



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I869913 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 01 月 11 日

(21)申請案號：112124839

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 07 月 04 日

(51)Int. Cl.：

C07D498/16 (2006.01)

C07D498/22 (2006.01)

C07F9/6558 (2006.01)

A61K31/553 (2006.01)

A61K31/6615 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/07/05

美國

63/358,324

2022/08/02

美國

63/394,338

2022/10/11

美國

63/414,939

2023/05/18

美國

63/502,931

(71)申請人：美商輝瑞大藥廠(美國) PFIZER INC. (US)

美國

(72)發明人：迪佛瑞斯特 賈可伯 柯爾 DEFOREST, JACOB COLE (US)；永田麻子 NAGATA, ASAKO (JP)；普藍肯 賽門 保羅 PLANKEN, SIMON PAUL (GB)；史潘格勒 吉里安 艾里斯 SPANGLER, JILLIAN ELYSE (US)；蘇頓 史考特 強寧 SUTTON, SCOTT CHANNING (US)；塔拉克 約翰 哈瓦德 TATLOCK, JOHN HOWARD (US)

(74)代理人：陳長文；蔣大中；朱淑尹

(56)參考文獻：

TW 202315626A

WO 2022/132200A1

審查人員：葉士緯

申請專利範圍項數：27 項 圖式數：1 共 148 頁

(54)名稱

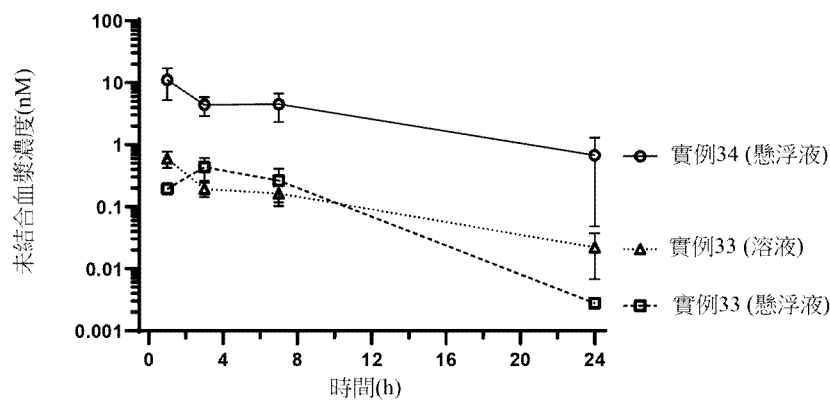
吡啶并[4,3-d]嘧啶化合物

(57)摘要

本發明係關於式(I)至(VII)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其在醫藥中之用途；含有其之組合物；其製備方法；及此等方法中所使用之中間物。本發明化合物可用於治療、預防、抑制及改善癌症、疾病或病症。

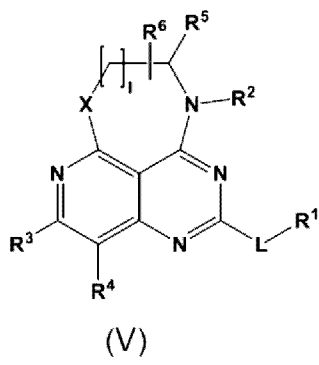
The invention relates to compounds of Formula (I)-(VII), or pharmaceutically acceptable salts thereof, to their use in medicine; to compositions containing them; to processes for their preparation; and to intermediates used in such processes. The compounds the present invention may be useful in the treatment, prevention, suppression and amelioration of cancers, diseases, or disorders.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：





I869913

## 【發明摘要】

## 【中文發明名稱】

吡啶并[4,3-*d*]嘧啶化合物

## 【英文發明名稱】

PYRIDO[4,3-*d*]PYRIMIDINE COMPOUNDS

## 【中文】

本發明係關於式(I)至(VII)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其在醫藥中之用途；含有其之組合物；其製備方法；及此等方法中所使用之中間物。本發明化合物可用於治療、預防、抑制及改善癌症、疾病或病症。

## 【英文】

The invention relates to compounds of Formula (I)-(VII), or pharmaceutically acceptable salts thereof, to their use in medicine; to compositions containing them; to processes for their preparation; and to intermediates used in such processes. The compounds the present invention may be useful in the treatment, prevention, suppression and amelioration of cancers, diseases, or disorders.

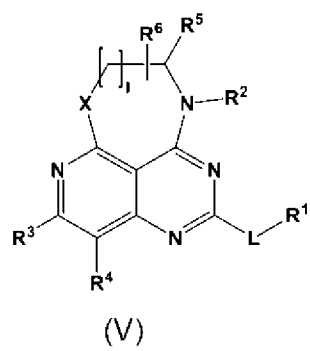
## 【指定代表圖】

圖1

## 【代表圖之符號簡單說明】

無

## 【特徵化學式】



## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

吡啶并[4,3-*d*]嘧啶化合物

### 【英文發明名稱】

PYRIDO[4,3-*d*]PYRIMIDINE COMPOUNDS

### 【技術領域】

【0001】 本發明係關於作為基爾斯滕大鼠肉瘤病毒致癌基因同源物(Kirsten rat sarcoma viral homolog ; KRAS)抑制劑之新穎吡啶并[4,3-*d*]嘧啶化合物。本發明亦關於該等化合物之製備及製備中所使用之中間物、含有該等化合物之組合物，及該等化合物用於治療KRAS相關疾病(諸如癌症)之用途。

### 【先前技術】

【0002】 KRAS、哈維大鼠肉瘤病毒(Harvey Rat sarcoma virus ; HRAS)及神經母細胞瘤RAS病毒致癌基因同源物(Neuroblastoma RAS Viral Oncogene Homolog ; NRAS)屬於一組GTP酶，其經由複雜的信號傳導級聯而在細胞存活及增殖中至關重要。在大約30%之所有癌症中發現突變之RAS基因(Hyun等人2021 Int. J. Mol. Sci. 22 (22), 12142)。KRAS為癌細胞中最常突變之RAS同功型(至多85%)，其引起包括非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer ; NSCLC)、結腸直腸癌(colorectal cancer)及胰臟癌之癌症的發展，就受影響之患者而言，該等癌症在總體上及個別地均存在顯著未滿足之醫療需求。KRAS突變廣泛見於胰管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma ; PDAC)中。已在30%之NSCLC病例中觀測到KRAS中之突變，該NSCLC為肺癌之主要(80%)形式。NSCLC中發現之

KRAS突變包括39%之G12C、18%至21%之G12V及17%至18%之G12D。  
KRAS突變發生於35%至45%之結腸癌中，從而產生抗藥性。

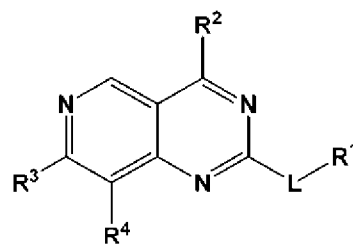
【0003】 幾十年來，一直在尋求KRAS之抑制劑，最近之進展為索托拉西布(sotorasib)及隨後之KRAS G12C靶向化合物在試驗中獲得批准(Palmer等人2021 NPJ Precision Oncology, 5, 98)。索托拉西布經由在位置12處共價修飾突變體半胱胺酸而特異性地靶向KRAS中之突變。出於此原因，當考慮其他主要KRAS突變(諸如G12V及G12D)時，索托拉西布及其他目前已知的依賴於相同作用機制之KRAS抑制劑的治療範疇可能較窄且用途有限。

【0004】 因此，仍需要可用於治療更廣泛範疇之癌症的新KRAS抑制劑。

#### 【發明內容】

【0005】 本發明部分地提供式(I)至式(VII)化合物、其醫藥學上可接受之鹽。本發明之化合物可抑制所有KRAS G12C、KRAS G12D及KRAS G12V受體之活性，且可適用於治療、預防、抑制及改善由KRAS G12C、KRAS G12D及KRAS G12V受體或其組合中之任一者介導之疾病，諸如癌症、病症及病況。亦提供醫藥組合物，其包含單獨或與額外抗癌治療劑組合的本發明之化合物或鹽。本發明亦部分地提供用於製備本發明之此類化合物、醫藥學上可接受之鹽及組合物之方法，以及前述各者之使用方法。提供此發明內容以按簡化形式引入對下文在實施方式中進一步描述之概念的選擇。此發明內容並不意欲鑑別所主張之標的物之關鍵特徵或基本特徵，亦不意欲在判定所主張之標的物之範疇中單獨用作輔助。

【0006】 根據本發明之一實施例，提供一種式(I)化合物

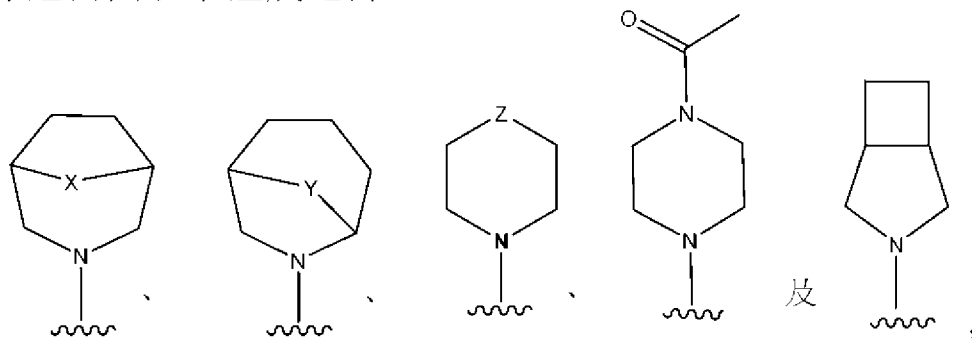


(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$R^1$ 為 $C_3$ - $C_{10}$ 環烷基或包含選自由N、O及S組成之群的一個、兩個或三個雜原子之4員至12員雜環烷基，其中 $C_3$ - $C_{10}$ 環烷基或4員至12員雜環烷基各自視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代： $-OH$ 、 $-CN$ 、鹵素、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_1$ - $C_3$ 氟烷基及 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基；

$R^2$ 係選自由以下組成之群：



其中 $R^2$ 視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代： $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、鹵素、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_1$ - $C_3$ 氟烷基及 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基；

$R^3$ 為 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基或包含一個、兩個、三個或四個N原子之4員至12員雜芳基，其中 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基或4員至12員雜芳基視情況經一個、兩個、三個或四個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代： $-OH$ 、鹵素、 $-CN$ 、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_1$ - $C_3$ 氟烷基、 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基及 $C_2$ - $C_3$ 炔基；

$R^4$ 為氫、鹵素、 $C_1$ - $C_3$ 烷基或 $C_1$ - $C_3$ 氟烷基；

L為連接子，其包含一個、兩個或三個獨立地選自由 $-O-$ 、 $-S-$ 、-

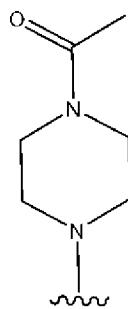
NR<sup>5</sup>-及-CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-組成之群的成員；

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及R<sup>7</sup>各自獨立地為H或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基；

X及Y各自獨立地選自由O、S、-SO<sub>2</sub>-及C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>伸烷基組成之群；及

Z為鍵、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>伸烷基、O、S或-SO<sub>2</sub>-，

其中當Z為O時，R<sup>2</sup>經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：-OH、-CH<sub>2</sub>OH、-CN、-CH<sub>2</sub>CN、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>氟烷基及C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基，



其中當R<sup>2</sup>為包含哌啶基環之  時，哌啶基環經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：-OH、-CH<sub>2</sub>OH、-CN、-CH<sub>2</sub>CN、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>氟烷基及C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基。

【0007】 本發明之實施例描述如下，其中為方便起見，實施例1 (E1)與上文所提供之式(I)之實施例一致。

【0008】 應理解，前述一般描述及以下詳細描述均僅為例示性及解釋性的，且並不限制所主張之本發明。

#### 【圖式簡單說明】

#### 【0009】

圖1提供小鼠PK研究結果，其展示在以100 mg/kg (n = 3，平均值+/-SD)對雌性NSG小鼠經口給藥之後，雌性NSG小鼠血漿中實例33之未結合血漿濃度。使用基於普朗尼克(Pluronic)之調配物[2.5% (w/v)普朗尼克F-68 (泊洛沙姆(Poloxamer) 188)]製備實例33之溶液，且使用0.5% (w/v)甲

基纖維素調配物製備實例33及實例34兩者之懸浮液小組。

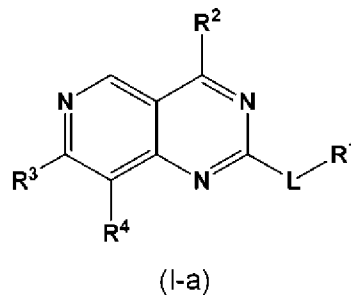
【實施方式】

【0010】 藉由參考以下對本發明之實施例及其中所包括之實例的詳細描述可更容易地理解本發明。應理解，本發明不限於特定合成製造方法，其當然可有所變化。亦應理解，本文中所使用之術語係僅出於描述特定實施例之目的且並不意欲為限制性的。

【0011】

E1 一種如上文所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

E2 一種式(I-a)化合物



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R<sup>1</sup>為C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基或包含選自由N、O及S組成之群的一個、兩個或三個雜原子之4員至12員雜環烷基，其中C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基或4員至12員雜環烷基各自視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：-OH、-CN、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>氟烷基及C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基；

R<sup>2</sup>為4員至12員雜環烷基，其包含選自由N、O及S組成之群的一個、兩個或三個雜原子，其中4員至12員雜環烷基具有一個且僅有一個氮作為直接連接至式(I-a)之吡啶并[4,3-d]嘧啶核心的環成員，其中4員至12員雜環烷基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：-OH、-CH<sub>2</sub>OH、-CN、-CH<sub>2</sub>CN、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>氟烷基及C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基，且當R<sup>2</sup>為咪啉基環時，咪啉基環經一個、兩個或三個獨立

第5頁(發明說明書)

地選自由以下組成之群的取代基取代：-OH、-CH<sub>2</sub>OH、-CN、-CH<sub>2</sub>CN、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>氟烷基及C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基；

R<sup>3</sup>為C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基，或包含一個、兩個、三個或四個N原子之4員至12員雜芳基，其中C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基或4員至12員雜芳基視情況經一個、兩個、三個或四個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：-OH、鹵素、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基及C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>炔基；

R<sup>4</sup>為氫、鹵素或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基；

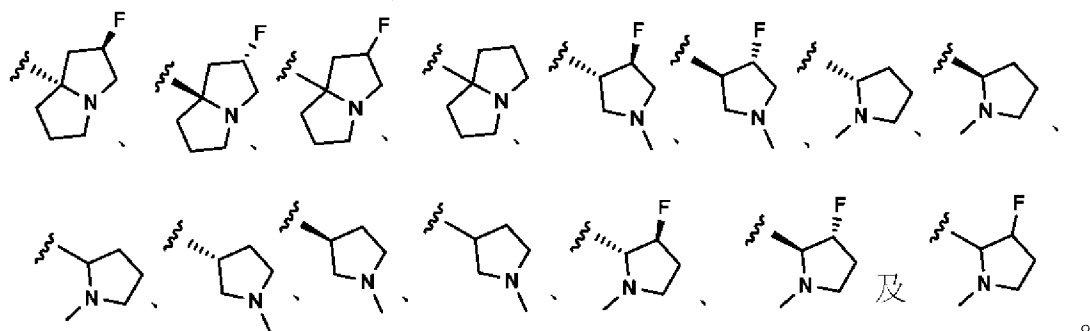
L為連接子，其包含一個、兩個或三個獨立地選自由-O-、-S-、-NR<sup>5</sup>-及-CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-組成之群的成員；及

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及R<sup>7</sup>各自獨立地為H或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。

E3 如實施例E1或實施例E2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L為-O-CH<sub>2</sub>-。

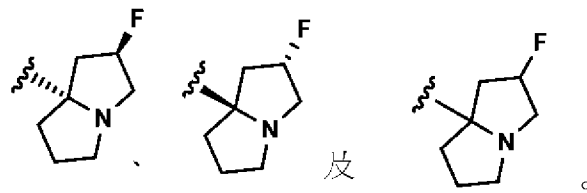
E4 如實施例E1至E3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>為包含一個N作為唯一雜原子之5員至8員雜環烷基，且5員至8員雜環烷基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由鹵素及C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基組成之群的取代基取代。

E5 如實施例E1至E4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>係選自由以下組成之群：

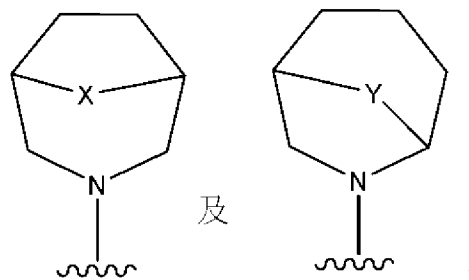


E6 如實施例E5之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>選自由

以下組成之群：

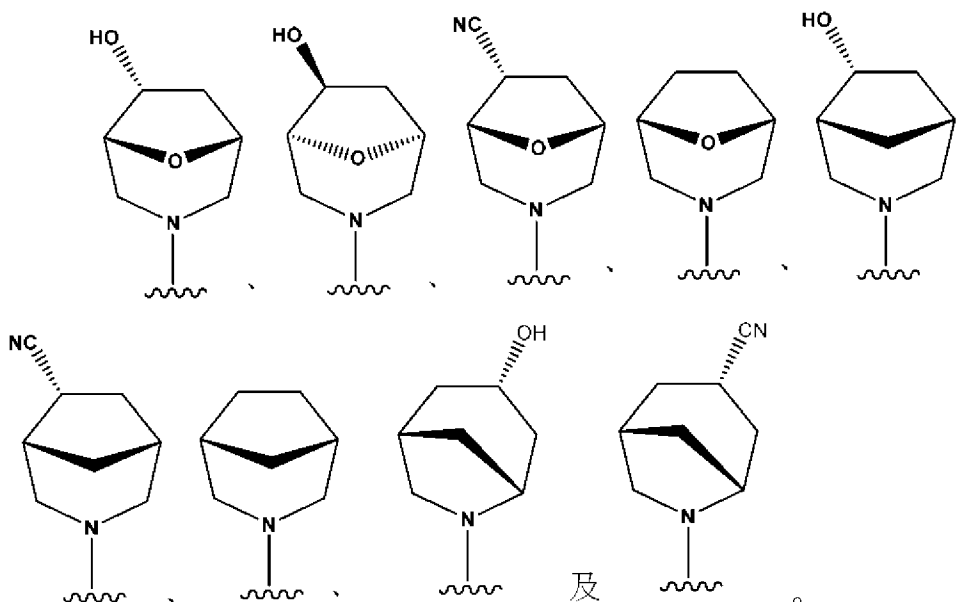


E7 如實施例E1至E6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^2$ 係選自由以下組成之群：

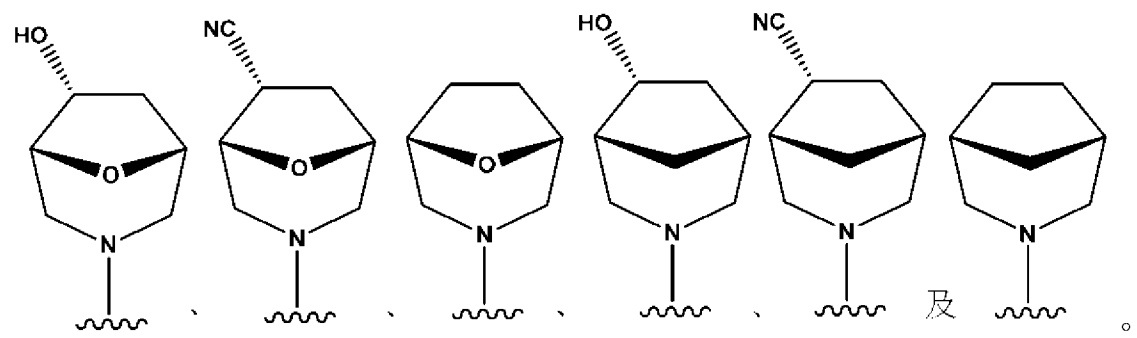


其中X及Y各自獨立地為O或 $-CH_2-$ ，且 $R^2$ 視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由 $-OH$ 及 $-CN$ 組成之群的取代基取代。

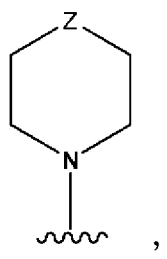
E8 如實施例E7之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^2$ 係選自由以下組成之群：



E9 如實施例E8之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^2$ 係選自由以下組成之群：

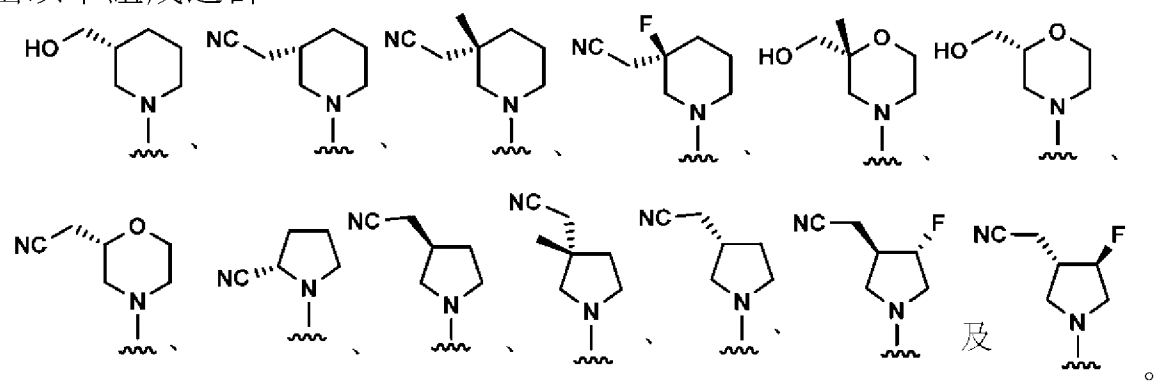


E10 如實施例E1至E6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>2</sup>為

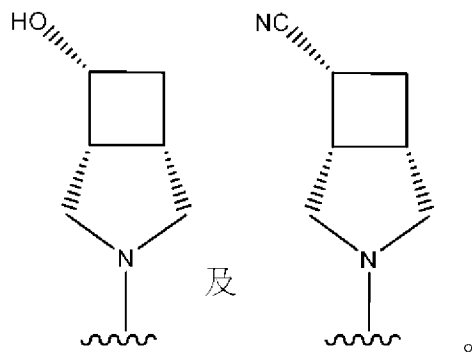


其中Z為鍵、-CH<sub>2</sub>-或O，其中R<sup>2</sup>視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：-OH、-CH<sub>2</sub>OH、-CN、-CH<sub>2</sub>CN、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>氟烷基及C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基，且當Z為O時，R<sup>2</sup>經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：-OH、-CH<sub>2</sub>OH、-CN、-CH<sub>2</sub>CN、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>氟烷基及C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基。

E11 如實施例E10之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>2</sup>係選自由以下組成之群：



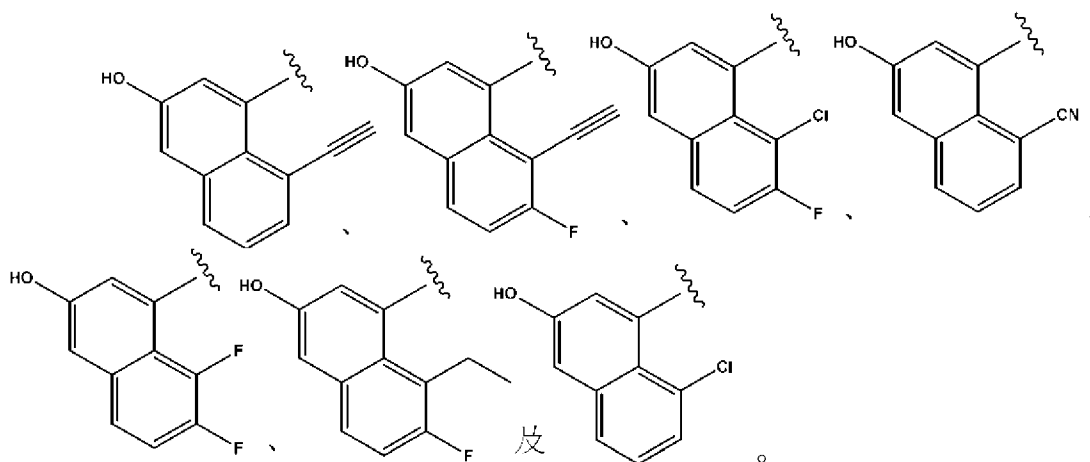
E12 如實施例E1至E6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>2</sup>係選自由以下組成之群：



E13 如實施例E1至E12中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^3$ 為 $C_6$ - $C_{10}$ 雙環芳基或4員至12員雙環雜芳基，且其中 $R^3$ 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取代基取代：-OH、鹵素、-CN、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_1$ - $C_3$ 氟烷基及 $C_2$ - $C_3$ 炔基。

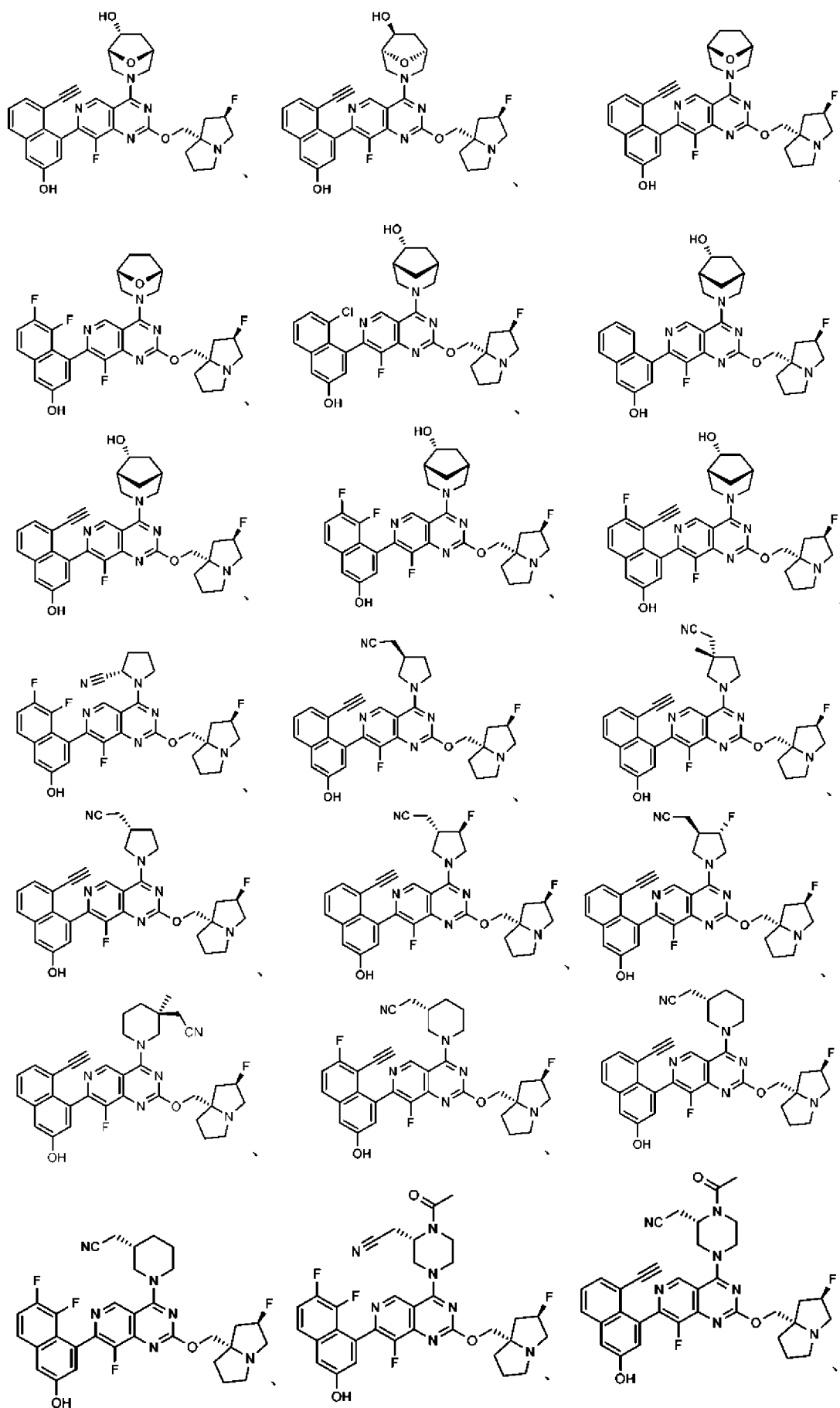
E14 如實施例E13之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^3$ 為視情況經一個、兩個、三個或四個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之萘基：-OH、鹵素、-CN、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_1$ - $C_3$ 氟烷基及 $C_2$ - $C_3$ 炔基。

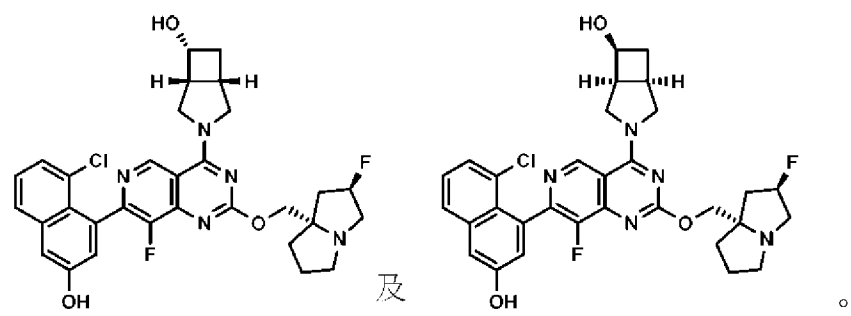
E15 如實施例E14之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^3$ 係選自由以下組成之群：



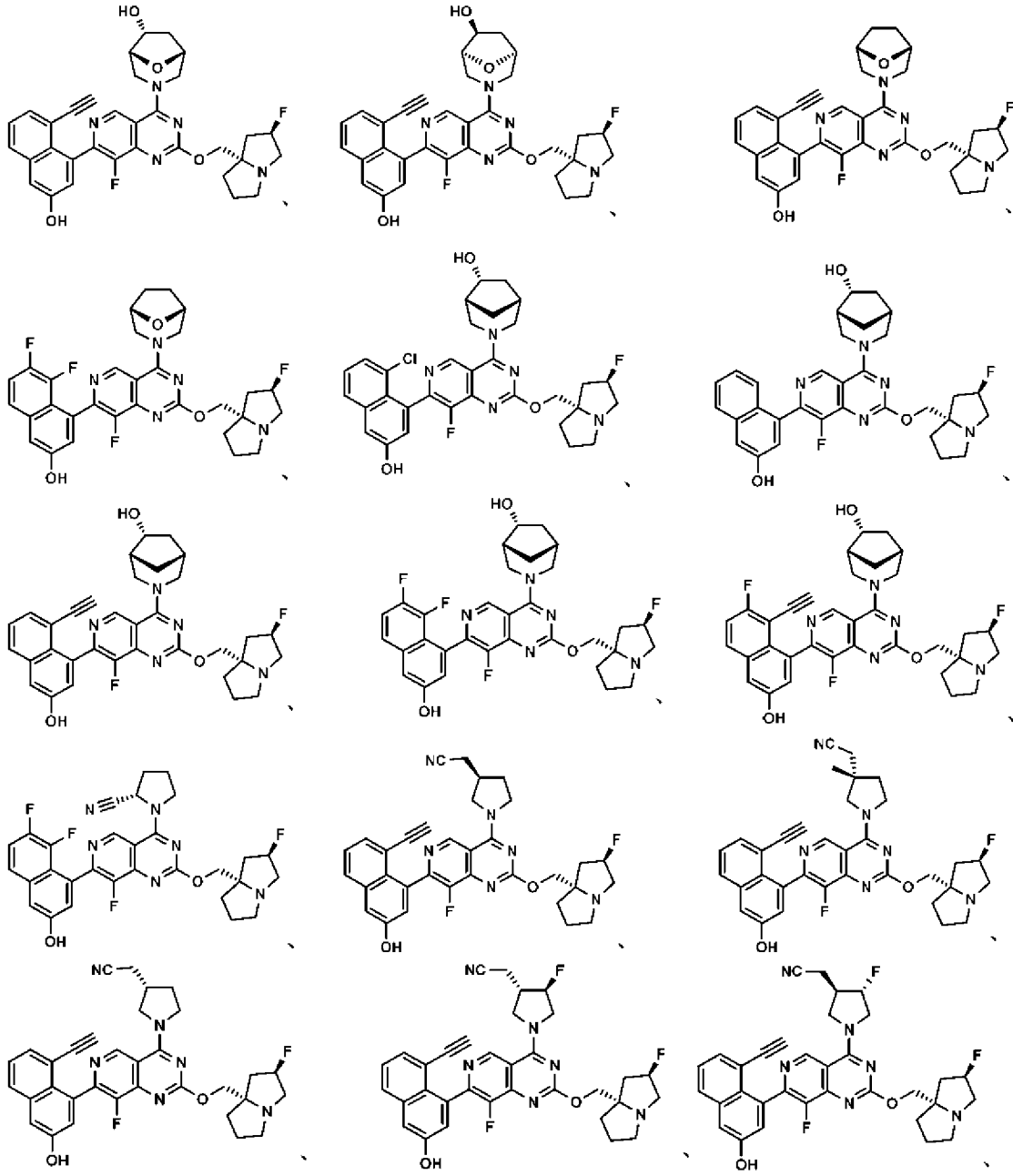
E16 如實施例E1至E15中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^4$ 為Cl或F。

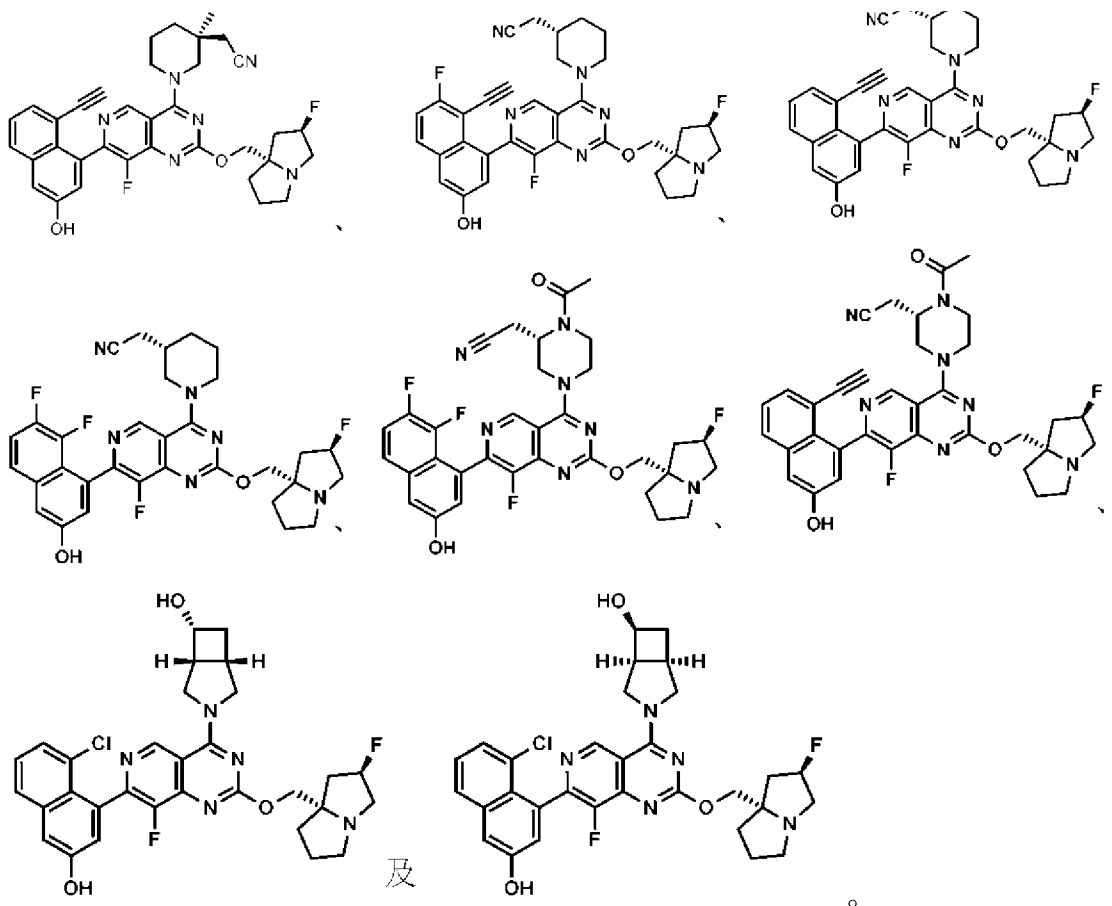
E17 如實施例E1至E16中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中化合物係選自由以下組成之群：





E18 如實施例E17之化合物，其中化合物係選自由以下組成之群：





E19 一種醫藥組合物，其包含如實施例E1至E18中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

E20 一種用於治療癌症之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之如實施例E1至E18中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

E21 一種用於治療癌症之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之如實施例E1至E18中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽作為單一藥劑。

E22 一種用於治療癌症之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之如實施例E1至E18中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，且進一步包含投與治療有效量之額外抗癌治療劑。

E23 如實施例E20至E22中任一項之用於治療癌症之方法，其中癌症為非小細胞肺癌(NSCLC)、胰臟癌或結腸直腸癌。

E24 如實施例E1至E18中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用作藥劑。

E25 如實施例E1至E18中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療癌症。

E26 如實施例E25之用於治療癌症之化合物，其中癌症為非小細胞肺癌(NSCLC)、胰臟癌或結腸直腸癌。

E27 一種如實施例E1至E18中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以治療癌症之藥劑。

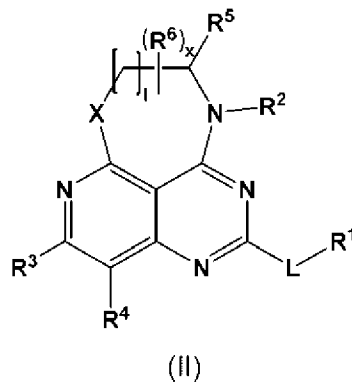
E28 如實施例E27之化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於製造用以治療癌症之藥劑的用途，其中癌症為非小細胞肺癌(NSCLC)、胰臟癌或結腸直腸癌。

E29 一種用於治療個體藉由抑制KRAS G12C、KRAS G12D及KRAS G12V受體介導之病症的方法，其包含向有需要之個體投與可有效治療該病症之量的如實施例E1至E18中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

E30 一種醫藥組合物，其包含如實施例E1至E18中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及至少一種額外治療劑或其醫藥學上可接受之鹽。

E31 一種醫藥組合物，其包含如實施例E30之醫藥組合及至少一種賦形劑。

E32 一種式(II)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$R^1$  為  $C_3$ - $C_{10}$  環烷基或包含選自由 N、O 及 S 組成之群的一個、兩個或三個雜原子之 4 員至 12 員雜環烷基，其各自視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：-OH、-CN、鹵素、 $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  氟烷基及  $C_1$ - $C_3$  烷氧基；

$R^2$  為 H 或選自由以下組成之群：-( $C_1$ - $C_6$  伸烷基)-OH、-( $C_1$ - $C_6$  伸烷基)-CN、-( $C_1$ - $C_6$  伸烷基)-SH、-( $C_1$ - $C_3$  伸烷基)-S-( $C_1$ - $C_3$  烷基)、-( $C_1$ - $C_3$  伸烷基)-(S=O)-( $C_1$ - $C_3$  烷基)、-( $C_1$ - $C_3$  伸烷基)-(SO<sub>2</sub>)-( $C_1$ - $C_3$  烷基)、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  環烷基、 $C_1$ - $C_6$  氟烷基、 $C_3$ - $C_6$  氟環烷基及  $C_1$ - $C_6$  烷氧基，其各自視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-SH、-( $C_1$ - $C_4$  伸烷基)-CN、-( $C_1$ - $C_4$  伸烷基)-OH、鹵素、 $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  環烷基、 $C_1$ - $C_3$  氟烷基及  $C_1$ - $C_3$  烷氧基；

$R^3$  為  $C_6$ - $C_{10}$  芳基或包含一個、兩個、三個或四個 N 原子之 4 員至 12 員雜芳基，其各自視情況經一個、兩個、三個或四個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：-OH、鹵素、-CN、 $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  氟烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷氧基及  $C_2$ - $C_3$  炔基，當  $R^3$  經兩個  $C_1$ - $C_3$  烷基取代時，兩個  $C_1$ - $C_3$  烷基可接合而形成融合至該  $C_6$ - $C_{10}$  芳基或 4 員至 12 員雜芳基之 3 員至 6 員環；

$R^4$  為 H、鹵素、 $C_1$ - $C_3$  烷基或  $C_1$ - $C_3$  氟烷基；

$R^5$ 為H、-OH、鹵素、-NH<sub>2</sub>、CN或選自由以下組成之群：-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-OH、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-CN、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-SH、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>伸烷基)-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>伸烷基)-(S=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>伸烷基)-(SO<sub>2</sub>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>氟環烷基及C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基，其各自視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-SH、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>伸烷基)-CN、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>氟烷基及C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基；或替代地， $R^5$ 及 $R^5$ 所連接之碳，以及 $R^2$ 及 $R^2$ 所連接之氮一起形成包含一個、兩個或三個選自由N、O及S組成之群之雜原子的4員至8員雜環烷基，或選自由N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-(S=O)-及-(SO<sub>2</sub>)-組成之群的含有雜原子之基團，其中該4員至8員雜環烷基視情況經一個、兩個或三個選自由以下組成之群的取代基取代：-OH、-CN、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-CN及-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-OH；

$R^6$ 在各次出現時獨立地為H、-OH、鹵素、CN或選自由以下組成之群：-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-OH、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>氟環烷基及C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基，其各自視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：-OH、-CN、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>伸烷基)-CN、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>氟烷基及C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基；

L為連接子，其包含一個、兩個或三個獨立地選自由-O-、-S-、-NR<sup>7</sup>-及-CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>-組成之群的成員；

$R^7$ 、 $R^8$ 及 $R^9$ 各自獨立地為H或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基；

X為O、N或S；

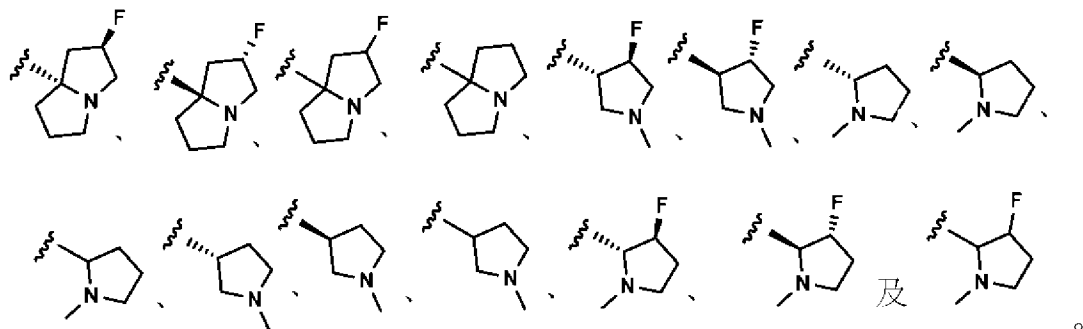
1為1或2；及

x為1或2。

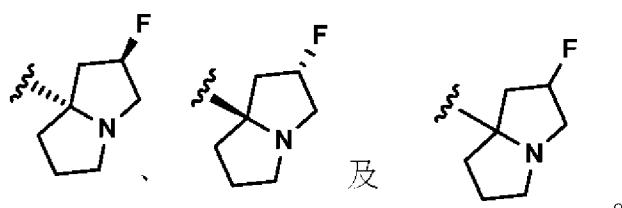
E33 如實施例E32之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中連接子L為-(O-CH<sub>2</sub>)-。

E34 如實施例E32或實施例E33之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>為包含一個N作為唯一雜原子之5員至8員雜環烷基，且該5員至8員雜環烷基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由鹵素及C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基組成之群的取代基取代。

E35 如實施例E34之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>係選自由以下組成之群：



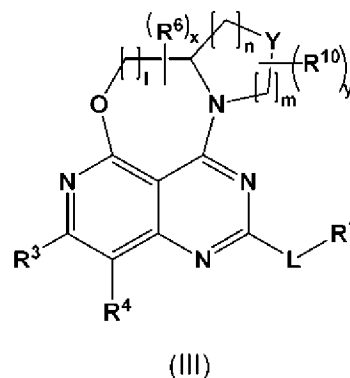
E36 如實施例E35之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>係選自由以下組成之群：



E37 如實施例E32至E36中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>2</sup>為H或選自由-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>伸烷基)-OH及C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基組成之群，其各自視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由-OH、-CN及鹵素組成之群的取代基取代。

