(2-氯-5-((2-(嗎啉甲基)噻唑-5-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(119 mg，0.266 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.46-8.45 (t, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (brs, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.93-6.92 (d, 1H), 3.88-3.84 (t, 2H), 3.79-3.77 (t, 2H), 3.61-3.60 (d, 4H),

3.59-3.55 (q, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.87-2.83 (q, 1H), 2.67-2.65 (t, 4H), 1.86-1.80 (m, 2H), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.56-1.53 (q, 2H), 1.27-1.25 (t, 2H), 1.17-1.11 (d, 3H); MS (ESI) m/z = 676.2 $(M+H)^+$

【2100】 範例 193. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-(嗎啉甲基)嘧啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2101】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((5-(嗎啉甲基)嘧啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2102】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(255 mg)，程序差異之處在於以(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(130 mg，1.010 mmol)及參考範例 41 中所製備之 4-((2-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)嘧啶-5-基)甲基)嗎啉(280 mg，0.841 mmol)代替順-4-胺基環己醇鹽酸鹽及 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.68 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.83-3.80 (q, 2H), 3.79-3.78 (d, 4H), 3.71 (s, 2H), 3.70-3.69 (d, 4H), 2.47-2.44 (t, 4H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.49-1.45 (d, 2H), 1.04 (s, 3H)

【2103】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-(嗎啉甲基)嘧啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2104】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(23 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((5-(嗎啉甲基)嘧啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(255 mg，0.577 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.69 (s, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.42-8.35 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 6.97-6.95 (d, 1H), 3.82-3.79 (t, 2H), 3.74-3.70 (q, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.48-3.44 (q, 4H),

2.83 (s, 1H), 2.48-2.46 (t, 4H), 1.86-1.84 (q, 2H), 1.58-1.50 (m, 4H), 1.07-1.03 (d, 3H); MS (ESI) m/z = 671.2 $(M+H)^+$

【2105】 範例 194. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-(嗎啉甲基)嘧啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2106】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((5-(嗎啉甲基)嘧啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2107】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(143 mg)，程序差異之處在於以參考範例 41 中所製備之 4-((2-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)嘧啶-5-基)甲基)嗎啉(280 mg，0.841 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.66 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.58-5.56 (d, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.69-3.68 (d, 4H), 2.59 (s, 2H), 2.45-2.44 (d, 4H), 1.85-1.71 (m，8H)

【2108】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-(嗎啉甲基)嘧啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2109】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(1 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((5-(嗎啉甲基)嘧啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(143 mg，0.334 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.71 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.50-7.47 (d, 1H), 7.15-7.13 (d, 1H), 5.78-5.70 (d, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.75-3.72 (t, 5H), 3.54 (s, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.49 (s, 4H), 1.93-1.85 (m，8H), 1.52-1.50 (d, 2H), 1.24-1.20 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 657.2 $(M+H)^+$

【2110】 範例 195. 4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫-2*H*-哌喃-4-醇

【2111】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2112】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(257 mg)，程序差異之處在於以(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(130 mg，1.009 mmol)及參考範例 42 中所製備之 4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)四氫-2*H*-哌喃-4-醇(215 mg，0.841mmol)代替順-4-胺基環己醇鹽酸鹽及 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.18 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.95-3.90 (m, 2H), 3.71-3.65 (m, 4H), 3.40 (s, 2H), 3.22-3.16 (q, 2H), 2.01-1.98 (q, 2H), 1.93-1.90 (q, 2H), 1.88-1.87 (t, 2H), 1.43-1.35 (q, 2H), 1.06 (s, 3H)

【2113】 步驟 2. 4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫-2*H*-哌喃-4-醇

【2114】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(2 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(257 mg，0.704 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.44-8.42 (t, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.02-8.00 (d, 2H), 6.93-6.92 (d, 1H), 3.98-3.93 (m, 2H), 3.77-3.70 (m, 4H), 3.51-3.47 (q, 4H), 2.84-2.82 (t, 1H), 2.07-2.04 (t, 2H), 1.95-1.92 (q, 2H), 1.79-1.76 (q, 2H), 1.59-1.54 (m, 4H), 1.26-1.24 (q, 2H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 594.2 $(M+H)^+$

【2115】 範例 196. 4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺

基)-4-(((1*s*,4*s*)-4-羥基環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫-2*H*-哌喃-4-醇

【2116】 步驟 1. 4-((6-氯-4-(((1*s*,4*s*)-4-羥基環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫-2*H*-哌喃-4-醇

【2117】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(290 mg)，程序差異之處在於以參考範例 42 中所製備之 4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)四氫-2*H*-哌喃-4-醇(215 mg，0.841mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.09 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.16-5.14 (d, 1H), 5.01 (s, 1H), 3.98-3.92 (m, 3H), 3.70-3.64 (m, 2H), 3.43 (s, 1H), 2.03-1.89 (m, 3H), 1.75-1.67 (m，8H)

【2118】 步驟 2. 4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(((1*s*,4*s*)-4-羥基環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫-2*H*-哌喃-4-醇

【2119】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(158 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 4-((6-氯-4-(((1*s*,4*s*)-4-羥基環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫-2*H*-哌喃-4-醇(290 mg，0.827 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.57 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.29-8.28 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.93-6.91 (d, 1H), 5.16-5.14 (d, 1H), 3.92-3.89 (t, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.68-3.64 (t, 2H), 3.57 (s, 1H), 2.80-2.76 (q, 1H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.75-1.72 (d, 4H), 1.57-1.55 (d, 2H), 1.45-1.42 (m, 4H), 1.14 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 580.2 $(M+H)^+$

【2120】 範例 197. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2121】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶

-4-基)甲醇

【2122】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(334 mg)，程序差異之處在於以(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(172 mg，1.329 mmol)及參考範例 43 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶(250 mg，1.108 mmol)代替順-4-胺基環己醇鹽酸鹽及 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.04 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.07-4.00 (m, 2H), 3.98-3.78 (m, 2H), 3.68-3.64 (t, 2H), 3.22-3.07 (m, 4H), 2.27-2.18 (m, 1H), 1.65-1.60 (t, 2H), 1.40-1.36 (d, 2H), 0.97 (s, 3H)

【2123】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2124】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(12 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(334 mg，0.997 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.61 (s, 1H), 8.43-8.41 (t, 3H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.93-6.91 (d, 1H), 4.09-4.05 (t, 1H), 3.98-3.89 (m, 2H), 3.81-3.72 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.52-3.46 (m, 1H), 3.28-3.24 (t, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.39 (s, 1H), 2.09-2.07 (q, 1H), 1.79-1.77 (t, 2H), 1.58-1.53 (m, 4H), 1.26-1.23 (q, 2H), 1.09 (s, 3H)

【2125】 範例 198. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2126】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2127】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(275 mg)，程序差異之處在於以參考範例 43 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶(250 mg，1.108 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.99 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.10-5.08 (d, 1H), 3.99-3.85 (m, 3H), 3.78-3.75 (q, 1H), 3.43 (s, 1H), 3.29-3.23 (q, 1H), 2.36-2.27 (m, 2H), 1.82-1.63 (m，8H)

【2128】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2129】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(6 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(275 mg，0.857 mmol)代替(1*s*,4*s*)-4-((2-氟-5-((1-羥基環戊基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.60 (s, 1H), 8.45-8.42 (t, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.02-7.00 (t, 1H), 6.73-6.69 (d, 1H), 4.08-4.02 (m, 2H), 3.93-3.83 (m, 3H), 3.82 (s, 1H), 3.34-3.24 (t, 1H), 2.83 (s, 1H), 1.93-1.86 (m, 6H), 1.65-1.63 (d, 2H), 1.55-1.53 (q, 2H), 1.25-1.22 (q, 2H)

【2130】 範例 199. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-異丙基-5-((2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺

【2131】 步驟 1. 2-氯-*N*-異丙基-5-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-胺

【2132】 將4-乙炔基-2-甲基-噻唑(88.85 mg，0.721mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (37 mg，0.060 mmol)、CuI (23 mg，0.12 mmol)、TEA (0.17 mL，1.202 mmol)與參考範例 44 中所製備之 5-溴基-2-氯-N-異丙基-吡啶-4-胺(150 mg，0.601 mmol) 在 DMF (5 mL)中之反應混合物於 90 °C 下攪拌過夜。將反應混合物冷卻至室溫，以水淬火，

而後以 DCM 萃取。有機層經以 $MgSO_4$ 乾燥後過濾濃縮，經以管柱層析(EA/n-Hex = 0-50%)純化而產出形態為淡黃色固體之 2-氯-*N*-異丙基-5-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-胺(121 mg)。MS (ESI) m/z = 292.1 $(M+H)^+$

【2133】 步驟 2. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-異丙基-5-((2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺

【2134】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(11 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-*N*-異丙基-5-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-胺(28 mg，0.094mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 5.09 (d, 1H), 3.91-3.83 (m, 1H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.39 (d, 6H), 1.26-1.21 (m, 2H)

【2135】 範例 200. N^2- (2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((2-(氟甲基)噻唑-4-基)乙炔基)- N^4--異丙基吡啶-2,4-二胺

【2136】 步驟 1. 2-氯-5-(2-(2-(氟甲基)噻唑-4-基)乙炔基)-*N*-異丙基-吡啶-4-胺

【2137】 以如同範例 199 步驟 1 之方式製備標題化合物(301 mg)，程序差異之處在於以 4-乙炔基-2-(氟甲基)噻唑(204 mg，1.443 mmol)代替 4-乙炔基-2-甲基-噻唑。MS (ESI) m/z = 250.9 $(M+H)^+$

【2138】 步驟 2. N^2- (2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((2-(氟甲基)噻唑-4-基)乙炔基)- N^4--異丙基吡啶-2,4-二胺

【2139】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固

體(9 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-5-(2-(2-(氟甲基)噻唑-4-基)乙炔基)-*N*-異丙基-吡啶-4-胺(58 mg，0.188mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.02 (d, 1H), 3.91-3.83 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.39 (d, 6H), 1.25-1.19 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 539.1 $(M+H)^+$

【2140】 範例 201. 4-(3-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(異丙基胺基)吡啶-3-基)丙-2-炔-1-基)硫代嗎啉 1,1-二氧化物

【2141】 步驟 1. 2-氯-5-碘-*N*-異丙基-吡啶-4-胺

【2142】 將 2,4-二氯-5-碘-吡啶(2.00 g，7.302 mmol)、異丙胺(1.25 mL，14.604 mmol)與 DIPEA (3.82 mL，21.907 mmol)在 DMA (20mL)中之反應混合物於 100 °C 下攪拌 5 小時。將反應混合物冷卻至室溫後以 DCM 稀釋，以水清洗，再經 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮。粗產物經管柱層析(EA/n-Hex = 0-50%)純化而產出形態為淡黃色液體之 2-氯-5-碘-N-異丙基吡啶-4-胺(1.32 g)。MS (ESI) m/z = 296.9 $(M+H)^+$

【2143】 步驟 2. 2-氯-5-(3-(1,1-二側氧基-1,4-噻嗪烷-4-基)丙-1-炔基)-*N*-異丙基-吡啶-4-胺

【2144】 以如同範例 199 步驟 1 之方式製備標題化合物(194 mg)，程序差異之處在於以 4-炔丙基硫代嗎啉-1,1-二氧化物(1402 mg，0.809 mmol)及步驟 1 中所製備之 2-氯-5-碘-*N*-異丙基吡啶-4-胺(200 mg，0.674mmol)代替 4-乙炔基-2-甲基-噻唑及 5-溴基-2-氯-*N*-異丙基-吡啶-4-胺。MS (ESI) m/z = 342.0 $(M+H)^+$

【2145】 步驟 3. 4-(3-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺

基)-4-(異丙基胺基)吡啶-3-基)丙-2-炔-1-基)硫代嗎啉-1,1-二氧化物

【2146】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(21 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之 2-氯-5-(3-(1,1-二側氧基-1,4-噻嗪烷-4-基)丙-1-炔基)-*N*-異丙基-吡啶-4-胺(64 mg，0.188 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.84 (d, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.17 (brs，8H), 2.87-2.81 (m, 1H), 1.56-1.51 (m, 2H), 1.38 (d, 6H), 1.25-1.20 (m, 2H)

【2147】 範例 202. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-異丙基-5-(3-嗎啉基丙-1-炔-1-基)吡啶-2,4-二胺

【2148】 步驟 1. 2-氯-*N*-異丙基-5-(3-嗎啉基丙-1-炔基)吡啶-4-胺

【2149】 以如同範例 199 步驟 1 之方式製備標題化合物(155 mg)，程序差異之處在於以 4-丙-2-炔基嗎啉(101 mg，0.809 mmol)代替 4-乙炔基-2-甲基-噻唑。MS (ESI) m/z = 294.0 $(M+H)^+$

【2150】 步驟 2. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-異丙基-5-(3-嗎啉基丙-1-炔-1-基)吡啶-2,4-二胺

【2151】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(18 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-*N*-異丙基-5-(3-嗎啉基丙-1-炔基)吡啶-4-胺(55 mg，0.188 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.93 (d, 1H), 3.81 (t, 4H), 3.62 (s, 2H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.67 (t, 4H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.37 (d,

6H), 1.25-1.20 (m, 2H)

【2152】 範例 203. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-異丙基-5-(3-(吡咯啶-1-基)丙-1-炔-1-基)吡啶-2,4-二胺

【2153】 步驟 1. 2-氯-*N*-異丙基-5-(3-吡咯啶-1-基丙-1-炔基)吡啶-4-胺

【2154】 以如同範例 199 步驟 1 之方式製備標題化合物(122 mg)，程序差異之處在於以 1-丙-2-炔基吡咯啶(88 mg，0.809 mmol)代替 4-乙炔基-2-甲基-噻唑。MS (ESI) m/z = 278.1 $(M+H)^+$

【2155】 步驟 2. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-異丙基-5-(3-(吡咯啶-1-基)丙-1-炔-1-基)吡啶-2,4-二胺

【2156】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(25 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-*N*-異丙基-5-(3-吡咯啶-1-基丙-1-炔基)吡啶-4-胺(52 mg，0.188 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.96 (d, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.72 (brs, 4H), 1.89-1.85 (m, 4H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.36 (d, 6H), 1.25-1.20 (m, 2H)

【2157】 範例 204. 4-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(異丙基胺基)吡啶-3-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇

【2158】 步驟 1. 4-(6-氯-4-(異丙基胺基)-3-吡啶基)-2-甲基-丁-3-炔-2-醇

【2159】 以如同範例 199 步驟 1 之方式製備標題化合物(155 mg)，程序差異之處在於以 3-甲基-1-丁-3-醇(62 mg，0.742 mmol)代替 4-乙炔基-2-甲基-噻唑。MS (ESI) m/z = 253.1 $(M+H)^+$

【2160】 步驟 2. 4-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(異丙基胺基)吡啶-3-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇

【2161】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(5 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 4-(6-氯-4-(異丙基胺基)-3-吡啶基)-2-甲基-丁-3-炔-2-醇(48 mg，0.188 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.89 (d, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 1.68 (s, 6H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.37 (d, 6H), 1.25-1.20 (m, 2H)

【2162】 範例 205. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((2-環丙基噻唑-4-基)乙炔基)-N^4-異丙基吡啶-2,4-二胺

【2163】 步驟 1. 2-氯-5-(2-(2-環丙基噻唑-4-基)乙炔基)-*N*-異丙基-吡啶-4-胺

【2164】 以如同範例 199 步驟 1 之方式製備標題化合物(98 mg)，程序差異之處在於以 2-環丙基-4-乙炔基-噻唑(55 mg，0.371 mmol)代替 4-乙炔基-2-甲基-噻唑。MS (ESI) m/z = 318.1 $(M+H)^+$

【2165】 步驟 2. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((2-環丙基噻唑-4-基)乙炔基)-N^4-異丙基吡啶-2,4-二胺

【2166】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(5 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-5-(2-(2-環丙基噻唑-4-基)乙炔基)-*N*-異丙基-吡啶-4-胺(30 mg，0.094 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 547.1 $(M+H)^+$

【2167】 範例 206. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-異丙基-5-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺

【2168】 步驟 1. 2-氯-*N*-異丙基-5-(2-四氫哌喃-4-基乙炔基)吡啶-4-胺

【2169】 以如同範例 199 步驟 1 之方式製備標題化合物(247 mg)，程序差異之處在於以 4-乙炔基四氫哌喃(123 mg，1.113 mmol)代替 4-乙炔基-2-甲基-噻唑。MS (ESI) m/z = 279.1(M+H)$^+$

【2170】 步驟 2. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-異丙基-5-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺

【2171】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(2 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-*N*-異丙基-5-(2-四氫哌喃-4-基乙炔基)吡啶-4-胺(53 mg，0.188mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 508.2 (M+H)$^+$

【2172】 範例 207. *N*-(5-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(異丙基胺基)吡啶-3-基)戊-4-炔-1-基)嗎啉-4-碳醯胺

【2173】 步驟 1. *N*-(5-(6-氯-4-(異丙基胺基)-3-吡啶基)戊-4-炔基)嗎啉-4-碳醯胺

【2174】 以如同範例 199 步驟 1 之方式製備標題化合物(307 mg)，程序差異之處在於以 *N*-戊-4-炔基嗎啉-4-碳醯胺(218 mg，1.113 mmol)代替 4-乙炔基-2-甲基-噻唑。MS (ESI) m/z = 365.2(M+H)$^+$

【2175】 步驟 2. *N*-(5-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(異丙基胺基)吡啶-3-基)戊-4-炔-1-基)嗎啉-4-碳醯胺

【2176】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固

體(6 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 *N*-(5-(6-氯-4-(異丙基胺基)-3-吡啶基)戊-4-炔基)嗎啉-4-碳醯胺(69 mg，0.188mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 594.3$(M+H)^+$

【2177】 範例 208. 6-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(異丙基胺基)吡啶-3-基)-1-嗎啉基己-5-炔-1-酮

【2178】 步驟 1. 6-(6-氯-4-(異丙基胺基)-3-吡啶基)-1-嗎啉基-己-5-炔-1-酮

【2179】 以如同範例 199 步驟 1 之方式製備標題化合物(211 mg)，程序差異之處在於以 1-嗎啉基己-5-炔-1-酮(202 mg，1.113 mmol)代替 4-乙炔基-2-甲基-噻唑。MS (ESI) m/z = 350.2 $(M+H)^+$

【2180】 步驟 2. 6-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(異丙基胺基)吡啶-3-基)-1-嗎啉基己-5-炔-1-酮

【2181】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(6 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 6-(6-氯-4-(異丙基胺基)-3-吡啶基)-1-嗎啉基-己-5-炔-1-酮(66 mg，0.188mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.70-3.64 (m, 6H), 3.51 (t, 2H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.61 (t, 2H), 2.52 (t, 2H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.36 (d, 6H), 1.25-1.19 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 579.2 $(M+H)^+$

【2182】 範例 209. *N*-(6-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(異丙基胺基)吡啶-3-基)己-5-炔-1-基)嗎啉-4-碳醯胺

【2183】 步驟 1. *N*-(6-(6-氯-4-(異丙基胺基)-3-吡啶基)己-5-炔基)嗎啉-4-碳

醯胺

【2184】 以如同範例 199 步驟 1 之方式製備標題化合物(297 mg)，程序差異之處在於以 *N*-己-5-炔基嗎啉-4-碳醯胺(234 mg，1.113 mmol)代替 4-乙炔基-2-甲基-噻唑。MS (ESI) m/z = 379.2 $(M+H)^+$

【2185】 步驟 2. *N*-(6-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(異丙基胺基)吡啶-3-基)己-5-炔-1-基)嗎啉-4-碳醯胺

【2186】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(22 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 *N*-(6-(6-氯-4-(異丙基胺基)-3-吡啶基)己-5-炔基)嗎啉-4-碳醯胺(79 mg，0.207mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.69 (t, 4H), 3.35 (t, 6H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.55 (t, 2H), 1.74-1.68 (m, 4H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.37 (d, 6H), 1.25-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 608.3 $(M+H)^+$

【2187】 範例 210. 7-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(異丙基胺基)吡啶-3-基)-1-嗎啉基庚-6-炔-1-酮

【2188】 步驟 1. 7-(6-氯-4-(異丙基胺基)-3-吡啶基)-1-嗎啉基-庚-6-炔-1-酮

【2189】 以如同範例 199 步驟 1 之方式製備標題化合物(367 mg)，程序差異之處在於以 1-嗎啉基庚-6-炔-1-酮(217 mg，1.113 mmol)代替 4-乙炔基-2-甲基-噻唑。MS (ESI) m/z = 364.2 $(M+H)^+$

【2190】 步驟 2. 7-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(異丙基胺基)吡啶-3-基)-1-嗎啉基庚-6-炔-1-酮

【2191】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(35 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 7-(6-氯-4-(異丙基胺基)-3-吡啶基)-1-嗎啉基-庚-6-炔-1-酮(75 mg，0.207mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 4.94 (d, 1H), 3.86-3.76 (m, 1H), 3.67-3.63 (m, 6H), 3.50-3.47 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.55 (t, 2H), 2.40 (t, 2H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.36 (d, 6H), 1.24-1.19 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 593.3 $(M+H)^+$

【2192】 範例 211. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇

【2193】 步驟 1. 1-(2-氯-5-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)-4-吡啶基)哌啶-4-醇

【2194】 以如同範例 199 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(134 mg)，程序差異之處在於以參考範例 2 中所製備之 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)哌啶-4-醇(200 mg，0.591 mmol)代替 5-溴基-2-氯-*N*-異丙基-吡啶-4-胺。MS (ESI) m/z = 334.1 $(M+H)^+$

【2195】 步驟 2. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇

【2196】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(21 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(2-氯-5-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)-4-吡啶基)哌啶-4-醇(63 mg，0.188mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.67 (s, 1H),

8.44 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.05-3.99 (m, 1H), 3.93-3.87 (m, 2H), 3.34-3.28 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.15-2.10 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 2H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.25-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 563.1 $(M+H)^+$

【2197】 範例 212. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-(氟甲基)噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇

【2198】 步驟 1. 1-(2-氯-5-(2-(2-(氟甲基)噻唑-4-基)乙炔基)-4-吡啶基)哌啶-4-醇

【2199】 以如同範例 199 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(118 mg)，程序差異之處在於以參考範例 2 中所製備之 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)哌啶-4-醇(200 mg，0.591 mmol)及 4-乙炔基-2-(氟甲基)噻唑(92 mg，0.650 mmol)代替 5-溴基-2-氯-*N*-異丙基-吡啶-4-胺及 4-乙炔基-2-甲基-噻唑。MS (ESI) m/z = 352.1 $(M+H)^+$

【2200】 步驟 2. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-(氟甲基)噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇

【2201】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(14 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(2-氯-5-(2-(2-(氟甲基)噻唑-4-基)乙炔基)-4-吡啶基)哌啶-4-醇(66 mg，0.188 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.92-3.87 (m, 2H), 3.35-3.28 (m, 2H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 2H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.79-1.75 (m,

2H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.24-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 581.1 $(M+H)^+$

【2202】 範例 213. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇

【2203】 步驟 1. 1-(2-氯-5-(2-(1-甲基咪唑-4-基)乙炔基)-4-吡啶基)哌啶-4-醇

【2204】 以如同範例 199 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(123 mg)，程序差異之處在於以參考範例 2 中所製備之 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)哌啶-4-醇(300 mg，0.886 mmol)及 4-乙炔基-1-甲基-咪唑(103 mg，0.975 mmol)代替 5-溴基-2-氯-*N*-異丙基-吡啶-4-胺及 4-乙炔基-2-甲基-噻唑。MS (ESI) m/z = 317.2 $(M+H)^+$

【2205】 步驟 2. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇

【2206】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(15 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(2-氯-5-(2-(1-甲基咪唑-4-基)乙炔基)-4-吡啶基)哌啶-4-醇(60 mg，0.188 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.91-3.87 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.31-3.26 (m, 2H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.13-2.10 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 2H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.25-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 546.2 $(M+H)^+$

【2207】 範例 214. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇

【2208】 步驟 1. 1-(2-氯-5-(2-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)乙炔基)-4-吡啶基)哌啶-4-醇

【2209】 以如同範例 199 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(72 mg)，程序差異之處在於以參考範例 2 中所製備之 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)哌啶-4-醇(300 mg，0.886 mmol)及 3-乙炔基-1-甲基-1,2,4-三唑(104 mg，0.975 mmol)代替 5-溴基-2-氯-*N*-異丙基-吡啶-4-胺及 4-乙炔基-2-甲基-噻唑。MS (ESI) m/z = 318.1 $(M+H)^+$

【2210】 步驟 2. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇

【2211】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(13 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(2-氯-5-(2-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)乙炔基)-4-吡啶基)哌啶-4-醇(60 mg，0.188 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 547.1 $(M+H)^+$

【2212】 範例 215. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((6-嗎啉基吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇

【2213】 步驟 1. 1-(2-氯-5-(2-(6-嗎啉基-3-吡啶基)乙炔基)-4-吡啶基)哌啶-4-醇

【2214】 以如同範例 199 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(276 mg)，程序差異之處在於以參考範例 2 中所製備之 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)哌啶-4-醇(299 mg，0.885 mmol)及 4-(5-乙炔基-2-吡啶基)嗎啉(185 mg，0.983 mmol)代替 5-溴基-2-氯-*N*-異丙基-吡啶-4-胺及 4-乙炔基-2-甲基-噻唑。MS (ESI) m/z = 399.0 $(M+H)^+$

【2215】 步驟 2. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((6-嗎啉基吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇

【2216】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(19 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(2-氯-5-(2-(6-嗎啉基-3-吡啶基)乙炔基)-4-吡啶基)哌啶-4-醇(165 mg，0.415 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.05-3.99 (m, 1H), 3.90-3.82 (m, 6H), 3.59-3.57 (m, 4H), 3.32-3.26 (m, 2H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 2H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.57-1.52 (m, 2H), 1.25-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 628.0 $(M+H)^+$

【2217】 範例 216. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2218】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-(2-(1-甲基咪唑-4-基)乙炔基)-4-吡啶基)胺基)環己醇

【2219】 以如同範例 199 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(104 mg)，程序差異之處在於以參考範例 9 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-碘吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(200 mg，0.567 mmol)及 4-乙炔基-1-甲基-咪唑(66 mg，0.624mmol)代替 5-溴基-2-氯-*N*-異丙基-吡啶-4-胺及 4-乙炔基-2-甲基-噻唑。MS (ESI) m/z = 331.1 $(M+H)^+$

【2220】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2221】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固

體(12 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-(2-(1-甲基咪唑-4-基)乙炔基)-4-吡啶基)胺基)環己醇(62 mg，0.188 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 5.43 (d, 1H), 3.85 (brs, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (brs, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 6H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.24-1.19 (m, 2H)

【2222】 範例 217. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(噻吩-3-基乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2223】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-(噻吩-3-基乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2224】 以如同範例 199 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(145 mg)，程序差異之處在於以參考範例 9 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-碘吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(200 mg，0.567 mmol)及 3-乙炔基噻吩(67 mg，0.624 mmol)代替 5-溴基-2-氯-*N*-異丙基-吡啶-4-胺及 4-乙炔基-2-甲基-噻唑。MS (ESI) m/z = 333.1 $(M+H)^+$

【2225】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(噻吩-3-基乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2226】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(49 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-(噻吩-3-基乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(104 mg，0.311mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H),

7.52 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.51 (d, 1H), 4.50 (d, 1H), 3.71-3.69 (m, 1H), 3.56-3.52 (m, 3H), 3.28-3.22 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.74-1.70 (m, 2H), 1.63-1.57 (m, 4H), 1.36-1.32 (m, 2H), 1.26-1.22 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 562.2 $(M+H)^+$

【2227】 範例 218. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環已-1-醇

【2228】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環已-1-醇

【2229】 以如同範例 199 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(253 mg)，程序差異之處在於以參考範例 9 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-碘吡啶-4-基)胺基)環已-1-醇(253 mg，0.717 mmol)及 4-乙炔基-1-(四氫哌喃-4-基甲基)吡唑(150 mg，0.788 mmol)代替 5-溴基-2-氯-*N*-異丙基-吡啶-4-胺及 4-乙炔基-2-甲基-噻唑。MS (ESI) m/z = 415.1 $(M+H)^+$

【2230】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環已-1-醇

【2231】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(27 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環已-1-醇(156 mg，0.377mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.18 (d, 1H), 4.03-

3.98 (m, 4H), 3.66-3.62 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.23-2.18 (m, 1H), 1.90-1.87 (m, 3H), 1.84-1.71 (m, 5H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.44-1.34 (m, 2H), 1.25-1.20 (m, 2H)

【2232】 範例 219. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-嗎啉基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2233】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(2-嗎啉基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2234】 以如同範例 199 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(167 mg)，程序差異之處在於以參考範例 9 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-碘吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(200 mg，0.567 mmol)及 4-(2-(4-乙炔基吡唑-1-基)乙基)嗎啉(128 mg，0.624 mmol)代替 5-溴基-2-氯-*N*-異丙基-吡啶-4-胺及 4-乙炔基-2-甲基-噻唑。MS (ESI) m/z = 430.1 $(M+H)^+$

【2235】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-嗎啉基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2236】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(27 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(2-嗎啉基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(156 mg，0.377 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.19 (d, 1H), 4.26 (t, 2H), 3.98-3.94 (m, 1H), 3.76-3.71 (m, 4H), 3.67-3.62 (m, 1H), 2.86-2.81 (m, 3H), 2.52-2.50 (m, 4H), 1.92-1.89 (m, 4H), 1.84-1.69 (m, 4H), 1.56-1.51 (m, 2H), 1.25-1.19 (m, 2H)

【2237】 範例 220. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇

【2238】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇

【2239】 以如同範例 199 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(253 mg)，程序差異之處在於以參考範例 45 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-碘吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇(263 mg，0.717 mmol)及 4-乙炔基-1-(四氫哌喃-4-基甲基)吡唑(150 mg，0.788mmol)代替 5-溴基-2-氯-*N*-異丙基-吡啶-4-胺及 4-乙炔基-2-甲基-噻唑。MS (ESI) m/z = 429.1 $(M+H)^+$

【2240】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇

【2241】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(29 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇(162 mg，0.377mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.42 (d, 1H), 4.12 (s, 1H), 4.02 (d, 2H), 3.83 (d, 2H), 3.39 (s, 1H), 3.28-3.22 (m, 3H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.75-1.66 (m, 4H), 1.59-1.56 (m, 2H), 1.45-1.33 (m, 6H), 1.28-1.18 (m, 4H), 1.13 (s, 3H)

【2242】 範例 221. 2-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(((1*s*,4*s*)-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)-*N*,*N*-二甲基乙醯胺

【2243】 步驟 1. 2-(4-((6-氯-4-(((1*s*,4*s*)-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)-*N*,*N*-二甲基乙醯胺

【2244】 以如同範例 199 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(185 mg)，程序差異之處在於以參考範例 45 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-碘吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇(200 mg，0.546 mmol)及 2-(4-乙炔基吡唑-1-基)-*N*,*N*-二甲基-乙醯胺(106 mg，0.600 mmol)代替 5-溴基-2-氯-*N*-異丙基-吡啶-4-胺及 4-乙炔基-2-甲基-噻唑。MS (ESI) m/z = 416.1 $(M+H)^+$

【2245】 步驟 2. 2-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(((1*s*,4*s*)-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)-*N*,*N*-二甲基乙醯胺

【2246】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(18 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-(4-((6-氯-4-(((1*s*,4*s*)-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)-*N*,*N*-二甲基乙醯胺(110 mg，0.264mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.08 (d, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.03 (s, 6H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.76-1.71 (m, 2H), 1.68-1.56 (m, 2H), 1.56-1.51 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.29-1.26 (m, 2H), 1.24-1.18 (m, 2H)

【2247】 範例 222. (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環戊-1-醇

【2248】 步驟 1. (1*S*,3*S*)-3-((2-氯-5-碘吡啶-4-基)胺基)環戊-1-醇

【2249】 以如同參考範例 2 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(330 mg)，程序差異之處在於以(1*S*,3*S*)-3-胺基環戊-1-醇鹽酸鹽 (226 mg，1.643mmol)代替 4-羥基哌啶。MS (ESI) m/z = 339.0 $(M+H)^+$

【2250】 步驟 2. (1*S*,3*S*)-3-((2-氯-5-((2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環戊-1-醇

【2251】 以如同範例 199 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(231 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*S*,3*S*)-3-((2-氯-5-碘吡啶-4-基)胺基)環戊-1-醇(330 mg，0.975 mmol)代替 4-乙炔基-2-甲基-噻唑。MS (ESI) m/z = 334.1 $(M+H)^+$

【2252】 步驟 3. (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環戊-1-醇

【2253】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(24 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之(1*S*,3*S*)-3-((2-氯-5-((2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環戊-1-醇(63 mg，0.188mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.33-4.24 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.31-2.26 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.67-1.56 (m, 1H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.24-1.19 (m, 2H); MS (ESI) m/z =

563.1 $(M+H)^+$

【2254】 範例 223. (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環戊-1-醇

【2255】 步驟 1. (1*S*,3*R*)-3-((2-氯-5-碘吡啶-4-基)胺基)環戊-1-醇

【2256】 以如同參考範例 2 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(604 mg)，程序差異之處在於以(1*S*,3*R*)-3-胺基環戊-1-醇鹽酸鹽 (401 mg，2.913mmol)代替 4-羥基哌啶。MS (ESI) m/z = 339.0 $(M+H)^+$

【2257】 步驟 2. (1*S*,3*R*)-3-((2-氯-5-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環戊-1-醇

【2258】 以如同範例 199 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(163 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*S*,3*R*)-3-((2-氯-5-碘吡啶-4-基)胺基)環戊-1-醇(200 mg，0.591 mmol)及 4-乙炔基-1-甲基-咪唑(69 mg，0.650 mmol)代替 5-溴基-2-氯-*N*-異丙基-吡啶-4-胺及 4-乙炔基-2-甲基-噻唑。MS (ESI) m/z = 317.1 $(M+H)^+$

【2259】 步驟 3. (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環戊-1-醇

【2260】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(15 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之(1*S*,3*R*)-3-((2-氯-5-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環戊-1-醇(60 mg，0.188mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 546.2 $(M+H)^+$

【2261】 範例 224. 3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺

基)-5-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-2,2-二甲基丙-1-醇

【2262】 步驟 1. 3-((2-氯-5-碘-4-吡啶基)胺基)-2,2-二甲基-丙-1-醇

【2263】 以如同參考範例 2 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(573 mg)，程序差異之處在於以 3-胺基-2,2-二甲基-1-丙醇(301 mg，2.913mmol)代替 4-羥基哌啶。MS (ESI) m/z = 341.0 $(M+H)^+$

【2264】 步驟 2. 3-((2-氯-5-(2-(1-甲基咪唑-4-基)乙炔基)-4-吡啶基)胺基)-2,2-二甲基-丙-1-醇

【2265】 以如同範例 199 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(193 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 3-((2-氯-5-碘-4-吡啶基)胺基)-2,2-二甲基-丙-1-醇(300 mg，0.881 mmol)及 4-乙炔基-1-甲基-咪唑(103 mg，0.969 mmol)代替 5-溴基-2-氯-*N*-異丙基-吡啶-4-胺及 4-乙炔基-2-甲基-噻唑。MS (ESI) m/z = 319.1 $(M+H)^+$

【2266】 步驟 3. 3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-2,2-二甲基丙-1-醇

【2267】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(24 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之 3-((2-氯-5-(2-(1-甲基咪唑-4-基)乙炔基)-4-吡啶基)胺基)-2,2-二甲基-丙-1-醇(99 mg，0.311mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.24 (d, 2H), 2.85-2.80 (m, 1H), 1.52 (s, 2H), 1.21-1.19 (m, 2H), 1.05 (s, 6H) ; MS (ESI) m/z = 548.2 $(M+H)^+$

【2268】 範例 225. (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(噻吩-3-基乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2269】 步驟 1. (1*S*,3*S*)-3-((2-氯-5-碘吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2270】 以如同參考範例 2 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(986 mg)，程序差異之處在於以(1*S*,3*S*)-3-胺基環己醇鹽酸鹽 (883 mg，5.827mmol)代替 4-羥基哌啶。MS (ESI) m/z = 353.0 $(M+H)^+$

【2271】 步驟 2. (1*S*,3*S*)-3-((2-氯-5-(噻吩-3-基乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2272】 以如同範例 199 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(281 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*S*,3*S*)-3-((2-氯-5-碘吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(350 mg，0.993 mmol)及 3-乙炔基噻吩(118 mg，1.092 mmol)代替 5-溴基-2-氯-*N*-異丙基-吡啶-4-胺及 4-乙炔基-2-甲基-噻唑。MS (ESI) m/z = 333.1 $(M+H)^+$

【2273】 步驟 3. (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(噻吩-3-基乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2274】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(25 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之(1*S*,3*S*)-3-((2-氯-5-(噻吩-3-基乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(76 mg，0.226 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.03 (d, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 2.87-2.82 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 3H), 1.55-

1.51 (m, 2H), 1.51-1.43 (m, 1H), 1.23-1.18 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 562.1 $(M+H)^+$

【2275】 範例 226. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-(噻吩-3-基乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2276】 步驟 1. 1-(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪

【2277】 以如同參考範例 2 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(703 mg)，程序差異之處在於以 1-甲基-4-(哌啶-4-基)哌嗪鹽酸鹽 (640 mg，2.913 mmol)代替 4-羥基哌啶。MS (ESI) m/z = 421.0 $(M+H)^+$

【2278】 步驟 2. 1-(1-(2-氯-5-(噻吩-3-基乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪

【2279】 以如同範例 199 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(223 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪(300 mg，0.692 mmol)及 3-乙炔基噻吩(82 mg，0.761 mmol)代替 5-溴基-2-氯-*N*-異丙基-吡啶-4-胺及 4-乙炔基-2-甲基-噻唑。MS (ESI) m/z = 401.2 $(M+H)^+$

【2280】 步驟 3. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-(噻吩-3-基乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2281】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(13 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之 1-(1-(2-氯-5-(噻吩-3-基乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪(76 mg，0.188 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.21 (d, 2H), 2.96-2.90 (m, 2H), 2.86-2.81 (m,

1H), 2.67 (brs, 4H), 2.52-2.49 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.24-1.22 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 630.2 $(M+H)^+$

【2282】 範例 227. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((6-嗎啉基吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇

【2283】 步驟 1. 1-(2-氯-5-碘-4-吡啶基)哌啶-3-醇

【2284】 以如同參考範例 2 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(751 mg)，程序差異之處在於以 3-羥基哌啶(442 mg，4.370 mmol)代替 4-羥基哌啶。MS (ESI) m/z = 339.0 $(M+H)^+$

【2285】 步驟 2. 1-(2-氯-5-((6-嗎啉基吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇

【2286】 以如同範例 199 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(261 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(2-氯-5-碘-4-吡啶基)哌啶-3-醇(299 mg，0.885 mmol)及 4-(5-乙炔基-2-吡啶基)嗎啉(185 mg，0.983 mmol)代替 5-溴基-2-氯-*N*-異丙基-吡啶-4-胺及 4-乙炔基-2-甲基-噻唑。MS (ESI) m/z = 399.0 $(M+H)^+$

【2287】 步驟 3. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((6-嗎啉基吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇

【2288】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(19 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之 1-(2-氯-5-((6-嗎啉基吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇(165 mg，0.415 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.69 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.65 (d, 1H),

7.57 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.03 (brs, 1H), 3.85-3.82 (m, 4H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.59-3.57 (m, 5H), 3.45-3.41 (m, 1H), 3.35-3.29 (m, 1H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.80-1.62 (m, 2H), 1.58-1.54 (m, 2H), 1.25-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 628.0 $(M+H)^+$

【2289】 範例 228. (*S*)-1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(噻吩-3-基乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇

【2290】 步驟 1. (*S*)-1-(2-氯-5-(噻吩-3-基乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇

【2291】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為淡黃色液體 (273 mg)，程序差異之處在於以 (*S*)-3-羥基哌啶鹽酸鹽 (217 mg，1.578mmol) 及參考範例 46 中所製備之 2-氯-4-氟-5-(2-(3-噻吩基)乙炔基)吡啶代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 319.0 $(M+H)^+$

【2292】 步驟 2. (*S*)-1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(噻吩-3-基乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇

【2293】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(10 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(*S*)-1-(2-氯-5-(噻吩-3-基乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇(36 mg，0.113mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.69 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.06-4.04 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.57-3.52 (m, 1H), 3.49-3.44 (m, 1H), 3.37-3.31 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.75-1.69 (m, 1H), 1.58-1.53 (m, 2H), 1.27-1.21 (m, 2H);

MS (ESI) m/z = 548.1 $(M+H)^+$

【2294】 範例 229. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(噻吩-3-基乙炔基)吡啶-4-基)-3,3-二甲基哌啶-4-醇

【2295】 步驟 1. 1-(2-氯-5-(噻吩-3-基乙炔基)吡啶-4-基)-3,3-二甲基哌啶-4-醇

【2296】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為淡黃色液體 (256 mg)，程序差異之處在於以 3,3-二甲基哌啶-4-醇(204 mg，1.578 mmol)及參考範例 46 中所製備之 2-氯-4-氟-5-(2-(3-噻吩基)乙炔基)吡啶(250 mg，1.052 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 347.1 $(M+H)^+$

【2297】 步驟 2. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(噻吩-3-基乙炔基)吡啶-4-基)-3,3-二甲基哌啶-4-醇

【2298】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(19 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(2-氯-5-(噻吩-3-基乙炔基)吡啶-4-基)-3,3-二甲基哌啶-4-醇(39 mg，0.113 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.86-3.83 (m, 1H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.57-3.55 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 3.03-3.00 (m, 1H), 2.85-2.82 (m, 1H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.55-1.54 (m, 2H), 1.27-1.22 (m, 2H), 1.09 (d, 6H); MS (ESI) m/z = 576.2 $(M+H)^+$

【2299】 範例 230. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-

基)胺基)-5-(3-甲基-3-嗎啉基丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2300】 步驟 1. 4-(3-(6-氯-4-氟-3-吡啶基)-1,1-二甲基-丙-2-炔基)嗎啉

【2301】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(1.01 g)，程序差異之處在於以 4-(1,1-二甲基丙-2-炔基)嗎啉(1.96 g，12.819 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑。MS (ESI) m/z = 283.1 $(M+H)^+$

【2302】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-(3-甲基-3-嗎啉基丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2303】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為淡黃色液體 (327 mg)，程序差異之處在於以順-4-胺基環己醇鹽酸鹽 (201 mg，1.326 mmol)及步驟 1 中所製備之 4-(3-(6-氯-4-氟-3-吡啶基)-1,1-二甲基-丙-2-炔基)嗎啉(250 mg，0.884 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 378.1 $(M+H)^+$

【2304】 步驟 3. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(3-甲基-3-嗎啉基丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2305】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(17 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-(3-甲基-3-嗎啉基丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(142 mg，0.377 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 607.1 $(M+H)^+$

【2306】 範例 231. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2307】 步驟 1. 2-氯-4-氟-5-(2-(1-(四氫哌喃-4-基甲基)吡唑-4-基)乙炔基)吡啶

【2308】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(1.01 g)，程序差異之處在於以 4-乙炔基-1-(四氫哌喃-4-基甲基)吡唑(813 mg，4.273mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑。MS (ESI) m/z = 320.0 $(M+H)^+$

【2309】 步驟 2. (1-(2-氯-5-(2-(1-(四氫哌喃-4-基甲基)吡唑-4-基)乙炔基)-4-吡啶基)-4-甲基-4-哌啶基)甲醇

【2310】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為淡黃色液體 (300 mg)，程序差異之處在於以(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(152 mg，1.173 mmol)及步驟 1 中所製備之 2-氯-4-氟-5-(2-(1-(四氫哌喃-4-基甲基)吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(250 mg，0.782 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 429.1 $(M+H)^+$

【2311】 步驟 3. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2312】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(15 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-(2-(1-(四氫哌喃-4-基甲基)吡唑-4-基)乙炔基)-4-吡啶基)-4-甲基-4-哌啶基)甲醇(162 mg，0.377 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.02-3.98 (m, 4H), 3.71-3.67 (m, 2H), 3.43-3.36 (m, 4H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.22-2.16 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.57-1.51 (m,

4H), 1.43-1.33 (m, 2H), 1.27-1.22 (m, 2H), 1.09 (d, 3H); MS (ESI) m/z = 673.1 $(M+H)^+$

【2313】 範例 232. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-嗎啉基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2314】 步驟 1. 4-(2-(4-(2-(6-氯-4-氟-3-吡啶基)乙炔基)吡唑-1-基)乙基)嗎啉

【2315】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(608 mg)，程序差異之處在於以 4-(2-(4-乙炔基吡唑-1-基)乙基)嗎啉(439 mg，2.137 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑。MS (ESI) m/z = 335.0 $(M+H)^+$

【2316】 步驟 2. (1-(2-氯-5-((1-(2-嗎啉基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2317】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為淡黃色液體 (168 mg)，程序差異之處在於以(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(87 mg，0.672 mmol)及步驟 1 中所製備之 4-(2-(4-(2-(6-氯-4-氟-3-吡啶基)乙炔基)吡唑-1-基)乙基)嗎啉(150 mg，0.448 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 444.1 $(M+H)^+$

【2318】 步驟 3. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-嗎啉基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇-1*H*--1*H*-

【2319】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(11 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-(2-嗎啉基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(167 mg，0.377 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR

($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.68-7.60 (m, 4H), 7.01 (d, 1H), 4.26 (t, 2H), 3.73-3.67 (m, 5H), 3.43-3.37 (m, 2H), 2.85-2.82 (m, 3H), 2.51-2.49 (m, 4H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 2H), 1.27-1.23 (m, 4H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 674.1 $(M+H)^+$

【2320】 範例 233. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2321】 步驟 1. 2-氯-4-(1-甲基吡唑-4-基)-5-(2-(1-甲基吡唑-4-基)乙炔基)吡啶

【2322】 將 4-乙炔基-1-甲基-1*H*-吡唑(61 mg，0.572 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (25 mg，0.022 mmol)、CuI (8 mg，0.044 mmol)、TEA (0.12 mL，0.881mmol)與參考範例 48 中所製備之 5-溴基-2-氯-4-(1-甲基吡唑-4-基)吡啶(120 mg，0.440 mmol)在 DMF (2 mL)中之反應混合物於 90 °C 下攪拌過夜。將反應混合物冷卻至室溫，以以水淬火，而後以 DCM 萃取。有機層以 $MgSO_4$ 乾燥後過濾濃縮，經以管柱層析(EA/n-Hex = 0-50%)純化而產出形態為淺黃色固體之 2-氯-4-(1-甲基吡唑-4-基)-5-(2-(1-甲基吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(47 mg)。MS (ESI) m/z = 298.1 $(M+H)^+$

【2323】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2324】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(3 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-4-(1-甲基吡唑-4-基)-5-(2-(1-甲基吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(45 mg，0.151mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.53-8.43 (m, 3H), 8.22 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (s, 1H),

7.16 (d, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.87-2.83 (m, 1H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.04-1.01 (m, 2H)

【2325】 範例 234. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2326】 步驟 1. 2-氯-5-(2-(1-(2-氟乙基)吡唑-4-基)乙炔基)-4-(1-甲基吡唑-4-基)吡啶

【2327】 以如同範例 233 步驟 1 之方式製備標題化合物(82 mg)，程序差異之處在於以 4-乙炔基-1-(2-氟乙基)吡唑(79 mg，0.572 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基-1*H*-吡唑。MS (ESI) m/z = 330.1 $(M+H)^+$

【2328】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2329】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(5 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-5-(2-(1-(2-氟乙基)吡唑-4-基)乙炔基)-4-(1-甲基吡唑-4-基)吡啶(50 mg，0.151 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.48-8.45 (m, 3H), 8.20 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.21 (d, 1H), 4.86 (t, 1H), 4.75 (t, 1H), 4.50 (t, 1H), 4.43 (t, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.88-2.84 (m, 1H), 1.57-1.55 (m, 2H), 1.25-1.23 (m, 2H)

