202423439

(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 202423439 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：112130840 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 08 月 16 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/495 (2006.01)* *A61K31/435 (2006.01)*
C07D471/04 (2006.01) *C07D519/00 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01) *A61K31/40 (2006.01)*
A61K31/16 (2006.01) *A61K31/34 (2006.01)*
A61K31/535 (2006.01) *A61K31/337 (2006.01)*
A61K31/55 (2006.01) *A61K31/41 (2006.01)*

(30)優先權：2022/08/16 美國 63/371,567
2022/10/04 美國 63/378,352
2022/11/23 美國 63/384,884
2022/12/21 美國 63/476,436
2023/01/30 美國 63/482,229
2023/03/30 美國 63/493,037
2023/04/27 美國 63/498,576

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

(72)發明人：芬克 布萊恩 愛德華 FINK, BRIAN EDWARD (US)；吳 克揚 NGU, KHEHYONG (US)；席魯德 柏敏 S SHIRUDE, PRAVIN S. (US)；潘達 曼諾瑞吉 PANDA, MANORANJAN (IN)；傑拉格 帕薩達 瑞歐 JALAGAM, PRASADA RAO (IN)；娜達 雷克斯米 娜拉言 NANDA, LAXMI NARAYAN (IN)；百里加 為威瓦拉亞 BALIGAR, VISHWESHWARAIAH (IN)；賽沙迪利 百拉吉 SESHADRI, BALAJI (IN)；蘇賽拉傑 伊克賽爾 莫林 SOOSAIRAJ, EXCEL MERLIN (IN)；派可威茲 馬克西米利安 大衛 PALKOWITZ, MAXIMILIAN DAVID (US)；查多帕迪艾 亞密特 庫買 CHATTOPADHYAY, AMIT KUMAR (IN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：52 項 圖式數：0 共 463 頁

(54)名稱

KRAS 抑制劑

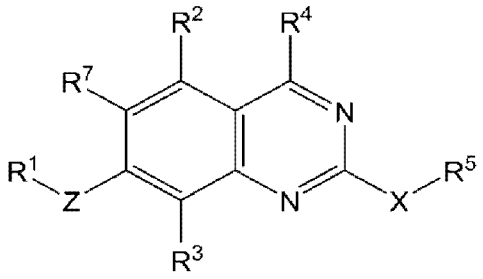
(57)摘要

本發明提供 KRAS 抑制劑。亦提供使用該化合物治療癌症之方法。

The present disclosure provides KRAS inhibitors. Methods of treating cancers using the compounds are also provided.

特徵化學式：

TW 202423439 A



(I)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

KRAS抑制劑

【英文發明名稱】

KRAS INHIBITORS

【中文】

本發明提供KRAS抑制劑。亦提供使用該化合物治療癌症之方法。

【英文】

The present disclosure provides KRAS inhibitors. Methods of treating cancers using the compounds are also provided.

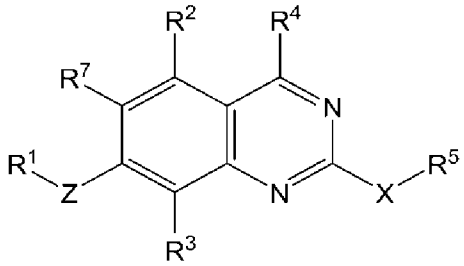
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

KRAS抑制劑

【英文發明名稱】

KRAS INHIBITORS

【技術領域】

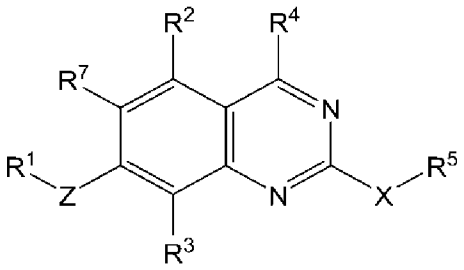
【0001】 本發明提供KRAS抑制劑。亦提供使用該等抑制劑治療癌症之方法。

【先前技術】

【0002】 KRAS致癌基因係參與許多細胞信號傳導過程之GTP酶之RAS家族的成員。KRAS突變為功能增益突變，存在於所有腫瘤中多達30%的腫瘤(包括多達90%之胰臟癌)中。在KRAS一級胺基酸序列之密碼子12及13處引起錯義突變的單個核苷酸取代包含肺腺癌中KRAS驅動突變的大約40%，其中G12C置換為最常見的活化突變。KRAS G12C突變發生在約13%之肺腺癌及約3%之結腸直腸腺癌中，且亦存在於乳癌、膀胱癌、子宮頸癌、卵巢癌、胰臟癌以及子宮癌中。KRAS G12D突變發生在28%之所有胰管腺癌患者、13%之所有結腸直腸癌患者、4%之所有非小細胞肺癌患者及3%之所有胃癌患者中。參見例如https://www.mycancergenome.org/content/alteration/kras-g12d/。由於此蛋白質之臨床意義，已多次嘗試開發RAS抑制劑，但此類嘗試大多未獲成功。因此，需要抑制突變KRAS之試劑。

【發明內容】

【0003】 在第一態樣中，本發明提供一種式(I)化合物：



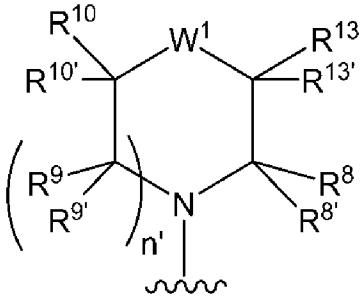
(I)；

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

【0004】 Z為一鍵、O、NR^e或CR^eR^f，其中R^e及R^f獨立地為氫或C_1-C_3烷基；

【0005】 R^1為芳基或雜芳基，其中該芳基及該雜芳基視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：C_2-C_4烯基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、C_2-C_4炔基、C_2-C_4炔氧基、胺基、胺基C_1-C_3烷基、氰基、氰基C_1-C_3烷氧基、視情況經一個、兩個或三個鹵基基團(halo group)取代之C_3-C_8環烷基(例如C_3-C_4環烷基)、鹵基(halo)、鹵基C_1-C_3烷基、鹵基C_1-C_3烷氧基、羥基、羥基C_1-C_3烷基、雜芳基、雜環基及苯基，其中該雜芳基、雜環基及苯基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、鹵基及鹵基C_1-C_3烷基組成之群的取代基取代；

【0006】 R^2、R^3及R^7獨立地選自由氫、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、氰基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基、-$C(O)NH_2$、-$C(O)NH(C_1$-C_3烷基)、-$C(O)N(C_1$-C_3烷基)$_2$及羥基組成之群；

【0007】 R^4為-NHR^{50}或  ；

【0008】 其中

【0009】 R^{50}為視情況含有一或兩個獨立地選自由氮及氧組成之群之雜原子的五員環，其中該環視情況經一或兩個獨立地選自C_1-C_3烷基及側氧基之基團取代；

【0010】 n'為0、1、2或3；

【0011】 R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$、R^{10}、$R^{10'}$、R^{13}及$R^{13'}$各自獨立地選自由以下組成之群：氫、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、C_1-C_3烷基、C_3-C_6環烷基、氰基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基、羥基及羥基C_1-C_3烷基；或

【0012】 R^8及R^9一起形成C_1-C_3伸烷基；或

【0013】 R^8及R^{10}一起形成C_1-C_3伸烷基；或

【0014】 R^8及R^{13}一起形成C_1-C_3伸烷基；或

【0015】 R^9及R^{13}一起形成C_1-C_3伸烷基；或

【0016】 R^{10}及R^{13}一起形成C_1-C_3伸烷基；或

【0017】 R^8及$R^{8'}$與其所連接之原子一起形成視情況含有氧原子或SO_2基團之三、四或五員環，其中該環視情況經兩個選自由C_1-C_3烷基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基及羥基組成之群的基團取代；或

【0018】 R^9及$R^{9'}$與其所連接之原子一起形成視情況含有氧原子或SO_2基團之三、四或五員環，其中該環視情況經兩個選自由C_1-C_3烷基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基及羥基組成之群的基團取代；或

【0019】 R^{10}及$R^{10'}$與其所連接之原子一起形成視情況含有氧原子或SO_2基團之三、四或五員環，其中該環視情況經兩個選自由C_1-C_3烷基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基及羥基組成之群的基團取代；或

【0020】 R^{13}及$R^{13'}$與其所連接之原子一起形成視情況含有氧原子或SO_2基團之三、四或五員環，其中該環視情況經兩個選自由C_1-C_3烷基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基及羥基組成之群的基團取代；

【0021】 W^1 為 $CR^{11}R^{12}$ 、 NR^{17} 、 $NR^{15''}C(O)$ 、 $C(O)NR^{15''}$ 、$N(C(O)(CH_2)_nOR^{15})$、O、CH_2O、OCH_2、SO_2、$SO_2NR^{15'}$或$P(O)CH_3$；其中

【0022】 n為0或1；

【0023】 R^{11}及R^{12}獨立地選自由以下組成之群：氫、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、C_1-C_3烷基、氰基、二甲基膦基、二甲基磺醯胺、鹵基、羥基及甲基磺醯基；或

【0024】 R^{11}及R^{12}與其所連接之原子一起形成視情況含有氧原子或SO_2基團之四至六員環，其中該環視情況經兩個選自由C_1-C_3烷基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基及羥基組成之群的基團取代；或

【0025】 R^{11}及R^{13}與其所連接之原子一起形成視情況含有一或兩個獨立地選自氮及氧之雜原子的三、四或五員環，其中該環視情況含有一或兩個雙鍵，且其中該環視情況經兩個選自由C_1-C_3烷基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基及羥基組成之群的基團取代；或

【0026】 R^{13}及R^{15}一起形成CH_2；

【0027】 $R^{15'}$為C_1-C_3烷基或C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基；

【0028】 $R^{15''}$為氫或C_1-C_3烷基；

【0029】 R^{17}選自由C_1-C_3烷基羰基、C_3-C_6環烷基羰基、鹵基C_1-C_3烷基羰基、甲基磺醯基及四氫哌喃基羰基組成之群，其中C_3-C_6環烷基及四氫哌喃基視情況經一或兩個獨立地選自由氰基、鹵基及羥基組成之群的

取代基取代；

【0030】 X為O或NR^{16}，其中R^{16}為氫或C_1-C_3烷基；

【0031】 R^5選自由氫、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、芳基、芳基C_1-C_6烷基、羧基C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、C_3-C_6環烷基C_1-C_6烷基、二(C_1-C_3烷基)胺基C_2-C_6烷基、鹵基C_1-C_6烷基、雜芳基、雜芳基C_1-C_6烷基、雜環基、雜環基C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、NR^aR^b-C(O)-(C_1-C_6烷基)、$NR^aR^b$$C_1$-$C_6$烷基組成之群，其中該芳基、該芳基$C_1$-$C_6$烷基之芳基部分、該$C_3$-$C_6$環烷基、該$C_3$-$C_6$環烷基$C_1$-$C_6$烷基之環烷基部分、該雜芳基、該雜芳基$C_1$-$C_6$烷基之雜芳基部分、該雜環基、該雜環基$C_1$-$C_6$烷基之雜環基部分視情況經一個、兩個、三個或四個獨立地選自以下之基團取代：C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、氘化C_1-C_3烷基、C_3-C_6環烷基、(C_1-C_6烷基)胺基、(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_3烷基、胺基、胺基C_1-C_3烷基、羧基、氰基、二(C_1-C_6烷基)胺基、二(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_3烷基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷氧基、鹵基C_1-C_3烷基、雜環基、雜環基C_1-C_3烷基、羥基、羥基C_1-C_3烷基、硝基及側氧基；其中該雜環基及該雜環基C_1-C_3烷基之雜環基部分進一步視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、鹵基及鹵基C_1-C_3烷基組成之群的基團取代；或

【0032】 R^5及R^{16}與其所連接之氮原子一起形成視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的基團取代的雜環基：一個、兩個、三個或四個獨立地選自由C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基烷基、C_1-C_3烷基、胺基、胺基C_1-C_3烷基、羥基及羥基C_1-C_3烷基組成之群的基團；及

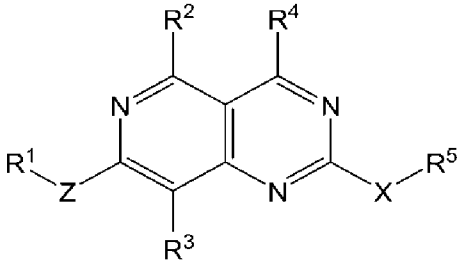
【0033】 R^a及R^b中之一者選自由氫及C_1-C_3烷基組成之群，且另一

者選自由以下組成之群：氫、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基羰基、C_1-C_3烷基羰基、芳基C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基及C_3-C_6環烷基C_1-C_6烷基。

【0034】 在某些態樣中，R^7為氯。

【0035】 在一些態樣中，R^7為氫。

【0036】 在某些態樣中，本發明提供一種式(II)化合物：



(II)；

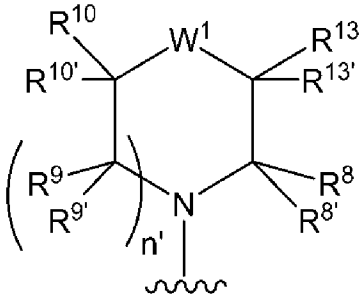
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

【0037】 Z為一鍵、O、NR^e或CR^eR^f，其中R^e及R^f獨立地為氫或C_1-C_3烷基；

【0038】 R^1為芳基或雜芳基，其中該芳基及該雜芳基視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：C_2-C_4烯基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、C_2-C_4炔基、C_2-C_4炔氧基、胺基、胺基C_1-C_3烷基、氰基、氰基C_1-C_3烷氧基、視情況經一個、兩個或三個鹵基基團取代之C_3-C_8環烷基(例如C_3-C_4環烷基)、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基、鹵基C_1-C_3烷氧基、羥基、羥基C_1-C_3烷基、雜芳基、雜環基及苯基，其中該雜芳基、雜環基及苯基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、鹵基及鹵基C_1-C_3烷基組成之群的取代基取代；

【0039】 R^2及R^3獨立地選自由氫、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、氰基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基、-$C(O)NH_2$、-$C(O)NH(C_1$-C_3烷基)、-

$C(O)N(C_1\text{-}C_3$烷基$)_2$及羥基組成之群；



【0040】 R^4為$-NHR^{50}$或 ；

【0041】 其中

【0042】 R^{50}為視情況含有一或兩個獨立地選自由氮及氧組成之群之雜原子的五員環，其中該環視情況經一或兩個獨立地選自$C_1\text{-}C_3$烷基及側氧基之基團取代；

【0043】 n'為0、1、2、3；

【0044】 R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$、R^{10}、$R^{10'}$、R^{13}及$R^{13'}$各自獨立地選自由以下組成之群：氫、$C_1\text{-}C_3$烷氧基、$C_1\text{-}C_6$烷氧基$C_1\text{-}C_6$烷基、$C_1\text{-}C_3$烷基、$C_3\text{-}C_6$環烷基、氰基、鹵基、鹵基$C_1\text{-}C_3$烷基、羥基及羥基$C_1\text{-}C_3$烷基；或

【0045】 R^8及R^9一起形成$C_1\text{-}C_3$伸烷基；或

【0046】 R^8及R^{10}一起形成$C_1\text{-}C_3$伸烷基；或

【0047】 R^8及R^{13}一起形成$C_1\text{-}C_3$伸烷基；或

【0048】 R^9及R^{13}一起形成$C_1\text{-}C_3$伸烷基；或

【0049】 R^{10}及R^{13}一起形成$C_1\text{-}C_3$伸烷基；或

【0050】 R^8及$R^{8'}$與其所連接之原子一起形成視情況含有氧原子或SO_2基團之三、四或五員環，其中該環視情況經兩個選自由$C_1\text{-}C_3$烷基、鹵基、鹵基$C_1\text{-}C_3$烷基及羥基組成之群的基團取代；或

【0051】 R^9及$R^{9'}$與其所連接之原子一起形成視情況含有氧原子或

SO_2基團之三、四或五員環，其中該環視情況經兩個選自由C_1-C_3烷基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基及羥基組成之群的基團取代；或

【0052】 R^{10}及$R^{10'}$與其所連接之原子一起形成視情況含有氧原子或SO_2基團之三、四或五員環，其中該環視情況經兩個選自由C_1-C_3烷基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基及羥基組成之群的基團取代；或

【0053】 R^{13}及$R^{13'}$與其所連接之原子一起形成視情況含有氧原子或SO_2基團之三、四或五員環，其中該環視情況經兩個選自由C_1-C_3烷基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基及羥基組成之群的基團取代；或

【0054】 W^1 為 $CR^{11}R^{12}$ 、 NR^{17} 、 $NR^{15''}C(O)$ 、 $C(O)NR^{15''}$ 、$N(C(O)(CH_2)_nOR^{15})$、O、CH_2O、OCH_2、SO_2、$SO_2NR^{15'}$或$P(O)CH_3$；其中

【0055】 n為0或1；

【0056】 R^{11}及R^{12}獨立地選自由以下組成之群：氫、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、C_1-C_3烷基、氰基、二甲基膦基、二甲基磺醯胺、鹵基、羥基及甲基磺醯基；或

【0057】 R^{11}及R^{12}與其所連接之原子一起形成視情況含有氧原子或SO_2基團之四或五員環，其中該環視情況經兩個選自由C_1-C_3烷基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基及羥基組成之群的基團取代；或

【0058】 R^{11}及R^{13}與其所連接之原子一起形成視情況含有一或兩個獨立地選自氮及氧之雜原子的三、四或五員環，其中該環視情況含有一或兩個雙鍵，且其中該環視情況經兩個選自由C_1-C_3烷基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基及羥基組成之群的基團取代；或

【0059】 R^{13}及R^{15}一起形成CH_2；

【0060】 $R^{15'}$為C_1-C_3烷基或C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基；

【0061】 $R^{15''}$為氫或C_1-C_3烷基；

【0062】 R^{17}選自由C_1-C_3烷基羰基、C_3-C_6環烷基羰基、鹵基C_1-C_3烷基羰基、甲基磺醯基及四氫哌喃基羰基組成之群，其中C_3-C_6環烷基及四氫哌喃基視情況經一或兩個獨立地選自由氰基、鹵基及羥基組成之群的取代基取代；

【0063】 X為O或NR^{16}，其中R^{16}為氫或C_1-C_3烷基；

【0064】 R^5選自由以下組成之群：氫、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、芳基、芳基C_1-C_6烷基、羧基C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、C_3-C_6環烷基C_1-C_6烷基、二(C_1-C_3烷基)胺基C_2-C_6烷基、鹵基C_1-C_6烷基、雜芳基、雜芳基C_1-C_6烷基、雜環基、雜環基C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、NR^aR^b-C(O)-(C_1-C_6烷基)、$NR^aR^bC_1$-C_6烷基，其中該芳基、該芳基C_1-C_6烷基之芳基部分、該C_3-C_6環烷基、該C_3-C_6環烷基C_1-C_6烷基之環烷基部分、該雜芳基、該雜芳基C_1-C_6烷基之雜芳基部分、該雜環基、該雜環基C_1-C_6烷基之雜環基部分視情況經一個、兩個、三個或四個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、氘化C_1-C_3烷基、C_3-C_6環烷基、(C_1-C_6烷基)胺基、(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_3烷基、胺基、胺基C_1-C_3烷基、羧基、氰基、二(C_1-C_6烷基)胺基、二(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_3烷基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷氧基、鹵基C_1-C_3烷基、雜環基、雜環基C_1-C_3烷基、羥基、羥基C_1-C_3烷基、硝基及側氧基；其中該雜環基及該雜環基C_1-C_3烷基之雜環基部分進一步視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、鹵基及鹵基C_1-C_3烷基組成之群的基團取代；或

【0065】 R^5及R^{16}與其所連接之氮原子一起形成視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的基團取代的雜環基：一個、兩個、三個或四個獨立地選自由C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基烷基、C_1-C_3烷基、胺基、胺基C_1-C_3烷基、羥基及羥基C_1-C_3烷基組成之群的基團；及

【0066】 R^a及R^b中之一者選自氫及C_1-C_3烷基，且另一者選自由以下組成之群：氫、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基羰基、C_1-C_3烷基羰基、芳基C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基及C_3-C_6環烷基C_1-C_6烷基。

【0067】 在一些態樣中，本發明提供一種式(II)化合物，其中R^2為甲氧基。

【0068】 在一些態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^4為-NHR^{50}，且R^{50}為視情況含有一或兩個獨立地選自由氮及氧組成之群之雜原子的五員環，其中該環視情況經一或兩個獨立地選自C_1-C_3烷基及側氧基之基團取代。

【0069】 在一些態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中W^1為$CR^{11}R^{12}$、$N(C(O)(CH_2)_nOR^{15})$、O、SO_2、$SO_2NR^{15'}$或$P(O)CH_3$，其中R^{11}、R^{12}、n、R^{15}及$R^{15'}$如上文所定義。

【0070】 在一些態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中W^1為$CR^{11}R^{12}$。

【0071】 在一些態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中W^1為NR^{17}。

【0072】 在一些態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中W^1為$NR^{15''}C(O)$。

【0073】 在一些態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中W^1為$C(O)NR^{15''}$。

【0074】 在一些態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中W^1為$N(C(O)(CH_2)_nOR^{15})$。

【0075】 在一些態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中W^1為O。

【0076】 在一些態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中W^1為CH_2O。

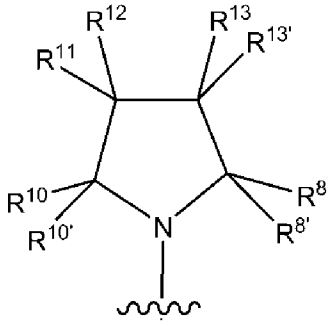
【0077】 在一些態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中W^1為OCH_2。

【0078】 在一些態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中W^1為SO_2。

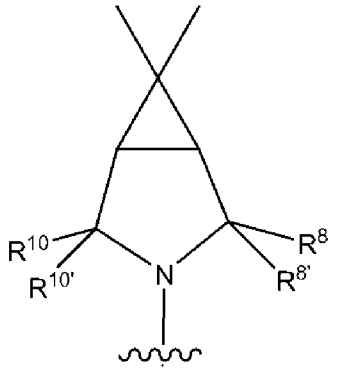
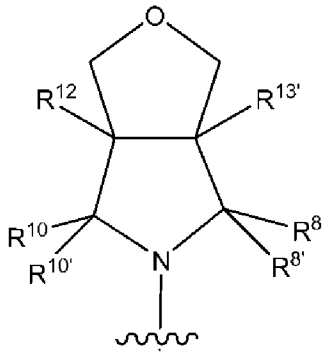
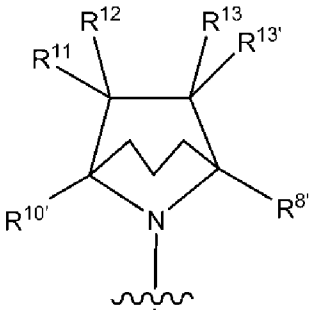
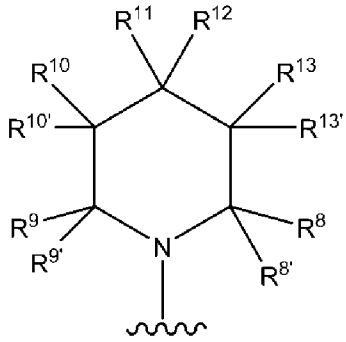
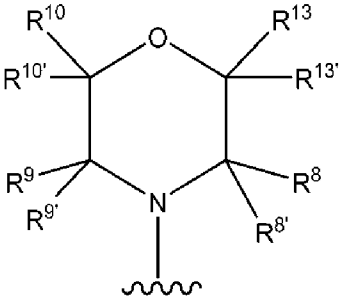
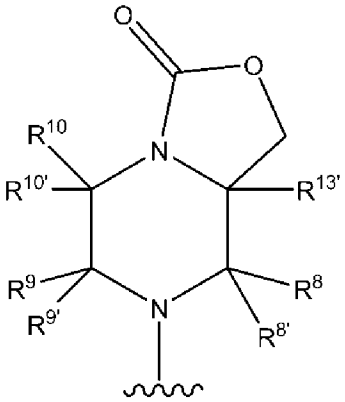
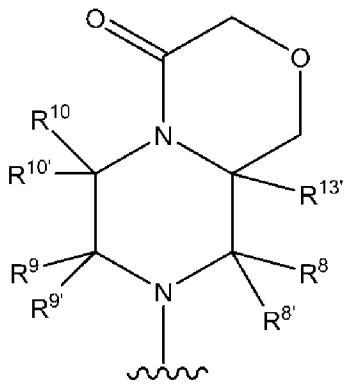
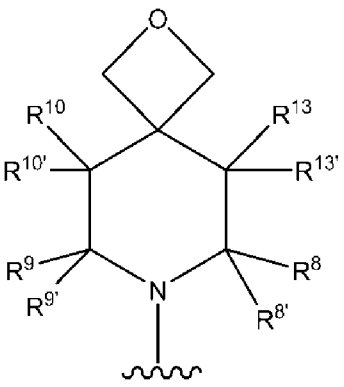
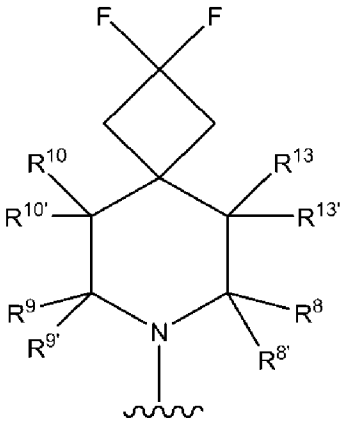
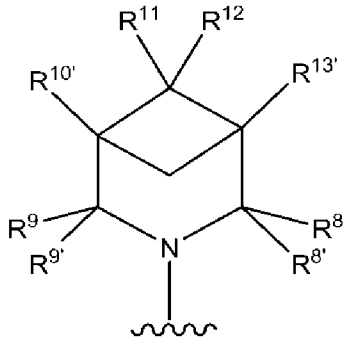
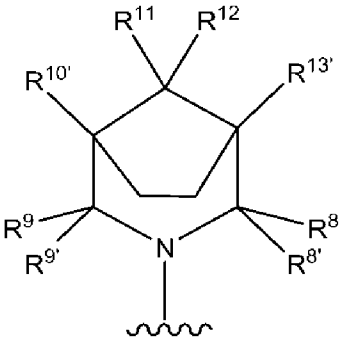
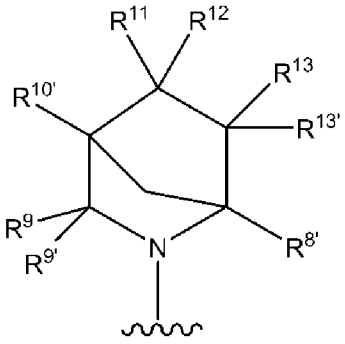
【0079】 在一些態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中W^1為$SO_2NR^{15'}$。

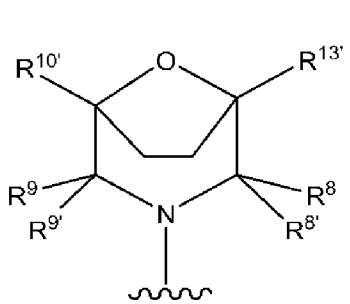
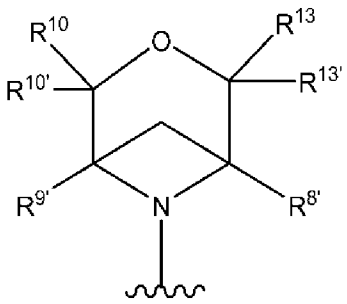
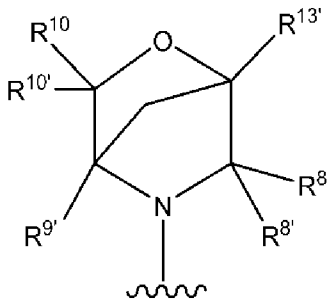
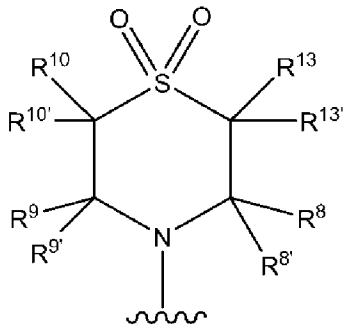
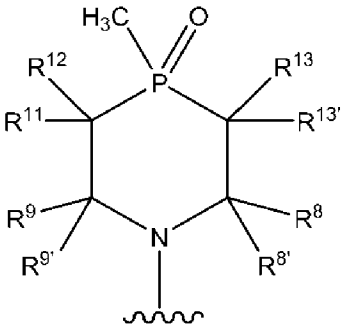
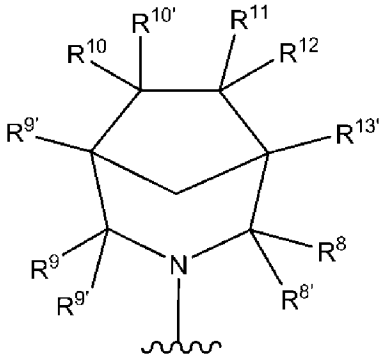
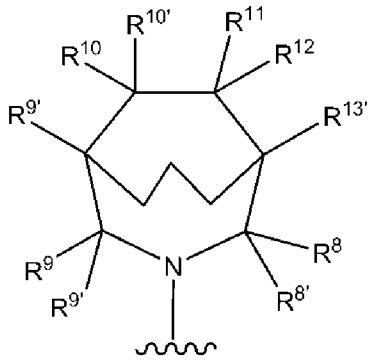
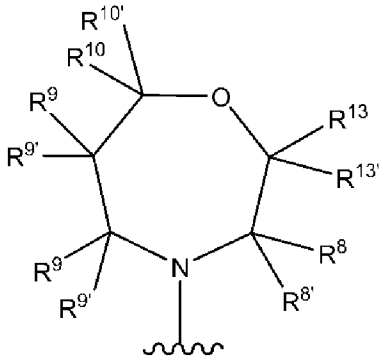
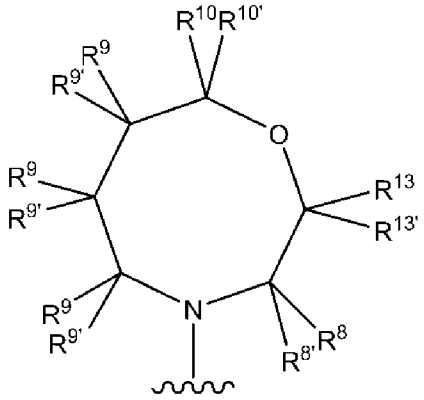
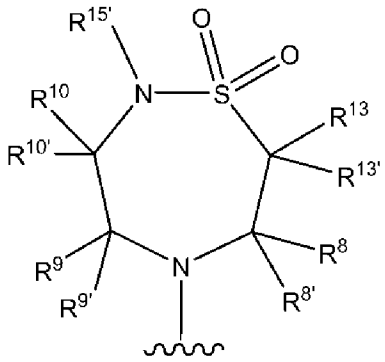
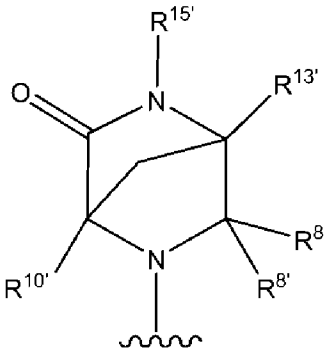
【0080】 在一些態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中W^1為$P(O)CH_3$。

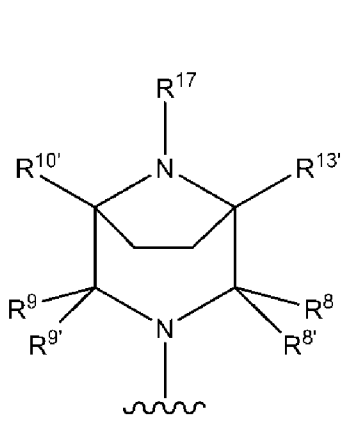
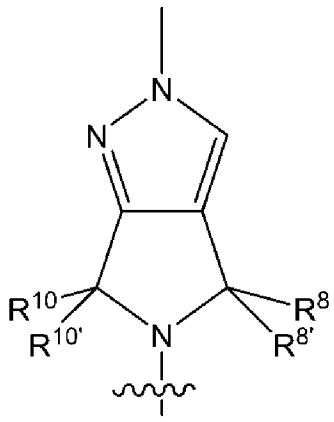
【0081】 在一些態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^4為 

、 

、

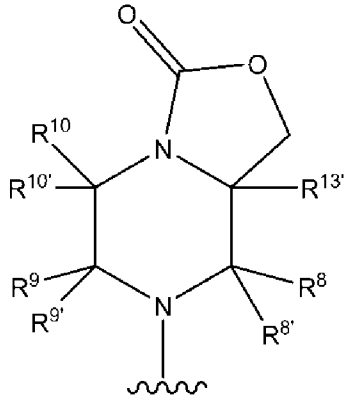
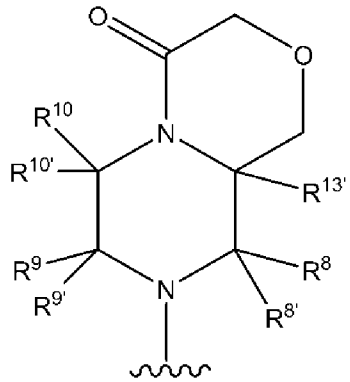
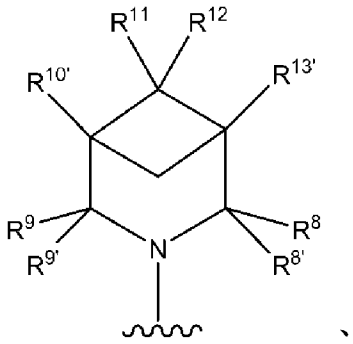
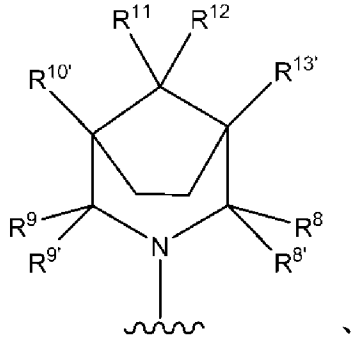
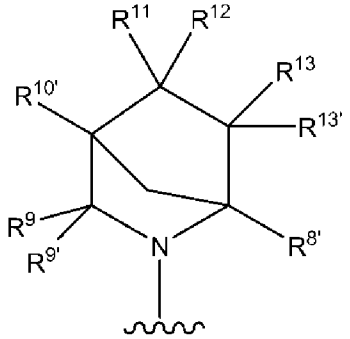
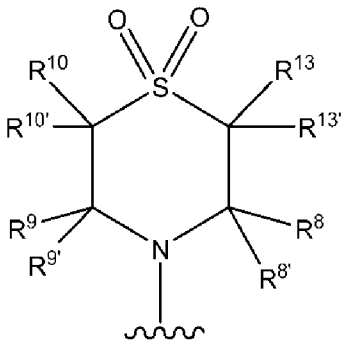
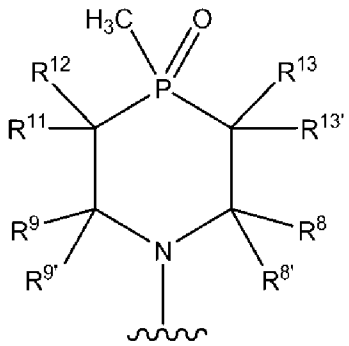
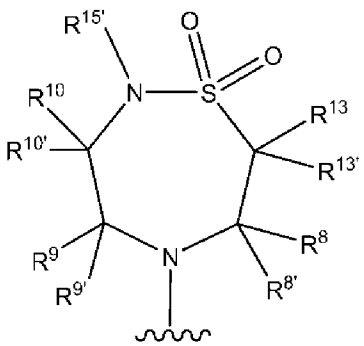
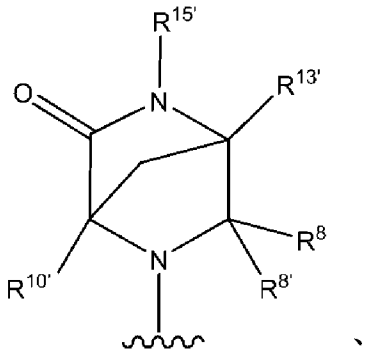

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

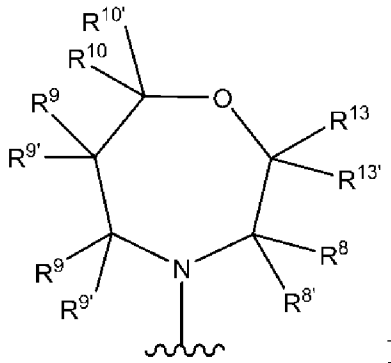
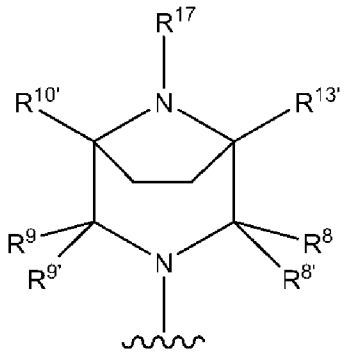

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

或 ，其中 表示與式(I)或(II)之核心的連接點。

【0082】 在一些態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^4為


、

、

、

、

、

、

、

、

、

或 ，

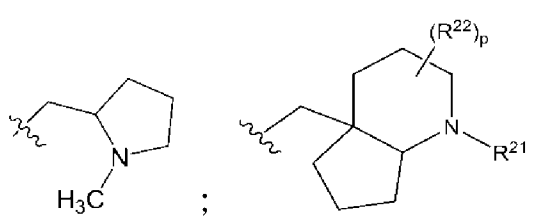
其中 〰 表示與式(I)或(II)之核心的連接點。

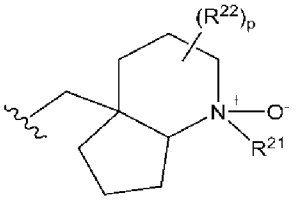
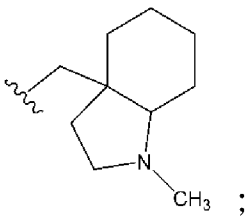
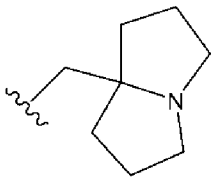
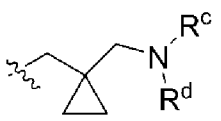
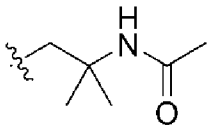
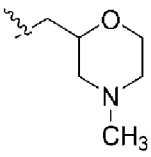
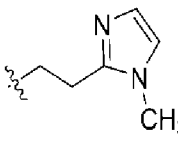
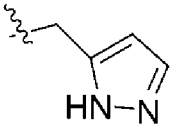
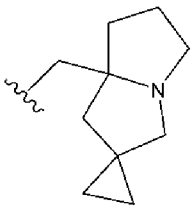
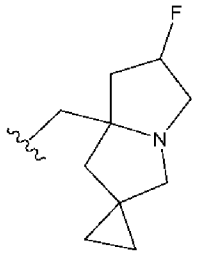
【0083】 在一些態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2為氫。

【0084】 在一些態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3為鹵基。

【0085】 在一些態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X為O。

【0086】 在一些態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5係選自由以下組成之群：



及 ，

其中各環視情況經1個、2個或3個獨立地選自由以下組成之群的基團

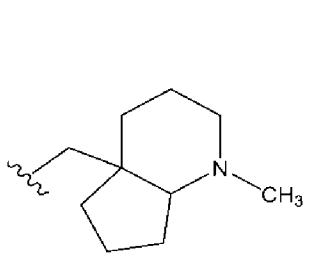
取代：C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷基、氟化C_1-C_3烷基、C_3-C_6環烷基、苯甲基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基、羥基、羥基C_1-C_3烷基及側氧基；且其中

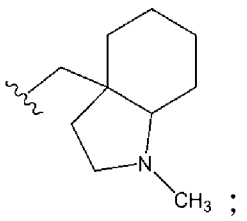
R^c及R^d與其所連接之氮原子一起形成視情況含有一個選自氮、氧及硫之額外雜原子的五員至十員環單環或雙環，其中該環視情況經一個、兩個或三個獨立地選自C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷基、苯甲基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基、羥基、羥基C_1-C_3烷基及側氧基之基團取代；或

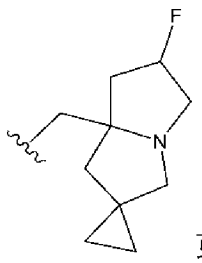
R^c及R^d中之一者選自氫及C_1-C_3烷基，且另一者選自氫、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基羰基及C_1-C_3烷基羰基。

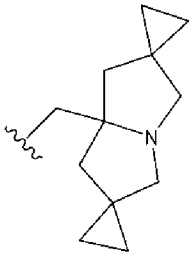
【0087】 在一些態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5為-(C_1-C_3烷基)-R^6，其中R^6為三至六員單環系、八員或九員雙環稠合飽和環系、十員三環飽和環系或十二員四環飽和環系，其中各環系視情況含有一或多個氮、氧及/或硫原子，且其中各環系視情況經一至四個獨立地選自由C_1-C_3烷基、鹵基、側氧基及(4至6員雜環基)C_1-C_3烷基組成之群的基團取代；其中該(4至6員雜環基)C_1-C_3烷基之雜環基部分進一步視情況經鹵基基團取代。

【0088】 在一些態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5為



；


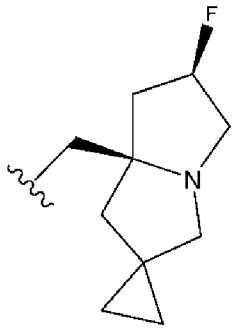
；


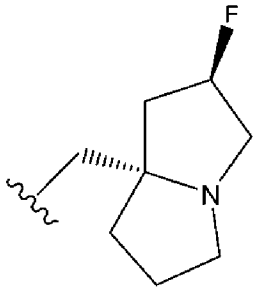
或


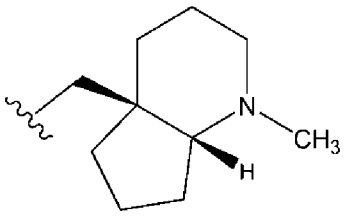
；

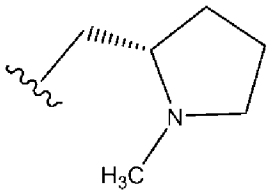
且〰表示與X之連接點。

【0089】 在一些態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5為



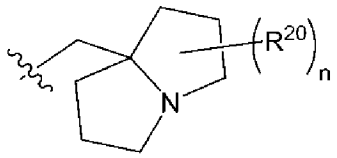
；


；


或


，且 〰 表示與X之連接點。

【0090】 在一些態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5為



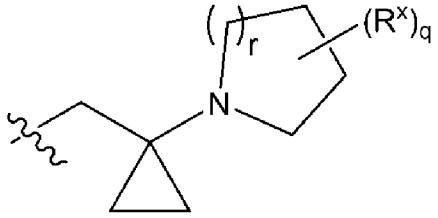
；

其中n為0、1或2；

各R^{20}為鹵基；及

〰 表示與X之連接點。

【0091】 在一些態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5為

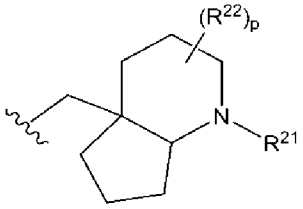


，

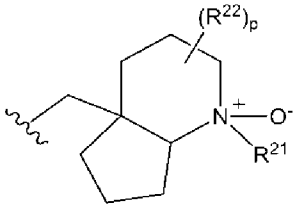
其中r為1或2；q為0、1或2；R^x選自由C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷基、苯甲基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基、羥基、羥基C_1-

C_3烷基及側氧基組成之群，且 ~~~ 表示與X之連接點。

【0092】 在一些態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5為



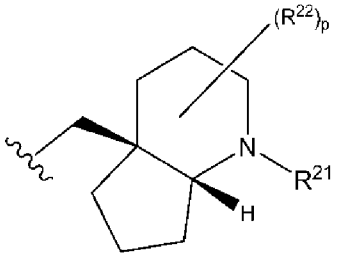
或



，

其中R^{21}選自由C_1-C_3烷基、氘化C_1-C_3烷基及C_3-C_6環烷基組成之群，R^{22}為鹵基；p為0或1；且 ~~~ 表示與X之連接點。

【0093】 在一些態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5為



；

其中

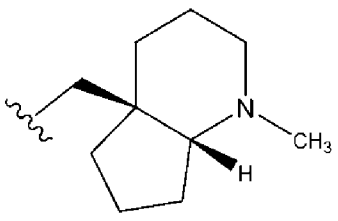
~~~ 表示與X之連接點；

p為0或1；

R^{21}選自由C_1-C_3烷基、氘化C_1-C_3烷基及C_3-C_6環烷基組成之群；及

R^{22}為鹵基；p為0或1；且 ~~~ 表示與X之連接點。

【0094】 在一些態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5為



；
~~~

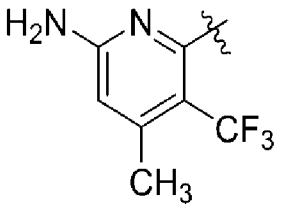
其中

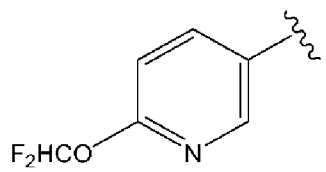
〰 表示與X之連接點。

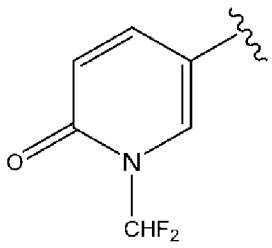
【0095】 在一些態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為一鍵。

【0096】 在一些態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為含有一個、兩個或三個氮原子之單環雜芳基環，其中該環視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、胺基、胺基C_1-C_3烷基、氰基、C_3-C_4環烷基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基、鹵基C_1-C_3烷氧基、羥基及羥基C_1-C_3烷基。

【0097】 在一些態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為



、


或


；

其中 〰 表示與式(I)或(II)之核心的連接點。

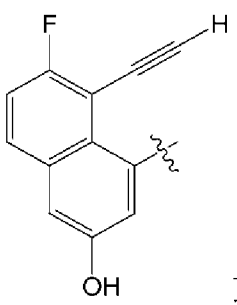
【0098】 在一些態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為C_6-C_{10}芳基，其視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、胺基、胺基C_1-C_3烷基、氰基、C_3-C_5環烷基(例如環丙基、環丁基、環戊基、雙環[1.1.1]戊基)、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基、羥基及羥基C_1-C_3烷基。

【0099】 在一些態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫

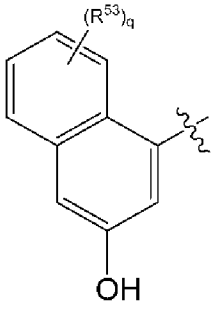
藥學上可接受之鹽，其中R^1為芳基或雜芳基，其中該芳基及雜芳基視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：C_2-C_4烯基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、C_2-C_4炔基、C_2-C_4炔氧基、胺基、氰基、氰基C_1-C_3烷氧基、視情況經一或兩個鹵基基團取代之C_3-C_4環烷基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷氧基、4至6員雜環基及羥基。

【0100】 在一些態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為萘基，其中該萘基經一個、兩個或三個獨立地選自由C_2-C_4炔基、鹵基及羥基組成之群的基團取代。

【0101】 在一些態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為



或



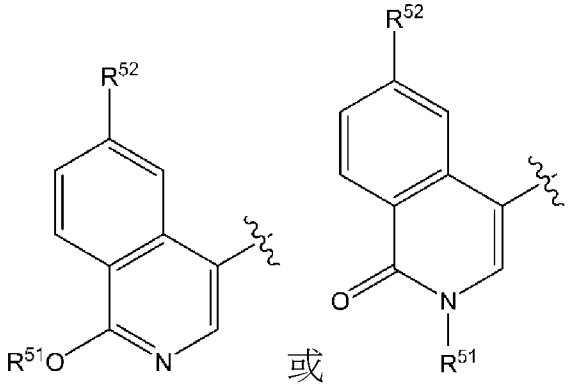
；

其中R^{53}為C_1-C_3烷基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基、鹵基C_1-C_3烷氧基、4員至6員雜環基或羥基；q為0至4之整數；且其中 ～ 表示與式(I)或(II)之核心的連接點。

【0102】 在一些態樣中，本發明提供一種式(I)或式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為苯基，其中該苯基經一個、兩個或三個獨立地選自由C_1-C_3烷基、C_3-C_5環烷基、雜環基及羥基組成之群的基團取代。

【0103】 在一些態樣中，本發明提供一種式(I)或式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為異喹啉基，其中該異喹啉基經一個、兩個

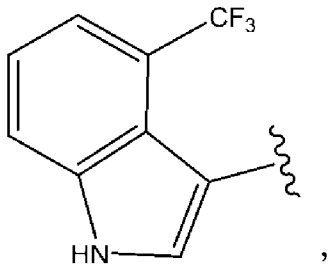
或三個獨立地選自由鹵基C_1-C_3烷基及鹵基C_1-C_3烷氧基組成之群的基團取代。在一些此等態樣中，R^1為



；

其中R^{51}為鹵基C_1-C_3烷基；R^{52}為氫或鹵基C_1-C_3烷基；且其中 ～ 表示與式(I)或(II)之核心的連接點。

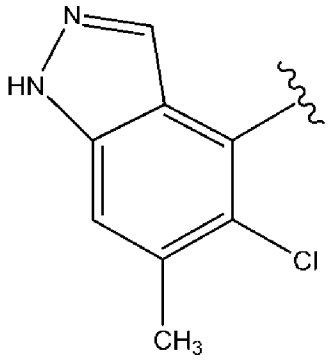
【0104】 在一些態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為經鹵基C_1-C_3烷基取代之吲哚基。在一些此等態樣中，R^1為



，

其中 ～ 表示與式(I)或(II)之核心的連接點。

【0105】 在一些態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為經一個、兩個或三個選自C_1-C_3烷基及鹵基之取代基取代的吲唑基。在一些此等態樣中，R^1為



。

【0106】 在一些態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0107】 在一些態樣中，本發明提供一種口服劑型，其包含式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0108】 在方法之一些態樣中，化合物為先前態樣中之任一者之化合物的滯轉異構體。在某些態樣中，化合物為如本文所描述之穩定的滯轉異構體。

【0109】 在另一態樣中，本發明提供一種活體外或活體內抑制細胞增殖之方法，該方法包含使細胞與治療有效量之如本文所定義之式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物接觸。

【0110】 在另一態樣中，本發明提供一種用於治療個體之癌症的方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之本發明之化合物或醫藥組合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0111】 在另一態樣中，本發明提供一種治療需要此類治療之個體之KRAS G12D相關疾病或KRAS G12A、KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12R、KRAS G12S、KRAS G12V、KRAS G13D及/或KRAS Q61H相關病症的方法，該方法包含向個體投與如本文所定義之治療有效

量之式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物。

【0112】 在另一態樣中，本發明提供一種用於治療有需要之個體中可感受KRAS G12A、KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12R、KRAS G12S、KRAS G12V、KRAS G13D及/或KRAS Q61H抑制性之癌症的方法，該方法包含向個體投與式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0113】 在另一態樣中，本發明提供一種用於治療有需要個體之癌症的方法，該方法包含向個體投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中癌症為胰臟癌、結腸直腸癌、肺癌、胃癌、乳癌、膀胱癌、子宮頸癌、卵巢癌、子宮癌或其組合。

【0114】 在另一態樣中，本發明提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於抑制KRAS G12A、KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12R、KRAS G12S、KRAS G12V、KRAS G13D及/或KRAS Q61H。

【0115】 在另一態樣中，本發明提供一種如本文所定義之式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物，其用於治療KRAS G12A、KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12R、KRAS G12S、KRAS G12V、KRAS G13D及/或KRAS Q61H相關疾病或病症。

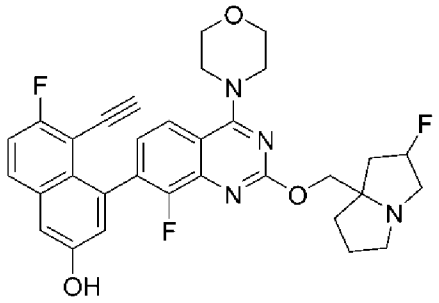
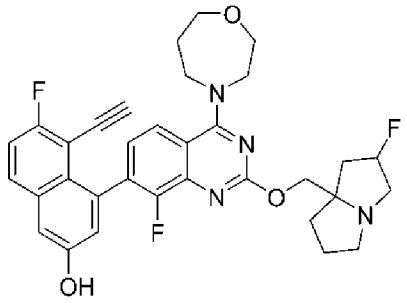
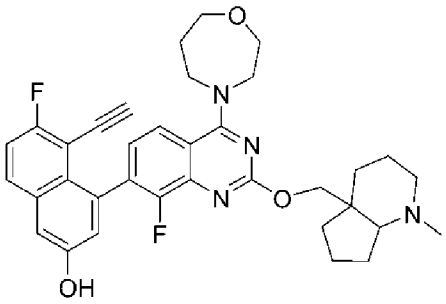
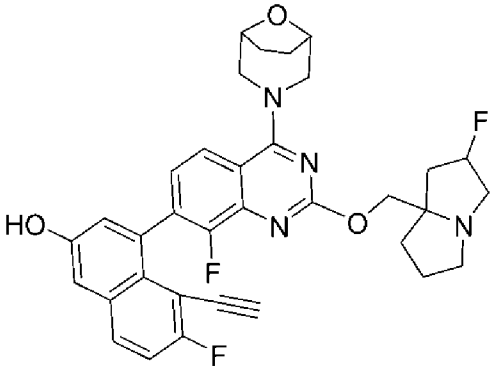
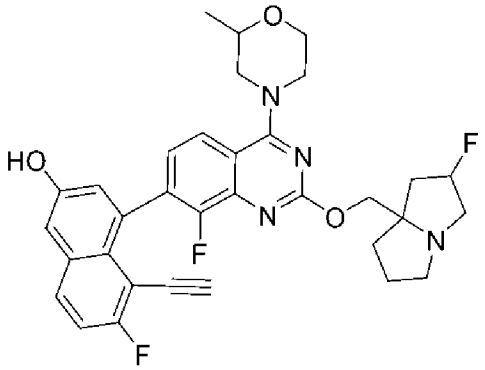
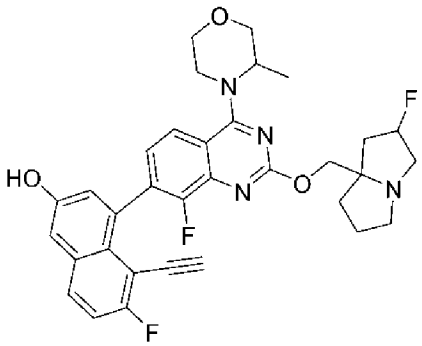
【0116】 在另一態樣中，本發明提供一種如本文所定義之式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造供治療癌症用之藥物。

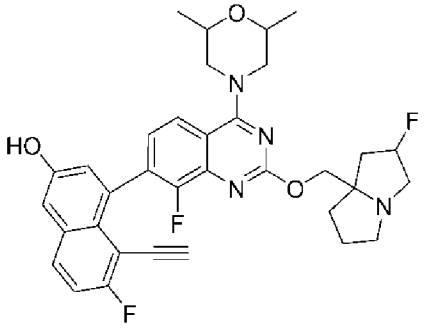
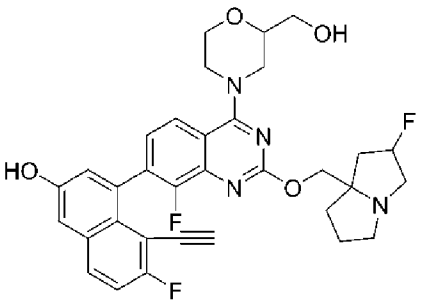
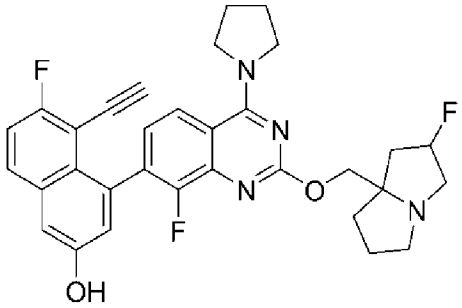
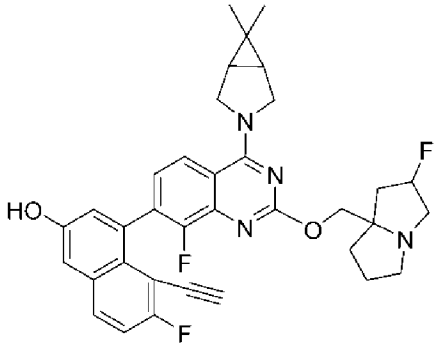
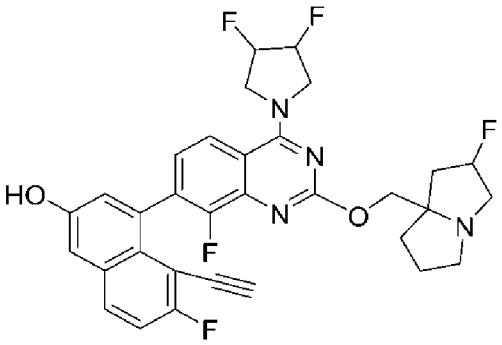
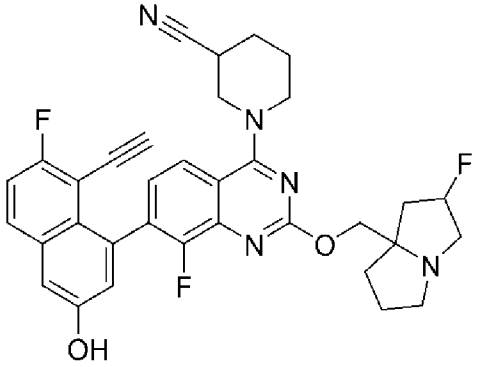
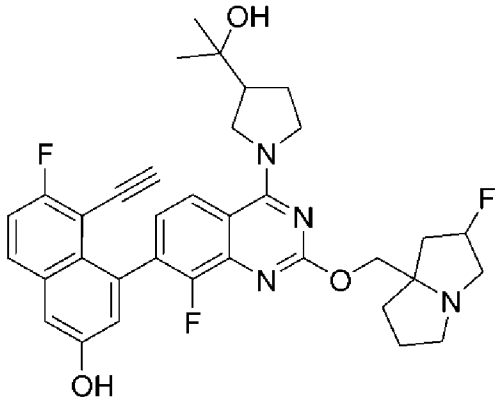
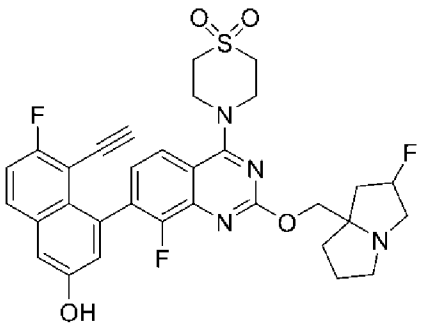
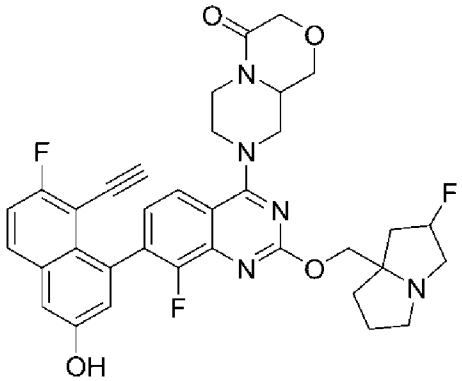
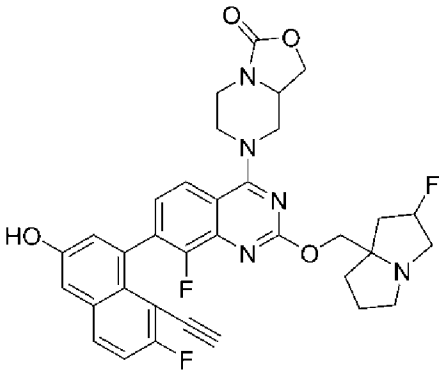
【0117】 在另一態樣中，本發明提供如本文所定義之式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造供抑制KRAS G12A、KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12R、KRAS G12S、KRAS

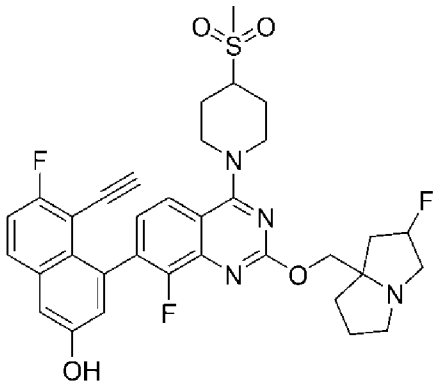
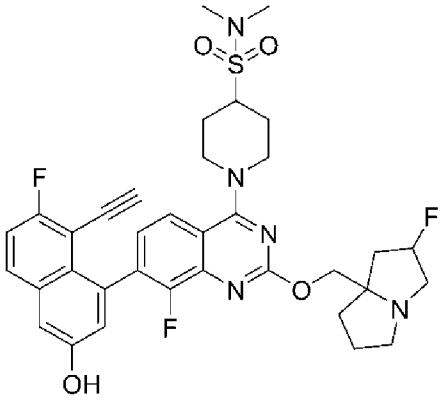
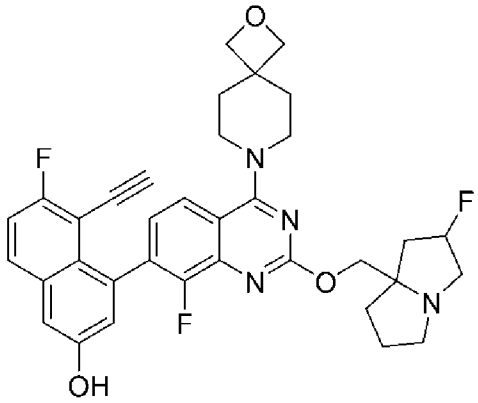
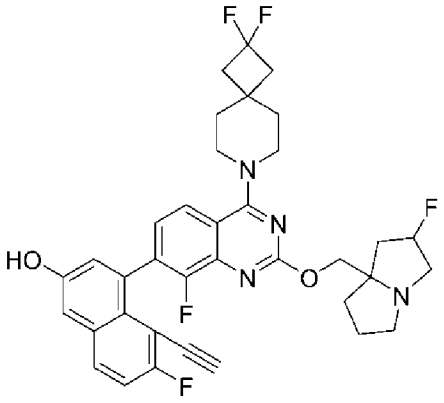
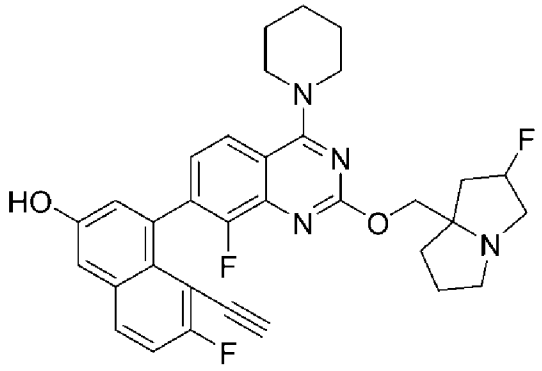
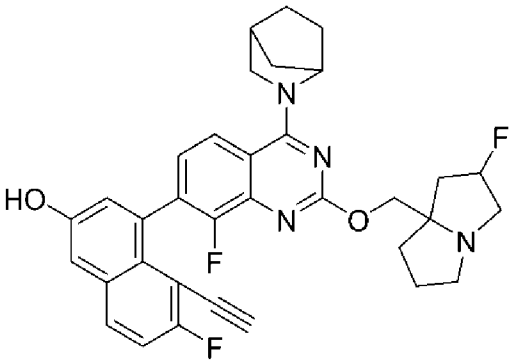
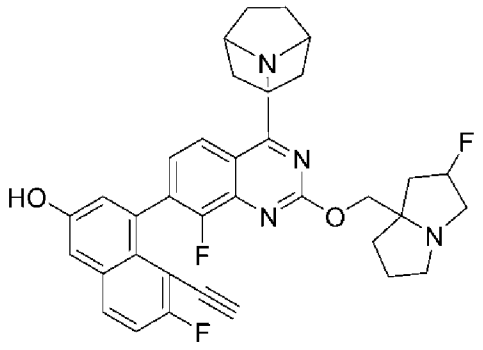
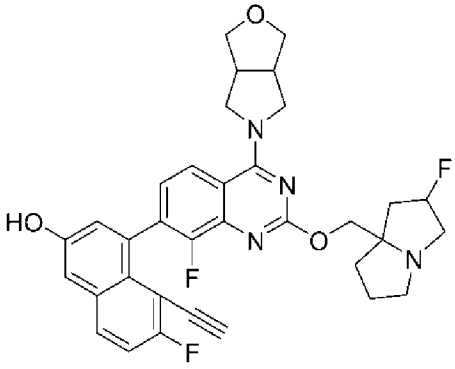
G12V、KRAS G13D及/或KRAS Q61H之活性用的藥劑。

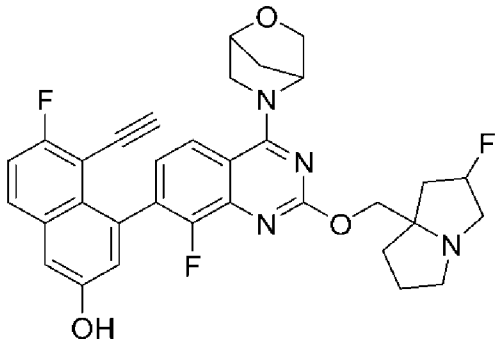
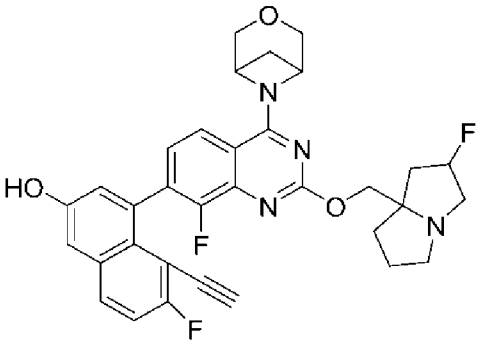
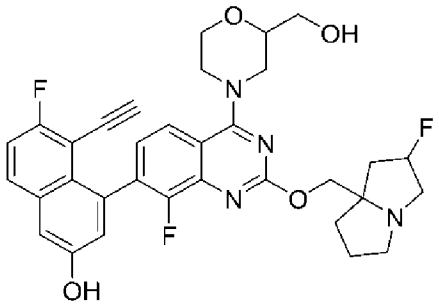
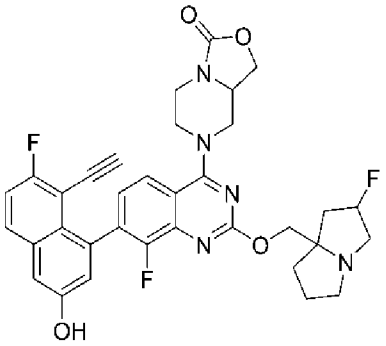
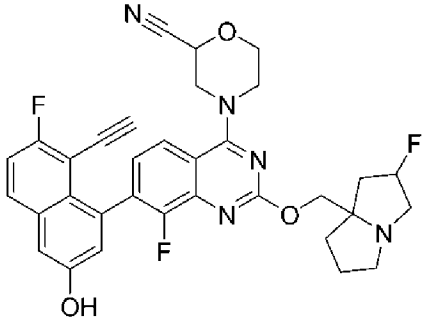
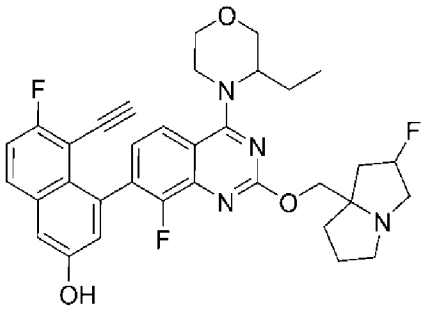
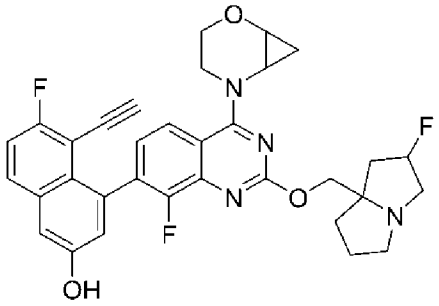
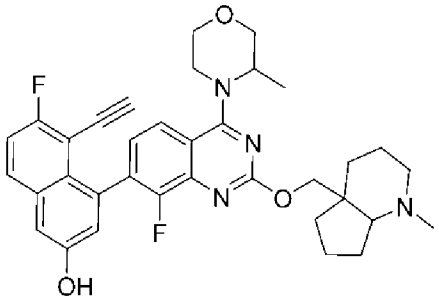
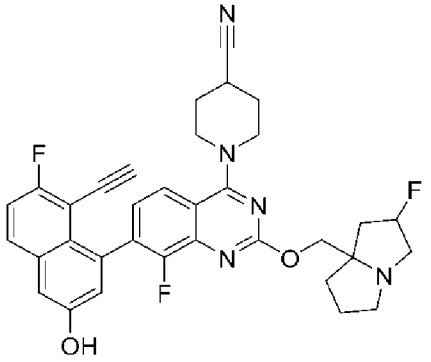
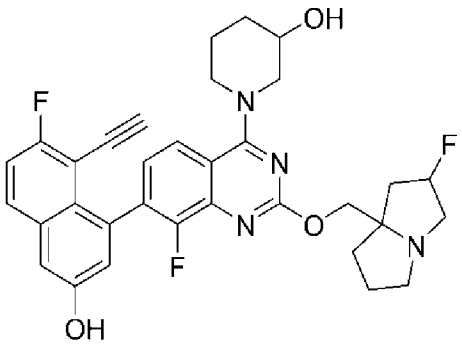
【0118】 在另一態樣中，本發明提供如本文所定義之式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造供治療KRAS G12A、KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12R、KRAS G12S、KRAS G12V、KRAS G13D及/或KRAS Q61H相關疾病或病症用的藥劑。

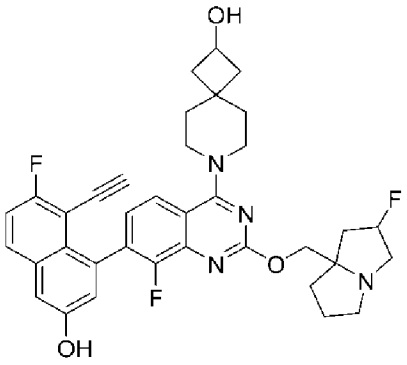
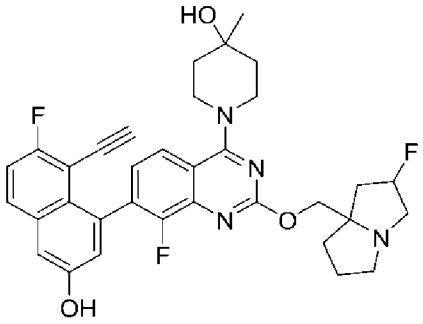
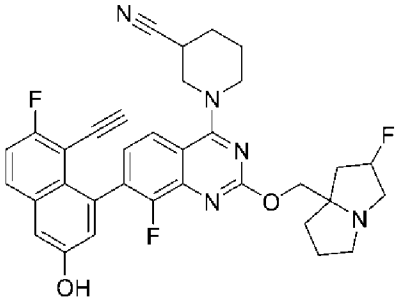
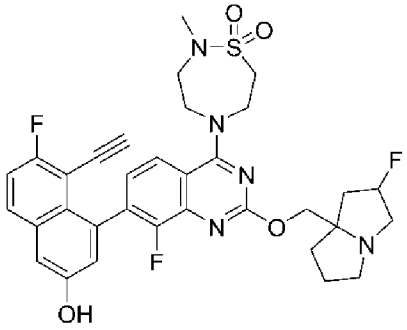
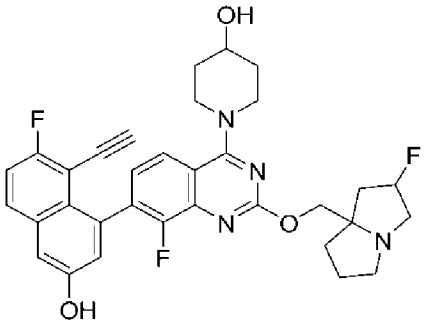
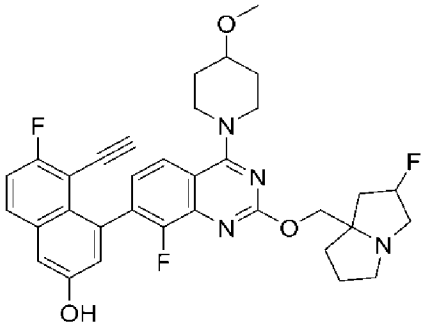
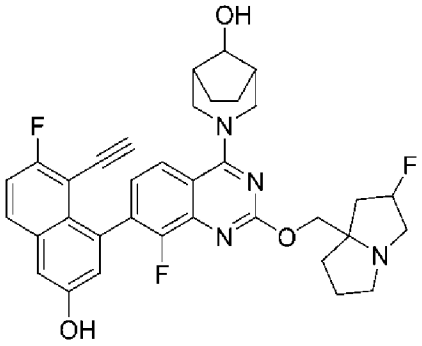
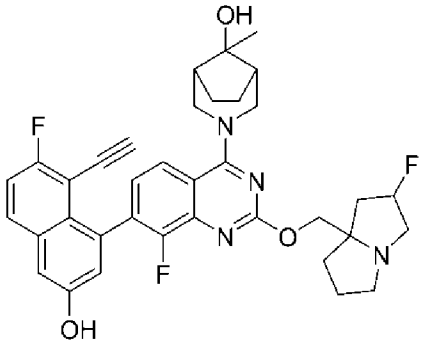
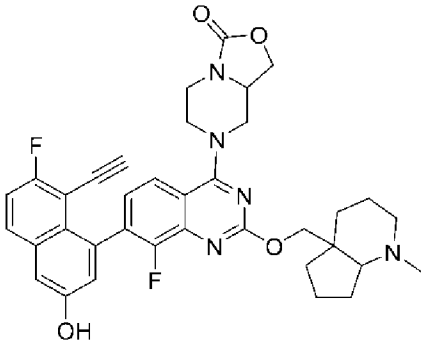
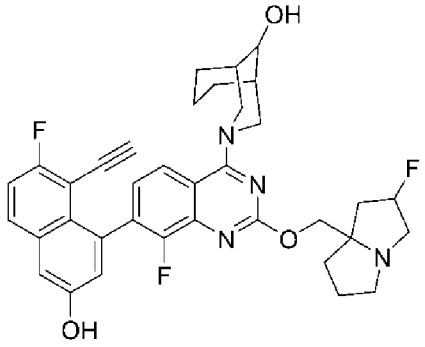
【0119】 在另一態樣中，本發明提供一種化合物，其選自由以下組成之群：

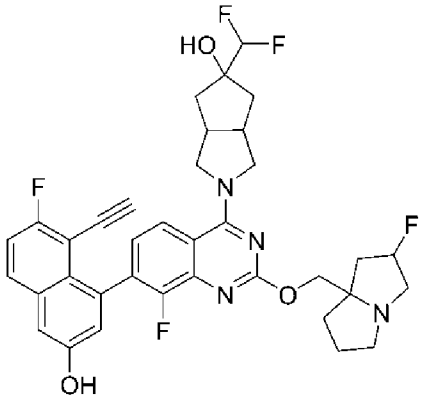
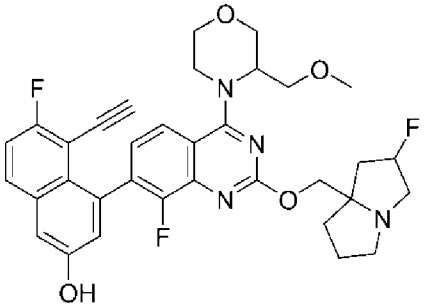
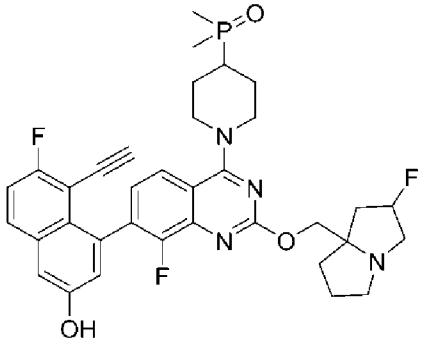
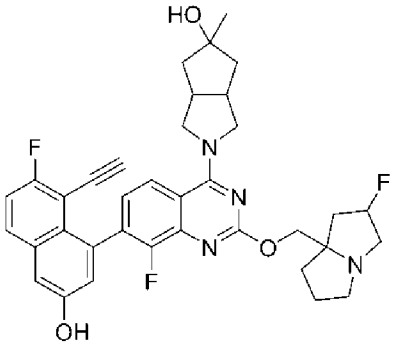
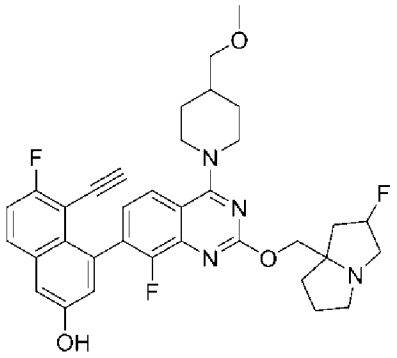
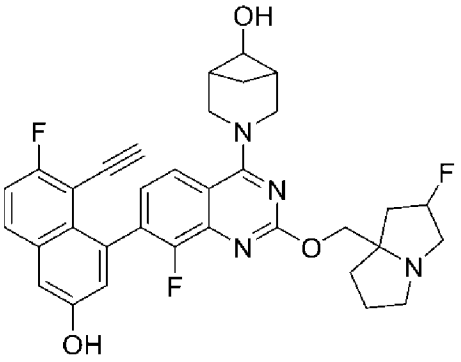
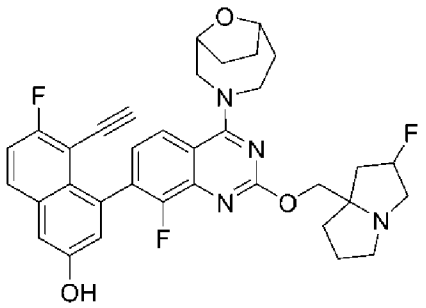
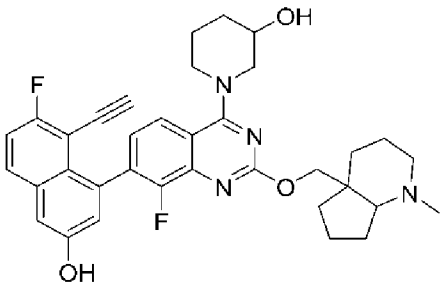
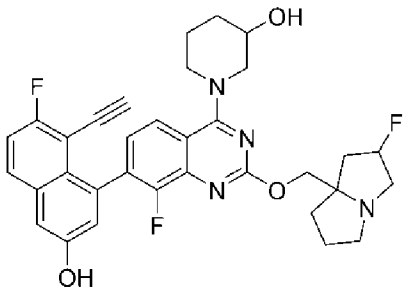
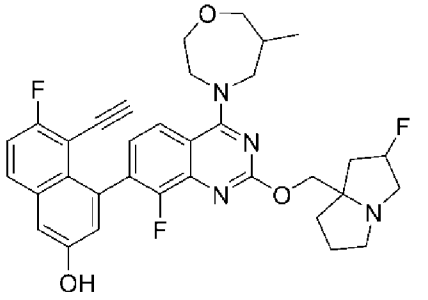

、

、

、

、

、

、

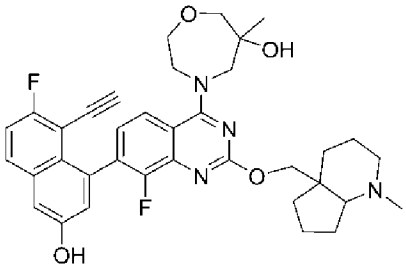
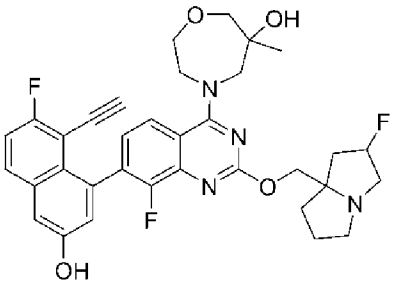
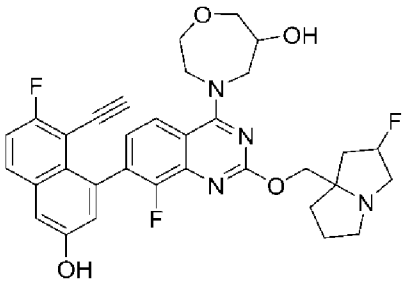
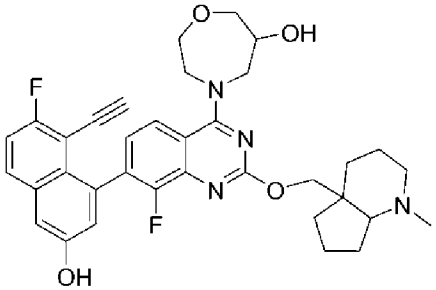
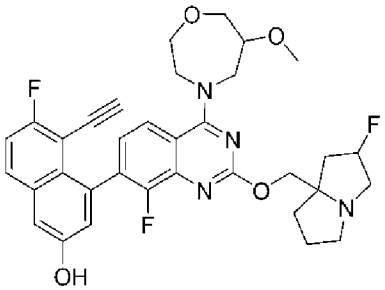
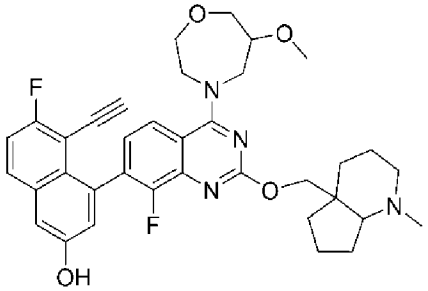
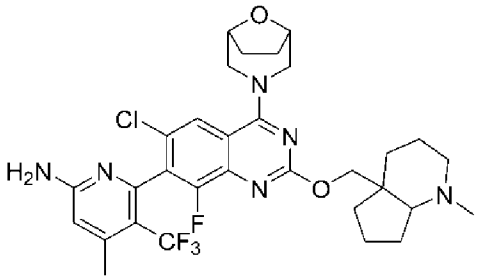
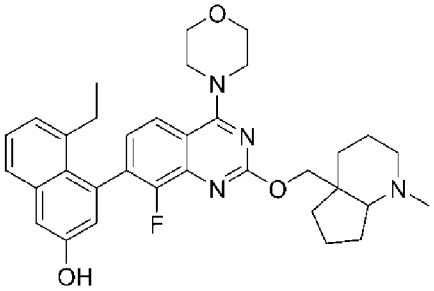
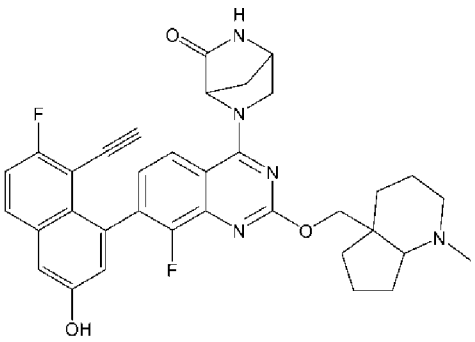
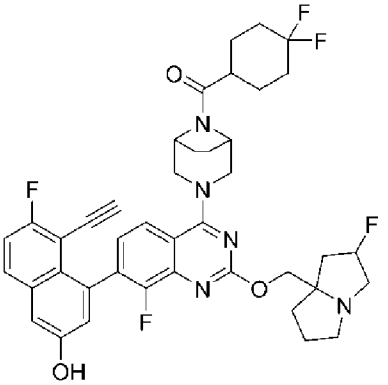

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

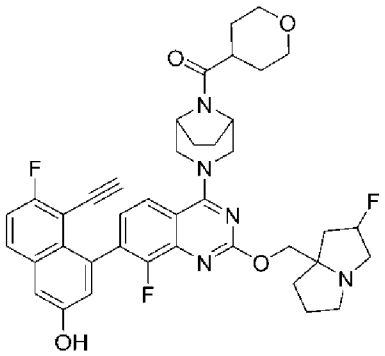
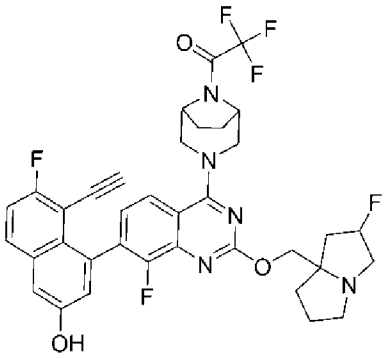
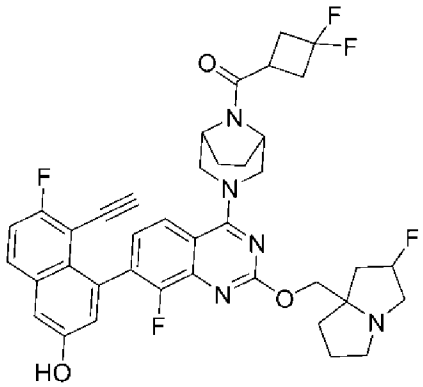
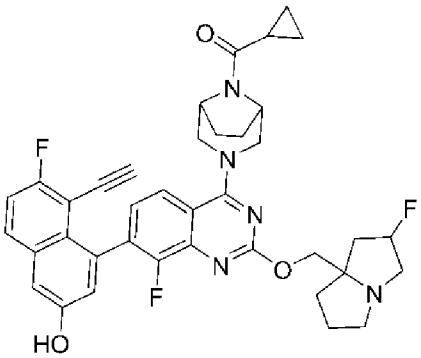
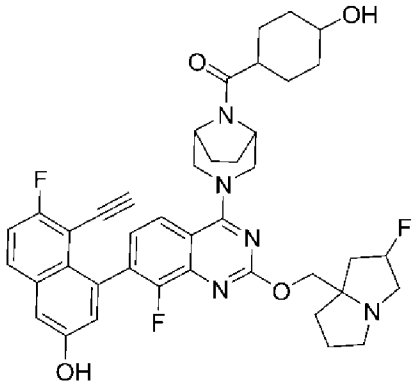
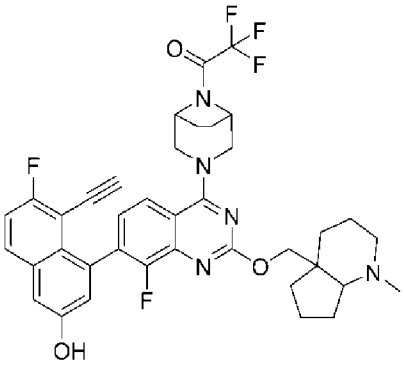
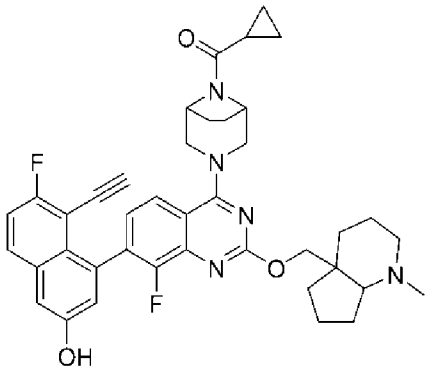
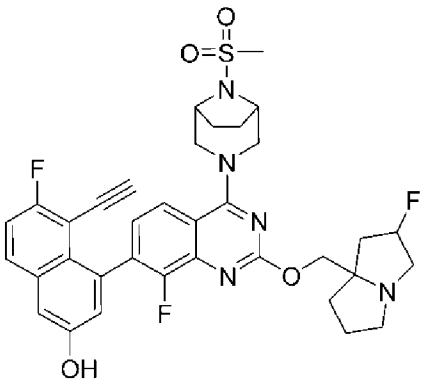

、

、

、

、

、

、

、

、

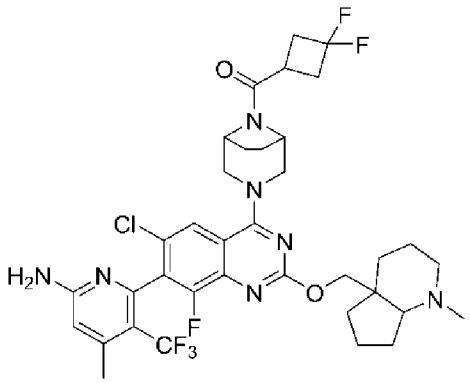
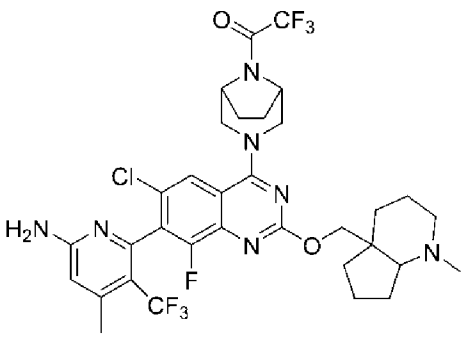
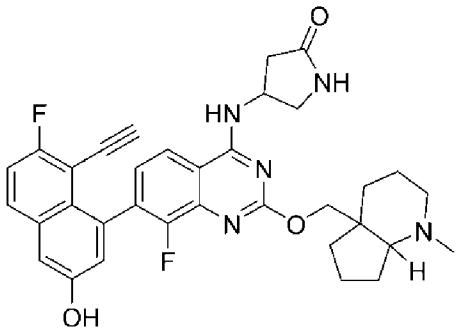
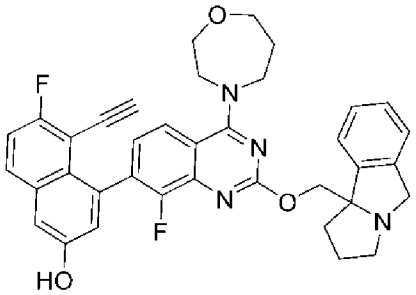
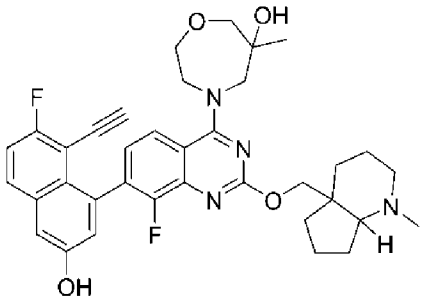
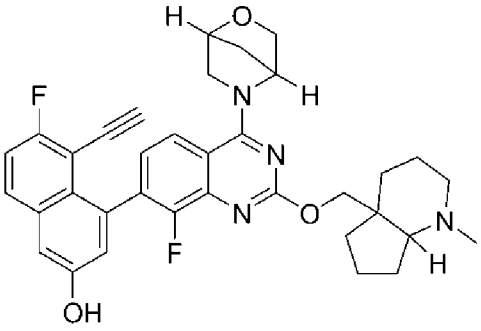
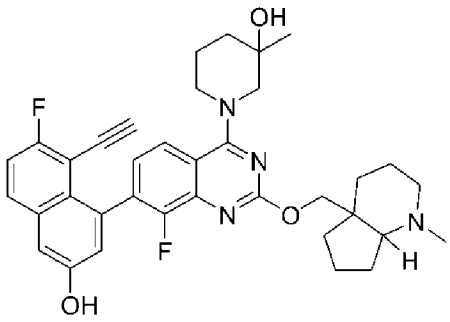
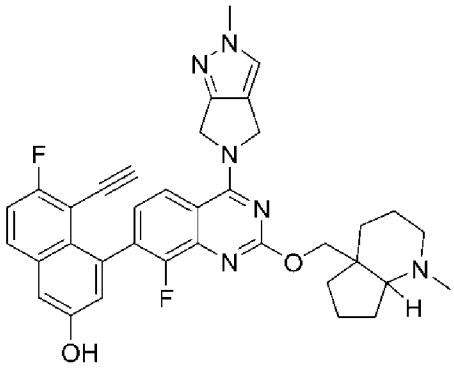
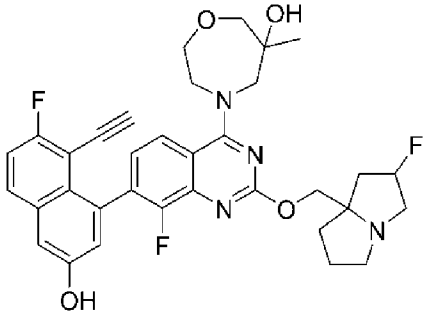
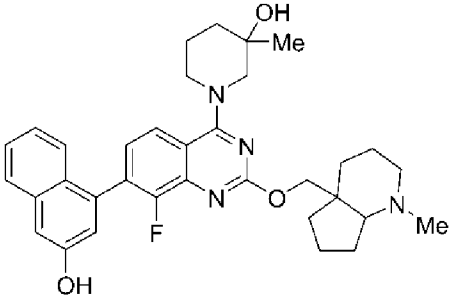

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

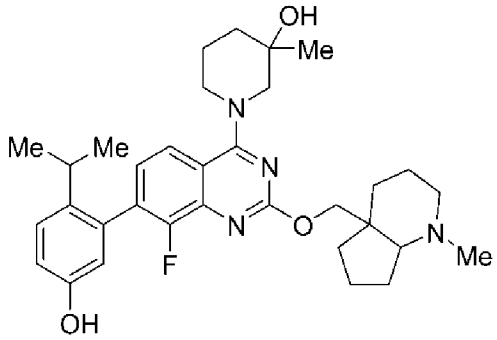
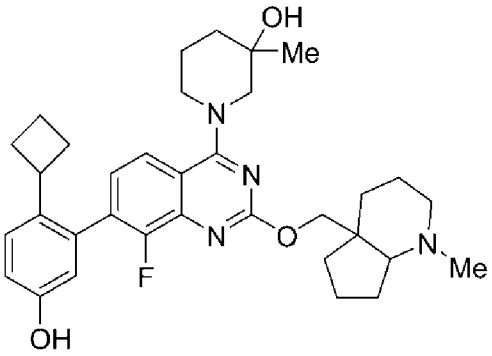
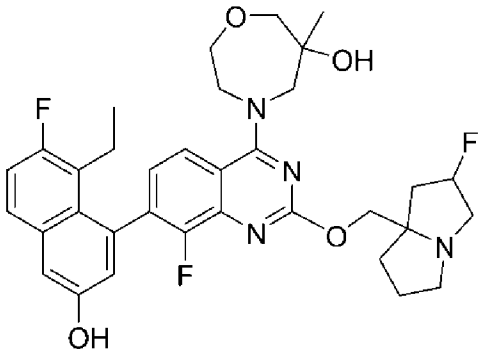
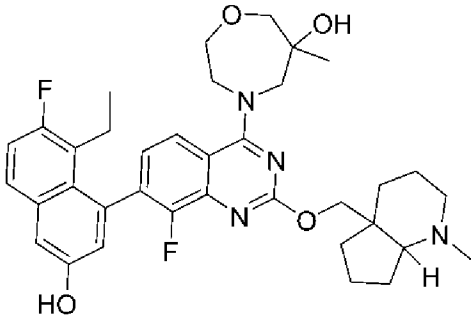

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

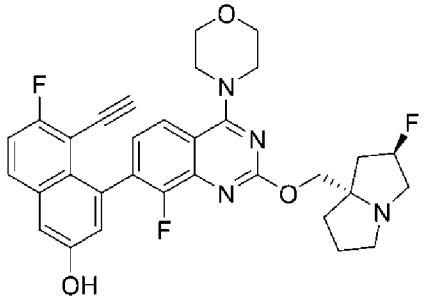
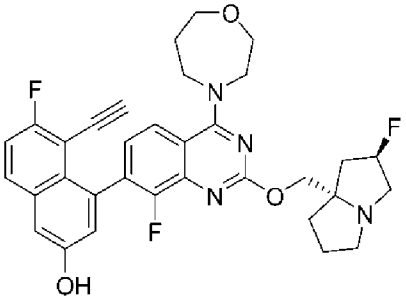
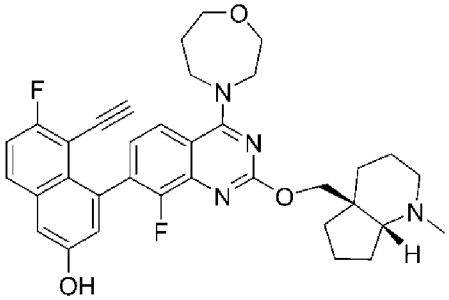
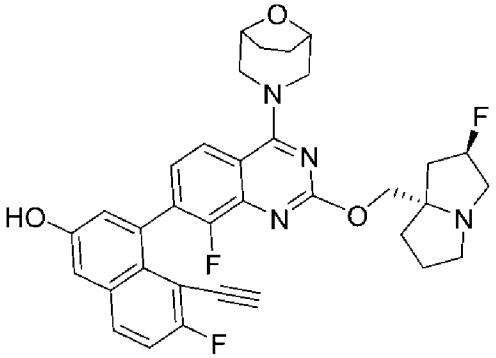

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

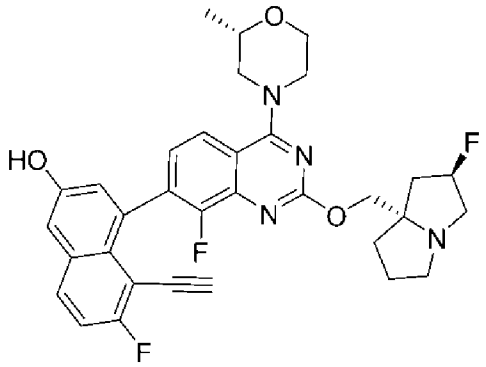
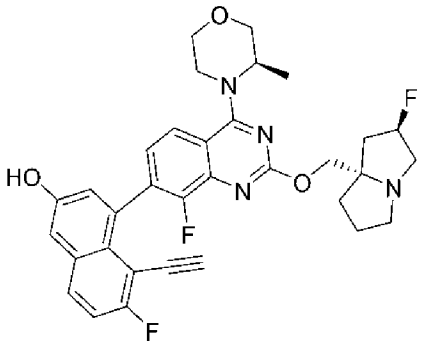
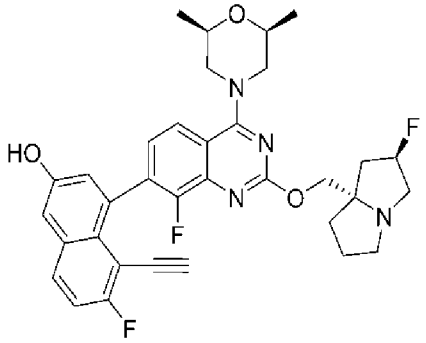
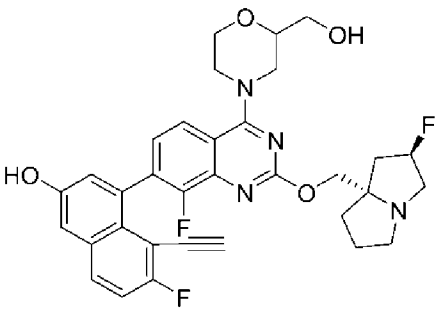
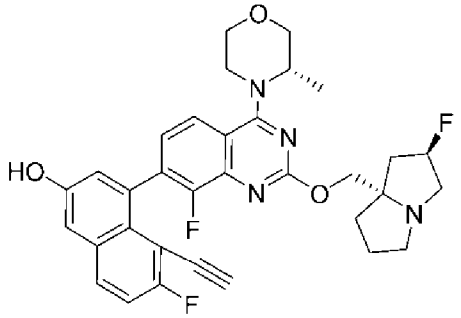
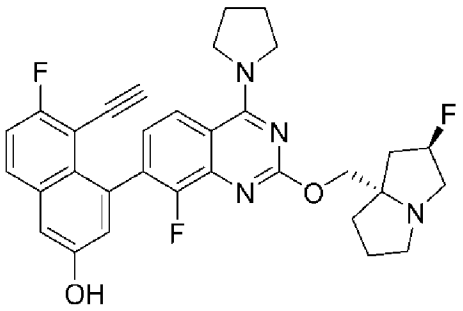
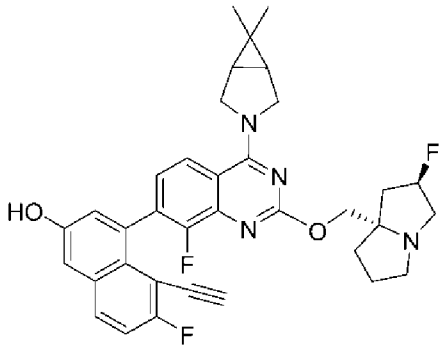
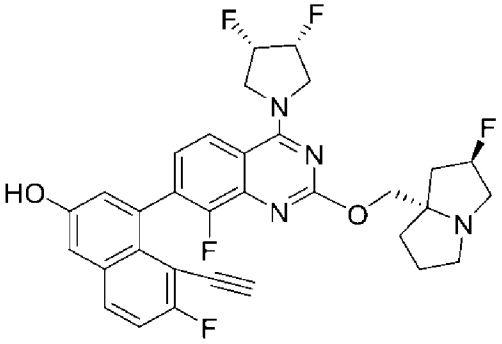
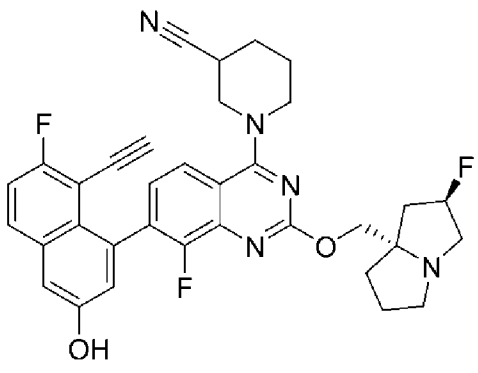
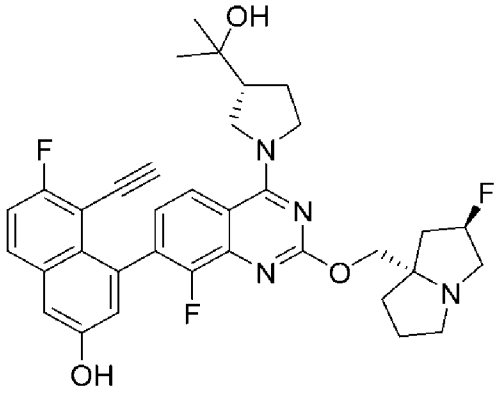

、

、

、

、

、

、

、

、

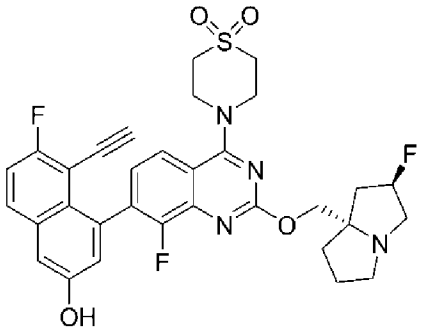
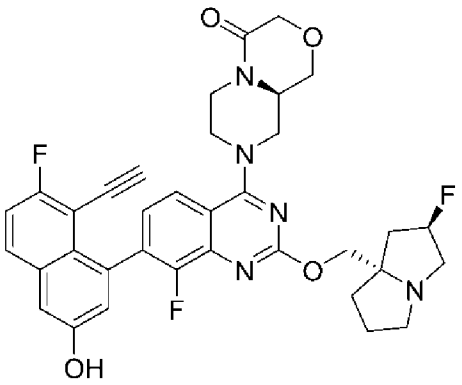
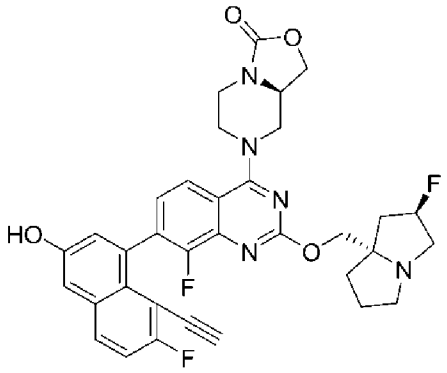
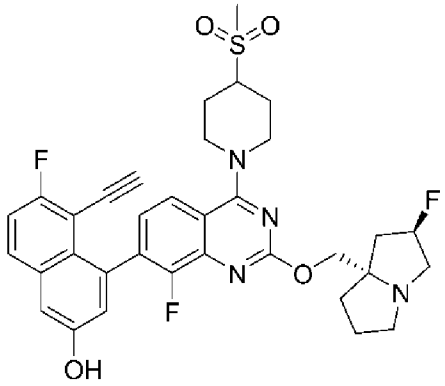
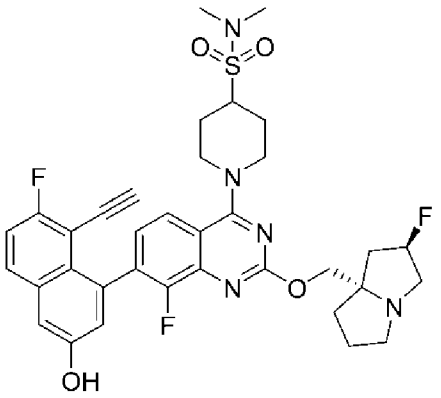
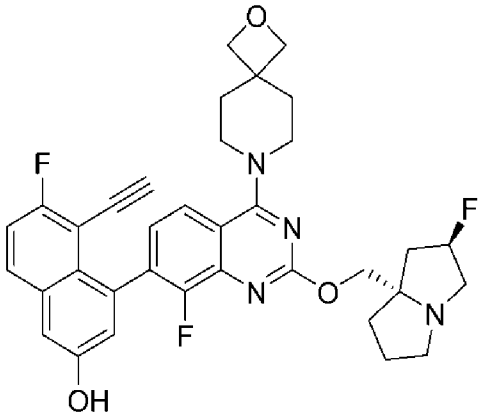
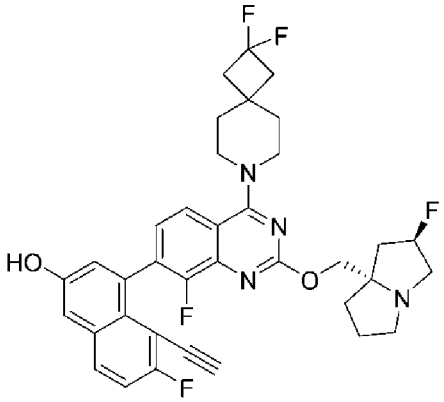
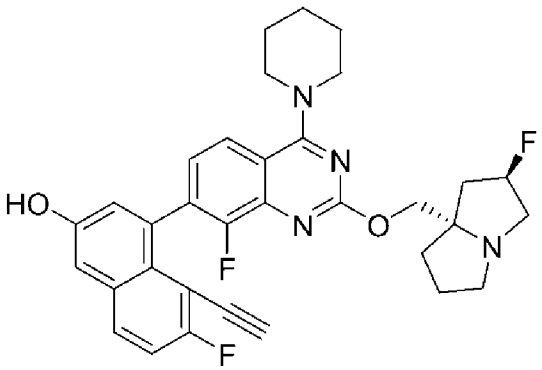

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

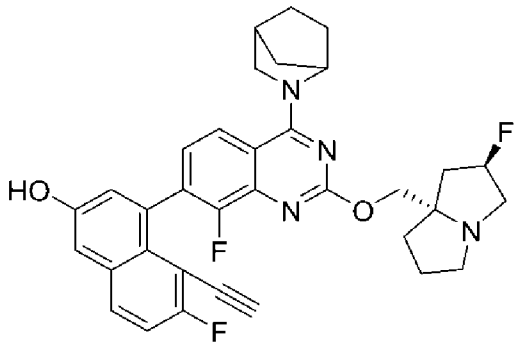
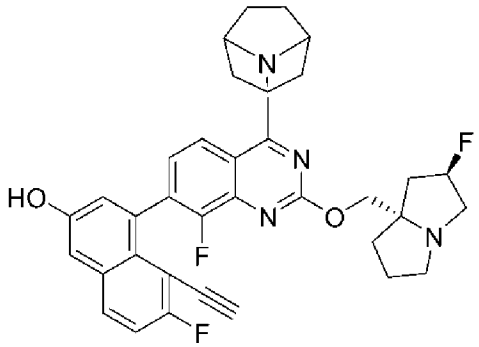
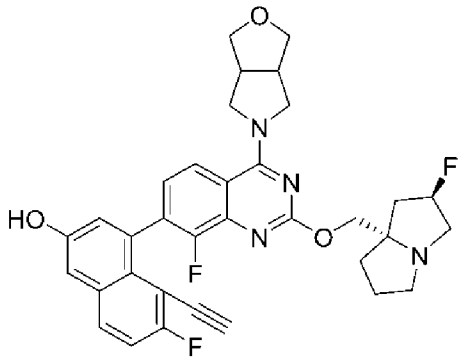
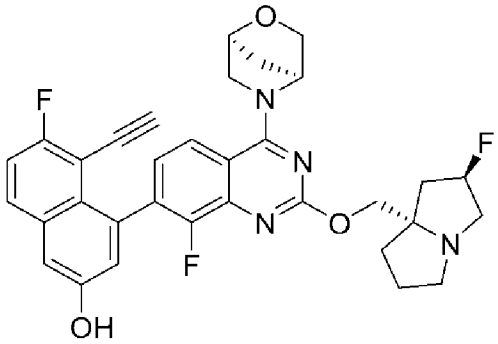
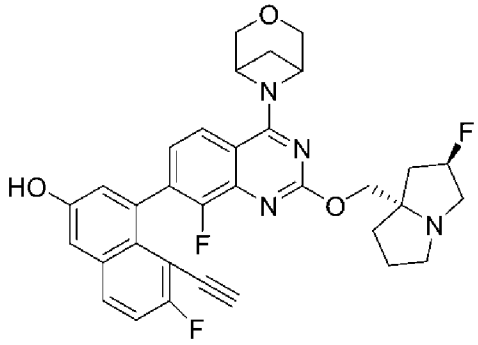
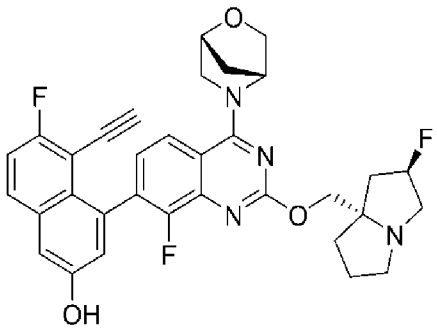
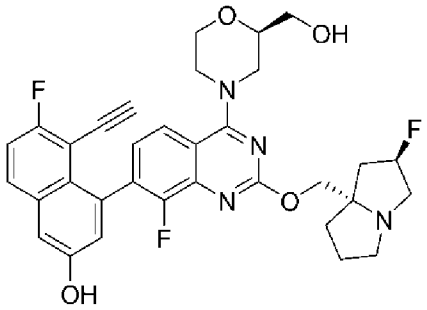
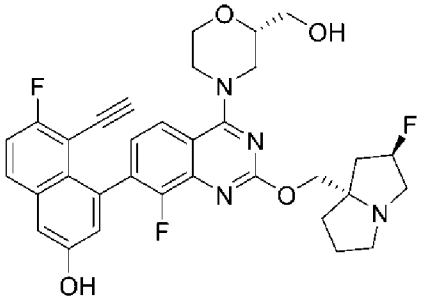
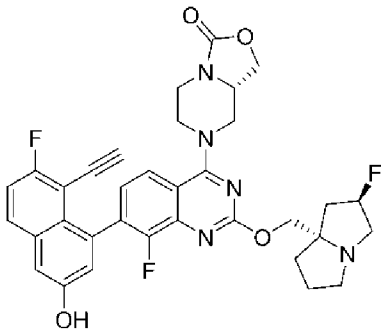
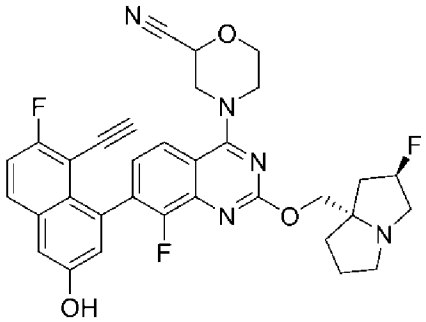

、

、

及

；或其醫藥學上可接受之鹽。

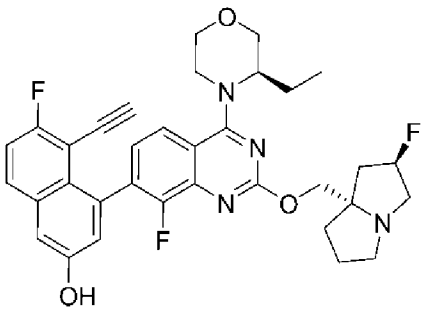
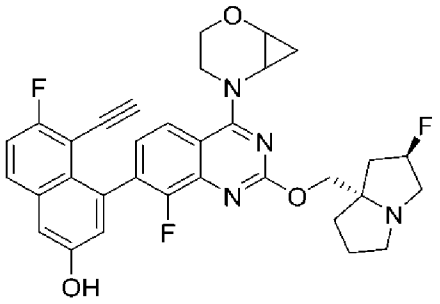
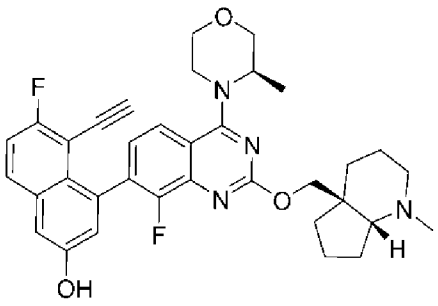
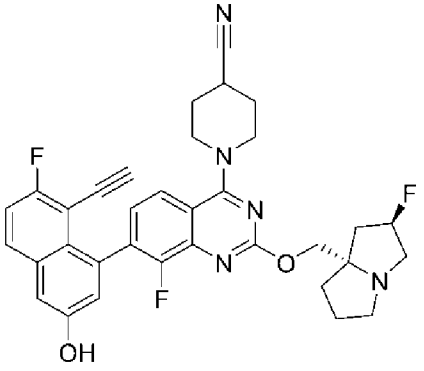
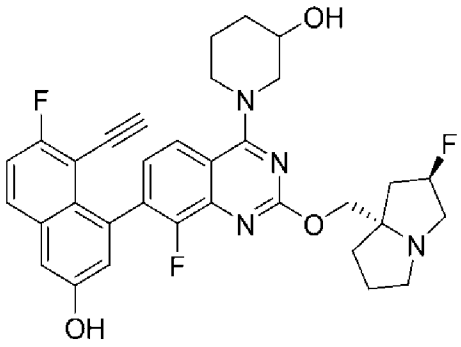
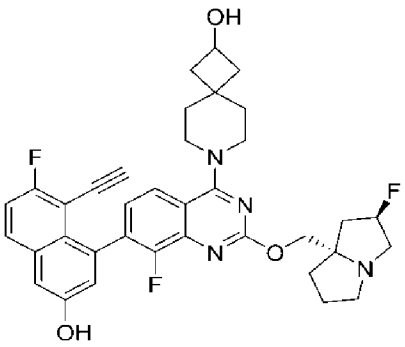
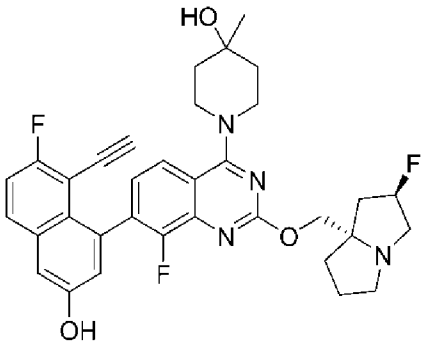
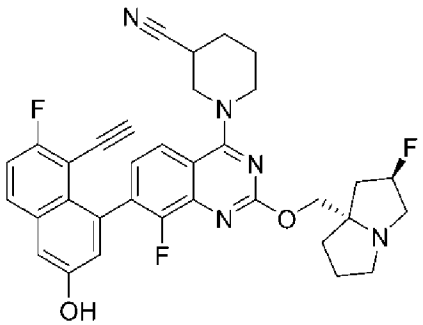
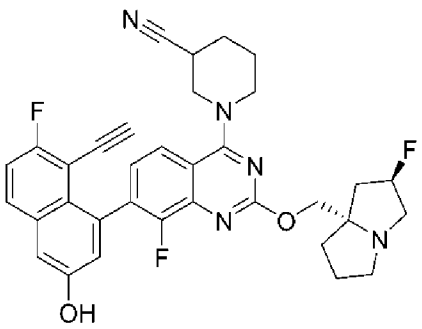
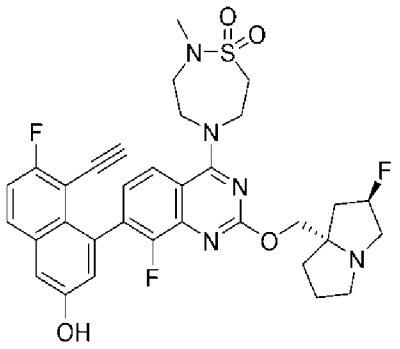
【0120】在一些態樣中，本發明提供一種化合物，其選自由以下組成之群：

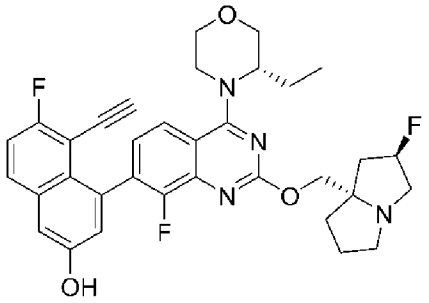
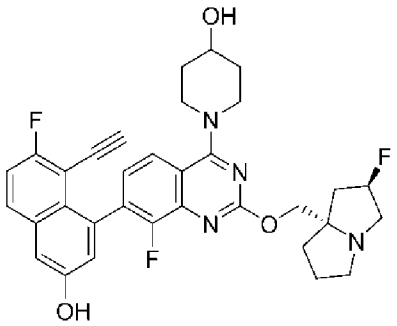
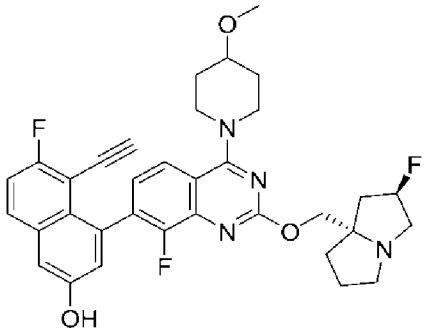
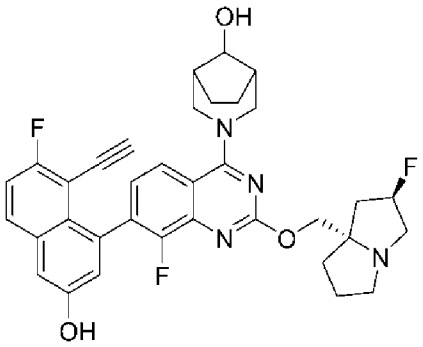
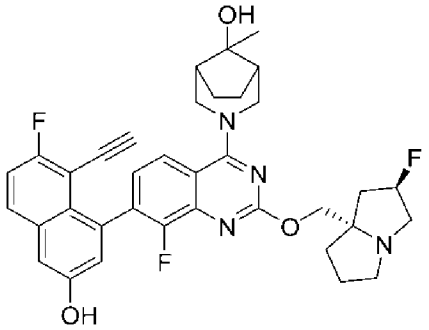
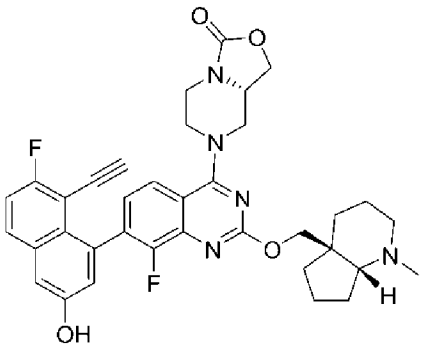
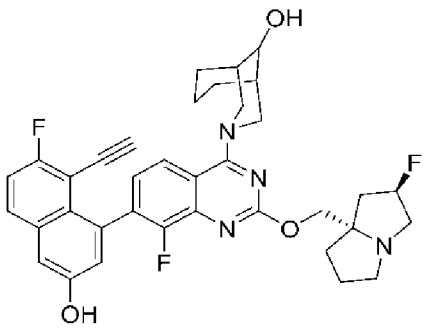
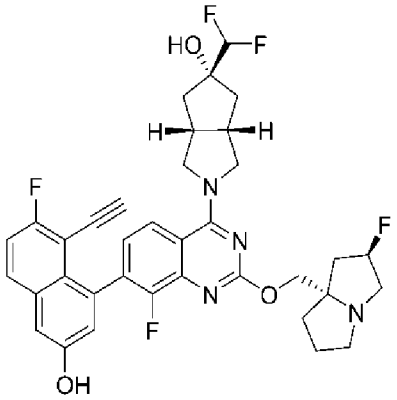
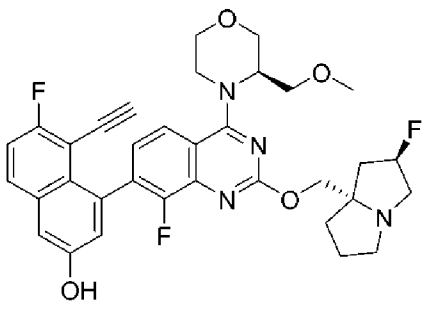
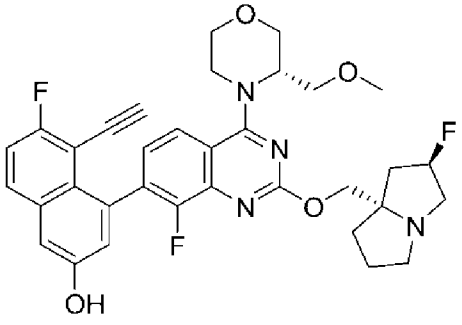

、

、

、

、

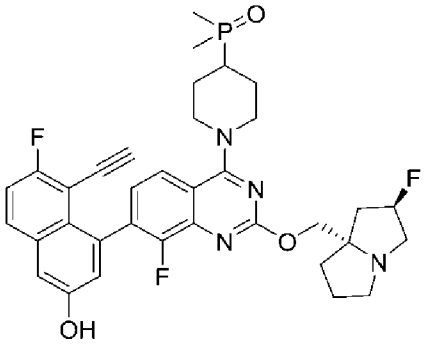
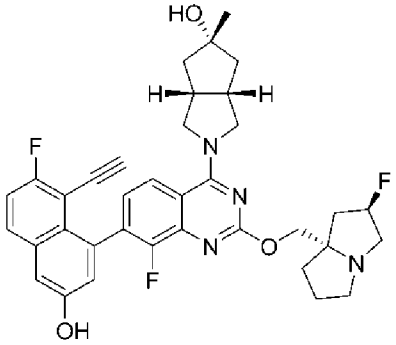
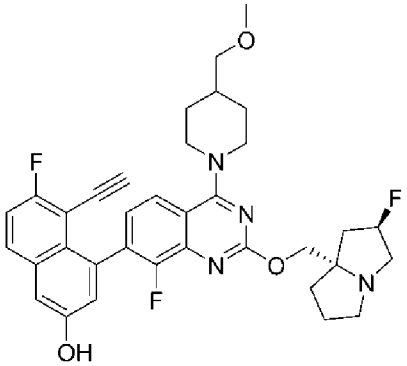
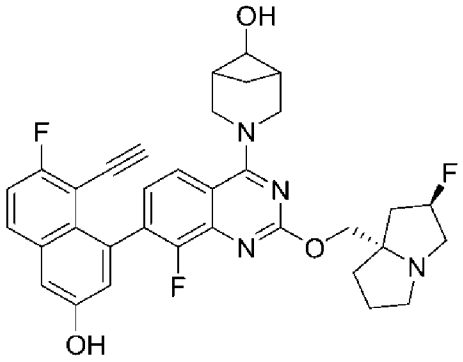
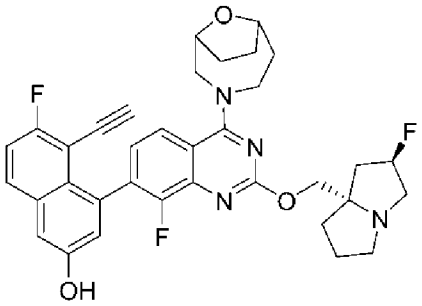
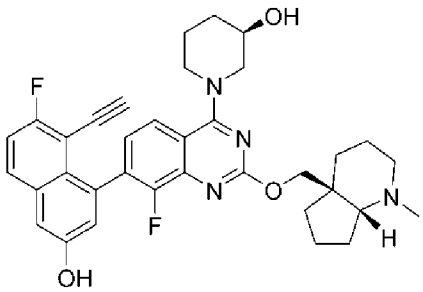
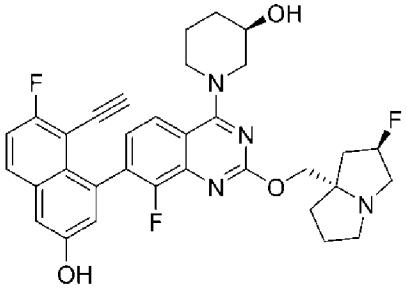
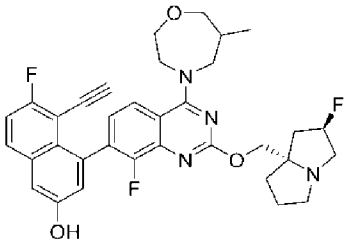
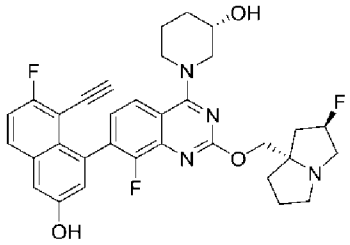
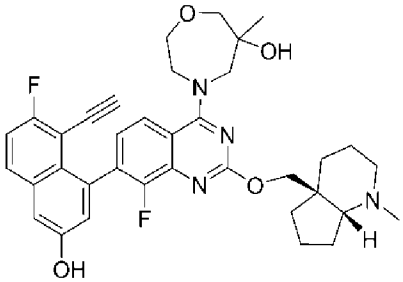
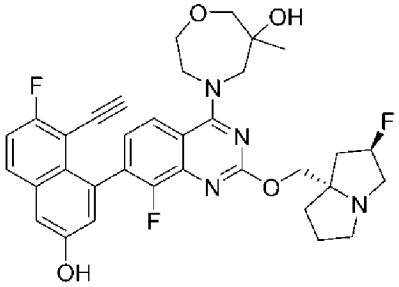

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

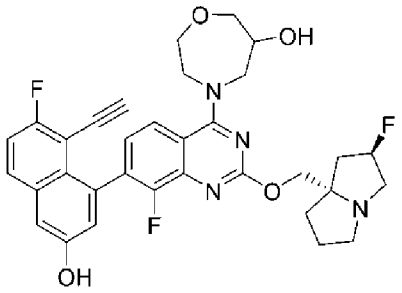
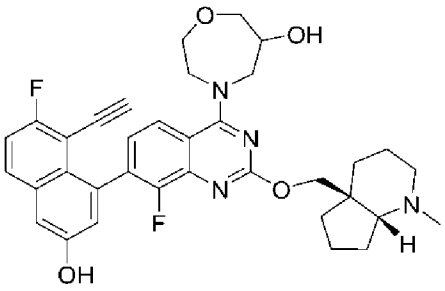
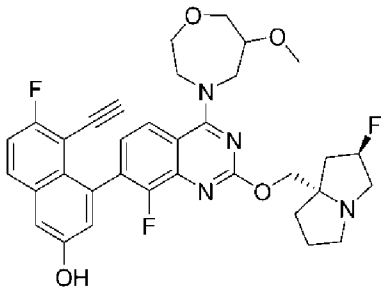
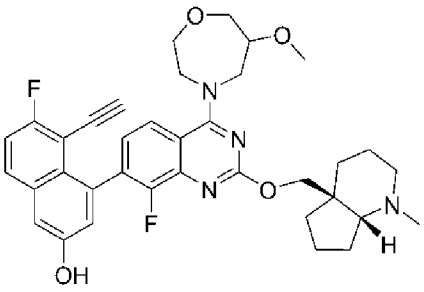
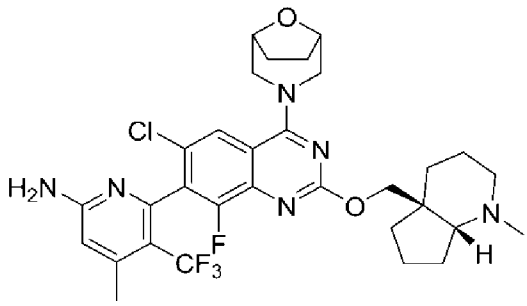
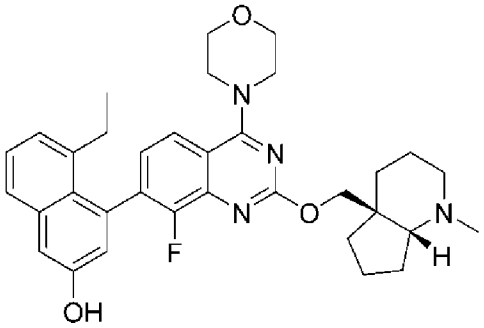
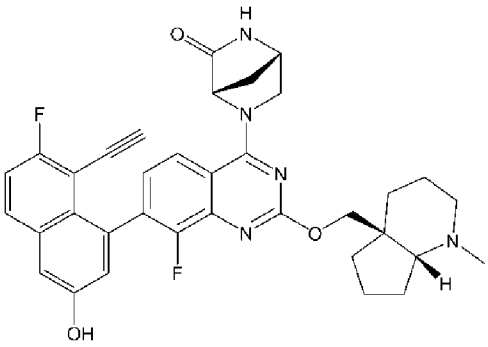
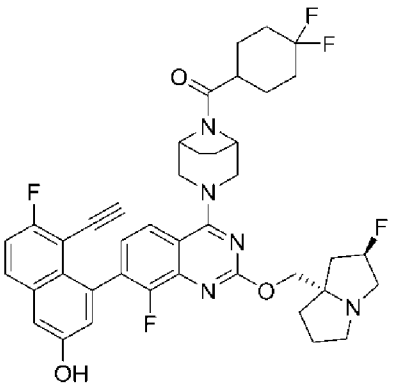
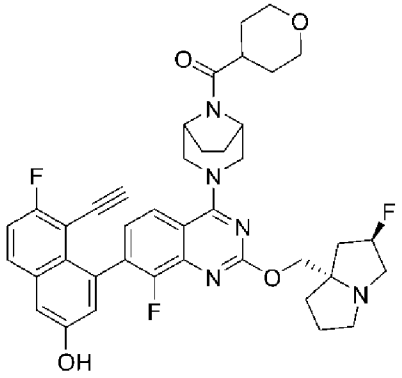
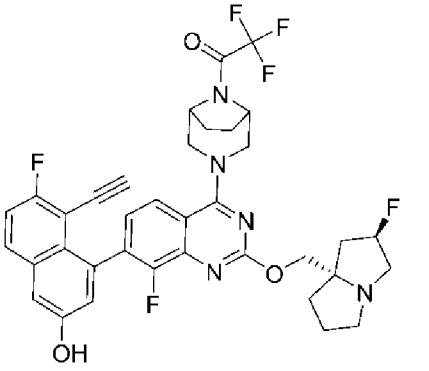

、

、

、

、

、

、

、

、

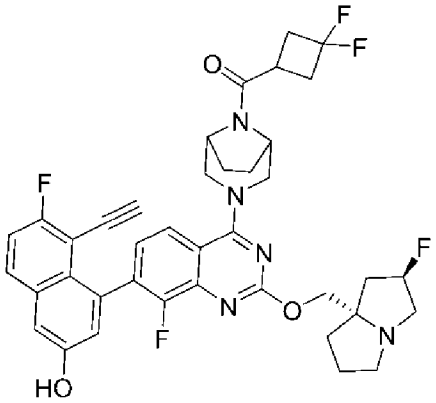
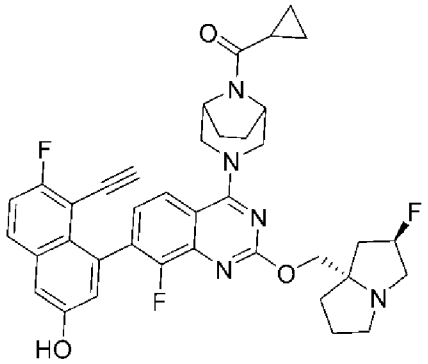
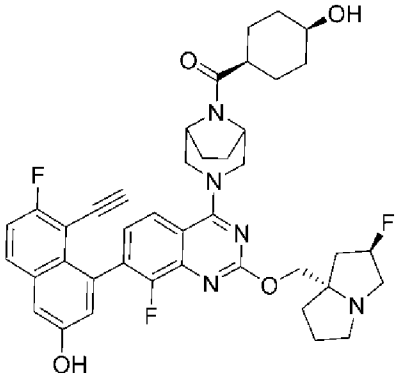
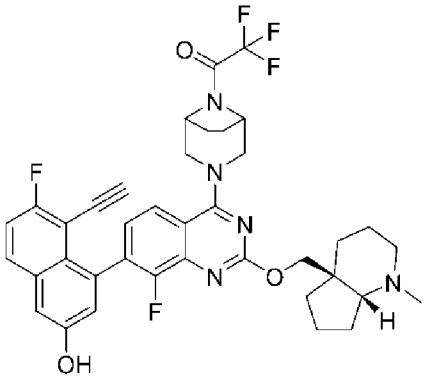
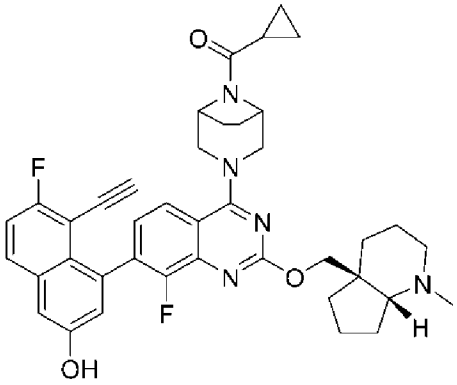
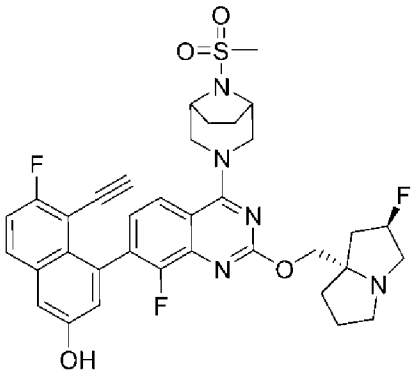
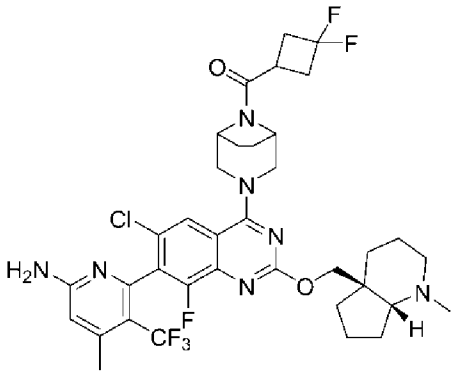
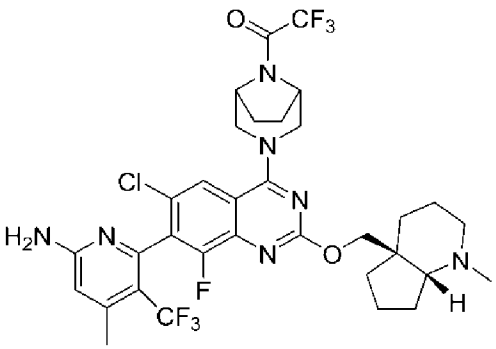