E38 如實施例E32至E37中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^5$ 及 $R^6$ 各自為H、-OH、-CN、鹵素，或獨立地選自由-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>伸烷基)-OH及C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基組成之群，各自視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由-OH、-CN及鹵素組成之群的取代基取代。

E39 如實施例E32至E38中任一項之化合物，其中化合物具有式(III)：



其中Y係選自由以下組成之群：CH<sub>2</sub>、O、N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、S、(S=O)及(SO<sub>2</sub>)；

$R^{10}$ 在各次出現時獨立地選自由以下組成之群：-OH、-CN、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-CN及-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-OH；及

m及n各自獨立地為0、1、2或3，y為1、2或3，且m加n為1、2、3、4或5。

E40 如實施例E39之化合物，其中Y為-CH<sub>2</sub>-或O。

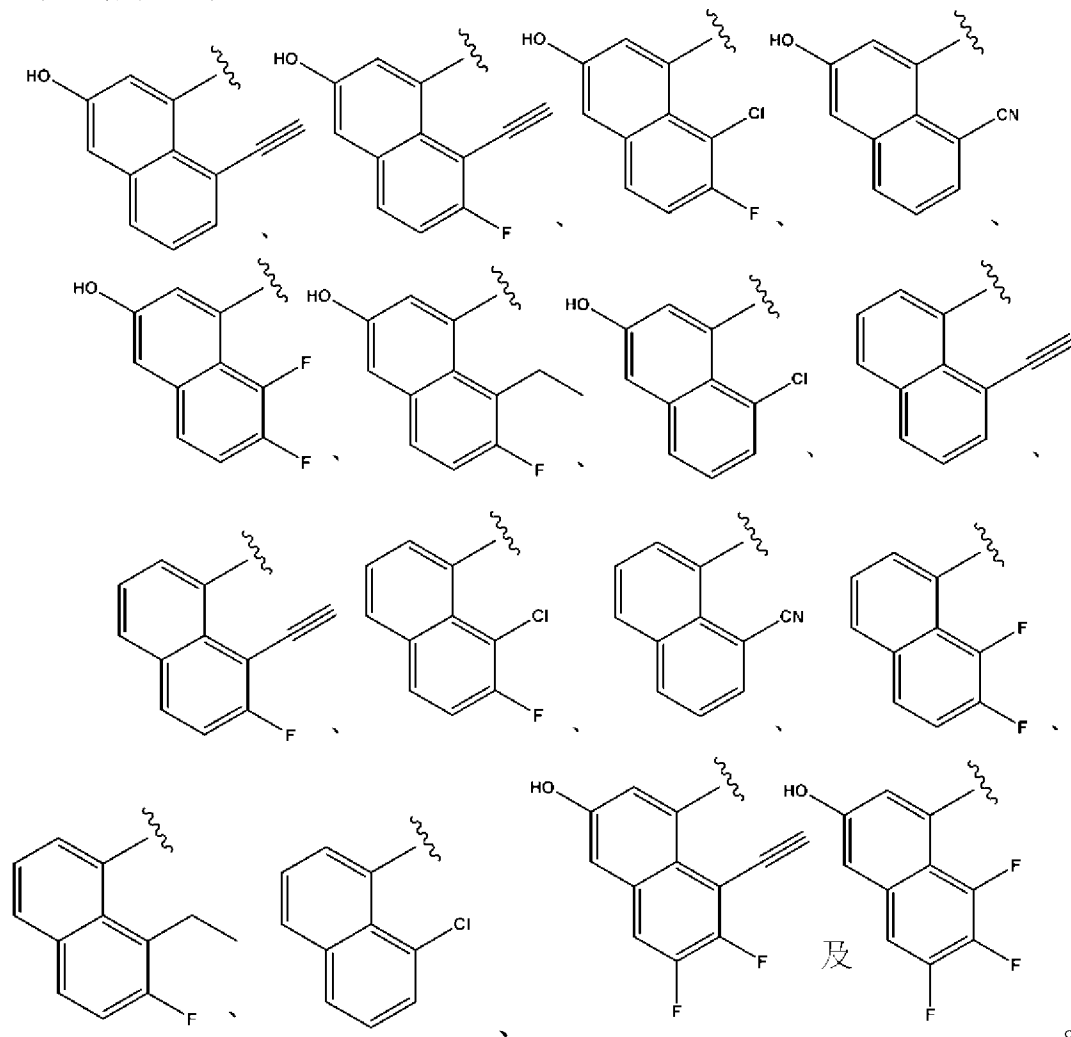
E41 如實施例E32至E40中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^3$ 為雙環芳基或雙環雜芳基，其各自視情況經一至四個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：-OH、鹵素、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>氟烷基及C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>炔基，當 $R^3$ 經兩個C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取代時，兩個C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基可接合而形成3員至6員環。

E42 如實施例E41之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^3$ 為視

第 17 頁(發明說明書)

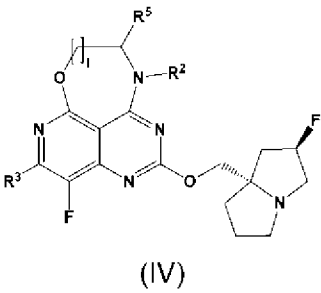
情況經一至四個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之萘基：-OH、鹵素、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>氟烷基及C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>炔基。

E43 如實施例E42之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>3</sup>係選自由以下組成之群：



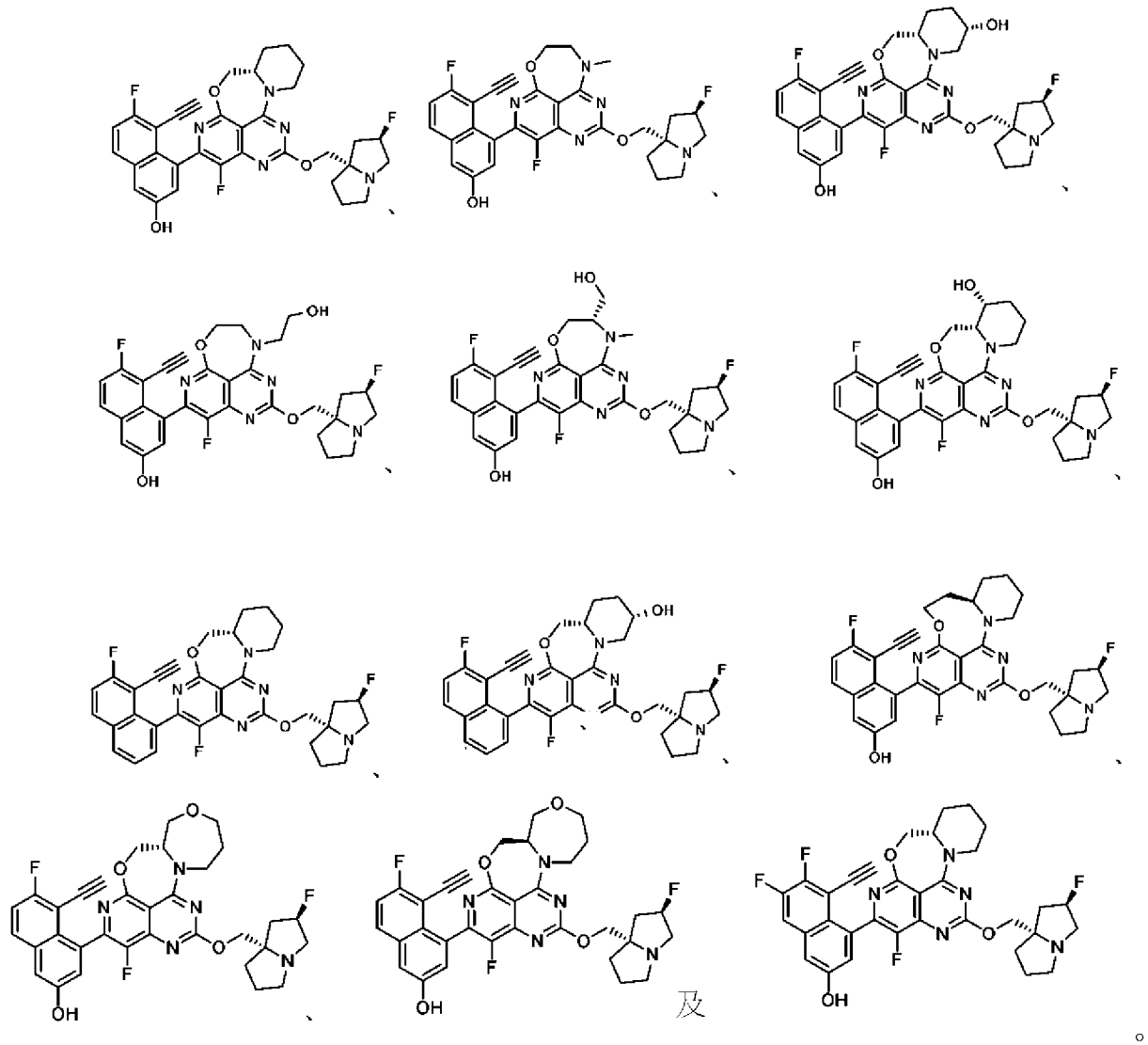
E44 如實施例E32至E43中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>4</sup>為Cl或F。

E45 如實施例E32之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中化合物具有式(IV)：

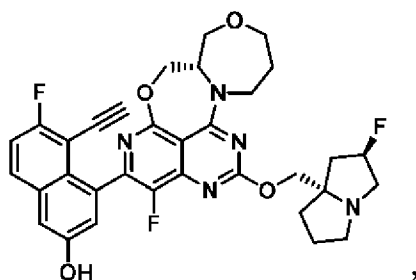


其中R<sup>3</sup>為視情況經一至四個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之萘基：-OH、鹵素、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>氟烷基及C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>炔基；1為1或2。

E46 如實施例E32之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中化合物係選自由以下組成之群：

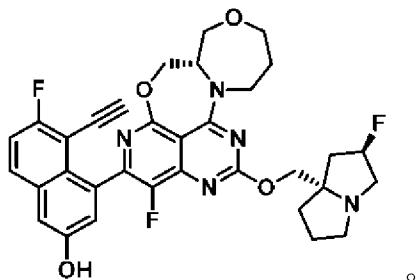


E47 一種化合物，其為：

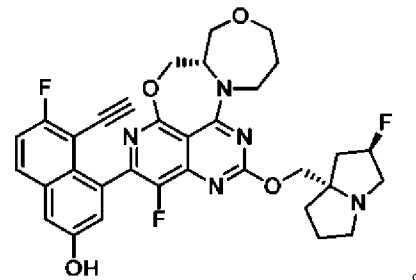


或其醫藥學上可接受之鹽。

E48 一種化合物，其為：



E49 一種化合物之醫藥學上可接受之鹽，其中化合物為：



E50 一種醫藥組合物，其包含如實施例E32至E47中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

E51 一種用於治療癌症之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之如實施例E32至E47中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

E52 一種用於治療癌症之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之如實施例E32至E47中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽作為單一藥劑。

E53 一種用於治療癌症之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之如實施例E32至E47中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

且進一步包含投與治療有效量之額外抗癌治療劑。

E54 如實施例E51至E53中任一項之用於治療癌症之方法，其中癌症為非小細胞肺癌(NSCLC)、胰臟癌或結腸直腸癌。

E55 如實施例E32至E47中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用作藥劑。

E56 如實施例E32至E47中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療癌症。

E57 如實施例E56之用於治療癌症之化合物，其中該癌症為非小細胞肺癌(NSCLC)、胰臟癌或結腸直腸癌。

E58 一種如實施例E32至E47中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以治療癌症之藥劑。

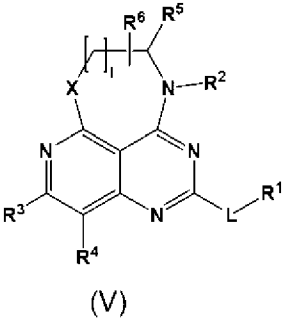
E59 如實施例E58之化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於製造用以治療癌症之藥劑的用途，其中癌症為非小細胞肺癌(NSCLC)、胰臟癌或結腸直腸癌。

E60 一種用於治療個體藉由抑制KRAS G12C、KRAS G12D及KRAS G12V受體介導之病症的方法，其包含向有需要之個體投與可有效治療該病症之量的如實施例E32至E47中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

E61 一種醫藥組合，其包含如實施例E32至E47中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及至少一種額外治療劑或其醫藥學上可接受之鹽，其中該醫藥組合為固定或非固定之組合。

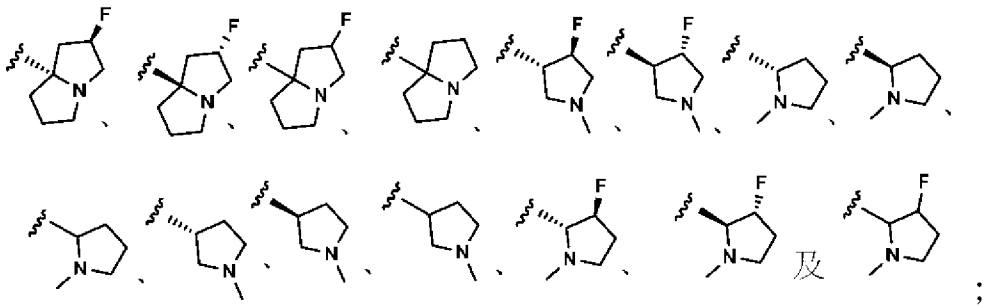
E62 一種醫藥組合物，其包含如實施例E61之醫藥組合及至少一種賦形劑。

E63 一種式(V)化合物：



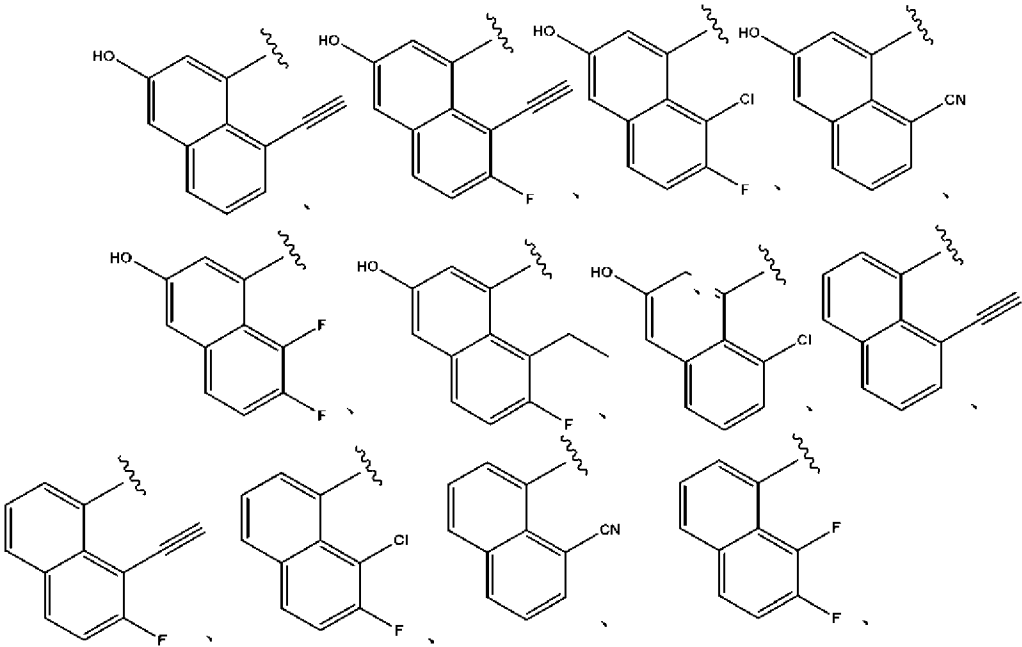
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

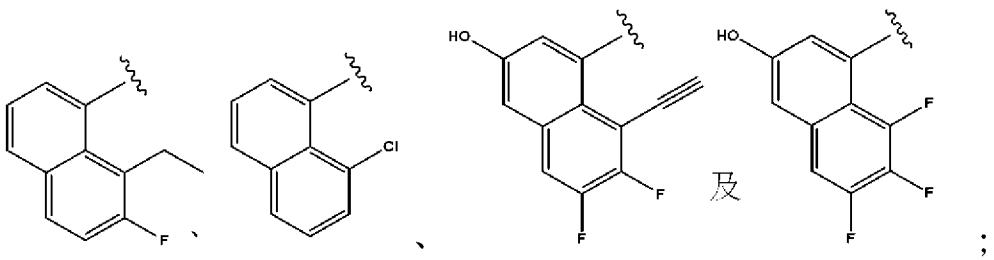
R<sup>1</sup>係選自由以下組成之群：



R<sup>2</sup>為C<sub>1</sub>烷基、C<sub>3</sub>烷基、-(C<sub>1</sub>伸烷基)-OH或-(C<sub>3</sub>伸烷基)-OH；

R<sup>3</sup>係選自由以下組成之群：





R<sup>4</sup>為Cl或F；

R<sup>5</sup>為-(C<sub>1</sub>伸烷基)-OH或C<sub>1</sub>烷基，其中R<sup>2</sup>與R<sup>5</sup>視情況連接在一起以形成包含一個雜原子O之7員雜環烷基；

R<sup>6</sup>表示一個或兩個選自由以下組成之群的取代基：H、-OH、鹵素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-OH、-CN、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>氟環烷基及C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基；

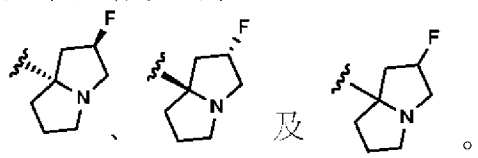
L為連接子，其包含一個、兩個或三個獨立地選自由-O-、-S-、-NR<sup>7</sup>-及-CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>-組成之群的成員；

R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>及R<sup>9</sup>各自獨立地為H或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基；

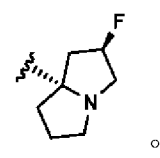
X為O、N或S；及

l為1或2。

E64 如實施例E63之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>係選自由以下組成之群：



E65 如實施例E64之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>為：



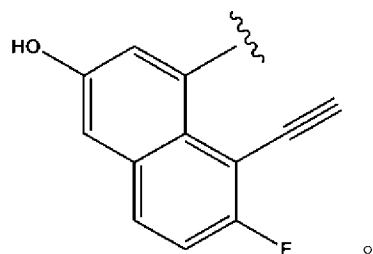
E66 如實施例E63至E65中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>2</sup>為C<sub>3</sub>烷基，且R<sup>5</sup>為-(C<sub>1</sub>伸烷基)-OH。

E67 如實施例E63至E65中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^2$ 為 $-(C_3\text{伸烷基})-OH$ ，且 $R^5$ 為 $C_1$ 烷基。

E68 如實施例E66之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^2$ 與 $R^5$ 連接在一起以形成包含一個雜原子O之7員雜環烷基。

E69 如實施例E67之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^2$ 與 $R^5$ 連接在一起以形成包含一個雜原子O之7員雜環烷基。

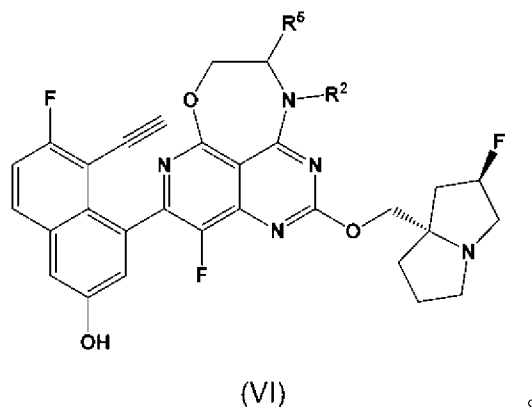
E70 如實施例E63至E69中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^3$ 為：



E71 如實施例E63至E70中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^4$ 為F。

E72 如實施例E63至E71中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X為O，1為1。

E73 如實施例E63之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中化合物具有式(VI)：



E74 如實施例E73之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^2$ 為 $C_3$

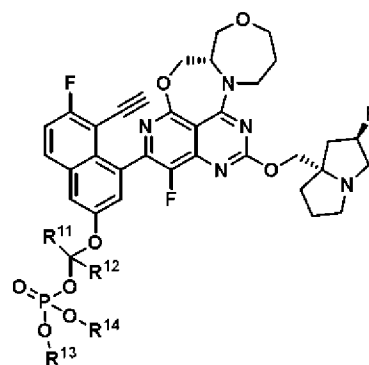
烷基，且 $R^5$ 為 $-(C_1\text{伸烷基})-OH$ 。

E75 如實施例E73之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^2$ 為 $-(C_3\text{伸烷基})-OH$ ，且 $R^5$ 為 $C_1$ 烷基。

E76 如實施例E74之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^2$ 與 $R^5$ 連接在一起以形成包含一個雜原子O之7員雜環烷基。

E77 如實施例E75之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^2$ 與 $R^5$ 連接在一起以形成包含一個雜原子O之7員雜環烷基。

E78 一種式(VII)化合物

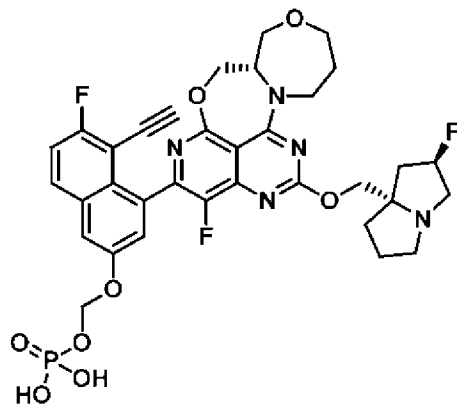


(VII)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 及 $R^{14}$ 各自獨立地為H或 $C_1$ - $C_3$ 烷基。

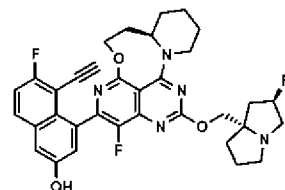
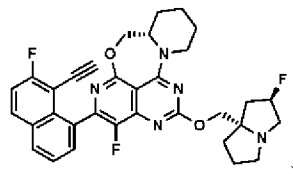
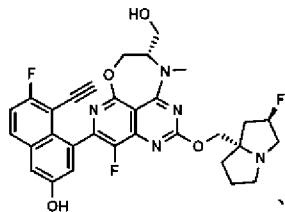
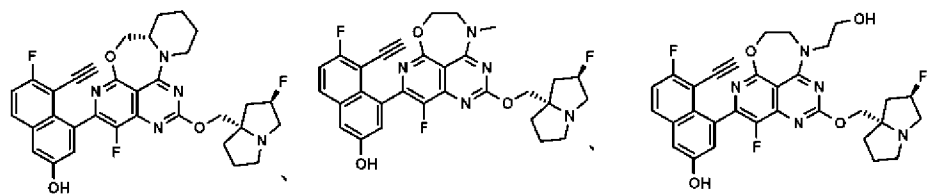
E79 如實施例E78之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 及 $R^{14}$ 各自獨立地為H或甲基。

E80 如實施例E78或E79之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中化合物為

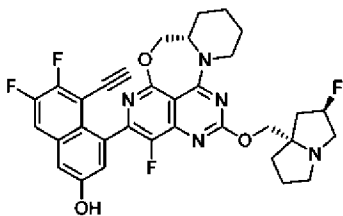


。

E81 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係選自由以下組成之群：



及



。

E82 一種醫藥組合物，其包含如實施例E63至E81中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

E83 一種用於治療癌症之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之如實施例E63至E81中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

E84 一種用於治療癌症之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之如實施例E63至E81中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽作為單一藥劑。

E85 一種用於治療癌症之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之如實施例E63至E81中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，且進一步包含投與治療有效量之額外抗癌治療劑。

E86 如實施例E83至E85中任一項之用於治療癌症之方法，其中癌症為非小細胞肺癌(NSCLC)、胰臟癌或結腸直腸癌。

E87 如實施例E63至E81中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用作藥劑。

E88 如實施例E63至E81中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療癌症。

E89 如實施例E88之用於治療癌症之化合物，其中該癌症為非小細胞肺癌(NSCLC)、胰臟癌或結腸直腸癌。

E90 一種如實施例E63至E81中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以治療癌症之藥劑。

E91 如實施例E90之化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於製造用以治療癌症之藥劑的用途，其中癌症為非小細胞肺癌(NSCLC)、胰臟癌或結腸直腸癌。

E92 一種用於治療個體藉由抑制KRAS G12C、KRAS G12D及KRAS G12V受體介導之病症的方法，其包含向有需要之個體投與可有效治療該病症之量的如實施例E63至E81中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

E93 一種醫藥組合，其包含如實施例E63至E81中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及至少一種額外治療劑或其醫藥學上可接受之鹽，其中該醫藥組合為固定或非固定之組合。

E94 一種醫藥組合物，其包含如實施例E93之醫藥組合及至少一種賦形劑。

**【0012】** 本文中所描述之實施例中之各者可與本文中所描述之任何其他實施例組合，該任何其他實施例與其所組合之實施例一致。另外，實例中所描述之化合物中之任一者或其醫藥學上可接受之鹽可單獨地主張或與實例之一或多種其他化合物或其醫藥學上可接受之鹽分組在一起。

**【0013】** 此外，本文中所描述之實施例中之各者在其範疇內設想本文中所描述之化合物之醫藥學上可接受之鹽、化合物之立體異構物及立體異構物之醫藥學上可接受之鹽。

**【0014】**

定義

除非本文中另外定義，否則與本發明結合使用之科學及技術術語具有一般熟習此項技術者通常理解之含義。

**【0015】** 在不存在非特定揭示於本文中之任何要素的情況下，可適當地實踐本文中所描述之本發明。

**【0016】** 「本發明之化合物」包括式(I)化合物及其製備中所使用之新穎中間物。一般熟習此項技術者應瞭解，本發明之化合物包括其可能存在之構形異構物(例如，順式及反式異構物)及所有光學異構物(例如，鏡像異構物及非鏡像異構物)、外消旋異構物、非鏡像異構物及其他此類異構物之混合物、其互變異構物。一般熟習此項技術者亦將瞭解，本發明之化合物包括其可形成之溶劑合物、水合物、類質同形體、多晶型物、酯、鹽形式、前藥及經同位素標記之型式。

**【0017】** 如本文中所使用，除非另外指示，否則單數形式「一

(a)」、「一(an)」及「該(the)」包括複數個參考物。舉例而言，「一(a)」取代基包括一或多個取代基。

【0018】如本文中所使用，當用於修飾數值定義之參數(例如，5 mg之劑量)時，術語「約」意謂該參數之變化可比該參數之規定數值低或高多達10%。舉例而言，約5 mg之劑量意謂 $5\% \pm 10\%$ ，亦即其可在4.5 mg與5.5 mg之間變化。

【0019】若將取代基描述為「獨立地選」自一個群，則各取代基係彼此獨立地選擇。因此，各取代基可與其他取代基相同或不同。

【0020】「視情況存在(optional)」或「視情況(optionally)」意謂隨後描述之事件或情形可能發生但並非必須發生，且該描述包括事件或情形發生之情況及不發生之情況。

【0021】術語「視情況經取代」及「經取代或未經取代」可互換地使用以指示所描述之特定基團可不具有非氫取代基(亦即，未經取代)，或該基團可具有一或多個非氫取代基(亦即，經取代)。若未另外規定，則可存在之取代基的總數目等於所描述基團之未經取代形式上存在的H原子數目。在視情況存在之取代基係經由雙鍵連接時，諸如側氧基(=O)取代基，該基團佔據兩個可用價數，因此所包括之其他取代基之總數目減二。在視情況存在之取代基獨立地選自一系列替代取代基之情況下，所選擇之基團可相同或不同。在整個本發明中，應理解，視情況存在之取代基的數目及性質將限於此類取代對於一般熟習此項技術者而言為化學上合理之程度。

【0022】「鹵素」係指氟、氯、溴及碘(F、Cl、Br、I)。

【0023】「氰基」係指碳原子藉由參鍵接合至氮原子之取代基，亦即 $\text{-C}\equiv\text{N}$  (在本文中亦描繪為「-CN」)。

【0024】 「羟基」係指-OH基團。

【0025】 「侧氧基」係指雙鍵氧(=O)。

【0026】 「烷基」係指具有指定數目之碳原子之飽和單價脂族羟基，包括直鏈或分支鏈基團。烷基可含有(但不限於) 1至6個碳原子(「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基」)、1至3個碳原子(「C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基」)或1至2個碳原子(「C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基」)。實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基及其類似基團。

【0027】 「氟烷基」係指如本文中所定義之烷基，其中烷基之一個至所有氫原子經氟原子置換。實例包括(但不限於)氟甲基、二氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基及四氟乙基。完全取代之氟烷基(亦稱為全氟烷基)之實例包含三氟甲基(-CF<sub>3</sub>)及五氟乙基(-C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>)。

【0028】 「伸烷基」係指具有指定數目之碳原子之二價脂族羟基。伸烷基可含有(但不限於) 1至6個碳原子(「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基」)或1至2個碳原子(「C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>伸烷基」)。實例包括-(CH<sub>2</sub>)- (亞甲基)及-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)- (伸乙基)。

【0029】 「烷氧基」係指單鍵結至氧原子之如本文中所定義之烷基。烷氧基之連接點係經由氧原子連接至分子。烷氧基可描繪為烷基-O-。烷氧基可含有(但不限於) 1至6個碳原子(「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基」)或1至3個碳原子(「C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基」)。烷氧基包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、正丙氧基及其類似基團。

【0030】 「炔基」係指由至少兩個碳原子及至少一個碳-碳參鍵組成之如本文中所定義之烷基。炔基可含有2至3個碳原子(「C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>炔基」)。實例包括(但不限於)乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基及其類似基團。

【0031】 「環烷基」係指具有指定數目之碳原子之完全飽和烴環系統，其可為經由環烷基環之碳原子連接至基礎分子之單環、橋接或稠合雙環或多環環系統。環烷基可含有(但不限於) 3至10個碳原子(「C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基」)、3至8個碳原子(「C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基」)、3至6個碳原子(「C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基」)、3至5個碳原子(「C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>環烷基」)或3至4個碳原子(「C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>環烷基」)。實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、金剛烷基(adamantanyl)及其類似基團。如本文中進一步定義，環烷基可視情況經取代、未經取代或經取代。

【0032】 「氟環烷基」係指如本文中所定義之環烷基，其中烷基之一個至所有氫原子經氟原子置換。實例包括(但不限於)氟環丙基、氟環丁基、氟環戊基及氟環己基。

【0033】 「雜環烷基」係指含有指定數目之環原子且含有至少一個選自N、O及S之雜原子作為環成員的完全飽和環系統，其中環S原子視情況經一或兩個側氧基取代(亦即S(O)<sub>q</sub>，其中q為0、1或2)且其中雜環烷基環係經由可為C或N之環原子連接至基礎分子。雜環烷基環包括單環或多環，諸如雙環。雜環烷基環亦包括螺環、與一或多個其他雜環烷基環或碳環橋接或稠合之環，其中此類螺環、橋接環或稠合環本身可為飽和、部分不飽和或芳族的，其不飽和或芳香性程度在化學上合理，其限制條件為與基礎分子之連接點為環系統之雜環烷基部分之原子。雜環烷基環可含有1至4個選自N、O及S(O)<sub>q</sub>之雜原子作為環成員，或1至3個環雜原子或1至2個環雜原子，其限制條件為此類雜環烷基環不含有兩個相鄰氧原子或硫原子。

【0034】 如本文中進一步定義，雜環烷基環可視情況經取代、未經

取代或經取代。此類取代基可存在於連接至基礎分子之雜環上，或存在於其所連接之單環、雙環、三環、螺環、橋接環或稠合環上。

**【0035】** 根據本文中之定義，雜環烷基環可包括(但不限於) 4員至12員雜環基，例如5員至8員或4員至6員雜環烷基。本發明之雜環烷基環基團之實例可包括(但不限於)氮雜環丙烷基、氮雜環丁烷基、吡咯啉基、哌啉基、哌啶基、咪啉基、硫代咪啉基、氮雜環庚烷基、氧氮雜環庚烷基、硫氮雜環庚烷基、六氫-1H-吡啶環基團、8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷環基團、3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷環基團、6-氮雜雙環[3.2.1]辛烷環基團或3-氮雜雙環[3.2.0]庚烷環基團。

**【0036】** 「芳基」或「芳族」係指含有指定數目之環原子的單環、雙環(例如聯芳基、稠合)或多環環系統，其中環中之所有碳原子均具有 $sp^2$ 混成化且其中 $\pi$ 電子呈共軛狀態。芳基可含有(但不限於) 6至10個碳原子(「 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基」)。稠合芳基可包括芳環(例如，苯環)，其稠合至另一芳環。實例包括(但不限於)苯基、聯苯基、萘基、蒽基(anthracenyl)、菲基(phenanthrenyl)、二氫茛基(indanyl)及茛基(indenyl)。如本文中進一步定義，芳基可視情況經取代、未經取代或經取代。

**【0037】** 類似地，「雜芳基」或「雜芳族」係指單環、雙環(例如雜聯芳基、稠合)或多環環系統，其含有指定數目之環原子且包括至少一個選自N、O及S之雜原子作為環之環成員，其中環中之所有碳原子具有 $sp^2$ 混成化且其中 $\pi$ 電子呈共軛狀態。雜芳基可含有(但不限於) 5至14個環原子(「5員至14員雜芳基」)、5至12個環原子(「5員至12員雜芳基」)、5至10個環原子(「5員至10員雜芳基」)、5至9個環原子(「5員至9員雜芳基」)或5至6個環原子(「5員至6員雜芳基」)。雜芳基環係經由雜芳環之

環原子連接至基礎分子。因此，5員或6員雜芳基環(單獨或呈稠合結構)可經由環C或N原子連接至基礎分子。雜芳基之實例包括(但不限於)吡咯基、呋喃基、苯硫基、吡唑基、咪唑基、異噁唑基、噁唑基、異噻唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、吡啶基基(pyridizinyl)、嘧啶基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并三唑基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡咯并[3,2-b]吡啶基、喹啉基、異喹啉基、嘌呤基、三嗪基、喹啶基、吡啶基、喹啉基、喹啉基(quinoxaliny)、卡唑基(carbazolyl)、咪唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[4,5-c]吡啶基、吡唑并[4,3-d]吡啶基、吡唑并[4,3-c]吡啶基、吡唑并[3,4-c]吡啶基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、異吲哚基、嘌呤基、二氫吲哚基(indolinyl)、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、吡咯并[1,2-b]噻嗪基、咪唑并[1,2-c]嘧啶基、氮雜喹啉基、吡嗪基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[4,3-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡啶并[2,3-d]嘧啶基、吡啶并[2,3-b]吡嗪基、吡啶并[3,4-b]吡嗪基、嘧啶并[5,4-d]嘧啶基、吡嗪并[2,3-b]吡嗪基、嘧啶并[4,5-d]嘧啶基。5員或6員雜芳基之實例包括(但不限於)吡咯基、呋喃基、苯硫基、吡唑基、咪唑基、異噁唑基、噁唑基、異噻唑基、噻唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及噻嗪基環。如本文中進一步定義，雜芳基可視情況經取代、未經取代或經取代。

**【0038】** 「胺基」係指未經取代之基團-NH<sub>2</sub>。在胺基描述為經取代或視情況經取代之情況下，該術語包括形式-NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>之基團，其中R<sub>x</sub>及R<sub>y</sub>中之各者如本文中進一步描述來定義。舉例而言，「烷胺基」係指基

團-NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>，其中R<sub>x</sub>及R<sub>y</sub>中之一者為烷基部分且另一者為H，且「二烷基基」係指-NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>，其中R<sub>x</sub>及R<sub>y</sub>兩者均為烷基部分，其中烷基部分具有指定數目之碳原子(例如，-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)或-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)<sub>2</sub>)。

【0039】 在本發明之化學結構中所使用之波浪線「」係指取代基之連接點。

【0040】 術語「醫藥學上可接受」意謂物質(例如本文中所描述之化合物)及其任何鹽，或含有本發明之物質或鹽的組合物適用於向個體或患者進行投與。

【0041】 如本文中所使用之「氘增濃因數」意謂氘豐度與氘之天然豐度之間的比率，其各自係相對於氘豐度。在特定實施例中，指定為具有氘之原子位置的氘增濃因數通常為至少1000 (15%氘併入)、至少2000 (30%氘併入)、至少3000 (45%氘併入)、至少3500 (52.5%氘併入)、至少3500 (在各指定氘原子處52.5%氘併入)、至少4000 (60%氘併入)、至少4500 (67.5%氘併入)、至少5000 (75%氘併入)、至少5500 (82.5%氘併入)、至少6000 (90%氘併入)、至少6333.3 (95%氘併入)、至少6466.7 (97%氘併入)、至少6600 (99%氘併入)或至少6633.3 (99.5 %氘併入)。

#### 【0042】

#### 鹽

術語「醫藥學上可接受之鹽」內所涵蓋之鹽係指本發明之化合物，其通常藉由使游離鹼或游離酸分別與適合之有機酸或無機酸或適合之有機鹼或無機鹼反應來製備，以提供適用於向個體或患者進行投與之本發明之化合物的鹽。

【0043】 另外，式(I)化合物亦可包括未必為醫藥學上可接受之鹽的

此類化合物之其他鹽，其可適用作以下中之一或多者的中間物：1)製備式(I)化合物；2)純化式(I)化合物；3)分離式(I)化合物之鏡像異構物；或4)分離式(I)化合物之非鏡像異構物。

【0044】 適合之酸加成鹽係由形成無毒鹽之酸形成。實例包括(但不限於)乙酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、硼酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環己胺磺酸鹽(cyclamate)、乙二磺酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、六氟磷酸鹽、海苯酸鹽、鹽酸鹽/氯化物、氫溴酸鹽/溴化物、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、萘二甲酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、乳清酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、焦麩胺酸鹽、葡糖二酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、單寧酸鹽(tannate)、酒石酸鹽(tartrate)、甲苯磺酸鹽、三氟乙酸鹽、1,5-萘二磺酸及羥萘甲酸鹽。

【0045】 適合之鹼鹽係由形成無毒鹽之鹼形成。實例包括(但不限於)鋁、精胺酸、苺星青黴素(benzathine)、鈣、膽鹼、二乙胺、二乙醇胺、甘胺酸、離胺酸、鎂、葡甲胺(meglumine)、乙醇胺、鉀、鈉、緩血酸胺及鋅鹽。

【0046】 亦可形成酸及鹼之半鹽，例如半硫酸鹽及半鈣鹽。

【0047】 關於適合之鹽的綜述，參見Paulekun, G. S.等人, Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection Based on Analysis of the Orange Book Database, J. Med. Chem. 2007; 50(26), 6665-6672。

【0048】 本發明之化合物之醫藥學上可接受之鹽可藉由熟習此項技

術者熟知之方法製備，包括(但不限於)以下程序

(i) 使本發明之化合物與所需酸或鹼反應；

(ii) 使用所需酸或鹼，將酸或鹼不穩定保護基自本發明之化合物之適合前驅物移除，或使適合之環狀前驅物(例如內酯或內醯胺)開環；或

(iii) 將本發明之化合物之一種鹽轉化為另一種鹽。此可藉由與適當酸或鹼反應或藉助於適合之離子交換程序來實現。

**【0049】** 此等程序通常在溶液中進行。可沈澱出所得鹽且藉由過濾來收集，或可藉由蒸發溶劑來回收。

#### **【0050】**

溶劑合物

本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可以非溶劑化及溶劑化形式存在。術語『溶劑合物』在本文中用以描述分子複合物，該分子複合物包含本發明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溶劑分子，例如乙醇。當該溶劑為水時，使用術語『水合物』。

**【0051】** 另外，式(I)化合物亦可包括未必為醫藥學上可接受之溶劑合物的此類化合物之其他溶劑合物，其可適用作以下中之一或多者的中間物：1)製備式(I)化合物；2)純化式(I)化合物；3)分離式(I)化合物之鏡像異構物；或4)分離式(I)化合物之非鏡像異構物。

**【0052】** 目前公認的有機水合物分類系統為定義隔離位點水合物、通道水合物或金屬離子配位水合物之系統 - 參見 K.R.Morris 之 **Polymorphism in Pharmaceutical Solids** (H. G. Brittain 編, Marcel Dekker, 1995)。隔離位點水合物為其中水分子藉由插入有機分子彼此分離而不直接接觸之水合物。在通道水合物中，水分子處於緊挨著其他水分

子之晶格通道中。在金屬-離子配位水合物中，水分子與金屬離子結合。

【0053】 當溶劑或水緊密結合時，複合物可具有與濕度無關之明確定義之化學計量。然而，當溶劑或水弱結合時(如在通道溶劑合物及吸濕化合物中)，水/溶劑含量可視濕度及乾燥條件而定。在此類情況下，非化學計量將成為標準。

#### 【0054】

##### 複合物

本發明之範疇內亦包括多組分複合物(除鹽及溶劑合物以外)，其中藥物及至少一種其他組分以化學計量或非化學計量之量存在。此類型之複合物包括晶籠化合物(藥物-主體包合複合物(drug-host inclusion complex))及共晶體。後者通常定義為經由非共價相互作用結合在一起之中性分子成分的結晶複合物，例如可與中性分子或與鹽形成氫鍵結複合物(共晶體)。共晶體可藉由熔融結晶、藉由自溶劑再結晶或藉由將組分物理地研磨在一起來製備-參見O. Almarsson及M. J. Zaworotko之Chem Commun, 17, 1889-1896 (2004)。對於多組分複合物之一般綜述，參見Haleblan之J Pharm Sci, 64(8), 1269-1288 (1975年8月)。

#### 【0055】

##### 固體形式

本發明之化合物可以自完全非晶形至完全結晶之範圍內的連續固態形式存在。術語『非晶形』係指其中材料在分子層級上缺乏長程有序且可視溫度而定展現固體或液體之物理特性的狀態。此類材料通常不產生獨特X射線繞射圖案，且在展現固體之特性的同時，更正式地描述為液體。在加熱後，發生固體特性至液體特性之變化，其特徵在於狀態改變，通常為

二級(『玻璃轉移』)。術語『結晶』係指其中材料在分子層級上具有規則排序之內部結構且產生具有規定峰值之獨特X射線繞射圖案的固相。此類材料在充分加熱時亦將展現液體之特性，但固體變為液體之特徵在於相變，通常為一級(『熔點』)。

**【0056】** 本發明之化合物在經歷適合條件時亦可以介晶態(介相或液晶)存在。介晶態介於真實結晶狀態與真實液態(熔融或溶液)之間，且係由分子層級上之二維有序組成。將因溫度變化而出現之介晶現象描述為『熱致性的』，且將因添加第二組分(諸如水或另一溶劑)而產生之介晶現象描述為『溶致性的』。將具有形成溶致性介相之潛力的化合物描述為『兩親媒性的』，且係由具有離子極性頭基(諸如 $\text{-COO}^-\text{Na}^+$ 、 $\text{-COO}^-\text{K}^+$ 或 $\text{-SO}_3^-\text{Na}^+$ )或非離子極性頭基(諸如 $\text{-N}^+\text{N}(\text{CH}_3)_3$ )之分子組成。對於更多資訊，參見N. H. Hartshorne及A. Stuart之Crystals and the Polarizing Microscope,第4版(Edward Arnold, 1970)。

### **【0057】**

#### 立體異構物

本發明之化合物可以兩種或更多種立體異構物之形式存在。化合物之立體異構物可包括順式及反式異構物(幾何異構物)、光學異構物(諸如R及S鏡像異構物)、非鏡像異構物、旋轉異構物、構型異構物(atropisomer)及構形異構物。舉例而言，含有一或多個不對稱碳原子之本發明之化合物可以兩種或更多種立體異構物之形式存在。

**【0058】** 本發明之化合物之醫藥學上可接受之鹽亦可含有具有光學活性之相對離子(例如，d-乳酸鹽或L-離胺酸)或含有為外消旋之相對離子(例如，dl-酒石酸鹽或dl-精胺酸)。

【0059】 順式/反式異構物可藉由熟習此項技術者熟知之習知技術，例如層析及分步結晶來分離。

【0060】 用於製備/分離個別鏡像異構物之習知技術包括自適合之光學純前驅物進行對掌性合成，或使用例如對掌性高壓液相層析(high pressure liquid chromatography ; HPLC)對外消旋物(或鹽或衍生物之外消旋物)進行解析。或者，外消旋物(或外消旋前驅物)可與適合之光學活性化合物(例如醇，或在本發明之化合物含有酸性或鹼性部分之情況下為鹼或酸，諸如1-苯乙胺或酒石酸)反應。所得非鏡像異構混合物可藉由層析、分步結晶或藉由使用該等技術中之兩者來分離，且藉由熟習此項技術者所熟知之方式將非鏡像異構物中之一者或兩者轉化為相應純鏡像異構物。本發明之對掌性化合物(及其對掌性前驅物)可使用層析(通常為HPLC)以鏡像異構增濃形式獲得。濃縮溶離液得到增濃混合物。可採用使用次臨界及超臨界流體之對掌性層析。用於適用於本發明之一些實施例中之對掌性層析的方法為此項技術中已知的(參見例如，Smith, Roger M., Loughborough University, Loughborough, UK; Chromatographic Science Series (1998), 75 (Supercritical Fluid Chromatography with Packed Columns),第223至249頁及其中所引用之參考文獻)。