【2330】 範例 235. *N*-(4-(1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺

【2331】 步驟 1. 2-氯-4-(1-環丙基吡唑-4-基)-5-(2-(1-甲基吡唑-4-基)乙炔基)吡啶

【2332】 以如同範例 233 步驟 1 之方式製備標題化合物(53 mg)，程序差異之處在於以參考範例 47 中所製備之 5-溴基-2-氯-4-(1-環丙基吡唑-4-基)吡啶(110 mg，0.368 mmol)代替 5-溴基-2-氯-4-(1-甲基吡唑-4-基)吡啶。MS (ESI) m/z = 324.1 $(M+H)^+$

【2333】 步驟 2. *N*-(4-(1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺

【2334】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(5 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-4-(1-環丙基吡唑-4-基)-5-(2-(1-甲基吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(37 mg，0.113 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.49-8.46 (m, 3H), 8.24 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.74-3.72 (m, 1H), 2.86-2.84 (m, 1H), 1.57-1.55 (m, 2H), 1.27-1.22 (m, 4H), 1.11-1.09 (m, 2H)

【2335】 範例 236. *N*-(4-(1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)-5-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺

【2336】 步驟 1. 2-氯-4-(1-環丙基吡唑-4-基)-5-(2-(1-異丙基吡唑-4-基)乙炔基)吡啶

【2337】 以如同範例 233 步驟 1 之方式製備標題化合物(72 mg)，程序差異之處在於以 4-乙炔基-1-異丙基-吡唑(64 mg，0.479 mmol)及參考範例 47 中所製備之 5-溴基-2-氯-4-(1-環丙基吡唑-4-基)吡啶(110 mg，0.368 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基-1*H*-吡唑及 5-溴基-2-氯-4-(1-甲基吡唑-4-基)吡啶。MS (ESI) m/z = 352.2 $(M+H)^+$

【2338】 步驟 2. *N*-(4-(1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)-5-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺

【2339】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(5 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-4-(1-環丙基吡唑-4-基)-5-(2-(1-異丙基吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(40 mg，0.113 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.46-8.45 (m, 3H), 8.24 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.55-4.52 (m, 1H), 3.72-3.71 (m, 1H), 2.84-2.83 (m, 1H), 1.57-1.55 (m，8H), 1.25-1.20 (m, 4H), 1.11-1.09 (m, 2H)

【2340】 範例 237. *N*-(4-(1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺

【2341】 步驟 1. 2-氯-4-(1-環丙基吡唑-4-基)-5-(2-(1-(2-氟乙基)吡唑-4-基)乙炔基)吡啶

【2342】 以如同範例 233 步驟 1 之方式製備標題化合物(84 mg)，程序差異之處在於以 4-乙炔基-1-(2-氟乙基)吡唑(66 mg，0.479 mmol)及參考範例 47 中所製備之 5-溴基-2-氯-4-(1-環丙基吡唑-4-基)吡啶(110 mg，0.368 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基-1*H*-吡唑及 5-溴基-2-氯-4-(1-甲基吡唑-4-基)吡啶。MS (ESI) m/z = 356.1 $(M+H)^+$

【2343】 步驟 2. *N*-(4-(1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺

【2344】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色固體(10 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-4-(1-環丙基吡唑-4-基)-

5-(2-(1-(2-氟乙基)吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(40 mg，0.113 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.47-8.46 (m, 3H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.86 (t, 1H), 4.74 (t, 1H), 4.50 (t, 1H), 4.42 (t, 1H), 3.71-3.68 (m, 1H), 2.86-2.84 (m, 1H), 1.56-1.54 (m, 2H), 1.25-1.20 (m, 4H), 1.12-1.08 (m, 2H)

【2345】 範例 238. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲氧基)-5-((2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2346】 步驟 1. 1-((1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-((2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)氧基)甲基)環己基)-*N*,*N*-二甲基甲胺

【2347】 將參考範例 16 中所製備之 1-((1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-碘吡啶-4-基)氧基)甲基)環己基)-*N*,*N*-二甲基甲胺(200 mg，0.489mmol)、4-乙炔基-2-甲基-噻唑(66 mg，0.538 mmol)，$PdCl_2(PPh_3)_2$ (17 mg，0.024 mmol)、CuI (19 mg，0.098 mmol)與 TEA (0.14 mL，0.979 mmol)在 DMF (2 mL)中之反應混合物於 70 ºC 下攪拌 2 小時。將反應混合物冷卻至室溫，以水淬火，而後以 DCM 萃取。有機層以 $MgSO_4$ 乾燥後過濾濃縮。(MeOH/DCM = 0-20%)純化而產出形態為淡黃色固體之室溫 1-((1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-((2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)氧基)甲基)環己基)-*N*,*N*-二甲基甲胺(126 mg)。MS (ESI) m/z = 404.1 $(M+H)^+$

【2348】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲氧基)-5-((2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2349】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為黃色油體(23 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-((1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-((2-甲基

噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)氧基)甲基)環己基)-*N*,*N*-二甲基甲胺(46 mg，0.113mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 4.01 (d, 2H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.21 (s, 6H), 2.11 (d, 2H), 2.03-1.99 (m, 2H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.56-1.49 (m, 3H), 1.30-1.20 (m, 5H), 1.04-0.94 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 627.2 $(M+H)^+$

【2350】 範例 239. 4-(3-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲氧基)吡啶-3-基)丙-2-炔-1-基)硫代嗎啉 1,1-二氧化物

【2351】 步驟 1. 4-(3-(6-氯-4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲氧基)吡啶-3-基)丙-2-炔-1-基)硫代嗎啉 1,1-二氧化物

【2352】 以如同範例 238 步驟 1 之方式製備標題化合物(143 mg)，程序差異之處在於以 4-炔丙基硫代嗎啉-1,1-二氧化物 (93 mg，0.538 mmol)代替 4-乙炔基-2-甲基-噻唑。MS (ESI) m/z = 454.1 $(M+H)^+$

【2353】 步驟 2. 4-(3-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲氧基)吡啶-3-基)丙-2-炔-1-基)硫代嗎啉 1,1-二氧化物

【2354】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為黃色油體(17.1 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 4-(3-(6-氯-4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲氧基)吡啶-3-基)丙-2-炔-1-基)硫代嗎啉-1,1-二氧化物 (51 mg，0.113 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.22 (s, 1H),

7.60 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 3.97 (d, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.19-3.14 (m，8H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 2.12-2.10 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 5H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.50-1.44 (m, 1H), 1.25-1.20 (m, 2H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.02-0.96 (m, 2H)

【2355】 範例 240. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲氧基)-5-(3-(吡咯啶-1-基)丙-1-炔-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2356】 步驟 1. 1-((1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-(3-(吡咯啶-1-基)丙-1-炔-1-基)吡啶-4-基)氧基)甲基)環己基)-*N*,*N*-二甲基甲胺

【2357】 以如同範例 238 步驟 1 之方式製備標題化合物(107 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-丙-2-炔基吡咯啶(59 mg，0.538 mmol)代替 4-乙炔基-2-甲基-噻唑。MS (ESI) m/z = 390.1 $(M+H)^+$

【2358】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲氧基)-5-(3-(吡咯啶-1-基)丙-1-炔-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2359】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為黃色油體(8 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-((1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-(3-(吡咯啶-1-基)丙-1-炔-1-基)吡啶-4-基)氧基)甲基)環己基)-*N*,*N*-二甲基甲胺(44.1 mg，0.113 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 3.96 (d, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.75 (s, 4H), 2.28 (s, 6H), 2.19-2.18 (m, 2H), 2.05-1.86 (m, 5H), 1.85 (brs, 4H), 1.55-1.51 (m, 3H), 1.26-1.20 (m, 4H), 1.04-0.95 (m, 2H)

【2360】 範例 241. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺

基)-5-((1-((四氫-2*H*-哌喃-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2361】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((1-((四氫-2*H*-哌喃-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-4- yl)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2362】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(70 mg)，程序差異之處在於以參考範例 12 中所製備之(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(100 mg，0.273 mmol)及 4-乙炔基-1-(四氫哌喃-3-基甲基)吡唑(78 mg，0.409 mmol)分別代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 4-乙炔基-1-甲基吡唑。MS (ESI) m/z = 430.2 $(M+H)^+$

【2363】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-((四氫-2*H*-哌喃-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2364】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(6 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-((四氫-2*H*-哌喃-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-4- yl)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(81 mg，0.188 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42-8.41 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.65-7.56 (m, 3H), 7.01 (d, 1H), 4.09-4.06 (m, 2H), 3.78-3.69 (m, 4H), 3.53-3.39 (m, 4H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.26-2.22 (m, 1H), 1.82-1.52 (m，14H), 1.27-1.22 (m, 6H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 658.8 $(M+H)^+$

【2365】 範例 242. (1-(5-((1-((1,4-二氧陸圜-2-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-

4-基)甲醇

【2366】 步驟 1. (1-(5-((1-((1,4-二氧陸圜-2-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-氯吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2367】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(85 mg)，程序差異之處在於以參考範例 12 中所製備之(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(100 mg，0.273 mmol)及 1-(1,4-二氧陸圜-2-基甲基)-4-乙炔基-吡唑(79 mg，0.409 mmol)分別代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 4-乙炔基-1-甲基吡唑。MS (ESI) m/z = 432.0 $(M+H)^+$

【2368】 步驟 2. (1-(5-((1-((1,4-二氧陸圜-2-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2369】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(14 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(5-((1-((1,4-二氧陸圜-2-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-氯吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(81 mg，0.188 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.66-7.63 (m, 3H), 7.01 (d, 1H), 4.18-4.16 (m, 2H), 4.01-3.90 (m, 1H), 3.82-3.58 (m, 5H), 3.51 (s, 2H), 3.43-3.41 (m, 2H), 3.32-3.27 (m,2H), 2.87-2.81 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 3H), 1.60-1.53 (m, 4H), 1.24-1.22 (m, 2H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 660.1 $(M+H)^+$

【2370】 範例 243. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2371】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2372】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(88 mg)，程序差異之處在於以參考範例 12 中所製備之(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(100 mg，0.273 mmol)及 4-乙炔基-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1*H*-吡唑(72 mg，0.409 mmol)分別代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 4-乙炔基-1-甲基吡唑。MS (ESI) m/z = 415.9 $(M+H)^+$

【2373】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2374】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(7 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(78 mg，0.188 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.65-7.63 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.12 (d, 2H), 3.93-3.91 (m, 1H), 3.81-3.68 (m, 4H), 3.61-3.58 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.41-3.39 (m, 2H), 2.86-2.82 (m, 2H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.79-1.77 (m, 2H), 1.59-1.52 (m, 4H), 1.24-1.21 (m, 2H), 1.08 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 645.0 $(M+H)^+$

【2375】 範例 244. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2376】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((1-(四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2377】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(85 mg)，程序差異之處在於以參考範例 12 中所製備之(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(100 mg，0.273 mmol)及 4-乙炔基-1-(四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡唑(22 mg，0.136 mmol 分別代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 4-乙炔基-1-甲基吡唑。MS (ESI) m/z = 401.1 $(M+H)^+$

【2378】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2379】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(5 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-(四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(76 mg，0.188 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.74-7.60 (m, 4H), 7.00 (d, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.16-4.04(m, 4H), 3.97-3.96 (m, 1H), 3.71-3.68 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.42-3.40 (m, 2H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.49-2.47 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 1.82-1.52 (m, 7H), 1.26-1.23 (m, 3H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 630.7 $(M+H)^+$

【2380】 範例 245. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2381】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2382】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(80 mg)，程序差異之處在於以參考範例 12 中所製備之(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(100 mg，0.273 mmol)及 4-乙炔基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑(20 mg，0.136 mmol)分別代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 4-乙炔基-1-甲基吡唑。MS (ESI) m/z = 387.1 $(M+H)^+$

【2383】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2384】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(5 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(73 mg，0.188 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.77-7.62 (m, 4H), 6.99 (d, 1H), 5.49-5.46 (m, 1H), 5.11-5.05 (m, 5H), 3.70-3.67 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.44-3.39 (m, 2H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.05-2.03 (m, 2H), 1.83-1.52 (m，9H), 1.26-1.23 (m, 4H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 616.2 $(M+H)^+$

【2385】 範例 246. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((三甲矽基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2386】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((三甲矽基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2387】 將參考範例 12 中所製備之(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(8.90 g，24.280 mmol)、CuI (2.08 g，10.920 mmol)與 PPh_3 (2.10 g，8.010 mmol)溶解於 TEA (80 mL，24.280 mmol)中，在室溫下攪拌 20 分鐘，而後滴加

三甲矽基乙炔(4.04 mL，29.130 mmol)。將反應混合物加熱至 60°C 並攪拌 12 小時後冷卻至室溫並經矽藻土過濾。將取得之濾液於減壓環境中濃縮以取得形態為棕色油體之化合物。殘餘物經乙酸乙酯稀釋後依序以氨水、水及鹽水清洗，再以 $MgSO_4$ 乾燥後過濾。於減壓環境中濃縮將濾液濃縮後取得之殘餘物以矽膠管柱層析(EA/n-Hex = 0-50%)純化而產出形態為米黃色固體之(1-(2-氯-5-((1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(7.50 g)。 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.19 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.46 (d, 2H), 3.28-3.21 (m, 2H), 1.73-1.66 (m, 3H), 1.5-1.44 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.25 (s，9H); MS (ESI) m/z = 337.1 $(M+H)^+$

【2388】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((三甲矽基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2389】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(7.10 g)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((三甲矽基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(7.47 g，22.164 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 3.68-3.64 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.43 (dt, 2H), 2.84-2.82 (m, 1H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.60-1.52 (m, 2H), 1.26-1.22 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 0.27 (s，9H); MS (ESI) m/z = 566.3 $(M+H)^+$

【2390】 範例 247. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-乙炔基吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2391】 將範例 246 中所製備之(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧

啶-4-基)胺基)-5-((三甲矽基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(5.00 g，8.838 mmol) 與 1.0M 四正丁基氟化銨之 THF (9.72 mL，9.721 mmol)混合液在 DCM (150mL)中之反應混合物於室溫下攪拌 1 小時。反應混合物以 DCM 稀釋後以水清洗，再經 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮。粗產物經管柱層析(MeOH/DCM = 0-10%)純化而產出形態為米白色固體之(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-乙炔基吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(4.60 g)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.08 (br, 1H), 7.60 (br, 1H), 6.98 (d, 1H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.46 (s, 1H), 3.38 (td, 2H), 2.85-2.82 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.57-1.51 (m, 4H), 1.26-1.18 (m, 2H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 494.1 $(M+H)^+$

【2392】 範例 248. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-((3,3-二氟吖丁啶-1-基)甲基)-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡咯-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2393】 將範例 247 中所製備之(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-乙炔基吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(50 mg，0.101 mmol)、2-((3,3-二氟吖丁啶-1-基)甲基)-1-(2,2-二氟乙基)-4-碘-1*H*-吡咯(73 mg，0.202 mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$ (14 mg，0.020 mmol)、CuI (12 mg，0.061 mmol)與 TEA (0.07 mL，0.507 mmol)在 DMF (1.00 mL)中之反應混合物於 80 °C 下攪拌過夜。反應混合物經冷卻後稀釋於 EA，以水及飽和 NH_4Cl 溶液清洗，再以 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮。粗產物經管柱層析(MeOH/DCM = 0-1%)純化而產出(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-((3,3-二氟吖丁啶-1-基)甲基)-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡咯-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(60 mg)。^{1}H-NMR

($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.48-8.43 (m, 4H), 8.17 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.96 (d, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.39-4.32 (m, 3H), 3.88-3.87 (m, 2H), 3.70-3.53 (m,11H), 2.86-2.83 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 5H), 1.27-1.25 (m, 2H), 1.11 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 651.2 $(M+H)^+$

【2394】 範例 249. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡咯[3,2-c]吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2395】 以如同範例 248 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(1 mg)，程序差異之處在於以 1-(2,2-二氟乙基)-3-碘-1*H*-吡咯[3,2-*c*]吡啶(37 mg，0.122 mmol)代替 2-((3,3-二氟吖丁啶-1-基)甲基)-1-(2,2-二氟乙基)-4-碘-1*H*-吡咯。MS (ESI) m/z = 674.2 $(M+H)^+$

【2396】 範例 250. (1-(5-(環丙基乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2397】 步驟 1. (1-(2-氯-5-(環丙基乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2398】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為黃色油體(40 mg)，程序差異之處在於以參考範例 12 中所製備之(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(70 mg，0.19 mmol)及環丙基乙炔(15 mg，0.23 mmol)分別代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 4-乙炔基-1-甲基吡唑。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.13 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.66-3.61 (dt, 2H), 3.46 (d, 2H), 3.17 (td, 2H), 1.69 (td, 2H), 1.52-1.44 (m, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.94-0.89 (m, 2H), 0.82-0.78 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 305.1$(M+H)^+$

【2399】 步驟 2. (1-(5-(環丙基乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2400】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為澄清油體(11 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-(環丙基乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(40 mg，0.130 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 9.02 (br, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.43-3.38 (td, 2H), 2.83 (m, 1H), 1.74 (td, 2H), 1.60-1.50 (m, 4H), 1.26-1.22 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 0.93-0.89 (m, 2H), 0.82-0.80 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 534.2 $(M+H)^+$

【2401】 範例 251. (1-(5-(環戊基乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2402】 步驟 1. (1-(2-氯-5-(環戊基乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2403】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為黃色油體(40 mg)，程序差異之處在於以參考範例 12 中所製備之(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(70 mg，0.190 mmol)及環戊基乙炔(22 mg，0.230 mmol)分別代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 4-乙炔基-1-甲基吡唑。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.13 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.66-3.62 (dt, 2H), 3.45 (d, 2H), 3.19 (td, 2H), 2.88-2.84 (m, 1H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.78-1.60 (m，9H), 1.50-1.45 (m, 2H), 1.04 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 333.2$(M+H)^+$

【2404】 步驟 2. (1-(5-(環戊基乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)

嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2405】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為澄清油體(5 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-(環戊基乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(40 mg，0.120 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.42 (td, 2H), 2.89-2.84 (m, 3H), 2.03-2.01 (m, 2H), 1.80-1.53 (m，11H), 1.26-1.23 (m, 2H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 562.3 $(M+H)^+$

【2406】 範例 252. (1-(5-(環己基乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2407】 步驟 1. (1-(2-氯-5-(環己基乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2408】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為黃色油體(40 mg)，程序差異之處在於以參考範例 12 中所製備之(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(70 mg，0.190 mmol)及環己基乙炔(25 mg，0.230 mmol)分別代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 4-乙炔基-1-甲基吡唑。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.17 (br, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 3.71-3.66 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.41 (dt, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.79-1.74 (m, 4H), 1.60-1.52 (m, 6H), 1.39-1.35 (m, 4H), 1.26-1.22 (m, 2H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 347.2 $(M+H)^+$

【2409】 步驟 2. (1-(5-(環己基乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2410】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為澄清油體(2 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-(環己基乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(40 mg，0.115 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.17 (br, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 3.71-3.66 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.41 (dt, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.79-1.74 (m, 4H), 1.60-1.52 (m, 6H), 1.39-1.35 (m, 4H), 1.26-1.22 (m, 2H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 576.3 $(M+H)^+$

【2411】 範例 253. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2412】 步驟 1. 4-(4-碘苯甲基)嗎啉

【2413】 在 1-(溴基甲基)-4-碘代苯(500 mg，1.680 mmol)之 DCM (5 mL) 溶液中加入 DIPEA (379 mg，3.70 mmol)及嗎啉(191 mg，2.190 mmol)，將反應混合物於室溫下攪拌過夜。而後將反應混合物以 DCM 稀釋，以水及鹽水清洗，再以 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮成形態為米灰色固體之 4-(4-碘苯甲基)嗎啉(480 mg)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.65 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 3.98 (t, 4H), 3.46 (s, 2H), 2.45 (br, 4H); MS (ESI) m/z = 304.0 $(M+H)^+$

【2414】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2415】 對步驟 1 中所製備之 4-(4-碘苯甲基)嗎啉(27 mg，0.087 mmol)、CuI (7 mg，0.037 mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$ (6 mg，0.008 mmol)與 PPh_3 (7 mg，0.027 mmol)在 TEA (2 mL)中之反應混合物加入以範例 247 中所製備之(1-(2-((2-(1-(環

丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-乙炔基吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(41 mg，0.083 mmol)所調製之 DMF (1 mL)混合液，而後將於 60 ºC 下混合物攪拌過夜。反應混合物經冷卻後稀釋於 DCM，並經矽藻土過濾。在真空中江濾液蒸發濃縮。粗產物經管柱層析(MeOH/DCM = 0-15%)純化而產出形態為澄清油體之(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(5 mg)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.46 (m, 2H), 8.28 (br, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 3.95-3.92 (m, 2H), 3.83-3.80 (br, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.62-3.60 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.85-2.82 (m, 1H), 2.69 (br, 4H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 4H), 1.26-1.18 (m, 2H), 1.12 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 669.3 $(M+H)^+$

【2416】 範例 254. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((二甲胺基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2417】 步驟 1. 1-(4-碘苯基)-*N*,*N*-二甲基甲胺

【2418】 以如同範例 253 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為米灰色固體(400 mg)，程序差異之處在於以 2.0M 二甲胺之 MeOH (1.09 mL，2.19 mmol)混和液代替嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.65 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 3.36 (s, 2H), 2.23 (s, 6H); MS (ESI) m/z = 262.0 $(M+H)^+$

【2419】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((二甲胺基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2420】 以如同範例 253 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為澄清油體(5 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(4-碘苯基)-*N*,*N*-二甲基甲胺(23 mg，0.087 mmol)代替 4-(4-碘苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.64

(s, 1H), 8.47-8.45 (m, 2H), 8.28 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.98-3.96 (m, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.87-2.84 (m, 1H), 2.75 (s, 6H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 4H), 1.28-1.18 (m, 2H), 1.12 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 627.3 $(M+H)^+$

【2421】 範例 255. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((3-((二甲胺基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2422】 步驟 1. 1-(3-碘苯基)-*N*,*N*-二甲基甲胺

【2423】 以如同範例 253 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為米灰色固體(320 mg)，程序差異之處在於以 1-(溴基甲基)-3-碘代苯 (400 mg，1.350 mmol) 代替 1-(溴基甲基)-4-碘代苯。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.69 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.24 (s, 6H); MS (ESI) m/z = 262.0 $(M+H)^+$

【2424】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((3-((二甲胺基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2425】 以如同範例 253 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為澄清油體(5 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(3-碘苯基)-*N*,*N*-二甲基甲胺 (23 mg，0.087 mmol)代替 4-(4-碘苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.47-8.45 (m, 2H), 8.30-8.27 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.05-4.02 (m, 2H), 3.55-3.50 (m, 4H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.74 (s, 6H), 1.95 (t, 2H), 1.61-1.54 (m, 4H), 1.26-1.18 (m, 2H), 1.11 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 627.3 $(M+H)^+$

【2426】 範例 256. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(苯基乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2427】 以如同範例 253 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為澄清油體(5 mg)，程序差異之處在於以碘代苯 (17 mg，0.087 mmol)代替 4-(4-碘苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.35 (br, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.73 (br, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 3H), 6.97 (d, 1H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.51-3.45 (m, 2H), 2.85-2.83 (m, 1H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.56-1.54 (m, 2H), 1.26-1.23 (m, 2H), 1.11 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 570.2 $(M+H)^+$

【2428】 範例 257. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-氟苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2429】 以如同範例 253 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為澄清油體(2 mg)，程序差異之處在於以 2-氟碘代苯 (19 mg，0.087 mmol)代替 4-(4-碘苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.96 (br, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 3.80-3.76 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.51-3.46 (m, 2H), 2.85-2.83 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.55-1.54 (m, 2H), 1.26-1.22 (m, 2H), 1.10 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 588.2 $(M+H)^+$

【2430】 範例 258. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(吡啶-4-基乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2431】 以如同範例 253 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為澄清油體(8 mg)，程序差異之處在於以 4-碘吡啶(18 mg，0.087 mmol)代替 4-(4-碘苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.64-8.63 (m, 3H), 8.46 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.27 (br, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 3.90-3.84 (m, 2H),

3.62-3.54 (m, 4H), 2.87-2.83 (m, 1H), 1.89-1.83 (m, 2H), 1.65-1.61 (m, 2H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.26-1.18 (m, 2H), 1.13 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 571.2 $(M+H)^+$

【2432】 範例 259. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(吡啶-2-基乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2433】 以如同範例 253 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為澄清油體(6 mg)，程序差異之處在於以 2-碘吡啶(17 mg，0.081 mmol)代替 4-(4-碘苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.65 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15-8.14 (m, 2H), 7.71 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 3.92-3.89 (m, 2H), 3.59 (td, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.86-2.83 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 4H), 1.26-1.24 (m, 2H), 1.11 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 571.2 $(M+H)^+$

【2434】 範例 260. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(吡啶-3-基乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2435】 以如同範例 253 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為澄清油體(11 mg)，程序差異之處在於以 3-碘吡啶(17 mg，0.081 mmol)代替 4-(4-碘苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.75 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.28 (br, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.32 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 5.64 (d, 1H), 3.98-3.96 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.46 (td, 2H), 2.86-2.83 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 4H), 1.25-1.23 (m, 2H), 1.10 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 571.2 $(M+H)^+$

【2436】 範例 261. (3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(嗎啉基)甲酮

【2437】 步驟 1. (3-碘苯基)(嗎啉基)甲酮

【2438】 在 3-碘苄氯(350 mg，1.310 mmol)之 DCM (5 mL)溶液中加入嗎啉(0.15 mL，1.710 mmol)，並反應混合物於室溫下攪拌過夜。反應混合物以 DCM 稀釋，並以水及鹽水清洗，再經 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮。粗產物經管柱層析(EA/n-Hex = 0-100%)純化而產出形態為澄清油體之(3-碘苯基)(嗎啉基)甲酮(320 mg，產率 = 77 %)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.77 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 3.83-3.40 (m，8H); MS (ESI) m/z = 318.0 $(M+H)^+$

【2439】 步驟 2. (3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(嗎啉基)甲酮

【2440】 以如同範例 253 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為白色固體(32 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(3-碘苯基)(嗎啉基)甲酮(64 mg，0.203 mmol)代替 4-(4-碘苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41-8.39 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.65 (br, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 3.90-3.58 (m，10H), 3.49 (s, 2H), 3.44-3.38 (m, 2H), 2.86-2.82 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.58-1.51 (m, 4H), 1.26-1.21 (m, 2H), 1.08 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 683.3 $(M+H)^+$

【2441】 範例 262. 4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-*N*,*N*-二甲基苯甲醯胺

【2442】 步驟 1. 4-碘-*N*,*N*-二甲基苯甲醯胺

【2443】 在 4-碘苯甲酸 (1.00 g，4.030 mmol)之 DCM (10 mL) 溶液中加入 2.0M 二甲胺之 MeOH (3.02 mL，6.050 mmol)混合液、DIPEA (782 mg，6.050 mmol)及 HATU (2.30 g，6.050 mmol)，並將反應混合物於室溫下攪拌過夜。反應混合物以 DCM 稀釋，並以水及鹽水清洗，再經 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮。粗產物

經管柱層析(EA/n-Hex = 0-100%)純化而產出形態為白色固體之 4-碘-*N*,*N*-二甲基苯甲醯胺(950 mg)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.75 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.97 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 276.0 $(M+H)^+$

【2444】 步驟 2. 4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-*N*,*N*-二甲基苯甲醯胺

【2445】 以如同範例 253 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為白色固體(40 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 4-碘-*N*,*N*-二甲基苯甲醯胺(45 mg，0.162 mmol)代替 4-(4-碘苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06 (br, 1H), 7.63 (br, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.01 (d, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.46-3.43 (dt, 2H), 3.12 (br, 3H), 3.01 (br, 3H), 2.84-2.82 (m, 1H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 4H), 1.26-1.22 (m, 2H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 641.3 $(M+H)^+$

【2446】 範例 263. (4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(嗎啉基)甲酮

【2447】 步驟 1. (4-碘苯基)(嗎啉基)甲酮

【2448】 以如同範例 262 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為白色固體(1.05 g)，程序差異之處在於以嗎啉(0.53 mL，6.05 mmol)代替二甲胺。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.77 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 3.74-3.44 (br，8H); MS (ESI) m/z = 318.0 $(M+H)^+$

【2449】 步驟 2. (4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(嗎啉基)甲酮

【2450】 以如同範例 253 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為白色固

體(25 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(4-碘苯基)(嗎啉基)甲酮(51 mg，0.162 mmol)代替 4-(4-碘苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.92 (br, 1H), 7.62 (br, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 3.90-3.63 (m，10H), 3.50 (s, 2H), 3.46-3.43 (dt, 2H), 2.84-2.82 (m, 1H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.61-1.56 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 2H), 1.26-1.22 (m, 2H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 683.3 $(M+H)^+$

【2451】 範例 264. 6-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-*N*,*N*-二甲基吡啶醯胺

【2452】 步驟 1. 6-溴基-*N*,*N*-二甲基吡啶醯胺

【2453】 以如同範例 262 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為澄清油體(850 mg)，程序差異之處在於以 6-溴基吡啶甲酸 (1.00 g，4.950 mmol)代替 4-碘苯甲酸。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.65 (t, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 3.09 (d, 6H); MS (ESI) m/z = 229.0 $(M+H)^+$

【2454】 步驟 2. 6-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-*N*,*N*-二甲基吡啶醯胺

【2455】 以如同範例 253 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為澄清油體(8 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 6-溴基-*N*,*N*-二甲基吡啶醯胺(38 mg，0.162 mmol)代替 4-(4-碘苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.64 (br, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.50-3.43 (td, 2H), 3.14 (d, 6H), 2.85-2.83 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.60-1.54 (m, 4H), 1.26-1.22 (m, 2H), 1.10 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 642.3 $(M+H)^+$

【2456】 範例 265. (6-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)(嗎啉基)甲酮

【2457】 步驟 1. (6-溴基吡啶-2-基)(嗎啉基)甲酮

【2458】 以如同範例 262 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為澄清油體(770 mg)，程序差異之處在於以 6-溴基吡啶甲酸 (1.00 g，4.950 mmol)及嗎啉(0.53 mL，6.050 mmol)代替 4-碘苯甲酸及二甲胺。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.69-7.64 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 3.78 (s, 4H), 3.69-3.64 (dd, 4H); MS (ESI) m/z = 271.0 $(M+H)^+$

【2459】 步驟 2. (6-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)(嗎啉基)甲酮

【2460】 以如同範例 253 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為白色固體(11 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(6-溴基吡啶-2-基)(嗎啉基)甲酮(44 mg，0.162 mmol)代替 4-(4-碘苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.84 (br, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.67 (br, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 3.83-3.68 (m，10H), 3.51 (s, 2H), 3.48 (td, 2H), 2.86-2.83 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.60-1.53 (m, 4H), 1.26-1.22 (m, 2H), 1.10 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 684.3 $(M+H)^+$

【2461】 範例 266. 2-(3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)環丁基)丙-2-醇

【2462】 步驟 1. 2-(3-((6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)環丁基)丙-2-醇

【2463】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為固體(209

mg)，程序差異之處在於以 2-(3-乙炔基環丁基)丙-2-醇(210 mg，1.500 mmol)及參考範例 12 中所製備之(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(500 mg，1.364 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑及 2-氯-4-氟-5-碘吡啶。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.13 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.23-3.04 (m, 3H), 2.66 (m, 1H), 2.30 (m, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.83-1.58 (m, 2H), 1.45-1.41 (m, 3H), 1.13 (d, 6H), 1.04 (d, 3H); MS (ESI) m/z = 377.2 $(M+H)^+$

【2464】 步驟 2. 2-(3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)環丁基)丙-2-醇

【2465】 以如同參考範例 17 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(53 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-(3-((6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)環丁基)丙-2-醇(104 mg，0.276mmol)代替叔丁基(1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)胺甲酸酯。^{1}H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.70 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.05-8.02 (d, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.25-3.13 (m, 3H), 3.06 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.26 (m, 2H), 1.12 (d, 6H), 1.06 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 606.3 $(M+H)^+$

【2466】 範例 267. (1-(2-((2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2467】 步驟 1. 2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺

【2468】 將 2-溴基-4-嘧啶胺(150 mg，0.862 mmol)、1-(2,2-二氟乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡唑(222 mg，0.862 mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$ (61 mg，0.086 mmol)與 3 M K_2CO_3 溶液 (0.86 mL，2.586 mmol)在

1,4-二氧陸圜(8 mL)中之反應混合物於 90 ºC 攪拌 10 小時。反應混合物經冷卻後稀釋於 DCM，以水清洗，再經 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮。粗產物經管柱層析(MeOH/DCM = 0-20%)純化而產出 2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺(70 mg)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.23 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.26 (d, 1H), 6.13 (tt, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.50 (td, 2H); MS (ESI) m/z = 226.1 $(M+H)^+$

【2469】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2470】 以如同參考範例 17 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(15 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺(32 mg，0.142 mmol)及參考範例 53 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(62 mg，0.156 mmol)代替 2-(1-環丙磺醯基吡唑-4-基)嘧啶-4-胺及*叔丁基*(1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)胺甲酸酯。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.40 (d, 1H), 8.25-8.17 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.14 (t, 1H), 4.52 (td, 2H), 3.76-3.71 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.33 (t, 2H), 1.81-1.76 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 2H), 1.28-1.25 (m, 1H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 588.2 $(M+H)^+$

【2471】 範例 268. (4-甲基-1-(2-((2-(1-(甲基磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇

【2472】 步驟 1. 2-(1-(甲基磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺

【2473】 以如同參考範例 49 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(210 mg)，程序差異之處在於以(1-(甲基磺醯基)-4-吡唑基)硼酸 (330 mg，1.74mmol)代替 *N*,*N*-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡唑-1-磺

胺。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 4.95 (brs，2NH), 3.35 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 239.8 $(M+H)^+$

【2474】 步驟 2. (4-甲基-1-(2-((2-(1-(甲基磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇

【2475】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為白色固體(1.2 mg)，程序差異之處在於以參考範例 53 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(50 mg，0.125 mmol) 及步驟 1 中所製備之 2-(1-(甲基磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺(20 mg，0.084 mmol) 代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.70 (s, 1H), 8.44 (m, 3H), 8.18 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 1.81-1.76 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.11 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 602.2 $(M+H)^+$

【2476】 範例 269. (1-(2-((2-(6-氟吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2477】 步驟 1. 2-(6-氟吡啶-3-基)嘧啶-4-胺

【2478】 以如同參考範例 49 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(168 mg)，程序差異之處在於以 6-氟吡啶-3-硼酸(261 mg，1.853 mmol)代替 *N*,*N*-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡唑-1-磺胺。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.19 (s, 1H), 8.73 (t, 1H), 8.33 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 5.02 (brs，2NH); MS (ESI) m/z = 190.8 $(M+H)^+$

【2479】 步驟 2. (1-(2-((2-(6-氟吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲

基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2480】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為白色固體(8.0 mg)，程序差異之處在於以參考範例 53 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(94 mg，0.237 mmol) 及步驟 1 中所製備之 2-(6-氟吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(30 mg，0.158 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.28 (s, 1H), 8.79 (t, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.50 (d, 2H), 3.36 (m, 2H), 1.99 (brs, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.10 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 553.2 $(M+H)^+$

【2481】 範例 270. (4-甲基-1-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-((2-(甲基磺醯基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇

【2482】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為白色固體(65.8 mg)，程序差異之處在於以範例 12 步驟 2 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(100 mg，0.291 mmol)及 N^2-(2-(甲基磺醯基)苯基)嘧啶-2,4-二胺代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ 9.14 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.60 (t, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.57-3.54 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.20 (d, 2H), 3.19-3.10 (m, 2H), 1.64-1.58 (m, 2H), 1.35-1.31 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 573. 2 $(M+H)^+$

【2483】 範例 271. (1-(5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-((2-(甲

基磺醯基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2484】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2485】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為白色固體(125.8 mg)，程序差異之處在於以參考範例 12 中所製備之(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(150 mg，0.409 mmol)及 1-(二氟甲基)-4-乙炔基-1*H*-吡唑(64 mg，0.45 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 4-乙炔基-1-甲基-1*H*-吡唑。MS (ESI) m/z = 381.1 $(M+H)^+$

【2486】 步驟 2. (1-(5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-((2-(甲基磺醯基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2487】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為白色固體(58.7 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(111 mg，0.291 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ 9.15 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 4.60 (t, 1H), 3.58-3.55 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.20 (d, 2H), 3.19-3.10 (m, 2H), 1.64-1.59 (m, 2H), 1.35-1.32 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 609. 2 $(M+H)^+$

【2488】 範例 272. 4-(4-((4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)胺基)嘧啶-2-基)-*N*,*N*,3-三甲基-1*H*-吡唑-1-磺胺

【2489】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為白色固體(39.2 mg)，程序差異之處在於以參考範例 53 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-(三氟甲

基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(78 mg，0.195 mmol)及參考範例 50 中所製備之 4-(4-胺基嘧啶-2-基)-*N*,*N*,3-三甲基-1*H*-吡唑-1-磺胺(50 mg，0.177 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.14 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.18 (d, 2H), 7.53 (s,1H), 7.41 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.59 (t, 1H), 3.68-3.65 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 4H), 2.89 (s, 6H), 2.60 (s, 3H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.39-1.35 (m, 2H), 0.94 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 645.2 $(M+H)^+$

【2490】 範例 273. 4-(4-((4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)胺基)嘧啶-2-基)-*N*,*N*-二甲基-1*H*-吡唑-1-磺胺

【2491】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為白色固體(50.2 mg)，程序差異之處在於以參考範例 53 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(82 mg，0.205 mmol)及參考範例 49 中所製備之 4-(4-胺基嘧啶-2-基)-*N*,*N*-二甲基-1*H*-吡唑-1-磺胺(50 mg，0.186 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺。^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.61 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 3.73-3.70 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.27-3.21 (m, 2H), 2.90 (s, 6H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.51-1.48 (m, 2H), 1.04 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 631.2 $(M+H)^+$

【2492】 範例 274. 4-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)丁-3-炔-1-醇

【2493】 步驟 1. 4-(6-氯-4-氟-3-吡啶基)丁-3-炔-1-醇

【2494】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色油體(500 mg)，程序差異之處在於以 3-丁-1-醇(450 mg，6.41 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.42 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 3.87 (m, 2H), 2.76 (t, 2H), 1.89 (m, 1H)

【2495】 步驟 2. 4-(6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基-1-哌啶基)-3-吡啶基)丁-3-炔-1-醇

【2496】 以如同參考範例 2 之方式製備標題化合物，其形態為淺米灰色固體(140 mg)，程序差異之處在於以(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(157 mg，1.21 mmol)及步驟 1 中所製備之 4-(6-氯-4-氟-3-吡啶基)丁-3-炔-1-醇(220 mg，1.10 mmol)代替 4-羥基哌啶及 2,4-二氯-5-碘吡啶。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.17 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.84 (br, 2H), 3.66 (dt, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.20 (td, 2H), 2.76 (t, 2H), 1.81 (br, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.05 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 309.0 $(M+H)^+$

【2497】 步驟 3. 4-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)丁-3-炔-1-醇

【2498】 於 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺(103 mg，0.39 mmol)、Cs_2CO_3 (380 mg，1.17 mmol)、Xphos (37 mg，0.078 mmol)、步驟 2 中所製備之 4-(6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基-1-哌啶基)-3-吡啶基)丁-3-炔-1-醇(120 mg，0.39 mmol)與三(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (36 mg，0.04 mmol)之 1,4-二氧陸圜(2 mL)懸浮液中打入氮氣 5 分鐘使其起泡。反應混合物於室溫下攪拌 30 分鐘後以微波爐(MW) (600W，120 °C) 攪拌 1 小時。將混合物稀釋於 DCM 及 THF，經矽藻土過濾後濃縮。粗產物經管柱層析(MeOH/DCM=0-7%)純化而產出型態為澄清油體之 4-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基

哌啶-1-基)吡啶-3-基)丁-3-炔-1-醇(2.8 mg)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.68 (br, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.90 (br, 1H), 3.85 (t, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.31 (td, 2H), 2.83 (m, 1H), 2.79 (t, 2H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.28-1.21 (m, 4H), 1.08 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 538.2 $(M+H)^+$

【2499】 範例 275. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(4,4,4-三氟丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2500】 在室溫下對範例 247 中所製備之(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-乙炔基吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(100 mg，0.203 mmol)之甲苯(3 mL)攪拌溶液加入 1,1,1-三氟-2-碘乙烷(85 mg，0.405 mmol)。混合物經以氮氣去氣後先後加入 $Pd_2(dba)_3$ (9 mg，0.01 mmol)、DPEphos (22 mg，0.041 mmol)及 DABCO (5 mg，0.041 mmol)。反應混合物在 80 ºC 加熱 7 天。反應混合物經水稀釋後以 EA 萃取。結合之有機萃取物以水、鹽水清洗後在真空下濃縮。粗產物以 HPLC (反相，乙腈/水(ACN/Water) = 10-95%)純化而產出(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(4,4,4-三氟丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(0.2 mg)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.09 (s, 3H), 0.89 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 576.2 $(M+H)^+$

【2501】 範例 276. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(4-氟丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2502】 步驟 1. 2-氯-4-氟-5-(4-氟丁-1-炔基)吡啶

【2503】 -10 ºC 下將(二乙胺基)三氟化硫 (775 mg，4.81 mmol)分次加入在範例 274 步驟 1 中所製備之 4-(6-氯-4-氟-3-吡啶基)丁-3-炔-1-醇(480 mg，2.40 mmol)之 DCM (10 mL)溶液。反應混合物於-10 ºC 下攪拌 2 小時後再於室溫下攪拌過夜。反應混合物以水淬火，以 EA 萃取，並以鹽水清洗。在真空中揮發有機相，而後將殘餘物以管柱層析(EA/n-Hex = 0-12%)純化而產出形態為淺黃色油體之 2-氯-4-氟-5-(4-氟丁-1-炔基)吡啶(135 mg)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.42 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.61 (dt, 2H), 2.90 (dt, 2H)

【2504】 步驟 2. (1-(2-氯-5-(4-氟丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2505】 以如同參考範例 2 之方式製備標題化合物，其形態為淺米灰色固體(82 mg)，程序差異之處在於以(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(95 mg，0.737 mmol)及步驟 1 中所製備之 2-氯-4-氟-5-(4-氟丁-1-炔基)吡啶(135 mg，0.67 mmol)代替 4-羥基哌啶及 2,4-二氯-5-碘吡啶。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.16 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.59 (dt, 2H), 3.66 (dt, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.22 (td, 2H), 2.89 (dt, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.52-1.44 (m, 2H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 547.3 $(M+H)^+$

【2506】 步驟 3. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(4-氟丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2507】 以如同範例 274 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為淺米灰色固體(2.8 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之(1-(2-氯-5-(4-氟丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(81 mg，0.259 mmol)代替 4-(6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基-1-哌啶基)-3-吡啶基)丁-3-炔-1-醇。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (t, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.74 (br, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.62 (dt,

2H), 3.70 (dt, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.41 (td, 2H), 2.91 (dt, 2H), 2.83 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.59-1.52 (m, 4H), 1.25 (m, 2H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 540.2 $(M+H)^+$

【2508】 範例 277. (1-(5-(丁-3-烯-1-炔-1-基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2509】 以如同範例 274 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為澄清油體(4.6 mg)，程序差異之處在於以範例 276 步驟 2 中所製備之(1-(2-氯-5-(4-氟丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(81 mg，0.259 mmol)代替 4-(6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基-1-哌啶基)-3-吡啶基)丁-3-炔-1-醇。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.73 (br, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.08 (dd, 1H), 5.62 (dd, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.42 (td, 2H), 2.84 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.60-1.52 (m, 4H), 1.25 (m, 2H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 520.1 $(M+H)^+$

【2510】 範例 278. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((6-((二甲胺基)甲基)吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2511】 步驟 1. (5-碘-2-吡啶基)甲醇

【2512】 於周遭溫度下在 5-碘吡啶-2-羧酸 (2.0 g，8.03 mmol)之 MeOH (50 mL)溶液中加入亞硫醯氯 (1.2 mL，16.5 mmol)，隨後將反應混合物加熱回流 3 小時。去除甲醇並將 EA 加入殘餘物，再加入飽和 $NaHCO_3$ 溶液，使 pH 調整至 7.0。分離出有機相並以 $MgSO_4$ 乾燥。將有機溶劑去除以獲得形態為白色固體之甲基-5-碘吡啶-2-羧酸鹽(1.2 g)，不經進一步純化而直接將之用於反應之下一步驟。於 0°C 下在甲基 5-碘吡啶-2-羧酸鹽(1.0 g，3.80 mmol)之 MeOH (20 mL)溶液中加入硼氫化鈉(360 mg，9.51 mmol)，將反應混合於室溫攪拌 3 小時。去除甲醇並將 EA 加入殘餘物。以鹽水淬火後分離出有機相，經 $MgSO_4$ 乾燥，而後去除有機溶

劑以獲得白色固體產物(5-碘-2-吡啶基)甲醇(900 mg)。MS (ESI) m/z = 235.9 $(M+H)^+$

【2513】 步驟 2. 2-(氯甲基)-5-碘-吡啶鹽酸鹽

【2514】 在步驟 1 中所製備之(5-碘-2-吡啶基)甲醇(900 mg，3.80 mmol)之甲苯 (20 mL)溶液中加入亞硫醯氯 (912 mg，7.66 mmol) 周遭溫度及反應混合於室溫攪拌 8 小時。以揮發方式去除殘餘亞硫醯氯及多餘溶劑，並將 IPE 加入殘餘物，經碾磨產出形態為白色固體之 2-(氯甲基)-5-碘-吡啶鹽酸鹽(900 mg)。MS (ESI) m/z = 253.7 $(M+H)^+$

【2515】 步驟 3. 1-(5-碘-2-吡啶基)-*N*,*N*-二甲基-甲胺

【2516】 在步驟 2 中所製備之 2-(氯甲基)-5-碘-吡啶鹽酸鹽(250 mg，0.86 mmol)之 DCM (5mL)溶液中加入 DIPEA (368 mg，2.85 mmol)及二甲胺(2.0M in MeOH) (0.56 mL，1.12 mmol)，將反應混合物於室溫下攪拌過夜。反應混合物以 DCM 稀釋，並以水及鹽水清洗，再經 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮以獲得形態為米灰色固體之 1-(5-碘-2-吡啶基)-*N*,*N*-二甲基-甲胺(100 mg)。MS (ESI) m/z = 262.8 $(M+H)^+$

【2517】 步驟 4. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((6-((二甲胺基)甲基)吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2518】 對步驟 3 中所製備之 1-(5-碘-2-吡啶基)-*N*,*N*-二甲基-甲胺(22 mg，0.081 mmol)、CuI (7 mg，0.036 mmol)、Pd(PPh3)2Cl (6 mg，0.008 mmol)與三苯基膦(7 mg，0.027 mmol)在 TEA (2 mL)中之反應混合物加入範例 247 (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-乙炔基吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(40 mg，0.081 mmol) 之 DMF (1 mL)溶液，而後將混合物於 60 °C 下攪拌過夜。反應混合物經冷卻後稀釋於 DCM，並以矽藻土過濾。使濾液在真空中

蒸發濃縮。粗產物經管柱層析(MeOH/DCM = 0-12%)純化而產出形態為澄清油體之(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((6-((二甲胺基)甲基)吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(4.8 mg)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.71 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.80-7.67 (m, 3H), 7.50 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 3.71 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.44 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.39 (s, 6H), 1.85-1.52 (m，8H), 1.10 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 628.2 $(M+H)^+$

【2519】 範例 279. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2520】 步驟 1. 1-((5-碘-2-吡啶基)甲基)-4-甲基-哌嗪

【2521】 以如同範例 278 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為米灰色固體(120 mg)，程序差異之處在於以 1-甲基哌嗪(113 mg，1.12 mmol)代替二甲胺。MS (ESI) m/z = 318.0 $(M+H)^+$