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

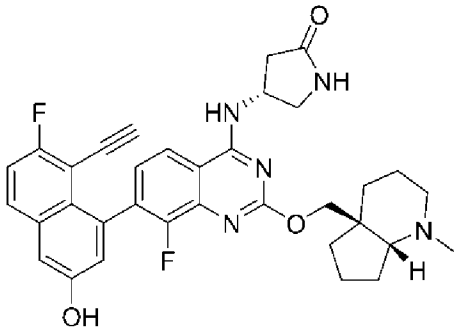
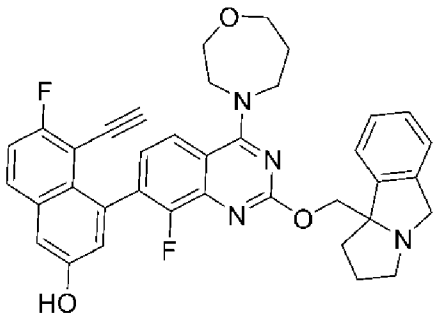
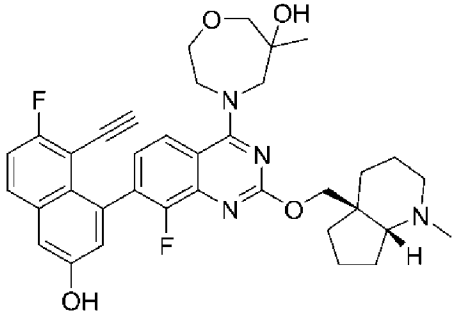
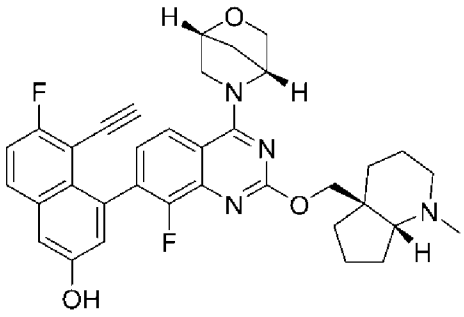
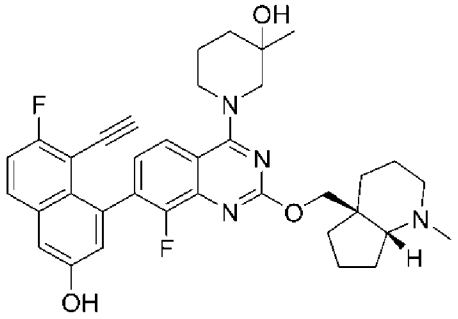
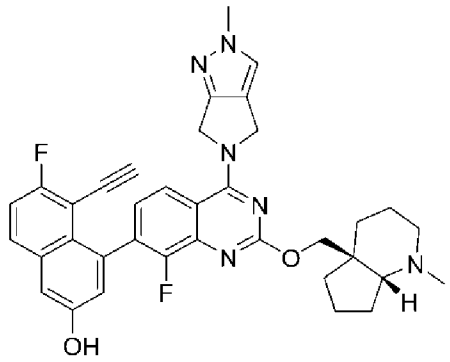
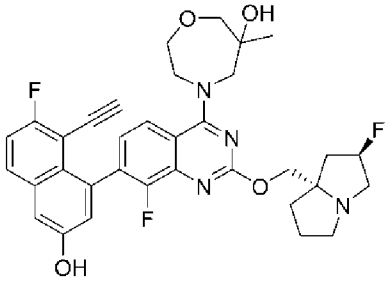
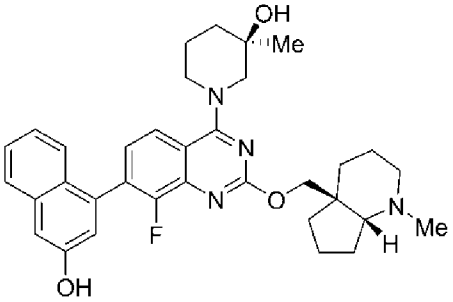
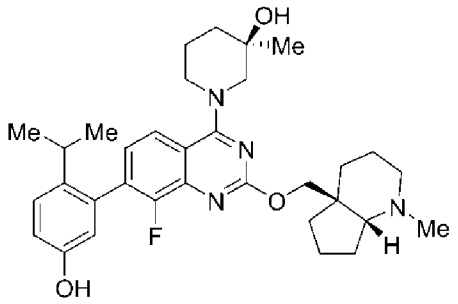
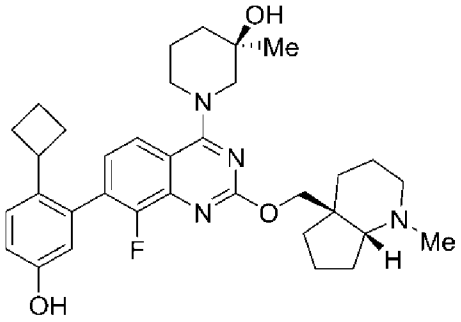

、

、

、

、

、

、

、

異構體1、

異構體2、

、

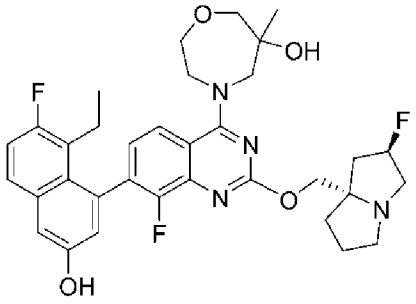
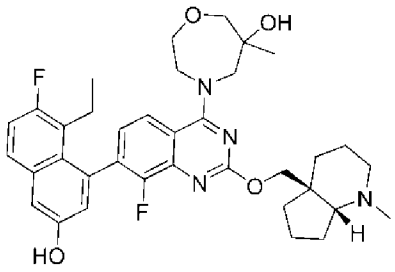

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

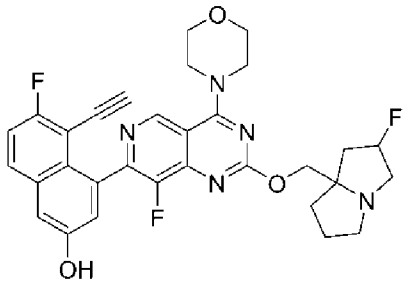
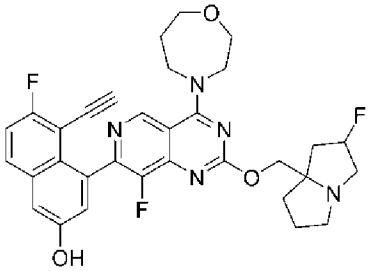
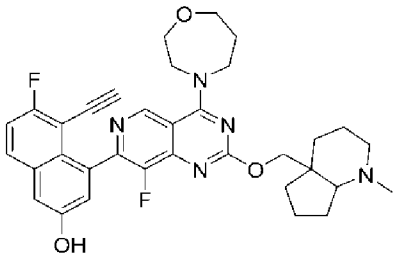
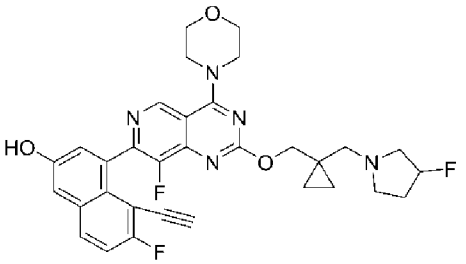
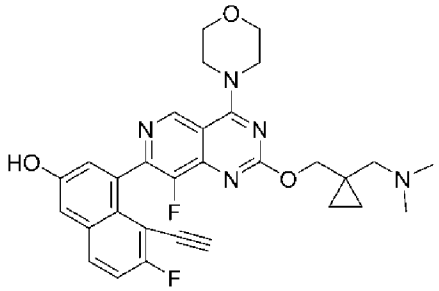
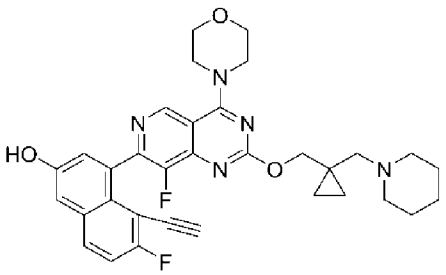
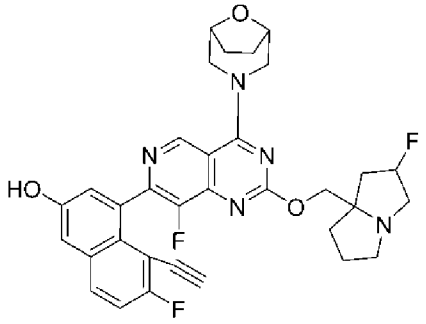
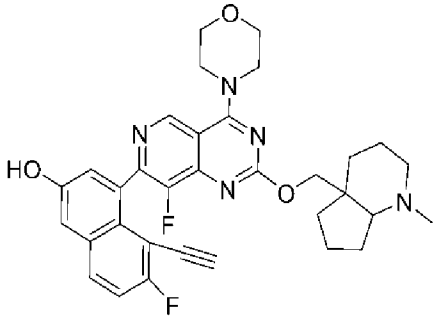

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

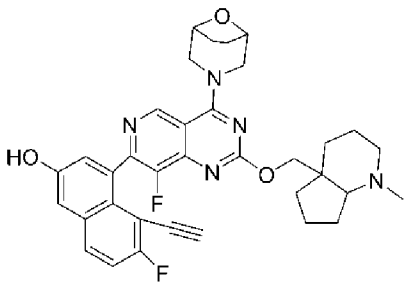
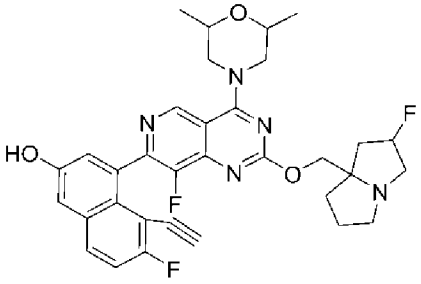
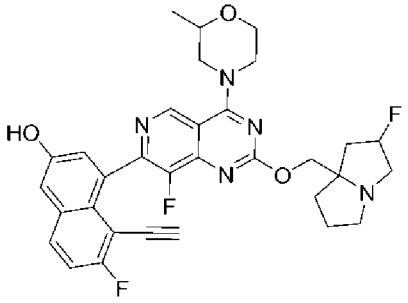
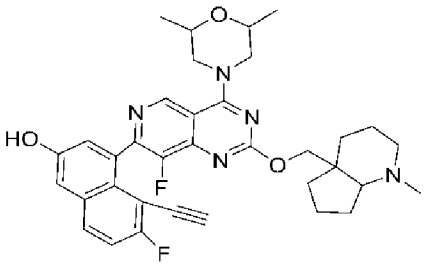
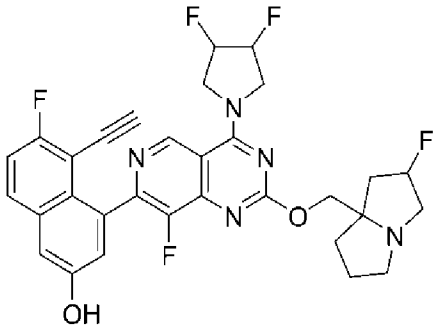
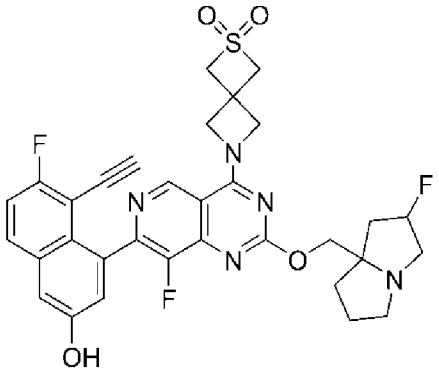
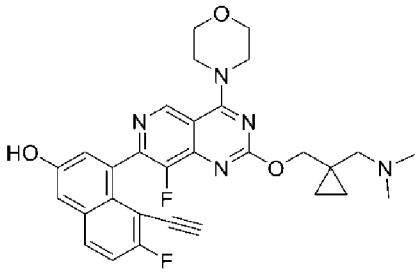
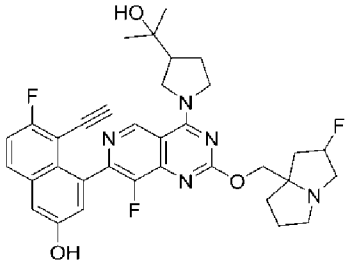
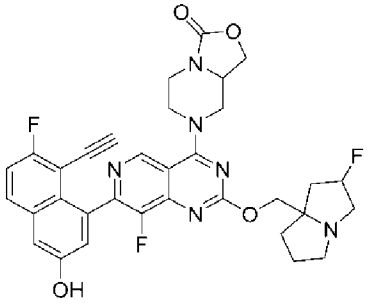
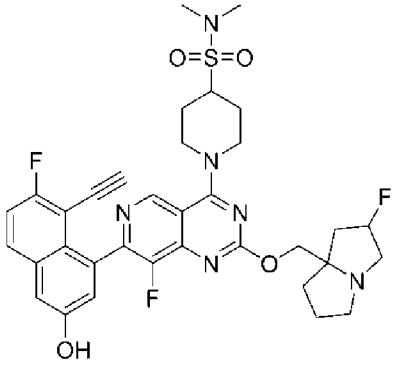
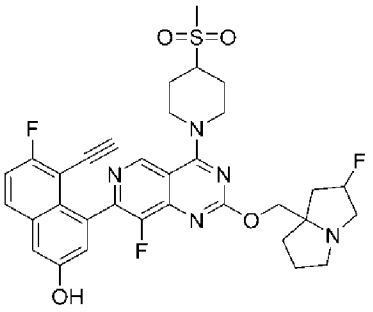
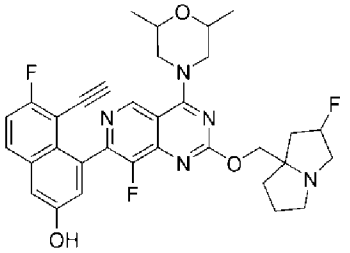

、

、

、

、

、

、

、

、

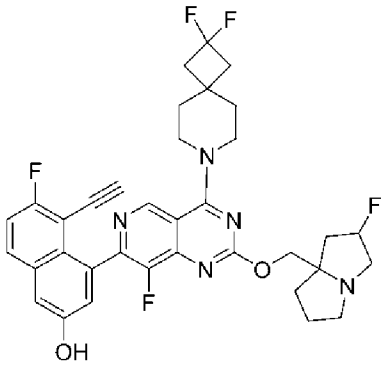
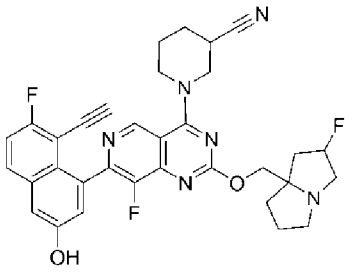
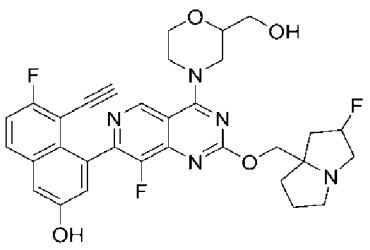
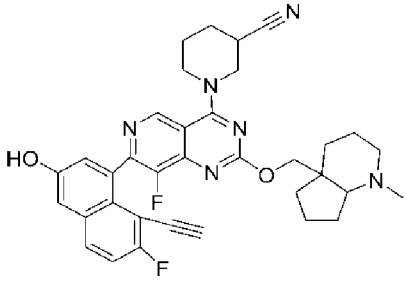
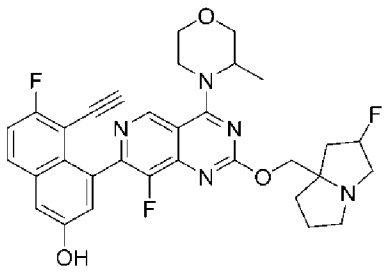
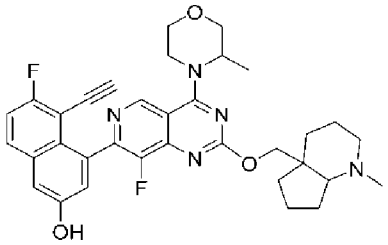
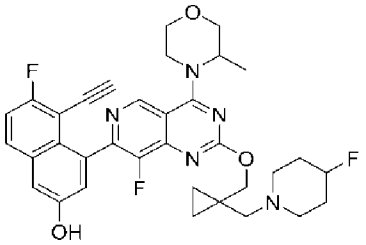
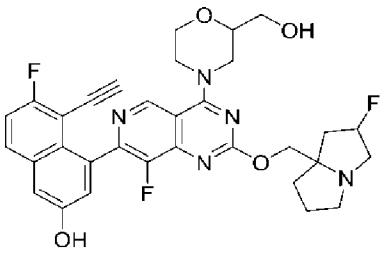
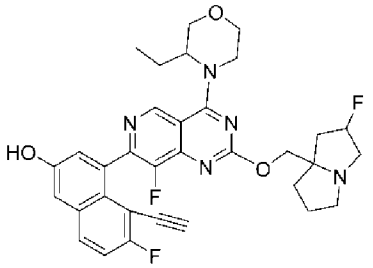
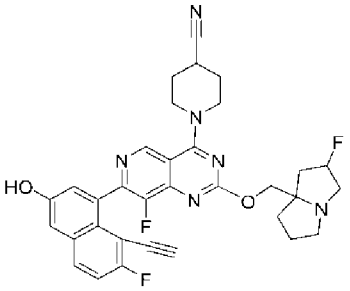
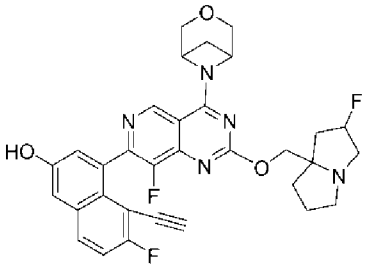
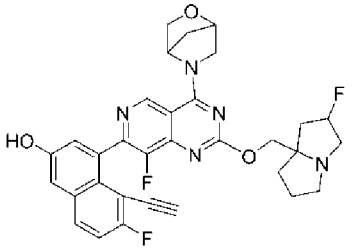
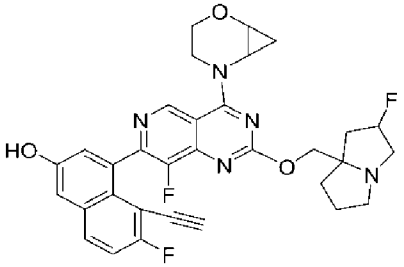
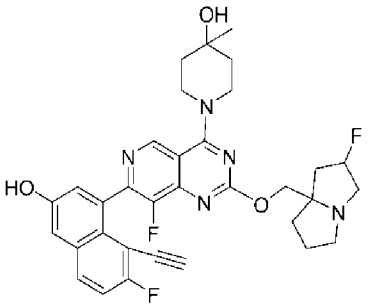
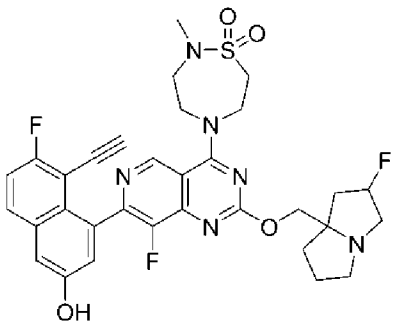
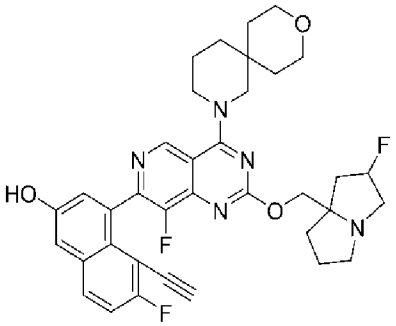
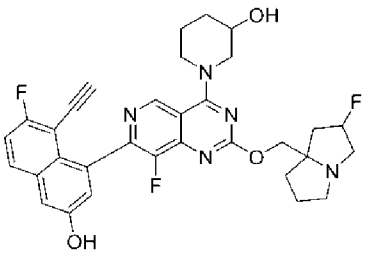

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

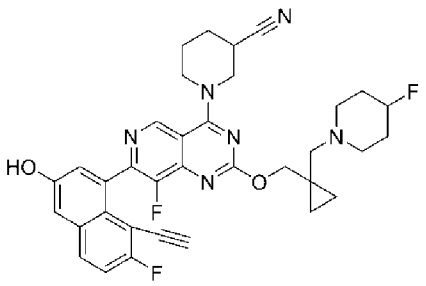
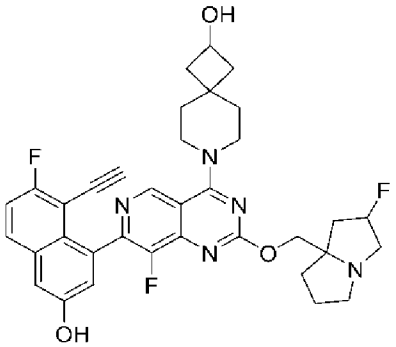
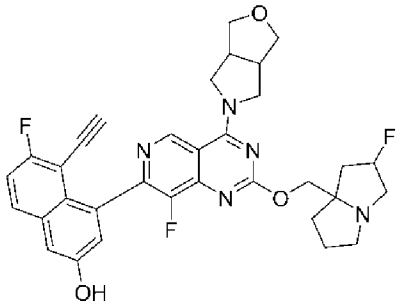
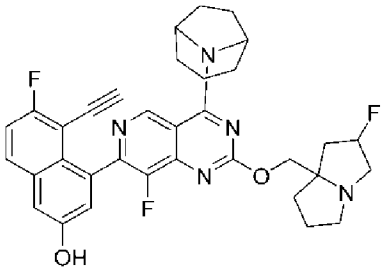
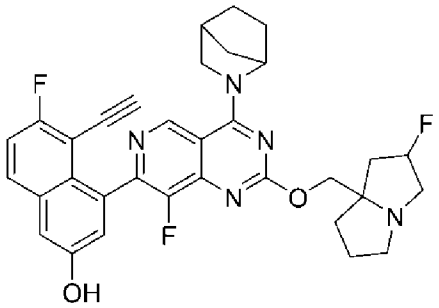
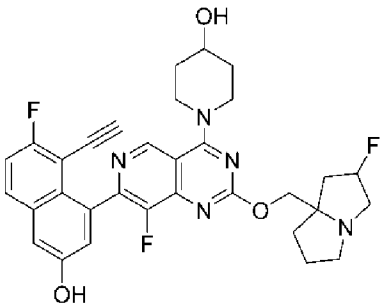
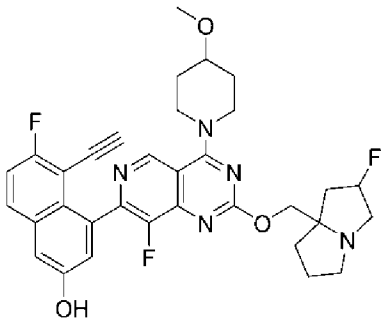
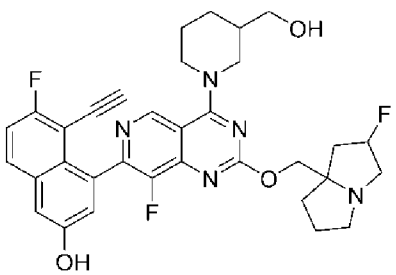
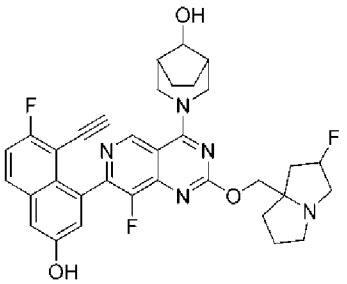
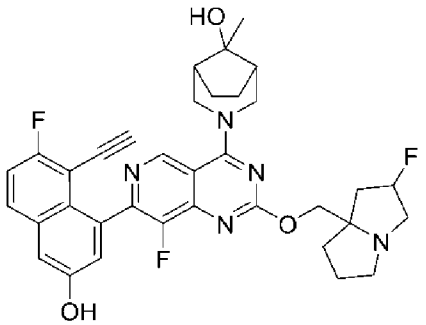
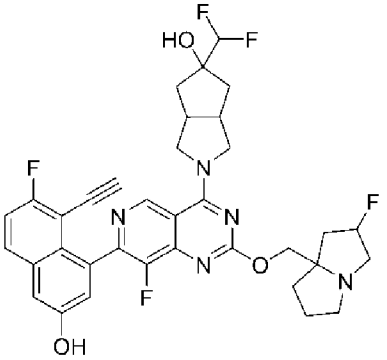

及

；或其醫藥學上可接受之鹽。

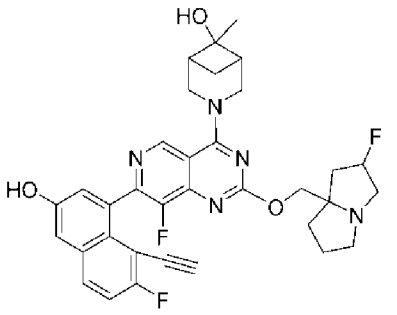
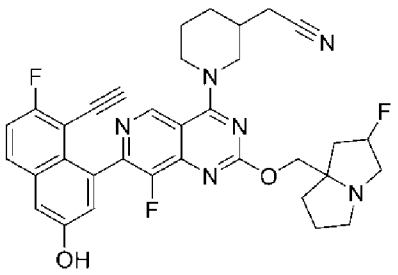
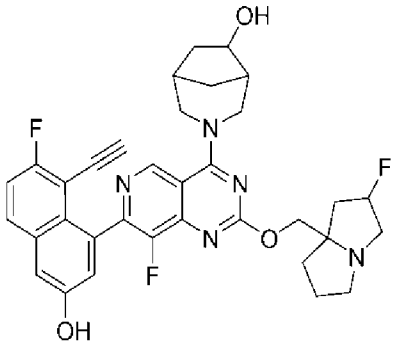
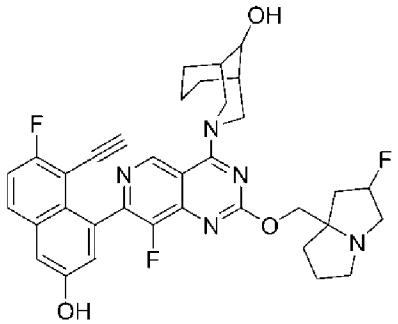
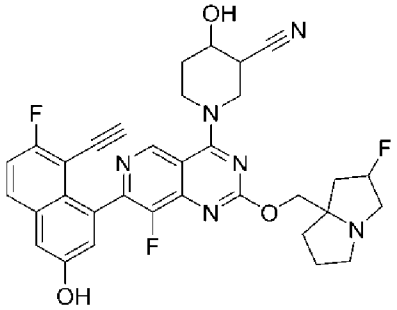
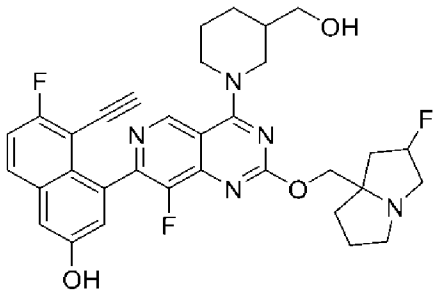
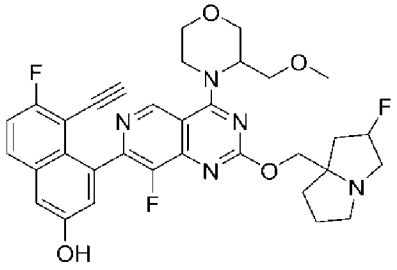
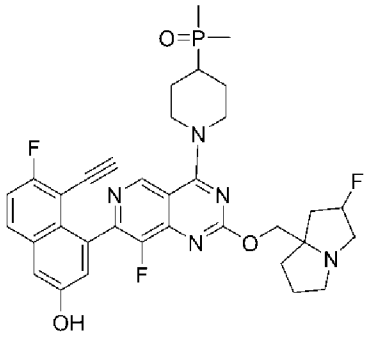
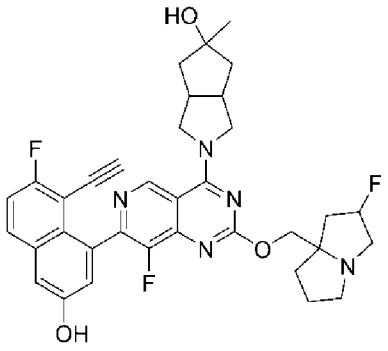
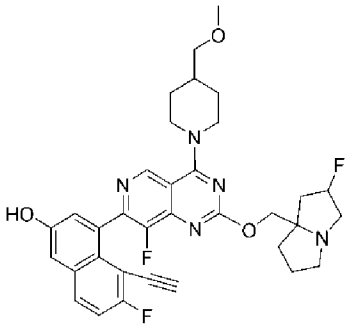
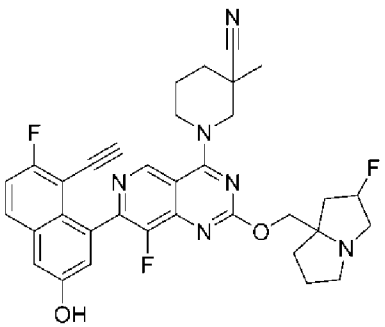
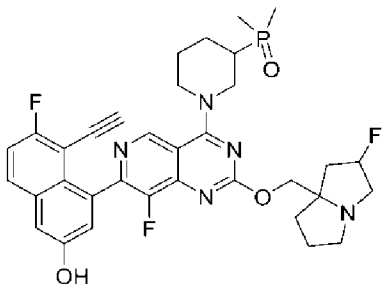
【0121】在一些態樣中，本發明提供一種化合物，其選自由以下組成之群：

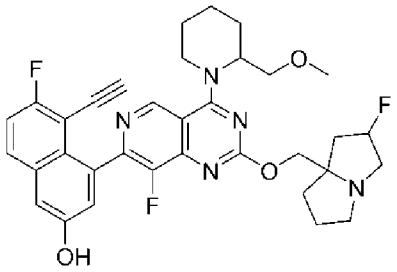
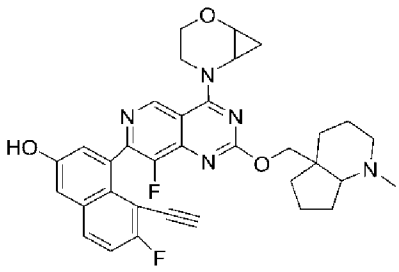
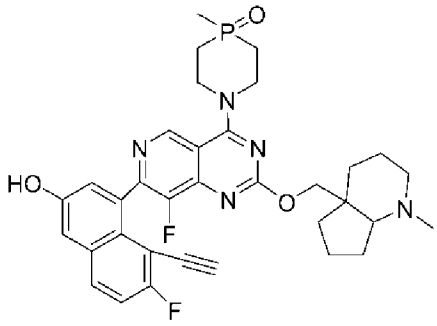
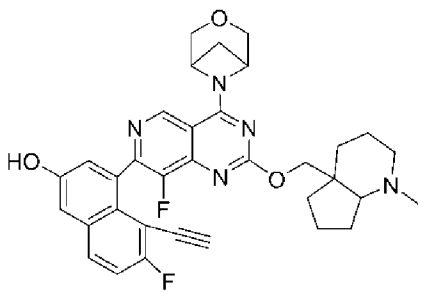
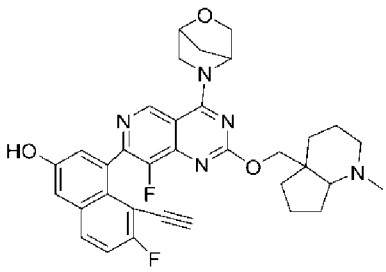
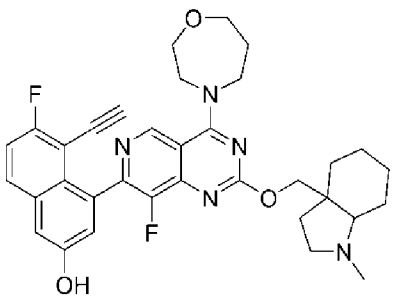
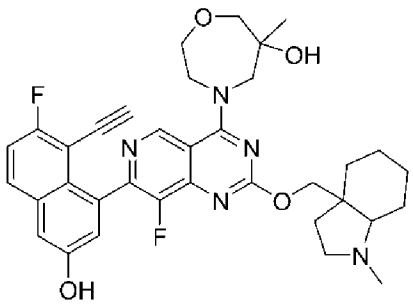
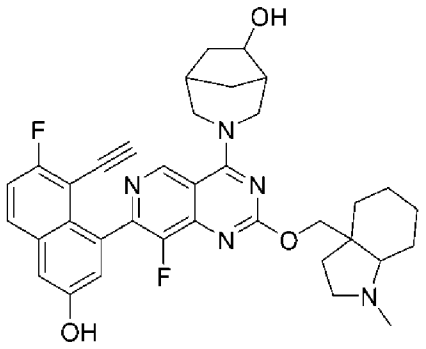
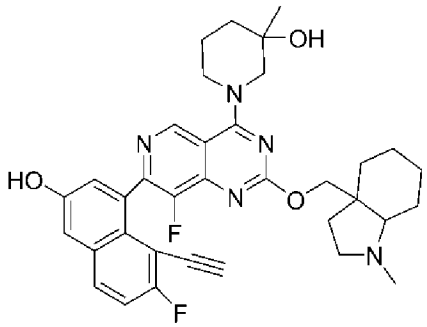
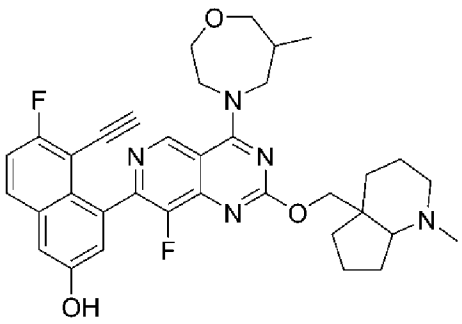

、

、

、

、

、

、

、

、

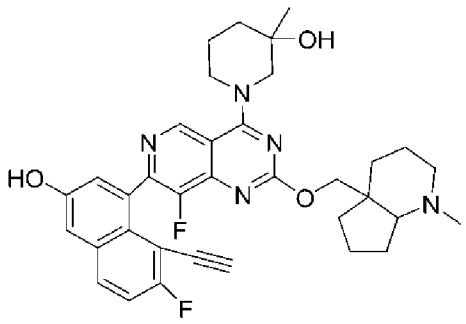
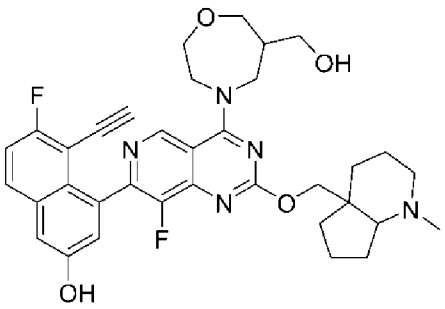
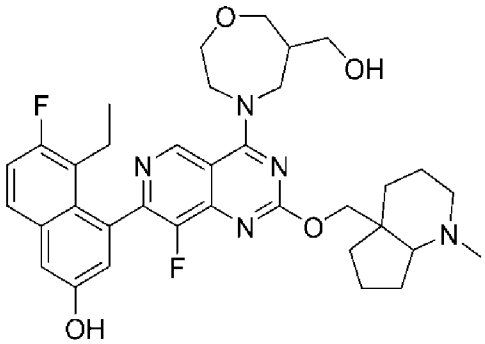
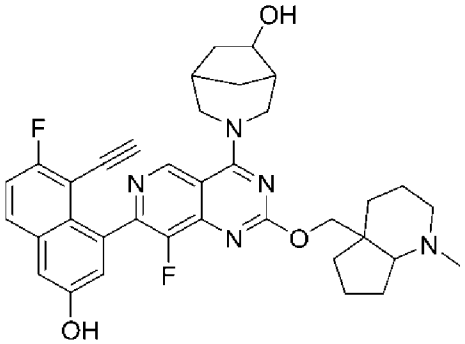
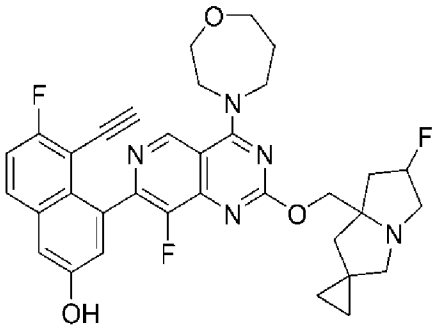
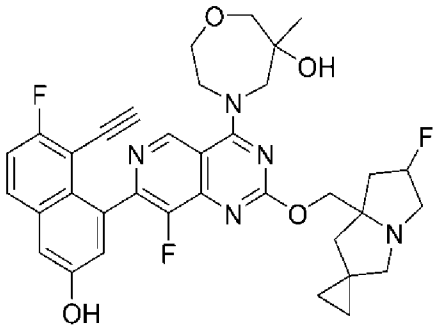
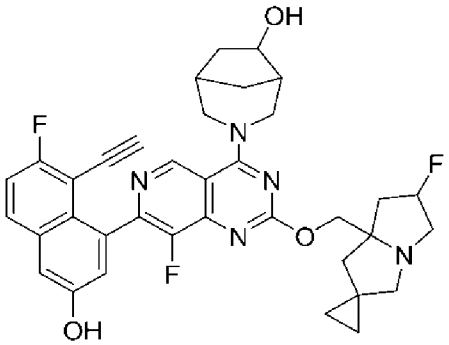
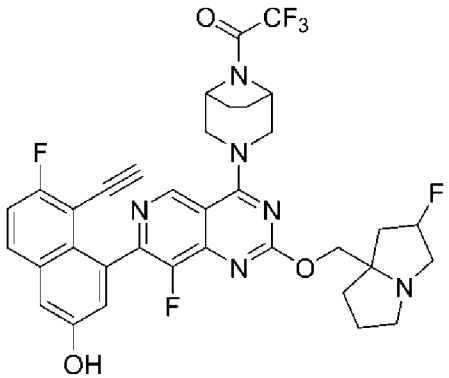
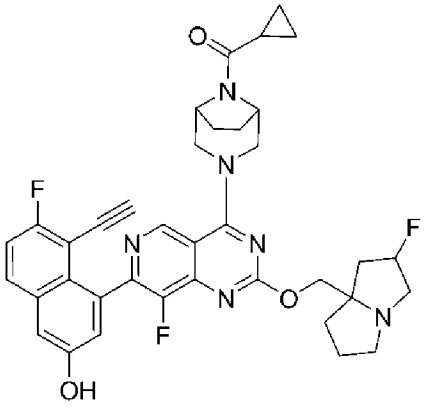
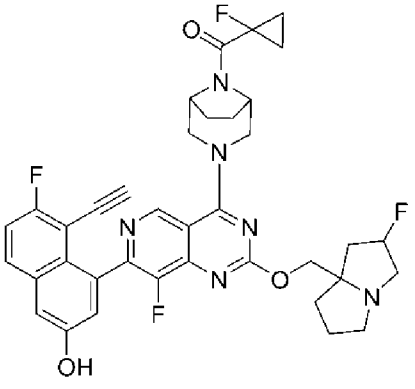

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

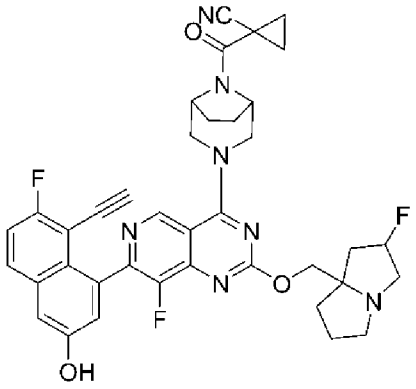
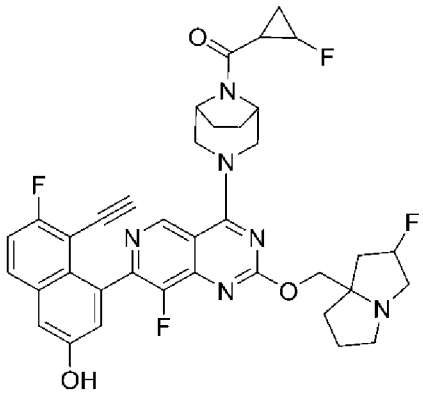
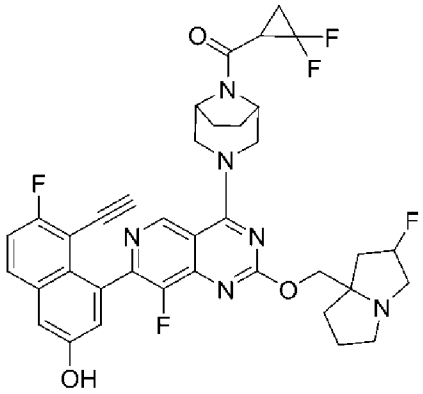
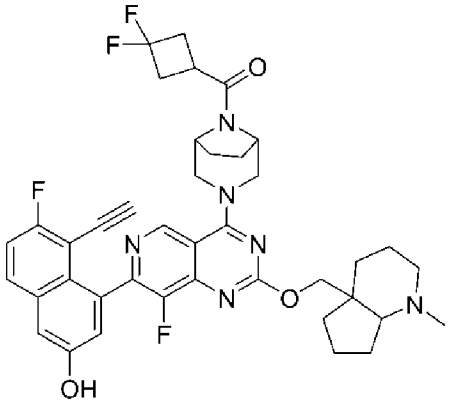
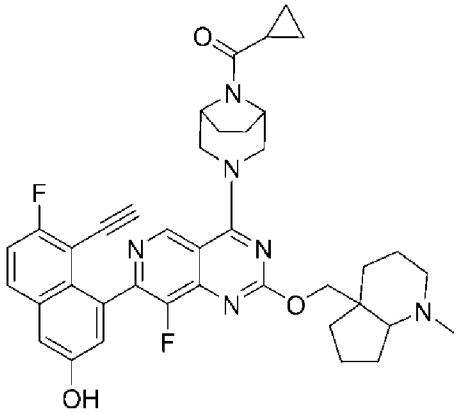
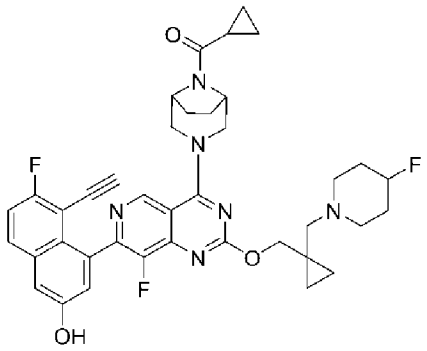
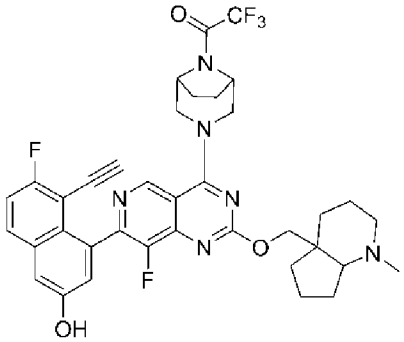
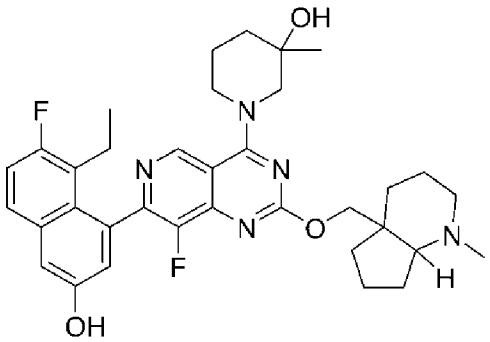

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

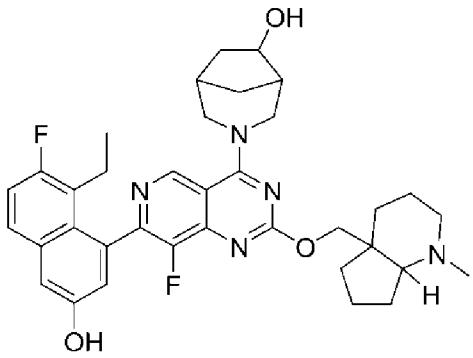
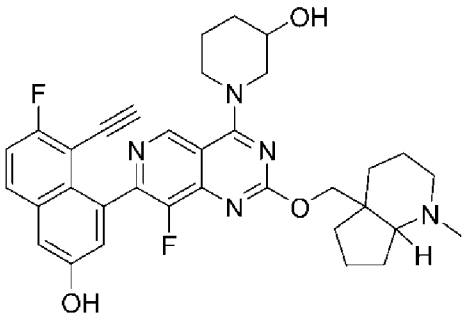
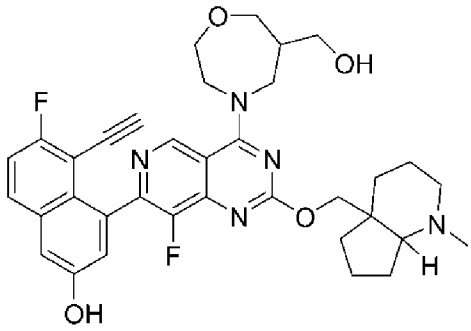
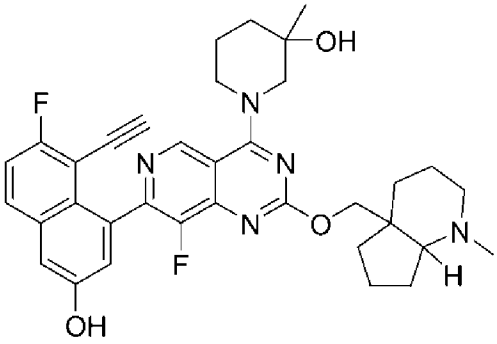
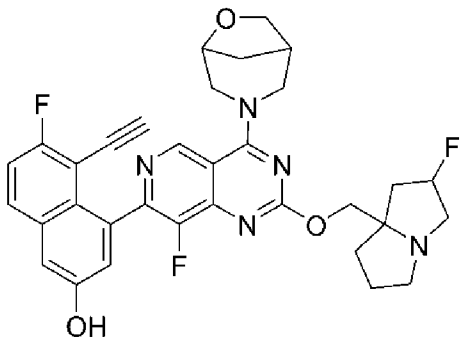
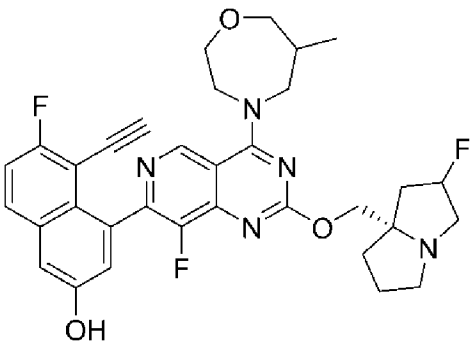
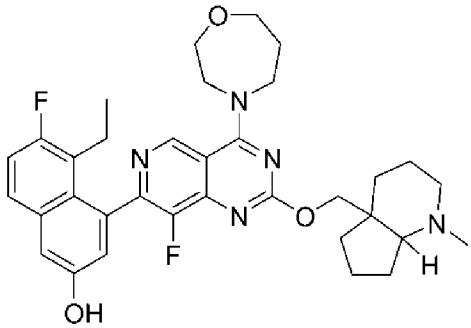
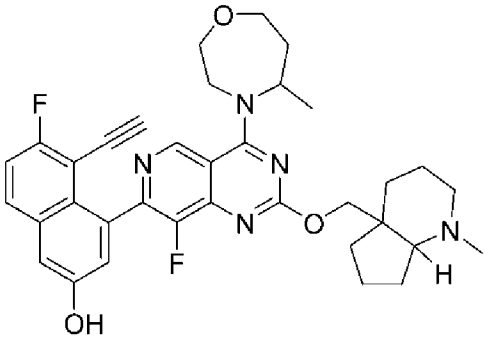
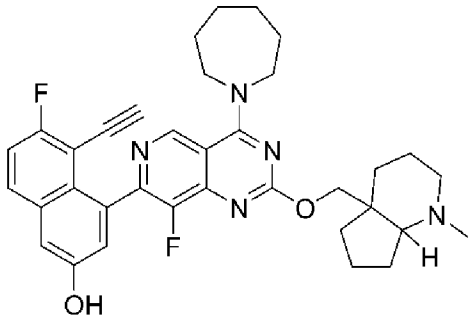
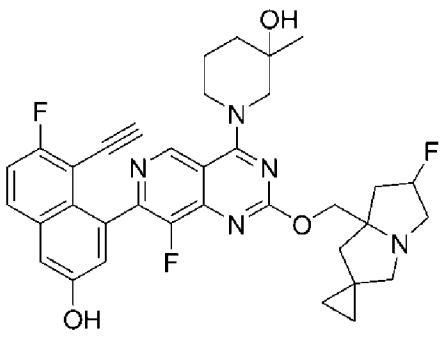

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

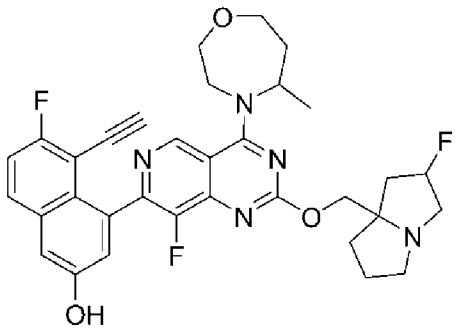
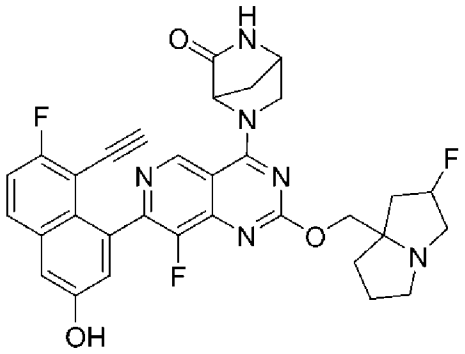
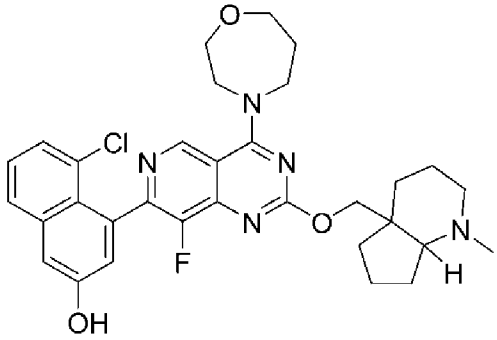
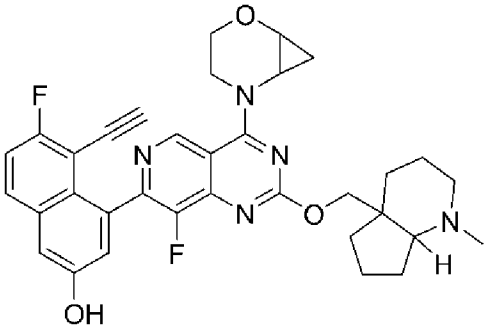
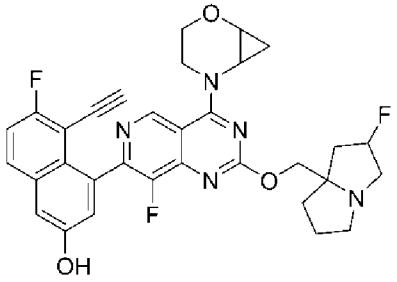
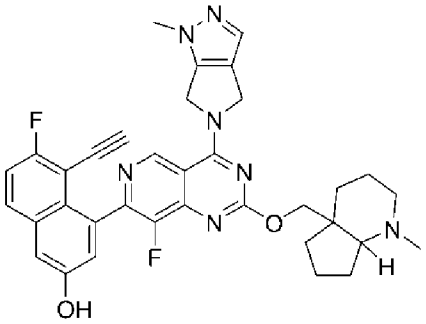
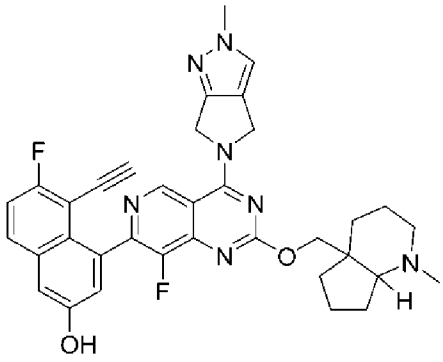
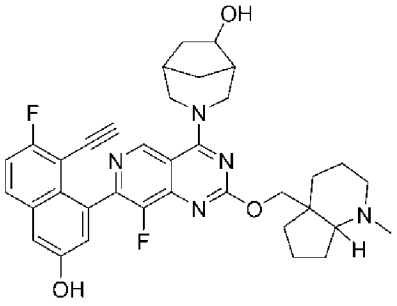
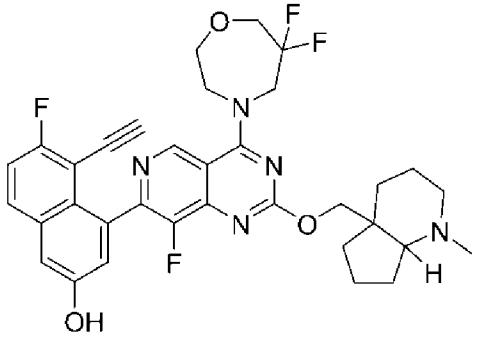
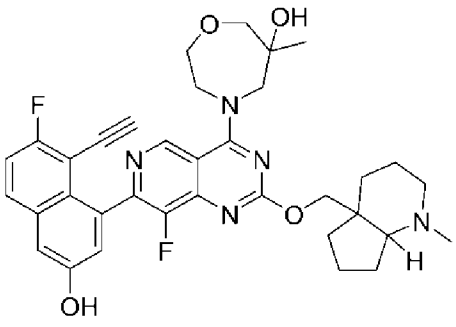

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

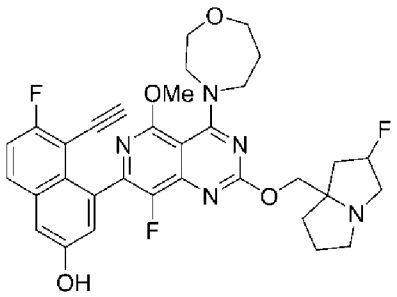
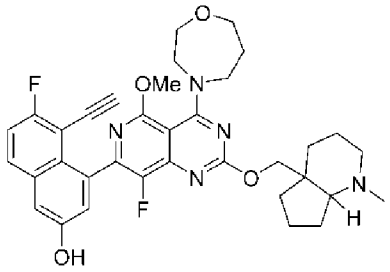
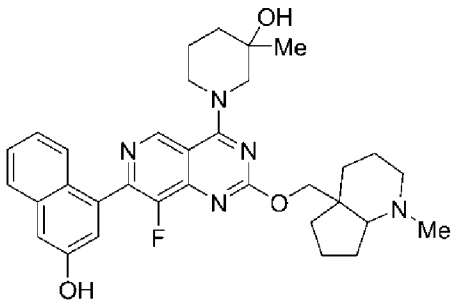
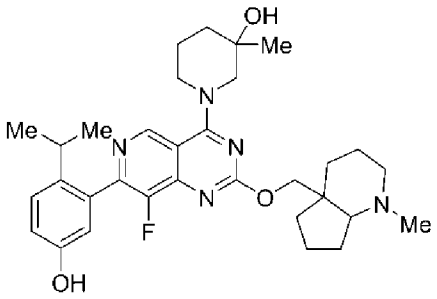
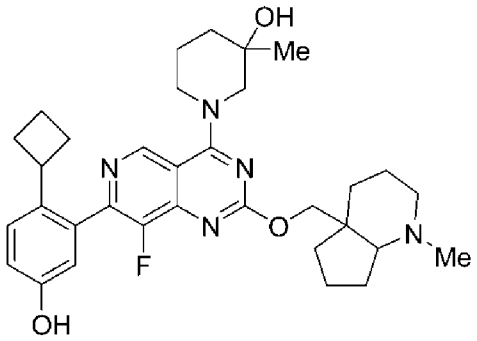
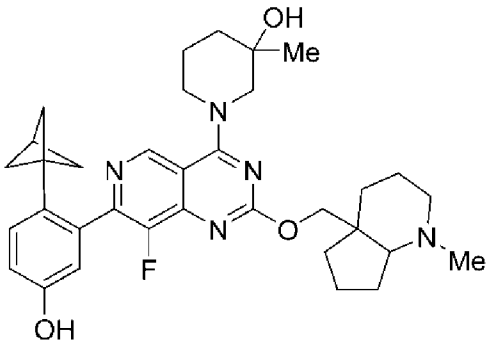
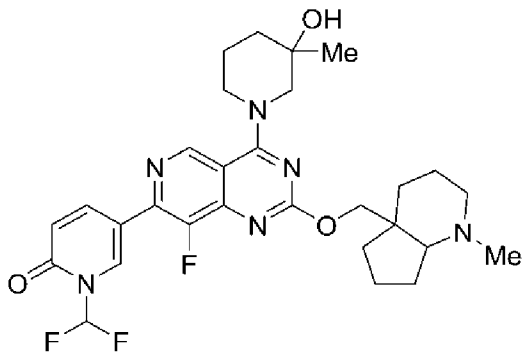
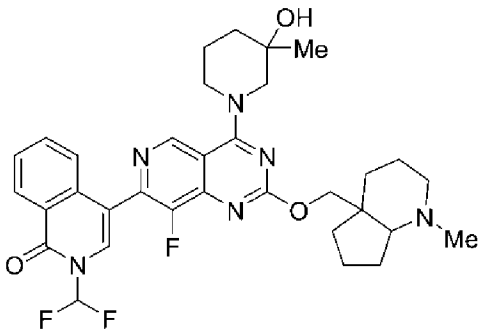
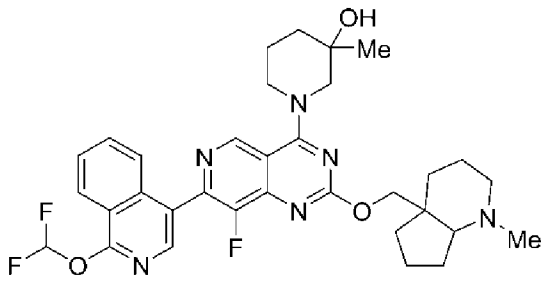
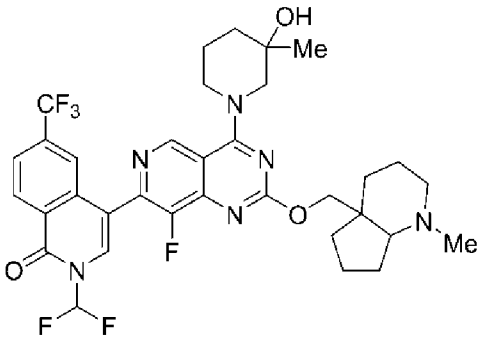

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

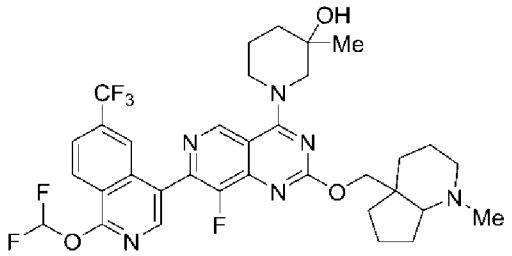
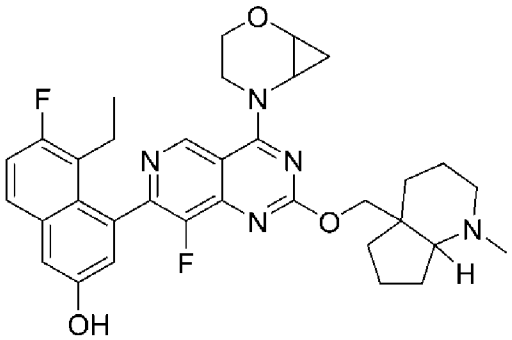
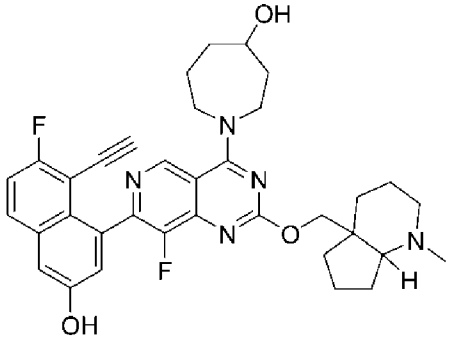
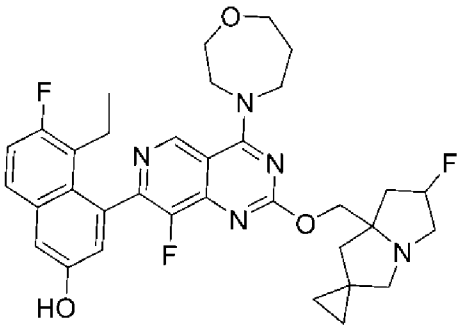
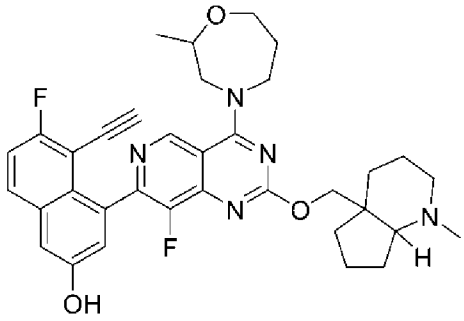
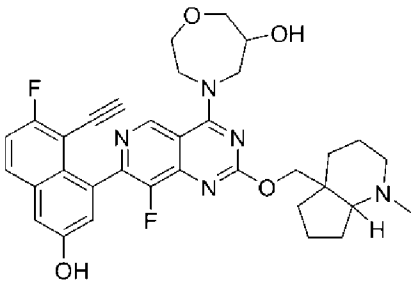
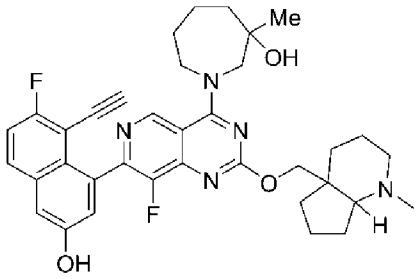
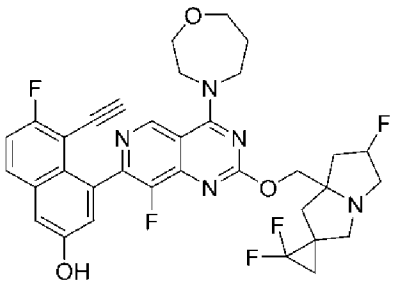
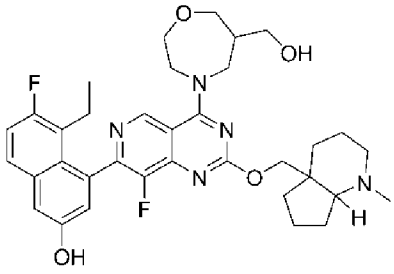
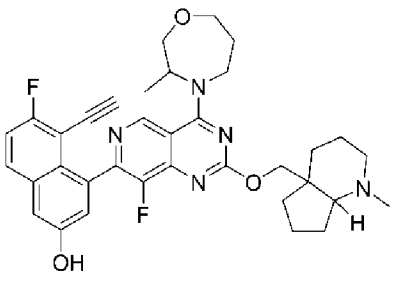

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

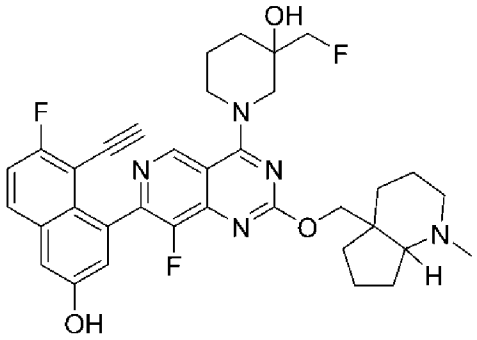
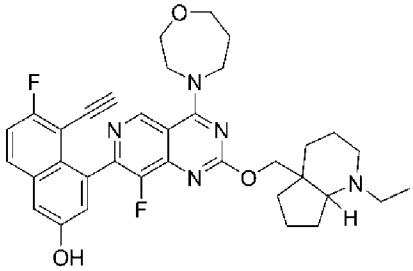
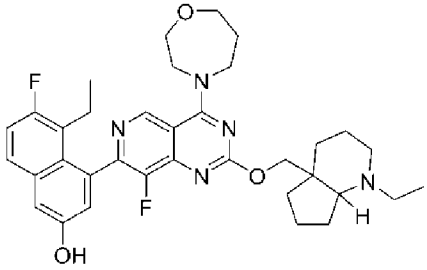
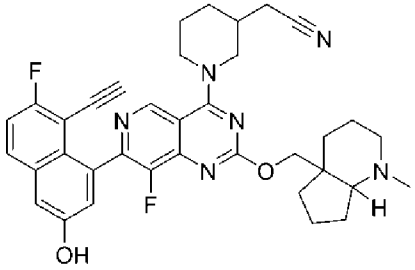
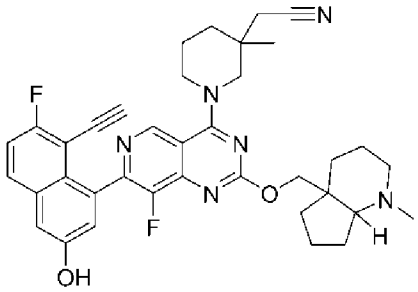
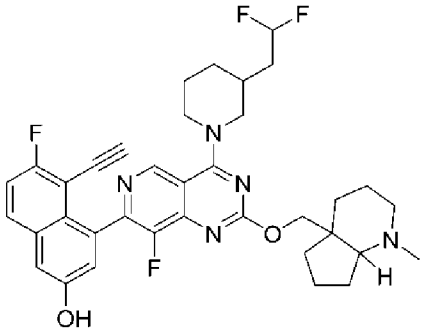
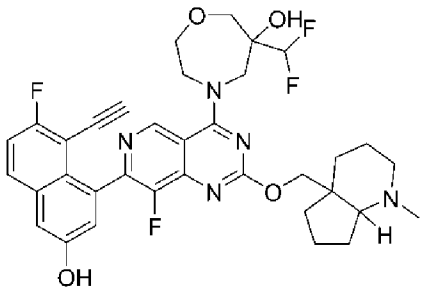
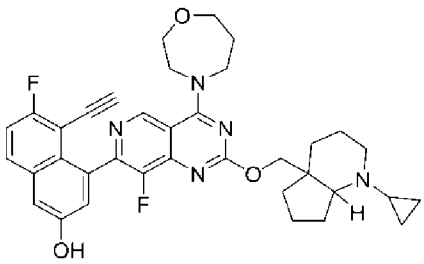
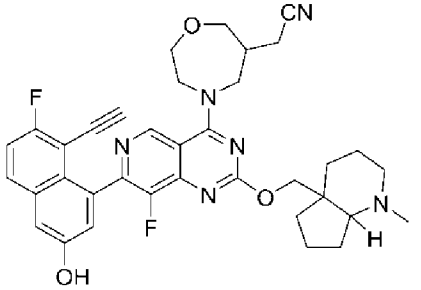
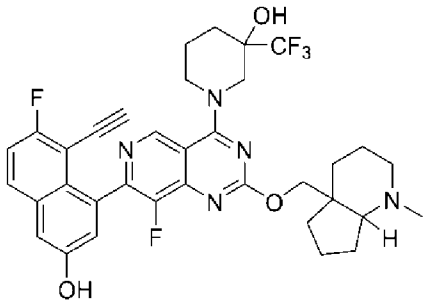

、

、

、

、

、

、

、

、

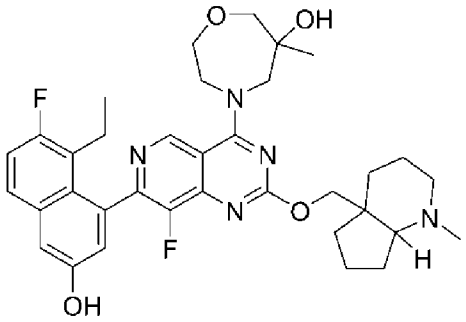
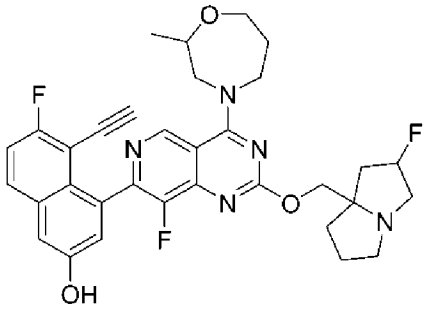
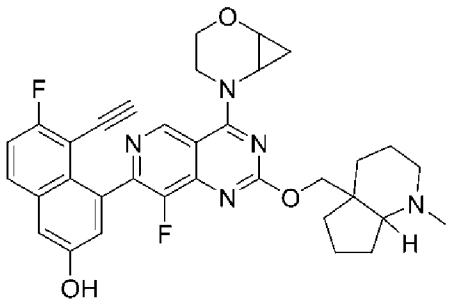
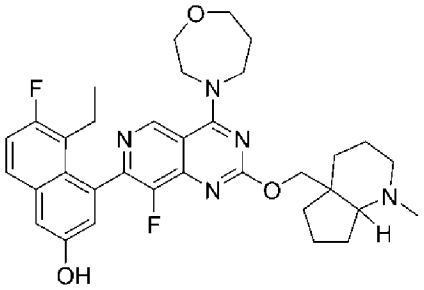
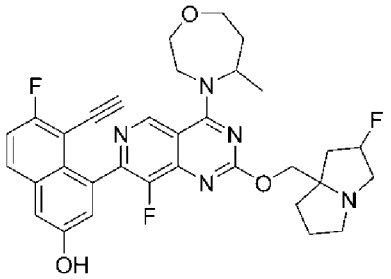
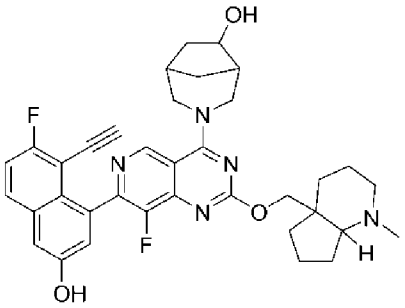
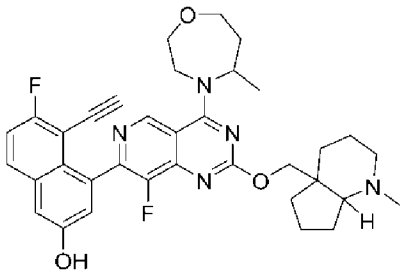
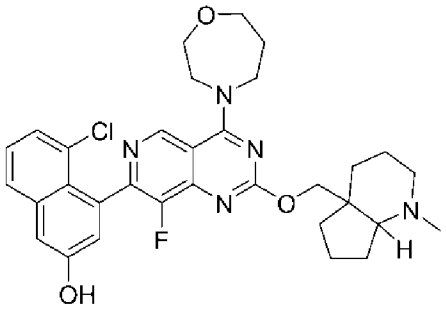
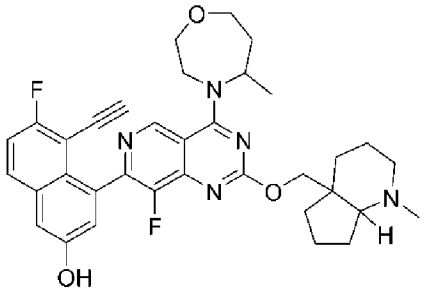
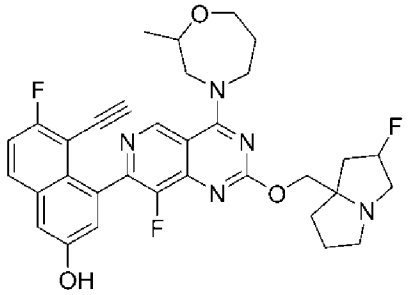
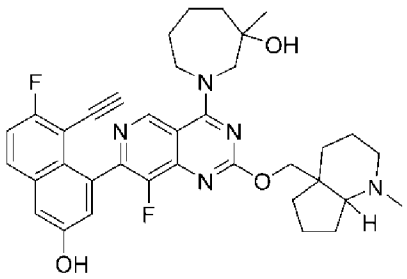
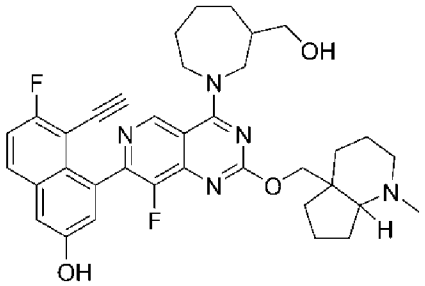

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

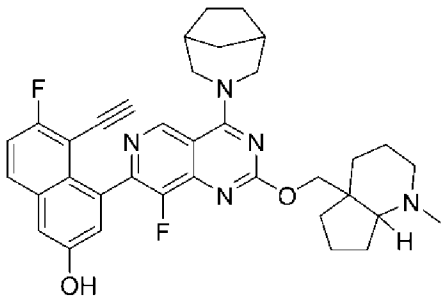
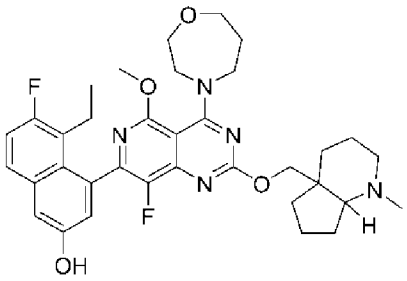
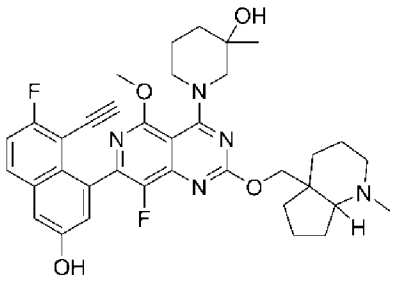
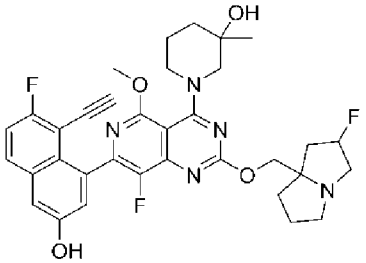
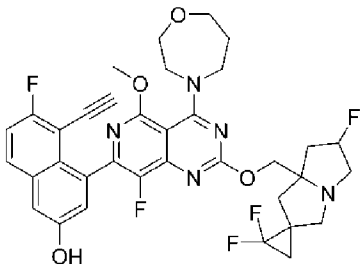
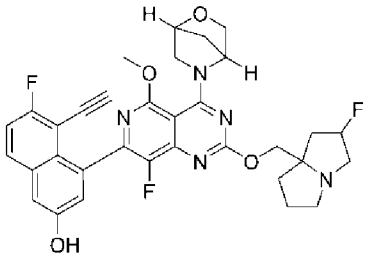
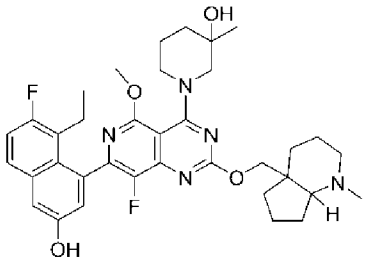
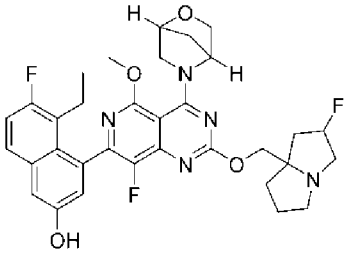
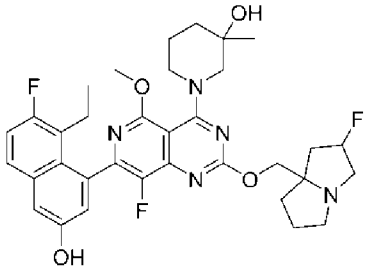
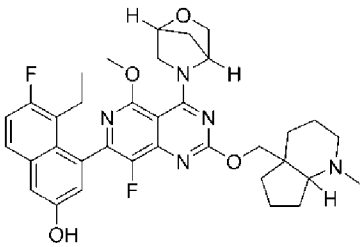
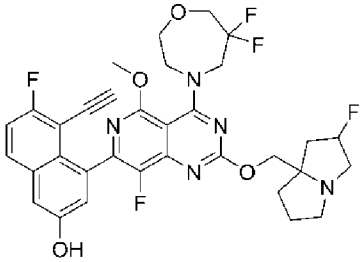
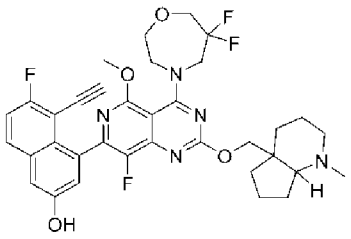
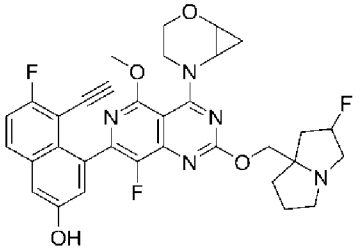
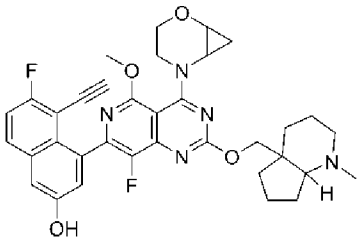
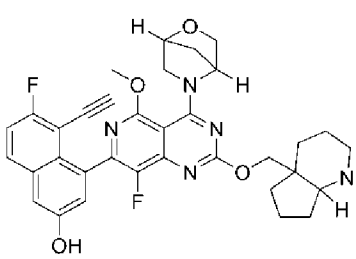
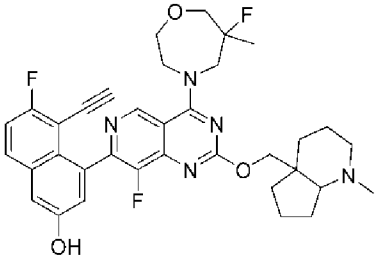
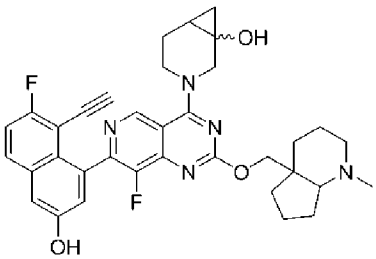

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

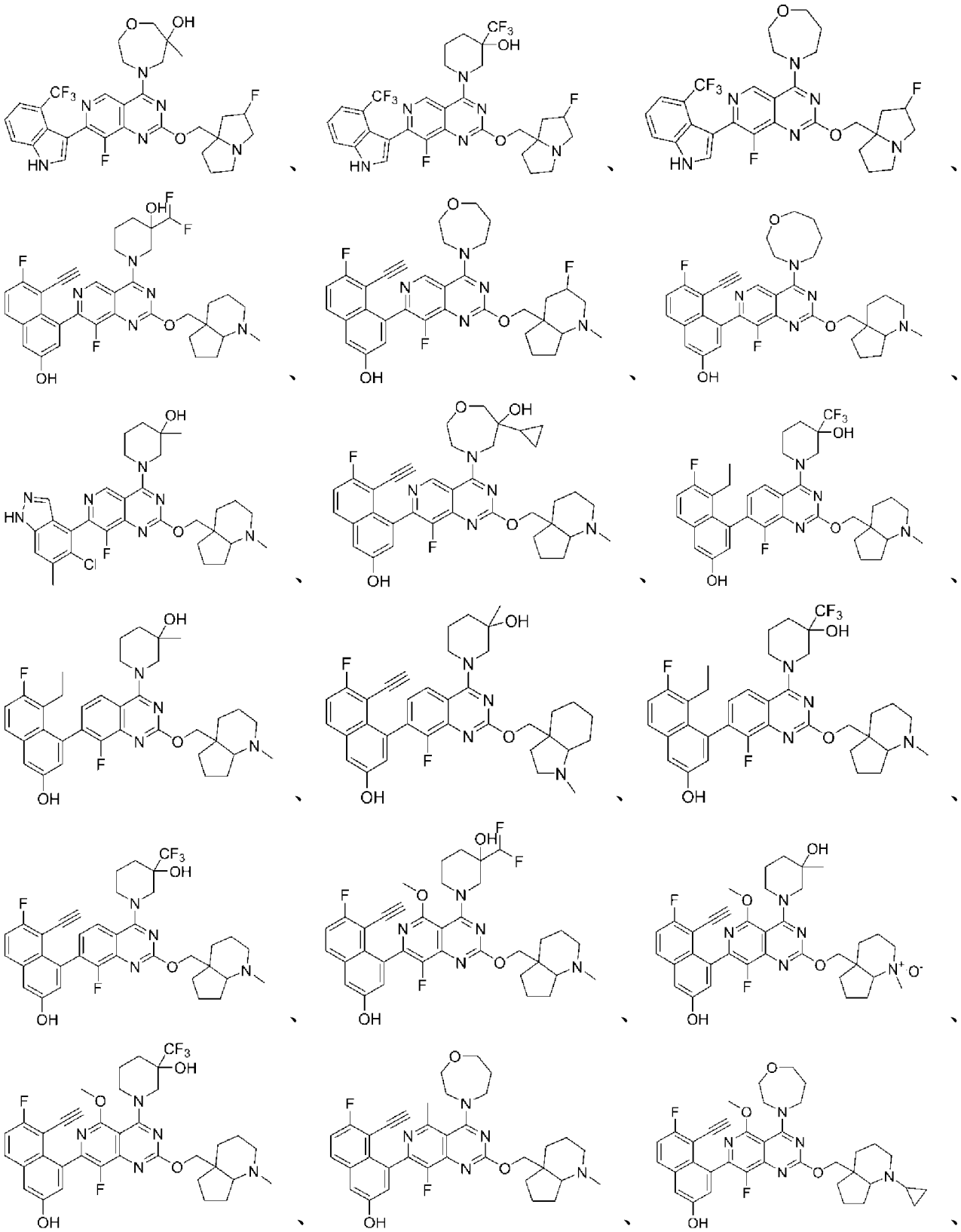

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

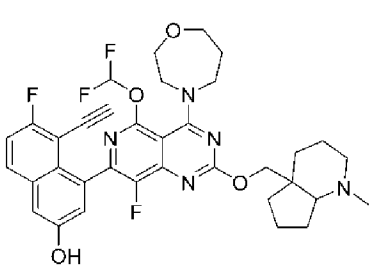
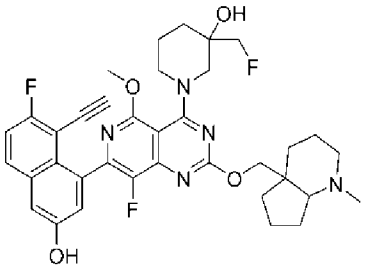
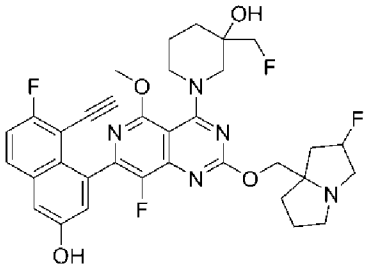
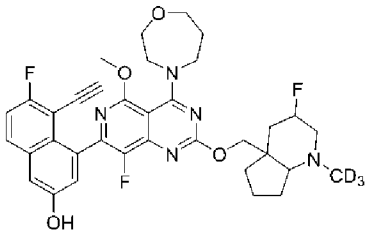
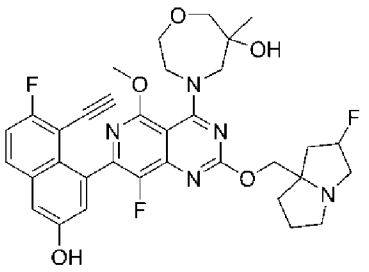
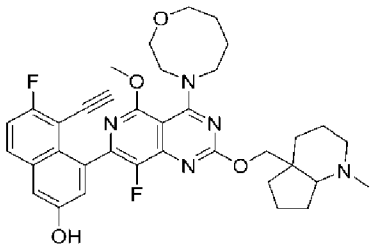
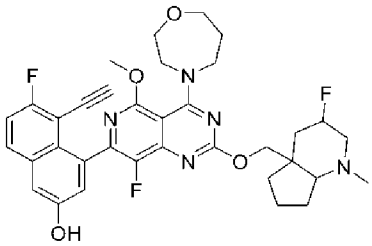
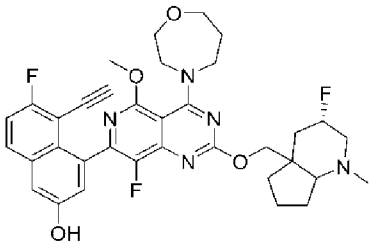
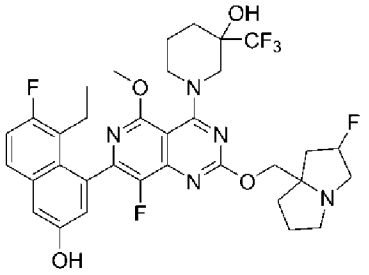
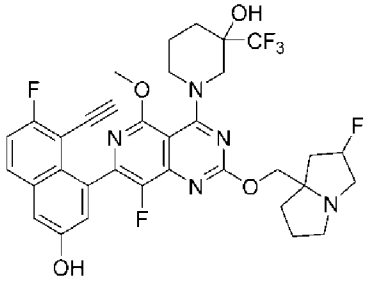
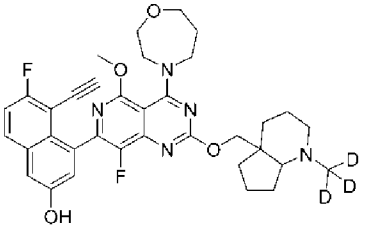
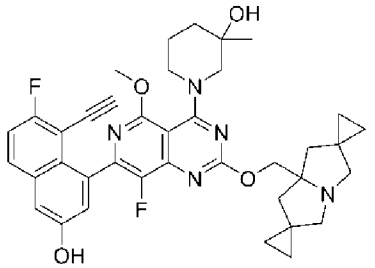
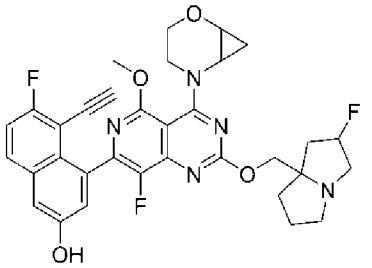
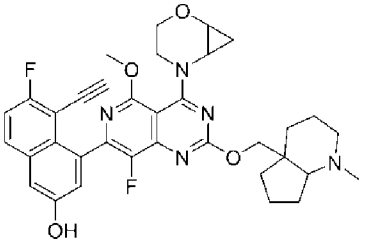
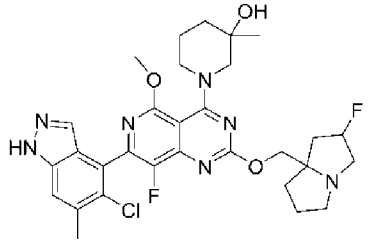
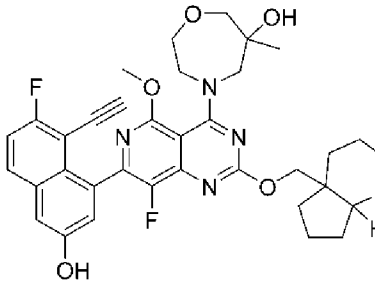

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

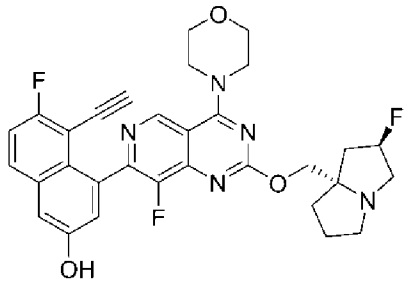
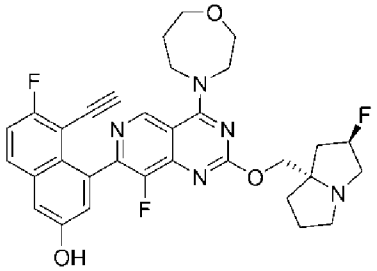
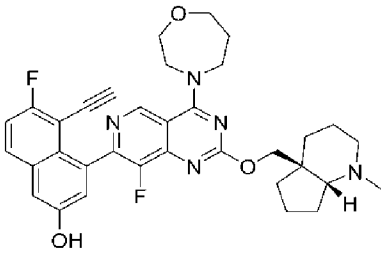
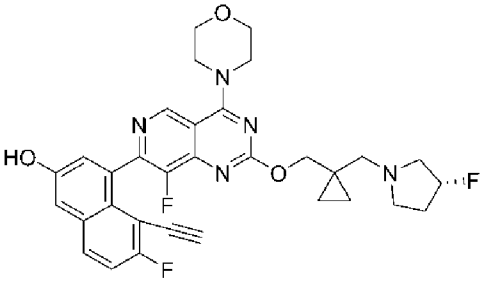
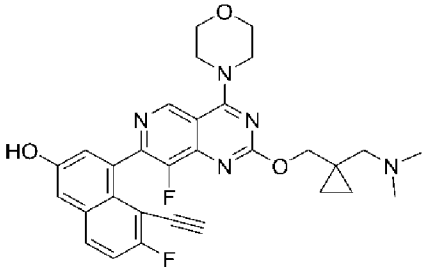
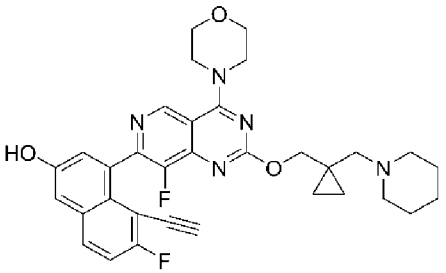
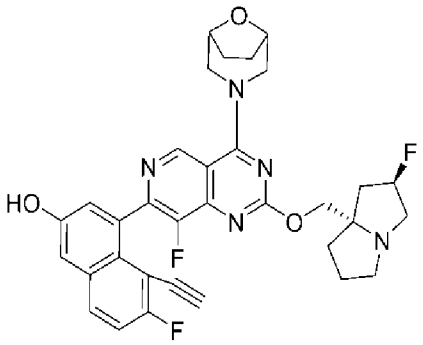
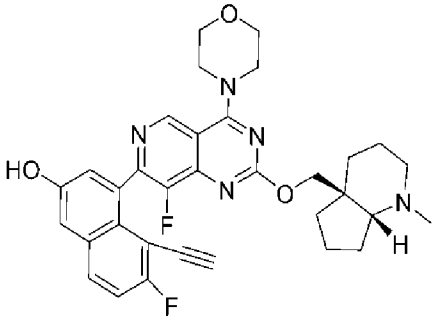
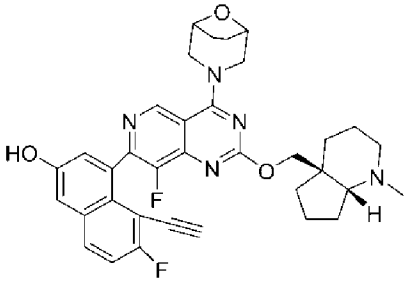
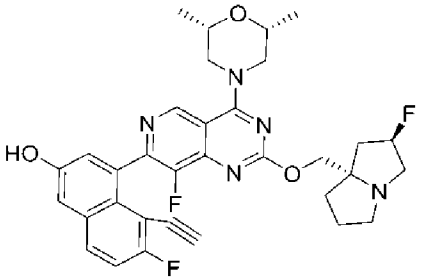
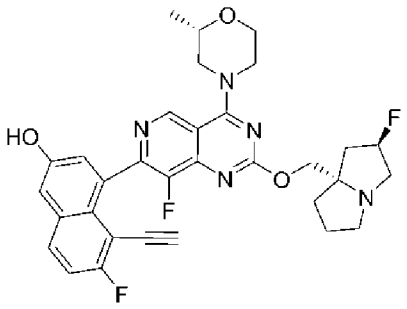
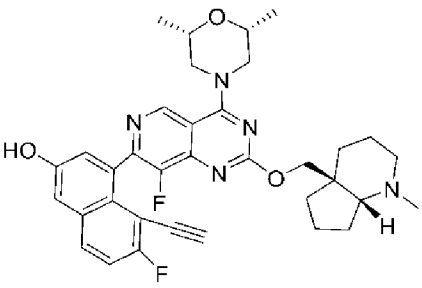
、

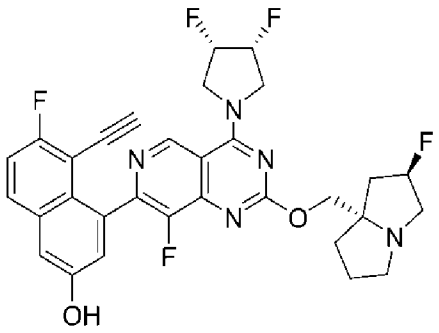
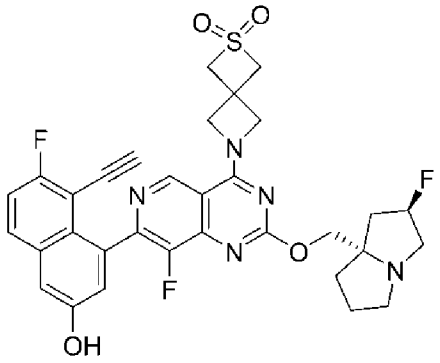
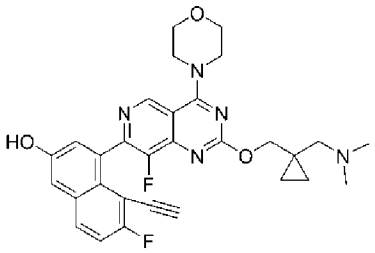
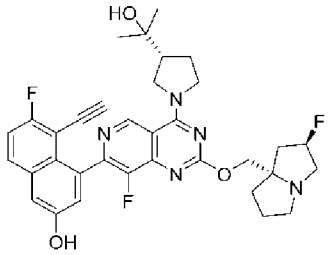
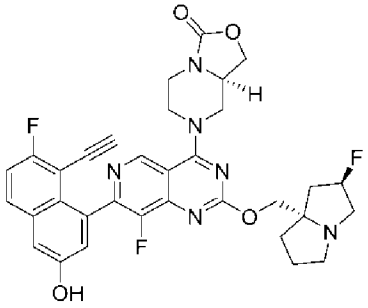
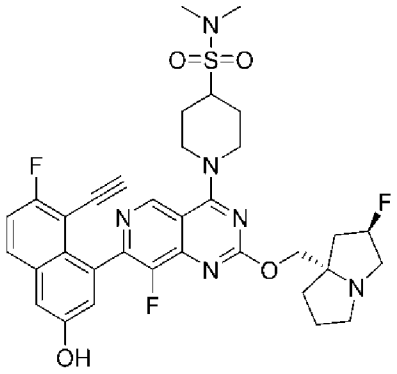
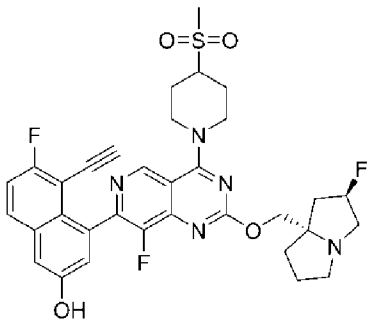
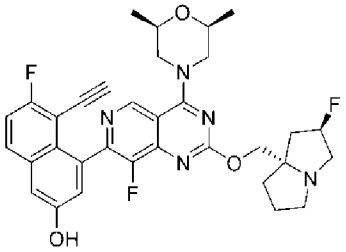
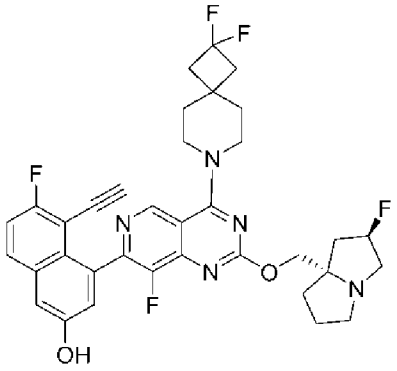
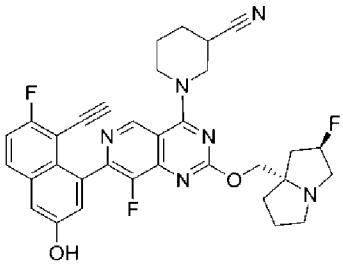
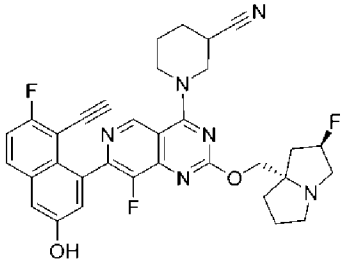
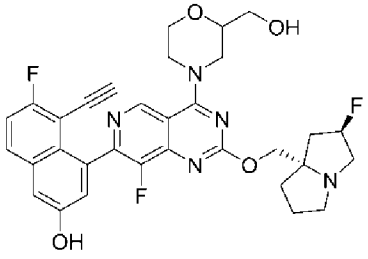
、

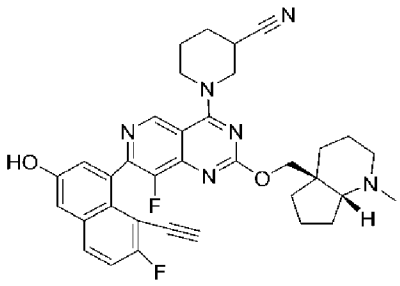


、、、、、、、、、、、、、、、、、及；或其醫藥學上可接受之鹽。

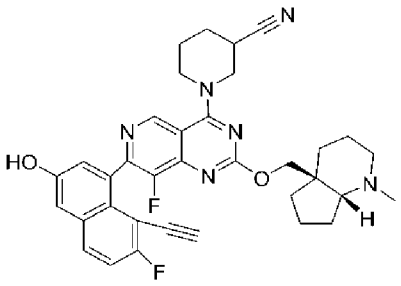
【0122】在一些態樣中，本發明提供一種化合物，其選自由以下組成之群：


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

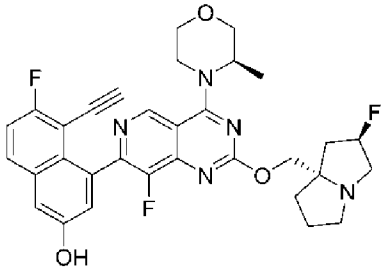

、

、

、

、

、

、

、

、

、

異構體1、

異構體2、

、



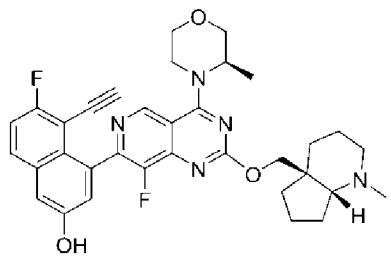
異構體1、



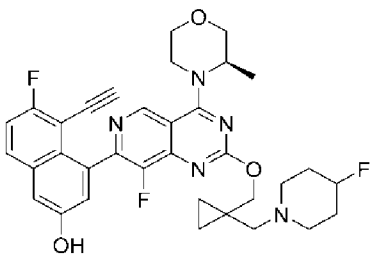
異構體2、



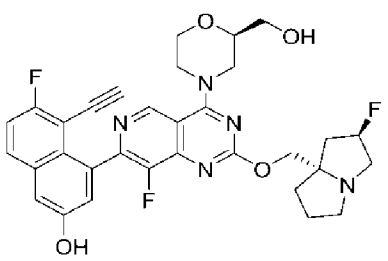
、



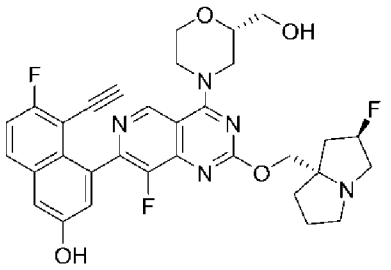
、



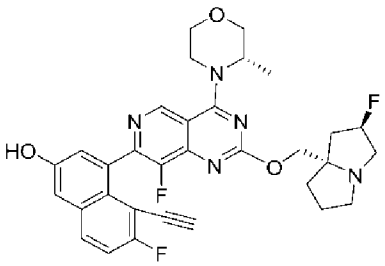
、



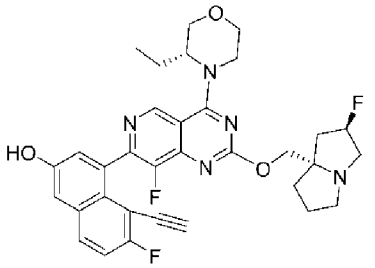
、



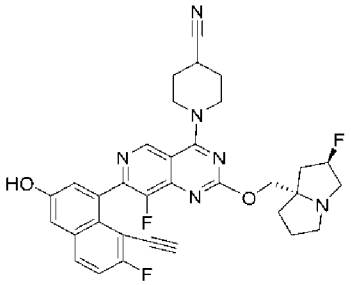
、



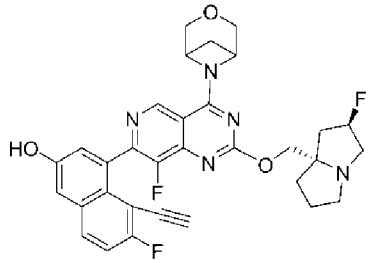
、



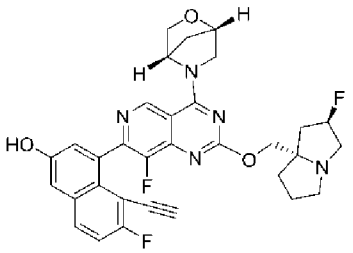
、



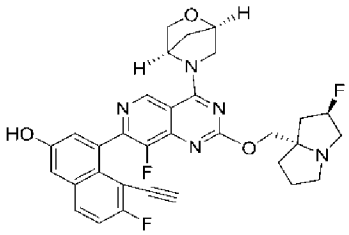
、



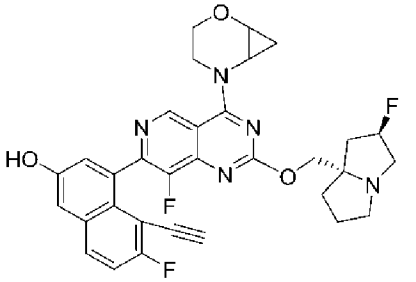
、



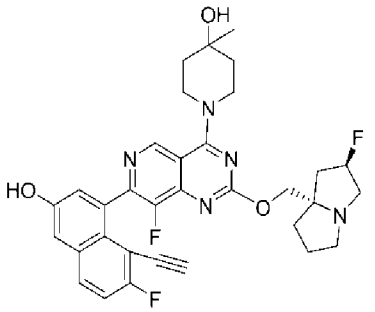
、



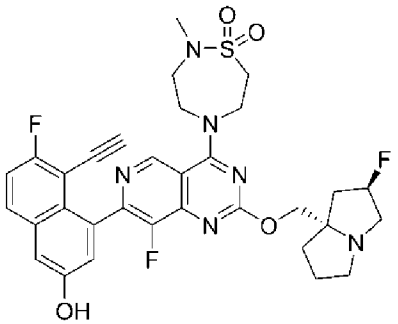
、



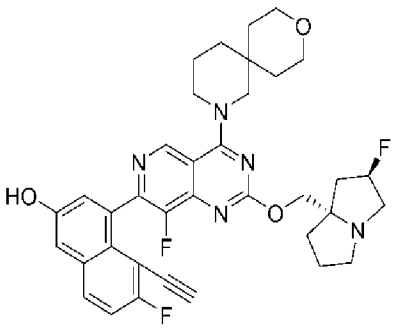
、



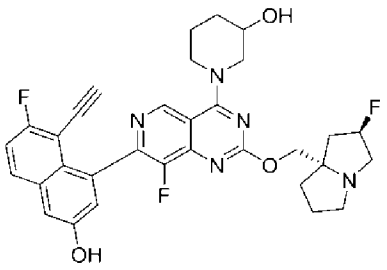
、



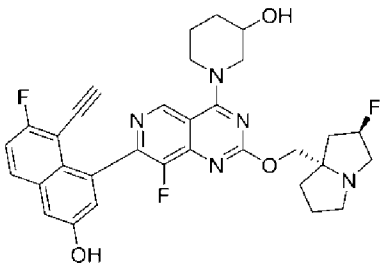
、



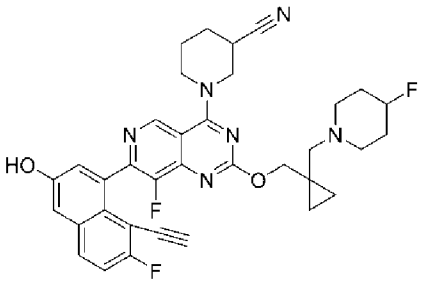
、



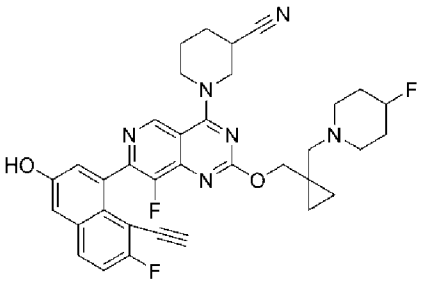
異構體1、



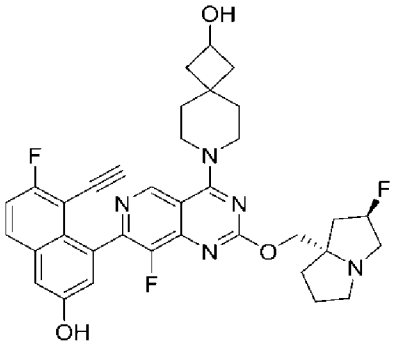
異構體2、



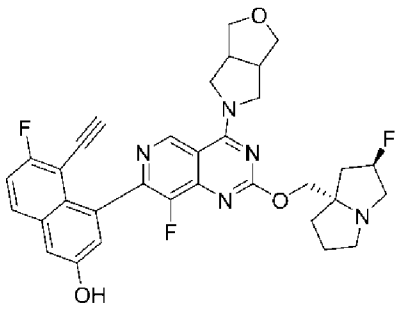
異構體1、



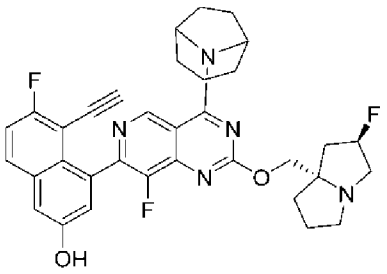
異構體2、



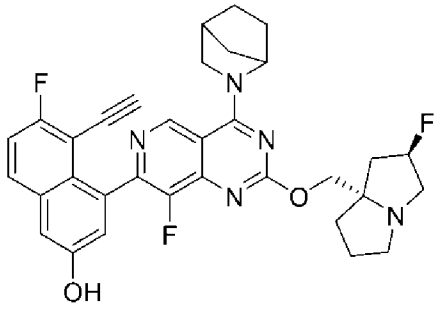
、



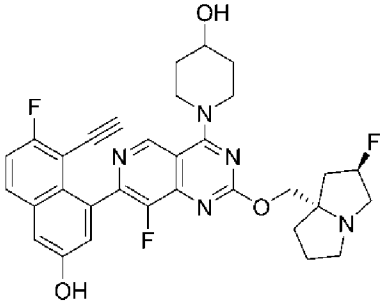
、



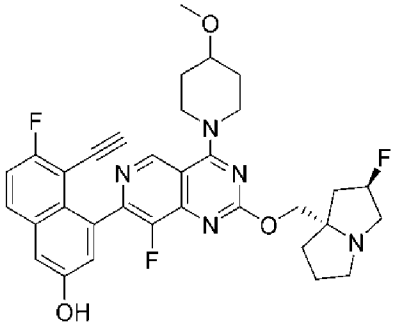
、



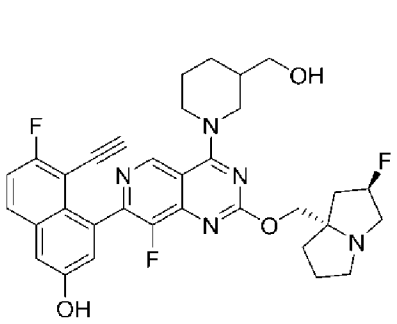
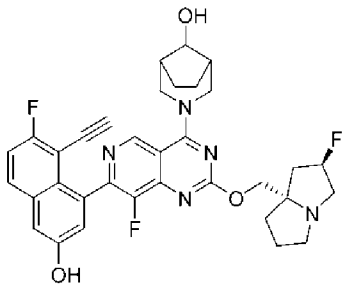
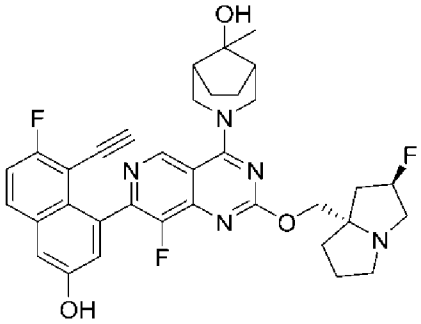
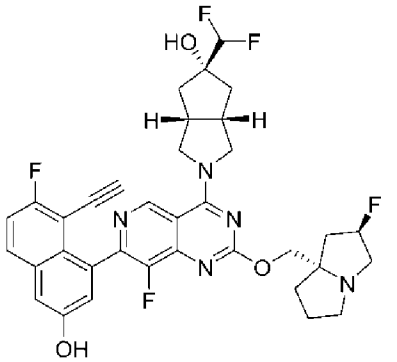
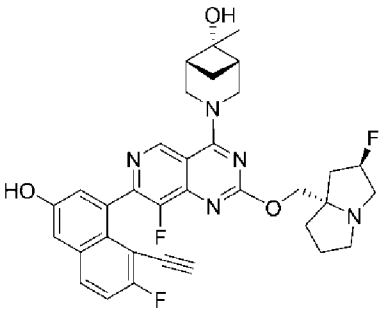
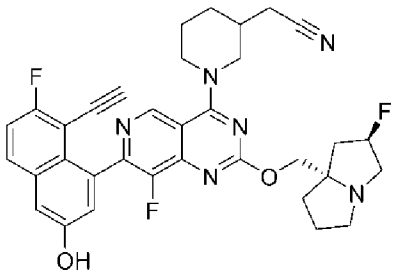
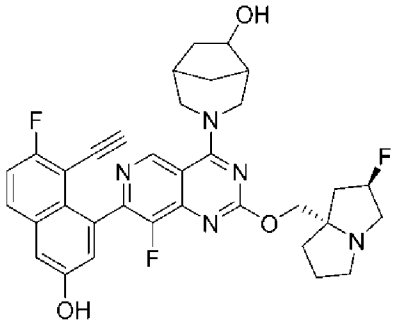
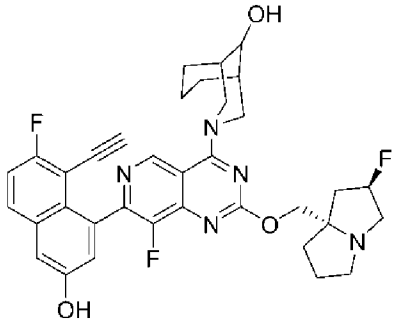
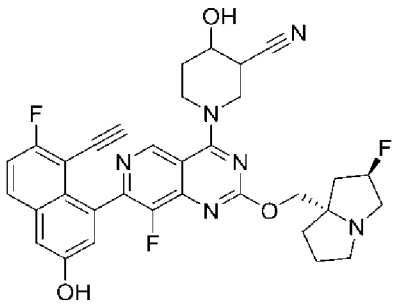
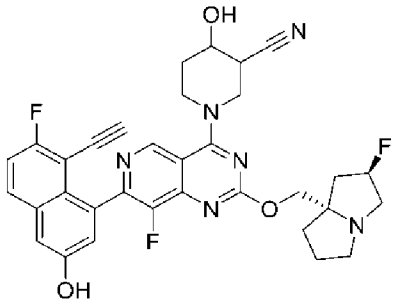
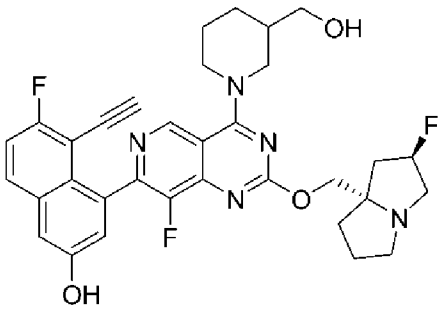
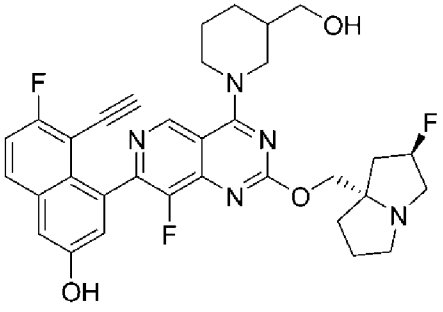
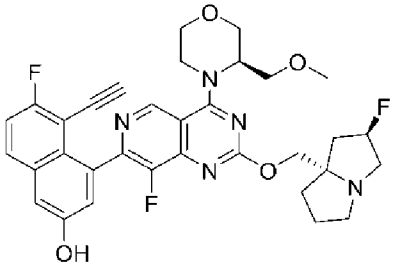
、

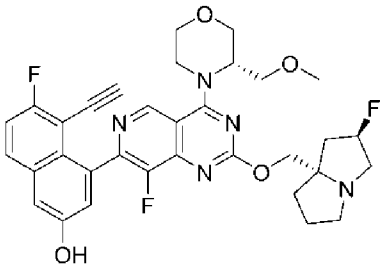
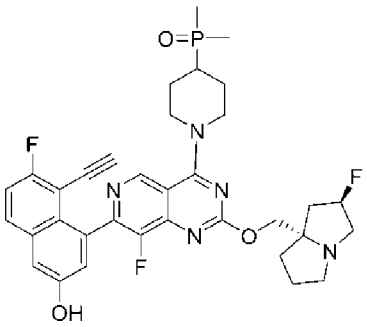
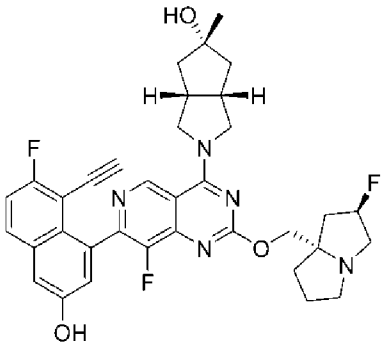
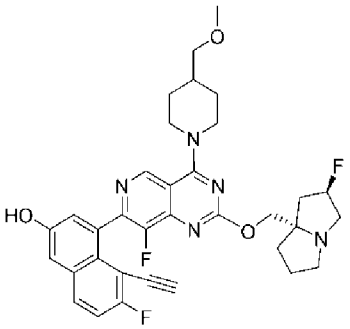
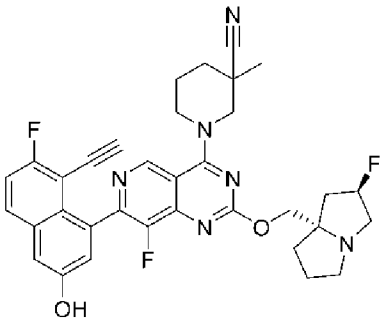
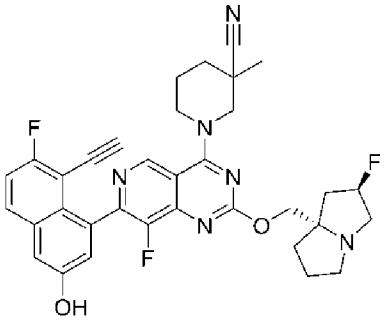
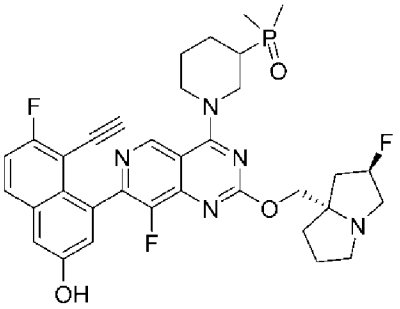
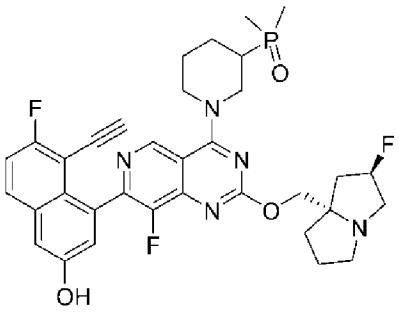
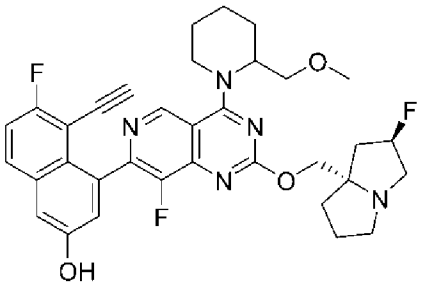
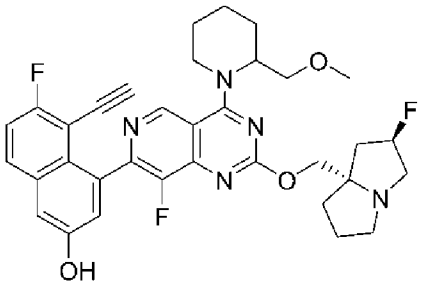
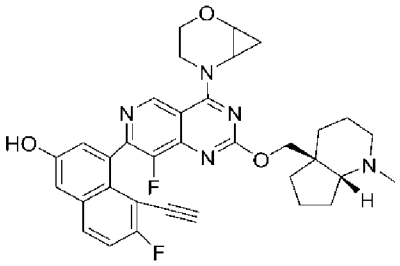


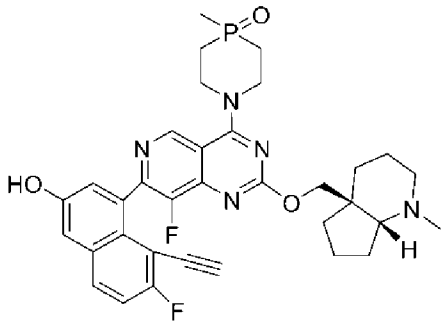
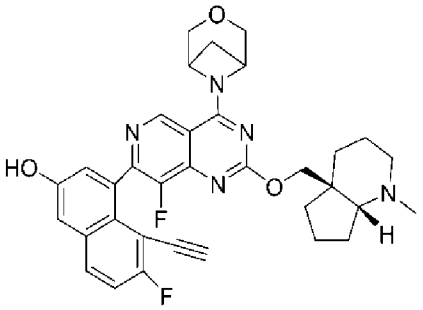
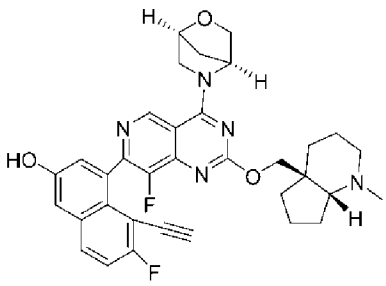
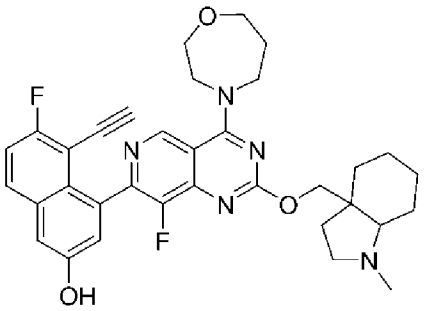
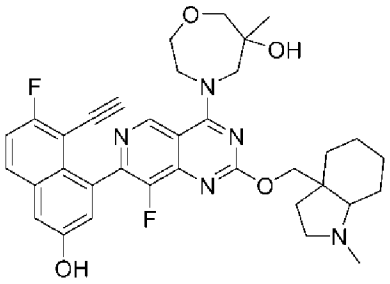
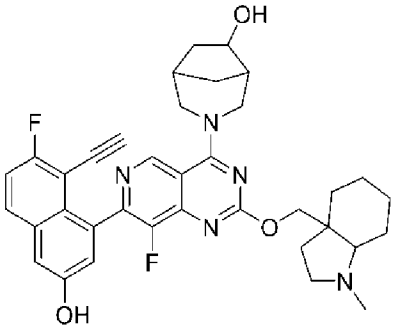
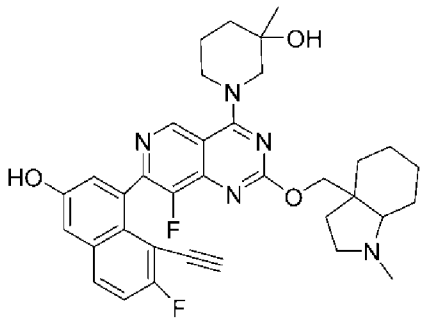
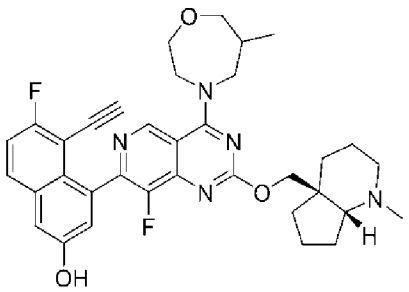
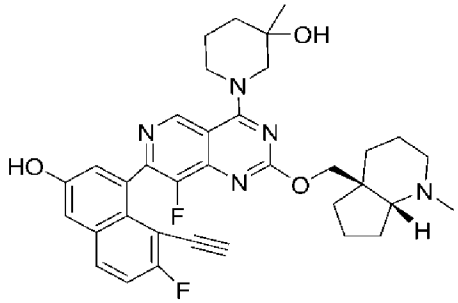
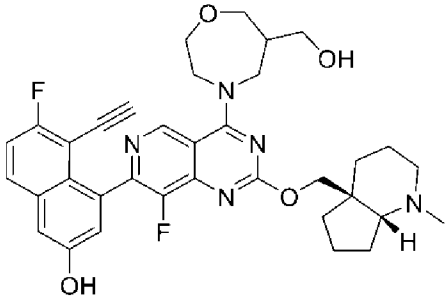
、

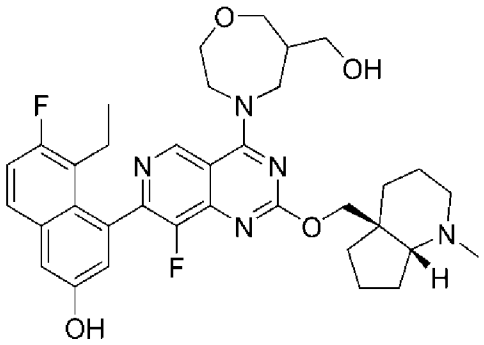
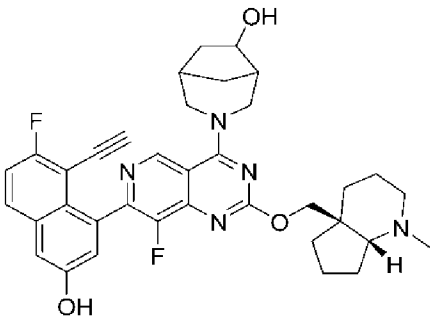
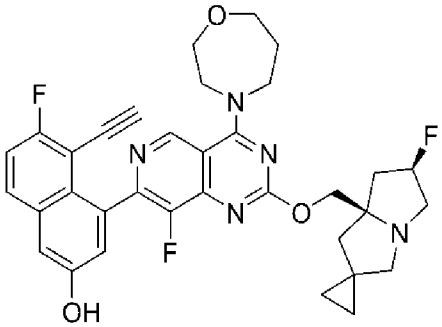
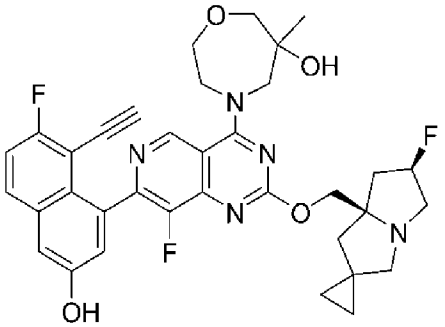
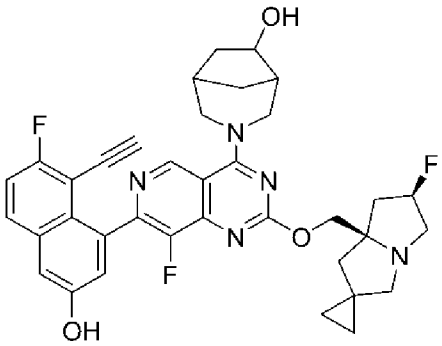
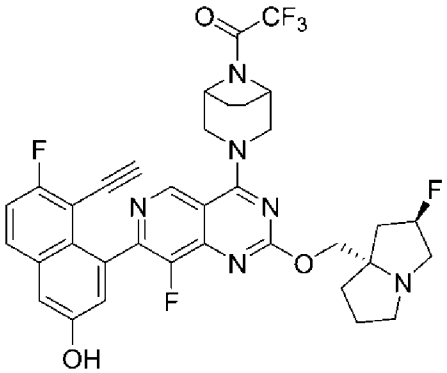
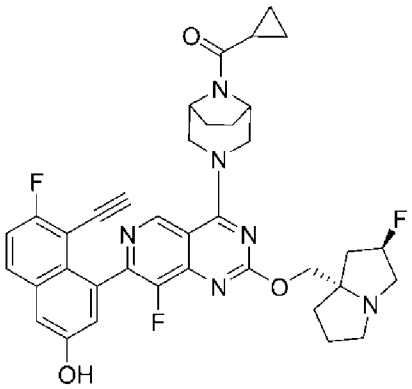
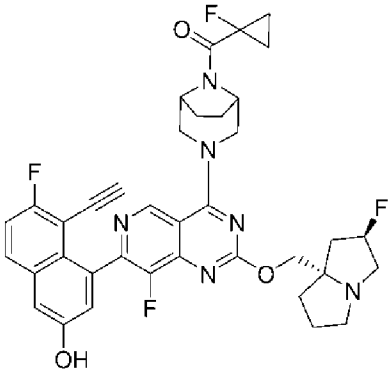
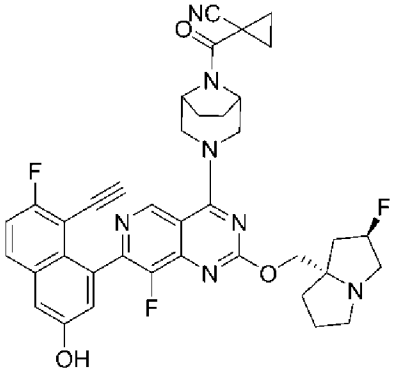
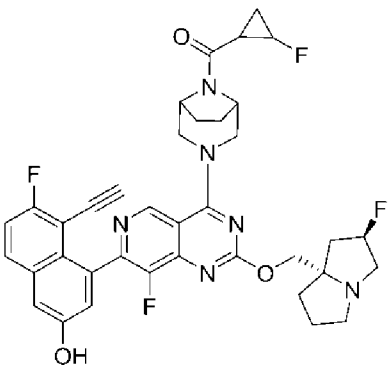
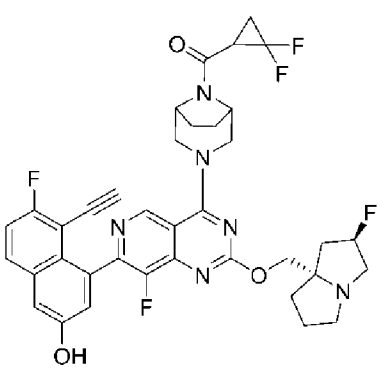


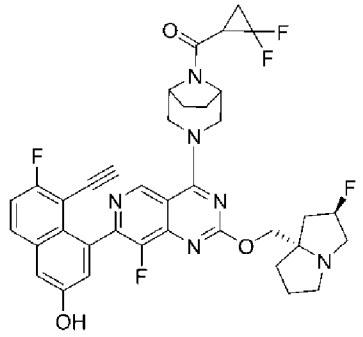
、

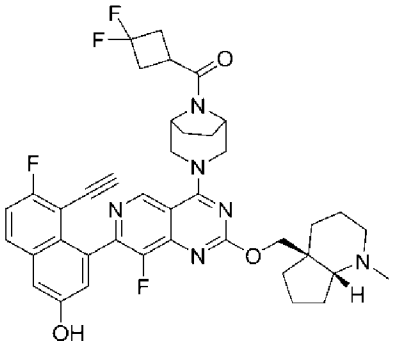

、
、
、
、
、
、
、
、
、
異構體1、
異構體2、異構體1、
、異構體2、
、

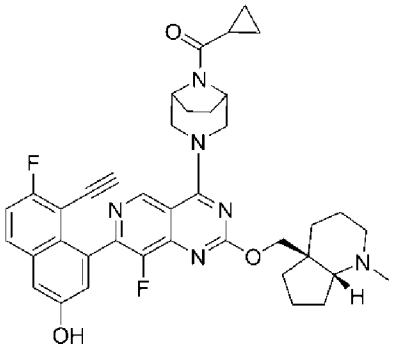
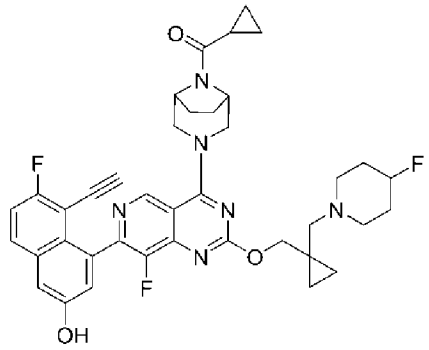

、

、

、

、

異構體1、

異構體2、

異構體1、

異構體2、

異構體1、

異構體2、

、

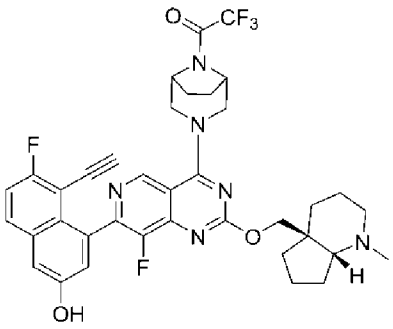
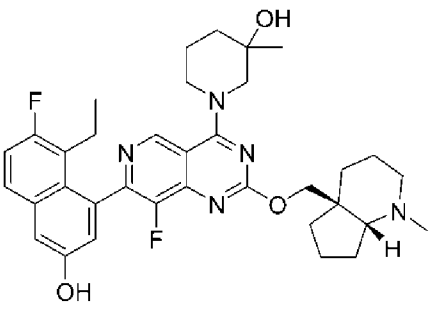

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

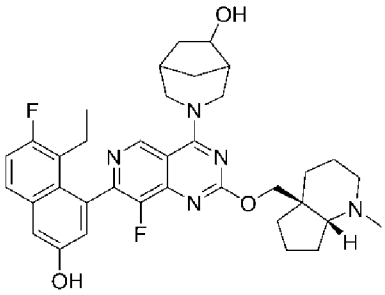
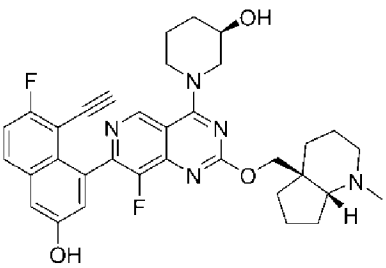

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


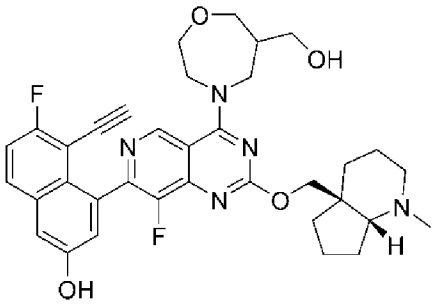
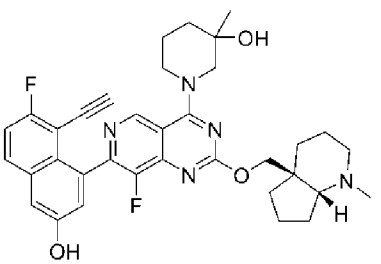
異構體1、