【0061】 當任何外消旋物結晶時，可能有兩種不同類型之結晶體。第一種類型為上文所提及之外消旋化合物(真正外消旋物)，其中產生含有等莫耳量之兩種鏡像異構物的一種均質形式之晶體。第二種類型為外消旋混合物或聚結物，其中以等莫耳量產生各自包含單一鏡像異構物之兩種晶體形式。雖然存在於外消旋混合物中之兩種晶體形式可具有相同之物理特性，但其與真正外消旋物相比物理特性可不同。外消旋混合物可藉由熟習

此項技術者已知之習知技術來分離-參見例如，E. L. Eliel及S. H. Wilen之 Stereochemistry of Organic Compounds (Wiley, 1994)。

### 【0062】

#### 互變異構現象

當結構性異構物可經由低能量障壁互相轉化時，可發生互變異構之異構現象(『互變異構現象』)。此在含有例如亞胺基/胺基、酮基/烯醇或肟基/亞硝基、內醯胺/內醯亞胺之本發明之化合物中可呈現為質子互變異構，或在含有芳族部分之化合物中可呈現為所謂之價互變異構。由此可見，單一化合物可展現多於一種類型之異構現象。

【0063】 必須強調的是，儘管為了簡潔起見，本發明之化合物已在本文中以單一互變異構形式繪製，但所有可能之互變異構形式均包括於本發明之範疇內。

### 【0064】

#### 同位素

本發明包括所有醫藥學上可接受的經同位素標記之本發明之化合物，其中一或多個原子經具有相同原子數之原子置換，但原子質量或質量數不同於在自然界中佔占絕大多數之原子質量或質量數。

【0065】 適合包括於本發明之化合物中之同位素的實例可包括氫之同位素，諸如 $^2\text{H}$ 及 $^3\text{H}$ ；碳之同位素，諸如 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 及 $^{14}\text{C}$ ；氯之同位素，諸如 $^{36}\text{Cl}$ ；氟之同位素，諸如 $^{18}\text{F}$ ；碘之同位素，諸如 $^{123}\text{I}$ 及 $^{125}\text{I}$ ；氮之同位素，諸如 $^{13}\text{N}$ 及 $^{15}\text{N}$ ；氧之同位素，諸如 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 及 $^{18}\text{O}$ ；磷之同位素，諸如 $^{32}\text{P}$ ；及硫之同位素，諸如 $^{35}\text{S}$ 。

【0066】 某些經同位素標記之本發明之化合物(例如併入有放射性

同位素之化合物)適用於藥物及/或受質組織分佈研究中之一者或兩者。放射性同位素氚(亦即 $^3\text{H}$ )及碳-14 (亦即 $^{14}\text{C}$ )鑒於其併入之簡易性及現成偵測手段而尤其適用於此目的。

【0067】 用氚(亦即 $^2\text{H}$ )進行取代可得到由更大代謝穩定性所產生之某些治療優點。

【0068】 用正電子發射同位素(諸如 $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$ 及 $^{13}\text{N}$ )進行取代可適用於正子發射斷層攝影術(Positron Emission Topography ; PET)研究，以檢查受質受體佔有率。

【0069】 在一些實施例中，本發明提供經氚標記(或氚化)之化合物及鹽，其中此類化合物及鹽之化學式及變數各自且獨立地經本文中所描述。「氚化」意謂化合物中之原子中之至少一者為氚，其豐度大於氚之天然豐度(通常為大約0.015%)。熟習此項技術者認識到，在具有氫原子之化合物中，氫原子實際上表示H及D之混合物，其中約0.015%為D。併入至經氚標記之本發明之化合物及鹽中的氚之濃度可藉由氚增濃因數定義。應理解，一或多個氚可在生理條件下與氫交換。

【0070】 在一些實施例中，氚化合物係選自實例部分中所示的表2中所闡述之化合物中之任一者。

【0071】 在一些實施例中，本發明之化合物上的某些代謝位點上之一或多個氫原子經氚化。

【0072】 經同位素標記之本發明之化合物通常可藉由熟習此項技術者已知之習知技術製備，或使用適當的經同位素標記之試劑替代先前採用之未標記試劑，藉由與描述於隨附實例及製備中之方法類似之方法來製備。

【0073】 根據本發明之醫藥學上可接受之溶劑合物包括其中結晶之溶劑可經同位素取代之溶劑合物，例如D<sub>2</sub>O、d<sub>6</sub>-丙酮、d<sub>6</sub>-DMSO。

【0074】

前藥

本發明之化合物可以前藥形式投與。因此，本身可具有極少藥理學活性或不具有藥理學活性之本發明之化合物的某些衍生物在投與至體內或身體上時，可例如藉由水解裂解，尤其由酯酶或肽酶促進之水解裂解，轉化為具有所需活性之本發明之化合物。此類衍生物稱為『前藥』。關於使用前藥之其他資訊可見於『The Expanding Role of Prodrugs in Contemporary Drug Design and Development』，Nature Reviews Drug Discovery, 17, 559-587 (2018) (J. Rautio等人)中。

【0075】 根據本發明之前藥可例如藉由例如 H. Bundgaard 之『Design of Prodrugs』(Elsevier, 1985)中所描述，用熟習此項技術者已知為『前部分』之某些部分置換本發明之化合物中存在的適當官能基來產生。

【0076】 因此，本發明之前藥可為(a)當存在於本發明之化合物中時，羧酸之酯或醯胺衍生物；(b)當存在於本發明之化合物中時，羥基之酯、碳酸酯、胺基甲酸酯、磷酸酯或醚衍生物；(c)當存在於本發明之化合物中時，胺基之醯胺、亞胺、胺基甲酸酯或胺衍生物；(d)當存在於本發明之化合物中時，硫醇基之硫代酯、硫代碳酸酯、硫代胺基甲酸酯或硫化物衍生物；或(e)當存在於本發明之化合物中時，羰基之肟或亞胺衍生物。

【0077】 根據本發明之前藥之一些特定實例包括：

(i) 在本發明之化合物含有羧酸官能基(-COOH)時，其酯，諸如其中化合物之羧酸官能基之氫經  $C_1-C_8$  烷基(例如乙基)或  $(C_1-C_8$  烷基) $C(=O)OCH_2-$  (例如<sup>t</sup>BuC(=O)OCH<sub>2</sub>-)置換之化合物；

(ii) 當本發明之化合物含有醇官能基(-OH)時，其酯，諸如其中化合物之醇官能性之氫經-CO( $C_1-C_8$ 烷基) (例如甲基羰基)置換或醇經胺基酸酯化之化合物；

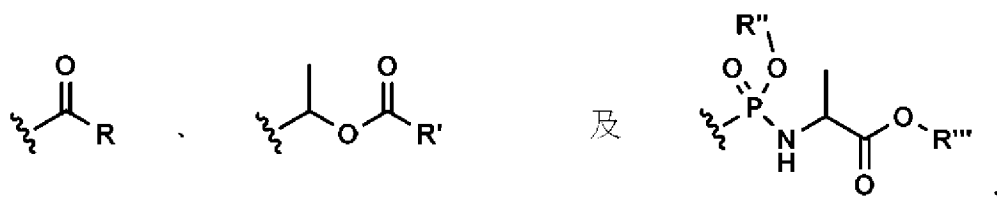
(iii) 當本發明之化合物含有醇官能基(-OH)時，其醚，諸如其中化合物之醇官能基之氫經  $(C_1-C_8$  烷基) $C(=O)OCH_2-$  或  $-CH_2OP(=O)(OH)_2$  置換之化合物；

(iv) 當本發明之化合物含有醇官能基(-OH)時，其磷酸酯，諸如其中化合物之醇官能基之氫經  $-P(=O)(OH)_2$  或  $-P(=O)(O^-Na^+)_2$  或  $-P(=O)(O^-)_2Ca^{2+}$  置換之化合物；

(v) 當本發明之化合物含有一級或二級胺基官能基(-NH<sub>2</sub>或-NHR，其中R ≠ H)時，其醯胺，例如其中視具體情況，化合物之胺基官能基之一或兩個氫經  $(C_1-C_{10})$  烷醯基、 $-COCH_2NH_2$  置換或胺基經胺基酸衍生之化合物；

(vi) 當本發明之化合物含有一級或二級胺基官能基(-NH<sub>2</sub>或-NHR，其中R ≠ H)時，其胺，例如其中視具體情況，化合物之胺基官能基之一或兩個氫經  $-CH_2OP(=O)(OH)_2$  置換之化合物。

(vii) 當本發明之化合物含有醇官能基(-OH)時，用選自以下各組之基團置換醇官能基之氫：



其中R、R'、R''、R'''為(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷氧基且可為直鏈、分支鏈或環狀。

【0078】 一些較佳之前藥可經由C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>雙環芳基或4員至12員雙環雜芳基上之-OH來製備。一些更佳之前藥可經由萘基上之-OH來製備。

【0079】 某些本發明之化合物本身可充當本發明之其他化合物的前藥。兩種本發明之化合物亦有可能以前藥形式接合在一起。在某些情況下，本發明之化合物之前藥可藉由在內部連接本發明之化合物中的兩個官能基，例如藉由形成內酯而產生。

#### 【0080】

#### 代謝物

本發明之範疇內亦包括本發明之化合物之活性代謝物，亦即在投與藥物後，通常藉由氧化或脫烷基化在活體內形成之化合物。根據本發明之代謝物之一些實例包括(但不限於)：

- (i) 在本發明之化合物含有烷基之情況下，其羥烷基衍生物(-CH<sub>2</sub> > -COH)；
- (ii) 在本發明之化合物含有烷氧基之情況下，其羥基衍生物(-OR - > -OH)；
- (iii) 在本發明之化合物含有三級胺基之情況下，其二級胺基衍生物(-NRR' -> -NHR或-NHR')；
- (iv) 在本發明之化合物含有二級胺基之情況下，其一級衍生物(-NHR -> -NH<sub>2</sub>)；
- (v) 在本發明之化合物含有苯基部分之情況下，其苯酚衍生物(-Ph - > -PhOH)；

(vi) 在本發明之化合物含有醯胺基之情況下，其羧酸衍生物(-CONH<sub>2</sub> -> COOH)；及

(vii) 在化合物含有羥基或羧酸基之情況下，化合物可藉由例如與葡萄糖醛酸結合以形成葡萄糖醛酸苷而代謝。存在其他結合代謝途徑。此等路徑常稱為2期代謝且包括例如硫酸化或乙醯化。諸如NH基之其他官能基亦可經歷結合。

### 【0081】

#### 醫藥組合物

在另一實施例中，本發明包含醫藥組合物。出於醫藥組合物之目的，化合物本身或其醫藥學上可接受之鹽將簡稱為本發明之化合物。

**【0082】** 「醫藥組合物」係指本發明之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥中之一或多者的混合物作為活性成分，及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

**【0083】** 術語「賦形劑」在本文中用以描述除本發明之化合物以外的任何成分。賦形劑之選擇將在很大程度上視諸如投藥模式、賦形劑對溶解性及穩定性之影響及劑型性質之因素而定。

**【0084】** 如本文中所使用，「賦形劑」包括生理學上相容之任何及所有溶劑、分散介質、包衣、抗細菌劑及抗真菌劑、等張劑及吸收延遲劑、載劑、稀釋劑及其類似物。賦形劑之實例包括水、鹽水、磷酸鹽緩衝鹽水、右旋糖、甘油、乙醇及其類似物中之一或多者以及其組合，且可包括組合物中之等張劑，例如糖、氯化鈉或多元醇，諸如甘露糖醇或山梨糖醇。賦形劑之實例亦包括各種有機溶劑(諸如水合物及溶劑合物)。必要時，醫藥組合物可含有額外賦形劑，諸如調味劑(flavoring)、黏結劑

(binder)/黏合劑(binding agent)、潤滑劑、崩解劑、甜味劑或調味劑(flavoring agent)、著色物或染料及其類似物。舉例而言，對於經口投與，含有各種賦形劑(諸如檸檬酸)之錠劑可與各種崩解劑(諸如澱粉、海藻酸及某些複合矽酸鹽)以及黏合劑(諸如蔗糖、明膠及阿拉伯膠(acacia))一起使用。賦形劑之實例包括(但不限於)碳酸鈣、磷酸鈣、各種糖及各種類型之澱粉、纖維素衍生物、明膠、植物油及聚乙二醇。另外，潤滑劑(諸如硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石)通常適用於製錠目的。類似類型之固體組合物亦可以軟及硬之填充明膠膠囊形式採用。因此，賦形劑之非限制性實例亦包括乳糖或奶糖及高分子量聚乙二醇。當需要經口投與水性懸浮液或酏劑時，可將其中之活性化合物與各種甜味劑或調味劑、著色物或染料及必要時之乳化劑或懸浮劑，以及與額外賦形劑(諸如水、乙醇、丙二醇、甘油或其組合)組合在一起。

**【0085】** 賦形劑之實例亦包括醫藥學上可接受之物質(諸如濕潤劑)或少量輔助物質(諸如濕潤劑或乳化劑、防腐劑或緩衝液)，其增強化合物之存放期或有效性。

**【0086】** 本發明之組合物可呈各種形式。此等形式包括例如液體、半固體及固體劑型，諸如液體溶液(例如可注射及可輸注溶液)、分散液或懸浮液、錠劑、膠囊、丸劑、粉末、脂質體及栓劑。形式視預期投藥模式及治療應用而定。

**【0087】** 典型之組合物呈可注射或可輸注溶液之形式，諸如與通常用於使人類被動免疫接種抗體之組合物類似的組合物。一種投藥模式為非經腸(例如靜脈內、皮下、腹膜內、肌內)。在另一實施例中，藉由靜脈內輸注或注射來投與化合物。在又另一實施例中，藉由肌內或皮下注射來投

與化合物。

【0088】 固體劑型之經口投與可例如以離散單元，諸如硬或軟膠囊、丸劑、扁囊劑、口含錠或錠劑之形式呈現，其各自含有預定量之至少一種本發明之化合物。在另一實施例中，經口投與可以粉末或顆粒形式進行。在另一實施例中，經口劑型為舌下的，諸如口含錠。在此類固體劑型中，本發明之化合物通常與一或多種佐劑組合。此類膠囊或錠劑可包含控制釋放調配物。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑或可用腸溶包衣製備。

【0089】 在另一實施例中，經口投與可以液體劑型進行。用於經口投與之液體劑型包括例如醫藥學上可接受之乳液、溶液、懸浮液、糖漿及含有此項技術中常用之惰性稀釋劑(例如水)之酏劑。此類組合物亦可包含佐劑，諸如濕潤劑、乳化劑、懸浮劑、調味劑(例如甜味劑)及/或芳香劑中之一或多者。

【0090】 在另一實施例中，本發明包含非經腸劑型。「非經腸投與」包括例如皮下注射、靜脈內注射、腹膜內注射、肌內注射、胸骨內注射及輸注。可注射製劑(亦即，無菌可注射水性或油性懸浮液)可根據已知技術使用適合之分散劑、濕潤劑及/或懸浮劑中之一或多者來調配。

【0091】 在另一實施例中，本發明包含局部劑型。「局部投與」包括例如經真皮及經皮投與(諸如經由經皮貼片或離子電滲(iontophoresis)裝置)、眼內投與，或鼻內或吸入投與。用於局部投與之組合物亦包括例如局部凝膠、噴霧劑、軟膏及乳膏。局部調配物可包括增強活性成分穿過皮膚或其他受影響區域之吸收或滲透的化合物。當藉由經皮裝置投與本發明之化合物時，投與將使用儲集器及多孔膜類型之貼片或固體基質種類之貼

片實現。典型之調配物出於此目的包括凝膠、水凝膠、洗劑、溶液、乳膏、軟膏、敷粉、敷料、泡沫劑、薄膜、皮膚貼片、糯米紙(wafer)、植入物、海綿、纖維、繃帶及微乳液。亦可使用脂質體。典型之賦形劑包括醇、水、礦物油、液體石蠟脂、白石蠟脂、甘油、聚乙二醇及丙二醇。可併入滲透增強劑-參見例如，B. C. Finnin及T. M. Morgan, J. Pharm. Sci., 第88卷,第955至958頁, 1999。

**【0092】** 適用於局部投與至眼睛之調配物包括例如滴眼劑，其中本發明之化合物溶解或懸浮於適合之賦形劑中。適用於眼部或耳部投與之典型調配物可呈微粉化懸浮液或溶液於pH經調節之等張性無菌鹽水中之滴劑形式。適用於眼部及耳部投與之其他調配物包括軟膏、生物可降解植入物(亦即，可吸收凝膠海綿、膠原蛋白)及生物不可降解植入物(亦即，聚矽氧)、糯米紙、鏡片及粒狀或囊泡系統，諸如非離子界面活性劑囊泡(niosome)或脂質體。諸如交聯聚丙烯酸、聚乙烯醇、玻尿酸、纖維素聚合物(例如羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素或甲基纖維素)或雜多醣聚合物(例如結冷膠)之聚合物可與諸如氯化苺烷銨(benzalkonium chloride)之防腐劑一起併入。此類調配物亦可藉由離子電滲來遞送。

**【0093】** 對於鼻內投與，本發明之化合物宜以來自由患者擠壓或泵吸之泵噴霧容器的溶液或懸浮液形式遞送，或以來自加壓容器或使用適合推進劑之噴霧器的氣溶膠噴霧呈現形式遞送。適用於鼻內投與之調配物通常以來自乾粉吸入器之乾粉形式(單獨，作為混合物，例如與乳糖乾燥摻合，或作為混合組分粒子，例如與磷脂(諸如磷脂醯膽鹼)混合)投與，或以來自加壓容器、泵、噴霧器、霧化器(較佳為使用電流體動力學產生細霧之霧化器)或使用或不使用適合推進劑(諸如1,1,1,2-四氟乙烷或

1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)之噴霧器的氣溶膠噴霧形式投與。對於鼻內使用，粉末可包含生物黏著劑，例如聚葡萄糖或環糊精。

【0094】 在另一實施例中，本發明包含經直腸劑型。此類經直腸劑型可呈例如栓劑之形式。可可脂為傳統之栓劑基劑，但適當時可使用各種替代物。

【0095】 亦可使用醫藥技術中已知之其他賦形劑及投藥模式。本發明之醫藥組合物可藉由所熟知之藥學技術中之任一者，諸如有效調配及投藥程序來製備。上文關於有效調配及投藥程序之考量在此項技術中為熟知的且描述於標準教科書中。藥物之調配論述於例如Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975；Lieberman等人編, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980；及Kibbe等人編, Handbook of Pharmaceutical Excipients(第3版), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999中。

【0096】 可接受之賦形劑在所採用之劑量及濃度下對個體無毒，且可包含以下中之一或多者：1)緩衝液，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽或其他有機酸；2)鹽，諸如氯化鈉；3)抗氧化劑，諸如抗壞血酸或甲硫胺酸；4)防腐劑，諸如十八烷基二甲基苯甲基氯化銨、氯化六羥季銨、氯化苄烷銨、氯化苯索寧(benzethonium chloride)、苯酚、丁醇或苯甲醇；5)對羥苯甲酸烷基酯，諸如對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、兒茶酚(catechol)、間苯二酚、環己醇、3-戊醇或間甲酚；6)低分子量(低於約10個殘基)多肽；7)蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；8)親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯酮；9)胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天

冬醯胺、組胺酸、精胺酸或離胺酸；10)單醣、雙醣或其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；11)螯合劑，諸如EDTA；12)糖，諸如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇；13)成鹽相對離子，諸如鈉、金屬錯合物(例如Zn-蛋白質錯合物)，或14)非離子型界面活性劑，諸如聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80)、泊洛沙姆或聚乙二醇(PEG)。

【0097】 對於經口投與，組合物可以含有0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、75.0、100、125、150、175、200、250、500或1000毫克活性成分之錠劑或膠囊形式向患者提供以進行劑量之症狀性調節。藥劑通常含有約0.01 mg至約500 mg之活性成分，或在另一實施例中，含有約1 mg至約100 mg之活性成分。在靜脈內投與之情況下，在恆定速率輸注期間，劑量可在約0.01至約10毫克/公斤/分鐘之範圍內。

【0098】 含有本發明之化合物之脂質體可藉由此項技術中已知之方法製備(參見例如，Chang, H.I.; Yeh, M.K.; Clinical development of liposome-based drugs: formulation, characterization, and therapeutic efficacy; Int J Nanomedicine 2012; 7; 49-60)。尤其適用之脂質體可藉由逆相蒸發法，使用包含磷脂醯膽鹼、膽固醇及經PEG衍生之磷脂醯乙醇胺(PEG-PE)之脂質組合物來產生。脂質體經由限定孔徑之過濾器擠出以產生具有所需直徑之脂質體。

【0099】 本發明之化合物亦可包覆於例如藉由凝聚技術或藉由界面聚合而製備之微膠囊中，該等微膠囊例如分別在膠態藥物遞送系統(例如，脂質體、白蛋白微球體、微乳液、奈米粒子及奈米膠囊)中或在巨乳液中之羥甲基纖維素或明膠-微膠囊及聚-(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊。此類

技術揭示於Remington, The Science and Practice of Pharmacy,第20版, Mack Publishing (2000)中。

【0100】 可使用持續釋放之製劑。持續釋放之製劑的適合實例包括含有本發明之化合物之固體疏水性聚合物的半滲透性基質，該等基質呈成形製品形式，例如膜或微膠囊。持續釋放之基質之實例包括聚酯、水凝膠(例如聚(2-羥乙基-甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇))、聚乳酸交酯、L-麩胺酸與7乙基-L-麩胺酸酯之共聚物、不可降解之乙烯-乙酸乙烯酯、可降解之乳酸-乙醇酸共聚物(諸如用於儲槽懸浮液之亮丙立德乙酸酯(leuprolide acetate)中之共聚物)(由乳酸-乙醇酸共聚物及亮丙立德乙酸酯構成之可注射微球體)、蔗糖乙酸酯異丁酸鹽及聚-D-(-)-3-羥丁酸。

【0101】 用於靜脈內投與之調配物必須為無菌的。此係藉由例如經由無菌過濾膜過濾來容易地實現。本發明之化合物通常置放於具有無菌存取埠(sterile access port)之容器，例如具有可由皮下注射針頭刺穿之塞子的靜脈內溶液袋或小瓶中。

【0102】 適合之乳液可使用可商購之脂肪乳液製備，諸如包含大豆油之脂質乳液、用於靜脈內投與之脂肪乳液(例如，包含於水中之紅花油、大豆油、卵磷脂(egg phosphatide)及甘油)、含有大豆油及中鏈三酸甘油酯之乳液、及棉籽油之脂質乳液。活性成分可溶解於預混乳液組合物中，或替代地，其可溶解於油(例如，大豆油、紅花油、棉籽油、芝麻油、玉米油或杏仁油)及在與磷脂(例如，卵磷脂、大豆磷脂或大豆卵磷脂)及水混合後形成之乳液中。應瞭解，可添加其他成分，例如甘油或葡萄糖，以調節乳液張力。適合之乳液將通常含有至多20%之油，例如5%與20%之間。脂肪乳液可包含0.1與1.0  $\mu\text{m}$ 、尤其0.1與0.5  $\mu\text{m}$ 之間的脂肪

液滴且具有在5.5至8.0之範圍內的pH。

【0103】 舉例而言，乳液組合物可為藉由將本發明之化合物與包含大豆油或其組分(大豆油、卵磷脂、甘油及水)之脂質乳液混合而製備的乳液組合物。

【0104】 用於吸入或吹入之組合物包括醫藥學上可接受之水性溶劑或有機溶劑或其混合物中之溶液及懸浮液，以及粉末。液體或固體組合物可含有如上文所闡述之適合之醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，藉由經口或經鼻呼吸道途徑投與組合物以用於局部或全身性作用。可藉由使用氣體來霧化較佳無菌之醫藥學上可接受之溶劑中的組合物。霧化溶液可直接自霧化裝置吸入，或霧化裝置可連接至面罩、圍罩或間歇性正壓呼吸機。溶液、懸浮液或粉末組合物可自以適當方式遞送調配物之裝置較佳地經口或經鼻投與。

【0105】 藥品中間物(drug product intermediate；DPI)為部分加工之材料，其必須在其成為原料藥品之前經歷其他加工步驟。本發明之化合物可調配成藥品中間物DPI，其含有與結晶形式相比呈更高自由能形式之活性成分。使用DPI之一個原因為改良口服吸收特徵，此係由於溶解度較低、溶解緩慢、經由鄰近上皮細胞之黏液層的質量輸送改良，且在一些情況下，由於諸如代謝及轉運蛋白之生物障壁造成之侷限性。其他原因可包括改良之固態穩定性及下游可製造性。在一個實施例中，藥品中間物含有以非晶態分離且穩定之本發明之化合物(例如非晶形固態分散體(amorphous solid dispersion；ASD))。存在製造ASD之此項技術中已知之許多技術，該ASD產生適用於整合至原料藥品中之材料，例如噴霧乾燥分散體(spray dried dispersion；SDD)、熔融擠出物(通常稱為HME)、共沈

澱物、非晶形藥物奈米粒子及奈米吸附物。在一個實施例中，非晶形固態分散體包含本發明之化合物及聚合物賦形劑。其他賦形劑以及該等賦形劑及本發明之化合物的濃度在此項技術中為熟知的且描述於標準教科書中。參見例如Navnit Shah等人之「*Amorphous Solid Dispersions Theory and Practice*」。

### 【0106】

#### 投與及給藥

如本文中所使用，術語「治療(treating)」、「治療(treat)」或「治療(treatment)」涵蓋預防性(亦即防治性)及緩解性(亦即減輕、緩解或減緩患者之疾病(或病況)之進展或與該疾病相關之任何組織損傷)治療兩者。

【0107】如本文中所使用，術語「個體(subject)」、「個體(individual)」或「患者(patient)」可互換地使用，係指任何動物，包括哺乳動物。根據本發明之哺乳動物包括犬、貓、牛、山羊、馬、綿羊、豬、嚙齒動物、兔類動物、靈長類動物、人類及類似動物，且涵蓋未出生之哺乳動物。在一實施例中，人類為適合之個體。人類個體可為任何性別且處於任何發育階段。

【0108】如本文中所使用，片語「治療有效量」係指在組織、系統、動物、個體或人類中引發由研究人員、獸醫、醫生或其他臨床醫師探尋之生物或醫學反應之活性化合物或醫藥劑的量，其包括以下中之一或多者：

(1) 預防疾病；例如，預防可能易患疾病、病況或病症，但尚未經歷或顯示該疾病之病理學或症狀學之個體中的疾病、病況或病症；

(2) 抑制疾病；例如，抑制正經歷或顯示疾病、病況或病症之病理學

或症狀學之個體中的疾病、病況或病症(亦即，遏制(或減緩)病理學或症狀學或兩者之進一步發展)；及

(3) 改善疾病；例如，改善正經歷或顯示疾病、病況或病症之病理學或症狀學之個體中的疾病、病況或病症(亦即，逆轉病理學或症狀學或兩者)。

**【0109】** 通常，本發明之化合物係以有效治療經本文中所描述之病況的量進行投與。本發明之化合物可以化合物本身或替代地以醫藥學上可接受之鹽的形式投與。出於投與及給藥之目的，化合物本身或其醫藥學上可接受之鹽將簡稱為本發明之化合物。

**【0110】** 本發明之化合物係藉由任何適合之途徑、以適用於此類途徑之醫藥組合物形式且以有效達成所欲治療之劑量進行投與。本發明之化合物可經口、經直腸、經陰道、非經腸、局部、鼻內或藉由吸入進行投與。

**【0111】** 本發明之化合物可經口投與。經口投與可包括吞咽以使得化合物進入胃腸道，或可使用口頰或舌下投與，由此使得化合物自口腔直接進入血流中。

**【0112】** 在另一實施例中，本發明之化合物亦可非經腸投與，例如直接投與至血流中、肌肉中或內部器官中。適用於非經腸投與之方式包括靜脈內、動脈內、腹膜內、鞘內、室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌內及皮下。非經腸投與之適合裝置包括針(包括微針)注射器、無針注射器及輸注技術。

**【0113】** 在另一實施例中，本發明之化合物亦可局部投與至皮膚或黏膜，亦即經真皮或經皮。在另一個實施例中，本發明之化合物亦可經鼻

內或藉由吸入進行投與。在另一實施例中，本發明之化合物亦可經直腸或經陰道投與。在另一實施例中，本發明之化合物亦可直接投與至眼或耳。

**【0114】** 本發明之化合物或含有該等化合物之組合物的給藥方案係基於各種因素，其包括：患者之類型、年齡、體重、性別及醫學病況；病況之嚴重程度；投藥途徑；及所採用之特定化合物之活性。因此，給藥方案可廣泛地變化。在一個實施例中，本發明之化合物之每日總劑量通常為約0.01至約100 mg/kg (亦即，毫克本發明之化合物/公斤體重)以用於治療本文中所論述之指定病況。在另一實施例中，本發明之化合物之每日總劑量為約0.1至約50 mg/kg，且在另一實施例中，為約0.5至約30 mg/kg。本發明之化合物將在一天中重複投與複數次(通常不超過4次)並非不常見。必要時，通常每天可使用多次劑量來增加每日總劑量。

#### **【0115】**

##### 治療方法及用途

本發明之化合物可抑制所有KRAS G12C、KRAS G12D及KRAS G12V受體之活性，且可適用於治療、預防、抑制及改善由KRAS G12C、KRAS G12D及KRAS G12V受體或其組合中之任一者介導之疾病，諸如癌症、病症及病況。

**【0116】** 所治療之癌症包括鱗狀細胞癌、基底細胞癌、骨髓瘤、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、神經膠質瘤、何傑金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非何傑金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、急性骨髓白血病(acute myeloid leukemia；AML)、多發性骨髓瘤、胃腸(道)癌症、腎癌、卵巢癌、肝癌、淋巴母細胞白血病、淋巴球性白血病、結腸直腸癌、子宮內膜癌、腎癌、前列腺癌、甲狀腺癌、黑色素瘤、軟骨肉瘤、神經母

細胞瘤、胰臟癌、多形性膠質母細胞瘤、宮頸癌、腦癌、胃癌、子宮癌、膀胱癌(包括非肌肉浸潤性膀胱癌)、肝腫瘤、乳癌及頭頸癌。

【0117】 較佳地，本發明之化合物可適用於治療肺癌，諸如非小細胞肺癌(NSCLC)、胰臟癌、結腸直腸癌、乳癌、血癌、婦科癌症、前列腺癌或皮膚癌。參見Mustachio, L., Targeting KRAS in Cancer: Promising Therapeutic Strategies, Cancers, 2021, 13, 1204。

【0118】 更佳地，本發明之化合物可適用於治療非小細胞肺癌(NSCLC)、胰臟癌及結腸直腸癌。

#### 【0119】

共同投與

本發明之化合物可單獨使用或與一或多種其他治療劑組合使用。本發明提供如本文中所定義之用途、方法或組合物中之任一者，其中本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與本文中所論述之一或多種其他抗癌治療劑組合使用。

【0120】 兩種或更多種化合物之「組合(in combination)」投與意謂所有化合物之投與在時間上足夠接近以影響個體之治療。可視治療方案而定，在相同或不同投藥時程上且在存在或不存在特定時間限制之情況下，經由相同或不同投藥途徑同時或依序投與兩種或更多種化合物。另外，可藉由在投與之前混合化合物，或藉由在相同時間點但在相同或不同投與部位作為各別劑型投與化合物來進行同時投與。「組合」之實例包括(但不限於)「並行投與」、「共同投與」、「同時投與(simultaneous administration)」、「依序投與」及「同時投與(administered simultaneously)」

【0121】 本發明之化合物及一或多種其他治療劑可以活性成分之固定或非固定組合形式投與。術語「固定組合」意謂本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種治療劑均以單一組合物或劑量同時向個體投與。術語「非固定組合」意謂本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種治療劑經調配為單獨組合物或劑型，從而使得其可同時或在不同時間以可變之時間間隔限制向有需要之個體投與，其中此類投與在個體體內提供有效量之兩種或更多種化合物。

【0122】 可與本發明之化合物組合投與的額外化學治療劑之類別包括(但不限於)：烷基化劑、抗代謝物、激酶抑制劑、紡錘體毒植物鹼(spindle poison plant alkaloid)、細胞毒性/抗腫瘤抗生素、拓撲異構酶抑制劑、光敏劑、抗雌激素及選擇性雌激素受體調節劑(selective estrogen receptor modulator；SERM)、抗孕酮、雌激素受體下調劑(estrogen receptor down-regulator；ERD)、雌激素受體拮抗劑、黃體生成激素-釋放激素促效劑；IL-2受體促效劑(針對細胞介素受體之重組細胞介素或促效劑)；及抑制涉及異常細胞增殖或腫瘤生長之基因表現的反義寡核苷酸或寡核苷酸衍生物。

【0123】 其他額外化學治療劑不僅包括紫杉烷(taxane)或鉑藥劑，且亦包括HER2靶向劑，例如曲妥珠單抗(trastuzumab)。

【0124】 在另一實施例中，此類額外抗癌治療劑包括衍生自以下類別之化合物：有絲分裂抑制劑、烷基化劑、抗代謝物、抗腫瘤抗生素、抗血管生成劑、拓撲異構酶I及II抑制劑、植物鹼、紡錘體毒植物鹼、MCT4抑制劑；MAT2a抑制劑；alk/c-Met/ROS抑制劑(包括克卓替尼(crizotinib)或勞拉替尼(lorlatinib))；mTOR抑制劑(包括坦羅莫司

(temsirolimus)或吉達力絲(gedatolisib))；src/abl抑制劑(包括伯舒替尼(bosutinib))；細胞週期素依賴性激酶(cyclin-dependent kinase；CDK)抑制劑(包括帕博西尼(palbociclib)、PF-06873600)；erb抑制劑(包括達可替尼(dacomitinib))；PARP抑制劑(包括他拉唑帕尼(talazoparib))；SMO抑制劑(包括格拉吉伯(glasdegib))；EGFR T790M抑制劑；PRMT5抑制劑；TGF $\beta$ R1抑制劑；生長因子抑制劑；細胞週期抑制劑；生物反應調節劑；酶抑制劑；及細胞毒性劑。

【0125】在另一實施例中，此類額外抗癌治療劑包括衍生自抗血管生成劑之化合物，該抗血管生成劑包括例如酪胺酸激酶/血管內皮生長因子(VEGF)受體(vascular endothelial growth factor receptor；VEGFR)抑制劑(包括舒尼替尼(sunitinib)、阿西替尼(axitinib)、索拉非尼(sorafenib)及替沃紫尼(tivozanib))、TIE-2抑制劑、PDGFR抑制劑、血管生成素抑制劑、PKC $\beta$ 抑制劑、環加氧酶II(cyclooxygenase II；COX-2)抑制劑、整合素( $\alpha$ -v/ $\beta$ -3)、基質-金屬蛋白酶2(matrix-metalloproteinase 2；MMP-2)抑制劑及基質-金屬蛋白酶9(matrix-metalloproteinase 9；MMP-9)抑制劑。較佳之抗血管生成劑包括舒尼替尼(Sutent™)、貝伐單抗(bevacizumab)(Avastin™)、阿西替尼(Inlyta™)、SU 14813 (Pfizer)及AG 13958 (Pfizer)。額外抗血管生成劑包括瓦他拉尼(vatalanib)(CGP 79787)、派加替尼八鈉(pegaptanib octasodium)(Macugen™)、凡德他尼(vandetanib)(Zactima™)、PF-0337210 (Pfizer)、SU 14843 (Pfizer)、AZD 2171 (AstraZeneca)、蘭尼單抗(ranibizumab)(Lucentis™)、Neovastat™(AE 941)、四硫莫里德塔(tetrathiomolybdata)(Coprexa™)、AMG 706 (Amgen)、VEGF Trap (AVE 0005)、CEP 7055 (Sanofi-

Aventis)、XL 880 (Exelixis)、特拉替尼(telatinib) (BAY 57-9352)及CP-868,596 (Pfizer)。其他抗血管生成劑包括恩紮妥林(enzastaurin) (LY 317615)、米哌妥林(midostaurin) (CGP 41251)、哌立福新(perifosine) (KRX 0401)、替普瑞酮(teprenone) (Selbex™)及UCN 01 (Kyowa Hakko)。抗血管生成劑之其他實例包括塞內昔布(celecoxib) (Celebrex™)、帕瑞昔布(parecoxib) (Dynastat™)、德拉昔布(deracoxib) (SC 59046)、魯米昔布(lumiracoxib) (Preige™)、伐地昔布(valdecoxib) (Bextra™)、羅非昔布(rofecoxib) (Vioxx™)、艾拉莫德(iguratimod) (Careram™)、IP 751 (Invedus)、SC-58125 (Pharmacia)及依他昔布(eticoxib) (Arcoxia™)。又其他抗血管生成劑包括依昔舒林(exisulind) (Aptosyn™)、雙水楊酸酯(salsalate) (Amigesic™)、二氟尼柳(diflunisal) (Dolobid™)、布洛芬(ibuprofen) (Motrin™)、酮洛芬(ketoprofen) (Orudis™)、萘丁美酮(nabumetone) (Relafen™)、吡羅昔康(piroxicam) (Feldene™)、萘普生(naproxen) (Aleve™、Naprosyn™)、雙氯芬酸(diclofenac) (Voltaren™)、吲哚美辛(indomethacin) (Indocin™)、舒林酸(sulindac) (Clinoril™)、托美丁(tolmetin) (Tolectin™)、依託度酸(etodolac) (Lodine™)、酮咯酸(ketorolac) (Toradol™)及奧沙普嗪(oxaprozin) (Daypro™)。又其他抗血管生成劑包括ABT 510 (Abbott)、阿雷司他(apratastat) (TMI 005)、AZD 8955 (AstraZeneca)、英環奈德(incyclinide) (Metastat™)及PCK 3145 (Procyon)。又其他抗血管生成劑包括阿曲汀(acitretin) (Neotigason™)、普替德新(plitidepsin) (aplidine™)、希倫泰德(cilengtide) (EMD 121974)、康普瑞汀(combretastatin) A4 (CA4P)、非瑞替尼(fenretinide) (4 HPR)、鹵夫酮

(halofuginone) (Tempostatin™)、Panzem™ (2-甲氧雌二醇)、PF-03446962 (Pfizer)、瑞馬司他(rebimastat) (BMS 275291)、卡妥索單抗(catumaxomab) (Removab™)、來那度胺(lenalidomide) (Revlimid™)、角鯊胺(squalamine) (EVIZON™)、沙立度胺(thalidomide) (Thalomid™)、Ukrain™ (NSC 631570)、Vitaxin™ (MEDI 522)及唑來膦酸(zoledronic acid) (Zometa™)。

【0126】在另一實施例中，此類額外抗癌治療劑包括衍生自激素劑及拮抗劑之化合物。在抗激素劑用來調節或抑制腫瘤上之激素活性的情況下，實例包括諸如抗雌激素及選擇性雌激素受體調節劑(selective estrogen receptor modulator；SERM)及選擇性雌激素受體降解劑(selective estrogen receptor degrader；SERD)，包括他莫昔芬(tamoxifen)、雷洛昔芬(raloxifene)、曲洛昔芬(droloxifene)、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、柯昔芬(keoxifene)、LY117018、奧那司酮(onapristone)、托瑞米芬(toremifene) (Fareston)及氟維司群(fulvestrant)。實例亦包括抑制芳香酶(其調節腎上腺中之雌激素產生)之芳香酶抑制劑，且包括化合物，如4(5)-咪唑、胺麩精(aminoglutethimide)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、依西美坦(exemestane)、福美司坦(formestane)、法屈唑(fadrozole)、伏羅唑(vorozole)、來曲唑(letrozole)及阿那曲唑(anastrozole)；及抗雄性激素，諸如氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、亮丙立德(leuprolide)、氟羅地爾(fluridil)、阿帕魯胺((apalutamide)、恩雜魯胺(enzalutamide)、西咪替丁(cimetidine)及戈舍瑞林(goserelin)。

【0127】 在另一實施例中，此類額外抗癌治療劑包括衍生自信號轉導抑制劑之化合物，該等信號轉導抑制劑諸如蛋白質酪胺酸激酶及/或絲胺酸/蘇胺酸激酶之抑制劑：一種信號轉導抑制劑(例如，抑制調節分子管控細胞生長之基本過程、分化及細胞內傳達之存活期的方式)。信號轉導抑制劑包括小分子、抗體及反義分子。信號轉導抑制劑包括例如激酶抑制劑(例如，酪胺酸激酶抑制劑或絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑)及細胞週期抑制劑。更特定言之，信號轉導抑制劑包括例如法呢基蛋白質轉移酶(farnesyl protein transferase)抑制劑、EGF抑制劑、ErbB-1 (EGFR)、ErbB-2、pan erb、IGF1R抑制劑、MEK (包括比美替尼(binimetinib) (Mektovi™))、c-Kit抑制劑、FLT-3抑制劑、K-Ras抑制劑、PI3激酶抑制劑、JAK抑制劑、STAT抑制劑、Raf激酶抑制劑、BRAF (包括恩拉非尼(encorafenib) (Braftovi™))、Akt抑制劑、mTOR抑制劑、P70S6激酶抑制劑、WNT路徑之抑制劑及多靶向激酶抑制劑。

【0128】 在另一實施例中，此類額外抗癌治療劑包括多西他賽(docetaxel)、紫杉醇(paclitaxel)、紫杉醇蛋白結合之粒子、順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、卡培他濱(capecitabine)、吉西他濱(gemcitabine)或長春瑞濱(vinorelbine)。

【0129】 在另一實施例中，此類額外抗癌治療劑包括衍生自表觀遺傳調節劑之化合物，其中實例包括EZH2 (包括PF-06821497)、SMARCA4、PBRM1、ARID1A、ARID2、ARID1B、DNMT3A、TET2、MLL1/2/3、NSD1/2、SETD2、BRD4、DOT1L、HKMTsanti、PRMT1-9、LSD1、UTX、IDH1/2或BCL6之抑制劑。

【0130】 在另一實施例中，此類額外抗癌治療劑包括為免疫腫瘤學

藥劑(包括免疫調節劑)之化合物。

【0131】 在另一實施例中，涵蓋與樣式辨識受體 (pattern recognition receptor；PRR)之組合。PRR係由免疫系統之細胞表現且辨識與病原體及/或細胞損傷或死亡相關之各種分子的受體。PRR參與先天性免疫反應及後天性免疫反應兩者。PRR促效劑可用於刺激個體之免疫反應。存在多種類別之PRR分子，包括鐸樣受體(toll-like receptor；TLR)、RIG-I 樣受體 (RLR)、核苷酸結合低聚區域 (nucleotide-binding oligomerization domain；NOD)樣受體(NLR)、C型凝集素受體(C-type lectin receptor；CLR)及干擾素基因刺激因子(Stimulator of Interferon Genes；STING)蛋白。

【0132】 STING蛋白在1型干擾素信號傳導中充當胞溶質DNA感測器及轉接蛋白兩者。術語「STING」及「干擾素基因刺激因子」係指任何形式之STING蛋白，以及保留至少一部分STING活性之變異體、同功型及物種同源物。除非以不同方式指示，諸如藉由特定參考人類STING，否則STING包括天然序列STING之所有哺乳動物物種，例如人類、猴，且小鼠STING亦稱為TMEM173。

【0133】 如本文中所使用，「STING促效劑」意謂在結合至STING後發揮以下作用之任何分子：(1)刺激或活化STING，(2)增強、增加、促進、誘導或延長STING之活性、功能或存在，或(3)增強、增加、促進或誘導STING之表現。適用於本發明之治療方法、藥劑及用途中之任一者的STING促效劑包括例如結合STING之核酸配位體。

【0134】 適用於本發明之治療方法、藥劑及用途之STING促效劑的實例包括各種免疫刺激性核酸，諸如合成雙股DNA、環狀二-GMP、環狀

-GMP-AMP (cGAMP)；合成環二核苷酸(cyclic dinucleotide；CDN)，諸如MK-1454及ADU-S100 (MIW815)；及小分子，諸如WO2019027858、WO20180093964、WO2017175156、WO2017175147。

【0135】治療性抗體可具有針對各種不同抗原之特異性。舉例而言，治療性抗體可針對腫瘤相關抗原，從而使得抗體與抗原之結合促進表現抗原之細胞死亡。在另一實例中，治療性抗體可針對免疫細胞上之抗原，從而使得抗體之結合阻止表現抗原之細胞的活性下調(且由此促進表現抗原之細胞的活性)。在一些情形中，治療性抗體可經由多種不同機制起作用(例如，其可同時i)促進表現抗原之細胞死亡，且ii)防止抗原造成與表現抗原之細胞接觸之免疫細胞的活性下調)。