【2522】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2523】 以如同範例 278 步驟 4 之方式製備標題化合物，其形態為澄清油體(2.4 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-((5-碘-2-吡啶基)甲基)-4-甲基-哌嗪(32 mg，0.101 mmol)代替 1-(5-碘-2-吡啶基)-*N*,*N*-二甲基-甲胺。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.73 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.26 (s, 1H) 7.76 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.44 (td, 2H), 3.08 (br, 4H), 2.92 (br, 4H), 2.82 (m, 1H), 1.84-1.55 (m，8H),

1.12 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 683.3 $(M+H)^+$

【2524】 範例 280. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(吡啶-3-基乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇

【2525】 步驟 1. 2-氯-4-氟-5-((三甲矽基)乙炔基)吡啶

【2526】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為澄清油體(2.0 g)，程序差異之處在於以三甲矽基乙炔(1.24 g，12.62 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑。MS (ESI) m/z = 227.9 $(M+H)^+$

【2527】 步驟 2. 2-氯-5-乙炔基-4-氟-吡啶

【2528】 於 0 ºC 下對步驟 1 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((三甲矽基)乙炔基)吡啶(2.0 g，8.782 mmol)之 DCM (3 mL)溶液滴加入四正丁基氟化銨溶液(於 THF 中 1.0 M) (8.78 mL，8.782 mmol)。反應混合物於 0 ºC 攪拌 1 小時。在反應混合物加入水，以 DCM 萃取，再以水清洗，並經 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮。粗產物經管柱層析(EA/n-Hex = 0-2%)純化而產出形態為淺黃色油體之 2-氯-5-乙炔基-4-氟-吡啶(1.5 g)。MS (ESI) m/z = 159.9 $(M+H)^+$

【2529】 步驟 3. 2-氯-4-氟-5-(2-(3-吡啶基)乙炔基)吡啶

【2530】 對 3-碘吡啶(2.17 g，10.61 mmol)、CuI (826 mg，4.34 mmol)、Pd(PPh3)2Cl (787 mg，0.96 mmol)、及三苯基膦(834 mg，3.18 mmol)在 TEA (35 mL)中之反應混合物加入步驟 2 中所製備之 2-氯-5-乙炔基-4-氟-吡啶(1.5 g，9.64 mmol)，而後於 60 ºC 將混合物攪拌過夜。反應混合物經冷卻後稀釋於 EA，以矽藻土濾材過濾。在真空中蒸發濾液，所得粗產物經管柱層析(EA/n-Hex = 0-30%)產出形態為淺黃色油體之 2-氯-4-氟-5-(2-(3-吡啶基)乙炔基)吡啶(0.6 g)。MS (ESI) m/z = 232.8 $(M+H)^+$

【2531】 步驟 4. 1-(2-氯-5-(2-(3-吡啶基)乙炔基)-4-吡啶基)-4-甲基-哌啶-4-醇

【2532】 以如同參考範例 2 之方式製備標題化合物，其形態為澄清油體(100 mg)，程序差異之處在於以步驟 3 中所製備之 4-甲基哌啶-4-醇(55 mg，0.473 mmol)及 2-氯-4-氟-5-(2-(3-吡啶基)乙炔基)吡啶(100 mg，0.43 mmol)代替 4-羥基哌啶及 2,4-二氯-5-碘吡啶。MS (ESI) m/z = 328.0 $(M+H)^+$

【2533】 步驟 5. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(吡啶-3-基乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇

【2534】 在 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺(40 mg，0.15 mmol)之 1,4-二氧陸圜(2 mL)溶液中加入步驟 4 中所製備之 1-(2-氯-5-(2-(3-吡啶基)乙炔基)-4-吡啶基)-4-甲基-哌啶-4-醇(50 mg，0.150 mmol)、Cs_2CO_3 (149 mg，0.46 mmol)、BrettPhos (17 mg，0.030 mmol)、BrettPhos Pd G1 甲基叔丁醚加合物(12 mg，0.020 mmol)。將反應混合物於 100 ºC 下攪拌 3 小時，冷卻至室溫後以相分離器過濾。在真空中蒸發濾液，經管柱色層分析(MeOH/DCM = 0-10%)純化而產出形態為澄清油體之 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(吡啶-3-基乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇(12.2 mg)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.75 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.16 (br, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 3.82 (dt, 2H), 3.42 (td, 2H), 2.83 (m, 1H), 1.93-1.82 (m, 4H), 1.54 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.25 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 557.2 $(M+H)^+$

【2535】 範例 281. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(吡啶-3-基乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2536】 步驟 1. 2-氯-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(吡啶-3-基乙炔基)吡啶

【2537】 以如同參考範例 2 之方式製備標題化合物，其形態為淺米灰色固體(123 mg)，程序差異之處在於以範例 280 步驟 3 中所製備之 4-甲氧基-4-甲基-哌啶(61 mg，0.473 mmol)及 2-氯-4-氟-5-(2-(3-吡啶基)乙炔基)吡啶(100 mg，0.43 mmol)代替 4-羥基哌啶及 2,4-二氯-5-碘吡啶。MS (ESI) m/z = 342.0 $(M+H)^+$

【2538】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(吡啶-3-基乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2539】 以如同範例 280 步驟 5 之方式製備標題化合物，其形態為澄清油體(19.2 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(吡啶-3-基乙炔基)吡啶(35 mg，0.102 mmol)代替 1-(2-氯-5-(2-(3-吡啶基)乙炔基)-4-吡啶基)-4-甲基-哌啶-4-醇。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.75 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 3.79 (dd, 2H), 3.34 (td, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.02 (dd, 2H), 1.73 (td, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.22 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 571.2 $(M+H)^+$

【2540】 範例 282. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-(吡啶-3-基乙炔基)-4-(1-氧雜-8-氮螺[4.5]癸烷-8-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2541】 步驟 1. 8-(2-氯-5-(2-(3-吡啶基)乙炔基)-4-吡啶基)-1-氧雜-8-氮螺[4.5]癸烷

【2542】 以如同參考範例 2 之方式製備標題化合物，其形態為淺米灰色固體(112 mg)，程序差異之處在於以 1-氧雜-8-氮螺[4.5]癸烷 鹽酸鹽(58 mg，0.32

mmol)及範例 280 步驟 3 中所製備之 2-氯-4-氟-5-(2-(3-吡啶基)乙炔基)吡啶(75 mg，0.32 mmol)代替 4-羥基哌啶及 2,4-二氯-5-碘吡啶。MS (ESI) m/z = 354.0 $(M+H)^+$

【2543】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-(吡啶-3-基乙炔基)-4-(1-氧雜-8-氮螺[4.5]癸烷-8-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2544】 以如同範例 280 步驟 5 之方式製備標題化合物，其形態為澄清油體(19.6 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 8-(2-氯-5-(2-(3-吡啶基)乙炔基)-4-吡啶基)-1-氧雜-8-氮螺[4.5]癸烷 (35 mg，0.099 mmol)代替 1-(2-氯-5-(2-(3-吡啶基)乙炔基)-4-吡啶基)-4-甲基-哌啶-4-醇。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.75 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 3.89 (t, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 2.04-1.78 (m，8H), 1.53 (m, 2H), 1.22 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 583.2 $(M+H)^+$

【2545】 範例 283. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-(吡啶-3-基乙炔基)-4-(1-氧雜-7-氮螺[3.5]壬-7-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2546】 步驟 1. 7-(2-氯-5-(2-(3-吡啶基)乙炔基)-4-吡啶基)-1-氧雜-7-氮螺[3.5]壬烷

【2547】 以如同參考範例 2 之方式製備標題化合物，其形態為淺米灰色固體(106 mg)，程序差異之處在於以 1-氧雜-7-氮螺[3.5]壬烷 (41 mg，0.32 mmol)及範例 280 步驟 3 中所製備之 2-氯-4-氟-5-(2-(3-吡啶基)乙炔基)吡啶(75 mg，0.32 mmol)代替 4-羥基哌啶及 2,4-二氯-5-碘吡啶。MS (ESI) m/z = 339.9 $(M+H)^+$

【2548】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-(吡啶-3-基乙炔基)-

4-(1-氧雜-7-氮螺[3.5]壬-7-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2549】 以如同範例 280 步驟 5 之方式製備標題化合物，其形態為澄清油體(10.1 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 7-(2-氯-5-(2-(3-吡啶基)乙炔基)-4-吡啶基)-1-氧雜-7-氮螺[3.5]壬烷 (35 mg，0.103 mmol)代替 1-(2-氯-5-(2-(3-吡啶基)乙炔基)-4-吡啶基)-4-甲基-哌啶-4-醇。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.75 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 4.60 (t, 2H), 3.59-3.53 (m, 4H), 2.85 (m, 1H), 2.51 (t, 2H), 2.21-2.08 (m, 4H), 1.55 (m, 2H), 1.22 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 569.1 $(M+H)^+$

【2550】 範例 284. 5-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2-甲基戊-4-炔-2-醇

【2551】 步驟 1. 5-(6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2-甲基戊-4-炔-2-醇

【2552】 以如同範例 246 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色油體(151 mg)，程序差異之處在於以 2-甲基戊-4-炔-2-醇(81 mg，0.82 mmol)代替三甲矽基乙炔。^{1}H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.06 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.75 (td, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.64 (s, 2H), 1.69 (td, 2H), 1.44 (dt, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.03 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 337.0 $(M + H)^+$

【2553】 步驟 2. 5-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2-甲基戊-4-炔-2-醇

【2554】 以如同範例 280 步驟 5 之方式製備標題化合物，其形態為澄清油體(26.6 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 5-(6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲

基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2-甲基戊-4-炔-2-醇(35 mg，0.104 mmol)代替 1-(2-氯-5-(2-(3-吡啶基)乙炔基)-4-吡啶基)-4-甲基-哌啶-4-醇。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.46 (br, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.91 (dd, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.29 (td, 2H), 2.83 (m, 1H), 2.68 (s, 2H), 1.71 (td, 2H), 1.51 (m, 4H), 1.39 (s, 6H), 1.22 (m, 2H), 1.04 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 566.3 $(M+H)^+$

【2555】 範例 285. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(4-嗎啉基丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2556】 步驟 1. (1-(2-氯-5-(4-嗎啉基丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2557】 在 4-溴基-1-丁炔(1.0 g，7.52 mmol)與碳酸鉀(3.12 g，22.56 mmol)之乙腈(ACN) (30 mL)溶液中加入嗎啉(721 mg，8.27 mmol)，將反應混合物於室溫下攪拌過夜後以 EA 稀釋，再以鹽水清洗，而後利用相分離器濾出有機相。使有機相在真空中揮發以取得黃色油體產物 4-丁-3-炔基嗎啉(300 mg)，不經進一步純化，直接用於反應之下一步驟。在參考範例 12 中所製備之(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(120 mg，0.327 mmol)、CuI (28 mg，0.147 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl$ (23 mg，0.033 mmol)與三苯基膦(29 mg，0.108 mmol)在 TEA (2 mL)中之反應混合物中加入 4-丁-3-炔基嗎啉(46 mg，0.327 mmol)，將混合物於 60 °C 攪拌過夜，隨後經冷卻並稀釋於 EA，再以矽藻土過濾，在真空中蒸發濾液，將所得之粗產物經管柱層析(EA/n-Hex = 0-60%)純化以產出形態為淺黃色油體之(1-(2-氯-5-(4-嗎啉基丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(24 mg)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.13 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.74 (br, 4H), 3.65 (dt, 2H), 3.44

(s, 2H), 3.20 (td, 2H), 2.66 (s, 4H), 2.52 (br, 4H), 1.71 (td, 2H), 1.47 (td, 2H), 1.05 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 378.0 $(M+H)^+$

【2558】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(4-嗎啉基丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2559】 以如同範例 280 步驟 5 之方式製備標題化合物，其形態為澄清油體(6.6 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-(4-嗎啉基丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(24 mg，0.064 mmol)代替 1-(2-氯-5-(2-(3-吡啶基)乙炔基)-4-吡啶基)-4-甲基-哌啶-4-醇。^{1}H-NMR ($CDCl_3$， 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 6.98 (d, 1H), 3.75 (m, 4H), 3.63 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.37 (td, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.69 (s, 4H), 2.54 (m, 4H), 1.79 (dt, 2H), 1.58-1.52 (m, 4H), 1.26 (m, 2H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 607.3 $(M+H)^+$

【2560】 範例 286. 3-(3-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)丙-2-炔-1-基)氧雜環丁-3-醇

【2561】 步驟 1. 3-(3-(6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)丙-2-炔-1-基)氧雜環丁-3-醇

【2562】 以如同範例 246 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色油體(66 mg)，程序差異之處在於以 3-丙-2-炔基氧雜環丁-3-醇(44 mg，0.393 mmol)代替三甲矽基乙炔。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.15 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.63 (dd, 4H), 4.02 (s, 1H), 3.67 (dd, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.17 (td, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.29 (s, 1H), 1.71 (td, 2H), 1.42 (dd, 2H), 1.02 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 351.0 $(M+H)^+$

【2563】 步驟 2. 3-(3-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺

基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)丙-2-炔-1-基)氧雜環丁-3-醇

【2564】 以如同範例 280 步驟 5 之方式製備標題化合物，其形態為澄清油體(4 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 3-(3-(6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)丙-2-炔-1-基)氧雜環丁-3-醇(33 mg，0.094 mmol)代替 1-(2-氯-5-(2-(3-吡啶基)乙炔基)-4-吡啶基)-4-甲基-哌啶-4-醇。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.94 (br, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.65 (dd, 4H), 3.67 (dd, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.33 (td, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.84 (m, 1H), 1.75 (td, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.22 (m, 4H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 580.2 $(M+H)^+$

【2565】 範例 287. 5-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)戊-4-炔-2-醇

【2566】 步驟 1. 5-(6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)戊-4-炔-2-醇

【2567】 以如同範例 246 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色油體(55 mg)，程序差異之處在於以 4-戊炔-2-醇(33 mg，0.393 mmol)代替三甲矽基乙炔。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.11 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.64 (dd, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.15 (td, 2H), 2.60 (d, 2H), 2.33 (br, 1H), 1.70 (td, 2H), 1.40 (dd, 2H), 1.29 (d, 3H), 1.00 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 323.0 $(M+H)^+$

【2568】 步驟 2. 5-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)戊-4-炔-2-醇

【2569】 以如同範例 280 步驟 5 之方式製備標題化合物，其形態為澄清油體(6.3 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 5-(6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基

哌啶-1-基)吡啶-3-基)戊-4-炔-2-醇(33 mg，0.102 mmol)代替 1-(2-氯-5-(2-(3-吡啶基)乙炔基)-4-吡啶基)-4-甲基-哌啶-4-醇。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.90 (br, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.64 (dd, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.33 (td, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 1.75 (td, 2H), 1.53 (m, 4H), 1.35 (d, 3H), 1.22 (m, 2H), 1.07 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 555.2 $(M+H)^+$

【2570】 範例 288. *N*-(3-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)丙-2-炔-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺

【2571】 步驟 1. *N*-(3-(6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)丙-2-炔-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺

【2572】 以如同範例 246 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色油體(53 mg)，程序差異之處在於以 2,2,2-三氟-*N*-丙-2-炔基-乙醯胺(59 mg，0.393 mmol)代替三甲矽基乙炔。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.17 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.40 (d, 2H), 3.64 (d, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.20 (td, 2H), 1.42 (d, 2H), 1.04 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 390.0 $(M+H)^+$

【2573】 步驟 2. *N*-(3-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)丙-2-炔-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺

【2574】 以如同範例 280 步驟 5 之方式製備標題化合物，其形態為澄清油體(1.6 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 *N*-(3-(6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)丙-2-炔-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(33 mg，0.085 mmol)代替 1-(2-氯-5-(2-(3-吡啶基)乙炔基)-4-吡啶基)-4-甲基-哌啶-4-醇。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (br, 1H), 7.60 (s,

1H), 6.97 (d, 1H), 4.45 (d, 2H), 3.64 (dd, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.32 (td, 2H), 2.83 (m, 1H), 1.75 (td, 2H), 1.53 (m, 4H), 1.22 (m, 2H), 1.07 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 619.2 $(M+H)^+$

【2575】 範例 289. 4-(3-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)丙-2-炔-1-基)硫代嗎啉 1,1-二氧化物

【2576】 步驟 1. 4-(3-(6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)丙-2-炔-1-基)硫代嗎啉 1,1-二氧化物

【2577】 以如同範例 246 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為淺黃色油體(77 mg)，程序差異之處在於以 4-炔丙基硫代嗎啉-1,1-二氧化物(68 mg，0.393 mmol)代替三甲矽基乙炔。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.16 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.69 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 3.18 (td, 2H), 3.14 (s，8H), 1.78 (td, 2H), 1.40 (d, 2H), 1.02 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 412.0 $(M+H)^+$

【2578】 步驟 2. 4-(3-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)丙-2-炔-1-基)硫代嗎啉-1,1-二氧化物

【2579】 以如同範例 280 步驟 5 之方式製備標題化合物，其形態為澄清油體(2.3 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 4-(3-(6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)丙-2-炔-1-基)硫代嗎啉-1,1-二氧化物(33 mg，0.080 mmol)代替 1-(2-氯-5-(2-(3-吡啶基)乙炔基)-4-吡啶基)-4-甲基-哌啶-4-醇。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.64 (br, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.32 (td, 2H), 3.16 (s，8H), 2.83 (m, 1H), 1.75 (td, 2H), 1.53 (m, 4H), 1.22 (m, 2H), 1.07 (s, 3H); MS

(ESI) m/z = 641.2 $(M+H)^+$

【2580】 範例 290. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2581】 以如同範例 248 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(1 mg)，程序差異之處在於以 5-碘-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑(106 mg，0.405 mmol)代替 2-((3,3-二氟吖丁啶-1-基)甲基)-1-(2,2-二氟乙基)-4-碘-1*H*-吡咯. ^{1}H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.75 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.84(s,1H), 3.81-3.78 (m, 2H), 3.04-3.03 (m, 1H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.77-1.76 (m, 1H), 1.70-1.65 (m, 2H), 1.55-1.40 (m, 3H), 1.30-1.26 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 628.2 $(M+H)^+$

【2582】 範例 291. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-(三氟甲基)噻唑-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2583】 以如同範例 248 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(1 mg)，程序差異之處在於以 2-碘-4-(三氟甲基)噻唑(34 mg，0.122 mmol)代替 2-((3,3-二氟吖丁啶-1-基)甲基)-1-(2,2-二氟乙基)-4-碘-1*H*-吡咯。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.45 (d, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.15 (bs, 1H), 7.78 (s, 2H), 6.98 (d, 1H), 3.80-3.76 (m, 2H), 3.52-3.47 (m, 4H), 2.92-2.82 (m, 1H), 1.56-1.55 (m, 6H), 1.27-1.24 (m, 3H), 1.11 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 645.1 $(M+H)^+$

【2584】 範例 292. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-(三氟甲基)噻唑-5-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2585】 以如同範例 248 之方式製備標題化合物，其形態為米白色固體(2 mg)，程序差異之處在於以 5-碘-2-(三氟甲基)噻唑(34 mg，0.122 mmol)代替 2-

((3,3-二氟吖丁啶-1-基)甲基)-1-(2,2-二氟乙基)-4-碘-1*H*-吡咯。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.45 (d, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (bs, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 3.75-3.69 (m, 2H), 3.52-3.43 (m, 4H), 2.87-2.83 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.62-1.53 (m, 4H), 1.28-1.27 (m, 2H), 1.11 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 645.1 $(M+H)^+$

【2586】 範例 293. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((二甲胺基)甲基)-4-氟哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-甲酸胺

【2587】 步驟 1. 1-(1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)-*N*,*N*-二甲基甲胺

【2588】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(227 mg)，程序差異之處在於以 1-(4-氟-4-哌啶基)-*N*,*N*-二甲基-甲胺鹽酸鹽 (83 mg，0.424 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.22 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.83 (d, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.47 (d, 2H), 2.31 (s, 6H), 1.87-1.71 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 376.1 $(M+H)^+$

【2589】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((二甲胺基)甲基)-4-氟哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-甲酸胺

【2590】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(1 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)-*N*,*N*-二甲基甲胺(141 mg，0.377 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 10.28 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.46-8.44 (m, 2H), 8.37 (bs, 1H), 8.18 (s, 1H),

8.04 (s, 1H), 7.72 (bs, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.39 (bs, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.32-3.21 (m, 7H), 2.22 (s, 6H), 2.04-1.79 (m, 6H), 1.34-1.23 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 605.2 $(M+H)^+$

【2591】 範例 294. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-甲醯胺

【2592】 步驟 1. 2-(1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺

【2593】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(170 mg)，程序差異之處在於以 *N*,*N*-二甲基-2-(4-哌啶基)乙胺(66 mg，0.424 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.21 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.03 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.83 (t, 2H), 2.42-2.29 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.81 (d, 2H), 1.59-1.40 (m, 5H); MS (ESI) m/z = 372.1 $(M+H)^+$

【2594】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-甲醯胺

【2595】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(4 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-(1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺(140 mg，0.377 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 10.26 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.44 (d, 2H), 8.25 (s, 3H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73 (bs, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.34 (bs, 1H), 4.00 (d, 2H), 3.86 (s, 3H) 3.30-3.25 (m, 1H), 2.87-2.82 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.53-1.46 (m, 3H), 1.36-1.25 (m, 6H); MS (ESI) m/z = 601.3 $(M+H)^+$

【2596】 範例 295. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((二甲胺基)甲

基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2597】 步驟 1. 1-(1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-*N*,*N*-二甲基甲胺

【2598】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(124 mg)，程序差異之處在於以 *N*,*N*-二甲基-1-(4-哌啶基)甲胺鹽酸鹽 (66 mg，0.424 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.23 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.06 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.86 (t, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.18 (d, 2H), 1.88 (d, 2H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.42-1.33 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 358.2 $(M+H)^+$

【2599】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((二甲胺基)甲基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2600】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(17 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-*N*,*N*-二甲基甲胺(135 mg，0.377 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.34 (brs, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57-7.56 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 4.13 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.92-2.81 (m, 3H), 2.27-2.22 (m，8H), 1.96 (d, 2H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.54-1.38 (m, 4H), 1.25-1.19 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 587.2 $(M+H)^+$

【2601】 範例 296. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((二甲胺基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2602】 步驟 1. 1-(1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-

甲基哌啶-4-基)-*N*,*N*-二甲基甲胺

【2603】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(233 mg)，程序差異之處在於以 *N*,*N*-二甲基-1-(4-甲基-4-哌啶基)甲胺鹽酸鹽 (82 mg，0.424 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.14 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.64-3.58 (m, 2H), 3.41 (s, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.14 (s, 2H), 1.68-1.61 (m, 2H), 1.43-1.38 (m, 2H), 0.98 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 372.1 $(M+H)^+$

【2604】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((二甲胺基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2605】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(12 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)-*N*,*N*-二甲基甲胺(140 mg，0.377 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13 (brs, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (brs, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.77-3.71 (m, 2H), 3.33-3.26 (m, 2H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.22 (s, 2H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 4H), 1.28-1.21 (m, 3H), 1.07 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 601.3 $(M+H)^+$

【2606】 範例 297. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(2-甲基-2,8-二氮螺[4.5]癸烷-8-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-甲酸胺

【2607】 步驟 1. 8-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-甲基-2,8-二氮螺[4.5]癸烷

【2608】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(140 mg)，程序差異之處在於以 2-甲基-2,8-二氮螺[4.5]癸烷鹽酸鹽 (81 mg，0.424 mmol) 代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.17 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.46-3.30 (m, 7H), 2.63-2.55 (m, 4H), 2.41 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.77-1.66 (m, 6H); MS (ESI) m/z = 370.2 $(M+H)^+$

【2609】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(2-甲基-2,8-二氮螺[4.5]癸烷-8-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-甲酸胺

【2610】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(10 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 8-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-甲基-2,8-二氮螺[4.5]癸烷 (140 mg，0.377 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 10.24 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.44-8.41 (m, 2H), 8.24 (s, 2H), 8.14 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.73 (brs, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.32 (brs, 1H), 3.48-3.24 (m, 7H), 2.75-2.68 (m, 3H), 1.76-1.65 (m，9H), 1.34-1.25 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 599.3 $(M+H)^+$

【2611】 範例 298. *N*-(5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-((二甲胺基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺

【2612】 步驟 1. 1-(1-(2-氯-5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-*N*,*N*-二甲基甲胺

【2613】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(72 mg)，程序差異之處在於以 *N*,*N*-二甲基-1-(4-哌啶基)甲胺鹽酸鹽 (76 mg，0.424 mmol)及參考範例 51 中所製備之 2-氯-5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-氟吡啶(111 mg，0.424 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-

1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.02 (d, 2H), 3.61-3.56 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.21 (d, 2H), 1.85 (d, 2H), 1.70-1.63 (m, 1H), 1.38-1.23 (m, 2H), 1.15-1.00 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 384.1 $(M+H)^+$

【2614】 步驟 2. *N*-(5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-((二甲胺基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺

【2615】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(4 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(1-(2-氯-5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-*N*,*N*-二甲基甲胺(72 mg，0.188 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.77 (brs, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.52 (brs, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.77-3.71 (m, 2H), 3.33-3.26 (m, 2H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.22 (s, 2H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 4H), 1.28-1.21 (m, 3H), 1.07 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 601.3 $(M+H)^+$

【2616】 範例 299. *N*-(5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-((二甲胺基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺

【2617】 步驟 1. 1-(1-(2-氯-5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)-*N*,*N*-二甲基甲胺

【2618】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(120 mg)，程序差異之處在於以 *N*,*N*-二甲基-1-(4-甲基-4-哌啶基)甲胺鹽酸鹽 (82 mg，0.424 mmol)及參考範例 51 中所製備之 2-氯-5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-氟吡啶(111 mg，0.424 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-

甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.95 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.48-3.38 (m, 3H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.52-1.46 (m, 2H), 1.25-1.22 (m, 2H), 0.93-0.90 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 398.1 $(M+H)^+$

【2619】 步驟 2. *N*-(5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-((二甲胺基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺

【2620】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(1 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(1-(2-氯-5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)-*N*,*N*-二甲基甲胺(75 mg，0.188 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.45-8.42 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 3H), 7.40 (brs, 1H), 7.14 (d, 1H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.29 (t, 2H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.34 (s, 6H), 2.23 (s, 2H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.56-1.51 (m, 4H), 1.26-1.04 (m，11H); MS (ESI) m/z = 627.2 $(M+H)^+$

【2621】 範例 300. *N*-(5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-((二甲胺基)甲基)-4-氟哌啶-1-基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺

【2622】 步驟 1. 1-(1-(2-氯-5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)-*N*,*N*-二甲基甲胺

【2623】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(140 mg)，程序差異之處在於以 1-(4-氟-4-哌啶基)-*N*,*N*-二甲基-甲胺鹽酸鹽 (83 mg，0.424 mmol)及參考範例 51 中所製備之 2-氯-5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-氟吡啶(111 mg，0.424 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-

甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.96 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.61 (d, 2H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.01-2.98 (m, 2H), 2.25 (d, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.79-1.50 (m, 2H), 0.99-0.79 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 402.1 $(M+H)^+$

【2624】 步驟 2. *N*-(5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-((二甲胺基)甲基)-4-氟哌啶-1-基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺

【2625】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(7 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(1-(2-氯-5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)-*N*,*N*-二甲基甲胺(76 mg，0.188 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.44-8.42 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.82 (brs, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.43 (brs, 1H), 7.15 (brs, 1H), 3.91-3.88 (m, 2H), 3.64-3.61 (m, 1H), 3.27 (t, 2H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.52 (d, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.18-2.12 (m, 2H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.26-1.04 (m，8H); MS (ESI) m/z = 632.2 $(M+H)^+$

【2626】 範例 301. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-((二甲胺基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2627】 步驟 1. 1-(1-(2-氯-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-*N*,*N*-二甲基甲胺

【2628】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(75 mg)，程序差異之處在於以 *N*,*N*-二甲基-1-(4-哌啶基)甲胺鹽酸鹽 (47 mg，0.263 mmol)及參考範例 52 中所製備之 2-氯-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-氟吡啶(75 mg，0.263 mmol) 代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-

((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 408.2 $(M+H)^+$

【2629】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-((二甲胺基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2630】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(25 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(1-(2-氯-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-*N*,*N*-二甲基甲胺(75 mg，0.188 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.27 (brs, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.55 (brs, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.12 (t, 1H), 4.53-4.46 (m, 2H), 4.12 (d, 2H), 2.93-2.82 (m, 3H), 2.26-2.21 (m，8H), 2.09-1.95 (m, 4H), 1.80-1.74 (m, 1H), 1.53-1.50 (m, 2H), 1.44-1.40 (m, 2H), 1.25-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 637.3 $(M+H)^+$

【2631】 範例 302. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-((二甲胺基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2632】 步驟 1. 1-(1-(2-氯-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)-*N*,*N*-二甲基甲胺

【2633】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(159 mg)，程序差異之處在於以 *N*,*N*-二甲基-1-(4-甲基-4-哌啶基)甲胺鹽酸鹽 (51 mg，0.263 mmol)及參考範例 52 中所製備之 2-氯-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-氟吡啶(75 mg，0.263 mmol) 代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 422.2 $(M+H)^+$

【2634】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-((二甲胺基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2635】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(14 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(1-(2-氯-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)-*N*,*N*-二甲基甲胺(78 mg，0.188 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.25-8.24 (m, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.46 (brs, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.10 (t, 1H), 4.52-4.45 (m, 2H), 3.77-3.74 (m, 2H), 3.32-3.26 (m, 2H), 2.85-2.82 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.22 (s, 2H), 1.87 (brs, 1H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.54-1.50 (m, 4H), 1.23-1.21 (m, 2H), 1.07 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 651.2 $(M+H)^+$

【2636】 範例 303. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2637】 步驟 1. 2-(1-(2-氯-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺

【2638】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(159 mg)，程序差異之處在於以 *N*,*N*-二甲基-2-(4-哌啶基)乙胺 (41 mg，0.263 mmol)及參考範例 52 中所製備之 2-氯-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-氟吡啶(75 mg，0.263 mmol) 代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 422.2 $(M+H)^+$

【2639】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2640】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(9 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-(1-(2-氯-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺(78 mg，0.188 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (brs, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.54 (brs, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.12 (t, 1H), 4.55-4.47 (m, 2H), 4.10 (d, 2H), 2.94-2.83 (m, 2H), 2.53-2.49 (m, 2H), 2.37 (s, 6H), 1.91 (d, 2H), 1.61-1.46 (m, 7H), 1.26-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 651.3 $(M+H)^+$

【2641】 範例 304. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-(羥甲基)環己-1-醇

【2642】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-碘吡啶-4-基)胺基)-1-(羥甲基)環己-1-醇

【2643】 將 2-氯-4-氟-5-碘吡啶(500 mg，1.942 mmol)、(1*s*,4*s*)-4-胺基-1-(羥甲基)環己-1-醇(282 mg，1.942 mmol)與 DIPEA (0.68 mL，3.885 mmol)之 DMA (8 mL)懸浮液於 60 °C 攪拌過夜。待反應混合物冷卻後稀釋於 EA，以水清洗，再經 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮。粗產物經管柱層析(MeOH/DCM = 0-15%)純化而產出(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-碘吡啶-4-基)胺基)-1-(羥甲基)環己-1-醇(580 mg)。MS (ESI) m/z = 383.2 $(M+H)^+$

【2644】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-(羥甲基)環己-1-醇

【2645】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(230 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-碘吡啶-4-基)胺基)-1-(羥甲基)環己-1-醇(215 mg，0.563 mmol)及 1-(二氟甲基)-4-乙炔基-1*H*-吡唑(80 mg，0.563 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 4-乙炔基-1-甲基-1*H*-吡唑。MS (ESI) m/z = 397.0 $(M+H)^+$

【2646】 步驟 3. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-(羥甲基)環己-1-醇

【2647】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(80 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-(羥甲基)環己-1-醇(165 mg，0.415 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.71 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.36-8.34 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.52-3.47 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.06-3.03 (m, 1H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.78-1.70 (m, 4H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.47-1.44 (m, 2H), 1.29-1.26 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 626.2 $(M+H)^+$

【2648】 範例 305. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2649】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2650】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(130 mg)，程序差異之處在於以參考範例 12 中所製備之(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲

基哌啶-4-基)甲醇(188 mg，0.511 mmol)及 1-(二氟甲基)-4-乙炔基-1*H*-吡唑(80 mg，0.563 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 4-乙炔基-1-甲基-1*H*-吡唑。MS (ESI) m/z = 381.0 $(M+H)^+$

【2651】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2652】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(3 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(57 mg，0.151 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.71 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.07-3.01 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.54-1.42 (m, 4H), 1.29-1.23 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 610.2 $(M+H)^+$

【2653】 範例 306. (1*R*,3*S*)-3-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環戊-1-醇

【2654】 步驟 1. (1*R*,3*S*)-3-(((2-氯-5-碘吡啶-4-基)胺基)甲基)環戊-1-醇

【2655】 以如同範例 304 步驟 1 之方式製備標題化合物(490 mg) ，程序差異之處在於以(1*R*,3*S*)-3-(胺基甲基)環戊-1-醇(224 mg，1.942 mmol)代替(1*s*,4*s*)-4-胺基-1-(羥甲基)環己-1-醇。MS (ESI) m/z = 352.9 $(M+H)^+$

【2656】 步驟 2. (1*R*,3*S*)-3-(((2-氯-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環戊-1-醇

【2657】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(220 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*R*,3*S*)-3-(((2-氯-5-碘吡啶-4-基)胺基)甲基)環戊-1-醇(198 mg，0.563 mmol)及 1-(二氟甲基)-4-乙炔基-1*H*-吡唑(80 mg，0.563 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 4-乙炔基-1-甲基-1*H*-吡唑。MS (ESI) m/z = 367.0 $(M+H)^+$

【2658】 步驟 3. (1*R*,3*S*)-3-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環戊-1-醇

【2659】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(2.2 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之(1*R*,3*S*)-3-(((2-氯-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環戊-1-醇(152 mg，0.415 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.77 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.63 (brs, 1H), 4.29-4.27 (m, 1H), 3.07-3.03 (m, 1H), 2.52-2.48 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.87-1.66 (m, 4H), 1.48-1.44 (m, 3H), 1.29-1.25 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 596.2 $(M+H)^+$

【2660】 範例 307. (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇

【2661】 步驟 1. (1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-碘吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇

【2662】 以如同範例 304 步驟 1 之方式製備標題化合物(510 mg)，程序差異之處在於以(1*r*,4*r*)-4-(胺基甲基)環己-1-醇(224 mg，1.942 mmol)代替(1*s*,4*s*)-4-胺基-1-(羥甲基)環己-1-醇。MS (ESI) m/z = 366.9 $(M+H)^+$

【2663】 步驟 2. (1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡

啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇

【2664】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(190 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-碘吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇(206 mg，0.563 mmol)及 1-(二氟甲基)-4-乙炔基-1*H*-吡唑(80 mg，0.563 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 4-乙炔基-1-甲基-1*H*-吡唑。MS (ESI) m/z = 381.0 $(M+H)^+$

【2665】 步驟 3. (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇

【2666】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(2.3 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之(1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇(158 mg，0.415 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50-8.44 (m, 2H), 8.06 (d, 1H), 7.86 (t, 1H), 7.67 (brs, 1H), 7.04 (brs, 1H), 6.31-6.28 (m, 1H), 4.49-4.48 (m, 1H), 3.10-3.08 (m, 2H), 1.82-1.70 (m, 4H), 1.34-1.22 (m, 5H), 1.09-1.00 (m, 5H); MS (ESI) m/z = 610.2 $(M+H)^+$

【2667】 範例 308. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【2668】 步驟 1. ((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-碘吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【2669】 以如同範例 304 步驟 1 之方式製備標題化合物(470 mg) ，程序差異之處在於以((1*s*,4*s*)-4-胺基環己基)甲醇(251 mg，1.942 mmol)代替(1*s*,4*s*)-4-胺基-1-(羥甲基)環己-1-醇。MS (ESI) m/z = 366.9 $(M+H)^+$

【2670】 步驟 2. ((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【2671】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(180 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-碘吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇(206 mg，0.563 mmol)及 1-(二氟甲基)-4-乙炔基-1*H*-吡唑(80 mg，0.563 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 4-乙炔基-1-甲基-1*H*-吡唑。MS (ESI) m/z = 381.0 $(M+H)^+$

【2672】 步驟 3. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【2673】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(3.3 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇(158 mg，0.415 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.86 (t, 1H), 7.40 (d, 2H), 5.50 (d, 1H), 3.73 (brs, 1H), 1.82-1.67 (m, 4H), 1.60-1.51 (m, 3H), 1.34-1.23 (m, 6H); MS (ESI) m/z = 610.2 $(M+H)^+$

【2674】 範例 309. 5-((1-(環丙基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)吡啶-2,4-二胺

【2675】 步驟 1. 2-氯-*N*-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)-5-碘吡啶-4-胺

【2676】 以如同範例 304 步驟 1 之方式製備標題化合物(590 mg)，程序差異之處在於以(1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己-1-胺(1.21 g，7.769 mmol)代替

(1*s*,4*s*)-4-胺基-1-(羥甲基)環己-1-醇。MS (ESI) m/z = 393.9 $(M+H)^+$

【2677】 步驟 2. 2-氯-5-((1-(環丙基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-*N*-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)吡啶-4-胺

【2678】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(116 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-*N*-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)-5-碘吡啶-4-胺(150 mg，0.381 mmol)及 1-(環丙基甲基)-4-乙炔基-1*H*-吡唑(56 mg，0.381 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 4-乙炔基-1-甲基-1*H*-吡唑。MS (ESI) m/z = 412.0 $(M+H)^+$

【2679】 步驟 3. 5-((1-(環丙基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)吡啶-2,4-二胺

【2680】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(5.6 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-5-((1-(環丙基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-*N*-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)吡啶-4-胺(116 mg，0.283 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.44-8.42 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47 (brs, 1H), 7.31 (brs, 1H), 5.45 (d, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.28-3.25 (m, 1H), 2.10 (s, 6H), 1.76-1.60 (m, 7H), 1.36-1.23 (m, 7H), 0.56-0.54 (m, 2H), 0.41-0.37 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 641.3 $(M+H)^+$

【2681】 範例 310. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-N^4-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)吡啶-2,4-二胺

【2682】 步驟 1. 2-氯-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-*N*-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)吡啶-4-胺

【2683】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(115 mg)，程序差異之處在於以範例 309 步驟 1 中所製備之 2-氯-*N*-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)-5-碘吡啶-4-胺(150 mg，0.381 mmol)及 1-(二氟甲基)-4-乙炔基-1*H*-吡唑(59 mg，0.381 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 4-乙炔基-1-甲基-1*H*-吡唑。MS (ESI) m/z = 408.1 $(M+H)^+$

【2684】 步驟 2. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-N^4-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)吡啶-2,4-二胺

【2685】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(5.2 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-*N*-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)吡啶-4-胺(115 mg，0.283 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.64 (d, 2H), 8.43 (d, 2H), 8.11 (d, 2H), 7.86 (t, 1H), 7.49 (brs, 1H), 7.30 (brs, 1H), 5.52 (d, 1H), 3.68 (brs, 1H), 3.30-3.24 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.73-1.57 (m, 7H), 1.36-1.26 (m, 7H); MS (ESI) m/z = 637.3 $(M+H)^+$

【2686】 範例 311. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-N^4-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)吡啶-2,4-二胺

【2687】 步驟 1. 2-氯-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-*N*-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)吡啶-4-胺

【2688】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(119 mg)，程序差異之處在於以範例 309 步驟 1 中所製備之 2-氯-*N*-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)-5-碘吡啶-4-胺(150 mg，0.381 mmol)及 1-(2,2-二氟乙基)-4-乙炔基-1*H*-吡唑(54 mg，0.381 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 4-乙炔基-1-甲基-1*H*-吡唑。MS (ESI) m/z = 422.1 $(M+H)^+$

【2689】 步驟 2. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-N^4-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)吡啶-2,4-二胺

【2690】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(8.9 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-*N*-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)吡啶-4-胺(119 mg，0.283 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.44-8.42 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.47 (brs, 1H), 7.30 (brs, 1H), 6.39 (t, 1H), 5.47 (d, 1H), 4.68 (t, 1H), 3.69 (brs, 1H), 2.10 (s，8H), 1.76-1.59 (m，8H), 1.34-1.24 (m, 6H); MS (ESI) m/z = 651.3 $(M+H)^+$

【2691】 範例 312. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺

【2692】 步驟 1. 2-氯-*N*-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-胺

【2693】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(98

mg)，程序差異之處在於以範例 309 步驟 1 中所製備之 2-氯-*N*-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)-5-碘吡啶-4-胺(150 mg，0.381 mmol)及 4-乙炔基-1-甲基-1*H*-吡唑(40 mg，0.381 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 4-乙炔基-1-甲基-1*H*-吡唑。MS (ESI) m/z = 372.0 $(M+H)^+$

【2694】 步驟 2. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺

【2695】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(6.7 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-*N*-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-胺(98 mg，0.264 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.88-3.87 (m, 1H), 3.06-3.03 (m, 1H), 2.28-2.21 (m，9H), 1.95-1.72 (m，9H), 1.46-1.43 (m, 2H), 1.29-1.26 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 601.2 $(M+H)^+$

【2696】 範例 313. 5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)吡啶-2,4-二胺

【2697】 步驟 1. 2-氯-5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-*N*-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)吡啶-4-胺

【2698】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(105 mg)，程序差異之處在於以範例 309 步驟 1 中所製備之 2-氯-*N*-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺

基)甲基)環己基)-5-碘吡啶-4-胺(150 mg，0.381 mmol)及 1-環丙基-4-乙炔基-1*H*-吡唑(50 mg，0.381 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 4-乙炔基-1-甲基-1*H*-吡唑。MS (ESI) m/z = 398.0 $(M+H)^+$

【2699】 步驟 2. 5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)吡啶-2,4-二胺

【2700】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(12.1 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-*N*-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)吡啶-4-胺(105 mg，0.264 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.27-7.26 (m, 2H), 3.84 (brs, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.26-2.19 (m，9H), 1.93-1.70 (m，8H), 1.47-1.43 (m, 2H), 1.29-1.09 (m，8H); MS (ESI) m/z = 627.3 $(M+H)^+$

【2701】 範例 314. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺

【2702】 步驟 1. 2-氯-*N*-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-胺

【2703】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(112 mg)，程序差異之處在於以範例 309 步驟 1 中所製備之 2-氯-*N*-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)-5-碘吡啶-4-胺(150 mg，0.381 mmol)及 4-乙炔基-1-(三氟甲基)-

1*H*-吡唑(61 mg，0.381 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 4-乙炔基-1-甲基-1*H*-吡唑。MS (ESI) m/z = 426.1 $(M+H)^+$

【2704】 步驟 2. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺

【2705】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(12.1 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-氯-*N*-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-胺(112 mg，0.264 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.69 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.04-8.02 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 2H), 3.85 (brs, 1H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.25 (s, 6H), 1.94-1.72 (m，8H), 1.47-1.43 (m, 2H), 1.33-1.28 (m, 5H); MS (ESI) m/z = 655.3 $(M+H)^+$

【2706】 範例 315. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-((二甲胺基)甲基)哌啶-4-醇

【2707】 步驟 1. 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-((二甲胺基)甲基)哌啶-4-醇

【2708】 以如同範例 304 步驟 1 之方式製備標題化合物(2.17 g)，程序差異之處在於以 4-((二甲胺基)甲基)哌啶-4-醇(922 mg，5.827 mmol)代替(1*s*,4*s*)-4-胺基-1-(羥甲基)環己-1-醇。MS (ESI) m/z = 395.9 $(M+H)^+$

【2709】 步驟 2. 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-((二甲胺基)甲基)哌啶-4-醇

【2710】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(100 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-((二甲胺

基)甲基)哌啶-4-醇(151 mg，0.381 mmol)及 4-乙炔基-1-甲基-1*H*-吡唑(40 mg，0.381 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 4-乙炔基-1-甲基-1*H*-吡唑。MS (ESI) m/z = 374.0 $(M+H)^+$

【2711】 步驟 3. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-((二甲胺基)甲基)哌啶-4-醇

【2712】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(6.9 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-((二甲胺基)甲基)哌啶-4-醇(99 mg，0.264 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.04 (brs, 1H), 2.42-2.37 (m，8H), 1.80-1.78 (m, 4H), 1.45-1.27 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 603.3 $(M+H)^+$

【2713】 範例 316. 1-(5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-((二甲胺基)甲基)哌啶-4-醇

【2714】 步驟 1. 1-(2-氯-5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-((二甲胺基)甲基)哌啶-4-醇

【2715】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(90 mg)，程序差異之處在於以範例 315 步驟 1 中所製備之 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-((二甲胺基)甲基)哌啶-4-醇(151 mg，0.381 mmol)及 1-環丙基-4-乙炔基-1*H*-吡唑(50 mg，0.381 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 4-乙炔基-1-甲基-1*H*-吡唑。MS (ESI) m/z = 400.0 $(M+H)^+$

【2716】 步驟 2. 1-(5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯

基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-((二甲胺基)甲基)哌啶-4-醇

【2717】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(4.8 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(2-氯-5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-((二甲胺基)甲基)哌啶-4-醇(106 mg，0.264 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.69 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 3.86-3.68 (m, 4H), 3.05 (brs, 1H), 2.43-2.37 (m，10H), 1.45-1.07 (m，10H); MS (ESI) m/z = 629.3 $(M+H)^+$

【2718】 範例 317. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-((二甲胺基)甲基)哌啶-4-醇

【2719】 步驟 1. 1-(2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-((二甲胺基)甲基)哌啶-4-醇

【2720】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(110 mg)，程序差異之處在於以範例 315 步驟 1 中所製備之 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-((二甲胺基)甲基)哌啶-4-醇(151 mg，0.381 mmol)及 4-乙炔基-1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑(61 mg，0.381 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 4-乙炔基-1-甲基-1*H*-吡唑。MS (ESI) m/z = 428.0 $(M+H)^+$

【2721】 步驟 2. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-((二甲胺基)甲基)哌啶-4-醇

【2722】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(2.2 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-

4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-((二甲胺基)甲基)哌啶-4-醇(113 mg，0.264 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.74 (s, 1H), 8.50-8.39 (m, 3H), 8.21 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 7H), 2.03 (s, 1H), 1.83-1.20 (m，11H); MS (ESI) m/z = 657.2 $(M+H)^+$

【2723】 範例 318. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(9-甲基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2724】 步驟 1. 3-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-9-甲基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷

【2725】 以如同範例 304 步驟 1 之方式製備標題化合物(2.0 g)，程序差異之處在於以 3-甲基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷(980 mg，5.827 mmol)代替(1*s*,4*s*)-4-胺基-1-(羥甲基)環己-1-醇。MS (ESI) m/z = 405.9 $(M+H)^+$

【2726】 步驟 2. 3-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-9-甲基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷

【2727】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(101 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 3-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-9-甲基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷 (150 mg，0.37 mmol)及 4-乙炔基-1-甲基-1*H*-吡唑(39 mg，0.37 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 4-乙炔基-1-甲基-1*H*-吡唑。MS (ESI) m/z = 384.0 $(M+H)^+$

【2728】 步驟 3. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(9-甲基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2729】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(10.2 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之 3-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)

乙炔基)吡啶-4-基)-9-甲基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷 (101.3 mg，0.264 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 613.2 $(M+H)^+$

【2730】 範例 319. *N*-(5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(9-甲基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺

【2731】 步驟 1. 3-(2-氯-5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-9-甲基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷

【2732】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(108 mg)，程序差異之處在於以範例 318 步驟 1 中所製備之 3-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-9-甲基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷(150 mg，0.37 mmol)及 1-環丙基-4-乙炔基-1*H*-吡唑(49 mg，0.37 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 4-乙炔基-1-甲基-1*H*-吡唑。MS (ESI) m/z = 410.0 $(M+H)^+$

【2733】 步驟 2. *N*-(5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(9-甲基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺

【2734】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(11.8 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 3-(2-氯-5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-9-甲基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷(113 mg，0.264 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 639.3 $(M+H)^+$

【2735】 範例 320. *N*-(5-((1-(環丙基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(9-甲基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺

【2736】 步驟 1. 3-(2-氯-5-((1-(環丙基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-9-甲基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷

【2737】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(103 mg)，程序差異之處在於以範例 318 步驟 1 中所製備之 3-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-9-甲基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷 (150 mg，0.37 mmol)及 1-(環丙基甲基)-4-乙炔基-1*H*-吡唑(54 mg，0.37 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 4-乙炔基-1-甲基-1*H*-吡唑。MS (ESI) m/z = 424.1 $(M+H)^+$

【2738】 步驟 2. *N*-(5-((1-(環丙基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(9-甲基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺

【2739】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(14.4 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 3-(2-氯-5-((1-(環丙基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-9-甲基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷 (104 mg，0.245 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 653.3 $(M+H)^+$

【2740】 範例 321. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(9-甲基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2741】 步驟 1. 3-(2-氯-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-9-甲基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷

【2742】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(102 mg)，程序差異之處在於以範例 318 步驟 1 中所製備之 3-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-9-

甲基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷 (150 mg，0.37 mmol)及 1-(二氟甲基)-4-乙炔基-1*H*-吡唑(53 mg，0.37 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 4-乙炔基-1-甲基-1*H*-吡唑。MS (ESI) m/z = 420.0 $(M+H)^+$

【2743】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(9-甲基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2744】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(17.3 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中之 3-(2-氯-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-9-甲基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷 (103 mg，0.245 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 663.3 $(M+H)^+$

【2745】 範例 322. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(9-甲基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2746】 步驟 1. 3-(2-氯-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-9-甲基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷

【2747】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(106 mg)，程序差異之處在於以範例 318 步驟 1 中所製備之 3-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-9-甲基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷 (150 mg，0.37 mmol)及 1-(2,2-二氟乙基)-4-乙炔基-1*H*-吡唑(58 mg，0.37 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 4-乙炔基-1-甲基-1*H*-吡唑。MS (ESI) m/z = 434.1 $(M+H)^+$

【2748】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(9-甲基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-

胺

【2749】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(12.6 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中之 3-(2-氯-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-9-甲基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷 (106 mg，0.245 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 663.3 $(M+H)^+$

【2750】 範例 323. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇

【2751】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇

【2752】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(104 mg)，程序差異之處在於以順-4-胺基-1-甲基環己醇(45 mg，0.35 mmol)及參考範例 52 中所製備之 2-氯-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-氟吡啶(100 mg，0.35 mmol) 代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 395.0 $(M+H)^+$

【2753】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇

【2754】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(16.3 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇(104 mg，0.264 mmol)代替 1-(2-

氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 624.2 $(M+H)^+$

【2755】 範例 324. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【2756】 步驟 1. ((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【2757】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(104 mg)，程序差異之處在於以順-(4-胺基環己基)甲醇鹽酸鹽 (58 mg，0.35 mmol)及參考範例 52 中所製備之 2-氯-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-氟吡啶(100 mg，0.35 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 395.0 $(M+H)^+$

【2758】 步驟 2. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【2759】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(10.3 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中之((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇(104 mg，0.264 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 624.3 $(M+H)^+$

【2760】 範例 325. 2-((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)丙-2-醇

【2761】 步驟 1. 2-((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)丙-2-醇

【2762】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(111 mg)，程序差異之處在於以 2-((1*s*,4*s*)-4-胺基環己基)丙-2-醇(55 mg，0.35 mmol)及參考範例 52 中所製備之 2-氯-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-氟吡啶(100 mg，0.35 mmol) 代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 423.0 $(M+H)^+$

【2763】 步驟 2. 2-((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)丙-2-醇

【2764】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(5.2 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中之 2-((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)丙-2-醇(112 mg，0.264 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 652.3 $(M+H)^+$

【2765】 範例 326. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇

【2766】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇

【2767】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(60 mg)，程序差異之處在於以順-4-胺基-1-甲基環己醇(43 mg，0.336 mmol)及參考範

例 19 中所製備之 2-氯-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-氟吡啶(100 mg，0.336 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 407.0 $(M+H)^+$

【2768】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇

【2769】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(14.1 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇(58 mg，0.143 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.69 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.37-4.35 (m, 1H), 3.47 (brs, 1H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.35-2.21 (m, 4H), 1.92-1.90 (m, 2H), 1.72-1.66 (m, 4H), 1.59-1.56 (m, 2H), 1.45-1.42 (m, 2H), 1.28-1.24 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 636.2 $(M+H)^+$

【2770】 範例 327. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【2771】 步驟 1. ((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【2772】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(51 mg)，程序差異之處在於以順-(4-胺基環己基)甲醇鹽酸鹽 (56 mg，0.336 mmol)及參考範例 19 中所製備之 2-氯-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-氟

吡啶(100 mg，0.336 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 407.0 $(M+H)^+$

【2773】 步驟 2. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【2774】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(9.4 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇(58 mg，0.143 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 4.38-4.37 (m, 1H), 3.89-3.87 (m, 1H), 3.44-3.43 (d, 2H), 3.05-3.03 (m, 1H), 2.37-2.25 (m, 2H), 1.99-1.68 (m，8H), 1.46-1.26 (m, 6H); MS (ESI) m/z = 636.2 $(M+H)^+$

【2775】 範例 328. 1-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇

【2776】 步驟 1. 1-(1-(2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇

【2777】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(60 mg)，程序差異之處在於以 1-(哌啶-4-基)乙-1-醇(36 mg，0.276 mmol)及參考範例 23 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(80 mg，0.276 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 399.0 $(M+H)^+$

【2778】 步驟 2. 1-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺

基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇

【2779】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(2.2 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(1-(2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇(105 mg，0.264 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.46-8.43 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.06 (d, 1H), 4.20-4.14 (m, 2H), 3.71-3.68 (m, 1H), 2.96-2.82 (m, 3H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.61 (brs, 1H), 1.56-1.52 (m, 4H), 1.27-1.23 (m, 6H); MS (ESI) m/z = 628.2 $(M+H)^+$

【2780】 範例 329. 2-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)丙-2-醇

【2781】 步驟 1. 2-(1-(2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)丙-2-醇

【2782】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(100 mg)，程序差異之處在於以 2-(哌啶-4-基)丙-2-醇(40 mg，0.276 mmol)及參考範例 23 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(80 mg，0.276 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 413.0 $(M+H)^+$

【2783】 步驟 2. 2-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)丙-2-醇

【2784】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(4.2 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-(1-(2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡

唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)丙-2-醇(100 mg，0.242 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.46-8.43 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.21 (d, 2H), 2.92-2.82 (m, 3H), 2.00-1.98 (d, 1H), 1.64-1.51 (m, 7H), 1.26-1.24 (m，8H); MS (ESI) m/z = 642.2 $(M+H)^+$

【2785】 範例 330. 1-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)環丙-1-醇

【2786】 步驟 1. 1-(1-(2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)環丙-1-醇

【2787】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(97 mg)，程序差異之處在於以 1-(哌啶-4-基)環丙-1-醇(39 mg，0.276 mmol)及參考範例 23 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(80 mg，0.276 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 411.0 $(M+H)^+$

【2788】 步驟 2. 1-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)環丙-1-醇

【2789】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(4.7 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(1-(2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)環丙-1-醇(108 mg，0.264 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.45-8.42 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.22 (d, 2H), 2.94-2.82 (m, 3H), 1.95-1.52 (m，

11H), 1.28-1.22 (m, 3H), 0.82-0.79 (m, 1H), 0.57-0.54 (m, 1H); MS (ESI) m/z = 640.2 $(M+H)^+$

【2790】 範例 331. ((1*R*,5*S*,6*r*)-3-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)甲醇

【2791】 步驟 1. ((1*R*,5*S*,6*r*)-3-(2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)甲醇

【2792】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(93 mg)，程序差異之處在於以((1*R*,5*S*,6*r*)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)甲醇(31 mg，0.276 mmol)及參考範例 23 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(80 mg，0.276 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 383.0 $(M+H)^+$

【2793】 步驟 2. ((1*R*,5*S*,6*r*)-3-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)甲醇

【2794】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(1.8 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之((1*R*,5*S*,6*r*)-3-(2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)甲醇(93mg，0.242 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.69 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.22 (d, 2H), 2.94-2.82 (m, 3H), 1.95-1.52 (m，11H), 1.28-1.22 (m, 3H), 0.82-0.79 (m, 1H), 0.57-0.54 (m, 1H); MS (ESI)

m/z = 612.2 $(M+H)^+$

【2795】 範例 332. ((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)甲醇

【2796】 步驟 1. ((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)甲醇

【2797】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(100 mg)，程序差異之處在於以((1*R*,3*s*,5*S*)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)甲醇鹽酸鹽(49 mg，0.276 mmol)及參考範例 23 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(80 mg，0.276 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 411.0 $(M+H)^+$

【2798】 步驟 2. ((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)甲醇

【2799】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(6.1 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)甲醇(101 mg，0.245 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 5.02 (brs, 2H), 3.47 (d, 2H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 1H), 2.14-2.12 (m, 2H), 1.93-1.88 (m, 2H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.29-1.21 (m, 5H), 1.03-1.00 (m, 1H); MS (ESI) m/z = 640.2 $(M+H)^+$

【2800】 範例 333. ((1*S*,5*S*)-3-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)甲醇

【2801】 步驟 1. ((1*S*,5*S*)-3-(2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)甲醇

【2802】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(93 mg)，程序差異之處在於以((1*S*,5*S*)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)甲醇(31 mg，0.276 mmol)及參考範例 23 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(80 mg，0.276 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 383.0 $(M+H)^+$

【2803】 步驟 2. ((1*S*,5*S*)-3-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)甲醇

【2804】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(1 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之((1*S*,5*S*)-3-(2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)甲醇(94 mg，0.245 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.29-4.22 (m, 2H), 3.88-3.81 (m, 4H), 2.87-2.86 (m, 1H), 2.38-2.34 (m, 1H), 1.58-1.55 (m, 2H), 1.35-1.24 (m，9H), 1.03-0.91 (m, 4H), 0.67-0.65 (m, 1H); MS (ESI) m/z = 612.2 $(M+H)^+$

【2805】 範例 334. 1-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺

基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-酮

【2806】 步驟 1. 1-(1-(2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-酮

【2807】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(121 mg)，程序差異之處在於以 1-(4-哌啶基)乙烯酮(44 mg，0.345 mmol)及參考範例 23 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(80 mg，0.276 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 397.0 $(M+H)^+$

【2808】 步驟 2. 1-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-酮

【2809】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(7.5 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(1-(2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-酮(97 mg，0.245 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.14-4.08 (m, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.86-2.81 (m, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 3H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.28-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 626.2 $(M+H)^+$

【2810】 範例 335. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2811】 步驟 1. 2-(1-(2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺

【2812】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(55 mg)，程序差異之處在於以 *N,N*-二甲基-2-(哌啶-4-基)乙-1-胺(27 mg，0.173 mmol)及參考範例 23 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(50 mg，0.173 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 426.0 $(M+H)^+$

【2813】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2814】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(4.1 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-(1-(2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-*N,N*-二甲基乙-1-胺(64 mg，0.151 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.09 (d, 2H), 2.93 (t, 2H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.40-2.36 (m, 2H), 2.27 (s, 6H), 1.92 (d, 2H), 1.63-1.61 (m, 1H), 1.54-1.40 (m, 6H), 1.28-1.24 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 655.2 $(M+H)^+$

【2815】 範例 336. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【2816】 步驟 1. ((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【2817】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(70 mg)，程序差異之處在於以順-(4-胺基環己基)甲醇鹽酸鹽 (29 mg，0.173 mmol)及參考範例 23 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶

(50 mg，0.173 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 430.0 $(M+H)^+$

【2818】 步驟 2. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【2819】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(4.6 g)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇(65 mg，0.151 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (brs, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 5.32 (d, 1H), 3.93-3.91 (m, 1H), 3.56 (d, 2H), 2.86-2.81 (m, 1H), 2.00-1.97 (m, 2H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 4H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.43-1.34 (m, 2H), 1.29-1.20 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 628.2 $(M+H)^+$

【2820】 範例 337. 2-((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)丙-2-醇

【2821】 步驟 1. 2-((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)丙-2-醇

【2822】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(64 mg)，程序差異之處在於以 2-((1*s*,4*s*)-4-胺基環己基)丙-2-醇(29 mg，0.173 mmol)及參考範例 23 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(50 mg，0.173 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-

吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 430.0 $(M+H)^+$

【2823】 步驟 2. 2-((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)丙-2-醇

【2824】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(3.8 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)丙-2-醇(64 mg，0.151 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.76 (brs, 1H), 7.37 (brs, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.42 (d, 1H), 3.98-3.96 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.82-1.76 (m, 5H), 1.57-1.52 (m, 2H), 1.44-1.27 (m, 7H); MS (ESI) m/z = 656.3 $(M+H)^+$

【2825】 範例 338. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇

【2826】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇

【2827】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(69 mg)，程序差異之處在於以(4-氟哌啶-4-基)甲醇鹽酸鹽 (29 mg，0.173 mmol)及參考範例 23 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(50 mg，0.173 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 430.0 $(M+H)^+$

【2828】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇

【2829】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(4.8 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇(61 mg，0.151 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.46-8.45 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.74-3.67 (m, 3H), 3.41-3.30 (m, 2H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.19-2.13 (m, 2H), 2.05-2.03 (m, 1H), 1.96-1.81 (m, 2H), 1.26-1.23 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 632.2 $(M+H)^+$

【2830】 範例 339. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2831】 步驟 1. 2-氯-4-氟-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶

【2832】 以如同參考範例 18 之方式製備標題化合物，其形態為固體(890 mg)，程序差異之處在於以 4-乙炔基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑(2.03 g，11.654 mmol)代替 4-乙炔基-1-甲基吡唑。MS (ESI) m/z = 304.2 $(M+H)^+$

【2833】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2834】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(60 mg)，程序差異之處在於以(1*s*,4*s*)-4-胺基環己-1-醇鹽酸鹽 (50 mg，0.329 mmol)及步驟 1 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶 (100 mg，0.329 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 399.0 $(M+H)^+$

【2835】 步驟 3. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2836】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(2.2 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(83 mg，0.207 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.19 (brs, 1H), 7.13 (d, 1H), 5.20 (d, 1H), 4.74 (q, 2H), 3.97 (brs, 1H), 3.66-3.65 (m, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 1.94-1.70 (m，10H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.31-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 628.2 $(M+H)^+$

【2837】 範例 340. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【2838】 步驟 1. ((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【2839】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(92 mg)，程序差異之處在於以((1*s*,4*s*)-4-胺基環己基)甲醇鹽酸鹽 (55 mg，0.329 mmol)及範例 339 步驟 1 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(100 mg，0.329 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 413.0 $(M+H)^+$

【2840】 步驟 2. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【2841】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(5.2 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇(86 mg，0.207 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.32 (brs, 1H), 7.04 (d, 1H), 5.38 (d, 1H), 4.74 (q, 2H), 3.93-3.91 (m, 1H), 3.54 (d, 2H), 2.85-2.82 (m, 1H), 2.00-1.67 (m，8H), 1.54-1.51 (m, 2H), 1.41-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 642.3 $(M+H)^+$

【2842】 範例 341. (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2843】 步驟 1. (1*S*,3*S*)-3-((2-氯-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2844】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(92 mg)，程序差異之處在於以(1*S*,3*S*)-3-胺基環己-1-醇鹽酸鹽 (50 mg，0.329 mmol)及範例 339 步驟 1 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(100 mg，0.329 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 399.0 $(M+H)^+$

【2845】 步驟 2. (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2846】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(3.1 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*S*,3*S*)-3-((2-氯-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(83 mg，0.207 mmol)代替 1-

(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.18-7.14 (m, 3H), 4.99 (d, 1H), 4.74 (q, 2H), 4.17-4.16 (m, 1H), 2.86-2.83 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 4H), 1.56-1.45 (m, 2H), 1.29-1.19 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 628.2 $(M+H)^+$

【2847】 範例 342. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇

【2848】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇

【2849】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(100 mg)，程序差異之處在於以(4-氟哌啶-4-基)甲醇(44 mg，0.329 mmol)及範例 339 步驟 1 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(100 mg，0.329 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 417.0 $(M+H)^+$

【2850】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇

【2851】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(1.2 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇(86 mg，0.207 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.74 (q, 2H), 3.96 (d, 2H), 3.73 (d, 2H), 3.32 (t, 1H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.16 (t, 1H), 1.75-1.56 (m, 4H), 1.30-1.21 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 646.2 $(M+H)^+$

【2852】 範例 343. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇

【2853】 步驟 1. 1-(2-氯-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇

【2854】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(87 mg)，程序差異之處在於以哌啶-3-醇(33 mg，0.329 mmol)及範例 339 步驟 1 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(100 mg，0.329 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 385.0 $(M+H)^+$

【2855】 步驟 2. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇

【2856】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(2.4 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(2-氯-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇(80 mg，0.207 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.69 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.80-7.70 (m, 3H), 6.98 (d, 1H), 4.73 (q, 2H), 4.04 (brs, 1H), 3.56-3.48 (m, 3H), 3.36-3.34 (m, 1H), 2.87-2.83 (m, 1H), 1.82-1.63 (m, 4H), 1.29-1.21 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 614.1 $(M+H)^+$

【2857】 範例 344. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇

【2858】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔

基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇

【2859】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(155 mg)，程序差異之處在於以順-4-胺基-1-甲基環己醇(43 mg，0.329 mmol)及範例 339 步驟 1 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(100 mg，0.329 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 413.0 $(M+H)^+$

【2860】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇

【2861】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(1.7 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇(155 mg，0.377 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.20-7.18 (m, 2H), 5.12-5.10 (m, 1H), 4.74 (q, 2H), 3.50 (brs, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 1.87-1.83 (m, 3H), 1.75-1.53 (m, 4H), 1.32 (s, 3H), 1.28-1.21 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 642.2 $(M+H)^+$

【2862】 範例 345. N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-((1*s*,4*s*)-4-((2-氟乙基)胺基)環己基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺

【2863】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-N^1-(2-氯-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-N^4-(2-氟乙基)環己烷-1,4-二胺

【2864】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(167 mg)，程序差異之處在於以(1*s*,4*s*)-*N*^{1}-(2-氟乙基)環已烷-1,4-二胺(53 mg，0.329 mmol)及範例 339 步驟 1 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(100 mg，0.329 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 444.0 $(M+H)^+$

【2865】 步驟 2. *N*^{2}-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-*N*^{4}-((1*s*,4*s*)-4-((2-氟乙基)胺基)環已基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶

【2866】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(8.1 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-*N*^{1}-(2-氯-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-*N*^{4}-(2-氟乙基)環已烷-1,4-二胺(167 mg，0.377 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪.2,4-二胺。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.59 (s, 1H), 8.46-8.43 (m, 2H), 8.30 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 4.80-4.61 (m, 3H), 3.93 (brs, 1H), 3.19-3.11 (m, 2H), 2.99 (brs, 1H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.10-1.91 (m, 6H), 1.74-1.69 (m, 2H), 1.54 (s, 2H), 1.26-1.23 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 673.2 $(M+H)^+$

【2867】 範例 346. 2-((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環已基)丙-2-醇

【2868】 步驟 1. 2-((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環已基)丙-2-醇

【2869】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(166 mg)，程序差異之處在於以 2-((1*s*,4*s*)-4-胺基環己基)丙-2-醇(52 mg，0.329 mmol)及範例 339 步驟 1 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(100 mg，0.329 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 441.0 $(M+H)^+$

【2870】 步驟 2. 2-((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)丙-2-醇

【2871】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(2.8 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)丙-2-醇(166 mg，0.377 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.54 (s, 1H), 8.37-8.35 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.94 (d, 1H), 4.74 (q, 2H), 3.98 (brs, 1H), 3.06-2.82 (m, 3H), 2.12-2.09 (m, 1H), 1.84-1.81 (m, 4H), 1.54-1.17 (m，12H); MS (ESI) m/z = 670.2 $(M+H)^+$

【2872】 範例 347. 7-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-甲基-7-氮螺[3.5]壬-2-醇

【2873】 步驟 1. 7-(2-氯-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-甲基-7-氮螺[3.5]壬-2-醇

【2874】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(165 mg)，程序差異之處在於以 2-甲基-7-氮螺[3.5]壬-2-醇(51 mg，0.329 mmol)及範例

339 步驟 1 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(100 mg，0.329 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 441.0 $(M+H)^+$

【2875】 步驟 2. 7-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-甲基-7-氮螺[3.5]壬-2-醇

【2876】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(3.4 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 7-(2-氯-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-甲基-7-氮螺[3.5]壬-2-醇(165 mg，0.377 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.61 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.74 (q, 2H), 3.50-3.47 (m, 4H), 3.06-2.83 (m, 3H), 2.06-1.80 (m，8H), 1.54-1.23 (m, 7H); MS (ESI) m/z = 668.2 $(M+H)^+$

【2877】 範例 348. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2878】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2879】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(155 mg)，程序差異之處在於以(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(43 mg，0.329 mmol)及範例 339 步驟 1 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(100 mg，0.329 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 413.0 $(M+H)^+$

【2880】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2881】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(1.9 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(156 mg，0.377 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.57 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.74 (q, 2H), 3.81-3.77 (m, 2H), 3.67-3.45 (m, 4H), 3.28-2.82 (m, 3H), 1.83-1.78 (m, 2H), 1.56-1.54 (m, 4H), 1.28-1.27 (m, 3H), 1.11 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 642.2 $(M+H)^+$

【2882】 範例 349. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2883】 步驟 1. 2-(1-(2-氯-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺

【2884】 以如同範例 65 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(165 mg)，程序差異之處在於以 *N*,*N*-二甲基-2-(哌啶-4-基)乙-1-胺(51 mg，0.329 mmol)及範例 339 步驟 1 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(100 mg，0.329 mmol)代替 4-(三氟甲基)哌啶鹽酸鹽及 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶。MS (ESI) m/z = 413.0 $(M+H)^+$

【2885】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2886】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(3.9 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-(1-(2-氯-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺(166 mg，0.377 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.75 (s, 1H), 8.51 (brs, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 4.74 (q, 2H), 4.13 (d, 2H), 3.19-3.15 (m, 2H), 3.07-3.04 (m, 1H), 2.98-2.87 (m, 2H), 1.97 (s, 6H), 1.94 (d, 2H), 1.78-1.43 (m, 6H), 1.31-1.27 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 669.3 $(M+H)^+$

【2887】 範例 350. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((3-甲基氧雜環丁-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2888】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((3-甲基氧雜環丁-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2889】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(126 mg)，程序差異之處在於以參考範例 54 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((3-甲基氧雜環丁-3-基)乙炔基)吡啶(0.20 g，0.886 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.01 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.05-5.03 (d, 1H), 4.87-4.86 (d, 2H), 4.51-4.49 (d, 2H), 3.94 (s, 1H), 3.43-3.40 (t, 1H), 1.79-1.75 (t, 4H), 1.72-1.71 (d, 7H)

【2890】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((3-甲基氧雜環丁-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2891】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(1.5 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((3-甲基氧雜環丁-3-基)乙炔基)吡

啶-4-基)胺基)環己-1-醇(126 mg，0.393 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.41-8.38 (t, 2H), 8.14-8.07 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 6.92-6.91 (d, 1H), 6.10-6.05 (m, 1H), 5.65-5.64 (d, 2H), 5.40-5.25 (m, 3H), 4.91-4.90 (d, 3H), 4.82-4.81 (d, 2H), 4.57-4.55 (d, 2H), 3.98 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 1.93-1.92 (d, 7H), 1.87-1.84 (t, 6H)

【2892】 範例 351. 1-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)環丁-1-醇

【2893】 步驟 1. 1-((6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)環丁-1-醇

【2894】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(273 mg)，程序差異之處在於以參考範例 55 中所製備之 1-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)環丁-1-醇(0.20 g，0.886 mmol)及(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(137 mg，1.064 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.05 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.10-4.07 (t, 2H), 3.77-3.71 (m, 2H), 3.36-3.31 (q, 2H), 3.29-3.28 (d, 3H), 2.48-2.44 (m, 2H), 2.36-2.28 (m, 2H), 1.90-1.84 (m, 2H), 1.74-1.69 (m, 2H), 1.56-1.52 (q, 2H), 1.03 (d, 2H)

【2895】 步驟 2. 1-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)環丁-1-醇

【2896】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(1.1 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-((6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)環丁-1-醇(273 mg，0.815 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.45-8.42

(t, 1H), 8.25 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 6.93-6.92 (d, 1H), 4.91-4.90 (d, 1H), 3.82-3.77 (q, 2H), 3.55-3.44 (m, 4H), 2.54-2.53 (d, 2H), 2.50 (d, 2H), 1.92-1.90 (t, 4H), 1.88-1.77 (m, 4H), 1.57-1.53 (m, 2H), 1.26 (d, 3H)

【2897】 範例 352. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(氧雜環丁-3-基乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2898】 步驟 1. (1-(2-氯-5-(氧雜環丁-3-基乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2899】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(248 mg)，程序差異之處在於以參考範例 56 中所製備之 2-氯-4-氟-5-(氧雜環丁-3-基乙炔基)吡啶(0.20 g，0.886 mmol)及(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(146 mg，1.134 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.12 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.89-4.74 (q, 2H), 4.77-4.74 (q, 2H), 3.67-3.62 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.23-3.17 (m, 2H), 1.72-1.65 (m, 2H), 1.47-1.43 (m, 2H), 1.20-1.18 (q, 2H), 1.04 (s, 3H)

【2900】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(氧雜環丁-3-基乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2901】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(17.1 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-(氧雜環丁-3-基乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(248 mg，0.773 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.63(s, 1H), 8.44-8.39 (m, 3H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.95-6.93 (d, 1H), 4.93-4.90 (q, 2H), 4.81-4.78 (q, 2H), 4.15-4.11 (q, 1H), 3.77-3.72 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.49-3.44 (m, 2H), 2.84 (m,

1H), 1.80-1.76 (q, 2H), 1.60-1.53 (m, 4H), 1.25-1.23 (t, 2H), 1.09-1.06 (d, 3H); MS (ESI) m/z = 550.2 $(M+H)^+$

【2902】 範例 353. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(氧雜環丁-3-基乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2903】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-(氧雜環丁-3-基乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2904】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(241 mg)，程序差異之處在於以參考範例 56 中所製備之 2-氯-4-氟-5-(氧雜環丁-3-基乙炔基)吡啶(0.20 g，0.886 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.98-7.95 (d, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.03-5.01 (d, 1H), 4.89-4.86 (q, 2H), 4.75-4.72 (t, 2H), 4.12-4.04 (m, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.39-3.38 (d, 1H), 1.74 (m, 4H), 1.70 (m, 4H)

【2905】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(氧雜環丁-3-基乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2906】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(1.8 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-(氧雜環丁-3-基乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(241 mg，0.784 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.48-8.41 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.08-7.06 (d, 1H), 5.36-5.34 (d, 1H), 4.97-4.94 (q, 2H), 4.81-4.79 (d, 2H), 4.17-4.13 (t, 1H), 3.97-3.96 (d, 1H), 3.70-3.68 (d, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 4H), 1.82 (d, 2H), 1.71-1.67 (q, 2H), 1.56-1.53 (q, 2H), 1.25-1.19 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 536.1 $(M+H)^+$

【2907】 範例 354. 3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)氧雜環丁-3-醇

【2908】 步驟 1. 3-((6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)氧雜環丁-3-醇

【2909】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(252 mg)，程序差異之處在於以參考範例 57 中所製備之 3-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)氧雜環丁-3-醇(0.20 g，0.879 mmol)及(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(136 mg，1.054 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.18 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.84 (s, 4H), 3.73-3.70 (d, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.22 (t, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.43-1.40 (d, 2H), 1.26-1.23 (t, 1H), 1.01 (s, 3H)

【2910】 步驟 2. 3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)氧雜環丁-3-醇

【2911】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(59.9 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 3-((6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)氧雜環丁-3-醇(252 mg，0.748 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.57(s, 1H), 8.38-8.30 (d, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.28 (t, 1H), 4.87-4.80 (q, 4H), 3.63 (s, 3H), 3.22-3.20 (d, 2H), 2.83 (s, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.48-1.44 (q, 4H), 1.21 (s, 2H), 0.99 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 566.1 $(M+H)^+$

【2912】 範例 355. 3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫呋喃-3-醇

【2913】 步驟 1. 3-((6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫呋喃-3-醇

【2914】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(272 mg)，程序差異之處在於以參考範例 58 中所製備之 3-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)四氫呋喃-3-醇(0.20 g，0.828 mmol)及(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(128 mg，0.993 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.15 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.33-2.31 (m, 2H), 1.71-1.63(m, 2H), 1.44-1.40 (t, 2H), 0.99 (s, 3H)

【2915】 步驟 2. 3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫呋喃-3-醇

【2916】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(1.2 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 3-((6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫呋喃-3-醇(272 mg，0.775 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.44-8.42 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 6.92-6.91 (d, 1H), 4.13-3.94 (m, 4H), 3.77-3.74 (m, 3H), 3.51-3.46 (m, 4H), 2.85-2.83 (t, 2H), 2.39-2.35 (q, 2H), 1.80-1.78 (t, 2H), 1.59-1.54 (q, 4H), 1.26-1.24 (q, 2H), 1.03 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 580.2 $(M+H)^+$

【2917】 範例 356. 3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(((1*s*,4*s*)-4-羥基環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫呋喃-3-醇

【2918】 步驟 1. 3-((6-氯-4-(((1*s*,4*s*)-4-羥基環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)

四氫呋喃-3-醇

【2919】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(262 mg)，程序差異之處在於以參考範例 58 中所製備之 3-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)四氫呋喃-3-醇(0.20 g，0.828 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.97-7.91 (d, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.24-5.15 (d, 2H), 4.04-3.85 (m, 6H), 3.45-3.39 (d, 2H), 2.31 (s, 2H), 1.68 (s, 2H), 1.19-1.17 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 337.0 $(M+H)^+$

【2920】 步驟 2. 3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(((1*s*,4*s*)-4-羥基環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫呋喃-3-醇

【2921】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(1.8 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 3-((6-氯-4-(((1*s*,4*s*)-4-羥基環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫呋喃-3-醇(262 mg，0.778 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.57 (s, 1H), 8.46-8.44 (d, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.00-6.98 (d, 1H), 5.66-5.65 (d, 1H), 4.15-3.97 (m，8H), 3.91-3.89 (t, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.44-2.40 (m, 2H), 1.92-1.84 (q, 6H), 1.65-1.62 (t, 2H), 1.55-1.53 (q, 2H), 1.25 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 566.2 $(M+H)^+$

【2922】 範例 357. 3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇

【2923】 步驟 1. 3-((6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇

【2924】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體

(213 mg)，程序差異之處在於以參考範例 59 中所製備之 3-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇(0.16 g，0.606 mmol)及(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(94 mg，0.728 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.13 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.76-3.53 (m, 6H), 3.35 (s, 2H), 3.18-3.13 (t, 2H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.94-1.79 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 3H), 1.39-1.35 (d, 2H), 0.97 (s, 3H)

【2925】 步驟 2. 3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇

【2926】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(4.4 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 3-((6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇(213 mg，0.584 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.60 (s, 1H), 8.42-8.37 (q, 3H), 8.01 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.90-6.89 (d, 1H), 3.78-3.73 (t, 4H), 3.69-3.63 (q, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.45-3.40 (m, 4H), 2.87-2.83 (q, 1H), 2.07-2.02 (q, 2H), 1.92-1.90 (t, 1H), 1.83-1.82 (d, 2H), 1.79-1.72 (m, 4H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.05 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 594.2 $(M+H)^+$

【2927】 範例 358. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2928】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2929】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(431 mg)，程序差異之處在於以參考範例 60 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-甲基環

丙基)乙炔基)吡啶(0.30 g，1.431 mmol)及(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(221 mg，1.717 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.06 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.19-3.13 (m, 2H), 2.37 (s, 1H), 1.70-1.63 (m, 2H), 1.49-1.42 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.94-0.90 (t, 2H), 0.79-0.76 (t, 2H)

【2930】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【2931】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(3.9 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(300 mg，1.01 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.44-8.40 (t, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.52 (s, 1H), 3.46-3.44 (d, 2H), 2.82 (s, 1H), 2.67 (brs, 4H), 1.77-1.75 (d, 1H), 1.58-1.53 (d, 4H), 1.38 (s, 3H), 1.25-1.23 (d, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.00 (s, 2H), 0.73 (s, 2H); MS (ESI) m/z = 548.2 $(M+H)^+$

【2932】 範例 359. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2933】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2934】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(390 mg)，程序差異之處在於以參考範例 60 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶(0.30 g，1.431 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.95 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.09-5.07 (d, 1H),

3.95 (s, 1H), 3.39-3.36 (t, 2H), 2.29 (s, 1H), 1.77-1.76 (d, 4H), 1.74-1.73 (t, 6H), 1.35 (s, 3H), 1.00-0.97 (q, 2H), 0.73-0.72 (t, 2H)

【2935】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【2936】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(4.4 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(250 mg，0.82 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.60 (s, 1H), 8.44-8.42 (d, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.01-7.00 (d, 1H), 5.72-5.70 (d, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 2.83 (s, 1H), 1.93-1.92 (d, 4H), 1.87-1.83 (d, 2H), 1.79 (s, 2H), 1.69-1.64 (q, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.40 (s, 2H), 1.24-1.22 (t, 2H), 0.79 (s, 2H); MS (ESI) m/z = 534.2 $(M+H)^+$

【2937】 範例 360. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【2938】 步驟 1. ((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【2939】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(91.9 mg)，程序差異之處在於以參考範例 31 中所製備之 1-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)-4-甲基哌嗪(95 mg，0.276 mmol)及((1*s*,4*s*)-4-胺基環己基)甲醇(46 mg，0.359 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.06 (s, 1H), 7.41-7.39 (d, 2H),

7.27-7.25 (d, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.38-5.36 (d, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.46-3.37 (q, 4H), 2.42 (brs, 6H), 2.22 (s, 3H), 1.81-1.78 (d, 2H), 1.66-1.62 (d, 6H), 1.28-1.26 (d, 2H)

【2940】 步驟 2. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【2941】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(0.4 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇(91.9 mg，0.203 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.44-8.41 (t, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52-7.48 (t, 1H), 7.35-7.33 (d, 1H), 7.02-7.00 (d, 1H), 5.81-5.79 (d, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.52-3.50 (d, 2H), 2.84-2.82 (t, 3H), 2.77-2.63 (q, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.06-2.03 (d, 4H), 1.93-1.86 (t, 4H), 1.80-1.76 (d, 2H), 1.71-1.70 (d, 2H), 1.54-1.52 (t, 2H), 1.33-1.29 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 683.2 $(M+H)^+$

【2942】 範例 361. (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇

【2943】 步驟 1. (1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇

【2944】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(95.4 mg)，程序差異之處在於以參考範例 31 中所製備之 1-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)-4-甲基哌嗪(95 mg，0.276 mmol)及反-4-(胺基甲基)環己醇鹽酸鹽 (60 mg，0.359 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及

順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.06 (s, 1H), 7.41-7.39 (d, 2H), 7.29-7.27 (d, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.21-5.18 (t, 1H), 3.54-3.50 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.04-3.00 (t, 2H), 2.43 (brs, 6H), 2.23 (s, 3H), 1.99-1.96 (d, 2H), 1.83-1.80 (d, 2H), 1.56-1.54 (t, 1H), 1.27-1.21 (q, 2H), 1.08-1.05 (d, 2H)

【2945】 步驟 2. (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇

【2946】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(4.8 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇(95.4 mg，0.211 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.45-8.42 (t, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.48-7.46 (d, 2H), 7.36-7.34 (d, 2H), 7.02 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.22-3.19 (t, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.52 (brs, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.06-2.04 (d, 2H), 1.94-1.91 (d, 2H), 1.54-1.53 (q, 2H), 1.33-1.30 (d, 2H), 1.23-1.20 (q, 4H); MS (ESI) m/z = 682.2 $(M+H)^+$

【2947】 範例 362. (5*s*,8*s*)-8-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-氮螺[4.5]癸-2-酮

【2948】 步驟 1. (5*s*,8*s*)-8-((2-氯-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-氮螺[4.5]癸-2-酮

【2949】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(74.7 mg)，程序差異之處在於以參考範例 31 中所製備之 1-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)-4-甲基哌嗪(95 mg，0.276 mmol)及(5*s*,8*s*)-8-胺基-1-氮螺[4.5]

癸-2-酮鹽酸鹽 (74 mg，0.359 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.58 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.47-7.45 (d, 2H), 7.29-7.27 (d, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.25-5.23 (d, 1H), 3.48-3.47 (d, 3H), 3.17 (s, 1H), 2.43 (brs, 6H), 2.26-2.21 (d, 4H), 2.19-2.17 (d, 2H), 2.00-1.97 (d, 2H), 1.83-1.75 (q, 4H), 1.62-1.56 (t, 4H)

【2950】 步驟 2. (5*s*,8*s*)-8-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-氮螺[4.5]癸-2-酮

【2951】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(2.0 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(5*s*,8*s*)-8-((2-氯-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-氮螺[4.5]癸-2-酮(74.7 mg，0.152 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.46-8.44 (t, 1H), 8.38 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.53-7.48 (t, 2H), 7.37-7.35 (d, 2H), 7.01-7.00 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.44-5.42 (d, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.10-3.06 (t, 1H), 2.87-2.81 (m, 4H), 2.44-2.40 (t, 2H), 2.20-2.17 (d, 2H), 2.05-2.01 (t, 2H), 1.78-1.73 (t, 4H), 1.60-1.53 (m, 4H), 1.45-1.43 (t, 1H), 1.31-1.20 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 722.2 $(M+H)^+$

【2952】 範例 363. (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基環己-1-醇

【2953】 步驟 1. (1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基環己-1-醇

【2954】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(94.1 mg)，程序差異之處在於以參考範例 31 中所製備之 1-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)-4-甲基哌嗪(95 mg，0.276 mmol)及反-4-(胺基甲基)-1-甲基-環己醇鹽酸鹽 (65 mg，0.359 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.08 (s, 1H), 7.41-7.39 (d, 2H), 7.30-7.28 (d, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.18-5.17 (d, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.08-3.05 (t, 2H), 2.42 (brs, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.79-1.76 (d, 2H), 1.71-1.64 (m, 3H), 1.49-1.42 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.15-1.12 (d, 2H)

【2955】 步驟 2. (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基環己-1-醇

【2956】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(0.9 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基環己-1-醇(94.1 mg，0.201 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.45-8.43 (d, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.48-7.46 (d, 2H), 7.36-7.34 (d, 2H), 7.14-7.13 (d, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.31-3.28 (t, 2H), 2.85-2.74 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 1.88-1.85 (d, 2H), 1.77-1.74 (t, 3H), 1.54-1.51 (m, 4H), 1.48 (s, 2H), 1.30-1.26 (d, 4H); MS (ESI) m/z = 697.2 $(M+H)^+$

【2957】 範例 364. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-(嗎啉甲基)嘧啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇

【2958】 步驟 1. 1-(2-氯-5-((5-(嗎啉甲基)嘧啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲

基哌啶-4-醇

【2959】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(98.1 mg)，程序差異之處在於以參考範例 41 中所製備之 4-((2-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)嘧啶-5-基)甲基)嗎啉(254 mg，0.596 mmol)及 4-甲基哌啶-4-醇(65 mg，0.567 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.71 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.86-3.82 (q, 1H), 3.74-3.71 (t, 4H), 3.53 (s, 2H), 3.49-3.41 (m, 2H), 2.49-2.47 (t, 4H), 1.87-1.84 (q, 2H), 1.75-1.72 (d, 2H), 1.34 (s, 3H)

【2960】 步驟 2. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-(嗎啉甲基)嘧啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇

【2961】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(1.9 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(2-氯-5-((5-(嗎啉甲基)嘧啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇(98.1 mg，0.229 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.72 (s, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.45-8.44 (d, 2H), 8.26-8.22 (d, 3H), 6.93-6.91 (d, 1H), 4.04-4.01 (d, 2H), 3.75-3.73 (t, 4H), 3.60-3.50 (m, 6H), 2.84 (s, 1H), 2.50 (s, 4H), 1.96-1.92 (t, 2H), 1.88-1.85 (d, 2H), 1.56-1.55 (d, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.26-1.24 (d, 2H)

【2962】 範例 365. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-(嗎啉甲基)嘧啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲氧基哌啶-4-醇

【2963】 步驟 1. 1-(2-氯-5-((5-(嗎啉甲基)嘧啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲氧基哌啶-4-醇

【2964】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體

(99.3 mg)，程序差異之處在於以參考範例 41 中所製備之 4-((2-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)嘧啶-5-基)甲基)嗎啉(254 mg，0.596 mmol)及 4-甲氧基哌啶-4-醇(73 mg，0.567 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.71 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.85-3.81 (d, 2H), 3.74-3.71 (t, 5H), 3.53 (s, 2H), 3.36-3.30 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.49-2.47 (t, 4H), 1.93-1.90 (d, 2H), 1.77-1.73 (t, 2H), 1.62 (s, 1H), 1.26-1.22 (d, 3H)

【2965】 步驟 2. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-(嗎啉甲基)嘧啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲氧基哌啶-4-醇

【2966】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(3.4 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(2-氯-5-((5-(嗎啉甲基)嘧啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲氧基哌啶-4-醇(99.3 mg，0.224 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.71(s, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.44-8.43 (d, 2H), 8.30-8.28 (d, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.04-7.03 (d, 1H), 3.97-3.94 (d, 2H), 3.74-3.72 (t, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.49-3.44 (t, 2H), 3.26-3.25 (d, 3H), 2.85 (s, 1H), 2.50-2.48 (t, 4H), 2.04-2.01 (d, 2H), 1.81 (t, 2H), 1.55-1.53 (t, 2H), 1.25-1.22 (t, 5H)

【2967】 範例 366. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((5-(嗎啉甲基)嘧啶-2-基)乙炔基)-4-(1-氧雜-8-氮螺[4.5]癸烷-8-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2968】 步驟 1. 8-(2-氯-5-((5-(嗎啉甲基)嘧啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-1-氧雜-8-氮螺[4.5]癸烷

【2969】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(74.1 mg)，程序差異之處在於以參考範例 41 中所製備之 4-((2-((6-氯-4-氟吡啶-

3-基)乙炔基)嘧啶-5-基)甲基)嗎啉(254 mg，0.596 mmol)及 1-氧雜-8-氮螺[4.5]癸烷 (80 mg，0.567 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.70 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.88-3.85 (t, 2H), 3.81-3.80 (d, 2H), 3.78-3.72 (m, 4H), 3.52-3.45 (m, 4H), 2.48-2.46 (t, 4H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.87-1.76 (m, 6H)

【2970】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((5-(嗎啉甲基)嘧啶-2-基)乙炔基)-4-(1-氧雜-8-氮螺[4.5]癸烷-8-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2971】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(1.8 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 8-(2-氯-5-((5-(嗎啉甲基)嘧啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-1-氧雜-8-氮螺[4.5]癸烷 (74.1 mg，0.163 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.71 (s, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.45-8.44 (d, 2H), 8.20 (s, 2H), 6.96-6.95 (d, 1H), 3.96-3.89 (m, 4H), 3.75-3.67 (m, 6H), 2.85 (s, 1H), 2.51-2.49 (t, 4H), 2.02-1.98 (t, 2H), 1.94-1.91 (t, 4H), 1.83-1.80 (t, 2H), 1.55-1.53 (q, 2H), 1.25-1.24 (d, 2H)

【2972】 範例 367. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((5-(嗎啉甲基)嘧啶-2-基)乙炔基)-4-(1-氧雜-7-氮螺[3.5]壬-7-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2973】 步驟 1. 7-(2-氯-5-((5-(嗎啉甲基)嘧啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-1-氧雜-7-氮螺[3.5]壬烷

【2974】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體 (95.9 mg)，程序差異之處在於以參考範例 41 中所製備之 4-((2-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)嘧啶-5-基)甲基)嗎啉(254 mg，0.596 mmol)及 1-氧雜-7-氮螺[3.5]壬烷 (72 mg，0.567 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順

-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.71 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.59-4.55 (t, 2H), 3.74-3.71 (t, 4H), 3.64-3.59 (q, 2H), 3.58-3.50 (m, 4H), 2.49-2.44 (m, 6H), 2.18-2.13 (m, 2H), 2.06-2.02 (q, 2H)

【2975】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((5-(嗎啉甲基)嘧啶-2-基)乙炔基)-4-(1-氧雜-7-氮螺[3.5]壬-7-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2976】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(2.3 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 7-(2-氯-5-((5-(嗎啉甲基)嘧啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-1-氧雜-7-氮螺[3.5]壬烷 (95.9 mg，0.218 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.71 (d, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.49-8.44 (m, 2H), 8.29-8.24 (m, 2H), 7.97 (d, 1H), 6.99-6.97 (d, 1H), 4.63-4.59 (t, 1H), 4.12-4.11 (d, 1H), 3.98-3.95 (t, 1H), 3.80-3.79 (d, 5H), 3.74-3.73 (d, 1H), 3.67-3.63 (q, 3H), 2.87-2.85 (q, 1H), 2.54-2.49 (q, 4H), 2.23-2.22 (d, 1H), 2.17-2.15 (t, 2H), 1.98-1.88 (t, 2H), 1.55-1.54 (d, 2H), 1.25-1.23 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 669.2 $(M+H)^+$

【2977】 範例 368. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇

【2978】 步驟 1. 1-(2-氯-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇

【2979】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(107.6 mg)，程序差異之處在於以參考範例 31 中所製備之 1-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)-4-甲基哌嗪(205 mg，0.596 mmol)及 4-甲基哌啶-4-醇(65 mg，0.567 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己

醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.28 (s, 1H), 7.45-7.43 (d, 2H), 7.34-7.37 (d, 2H), 6.75 (s, 1H), 3.80-3.77 (d, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.41-3.38 (t, 2H), 2.65 (brs, 6H), 2.46 (s, 3H), 1.84-1.80 (q, 2H), 1.76-1.72 (d, 2H), 1.35 (s, 3H)

【2980】 步驟 2. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇

【2981】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(3.6 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(2-氯-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇(107 mg，0.245 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.69 (s, 1H), 8.45-8.41 (q, 4H), 8.16-8.13 (d, 2H), 7.46-7.44 (d, 2H), 7.33-7.31 (d, 2H), 6.94-6.92 (d, 1H), 3.98-3.94 (d, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.54-3.48 (q, 2H), 2.86-2.82 (q, 1H), 2.73 (s, 4H), 2.62 (s, 3H), 1.91-1.87 (t, 4H), 1.56-1.55 (q, 2H), 1.38-1.35 (d, 3H), 1.27-1.24 (t, 2H)

【2982】 範例 369. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲氧基哌啶-4-醇

【2983】 步驟 1. 1-(2-氯-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲氧基哌啶-4-醇

【2984】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(105.1 mg)，程序差異之處在於以參考範例 31 中所製備之 1-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)-4-甲基哌嗪(205 mg，0.596 mmol)及 4-甲氧基哌啶-4-醇(74 mg，0.567 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.26 (s, 1H), 7.44-7.42 (d, 2H), 7.34-

7.32 (d, 2H), 6.72 (s, 1H), 3.77-3.74 (d, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.28-3.23 (m, 5H), 2.48 (brs, 6H), 2.30 (s, 3H), 1.93-1.89 (d, 2H), 1.72-1.69 (d, 2H), 1.22 (s, 3H)

【2985】 步驟 2. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲氧基哌啶-4-醇

【2986】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(3.0 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(2-氯-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲氧基哌啶-4-醇(105.1 mg，0.231 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.44-8.42 (t, 4H), 8.12 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.46-7.44 (d, 2H), 7.33-7.31 (d, 2H), 7.02-7.00 (d, 1H), 3.96-3.93 (d, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.48-3.45 (d, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.85 (s, 2H), 2.73 (s, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.04-2.01 (d, 2H), 1.76 (d, 2H), 1.55-1.53 (d, 2H), 1.26-1.22 (m, 5H)

【2987】 範例 370. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)-4-(1-氧雜-7-氮螺[3.5]壬-7-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2988】 步驟 1. 7-(2-氯-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-1-氧雜-7-氮螺[3.5]壬烷