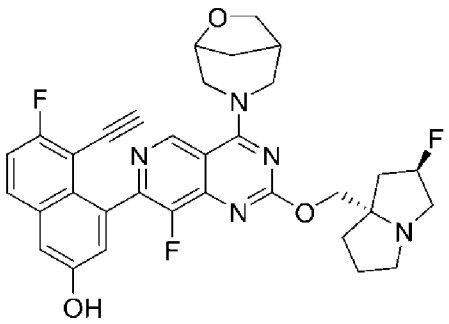
異構體2、、

、、

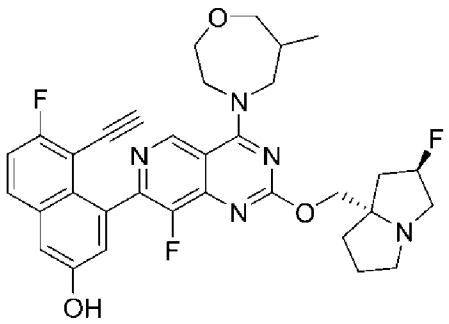
、、

、、

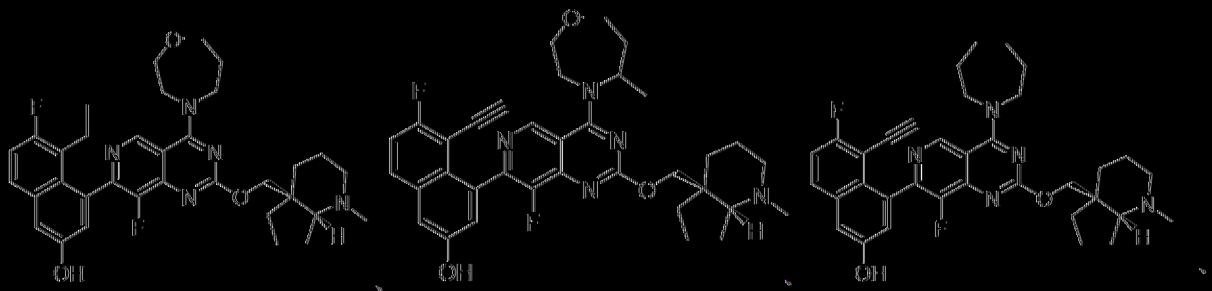
、、

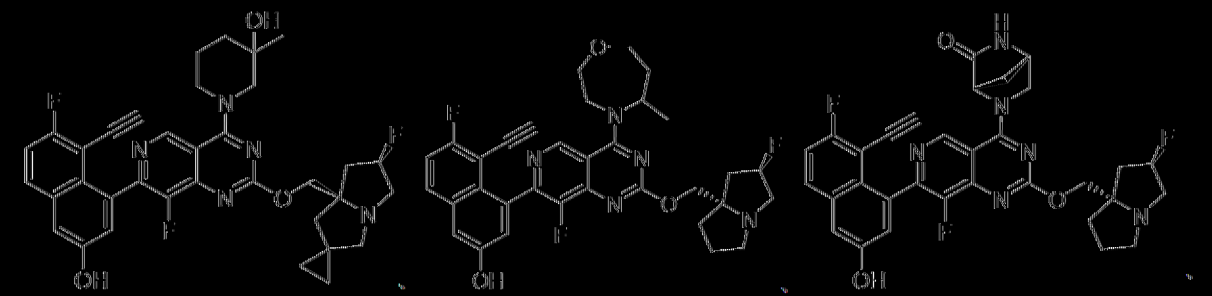


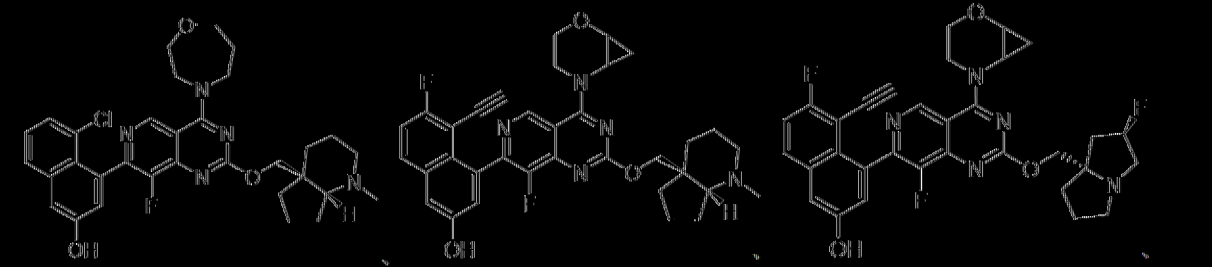
、

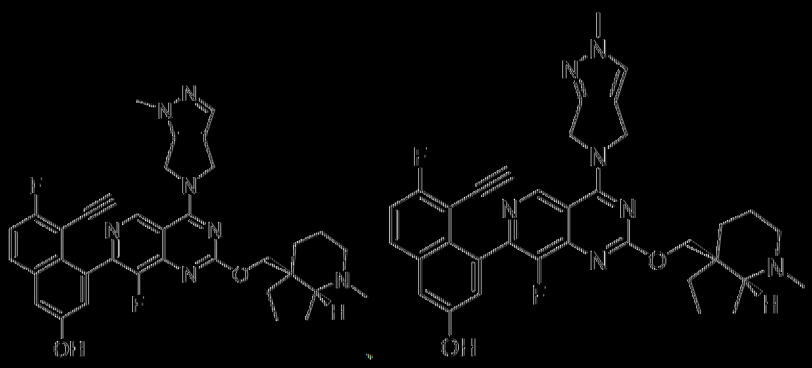


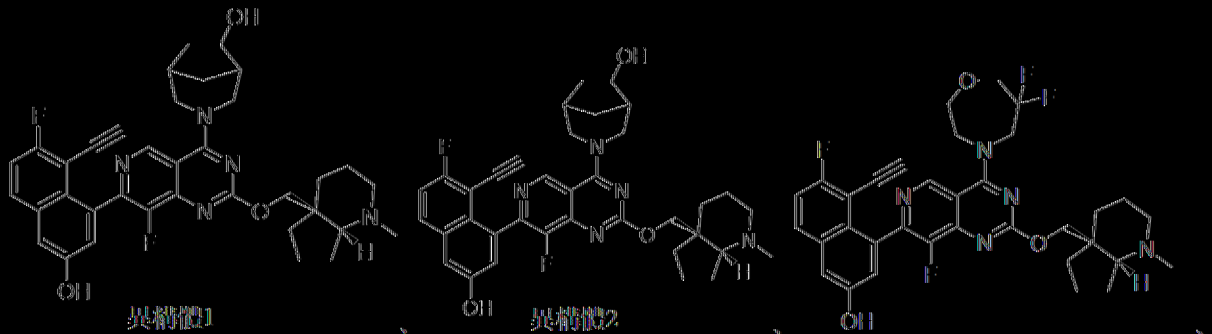
、



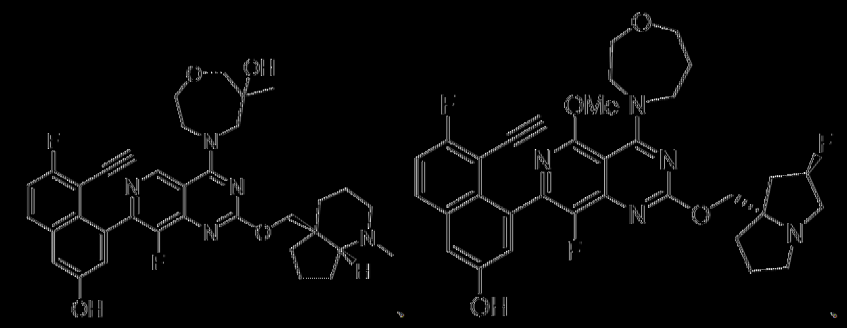


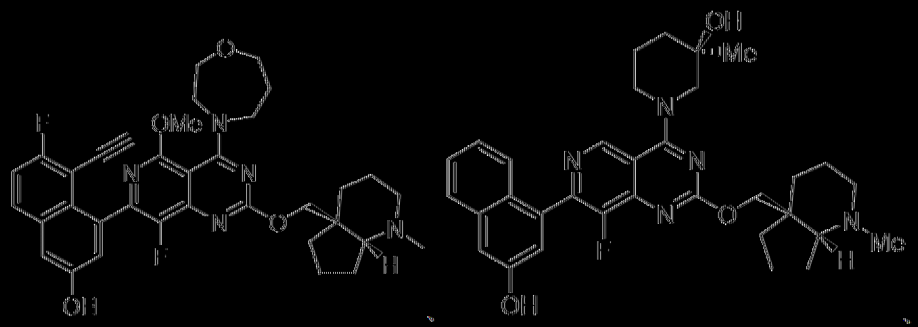


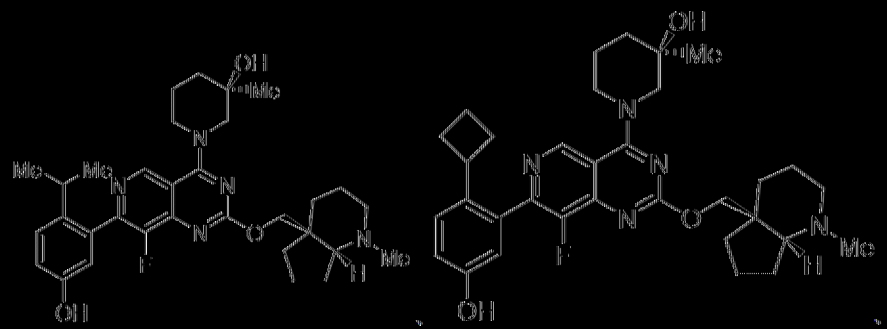




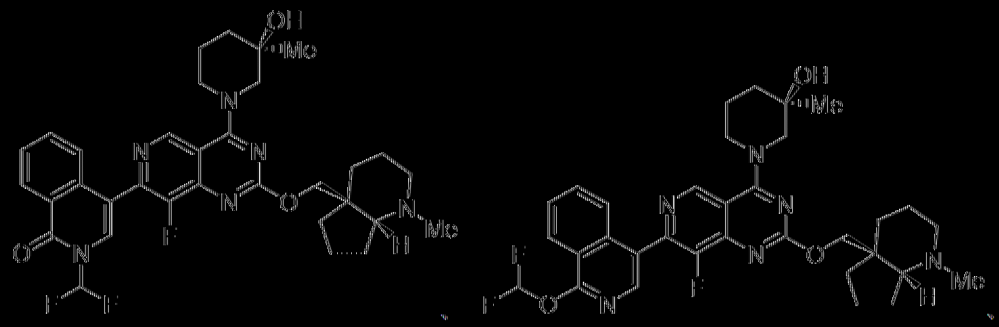
異構體1　　異構體2

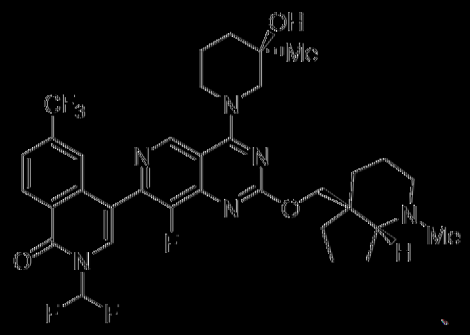


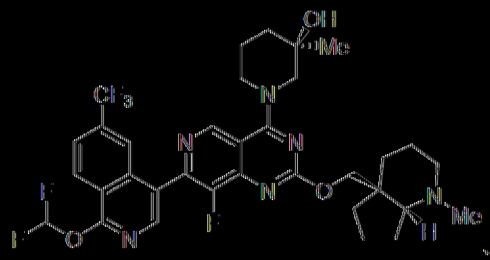


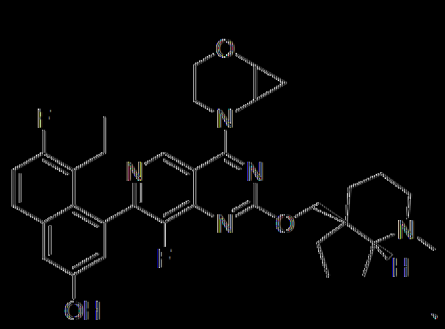


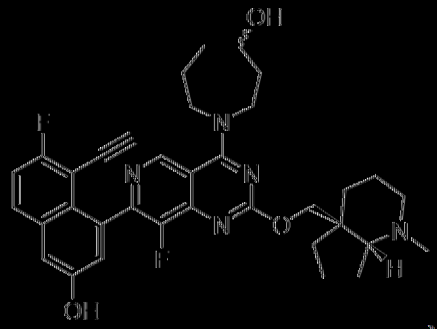




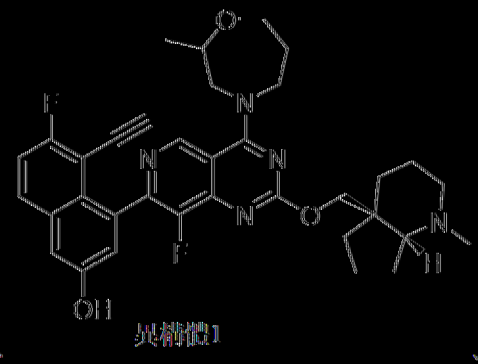




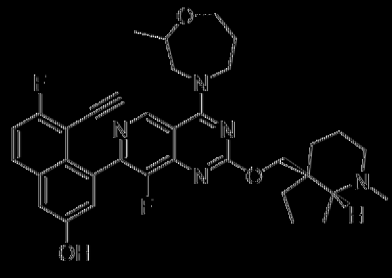




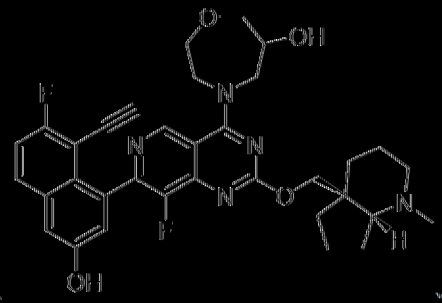


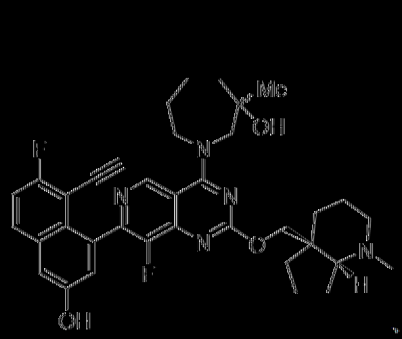


異構體1



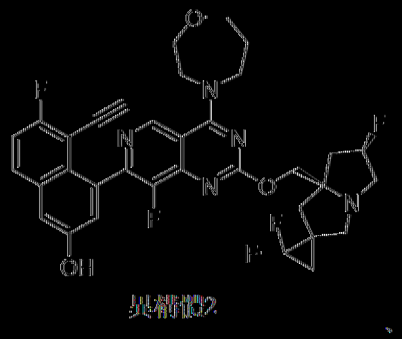
異構體2



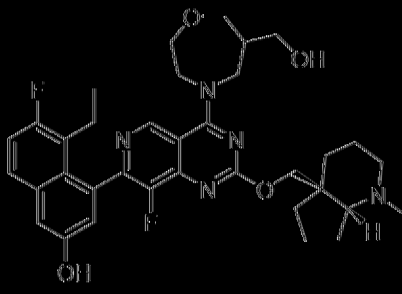


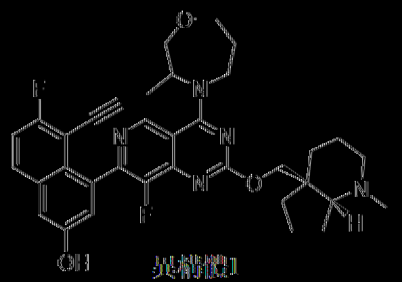


見構造1

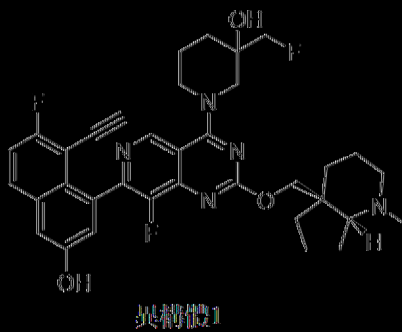


見構造2

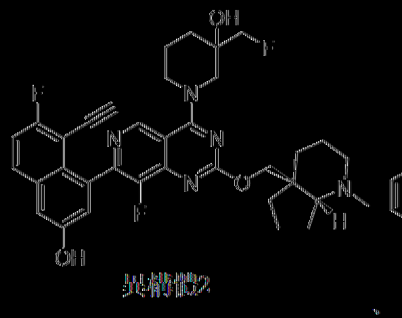




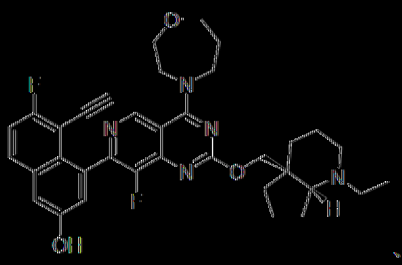
見構造1

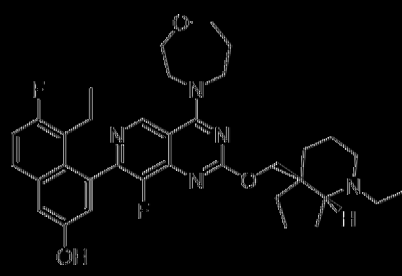


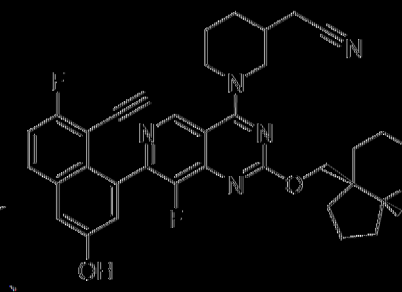
見構造1

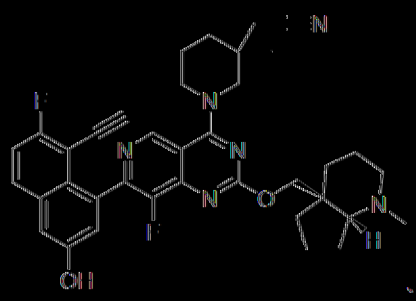


見構造2



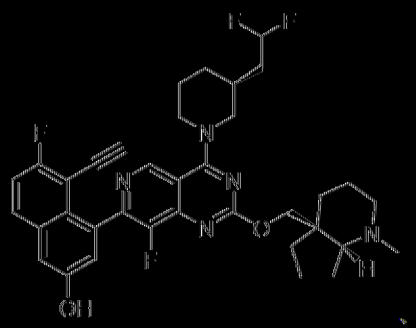


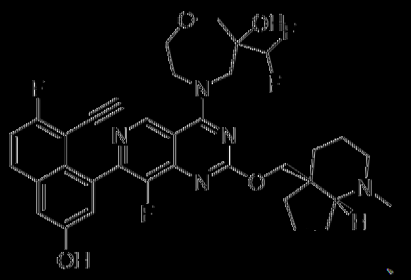


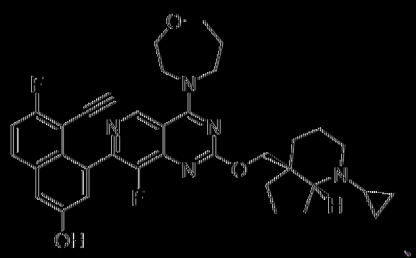




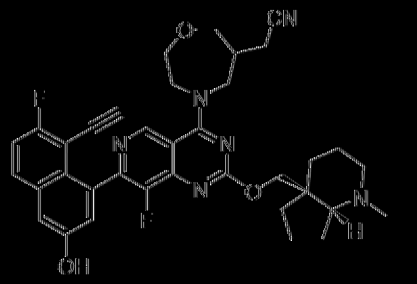
異構體1

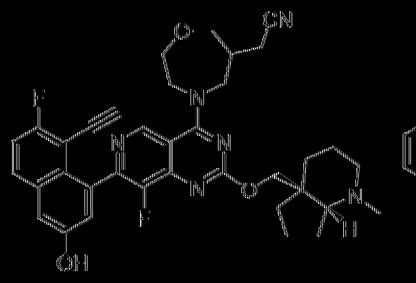




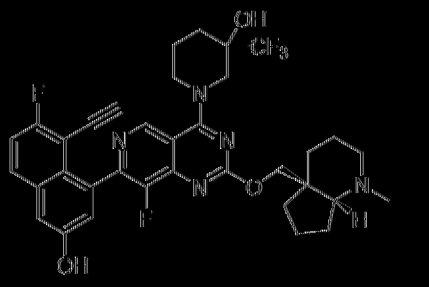


異構體1

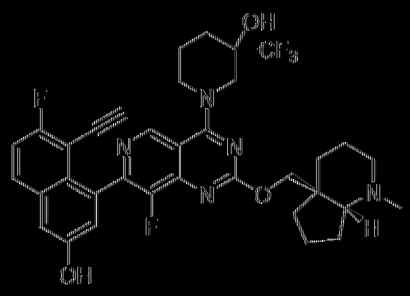




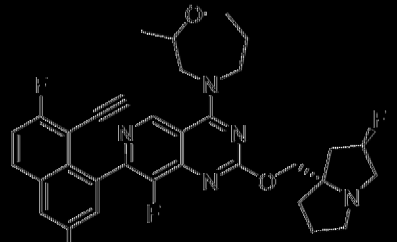
異構體2



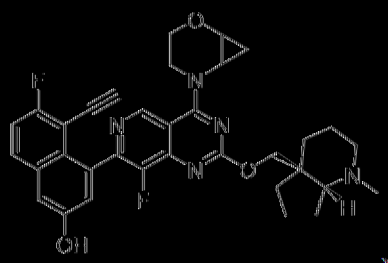
異構體1

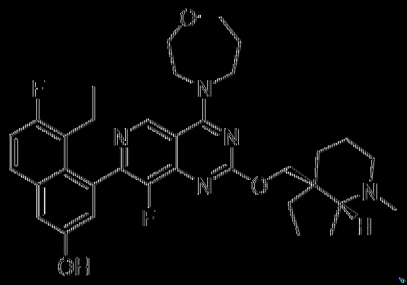


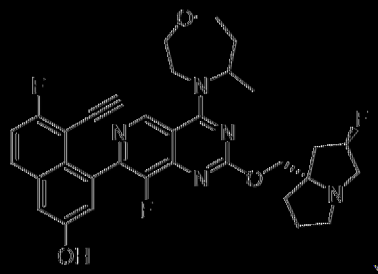
異構體2

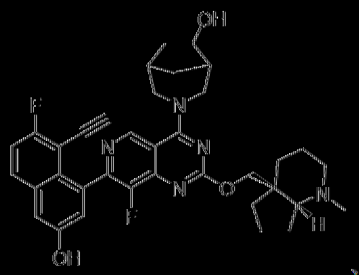


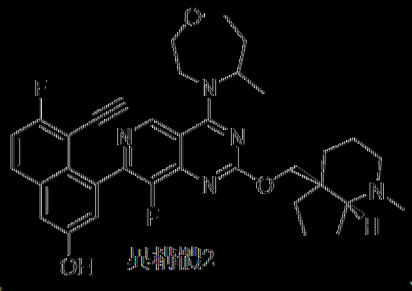
異構體1



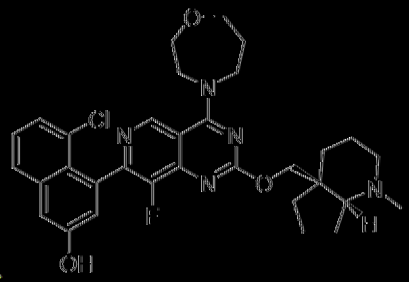


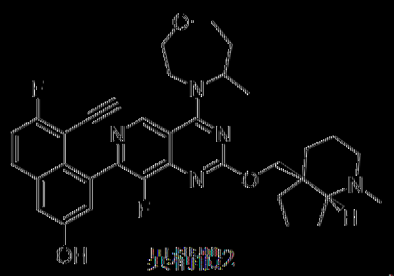




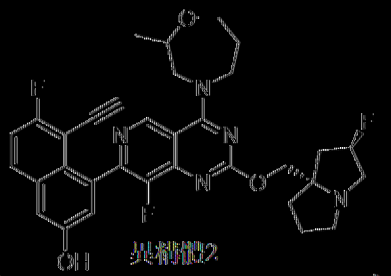


異構體2

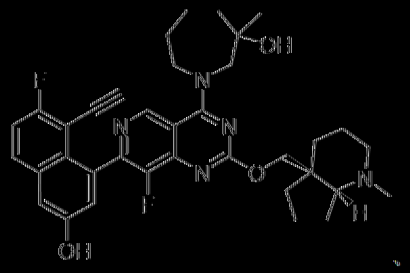


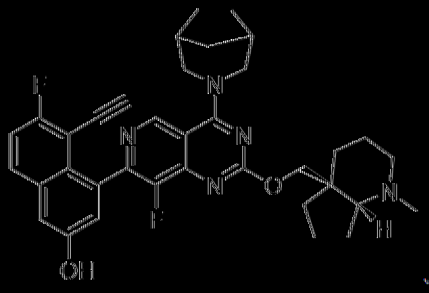


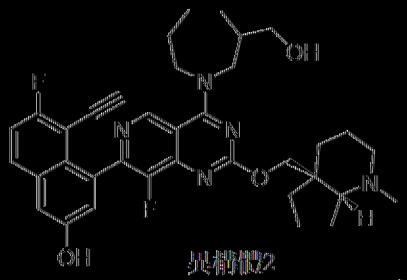
異構體2



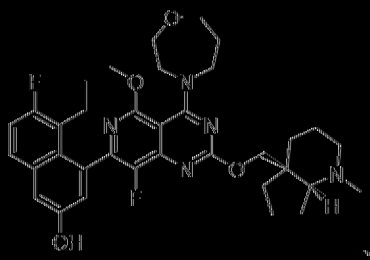
異構體2

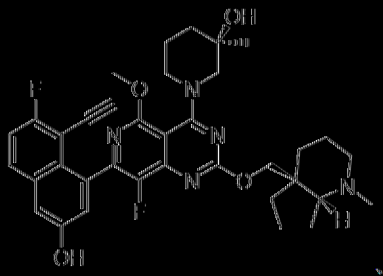


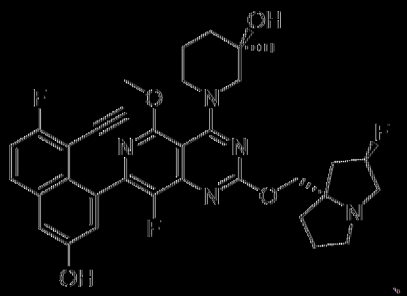




共結晶2

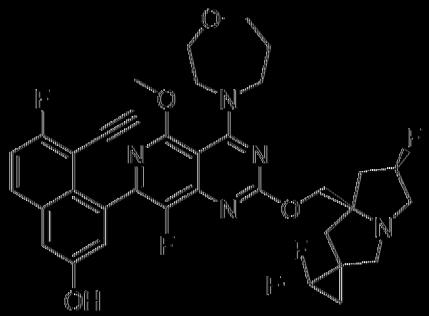




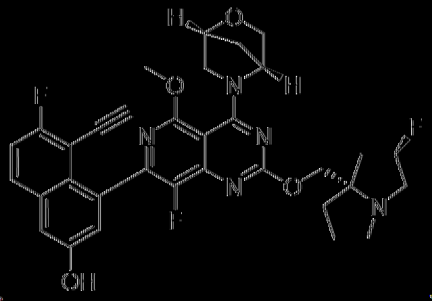


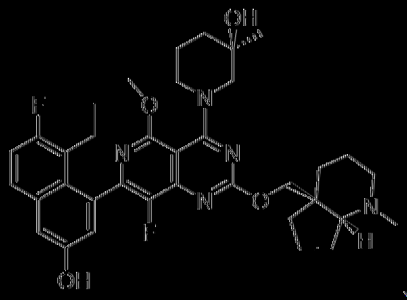


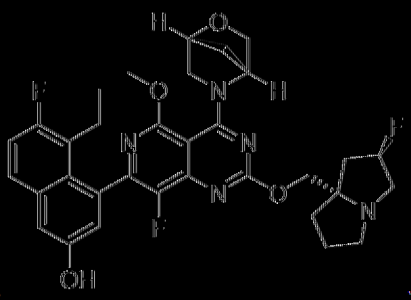
共結晶1

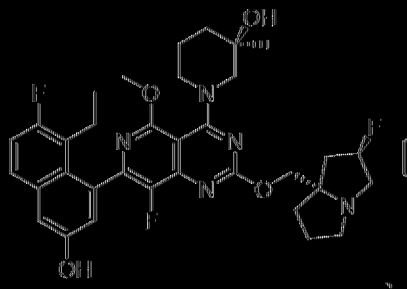


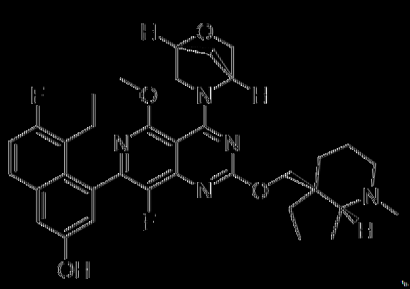
共結晶2

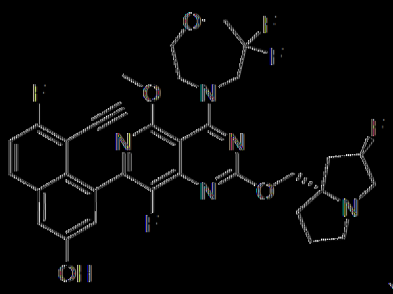


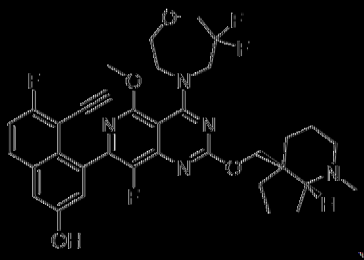


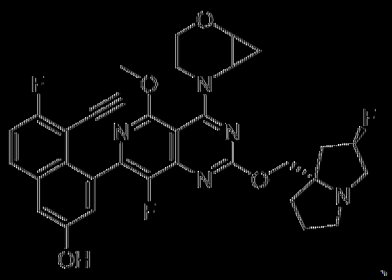


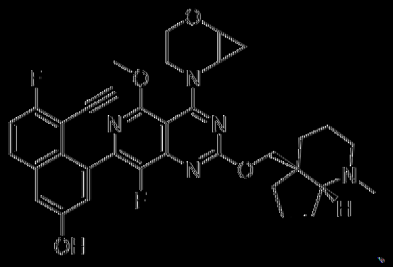


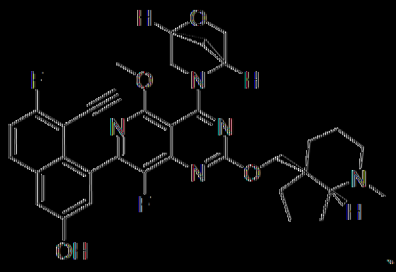


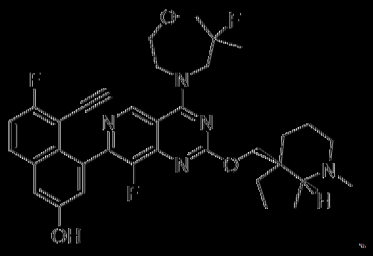


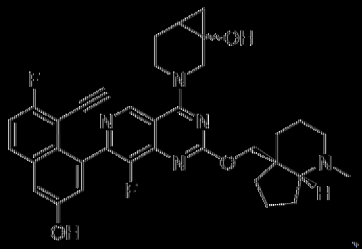


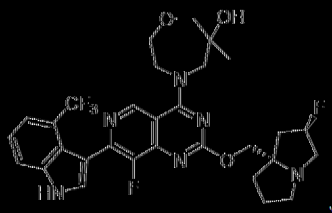


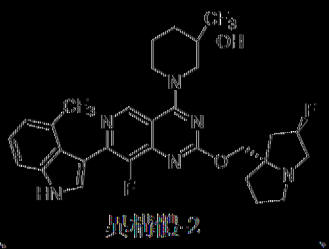




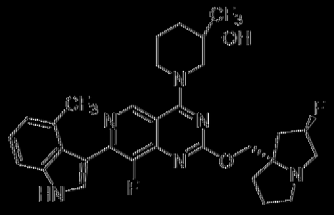




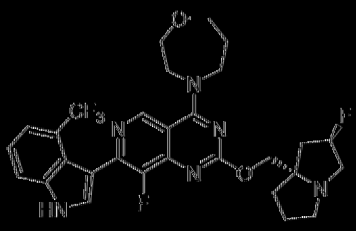


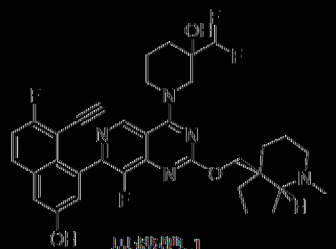


其結構-2

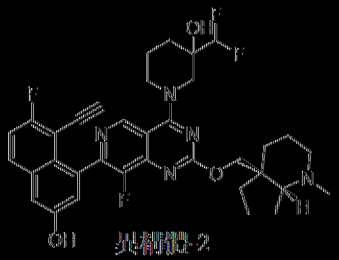


其結構-1

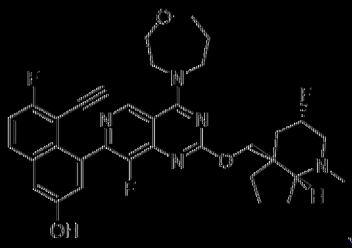


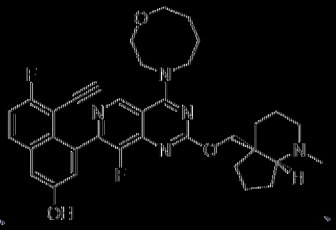


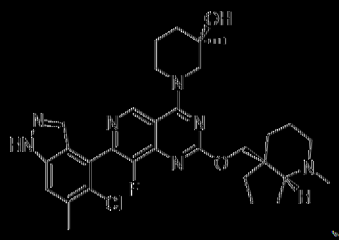
其結構-1

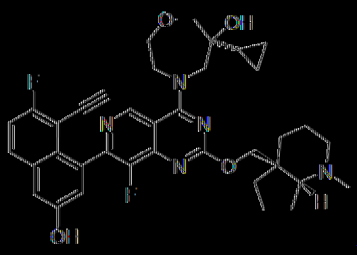


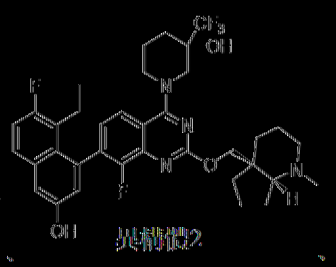
其結構-2



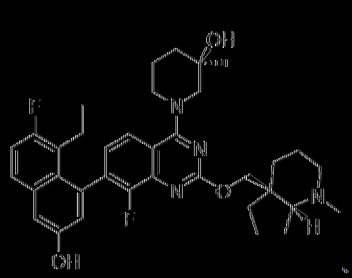


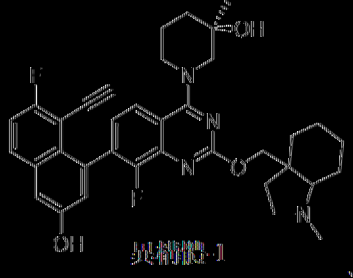




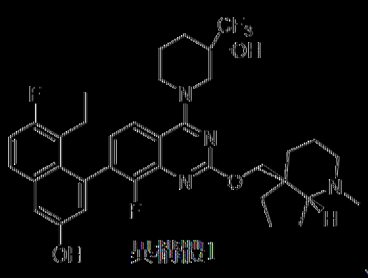


其結構2

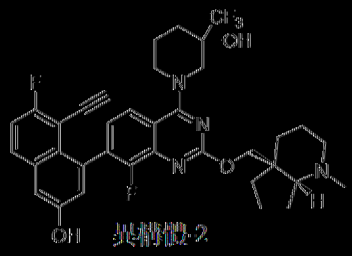




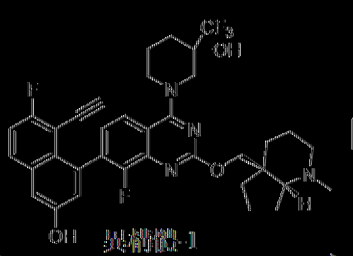
異構體-1



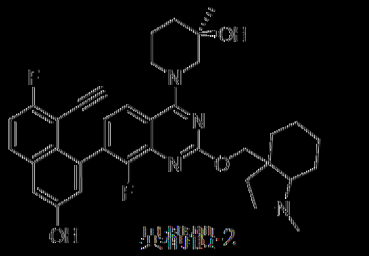
異構體1



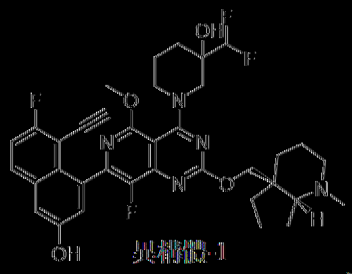
異構體-2



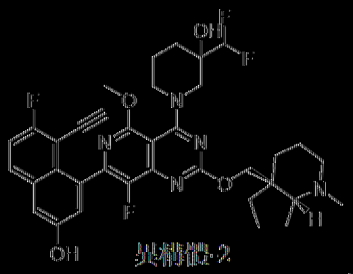
異構體-1



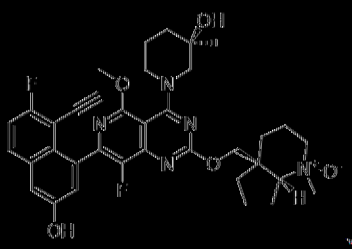
異構體-2

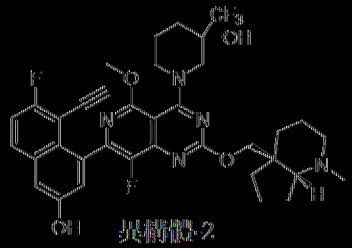


異構體-1

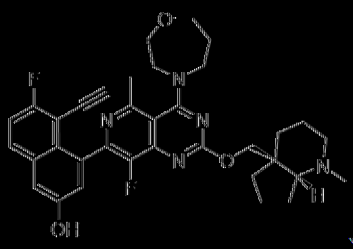


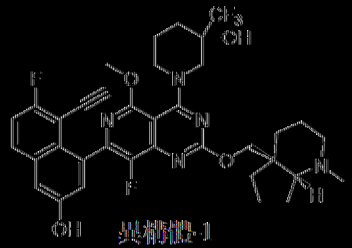
異構體-2



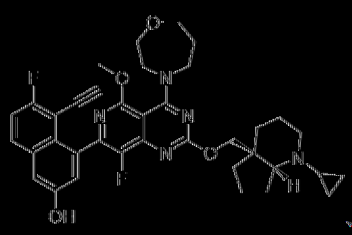


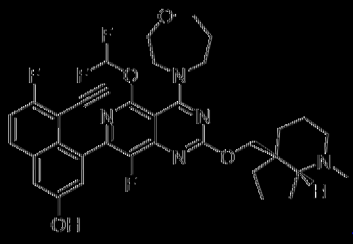
異構體-2

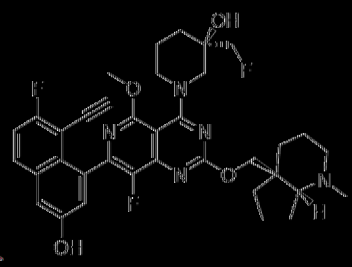


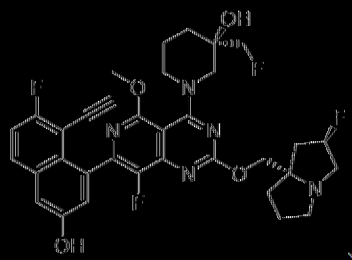


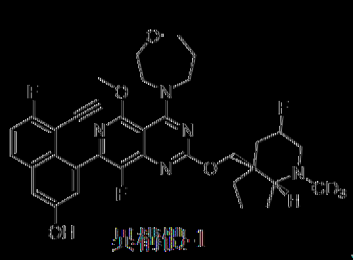
異構體-1



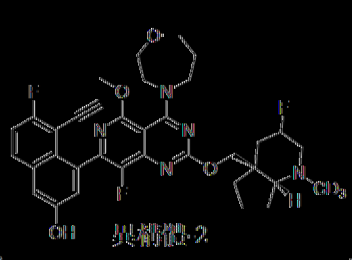




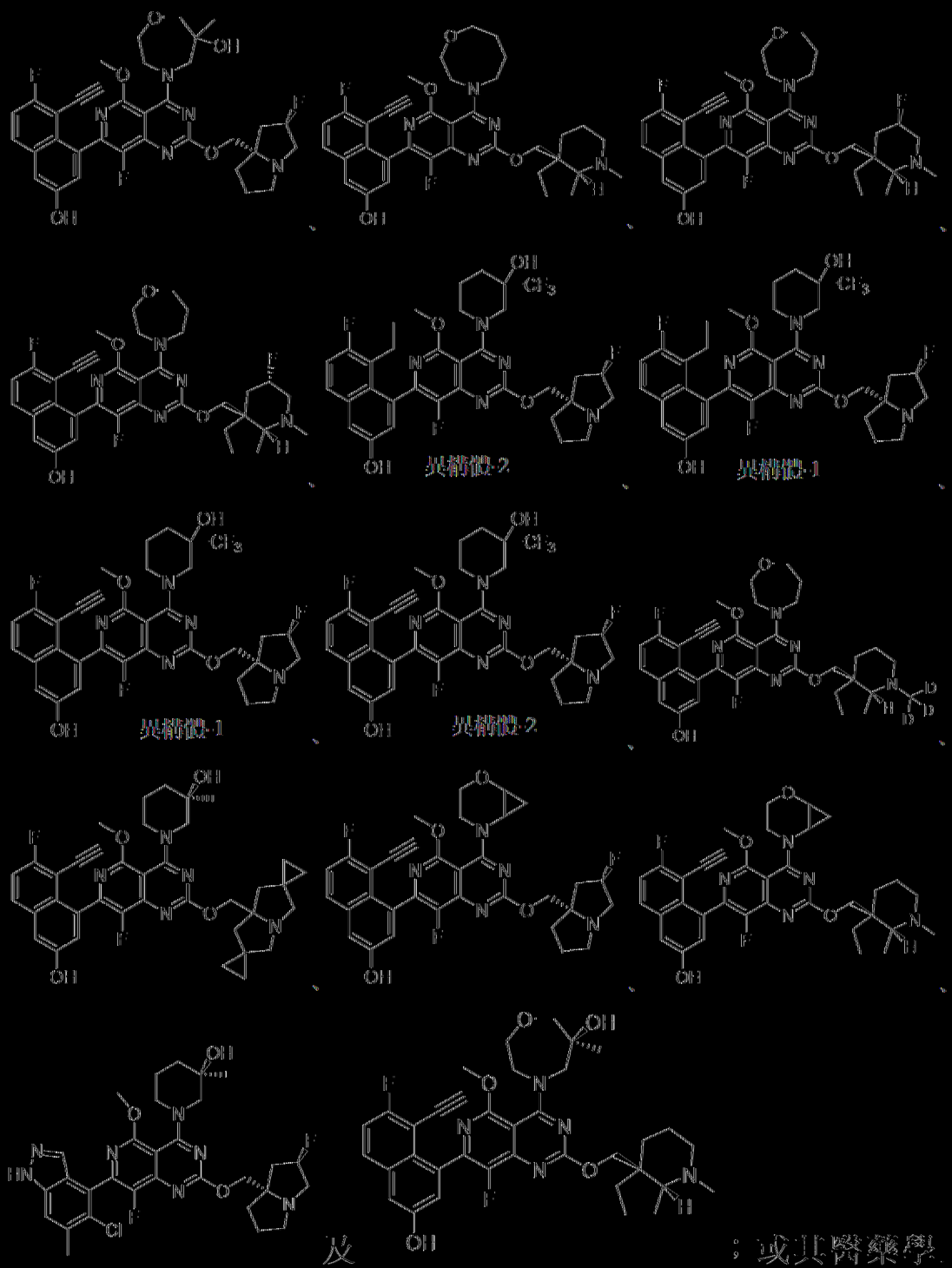




異構體-1



異構體-2



及 ；或其醫藥學上可接受之鹽。

[0123] 在一典態樣中，本發明提供一種化合物，其選自由以下組成之群：

[0124] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(吡啶-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-酚；

【0125】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0126】 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0127】 5-乙炔基-6-氟-4-{8-氟-2-[(1-{[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]甲基}環丙基)甲氧基]-4-(味啉-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基}萘-2-醇；

【0128】 4-[2-({1-[(二甲基胺基)甲基]環丙基}甲氧基)-8-氟-4-(味啉-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基]-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0129】 5-乙炔基-6-氟-4-[8-氟-4-(味啉-4-基)-2-({1-[(哌啶-1-基)甲基]環丙基}甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基]萘-2-醇；

【0130】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0131】 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-(味啉-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0132】 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-{8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0133】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-4-[(2R,6S)-2,6-二甲基味啉-4-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-

氟萘-2-醇；

【0134】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(2S)-2-甲基味啉-4-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0135】 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-4-[(2R,6S)-2,6-二甲基味啉-4-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0136】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-4-[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0137】 6-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2¿6-硫雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-2,2-二酮；

【0138】 4-[2-({1-[(二甲基胺基)甲基]環丙基}甲氧基)-8-氟-4-(味啉-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基]-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0139】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3R)-3-(2-羥基丙-2-基)吡咯啶-1-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0140】 (8aR)-7-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-六氫-1H-[1,3]噁唑并[3,4-a]哌啉-3-酮；

【0141】 1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基哌

啶-4-磺醯胺；

【0142】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(4-甲烷磺醯基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0143】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-4-[(2R,6S)-2,6-二甲基味啉-4-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0144】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-4-{2,2-二氟-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基}-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0145】 1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-甲腈；

【0146】 1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-甲腈；

【0147】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[2-(羥甲基)味啉-4-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0148】 1-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-甲腈異構體1；

【0149】 1-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-甲腈異構體2；

【0150】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3R)-3-甲基味啉-4-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0151】 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3R)-3-甲基味啉-4-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0152】 5-乙炔基-6-氟-4-[8-氟-2-({1-[(4-氟哌啶-1-基)甲基]環丙基}甲氧基)-4-[(3R)-3-甲基味啉-4-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基]萘-2-醇；

【0153】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(2R)-2-(羥甲基)味啉-4-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0154】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(2S)-2-(羥甲基)味啉-4-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0155】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3S)-3-甲基味啉-4-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0156】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-4-[(3R)-3-乙基味啉-4-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0157】 1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲腈；

【0158】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-

4-{3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基}吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0159】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0160】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0161】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基}吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0162】 1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇；

【0163】 5-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-甲基-1¿6,2,5-硫二氮雜環庚烷-1,1-二酮；

【0164】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{9-氧雜-2-氮雜螺[5.5]十一烷-2-基}吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0165】 1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇異構體1；

【0166】 1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇異構體2；

【0167】 1-[7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-({1-[(4-氟哌啶-1-基)甲基]環丙基}甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]哌啶-3-甲腈異構體1；

【0168】 1-[7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-({1-[(4-氟哌啶-1-基)甲基]環丙基}甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]哌啶-3-甲腈異構體2；

【0169】 7-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-醇；

【0170】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5-基}吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0171】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-4-{8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基}-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0172】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-4-{2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基}-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0173】 1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-醇；

【0174】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0175】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[3-(羥甲基)哌啶-1-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0176】 3-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-醇；

【0177】 3-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-8-甲基-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-醇；

【0178】 (3aR,5R,6aS)-2-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-5-(二氟甲基)-八氫環戊并[c]吡咯-5-醇；

【0179】 (1R,5S,6R)-3-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-6-醇；

【0180】 2-[1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基]乙腈；

【0181】 3-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇；

【0182】 3-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環

[3.3.1]壬-9-醇；

【0183】 1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-4-羥基哌啶-3-甲腈異構體1；

【0184】 1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-4-羥基哌啶-3-甲腈異構體2；

【0185】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[3-(羥甲基)哌啶-1-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇異構體1；

【0186】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[3-(羥甲基)哌啶-1-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇異構體2；

【0187】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3R)-3-(甲氧基甲基)味啉-4-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0188】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3S)-3-(甲氧基甲基)味啉-4-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0189】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-4-[4-(二甲基磷醯基)哌啶-1-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0190】 (3aR,5S,6aS)-2-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]

甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-5-甲基-八氫環戊并[c]吡咯-5-醇；

【0191】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0192】 1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-甲腈異構體1；

【0193】 1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-甲腈異構體2；

【0194】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-4-[3-(二甲基磷醯基)哌啶-1-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇異構體1；

【0195】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-4-[3-(二甲基磷醯基)哌啶-1-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇異構體2；

【0196】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[2-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇異構體1；

【0197】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[2-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇異構體2；

【0198】 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-{2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基}吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0199】 1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-4-甲基-1,4-氮磷雜環己烷4-氧化物；

【0200】 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-{3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基}吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0201】 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0202】 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-(6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0203】 1-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

【0204】 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-[6-(羥甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0205】 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-[6-(羥甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-

7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇；

【0206】 3-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇；

【0207】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(味啉-4-基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0208】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2醇；

【0209】 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0210】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0211】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(2S)-2-甲基味啉-4-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0212】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3R)-3-甲基味啉-4-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0213】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-4-[(2R,6S)-2,6-二甲基味啉-4-基]-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0214】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[2-(羥甲基)味啉-4-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0215】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3S)-3-甲基味啉-4-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0216】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(吡咯啶-1-基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0217】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-4-{6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0218】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-4-[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0219】 1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)哌啶-3-甲腈；

【0220】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3R)-3-(2-羥基丙-2-基)吡咯啶-1-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0221】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-1¿6-硫代味啉-1,1-二酮；

【0222】 (9aR)-8-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-八氫哌啡并[2,1-c]味啉-4-酮；

【0223】 (8aR)-7-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-六氫-1H-[1,3]噁唑并[3,4-a]哌啡-3-酮；

【0224】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(4-甲烷磺醯基哌啶-1-基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0225】 1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-N,N-二甲基哌啶-4-磺醯胺；

【0226】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基}喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0227】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-4-{2,2-二氟-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基}-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0228】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(哌啶-1-基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0229】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-4-{2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基}-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0230】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-4-{8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基}-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0231】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5-基}喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0232】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0233】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-

4-{3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基}喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0234】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0235】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(2R)-2-(羥甲基)味啉-4-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0236】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(2S)-2-(羥甲基)味啉-4-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0237】 (8aS)-7-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-六氫-1H-[1,3]噁唑并[3,4-a]哌啡-3-酮；

【0238】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)味啉-2-甲腈；

【0239】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-4-[(3R)-3-乙基味啉-4-基]-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0240】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基}喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0241】 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3R)-3-甲基味啉-4-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0242】 1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-

乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)哌啶-4-甲腈；

【0243】 1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)哌啶-3-醇；

【0244】 7-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-醇；

【0245】 1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇；

【0246】 1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)哌啶-3-甲腈異構體1；

【0247】 1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)哌啶-3-甲腈異構體2；

【0248】 5-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-2-甲基-1¿6,2,5-硫二氮雜環庚烷-1,1-二酮；

【0249】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-4-[(3S)-3-乙基味啉-4-基]-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0250】 1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)哌啶-4-醇；

【0251】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(4-甲氧基哌啶-1-基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0252】 3-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-醇；

【0253】 3-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-8-甲基-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-醇；

【0254】 (8aS)-7-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-六氫-1H-[1,3]噁唑并[3,4-a]哌啉-3-酮；

【0255】 3-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-3-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-醇；

【0256】 (3aR,5R,6aS)-2-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-5-(二氟甲基)-八氫環戊并[c]吡咯-5-醇；

【0257】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3R)-3-(甲氧基甲基)味啉-4-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0258】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3S)-3-(甲氧基甲基)味啉-4-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0259】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-4-[4-(二甲基磷醯基)哌啶-1-基]-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0260】 (3aR,5S,6aS)-2-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-5-甲基-八氫環戊并[c]吡咯-5-醇；

【0261】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0262】 3-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-6-醇；

【0263】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{9-氧雜-3-氮雜雙環[4.2.1]壬-3-基}喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0264】 (3R)-1-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)哌啶-3-醇；

【0265】 (3R)-1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)哌啶-3-醇；

【0266】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0267】 (3S)-1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)哌啶-3-醇；

【0268】 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇；

【0269】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇；

【0270】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇；

【0271】 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇；

【0272】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(6-甲氧基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0273】 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-(6-甲氧基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0274】 6-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-6-氯-8-氟-4-{8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

【0275】 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-(味啉-4-基)喹唑啉-7-基)-5-乙基萘-2-醇；

【0276】 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-(味啉-4-基)喹唑啉-7-基)-5-乙基萘-2-醇；

【0277】 (1S,4S)-5-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-3-酮；

【0278】 1-[3-(2-{[(*2R,7aS*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-2,2,2-三氟乙-1-酮；

【0279】 4-(2-{[(*2R,7aS*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-4-{8-

環丙烷羰基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0280】 4-(2-{[(*2R,7aS*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[8-(1-氟環丙烷羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0281】 1-[3-(2-{[(*2R,7aS*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]環丙烷-1-甲腈；

【0282】 4-(2-{[(*2R,7aS*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[8-(2-氟環丙烷羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0283】 4-(2-{[(*2R,7aS*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-4-[8-(2,2-二氟環丙烷羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇異構體1；

【0284】 4-(2-{[(*2R,7aS*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-4-[8-(2,2-二氟環丙烷羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇異構體2；

【0285】 4-(2-{[(*4aS,7aR*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-4-[8-(3,3-二氟環丁烷羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0286】 4-(2-{[(*4aS,7aR*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-4-{8-環丙烷羰基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0287】 4-(4-{8-環丙烷羰基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-8-氟-2-({1-[(4-氟哌啶-1-基)甲基]環丙基}甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0288】 1-[3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-2,2,2-三氟乙-1-酮；

【0289】 4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-4-[8-(4,4-二氟環己烷羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0290】 4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[8-(氧雜環己烷-4-羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0291】 1-[3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-2,2,2-三氟乙-1-酮；

【0292】 4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-4-[8-(3,3-二氟環丁烷羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0293】 4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-4-{8-環丙烷羰基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-7-6氟萘-2-醇；

【0294】 4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{8-[(1s,4s)-4-羥基環己烷羰基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}喹唑啉-

7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0295】 1-[3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-2,2,2-三氟乙-1-酮；

【0296】 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-4-{8-環丙烷羰基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0297】 4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{8-甲烷磺醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0298】 6-(2-{[(*4aS,7aR*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-6-氯-4-[8-(3,3-二氟環丁烷羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-8-氟喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

【0299】 1-[3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-2,2,2-三氟乙-1-酮；

【0300】 4-(2-{[(6'*R*,7'a*R*)-6'-氟-六氫螺[環丙烷-1,2'-吡咔]-7'a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇；

【0301】 1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

【0302】 3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]

甲氧基}-7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇；

【0303】 (3*R*)-1-(2-{[(4aS,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇；

【0304】 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-[6-(羥甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0305】 1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

【0306】 4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{6-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0307】 4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0308】 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇；

【0309】 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-(5-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0310】 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-4-(氮雜環庚-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0311】 1-(2-{[(6'*R*,7'a*R*)-6'-氟-六氫螺[環丙烷-1,2'-吡咔]-7'a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

【0312】 4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(5-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0313】 (1*S*,4*S*)-5-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-3-酮；

【0314】 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氯萘-2-醇；

【0315】 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-{2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基}吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0316】 4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基}吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0317】 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-{1-甲基-1H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡唑-5-基}吡啶并

[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0318】 5-乙炔基-6-氟-4-{8-氟-2-[(1-甲基-八氫-1H-吲哚-3a-基)甲氧基]-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基}萘-2-醇；

【0319】 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-{2-甲基-2H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡唑-5-基}吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0320】 3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇異構體1；

【0321】 3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇異構體2；

【0322】 4-(2-{[(6'*R*,7'a*R*)-6'-氟-六氫螺[環丙烷-1,2'-吡咁]-7'a-基]甲氧基}-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0323】 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-4-(6,6-二氟-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0324】 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇；

【0325】 (4*R*)-4-[(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)胺基]

吡咯啶-2-酮；

【0326】 4-[2-({1H,2H,3H,5H,9bH-苯并[a]吡咔-9b-基}甲氧基)-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)喹唑啉-7-基]-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0327】 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇；

【0328】 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0329】 1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

【0330】 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-{2-甲基-2H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡唑-5-基}喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0331】 4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇；

【0332】 4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-5-甲氧基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0333】 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-5-甲氧基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-

基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0334】 (3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

【0335】 (3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-7-[5-羥基-2-(丙-2-基)苯基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

【0336】 (3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(2-環丁基-5-羥苯基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

【0337】 (3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(2-{雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-羥苯基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

【0338】 5-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3R)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-(二氟甲基)-1,2-二氫吡啶-2-酮；

【0339】 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3R)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-2-(二氟甲基)-1,2-二氫異喹啉-1-酮；

【0340】 (3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-[1-(二氟甲氧基)異喹啉-4-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

【0341】 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]

甲氧基}-8-氟-4-[(3R)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-2-(二氟甲基)-6-(三氟甲基)-1,2-二氫異喹啉-1-酮；

【0342】 (3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-[1-(二氟甲氧基)-6-(三氟甲基)異喹啉-4-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

【0343】 (3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

【0344】 (3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-7-[5-羥基-2-(丙-2-基)苯基]喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

【0345】 (3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(2-環丁基-5-羥苯基)-8-氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

【0346】 4-(4-(2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇；

【0347】 1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氮雜環庚-4-醇；

【0348】 5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((6'*R*,7a'*R*)-6'-氟二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咔]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇；

【0349】 5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-4-(2-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并

[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇異構體1；

【0350】 5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-4-(2-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇異構體2；

【0351】 4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇；

【0352】 1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基氮雜環庚-3-醇；

【0353】 5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-2-(((6'*R*,7a'*R*)-2,2,6'-三氟二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡𠯿]-7a'(5'H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇異構體1；

【0354】 5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-2-(((6'*R*,7a'*R*)-2,2,6'-三氟二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡𠯿]-7a'(5'H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇異構體2；

【0355】 5-乙基-6-氟-4-(8-氟-4-(6-(羥甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇；

【0356】 5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-4-(3-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇異構體1；

【0357】 1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-

1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(氟甲基)哌啶-3-醇異構體1；

【0358】 1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(氟甲基)哌啶-3-醇異構體2；

【0359】 4-(2-(((4a*S*,7a*R*)-1-乙基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0360】 5-乙基-4-(2-(((4a*S*,7a*R*)-1-乙基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-6-氟萘-2-醇；

【0361】 2-(1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙腈；

【0362】 2-(1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-基)乙腈；

【0363】 5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-4-(3-(羥甲基)氮雜環庚-1-基)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇異構體1；

【0364】 4-(4-((*S*)-3-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0365】 6-(二氟甲基)-4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇；

【0366】 4-(2-(((4a*S*,7a*R*)-1-環丙基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0367】 2-(4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-基)乙腈異構體1；

【0368】 2-(4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-基)乙腈異構體2；

【0369】 1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇異構體1；

【0370】 1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇異構體2；

【0371】 4-(7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇；

【0372】 5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-

7-基)萘-2-醇異構體1；

【0373】 4-(4-(2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0374】 5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇；

【0375】 5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(5-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇；

【0376】 3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇；

【0377】 5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-4-(5-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇；

【0378】 5-氯-4-(8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇；

【0379】 5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-4-(5-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇；

【0380】 5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯-

7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇異構體2；

【0381】 1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基氮雜環庚-3-醇；

【0382】 4-(4-(3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0383】 5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-4-(3-(羥甲基)氮雜環庚-1-基)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇異構體2；

【0384】 4-(7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇；

【0385】 4-(7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇；

【0386】 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-5-甲氧基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇；

【0387】 (3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

【0388】 (3*R*)-1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

【0389】 5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-5-甲氧基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-2-(((6'*R*,7a'*R*)-2,2,6'-三氟二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咔]-7a'(5'H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇異構體1；

【0390】 5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-5-甲氧基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-2-(((6'*R*,7a'*R*)-2,2,6'-三氟二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咔]-7a'(5'H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇異構體2；

【0391】 4-(4-((1*R*,4*R*)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0392】 (*R*)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

【0393】 4-(4-((1*R*,4*R*)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇；

【0394】 (*R*)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

【0395】 4-(4-((1*R*,4*R*)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶

并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇；

【0396】 4-(4-(6,6-二氟-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0397】 4-(4-(6,6-二氟-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0398】 4-(4-(2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0399】 4-(4-(2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0400】 4-(4-((1*R*,4*R*)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0401】 5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-4-(6-氟-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇；

【0402】 3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環[4.1.0]庚-1-醇；

【0403】 4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧

基)-7-(4-(三氟甲基)-1H-吲唑-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇；

【0404】 1-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(4-(三氟甲基)-1H-吲唑-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇；

【0405】 1-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(4-(三氟甲基)-1H-吲唑-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇；

【0406】 4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(4-(三氟甲基)-1H-吲唑-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷；

【0407】 3-(二氟甲基)-1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇；

【0408】 3-(二氟甲基)-1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇；

【0409】 5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((3*S*,4a*S*,7a*R*)-3-氟-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇；

【0410】 5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-4-(1,4-氧氮雜環辛烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇；

【0411】 (3*R*)-1-(7-(5-氯-6-甲基-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((4a*S*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

【0412】 6-環丙基-4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇；

【0413】 1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇；

【0414】 (*R*)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

【0415】 (3*R*)-1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-((1-甲基八氫-3aH-吲哚-3a-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

【0416】 1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇；

【0417】 1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇；

【0418】 1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇；

【0419】 (3*R*)-1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-((1-甲基八氫-3aH-吲哚-3a-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

【0420】 3-(二氟甲基)-1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇；

【0421】 3-(二氟甲基)-1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇；

【0422】 (4a*S*,7a*R*)-4a-(((7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-4-((*R*)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基八氫-1H-環戊并[b]吡啶1-氧化物；

【0423】 1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇；

【0424】 5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-5-甲基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇；

【0425】 1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇；

【0426】 4-(2-(((4a*S*,7a*R*)-1-環丙基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0427】 4-(5-(二氟甲氧基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0428】 (*R*)-1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(氟甲基)哌啶-3-醇；

【0429】 (*R*)-1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(氟甲基)哌啶-3-醇；

【0430】 5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-3-氟-1-(甲基-d3)八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-5-甲氧基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇；

【0431】 5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-3-氟-1-(甲基-d3)八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-5-甲氧基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇；

【0432】 4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇；

【0433】 5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-4-(1,4-氧氮雜環辛烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇；

【0434】 5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((3*R*,4aS,7a*R*)-3-氟-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-5-甲氧基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)

吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇；

【0435】 5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((3*S*,4a*S*,7a*R*)-3-氟-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-5-甲氧基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇；

【0436】 1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇；

【0437】 1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇；

【0438】 1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇；

【0439】 1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇；

【0440】 5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-(甲基-d3)八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇；

【0441】 (*R*)-1-(2-((1'H,3'H,5'H-二螺[環丙烷-1,2'-吡咔-6',1''-環丙]-7a'(7'H)-基)甲氧基)-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

【0442】 4-(4-(2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基)-8-氟-2-

(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0443】 4-(4-(2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

【0444】 (3*R*)-1-(7-(5-氯-6-甲基-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇，及

【0445】 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0446】 在一些態樣中，本發明提供先前態樣中之任一者之化合物之滯轉異構體。在某些實施例中，化合物為如本文所描述之穩定的滯轉異構體。

【實施方式】

【0447】 除非另外規定，否則具有不飽和價數之任何原子假定具有足以使價數飽和的氫原子。

【0448】 除非上下文另外規定，否則單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個提及物。

【0449】 除非用諸如術語「抑或」、「除非」、「替代地」及具有類似效果的詞明確規定，否則如本文所用之術語「或」為邏輯析取(亦即及/或)且並不規定為互斥析取。

【0450】 如本文所用，片語「或其醫藥學上可接受之鹽」係指至少一種化合物，或化合物之至少一種鹽，或其組合。舉例而言，「式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽」包括(但不限於)一種式(I)化合物、兩種式(I)化合物、式(I)化合物之一種醫藥學上可接受之鹽、式(I)化合物及式(I)化合物之一或多種醫藥學上可接受之鹽以及式(I)化合物之兩種或更多種醫藥學上可接受之鹽。

【0451】 如本文所用之術語「C_2-C_4烯基」係指衍生自含有二至四個碳原子及一個雙鍵之烴的基團。

【0452】 如本文所用，術語「C_1-C_3烷氧基」係指經由氧原子連接至母分子部分之C_1-C_3烷基。

【0453】 如本文所用之術語「C_1-C_6烷氧基」係指經由氧原子連接至母分子部分之C_1-C_6烷基。

【0454】 如本文所用之術語「C_1-C_3烷氧基C_1-C_3烷基」係指經由C_1-C_3烷基連接至母分子部分之C_1-C_3烷氧基。

【0455】 如本文所用之術語「C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基」係指經由C_1-C_6烷基連接至母分子部分之C_1-C_6烷氧基。

【0456】 如本文所用之術語「C_1-C_3烷氧基羰基」係指經由羰基連接至母分子部分之C_1-C_3烷氧基。

【0457】 如本文所用之術語「C_1-C_3烷基」係指衍生自含有一至三個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴之基團。

【0458】 如本文所用之術語「C_1-C_6烷基」係指衍生自含有一至六個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴之基團。

【0459】 如本文所用之術語「(C_1-C_6烷基)胺基」係指R-NH，其中

R為C_1-C_6烷基。

【0460】 如本文所用之術語「(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_3烷基」係指經由C_1-C_3烷基連接至母分子部分之(C_1-C_6烷基)胺基。

【0461】 如本文所用之術語「C_1-C_3烷基羰基」係指經由羰基連接至母分子部分之C_1-C_3烷基。

【0462】 如本文所用之術語「C_1-C_3伸烷基」係指含有一至三個碳原子之二價直鏈飽和烴，

【0463】 如本文所用之術語「鹵基C_1-C_3烷基羰基」係指經由羰基連接至母分子部分之鹵基C_1-C_3烷基。在一些態樣中，鹵基C_1-C_3烷基羰基為-C(O)CF_3。

【0464】 如本文所用之術語「C_2-C_4炔基」係指衍生自含有二至四個碳原子及一個參鍵之烴的基團。

【0465】 如本文所用之術語「C_2-C_4炔氧基」係指經由氧原子連接至母分子部分之C_2-C_4炔基。

【0466】 如本文所用之術語「胺基」係指-NH_2。

【0467】 如本文所用之術語「胺基C_1-C_3烷基」係指經由C_1-C_3烷基連接至母分子部分之胺基。

【0468】 如本文所用之術語「芳基」係指苯基或雙環或三環環系，其中該等環中之至少一者為苯基。雙環及三環稠環系由與四至八員芳族或非芳族單環或雙環稠環系或螺環環系稠合之苯基組成。本發明之芳基可經由基團中之任何可取代之碳原子連接至母分子部分。芳基之代表性實例包括(但不限於)二氫茚基、茚基、萘基、苯基、四氫萘基及2',3'-二氫螺(環丙烷-1,1'-茚基)。

【0469】 如本文所用之術語「芳基C_1-C_6烷基」係指經由C_1-C_6烷基連接至母分子部分之芳基。

【0470】 如本文所用之術語「羧基」係指-CO_2H。

【0471】 如本文所用之術語「羧基C_1-C_6烷基」係指經一個、兩個或三個羧基取代之C_1-C_6烷基。

【0472】 如本文所用之術語「氰基」係指-CN。

【0473】 如本文所用之術語「氰基C_1-C_3烷氧基」係指由氰基取代之C_1-C_3烷氧基。

【0474】 如本文所用之術語「C_3-C_4環烷基」係指具有三個或四個碳原子及零個雜原子之飽和單環烴環系(例如環丙基、環丁基)。

【0475】 如本文所用之術語「C_3-C_6環烷基」係指具有三至六個碳原子及零個雜原子之飽和單環或雙環烴環系(例如環丙基、環丁基、環戊基、雙環[1.1.1]戊基、環己基)。

【0476】 如本文所用之術語「C_3-C_8環烷基」係指具有三個、四個、五個、六個、七個或八個碳原子及零個雜原子之飽和單環或雙環烴環系(例如環丙基、環丁基、環戊基、雙環[1.1.1]戊基)。在一些實施例中，C_3-C_8環烷基稠合至如本文所描述之雜環基或雜芳基。

【0477】 如本文所用之術語「C_3-C_6環烷基C_1-C_6烷基」係指經由C_1-C_6烷基連接至母分子部分之C_3-C_6環烷基(例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基)。

【0478】 如本文所用之術語「C_3-C_6環烷基羰基」係指經由羰基連接至母分子部分之C_3-C_6環烷基(例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基)。

【0479】 如本文所用之術語「二(C_1-C_6烷基)胺基」係指-$NR^zR^{z'}$，其中R^z及$R^{z'}$為相同或不同的C_1-C_6烷基。

【0480】 如本文所用之術語「二(C_1-C_3烷基)胺基C_2-C_6烷基」係指-(C_2-C_6烷基)$NR^zR^{z'}$，其中R^z及$R^{z'}$為相同或不同的C_1-C_6烷基。

【0481】 如本文所用之術語「二甲基膦基」係指-$P(O)(CH_3)_2$。

【0482】 如本文所用之術語「二甲基磺醯胺」係指-$S(O)_2N(CH_3)_2$。

【0483】 如本文所用之術語「鹵基」及「鹵素」係指F、Cl、Br或I。

【0484】 如本文所用之術語「鹵基C_1-C_3烷氧基」係指經一個、兩個或三個鹵素原子取代之C_1-C_3烷氧基。

【0485】 如本文所用之術語「鹵基C_1-C_3烷基」係指經一個、兩個或三個鹵素原子取代之C_1-C_3烷基。

【0486】 如本文所用之術語「鹵基C_1-C_6烷基」係指經一個、兩個或三個鹵素原子取代之C_1-C_6烷基。

【0487】 如本文所用之術語「雜芳基」係指芳族五員或六員環，其中至少一個原子選自N、O及S，且其餘原子為碳。術語「雜芳基」亦包括雙環系，其中雜芳基環稠合至含有零個、一個或兩個選自N、O及S之額外雜原子的四至六員芳族或非芳族環；及三環系，其中雙環系稠合至含有零個、一個或兩個選自N、O及S之額外雜原子的四至六員芳族或非芳族環。雜芳基經由基團中任何可取代之碳或氮原子連接至母分子部分。雜芳基之代表性實例包括(但不限於)咯啉、苯并[1,2-*d*:4,5-*d'*]雙噻唑、苯并噁二唑基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、呋喃基、咪唑基、吲唑基、

吲哚基、異喔唑基、異喹啉基、異噻唑基、嗪啶基、喔二唑基、喔唑基、嘌呤基、吡啶基、嗒哄基、嘧啶基、吡哄基、吡唑基、吡咯基、喹啉基、噻唑基、噻吩并吡啶基、噻吩基、三唑基、噻二唑基及三哄基。

【0488】 如本文所用之術語「雜芳基C_1-C_6烷基」係指經由C_1-C_6烷基連接至母分子部分之雜芳基。

【0489】 如本文所用之術語「雜環基」係指含有一個、兩個或三個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的四員、五員、六員、七員、八員、九員、十員、十一員或十二員飽和或部分不飽和環。術語「雜環基」亦包括其中雜環基環稠合至一個、兩個或三個四至六員芳族或非芳族碳環或單環雜環基的基團。術語「雜環基」亦包括如上文所描述之單環或多環雜環基，其進一步經一或多個經由螺碳連接至雜環基的螺環基團取代。雜環基之實例包括(但不限於)二氫-1'H,3'H,5'H-二螺[環丙烷-1,2'-吡咔-6',1''-環丙烷]、六氫-2H-1,4-二氧雜-2a1-氮雜環戊并[cd]并環戊二烯基、六氫吡咔基、二氫吲哚基、味啉基、八氫吲哚哄并基、八氫喹哄并基、哌哄并基、哌啶基、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁烷基、硫烷基、硫喃基、噻吩基、1,2-二氧雜環己烷基、1,4-二氧雜環己烷基、環氧丙烷(triemethylenyl oxide)、噻唑啉基、咪唑啶基、高哌哄并基、吡咯啉基、四氫硫代呋喃基、哌喃基及硫代味啉基。術語「4至6員雜環基」係指上文所描述之在環中包括四個、五個或六個成員的彼等「雜環基」基團。

【0490】 特定言之，當R^5為含有一個氮原子且視情況含有一至三個選自由氧或氮組成之群之其他雜原子的五至十員單環、雙環或三環時，其中環含有零至三個雙鍵，雙環或三環可藉由另一環稠合來形成，或該另一

環可為螺環。類似地，當R^c及R^d與其所連接之氮原子一起形成視情況含有一至三個選自由氮、氧及硫組成之群之其他雜原子的五至十員環單環、雙環或三環時，雙環或三環可藉由與第二環稠合來形成或第二環可為螺環，與如前述段落中所描述類似。

【0491】 如本文所用之術語「雜環基C_1-C_3烷基」係指經由C_1-C_3烷基連接至母分子部分之雜環基。

【0492】 如本文所用之術語「雜環基C_1-C_6烷基」係指經由C_1-C_6烷基連接至母分子部分之雜環基。

【0493】 如本文所用，術語「羥基」係指-OH。

【0494】 如本文所用之術語「羥基C_1-C_3烷基」係指經由C_1-C_3烷基連接至母分子部分之羥基。

【0495】 如本文所用之術語「羥基C_1-C_6烷基」係指經由C_1-C_6烷基連接至母分子部分之羥基。

【0496】 如本文所用之術語「甲基磺醯基」係指-$S(O)_2CH_3$。

【0497】 如本文所用，術語「側氧基」係指=O。

【0498】 如本文所用之術語「四氫哌喃基羰基」係指經由羰基連接至母分子部分之四氫哌喃基。羰基可在任何適合之位置(諸如1-、2-、3-或4-位置)連接至四氫哌喃基部分。在一態樣中，羰基在4-位置處連接至四氫哌喃基。

【0499】 本文所描述之標的物的另一態樣為本發明化合物作為放射性標記配位體用於開發配位體結合分析或用於監測活體內吸附、代謝、分佈、受體結合或佔有率或化合物處置之用途。舉例而言，本文所描述之化合物可使用放射性同位素製備且所得放射性標記化合物可用於開發結合分

析或用於代謝研究。作為替代方案且出於相同目的，本文所描述之化合物可藉由使用熟習此項技術者已知之方法的催化性氚化轉化成放射性標記形式。

【0500】 本發明之某些化合物以立體異構體之形式存在。應理解，當未指定立體化學時，本發明涵蓋所有立體化學異構體形式或其混合物，其具有抑制突變KRAS之能力。化合物之個別立體異構體可由含有對掌性中心之市售起始物質合成製備，或藉由製備鏡像異構體產物之混合物，隨後分離，諸如轉化成非鏡像異構體之混合物，隨後分離或再結晶，層析技術，或在對掌性層析管柱上直接分離鏡像異構體。特定立體化學之起始化合物市售可得或可藉由此項技術中已知之技術製備及解決。

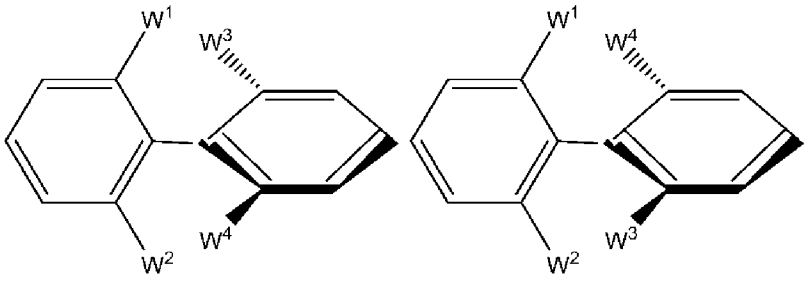
【0501】 本發明之某些化合物以滯轉異構體之形式存在。術語「滯轉異構體」係指當分子中圍繞單鍵之旋轉由於與分子之其他部分的空間相互作用而防止或大大減緩且單鍵兩端處之取代基不對稱時，發生的構形立體異構體(亦即在不需要不對稱碳中心或立構中心之情況下產生光學活性)。在圍繞單鍵之旋轉能障足夠高且構形之間的相互轉化足夠慢之情況下，可允許異構物種之分離及隔離。滯轉異構體為不含單一不對稱原子之鏡像異構體(或差向異構體)。

【0502】 若相互轉化之能障足夠高以允許滯轉異構體在室溫下持續至少一週極少或根本不相互轉化，則可視滯轉異構體為穩定的。在一些態樣中，滯轉異構體在室溫下持續至少一年極少或根本不相互轉化。在一些態樣中，當滯轉異構化合物呈基本上純形式(其一般為固態)時，本發明之滯轉異構化合物在室溫下在一週期間不超過約5%相互轉化為其相反的滯轉異構體。在一些態樣中，本發明之滯轉異構化合物在室溫(大約25℃)下

在一年期間不超過約5%相互轉化為其相反的滯轉異構體。在一些態樣中，本發明之滯轉異構化合物足夠穩定以在保持在0℃下至少一週的水性醫藥調配物中發生相互轉化的部分不超過約5%。本發明之化學實體、醫藥組合物及方法意欲包括所有此類可能的滯轉異構體，包括外消旋混合物、非鏡像異構混合物、差向異構混合物、單一滯轉異構體之光學純形式及中間物混合物。

【0503】 滯轉異構體之熱外消旋化之能量障壁可藉由形成對掌性軸之一或多個鍵之自由旋轉的位阻來測定。某些聯芳基化合物展現滯轉異構現象，即圍繞缺乏C2對稱性之環間鍵的旋轉受到限制。異構化(鏡像異構化)之自由能量障壁為環間鍵相對於旋轉之穩定性的量度。視電子及空間因素而定，光及熱激發可促進此類異構體之外消旋化。

【0504】 經鄰位取代之聯芳基化合物可展現此類型之構形、旋轉異構現象。此類聯芳基為鏡像異構、對掌性滯轉異構體，其中芳基環之間的sp^2-sp^2碳-碳環間鍵具有足夠高的能量障壁以防止自由旋轉，且其中取代基$W^1 \neq W^2$及$W^3 \neq W^4$導致分子不對稱。



【0505】 W^1:W^3、W^1:W^4及/或W^2:W^4、W^2:W^3之間的空間相互作用足夠大以使得平面構形的能量最大化。兩個非平面、軸向對掌性異構體則以滯轉異構體形式存在，當其相互轉化足夠慢時可將其彼此分離。上文所示之圖中之粗線及虛線表示分子中因旋轉能量障壁而在空間上受到限制的基團或部分。粗體部分在頁平面的上方正交存在，且虛線部分在頁平面

的下方正交存在。分子之『平面』部分(兩個所描繪之聯芳基中之各者的左環)在頁平面內。

【0506】本發明之醫藥組合物可包括一或多種醫藥學上可接受之鹽。「醫藥學上可接受之鹽」係指保留母體化合物之所需生物活性且不賦予任何非所需毒理作用之鹽(參見例如Berge, S.M.等人, *J. Pharm. Sci.*, 66:1-19 (1977))。鹽可在本文所描述之化合物之最終分離及純化期間獲得，或分別使化合物之游離鹼官能基與適合酸反應或使化合物之酸基與適合鹼反應來獲得。酸加成鹽包括衍生自無毒無機酸之鹽，該等無機酸諸如鹽酸、硝酸、磷酸、硫酸、氫溴酸、氫碘酸、亞磷酸及其類似酸；以及衍生自無毒有機酸之鹽，該等有機酸諸如脂族單羧酸及脂族二羧酸、經苯基取代之烷酸、羥基烷酸、芳族酸、脂族及芳族磺酸及其類似酸。鹼加成鹽包括衍生自鹼土金屬(諸如鈉、鉀、鎂、鈣及其類似物)以及衍生自無毒有機胺(諸如N,N'-二苯甲基乙二胺、N-甲基葡糖胺、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、普魯卡因及其類似物)之鹽。

醫藥組合物

【0507】在另一態樣中，本發明提供一種組合物，例如醫藥組合物，其含有一種本發明內所描述之化合物或其組合，與醫藥學上可接受之載劑一起調配。本發明之醫藥組合物亦可在組合療法中投與，亦即與如本文中所描述之其他藥劑組合投與。

【0508】如本文所用，「醫藥學上可接受之載劑」包括生理學上相容之任何及全部溶劑、分散介質、包衣劑、抗細菌劑及抗真菌劑、等張劑及吸收延遲劑及其類似物。在一些態樣中，載劑適用於靜脈內、肌內、皮

下、非經腸、脊髓或表皮投與(例如藉由注射或輸注)。視投與途徑而定，活性化合物可包覆在材料中以保護化合物不受酸及可能使該化合物失活之其他天然條件的作用。

【0509】 本發明之醫藥組合物可經一或多種投與途徑、使用此項技術中已知之多種方法中之一或多者來投與。如熟習此項技術者應瞭解，投與途徑及/或模式將視所需結果而變化。在一些態樣中，本發明之化合物之投與途徑包括靜脈內、肌內、皮內、腹膜內、皮下、脊髓或其他非經腸投與途徑，例如藉由注射或輸注。如本文中所用之片語「非經腸投與」意謂除腸內及表面投與以外通常藉由注射進行之投與模式，且包括(但不限於)靜脈內、肌內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛膜下、脊柱內、硬膜外及胸骨內注射及輸注。

【0510】 無菌可注射溶液可藉由視需要將所需量之活性化合物與上文所列之一種成分或成分組合併入適當溶劑中，隨後進行滅菌微過濾來製備。一般而言，分散液藉由將活性化合物併入含有鹼性分散介質及來自以上所列舉成分的所需其他成分的無菌媒劑中來製備。在無菌粉劑用於製備無菌可注射溶液之情況下，一些製備方法為減壓乾燥及冷凍乾燥(凍乾)，其自其先前無菌過濾溶液產生活性成分加任何額外所需成分的粉末。

【0511】 可用於本發明之醫藥組合物中之適合水性及非水性載劑之實例包括水、乙醇、多元醇(諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇及其類似物)及其適合混合物、植物油及可注射有機酯。可例如藉由使用包衣材料(諸如卵磷脂)、在分散液之情況下藉由維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持恰當流動性。

【0512】 醫藥學上可接受之載劑包括無菌水溶液或分散液及用於即時製備無菌可注射溶液或分散液之無菌散劑。此類介質及藥劑用於醫藥學上活性之物質的用途為此項技術中已知的。除非任何習知介質或藥劑與活性化合物不相容，否則考慮將其用於本發明之醫藥組合物中。補充活性化合物亦可併入至組合物中。

【0513】 治療組合物在製造及儲存條件下通常必須為無菌且穩定的。組合物可調配為溶液或具有適合於高藥物濃度之有序結構的液體。載劑可為含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇及液體聚乙二醇以及其類似物)及其合適混合物之溶劑或分散介質。適當流動性可例如藉由使用諸如卵磷脂之包衣、藉由在分散液之情況下維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持。在諸多情況下，組合物中將需要包括等張劑，例如糖、多元醇(諸如甘露醇、山梨糖醇)或氯化鈉。可注射組合物之延長吸收可藉由在組合物中包括延遲吸收之試劑(例如單硬脂酸鹽及明膠)來達成。

【0514】 或者，本發明之化合物可經由非經腸途徑投與，諸如表面、表皮或經黏膜投與途徑，例如鼻內、經口、經陰道、經直腸、舌下或表面投與。

【0515】 本文涵蓋之任何醫藥組合物均可例如經由任何可接受且適合的口服製劑經口遞送。例示性口服製劑包括(但不限於)例如錠劑、糖衣錠、口含錠、水性及油性懸浮液、可分散散劑或粒劑、乳劑、硬及軟膠囊、液體膠囊、糖漿及酏劑。意欲經口投與之醫藥組合物可根據此項技術中已知之用於製造意欲經口投與之醫藥組合物的任何方法製備。為了提供醫藥學上適口之製劑，根據本發明之醫藥組合物可含有至少一種選自由甜味劑、調味劑、著色劑、緩和劑、抗氧化劑及防腐劑組成之群的試劑。

【0516】 錠劑可例如藉由將至少一種式(I)化合物及/或至少一種其醫藥學上可接受之鹽與至少一種適用於製造錠劑之無毒的醫藥學上可接受之賦形劑摻合來製備。

【0517】 水性懸浮液可例如藉由將至少一種式(I)化合物及/或至少一種其醫藥學上可接受之鹽與至少一種適合於製造水性懸浮液之賦形劑摻合來製備，該等賦形劑包括(但不限於)例如懸浮劑，諸如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、海藻酸鈉、海藻酸、聚乙烯吡咯啶酮、黃蓍膠及阿拉伯膠；分散劑或濕潤劑，諸如天然存在之磷脂，例如卵磷脂；環氧烷與脂肪酸之縮合產物，諸如聚氧乙烯硬脂酸酯；環氧乙烷與長鏈脂族醇之縮合產物，諸如十七伸乙基氧基十六醇；環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己醣醇之偏酯的縮合產物，諸如聚氧乙烯山梨醇單油酸酯；及環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇酐之偏酯的縮合產物，例如聚乙烯脫水山梨醇單油酸酯。水性懸浮液亦可含有至少一種防腐劑，諸如對羥基苯甲酸乙酯及對羥基苯甲酸正丙酯；至少一種著色劑；至少一種調味劑；及/或至少一種甜味劑，包括(但不限於)例如蔗糖、糖精及阿斯巴甜。

【0518】 油性懸浮液可例如藉由使至少一種式(I)化合物及/或至少一種其醫藥學上可接受之鹽懸浮於植物油(諸如花生油；芝麻油；及椰子油)或礦物油(諸如液體石蠟)中來製備。油性懸浮液亦可含有至少一種增稠劑，諸如蜂蠟、硬石蠟及鯨蠟醇。為了提供適口之油性懸浮液，可將上文中已描述之甜味劑中之至少一者及/或至少一種調味劑添加至油性懸浮液中。油性懸浮液可另外含有至少一種防腐劑，包括(但不限於)例如抗氧化劑，諸如丁基化羥基大茴香醚及α-生育酚。

【0519】 可分散散劑及粒劑可例如藉由將至少一種式(I)化合物及/

或至少一種其醫藥學上可接受之鹽與至少一種分散劑及/或濕潤劑、至少一種懸浮劑及/或至少一種防腐劑摻合來製備。適合之分散劑、濕潤劑及懸浮劑在上文已描述。例示性防腐劑包括(但不限於)例如抗氧化劑，例如抗壞血酸。此外，可分散散劑及粒劑亦可含有至少一種賦形劑，包括(但不限於)例如甜味劑、調味劑及著色劑。

【0520】 活性化合物可與將保護化合物免於快速釋放之載劑一起製備，該等載劑諸如控制釋放調配物，包括植入物、經皮貼劑及微膠囊化遞送系統。可使用生物可降解、生物相容的聚合物，諸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、膠原蛋白、聚原酸酯及聚乳酸。用於製備此類調配物之許多方法已獲得專利或通常為熟習此項技術者已知的。參見例如Robinson, J.R.編, *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, Marcel Dekker, Inc., New York (1978)。

【0521】 亦可用此項技術中已知之醫學裝置投與治療性組合物。舉例而言，在一個態樣中，本發明之治療組合物可用無針皮下注射裝置投與，諸如美國專利第5,399,163號、第5,383,851號、第5,312,335號、第5,064,413號、第4,941,880號、第4,790,824號或第4,596,556號中所揭示之裝置。適用於本發明之熟知植入物及模組之實例包括：美國專利第4,487,603號，其揭示一種以受控速率施配藥物之可植入微輸注泵；美國專利第4,486,194號，其揭示一種經由皮膚投與藥物之治療性裝置；美國專利第4,447,233號，其揭示一種以精確輸注速率遞送藥物之藥物輸注泵；美國專利第4,447,224號，其揭示一種用於連續藥物遞送之可變流動可植入輸注裝置；美國專利第4,439,196號，其揭示一種具有多腔隔室之滲透藥物遞送系統；及美國專利第4,475,196號，其揭示一種滲透藥物遞

送系統。此等專利以引用之方式併入本文中。許多其他此類植入物、遞送系統及模組為熟習此項技術者已知的。

【0522】 在某些態樣中，本發明之化合物可非經腸投與，亦即藉由注射，包括(但不限於)靜脈內、肌內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛膜下、脊柱內、硬膜外及胸骨內注射及/或輸注。

【0523】 在一些態樣中，本發明之化合物可經口投與，亦即經由明膠膠囊、錠劑、硬或軟膠囊或液體膠囊。

KRAS抑制劑之用途/治療方法

【0524】 投與本文所述之治療劑可包括投與治療有效量之治療劑。如本文所用之術語「治療有效量」係指(但不限於)治療可藉由投與包含本文所描述之KRAS抑制劑之組合物治療之病狀的治療劑之量。該量為足以展現可偵測之治療性或改善性效應之量。效應可包括例如(但不限於)本文中所列舉之病狀的治療。個體之精確有效量將取決於個體之體型及健康狀況、所治療之病狀的性質及程度、治療醫師之建議及選擇用於投與之治療劑或治療劑組合。

【0525】 就投與本文所描述之化合物而言，劑量在約0.0001至100 mg/kg宿主體重範圍內，且更通常在0.01至40 mg/kg宿主體重範圍內。例示性治療方案需要每天一次、每週兩次、每週三次、一週一次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次、每月一次、每3個月一次或每3至6個月一次投與。

【0526】 所揭示之化合物強烈抑制固著非依賴性細胞生長且因此具有抑制腫瘤轉移之潛能。因此，在另一態樣中，本發明提供一種用於抑制

腫瘤轉移之方法，該方法包含向有需要之個體投與有效量之包含本文所揭示之化合物中之任一者及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

【0527】亦已在血液惡性病(例如影響血液、骨髓及/或淋巴結之癌症)中鑑別出Ras突變，包括(但不限於) KRAS突變。因此，某些態樣係針對向需要治療血液惡性病之患者投與所揭示之化合物(例如呈醫藥組合物形式)。此類惡性病包括(但不限於)白血病及淋巴瘤。舉例而言，本發明所揭示之化合物可用於治療諸如以下之疾病：急性淋巴母細胞白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性單核球性白血病(AMoL)及/或其他白血病。在其他態樣中，化合物適用於治療淋巴瘤，諸如霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkins lymphoma)或非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkins lymphoma)之所有亞型。

【0528】測定腫瘤或癌症是否包含KRAS突變可藉由評定編碼KRAS蛋白之核苷酸序列、藉由評定KRAS蛋白之胺基酸序列或藉由評定假定KRAS突變蛋白之特徵來進行。野生型人類KRAS蛋白之序列為此項技術中已知的。

【0529】用於偵測KRAS突變之方法為熟習此項技術者已知的。此等方法包括(但不限於)聚合酶鏈反應-限制性片段長度多形性(PCR-RFLP)分析、聚合酶鏈反應-單股構形多形性(PCR-SSCP)分析、即時PCR分析、PCR定序、突變型對偶基因特異性PCR擴增(MASA)分析、直接定序、引子延伸反應、電泳、寡核苷酸連接分析、雜交分析、塔克曼分析(TaqMan assays)、SNP基因分型分析、高解析度溶解曲線分析及微陣列分析。在一些態樣中，包括藉由即時PCR評估樣品之KRAS突變。在即時PCR中，使

用對KRAS突變具有特異性的螢光探針。當存在突變時，探針結合且偵測到螢光。在一些態樣中，KRAS突變係使用對KRAS基因中之特定區(例如外顯子2及/或外顯子3)進行直接定序的方法來鑑別的。此技術將鑑別出所定序區域中的所有可能突變。

【0530】 用於偵測KRAS蛋白中之突變的方法為熟習此項技術者已知的。此等方法包括(但不限於)使用對突變蛋白具有特異性之接合劑(例如抗體)偵測KRAS突變體、蛋白電泳及西方墨點法及直接肽定序。

【0531】 用於測定腫瘤或癌症是否包含KRAS突變之方法可使用多種樣品。在一些態樣中，樣品獲自患有腫瘤或癌症之個體。在一些態樣中，樣品獲自患有癌症或腫瘤之個體。在一些態樣中，樣品為新鮮的腫瘤/癌症樣品。在一些態樣中，樣品為冷凍的腫瘤/癌症樣品。在一些態樣中，樣品為經福馬林固定之石蠟包埋樣品。在一些態樣中，將樣品處理成細胞溶解物。在一些態樣中，將樣品處理成DNA或RNA。本發明亦關於一種治療哺乳動物之過度增生性病症的方法，該方法包含向該哺乳動物投與治療有效量之本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯、前藥、溶劑合物、水合物或衍生物。在一些態樣中，該方法係關於治療癌症，諸如急性骨髓性白血病、青少年癌症、兒童期腎上腺皮質癌、AIDS相關癌症(例如淋巴瘤及卡波西氏肉瘤(Kaposi's Sarcoma))、肛門癌、闌尾癌、星形細胞瘤、非典型性畸胎樣、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、骨癌、腦幹神經膠質瘤、腦腫瘤、乳癌、支氣管腫瘤、伯基特淋巴瘤(burkitt lymphoma)、類癌瘤、非典型性畸胎樣、胚胎性腫瘤、生殖細胞腫瘤、原發性淋巴瘤、子宮頸癌、兒童期癌症、脊索瘤、心臟腫瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓增生性病症、結腸

癌、結腸直腸癌、顱咽管瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、肝外乳腺管原位癌(DCIS)、胚胎性腫瘤、CNS癌症、子宮內膜癌、室管膜瘤、食道癌、敏感性神經胚細胞瘤、尤文氏肉瘤(ewing sarcoma)、顱外生殖細胞腫瘤、性腺外生殖細胞腫瘤、眼癌、骨纖維組織細胞瘤、膽囊癌、胃癌、胃腸類癌瘤、胃腸基質腫瘤(GIST)、生殖細胞腫瘤、妊娠期滋養細胞腫瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、心臟癌、肝癌、霍奇金氏淋巴瘤、下咽癌、眼內黑色素瘤、胰島細胞瘤、胰臟神經內分泌腫瘤、腎癌、喉癌、唇及口腔癌、肝癌、小葉原位癌(LCIS)、肺癌、淋巴瘤、轉移性鱗狀頸癌伴隱性原發性中線道癌、口腔癌、多發性內分泌贅瘤症候群、多發性骨髓瘤/漿細胞贅瘤、蕈樣黴菌病、骨髓發育不良症候群、骨髓發育不良/骨髓增生性贅瘤、多發性骨髓瘤、梅克爾細胞癌(merkel cell carcinoma)、惡性間皮瘤、骨惡性纖維組織細胞瘤及骨肉瘤、鼻腔及鼻旁竇癌症、鼻咽癌、神經母細胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、口癌、唇及口腔癌症、口咽癌、卵巢癌、胰臟癌、乳頭狀瘤症、副神經節瘤、鼻旁竇及鼻腔癌症、甲狀旁腺癌、陰莖癌、咽癌、胸膜肺母細胞瘤、原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直腸癌、移行細胞癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、皮膚癌、胃癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉瘤、T細胞淋巴瘤、睪丸癌、咽喉癌、胸腺瘤及胸腺癌、甲狀腺癌、腎盂及輸尿管之移行細胞癌、滋養細胞腫瘤、兒童期異常癌症、尿道癌、子宮肉瘤、陰道癌、外陰癌或病毒誘發之癌症。在一些態樣中，該方法係關於治療非癌性過度增生性病症，諸如皮膚(例如牛皮癬)、再狹窄或前列腺(例如良性前列腺肥大(BPH))之良性過度增生。

【0532】 在某些態樣中，本發明係關於用於治療肺癌之方法，該等

方法包含向有需要之個體投與有效量之上述化合物(或包含其之醫藥組合物)中之任一者。在某些態樣中，肺癌為非小細胞肺癌(NSCLC)，例如腺癌、鱗狀細胞肺癌或大細胞肺癌。在其他態樣中，肺癌為小細胞肺癌。可用本發明化合物治療之其他肺癌包括(但不限於)腺腫瘤、類癌腫瘤及未分化癌瘤。可根據本發明之方法用本發明化合物或該等化合物之醫藥學上可接受之鹽、酯、前藥、溶劑合物、互變異構體、水合物或衍生物治療之個體包括例如經診斷患有以下之個體：急性骨髓性白血病、急性骨髓性白血病、青少年癌症、兒童期腎上腺皮質癌、AIDS相關癌症(例如淋巴瘤及卡波西氏肉瘤)、肛門癌、闌尾癌、星形細胞瘤、非典型性畸胎樣瘤、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、骨癌、腦幹神經膠質瘤、腦腫瘤、乳癌、支氣管腫瘤、伯基特淋巴瘤、類癌瘤、非典型性畸胎樣瘤、胚胎性腫瘤、生殖細胞腫瘤、原發性淋巴瘤、子宮頸癌、兒童期癌症、脊索瘤、心臟腫瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓增生性病症、結腸癌、結腸直腸癌、顱咽管瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、肝外乳腺管原位癌(DCIS)、胚胎性腫瘤、CNS癌症、子宮內膜癌、室管膜瘤、食道癌、敏感性神經胚細胞瘤、尤文氏肉瘤、顱外生殖細胞腫瘤、性腺外生殖細胞腫瘤、眼癌、骨纖維組織細胞瘤、膽囊癌、胃癌、胃腸類癌瘤、胃腸基質腫瘤(GIST)、生殖細胞腫瘤、妊娠期滋養細胞腫瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、心臟癌、肝癌、霍奇金氏淋巴瘤、下咽癌、眼內黑色素瘤、胰島細胞瘤、胰臟神經內分泌腫瘤、腎癌、喉癌、唇及口腔癌、肝癌、小葉原位癌(LCIS)、肺癌、淋巴瘤、轉移性鱗狀頸癌伴隱性原發性中線道癌、口腔癌、多發性內分泌贅瘤症候群、多發性骨髓瘤/漿細胞贅瘤、蕈樣黴菌病、骨髓發育不良症候群、骨髓發育不良/骨髓增生性贅瘤、多發性骨髓

瘤、梅克爾細胞癌、惡性間皮瘤、骨惡性纖維組織細胞瘤及骨肉瘤、鼻腔及鼻旁竇癌症、鼻咽癌、神經母細胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、口癌、唇及口腔癌症、口咽癌、卵巢癌、胰臟癌、乳頭狀瘤症、副神經節瘤、鼻旁竇及鼻腔癌症、甲狀旁腺癌、陰莖癌、咽癌、胸膜肺母細胞瘤、原發中樞神經系統(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直腸癌、移行細胞癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、皮膚癌、胃癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉瘤、T細胞淋巴瘤、睪丸癌、咽喉癌、胸腺瘤及胸腺癌、甲狀腺癌、腎盂及輸尿管之移行細胞癌、滋養細胞腫瘤、兒童期異常癌症、尿道癌、子宮肉瘤、陰道癌、外陰癌或病毒誘發之癌症。在一些態樣中，用本發明化合物治療之個體包括已診斷為患有非癌性過度增生性病症的個體，諸如皮膚(例如牛皮癬)、再狹窄或前列腺(例如良性前列腺肥大(BPH))之良性過度增生。本發明進一步提供藉由使蛋白質與有效量之本發明化合物接觸來調節突變KRAS蛋白質活性的方法。調節可為抑制或活化蛋白質活性。在一些態樣中，本發明提供藉由使突變KRAS蛋白與有效量之本發明化合物在溶液中接觸來抑制蛋白質活性的方法。在一些態樣中，本發明提供藉由接觸表現相關蛋白質之細胞、組織、器官來抑制突變KRAS蛋白質活性的方法。在一些態樣中，本發明提供藉由向個體投與有效量之本發明化合物來抑制包括(但不限於)嚙齒動物及哺乳動物(例如人類)之個體中之蛋白質活性的方法。在一些態樣中，調節百分比超過25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。在一些態樣中，抑制百分比超過25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。在一些態樣中，本發明提供抑制細胞中KRAS活性的方法，該方法藉由使該細胞與足以抑制該細胞中KRAS突變之活性之量的本發明化合物接觸來進

行。在一些態樣中，本發明提供抑制組織中之突變KRAS的方法，該方法藉由使該組織與足以抑制該組織中之突變KRAS之活性之量的本發明化合物接觸來進行。在一些態樣中，本發明提供抑制有機體中之KRAS的方法，該方法藉由使該有機體與足以抑制該有機體中KRAS活性之量的本發明化合物接觸來進行。在一些態樣中，本發明提供抑制動物中KRAS活性之方法，該方法藉由使該動物與足以抑制該動物中KRAS活性之量的本發明化合物接觸來進行。在一些態樣中，本發明提供抑制包括在哺乳動物中之KRAS的方法，該方法藉由使該哺乳動物與足以抑制該哺乳動物中KRAS活性之量的本發明化合物接觸來進行。在一些態樣中，本發明提供抑制人類中KRAS活性的方法，該方法藉由使該人類與足以抑制該人類中KRAS活性之量的本發明化合物接觸來進行。本發明提供治療需要此類治療之個體的由KRAS活性介導之疾病之方法。本發明亦提供用於組合療法的方法，其中已知調節其他路徑之藥劑、或相同路徑之其他組分、或甚至重疊的目標酶組與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯、前藥、溶劑合物、互變異構體、水合物或衍生物組合使用。在一個態樣中，此類療法包括(但不限於)一或多種本發明化合物與化學治療劑、治療抗體及輻射治療之組合。

【0533】 許多化學治療劑目前在此項技術中係已知的且可與本發明化合物組合使用。在一些態樣中，化學治療劑選自由以下組成之群：有絲分裂抑制劑、烷基化劑、抗代謝物、嵌入抗生素、生長因子抑制劑、細胞週期抑制劑、酶、拓樸異構酶抑制劑、生物反應調節劑、抗激素、血管生成抑制劑及抗雄激素。在一些態樣中，化學治療劑為可增強、刺激或上調免疫系統之免疫腫瘤學(IO)劑。

【0534】 視治療之病狀而定，本文所描述之化合物可與本文所揭示之藥劑或其他適合藥劑組合使用。因此，在一些態樣中，一或多種本發明化合物將與如上文所描述之其他藥劑共同投與。當用於組合療法中時，本文所描述之化合物與第二藥劑同時或分開投與。此組合投與可包括兩種藥劑以同一劑型同時投與、以各別劑型同時投與，及分開投與。亦即，本文所描述之化合物與上文所描述之藥劑中之任一者可一起調配於同一劑型中且同時投與。替代地，本發明化合物與上文所描述之藥劑中之任一者可同時投與，其中兩種藥劑存在於各別調配物中。在另一替代方案中，可投與本發明化合物，緊隨其後投與上文所描述藥劑中之任一者，或反之亦然。在分開投與方案之一些態樣中，本發明化合物與上文所描述之藥劑中之任一者相隔幾分鐘、或相隔幾小時、或相隔幾天投與。

【0535】 化合物可藉由此項技術中已知之方法製備，包括下文所述之彼等方法且包括此項技術內之變化。一些試劑及中間物為此項技術中已知的。其他試劑及中間物可藉由此項技術中已知之方法使用容易獲得之材料製備。用於描述化合物合成的任何變數(例如編號為「R」之取代基)僅意欲說明如何製備化合物且不應與申請專利範圍或說明書之其他章節中所用之變數相混淆。以下方法出於說明性目的且並不意欲限制本發明之範疇。

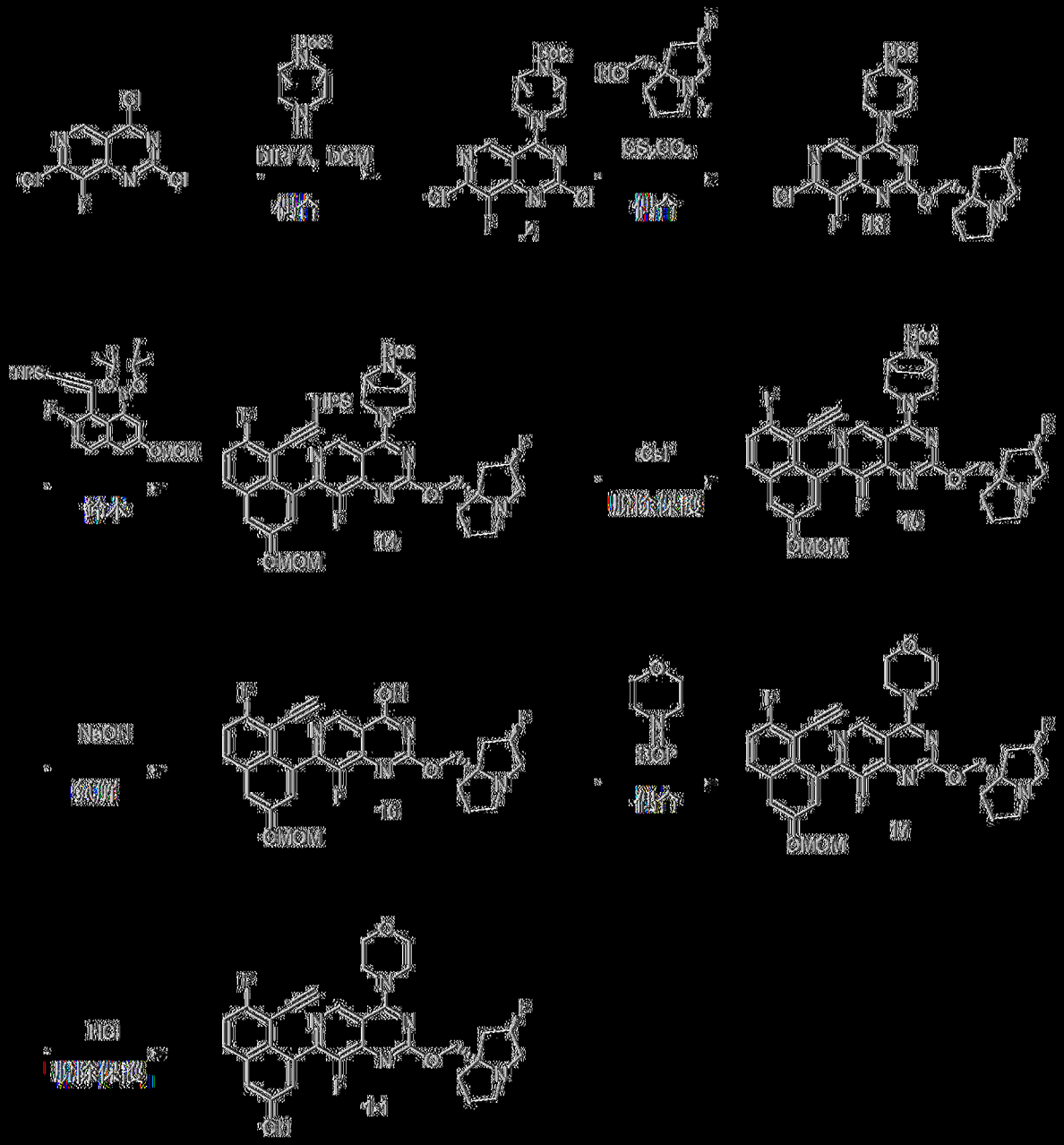
合成

【0536】 本文所用之縮寫包括：AA代表乙酸銨；ACN或MeCN代表乙腈；BOC或Boc代表三級丁氧基羰基；BOP代表(苯并三唑-1-基氧基參(二甲胺基)六氟磷酸鏻)；t-Bu或tBu代表三級丁基；DAST代表三氟化二乙基胺基硫；DCM代表二氯甲烷；DEA代表二乙醇胺；DIEA或DIPEA

代表二異丙基乙胺；DMA代表二甲基乙醯胺；DMAP代表N,N-二甲胺基吡啶；DMF代表二甲基甲醯胺；DMSO代表二甲亞碸；dppf代表1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵；EtOAc代表乙酸乙酯；EtOH代表乙醇；h代表小時；IPA代表異丙醇；LAH代表氫化鋰鋁；LCMS代表液體層析-質譜分析；MeOH代表甲醇；HMDS代表六甲基二矽烷胺化物；min代表分鐘；MOM代表甲氧基甲基；Piv代表特戊醯基；SNAr代表親核性芳族取代；TBAF代表氟化四丁銨；TEA代表三乙胺；TFA代表三氟乙酸；THF代表四氫呋喃；及RT代表室溫或滯留時間(上下文將指示)。

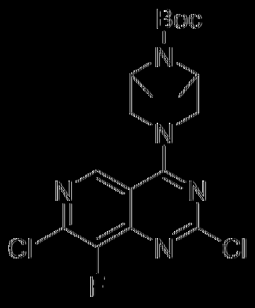
一般流程

【0537】 本文所描述之化合物可根據流程1至4及下文所示之實例中所概述之方法製備。



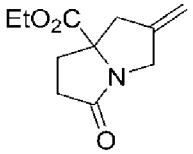
流程1：製備化合物1-1

製備中間物2：3-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯



【0538】 在-40℃下，向市售2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(10 g，39.6 mmol)於DCM (200 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (20.8 mL，119 mmol)，接著添加3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(8.41 g，39.6 mmol)。在-40℃下攪拌反應混合物30分鐘。反應混合物用水淬滅且用DCM萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗產物。藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (120 g矽膠管柱，使用50%至80%乙酸乙酯/石油醚)純化粗化合物，得到呈淡黃色固體狀之3-{2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基}-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(13 g，30.4 mmol，77%產率)。MS(ESI) *m/z*: 428.3 $[M+H]^+$。

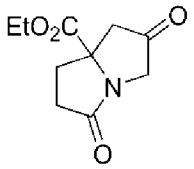
製備中間物3：2-亞甲基-5-側氧基四氫-1H-吡咯-7a(5H)-甲酸乙酯



【0539】 在-40℃下，在氬氣氛圍下，向5-側氧基吡咯啶-2-甲酸乙酯(30 g，191 mmol)與3-氯-2-(氯甲基)丙-1-烯(38.2 g，305 mmol)於THF (150 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加LiHMDS (382 mL，382 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物20小時。隨後，將反應混合物倒入1M HCl水溶液(50 mL)中且在0℃下將pH調節至7。用EtOAc萃取反應混合物三次。經合併之萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗殘餘物，藉由矽膠管柱層析使用COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (石油醚/EtOAc=0至50%)純化該粗殘餘物，得到呈黃色油狀之標題化合物2-亞甲基-5-側氧基四氫-1H-吡咯-7a(5H)-甲酸乙酯(15 g，71.7 mmol，38%產率)。NMR確認產物。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ =

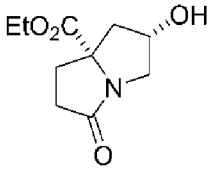
5.12 - 5.01 (m, 2H), 4.32 - 4.28 (m, 1H), 4.20 (q, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.73 (br d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 3.06 (br d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.88 - 2.69 (m, 1H), 2.67 - 2.54 (m, 1H), 2.54 - 2.38 (m, 2H), 2.21 - 2.04 (m, 1H), 1.27 (t, *J* = 12.1Hz, 3H)。

製備中間物4：2,5-二側氧基四氫-1H-吡咔-7a(5H)-甲酸乙酯



【0540】在-70℃下，用O_3吹掃2-亞甲基-5-側氧基四氫-1H-吡咔-7a(5H)-甲酸乙酯(中間物3.6 g，28.7 mmol)於DCM (60 mL)-MeOH (12 mL)中之攪拌溶液30分鐘。接著用N_2吹掃30分鐘，且在-70℃下將甲硫醚(4.5 mL，57.3 mmol)添加至混合物中。在室溫下攪拌反應混合物16小時。隨後，在減壓下濃縮反應混合物，得到粗殘餘物，藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (120 g管柱，EtOAc石油醚=0至50%)純化該粗殘餘物，得到呈黃色油狀之標題化合物2,5-二側氧基四氫-1H-吡咔-7a(5H)-甲酸乙酯(4.7 g，22.25 mmol，78%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 4.24 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.13 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H), 3.05 - 2.96 (m, 2H), 2.91 - 2.72 (m, 1H), 2.54 - 2.39 (m, 2H), 2.25 - 2.11 (m, 1H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

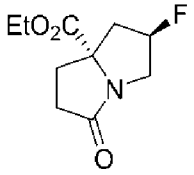
製備中間物5：(±)-(2S,7aS)-2-羥基-5-側氧基四氫-1H-吡咔-7a(5H)-甲酸乙酯



【0541】在0℃下，向2,5-二側氧基四氫-1H-吡咔-7a(5H)-甲酸乙酯

(中間物4，4.7 g，22.25 mmol)於乙醇(30 mL)中之攪拌溶液中逐份添加硼氫化鈉(0.25 g，6.68 mmol)。在0℃下，攪拌反應混合物10分鐘。用NH_4Cl飽和水溶液(2 mL)淬滅反應物且在5℃下攪拌30分鐘。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗殘餘物，藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (40 g管柱，0-7% MeOH-DCM)純化該粗殘餘物，得到(±) (2*S*,7a*S*)-2-羥基-5-側氧基四氫-1H-吡咔-7a(5H)-甲酸乙酯(2.2 g，10.32 mmol，46%產率)。存在約10%其他非鏡像異構體。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 4.71 - 4.59 (m, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.98 (dd, *J* = 12.8, 5.9 Hz, 1H), 3.12 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.91 - 2.76 (m, 1H), 2.65 - 2.39 (m, 4H), 2.16 - 1.93 (m, 1H), 1.89 - 1.81 (m, 1H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

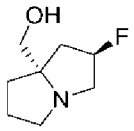
製備中間物6：(2R,7aS)-2-氟-5-側氧基四氫-1H-吡咔-7a(5H)-甲酸乙酯



【0542】 在-70℃下，向(±) (2*S*,7a*S*)-2-羥基-5-側氧基四氫-1H-吡咔-7a(5H)-甲酸乙酯(中間物5，4.5 g，21.10 mmol)於DCM (30 mL)中之攪拌溶液中添加DAST (4.2 mL，31.7 mmol)。歷時16小時之時段將反應混合物逐漸升溫至室溫。將反應混合物冷卻至0℃且用MeOH (1.5 mL)淬滅，且用水(50 mL)稀釋。用DCM萃取混合物(3次)。經合併之萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物，藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (40 g管柱，55%石油醚-EtOAc)純化該殘餘物，得到呈黃色液體狀之(±)-(2*R*,7a*S*)-2-氟-5-側氧基四氫-1H-吡咔-7a(5H)-甲酸乙酯(2.1 g，9.76 mmol，46.2%產率)。藉由

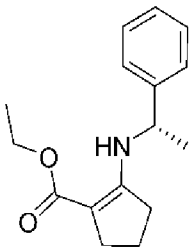
以下純化化合物：對掌性超臨界流體層析(SFC) (管柱：CHIRALPAK™ IC (Daicel，Japan) (250×21 mm，5 μm)；70% CO_2、30%共溶劑、0.2% $NH_3.H_2O$於IPA中；流動速率：70 g/min；背壓：100巴；溫度40℃。峰1：滯留時間=3分鐘；峰2：滯留時間=4.3分鐘。峰2：^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.31 (dt, J = 54.2, 4.1 Hz, 1H), 4.30 - 4.14 (m, 3H), 3.32 - 3.07 (m, 1H), 2.87 - 2.56 (m, 3H), 2.50 - 2.36 (m, 1H), 2.32 - 2.05 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

製備中間物7：((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲醇



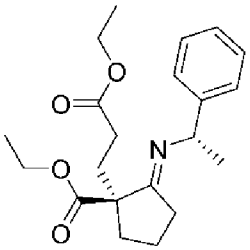
【0543】 將(2*R*,7a*S*)-2-氟-5-側氧基四氫-1H-吡咔-7a(5H)-甲酸乙酯(中間物6，1 g，4.65 mmol)於THF (9 mL)中之溶液逐滴添加至2.4M LAH (2.90 mL，6.97 mmol)於THF中之冰冷溶液中。將反應混合物加熱至70℃持續4小時。將反應混合物冷卻至0℃，用水(1.2 mL)、10% NaOH (3 mL)及額外的水(3 mL)淬滅。隨後，攪拌反應混合物10分鐘且經由矽藻土墊(CELITE™, Sigma Aldrich, St. Louis, MO)過濾。用EtOAc洗滌墊。在減壓下濃縮濾液且藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (12 g管柱，20至60% MeOH-DCM)純化，得到呈無色液體狀之((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲醇(550 mg，3.45 mmol，74%產率)。TLC系統：20% MeOH-DCM (Rf：0.1)；^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.29 - 5.11 (m, 1H), 3.26 (s, 2H), 3.24 - 3.13 (m, 2H), 3.13 - 3.01 (m, 1H), 2.98 - 2.83 (m, 1H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 2.06 - 2.01 (m, 1H), 1.99 - 1.73 (m, 4H)。(未出現可交換之OH質子)。

製備中間物8：(S)-2-((1-苯基乙基)胺基)環戊-1-烯-1-甲酸乙酯



【0544】在室溫下，向2-側氧基環戊烷-1-甲酸乙酯(140.5 g，900 mmol)及4 Å 分子篩於DCM (500 mL)中之攪拌溶液中添加(*S*)-1-苯基乙-1-胺(109 g，900 mmol)。在回流下攪拌反應混合物1天。將反應混合物冷卻至室溫，經由矽藻土墊(CELITE™，Sigma Aldrich, St. Louis, MO)過濾且在減壓下濃縮濾液，得到粗殘餘物，藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (使用4-5%乙酸乙酯/石油醚)純化該粗殘餘物，得到(*S*)-2-((1-苯基乙基)胺基)環戊-1-烯-1-甲酸乙酯(233 g，898 mmol，100%產率)。MS(ESI) *m/z*: 259.8 $[M+H]^+$。

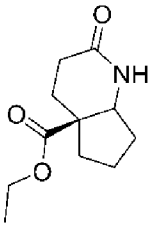
製備中間物9：(S,E)-1-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-2-(((S)-1-苯基乙基)亞胺基)環戊烷-1-甲酸乙酯



【0545】在0℃下，向氯化鋅(II)於2-MeTHF (473 mL，898 mmol)及丙烯酸乙酯(90 g，898 mmol)中之混合物中逐滴添加含(*S*)-2-((1-苯基乙基)胺基)環戊-1-烯-1-甲酸乙酯(中間物8，233 g，898 mmol)之THF (233 mL)中，且在0℃下攪拌混合物16小時。用飽和NaOH溶液中和反應混合物且用EtOAc (3×500 mL)萃取。經合併之萃取物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈無色油狀之(*S,E*)-1-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-2-(((*S*)-1-苯基乙基)亞胺基)環戊烷-1-甲酸乙酯(300 g，835 mmol，93%產率)，其

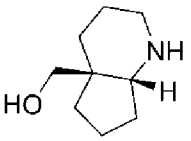
不經進一步純化即用於下一步驟。MS(ESI) *m/z*: 360.1 $[M+H]^+$。

製備中間物10：(4aS)-2-側氧基八氫-4aH環戊并[b]吡啶-4a-甲酸乙酯



【0546】 在室溫下，在50 PSI氫氣下將(*S,E*)-1-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-2-(((*S*)-1-苯基乙基)亞胺基)-環戊烷-1-甲酸乙酯(中間物9，145 g，403 mmol)及10%鈀/碳(35 g，10w/w%)於乙醇(336 mL)中之混合物氫化18小時。經由矽藻土墊(CELITE™，Sigma Aldrich, St. Louis, MO)過濾反應混合物，且在減壓下濃縮濾液，得到粗殘餘物，藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (使用4-5%乙酸乙酯/石油醚)純化該粗殘餘物，得到呈無色油狀之(*4aS*)-2-側氧基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-甲酸乙酯(36 g，170 mmol，42.2%產率)MS(ESI) *m/z*: 211.6 $[M+H]^+$。

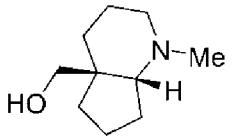
製備中間物11：((4aS,7aR)-八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲醇



【0547】 將(*4aS*)-2-側氧基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-甲酸乙酯(中間物10，23.7 g，112 mmol)於THF (415 mL)中之溶液逐滴添加至1M LAH (258 mL，258 mmol)於THF中之冰冷溶液中。將反應混合物加熱至70℃持續4小時。將反應混合物冷卻至0℃，用水(9.8 mL)、10% NaOH (9 mL)及額外的水(27 mL)淬滅。隨後，將反應混合物升溫至室溫且攪拌20分鐘。經由矽藻土墊(CELITE™，Sigma Aldrich, St. Louis, MO)過濾反應混合物且用過量EtOAc洗滌。濾液經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃

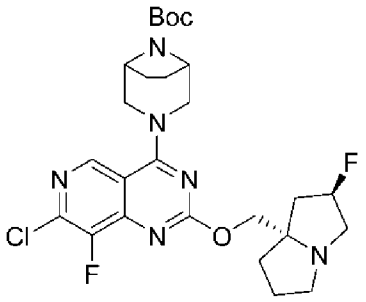
縮，得到呈白色固體狀之((*4aS,7aR*)-八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲醇(17.3 g，111 mmol，99%產率)，其不經進一步純化即原樣用於下一步驟。MS(ESI) *m/z*: 156.0 $[M+H]^+$。

製備中間物12：((4aS,7aR)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲醇



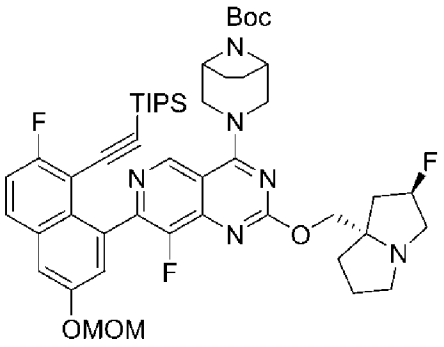
【0548】將((*4aS,7aR*)-萘-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲醇(中間物11，33.8 g，218 mmol)於MeOH (335 mL)中之溶液冷卻至5℃，且歷時5分鐘添加甲醛(51.0 mL，653 mmol)，接著分數份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(50.8 g，239 mmol)，且接著在室溫下攪拌4小時。4小時後，濃縮反應混合物且用300 mL 2-MeTHF稀釋，接著用飽和K_2CO_3水溶液洗滌。用EtOAc (7×)萃取水相，且經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗殘餘物。藉由以下純化化合物：對掌性SFC[(管柱：BEH 2-乙基吡啶(5×25 cm，5 μm)；90% CO_2、10%共溶劑、0.2% NH_4OH於MeOH中；流動速率：300 mL/min；背壓：100巴；溫度35℃，得到((*4aS,7aR*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲醇(28 g，166 mmol，76%產率)。1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 3.82 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.70 - 3.59 (m, 2H), 2.86 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 2.55 - 2.46 (m, 1H), 2.41 - 2.33 (m, 1H), 2.33 - 2.24 (m, 3H), 1.98 - 1.83 (m, 2H), 1.83- 1.72 (m, 1H), 1.68 - 1.51 (m, 4H), 1.48 - 1.33 (m, 3H)。

製備中間物13：3-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯



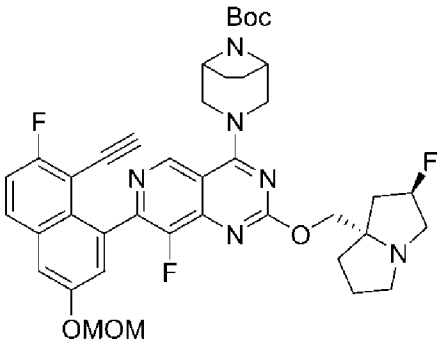
【0549】 向[(*2R,7aS*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲醇、HCl鹽(中間物7，5.48 g，28.0 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加大約10 g Na_2CO_3且在室溫下攪拌混合物30分鐘。過濾固體，且在20℃下在減壓下蒸發濾液，得到游離胺，將該游離胺溶解於1,4-二噁烷(100 mL)中。隨後，將3-{2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基}-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(中間物3，10 g，23.35 mmol)及Cs_2CO_3 (22.82 g，70.0 mmol)添加至上述溶液中，且在密封管中在85℃下將反應混合物加熱16小時。經由矽藻土墊(CELITE™，Sigma Aldrich, St. Louis, MO)過濾反應混合物，用過量DCM洗滌且在減壓下濃縮濾液，得到粗殘餘物，藉由矽膠管柱層析使用COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (120 g REDISEP™管柱(Teledyne ISCO, Lincoln, NE)，80至100% EtOAc-石油醚)純化該粗殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(7 g，12.70 mmol，54.4%產率)。MS(ESI) *m/z*: 553.5 $(M+H)^+$。

製備中間物14：3-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-7-[7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-{2-[參(丙-2-基)矽烷基]乙炔基}萘-1-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯



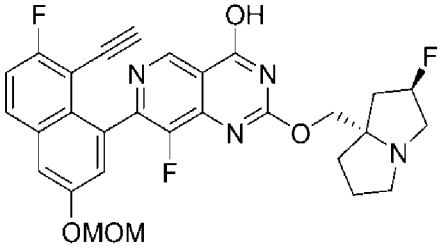
【0550】 向3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(中間物13，5 g，9.07 mmol)於1,4-二噁烷(110 mL)及水(33 mL)中之攪拌溶液中添加((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷(5.12 g，9.98 mmol)及Cs_2CO_3 (8.87 g，27.2 mmol)，接著添加$PdCl_2$(dppf) (0.66 g，0.907 mmol)。用N_2吹掃反應混合物5分鐘，且接著在微波反應器中在105℃下加熱1小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物，藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (使用80 g矽膠管柱,使用50至100%乙酸乙酯/石油醚)純化該粗產物，得到呈褐色固體狀之3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-7-[7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-{2-[參(丙-2-基)矽烷基]乙炔基}萘-1-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(3.5 g，3.88 mmol，43%產率)。MS(ESI) *m/z*: 901.7 $[M+H]^+$。

製備中間物15：3-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯



【0551】 向3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-7-[7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-{2-[參(丙-2-基)矽烷基]乙炔基}萘-1-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(中間物14，3.7 g，4.11 mmol)於DMF (50 mL)中之攪拌溶液中添加CsF (6.24 g，41.1 mmol)。在50℃下加熱反應混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。經合併之有機層經鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈褐色液體狀之3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(2.9 g，3.89 mmol，95%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS(ESI) *m/z*: 746.6 $[M+H]^+$。

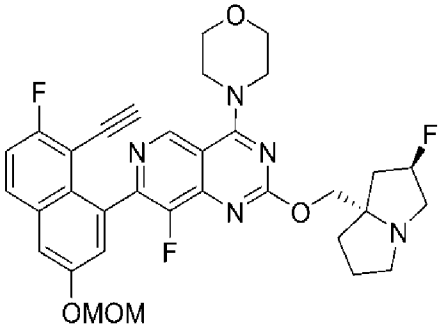
製備中間物16：2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇



【0552】 向3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(中間物15，3 g，4.03 mmol)於

EtOH (15 mL)及THF (15 mL)中之攪拌溶液中添加NaOH (1M 水溶液) (40.3 mL，40.3 mmol)。在70℃下將反應混合物加熱3小時。將反應混合物冷卻至室溫，在減壓下蒸發溶劑且用乙酸乙酯稀釋殘餘物。用NH_4Cl飽和溶液、水及鹽水洗滌有機層。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗化合物，藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (24 g矽膠管柱，使用10-20% MeOH/DCM)純化該粗化合物，得到呈褐色固體狀之2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇(850 mg, 1.544 mmol，38.3%產率)。MS(ESI) *m/z*: 551.4 $[M+H]^+$。

製備中間物17：(2R,7aS)-7a-[({7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟-4-(味啉-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基}氧基)甲基]-2-氟-六氫-1H-吡咔

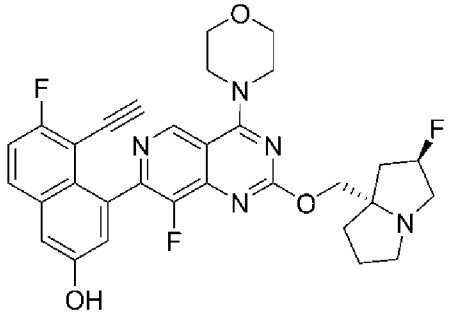


【0553】 向2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇(中間物16，400 mg，0.727 mmol)於ACN (10 mL)中之攪拌溶液中添加味啉(76 mg，0.872 mmol)、三乙胺(0.405 mL，2.91 mmol)及BOP (482 mg，1.09 mmol)。在80℃下將反應混合物加熱8小時。將反應混合物冷卻至室溫，在減壓下蒸發溶劑且用乙酸乙酯稀釋殘餘物。有機層用水及鹽水洗滌，且接著經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗殘餘物。藉由

COMBIFLASH™層析(Teledyne ISCO, Lincoln, NE) (40 g REDISEP™管柱(Teledyne ISCO, Lincoln, NE)，用梯度為60-100%之EtOAc/石油醚溶離)純化粗物質。蒸發含有所需產物之溶離份，得到呈褐色液體狀之(2*R*,7a*S*)-7a-[({7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟-4-(味啉-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基}氧基)甲基]-2-氟-六氫-1H-吡咔(450 mg，89%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS(ESI) *m/z*: 620.6 $[M+H]^+$。

實例1-1

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(味啉-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇

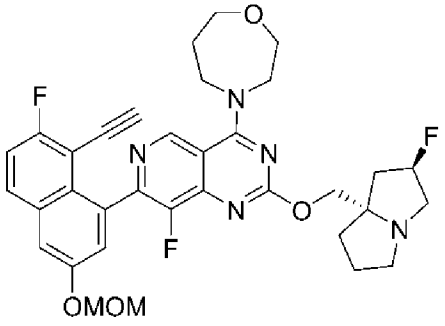


1-1

【0554】 在0℃下，向4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-八氫吡咯并[3,2-b]吡咯-1-甲酸三級丁酯(中間物17，500 mg，0.807 mmol)於乙腈(5 mL)中之攪拌溶液中添加4N HCl (0.49 mL，16.14 mmol於1,4-二噁烷中)且將反應混合物在室溫下攪拌1小時。在減壓下(在較低溫度下，約30℃)移除反應混合物之揮發物，且粗殘餘物與1,4-二噁烷共蒸發。接著將粗殘餘物溶解於1,4-二噁烷(2 mL)中且添加過量TEA (1 mL)。在減壓下濃縮混合物，得到灰白色固體。藉由以下純化粗化合物：

製備型HPLC（高效液相層析）[HPLC方法：製備型管柱：EVO (250×30×5)，移動相A：10 mM碳酸氫銨於水中-9.5 pH；移動相B：乙腈；梯度=0(分鐘)-20%，8-48%，13.5-48%，14-100%，15-100%，15.5-20-20%；溫度：27℃；流動速率：30.0 mL/min；偵檢：220及254 nm之UV]，得到4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咘-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(味啉-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇(50 mg，0.084 mmol，10.4%產率)。MS(ESI) m/z: 576.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.13 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 5.9, 9.1 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.37 - 5.19 (m, 1H), 4.15 - 4.11 (m, 2H), 4.05 - 3.92 (m, 7H), 3.84 - 3.82 (m, 4H), 3.15 - 2.99 (m, 3H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.20 - 1.98 (m, 2H), 1.93 - 1.70 (m, 2H)。

製備中間物18：(2R,7aS)-7a-[({7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基}氧基)甲基]-2-氟-六氫-1H-吡咘

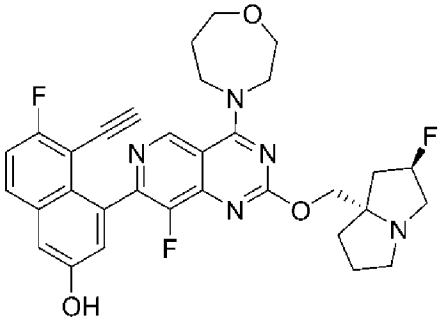


【0555】向2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咘-7a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇(300 mg，0.545 mmol)於ACN (10 mL)中之攪拌溶液中添加1,4-氧氮雜環庚烷(66.1 mg，0.654 mmol)、DIPEA (0.29 mL，1.635 mmol)及BOP (362

mg，0.817 mmol)。在80℃下將反應混合物加熱8小時。將反應混合物冷卻至室溫，在減壓下蒸發溶劑且用乙酸乙酯稀釋殘餘物。有機層用水及鹽水洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗殘餘物。藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISCO, Lincoln, NE) (40 g REDISEP™管柱(Teledyne ISCO, Lincoln, NE)，用梯度為60至100%之EtOAc/石油醚溶離)純化粗物質。蒸發含有所需產物之溶離份，得到呈褐色液體狀之(2*R*,7a*S*)-7a-[({7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基}氧基)甲基]-2-氟-六氫-1H-吡咔(330 mg，96%產率)。MS(ESI) *m/z*: 634.6 $[M+H]^+$。

實例1-2

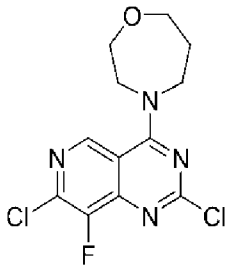
4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇



【0556】 在0℃下，向(2*R*,7a*S*)-7a-[({7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基}氧基)甲基]-2-氟-六氫-1H-吡咔(330 mg，0.521 mmol)於乙腈(5 mL)中之攪拌溶液中添加4N HCl (1.3 mL，5.21 mmol於1,4-二噁烷中)，且在室溫下攪拌反應混合物1小時。在減壓下(在較低溫度下，約30℃)移除反應混合物之揮發物，且粗殘餘物與1,4-二噁烷共蒸發。接著將粗殘餘物溶解於1,4-二噁烷(2 mL)中且添加過量TEA (1 mL)。在減壓下蒸發混合物，得

到灰白色固體。藉由以下純化粗化合物：製備型HPLC [HPLC方法：製備型管柱：Waters XBridge BEH C18 XP (50×2.1 mm) 2.5 μm，移動相A：具有10 mM NH_4OAc之5:95乙腈:水；移動相B：具有10 mM NH_4OAc之95:5乙腈:水；溫度：50℃；梯度：0%至100% B歷時3分鐘；流動速率：1.1 mL/min。注射2條件：管柱：Waters XBridge BEH C18 XP (50×2.1 mm) 2.5 μm；移動相A：具有0.1% TFA之5:95 乙腈:水；移動相B：具有0.1% TFA之95:5乙腈:水；溫度：50℃；梯度：0-100% B歷時3分鐘；流動速率：1.1 mL/min]，得到4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇(28 mg，0.047 mmol，9.12%產率)；MS(ESI) m/z: 590.4 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.27 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.51 - 7.36 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.55 - 5.16 (m, 1H), 4.22 - 4.01 (m, 6H), 4.00 - 3.89 (m, 3H), 3.82 - 3.72 (m, 2H), 3.19 - 2.96 (m, 3H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.71 - 2.69 (m, 1H), 2.20 - 1.96 (m, 4H), 1.90 - 1.71 (m, 3H)。

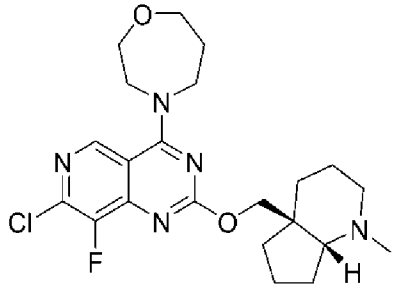
製備中間物19：4-{2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基}-1,4-氧氮雜環庚烷



【0557】 在-40℃下，向市售2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(1 g，3.96 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (1.38 mL，7.92

mmol)，接著添加1,4-氧氮雜環庚烷(0.401 g，3.96 mmol)。在-40℃下攪拌反應混合物30分鐘。反應混合物用水淬滅且用DCM萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗產物。粗化合物藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (40 g矽膠管柱，使用50至80%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色固體狀之3-{2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基}-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(0.85 g，2.68 mmol，68%產率)。MS(ESI) *m/z*: 317.2 $[M+H]^+$。

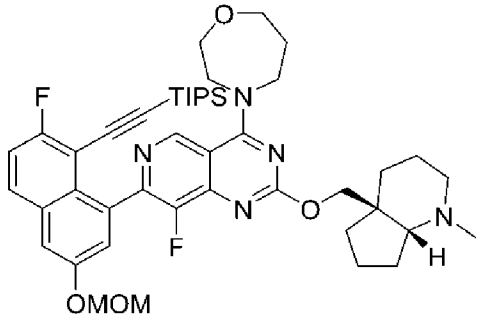
製備中間物20：4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷



【0558】 在0℃下，向((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲醇(0.48 g，2.84 mmol)於無水THF (9 mL)中之攪拌溶液中添加氫化鈉(0.189 g，4.73 mmol，60 w/w%)，且在相同溫度下攪拌1小時。接著在0℃下添加於THF (2 mL)中之4-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷(0.75 g，2.365 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌1小時。用冰冷水淬滅反應混合物且用EtOAc (2×)萃取。經合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗殘餘物。藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (40 g矽膠管柱；含70%至80%EtOAc之石油醚作為溶離劑)純化粗殘餘物，得到呈灰白色固體狀之4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧

基}-7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷(550 mg，1.222 mmol，52%產率)。MS(ESI) *m/z*: 450.4 $[M+H]^+$。

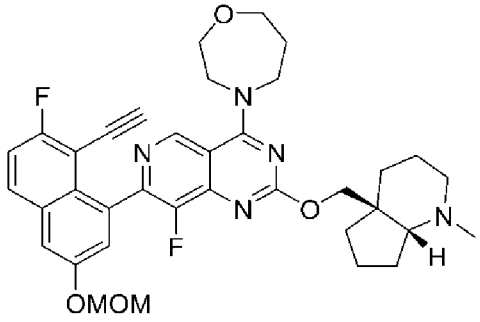
製備中間物21：4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-7-[7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-{2-[參(丙-2-基)矽烷基]乙炔基}萘-1-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷



【0559】 向4-(7-氯-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷(500 mg，1.111 mmol)於1,4-二噁烷(26 mL)、H_2O (7.5 mL)中之攪拌溶液中添加((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷(627 mg，1.222 mmol)及Cs_2CO_3 (1086 mg，3.33 mmol)。用氬氣吹掃反應混合物5分鐘且添加$PdCl_2$(dppf) (81 mg，0.111 mmol)。再次用氬氣吹掃反應混合物3分鐘，且接著在微波反應器中在100℃下加熱1小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物，藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (使用40 g矽膠管柱，使用50至100%乙酸乙酯/石油醚)純化該粗產物，得到呈褐色固體狀之4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-7-[7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-{2-[參(丙-2-基)矽烷基]乙炔基}萘-1-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷(500

mg，0.625 mmol，56%產率)。MS(ESI) *m/z*: 800.4 $[M+H]^+$。

製備中間物22：4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷

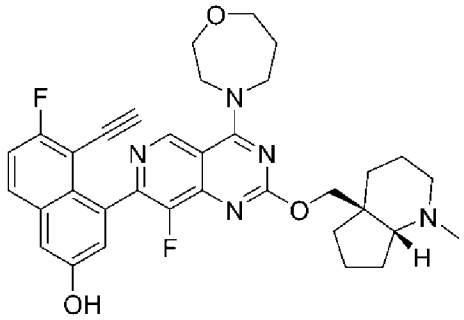


22

【0560】向4-(8-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷(0.5 g，0.625 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加CsF (0.95 g，41.1 mmol)。在50℃下加熱反應混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈褐色液體狀之4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS(ESI) *m/z*: 644.3 $[M+H]^+$。

實例1-3

4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇



【0561】 在0℃下，向4-(8-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷(450 mg，0.562 mmol)於乙腈(5 mL)中之攪拌溶液中添加HCl (4M於二噁烷中)(0.703 mL，2.81 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物1小時。在減壓下(在較低溫度下，約30℃)移除反應混合物之揮發物，且粗殘餘物與1,4-二噁烷共蒸發。接著將粗殘餘物溶解於1,4-二噁烷(2 mL)中且添加過量TEA (1 mL)。在減壓下蒸發混合物，得到灰白色固體。藉由以下純化粗化合物：製備型HPLC [HPLC方法：製備型管柱：YMC ExRS (20×250)5u，移動相A：10 mM碳酸氫銨於水中-9.5 pH；移動相B：乙腈；梯度=0(分鐘)-50%，2-50%，15-70%，16-70%，17-100%；溫度：27℃；流動速率：19 mL/min；偵檢：在220及254 nm處之UV]，得到4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇(78mg，0.127 mmol，23%產率)。MS(ESI) m/z: 600.4 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.16 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.23 - 4.07 (m, 5H), 4.03 - 3.91 (m, 3H), 3.81 - 3.73 (m, 2H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.69 - 2.59

(m, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 4H), 2.14 - 2.06 (m, 3H), 1.92 - 1.65 (m, 3H), 1.65 - 1.49 (m, 6H), 1.47 - 1.33 (m, 1H)。

【0562】 根據針對實例1-1所描述之程序，用適當之起始物質製備表1中之實例。

【0563】 實例1-22/1-23、1-25/1-26、1-42/1-43、1-44/1-45、1-60/1-61、1-62/1-63、1-69/1-70、1-71/1-72、1-73/1-74、1-112/1-113、1-119/1-140、120/121、1-124、1-125、1-126/1-146、1-128、1-130/1-131、1-132/1-133、1-135/1-143、1-136、1-139、1-144合成為非鏡像異構混合物。藉由製備型HPLC純化最終化合物，得到純非鏡像異構混合物，藉由如所述之對掌性HPLC或SFC進一步純化，得到單一非鏡像異構體。在實例2-40/2-41之情況下，市售3-氰基哌啶經受對掌性SFC分離，且在實例1-114、1-116、1-117、1-118、1-138、1-140及1-142之情況下，合成外消旋片段且接著在反應工序開始後進行對掌性SFC分離，得到單一非鏡像異構體。出現在表中之實例編號後的上標表示使用以下對掌性分離條件中之哪一者：

A) CHIRALCEL™ OJ-H (Daicel, Japan) (250×21)mm，5 μm；CO_2%：70%；共溶劑%：30%；0.2% DEA於IPA中；總流動速率：80.0 g/min；背壓：100巴；溫度：35℃；UV：240 nm

B) CHIRALPAK™ IC (Daicel, Japan) (250×21)mm，5 μm；CO_2%：75%；共溶劑%：25%；0.2% DEA於甲醇中；總流動速率：90.0 g/min；背壓：100巴；溫度：35℃；UV：220 nm

C) CHIRALPAK™ IE (Daicel, Japan) (250×30)mm，5 μm；CO_2%：50%；共溶劑%：50%；0.2% IPA於甲醇中；總流動速率：120.0

g/min；背壓：100巴；溫度：35℃；UV：254 nm

D) CHIRALPAK™ IE (Daicel, Japan) (250×30)mm，5 μm；CO_2%：70%；共溶劑%：30%；0.2% IPA於甲醇中；總流動速率：150.0 g/min；背壓：100巴；溫度：35℃；UV：220 nm

E) CHIRALPAK™ IE (Daicel, Japan) (250×30)mm，5 μm；移動相A：；移動相B：10 mM乙酸銨於甲醇中；0.07%乙酸；流動速率：30.0 ml/min；梯度：T/%B：0/100；32/100

F) WHELK-O™ 1 (R,R) (Regis Technologies, Morton Grove, IL) (250×21)mm，5 μm；CO_2%：70%；共溶劑%：30%之0.2% DEA於ACN/IPA中；總流動速率：90.0 g/min；背壓：100巴；溫度：35℃；UV：220 nm

G) LUX™ Cellulose-2 (Phenomenex, Torrance, CA) (250×21.5)mm，5 μm；CO_2%：60%；共溶劑%：40%之5mM乙酸銨於ACN:MEOH (50:50)中；總流動速率：80.0 g/min；背壓：100巴；溫度：35℃；UV：220 nm

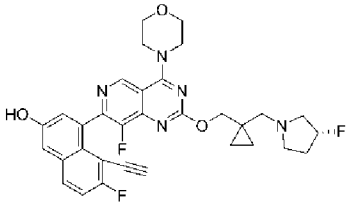
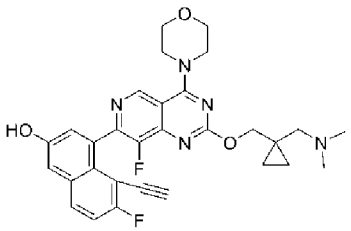
H) LUX™ Cellulose-1 (Phenomenex, Torrance, CA) (250×21.5)mm，5 μm；CO_2%：50%；共溶劑%：50%之5mM乙酸銨於MEOH中；總流動速率：80.0g/min；背壓：100巴；溫度：35℃；UV：220 nm

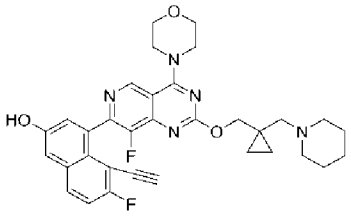
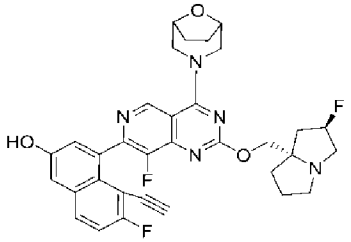
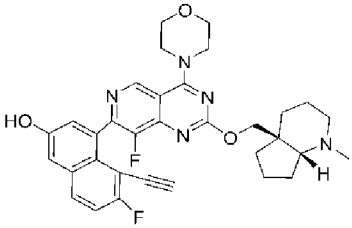
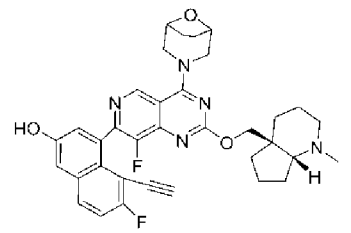
I) LUX™ Cellulose-4 (Phenomenex, Torrance, CA) (250×21.5)mm，5 μm；CO_2%：50%；共溶劑%：50%之5mM銨於MEOH中；總流動速率：70.0 g/min；背壓：100巴；溫度：35℃；UV：220 nm