【0136】在另一實施例中，此類額外抗癌治療劑包括在標靶處將為阻斷或抑制性之抗體：CTLA-4 (包括伊匹木單抗(ipilimumab)或曲美木單抗(tremelimumab))、PD-1或PD-L1 (包括阿特珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)、測米匹單抗(cemiplimab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、納武單抗(nivolumab)、薩善利單抗(sasanlimab)或帕博利珠單抗(pembrolizumab))、LAG-3、TIM-3或TIGIT。

【0137】在另一實施例中，此類額外抗癌治療劑包括為4-1BB、OX40、GITR、ICOS或CD40促效劑之抗體。

【0138】在另一實施例中，抗癌療法可為CAR-T細胞療法。

【0139】治療性抗體之實例包括：抗OX40抗體、抗4-1BB抗體、抗HER2抗體(包括抗HER2抗體-藥物結合物(ADC))、雙特異性抗CD47/抗PD-L1抗體及雙特異性抗胎盤鈣黏蛋白(P-cadherin)/抗CD3抗體。可併入ADC中之細胞毒性劑之實例包括蒽環黴素(anthracycline)、奧瑞他汀

(auristatin)、海兔毒素(dolastatin)、康普瑞汀(combretastatin)、倍癌黴素(duocarmycin)、吡咯并苯并二氮呋二聚體、吲哚啉并-苯并二氮呋二聚體、烯二炔、格爾德黴素(geldanamycin)、美登素(maytansine)、嘌呤黴素(puromycin)、紫杉烷、長春花生物鹼(vinca alkaloid)、喜樹鹼(camptothecin)、特吡萊辛(tubulysin)、哈米特林(hemiasterlin)、斯考他汀(spliceostatin)、普蘭立德(pladienolide)及其立體異構物、等價異構物(isostere)、類似物或衍生物。可併入ADC中之例示性免疫調節劑之實例包括更昔洛韋(gancyclovir)、依那西普(etanercept)、他克莫司(tacrolimus)、西羅莫司(sirolimus)、伏環孢素(voclosporin)、環孢靈(cyclosporine)、雷帕黴素(rapamycin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、硫唑嘌呤(azathioprine)、微酚酸莫啡酯(mycophenolate mofetil)、甲胺喋呤(methotrexate)、糖皮質激素及其類似物、細胞介素、幹細胞生長因子、淋巴毒素(lymphotoxin)、腫瘤壞死因子(tumor necrosis factor ; TNF)、造血因子、介白素(例如介白素-1 (IL-1)、IL-2、IL-3、IL-6、IL-10、IL-12、IL-15、IL-18及IL-21)、群落刺激因子(例如顆粒球群落刺激因子(granulocyte-colony stimulating factor ; G-CSF)及顆粒球巨噬細胞群落刺激因子(granulocyte macrophage-colony stimulating factor ; GM-CSF))、干擾素(例如干擾素- $\alpha$ 、干擾素- $\beta$ 及干擾素- $\gamma$ )、稱為「S 1因子」之幹細胞生長因子、紅血球生成素及血小板生成素，或其組合。

**【0140】** 治療性抗體之其他實例可包含以下抗原，其中下文亦包括針對抗原之例示性抗體(在抗原後之方括號/圓括號中)。如下之抗原在本文中亦可稱為「標靶抗原」或其類似物。本文中用於治療性抗體之標靶抗原包括例如：4-1BB (例如烏托米單抗(utomilumab))；5T4；A33； $\alpha$ 葉酸受

體1 (例如, 米妥昔單抗索星(mirvetuximab soravtansine)); Alk-1 ; BCMA [例如參見US9969809]; BTN1A1 (例如參見WO2018222689); CA-125 (例如阿巴伏單抗(abagovomab)); 碳酸酐酶(Carboanhydrase) IX; CCR2; CCR4 (例如莫格利珠單抗(mogamulizumab)); CCR5 (例如勒隆利單抗(leronlimab)); CCR8; CD3 [例如博納吐單抗(blinatumomab) (CD3/CD19 雙特異性)、CD3/P-鈣黏素雙特異性、CD3/BCMA 雙特異性]; CD19 (例如博納吐單抗、MOR208); CD20 (例如替伊莫單抗替歇坦(ibrutumomab tiuxetan)、奧比珠單抗(obinutuzumab)、奧伐木單抗(ofatumumab)、利妥昔單抗(rituximab)、烏妥昔單抗(ublrituximab)); CD22 (英妥珠單抗奧佐米星(inotuzumab ozogamicin)、莫塞妥莫單抗帕西托克斯(moxetumomab pasudotox)); CD25; CD28; CD30 (例如本妥昔單抗維多汀(brentuximab vedotin)); CD33 (例如吉妥單抗奧佐米星(gemtuzumab ozogamicin)); CD38 (例如達雷木單抗(daratumumab)、艾薩妥昔單抗(isatuximab)); CD40; CD-40L; CD44v6; CD47 (例如Hu5F9-G4、CC-90002、SRF231、B6H12); CD52 (例如阿倫妥珠單抗(alemtuzumab)); CD56; CD63; CD79 (例如泊洛妥珠單抗維多汀(polatuzumab vedotin)); CD80; CD123; CD276 / B7-H3 (例如奧伯單抗(omburtamab)); CDH17; CEA; ClhCG; CTLA-4 (例如伊匹木單抗、曲美木單抗)、CXCR4; 橋粒醣蛋白(desmoglein) 4; DLL3 (例如洛伐妥珠單抗特司林(rovalpituzumab tesirine)); DLL4; 上皮鈣黏蛋白(E-cadherin); EDA; EDB; EFNA4; EGFR (例如西妥昔單抗(cetuximab)、迪妥昔珠單抗瑪汀(depatuxizumab mafodotin)、耐昔妥珠單抗(necitumumab)、帕尼單抗(panitumumab)); EGFRvIII; 內皮唾酸蛋白

(Endosialin) ; EpCAM (例如奧普珠單抗莫納托克斯(oportuzumab monatox)) ; FAP ; 胎兒乙醯膽鹼受體(Fetal Acetylcholine Receptor) ; FLT3 (例如參見 WO2018/220584) ; GD2 (例如迪奴圖單抗(dinutuximab)、3F8) ; GD3 ; GITR ; GloboH ; GM1 ; GM2 ; HER2/neu [例如瑪格妥昔單抗(margetuximab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、曲妥珠單抗(trastuzumab) ; 曲妥珠單抗-美坦新偶聯物(ado-trastuzumab emtansine)、曲妥珠單抗多卡瑪新(trastuzumab duocarmazine) , [參見 US8828401] ; HER3 ; HER4 ; ICOS ; IL-10 ; ITG-A $\nu$ B6 ; LAG-3 (例如瑞拉利單抗(relatlimab)) ; Lewis-Y ; LG ; Ly-6 ; M-CSF [參見 US7326414] ; MCSP ; 間皮素(mesothelin) ; MUC1 ; MUC2 ; MUC3 ; MUC4 ; MUC5AC ; MUC5B ; MUC7 ; MUC16 ; Notch1 ; Notch3 ; 黏附分子-4 (例如恩諾單抗維多汀(enfortumab vedotin)) ; OX40 [參見 US7960515] ; 胎盤鈣黏蛋白(P-Cadherein) [參見 WO2016/001810] ; PCDHB2 ; PDGFRA (例如奧拉單抗(olaratumab)) ; 漿細胞抗原(Plasma Cell Antigen) ; PolySA ; PSCA ; PSMA ; PTK7 [參見 US9409995] ; Ror1 ; SAS ; SCRx6 ; SLAMF7 (例如埃羅妥珠單抗(elotuzumab)) ; SHH ; SIRPa (例如ED9、Effi-DEM) ; STEAP ; TGF- $\beta$  ; TIGIT ; TIM-3 ; TMPRSS3 ; TNF- $\alpha$ 前驅物 ; TROP-2 (例如賽妥珠單抗戈維替康(sacituzumab govitecan)) ; TSPAN8 ; VEGF (例如貝伐珠單抗(bevacizumab)、布洛賽珠單抗(brolucizumab)) ; VEGFR1 (例如蘭尼單抗(ranibizumab)) ; VEGFR2 (例如雷莫蘆單抗(ramucirumab)、蘭尼單抗) ; Wue-1 。

**【0141】** 可包括於ADC中之例示性成像劑包括螢光素、羅丹明

(rhodamine)、鑷系元素磷光體(lanthanide phosphor)及其衍生物，或與螯合劑結合之放射性同位素。螢光團之實例包括(但不限於)螢光異硫氰酸鹽(fluorescein isothiocyanate；FITC) (例如 5-FITC)、螢光素醯胺(fluorescein amidite；FAM) (例如 5-FAM)、曙紅(eosin)、羧基螢光素、紅螢素(erythrosine)、Alexa Fluor® (例如 Alexa 350、405、430、488、500、514、532、546、555、568、594、610、633、647、660、680、700或750)、羧基四甲基羅丹明(carboxytetramethylrhodamine；TAMRA) (例如 5,-TAMRA)、四甲基羅丹明(tetramethylrhodamine；TMR)及磺醯羅丹明(sulforhodamine；SR) (例如 SR101)。螯合劑之實例包括(但不限於) 1,4,7, 10-四氮雜環十二烷-N,N',N'',N'''-四乙酸(DOTA)、1,4,7-三氮雜環壬烷-1,4,7-三乙酸(NOTA)、1,4,7-三氮雜環壬烷、1-戊二酸-4,7-乙酸(去鐵胺)(deferroxamine)、二伸乙三胺五乙酸(DTPA)，及1,2-雙(鄰-胺基苯氧基)乙烷-N,N,N',N'-四乙酸(BAPTA)。

【0142】 可包括於ADC中之例示性治療蛋白包括毒素、激素、酶及生長因子。

【0143】 可併入ADC中之例示性生物相容聚合物包括水溶性聚合物，諸如聚乙二醇(PEG)或其衍生物，及含有兩性離子之生物相容聚合物(例如含有磷酸膽鹼之聚合物)。

【0144】 可併入ADC中之例示性生物相容聚合物包括反義寡核苷酸。

【0145】 本發明亦關於放射與本文中所投與之任何抗癌治療劑組合之用途。更特定言之，本發明之化合物可與另外療法，諸如放射療法及/或化學療法組合投與。

【0146】 此等藥劑及本發明之化合物可與醫藥學上可接受之媒劑，諸如鹽水、林格氏溶液(Ringer's solution)、右旋糖溶液及其類似物組合。特定給藥方案，亦即劑量、時序及重複，將視特定個體及該個體之病史而定。

#### 【0147】

##### 套組

本發明之另一態樣提供套組，其包含本發明之化合物或包含本發明之化合物的醫藥組合物。除本發明之化合物或其醫藥組合物以外，套組亦可包括診斷劑或治療劑。套組亦可包括診斷或治療方法之使用說明書。在一些實施例中，套組包括化合物或其醫藥組合物及診斷劑。在其他實施例中，套組包括化合物或其醫藥組合物及一或多種治療劑。

【0148】 在又另一實施例中，本發明包含適用於進行本文中所描述之治療方法的套組。在一個實施例中，套組含有第一劑型，其包含一或多種本發明之化合物，量足以進行本發明之方法。在另一實施例中，套組包含一或多種本發明之化合物，量足以進行本發明之方法，及用於該劑之容器。

#### 【0149】

##### 合成方法

本發明之化合物可藉由合成途徑合成，該等合成途徑包括與化學技術中熟知之方法類似之方法，尤其根據本文中含有之描述合成。起始材料一般可購自商業來源或可使用熟習此項技術者熟知之方法製備。本文中所使用之許多化合物係與其中已出現科學上關注或商業需要中之一或多者的化合物相關或可自該等化合物衍生。因此，此類化合物可為以下中之一或

多者：1)可商購的；2)文獻中報導的或3)由熟習此項技術者使用文獻中已報導之材料，根據其他通常可獲得之物質製備。

**【0150】** 出於說明之目的，以下描繪之反應流程提供合成本發明之化合物以及關鍵中間物之潛在途徑。關於個別反應步驟之更詳細描述，參見以下實例部分。熟習此項技術者應瞭解，其他合成途徑可用於合成本發明化合物。雖然下文論述特定起始材料及試劑，但其他起始材料及試劑可經取代以提供各種衍生物或反應條件中之一或多者。另外，藉由下文所描述之方法製備之許多化合物可根據本發明，使用熟習此項技術者熟知之習知化學方法進一步改質。

**【0151】** 熟習此項技術者應瞭解，下文方案中所闡述之實驗條件為說明適用於實現所展示之轉型的條件，且可能必需或需要改變用於製備本發明之化合物的精確條件。此外應瞭解，可能必需或需要以不同於方案中所描述之次序進行轉型，或修改轉型中之一或多者，以得到本發明之所需化合物。

**【0152】** 在製備本發明之化合物時，應注意，適用於製備本文中所描述之化合物的一些製備方法可能需要保護遠端官能基(例如，本發明之化合物之前驅物中的一級胺、二級胺、羧基等)。對此類保護之需要將視遠端官能基之性質及製備方法之條件而變化。熟習此項技術者容易判定對此類保護之需要。此類保護/脫除保護方法之使用亦在此項技術中之技術範圍內。關於保護基及其用途之一般描述，參見 *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* 第8版。

**【0153】** 舉例而言，若化合物含有胺或羧酸官能基，則此類官能基(若不加以保護)可干擾分子之其他位點處的反應。因此，此類官能基可藉

由適當保護基(PG)保護，該保護基可在後續步驟中移除。用於保護胺及羧酸之適合保護基包括常用於肽合成中之此等保護基(諸如用於胺及低碳數烷基之*N*-三級丁氧基羰基(Boc)、苯甲氧羰基(Cbz)及9-芴基亞甲氧基羰基(Fmoc)，或用於羧酸之苯甲酯)，該等保護基在所描述之反應條件下通常不具有化學反應性且通常可在不以化學方式改變本發明之化合物中之其他官能基的情況下移除。

### 【0154】

#### 總體實驗細節

在Bruker XWIN-NMR (400或700 MHz)光譜儀上記錄<sup>1</sup>H及<sup>19</sup>F核磁共振(Nuclear Magnetic Resonance ; NMR)光譜。<sup>1</sup>H及<sup>19</sup>F共振係以四甲基矽烷低場之百萬分率(parts per million ; ppm)報導。<sup>1</sup>H NMR資料係以多重性形式報導(例如s，單峰；d，二重峰；t，三重峰；q，四重峰；quint，五重峰；dd，雙二重峰；dt，雙三重峰；br s，寬單峰)。對於在CDCl<sub>3</sub>、DMSO-*d*<sub>6</sub>及CD<sub>3</sub>OD中獲得之光譜，殘餘質子(分別為7.27、2.50及3.31 ppm)係用作內部參考。所有觀測到的偶合常數*J*係以赫茲(Hz)報導。並未始終觀測到可交換之質子。

【0155】 在Jasco P-2000或Rudolph Autopol IV偏光計上測定旋光度。除非另外說明，否則所有最終化合物均純化至≥95%之純度。當已知絕對立體化學時，使用(*R,S*)標記。當未知絕對立體化學時，根據旋光度，軟體產生之名稱經修改為包括(+)-及(-)-字首，且(*R*\*/*S*\*)標記係用以展示相對組態。

【0156】 使用電灑游離(electrospray ionization ; ESI)或大氣壓化學游離(atmospheric pressure chemical ionization ; APCI)記錄質譜MS

(m/z)。適當時且除非另外說明，否則所提供之m/z資料係針對同位素 $^{19}\text{F}$ 、 $^{35}\text{Cl}$ 、 $^{79}\text{Br}$ 及 $^{127}\text{I}$ 。

【0157】以IUPAC (在Perkin Elmers Chemdraw 18.0.0.231內產生之國際理論與應用化學聯合會(International Union of Pure and Applied Chemistry))所描述來書寫命名法。由Perkin Elmers Chemdraw 18.0.0.231提供之命名慣例為熟習此項技術者所熟知的，且咸信由Perkin Elmers Chemdraw 18.0.0.231提供之命名慣例通常符合國際理論與應用化學聯合會(International Union for Pure and Applied Chemistry；IUPAC)關於有機化學命名法(Nomenclature of Organic Chemistry)及CAS索引規則之建議。

【0158】

縮寫

aq為水溶液；

Bn為苯甲基；

Boc為三級丁氧基羰基；

Boc<sub>2</sub>O為二碳酸二-三級丁酯；

br為寬；

tBu為三級丁基；

°C為攝氏度(degrees celcius)；

CDCl<sub>3</sub>為氘代氯仿；

δ為化學位移；

d為二重峰；

dd為雙二重峰；

ddd為雙雙二重峰；

dt為雙三重峰；

DCM 為 二 氯 甲 烷 (dichloromethane) ； 氯 化 甲 烷 (methylene chloride) ；

DIPEA為N-乙基二異丙胺，亦稱為N,N-二異丙基乙胺；

DMAP為4-二甲胺基吡啶；

DMF為N,N-二甲基甲醯胺；

DMSO為二甲亞砜；

DMSO-d<sub>6</sub>為氘代二甲亞砜；

ee為鏡像異構物過量(enantiomeric excess)；

ESI為電灑游離；

Et<sub>2</sub>O為二乙醚；

EtOAc為乙酸乙酯；

EtOH為乙醇；

Et<sub>3</sub>N為三乙胺；

g為公克；

HPLC為高壓液相層析；

hr為小時；

L為公升；

LCMS為液相層析質譜法；

m為多重峰；

M為莫耳；

m-CPBA為3-氯過苯甲酸；

MeOD-d<sub>4</sub>為氘化甲醇；

MeOH為甲醇；

2-MeTHF為2-甲基四氫呋喃；

mg為毫克；

MHz為兆赫茲；

min為分鐘；

mL為毫升；

mmol為毫莫耳濃度；

mol為莫耳濃度；

MOM為甲氧基甲基醚基團；

MS (m/z)為質譜峰值；

NMR為核磁共振；

Pd/C為鈀/碳；

Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>為[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈀(II)；

pH為氫離子濃度；

ppm為百萬分率；

psi為磅/平方吋；

q為四重峰；

rpm為轉/分鐘；

rt為室溫；

RT為滯留時間；

RuPhos Pd G3為(2-二環己基膦-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]甲烷磺酸鈀(II) (CAS編號：1445085-77-7)；

s為單峰；

SEMC1為2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基氯；

SEM為2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基；

SFC為超臨界流體層析；

t為三重峰；

TBAF為氟化三級丁基銨；

TFA為三氟乙酸；

THF為四氫呋喃；

TLC為薄層層析；

TMSCN為氰化三甲基矽烷；

TsCl為對甲苯磺醯氯；

μL為微升；及

μmol為微莫耳濃度。

**【0159】** 下文所描述之流程意欲提供用於製備本發明之化合物之方法的一般描述。本發明之化合物中之一些含有單個對掌性中心。在以下流程中，用於製備化合物之通用方法係以外消旋或鏡像異構增濃形式展示。熟習此項技術者將顯而易見，所有合成轉型可以十分類似之方式進行，無論材料是否為鏡像異構增濃或外消旋的。此外，可使用諸如本文及化學文獻中所描述之熟知方法，在序列中之任何所需點對所需光學活性材料進行解析。

#### **【0160】**

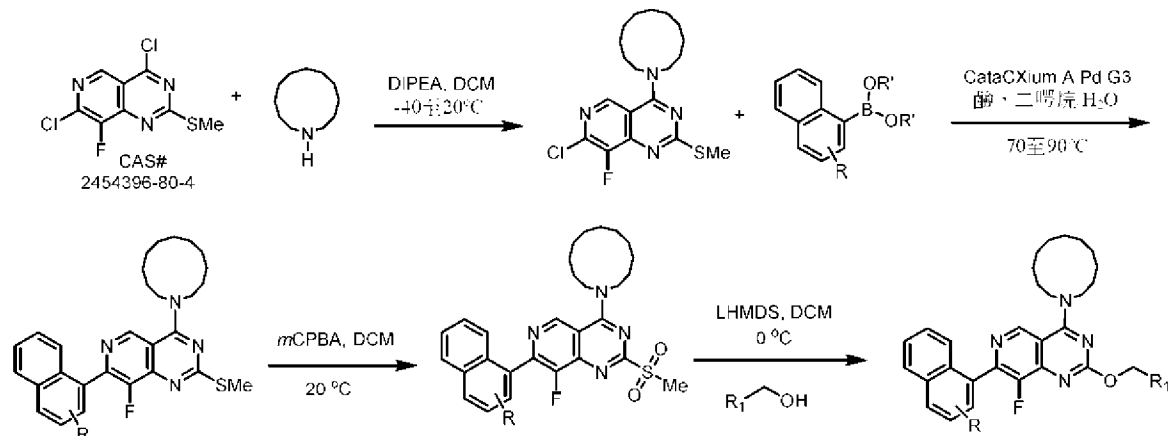
通用方法：

除非另外說明，否則**流程I至III**中之變數具有如本文中所定義相同之

含義。

## 【0161】

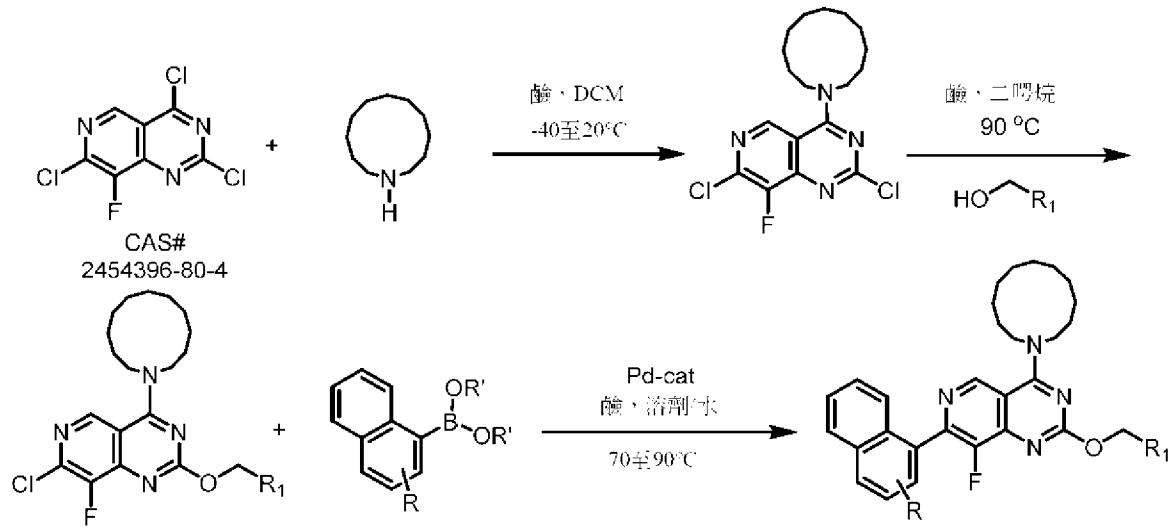
### 流程I：通用方法A



如**流程I**中所例示，在存在含有效鹼(諸如DIPEA)之適當溶劑(諸如DCM)的情況下，可用胺處理4,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶(CAS號：2454396-80-4)以在4-氯位置處經由 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反應得到加成物。使用鈀催化劑(諸如CataCXium A Pd G3)及含鹼(諸如 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 或 $\text{K}_3\text{PO}_4$ )之適合溶劑(諸如二噁烷/水)，在7-氯位置處進行鈴木反應(Suzuki reaction)產生萘酚基。可使用含氧化劑(諸如mCPBA)之溶劑(諸如DCM)將2-硫代甲基氧化成磺。可藉由醇親核劑(諸如((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡啶-7*a*(5*H*)-基)甲醇，CAS號2097518-76-6)，使用含適合鹼(諸如LHMDs)之適合溶劑(諸如DCM)置換所得磺基。在一些情況下，倒數第二個中間物可含有保護基，其可使用此項技術中已知之條件藉由合成序列中之額外步驟移除(March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure第8版或*Protecting Groups*, 10 Georg Thieme Verlag, 1994)。可藉由標準技術，諸如管柱層析、結晶、逆相HPLC或SFC純化每一步驟處之化合物。

## 【0162】

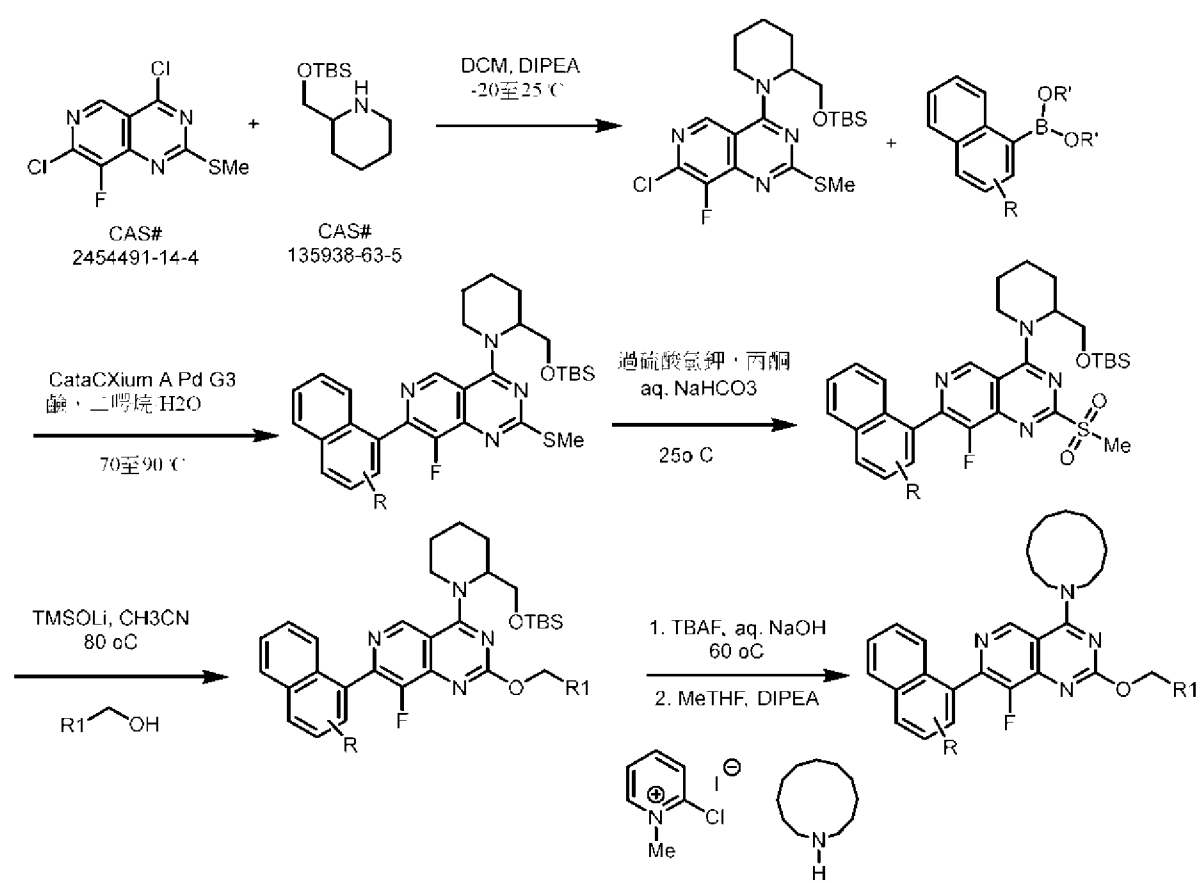
流程II：通用方法B



如**流程II**中所例示，在存在含有效鹼(諸如DIPEA)之適當溶劑(諸如DCM)的情況下，可用胺處理2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘓啶(CAS號2454396-80-4)以在4-氯位置處經由SnAr反應得到加成物。在存在含鹼(諸如DIPEA)之適當溶劑(諸如1,4-二噁烷)的情況下，在高溫(諸如90℃)下，在2-氯位置處進行第二次SnAr反應產生醇親核劑(諸如((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡啶-7*a*(5*H*)-基)甲醇，CAS號2097518-76-6)。使用鈀催化劑(諸如Pd(OAc)<sub>2</sub> / dppf)及含鹼(諸如NaOH)之適合溶劑(諸如CH<sub>3</sub>CN/水)，在7-氯位置處進行鈴木反應產生萘酚基。

【0163】

流程III：通用方法C

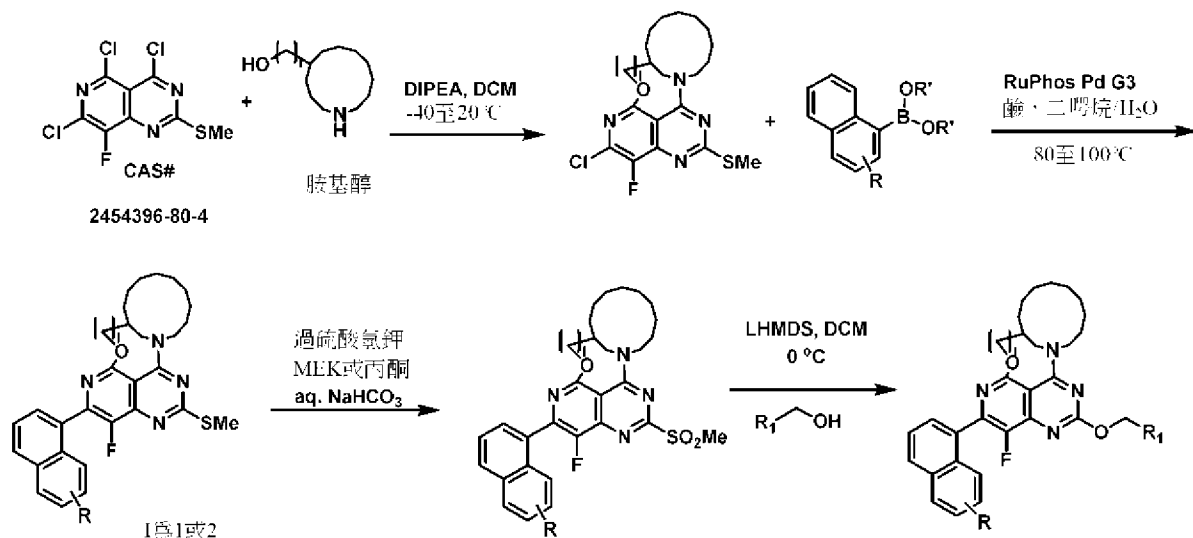


如**流程III**所例示，在存在含有效鹼(諸如DIPEA)之適當溶劑(諸如DCM)的情況下，可用佔位胺(諸如2-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)哌啶)處理4,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘓啶(CAS號2454491-14-4)以在4-氯位置處經由SnAr反應得到加成物。使用鈀催化劑(諸如CataCXium Pd G3)及含鹼(諸如K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>)之適合溶劑(諸如THF/水)，在7-氯位置處進行鈴木反應產生萘酚基。可使用含氧化劑(諸如緩衝過硫酸氫鉀(Oxone))之溶劑(諸如丙酮/水)將硫代甲基氧化成磺。在存在含鹼(諸如LiOTMS)之適當溶劑(諸如CH<sub>3</sub>CN)的情況下，在高溫(諸如80℃)下，在2-磺醯基位置處進行第二次SnAr反應產生醇親核劑(諸如((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡叻-7*a*(5*H*)-基)甲醇)。可使用鹼(諸如NaOH)，在存在氟源(諸如TBAF)之情況下在高溫(諸如60℃)下移除佔位胺。隨後，在存在2-氯-1-甲基吡啶鎬碘化物及含有效鹼(諸如DIPEA)之適當溶劑(諸如2-

MeTHF)的情況下添加所需C4胺，以在4-側氧基位置處經由SnAr反應得到加成物。

### 【0164】

#### 流程IV：通用方法D



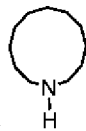
如流程IV中所例示，在存在含有效鹼(諸如DIPEA)之適當溶劑(諸如DCM)的情況下，可用胺基醇(環狀或非環狀)處理4,5,7-三氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘓啶以在4-氯位置處經由SnAr反應得到加成物。使用鈀催化劑(諸如RuPhos Pd G3)及含鹼(諸如K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>或K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>)之適合溶劑(諸如二噁烷/水)，在7-氯位置處進行鈴木反應產生萘酚基或萘基。可使用含氧化劑(諸如過硫酸氫鉀)之緩衝水性溶劑(含有NaHCO<sub>3</sub>及丙酮或甲基乙基酮)將2-硫代甲基氧化成磺。可藉由醇親核劑(諸如((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡啶-7*a*(5*H*)-基)甲醇，CAS號2097518-76-6)，使用含適合鹼(諸如LHMDS或LiOTMS)之適合溶劑(諸如CH<sub>3</sub>CN)置換所得磺基。在一些情況下，倒數第二個中間物可含有保護基，其可使用此項技術中已知之條件藉由合成序列中之額外步驟移除(March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure 第8版或*Protecting Groups*, 10

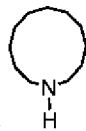
Georg Thieme Verlag, 1994)。可藉由標準技術，諸如管柱層析、結晶、逆相HPLC或SFC純化每一步驟處之化合物。

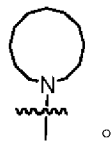
【0165】 流程I至III中之變數 $R^1$ 與本文實施例E1至E31中所定義的相同。

【0166】 流程I至III中之變數 $R$ 表示一至四個選自由以下組成之群的取代基： $-OH$ 、鹵素、 $CN$ 、 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_1-C_3$ 氟烷基、 $C_1-C_3$ 烷氧基及 $C_2-C_3$ 炔基，如本文之實施例及申請專利範圍中所定義。

【0167】 流程I至III中之變數 $R'$ 可為(但不限於)  $H$ 或 $C_1-C_5$ 烷基，其中兩個 $R'$ 可接合而形成環， $R'$ 不為本文申請專利範圍中之定義的一部分。



【0168】 如流程I至III中所提供之胺  為一種通用結構，其對應於如實施例E1至E31中所定義之 $R^2$ 的定義，其中 $R^2$ 為：



【0169】 流程IV中之變數 $R^1$ 與本文實施例E32至E60中所定義的相同。

【0170】 流程IV中之變數 $R$ 表示一至四個選自由以下組成之群的取代基： $-OH$ 、鹵素、 $CN$ 、 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_1-C_3$ 氟烷基、 $C_1-C_3$ 烷氧基及 $C_2-C_3$ 炔基，如本文之實施例及申請專利範圍中所定義。

【0171】 流程IV中之變數 $R'$ 可為(但不限於)  $H$ 或 $C_1-C_5$ 烷基，其中兩個 $R'$ 可接合而形成環， $R'$ 不為本文申請專利範圍中之定義的一部分。

【0172】 流程IV中之胺基醇為代表性通用部分，其可形成如實施例中所定義之所需四環結構，該等實施例諸如E32 (其中 $R^2$ 與 $R^5$ 視情況連

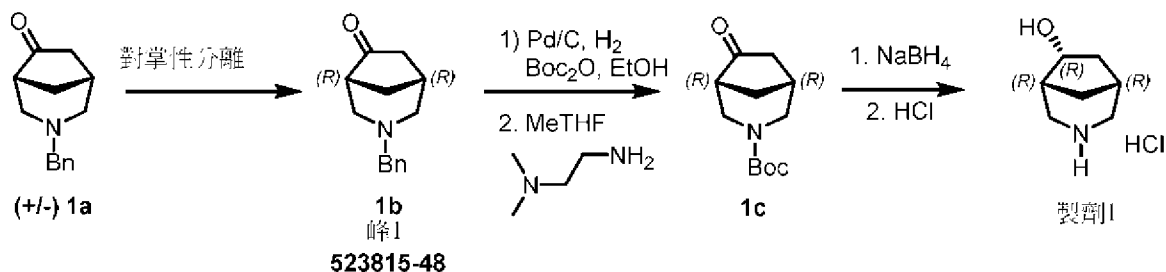
接在一起以形成4員至8員雜環烷基)及E39。胺基醇可為非環狀部分，其可來自如實施例中所定義之所需三環結構，該等實施例諸如E32 (當R<sup>2</sup>與R<sup>5</sup>未連接在一起以形成4員至8員雜環烷基時)。

【0173】 如以上流程中通常定義之合成中間物適用於製備本發明之化合物，且提供此類非商購中間物之合成作為本發明之其他態樣。

#### 【0174】

製劑：

製劑1：(1*R*,5*R*,6*R*)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇



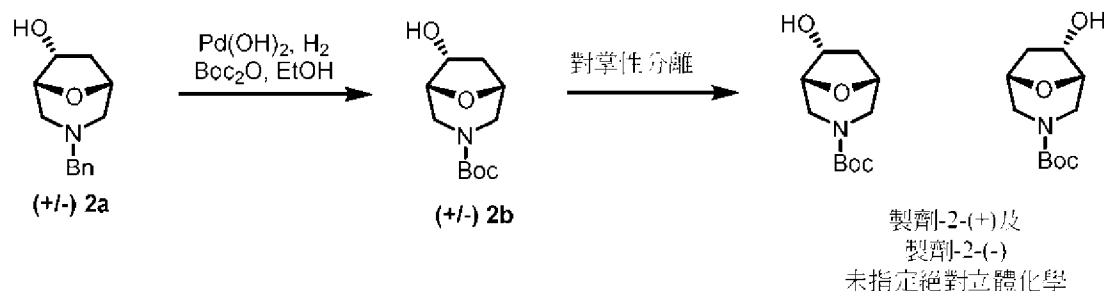
使用對掌性SFC (AS-H管柱，95/5 CO<sub>2</sub>/EtOH之移動相，2 mL之注射體積，2.5 mL/min之流動速率，35℃)，進行以*J. Med. Chem.* **2012**, 55(10), 4605中所描述而製備之**1a** (700 g，3.2 mol)的對掌性分離。使用具有基線解析度之製備型AS-H管柱之滯留時間：峰1為3.01分鐘且峰2為3.70分鐘。峰1物質之er比為100/0。將來自對掌性分離之峰1物質(**1b**，294 g，1.37 mol)溶解於EtOH (3.2 L)中且添加Boc<sub>2</sub>O (486 g，2.23 mol)，隨後添加10% Pd/C (10 g)。在25℃下在H<sub>2</sub> (60 psi)氛圍下攪拌反應物18小時。隨後，添加新鮮Pd/C (5 g)且在H<sub>2</sub> (60 psi)下繼續攪拌30分鐘。HPLC顯示所有苯甲基已移除。濾出催化劑且在真空中移除大部分EtOH，得到黃色油狀物。添加庚烷(500 mL)且共蒸發混合物以移除儘可能多的EtOH。將黃色殘餘物溶解於2-MeTHF (1.8 L)中且在冰水浴中冷卻。當內部溫度低於5℃時，添加N,N-二甲基伸乙基二胺(105 mL，0.956 mol)以淬

滅過量Boc<sub>2</sub>O。在添加之後，使反應物升溫至室溫且攪拌45分鐘。在冰浴中再冷卻反應物且添加1 N HCl (800 mL)使得pH為2，同時保持內部溫度低於20 °C。分離各層且用2-MeTHF (1×300 mL)萃取水層。用飽和NaHCO<sub>3</sub>、鹽水洗滌經合併之有機萃取物且經MgSO<sub>4</sub>乾燥。移除溶劑，得到黃色油狀物。與庚烷(250 mL)共蒸發，得到286 g藉由HPLC純化為89%之粗油狀物。將庚烷(1.1 L)添加至油狀物中且於冰水浴中冷卻混合物。當內部溫度達至9 °C時，混合物變混濁。添加少量晶種，且使混合物緩慢升溫至室溫隔夜。藉由過濾收集形成之固體，用少量冷庚烷洗滌。在抽吸乾燥之後，獲得呈白色固體狀之(1*R*,5*R*)-6-側氧基-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(**1c**，237 g，77%，藉由HPLC純化為97.4%)。在冰浴中冷卻**1c** (5.0 g，22 mmol)於MeOH(100 mL)中之溶液。添加NaBH<sub>4</sub> (924 mg，24.4 mmol)且在0 °C攪拌反應物10分鐘。移除冰浴且在rt下攪拌反應物1小時。在真空下移除甲醇，且將所得殘餘物分配於飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液與EtOAc之間。進一步用EtOAc萃取水層且經合併之有機萃取物經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮，得到5.5 g呈白色固體狀之受Boc保護之醇。由於樣品中存在殘餘EtOAc，因此產率略高於100%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ = 4.30 - 4.18 (m, 2H), 3.81 (br d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.93 (br d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.87 (dd, *J* = 1.2, 13.2 Hz, 1H), 2.29 (ddd, *J* = 7.0, 10.6, 13.9 Hz, 1H), 2.14 (br s, 2H), 1.69 - 1.62 (m, 1H), 1.59 - 1.53 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.46 - 1.41 (m, 1H), 1.15 (td, *J* = 2.8, 14.0 Hz, 1H)。向受Boc保護之醇(5.0 g，22 mmol)於DCM(5 mL)中之溶液中添加含HCl之二噁烷(25 mL之4 N，100 mmol)。氣體立即逸出。在rt下攪拌反應物5分鐘且形成白色沈澱物。在額外1小時之後，用庚烷稀釋反應物，且藉由過濾收集白色

固體。在高真空下乾燥固體隔夜，得到呈白色粉末狀之(1*R*,5*R*,6*R*)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇HCl鹽，**製劑1** (3.5 g, 97%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  = 4.63 - 4.54 (m, 1H), 3.48 (dd,  $J$  = 2.6, 12.6 Hz, 1H), 3.24 (s, 2H), 3.16 (br d,  $J$  = 12.7 Hz, 1H), 2.50 - 2.38 (m, 3H), 1.77 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 2H), 1.53 - 1.45 (m, 1H); MS: [M+H]<sup>+</sup> 128.1。

### 【0175】

**製劑2-(+)**及**製劑2-(-)**：三級丁基-(1*R*\*,5*R*\*,6*R*\*)-6-羥基-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸酯及三級丁基-(1*S*\*,5*S*\*,6*S*\*)-6-羥基-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸酯



以美國專利2013/0079321中所描述來製備(+/-)-**2a**之外消旋混合物。在50℃下在30 psi H<sub>2</sub>下用Boc<sub>2</sub>O (5.7 g, 26 mmol)及含Pd(OH)<sub>2</sub>/碳(4 g)之EtOH(40 mL)處理(+/-)-**2a** (3.80 g, 16.6 mmol)之光學混合物隔夜。經由矽藻土墊過濾反應混合物且濃縮濾液。將殘餘物懸浮且在石油醚(30 mL)中攪拌1小時並過濾。在真空中乾燥濾餅，得到呈白色固體狀之(+/-)-**2b**之外消旋混合物(3.4 g, 87%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 4.32 (ddd,  $J$  = 4.1, 6.0, 10.6 Hz, 1H), 4.14 (br s, 1H), 4.05 - 3.87 (m, 2H), 3.56 (br s, 1H), 3.08 (br s, 2H), 2.96 (br d,  $J$  = 12.9 Hz, 1H), 2.38 (ddd,  $J$  = 7.9, 10.8, 12.4 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.21 - 1.13 (m, 1H), MS: 130 [M+H-Boc]<sup>+</sup>。

【0176】 如下使用對掌性SFC解析(+/-)-**2b**之外消旋混合物：使用對掌性SFC (Chiralpak IG SFC 5  $\mu$ m 21×250 mm管柱，90/10 CO<sub>2</sub>/MeOH

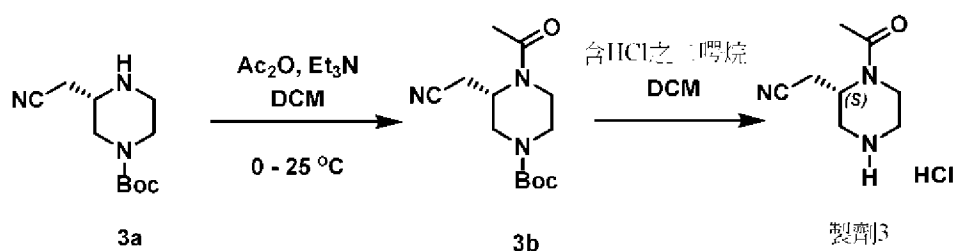
等度之移動相，120巴，70 mL/min之流動速率)，將850 mg (+/-) **2b**分離成其鏡像異構物。

峰1 = 製劑**2**-(+) :  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +10.7$  (c 0.3, MeOH), 392 mg, > 99.0% ee。

峰2 = 製劑**2**-(-) :  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -27.1$  (c 0.1, MeOH), 294 mg, 98% ee。