【2989】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(98.9 mg)，程序差異之處在於以參考範例 31 中所製備之 1-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)-4-甲基哌嗪(205 mg，0.596 mmol)及 1-氧雜-7-氮螺[3.5]壬烷(72 mg，0.567 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.27 (s, 1H), 7.44-7.42 (d, 2H), 7.34-7.32 (d, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.59-4.55 (t, 2H), 3.52-3.47 (m, 6H), 2.47-2.44 (m，

8H), 2.30 (s, 3H), 2.15-2.10 (q, 2H), 2.03-1.99 (d, 2H)

【2990】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)-4-(1-氧雜-7-氮螺[3.5]壬-7-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2991】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(6.3 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 7-(2-氯-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-1-氧雜-7-氮螺[3.5]壬烷 (98.8 mg，0.219 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.67-8.65 (d, 1H), 8.45-8.43 (d, 3H), 8.15-8.08 (m, 1H), 7.93-7.92 (d, 1H), 7.45-7.43 (t, 2H), 7.32-7.30 (m, 2H), 6.99-6.94 (q, 1H), 4.61 (t, 1H), 4.01-3.96 (q, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.54-3.49 (t, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.89-2.83 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.53 (s, 1H), 2.40-2.38 (d, 1H), 2.01-1.97 (d, 2H), 1.88-1.83 (q, 2H), 1.55 (s, 2H), 1.27-1.24 (t, 2H); MS (ESI) m/z = 680.3 $(M+H)^+$

【2992】 範例 371. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲氧基哌啶-4-醇

【2993】 步驟 1. 1-(2-氯-5-((1-甲基吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲氧基哌啶-4-醇

【2994】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(64.4 mg)，程序差異之處在於以參考範例 36 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-甲基吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶(127 mg，0.536 mmol)及 4-甲氧基哌啶-4-醇(67 mg，0.510 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.09 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.63-3.60 (d, 2H), 3.25-3.21 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.17-3.11 (q, 2H), 3.02-2.97 (t, 1H), 2.76-2.73 (m, 1H),

2.55-2.46 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.31-2.25 (m, 1H), 1.96-1.93 (q, 1H), 1.87-1.79 (d, 2H), 1.62 (d, 2H), 1.13 (s, 3H)

【2995】 步驟 2. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲氧基哌啶-4-醇

【2996】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(1.8 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(2-氯-5-((1-甲基吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲氧基哌啶-4-醇(64.4 mg，0.184 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.61 (s, 1H), 8.44-8.43 (d, 2H), 8.32 (s, 3H), 8.08 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.96-6.94 (d, 1H), 3.90-3.86 (d, 2H), 3.77-3.75 (d, 1H), 3.58-3.52 (q, 4H), 3.44-3.38 (t, 2H), 3.15-3.12 (d, 2H), 2.98-2.96 (d, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.51 (s, 1H), 2.21 (s, 1H), 2.01-1.98 (d, 2H), 1.70-1.64 (q, 3H), 1.53 (s, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.22 (d, 2H)

【2997】 範例 372. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基吡咯啶-3-基)乙炔基)-4-(1-氧雜-8-氮螺[4.5]癸烷-8-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【2998】 步驟 1. 8-(2-氯-5-((1-甲基吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-1-氧雜-8-氮螺[4.5]癸烷

【2999】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(65.2 mg)，程序差異之處在於以參考範例 36 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-甲基吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶(127 mg，0.536 mmol)及 1-氧雜-8-氮螺[4.5]癸烷 (72 mg，0.510 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.07 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.83-3.80 (t, 2H), 3.54-3.51 (d, 2H), 3.34-3.28 (m, 2H), 3.22-3.20 (d, 2H), 3.18 (s, 1H), 2.98-2.94 (t, 1H),

2.71-2.68 (t, 1H), 2.53-2.42 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.28-2.22 (q, 1H), 1.95-1.90 (q, 3H), 1.82-1.70 (2, 6H)

【3000】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基吡咯啶-3-基)乙炔基)-4-(1-氧雜-8-氮螺[4.5]癸烷-8-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【3001】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(2.8 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 8-(2-氯-5-((1-甲基吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-1-氧雜-8-氮螺[4.5]癸烷 (65.2 mg，0.181 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.43-8.38 (t, 3H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.99-6.97 (d, 1H), 3.92-3.86 (m, 4H), 3.73-3.70 (t, 2H), 3.59-3.54 (t, 5H), 2.86-2.82 (t, 2H), 2.69-2.67 (d, 3H), 2.59-2.53 (d, 2H), 2.03-1.99 (q, 4H), 1.85-1.75 (m，8H), 1.54-1.53 (q, 2H), 1.24-1.23 (d, 2H)

【3002】 範例 373. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基吡咯啶-3-基)乙炔基)-4-(1-氧雜-7-氮螺[3.5]壬-7-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【3003】 步驟 1. 7-(2-氯-5-((1-甲基吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-1-氧雜-7-氮螺[3.5]壬烷

【3004】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(64 mg)，程序差異之處在於以參考範例 36 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-甲基吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶(127 mg，0.536 mmol)及 1-氧雜-7-氮螺[3.5]壬烷 (65 mg，0.510 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.10 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.55-4.51 (t, 2H), 3.39-3.36 (t, 4H), 3.24-3.20 (t, 1H), 3.00-2.96 (t, 1H), 2.73-2.72 (d, 1H), 2.54-2.52 (d, 1H), 2.49-2.37 (m, 6H), 2.30-2.27 (q, 1H), 2.06-2.02 (t, 2H), 1.94-1.91 (t, 3H)

【3005】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基吡咯啶-3-基)乙炔基)-4-(1-氧雜-7-氮螺[3.5]壬-7-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【3006】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(7.4 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 7-(2-氯-5-((1-甲基吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-1-氧雜-7-氮螺[3.5]壬烷 (64 mg，0.185 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.43-8.40 (t, 3H), 8.05 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.00-6.98 (d, 1H), 4.70 (brs, 4H), 4.62-4.58 (t, 2H), 3.61-3.57 (q, 2H), 3.48-3.43 (q, 4H), 3.22 (m, 1H), 2.92-2.90 (d, 1H), 2.88-2.83 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.53-2.51 (d, 2H), 2.49-2.43 (d, 1H), 2.15-2.10 (m, 3H), 2.08-2.05 (q, 2H), 1.55-1.53 (m, 2H), 1.25-1.22 (q, 2H); MS (ESI) m/z = 575.2 $(M+H)^+$

【3007】 範例 374. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫呋喃-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【3008】 步驟 1. ((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((四氫呋喃-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【3009】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(95 mg)，程序差異之處在於以參考範例 61 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((四氫呋喃-2-基)乙炔基)吡啶(130 mg，0.576 mmol)及((1*s*,4*s*)-4-胺基環己基)甲醇(97 mg，0.749 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.96 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.29-5.27 (d, 1H), 4.82-4.79 (q, 1H), 3.96-3.91 (q, 1H), 3.84-3.79 (q, 1H), 3.63-3.62 (d, 1H), 3.48-3.46 (d, 2H), 2.77 (brs, 1H), 2.25-2.19 (m, 1H), 2.08-1.88 (m, 3H), 1.78-1.74 (q, 2H), 1.66-1.59 (q, 4H), 1.32-1.26 (t, 2H)

【3010】 步驟 2. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫呋喃-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【3011】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(4.3 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((四氫呋喃-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇(95 mg，0.284 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.60 (s, 1H), 8.46-8.42 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.00-6.99 (d, 1H), 5.85-5.83 (d, 1H), 4.90-4.87 (q, 1H), 4.02-3.98 (t, 2H), 3.93-3.88 (m. 1H), 3.56-3.55 (d, 2H), 2.85-2.83 (t, 1H), 2.12-2.10 (t, 1H), 2.08 (m, 2H), 2.05-2.00 (t, 3H), 1.92-1.89 (t, 2H), 1.78-1.74 (t, 2H), 1.55-1.53 (q, 1H), 1.34-1.31 (d, 2H), 1.25-1.23 (t, 2H); MS (ESI) m/z = 564.2 $(M+H)^+$

【3012】 範例 375. (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫呋喃-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇

【3013】 步驟 1. (1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-((四氫呋喃-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇

【3014】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(97.9 mg)，程序差異之處在於以參考範例 61 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((四氫呋喃-2-基)乙炔基)吡啶(130 mg，0.576 mmol)及反-4-(胺基甲基)環己醇鹽酸鹽 (124 mg，0.749 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.95 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.23-5.20 (t, 1H), 4.81-4.78 (q, 1H), 3.96-3.91 (q, 1H), 3.84-3.79 (q, 1H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.00-2.96 (t, 2H), 2.63 (brs, 1H), 2.23-2.18 (t, 1H), 2.07-1.89 (m, 5H), 1.80-1.77 (d, 2H), 1.53-1.51 (t, 1H), 1.28-1.20 (q, 2H), 1.05-0.96 (q, 2H)

【3015】 步驟 2. (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫呋喃-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇

【3016】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(2.9 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-((四氫呋喃-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇(97.9 mg，0.292 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.43-8.42 (t, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.11-7.09 (d, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.89-4.86 (q, 1H), 4.02-4.00 (d, 1H), 3.91-3.90 (d, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.23-3.20 (t, 2H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.12-2.10 (d, 1H), 2.09-2.03 (m, 4H), 1.91-1.88 (d, 2H), 1.54-1.52 (q, 1H), 1.32-1.26 (t, 2H), 1.23-1.20 (m, 6H); MS (ESI) m/z = 564.2 $(M+H)^+$

【3017】 範例 376. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫呋喃-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【3018】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((四氫呋喃-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【3019】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(97.9 mg)，程序差異之處在於以參考範例 61 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((四氫呋喃-2-基)乙炔基)吡啶(130 mg，0.576 mmol) 代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.96-7.95 (d, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.11-5.09 (d, 1H), 4.81-4.78 (q, 1H), 3.97-3.83 (m, 2H), 3.81-3.79 (d, 1H), 3.39-3.35 (q, 1H), 2.70 (brs, 1H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.07-1.91 (m, 3H), 1.64 (d，8H)

【3020】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫呋喃-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【3021】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(2.4 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((四氫呋喃-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(98.7 mg，0.308 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.47-8.41 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.21-7.20 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.90-4.87 (q, 1H), 4.02-4.01 (d, 1H), 3.90-3.89 (d, 1H), 3.22-3.19 (t, 2H), 2.84-2.81 (q, 1H), 2.10-2.08 (t, 2H), 1.86-1.74 (q, 4H), 1.55-1.46 (m, 4H), 1.29 (d, 6H); MS (ESI) m/z = 550.2 $(M+H)^+$

【3022】 範例 377. (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫呋喃-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基環己-1-醇

【3023】 步驟 1. (1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-((四氫呋喃-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基環己-1-醇

【3024】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(116.4 mg)，程序差異之處在於以參考範例 61 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((四氫呋喃-2-基)乙炔基)吡啶(130 mg，0.576 mmol)及反-4-(胺基甲基)-1-甲基-環己醇鹽酸鹽 (134 mg，0.749 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.94-7.92 (d, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.18-5.15 (t, 1H), 4.79-4.76 (q, 1H), 3.92-3.88 (t, 1H), 3.82-3.79 (t, 1H), 3.02-2.99 (t, 2H), 2.21-2.19 (d, 1H), 2.04-1.89 (m, 2H), 1.74-1.68 (t, 1H), 1.64-1.60 (q, 4H), 1.59-1.56 (m, 1H), 1.46-1.40 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.17-1.12 (m, 2H)

【3025】 步驟 2. (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫呋喃-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基環己-1-醇

【3026】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(2.6 mg)，程序差異之

處在於以步驟 1 中所製備之(1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-((四氫呋喃-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基環己-1-醇(116.4 mg，0.334 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.48-8.43 (m, 2H), 8.30 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.01-7.00 (d, 1H), 5.73-5.72 (d, 1H), 4.88-4.85 (q, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.99-3.90 (s, 1H), 3.33-3.30 (t, 2H), 2.84-2.82 (t, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.11-2.08 (q, 3H), 1.86-1.74 (m, 4H), 1.55-1.47 (m, 4H), 1.29-1.22 (m, 6H); MS (ESI) m/z = 578.2 $(M+H)^+$

【3027】 範例 378. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫呋喃-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【3028】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((四氫呋喃-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【3029】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(83.9 mg)，程序差異之處在於以參考範例 61 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((四氫呋喃-2-基)乙炔基)吡啶(130 mg，0.576 mmol)及(4-甲基哌啶-4-基)甲醇 (113 mg，0.749 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.10 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.82-4.79 (q, 1H), 3.96-3.91 (q, 1H), 3.85-3.81 (q, 1H), 3.64-3.59 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.21-3.15 (q, 2H), 2.21-2.16 (q, 1H), 2.06-1.90 (m, 3H), 1.69-1.62 (m, 2H), 1.43-1.39 (d, 2H), 1.23-1.20 (t, 3H)

【3030】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫呋喃-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【3031】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(4.6 mg)，程序差異之

處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((四氫呋喃-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(83.9 mg，0.251 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.66-8.62 (d, 1H), 8.48-8.40 (m, 3H), 8.05-7.98 (t, 2H), 7.31-7.26 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.87-4.86 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.89-3.80 (d, 2H), 3.55-3.51 (m, 4H), 2.84 (d, 1H), 2.09-2.00 (m, 4H), 1.79 (d, 2H), 1.58-1.55 (t, 4H), 1.25 (d, 2H), 1.13-1.09 (d, 3H); MS (ESI) m/z = 564.2 $(M+H)^+$

【3032】 範例 379. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【3033】 步驟 1. ((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【3034】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(177 mg)，程序差異之處在於以參考範例 62 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(130 mg，0.486 mmol)及((1*s*,4*s*)-4-胺基環己基)甲醇(82 mg，0.631 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.98 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.30-5.28 (d, 1H), 4.75-4.73 (t, 1H), 4.64-4.61 (t, 1H), 4.39-4.36 (t, 1H), 4.32-4.30 (t, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.45-3.43 (d, 2H), 3.23 (brs, 1H), 1.75-1.73 (d, 2H), 1.64-1.60 (d, 4H), 1.32-1.26 (t, 2H)

【3035】 步驟 2. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【3036】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(6.5 mg)，程序差異之

處在於以步驟 1 中所製備之((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇(177 mg，0.47 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.97 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.73-4.71 (t, 1H), 4.61-4.59 (t, 1H), 4.37-4.34 (t, 1H), 4.30-4.28 (t, 1H), 3.01-2.98 (t, 2H), 2.66 (s, 1H), 1.71-1.61 (m, 5H), 1.43-1.37 (m, 2H), 1.16-1.04 (m, 6H); MS (ESI) m/z = 606.2 $(M+H)^+$

【3037】 範例 380. (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基環己-1-醇

【3038】 步驟 1. (1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基環己-1-醇

【3039】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(116.4 mg)，程序差異之處在於以參考範例 62 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(130 mg，0.486 mmol)及反-4-(胺基甲基)-1-甲基-環己醇鹽酸鹽 (113 mg，0.631 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.97 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.73-4.71 (t, 1H), 4.61-4.59 (t, 1H), 4.37-4.34 (t, 1H), 4.30-4.28 (t, 1H), 3.01-2.98 (t, 2H), 2.66 (s, 1H), 1.71-1.61 (m, 5H), 1.43-1.37 (m, 2H), 1.16-1.04 (m, 6H)

【3040】 步驟 2. (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基環己-1-醇

【3041】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(6.2 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基環己-1-醇(189 mg，0.485 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.45-8.43 (t, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.72-7.71 (d, 3H), 7.07-7.06 (d, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.87-4.84 (t, 1H), 4.75-4.73 (t, 1H), 4.50-4.48 (t, 1H), 4.43-4.41 (t, 1H), 3.33-3.30 (t, 2H), 2.82 (s, 1H), 1.86-1.82 (d, 2H), 1.76-1.72 (d, 2H), 1.54-1.49 (q, 4H), 1.28-1.22 (m, 6H); MS (ESI) m/z = 620.2 $(M+H)^+$

【3042】 範例 381. ((1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己基)甲醇

【3043】 步驟 1. ((1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己基)甲醇

【3044】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(163 mg)，程序差異之處在於以參考範例 62 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(130 mg，0.486 mmol)及反-4-(胺基甲基)環己烷甲醇鹽酸鹽 (113 mg，0.631 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.09 (s, 1H), 7.69-7.68 (d, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.21-5.18 (t, 1H), 4.85-4.82 (t, 1H), 4.73-4.71 (t, 1H), 4.48-4.45 (t, 1H), 4.41-4.39 (t, 1H), 3.48-3.46 (d, 2H), 3.09-3.06 (t, 2H), 1.89-1.87 (d, 4H), 1.61-1.60 (d, 2H), 1.49-1.48 (t, 1H), 1.07-0.98 (m, 4H)

【3045】 步驟 2. ((1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-

基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己基)甲醇

【3046】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(2.1 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之((1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己基)甲醇(163 mg，0.419 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.44-8.42 (d, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.72-7.71 (d, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.16-7.15 (d, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.87-4.85 (t, 1H), 4.75-4.73 (t, 1H), 4.50-4.48 (t, 1H), 4.43-4.41 (t, 1H), 3.48-3.46 (d, 2H), 3.26-3.23 (t, 2H), 2.83 (s, 1H), 1.93-1.86 (t, 4H), 1.54-1.51 (m, 4H), 1.23-1.21 (q, 2H), 1.15-1.06 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 620.2 $(M+H)^+$

【3047】 範例 382. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-氟-4-((甲胺基)甲基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【3048】 步驟 1. 叔丁基((1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲基)胺甲酸酯

【3049】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(1340 mg)，程序差異之處在於以參考範例 18 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(0.80 g，3.395 mmol)及叔丁基(4-氟哌啶-4-基)甲基胺甲酸酯(960 mg，4.074 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.25 (s, 1H), 7.61-7.59 (d, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.86-3.83 (d, 2H), 3.41-3.34 (q, 2H), 3.23-3.18 (t, 2H), 1.97-1.94 (d, 4H), 1.46 (s，9H)

【3050】 步驟 2. 叔丁基((1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-

基)-4-氟哌啶-4-基)甲基)(甲基)胺甲酸酯

【3051】 對以步驟 1 中所製備之叔丁基((1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲基)胺甲酸酯(445 mg，0.993 mmol)所調製之 DMF (4 mL) / THF (4 mL) 混合物充氮 10 分鐘。加入 NaH (48 mg，1.192 mmol) 及碘甲烷(0.07 mL，1.192 mmol) 之後，將反應混合於室溫攪拌 2 小時。隨後將反應混合物稀釋於 EA 中，以水清洗，再經 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮。粗產物經管柱層析(MeOH/DCM = 0-10%)純化而產出形態為黃色固體之叔丁基((1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲基)(甲基)胺甲酸酯(456 mg)。MS (ESI) m/z = 462.1 $(M+H)^+$

【3052】 步驟 3. 叔丁基((1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲基)(甲基)胺甲酸酯

【3053】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(89 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之叔丁基((1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲基)(甲基)胺甲酸酯(456 mg，0.988 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 691.2 $(M+H)^+$

【3054】 步驟 4. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-氟-4-((甲胺基)甲基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【3055】 對以步驟 3 中所製備之叔丁基((1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲基)(甲基)胺甲酸酯(89 mg，0.13 mmol)所調製之 EA (1 mL)混合物加入 4M

鹽酸鹽之 1,4-二氧陸圜(0.1 mL，0.39 mmol)混合液。反應混合物於室溫下攪拌過夜後進行濃縮。粗產物經管柱層析(MeOH/DCM = 0-30%)純化而產出形態為白色固體之 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-氟-4-((甲胺基)甲基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺(4.1 mg)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.43-8.42 (d, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.62-7.60 (d, 2H), 7.07-6.97 (d, 1H), 4.06-4.03 (d, 2H), 3.95(s, 2H), 3.50-3.32 (t, 2H), 3.02-2.96 (t, 2H), 2.87-2.84 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.35-2.32 (m, 6H), 1.95-1.92 (d, 2H), 1.54 (d, 2H) ; MS (ESI) m/z = 591.2 $(M+H)^+$

【3056】 範例 383. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-氟-4-(((2-氟乙基)胺基)甲基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【3057】 步驟 1. 叔丁基((1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲基)(2-氟乙基)胺甲酸酯

【3058】 以如同範例 382 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(466 mg)，程序差異之處在於以 1-溴基-2-氟乙烷(154 mg，1.192 mmol)代替碘甲烷。MS (ESI) m/z = 494.2 $(M+H)^+$

【3059】 步驟 2. 叔丁基((1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲基)(2-氟乙基)胺甲酸酯

【3060】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(39 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之叔丁基((1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲基)(2-氟乙基)胺甲酸酯(466 mg，0.943 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 723.2

$(M+H)^+$

【3061】 步驟 3. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-氟-4-((甲胺基)甲基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【3062】 以如同範例 382 步驟 4 之方式製備標題化合物，其形態為白色固體(1.2 mg)，程序差異之處在於以步驟 2 中所製備之叔丁基((1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲基)(2-氟乙基)胺甲酸酯(39 mg，0.055 mmol)代替叔丁基((1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲基)(甲基)胺甲酸酯。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.44-8.43 (d, 1H), 8.15-8.13 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55-7.53 (d, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 4.63-4.62 (d, 1H), 4.51-4.50 (d, 1H), 4.04-4.01 (d, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.03-2.92 (m, 3H), 2.86-2.85 (d, 2H), 2.21-2.18 (q, 2H), 1.74 (brs, 6H), 1.57-1.53 (q, 2H), 1.25-1.22 (q, 2H); MS (ESI) m/z = 623.2 $(M+H)^+$

【3063】 範例 384. (*S*)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(3-((二甲胺基)甲基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【3064】 步驟 1. (*S*)-1-(1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-基)-*N*,*N*-二甲基甲胺

【3065】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(203 mg)，程序差異之處在於以參考範例 63 中所製備之(*S*)-1-(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)哌啶-3-基)-*N*,*N*-二甲基甲胺(246 mg，0.649 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 358.1 $(M+H)^+$

【3066】 步驟 2. (*S*)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(3-((二甲胺基)甲基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【3067】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(10.2 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(*S*)-1-(1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-基)-*N*,*N*-二甲基甲胺(203 mg，0.567 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.44-8.37 (m, 4H), 8.10 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.04-7.03 (d, 1H), 4.06-4.03 (d, 1H), 3.96-3.93 (d, 4H), 3.05-2.99 (t, 1H), 2.90-2.83 (q, 4H), 2.61 (s, 6H), 2.21 (s, 1H), 2.09-2.06 (d, 1H), 1.95-1.92 (d, 1H), 1.82-1.79 (d, 1H), 1.53 (s, 2H), 1.42-1.39 (d, 1H), 1.24-1.23 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 587.2 $(M+H)^+$

【3068】 範例 385. (*S*)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(3-((二甲胺基)甲基)哌啶-1-基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【3069】 步驟 1. (*S*)-1-(1-(2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-基)-*N*,*N*-二甲基甲胺

【3070】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(214 mg)，程序差異之處在於以參考範例 63 中所製備之(*S*)-1-(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)哌啶-3-基)-*N*,*N*-二甲基甲胺(246 mg，0.649 mmol)及 4-乙炔基-1-(2-氟乙基)吡唑(85 mg，0.618 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 4-乙炔基-1-甲基吡唑。MS (ESI) m/z = 390.2 $(M+H)^+$

【3071】 步驟 2. (*S*)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(3-((二甲胺基)甲基)哌啶-1-基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【3072】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(13.6 mg)，程序差異

之處在於以步驟 1 中所製備之(*S*)-1-(1-(2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-基)-*N*,*N*-二甲基甲胺(214 mg，0.549 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.46-8.45 (t, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.96-6.94 (d, 1H), 4.86-4.84 (t, 1H), 4.75-4.72 (t, 1H), 4.51-4.49 (t, 1H), 4.44-4.42 (t, 1H), 4.09-3.98 (q, 2H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.88-2.84 (q, 1H), 2.73 (s, 5H), 2.13 (s, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.54 (d, 2H), 1.52-1.49 (d, 4H), 1.27-1.25 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 619.2 $(M+H)^+$

【3073】 範例 386. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(3-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【3074】 步驟 1. 2-(1-(2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺

【3075】 以如同範例 1 步驟 2 之方式製備標題化合物，其形態為固體(180 mg)，程序差異之處在於以參考範例 64 中所製備之 2-(1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)哌啶-3-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺(243 mg，0.618 mmol)及 4-乙炔基-1-(2-氟乙基)吡唑(85 mg，0.618 mmol)代替 1-(2-氯-5-碘吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 4-乙炔基-1-甲基吡唑。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.17 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.02-3.99 (d, 1H), 3.82-3.79 (d, 1H), 3.39-3.36 (t, 2H), 2.81-2.76 (q, 1H), 2.68-2.62 (q, 1H), 2.51-2.46 (t, 2H), 2.37-2.32 (t, 2H), 1.88-1.85 (d, 2H), 1.77-1.71 (t, 4H), 1.69-1.63 (t, 2H), 1.23-1.18 (d, 2H)

【3076】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(3-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【3077】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(10.7 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-(1-(2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺(180 mg，0.446 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.46-8.45 (d, 2H), 8.25-8.21 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.95-6.94 (d, 1H), 4.88-4.85 (t, 1H), 4.76-4.74 (t, 1H), 4.51-4.49 (t, 1H), 4.44-4.42 (t, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.02-3.00 (m, 4H), 2.87 (s, 1H), 2.70 (s, 6H), 1.98 (m, 2H), 1.77-1.73 (m, 4H), 1.54-1.52 (q, 2H), 1.26-1.24 (t, 2H); MS (ESI) m/z = 633.2 $(M+H)^+$

【3078】 範例 387. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【3079】 步驟 1. ((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【3080】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(174 mg)，程序差異之處在於以參考範例 65 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶(155 mg，0.486 mmol)及((1*s*,4*s*)-4-胺基環己基)甲醇(82 mg，0.636 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 426.1 $(M+H)^+$

【3081】 步驟 2. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【3082】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(6.5 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇(174 mg，0.41 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡

唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.59 (s, 1H), 8.47-8.45 (d, 1H), 8.41(s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.01-7.00 (d, 1H), 5.96-5.94 (d, 1H), 3.61-3.55 (m, 4H), 3.14-3.12 (t, 2H), 3.09 (d, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.11-2.06 (m, 4H), 2.04-2.00 (m, 4H), 1.95-1.87 (m, 3H), 1.79-1.75 (q, 2H), 1.55-1.53 (q, 2H); MS (ESI) m/z = 655.2 $(M+H)^+$

【3083】 範例 388. ((1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己基)甲醇

【3084】 步驟 1. ((1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己基)甲醇

【3085】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(207 mg)，程序差異之處在於以參考範例 65 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶(155 mg，0.49 mmol)及反-4-(胺基甲基)環己烷甲醇鹽酸鹽 (105 mg，0.64 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 441.2 $(M+H)^+$

【3086】 步驟 2. ((1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己基)甲醇

【3087】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(6.8 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之((1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己基)甲醇(207 mg，0.47 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.49-8.47 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.01-7.00 (d, 1H),

5.67 (s, 1H), 3.61-3.57 (q, 2H), 3.50-3.48 (d, 2H), 3.32-3.29 (t, 2H), 3.14-3.08 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.12-2.07 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 6H), 1.55-1.52 (q, 1H), 1.25-1.23 (d, 3H), 1.19-1.16 (t, 2H), 1.05-1.02 (d, 4H); MS (ESI) m/z = 669.2 $(M+H)^+$

【3088】 範例 389. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【3089】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【3090】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(184 mg)，程序差異之處在於以參考範例 65 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶(155 mg，0.49 mmol)及(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(96 mg，0.64 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 426.1 $(M+H)^+$

【3091】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【3092】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(9.0 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(184 mg，0.43 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.44-8.43 (d, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.94-6.92 (d, 1H), 3.89-3.83 (m, 3H), 3.58-3.51 (m, 6H), 3.13-3.11 (t, 2H), 2.87-2.84 (m, 5H), 2.05-2.03 (q, 2H), 1.87-1.83 (m, 4H), 1.81-1.79 (t, 4H), 1.58-1.55 (t, 2H), 1.05 (s, 3H); MS (ESI) m/z =

655.2 $(M+H)^+$

【3093】 範例 390. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(環丙磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【3094】 步驟 1. ((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(環丙磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【3095】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(214 mg)，程序差異之處在於以參考範例 66 中所製備之 2-氯-5-((1-(環丙磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)-4-氟吡啶(173 mg，0.505 mmol)及((1*s*,4*s*)-4-胺基環己基)甲醇(85 mg，0.66 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.98 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.24-5.22 (d, 1H), 3.60-3.48 (m, 5H), 3.19-3.14 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.87-2.85 (d, 4H), 2.27 (s, 1H), 2.11 (m, 2H), 2.04-2.00 (m, 2H), 1.85-1.79 (m, 4H), 1.69-1.62 (m, 4H), 1.28-1.25 (d, 2H), 1.15-1.13 (q, 2H), 0.99-0.96 (q, 2H)

【3096】 步驟 2. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(環丙磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【3097】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(13.5 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(環丙磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇(214 mg，0.47 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.49-8.47 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.01-7.00 (d, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.61-3.57 (q, 2H), 3.50-3.48 (d, 2H), 3.32-3.29 (t, 2H), 3.14-3.08 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.12-2.07 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 6H), 1.55-1.52 (q,

1H), 1.25-1.23 (d, 3H), 1.19-1.16 (t, 2H), 1.05-1.02 (d, 4H); MS (ESI) m/z = 681.2 $(M+H)^+$

【3098】 範例 391. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(環丙磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【3099】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(環丙磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【3100】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(212 mg)，程序差異之處在於以參考範例 66 中所製備之 2-氯-5-((1-(環丙磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)-4-氟吡啶(173 mg，0.505 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.98 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.03-5.01 (d, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.22 (s, 1H), 3.21-3.16 (m, 2H), 2.93-2.85 (q, 3H), 2.29-2.25 (q, 1H), 2.04-1.99 (m, 3H), 1.84-1.71 (m，10H), 1.15-1.13 (q, 2H), 0.99-0.96 (q, 2H)

【3101】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(環丙磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【3102】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(10 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(環丙磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(212 mg，0.48 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.60 (s, 1H), 8.44-8.43 (d, 2H), 7.84-7.82 (d, 2H), 7.01-7.00 (d, 1H), 5.63-5.62 (d, 1H), 4.00-3.98 (q, 1H), 3.62-3.60 (t, 2H), 3.23-3.22 (d, 2H), 2.83 (d, 2H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.93-1.82 (m，8H), 1.66 (s, 2H), 1.54-1.53 (q, 2H), 1.24-1.19 (m, 4H), 1.03-1.01 (q, 2H) ;

MS (ESI) m/z = 667.2 $(M+H)^+$

【3103】 範例 392. ((1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(環丙磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己基)甲醇

【3104】 步驟 1. ((1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-((1-(環丙磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己基)甲醇

【3105】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(217 mg)，程序差異之處在於以參考範例 66 中所製備之 2-氯-5-((1-(環丙磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)-4-氟吡啶(173 mg，0.505 mmol)及反-4-(胺基甲基)環己烷甲醇鹽酸鹽 (117.8 mg，0.66 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.98 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 3.60-3.56 (m, 2H), 3.46-3.44 (d, 2H), 3.19-3.13 (m, 2H), 3.05-3.02 (t, 2H), 2.86-2.84 (d, 2H), 2.27-2.24 (q, 1H), 2.05-2.00 (m, 4H), 1.88-1.79 (m, 6H), 1.60-1.52 (d, 2H), 1.16-1.14 (q, 2H), 1.06-0.97 (m, 6H)

【3106】 步驟 2. ((1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(環丙磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己基)甲醇

【3107】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(6.8 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之((1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-((1-(環丙磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己基)甲醇(217 mg，0.47 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.44-8.43 (d, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.05-7.04 (d, 1H), 5.41 (s, 1H), 3.65-3.63 (d, 2H), 3.49-3.48 (d, 2H), 3.28-3.19 (m, 4H), 2.89-2.81 (q, 2H),

2.29 (s, 1H), 2.08-2.06 (q, 2H), 1.91-1.83 (m, 6H), 1.54-1.52 (q, 3H), 1.24-1.16 (m, 6H), 1.04-1.00 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 695.2 $(M+H)^+$

【3108】 範例 393. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(環丙磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【3109】 步驟 1. ((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(環丙磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【3110】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(145 mg)，程序差異之處在於以參考範例 67 中所製備之 2-氯-5-((1-(環丙磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)-4-氟吡啶(160 mg，0.49 mmol)及((1*s*,4*s*)-4-胺基環己基)甲醇(82 mg，0.63 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.00-7.99 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.26-5.24 (d, 1H), 3.73-3.69 (q, 2H), 3.61-3.48 (m, 5H), 3.38-3.35 (t, 1H), 2.38-2.30 (q, 2H), 2.15 (s, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.84-1.81 (t, 2H), 1.70-1.65 (m, 5H), 1.35-1.32 (t, 2H), 1.20 (d, 2H), 1.09-1.02 (d, 2H)

【3111】 步驟 2. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(環丙磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【3112】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(6.8 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(環丙磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇(145 mg，0.33 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.59 (s, 1H), 8.44-8.42 (t, 3H), 8.01 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.99-6.98 (d, 1H), 5.86-5.85 (d, 1H), 3.76-3.72 (q, 1H), 3.66-3.64 (d, 1H), 3.57-3.50 (m, 4H), 3.42-3.41 (d, 1H), 2.84 (s, 1H),

2.41-2.36 (m, 2H), 2.18 (s, 1H), 2.04-2.01 (d, 2H), 1.92-1.89 (d, 2H), 1.75-1.72 (d, 2H), 1.55-1.53 (q, 3H), 1.37-1.34 (d, 2H), 1.27-1.22 (m, 6H), 1.03-1.01 (t, 2H); MS (ESI) m/z = 667.2 $(M+H)^+$

【3113】 範例 394. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(環丙磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【3114】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(環丙磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【3115】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(105 mg)，程序差異之處在於以參考範例 67 中所製備之 2-氯-5-((1-(環丙磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)-4-氟吡啶(160 mg，0.49 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.96-7.94 (d, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.06-5.04 (d, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.69-3.64 (q, 1H), 3.59-3.57 (t, 1H), 3.49-3.43 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 2H), 2.67 (brs, 1H), 2.38-2.28 (m, 2H), 2.13-2.10 (t, 1H), 1.73-1.70 (q，8H), 1.16-1.13 (m, 2H), 0.98-0.95 (m, 2H)

【3116】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(環丙磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【3117】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(3.3 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(環丙磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(105 mg，0.25 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.43-8.41 (d, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.18-7.12 (d, 2H), 5.17-5.15 (d, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.75-3.53 (m, 5H), 3.40-3.39 (d, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.42-2.35 (d, 2H), 2.21-2.19

(d, 2H), 1.70-1.66 (q, 2H), 1.53-1.52 (q, 2H), 1.31-1.21 (m，8H), 1.02-1.00 (q, 2H); MS (ESI) m/z = 653.2 $(M+H)^+$

【3118】 範例 395. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(環丙磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【3119】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((1-(環丙磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【3120】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(142 mg)，程序差異之處在於以參考範例 67 中所製備之 2-氯-5-((1-(環丙磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)-4-氟吡啶(160 mg，0.49 mmol)及(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(96 mg，0.63 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.05 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.67-3.52 (m, 4H), 3.47-3.41 (q, 4H), 3.36-3.29 (q, 2H), 3.14-3.11 (t, 3H), 3.08 (s, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.36-2.25 (m, 2H), 2.10-2.06 (t, 1H), 1.70-1.64 (q, 2H), 1.40-1.37 (q, 2H), 1.20-1.18 (q, 2H), 1.14-1.13 (d, 2H), 0.97-0.94 (t, 5H)

【3121】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(環丙磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【3122】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(24.1 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-(環丙磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(142 mg，0.32 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.42-8.40 (t, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.98-6.97 (d, 1H), 3.74-3.63 (m, 4H), 3.53-3.47 (m, 4H), 3.39-3.32 (m, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.58 (brs, 1H), 2.42-

2.32 (q, 2H), 2.16 (s, 1H), 1.81-1.78 (t, 2H), 1.55-1.51 (m, 4H), 1.24-1.20 (q, 4H), 1.07 (s, 3H), 1.05-0.99 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 667.2 $(M+H)^+$

【3123】 範例 396. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(3-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【3124】 步驟 1. 2-(1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺

【3125】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(252 mg)，程序差異之處在於以參考範例 18 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(500 mg，2.12 mmol)及 *N*,*N*-二甲基-2-(3-哌啶基)-1-乙胺(397 mg，2.55 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.18 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.99-3.91 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.83-2.78 (q, 1H), 2.53-2.45 (q, 3H), 2.27-2.23 (t, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.90-1.87 (d, 1H), 1.75-1.65 (m, 3H), 1.42-1.40 (d, 2H), 1.38-1.23 (t, 2H), 0.83-0.80 (d, 1H)

【3126】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(3-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【3127】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(9.0 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-(1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺(252 mg，0.68 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.45-8.42 (t, 2H), 8.06 (s, 2H), 7.65-7.62 (d, 2H), 6.96-6.94 (d, 1H), 4.14-4.11 (d, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.99-2.96 (d, 2H), 2.93-2.85 (m, 2H), 2.74-2.69 (t, 2H), 2.65-2.63

(d，8H), 1.96-1.92 (d, 2H), 1.80-1.72 (q, 4H), 1.52-1.51 (d, 2H), 1.28-1.23 (t, 2H); MS (ESI) m/z = 601.3 $(M+H)^+$

【3128】 範例 397. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【3129】 步驟 1. ((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【3130】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(161 mg)，程序差異之處在於以參考範例 68 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶(180 mg，0.59 mmol)及((1*s*，4*s*)-4-胺基環己基)甲醇(100 mg，0.77 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.98-7.96 (t, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.24-5.22 (d, 1H), 3.66-3.62 (q, 2H), 3.57-3.52 (m, 3H), 3.48-3.42 (m, 2H), 3.40-3.35 (m, 1H), 2.87-2.86 (d, 4H), 2.33-2.29 (q, 1H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.83-1.80 (q, 2H), 1.66-1.63 (d, 5H), 1.37-1.31 (t, 2H)

【3131】 步驟 2. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【3132】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(11.7 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇(161 mg，0.39 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.59 (s, 1H), 8.47-8.46 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.85-7.84 (d, 1H), 7.01-7.00 (d, 1H), 5.97-5.95 (d, 1H), 4.01 (brs, 1H), 3.68-3.57 (m, 4H), 3.55-3.40 (m,

3H), 2.93-2.91 (d, 3H), 2.85-2.83 (d, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.35 (s, 1H), 2.20 (s, 1H), 2.04-2.01 (d, 2H), 1.93-1.90 (d, 2H), 1.75-1.72 (d, 3H), 1.55-1.53 (q, 2H), 1.37-1.35 (d, 2H), 1.26-1.24 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 641.2 $(M+H)^+$

【3133】 範例 398. (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇

【3134】 步驟 1. (1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇

【3135】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(179 mg)，程序差異之處在於以參考範例 68 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶(180 mg，0.59 mmol)及反-4-(胺基甲基)環己醇鹽酸鹽 (128 mg，0.77 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.96-7.94 (d, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.23-5.20 (t, 1H), 3.61-3.58 (t, 3H), 3.56-3.52 (m, 1H), 3.49-3.30 (m, 2H), 3.03-2.99 (t, 2H), 2.92 (s, 1H), 2.87-2.84 (d, 3H), 2.30-2.26 (q, 2H), 2.16-2.12 (q, 2H), 2.01-1.99 (d, 2H), 1.81-1.78 (d, 2H), 1.66 (s, 1H), 1.08-1.01 (q, 2H)

【3136】 步驟 2. (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇

【3137】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(17.2 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇(179 mg，0.43 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.41-8.38 (t, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.19-7.17 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.22 (s, 1H),

3.66-3.57 (m, 4H), 3.53-3.34 (m, 2H), 3.17-3.14 (t, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.81 (s, 1H), 2.61 (s，8H), 2.32 (s, 1H), 2.17 (s, 1H), 2.03-2.01 (d, 2H), 1.87-1.84 (d, 2H), 1.51-1.49 (q, 1H), 1.30-1.27 (d, 2H), 1.23-1.21 (d, 2H), 1.19-1.10 (q, 4H); MS (ESI) m/z = 641.2 $(M+H)^+$

【3138】 範例 399. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【3139】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【3140】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(169 mg)，程序差異之處在於以參考範例 68 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶(180 mg，0.59 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.97-7.96 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.04-5.02 (d, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.66-3.61 (q, 1H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.46-3.32 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.52 (brs, 1H), 2.33-2.28 (q, 1H), 2.17-2.01 (m, 2H), 1.79-1.57 (m，8H)

【3141】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【3142】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(18.7 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(169 mg，0.42 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.61 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.38-8.37 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10-7.09 (d, 1H), 5.13-

5.11 (d, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.70-3.56 (m, 3H), 3.50-3.47 (q, 2H), 3.39-3.36 (t, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.61 (s, 6H), 2.57-2.52 (q, 1H), 2.20-2.15 (q, 1H), 1.87-1.84 (t, 6H), 1.79 (s, 2H), 1.69-1.66 (t, 2H), 1.21-1.19 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 627.2 $(M+H)^+$

【3143】 範例 400. ((1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己基)甲醇

【3144】 步驟 1. ((1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己基)甲醇

【3145】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(175 mg)，程序差異之處在於以參考範例 68 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶(180 mg，0.59 mmol)及反-4-(胺基甲基)環己烷甲醇鹽酸鹽 (139 mg，0.77 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.94 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.21-5.18 (t, 1H), 3.63-3.52 (m, 2H), 3.47-3.30 (m, 5H), 3.04-3.00 (t, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.85 (s, 1H), 2.32-2.27 (q, 1H), 2.15-2.11 (t, 3H), 1.85-1.80 (t, 4H), 1.54-1.45 (d, 2H), 1.03-0.95 (q, 4H)

【3146】 步驟 2. ((1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己基)甲醇

【3147】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(6.3 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之((1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)乙

炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己基)甲醇(175 mg，0.41 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.42-8.39 (t, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.16-7.15 (d, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.52-3.45 (m, 4H), 3.38-3.35 (t, 1H), 3.21-3.18 (t, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.83-2.81 (t, 1H), 2.34-2.31 (t, 1H), 2.17 (s, 1H), 1.88-1.86 (d, 4H), 1.52 (d, 1H), 1.51-1.49 (t, 3H), 1.24-1.21 (t, 2H), 1.07-0.93 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 655.2 $(M+H)^+$

【3148】 範例 401. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【3149】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【3150】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(156 mg)，程序差異之處在於以參考範例 68 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶(180 mg，0.59 mmol)及(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(117.1 mg，0.77 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.07 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.66-3.58 (m, 3H), 3.53-3.49 (m, 1H), 3.44-3.32 (m, 5H), 3.15-3.09 (m, 2H), 2.85 (s, 5H), 2.60 (s, 1H), 2.28-2.25 (t, 1H), 2.14-2.11 (t, 2H), 1.73-1.66 (m, 2H), 1.42-1.38 (d, 2H), 0.99 (s, 3H)

【3151】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【3152】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(13.5 mg)，程序差異

之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(156 mg，0.38 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.44-8.38 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.96-6.95 (d, 1H), 3.78-3.74 (q, 2H), 3.67-3.58 (m, 2H), 3.51-3.45 (m, 4H), 3.39-3.35 (q, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.85-2.83 (t, 1H), 2.32-2.29 (t, 1H), 2.19-2.16 (q, 1H), 1.84-1.78 (q, 2H), 1.56-1.51 (m, 4H), 1.25-1.23 (d, 2H), 1.08 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 641.2 $(M+H)^+$

【3153】 範例 402. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【3154】 步驟 1. ((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【3155】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(191 mg)，程序差異之處在於以參考範例 60 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶(180 mg，0.86 mmol)及((1*s*,4*s*)-4-胺基環己基)甲醇(144 mg，1.12 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.91 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.28-5.26 (d, 1H), 3.66-3.63 (q, 1H), 3.49-3.45 (t, 2H), 2.83-2.81 (d, 1H), 1.81-1.77 (q, 2H), 1.71-1.56 (m, 6H), 1.33 (s, 3H), 1.30-1.21 (m, 3H), 0.97-0.94 (t, 2H), 0.79-0.76 (t, 2H); MS (ESI) m/z = 319.1 $(M+H)^+$

【3156】 步驟 2. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【3157】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(12.2 mg)，程序差異

之處在於以步驟 1 中所製備之((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇(191 mg，0.60 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.60 (s, 1H), 8.42-8.38 (t, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.00-6.98 (d, 1H), 5.68-5.66 (d, 1H), 3.95-3.94 (t, 1H), 3.55-3.53 (t, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.02-2.01 (d, 2H), 1.99-1.98 (d, 2H), 1.89-1.76 (m, 4H), 1.54-1.51 (q, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.30-1.22 (m, 4H), 1.04-1.01 (q, 2H), 0.79-0.76 (q, 2H); MS (ESI) m/z = 548.2 $(M+H)^+$

【3158】 範例 403. (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇

【3159】 步驟 1. (1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇

【3160】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(153 mg)，程序差異之處在於以參考範例 60 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶(180 mg，0.86 mmol)及反-4-(胺基甲基)環己醇鹽酸鹽 (185 mg，1.12 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 319.1 $(M+H)^+$

【3161】 步驟 2. (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇

【3162】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(3.9 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇(153 mg，0.48 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.40-

8.39 (d, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.03-7.02 (d, 1H), 5.47-5.45 (t, 1H), 3.61-3.59 (t, 1H), 3.24-3.21 (t, 2H), 2.84-2.80 (m, 1H), 2.06-2.04 (d, 2H), 1.90-1.87 (d, 2H), 1.71 (s, 1H), 1.52-1.49 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.33-1.30 (d, 2H), 1.27-1.24 (t, 4H), 1.22-1.17 (q, 2H), 0.79-0.73 (t, 2H); MS (ESI) m/z = 548.2 $(M+H)^+$

【3163】 範例 404. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇

【3164】 步驟 1. 1-(2-氯-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇

【3165】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(169 mg)，程序差異之處在於以參考範例 60 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶(180 mg，0.86 mmol)及 4-甲基哌啶-4-醇(221 mg，1.12 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.06 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.65-3.62 (q, 2H), 3.29-3.21 (m, 3H), 2.03-2.02 (d, 2H), 1.78-1.67 (m, 4H), 1.33-1.30 (t, 7H), 1.25-1.21 (t, 2H), 0.97-0.96 (t, 2H); MS (ESI) m/z = 305.1 $(M+H)^+$

【3166】 步驟 2. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇

【3167】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(8.5 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(2-氯-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇(169 mg，0.55 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.44-8.38 (t, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.91-6.90 (d, 1H), 3.85-3.82 (d, 2H), 3.41-3.35 (m, 3H), 2.83 (s,

1H), 1.85-1.82 (t, 4H), 1.55-1.53 (q, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.26-1.22 (m, 2H), 1.01-1.00 (q, 2H), 0.74 (s, 2H); MS (ESI) m/z = 534.2 $(M+H)^+$

【3168】 範例 405. ((1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己基)甲醇

【3169】 步驟 1. ((1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己基)甲醇

【3170】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(182 mg)，程序差異之處在於以參考範例 60 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶(180 mg，0.86 mmol)及反-4-(胺基甲基)環己烷甲醇鹽酸鹽 (200 mg，1.12 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.96 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 3.48-3.47 (d, 2H), 3.05-3.02 (t, 2H), 1.89-1.86 (d, 4H), 1.67 (s, 1H), 1.58-1.50 (d, 1H), 1.49-1.48 (d, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.07-0.98 (m, 6H), 0.75 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 333.1 $(M+H)^+$

【3171】 步驟 2. ((1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己基)甲醇

【3172】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(12.8 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之((1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己基)甲醇(182 mg，0.55 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.43-8.39 (t, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.12-7.10 (d, 1H), 5.34-5.30 (d, 1H), 3.50-3.48 (d, 2H), 2.84-2.82 (t, 2H), 1.92-1.89 (t, 4H), 1.53 (d, 1H), 1.52-1.50 (t, 2H), 1.39