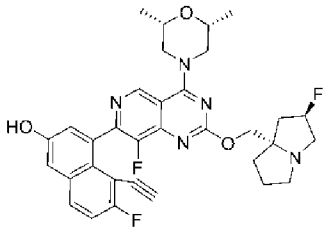
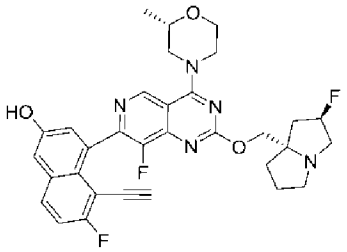
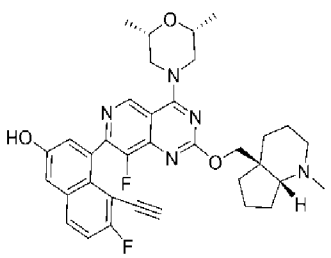
J) CHIRALPAK™ IG (Daicel, Japan) (250×21)mm，5 μm；CO_2%：75%；共溶劑%：25%之0.2%氨於甲醇中；總流動速率：90.0g/min；背壓：100巴；溫度：35℃；UV：220 nm

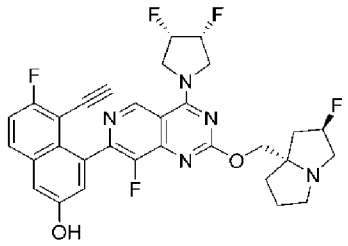
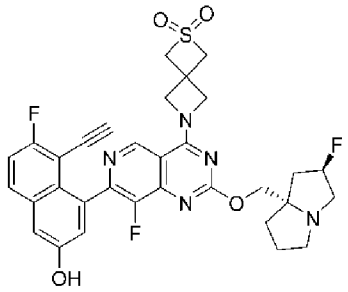
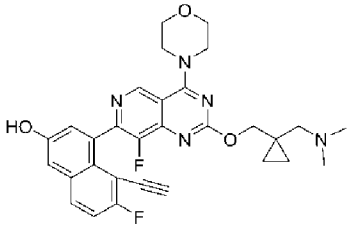
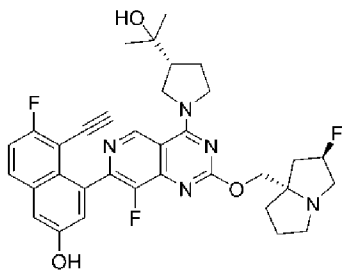
K) CHIRALCEL™ OD-H (Daicel, Japan) (250×21)mm，5 μm；CO_2%：80%；共溶劑%：20%之0.2%氨於甲醇中；總流動速率：80.0g/min；背壓：100巴；溫度：35℃；UV：220 nm

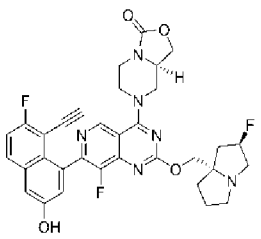
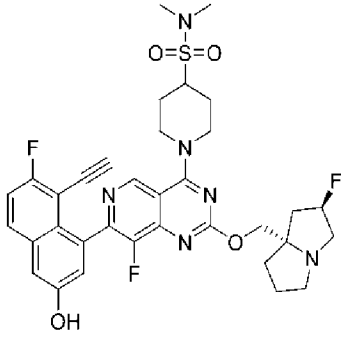
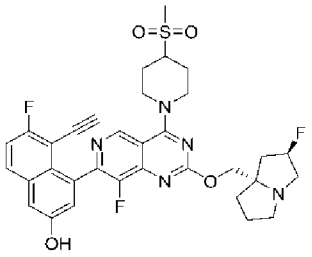
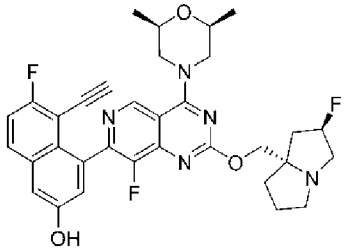
表1

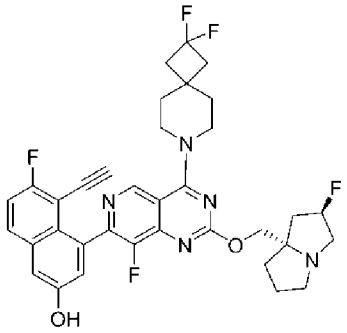
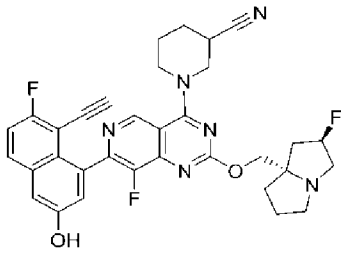
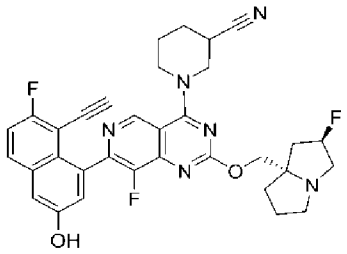
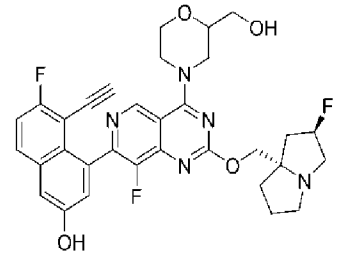
#	*結構*	*IUPAC*	*LCMS* $(M+H)^+$	*^{1}H NMR*
1-4		5-乙炔基-6-氟-4-{8-氟-2-[(1-{[(3*R*)-3-氟吡咯啶-1-基]甲基}環丙基)甲氧基]-4-(味啉-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基}萘-2-醇	590.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.23 - 10.13 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.28 - 5.07 (m, 1H), 4.35 - 4.21 (m, 2H), 4.08 - 3.97 (m, 2H), 3.96 - 3.88 (m, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 5H), 2.91 - 2.76 (m, 2H), 2.70 - 2.55 (m, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 2H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 2.19 - 2.03 (m, 1H), 1.93 - 1.76 (m, 1H), 0.64 (m, 2H), 0.48 - 0.42 (m, 2H)
1-5		4-[2-({1-[(二甲基胺基)甲基]環丙基}甲氧基)-8-氟-4-(味啉-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基]-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	546.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.17 (dd, *J* = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 9.11 - 9.06 (m, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.28 - 4.24 (m, 2H), 4.04 - 3.90 (m, 4H), 3.83 - 3.81 (m, 3H), 2.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 6H), 2.28 - 2.16 (m, 4H), 0.70 - 0.64 (m, 2H), 0.51 - 0.39 (m, 2H)

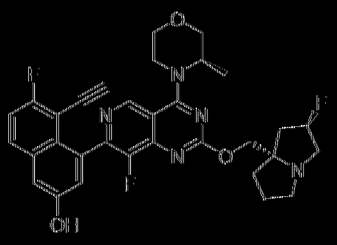
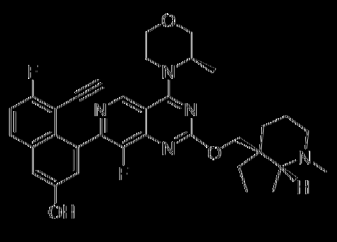
1-6		5-乙炔基-6-氟-4-[8-氟-4-(味啉-4-基)-2-({1-[(哌啶-1-基)甲基]環丙基}甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基]萘-2-醇	586.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 9.09 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 5.9, 8.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.07 - 3.99 (m, 2H), 3.97 - 3.90 (m, 3H), 3.85 - 3.79 (m, 5H), 3.18 (s, 2H) 2.11 (s, 2H), 1.67 - 1.36 (m, 4H), 1.24 (s, 2H), 0.94 - 0.81 (m, 1H), 0.79 - 0.66 (m, 2H), 0.59 - 0.39 (m, 2H).
1-7		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	602.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 10.16 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 9.5, 6.0 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.46 - 5.21 (m, 1H), 4.53 - 4.44 (m, 3H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.79 - 3.65 (m, 2H), 3.29 - 3.27 (m, 2H), 3.21 - 3.11 (m, 2H), 2.53 - 2.52 (m, 1H), 2.13 - 2.06 (m, 2H), 1.93 - 1.77 (m, 7H), 1.24 (s, 1H)
1-8		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-(味啉-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	586.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 9.07 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 8.9, 6.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.48 (d, J=10.6 Hz, 1H), 4.18 - 4.11 (m, 1H), 4.04 - 3.89 (m, 6H), 3.85 - 3.79 (m, 4H), 2.24 - 2.20 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.08 - 2.03 (m, 2H), 1.63 - 1.54 (m, 4H), 1.43 - 1.37 (m, 2H), 1.26 - 1.22 (m, 3H).
1-9		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-{8-氧雜-3-氮雜雙環	612.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 10.16 (br d, J = 1.0 Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 1H), 7.47 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.51 - 4.41 (m, 4H), 4.27 (br dd, J =

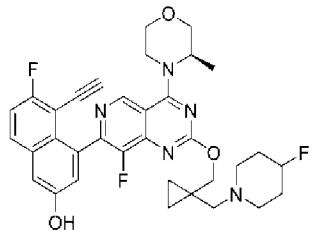
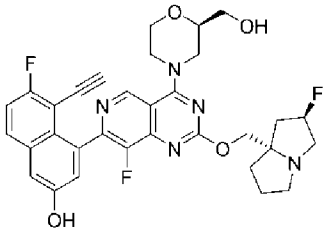
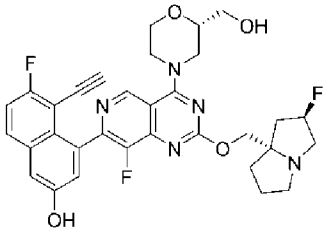
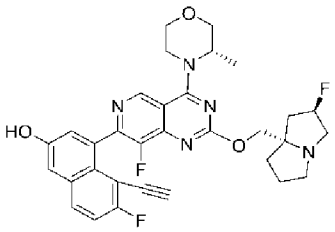
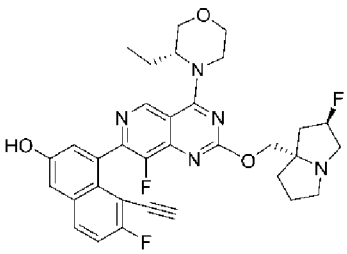
		[3.2.1]辛-3-基}吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇		12.3, 7.9 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.77 - 3.62 (m, 2H), 2.28 - 2.16 (m, 5H), 1.88 - 1.80 (m, 4H), 1.75 - 1.36 (m, 10H), 1.27 - 1.22 (m, 1H)
1-10		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-二甲基味啉-4-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	604.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 9.08 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 6.0, 9.3 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.39 - 5.16 (m, 1H), 4.44 (br d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.40 - 4.33 (m, 1H), 4.21 - 4.09 (m, 1H), 4.04 (dd, *J* = 7.4, 10.4 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 3.88 - 3.73 (m, 2H), 3.13 - 3.00 (m, 5H), 2.90 - 2.77 (m, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 3H), 1.92 - 1.70 (m, 3H), 1.20 (dd, *J* =3.3, 6.0 Hz, 5H).
1-11		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(2*S*)-2-甲基味啉-4-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	590.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm = 10.17 (s, 1H), 9.11 - 9.09 (m, 1H), 7.98 (dd, *J* =9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* =9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* =2.6 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* =2.4 Hz, 1H), 4.49 - 4.42 (m, 1H), 4.40 - 4.21 (m, 2H), 4.02 - 3.95 (m, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.81 - 3.68 (m, 3H), 3.61 - 3.40 (m, 3H), 3.28 - 3.14 (m, 3H), 2.54 - 2.52 (m, 1H), 2.31 - 2.05 (m, 2H), 2.03 - 1.82 (m, 3H), 1.25 - 1.17 (m, 3H).
1-12		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-二甲基味啉-4-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-	614.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm= 10.19 (br d, *J* =1.3 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* =9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* =8.9 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* =2.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 4.55 - 4.33 (m, 3H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 3.99 (d, *J* =3.9 Hz, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 2H), 3.14 - 3.04 (m, 2H), 2.81 -

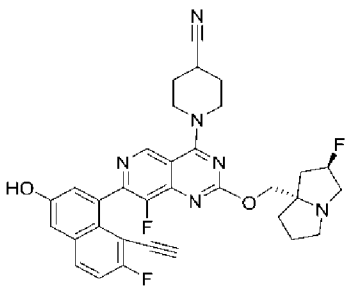
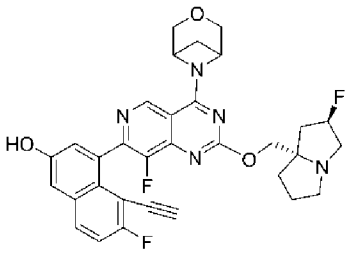
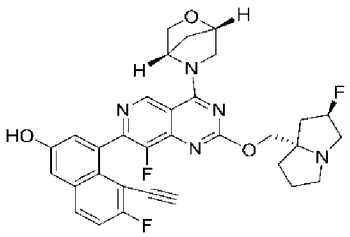
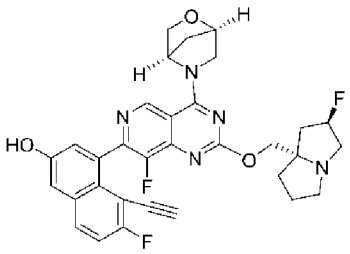
		氟萘-2-醇		2.70 (m, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 4H), 2.11 (s, 1H), 1.88 - 1.81 (m, 1H), 1.77 - 1.70 (m, 1H), 1.69 - 1.52 (m, 6H), 1.46 - 1.40 (m, 1H), 1.27 - 1.18 (m, 7H).
1-13		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-4-[(3*R*,4*S*)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	596.2	
1-14		6-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2¿6-硫雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-2,2-二酮	636.2	
1-15		4-[2-({1-[(二甲基胺基)甲基]環丙基}甲氧基)-8-氟-4-(吡啉-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基]-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	546.3	
1-16		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3R)-3-(2-羥基丙-2-基)吡咯啶-1-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	618.1	

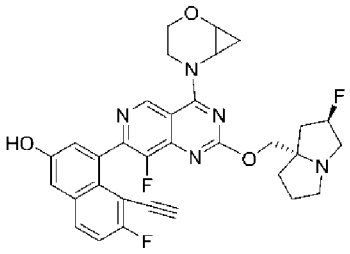
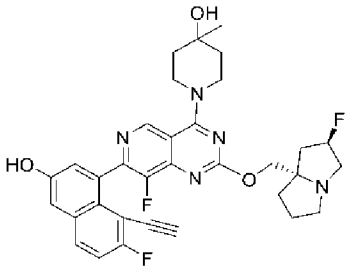
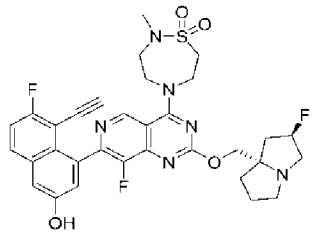
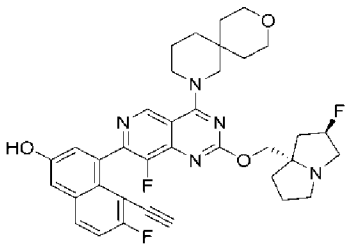
1-17		(8a*R*)-7-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-六氫-1H-[1,3]噁唑并[3,4-a]哌啡-3-酮	631.2	
1-18		1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-*N*,*N*-二甲基哌啶-4-磺醯胺	681.3	
1-19		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(4-甲烷磺醯基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	652.2	
1-20		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-二甲基味啉-4-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	604.3	

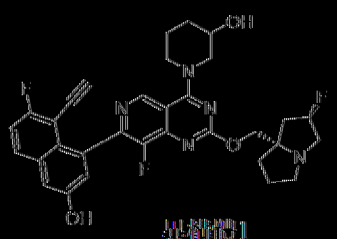
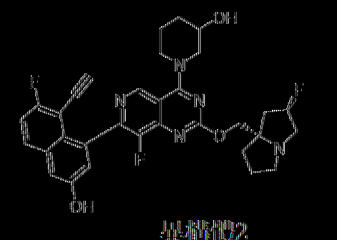
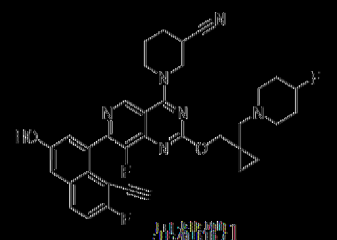
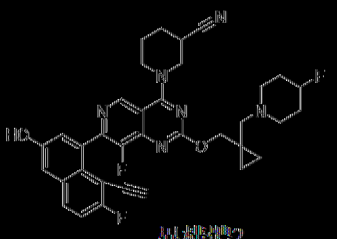
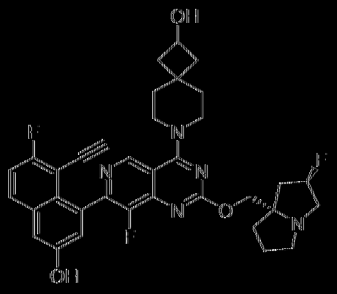
1-21		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-4-{2,2-二氟-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基}-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	650.3	
1-22		1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-甲腈	599.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 10.18 (d, *J*=4.1 Hz, 1H), 9.09 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 1H), 7.47 (t, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.22 (dd, *J*=4.2, 2.7 Hz, 1H), 5.46 - 5.24 (m, 1H), 4.41 - 3.91 (m, 6H), 3.87 - 3.71 (m, 2H), 3.26 - 3.07 (m, 3H), 3.01 - 2.86 (m, 1H), 2.28 - 1.75 (m, 10H)
1-23		1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-甲腈	599.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 10.21 - 10.15 (m, 1H), 9.13 - 9.06 (m, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 1H), 7.47 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J*=6.6, 2.5 Hz, 1H), 5.54 - 5.26 (m, 1H), 4.45 - 3.93 (m, 6H), 3.87 - 3.71 (m, 2H), 3.24 (br s, 4H), 2.28 - 1.77 (m, 10H)
1-24		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[2-(羥甲基)味啉-4-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	606.5	

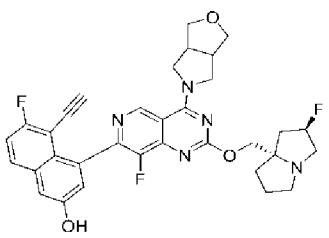
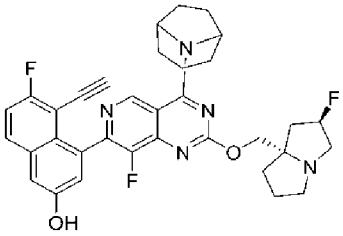
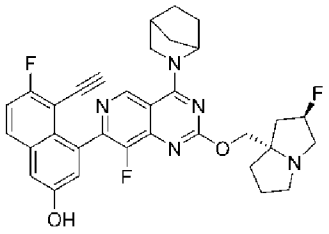
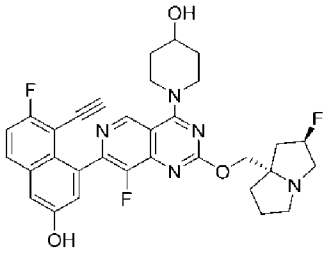
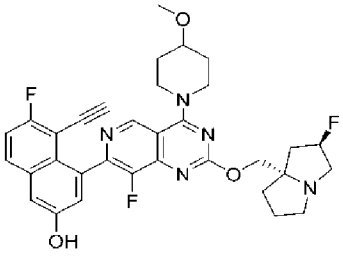
1.25A	 见结构1	1-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氢-1H-吡咯并[1b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-萘基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-甲腈	609.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 10.20 (br d, *J*= 1.3 Hz, 1H), 9.08 (d, *J*= 6.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J*= 8.3, 6.6 Hz, 1H), 7.47 (t, *J*= 9.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*= 2.3 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J*= 4.3, 2.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.13 (m, 2H), 4.00 - 3.88 (m, 3H), 3.84 - 3.69 (m, 2H), 2.55 - 2.53 (m, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 3H), 2.09 - 2.01 (m, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 3H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.64 (br d, *J*= 4.3 Hz, 6H), 1.56 - 1.45 (m, 3H), 1.18 - 1.12 (m, 1H)
1.26A	 见结构2	1-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氢-1H-吡咯并[1b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-萘基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-甲腈	609.3	
1.27		4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	590.3	
1.28		4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氢-1H-吡咯并[1b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	600.3	

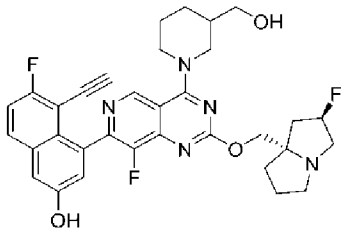
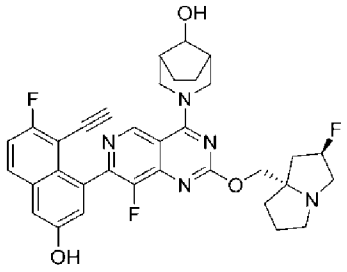
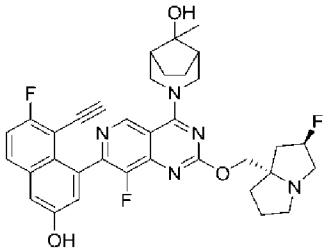
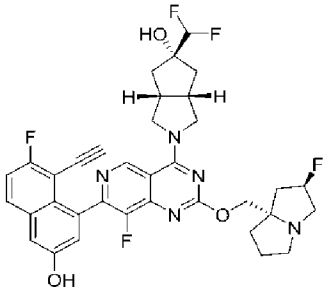
1-29		5-乙炔基-6-氟-4-[8-氟-2-({1-[(4-氟哌啶-1-基)甲基]環丙基}甲氧基)-4-[(3R)-3-甲基味啉-4-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基]萘-2-醇	618.3	
1-30		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(2*R*)-2-(羥甲基)味啉-4-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	606.3	
1-31		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(2*S*)-2-(羥甲基)味啉-4-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	606.3	
1-32		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3*S*)-3-甲基味啉-4-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	590.3	
1-33		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-4-[(3*R*)-3-乙基味啉-4-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	604.3	

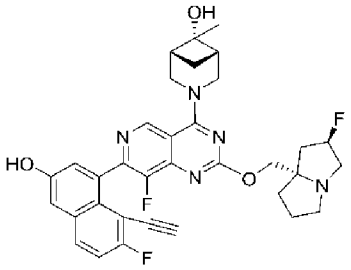
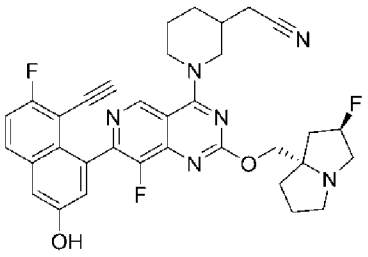
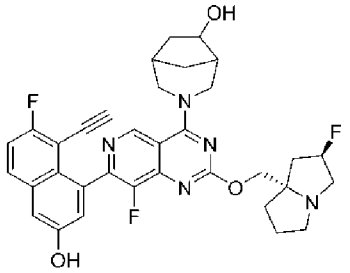
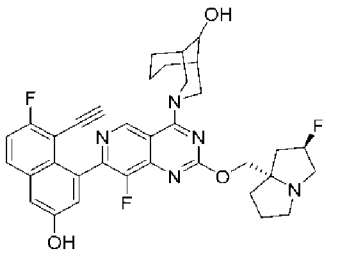
1-34		1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲腈	599.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 10.20 (br d, *J*=1.3 Hz, 1H), 9.08 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J*=8.3, 6.6 Hz, 1H), 7.47 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J*=4.3, 2.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.13 (m, 2H), 4.00 - 3.88 (m, 3H), 3.84 - 3.69 (m, 2H), 2.55 - 2.53 (m, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 3H), 2.09 - 2.01 (m, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 3H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.64 (br d, *J*=4.3 Hz, 6H), 1.56 - 1.45 (m, 3H), 1.18 - 1.12 (m, 1H)
1-35		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基}吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	588.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 10.17 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.98 (dd, *J*=9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.40 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 5.50 - 5.24 (m, 1H), 4.94 - 4.75 (m, 1H), 4.39 - 4.06 (m, 4H), 4.04 - 3.93 (m, 3H), 3.49 (s, 1H), 3.18 (br d, *J*=4.9 Hz, 2H), 3.02 - 2.90 (m, 2H), 2.29 - 2.13 (m, 2H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 2.01 - 1.80 (m, 4H)
1-36		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(1*S*,4*S*)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	588.2	
1-37		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(1*R*,4*R*)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]吡啶并[4,3-d]嘧	588.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 10.16 (br s, 1H), 9.14 (br d, *J*=10.3 Hz, 1H), 7.98 (br dd, *J*=9.0, 6.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.40 (br d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.16 (br s, 1H), 5.52 - 5.22 (m, 2H), 4.85 - 4.79 (m, 1H), 4.32 - 4.09 (m, 3H), 4.06 - 3.83 (m, 4H), 3.02 -

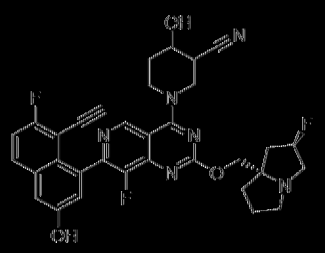
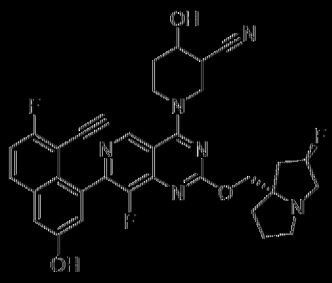
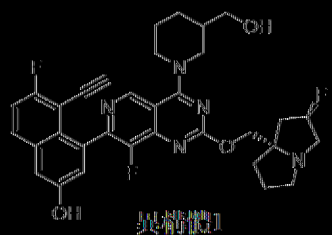
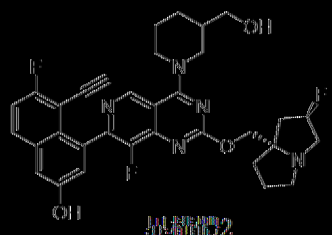
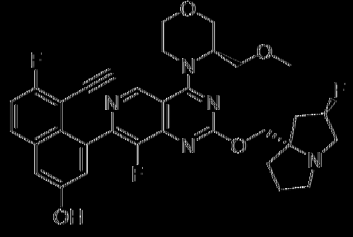
		啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇		2.82 (m, 2H), 2.39 - 2.31 (m, 4H), 2.21 - 1.71 (m, 6H)
1-38		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基}吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	588.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 10.17 (s, 1H), 9.73 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J*=9.0, 6.0 Hz, 1H), 7.47 (td, *J*=9.1, 1.4 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 5.49 - 5.26 (m, 1H), 4.34 - 4.14 (m, 3H), 4.10 - 3.96 (m, 3H), 3.95 - 3.87 (m, 2H), 3.59 - 3.46 (m, 3H), 3.03 - 2.87 (m, 1H), 2.29 - 2.05 (m, 3H), 2.01 - 1.80 (m, 3H), 1.34 - 1.06 (m, 3H)
1-39		1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇	604.3	
1-40		5-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-甲基-1¿6,2,5-硫二氮雜環庚烷-1,1-二酮	653.2	
1-41		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{9-氧雜-2-氮雜螺[5.5]十一烷-2-基}吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	644.3	

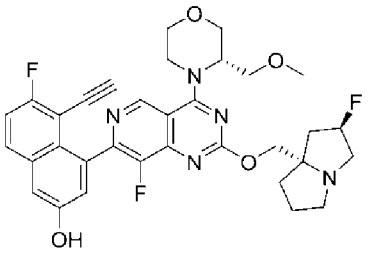
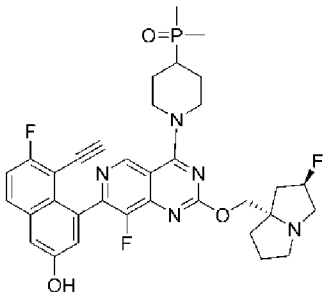
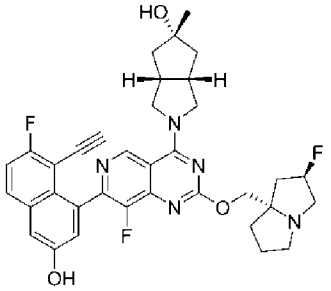
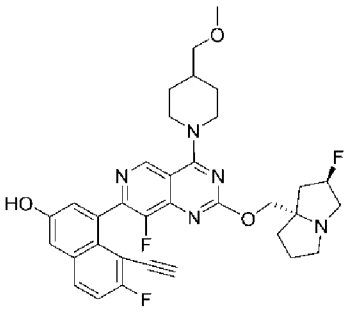
142[B]	 異構體1	1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯并[1,2-*c*][1,3]噁唑-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇	590.2
143[B]	 異構體2	1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯并[1,2-*c*][1,3]噁唑-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇	590.3
144[C]	 異構體1	1-[7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-({1-[(4-氟哌啶-1-基)甲基]環丙基}甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]哌啶-3-甲腈	627.3
145[C]	 異構體2	1-[7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-({1-[(4-氟哌啶-1-基)甲基]環丙基}甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]哌啶-3-甲腈	627.3
146		7-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯并[1,2-*c*][1,3]噁唑-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-醇	630.3

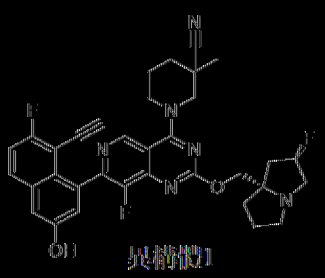
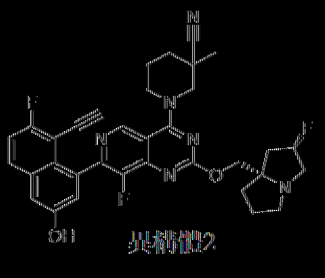
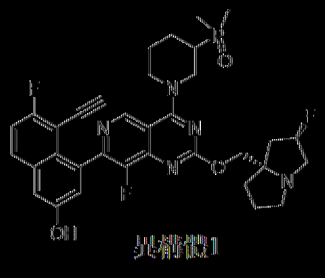
1-47		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5-基}吡啶并[4,4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	602.3	
1-48		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-4-{8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基}-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	600.3	
1-49		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-4-{2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基}-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	586.2	
1-50		1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-醇	590.3	
1-51		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-	604.3	

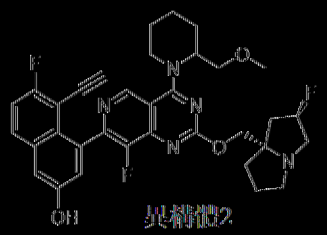
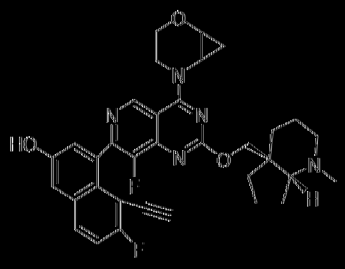
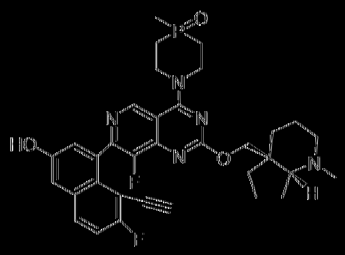
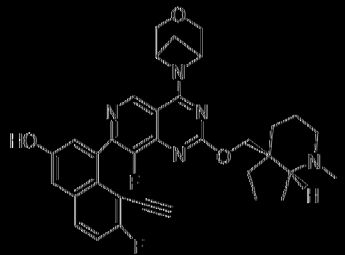
		氟萘-2-醇		
1-52		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[3-(羥甲基)哌啶-1-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	604.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 9.01 (s, 1H), 7.92 (dd, *J*=9.3, 6.0 Hz, 1H), 7.42 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 5.40 - 5.18 (m, 1H), 4.61 - 4.36 (m, 2H), 4.18 - 4.05 (m, 2H), 3.96 - 3.93 (m, 2H), 3.57 - 3.52 (m, 3H), 3.35 - 3.22 (m, 4H), 3.14 - 3.10 (m, 3H), 2.84 - 2.80 (m, 1H), 2.14 - 2.11 (m, 1H), 2.06 -2.03 (m, 2H), 1.83- 1.77 (m, 5H).
1-53		3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-醇	604.3	
1-54		3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-8-甲基-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-醇	630.3	
1-55		(3a*R*,5*R*,6a*S*)-2-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-5-(二氟甲基)-八氫環戊并[c]吡咯-5-醇	666.3	

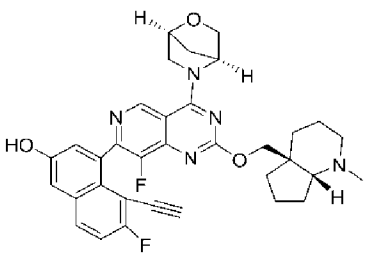
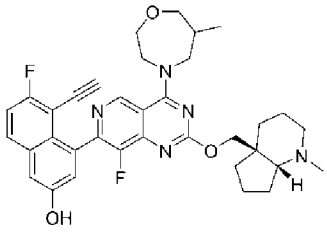
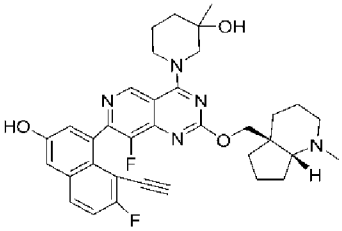
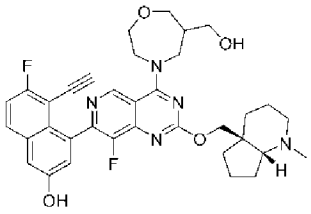
1-56		(1*R*,5*S*,6*R*)-3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-6-醇	616.3	
1-57		2-[1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基]乙腈	613.3	
1-58		3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇	616.2	
1-59		3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-醇	630.3	

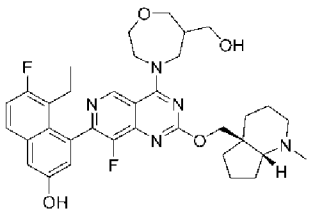
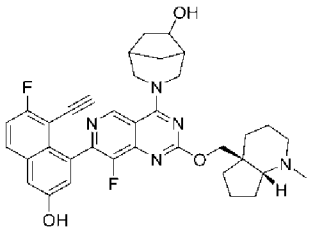
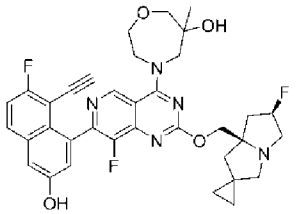
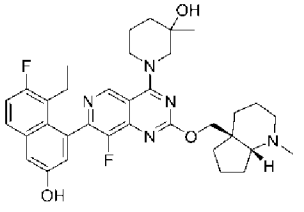
1-60[D]	 異構體1	1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-4-羥基哌啶-3-甲腈	615.2
1-61[D]	 異構體2	1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-4-羥基哌啶-3-甲腈	615.2
1-62[E]	 異構體1	4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基]甲氧基}-8-氟-4-[3-(羥甲基)哌啶-1-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	604.3
1-63[E]	 異構體2	4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基]甲氧基}-8-氟-4-[3-(羥甲基)哌啶-1-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	604.2
1-64		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3*R*)-3-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘	620.2

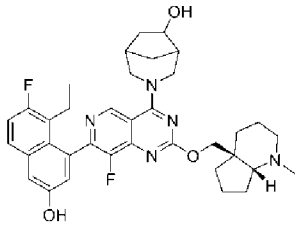
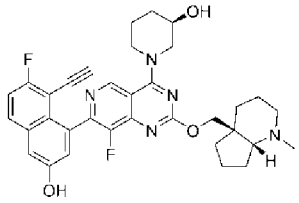
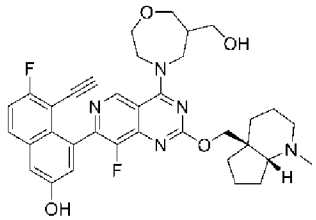
		2-醇		
1-65		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咘-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3*S*)-3-(甲氧基甲基)味啉-4-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	620.2	
1-66		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咘-7a-基]甲氧基}-4-[4-(二甲基磷醯基)哌啶-1-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	650.2	
1-67		(3a*R*,5*S*,6a*S*)-2-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咘-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-5-甲基-八氫環戊并[c]吡咯-5-醇	630.3	
1-68		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咘-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	618.2	

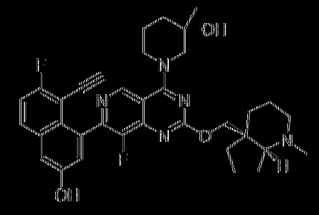
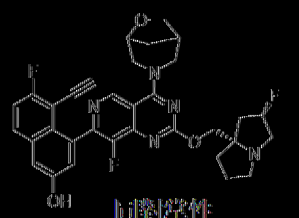
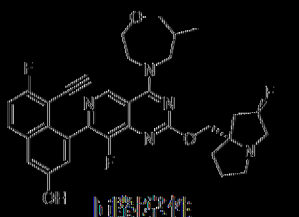
1-69	 異構體1	1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯[1,2-*a*]咪唑-2-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-甲腈	613.2
1-70	 異構體2	1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯[1,2-*a*]咪唑-2-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-甲腈	613.2
1-71[F]	 異構體1	4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯[1,2-*a*]咪唑-2-基]甲氧基}-4-[3-(二甲基磷醯基)哌啶-1-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	650.3
1-72[F]	 異構體2	4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯[1,2-*a*]咪唑-2-基]甲氧基}-4-[3-(二甲基磷醯基)哌啶-1-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	650.3
1-73[G]	 異構體1	4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯[1,2-*a*]咪唑-2-基]甲氧基}-8-氟-4-[2-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	618.2

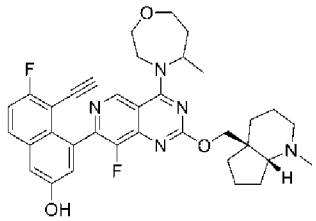
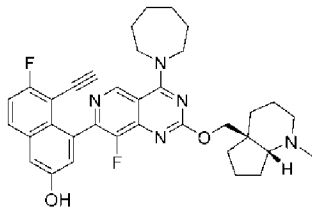
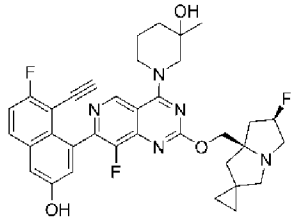
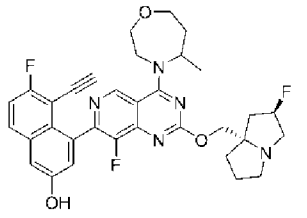
1-74[G]	 見構造2	4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯[1,2-*c*][1,3]㗁唑-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[2-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	618.2	
1-75		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-{2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基}吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	598.2	
1-76		1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-4-甲基-1,4-氮磷雜環己烷4-氧化物	632.2	
1-77		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-{3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基}吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	598.2	

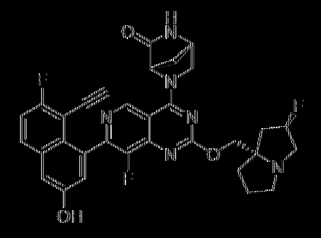
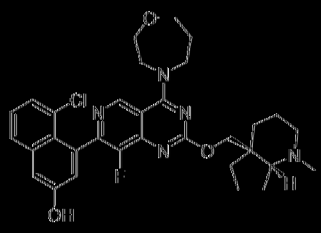
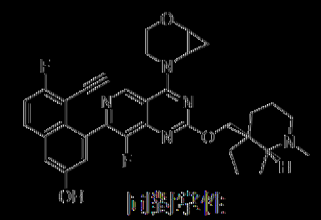
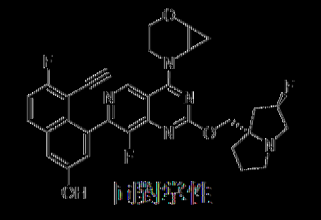
1-78		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(1*S*,4*S*)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	598.3	
1-79		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-(6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	614.3	
1-80		1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇	614.2	
1-81		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-[6-(羥甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	630.3	

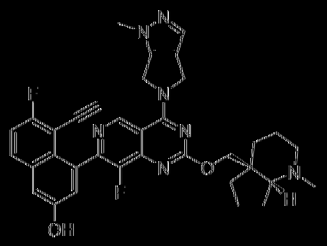
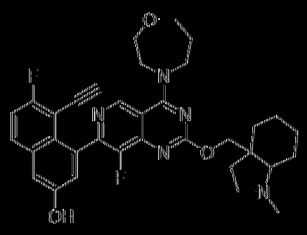
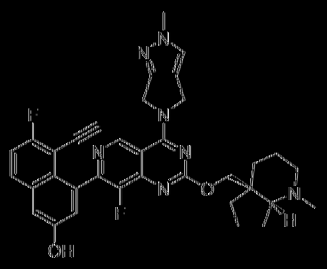
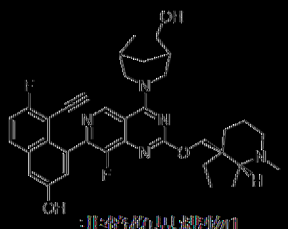
1-82		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-[6-(羥甲基) -1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇	634.3	
1-83		3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d] 嘧 啶 -4-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇	626.2	
1-84		4-(2-{[(6'*R*,7'a*R*)-6'-氟-六氫螺[環丙烷 -1,2'- 吡 咯]-7'a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d] 嘧 啶 -4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇	646.2	
1-85		1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇	618.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 9.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.83 - 4.70 (m, 1H), 4.51 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 1H), 4.19 - 4.01 (m, 3H), 3.65 - 3.59 (m, 1H), 2.65 (br d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.24 - 2.12 (m, 7H), 1.77 - 1.48 (m, 14H), 1.18 (d, J = 8.4 Hz, 3H),

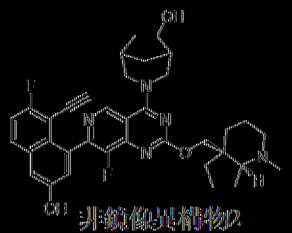
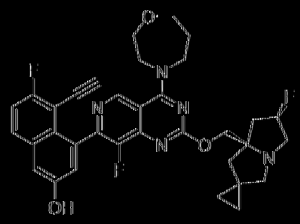
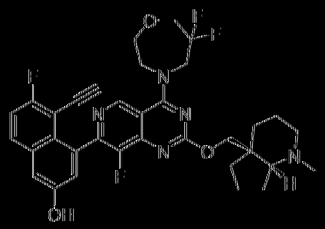
				0.74 (q, *J* = 7.5 Hz, 3H).
1-86		3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇	630.3	
1-87		(3*R*)-1-(2-{[(4aS,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇	600.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 10.18 (br s, 1H), 9.15 - 9.00 (m, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 5.13 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.48 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 2H), 3.99 - 3.70 (m, 4H), 3.63 - 3.50 (m, 1H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 2.02 - 1.85 (m, 4H), 1.80 - 1.52 (m, 12H), 1.48 - 1.41 (m, 1H).
1-88		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-[6-(羥甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	630.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 10.16 (s, 1H), 9.16 (br d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 13.3, 2.4 Hz, 1H), 4.86 (br d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.58 - 4.39 (m, 2H), 4.35 - 4.13 (m, 2H), 4.08 - 3.83 (m, 4H), 3.80 - 3.65 (m, 1H), 3.56 (ddd, *J* = 14.7, 12.1, 7.8 Hz, 1H), 3.46 (br d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.43 - 2.35 (m, 2H), 2.28 - 2.14 (m, 2H), 2.00 - 1.52 (m, 9H), 1.48 - 1.40 (m, 2H), 1.30 - 1.13 (m, 2H), 0.91 - 0.76 (m, 1H).

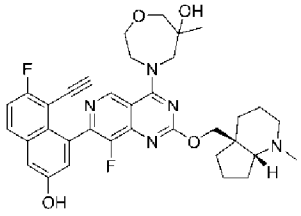
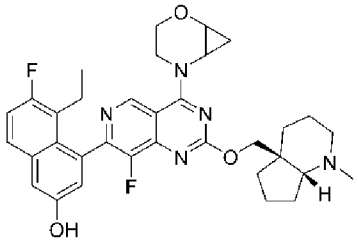
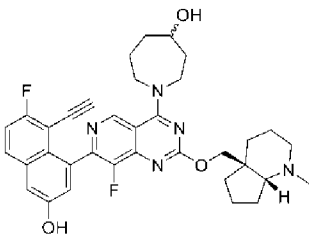
1-89		1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇	614.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 10.37 - 10.05 (m, 1H), 9.35 - 8.89 (m, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.63 - 7.09 (m, 3H), 4.85 - 4.72 (m, 1H), 4.54 - 4.43 (m, 1H), 4.20 - 4.05 (m, 2H), 4.01 - 3.90 (m, 2H), 3.66 - 3.65 (m, 1H), 2.75 - 2.74 (m, 1H), 2.26 - 2.13 (m, 5H), 2.09 - 1.95 (m, 1H), 1.92 - 1.78 (m, 1H), 1.76 - 1.47 (m, 11H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 15.8 Hz, 3H).
1-90	 [0]對掌性	4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯[1,2-a]吡唑-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{6-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	602.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.13 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.83 (br dd, *J* = 6.8, 5.4 Hz, 1H), 7.36 (br t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.10 (br s, 1H), 5.38 - 5.19 (m, 1H), 4.72 - 4.37 (m, 2H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 1H), 3.92 - 3.68 (m, 4H), 3.07 - 3.07 (m, 1H), 2.88 - 2.80 (m, 2H), 2.72 (br d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 2.17 - 2.11 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 3H), 1.97 - 1.91 (m, 1H), 1.79 (br dd, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 4H), 1.24 (s, 2H).
1-91	 [0]對掌性	4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯[1,2-a]吡唑-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	604.3	
1-92		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-	604.3	

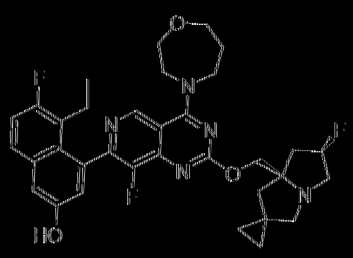
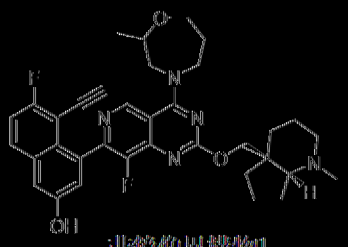
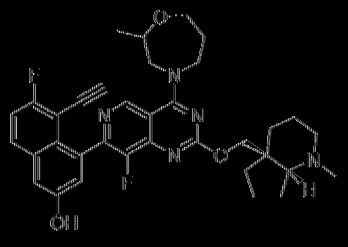
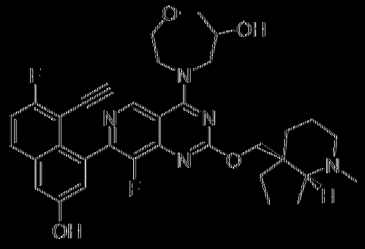
		d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇		
1-93		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-(5-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	614.3	
1-94		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-4-(氮雜環庚烷-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	598.3	
1-95		1-(2-{[(6'*R*,7'a*R*)-6'-氟-六氫螺[環丙烷-1,2'-吡咯]-7'a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇	630.3	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm = 9.20 - 9.07 (m, 1H), 7.88 -7.84 (m, 1H), 7.36 -7.30 (m, 3H), 5.47 - 5.34 (m, 1H), 4.60 - 4.48 (m, 1H), 4.49 - 3.48 (m, 2H), 4.38 - 3.34 (m, 1H), 3.67 - 3.39 (m, 4H), 3.07 - 3.03 (m, 2H), 2.72 - 2.70 (m, 1H), 2.69 - 2.55 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 3H), 1.85 - 1.76 (m, 4H), 1.31 - 1.26 (m, 3H), 0.66 -0.57 (m, 4H).
1-96		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(5-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	604.2	

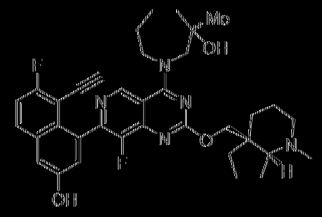
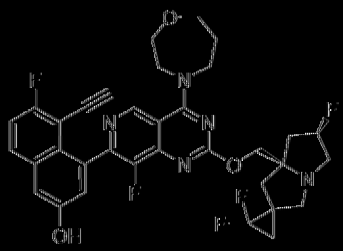
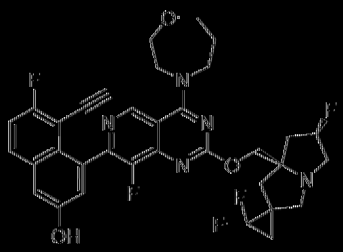
197		(1*S*,4*S*) 5 (2 {[(2*R*,7a*S*) 2 氟 六氫 1H 吡咯 7a 基]甲氧基} 7 (8 乙炔基 7 氟 3 羥基萘 1 基) 8 氟吡啶并[4,3 d]嘧啶 4 基) 2,5 二氮雜雙環[2.2.1]庚 3 酮	601.2	
198		4 (2 {[(4a*S*,7a*R*) 1 甲基 八氫 1H 環戊并[b]吡啶 4a 基]甲氧基} 8 氟 4 (1,4 氧氮雜環庚烷 4 基)吡啶并[4,3 d]嘧啶 7 基) 5 氯萘 2 醇	592.2	
199		4 (2 {[(4a*S*,7a*R*) 1 甲基 八氫 1H 環戊并[b]吡啶 4a 基]甲氧基} 8 氟 4 {2 氧雜 5 氮雜雙環[4.1.0]庚 5 基}吡啶并[4,3 d]嘧啶 7 基) 5 乙炔基 6 氟萘 2 醇	598.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d$_6$) δ: : 10.25 10.07 (m, 1H), 9.83 9.59 (m, 1H), 7.98 (dd, *J* : : 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.52 7.42 (m, 1H), 7.41 7.37 (m, 1H), 7.20 (dd, *J* : : 6.6, 2.6 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* : : 10.6 Hz, 1H), 4.24 4.13 (m, 2H), 4.12 3.95 (m, 3H), 3.95 3.83 (m, 2H), 3.54 3.53 (m, 1H), 2.29 2.13 (m, 4H), 1.88 1.66 (m, 2H), 1.66 1.49 (m, 7H), 1.49 1.34 (m, 2H), 1.30 1.13 (m, 3H).
100		4 (2 {[(2*R*,7a*S*) 2 氟 六氫 1H 吡咯 7a 基]甲氧基} 8 氟 4 {2 氧雜 5 氮雜雙環[4.1.0]庚 5 基}吡啶并[4,3 d]嘧啶 7 基) 5 乙炔基 6 氟萘 2 醇	588.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d$_6$) δ ppm : : 10.35 10.00 (m, 1H), 9.72 (d, *J* : : 16.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* : : 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.46 (td, *J* : : 9.0, 1.4 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* : : 2.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* : : 4.3, 2.6 Hz, 1H), 5.41 5.19 (m, 1H), 4.23 3.85 (m, 7H), 3.55 3.45 (m, 2H), 3.10 (br d, *J* : : 11.6 Hz, 3H), 2.89 2.80 (m, 1H), 2.16 1.99 (m,

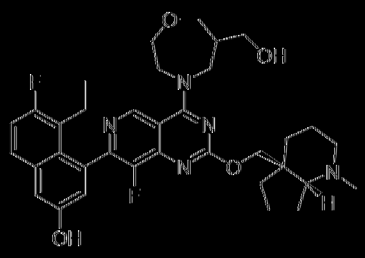
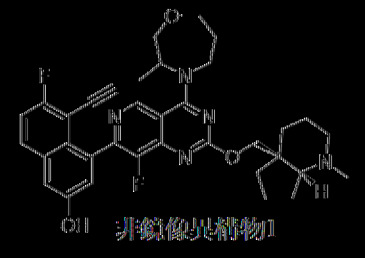
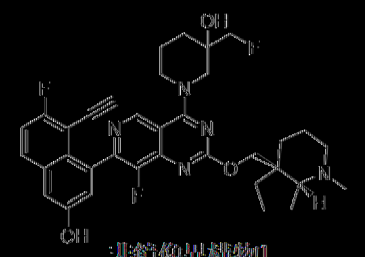
				3H), 1.88 – 1.74 (m, 3H), 1.29 – 1.14 (m, 2H).
1-101		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-{1-甲基-1H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡唑-5-基}吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	622.3	
1-102		5-乙炔基-6-氟-4-{8-氟-2-[(1-甲基-八氫-1H-吲哚-3a-基)甲氧基]-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基}萘-2-醇	600.2	
1-103		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-{2-甲基-2H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡唑-5-基}吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	622.3	
1-104	 非氧化產物1	3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇	626.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 9.39 – 9.04 (m, 1H), 7.96 (dd, *J* = 9.1, 6.0 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.40 – 7.36 (m, 1H), 7.28 – 7.17 (m, 1H), 5.07 – 4.91 (m, 2H), 4.68 – 4.55 (m, 1H), 4.49 – 4.35 (m, 2H), 4.18 – 4.10 (m, 2H), 3.92 – 3.86 (m, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.68 – 3.62 (m, 1H), 2.65 (br s, 1H), 2.26 – 2.15

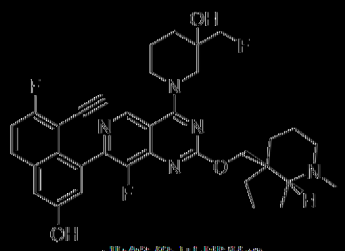
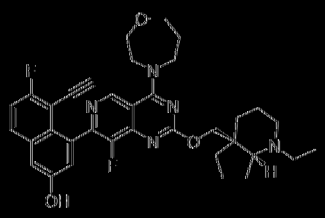
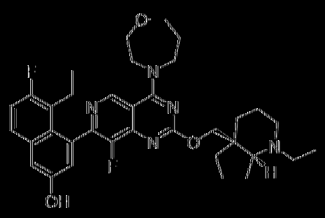
				(m, 5H), 2.13 – 2.06 (m, 1H), 1.86 – 1.78 (m, 2H), 1.65 – 1.51 (m, 8H), 1.43 – 1.35 (m, 1H), 1.30 – 1.22 (m, 2H), 1.00 – 0.94 (m, 1H).
1-105	 非鏡像異構物2	3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-氧基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇	626.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm: 9.39 – 9.04 (m, 1H), 7.96 (dd, *J* = 9.1, 6.0 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.40 – 7.36 (m, 1H), 7.28 – 7.17 (m, 1H), 5.07 – 4.91 (m, 2H), 4.68 – 4.55 (m, 1H), 4.49 – 4.35 (m, 2H), 4.18 – 4.10 (m, 2H), 3.92 – 3.86 (m, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.68 – 3.62 (m, 1H), 2.65 (br s, 1H), 2.26 – 2.15 (m, 5H), 2.13 – 2.06 (m, 1H), 1.86 – 1.78 (m, 2H), 1.65 – 1.51 (m, 8H), 1.43 – 1.35 (m, 1H), 1.30 – 1.22 (m, 2H), 1.00 – 0.94 (m, 1H).
1-106		4-(2-{[(6'*R*,7'a*R*)-6'-氟-六氫螺[環丙烷-1,2'-吡咯]-7'a-基]甲氧基}-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	616.2	
1-107		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-4-(6,6-二氟-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	636.15	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm: 9.98 – 10.31 (m, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.26, 6.00 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.01 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.50 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.38 Hz, 1H), 4.88 – 5.00 (m, 1H), 4.32 – 4.59 (m, 2H), 4.04 – 4.26 (m, 7H), 3.98 (s, 1H), 3.52 (br s, 1H), 2.60 – 2.66 (m, 1H), 2.54 – 2.71 (m, 3H), 1.78 – 2.01 (m, 1H), 1.66 – 1.78 (m, 1H), 1.49 – 1.65 (m, 7H), 1.33 – 1.48 (m, 1H).

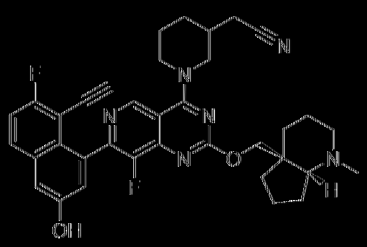
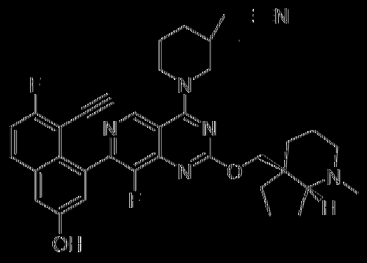
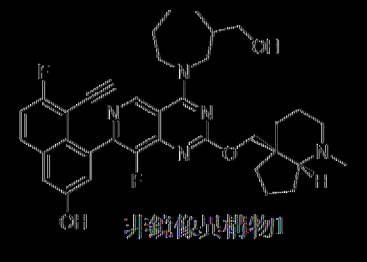
1-108		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇	630.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 9.46 - 9.28 (m, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 5.29 - 5.05 (m, 1H), 4.50 - 4.30 (m, 2H), 4.21 - 3.82 (m, 7H), 3.63 - 3.52 (m, 3H), 2.65 - 2.61 (m, 1H), 2.27 - 2.15 (m, 4H), 1.87 - 1.70 (m, 2H), 1.66 - 1.49 (m, 7H), 1.46 - 1.36 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H).
1-109^A		4-(4-(2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇	602.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 9.94 (br s, 1H), 9.76 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 9.1, 6.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.04 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.50 (dd, *J* = 10.7, 4.3 Hz, 1H), 4.22 - 4.04 (m, 2H), 4.02 - 3.83 (m, 3H), 3.53 - 3.44 (m, 2H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.26 - 2.13 (m, 5H), 1.87 - 1.78 (m, 1H), 1.72 (br dd, *J* = 8.6, 7.3 Hz, 1H), 1.66 - 1.46 (m, 8H), 1.43 - 1.37 (m, 1H), 1.28 - 1.20 (m, 2H), 1.12 - 1.03 (m, 1H), 0.74 (q, *J* = 7.2 Hz, 3H).
1-110		1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氮雜環庚-4-醇	614.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 10.21 (brs, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.67 (br d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.50 - 4.37 (m, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 1H), 4.07 - 3.80 (m, 5H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.25 - 2.01 (m, 6H), 1.96 - 1.69 (m, 5H), 1.67 - 1.38 (m, 10H). (非鏡像異構混合物)

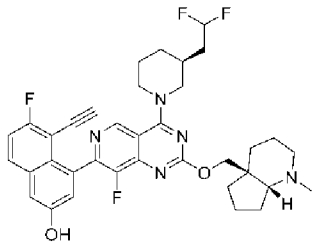
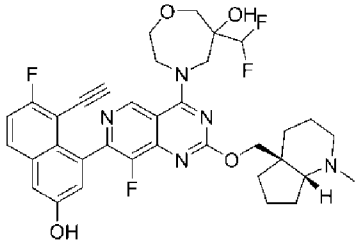
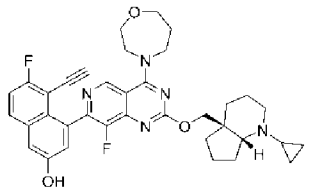
1-111		5'-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((6'*R*,7a'*R*)-6'-氟-氮-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咯]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇	620.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 9.95 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.9, 6.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 5.59 - 5.30 (m, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 6H), 3.98 - 3.91 (m, 2H), 3.79 - 3.72 (m, 2H), 3.13 - 2.91 (m, 1H), 2.85 - 2.80 (m, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 2H), 2.41 - 2.30 (m, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 5H), 0.74 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.58 - 0.47 (m, 4H).
1-112[D]	 非鏡像異構物1	5'-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-4-(2-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4a*H*-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇	614.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 10.19 (s, 1H), 9.09 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.0, 6.5 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 13.1, 2.1 Hz, 1H), 4.53 - 4.34 (m, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 3H), 4.05 - 3.90 (m, 3H), 3.54 (br d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.29 - 2.09 (m, 7H), 1.87 - 1.68 (m, 2H), 1.68 - 1.47 (m, 8H), 1.46 - 1.35 (m, 1H), 1.27 - 1.23 (m, 5H).
1-113[D]	 非鏡像異構物2	5'-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-4-(2-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4a*H*-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇	614.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 10.16 (s, 1H), 9.09 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 4.50 - 4.31 (m,1H), 4.22 - 4.08 (m, 3H), 4.03 - 3.93 (m, 3H), 3.59 - 3.52 (m, 3H), 2.29 - 2.09 (m, 4H), 1.76 - 1.49 (m, 12H), 1.27 - 1.23 (m, 5H).
1-114		4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4a*H*-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧	616.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 10.5 - 10.1 (brs, 1H), 9.31 - 9.07 (m, 1H), 7.98 (dd, *J* = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 6.9, 2.5 Hz, 1H), 5.40 (br s, 1H), 4.47 (dd, *J* = 10.6, 5.9 Hz,

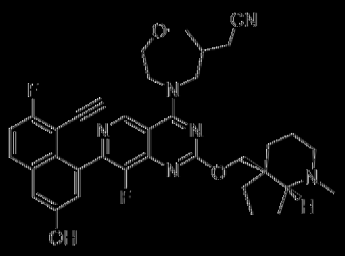
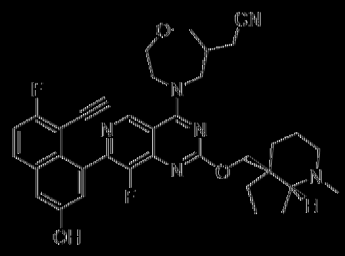
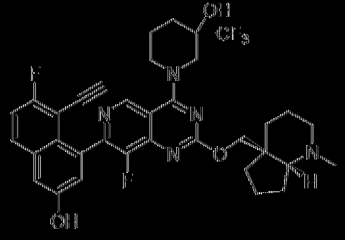
		啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇		1H), 4.39 – 4.21 (m, 1H), 4.20 – 4.05 (m, 3H), 4.03 – 3.80 (m, 4H), 3.64 – 3.59 (m, 1H), 2.68 – 2.64 (m, 1H), 2.48 – 2.44 (m, 1H), 2.26 – 2.15 (m, 4H), 1.82 – 1.33 (m, 12H).
1-115		1-((7-(8-乙炔基-7-氟-3-甲基喹啉-1-基)-8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基氮雜環庚-3-醇	628.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 10.18 (s, 1H), 9.47 – 9.17 (m, 1H), 7.97 (dd, J = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 1H), 7.39 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 12.3, 2.5 Hz, 1H), 4.99 – 4.74 (m, 1H), 4.50 – 4.33 (m, 1H), 4.22 – 3.93 (m, 3H), 3.91 – 3.68 (m, 1H), 2.67 – 2.59 (m, 1H), 2.28 – 2.14 (m, 4H), 2.12 – 2.02 (m, 1H), 1.91 – 1.77 (m, 4H), 1.74 – 1.47 (m, 13H), 1.45 – 1.35 (m, 1H), 1.28 (s, 3H). (非鏡像異構體之混合物)
1-116	 非鏡像異構物1	5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-2-(((6'R,7a'R)-2,2,6'-三氟-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咯]-7a'(5'H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇	652.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 10.18 (br s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.50 – 5.26 (m, 1H), 4.37 – 4.30 (m, 1H), 4.29 – 4.24 (m, 1H), 4.20 – 4.04 (m, 4H), 4.00 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.82 – 3.69 (m, 2H), 3.20 – 3.12 (m, 1H), 2.89 – 2.69 (m, 2H), 2.38 – 2.26 (m, 1H), 2.20 – 1.92 (m, 6H), 1.67 – 1.46 (m, 2H).
1-117	 非鏡像異構物2	5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-2-(((6'R,7a'R)-2,2,6'-三氟-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咯]-7a'(5'H)-基)	652.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 10.39 (br s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 8.9, 6.0 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.22 – 7.16 (m, 1H), 5.59 – 5.30 (m, 1H), 4.23 – 4.10 (m, 5H), 4.01 (s, 2H), 3.96 – 3.90 (m, 2H), 3.80 – 3.73 (m, 2H), 3.15 – 2.92 (m,

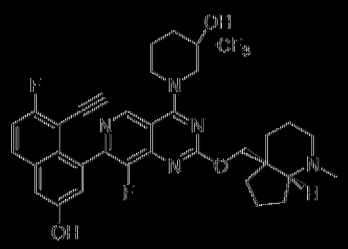
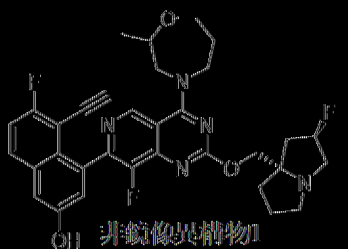
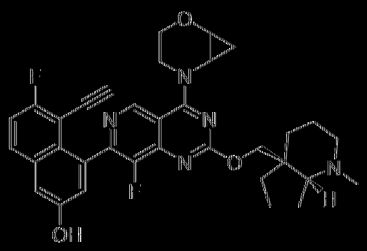
		甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇		2H), 2.84 – 2.73 (m, 1H), 2.40 – 2.26 (m, 1H), 2.23 – 2.06 (m, 5H), 2.02 – 1.93 (m, 1H), 1.64 – 1.52 (m, 2H).
1-118		5-乙基-6-氟-4-(8-氟-4-(6-(羥甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇	634.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm: 9.43 (s, 1H), 9.21 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.42 – 7.26 (m, 2H), 7.03 (dd, *J* = 10.0, 2.5 Hz, 1H), 4.62 – 4.42 (m, 2H), 4.33 – 4.23 (m, 1H), 4.17 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.07 – 3.82 (m, 4H), 3.76 – 3.68 (m, 2H), 3.56 – 3.50 (m, 2H), 2.65 (br d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.47 – 2.33 (m, 3H), 2.25 – 2.11 (m, 6H), 1.85 – 1.68 (m, 2H), 1.66 – 1.46 (m, 7H), 1.44 – 1.35 (m, 1H), 0.76 – 0.72 (m, 3H).
1-119	 非鏡像異構物1	5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-4-(3-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇	614.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm: 9.03 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 8.22 (br s, 1H), 8.03 – 7.89 (m, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.23 – 7.07 (m, 1H), 4.86 (br s, 1H), 4.49 (dd, *J* = 15.4, 10.6 Hz, 1H), 4.42 – 4.26 (m, 1H), 4.21 – 4.03 (m, 2H), 4.01 – 3.93 (m, 1H), 3.87 – 3.78 (m, 1H), 3.66 – 3.60 (m, 2H), 2.69 – 2.64 (m, 1H), 2.29 – 2.12 (m, 5H), 2.09 – 1.96 (m, 1H), 1.87 – 1.68 (m, 1H), 1.67 – 1.45 (m, 7H), 1.41 – 1.11 (m, 7H).
1-120	 非鏡像異構物1	1-((7-(8-乙炔基-7-氟-3-(羥基苯-1-基)-8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(氟甲基)哌啶-3-醇	632.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm: 10.27 – 10.09 (m, 1H), 9.23 – 9.04 (m, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 16.5, 2.4 Hz, 1H), 5.27 – 5.16 (m, 1H), 4.49 (dd, *J* = 10.9, 2.4 Hz, 1H), 4.43 – 4.37 (m, 1H), 4.35 – 4.25 (m, 1H), 4.24 – 4.12 (m, 2H), 4.05 (br d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.92 (s,

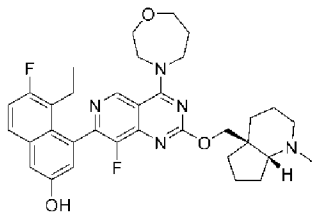
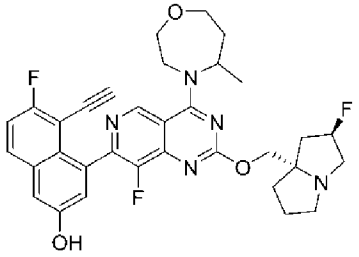
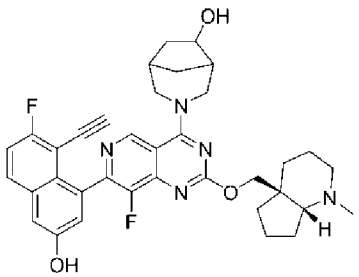
				1H), 3.81 – 3.66 (m, 2H), 2.76 – 2.72 (m, 1H), 2.32 – 2.21 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.13 – 2.00 (m, 1H), 1.87 – 1.40 (m, 14H).
1-121	 非編碼共構物2	1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(氟甲基)哌啶-3-醇	632.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 10.34 – 10.04 (m, 1H), 9.23 – 9.04 (m, 1H), 7.98 (dd, J = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 9.1, 1.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 15.7, 2.4 Hz, 1H), 5.28 – 5.15 (m, 1H), 4.50 – 4.26 (m, 3H), 4.24 – 4.13 (m, 2H), 4.04 (br d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.95 – 3.90 (m, 1H), 3.81 – 3.66 (m, 2H), 2.71 (br t, J = 5.4 Hz, 1H), 2.31 – 2.19 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.13 – 2.01 (m, 1H), 1.87 – 1.50 (m, 14H).
1-122		4-(2-(((4aS,7aR)-1-乙基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	614.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 10.16 (br s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.63 – 4.52 (m, 1H), 4.26 – 4.05 (m, 6H), 4.01 (dd, J = 5.3, 1.0 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.84 – 3.72 (m, 2H), 2.98 (br s, 1H), 2.41 (br dd, J = 5.4, 1.6 Hz, 2H), 2.16 – 2.08 (m, 2H), 1.89 – 1.80 (m, 1H), 1.77 – 1.68 (m, 1H), 1.67 – 1.42 (m, 8H), 1.41 – 1.28 (m, 1H), 1.05 – 0.96 (m, 3H).
1-123		5-乙基-4-(2-(((4aS,7aR)-1-乙基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-6-氟萘-2-醇	618.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 9.96 (br s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 7.42 – 7.27 (m, 2H), 7.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 10.8, 4.8 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 4.19 – 4.09 (m, 4H), 3.95 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.99 (br s, 1H), 2.48 – 2.34 (m, 4H), 2.22 –

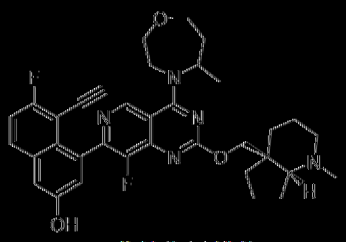
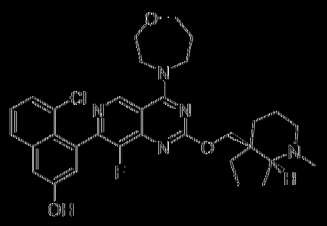
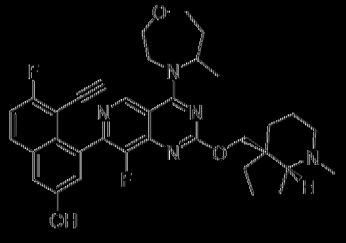
				2.05 (m, 3H), 1.86 (br dd, *J* = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 1.78 – 1.67 (m, 1H), 1.66 – 1.42 (m, 8H), 1.40 – 1.29 (m, 1H), 0.98 (dt, *J* = 7.1, 3.3 Hz, 3H), 0.81 – 0.65 (m, 3H).
1-124[K]		2-(1-((7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4a*H*-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙腈	623.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 10.18 (br s, 1H), 9.00 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 8.9, 6.0 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.54 – 4.32 (m, 3H), 4.17 – 4.13 (m, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.17 – 3.15 (m, 1H), 2.76 – 2.61 (m, 3H), 2.44 (br s, 1H), 2.29 – 2.11 (m, 5H), 2.05 – 1.69 (m, 6H), 1.66 – 1.34 (m, 9H).
1-125[B]		2-(1-((7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4a*H*-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-基)乙腈	636.75	
1-126	 非發明化合物	5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-4-(3-(羥甲基)氮雜環庚烷-1-基)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4a*H*-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇	628.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 9.04 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.62 – 4.51 (m, 1H), 4.49 – 4.36 (m, 2H), 4.13 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.95 – 3.88 (m, 1H), 3.59 (br dd, *J* = 12.1, 7.1 Hz, 1H), 3.53 – 3.50 (m, 2H), 2.68 – 2.62 (m, 1H), 2.48 – 2.35 (m, 2H), 2.25 – 2.19 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.87 – 1.76 (m, 2H), 1.73 – 1.47 (m, 17H).

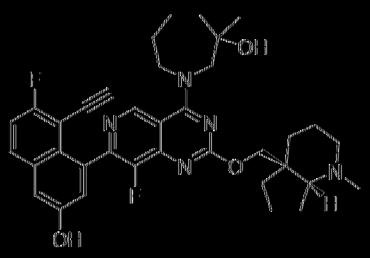
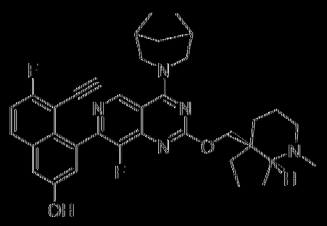
1-127		4-(4-((*S*)-3-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	648.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 10.26 - 10.11 (m, 1H), 8.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.23 (tt, *J* = 56.2, 2.5 Hz, 1H), 4.52 - 4.37 (m, 3H), 4.14 (dd, *J* = 10.8, 8.0 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 2.8, 0.8 Hz, 1H), 3.23 - 3.12 (m, 2H), 2.30 - 2.03 (m, 4H), 2.01 - 1.69 (m, 9H), 1.68 - 1.32 (m, 10H).
1-128[I]		6-(二氟甲基)-4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇	666.3	
1-129		4-(2-(((4a*S*,7a*R*)-1-環丙基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	626.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 10.16 (br s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H),7.18 (s, 1H), 4.48 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.23 - 4.06 (m, 5H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 2H), 3.77 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.08 - 2.95 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.18 - 1.95 (m, 3H), 1.79 - 1.71 (m, 2H), 1.65 - 1.31 (m, 9H), 0.47 - 0.32 (m, 2H), 0.31 - 0.20 (m, 1H), 0.19 - 0.11 (m, 1H).

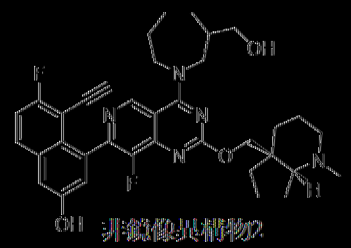
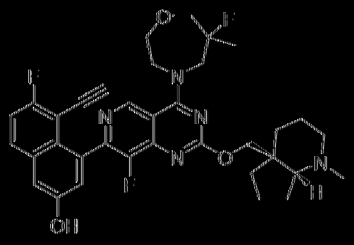
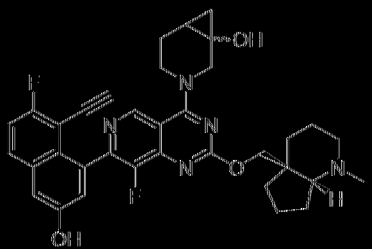
130[B]	 非鏡像異構物1	2-(4-((7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4a*H*-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-基)乙腈	639.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 10.20 (s, 1H), 9.11 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.18 (dd, *J* = 12.0, 2.0 Hz, 1H), 4.57 - 4.23 (m, 2H), 4.20 - 4.05 (m, 1H), 4.03 - 3.93 (m, 2H), 3.92 - 3.78 (m, 2H), 3.64 - 3.57 (m, 1H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.70 - 2.66 (m, 4H), 2.29 - 2.14 (m, 4H), 1.87 - 1.69 (m, 2H), 1.67 - 1.44 (m, 6H), 1.43 - 1.35 (m, 1H), 1.24 (s, 2H), 1.15 (br t, *J* = 7.1 Hz, 2H).
131[B]	 非鏡像異構物2	2-(4-((7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4a*H*-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-基)乙腈	639.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 10.16 (br s, 1H), 9.12 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 8.02 - 7.91 (m, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.07 (m, 1H), 4.56 - 4.25 (m, 3H), 4.24 - 4.16 (m, 1H), 4.14 - 3.81 (m, 4H), 3.64 - 3.58 (m, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 4H), 2.29 - 2.14 (m, 4H), 1.87 - 1.69 (m, 2H), 1.66 - 1.48 (m, 6H), 1.46 - 1.39 (m, 1H), 1.31 - 1.09 (m, 4H).
132[B]	 非鏡像異構物1	1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4a*H*-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇	668.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 10.18 (br s, 1H), 9.25 - 8.92 (m, 1H), 8.03 - 7.87 (m, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.27 - 7.13 (m, 1H), 6.41 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.59 - 4.32 (m, 3H), 4.24 - 4.12 (m, 1H), 4.00 - 3.77 (m, 1H), 3.76 - 3.65 (m, 1H), 2.76 (br s, 1H), 2.37 - 2.31 (m, 2H), 2.28 - 2.07 (m, 3H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.88 - 1.71 (m, 2H), 1.69 - 1.36 (m, 12H).

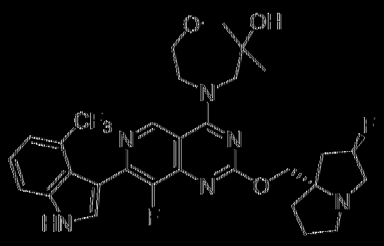
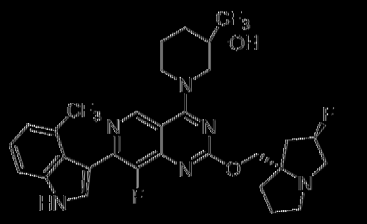
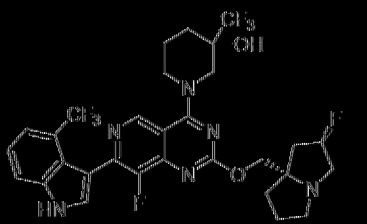
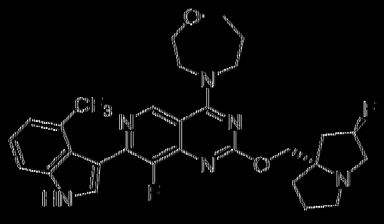
133[B]	 非鏡像異構物2	1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇	668.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm: 10.17 (br s, 1H), 9.26 - 8.94 (m, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 1H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.41 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 6.44 - 6.38 (m, 1H), 4.58 - 4.32 (m, 3H), 4.18 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.98 - 3.78 (m, 1H), 3.74 - 3.70 (m, 1H), 2.78 (br s, 1H), 2.37 - 2.30 (m, 2H), 2.29 - 2.06 (m, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 2H), 1.87 - 1.35 (m, 12H).
135[G]	 非鏡像異構物1	5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯并[1,2-c]噁唑-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇	604.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm: 9.09 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 9.4, 5.9 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 12.6, 2.5 Hz, 1H), 5.41 - 5.19 (m, 1H), 4.51 - 4.33 (m, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 3H), 4.07 - 3.93 (m, 4H), 3.58 - 3.53 (m, 2H), 3.14 - 3.08 (m, 2H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.24 - 1.93 (m, 6H), 1.91 - 1.66 (m, 4H), 1.27 - 1.20 (m, 3H).
136[A]		4-(4-(2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	598.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm: 10.20 - 10.13 (m, 1H), 9.72 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.47 (td, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 6.6, 2.6 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.25 - 4.12 (m, 2H), 4.10 - 3.85 (m, 5H), 3.51 - 3.45 (m, 2H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 4H), 1.91 - 1.66 (m, 2H), 1.65 - 1.49 (m, 7H), 1.49 - 1.34 (m, 1H), 1.31 - 1.04 (m, 2H).

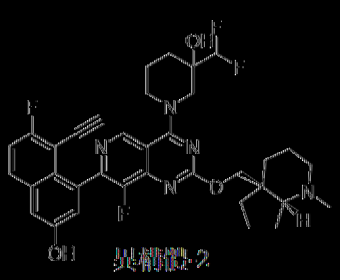
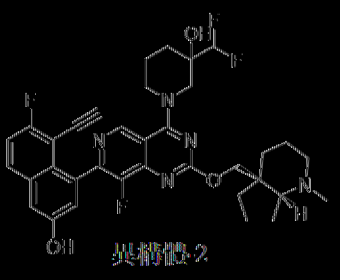
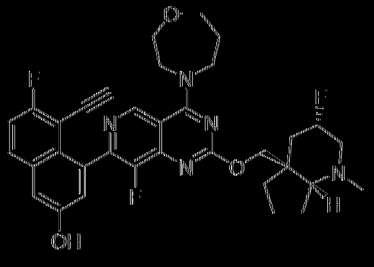
1-137		5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇	604.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 9.93 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 9.1, 6.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.29 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.49 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.23 - 4.07 (m, 5H), 3.99 - 3.92 (m, 2H), 3.81 - 3.67 (m, 2H), 2.71 - 2.65 (m, 1H), 2.51 - 2.33 (m, 3H), 2.27 - 2.04 (m, 7H), 1.88 - 1.70 (m, 1H), 1.67 - 1.35 (m, 8H), 0.74 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).
1-138		5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(5-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇	604.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 10.15 (s, 1H), 9.05 - 8.80 (m, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.25 - 7.06 (m, 1H), 5.43 - 5.17 (m, 1H), 4.88 - 4.58 (m, 1H), 4.49 - 4.33 (m, 1H), 4.21 - 4.03 (m, 3H), 4.02 - 3.91 (m, 1H), 3.88 - 3.55 (m, 3H), 3.47- 3.38 (m, 1H), 3.20 - 2.98 (m, 3H), 2.94 - 2.78 (m, 1H), 2.38 - 2.32 (m, 1H), 2.23 - 1.70 (m, 7H), 1.45 (t, *J* = 5.8 Hz, 3H).
1-139[I]		3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇	626.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 10.15 (brs, 1H), δ 9.38 - 9.04 (m, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.28 - 7.17 (m, 1H), 5.04 (br d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.62 (br t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.50 - 4.41 (m, 2H), 4.22 - 4.04 (m, 3H), 3.89 (br t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.66 (br d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 2.27 - 1.99 (m, 4H), 1.85 - 1.78 (m, 2H), 1.72 - 1.52 (m, 7H), 1.43 - 1.20 (m, 3H), 1.02 - 0.92 (m, 3H).

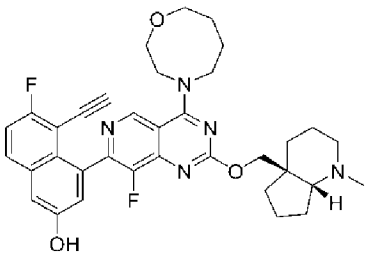
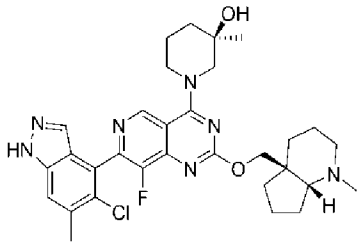
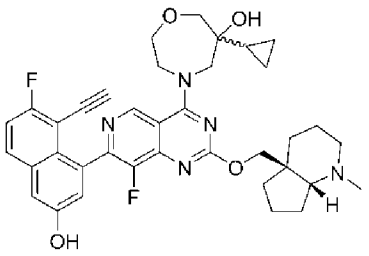
1-140	 非鏡像異構物2	5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-4-(5-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇	614.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 10.16 (s, 1H), 9.04 - 8.79 (m, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.4, 5.9 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.24 - 7.07 (m, 1H), 4.92 - 4.58 (m, 1H), 4.50 - 4.31 (m, 2H), 4.26 - 4.16 (m, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 4.04 - 3.92 (m, 1H), 3.91 - 3.73 (m, 2H), 3.72 - 3.58 (m, 2H), 3.48 - 3.41 (m, 1H), 2.78 - 2.67 (m, 1H), 2.39 - 2.15 (m, 5H), 2.01 - 1.79 (m, 3H), 1.75 - 1.50 (m, 8H), 1.46 (br t, *J* = 6.1, 3H).
1-141		5-氨基-4-(8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇	592.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 10.5 - 10.01 (brs, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.14 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 10.7, 5.1 Hz, 1H), 4.20 - 4.12 (m, 5H), 4.04 - 3.87 (m, 2H), 3.76 (br t, *J* = 4.7 Hz, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 4H), 2.08 (br d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.83 - 1.79 (m, 1H), 1.73 - 1.69 (m, 1H), 1.65 - 1.49 (m, 7H), 1.43 - 1.39 (m, 1H).
1-142	 非鏡像異構物2	5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-4-(5-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇	614.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 10.21 (s, 1H), 9.03 - 8.86 (m, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.24 - 7.08 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.50 - 4.31 (m, 2H), 4.19 - 4.06 (m, 2H), 3.90 - 3.59 (m, 6H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.37 - 2.32 (m, 1H), 2.24 - 2.12 (m, 4H), 2.02 - 1.68 (m, 3H), 1.60-1.62 (m, 1H), 1.64 - 1.49 (m, 6H), 1.48 - 1.35 (m, 4H).

1-143[G]	 非鏡像異構物2	5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯并[1,2-c]噁唑-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇	604.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 10.6 - 10.01 (br, 1H), 9.09 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 8.01 - 7.89 (m, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.19 (dd, *J* = 10.9, 2.4 Hz, 1H), 5.39 - 5.14 (m, 1H), 4.52 - 4.30 (m, 1H), 4.17 - 3.86 (m, 7H), 3.71 - 3.54 (m, 1H), 3.21 - 3.19 (m, 2H), 2.88 - 2.81 (m, 2H), 2.23 - 1.96 (m, 6H), 1.90 - 1.74 (m, 3H), 1.28 - 1.09 (m, 3H).
1-144[B]		1-((7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4a*H*-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基氮雜環庚-3-醇	628.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 9.43 - 9.21 (m, 1H), 8.51 (brs, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.9, 6.1 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 12.0, 2.8 Hz, 1H), 4.98 - 4.78 (m, 1H), 4.49 - 4.34 (m, 2H), 4.20 - 4.17 (m, 2H), 4.04 - 3.93 (m, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.83 - 3.72 (m, 2H), 2.66 - 2.61 (m, 1H), 2.26 - 2.03 (m, 7H), 1.92 - 1.50 (m, 12H), 1.46 - 1.33 (m, 1H), 1.28 - 1.22 (m, 3H).
1-145		4-(4-(3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4a*H*-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	610.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 9.16 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.53 - 8.43 (brs, 1H), 7.95 (dd, *J* = 9.5, 6.0 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.19 (dd, *J* = 14.8, 2.5 Hz, 1H), 4.54 - 4.30 (m, 2H), 4.23 - 4.04 (m, 2H), 4.01 - 3.91 (m, 2H), 2.67 - 2.61 (m, 1H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.24 - 2.03 (m, 5H), 1.92 - 1.81 (m, 2H), 1.79 - 1.74 (brs, 8H), 1.65 - 1.47 (m, 6H), 1.46 - 1.27 (m, 2H).

1-146[B]		5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-4-(3-(羥甲基)氮雜環庚-1-基)-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇	628.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 10.6 - 10.01 (br, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.62 - 4.51 (m, 1H), 4.49 - 4.36 (m, 2H), 4.13 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 3.62 - 3.49 (m, 3H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.48 - 2.35 (m, 2H), 2.25 - 2.19 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.87 - 1.76 (m, 2H), 1.73 - 1.47 (m, 15H), 1.43 - 1.32 (m,1H).
1-147		5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-4-(6-氟-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇	632.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 10.17 (s, 1H), 9.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 6.0, 2.5 Hz, 1H), 4.52 - 4.11 (m, 6H), 4.06 - 3.74 (m, 6H), 2.80 - 2.75 (m, 1H), 2.24 - 2.23 (m, 1H), 2.23 (br s, 3H), 1.89 - 1.49 (m, 10H), 1.47 - 1.32 (m, 3H).
1-148		3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環[4.1.0]庚-1-醇	612.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 10.18 (br s, 1H), 9.09 - 8.96 (m, 1H), 7.98 (dd, J = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 1H), 7.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 4.6, 2.4 Hz, 1H), 5.81 (br s, 1H), 4.57 - 4.29 (m, 2H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 4.10 - 3.80 (m, 2H), 3.64 - 3.51 (m, 2H), 2.70 - 2.64 (m, 1H), 2.31 - 2.16 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.88 - 1.70 (m, 3H), 1.66 - 1.49 (m, 7H), 1.42 - 1.26 (m, 3H), 0.94 - 0.81 (m, 1H), 0.70 - 0.57 (m, 1H). (非鏡像異構混合物)

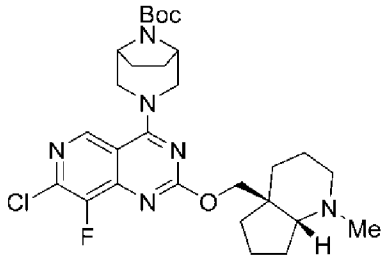
1-149		4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯并[1,2-c]噁唑-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(4-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇	619.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : : 12.08 (d, J : : 2.0 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.82 (d, J : : 8.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J : : 2.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J : : 7.3 Hz,1H), 7.40 - 7.29 (m, 1H), 5.39 - 5.21 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 4.22 - 4.11(m, 2H), 4.09 - 3.93 (m, 4H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.14 - 3.00 (m, 3H), 2.87 - 2.78 (m, 2H), 2.20 - 1.97 (m, 3H), 1.89 - 1.72 (m, 3H), 1.15 (s, 3H).
1-150^C	 晶體型 2	1-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*c*]噁唑-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(4-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇	657.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : : 12.10 (br d, J : : 1.8 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.91 - 7.72 (m, 2H), 7.47 (d, J : : 7.8 Hz, 1H), 7.35 (t, J : : 7.8 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.42 - 5.08 (m, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 1H), 4.39 (br d, J : : 12.5 Hz, 1H), 4.18 - 4.01 (m, 2H), 3.70 (d, J : : 13.0 Hz, 1H), 3.14 - 3.06 (m, 3H), 3.04 - 3.01 (m, 1H), 2.89 - 2.71 (m, 1H), 2.19 - 1.74 (m, 10H).
1-151^C	 晶體型 1	1-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*c*]噁唑-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(4-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇	657.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : : 12.10 (d, J : : 2.3 Hz, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.89 - 7.78 (m, 2H), 7.47 (d, J : : 7.5 Hz, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 1H), 6.35 (s, 1H),5.44 - 5.16 (m, 1H), 4.49 (br d, J : : 13.5 Hz, 1H), 4.40 (br d, J : : 13.5 Hz, 1H), 4.22 - 4.02 (m, 2H), 3.71 (d, J : : 13.3 Hz, 1H), 3.20 - 2.98 (m, 4H), 2.92 - 2.79 (m, 1H), 2.20 - 1.73 (m, 10H).
1-152		4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*c*]噁唑-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(4-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇	589.8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : : 12.09 (d, J : : 2.5 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.83 (d, J : : 8.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J : : 2.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J : : 7.3 Hz, 1H), 7.34 (t, J : : 8.0 Hz, 1H), 5.44 - 5.14 (m, 1H), 4.22 - 4.02 (m, 6H), 3.99 - 3.91 (m,

		基) 1,4-氧氮雜環庚烷		2H), 3.81 - 3.68 (m, 2H), 3.21 - 2.97 (m, 3H), 2.92 - 2.78 (m, 1H), 2.21 - 1.98 (m, 5H), 1.92 - 1.72 (m, 3H).
153[B]		3-(二氟甲基)-1-((7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇	650.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 10.18 (br s, 1H), 9.27 - 8.99 (m, 1H), 7.98 (dd, J = 9.3, 5.8 Hz, 1H), 7.47 (dt, J = 9.1, 1.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.5 Hz,1H), 7.22 (dd, J = 19.3, 2.5 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.53 - 4.42 (m, 2H), 4.31 (brd, J = 13.5 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.01 - 3.82 (m,1H), 3.71 - 3.59 (m, 1H), 2.70 - 2.64 (m, 2H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.29 - 2.22 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.89 - 1.70 (m, 5H), 1.67 - 1.50 (m, 9H).
154[B]		3-(二氟甲基)-1-((7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇	650.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 10.18 (br dd, J = 3.8, 3.0 Hz, 1H), 9.28 - 8.89 (m, 1H), 7.98 (dd, J = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.22 (dd, J = 19.6, 2.4 Hz, 1H), 6.16 - 5.76 (m, 1H), 5.67 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.57 - 4.42 (m, 2H), 4.36 - 4.18 (m, 1H), 4.14 (dd, J = 11.0, 4.8 Hz, 1H), 3.97 - 3.84 (m, 1H), 3.65 (t, J = 13.0 Hz, 1H), 3.54 - 3.50 (m, 1H), 2.74 - 2.66 (m,1H), 2.31 - 2.23 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.89 - 1.70 (m, 5H), 1.68 - 1.48 (m, 9H).
155		5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((3S,4aS,7aR)-3-氟-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-	618.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 10.16 (br s, 1H), 9.10 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 9.1, 5.6 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.97 - 4.65 (m, 1H), 4.41 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 4.21 - 4.08 (m, 5H), 4.00 (dd, J = 3.5, 1.0 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.82

		基)萘-2-醇		- 3.66 (m, 2H), 2.74 - 2.58 (m, 2H), 2.24 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 2.15 - 1.96 (m, 3H), 1.89 - 1.47 (m, 8H).
1-156		5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-4-(1,4-氧氮雜環辛烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇	614.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 10.16 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.1, 6.1 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 4.17 (dd, *J* = 10.5, 3.8 Hz, 1H), 4.13 - 3.90 (m, 5H), 3.73 - 3.65 (m, 2H), 3.09 (br dd, *J* = 3.6, 1.6 Hz, 1H), 2.68 (br d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.29 - 2.14 (m, 4H), 2.09 - 2.04 (m, 1H), 1.84 - 1.77 (m, 2H), 1.70 - 1.46 (m, 11H), 1.45 - 1.38 (m, 1H).
1-157		(3*R*)-1-(7-(5-氯-6-甲基-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((4a*S*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇	594.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 13.28 (s, 1H), 9.38 - 9.22 (m, 1H), 7.70 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.87 - 4.67 (m, 1H), 4.56 - 4.47 (m, 1H), 4.42 - 4.39 (m, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 4.12 - 4.00 (m, 1H), 3.62 - 3.54 (m, 2H), 2.73 - 2.69 (m, 1H), 2.38 - 2.20 (m, 2H), 2.21 (br s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.78 - 1.47 (m, 12H), 1.45 - 1.37 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H).
1-158		6-環丙基-4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇	656.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 10.19 (br s, 1H), 9.52 - 9.20 (m, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 5.01 - 4.65 (m, 1H), 4.52 - 4.28 (m, 3H), 4.24 - 4.08 (m, 3H), 4.03 - 3.85 (m, 3H), 3.78 - 3.72 (m, 1H), 3.59 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.92 (br s, 1H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 2.33 (br s, 3H), 1.95 - 1.42 (m, 11H),

				0.97 - 0.78 (m, 1H), 0.52 - 0.36 (m, 2H), 0.33 -0.19 (m, 2H). (非鏡像異構混合物)

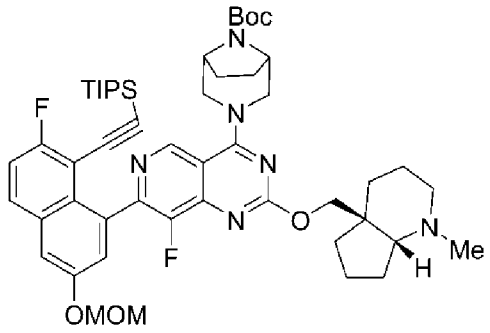
製備中間物116：3-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯



【0564】 在0℃下在氮氣下，向3-{2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基}-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(5.0 g，11.67 mmol)及((*4aS,7aR*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲醇(2.17 g，12.84 mmol)於THF (60 mL)中之攪拌溶液中添加含1M LiHMDS (六甲基二矽烷胺基鋰)之己烷(35.0 mL，35.0 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且攪拌15小時。用飽和氯化銨溶液(20 mL)淬滅反應混合物且用EtOAc萃取。經合併之有機萃取物用水及鹽水溶液洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗殘餘物，藉由矽膠管柱層析使用COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (120 g REDISEP™管柱(Teledyne ISCO, Lincoln, NE), 80至100% EtOAc-石油醚)純化該粗殘餘物，得到呈淡褐色固體狀之3-(2-{[(*4aS,7aR*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(3 g，5.35 mmol，46%產率)。MS(ESI) *m/z*: 562.3 $(M+H)^+$。

製備中間物117：3-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-7-[7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-{2-[參(丙-2-基)矽烷基]乙炔基}萘-1-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲

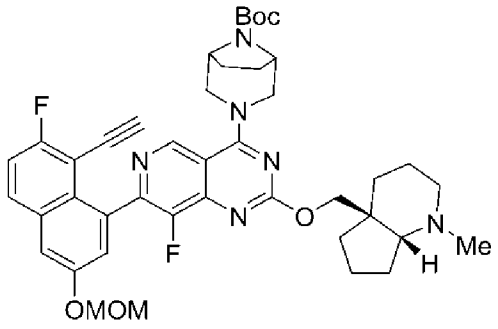
酸三級丁酯



【0565】 向3-(2-{[(*4aS,7aR*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(0.9 g，1.60 mmol)於1,4-二噁烷(9 mL)及水(3 mL)中之攪拌溶液中添加((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷(0.91 g，1.76 mmol)及Cs_2CO_3 (1.57 g，4.81 mmol)，接著添加$PdCl_2$(dppf) (dppf：1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵) (0.12 g，0.16 mmol)。用N_2吹掃反應混合物5分鐘，且在微波反應器中在105℃下加熱1小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋，且用EtOAc萃取。有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物，藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (使用40 g矽膠管柱，使用50至100% EtOAc/石油醚)純化粗產物，得到呈褐色固體狀之3-(2-{[(*4aS,7aR*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-7-[7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-{2-[參(丙-2-基)矽烷基]乙炔基}萘-1-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(0.8 g，0.88 mmol，55%產率)。MS(ESI) *m/z*: 911.5 $[M+H]^+$。

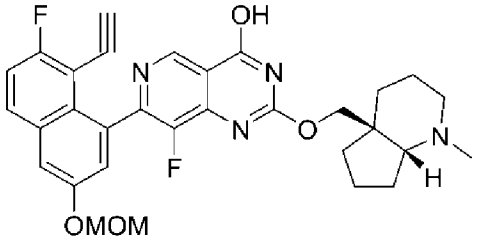
製備中間物118：3-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟吡啶并[4,3-

d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯



【0566】 向3-(2-{[(*4aS,7aR*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-7-[7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-{2-[參(丙-2-基)矽烷基]乙炔基}萘-1-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(0.9 g，1.0 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加CsF (1.5 g，9.88 mmol)。在50℃下加熱反應混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋且用EtOAc萃取。有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈褐色油狀之3-(2-{[(*4aS,7aR*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(0.7 g，0.93 mmol，94%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS(ESI) *m/z*: 755.3 $[M+H]^+$。

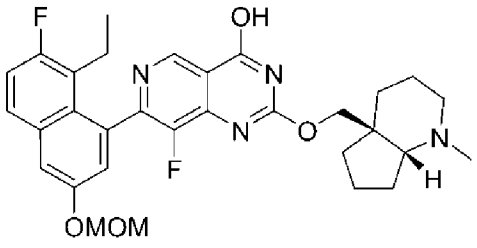
製備中間物119：2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇



【0567】 向2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲

氧基}-8-氟-7-[7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-{2-[參(丙-2-基)矽烷基]乙炔基}萘-1-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇(3.5 g，4.88 mmol)於DMF (40 mL)中之攪拌溶液中添加CsF (7.42 g，48.8 mmol)。在50℃下攪拌反應混合物1小時。反應混合物用水淬滅且用EtOAc萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發，得到粗產物。用乙醚濕磨粗化合物，得到呈淡褐色固體狀之2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇(1.8 g，3.21 mmol，65.8%產率)。MS(ESI) *m/z*: 561.2 $[M+H]^+$;^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, D_2O交換) δ ppm = 8.86 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.10 - 8.02 (m, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.51 (td, *J* = 9.0, 3.5 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.38 - 5.26 (m, 2H), 4.36 - 4.23 (m, 2H), 3.93 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 3H), 3.19 - 3.02 (m, 1H), 2.86 - 2.68 (m, 2H), 2.43 (br d, *J* = 10.5 Hz, 3H), 2.01 - 1.43 (m, 10H)。

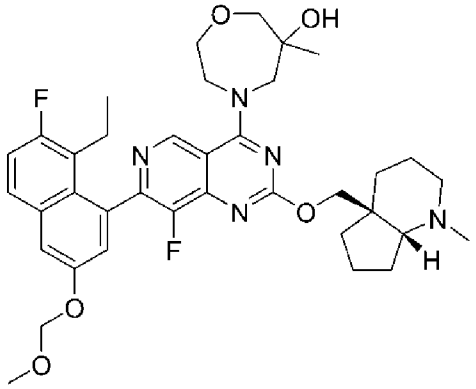
製備中間物120：2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-[8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇



【0568】 向2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇(10.0 g，17.84 mmol)於1:2 MeOH-THF (300 mL)之溶液中添加鈀

/碳(50%濕；10.44 g，9.81 mmol)且在氫囊下攪拌反應混合物4小時。經矽藻土墊(CELITE™, Sigma Aldrich, St. Louis, MO)過濾反應混合物，用MeOH (500 mL)洗滌，且蒸發濾液，得到粗殘餘物，用石油醚濕磨該粗殘餘物，得到呈淡褐色固體狀之2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-[8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇(8.6 g，15.23 mmol，85%產率)。MS(ESI) *m/z*: 565.3 $(M+H)^+$。

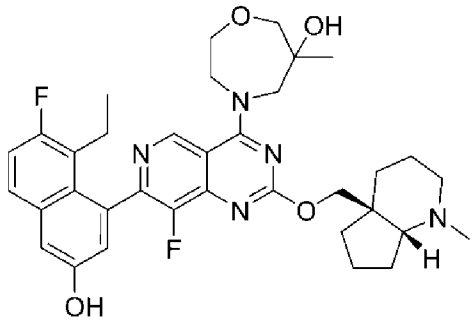
製備中間物121：4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-[8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇



【0569】 在室溫下，向2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-[8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇(8.6 g，15.23 mmol)於乙腈(120 mL)之攪拌懸浮液中添加6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇鹽酸鹽[中間物75，2.81 g，16.75 mmol]、PyBOP (11.89 g，22.85 mmol)及DIPEA (7.98 mL，45.7 mmol)。將反應混合物在80℃下加熱6小時。隨後，將反應混合物冷卻至室溫，在減壓下濃縮，得到粗殘餘物，用乙酸乙酯稀釋該粗殘餘物。有機層用水、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗殘

餘物，藉由矽膠管柱層析使用COMBIFLASH™儀器(120 g REDISEP™管柱(Teledyne ISCO, Lincoln, NE)，60-100% EtOAc於石油醚中)純化該粗殘餘物，得到呈褐色固體狀之4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-[8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇(6.2 g，9.15 mmol，60.1%產率)。MS(ESI) *m/z*: 678.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.55 (br s, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.9, 6.1 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.22 (br d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H),) 5.24 - 5.12 (m, 1H), 4.45 - 4.18 (m, 3H), 4.15 - 3.95 (m, 3H), 3.91 - 3.68 (m, 1H), 3.64 - 3.51 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.20 - 3.11 (m, 2H), 2.87 - 2.71 (m, 3H), 2.26 - 2.09 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.88 - 1.44 (m, 8H), 1.20 - 1.12 (m, 4H), 0.75 (br t, *J* = 6.3 Hz, 3H)。

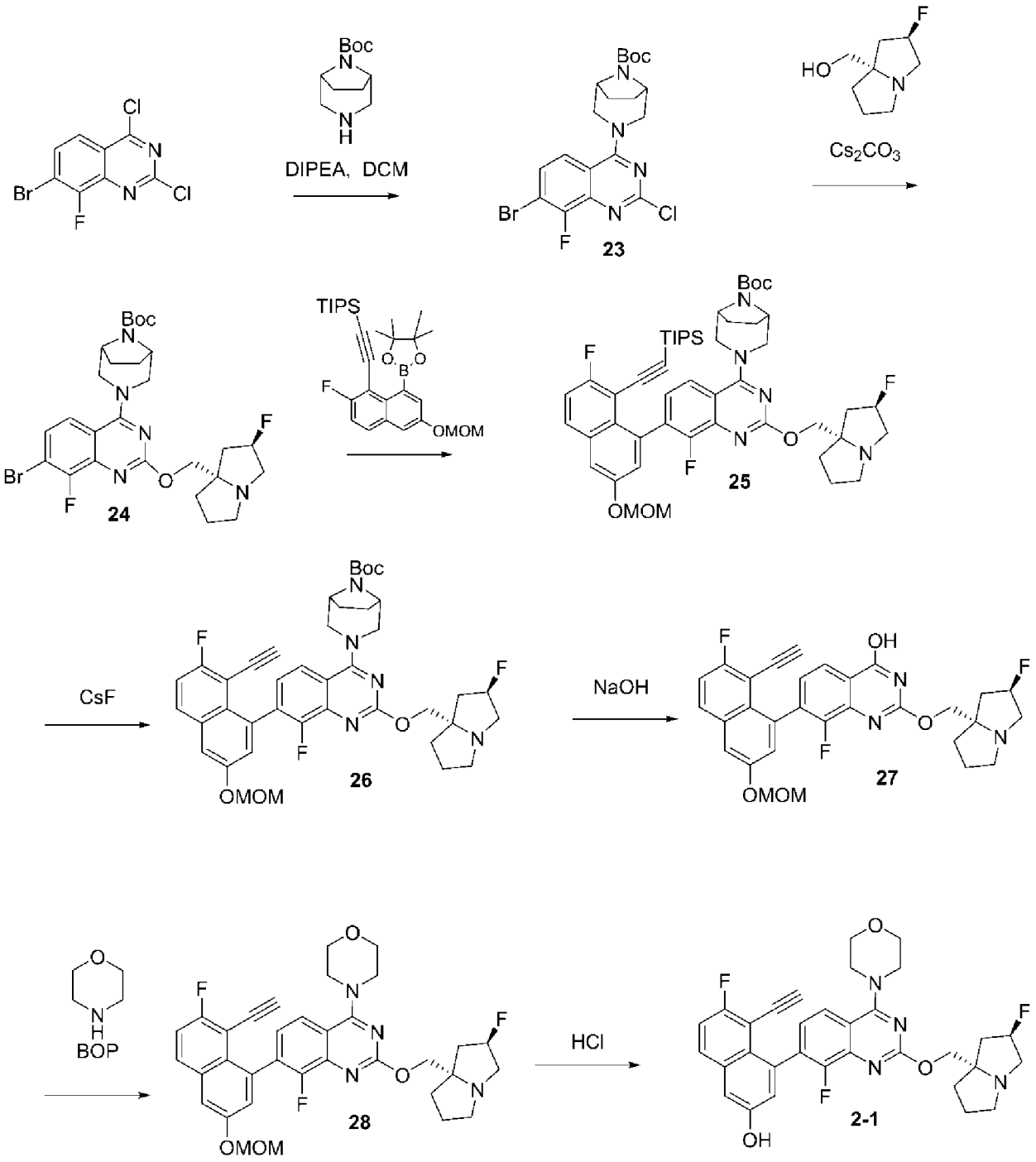
製備實例1-134：4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇



1-134

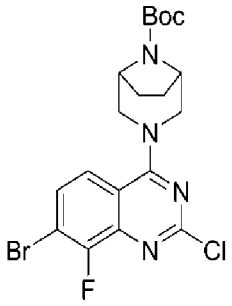
【0570】 在0℃下，向4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-[8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇(4.5 g，6.64 mmol)於

EtOAc (90 ml)中之攪拌溶液中添加含1M HCl之EtOAc (100 mL，100 mmol)。將反應混合物攪拌1小時。完成後，在減壓下濃縮反應混合物，得到粗殘餘物，將該粗殘餘物溶解於DCM (200 mL)中且用TEA中和。揮發物在減壓下移除，溶解於DCM中且用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗殘餘物，藉由矽膠管柱層析使用COMBIFLASH™儀器(80 g REDISEP™管柱(Teledyne ISCO, Lincoln, NE)，4至7% MeOH於DCM中)純化該粗殘餘物，得到呈灰白色固體狀之4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇(3.5 g，5.43 mmol，82%產率)。MS(ESI) *m/z*: 634.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.96 (br s, 1H), 9.48 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.25 (m, 2H), 7.03 (dd, *J* = 14.1, 2.6 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.54 - 4.47 (m, 1H), 4.41 - 4.15 (m, 3H), 4.13 - 3.82 (m, 5H), 3.63 - 3.50 (m, 3H), 2.71 - 2.60 (m, 1H), 2.45 (br d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 2.25 - 2.07 (m, 4H), 1.89 - 1.68 (m, 2H), 1.66 - 1.46 (m, 7H), 1.44 - 1.37 (m, 1H), 1.16 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 0.74 (dt, *J* = 7.3, 3.3 Hz, 3H)。



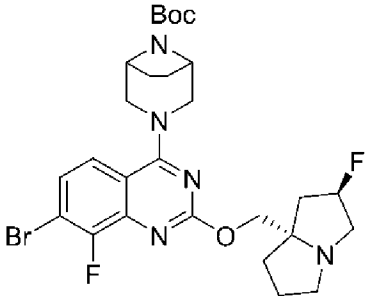
流程2：製備化合物2-1

製備中間物23：3-(7-溴-2-氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯



【0571】 在0℃下，向市售7-溴-2,4-二氯-8-氟喹唑啉(15 g，50.7 mmol)於1,4-二噁烷(150 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (26.6 mL，152 mmol)，接著添加3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(12.9 g，60.8 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應混合物用水淬滅且用乙酸乙酯萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗產物。藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (120 g矽膠管柱，使用50至80%乙酸乙酯/石油醚)純化粗化合物，得到呈淺黃色固體狀之3-(7-溴-2-氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(17 g，32.4 mmol，64%產率)。MS(ESI) *m/z*: 473.3 $[M+2]^+$。

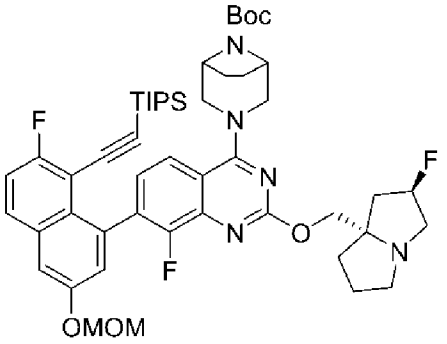
製備中間物24：3-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-溴-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯



【0572】 在0℃下，向3-(7-溴-2-氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(3.95 g，24.80 mmol)於THF (45 mL)中之溶液中添加NaH (0.194 g，4.85 mmol，60 w/w%)，且在相同溫度下攪拌反應混合物1小時。在0℃下，向此反應混合物中逐份(4份)添加3-(7-溴-2-

氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(9 g，19.08 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且攪拌16小時。用冰冷的水淬滅反應混合物且用EtOAc (250 mL×2)萃取。有機層用鹽水溶液洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗殘餘物，藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (240 g管柱，80-100% EtOAc於石油醚中)純化該粗殘餘物，得到3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-溴-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(6.5 g，10.93 mmol，57%產率)。MS(ESI) *m/z*: 594.5 $(M+2)^+$。

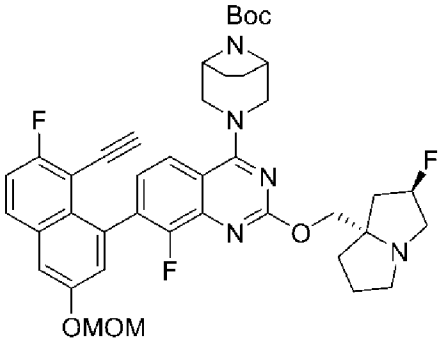
製備中間物25：3-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-7-[7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-{2-[參(丙-2-基)矽烷基]乙炔基}萘-1-基]喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯



【0573】 向3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-溴-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯(中間物24，8 g，13.46 mmol)於1,4-二噁烷(100 mL)中之攪拌溶液中添加((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷(6.90 g，13.46 mmol)及2M磷酸三鉀水溶液(20.18 mL，40.4 mmol)。將反應混合物在氬氣下脫氣5分鐘，接著添加[1,1'-雙(二-三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (0.877 g，1.346 mmol)，且再次在氬氣下

脫氣3分鐘，且在50℃下加熱16小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋，且用乙酸乙酯萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗殘餘物，藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (80 g矽膠管柱，使用50至100%乙酸乙酯/石油醚)純化該粗殘餘物，得到呈褐色固體狀之3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咁-7a-基]甲氧基}-8-氟-7-[7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-{2-[參(丙-2-基)矽烷基]乙炔基}萘-1-基]喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(7.5 g，7.25 mmol，54%產率)。MS(ESI) m/z: 900.4 $[M+H]^+$。

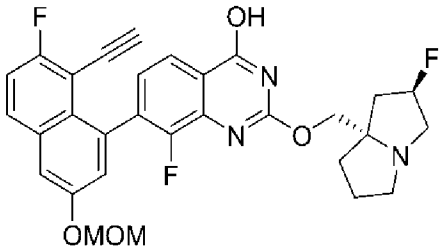
製備中間物26：3-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咁-7a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯



【0574】向3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咁-7a-基]甲氧基}-8-氟-7-[7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-{2-[參(丙-2-基)矽烷基]乙炔基}萘-1-基]喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(中間物25，3.7 g，4.11 mmol)於DMF (50 mL)中之攪拌溶液中添加CsF (6.24 g，41.1 mmol)。在50℃下加熱反應混合物1小時。接著用水稀釋反應混合物且用乙酸乙酯萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈褐色液體狀之粗產物3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-

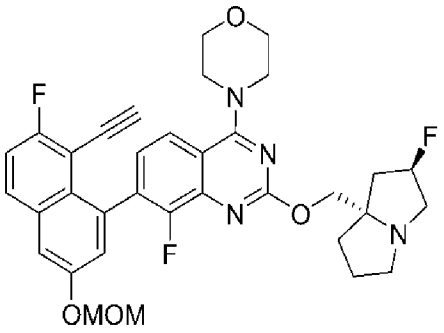
1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(2.9 g，3.89 mmol，95%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS(ESI) *m/z*: 744.3 $[M+H]^+$。

製備中間物27：2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟喹唑啉-4-醇



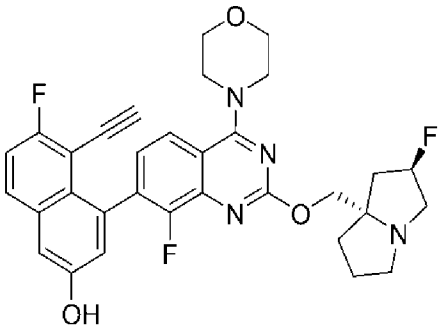
【0575】 向粗產物3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(中間物26，3 g，4.03 mmol)於EtOH (15 mL)及THF (15 mL)中之攪拌溶液中添加NaOH (1M水溶液) (40.3 mL，40.3 mmol)。將反應混合物在70℃下加熱3小時。蒸發反應混合物，且用乙酸乙酯稀釋殘餘物。有機層用飽和NH_4Cl溶液、水、鹽水洗滌，且接著經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗化合物，藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (24 g矽膠管柱，使用10-20% MeOH/DCM)純化該粗化合物，得到呈褐色固體狀之2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟喹唑啉-4-醇(850 mg，1.544 mmol，38.3%產率)。MS(ESI) *m/z*: 550.2 $[M+H]^+$。

製備中間物28：2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟-4-(味啉-4-基)喹唑啉



【0576】 向2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟喹唑啉-4-醇(中間物27，20 mg，0.036 mmol)於ACN (1 mL)中之攪拌溶液中添加味啉(3.8 mg，0.044 mmol)、三乙胺(0.020 mL，0.146 mmol)及BOP (24.4 mg，0.055 mmol)。在80℃下加熱反應混合物8小時。蒸發反應混合物，且用乙酸乙酯稀釋殘餘物。有機層用水且接著鹽水洗滌，且接著經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈褐色液體狀之粗產物2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟-4-(味啉-4-基)喹唑啉(25 mg，粗產物)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS(ESI) *m/z*: 619.3 $[M+H]^+$。

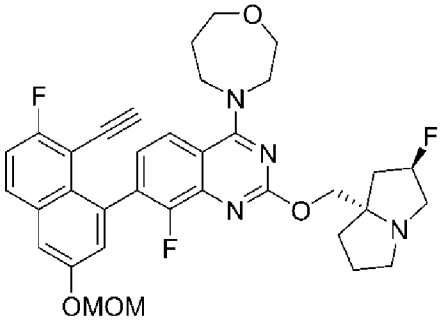
實例2-1：4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(味啉-4-基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇



【0577】 在0℃下，向2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟-4-(味啉-4-基)喹唑啉(中間物28，200 mg，0.323 mmol)於ACN (2 mL)中之攪拌溶液中添加

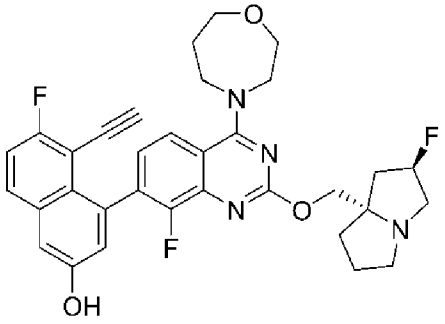
4N HCl (2 mL，65.83 mmol於1,4-二噁烷中)，且在室溫下攪拌反應混合物1小時。在減壓下(在較低溫度下，約30℃)移除反應混合物之揮發物，且粗殘餘物與1,4-二噁烷共蒸發。接著將粗殘餘物溶解於1,4-二噁烷(5 mL)中，且添加TEA (1 mL)，且接著在減壓下蒸發，得到灰白色固體。藉由以下純化粗化合物：製備型HPLC [HPLC方法：製備型管柱：YMC EXRS (250×20×5微米)，移動相A：10mM碳酸氫銨於水中-9.5；移動相B：乙腈：甲醇；梯度=60-100% B歷時20分鐘；溫度：27℃；流動速率：19.0 mL/min；偵測：220 nm處之UV]，得到4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(味啉-4-基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇(11.9 mg，0.020 mmol，6.8%產率)。MS(ESI) m/z: 575.1, $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.96 (dd, *J* = 9.1, 6.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.4, 6.8 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.38 - 5.19 (m, 1H), 4.13 - 4.08 (m, 1H), 4.01 (dd, *J* = 10.4, 4.4 Hz, 1H), 3.88 - 3.72 (m, 9H), 3.16 - 3.00 (m, 3H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.19 - 1.97 (m, 3H), 1.88 - 1.73 (m, 3H)。

製備中間物29：2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)喹唑啉



【0578】 向2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟喹唑啉-4-醇(中間物27，300 mg，0.546 mmol)於ACN (10 mL)中之攪拌溶液中添加1,4-氧氮雜環庚烷(60.7 mg，0.600 mmol)、DIPEA (0.286 mL，1.635 mmol)及BOP (362 mg，0.817 mmol)。在80℃下將反應混合物加熱8小時。將反應混合物冷卻至室溫，在減壓下蒸發溶劑且用乙酸乙酯稀釋殘餘物。有機層用水及鹽水洗滌，且接著經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗殘餘物。藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (40 g REDISEP™管柱(Teledyne ISCO, Lincoln, NE)，用梯度為60-100%之EtOAc/石油醚溶離)純化粗物質，得到呈褐色液體狀之2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)喹唑啉(300 mg，0.474 mmol，87%產率)。MS(ESI) *m/z*: 633.3 $[M+H]^+$。

實例2-2：4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2醇

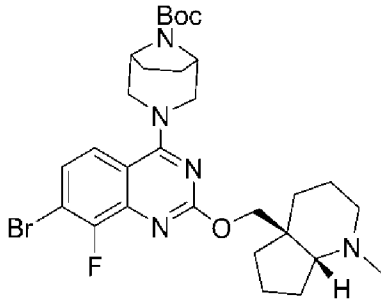


2-2

【0579】 在0℃下，向2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)喹唑啉(中間物29，300 mg，0.474 mmol)於乙腈(5 mL)中之攪拌

溶液中添加HCl (4M於二噁烷中) (0.15 mL，4.74 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物1小時。在減壓下(在較低溫度下，約30℃)移除反應混合物之揮發物，且粗殘餘物與1,4-二噁烷共蒸發。接著將粗殘餘物溶解於1,4-二噁烷(2 mL)中且添加過量TEA (1 mL)且在減壓下蒸發，得到粗殘餘物。藉由以下來純化粗化合物：製備型HPLC [HPLC方法：管柱：YMC ExRS (20×250) 5u；移動相A：10mM碳酸氫銨於H_2O中，pH 9.5；移動相B：ACN；流動速率：19mL/min；梯度T/%B：0/50，2/50；15/70；16/100，得到4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2醇(59.02 mg，0.098 mmol，21%產率)。MS(ESI) m/z: 589.40 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.23 - 10.08 (m, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.3, 5.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.5, 7.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.35-5.22 (m, 1H), 4.12 - 3.90 (m, 8H), 3.77 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.09 (br d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.83 (br d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 2.16 - 2.08 (m, 3H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.89 - 1.73 (m, 3H)。

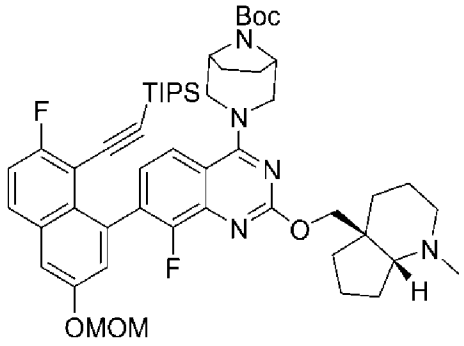
製備中間物30：3-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-溴-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯



【0580】 在0℃下在氮氣下，向3-(7-溴-2-氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-

二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(中間物23，2.5 g，5.49 mmol)及((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲醇(中間物12，1.1 g，6.59 mmol)於THF (25 mL)中之攪拌溶液中添加含1M LiHMDS (六甲基二矽烷胺基鋰)之己烷(5.49 mL，5.49 mmol)中。將反應混合物升溫至室溫且攪拌15小時。用飽和氯化銨溶液(20 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(3×)萃取。經合併之有機萃取物用水、鹽水溶液洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗殘餘物，藉由矽膠管柱層析使用COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (120 g REDISEP™管柱(Teledyne ISCO, Lincoln, NE)，80至100% EtOAc-石油醚)純化該粗殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-溴-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(2.5 g，4.14 mmol，75%產率)。MS(ESI) *m/z*: 604.2 $(M+H)^+$。

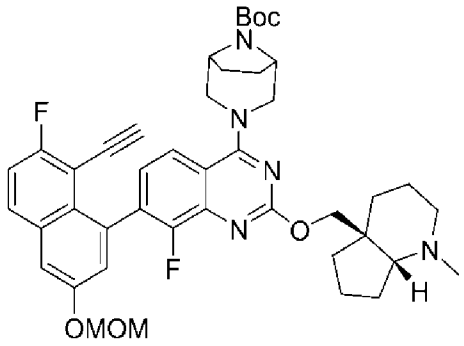
製備中間物31：3-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-7-[7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-{2-[參(丙-2-基)矽烷基]乙炔基}萘-1-基]喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯



【0581】 向3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-溴-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(中間物30，2.5 g，4.14 mmol)於1,4-二噁烷(50 mL)中之脫氣的攪

拌溶液中添加((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷(2.119 g，4.14 mmol)及2M磷酸三鉀水溶液(6.20 mL，12.41 mmol)，接著添加[1,1'-雙(二-三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (0.135 g，0.207 mmol)。用N_2吹掃反應混合物5分鐘且在50℃下加熱18小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物，藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (使用80 g矽膠管柱，使用50至100%乙酸乙酯/石油醚)純化該粗產物，得到呈褐色固體狀之3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-7-[7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-{2-[參(丙-2-基)矽烷基]乙炔基}萘-1-基]喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(3.0 g，3.30 mmol，80%產率)。MS(ESI) *m/z*: 911.2 $[M+H]^+$。

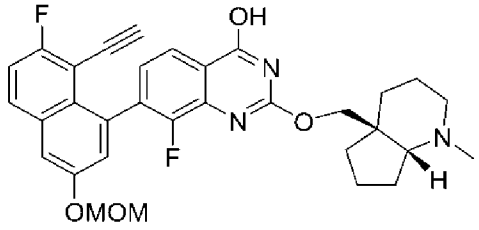
製備中間物32：3-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯



【0582】 向3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-7-[7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-{2-[參(丙-2-基)矽烷基]乙炔基}萘-1-基]喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(中間物31，3.0 g，3.30 mmol)於DMF (30 mL)中之攪拌溶液中添加氟化

銫(5.01 g，33.0 mmol)，且在50℃下加熱混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈褐色液體狀之3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8 二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(2.2 g，2.92 mmol，89%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS(ESI) *m/z*: 754.3 $[M+H]^+$。

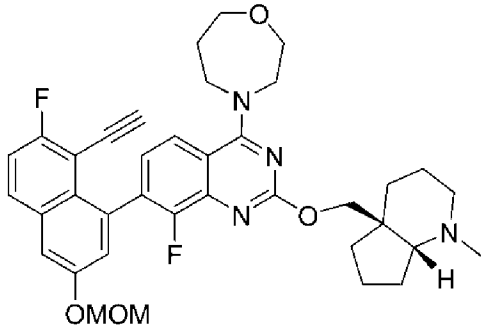
製備中間物33：2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟喹唑啉-4-醇



【0583】向3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8 二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(中間物32，2.2 g，2.92 mmol)於乙醇(20 mL)及THF (20 mL)中之攪拌溶液中添加NaOH (29.2 mL，29.2 mmol)，且在80℃下攪拌混合物36小時。接著用EtOAc (100 mL)稀釋反應混合物且用0.5N HCl水溶液(150 mL×3)洗滌。用固態$NaHCO_3$使水層呈鹼性(pH~8)且用EtOAc (3×)萃取。經合併之有機萃取物用水、鹽水溶液洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗化合物，藉由COMBIFLASH™層析純化該粗化合物(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (40 g矽膠管柱，使用10-20% MeOH/DCM)，得到呈褐色固體狀之2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-

[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟喹唑啉-4-醇(1.5 g，2.68 mmol，92%產率)。MS(ESI) *m/z*: 560.2 $[M+H]^+$。

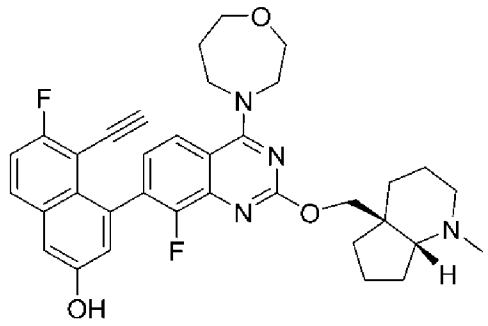
製備中間物34：2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)喹唑啉



【0584】向2-{[(4aS)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3,3-雙(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟喹唑啉-4-醇(中間物33，255 mg，0.447 mmol)於ACN (5 mL)中之攪拌溶液中添加1,4-氧氮雜環庚烷(54.2 mg，0.536 mmol)、DIPEA (0.234 mL，1.340 mmol)及BOP (296 mg，0.670 mmol)。在80℃下將反應混合物加熱8小時。將反應混合物冷卻至室溫，在減壓下蒸發溶劑且用乙酸乙酯稀釋殘餘物。有機層用水、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗殘餘物，且藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (40 g REDISEP™管柱(Teledyne ISCO, Lincoln, NE)，用梯度為60-100%之EtOAc/石油醚溶離)純化粗物質，得到呈褐色液體狀之(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)喹唑啉(211 mg，73%產率)。MS(ESI) *m/z*: 643.4 $[M+H]^+$。

實例2-3：4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧

基}-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇

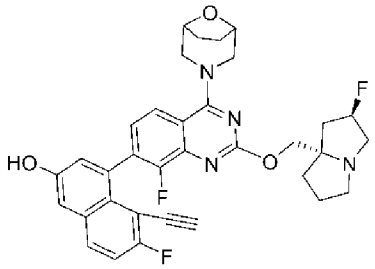
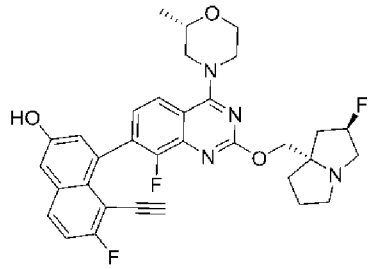


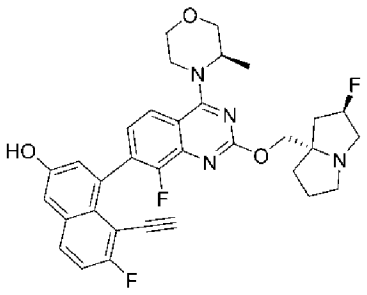
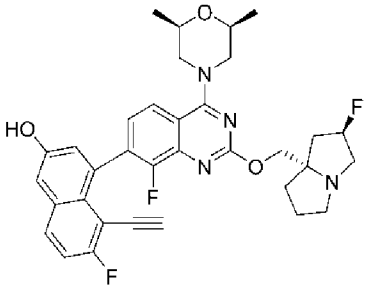
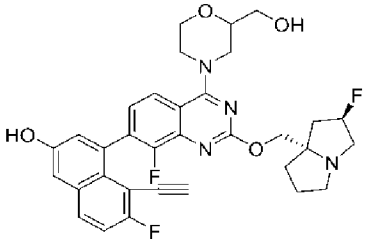
【0585】 在0℃下，向(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)喹唑啉(中間物34，330 mg，0.521 mmol)於乙腈(5 mL)中之攪拌溶液中添加4N HCl (1.3 mL，5.21 mmol於1,4-二噁烷中)，且在室溫下攪拌反應混合物1小時。在減壓下(在較低溫度下，約30℃)移除反應混合物之揮發物，且粗殘餘物與1,4-二噁烷共蒸發。接著將粗殘餘物溶解於1,4-二噁烷(2 mL)中，且添加過量TEA (1 mL)，且在減壓下蒸發混合物，得到灰白色固體。藉由以下純化粗化合物：製備型HPLC [HPLC方法：製備型管柱：Waters XBridge BEH C18 XP (50×2.1mm) 2.5μm，移動相A：5:95之乙腈:之具有10 mM NH_4OAc水；移動相B：95:5之乙腈:具有10 mM NH_4OAc之水；溫度：50℃；梯度：0%至100% B歷時3分鐘；流動速率：1.1 mL/min。注射2條件：管柱：Waters XBridge BEH C18 XP (50×2.1 mm) 2.5 μm；移動相A：具有0.1% TFA之5:95 乙腈:水；移動相B：具有0.1% TFA之95:5乙腈:水；溫度：50℃；梯度：0-100% B歷時3分鐘；流動速率：1.1 mL/min，得到4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇(28 mg，0.047 mmol，9%產率)。MS(ESI) m/z: 599.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm=

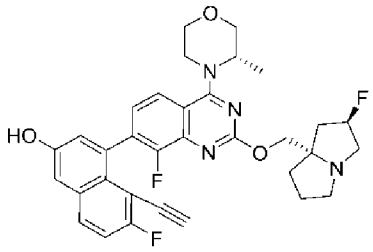
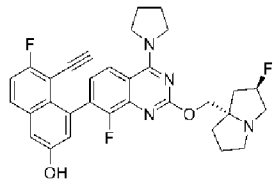
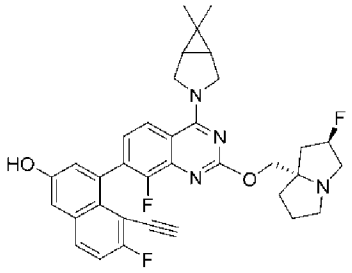
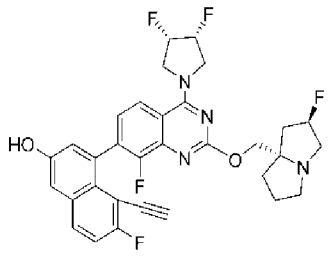
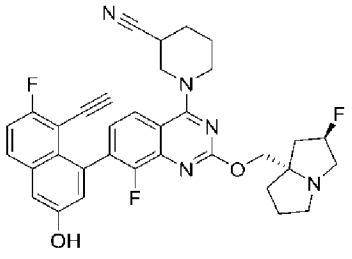
10.13 (s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.1, 6.0 Hz, 1H), 7.84 (br d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.5 Hz,1H), 7.21 (br s, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.10 - 4.05 (m, 5H), 3.94 - 3.90 (m, 3H), 3.80-3.75 (m, 2H), 3.18-1.16 (m, 1H). 2.84 - 2.61 (m, 3H), 2.60 - 2.53 (m, 2H), 2.38 - 2.24 (m, 2H), 2.21 - 2.00 (m, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.65-1.50 (m, 6H), 1.24 (s, 1H)。

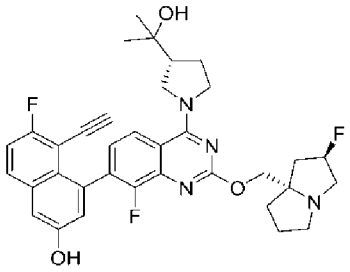
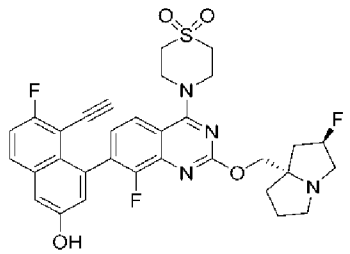
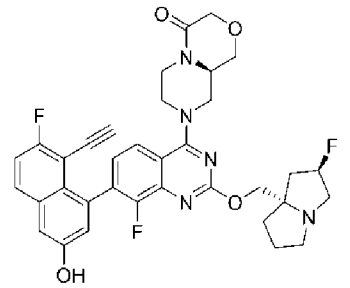
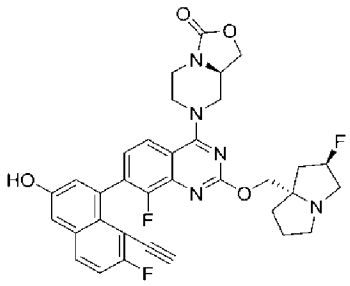
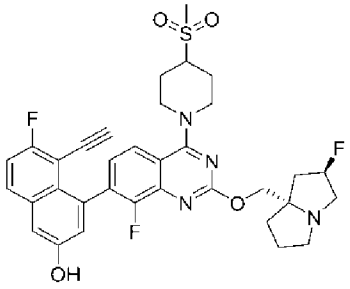
【0586】 根據針對實例2-1所描述之程序，用適當之起始物質製備表2中之實例。

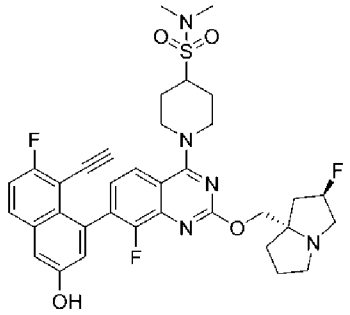
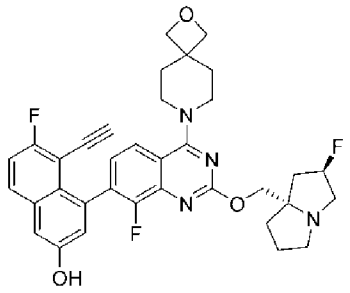
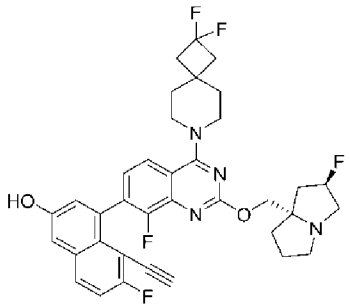
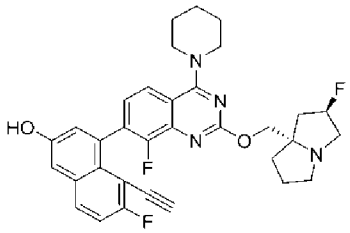
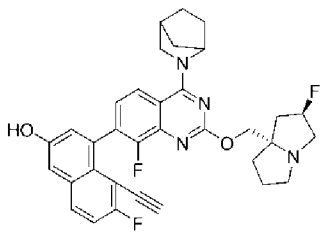
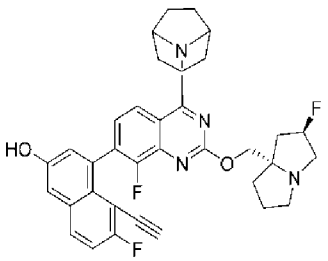
表2