### 【0177】

製劑**3** : (S)-2-(1-乙醯基哌啶-2-基)乙腈

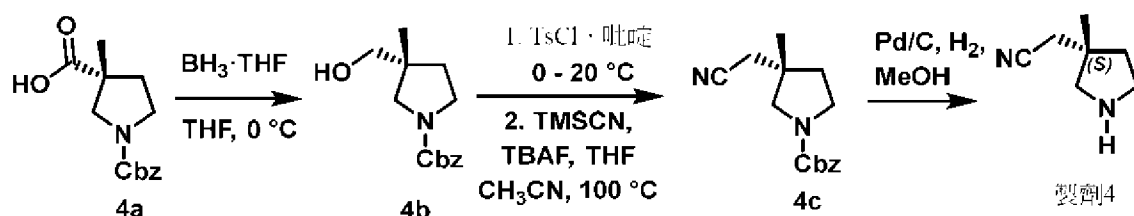


以 *J. Med. Chem.* **2020**, 63(13), 6679 中所描述來製備化合物 **3a**。在 0°C 下向含化合物 **3a** (4.9 g, 22 mmol) 及 Et<sub>3</sub>N (3.3 g, 33 mmol) 之 DCM (50 mL) 中添加乙酸酐 (2.44 g, 23.9 mmol)。在 20°C 下攪拌 1 小時之後，LCMS 顯示產物形成。用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (100 mL×2) 洗滌混合物，並用飽和檸檬酸水溶液 (100 mL×2)、鹽水 (100 mL) 洗滌有機相且經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。在過濾及濃縮之後，獲得呈黃色油狀之 **3b** (6.2 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.66 (s, 1H), 3.87 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 3.47 (d, J = 195.2 Hz, 1H), 3.11 - 3.02 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.43 (s, 9H); MS: [M+H+Na]<sup>+</sup> 290。向 **3b** (5.80 g, 21.7 mmol) 於 DCM (40 mL) 中之溶液中添加含 HCl 之二噁烷 (15 mL, 4 M) 且在 25°C 下攪拌混合物 5 小時。LCMS 顯示產物形成且自溶液沈澱出白色固體。過濾固體並乾燥，得到 (S)-2-(1-乙醯基哌啶-2-基)乙腈 HCl 鹽，製劑**3** (5 g, 粗產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.72 (d, J = 67.0 Hz, 2H), 4.83 (d, J = 149.1 Hz,

1H), 4.20 (dd,  $J = 226.7, 14.2$  Hz, 1H), 3.66 - 3.45 (m, 1H), 3.40 - 2.74 (m, 6H), 2.11 (d,  $J = 26.4$  Hz, 3H), MS: 168  $[M+H]^+$ 。

# 【0178】

製劑4：(S)-2-(3-甲基吡咯啉-3-基)乙腈



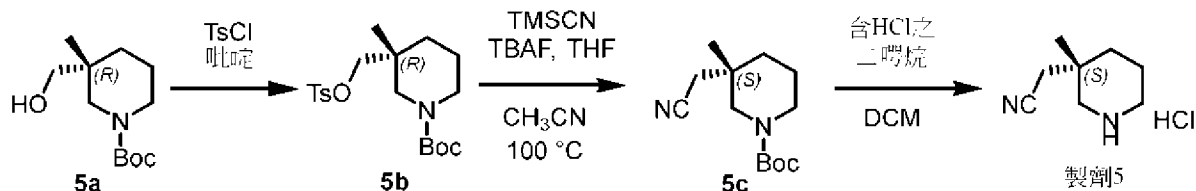
將(R)-1-((苯甲氧基)羰基)-3-甲基吡咯啉-3-甲酸(**4a**，0.700 g，2.66 mmol)溶解於THF (10 mL)中。在0℃下逐滴添加BH<sub>3</sub>·THF (7.98 mL之1 M，7.98 mmol)。隨後，將反應物升溫至25℃且在25℃下攪拌2小時。LCMS分析顯示**4a**耗盡且觀測到所需醇**4b**。經由逐滴添加MeOH (10 mL)淬滅反應物。濃縮所得溶液且用0至40% EtOAc/石油醚之梯度溶離，使用急驟層析純化，得到呈無色油狀之**4b** (600 mg，90%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7.41-7.21 (m, 5H), 5.05 (d, 2H,  $J = 3.5$  Hz), 3.59 (br d, 1H,  $J = 5.5$  Hz), 3.2-3.4 (m, 4H), 3.12-2.93 (m, 1H), 1.94-1.73 (m, 1H), 1.65-1.44 (m, 2H), 0.98 (s, 3H), MS: 250.1  $[M+H]^+$ 。在0℃下向**4b** (600 mg，2.41 mmol)於吡啶(20 mL)中之溶液中逐份添加TsCl (551 mg，2.89 mmol)。隨後，將溶液升溫至25℃且攪拌24小時。LCMS分析顯示**4b**耗盡且觀測到所需產物。在真空中移除吡啶且用EtOAc (50 mL)稀釋所得殘餘物。用1 N HCl (50 mL)洗滌有機層。有機層經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色粗固體狀之(R)-3-甲基-3-((甲氧基羰基)甲基)吡咯啉-1-甲酸酯(1.9 g)，其直接用於下一步驟中。MS: 404.1  $[M+H-56]^+$ 。將來自上文之(R)-3-甲基-3-((甲氧基羰基)甲基)吡咯啉-1-甲酸酯(2.41 mmol)溶解於CH<sub>3</sub>CN (30 mL)中。添加TMSCN (836 mg，8.43 mmol)及

第 84 頁(發明說明書)

TBAF (8.43 mL之1.0 M於THF中，8.43 mmol)。在100℃下加熱所得溶液16小時。LCMS分析顯示甲苯磺酸鹽耗盡且觀測到所需產物。用H<sub>2</sub>O (100 mL)稀釋反應混合物且用EtOAc (3×100 mL)萃取。經合併之有機萃取物經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物用0至60% EtOAc/石油醚之梯度溶離，使用急驟層析純化，得到呈無色油狀之**4c** (620 mg，100%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7.46-7.25 (m, 5H), 5.06 (d, 2H, *J* = 2.9 Hz), 3.55-3.34 (m, 2H), 3.37-3.12 (m, 2H), 2.76-2.64 (m, 2H), 1.98-1.67 (m, 2H), 1.14 (d, 3H, *J* = 2.2 Hz)。NMR顯示N-Cbz鍵周圍旋轉受限之證據，MS: 281.1 [M+H+Na]<sup>+</sup>。向**4c** (200 mg，0.774 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (41 mg)。在25℃下在H<sub>2</sub> (1 atm)下攪拌反應物4小時。LCMS分析顯示**4c**耗盡且觀測到產物。過濾反應混合物且濃縮濾液，得到呈無色油狀之(*S*)-2-(3-甲基吡咯啶-3-基)乙腈，**製劑4** (120 mg)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) d 3.83 (br s, 1H), 3.07 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz), 2.86 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz), 2.75 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz), 2.43 (s, 2H), 1.6-1.8 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), MS: 125.2 [M+H]<sup>+</sup>。

### 【0179】

**製劑5**：(*S*)-2-(3-甲基吡咯啶-3-基)乙腈

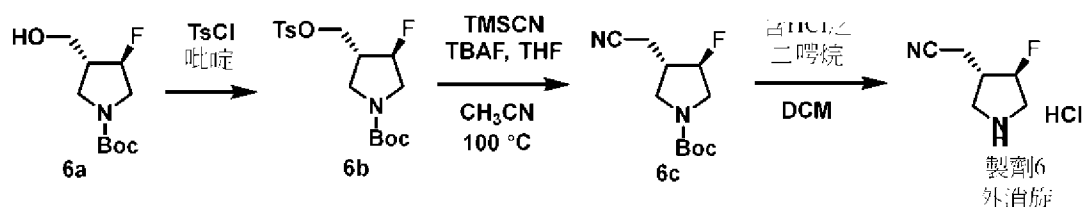


將化合物**5a** ((*R*)-3-(羥基甲基)-3-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(900 mg，3.92 mmol)溶解於吡啶(30 mL)中，冷卻至0℃且添加TsCl (1.5 g，7.8 mmol)。將反應混合物升溫至25℃且攪拌24小時。LCMS分析顯示**5a**耗盡且觀測到**5b**。在真空中移除吡啶且將殘餘物溶解於EtOAc (50 mL)中。用

1 N HCl水溶液(2×30 mL)洗滌有機層。有機相經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮，得到呈膠狀之**5b** (550 mg，37%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.78 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.35 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 3.92 - 3.65 (m, 2H), 3.36 (br s, 1H), 3.31 - 3.18 (m, 2H), 3.04 (br d, 1H, *J* = 13.2 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.70 - 1.54 (m, 1H), 1.52 - 1.46 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.33 - 1.23 (m, 2H), 0.86 (s, 3H), MS: 328.1 [M+H-56三級丁基]<sup>+</sup>。向**5b** (450 mg，1.17 mmol)於CH<sub>3</sub>CN (20 mL)中之溶液中添加TMSCN (233 mg，2.35 mmol)及TBAF (1.17 mL之1 M於THF中，1.17 mmol)。在100℃下加熱溶液24小時。LCMS分析顯示**5b**耗盡且觀測到**5c**。在真空中移除CH<sub>3</sub>CN且使用0至15% EtOAc/石油醚之梯度，使用急驟層析純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*S*)-3-(氰基甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯，**5c** (240 mg，70%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.64 (s, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.99 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.31 (s, 2H), 1.76 - 1.51 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.10 (s, 3H)。向**5c** (200 mg，0.839 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加含HCl之二噁烷(1.0 mL之4 N，4.0 mmol)。隨後，在25℃下攪拌反應物2小時。LCMS分析顯示**5c**耗盡且觀測到**製劑5**。濃縮反應物，得到呈無色油狀之(*S*)-2-(3-甲基哌啶-3-基)乙腈HCl鹽，**製劑5** (116 mg，79%)，其無需進一步純化即用於下一步驟中。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 9.11 (br s, 1H), 8.81 (br s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.75 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 1.73 - 1.64 (m, 1H), 1.58 - 1.47 (m, 1H), 1.11 (s, 3H), MS: 139 [M+H]<sup>+</sup>。

### 【0180】

**製劑6**：外消旋-(4-氟吡咯啶-3-基)乙腈

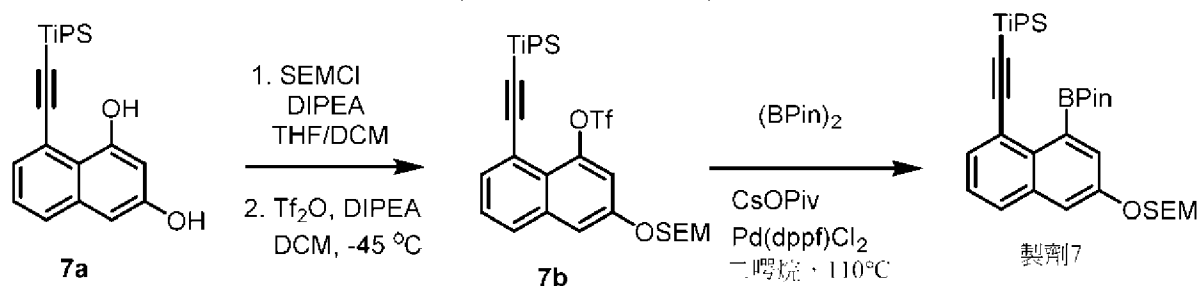


在0℃下向**6a** (750 mg, 3.42 mmol)於吡啶(30 mL)中之溶液中添加TsCl (1.30 g, 6.84 mmol)。隨後，將反應混合物升溫至25℃且攪拌24小時。LCMS分析顯示**6a**耗盡且觀測到**6b**。在真空中移除吡啶且用EtOAc (50 mL)稀釋殘餘物。用1 N HCl水溶液(2×30 mL)洗滌有機層。經合併之有機相經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮，得到呈無色膠狀之**6b** (670 mg, 52%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.05 (d, *J* = 51.8 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.50 - 3.38 (m, 3H), 3.10 (dd, *J* = 11.4, 2.6 Hz, 1H), 2.71 - 3.38 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.38 (s, 9H)。MS: 318.1 [M+H-56三級丁基]<sup>+</sup>。向**6b** (670 mg, 1.79 mmol)於CH<sub>3</sub>CN (10 mL)中之溶液中添加TMSCN (356 mg, 3.59 mmol)及TBAF (1.79 mL之1 M於THF中, 1.79 mmol)。在100℃下加熱溶液3小時。LCMS分析顯示**6b**耗盡且觀測到**6c**。在真空中移除溶劑且將殘餘物用0至30% EtOAc/石油醚之梯度溶離，使用急驟層析純化。在濃縮純溶離份之後，獲得呈無色膠狀之**6c** (330 mg, 69%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.95 (dd, *J* = 52.0, 17.4 Hz, 1H), 3.70 - 3.51 (m, 3H), 3.29 (s, 1H), 2.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.38 (dd, *J* = 26.2, 11.9 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H), MS: 173.1 [M+H-56三級丁基]<sup>+</sup>。向**6c** (300 mg, 1.13 mmol)於DCM (25 mL)中之溶液中添加含HCl之二噁烷(6.57 mL之4 N, 26.3 mmol)。在25℃下攪拌混合物24小時。LCMS分析顯示**6c**已耗盡且偵測到**製劑6**。移除溶劑，得到呈無色油狀之外消旋-(4-氟吡咯啉-3-基)乙腈鹽酸鹽，**製劑6** (185 mg, 100%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.27 - 9.66 (m, 2H),

5.31 - 5.10 (m, 1H), 3.60 - 3.36 (m, 3H), 3.08 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 2.96 - 2.70 (m, 2H), 2.34 - 2.16 (m, 1H). MS: 129.1  $[M+H]^+$ 。

### 【0181】

**製劑7**：三甲基[2-([4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-5-[[三(丙-2-基)矽烷基]乙炔基}萘-2-基]氧基}甲氧基)乙基]矽烷。

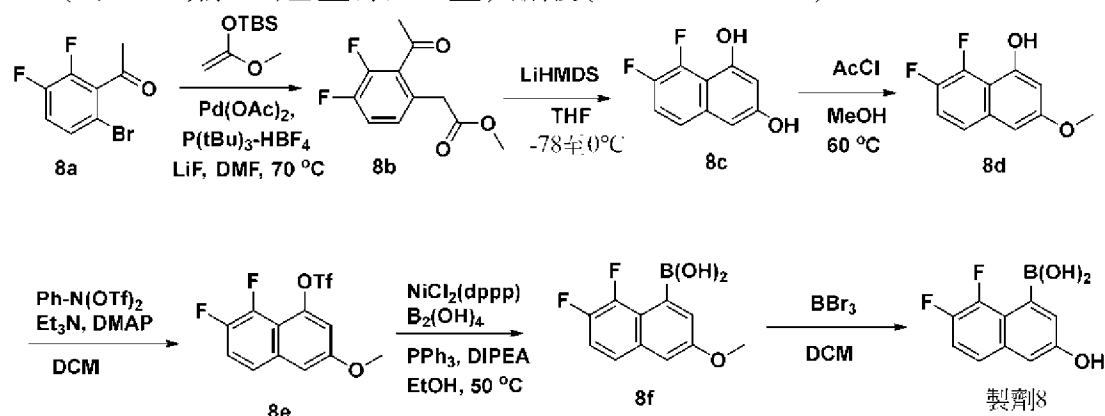


以WO2021041671中所描述來製備化合物**7a**。向**7a** (30.2 g, 88.7 mmol)及DIPEA (17.2 g, 133mmol)於DCM/THF (500 mL /50 mL)中之混合物中添加SEMCl (14.8 mg, 88.7 mmol)。在 $20^\circ\text{C}$ 下攪拌混合物16小時。濃縮反應物且將殘餘物用5% EtOAc/石油醚溶離，藉由急驟層析純化，獲得呈黃色油狀之受SEM保護之中間物(21.5 g, 51%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.24 (s, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.48 (dd,  $J = 7.1, 1.1$  Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J = 8.2, 7.3$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.84 - 3.71 (m, 2H), 1.21 - 1.15 (m, 21H), 1.00 - 0.94 (m, 2H), -0.00 (s, 9H), MS: 471  $[M+H]^+$ 。將受SEM保護之中間物(21.5 g, 45.7 mmol)溶解於DCM (300 mL)中。添加DIPEA (11.8 g, 91.3 mmol)且將反應物冷卻至 $-45^\circ\text{C}$ 。逐滴添加 $\text{Tf}_2\text{O}$  (19.3 g, 68.5 mmol)且在 $-45^\circ\text{C}$ 下攪拌反應物1小時。TLC (5% EtOAc/石油醚)之分析指示反應完成。將反應混合物倒入 $\text{H}_2\text{O}$  (200 mL)中且用DCM (2×200 mL)萃取水層。將經合併之有機萃取物用鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。將殘餘物用5% EtOAc/石油醚溶離，藉由急驟層析純化，得到呈橙色油狀

之**7b** (26.8 g, 97%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.86 - 3.74 (m, 2H), 1.16 (d, *J* = 5.9 Hz, 21H), 1.01 - 0.93 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。向**7b** (6.00 g, 9.95 mmol)之混合物中添加含雙(頻哪醇根基)二硼(bis(pinacolato)diboron) (5.05 g, 19.9 mmol)及特戊酸鉍(4.66 g, 19.9 mmol)之二噁烷(100 mL)。添加Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (728 mg, 0.995 mmol)且在110 °C下在N<sub>2</sub>下攪拌混合物48小時。LCMS分析顯示產物形成。將混合物冷卻且濃縮。將殘餘物用10%至30% DCM/石油醚之梯度溶離, 藉由急驟層析純化, 得到呈橙色油狀之三甲基[2-([4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-5-{[三(丙-2-基)矽烷基]乙炔基}萘-2-基]氧基}甲氧基)乙基]矽烷, **製劑7** (2.58 g, 45%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71 - 7.66 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.87 - 3.69 (m, 2H), 1.43 (s, 12H), 1.15 (s, 21H), 1.01 - 0.95 (m, 2H), 0.00 (s, 9H), MS: 581 [M+H]<sup>+</sup>。

### 【0182】

**製劑8**: (7,8-二氟-3-羥基萘-1-基)硼酸(boronic acid)。



將化合物1-(6-溴-2,3-二氟苯基)乙-1-酮(**8a**) (7.39 g, 31.4 mmol)溶解於DMF (79 mL)中。添加Pd(OAc)<sub>2</sub> (706 mg, 3.14 mmol)、(三級丁

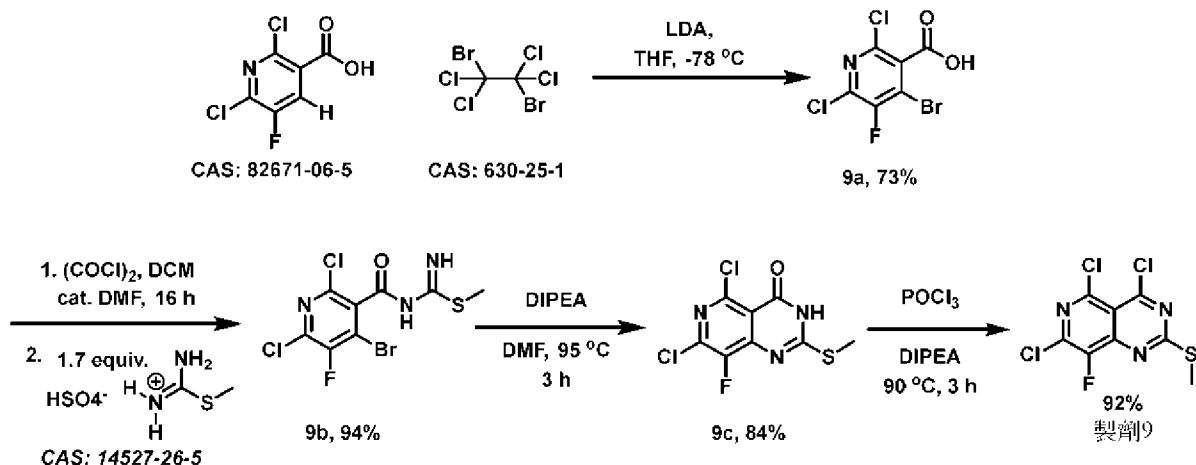
基)<sub>3</sub>P-HBF<sub>4</sub> (1.82 g, 6.29 mmol)及LiF (4.89 mg, 189 mmol), 隨後添加三級丁基((1-甲氧基乙烯基)氧基)二甲基矽烷(18.4 g, 97.5 mmol)。將N<sub>2</sub>鼓泡通過混合物10分鐘且在70°C下加熱反應物30分鐘。將反應物冷卻至rt且添加H<sub>2</sub>O (50 mL)及EtOAc (100 mL)。分離各層, 且用另一部分之EtOAc (100 mL)萃取水層。用鹽水(5×50 mL)洗滌經合併之有機萃取物並濃縮。將殘餘物溶解於Et<sub>2</sub>O (100 mL)中且添加庚烷(200 mL), 隨後經由共沸物移除庚烷, 以移除殘餘DMF。將所得殘餘物用0至100% EtOAc/庚烷之梯度溶離, 使用急驟層析純化, 得到呈油狀之**8b** (6.24 g, 87%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.18 (dt, *J* = 9.5, 8.3 Hz, 1H), 6.97 (ddd, *J* = 8.4, 4.4, 1.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.62 (d, *J* = 3.8 Hz, 3H)。在-78°C下, 向**8b** (6.24 g, 27.3 mmol)於THF (273 mL)中之溶液中逐滴添加LHMDS (49.2 mL之1 M於THF中, 49.2 mmol)。反應物變成紅色且攪拌5分鐘, 其後用冰浴置換-78°C浴。在15分鐘之後, 基於LCMS分析, 反應完成且藉由添加2 M HCl (100 mL)使其淬滅。添加EtOAc (100 mL)且繼續攪拌數分鐘。分離各層且用EtOAc (3×50 mL)萃取水層。將經合併之有機萃取物用鹽水(50 mL)洗滌, 且經硫酸鈉乾燥, 獲得呈紅色固體狀之**8c** (4.91 g, 91%), 其無需進一步純化即用於下一步驟中。將MeOH (125 mL)之溶液冷卻至0°C且逐滴添加乙醯氯(37.3 g, 476 mmol)。在略微放熱之後, 使反應物再次達到0°C。隨後, 添加**8c** (4.91 g, 25.0 mmol)於MeOH (50 mL)中之溶液。反應配備有回流冷凝器且在60°C下加熱6.5小時。濃縮反應物且使用0至50% EtOAc/庚烷之梯度, 藉由急驟層析純化, 得到呈米色固體狀之**8d** (3.78 g, 72%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 (ddd, *J* = 9.2, 4.7, 1.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 6.74 - 6.69 (m, 2H), 6.63

(d,  $J = 22.8$  Hz, 1H), 3.88 (s, 3H)。向**8d** (3.78 g, 40.2 mmol)於DCM (90 mL)中之溶液中添加Et<sub>3</sub>N (3.64 g, 36.0 mmol)、N,N-雙(三氟甲磺醯基)苯胺(7.71 g, 21.6 mmol)及DMAP (110 mg, 0.899 mmol)。在rt下攪拌反應物8小時。再次添加N,N-雙(三氟甲磺醯基)苯胺(1.29 g, 3.60 mmol)且再攪拌反應物11小時。將混合物轉移至分液漏斗且用1N NaOH (50 mL)洗滌。將DCM層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且用0至30% EtOAc/庚烷之梯度溶離，藉由急驟層析純化，得到呈固體狀之**8e** (6.7 g)，其超過理論產量。由於NMR顯示純度低，因而使用220 g Gold Isco管柱且用0至30% EtOAc/庚烷之梯度溶離來使物質再純化，得到呈米色固體狀之**8e** (5.18 g, 84%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.53 (ddd,  $J = 9.2, 4.6, 1.9$  Hz, 1H), 7.39 (td,  $J = 9.4, 7.3$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.14 (t,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), MS: 210 [M+H-SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>]<sup>+</sup>。將乙醇(56 mL)及DIPEA (7.91 mL, 45.4 mmol)添加至含有**8e** (5.18 g, 15.1 mmol)之燒瓶中。添加四氫基二硼烷(2.04 g, 22.7 mmol)、1,3-雙(二苯膦基)丙烷氯化鎳(II) (410 mg, 0.757 mmol)及三苯膦(397 mg, 1.51 mmol)。將氮氣鼓泡通過混合物5分鐘。將反應物加熱至50°C持續17小時。LCMS顯示一個新的峰，其極性更強但未電離。用EtOAc稀釋混合物且用1 N NaOH (2×75 mL)萃取產物。用6 N HCl將水層酸化至pH = 1且用EtOAc (2×200 mL)萃取。EtOAc經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮，得到呈白色固體狀之(7,8-二氟-3-羥基萘-1-基)硼酸，**製劑8** (3.6 g, 99%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.50 (ddd,  $J = 1.7, 4.7, 9.0$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.32 (dt,  $J = 7.9, 9.4$  Hz, 1H), 7.14 (t,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.93 (s, 3H)，其中B(OH)<sub>2</sub>質子呈現為2至3 ppm之間的極寬峰，視濃度而定，<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = -

141.77 (d,  $J = 18$  Hz, 1F), -144.32 (d,  $J = 20$  Hz, 1F)。

【0183】

製劑9：4,5,7-三氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶



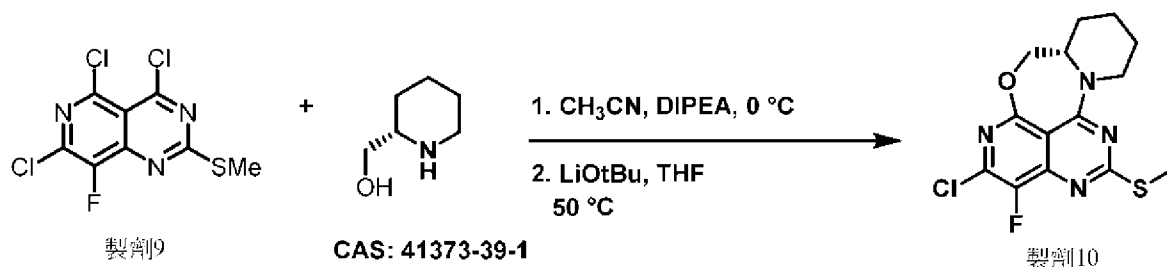
將二異丙基胺(44.1 mL，314 mmol)溶解於THF (300 mL)中且將溶液冷卻至-78℃。經15分鐘添加n-BuLi (114 mL之2.5 M於己烷中，286 mmol)。攪拌混合物45分鐘，且經6分鐘以於THF (75 mL)中之溶液形式添加CAS：82671-06-5 (30 g，143 mmol)。在-78℃下攪拌混合物30分鐘。經10分鐘以於THF (120 mL)中之溶液形式添加CAS: 630-25-1 (69.8 g，214 mmol)。將反應保持在-78℃下2小時且藉由LCMS檢查反應。觀測到具有M-H = 242 (產物-CO<sub>2</sub>H)之新峰(負離子模式)。藉由添加水(120 mL)來淬滅混合物。在-78℃下攪拌10分鐘之後，移除冷浴且添加6 N HCl (90 mL)。用EtOAc (×3)萃取pH = 1之水層。用鹽水(×2)洗滌經合併之有機萃取物，且經MgSO<sub>4</sub>乾燥。移除溶劑得到固體，在庚烷(250 mL)中攪拌該固體1小時以移除四氯乙烯副產物。在過濾之後，用庚烷(3×100 mL)洗滌固體且乾燥，得到呈乳白色固體狀之**9a**，30.3 g (73%)。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO) d -114.17。將**9a** (30.2 g，104 mmol)之溶液懸浮於DCM (420 mL)中。添加草醯氯(25.0 mL，300 mmol)，隨後添加DMF (40

mg)。在攪拌2小時之後，固體仍存在且仍可發現氣泡形成。因此，使混合物攪拌隔夜(16小時)。在RT下攪拌16小時之後，固體已溶解且混合物變成黃色溶液。在真空中移除溶劑，得到33.3 g呈棕褐色固體狀之酸氯化物。在單獨500 mL r.b.燒瓶中，將甲基亞胺基硫代胺基甲酸酯硫酸鹽(33.2 g, 177 mmol)與半飽和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (80 mL)一起攪拌，得到澄清溶液。將 $\text{Et}_2\text{O}$  (60 mL)添加至冷卻至 $10^\circ\text{C}$ 之此溶液中。隨後，以於 $\text{EtOAc}$  (120 mL)中之溶液形式緩慢添加**9a**之酸氯化物，用內部溫度計監測溫度。觀測到極輕微放熱且在添加完成之後移除冰浴。在升溫至RT之後，攪拌混合物30分鐘，同時使用負離子模式電離(neg. mode ionization)來監測酸氯化物之消耗且觀察到**9a**不再存在(水解發生在LCMS期間，得到酸)。在反應完成之後，觀測到完全之產物形成且觀測到具有 $\text{M}+\text{H} = 360$ 之多鹵素模式之新峰。將混合物分配於水(100 mL)與 $\text{EtOAc}$  (150 mL)之間且用 $\text{EtOAc}$  ( $\times 2$ )萃取水層。將經合併之有機萃取物用飽和 $\text{NaHCO}_3$  ( $\times 1$ )洗滌，經 $\text{MgSO}_4$ 乾燥且濃縮，得到35 g呈棕褐色固體狀之**9b** (93%)，其無需進一步純化即用於下一反應中。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.03 (br s, 1 H), 9.53 (br s, 1 H), 2.40 (s, 3 H)。將**9b** (14.7 g, 40.7 mmol)溶解於DMF (45 mL)中且添加DIEA (14.2 mL, 81.4 mmol)。在 $\text{N}_2$ 下將反應物加熱至 $95^\circ\text{C}$ 持續3小時，此時LCMS分析顯示完全轉化為環化產物(**9c**)，其中 $\text{M}+\text{H} = 282$ 、284。在冷卻至RT之後，將混合物溶液倒入pH為5之緩衝液水溶液及100 g冰中，且使用6 N  $\text{HCl}$ 將所得溶液調節至pH為3。在添加至冷水溶液之後，自溶液沈澱出乳黃色固體。將此沈澱物收集於布赫納漏斗(Buchner funnel)中且用水( $\times 3$ )洗滌，在乾燥之後得到9.6 g之**9c** (84%)。 $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{DMSO}$ ) d 135.4。向含有**9c** (5.6 g, 20 mmol)之燒瓶

中添加DIEA (7.1 mL, 28.6 mmol)且在N<sub>2</sub>下將懸浮液冷卻至0°C。一次性添加POCl<sub>3</sub> (30 mL, 320 mmol)且移除冰浴。隨後，將混合物加熱至90°C持續4小時。LCMS分析(溶解於MeOH中之樣品)顯示兩個單甲醇加成物，其中M+H = 294，具有Cl<sub>2</sub>同位素模式。在真空中移除POCl<sub>3</sub>，用甲苯與DCM (×2)之混合物追趕過量POCl<sub>3</sub>。在移除所有揮發物之後，將所得橙色固體乾燥負載於80 g ISCO矽膠管柱上，且使用0至100% EtOAc/庚烷之梯度純化，當產物緩慢自管柱中流出時，維持7個管柱體積之100% EtOAc。濃縮溶離份，得到5.7 g (95%)呈橙色固體狀之**製劑9**。<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 165.5, 157.2, 148.6, 146.7, 146.0, 143.2, 137.4, 137.3, 114.8, 12.9; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO) d -135.5。

#### 【0184】

**製劑10**：(8aS)-5-氯-4-氟-2-(甲基硫基)-8,8a,9,10,11,12-六氫-7-氧雜-1,3,6,12a-四氮雜苯并[4,5]環庚[1,2,3-de]萘

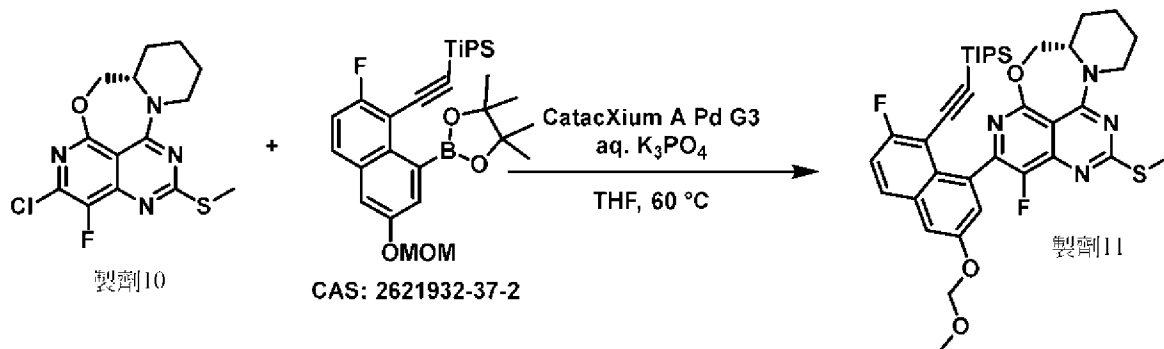


將**製劑9** (1.25 g, 3.70 mmol)懸浮於CH<sub>3</sub>CN (24 mL)中且添加DIEA (0.668 mL, 3.83 mmol)。將混合物冷卻至0°C且以於THF (18 mL)中之溶液形式添加(S)-哌啶-2-基甲醇(421 mg, 3.65 mmol)。在8分鐘之後，如LCMS所觀測，形成第一氮-碳鍵。以於THF (22 mL)中之溶液形式添加LiOtBu (877 mg, 11.0 mmol)且將混合物升溫至50°C。在50°C下4小時之後，LCMS分析顯示轉化為**製劑9**。隨後，用200 mL水稀釋反應混合物且用DCM (50 mL×4)萃取產物。經合併之有機萃取物經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾

且蒸發，得到呈粗固體狀之**製劑10**。經由急驟層析，用0至10% MeOH/DCM之梯度溶離來實現純化，得到1.13 g **製劑10** (91%)。<sup>1</sup>H NMR (氯仿-d, 400 MHz) δ 4.8-4.9 (m, 1H), 4.4-4.5 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 1H), 2.97 (dt, 1H, J=2.5, 12.8 Hz), 2.7-2.7 (m, 1H), 2.6-2.7 (m, 2H), 2.0-2.1 (m, 1H), 1.7-1.8 (m, 3H), 1.5-1.7 (m, 2H), MS: 341.1 [M+H]<sup>+</sup>。

### 【0185】

**製劑11**：(8aS)-4-氟-5-[7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-{[三(丙-2-基)矽烷基]乙炔基}萘-1-基]-2-(甲基硫基)-8,8a,9,10,11,12-六氫-7-氧雜-1,3,6,12a-四氮雜苯并[4,5]環庚[1,2,3-de]萘

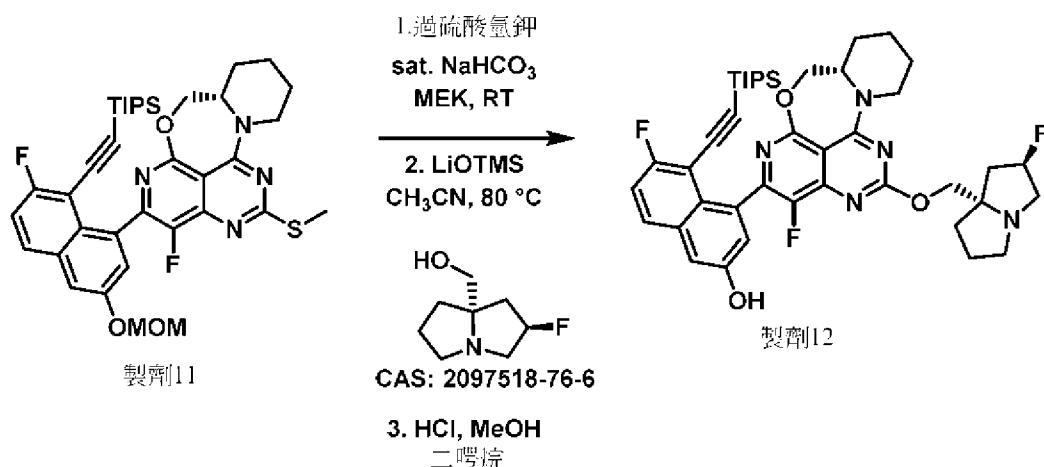


將**製劑10** (1.13 g, 3.32 mmol)及CAS：2621932-37-2溶解於THF (33 mL)中。添加K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>水溶液(7.3 mL之1.5 M, 11 mmol)且用N<sub>2</sub>吹掃混合物5分鐘。添加cataCXiumA Pd G3 (241 mg, 0.332 mmol)且用N<sub>2</sub>再吹掃混合物5分鐘。在60℃下加熱反應物16小時。混合物之LCMS分析顯示CAS：2621932-37-2耗盡且殘留一些**製劑10**。將混合物冷卻至RT且用水(40 mL)稀釋。將混合物萃取至EtOAc (20 mL×3)中。經合併之有機萃取物經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮。用0至55% EtOAc/庚烷之梯度溶離，藉由急驟層析純化殘餘物。以55% EtOAc溶離**製劑11**，得到呈固體狀之1.09 g (48%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.12 - 8.03 (m, 1H), 7.72 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.55 (td, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 6.0, 2.6 Hz, 1H),

5.36 (s, 2H), 5.09 (dd,  $J = 88.0, 13.1$  Hz, 1H), 4.54 - 4.31 (m, 2H), 4.04 - 3.79 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.01 (t,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 2.52 (d,  $J = 3.7$  Hz, 3H), 1.85 (ddd,  $J = 36.1, 23.2, 11.5$  Hz, 4H), 1.72 - 1.47 (m, 1H), 1.45 - 1.33 (m, 1H), 0.86 (dd,  $J = 7.5, 3.9$  Hz, 18H), 0.57 (dq,  $J = 15.0, 7.4$  Hz, 3H),  $^{19}\text{F}$  NMR (377 MHz, DMSO)  $\delta$  -107.27, -143.30, MS: 691.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

### 【0186】

**製劑12**：(8a*S*)-4-氟-5-[7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-[[三(丙-2-基)矽烷基]乙炔基}萘-1-基]-2-[[[(2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡啶-7a(5*H*)-基]甲氧基]-8,8a,9,10,11,12-六氫-7-氧雜-1,3,6,12a-四氮雜苯并[4,5]環庚[1,2,3-*de*]萘

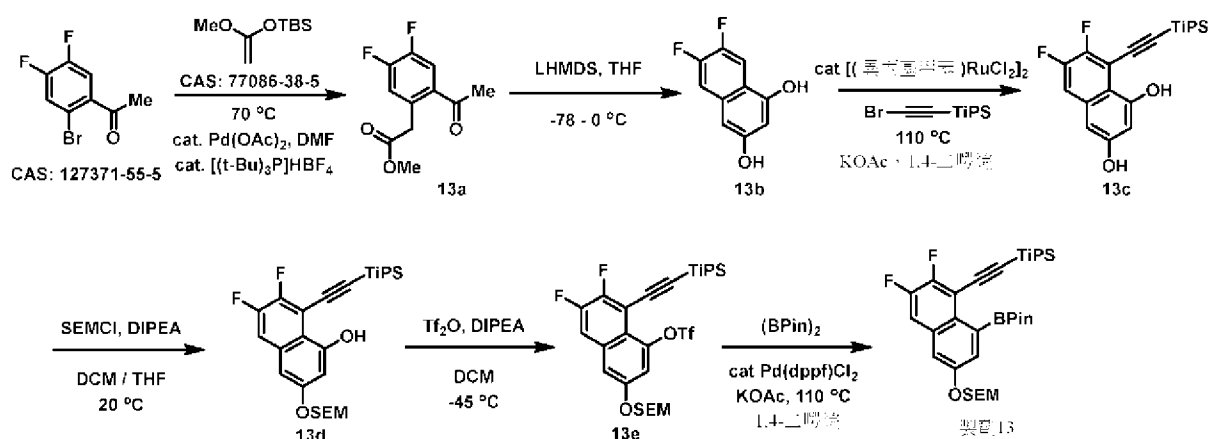


將**製劑11** (944 mg, 1.37 mmol)溶解於甲基乙基酮(47 mL)中且在過硫酸氫鉀(1.89 g, 3.07 mmol)之前添加飽和 $\text{NaHCO}_3$  (24 mL)。使反應物攪拌40分鐘，此時觀測到磺與亞磺之混合物。用飽和 $\text{Na}_2\text{SO}_3$ 淬滅過量過硫酸氫鉀且將產物萃取至 $\text{EtOAc}$  (15 mL $\times$ 3)中。將有機萃取物用鹽水( $\times$ 1)洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾且蒸發，獲得966 mg (100%)呈固體狀之磺/亞磺混合物。MS: 707, 723  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。將此固體溶解於 $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 mL)中，且在 $\text{LiOTMS}$  (435 mg, 4.52 mmol)之前添加((2*R*,7a*S*)-2-氟六氫-

1H-吡啶-7A-基)甲醇(288 mg, 1.81 mmol)。加熱反應物且在80℃下攪拌20分鐘。LCMS分析顯示硼及亞硼起始物質之消耗。將混合物冷卻至RT且用MeOH (5 mL)稀釋。添加HCl (4.8 mL之4 M於二噁烷中, 19 mmol)。在RT下攪拌混合物90分鐘, 此時觀測到MOM脫除保護基完成。將混合物蒸發至乾且添加EtOAc (80 mL)。用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(×3)洗滌EtOAc層, 且收集有機層, 經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥, 過濾且蒸發於矽藻土上。將經純化之矽藻土支援產物乾燥負載於40 g Gold ISCO管柱上且用0至100% EtOAc/庚烷, 隨後50% MeOH/DCM之梯度溶離, 藉由急驟層析純化。所需產物及副產物兩者均在50% MeOH/DCM梯度期間出現, 且將溶離份濃縮並使用24 g Gold ISCO管柱且用0至20% MeOH/DCM之梯度溶離來進行第二次純化。收集純溶離份且濃縮, 得到910 mg (80%)呈固體狀之製劑12。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.07 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 1H), 7.46 (td, *J* = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.19 (dd, *J* = 16.8, 2.5 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 54.1 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 81.2, 12.8 Hz, 1H), 4.51 - 4.31 (m, 2H), 4.13 (dd, *J* = 16.6, 10.4 Hz, 1H), 4.08 - 3.97 (m, 2H), 3.89 (dd, *J* = 43.2, 9.7 Hz, 1H), 3.17 (d, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.07 - 2.79 (m, 3H), 2.18 - 1.97 (m, 3H), 1.89 - 1.77 (m, 5H), 0.85 (td, *J* = 6.8, 6.3, 1.8 Hz, 18H), 0.57 (dq, *J* = 14.8, 7.3 Hz, 3H), <sup>19</sup>F NMR (377 MHz, DMSO) δ -109.05, -143.64, -172.29, MS: 758.4 [M+H]<sup>+</sup>。

### 【0187】

製劑13：{[2,3-二氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-6-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲氧基]萘-1-基]乙炔基}三(丙-2-基)矽烷



在 $\text{N}_2$ 下，依次向CAS 127371-55-5 (10.0 g, 42.5 mmol)及CAS 77086-38-5 (32.1 g, 170 mmol)於無水DMF (100 mL)中之溶液中添加 $[(t\text{-Bu})_3\text{P)]HBF}_4$  (4.94 g, 17.0 mmol)、LiF (15.5 g, 596 mmol)及 $\text{Pd(OAc)}_2$  (1.91 g, 8.51 mmol)。隨後，在 $70^\circ\text{C}$ 下攪拌混合物1小時，此時LCMS分析顯示起始甲基酮已耗盡。在冷卻至rt之後，經由矽藻土墊過濾混合物，且用水(500 mL)稀釋濾液。使用EtOAc (4×250 mL)萃取產物且將經合併之有機相用鹽水(3×200 mL)洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥且濃縮。使用0至35% EtOAc/石油醚之梯度，藉由急驟層析純化殘餘物，得到8.08 g呈白色固體狀之**13a** (83%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.10 (dd,  $J = 11.5, 8.3$  Hz, 1H), 7.52 (dd,  $J = 11.6, 8.0$  Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), MS: 229  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。隨後，將**13a** (6.98 mg, 30.6 mmol)溶解於無水THF (306 mL)中且在 $\text{N}_2$ 下冷卻至 $-78^\circ\text{C}$ 。添加LHMDs (55 mL之1.0 M 於THF中, 55 mmol)且在 $0^\circ\text{C}$ 下攪拌混合物2小時。LCMS分析顯示起始酮酯已耗盡且將混合物用1 M HCl (55 mL)淬滅且用水(200 mL)稀釋。將水層用EtOAc (4×200 mL)萃取，且用鹽水洗滌經合併之有機萃取物且經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥。在濃縮萃取物之後，得到呈紅色固體狀之粗產物**13b** (6.42 g)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.81 - 7.71 (m, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 1H), 6.59 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.47 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), MS: 197  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。此