(s, 3H), 1.23-1.02 (m，8H), 0.74 (s, 2H); MS (ESI) m/z = 562.2 $(M+H)^+$

【3173】 範例 406. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((二甲胺基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【3174】 步驟 1. 1-(1-(2-氯-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)-*N*,*N*-二甲基甲胺

【3175】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(203 mg)，程序差異之處在於以參考範例 60 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶(180 mg，0.86 mmol)及 *N*,*N*-二甲基-1-(4-甲基哌啶-4-基)甲胺 2 鹽酸鹽 (254 mg，1.12 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.08 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.18-3.11 (m, 2H), 2.32-2.31 (d, 7H), 1.70-1.63 (m, 2H), 1.45-1.41 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.03-1.00 (m, 5H), 0.74-0.70 (t, 2H); MS (ESI) m/z = 346.1 $(M+H)^+$

【3176】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((二甲胺基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【3177】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(23.1 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(1-(2-氯-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)-*N*,*N*-二甲基甲胺(203 mg，0.59 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.58 (s, 1H), 8.40-8.38 (t, 3H), 8.06 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.91-6.89 (s, 1H), 3.89-3.86 (d, 2H), 3.38-3.36 (s, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.69 (s, 6H), 1.78-1.74 (q, 5H), 1.53-1.51 (t, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.27-1.23 (d, 6H), 0.99-0.97 (q, 2H), 0.74-0.72 (t, 2H); MS (ESI)

m/z = 575.3 $(M+H)^+$

【3178】 範例 407. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【3179】 步驟 1. 2-(1-(2-氯-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺

【3180】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(202 mg)，程序差異之處在於以參考範例 60 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶(180 mg，0.86 mmol)及 *N*,*N*-二甲基-2-(哌啶-4-基)乙胺 (174 mg，1.12 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.09 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.98-3.95 (d, 2H), 2.77-2.68 (q, 2H), 2.33-2.30 (t, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.80-1.77 (d, 2H), 1.54-1.43 (m, 4H), 1.40-1.30 (m, 5H), 1.05 (s, 2H), 0.70 (s, 2H); MS (ESI) m/z = 346.1 $(M+H)^+$

【3181】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【3182】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(18.2 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-(1-(2-氯-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺(202 mg，0.58 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 8.42-8.38 (t, 2H), 7.95 (d, 2H), 6.92-6.91 (d, 1H), 4.19-4.16 (d, 2H), 2.99-2.82 (m, 5H), 2.71-2.68 (d, 6H), 1.92-1.89 (d, 2H), 1.77-1.72 (q, 3H), 1.53-1.44 (m, 5H), 1.36 (s, 3H), 1.25-1.23 (t, 2H), 1.00 (s, 2H), 0.75 (s, 2H); MS (ESI) m/z = 548.2 $(M+H)^+$

【3183】 範例 408. 1-(3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(((1*s*,4*s*)-4-(羥甲基)環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮

【3184】 步驟 1. 1-(3-((6-氯-4-(((1*s*,4*s*)-4-(羥甲基)環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮

【3185】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(116 mg)，程序差異之處在於以參考範例 69 中所製備之 1-(3-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮(150 mg，0.47 mmol)及((1*s*,4*s*)-4-胺基環己基)甲醇(78 mg，0.61 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 430.1 $(M+H)^+$

【3186】 步驟 2. 1-(3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(((1*s*,4*s*)-4-(羥甲基)環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮

【3187】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(17.8 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(3-((6-氯-4-(((1*s*,4*s*)-4-(羥甲基)環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮(116 mg，0.27 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.60 (s, 1H), 8.42-8.40 (d, 1H), 7.96-7.94 (d, 1H), 7.62-7.58 (d, 1H), 6.98-6.97 (d, 1H), 5.49-5.39 (d, 1H), 3.99-3.82 (m, 3H), 3.80-3.64 (m, 3H), 3.51-3.22 (m, 4H), 2.82 (d, 2H), 2.41-2.18 (m, 3H), 1.99-1.92 (d, 2H), 1.87-1.80 (d, 2H), 1.73-1.63 (m, 4H), 1.60 (s, 2H), 1.42-1.23 (m, 6H); MS (ESI) m/z = 659.2 $(M+H)^+$

【3188】 範例 409. 1-(3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺

基)-4-((((1*r*,4*r*)-4-羥基環己基)甲基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮

【3189】 步驟 1. 1-(3-((6-氯-4-((((1*r*,4*r*)-4-羥基環己基)甲基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮

【3190】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(134 mg)，程序差異之處在於以參考範例 69 中所製備之 1-(3-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮(150 mg，0.47 mmol)及反-4-(胺基甲基)環己醇鹽酸鹽 (100 mg，0.61 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.96 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.00-4.99 (d, 1H), 3.94-3.85 (m, 2H), 3.77-3.52 (m, 4H), 3.39-3.33 (d, 1H), 3.02-3.01 (d, 2H), 2.43-2.41 (d, 1H), 2.39-2.31 (q, 2H), 2.29-2.19 (d, 3H), 1.80-1.77 (d, 2H), 1.53 (s, 1H), 1.31-1.22 (q, 2H), 1.07-1.01 (t, 2H); MS (ESI) m/z = 430.1 $(M+H)^+$

【3191】 步驟 2. 1-(3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-((((1*r*,4*r*)-4-羥基環己基)甲基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮

【3192】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(3.2 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(3-((6-氯-4-((((1*r*,4*r*)-4-羥基環己基)甲基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮(134 mg，0.31 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.44-8.42 (d, 2H), 7.92(s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.10-7.09 (d, 1H), 5.16-5.13 (t, 1H), 4.13-4.12 (d, 1H), 4.01-3.92 (q, 2H), 3.75-3.59 (m, 4H), 3.45-3.39

(d, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.83-2.81 (t, 1H), 2.14-2.05 (d, 2H), 1.89-1.86 (d, 2H), 1.66 (s, 1H), 1.53 (s, 2H), 1.35-1.15 (m, 7H); MS (ESI) m/z = 659.2 $(M+H)^+$

【3193】 範例 410. 1-(3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮

【3194】 步驟 1. 1-(3-((6-氯-4-(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮

【3195】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(146 mg)，程序差異之處在於以參考範例 69 中所製備之 1-(3-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮(150 mg，0.47 mmol)及 4-甲基哌啶-4-醇(70 mg，0.61 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.09 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.89-3.84 (q, 1H), 3.75-3.73 (d, 1H), 3.68-3.60 (m, 4H), 3.34-3.24 (m, 2H), 2.34-2.32 (d, 1H), 2.20-2.16 (q, 2H), 1.67-1.66 (d, 4H), 1.22 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 416.1 $(M+H)^+$

【3196】 步驟 2. 1-(3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮

【3197】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(5.8 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(3-((6-氯-4-(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮(146 mg，0.35 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 645.2 $(M+H)^+$

【3198】 範例 411. 1-(3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺

基)-4-((((1*r*,4*r*)-4-(羥甲基)環己基)甲基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮

【3199】 步驟 1. 1-(3-((6-氯-4-((((1*r*,4*r*)-4-(羥甲基)環己基)甲基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮

【3200】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(113 mg)，程序差異之處在於以參考範例 69 中所製備之 1-(3-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮(150 mg，0.47 mmol)及反-4-(胺基甲基)環己烷甲醇鹽酸鹽 (109 mg，0.61 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.99 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.04-5.01 (t, 1H), 3.94-3.59 (m, 4H), 3.43-3.41 (d, 2H), 3.39-3.31 (m, 1H), 3.01-2.99 (t, 2H), 2.39-2.28 (m, 2H), 2.20-2.08 (t, 1H), 1.85-1.78 (t, 4H), 1.53-1.44 (t, 2H), 1.01-0.93 (q, 4H)

【3201】 步驟 2. 1-(3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-((((1*r*,4*r*)-4-(羥甲基)環己基)甲基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮

【3202】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(2.0 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(3-((6-氯-4-((((1*r*,4*r*)-4-(羥甲基)環己基)甲基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮(113 mg，0.25 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 673.2 $(M+H)^+$

【3203】 範例 412. 1-(3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-((二甲胺基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-

2,2,2-三氟乙-1-酮

【3204】 步驟 1. 1-(3-((6-氯-4-(4-((二甲胺基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮

【3205】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(140 mg)，程序差異之處在於以參考範例 69 中所製備之 1-(3-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮(150 mg，0.47 mmol)及 *N*,*N*-二甲基-1-(4-甲基哌啶-4-基)甲胺二鹽酸鹽 (139 mg，0.61 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.05 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.93-3.83 (q, 2H), 3.74-3.52 (m, 3H), 3.37-3.27 (m, 1H), 3.15-3.09 (q, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.30-2.25 (t, 3H), 1.62-1.61 (d, 2H), 1.43-1.40 (d, 2H), 0.97 (s, 3H)

【3206】 步驟 2. 1-(3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-((二甲胺基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮

【3207】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(1.2 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(3-((6-氯-4-(4-((二甲胺基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮(140 mg，0.31 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 686.2 $(M+H)^+$

【3208】 範例 413. 1-(3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮

【3209】 步驟 1. 1-(3-((6-氯-4-(4-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮

【3210】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(124 mg)，程序差異之處在於以參考範例 69 中所製備之 1-(3-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮(150 mg，0.47 mmol)及 *N*,*N*-二甲基-2-(哌啶-4-基)乙胺 (95 mg，0.61 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.03 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.92-3.79 (m, 3H), 3.72-3.55 (m, 2H), 3.36-3.26 (m, 1H), 2.74-2.68 (t, 2H), 2.32-2.21 (m, 2H), 2.17-2.11 (q, 6H), 2.04-2.01 (t, 1H), 1.73-1.70 (d, 2H), 1.47-1.46 (d, 1H), 1.41-1.36 (q, 2H), 1.26-1.18 (q, 2H)

【3211】 步驟 2. 1-(3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮

【3212】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(2.4 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(3-((6-氯-4-(4-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮(124 mg，0.27 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 686.2 $(M+H)^+$

【3213】 範例 414. 1-(3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(((1*s*,4*s*)-4-羥基環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮

【3214】 步驟 1. 1-(3-((6-氯-4-(((1*s*,4*s*)-4-羥基環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔

基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮

【3215】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(129 mg)，程序差異之處在於以參考範例 69 中所製備之 1-(3-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮(150 mg，0.47 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.00 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.97-4.92 (q, 1H), 4.12-3.98 (m, 3H), 3.93-3.66 (m, 3H), 3.43-3.40 (t, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.25-2.22 (t, 1H), 2.14-2.06 (m, 3H), 1.76-1.72 (t，8H); MS (ESI) m/z = 416.1 $(M+H)^+$

【3216】 步驟 2. 1-(3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(((1*s*,4*s*)-4-羥基環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮

【3217】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(1.7 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(3-((6-氯-4-(((1*s*,4*s*)-4-羥基環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮(129 mg，0.31 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.45-8.42 (d, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.97-3.75 (m, 6H), 3.72-3.60 (q, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.48-3.33 (m, 2H), 2.93-2.92 (d, 1H), 2.37-2.19 (m, 4H), 1.59-1.52 (d, 4H), 1.34-1.22 (m, 5H), 1.09 (s, 2H); MS (ESI) m/z = 645.2 $(M+H)^+$

【3218】 範例 415. 1-(3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮

【3219】 步驟 1. 1-(3-((6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮

【3220】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(131 mg)，程序差異之處在於以參考範例 69 中所製備之 1-(3-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮(150 mg，0.47 mmol)及(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(92 mg，0.61 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.07 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.91-3.80 (m, 4H), 3.75-3.55 (m, 3H), 3.41-3.31 (m, 3H), 3.15-3.10 (q, 2H), 2.33-2.17 (m, 2H), 1.65-1.61 (q, 2H), 1.40-1.34 (q, 2H), 0.98 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 430.1 $(M+H)^+$

【3221】 步驟 2. 1-(3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮

【3222】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(1.0 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(3-((6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮(131 mg，0.30 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.45-8.44 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.10-7.08 (d, 1H), 5.09-5.07 (d, 1H), 4.07-3.92 (m, 3H), 3.90-3.62 (m, 4H), 3.47 -3.45 (d, 1H), 2.88-2.83 (d, 1H), 2.43-2.02 (m, 3H), 1.97-1.89 (m, 4H), 1.85-1.52 (m, 2H), 1.32-1.15 (m, 5H); MS (ESI) m/z = 659.2 $(M+H)^+$

【3223】 範例 416. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-

基)胺基)-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【3224】 步驟 1. ((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【3225】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(156 mg)，程序差異之處在於以參考範例 70 中所製備之 2-氯-4-氟-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶(150 mg，0.48 mmol)及((1*s*,4*s*)-4-胺基環己基)甲醇(104 mg，0.63 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.96-7.95 (d, 1H), 6.40-6.36 (d, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.47-3.43 (d, 3H), 2.80 (brs, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.16 (s, 1H), 1.75 (s, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.24 (s, 3H)

【3226】 步驟 2. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【3227】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(7.7 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇(156 mg，0.39 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.61 (s, 1H), 8.43-8.40 (t, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.01-7.00 (d, 1H), 5.39-5.37 (d, 1H), 4.37-4.34 (t, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.08-4.06 (d, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.55-3.49 (m, 3H), 2.83 (s, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.39 (s, 2H), 2.25-2.23 (d, 2H), 1.99-1.95 (t, 2H), 1.87-1.84 (d, 2H), 1.76-1.72 (q, 3H), 1.54-1.52 (q, 2H), 1.30-1.27 (d, 2H), 1.24 (d, 2H); MS (ESI)

m/z = 632.2 $(M+H)^+$

【3228】 範例 417. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇

【3229】 步驟 1. 1-(2-氯-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇

【3230】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(174 mg)，程序差異之處在於以參考範例 70 中所製備之 2-氯-4-氟-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶(150 mg，0.47 mmol)及 4-甲基哌啶-4-醇(72.5 mg，0.63 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.09 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.10-4.00 (m, 3H), 3.64-3.62 (d, 2H), 3.42 (s, 1H), 3.29 (s, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.29 (s, 1H), 2.16 (s, 1H), 1.69 (s, 5H), 1.29 (s, 3H), 1.22 (s, 1H)

【3231】 步驟 2. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇

【3232】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(14.3 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(2-氯-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇(174 mg，0.45 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.44-8.39 (t, 2H), 8.14 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 6.94-6.92 (d, 1H), 4.36-4.33 (t, 1H), 4.17-4.15 (d, 1H), 4.09-4.05 (t, 1H), 3.74-3.71 (d, 2H), 3.49-3.48 (d, 1H), 3.38-3.34 (t, 2H), 2.85-2.82 (q, 1H), 2.47-2.45 (d, 1H), 2.23-2.18 (q, 1H), 1.82-1.79 (q, 4H), 1.55-1.53 (q, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.24 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 618.2 $(M+H)^+$

【3233】 範例 418. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((二甲胺基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【3234】 步驟 1. 1-(1-(2-氯-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)-*N*,*N*-二甲基甲胺

【3235】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(134 mg)，程序差異之處在於以參考範例 70 中所製備之 2-氯-4-氟-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶(150 mg，0.47 mmol)及 *N*,*N*-二甲基-1-(4-甲基哌啶-4-基)甲胺二鹽酸鹽(144 mg，0.63 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.12 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.13-4.04 (d, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.45 (s, 1H), 3.16 (s, 2H), 2.43 (s, 1H), 2.31 (s, 7H), 2.17 (s, 3H), 1.65 (s, 2H), 1.43 (s, 2H), 1.02 (s, 3H)

【3236】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((二甲胺基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【3237】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(12.2 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(1-(2-氯-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)-*N*,*N*-二甲基甲胺(134 mg，0.31 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.43-8.40 (t, 2H), 8.01 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 6.98-6.97 (d, 1H), 4.36-4.32 (t, 1H), 4.16-4.15 (d, 1H), 4.08-4.05 (t, 1H), 3.83-3.80 (t, 1H), 3.48-3.46 (d, 1H), 3.33-3.27 (m, 2H), 2.85-2.83 (t, 1H), 2.52 (s, 6H), 2.49 (s, 3H), 2.48-2.45 (t, 1H),

2.22-2.20 (d, 1H), 1.77-1.73 (q, 2H), 1.64-1.60 (d, 2H), 1.54-1.52 (q, 2H), 1.25-1.22 (q, 2H), 1.17-1.13 (d, 3H); MS (ESI) m/z = 659.3 $(M+H)^+$

【3238】 範例 419. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【3239】 步驟 1. 2-(1-(2-氯-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺

【3240】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(144 mg)，程序差異之處在於以參考範例 70 中所製備之 2-氯-4-氟-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶(150 mg，0.47 mmol)及 *N*,*N*-二甲基-2-(哌啶-4-基)乙胺 (98 mg，0.63 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.13 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.32-4.31 (d, 1H), 4.14-4.04 (d, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.52-3.45 (d, 1H), 2.80 (s, 2H), 2.48-2.45 (d, 2H), 2.32 (s, 2H), 2.26 (s, 7H), 1.81 (s, 2H), 1.54-1.46 (d, 4H), 1.33 (s, 2H)

【3241】 步驟 2. 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

【3242】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(2.9 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-(1-(2-氯-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺(144 mg，0.34 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.44-8.41 (t, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.00-6.98 (d, 1H), 4.36-

4.33 (t, 1H), 4.08 (s, 1H), 4.05-4.02 (t, 3H), 3.49-3.48 (d, 1H), 3.41 (s, 1H), 2.88-2.84 (q, 3H), 2.65-2.62 (d, 5H), 2.47-2.44 (d, 5H), 1.63-1.60 (t, 2H), 1.54-1.52 (q, 4H), 1.25-1.22 (q, 2H); MS (ESI) m/z = 660.2 $(M+H)^+$

【3243】 範例 420. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【3244】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【3245】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(157 mg)，程序差異之處在於以參考範例 70 中所製備之 2-氯-4-氟-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶(150 mg，0.48 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.02 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.32-4.31 (d, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.10-4.06 (d, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.46-3.41 (q, 2H), 2.49 (s, 1H), 2.22-2.21 (d, 1H), 1.75 (s，12H), 1.26-1.25 (d, 1H)

【3246】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【3247】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(5.1 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(157 mg，0.40 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.61 (s, 1H), 8.43-8.41 (d, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.39-7.33 (q, 2H), 7.05-7.03 (d, 1H), 5.32-5.30 (d, 1H), 4.36-4.32 (t, 1H), 4.18-4.17 (d, 1H), 4.09-4.07 (t, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.48 (s, 1H), 2.83-2.81 (d, 1H), 2.49 (s, 1H), 1.91 (s, 4H), 1.89-1.80 (m, 3H), 1.68

(s, 2H), 1.54-1.52 (q, 2H), 1.24-1.21 (q, 2H); MS (ESI) m/z = 618.2 $(M+H)^+$

【3248】 範例 421. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【3249】 步驟 1. (1-(2-氯-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【3250】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(152.9 mg)，程序差異之處在於以參考範例 70 中所製備之 2-氯-4-氟-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶(150 mg，0.48 mmol)及(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(95 mg，0.63 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.14 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.15-4.05 (d, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 2.45 (s, 1H), 2.21-2.19 (d, 1H), 1.68 (s, 4H), 1.47 (s, 2H), 1.27-1.26 (d, 1H), 1.05 (s, 3H)

【3251】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【3252】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(2.5 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(152 mg，0.38 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.45-8.41 (t, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.98-6.97 (d, 1H), 4.37-4.33 (t, 1H), 4.17-4.16 (d, 1H), 4.07-4.05 (d, 1H), 3.64-3.60 (q, 2H), 3.50-3.46 (t, 3H), 3.39-3.33 (m, 2H), 2.85-2.84 (d, 1H), 2.47-2.45 (d, 1H), 2.23-2.20 (t, 1H), 1.79-1.72

(m, 3H), 1.67 (s，9H), 1.56-1.52 (m, 4H), 1.25-1.23 (t, 2H), 1.08-1.06 (d, 3H); MS (ESI) m/z = 632.2 $(M+H)^+$

【3253】 範例 422. ((1*s*,4*s*)-4-((5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【3254】 步驟 1. ((1*s*,4*s*)-4-((5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-氯吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【3255】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(206 mg)，程序差異之處在於以參考範例 71 中所製備之 5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-氯-4-氟吡啶(150 mg，0.60 mmol)及((1*s*,4*s*)-4-胺基環己基)甲醇(128 mg，0.77 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.98 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.71-4.64 (d, 2H), 3.69 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.32-2.23 (t, 1H), 2.00 (s, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.72-1.64 (d，8H), 1.49-1.42 (t, 3H), 1.27 (s, 2H)

【3256】 步驟 2. ((1*s*,4*s*)-4-((5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【3257】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(9.1 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之((1*s*,4*s*)-4-((5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-氯吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇(206 mg，0.55 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.59 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.42 (d, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.01-6.98 (t, 1H), 6.02-6.00 (d, 1H), 4.75-4.73 (t, 1H), 4.67-4.66 (d, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.57-3.52 (q, 2H), 2.85-2.82 (q, 2H), 2.08-2.01 (q, 2H), 1.91-1.85 (q, 3H), 1.80-1.77 (t, 2H), 1.72-1.62 (m, 3H),

1.54-1.51 (t, 4H), 1.49-1.47 (d, 2H), 1.29-1.23 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 590.2 $(M+H)^+$

【3258】 範例 423. (1*r*,4*r*)-4-(((5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇

【3259】 步驟 1. (1*r*,4*r*)-4-(((5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-氯吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇

【3260】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(196 mg)，程序差異之處在於以參考範例 71 中所製備之 5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-氯-4-氟吡啶(150 mg，0.60 mmol)及反-4-(胺基甲基)環己醇鹽酸鹽 (128 mg，0.77 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.99 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.69-4.63 (d, 2H), 3.60 (s, 1H), 3.11-3.03 (d, 2H), 2.88-2.80 (d, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.85-1.77 (d, 7H), 1.57-1.50 (d, 3H), 1.30 (s, 2H), 1.09 (s, 2H)

【3261】 步驟 2. (1*r*,4*r*)-4-(((5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇

【3262】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(11.5 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*r*,4*r*)-4-(((5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-氯吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇(196 mg，0.52 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.41-8.40 (t, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.07-7.05 (d, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.72-4.63 (m, 2H), 3.61 (s, 1H), 3.23-3.19 (q, 2H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.07-2.01 (q, 3H), 1.91-1.88 (q, 3H), 1.77 (d, 2H), 1.54-1.49 (m, 4H), 1.33-1.30 (t, 2H), 1.24-

1.17 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 590.2 $(M+H)^+$

【3263】 範例 424. 1-(5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇

【3264】 步驟 1. 1-(5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-氯吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇

【3265】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(169 mg)，程序差異之處在於以參考範例 71 中所製備之 5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-氯-4-氟吡啶(150 mg，0.60 mmol)及 4-甲基哌啶-4-醇(89 mg，0.77 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.15 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.71-4.65 (d, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.22 (s, 1H), 2.00-1.89 (d, 2H), 1.75-1.69 (d，8H), 1.50 (s, 2H), 1.33 (s, 4H)

【3266】 步驟 2. 1-(5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇

【3267】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(9.7 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-氯吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇(169 mg，0.49 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.65-8.64 (d, 1H), 8.43-8.41 (d, 2H), 8.29-8.28 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.93-6.91 (t, 1H), 4.73-4.71 (t, 1H), 4.65-4.63 (t, 2H), 4.00-3.96 (q, 2H), 3.51-3.48 (t, 2H), 2.84-2.79 (m, 2H), 2.00-1.98 (d, 1H), 1.89-1.83 (d, 5H), 1.78-1.76 (t, 2H), 1.55-1.48 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.30-1.28 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 576.2 $(M+H)^+$

【3268】 範例 425. ((1*r*,4*r*)-4-(((5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己基)甲醇

【3269】 步驟 1. ((1*r*,4*r*)-4-(((5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-氯吡啶-4-基)胺基)甲基)環己基)甲醇

【3270】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(162 mg)，程序差異之處在於以參考範例 71 中所製備之 5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-氯-4-氟吡啶(150 mg，0.60 mmol)及反-4-(胺基甲基)環己烷甲醇鹽酸鹽 (139 mg，0.77 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.00-7.99 (d, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.70-4.64 (d, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.89 (s, 5H), 1.76 (s, 2H), 1.66-1.60 (d, 4H), 1.51 (s, 4H), 1.26 (s, 2H), 1.04 (s, 4H), 0.85 (s, 1H)

【3271】 步驟 2. ((1*r*,4*r*)-4-(((5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己基)甲醇

【3272】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(7.6 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之((1*r*,4*r*)-4-(((5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-氯吡啶-4-基)胺基)甲基)環己基)甲醇(162 mg，0.43 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.42-8.41 (t, 2H), 7.80-7.79 (d, 1H), 7.07-7.05 (d, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.72-4.63 (q, 2H), 4.02-4.01 (d, 1H), 3.49-3.47 (d, 2H), 3.24-3.22 (t, 2H), 2.84-2.80 (q, 2H),

2.05-2.02 (t, 1H), 1.93-1.87 (t, 5H), 1.78-1.77 (d, 2H), 1.55 (s, 1H), 1.53-1.49 (m, 5H), 1.22-1.15 (m, 4H), 1.04-1.01 (t, 3H); MS (ESI) m/z = 604.2 $(M+H)^+$

【3273】 範例 426. *N*-(5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-4-(4-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺

【3274】 步驟 1. 2-(1-(5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-氯吡啶-4-基)哌啶-4-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺

【3275】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(176 mg)，程序差異之處在於以參考範例 71 中所製備之 5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-氯-4-氟吡啶(150 mg，0.60 mmol)及 *N*,*N*-二甲基-2-(哌啶-4-基)乙胺 (121 mg，0.77 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.11 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.70-4.63 (d, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.52-3.46 (d, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.41 (s, 2H), 2.33 (s, 2H), 2.16 (s, 7H), 1.98 (s, 1H), 1.87-1.78 (d, 5H), 1.48 (s, 6H), 1.36 (s, 2H)

【3276】 步驟 2. *N*-(5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-4-(4-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺

【3277】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(13.0 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 2-(1-(5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-氯吡啶-4-基)哌啶-4-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺(176 mg，0.44 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.43-8.37 (t, 1H), 8.14-8.12 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.72-4.65 (t, 2H), 4.08-4.05 (d, 2H), 2.86-2.81 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 2.55-2.52 (t, 2H), 2.39-2.37 (d, 2H), 2.00-1.98 (d, 1H), 1.89-1.86 (d, 3H), 1.76-1.75 (d, 2H), 1.57-1.48 (m，10H),

1.28-1.24 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 576.2 $(M+H)^+$

【3278】 範例 427. (1*s*,4*s*)-4-((5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【3279】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-氯吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【3280】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(138 mg)，程序差異之處在於以參考範例 71 中所製備之 5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-氯-4-氟吡啶(150 mg，0.60 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.96 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.72 (d, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.15 (s, 1H), 2.02 (s, 2H), 1.88 (s，10H), 1.49 (s, 2H), 1.24 (s, 1H)

【3281】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【3282】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(7.8 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-氯吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(138 mg，0.38 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.61-8.60 (d, 1H), 8.42-8.39 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.04-7.02 (d, 1H), 5.75-5.73 (d, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.69-4.68 (d, 2H), 2.86-2.81(m, 3H), 2.62 (s, 6H), 2.06-2.04 (d, 1H), 1.92-1.77 (m，12H), 1.54-1.49 (m，8H), 1.23-1.21 (q, 2H)

【3283】 範例 428. 3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(((1*s*,4*s*)-4-(羥甲基)環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫噻吩 1,1-二氧化物

【3284】 步驟 1. 3-((6-氯-4-(((1*s*,4*s*)-4-(羥甲基)環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫噻吩 1,1-二氧化物

【3285】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(194 mg)，程序差異之處在於以參考範例 72 中所製備之 3-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)四氫噻吩 1,1-二氧化物 (140 mg，0.51 mmol)及((1*s*,4*s*)-4-胺基環己基)甲醇(110 mg，0.66 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.96 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.30-5.29 (d, 1H), 3.62-3.60 (q, 2H), 3.54-3.53 (d, 2H), 3.36-3.35 (d, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.21-3.20 (d, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.41-2.40 (d, 2H), 1.77-1.75 (d, 2H), 1.67-1.60 (m, 6H), 1.47-1.40 (m, 2H)

【3286】 步驟 2. 3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(((1*s*,4*s*)-4-(羥甲基)環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫噻吩 1,1-二氧化物

【3287】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(7.8 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 3-((6-氯-4-(((1*s*,4*s*)-4-(羥甲基)環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫噻吩 1,1-二氧化物 (194 mg，0.51 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.43-8.39 (t, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.05-7.03 (d, 2H), 5.33-5.31 (d, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.68-3.65 (m, 1H), 3.59-3.58 (d, 2H), 3.46-3.36 (m, 2H), 3.30-3.24 (q, 2H), 3.18-3.14 (d, 1H), 2.83-2.82 (d, 1H), 2.64-2.59 (t, 7H), 2.47-2.45 (d, 1H), 1.96-1.94 (d, 2H), 1.84-1.78 (t, 2H), 1.62-1.66 (d, 3H), 1.53-1.43 (m, 4H), 1.23-1.21 (q, 2H); MS (ESI) m/z = 612.2 $(M+H)^+$

【3288】 範例 429. 3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺

基)-4-(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫噻吩 1,1-二氧化物

【3289】 步驟 1. 3-((6-氯-4-(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫噻吩 1,1-二氧化物

【3290】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(170 mg)，程序差異之處在於以參考範例 72 中所製備之 3-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)四氫噻吩 1,1-二氧化物 (140 mg，0.51 mmol)及 4-甲基哌啶-4-醇 (77 mg，0.66 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.11-8.10 (d, 1H), 6.69-6.68 (d, 1H), 3.65-3.56 (m, 4H), 3.42-3.38 (q, 1H), 3.32-3.28 (m, 4H), 3.13-3.09 (m, 4H), 2.59-2.57 (t, 1H), 2.35-2.33 (t, 1H), 1.88 (s, 6H), 1.28 (s, 3H)

【3291】 步驟 2. 3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫噻吩 1,1-二氧化物

【3292】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(6.6 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 3-((6-氯-4-(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫噻吩 1,1-二氧化物 (170 mg，0.46 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.44-8.41 (t, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.94-6.92 (d, 1H), 3.77-3.73 (q, 2H), 3.62-3.60 (d, 1H), 3.49-3.43 (q, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H), 3.20-3.13 (m, 2H), 2.84-2.82 (d, 1H), 2.64-2.61 (t, 1H), 2.38-2.34 (t, 2H), 1.82-1.80 (q, 4H), 1.56-1.55 (d, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.25-1.23 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 598.2 $(M+H)^+$

【3293】 範例 430. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-甲基四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【3294】 步驟 1. ((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((2-甲基四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【3295】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(162 mg)，程序差異之處在於以參考範例 73 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((2-甲基四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶(148 mg，0.62 mmol)及((1*s*,4*s*)-4-胺基環己基)甲醇(132 mg，0.77 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.99 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 5.23-5.22 (d, 1H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.91-3.80 (m, 1H), 3.68-3.66 (q, 1H), 3.51-3.50 (t, 2H), 2.72-2.71 (d, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.09-2.07 (t, 1H), 1.93 (brs, 2H), 1.81-1.80 (d, 2H), 1.70-1.65 (q, 6H), 1.37-1.35 (t, 4H), 1.28-1.26 (d, 3H); MS (ESI) m/z = 349.1 $(M+H)^+$

【3296】 步驟 2. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-甲基四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【3297】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(7.2 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((2-甲基四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇(162 mg，0.46 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.61 (s, 1H), 8.43-8.39 (t, 2H), 7.93-7.92 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.02-3.95 (q, 3H), 3.93-3.91 (t, 4H), 3.55-3.53 (t, 2H), 2.79-2.75 (t, 2H), 2.45 (s, 2H), 2.25-2.17 (m, 2H), 1.98-1.97 (d, 2H), 1.88-1.85 (q, 3H), 1.77-1.70 (t, 6H), 1.54-1.52 (q, 2H), 1.43-1.38 (m, 6H), 1.24-1.22 (q, 4H); MS (ESI) m/z = 578.2 $(M+H)^+$

【3298】 範例 431. (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-

基)胺基)-5-((2-甲基四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇

【3299】 步驟 1. (1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-((2-甲基四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇

【3300】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(196 mg)，程序差異之處在於以參考範例 73 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((2-甲基四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶(148 mg，0.62 mmol)及反-4-(胺基甲基)環己醇鹽酸鹽(132 mg，0.77 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.00 (d, 1H), 6.40-6.39 (d, 1H), 5.04 (d, 1H), 4.03-4.02 (d, 2H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.83-3.82 (d, 1H), 3.04-3.01 (q, 2H), 2.47 (s, 1H), 2.06-2.04 (q, 1H), 2.03-2.02 (t, 2H), 1.86-1.83 (d, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.57-1.56 (t, 3H), 1.37-1.35 (q, 3H), 1.30-1.28 (d, 2H), 1.09-1.06 (t, 2H); MS (ESI) m/z = 349.1 $(M+H)^+$

【3301】 步驟 2. (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-甲基四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇

【3302】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(12.5 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*r*,4*r*)-4-(((2-氯-5-((2-甲基四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇(196 mg，0.56 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.42-8.41 (t, 2H), 7.87-7.85 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.05-7.04 (d, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.07-4.01 (m, 3H), 3.99-3.84 (m, 3H), 3.60 (s, 1H), 3.24-3.22 (t, 2H), 2.82 (s, 1H), 2.75-2.73 (d, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.91-1.87 (d, 2H), 1.53-1.51 (q, 2H), 1.40-1.39 (d, 3H), 1.33-1.26 (t, 2H), 1.23-1.17 (q, 4H); MS (ESI) m/z = 578.2 $(M+H)^+$

【3303】 範例 432. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-甲基四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇

【3304】 步驟 1. 1-(2-氯-5-((2-甲基四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇

【3305】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(147 mg)，程序差異之處在於以參考範例 73 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((2-甲基四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶(148 mg，0.62 mmol)及 4-甲基哌啶-4-醇(92 mg，0.77 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.13 (s, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.05-4.04 (d, 1H), 3.98-3.96 (m, 1H), 3.91-3.89 (q, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.69-3.66 (m, 2H), 3.28 (d, 3H), 2.70-2.68 (d, 1H), 2.09-2.07 (t, 1H), 1.75-1.72 (q, 4H), 1.69 (s, 3H), 1.36-1.35 (d, 4H), 1.32-1.31 (d, 4H); MS (ESI) m/z = 335.1 $(M+H)^+$

【3306】 步驟 2. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-甲基四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇

【3307】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(11.8 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(2-氯-5-((2-甲基四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇(147 mg，0.44 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.44-8.39 (q, 2H), 8.04-8.00 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.93-6.91 (d, 1H), 4.10-4.07 (t, 1H), 4.01-3.99 (d, 1H), 3.93-3.92 (d, 1H), 3.88-3.82 (m, 4H), 3.32-3.27 (q, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.73-2.71 (d, 1H), 2.40 (s, 1H), 2.08-2.06 (t, 1H), 1.84-1.78 (q, 4H), 1.55-1.53 (q, 2H), 1.40-1.33 (m，8H), 1.24-1.22 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 564.2 $(M+H)^+$

【3308】 範例 433. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-甲基四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【3309】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((2-甲基四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【3310】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(173 mg)，程序差異之處在於以參考範例 73 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((2-甲基四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶(148 mg，0.62 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。MS (ESI) m/z = 335.1 $(M+H)^+$

【3311】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-甲基四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【3312】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(6.1 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((2-甲基四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(173 mg，0.52 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.61 (s, 1H), 8.42-8.41 (m, 2H), 7.90-7.88 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.05-7.04 (d, 1H), 5.45-5.43 (d, 1H), 4.03-3.88 (m, 5H), 3.75 (s, 2H), 2.82-2.74 (t, 2H), 2.56-2.48 (m, 1H), 2.26-2.22 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 7H), 1.69-1.66 (q, 2H), 1.54-1.52 (q, 2H), 1.42-1.39 (t, 4H), 1.23-1.21 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 564.2 $(M+H)^+$

【3313】 範例 434. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((3-氟四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【3314】 步驟 1. ((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((3-氟四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【3315】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(71 mg)，程序差異之處在於以參考範例 74 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((3-氟四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶(130 mg，0.53 mmol)及((1*s*,4*s*)-4-胺基環己基)甲醇(114 mg，0.69 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 353.1 $(M+H)^+$

【3316】 步驟 2. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((3-氟四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇

【3317】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(2.3 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之((1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((3-氟四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇(71 mg，0.20 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 582.2 $(M+H)^+$

【3318】 範例 435. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((3-氟四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇

【3319】 步驟 1. 1-(2-氯-5-((3-氟四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇

【3320】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(71 mg)，程序差異之處在於以參考範例 74 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((3-氟四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶(130 mg，0.53 mmol)及 4-甲基哌啶-4-醇(80 mg，0.69 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。MS (ESI) m/z = 339.1 $(M+H)^+$

【3321】 步驟 2. 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((3-氟四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇

【3322】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(3.0 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 1-(2-氯-5-((3-氟四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇(71 mg，0.21 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 568.2 $(M+H)^+$

【3323】 範例 436. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((3-氟四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【3324】 步驟 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((3-氟四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【3325】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(62 mg)，程序差異之處在於以參考範例 74 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((3-氟四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶(130 mg，0.53 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉。MS (ESI) m/z = 339.1 $(M+H)^+$

【3326】 步驟 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((3-氟四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇

【3327】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(3.1 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1*s*,4*s*)-4-((2-氯-5-((3-氟四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇(62 mg，0.18 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 568.2 $(M+H)^+$

【3328】 範例 437. 3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫噻吩 1,1-二氧化物

【3329】 步驟 1. 3-((6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫噻吩 1,1-二氧化物

【3330】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(242 mg)，程序差異之處在於以參考範例 72 中所製備之 3-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)四氫噻吩 1,1-二氧化物 (152 mg，0.95 mmol)及(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(85 mg，0.66 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.11 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.65-3.57 (m, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.41-3.39 (t, 1H), 3.34-3.07 (m, 4H), 2.62-2.57 (q, 1H), 2.37-2.32 (q, 1H), 1.73-1.66 (m, 2H), 1.44-1.41 (d, 2H), 1.02 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 383.1 $(M+H)^+$

【3331】 步驟 2. 3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫噻吩 1,1-二氧化物

【3332】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(7.5 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之 3-((6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫噻吩 1,1-二氧化物 (242 mg，0.63 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 612.2 $(M+H)^+$

【3333】 範例 438. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-甲基四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【3334】 步驟 1. (1-(2-氯-5-((2-甲基四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【3335】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(124 mg)，程序差異之處在於以參考範例 73 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((2-甲基四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶(148 mg，0.62 mmol)及(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(85 mg，0.66 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己

醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.14 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.15-4.09 (q, 2H), 3.99-3.83 (m, 3H), 3.66-3.62 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.23-3.20 (t, 2H), 2.71-2.69 (d, 1H), 2.40 (s, 1H), 2.11-2.04 (t. 4H), 1.71-1.66 (m, 4H), 1.49-1.45 (q, 2H), 1.38-1.36 (d, 3H), 1.27-1.24 (t, 4H), 1.05 (s, 3H), 0.90-0.86 (t, 1H); MS (ESI) m/z = 349.1 $(M+H)^+$

【3336】 步驟 2. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-甲基四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【3337】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(3.8 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(1-(2-氯-5-((2-甲基四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(124 mg，0.36 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 578.2 $(M+H)^+$

【3338】 範例 439. (*S*)-1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇

【3339】 步驟 1. (*S*)-1-(2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇

【3340】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(128 mg)，程序差異之處在於以參考範例 23 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(280 mg，0.97 mmol)及(*S*)-3-羥基哌啶鹽酸鹽 (126 mg，0.71 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.23 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.02 -4.01(d, 1H), 3.65-3.64 (d, 1H), 3.53-3.52 (d, 1H), 3.25-3.24 (d, 1H), 2.36 (brs, 1H), 1.97-1.94 (m, 2H), 1.67-1.59 (q, 3H)

【3341】 步驟 2. (*S*)-1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺

基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇

【3342】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(6.9 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(*S*)-1-(2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇(112 mg，0.30 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.46-8.42 (t, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.95-6.94 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.64-3.61 (d, 1H), 3.54-3.51 (t, 2H), 3.38-3.36 (d, 1H), 2.86-2.85 (d, 1H), 2.02-1.96 (t, 2H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.55-1.54 (d, 2H), 1.25-1.23 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 600.1 $(M+H)^+$

【3343】 範例 440. (*R*)-1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇

【3344】 步驟 1. (*R*)-1-(2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇

【3345】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(231 mg)，程序差異之處在於以參考範例 62 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(200 mg，0.75 mmol)及(*R*)-哌啶-3-醇鹽酸鹽 (98 mg，0.71 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.18 (s, 1H), 7.70-7.67 (d, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.35-4.34 (d, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.67-3.64 (d, 1H), 3.47-3.44 (d, 1H), 3.27-3.22 (q, 1H), 3.18-3.13 (t, 1H), 1.92-1.89 (d, 2H), 1.67-1.59 (m, 2H)

【3346】 步驟 2. (*R*)-1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺

基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇

【3347】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(8.0 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(*R*)-1-(2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇(231 mg，0.66 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.43-8.34 (t, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74-7.72 (d, 2H), 6.96-6.95 (d, 1H), 4.85-4.83 (t, 1H), 4.74-4.71 (t, 1H), 4.48-4.46 (t, 1H), 4.41-4.39 (t, 1H), 4.05-4.03 (t, 1H), 3.65-3.50 (m, 3H), 3.36 (s, 1H), 2.86-2.81 (m, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.85-1.80 (m，2)，1.56-1.53 (m, 2H), 1.25-1.22 (t, 2H); MS (ESI) m/z = 578.2 $(M+H)^+$

【3348】 範例 441. (4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(((1*s*,4*s*)-4-(羥甲基)環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮

【3349】 步驟 1. (4-((6-氯-4-(((1*s*,4*s*)-4-(羥甲基)環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮

【3350】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(107 mg)，程序差異之處在於以參考範例 75 中所製備之(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮(100 mg，0.28 mmol)及((1*s*,4*s*)-4-胺基環己基)甲醇(44 mg，0.26 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.11 (s, 1H), 7.53-7.51 (d, 2H), 7.39-7.37 (d, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.38-5.36 (d, 1H), 4.13-4.11 (d, 1H), 4.09-3.93 (m, 1H), 3.71-3.70 (d, 2H), 3.49-3.38 (q, 6H), 3.21 (s, 1H), 1.85-1.81 (t, 3H), 1.72-1.69 (q, 4H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.51 (s, 1H), 1.36-1.31 (t, 2H); MS (ESI) m/z = 468.2 $(M+H)^+$

【3351】 步驟 2. (4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(((1*s*,4*s*)-4-(羥甲基)環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮

【3352】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(4.4 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(4-((6-氯-4-(((1*s*,4*s*)-4-(羥甲基)環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮(107 mg，0.23 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41-8.40 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.56-7.54 (d, 2H), 7.43-7.41 (d, 2H), 7.05-7.04 (d, 1H), 5.43-5.41 (d, 1H), 4.02-4.00 (t, 1H), 3.94-3.92 (t, 2H), 3.54-3.52 (d, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.62 (s, 7H), 2.02-1.99 (d, 3H), 1.87-1.80 (q, 3H), 1.56-1.51 (m, 4H), 1.36-1.33 (d, 4H), 1.25-1.22 (t, 2H); MS (ESI) m/z = 697.3 $(M+H)^+$

【3353】 範例 442. (4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮

【3354】 步驟 1. (4-((6-氯-4-(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮

【3355】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(104 mg)，程序差異之處在於以參考範例 75 中所製備之(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮(100 mg，0.28 mmol)及 4-甲基哌啶-4-醇(31 mg，0.26 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.24 (s, 1H), 7.51-7.49 (d, 2H), 7.39-7.37 (d, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.13-4.10 (t, 1H), 3.98-3.94 (m, 1H), 3.78-3.73 (m, 2H), 3.63 (s, 1H), 3.45 (s, 4H), 3.42-3.35 (m, 3H), 3.22 (s, 1H), 1.82-1.71 (m, 3H), 1.67-

1.61 (m, 6H), 1.52 -1.47 (d, 3H), 1.32 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 454.1 $(M+H)^+$

【3356】 步驟 2. (4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮

【3357】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(7.8 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(4-((6-氯-4-(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮(104 mg，0.23 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.69 (s, 1H), 8.45-8.41 (t, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.53-7.51 (d, 2H), 7.42-7.40 (d, 2H), 6.97-6.96 (d, 2H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.87-3.84 (d, 2H), 3.47-3.42 (q, 3H), 3.25 (s, 1H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.93-1.82 (m, 6H), 1.62-1.60 (t, 1H), 1.57-1.53 (m, 3H), 1.37-1.34 (d, 3H), 1.26-1.21 (q, 2H); MS (ESI) m/z = 683.2 $(M+H)^+$

【3358】 範例 443. (4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-((((1*r*,4*r*)-4-(羥甲基)環己基)甲基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮

【3359】 步驟 1. (4-((6-氯-4-((((1*r*,4*r*)-4-(羥甲基)環己基)甲基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮

【3360】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(118 mg)，程序差異之處在於以參考範例 75 中所製備之(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮(100 mg，0.28 mmol)及反-4-(胺基甲基)環己烷甲醇鹽酸鹽 (48 mg，0.26 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.13 (s, 1H), 7.54-7.52 (d, 2H), 7.41-7.37 (d, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.24-5.22 (d, 1H), 4.15 (brs, 1H), 4.00-

3.96 (m, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.47-3.45 (q, 7H), 3.24 (s, 1H), 3.11-3.08 (t, 2H), 1.89-1.87 (d, 6H), 1.62-1.61 (t, 3H), 1.51-1.47 (m, 2H), 1.09-0.99 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 482.2 $(M+H)^+$

【3361】 步驟 2. (4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-((((1*r*,4*r*)-4-(羥甲基)環己基)甲基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮

【3362】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(4.9 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(4-((6-氯-4-((((1*r*,4*r*)-4-(羥甲基)環己基)甲基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮(118 mg，0.24 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。MS (ESI) m/z = 711.3 $(M+H)^+$

【3363】 範例 444. (*R*)-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(3-羥基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮

【3364】 步驟 1. (*R*)-(4-((6-氯-4-(3-羥基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮

【3365】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(106 mg)，程序差異之處在於以參考範例 75 中所製備之(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮(100 mg，0.28 mmol)及(*R*)-哌啶-3-醇鹽酸鹽(36mg，0.26 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.26 (s, 1H), 7.56-7.54 (d, 2H), 7.38-7.36 (d, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.13-4.10 (t, 1H), 3.98-3.92 (m, 2H), 3.75-3.71 (q, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.52-3.47 (m, 1H), 3.45 (s, 4H), 3.37 (s, 1H), 3.29-3.20 (m, 3H), 1.96-1.94 (d,

4H), 1.87-1.82 (d, 1H), 1.73-1.60 (m, 4H), 1.50 (s, 1H); MS (ESI) m/z = 440.1 $(M+H)^+$

【3366】 步驟 2. (*R*)-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(3-羥基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮

【3367】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(8.6 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(*R*)-(4-((6-氯-4-(3-羥基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮(106 mg，0.24 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41-8.40 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.58-7.56 (d, 2H), 7.40-7.68 (d, 2H), 6.97-6.96 (d, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.72-3.69 (d, 2H), 3.59-3.58 (d, 1H), 3.44-3.34 (m, 4H), 2.86-2.84 (t, 1H), 2.18 (s, 6H), 2.04-1.96 (q, 3H), 1.85-1.80 (q, 2H), 1.71-1.69 (d, 2H), 1.57-1.52 (m, 3H), 1.26-1.22 (t, 2H); MS (ESI) m/z = 669.2 $(M+H)^+$

【3368】 範例 445. (*S*)-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(3-羥基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮

【3369】 步驟 1. (*S*)-(4-((6-氯-4-(3-羥基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮

【3370】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(116 mg)，程序差異之處在於以參考範例 75 中所製備之(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮(100 mg，0.28 mmol)及(*S*)-3-羥基哌啶鹽酸鹽(36 mg，0.26 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.23 (s, 1H), 7.54-7.52 (d, 2H), 7.35-7.33 (d, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.78-3.75 (q, 1H), 3.55-3.52

(t, 2H), 3.42 (s, 5H), 3.22-3.17 (q, 4H), 1.96-1.91 (t, 4H), 1.70-1.67 (d, 1H), 1.63-1.60 (d, 1H), 1.58-1.56 (d, 3H); MS (ESI) m/z = 440.1 $(M+H)^+$

【3371】 步驟 2. (*S*)-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(3-羥基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮

【3372】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(7.1 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(*S*)-(4-((6-氯-4-(3-羥基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮(116 mg，0.26 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41-8.40 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.58-7.56 (d, 2H), 7.40-7.38 (d, 2H), 6.96-6.95 (d, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.74-3.71 (d, 2H), 3.63-3.60 (t, 1H), 3.45-3.40 (q, 3H), 3.37-3.35 (d, 1H), 2.86-2.84 (t, 1H), 2.63 (s, 6H), 2.04-1.97 (q, 3H), 1.83-1.80 (t, 2H), 1.71-1.69 (d, 2H), 1.57-1.54 (t, 3H), 1.23-1.20 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 669.2 $(M+H)^+$

【3373】 範例 446. (4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮

【3374】 步驟 1. (4-((6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮

【3375】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(123 mg)，程序差異之處在於以參考範例 75 中所製備之(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮(100 mg，0.28 mmol)及(4-甲基哌啶-4-基)甲醇(34 mg，0.26 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-

胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.23 (s, 1H), 7.50-7.48 (d, 2H), 7.38-7.36 (d, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.95-3.94 (t, 1H), 3.75-3.70 (m, 3H), 3.44-3.41 (d, 7H), 3.31-3.24 (m, 3H), 1.75-1.69 (m, 4H), 1.49-1.45 (t, 4H); MS (ESI) m/z = 468.2 $(M+H)^+$

【3376】 步驟 2. (4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮

【3377】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(8.5 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(4-((6-氯-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮(123 mg，0.26 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42-8.40 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53-7.51 (d, 2H), 7.41-7.39 (d, 2H), 7.00-6.99 (d, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.01-3.99 (t, 2H), 3.77-3.71 (m, 3H), 3.51-3.40 (m, 3H), 2.85-2.82 (q, 1H), 2.62 (s, 7H), 1.81 (s, 1H), 1.61-1.57 (t, 3H), 1.54-1.51 (m, 3H), 1.26-1.22 (t, 2H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 697.2 $(M+H)^+$

【3378】 範例 447. (*S*)-1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇

【3379】 步驟 1. (*S*)-1-(2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇

【3380】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(199 mg)，程序差異之處在於以參考範例 62 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(200 mg，0.75 mmol)及(3*S*)-3-甲基哌啶-3-醇鹽酸鹽 (107 mg，0.71 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順

-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.23 (s, 1H), 7.76-7.71 (d, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.80-4.78 (t, 1H), 4.69-4.66 (t, 1H), 4.43-4.41 (t, 1H), 4.36-4.34 (t, 1H), 4.09-4.08 (d, 1H), 3.80-3.77 (d, 1H), 3.60-3.57 (d, 1H), 2.86-2.83 (q, 1H), 2.80-2.74 (t, 2H), 2.01-1.94 (t, 2H), 1.77-1.69 (q, 2H), 1.49-1.42 (m, 1H), 1.26 (s, 3H)

【3381】 步驟 2. (*S*)-1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇

【3382】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(37.6 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(*S*)-1-(2-氯-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(199 mg，0.55 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.44-8.39 (t, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79-7.74 (d, 2H), 6.96-6.94 (d, 1H), 4.84-4.82 (t, 1H), 4.72-4.70 (t, 1H), 4.47-4.44 (t, 1H), 4.40-4.38 (t, 1H), 3.98-3.95 (d, 1H), 3.74-3.71 (d, 1H), 3.07-3.02 (t, 1H), 2.89-2.82 (m, 2H), 2.04-2.01 (d, 1H), 1.87-1.80 (t, 2H), 1.59-1.53 (m, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.25-1.23 (d, 3H); MS (ESI) m/z = 592.2 $(M+H)^+$

【3383】 範例 448. (*S*)-1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇

【3384】 步驟 1. (*S*)-1-(2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇

【3385】 以如同範例 157 步驟 1 之方式製備標題化合物，其形態為固體(109 mg)，程序差異之處在於以參考範例 23 中所製備之 2-氯-4-氟-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶(300 mg，1.03 mmol)及(3*S*)-3-甲基哌啶-3-醇鹽酸

鹽 (156 mg，1.03 mmol)代替 4-(4-((6-氯-4-氟吡啶-3-基)乙炔基)苯甲基)嗎啉及順-4-胺基環己醇鹽酸鹽。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.30 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.89-3.86 (d, 1H), 3.59-3.56 (d, 1H), 2.85-2.84 (t, 2H), 2.77-2.73 (d, 1H), 1.99-1.95 (d, 1H), 1.82-1.76 (q, 2H), 1.60 (s, 2H), 1.52-1.45 (m, 1H), 1.27-1.24 (t, 6H), 0.90-0.88 (d, 1H); MS (ESI) m/z = 385.1 $(M+H)^+$

【3386】 步驟 2. (*S*)-1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇

【3387】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物(6.8 mg)，程序差異之處在於以步驟 1 中所製備之(*S*)-1-(2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(109 mg，0.28 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.45-8.43 (d, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.05-7.04 (d, 1H), 3.94-3.91 (d, 1H), 3.65-3.62 (d, 1H), 3.02-2.78 (m, 2H), 2.03-2.00 (d, 2H), 1.89-1.81 (t, 2H), 1.56-1.51 (t, 3H), 1.30 (s, 4H), 1.24-1.22 (d, 3H); MS (ESI) m/z = 614.1 $(M+H)^+$

【3388】 範例 449. (1-(2-((2-(4-(環丙磺醯基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【3389】 步驟 1. 叔丁基 4-(環丙磺醯基)哌嗪-1-羧酸鹽

【3390】 對 1-(叔丁氧羰基)哌嗪(1.00 g，5.37 mmol)與 TEA (1.12 mL，8.05 mmol) 在 DCM (10 mL)中之混合物加入氯化環丙烷磺醯(0.55 mL，5.37 mmol)，並將反應混合物於室溫下攪拌過夜後稀釋於 DCM，以水清洗，再經 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮。粗產物經管柱層析(EA/n-Hex = 0-40%)純化而產出形態為米白色固體之

叔丁基 4-(環丙磺醯基)哌嗪-1-羧酸鹽(1.20 g)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3.53-3.51 (t, 4H), 3.26-3.25 (d, 4H), 2.24 (s, 1H), 1.46 (s，9H), 1.17-1.16 (d, 2H), 1.00-0.98 (d, 2H)

【3391】 步驟 2. 1-(環丙磺醯基)哌嗪鹽酸鹽

【3392】 對步驟 1 中所製備之叔丁基 4-(環丙磺醯基)哌嗪-1-羧酸鹽(1.20 g，4.15 mmol) 混合物充氮 10 分鐘。加入 DCM (10 mL)及 4M 鹽酸鹽 之 1,4-二氧陸圜(11.3 mL，8.05 mmol)混合液後，將反應混合於室溫攪拌 3 小時。將反應混合物濃縮而獲得形態為無色固體之 1-(環丙磺醯基)哌嗪鹽酸鹽(806 mg)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3.28-3.27 (t, 2H), 3.13-3.10 (t, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.60-1.59 (t, 4H), 1.47-1.36 (m, 4H)

【3393】 步驟 3. 2-(4-(環丙磺醯基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-胺

【3394】 對步驟 2 中所製備之 1-(環丙磺醯基)哌嗪鹽酸鹽(806 mg，3.55 mmol)與 2-溴基-4-嘧啶胺 (1.00 g，5.75 mmol)之混合物充氮 10 分鐘。加入 DMF (10 mL)及 DIPEA (1.50 mL，8.62 mmol)後將反應混合物於 90 °C 攪拌 3 小時。隨後將反應混合物冷卻再稀釋於 EA，以水清洗，並經 $MgSO_4$ 乾燥後濃縮。粗產物經管柱層析(EA/n-Hex = 0-100%)純化而產出形態為米白色固體之 2-(4-(環丙磺醯基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-胺(681 mg)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.92-7.91 (d, 1H), 5.80-5.79 (d, 1H), 4.68 (d, 2H), 3.87 (s, 4H), 3.31 (s, 4H), 2.24 (s, 1H), 1.16 (s, 2H), 1.02-0.96 (t, 2H); MS (ESI) m/z = 284.1 $(M+H)^+$

【3395】 步驟 4. (1-(2-((2-(4-(環丙磺醯基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇

【3396】 以如同範例 1 步驟 3 之方式製備標題化合物，其形態為固體(7.7

mg)，程序差異之處在於以步驟 3 中所製備之(1-(2-氯-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇(90 mg，0.23 mmol) 及 2-(4-(環丙磺醯基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-胺(63 mg，0.23 mmol)代替 1-(2-氯-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪及 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.20 (s, 1H), 8.10-8.09 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.37-6.36 (d, 1H), 3.98-3.96 (t, 4H), 3.68-3.65 (d, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.38-3.35 (t, 4H), 3.30-3.27 (t, 2H), 2.27 (s, 1H), 1.80-1.73 (m, 6H), 1.51-1.48 (t, 2H), 1.21-1.20 (d, 2H), 1.19 (d, 3H), 1.07-1.01 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 646.2 $(M+H)^+$

【3397】 生物檢驗

【3398】 1.生化EGFR抑制檢驗

【3399】 採用 Perkin-Elmer 提供之 Lance Ultra 時差性螢光共振能量轉移(TR-FRET)技術進行生化 EGFR 激酶檢驗。本發明化合物先於 100 % DMSO 中稀釋至 20 mM 以利存放，再製成激酶緩衝液，使化合物濃度在 0.003 μM 至 10 μM 之範圍內。

【3400】 簡言之，EGFR 酵素野生型、雙突變體[del19/C797S 及 L858R/C797S]、三突變體[del19/T790M/C797S 及 L858R/T790M/C797S]、連續稀釋 EGFR 抑制劑、ULight-多-GT 胜肽基質(PerkinElmer; TRF0100-M)及不同濃度之 ATP (Km 及 100 μM 最終檢驗 濃度)分別與激酶檢驗緩衝液(50 mM HEPES pH 7.4、10 mM $MgCl_2$、1 mM EGTA、2 mM DTT 與 0.01% Tween-20)混合後置入 384 孔盤 (Optiplate™ 384，白色，PerkinElmer；6007290)。

【3401】 各款激酶反應物均在室溫下培養 1 小時，之後加入 4 μL 之終止液

(10 mM EDTA)終止反應。而後加入稀釋於 LANCE 偵測緩衝液中之特定銪標記抗磷酸肽抗體(PerkinElmer，AD0069)，達 2 nM 之最終濃度。經於室溫下培養 60 分鐘後，使用 EnVision Multilabel Reader (Perkin-Elmer)測量 LANCE 訊號。激發波長設定為 320 nm，並於 615 nm (施體)及 665 nm (受體)監控放射。利用 GraphPad Prism 軟體(美國加州聖地牙哥 GraphPad Software, Inc.)判定 IC_{50} 值。

【3402】 如上所評估式(I)化合物於各 EGFR 激酶活性上之 IC_{50} 值列示下表 3 至表 17。

[表 3]

範例號	Del19/T790M/C797S (nM)		L858R/T790M/C797S (nM)		Del19/C797S (nM)		L858R/C797S (nM)		WT (nM)	
	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP
1	1.3		5.4		71.3		34.6		230.4	
2	5.7		11.2		111.9		142.6		880.6	
3	6.6				240.3				3829.0	
4		1.1		12.6		38.6		103.2		>10000
5		3.8		44.3		403.9		417.8		>10000
6		0.5		4.2		5.1		24.1		6015.0
7		4.5		5.0		24.2		143.4		>10000
8		3.1		2.2		9.5		33.2		>10000
9	0.7	1.9	0.4	1.1	2.8	3.8	2.2	27.5	52.8	>10000

10	1.1	0.9	0.5	0.7	3.0	4.4	2.8	12.9	31.9	>10000
11		1.6		1.2		9.1		28.5		>10000
12	0.7	0.8	0.3	0.6	1.1	1.9	0.7	5.1	6.0	1102.0
13		1.4		1.1		3.3		9.2		3090.0
14		3.9		3.0		21.7		41.0		>10000
15		2.6		1.6		6.4		25.5		661.0
16	4.5	3.3		10.1	68.6	165.4			144.9	>10000
17		2.0		6.1		10.3		53.3		>10000
18	2.2	1.6	3.3	1.1	35.5	47.3			212.9	>10000
19	4.4	5.4	2.3	3.7	41.8	139.7			1681.0	>10000
20	1.2	2.4	1.3	1.6	23.1	61.5	20.4		517.1	>10000
21	0.8		1.8		34.3				374.2	
22	2.8		5.4		121.9				629.8	
23	1.6		7.1		77.7		92.5		906.5	
24	2.7		4.4		32.9				462.5	
25	6.9		6.5		104.7				915.2	
26	3.1		3.6		58.1				545.4	
27	0.6	0.6		1.5	4.0	4.1	3.6	27.8	22.0	>10000
28		0.7		2.3		4.9		28.1		>10000
29		1.8		2.3		2.7		28.1		7996.0
30	0.9	1.3		1.4	3.0	2.8	4.4	22.3	8.2	>10000

[表 4]

範例號	Del19/T790M/C797S (nM)		L858R/T790M/C797S (nM)		Del19/C797S (nM)		L858R/C797S (nM)		WT (nM)	
	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP
31		0.7		1.4		6.5		52.3		>10000
32	1.5	1.1		4.8		11.8	12.0	96.9	29.4	>10000
33		1.9		3.7		10.2		151.9		>10000
34	2.1	1.8		6.8		11.5		236.1	27.9	>10000
35	0.9	1.9	2.4	2.4	28.0	27.3	34.2	53.0	99.6	>10000
36		2.1		3.0		25.5		100.1		>10000
37	20.2					869.7			435.4	>10000
38	17.6					464.2			367.6	>10000
39		2.6		8.8		53.6	32.3	203.0		>10000
40		4.8		13.1		49.1		278.4		>10000
41	0.5	0.6	0.2	0.8	1.3	2.8	1.5	10.0	23.8	>10000
42		1.1		1.2		3.2		11.5		>10000
43	0.5	0.6	0.2	0.7	1.4	1.7	1.1	8.9	20.3	>10000
44		1.2		1.4		2.6		12.7		2306.0
45		0.9		2.3		7.3		46.2		>10000
46		1.3		2.9		8.6		59.3		>10000
47	2.1	2.8	1.4	3.5	2.6	1.6	3.3	7.8	19.6	1741.0
48	4.0	5.3	2.3	9.1	4.3	2.2	7.2	15.9	38.2	2915.0

49	1.8	1.8	1.1	2.9	2.1	0.9	2.8	7.2	14.3	1262.0
50	0.9		4.5		128.5		130.5		362.3	
51	0.9		3.2		68.6		49.1		262.3	
52	1.4		3.8		76.9		65.6		304.2	
53	0.4		0.3		5.9		141.4		141.6	
54	6.1		13.2		137.9				2578.0	
55	7.0		19.1		397.6				2626.0	
56	7.6		24.2		290.8				>10000	
57	13.9		26.1		492.6					
58	0.3	1.1	0.1	0.5	0.6	2.8	4.7	24.7	15.1	>10000
59	0.6	1.4	0.1	0.7	1.1	2.6	1.7		19.2	>10000
60	0.5		0.1		0.4		2.6		8.8	

[表 5]

範例號	Del19/T790M/C797S (nM)		L858R/T790M/C797S (nM)		Del19/C797S (nM)		L858R/C797S (nM)		WT (nM)	
	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP
61	0.5		0.1		0.5		3.1		4.2	
62	0.2		0.1		0.4		4.9		7.9	

63		1.2		2.4		23.1		83.4		>10000
64		1.0		2.0		88.3		305.6		>10000
65		8.2		39.2		338.3		603.8		>10000
66		9.0		31.1		114.0		350.5		>10000
67		13.3		27.7		181.3		208.6		>10000
68		1.3		8.9		31.0		129.9		>10000
69		1.7		13.2		43.8		179.4		>10000
70		1.6		10.4		24.7		172.5		>10000
71		15.7		52.6		127.4		751.3		>10000
72		2.8		16.9		50.3		169.9		>10000
73		0.4		1.2		2.8		6.6		7552.0
74		4.7		13.6		123.0		181.0		>10000
75	1.8	1.6	0.8	1.8	3.8	5.7	2.6	103.6	45.6	>10000
76	3.7	4.0	2.2	8.8	51.9	80.7	22.1	2775.0	667.0	>10000
77	0.9	0.6	0.5	3.6	5.0	6.3	14.1	356.5	97.0	>10000
78	1.6	1.3	0.7	5.9	10.4	12.4	22.1	562.6	163.4	>10000
79	0.2	0.3	0.1	0.8	1.3	1.3	1.2	17.8	6.1	7190.0
80	0.5	0.6	0.5	1.9	12.3	16.1	16.4	137.3	80.1	>10000
81	0.3	0.3	0.2	0.4	7.7	5.8	5.3	79.1	61.6	>10000
82		0.6		1.8		3.5		22.8		>10000
83		1.3		2.5		4.0		24.4		>10000
84		3.3		6.7		7.2		33.0		>10000
85	1.8	1.8	1.0	3.5	3.5	7.0	3.1	50.8	114.1	>10000

86		1.4		6.4		23.9		73.9		>10000
87		2.3		6.2		26.3		40.5		>10000
88		1.6		3.9		15.6		65.0		>10000
89		4.3		19.6		63.8		183.1		>10000
90		3.6		11.8		28.5		37.2		>10000

[表 6]

範例號	Del19/T790M/C797S (nM)		L858R/T790M/C797S (nM)		Del19/C797S (nM)		L858R/C797S (nM)		WT (nM)	
	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP
91		5.6		13.9		76.8		165.7		>10000
92		5.5		11.3		67.5		80.7		>10000
93	1.9	2.2	2.5	18.2	43.0	64.8	18.3	371.8	260.2	>10000
94	2.0	2.1	1.4	3.6	6.7	8.8	4.3	30.5	32.3	>10000
95	1.5	1.6	0.9	2.0	2.7	2.3	1.4	4.1	5.0	1036.0
96	1.0	1.0	0.6	2.1	3.0	3.1	1.5	8.1	12.8	>10000
97	1.8	1.8	1.7	5.9	18.3	25.1	9.2	162.1	86.5	>10000
98	2.3	2.1	2.3	9.9	15.5	21.1	7.5	100.9	72.0	>10000
99	0.7	0.7	0.8	3.0	10.4	14.0	4.2	58.1	41.7	>10000
100	1.7	1.6	1.3	5.6	10.7	12.9	7.1	73.9	62.0	>10000
101	3.5	3.2	2.4	4.8	4.3	7.9	3.0	103.7	32.0	>10000
102	2.8	2.7	2.1	7.6	13.9	26.6	15.7	1030.0	185.9	>10000

103	2.7	3.5	2.8	8.5	66.8	87.3	103.8	1226.0	1070.0	>10000
104	3.1	4.1	1.1	3.0	9.7	12.4	32.3	119.3	89.4	>10000
105	2.3	3.2	1.5	6.5	48.7	64.2	100.2	2200.0	2520.0	>10000
106	1.0	1.1	0.6	1.6	12.5	15.1	6.1	274.3	95.5	>10000
107	1.2	1.2	0.6	1.3	3.2	4.6	1.9	85.6	24.1	>10000
108	1.1	1.2	1.6	7.8	25.5	29.8	8.4	154.4	126.4	>10000
109	0.9	1.0	0.7	1.4	2.3	3.0	1.6	9.1	10.4	>10000
110	1.1	1.2	0.6	1.3	1.8	1.7	0.8	2.7	2.8	295.7
111	0.8	0.9	0.5	1.3	2.0	2.0	1.2	4.7	6.0	4382.0
112	1.5	1.5	1.1	2.8	4.6	5.2	2.8	17.1	21.3	>10000
113	1.3	1.3	0.8	2.9	3.2	4.0	2.6	11.3	12.0	7554.0
114	0.5	0.5	0.6	1.7	5.4	9.5	2.6	13.7	17.4	>10000
115	0.9	1.2	0.9	2.3	5.4	8.1	2.9	15.6	19.6	>10000
116	0.3	0.4	0.2	0.3	0.3	0.6	0.2	1.0	1.0	143.2
117	0.3	0.4	0.2	0.3	0.4	0.7	0.3	3.4	3.7	1018.0
118	0.5	0.6	0.2	0.5	0.7	0.8	0.6	8.5	10.2	2687.0
119	0.4	0.5	0.2	0.4	0.4	0.8	0.4	3.5	4.2	859.5
120	0.7	0.7	0.3	0.5	0.5	0.8	0.3	1.3	1.6	211.7

[表 7]

範例	Del19/T790M/C	L858R/T790M/C	Del19/C797S	L858R/C797S	WT (nM)

號	797S (nM)		797S (nM)		(nM)		(nM)			
	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP
121	0.3	0.3	0.1	0.3	0.3	0.5	0.3	4.1	3.1	782.8
122	0.4	0.5	0.2	0.5	0.6	0.8	0.5	11.8	7.8	2776.0
123	0.4	0.4	0.1	0.4	0.3	0.6	0.3	4.3	3.6	1085.0
124		3.0		2.6		26.3		153.7		>10000
125		5.6		5.6		34.2		329.7		>10000
126	0.6	1.7	0.3	0.9	1.4	1.6	1.8	11.5	35.0	>10000
127		2.8		1.8		6.9		45.7		>10000
128		7.1		4.8		29.5		73.0		>10000
129		0.5		0.8		4.4		23.8		>10000
130		1.4		5.1		107.1		68.7		>10000
131		0.7		2.6		50.8		35.6		>10000
132		1.3		4.2		131.1		46.4		>10000
133		0.3		0.4		2.4		3.5		3839.0
134	0.4	0.4	0.1	0.9	1.5	2.3	5.6	121.0	40.5	>10000
135	0.7	2.6	0.6	5.2	1.6	3.0	4.1	40.6	28.7	>10000
136	0.3	0.3	0.3	1.2	3.3	4.9	2.7	30.5	60.2	>10000
137	0.4	0.4	0.4	2.0	8.8	11.7	5.0	74.2	173.9	>10000
138	0.3	0.3	0.1	0.4	1.0	1.3	0.9	8.7	7.8	2943.0
139	0.4	0.4	0.1	0.4	0.9	1.4	0.9	8.2	5.4	1579.0
140	1.3	1.8	1.3	6.4	114.5	175.5	23.2	887.4	621.6	>10000

141	0.7	0.9	0.7	3.4	48.7	49.1	13.7	1900.0	256.4	>10000
142	0.4	0.4	0.2	0.9	5.9	8.4	3.9	175.9	31.3	>10000
143	0.5	0.5	0.3	0.9	1.2	1.9	1.8	83.5	14.3	>10000
144	0.3	0.3	0.1	0.4	0.8	0.9	0.8	34.3	23.8	>10000
145	0.2	0.2	0.1	0.3	0.6	0.7	0.5	23.4	14.2	5555.0
146	0.1	0.2	0.04	0.1	0.2	0.5	0.3	1.5	0.8	348.4
147	0.2	0.4	0.1	0.2	0.2	0.4	0.2	0.7	0.4	43.3
148	0.2	0.3	0.1	0.2	0.2	0.3	0.2	0.6	0.4	47.0
149	0.2	0.4	0.1	0.2	0.2	0.4	0.3	3.4	1.6	853.5
150	0.5	0.5	0.2	0.5	0.8	0.7	2.2	8.9	4.9	3758.0

[表 8]

範例號	Del19/T790M/C797S (nM)		L858R/T790M/C797S (nM)		Del19/C797S (nM)		L858R/C797S (nM)		WT (nM)	
	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP
151	2.4	2.6	1.1	3.0	4.2	3.5	8.6	57.8	29.4	>10000
152	0.2	0.3	0.1	0.2	0.1	0.4	0.2	0.8	0.6	195.6
153	0.1	0.1	0.04	0.1	0.3	0.3	1.8	5.1	1.9	821.6
154	0.4	1.4	0.3	4.3	6.0	12.0	6.4	145.4	44.4	6717.0
155	0.6	0.6	0.5	1.9	20.8	34.3	19.4	309.0	90.6	>10000
156	0.1	0.1	0.04	0.1	0.3	0.4	1.2	9.0	2.6	2096.0
157	3.3	3.6	1.7	4.6	3.7	10.6	3.3	40.8	126.8	>10000

158	6.2	6.8	2.5	8.4	18.3	131.1	15.3	809.1	522.8	>10000
159	8.3	10.6	3.4	9.6	7.7	21.7	7.4	98.5	85.5	>10000
160	5.7	7.3	2.5	6.2	4.1	10.1	3.8	65.6	64.8	>10000
161	5.5	8.8	3.2	10.6	25.5	38.2	21.6	547.2	650.2	>10000
162	27.6	22.9	12.2	26.3	44.8	58.4	39.9	618.9	540.0	>10000
163	1.3	1.5	3.4	20.0	141.5	327.8	37.3	>1000	271.7	>10000
164	0.7	0.6	0.2	0.5	0.9	1.6	0.6	2.2	1.5	236.2
165	0.5	0.6	0.5	1.7	8.5	7.4	7.1	140.3	74.7	>10000
166	1.4	1.9	0.9	3.8	66.5	51.1	21.9	193.5	410.6	>10000
167	3.7	3.4	3.5	15.4	81.8	88.8	24.0	531.7	278.6	>10000
168	11.0	11.8	9.1	71.2	67.9	391.3	783.5	8374.0	6251.0	>10000
169	7.1	3.1	2.6	6.8	4.7	10.5	30.6	391.2	237.6	>10000
170	0.9	1.0	0.6	5.7	4.4	19.9	23.8	316.2	285.7	>10000
171	0.3	1.2	0.2	2.5	7.5	20.4	13.6	175.0	49.6	>10000
172	4.6	6.9	4.8	14.5	14.1	32.4	11.5	124.2	68.4	>10000
173	2.9	9.9	1.3	10.5	6.2	8.5	7.8	100.3	22.9	>10000
174	0.5	0.9	1.2	2.1	11.0	10.8	30.5	283.5	149.6	>10000
175	1.2	1.4	3.6	3.6	13.3	17.2	33.5	332.9	131.2	>10000
176	0.5	0.4	0.3	0.8	3.0	3.6	14.2	103.9	40.1	>10000
177	0.6	0.5	0.4	0.7	2.0	2.5	7.5	66.5	17.7	4873.0
178	0.3	0.3	0.2	0.3	1.1	2.3	3.0	27.0	9.5	8010.0
179	0.4	0.5	0.2	0.3	0.8	1.9	1.5	13.4	6.2	3877.0

180	0.2	0.1	0.1	0.1	0.5	0.3	0.4	2.7	2.8	1098.0

[表 9]

範例號	Del19/T790M/C797S (nM)		L858R/T790M/C797S (nM)		Del19/C797S (nM)		L858R/C797S (nM)		WT (nM)	
	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP
181	0.1	0.1	0.05	0.1	0.7	0.6	0.6	6.0	6.1	2921.0
182	0.1	0.1	0.04	0.1	0.4	0.3	0.4	1.7	1.8	648.4
183	2.0	1.9	0.9	4.1	11.7	43.9	26.9	400.0	146.4	>10000
184	0.4	1.5	0.2	2.1	2.3	3.5	3.2	94.1	11.7	>10000
185	0.4	1.2	0.2	1.1	0.5	0.8	0.9	6.8	1.7	>10000
186	0.7	0.6	0.7	1.0	2.1	1.6	3.4	70.5	16.1	>10000
187	0.9	0.5	1.2	0.8	1.6	0.9	2.0	8.2	3.9	932.1
188	2.2	2.0	4.5	4.2	14.4	10.9	45.9	591.9	126.3	>10000
189	0.7	0.7	0.6	0.9	2.1	1.8	2.8	40.4	8.4	>10000
190	1.8	5.1	1.0	6.7	3.3	4.6	8.9	71.5	19.7	>10000
191	3.0	7.0	1.5	9.8	2.2	4.3	3.2	21.7	8.1	3584.0
192	1.0	1.5	0.4	1.3	1.1	1.8	2.1	4.5	6.1	1478.0
193	0.5	0.6	0.2	0.5	0.4	0.7	0.9	6.6	2.2	1266.0
194	0.5	0.5	0.2	0.7	2.2	3.3	3.4	169.4	26.1	>10000
195	0.3	0.4	0.1	0.4	2.4	2.7	2.3	14.8	19.6	8537.0
196	0.7	0.6	0.3	1.1	6.0	9.8	6.8	50.6	68.0	>10000

197	0.3	0.3	0.1	0.3	0.6	0.8	0.8	8.9	5.6	1559.0
198	0.4	0.5	0.2	0.6	2.1	3.6	2.5	50.8	25.1	5984.0
199	5.7		3.4		82.0		414.1			
200	12.6	11.3		29.8	349.7	1003.0			4104.0	>10000
201	1.7		1.2		36.7		140.7		292.1	
202	2.2		1.6		43.4		92.7		311.9	
203	2.2		1.4		68.1		110.3		437.2	
204	22.7					186.7			263.7	>10000
205	18.3				265.0				587.0	
206	3.5				69.1				201.4	
207	2.1	2.9			29.1	76.4		119.9	56.0	>10000
208	5.1	3.5		8.1	56.0	120.3			106.8	>10000
209		2.6		4.4		119.5		112.4		>10000
210		3.4				143.2		157.2		>10000

[表 10]

範例號	Del19/T790M/C797S (nM)		L858R/T790M/C797S (nM)		Del19/C797S (nM)		L858R/C797S (nM)		WT (nM)	
	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP
211		1.4		6.9		32.3		66.2		>10000
212		1.5		8.9		44.8		97.6		>10000

213		0.7		1.4		8.8		37.5		>10000
214		1.4		4.0		108.9		274.3		>10000
215		2.9		11.4		46.9		213.1		>10000
216		0.7		0.8		4.9		28.0		>10000
217		2.6		14.5		28.3		237.9		>10000
218	1.3	1.2	0.6	2.1	2.1	3.4	1.7	8.0	18.9	>10000
219	0.8	0.9	0.3	1.4	1.2	2.2	1.3	4.4	12.5	8119.0
220	2.1	2.2	0.8	4.4	5.6	12.0	3.9	32.9	126.8	>10000
221	2.9	2.0	0.8	2.2	6.3	8.4	3.8	33.0	65.0	>10000
222		5.2		12.2		196.6				>10000
223		0.5		0.8		6.7		44.7		>10000
224		1.8		26.1		37.7		285.7		>10000
225		6.4		12.3		87.8		309.5		>10000
226		1.1		1.1		5.1		43.4		>10000
227		4.6		18.3		94.7		293.8		>10000
228		6.2		21.8		273.9		494.3		>10000
229		8.9		26.9		174.8		368.0		>10000
230		5.9		18.2		1721.0		813.3		>10000
231	1.7	1.6	0.9	1.5	1.3	3.0	1.1	4.6	6.1	967.8
232	0.8	1.3	0.5	1.3	0.4	1.1	0.2	5.9	0.9	718.5
233	4.5		15.5		299.3				1343.0	
234	4.1		16.1		213.6				1006.	

									0	
235	4.7		13.2		310.8				2225.0	
236	11.3		45.3		359.0					
237	5.5		16.5		232.5				2715.0	
238	0.3	1.2	0.7	0.8	9.4	8.1	5.4		17.2	>10000
239	0.5		5.4		44.2		7.5		79.6	
240	0.7		2.0		168.3		19.0		193.7	

[表 11]

範例號	Del19/T790M/C797S (nM)		L858R/T790M/C797S (nM)		Del19/C797S (nM)		L858R/C797S (nM)		WT (nM)	
	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP
241	2.1	2.5	0.8	3.9	1.2	1.7	2.3	17.5	9.1	4183.0
242	0.8	1.0	0.4	1.6	0.7	0.6	1.0	13.8	4.6	2607.0
243	0.9	1.4	0.4	1.8	0.8	0.7	0.9	14.7	4.7	2166.0
244	0.8	1.3	0.5	1.5	0.6	0.5	1.0	3.1	6.0	417.8
245	0.8	1.4	0.5	1.3	0.6	0.5	1.1	2.8	6.7	473.7
246	7.4	6.4	3.8	15.4	34.0	54.6	105.5	957.3	257.9	>10000
247	0.1	0.1	0.1	0.5	1.3	1.7	8.1	42.3	18.7	8668.0
248	8.3	13.8	3.9	11.4	9.9	8.6	16.6	39.4	30.1	6598.0

249	3.1	2.6	1.1	1.9	6.9	7.5	4.7	29.7	23.9	>10000
250	0.7	0.7	0.4	0.9	2.0	2.8	6.6	74.7	15.0	>10000
251	3.0	3.3	1.4	5.3	8.7	15.9	41.5	397.1	72.6	>10000
252	8.5	7.9	4.3	15.9	35.9	39.9	100.4	2078.0	234.6	>10000
253	5.3	3.3	3.1	4.4	4.2	7.1	9.8	81.2	23.9	>10000
254	0.1	0.2	0.1	0.2	0.3	0.4	2.1	1.3	0.9	247.8
255	1.3	0.2	0.1	0.3	0.3	0.4	1.4	1.2	1.0	375.8
256		20.6		17.7		7.6		67.3		>10000
257		19.4		23.1		10.7		143.3		>10000
258	0.3	0.5	0.1	0.5	0.7	0.5	1.8	7.7	5.0	5307.0
259	0.6	0.5	0.3	0.5	0.5	1.2	1.2	36.0	5.3	3403.0
260	0.5	0.4	0.2	0.3	0.3	0.5	1.0	10.8	2.1	832.3
261	1.2	0.6	0.5	0.6	1.3	1.0	1.3	4.2	6.2	2498.0
262	1.2	1.4	0.4	1.3	0.8	1.1	0.9	5.7	4.4	>10000
263	1.1	1.5	0.4	1.2	0.8	1.3	0.7	3.2	3.0	>10000
264	0.7	0.9	0.3	0.8	1.0	1.8	1.3	14.1	9.9	>10000
265	0.8	0.9	0.3	0.8	0.8	1.1	0.9	9.1	7.6	6519.0
266	1.0	0.8	0.4	0.4	1.1	2.1	0.9	5.4	7.2	1225.0
267	1.6	1.9	0.8	3.1	24.2	12.4	4.1	129.8	252.4	>10000
268	2.4	6.2	1.0	2.9	26.6	59.6	41.8	116.4	105.4	>10000
269		128.9		159.8		1951.0		1348.0	>10000	>10000
270	0.7	1.2	1.6	4.8	27.9	28.0	72.8	2804.0	111.1	>10000

[表 12]

範例號	Del19/T790M/C797S (nM)		L858R/T790M/C797S (nM)		Del19/C797S (nM)		L858R/C797S (nM)		WT (nM)	
	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP
271	1.8	3.0	6.7	9.2	68.5	110.9	439.2	>10000	411.5	>10000
272	4.0	7.1	2.2	3.1	51.2	81.9	18.9	2121.0	108.2	>10000
273	5.6	2.9	0.3	1.5	35.8	97.4	16.6	198.3	46.1	>10000
274	0.1	0.2	0.1	0.2	0.4	0.6	1.0	10.8	4.4	1886.0
275	1.0	1.7	0.8	3.6	4.5	10.4	12.3	117.7	62.3	>10000
276	0.3	0.7	0.1	0.5	0.8	1.3	1.5	16.5	7.5	5287.0
277	0.6	0.8	0.3	1.8	1.4	3.3	2.5	33.7	11.4	>10000
278	0.3	0.6	0.1	0.3	0.2	0.6	0.5	0.5	0.7	107.9
279	0.6	0.7	0.1	0.5	0.2	0.6	0.6	0.6	0.6	111.1
280	0.5	0.3	0.4	0.6	0.3	0.5	0.6	6.3	3.5	>10000
281	10.2	82.1		22.0	17.0	88.5	6.3	287.2	192.1	>10000
282	5.5	23.8		7.1	8.3	28.6	4.2	39.2	50.7	>10000
283	2.0	9.5		3.0	3.1	7.9	1.9	11.2	16.2	>10000
284	1.1	4.4		1.7	2.8	6.8	1.7	15.9	12.6	7268.0
285	0.8	1.0	0.4	0.6	0.4	1.1	0.1	1.3	2.5	1253.0
286		0.1		0.4		2.2		13.5		4295.0
287		0.1		0.3		1.6		8.9		3194.0

288		0.2		0.2		3.6		21.6		7822.0
289		0.2		0.9		3.0		23.1		8442.0
290		5.7		8.6		26.2		>10000		>10000
291	4.5	7.4	3.6	14.9	8.9	22.5	36.7	382.7	615.3	>10000
292	4.9	2.2	2.4	4.2	12.2	10.4	38.7	145.8	101.4	>10000
293	0.1	0.4	0.03	1.3	2.3	6.5	4.2	34.1	8.6	>10000
294	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.3	1.6	0.6	351.5
295		0.8		2.4		9.9		68.2		>10000
296	0.1	0.1	0.1	0.3	0.6	0.6	1.4	9.0	4.4	3254.0
297	0.1	0.1	0.1	0.2	1.2	3.2	1.0	38.1	4.1	4182.0
298	0.3	0.4	0.4	1.5	5.3	12.0	18.5	140.2	23.0	>10000
299	0.2	0.2	0.1	0.2	1.1	1.0	1.4	17.2	4.7	7513.0
300	0.9	0.9	1.1	1.5	3.3	10.3	13.5	288.1	26.8	>10000

[表 13]

範例號	Del19/T790M/C797S (nM)		L858R/T790M/C797S (nM)		Del19/C797S (nM)		L858R/C797S (nM)		WT (nM)	
	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP
301	0.6	0.7	0.6	1.4	7.2	4.9	11.2	137.8	22.9	>10000
302	0.1	0.3	0.1	0.3	0.8	0.7	1.5	11.5	5.0	2688.0
303	0.1	0.3	0.1	0.2	0.4	0.3	0.6	3.4	1.4	205.7
304		2.7		5.3		64.0		103.1		>10000

305	1.3	1.0	0.5	0.9	0.6	2.4	0.8	5.4		1516.0
306	1.0	1.6	0.4	3.9	3.4	4.6	4.3	6.8	14.6	>10000
307	14.7	29.6	0.3	35.1	17.2	37.3	21.3	44.2	87.7	>10000
308	4.8	3.5	3.2	2.3	1.6	2.8	3.7	75.0	39.4	>10000
309		1.0		1.1	2.4	3.1	1.0	43.8	24.3	7632.0
310		0.8		1.3	2.9	4.2	1.9	56.3	44.0	8836.0
311		0.5		0.7	1.6	1.8	0.7	26.0	17.5	8554.0
312	0.3	0.3	0.1	0.4	1.1	2.4	1.1	12.2	9.6	6180.0
313	0.3	0.4	0.1	0.3	1.2	2.0	0.9	9.0	10.7	4691.0
314	0.7	0.9	0.2	0.2	5.4	9.9	3.4	78.4	52.6	>10000
315		3.7		6.8		52.2		78.6		>10000
316		4.7		5.8		56.7		72.8		>10000
317		16.2		35.1		244.9		333.9		>10000
318		0.3		0.4		4.2		18.4		5993.0
319		0.3		0.3		3.2		17.1		4536.0
320		1.0		0.8		10.5		44.0		5672.0
321		0.7		1.2		8.0		45.2		5846.0
322		0.5		0.4		6.0		18.0		4537.0
323	0.3	0.6	0.2	0.8	4.5	7.4	14.3	184.5	145.5	>10000
324	0.3	0.3	0.2	0.5	1.3	2.0	3.7	20.9	16.5	>10000
325	0.9	1.1	0.8	2.1	6.2	6.9	16.3	89.8	114.6	>10000
326	1.9	1.9	0.6	2.1	10.3	19.2	5.3	145.1	17.6	>10000
327	2.2	2.5	0.8	1.5	1.6	4.8	2.1	39.3	11.9	>10000

328	5.3	3.1	1.0	22.7	36.6	648.0	25.8	47.4	161.7	>10000
329	21.2	5.9	1.7	3.0	81.8	1085.0	47.6	124.8	700.5	>10000
330	1.9	5.2	2.2	6.2	55.5	770.7	17.6	45.5	272.0	>10000

[表 14]

範例號	Del19/T790M/C797S (nM)		L858R/T790M/C797S (nM)		Del19/C797S (nM)		L858R/C797S (nM)		WT (nM)	
	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP
331	6.1	10.3	5.0	13.9	87.5	244.6	173.2	9132.0	309.4	>10000
332	18.9	23.9	7.8	21.6	800.0	1731.0	844.5	>10000	800.9	>10000
333	6.8	17.8	3.5	13.0	133.0	255.3	245.4	>10000	240.4	>10000
334	5.6	8.0	3.3	14.8	238.7	1836.0	136.0	7534.0	275.9	>10000
335	0.4	0.4	0.2	0.4	2.1	2.3	4.3	53.4	9.2	4971.0
336	2.0	3.9	1.3	2.4	26.1	38.2	50.1	1750.0	295.4	>10000
337	6.0	8.0	3.3	10.9	197.1	325.3		>10000		>10000
338	0.3	0.4	0.2	0.5	10.8	17.1	42.8	9583.0	148.6	>10000
339	1.0	0.9	0.5	1.0	3.8	7.5	4.9	29.7	18.2	>10000
340	1.6	2.0	0.7	1.6	5.0	7.3	10.5	40.8	26.0	>10000
341	2.5	3.1	0.9	4.0	21.4	34.2	42.4	128.2	163.3	>10000
342	0.8	0.9	0.2	0.8	2.3	3.6	4.5	11.8	11.0	>10000
343	2.6	1.9	0.7	3.1	11.9	19.2	19.8	68.1	55.5	>10000
344	7.9	11.5	3.1	5.0	31.3	50.6	24.1	112.2	200.4	>10000

345	1.5	2.7	1.3	2.2	11.0	27.6	9.3	45.3	138.4	7834.0
346		17.4		5.8		45.3		249.1		>10000
347	5.4	6.0	3.2	1.7	9.2	8.4	5.9	11.7	74.3	7138.0
348	4.2	2.1	1.4	0.8	4.7	4.9	1.1	14.3	14.1	650.8
349	1.5	1.5	0.5	1.0	2.6	4.8	1.4	9.4	9.1	844.4
350		2.8		13.9		81.4		953.9		>10000
351	1.6	1.2	0.8	1.6	4.9	3.7	12.8	77.8	44.2	7622.0
352	0.3	0.3	0.1	0.2	0.6	0.5	1.6	9.5	5.5	820.0
353	0.2	0.2	0.1	0.2	1.0	0.6	3.3	16.6	11.3	>10000
354	0.2	0.2	0.1	0.2	0.3	0.5	0.8	8.6	5.1	1633.0
355	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2	0.4	0.5	7.4	4.8	1739.0
356	0.2	0.2	0.1	0.3	0.6	0.9	2.0	24.5	20.1	5311.0
357	0.2	0.3	0.1	0.4	1.4	1.5	1.5	14.0	9.2	4709.0
358	1.2	1.7	0.7	1.6	1.9	3.7	3.8	30.2	22.9	6284.0
359	0.9	1.6	0.4	1.5	2.2	2.6	3.6	55.1	26.7	>10000
360	0.8	1.1	0.3	0.9	2.3	2.7	2.5	7.7	3.8	1134.0

[表 15]

範例號	Del19/T790M/C797S (nM)		L858R/T790M/C797S (nM)		Del19/C797S (nM)		L858R/C797S (nM)		WT (nM)	
	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP
361		0.7		1.5		4.3		468.3		>10000

362	0.5	0.7	0.1	0.6	1.1	1.7	0.9	3.2	10.7	4897.0
363		1.2		2.4		8.2		94.9		>10000
364	0.2	0.3	0.1	0.6	1.4	1.3	2.1	12.9	7.5	2530.0
365	0.4	0.7	0.1	1.3	3.3	3.5	3.9	46.6	10.5	>10000
366	0.3	0.5	0.1	1.1	2.5	4.4	2.9	16.7	7.2	>10000
367	0.3	0.4	0.1	1.2	1.6	3.5	3.9	25.6	7.6	>10000
368	0.4	0.4	0.1	0.2	0.6	0.7	0.7	1.4	0.8	197.0
369	0.9	0.4	0.3	0.4	1.9	2.0	2.4	6.4	3.1	1198.0
370	0.3	0.3	0.1	0.8	0.9	0.9	1.4	5.1	1.9	>10000
371	0.3	0.3	0.1	0.4	1.5	2.5	3.3	53.2	9.4	3732.0
372	0.2	0.3	0.1	0.3	0.8	1.6	1.0	22.9	5.5	5114.0
373	0.2	0.2	0.1	0.4	1.6	1.8	2.5	41.6	10.8	9540.0
374	0.3	0.3	0.3	0.6	1.3	2.4	4.1	75.1	10.4	9814.0
375	2.5	3.2	1.3	8.0	13.1	34.8	82.0	1918.0	121.6	>10000
376	0.3	0.5	3.4	1.1	1.4	2.5	7.8	102.0	15.1	>10000
377	3.0	4.1	1.2	10.6	20.3	34.6	52.2	1554.0	131.7	>10000
378	0.1	0.3	0.1	0.4	0.5	1.0	1.3	34.0	3.9	2899.0
379	0.6	0.7	0.4	0.8	1.9	3.9	1.9	30.1	9.7	>10000
380	2.4	1.5	2.6	5.4	32.5	58.7	32.6	1168.0	114.1	>10000
381	2.9	3.1	3.4	7.9	33.3	75.5	37.9	1288.0	226.0	>10000
382	0.2	0.2	0.2	0.4	2.1	2.9	5.5	32.4	10.4	5004.0
383	1.0	1.2	0.6	1.2	3.7	8.2	14.5	86.8	40.8	>10000
384		1.3		3.1		10.9		49.6		>10000

385		0.7		2.1		11.2		37.6		>10000
386	0.1	0.3	0.1	0.4	0.9	1.4	0.9	7.6	3.0	1794.0
387	0.3	0.6	0.2	0.7	1.2	4.4	2.7	36.7	9.5	>10000
388	2.7	6.6	2.0	19.3	33.3	127.1	38.6	624.2	311.9	>10000
389	0.3	0.5	0.1	0.7	0.4	2.1	1.6	14.5	4.6	5195.0
390	2.5	5.3	1.1	8.3	7.3	11.6	30.1	192.2	47.7	>10000

[表 16]

範例號	Del19/T790M/C797S (nM)		L858R/T790M/C797S (nM)		Del19/C797S (nM)		L858R/C797S (nM)		WT (nM)	
	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP
391	0.6	1.3	0.4	2.1	3.0	5.1	19.2	63.4	25.6	>10000
392		22.0		60.1		211.7		4297.0		>10000
393	0.5	0.6	0.4	1.2	7.3	7.9	3.4	50.0	21.3	>10000
394	0.5	0.6	0.2	1.5	7.5	12.3	4.3	52.5	15.7	>10000
395	0.6	0.7	0.3	1.3	6.6	8.3	2.7	51.2	16.9	9219.0
396	1.0	0.5	0.1	0.7	0.5	1.0	0.6	12.2	6.5	3386.0
397	1.5	0.9	0.5	1.3	0.7	1.5	1.5	31.3	16.9	>10000
398	26.7	14.9	24.7	29.3	16.6	44.3	17.8	971.1	294.5	>10000
399	1.3	5.7	0.8	1.2	0.6	1.4	1.6	28.2	10.2	>10000
400	34.0	19.3	26.1	22.5	12.8	35.6	17.9	1568.0	310.2	>10000
401	0.7	0.4	0.4	0.5	0.3	0.6	0.8	11.9	3.9	3015.0