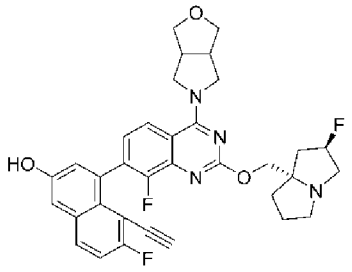
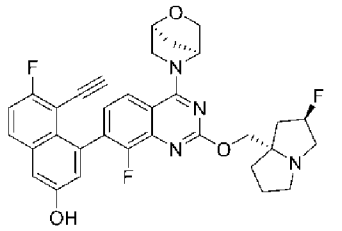
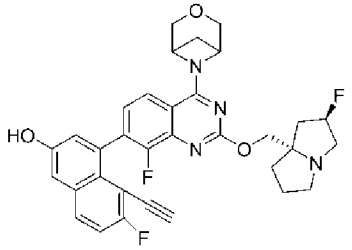
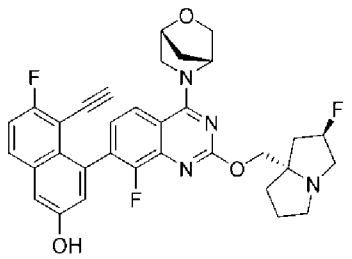
#	*結構*	*IUPAC*	*LCMS* $(M+H)^+$	*^{1}H NMR*
2-4		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	601.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.18 (br s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.66 - 5.48 (m, 1H), 4.64 - 4.52 (m, 2H), 4.48 (br s, 2H), 4.36 - 4.25 (m, 2H), 3.88 - 3.75 (m, 4H), 3.66 - 3.59 (m, 2H), 3.34 - 3.26 (m, 1H), 3.15 - 3.07 (m, 2H), 2.57 (br d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.92 - 1.80 (m, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H).
2-5		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4- [(2*S*)-2-甲基味啉-4-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	589.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.13 (br s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 5.9, 9.2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.38 - 5.19 (m, 1H), 4.25 - 4.09 (m, 3H), 4.05 - 3.93 (m, 2H), 3.87 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.83 - 3.72 (m, 2H),

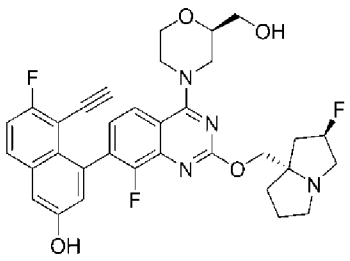
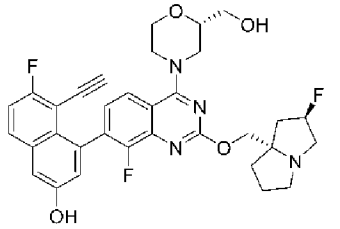
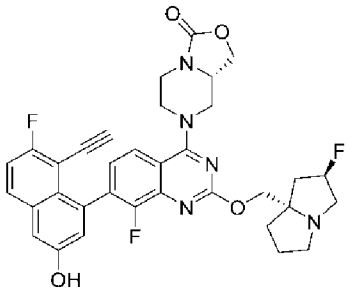
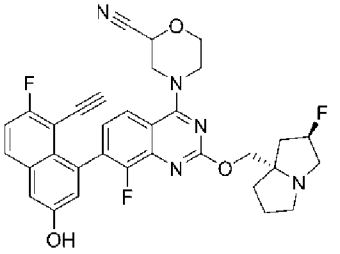
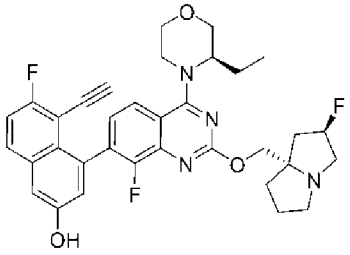
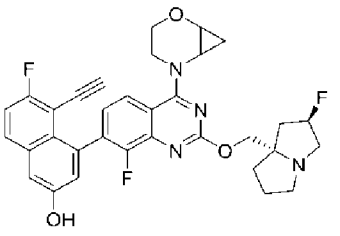
				3.19 - 2.96 (m, 5H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.18 - 2.00 (m, 3H), 1.90 - 1.75 (m, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).
2-6		4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4- [(3R)-3-甲基味啉-4-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	589.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.13 (br s, 1H), 7.96 (dd, *J* = 5.9, 9.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 5.8, 8.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.37 - 7.35 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.36 - 5.20 (m, 1H), 4.71 - 4.51 (m, 1H), 4.12 - 3.92 (m, 4H), 3.85 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.79 - 3.64 (m, 4H), 3.14 - 3.01 (m, 3H), 2.89 - 2.78 (m, 1H), 2.19 - 2.00 (m, 3H), 1.86 - 1.76 (m, 3H), 1.42 (dd, *J* = 6.8, 12.2 Hz, 3H)
2-7		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-4-[(2*R*,6*S*)-2,6- 二甲基味啉-4-基]-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	603.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.12 (s, 1H), 7.99 - 7.94 (m, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.38 - 5.20 (m, 1H), 4.21 (br t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 1H), 3.91 - 3.78 (m, 4H), 3.19 - 3.03 (m, 3H), 2.96 - 2.82 (m, 3H), 2.17 - 2.01 (m, 3H), 1.89 - 1.75 (m, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H)
2-8		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[2-(羥甲基)味啉-4-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	605.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* ppm = 10.14 (s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 6.0, 9.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.09 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.47 - 5.19 (m, 1H), 4.89 (br s, 1H), 4.37 - 4.15 (m, 2H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 2H), 3.90(s, 1H), 3.88 - 3.74 (m, 3H), 3.60 - 3.50 (m, 1H), 3.49 - 3.43 (m, 1H), 3.23 - 3.02 (m, 4H), 2.89 (br s, 1H), 2.22 - 1.99 (m, 3H), 1.91 - 1.80 (m,

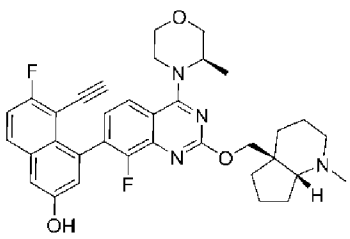
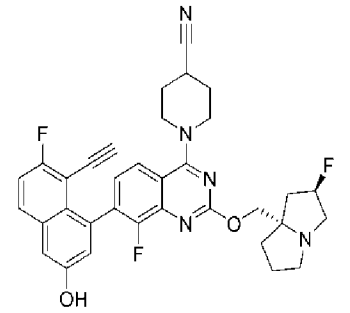
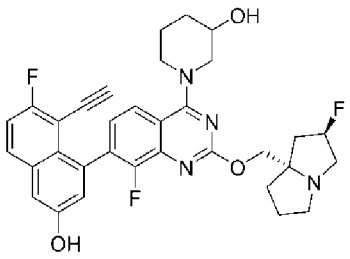
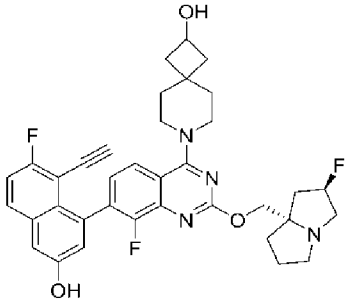
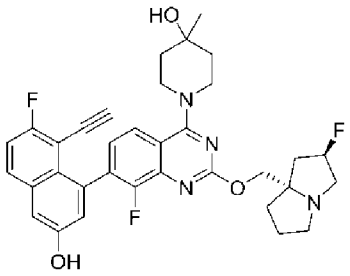
				3H)
2-9		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咘-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3*S*)-3-甲基味啉-4-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	589.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.14 (s, 1H), 7.96 (dd, *J* = 9.1, 6.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (br t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.44 - 5.23 (m, 1H), 4.71 - 4.53 (m, 1H), 4.26 - 3.91 (m, 4H), 3.88 - 3.61 (m, 5H), 3.24 - 3.04 (m, 3H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.25 - 2.01 (m, 3H), 1.97 - 1.76 (m, 3H), 1.43 (dd, *J* = 10.8, 6.5 Hz, 3H).
2-10		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咘-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(吡咯啶-1-基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	559	
2-11		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咘-7a-基]甲氧基}-4-{6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基} -8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	599.3	
2-12		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咘-7a-基]甲氧基}-4-[(3*R*,4*S*)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	595.2	
2-13		1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咘-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)哌啶-3-甲腈	598.3	

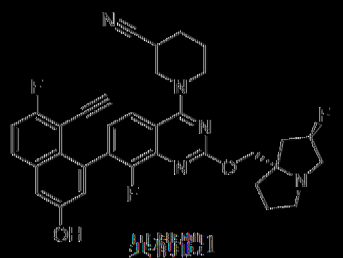
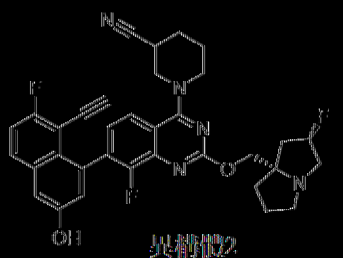
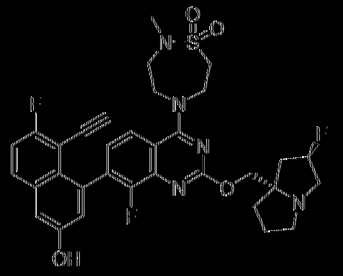
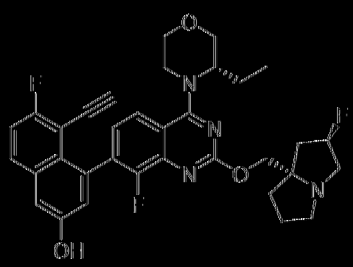
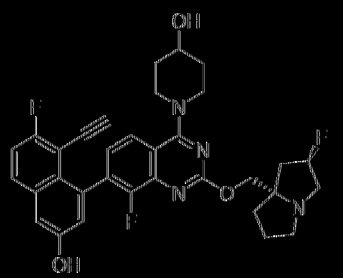
2-14		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咘-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3*R*) -3-(2-羥基丙-2-基)吡咯啶-1- 基] 喹 唑 啉 -7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	617.3	
2-15		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咘-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-1¿6-硫代吗啉-1,1- 二酮	623.2	
2-16		(9a*R*)-8-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咘-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-八氫哌咁并[2,1-c]吗啉-4-酮	644.3	
2-17		(8a*R*)-7-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咘-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4- 基)- 六 氫 -1H-[1,3]噁唑并[3,4-a]哌咁-3-酮	630.3	
2-18		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咘-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(4-甲烷磺醯基哌啶-1-基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	651.2	

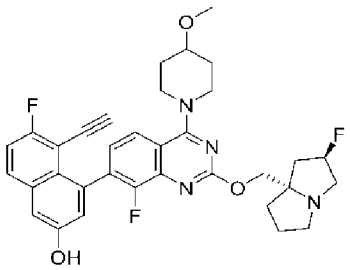
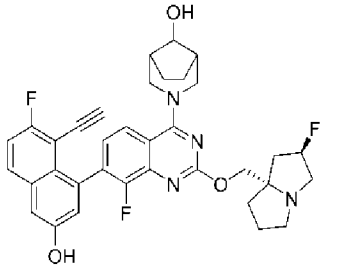
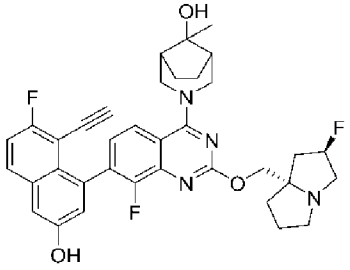
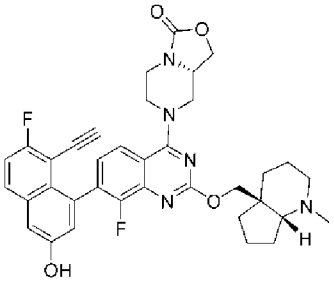
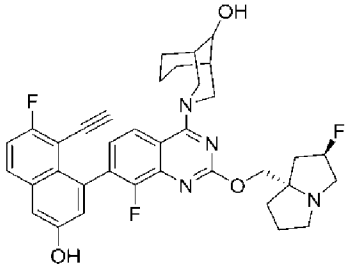
2-19		1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-*N*,*N*-二甲基哌啶-4-磺醯胺	680.2	
2-20		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基}喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	615.2	
2-21		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-4-{2,2-二氟-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基}-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	649.3	
2-22		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(哌啶-1-基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	573.3	
2-23		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-4-{2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基}-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	585.3	
2-24		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-4-{8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基}-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	599.3	

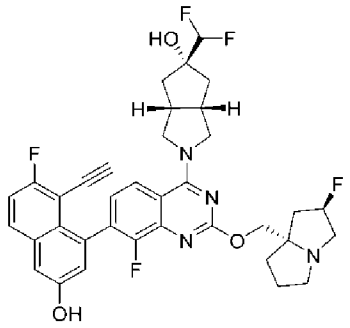
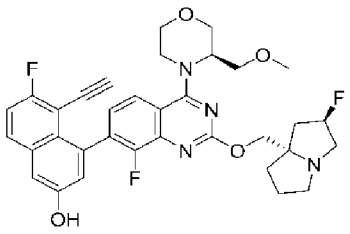
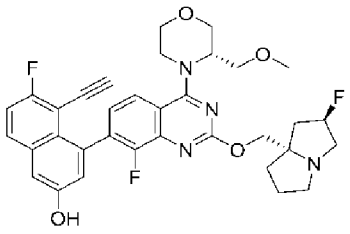
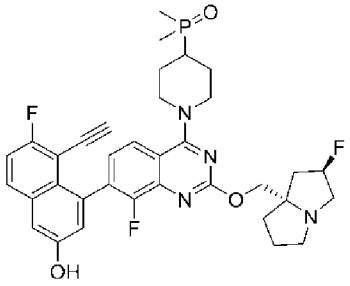
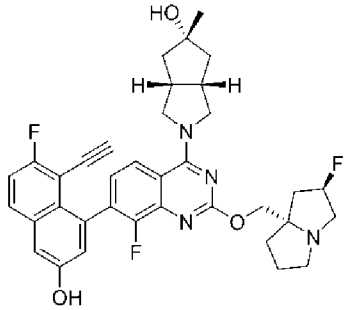
2-25		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5-基}喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	601.3	
2-26		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(1*S*,4*S*)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	587.3	
2-27		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基}喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	587.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.12 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 6.0, 9.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.36 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 6.9, 8.3 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.40 - 4.79 (m, 3H), 4.32 - 3.83 (m, 7H), 3.18 - 3.00 (m, 3H), 2.94 - 2.80 (m, 2H), 2.19 - 1.94 (m, 4H), 1.90 - 1.73 (m, 3H)
2-28		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	587.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.96 (dd, J = 6.0, 9.1 Hz, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.32 - 5.19 (m, 1H), 4.78 - 4.74 (m, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 1H), 4.13 - 4.08 (m, 1H), 4.01 - 3.79 (m, 6H), 3.11 - 3.00 (m, 3H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.16 - 2.00 (m, 4H), 1.96 - 1.91 (m, 1H), 1.86 - 1.81 (m, 1H), 1.80 - 1.76 (m, 1H)

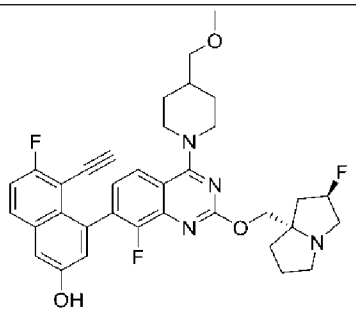
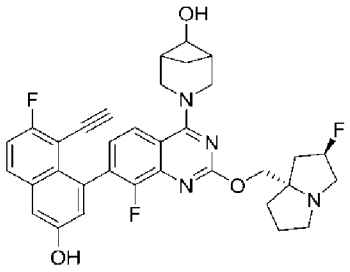
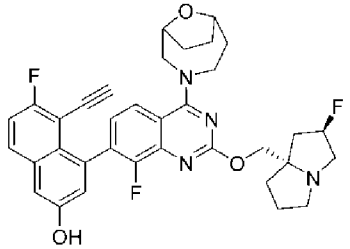
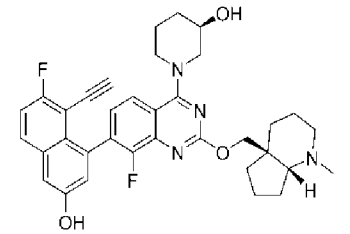
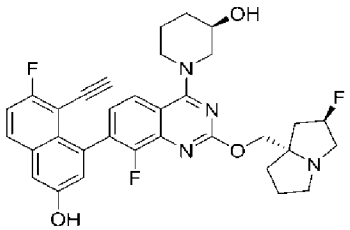
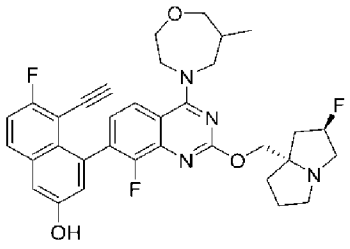
2-29		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咘-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(2*R*)-2-(羥甲基)咪啉-4-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	605.3	
2-30		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咘-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(2*S*)-2-(羥甲基)咪啉-4-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	605.3	
2-31		(8a*S*)-7-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咘-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-六氫-1H-[1,3]噁唑并[3,4-a]哌咁-3-酮	630.3	
2-32		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咘-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)咪啉-2-甲腈	600.2	
2-33		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咘-7a-基]甲氧基}-4-[(3*R*)-3-乙基咪啉-4-基]-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	603.3	
2-34		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咘-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基}喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	587.2	

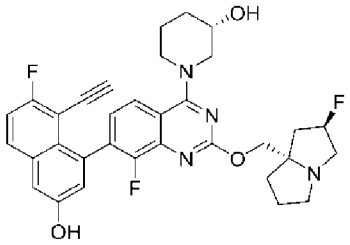
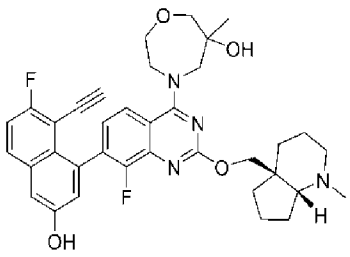
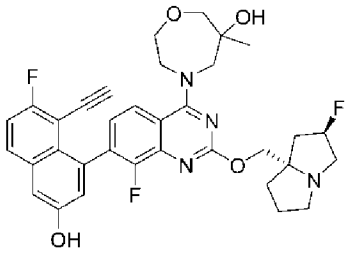
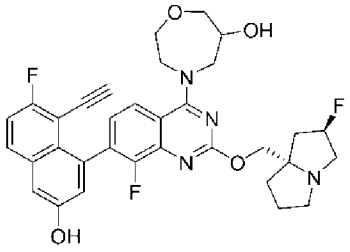
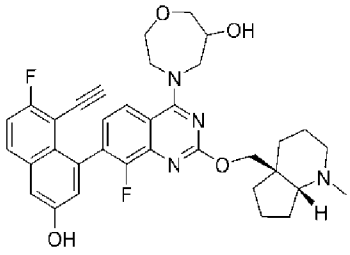
2-35		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3*R*) -3-甲基味啉-4-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	599.3	
2-36		1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)哌啶-4-甲腈	598.2	
2-37		1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)哌啶-3-醇	589.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.13 (s, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 7.12 -7.05 (m, 1H), 5.43 - 5.20 (m, 1H), 5.09 - 4.98 (m, 1H), 4.19 - 3.99 (m, 3H), 3.95 - 3.78 (m, 4H), 3.56 - 3.44 (m, 2H), 3.23 - 3.06 (m, 3H), 2.94 - 2.78 (m, 1H), 2.23 - 1.75 (m, 7H), 1.72 - 1.51 (m, 2H).
2-38		7-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-醇	629.3	
2-39		1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇	603.3	

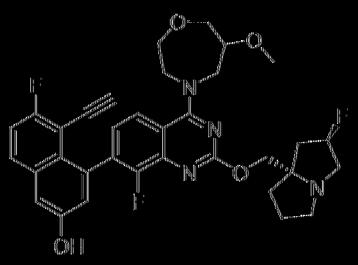
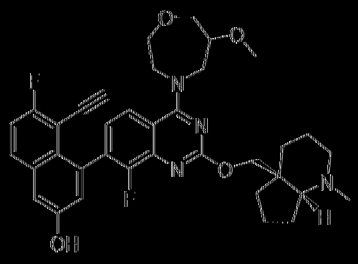
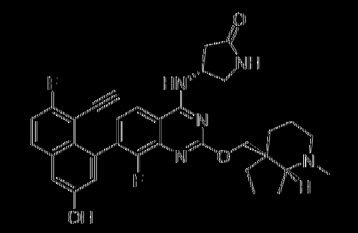
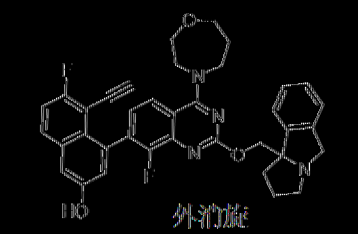
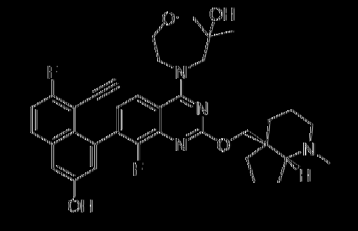
2.40	 異構體1	1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1*H*-吡咯[1,2-*c*][1,3]噁唑-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)哌啶-3-甲腈	598.35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 10.13 (s, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 5.43 - 5.20 (m, 1H), 5.09 - 4.98 (m, 1H), 4.19 - 3.99 (m, 3H), 3.95 - 3.78 (m, 4H), 3.56 - 3.44 (m, 2H), 3.23 - 3.06 (m, 3H), 2.94 - 2.78 (m, 1H), 2.23 - 1.75 (m, 7H), 1.72 - 1.51 (m, 2H).
2.41	 異構體2	1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1*H*-吡咯[1,2-*c*][1,3]噁唑-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)哌啶-3-甲腈	598.3	
2.42		5-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1*H*-吡咯[1,2-*c*][1,3]噁唑-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-2-甲基-1λ^6,6,2,5-硫二氮雜環庚烷-1,1-二酮	652.2	
2.43		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1*H*-吡咯[1,2-*c*][1,3]噁唑-7a-基]甲氧基}-4-[(3*S*)-3-乙基哌嗪-1-基]-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	603.1	
2.44		1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1*H*-吡咯[1,2-*c*][1,3]噁唑-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)哌啶-4-醇	589.3	

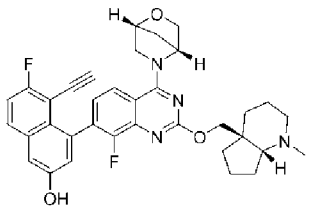
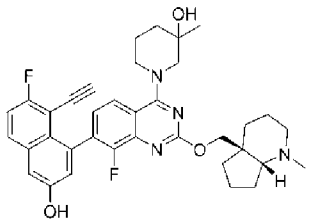
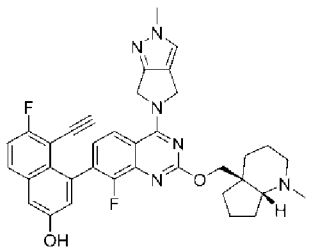
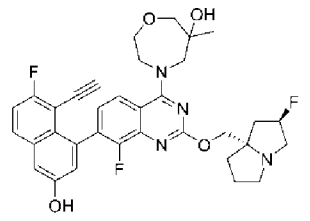
2-45		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咘-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(4-甲氧基哌啶-1-基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	603.3	
2-46		3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咘-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-醇	615.3	
2-47		3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咘-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-8-甲基-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-醇	629.3	
2-48		(8a*S*)-7-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-六氫-1H-[1,3]噁唑并[3,4-a]哌咁-3-酮	640.3	
2-49		3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咘-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-3-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-醇	629.3	

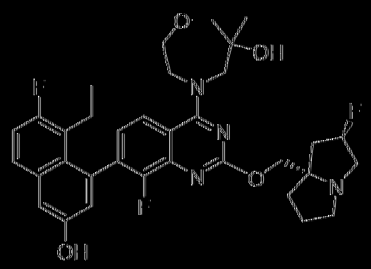
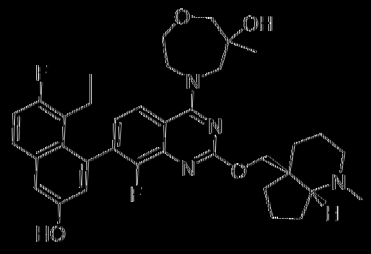
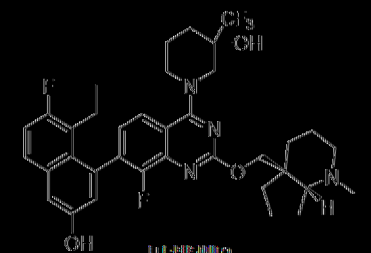
2-50		(3a*R*,5*R*,6a*S*)-2-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-5-(二氟甲基)-八氫環戊并[c]吡咯-5-醇	665.3	
2-51		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3*R*)-3-(甲氧基甲基)味啉-4-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	619.2	
2-52		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3*S*)-3-(甲氧基甲基)味啉-4-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	619.2	
2-53		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-4-[4-(二甲基磷醯基)哌啶-1-基]-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	649.3	
2-54		(3a*R*,5*S*,6a*S*)-2-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-5-甲基-八氫環戊并[c]吡咯-5-醇	629.3	

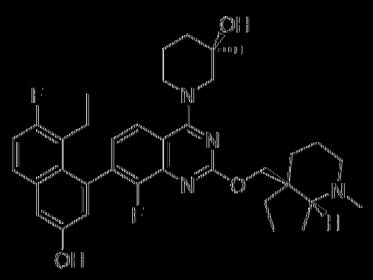
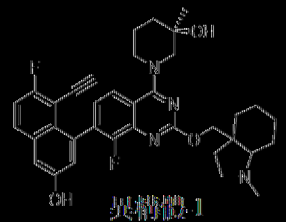
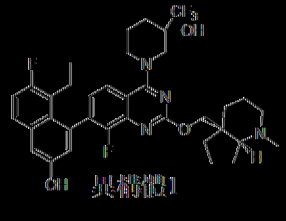
2-55		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咘-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	617.3	
2-56		3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咘-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-6-醇	601.3	
2-57		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咘-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{9-氧雜-3-氮雜雙環[4.2.1]壬-3-基}喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	615	
2-58		(3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)哌啶-3-醇	599.3	
2-59		(3*R*)-1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咘-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)哌啶-3-醇	589.2	
2-60		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咘-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-	603.2	

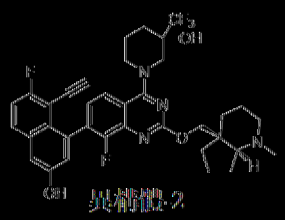
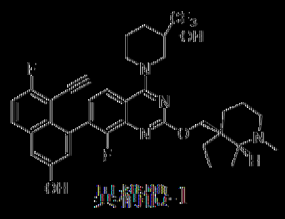
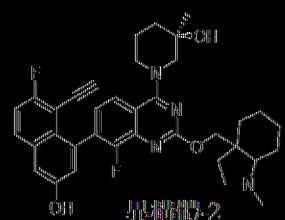
		2-醇		
2-61		(3*S*)-1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咘-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)哌啶-3-醇	589.2	
2-62		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇	629.3	
2-63		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咘-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇	619.1	
2-64		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咘-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇	605.3	
2-65		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇	615.3	

2.66		4-(2-{[(2*R*,7*aS*)-2-氟-六氫-1H-吡咯并[1,2-*a*]咪唑-7*a*-基]甲氧基}-8-氟-4-(6-甲氧基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	619.3	
2.67		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-(6-甲氧基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	629.3	
2.68		(4*R*)-4-[(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)胺基]吡咯啶-2-酮	598.2	
2.69	 外消旋	4-[2-({1H,2H,3H,5H,9bH-苯并[a]吡咯并[1,2-*c*][1,3]噁唑-9b-基}甲氧基)-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)喹唑啉-7-基]-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	619.2	
2.70		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇	629.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 10.14 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.0, 6.3 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.08 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.31 - 5.14 (m, 1H), 4.46 - 4.06 (m, 3H), 4.06 - 3.74 (m, 5H), 3.56 - 3.53 (m, 4H), 2.68 2.67 (m, 1H), 2.22 - 2.18 (m, 4H), 1.89 - 1.70 (m, 2H), 1.60 - 1.52 (m, 7H),

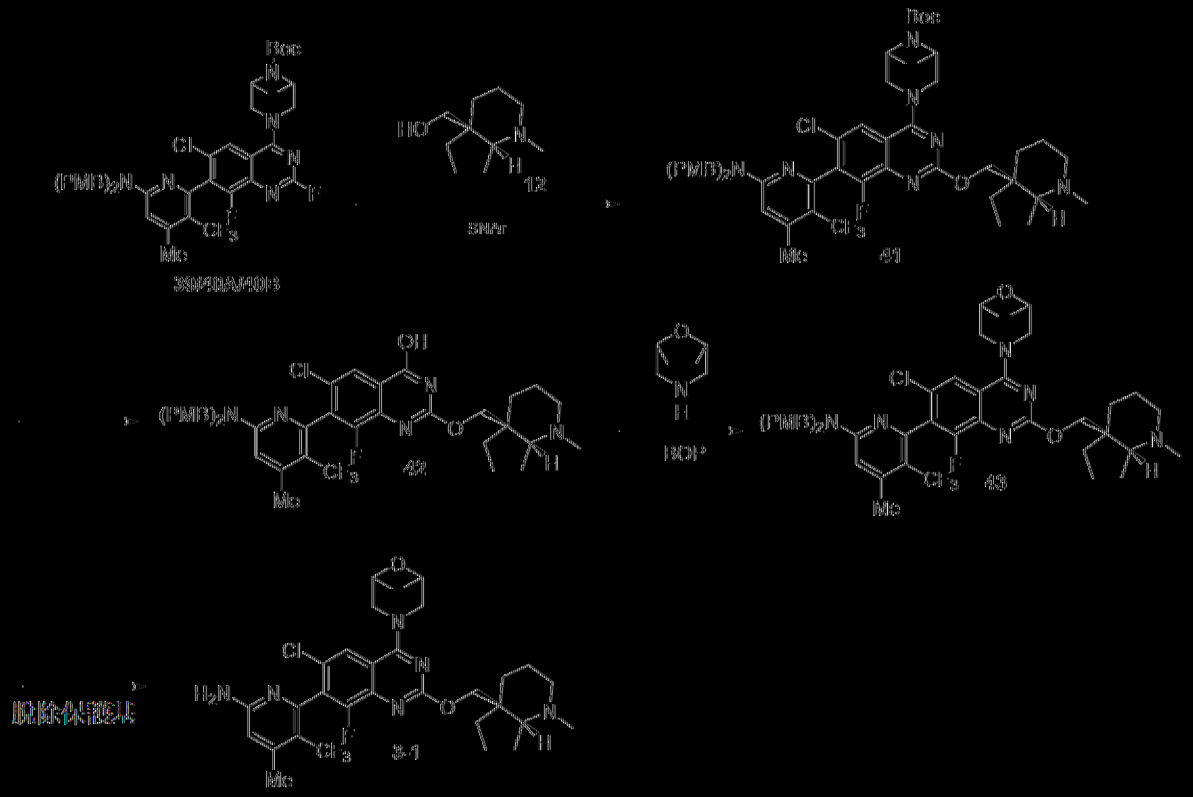
				1.45 - 1.33 (m, 1H), 1.17 - 1.51 (s, 3H).
2-71		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4- [(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	597.1	
2-72		1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇	613.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.26 - 10.01 (m, 1H), 7.96 (dd, J = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.90 - 7.75 (m, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 4.69 - 4.59 (m, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 4.15 - 3.94 (m, 3H), 3.92 - 3.72 (m, 3H), 3.54 - 3.45 (m, 2H), 2.26 - 2.13 (m, 4H), 2.10 - 1.96 (m, 1H), 1.90 - 1.46 (m, 12H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
2-73		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-{2-甲基-2H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡唑-5-基}喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	621.3	
2-74		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇	619.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.14 (s,1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 9.0, 6.3 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.08 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 5.35 - 5.14 (m, 2H), 4.30 - 4.06 (m, 4H), 4.06 - 3.74 (m, 5H), 3.62 - 3.42 (m, 2H), 3.24 - 2.99 (m, 2H), 2.94 - 2.76 (m, 1H), 2.59 - 2.53 (m,

				1H), 2.19 – 1.96 (m, 3H), 1.91 – 1.67 (m, 3H), 1.17 – 1.12 (m, 3H).
215		4-(7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯[1,2-*c*][1,3]噁唑-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇	623.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 9.92 (br s, 1H), 8.19 – 8.08 (m, 1H), 7.76 (dd, *J* = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.45 – 5.30 (m, 1H), 5.18 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.28 – 4.02 (m, 4H), 4.02 – 3.96 (m, 2H), 3.95 – 3.80 (m, 1H), 3.59 – 3.51 (m, 2H), 3.24 – 3.03 (m, 4H), 2.92 – 2.80 (m, 1H), 2.43 – 2.34 (m, 2H), 2.22 – 1.97 (m, 3H), 1.90 – 1.69 (m, 3H), 1.13 (d, *J* = 16.8 Hz, 3H), 0.80 – 0.66 (m, 3H).
216		4-(7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4a*H*-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇	633.25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 9.96 (br s, 1H), 8.17 – 8.09 (m, 1H), 7.80 – 7.72 (m, 1H), 7.38 – 7.23 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 5.20 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.23 – 3.77 (m, 8H), 3.55 – 3.50 (m, 3H), 2.71 – 2.60 (m, 1H), 2.42 – 2.30 (m, 2H), 2.25 – 2.20 (m, 1H), 2.16 (s, 3H) 1.89 – 1.46 (m, 9H), 1.13 (d, *J* = 15.0 Hz, 3H), 0.75 – 0.70 (m, 3H).
217	 異構體2	1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4a*H*-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇	671.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 9.93 (br s, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 9.1, 6.1 Hz, 1H), 7.43 – 7.24 (m, 3H), 6.96 (dd, *J* = 2.5, 4.8 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.55 – 4.50 (m, 1H), 4.41 – 4.21 (m, 2H), 4.11 (dd, *J* = 11.0, 6.8 Hz, 1H), 3.63 – 3.47 (m, 1H), 3.27 – 3.21 (m, 1H), 2.70 – 2.61 (m, 1H), 2.48 – 2.29 (m, 3H), 2.26 – 2.11 (m, 5H), 1.98 – 1.69 (m, 5H), 1.66 – 1.45 (m, 7H), 1.44 – 1.35 (m, 1H), 0.75 – 0.70 (m, 3H).

278		(*R*)-1-((7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4a*H*-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇	617.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm: 9.92 (br s, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.76 (dd, *J* = 9.1, 6.1 Hz, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 3H), 6.94 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.48 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.15 - 4.00 (m, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 1H), 3.54 - 3.42 (m, 4H), 2.40 - 2.34 (m, 2H), 2.28 - 2.16 (m, 4H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.76 - 1.48 (m, 11H), 1.44 - 1.35 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 13.1 Hz, 3H), 0.72 (q, *J* = 7.3 Hz, 3H).
279		(3*R*)-1-((7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-((1-甲基八氫-3a*H*-吲哚-3a-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇	613.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm: 10.16 - 9.98 (br s, 1H), 7.96 (dd, *J* = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 1H), 7.45 (dt, *J* = 9.0, 1.3 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.13 - 7.02 (m, 1H), 6.80 (dd, *J* = 11.0, 2.5 Hz, 1H), 4.71 - 4.62 (brs, 1H), 4.41 (dd, *J* = 10.6, 7.4 Hz, 1H), 4.26 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.16 - 3.97 (m, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.68 (br d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.09 - 2.92 (m, 2H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.11 - 2.04 (m, 3H), 1.85 - 1.76 (m, 1H), 1.74 - 1.57 (m, 4H), 1.54 - 1.42 (m, 5H), 1.20 - 1.12 (m, 2H), 1.17-1.15 (m, 3H).
280		1-((7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4a*H*-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇	671.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm: 9.91 (s, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 9.4, 6.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.32 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.05 - 6.89 (m, 1H), 6.25 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 10.8, 2.5 Hz, 1H), 4.38 - 4.24 (m, 2H), 4.13 (dd, *J* = 10.8, 5.5 Hz, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 2.68 - 2.65 (m, 1H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 2.26 - 2.07 (m, 5H), 1.98 - 1.68 (m, 6H),

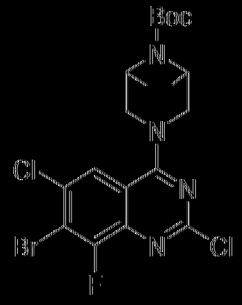
2.81		1-((7-(8-乙炔基-7-氟-3-異喹啉-1-基)-8-氟-2-(((1aS,7aR)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇	661.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.15 (br s, 1H), 7.97 (dd, J = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.89 – 7.71 (m, 1H), 7.46 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 7.31 – 7.21 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 13.0, 2.5 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.51 – 4.43 (m, 1H), 4.41 – 4.20 (m, 2H), 4.12 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.83 – 3.67 (m, 1H), 3.61 – 3.48 (m, 1H), 3.23 – 3.15 (m, 2H), 2.80 – 2.71 (m, 1H), 2.36 – 2.23 (m, 5H), 2.01 – 1.49 (m, 12H), 1.47 – 1.35 (m, 1H).
2.82		1-((7-(8-乙炔基-7-氟-3-異喹啉-1-基)-8-氟-2-(((1aS,7aR)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇	661.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.14 (br s, 1H), 7.97 (dd, J = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 7.87 – 7.73 (m, 1H), 7.46 (td, J = 9.0, 1.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 13.0, 2.5 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.49 – 4.21 (m, 4H), 3.62 – 3.47 (m, 1H), 3.24 (br d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.22 – 3.16 (m, 1H), 2.80 – 2.71 (m, 1H), 2.33 – 2.12 (m, 5H), 2.03 – 1.55 (m, 6H), 1.96 – 1.44 (m, 7H), 1.42 – 1.37 (m, 1H).
2.83		(3*R*)-1-((7-(8-乙炔基-7-氟-3-異喹啉-1-基)-8-氟-2-((1-甲基八氫-3aH-吲哚-3a-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇	613.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.37 (br s, 1H), 7.96 (dd, J = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 7.91 – 7.77 (m, 1H), 7.46 (dt, J = 9.0, 1.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.25 – 7.17 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 11.0, 2.5 Hz, 1H), 4.71 – 4.62 (brs, 1H), 4.41 (dd, J = 10.6, 7.4 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 4.16 – 3.97 (m, 1H), 3.94 – 3.87 (m, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.78 (br d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.09 – 2.99 (m, 2H), 2.26 – 2.14 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.11 – 2.04 (m, 3H),

			1.85 – 1.76 (m, 1H), 1.74 – 1.57 (m, 4H), 1.54 – 1.42 (m, 5H), 1.20 – 1.12 (m, 2H), 1.17–1.15 (m, 3H).



流程3：製備化合物3-1

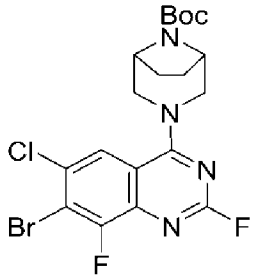
製備中間物35：3-(7-溴-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯



[0587] 向7-溴-2,4,6-三氯-8-氟喹唑啉(300 mg，3.03 mmol)於二噁烷(8 mL)中之溶液中添加DIPEA (0.476 mL，2.72 mmol)及3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(193 mg，0.908 mmol)。在25℃下攪拌所得混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗產物，用乙酸乙酯(50 mL)稀釋該粗產物且用水(30 mL×2)及鹽水(50 mL)洗滌。有機相經無

水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (12 g，ISCO管柱，MeOH/DCM，0-5%，20分鐘.)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之3-(7-溴-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(415 mg，0.82 mmol，90%產率)。MS (ESI) *m/z* 507.0 $[M+1]^+$。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.10 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.38 (br d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 4.25 (br s, 2H), 3.66 (m, 2H) 1.79 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.47 s, 9H)。

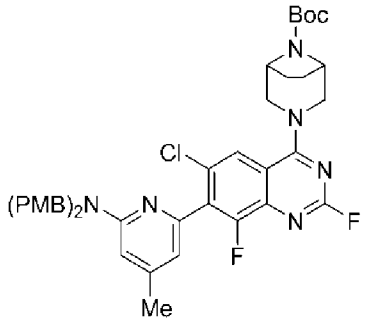
製備中間物36：3-(7-溴-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯



【0588】向3-(7-溴-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(中間物35，1 g，3.03 mmol)於DMA (80 mL)中之脫氣溶液中添加氟化銫(5.25 g，34.6 mmol)。反應混合物用氮氣脫氣10分鐘且在88℃下於密封管中加熱5小時。添加水(200 mL)及乙酸乙酯(150 mL)，且攪拌反應混合物15分鐘。經分離之水層用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取且經合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE)將15-25%乙酸乙酯/石油醚作為溶離劑純化所得殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之3-(7-溴-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(4.7 g，8.77 mmol，63.4%產率)。MS (ESI) *m/z* 489.0 $[M+1]^+$。

製備中間物37：3-(7-(6-(雙(4-甲氧基苯甲基)胺基)-4-甲基吡啶-2-基)-6-

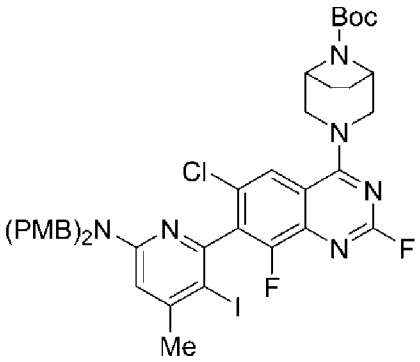
氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯



【0589】 向3-(7-溴-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(中間物36，2.00 g，4.08 mmol)於無水1,4-二噁烷(20 mL)中之脫氣溶液中添加磷酸鉀(1.73 g，8.17 mmol)、*N*,*N*-雙(4-甲氧基苯甲基)-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-胺(5.8 g，12.25 mmol)及$PdCl_2$(dppf) (149 mg，0.204 mmol)。使反應混合物再次脫氣且在80℃下加熱48小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至環境溫度，用乙酸乙酯(40 mL)稀釋，經由矽藻土床(CELITE™, Sigma Aldrich, St. Louis, MO)過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物。藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE)使用30%乙酸乙酯/石油醚純化殘餘物，得到3-(7-(6-(雙(4-甲氧基苯甲基)胺基)-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(1.5 g，1.74 mmol，42%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 7.76 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.20 - 7.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 6.86 (dt, *J* = 9.6 Hz, 4H), 6.60 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.60 (s, 3H), 4.39 - 4.21 (m, 4H), 3.63 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 1.98 - 1.96 (m, 6H), 1.76 - 1.63 (m, 2H), 1.49 (s, 9H) LCMS (ESI) *m/z*: 757.2 $[M+H]^+$。

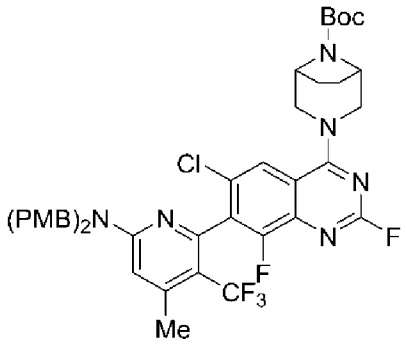
製備中間物38：3-(7-(6-(雙(4-甲氧基苯甲基)胺基)-3-碘-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁

酯



【0590】 在0℃下在氮氣下，向3-(7-(6-(雙(4-甲氧基苯甲基)胺基)-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(中間物37，1.40 g，1.849 mmol)於無水ACN (15 mL)中之攪拌溶液中添加*N*-碘代丁二醯亞胺(0.42 g，1.849 mmol)及三氟乙酸(0.028 mL，0.370 mmol)。使反應混合物經一小時達至室溫。接著用飽和硫代硫酸鈉水溶液(5 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液(4 mL)淬滅反應混合物。用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取混合物。經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空下濃縮，獲得粗殘餘物。藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE)使用30%乙酸乙酯/石油醚純化粗殘餘物，得到呈淡黃色絮狀固體之3-(7-(6-(雙(4-甲氧基苯甲基)胺基)-3-碘-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8 二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(1.42 g，1.560 mmol，84%產率)。LCMS (ESI) *m/z*: 883.3 $[M+H]^+$。

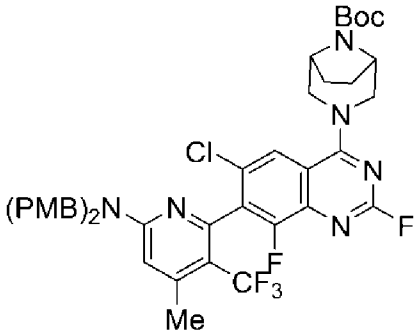
製備中間物39：3-(7-(6-(雙(4-甲氧基苯甲基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯



【0591】在氮氣下在密封管中，向3-(7-(6-(雙(4-甲氧基苯甲基)胺基)-3-碘-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(中間物38，1.40 g，1.585 mmol)於無水DMA (10 mL)中之攪拌溶液中添加碘化銅(I) (0.60 g，3.17 mmol)。將反應混合物脫氣10分鐘，之後添加2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲酯(0.91 g，4.76 mmol)且在90℃下加熱反應混合物12小時。藉由LCMS監測反應進展。用乙醚(20 mL)及水(10 mL)稀釋反應混合物。分離各層且用乙醚(3×20 mL)萃取水層。經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得粗殘餘物。藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE)使用30%乙酸乙酯/石油醚純化粗化合物，得到呈淡黃色固體狀之3-(7-(6-(雙(4-甲氧基苯甲基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(0.85 g，0.630 mmol，40%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 7.77 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 6.87 (dt, J = 9.6及2.8 Hz, 4H), 6.43 (s, 1H), 4.76-4.72 (m, 2H), 4.59-4.55 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.53 (s, 9H)。LCMS (ESI) *m/z*: 825.2 $[M+H]^+$。

中間物40A及40B：3-(7-(6-(雙(4-甲氧基苯甲基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-

甲酸三級丁酯



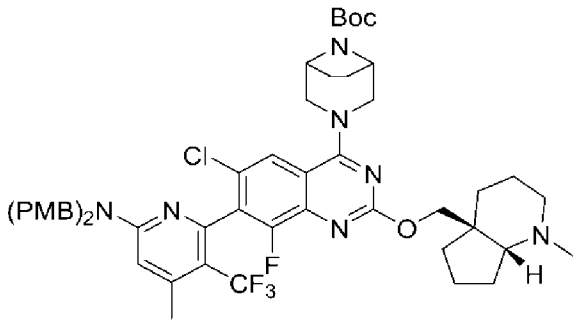
中間物40A (異構體1)

中間物40B (異構體2)

【0592】中間物39 (5.0 g，6.06 mmol)經受SFC分離(管柱：CHIRALPAK™ IH (Daicel, Japan) (250 mm×4.6 mm；5 μm)，移動相：0.25%異丙醇)，其中峰-1在滯留時間=5.85分鐘時溶離(2.4 g，2.90 mmol，40%產率)且峰-2在滯留時間=9.53分鐘時溶離(2.4 g，2.90 mmol，40%產率)。峰-1 (40A)：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 7.78 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 6.87 (dt, *J* = 9.6及2.8 Hz, 4H), 6.43 (s, 1H), 4.76-4.72 (m, 2H), 4.59-4.55 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.53 (s, 9H) ppm。LCMS (ESI) *m/z*: 825.2 $[M+H]^+$。LCMS (ESI) m/z: 825.2 $[M+H]^+$。$[\alpha]^{23.5}$(MeOH = 0.10) = +96.00；峰-2：(40B) ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm =7.78 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 6.87 (dt, *J* = 9.6及2.8 Hz, 4H), 6.43 (s, 1H), 4.76-4.72 (m, 2H), 4.59-4.55 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.53 (s, 9H) ppm。LCMS (ESI) m/z: 825.2 $[M+H]^+$。$[\alpha]^{23.3}$(MeOH = 0.10) = -110.00。

製備中間物41：3-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(6-{雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基}-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-

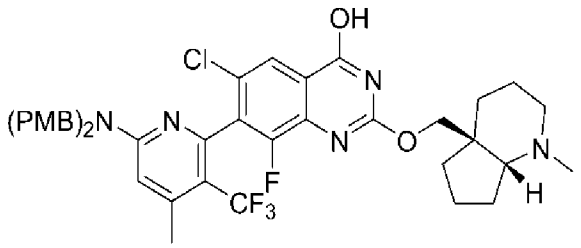
基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯



41

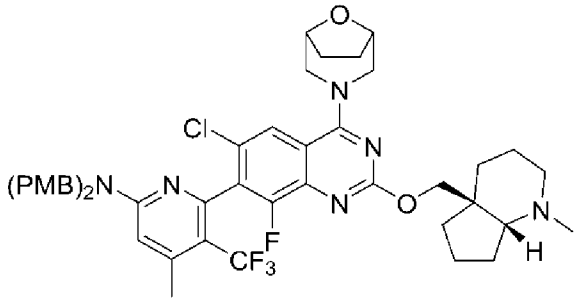
【0593】 在0℃下，向[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲醇(中間物40B，0.205 g，1.212 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加NaH (0.194 g，4.85 mmol)，且在室溫下攪拌混合物30分鐘。在0℃下，向此混合物中添加(1*R*,5*S*)-3-(7-(6-(雙(4-甲氧基苯甲基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(1 g，1.212 mmol)，且在室溫下攪拌混合物1小時。用冰塊淬滅反應混合物且在減壓下濃縮。粗產物分配於乙酸乙酯與水之間。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物，藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (24 g REDISEP™管柱(Teledyne ISCO, Lincoln, NE)，0至10% MeOH-DCM)純化該粗產物，得到3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(6-{雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基}-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(0.70 g，0.718 mmol，59.3%產率)。MS(ESI) *m/z*: 974.4 $(M+H)^+$。

製備中間物42：2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(6-{雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基}-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-醇



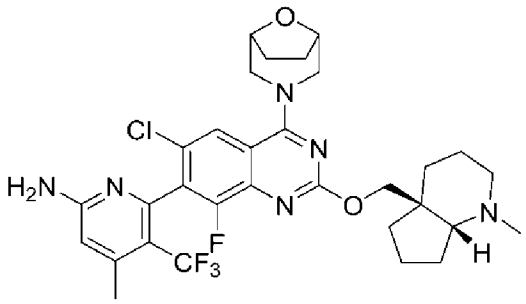
【0594】 向3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(6-{雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基}-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(中間物41，300 mg，0.308 mmol)於EtOH (4 mL)，THF (4 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鈉(1M水溶液) (3.08 mL，3.08 mmol)。在70℃下加熱反應混合物18小時。蒸發反應混合物，且用乙酸乙酯稀釋殘餘物。有機層用飽和NH_4Cl溶液、水、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗化合物，藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (24 g矽膠管柱，使用10-20% MeOH/DCM)純化該粗化合物，得到呈褐色固體狀之2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(6-{雙[(4 甲氧基苯基)甲基]胺基}-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-醇(110 mg，0.141 mmol，45.8%產率)。MS(ESI) *m/z*: 780.5 $[M+H]^+$。

製備中間物43：6-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-6-氯-8-氟-4-{8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}喹唑啉-7-基)-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



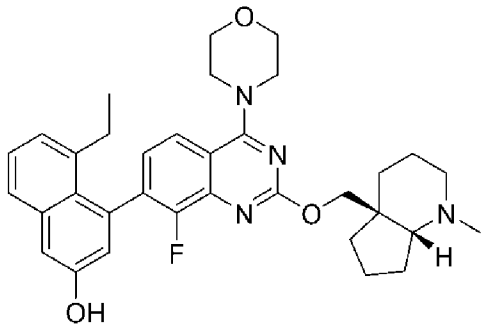
【0595】 向2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(6-{雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基}-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-醇(中間物42，20 mg，0.026 mmol)於ACN (1 mL)中之攪拌溶液中添加(1*R*,5*S*)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷(2.90 mg，0.026 mmol)、DIPEA (0.013 mL，0.077 mmol)及BOP (17.01 mg，0.038 mmol)。在80℃下加熱反應混合物8小時。蒸發反應混合物，且用乙酸乙酯稀釋殘餘物。有機層用水、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈褐色液體狀之粗產物6-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-6-氯-8-氟-4-{8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}喹唑啉-7-基)-*N*,*N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(20 mg，0.023 mmol，89%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS(ESI) *m/z*: 875.3 $[M+H]^+$。

實例3-1：6-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-6-氯-8氟-4-{8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



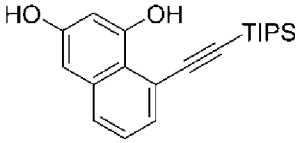
【0596】 在0℃下，向6-(4-((1*R*,5*S*)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苯甲基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(中間物43，20 mg，0.023 mmol)於TFA (35.2 µl，0.457 mmol)中之攪拌溶液中添加三乙基矽烷(10.95 µl，0.069 mmol)，且在40℃下攪拌反應混

合物16小時。在減壓下(在較低溫度下，約30℃)移除反應混合物之揮發物，且粗殘餘物與1,4-二噁烷共蒸發。接著將粗殘餘物溶解於1,4-二噁烷中且添加三乙胺且在減壓下蒸發，得到灰白色固體。經具備以下條件之製備型LC/MS純化粗物質：管柱：Waters XBridge C18, 19×150 mm，5-μm粒子；移動相A：0.1%三氟乙酸；移動相B：乙腈；梯度：15-42% B歷時23分鐘，接著保持在100% B下5分鐘；流動速率：20 mL/min，得到6-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-6-氯-8-氟-4-{8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(6 mg，8.97 μmol，39.3%產率)。MS(ESI) m/z: 635.3, $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.66 - 8.76 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.83 (br s, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.60 - 4.22 (m, 5H), 4.20 - 4.06 (m, 1H), 3.80 - 3.52 (m, 2H), 3.17 - 3.03 (m, 1H), 2.88 - 2.69 (m, 3H), 2.37 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 2.05 - 1.91 (m, 1H), 1.88 - 1.43 (m, 12H)。



實例4-1：4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-(味啉-4-基)喹唑啉-7-基)-5-乙基萘-2-醇

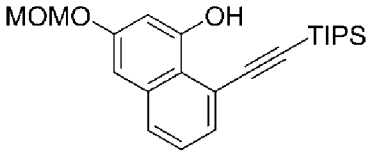
製備中間物44：8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1,3-二醇



【0597】 在氮氣氛圍下，向萘-1,3-二醇(20 g，125 mmol)、(溴乙炔

基)三異丙基矽烷(34.3 g，131 mmol)及乙酸鉀(24.51 g，250 mmol)於無水1,4-二噁烷(200 mL)中之攪拌溶液中添加二氯(對異丙基甲苯)釕(II)二聚體(7.65 g，12.49 mmol)。在110℃下攪拌所得混合物12小時。將反應混合物冷卻至環境溫度且經矽藻土(CELITE™, Sigma Aldrich, St. Louis, MO)過濾。用EtOAc (2×100 mL)洗滌床，合併濾液且在減壓下濃縮，得到粗殘餘物。藉由急驟管柱(二氧化矽100-200目)層析使用12-15%乙酸乙酯/石油醚作為溶離劑來純化粗物質。在減壓下濃縮純溶離份，獲得8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1,3-二醇(30 g，85 mmol，67.7%產率)。LCMS (ESI) m/z: 341.55 $[M+H]^+$。

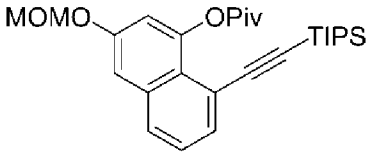
製備中間物45：3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-醇



【0598】 在-10℃下在氮氣下，向8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1,3-二醇(中間物44，25 g，73.4 mmol)於無水DCM (300 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (38.5 mL，220 mmol)。10分鐘後，在氮氣氛圍下歷時20分鐘向反應混合物中逐滴添加MOM-Cl (6.13 mL，81 mmol)。在相同溫度下攪拌所得混合物2小時。用100 mL DCM稀釋反應混合物且用200 mL鹽水洗滌。經合併之有機物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到粗殘餘物。藉由急驟管柱(二氧化矽100-200目)層析使用5-10%乙酸乙酯/石油醚作為溶離劑來純化粗物質。在減壓下濃縮純溶離份，得到呈淡黃色油狀之3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-醇(21 g，53.5 mmol，72.9%產率)。LCMS (ESI) m/z: 385.60 $[M+H]^+$。

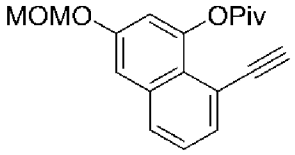
製備中間物46：特戊酸3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-

1-基酯



【0599】 在氮氣氛圍下在-10℃下，向3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-醇(中間物45，20 g，52.0 mmol)、TEA (21.75 mL，156 mmol)、DMAP (1.271 g，10.40 mmol)於無水DCM (200 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加特戊醯氯(12.80 mL，104 mmol)持續10分鐘。在室溫下在氮氣下，攪拌所得混合物2小時。接著用200 mL DCM稀釋反應混合物且用鹽水(200 mL)洗滌。有機物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗殘餘物。藉由急驟管柱(二氧化矽100-200目)層析使用10-15%乙酸乙酯/石油醚作為溶離劑來純化粗產物。在減壓下濃縮純溶離份，得到呈淡黃色油狀之特戊酸3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基酯(23 g，49.1 mmol，94%產率)。LCMS (ESI) m/z: 469.2 $[M+H]^+$。

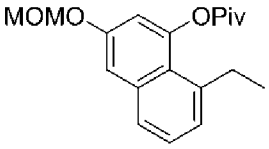
製備中間物47：特戊酸8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基酯



【0600】 在室溫下在氮氣氛圍下，向特戊酸3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基酯(中間物46，12 g，25.6 mmol)於無水DMF (130 mL)中之攪拌溶液中添加無水CsF (27.2 g，179 mmol)。攪拌反應混合物2小時。用DCM (200 mL)稀釋反應混合物且用鹽水(200 mL)洗滌。有機物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗殘餘物。藉由急驟管柱(二氧化矽100-200目)層析使用5-8%乙酸乙酯/石油醚作為溶

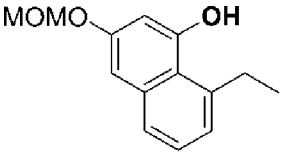
離劑來純化粗產物。在減壓下濃縮純溶離份，獲得特戊酸8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基酯(7 g，20.62 mmol，81%產率)。LCMS (ESI) m/z: 313.3 $[M+H]^+$。

製備中間物48：特戊酸8-乙基-3-甲氧基甲氧基)萘-1-基酯



【0601】 在25℃下，向特戊酸8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基酯(中間物47，7 g，22.41 mmol)於無水甲醇(70 mL)中之攪拌溶液中添加Pd/C (1.4 g，13.16 mmol)。懸浮液在減壓下脫氣且用H_2淨化若干次。在25℃下在H_2氛圍(1 atm)下攪拌混合物5小時。過濾反應混合物，且在減壓下濃縮，獲得粗殘餘物。藉由急驟管柱(二氧化矽100至200目)層析，使用15-20%乙酸乙酯/石油醚作為溶離劑來純化粗物質。在減壓下濃縮純溶離份，得到呈淡黃色油狀之特戊酸8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基酯(6.56 g，17.83 mmol，80%產率)。LCMS (ESI) m/z: 316.1 $[M+H]^+$。

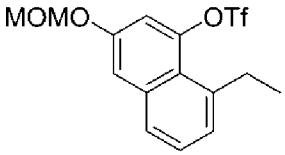
製備中間物49：8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-醇



【0602】 在室溫下在氮氣下，向特戊酸8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基酯(中間物48，10 g，31.6 mmol)於THF:水:MeOH (5:1:5)中之攪拌溶液中添加無水LiOH (1.135 g，47.4 mmol)。在相同溫度下攪拌所得混合物3小時。在減壓下濃縮反應混合物，以移除MeOH。反應混合物用EtOAc (150 mL)稀釋且用鹽水(200 mL)洗滌。有機物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗殘餘物。藉由急驟管柱(二氧化矽100-200目)層析，使用25-30%乙酸乙酯/石油醚作為溶離劑來純化粗物質。在

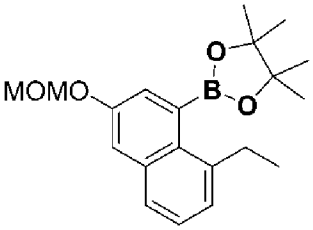
減壓下濃縮純溶離份，得到8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-醇(6 g，25.8 mmol，82%產率)。LCMS (ESI) m/z: 233.2 $[M+H]^+$。

製備中間物50：三氟甲烷磺酸8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基酯



【0603】 在-40℃下在氮氣下，向8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-醇(中間物49，3 g，12.92 mmol)及DIPEA (22.50 mL，129 mmol)於無水二氯甲烷(50 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加Tf_2O (2.182 mL，12.92 mmol)。使所得反應混合物升溫至室溫且攪拌1小時。用冷水(500 mL)稀釋反應混合物且用DCM (2×500 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到粗殘餘物。藉由急驟管柱(矽膠100-200)層析，使用5-10%乙酸乙酯/石油醚作為溶離劑來純化粗化合物。在減壓下濃縮純溶離份，得到呈淡黃色油狀之三氟甲烷磺酸8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基酯(3.5 g，9.03 mmol，69.9%產率)。LCMS (ESI) m/z: 365.3 $[M+H]^+$。

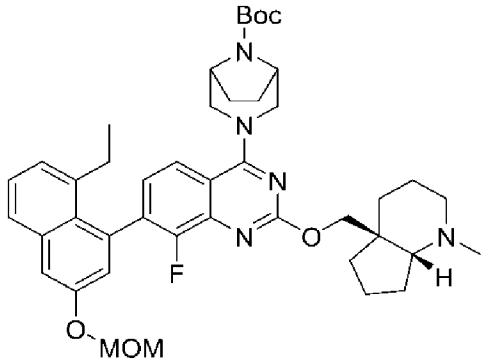
製備中間物51：2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷



【0604】 向三氟甲烷磺酸8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基酯(中間物50，7.4 g，20.31 mmol)於1,4-二噁烷(80 mL)中之攪拌溶液中添加雙頻哪醇代硼烷(bispinacolatoborane) (12.89 g，50.8 mmol)及乙酸鉀(5.98 g，60.9 mmol)。使混合物脫氣且用氮氣吹掃5分鐘且添加$PdCl_2$(dppf) (1.659 g，

2.031 mmol)。在100℃溫度下在氮氣下，攪拌所得混合物3小時。用水(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(250 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，得到粗殘餘物。藉由急驟管柱(二氧化矽100-200目)層析使用2-4%乙酸乙酯/石油醚作為溶離劑來純化粗產物。在減壓下濃縮純溶離份，得到褐色膠狀物，再次藉由逆相管柱層析使用80%乙腈/0.01%甲酸銨水溶液作為溶離劑來純化該褐色膠狀物。在減壓下濃縮純溶離份，得到2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(4.5 g，13.10 mmol，64.5%產率)。LCMS (ESI) m/z: 344.2 $[M+H]^+$。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62 (dd, J = 0.80, 8.00 Hz, 1H), 7.36-7.44 (m, 3H), 7.27 (t, J = 0.40Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.21 (q, J = 7.20 Hz, 2H), 1.46 (s, 12H), 1.38 (t, J = 7.60 Hz, 3H) ppm。

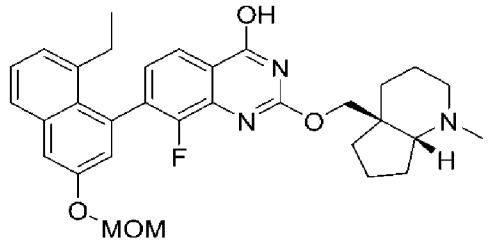
製備中間物52：(1R,5S)-3-(7-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯



【0605】在50℃下，在氮氣下，將中間物30 (550 mg，0.910 mmol)、2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(327 mg，0.955 mmol)、[1,1'-雙(二-三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (29.6 mg，0.045 mmol)及2.0 M磷酸三鉀(1365 µl，2.73

mmol)於二噁烷(1 mL)中之攪拌混合物18小時。向混合物中添加EtOAc (25 mL)且乙酸乙酯層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (ISCO C18 100g管柱，流動速率=60 ml/min，梯度=在20分鐘內40% A至100% B，A=H_2O/ACN/TFA (90:10:0.1)，B=H_2O/ACN/TFA (10:90:0.1))純化粗產物。將純溶離份合併且濃縮。用EtOAc (25 mL)稀釋混合物且用碳酸鈉飽和水溶液(25 mL)洗滌。乙酸乙酯層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈淺褐色泡沫狀之(1R,5S)-3-(7-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(550 mg，0.706 mmol，78%產率)。MS(ESI) *m/z*: 740.3 $[M+H]^+$。

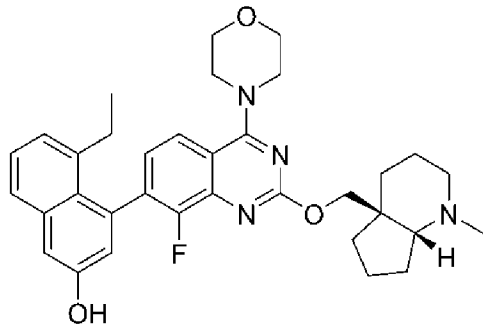
製備中間物53：7-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-4-醇



【0606】 在60℃下，將(1R,5S)-3-(7-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(中間物52，550 mg，0.743 mmol)及1.0 M氫氧化鈉(7433 µl，7.43 mmol)及EtOH (25 mL)之攪拌混合物3天。濃縮混合物。用EtOAc (25 mL)萃取混合物且乙酸乙酯層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (ISCO C18 100g管柱，流動速率= 60 ml/min，梯度=在20分鐘內20% A至100% B，A=H_2O/ACN/TFA (90:10:0.1)，B=H_2O/ACN/TFA (10:90:0.1))純化粗產

物。將純溶離份合併且濃縮。用EtOAc (15 mL)稀釋混合物且用碳酸鈉飽和水溶液(15 mL)洗滌。乙酸乙酯層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體狀之7-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-4-醇(287 mg，0.500 mmol，67.2%產率)。MS(ESI) *m/z*: 546.4 $[M+H]^+$。

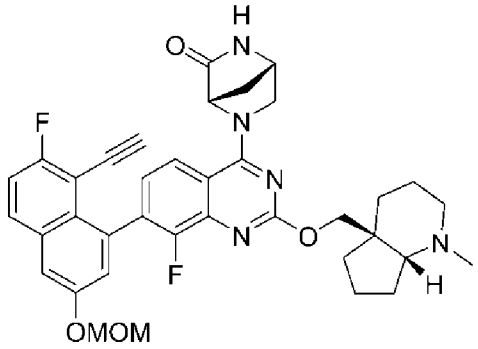
實例4-1：4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-(味啉-4-基)喹唑啉-7-基)-5-乙基萘-2-醇



【0607】向7-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-4-醇(中間物52，20 mg，0.037 mmol)、TEA (25.5 mL，0.183 mmol)及味啉(4.79 mg，0.055 mmol)於ACN (1.0 mL)中之溶液中添加BOP (24.32 mg，0.055 mmol)，且在60℃下攪拌混合物18小時。濃縮混合物，得到粗產物4-(7-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)味啉。MS(ESI) *m/z*: 615.3 $[M+H]^+$。在室溫下攪拌4-(7-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)味啉、三乙基矽烷(1滴)、水(1滴)及TFA (1.0 mL)之混合物1小時。濃縮混合物。藉由製備型HPLC (Phenomenex，Luna 5微米，30×100 mm，流動速率=40 ml/min，梯度=12分鐘內0% A至100% B，

A=H_2O/ACN/TFA (90:10:0.1)，B=H_2O/ACN/TFA (10:90:0.1))純化粗產物。將純溶離份裝載至Oasis MCX陽離子混合模式聚合物濾筒(150 mg)上，用甲醇(30 mL)洗滌濾筒且用0.1 N氨/甲醇(5.0 mL)溶離產物。濃縮氨溶離劑。用ACN/H_2O (1:1，5 mL)使純產物凍乾，得到呈白色粉末狀5-乙基-4-(8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-4-(N-味啉基)喹唑啉-7-基)萘-2-醇(11.75 mg，0.019 mmol，50.6%產率)。MS(ESI) *m/z*: 571.4 $[M+H]^+$。^1H NMR (499 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.83 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 3H), 7.14 (d, *J*=6.5 Hz, 1H), 6.93 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 4.55 (dd, *J*=10.8, 6.6 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J*=10.8, 6.5 Hz, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 8H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.73 - 2.63 (m, 1H), 2.48 - 2.36 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.96 (br dd, *J*=10.8, 5.3 Hz, 1H), 1.91 - 1.68 (m, 8H), 1.65 - 1.54 (m, 1H), 0.91 - 0.85 (m, 3H)。

製備中間物54：(1S,4S)-5-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟喹唑啉-4-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-3-酮

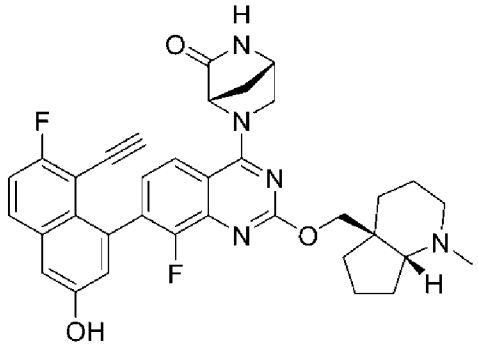


54

【0608】 向2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3,3-雙(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟喹唑啉-4-醇(30 mg，0.054 mmol)於ACN (1 mL)中之攪拌溶液中添加(1*S*,4*S*)-2,5-二

氮雜雙環[2.2.1]庚-3-酮(6.61 mg，0.059 mmol)、DIPEA (0.0286 mL，0.164 mmol)及BOP (35.6 mg，0.080 mmol)。在80℃下加熱反應混合物8小時。接著將反應混合物冷卻至室溫，在減壓下蒸發溶劑且用乙酸乙酯稀釋殘餘物。有機層用水及鹽水洗滌，且接著經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗殘餘物。藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISCO, Lincoln, NE) (40 g REDISEP™管柱(Teledyne ISCO, Lincoln, NE)，用梯度為60-100%之EtOAc/石油醚溶離)純化粗物質。蒸發含有所需產物之溶離份，得到呈褐色固體狀之(1*S*,4*S*)-5-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟喹唑啉-4-基)-2,5二氮雜雙環[2.2.1]庚-3-酮(30 mg，0.046 mmol，86%產率)。MS(ESI) *m/z*: 654.3 $[M+H]^+$。

實例5-1：(1S,4S)-5-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-3-酮

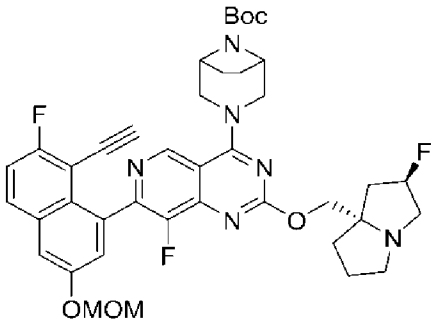


5-1

【0609】 在0℃下，向(1*S*,4*S*)-5-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟喹唑啉-4-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-3-酮(30 mg，0.046 mmol)於乙腈(1 mL)中之攪拌溶液中添加4N HCl (4M於二噁烷中) (0.115 mL，0.459

mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物1小時。在減壓下(在較低溫度下，約30℃)移除反應混合物之揮發物，且粗殘餘物與1,4-二噁烷共蒸發。接著將粗殘餘物溶解於1,4-二噁烷(2 mL)中，且添加過量TEA (1 mL)，且在減壓下濃縮混合物，得到灰白色固體。藉由以下來純化粗化合物：製備型HPLC [HPLC方法：管柱：CHIRALPAK™ IC (Daicel, Japan) (250 mm×21 mm)；移動相A：0.1% DEA於CAN中；移動相B：0.1% DEA於甲醇中；流動速率：15.0 ml/min；梯度：T/%B:0/50；10/50]，得到呈灰白色固體狀之(1*S*,4*S*)-5-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-3-酮(4.1 mg，6.72 μmol，14.65%產率)。MS(ESI) m/z: 610.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.16 (s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 6.0, 9.0 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 4.38 - 4.21 (m, 2H),4.11 (dd, *J* = 2.3, 10.8 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.83 - 3.78 (m, 2H), 3.56 - 3.51 (m, 4H), 2.82 - 2.71 (m, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.32 - 2.17 (m, 4H), 1.90 - 1.47 (m, 8H), 1.45 - 1.34 (m, 1H)。

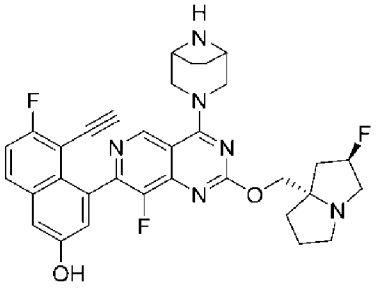
製備中間物56：3-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯



56

【0610】 向3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-7-[7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-{2-[參(丙-2-基)矽烷基]乙炔基}萘-1-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(3.7 g，4.11 mmol)於DMF (50 mL)中之攪拌溶液中添加CsF (6.24 g，41.1 mmol)。在50℃下加熱反應混合物1小時。接著使反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋且用EtOAc萃取。經合併之有機層經鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈褐色液體狀之3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(2.9 g，3.89 mmol，95%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS(ESI) *m/z*: 746.6 $[M+H]^+$。

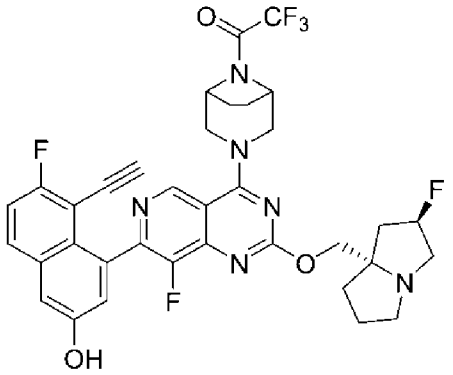
製備中間物57：4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-4-{3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇



57

【0611】 在0℃下，向3-(2-{[(*2R,7aS*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(700 mg，0.940 mmol)於乙腈(5 mL)中之溶液中添加含4M HCl之二噁(0.29 mL，9.40 mmol)，且攪拌混合物1小時。接著在減壓下移除溶劑，殘餘物用DCM稀釋且用過量TEA中和。有機層用水及鹽水溶液洗滌，接著經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到4-(2-{[(*2R,7aS*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-4-{3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇(300 mg，0.50 mmol，53%產率)。MS(ESI) *m/z*: 601.3 $[M+H]^+$。

實例6-1：1-[3-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-2,2,2-三氟乙-1-酮



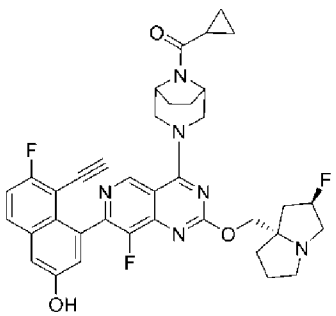
6-1

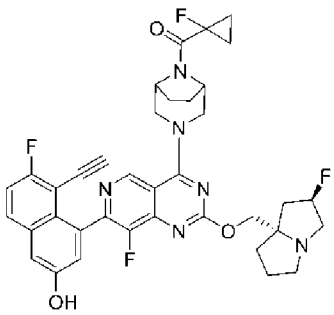
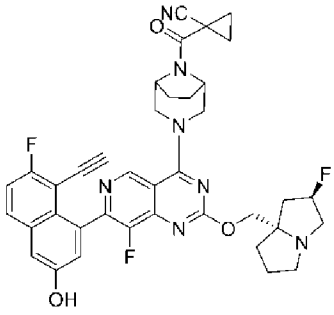
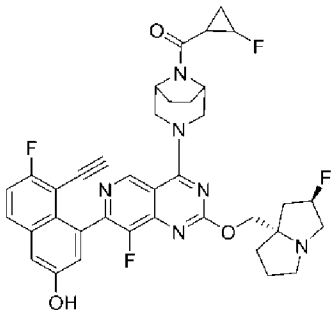
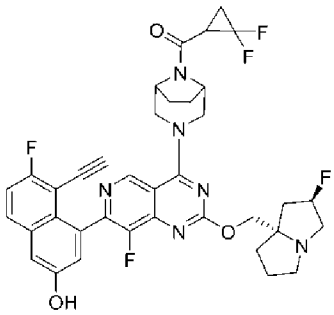
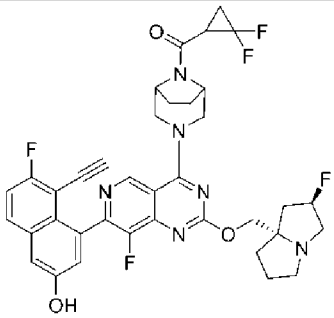
【0612】 在0℃下，向4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-4-{3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇(50 mg，0.083 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TEA (0.035 mL，0.250 mmol)及TFAA (0.018 mL，0.125 mmol)，且攪拌混合物1小時。接著反應混合物用水淬滅且用DCM萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗產物。

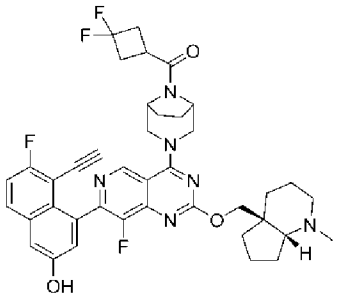
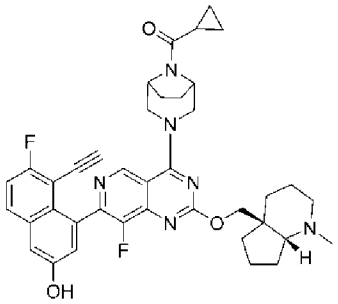
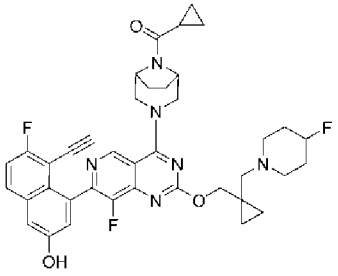
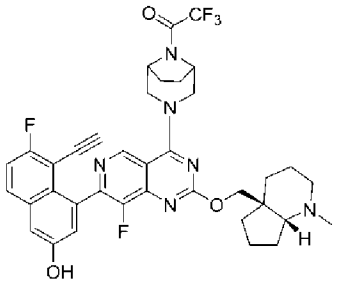
藉由以下純化粗化合物：製備型HPLC [HPLC方法：製備型管柱：YMC ExRS (20×250)5u，移動相A：10 mM碳酸氫銨於水中-9.5 pH；移動相B：乙腈:MeOH (1:1)；梯度=0(分鐘)-60%，2-65%，15-85%，16-70%，17-100%；溫度：27℃；流動速率：19 mL/min；偵檢：220及254 nm之UV]，得到1-[3-(2-{[(*2R,7aS*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-2,2,2-三氟乙-1-酮(15 mg，0.019 mmol，23%產率)。MS(ESI) m/z: 697.2, $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.06 (s, 1H), 7.94 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.40 - 5.18 (m, 1H), 4.81 (br s, 1H), 4.76 - 4.62 (m, 2H), 4.59 - 4.52 (m, 1H), 4.18 - 4.11 (m, 1H), 4.08 - 4.02 (m, 1H), 3.91 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.79 - 3.68 (m, 2H), 3.13 - 3.01 (m, 4H), 2.84 (br d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.17 - 1.74 (m, 9H)。

【0613】根據針對實例6-1所描述之程序，用適當之起始物質製備表3中之實例。

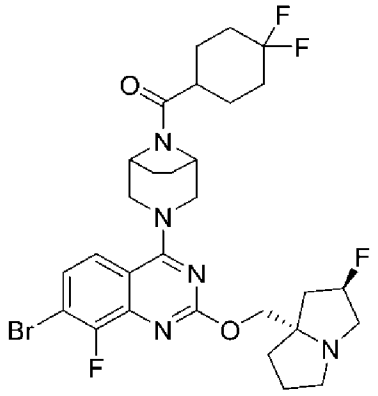
表3

#	*結構*	*IUPAC*	*LCMS (M+H)$^+$*	*^{1}H NMR*
6-2		4-(2-{[(*2R,7aS*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-4-{8-環丙烷羰基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	669.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm= 10.16 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 5.9, 9.1 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.26 (br s, 1H), 4.82 (br dd, *J* = 1.9, 3.6 Hz, 1H), 4.72 - 4.55 (m, 2H), 4.50 - 4.40 (m, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.80 - 3.52 (m, 1H), 3.10 (br s, 2H), 2.21 - 1.67 (m, 10H), 0.83 (br d, *J* = 4.8 Hz, 4H).

6-3		4-(2-{[(*2R,7aS*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[8-(1-氟環丙烷羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	687.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 10.18 (s, 1H), 9.11 (br d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 5.8, 9.3 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.80 (br s, 1H), 4.73 - 4.41 (m, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 1.85 (br s, 4H), 1.39 - 1.25 (m, 4H).
6-4		1-[3-(2-{[(*2R,7aS*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]環丙烷-1-甲腈	694.3	
6-5		4-(2-{[(*2R,7aS*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[8-(2-氟環丙烷羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	687.3	
6-6		4-(2-{[(*2R,7aS*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-4-[8-(2,2-二氟環丙烷羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇，異構體1	705.2	
6-7		4-(2-{[(*2R,7aS*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-4-[8-(2,2-二氟環丙烷羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]	705.3	

		嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇，異構體2		
6-8		4-(2-{[(*4aS,7aR*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-4-[8-(3,3-二氟環丁烷羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	729.3	
6-9		4-(2-{[(*4aS,7aR*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-4-{8-環丙烷羰基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	679.3	
6-10		4-(4-{8-環丙烷羰基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-8-氟-2-({1-[(4-氟哌啶-1-基)甲基]環丙基}甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	697.3	
6-11		1-[3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-2,2,2-三氟乙-1-酮	707.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 10.17 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 9.1 Hz, 6.0 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.19 (br s, 1H), 4.82 (br s, 1H), 4.77 - 4.63 (m, 2H), 4.59 - 4.44 (m, 2H), 4.17 (br d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.98 - 3.92 (m, 1H), 3.79 - 3.66 (m, 2H), 2.68 (br s, 2H), 2.34 (br s, 1H), 2.27 - 2.15 (m, 4H), 2.07 - 1.79 (m, 5H), 1.76 - 1.48 (m, 7H), 1.41 (br d, *J* = 9.6 Hz, 1H)

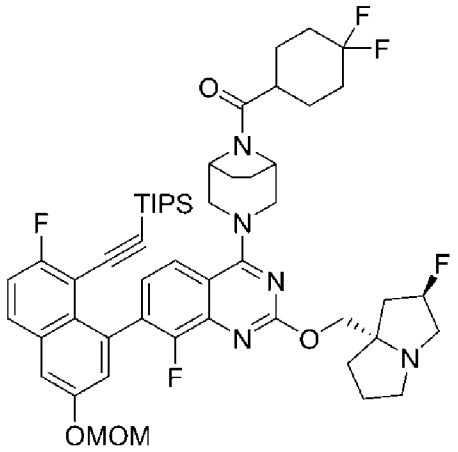
製備中間物58：2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-溴-4-[8-(4,4-二氟環己烷羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-8-氟喹唑啉



58

【0614】 在0℃下，向2-{[(*2R,7aS*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-溴-4-{3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-8-氟喹唑啉(150 mg，0.303 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.16 mL，0.910 mmol)及丙基膦酸酐於EtOAc中之溶液(0.4 mL，0.61 mmol)中。在0℃下攪拌15分鐘之後，添加4,4-二氟環己烷-1-甲酸(54.8 mg，0.33 mmol)，且將反應混合物升溫至室溫且攪拌16小時。接著將反應混合物用EtOAc (2×)萃取，用水及鹽水溶液洗滌，且經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到2-{[(*2R,7aS*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-溴-4-[8-(4,4-二氟環己烷羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-8-氟喹唑啉(120 mg，0.18 mmol，53%產率)。MS(ESI) *m/z*: 642.2 $(M+2)^+$。

製備中間物59：2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-4-[8-(4,4-二氟環己烷羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-8-氟-7-[7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-{2-[參(丙-2-基)矽烷基]乙炔基}萘-1-基]喹唑啉

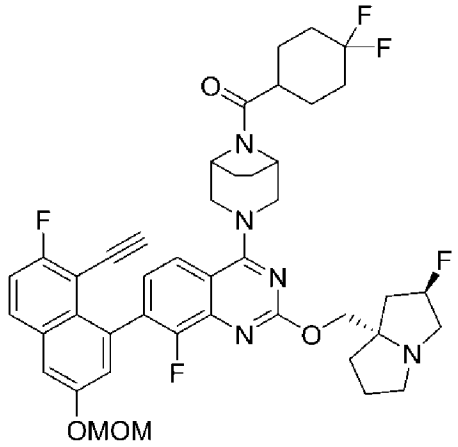


59

【0615】 向2-{[(*2R,7aS*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-溴-4-[8-(4,4-二氟環己烷羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-8-氟喹唑啉(100 mg，0.156 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷(120 mg，0.234 mmol)及2M磷酸三鉀水溶液(0.23 mL，0.468 mmol)。將反應混合物在氬氣下脫氣5分鐘，且接著添加[1,1'-雙(二-三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (10.2 g，0.016 mmol)，且再次在氬氣下將混合物脫氣3分鐘，且接著在50℃下加熱16小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋，且用EtOAc萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗殘餘物，藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (12 g矽膠管柱，使用2-5% MeOH於DCM中)純化該殘餘物，得到呈褐色固體狀之2-{[(*2R,7aS*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-4-[8-(4,4-二氟環己烷羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-8-氟-7-[7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-{2-[參(丙-2-基)矽烷基]乙炔基}萘-1-基]喹唑啉(126 mg，0.133 mmol，85%產率)。MS(ESI) m/z: 946.4 $[M+H]^+$。

製備中間物60：2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-4-[8-

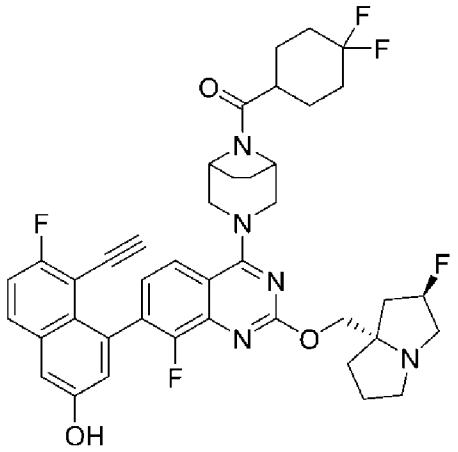
(4,4-二氟環己烷羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟喹唑啉



60

【0616】 向2-{[(*2R,7aS*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-4-[8-(4,4-二氟環己烷羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-8-氟-7-[7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-{2-[參(丙-2-基)矽烷基]乙炔基}萘-1-基]喹唑啉(126 mg，0.133 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加CsF (202 mg，1.33 mmol)。在50℃下加熱反應混合物1小時。接著用水稀釋反應混合物且用EtOAc萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈淡褐色液體狀之2-{[(*2R,7aS*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-4-[8-(4,4-二氟環己烷羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟喹唑啉(99 mg，0.125 mmol，94%產率)，其不經純化即用於下一步驟。MS(ESI) *m/z*: 790.3 $[M+H]^+$。

實例7-1：4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-4-[8-(4,4-二氟環己烷羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇



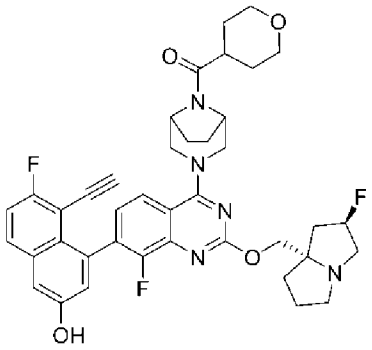
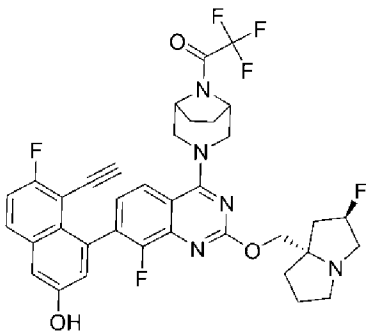
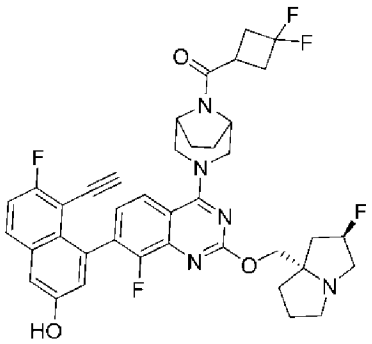
7-1

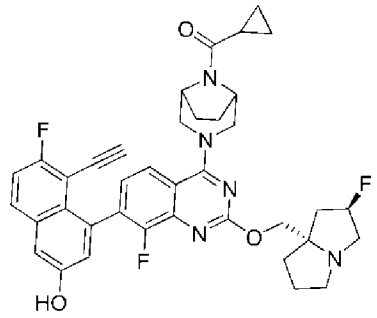
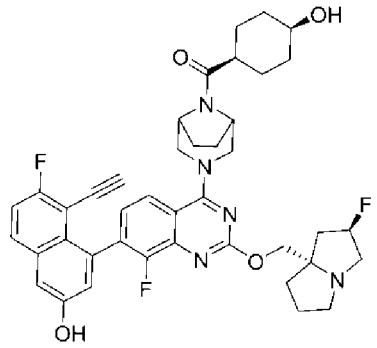
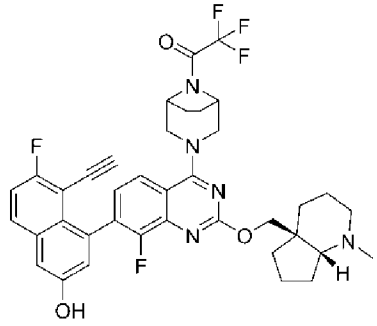
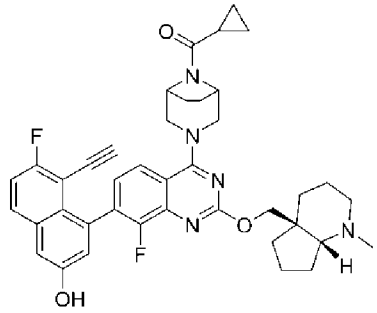
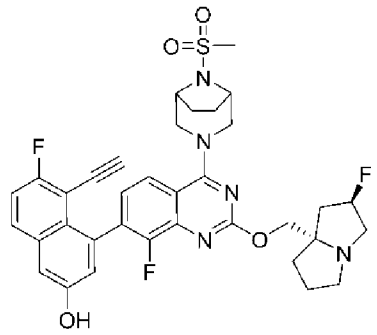
【0617】 在0℃下，向2-{[(*2R,7aS*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-4-[8-(4,4-二氟環己烷羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟喹唑啉(99 mg，0.125 mmol)於乙腈(5 mL)中之攪拌溶液中添加含4M HCl之二噁烷(5 mL，2.51 mmol)，且攪拌混合物2小時。在減壓下移除反應混合物之揮發物，且粗殘餘物與1,4-二噁烷一起蒸發。隨後，將粗殘餘物溶解於1,4-二噁烷(2 mL)中且添加過量TEA (1 mL)。在減壓下濃縮混合物，得到灰白色固體。藉由以下純化粗化合物：製備型HPLC [Waters XBridge C18 (Waters Corp., Milford, CT)，(250 mm×19 mm，5 μm粒子)；移動相A：5:95乙腈:具有10 mM乙酸銨之水；移動相B：95:5乙腈:具有10 mM乙酸銨之水；梯度：0分鐘時保持在15% B，歷時25分鐘15-55% B，接著保持在100% B下5分鐘；流動速率：20 mL/min；偵測：在220及254 nm處之UV]，得到呈灰白色固體狀之4-(2-{[(*2R,7aS*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-4-[8-(4,4-二氟環己烷羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇(8.7 mg，0.012 mmol，9%產率)。MS(ESI) m/z: 746.3 $[M+H]^+$。

【0618】 根據針對實例6-1及7-1所描述之程序，用適當之起始物質

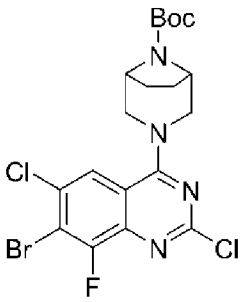
製備表4中之實例。

表4

#	*結構*	*IUPAC*	*LCMS (M+H)⁺*	*¹H NMR*
7-2		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[8-(氧雜環己烷-4-羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	712.3	
7-3		1-[3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-2,2,2-三氟乙-1-酮	696.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 10.12 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 6.0, 9.0 Hz, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 5.37 - 5.19 (m, 1H), 4.83 - 4.77 (m, 1H), 4.70 - 4.59 (m, 1H), 4.58 - 4.39 (m, 2H), 4.14 - 3.98 (m, 2H), 3.85 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 2H), 3.13 - 3.01 (m, 3H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 2.17 - 2.11 (m, 1H), 2.08 - 1.90 (m, 6H), 1.89 - 1.76 (m, 3H)
7-4		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-4-[8-(3,3-二氟環丁烷羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	718.3	

7-5		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-4-{8-環丙烷羰基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-7-6氟萘-2-醇	668.1	
7-6		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{8-[(1s,4s)-4-羥基環己烷羰基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	726.7	
7-7		1-[3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-2,2,2-三氟乙-1-酮	706.3	
7-8		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-4-{8-環丙烷羰基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	678.3	
7-9		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}- 8-氟-4-{8-甲烷磺醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	678.0	

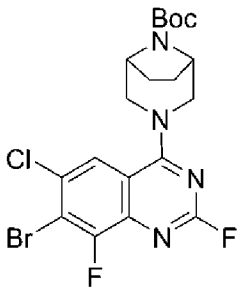
製備中間物61：3-(7-溴-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯



61

【0619】向7-溴-2,4,6-三氯-8-氟喹唑啉(300 mg，3.03 mmol)於二噁烷(8 mL)中之溶液中添加DIPEA (0.476 mL，2.72 mmol)及3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(193 mg，0.908 mmol)。在25℃下攪拌所得混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗產物，用EtOAc (50 mL)稀釋該粗產物且用水(30 mL×2)及鹽水(50 mL)洗滌。有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (12 g，ISCO管柱，MeOH/DCM，0-5%，20分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之3-(7-溴-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(415 mg，0.82 mmol，90%產率)。MS (ESI) *m/z* 507.0 $[M+2]^+$。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.10 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.38 (br d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 4.25 (br s, 2H), 3.66 (m, 2H) 1.79 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.47 s, 9H)。

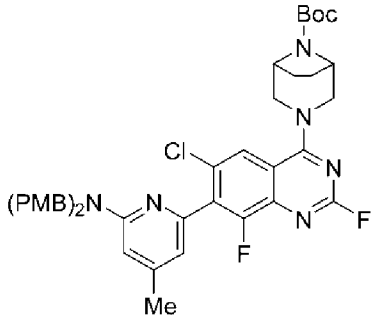
製備中間物62：3-(7-溴-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯



62

【0620】 向3-(7-溴-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(中間物35，1 g，3.03 mmol)於DMA (80 mL)中之脫氯溶液中添加氟化銫(5.25 g，34.6 mmol)。反應混合物用氮氣脫氣10分鐘且在88℃下於密封管中加熱5小時。添加水(200 mL)及EtOAc (150 mL)，且攪拌反應混合物15分鐘。經分離之水層用EtOAc (2×100 mL)萃取且經合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由以下純化所得殘餘物：COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE)，15-25% EtOAc/石油醚作為溶離劑，得到呈淡黃色固體狀之3-(7-溴-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(4.7 g，8.77 mmol，63.4%產率)。MS (ESI) *m/z* 489.0 $[M+1]^+$。

製備中間物63：3-(7-(6-(雙(4-甲氧基苯甲基)胺基)-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯

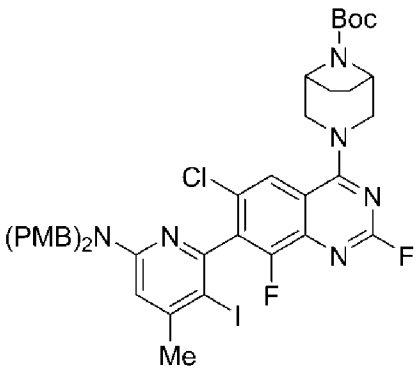


63

【0621】 向3-(7-溴-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(中間物36，2.00 g，4.08 mmol)於無水1,4-二噁烷(20 mL)中之脫氯溶液中添加磷酸鉀(1.73 g，8.17 mmol)、*N*,*N*-雙(4-甲氧基苯甲基)-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-胺(5.8 g，12.25 mmol)及$PdCl_2$(dppf) (149 mg，0.204 mmol)。將反應混合物再次脫氯且在80℃下加熱48小時。反應完成後，將反應混合物

冷卻至環境溫度，用EtOAc (40 mL)稀釋，經CELITE™床(Sigma Aldrich, St. Louis, MO)過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物。藉由以下純化殘餘物：COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE)，使用30% EtOAc/石油醚，得到3-(7-(6-(雙(4-甲氧基苯甲基)胺基)-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(1.5 g，1.74 mmol，42%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.20 - 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 6.86 (dt, J = 9.6 Hz, 4H), 6.60 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.60 (s, 3H), 4.39 - 4.21 (m, 4H), 3.63 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 1.98 - 1.96 (m, 6H), 1.76 - 1.63 (m, 2H), 1.49 (s, 9H) LCMS (ESI) m/z: 757.2 $[M+H]^+$。

製備中間物64：3-(7-(6-(雙(4-甲氧基苯甲基)胺基)-3-碘-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8 二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯

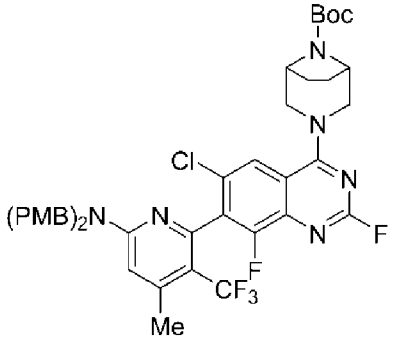


64

【0622】在0℃下在氮氣下，向3-(7-(6-(雙(4-甲氧基苯甲基)胺基)-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(中間物37，1.40 g，1.849 mmol)於無水ACN (15 mL)中之攪拌溶液中添加N-碘代丁二醯亞胺(0.42 g，1.849 mmol)及三氟乙酸(0.028 mL，0.370 mmol)。使反應混合物經一小時達至室溫。接著用飽和

硫代硫酸鈉水溶液(5 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液(4 mL)淬滅反應混合物。用EtOAc (3×20 mL)萃取混合物。經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空下濃縮，獲得粗殘餘物。藉由以下純化粗殘餘物：COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE)，使用30% EtOAc/石油醚，得到呈淡黃色絮狀固體之3-(7-(6-(雙(4-甲氧基苯甲基)胺基)-3-碘-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8 二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(1.42 g，1.560 mmol，84%產率)。LCMS (ESI) *m/z*: 883.3 $[M+H]^+$。

製備中間物65：3-(7-(6-(雙(4-甲氧基苯甲基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯

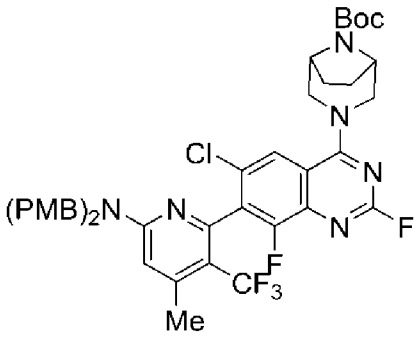


65

【0623】在氮氣下在密封管中，向3-(7-(6-(雙(4-甲氧基苯甲基)胺基)-3-碘-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(中間物38，1.40 g，1.585 mmol)於無水DMA (10 mL)中之攪拌溶液中添加碘化銅(I) (0.60 g，3.17 mmol)。將反應混合物脫氣10分鐘，之後添加2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲酯(0.91 g，4.76 mmol)且在90℃下加熱反應混合物12小時。藉由LCMS監測反應進展。用乙醚(20 mL)及水(10 mL)稀釋反應混合物。分離各層且用乙醚

(3×20 mL)萃取水層。經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得粗殘餘物。藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE)使用30% EtOAc/石油醚純化粗化合物，得到呈淡黃色固體狀之3-(7-(6-(雙(4-甲氧基苯甲基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(0.85 g，0.630 mmol，40%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 7.77 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 6.87 (dt, J = 9.6及2.8 Hz, 4H), 6.43 (s, 1H), 4.76-4.72 (m, 2H), 4.59-4.55 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.53 (s, 9H)。LCMS (ESI) *m/z*: 825.2 $[M+H]^+$。

中間物66及67：3-(7-(6-(雙(4-甲氧基苯甲基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯



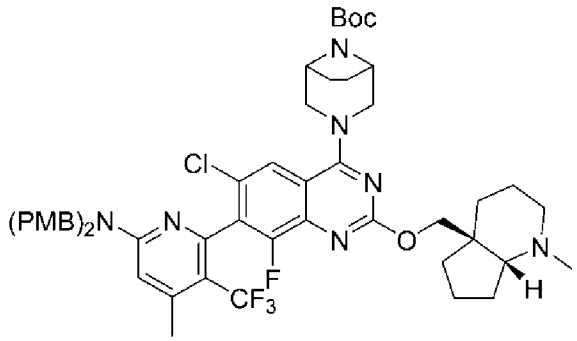
中間物66 (異構體1)

中間物67 (異構體2)

【0624】 中間物65 (5.0 g，6.06 mmol)進行SFC分離(方法資訊：管柱：CHIRALPAK™ IH (Daicel, Japan) (250 mm×4.6 mm；5 μm)，移動相：0.25%異丙醇)，其中峰-1在滯留時間=5.85分鐘時溶離(2.4 g，2.90 mmol，40%產率)且峰-2在滯留時間=9.53分鐘時溶離(2.4 g，2.90

mmol，40%產率)。峰-1 (中間物66)：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 7.78 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 6.87 (dt, *J* = 9.6及2.8 Hz, 4H), 6.43 (s, 1H), 4.76-4.72 (m, 2H), 4.59-4.55 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.53 (s, 9H) ppm. LCMS (ESI) *m/z*: 825.2 $[M+H]^+$。LCMS (ESI) m/z: 825.2 $[M+H]^+$。$[\alpha]^{23.5}$(MeOH = 0.10) = +96.00；峰-2：(中間物67) ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm =7.78 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 6.87 (dt, *J* = 9.6及2.8 Hz, 4H), 6.43 (s, 1H), 4.76-4.72 (m, 2H), 4.59-4.55 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.53 (s, 9H) ppm。LCMS (ESI) m/z: 825.2 $[M+H]^+$。$[\alpha]^{23.3}$(MeOH = 0.10) = -110.00。

製備中間物68：3-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(6-{雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基}-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯

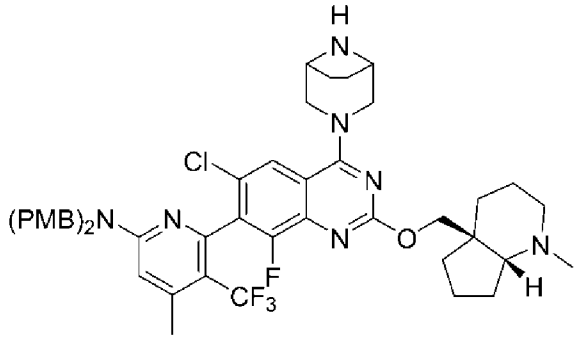


68

【0625】 在0℃下，向[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲醇(0.205 g，1.212 mmol，中間物67)於THF (5 mL)中之溶液中添加NaH (0.194 g，4.85 mmol)，且在室溫下攪拌混合物30分鐘。在0℃下，向此混合物中添加(1*R*,5*S*)-3-(7-(6-(雙(4-甲氧基苯甲基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]

辛烷-8-甲酸三級丁酯(1 g，1.212 mmol)，且在室溫下攪拌混合物1小時。用冰塊淬滅反應混合物且在減壓下濃縮。粗產物分配於EtOAc與水之間。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物，藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (24 g REDISEP™管柱(Teledyne ISCO, Lincoln, NE)，0至10% MeOH-DCM)純化該粗產物，得到3-(2-{[(*4aS,7aR*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(6-{雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基}-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(0.70 g，0.718 mmol，59%產率)。MS(ESI) *m/z*: 974.4 $(M+H)^+$。

製備中間物69：6-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-6-氯-4-{3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-8-氟喹唑啉-7-基)-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

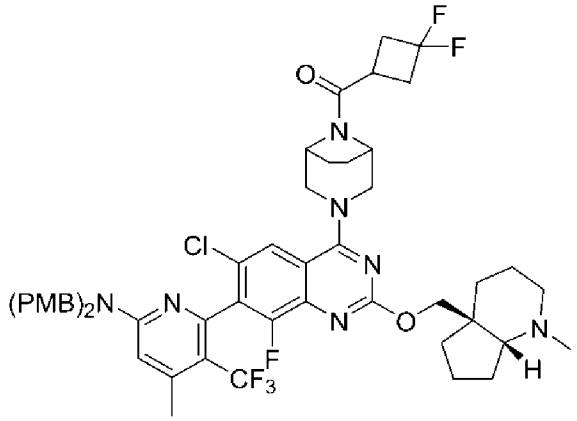


69

【0626】 在0℃下，向3-(2-{[(*4aS,7aR*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(6-{雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基}-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(700 mg，0.718 mmol)於乙腈(5 mL)中之溶液中添加含4 M HCl之二噁烷(0.9 mL，3.59 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且攪拌3小時。接著在減壓下移除溶劑，用MeOH稀釋，用過量TEA中和，且再次在

減壓下濃縮，得到6-(2-{[(*4aS,7aR*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-6-氯-4-{3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-8-氟喹唑啉-7-基)-*N,N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(410 mg，0.47 mmol，57%產率)。MS(ESI) *m/z*: 874.3 $(M+H)^+$。

製備中間物70：6-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-6-氯-4-[8-(3,3-二氟環丁烷羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-8-氟喹唑啉-7-基)-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

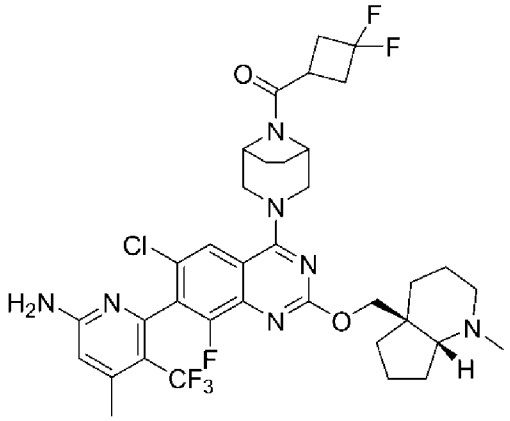


70

【0627】 在0℃下，向6-(2-{[(*4aS,7aR*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-6-氯-4-{3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-8-氟喹唑啉-7-基)-*N,N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(50 mg，0.06 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.03 mL，0.17 mmol)及含丙基膦酸酐溶液之EtOAc (0.03 mL，0.11 mmol)。在0℃下攪拌15分鐘之後，添加3,3-二氟環丁烷-1-甲酸(9.4 mg，0.07 mmol)，且將反應混合物升溫至室溫且攪拌16小時。反應混合物用EtOAc稀釋，用水及鹽水溶液洗滌，且接著經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到6-(2-{[(*4aS,7aR*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-6-氯-4-[8-

(3,3-二氟環丁烷羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-8-氟喹唑啉-7-基)-*N*,*N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(54 mg，0.05 mmol，95%產率)。MS(ESI) *m/z*: 992.3 $(M+H)^+$。

實例8-1：6-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-6-氯-4-[8-(3,3-二氟環丁烷羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-8-氟喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



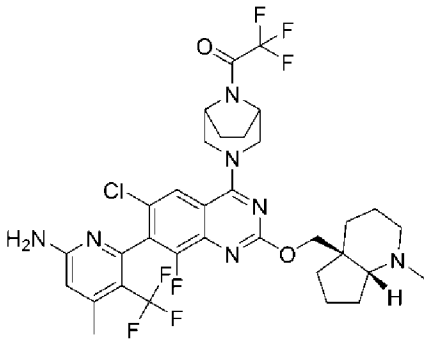
8-1

【0628】向小瓶中裝入6-(2-{[(*4aS,7aR*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-6-氯-4-[8-(3,3-二氟環丁烷羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-8-氟喹唑啉-7-基)-*N*,*N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(54 mg，0.054 mmol))、三乙基矽烷(8.69 μL，0.054 mmol)及TFA (4.19 μL，0.054 mmol)。隨後，將小瓶密封且在40℃下加熱16小時。在減壓下移除反應混合物之揮發物且粗殘餘物與1,4-二噁烷共蒸發。隨後，將粗殘餘物溶解於1,4-二噁烷(2 mL)中且添加過量TEA (1 mL)。在減壓下蒸發混合物，得到粗殘餘物，藉由以下來純化該粗殘餘物：製備型HPLC [HPLC方法：製備型管柱：管柱：Waters XBridge C18，19×150 mm，5 μm粒子；移動相A：0.1%三氟乙酸；移動相B：乙腈；梯度：歷時22分鐘15-47% B，接著在100% B下保持5分鐘；流動速

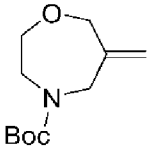
率：20 mL/min；偵測：220及254 nm處之UV]，得到6-(2-{[(*4aS,7aR*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-6-氯-4-[8-(3,3-二氟環丁烷羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-8-氟喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(14.3 mg，0.018 mmol，34%產率)。MS (電噴霧電離(ESI)) m/z: 752.3 $[M+H]^+$。

【0629】 根據針對實例8-1所描述之程序，用適當之起始物質製備表5中之實例。

表5

#	*結構*	*IUPAC*	*LCMS (M+H)⁺*
8-2		4 1-[3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-2,2,2-三氟乙-1-酮	730.3

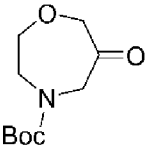
製備中間物71：6-亞甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁酯



71

【0630】 根據文獻程序：*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, 29, 2405-2409合成中間物6-亞甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁酯。

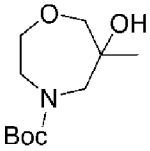
製備中間物72：6-側氧基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁酯



72

【0631】 在0℃下，向6-亞甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁酯(6 g，28.1 mmol)於THF (40 mL)及水(40 mL)中之攪拌溶液中添加偏過碘酸鈉(12.03 g，56.3 mmol)，接著添加含四氧化鋨溶液之三級丁醇(2 mL，0.141 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。隨後，濃縮反應混合物，得到粗產物。用EtOAc (60 mL×3)萃取混合物。經合併之萃取物用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗殘餘物，藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (石油醚/EtOAc = 30%)純化該粗殘餘物，得到呈無色液體狀之標題化合物6-側氧基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁酯(2 g，9.29 mmol，33.0%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 4.02 - 4.17 (m, 4 H), 3.91 (br d, J =3.78 Hz, 2 H), 3.70 (br s, 2 H) 1.45 (br s, 9 H)。

製備中間物73及74：6-羥基-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁酯



73異構體-1

74異構體-2

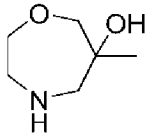
【0632】 在0℃下，向6-側氧基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁酯(2.5 g，11.61 mmol)於THF (150 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加含甲基氯化鎂溶液之THF (46.5 mL，46.5 mmol)。攪拌反應混合物2小時。接著用飽和NH_4Cl溶液淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。經合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到產物。藉由SFC對掌性分離純化外消旋化合物，得到異構體-1：6-羥基-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁酯(1 g，4.32 mmol，37.2%產率)及異構體-2：6-

羥基-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁酯(1 g，4.32 mmol，37.2%產率)。[方法：管柱/尺寸：CHIRALPAK™ IG (Daicel,Japan) (250×50)mm，5μm，CO_2%：60%，共溶劑%：40%之4M含甲醇氨之MeOH，總流動速率：280.0 g/min，背壓：100巴，溫度：40℃，UV：205 nm，RT=4.15分鐘(異構體-1)及RT=6.01分鐘(異構體-2)]。

異構體-1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 4.60 - 4.66 (m, 1 H), 3.48 - 3.73 (m, 3 H), 3.35 - 3.44 (m, 2 H), 3.04 - 3.20 (m, 3 H), 1.41 (s, 9 H), 1.02 - 1.15 (m, 3 H)。

異構體-2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 4.57 -4.73 (m, 1 H), 3.49 - 3.77 (m, 3 H), 3.35 - 3.48 (m, 2 H), 3.06 - 3.25 (m, 3 H), 1.41 (s, 9 H), 1.07-1.08 (m, 3 H)。

製備中間物75及76：6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇



75異構體-1

76異構體-2

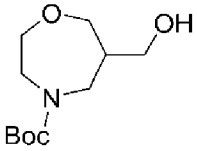
【0633】 中間物75 (異構體-1)：向6-羥基-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁酯(中間物73，1 g，4.32 mmol)於乙腈(10 mL)中之攪拌溶液中添加HCl (4M於二噁烷中) (5.40 mL，21.62 mmol)。在0℃下攪拌所得反應混合物2小時。將反應混合物濃縮且與甲苯共蒸發(兩次)，得到呈白色固體狀之6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇鹽酸鹽(550 mg，3.28 mmol，76%產率)。MS(ESI) *m/z*: 132.1 $[M+H]^+$。

【0634】 中間物76 (異構體-2)：向6-羥基-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁酯(中間物74，1 g，4.32 mmol)於乙腈(10 mL)中之攪拌溶

液中添加HCl (4M於二噁烷中) (5.40 mL，21.62 mmol)。在0℃下攪拌所得反應混合物2小時。將反應混合物濃縮且與甲苯共蒸發(兩次)，得到6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇鹽酸鹽(550 mg，3.28 mmol，76%產率)。MS(ESI) *m/z*: 132.2 $[M+H]^+$。

【0635】 中間物75 (異構體-1)用於製備實例1-84、1-108、2-70及2-74。

製備中間物77及78：6-(羥甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁酯



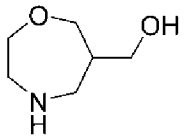
77異構體-1

78異構體-2

【0636】 向6-亞甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁酯(1.2 g，5.63 mmol)之冰冷THF (15 mL)溶液中添加含硼烷四氫呋喃複合物溶液之THF (6.75 ml，6.75 mmol)中。將反應混合物加熱至25℃且攪拌3小時。接著將反應混合物冷卻至0-10℃且依序用3N氫氧化鈉(17 mL)及30%過氧化氫(6 mL)處理。將所獲得均質混合物在室溫下攪拌隔夜，接著用己烷(45 mL)處理且經碳酸鉀乾燥。自沈澱物中傾析有機層，用二氯甲烷洗滌。蒸發有機層，得到標題化合物。藉由SFC對掌性分離純化外消旋化合物，得到異構體-1 (中間物77)：6-(羥甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁酯(200 mg，0.865 mmol，15.37%產率；峰1)，MS(ESI) m/z: 232.1 $[M+H]^+$及異構體-2 (中間物78)：6-(羥甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁酯(220 mg，0.951 mmol，16.91%產率；峰2)。MS(ESI) m/z: 132.0 $[M-100]^+$。[方法：流動速率：3 ml/min，管柱名稱：CHIRALPAK™ IG

(Daicel,Japan) (250×4.6)mm，5μm，共溶劑：30%小瓶N°：LD8，共溶劑名稱：0.2%之氨甲醇注射體積：20 μl，出口壓力：100巴，溫度：40℃，備註：SFC-3G-30%-15MTS-205 NM，t_R=2.0分鐘(異構體-1)及t_R=4.05分鐘(異構體-2)]。

製備中間物79及80：(1,4-氧氮雜環庚烷-6-基)甲醇



79異構體-1

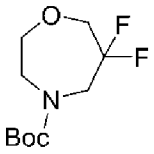
80異構體-2

【0637】 中間物79 (異構體-1)：在0℃下，向6-(羥甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁酯(中間物77，200 mg，0.865 mmol)於乙腈(2 mL)中之溶液中添加含4.0 M鹽酸之二噁烷(0.026 ml，0.865 mmol)且攪拌混合物1小時。接著將反應混合物濃縮且與CAN共蒸發，得到(1,4-氧氮雜環庚烷-6-醯基)甲醇鹽酸鹽(130 mg，0.776 mmol，90%產率)。MS(ESI) m/z: 132.2 $[M+H]^+$。

【0638】 中間物80 (異構體-2)：在0℃下，向6-(羥甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁酯(中間物78，200 mg，0.865 mmol)於乙腈(2 mL)中之溶液中添加含4.0 M鹽酸之二噁烷(0.026 ml，0.865 mmol)且攪拌混合物1小時。接著將反應混合物濃縮且與CAN共蒸發，得到呈淡黃色固體狀之(1,4-氧氮雜環庚烷-6-基)甲醇鹽酸鹽(110 mg，0.658 mmol，76%產率)。MS(ESI) m/z: 132.1 $[M+H]^+$。

【0639】 中間物80 (異構體-2)用於製備實例1-88。

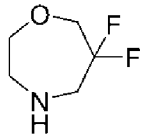
製備中間物81：6,6-二氟-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁酯



81

【0640】 在0℃下，向6-側氧基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁酯(200 mg，0.929 mmol)於DCM (4 mL)中之攪拌溶液中添加三氟化二乙基胺基硫(0.982 mL，7.43 mmol)且在25℃下攪拌反應混合物16小時。隨後，在0℃下用MeOH小心地淬滅反應混合物，接著添加水且接著濃縮。將粗殘餘物分配於EtOAc與鹽水之間。分離有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到6,6-二氟-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁酯(200 mg，0.843 mmol，91%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 3.70 - 3.95 (m, 6 H), 3.46 - 3.57 (m, 2 H), 1.40 (s, 9 H)。

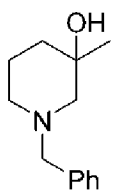
製備中間物82：6,6-二氟-1,4-氧氮雜環庚烷



82

【0641】 在0℃下，向6,6-二氟-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁酯(200 mg，0.843 mmol)於乙腈(3 mL)中之攪拌溶液中添加含4 M HCl之二噁烷(0.256 mL，8.43 mmol)且在室溫下攪拌1小時。接著將反應混合物濃縮且與甲苯共蒸發，得到產物6,6-二氟-1,4-氧氮雜環庚烷(100 mg，0.729 mmol，87%產率)。MS(ESI) *m/z*: 138.0 $[M+H]^+$。

製備中間物83及84：3-甲基哌啶-3-醇

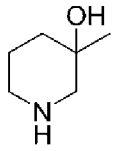


83異構體-1

84異構體-2

【0642】 在0℃下，向1-苯甲基哌啶-3-酮(2 g，10.57 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加含溴化甲基鎂溶液之二丁醚(14.09 mL，42.3 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物2小時。隨後，反應混合物用飽和NH_4Cl溶液緩慢淬滅且用乙酸乙酯(150 mL×2)萃取。有機層用鹽水(約200 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，在減壓下濃縮，得到外消旋混合物。藉由SFC對掌性純化來純化外消旋體混合物，得到1-苯甲基-3-甲基哌啶-3-醇，異構體-1-中間物83 (0.57 g，2.78 mmol，26.3%產率)及異構體-2-中間物84 (0.6 g，2.92 mmol，27.7%產率)。[[方法：管柱/尺寸：CHIRALPAK™ AD-H (Daicel,Japan) (250×30)mm，5μm，CO_2%：80%，共溶劑%：20%之含0.2%氨之甲醇，總流動速率：130.0 g/min，背壓：100巴，溫度：40℃，UV：220 nm，RT=2.5分鐘(異構體-1)及3.4分鐘(異構體-2)]。異構體-1：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.21 - 7.36 (m, 5 H), 4.16 (s, 1 H), 3.31 - 3.45 (m, 2 H), 2.29 - 2.48 (m, 1 H), 2.19 (br d, J = 10.20 Hz, 2 H), 2.02 (br d, J = 10.58 Hz, 1 H), 1.61 (br d, J = 3.78 Hz, 1 H), 1.23 - 1.53 (m, 3 H), 1.10 (s, 3 H)。異構體-2：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.21 - 7.34 (m, 5 H), 4.16 (s, 1 H), 3.32 - 3.38 (m, 2 H), 2.35 (br s, 1 H), 2.19 (br d, J = 10.58 Hz, 2 H), 2.02 (br d, J = 10.95 Hz, 1 H), 1.61 (br s, 1 H), 1.27 - 1.51 (m, 3 H), 1.10 (s, 3 H)。

製備中間物85：3-甲基哌啶-3-醇(異構體-1)

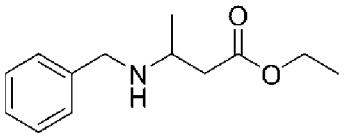


85

【0643】 用氮氣吹掃1-苯甲基-3-甲基哌啶-3-醇(中間物83) (570 mg，2.78 mmol)於MeOH (10 mL)中之攪拌溶液3分鐘且添加10%鈀/碳(1182 mg，1.111 mmol)。在室溫下在氫氣球下攪拌所得反應混合物5小時。反應混合物經CELITE™ (Sigma Aldrich, St. Louis, MO)墊過濾且用MeOH (20 mL)洗滌。在減壓下蒸發濾液，得到3-甲基哌啶-3-醇(200 mg，1.736 mmol，產率62.5%)。MS(ESI) *m/z*: 116.2 $[M+H]^+$。

【0644】 中間物85用於製備實例1-85、1-89、1-95及2-72。

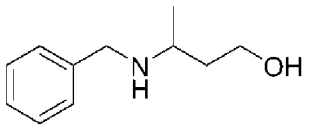
製備中間物86：3-(苯甲基胺基)丁酸乙酯



86

【0645】 在0℃下，向苯甲胺(5 g，46.7 mmol)於EtOH (25 mL)中之攪拌溶液中添加反式丁烯酸乙酯、96% (6.96 mL，56.0 mmol)且在90℃下攪拌16小時。接著將反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮以移除揮發物。經由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (2-5% 甲醇/DCM，40 g管柱)純化粗殘餘物，得到所需產物3-(苯甲基胺基)丁酸乙酯(7 g，31.6 mmol，67.8%產率)。MS(ESI) m/z: 222.2 $[M+H]^+$。

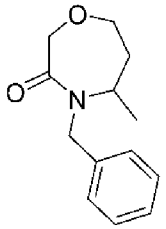
製備中間物87：3-(苯甲基胺基)丁-1-醇



87

【0646】 在0℃下，在氮氣氛圍下，向LAH (1.831 g，48.2 mmol)於THF (100 mL)中之懸浮液中逐滴添加3-(苯甲基胺基)丁酸甲酯(5 g，24.12 mmol)於THF (100 mL)中之溶液。將所得混合物升溫至室溫且攪拌3小時。隨後，在0℃下逐滴添加少量硫酸鈉飽和水溶液以淬滅反應物且攪拌混合物1小時。藉由過濾移除所得固體物質且濃縮有機溶液，得到3-(苯甲基胺基)丁-1-醇(3.9 g，13.05 mmol，54.1%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.36 - 7.18 (m, 5H), 3.78 - 3.69 (m, 1H), 3.63 - 3.31 (m, 3H), 2.75 - 2.56 (m, 1H), 2.45 - 2.15 (m, 1H), 2.11 - 1.85 (m, 1H), 1.73 - 1.52 (m, 1H), 1.48 - 1.33 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 0.93 - 0.77 (m, 1H)。

製備中間物88：4-苯甲基5-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-3-酮

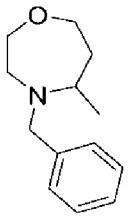


88

【0647】 在0℃下，向3-(苯甲基胺基)丁-1-醇(3 g，16.74 mmol)及三乙胺(4.99 mL，35.8 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液中添加氯乙醯氯(1.557 mL，19.58 mmol)且攪拌混合物一小時。將反應混合物倒入1 N HCl水溶液中且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將所得殘餘物溶解於2-丙醇(20 mL)中且在室溫下將氫氧化鉀(0.66 g，10 mmol)添加至溶液中。在攪拌18小時之後，反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (己烷/乙酸乙酯

=100/0至1/1作為溶離劑)純化粗化合物，得到4-苯甲基-5-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-3-酮(2.6 g，10.67 mmol，63.8%產率)。MS(ESI) m/z: 220.2 $[M+H]^+$。

製備中間物89及90：4-苯甲基-5-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷

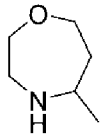


89異構體-1

90異構體-2

【0648】在0℃下，在氮氣氛圍下，向4-苯甲基-5-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-3-酮(2.64 g，12.04 mmol)於THF (48 mL)中之溶液中逐滴添加含硼烷四氫呋喃複合物溶液之THF (11.52 mL，120 mmol)。將混合物升溫至室溫且攪拌3小時。隨後，藉由添加甲醇淬滅反應物且在減壓下濃縮溶液。將殘餘油狀物溶解於甲醇(30 mL)中，且在室溫下添加1 M氫氧化鈉水溶液。使混合物回流3小時，冷卻至室溫且用水稀釋。所得溶液用乙酸乙酯萃取且有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由SFC對掌性分離純化外消旋化合物，得到呈淡黃色液體狀之中間物89 (異構體-1)：4-苯甲基-5-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷(350 mg，1.7 mmol，29.16%)及呈淡黃色液體狀之中間物90 (異構體-2)：4-苯甲基-5-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷(350 mg，1.7 mmol，29.16%)。[方法管柱名稱：CHIRALPAK™ IG (Daicel, Japan) (250×4.6)mm，5μm，共溶劑名稱：含0.2%氨之甲醇，流動速率：3 ml/min，共溶劑百分比：10%，背壓：100，異構體-1 (RT=3.07分鐘)及異構體-2 (RT=3.81分鐘)]。MS(ESI) m/z: 206.2 $[M+H]^+$。

製備中間物91及92：5-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷



91異構體-1

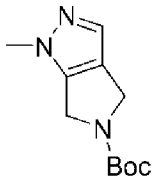
92異構體-2

【0649】 中間物91 (異構體-1)：在室溫下，向4-苯甲基-5-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷(350 mg，1.705 mmol)於1,2-二氯乙烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加氯甲酸1-氯乙酯(2437 mg，17.05 mmol)。將反應混合物在90℃下攪拌16小時。將反應混合物冷卻至室溫且完全濃縮。將粗混合物再溶解於MeOH (5 mL)中且回流1小時。將反應混合物冷卻至室溫且完全濃縮，得到呈膠狀液體之5-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷(150 mg，1.302 mmol，76%產率)。MS(ESI) *m/z*: 116.2 $[M+H]^+$。

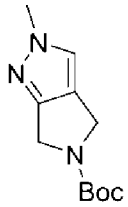
【0650】 中間物92 (異構體-2)：在室溫下，向4-苯甲基-5-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷(350 mg，1.705 mmol)於1,2-二氯乙烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加氯甲酸1-氯乙酯(2437 mg，17.05 mmol)。將反應混合物在90℃下攪拌16小時。將反應混合物冷卻至室溫且完全濃縮。將粗物質溶解於MeOH (5 mL)中且回流1小時。將反應混合物冷卻至室溫且完全濃縮，得到呈膠質液體狀之5-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷(140 mg，1.216 mmol，71.3%產率)。MS(ESI) m/z: 116.1 $[M+H]^+$。

【0651】 中間物91 (異構體-1)用於製備實例1-93及1-96。

製備中間物93及94：1-甲基-4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H)-甲酸三級丁酯及2-甲基-2,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-5(4H)-甲酸三級丁酯



93



94

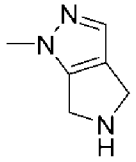
【0652】 在室溫下，向4,6-二氫-1h-吡咯并[3,4-c]吡唑-5-甲酸三級丁酯(2 g，9.56 mmol)於DMF (20 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸銫(6.23 g，19.12 mmol)及碘甲烷(1.195 mL，19.12 mmol)，且攪拌混合物16小時。接著將反應混合物倒入水中且用EtOAc (50×3)萃取。有機層用鹽水溶液洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得區位異構體之混合物。藉由以下分離區位異構體之混合物：SFC[條件管柱/尺寸：CHIRALPAK™ OZ-H (Daicel,Japan) (250×30)mm，5 μm，CO_2% ：90%，共溶劑% ：10%之含5mM乙酸銨之ACN:MeOH (50:50)，總流動速率：150.0 g/min，背壓：100巴；溫度：40℃，UV：220 nm]。區位異構物-1 (中間物93) (t_R=3分鐘) (0.2 g，0.896 mmol，9.37%產率)，區位異構物-2 (中間物94) (t_R=4.37分鐘) (0.8 g，3.58 mmol，37.5%產率，區位異構物-2)。

【0653】 中間物93，1-甲基-4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H)-甲酸三級丁酯：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 7.28 - 7.20 (m, 1H), 4.62 - 4.30 (m, 4H), 3.84 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 1.53 (d, J = 2.5 Hz, 9H)。

【0654】 中間物94，2-甲基-2,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-5(4H)-甲酸

三級丁酯：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 7.22 - 7.04 (m, 1H), 4.63 - 4.31 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 1.53 (d, J = 2.0 Hz, 9H)。

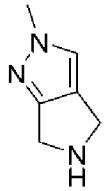
製備中間物95：1-甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑



95

【0655】 在0℃下，向1-甲基-4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H)-甲酸三級丁酯(100 mg，0.448 mmol)於乙腈(5 mL)中之攪拌溶液中添加HCl (4 M於二噁烷中) (1.120 mL，4.48 mmol)，且在0℃下攪拌反應混合物1小時。在減壓下移除反應混合物之揮發物，得到呈灰白色固體狀之1-甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑鹽酸鹽(50 mg，0.406 mmol，產率91%)。MS(ESI) m/z: 124.1 $[M+H]^+$。

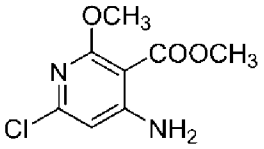
製備中間物96：2-甲基-2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑



96

【0656】 在0℃下，向2-甲基-2,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-5(4H)-甲酸三級丁酯(100 mg，0.448 mmol)於乙腈(2 mL)中之攪拌溶液中添加HCl (4M於二噁烷中) (1.120 mL，4.48 mmol)，且在0℃下攪拌反應混合物1小時。在減壓下移除反應混合物之揮發物，得到呈無色液體狀之2-甲基-2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑鹽酸鹽(45 mg，0.365 mmol，82%產率)。MS(ESI) m/z: 124.2 $[M+H]^+$。

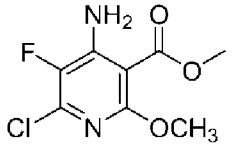
製備中間物97：4-胺基-6-氯-2-甲氧基吡啶-3-甲酸甲酯



97

【0657】 向6-氯-3-碘-2-甲氧基吡啶-4-胺(如WO 2010/093849及WO 2022/040267中所描述來製備) (25 g，88 mmol)於MeOH (450 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(36.7 mL，264 mmol)及dppf (4.87 g，8.79 mmol)，接著添加乙酸鈀(II) (0.986 g，4.39 mmol)。用N_2吹掃反應混合物5分鐘，且在高壓釜中在2.5 kg CO氣體壓力下在60℃下攪拌反應混合物16小時。將反應混合物冷卻至室溫，經由CELITE™ (Sigma Aldrich, St. Louis, MO)墊過濾且用甲醇洗滌墊。在減壓下濃縮濾液，得到粗產物，藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (使用120 g矽膠管柱，使用30%至35%乙酸乙酯/石油醚)純化該粗產物，得到呈白色固體狀之4-胺基-6-氯-2-甲氧基吡啶-3-甲酸甲酯(16 g，73.9 mmol，84%產率)。MS(ESI) *m/z*: 217.1 $[M+H]^+$。

製備中間物98：4-胺基-6-氯-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-甲酸甲酯

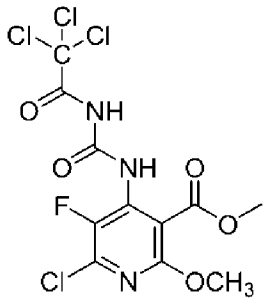


98

【0658】 向4-胺基-6-氯-2-甲氧基吡啶-3-甲酸甲酯(19 g，88 mmol)於ACN (400 mL)中之攪拌溶液中添加SELECTFLUOR™ (Air Products, Allentown, PA) (雙(四氟硼酸)1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷酯) (31.1 g，88 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。接著在減壓下蒸發反應混合物，得到粗產物。藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (120 g矽膠管柱，使用0至10%乙酸乙酯/石油醚)純化粗

化合物，得到呈白色固體狀之4-胺基-6-氯-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-甲酸甲酯(3 g，11.95 mmol，13.62%產率)。MS(ESI) *m/z*: 235.1 $[M+H]^+$。

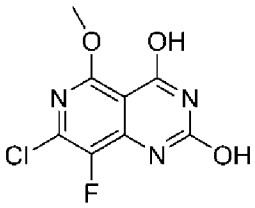
製備中間物99：6-氯-5-氟-2-甲氧基-4-{[(2,2,2-三氯乙醯基)胺甲醯基]胺基}吡啶-3-甲酸甲酯



99

【0659】 向4-胺基-6-氯-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-甲酸甲酯(9.5 g，40.5 mmol)於THF (150 mL)中之攪拌溶液中添加異氰酸三氯乙醯酯(6.28 mL，52.6 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之6-氯-5-氟-2-甲氧基-4-{[(2,2,2-三氯乙醯基)胺甲醯基]胺基}吡啶-3-甲酸甲酯(17.84 g，40.5 mmol，100%產率)，其不經進一步純化即繼續使用。MS(ESI) *m/z*: 424.1 $[M+H]^+$。

製備中間物100：7-氯-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]吡啶-2,4-二醇

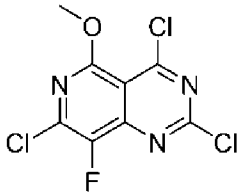


100

【0660】 經30分鐘之時段，向6-氯-5-氟-2-甲氧基-4-{[(2,2,2-三氯乙醯基)胺甲醯基]胺基}吡啶-3-甲酸甲酯(16 g，37.8 mmol)於MeOH (200 mL)中之攪拌溶液中緩慢添加7N氨溶液(270 mL，1891 mmol，於甲醇中)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。過濾反應混合物，且用甲醇(200

mL)洗滌固體且在真空下乾燥，得到呈白色固體狀之7-氯-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4-二醇(9 g，36.3 mmol，96%產率)，其不經進一步純化即繼續使用。MS(ESI) *m/z*: 246.1 $[M+H]^+$。

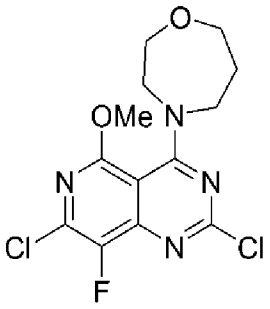
製備中間物101：2,4,7-三氯-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶



101

【0661】將$POCl_3$ (133 mL，1425 mmol)，接著DIPEA (24.89 mL，143 mmol)添加至7-氯-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4-二醇(7 g，28.5 mmol)中。在90℃下加熱反應混合物2小時。接著蒸發反應混合物，且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中。將其添加至經冷卻之飽和碳酸氫鈉溶液中，且攪拌10分鐘。有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈淡黃色固體狀之2,4,7-三氯-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶(8.05 g，28.5 mmol，100%產率)。MS(ESI) *m/z*: 284.0 $[M+H]^+$。

製備中間物102：4-{2,7-二氯-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基}-1,4-氧氮雜環庚烷

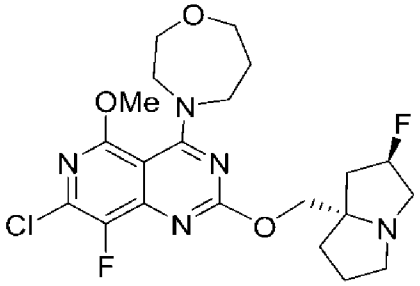


102

【0662】在-40℃下，向2,4,7-三氯-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧

啶(1.5 g，5.31 mmol)於DCM (20 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (1.85 mL，10.62 mmol)，接著添加1,4-氧氮雜環庚烷(0.537 g，5.31 mmol)。將反應混合物緩慢達至室溫且攪拌30分鐘。反應混合物用水處理且用DCM萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗產物。藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (40 g矽膠管柱，使用50至80%乙酸乙酯/石油醚)純化粗化合物，得到呈淡黃色固體狀之4-{2,7-二氯-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基}-1,4-氧氮雜環庚烷(1.2 g，3.46 mmol，65.1%產率)。MS(ESI) *m/z*: 347.0 $[M+H]^+$。

製備中間物103：(2R,7aS)-7a-({[7-氯-8-氟-5-甲氧基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]氧基}甲基)-2-氟-六氫-1H-吡咯

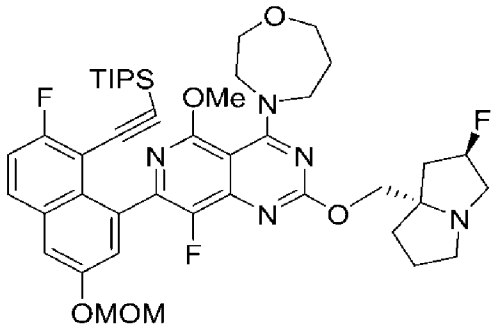


103

【0663】 在0℃下，向[(*2R,7aS*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲醇(220 mg，1.383 mmol)及4-{2,7-二氯-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基}-1,4-氧氮雜環庚烷(400 mg，1.152 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加LiHMDS (1 M於THF 中) (3.46mL，3.46 mmol)，且將反應混合物攪拌1小時。反應混合物接著用飽和氯化銨溶液淬滅且用乙酸乙酯萃取。有機層用水及鹽水洗滌，且接著經無水硫酸鈉乾燥。過濾混合物且蒸發濾液，得到粗殘餘物，藉由矽膠管柱層析，使用CombiFlash層析(24 g REDISEP™管柱(Teledyne ISCO, Lincoln, NE)，80至100% EtOAc-石油

醚)純化該粗殘餘物，得到呈褐色固體狀之(*2R,7aS*)-7a-({[7-氯-8-氟-5-甲氧基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]氧基}甲基)-2-氟-六氫-1H-吡咔(400 mg，0.851 mmol，73.9%產率)。MS(ESI) *m/z*: 470.1 $(M+H)^+$。

製備中間物104：(2R,7aS)-2-氟-7a-[({8-氟-7-[7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-{2-[參(丙-2-基)矽烷基]乙炔基}萘-1-基]-5-甲氧基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基}氧基)甲基]-六氫-1H-吡咔

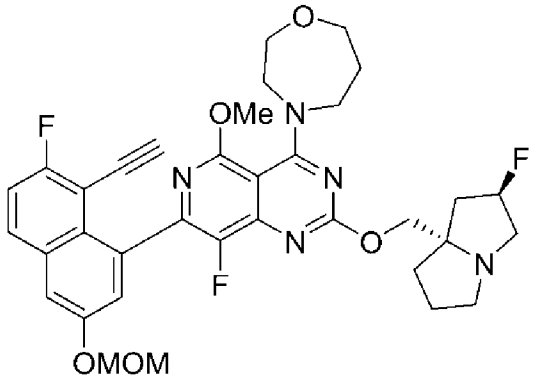


104

【0664】向(*2R,7aS*)-7a-({[7-氯-8-氟-5-甲氧基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]氧基}甲基)-2-氟-六氫-1H-吡咔(400 mg，0.851 mmol)於1,4-二噁烷(11 mL)及水(3.5 mL)中之攪拌溶液中添加((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷(436 mg，0.851 mmol)及Cs_2CO_3 (832 mg，2.55 mmol)，接著添加$PdCl_2$(dppf) (62.3 mg，0.085 mmol)。用N_2吹掃反應混合物5分鐘，且在微波反應器中在105℃下加熱1小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物，藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (使用24 g矽膠管柱，使用50至100%乙酸乙酯/石油醚)純化該粗產物，得到呈褐色固體狀之

(*2R,7aS*)-2-氟-7a-[({8-氟-7-[7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-{2-[參(丙-2-基)矽烷基]乙炔基}萘-1-基]-5-甲氧基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基}氧基)甲基]-六氫-1H-吡咔(220 mg，0.268 mmol，31.5%產率)。MS(ESI) *m/z*: 820.3 $[M+H]^+$。

製備中間物105：(2R,7aS)-7a-[({7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟-5-甲氧基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基}氧基)甲基]-2-氟-六氫-1H-吡咔

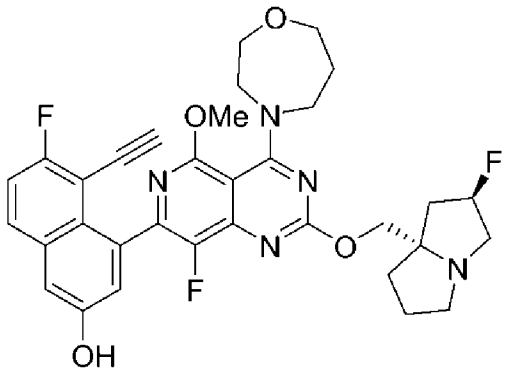


105

【0665】 向(*2R,7aS*)-2-氟-7a-[({8-氟-7-[7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-{2-[參(丙-2-基)矽烷基]乙炔基}萘-1-基]-5-甲氧基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基}氧基)甲基]-六氫-1H-吡咔(220 mg，0.268 mmol)於DMF (3 mL)中之攪拌溶液中添加CsF (408 mg，2.68 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。接著用水稀釋反應混合物且用乙酸乙酯萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈褐色液體狀之(*2R,7aS*)-7a-[({7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟-5-甲氧基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基}氧基)甲基]-2-氟-六氫-1H-吡咔(130 mg，0.196 mmol，73.0%產率)，其不進一步純化即繼續使用。MS(ESI) *m/z*: 664.3 $[M+H]^+$。

實例9-1：4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-5-甲

氧基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇



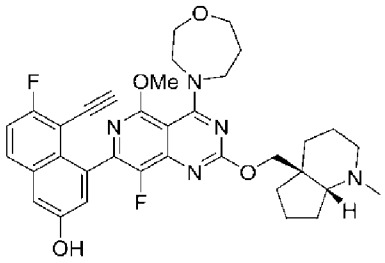
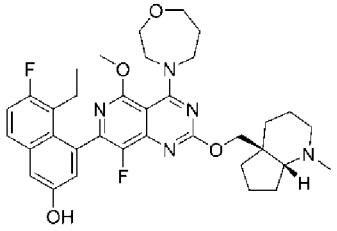
9-1

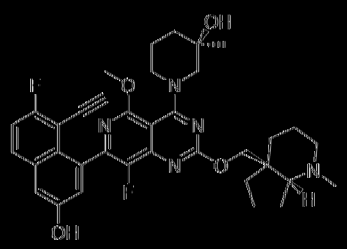
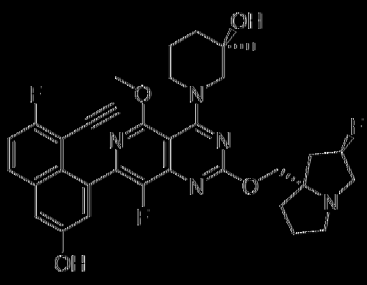
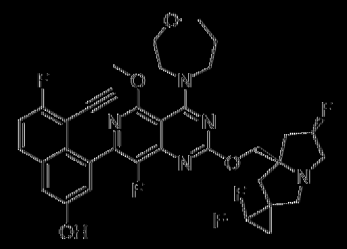
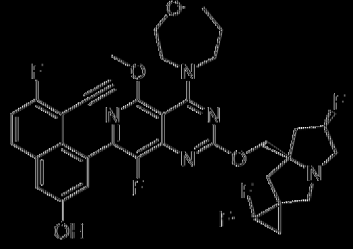
【0666】 在0℃下，向(*2R,7aS*)-7a-[({7-[8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-8-氟-5-甲氧基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基}氧基)甲基]-2-氟-六氫-1H-吡咔(130 mg，0.196 mmol)於乙腈(2 mL)中之攪拌溶液中添加4N HCl (2 mL，65.8 mmol於1,4-二噁烷中)，且在室溫下攪拌反應混合物1小時。在減壓下(在較低溫度下，約30℃)移除反應混合物之揮發物，且粗殘餘物與1,4-二噁烷共蒸發。接著將粗殘餘物溶解於1,4-二噁烷(2 mL)中且添加過量TEA (1 mL)且在減壓下蒸發，得到灰白色固體。藉由以下來純化粗化合物：製備型HPLC [HPLC方法：製備型管柱：YMC Triart exrs C18 (250mm×20 mm) 5 ID；移動相A：含10 mM碳酸氫銨之水溶液pH 9.5；移動相B：乙腈:MeOH(1:1)；溫度：50℃；梯度：歷時17分鐘50-100% B；流動速率：19 ml/min，得到4-(2-{[(*2R,7aS*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-5-甲氧基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇(27 mg，0.042 mmol，21.36%產率)。MS(ESI) m/z: 620.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.92 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.38 - 5.19

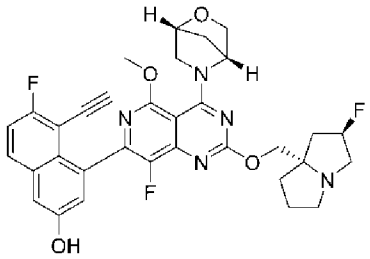
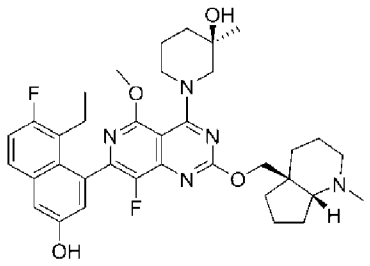
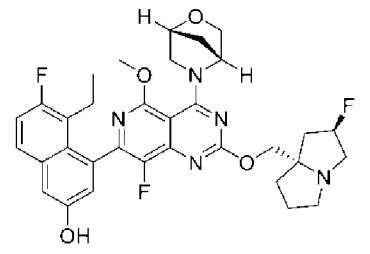
(m, 1H), 4.10 (dd, *J* = 10.4, 5.9 Hz, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (br s, 5H), 3.75 - 3.69 (m, 2H), 3.13 - 3.06 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.13 (br d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 4H), 1.94 (s, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 3H)。

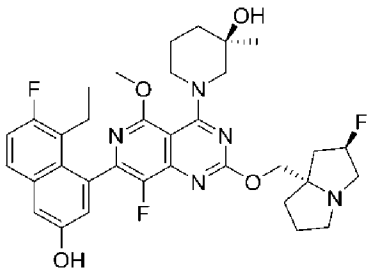
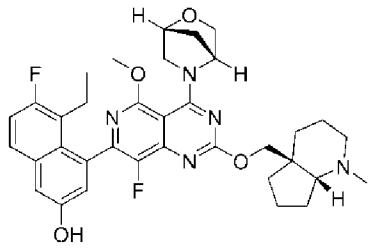
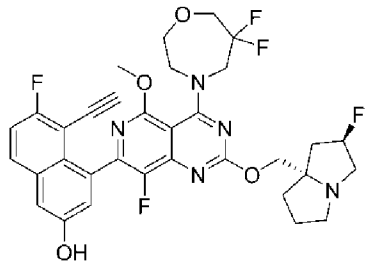
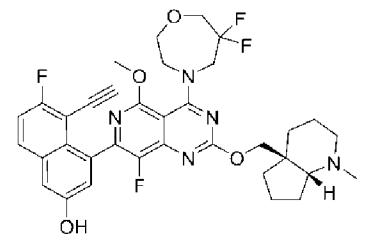
【0667】 根據針對實例9-1所描述之程序，用適當之起始物質製備表6中之化合物。

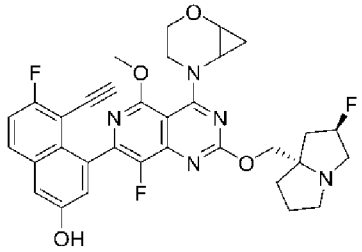
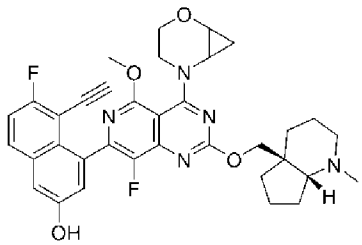
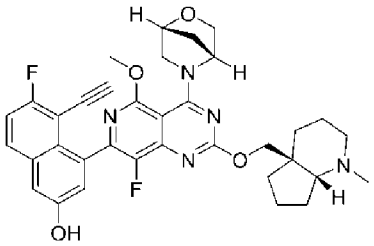
表6

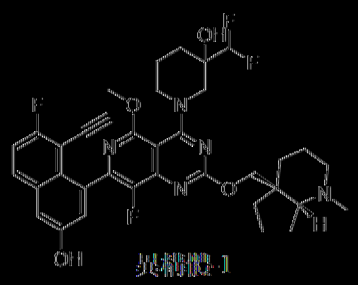
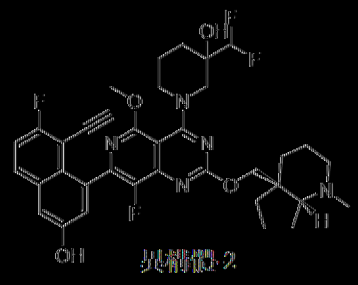
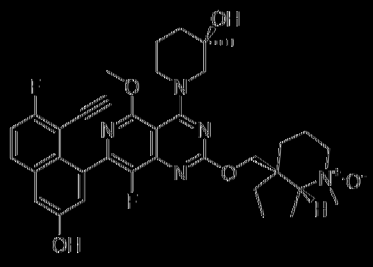
#	結構	IUPAC	LCMS (M+H)$^+$	^{1}H NMR
9-2		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-5-甲氧基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	630.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.06 - 8.88 (m, 1H), 7.95 (dd, *J* = 9.1, 6.0 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 10.6, 3.6 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 9H), 3.73 (dt, *J* = 6.7, 3.2 Hz, 2H), 2.70 - 2.62 (m, 2H), 2.46 (br s, 1H), 2.26 - 2.15 (m, 4H), 2.08 - 2.01 (m, 2H), 1.87 - 1.67 (m, 2H), 1.65 - 1.50 (m, 6H), 1.43 - 1.35 (m, 1H).
9-3		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-5-甲氧基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇	634.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.94 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 9.1, 6.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.45 (dd, *J* = 10.6, 8.4 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 10.6, 8.4 Hz, 1H), 3.96 - 3.78 (m, 11H), 3.74 - 3.69 (m, 2H), 2.71 - 2.66 (m, 1H), 2.44 - 2.38 (m, 1H), 2.20 - 2.14 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.08 - 1.96 (m, 2H), 1.88 - 1.69 (m, 2H), 1.66 - 1.49 (m,7H), 1.44 - 1.35 (m, 1H), 0.80 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

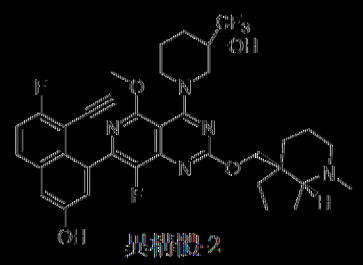
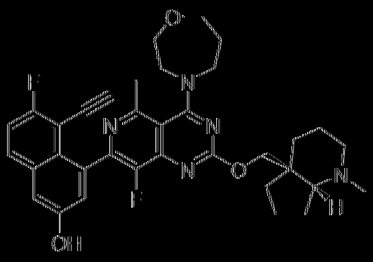
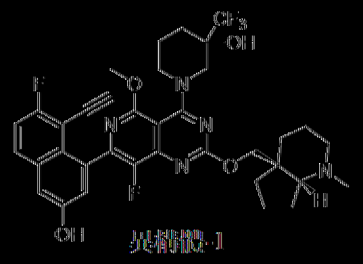
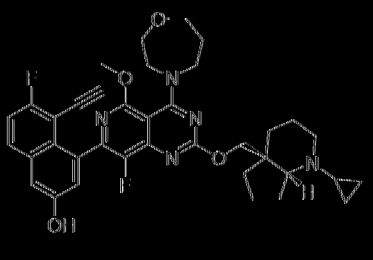
94		(3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-喹啉基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇	644.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm: 10.34 - 9.97 (m, 1H), 7.96 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 4.61 - 4.35 (m, 3H), 4.16 - 3.95 (m, 2H), 3.91 - 3.85 (m, 3H), 3.57 - 3.40 (m, 2H), 3.07 (br s, 1H), 2.64 (br t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.27 - 2.14 (m, 4H), 2.07 - 1.87 (m, 1H), 1.85 - 1.45 (m, 12H), 1.43 - 1.35 (m, 1H), 1.14 - 1.03 (m, 3H).
95		(3*R*)-1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-喹啉基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇	634.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm: 10.40 - 9.86 (m, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 5.38 - 5.19 (m, 1H), 4.61 - 4.36 (m, 2H), 4.16 - 4.09 (m, 2H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 3.91 - 3.86 (m, 3H), 3.68 (br d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.54 - 3.42 (m, 2H), 3.15 - 3.00 (m, 4H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.20 - 1.96 (m, 3H), 1.92 - 1.73 (m, 3H), 1.70 - 1.51 (m, 3H), 1.14 - 1.03 (m, 3H).
96	 非鏡像異構體1	5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-5-甲氧基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-2-(((6'*R*,7a'*R*)-2,2,6'-三氟-1,1',3',3'-四氫-2'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咯]-7a'(5'H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇	682.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm: 10.19 (br s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.3, 5.8 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.15 (m, 1H), 5.52 - 5.30 (m, 1H), 4.18 - 4.13 (m, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 2H), 3.93 - 3.76 (m, 9H), 3.75 - 3.67 (m, 2H), 3.14 - 2.90 (m, 2H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.23 - 2.09 (m, 2H), 2.07 - 1.91 (m, 4H), 1.65 - 1.49 (m, 2H).
97	 非鏡像異構體2	5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-5-甲氧基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-2-(((6'*R*,7a'*R*)-2,2,6'-三氟-1,1',3',3'-四氫-2'H,3'H-螺[環丙	682.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm: 10.15 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.48 - 5.25 (m, 1H), 4.33 - 4.19 (m, 2H), 4.01 (dd, *J* = 4.9, 0.9

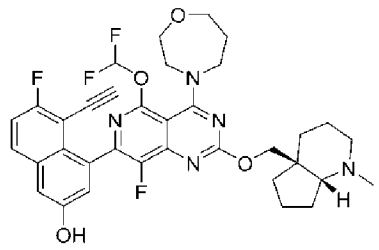
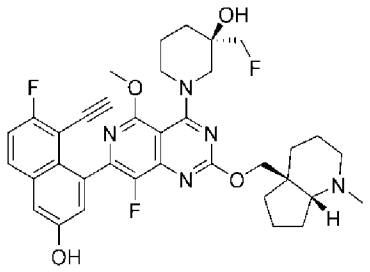
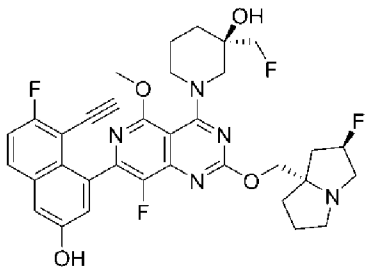
		烷 -1,2'- 吡 咔]-7a'(5'H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇		Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 4.9, 0.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 - 3.80 (m, 5H), 3.76 - 3.66 (m, 2H), 3.29 - 3.25 (br s, 1H), 3.16 (dd, *J* = 11.6, 5.9 Hz, 1H), 2.89 - 2.69 (m, 2H), 2.39 - 2.27 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 2.07 - 1.86 (m, 4H),1.68 - 1.44 (m, 2H).
9-8		4-(4-((1*R*,4*R*)-2-氧雜-5-氮雜雙環 [2.2.1] 庚 -5-基)-8- 氟 -2-(((2*R*,7a*S*)-2- 氟四氫 -1H- 吡 咔 -7a(5H)- 基) 甲氧基)-5- 甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5- 乙炔基-6-氟萘-2-醇	618.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.17-10.14 (m, 1H) 7.97 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.29 - 7.13 (m, 1H), 5.37 - 5.17 (m, 1H), 4.74 - 4.65 (m, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 2H), 4.05 - 3.90 (m, 5H), 3.89 - 3.82 (m, 3H), 3.14 - 2.98 (m, 3H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.16 - 1.93 (m, 4H), 1.92 - 1.69 (m, 5H).
9-9		(*R*)-1-(7-(8-乙基-7- 氟 -3- 羥基萘 -1- 基)-8- 氟 -5- 甲氧基 -2-(((4a*S*,7a*R*)-1- 甲基八氫 -4aH- 環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇	648.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.94 (s, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.08 (dd, *J* = 10.0, 2.5 Hz, 1H), 4.59 - 4.39 (m, 2H), 4.18 - 4.00 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 - 3.68 (m, 1H), 3.62 - 3.49 (m, 2H), 3.47 - 3.41 (m, 2H), 2.32 - 2.17 (m, 5H), 2.03 - 1.69 (m, 4H), 1.68 - 1.34 (m, 12H), 1.12 - 1.00 (m, 3H), 0.87 - 0.74 (m, 3H)
9-10		4-(4-((1*R*,4*R*)-2-氧雜-5-氮雜雙環 [2.2.1] 庚 -5-基)-8- 氟 -2-(((2*R*,7a*S*)-2- 氟四氫 -1H- 吡 咔 -7a(5H)- 基) 甲氧基)-5- 甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5- 乙基 -6-氟萘-2-醇	622.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.36 - 9.94 (m, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.6, 6.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.29 (m, 2H), 7.17 - 6.90 (m, 1H), 5.47 - 5.13 (m,1H), 4.71 (br s, 1H), 4.32 - 4.05 (m, 3H), 4.04 - 3.84 (m, 5H), 3.50 - 3.21 (m, 5H), 2.94 - 2.90 (m, 1H), 2.46 - 2.12 (m, 5H), 2.08 - 1.76 (m, 5H), 0.83 - 0.78 (m, 3H).

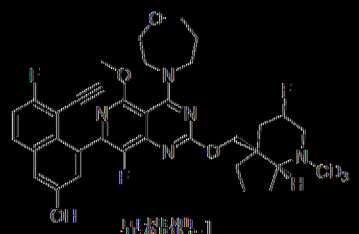
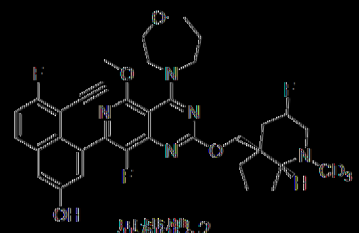
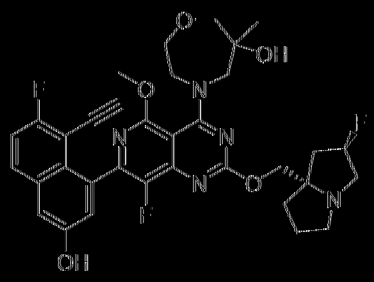
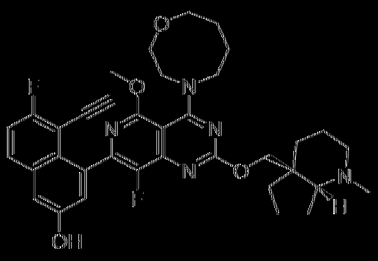
9-11		(*R*)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇	638.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.92 (s, 1H), 7.82 - 7.67 (m, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 2H), 7.08 (dd, *J* = 10.0, 2.5 Hz, 1H), 5.40 - 5.12 (m, 1H), 4.61 - 4.33 (m, 1H), 4.18 - 4.11 (m, 1H), 4.06 - 4.01 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.77 - 3.50 (m, 2H), 3.44 - 3.38 (m, 2H), 3.14 - 2.96 (m, 4H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 2.17 - 1.94 (m, 3H), 1.90 - 1.72 (m, 3H), 1.64 (br s, 3H), 1.12 - 0.97 (m, 3H), 0.87 - 0.73 (m, 4H).
9-12		4-(4-((1*R*,4*R*)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇	632.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.92 - 9.91 (m, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 7.16 - 6.93 (m, 1H), 4.70 (br s, 1H), 4.53-4.45 (m, 1H), 4.11 - 3.95 (m, 5H), 3.88 - 3.87 (m, 3H), 3.50 - 3.20 (m, 2H), 2.71 - 2.69 (m, 1H), 2.24 - 2.19 (m, 4H), 1.91 - 133 (m, 14H), 0.83 - 0.78 (m, 3H).
9-13		4-(4-(6,6-二氟-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	656.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.18 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.46 - 5.14 (m, 1H), 4.74 - 4.58 (m, 1H), 4.36 - 4.24 (m, 1H), 4.21 - 3.92 (m, 7H), 3.93 - 3.91 (m, 3H), 3.85 - 3.80 (m, 2H), 3.40 - 3.30 (m, 1H), 3.19 - 3.15 (m, 2H), 2.89 (br s, 1H), 2.22 - 1.97 (m, 3H), 1.95 - 1.69 (m, 3H).
9-14		4-(4-(6,6-二氟-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶	666.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.18 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.74 - 4.60 (m, 1H), 4.54 - 4.43 (m, 1H), 4.35 - 4.14 (m, 2H), 4.12 - 3.96 (m, 4H), 3.94 - 3.90 (m, 3H),

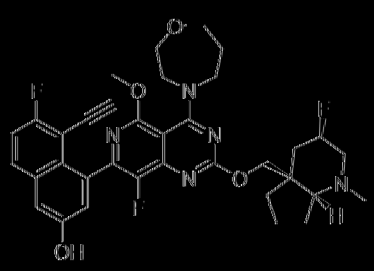
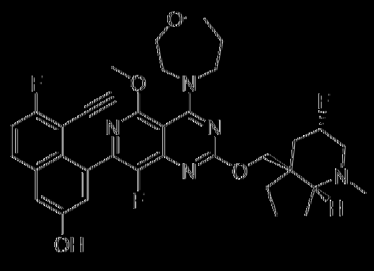
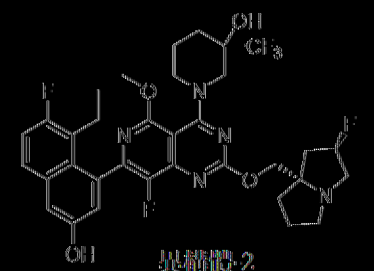
		并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇		3.85 - 3.81 (m, 3H), 2.79 - 2.75 (m, 1H), 2.27 -2.21 (m, 4H), 1.90 - 1.81 (m, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 1H), 1.68 - 1.52 (m, 8H), 1.48 - 1.33 (m, 1H).
9-15		4-(4-(2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	618.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.15 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 1H), 7.46 (td, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 5.40 - 5.20 (m, 1H), 4.22 - 4.02 (m, 3H), 3.91 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 3.83 - 3.64 (m, 3H), 3.58 - 3.40 (m, 2H), 3.19 - 3.02 (m, 4H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.18 - 1.99 (m, 3H), 1.90 - 1.75 (m, 3H), 0.97 - 0.70 (m, 2H) (非鏡像異構混合物)
9-16		4-(4-(2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	628.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.15 (br s, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 1H), 7.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 4.51 - 4.41 (m, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 4.08 - 4.04 (m, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 3H), 3.82 - 3.63 (m, 4H), 3.58 - 3.45 (m, 2H), 3.18 - 3.11 (m, 1H), 2.72 (br s, 1H), 2.31 - 2.18 (m, 4H), 1.89 - 1.79 (m, 1H), 1.77 - 1.49 (m, 8H), 1.44 - 1.36 (m, 1H), 0.96 - 0.68 (m, 2H) (非鏡像異構混合物)
9-17		4-(4-((1*R*,4*R*)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	628.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.21 (br s, 1H), 7.97 (dd, J = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.35 -7.16 (m, 1H), 4.59 -4.38 (m, 3H), 4.20 - 4.04 (m, 2H), 3.96 - 3.81 (m, 4H), 3.51 - 3.45 (m, 3H), 3.11 - 3.04 (m, 1H), 2.67 - 2.63 (m, 1H), 2.27 - 2.11 (m, 4H), 2.05 - 1.77 (m, 2H), 1.75 - 1.47 (m, 10H).

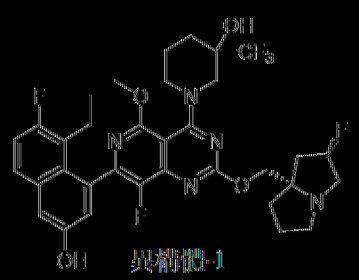
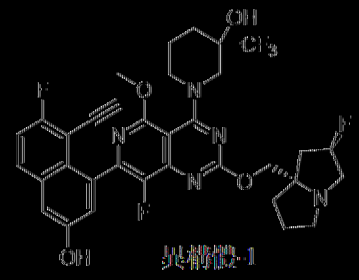
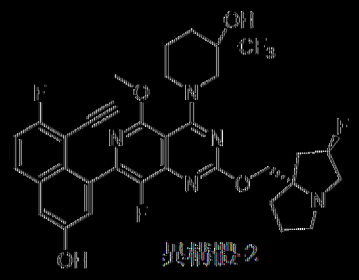
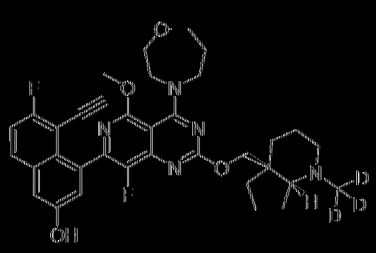
9-18	 其鹽酸-1	3-(二氟甲基)-1-((7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4a*H*-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇	680.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm: 10.28-10.10 (m, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.3, 5.8 Hz, 1H), 7.55-7.42 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.31-7.13 (m, 1H), 5.83 (t, *J* = 56.0 Hz, 1H), 5.59-5.28 (m, 1H), 4.56-4.33 (m, 2H), 4.27-4.08 (m, 1H), 4.03-3.96 (m, 1H), 3.94-3.84 (m, 3H), 3.77-3.49 (m, 2H), 3.18-3.01 (m, 1H), 2.70-2.66 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.22 (br s, 3H), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.88-1.68 (m, 4H), 1.67-1.48 (m, 9H), 1.47-1.35 (m, 1H).
9-19	 其鹽酸-2	3-(二氟甲基)-1-((7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4a*H*-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇	680.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm: 10.26-10.08 (m, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.52-7.42 (m, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.30-7.08 (m, 1H), 5.85 (t, *J* = 56.0 Hz, 1H), 5.54-5.24 (m, 1H), 4.56-4.44 (m, 2H), 4.11 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.98-3.85 (m, 4H), 3.79-3.48 (m, 2H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.67 (br s, 1H), 2.21-2.19 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.14-1.95 (m, 1H), 1.87-1.67 (m, 4H), 1.67-1.46 (m, 9H), 1.45-1.30 (m, 1H).
9-20		(4a*S*,7a*R*)-4a-(((7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-4-((*R*)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基八氫-1H-環戊并[b]吡啶1-氧化物	660.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm: 10.52-10.11 (brs, 1H), 7.89 (dd, *J* = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.38 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 5.82-5.14 (m, 1H), 4.42 (br s, 2H), 4.02-3.82 (m, 5H), 3.55-3.41 (m, 2H), 3.16-2.95 (m, 4H), 2.92-2.71 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 2H), 2.16-1.91 (m, 3H), 1.89-1.31 (m, 11H), 1.17-0.95 (m, 3H).

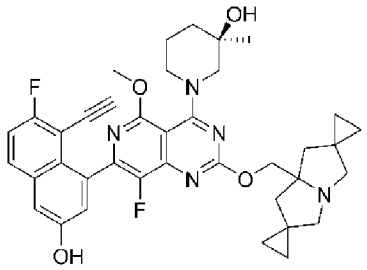
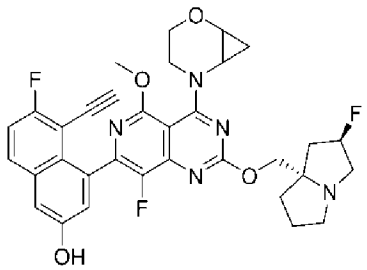
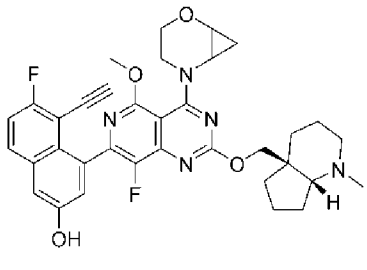
9-21		1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4a*H*-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇	698.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm: 10.19 (br s, 1H), 8.04 - 7.84 (m, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.33 - 7.14 (m, 1H), 6.39 - 5.92 (m, 1H), 4.55 - 4.32 (m, 2H), 4.25 - 4.06 (m, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 5H), 3.67 - 3.55 (m, 1H), 3.19 - 3.13 (m, 1H), 2.74 (br s, 1H), 2.26 - 2.23 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 1.97 - 1.80 (m, 4H), 1.78 - 1.51 (m, 9H), 1.48 - 1.35 (m, 1H).
9-22		5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-5-甲基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4a*H*-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇	614.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm: 10.5 - 9.8 (brs, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.45 (dd, *J* = 10.9, 5.4 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.04 - 3.58 (m, 5H), 2.68 - 2.55 (m, 4H), 2.46 (br d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.1 - 2.0 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.87 - 1.70 (m, 3H), 1.65 - 1.36 (m, 9H).
9-23		1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4a*H*-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇	698.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm: 10.19 (br s, 1H), 8.04 - 7.92 (m, 1H), 7.53 - 7.37 (m, 2H), 7.34 - 7.14 (m, 1H), 6.34 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 4.13 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.96 - 3.76 (m, 5H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 2.72 (br d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.31 - 2.25 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.16 - 2.02 (m, 1H), 1.95 - 1.80 (m, 4H), 1.75 - 1.48 (m, 9H), 1.45 - 1.33 (m, 1H).
9-24		4-(2-(((4a*S*,7a*R*)-1-環丙基八氫-4a*H*-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡	655.8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm: 10.21 (br s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.45 (dd, *J* = 10.6, 4.1 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H),

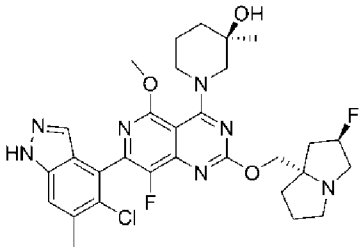
		啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇		3.92 - 3.77 (m, 9H), 3.76 - 3.69 (m, 2H), 3.09 - 2.94 (m, 1H), 2.64- 2.53 (m, 2H), 2.08 - 1.91 (m, 3H), 1.73 (dt, *J* = 6.4, 3.4 Hz, 2H), 1.67 - 1.27 (m, 8H), 0.52 - 0.04 (m, 4H).
9-25		4-(5-(二氟甲氧基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	666.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.25 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 71.3 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.46 (d, *J*= 11.0 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 10.8, 5.0 Hz, 1H), 4.11 - 4.09 (m, 1H), 3.98 - 3.82 (m, 6H), 3.76 - 3.64 (m, 2H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.27 - 2.21 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 1.88 - 1.68 (m, 2H), 1.65 - 1.45 (m, 7H), 1.45 - 1.35 (m, 1H).
9-26		(*R*)-1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(氟甲基)哌啶-3-醇	662.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.26 - 10.08 (m, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 5.06 - 4.98 (m, 1H), 4.51 - 4.08 (m, 5H), 4.05 (s, 1H), 3.98 - 3.82 (m, 3H), 3.71 - 3.56 (m, 2H), 3.19 - 3.07 (m, 2H), 2.71 (br d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.32 - 2.19 (m, 4H), 2.12 - 1.98 (m, 1H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.77 - 1.48 (m, 11H), 1.46 - 1.36 (m, 1H).
9-27		(*R*)-1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(氟甲基)哌啶-3-醇	652.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.18 - 10.13 (m, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 5.41 - 5.22 (m, 1H), 5.04 - 4.98 (m, 1H), 4.45 - 4.02 (m, 5H), 3.96 - 3.82 (m, 4H), 3.71 - 3.56 (m, 2H), 3.20 - 3.06 (m, 4H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.22 - 1.97 (m, 4H), 1.93 - 1.55 (m, 6H).

9-28	 異構體-1	5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-3-氟-1-(甲基-d3)八氫-4a*H*-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-5-甲氧基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇	651.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 10.14 (s, 1H), 7.91 (br d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.92 - 4.70 (m, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 4.23 (br d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 5H), 3.79 - 3.67 (m, 3H), 2.86 - 2.69 (m, 2H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.91 - 1.53 (m, 8H).
9-29	 異構體-2	5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-3-氟-1-(甲基-d3)八氫-4a*H*-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-5-甲氧基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇	651.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 10.16 (s, 1H), 7.91 (dd, *J* = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.94 - 4.67 (m, 1H), 4.46 - 4.29 (m, 1H), 4.11 (dd, *J* = 10.6, 2.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 10H), 3.77 - 3.69 (m, 2H), 2.76 - 2.69 (m, 2H), 2.10 - 1.96 (m, 2H), 1.89 - 1.43 (m, 8H).
9-30		4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-c]噁唑-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇	650.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 10.37 (brs, 1H), 7.91 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 5.44 - 4.93 (m, 2H), 4.17 - 3.87 (m, 9H), 3.75 - 3.58 (m, 3H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 3.13 - 2.98 (m, 3H), 2.87 - 2.78 (m, 1H), 2.20 - 1.95 (m, 3H), 1.89 - 1.72 (m, 3H), 1.15 - 0.93 (m, 3H).
9-31		5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4a*H*-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-4-(1,4-氧氮雜環辛烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇	645.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 10.23 - 10.10 (m, 1H), 7.91 (dd, *J* = 9.3, 5.8 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 10.6, 5.9 Hz, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 1H), 4.15 (dd, *J* = 10.6, 6.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 4.00 - 3.94 (m, 2H), 3.92 - 3.86 (m, 1H), 3.88 (s, 3H),

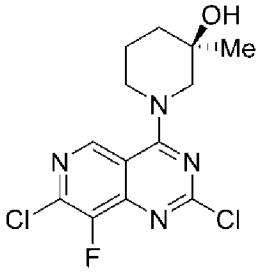
				3.78 – 3.66 (m, 2H), 3.61 – 3.52 (m, 2H), 2.66 – 2.61 (m, 1H), 2.48 – 2.42 (m, 1H), 2.20 – 2.16 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.02 – 1.91 (m, 1H), 1.88 – 1.68 (m, 4H), 1.66 – 1.48 (m, 8H), 1.44 – 1.34 (m, 1H).
9-32		5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((3*R*,4a*S*,7a*R*)-3-氟-1-甲基八氫-4a*H*-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-5-甲氧基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇	649.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 10.12 (s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.4, 5.9 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.92 – 4.68 (m, 1H), 4.43 – 4.33 (m, 1H), 4.27 – 4.20 (m, 1H), 4.06 – 3.97 (m, 1H), 3.92 – 3.81 (m, 10H), 3.81 – 3.69 (m, 2H), 2.60 – 2.52 (m, 2H), 2.26 – 2.19 (m, 3H), 2.10 – 2.00 (m, 2H), 1.91 – 1.54 (m, 8H).
9-33		5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((3*S*,4a*S*,7a*R*)-3-氟-1-甲基八氫-4a*H*-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-5-甲氧基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇	649.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 7.96 (dd, *J* = 9.3, 5.8 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.92 – 4.66 (m, 1H), 4.38 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.17 – 4.08 (m, 1H), 4.01 (dd, *J* = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 3.92 – 3.82 (m, 10H), 3.77 – 3.70 (m, 2H), 2.72 – 2.57 (m, 2H), 2.23 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 2.13 – 1.97 (m, 3H), 1.92 – 1.48 (m, 8H).
9-34		1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*c*]噁唑-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇	692.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 10.00 – 9.87 (m, 1H), 7.82 – 7.69 (m, 1H), 7.40 – 7.27 (m, 2H), 7.16 – 6.99 (m, 1H), 6.15 – 5.93 (m, 1H), 5.42 – 5.14 (m,1H), 4.42 – 4.28 (m, 1H), 4.21 – 4.11 (m, 1H), 4.08 – 4.00 (m, 1H), 3.96 – 3.83 (m, 4H), 3.67 – 3.54 (m, 1H), 3.23 – 3.14 (m, 1H), 3.10 (br dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 2H), 3.04 – 3.01 (m, 1H), 2.92 – 2.79 (m, 1H), 2.32 – 2.19 (m, 2H), 2.18 – 1.97 (m, 4H), 1.93 – 1.63 (m, 6H), 0.82 – 0.76 (m, 3H).

9.35	 異構體-1	1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇	692.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm: 10.01 - 9.84 (m, 1H), 7.76 (ddd, *J* = 8.9, 6.1, 2.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.21 (m, 2H), 7.15 - 7.01 (m, 1H), 6.13 - 5.98 (m, 1H), 5.40 - 5.15 (m, 1H), 4.43 - 4.23 (m, 1H), 4.19 - 4.02 (m, 2H), 4.00 - 3.81 (m, 4H), 3.67 - 3.51 (m, 1H), 3.24 - 3.13 (m, 1H), 3.09 (br d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.03 - 3.01 (m, 1H), 2.90 - 2.75 (m, 1H), 2.32 - 2.18 (m, 2H), 2.17 - 1.97 (m, 4H), 1.94 - 1.66 (m, 6H), 0.85 - 0.71 (m, 3H).
9.36	 異構體-1	1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇	688.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm: 10.23 - 10.10 (m, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.43 - 5.15 (m, 1H), 4.55 - 4.44 (m, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 2H), 3.95 - 3.80 (m, 5H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.22 - 3.05 (m, 4H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.21 - 2.02 (m, 4H), 1.93 - 1.67 (m, 6H).
9.37	 異構體-2	1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇	688.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm: 10.27 - 10.07 (brs, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.30 - 7.17 (m, 1H), 6.35 - 6.05 (m, 1H), 5.40 - 5.16 (m, 1H), 4.56 - 4.42 (m, 1H), 4.17 - 3.94 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.20 - 3.02 (m, 4H), 2.89 - 2.78 (m, 1H), 2.19 - 1.95 (m, 4H), 1.94 - 1.63 (m, 6H).
9.38		5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-(甲基-d3)八氫-4a*H*-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶	631.7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm: 10.15 (s, 1H), 7.91 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.43 (br d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 1H), 4.02 (dd, *J* = 1.9, 1.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.92 - 3.80 (m, 6H), 3.77 - 3.70 (m, 2H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.47 -

		并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇		2.41 (m, 1H), 2.29 - 2.20 (m,1H), 2.07 - 2.01 (m, 2H), 1.90 - 1.68 (m, 2H), 1.66 - 1.50 (m, 7H), 1.42 - 1.39 (m, 1H).
9-39		(*R*)-1-(2-((1'H,3'H,5'H- 二螺[環丙烷-1,2'-吡咯-6',1''-環丙]-7a'(7'H)-基)甲氧基)-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇	668.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.74 - 9.55 (m, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 4.62 - 4.50 (m, 1H), 4.50 - 4.44 (m, 1H), 4.46 - 4.28 (m, 2H), 4.26 - 4.19 (m, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 3H), 3.55 - 3.42 (m, 2H), 3.14 - 3.04 (m, 1H), 2.83 - 2.70 (m, 4H), 2.11 - 1.96 (m, 1H), 1.93 - 1.86 (m, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.72 - 1.50 (m, 3H), 1.20 - 1.11 (m, 3H), 0.60 - 0.43 (m, 8H).
9-40		4-(4-(2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	618.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.26 - 10.05 (m, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 1H), 7.46 (td, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.41 - 5.18 (m, 1H), 4.27 - 4.00 (m, 4H), 3.90 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 3.84 - 3.64 (m, 3H), 3.60 - 3.39 (m, 2H), 3.19 - 3.00 (m, 3H), 2.89 - 2.78 (m, 1H), 2.19 - 1.95 (m, 3H), 1.91 - 1.70 (m, 3H), 0.96 - 0.63 (m, 2H).
9-41		4-(4-(2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	628.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.13 (br s, 1H), 7.97 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.46 (dt, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 7.4 - 7.4 (m, 1H), 7.23 (dd, *J* = 7.5, 2.3 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 10.6, 3.4 Hz, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 4.06 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 3H), 3.81 - 3.62 (m, 3H), 3.52 - 3.41 (m, 2H), 3.1- 3.2 (m, 1H), 2.57 - 2.54 (m, 1H), 2.1- 2.2 (m, 4H),1.83 - 1.55 (m, 2H), 1.5- 1.6 (m, 8H), 0.9 -0.6 (m, 2H).

9-42		(3*R*)-1-(7-(5-氯-6-甲基-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇	614.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 13.29 (br s, 1H), 7.87 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.40 - 5.15 (m, 1H), 4.61 - 4.36 (m, 1H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 4.07 - 3.91 (m, 4H), 3.82 - 3.46 (m, 2H), 3.44 - 3.39 (m, 1H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.90 - 2.75 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.17 -2.11 (m, 1H), 2.09 - 1.94 (m, 3H), 1.91 - 1.71 (m, 4H), 1.68 - 1.51 (m, 3H), 1.09 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H).

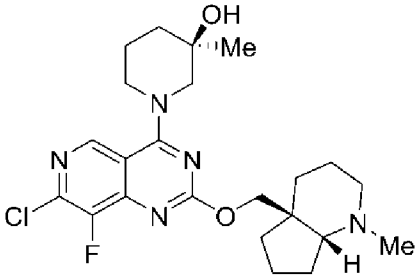
製備中間物106：(R)-1-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



【0668】 在0℃下，向市售2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(1.5 g，5.9 mmol)於DCM (24 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加DIPEA (5.2 mL，30 mmol)，接著添加*(R)*-3-甲基哌啶-3-醇(684 mg，5.9 mmol)於DCM (6 mL)中之溶液。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘。反應混合物用水淬滅且用DCM萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗產物。藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (24 g矽膠管柱，使用0至50% 乙酸乙酯/己烷)純化粗化合物，得到呈淡黃色固體狀之*(R)*-1-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(1.61 g，4.8 mmol，82%產率)。MS(ESI) *m/z*: 332.7 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.08 (s, 1H), 4.64 - 4.54 (m, 1H), 4.48 - 4.39 (m, 1H), 3.36 (d, J=13.5 Hz, 2H), 2.20 - 2.07 (m, 1H),

2.05 - 2.00 (m, 1H), 1.96 - 1.88 (m, 1H), 1.86 - 1.69 (m, 2H), 1.63 - 1.56 (m, 3H)。

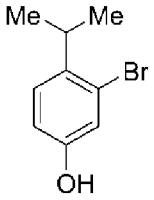
製備中間物107：(R)-1-(7-氯-8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



【0669】 在0℃下，向*(R)*-1-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(1.61 g，4.9 mmol)及((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲醇(864 mg，5.1 mmol)於THF (12 mL)中之攪拌溶液中添加雙(三甲基矽烷基)胺化鋰(12.2 mL，1M於THF 中，12.2 mmol)。使反應物緩慢升溫至室溫且攪拌隔夜。完成後，將反應混合物稀釋於乙酸乙酯中且用飽和NH_4Cl水溶液分配，且接著用乙酸乙酯萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗產物。藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (40 g矽膠管柱，使用0至20% A:B，其中A = 10% 7N NH_3於MeOH DCM中且B = DCM)純化粗化合物，得到呈黃色絮狀固體之*(R)*-1-(7-氯-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(1.462 g，3.15 mmol，65%產率)。MS(ESI) *m/z*: 464.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.99 - 8.83 (m, 1H), 4.49 (d, J=10.7 Hz, 1H), 4.45 - 4.35 (m, 2H), 4.33 (d, J=10.7 Hz, 1H), 3.49 - 3.35 (m, 1H), 3.32 - 3.24 (m, 1H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.29 (s, 4H), 2.13 - 1.63 (m, 14H), 1.56 - 1.48 (m, 1H), 1.36 (s,

3H)。

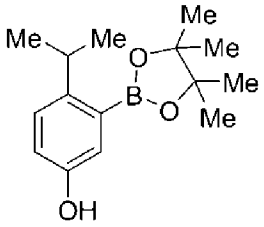
製備中間物108：3-溴-4-異丙基苯酚



【0670】向2特拉姆(dram)小瓶中裝入異丁酸(0.136 mL，1.500 mmol)及*N*-羥基鄰苯二甲醯亞胺(306 mg，1.875 mmol)。將小瓶密封且用氮氣吹掃且在無水THF (0.75 mL)中稀釋內含物。經注射器向此溶液中逐滴添加*N,N'*-二異丙基碳化二亞胺(0.260 mL，1.650 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液1小時。向第二2特拉姆小瓶中裝入氯化鎳六水合物(95 mg，0.400 mmol)、2,2'-聯吡啶(62.5 mg)及3-溴-4-碘苯酚(299 mg，1.000 mmol)。將小瓶密封且用氮氣吹掃，且將內含物稀釋於NMP (3.75 mL)中。將內含物攪拌至均質。向裝備有攪拌棒之5 mL ElectraSyn 2.0 (IKA Works, Inc., Wilmington, NC)小瓶中裝入硝酸銀(85 mg，0.500 mmol)。用裝配有鎂陽極及網狀玻璃狀碳陰極之ElectraSyn 2.0蓋密封小瓶。用氮氣吹掃小瓶三次且置於惰性氛圍下。將含有酸起始物質及鎳催化劑之兩種溶液合併，且經注射器添加至密封之ElectraSyn小瓶中。使內含物在30 mA下經歷電解達3.0 F/mol。完成後，將反應混合物稀釋於乙酸乙酯中且分配於水之間。用乙酸乙酯萃取水性物質。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗產物。藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (24 g矽膠管柱，使用0至5%乙酸乙酯/己烷)純化粗化合物，得到呈透明無色油狀之3-溴-4-異丙基苯酚(24 mg，0.110 mmol，11%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.16 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J=8.5, 2.5 Hz,

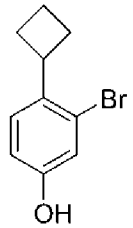
1H), 3.31 (s, 1H), 1.25 - 1.21 (m, 6H)。

製備中間物109：4-異丙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯酚



【0671】 向2特拉姆小瓶中裝入3-溴-4-異丙基苯酚(12.1 mg，0.056 mmol)，4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (28.3 mg，0.112 mmol)、(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯化鈀(II) (4.1 mg，0.006 mmol)及乙酸鉀(16.4 mg，0.167 mmol)。將小瓶密封且用氮氣吹掃。將小瓶之內含物稀釋於1,4-二噁烷(0.279 mL)中。在90℃下攪拌反應混合物隔夜。完成後，將反應混合物稀釋於乙酸乙酯中，且經矽藻土過濾。濃縮所得濾液，得到呈深褐色糊狀物之粗產物。含有4-異丙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯酚之粗物質(40 mg粗產物，約35%純，96%產率)不經任何額外純化即用於後續步驟中。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.21 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 1.36 (s, 12H), 1.24 - 1.21 (m, 6H)。

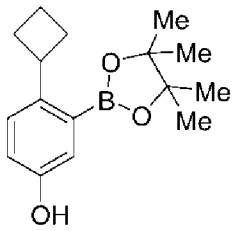
製備中間物110：3-溴-4-環丁基苯酚



【0672】 向2特拉姆小瓶中裝入環丁烷甲酸(150 mg，1.500 mmol)及*N*-羥基鄰苯二甲醯亞胺(306 mg，1.875 mmol)。將小瓶密封且用氮氣吹掃且在無水THF (0.75 mL)中稀釋內含物。經注射器向此溶液中逐滴添加

N,N'-二異丙基碳化二亞胺(0.260 mL，1.650 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液1小時。向第二2特拉姆小瓶中裝入氯化鎳六水合物(95 mg，0.400 mmol)、2,2'-聯吡啶(62.5 mg)及3-溴-4-碘苯酚(299 mg，1.000 mmol)。將小瓶密封且用氮氣吹掃，且將內含物稀釋於NMP (3.75 mL)中。將內含物攪拌至均質。向裝備有攪拌棒之5 mL IKA ElectraSyn 2.0小瓶中裝入硝酸銀(85 mg，0.500 mmol)。用裝配有鎂陽極及網狀玻璃狀碳陰極之IKA ElectraSyn 2.0蓋密封小瓶。用氮氣吹掃小瓶三次且置於惰性氛圍下。將含有酸起始物質及鎳催化劑之兩種溶液合併，且經注射器添加至密封之ElectraSyn小瓶中。使內含物在30 mA下經歷電解達3.0 F/mol。完成後，將反應混合物稀釋於乙酸乙酯中且分配於水之間。用乙酸乙酯萃取水性物質。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗產物。藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (24 g矽膠管柱，使用0至5%乙酸乙酯/己烷)純化粗化合物，得到呈透明無色油狀之3-溴-4-環丁基苯酚(28 mg，0.123 mmol，12%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.38 - 7.34 (m, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 6.76 - 6.74 (m, 1H), 3.91 - 3.68 (m, 1H), 2.47 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 1H)。

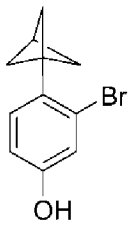
製備中間物111：4-環丁基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯酚



【0673】向2特拉姆小瓶中裝入3-溴-4-環丁基苯酚(20.0 mg，0.078

mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (39.5 mg，0.156 mmol)、(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯化鈀(II) (5.7 mg，0.008 mmol)及乙酸鉀(22.9 mg，0.233 mmol)。將小瓶密封且用氮氣吹掃。將小瓶之內含物稀釋於1,4-二噁烷(0.4 mL)中。在90℃下攪拌反應混合物隔夜。完成後，將反應混合物稀釋於乙酸乙酯中，且經由矽藻土過濾。濃縮所得濾液，得到呈深褐色糊狀物之粗產物。含有4-環丁基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯酚之粗物質(50 mg粗產物，約40%純，85%產率)不經任何額外純化即用於後續步驟中。

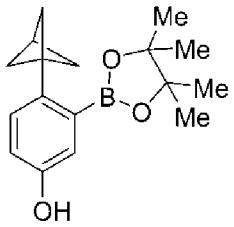
製備中間物112：4-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-溴苯酚



【0674】向2特拉姆小瓶中裝入雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸(100 mg，0.892 mmol)及*N*-羥基鄰苯二甲醯亞胺(182 mg，1.115 mmol)。將小瓶密封且用氮氣吹掃且在無水THF (0.75 mL)中稀釋內含物。經注射器向此溶液中逐滴添加*N,N'*-二異丙基碳化二亞胺(0.154 mL，0.891 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液1小時。向第二2特拉姆小瓶中裝入氯化鎳六水合物(42.2 mg，0.178 mmol)、2,2'-聯吡啶(27.9 mg)及3-溴-4-碘苯酚(400 mg，1.338 mmol)。將小瓶密封且用氮氣吹掃，且將內含物稀釋於NMP (3.75 mL)中。將內含物攪拌至均質。向裝備有攪拌棒之5 mL IKA ElectraSyn 2.0小瓶中裝入硝酸銀(76 mg，0.446 mmol)。用裝配有鎂陽極及網狀玻璃狀碳陰極之IKA ElectraSyn 2.0蓋密封小瓶。用氮氣吹掃小瓶三次且置於惰性氛圍下。將含有酸起始物質及鎳催化劑之兩種溶液合併，

且經注射器添加至密封之ElectraSyn小瓶中。使內含物在30 mA下經歷電解達3.0 F/mol。完成後，將反應混合物稀釋於乙酸乙酯中且分配於水之間。用乙酸乙酯萃取水性物質。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗產物。藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (24 g矽膠管柱，使用0至5%乙酸乙酯/己烷)純化粗化合物，得到呈透明無色油狀之4-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-溴苯酚(38 mg，0.161 mmol，18%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ =7.07 - 7.00 (m, 2H), 6.75 - 6.70 (m, 1H), 2.55 - 2.53 (m, 1H), 2.26 (s, 6H)。

製備中間物113：4-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯酚

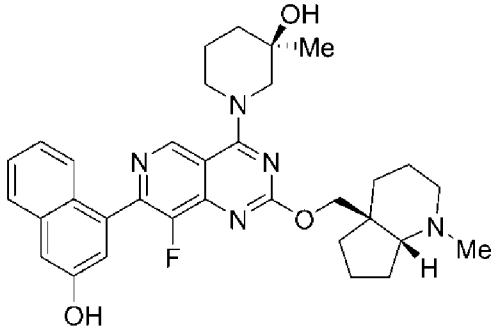


【0675】 向2特拉姆小瓶中裝入4-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-溴苯酚(38 mg，0.159 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (50.4 mg，0.199 mmol)、(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯化鈀(II) (11.6 mg，0.016 mmol)及乙酸鉀(46.8 mg，0.477 mmol)。將小瓶密封且用氮氣吹掃。將小瓶之內含物稀釋於1,4-二噁烷(0.795 mL)中。在90℃下攪拌反應混合物隔夜。完成後，將反應混合物稀釋於乙酸乙酯中，且經矽藻土過濾。濃縮所得濾液，得到呈深褐色糊狀物之粗產物。含有4-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯酚之粗物質(37 mg粗產物，81%產率)不經任何額外純化即用於後續步驟中。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.17 - 6.97 (m, 2H), 6.77 (br d, J=8.7 Hz,

1H), 2.22 - 2.17 (m, 1H), 2.07 (s, 6H), 1.30 (s, 12H)。

實例10-1

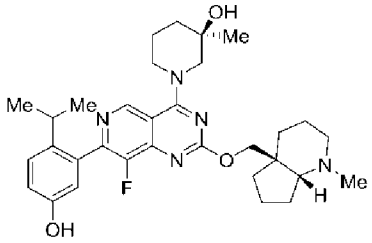
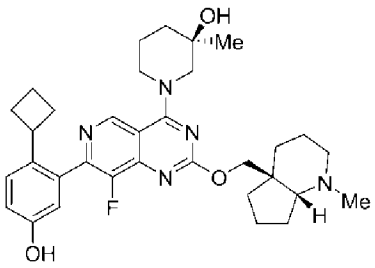
(3R)-1-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇

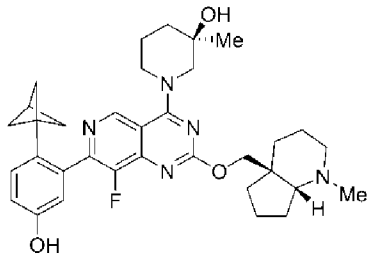
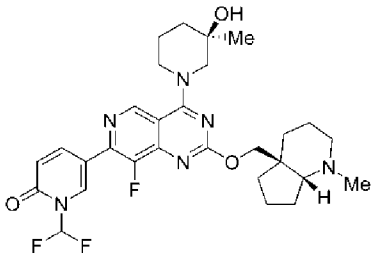
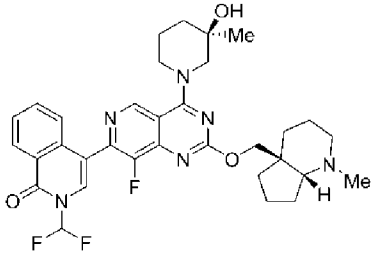


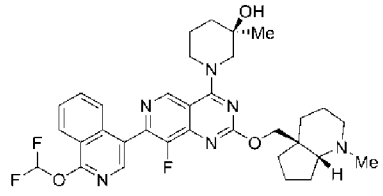
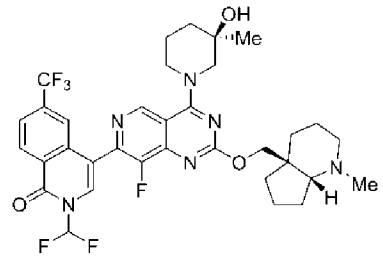
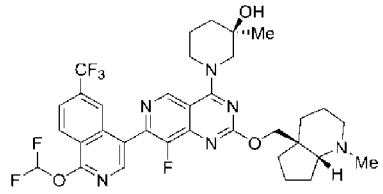
【0676】 向裝備有攪拌棒之1特拉姆小瓶中直接添加呈固體之(*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(20 mg，0.043 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)萘-2-醇(14 mg，0.052 mmol)、(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯化鈀(II) (3.2 mg，0.004 mmol)及碳酸鈉單水合物(16 mg，0.130 mmol)。用聚四氟乙烯(PTFE)蓋密封小瓶且用氮氣吹掃三次。將內含物稀釋於1,4-二噁烷(0.345 mL)及水(0.086 mL)中，且使所得懸浮液升溫至90℃且攪拌隔夜。完成後，將反應混合物稀釋於乙酸乙酯中，分配於水之間，且接著用乙酸乙酯萃取。經合併之有機物用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈褐色油狀之粗產物。經製備型逆相層析在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 mm×200 mm，5 μm粒子；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。移動相A：具有10 mM乙酸銨之乙腈/水(5:95)；移動相B：具有10 mM乙酸銨之乙腈/水(95:5)；梯度=0(分鐘)至15% B，20-55% B，20.1-100% B，24-100% B。藉由MS (ESI+)觸發溶離份收集。將含有所需產物之溶離份

合併且經離心蒸發乾燥，得到(3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(11.9 mg，0.021 mmol，48%)。MS(ESI) *m/z*: 572.1 $[M+H]^+$。1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ = 9.30 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35 - 7.21 (m, 3H), 4.56 - 4.44 (m, 1H), 4.42 -4.32 (m, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 3.64 - 3.53 (m, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.43 - 2.09 (m, 3H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.91 (s, 2H), 1.96 - 1.80 (m, 1H), 1.79 - 1.36 (m, 12H), 1.19 (s, 3H)。

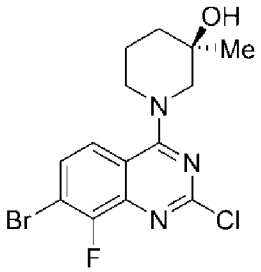
表7

#	結構	IUPAC	LCMS $(M+H)^+$	^1H NMR
10-2		(3R)-1-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-7-[5-羥基-2-(丙-2-基)苯基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇	564.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.15 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 6.81 - 6.76 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.60 - 4.44 (m, 1H), 4.35 - 4.14 (m, 2H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 4.02 - 3.92 (m, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.74 - 3.39 (m, 1H), 3.08 (s, 2H), 3.07 - 2.96 (m, 1H), 2.77 - 2.54 (m, 4H), 2.25 - 1.32 (m, 14H), 1.22 - 0.86 (m, 8H)
10-3		(3R)-1-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(2-環丁基-5-羥苯基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇	576.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.23 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.88 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.67 - 4.56 (m, 1H), 4.41 - 4.24 (m, 2H), 4.21 - 4.04 (m, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.81 - 3.67 (m, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 1H), 3.41 - 3.26 (m, 1H), 3.22 - 3.04 (m, 2H), 3.00 - 2.66 (m, 4H), 2.35 - 1.57 (m, 19H), 1.55 - 1.43 (m, 1H), 1.18 (s,

#	結構	IUPAC	LCMS (M+H)+	1H NMR
				3H)
10-4		(3R)-1-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(2-{雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-羥苯基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇	588.3	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm = 9.27 - 9.16 (m, 1H), 7.13 - 7.10 (m, 1H), 6.85 - 6.78 (m, 1H), 6.60 (d, J=2.3 Hz, 1H), 4.68 - 4.57 (m, 1H), 4.41 - 4.23 (m, 2H), 4.20 - 4.12 (m, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.80 - 3.68 (m, 1H), 3.61 - 3.50 (m, 1H), 3.49 - 3.31 (m, 1H), 3.17 (s, 2H), 2.90 - 2.68 (m, 3H), 2.38 - 1.69 (m, 12H), 1.69 - 1.66 (m, 6H), 1.56 - 1.42 (m, 1H), 1.23 - 1.13 (m, 3H)
10-5		5-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3R)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-(二氟甲基)-1,2-二氫吡啶-2-酮	573.1	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm = 9.25 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.30 - 8.22 (m, 1H), 8.13 - 7.84 (m, 1H), 6.75 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 4.71 - 4.13 (m, 3H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.80 - 3.49 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.01 - 2.87 (m, 1H), 2.86 - 2.71 (m, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.92 - 1.59 (m, 11H), 1.56 - 1.45 (m, 1H), 1.17 (s, 3H)
10-6		4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3R)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-2-(二氟甲基)-1,2-二氫異喹啉-1-酮	623.1	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm = 9.36 - 9.30 (m, 1H), 8.45 - 8.37 (m, 1H), 8.25 - 7.94 (m, 1H), 7.89 - 7.77 (m, 2H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 1H), 4.69 - 4.58 (m, 1H), 4.47 - 4.05 (m, 3H), 4.00 - 3.84 (m, 1H), 3.80 - 3.25 (m, 2H), 3.22 - 2.92 (m, 2H), 2.86 - 2.70 (m, 3H), 2.31 - 1.92 (m, 3H), 1.91 - 1.59 (m, 10H), 1.56 -

#	結構	IUPAC	LCMS (M+H)+	1H NMR
				1.43 (m, 1H), 1.19 (s, 3H)
10-7		(3R)-1-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-[1-(二氟甲氧基)異喹啉-4-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇	623.1	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm = 9.41 - 9.27 (m, 1H), 8.31 (s, 2H), 8.21 - 7.80 (m, 4H), 4.70 - 4.04 (m, 4H), 4.00 - 3.56 (m, 1H), 3.42 - 3.27 (m, 1H), 3.19 - 2.92 (m, 2H), 2.87 - 2.70 (m, 3H), 2.33 - 1.58 (m, 15H), 1.55 - 1.43 (m, 1H), 1.19 (s, 3H)
10-8		4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3R)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-2-(二氟甲基)-6-(三氟甲基)-1,2-二氫異喹啉-1-酮	691.2	
10-9		(3R)-1-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-[1-(二氟甲氧基)-6-(三氟甲基)異喹啉-4-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇	691.2	

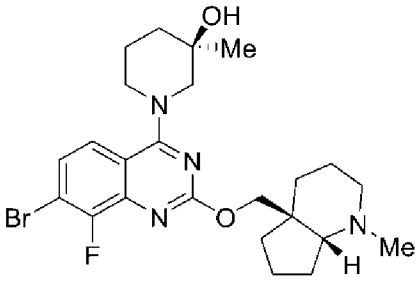
製備中間物114：(R)-1-(7-溴-2-氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



【0677】 在0℃下向市售7-溴-2,4-二氯-8-氟喹唑啉(1.5 g，5.1 mmol)於DCM (20 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加DIPEA (4.3 mL，25.3 mmol)，

接著添加*(R)*-3-甲基哌啶-3-醇(584 mg，5.1 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘。反應混合物用水淬滅且用DCM萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗產物。藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (24 g矽膠管柱，使用0至50%乙酸乙酯/己烷)純化粗化合物，得到呈淡黃色固體狀之*(R)*-1-(7-溴-2-氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(1.51 g，4.1 mmol，80%產率)。MS(ESI) *m/z*: 373.7 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 1H), 4.40 - 4.21 (m, 2H), 3.42 - 3.29 (m, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.81 - 1.62 (m, 2H), 1.35 (s, 3H)。

製備中間物115：(R)-1-(7-溴-8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇

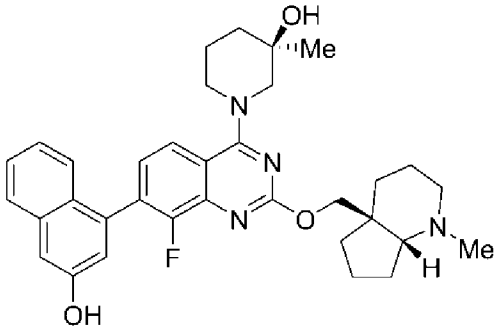


【0678】 在室溫下，向*(R)*-1-(7-溴-2-氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(1.51 g，4.1 mmol)及((*4aS,7aR*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲醇(716 mg，4.2 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加雙(三甲基矽烷基)胺化鋰(10.1mL，1 M於THF 中，10.1 mmol)。使反應物緩慢升溫至90℃且攪拌隔夜。完成後，將反應混合物稀釋於乙酸乙酯中且用飽和NH_4Cl水溶液分配，且接著用乙酸乙酯萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗產物。藉由COMBIFLASH™層析(Teledyne ISO, Lincoln, NE) (40 g矽膠管柱，使用

0至25% A:B，其中A=10% 7N NH_3於MeOH DCM中且B=DCM)純化粗化合物，得到呈黃色絮狀固體之*(R)*-1-(7-溴-8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(973 mg，2.9 mmol，48%產率)。MS(ESI) *m/z*: 508.9 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 4.53 - 4.44 (m, 1H), 4.30 - 4.16 (m, 3H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 3.40 - 3.24 (m, 1H), 3.23 - 3.08 (m, 1H), 2.79 - 2.52 (m, 2H), 2.29 (s, 4H), 2.04 - 1.62 (m, 13H), 1.34 (s, 3H)。

實例11-1

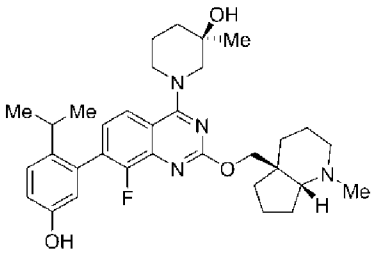
(3R)-1-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇

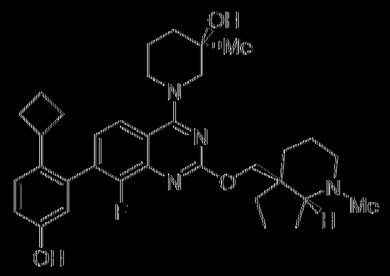


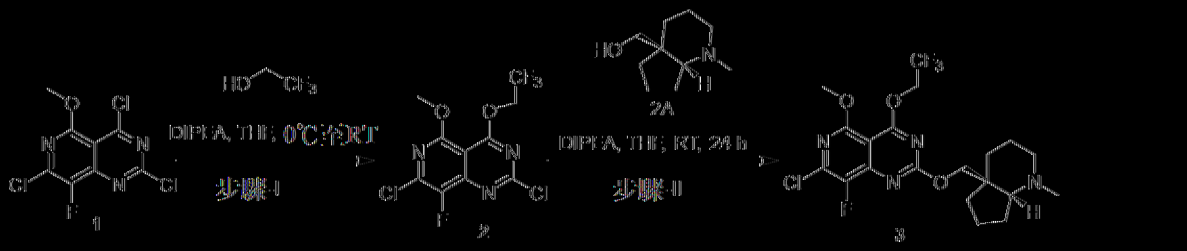
【0679】 向裝備有攪拌棒之1特拉姆小瓶中直接裝入呈固體之*(R)*-1-(7-溴-8-氟-2-(((*4aS,7aR*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(20 mg，0.039 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)萘-2-醇(12.8 mg，0.047 mmol)、(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯化鈀(II) (2.9 mg，0.004 mmol)及碳酸鈉單水合物(14.7 mg，0.118 mmol)。用PTFE蓋密封小瓶且用氮氣吹掃三次。將內含物稀釋於1,4-二噁烷(0.345 mL)及水(0.086 mL)中，且使所得懸浮液升溫至90℃且攪拌隔夜。完成後，將反應混合物稀釋於乙酸乙酯中，分配於

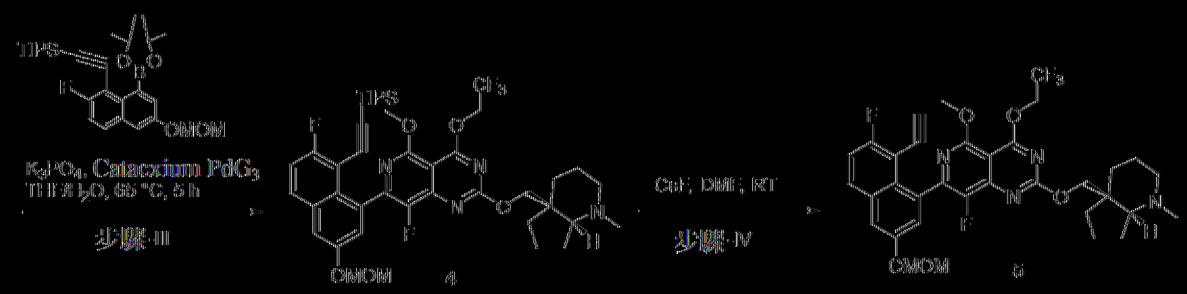
水之間，且接著用乙酸乙酯萃取。經合併之有機物用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈褐色油狀之粗產物。經製備型逆相層析在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 mm×200 mm，5 μm粒子；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。移動相A：具有10 mM乙酸銨之乙腈/水(5:95)；移動相B：具有10 mM乙酸銨之乙腈/水(95:5)；梯度=0 (分鐘)至11% B，51% B，20.1-100% B，24-100% B。藉由MS(ESI+)觸發溶離份收集。將含有所需產物之溶離份合併且經離心蒸發乾燥，獲得(*3R*)-1-(2-{[(*4aS,7aR*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(13.0 mg，0.021 mmol，55%)。MS(ESI) *m/z*: 571.2 $[M+H]^+$。1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ = 8.05 - 7.97 (m, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 3H), 7.14 - 7.09 (m, 1H), 4.64 - 4.54 (m, 1H), 4.37 - 4.24 (m, 1H), 4.21 - 4.10 (m, 1H), 3.99 - 3.88 (m, 1H), 3.79 - 3.70 (m, 1H), 3.55 - 3.30 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.16 - 3.02 (m, 1H), 2.88 - 2.69 (m, 3H), 2.34 - 1.42 (m, 13H), 1.18 (s, 3H)。

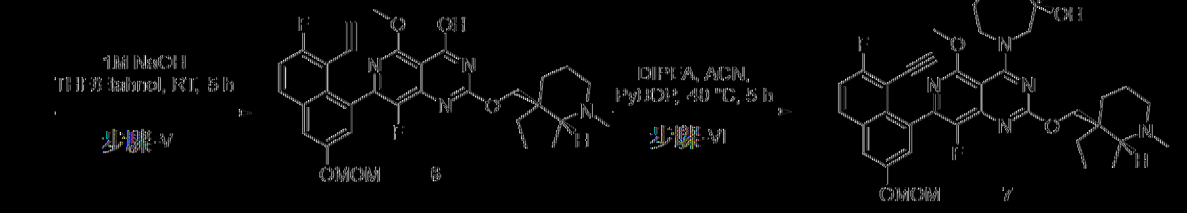
表8

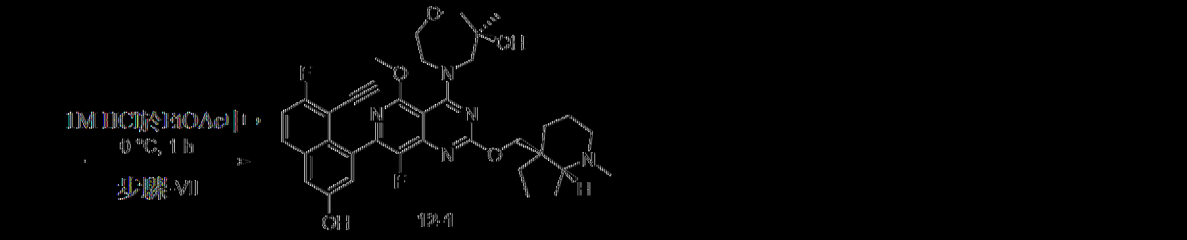
#	*結構*	*IUPAC*	*LCMS* $(M+H)^+$	*^{1}H NMR*
11-2		(3R)-1-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-7-[5-羥基-2-(丙-2-基)苯基]喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇	563.4	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.72 - 7.61 (m, 1H), 7.12 - 7.00 (m, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 1H), 6.67 - 6.59 (m, 1H), 6.38 - 6.30 (m, 1H), 4.36 - 4.14 (m, 1H), 3.98 - 3.76 (m, 2H), 3.73 - 3.53 (m, 1H), 2.50 - 2.37 (m, 2H), 2.26 - 2.19 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.84 - 1.11 (m, 18H), 1.03 - 0.72 (m, 8H)

113		(3R)-1-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(2-環丁基-5-羥苯基)-8-氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇	575.4	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.97 – 7.84 (m, 1H), 7.31 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 7.17 – 7.07 (m, 1H), 6.91 – 6.80 (m, 1H), 6.63 – 6.49 (m, 1H), 4.75 – 4.49 (m, 2H), 4.30 (br d, J= 11.0 Hz, 1H), 4.20 – 4.02 (m, 2H), 3.93 – 3.82 (m, 1H), 3.80 – 3.68 (m, 1H), 3.16 – 3.07 (m, 2H), 3.02 – 2.90 (m, 1H), 2.86 – 2.72 (m, 3H), 2.33 – 2.23 (m, 1H), 2.20 – 2.09 (m, 1H), 1.65 (br m, 1-7H), 1.57 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (s, 3H)



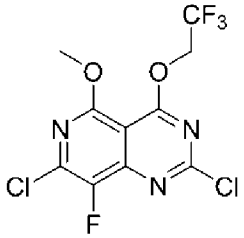






流程4：製備化合物12-1

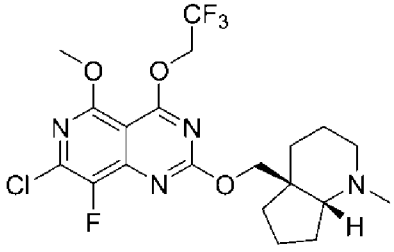
製備中間物2：2,7-二氯-8-氟-5-甲氧基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



製備中間物116：2,7-二氯-8-氟-5-甲氧基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

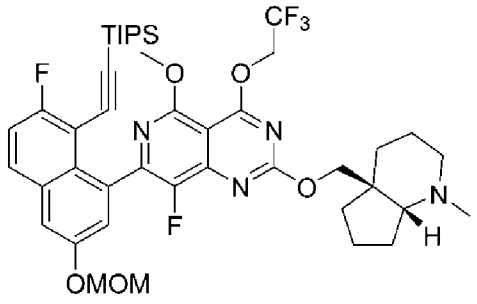
在0℃下，向2,4,7-三氯-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶(2.0 g，7.08 mmol)及分子篩(250 mg)於THF (40 mL)中之攪拌懸浮液中添加DIPEA (2.47 mL，14.16 mmol)，且間隔5分鐘添加2,2,2-三氟乙-1-醇(3.06 mL，42.5 mmol)。在18小時之時段內，將所得溶液逐漸升溫至室溫。反應混合物用水淬滅且用乙酸乙酯(100 mL)萃取。有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到呈淡黃色固體狀之2,7-二氯-8-氟-5-甲氧基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(1.8 g，3.74 mmol，52.9%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS(ESI) *m/z*: 345.9 $[M+H]^+$。

製備中間物117：7-氯-8-氟-5-甲氧基-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



在室溫下，向2,7-二氯-8-氟-5-甲氧基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(中間物116，1.8 g，2.60 mmol)於THF (20 mL)中之攪拌溶液中添加((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲醇(0.44 g，2.60 mmol)、分子篩(250 mg)及DIPEA (1.36 mL，7.80 mmol)。在室溫下經15小時之時段攪拌反應混合物。隨後，將反應混合物過濾，在減壓下蒸發，得到粗殘餘物，藉由矽膠管柱層析，使用COMBIFLASH儀器(40 g REDISEP™管柱，80至100% EtOAc-石油醚)純化該粗殘餘物，得到呈灰白色固體狀之7-氯-8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(400 mg，0.83 mmol，32.1%產率)。MS(ESI) *m/z*: 479.3 $(M+H)^+$。

製備中間物118：8-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲氧基-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

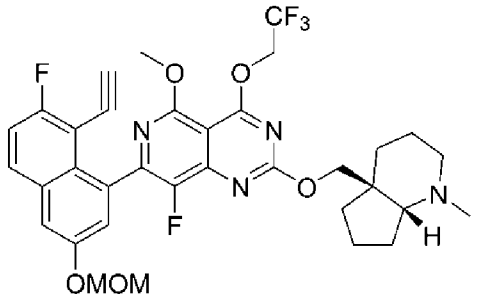


118

在室溫下，向7-氯-8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(中間物117，400 mg，0.835 mmol)於THF (3.4 mL)中之攪拌溶液中添加((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷(428 mg，0.83 mmol)及1.5M磷酸三鉀(1.67 mL，2.51 mmol)水溶液。用氬氣吹掃反應混合物且裝入甲烷磺醯基(二金剛烷

基-正丁基膦基)-2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)二氯甲烷加合物，min. 95% [cataCXiumRTM A Palladacycle Gen. 3] (60.80 mg, 0.08 mmol)。用氬氣再吹掃所得溶液3分鐘且在65℃下加熱4小時。反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮，得到粗殘餘物，藉由矽膠管柱層析使用CombiFlash儀器(12 g REDISEP™管柱，30-80% EtOAc/石油醚)純化該粗殘餘物，得到呈褐色固體狀之8-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)-萘-1-基)-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(550 mg，0.66 mmol，79%產率)。MS(ESI) *m/z*: 829.3 $(M+H)^+$。

製備中間物119：8-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲氧基-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

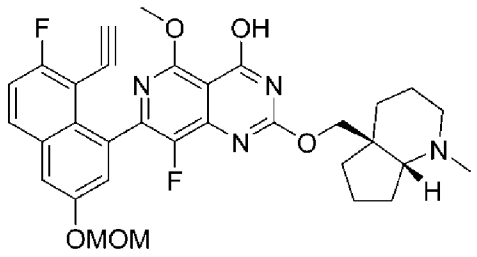


119

向8-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(中間物118，550 mg，0.66 mmol)於DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加氟化銫(1.01 g，6.63 mmol)且將反應混合物在室溫下攪拌1小時。反應混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈褐

色油狀之粗產物7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(400 mg，0.59 mmol，90%產率))，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS(ESI) *m/z*: 673.2 $[M+H]^+$。

製備中間物120：7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇

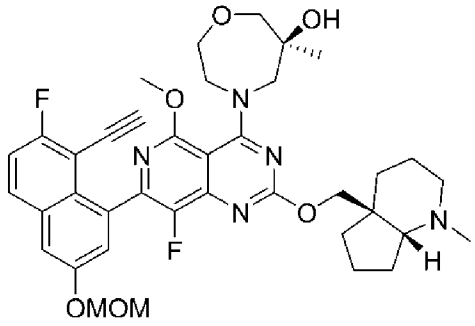


120

在室溫下，向7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(中間物119，400 mg，0.595 mmol)於THF (3 mL)-EtOH (3 mL)中之攪拌溶液中添加1M NaOH水溶液(2.97 mL，2.97 mmol)，且將所得反應混合物在室溫下攪拌15小時。在減壓下移除揮發物且將粗殘餘物溶解於乙酸乙酯(50 ml)中。有機層用水、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之粗產物7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇(300 mg，0.508 mmol，85%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS(ESI) *m/z*: 591.2 $[M+H]^+$。

製備中間物121：(S)-4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟

-5-甲氧基-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇



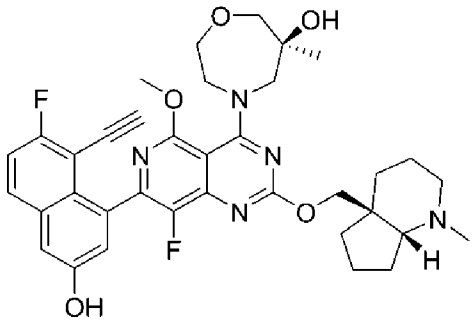
121

在室溫下，向7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇(中間物120，300 mg，0.51 mmol)於乙腈(10 mL)中之攪拌溶液中添加(*S*)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇鹽酸鹽(128 mg，0.76 mmol)、PyBOP (396 mg，0.76 mmol)及DIPEA (0.27 mL，1.52 mmol)。在80℃下加熱反應混合物8小時。使反應混合物冷卻至室溫，在減壓下濃縮，得到粗殘餘物，用乙酸乙酯稀釋該粗殘餘物。有機層用水、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈褐色固體狀之粗產物(*S*)-4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇(250 mg，0.35 mmol，69.9%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS(ESI) *m/z*: 704.3[M+H]$^+$。

實例12-1

4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜

環庚烷-6-醇



12-1

在0℃下，向(*S*)-4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇(中間物121，250 mg，0.35 mmol)於乙酸乙酯(5 mL)中之攪拌溶液中添加含1M HCl之乙酸乙酯(5.33 mL，5.33 mmol)，且將反應混合物攪拌1小時。隨後，在減壓下(在較低溫度下，約30℃)移除揮發物，且粗殘餘物與1,4-二噁烷共蒸發。將粗殘餘物再溶解於1,4-二噁烷中且用三甲胺中和。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗殘餘物，藉由製備型HPLC [HPLC方法：製備型管柱：Gemini NX C18 (250×21.2×5)；移動相A：含10 mm碳酸氫銨之水溶液pH-9.5；移動相B：ACN:MeOH (1:1)；流動速率：20 ml/min；溫度：27℃；流動速率：19.0 ml/min；偵測：220 nm處之UV]純化該粗殘餘物，得到呈灰白色固體狀之(*S*)-4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇(76 mg，0.11 mmol，31.8%產率)。MS(ESI) m/z: 660.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.96 (br s, 1H), 7.95 (dd, J = 9.1, 6.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 5.31

- 4.95 (m, 1H), 4.44 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.19 - 4.02 (m, 3H), 3.99 - 3.82 (m, 5H), 3.78 - 3.65 (m, 2H), 3.61 - 3.49 (m, 3H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.56 - 2.52 (m, 1H), 2.32 - 2.14 (m, 4H), 1.86 - 1.78 (m, 2H), 1.77 - 1.49 (m, 7H), 1.46 - 1.31 (m, 1H), 1.14 - 0.99 (m, 3H)。

生物活性

$KRAS^{G12D}$ RAF破壞分析

【0680】在室溫下在分析緩衝液(50 mM Tris pH 7.5、100 mM NaCl、1 mM $MgCl_2$、1 mM二硫蘇糖醇(DTT)、100 μg/ml牛血清白蛋白(BSA))中將重組GMPPNP-負載之KRAS G12D (5 nM)用化合物處理20分鐘。添加重組GST-RAF1 RBD (Ras結合域) (9 nM)，接著添加SA-Tb (0.25 nM)，且培育反應混合物3小時。量測HTRF(均相時差式螢光)信號(PerkinElmer Envision)，計算信號比(λ_{em} 520/ λ_{em} 495)，且由劑量反應曲線計算IC_{50}值。

$KRAS^{G12D}$核苷酸交換分析

【0681】在室溫下在分析緩衝液(10 mM Hepes (*N*-(2-羥乙基)哌啡-*N*'-(2-乙磺酸)) pH 7.4、150 mM NaCl、5 mM $MgCl_2$、0.0025% IGEPAL™-CA630 (Stepan, Northbrook, IL) (辛基苯氧基聚乙氧基乙醇)、0.05% BSA、1 mM DTT、0.5 nM SA-Tb)中將重組負載GDP之KRAS G12D (20 nM)用化合物處理20分鐘。添加BIODIPY標記之GDP (BIODIPY：二吡咯亞甲基二氟化硼) (400 nM)及重組無七子蛋白(son of sevenless protein；SOS) (10 nM)，且培育反應物30分鐘。量測HTRF信號(PerkinElmer Envision)，計算信號比(λ_{em} 520/ λ_{em} 495)，且由劑量反應曲線計算IC_{50}值。

【0682】 本文所描述之化合物之IC_{50}值展示於表9中。

表9

實例#	*KRASG12D RAF破壞分析* *(IC_{50}, μM)*	*KRASG12D核苷酸交換分析* *(IC_{50}, μM)*
1-1	0.42	0.01
1-2	0.01	0.005
1-3	<0.002	<0.002
1-4	2.77	0.02
1-5	8.42	0.14
1-6	7.09	0.05
1-7	0.35	0.01
1-8	2.82	0.07
1-9	0.25	0.01
1-10	3.64	0.18
1-11	1.20	0.06
1-12	1.0	<0.002
1-13	2.02	0.03
1-14	20.63	0.20
1-15	8.42	0.14
1-16	8.87	0.42
1-17	6.57	0.08
1-18	70.71	1.12
1-19	10.88	0.06
1-20	3.64	0.18
1-21	10.39	0.11
1-22	0.62	0.002
1-23	0.002	0.002
1-24	0.67	0.002
1-25	0.68	0.005
1-26	0.29	0.01
1-27	3.82	0.04
1-28	3.41	0.06
1-29	21.84	0.13
1-30	6.69	0.22
1-31	8.61	0.18
1-32	64.81	1.67
1-33	54.70	0.90
1-34	0.81	0.02
1-35	0.39	0.02
1-36	0.81	0.09

實例#	*KRASG12D RAF破壞分析* *(IC_{50}, μM)*	*KRASG12D核苷酸交換分析* *(IC_{50}, μM)*
1-37	0.12	0.01
1-38	0.32	0.01
1-39	0.35	0.03
1-40	1.26	0.03
1-41	17.41	0.11
1-42	1.25	0.07
1-43	0.93	0.05
1-44	>100	19.10
1-45	9.80	0.35
1-46	0.73	0.09
1-47	0.30	0.03
1-48	2.62	0.02
1-49	0.63	0.04
1-50	0.28	0.003
1-51	3.7	0.16
1-52	0.05	0.003
1-53	0.93	0.02
1-54	0.71	0.06
1-55	11.2	1.79
1-56	4.27	0.28
1-57	2.96	0.07
1-58	0.06	0.003
1-59	1.29	0.03
1-60	0.11	0.03
1-61	1.39	0.05
1-62	50.15	2.08
1-63	100.00	12.83
1-64	3.79	0.06
1-65	4.87	0.08
1-66	43.00	17.4
1-67	5.60	0.26
1-68	6.66	0.03
1-69	0.62	0.05
1-70	10.81	0.08
1-71	5.42	0.03
1-72	39.60	0.55
1-73	12.72	0.11
1-74	16.45	0.05
1-75	0.32	0.01
1-76	0.91	0.04

實例#	*KRASG12D RAF破壞分析* *(IC_{50}, μM)*	*KRASG12D核苷酸交換分析* *(IC_{50}, μM)*
1-77	0.70	0.01
1-78	0.44	0.03
1-79	0.07	0.02
1-80	0.02	0.01
1-81	0.03	0.009
1-82	0.26	0.02
1-83	0.11	0.02
1-84	0.06	0.009
1-85	0.04	0.01
1-86	0.52	0.17
1-87	0.07	0.007
1-88	0.003	0.005
1-89	0.005	0.006
1-90	0.03	0.02
1-91	0.10	0.04
1-92	0.290	0.008
1-93	0.190	0.010
1-94	0.30	0.010
1-95	0.02	0.06
1-96	0.39	0.02
1-98	0.48	0.007
1-99	0.15	0.007
1-100	0.09	0.006
1-101	0.28	0.24
1-102	0.40	0.02
1-103	1.0	0.49
1-104	0.06	0.01
1-105	4.9	0.05
1-106	0.01	0.01
1-107	0.19	0.05
1-108	0.007	0.004
1-109	0.80	0.01
1-110	0.04	0.006
1-111	0.12	0.006
1-112	0.13	0.033
1-113	0.60	0.057
1-114	0.02	0.013
1-115	0.02	0.002
1-116	0.40	0.016
1-117	0.12	0.006

實例#	*KRASG12D RAF破壞分析* *(IC_{50}, μM)*	*KRASG12D核苷酸交換分析* *(IC_{50}, μM)*
1-118	0.04	0.005
1-119	0.06	0.010
1-120	0.004	0.006
1-121	0.04	0.007
1-122	0.006	0.002
1-123	0.20	0.004
1-124	0.28	0.010
1-125	0.009	0.003
1-126	0.09	0.007
1-127	0.20	0.002
1-128	0.02	0.01
1-129	0.08	0.008
1-130	0.002	0.002
1-131	0.070	0.003
1-132	0.003	0.002
1-133	0.16	0.006
1-134	0.03	0.006
1-135	0.04	0.02
1-136	0.15	0.007
1-137	0.29	0.008
1-138	0.47	0.01
1-139	0.06	0.01
1-140	0.19	0.01
1-141	0.48	0.007
1-142	0.56	0.01
1-143	0.24	0.03
1-144	0.40	0.02
1-145	0.76	0.008
1-146	0.51	0.02
1-147	0.11	0.01
1-148	0.32	0.01
1-149	20.4	0.04
1-150[C]	18.2	1.20
1-151 [C]	67.5	13.3
1-152	14.2	0.16
1-153[B]	0.29	0.02
1-154[B]	0.005	0.00
1-155	0.22	0.01
1-156	0.13	0.03
1-157	8.18	0.07

實例#	*KRASG12D RAF破壞分析* *(IC_{50}, μM)*	*KRASG12D核苷酸交換分析* *(IC_{50}, μM)*
1-158	0.33	0.03
2-1	0.72	0.02
2-2	0.03	0.004
2-3	0.12	0.007
2-4	0.83	0.03
2-5	1.66	0.08
2-6	0.92	0.07
2-7	1.61	0.12
2-8	0.23	0.008
2-9	1.31	0.05
2-10	33.33	0.005
2-11	2.62	2.61
2-12	3.33	0.12
2-13	0.29	0.02
2-14	4.62	1.27
2-15	1.65	0.08
2-16	15.96	0.53
2-17	27.02	0.29
2-18	35.67	0.10
2-19	>100	2.39
2-20	14.25	0.76
2-21	29.17	3.86
2-22	4.77	0.03
2-23	1.17	0.10
2-24	9.50	0.08
2-25	0.98	0.002
2-26	4.92	0.080
2-27	0.70	0.01
2-28	0.20	0.01
2-29	1.02	0.02
2-30	0.66	0.003
2-31	0.81	0.09
2-32	0.06	0.03
2-33	6.94	0.19
2-34	0.42	0.03
2-35	1.35	0.10
2-36	0.83	0.02
2-37	0.17	0.01
2-38	0.95	0.07
2-39	3.83	0.12

實例#	*KRASG12D RAF破壞分析* *(IC_{50}, μM)*	*KRASG12D核苷酸交換分析* *(IC_{50}, μM)*
2-40	0.11	0.02
2-41	0.68	0.02
2-42	0.96	0.04
2-43	4.10	0.20
2-44	0.72	0.02
2-45	7.14	0.56
2-46	2.60	0.11
2-47	1.20	0.07
2-48	0.82	0.06
2-49	0.89	0.05
2-50	11.59	9.77
2-51	7.82	0.14
2-52	14.86	0.59
2-53	11.32	10.29
2-54	6.62	0.93
2-55	5.34	0.20
2-57	0.70	0.06
2-58	0.09	0.01
2-59	0.32	0.03
2-60	0.31	0.06
2-61	0.21	0.01
2-63	0.10	0.03
2-64	0.09	0.01
2-65	0.03	0.01
2-66	0.09	0.01
2-67	2.70	0.16
2-68	0.10	0.04
2-69	1.80	0.04
2-70	0.02	0.007
2-71	0.24	0.003
2-72	0.02	0.008
2-73	1.20	0.87
2-74	0.04	0.01
2-75	0.18	0.02
2-76	0.11	0.01
2-77	0.57	0.02
2-78	0.04	0.005
2-79	0.91	0.04
2-80	1.39	0.60
2-81	0.11	0.008

實例#	*KRASG12D RAF破壞分析* *(IC_{50}, μM)*	*KRASG12D核苷酸交換分析* *(IC_{50}, μM)*
2-82	0.15	0.07
2-83	1.04	0.03
3-1	54.40	2.60
4-1	7.50	0.27
5-1	0.003	0.006
6-1	2.50	0.32
6-2	0.90	<0.002
6-3	0.90	0.005
6-4	1.20	0.006
6-5	3.50	0.02
6-6	3.80	0.003
6-7	3.40	0.09
6-8	4.0	0.03
6-9	0.67	0.02
6-10	5.60	0.01
6-11	0.03	0.01
7-1	15.4	0.08
7-2	1.10	0.004
7-3	0.08	0.05
7-4	6.60	<0.002
7-5	1.70	0.02
7-6	5.80	0.03
7-7	0.007	<0.002
7-8	1.80	0.009
7-9	1.70	0.02
8-1	51.7	1.10
8-2	13.6	1.0
9-1	0.009	0.009
9-2	0.030	0.006
9-3	0.33	0.005
9-4	0.02	0.009
9-5	34.1	8.84
9-6	0.26	0.006
9-7	0.24	0.003
9-8	0.04	0.004
9-9	0.02	0.002
9-10	0.64	0.007
9-11	0.07	0.005
9-12	1.3	0.008
9-13	0.10	0.02

實例#	*KRASG12D RAF破壞分析* *(IC_{50}, μM)*	*KRASG12D核苷酸交換分析* *(IC_{50}, μM)*
9-14	0.16	0.03
9-15	0.03	0.005
9-16	0.08	0.006
9-17	0.04	0.002
9-18	1.03	0.03
9-19	0.007	0.002
9-20	0.20	0.018
9-21	2.15	0.12
9-22	0.33	0.02
9-23	0.07	0.007
9-24	0.11	0.008
9-25	0.34	0.01
9-26	0.009	0.006
9-27	0.02	0.008
928	0.08	0.006
9-29	0.19	0.007
9-30	0.02	0.01
9-31	0.55	0.01
9-32	0.16	0.006
9-33	0.23	0.006
9-34	0.27	0.009
9-35	11.2	0.68
9-36	0.12	0.008
9-37	1.06	0.17
9-38	0.03	0.005
9-39	0.20	0.01
9-40	0.03	0.006
9-41	0.06	0.008
9-42	1.48	0.008
10-1	0.41	0.01
10-2	9.21	0.04
10-3	1.06	<0.002
10-4	0.83	0.02
10-5	21.8	29.3
10-6	>100	>100
10-7	>100	>100
10-8	>100	>100
10-9	49.8	19.5
11-1	0.783	0.011
11-2	9.980	0.074

實例#	*KRASG12D RAF破壞分析* *(IC_{50}, μM)*	*KRASG12D核苷酸交換分析* *(IC_{50}, μM)*
11-3	3.754	0.007
12-1	0.01	0.01

細胞KRAS：RAF破壞分析

【0683】使用BiBRET載體(Promega)產生穩定細胞株(HEK293T)以共表現如所指示之RAF1及突變型或野生型KRAS。將工程改造之細胞株懸浮於培養基(OptiMEM，4% FBS)中，接種於384孔培養盤(8000個細胞/孔)中，且使其靜置1.5小時。細胞用化合物處理24小時，且根據製造商說明書添加NanoBRET Nano受質(Promega)。量測NanoBRET信號(PerkinElmer Envision)，計算信號比(λ_{em} 618/ λ_{em} 460)，且由劑量反應曲線計算IC50值。

表10

	經由NanoBRET之RAS::RAF結合IC50, μM									
實例編號	KRAS G12A	KRAS G12C	KRAS G12V	KRAS G13D	KRAS WT	KRAS G12R	KRAS G12S	KRAS Q61H	KRAS Q61R	KRAS A146T
1-1	0.016	0.025	0.199	0.045	0.006	5.304	0.029	0.099	>10	0.076
1-2	0.0006	0.002	0.007	0.002	0.0004	0.048	0.001	0.004	0.713	0.006
1-3	0.002	0.003	0.019	0.005	0.002	0.133	0.004	0.007	1.461	0.016
1-35	0.01	0.012	0.032	0.022	0.013	4.231	0.011	0.031	>10	0.04
1-37	0.0105	0.0166	0.0545							
1-89	0.0048	0.0093	0.0201		0.0085					
1-90	0.0195	0.0416	0.1971		0.0119					
1-99	0.012	0.011	0.126		0.003					
1-100	0.0046	0.0129	0.1182		0.0123					
1-107	0.0053	0.0098	0.1331		0.0097					
1-108	0.0132	0.0188	0.1404		0.0172					
2-2	0.003	0.005	0.026	0.008	0.002	0.204	0.006	0.016	2.293	0.017
2-3	0.018	0.024	0.172	0.049	0.011	1.075	0.039	0.072	>5	0.081
2-72	0.0090	0.0128	0.0405		0.0036					
5-1	0.881	0.826	2.513		0.238					
6-2	0.029	0.117	0.405	0.072	0.069	>10	0.109	0.234	>10	0.179
7-3	0.144	0.367	0.68	0.199	0.04	7.509	0.313	0.474	>10	0.315
7-7	0.226	0.346	>5	0.407	0.242	>5	0.422	0.504	>5	0.577

【0684】 應瞭解，[實施方式]章節而非[發明內容]及[發明摘要]章節意欲用以解譯申請專利範圍。[發明內容]及[發明摘要]章節可闡述如由本發明人所預期的本發明之一或多個而非所有例示性態樣，且因此，不意欲以任何方式來限制本發明及所附申請專利範圍。

【0685】 上文已藉助於說明特定功能及其關係之實施方式的功能建置區塊來描述本發明。為了便於描述，本文已任意地界定此等功能建置組塊之邊界。只要適當地執行指定功能及其關係，便可界定替代邊界。

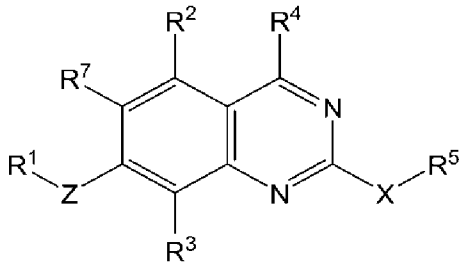
【0686】 對具體態樣之前述描述將因此充分展現本發明之一般性：在不脫離本發明之一般概念的情況下，其他人可藉由應用熟習此項技術者所瞭解之知識針對各種應用而容易地修改及/或調適該等具體態樣，而無需進行過度實驗。因此，基於本文中所呈現之教示及指導，此等調適及修改意欲在所揭示態樣之等效物的含義及範圍內。應理解，本文中之措詞或術語係出於描述而非限制之目的，以使得本說明書之術語或措辭應由熟習此項技術者按照教示及指導進行解譯。

【0687】 本發明之範圍及範疇不應由上述例示性態樣中任一者限制，而應僅根據以下申請專利範圍及其等效物進行界定。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物：



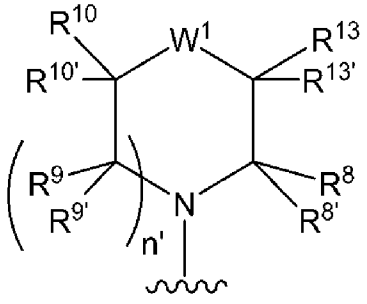
(I)；

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Z為一鍵、O、NR^e或CR^eR^f，其中R^e及R^f獨立地為氫或C_1-C_3烷基；

R^1為芳基或雜芳基，其中該芳基及該雜芳基視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：C_2-C_4烯基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、C_2-C_4炔基、C_2-C_4炔氧基、胺基、胺基C_1-C_3烷基、氰基、氰基C_1-C_3烷氧基、視情況經一個、兩個或三個鹵基基團(halo group)取代之C_3-C_8環烷基、鹵基(halo)、鹵基C_1-C_3烷基、鹵基C_1-C_3烷氧基、羥基、羥基C_1-C_3烷基、雜芳基、雜環基及苯基，其中該雜芳基、雜環基及苯基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、鹵基及鹵基C_1-C_3烷基組成之群的取代基取代；

R^2、R^3及R^7獨立地選自由以下組成之群：氫、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、氰基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基、-$C(O)NH_2$、-$C(O)NH(C_1$-C_3烷基)、-$C(O)N(C_1$-C_3烷基$)_2$及羥基；

R^4為-NHR^{50}或  ；

其中

R^{50}為視情況含有一或兩個獨立地選自由氮及氧組成之群之雜原子的五員環，其中該環視情況經一或兩個獨立地選自C_1-C_3烷基及側氧基之基團取代；

n'為0、1、2或3；

R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$、R^{10}、$R^{10'}$、R^{13}及$R^{13'}$各自獨立地選自由以下組成之群：氫、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、C_1-C_3烷基、C_3-C_6環烷基、氰基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基、羥基及羥基C_1-C_3烷基；或

R^8及R^9一起形成C_1-C_3伸烷基；或

R^8及R^{10}一起形成C_1-C_3伸烷基；或

R^8及R^{13}一起形成C_1-C_3伸烷基；或

R^9及R^{13}一起形成C_1-C_3伸烷基；或

R^{10}及R^{13}一起形成C_1-C_3伸烷基；或

R^8及$R^{8'}$與其所連接之原子一起形成視情況含有氧原子或SO_2基團之三、四或五員環，其中該環視情況經兩個選自由C_1-C_3烷基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基及羥基組成之群的基團取代；或

R^9及$R^{9'}$與其所連接之原子一起形成視情況含有氧原子或SO_2基團之三、四或五員環，其中該環視情況經兩個選自由C_1-C_3烷基、鹵

基、鹵基C_1-C_3烷基及羥基組成之群的基團取代；或

R^{10}及$R^{10'}$與其所連接之原子一起形成視情況含有氧原子或SO_2基團之三、四或五員環，其中該環視情況經兩個選自由C_1-C_3烷基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基及羥基組成之群的基團取代；或

R^{13}及$R^{13'}$與其所連接之原子一起形成視情況含有氧原子或SO_2基團之三、四或五員環，其中該環視情況經兩個選自由C_1-C_3烷基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基及羥基組成之群的基團取代；

W^1為$CR^{11}R^{12}$、NR^{17}、$NR^{15''}C(O)$、$N(C(O)(CH_2)_nOR^{15})$、O、SO_2、$SO_2NR^{15'}$或$P(O)CH_3$；其中

n為0或1；

R^{11}及R^{12}獨立地選自由以下組成之群：氫、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、C_1-C_3烷基、氰基、二甲基膦基、二甲基磺醯胺、鹵基、羥基及甲基磺醯基；或

R^{11}及R^{12}與其所連接之原子一起形成視情況含有氧原子或SO_2基團之四至六員環，其中該環視情況經兩個選自由C_1-C_3烷基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基及羥基組成之群的基團取代；或

R^{11}及R^{13}與其所連接之原子一起形成視情況含有一或兩個獨立地選自氮及氧之雜原子的三、四或五員環，其中該環視情況含有一或兩個雙鍵，且其中該環視情況經兩個選自由C_1-C_3烷基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基及羥基組成之群的基團取代；或

R^{13}及R^{15}一起形成CH_2；

$R^{15'}$為C_1-C_3烷基或C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基；

$R^{15''}$為氫或C_1-C_3烷基；

R^{17}選自由C_1-C_3烷基羰基、C_3-C_6環烷基羰基、鹵基C_1-C_3烷基羰基、甲基磺醯基及四氫哌喃基羰基組成之群，其中C_3-C_6環烷基及四氫哌喃基視情況經一或兩個獨立地選自由氰基、鹵基及羥基組成之群的取代基取代；

X為O或NR^{16}，其中R^{16}為氫或C_1-C_3烷基；

R^5選自由以下組成之群：氫、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、芳基、芳基C_1-C_6烷基、羧基C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、C_3-C_6環烷基C_1-C_6烷基、二(C_1-C_3烷基)胺基C_2-C_6烷基、鹵基C_1-C_6烷基、雜芳基、雜芳基C_1-C_6烷基、雜環基、雜環基C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、NR^aR^b-C(O)-(C_1-C_6烷基)、$NR^aR^bC_1$-C_6烷基，其中該芳基、該芳基C_1-C_6烷基之芳基部分、該C_3-C_6環烷基、該C_3-C_6環烷基C_1-C_6烷基之環烷基部分、該雜芳基、該雜芳基C_1-C_6烷基之雜芳基部分、該雜環基、該雜環基C_1-C_6烷基之雜環基部分視情況經一個、兩個、三個或四個獨立地選自以下之基團取代：C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、氘化C_1-C_3烷基、C_3-C_6環烷基、(C_1-C_6烷基)胺基、(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_3烷基、胺基、胺基C_1-C_3烷基、羧基、氰基、二(C_1-C_6烷基)胺基、二(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_3烷基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷氧基、鹵基C_1-C_3烷基、雜環基、雜環基C_1-C_3烷基、羥基、羥基C_1-C_3烷基、硝基及側氧基；其中該雜環基及該雜環基C_1-C_3烷基之雜環基部分進一步視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、鹵基及鹵基C_1-C_3烷基組成之群的基團取代；或

R^5及R^{16}與其所連接之氮原子一起形成視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的基團取代的雜環基：

一個、兩個、三個或四個獨立地選自由C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基烷基、C_1-C_3烷基、胺基、胺基C_1-C_3烷基、羥基及羥基C_1-C_3烷基組成之群的基團；及

R^a及R^b中之一者選自由氫及C_1-C_3烷基組成之群，且另一者選自由以下組成之群：氫、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基羰基、C_1-C_3烷基羰基、芳基C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基及C_3-C_6環烷基C_1-C_6烷基。

【請求項2】

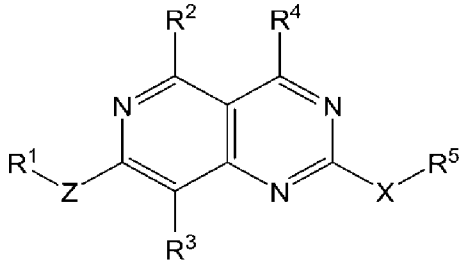
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^7為氯。

【請求項3】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^7為氫。

【請求項4】

一種式(II)化合物：



(II)；

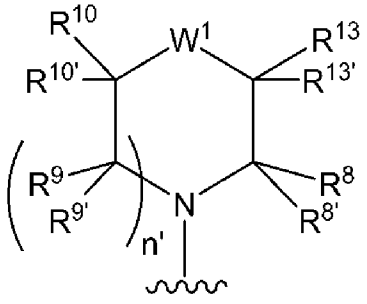
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Z為一鍵、O、NR^e或CR^eR^f，其中R^e及R^f獨立地為氫或C_1-C_3烷基；

R^1為芳基或雜芳基，其中該芳基及該雜芳基視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：C_2-C_4烯基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、C_2-C_4炔基、C_2-C_4炔氧基、胺基、胺基C_1-C_3烷基、氰基、氰基C_1-C_3烷氧基、視情況經一個、

兩個或三個鹵基基團取代之C_3-C_8環烷基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基、鹵基C_1-C_3烷氧基、羥基、羥基C_1-C_3烷基、雜芳基、雜環基及苯基，其中該雜芳基、雜環基及苯基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、鹵基及鹵基C_1-C_3烷基組成之群的取代基取代；

R^2及R^3獨立地選自由以下組成之群：氫、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、氰基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_3烷基)、-C(O)N(C_1-C_3烷基)$_2$及羥基；

R^4為-NHR^{50}或  ；

其中

R^{50}為視情況含有一或兩個獨立地選自由氮及氧組成之群之雜原子的五員環，其中該環視情況經一或兩個獨立地選自C_1-C_3烷基及側氧基之基團取代；

n'為0、1、2或3；

R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$、R^{10}、$R^{10'}$、R^{13}及$R^{13'}$各自獨立地選自由以下組成之群：氫、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、C_1-C_3烷基、C_3-C_6環烷基、氰基、氰基C_1-C_3烷基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基、羥基及羥基C_1-C_3烷基；或

R^8及R^9一起形成C_1-C_3伸烷基；或

R^8及R^{10}一起形成C_1-C_3伸烷基；或

R^8及R^{13}一起形成C_1-C_3伸烷基；或

R^9及R^{13}一起形成C_1-C_3伸烷基；或

R^{10}及R^{13}一起形成C_1-C_3伸烷基；或

R^8及$R^{8'}$與其所連接之原子一起形成視情況含有氧原子或SO_2基團之三、四或五員環，其中該環視情況經兩個選自由C_1-C_3烷基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基及羥基組成之群的基團取代；或

R^9及$R^{9'}$與其所連接之原子一起形成視情況含有氧原子或SO_2基團之三、四或五員環，其中該環視情況經兩個選自由C_1-C_3烷基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基及羥基組成之群的基團取代；或

R^{10}及$R^{10'}$與其所連接之原子一起形成視情況含有氧原子或SO_2基團之三、四或五員環，其中該環視情況經兩個選自由C_1-C_3烷基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基及羥基組成之群的基團取代；或

R^{13}及$R^{13'}$與其所連接之原子一起形成視情況含有氧原子或SO_2基團之三、四或五員環，其中該環視情況經兩個選自由C_1-C_3烷基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基及羥基組成之群的基團取代；或

W^1為$CR^{11}R^{12}$、NR^{17}、$NR^{15''}C(O)$、$N(C(O)(CH_2)_nOR^{15})$、O、SO_2、$SO_2NR^{15'}$或$P(O)CH_3$；其中

n為0或1；

R^{11}及R^{12}獨立地選自由以下組成之群：氫、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、C_1-C_3烷基、氰基、二甲基膦基、二甲基磺醯胺、鹵基、羥基及甲基磺醯基；或

R^{11}及R^{12}與其所連接之原子一起形成視情況含有氧原子或SO_2基團之四或五員環，其中該環視情況經兩個選自由C_1-C_3烷基、鹵基、鹵

基C_1-C_3烷基及羥基組成之群的基團取代；或

R^{11}及R^{13}與其所連接之原子一起形成視情況含有一或兩個獨立地選自氮及氧之雜原子的三、四或五員環，其中該環視情況含有一或兩個雙鍵，且其中該環視情況經兩個選自由C_1-C_3烷基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基及羥基組成之群的基團取代；或

R^{13}及R^{15}一起形成CH_2；

$R^{15'}$為C_1-C_3烷基或C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基；

$R^{15''}$為氫或C_1-C_3烷基；

R^{17}選自由C_1-C_3烷基羰基、C_3-C_6環烷基羰基、鹵基C_1-C_3烷基羰基、甲基磺醯基及四氫哌喃基羰基組成之群，其中C_3-C_6環烷基及四氫哌喃基視情況經一或兩個獨立地選自由氰基、鹵基及羥基組成之群的取代基取代；

X為O或NR^{16}，其中R^{16}為氫或C_1-C_3烷基；

R^5選自由以下組成之群：氫、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、芳基、芳基C_1-C_6烷基、羧基C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、C_3-C_6環烷基C_1-C_6烷基、二(C_1-C_3烷基)胺基C_2-C_6烷基、鹵基C_1-C_6烷基、雜芳基、雜芳基C_1-C_6烷基、雜環基、雜環基C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、NR^aR^b-C(O)-(C_1-C_6烷基)、$NR^aR^bC_1$-C_6烷基，其中該芳基、該芳基C_1-C_6烷基之芳基部分、該C_3-C_6環烷基、該C_3-C_6環烷基C_1-C_6烷基之環烷基部分、該雜芳基、該雜芳基C_1-C_6烷基之雜芳基部分、該雜環基、該雜環基C_1-C_6烷基之雜環基部分視情況經一個、兩個、三個或四個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、氘化C_1-C_3烷基、C_3-C_6環烷基、(C_1-C_6烷基)胺基、

(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_3烷基、胺基、胺基C_1-C_3烷基、羧基、氰基、二(C_1-C_6烷基)胺基、二(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_3烷基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷氧基、鹵基C_1-C_3烷基、雜環基、雜環基C_1-C_3烷基、羥基、羥基C_1-C_3烷基、硝基及側氧基；其中該雜環基及該雜環基C_1-C_3烷基之雜環基部分進一步視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、鹵基及鹵基C_1-C_3烷基組成之群的基團取代；或

R^5及R^{16}與其所連接之氮原子一起形成視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的基團取代的雜環基：一個、兩個、三個或四個獨立地選自由C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基烷基、C_1-C_3烷基、胺基、胺基C_1-C_3烷基、羥基及羥基C_1-C_3烷基組成之群的基團；及

R^a及R^b中之一者選自氫及C_1-C_3烷基，且另一者選自由以下組成之群：氫、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基羰基、C_1-C_3烷基羰基、芳基C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基及C_3-C_6環烷基C_1-C_6烷基。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^4為-NHR^{50}，且R^{50}為視情況含有一或兩個獨立地選自由氮及氧組成之群之雜原子的五員環，其中該環視情況經一或兩個獨立地選自C_1-C_3烷基及側氧基之基團取代。

【請求項6】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中W^1為$CR^{11}R^{12}$。

【請求項7】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中W^1為NR^{17}。

【請求項8】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中W^1為$NR^{15''}(C(O)$。

【請求項9】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中W^1為$N(C(O)(CH_2)_nOR^{15})$。

【請求項10】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中W^1為O。

【請求項11】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中W^1為SO_2。

【請求項12】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中W^1為$SO_2NR^{15'}$。

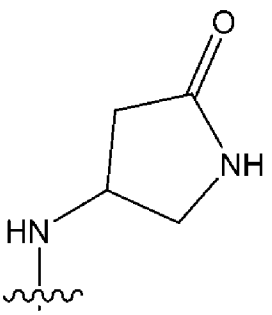
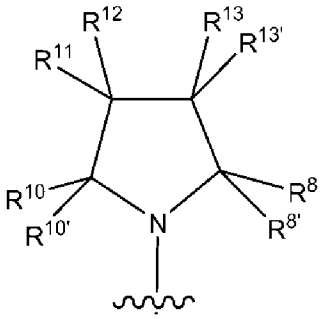
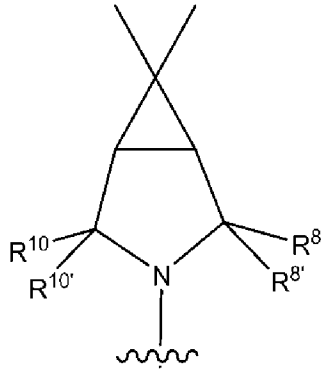
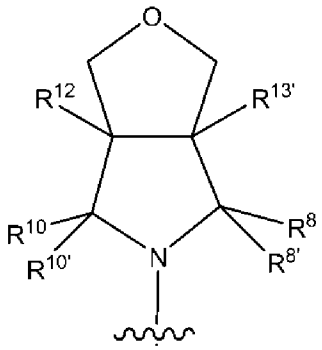
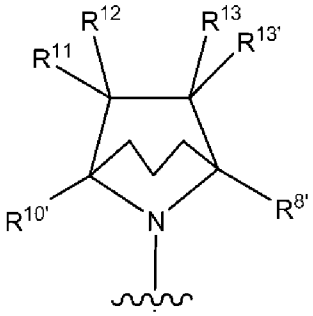
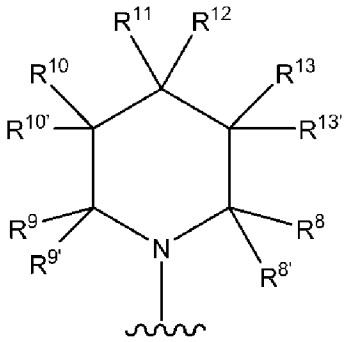
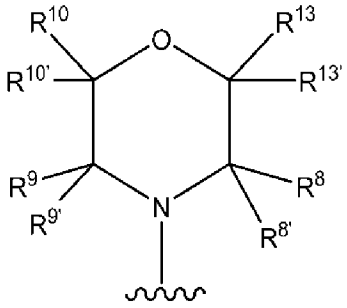
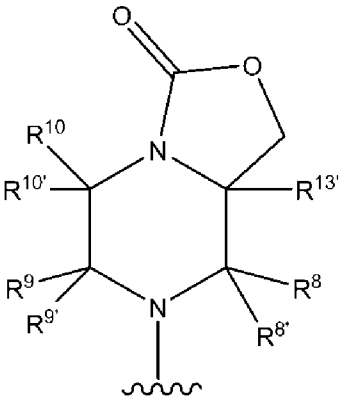
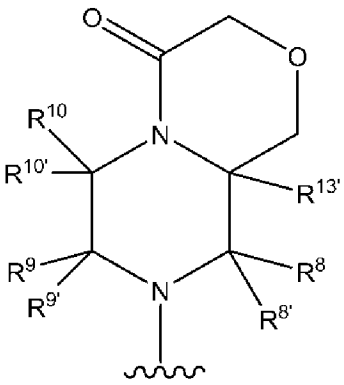
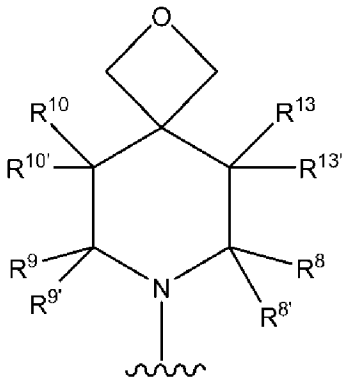
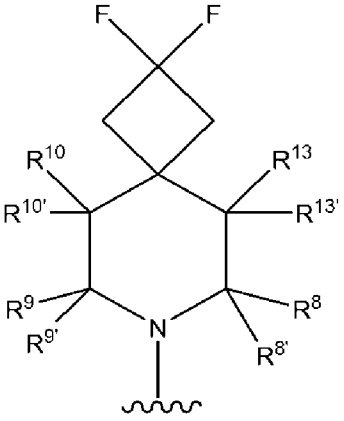
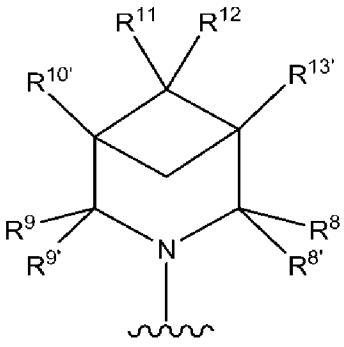
【請求項13】

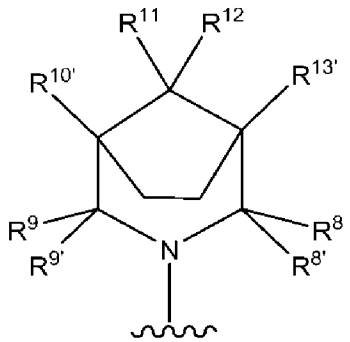
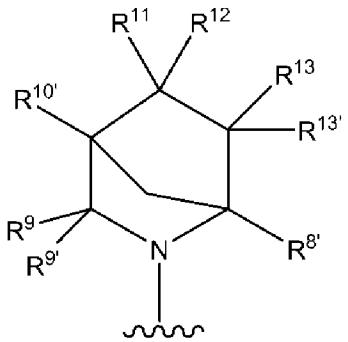
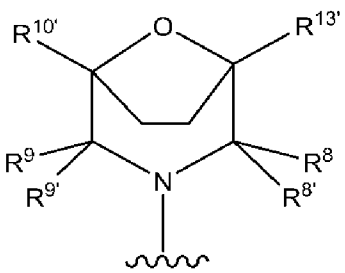
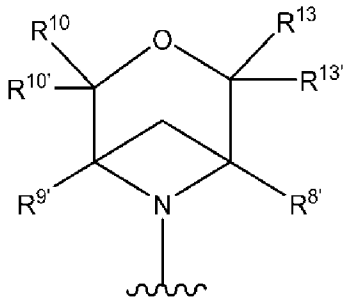
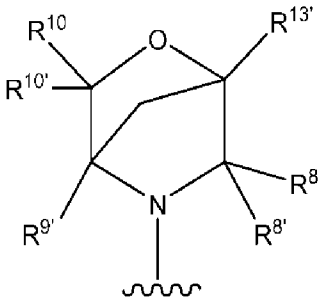
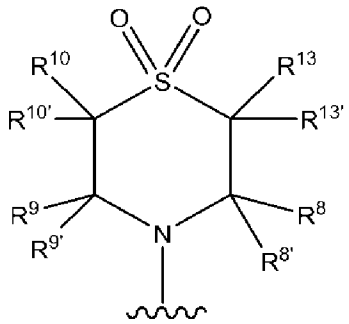
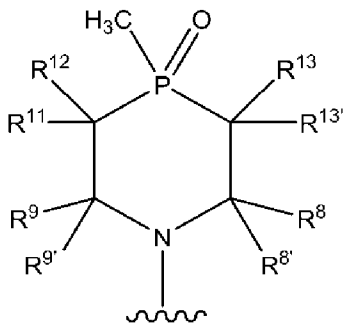
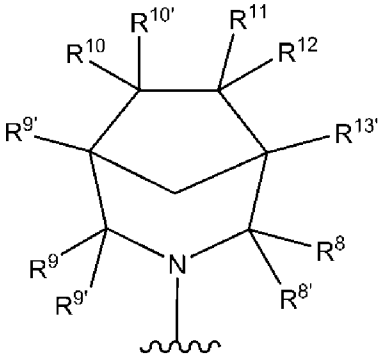
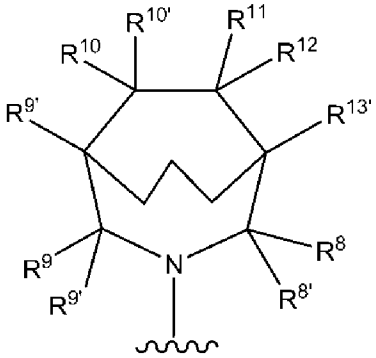
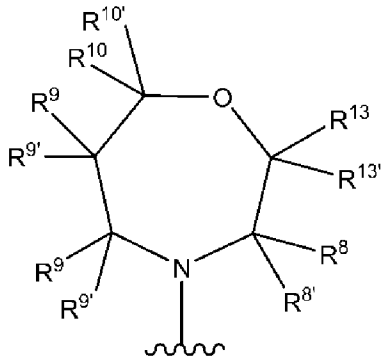
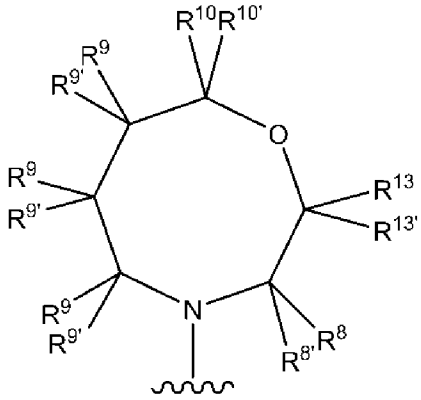
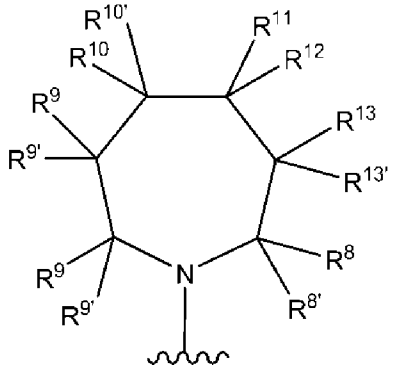
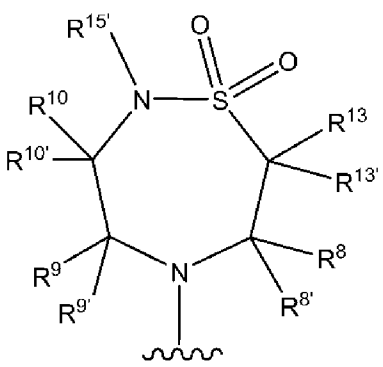
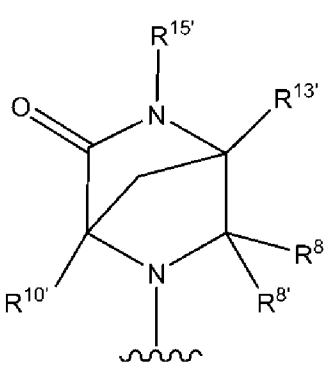
如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中W^1為$P(O)CH_3$。

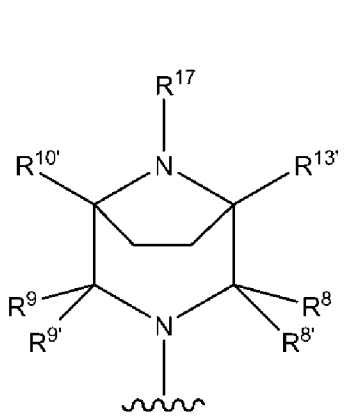
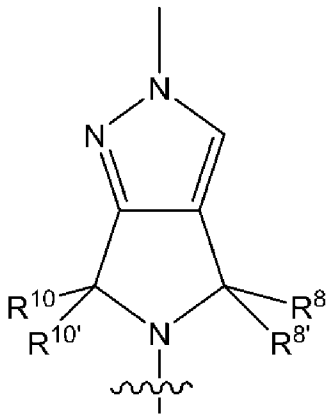
【請求項14】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^4

為

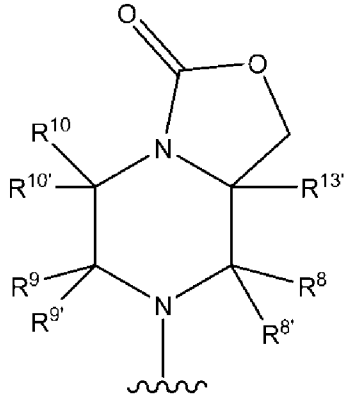
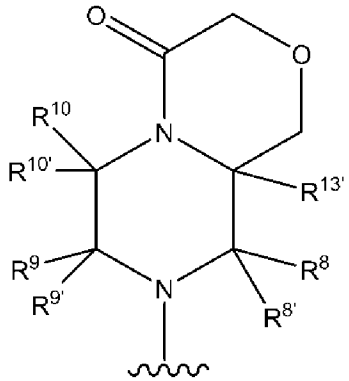
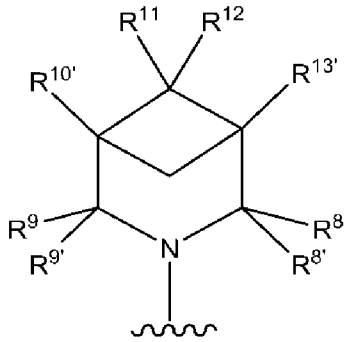
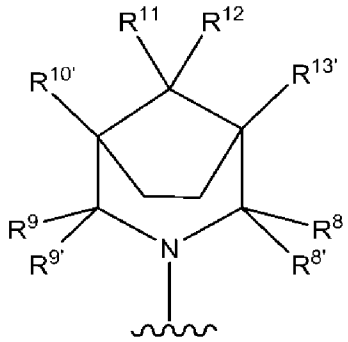
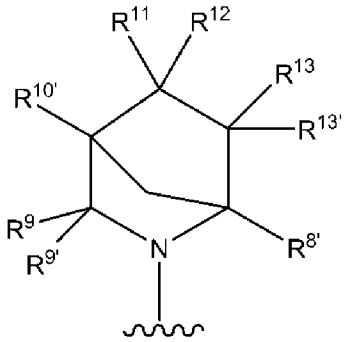
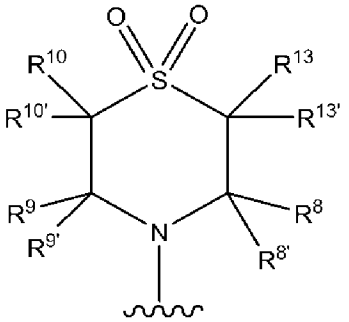
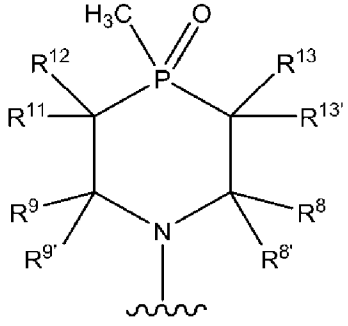
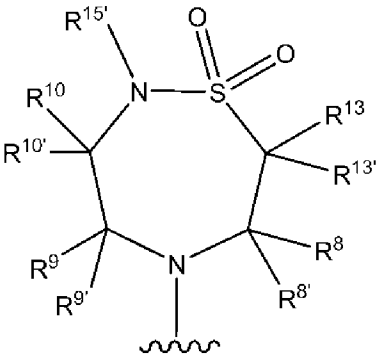
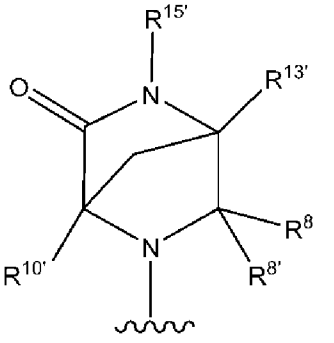

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

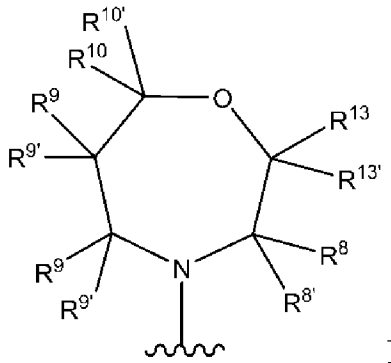



或 ，其中 表示與式(I)或(II)之核心的連接點。

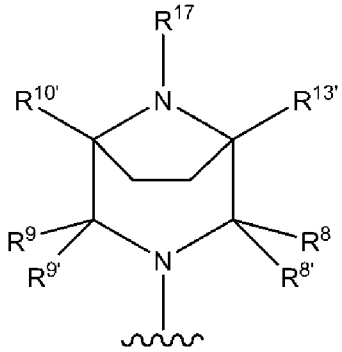
【請求項15】

如請求項4或14之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^4為



或



，

其中 〰 表示與式(II)之核心的連接點。

【請求項16】

如請求項1至15中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2為氫。

【請求項17】

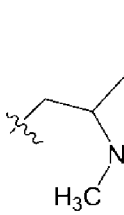
如請求項1至16中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3為鹵基。

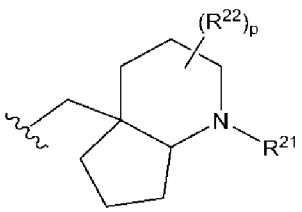
【請求項18】

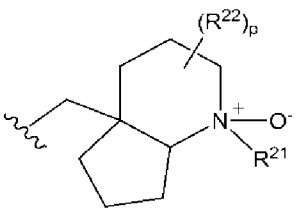
如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X為O。

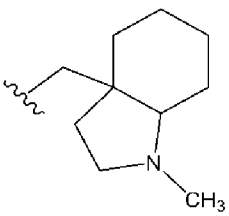
【請求項19】

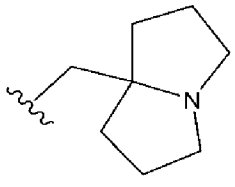
如請求項1至18中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5選自由以下組成之群：

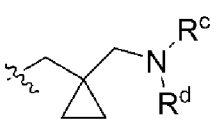


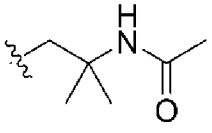
；


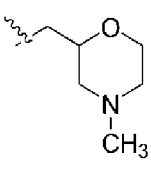
；


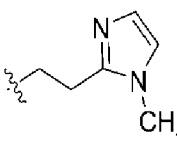
；


；


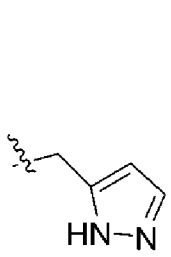
；


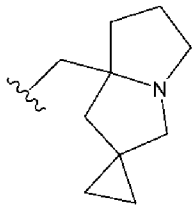
；


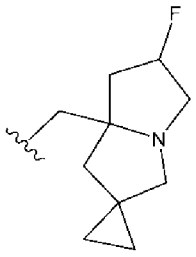
；


；


；



；

；及

；

其中各環視情況經1個、2個或3個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷基、氟化C_1-C_3烷基、C_3-C_6環烷基、苯甲基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基、羥基、羥基C_1-C_3烷基及側氧基；且其中

R^c及R^d與其所連接之氮原子一起形成視情況含有一個選自氮、氧及硫之額外雜原子的五至十員環單環或雙環，其中該環視情況經一個、兩個或三個獨立地選自以下之基團取代：C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷基、苯甲基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基、羥基、羥基C_1-C_3烷基及側氧基；或

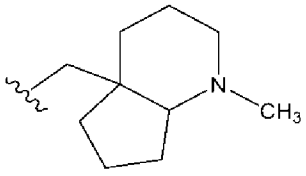
R^c及R^d中之一者選自氫及C_1-C_3烷基，且另一者選自氫、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基羰基及C_1-C_3烷基羰基。

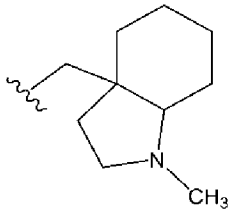
【請求項20】

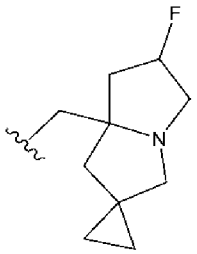
如請求項1至19中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5為-(C_1-C_3烷基)-R^6，其中R^6為三至六員單環系、八員或九員雙環稠合飽和環系、十員三環飽和環系或十二員四環飽和環系，其中各環系視情況含有一或多個氮、氧及/或硫原子，且其中各環系視情況經一至四個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：C_1-C_3烷基、鹵基、側氧基及(4至6員雜環基)C_1-C_3烷基；其中該(4至6員雜環基)C_1-C_3烷基之雜環基部分進一步視情況經鹵基基團取代。

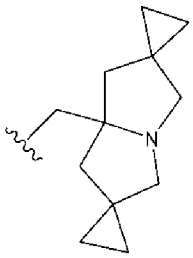
【請求項21】

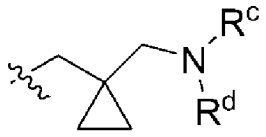
如請求項19或20之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5為



；


；


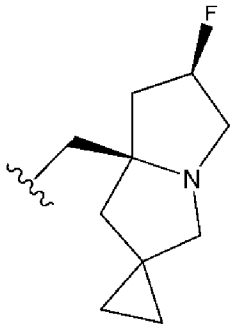
；


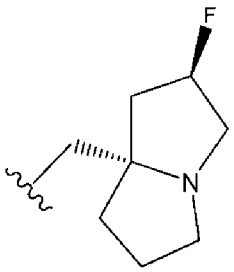
或


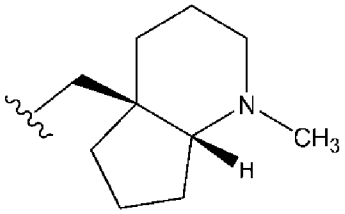
，且〰表示與X之連接點。

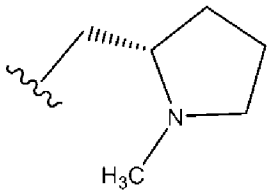
【請求項22】

如請求項1至21中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5為



；


；


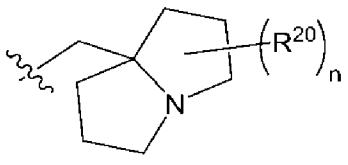
或


；

且〰表示與X之連接點。

【請求項23】

如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5為



；

其中n為0、1或2；

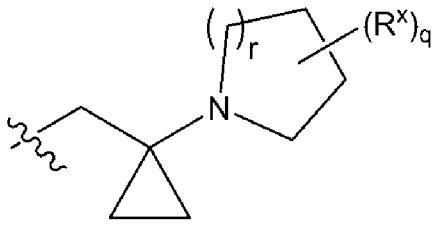
各R^{20}為鹵基；及

〰表示與X之連接點。

【請求項24】

如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5

為

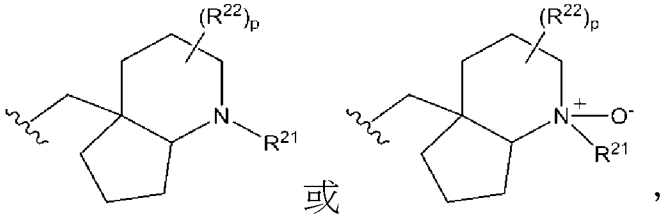


，

其中r為1或2；q為0、1或2；R^x選自由C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷基、苯甲基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基、羥基、羥基C_1-C_3烷基及側氧基組成之群，且 ～～ 表示與X之連接點。

【請求項25】

如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5為



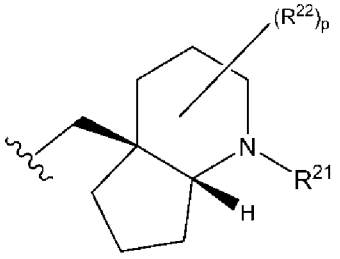
或

，

其中R^{21}選自由C_1-C_3烷基、氟化C_1-C_3烷基及C_3-C_6環烷基組成之群，R^{22}為鹵基；p為0或1；且 ～～ 表示與X之連接點。

【請求項26】

如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5為



；

其中

～～ 表示與X之連接點；

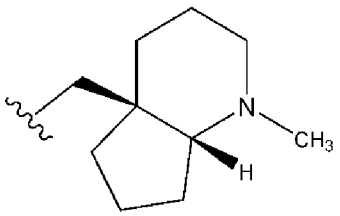
p為0或1；

R^{21}選自由C_1-C_3烷基、氟化C_1-C_3烷基及C_3-C_6環烷基組成之群；及

R^{22}為鹵基；p為0或1；且 ～～ 表示與X之連接點。

【請求項27】

如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5為



；

其中

～～ 表示與X之連接點。

【請求項28】

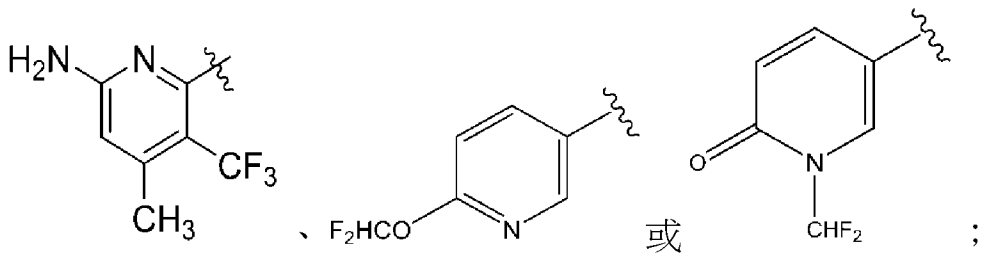
如請求項1至27中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為一鍵。

【請求項29】

如請求項1至28中任一項之化合物，其中R^1為含有一個、兩個或三個氮原子之單環雜芳基環，其中該環視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、胺基、胺基C_1-C_3烷基、氰基、C_3-C_4環烷基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基、鹵基C_1-C_3烷氧基、羥基及羥基C_1-C_3烷基。

【請求項30】

如請求項1至29中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為



其中 ～ 表示與該式(I)或(II)之核心的連接點。

【請求項31】

如請求項1至28中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為C_6-C_{10}芳基，其視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、胺基、胺基C_1-C_3烷基、氰基、C_3-C_5環烷基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基、羥基及羥基C_1-C_3烷基。

【請求項32】

如請求項1至28中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為芳基或雜芳基，其中該芳基及雜芳基視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：C_2-C_4烯基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、C_2-C_4炔基、C_2-C_4炔氧基、胺基、氰基、氰基C_1-C_3烷氧基、視情況經一或兩個鹵基基團取代之C_3-C_5環烷基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基、鹵基C_1-C_3烷氧基、4至6員雜環基及羥基。

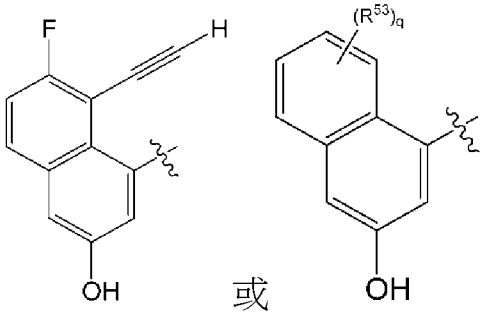
【請求項33】

如請求項1至27及32中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為萘基，其中該萘基經一個、兩個或三個獨立地選自由C_2-C_4炔基、鹵基及羥基組成之群的基團取代。

【請求項34】

如請求項1至29及31至33中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之

鹽，其中R^1為



；

其中R^{53}為C_1-C_3烷基、鹵基、鹵基C_1-C_3烷基、鹵基C_1-C_3烷氧基、4員至6員雜環基或羥基；q為0至4之整數；且 ～ 表示與該式(I)或(II)之核心的連接點。

【請求項35】

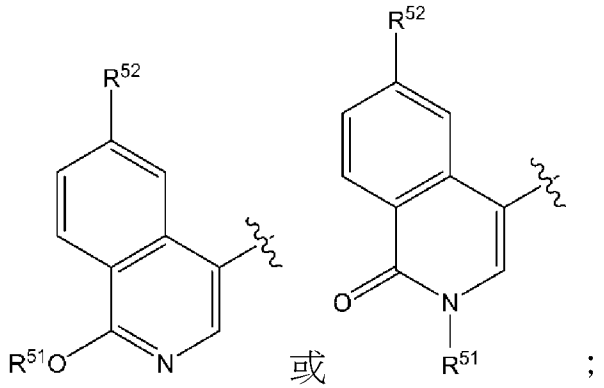
如請求項1至28及32中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為苯基，其中該苯基經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：C_1-C_3烷基、C_3-C_5環烷基、雜環基及羥基。

【請求項36】

如請求項1至28及32中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為異喹啉基，其中該異喹啉基經一個、兩個或三個獨立地選自由鹵基C_1-C_3烷基及鹵基C_1-C_3烷氧基組成之群的基團取代。

【請求項37】

如請求項36之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為



；

其中R^{51}為鹵基C_1-C_3烷基；R^{52}為氫或鹵基C_1-C_3烷基；及

其中 ~~~ 表示與該式(I)或(II)之核心的連接點。

【請求項38】

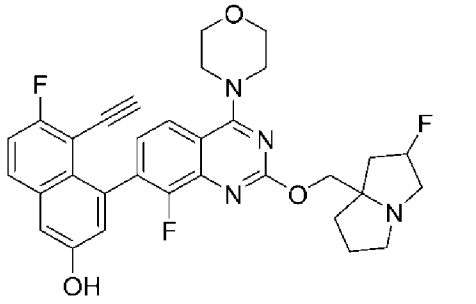
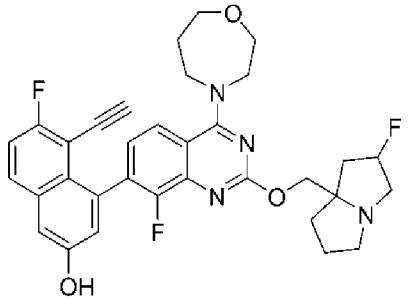
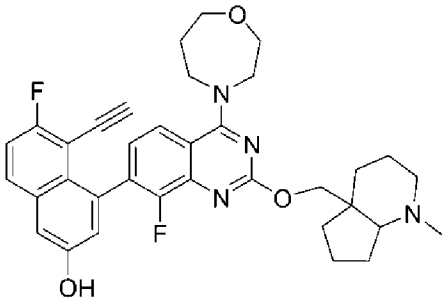
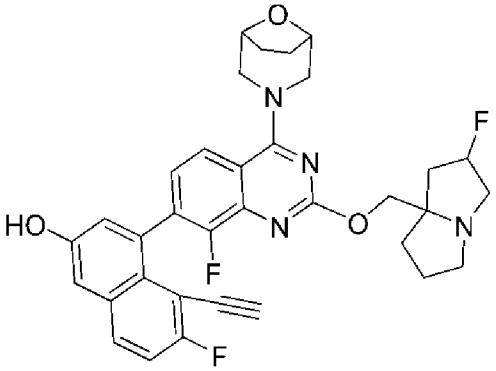
如請求項1至28及32中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為經鹵基C_1-C_3烷基取代之吲哚基。

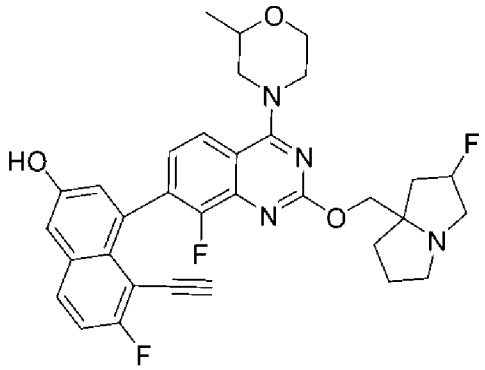
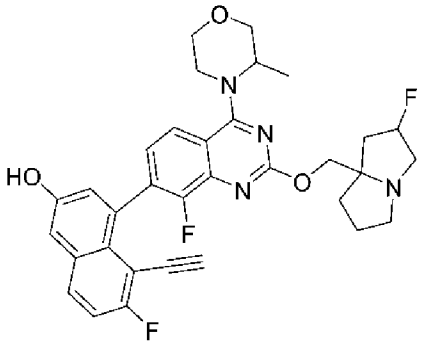
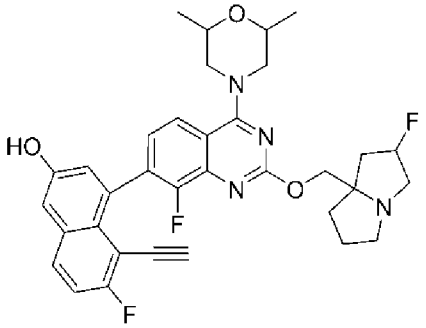
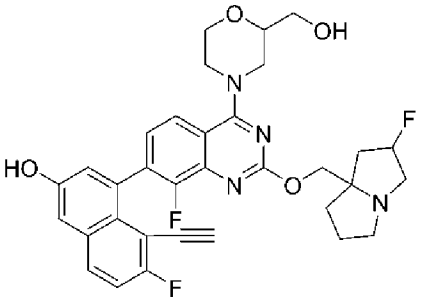
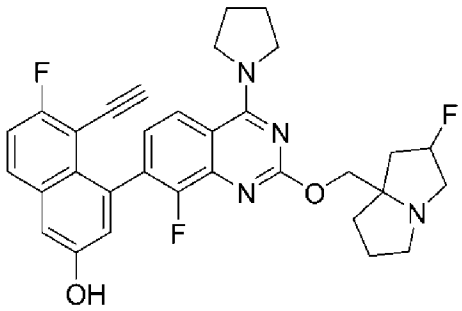
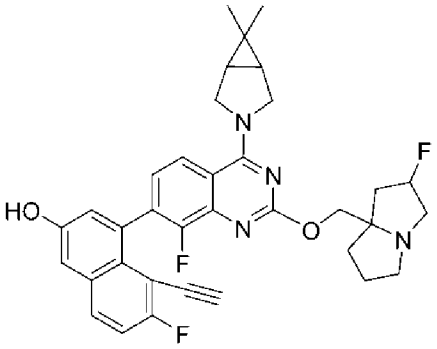
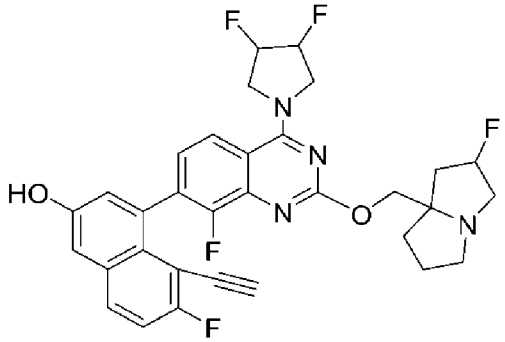
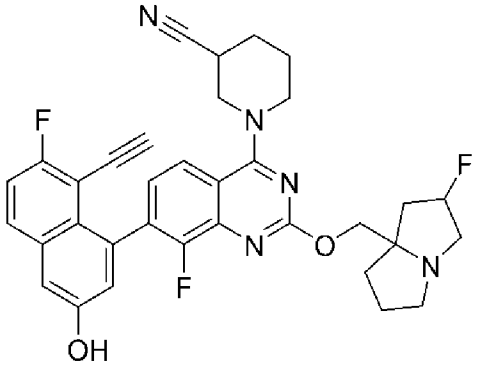
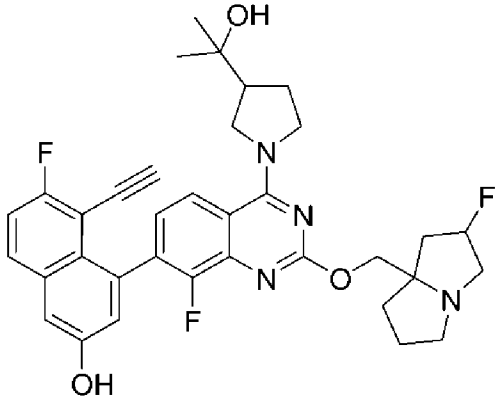
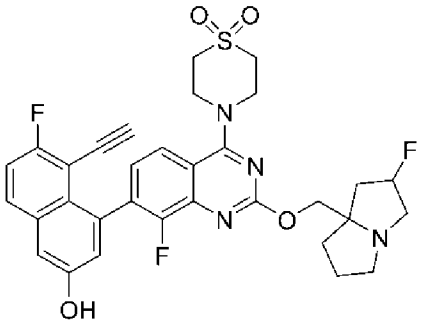
【請求項39】

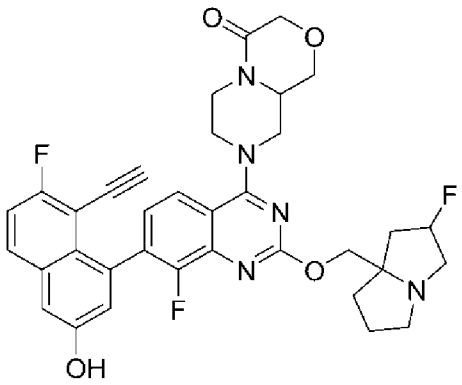
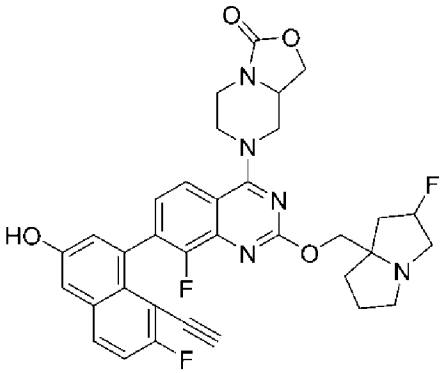
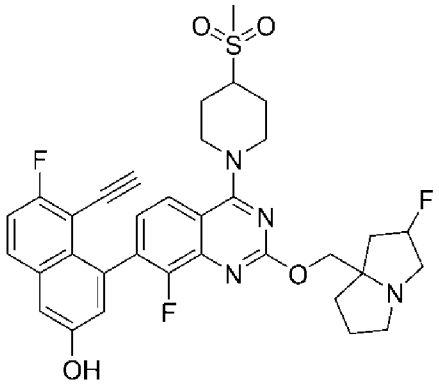
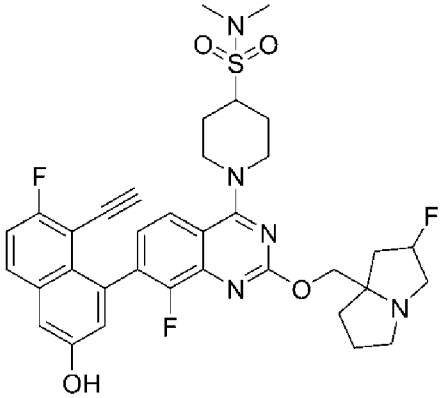
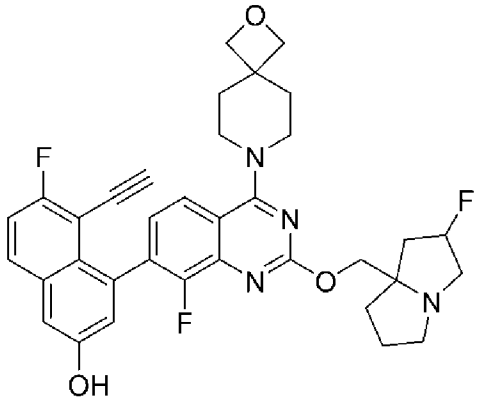
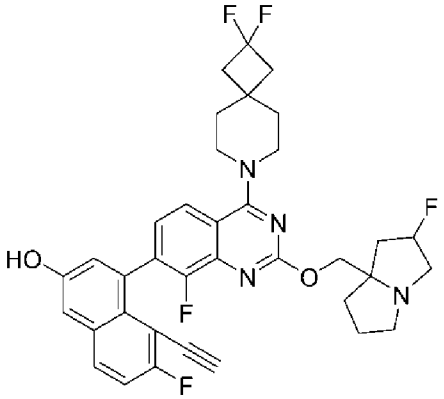
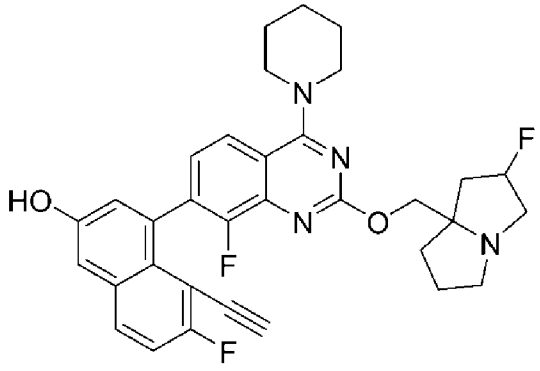
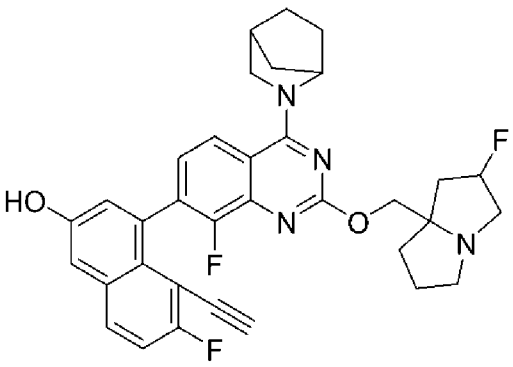
如請求項1至28及32中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為經一個、兩個或三個選自C_1-C_3烷基及鹵基之取代基取代的吲唑基。

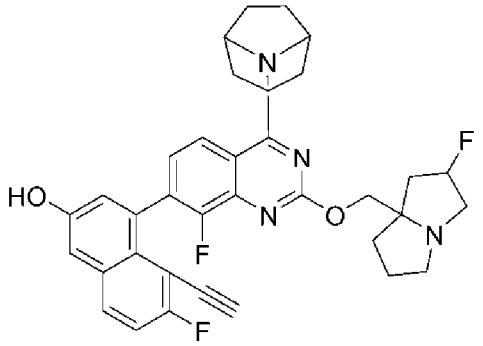
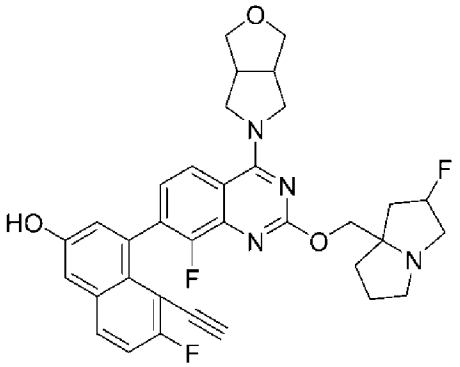
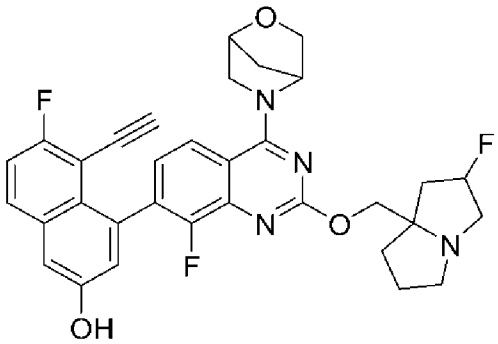
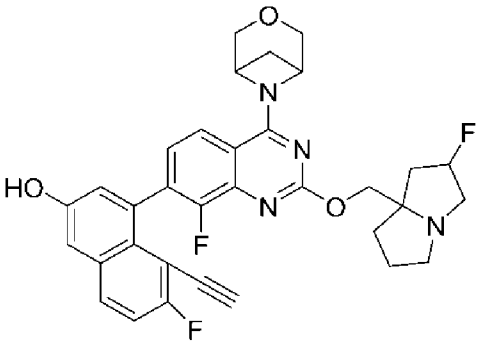
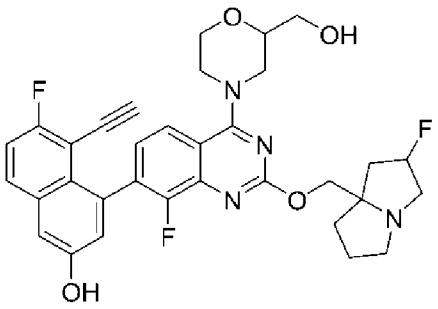
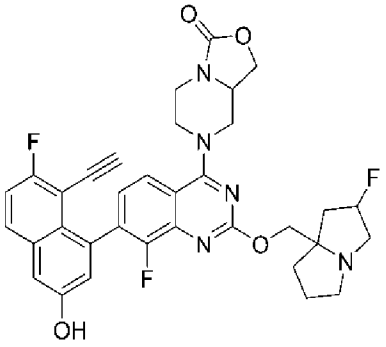
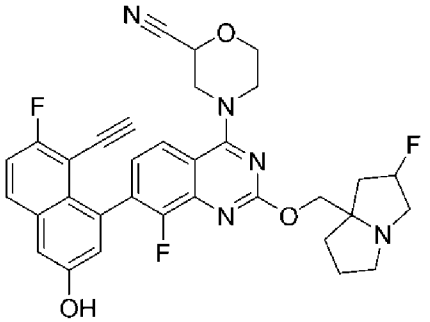
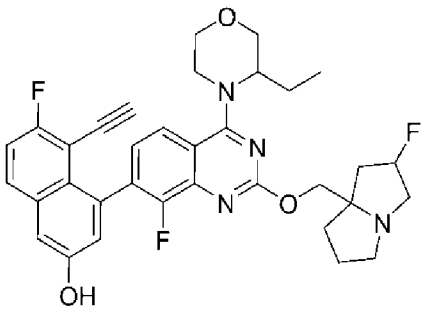
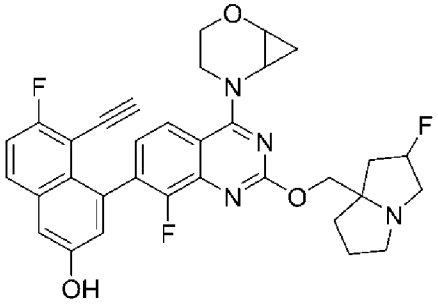
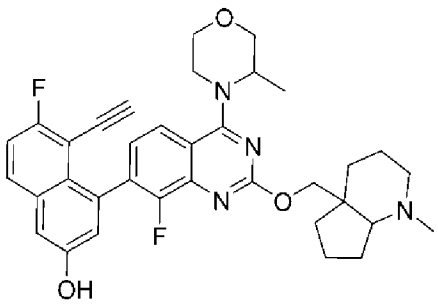
【請求項40】

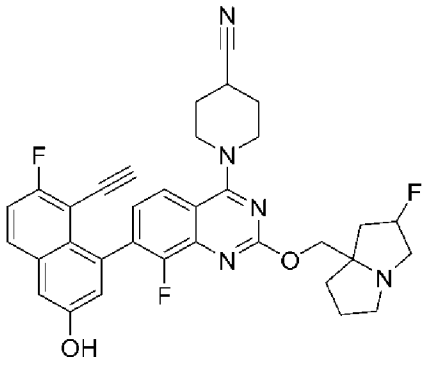
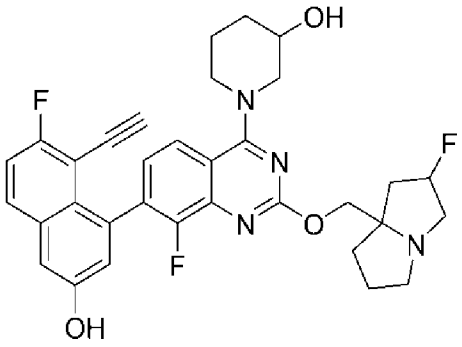
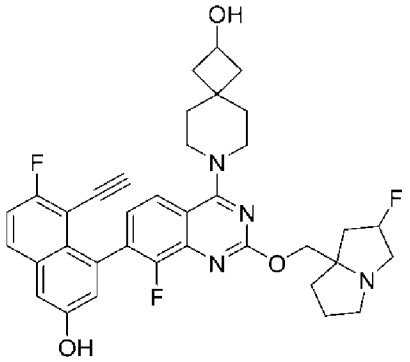
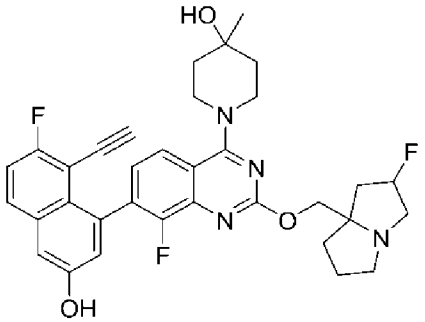
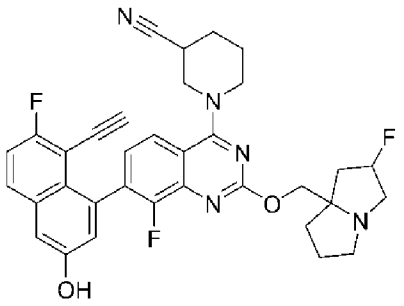
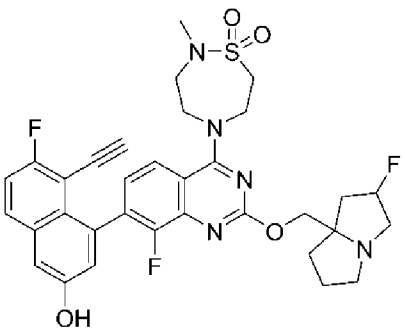
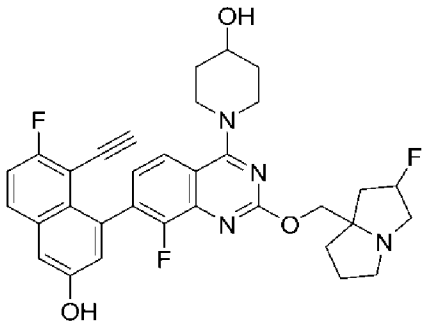
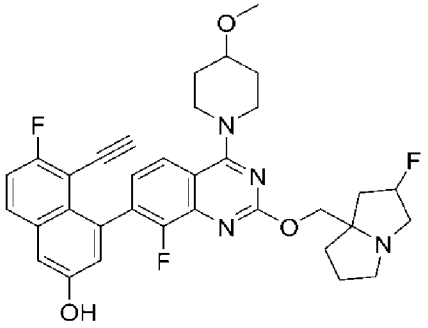
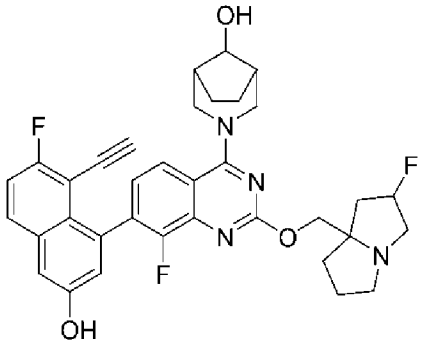
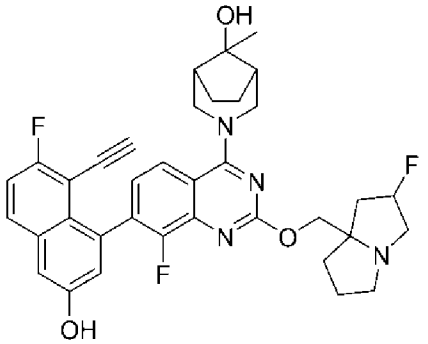
如請求項1之化合物，其選自由以下組成之群：

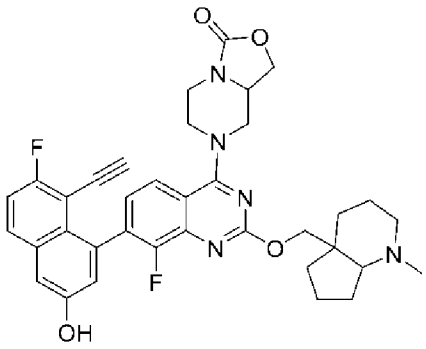
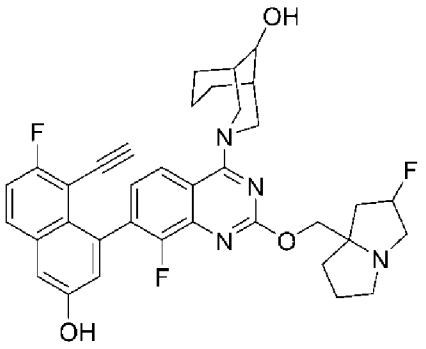
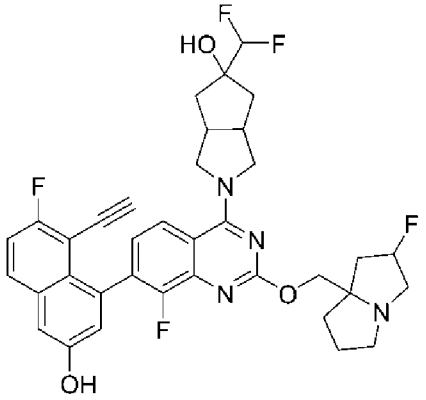
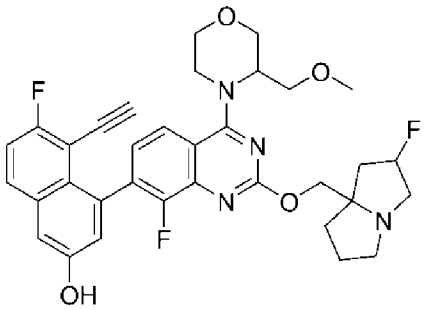
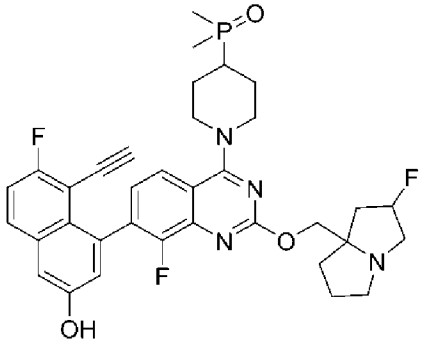
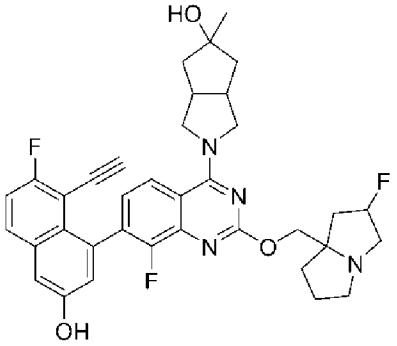
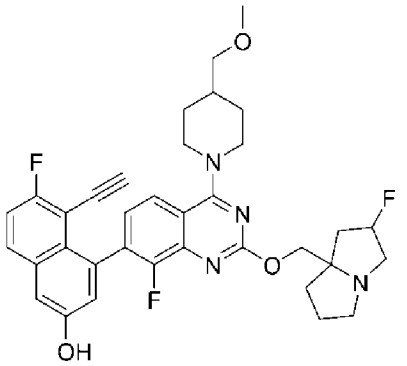
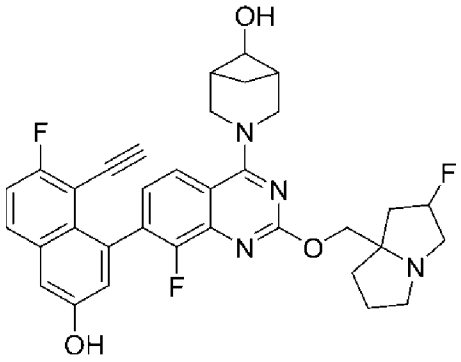
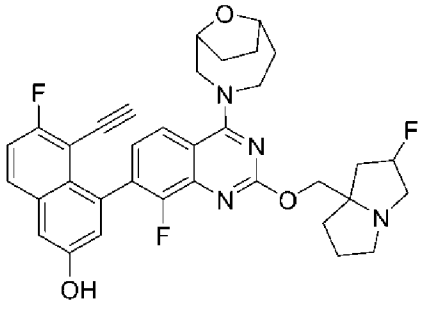
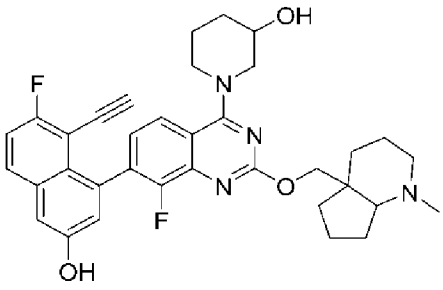

、

、

、

、

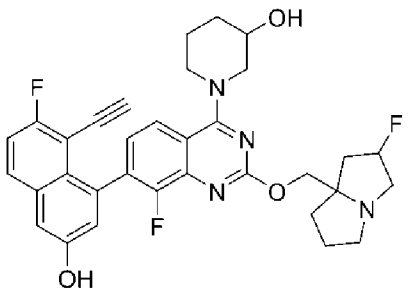
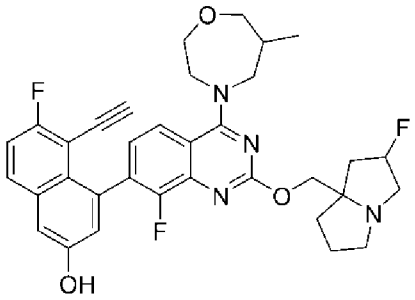
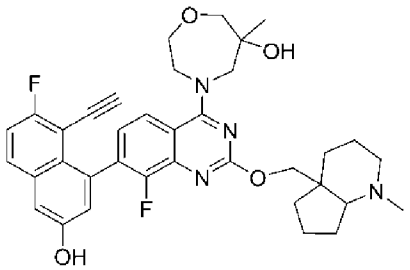
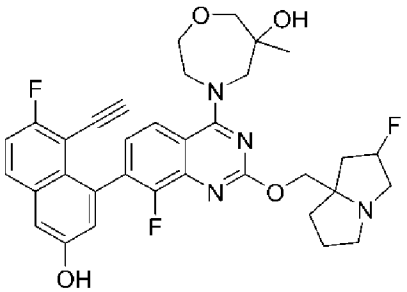
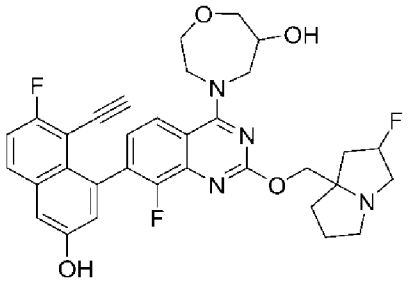
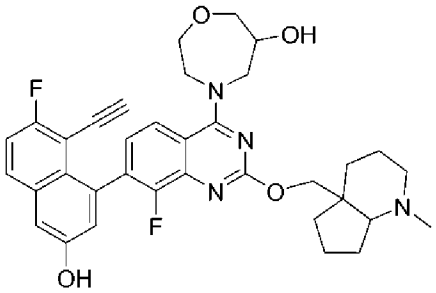
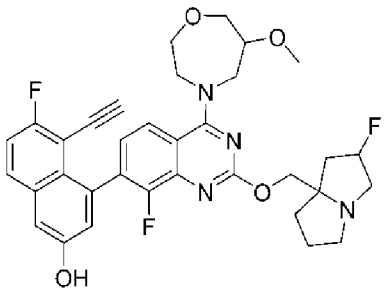
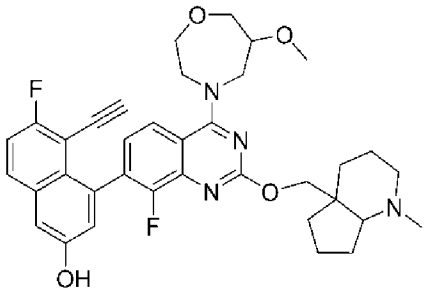
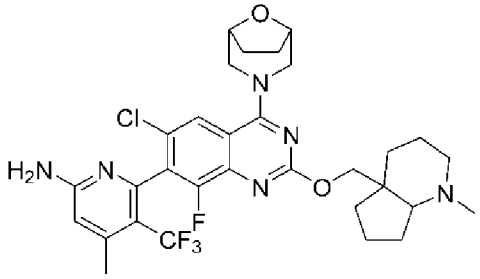
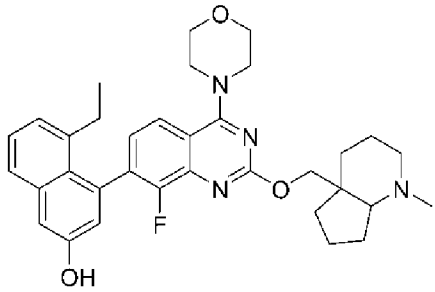

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

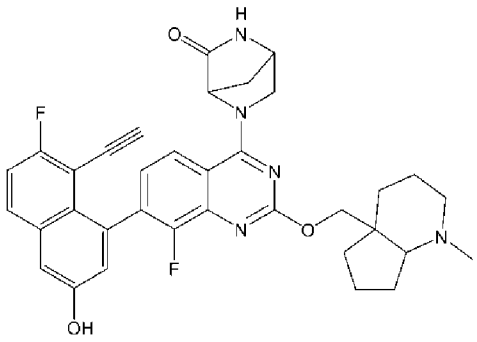
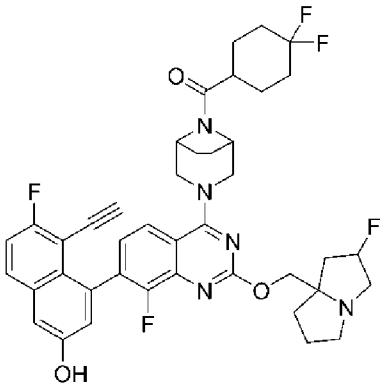
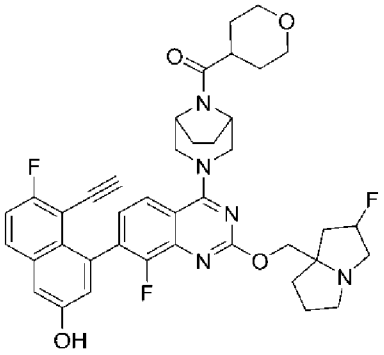
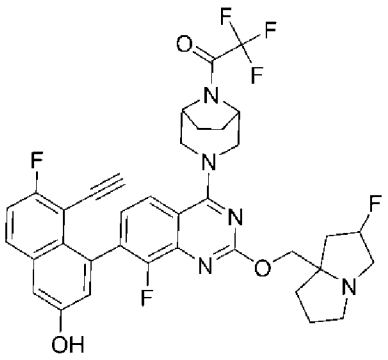
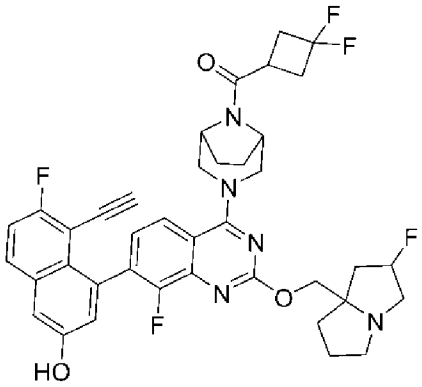
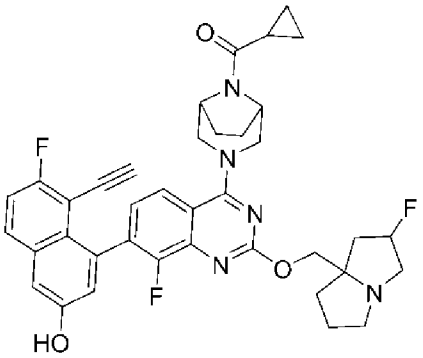
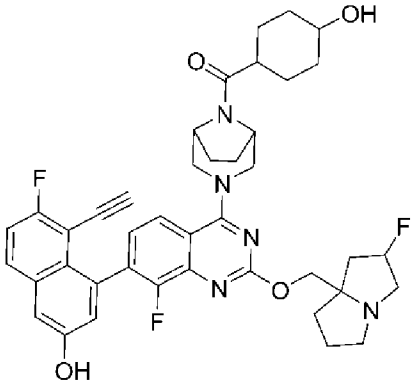
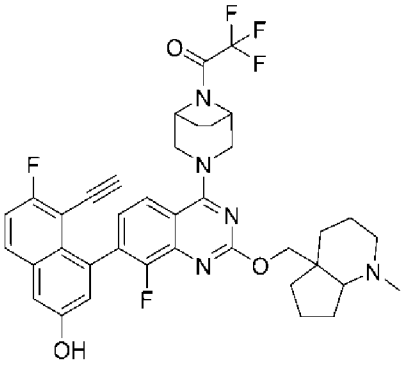

、

、

、

、

、

、

、

、

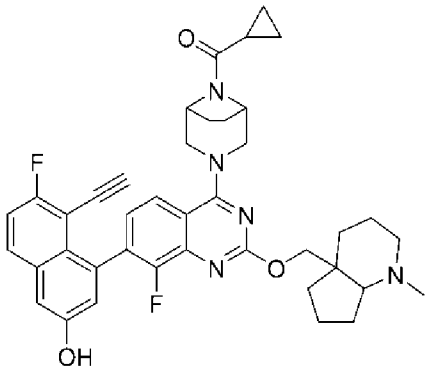
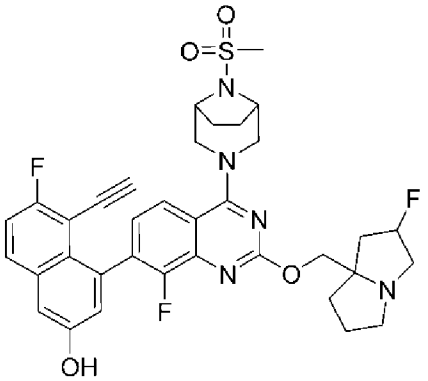
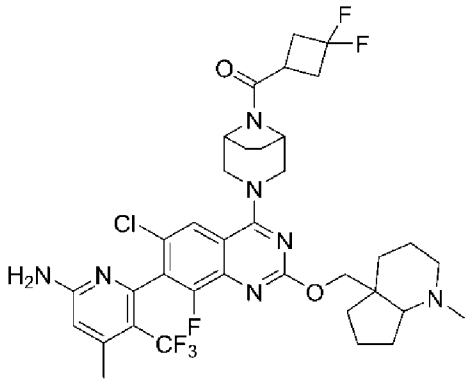
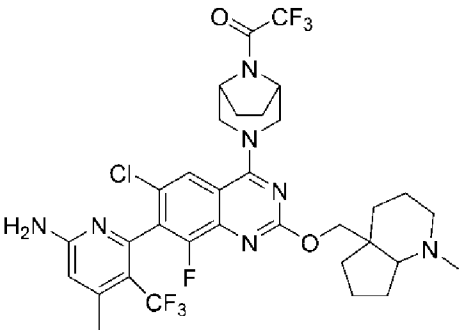
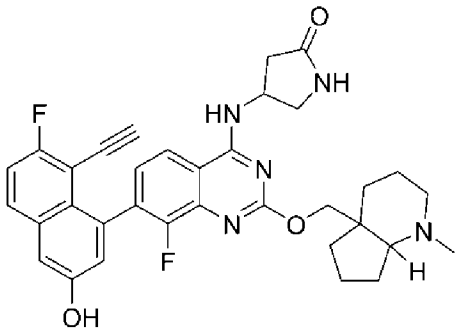
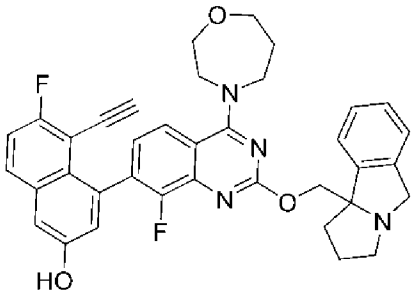
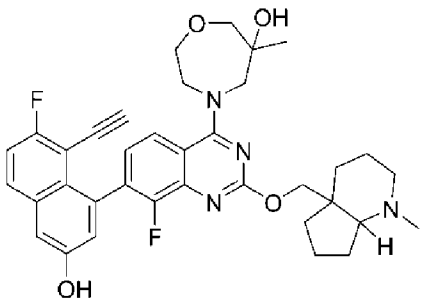
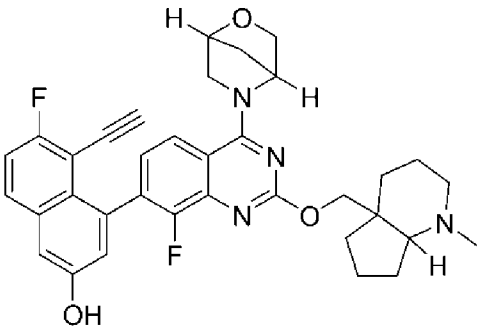
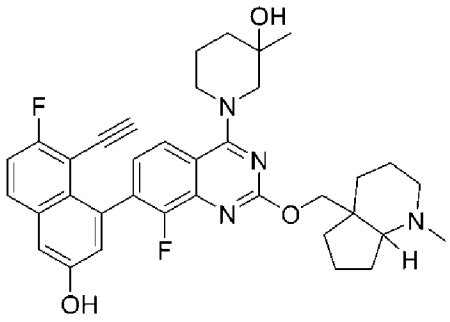
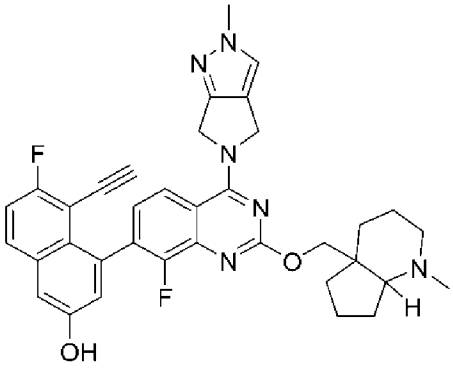

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

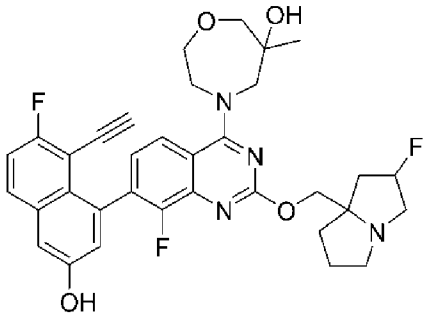
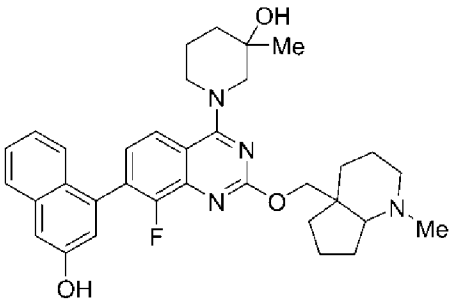
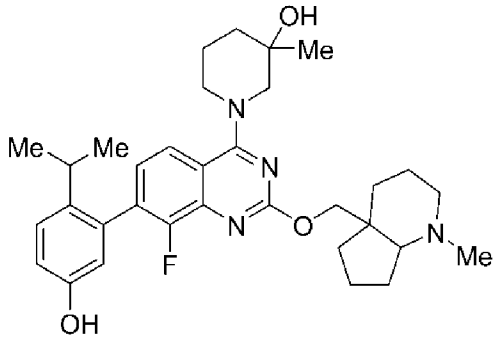
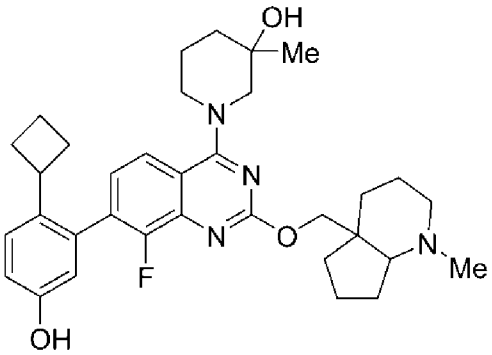
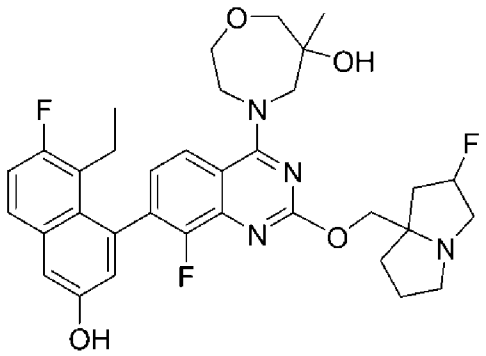
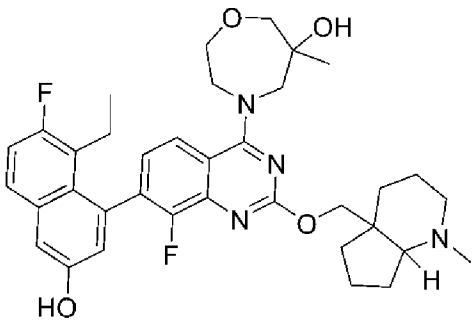
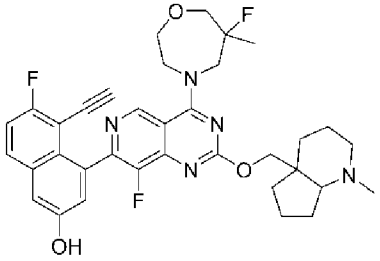
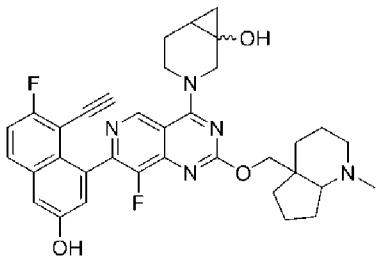
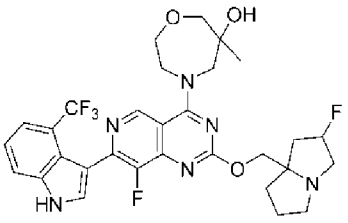
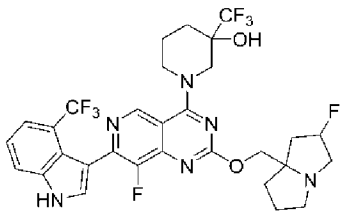
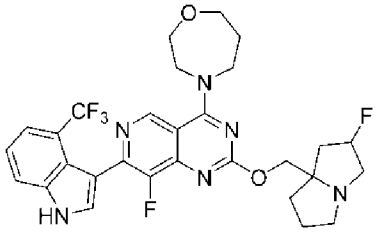
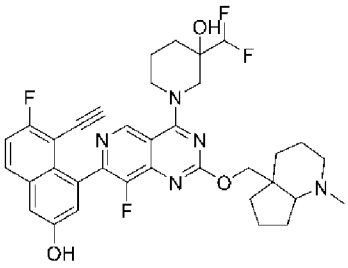
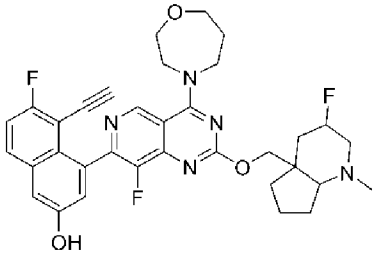
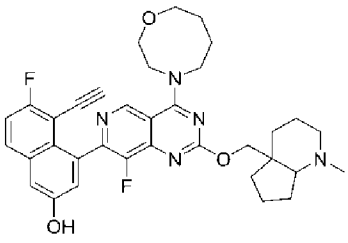
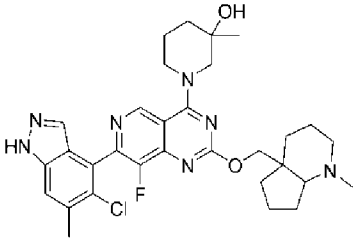

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

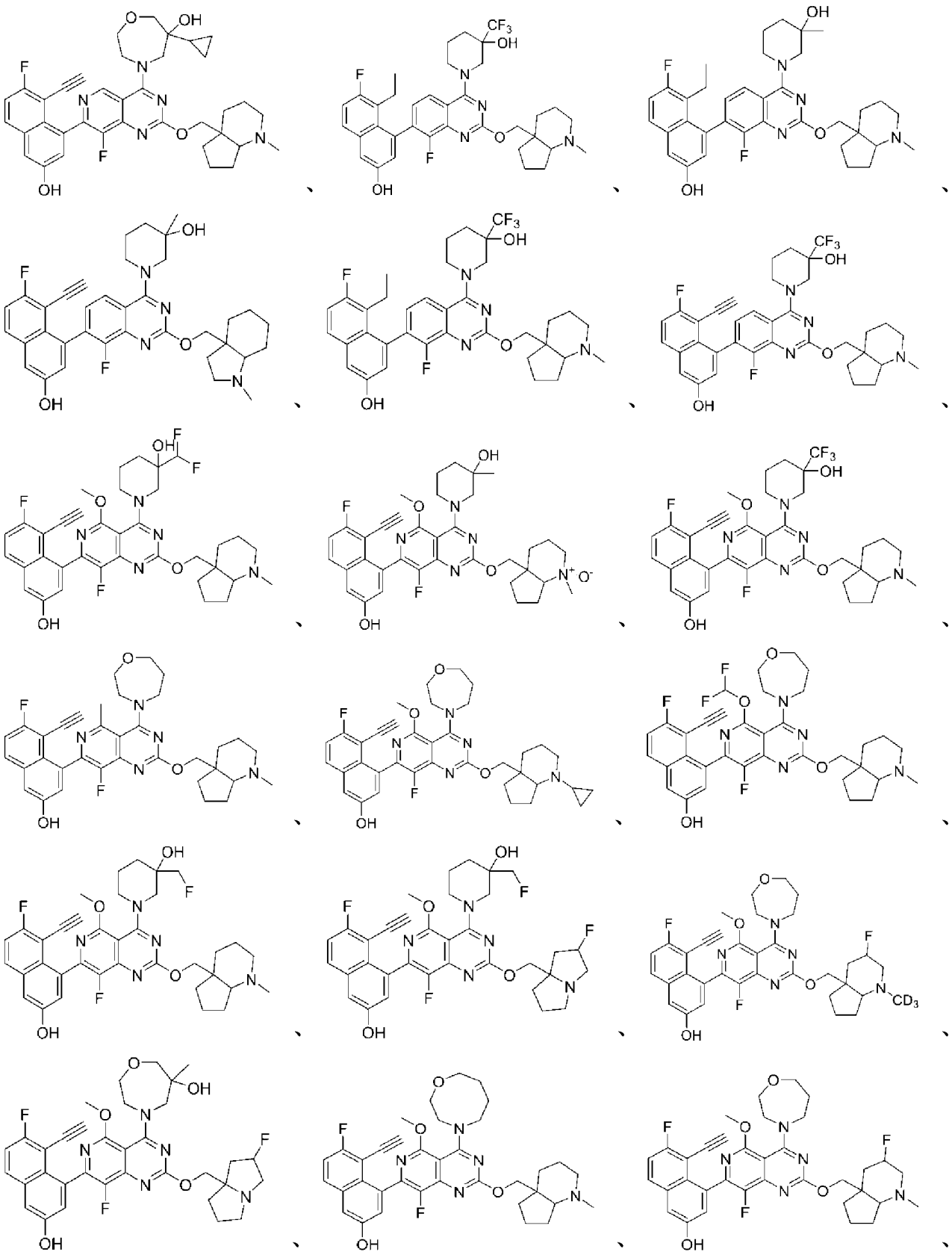

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

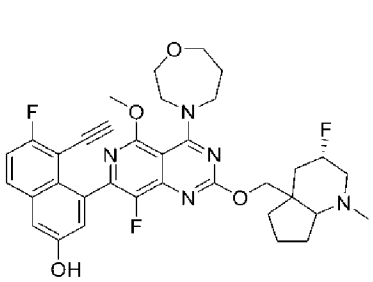
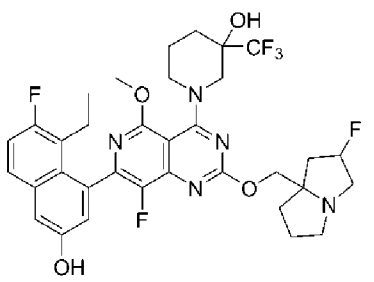
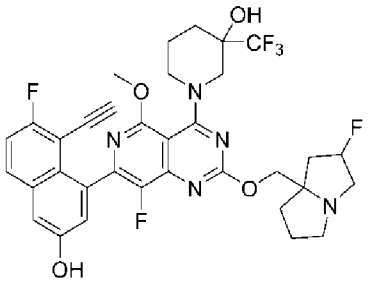
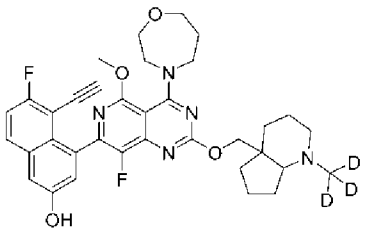
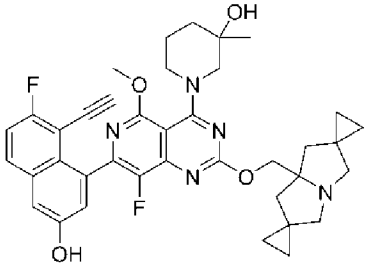
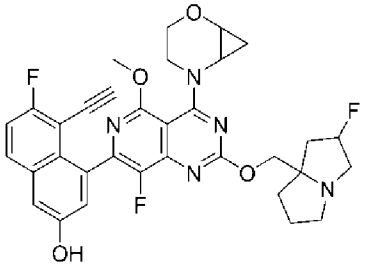
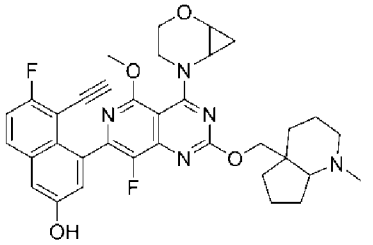
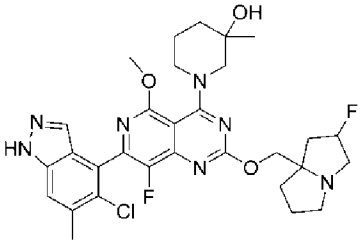
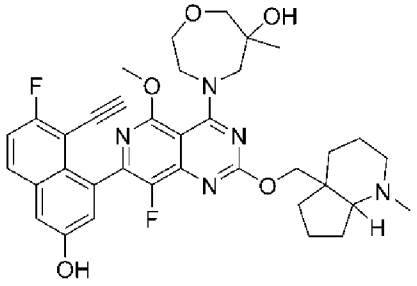

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

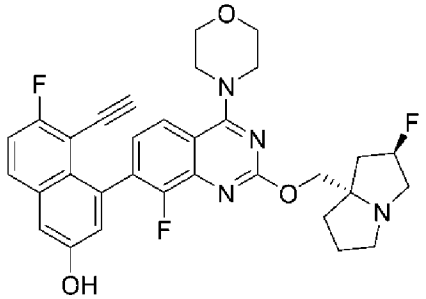
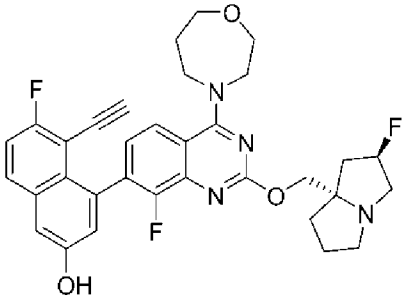
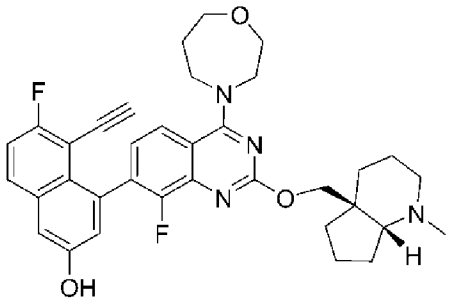
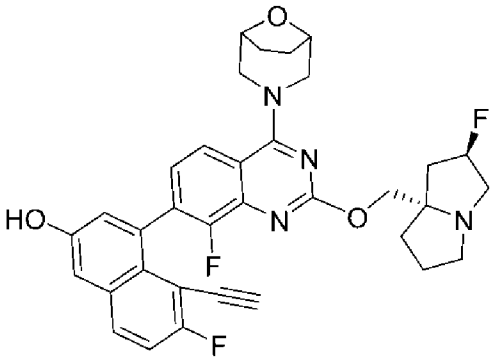


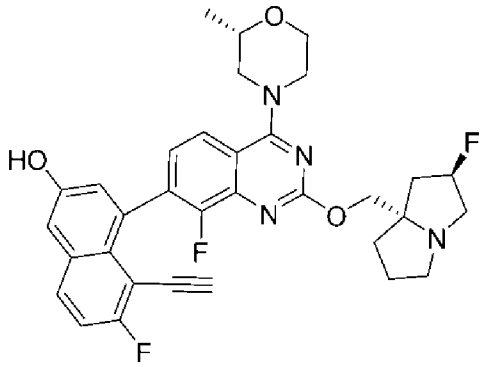
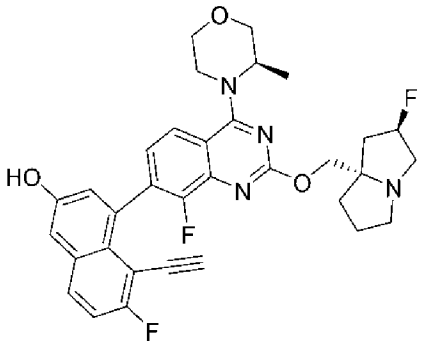
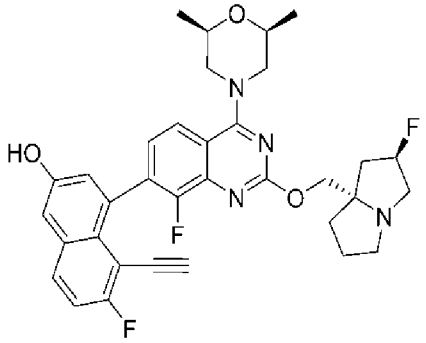
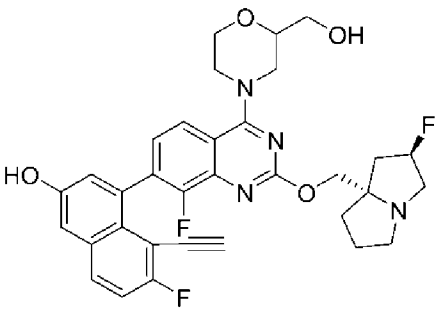
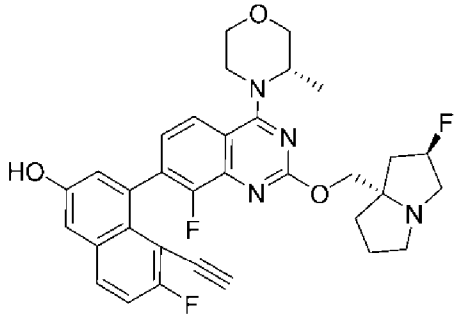
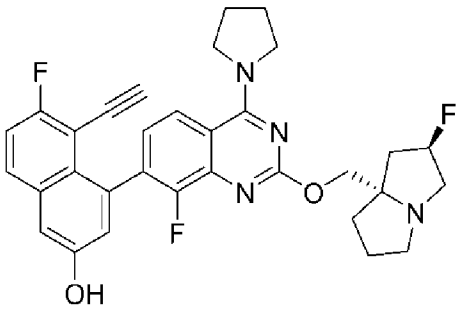
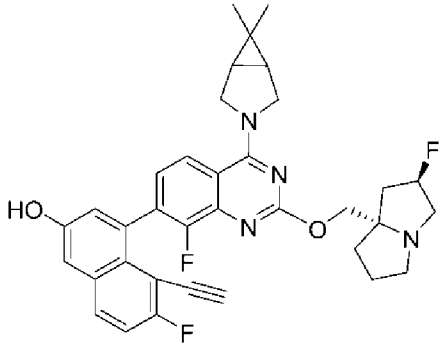
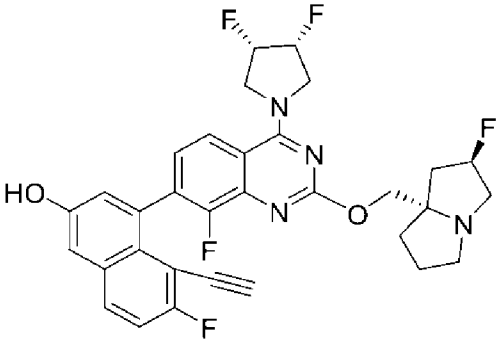
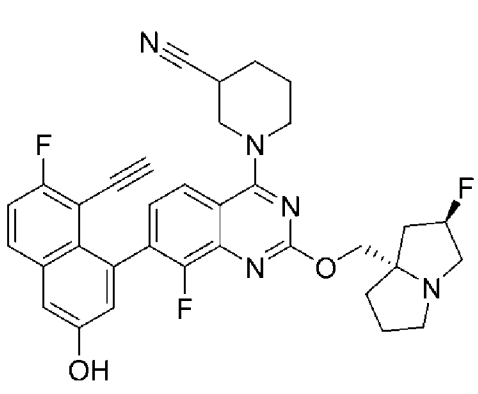
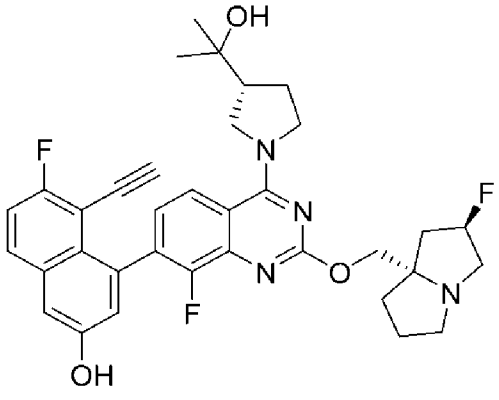

、
、
、
、
、
、
、
及
；

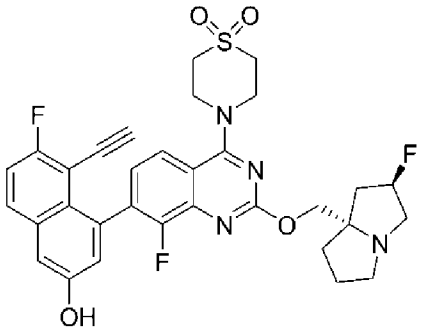
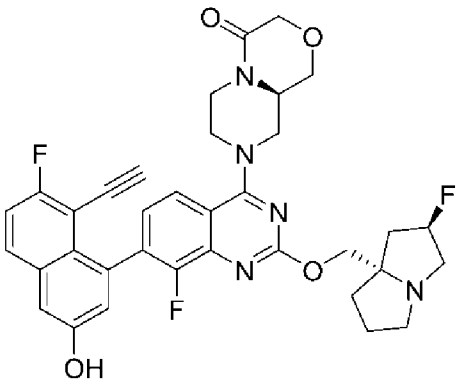
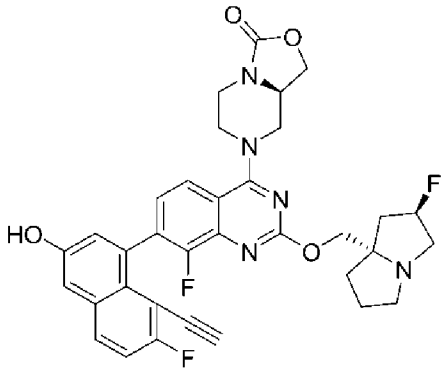
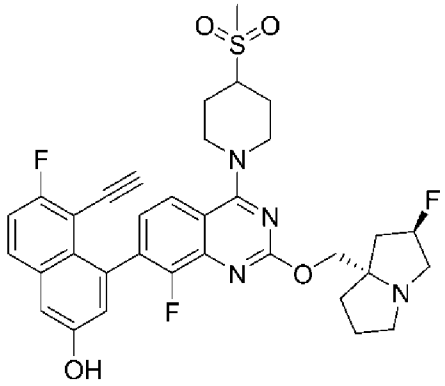
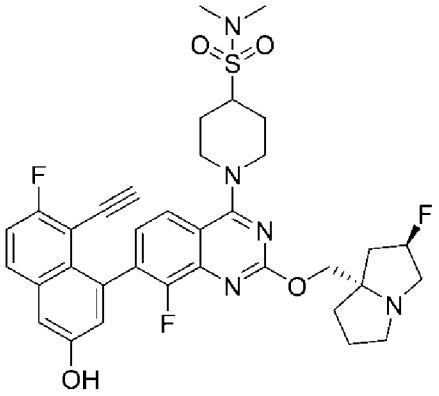
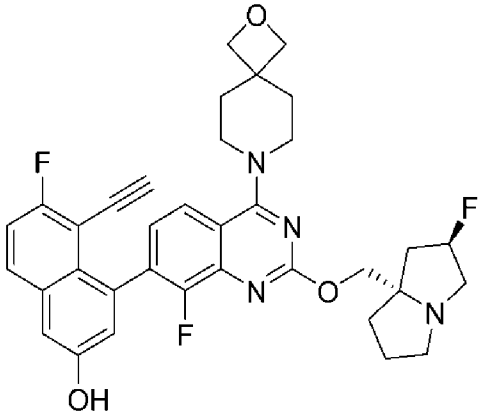
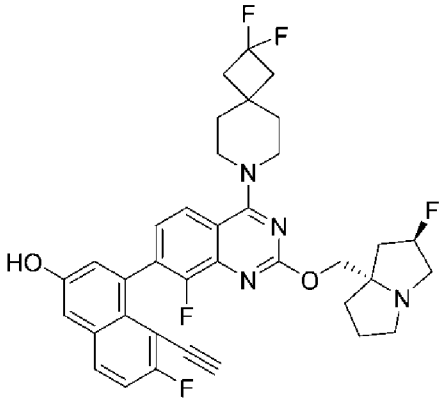
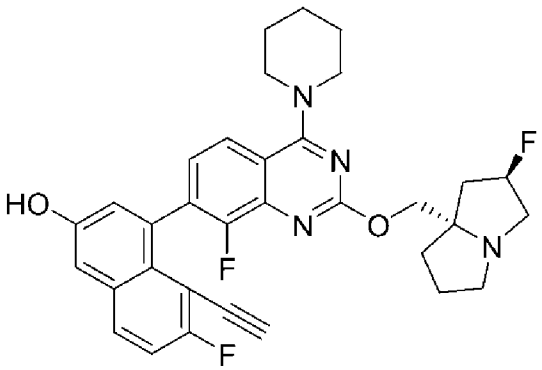
或其醫藥學上可接受之鹽。

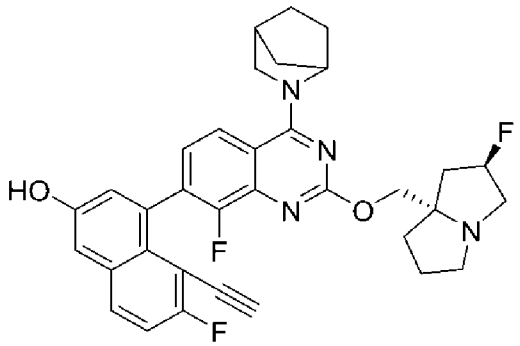
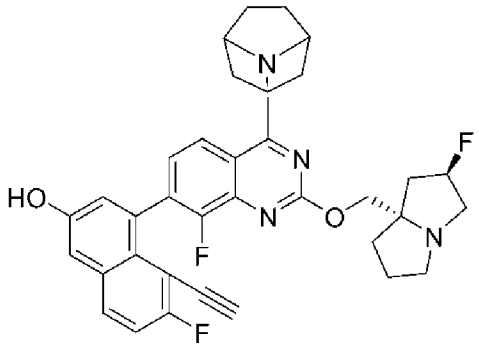
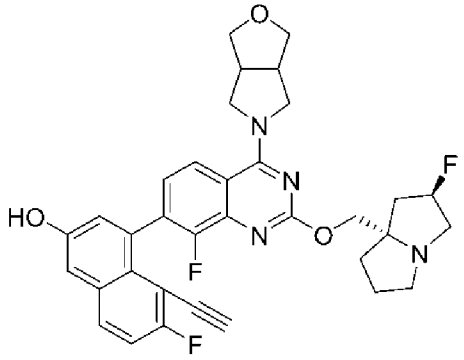
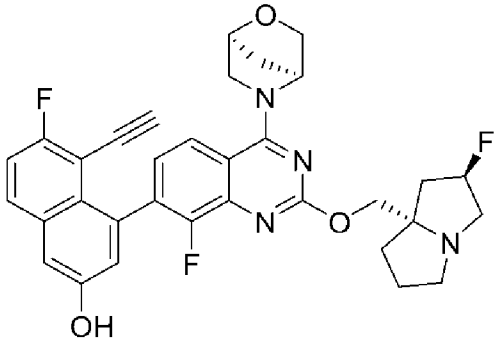
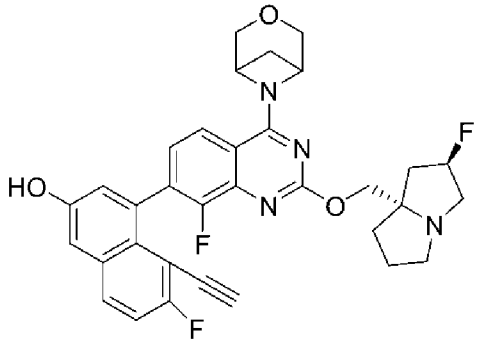
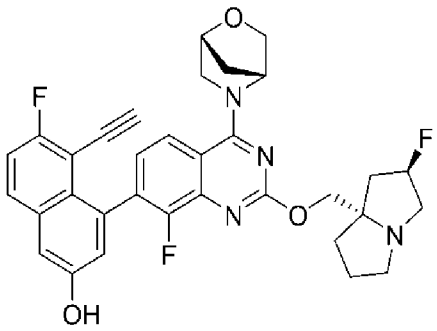
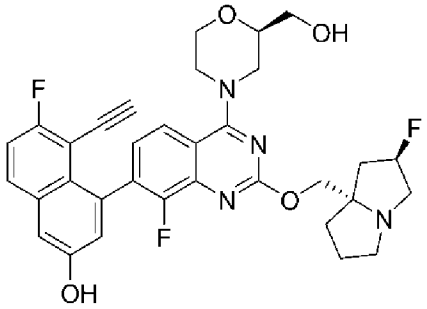
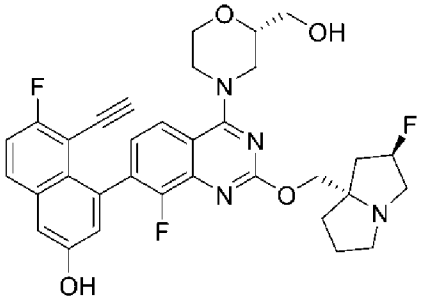
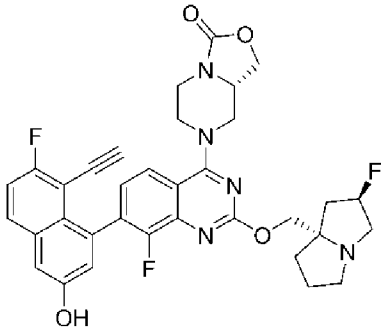
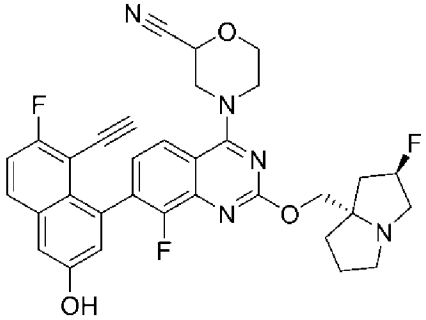
【請求項41】

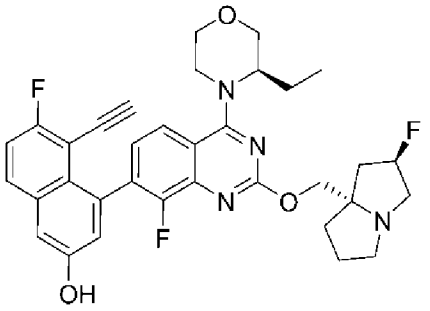
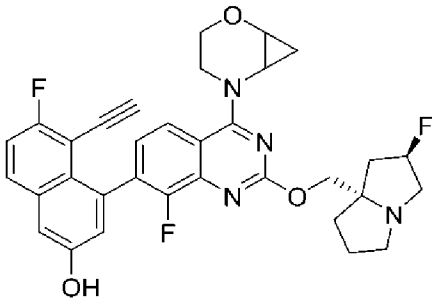
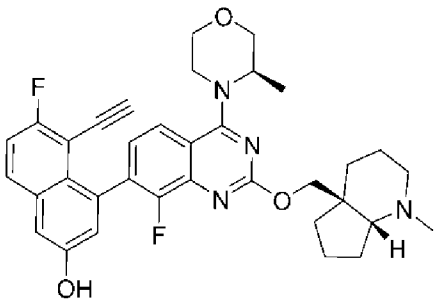
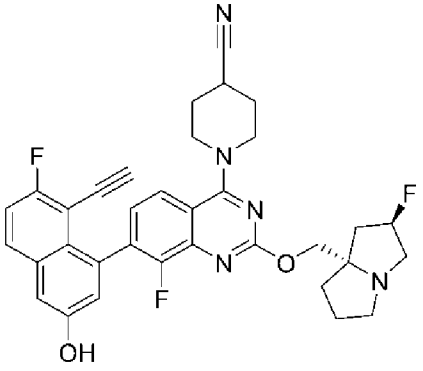
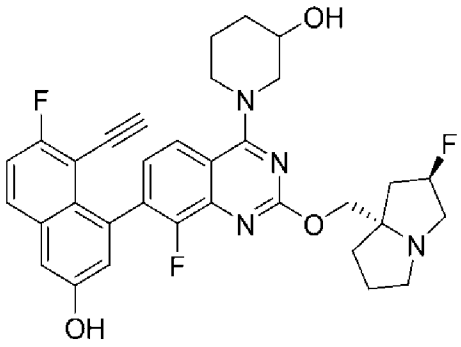
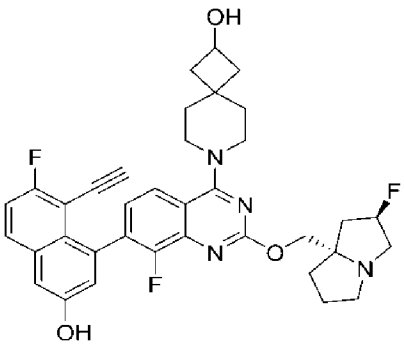
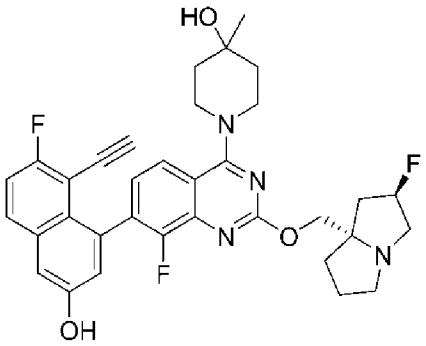
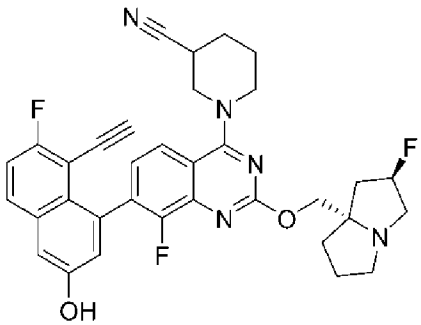
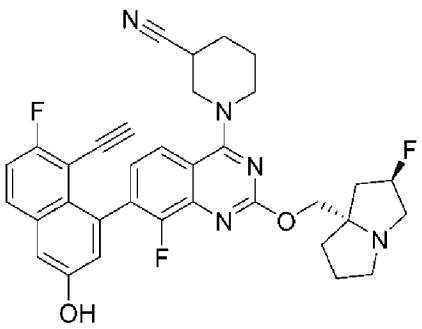
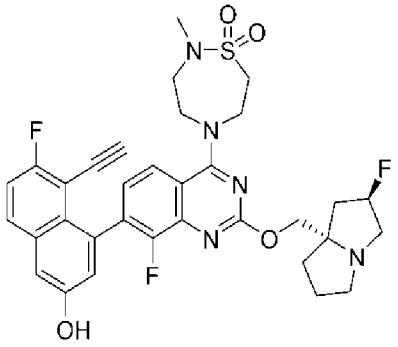
如請求項40之化合物，其選自由以下組成之群：

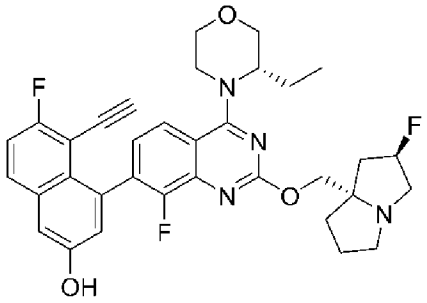
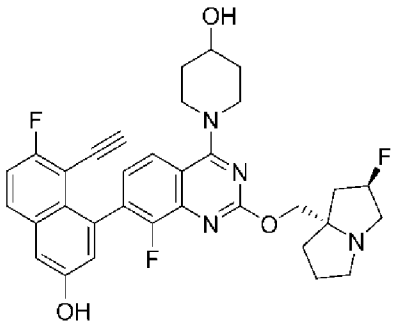
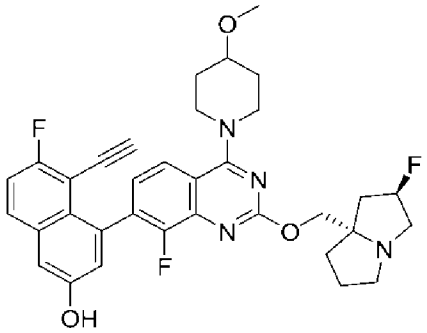
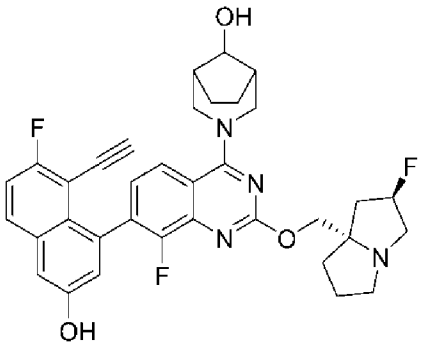
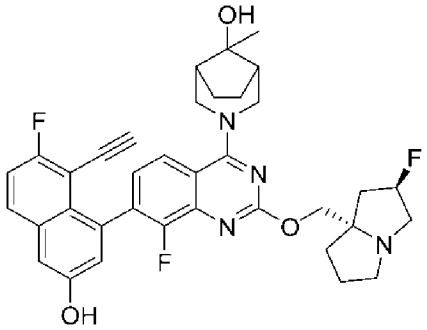
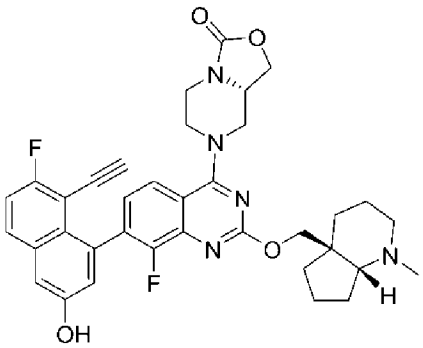
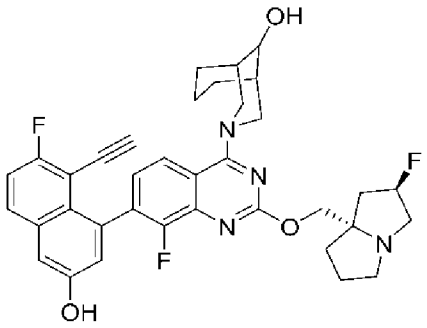
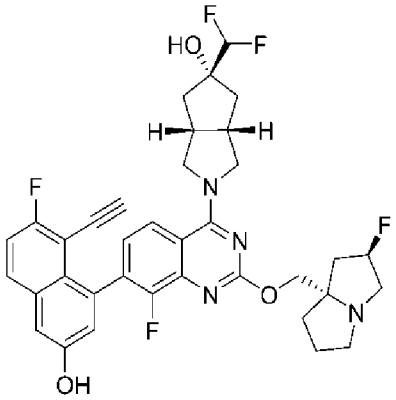
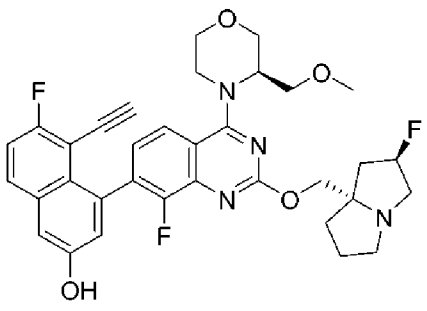
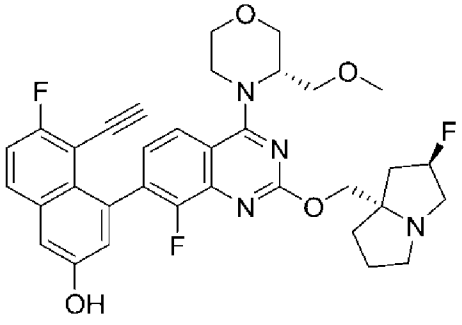

、
、
、
、

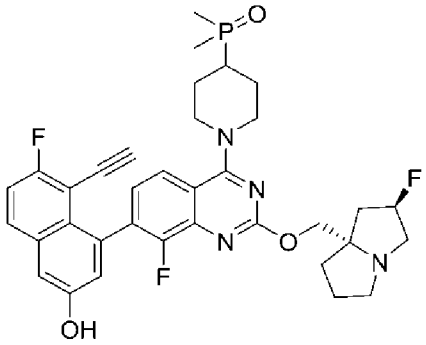
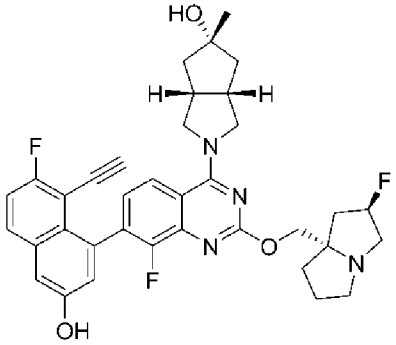
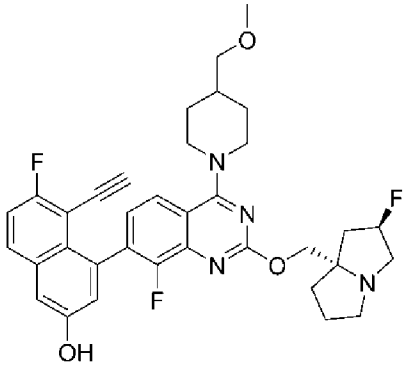
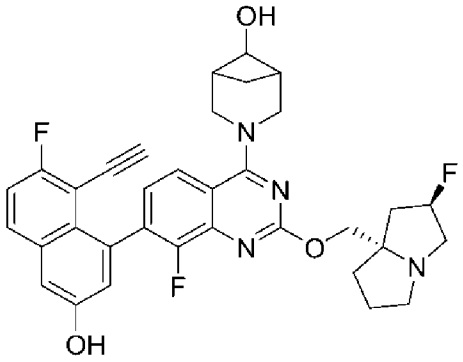
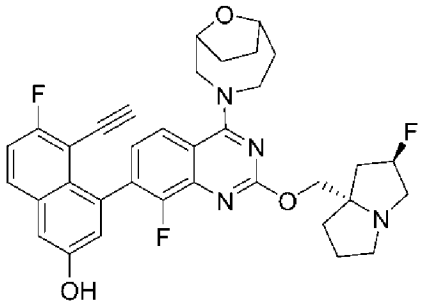
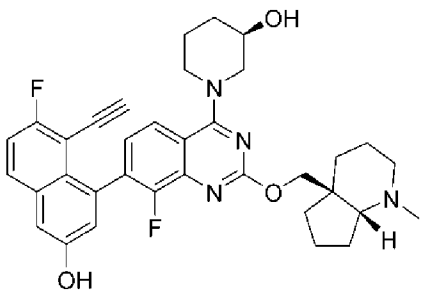
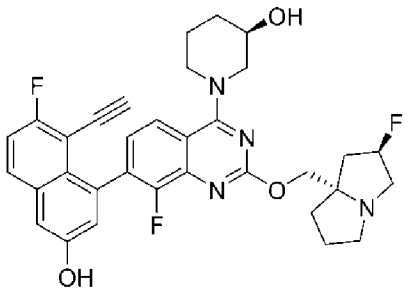
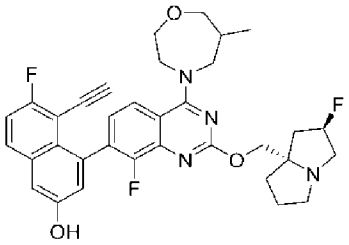
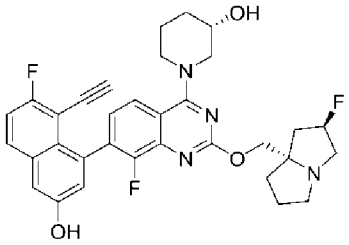
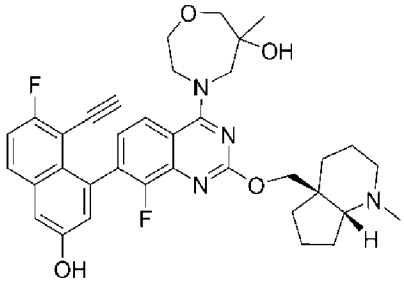
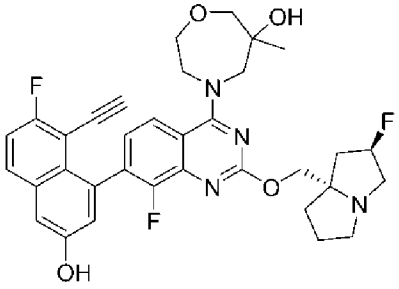

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

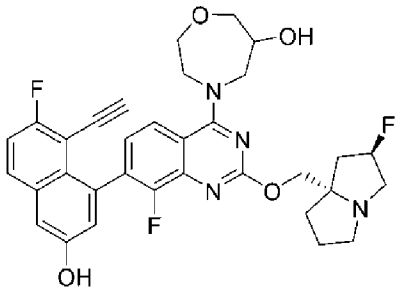
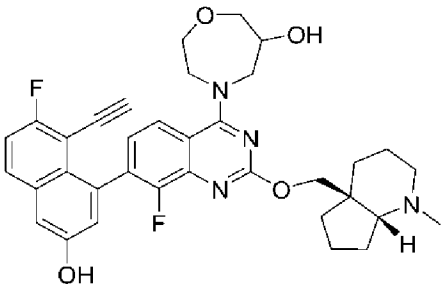
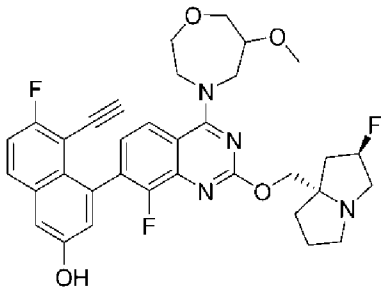
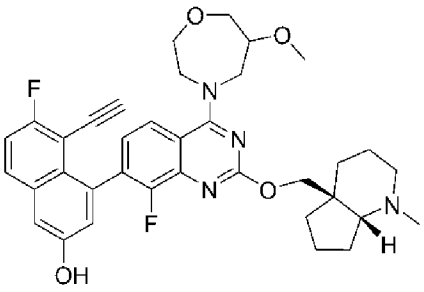
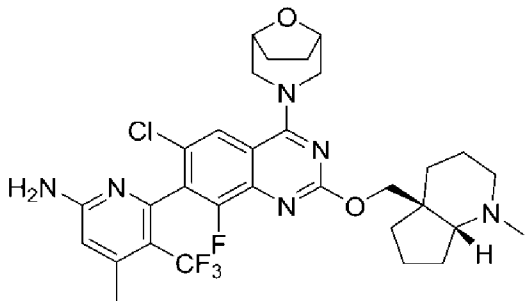
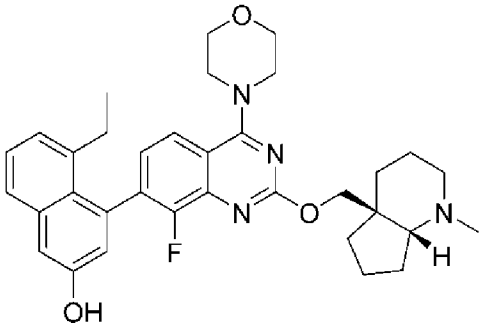
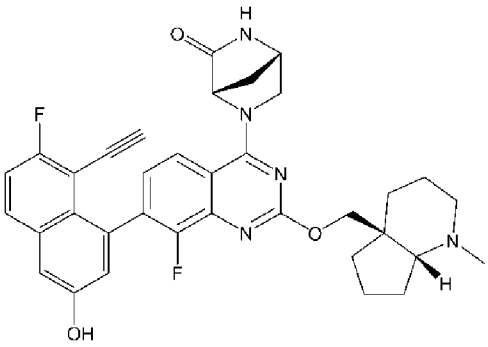
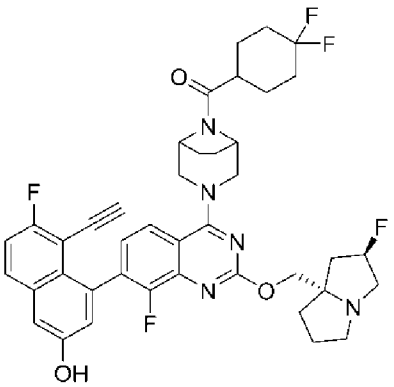
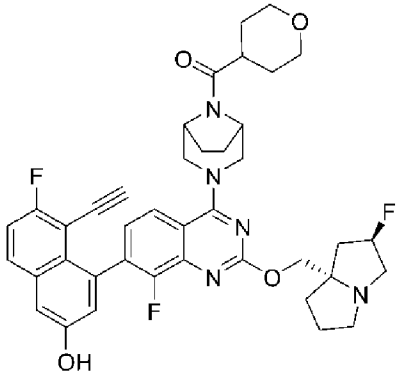
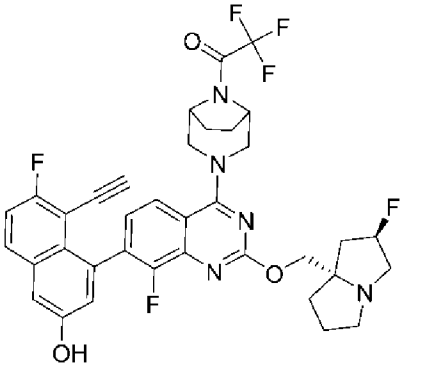

、

、

、

、

、

、

、

、

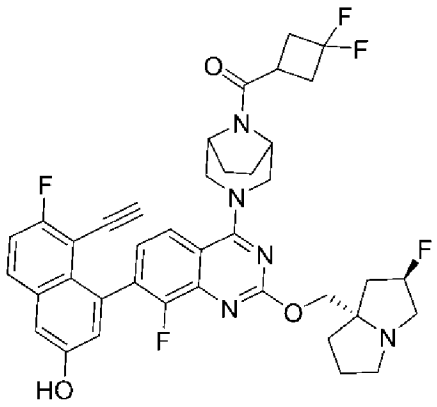
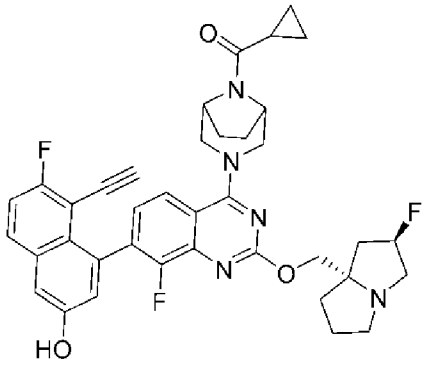
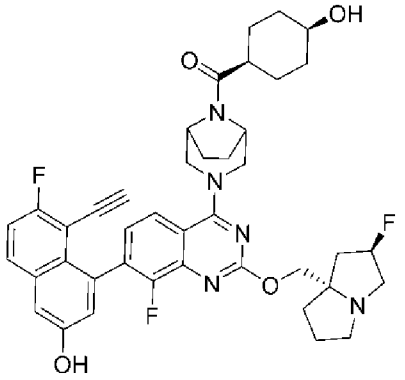
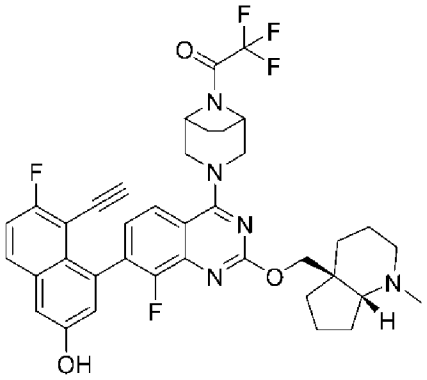
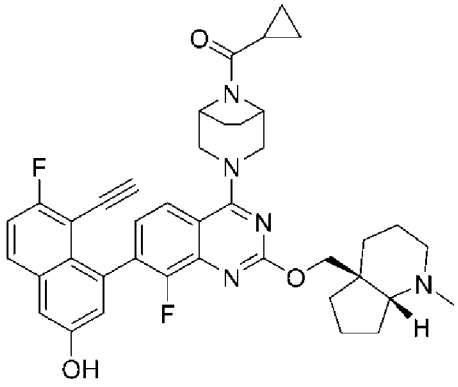
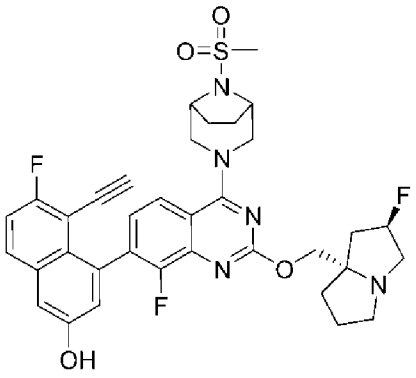
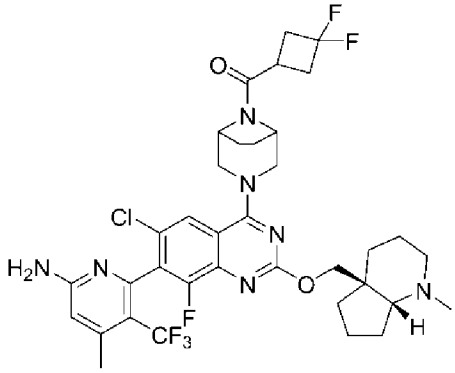
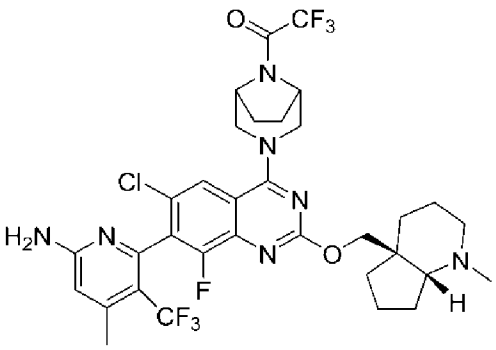

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

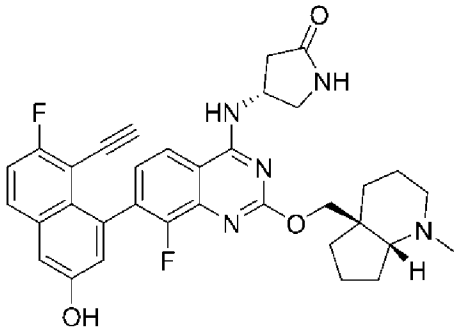
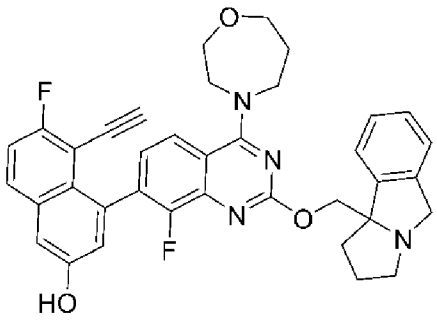
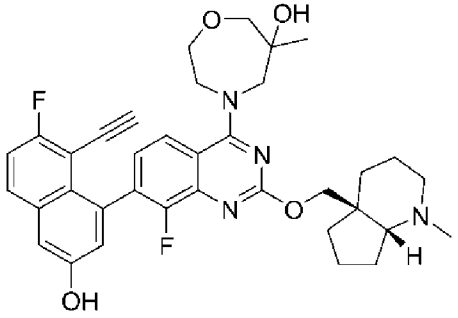
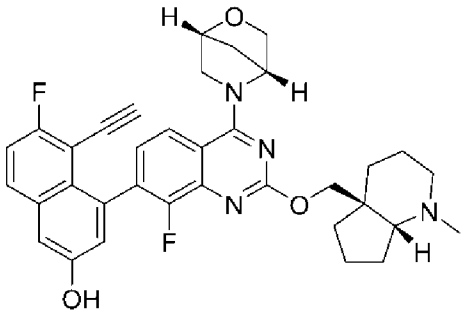
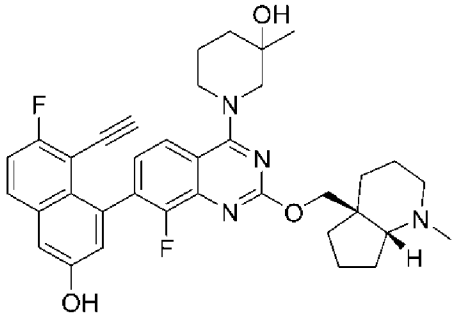
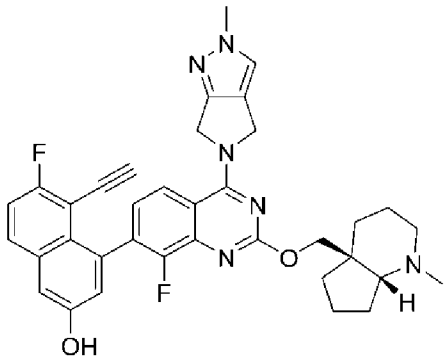
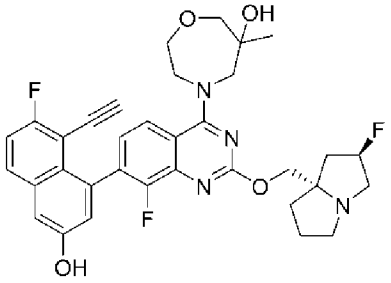
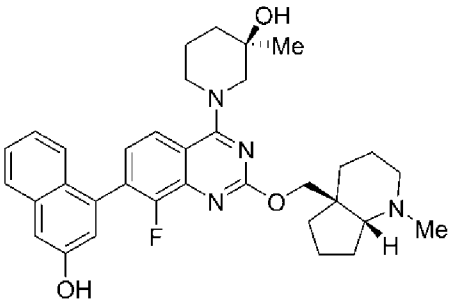
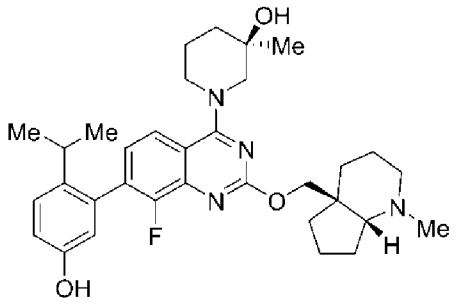
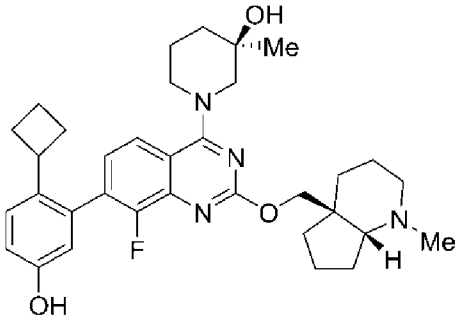

、

、

、

、

、

、

、

異構體1、

異構體2、

、

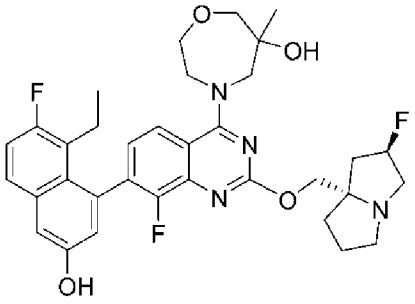
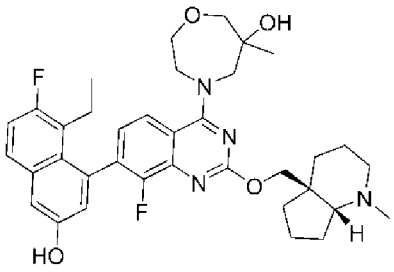

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

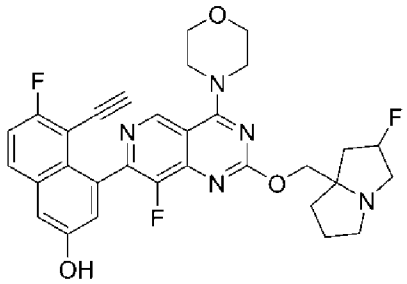
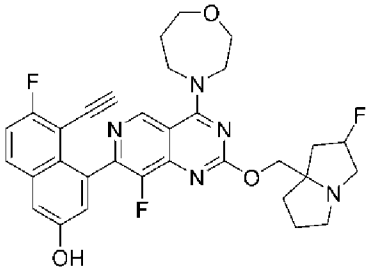
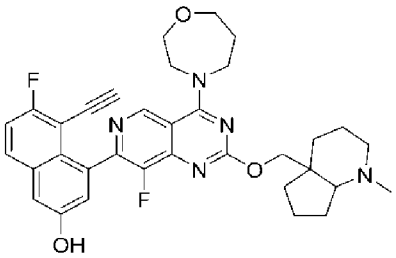
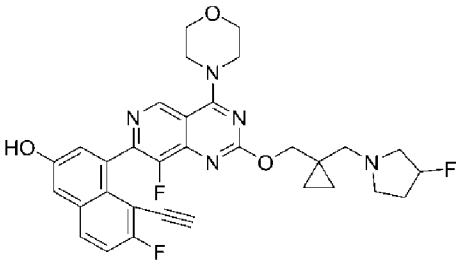
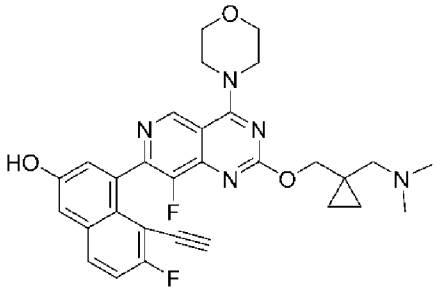
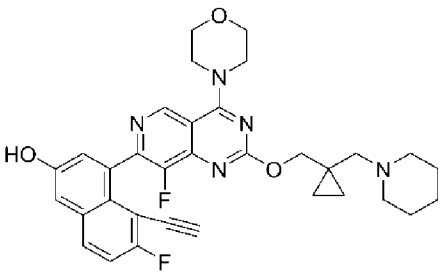
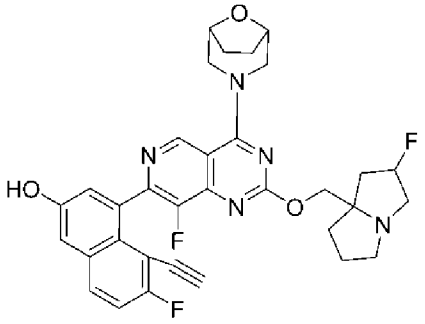
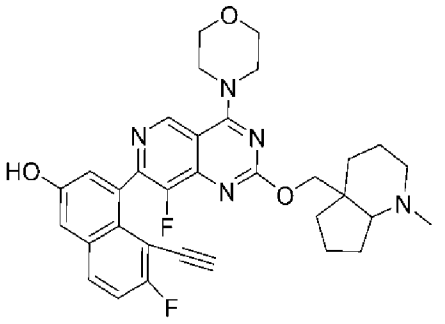

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

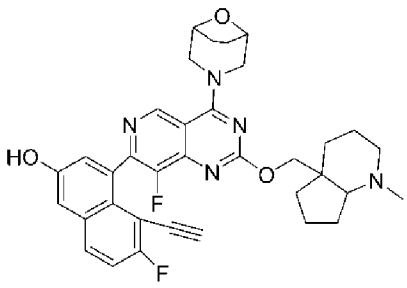
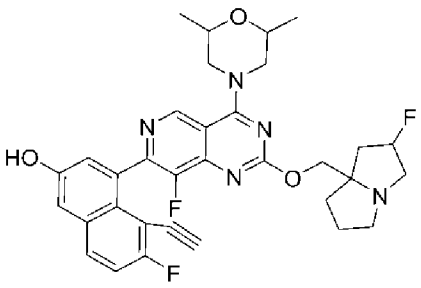
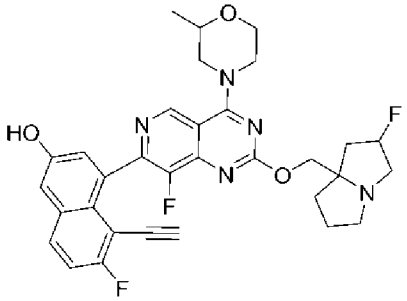
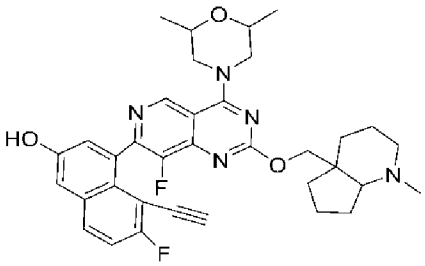
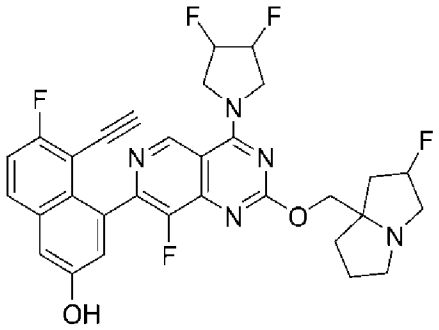
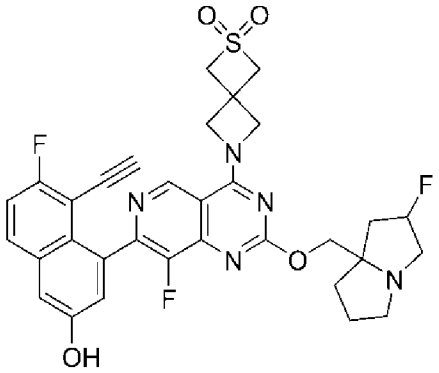
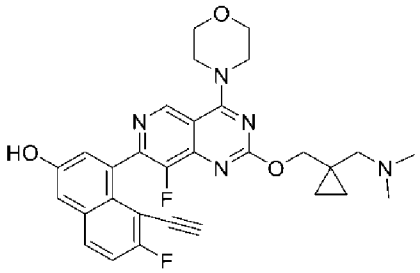
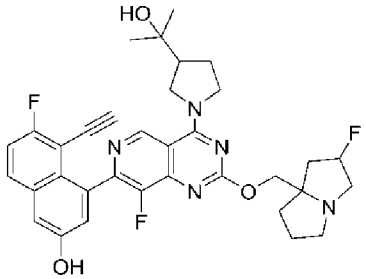
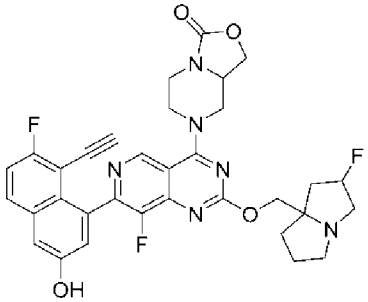
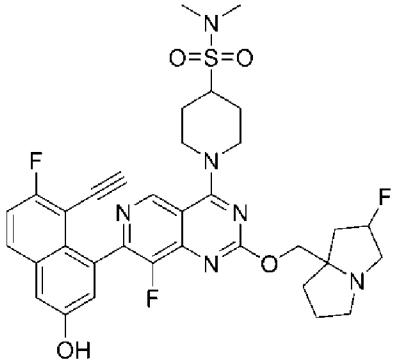
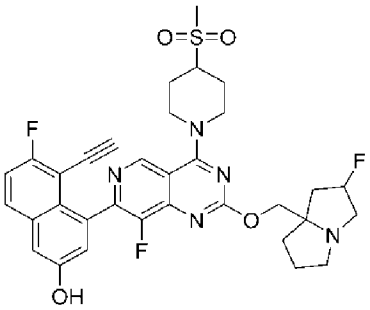
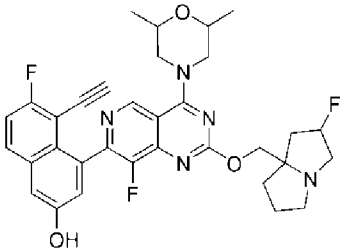

及

；

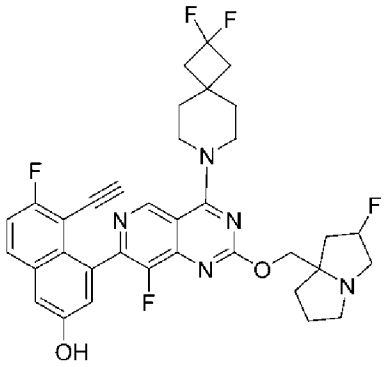
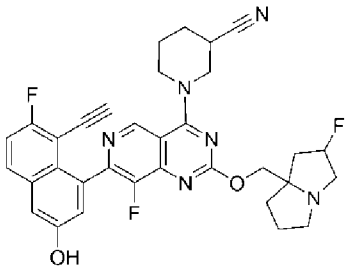
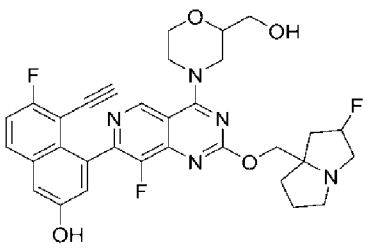
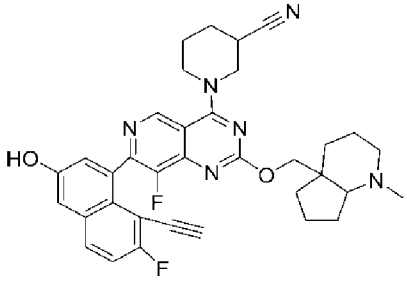
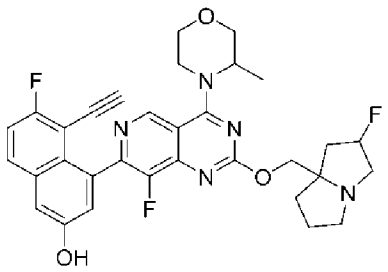
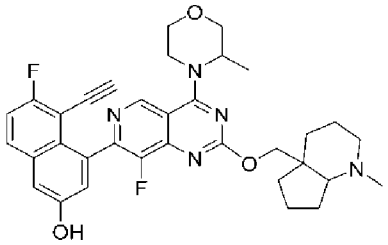
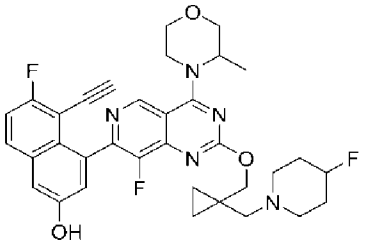
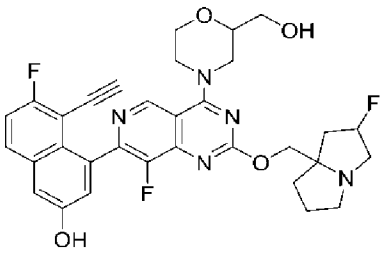
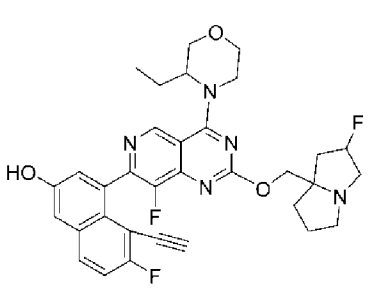
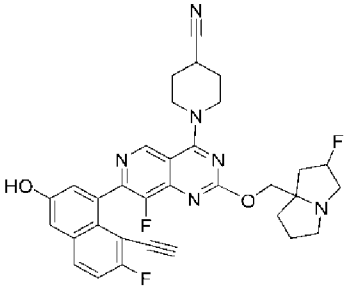
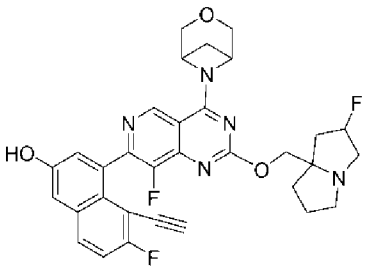
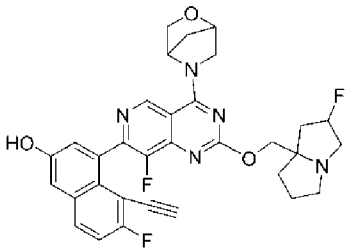
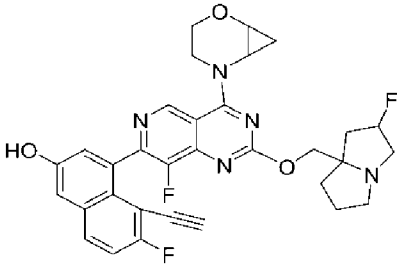
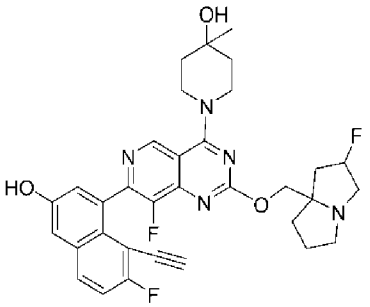
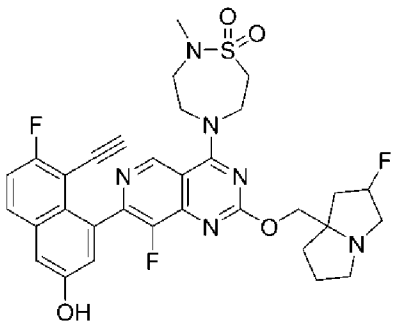
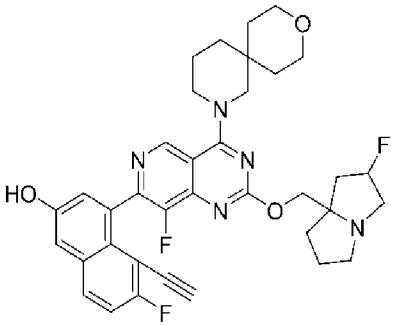
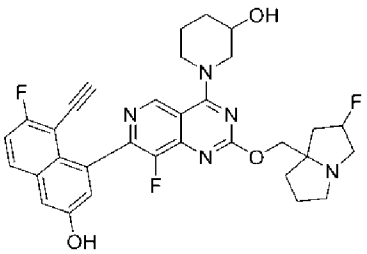
或其醫藥學上可接受之鹽。

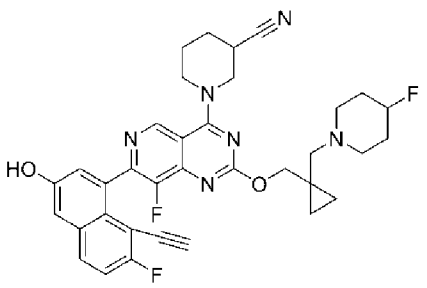
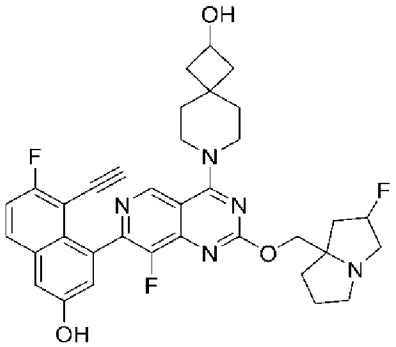
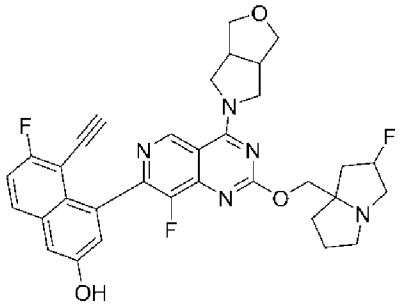
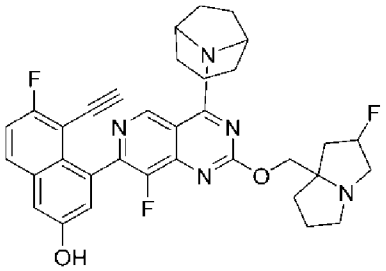
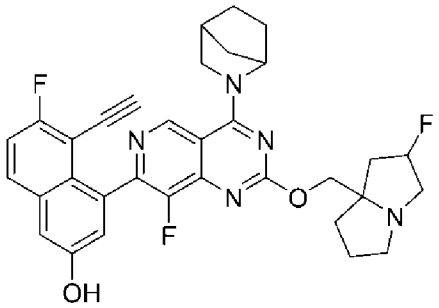
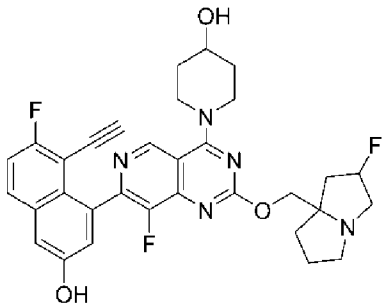
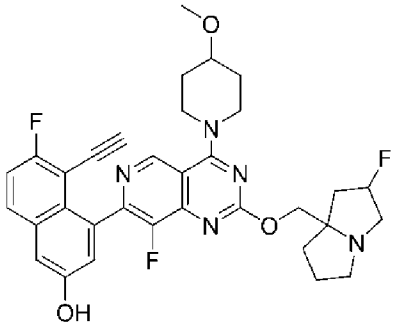
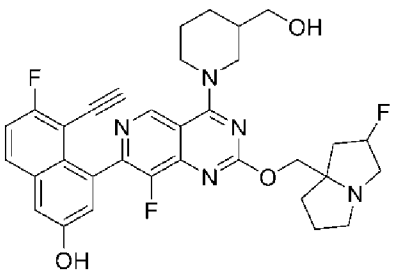
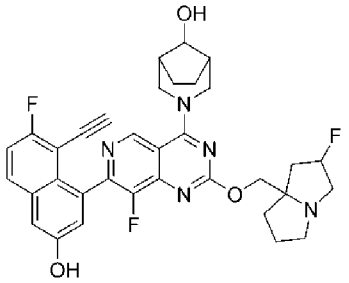
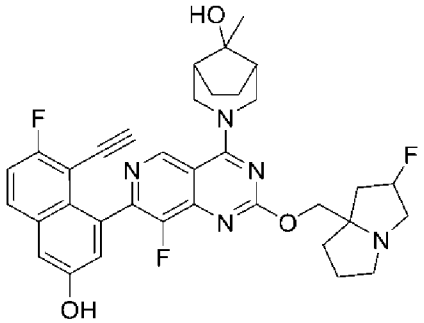
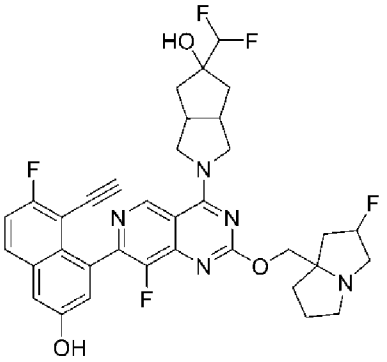
【請求項42】

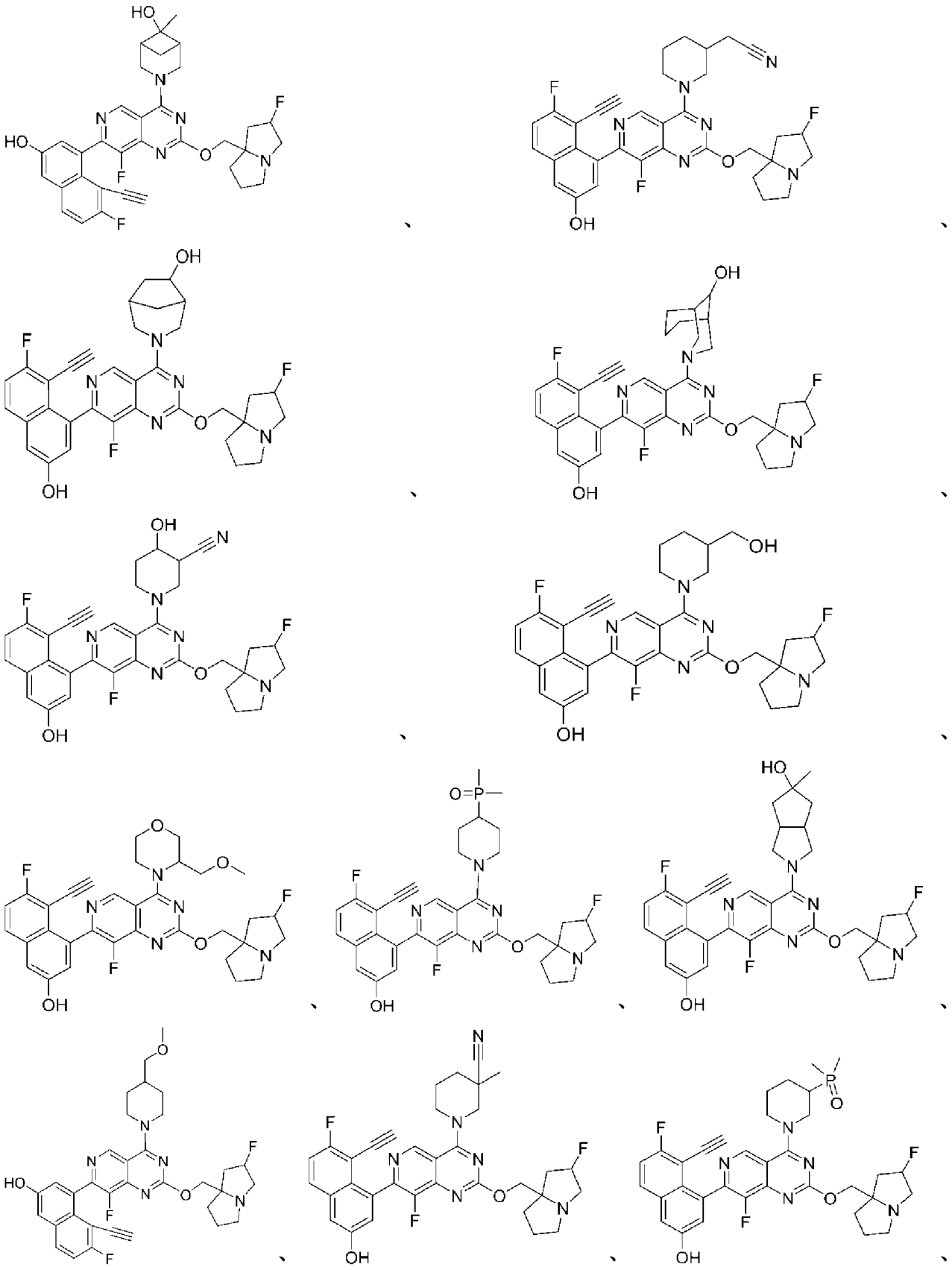
如請求項4之化合物，其選自由以下組成之群：

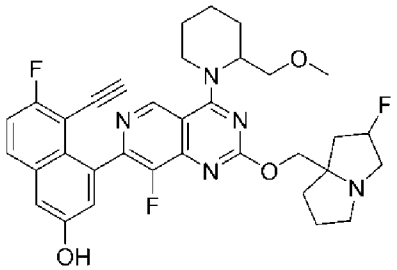
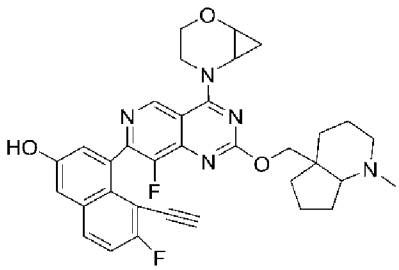
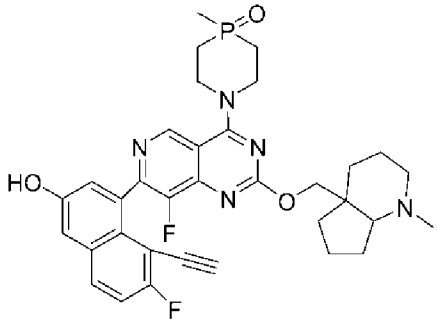
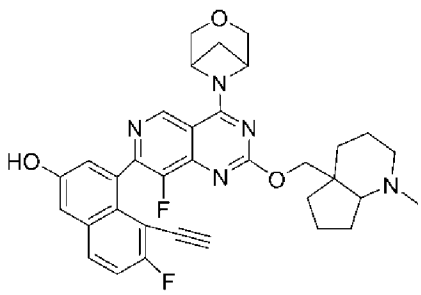
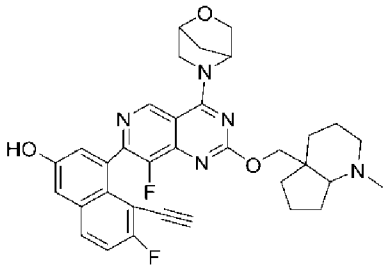
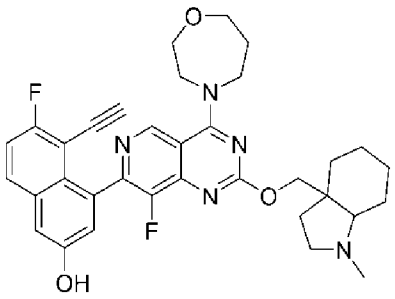
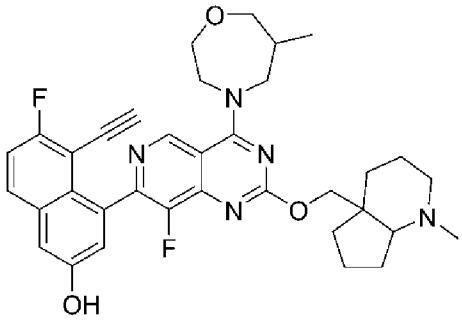
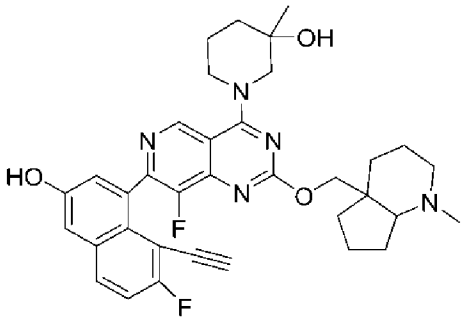
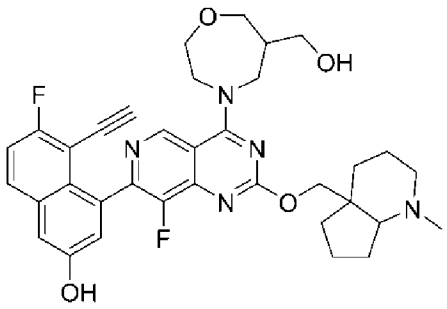
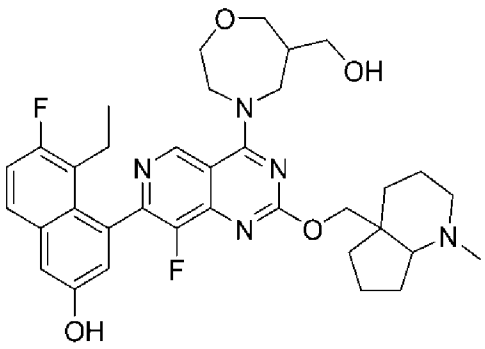

、

、

、

、

、

、

、

、

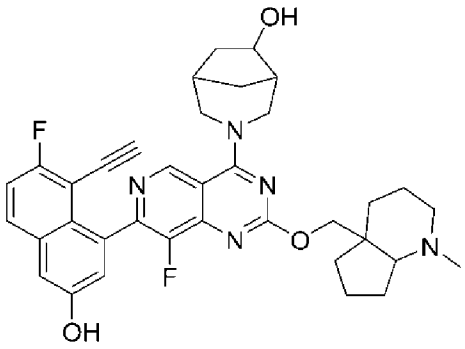
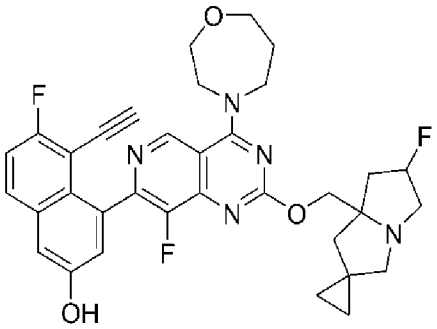
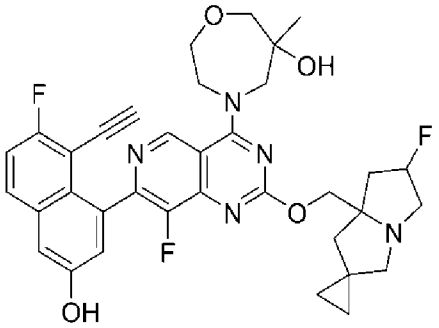
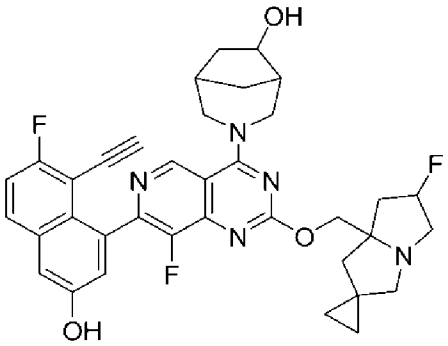
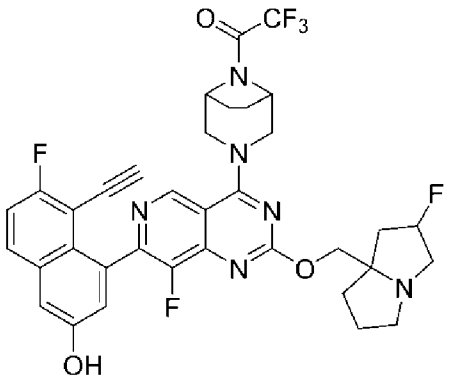
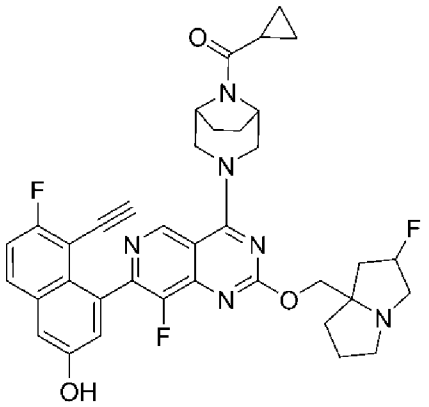
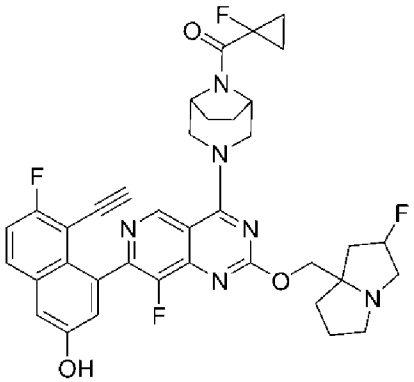
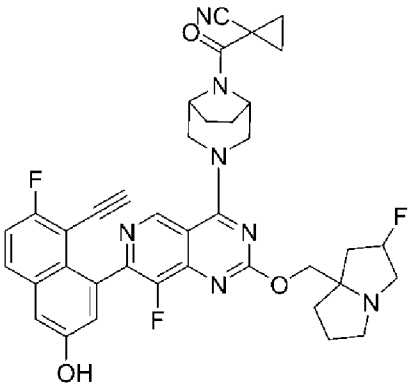

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

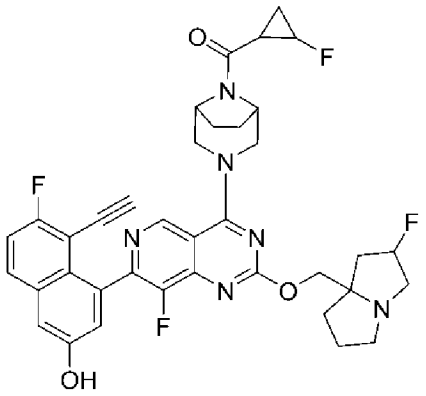
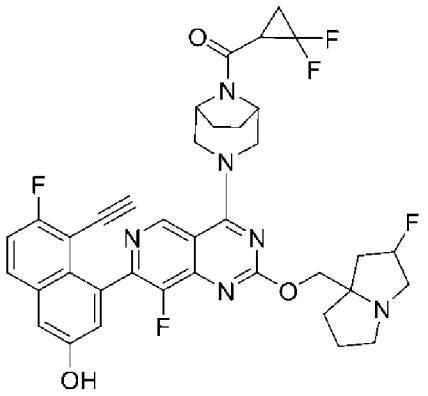
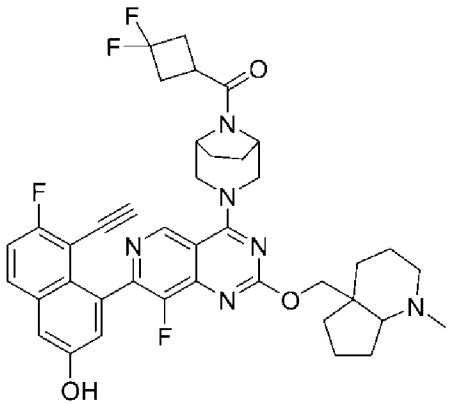
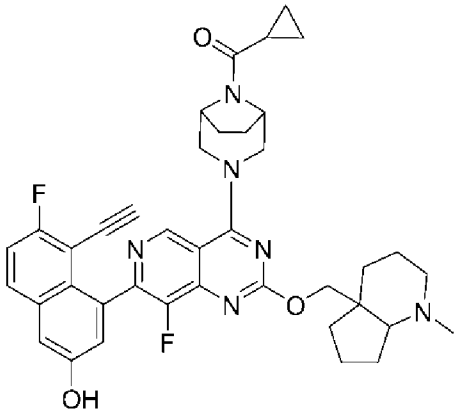
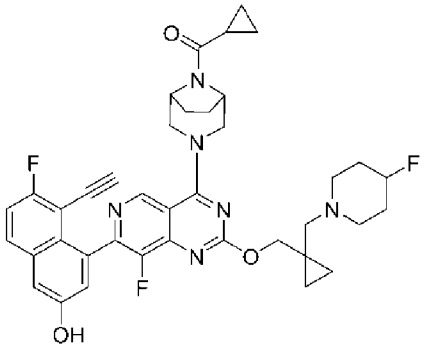
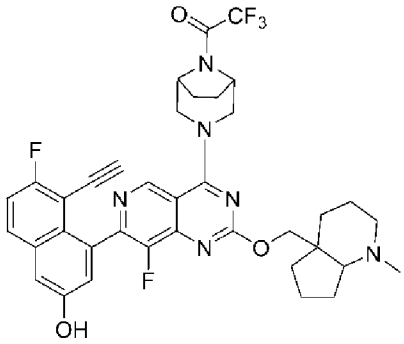
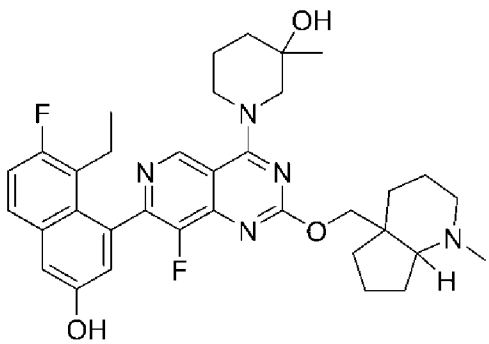
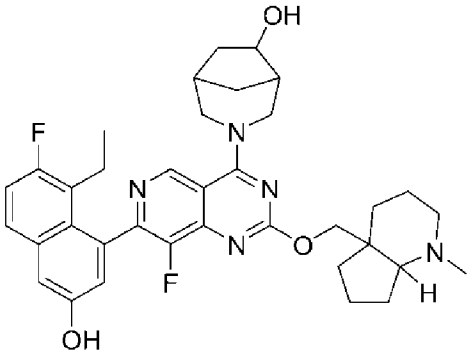
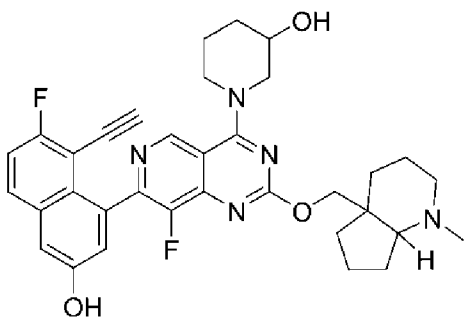
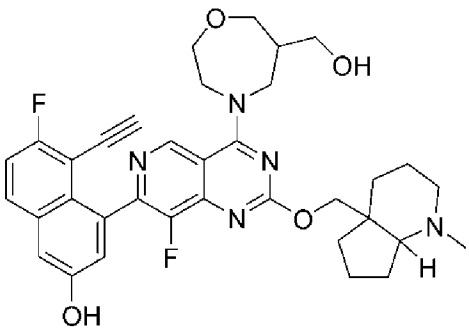

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

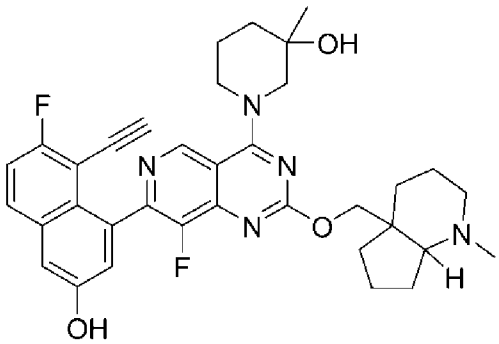
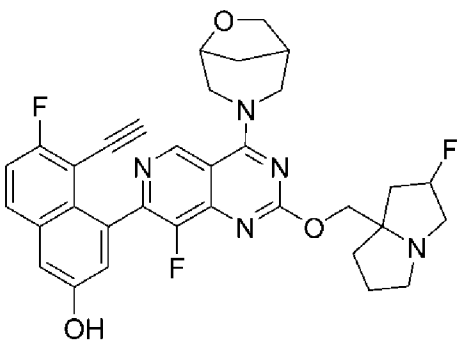
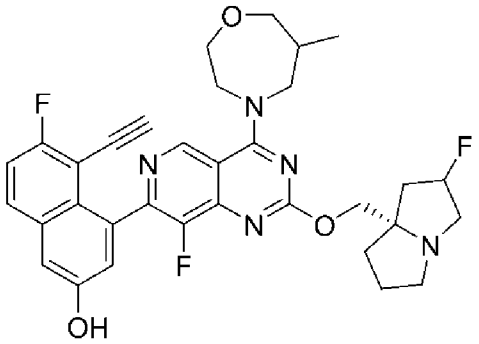
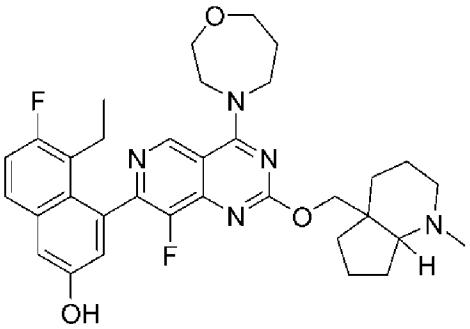
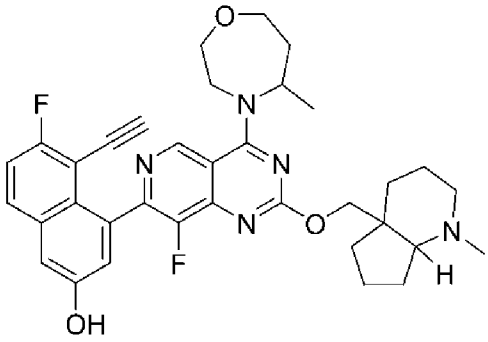
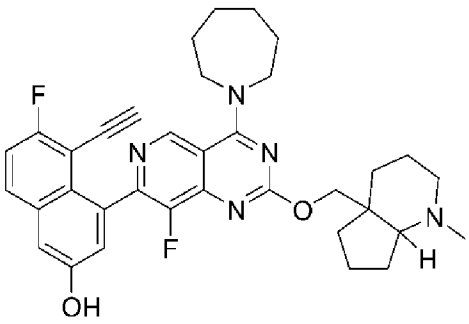
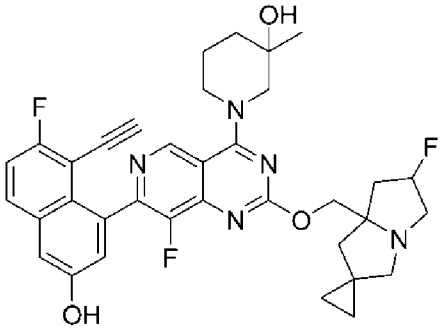
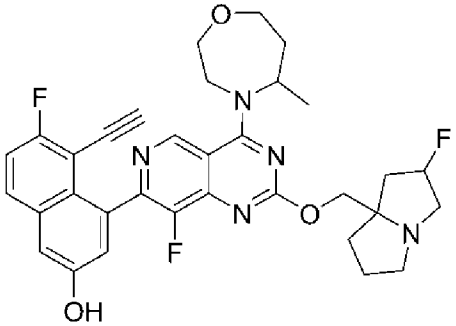
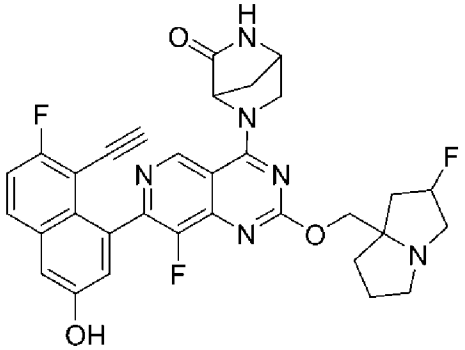
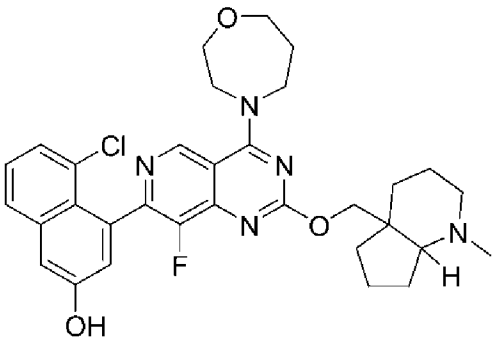

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

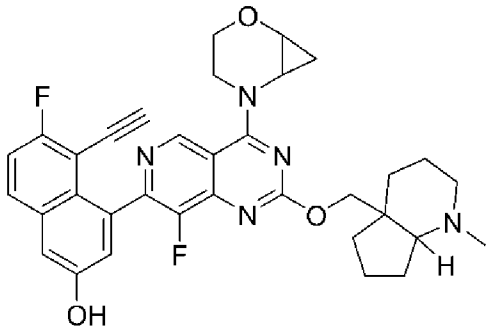
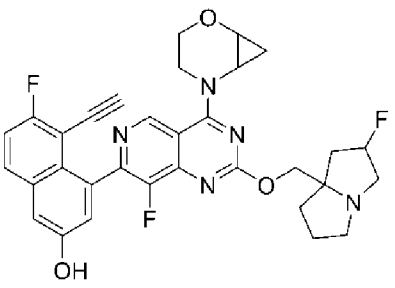
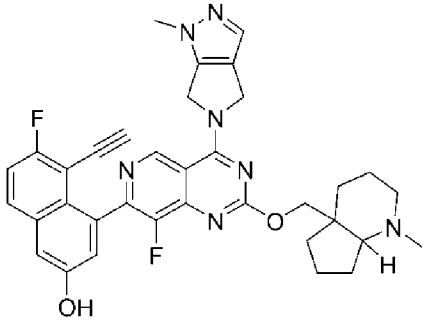
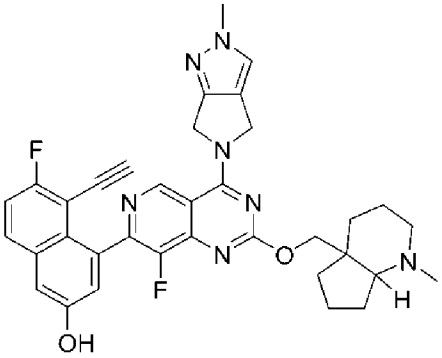
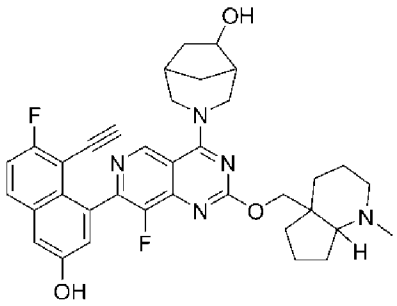
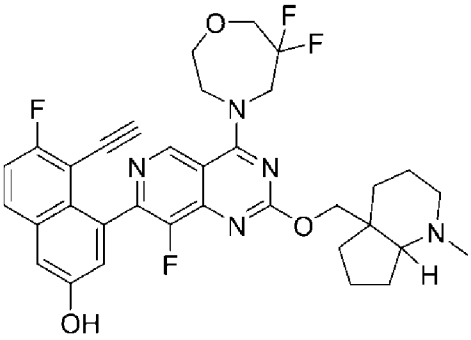
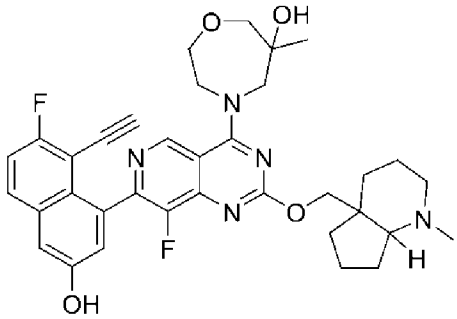
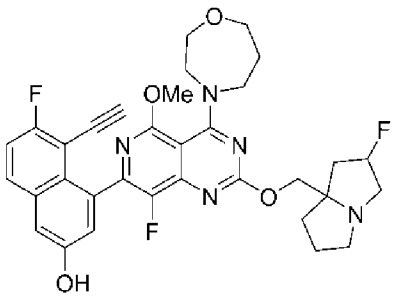
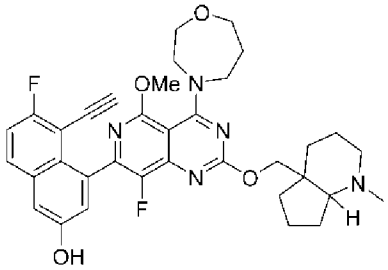
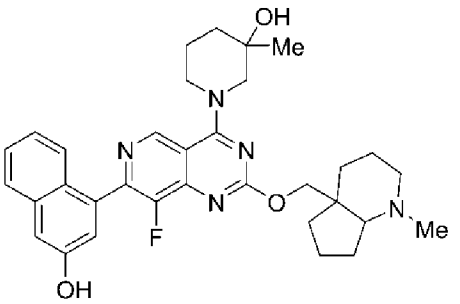


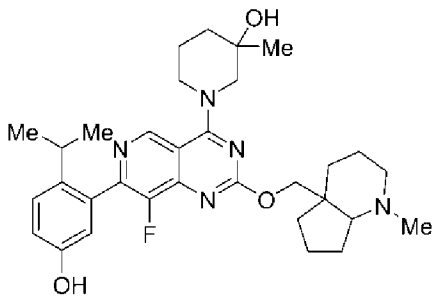
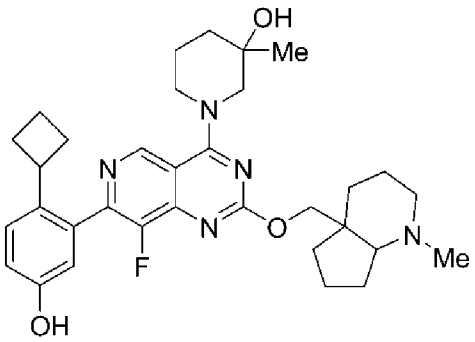
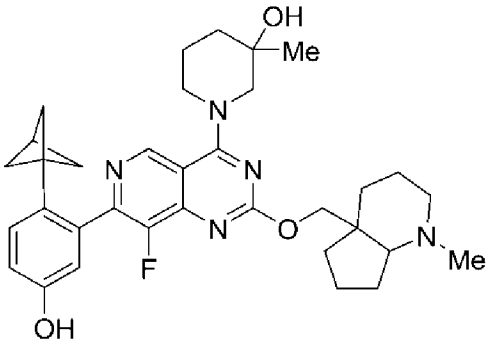
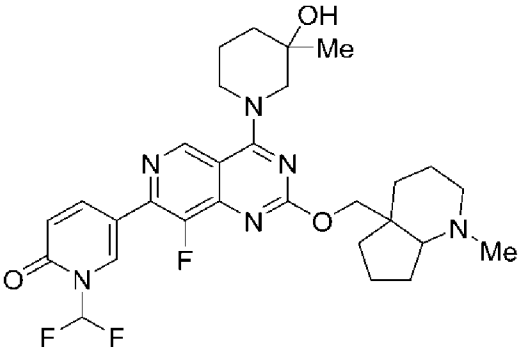
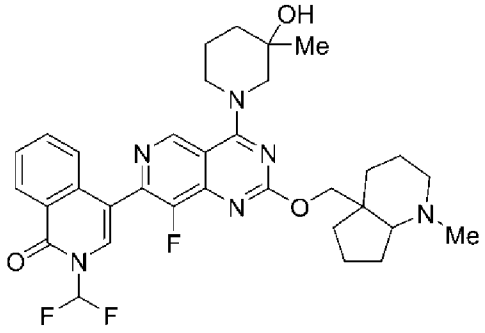
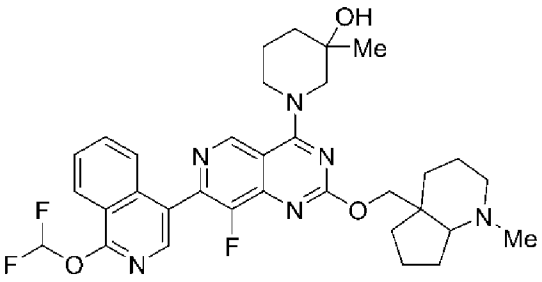
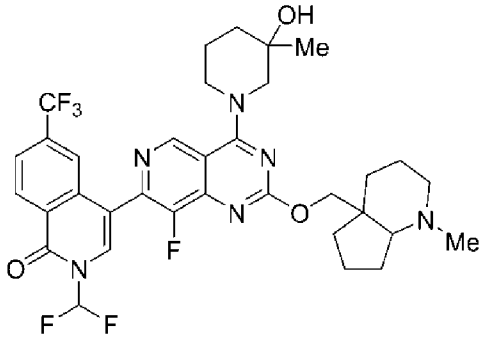
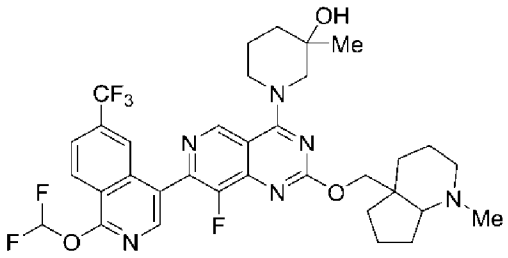
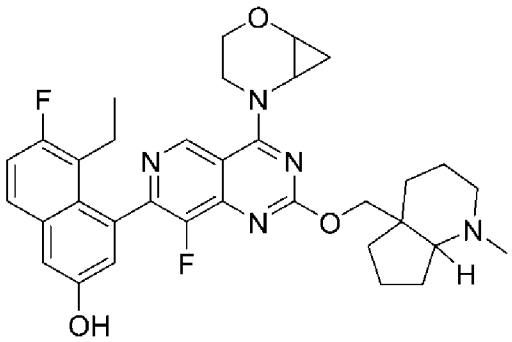
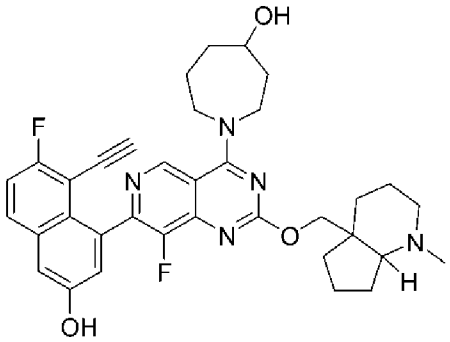

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

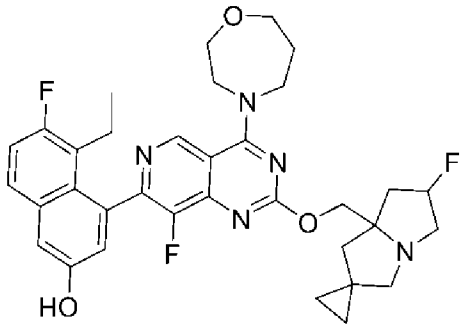
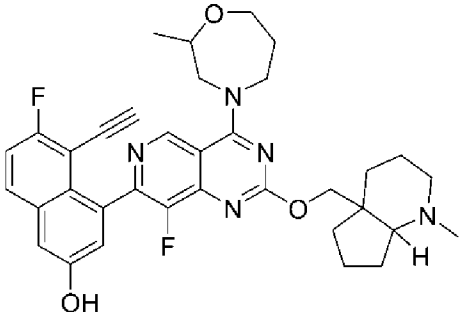
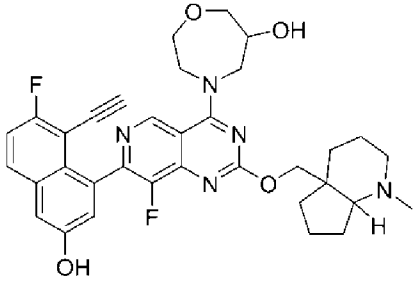
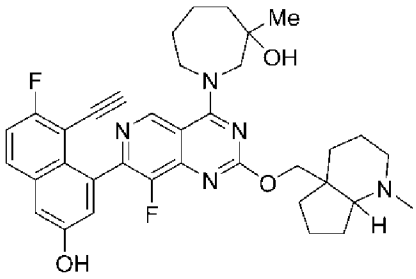
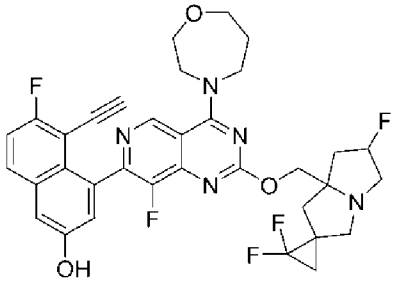
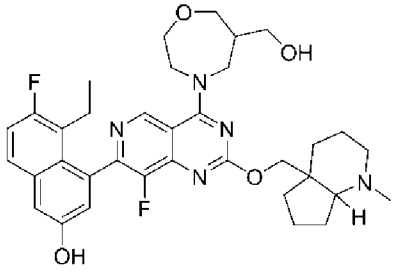
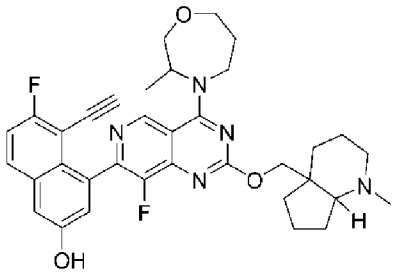
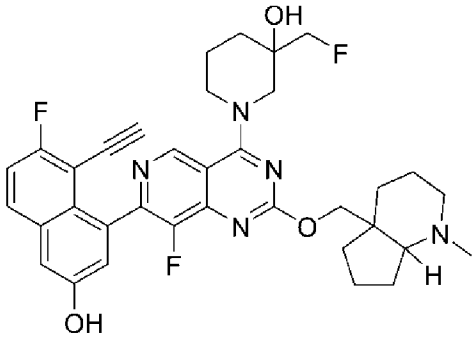
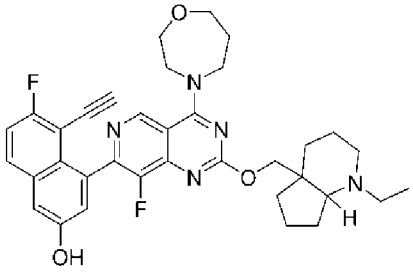
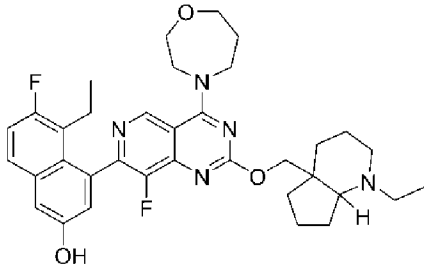
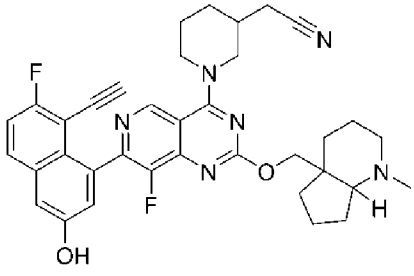
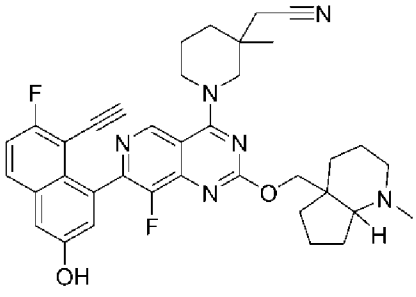

、

、

、

、

、

、

、

、

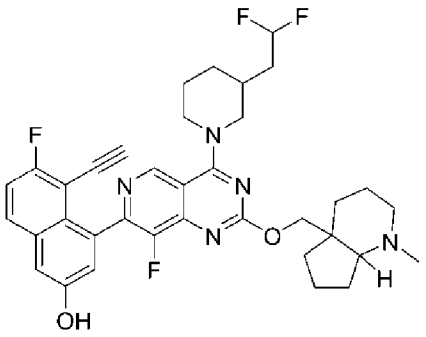
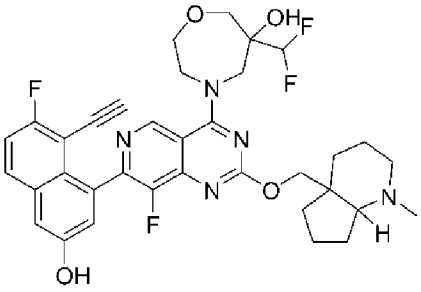
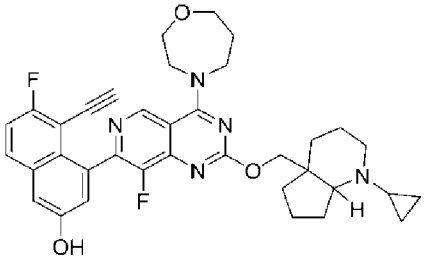
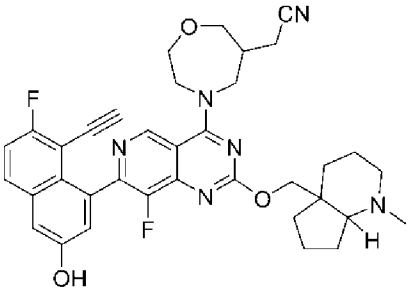
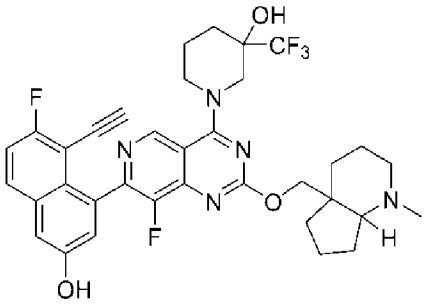
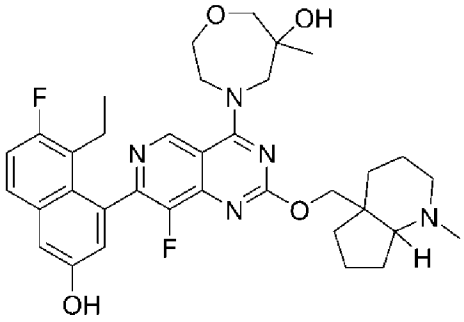
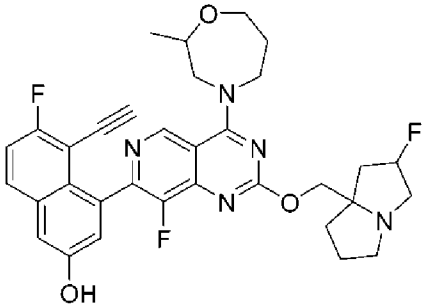
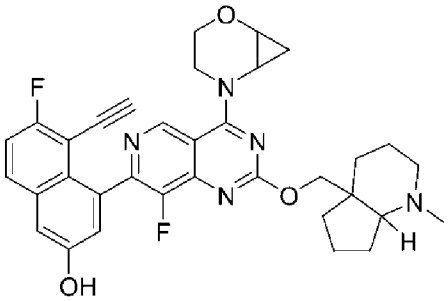
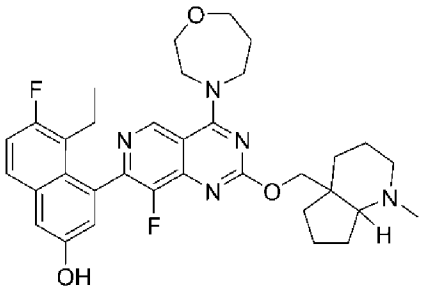
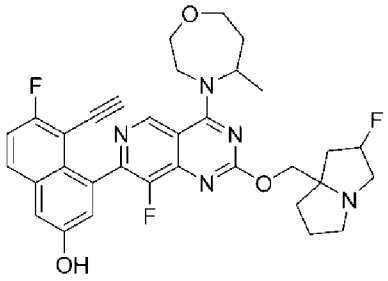

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

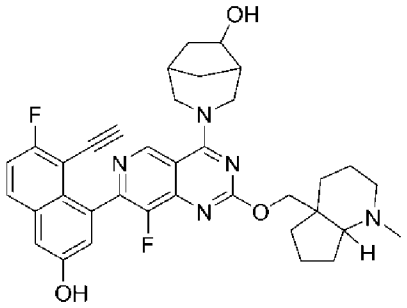
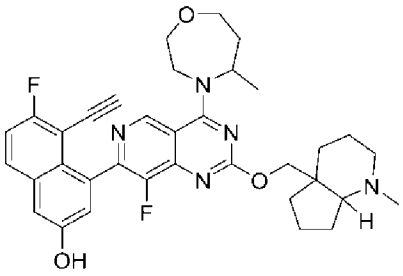
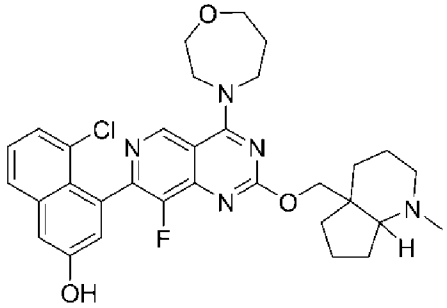
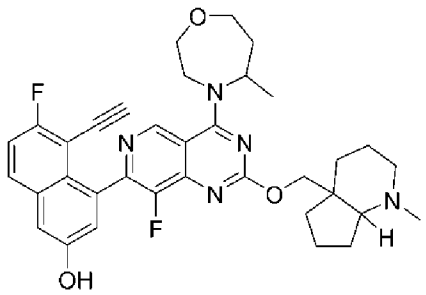
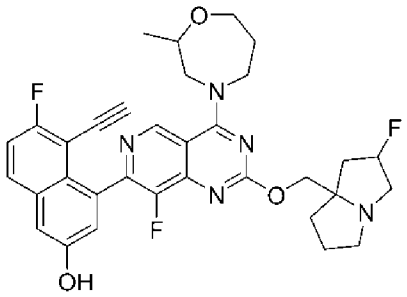
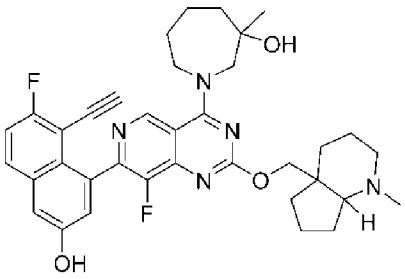
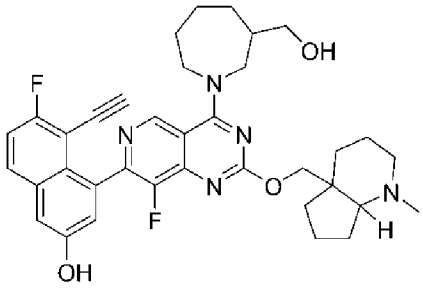
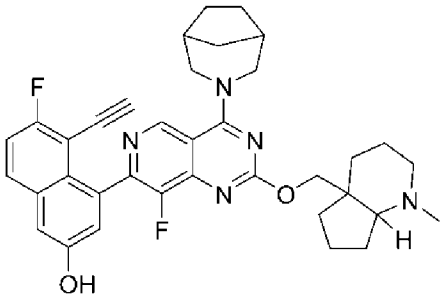
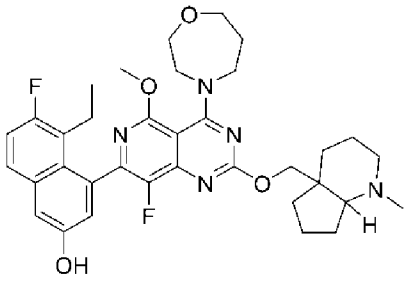
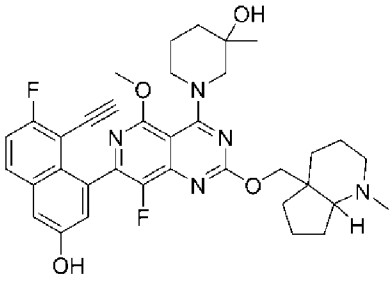
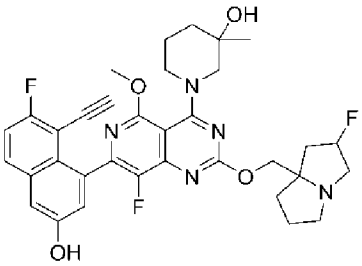
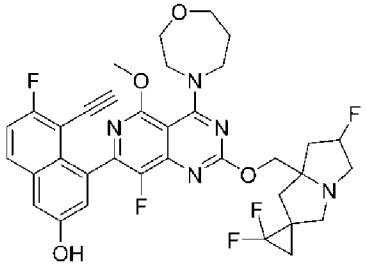
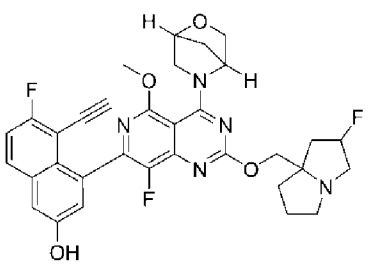
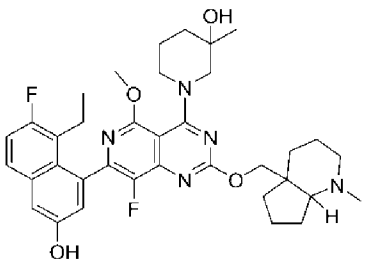

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

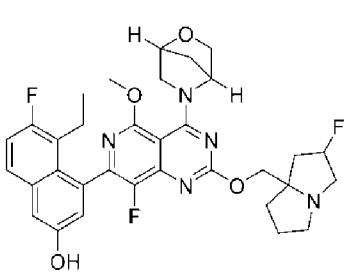
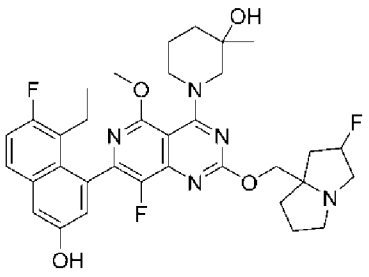
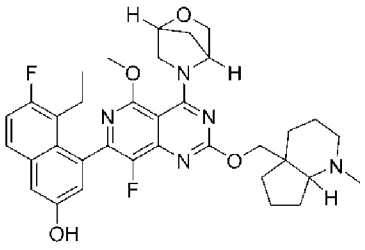
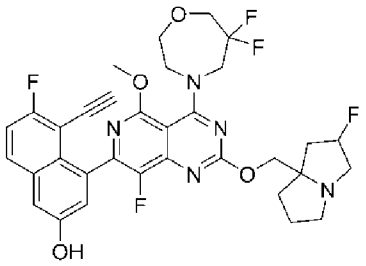
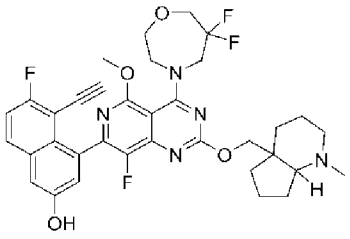
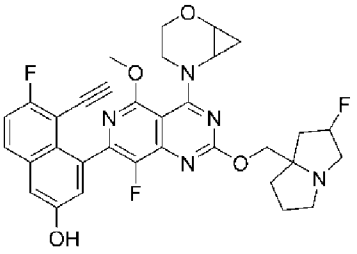
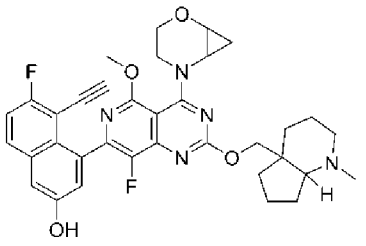
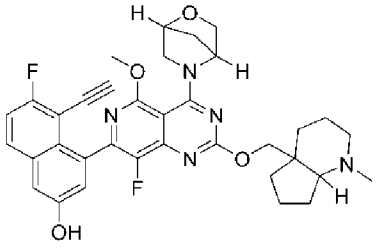
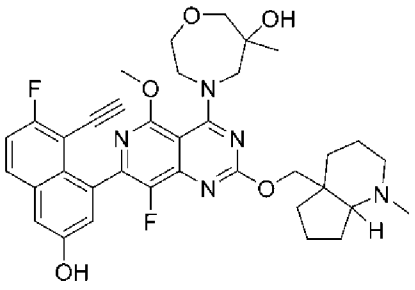

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

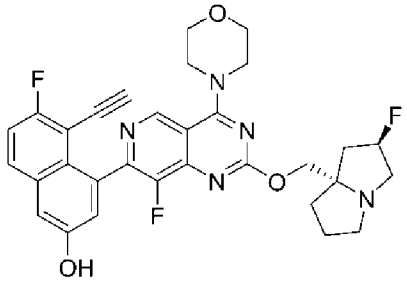
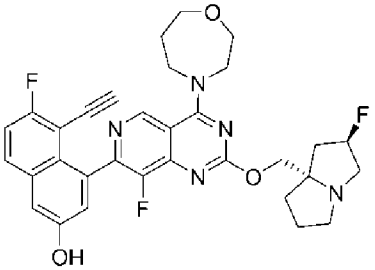
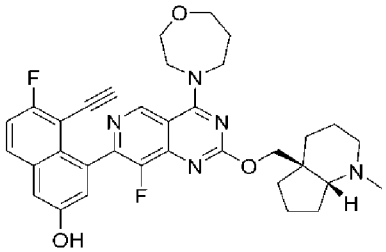
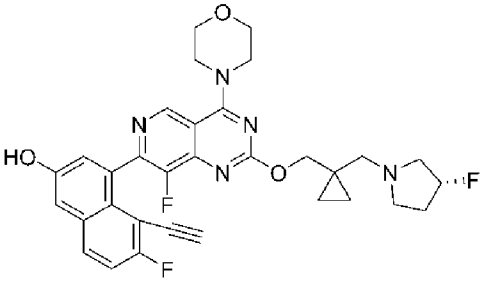

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

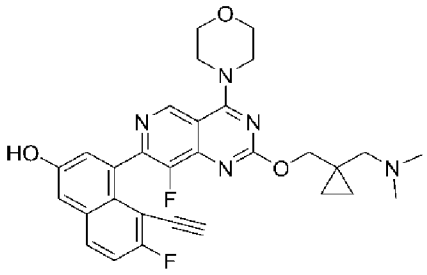
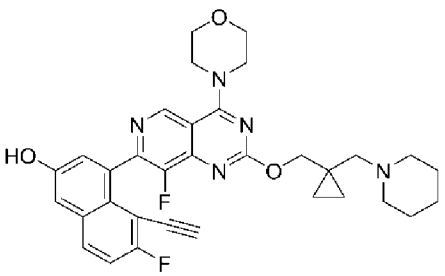
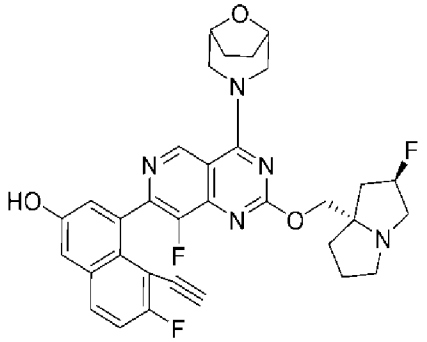
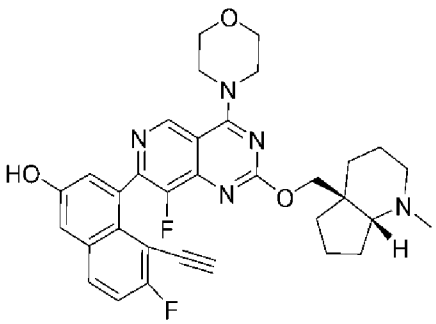
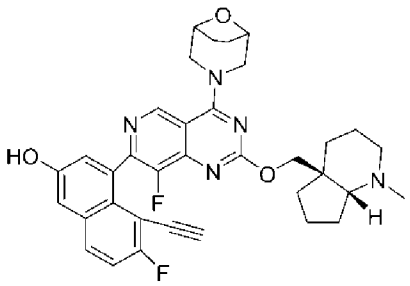
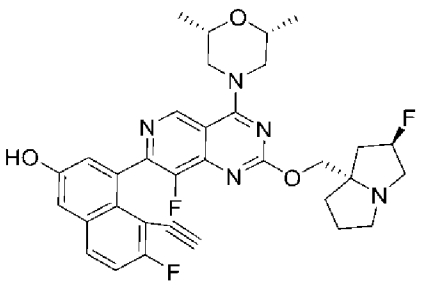
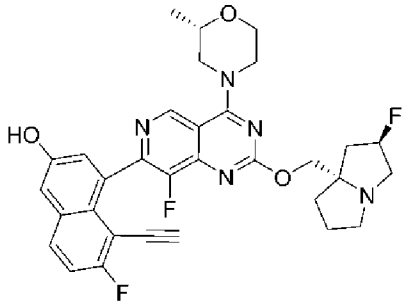
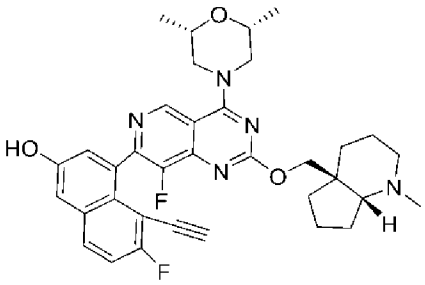
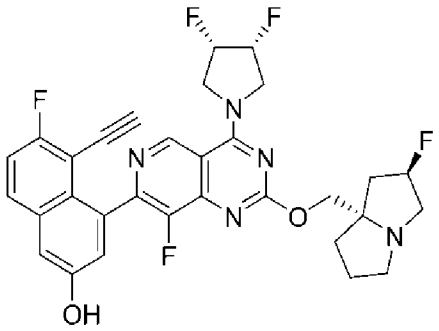
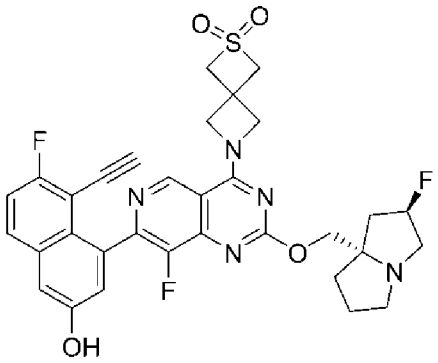

、
、
、
、
、
、
、
及
；

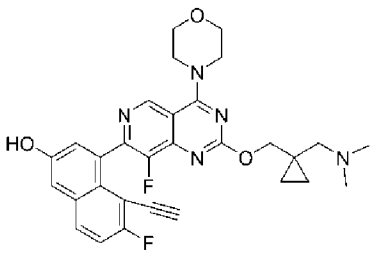
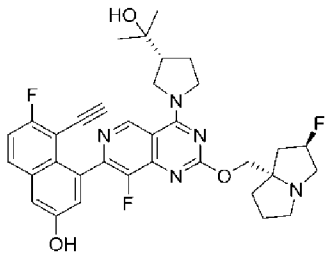
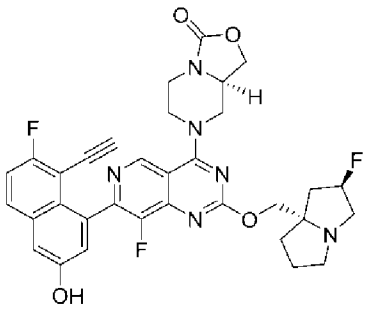
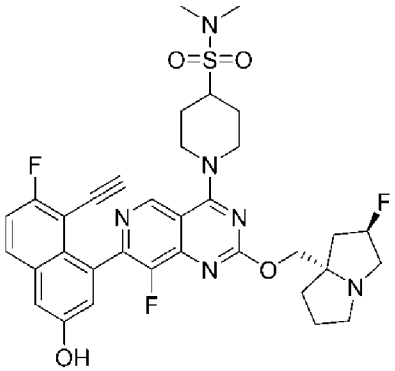
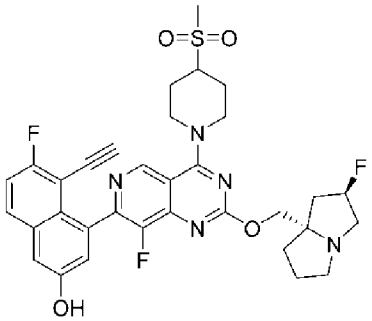
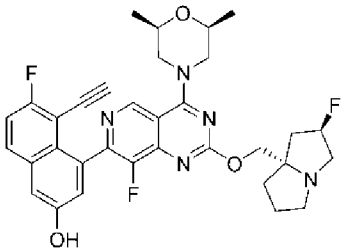
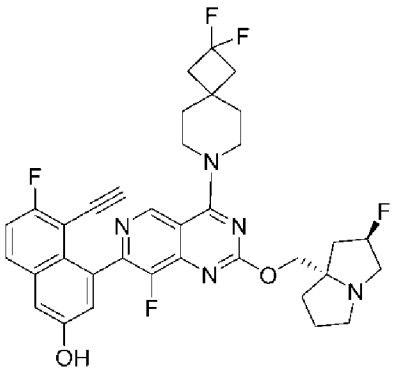
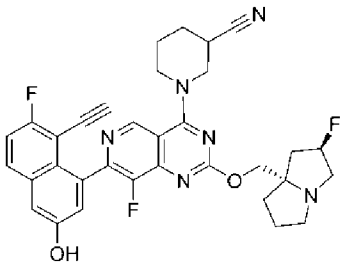
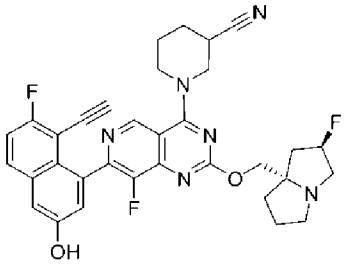
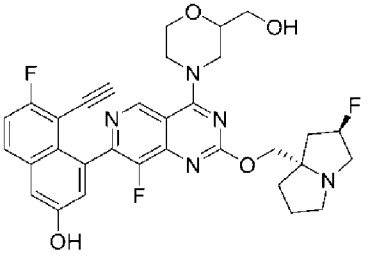
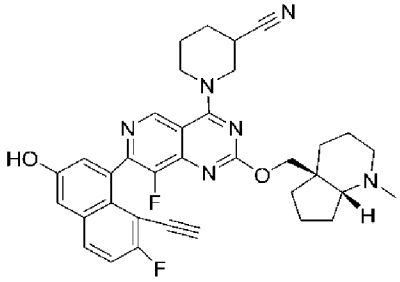
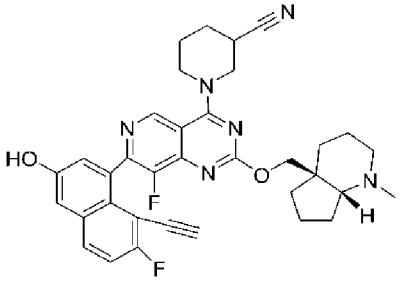
或其醫藥學上可接受之鹽。

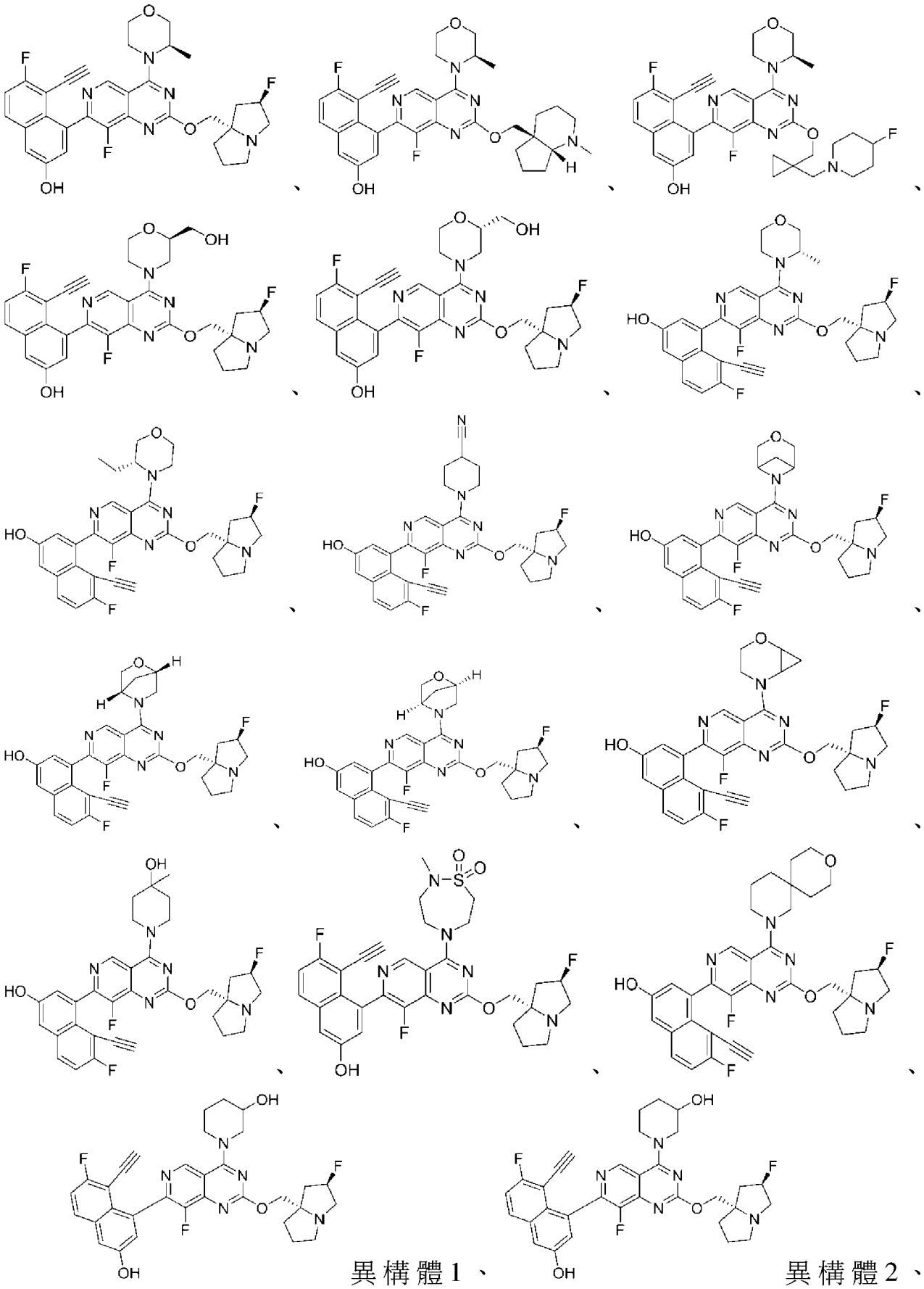
【請求項43】

如請求項40之化合物，其選自由以下組成之群：

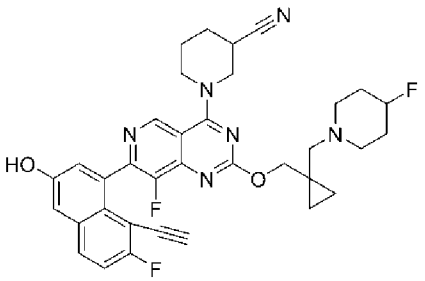

、
、
、
、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

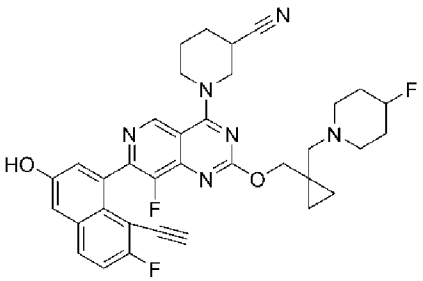

、
、
、
、
、
、
、
、
異構體1、
異 構 體 2 、
、
異 構 體 1 、
異 構 體 2 、



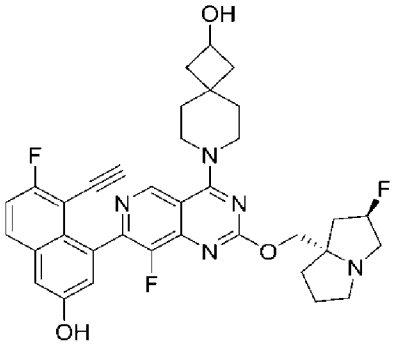
異構體1、異構體2、



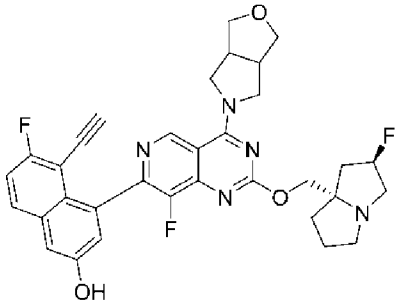
異構體1、



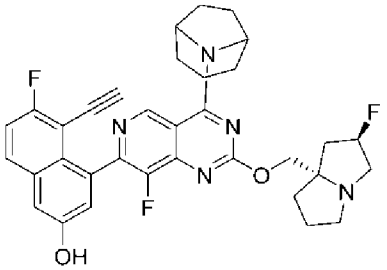
異構體2、



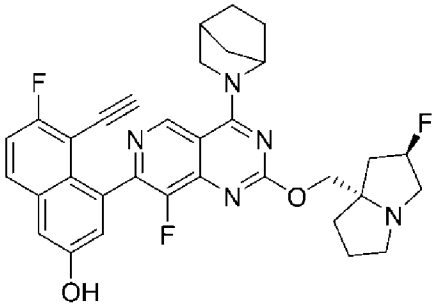
、



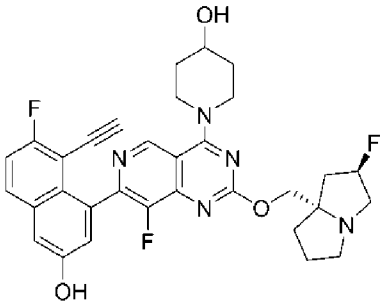
、



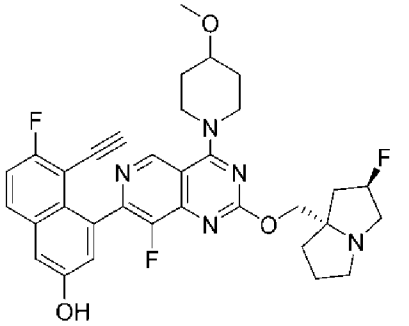
、



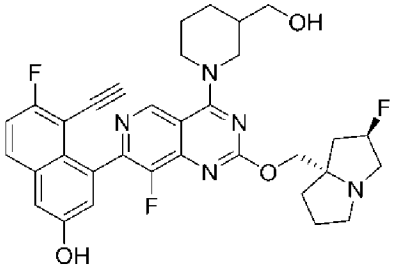
、



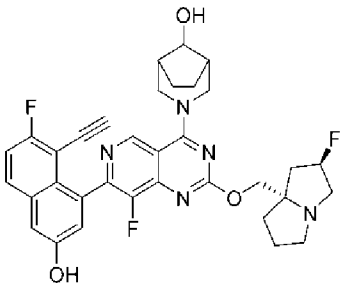
、



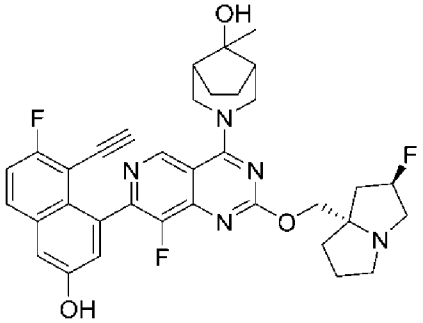
、



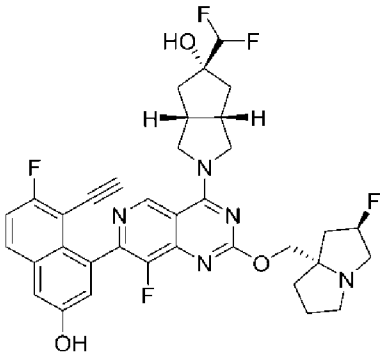
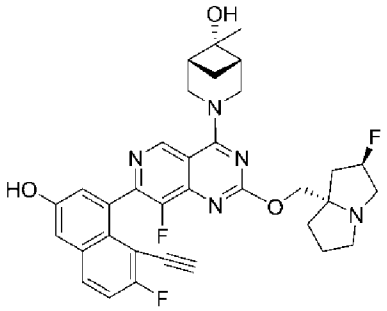
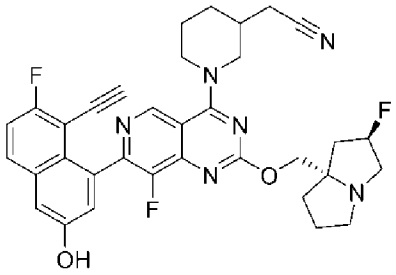
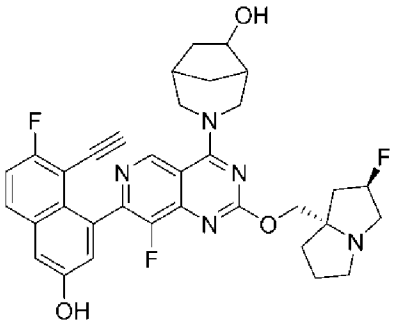
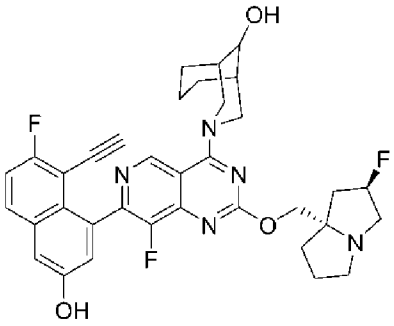
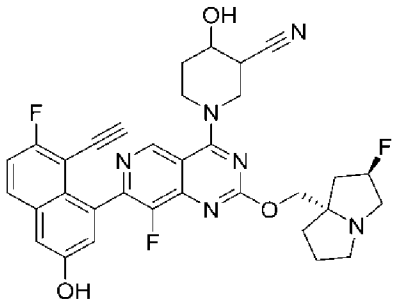
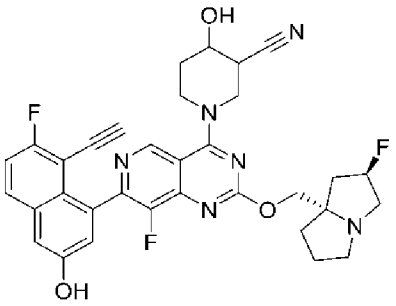
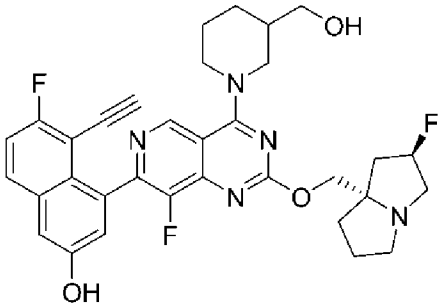
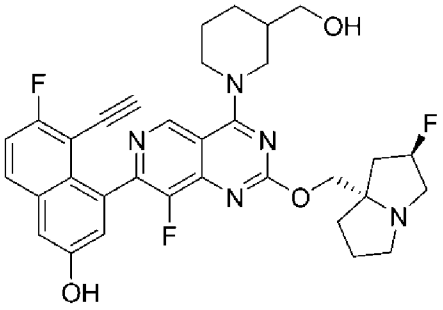
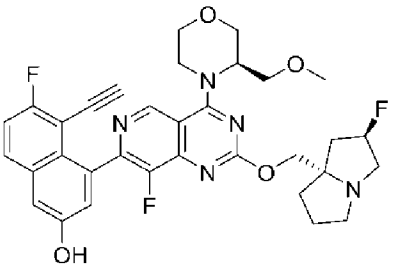
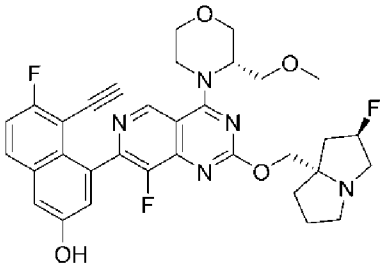
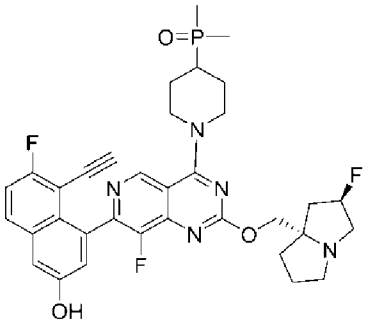
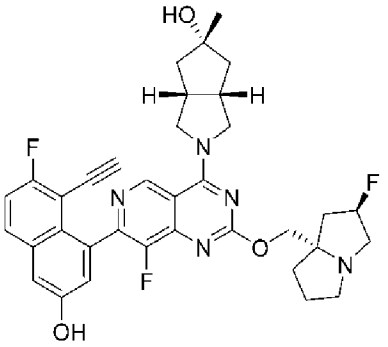
、

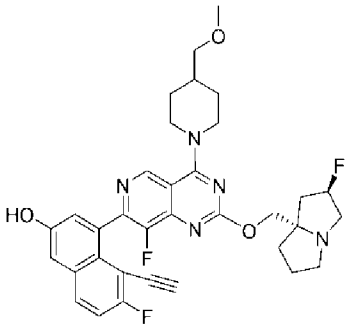


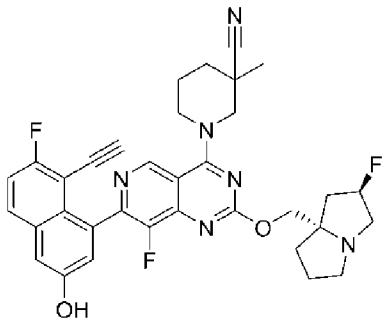
、

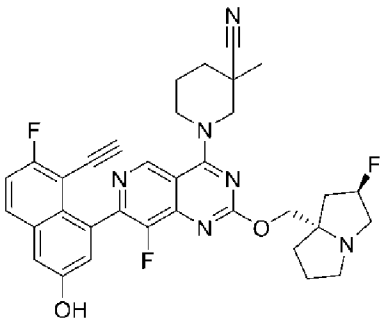


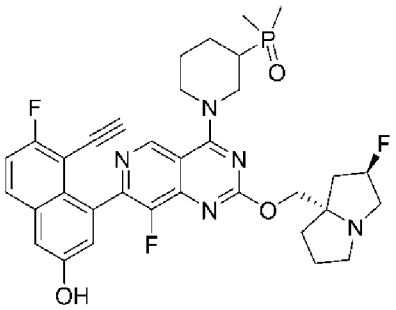
、

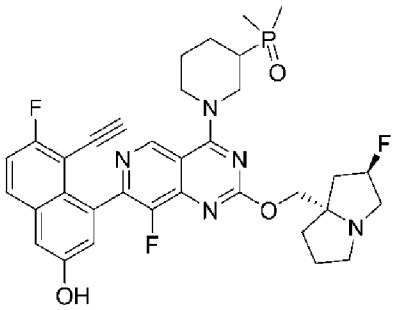

、

、

、

、

、


異構體1、

異構體2、異構

體 1 、

異 構 體 2 、
、

、

、

、

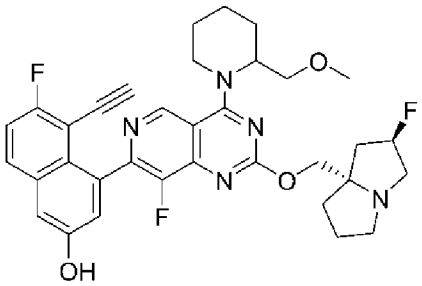

、

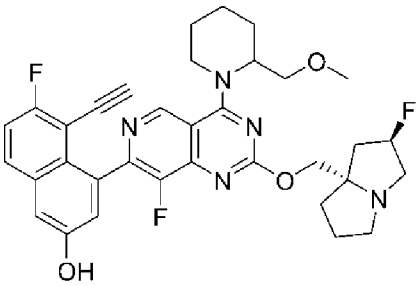

異構體1、

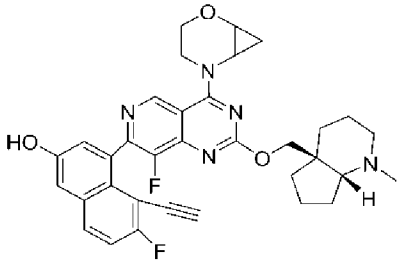

異構體2、

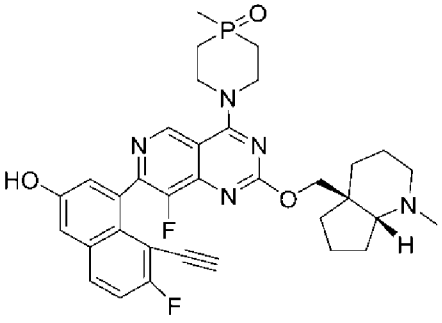

異構體1、

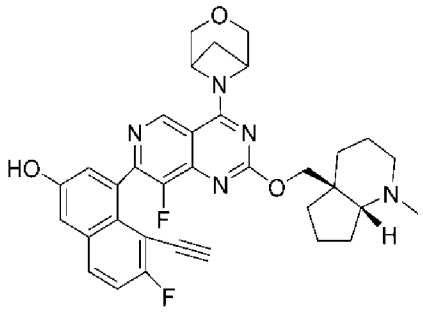
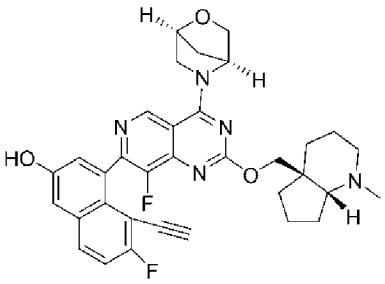
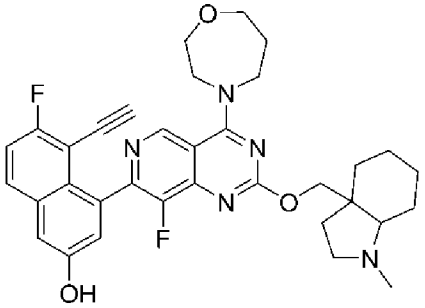
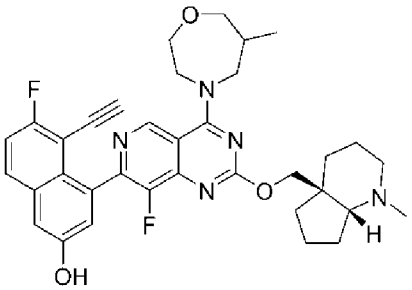
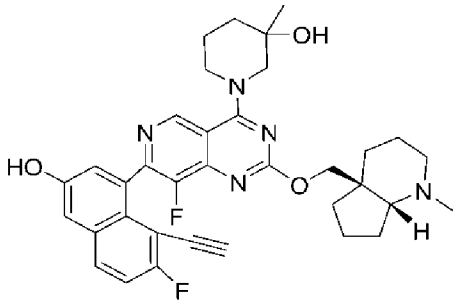
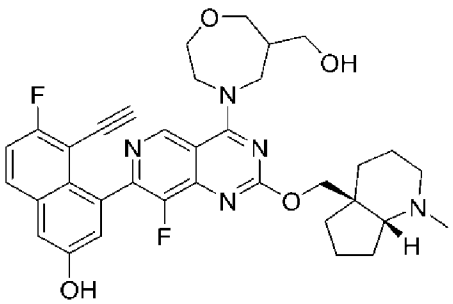
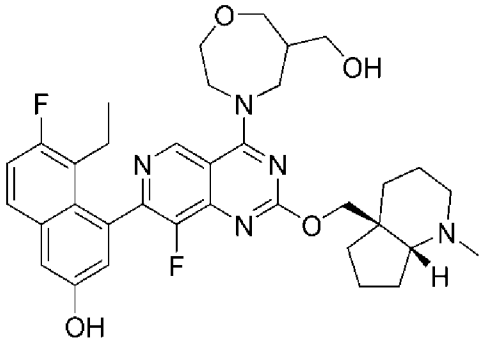
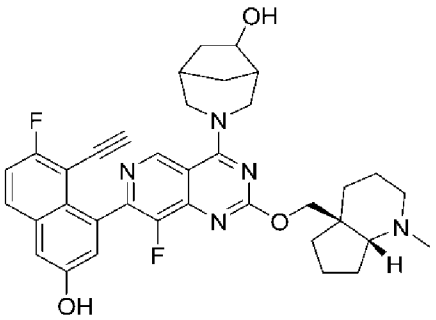
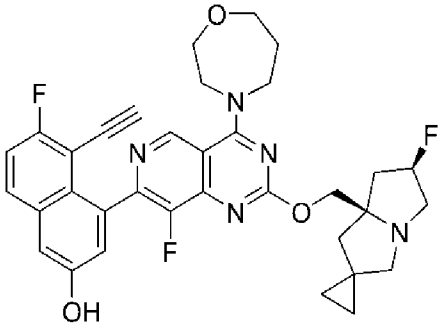
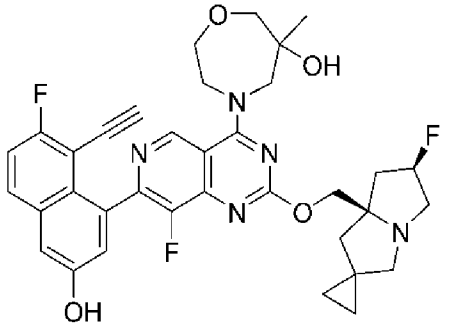

異構體2、

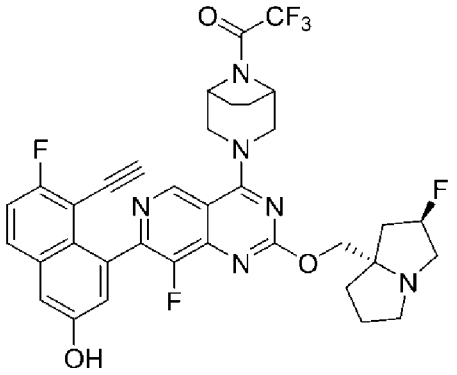
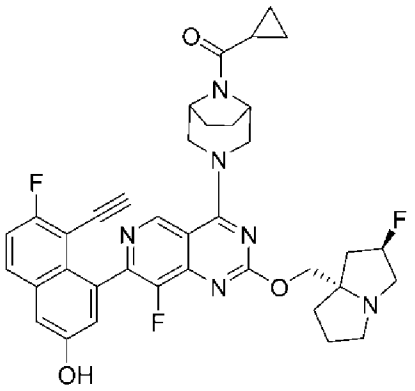
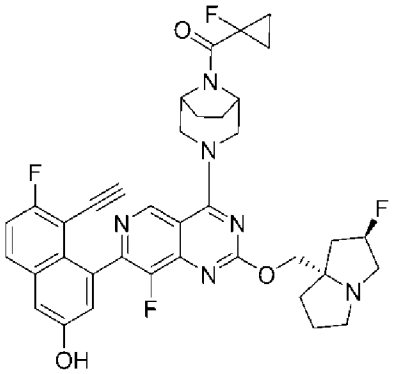
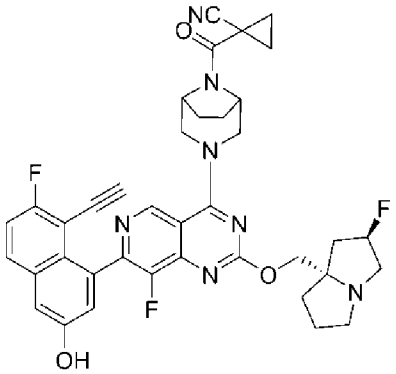
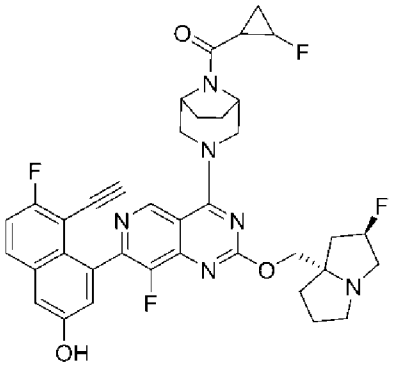
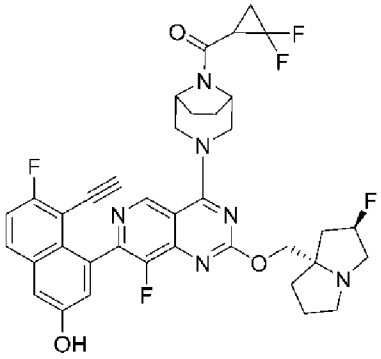
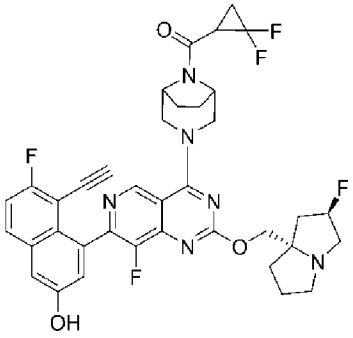
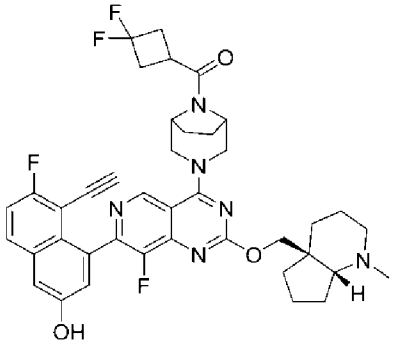
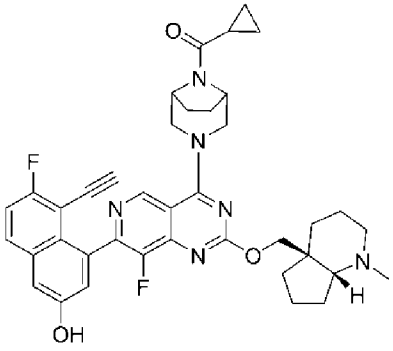
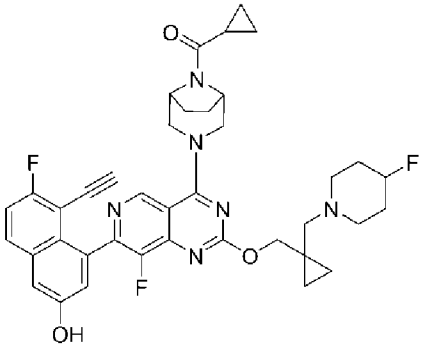

異構體1、

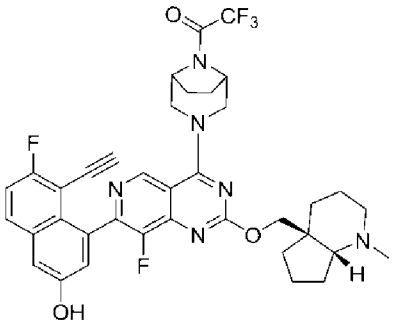
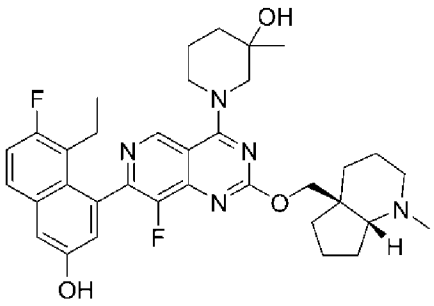
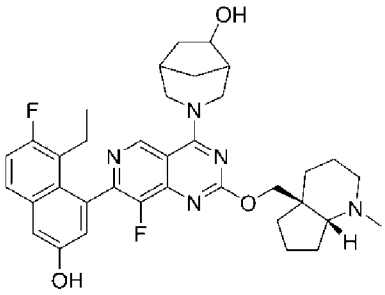
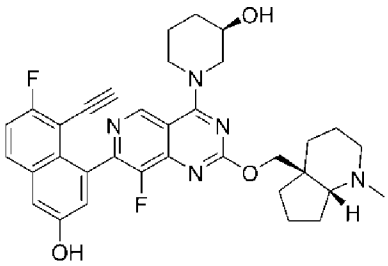
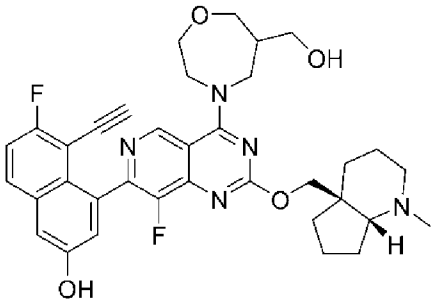
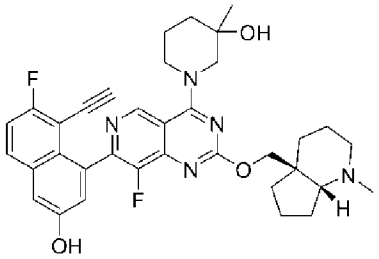
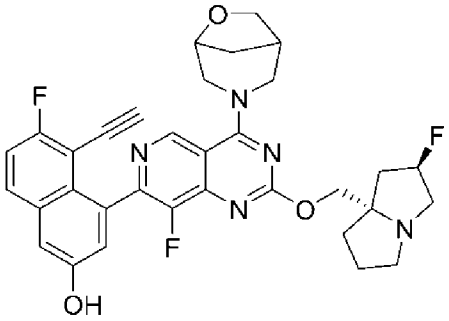
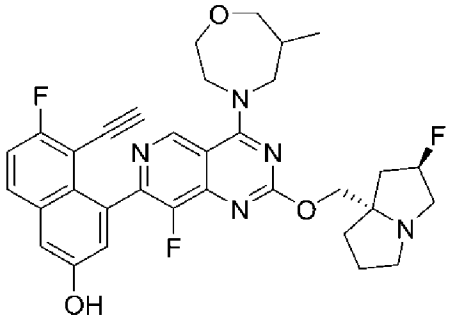
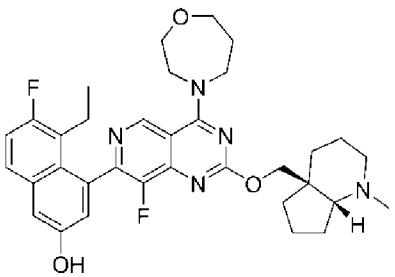
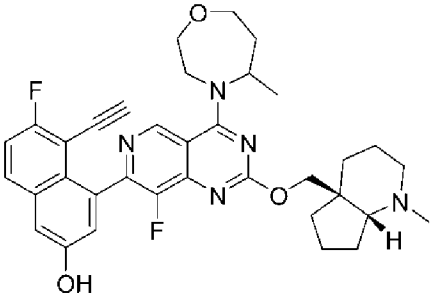

異構體2、

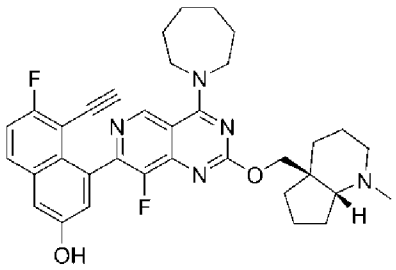
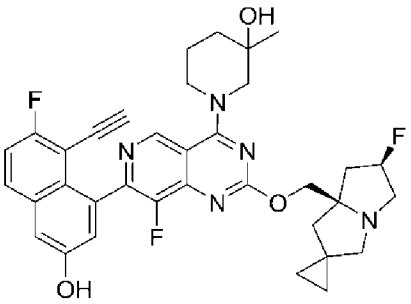
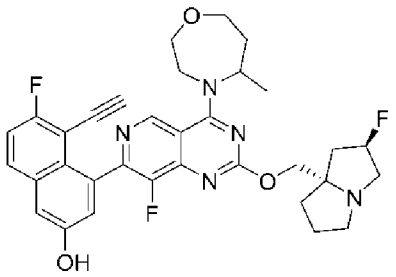
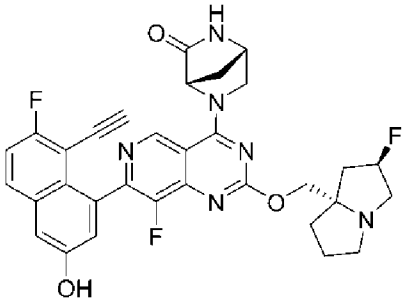
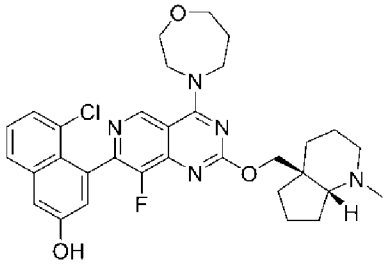
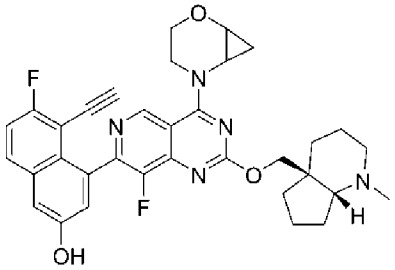
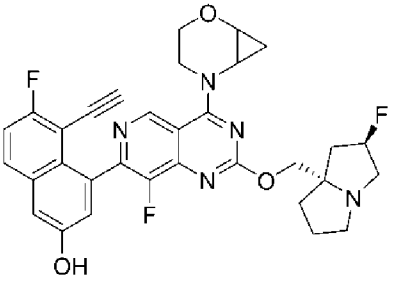
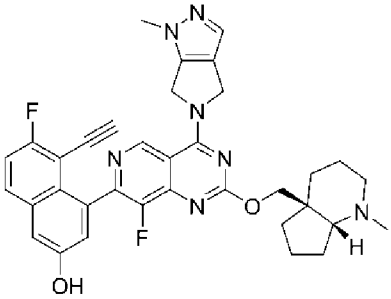
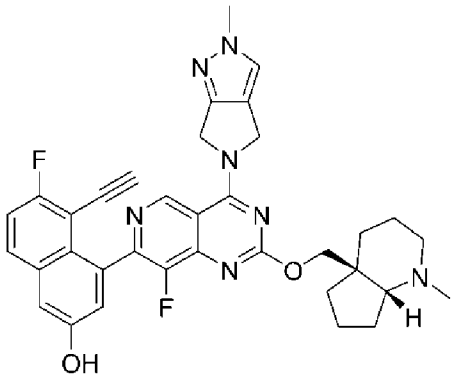

、

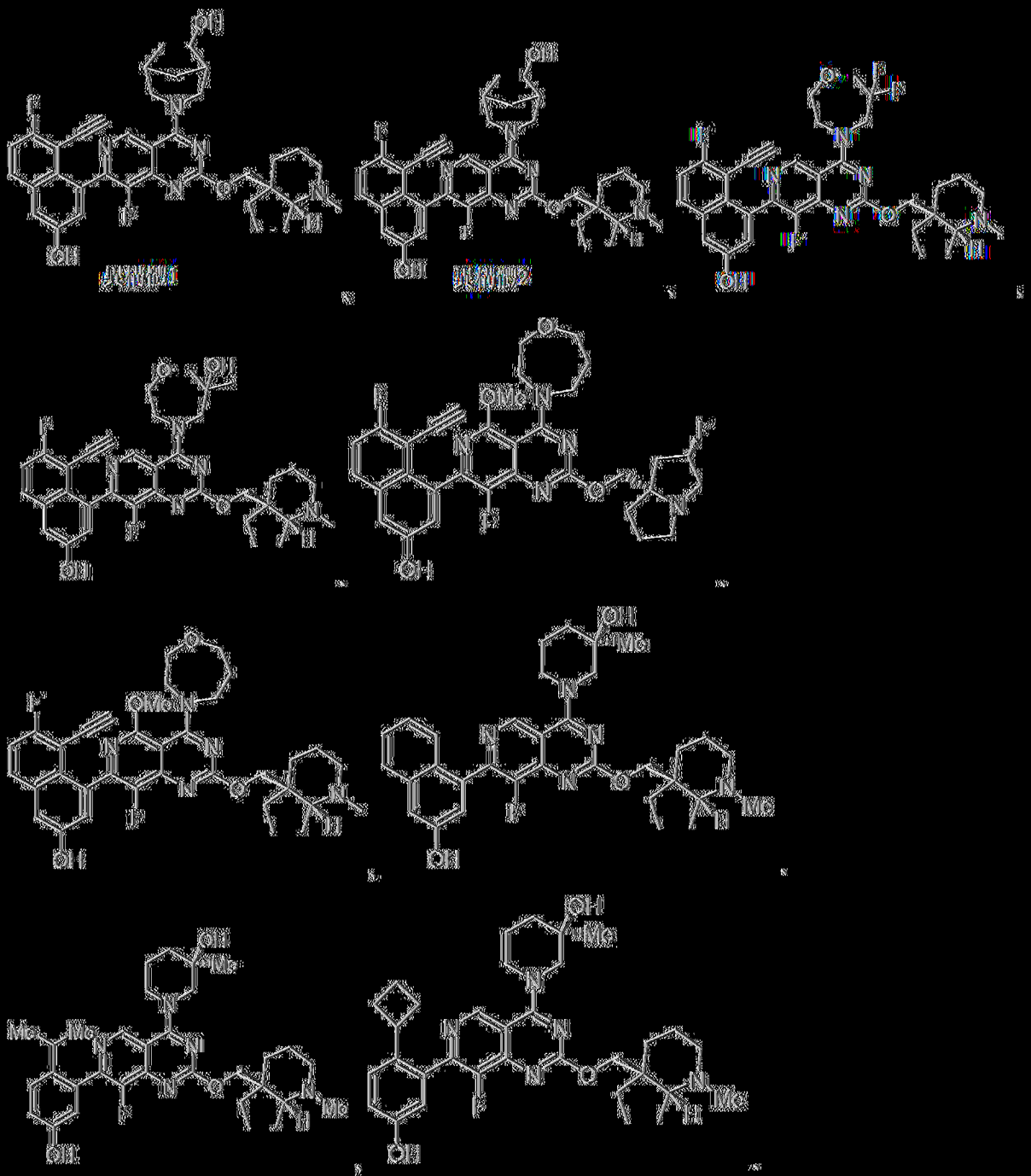

、

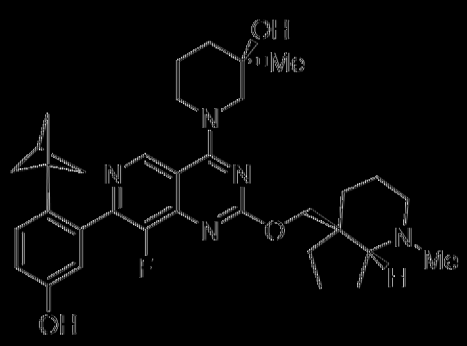

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

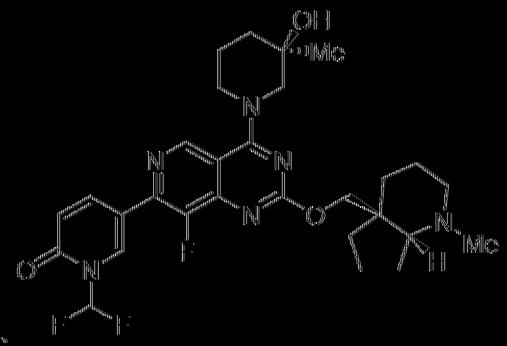

、

、

、

、

、

異構體1、

異構體2、

、

、

、

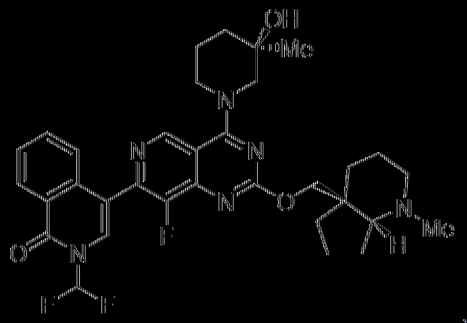

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

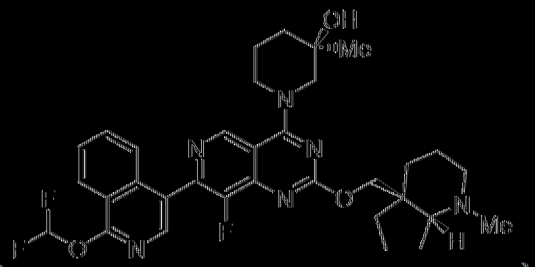

、

、

、

、

、

、

、

、

、

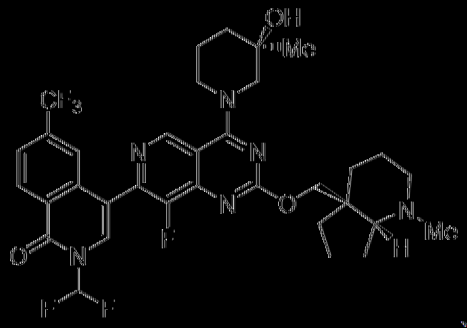


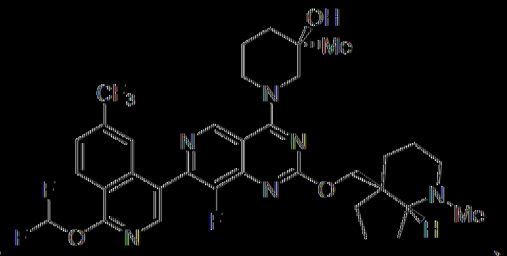


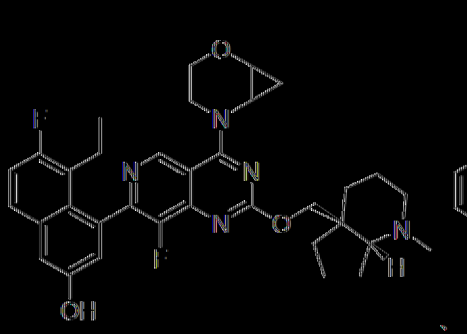


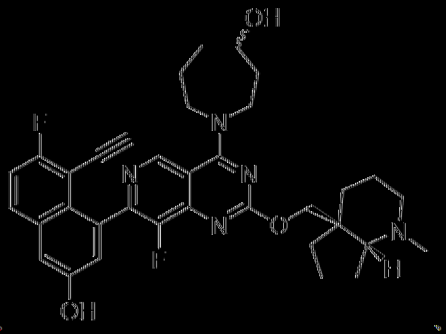




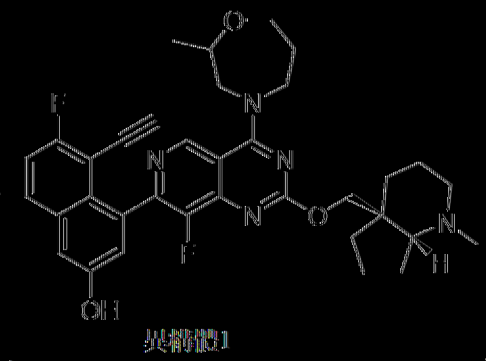




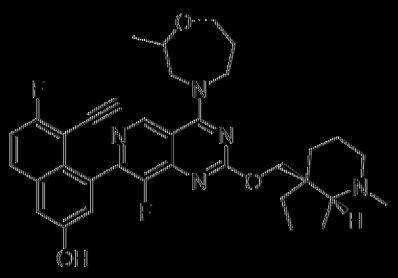


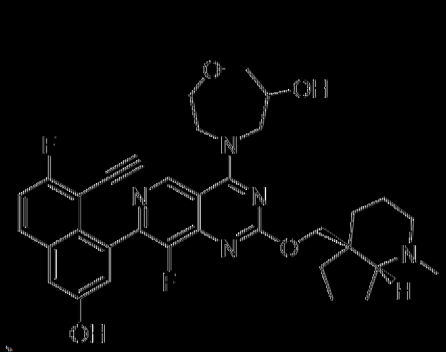




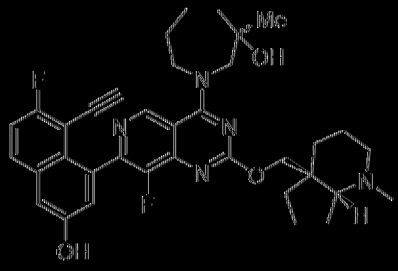


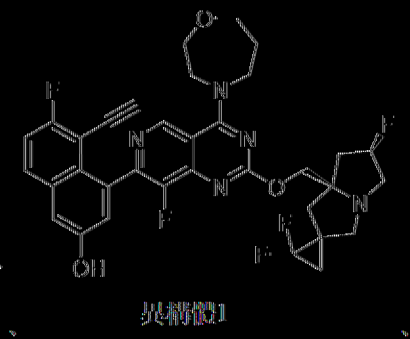
異構體1



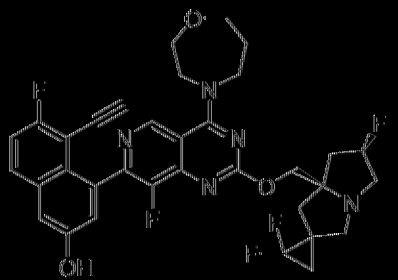


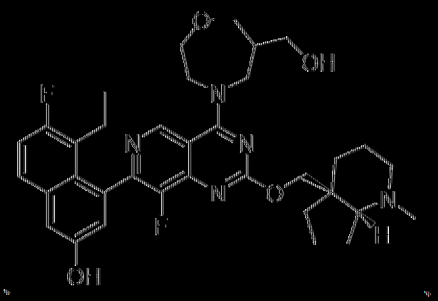
異構體2



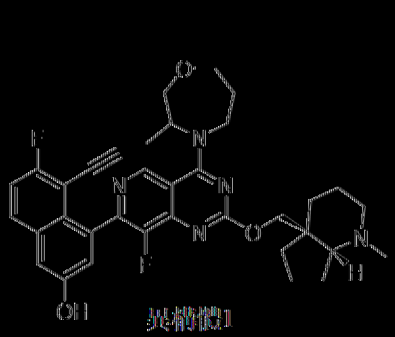


異構體1

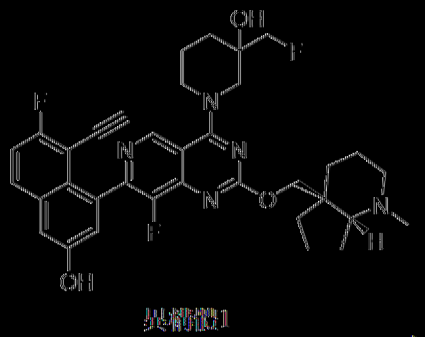




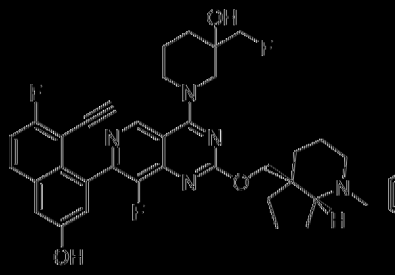
異構體2



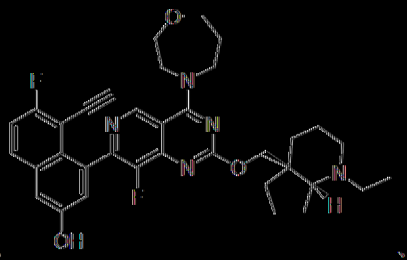
共構體1

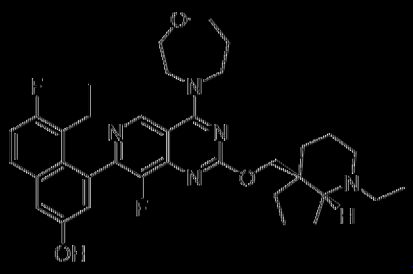


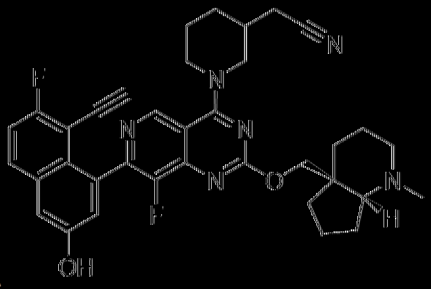
共構體1

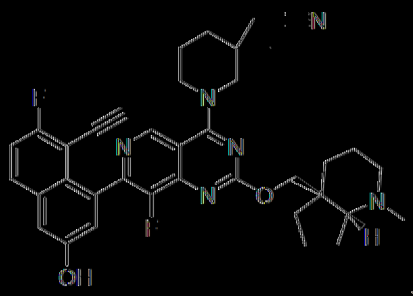


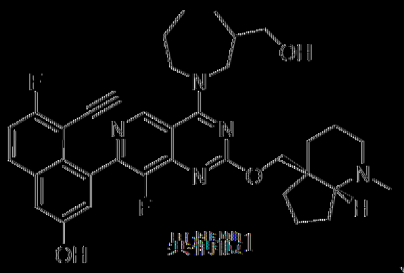
共構體2



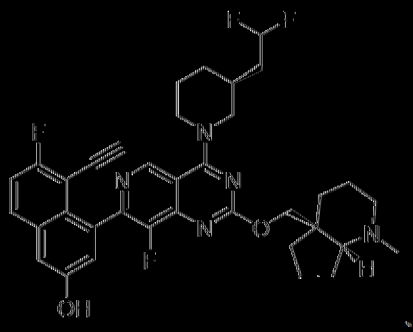


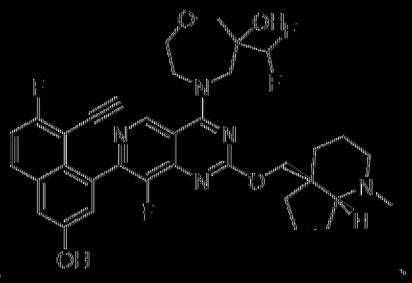


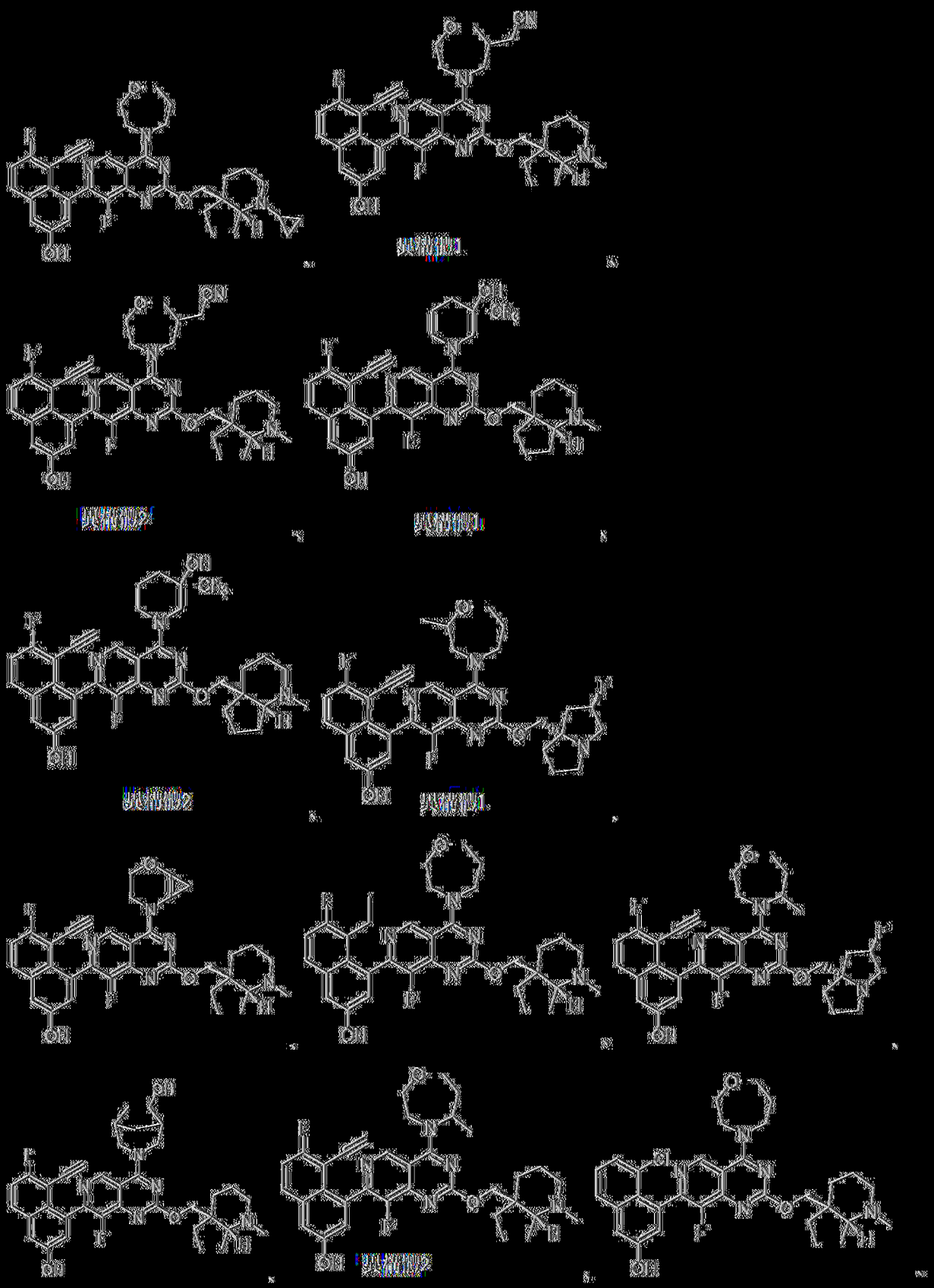


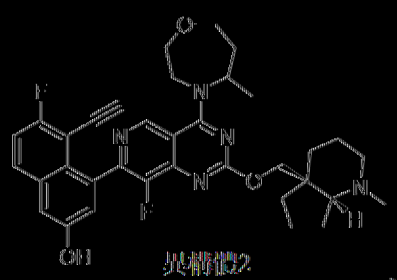


共構體1

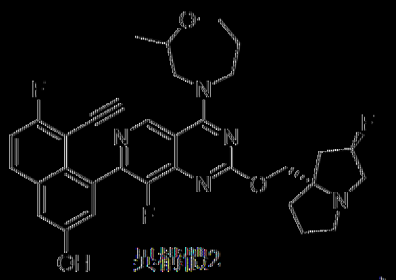




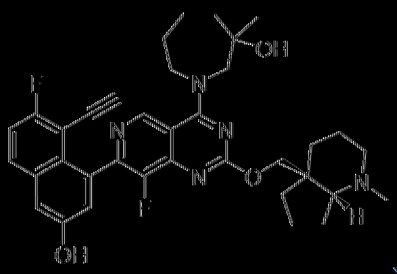


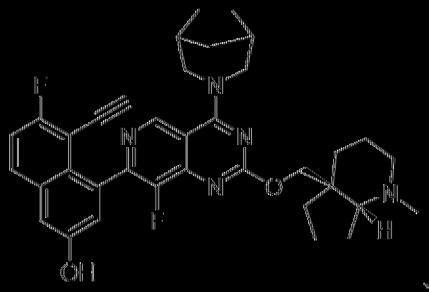


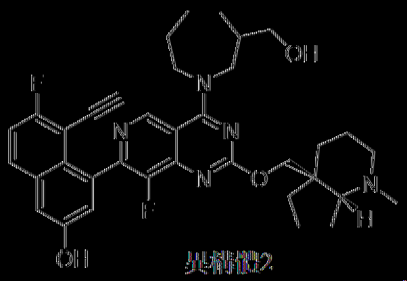
異構體2



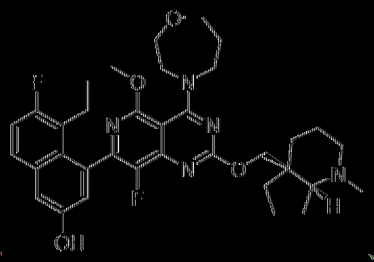
異構體2

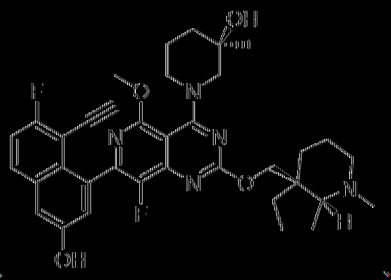


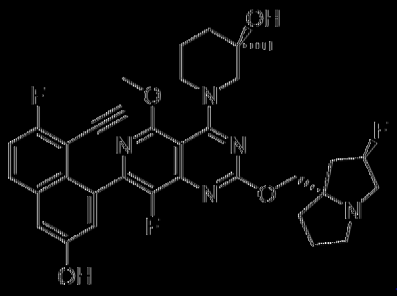


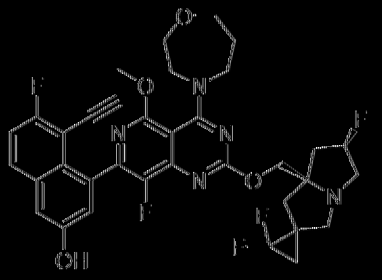


異構體2

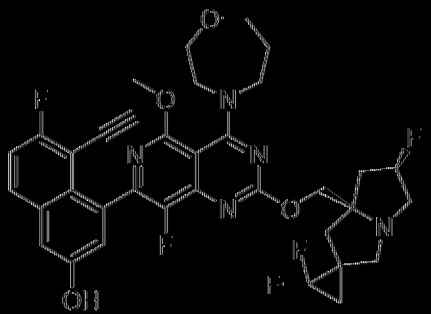




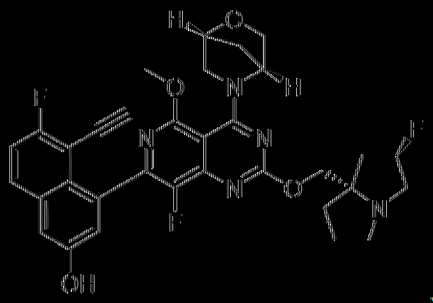


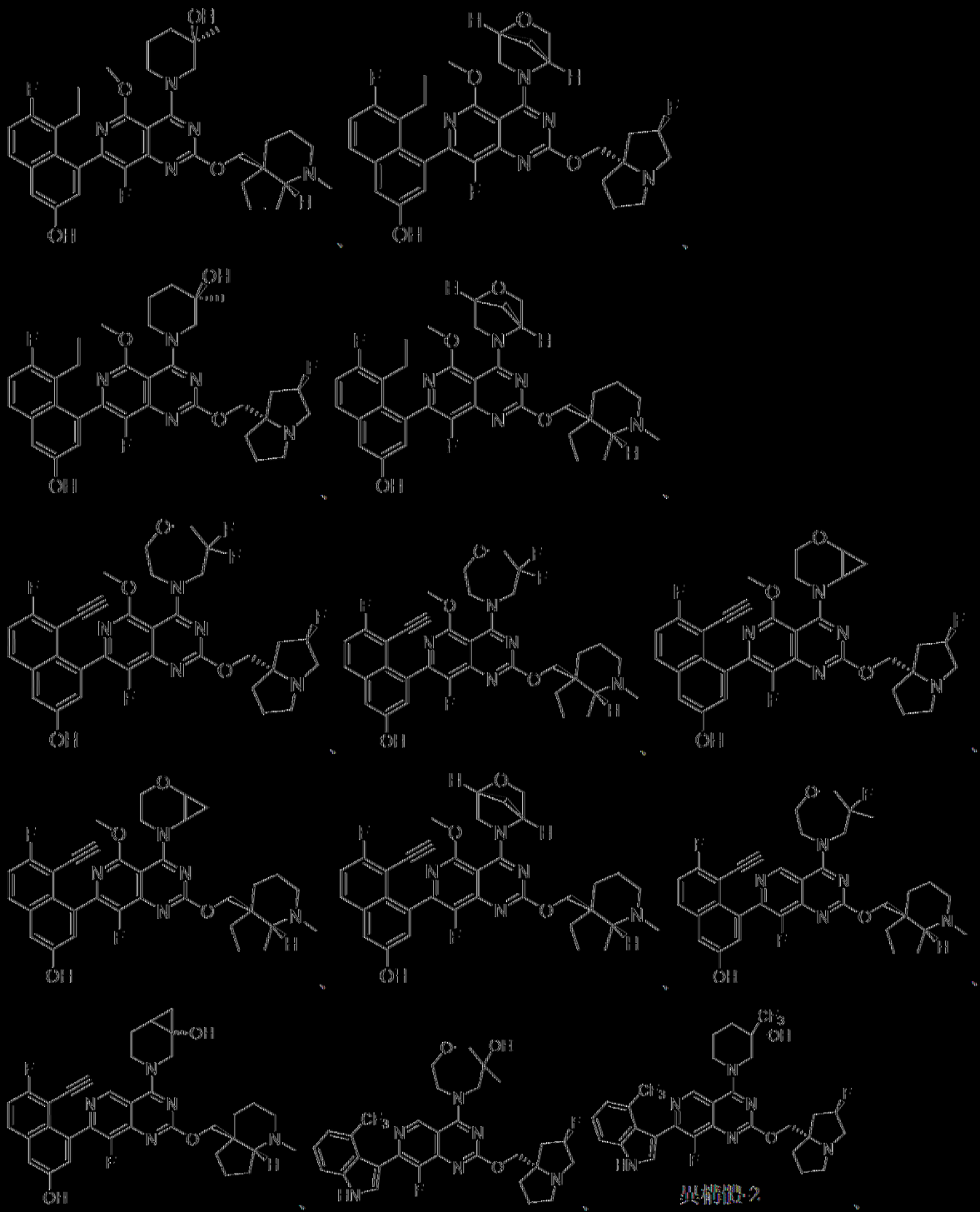


異構體1

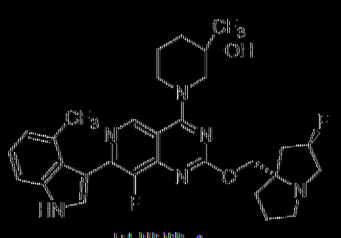


異構體2



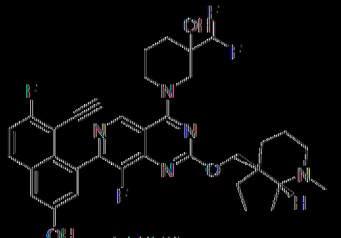


化學結構 2

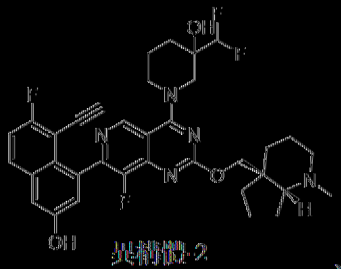


異構體-1、

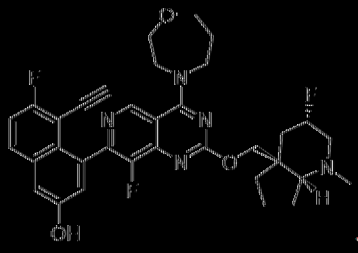


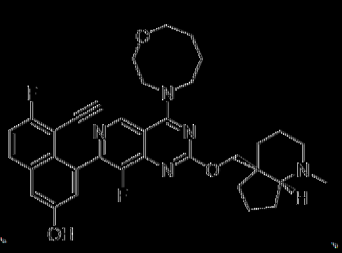


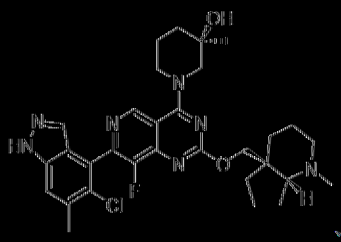
異構體-1

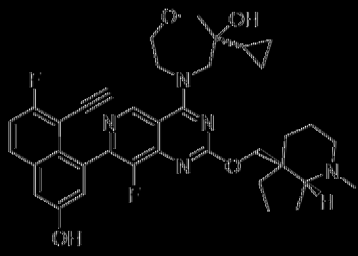


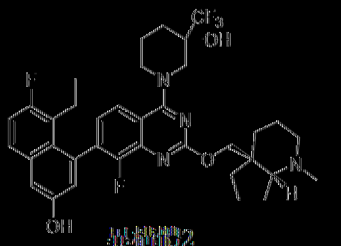
異構體-2、



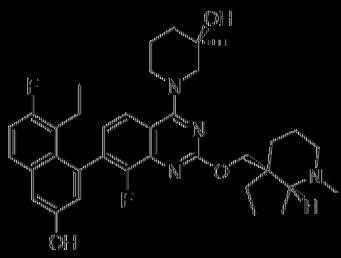


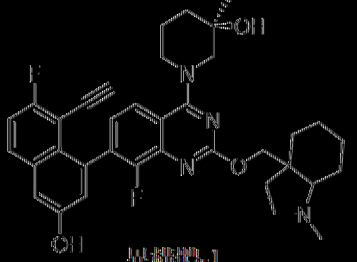




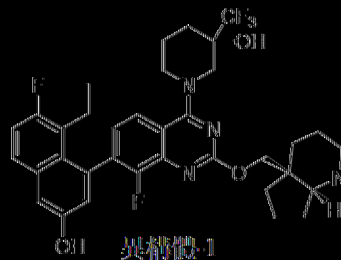


異構體2

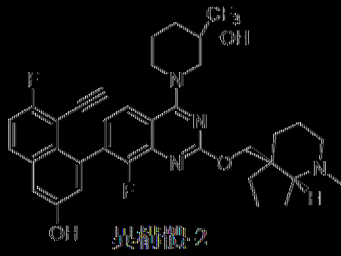




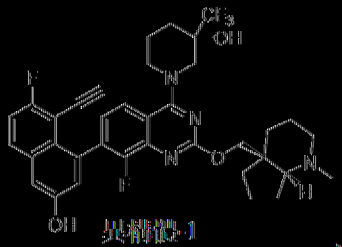
異構體-1、



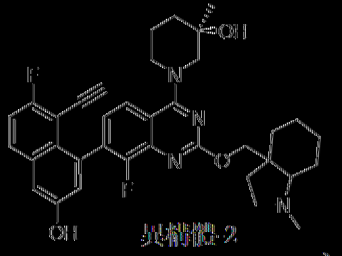
異構體-1



異構體-2、



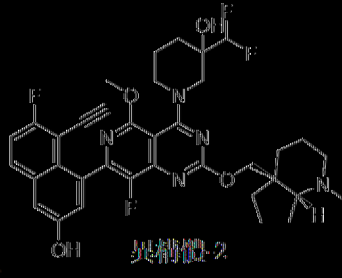
異構體-1、



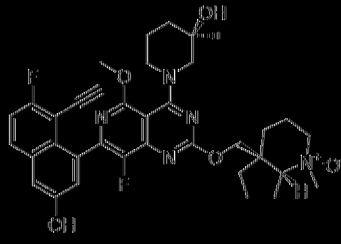
異構體-2

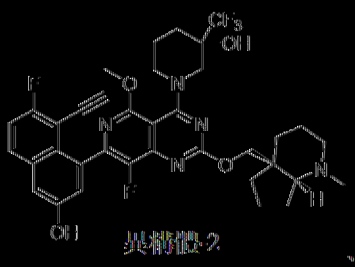


異構體-1、

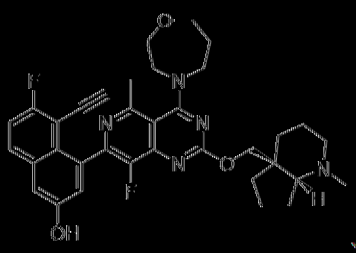


異構體-2

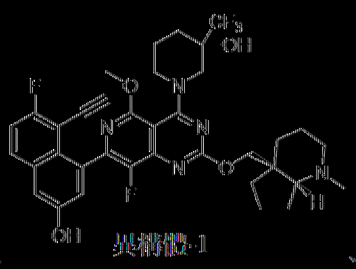




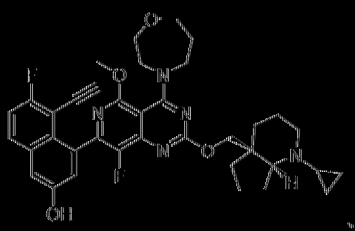
異構體-2、



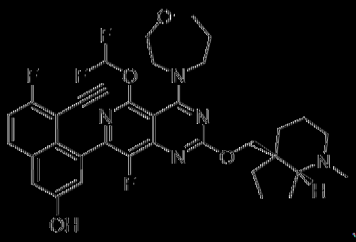
、



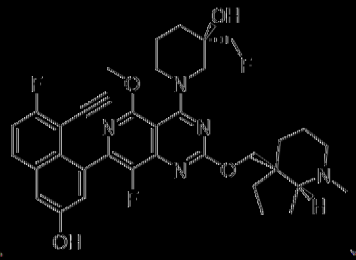
異構體-1、



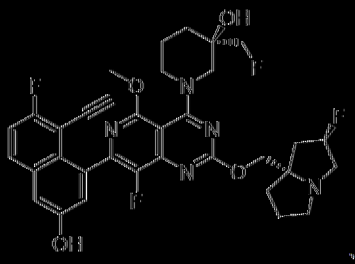
、



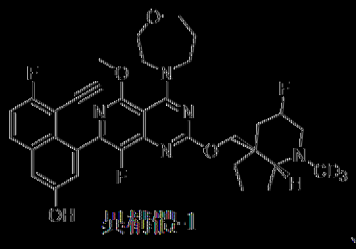
、



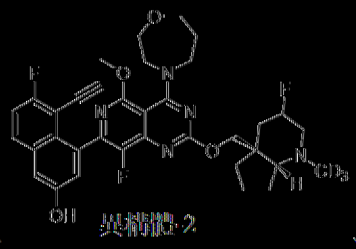
、



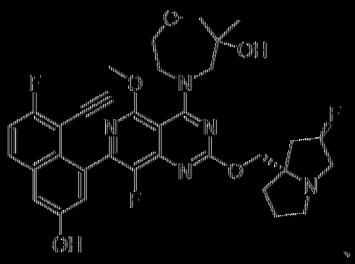
、



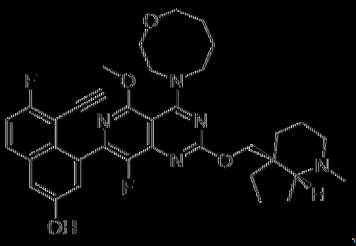
異構體-1、



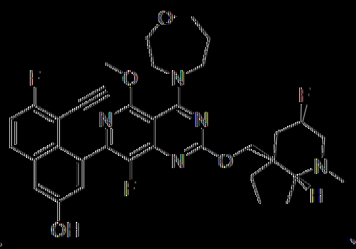
異構體-2、



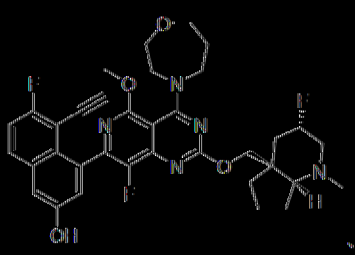
、



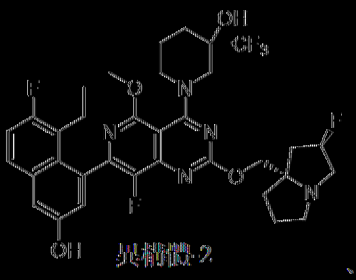
、



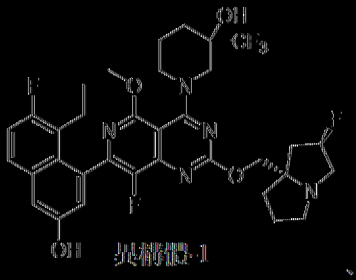
、



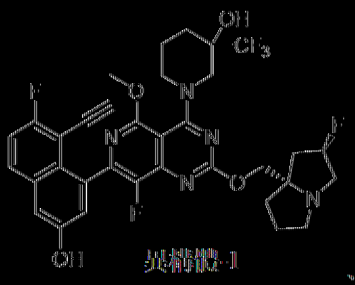
、



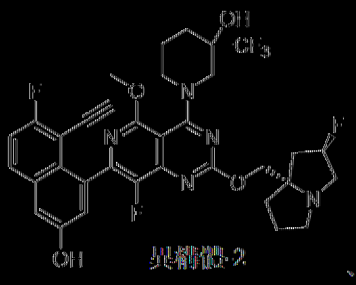
異構體-2、



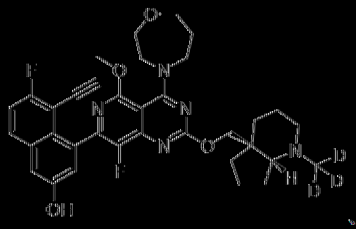
異構體-1、



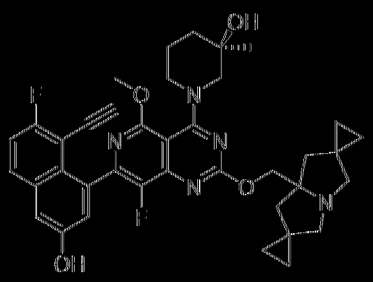
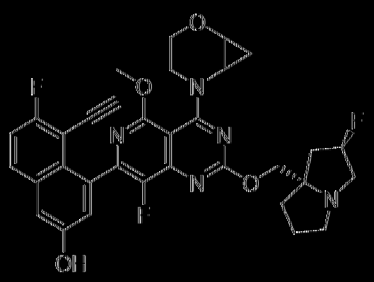
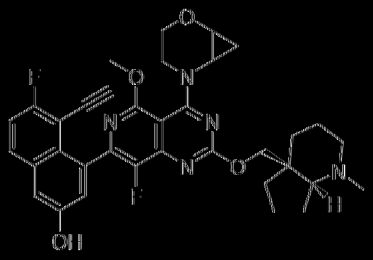
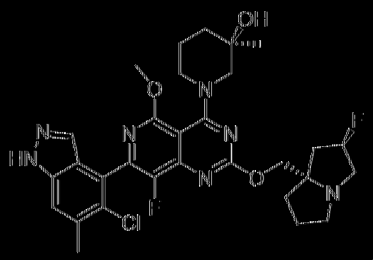
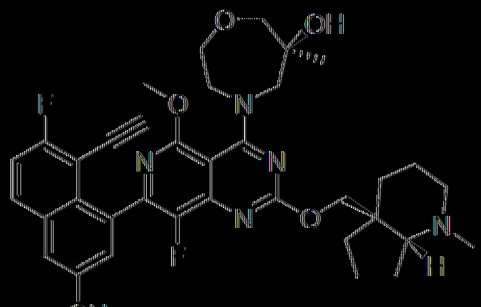
異構體-1、



異構體-2、



、


、

、

、

及

；或其醫藥學上可接受之鹽。

[請求項44]

一種化合物，其選自由以下組成之群：

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(吡啶-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

5-乙炔基-6-氟-4-{8-氟-2-[(1-{[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]甲基}環丙基)甲氧基]-4-(吡啶-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基}萘-2-醇；

4-[2-({1-[(二甲胺基)甲基]環丙基}甲氧基)-8-氟-4-(吡啶-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基]-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

5-乙炔基-6-氟-4-[8-氟-4-(吡啶-4-基)-2-({1-[(哌啶-1-基)甲基]環丙基}甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基]萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-(味啉-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-{8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-4-[(2R,6S)-2,6-二甲基味啉-4-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(2S)-2-甲基味啉-4-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-4-[(2R,6S)-2,6-二甲基味啉-4-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-4-[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

6-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2¿6-硫雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-2,2-二酮；

4-[2-({1-[(二甲基胺基)甲基]環丙基}甲氧基)-8-氟-4-(味啉-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基]-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3R)-3-

(2-羥基丙-2-基)吡咯啶-1-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

(8aR)-7-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-六氫-1H-[1,3]噁唑并[3,4-a]哌啉-3-酮；

1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基哌啶-4-磺醯胺；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(4-甲烷磺醯基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-4-[(2R,6S)-2,6-二甲基味啉-4-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-4-{2,2-二氟-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基}-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-甲腈；

1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-甲腈；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[2-(羥甲基)味啉-4-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

1-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-甲腈

異構體1；

1-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-甲腈異構體2；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3R)-3-甲基味啉-4-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3R)-3-甲基味啉-4-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

5-乙炔基-6-氟-4-[8-氟-2-({1-[(4-氟哌啶-1-基)甲基]環丙基}甲氧基)-4-[(3R)-3-甲基味啉-4-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基]萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(2R)-2-(羥甲基)味啉-4-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(2S)-2-(羥甲基)味啉-4-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3S)-3-甲基味啉-4-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-4-[(3R)-3-乙基味啉-4-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲腈；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基}吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-

醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基}吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇；

5-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-甲基-1¿6,2,5-硫二氮雜環庚烷-1,1-二酮；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{9-氧雜-2-氮雜螺[5.5]十一烷-2-基}吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇異構體1；

1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇異構體2；

1-[7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-({1-[(4-氟哌啶-1-基)甲

基]環丙基}甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]哌啶-3-甲腈異構體1；

1-[7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-({1-[(4-氟哌啶-1-基)甲基]環丙基}甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]哌啶-3-甲腈異構體2；

7-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5-基}吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-4-{8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基}-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-4-{2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基}-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[3-(羥甲基)哌啶-1-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

3-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-醇；

3-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-8-甲基-3-氮雜雙環

[3.2.1]辛-8-醇；

(3aR,5R,6aS)-2-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-5-(二氟甲基)-八氫環戊并[c]吡咯-5-醇；

(1R,5S,6R)-3-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-6-醇；

2-[1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基]乙腈；

3-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇；

3-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-醇；

1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-4-羥基哌啶-3-甲腈異構體1；

1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-4-羥基哌啶-3-甲腈異構體2；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[3-(羥甲基)哌啶-1-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇異構體1；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[3-(羥甲基)哌啶-1-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇異構體2；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3R)-3-(甲氧基甲基)味啉-4-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3S)-3-(甲氧基甲基)味啉-4-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-4-[4-(二甲基磷醯基)哌啶-1-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

(3aR,5S,6aS)-2-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-5-甲基-八氫環戊并[c]吡咯-5-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-甲腈異構體1；

1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-甲腈異構體2；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-4-[3-(二甲基磷醯基)哌啶-1-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇異構體1；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-4-[3-(二甲基磷

醯基)哌啶-1-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇異構體2；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[2-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇異構體1；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[2-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇異構體2；

4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-{2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基}吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-4-甲基-1,4-氮磷雜環己烷4-氧化物；

4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-{3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基}吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-(6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

1-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-[6-(羥甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-[6-(羥甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇；

3-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(味啉-4-基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(2S)-2-甲基味啉-4-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3R)-3-

甲基味啉-4-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-4-[(2R,6S)-2,6-二甲基味啉-4-基]-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[2-(羥甲基)味啉-4-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3S)-3-甲基味啉-4-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(吡咯啶-1-基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-4-{6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-4-[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)哌啶-3-甲腈；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3R)-3-(2-羥基丙-2-基)吡咯啶-1-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-1¿6-硫代味啉-1,1-二酮；

(9aR)-8-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-八氫哌啡并[2,1-c]味啉-4-酮；

(8aR)-7-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-六氫-1H-[1,3]噁唑并[3,4-a]哌

咔-3-酮；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(4-甲烷磺醯基哌啶-1-基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-N,N-二甲基哌啶-4-磺醯胺；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基}喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-4-{2,2-二氟-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基}-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(哌啶-1-基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-4-{2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基}-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-4-{8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基}-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5-基}喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基}喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-

[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(2R)-2-(羥甲基)味啉-4-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(2S)-2-(羥甲基)味啉-4-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

(8aS)-7-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-六氫-1H-[1,3]噁唑并[3,4-a]哌吩-3-酮；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)味啉-2-甲腈；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-4-[(3R)-3-乙基味啉-4-基]-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基}喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3R)-3-甲基味啉-4-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)哌啶-4-甲腈；

1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)哌啶-3-醇；

7-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-醇；

1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇；

1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)哌啶-3-甲腈異構體1；

1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)哌啶-3-甲腈異構體2；

5-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-2-甲基-1¿6,2,5-硫二氮雜環庚烷-1,1-二酮；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-4-[(3S)-3-乙基味啉-4-基]-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)哌啶-4-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(4-甲氧基哌啶-1-基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

3-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-醇；

3-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-8-甲基-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-醇；

(8aS)-7-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-六氫-1H-[1,3]噁唑并[3,4-a]哌吩-3-酮；

3-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-

氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-3-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-醇；

(3aR,5R,6aS)-2-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-5-(二氟甲基)-八氫環戊并[c]吡咯-5-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3R)-3-(甲氧基甲基)味啉-4-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3S)-3-(甲氧基甲基)味啉-4-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-4-[4-(二甲基磷醯基)哌啶-1-基]-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

(3aR,5S,6aS)-2-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-5-甲基-八氫環戊并[c]吡咯-5-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

3-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-6-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{9-氧雜-3-氮雜雙環[4.2.1]壬-3-基}喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

(3R)-1-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)哌啶-3-醇；

(3R)-1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)哌啶-3-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

(3S)-1-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)哌啶-3-醇；

4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇；

4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(6-甲氧基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-(6-甲氧基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

6-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-6-氯-8-氟-4-{8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-

氟-4-(味啉-4-基)喹唑啉-7-基)-5-乙基萘-2-醇；

4-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-(味啉-4-基)喹唑啉-7-基)-5-乙基萘-2-醇；

(1S,4S)-5-(2-{[(4aS,7aR)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-3-酮；

1-[3-(2-{[(*2R,7aS*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-2,2,2-三氟乙-1-酮；

4-(2-{[(*2R,7aS*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-4-{8-環丙烷羰基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(*2R,7aS*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[8-(1-氟環丙烷羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

1-[3-(2-{[(*2R,7aS*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]環丙烷-1-甲腈；

4-(2-{[(*2R,7aS*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[8-(2-氟環丙烷羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(*2R,7aS*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-4-[8-(2,2-二氟環丙烷羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-

基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇異構體1；

4-(2-{[(*2R,7aS*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-4-[8-(2,2-二氟環丙烷羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇異構體2；

4-(2-{[(*4aS,7aR*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-4-[8-(3,3-二氟環丁烷羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(*4aS,7aR*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-4-{8-環丙烷羰基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(4-{8-環丙烷羰基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-8-氟-2-({1-[(4-氟哌啶-1-基)甲基]環丙基}甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

1-[3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-2,2,2-三氟乙-1-酮；

4-(2-{[(*2R,7aS*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-4-[8-(4,4-二氟環己烷羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-[8-(氧雜環己烷-4-羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

1-[3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-

7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-2,2,2-三氟乙-1-酮；

4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-4-[8-(3,3-二氟環丁烷羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-4-{8-環丙烷羰基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-7-6氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{8-[(1s,4s)-4-羥基環己烷羰基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

1-[3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-2,2,2-三氟乙-1-酮；

4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-4-{8-環丙烷羰基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{8-甲烷磺醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

6-(2-{[(*4aS,7aR*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-6-氯-4-[8-(3,3-二氟環丁烷羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-8-氟喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

1-[3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-2,2,2-三氟乙-1-酮；

4-(2-{[(6'*R*,7'a*R*)-6'-氟-六氫螺[環丙烷-1,2'-吡咔]-7'a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇；

1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇；

(3*R*)-1-(2-{[(4aS,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇；

4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-[6-(羥甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{6-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-

醇；

4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-(5-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-4-(氮雜環庚-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

1-(2-{[(6'*R*,7'a*R*)-6'-氟-六氫螺[環丙烷-1,2'-吡咔]-7'a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-(5-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

(1*S*,4*S*)-5-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-3-酮；

4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氯萘-2-醇；

4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-{2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基}吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔

基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-8-氟-4-{2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基}吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-{1-甲基-1H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡唑-5-基}吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

5-乙炔基-6-氟-4-{8-氟-2-[(1-甲基-八氫-1H-吲哚-3a-基)甲氧基]-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基}萘-2-醇；

4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-{2-甲基-2H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡唑-5-基}吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇異構體1；

3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇異構體2；

4-(2-{[(6'*R*,7'a*R*)-6'-氟-六氫螺[環丙烷-1,2'-吡咔]-7'a-基]甲氧基}-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-4-(6,6-二氟-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔

基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇；

(4*R*)-4-[(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)胺基]吡咯啶-2-酮；

4-[2-({1H,2H,3H,5H,9bH-苯并[a]吡咯-9b-基}甲氧基)-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)喹唑啉-7-基]-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇；

4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-{2-甲基-2H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡唑-5-基}喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇；

4-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯-7a-基]甲氧基}-8-氟-5-甲氧基-

4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-5-甲氧基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

(3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

(3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-7-[5-羥基-2-(丙-2-基)苯基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

(3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(2-環丁基-5-羥苯基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

(3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(2-{雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-羥苯基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

5-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3R)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-(二氟甲基)-1,2-二氫吡啶-2-酮；

4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3R)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-2-(二氟甲基)-1,2-二氫異喹啉-1-酮；

(3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧

基}-7-[1-(二氟甲氧基)異喹啉-4-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-4-[(3R)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-2-(二氟甲基)-6-(三氟甲基)-1,2-二氫異喹啉-1-酮；

(3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-[1-(二氟甲氧基)-6-(三氟甲基)異喹啉-4-基]-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

(3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

(3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-7-[5-羥基-2-(丙-2-基)苯基]喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

(3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(2-環丁基-5-羥苯基)-8-氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

4-(4-(2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇；

1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氮雜環庚-4-醇；

5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((6'*R*,7a'*R*)-6'-氟二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咔]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇；

5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-4-(2-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇異構體1；

5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-4-(2-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇異構體2；

4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇；

1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基氮雜環庚-3-醇；

5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-2-(((6'*R*,7a'*R*)-2,2,6'-三氟二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咔]-7a'(5'H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇異構體1；

5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-2-(((6'*R*,7a'*R*)-2,2,6'-三氟二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咔]-7a'(5'H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇異構體2；

5-乙基-6-氟-4-(8-氟-4-(6-(羥甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇；

5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-4-(3-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]

嘧啶-7-基)萘-2-醇異構體1；

1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(氟甲基)哌啶-3-醇異構體1；

1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(氟甲基)哌啶-3-醇異構體2；

4-(2-(((4a*S*,7a*R*)-1-乙基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

5-乙基-4-(2-(((4a*S*,7a*R*)-1-乙基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-6-氟萘-2-醇；

2-(1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙腈；

2-(1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-基)乙腈；

5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-4-(3-(羥甲基)氮雜環庚-1-基)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇異構體1；

4-(4-((*S*)-3-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八

氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

6-(二氟甲基)-4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇；

4-(2-(((4a*S*,7a*R*)-1-環丙基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-8-氟-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

2-(4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-基)乙腈異構體1；

2-(4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-基)乙腈異構體2；

1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇異構體1；

1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇異構體2；

4-(7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇；

5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇異構體1；

4-(4-(2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇；

5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(5-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇；

3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇；

5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-4-(5-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇；

5-氯-4-(8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇；

5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-4-(5-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇；

5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇異構體2；

1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基氮雜環庚-3-醇；

4-(4-(3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-4-(3-(羥甲基)氮雜環庚-1-基)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇異構體2；

4-(7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇；

4-(7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇；

4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-8-氟-5-甲氧基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇；

(3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

(3*R*)-1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1H-吡咔-7a-基]甲氧基}-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-5-甲氧基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-2-(((6'*R*,7a'*R*)-2,2,6'-三氟二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咔]-7a'(5'H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇異構體1；

5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-5-甲氧基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-2-(((6'*R*,7a'*R*)-2,2,6'-三氟二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咔]-7a'(5'H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇異構體2；

4-(4-((1*R*,4*R*)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

(*R*)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

4-(4-((1*R*,4*R*)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇；

(*R*)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

4-(4-((1*R*,4*R*)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]

嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇；

4-(4-(6,6-二氟-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(4-(6,6-二氟-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(4-(2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(4-(2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(4-((1*R*,4*R*)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-4-(6-氟-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇；

3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環[4.1.0]庚-1-醇；

4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(4-

(三氟甲基)-1H-吲哚-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇；

1-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(4-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇；

1-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(4-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇；

4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(4-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷；

3-(二氟甲基)-1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇；

3-(二氟甲基)-1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇；

5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((3*S*,4a*S*,7a*R*)-3-氟-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇；

5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-4-(1,4-氧氮雜環辛烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇；

(3*R*)-1-(7-(5-氯-6-甲基-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((4a*S*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

6-環丙基-4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇；

1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇；

(*R*)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

(3*R*)-1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-((1-甲基八氫-3aH-吲哚-3a-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇；

1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇；

1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇；

(3*R*)-1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-((1-甲基八氫-3aH-吲哚-3a-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

3-(二氟甲基)-1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇；

3-(二氟甲基)-1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-5-甲氧基-2-

(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇；

(4a*S*,7a*R*)-4a-(((7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-4-((*R*)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基八氫-1H-環戊并[b]吡啶1-氧化物；

1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇；

5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-5-甲基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇；

1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇；

4-(2-(((4a*S*,7a*R*)-1-環丙基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(5-(二氟甲氧基)-8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

(*R*)-1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(氟甲基)哌啶-3-醇；

(*R*)-1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(氟甲基)哌啶-3-醇；

5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-3-氟-1-(甲基-d3)八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-5-甲氧基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇；

5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((4a*S*,7a*R*)-3-氟-1-(甲基-d3)八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-5-甲氧基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇；

4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇；

5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-4-(1,4-氧氮雜環辛烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇；

5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((3*R*,4aS,7a*R*)-3-氟-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-5-甲氧基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇；

5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((3*S*,4a*S*,7a*R*)-3-氟-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-5-甲氧基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇；

1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)

哌啶-3-醇；

1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇；

1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇；

1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇；

5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-(甲基-d3)八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇；

(*R*)-1-(2-((1'H,3'H,5'H-二螺[環丙烷-1,2'-吡咔-6',1''-環丙]-7a'(7'H)-基)甲氧基)-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

4-(4-(2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

4-(4-(2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4aH-環戊并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇；

(3*R*)-1-(7-(5-氯-6-甲基-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-

1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇；及

4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-甲基-八氫-1H-環戊并[b]吡啶-4a-基]甲氧基}-7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項45】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至44中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項46】

一種口服劑型，其包含如請求項1至44中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項47】

一種抑制有需要個體之KRAS G12A、KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12R、KRAS G12S、KRAS G12V、KRAS G13D及/或KRAS Q61H的方法，該方法包含向該個體投與如請求項1至44中任一項之化合物、組合物或劑型，或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項48】

一種治療有需要個體中可感受KRAS G12A、KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12R、KRAS G12S、KRAS G12V、KRAS G13D及/或KRAS Q61H抑制作用之癌症的方法，該方法包含向該個體投與如請求項1至44中任一項之化合物、組合物或劑型，或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項49】

一種治療有需要個體中表現KRAS G12A、KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12R、KRAS G12S、KRAS G12V、KRAS G13D及/或KRAS Q61H突變之癌症的方法，該方法包含向該個體投與如請求項1至44中任一項之化合物、組合物或劑型，或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項50】

一種治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包含向該個體投與如請求項1至44中任一項之化合物、組合物或劑型，或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項51】

如請求項50之方法，其中該癌症為胰臟癌、結腸直腸癌、肺癌、胃癌、乳癌、膀胱癌、子宮頸癌、卵巢癌、子宮癌或其組合。

【請求項52】

如請求項51之方法，其中該癌症為非小細胞肺癌。