粗物質無需進一步純化即用於下一步驟。在N<sub>2</sub>下，向**13b** (6.42 g, 32.7 mmol)及CAS 111409-79-1 (10.3 g, 39.3 mmol)於無水1,4-二噁烷(113 mL)中之溶液中添加二氯(對異丙基甲苯(*p*-cymene))釕(II)二聚體(2.01 g, 3.27 mmol)及KOAc (6.43 g, 65.5 mmol)。隨後在110℃下攪拌混合物16小時。LCMS分析顯示起始物質耗盡。在冷卻至rt之後，經由矽藻土墊過濾混合物且用水(200 mL)稀釋濾液。將有機產物萃取至EtOAc (4×200 mL)中且將經合併之有機萃取物用鹽水(3×20 mL)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。使用0至30% EtOAc/石油醚之梯度，藉由急驟層析純化粗產物，得到7.19 g呈棕色固體狀之**13c** (58%)。MS: 377 [M+H]<sup>+</sup>。向**13c** (7.19 g, 19.1 mmol)及DIPEA (3.7 g, 28.7 mmol)於DCM (100 mL)及THF (10 mL)中之混合物中添加SEMCl (3.19 g, 19.1 mmol)且在20℃下攪拌反應物24小時。LCMS分析顯示起始物質耗盡，且偵測到所需產物。濃縮混合物，隨後使用0至5% EtOAc/石油醚之梯度，藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到7.64 g呈黃色油狀之**13d** (79%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.99 (s, 1H), 7.40 (dd, *J* = 10.8, 7.9 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 3.80 - 3.75 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 1.18 (d, *J* = 5.4 Hz, 18H), 1.00 - 0.94 (m, 3H), 0.00 (s, 9H)。向**13d** (7.64 g, 15.1 mmol)於DCM (84 mL)中之混合物中添加DIPEA (3.9 g, 30.2 mmol)，且在逐滴添加Tf<sub>2</sub>O (6.38 g, 22.6 mmol)之前將溶液冷卻至-30℃。在-30℃下攪拌所得混合物1小時，此時TLC分析顯示新光點。隨後，將所得混合物倒入水(200 mL)中且用DCM (2×100 mL)萃取。將經合併之有機萃取物用鹽水(50 mL)洗滌且經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥。濃縮混合物，且用0至2% EtOAc/石油醚之梯度溶離，藉由急驟層析純化殘餘物，

得到5.69 g呈黃色固體狀之**13e** (59%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46 (dd, *J* = 10.1, 7.7 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.78 (dd, *J* = 9.7, 4.3 Hz, 2H), 1.24 (dd, *J* = 5.0, 3.3 Hz, 2H), 1.17 (t, *J* = 5.0 Hz, 18H), 1.02 - 0.90 (m, 3H), 0.00 (s, 9H)。在 N<sub>2</sub>下，向**13e** (5.69 g, 8.90 mmol)及B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub> (4.52 g, 17.8 mmol)於1,4-二噁烷(45 mL)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (651 mg, 0.890 mmol)及KOAc (2.62 g, 26.7 mmol)。隨後在110°C下攪拌反應物16小時。LCMS分析顯示起始物質耗盡且經由矽藻土墊過濾混合物。濃縮濾液，得到粗物質，其用0至5% EtOAc/石油醚之梯度溶離，藉由急驟層析純化。濃縮含有所需產物之溶離份，得到2.24 g呈黃色固體狀之**製劑13** (41%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 - 7.44 (m, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.80 - 3.74 (m, 2H), 1.42 (s, 12H), 1.17 (d, *J* = 3.3 Hz, 18H), 0.98 - 0.94 (m, 2H), 0.87 (dd, *J* = 6.0, 2.7 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H), MS: 617 [M+H]<sup>+</sup>。使用通用方法D，將硼酸酯**製劑13**與**製劑10**偶合，分5個步驟得到**實例32**。

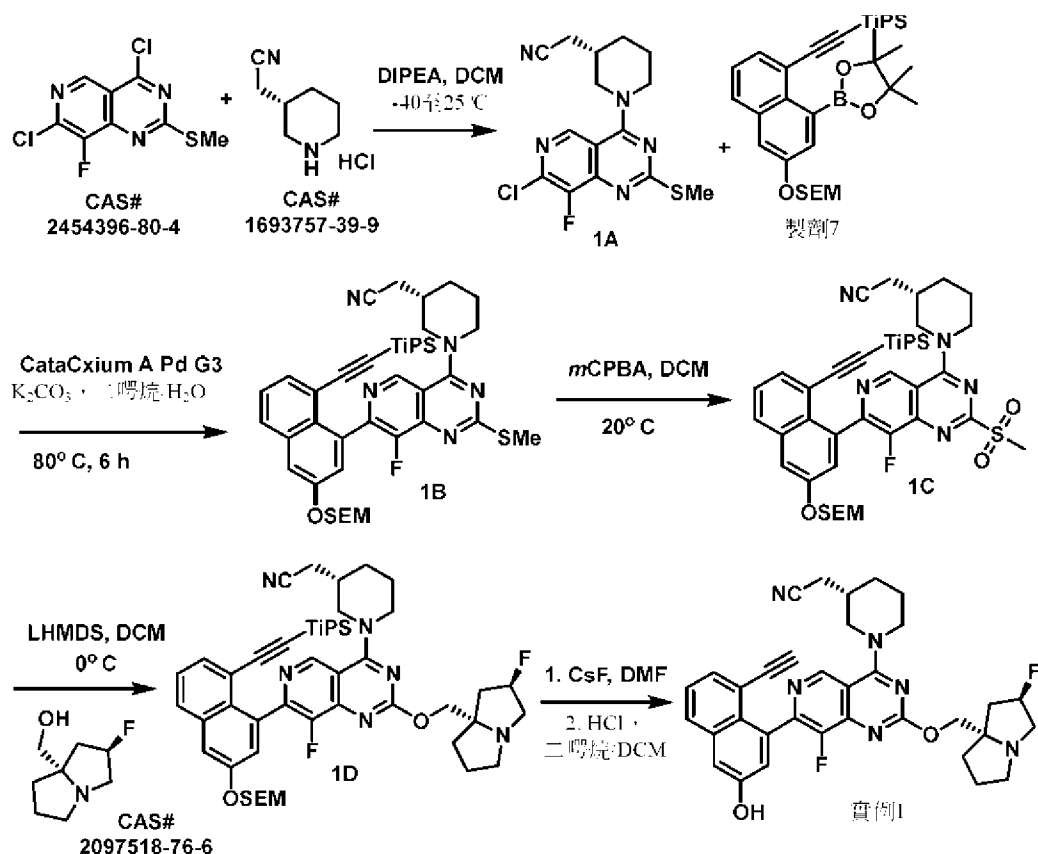
## 【0188】

### 實例

為了能更好地理解本發明，闡述以下實例。此等實例僅出於說明之目的且不應理解為以任何方式限制本發明之範疇。

## 【0189】

**實例1**：{(3*S*)-1-[7-(8-乙炔基-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-[(2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡啶-7*a*(5*H*)-基]甲氧基}吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基]哌啶-3-基}乙腈。



根據上文表示通用方法A之流程製備**實例1**。

【0190】 在-40℃在氬氣下向CAS號2454396-80-4 (215 mg, 0.814 mmol)及CAS號1693757-39-9 (131 mg, 0.819 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加DIPEA (316 mg, 2.44 mmol)。在25℃下攪拌混合物2小時。使混合物升溫至rt且用水(30 mL)稀釋。用DCM (3×30 mL)萃取水層。將經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌且經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並濃縮。使用0至60% EtOAc/石油醚之梯度，藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之**1A** (160 mg, 56%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.88 (s, 1H), 4.48 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.38 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 2.63 (dd, *J* = 6.7, 4.0 Hz, 2H), 2.59 - 2.52 (m, 3H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.94 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.71 - 1.62 (m, 1H), 1.49 - 1.40 (m, 1H), MS: 352 [M+H]<sup>+</sup>。在N<sub>2</sub>下，在導管中向**1A** (160 mg, 0.455 mmol)及**製劑7** (343 mg, 0.591

mmol)於二噁烷(10 mL)及H<sub>2</sub>O (1 mL)中之溶液中添加CataCXium A Pd G3 (33.1 mg, 0.0455 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (189 mg, 1.36 mmol)。在80℃下攪拌反應物6小時。在減壓下濃縮混合物且使用0至50% EtOAc/石油醚之梯度，藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之**1B** (207 mg, 59%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.10 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.57 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.88 - 3.76 (m, 2H), 3.20 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.71 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.60 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.10 - 1.92 (m, 3H), 1.51 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.28 (s, 1H), 1.00 - 0.94 (m, 2H), 0.93 - 0.80 (m, 18H), 0.53 (dq, *J* = 14.4, 7.1 Hz, 3H), 0.05 (s, 1H), -0.00 (s, 9H), MS: 770 [M+H]<sup>+</sup>。向**1B** (207 mg, 0.269 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加*m*CBPA (69.6 mg, 0.403 mmol)。在20℃下攪拌反應物1小時。用飽和Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液(20 mL)稀釋反應混合物且用DCM (3×20 mL)萃取。將經合併之有機層用飽和NaHCO<sub>3</sub> (100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌且經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥。在濃縮之後，獲得呈黃色固體狀之粗**1C** (211 mg, 99%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.31 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.81 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.98 (dd, *J* = 11.1, 6.6 Hz, 3H), 2.76 (s, 2H), 2.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.28 (s, 3H), 0.96 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 0.86 (dd, *J* = 12.3, 5.1 Hz, 18H), 0.54 (dt, *J* = 14.9, 7.4 Hz, 3H), 0.05 (s, 3H), -0.00 (s, 9H), MS: 786 [M+H]<sup>+</sup>。在0℃在N<sub>2</sub>下向**1C** (211 mg, 0.263 mmol)及CAS號2097518-76-6 (50.3 mg, 0.316 mmol)於乾燥DCM (10 mL)中之溶液中逐滴添加

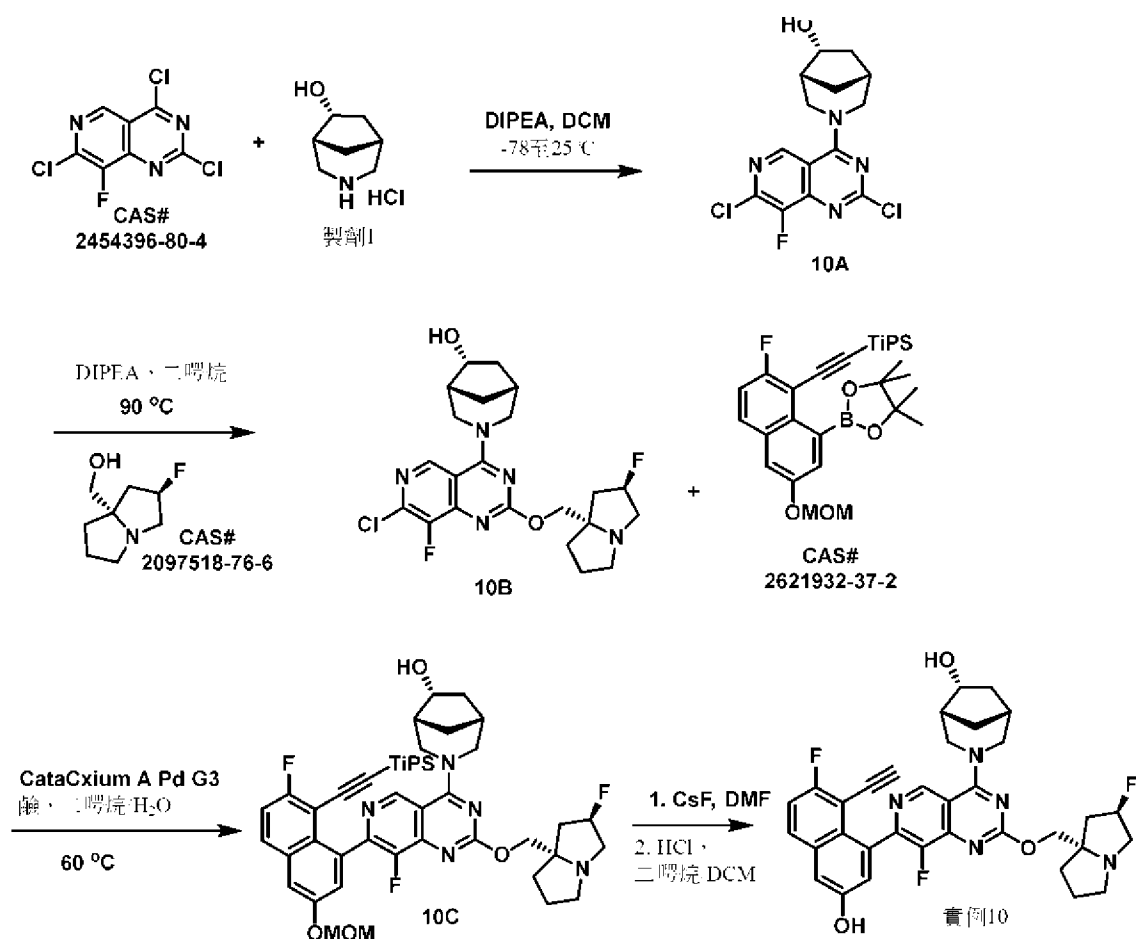
LHMDS (0.289 mL之1 M於THF中, 0.289 mmol)。在0℃下攪拌反應物1小時。用H<sub>2</sub>O (15 mL)稀釋反應混合物且用DCM (3×10 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌且經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥。在減壓下濃縮之後，用0至10% MeOH/DCM之梯度溶離，藉由急驟層析純化所得殘餘物，得到呈黃色固體狀之**1D** (161 mg, 69%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.09 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.27 (s, 1H), 4.48 (dd, *J* = 42.3, 11.5 Hz, 3H), 4.18 (dd, *J* = 23.5, 10.5 Hz, 1H), 4.09 - 3.97 (m, 1H), 3.90 - 3.67 (m, 2H), 3.19 (dd, *J* = 25.0, 11.6 Hz, 3H), 3.07 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.77 - 2.67 (m, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 2H), 1.96 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.80 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.52 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 0.97 (dd, *J* = 18.9, 10.0 Hz, 3H), 0.91 - 0.82 (m, 18H), 0.54 (tt, *J* = 15.0, 6.0 Hz, 3H), 0.11 - 0.02 (m, 3H), 0.02 - -0.04 (m, 9H), MS: 881 [M+H]<sup>+</sup>。向**1D** (160 mg, 0.182 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加CsF (276 mg, 1.82 mmol)。隨後，在25℃下攪拌反應物1小時。用H<sub>2</sub>O (30 mL)稀釋反應混合物且用EtOAc (3×20 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌且經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥。在減壓下濃縮之後，獲得呈黃色固體狀之粗末端炔烴(132 mg, 99%)且其無需進一步純化即用於下一步驟中。MS: 725 [M+H]<sup>+</sup>。向粗末端炔烴(120 mg, 0.166 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加HCl (0.20 mL之4 M於二噁烷中, 0.80 mmol)。在25℃下攪拌反應物0.5小時。濃縮反應物且藉由製備型HPLC (管柱: Xbridge 5m C18 150×19 mm; 移動相: CH<sub>3</sub>CN-水(0.1%甲酸); 梯度: 23%至100%; 流動速率: 20 mL/min)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之

{(3*S*)-1-[7-(8-乙炔基-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-[(2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡啶-7*a*(5*H*)-基]甲氧基}吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基]哌啶-3-基}乙腈，**實例1** (25.2 mg，24%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.00 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.48 - 5.15 (m, 1H), 4.45 (dd, *J* = 25.6, 13.0 Hz, 3H), 4.25 - 4.10 (m, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.62 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.20 - 2.97 (m, 5H), 2.83 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.66 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.13 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 2.05 (s, 1H), 2.01 (s, 2H), 1.92 - 1.71 (m, 4H), 1.47 (s, 1H), MS: 595 [M+H]<sup>+</sup>。

【0191】 表1中報導之**實例2至9**係根據流程I/通用方法A及熟習此項技術者將瞭解之非關鍵性修改來製備。

【0192】

**實例 10：**(1*R*,5*R*,6*R*)-3-[7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-[(2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡啶-7*a*(5*H*)-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。



根據上文表示通用方法B之流程製備實例10。

【0193】 將CAS號2454396-80-4 (913 mg, 3.61)及製劑1 (591 mg, 3.61 mmol)之溶液溶解於DCM (72 mL)中。將溶液冷卻至-78°C且添加DIPEA (1.57 mL, 9.04 mmol)。在-78°C下攪拌反應物1小時且移除冷浴。使反應物經1小時升溫至rt。移除溶劑且用0至100% EtOAc/庚烷之梯度溶離，經由急驟層析純化殘餘物。在濃縮純溶離份之後，獲得呈黃色固體狀之**10A** (1.09 g, 88%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.17 - 1.24 (m, 1 H) 1.69 (s, 1 H) 1.79 (s, 1 H) 2.05 - 2.15 (m, 1 H) 2.16 - 2.22 (m, 1 H) 2.33 - 2.38 (m, 1 H) 3.45 (br d, *J* = 12.6 Hz, 1 H) 3.74 (br d, *J* = 12.5 Hz, 1 H) 4.15 - 4.22 (m, 1 H) 4.46 (br s, 1 H) 4.58 (br d, *J* = 13.3 Hz, 1 H) 4.66 - 4.73 (m, 1 H) 9.21 (s, 1 H), MS: 343, 345 [M+H]<sup>+</sup>。用DIPEA (1.24 mL, 7.11 mmol)及((2*R*,7*AS*)-2-氟六氫-1*H*-吡啶-7*A*-基)甲

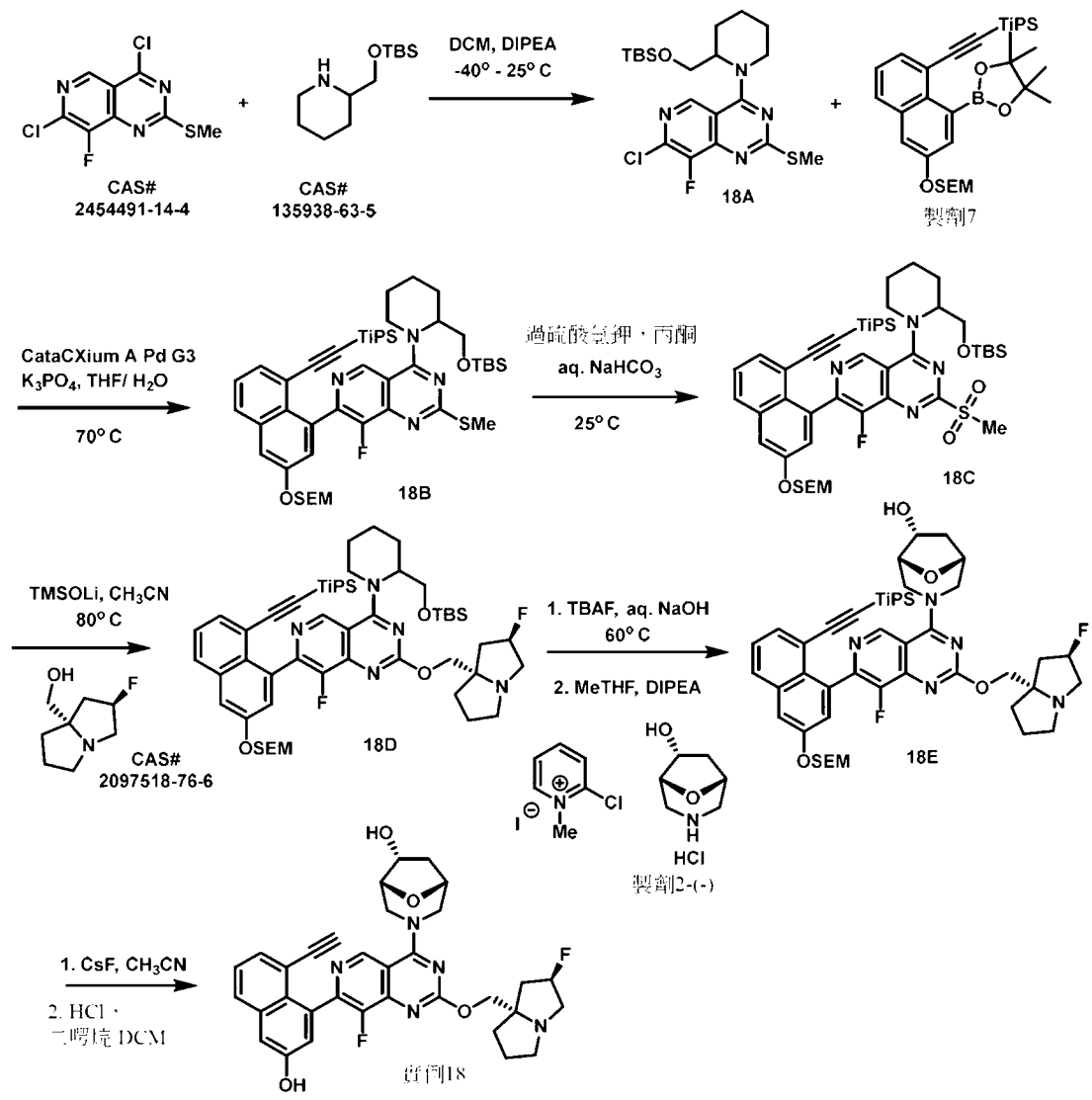
醇(1.13 g, 7.11 mmol)處理**10A** (1.22 g, 3.55 mmol)於二噁烷(20 mL)中之溶液，且將混合物加熱至90°C持續48小時。將反應物用EtOAc (100 mL)稀釋且用水及鹽水洗滌。有機萃取物經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到橙色油狀物。經由SFC純化粗橙色油狀物，得到**10B** (890 mg, 54%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.08 (s, 1 H) 5.16 - 5.41 (m, 1 H) 4.62 - 4.75 (m, 2 H) 4.47 (br d, *J* = 12.1 Hz, 1 H) 4.08 - 4.19 (m, 2 H) 4.00 (d, *J* = 10.3 Hz, 1 H) 3.63 - 3.74 (m, 1 H) 3.33 (s, 1 H) 2.98 - 3.14 (m, 3 H) 2.73 - 2.91 (m, 1 H) 2.31 (br s, 1 H) 1.93 - 2.20 (m, 5 H) 1.72 - 1.91 (m, 4 H) 1.57 - 1.69 (m, 1 H) 1.11 - 1.26 (m, 1 H), MS 466 [M+H]<sup>+</sup>。向**10B** (100 mg, 0.215 mmol)及CAS號2621932-37-2 (132 mg, 0.258 mmol)於THF (2.5 mL)於中之混合物中添加K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (150 mg, 0.708 mmol)及水(0.25 mL)。將氮氣鼓泡通過溶液10分鐘，且添加CataCXium A Pd G3 (15.6 mg, 0.0215 mmol)。將小瓶密封且加熱至60°C持續2小時。LCMS顯示完全反應及約50%轉化為鈴木產物。在60°C下繼續加熱18小時以上。在真空下濃縮混合物且將所得殘餘物用0至20% iPrOH/DCM之梯度溶離，藉由急驟層析純化。在濃縮純溶離份之後，獲得呈黃色粉末狀之**10C** (130 mg, 74%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 9.62, 9.26 (2s, 1H,分別為主要及次要旋轉異構物), 8.10 (dd, *J* = 5.9, 9.3 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 5.40 - 5.34 (m, 2H), 5.23 (br s, 1H), 4.97 - 4.84 (m, 1H), 4.68, 4.50 (2d, *J* = 3.4 Hz, br d, *J* = 11.5 Hz, 1H,分別為主要及次要旋轉異構物), 4.32 - 4.05 (m, 3H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.82 - 3.73及3.60 - 3.53 (2m, 1H,分別為主要及次要旋轉異構物), 3.44 (s, 2H), 3.16 - 2.99 (m, 2H), 2.91 - 2.79 (m, 1H), 2.52 - 2.35

(m, 4H 埋藏在DMSO峰下), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.26 - 1.96 (m, 4H), 1.91 - 1.61 (m, 4H), 1.36 - 1.22 (m, 1H), 0.87 - 0.78 (m, 18H), 0.56 - 0.42 (m, 3H); MS: 816  $[M+H]^+$ 。向**10C** (126 mg, 0.154 mmol)於CH<sub>3</sub>CN (5 mL)中之溶液中添加CsF (235 mg, 1.55 mmol)。在rt下攪拌反應物4小時。用乙酸 (22 mL, 0.386 mmol)中和混合物且在真空下濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc中且藉由過濾移除鹽。濃縮濾液，得到呈桃色粉末狀之末端炔烴 (102 mg)，其無需進一步純化即用於下一步驟中。在冰浴中冷卻來自前一步驟之末端炔烴 (102 mg, 0.154 mmol)於CH<sub>3</sub>CN (2 mL)中之懸浮液。添加4 N HCl (2 mL之4 N於二噁烷中, 8.0 mmol)。在0°C下攪拌反應物1小時。蒸發溶劑，得到橙色固體。將此殘餘物溶解於MeOH (1 mL)中且藉由製備型HPLC使用乙酸作為CH<sub>3</sub>CN/水溶離劑之添加劑純化。將純溶離份合併且濃縮至15 mL水。將水溶液在-78°C下冷凍且凍乾隔夜，得到呈淡橙色粉末狀之(1*R*,5*R*,6*R*)-3-[7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-[(2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡啶-7*a*(5*H*)-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，**實例10** (104 mg, 64%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  = 9.28 - 9.04 (m, 1H), 7.90 - 7.81 (m, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 5.49 - 5.30 (m, 1H), 5.21 (br d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.67 (br d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.50 - 4.42 (m, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 2H), 3.98 - 3.72 (m, 1H), 3.58 - 3.34 (m, 5H), 3.21 - 3.11 (m, 1H), 2.51 - 2.05 (m, 9H), 2.03 - 1.89 (m, 5H), 1.86 - 1.75 (m, 1H), 1.46 - 1.36 (m, 1H), HRMS: 616.25385  $[M+H]^+$ 。

**【0194】** 表1中報導之**實例11至17**係根據通用方法B/**實例10**及熟習此項技術者將瞭解之非關鍵性修改來製備。

【0195】

實例 18：(1*R*\*,5*R*\*,6*R*\*)-3-[7-(8-乙炔基-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-[[*(2R,7aS)*-2-氟四氢-1*H*-吡啶-7*a*(5*H*)-基]甲氧基]吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基]-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇。



根據上文表示通用方法C之流程製備實例18。

【0196】 將化合物CAS號2454491-14-4 (3.66 g，13.8 mmol)與含CAS號135938-63-5 (3.18 g，13.9 mmol)之DCM (69 mL)合併。將所得溶液冷卻至-40℃且添加DIPEA (7.0 mL，42 mmol)。使混合物經3.5小時自-40℃逐漸升溫至rt。將混合物分配於水與DCM之間且用水(3×)洗滌DCM

層。將有機層經硫酸鈉乾燥且再經歷反應條件，添加新鮮CAS號135938-63-5 (1.6 g, 6.9 mmol)以及新鮮DIPEA (7.0 mL, 42 mmol)。在攪拌1小時之後，添加CAS號135938-63-5 (1.6 g, 6.9 mmol)之第三部分且使反應物在rt下攪拌18小時。將反應混合物分配於水與DCM之間且用水(3×)洗滌DCM層。有機層經硫酸鈉乾燥且蒸發。使用0至100% EtOAc/庚烷之梯度，經由急驟層析進行純化，得到呈玻璃狀之**18A** (4.26 g, 67%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.94 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.46 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 10.5, 8.6 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 10.5, 5.7 Hz, 1H), 3.34 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.88 - 1.64 (m, 9H), 0.79 (s, 8H), 0.02 (d, *J* = 2.3 Hz, 6H), <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -134.84, MS: 457.1 [M+H]<sup>+</sup>。將**18A** (197 mg, 0.430 mmol)與含製劑**7** (500 mg, 0.861 mmol)之THF (4.3 mL)及K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>水溶液(1.43 mL之1.5 M, 2.15 mmol)合併。用氮氣吹掃混合物3分鐘。隨後，添加CataCXium A Pd G3 (31.3 mg, 0.0430 mmol)且用氮氣再吹掃混合物3分鐘。在70℃下加熱反應物4.5小時且藉由TLC觀測產物形成。隨後將混合物直接蒸發於矽藻土上。將矽藻土封裝於Isco濾筒中且將產物用0至100% EtOAc/庚烷之梯度溶離，藉由急驟層析純化。使用非極性/高質量LCMS方法分析溶離份，該方法將目標質量拾取為後期溶離峰。濃縮純溶離份，得到呈玻璃狀橙色固體之化合物**18B** (367 mg, 49%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.11 (d, *J* = 20.0 Hz, 1H), 7.81 (dt, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.30 (dd, *J* = 4.3, 2.6 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.35 - 5.31 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.38 (dd, *J* = 38.0, 13.8 Hz, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 3H), 3.51

- 3.32 (m, 1H), 2.61 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H), 1.27 (q,  $J = 2.2$  Hz, 4H), 1.19 - 1.16 (m, 4H), 1.05 (d,  $J = 1.1$  Hz, 3H), 1.00 - 0.95 (m, 3H), 0.90 (d,  $J = 1.6$  Hz, 9H), 0.88 (t,  $J = 1.8$  Hz, 9H), 0.77 (s, 6H), 0.58 - 0.49 (m, 3H), - 0.00 (t,  $J = 1.2$  Hz, 9H), -0.03 (d,  $J = 2.5$  Hz, 3H), MS: 875.4  $[M+H]^+$ 。

將化合物**18B** (367 mg, 0.419 mmol)溶解於丙酮(20 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)之混合物中。添加過硫酸氫鉀(322 mg, 0.524 mmol)且在rt下攪拌混合物45分鐘。用pH紙測試pH值且觀測到其在7至8之間。藉由添加飽和亞硫酸鈉水溶液(20 mL)淬滅反應物且攪拌反應混合物5分鐘。使用50/50庚烷:EtOAc (1×40 mL)萃取反應混合物且有機萃取物用鹽水(1×25 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。在過濾及濃縮之後，獲得**18C** (341 mg, 90%)。注意：在單個寬峰下觀測到亞砷及砷質量兩者。MS：亞砷：891.4，砷：907.4  $[M+H]^+$ 。此物質無需進一步純化即用於下一步驟。將化合物**18C** (341 mg, 0.376 mmol)與含CAS號2097518-76-6 (89.7 mg, 0.564 mmol)及三甲基矽醇鋰(108 mg, 1.13 mmol)之CH<sub>3</sub>CN (4.18 mL)合併。在80℃下加熱混合物30分鐘。在冷卻之後，藉由過濾移除固體。用水(40 mL)稀釋濾液且使用10% EtOAc/庚烷(3×10 mL)之溶劑混合物萃取。經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由溶解於5 mL庚烷中且直接負載於矽膠管柱上，經由急驟層析純化殘餘物。使用0至100% EtOAc/庚烷之梯度進行溶離，得到**18D** (236 mg, 64%)。MS: 986.5  $[M+H]^+$ 。將化合物**18D** (236 mg, 0.239 mmol)溶解於THF (2.39 mL)中，且添加NaOH水溶液(1.20 mL之1 M, 1.20 mmol)，隨後添加TBAF (1.20 mL之1 M於THF中, 1.20 mmol)，且在攪拌下將混合物加熱至60℃。在2.3小時之後，將反應混合物冷卻至rt，且用EtOAc (30 mL)稀

釋。用鹽水(6×25 mL)洗滌有機層以移除過量TBAF。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。用0至100% EtOAc (含有10體積%，7 N氨/甲醇)/庚烷之梯度溶離，藉由急驟層析純化殘餘物。收集純溶離份以得到(50 mg，27%)，且用含75%甲醇之DCM進一步沖洗管柱，以溶離管柱上保留之殘餘靶材，得到另外100 mg產物。C4脫除保護基步驟之總產量為150 mg，81%。MS: 775.3 [M+H]<sup>+</sup>。將此物質之一半直接用於胺偶合步驟上。將來自TBAF/NaOH處理之物質(50 mg，0.065 mmol)與含CMPI (26.4 mg，0.103 mmol)及DIPEA (57.4 μL，0.323 mmol)之DCM (1.0 mL)合併。在rt攪拌混合物1小時。隨後，添加製劑2-(-) (17.1 mg，0.103 mmol)且在rt攪拌混合物3小時。用EtOAc (30 mL)稀釋反應混合物且用鹽水(3×10 mL)洗滌有機層。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，得到**18E** (52.0 mg，91%)。MS 886.4 [M+H]<sup>+</sup>。將**18E** (52 mg，0.059 mmol)溶解於CH<sub>3</sub>CN (1.0 mL)中且添加CsF (89.1 mg，0.587 mmol)。在rt下攪拌反應混合物6小時以完成TiPS基團之移除。隨後，添加HCl (0.293 mL之4.0 M於二噁烷中，1.17 mmol)。使反應物攪拌8小時。用EtOAc (30 mL)稀釋反應混合物且用鹽水與1 M NaOH水溶液(3×20 mL)之50/50溶液洗滌有機層。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，得到46 mg粗**實例18**。藉由逆相HPLC進行純化，得到(1*R*\*,5*R*\*,6*R*\*)-3-[7-(8-乙炔基-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-[[ (2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡啶-7*a*(5*H*)-基]甲氧基]吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基]-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇，**實例18**，<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.07及9.31 (2 s, 1H,分別為主要及次要旋轉異構物), 7.87 (dt, *J* = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.34 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.17及7.11 (2 d, *J* = 2.6 Hz, 1H,分別為主要及次要旋轉異構物), 5.26 (d, *J* = 54.3

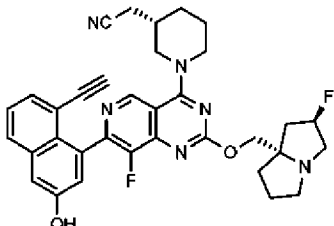
Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.33 - 4.19 (m, 2H), 4.16 - 3.98 (m, 4H), 3.44 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.07 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.81 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 2H), 1.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 8H), <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO) δ -141.48, -172.18 (僅報導主要旋轉異構物), MS: 600.2 [M+H]<sup>+</sup>。

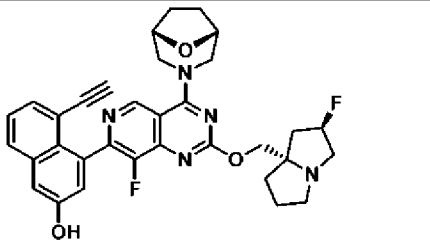
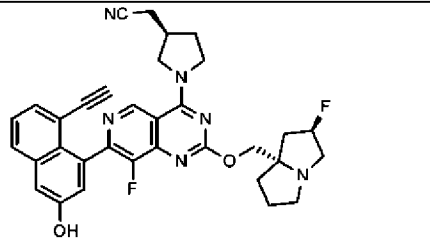
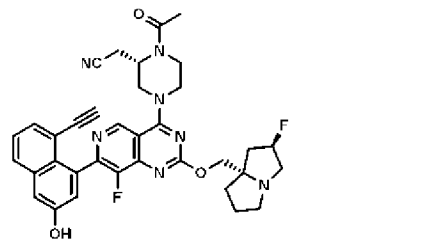
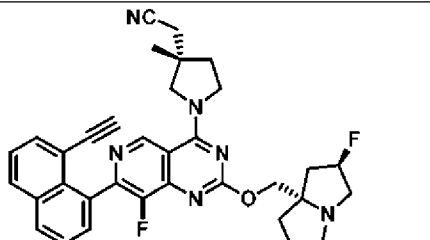
【0197】 表1中報導之實例19至22係根據通用方法C/實例18及熟習此項技術者將瞭解之非關鍵性修改來製備。

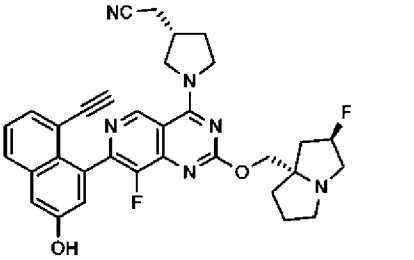
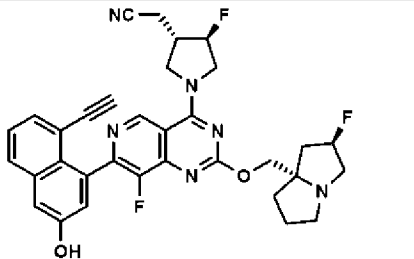
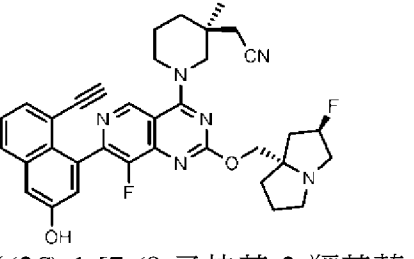
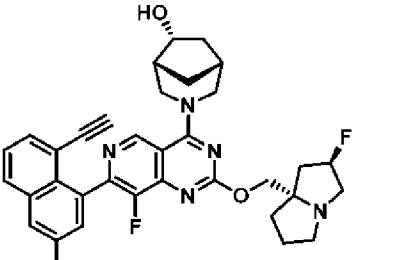
【0198】 藉由本文中所例示之修改方法製備本發明之額外化合物。除非以其他方式另外指示，否則製備及/或分離出具有對掌性中心之所有化合物作為具有已知相對組態之單一鏡像異構物。標記為「絕對立體化學未知」之化合物通常由外消旋中間物製備，且藉由表徵及測試之前的適當對掌性製備型SFC方法解析成單一鏡像異構物。

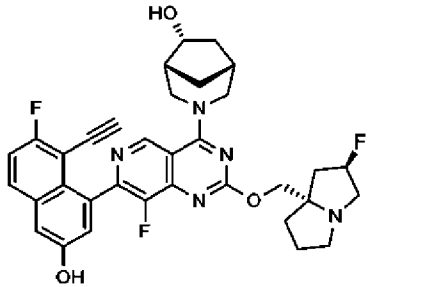
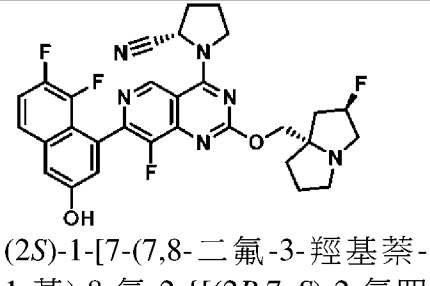
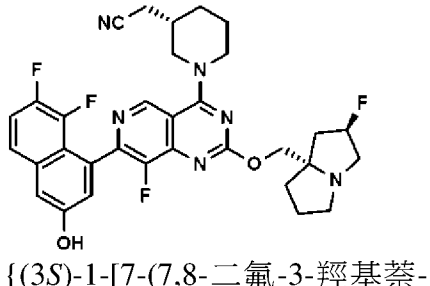
【0199】 實例1至22及其對應表徵資料全部呈現於下表1中。

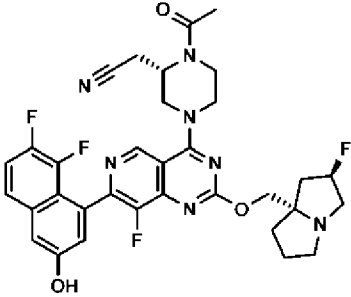
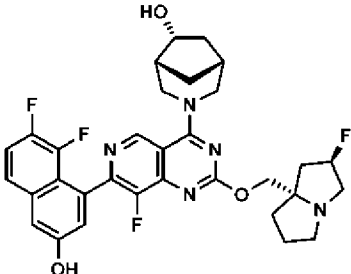
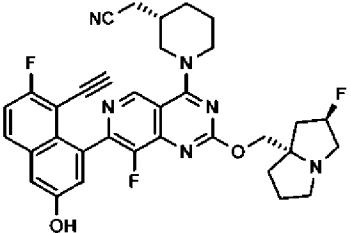
表1：實例1至22

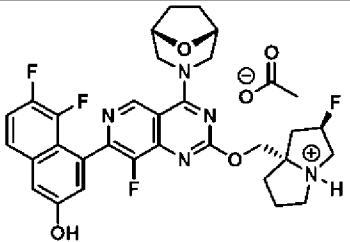
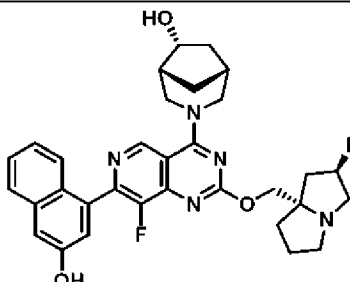
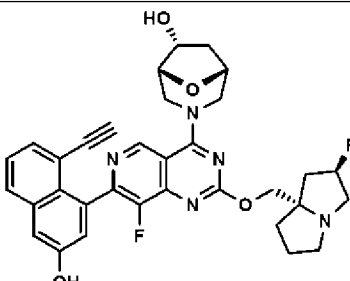
| 實例編號<br>(通用方法) | 結構/IUPAC名稱                                                                                                                                                                                                                                           | LCMS<br>[M+H] <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H NMR (ppm)； <sup>19</sup> F NMR (ppm)；<br>旋光度；立體化學註釋                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1<br>(A)       | <div></div> <div>{(3S)-1-[7-(8-乙炔基-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-[(2<i>R</i>,7<i>aS</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡啶-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基]甲氧基]吡啶并[4,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基]哌啶-3-基}乙腈</div> | 595.2                      | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.01及8.98 (2 s, 1H,分別為兩種旋轉異構物), 7.89 - 7.87 (m, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.34 - 7.33 (m, 1H), 7.14 - 7.13 (m, 1H), 5.35 -5.21 (m, 1H), 4.53 - 4.30 (m, 3H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 3.63-3.62 (m, 1H), 3.19 - 2.98 (m, 5H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 2.72 - 2.63 (m, 2H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 3H), 1.90 - 1.72 (m, 4H), 1.50 - 1.42 (m, 1H), <sup>19</sup> F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -140.32, -172.04。 |

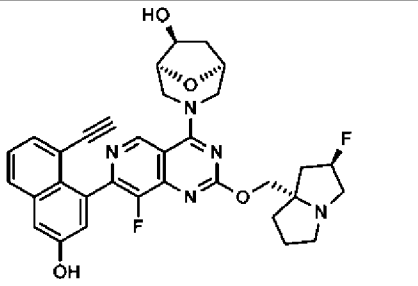
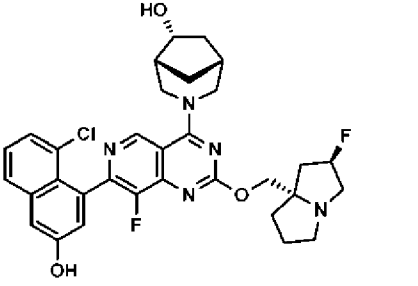
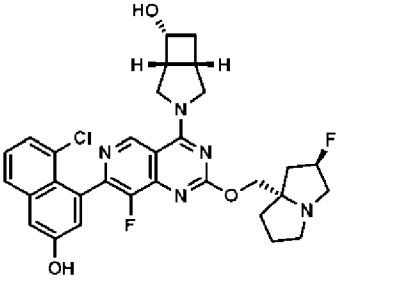
|          |                                                                                                                                                                                                                       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2<br>(A) |  <p>5-乙炔基-4-(8-氟-2-[[<i>(2R,7aS)</i>-2-氟四氢-1H-吡啶-7a(5H)-基]甲氧基]-4-[[<i>(1R,5S)</i>-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚</p> | 584.2 | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.05 (s, 1H), 7.89 - 7.87 (m, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.34 - 7.33 (m, 1H), 7.12 - 7.11 (m, 1H), 5.34 - 5.21 (m, 1H), 4.47 - 4.43 (m, 3H), 4.28 - 4.25 (m, 1H), 4.12 - 4.00 (m, 2H), 3.74 - 3.64 (m, 2H), 3.59 (s, 1H), 3.18 - 3.04 (m, 2H), 3.03 - 3.01 (m, 1H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 2.13 - 2.12 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.91 - 1.69 (m, 7H), $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ -140.07, -172.13。 |
| 3<br>(A) |  <p>{(3<i>R</i>)-1-[7-(8-乙炔基-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-[[<i>(2R,7aS)</i>-2-氟四氢-1H-吡啶-7a(5H)-基]甲氧基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]吡咯啉-3-基}乙腈</p>             | 581.3 | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.16 (br s, 1H), 9.18及9.21 (2 s, 1H, 分別為主要及次要旋轉異構物), 7.89 - 7.87 (m, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.34 - 7.33 (m, 1H), 7.13 - 7.10 (m, 1H), 5.35 - 5.21 (m, 1H), 4.18 - 3.96 (m, 4H), 3.65 - 3.58 (m, 2H), 3.10 - 3.02 (m, 3H), 2.87 - 2.83 (m, 3H), 2.70 - 2.67 (m, 1H), 2.33 - 2.27 (m, 2H), 2.12 - 2.01 (m, 3H), 1.92 - 1.71 (m, 4H), $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ -140.04, -172.14。                 |
| 4<br>(A) |  <p>{(2<i>S</i>)-1-乙腈基-4-[7-(8-乙炔基-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-[[<i>(2R,7aS)</i>-2-氟四氢-1H-吡啶-7a(5H)-基]甲氧基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]哌啶-2-基}乙腈</p>      | 638.3 | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.13 - 9.08 (m, 1H), 7.89 - 7.87 (m, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.35 - 7.34 (m, 1H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 5.37 - 5.19 (m, 1H), 4.87 - 4.65 (m, 1H), 4.50 - 4.29 (m, 2H), 4.15 - 4.05 (m, 2H), 3.89 - 3.75 (m, 2H), 3.63 - 3.56 (m, 2H), 3.11 - 2.99 (m, 5H), 2.86 - 2.80 (m, 1H), 2.18 - 2.00 (m, 7H), 1.86 - 1.77 (m, 3H), $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ -140.24, -172.08                              |
| 5<br>(A) |  <p>{(3<i>S</i>)-1-[7-(8-乙炔基-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-[[<i>(2R,7aS)</i>-2-氟四氢-1H-吡啶-7a(5H)-基]甲氧基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-3-甲基吡咯啉-3-基}乙腈</p>      | 595.3 | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 9.35 (s, 1H), 7.89 - 7.87 (m, 1H), 7.57 - 7.55 (m, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.28 - 7.27 (m, 1H), 5.65 - 5.52 (m, 1H), 4.82 - 4.73 (m, 2H), 4.39 (br s, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 2H), 4.00 - 3.83 (m, 4H), 3.49 - 3.41 (m, 1H), 2.81 - 2.60 (m, 4H), 2.49 - 2.17 (m, 7H), 1.43 (s, 3H), $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -137.39, -174.19。                                                                    |

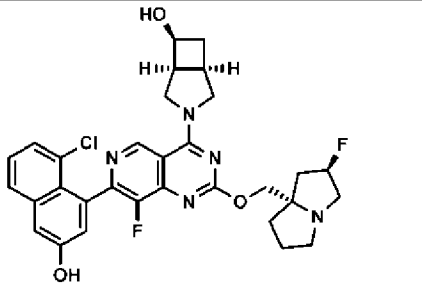
|          |                                                                                                                                                                                                                                                             |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6<br>(A) |  <p>{(3<i>S</i>)-1-[7-(8-乙炔基-3-羟基萆-1-基)-8-氟-2-[[<i>(2R,7aS)</i>-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡啶-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基]甲氧基}吡啶并[4,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基}吡咯啉-3-基}乙腈</p>                       | 581.2 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 9.22及9.20 (2 s, 1 <i>H</i> ,分別為兩種旋轉異構物), 7.84 - 7.82 (m, 1 <i>H</i> ), 7.53 - 7.51 (m, 1 <i>H</i> ), 7.42 - 7.39 (m, 1 <i>H</i> ), 7.34 - 7.33 (m, 1 <i>H</i> ), 7.22 - 7.14 (m, 1 <i>H</i> ), 5.39 - 5.25 (m, 1 <i>H</i> ), 4.40 - 4.06 (m, 5 <i>H</i> ), 3.84 (br s, 1 <i>H</i> ), 3.30 - 3.19 (m, 3 <i>H</i> ), 3.05 - 3.00 (m, 1 <i>H</i> ), 2.88 - 2.73 (m, 3 <i>H</i> ), 2.46 - 2.37 (m, 1 <i>H</i> ), 2.37 - 2.14 (m, 3 <i>H</i> ), 2.08 - 1.82 (m, 5 <i>H</i> ), <sup>19</sup> F NMR (376 MHz, MeOD- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ -139.48, -173.64。                                   |
| 7<br>(A) |  <p>{(3<i>S</i>,4<i>R</i><i>S</i>)-1-[7-(8-乙炔基-3-羟基萆-1-基)-8-氟-2-[[<i>(2R,7aS)</i>-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡啶-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基]甲氧基}吡啶并[4,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基]-4-氟吡咯啉-3-基}乙腈</p> | 599.3 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.23及9.22 (2 s, 1 <i>H</i> ,分別為兩種旋轉異構物), 7.89 - 7.87 (m, 1 <i>H</i> ), 7.52 - 7.39 (m, 2 <i>H</i> ), 7.35 - 7.34 (m, 1 <i>H</i> ), 7.13 - 7.11 (m, 1 <i>H</i> ), 5.41 - 5.21 (m, 2 <i>H</i> ), 4.16 - 4.12 (m, 1 <i>H</i> ), 4.07 - 4.02 (m, 1 <i>H</i> ), 3.95 - 3.91 (m, 1 <i>H</i> ), 3.59 - 3.54 (m, 3 <i>H</i> ), 3.14 - 3.02 (m, 5 <i>H</i> ), 2.86 - 2.75 (m, 3 <i>H</i> ), 2.13 - 1.95 (m, 3 <i>H</i> ), 1.88 - 1.74 (m, 3 <i>H</i> ), <sup>19</sup> F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -139.64, -172.13。                                                             |
| 8<br>(A) |  <p>{(3<i>S</i>)-1-[7-(8-乙炔基-3-羟基萆-1-基)-8-氟-2-[[<i>(2R,7aS)</i>-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡啶-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基]甲氧基}吡啶并[4,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基]-3-甲基哌啶-3-基}乙腈</p>                 | 609.3 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.03及9.02 (2 s, 1 <i>H</i> ,分別為兩種旋轉異構物), 7.88 - 7.87 (m, 1 <i>H</i> ), 7.47 - 7.36 (m, 2 <i>H</i> ), 7.34 - 7.33 (m, 1 <i>H</i> ), 7.15 - 7.14 (m, 1 <i>H</i> ), 5.34 - 5.21 (m, 1 <i>H</i> ), 4.15 - 3.94 (m, 4 <i>H</i> ), 3.83 - 3.69 (m, 2 <i>H</i> ), 3.63 - 3.59 (m, 1 <i>H</i> ), 3.14 - 3.06 (m, 2 <i>H</i> ), 3.07 - 3.04 (m, 1 <i>H</i> ), 2.85 - 2.80 (m, 1 <i>H</i> ), 2.73 - 2.67 (m, 2 <i>H</i> ), 2.13 - 1.95 (m, 4 <i>H</i> ), 1.86 - 1.64 (m, 6 <i>H</i> ), 1.15 - 1.13 (m, 3 <i>H</i> ), <sup>19</sup> F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -140.45, -172.06。 |
| 9<br>(A) |  <p>(1<i>R</i>,5<i>R</i>,6<i>R</i>)-3-[7-(8-乙炔基-3-羟基萆-1-基)-8-氟-2-[[<i>(2R,7aS)</i>-</p>                                                                                  | 598.3 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.06及9.35 (2 s, 1 <i>H</i> ,分別為主要及次要旋轉異構物), 7.88 - 7.86 (m, 1 <i>H</i> ), 7.44 - 7.38 (m, 2 <i>H</i> ), 7.34 - 7.33 (m, 1 <i>H</i> ), 7.19 - 7.11 (m, 1 <i>H</i> ), 5.35 - 5.21 (m, 1 <i>H</i> ), 5.06 - 5.03 (m, 1 <i>H</i> ), 4.65 - 4.59 (m, 1 <i>H</i> ), 4.43 - 4.41 (m, 1 <i>H</i> ), 4.16 - 4.09 (m, 2 <i>H</i> ), 3.98 - 3.88 (m, 2 <i>H</i> ), 3.55 - 3.42 (m, 1 <i>H</i> ), 3.25 - 3.22 (m, 1 <i>H</i> ), 3.13 - 3.08 (m, 2 <i>H</i> ),                                                                                                                                          |

|           |                                                                                                                                                                                                                               |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           | 2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基<br>甲氧基}吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-<br>基]-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇                                                                                                                                                          |                        | 3.04 - 3.01 (m, 1H), 2.85 - 2.81 (m,<br>1H), 2.33 (br s, 1H), 2.17 - 1.95 (m,<br>6H), 1.87 - 1.71 (m, 4H), 1.68 - 1.63<br>(m, 1H), <sup>19</sup> F NMR (376 MHz,<br>DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -141.20, -172.11 °                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 10<br>(B) | <br>(1R,5R,6R)-3-[7-(8-乙炔基-7-氟-<br>3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-<br>{[(2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡啶-<br>7a(5H)-基]甲氧基}吡啶并[4,3-<br>d]嘧啶-4-基]-3-氮雜雙環[3.2.1]<br>辛-6-醇 | HRMS:<br>616.253<br>85 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) δ 9.28<br>- 9.04 (m, 1H), 7.90 - 7.81 (m, 1H),<br>7.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.28<br>(m, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 5.49 -<br>5.30 (m, 1H), 5.21 (br d, J = 11.9 Hz,<br>1H), 4.67 (br d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.50<br>- 4.42 (m, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 2H),<br>3.98 - 3.72 (m, 1H), 3.58 - 3.34 (m,<br>5H), 3.21 - 3.11 (m, 1H), 2.51 - 2.05<br>(m, 9H), 2.03 - 1.89 (m, 5H), 1.86 -<br>1.75 (m, 1H), 1.46 - 1.36 (m, 1H) °                                                                          |
| 11<br>(B) | <br>(2S)-1-[7-(7,8-二氟-3-羟基萘-<br>1-基)-8-氟-2-{[(2R,7aS)-2-氟四<br>氫-1H-吡啶-7a(5H)-基]甲氧基}<br>吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]吡咯<br>啶-2-甲腈                        | 579.0                  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>10.71 (br s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.74<br>(dd, J = 4.8, 8.7 Hz, 1H), 7.64 - 7.52<br>(m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (br d, J =<br>4.9 Hz, 1H), 5.39 - 5.16 (m, 2H), 4.39<br>- 4.11 (m, 4H), 3.17 - 3.01 (m, 3H),<br>2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.45 - 2.28 (m,<br>2H), 2.27 - 1.97 (m, 5H), 1.87 - 1.75<br>(m, 3H), <sup>19</sup> F NMR (376 MHz,<br>DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = -140.45 (br s, 1F), -<br>143.18 (br dd, J = 20.6, 29.8 Hz, 1F),<br>-144.46 - -145.34 (m, 1F), -171.54 - -<br>172.47 (m, 1F) |
| 12<br>(B) | <br>{(3S)-1-[7-(7,8-二氟-3-羟基萘-<br>1-基)-8-氟-2-{[(2R,7aS)-2-氟四<br>氫-1H-吡啶-7a(5H)-基]甲氧基}<br>吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]哌啶-<br>3-基}乙腈                     | 607.2                  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>9.91 (br s, 1H) 9.10 (s, 1H) 7.70 (ddd,<br>J = 9.17, 4.95, 1.53 Hz, 1H) 7.51 (td,<br>J = 9.69, 7.76 Hz, 1H) 7.38 (t, J =<br>2.14 Hz, 1H) 7.26 (d, J = 2.08 Hz,<br>1H) 5.15 - 5.45 (m, 1H) 4.45 - 4.55<br>(m, 1H) 4.33 - 4.44 (m, 1H) 4.11 -<br>4.32 (m, 2H) 3.48 (ddd, J = 13.45,<br>10.76, 3.06 Hz, 1H) 2.81 - 3.37 (m,<br>7H) 2.56 - 2.75 (m, 2H) 1.70 - 2.32<br>(m, 9H) 1.41 - 1.62 (m, 1H) °                                                                                               |

|           |                                                                                                                                                                                                                                                       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 13<br>(B) |  <p>{(2<i>S</i>)-1-乙醯基-4-[7-(7,8-二氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-[[<i>(2R,7aS)</i>-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡啶-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基]甲氧基]吡啶并[4,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基]哌啶-2-基}乙腈</p>           | 650.0 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.38 - 10.17 (m, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.75 (br dd, <i>J</i> = 5.1, 8.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.25 (br dd, <i>J</i> = 2.0, 10.0 Hz, 1H), 5.37 - 5.18 (m, 2H), 4.89 - 4.80 (m, 1H), 4.69 - 4.60 (m, 1H), 4.55 - 4.28 (m, 3H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 4.12 - 4.05 (m, 1H), 3.93 - 3.71 (m, 2H), 3.17 - 2.93 (m, 4H), 2.89 - 2.76 (m, 1H), 2.18 (s, 1H), 2.16 - 2.11 (m, 1H), 2.09 (s, 1H), 2.06 (br d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.88 - 1.73 (m, 2H), <sup>19</sup> F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ = -140.74 - -141.08 (m, 1F), -142.80 - -143.11 (m, 1F), -144.79 - -145.07 (m, 1F), -172.05 (br d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1F)。 |
| 14<br>(B) |  <p>(1<i>R,5R,6R</i>)-3-[7-(7,8-二氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-[[<i>(2R,7aS)</i>-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡啶-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基]甲氧基]吡啶并[4,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基]-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇</p> | 610.2 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.35 (s, 1H) 7.70 (ddd, <i>J</i> = 9.11, 5.01, 1.53 Hz, 1H) 7.50 (td, <i>J</i> = 9.60, 7.70 Hz, 1H) 7.38 (t, <i>J</i> = 2.08 Hz, 1H) 7.26 (d, <i>J</i> = 2.20 Hz, 1H) 5.21 - 5.53 (m, 1H) 4.70 (br d, <i>J</i> = 11.74 Hz, 2 H) 4.13 - 4.41 (m, 3 H) 3.68 (br dd, <i>J</i> = 12.47, 1.34 Hz, 1H) 3.10 - 3.49 (m, 5 H) 2.90 - 3.04 (m, 1H) 1.59 - 2.45 (m, 10H) 1.22 - 1.44 (m, 1H)。                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 15<br>(B) |  <p>{(3<i>S</i>)-1-[7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-[[<i>(2R,7aS)</i>-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡啶-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基]甲氧基]吡啶并[4,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基]哌啶-3-基}乙腈</p>            | 613.2 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.26 - 10.00 (m, 1H), 9.00 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 5.9, 9.3 Hz, 1H), 7.46 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 5.39 - 5.12 (m, 1H), 4.53 - 4.42 (m, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 4.15 (dd, <i>J</i> = 7.6, 10.5 Hz, 1H), 4.08 - 3.99 (m, 1H), 3.96 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.49 - 3.32 (m, 2H), 3.25 - 2.97 (m, 4H), 2.89 - 2.77 (m, 1H), 2.74 - 2.58 (m, 2H), 2.24 - 2.08 (m, 2H), 2.06 - 1.94 (m, 3H), 1.91 (s, 2H), 1.57 - 1.39 (m, 1H), <sup>19</sup> F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -110.72 (s, 1F), -140.22 (s, 0.5F), -140.36 (s, 0.5F), -171.99 (s, 0.5F), -172.10 (s, 0.5F)。     |

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                            |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 16<br>(B)              | <div></div> <p>5,6-二氟-4-(8-氟-2-[[<i>(2R,7aS)</i>-2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基]甲氧基]-4-[[<i>(1R,5S)</i>-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯-2-酚乙酸鹽</p>                       | 596.0 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 9.13 (s, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 5.39 - 5.17 (m, 1H), 4.47 (br s, 2H), 4.44 - 4.37 (m, 2H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 4.08 - 4.03 (m, 1H), 3.70 (br d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 3.13 - 3.05 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.19 - 1.96 (m, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.87 (s, 3H, OAc), 1.80 - 1.74 (m, 5H)。</p>                                                                                                                                                                                                                    |
| 17<br>(B)              | <div></div> <p>(1<i>R</i>,5<i>R</i>,6<i>R</i>)-3-[8- 氟 -2-[[<i>(2R,7aS)</i>-2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基]甲氧基]-7-(3-羟基苯-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇</p>               | 574.0 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.60 (s, 1H) 9.41 (s, 1H) 7.78 (d, <i>J</i> = 8.19 Hz, 1H) 7.55 (br d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H) 7.43 (td, <i>J</i> = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.17 - 7.36 (m, 3H) 5.13 - 5.45 (m, 1H), 4.70 (br d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 4.51 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.18 - 4.28 (m, 2H), 4.05 - 4.17 (m, 1H), 3.67 (dd, <i>J</i> = 12.5, 2.1 Hz, 1H), 3.43 (br d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 3.06 - 3.26 (m, 2H), 2.80 - 2.96 (m, 1H), 2.36 (br s, 1H), 1.97 - 2.27 (m, 5H), 1.65 - 1.95 (m, 5H), 1.22 - 1.43 (m, 1H)。</p>                                                                                                            |
| 18 <sup>a</sup><br>(C) | <div></div> <p>(1<i>R</i>*,5<i>R</i>*,6<i>R</i>*)-3-[7-(8-乙炔基-3-羟基苯-1-基)-8-氟-2-[[<i>(2R,7aS)</i>-2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基]甲氧基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇</p> | 600.2 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.07及9.31 (2 s, 1H,分別為主要及次要旋轉異構物), 7.87 (dt, <i>J</i> = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.34 (t, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.17及7.11 (2 d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H,分別為主要及次要旋轉異構物), 5.26 (d, <i>J</i> = 54.3 Hz, 1H), 4.42 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 4.33 - 4.19 (m, 2H), 4.16 - 3.98 (m, 4H), 3.44 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 3.07 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.81 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 2H), 1.77 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 8H), <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO) δ -141.48, -172.18 (僅報導主要旋轉異構物)。</p> <p>已知所有相對立體化學；在氮雜雙環[3.2.1.]環處之絕對立體化學未知。</p> |

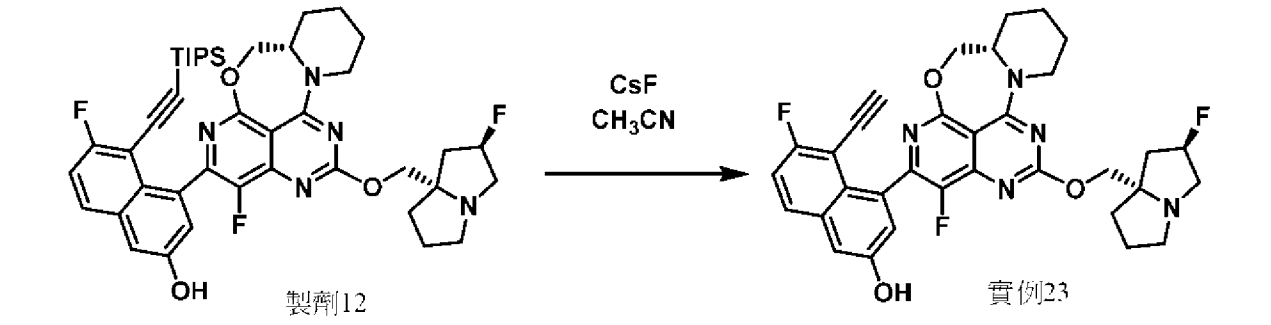
|                        |                                                                                                                                                                                                                    |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 19 <sup>a</sup><br>(C) |  <p>(1S*,5S*,6S*)-3-[7-(8-乙炔基-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-[[[(2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶-7a(5H)-基]甲氧基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇</p> | 600.2 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.07 及 9.31 (2 s, 1H, 分別為主要及次要旋轉異構物), 7.87 (dt, <i>J</i> = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.34 (t, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.17 及 7.11 (2 d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H, 分別為主要及次要旋轉異構物), 5.26 (d, <i>J</i> = 54.3 Hz, 1H), 4.42 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 4.33 - 4.19 (m, 2H), 4.16 - 3.98 (m, 4H), 3.44 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 3.07 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.81 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 2H), 1.77 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 8H), <sup>19</sup> F NMR (376 MHz, DMSO) δ -141.48, -172.18 (僅報導主要旋轉異構物)。已知所有相對立體化學；在氮雜雙環[3.2.1]環處之絕對立體化學未知。 |
| 20<br>(C)              |  <p>(1R,5R,6R)-3-[7-(8-氯-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-[[[(2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶-7a(5H)-基]甲氧基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇</p>          | 609.2 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.28 (d, <i>J</i> = 24.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 3H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 11.7, 2.5 Hz, 1H), 5.37 - 5.18 (m, 1H), 4.82 - 4.55 (m, 3H), 4.21 - 4.09 (m, 2H), 4.01 (dd, <i>J</i> = 10.4, 4.4 Hz, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.12 - 3.06 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.82 (q, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 2.33 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 2.17 - 1.98 (m, 5H), 1.87 (s, 2H), 1.81 - 1.73 (m, 3H), 1.67 (s, 1H), 1.26 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), <sup>19</sup> F NMR (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -140.16, -140.66, -172.07, -172.12。        |
| 21 <sup>a</sup><br>(C) |  <p>(1S*,5R*,6R*)-3-[7-(8-氯-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-[[[(2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶-7a(5H)-基]甲氧基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-3-氮杂双环[3.2.0]庚-6-醇</p>      | 594.2 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) d 10.25 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.28 (m, 3H), 7.14 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 5.37 (d, <i>J</i> = 53.7 Hz, 1H), 5.20 (dd, <i>J</i> = 5.5, 3.6 Hz, 1H), 4.66 - 4.55 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.20 (p, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 3.95 (s, 2H), 3.18 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.71 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.34 - 2.06 (m, 3H), 2.02 - 1.78 (m, 3H), 1.61 - 1.52 (m, 1H)。 <sup>19</sup> F NMR (376 MHz, DMSO) d -136.95, -174.11。                                                                                 |

|                        |                                                                                                                                                                                                         |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 22 <sup>a</sup><br>(C) | <br>(1R*,5S*,6S*)-3-[7-(8-氯-3-羟基苯-1-基)-8-氟-2-[[[(2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶-7a(5H)-基]甲氧基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-3-氮杂双环[3.2.0]庚-6-醇 | 594.2 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.24 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.14 (dd, J = 4.3, 2.6 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 54.2 Hz, 1H), 5.19 (dd, J = 5.5, 3.6 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.32 - 4.12 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 3.37 (dd, J = 10.4, 5.7 Hz, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.75 - 2.68 (m, 1H), 2.13 (d, J = 30.2 Hz, 3H), 1.90 (d, J = 41.2 Hz, 3H), 1.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 18.2 Hz, 1H). <sup>19</sup> F NMR (376 MHz, DMSO) δ -138.08, -172.85 |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

a.實例18及實例19之化學名稱(1R\*, 5R\*, 6R\*)及(1S\*, 5S\*, 6S\*)中所發現的符號「\*」僅指示此等兩種化合物之相對立體化學已知，但絕對化學未知。因此，(1R\*, 5R\*, 6R\*)及(1S\*, 5S\*, 6S\*)不應被視為諸如實例20中所發現之實際(1R, 5R, 6R)及(1S, 5S, 6S)，其具有確定之絕對立體化學(1R, 5R, 6R)。

【0200】

實例23：5-乙炔基-6-氟-4-[(8aS)-4-氟-2-[[[(2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶-7a(5H)-基]甲氧基]-8,8a,9,10,11,12-六氢-7-氧杂-1,3,6,12a-四氮杂苯并[4,5]环庚[1,2,3-de]萘-5-基]萘-2-酚



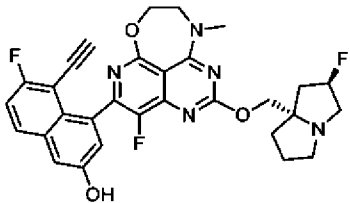
將製劑12 (910 mg，1.2 mmol)溶解於CH<sub>3</sub>CN (12 mL)中且添加CsF (1.1 g，7.2 mmol)。在35°C下攪拌反應物16小時且使反應物分配於水(15 mL)與EtOAc (30 mL)之間。用EtOAc (20 mL×3)萃取水層且經合併之有機萃取物經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮。使用ZymorSPHER HADP 150×21.2管

柱及15%至40% MeOH之梯度，經由SFC在CO<sub>2</sub>、100 mL/min，110巴下純化所得固體，得到493 mg (68%)呈黃色固體狀之**實例23**。<sup>1</sup>H NMR觀測到29/30個質子(未觀測到可交換之苯酚) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.89 (dd, *J* = 8.8, 6.4 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 14.8, 2.5 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 52.9 Hz, 1H), 5.20 - 5.06 (m, 1H), 4.53 - 4.36 (m, 2H), 4.12 (dd, *J* = 10.4, 3.2 Hz, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 2H), 3.92 (dd, *J* = 9.5, 5.1 Hz, 1H), 3.13 - 3.06 (m, 2H), 3.01 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.83 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 2.03 (dd, *J* = 20.6, 3.4 Hz, 2H), 1.92 - 1.47 (m, 9H), <sup>19</sup>F NMR (377 MHz, DMSO) δ -111.58, -145.15, -172.11。

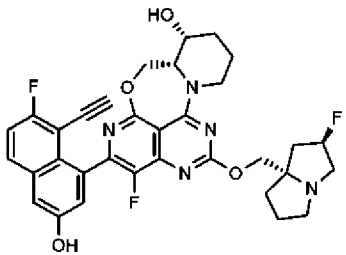
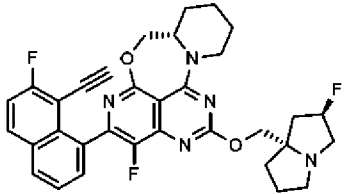
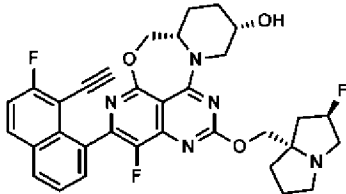
【0201】 上文針對**實例23**所概述之步驟及反應條件在此定義為**通用方法D**。

【0202】 表1A中報導之**實例24至31**係根據通用方法D/**實例23**及熟習此項技術者將瞭解之非關鍵性修改來製備。

表1A：實例24至31

| 實例編號<br>(通用方法) | 結構/IUPAC名稱                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | LCMS<br>[M+H] <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H NMR; <sup>19</sup> F NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 24<br>(D)      | <div></div> <div>5- 乙炔基 -6- 氟 -4-(4- 氟 -2-<br/>{[(2<i>R</i>,7<i>aS</i>)-2-氟四氫-1<i>H</i>-吡啶-<br/>7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基]甲氧基}-10-甲基-<br/>9,10-二氫-8<i>H</i>-7-氧雜-1,3,6,10-<br/>四氮雜環庚[1,2,3-<i>de</i>]萘-5-基)<br/>萘-2-酚</div> | 562.6                      | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.13 (s, 1H), 7.96 (dd, <i>J</i> = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.46 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.16, (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 4.56 (td, <i>J</i> = 5.2, 3.0 Hz, 2H), 4.04 (s, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 2H), 3.39 (s, 3H); <sup>19</sup> F NMR (377 MHz, DMSO) δ -110.76, -146.39。 |

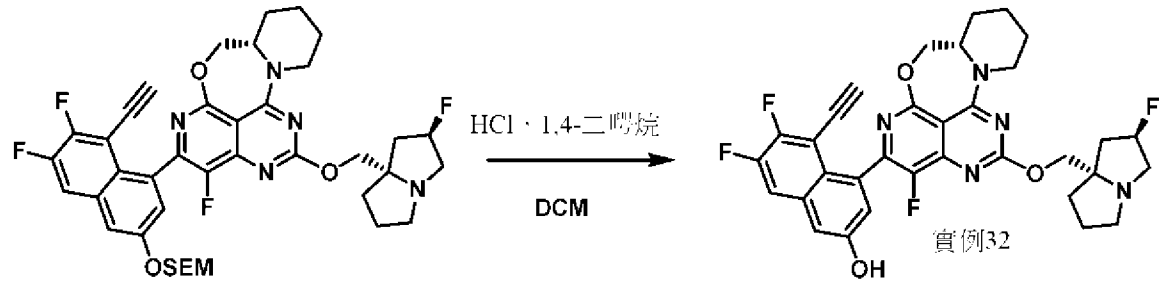
第 121 頁(發明說明書)

|           |                                                                                                                                                                                                                                                |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 28<br>(D) | <div></div> <p>(8aR,9R)-5-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基苯-1-基)-4-氟-2-[[[(2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶-7a(5H)-基]甲氧基]-8,8a,9,10,11,12-六氢-7-氧杂-1,3,6,12a-四氮杂苯并[4,5]环庚[1,2,3-de]萘-9-酚</p> | 618.3 | <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 7.83 (dd, <i>J</i> = 6.0, 8.9 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 2.7, 9.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 2.5, 18.5 Hz, 1H), 5.31 (d, <i>J</i> = 50.7 Hz, 1H), 5.31 - 5.19 (m, 1H), 4.66 - 4.62 (m, 2H), 4.33 (t, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 4.21 (dd, <i>J</i> = 6.7, 10.4 Hz, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 4.13 - 4.08 (m, 1H), 3.51 - 3.35 (m, 1H), 3.28 (br s, 1H), 3.26 - 3.12 (m, 3H), 3.03 - 2.98 (m, 1H), 2.37 - 2.11 (m, 4H), 2.02 - 1.91 (m, 4H), 1.87 (br s, 1H), 1.67 (br d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H); <sup>19</sup>F NMR (565 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ -111.71 - -112.02 (m, 1F), -145.24 - -145.90 (m, 1F), -172.99 - -174.03 (m, 1F)</p> |
| 29<br>(D) | <div></div> <p>(8aS)-5-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-4-氟-2-[[[(2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶-7a(5H)-基]甲氧基]-8,8a,9,10,11,12-六氢-7-氧杂-1,3,6,12a-四氮杂苯并[4,5]环庚[1,2,3-de]萘</p>             | 586.3 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.11 - 8.05 (m, 2H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.42 (td, <i>J</i> = 9.0, 1.3 Hz, 1H), 5.33 (t, <i>J</i> = 33.3 Hz, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.60 - 4.45 (m, 2H), 4.24 (ddd, <i>J</i> = 33.1, 10.5, 6.5 Hz, 2H), 3.98 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 3.57 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 3.25 - 3.17 (m, 2H), 3.14 - 3.05 (m, 1H), 3.01 (dd, <i>J</i> = 15.1, 9.5 Hz, 1H), 2.38 - 2.18 (m, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 2.00 (dd, <i>J</i> = 11.2, 5.0 Hz, 3H), 1.95 - 1.73 (m, 5H), 1.66 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H)。</p>                                                                                                                                                                      |
| 30<br>(D) | <div></div> <p>(8aS,11S)-5-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-4-氟-2-[[[(2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶-7a(5H)-基]甲氧基]-8,8a,9,10,11,12-六氢-7-氧杂-1,3,6,12a-四氮杂苯并[4,5]环庚[1,2,3-de]萘-11-酚</p>  | 602.3 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 - 8.13 (m, 2H), 7.76 - 7.54 (m, 3H), 5.37 - 5.18 (m, 1H), 5.18 - 5.05 (m, 1H), 4.70 (dd, <i>J</i> = 29.1, 3.6 Hz, 1H), 4.51 (m, 2H), 4.18 (s, 0.5H), 4.11 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 3.96 (dd, <i>J</i> = 10.3, 3.7 Hz, 2H), 3.83-3.90 (m, 1H), 3.72 (s, 0.5H), 3.22 - 3.17 (m, 1H), 3.05 - 3.15 (m, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.83 (q, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.21 - 1.93 (m, 4H), 1.71 - 1.83 (m, 4H), 1.65 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H), <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO) δ -105.26, -105.75, -145.39, -146.50, -172.10, -172.20。</p>                                                                                                                                              |

|           |                                                                                                                                                                                        |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 31<br>(D) | <p>5-乙炔基-6-氟-4-[(6a<i>R</i>)-1-氟-12-[[<i>(2R,7aS)</i>-2-氟四氫-1<i>H</i>-吡啶-7a(5<i>H</i>)-基]甲氧基]-6,6a,7,8,9,10-六氫-5<i>H</i>-4-氧雜-3,10a,11,13-四氫雜苯并[4,5]環辛[1,2,3-<i>de</i>]萘-2-基]萘-2-酚</p> | 616.2 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.83 (dd, <i>J</i> = 9.2, 5.7 Hz, 1H), 7.40 - 7.03 (m, 3H), 5.51 - 5.12 (m, 2H), 4.60 - 4.37 (m, 2H), 4.35 - 4.07 (m, 3H), 3.52 - 3.37 (m, 4H), 3.23 - 3.07 (m, 2H), 2.56 - 2.40 (m, 2H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 2.14 - 2.01 (m, 3H), 2.00 - 1.86 (m, 3H), 1.86 - 1.69 (m, 3H), 1.68 - 1.54 (m, 1H); <sup>19</sup> F NMR (376 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ -111.66, -149.81, -173.82。 |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

【0203】

實例32：5-乙炔基-6,7-二氟-4-[(8a*S*)-4-氟-2-[[*(2R,7aS)*-2-氟四氫-1*H*-吡啶-7a(5*H*)-基]甲氧基]-8,8a,9,10,11,12-六氫-7-氧雜-1,3,6,12a-四氫雜苯并[4,5]環庚[1,2,3-*de*]萘-5-基]萘-2-酚



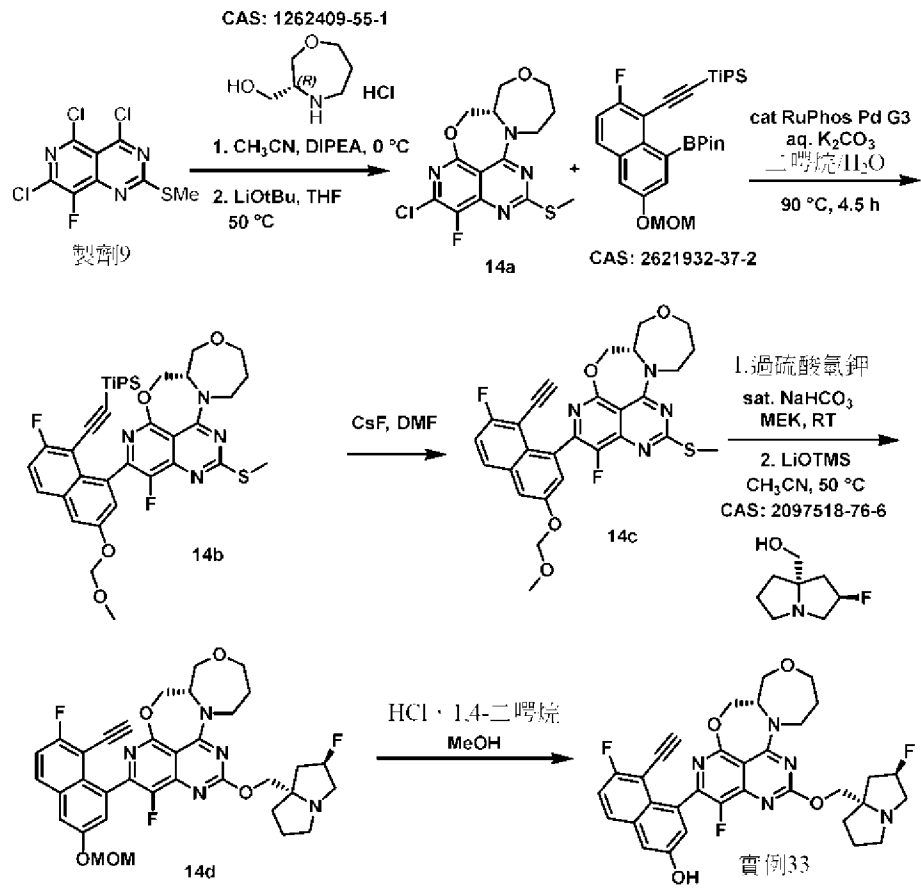
使用通用方法D/**實例23**及熟習此項技術者將瞭解之非關鍵性修改，將硼酸酯(boronic ester)**製劑13**與**製劑10**偶合，分5步得到**實例32**，其最終SEM脫除保護基步驟提供於下文中。

【0204】 將產生**實例32**之經SEM保護之中間物(90 mg，0.12 mmol)溶解於DCM (5 mL)中。在15℃下，向DCM溶液中添加含HCl之二噁烷(0.45 mL之4 M，1.8 mmol)。在15℃下於N<sub>2</sub>下攪拌反應混合物30分鐘。LCMS分析顯示起始物質幾乎耗盡。在真空下濃縮混合物，得到粗產物，該粗產物使用製備型HPLC (Waters MS觸發之製備型LC及SQD2偵測器；管柱：Welch 10m C18 250×21.2 mm；流動速率：25 mL/min；波長：214 nm；50%至70% ACN於H<sub>2</sub>O (0.1% NH<sub>3</sub>)中)純化，得到呈黃色固體之

**實例32** (24 mg , 30%) 。 <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>, 400 MHz) δ 7.6-7.7 (m, 1H), 7.25 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz), 7.15 (dd, 1H, *J* = 2.5, 16.7 Hz), 5.2-5.4 (m, 2H), 4.4-4.6 (m, 2H), 4.2-4.4 (m, 1H), 4.1-4.2 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.68 (d, 1H, *J* = 9.8 Hz), 3.1-3.3 (m, 3H), 3.0-3.2 (m, 1H), 3.0-3.0 (m, 1H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 1H), 1.7-2.1 (m, 8H), <sup>19</sup>F NMR (甲醇-d<sub>4</sub>, 376 MHz) δ -135.94 -136.00 (m, 1F), -139.86 - -139.91 (m, 1F), -145.47 - -145.64 (m, 1F), -173.61 -173.67 (m, 1F), MS: 620 [M+H]<sup>+</sup> 。

【0205】

**實例33**：5-乙炔基-6,7-二氟-4-[(8a*S*)-4-氟-2-[(2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡啶-7a(5*H*)-基]甲氧基]-8,8a,9,10,11,12-六氫-7-氧雜-1,3,6,12a-四氮雜苯并[4,5]環庚[1,2,3-*de*]萘-5-基]萘-2-酚



將**製劑9** (450 mg, 1.51 mmol)懸浮於CH<sub>3</sub>CN (10 mL)中。添加DIPEA (276 µL, 1.59 mmol)且在N<sub>2</sub>下將懸浮液冷卻至0°C。在獨立小瓶中，將CAS 1262409-55-1-HCl鹽(232 mg, 1.39 mmol)懸浮於DCM (1 mL)中，且添加DIPEA (276 µL, 1.59 mmol)以溶解胺-HCl鹽。將THF (6 mL)添加至所得溶液中，得到乳白色混合物。將此溶液添加至含有**製劑9**之冷溶液的燒瓶中。在0°C約45分鐘之後，LCMS分析顯示初始反應完成。逐滴添加LiOtBu (4.5 mL之1 M於THF中, 4.5 mmol)且移除冰浴。用油浴置換冰浴且在50°C下加熱反應物30分鐘。LCMS分析顯示環化步驟完成。將溶液冷卻至rt並蒸發。添加飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10 mL)且用DCM (3×30 mL)萃取混合物。經合併之有機萃取物經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且蒸發。以相同規模第二次重複上文所描述之過程，得到相同觀測值及結果。將來自兩個反應之粗物質合併且用0至100% EtOAc/庚烷之梯度溶離，使用急驟層析純化，且使用DCM將粗物質負載於二氧化矽濾筒上。合併含有所需產物之溶離份並濃縮，得到483 mg呈棕褐色固體狀之**14a** (70%)。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 5.22 (ddd, *J* = 2.9, 6.8, 13.8 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 4.6, 13.4 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.22 - 4.17 (m, 1H), 4.09 - 3.98 (m, 2H), 3.72 (dd, *J* = 9.8, 12.6 Hz, 1H), 3.43 - 3.24 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.26 - 2.12 (m, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 1H)。 <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 氯仿-d) δ = -140.51 (s, 1F)。藉由對掌性SFC對此物質進行之分析指示光學純度為50% ee，表明起始胺基醇(CAS 1262409-55-1-HCl鹽)在光學上並非純的。在隨後次序中，使用製備型對掌性SFC (見下文)移除次要鏡像異構物。向具有攪拌棒之小瓶中添加**14a** (400 mg, 1.12 mmol)、CAS 2621932-37-2 (689 mg, 1.35 mmol)、1,4-二噁烷(5.6 mL)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (465

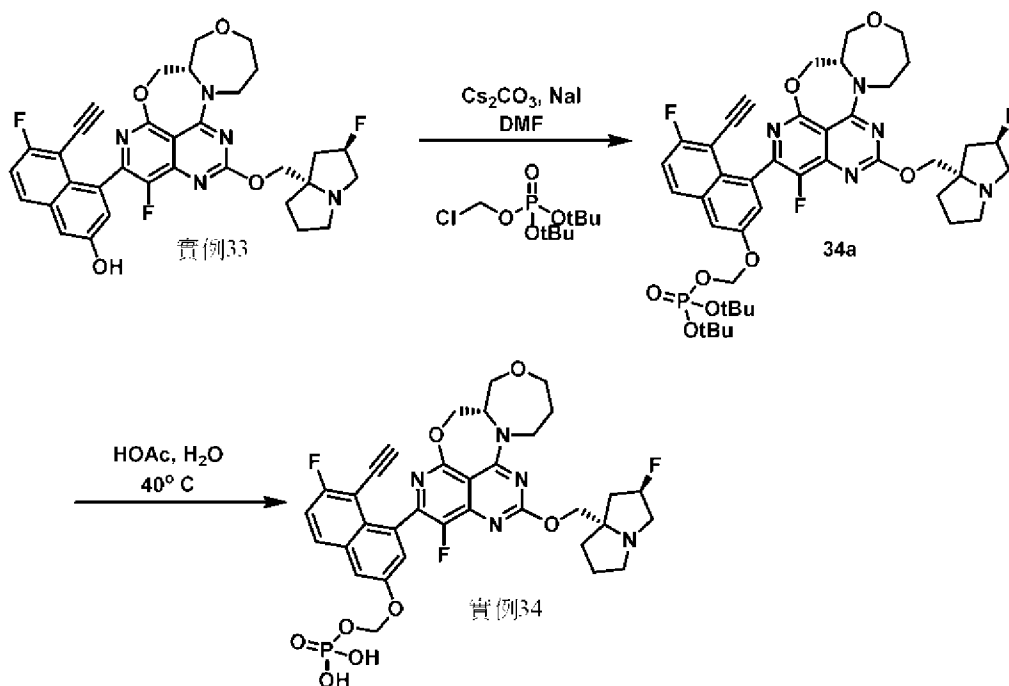
mg, 3.4 mmol) (以水溶液(0.6 mL)形式添加)。用N<sub>2</sub>吹掃混合物3分鐘且添加RuPhos Pd G3 (94 mg, 0.11 mmol)。將小瓶加蓋且在90°C下加熱4.5小時。LCMS顯示起始物質已耗盡且添加水(5 mL)。用EtOAc (3×30 mL)萃取深色混合物。經合併之有機萃取物經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，蒸發且提供其以用於對掌性SFC純化，從而移除次要鏡像異構物。在對掌性SFC之後，獲得480 mg (62%)具有90% ee之**14b**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  = 7.95 (dd,  $J$  = 5.8, 9.1 Hz, 1H), 7.64 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 7.40 (t,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J$  = 2.3, 19.4 Hz, 1H), 5.39 - 5.30 (m, 2H), 5.26 - 5.14 (m, 1H), 4.71 (ddd,  $J$  = 4.7, 13.6, 18.6 Hz, 1H), 4.57 - 4.48 (m, 1H), 4.31 (tt,  $J$  = 4.9, 9.4 Hz, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 1H), 4.06 - 3.79 (m, 2H), 3.71 - 3.52 (m, 2H), 3.51 - 3.48 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.28 - 2.12 (m, 1H), 2.07 - 1.88 (m, 1H), 0.98 - 0.90 (m, 18H), 0.77 - 0.61 (m, 3H), <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  = -108.33 (d,  $J$  = 69.4 Hz, 1F), -141.66 - -144.80 (m, 1F), MS: 707 [M+H]<sup>+</sup>。將**14b** (402 mg, 0.57 mmol)溶解於DMF (9.5 mL)中。添加無水CsF (518 mg, 3.42 mmol)且將反應物加熱至35°C持續45分鐘。在真空(5 mm Hg, 30°C)中移除大部分DMF且將水(5 mL)添加至所得殘餘物中。沈澱出固體，將其萃取至DCM (3×20 mL)中。經合併之有機萃取物經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且蒸發，得到粗物質，對該粗物質進行對掌性SFC以進一步富集所需鏡像異構物。在對掌性SFC之後，獲得257 mg呈棕褐色固體狀之**14c** (82%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  = 7.87 - 7.74 (m, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 1H), 5.37 - 5.16 (m, 3H), 4.71 - 4.59 (m, 1H), 4.54 - 4.41 (m, 1H), 4.21 (dt,  $J$  = 3.8, 12.2 Hz, 1H), 4.14 - 3.97 (m, 2H), 3.83 (td,  $J$  = 9.1, 12.6 Hz, 1H), 3.52 (d,  $J$  = 2.8 Hz,

3H), 3.47 - 3.23 (m, 2H), 2.92 (d,  $J = 19.6$  Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.36 - 2.17 (m, 1H), 2.13 - 1.93 (m, 1H), 1.50 (s, 1H),  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta = -106.89 - -109.75$  (m, 1F),  $-143.05$  (d,  $J = 363.4$  Hz, 1F)。向含 **14c** (252 mg, 0.46 mmol) 之 MEK (7 mL) 的混合物中添加固體過硫酸氫鉀 (646 mg, 1.03 mmol) 及飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (7 mL)。在 rt 下以 1500 rpm 攪拌混合物 20 分鐘。用 EtOAc (20 mL) 稀釋反應物且再用 EtOAc (2×20 mL) 萃取水層兩次。用 10%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  水溶液 (10 mL) 及鹽水 (10 mL) 洗滌經合併之有機萃取物。在經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥之後，過濾且蒸發混合物，得到 301 mg 呈淡黃色膠狀之礬。MS: 583  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。此物質無需進一步純化即用於下一步驟。將礬 (267 mg, 0.458 mmol) 及 CAS 2097518-76-6 (100 mg, 0.64 mmol) 溶解於  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.9 mL) 中。添加三甲基矽醇鋰 (130 mg, 1.4 mmol) 且將小瓶加蓋，攪拌且加熱至  $50^\circ\text{C}$  維持 30 分鐘，得到 **14d**，其在相同罐中進行 MOM 脫除保護基步驟。在冷卻至 rt 之後，將 MeOH (2 mL) 添加至 **14d** 溶液中，隨後添加 HCl (3.5 mL 之 4 M 於 1,4-二噁烷中，14 mmol) 且在 rt 下攪拌反應物 30 分鐘。在真空下移除溶劑且添加飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (10 mL) 及水 (10 mL)。自此混合物沈澱出固體，其不可溶於 EtOAc 但可溶於 DCM。用 DCM 1×150 mL 萃取混合物水溶液且隨後用 2×50 mL 萃取。經合併之有機萃取物經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾，蒸發且提供其以用於純化。在 5.0 分鐘、120 巴、100 mL/min 下，用  $\text{CO}_2$  / MeOH 10% 至 50% 溶離，使用具有 Princeton HA-咪啉 5  $\mu\text{m}$  21.2×150 mm 管柱之 SFC 實現純化，得到 193 mg (68%) 呈白色固體狀之實例 **33**。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta = 7.83$  (dd,  $J = 5.7, 9.1$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 1H), 5.41 - 5.17 (m, 2H), 4.72 (td,  $J = 4.6, 13.5$  Hz, 1H),

4.61 - 4.53 (m, 1H), 4.41 - 4.22 (m, 3H), 4.22 - 4.11 (m, 1H), 4.04 - 3.92 (m, 1H), 3.82 (ddd,  $J = 5.3, 9.8, 12.3$  Hz, 1H), 3.71 - 3.51 (m, 1H), 3.50 及 3.36 (炔氫H具有2個化學位移，兩個二重峰，其中 $J = 0.8$  Hz, 1H), 3.49 - 3.38 (m, 1H), 3.28 - 2.95 (m, 4H), 2.42 - 2.09 (m, 4H), 2.06 - 1.81 (m, 4H);  $^{19}\text{F}$  NMR (377 MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta = -111.68$  (qd,  $J = 4.6, 61.0$  Hz, 1F),  $-143.97 - -147.51$  (m, 1F),  $-173.14 - -174.37$  (m, 1F), MS: 618  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

### 【0206】

**實例34** ({5-乙炔基-6-氟-4-[(8aS)-4-氟-2-{[(2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基]甲氧基}-8a,9,12,13-四氫-8H,11H-7,10-二氧雜-1,3,6,13a-四氮雜萘并[1,8-ab]庚烯-5-基]萘-2-基}氧基)甲基磷酸二氫鹽。



將**實例33** (850 mg, 1.3 mmol)溶解於DMF (12.6 mL)中。添加碳酸鉀(1.24 g, 3.79 mmol)及NaI (569 mg, 3.79 mmol)，隨後添加二-三級丁基氯甲基磷酸酯(360 mg, 1.39 mmol)。在20°C下攪拌混合物22小時。LCMS分析顯示90%轉化為**34a**且添加另一部分二-三級丁基氯甲基磷酸酯(72 mg, 0.14 mmol)。在20°C下再攪拌混合物5小時。添加水(44 mL)且在

20℃下攪拌混合物40分鐘。使用多個攪拌棒以調節至較小粒徑。將固體濾出，收集且置放於高真空中隔夜，得到**34a** (936 mg，88%)，MS: 840.3 [M+H]<sup>+</sup>。將**34a** (936 mg，1.11 mmol)溶解於乙酸(9.0 mL)與去離子水(4.5 mL)之混合物中。在40℃下攪拌混合物16小時，此時LCMS分析顯示三級丁基水解。將混合物蒸發且再溶解於50/50 CH<sub>3</sub>CN/水(6 mL)中且藉由HPLC純化。收集所需溶離份，得到**實例34** (560 mg，69%)。將固體置放於真空下3天以移除乙酸。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.03 (ddd, *J* = 8.6, 5.9, 2.4 Hz, 1H), 7.75 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 41.4, 2.6 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 5.40 (d, *J* = 53.5 Hz, 1H), 5.04 - 4.94 (m, 1H), 4.66 (dt, *J* = 13.4, 4.9 Hz, 1H), 4.52 - 4.47 (m, 1H), 4.34 (p, *J* = 10.8, 10.3 Hz, 3H), 4.14 - 4.11 (m, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 1H), 3.72 - 3.51 (m, 2H), 3.47 - 3.38 (m, 4H), 3.03 (s, 1H), 2.41 - 2.26 (m, 2H), 2.21 - 1.82 (m, 6H), MS: 728.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0207】 將實例34開發為實例33之前藥以改良實例33在血漿中之未結合暴露。

【0208】 實例33之溶液調配物為2.5% (w/v)普朗尼克F-68 (泊洛沙姆188)之水溶液。使用0.5% (w/v)甲基纖維素/水製備實例33及實例34之非晶形懸浮液調配物。

【0209】 如圖1及表1-A中所證實，在雌性NSG小鼠中經口投與100 mg(活性物質)/kg之單次劑量後，相對於投與實例33 (游離鹼)之口服懸浮液劑量，在投與實例34後實例33之平均全身性暴露(如藉由AUC及/或C<sub>av</sub>所評定)高大約10至17倍。

表1-A

| 形式/調配物 | C <sub>max,u</sub> | C <sub>av,ss,u</sub> | C <sub>max</sub> | C <sub>av</sub> |
|--------|--------------------|----------------------|------------------|-----------------|
|--------|--------------------|----------------------|------------------|-----------------|

|           | (nM) | (nM) | 倍數增加 | 倍數增加 |
|-----------|------|------|------|------|
| 實例33 -溶液  | 0.60 | 0.30 | -    | -    |
| 實例33 -懸浮液 | 0.48 | 0.37 | 1    | 1    |
| 實例34 -懸浮液 | 8.12 | 3.84 | 16.9 | 10.4 |

【0210】

實例33之預示性氘化類似物(Prophetic deuterated analog；PDA)

表2中提供之化合物為實例33之預示性氘化類似物(PDA)。式(V)為氘化實例33之通式，其中Y<sup>1a</sup>、Y<sup>1b</sup>、Y<sup>2a</sup>、Y<sup>2b</sup>、Y<sup>3a</sup>、Y<sup>3b</sup>、Y<sup>4</sup>及Y<sup>5</sup>各自獨立地為H或D。表2中之實例33之氘化類似物係基於實例33之代謝概況用MetaSite ([mol.discovery.com/software/metasite/](http://mol.discovery.com/software/metasite/)) 進行預測。基於MetaSite預測，Y<sup>1a</sup>、Y<sup>1b</sup>、Y<sup>2a</sup>、Y<sup>2b</sup>、Y<sup>3a</sup>、Y<sup>3b</sup>、Y<sup>4</sup>及Y<sup>5</sup>最有可能為被代謝之位置。

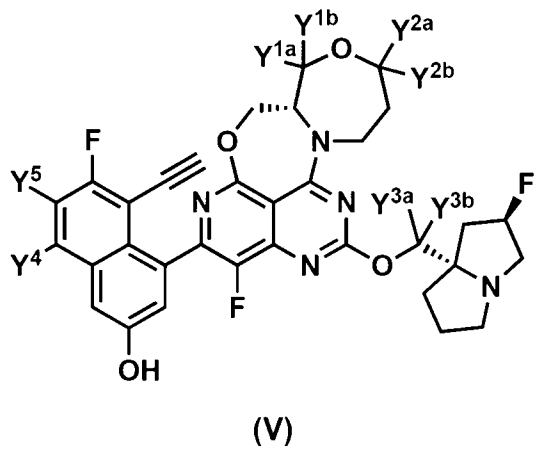


表2

| PDA編號 | Y <sup>1a</sup> | Y <sup>1b</sup> | Y <sup>2a</sup> | Y <sup>2b</sup> | Y <sup>3a</sup> | Y <sup>3b</sup> | Y <sup>4</sup> | Y <sup>5</sup> |
|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|
| V-1   | D               | H               | H               | H               | H               | H               | H              | H              |
| V-2   | H               | D               | H               | H               | H               | H               | H              | H              |
| V-3   | D               | D               | H               | H               | H               | H               | H              | H              |
| V-4   | H               | H               | D               | H               | H               | H               | H              | H              |
| V-5   | H               | H               | H               | D               | H               | H               | H              | H              |
| V-6   | H               | H               | D               | D               | H               | H               | H              | H              |
| V-7   | H               | H               | H               | H               | D               | H               | H              | H              |
| V-8   | H               | H               | H               | H               | H               | D               | H              | H              |
| V-9   | H               | H               | H               | H               | D               | D               | H              | H              |
| V-10  | H               | H               | H               | H               | H               | H               | D              | H              |
| V-11  | H               | H               | H               | H               | H               | H               | H              | D              |
| V-12  | D               | D               | D               | D               | H               | H               | H              | H              |

|      |   |   |   |   |   |   |   |   |
|------|---|---|---|---|---|---|---|---|
| V-13 | D | D | H | H | D | D | H | H |
| V-14 | H | H | D | D | D | D | H | H |
| V-15 | D | D | H | H | H | H | H | D |
| V-16 | H | H | D | D | H | H | H | D |
| V-17 | H | H | H | H | D | D | H | D |
| V-18 | H | H | H | H | H | H | D | D |

【0211】 獲得代謝物概況並鑑別化合物代謝物之通用方法/評述描述於：Dalvie等人, 「Assessment of Three Human in Vitro Systems in the Generation of Major Human Excretory and Circulating Metabolites」, Chemical Research in Toxicology, **2009**, 22, 2, 357-368, **tx8004357 (acs.org)**；King, R., 「Biotransformations in Drug Metabolism」, 第3章, Drug Metabolism Handbook Introduction, **<https://doi.org/10.1002/9781119851042.ch3>**；Wu, Y.等人, 「Metabolite Identification in the Preclinical and Clinical Phase of Drug Development」, Current Drug Metabolism, **2021**, 22, 11, 838-857, **10.2174/1389200222666211006104502**；Godzien, J. 等人, 「Chapter Fifteen - Metabolite Annotation and Identification」。

【0212】 許多公開可獲得且可商購之軟體工具可用於幫助預測代謝路徑及化合物代謝物。此類工具之實例包括：BioTransformer 3.0 ([biotransformer.ca/new](http://biotransformer.ca/new))，其使用已知代謝反應之資料庫來預測小分子之代謝生物轉化；MetaSite ([molDiscovery.com/software/metasite/](http://molDiscovery.com/software/metasite/))，其預測I期代謝中與細胞色素P450及含有黃素之單加氧酶介導之反應相關的代謝轉化；及Lhasa Meteor Nexus ([lhasalimited.org/products/meteor-nexus.htm](http://lhasalimited.org/products/meteor-nexus.htm))，其使用一系列機器學習模型提供對代謝路徑及代謝物結構之預測，該預測覆蓋小分子之I期及II期生物轉化。

【0213】 表2中實例33之經預測氘化類似物V-1至V-18可得到由更

大代謝穩定性產生之某些治療優點，例如活體內半衰期增加、劑量需求降低、CYP450抑制(競爭性或時間依賴性)降低，或治療指數或耐受性改良。

【0214】一般熟習此項技術者可製備具有 $Y^{1a}$ 、 $Y^{1b}$ 、 $Y^{2a}$ 、 $Y^{2b}$ 、 $Y^{3a}$ 、 $Y^{3b}$ 、 $Y^4$ 及 $Y^5$ 之不同組合的實例33之其他氙化類似物。此類其他氙化類似物可提供類似治療優點，其可藉由表2中實例33之氙化類似物V-1至V-18來達成。

### 【0215】

#### **KRAS表面電漿共振(Surface Plasma Resonance ; SPR)結合分析**

SPR分析係用於量測本發明實例之動力學結合常數( $K_D$ )。

【0216】藉由表面電漿共振 (SPR)，使用 Biacore 8K 或 8K+ (Cytiva, Marlborough, MA)儀器來量測本發明實例之結合親和力及動力學。在此等實驗中使用C端位點特異性生物素化重組野生型(WT) KRAS (aa1-185)、G12D KRAS (aa1-185)、G12C KRAS (aa2-184)、G12V KRAS (aa2-184)、WT HRAS (aa2-184)及WT NRAS (aa2-185)蛋白質，該等蛋白質在1  $\mu$ M GDP存在下純化。對WT/G12D/G12C/G12V KRAS或WT K/H/N RAS蛋白組並行地進行結合量測。

【0217】將Biacore儀器脫除且與S系列感測器晶片SA對接。將蛋白質用分析緩衝液(50 mM HEPES、150 mM NaCl、10  $\mu$ M GDP、5 mM  $MgCl_2$ 、0.5 mM TCEP、5% 甘油、0.02% Tween-20、2% DMSO，pH 7.2)稀釋至50  $\mu$ g/mL，且在10°C以3  $\mu$ L/min之流動速率固定，其中接觸時間為15分鐘，以在表面上捕獲約3000至4000 RU之蛋白質。功能化表面隨後用分析緩衝液平衡大約1小時。未固定有蛋白質之未功能化SA表面用作

結合動力學分析之參考。以多循環或單循環動力學型式量測化合物結合動力學。

### 【0218】

#### **多循環動力學分析(Multi-cycle kinetic analysis ; MCK)**

在96孔微量盤(Greiner；目錄號650101)中配置測試化合物之2倍、10點連續稀釋液，其中最高濃度為10  $\mu\text{M}$ 或100  $\mu\text{M}$ 。在10°C藉由以100  $\mu\text{L}/\text{min}$ 的流動速率及90秒的締合時間將化合物之連續稀釋液注射於參考通道與RAS固定通道上來量測結合動力學。在各循環期間監測化合物解離至少400秒。未使用另外再生。在化合物分析之前及之後，藉由注射含0至4% DMSO之分析緩衝液來獲得DMSO校準曲線。親和力及動力學已知之適合化合物在每個實驗中測試一次作為陽性對照，以評估表面上捕獲之蛋白質之活性。

### 【0219】

#### **單循環動力學分析(Single-cycle kinetic analysis ; SCK)**

在深96孔微量盤(Greiner Bio；目錄號780201)中配置化合物之3倍、6點連續稀釋液，其中最高濃度為1  $\mu\text{M}$  (濃度範圍：0.004至1  $\mu\text{M}$ )。在10°C藉由以100  $\mu\text{L}/\text{min}$ 之流動速率及120秒之締合時間將化合物之連續稀釋液以升序注射於參考通道以及RAS固定通道上來量測結合動力學。監測化合物解離至少3600秒。在化合物運作之前，亦以單循環動力學型式運作兩種空白緩衝液作為雙重參考。未使用另外再生。在化合物分析之前及之後，藉由注射含0至4% DMSO之分析緩衝液來獲得DMSO校準曲線。親和力及動力學已知之適合化合物在每個實驗中測試一次作為陽性對照，以評估表面上捕獲之蛋白質之活性。

【0220】 使用Biacore Insight評估軟體(Cytiva, Marlborough, MA)處理及分析MCK與SCK資料。將雙重參考及溶劑校正資料與1:1朗格謬爾(Langmuir)模型擬合，以量測動力學結合常數( $K_D$ )、締合速率( $k_{on}$ )及解離速率( $k_{off}$ )。使用標準方程式( $t_{1/2}= 0.693/ k_{off}$ )自所量測之 $k_{off}$ 計算解離半衰期( $t_{1/2}$ )。擬合之充分性係根據 $c^2$ 值及殘留分佈之隨機性判定。

【0221】 實例1至31之SPR結合分析結果提供於表3中。當測試實例超過一次時，提供結合常數 $K_D$ 之幾何平均值( $n$ 為測試重複次數)。表3中之空白單元格指示該特定分析中未獲得該實例的資料。

【0222】 結合常數 $K_D$ 展示，例示性化合物對所有KRAS G12C、KRAS G12D及KRAS G12V受體具有有效結合能力，且可具有大於HRAS及NRAS受體的選擇性。

表3：SPR結合分析結果

| 實例編號 | KRas SPR   |     | KRas G12D SPR |     | KRas G12C SPR |     | KRas G12V SPR |     | HRas SPR   |     | NRas SPR   |     |
|------|------------|-----|---------------|-----|---------------|-----|---------------|-----|------------|-----|------------|-----|
|      | $K_D$ (nM) | $n$ | $K_D$ (nM)    | $n$ | $K_D$ (nM)    | $n$ | $K_D$ (nM)    | $n$ | $K_D$ (nM) | $n$ | $K_D$ (nM) | $n$ |
| 1    | 0.273      | 1   | 0.268         | 1   | 1.23          | 1   | 0.454         | 1   |            |     |            |     |
| 2    | 0.422      | 1   | 1.89          | 1   | 1.64          | 1   | 0.515         | 1   |            |     |            |     |
| 3    | 4.79       | 7   | 12.3          | 7   | 11.0          | 7   | 10.8          | 7   | >10000     | 1   | >10000     | 1   |
| 4    | 0.308      | 1   | 14.1          | 1   | 1.94          | 1   | 3.69          | 1   |            |     |            |     |
| 5    | 2.89       | 1   | 10.5          | 1   | 11.4          | 1   | 22.1          | 1   |            |     |            |     |
| 6    | 1.89       | 1   | 2.43          | 1   | 2.67          | 1   | 1.35          | 1   |            |     |            |     |
| 7    | 2.55       | 1   | 11.4          | 1   | 8.33          | 1   | 6.71          | 1   |            |     |            |     |
| 8    | 0.398      | 1   | 1.69          | 1   | 1.54          | 1   | 11.5          | 1   |            |     |            |     |
| 9    | 0.019      | 1   | 0.099         | 1   | 0.447         | 1   | 0.308         | 1   |            |     |            |     |
| 10   | 0.030      | 2   | 0.297         | 2   | 0.681         | 2   | 4.86          | 2   | 71.5       | 1   | 346        | 1   |
| 11   | 19.7       | 1   | 23.6          | 1   | 38.9          | 1   | 98.7          | 1   |            |     |            |     |
| 12   | 0.022      | 3   | 0.045         | 3   | 1.13          | 3   | 0.117         | 3   | 606        | 1   | 1000       | 1   |
| 13   | 1.25       | 2   | 59.8          | 1   | 7.56          | 1   | 10.4          | 1   | 8920       | 1   | >10000     | 1   |
| 14   | 0.006      | 2   | 0.092         | 2   | 0.263         | 2   | 0.461         | 2   | 198        | 1   | 656        | 1   |
| 15   | 0.118      | 2   | 0.128         | 2   | 0.749         | 2   | 0.274         | 2   |            |     |            |     |
| 16   | 5.82       | 2   | 23.8          | 1   | 8.57          | 1   | 5.73          | 1   | >10000     | 1   | >10000     | 1   |
| 17   | 0.362      | 2   | 0.553         | 2   | 0.963         | 2   | 0.269         | 2   |            |     |            |     |
| 18   | 0.092      | 1   | 0.214         | 1   | 0.759         | 1   | 0.13          | 1   |            |     |            |     |
| 19   | 27.9       | 1   | 78.3          | 1   | 84.7          | 1   | 91.7          | 1   |            |     |            |     |
| 20   | 0.075      | 3   | 0.138         | 3   | 0.629         | 3   | 0.098         | 3   | 725        | 1   | 1000       | 1   |

|    |       |   |       |   |       |   |       |   |     |   |       |   |
|----|-------|---|-------|---|-------|---|-------|---|-----|---|-------|---|
| 21 | 1.76  | 1 | 1.01  | 1 | 1.90  | 1 | 1.46  | 1 |     |   |       |   |
| 22 | 11.9  | 1 | 36.9  | 1 | 42.4  | 1 | 46.7  | 1 |     |   |       |   |
| 23 | 0.009 | 3 | 0.039 | 3 | 0.019 | 3 | 0.046 | 3 | 473 | 2 | >1000 | 2 |
| 24 | 0.145 | 2 | 0.081 | 2 | 0.079 | 2 | 0.052 | 2 |     |   |       |   |
| 25 | 0.001 | 1 | 0.042 | 1 | 0.008 | 1 | 0.149 | 1 |     |   |       |   |
| 26 | 0.014 | 2 | 0.046 | 2 | 0.031 | 2 | 0.117 | 2 |     |   |       |   |
| 27 | 0.067 | 1 | 0.045 | 1 | 0.020 | 1 | 0.030 | 1 |     |   |       |   |
| 28 | 0.061 | 1 | 0.030 | 1 | 0.064 | 1 | 0.028 | 1 |     |   |       |   |
| 29 | 5.75  | 2 | 1.55  | 2 | 3.65  | 2 | 1.48  | 2 |     |   |       |   |
| 30 | 2.58  | 1 | 0.250 | 1 | 1.10  | 1 | 0.240 | 1 |     |   |       |   |
| 31 | 0.194 | 1 | 0.093 | 1 | 0.146 | 1 | 0.183 | 1 |     |   |       |   |
| 32 | 0.009 | 1 | 0.004 | 1 | 0.004 | 1 | 0.004 | 1 |     |   |       |   |
| 33 | 0.023 | 1 | 0.019 | 1 | 0.019 | 1 | 0.096 | 1 |     |   |       |   |

【0223】

KRAS Cell Titer Glo (CTG)分析

CellTiter-Glo® (CTG)發光細胞存活率分析為一種基於所存在之ATP (代謝活性細胞的指標)之定量來測定培養物中活細胞之數目的均質方法。CTG經設計以與多孔型式一起使用，從而使其適用於自動高通量篩選 (high-throughput screening；HTS)、細胞增殖及細胞毒性分析。均質分析程序涉及將單一試劑(CellTiter-Glo®試劑)直接添加至在補充有血清之培養基中培養的細胞中。不需要細胞洗滌、培養基移除及多個吸液步驟。在添加試劑並混合後的10分鐘內，系統在384孔型式中偵測到每孔僅15個細胞。

【0224】 使用下文所概述之培養條件，細胞在37℃下在潮濕之5% CO<sub>2</sub>培育箱中生長。所有細胞培養基試劑均購自Gibco。細胞株購自ATCC：H358（非小細胞肺癌細胞株）、SW620（結腸直腸癌細胞株）、PANC08.13 (RPMI1640 + 10%FBS + 10個單位/毫升胰島素，胰臟癌細胞株)。在細胞接種之前，使用回聲聲學分配器(Echo Acoustic Dispenser)，根據所需最終濃度將測試及對照化合物在0.1% DMSO中以奈升液滴形式分配於384分析盤(Corning，目錄號3764)上。細胞按如下細胞密度(細胞/

孔)以40 μL體積/孔進行接種：H358 (300)、SW620 (750)、PANC 08.13 (600)。細胞在化合物存在下培育7天。在第7天，使用CellTiter-Glo® (CTG)發光細胞存活率分析(Promega)測定存活率。添加CTG直至每孔20 μl之最終體積且在室溫下培育15分鐘，隨後使用EnVision讀取器及LUM384 US方案捕獲發光。使用Activity Base分析資料以測定化合物反應，且以如下所述的效應百分比(percent effect；PCTEFF)或對照百分比(percent control；PCTOCTL)表示：零效應對照百分比(Zero percent effect；ZPE) (陰性對照) - 100% DMSO。百分百效應(Hundred percent effect；HPE) (陽性對照) - 1 μM曲美替尼(Trametinib) (GSK1120212，MEK抑制劑) (每孔4 nl之10 mM 及36 nl之DMSO)。使用以下方程式/命名法((效應%；PCTEFF)及(對照%；PCTOCTL))：PCTEFF：100\* (原始\_資料\_值 - HPE / ZPE - HPE)，PCTOCTL：100 \* (原始\_資料\_值/使用者\_定義\_陣列)，其中使用者\_定義\_陣列為概述之HPE或ZPE。

【0225】 一些例示性實例之CTG分析結果提供於表4中。當測試實例超過一次時，提供IC<sub>50</sub> (nM)之幾何平均值(n為測試重複次數)。

【0226】 CTG分析展示，本發明之選擇性例示性化合物已證實對胰臟癌、非小細胞肺癌及結腸直腸癌具有抗癌活性。

表4：CTG分析結果

| 實例編號 | Panc08.13 (7天CTG)     |          | H358 (7天CTG)          |          | SW620 (7天CTG)         |          |
|------|-----------------------|----------|-----------------------|----------|-----------------------|----------|
|      | IC <sub>50</sub> (nM) | <i>n</i> | IC <sub>50</sub> (nM) | <i>n</i> | IC <sub>50</sub> (nM) | <i>n</i> |
| 9    | 12.3                  | 1        | 112                   | 1        | 166                   | 1        |
| 10   | 8.15                  | 2        | 26.9                  | 2        | 35.7                  | 2        |
| 12   | 19.8                  | 2        | 115                   | 2        | 136                   | 2        |
| 14   | 10.8                  | 2        | 41.6                  | 2        | 35.3                  | 2        |
| 15   | 121                   | 1        | 493                   | 1        | 871                   | 1        |
| 20   | 45.2                  | 2        | 142                   | 2        | 164                   | 2        |
| 23   | 1.2                   | 1        | 74                    | 2        | 46                    | 1        |
| 32   | 2.1                   | 4        | 48                    | 4        | 45                    | 4        |
| 33   | 1.1                   | 2        | 3.9                   | 2        | 6.6                   | 2        |

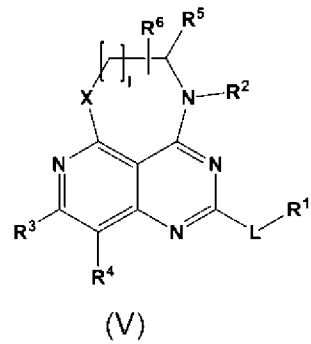
【0227】 對於熟習此項技術者將顯而易見，在不背離本發明之精神或範疇之情況下，可在本發明中做出各種修改及變化。考慮本文中所揭示之本發明之說明書及實踐，本發明之其他實施例對於熟習此項技術者而言將顯而易見。意欲本說明書及實例僅視為例示性的，其中本發明之真正範疇及精神由以下申請專利範圍指示。

【0228】 本文中所引用之所有參考文獻(包括專利、專利申請案、論文、教科書及類似文獻)，以及其中所引用之參考文獻(就其尚未引用之程度而言)在此以全文引用之方式併入本文中。在所併入之文獻及類似材料中之一或多者(包括(但不限於)定義之術語、術語用法、所描述之技術或其類似者)與本申請案不同或矛盾之情況下，以本申請案為準。

【發明申請專利範圍】

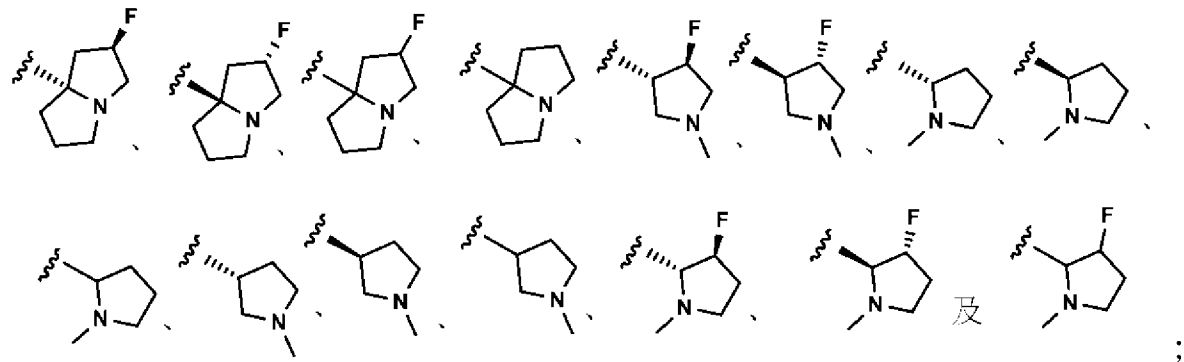
【請求項1】

一種式(V)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、光學異構物、互變異構物、水合物或酯，



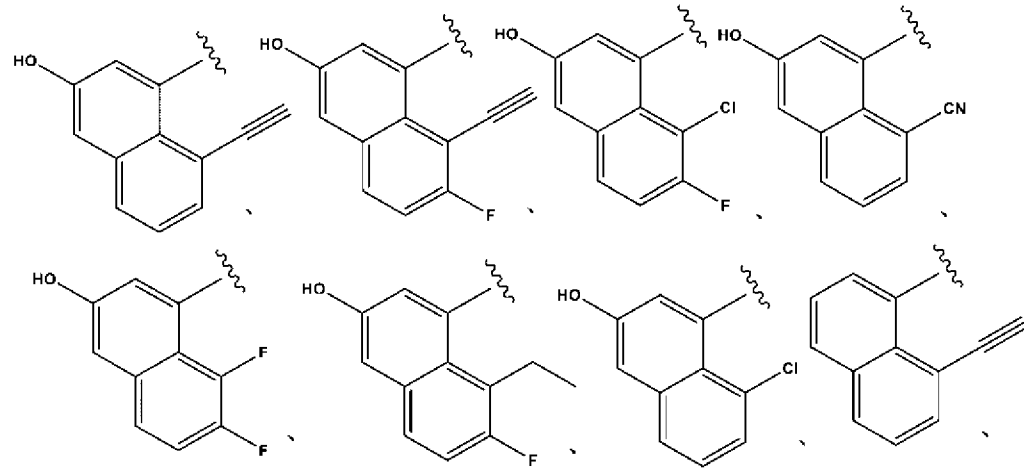
其中：

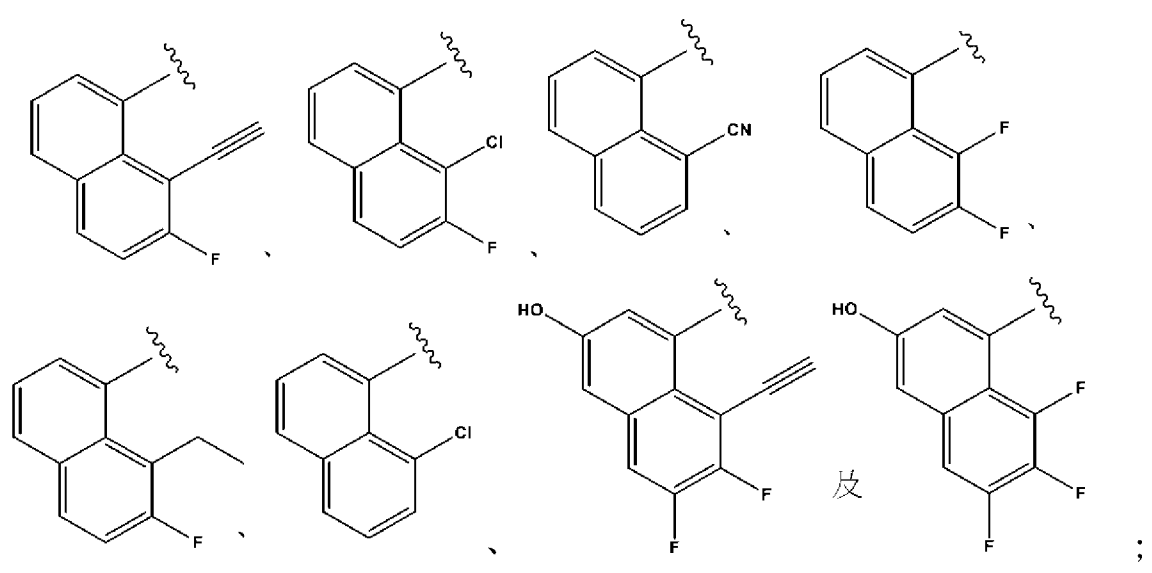
$R^1$ 係選自由以下組成之群：



$R^2$ 為 $C_1$ 烷基、 $C_3$ 烷基、 $-(C_1$ 伸烷基)-OH或 $-(C_3$ 伸烷基)-OH；

$R^3$ 係選自由以下組成之群：





R<sup>4</sup>為Cl或F；

R<sup>5</sup>為-(C<sub>1</sub>伸烷基)-OH或C<sub>1</sub>烷基，其中R<sup>2</sup>與R<sup>5</sup>視情況連接在一起形成包含一個雜原子O之7員雜環烷基；

R<sup>6</sup>表示一個或兩個選自由以下組成之群的取代基：H、-OH、鹵素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-OH、-CN、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>氟環烷基，及C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基；

L為連接子，其包含一個、兩個或三個獨立地選自由-O-、-S-、-NR<sup>7</sup>-及-CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>-組成之群的成員；

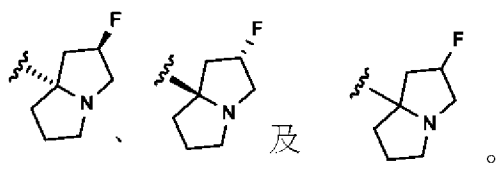
R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>及R<sup>9</sup>各自獨立地為H或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基；

X為O、N或S；及

l為1或2。

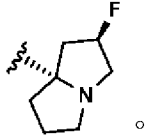
【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、光學異構物、互變異構物、水合物或酯，其中R<sup>1</sup>係選自由以下組成之群：



**【請求項3】**

如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、光學異構物、互變異構物、水合物或酯，其中 $R^1$ 為：

**【請求項4】**

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、光學異構物、互變異構物、水合物或酯，其中 $R^2$ 為 $C_3$ 烷基，且 $R^5$ 為 $-(C_1$ 伸烷基)-OH。

**【請求項5】**

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、光學異構物、互變異構物、水合物或酯，其中 $R^2$ 為 $-(C_3$ 伸烷基)-OH，且 $R^5$ 為 $C_1$ 烷基。

**【請求項6】**

如請求項4之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、光學異構物、互變異構物、水合物或酯，其中 $R^2$ 與 $R^5$ 連接在一起形成包含一個雜原子O之7員雜環烷基。

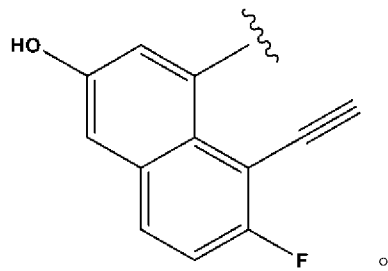
**【請求項7】**

如請求項5之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、光學異構物、互變異構物、水合物或酯，其中 $R^2$ 與 $R^5$ 連接在一起形成包含一個雜原子O之7員雜環烷基。

**【請求項8】**

如請求項7之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、光學異構物、互變異

構物、水合物或酯，其中 $R^3$ 為：



【請求項9】

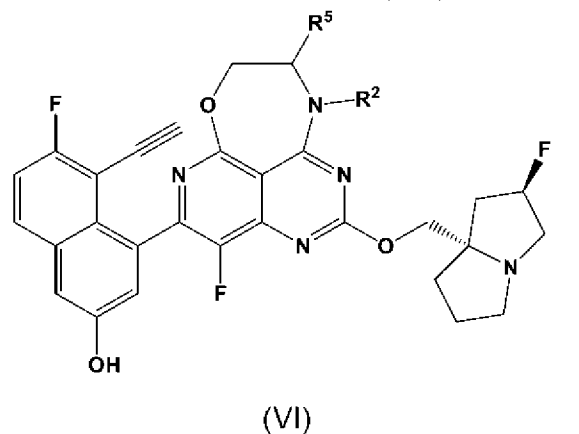
如請求項8之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、光學異構物、互變異構物、水合物、酯，其中 $R^4$ 為F。

【請求項10】

如請求項9之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、光學異構物、互變異構物、水合物或酯，其中X為O，1為1。

【請求項11】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、光學異構物、互變異構物、水合物或酯，其中該化合物具有式(VI)：



【請求項12】

如請求項11之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、光學異構物、互變異構物、水合物或酯，其中 $R^2$ 為 $C_3$ 烷基，且 $R^5$ 為 $-(C_1$ 伸烷基)-OH。

【請求項13】

如請求項11之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、光學異構物、互變異構物、水合物或酯，其中 $R^2$ 為 $-(C_3\text{伸烷基})-OH$ ，且 $R^5$ 為 $C_1$ 烷基。

【請求項14】

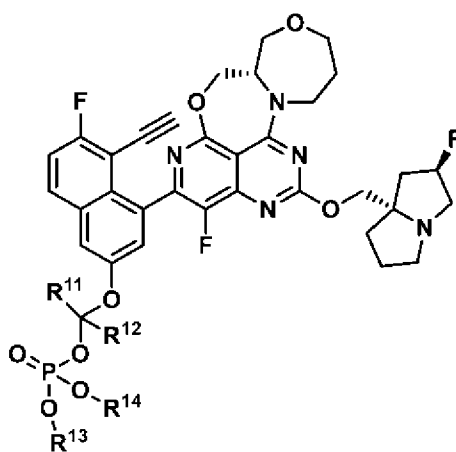
如請求項12之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、光學異構物、互變異構物、水合物或酯，其中 $R^2$ 與 $R^5$ 連接在一起形成包含一個雜原子O之7員雜環烷基。

【請求項15】

如請求項13之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、光學異構物、互變異構物、水合物或酯，其中 $R^2$ 與 $R^5$ 連接在一起形成包含一個雜原子O之7員雜環烷基。

【請求項16】

一種式(VII)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、光學異構物、互變異構物、水合物或酯，



(VII)

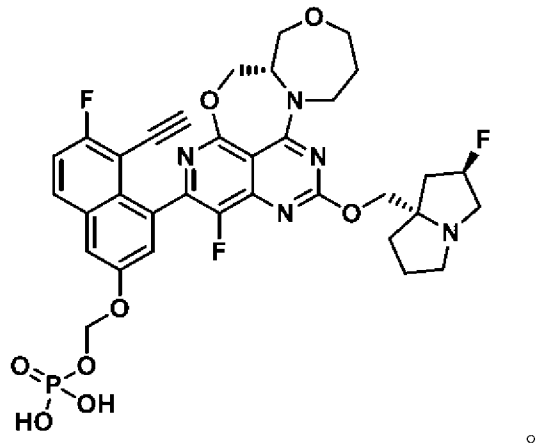
其中 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 及 $R^{14}$ 各自獨立地為H或 $C_1-C_3$ 烷基。

【請求項17】

如請求項16之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、光學異構物、互變異構物、水合物或酯，其中 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 及 $R^{14}$ 各自獨立地為H或甲基。

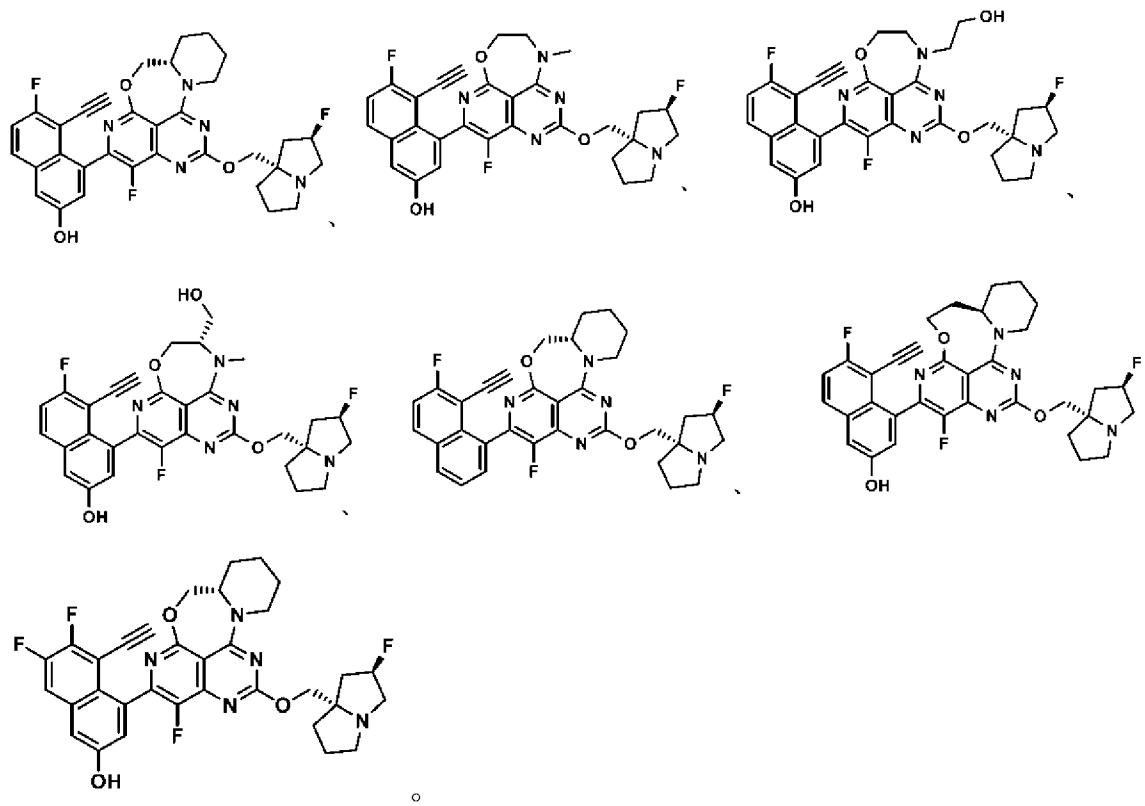
【請求項18】

如請求項16或17之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、光學異構物、互變異構物、水合物或酯，其中該化合物為



【請求項19】

一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽、光學異構物、互變異構物、水合物或酯，該化合物係選自由以下組成之群：



【請求項20】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至19中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、光學異構物、互變異構物、水合物或酯，及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

**【請求項21】**

一種如請求項1至19中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、光學異構物、互變異構物、水合物或酯之用途，其係用於製造用以治療癌症之藥物。

**【請求項22】**

一種如請求項1至19中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、光學異構物、互變異構物、水合物或酯之用途，其係用於製造藥物，該藥物作為用於治療癌症之單一藥劑。

**【請求項23】**

一種如請求項1至19中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、光學異構物、互變異構物、水合物或酯之用途，其係用於製造用以治療癌症之藥物，其中該藥物進一步包含治療有效量之另外抗癌治療劑，或與治療有效量之另外抗癌治療劑組合投與。

**【請求項24】**

如請求項21至23中任一項之用途，其中該癌症為非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer；NSCLC)、胰臟癌，或結腸直腸癌。

**【請求項25】**

一種如請求項1至19中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、光學異構物、互變異構物、水合物或酯之用途，其係用於製造用以治療個體藉由KRAS G12C、KRAS G12D及KRAS G12V受體介導之病症的藥物，

其中該化合物或其醫藥學上可接受之鹽、光學異構物、互變異構物、水合物或酯抑制該受體。

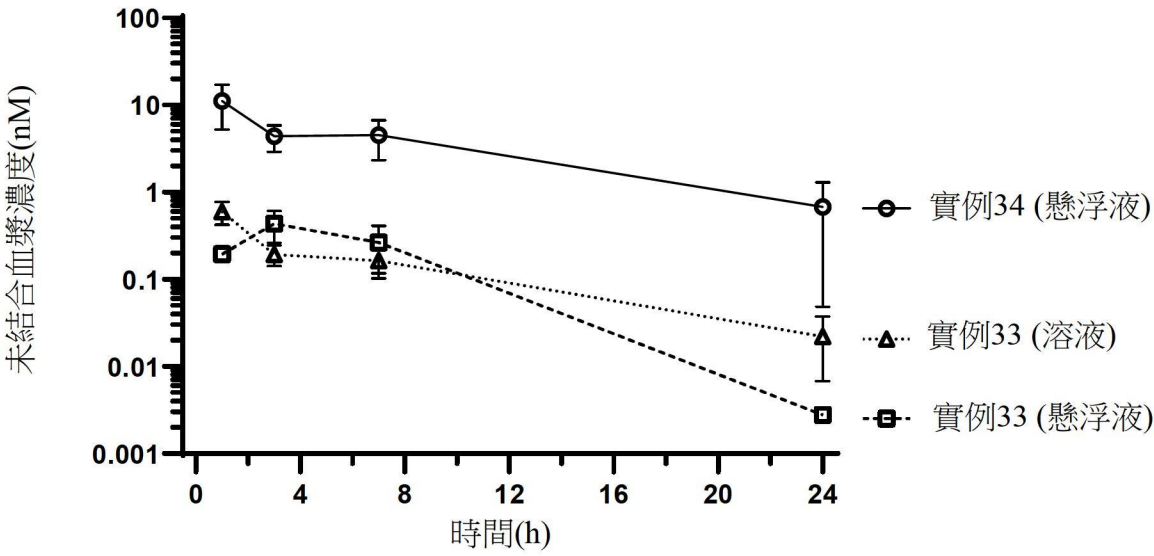
**【請求項26】**

一種醫藥組合，其包含如請求項1至19中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、光學異構物、互變異構物、水合物或酯，及至少一種另外治療劑或其醫藥學上可接受之鹽。

**【請求項27】**

一種醫藥組合物，其包含如請求項26之醫藥組合及至少一種賦形劑。

【發明圖式】



【圖1】