402		2.6		3.9	7.9	8.4	3.9	104.4	62.7	>10000
403		16.2		50.3		140.0		1924.0		>10000
404		1.7		2.9	5.3	3.6	2.7	55.6	45.8	9350.0
405		46.5		94.2		248.6		3899.0		>10000
406		0.9		1.3	3.3	4.3	2.7	58.2	35.2	>10000
407		0.3		0.4	0.6	0.7	0.8	13.0	4.4	1264.0
408		0.1		0.2		2.1		26.0		6567.0
409		4.3		10.5		81.3		648.3		>10000
410		0.2		0.6		3.1		29.4		7425.0
411		7.3		35.9		59.8		978.6		>10000
412		0.3		2.7		3.3		21.5		>10000
413		0.1		1.4		0.8		10.3		2913.0
414		0.4		3.9		1.8		24.1		5187.0
415		0.2		1.7		1.2		21.6		5056.0
416	2.6	2.7	0.9	2.8	7.2	8.2	33.6	165.1	84.5	>10000
417	1.5	1.6	0.8	2.6	7.0	7.9	30.7	156.9	96.1	>10000
418		1.1		2.3		10.1		235.3		>10000
419	1.1	1.0	0.4	1.5	3.9	4.8	7.1	97.5	31.0	>10000
420	1.6	1.3	0.5	2.3	6.4	6.9	12.6	119.2	52.7	>10000

[表 17]

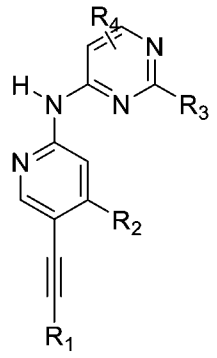
範例號	Del19/T790M/C797S (nM)	L858R/T790M/C797S (nM)	Del19/C797S (nM)	L858R/C797S (nM)	WT (nM)

	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP
421	1.5	1.8	0.8	2.3	4.0	5.8	17.2	116.7	35.1	>10000
422	0.9	0.4	0.4	0.5	2.6	2.6	3.2	59.4	10.5	6514.0
423		1.2		3.2		104.8		1767.0		>10000
424	0.3	0.2	0.2	0.3	2.0	2.4	1.9	47.7	8.8	5451.0
425		2.5		5.4		120.2		1820.0		>10000
426	0.2	0.2	0.1	0.2	1.0	0.8	1.3	31.7	4.2	1618.0
427	0.3	0.2	0.2	0.3	2.7	2.4	3.2	80.1	12.0	>10000
428	0.1	0.5	0.1	0.2	4.0	1.9	4.9	28.5	18.6	>10000
429	0.2	0.5	0.2	0.3	4.9	3.4	4.8	39.7	38.9	6021.0
430	0.6	1.0	0.3	0.9	1.3	3.8	4.3	107.1	6.9	7476.0
431	1.2	2.7	1.0	4.7		78.1		2090.0		>10000
432	0.4	0.6	0.3	0.7	3.1	5.2	5.3	141.3	11.4	>10000
433	0.4	0.5	0.2	0.7	1.0	3.2	4.0	90.8	7.7	8717.0
434	0.4	0.3	0.2	0.5	2.3	5.2	2.4	125.4	21.2	8893.0
435	0.2	0.2	0.1	0.3	1.3	2.9	2.0	66.6	14.2	8716.0
436	0.1	0.2	0.1	0.3	1.7	3.1	2.5	110.9	12.5	>10000
437	0.1	0.1	0.1	0.1	0.6	1.3	0.8	39.3	3.7	>10000
438	0.3	0.3	0.2	0.7	1.7	3.3	1.9	85.5	5.8	6423.0
439	2.1	1.7	1.3	3.7	12.5	24.5	11.1	62.7	122.3	>10000
440	0.5	0.5	0.5	1.3	7.6	9.7	10.3	61.5	48.4	>10000
441	2.1	2.2	0.5	0.8		2.3		47.1		>10000

442	0.7	0.9	0.1	0.3		1.3		20.3		9928.0
443	4.3	7.7	1.2	4.0		53.5		4608.0		>10000
444	0.9	1.5	0.3	1.5		10.2		549.3		>10000
445	0.5	0.9	0.1	0.4		2.0		104.2		>10000
446	1.0	1.2	0.2	0.4		1.3		18.9		2674.0
447	0.3	0.4	0.2	0.5	1.5	2.1	3.5	59.8	16.9	>10000
448	1.0	1.7	1.2	6.1	27.7	44.7	5.8	503.1	299.9	>10000
449	165.4		51.7		268.1		69.3		563.6	

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種式(I)所示化合物或其藥學上可接受之鹽，



(I)

其中，

R_1 為選自包含下列項目之群組

-H；

-Si(C_{1-6}烷基)$_3$；

隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之 C_{1-6} 烷基：OH、鹵素、C_{1-3}烷氧基、C_{3-6}環烷基、-NHC$_{1-6}$烷基、-NHC$_{1-6}$鹵烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-N(C_{1-6}鹵烷基)$_2$、-NHC(O)C$_{1-6}$烷基、-NHC(O)C$_{1-6}$鹵烷基、-NHC(O)C$_{3-6}$環烷基、-NHC(O)-四至七員雜環基、-C(O)-四至七員雜環基及隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之四至七員雜環基：C_{1-6}烷基、鹵素、OH 及側氧基；

C_{2-5}烯基；

-C(O)NHC$_{1-6}$烷基；

-C(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$；

-C(O)-四至七員雜環基；

隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之-NHC$_{1-6}$烷基：OH；及鹵素；

隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之-N(C_{1-6}烷基)$_2$：OH；及鹵素；及

-A-(R_{1A})$_m$，

A為選自包含下列項目之群組：C_{3-6}環烷基；C_{6-10}芳基；四至八員雜環基；及五至十員雜芳基，

R_{1A}為各自獨立選自包含下列項目之群組

H；

OH；

NH_2；

鹵素；

隨選由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之C_{1-6}烷基：OH、鹵素、C_{3-6}環烷基、-NHC$_{1-6}$烷基、-NHC$_{3-6}$環烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C(O)N-四至七員雜環基、-NHC(O)C$_{1-6}$烷基、隨選由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之四至七員雜環基：鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}羥烷基及-C(O)C$_{1-6}$烷基；

隨選由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之C_{3-6}環烷基：OH、鹵素及-N(C_{1-6}烷基)$_2$；

隨選由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之-C(O)C$_{1-6}$烷基：OH及鹵素；

-C(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$;

隨選由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之-C(O)-四至七員雜環基：OH及鹵素；

隨選由四至七員雜環基所取代之-NHC$_{1-6}$烷基；

-N(C$_{1-6}$烷基)$_2$；

-S(O)$_2$C$_{1-6}$烷基；

-S(O)$_2$C$_{3-6}$環烷基；

側氧基；及

隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之四至十一員雜環基：鹵素、隨選由-N(C$_{1-6}$烷基)$_2$所取代之 C$_{1-6}$烷基、C$_{3-6}$環烷基、C$_{1-6}$鹵烷基、-C(O)C$_{1-6}$烷基及四至七員雜環基，

m 為一 0 至 2 之整數，

R$_2$ 為選自包含下列項目之群組：隨選由一或多個 OH 所取代之-N(C$_{1-6}$烷基)$_2$；-隨選由 OH、鹵素、C$_{3-6}$環烷基、C$_{1-3}$烷氧基、-NHC$_{1-6}$烷基或-N(C$_{1-6}$烷基)$_2$所取代之 XC$_{1-6}$烷基；及-X(CH$_2$)$_n$-B-(R$_{2A}$)$_o$,

X 為鍵，-NH-或-O-，

n 為一 0 至 1 之整數，

o 為一 0 至 3 之整數，

B 為選自包含下列項目之群組：C$_{3-7}$環烷基；C$_{6-10}$芳基；四至十二員雜環基；及 五至六員雜芳基，

R$_{2A}$ 為各自獨立選自包含下列項目之群組

H；

OH；

鹵素；

隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之 C$_{1-6}$烷基：OH、

鹵素、-NHC$_{1-6}$烷基、-NHC$_{1-6}$鹵烷基、-N(C$_{1-6}$烷基)$_2$、四至七員雜環基及C$_{1-3}$烷氧基；

隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之C$_{3-6}$環烷基：OH及鹵素；

C$_{1-3}$烷氧基隨選或獨立由一或多個鹵素所取代之;

-C(O)NHC$_{1-6}$烷基；

-C(O)N(C$_{1-6}$烷基)$_2$；-C(O)NHC$_{3-6}$環烷基；

隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之-NHC$_{1-6}$烷基：OH、鹵素、C$_{3-6}$環烷基、C$_{1-3}$烷氧基、-NHC$_{1-6}$烷基、-N(C$_{1-6}$烷基)$_2$及四至七員雜環基；

隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之-NHC$_{3-6}$環烷基：OH及鹵素；

隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之-N(C$_{1-6}$烷基)$_2$：OH及鹵素；

-NHC(O)C$_{1-6}$烷基；

-NHC(O)C$_{3-6}$環烷基；

-NHS(O)$_2$C$_{1-6}$烷基；

-S(O)$_2$C$_{1-6}$烷基；

隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之四至七員雜環基：鹵素及C$_{1-6}$烷基；

=O；及

C(O)C$_{1-6}$烷基，

R$_3$為Y-Q-(R$_{3A}$)$_p$，

Y 為-NH-或鍵，

p 為一 0 至 2 之整數，

Q 為選自包含下列項目之群組：四至七員雜環基；C_{6-10} 芳基；及五至六員雜芳基，

R_{3A} 為各自獨立選自包含下列項目之群組： H；鹵素；隨選由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之 C_{1-6} 烷基：鹵素及 C_{3-6} 環烷基；C_{3-6} 環烷基；四至七員雜環基；隨選由一至三個鹵素所取代之-$S(O)_2C_{1-6}$ 烷基；隨選由一或多個鹵素所取代之-$S(O)_2C_{3-6}$ 環烷基；及-$S(O)_2N(C_{1-6}$ 烷基)，且

R_4 為選自包含下列項目之群組：H、鹵素及 C_{1-6} 烷基。

【請求項2】 如請求項 1 所述之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中，R_1 為選自包含下列項目之群組：H；$Si(C_{1-3}$ 烷基$)_3$；隨選或獨立由選自下列群組之一至三個取代基所取代之 C_{1-4} 烷基：OH、F、Cl、C_{1-3} 烷氧基、-NHC_{1-4} 烷基、-NHC_{1-4} 鹵烷基、-$N(C_{1-4}$ 烷基$)_2$、-$N(C_{1-4}$ 鹵烷基$)_2$、-$NHC(O)C_{1-4}$ 烷基、-$NHC(O)C_{3-6}$ 環烷基、-NHC(O)-四至六員雜環基、具有一至三個選自包含 N、O 及 S 之群組之雜原子之-C(O)-四至六員雜環基及具有一至三個選自包含 N、O 及 S 之群組之雜原子且隨選或獨立由選自下列群組之一至三個取代基所取代之四至六員雜環基：C_{1-4} 烷基、F、Cl、OH 及側氧基；C_{2-5} 烯基；-$C(O)NHC_{1-6}$ 烷基；-$C(O)N(C_{1-4}$ 烷基$)_2$；具有一至三個選自包含 N、O 及 S 之群組之雜原子之-C(O)-四至六員雜環基；隨選或獨立由選自下列群組之一至三個取代基所取代之-NHC_{1-4} 烷基：OH；F；Cl；隨選或獨立由選自下列群組之一至三個取代基所取代之-$N(C_{1-4}$ 烷基$)_2$：OH、F 及 Cl；及 A-$(R_{1A})_m$。

【請求項3】 如請求項 1 所述之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中， R_1 為

選自包含下列項目之群組：-H；-Si(C_{1-6}烷基)$_3$；隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之 C_{1-6}烷基：OH、鹵素、C_{1-3}烷氧基、-NHC(O)C_{1-6}鹵烷基、-NHC(O)-四至七員雜環基、-C(O)-四至七員雜環基及隨選或獨立由側氧基取代之四至七員雜環基；C_{2-5}烯基；及 -A-(R_{1A})$_m$。

【請求項4】 如請求項 3 所述之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中，該四至七員雜環基係選自包含下列項目之群組：嗎啉基、吡咯啶基、1,1-二側氧基-1,4-噻嗪基及氧雜環丁烷基。

【請求項5】 如請求項 1 所述之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 ，A 為選自包含下列項目之群組：C_{3-6}環烷基；苯基；四至七員雜環烷基；五至六員雜芳基；及九至十員雜芳基。

【請求項6】 如請求項 1 所述之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中，A 為選自包含下列項目之群組：C3-6 環烷基；苯基；吡唑基；吡啶基；4,5,6,7-四氫吡唑[1,5-a]吡嗪基；三唑基；噻唑基；吡嗪基；四氫哌喃基、吡咯啶基、哌啶基、噻吩基、嘧啶基、四氫呋喃基、咪唑基、吡咯基、吡咯[3,2-c]吡啶基、氧雜環丁烷基、7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷基及 1,1-二側氧基-硫雜環戊烷基。

【請求項7】 如請求項 1 所述之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中，R_{1A} 為選自包含下列項目之群組：H；OH；NH_2；F；Cl；隨選由選自下列群組之一至三個取代基所取代之 C_{1-4}烷基：OH、F、Cl、C_{3-6}環烷基、-NHC_{1-4}烷基、-NHC_{3-4}環烷基、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-C(O)N(C_{1-4}烷基)$_2$、具有一至三個選自包含 N、O 及 S 之群組之雜原子之-C(O)N-四至七員雜環基、-NHC(O)C_{1-4}烷基及具有一至三個選自包含 N、O 及 S 之群組之雜原子且隨選由選自下列群組之一至三個取代基所取代之四至七員雜環基：F、Cl、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}羥烷基及-C(O)C_{1-4}

烷基；隨選由選自下列群組之一至三個取代基所取代之 C_{3-6} 環烷基：OH、F、Cl 及-N(C_{1-4} 烷基)$_2$；隨選由選自下列群組之一至三個取代基所取代之 -C(O)C_{1-6} 烷基：OH、F 及 Cl；-C(O)N(C_{1-4} 烷基)$_2$；具有一至三個選自包含 N、O 及 S 之群組之雜原子且隨選由一至三個 OH 所取代之-C(O)-四至七員雜環基； 隨選由具有一至三個選自包含 N、O 及 S 之群組之雜原子之四至七員雜環基所取代之-NHC_{1-6} 烷基；-N(C_{1-6} 烷基)$_2$；-S(O)$_2$C 烷基；-S(O)$_2$$C_{3-6}$ 環烷基；及隨選或獨立由選自下列群組之一至三個取代基所取代之四至十一員雜環基：F、Cl、隨選由 N(C_{1-4} 烷基)$_2$ 所取代之-C_{1-4} 烷基、C_{3-6} 環烷基、C_{1-4} 鹵烷基、-C(O)C_{1-4} 烷基及具有一至三個選自包含 N、O 及 S 之群組之雜原子之四至七員雜環基。

【請求項8】 如請求項 1 所述之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中，R_{1A} 為選自包含下列項目之群組：隨選由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之 C_{1-6} 烷基：OH、鹵素、C_{3-6} 環烷基、-NHC_{1-6} 烷基、-NHC_{3-6} 環烷基、-N(C_{1-6} 烷基)$_2$、-C(O)N(C_{1-6} 烷基)$_2$、-C(O)N-四至七員雜環基、-NHC(O)C_{1-6} 烷基及隨選由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之四至七員雜環基：鹵素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 羥烷基及-C(O)C_{1-6} 烷基；隨選由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之 C_{3-6} 環烷基：OH、鹵素及-N(C_{1-6} 烷基)$_2$；及隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之四至七員雜環基：鹵素、隨選由-N(C_{1-6} 烷基)$_2$ 所取代之 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 環烷基、C_{1-6} 鹵烷基、-C(O)C_{1-6} 烷基及四至七員雜環基。

【請求項9】 如請求項 1 所述之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中，R_{1A} 為選自包含下列項目之群組：

H；

OH；

NH_2；

鹵素；

隨選由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之 C_{1-6}烷基：OH、鹵素、C_{3-6}環烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$及隨選由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之四至七員雜環基：鹵素、及 C_{1-6}烷基；

隨選由一或多個鹵素所取代之 C_{3-6}環烷基；

隨選由一或多個鹵素所取代之-C(O)C_{1-6}烷基；

-C(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$；

隨選由一或多個 OH 所取代之-C(O)-四至七員雜環基；

隨選由四至七員雜環基所取代之-NHC_{1-6}烷基；

-S(O)$_2C_{1-6}$烷基；

-S(O)$_2C_{3-6}$環烷基；及

隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之四至十一員雜環基：C_{1-6}烷基及-C(O)C_{1-6}烷基。

【請求項10】 如請求項 9 所述之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中，該四至七員雜環基或四至十一員雜環基係選自包含下列項目之群組：四氫哌喃基、哌啶基、吖丁啶基、嗎啉基、哌嗪基、二氧雜環己基、四氫呋喃基及氧雜環丁烷基。

【請求項11】 如請求項 1 所述之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中，R_2為選自包含下列項目之群組：隨選或獨立由一至三個 OH 所取代之-N(C_{1-6}烷基)$_2$；隨選由 OH、F、Cl、C_{3-6}環烷基、C_{1-3}烷氧基、-NHC_{1-4}烷基或-N(C_{1-4}烷基)$_2$所取代之-XC_{1-4}烷基；及 X(CH_2)$_n$-B-(R_{2A})$_o$，其中，X 為鍵、-NH-或-O-；n 為一 0 至 1 之整數；o 為一 0 至 3 之整數。

【請求項12】 如請求項 1 所述之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中，R_2 為選自包含下列項目之群組：隨選由一或多個 OH 所取代之-N(C_{1-6}烷基)$_2$；隨選由 OH 所取代之 -XC_{1-6}烷基；及 -X$(CH_2)_n$-B-$(R_{2A})_o$。

【請求項13】 如請求項 1 所述之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中，B 為選自包含下列項目之群組：C_{3-6}環烷基；苯基； 具有一至三個選自包含 N、O 及 S 之群組之雜原子之四至十一員雜環烷基；及具有一至三個選自包含 N、O 及 S 之群組之雜原子之五至六員雜芳基 。

【請求項14】 如請求項 1 所述之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中，B 為選自包含下列項目之群組：C_{3-6}環烷基；苯基；哌嗪基、哌啶基、4-側氧哌啶基、氮螺[3.5]壬烯基、吡咯啶基、吖丁啶基、氮雜環庚基、2,8-二氮螺[4.5]癸醯基、2,8-二氮螺[4.5]癸烷基、2,7-二氮螺[3.5]壬烯基、吡唑基、1-氧雜-8-氮螺[4.5]癸烷基、1-氧雜-7-氮螺[3.5]壬烯基、3,9-二氮螺[5.5]十一烷基、3-氮雜雙環[3.1.0]己烷基、8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷基及 1-氮螺[4.5]癸酮基。

【請求項15】 如請求項 1 之所述化合物或其藥學上可接受之鹽，其中，R_{2A} 為各自獨立選自包含下列項目之群組：H；OH；F；Cl；隨選或獨立由選自下列群組之一至三個取代基所取代之 C_{1-6}烷基：OH、F、Cl、-NHC_{1-4}烷基、-NHC_{1-4}鹵烷基、-N(C_{1-4}烷基)$_2$及 C_{1-3}烷氧基；隨選由一至三個 OH 所取代之 C_{3-6}環烷基；隨選或獨立由選自下列群組之一至三個取代基所取代之 C_{1-3}烷氧基：F 及 Cl；-C(O)NHC_{1-4}烷基；-C(O)NHC_{3-6}環烷基；隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之-NHC_{1-4}烷基：OH、F、Cl、C_{3-6}環烷基、C_{1-3}烷氧基、-NHC_{1-4}烷基、-N(C_{1-4}烷基)$_2$及具有一至三個選自包含 N、O 及 S 之群組之雜原子之四至七員雜環基；隨選或獨立由選自下列群組之一至三個取代基所取代之 -NHC_{3-6}

環烷基：OH、F 及 Cl；隨選或獨立由選自下列群組之一至三個取代基所取代之 -N(C_{1-4}烷基)$_2$：OH、F 及 Cl；-NHC(O)C_{1-4}烷基；-NHC(O)C_{3-6}環烷基；-NHS(O)$_2C_{1-4}$烷基；-S(O)$_2C_{1-4}$烷基；具有一至三個選自包含 N、O 及 S 之群組之雜原子且隨選或獨立由選自下列群組之一至三個取代基所取代之四至七員雜環基：F、Cl 及 C_{1-6}烷基；-C(O)C_{1-6}烷基；及=O。

【請求項16】 如請求項 1 所述之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中，R_{2A}為各自獨立選自包含下列項目之群組：OH；鹵素；隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之 C_{1-6}烷基：OH、鹵素、-NHC$_{1-6}$烷基、-NHC$_{1-6}$鹵烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$及 C_{1-3}烷氧基；C_{3-6}環烷基；隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之-NHC$_{1-6}$烷基：OH、鹵素、C_{3-6}環烷基、C_{1-3}烷氧基、-NHC$_{1-6}$烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$及四至七員雜環基；隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之-NHC$_{3-6}$環烷基：OH 及鹵素；及隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之-N(C_{1-6}烷基)$_2$：OH 及鹵素。

【請求項17】 如請求項 1 所述之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中，R_{2A}為各自獨立選自包含下列項目之群組：

H；

OH；

鹵素；

隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之 C_{1-6}烷基：OH、鹵素、-NHC$_{1-6}$烷基、-NHC$_{1-6}$鹵烷基及-N(C_{1-6}烷基)$_2$；

隨選或獨立由一或多個 OH 所取代之 C_{3-6}環烷基；

隨選或獨立由一或多個鹵素所取代之 C_{1-3}烷氧基；

隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之-NHC$_{1-6}$烷基：OH、鹵素、C$_{3-6}$環烷基、C$_{1-3}$烷氧基及-N(C$_{1-6}$烷基)$_2$；

-NHS(O)$_2$C$_{1-6}$烷基；

-S(O)$_2$C$_{1-6}$烷基；

隨選或獨立由選自下列群組中之一或多個取代基所取代之四至七員雜環基：鹵素及 C$_{1-6}$烷基；

=O；及

C(O)C$_{1-6}$烷基。

【請求項18】 如請求項 17 所述之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中，該四至七員雜環基是哌嗪基或吖丁啶基。

【請求項19】 如請求項 1 所述之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中，Q 為選自包含下列項目之群組：吡唑基、吡啶基、苯基及哌嗪基。

【請求項20】 如請求項 1 所述之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中，R$_{3A}$係選自包含下列項目之群組：H；鹵素；隨選由選自下列群組之一至三個取代基所取代之 C$_{1-4}$烷基：F、Cl 及 C$_{3-6}$環烷基；C$_{3-6}$環烷基；具有一至三個選自包含 N、O 及 S 之群組之雜原子之四至七員雜環基；-S(O)$_2$C$_{1-4}$烷基；隨選由一至三個 F 及 Cl 所取代之-S(O)$_2$C$_{3-6}$環烷基；及-S(O)$_2$N(C$_{1-4}$烷基)。

【請求項21】 如請求項 1 所述之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中，R$_3$為選自包含下列項目之群組：鹵素；隨選由一或多個鹵素所取代之 C$_{1-6}$烷基；-S(O)$_2$C$_{1-6}$烷基；-S(O)$_2$C$_{3-6}$環烷基；及-S(O)$_2$N(C$_{1-6}$烷基)。

【請求項22】 如請求項 1 所述之化合物或其一種藥學上可接受之鹽，其中，R$_4$為 H。

【請求項23】 如請求項1所述之化合物，其選自下列任一化合物或其一種藥學上可接受之鹽：

(1) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(2) N^4-環己基-N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

(3) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-(乙基磺醯基)哌嗪-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(4) (*R*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)丁烷-1-醇；

(5) (*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-2-甲基丁烷-2-醇；

(6) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇；

(7) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮；

(8) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-氟哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(9) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-基)甲醇；

(10) 1-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇；

(11) 2-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)丙-2-醇；

(12) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(13) 7-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-甲基-7-氮螺[3.5]壬-2-醇；

(14) 2-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-2-甲基丙-1-醇；

(15) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-甲氧基哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(16) 2-(4-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌嗪-1-基)乙-1-醇；

(17) 2-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇；

(18) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-異丙基-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

(19) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-異丙基-5-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

(20) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-N^4-異丙基吡啶-2,4-二胺；

(21) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-異丙基-5-(吡啶-3-基乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

(22) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-異丙基-5-(4-甲氧基丁-1-炔-1-基)吡啶-2,4-二胺；

(23) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-N^4-異丙基吡啶-2,4-二胺；

(24) N^4-(仲丁基)-N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

(25) N^4-(仲丁基)-N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

(26) N^4-(仲丁基)-N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

(27) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇；

(28) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇；

(29) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇；

(30) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇；

(31) (*R*)-1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吡咯啶-3-醇；

(32) (*R*)-1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吡咯啶-3-醇；

(33) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吡咯啶-3-基)甲醇；

(34) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吡咯啶-3-基)甲醇；

(35) 2-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吖丁啶-3-基)丙-2-醇；

(36) 2-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)吖丁啶-3-基)丙-2-醇；

(37) 2-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)(甲基)胺基)乙-1-醇；

(38) 2-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)(甲基)胺基)乙-1-醇；

(39) 3-((2-((2-(1-環丙磺醯基吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(2-(1-甲基吡唑-4-基)乙炔基)-4-吡啶基)胺基)-2,2-二甲基-丙-1-醇；

(40) 3-((2-((2-(1-環丙磺醯基吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(2-(1-(2-氟乙基)吡唑-4-基)乙炔基)-4-吡啶基)胺基)-2,2-二甲基-丙-1-醇；

(41) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(42) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(43) (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(44) (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(45) (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(46) (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(47) (1-(5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(48) (1-(5-((1-(環丙基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(49) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(50) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)- N^4-(4-((二甲胺基)甲基)苯甲基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

(51) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-(4-((二甲胺基)甲基)苯甲基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

(52) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-N^4-(4-((二甲胺基)甲基)苯甲基)吡啶-2,4-二胺；

(53) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)- N^4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

(54) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-異丙氧基-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(55) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-異丙氧基吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(56) *N*-(4-(仲丁氧基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺；

(57) *N*-(4-(仲丁氧基)-5-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺；

(58) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲氧基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(59) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲氧基)-5-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(60) *N*-(5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲氧基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺；

(61) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲氧基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(62) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲氧基)-5-(吡啶-3-基乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(63) *N*-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲烷磺胺；

(64) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-(異丙基胺基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(65) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(66) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-氟-4-(三氟甲基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(67) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(68) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-3,3-二氟哌啶-4-醇；

(69) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-3,3-二甲基哌啶-4-醇；

(70) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(3-氟哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(71) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(3-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(72) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(3-(氟甲基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(73) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇；

(74) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-(3-氟環己基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

(75) (1*R*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(76) (1*R*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(77) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)氮雜環庚烷-4-醇；

(78) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)氮雜環庚烷-4-基)甲醇；

(79) 8-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷-1-酮；

(80) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-((1*s*,4*s*)-4-((2-氟乙基)胺基)環己基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

(81) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇；

(82) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇；

(83) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇；

(84) 2-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇；

(85) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(86) 1-(5-((5-環丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇；

(87) 2-(1-(5-((5-環丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇；

(88) (1*s*,4*s*)-4-((5-((5-環丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(89) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇；

(90) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇；

(91) 2-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇；

(92) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(93) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮；

(94) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(95) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(96) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇；

(97) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-氟哌啶-1-基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(98) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-甲氧基哌啶-1-基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(99) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇；

(100) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-基)甲醇；

(101) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(102) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(103) (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(104) 7-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-甲基-7-氮螺[3.5]壬-2-醇；

(105) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇；

(106) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(107) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(108) 1-(5-((1-(1-乙醯基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)哌啶-4-酮；

(109) 1-(4-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(((1*s*,4*s*)-4-羥基環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮；

(110) 1-(4-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮；

(111) 1-(4-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-氟-4-(羥甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮；

(112) 1-(4-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮；

(113) 1-(4-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮；

(114) 1-(4-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(3-羥基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮；

(115) 1-(4-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(3-(羥甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮；

(116) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-(二甲胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(117) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-(二甲胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇；

(118) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-(二甲胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-基)甲醇；

(119) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-(二甲胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(120) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(3-(二甲胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(121) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(3-(二甲胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇；

(122) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(3-(二甲胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-基)甲醇；

(123) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(3-(二甲胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環已-1-醇；

(124) *N*-(4-(4-((環丙基甲基)胺基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺；

(125) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-(異戊胺基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(126) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((2,2-二氟乙基)胺基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(127) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-((3,3,3-三氟丙基)胺基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(128) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-(3,3-二氟吖丁啶-1-基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(129) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((2-氟乙基)胺基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(130) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-(甲胺基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(131) 2-((1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)胺基)乙-1-醇；

(132) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((2-甲氧基乙基)胺基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(133) N^1-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-N^2,N^2-二甲乙烷-1,2-二胺；

(134) N^1-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-N^2,N^2,2-三甲丙烷-1,2-二胺；

(135) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-((2,2,2-三氟乙基)胺基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(136) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((2-氟乙基)胺基)哌啶-1-基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(137) 2-((1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)胺基)乙-1-醇；

(138) N^1-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-N^2,N^2-二甲乙烷-1,2-二胺；

(139) 1-(4-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-((2-(二甲胺基)乙基)胺基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮；

(140) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)-4-(4-(甲胺基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(141) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((2-氟乙基)胺基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(142) N^1-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-N^2,N^2-二甲乙烷-1,2-二胺；

(143) N^1-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)-N^2,N^2-二甲乙烷-1,2-二胺；

(144) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-(2-(二甲胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-((2-氟乙基)胺基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(145) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-(3-(二甲胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-((2-氟乙基)胺基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(146) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-甲基-4-((甲胺基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(147) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(148) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(1-甲基吖丁啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(149) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4,5,6,7-四氫吡唑[1,5-*a*]吡嗪-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(150) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑[1,5-*a*]吡嗪-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(151) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-(2,2-二氟乙基)-4,5,6,7-四氫吡唑[1,5-a]吡嗪-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(152) 7-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(3-(二甲

胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-甲基-7-氮螺[3.5]壬-2-醇；

(153) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-(2-(甲胺基)乙基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(154) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(2,8-二氮螺[4.5]癸烷-2-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(155) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(2,7-二氮螺[3.5]壬-2-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(156) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(2,8-二氮螺[4.5]癸烷-8-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(157) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(158) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇；

(159) (1*R*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(160) (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(161) (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(162) 2-((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)丙-2-醇；

(163) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-

((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(164) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(165) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(3-嗎啉基丙-1-炔-1-基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(166) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(3-嗎啉基丙-1-炔-1-基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇；

(167) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(168) (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-乙基噻唑-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(169) (1*S*,3*R*)-3-((5-((3-胺基苯基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(170) (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-甲基吡嗪-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(171) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(3-(吡咯啶-1-基)丙-1-炔-1-基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(172) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((2-嗎啉基乙基)胺基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(173) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((3-((2-嗎啉基乙基)胺基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(174) 1-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(((1*s*,4*s*)-4-

羥基環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)環己-1-醇；

(175) 1-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)環己-1-醇；

(176) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-羥基環戊基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(177) 1-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)環戊-1-醇；

(178) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(179) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(180) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(181) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(182) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(183) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-甲基四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(184) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-(嗎啉甲基)吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(185) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-(嗎啉甲

基)吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(186) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((6-(嗎啉甲基)吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(187) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((6-(嗎啉甲基)吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(188) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-(嗎啉甲基)噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(189) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-(嗎啉甲基)噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(190) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-(嗎啉甲基)噻吩-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(191) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-(嗎啉甲基)噻吩-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(192) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-(嗎啉甲基)噻唑-5-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(193) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-(嗎啉甲基)嘧啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(194) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-(嗎啉甲基)嘧啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(195) 4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫-2*H*-哌喃-4-醇；

(196) 4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(((1*s*,4*s*)-4-

羥基環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫-2*H*-哌喃-4-醇；

(197) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(198) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(199) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-異丙基-5-((2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

(200) N^2- (2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((2-(氟甲基)噻唑-4-基)乙炔基)- N^4--異丙基吡啶-2,4-二胺；

(201) 4-(3-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(異丙基胺基)吡啶-3-基)丙-2-炔-1-基)硫代嗎啉 1,1-二氧化物；

(202) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-異丙基-5-(3-嗎啉基丙-1-炔-1-基)吡啶-2,4-二胺；

(203) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-異丙基-5-(3-(吡咯啶-1-基)丙-1-炔-1-基)吡啶-2,4-二胺；

(204) 4-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(異丙基胺基)吡啶-3-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇；

(205) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((2-環丙基噻唑-4-基)乙炔基)-N^4-異丙基吡啶-2,4-二胺；

(206) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-異丙基-5-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

(207) *N*-(5-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(異丙基

胺基)吡啶-3-基)戊-4-炔-1-基)嗎啉-4-碳醯胺；

(208) 6-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(異丙基胺基)吡啶-3-基)-1-嗎啉基己-5-炔-1-酮；

(209) *N*-(6-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(異丙基胺基)吡啶-3-基)己-5-炔-1-基)嗎啉-4-碳醯胺；

(210) 7-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(異丙基胺基)吡啶-3-基)-1-嗎啉基庚-6-炔-1-酮；

(211) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇；

(212) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-(氟甲基)噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇；

(213) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇；

(214) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇；

(215) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((6-嗎啉基吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-醇；

(216) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(217) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(噻吩-3-基乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(218) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-

((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(219) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-嗎啉基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(220) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇；

(221) 2-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(((1*s*,4*s*)-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)-1*H*-吡唑-1-基)-*N*,*N*-二甲基乙醯胺；

(222) (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環戊-1-醇；

(223) (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環戊-1-醇；

(224) 3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-2,2-二甲基丙-1-醇；

(225) (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(噻吩-3-基乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(226) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-(噻吩-3-基乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(227) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((6-嗎啉基吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇；

(228) (*S*)-1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(噻吩-3-基乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇；

(229) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(噻吩-3-基乙炔基)吡啶-4-基)-3,3-二甲基哌啶-4-醇；

(230) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(3-甲基-3-嗎啉基丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(231) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(232) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-嗎啉基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(233) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(234) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(235) *N*-(4-(1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺；

(236) *N*-(4-(1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)-5-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺；

(237) *N*-(4-(1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺；

(238) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲氧基)-5-((2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(239) 4-(3-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲氧基)吡啶-3-基)丙-2-炔-1-基)硫代嗎啉 1,1-二氧化

物；

(240) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)甲氧基)-5-(3-(吡咯啶-1-基)丙-1-炔-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(241) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-((四氫-2*H*-哌喃-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(242) (1-(5-((1-((1,4-二氧陸圜-2-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(243) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(244) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(245) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(246) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((三甲矽基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(247) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-乙炔基吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(248) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-((3,3-二氟吖丁啶-1-基)甲基)-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡咯-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(249) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡咯[3,2-c]吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(250) (1-(5-(環丙基乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(251) (1-(5-(環戊基乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(252) (1-(5-(環己基乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(253) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-(嗎啉甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(254) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((二甲胺基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(255) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((3-((二甲胺基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(256) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(苯基乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(257) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-氟苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(258) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(吡啶-4-基乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(259) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(吡啶-2-基乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(260) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(吡啶-3-基乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(261) (3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(嗎啉基)甲酮；

(262) 4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-*N*,*N*-二甲基苯甲醯胺；

(263) (4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(嗎啉基)甲酮；

(264) 6-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)-*N*,*N*-二甲基吡啶醯胺；

(265) (6-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)(嗎啉基)甲酮；

(266) 2-(3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)環丁基)丙-2-醇；

(267) (1-(2-((2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(268) (4-甲基-1-(2-((2-(1-(甲基磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇；

(269) (1-(2-((2-(6-氟吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(270) (4-甲基-1-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-((2-(甲基磺醯基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇；

(271) (1-(5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-((2-(甲基磺醯基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(272) 4-(4-((4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)胺基)嘧啶-2-基)-*N*,*N*,3-三甲基-1*H*-吡唑-1-磺胺；

(273) 4-(4-((4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)胺基)嘧啶-2-基)-*N*,*N*-二甲基-1*H*-吡唑-1-磺胺；

(274) 4-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)丁-3-炔-1-醇；

(275) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(4,4,4-三氟丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(276) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(4-氟丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(277) (1-(5-(丁-3-烯-1-炔-1-基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(278) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((6-((二甲胺基)甲基)吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(279. (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(280) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(吡啶-3-基乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇；

(281) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(吡啶-3-基乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(282) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-(吡啶-3-基乙炔基)-4-(1-氧雜-8-氮螺[4.5]癸烷-8-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(283) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-(吡啶-3-基乙炔基)-4-(1-氧雜-7-氮螺[3.5]壬-7-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(284) 5-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2-甲基戊-4-炔-2-醇；

(285) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(4-嗎啉基丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(286) 3-(3-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)丙-2-炔-1-基)氧雜環丁-3-醇；

(287) 5-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)戊-4-炔-2-醇；

(288) *N*-(3-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)丙-2-炔-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺；

(289) 4-(3-(6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)丙-2-炔-1-基)硫代嗎啉 1,1-二氧化物；

(290) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(291) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-(三氟甲基)噻唑-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(292) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-(三氟甲基)噻唑-5-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(293) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((二甲胺基)甲基)-4-氟哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-甲酸胺；

(294) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-甲酸胺；

(295) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((二甲胺基)甲基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(296) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((二甲胺基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(297) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(2-甲基-2,8-二氮螺[4.5]癸烷-8-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-甲酸胺；

(298) *N*-(5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-((二甲胺基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺；

(299) *N*-(5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-((二甲胺基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺；

(300) *N*-(5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-((二甲胺基)甲基)-4-氟哌啶-1-基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺；

(301) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-((二甲胺基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(302) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-((二甲胺基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(303) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(4-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(304) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-(羥甲基)環己-1-醇；

(305) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(306) (1*R*,3*S*)-3-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環戊-1-醇；

(307) (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇；

(308) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

(309) 5-((1-(環丙基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)吡啶-2,4-二胺；

(310) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-N^4-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)吡啶-2,4-二胺；

(311) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-N^4-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)吡啶-2,4-二胺；

(312) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

(313) 5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)吡啶-2,4-二胺；

(314) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-((1*s*,4*s*)-4-((二甲胺基)甲基)環己基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

(315) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-((二甲胺基)甲基)哌啶-4-醇；

(316) 1-(5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-((二甲胺基)甲基)哌啶-4-醇；

(317) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-((二甲胺基)甲基)哌啶-4-醇；

(318) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(9-甲基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(319) *N*-(5-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(9-甲基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺；

(320) *N*-(5-((1-(環丙基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(9-甲基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺；

(321) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(9-甲基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(322) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-(9-甲基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(323) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇；

(324) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

(325) 2-((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)丙-2-醇；

(326) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇；

(327) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2-二氟環丙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

(328) 1-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-醇；

(329) 2-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)丙-2-醇；

(330) 1-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)環丙-1-醇；

(331) ((1*R*,5*S*,6*r*)-3-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)甲醇；

(332) ((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)甲醇；

(333) ((1*S*,5*S*)-3-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)甲醇；

(334) 1-(1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙-1-酮；

(335) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(336) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

(337) 2-((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)丙-2-醇；

(338) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇；

(339) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(340) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

(341) (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(342) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇；

(343) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇；

(344) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基環己-1-醇；

(345) N^2-(2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-N^4-((1*s*,4*s*)-4-((2-氟乙基)胺基)環己基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2,4-二胺；

(346) 2-((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)丙-2-醇；

(347) 7-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-甲基-7-氮螺[3.5]壬-2-醇；

(348) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(349) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)-5-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(350) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((3-甲基氧雜環丁-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(351) 1-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)環丁-1-醇；

(352) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(氧雜環丁-3-基乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(353) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(氧雜環丁-3-基乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(354) 3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)氧雜環丁-3-醇；

(355) 3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫呋喃-3-醇；

(356) 3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(((1*s*,4*s*)-4-羥基環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫呋喃-3-醇；

(357) 3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇；

(358) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(359) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(360) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

(361) (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇；

(362) (5*s*,8*s*)-8-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)-1-氮螺[4.5]癸-2-酮；

(363) (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基環己-1-醇；

(364) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-(嗎啉甲基)嘧啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇；

(365) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((5-(嗎啉甲基)嘧啶-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲氧基哌啶-4-醇；

(366) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((5-(嗎啉甲基)嘧啶-2-基)乙炔基)-4-(1-氧雜-8-氮螺[4.5]癸烷-8-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(367) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((5-(嗎啉甲基)嘧啶-2-基)乙炔基)-4-(1-氧雜-7-氮螺[3.5]壬-7-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(368) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇；

(369) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲氧基哌啶-4-醇；

(370) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)-4-(1-氧雜-7-氮螺[3.5]壬-7-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(371) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲氧基哌啶-4-醇；

(372) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基吡咯啶-3-基)乙炔基)-4-(1-氧雜-8-氮螺[4.5]癸烷-8-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(373) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(5-((1-甲基吡咯啶-3-基)乙炔基)-4-(1-氧雜-7-氮螺[3.5]壬-7-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(374) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫呋喃-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

(375) (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫呋喃-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇；

(376) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫呋喃-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(377) (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫呋喃-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基環己-1-醇；

(378) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((四氫呋喃-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(379) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

(380) (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基環己-1-醇；

(381) ((1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己基)甲醇；

(382) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-氟-4-((甲胺基)甲基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(383) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-氟-4-(((2-氟乙基)胺基)甲基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(384) (*S*)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(3-((二甲胺基)甲基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(385) (*S*)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(3-((二甲胺基)甲基)哌啶-1-基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(386) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(3-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(387) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

(388) ((1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己基)甲醇；

(389) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(390) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(環丙磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

(391) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(環丙磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(392) ((1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(環丙磺醯基)哌啶-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己基)甲醇；

(393) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(環丙磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

(394) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(環丙磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(395) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(環丙磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(396) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(3-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(397) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

(398) (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇；

(399) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(400) ((1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己基)甲醇；

(401) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(402) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

(403) (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇；

(404) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇；

(405) ((1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己基)甲醇；

(406) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((二甲胺基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(407) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(408) 1-(3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(((1*s*,4*s*)-4-(羥甲基)環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮；

(409) 1-(3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-((((1*r*,4*r*)-4-羥基環己基)甲基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮；

(410) 1-(3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮；

(411) 1-(3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-((((1*r*,4*r*)-4-(羥甲基)環己基)甲基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮；

(412) 1-(3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-((二甲胺基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮；

(413) 1-(3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮；

(414) 1-(3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(((1*s*,4*s*)-4-羥基環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮；

(415) 1-(3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)吡咯啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮；

(416) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

(417) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇；

(418) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-((二甲胺基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(419) 2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(4-(4-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺；

(420) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(421) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-(((2*R*)-2-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(422) ((1*s*,4*s*)-4-((5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

(423) (1*r*,4*r*)-4-(((5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇；

(424) 1-(5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇；

(425) ((1*r*,4*r*)-4-(((5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己基)甲醇；

(426) *N*-(5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-4-(4-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺；

(427) (1*s*,4*s*)-4-((5-((7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙炔基)-2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(428) 3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(((1*s*,4*s*)-4-(羥甲基)環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫噻吩 1,1-二氧化物；

(429) 3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫噻吩 1,1-二氧化物；

(430) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-甲基四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

(431) (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-甲基四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)甲基)環己-1-醇；

(432) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-甲基四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇；

(433) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-甲基四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(434) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((3-氟四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己基)甲醇；

(435) 1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((3-氟四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇；

(436) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((3-氟四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)胺基)環己-1-醇；

(437) 3-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)四氫噻吩 1,1-二氧化物；

(438) (1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((2-甲基四氫呋喃-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇；

(439) (*S*)-1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇；

(440) (*R*)-1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)哌啶-3-醇；

(441) (4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(((1*s*,4*s*)-4-(羥甲基)環己基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮；

(442) (4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮；

(443) (4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-((((1*r*,4*r*)-4-(羥甲基)環己基)甲基)胺基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮；

(444) (*R*)-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(3-羥基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮；

(445) (*S*)-(4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(3-羥基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮；

(446) (4-((6-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(4-(羥甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮；

(447) (*S*)-1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(2-氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

(448) (*S*)-1-(2-((2-(1-(環丙磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；及

(449) (1-(2-((2-(4-(環丙磺醯基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲醇。

【請求項24】 一種用以治療一需治療對象體內之蛋白激酶介導疾病之方法，，該方法包含向該對象施用治療上有效量之如請求項 1 至 23 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受之鹽。

【請求項25】 如請求項 24 所述之方法，其中，該蛋白激酶介導疾病為癌症或免疫疾病。

【請求項26】 如請求項 25 所述之方法，其中，該癌症為膀胱癌、大腸直腸癌、腦癌、乳癌、卵巢癌、子宮內膜癌、子宮癌、心臟癌、腎臟癌、肺癌、肝癌、胃癌、淋巴瘤、胰臟癌、頭頸癌、甲狀腺癌、前列腺癌、皮膚癌或血液系統腫瘤。

【請求項27】 如請求項 25 所述之方法，其中，該癌症為肺癌。

【請求項28】 如請求項 25 所述之方法，其中，該癌症為非小細胞肺癌。

【請求項29】 一種用於選擇性在生物樣本中或於患者體內抑制至少一種 EGFR 突變體之方法，，該方法包含使該生物樣本接觸或對該患者施用如請求項 1 至 23 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受之鹽。

【請求項30】 如請求項 29 所述之方法，其中，該至少一突變體是選自包含下列項目群組中之至少一種單突變體：EGFR Del19 (Del E746-A750)及 EGFR L858R。

【請求項31】 如請求項 29 所述之方法，其中，該至少一突變體是選自包含下列項目群組中之至少一種雙突變體:EGFR Del19/T790M、EGFR Del19/C797S、EGFR Del19/C797X (X=G、N)、EGFR Del19/L792X (X=F、H、P、R、V、Y)、EGFR Del19/L718X (X=Q、V)、EGFR L858R/T790M，EGFR L858R/C797S、EGFR L858R/C797X (X=G、N)、EGFR L858R/L792X (X=F、H、P、R、V、Y)及 EGFR L858R/L718X (X=Q、V)。

【請求項32】 如請求項 29 所述之方法，其中，該至少一突變體是選自包含下列項目群組中之至少一種雙突變體：EGFR Del19/C797S 及 EGFR L858R/C797S。

【請求項33】 如請求項 29 所述之方法，其中，該至少一突變體是選自包含下列項目群組中之至少一種三突變體：EGFR Del19/T790M/C797S、EGFR Del19/T790M/C797X (X=G、N) 、EGFR Del19/T790M/L792X (X=F、H、P、R、V、Y) 、EGFR Del19/T790M/L718X (X=Q、V) 、EGFR L858R/T790M/C797S，EGFR L858R/T790M/C797X (X=G、N) 、EGFR L858R/T790M/L792X (X=F、H、P、R、V、Y)及 EGFR L858R/T790M/L718X (X=Q、V)。

【請求項34】 如請求項 29 所述之方法，其中，該至少一突變體是選自包含下列項目群組中之至少一種三突變體：EGFR Del19/T790M/C797S 及 EGFR L858R/T790M/C797S。

【請求項35】 一種用於治療蛋白激酶介導疾病之藥物組成物，該藥物組成

物係包含如請求項 1 至 23 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受之鹽為該藥物組成物之有效成分。

【請求項36】 如請求項 35 所述之藥物組成物，該蛋白激酶介導疾病為癌症或免疫疾病。

【請求項37】 如請求項 36 所述之藥物組成物，其中，該癌症為膀胱癌、大腸直腸癌、腦癌、乳癌、卵巢癌、子宮內膜癌、子宮癌、心臟癌、腎臟癌、肺癌、肝癌、胃癌、淋巴瘤、胰臟癌、頭頸癌、甲狀腺癌、前列腺癌、皮膚癌或血液系統腫瘤。

【請求項38】 一種藥物組成物，用以選擇性抑制至少一種對照於野生型 EGFR 之 EGFR 突變體，該藥物組成物包含作為有效成分之如請求項 1 至 23 中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽。