202438502

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202438502 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：113108193 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 03 月 25 日

(51)Int. Cl.： *C07D519/00 (2006.01)* *A61K31/519 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/03/25 美國 63/323,607
2022/09/15 美國 63/406,906
2022/12/07 美國 63/386,404

(71)申請人：美商美國禮來大藥廠 (美國) ELI LILLY AND COMPANY (US)
美國

(72)發明人：巴達 大衛 安東尼 BARDA, DAVID ANTHONY (US)；巴斯坦 裘利 安 BASTIAN, JOLIE ANNE (US)；福內斯 凱利 韋恩 FURNESS, KELLY WAYNE (US)；郭 德其 GUO, DEQI (US)；亨瑞 詹姆士 羅伯特 HENRY, JAMES ROBERT (US)；約翰斯東 理察 度安 JOHNSTON, RICHARD DUANE (US)；拉瑪 傑森 艾瑞克 LAMAR, JASON ERIC (US)；劉韜 LIU, TAO (CN)；羅德里奎司 麥克 約翰 RODRIGUEZ, MICHAEL JOHN (US)；魯必歐 歐慕迪那 RUBIO, ALMUDENA (US)；斯 翀 SI, CHONG (US)；趙改英 ZHAO, GAIYING (CN)；利亞 艾拉米 莫哈梅 沙德 ZIA-EBRAHIMI, MOHAMMAD SADEGH (US)；寶嘉納 馬修 派翠克 BAUMGARTNER, MATTHEW PATRICK (US)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；劉君怡

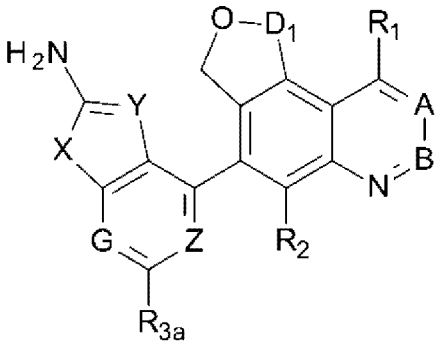
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：63 項 圖式數：0 共 439 頁

(54)名稱

KRAS 抑制劑

(57)摘要

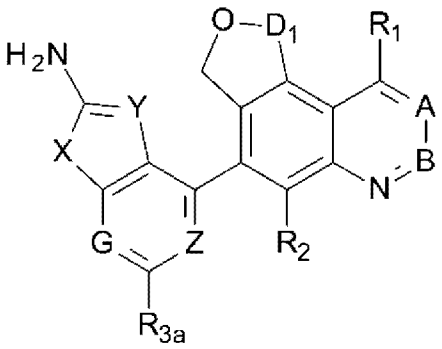
本發明提供下式之化合物：



其中 A、B、D_1、X、Y、Z、G、R_1、R_2 及 R_{3a} 如本文所描述，其醫藥學上可接受之鹽；及使用此等化合物及其醫藥學上可接受之鹽治療患者之癌症的方法。

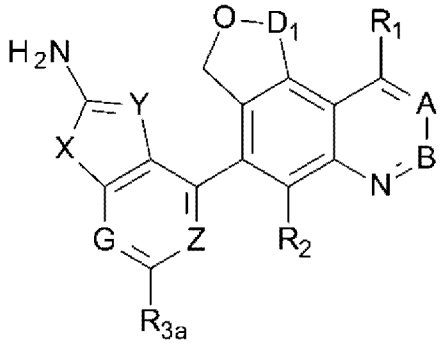
The present invention provides compounds of the formula：

TW 202438502 A



wherein A, B, D_1, X, Y, Z, G, R_1, R_2, and R_{3a} are as described herein, pharmaceutically acceptable salts thereof, and methods of using these compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof for treating patients for cancer.

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】

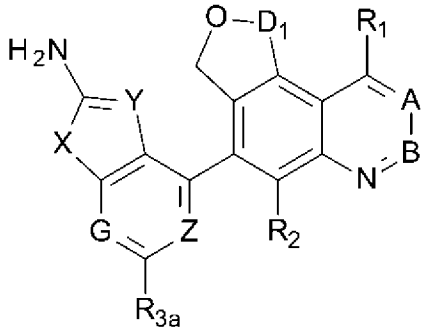
KRAS抑制劑

【英文發明名稱】

KRAS INHIBITORS

【中文】

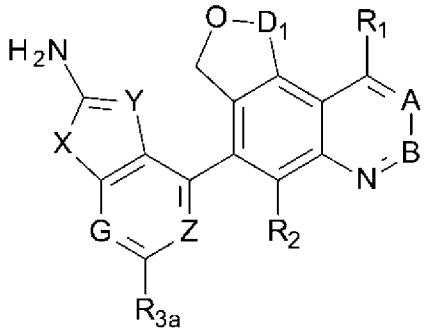
本發明提供下式之化合物：



其中A、B、D_1、X、Y、Z、G、R_1、R_2及R_{3a}如本文所描述，其醫藥學上可接受之鹽；及使用此等化合物及其醫藥學上可接受之鹽治療患者之癌症的方法。

【英文】

The present invention provides compounds of the formula：



wherein A, B, D_1, X, Y, Z, G, R_1, R_2, and R_{3a} are as described herein, pharmaceutically acceptable salts thereof, and methods of using these compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof for treating

patients for cancer.

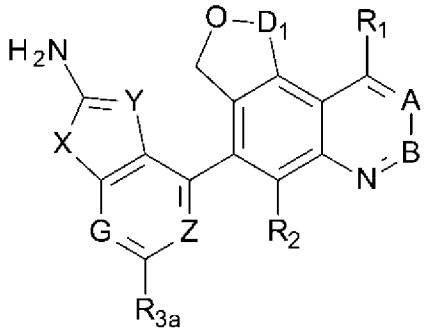
【指定代表圖】

無

【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】

KRAS抑制劑

【英文發明名稱】

KRAS INHIBITORS

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 MAPK/ERK傳訊路徑將細胞外刺激轉送至細胞核，由此調節不同細胞反應，包括細胞增殖、分化及細胞凋亡。KRas蛋白為MAPK/ERK傳訊路徑之引發劑，且充當負責誘導細胞分裂之開關。在其非活性狀態下，KRas結合鳥苷二磷酸(GDP)，有效地發送負訊號以抑制細胞分裂。回應於細胞外訊號，KRas經異位活化，從而允許核苷酸由GDP轉換成鳥苷三磷酸(GTP)。在其GTP結合活性狀態下，KRas募集且活化傳播生長因子誘導之傳訊所需的蛋白質，以及其他細胞傳訊受體。由KRas-GTP募集的蛋白質之實例為c-Raf及PI3-激酶。作為GTP酶之KRas將結合GTP轉化回GDP，由此使其自身返回至非活性狀態，且再次傳播訊號以抑制細胞分裂。KRas功能獲得型突變展現GTP結合程度增加及使GTP轉化成GDP之能力降低。結果為促進癌細胞生長之MAPK/ERK訊號增加。密碼子12處之KRas的誤義突變為最常見突變且顯著削弱GTP酶活性。

【0002】 已在大致30%之人類癌症中鑑別出致癌KRas突變，且已證實該等突變會活化多個下游傳訊路徑。儘管KRas突變普遍存在，但其為一種困難的治療目標。(Cox, A.D. *Drugging the Undruggable RAS:*

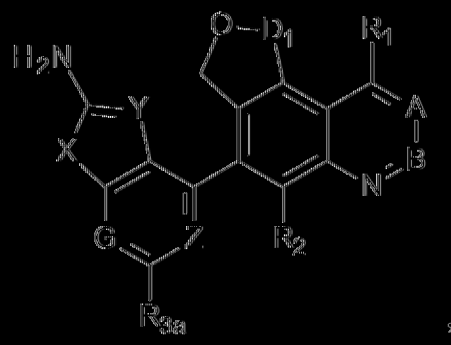
Mission Possible? Nat. Rev. Drug Disc. 2014, 13, 828-851；Pylayeva-Gupta, y等人*RAS Oncogenes: Weaving a Tumorigenic Web.* Nat. Rev. Cancer 2011, 11, 761-774)。

【0003】迄今為止，研究聚焦於KRas G12C突變抑制劑(例如WO2019/099524、WO2020/081282、WO2020/101736、WO2020/146613及WO2021/118877揭示KRas G12C抑制劑)，而WO2021/041671揭示KRas G12D之小分子抑制劑，且WO2017/011920揭示KRas G12C、G12D及G12V之小分子抑制劑。

【0004】仍需要提供替代的小分子KRas抑制劑。特別地，需要提供適用於治療癌症之較有效的可經口遞送之KRas抑制劑。更特別地，需要提供特異性抑制KRas GTP活性之小分子抑制劑。亦需要提供在相同或降低之KRas抑制活性下展現更高功效的小分子KRas抑制劑。此外，需要提供展現更好的藥物動力學/藥效學特性之KRas抑制劑。此外，需要提供更有效的KRas抑制劑，其在不良作用或非所需作用降低或最小化之情況下展現出增強的功效。此外，需要提供相對於KRas野生型，對KRas G12D突變體展現選擇性抑制偏好之更強效的KRas抑制劑。此外，亦需要提供相對於HRAS或NRAS，對KRas G12C、G12D及/或G12V突變體展現選擇性抑制偏好之更強效的KRas抑制劑。本發明藉由提供新穎KRas抑制劑解決此等需要中之一或多者。

【發明內容】

【0005】本文提供式I化合物：



，

式I

其醫藥學上可接受之鹽，及其醫藥組合物。在式I中，

A為C(H)或N；

B為$C(R_1)$或N；

D_1為CH_2、CH_2CH_2或$CH(CH_2CN)$；

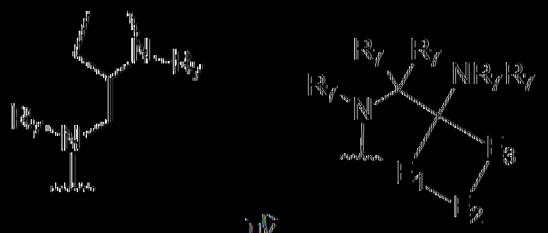
X為O或S；

Y為C(CN)或N；

Z為$C(R_{3c})$或N；

G為$C(R_{3b})$或N；

R_1為H、羥基、甲氧基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}雜烷基、吖啶、N-連接之哌啶、哌嗪、味啉，或選自以下之式的基團：



，

其中該C_{1-4}烷基、C_{2-4}雜烷基、吖啶、哌嗪或N-連接之哌啶視情況經胺基、羥基、甲基、三氟甲基、甲氧基、氧雜環丁烷或C_{1-3}烷基中之一或多者取代，其中該C_{1-3}烷基視情況經一或多個鹵素、羥基、甲基、羥甲基、甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、O-三氟甲基、環內基、氧雜環丁烷、吡唑、咪唑、胺基、$CONR_7R_7$、$O-(CH_2)_p-OC_{1-3}$烷基、O-

$(CH_2)_p$-OH或-O-CO-C_{1-3}烷基取代，其中該哌啶或該N-連接之哌啉視情況由C_{1-3}烷基橋聯，且其中該環丙基、咪唑或吡唑各自視情況經羥基或經一或多個羥基取代之C_{1-3}烷基取代；

E_1為-$(CR_7R_7-)_n$，E_2為-CR_7R_7-、-NR_7-或-O-，且E_3為-$(CR_7R_7-)_m$，其中m + n為1、2、3或4；

p為1、2或3；

R_2為H、鹵素或甲基；

R_{3a}、R_{3b}及R_{3c}各自獨立地為H、甲基或鹵素；

R_4為H、甲基、-CH_2-OH、-O-R_5-R_6、-O-R_6或視情況經NR_7R_7取代之吖咀，其中R_5為-CH_2-、-$CH(CH_3)$-或-CH_2-CH_2-，其中R_6為H、C_{1-3}烷基、C_{2-3}雜烷基、C_{3-6}環烷基、C_{4-6}雜環烷基、2-側氧基-1,3-二氫苯并咪唑、咪唑或吡唑，其中該C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視情況經一或多個側氧基、鹵素、羥基、甲氧基、二氟甲氧基、NR_7R_7、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烯基、-CN或-CO-CH_2OH取代，其中該C_{1-4}烷基視情況經一或多個鹵素、羥基、甲氧基或NR_7R_7取代，其中該C_{3-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視情況與該C_{1-4}烷基稠合形成雙環，或該C_{3-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視情況與C_{1-3}烷基橋聯且其中若R_4為H，則R_1不為H；及

各R_7獨立地為H或C_{1-3}烷基。

【0006】 本文亦提供使用式I-VIII (包括Ia-VIIa)之化合物、其醫藥學上可接受之鹽及其醫藥組合物治療癌症之方法，尤其用於治療肺癌、胰臟癌、子宮頸癌、食道癌、子宮內膜癌、卵巢癌、膽管癌及大腸直腸癌。該等方法包括向有需要之患者投與治療有效量之式I-VIII (包括Ia-VIIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

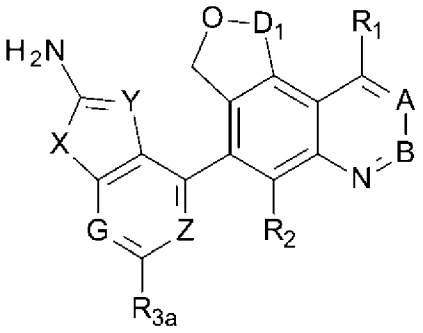
【0007】 本文進一步提供式I-VIII (包括Ia-VIIa)之化合物及其醫藥學上可接受之鹽，其用於療法。本文另外提供式I-VIII (包括Ia-VIIa)之化合物及其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療癌症，尤其用於治療肺癌、胰臟癌、子宮頸癌、食道癌、子宮內膜癌、卵巢癌、膽管癌及大腸直腸癌。本文亦另外提供一種式I-VIII (包括Ia-VIIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療癌症之藥劑，尤其用於治療肺癌、胰臟癌、子宮頸癌、食道癌、子宮內膜癌、卵巢癌、膽管癌及大腸直腸癌。

【實施方式】

【0008】 本申請案根據35 U.S.C. §119(e)主張2022年3月25日申請之美國臨時申請案第63/323,607號、2022年9月15日申請之第63/406,906號及2022年12月7日申請之第63/386,404號之權益，其揭示內容以引用之方式併入本文中。

【0009】 本文描述KRas功能獲得型突變G12D之新穎抑制劑。此等新化合物可解決上文提及之在治療諸如以下之癌症方面對功能獲得型突變體中之KRas GTP活性之抑制劑的需要：肺癌、大腸直腸癌、胰臟癌、膀胱癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、卵巢癌、膽管癌或食道癌。一些此等新KRas G12D突變體抑制劑化合物相對於野生型KRas對KRas G12D突變體(及可能其他突變體類型，諸如G12C或G12V)具有選擇性。另外，一些此等新KRas G12D突變體抑制劑化合物為非選擇性的，且抑制野生型KRas及KRas G12D突變體(及可能其他突變體類型，諸如G12C或G12V)兩者。此外，一些此等新KRas化合物為非選擇性的，且抑制野生型KRas以及Kras G12C、G12D及/或G12V突變體兩者。

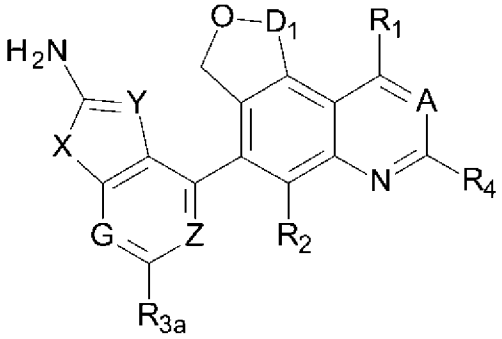
【0010】 本發明提供一種式I化合物：



式I

其中A、B、D_1、X、Y、Z、G、R_1、R_2及R_{3a}如上文所定義；或其醫藥學上可接受之鹽。

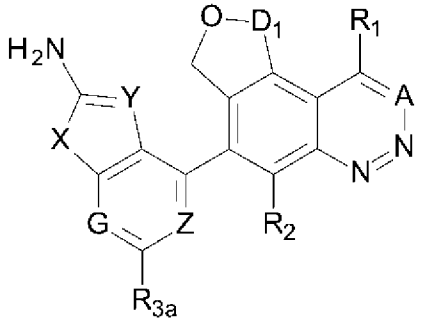
【0011】 在一實施例中，提供一種式II化合物：



式II

其中R_1、R_2、R_{3a}、R_4、A、D_1、X、Y、Z及G如上文所定義；或其醫藥學上可接受之鹽。

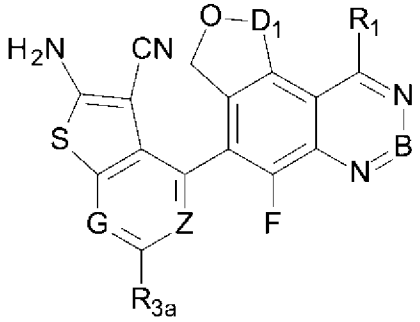
【0012】 在一實施例中，提供一種式III化合物：



式III

其中R_1、R_2、R_{3a}、A、D_1、X、Y、Z及G如上文所定義；或其醫藥學上可接受之鹽。

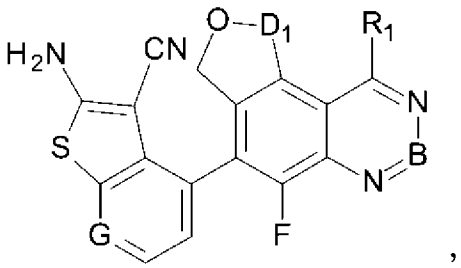
【0013】 在一實施例中，提供一種式IV化合物：



式IV

其中R_1、R_{3a}、B、D_1、Z及G如上文所定義；或其醫藥學上可接受之鹽。

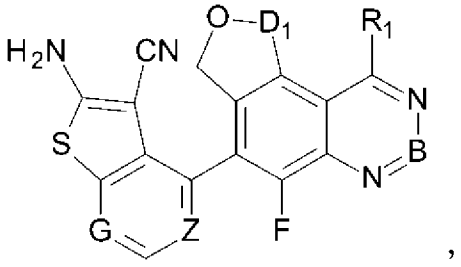
【0014】 在一實施例中，提供一種式V化合物：



式V

其中R_1、B、D_1及G如上文所定義；或其醫藥學上可接受之鹽。

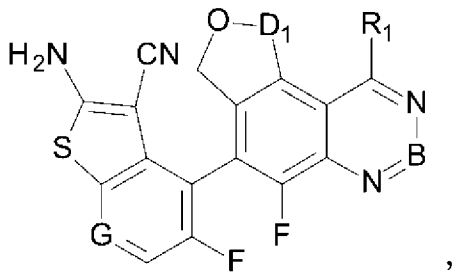
【0015】 在一實施例中，提供一種式VI化合物：



式VI

其中R_1、B、D_1、Z及G如上文所定義；或其醫藥學上可接受之鹽。

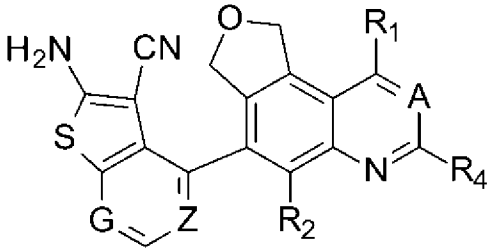
【0016】 在一實施例中，提供一種式VII化合物：



式VII

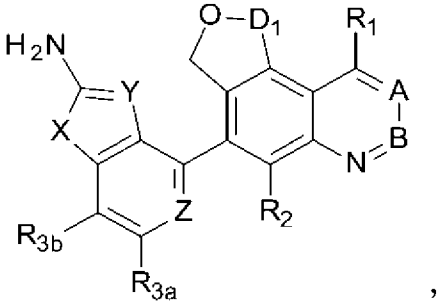
其中R_1、B、D_1及G如上文所定義；或其醫藥學上可接受之鹽。

【0017】 在一實施例中，提供一種式VIII化合物：



其中R_1、R_2、R_4、A、Z及G如上文所定義；或其醫藥學上可接受之鹽。

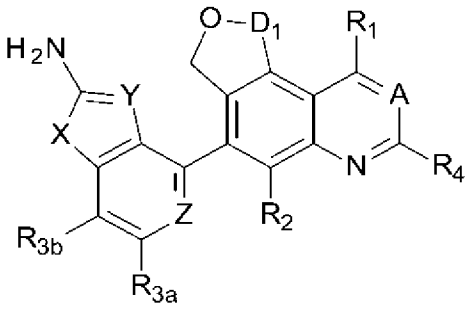
【0018】 本發明提供一種式Ia化合物：



式Ia

其中A、B、D_1、X、Y、Z、R_1、R_2、R_{3a}及R_{3b}如上文所定義；或其醫藥學上可接受之鹽。

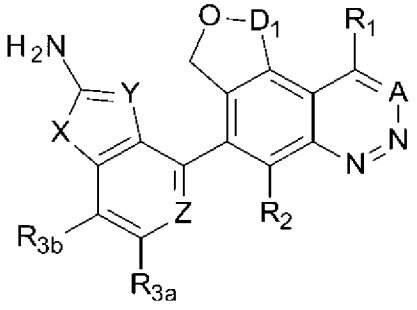
【0019】 在一實施例中，提供一種式IIa化合物：



式IIa

其中R_1、R_2、R_{3a}、R_{3b}、R_4、A、D_1、X、Y及Z如上文所定義；或其醫藥學上可接受之鹽。

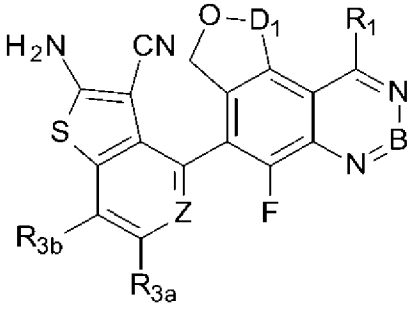
【0020】 在一實施例中，提供一種式IIIa化合物：



式IIIa

其中R_1、R_2、R_{3a}、R_{3b}、A、D_1、X、Y及Z如上文所定義；或其醫藥學上可接受之鹽。

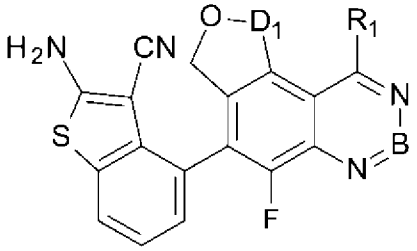
【0021】 在一實施例中，提供一種式IVa化合物：



式IVa

其中R_1、R_{3a}、R_{3b}、B、D_1及Z如上文所定義；或其醫藥學上可接受之鹽。

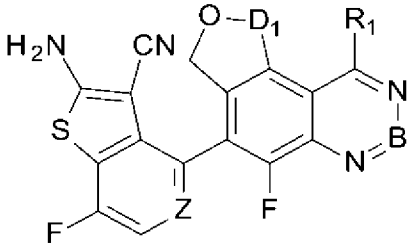
【0022】 在一實施例中，提供一種式Va化合物：



式Va

其中R_1、B及D_1如上文所定義；或其醫藥學上可接受之鹽。

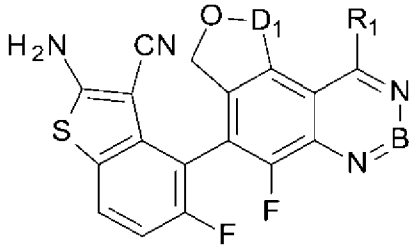
【0023】 在一實施例中，提供一種式VIa化合物：



式VIa

其中R_1、B、D_1及Z如上文所定義；或其醫藥學上可接受之鹽。

【0024】 在一實施例中，提供一種式VIIa化合物：



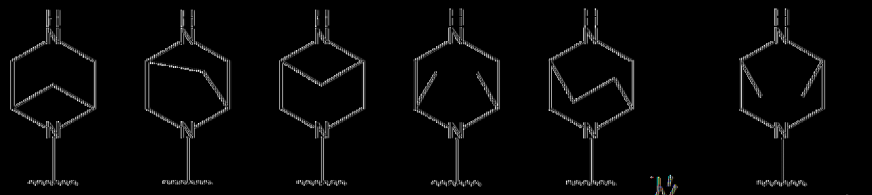
式VIIa

其中R_1、B及D_1如上文所定義；或其醫藥學上可接受之鹽。

【0025】 如本文所用，術語鹵素意謂氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。如本文所用，術語烷基意謂具有一個至指定碳原子數之飽和直鏈或分支鏈單價烴基，例如「C_{1-4}烷基」或「C_{1-3}烷基」。烷基之實例包括但不限於甲基、乙基、丙基、1-丙基、異丙基、丁基及異丁基。如本文所

用，術語環烷基意謂含有指定碳原子數之飽和環狀單價烴基，例如「C_{4-6}環烷基」。如本文所用，術語雜烷基意謂含有指定原子數(包括碳原子及一或多個雜原子兩者)之飽和直鏈或分支鏈單價烴基，例如「C_{2-3}雜烷基」及「C_{2-4}雜烷基」。舉例而言，C_4雜烷基意謂含有至少一個碳原子及至少一個雜原子之飽和直鏈或分支鏈單價烴基，其中碳及雜原子之總數總計達4個原子。如本文所用，術語雜環烷基意謂含有指定原子數(包括碳原子及一或多個雜原子兩者)之飽和環狀雜烷基，例如「C_{4-6}雜環烷基」。雜原子之實例包括但不限於氮及氧。

[0026] 對於R_1，N連接之哌啶(或哌啶)視情況由C_{1-3}烷基橋聯。如本文所用，關於R_1基團之術語「橋聯」意謂R_1基團為C_{1-3}烷基與N連接之哌啶環之兩個不相鄰原子連接的雙環。橋聯的N連接之哌啶環基團之實例包括但不限於：



、、、、、及。

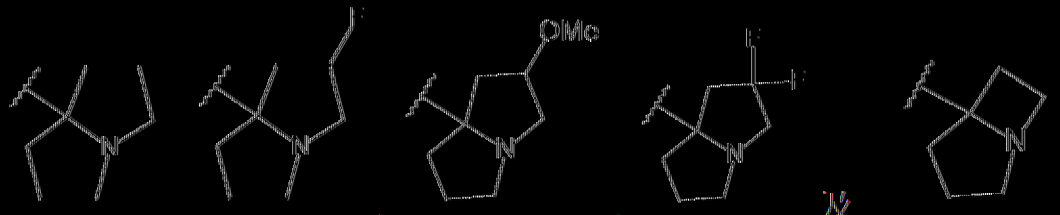
[0027] 當充當橋聯基團時，C_{1-3}烷基可視情況如所定義經取代，例如經鹵素(如氟)取代，諸如：

。

[0028] 在R_1中，N連接之哌啶基團未指定經由碳或氮鍵合且可為二者中之一者。類似地，R_1之C_{2-4}雜烷基或N連接之哌啶基團上之視情況選用之取代可在碳或雜原子上。

[0029] 對於R_6而言，C_{4-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視情況與C_{1-4}烷基

稠合形成雙環。如本文所用，關於R_6基團之術語「稠合」意謂R_6基團為C_{1-4}烷基與C_{4-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基環之兩個相鄰原子連接的雙環。稠合的R_6基團之實例包括：



。

[0030] 在R_6中，C_{4-6}雜環烷基未指定經由碳或氮鍵合且可為二者中之一者。類似地，R_6 C_{4-6}雜環烷基上之取代可在碳或雜原子上。

[0031] 在式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，A為C(H)或N；B為$C(R_1)$或N；D_1為CH_2、CH_2CH_2或$CH(CH_2CN)$；X為O或S；Y為C(CN)或N；Z為$C(R_{3c})$或N；R_1為H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}雜烷基或N連接之哌啶，其中C_{1-4}烷基、C_{1-4}雜烷基或N連接之哌啶視情況經胺基、羥基、甲基、氧雜環丁烷及C_{1-3}烷基中之一或多者取代，其中C_{1-3}烷基視情況經一或多個鹵素、羥基、甲基、羥甲基、甲氧基、環內基、氧雜環丁烷或胺基取代，且其中N連接之哌啶視情況由C_{1-3}烷基橋聯；R_2為H、鹵素或甲基；R_{3a}、R_{3b}及R_{3c}各自獨立地為H或鹵素；及R_4為H、甲基、CH_2OH、OR_5 R_6或OR_6，其中R_5為CH_2、$CH(CH_3)$或CH_2CH_2，其中R_6為H、C_{1-3}烷基、C_{2-3}雜環烷基、C_{4-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基，其中C_{1-3}烷基、C_{4-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視情況經一或多個鹵素、羥基、甲氧基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烯基取代，其中C_{1-4}烷基視情況經一或多個鹵素或羥基取代，其中C_{4-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視情況與C_{1-4}烷基稠合形成雙環，且其中若R_4為H，則R_1不為H。

[0032] 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa或VIII之化合物或其醫藥學

上可接受之鹽之一實施例中，A為-N-。

【0033】 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa或VIII之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，A為-C(H)-。

【0034】 在式I、Ia、IV、Iva、V、Va、VI、Via、VII或VIIa之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，B為-N-。

【0035】 在式I、Ia、IV、Iva、V、Va、VI、Via、VII或VIIa之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，B為-CH-。

【0036】 在式I、Ia、IV、Iva、V、Va、VI、Via、VII或VIIa之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，B為-C(R_4)-。

【0037】 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、Iva、V、Va、VI、Via、VII或VIIa之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，D_1為-CH_2-。

【0038】 在式I、Ia、II、IIa、III或IIIa之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，X為-S-。

【0039】 在式I、Ia、II、IIa、III或IIIa之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，Y為-C(CN)-。

【0040】 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV或Iva中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，Z為-C(R_{3c})-。

【0041】 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV或IVa中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，Z為-N-。

【0042】 在式I、II、III、IV、V或VII中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，G為-C(R_{3b})-。

【0043】 在式I、II、III、IV、V或VII中之任一者之化合物或其醫

藥學上可接受之鹽之一實施例中，G為-N-。

【0044】 在式I、II、III、IV或VII中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，G為-N-，且Z為-C(R_{3c})-。

【0045】 在式I、II、III、IV、V或VII中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，G為-C(R_{3b})-。

【0046】 在式I、II、III、IV或VII中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，G為-C(R_{3b})-，且Z為-N-。

【0047】 在式I、II、III或IV中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_{3b}為F。

【0048】 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_1為H。

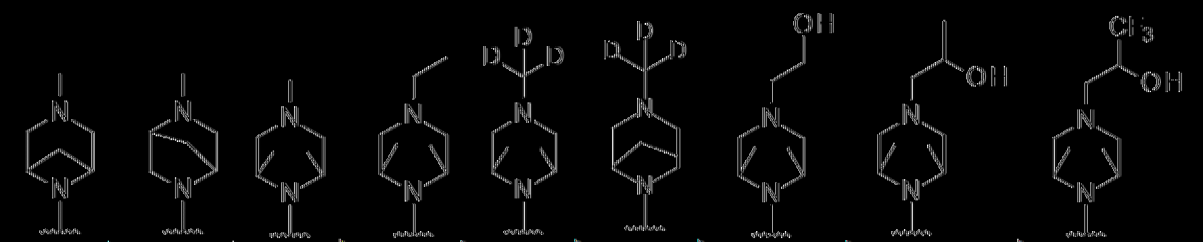
【0049】 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_1為N-連接之哌啉，其可如上文所定義視情況經取代。

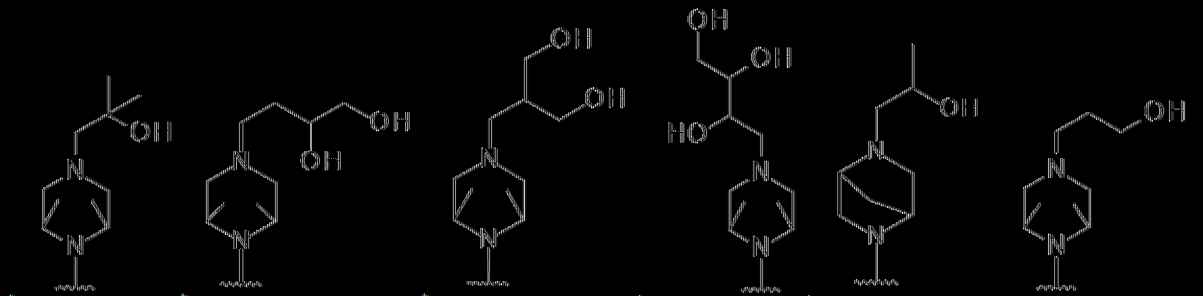
【0050】 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_1為由C_{1-3}烷基橋聯之視情況經取代之N-連接之哌啉。

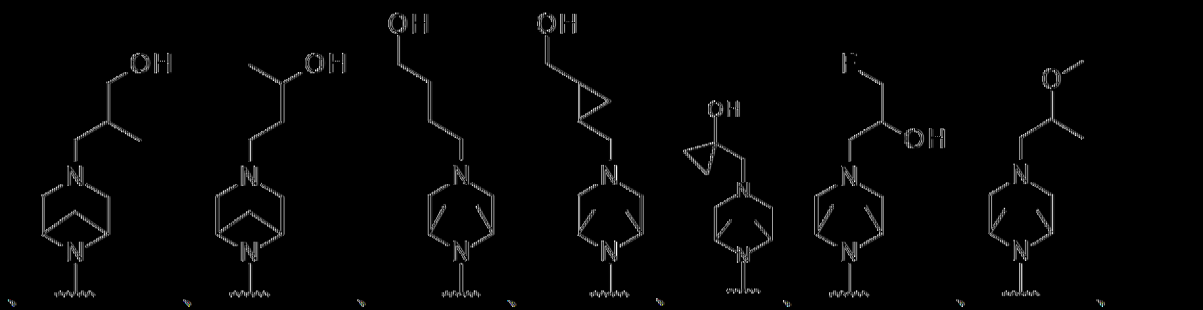
【0051】 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_1為經甲基、三氘甲基或C_{1-3}烷基中之一或多者取代之N-連接之哌啉，其中該C_{1-3}烷基視情況經一或多個鹵素、羥基、甲基、羥甲基、甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、-O-三氘甲基、環丙基、氧雜環丁

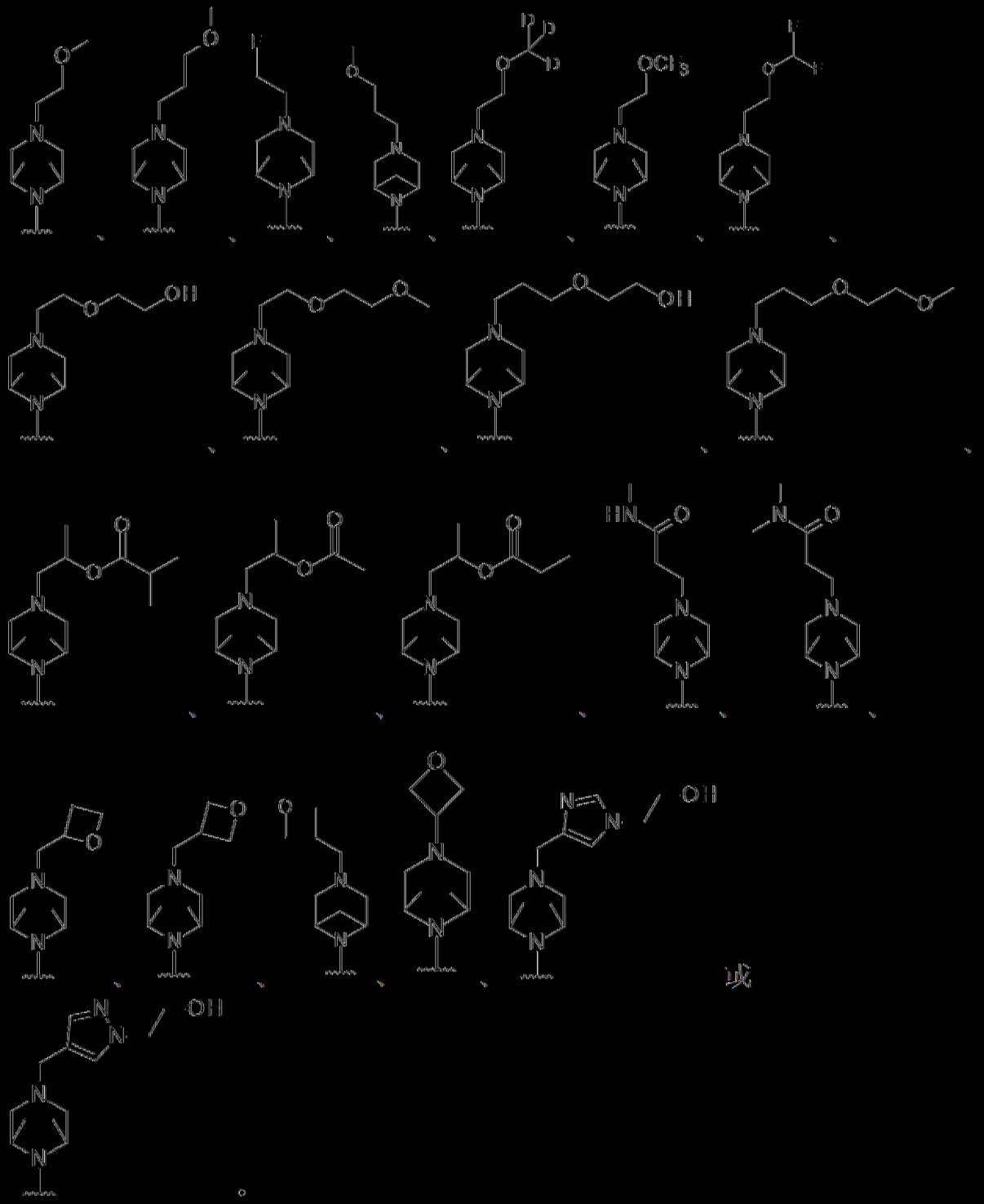
烷、吡唑、咪唑、$CONR_7R_7$、$O(CH_2)_pOC_{1-3}$烷基、$O(CH_2)_pOH$或$OCOC_{1-3}$烷基取代，且其中該環丙基、咪唑或吡唑各自視情況經鹵基或經一或多個鹵基取代之C_{1-3}烷基取代，且其中該N連接之哌啶由C_{1-3}烷基橋聯；或其醫藥學上可接受之鹽。

[0052] 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_1選自

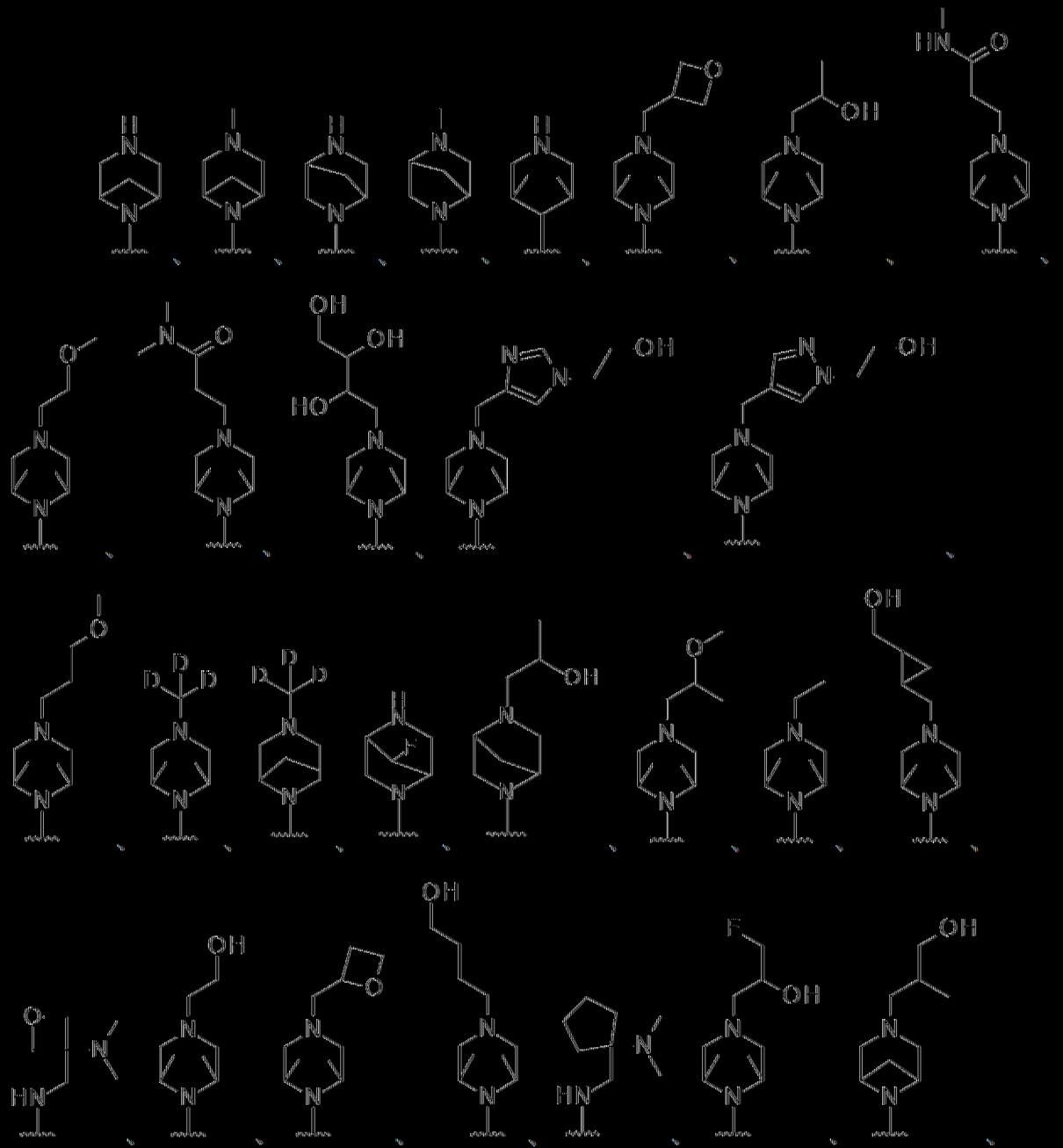


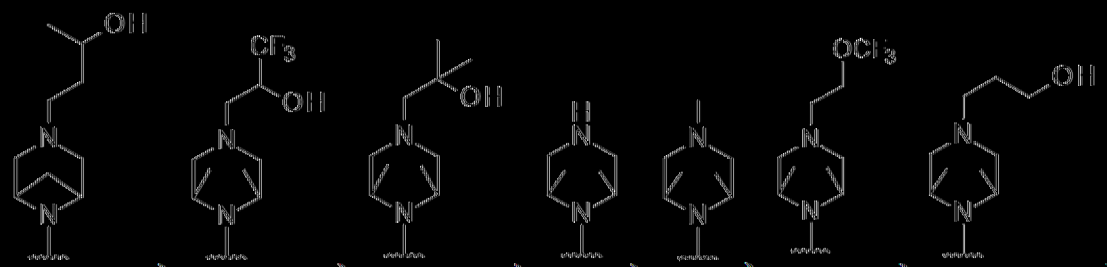


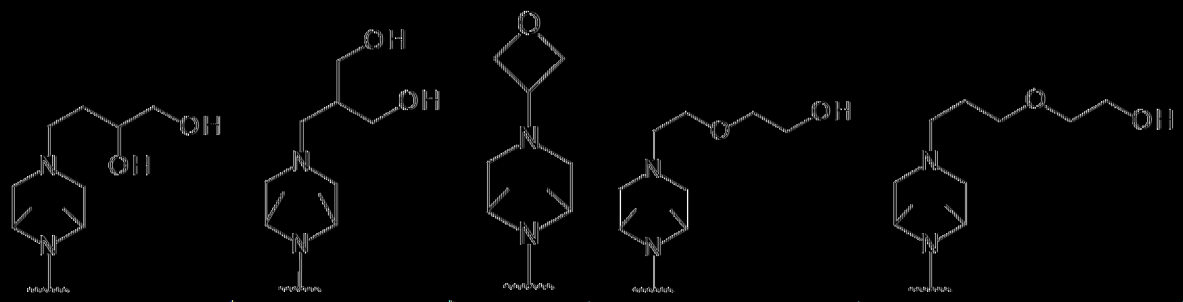


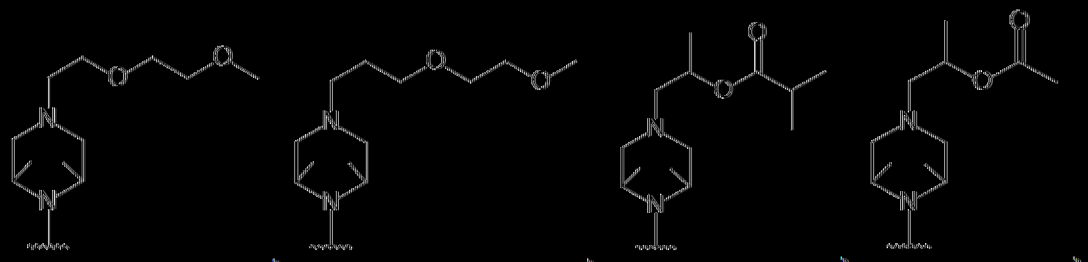


[0053] 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_1為H、甲氧基、$-CH_2-CH_2-NH_2$或下式之基團：

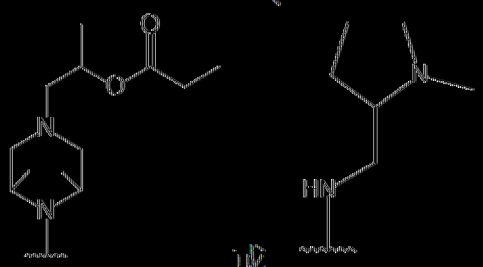






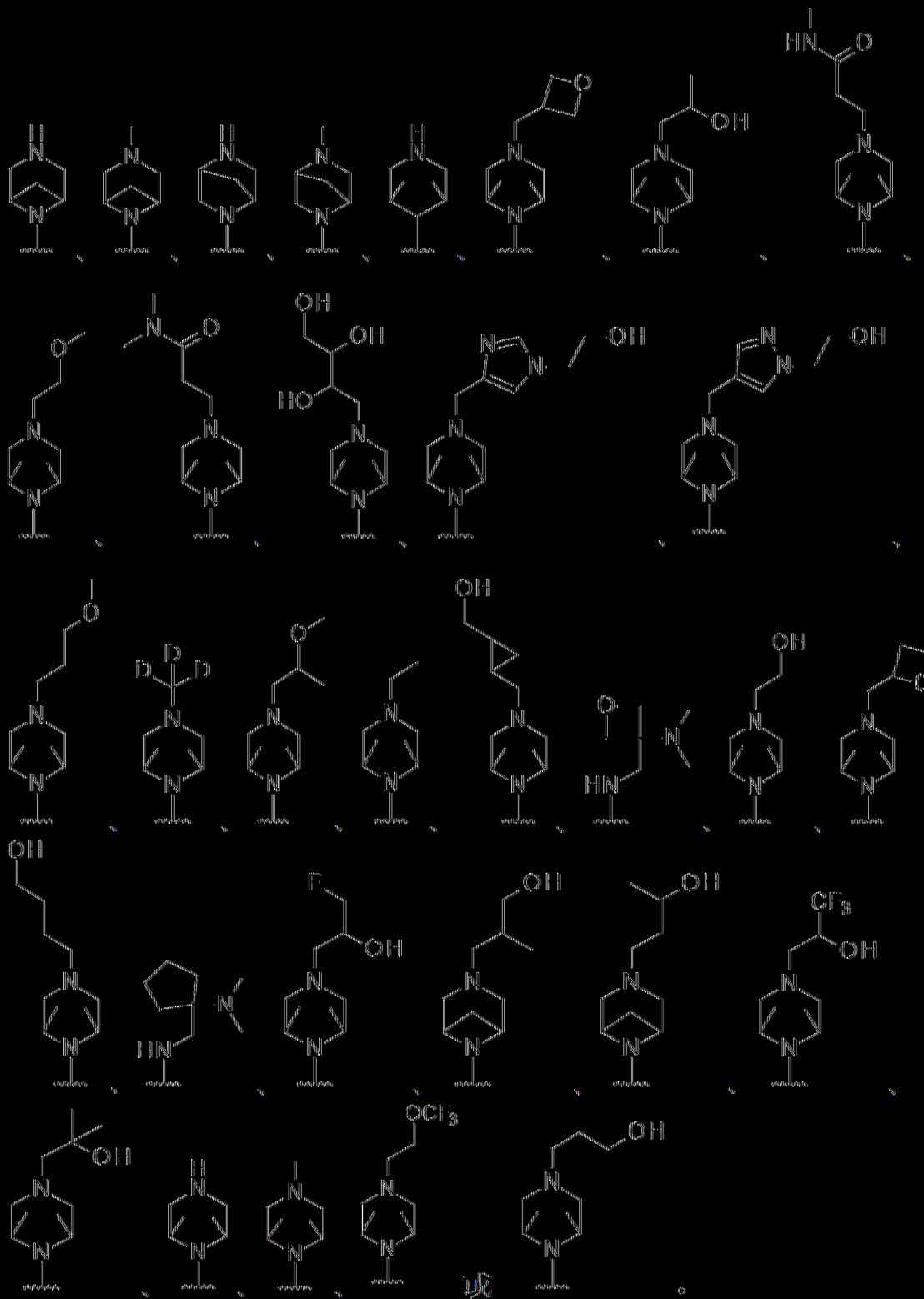


或

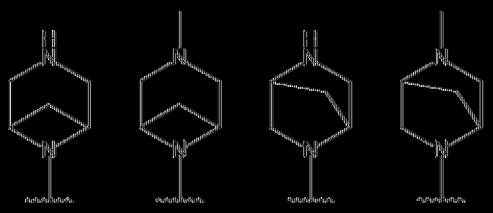


。

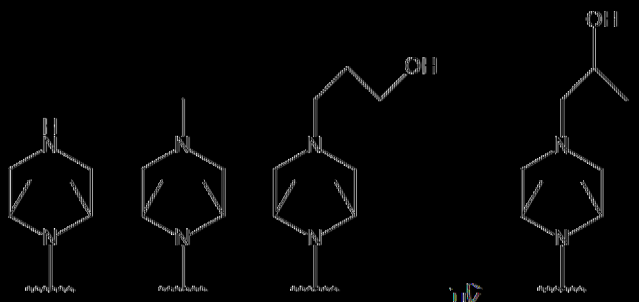
[0054] 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_1為



[0055] 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_1為



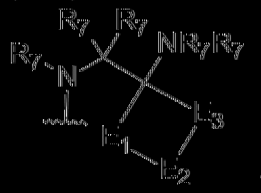
、



或

。

[0056] 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_1為H、甲氧基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}雜烷基、N-連接之哌啉、哌啶或下式之基團



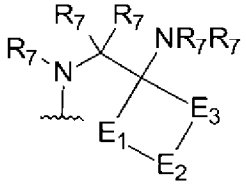
，

其中該C_{1-4}烷基、C_{2-4}雜烷基、哌啶或N-連接之哌啉視情況經胺基、羥基、甲基、三氟甲基、氧雜環丁烷或C_{1-3}烷基中之一或多者取代，其中該C_{1-3}烷基視情況經一或多個鹵素、羥基、甲基、羥甲基、甲氧基、三氟甲氧基、環內基、氧雜環丁烷、吡唑、咪唑、胺基、-$CONR_7R_7$取代，其中該哌啶或該N-連接之哌啉視情況由C_{1-3}烷基橋聯，且其中該環內基、咪唑或吡唑各自視情況經一或多個羥基取代之C_{1-3}烷基取代。

[0057] 在式I、Ia、II、IIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_1為H、甲基、-CH_2-OH、-O-R_5-R_6或-O-R_6，其中R_5為-CH_2-、-$CH_2(CH_3)$-或-CH_2-

CH_2-，其中R_6為H、C_{1-3}烷基、C_{2-3}雜環烷基、C_{4-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基，其中C_{1-3}烷基、C_{4-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視情況經一或多個鹵素、羥基、甲氧基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烯基取代，其中C_{1-4}烷基視情況經一或多個鹵素或羥基取代，其中C_{4-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視情況與C_{1-4}烷基稠合形成雙環，且其中若R_4為H，則R_1不為H。

【0058】在式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_{3a}、R_{3b}及R_{3c}各自獨立地為H或鹵素；及R_1為H、甲氧基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}雜烷基、N-連接之哌啡、哌啶或下式之基團

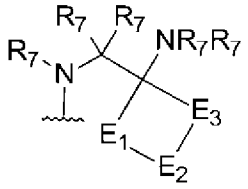


，

其中C_{1-4}烷基、C_{2-4}雜烷基、哌啶或N-連接之哌啡視情況經胺基、羥基、甲基、三氘甲基、氧雜環丁烷或C_{1-3}烷基中之一或多者取代，其中C_{1-3}烷基視情況經一或多個鹵素、羥基、甲基、羥甲基、甲氧基、三氟甲氧基、環丙基、氧雜環丁烷、吡唑、咪唑、胺基、-$CONR_7R_7$、-O-$(CH_2)_p$-OC_{1-3}烷基、-O-$(CH_2)_p$-OH或-O-CO-C_{1-3}烷基取代，其中哌啶或N-連接之哌啡視情況由C_{1-3}烷基橋聯，且其中環丙基、咪唑或吡唑各自為視情況經一或多個羥基取代之C_{1-3}烷基取代；及R_4為H、甲基、-CH_2-OH、-O-R_5-R_6、-O-R_6或視情況經NR_7R_7取代之吖咀，其中R_5為-CH_2-、-$CH(CH_3)$-或-CH_2-CH_2-，其中R_6為H、C_{1-3}烷基、C_{2-3}雜烷基、C_{3-6}環烷基、C_{4-6}雜環烷基或2-側氧基-1,3-二氫苯并咪唑，其中C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視情況經一或多個鹵素、羥基、甲氧基、NR_7R_7、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烯基取代，其中C_{1-4}烷基視情況經一或多個鹵素或羥基取代，其中C_{3-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視情況與C_{1-4}烷基稠合形成雙環，或C_{3-6}環烷基或C_{4-6}雜環

烷基視情況與C_{1-3}烷基橋聯，且其中若R_4為H，則R_1不為H；或其醫藥學上可接受之鹽。

【0059】在式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_{3a}、R_{3b}及R_{3c}各自獨立地為H或鹵素；及R_1為H、甲氧基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}雜烷基、N-連接之哌啡、哌啶或下式之基團



，

其中C_{1-4}烷基、C_{2-4}雜烷基、哌啶或N-連接之哌啡視情況經胺基、羥基、甲基、三氘甲基、氧雜環丁烷或C_{1-3}烷基中之一或多者取代，其中C_{1-3}烷基視情況經一或多個鹵素、羥基、甲基、羥甲基、甲氧基、三氟甲氧基、環丙基、氧雜環丁烷、吡唑、咪唑、胺基或-$CONR_7R_7$取代，其中哌啶或N-連接之哌啡視情況由C_{1-3}烷基橋聯，且其中環丙基、咪唑或吡唑各自視情況經一或多個羥基取代之C_{1-3}烷基取代；及R_4為H、甲基、-CH_2-OH、-O-R_5-R_6、-O-R_6或視情況經NR_7R_7取代之吖咀，其中R_5為-CH_2-、-$CH(CH_3)$-或-CH_2-CH_2-，其中R_6為H、C_{1-3}烷基、C_{2-3}雜烷基、C_{3-6}環烷基、C_{4-6}雜環烷基或2-側氧基-1,3-二氫苯并咪唑，其中C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視情況經一或多個鹵素、羥基、甲氧基、NR_7R_7、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烯基取代，其中C_{1-4}烷基視情況經一或多個鹵素或羥基取代，其中C_{3-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視情況與C_{1-4}烷基稠合形成雙環，或C_{3-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視情況與C_{1-3}烷基橋聯，且其中若R_4為H，則R_1不為H；或其醫藥學上可接受之鹽。

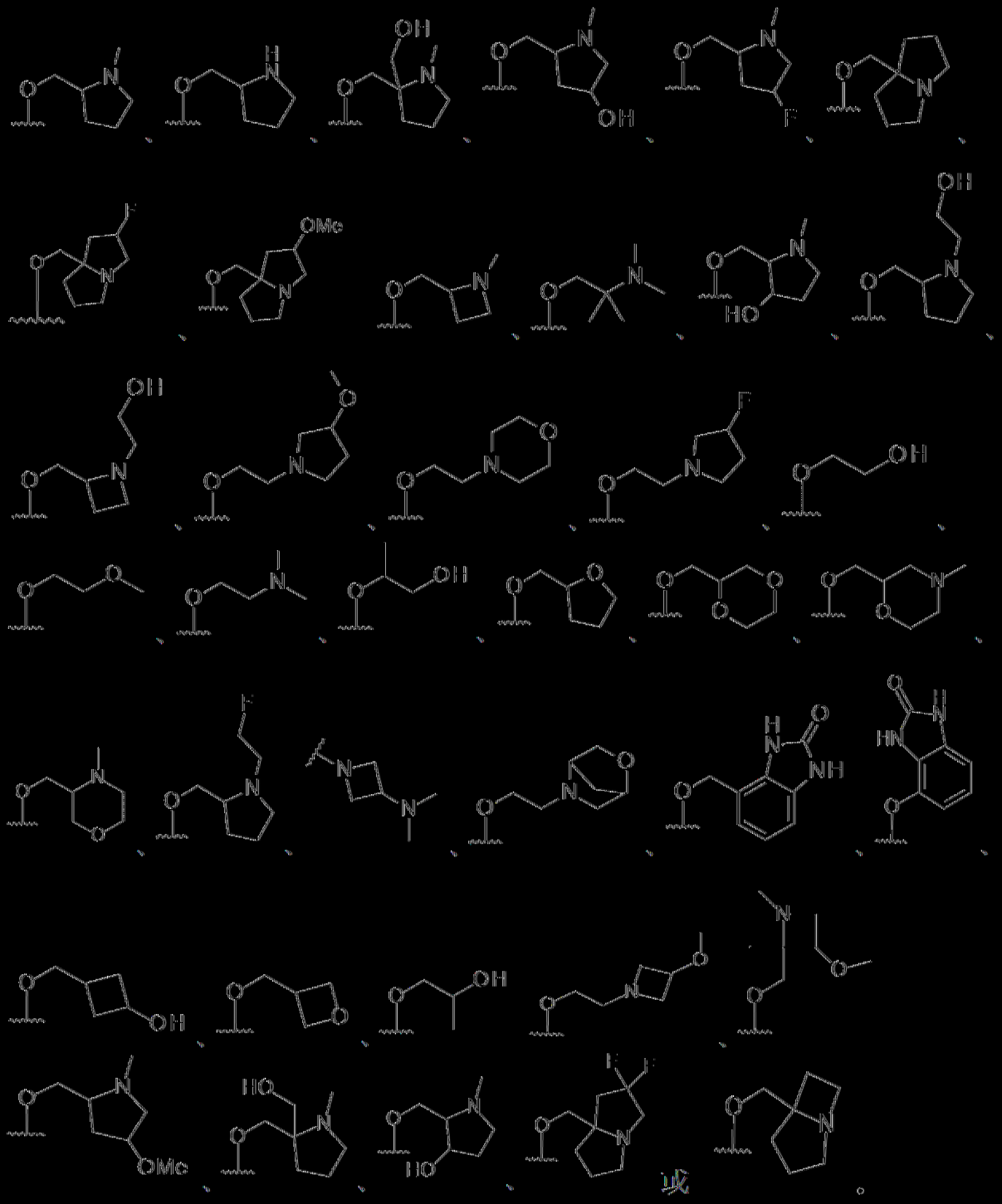
【0060】在式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_{3a}、R_{3b}及R_{3c}各自獨立地為H或鹵素；R_1為H、C_{1-4}烷基、C_{2-4}雜烷基或

N-連接之哌咁，其中C_{1-4}烷基、C_{2-4}雜烷基或N-連接之哌咁視情況經胺基、羥基、甲基、氧雜環丁烷或C_{1-3}烷基中之一或多者取代，其中C_{1-3}烷基視情況經一或多個鹵素、羥基、甲基、羥甲基、甲氧基、環丙基、氧雜環丁烷或胺基取代，且其中N-連接之哌咁視情況由C_{1-3}烷基橋聯；及R_4為H、甲基、$-CH_2-OH$、$-O-R_5-R_6$或$-O-R_6$，其中R_5為$-CH_2-$、$-CH_2(CH_3)-$或$-CH_2-CH_2-$，其中R_6為H、C_{1-3}烷基、C_{2-3}雜烷基、C_{4-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基，其中C_{1-3}烷基、C_{4-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視情況經一或多個鹵素、羥基、甲氧基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烯基取代，其中C_{1-4}烷基視情況經一或多個鹵素或羥基取代，其中C_{4-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視情況與C_{1-4}烷基稠合形成雙環，且其中若R_4為H，則R_1不為H；或其醫藥學上可接受之鹽。

【0061】 在式I、Ia、II、IIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_4為$-O-CH_2-R_6$。

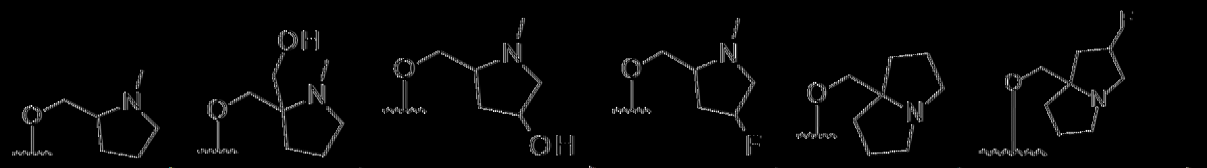
【0062】 在式II、IIa、IV或IVa之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_6為吖呾、吡咯啶、哌啶、氧雜環丁烷、四氫呋喃、味啉、環丁烷或1,4-二噁烷。

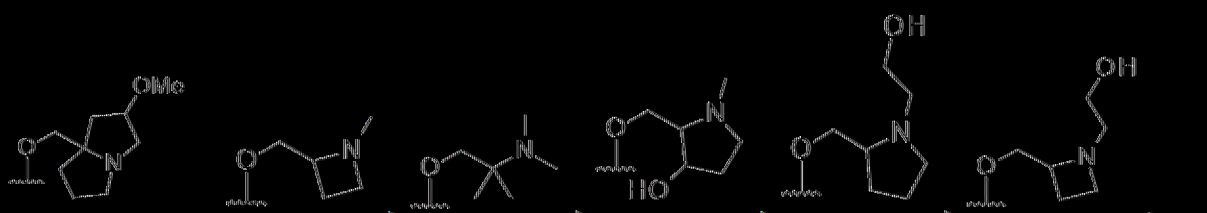
【0063】 在式I、Ia、II、IIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_4為甲基、甲氧基、$-CH_2-OH$或下式之基團

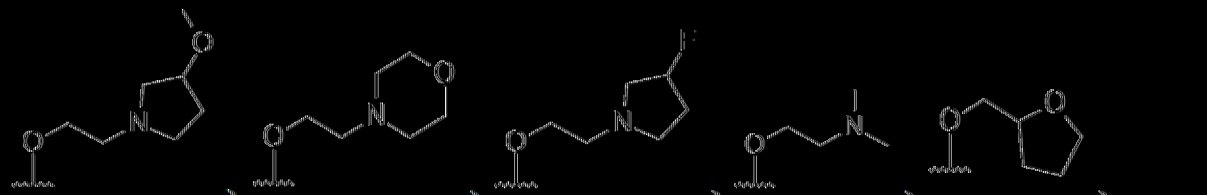


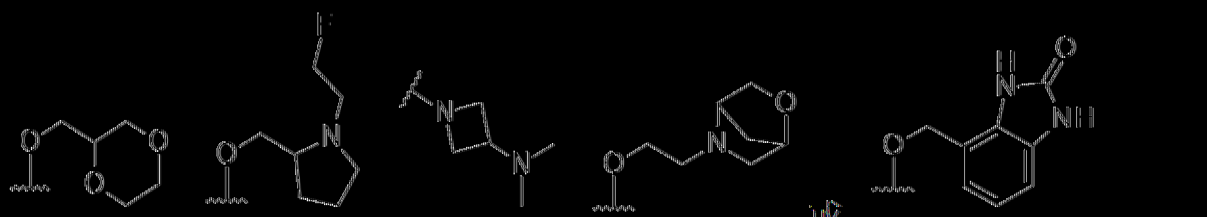
或

[0064] 在式I、Ia、II、IIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_4為





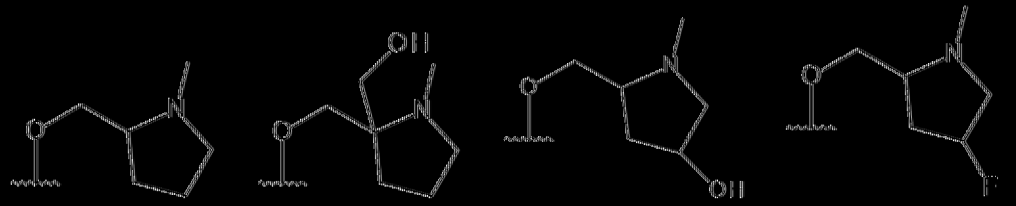


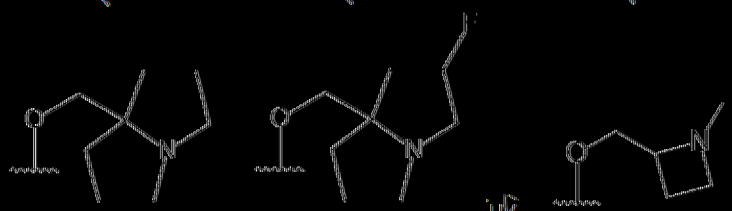


或

。

[0065] 在式I、Ia、II、IIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_4為

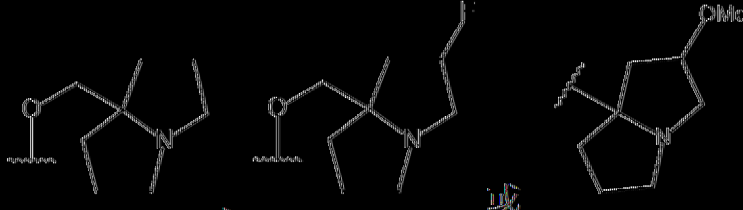




或

。

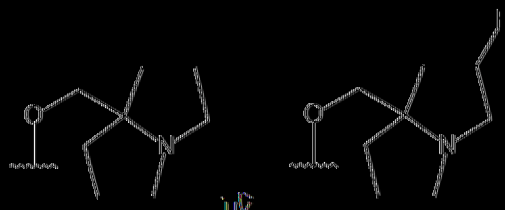
[0066] 在式I、Ia、II、IIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_4為



或

。

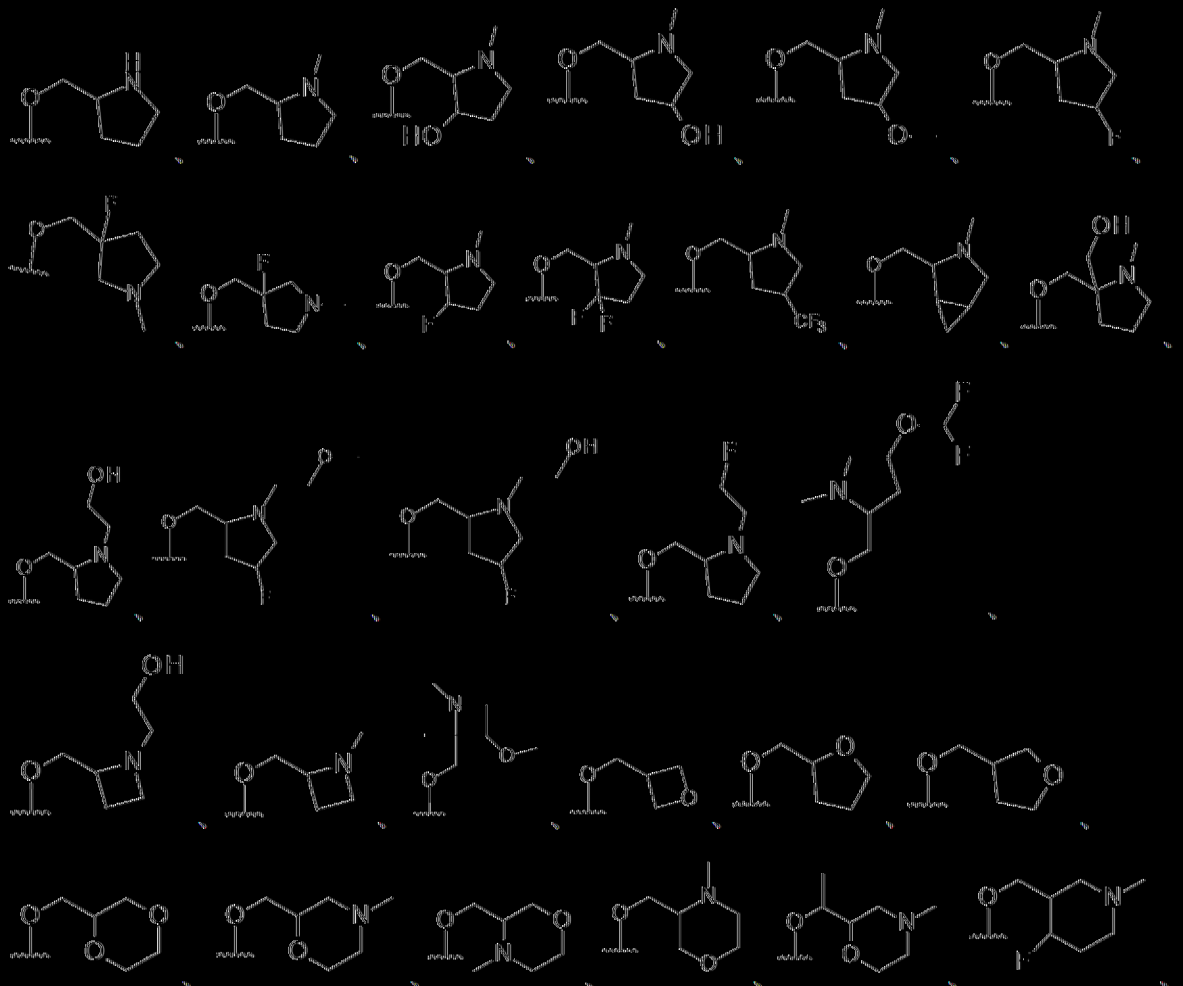
[0067] 在式I、Ia、II、IIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_4為

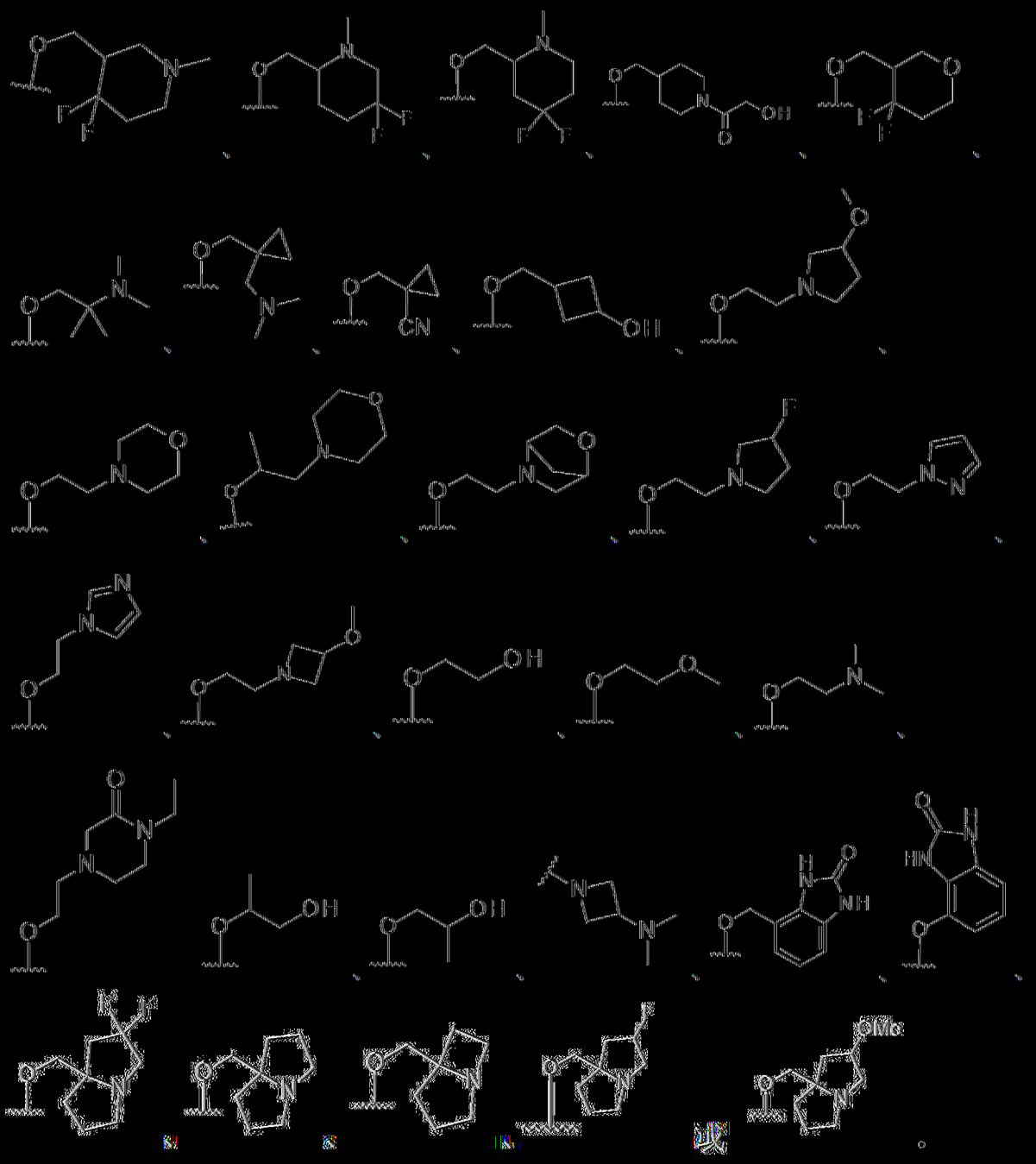


或

。

[0068] 在式I、Ia、II、IIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_4選自





[0069] 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa或VIII之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_2為F或Cl。

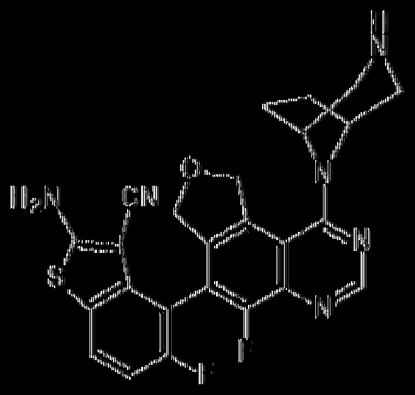
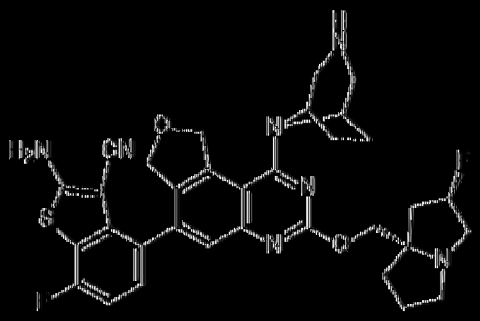
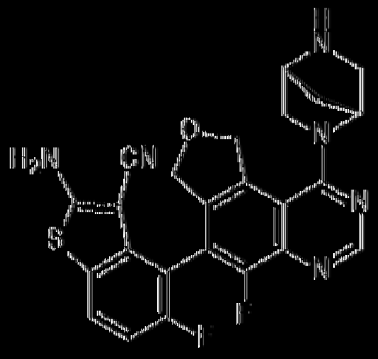
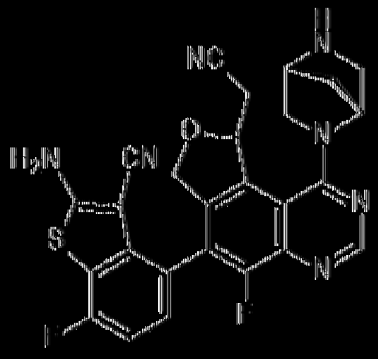
[0070] 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV或IVa之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_{3b}及R_{3c}各自獨立地為H或F。

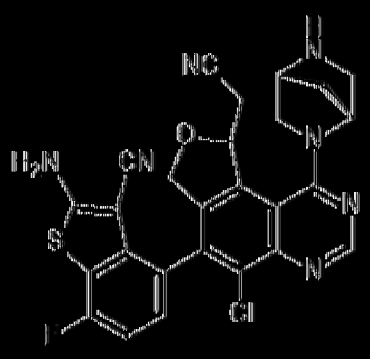
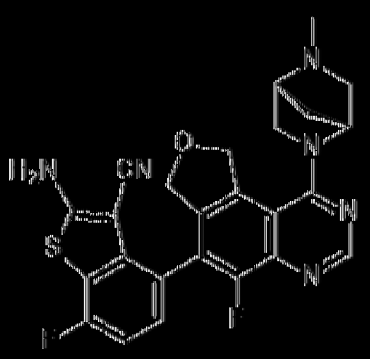
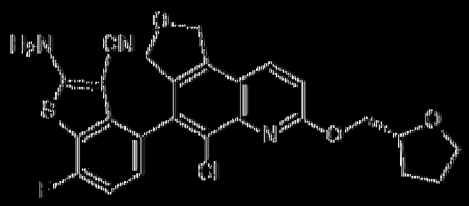
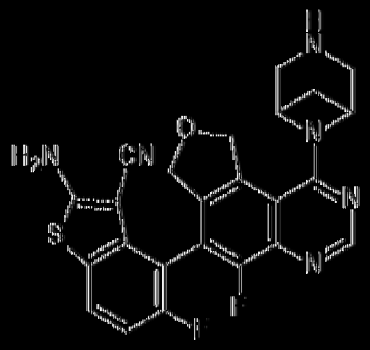
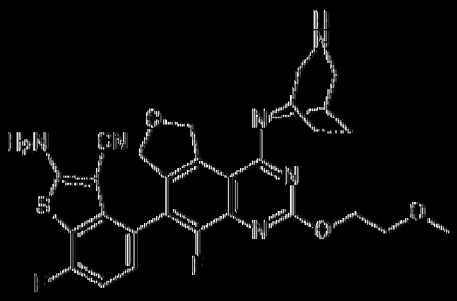
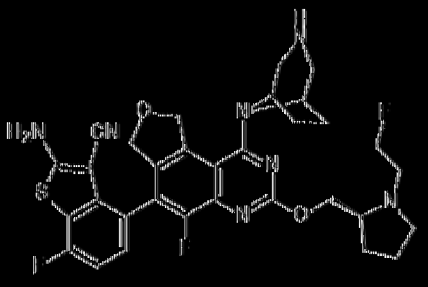
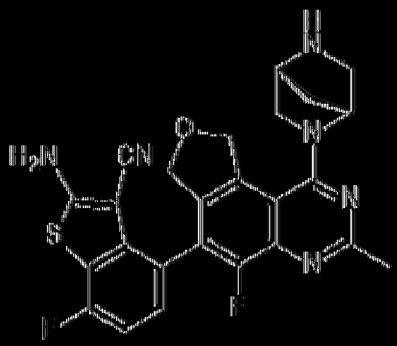
[0071] 在式I、Ia、II或IIa之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，X為S，Y為-C(CN)-，R_2為F或Cl，R_{3a}為H，R_{3b}為H，R_{3c}為F，且D_1為$-CH_2-$。

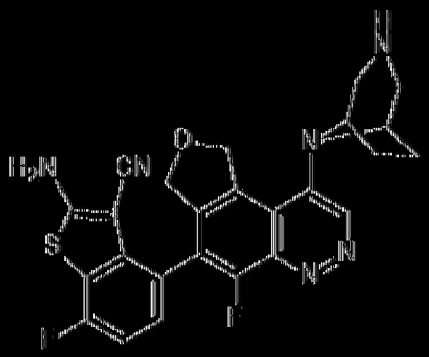
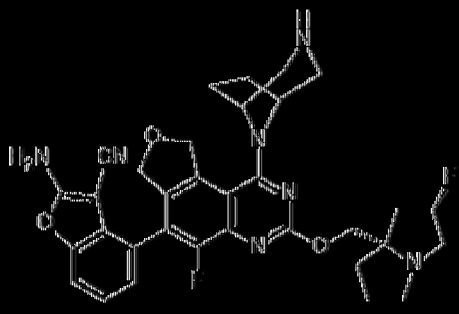
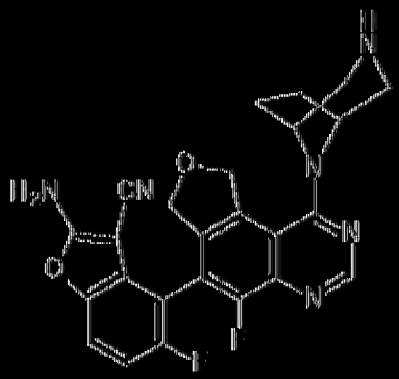
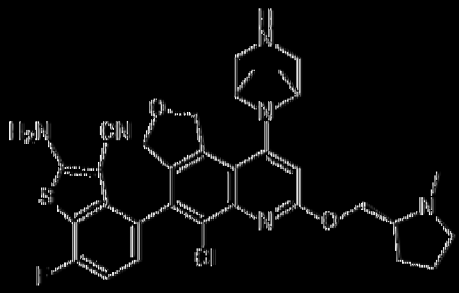
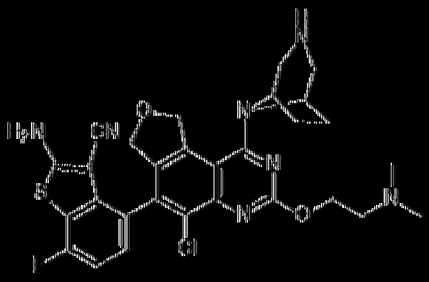
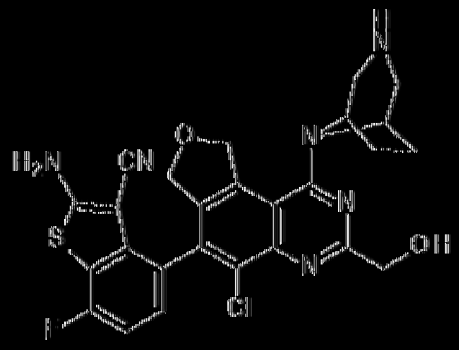
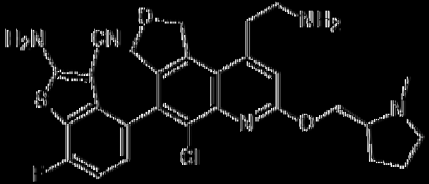
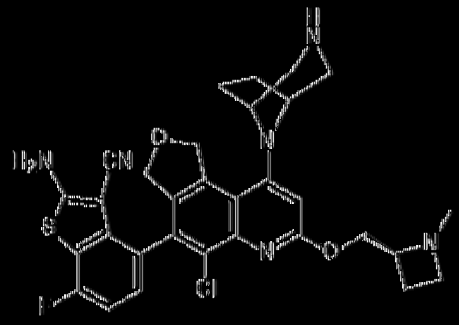
[0072] 在式I-VIII (包括Ia-VIIa)之化合物之上述實施例中，化學圖式以平面顯示，無對掌性資訊。此等化合物通常具有多個對掌性中心，且預期以具有對掌性中心之各種組合之各種形式存在。另外，此等化合物具有可存在且包括於本文中之各種鏡像異構物、非鏡像異構物及滯轉異構物。

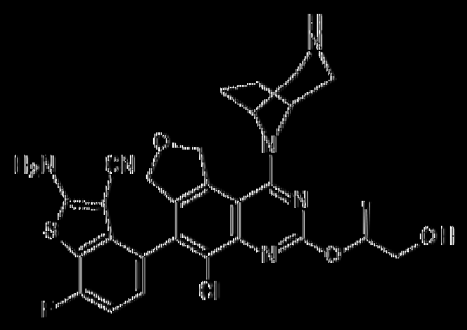
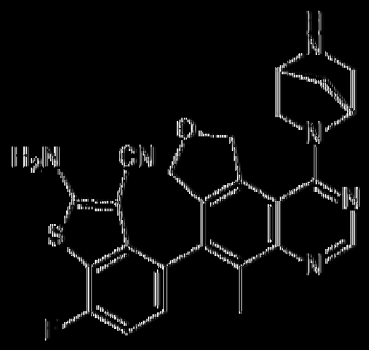
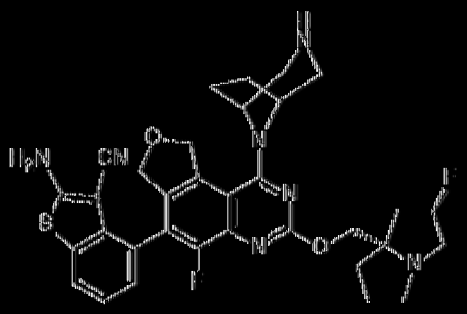
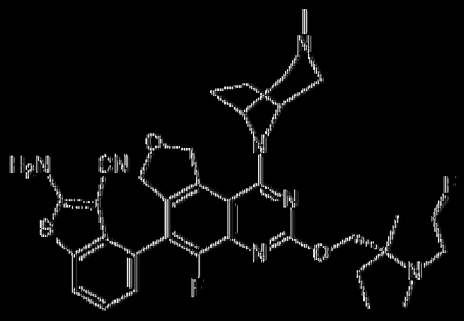
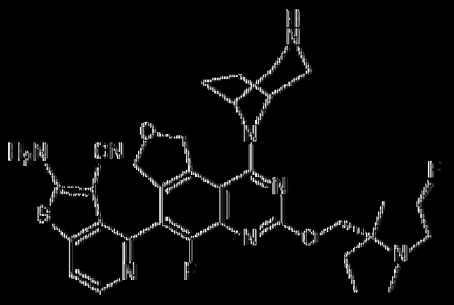
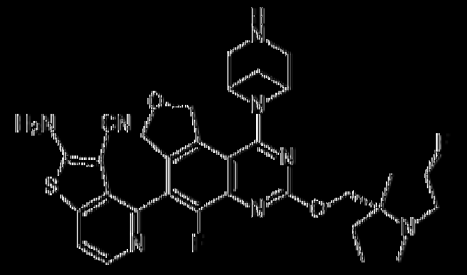
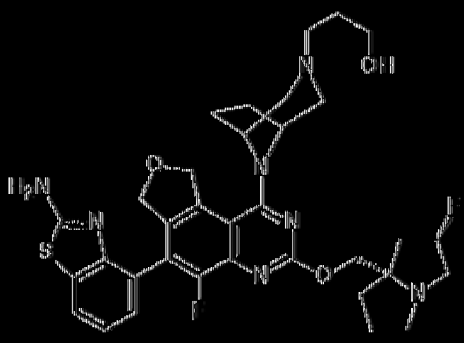
[0073] 本文所描述之化合物之實例包括表A之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

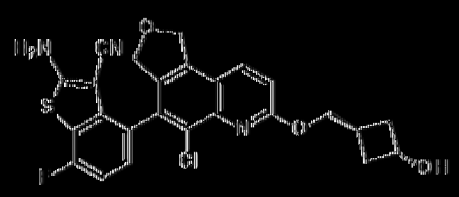
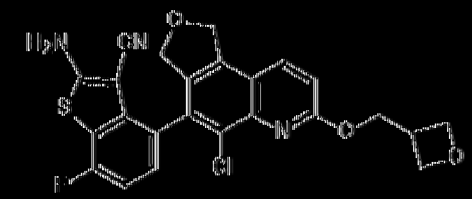
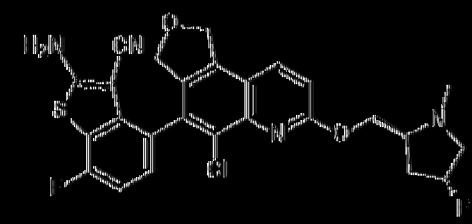
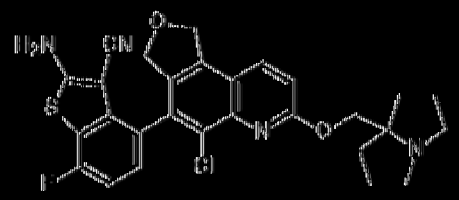
表A：實例化合物

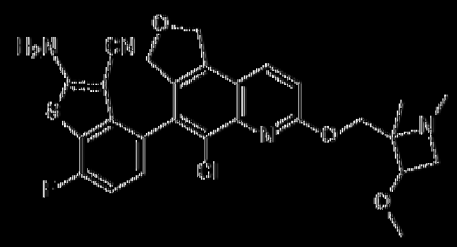
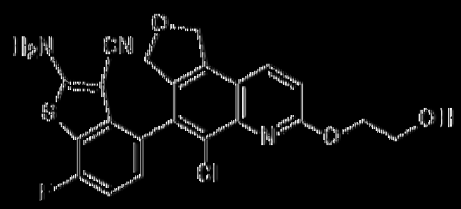
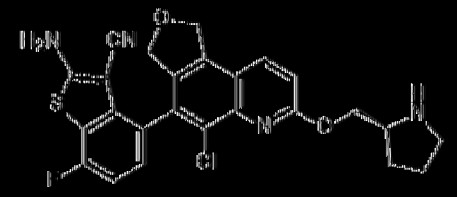
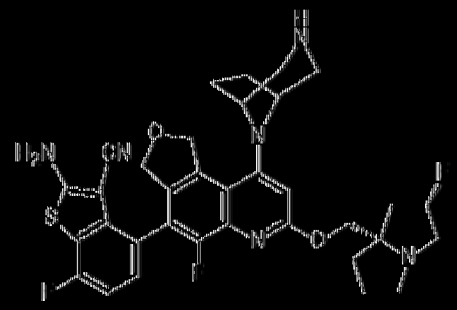
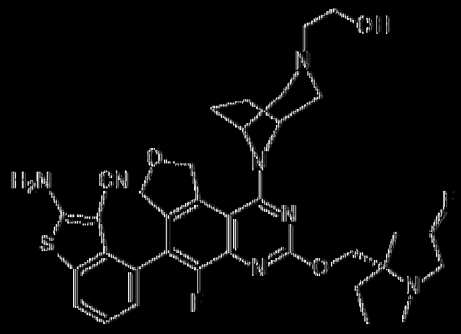
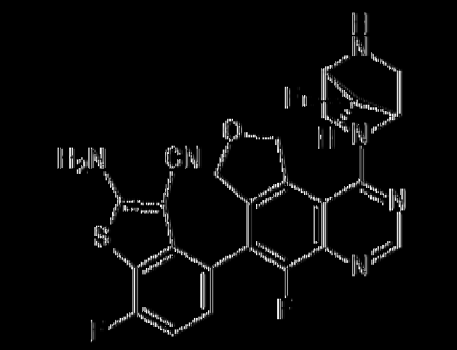
實例編號	化合物	實例編號	化合物
1		2	
3		4	

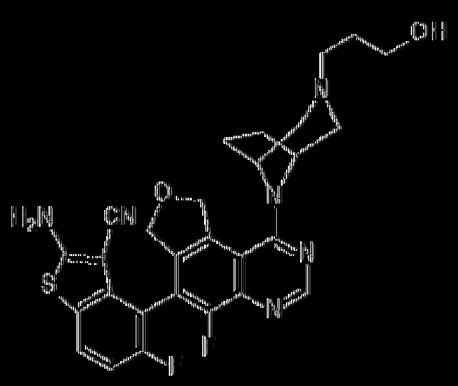
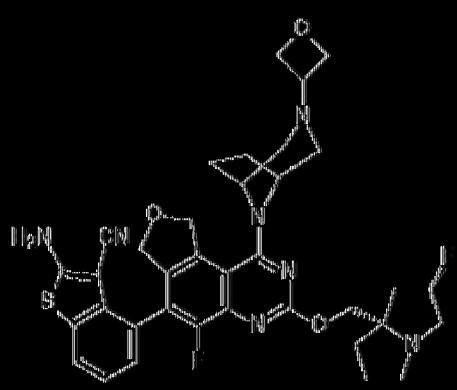
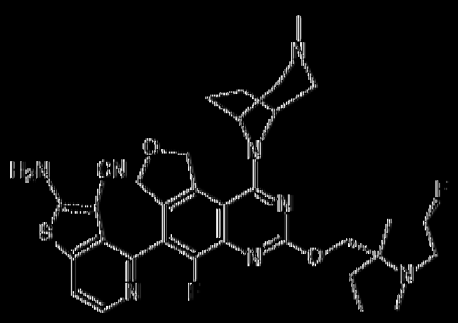
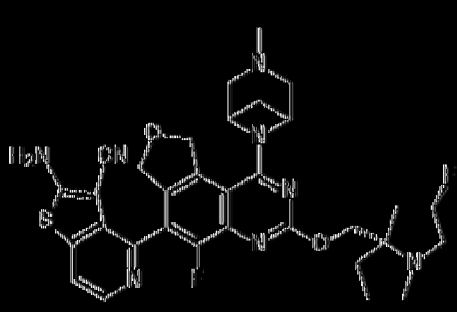
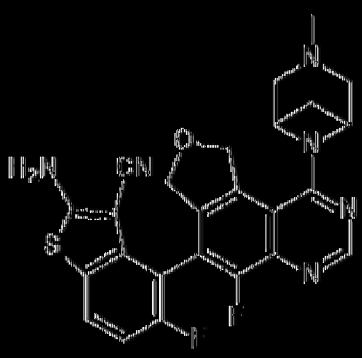
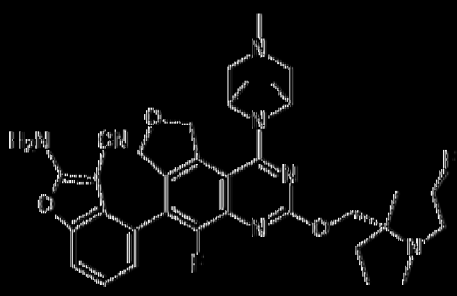
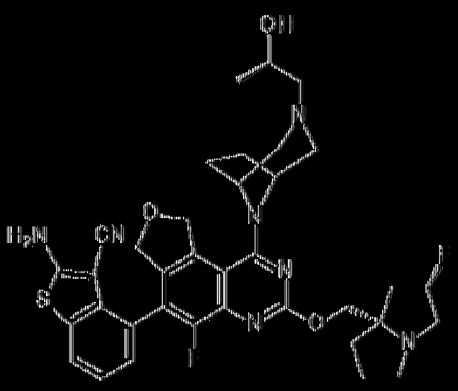
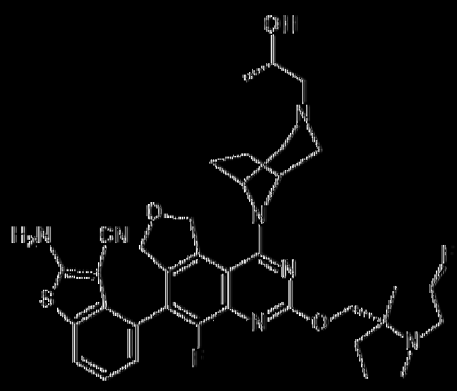
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	

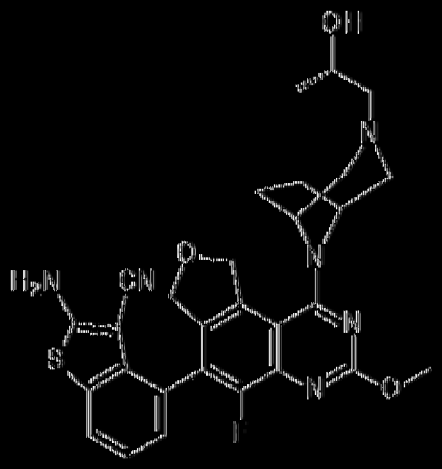
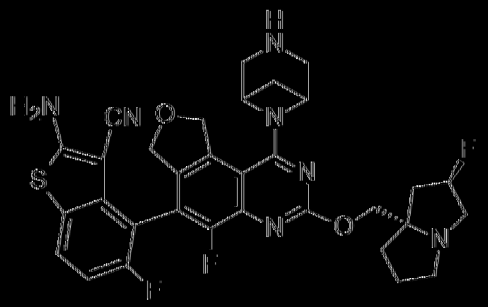
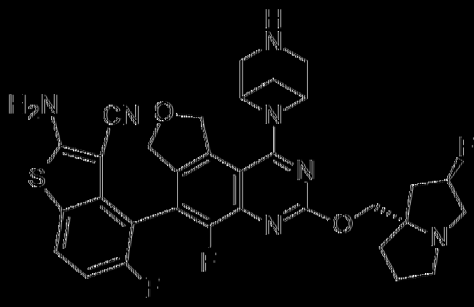
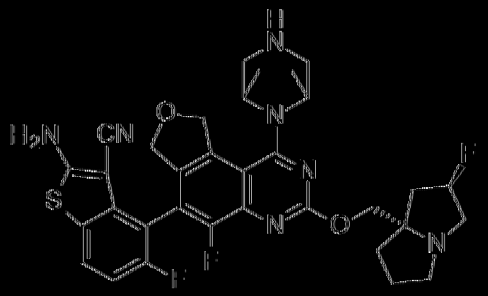
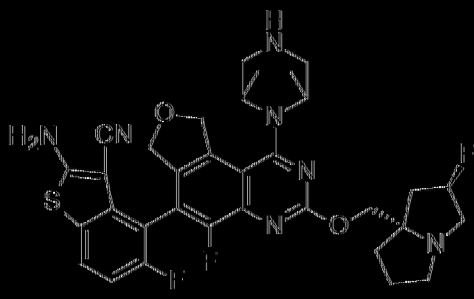
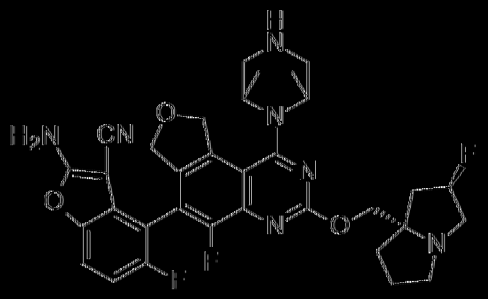
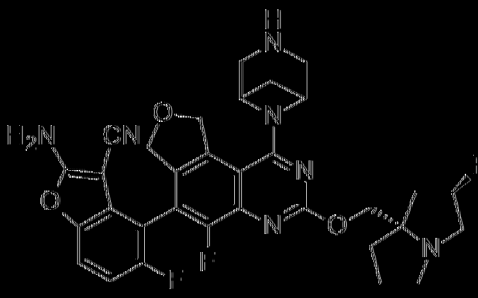
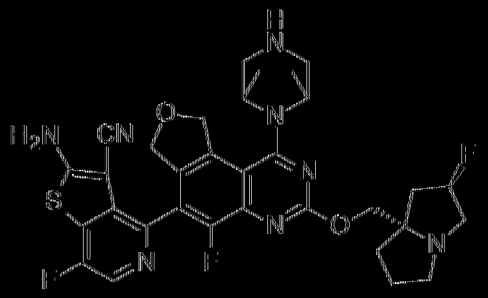
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	

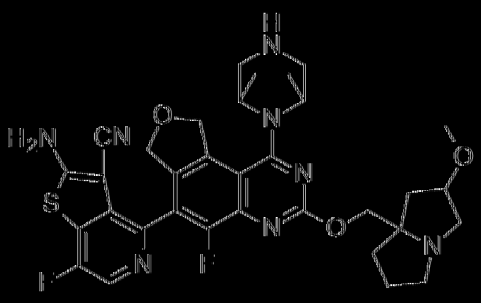
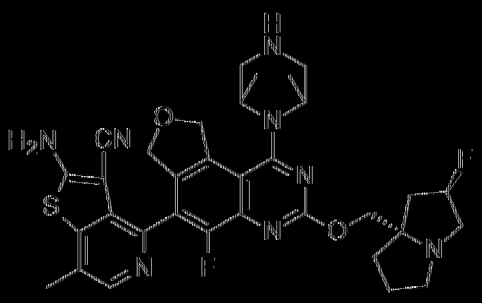
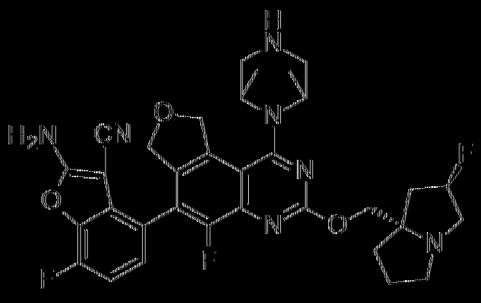
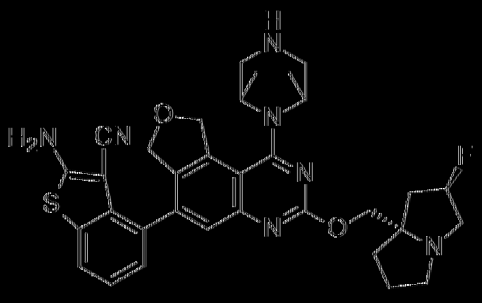
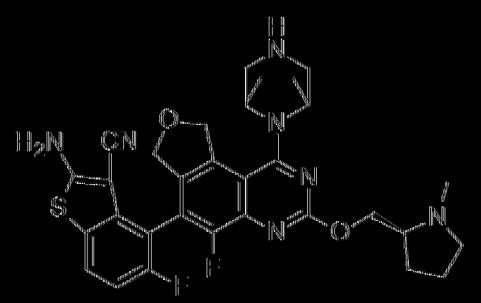
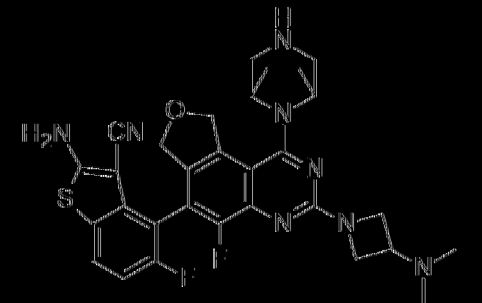
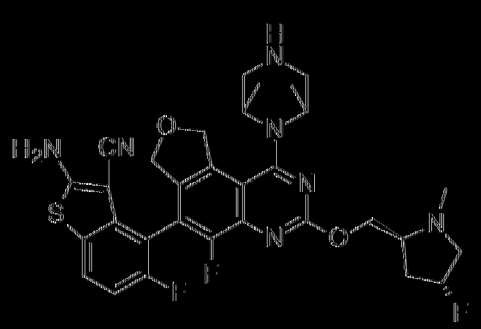
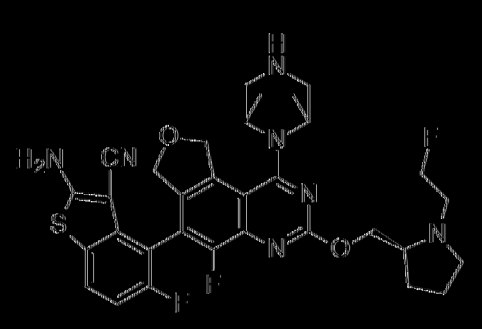
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	

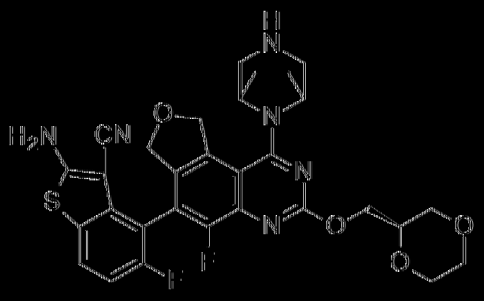
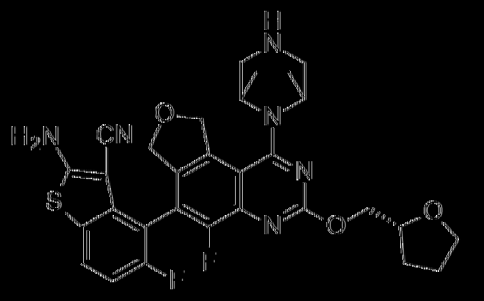
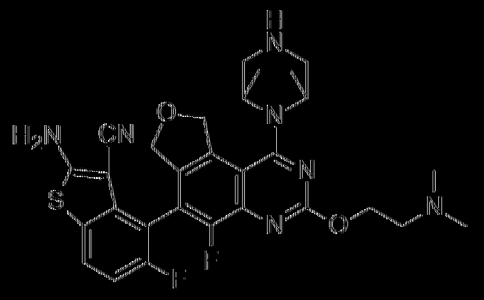
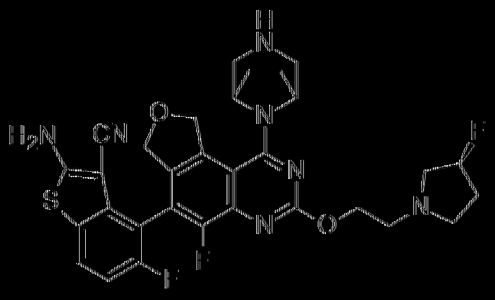
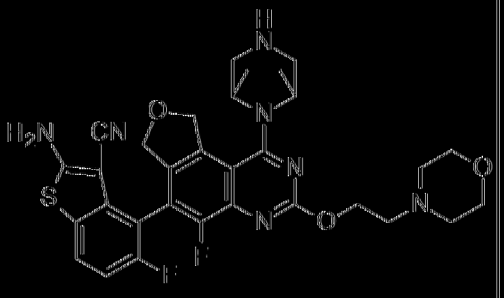
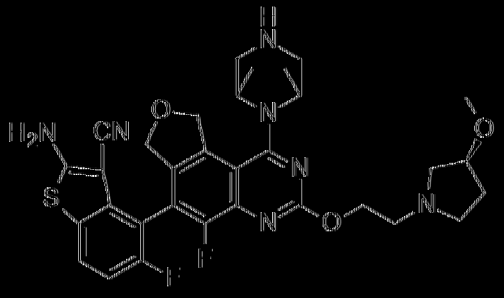
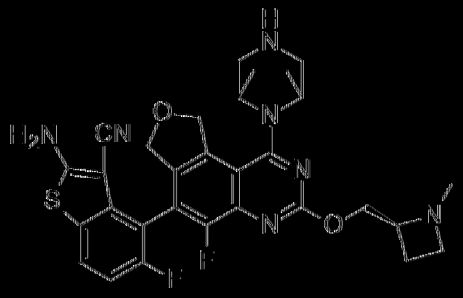
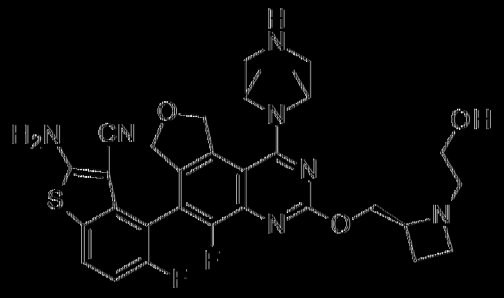
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	

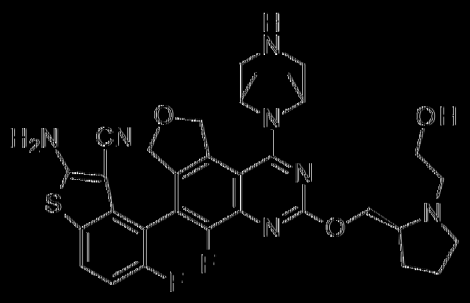
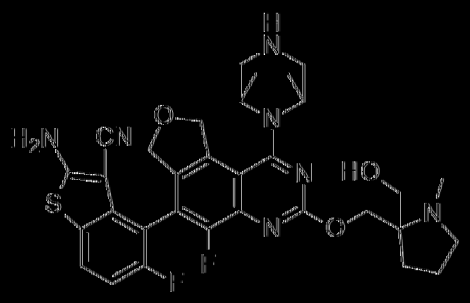
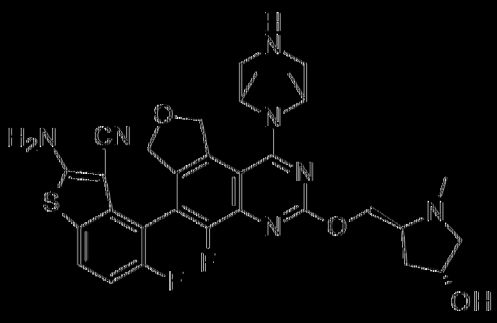
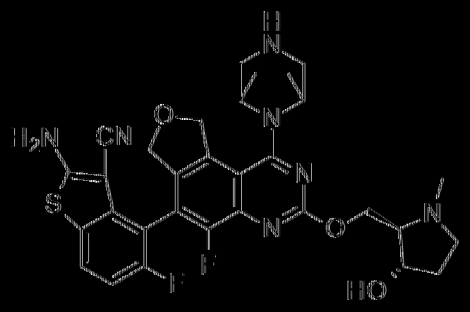
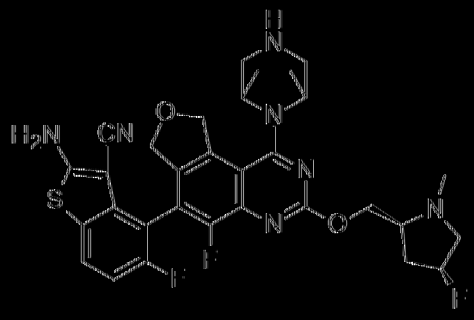
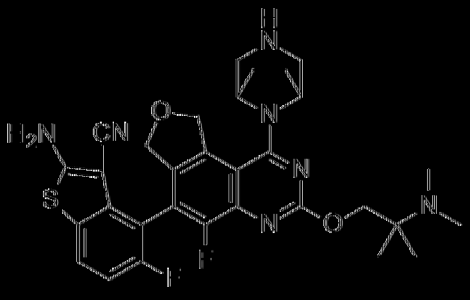
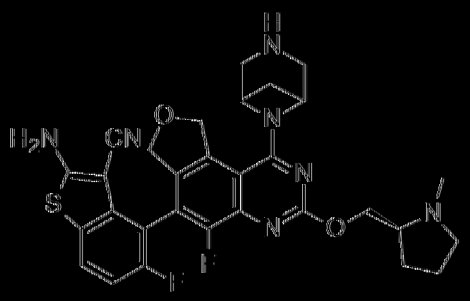
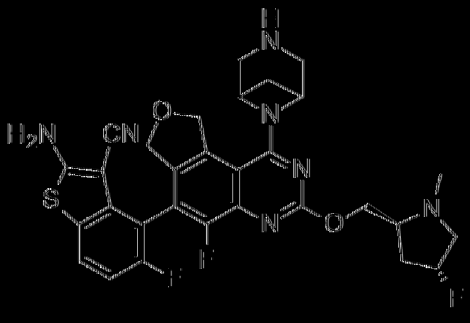
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	

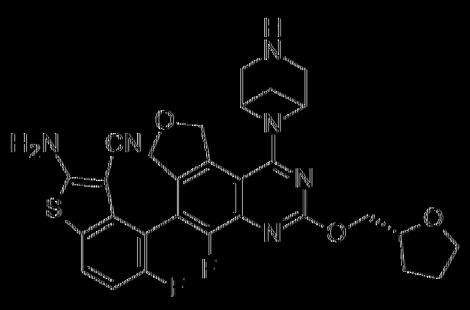
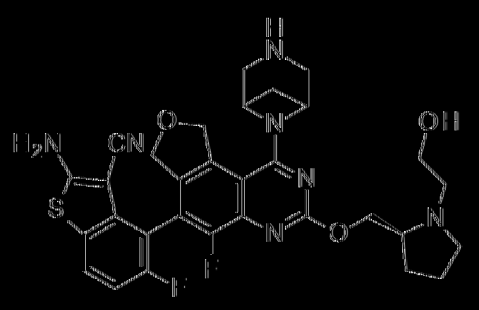
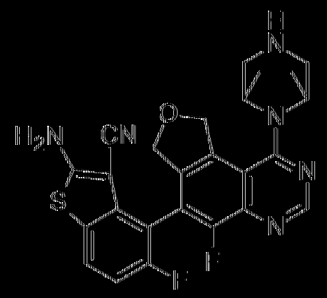
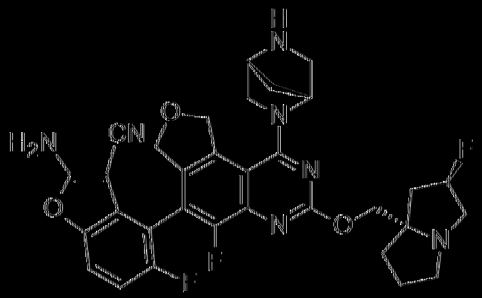
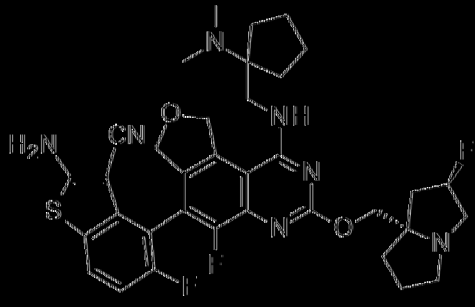
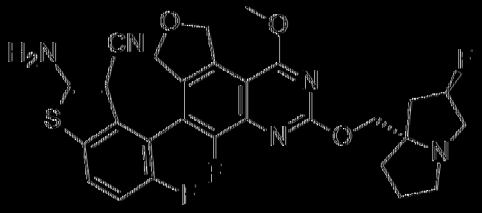
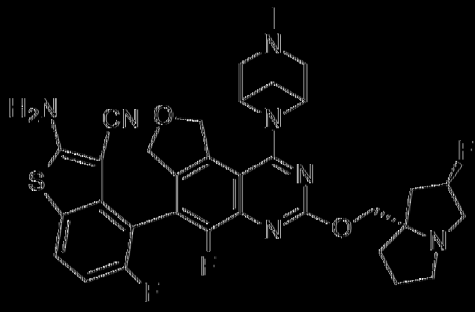
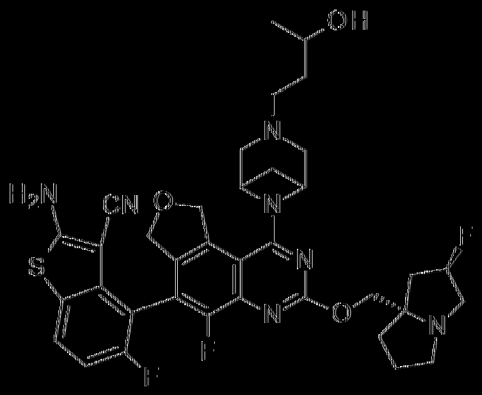
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	

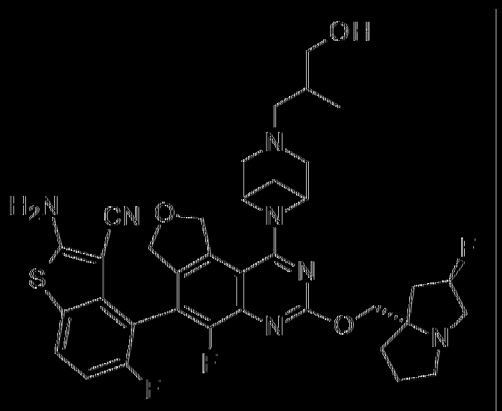
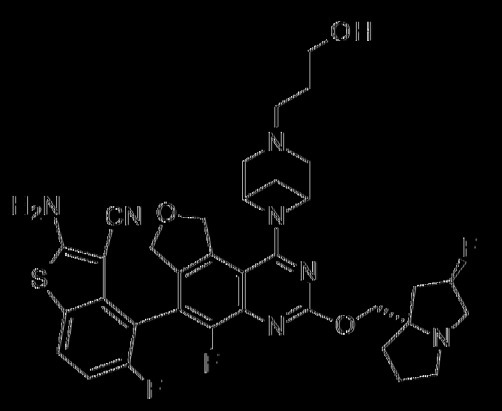
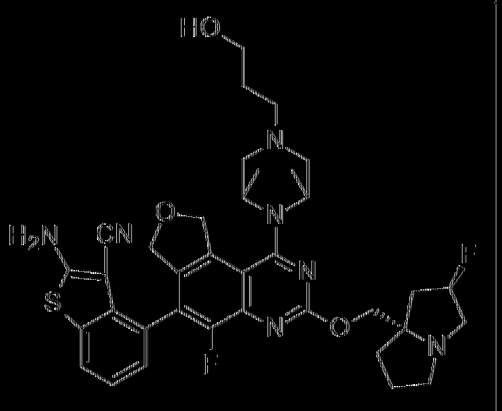
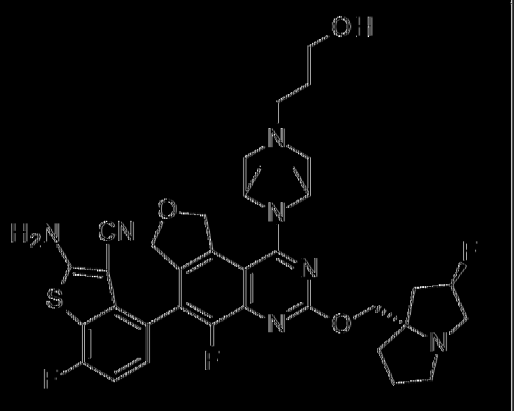
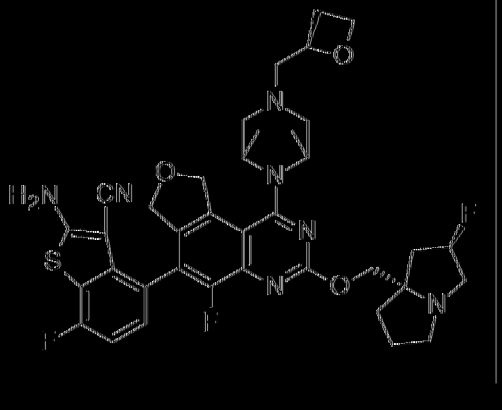
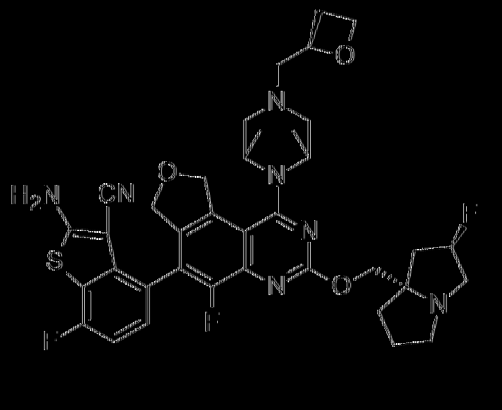
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	

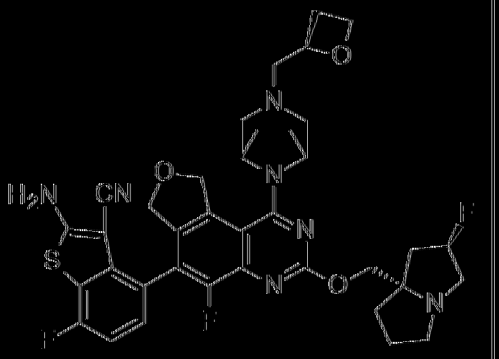
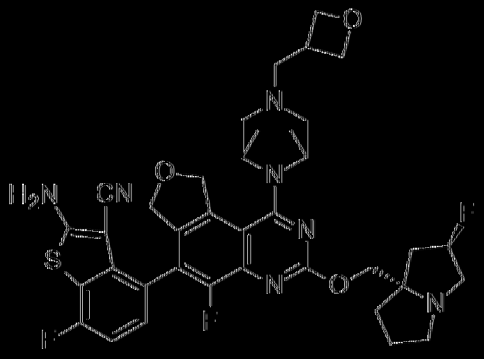
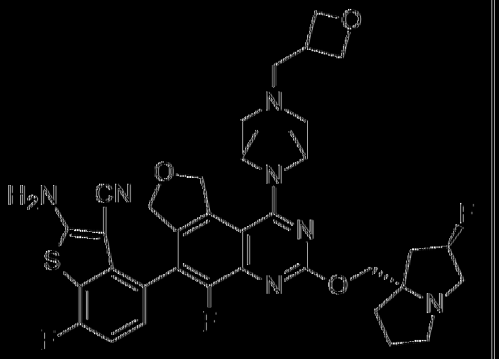
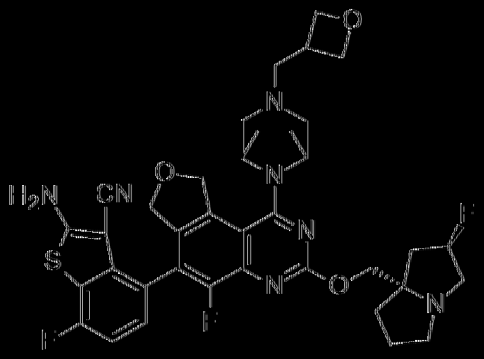
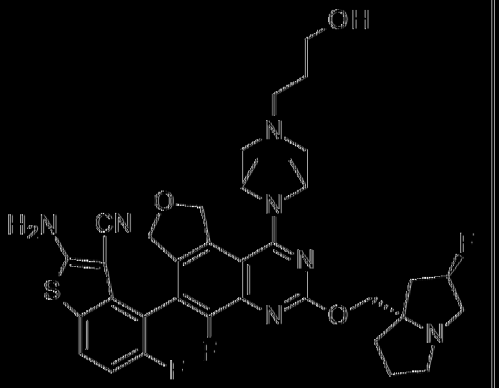
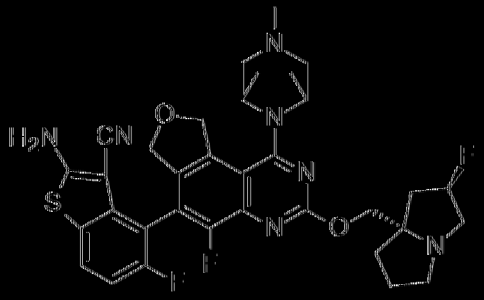
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	

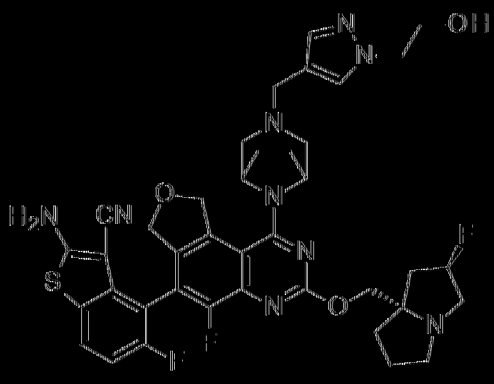
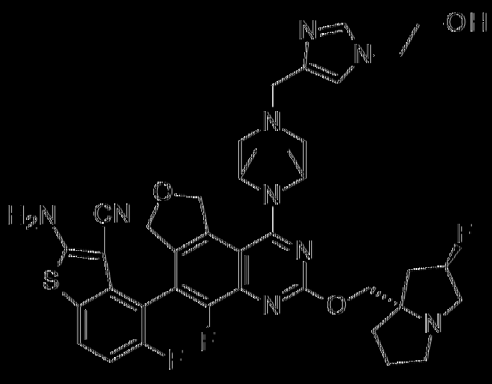
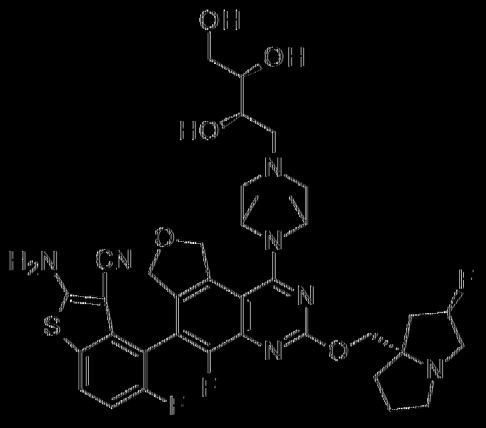
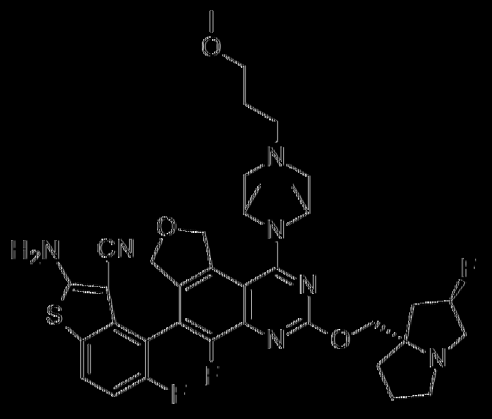
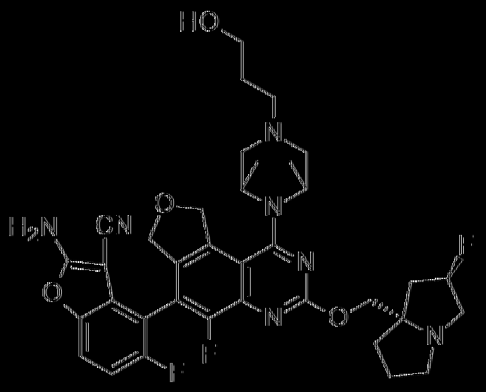
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	

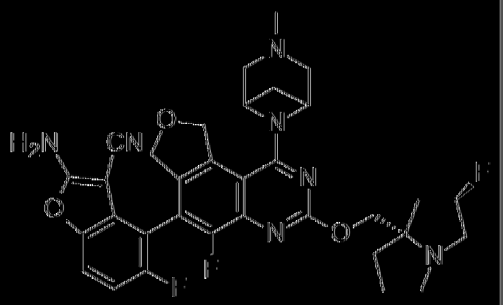
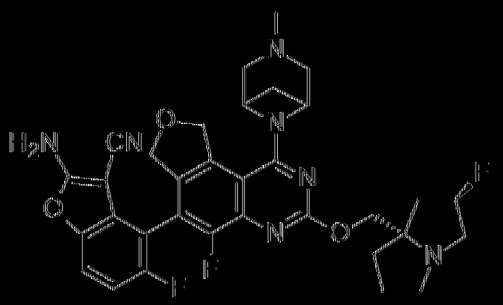
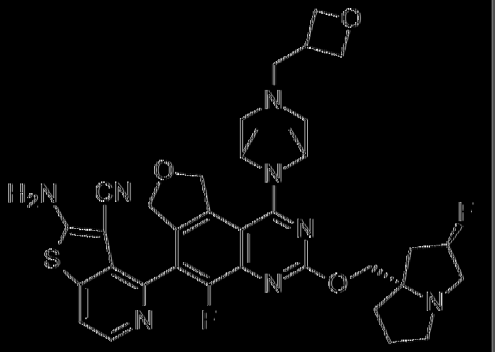
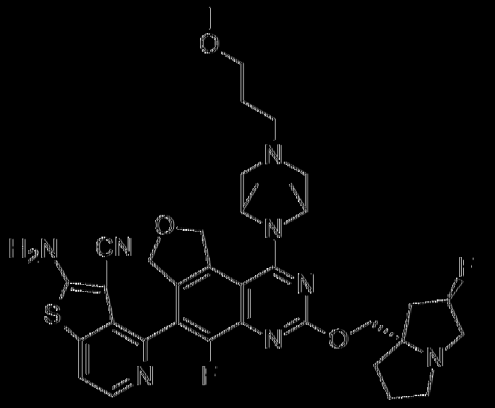
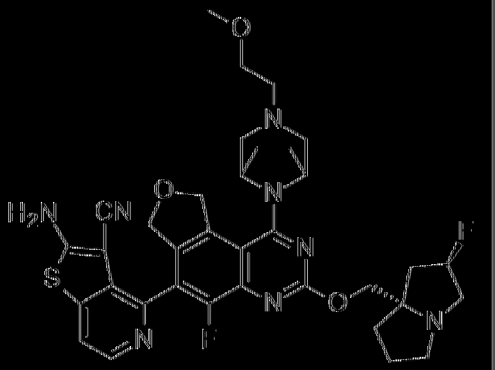
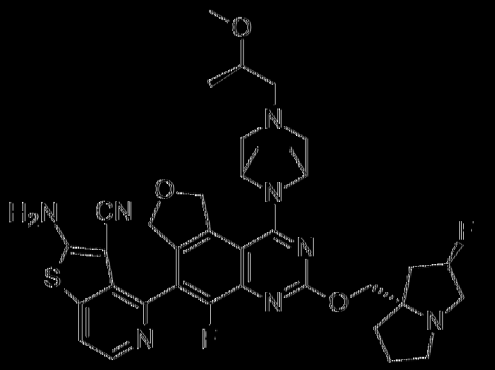
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	

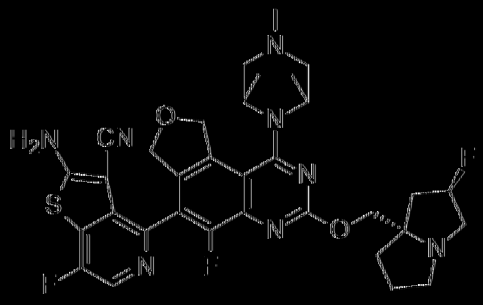
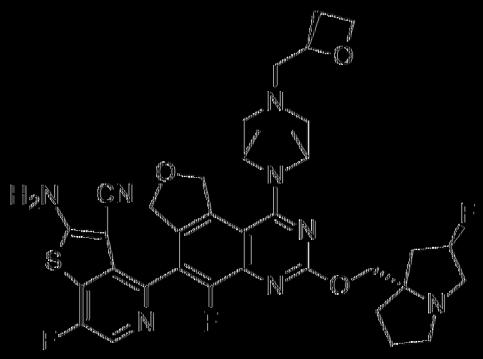
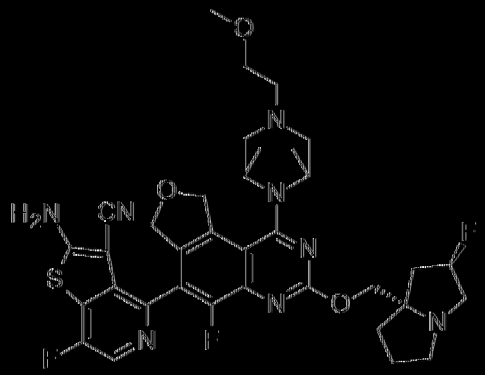
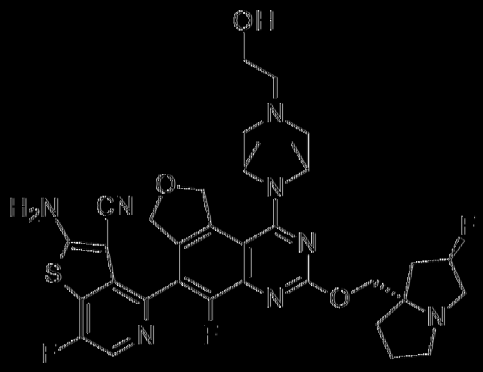
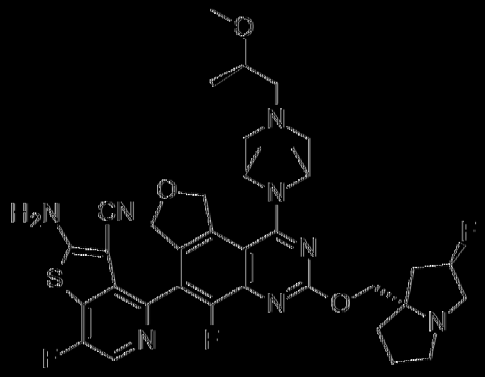
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	

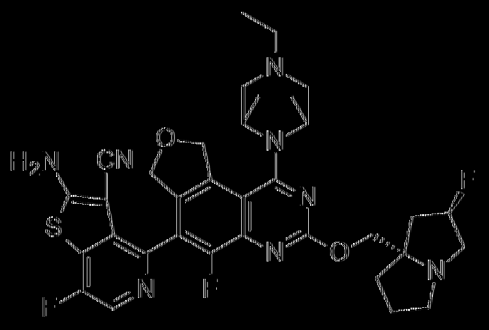
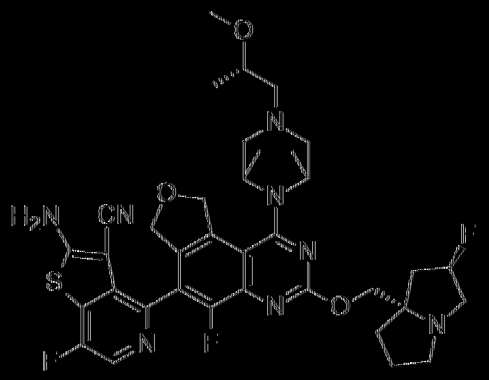
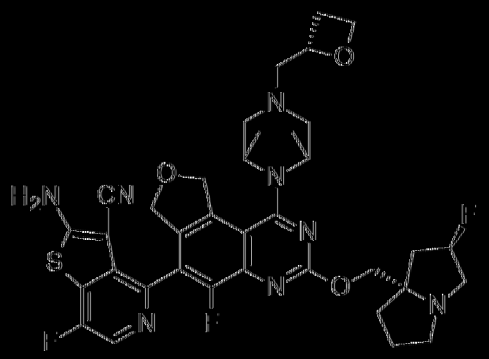
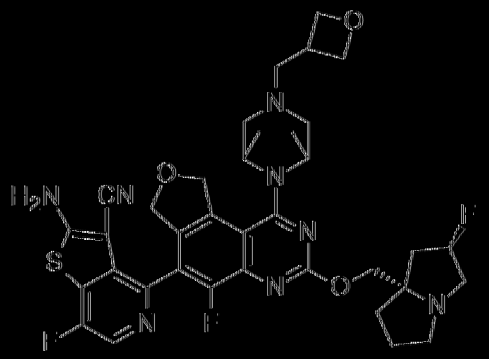
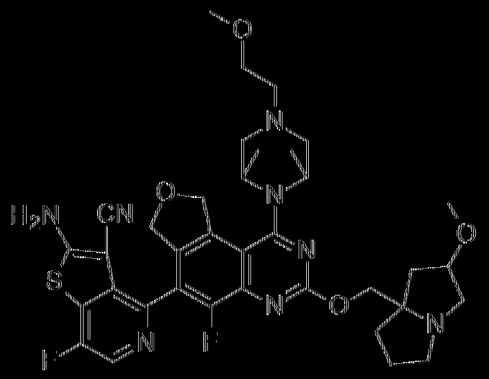
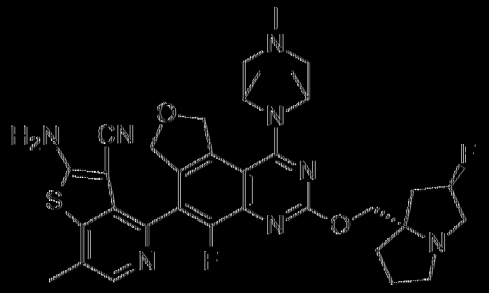
97		98	
99		100	
101		102	

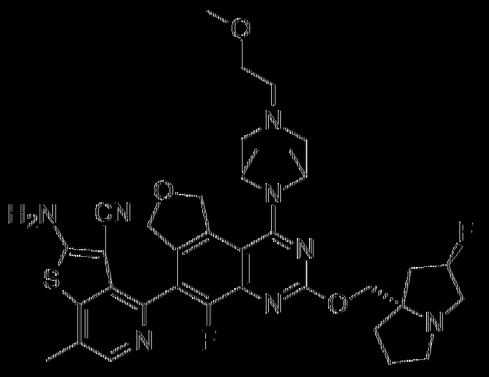
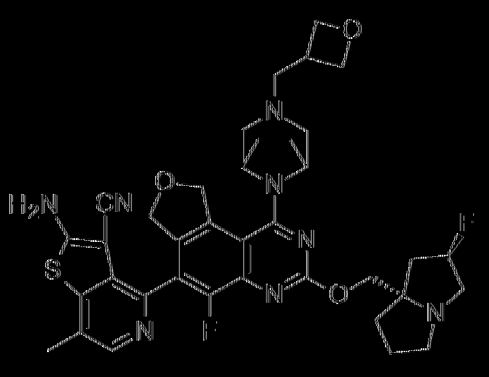
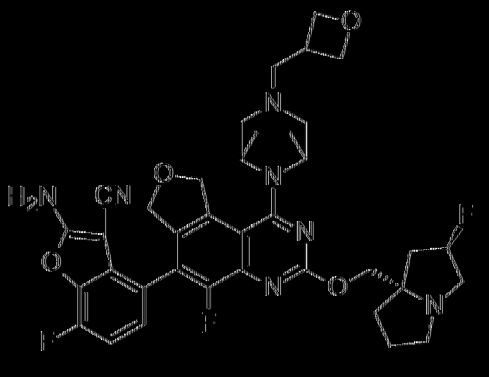
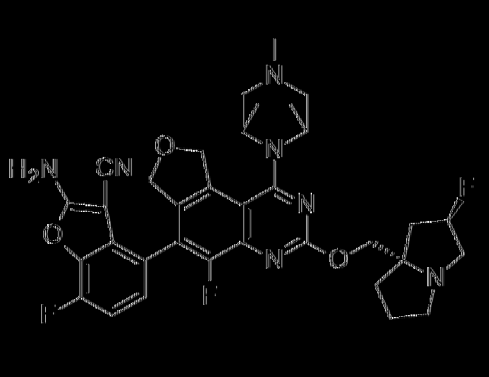
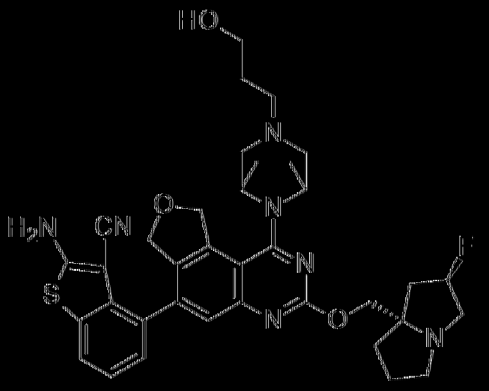
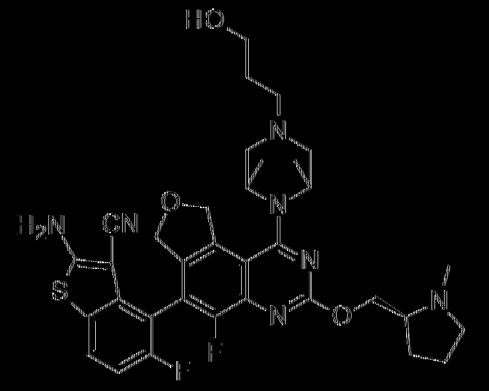
103		104	
105		106	
107		108	

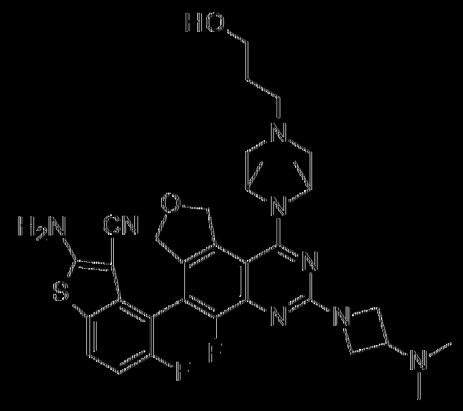
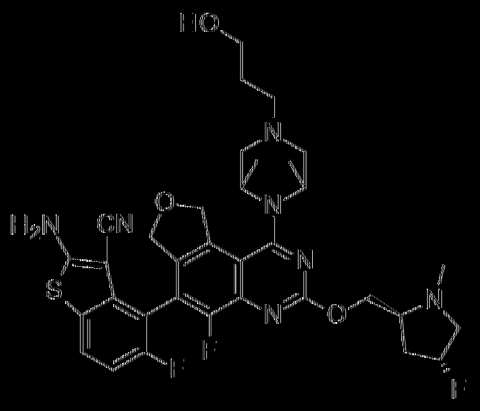
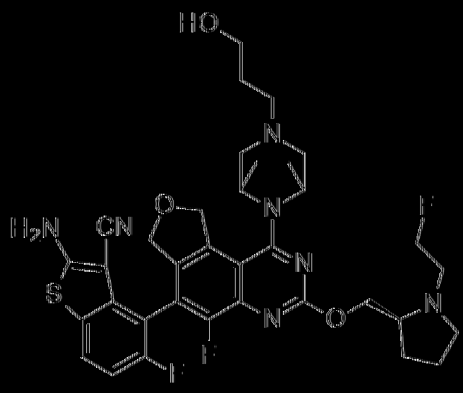
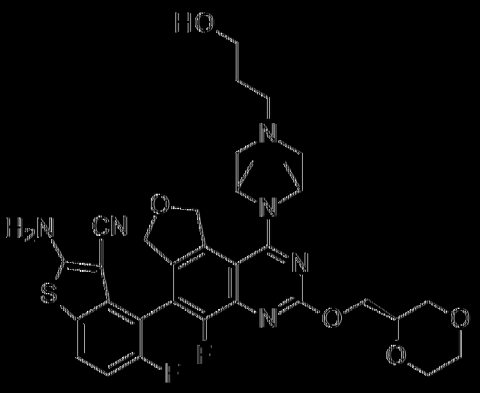
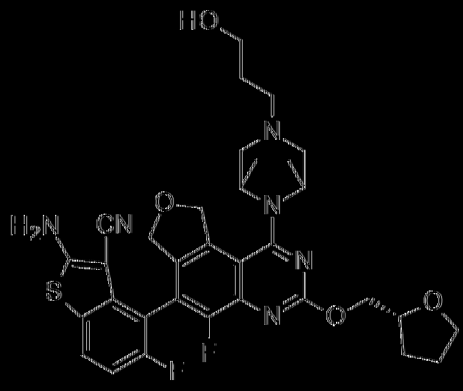
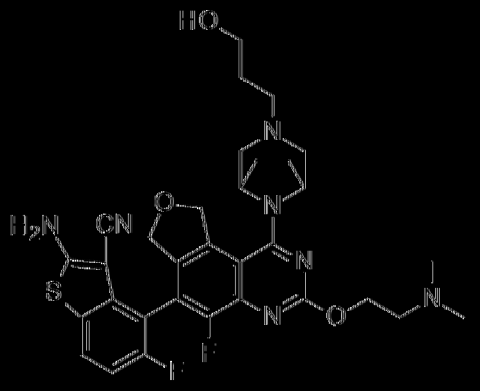
109		110	
111		112	
113		114	

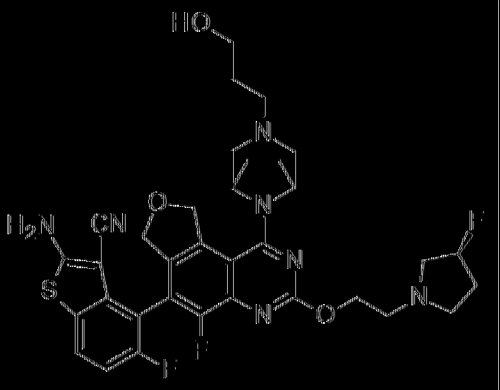
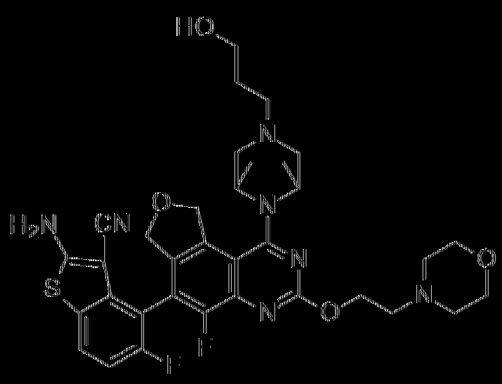
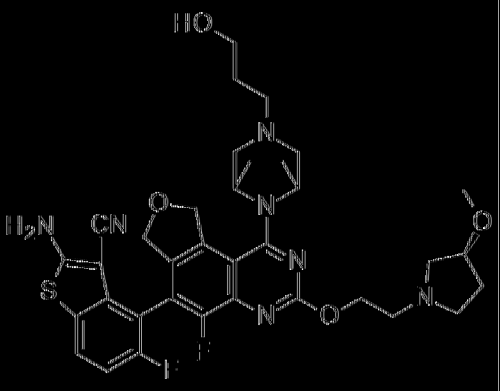
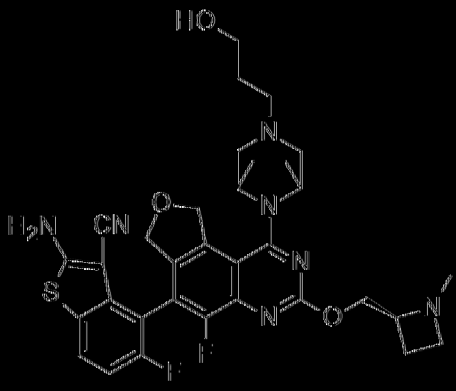
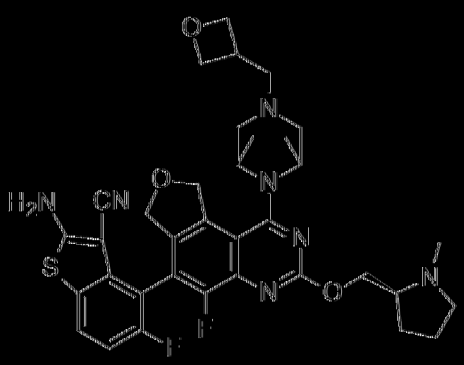
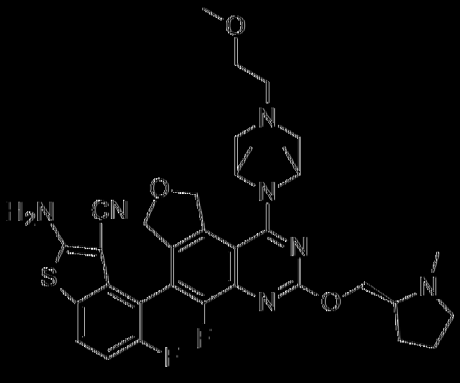
115		116	
117		118	
119		120	

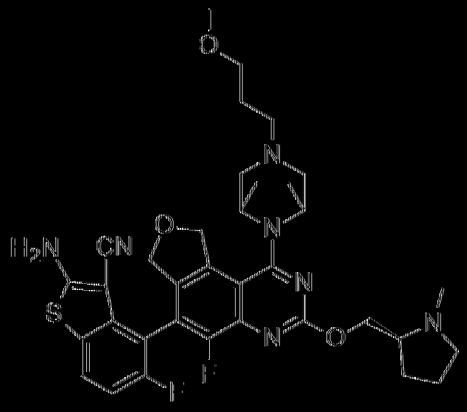
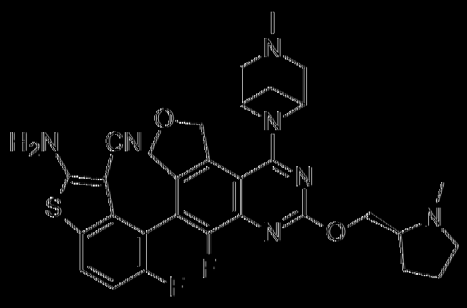
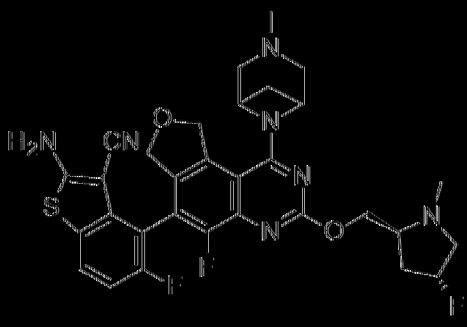
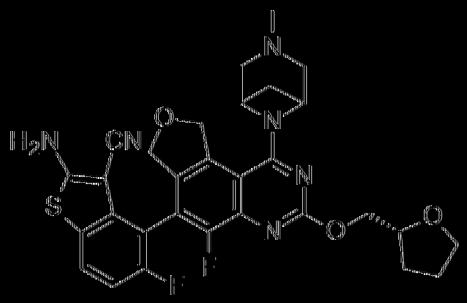
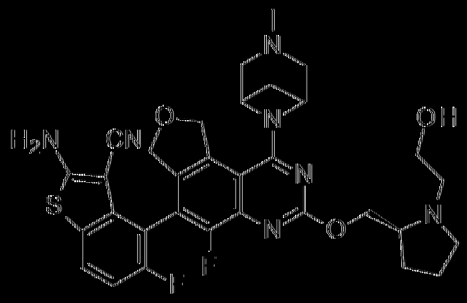
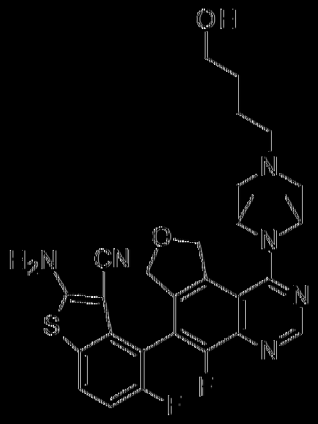
121		122	
123		124	
125		126	

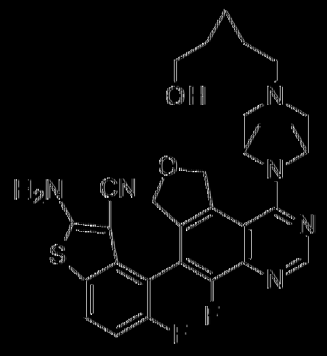
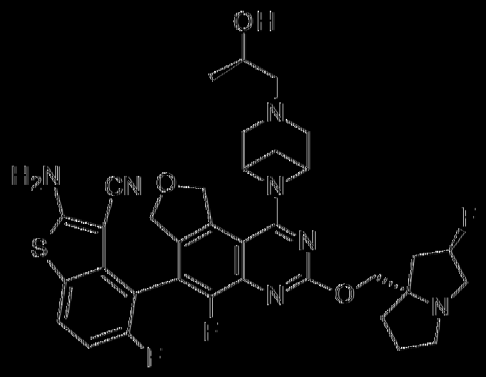
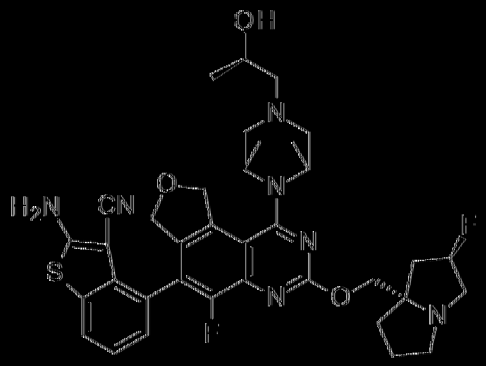
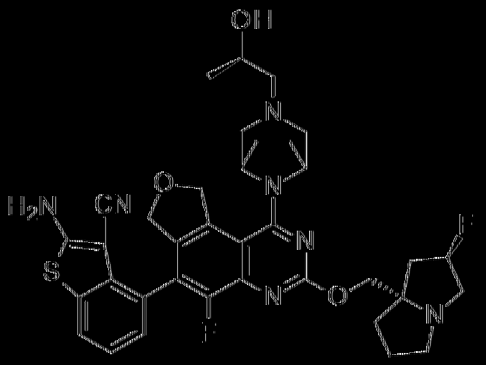
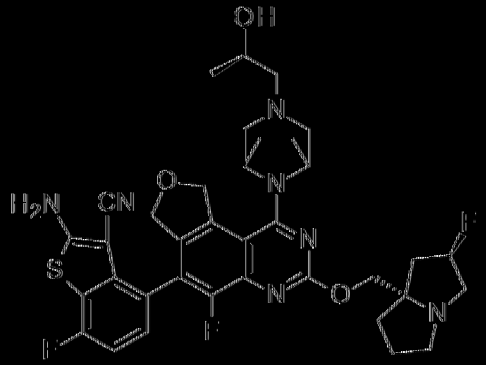
127		128	
129		130	
131		132	

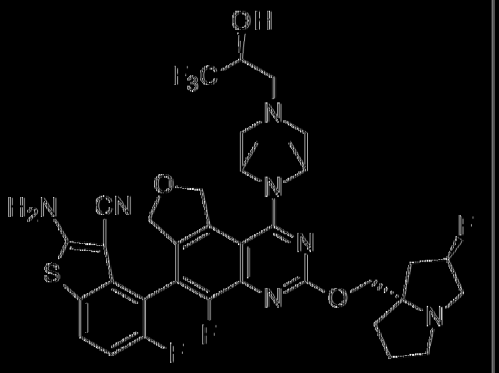
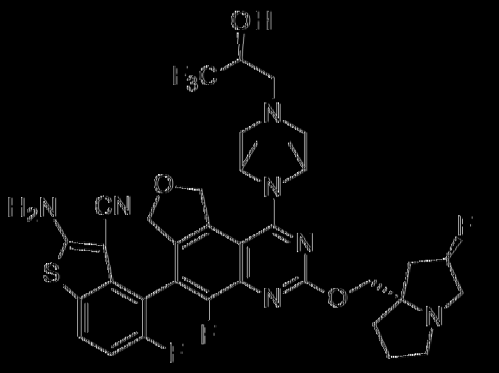
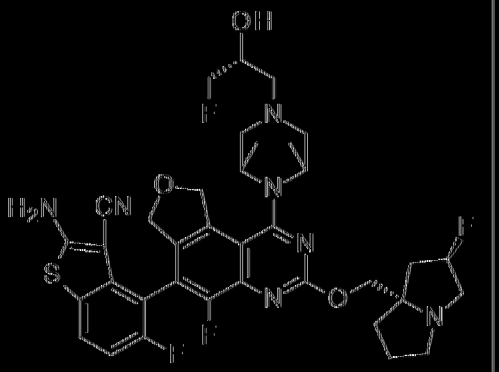
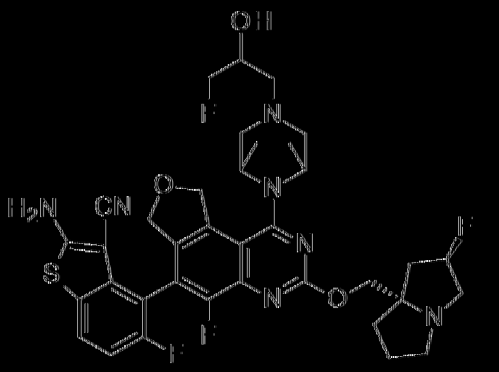
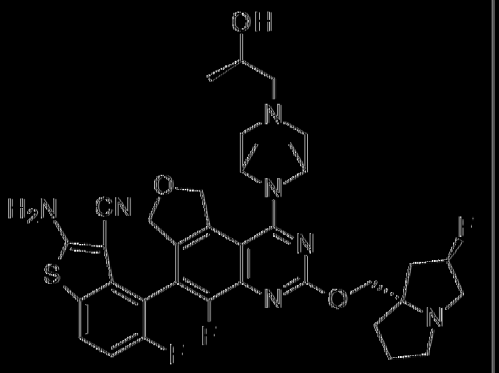
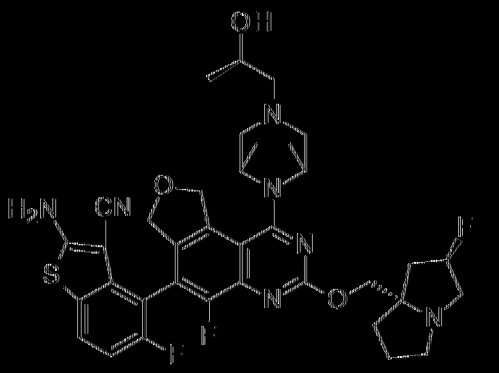
133		134	
135		136	
137		138	

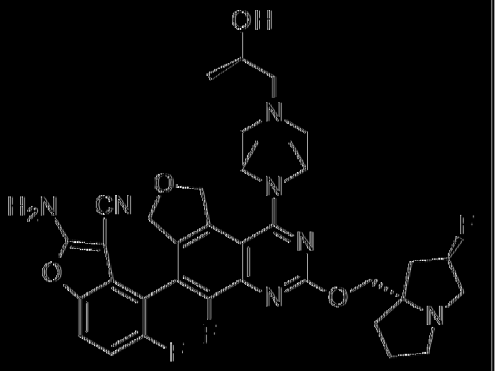
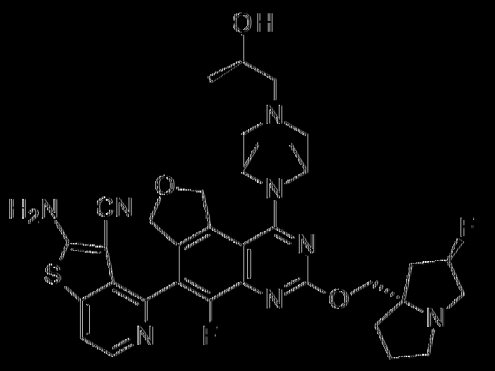
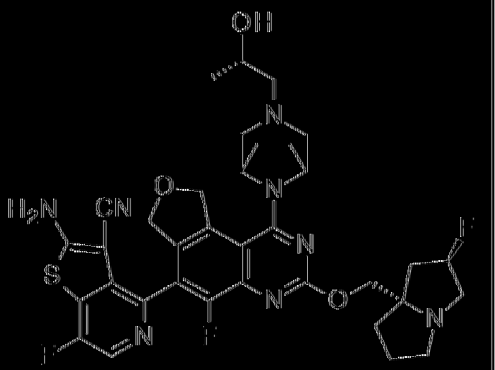
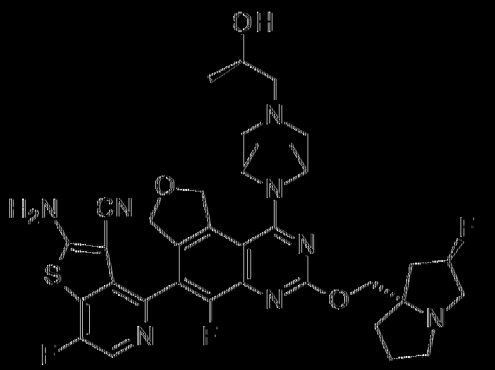
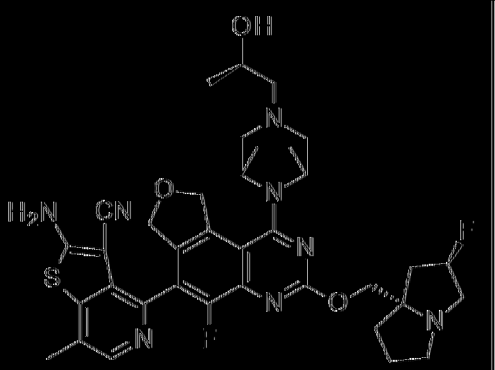
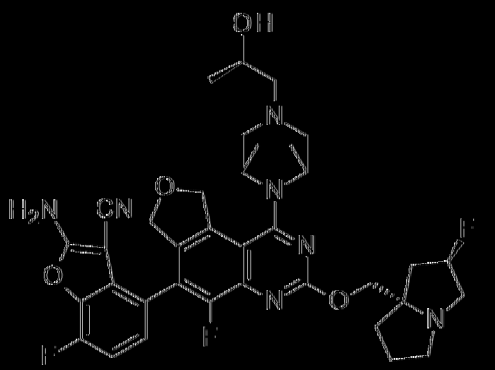
139		140	
141		142	
143		144	

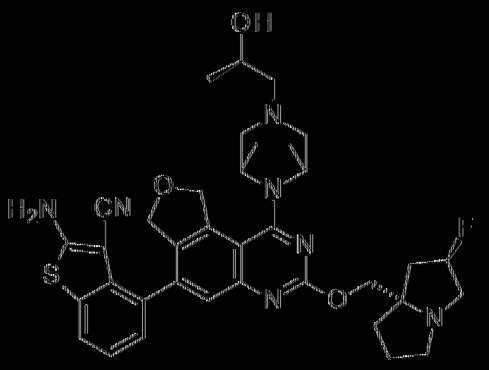
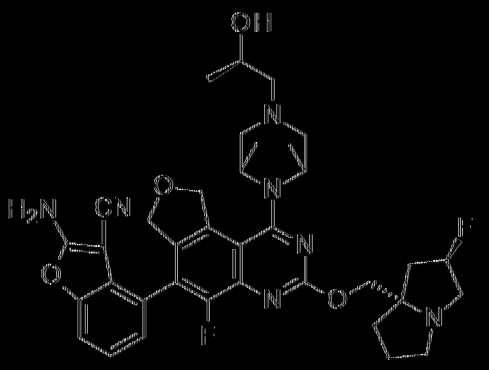
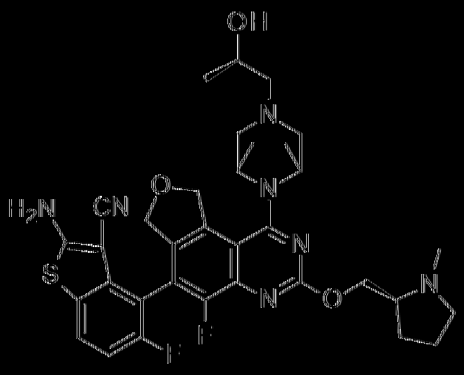
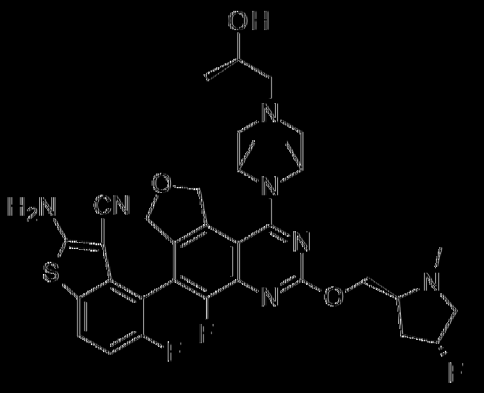
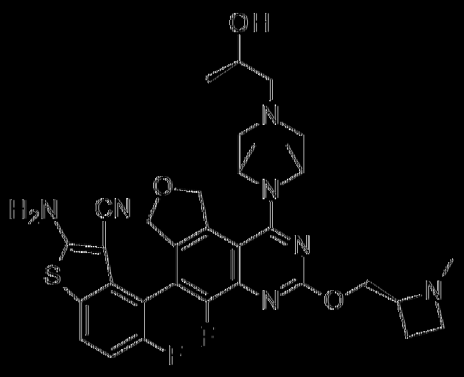
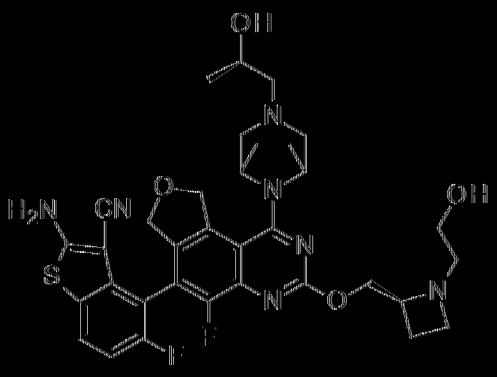
145		146	
147		148	
149		150	

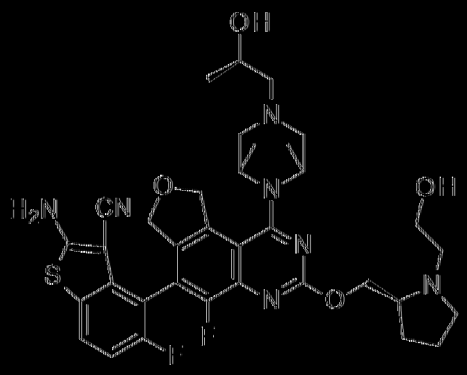
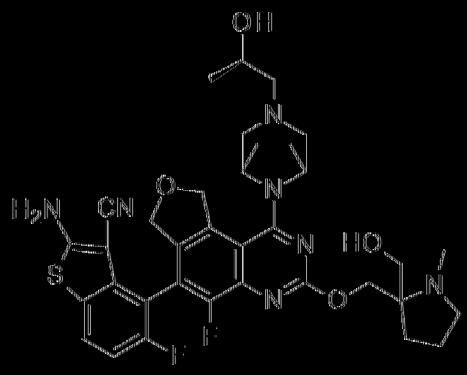
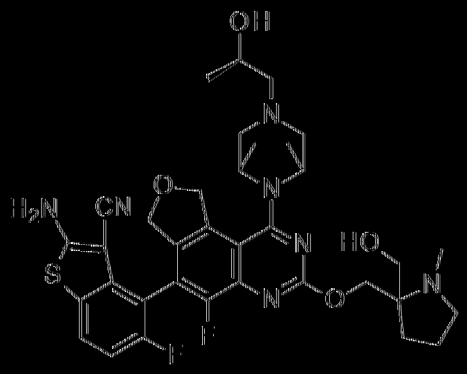
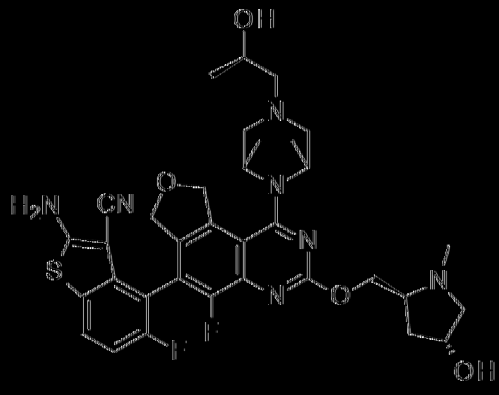
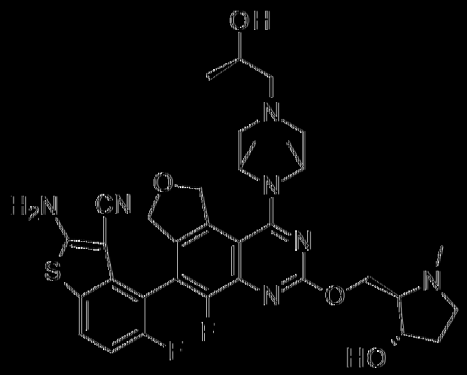
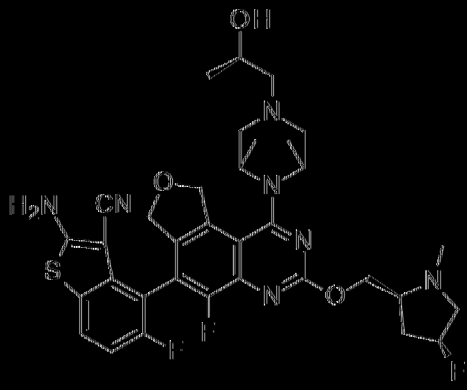
151		152	
153		154	
155		156	

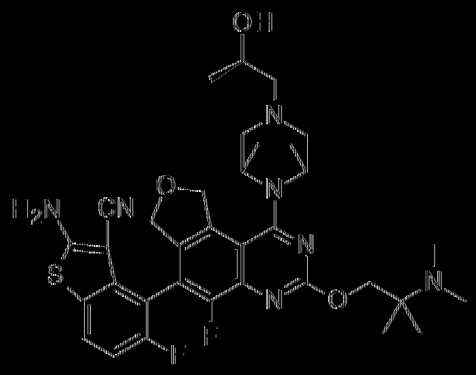
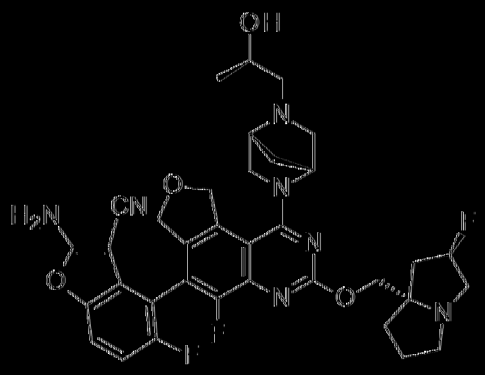
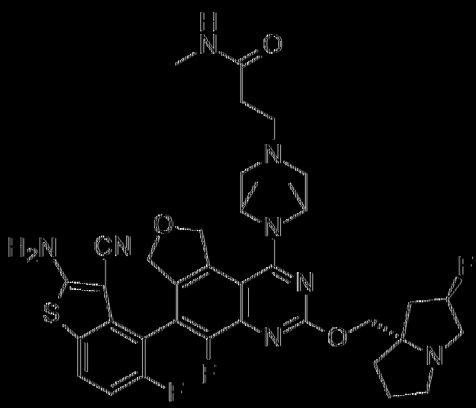
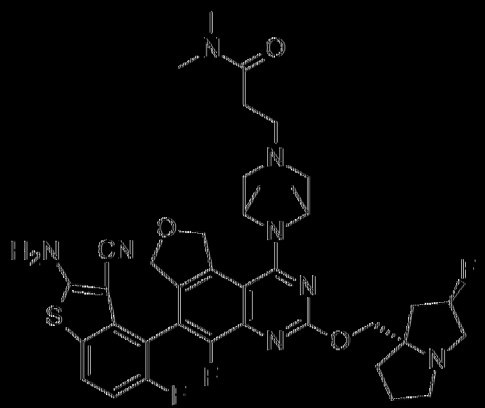
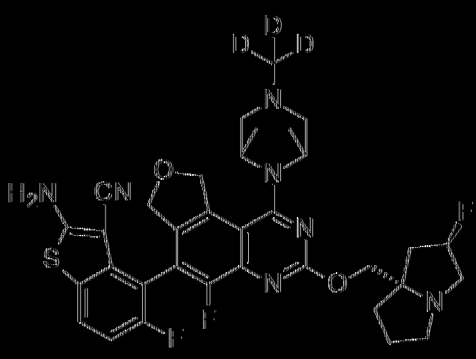
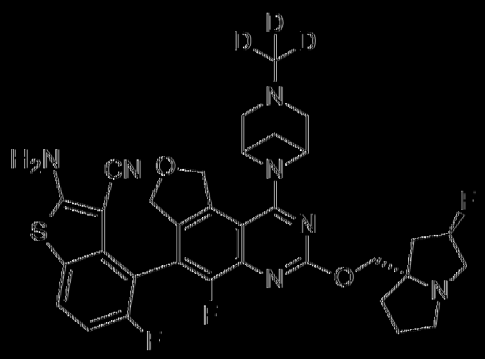
157		158	
159		160	
161		162	

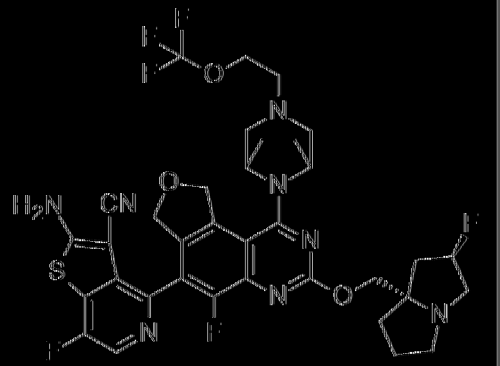
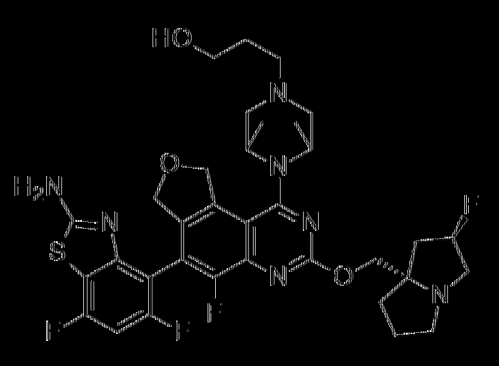
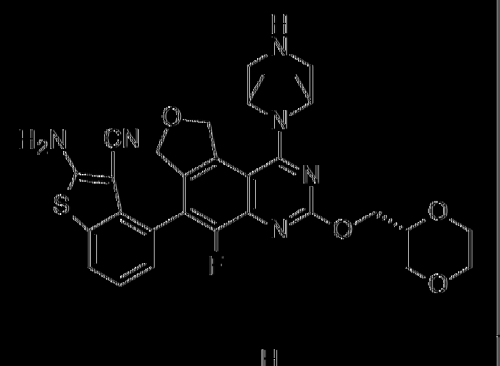
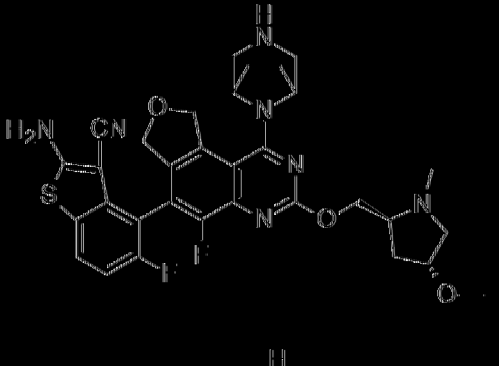
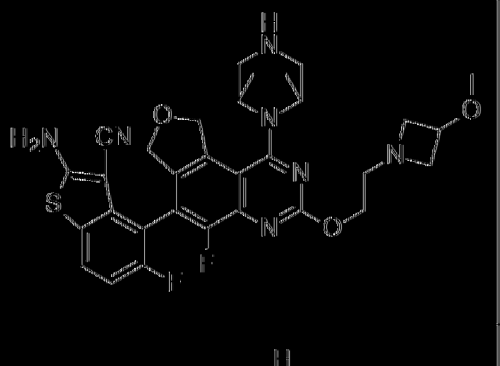
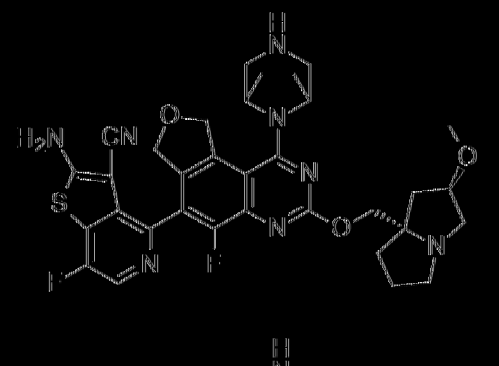
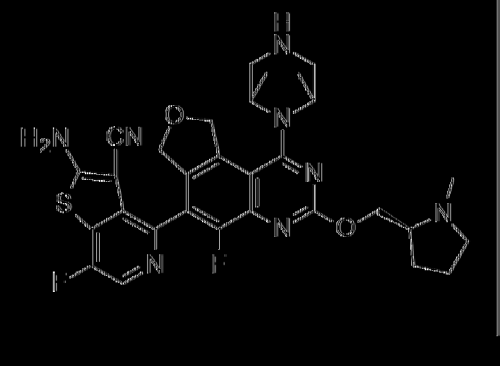
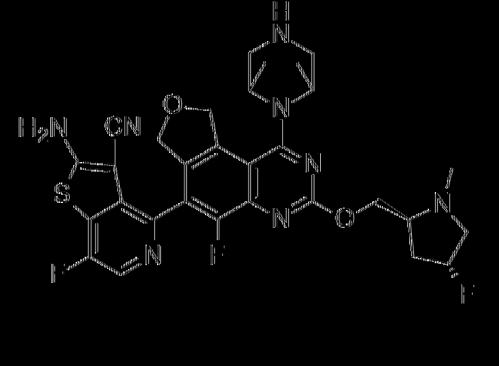
163		164	
165		166	
167		168	

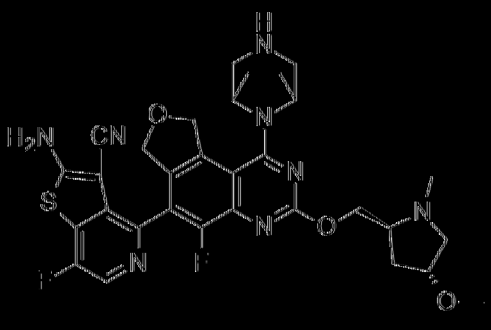
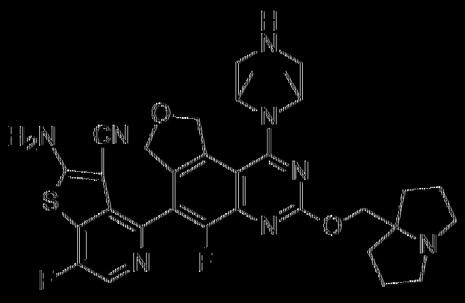
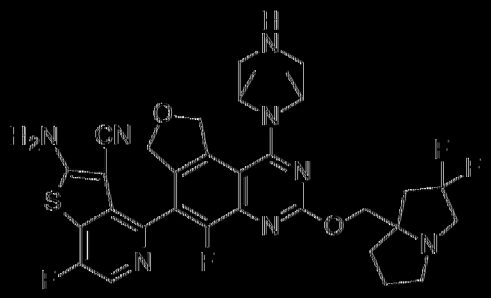
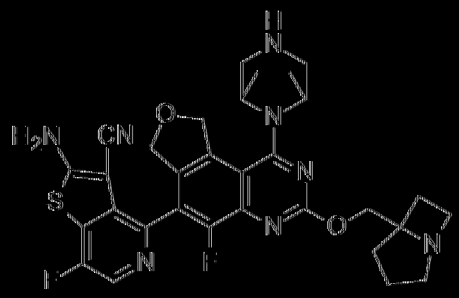
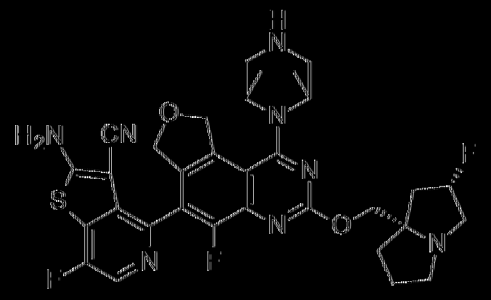
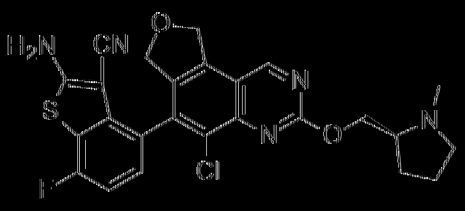
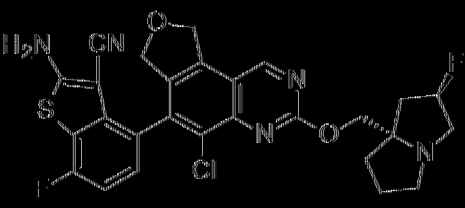
169		170	
171		172	
173		174	

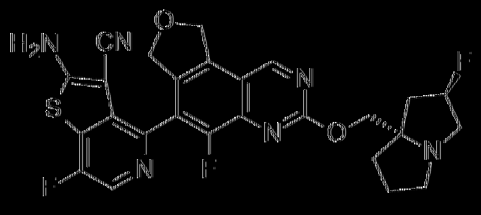
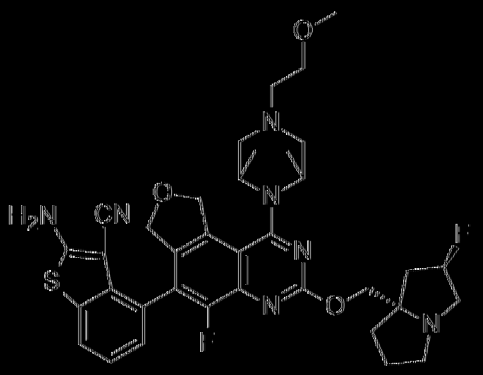
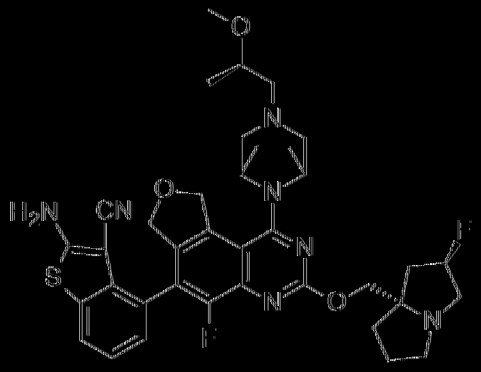
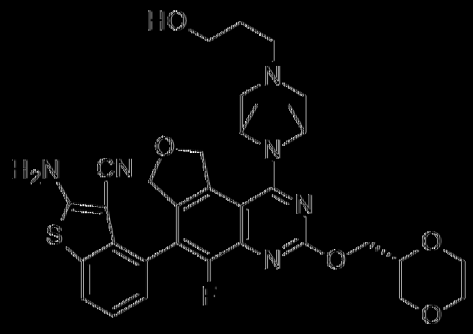
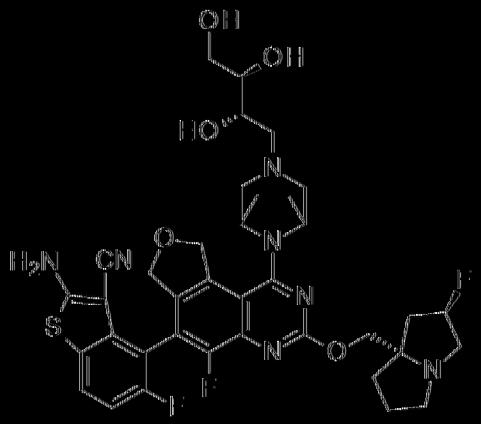
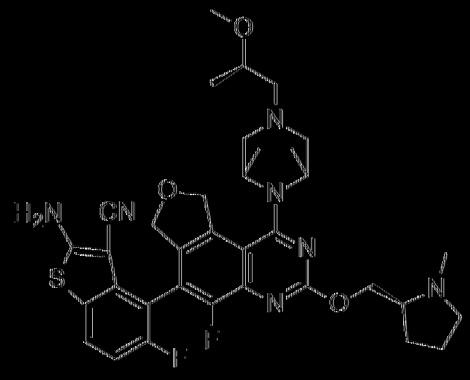
175		176	
177		178	
179		180	

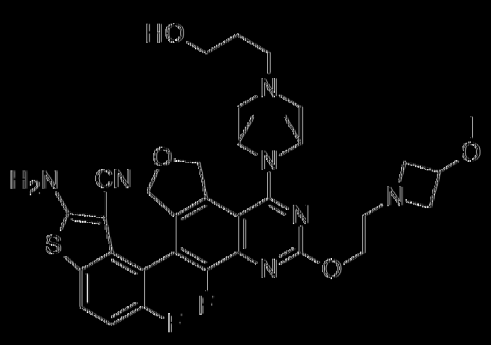
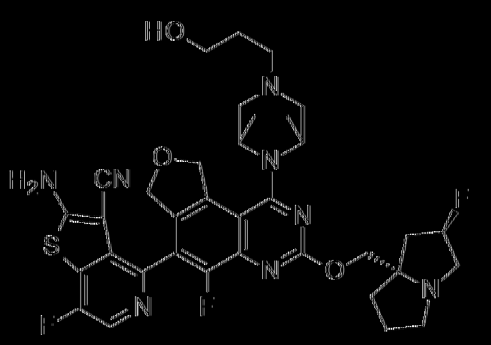
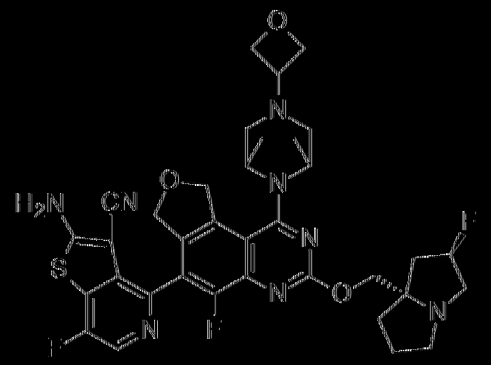
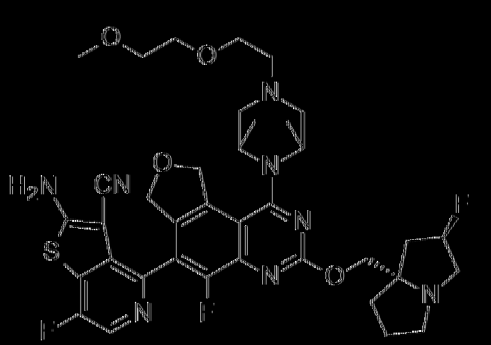
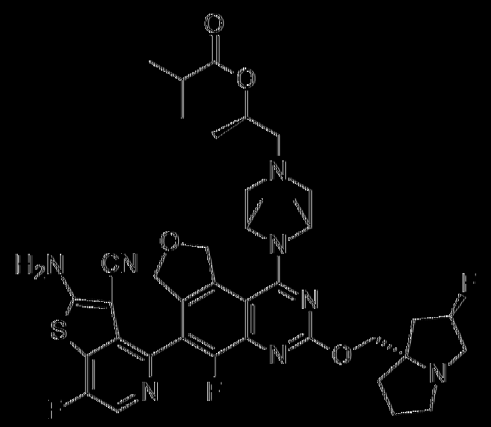
181		182	
183		184	
185		186	

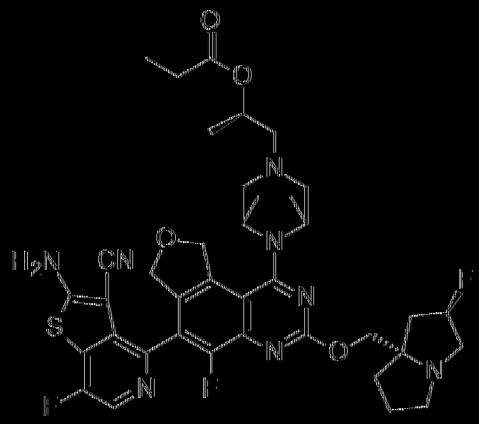
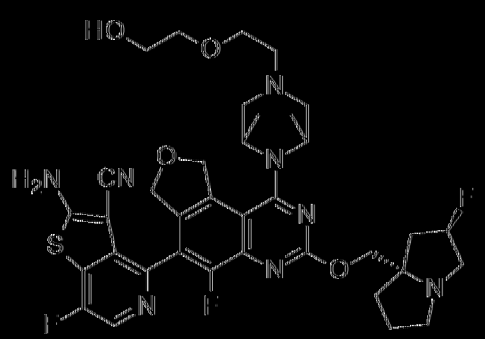
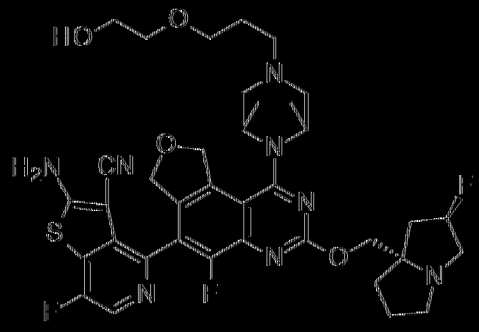
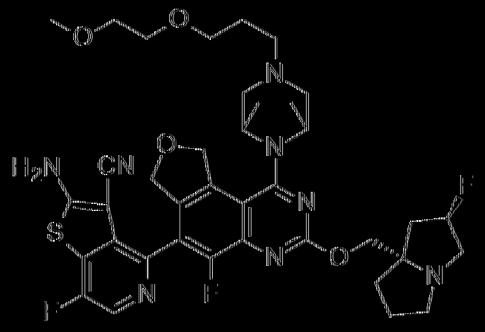
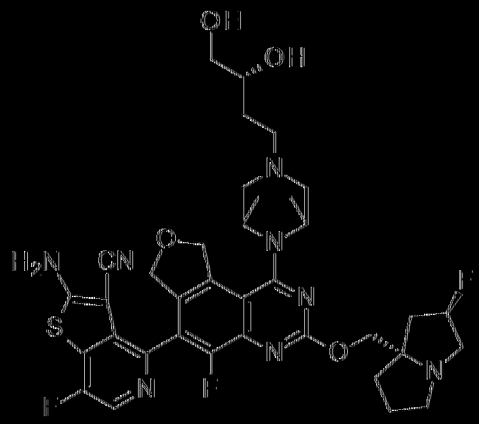
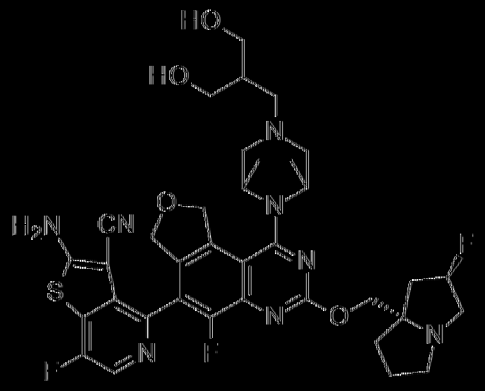
187		188	
189		190	
191		192	

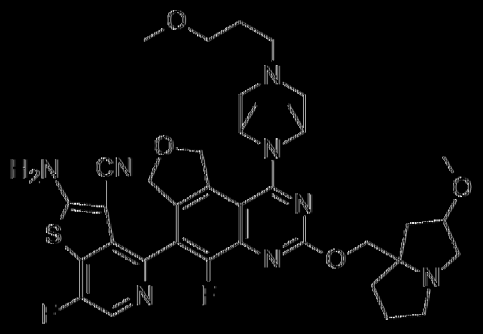
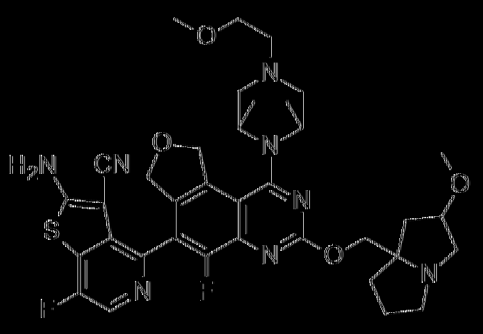
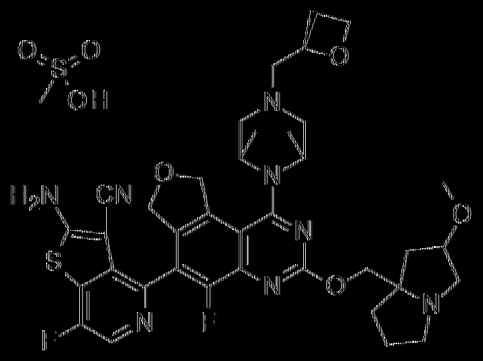
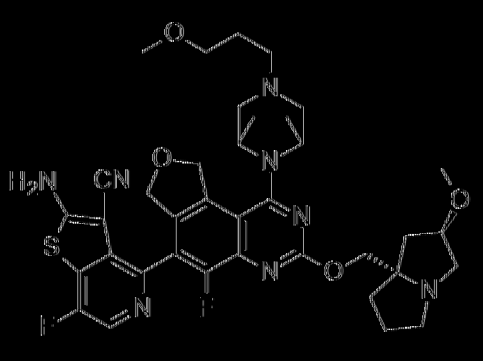
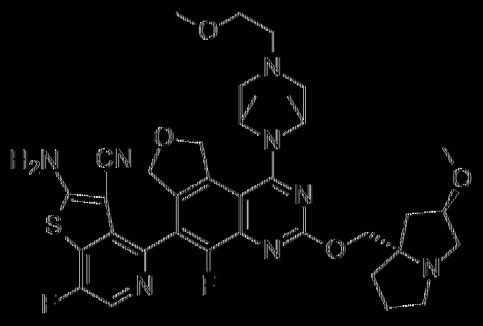
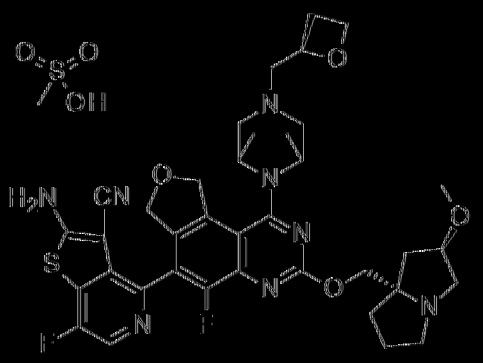
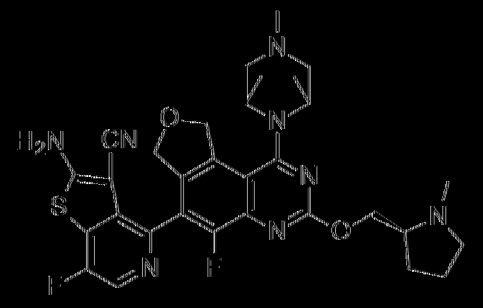
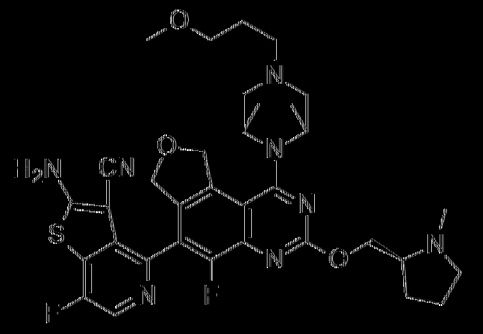
193		194	
195		196	
197		198	
199		200	

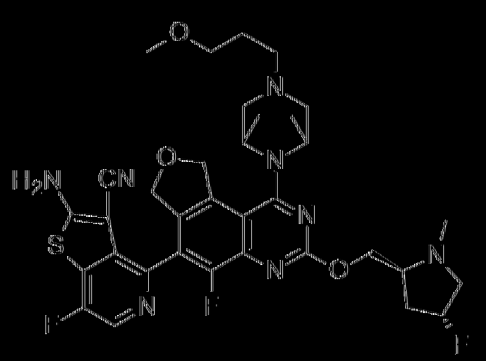
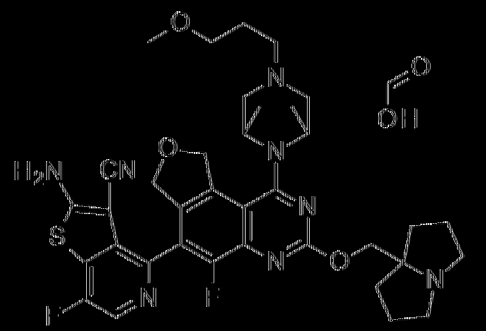
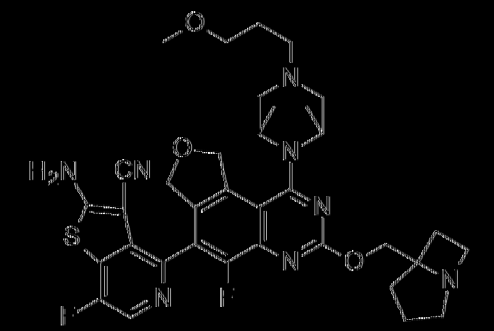
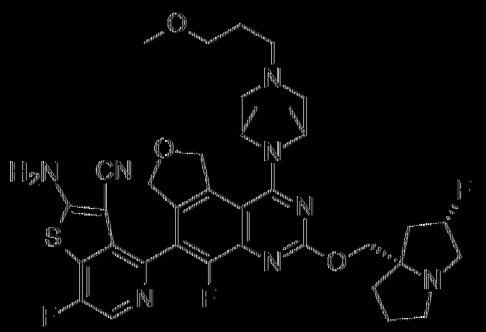
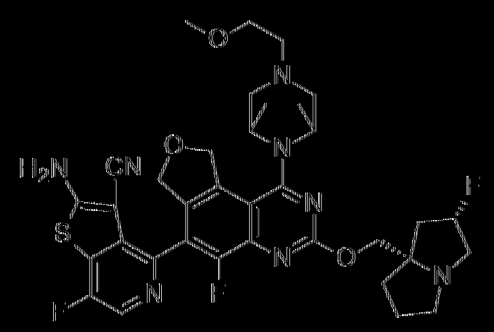
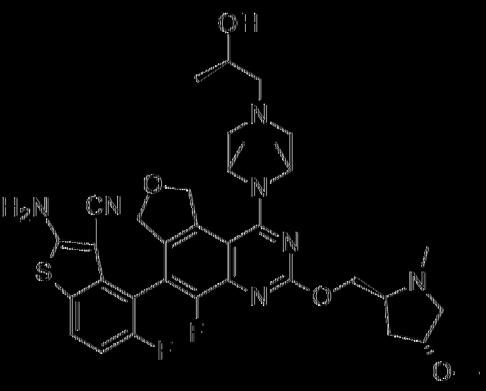
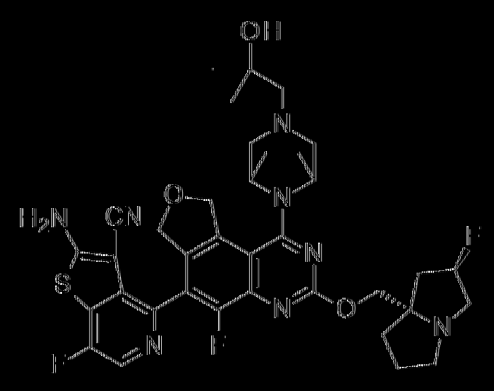
201		202	
203		204	
205		206	
207		208	
209		210	

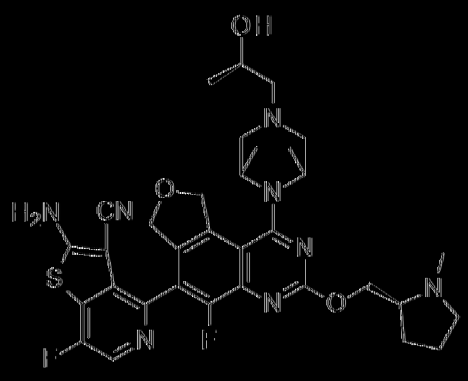
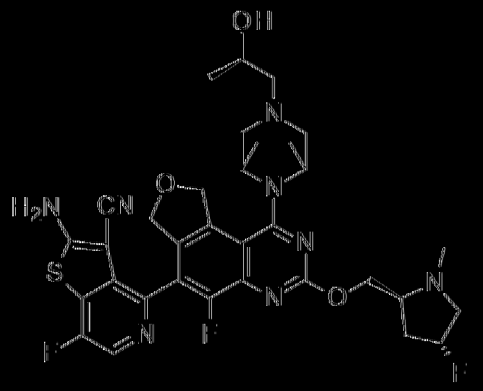
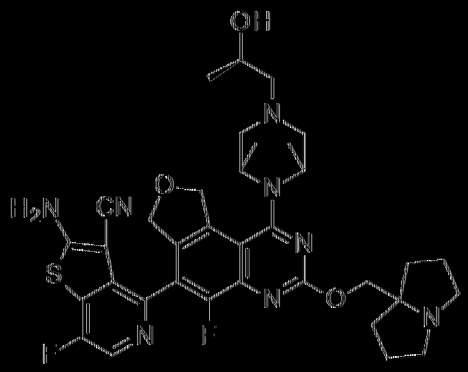
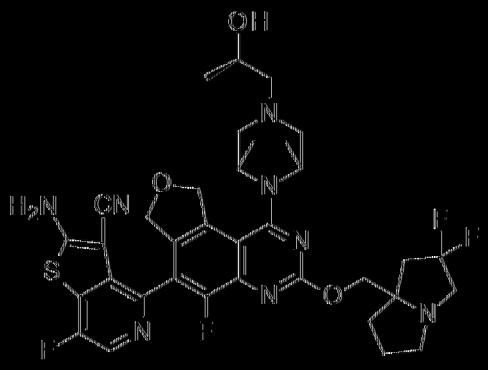
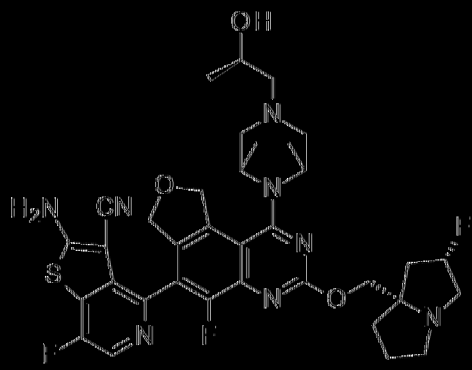
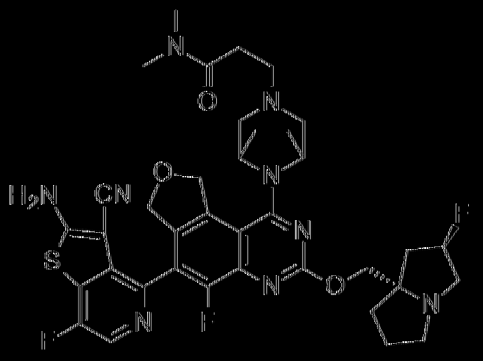
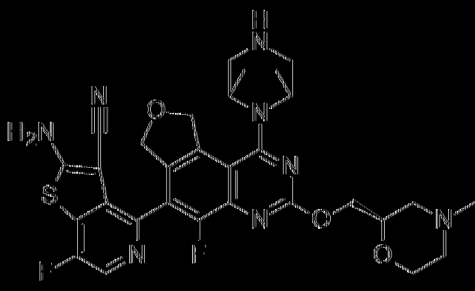
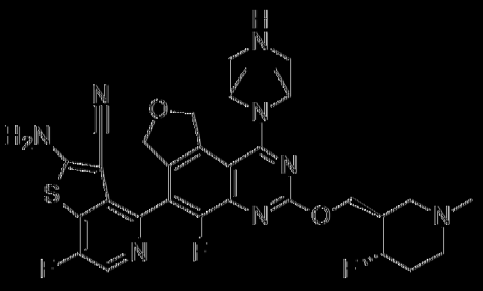
211		212	
213		214	
215		216	

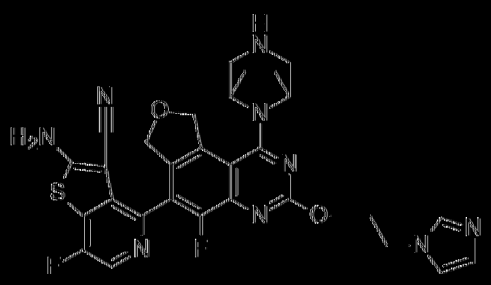
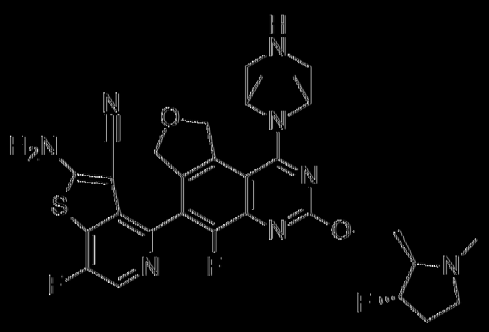
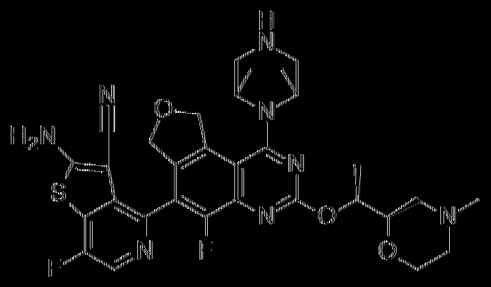
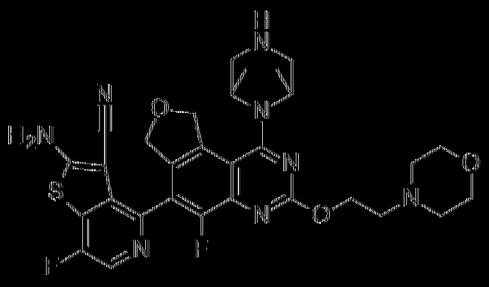
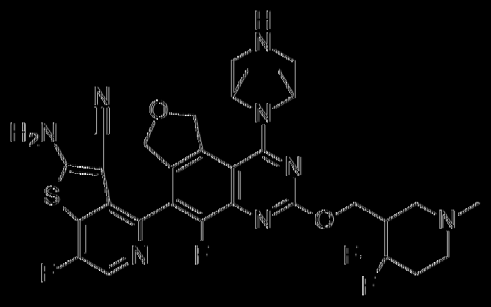
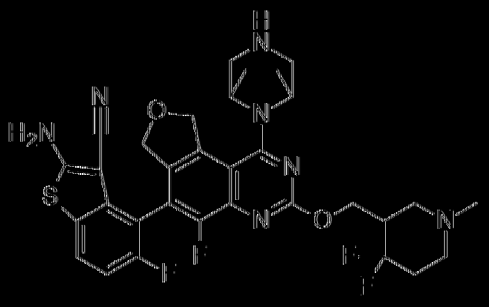
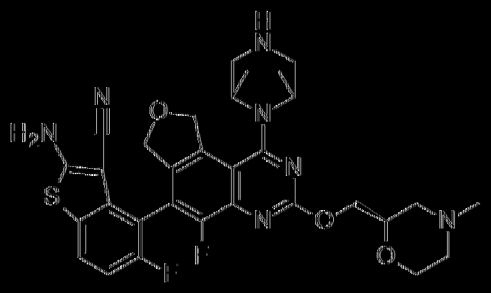
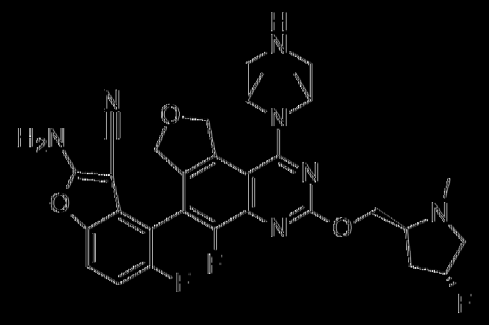
217		218	
219		220	
221		222	

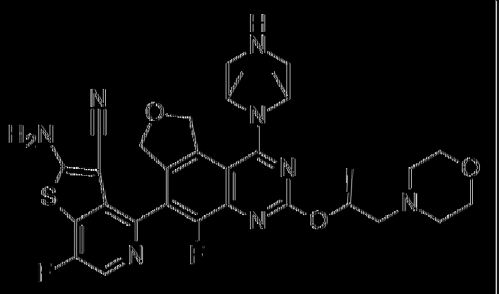
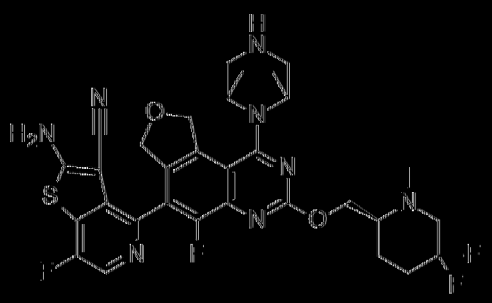
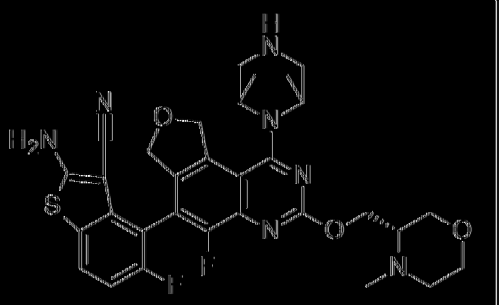
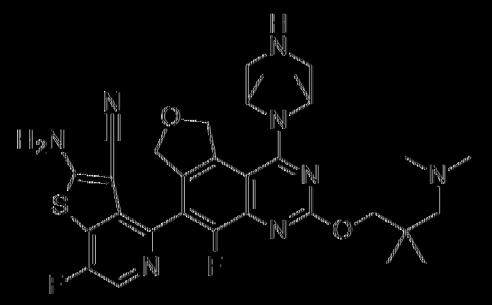
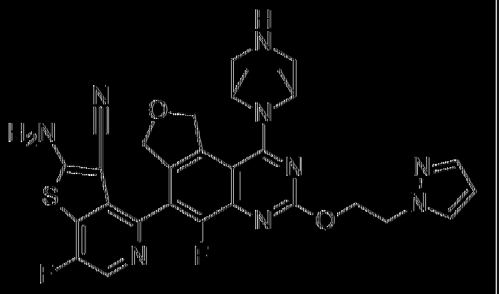
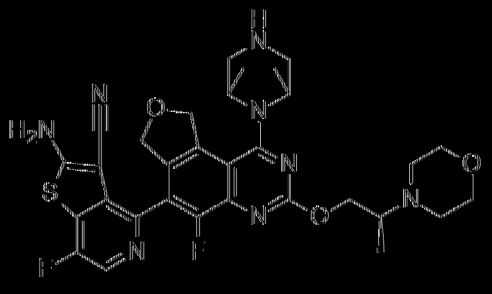
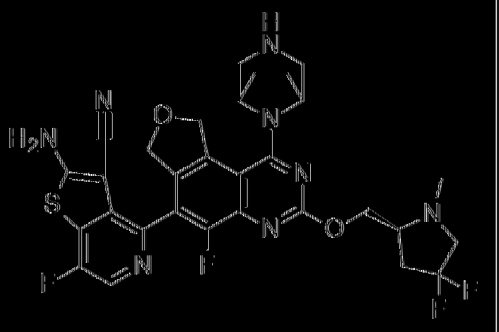
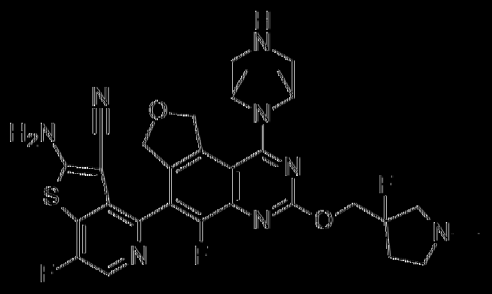
223		224	
225		226	
227		228	

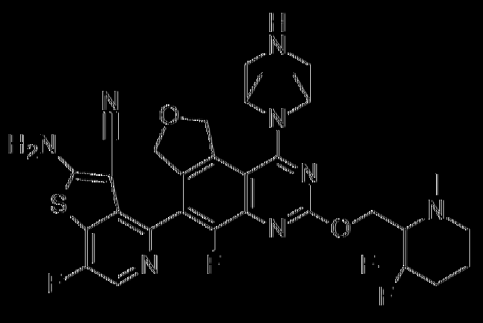
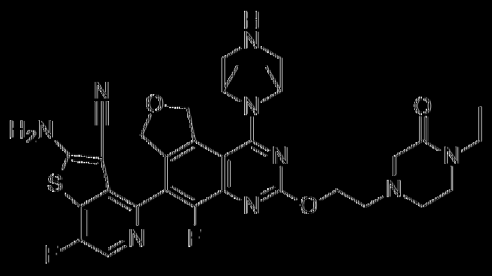
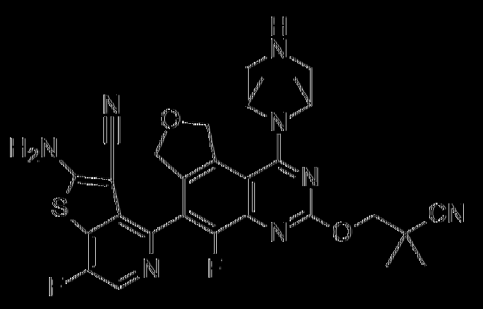
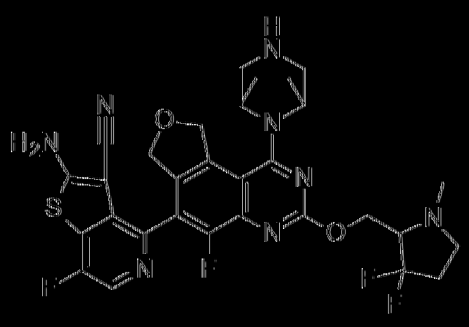
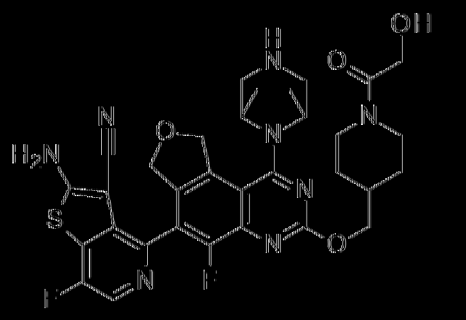
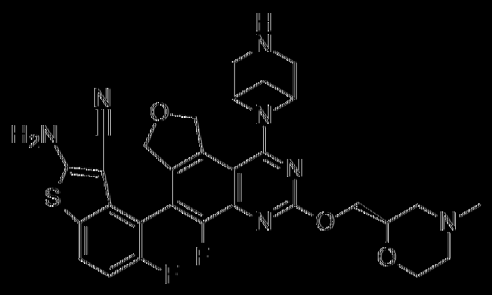
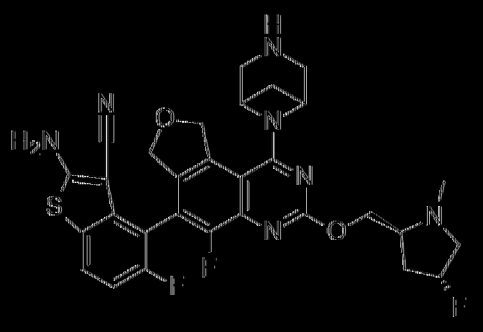
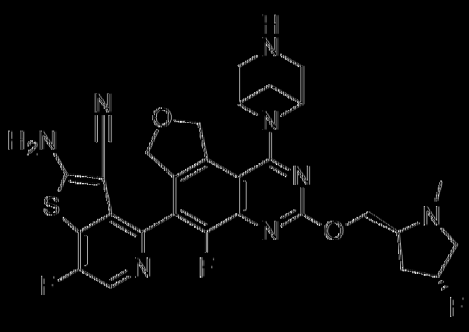
229		230	
231		232	
233		234	
235		236	

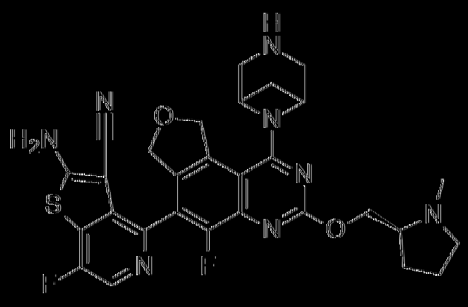
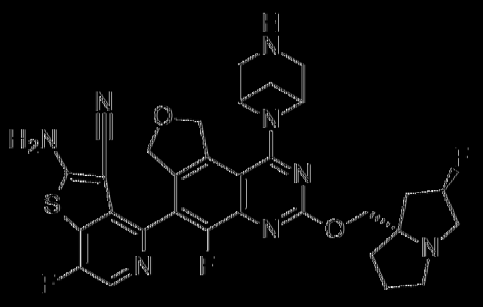
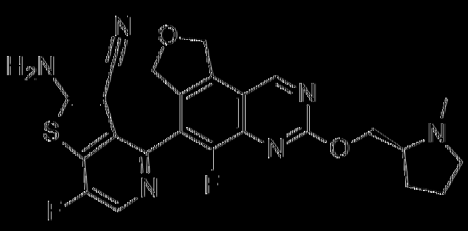
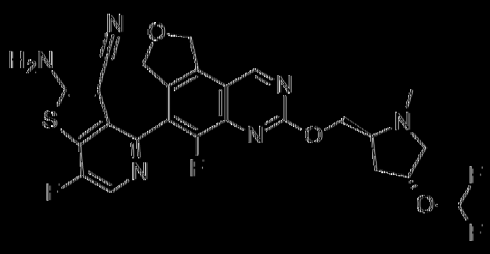
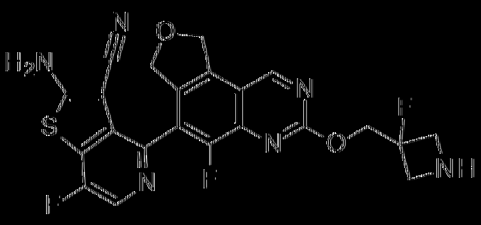
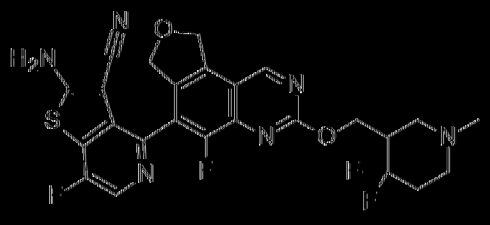
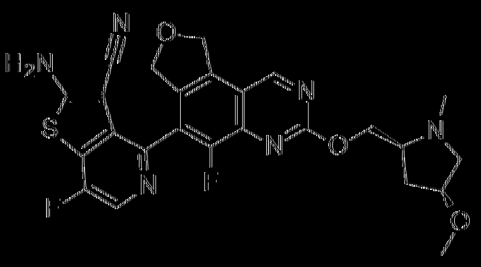
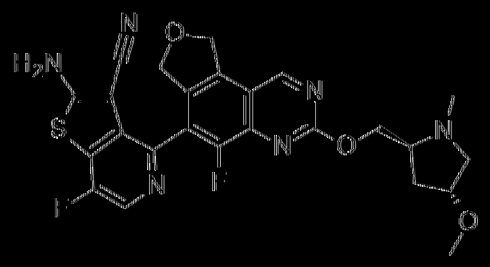
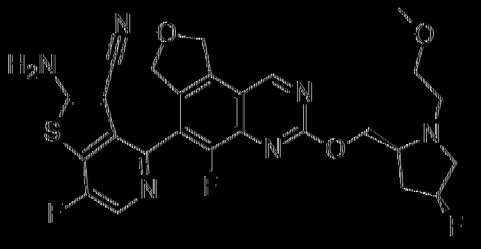
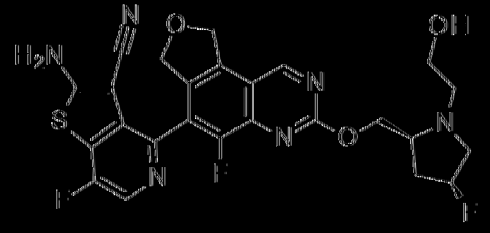
237		238	
239		240	
241		242	
243		244	

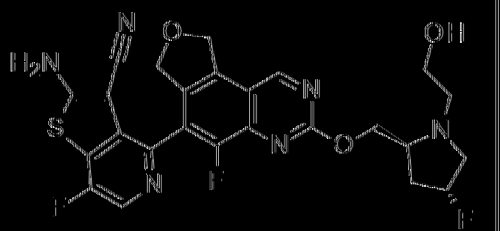
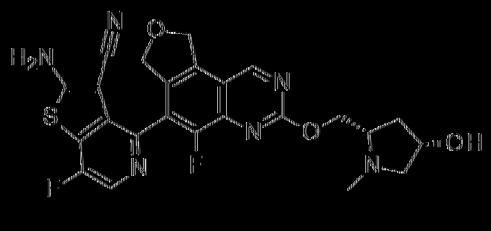
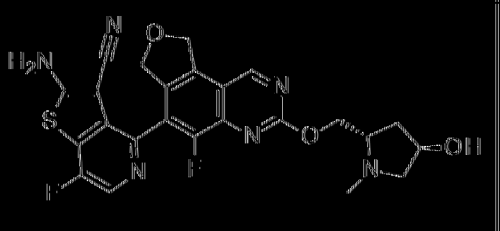
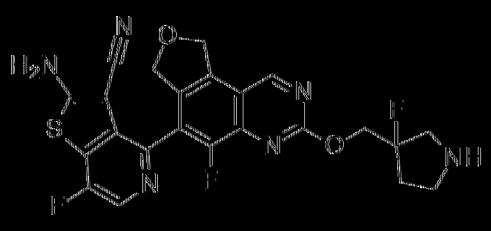
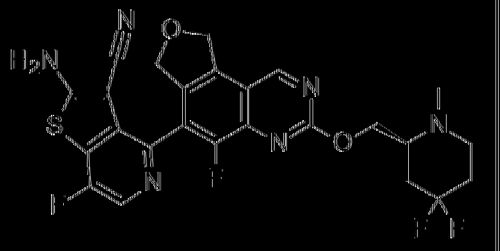
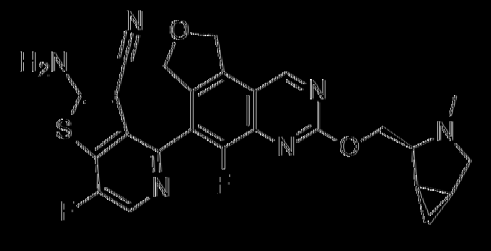
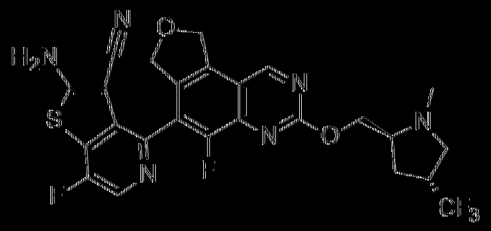
245		246	
247		248	
249		250	
251		252	

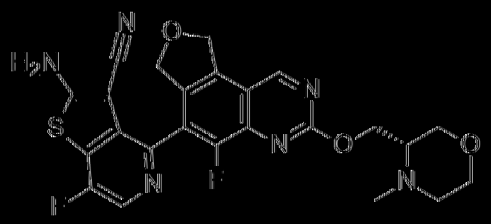
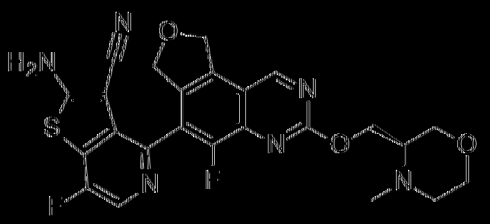
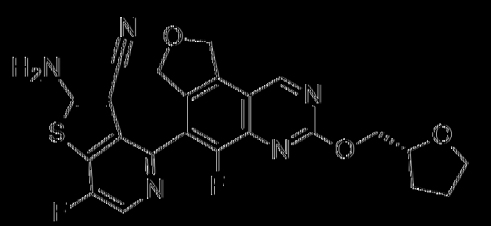
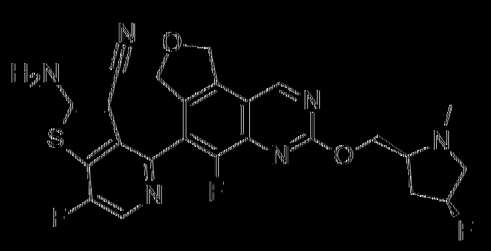
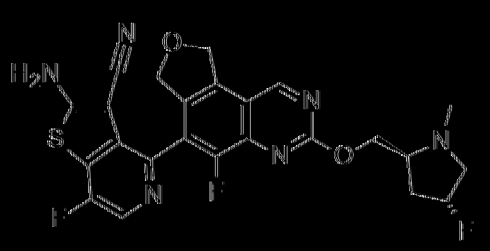
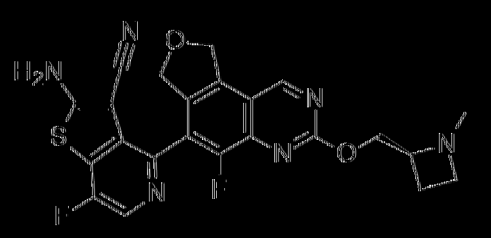
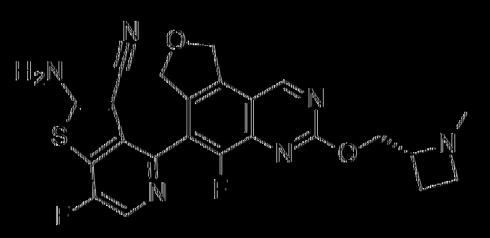
253		254	
255		256	
257		258	
259		260	

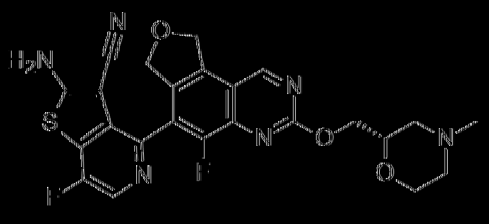
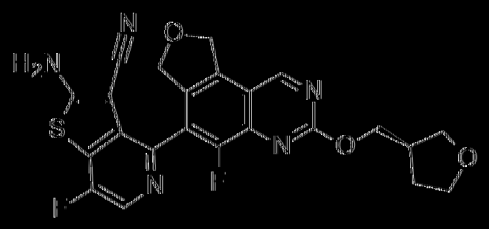
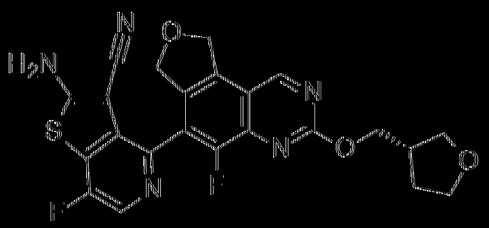
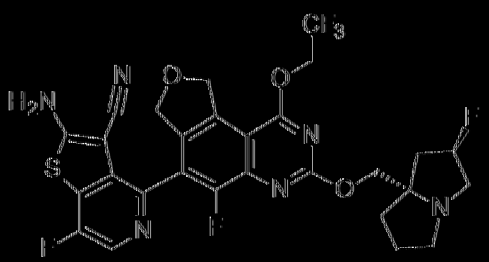
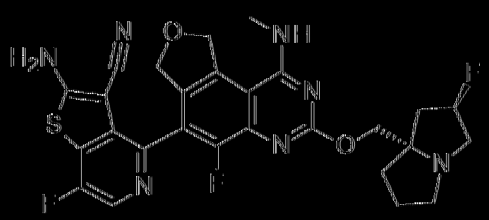
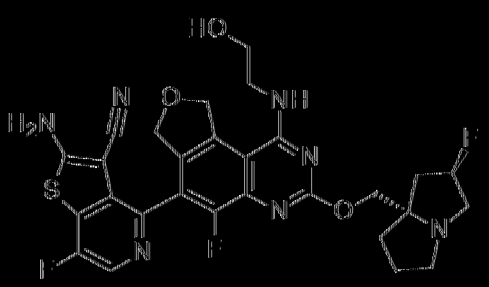
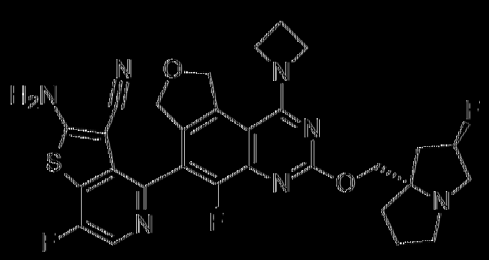
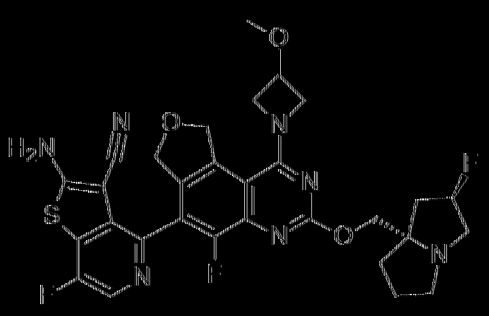
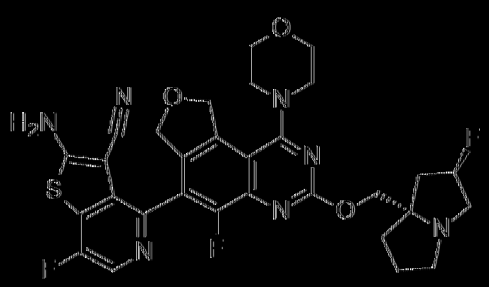
261		262	
263		264	
265		266	
267		268	

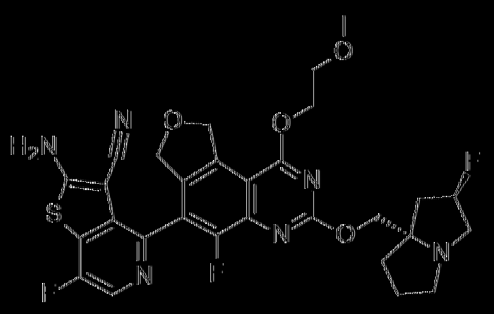
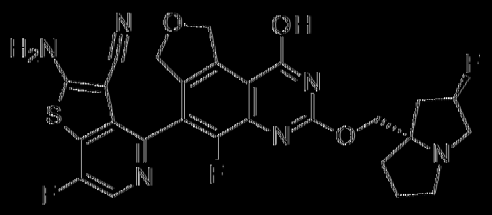
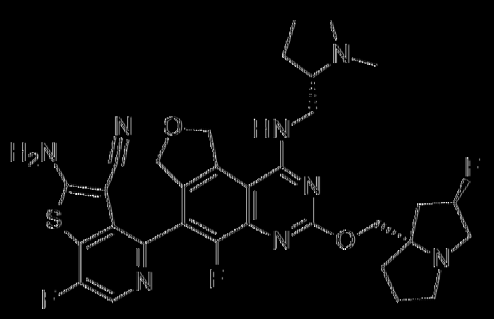
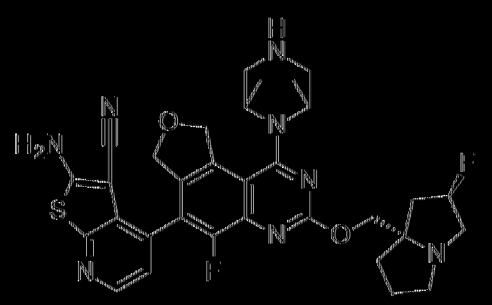
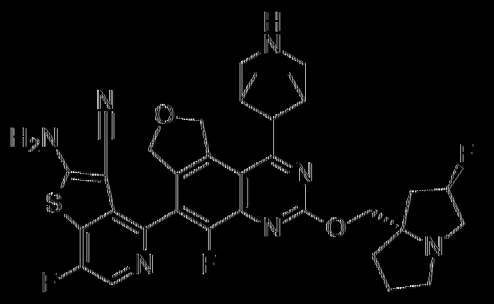
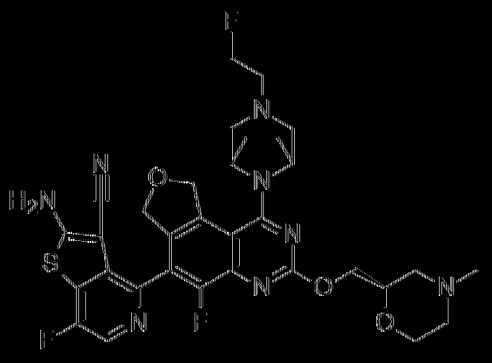
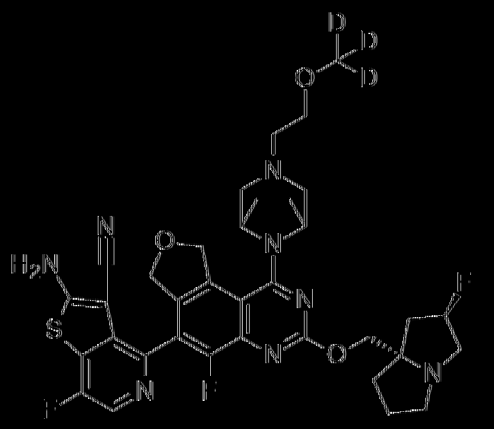
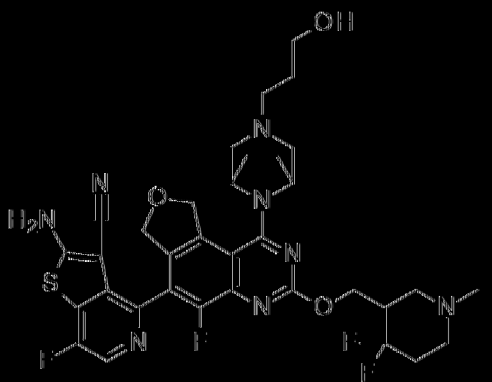
269		270	
271		272	
273		274	
275		276	

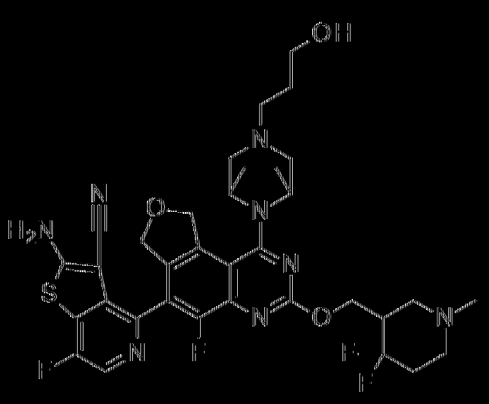
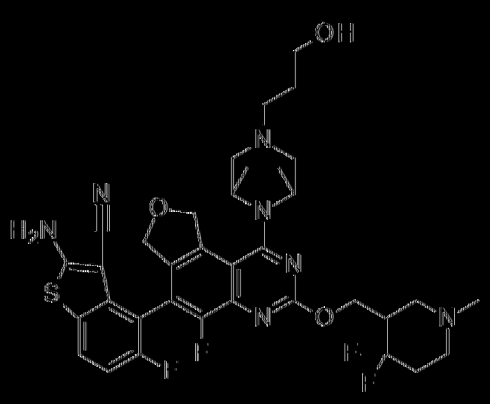
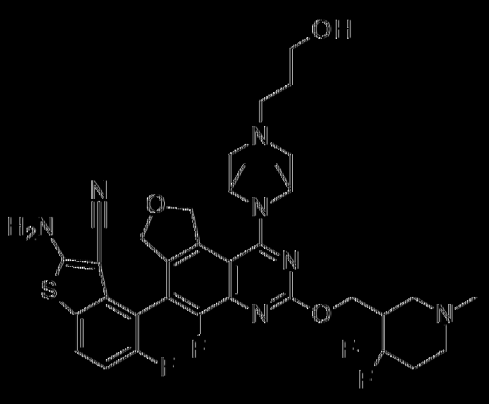
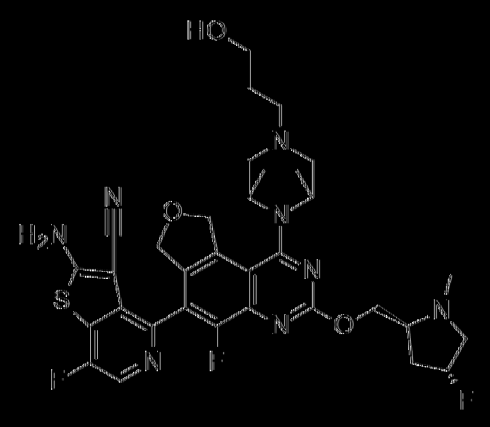
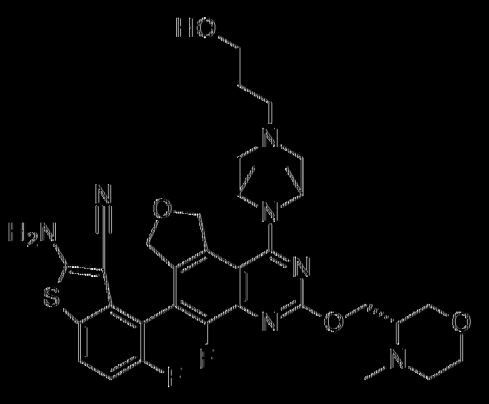
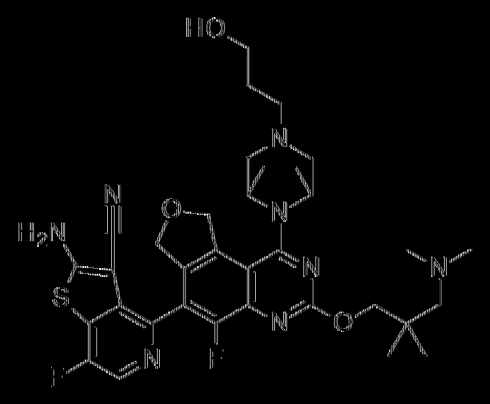
277		278	
279		280	
281		282	
283		284	
285		286	

287		288	
289		290	
291		292	
293		294	
295		296	
297		298	

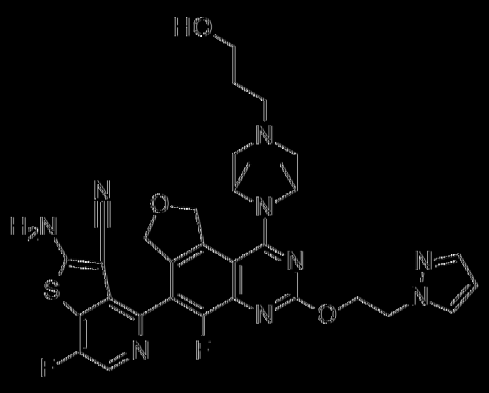
299		300	
301		302	
303		304	
305		306	
307		308	
309		310	

311		312	
313		314	
315		316	
317		318	
319		320	

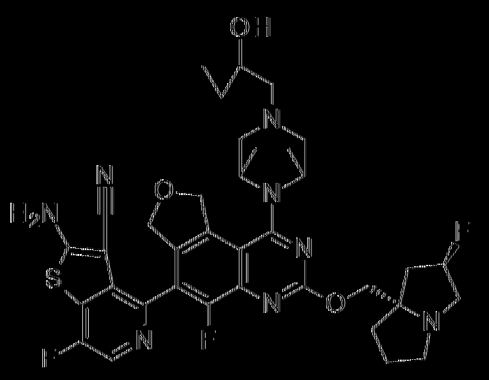
321		322	
323		324	
325		326	
327		328	

329		330	
331		332	
333		334	

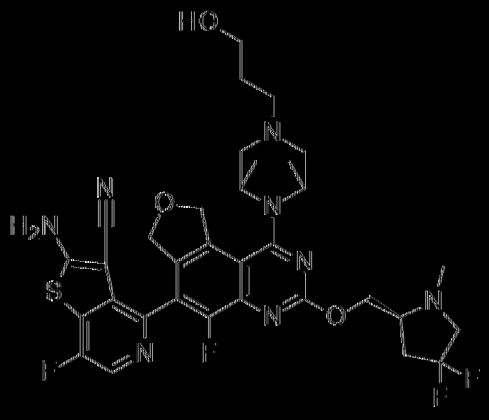
335



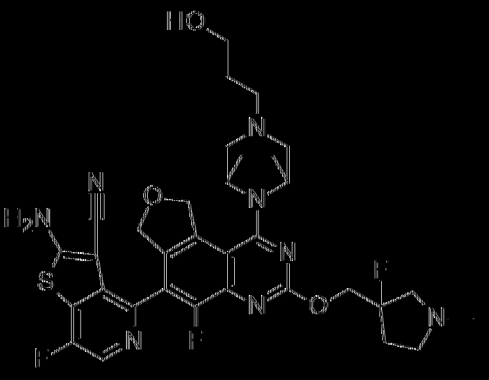
336



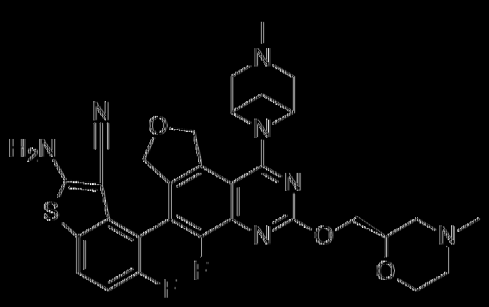
337



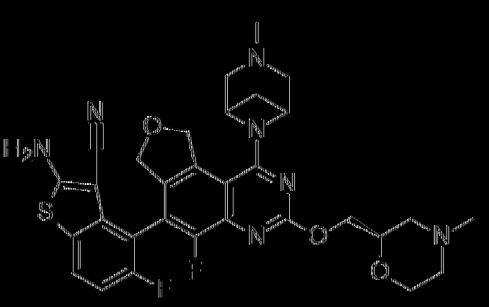
338



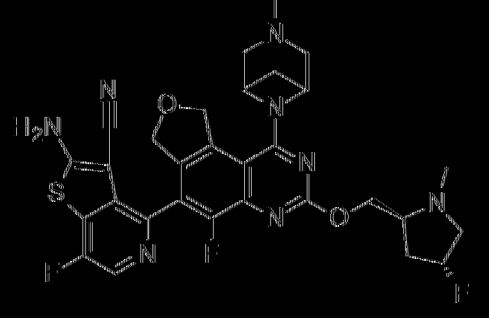
339



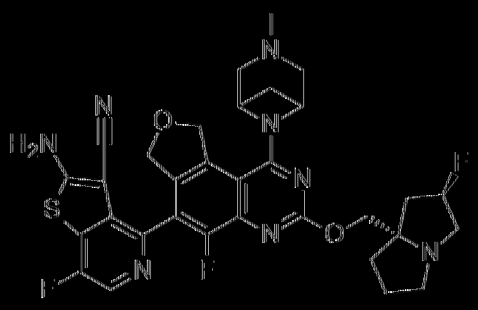
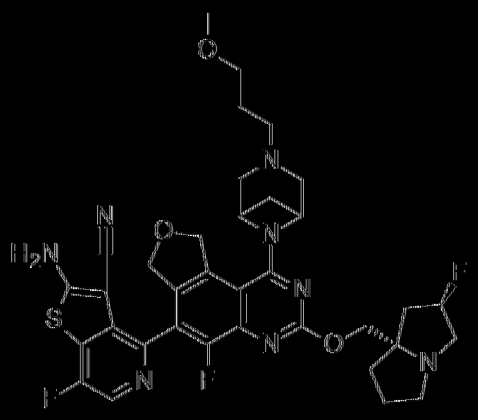
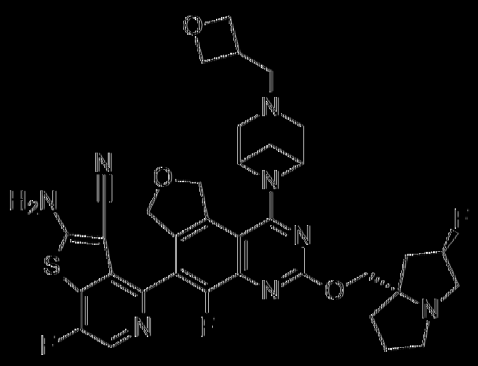
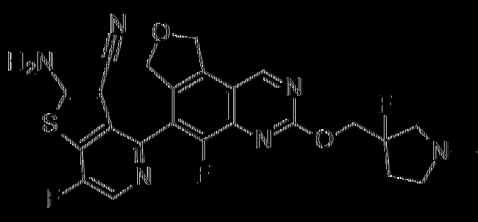
340

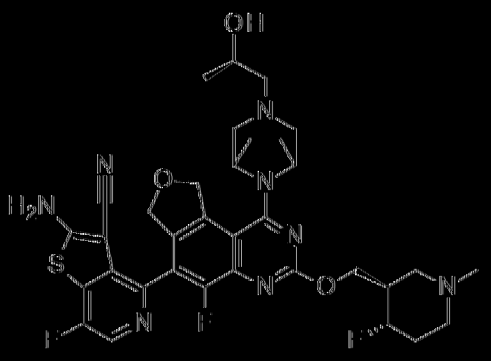
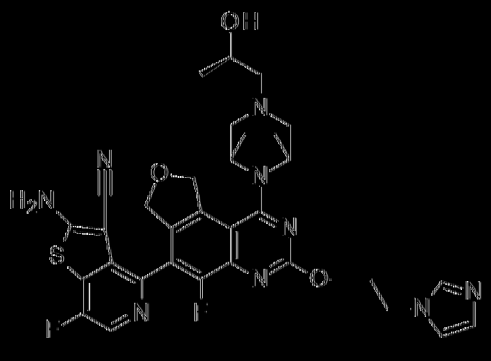
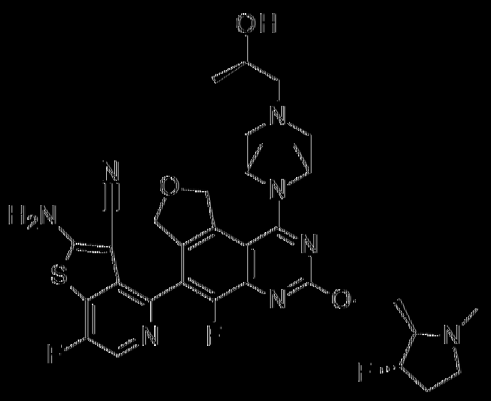
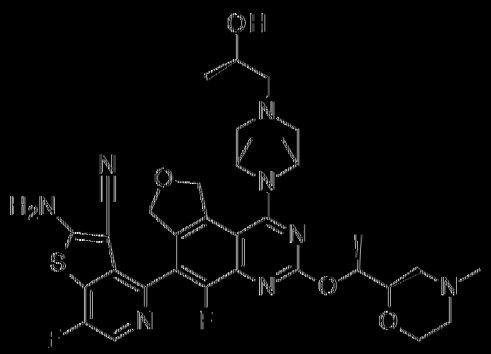
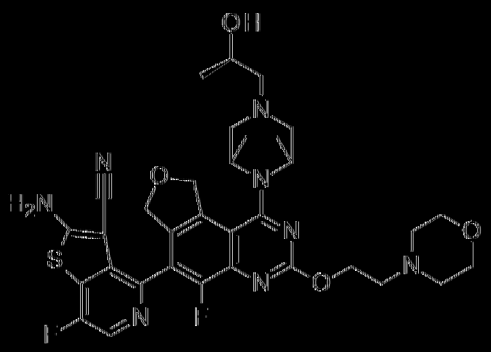
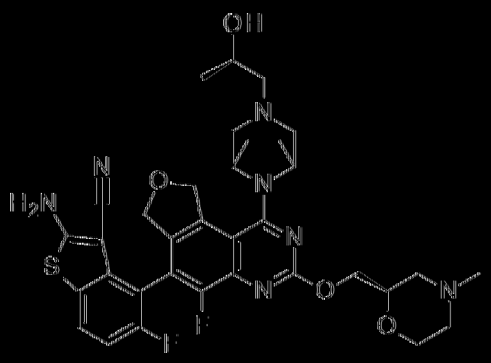


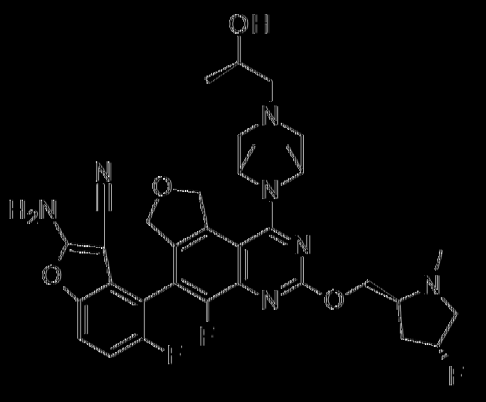
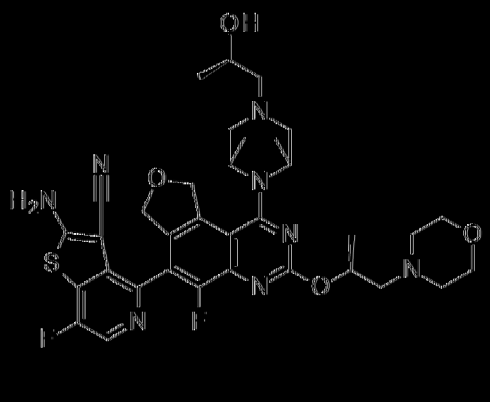
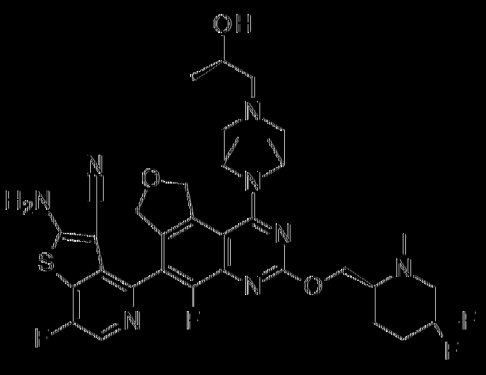
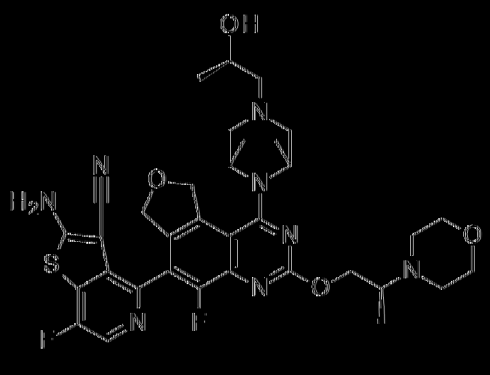
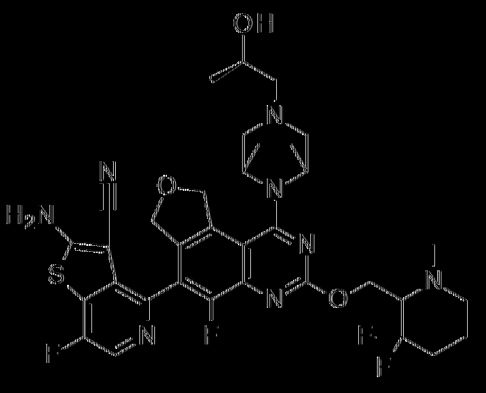
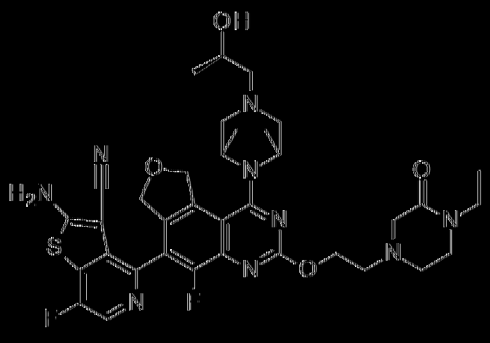
341

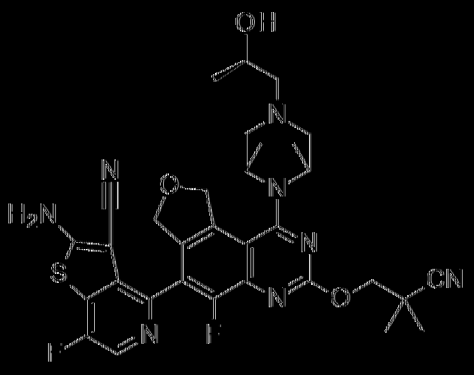
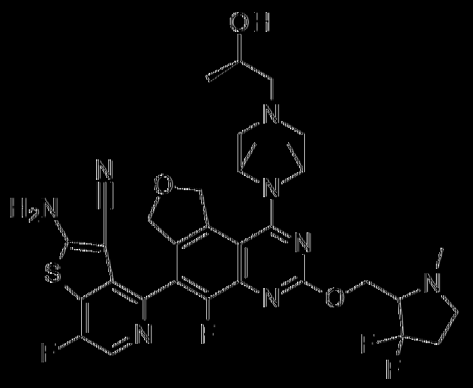
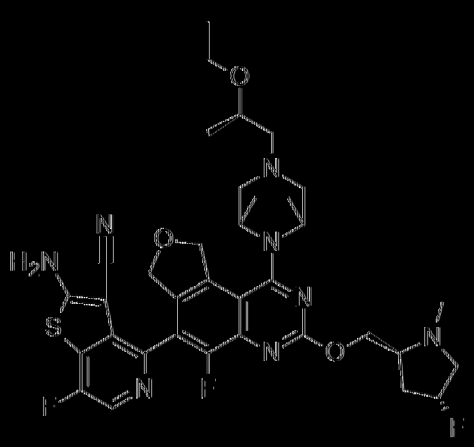
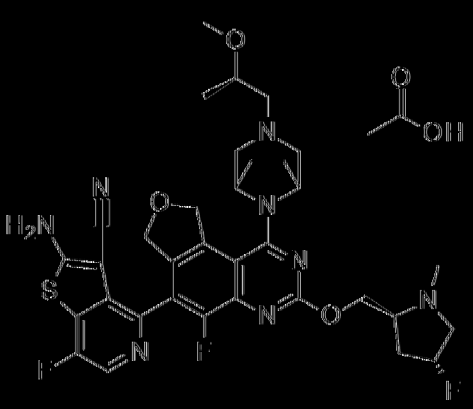
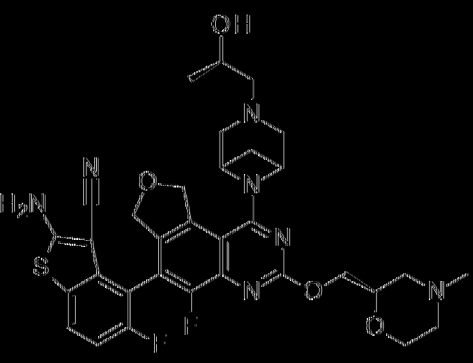


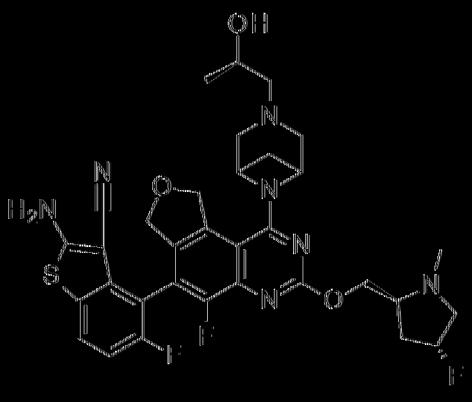
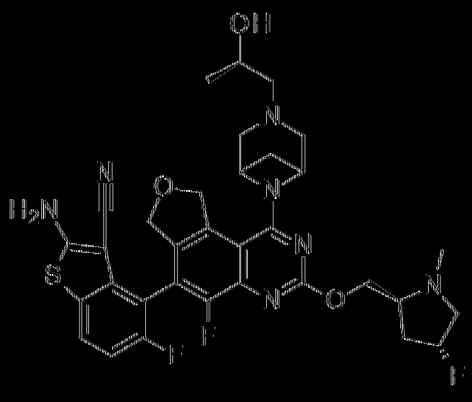
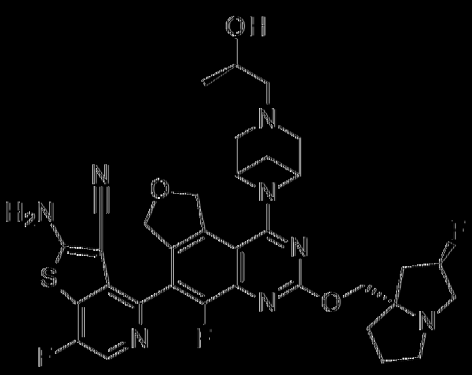
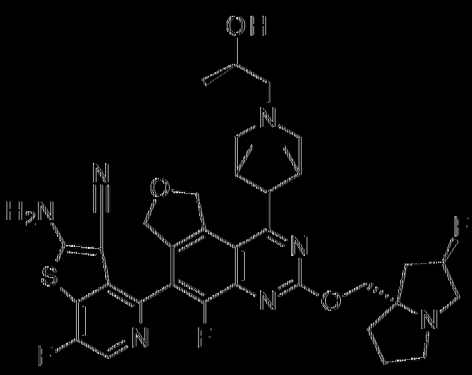
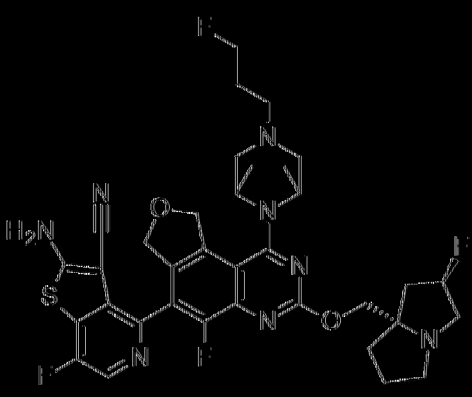
342

343		344	
345		346	
347		348	

349	
350	
351	
352	
353	
354	

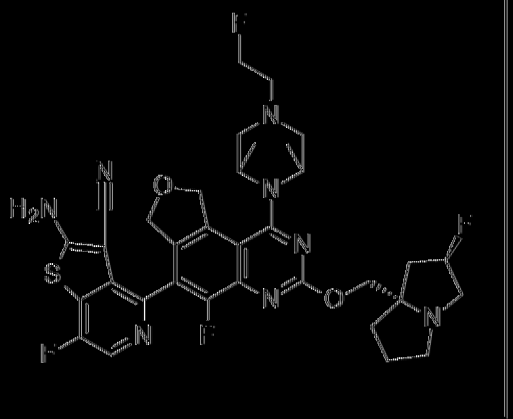
355		356	
357		358	
359		360	

361		362	
363		364	
365		366	

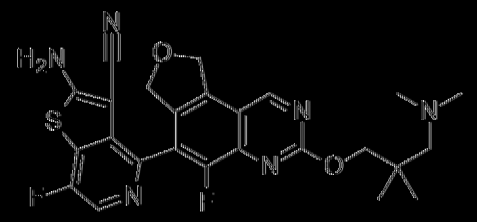
367		368	
369		370	
371		372	

3'3

3'4

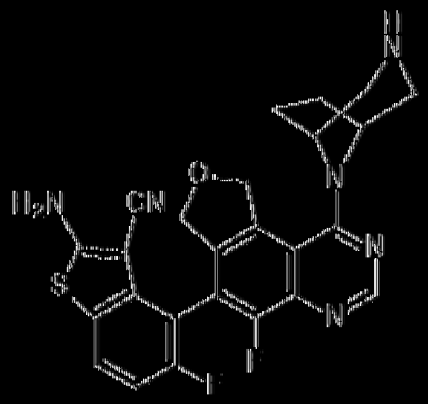


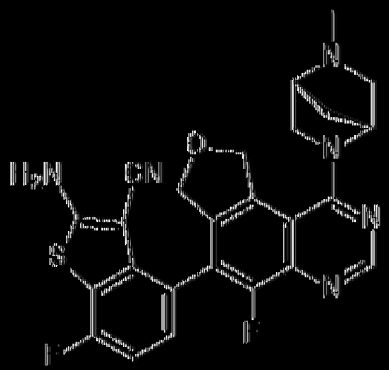
3'5

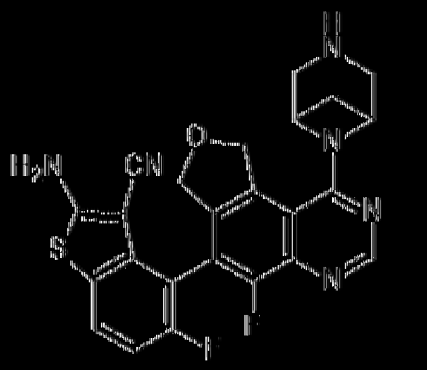


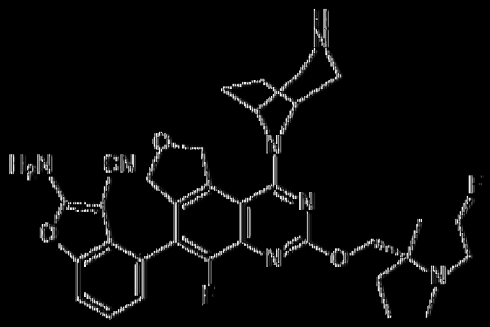
[0074] 表A中之化學式含有所顯示之特定化合物之對掌性態樣之指示。然而，表A中之化學式不含有此等化合物之所有可能對掌性特徵，且所顯示之對掌性指示並不意欲排除對所顯示之對掌性態樣的改變。因此，本文中涵蓋且包括化合物之替代性對掌性型式以及對掌性屬性之不同組合。

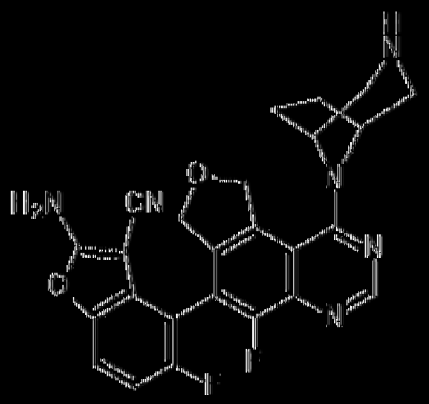
[0075] 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV或IVa之化合物或其醫藥學上可接受之鹽中，化合物選自

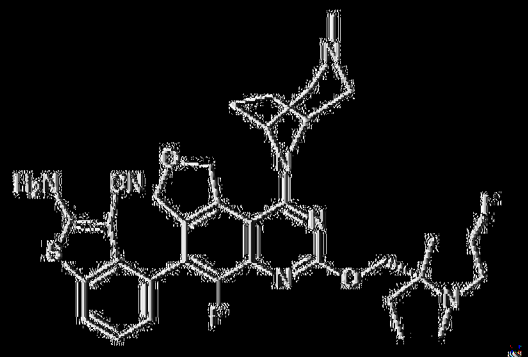


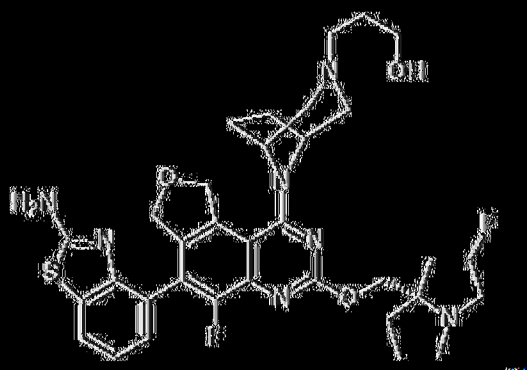


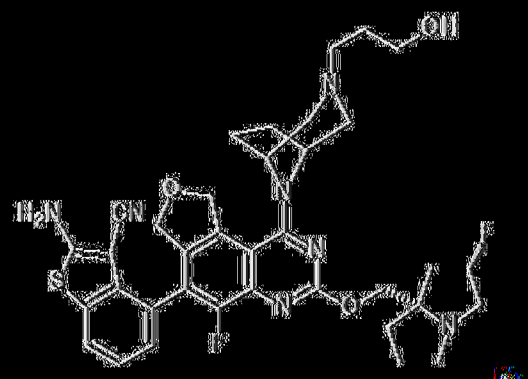


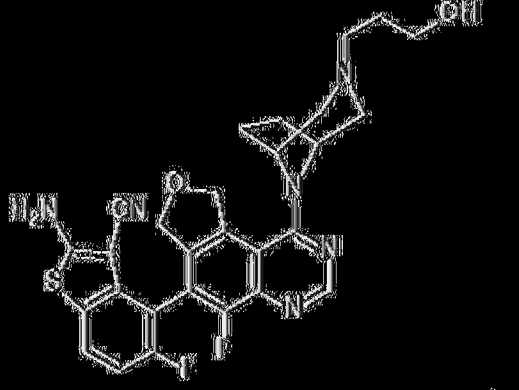


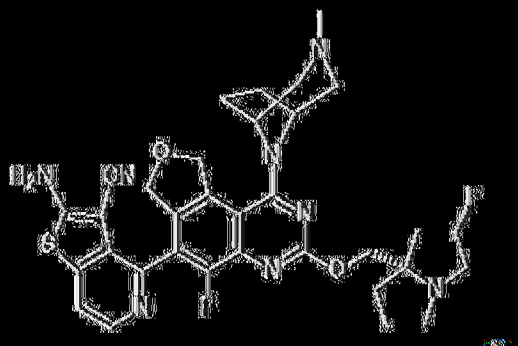


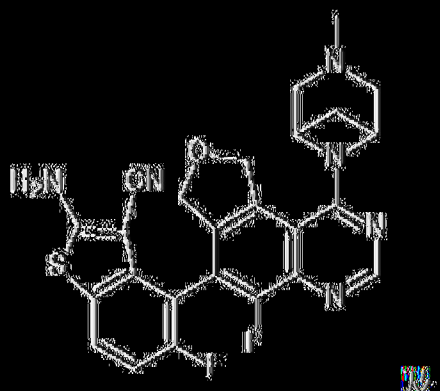


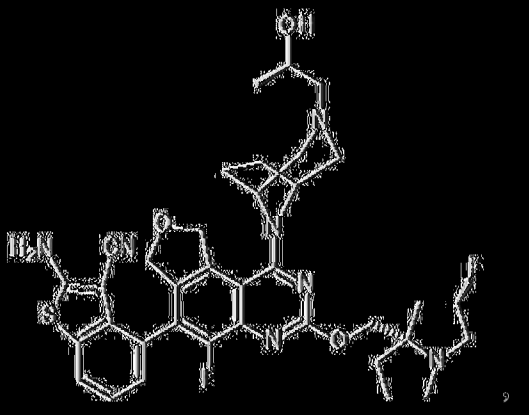






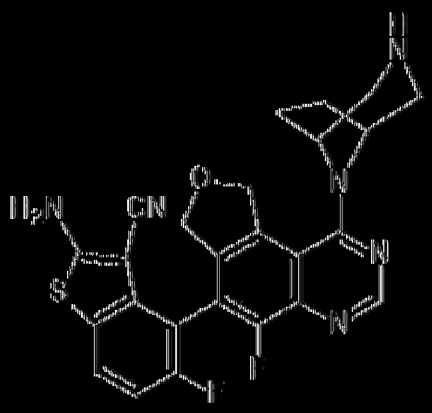


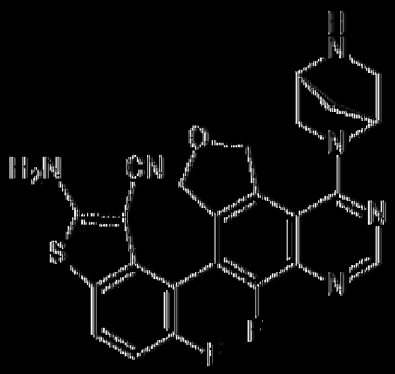


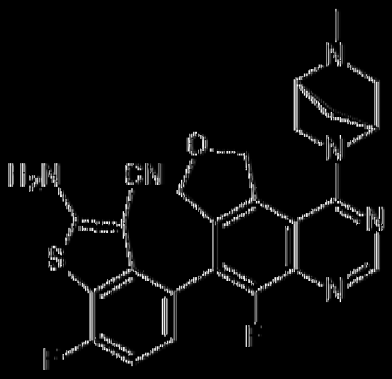


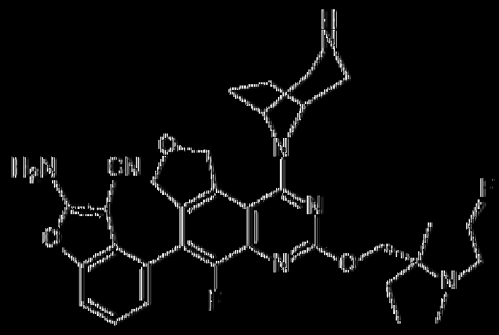
或其醫藥學上可接受之鹽。

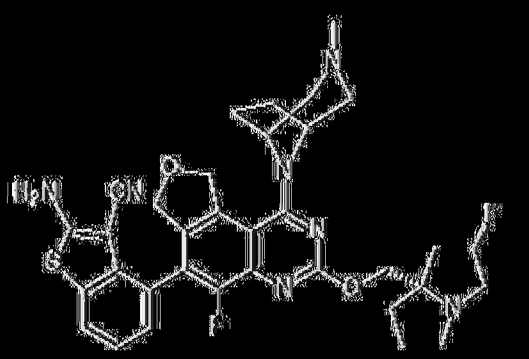
[0076] 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV或IVa之其他化合物或其醫藥學上可接受之鹽中，化合物選自

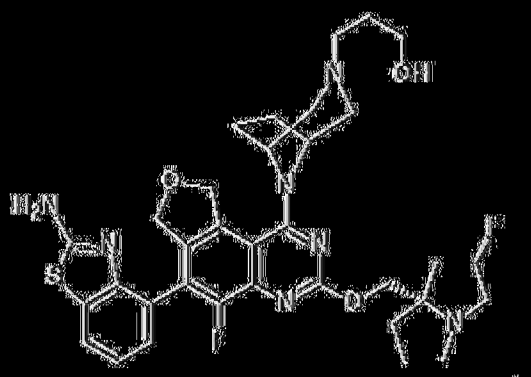


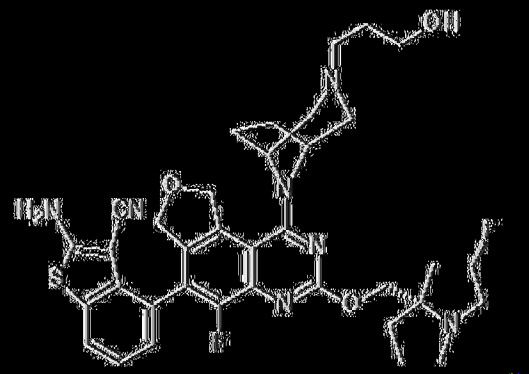


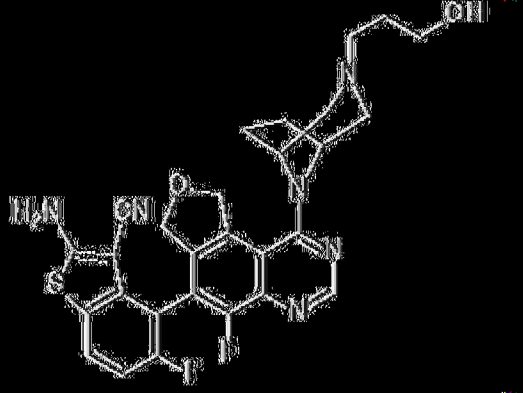


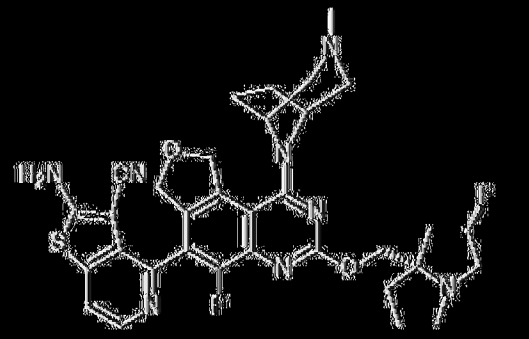


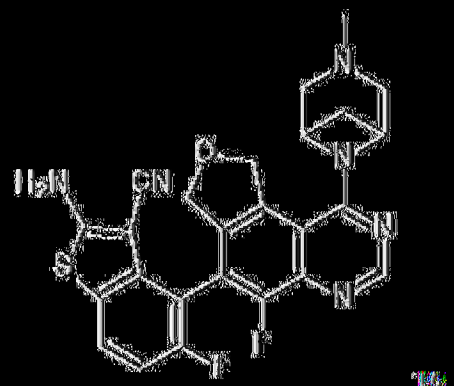


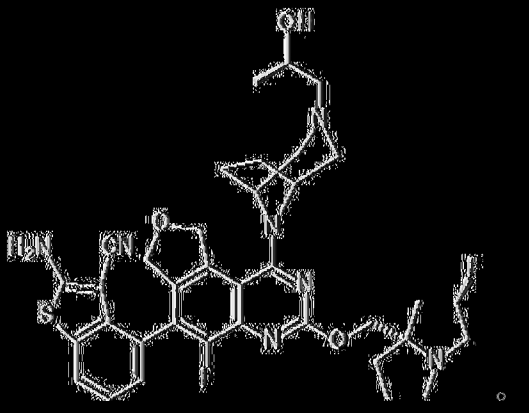




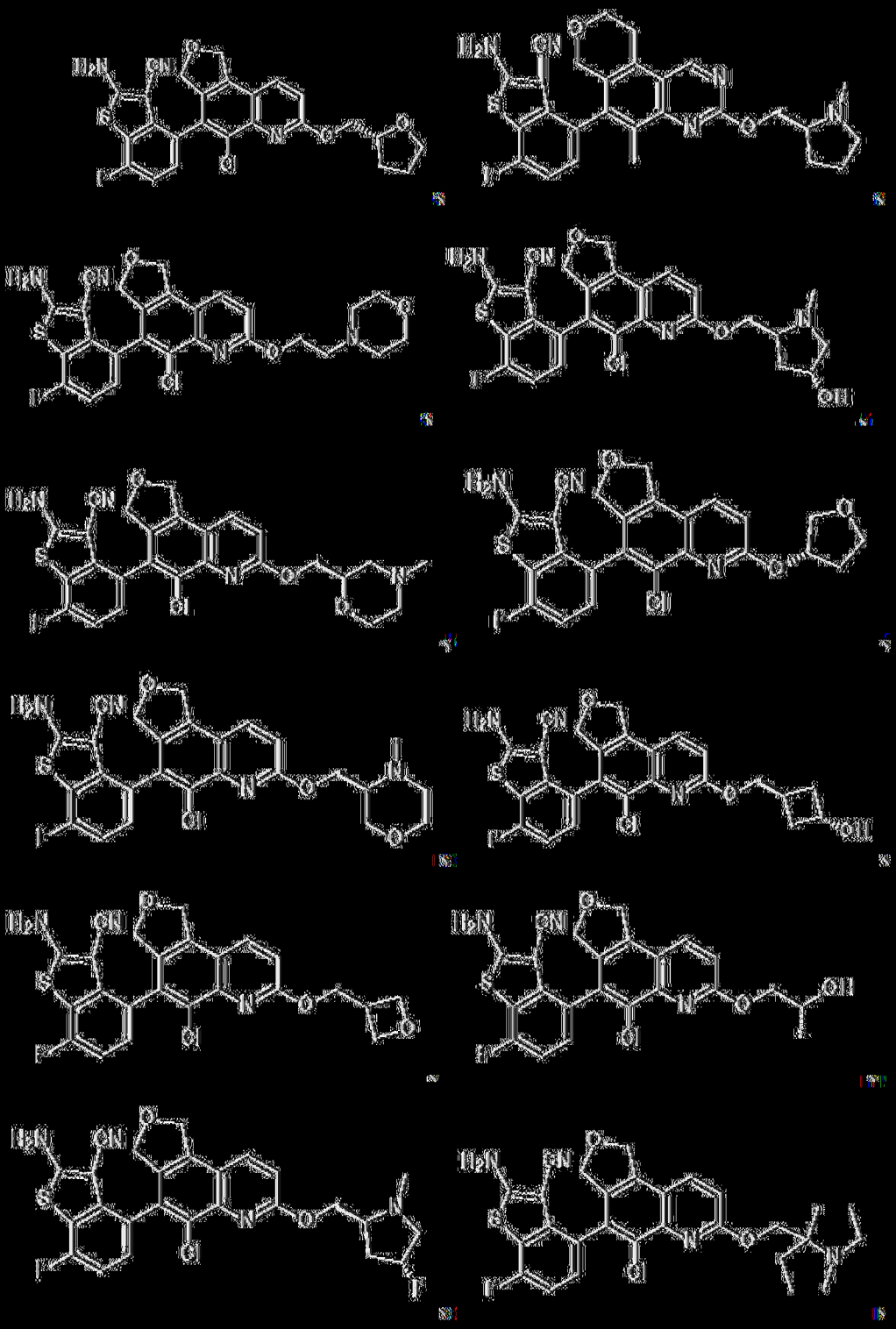


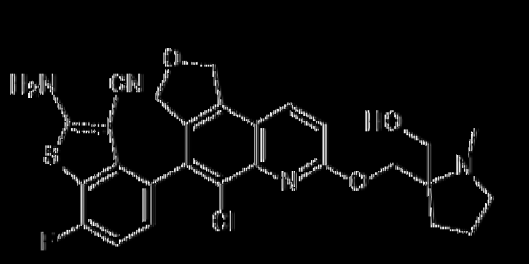


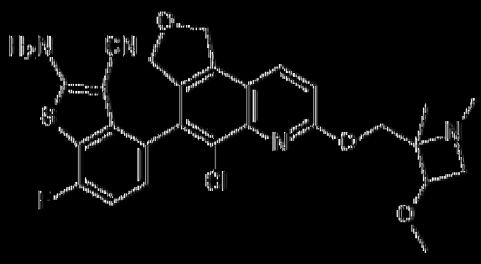


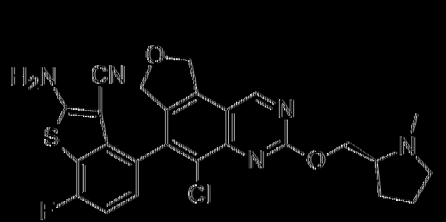


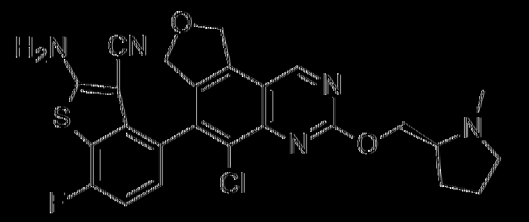
[0077] 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV或IVa之其他化合物或其醫藥學上可接受之鹽中，化合物選自

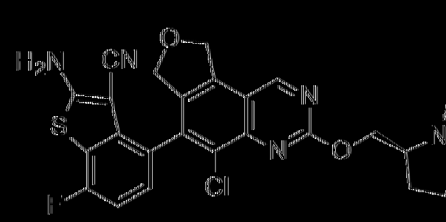


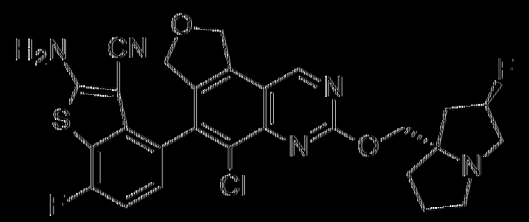


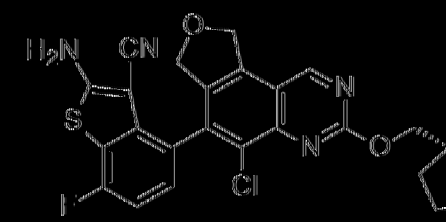


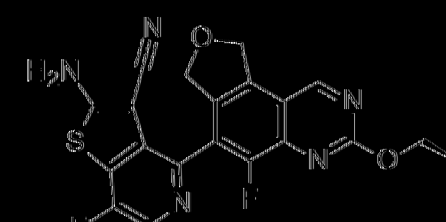


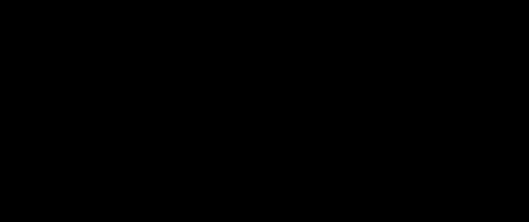


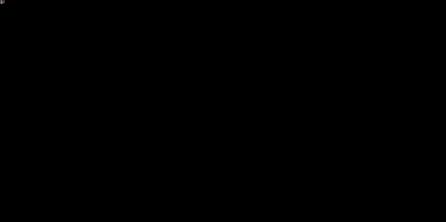


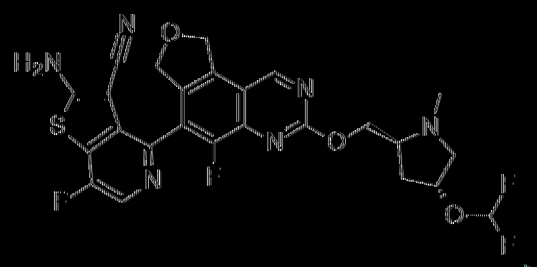


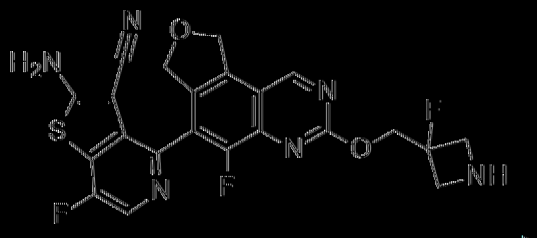


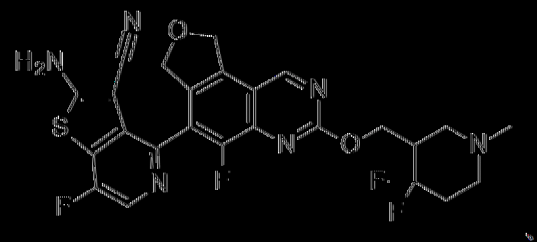


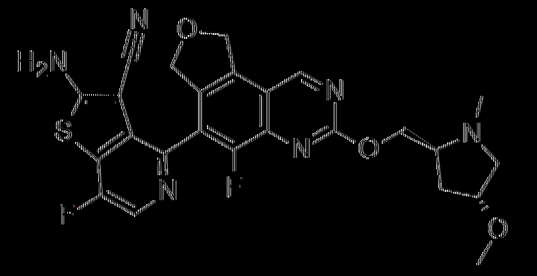


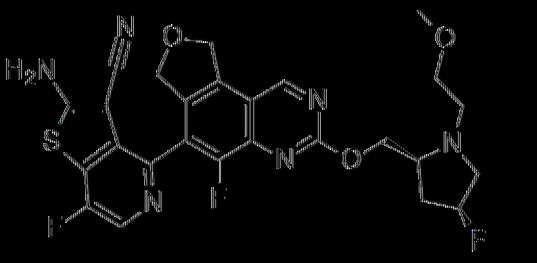


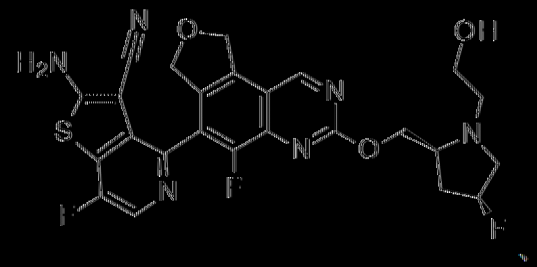


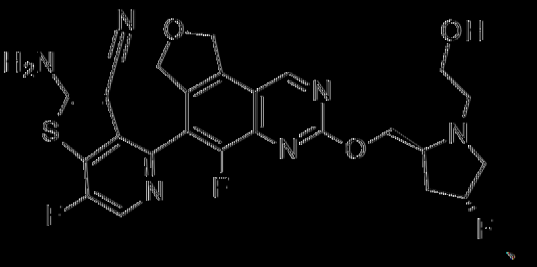


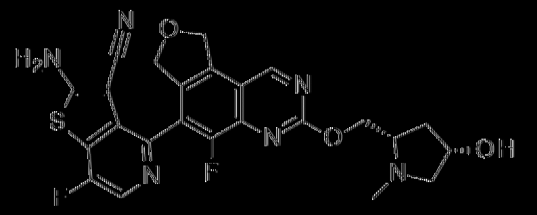


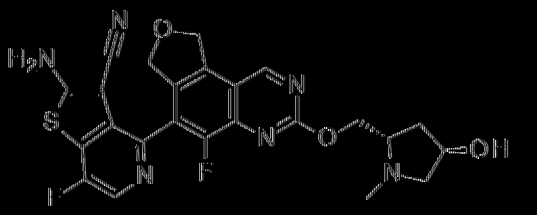


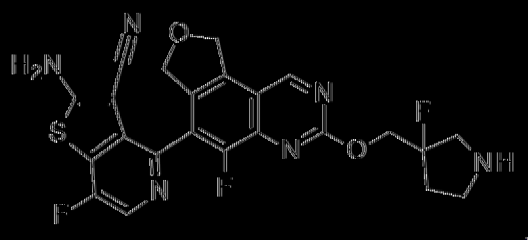


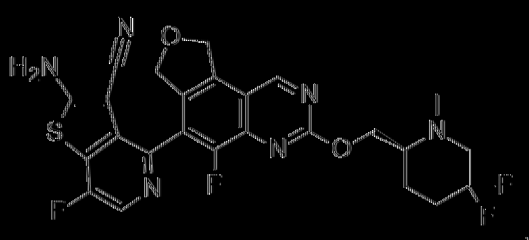


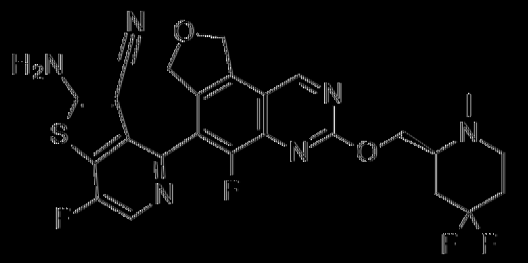


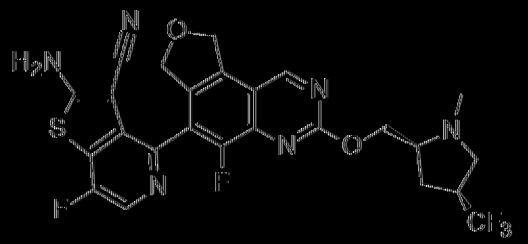


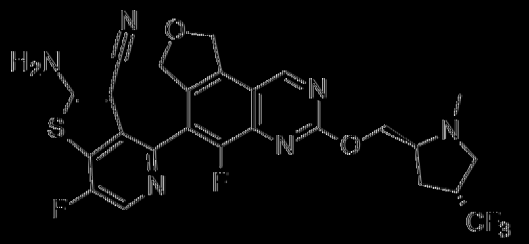


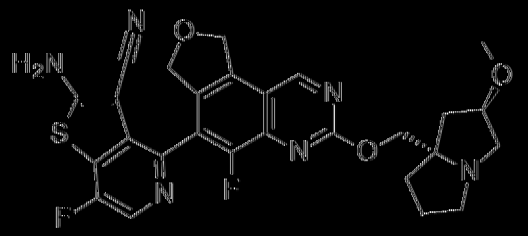


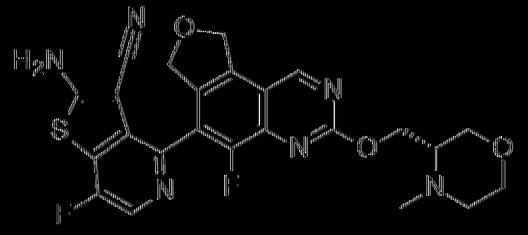


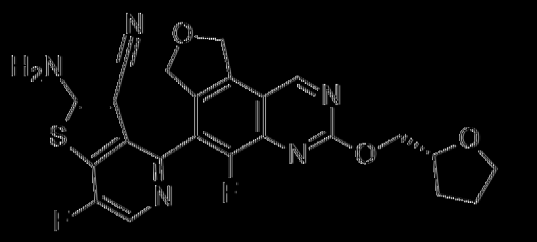
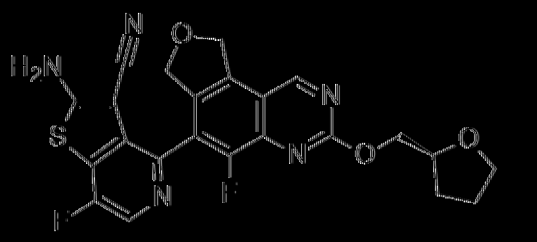
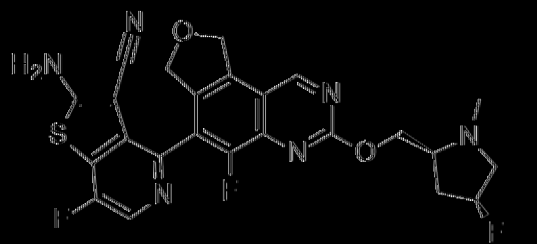
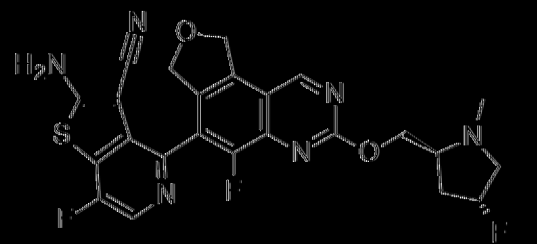
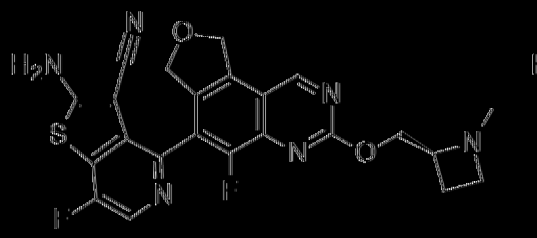
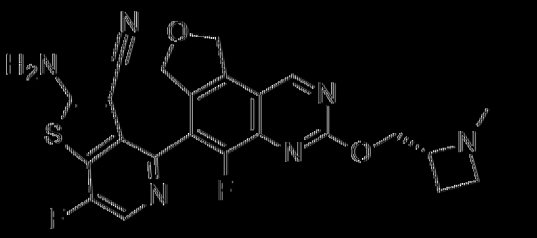










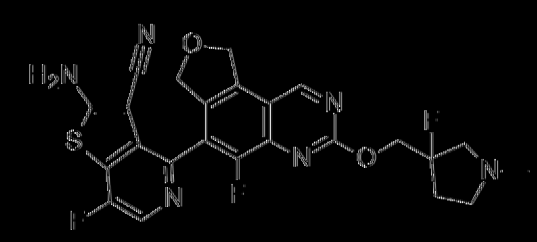
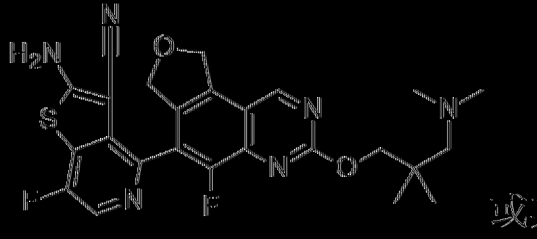

、

、

、

、

、

、

、

、

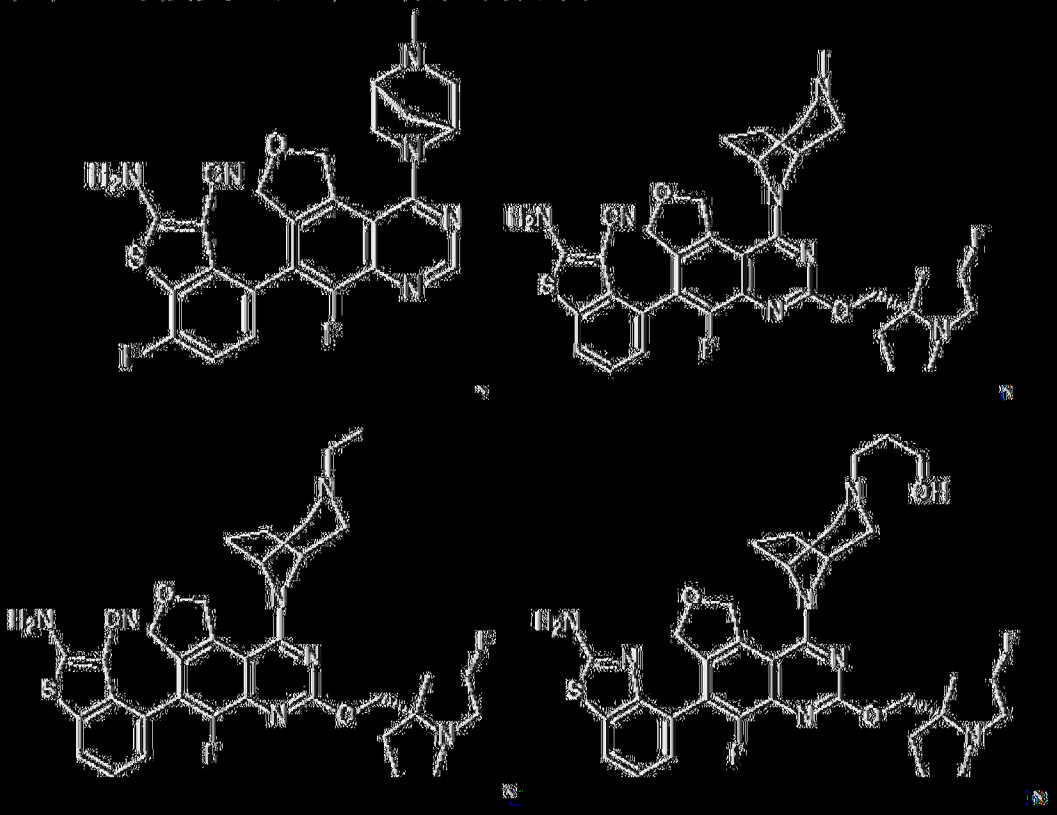
、

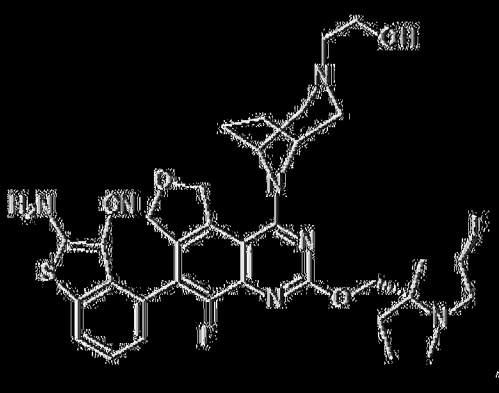
、

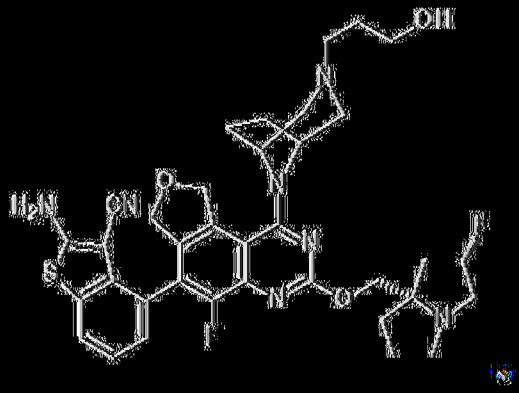
、

及


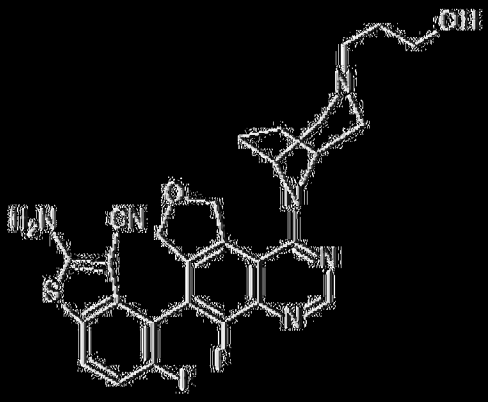
或其醫藥學上可接受之鹽。

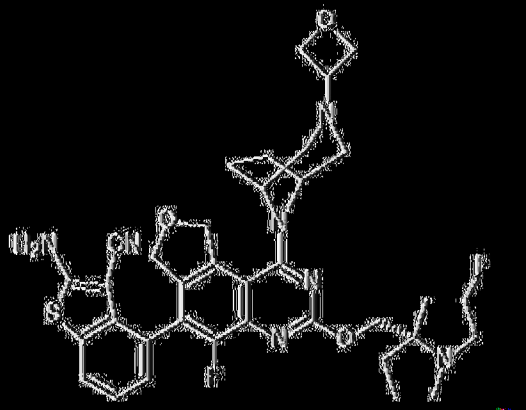
[0078] 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV或IVa之其他化合物或其醫藥學上可接受之鹽中，化合物選自

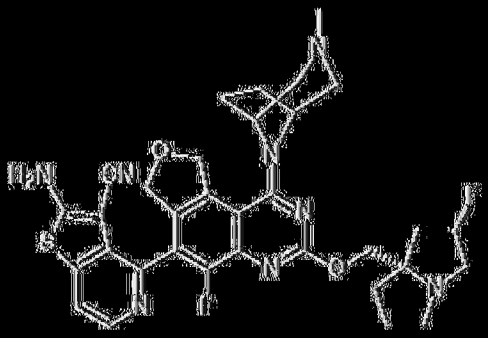


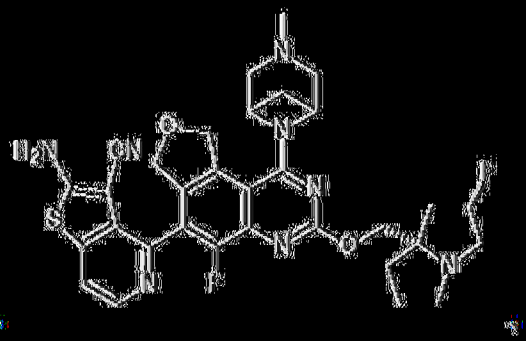


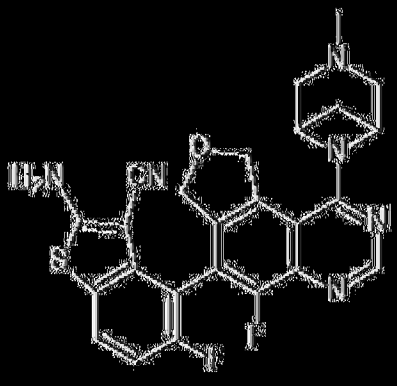


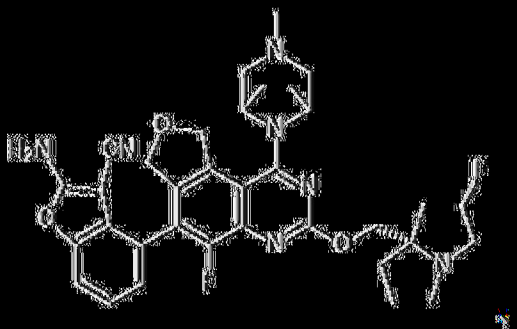


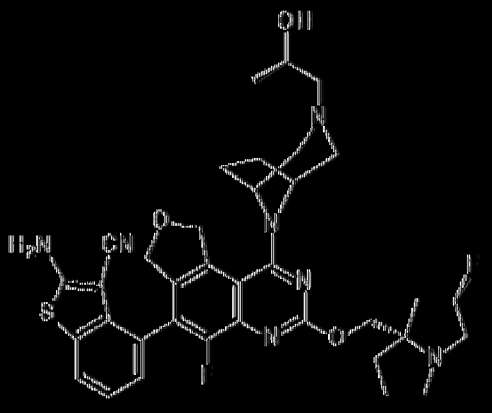


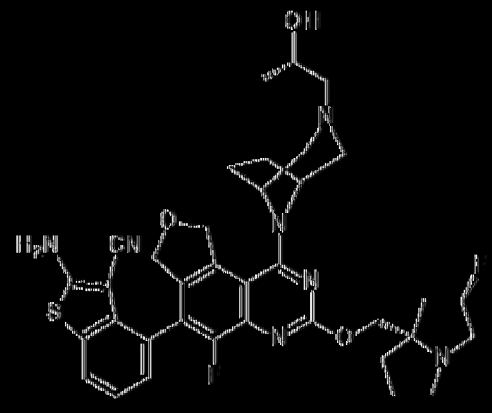


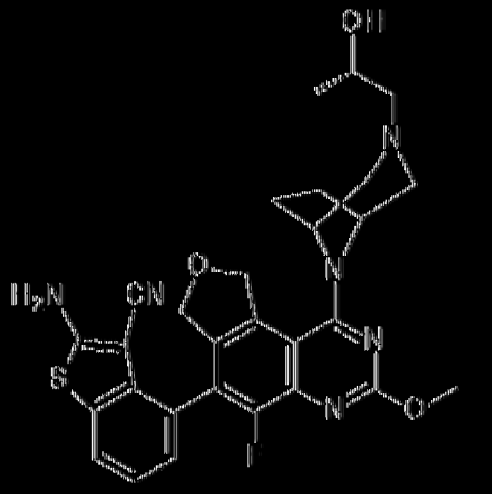


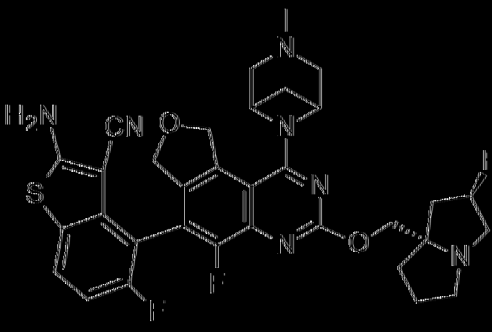


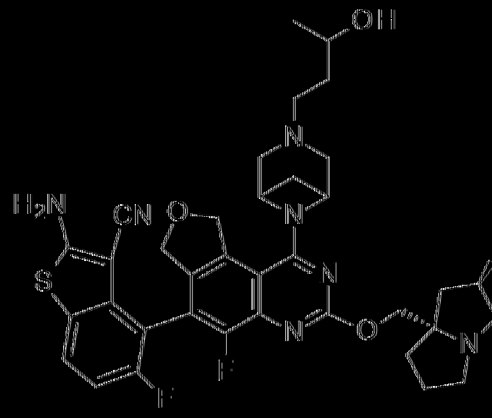


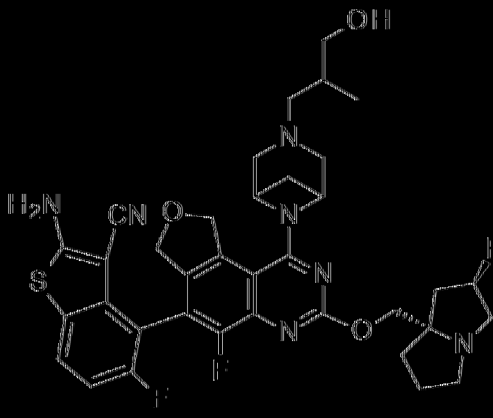


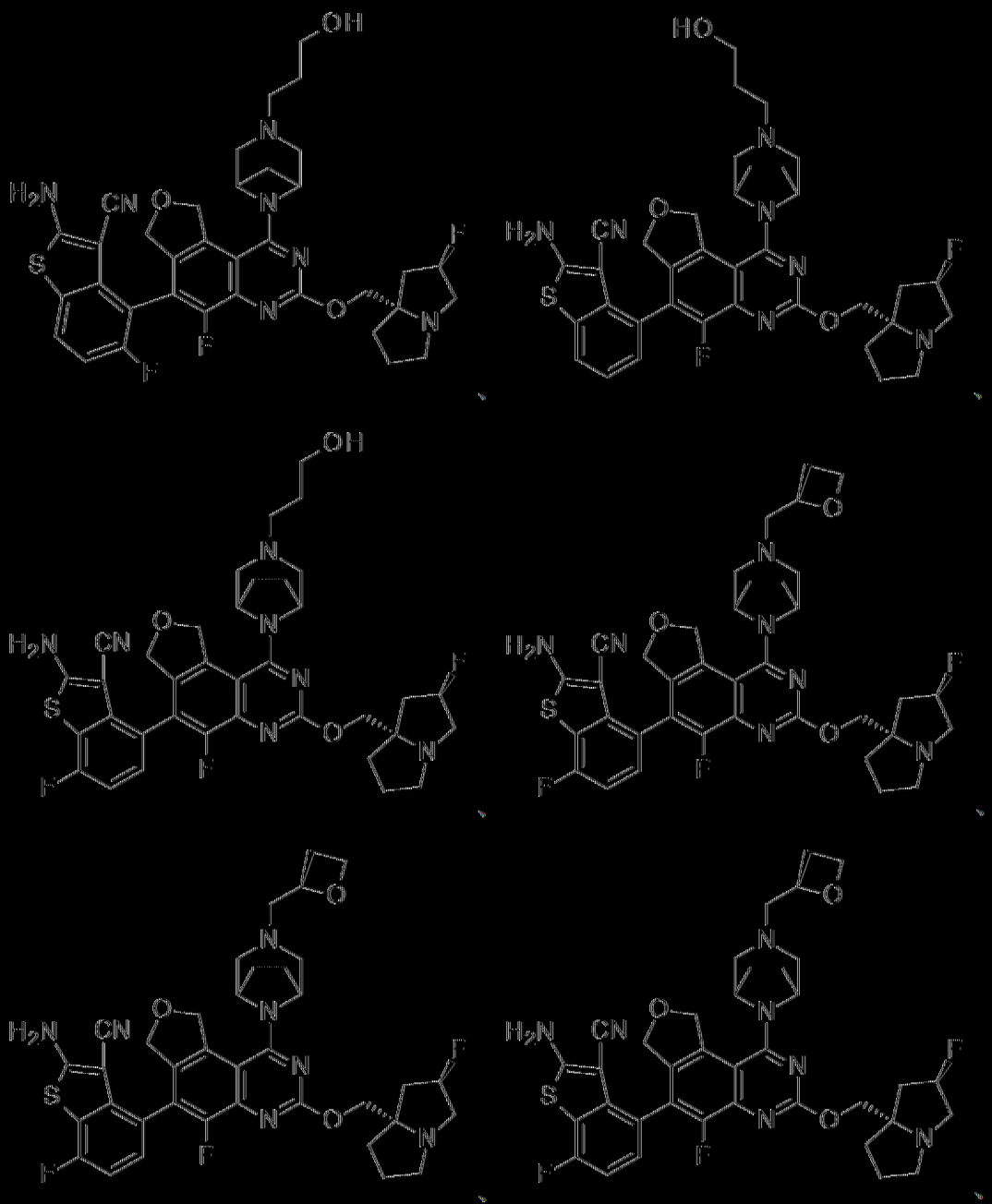


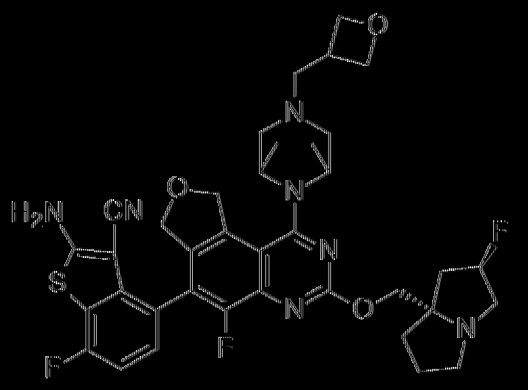




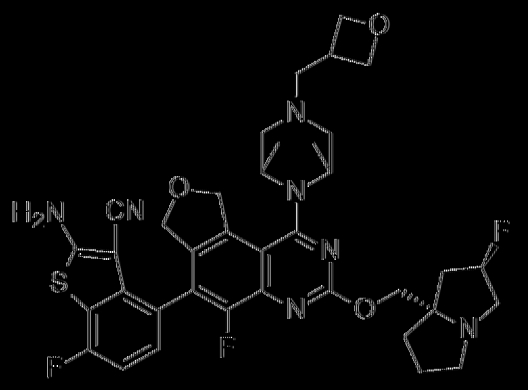






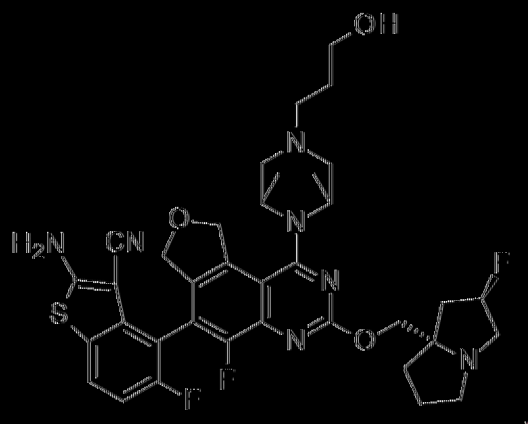


、

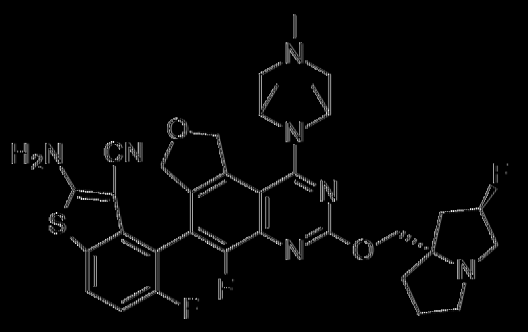


、

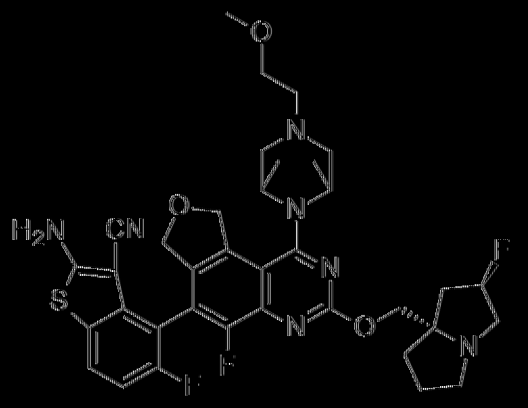
、



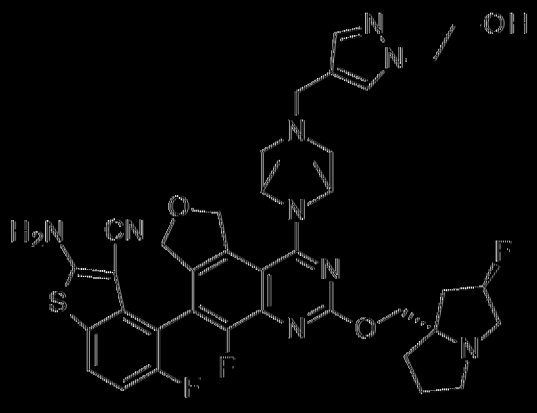
、

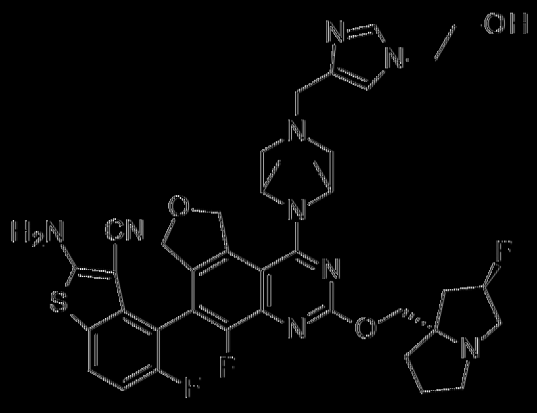


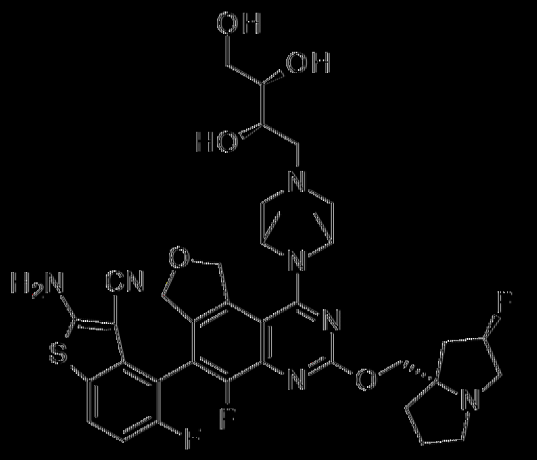
、

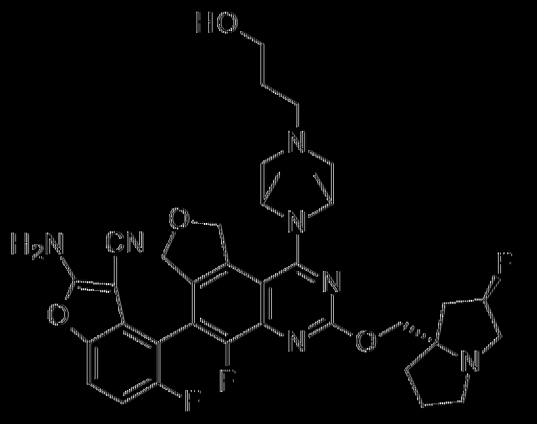


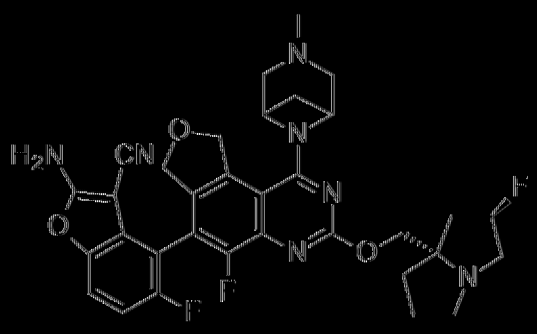
、

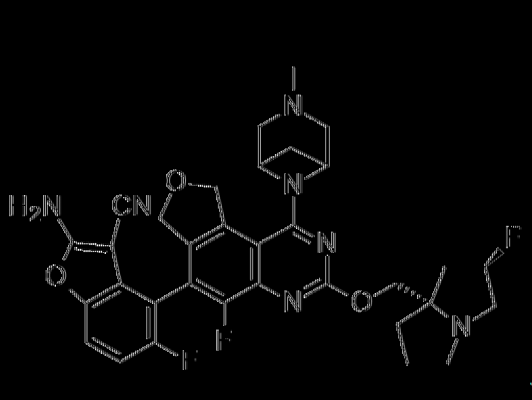


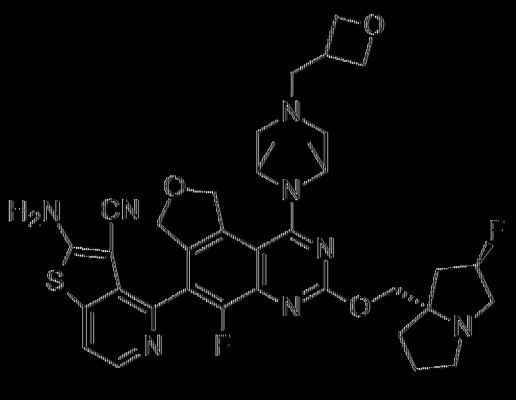


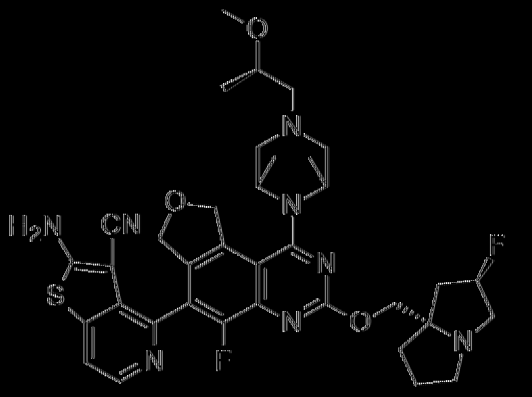


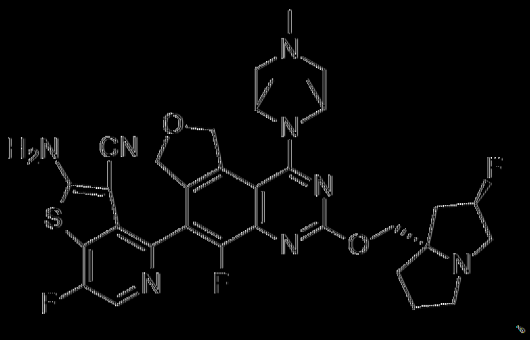


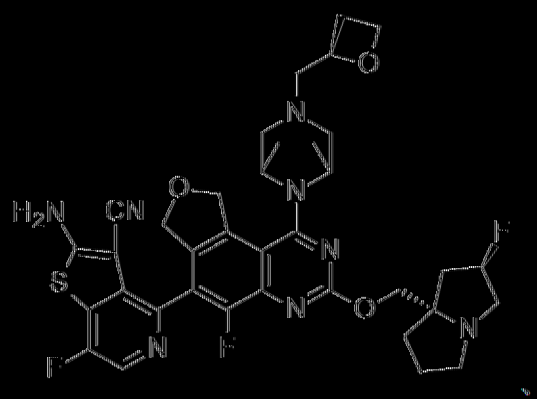


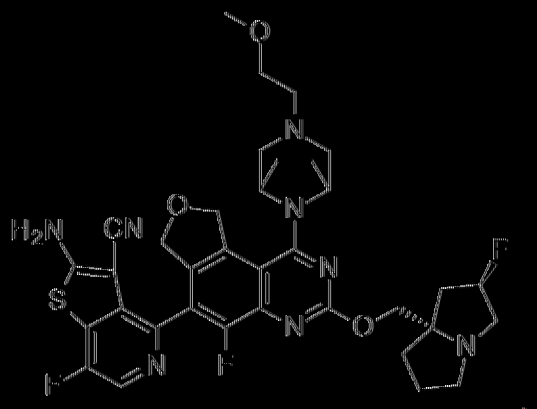


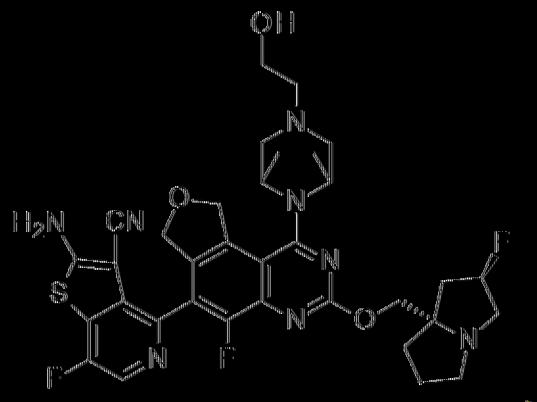


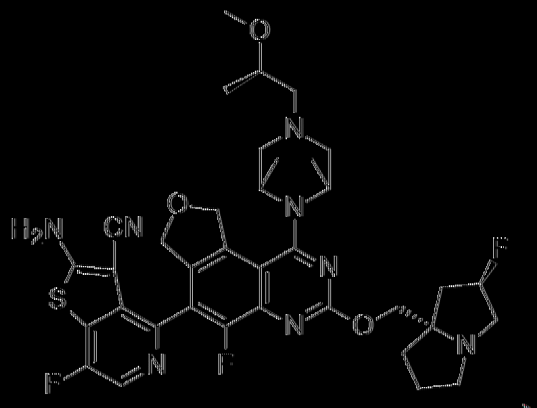


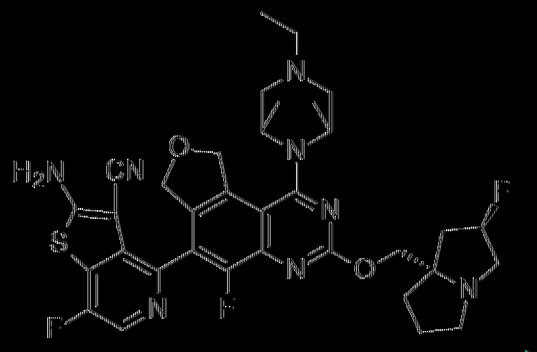


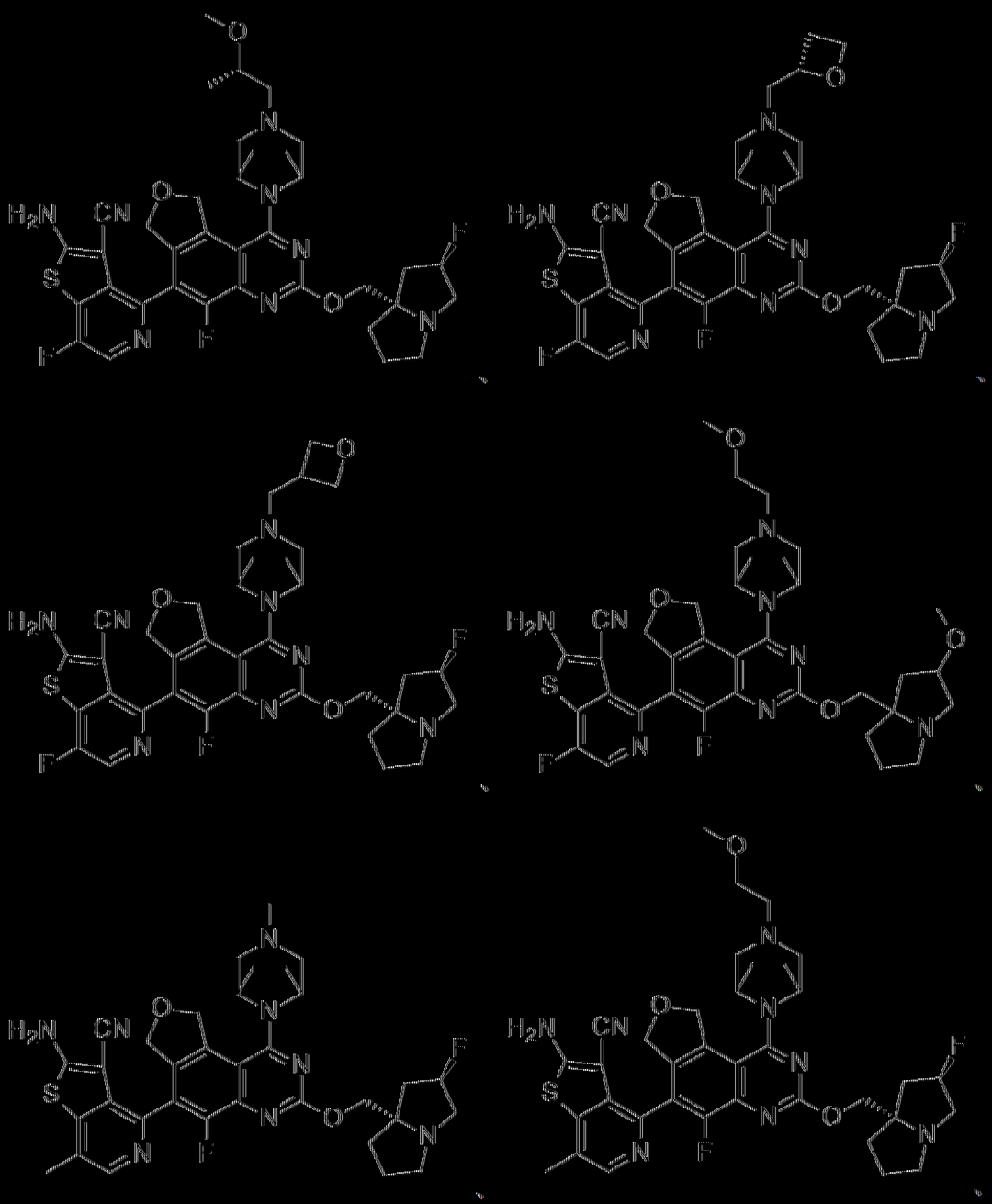


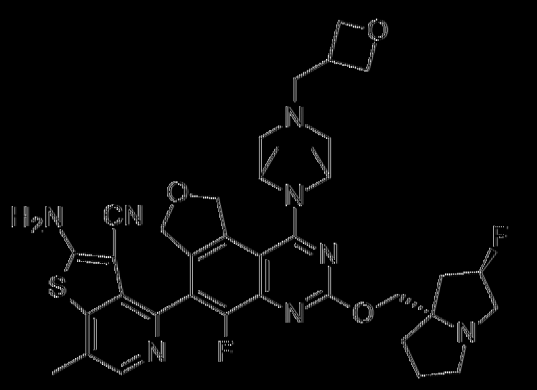


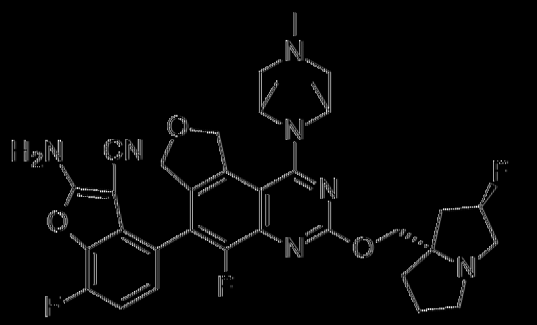


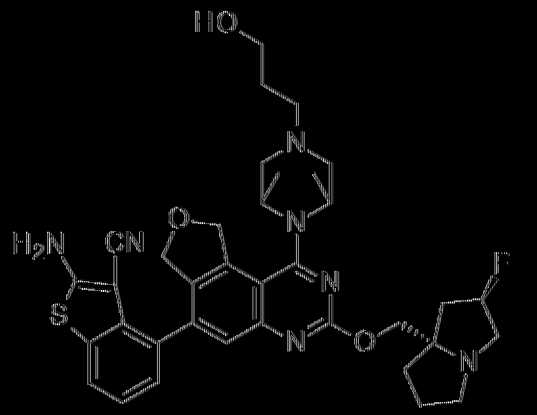


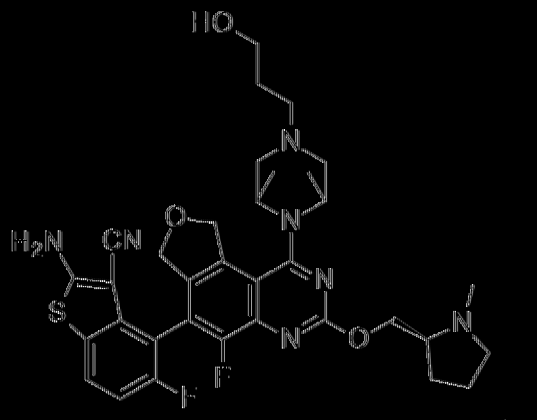


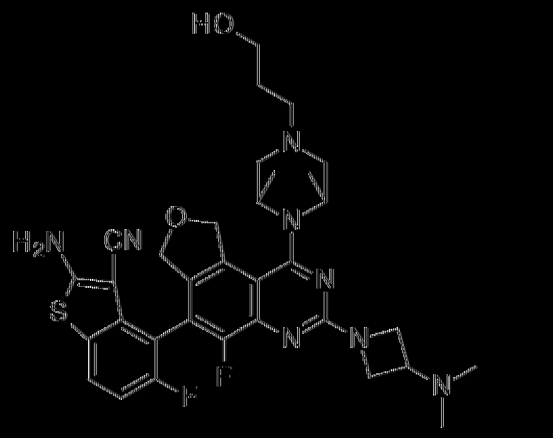


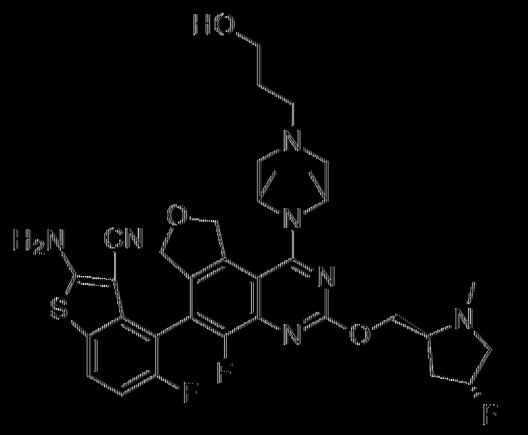


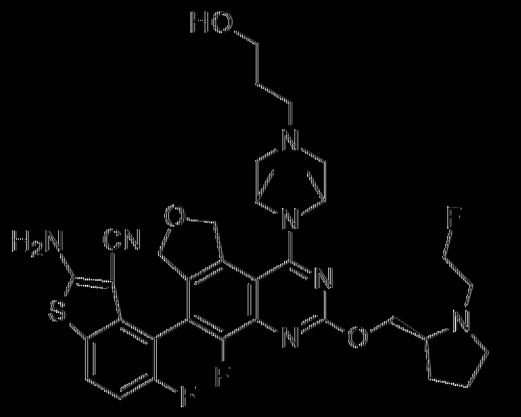


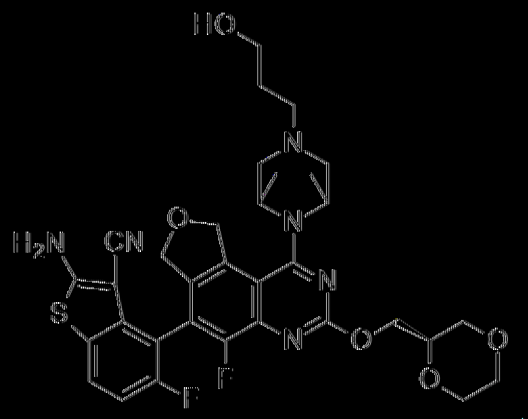


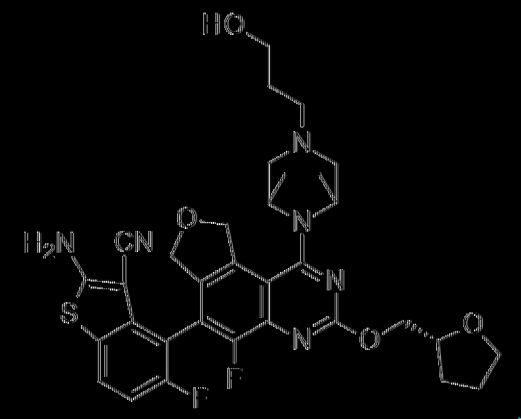


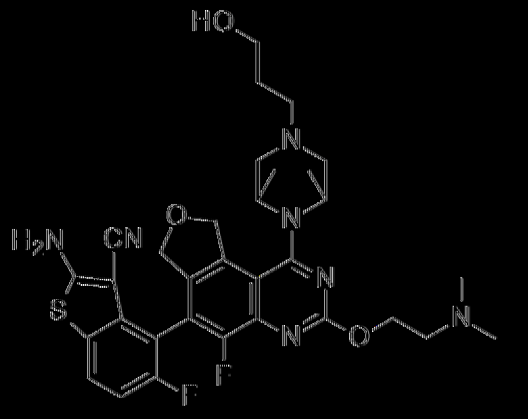


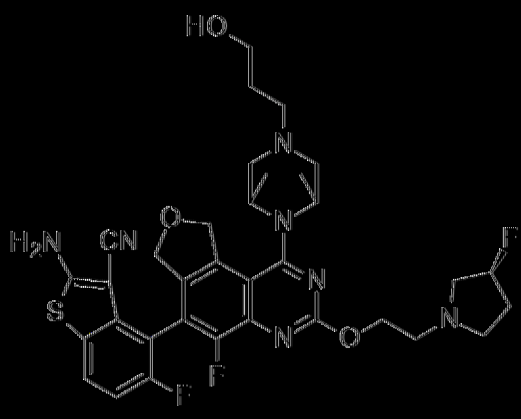


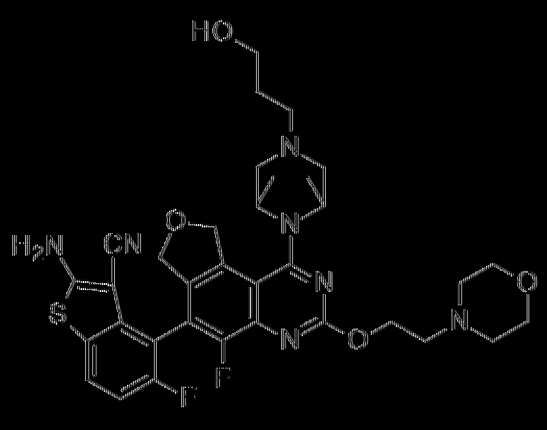


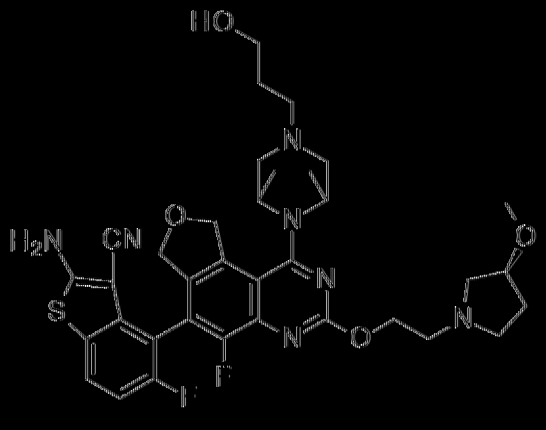


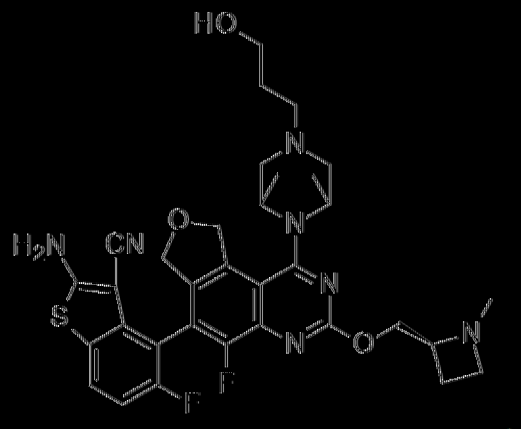


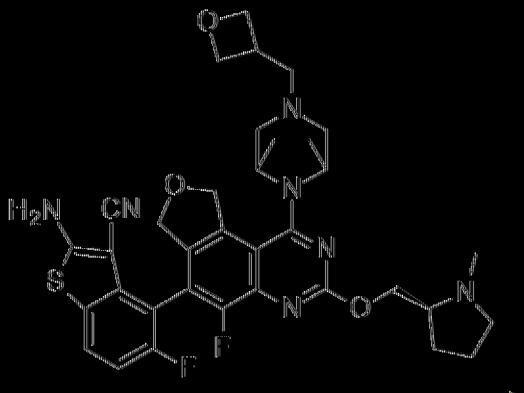


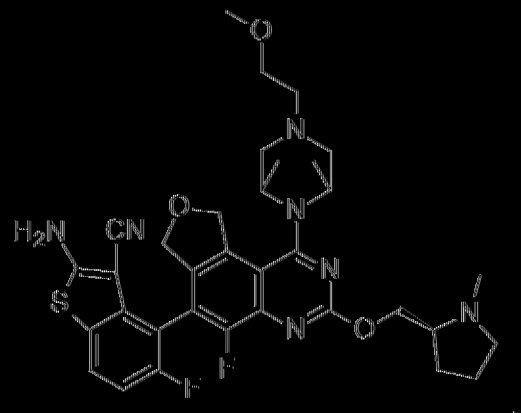


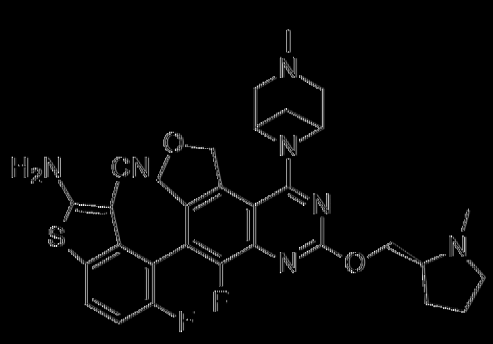




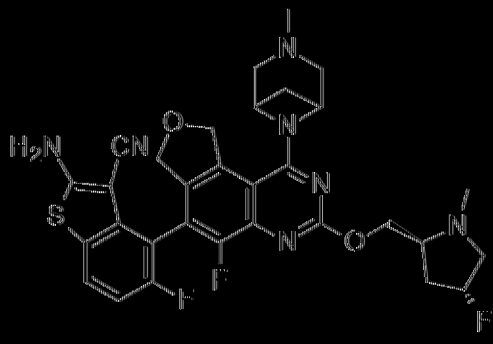




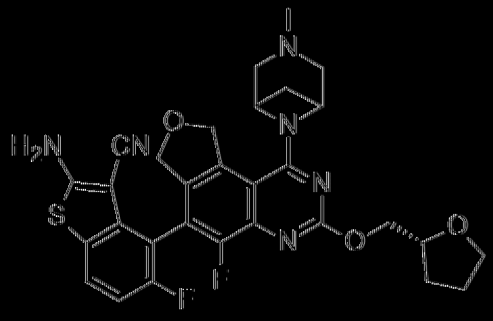




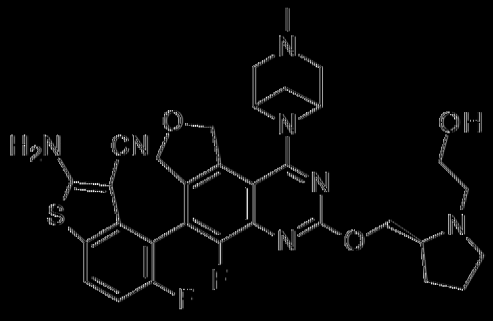
、



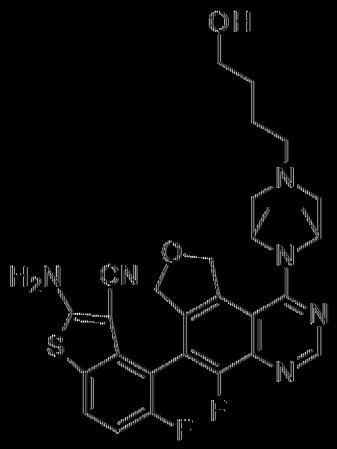
、



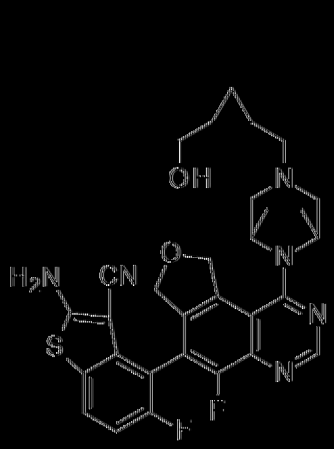
、



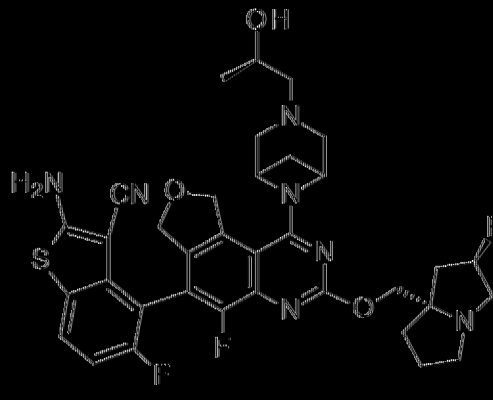
、



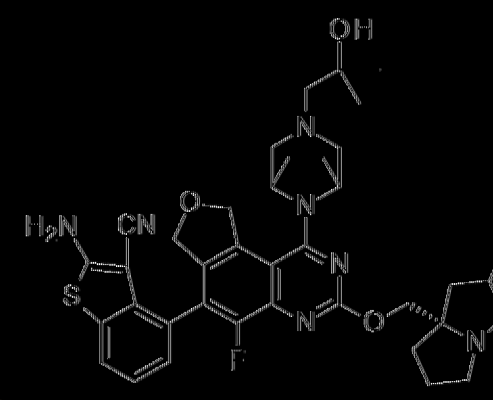
、



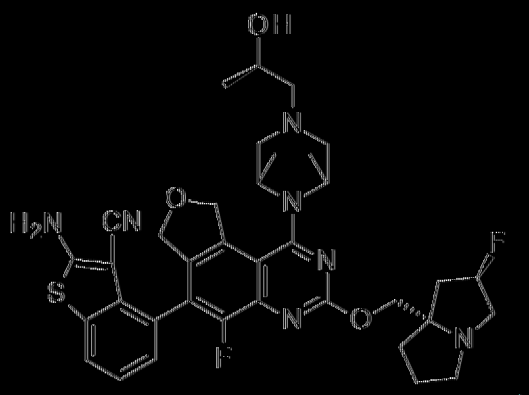
、

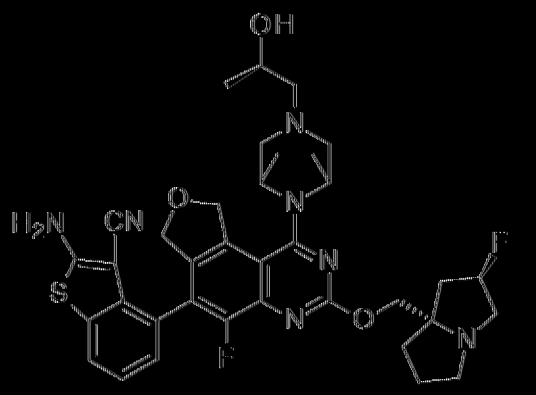


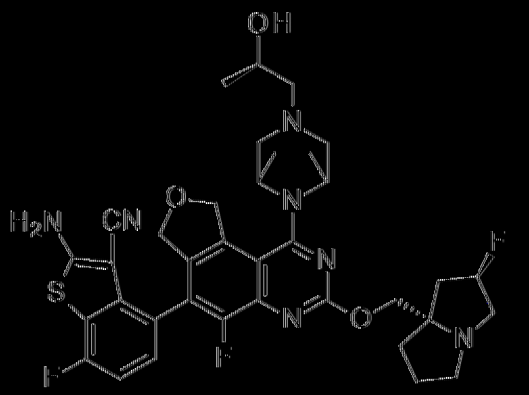
、

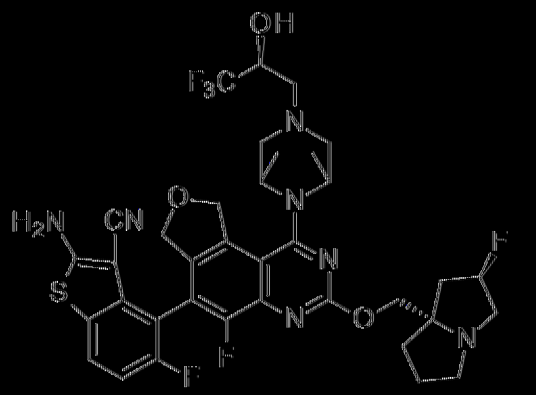


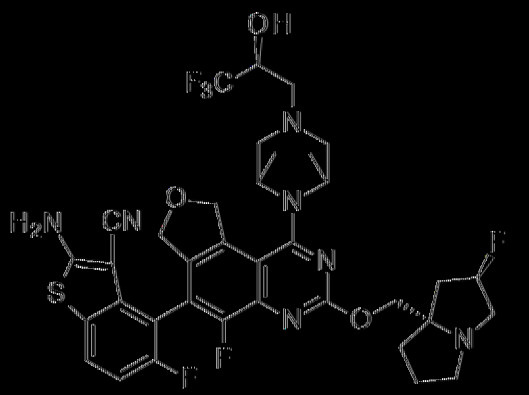
、

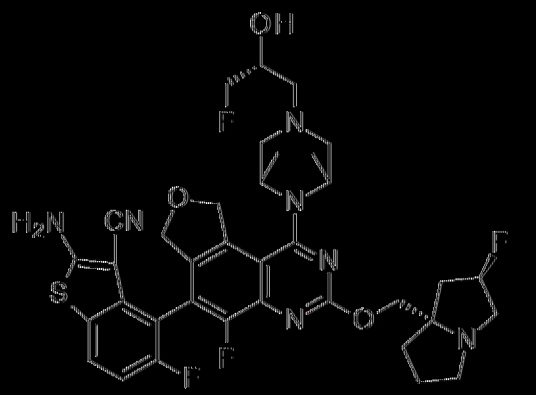


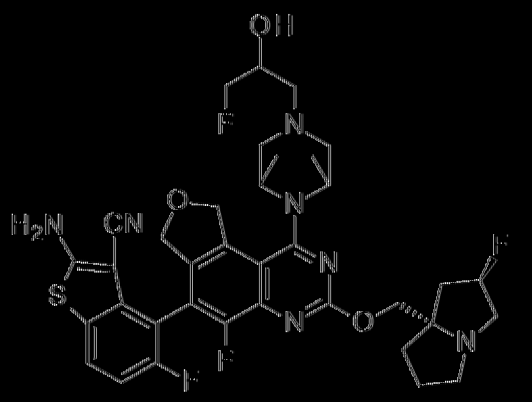


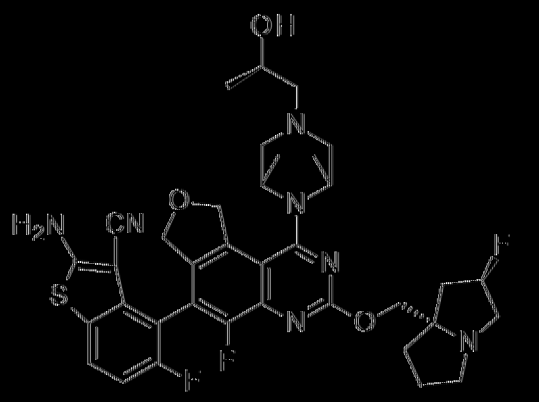


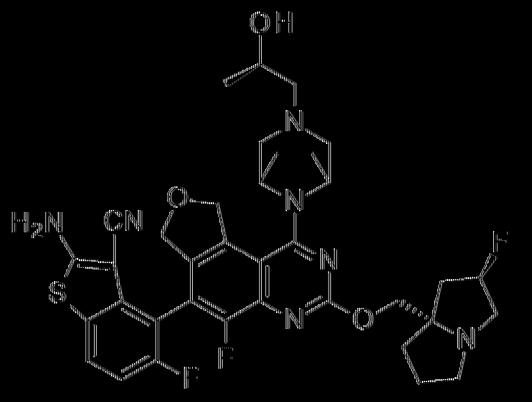


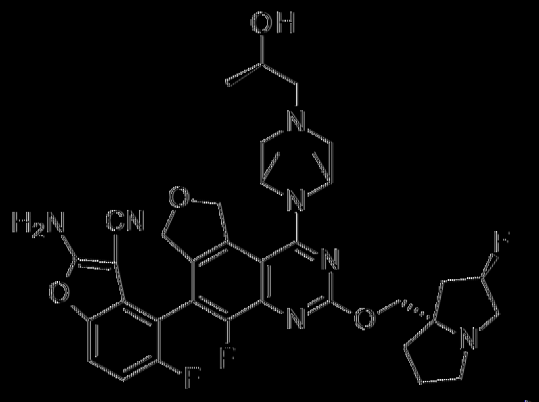


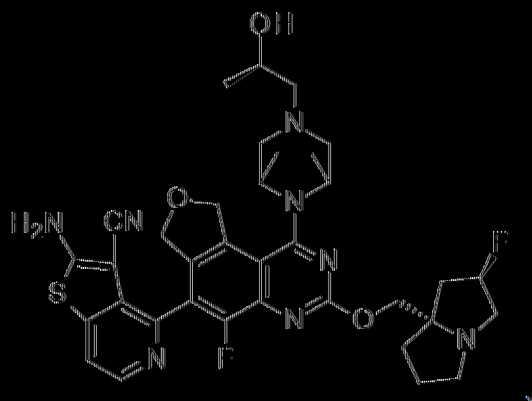


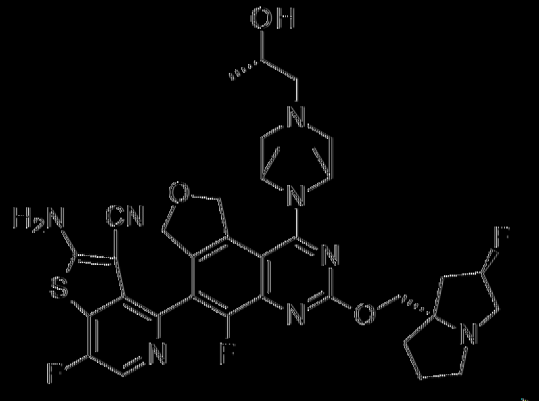


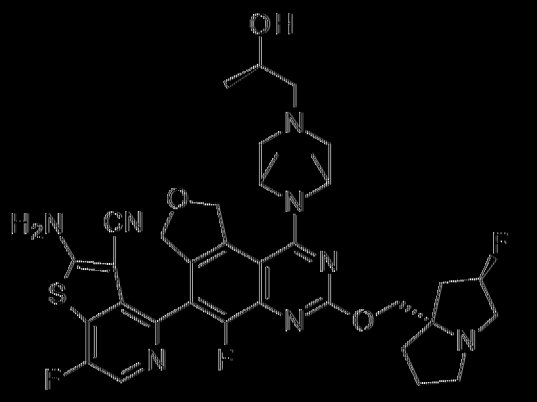


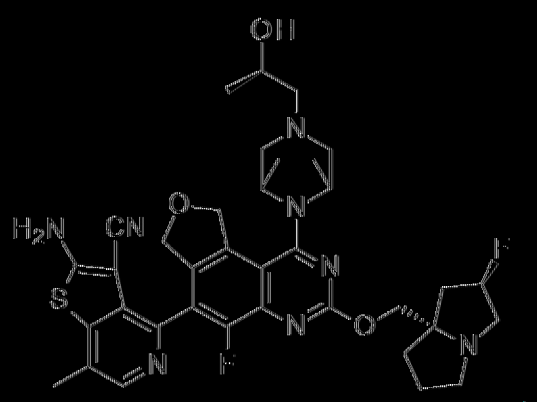


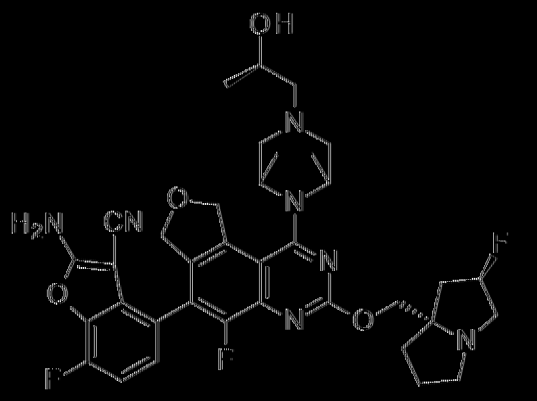


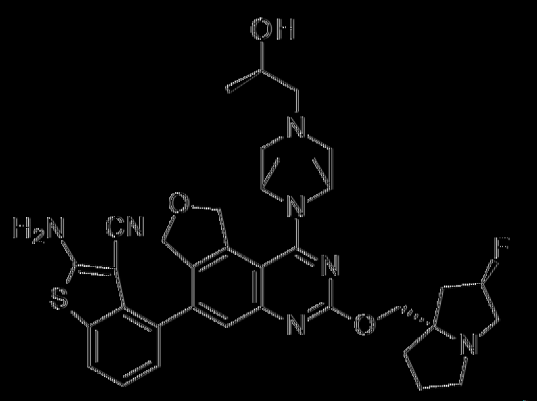


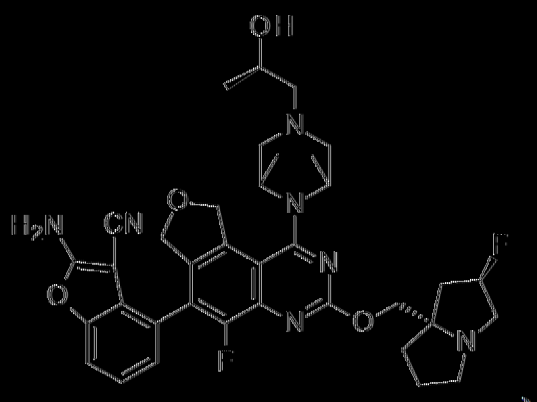


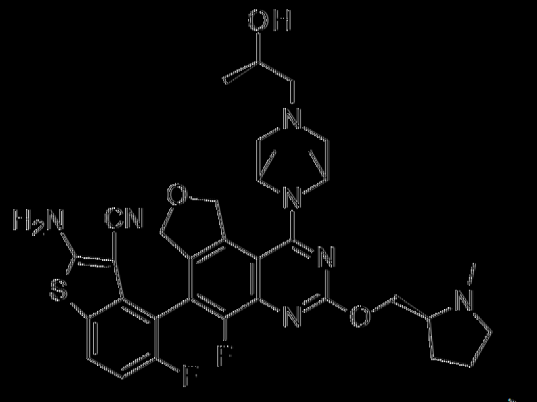


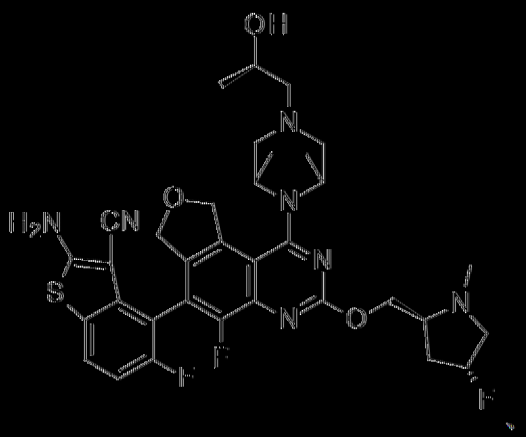


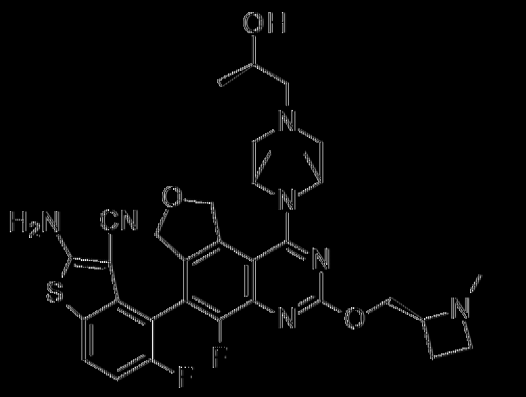


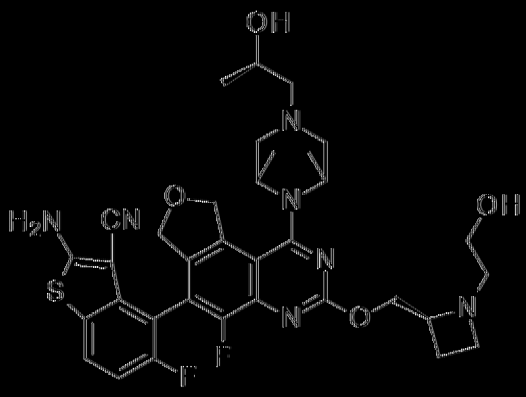


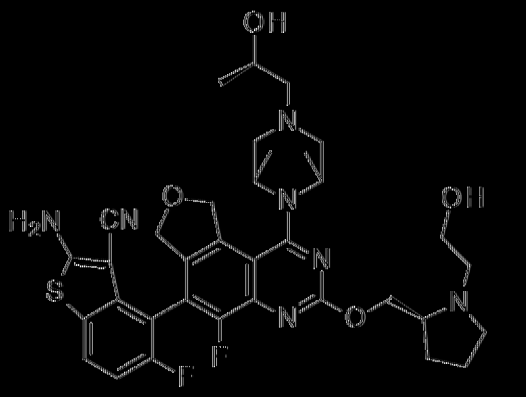


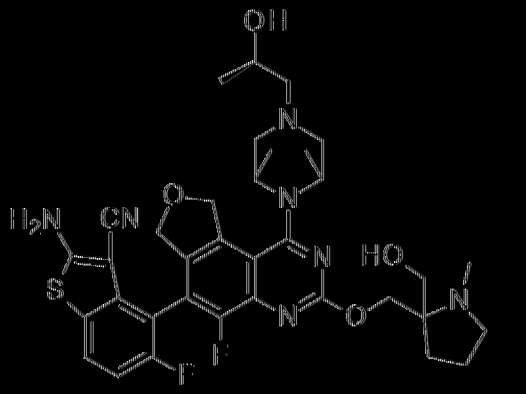


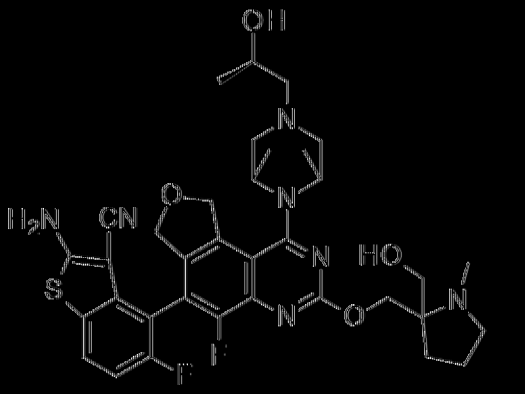


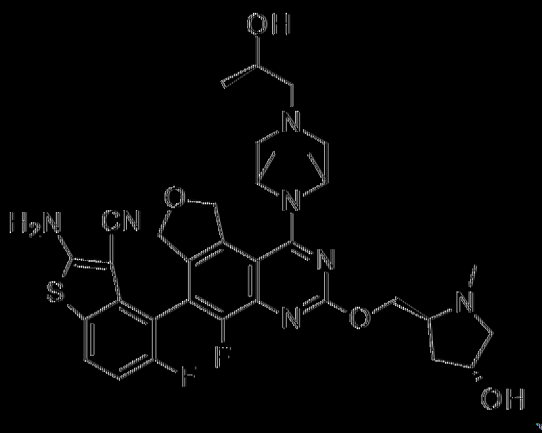


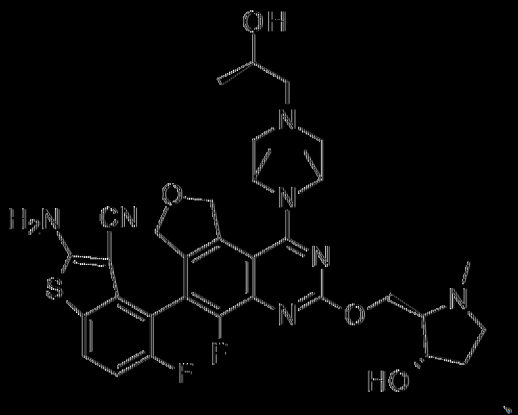


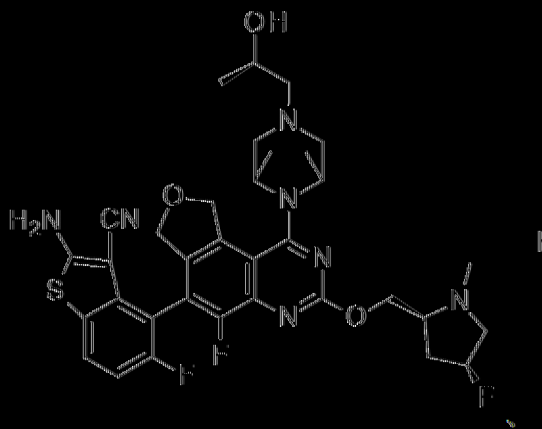


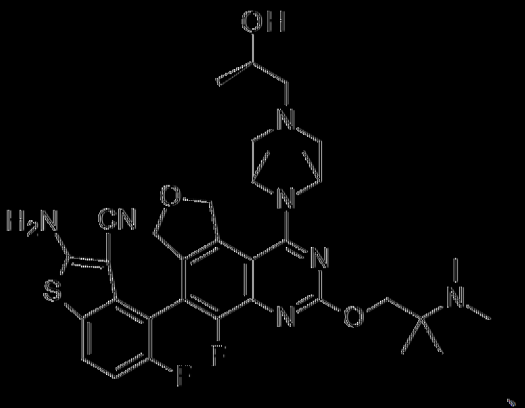


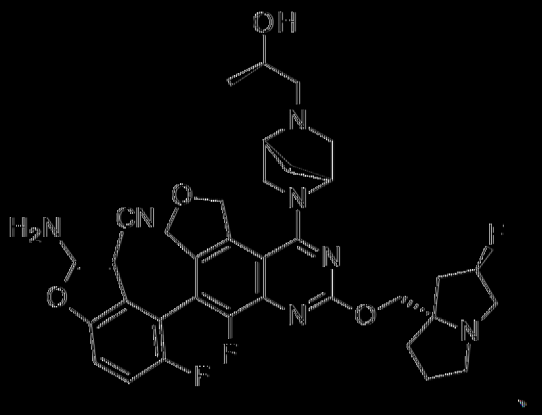


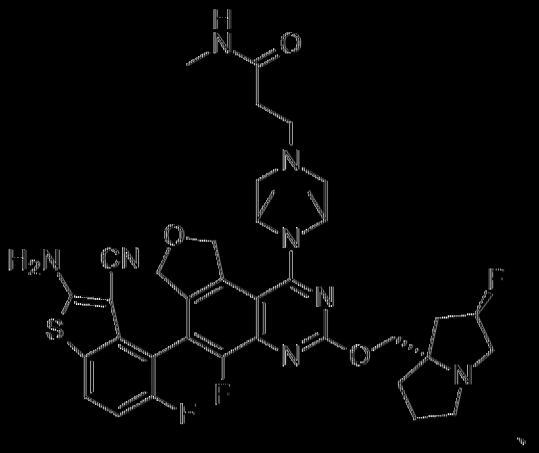


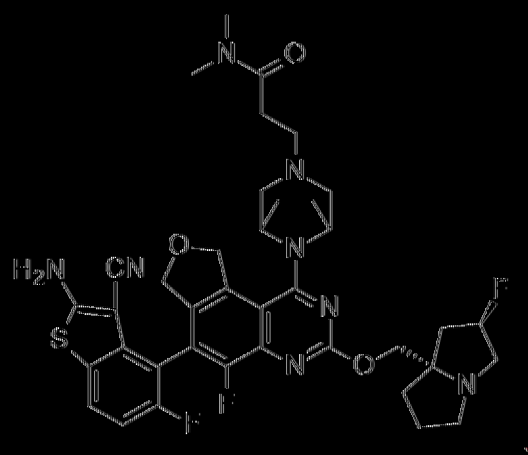


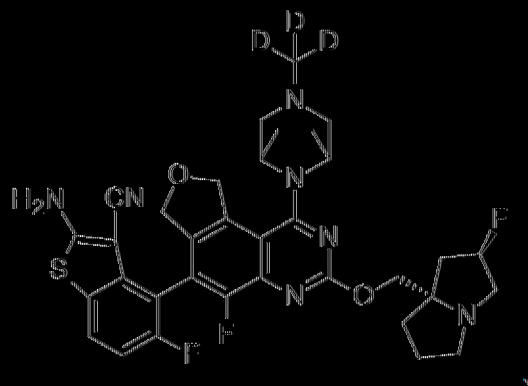


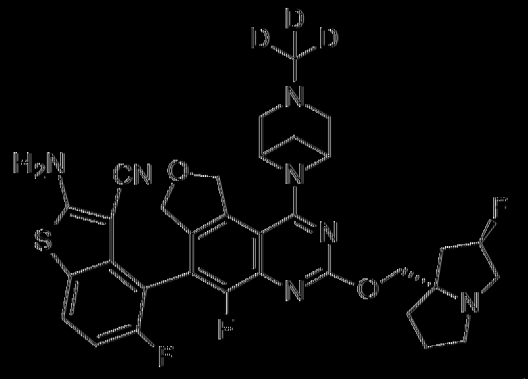


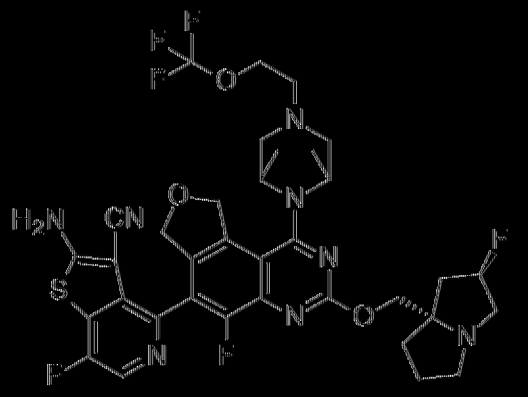


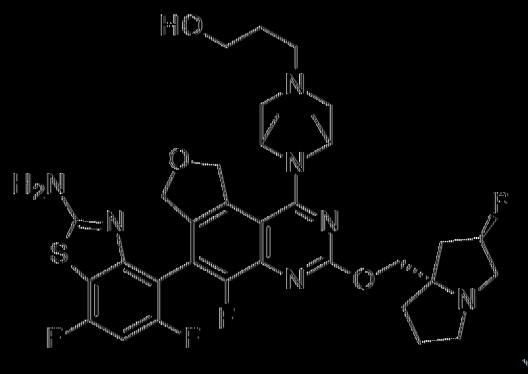


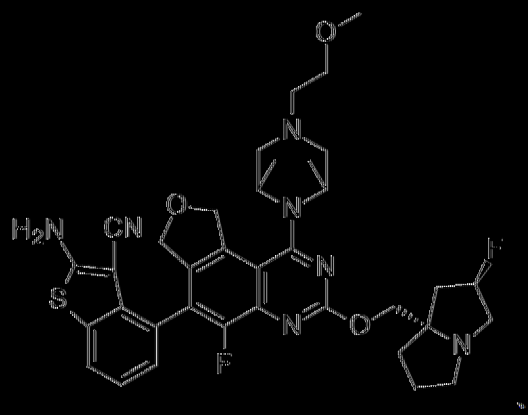


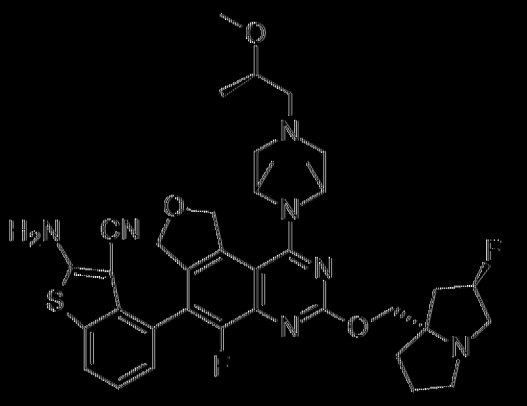


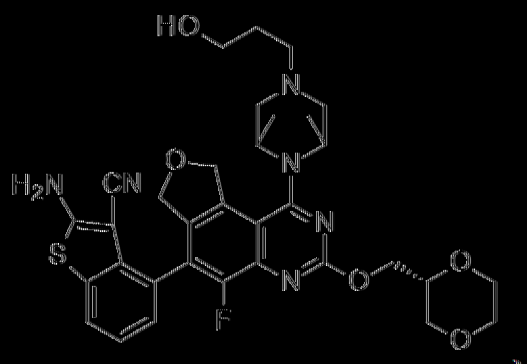


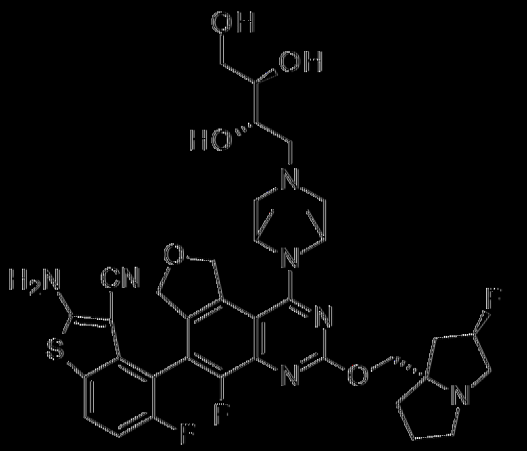


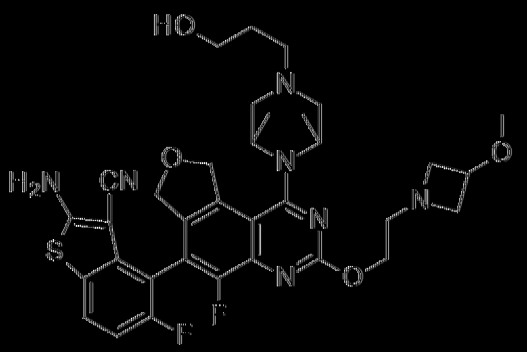


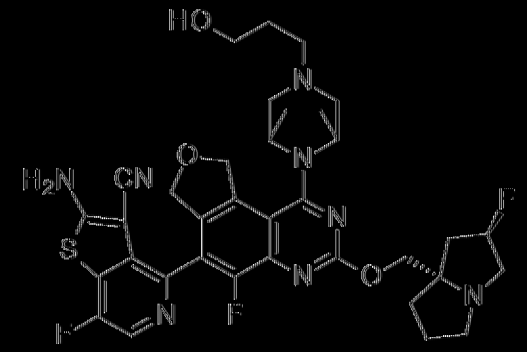


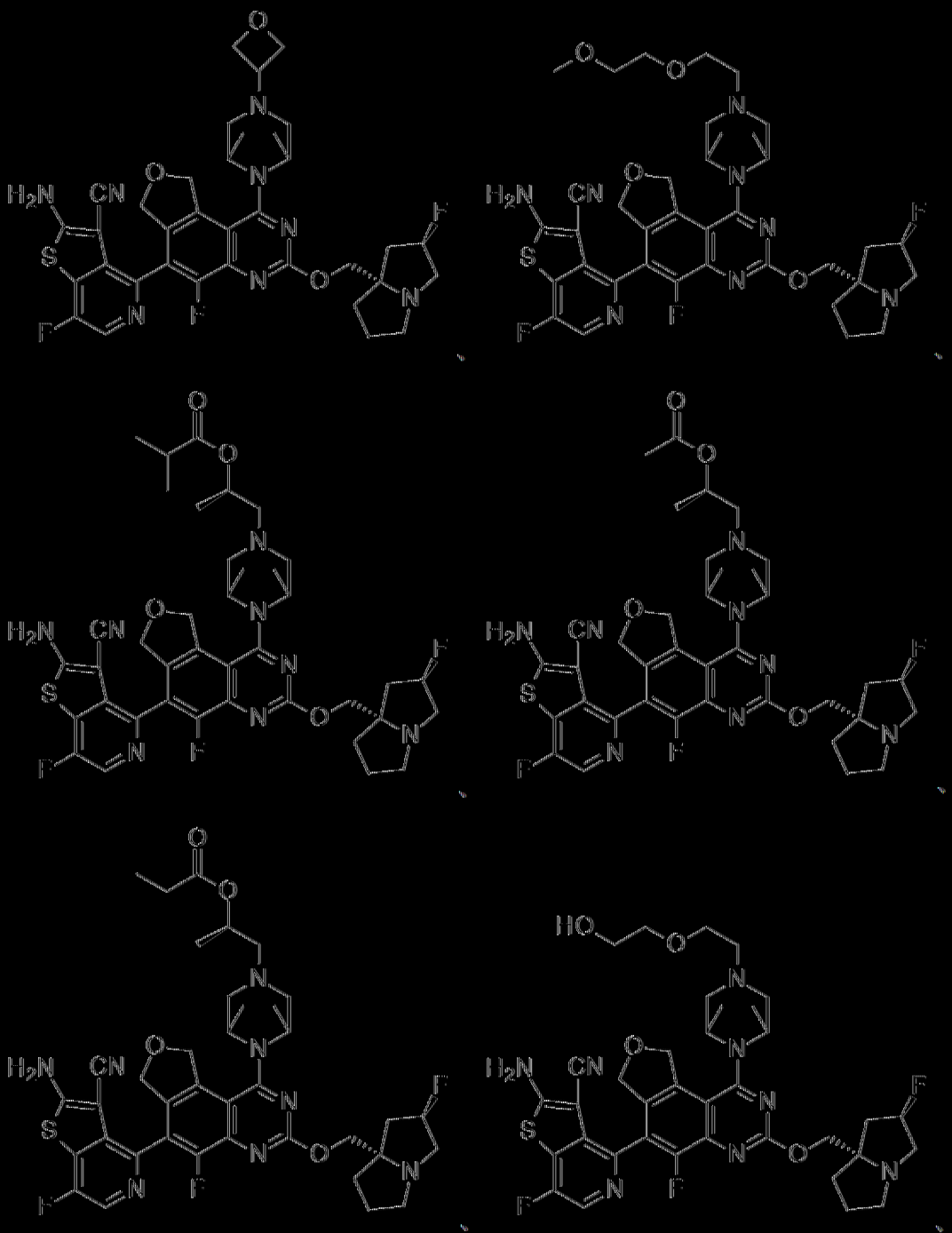


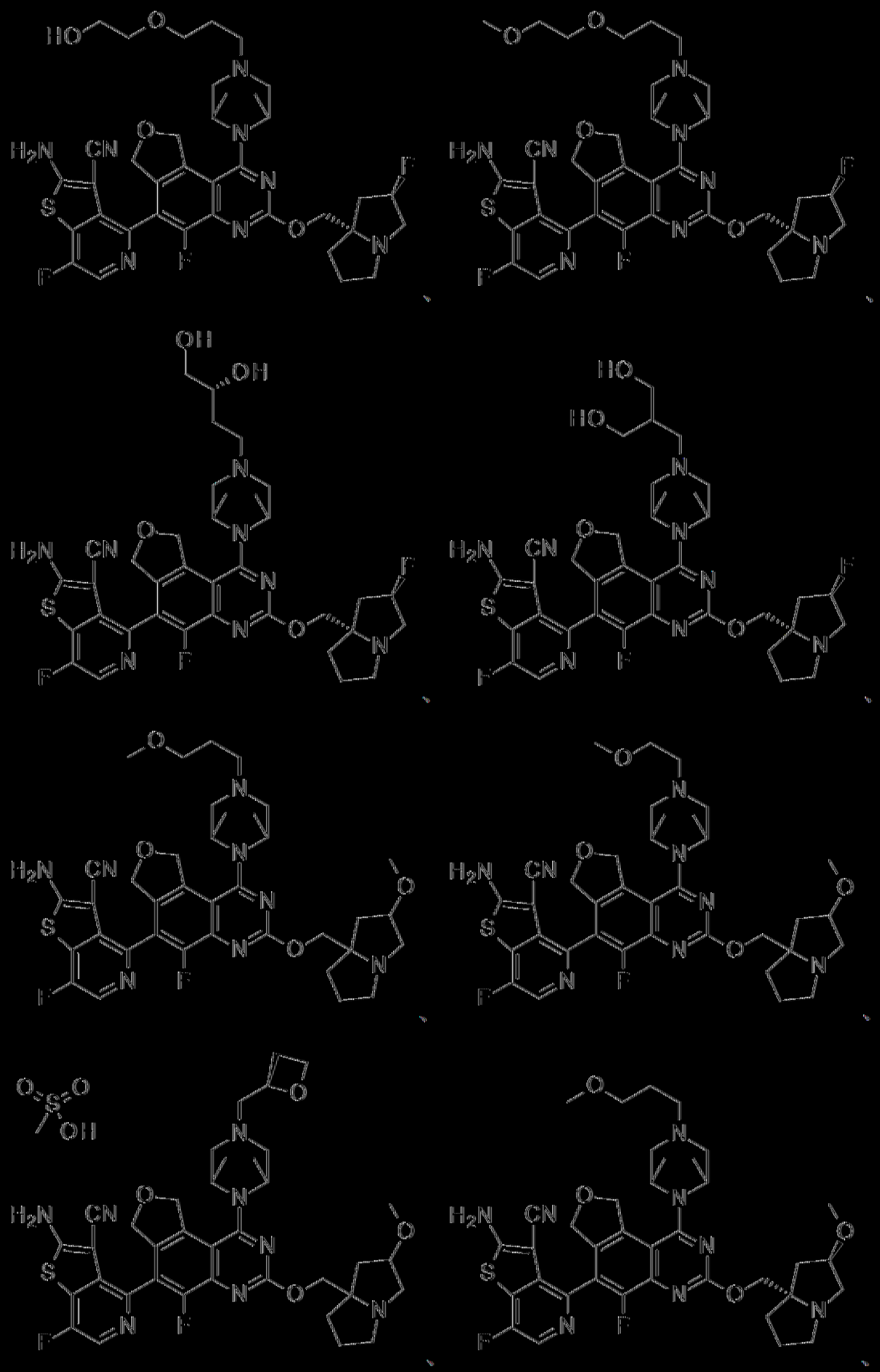


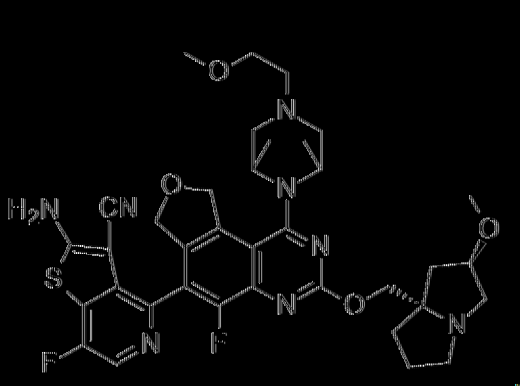


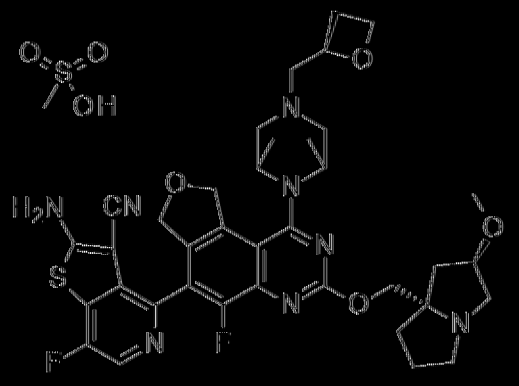


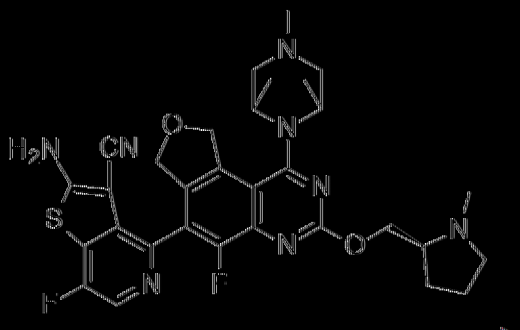


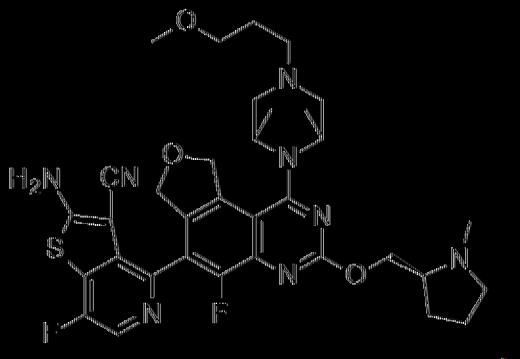


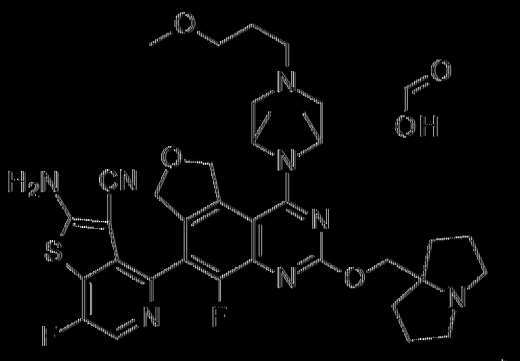


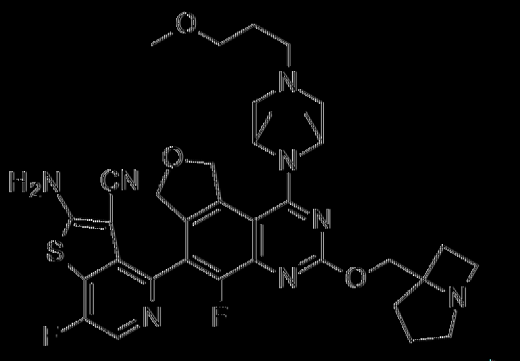


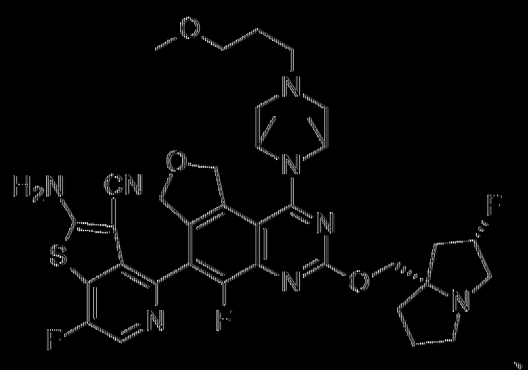


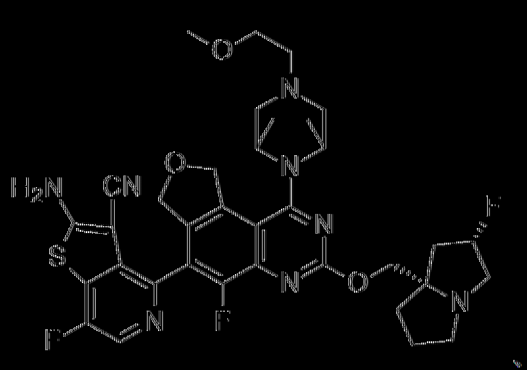


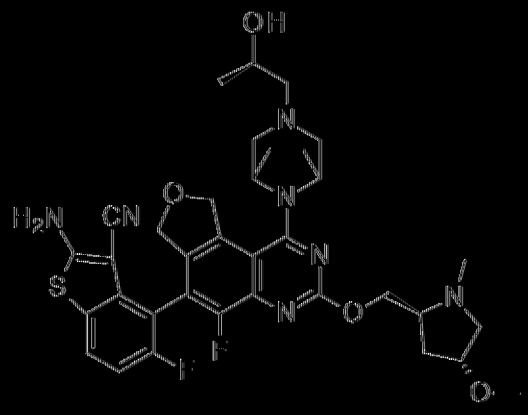


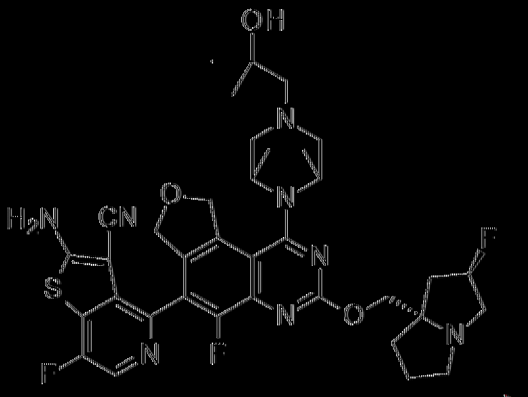


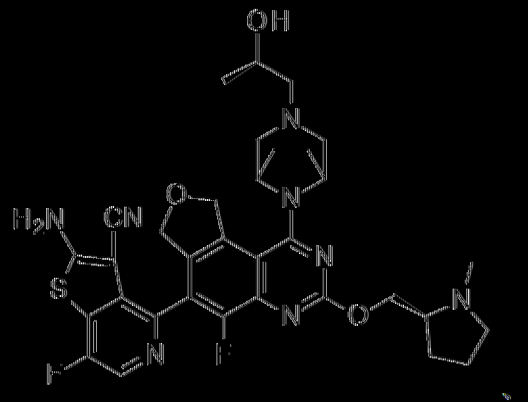


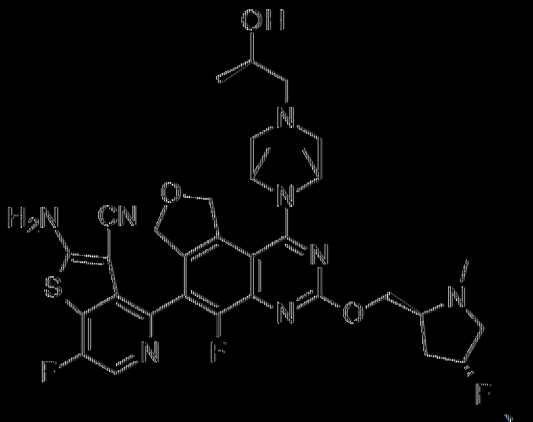


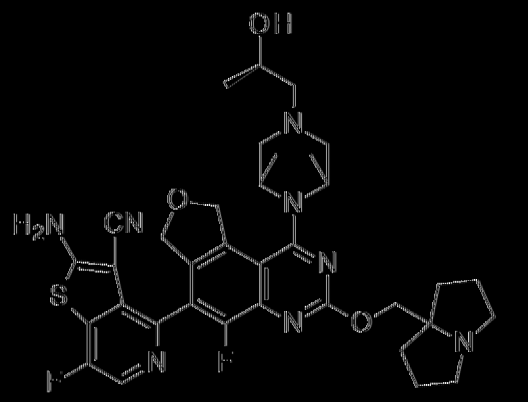


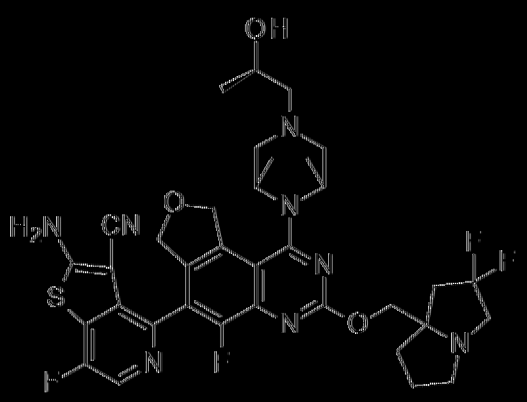


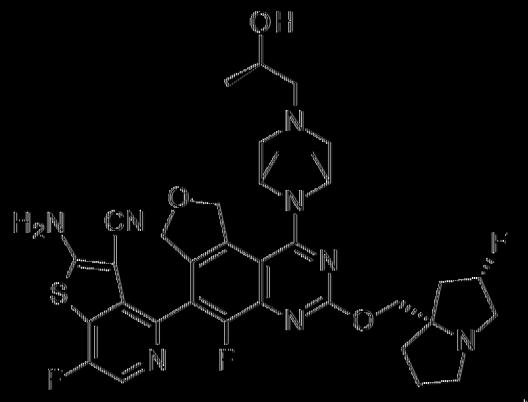


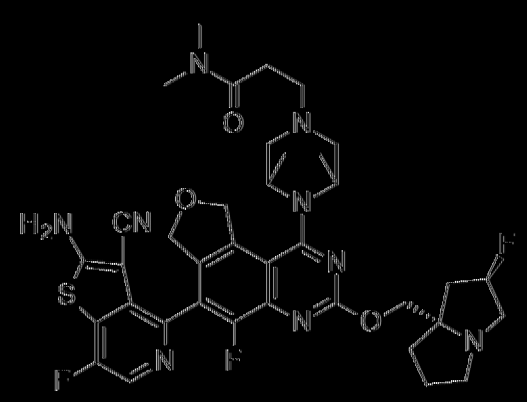


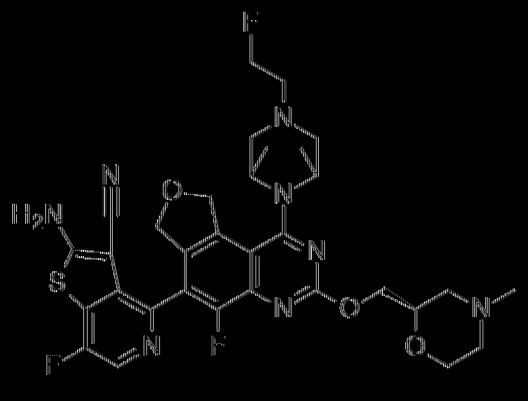


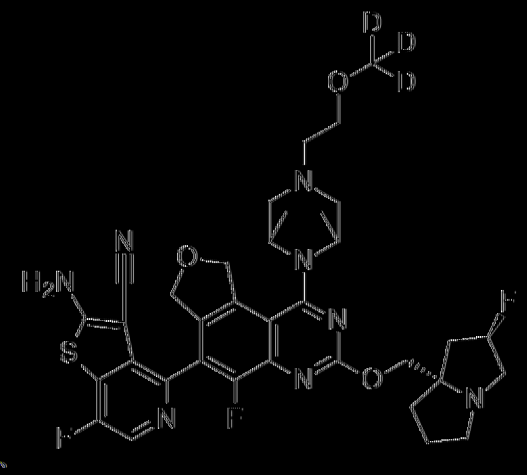


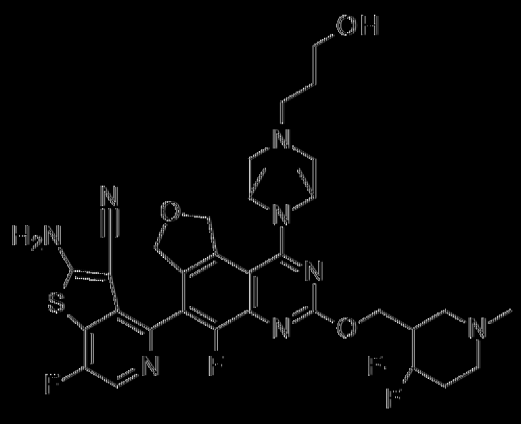


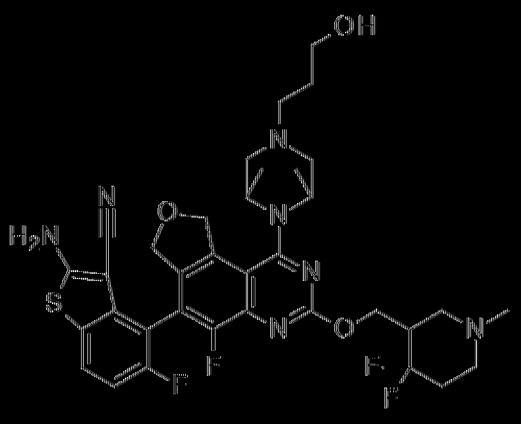


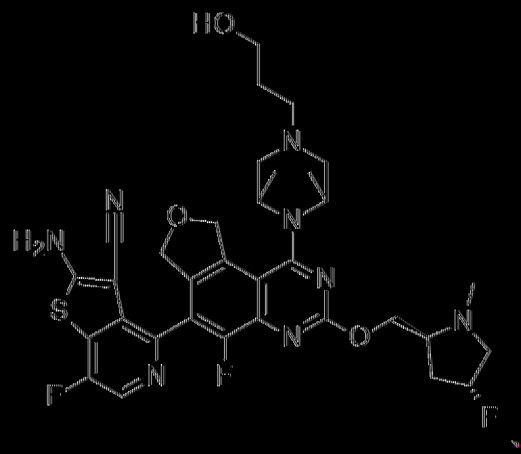


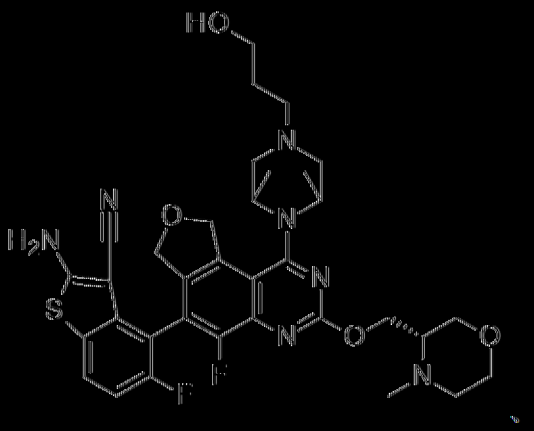


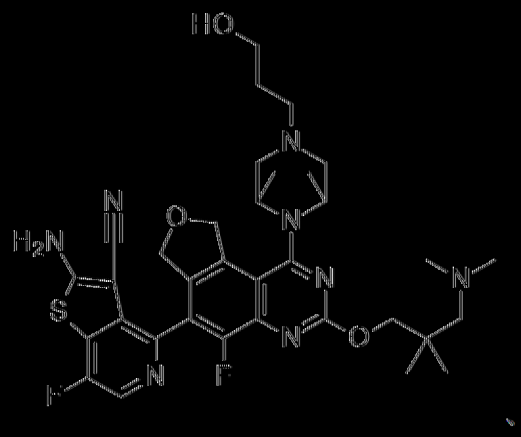


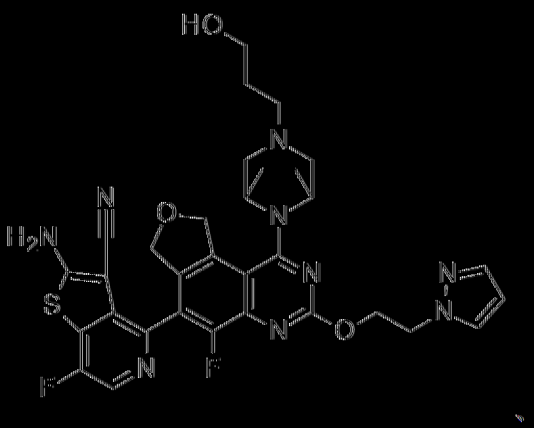


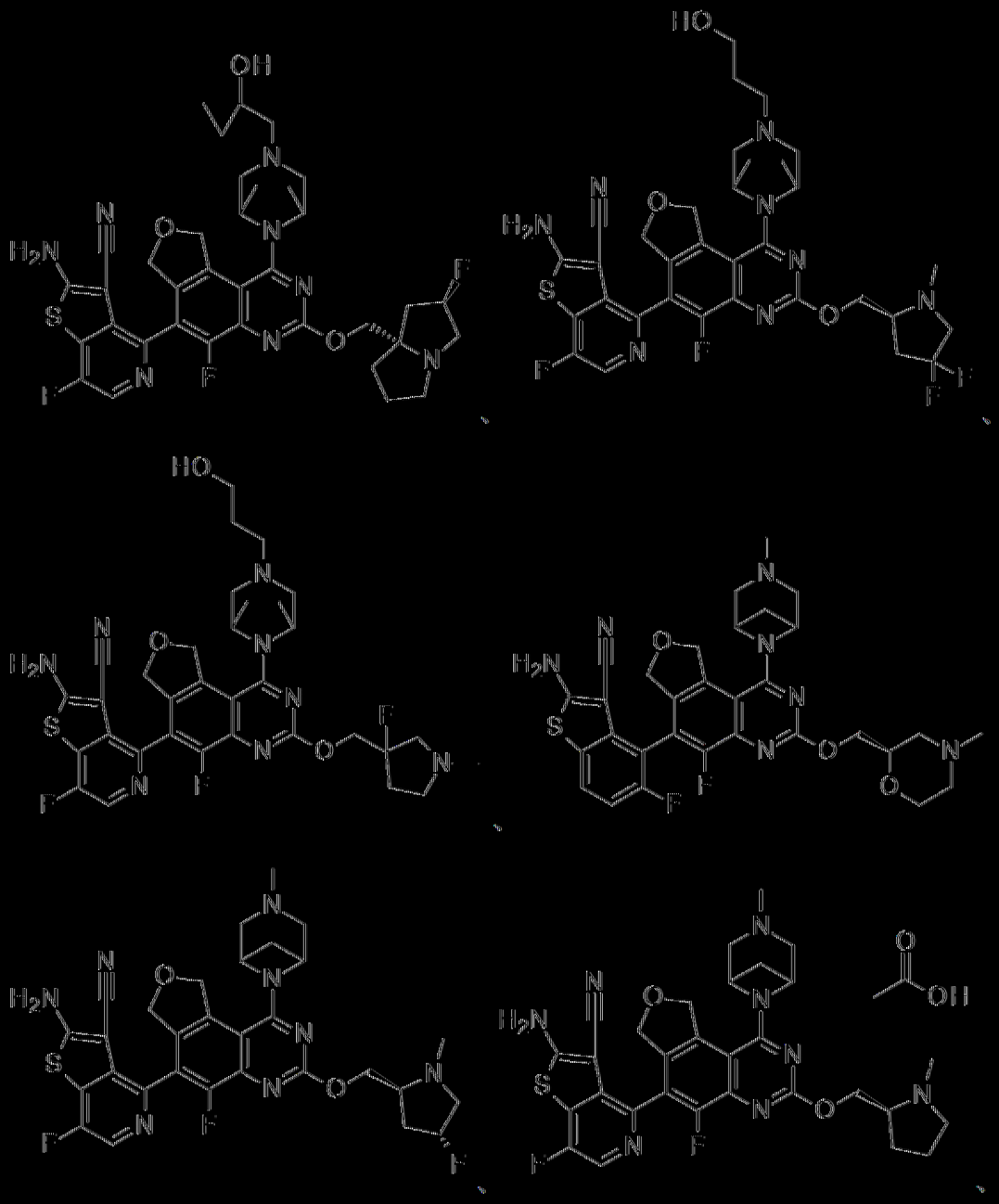


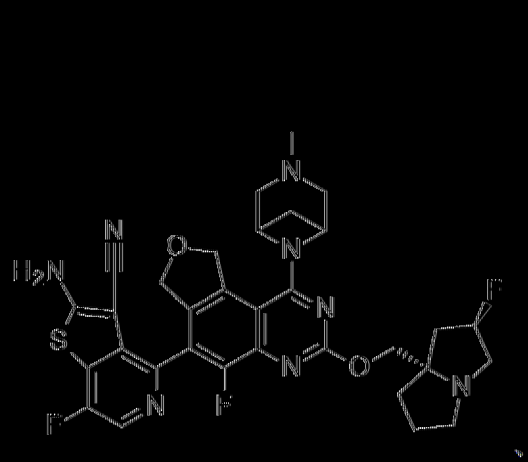


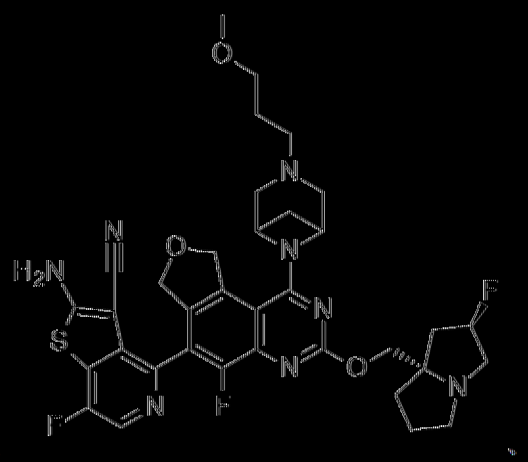


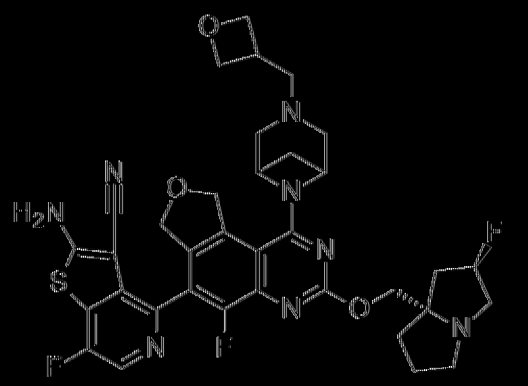


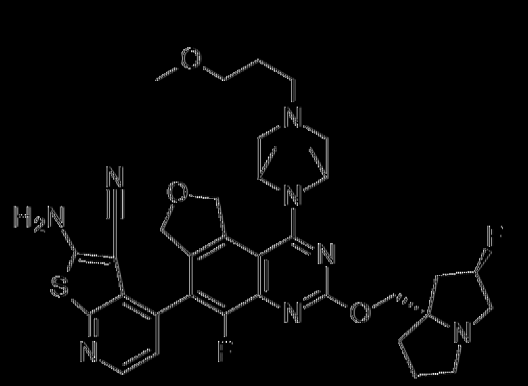


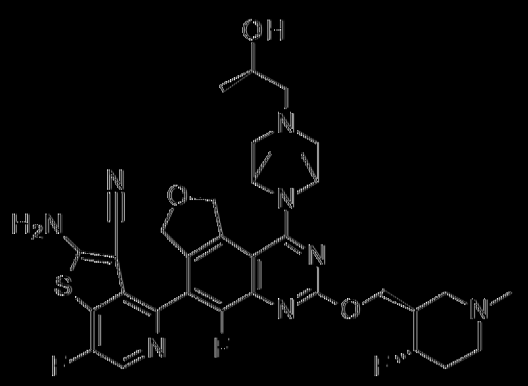


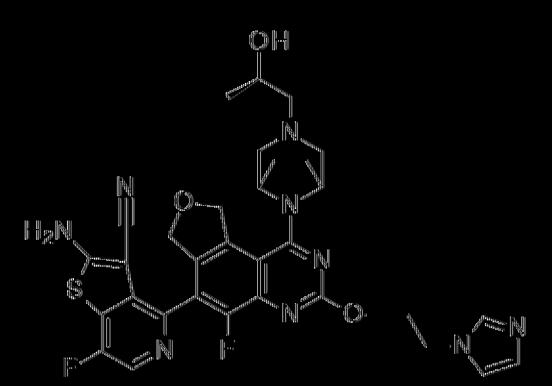


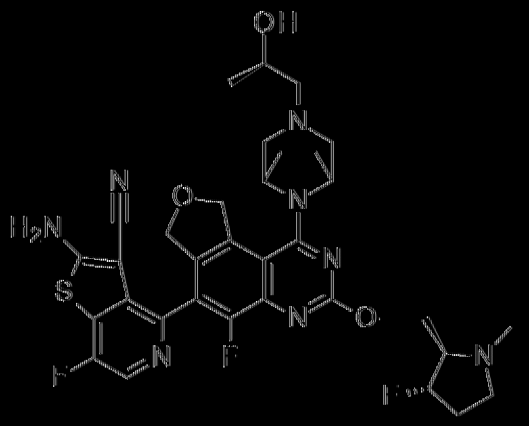


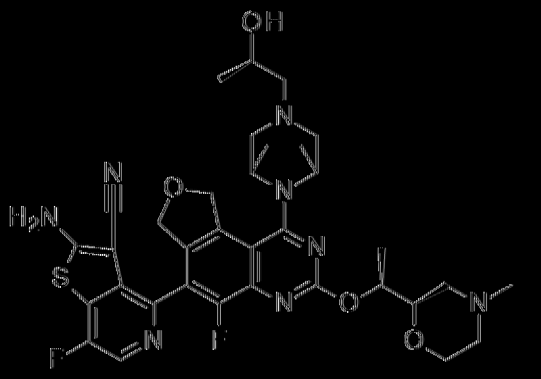


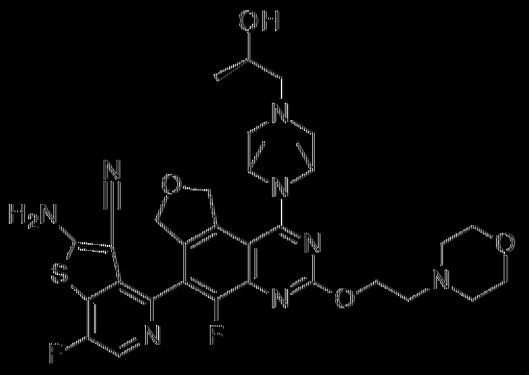


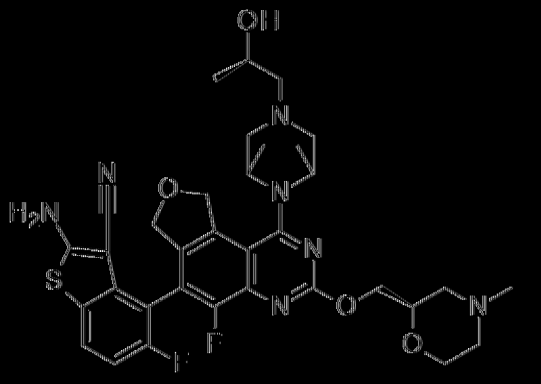


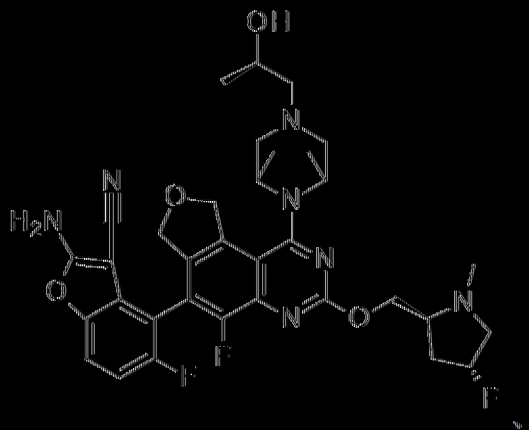


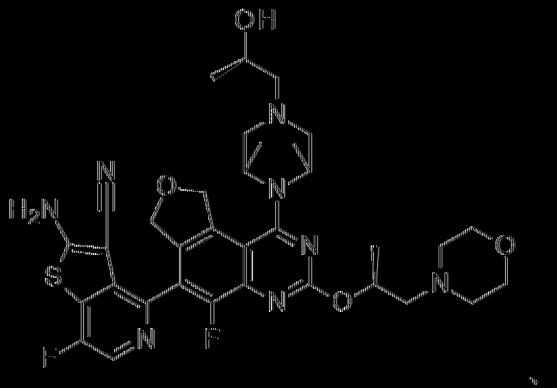


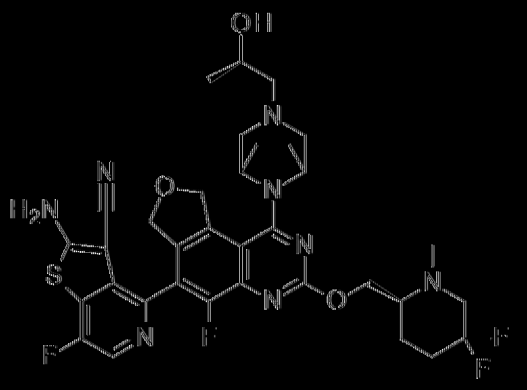


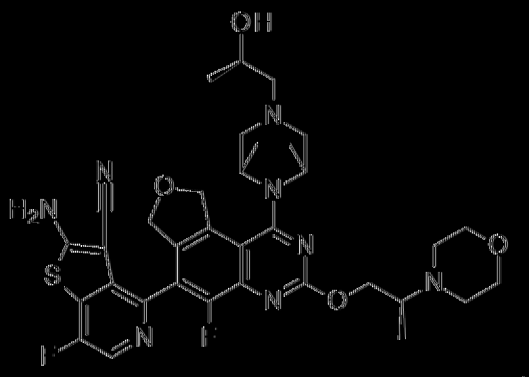


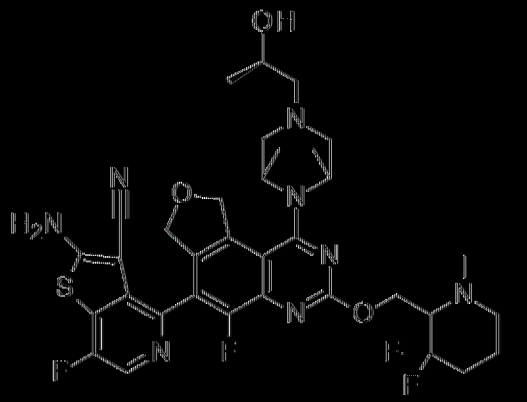


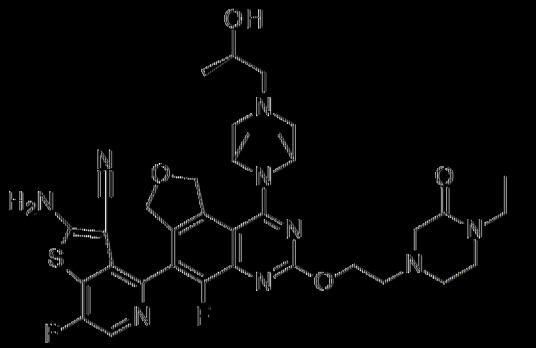


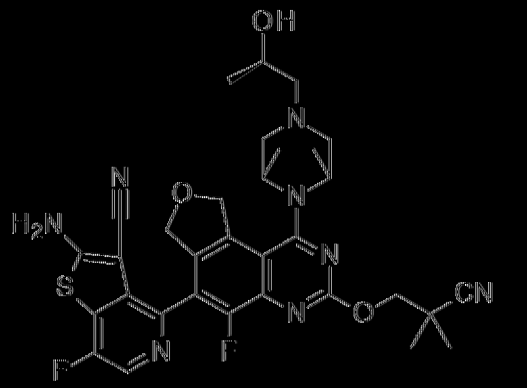


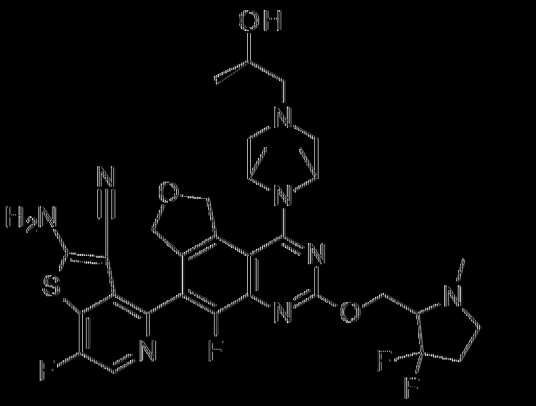


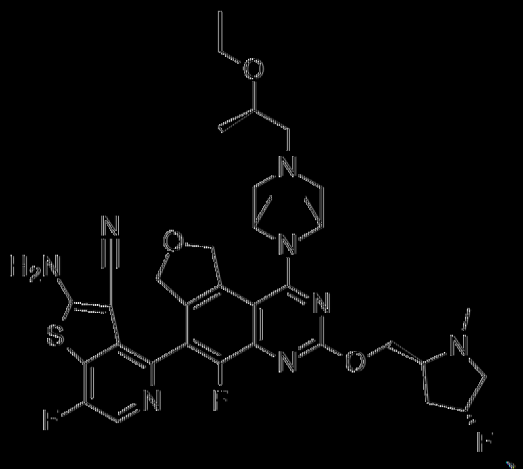


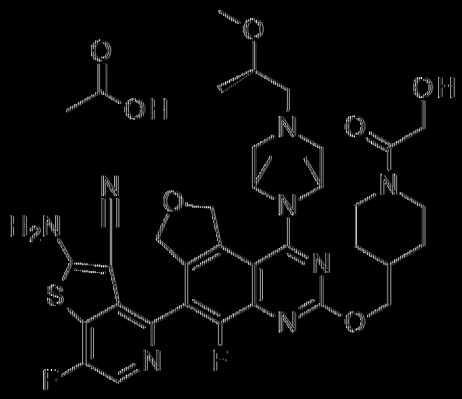


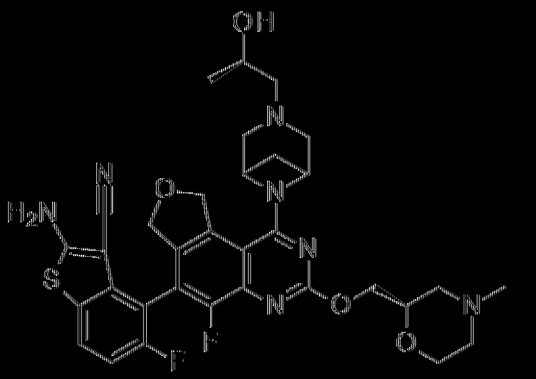


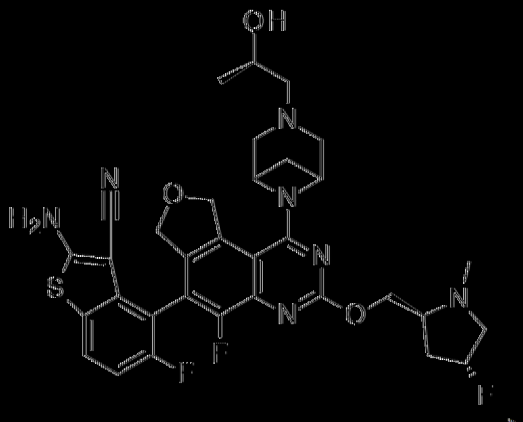


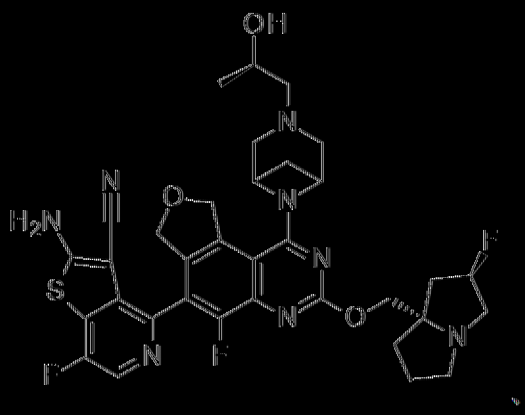


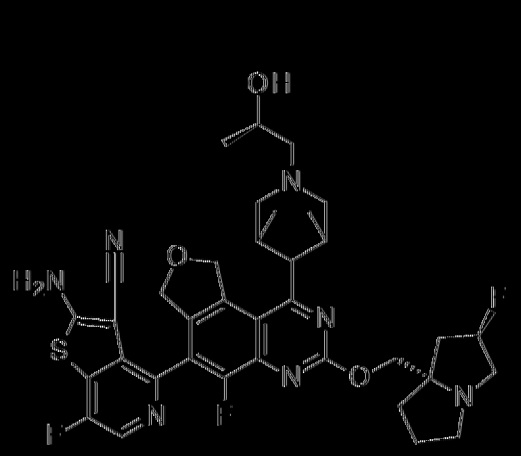
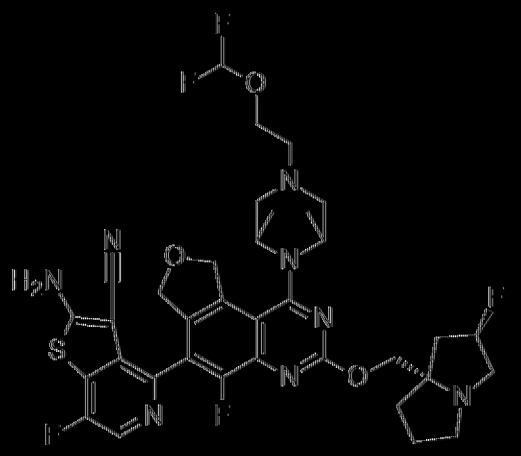
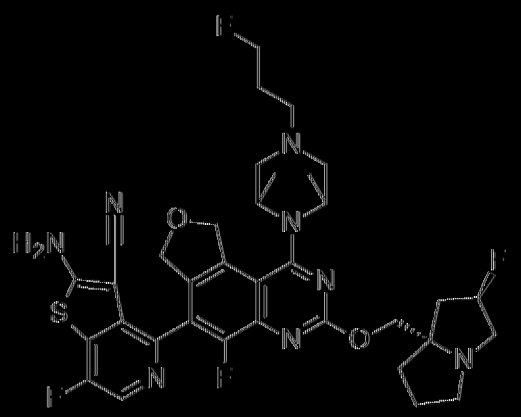
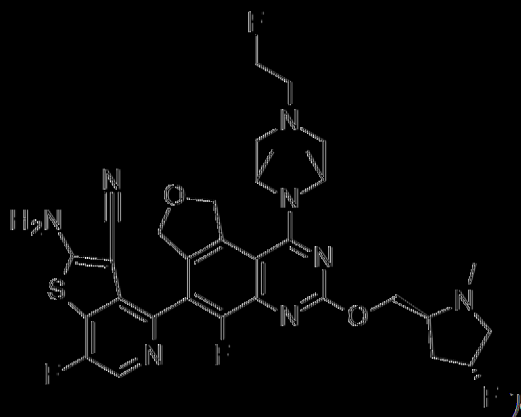
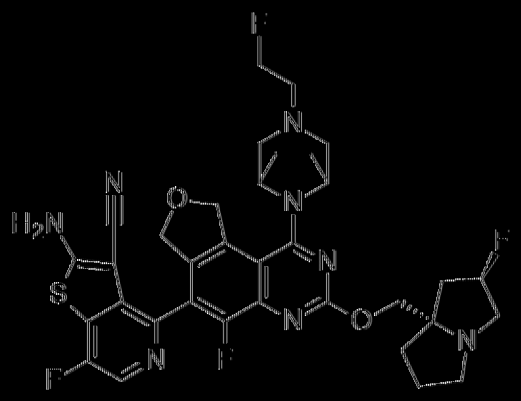




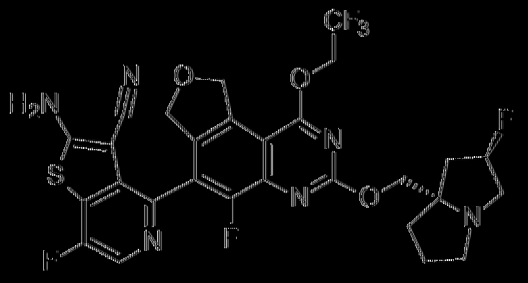
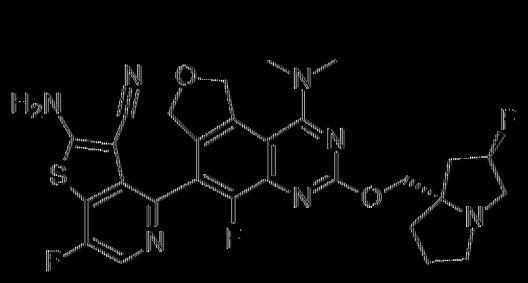
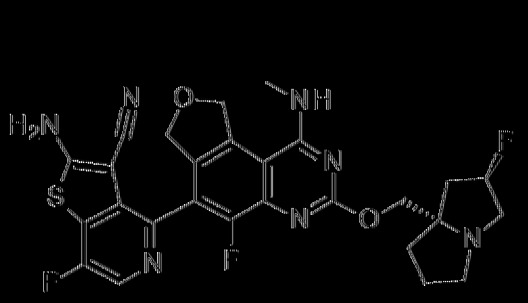
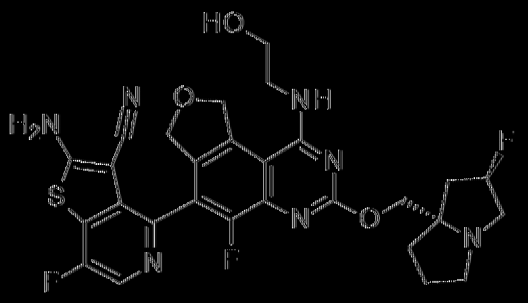
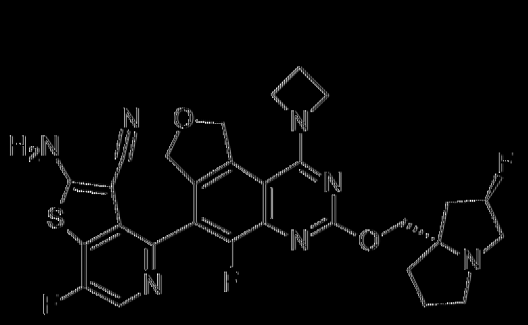
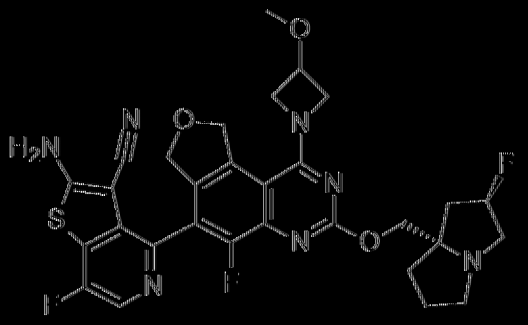
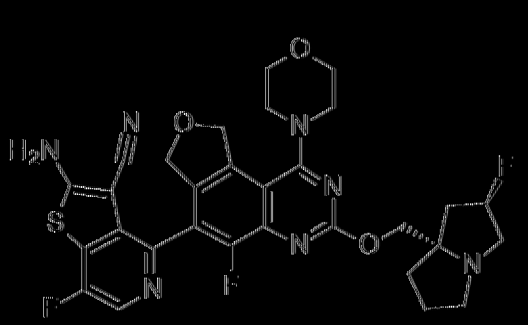
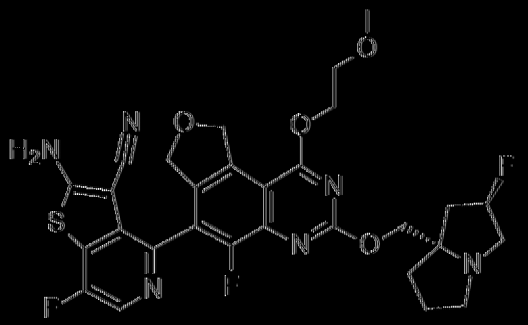
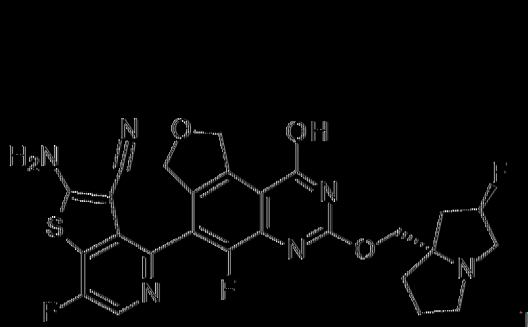
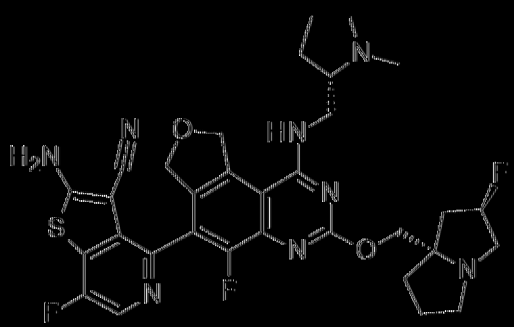







、

、

、

及

，或其醫藥學上可接受之鹽。

[0079] 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV或IVa之其他化合物或其醫藥學上可接受之鹽中，化合物選自


、

、

、

、

、

、

、

、

及

，或

其醫藥學上可接受之鹽。

[0080] 本文亦提供醫藥組合物，其包含根據式I-VIII（包括Ia-

VIIa)中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其實例包括但不限於表A中之化合物；及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

【0081】 本文進一步提供治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在此方法中，癌症可為肺癌、大腸直腸癌、胰臟癌、膀胱癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、卵巢癌、膽管癌、胃癌或食道癌。在此方法中，癌症更具體言之可為非小細胞肺癌、胰臟癌或大腸直腸癌。在一實施例中，癌症可為非小細胞肺癌。在一實施例中，癌症可為胰臟癌。在一實施例中，癌症可為大腸直腸癌。

【0082】 本文亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12D蛋白。在此方法中，癌症可為非小細胞肺癌、胰臟癌或大腸直腸癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白。在一實施例中，癌症為非小細胞肺癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白。在一實施例中，癌症為突變胰臟癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白。在一實施例中，癌症為大腸直腸癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白。此方法亦包括治療其他起源之攜帶KRas G12D突變體之癌症。

【0083】 本文進一步提供一種治療患有具有KRas G12D突變癌症之患者的方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VII中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在此方法中，具有KRas G12D突變癌症可為KRas G12D突變型肺癌、KRas G12D突變型胰臟癌、KRas

G12D突變型子宮頸癌、KRas G12D突變型食道癌、KRas G12D突變型子宮內膜癌、KRas G12D突變型卵巢癌、KRas G12D突變型膽管癌及KRas G12D突變型大腸直腸癌。在一實施例中，具有KRas G12D突變癌症可為KRas G12D突變型非小細胞肺癌。在一實施例中，具有KRas G12D突變癌症可為KRas G12D突變型胰臟癌。在一實施例中，具有KRas G12D突變癌症可為KRas G12D突變型大腸直腸癌。

【0084】 本文另外提供一種調節有需要之患者之突變KRas G12D酶之方法，其係藉由投與根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中，此方法包含抑制人類突變KRas G12D酶。

【0085】 本文亦提供一種治療有需要患者之癌症之方法，其中患者患有經測定表現KRas G12D突變蛋白之癌症。該方法包含向患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。一或多個癌細胞之G12D突變狀態可藉由多種此項技術中已知之分析測定。通常，獲得含有一或多個癌細胞之一或多種活檢體，且對其進行定序及/或聚合酶鏈反應(polymerase chain reaction；PCR)。循環無細胞DNA亦可用於例如晚期癌症中。用於測定突變狀態(例如一或多個癌細胞中或循環無細胞DNA中之G12D突變狀態)之定序及PCR技術之非限制性實例包括直接定序、下一代定序、反轉錄聚合酶鏈式反應(RT-PCR)、多重PCR以及焦磷酸定序及多分析物分析(multi-analyte profiling)。

【0086】 本文進一步提供一種根據式I-VII中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於療法。化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於治療癌症。對於治療癌症之此用途，癌症可為肺癌、大腸直腸癌、胰臟

癌、膀胱癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、卵巢癌、膽管癌或食道癌。癌症更具體言之可為非小細胞肺癌、胰臟癌或大腸直腸癌。在一實施例中，癌症為非小細胞肺癌。在一實施例中，癌症為胰臟癌。在一實施例中，癌症為大腸直腸癌。癌症之一或多個癌細胞可表現突變KRas G12D蛋白，諸如KRas G12D突變型肺癌、KRas G12D突變型胰臟癌、KRas G12D突變型子宮頸癌、KRas G12D突變型食道癌、KRas G12D突變型子宮內膜癌、KRas G12D突變型卵巢癌、KRas G12D突變型膽管癌及KRas G12D突變型大腸直腸癌。在此等用途中，癌症選自：KRas G12D突變型非小細胞肺癌、KRas G12D突變型大腸直腸癌及KRas G12D突變型胰臟癌。另外，癌症可為非小細胞肺癌，且一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白。此外，癌症可為大腸直腸癌，且一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白。另外，癌症可為胰臟癌，且一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白。在投與化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，患者可患有經測定一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白之癌症。在如本文所描述進行治療之前，患者可以已用不同治療過程治療。

【0087】 本文所提供之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽亦可用於製造用於治療癌症的藥劑。當用於製造藥劑時，癌症可為肺癌、大腸直腸癌、胰臟癌、膀胱癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、卵巢癌、膽管癌或食道癌。癌症更具體言之可為非小細胞肺癌、胰臟癌或大腸直腸癌。在一實施例中，癌症為非小細胞肺癌。在一實施例中，癌症為胰臟癌。在一實施例中，癌症為大腸直腸癌。癌症之一或多個癌細胞可表現突變KRas G12D蛋白。當癌細胞表現KRas G12D蛋白時，癌症可選自KRas G12D突變型非小細胞肺癌、KRas G12D突變型大

腸直腸癌及KRas G12D突變型胰臟癌。

【0088】 本文亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、CDK4/CDK6抑制劑、EGFR抑制劑、ERK抑制劑、奧洛拉A (Aurora A)抑制劑、SHP2抑制劑、鉑劑及培美曲塞或其醫藥學上可接受之鹽中之一或多者，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12D蛋白。本文進一步提供一種根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其與PD-1或PD-L1抑制劑、CDK4/CDK6抑制劑、EGFR抑制劑、ERK抑制劑、奧洛拉A抑制劑、SHP2抑制劑、鉑劑及培美曲塞或其醫藥學上可接受之鹽中之一或多者同時、分開或依序組合用於治療癌症。另外提供一種組合，其包含根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及PD-1或PD-L1抑制劑、CDK4/CDK6抑制劑、EGFR抑制劑、ERK抑制劑、奧洛拉A抑制劑、SHP2抑制劑、鉑劑及培美曲塞或其醫藥學上可接受之鹽中之一或多者，用於同時、分開或依序用於治療癌症。

【0089】 亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及PD-1或PD-L1抑制劑，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12D蛋白。進一步提供根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，用於與PD-1或PD-L1抑制劑同時、分開或依序組合用於治療癌症。另外提供一種組合，其包含根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及PD-1或PD-L1抑制劑，用於同時、分開或依序用於治療癌症。如本文所用，PD-1或PD-

L1抑制劑可為派姆單抗(pembrolizumab)；PD-1或PD-L1抑制劑可為納武利尤單抗(nivolumab)；PD-1或PD-L1抑制劑可為西米普利單抗(cemiplimab)；PD-1或PD-L1抑制劑可信迪利單抗(sintilimab)；PD-1或PD-L1抑制劑可為阿特珠單抗(atezolizumab)；PD-1或PD-L1抑制劑可為阿維魯單抗(avelumab)；PD-1或PD-L1抑制劑可為德瓦魯單抗(durvalumab)；或PD-1或PD-L1抑制劑可為洛達匹單抗(lodapilimab)。如本文所描述，癌症可為非小細胞肺癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白；癌症可為大腸直腸癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白；或癌症可為突變型胰臟癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白。此方法亦包括治療其他起源之攜帶KRas G12D突變體之癌症。

【0090】亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及CDK4/CDK6抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12D蛋白。進一步提供一種根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於與CDK4/CDK6抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽同時、分開或依序組合用於治療癌症，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12D蛋白。另外提供一種組合，其包含根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及CDK4/CDK6抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽，用於同時、分開或依序用於治療癌症，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12D蛋白。如本文所用，CDK4/CDK6抑制劑可為阿貝西利(abemaciclib)；CDK4/CDK6抑制劑可為帕博西尼(palbociclib)；或

CDK4/CDK6抑制劑可為瑞博西利(ribociclib)。如本文所描述，癌症可為非小細胞肺癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白；癌症可為大腸直腸癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白；癌症可為突變型胰臟癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白。此方法亦包括治療其他起源之攜帶KRas G12D突變體之癌症。

【0091】亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及EGFR抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12D蛋白。進一步提供一種根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，用於與EGFR抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽同時、分開或依序組合用於治療癌症。額外提供一種組合，其包含根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及EGFR抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽，用於同時、分開或依序用於治療癌症。如本文所用，EGFR抑制劑可為埃羅替尼(erlotinib)；EGFR抑制劑可為阿法替尼(afatinib)；EGFR抑制劑可為吉非替尼(gefitinib)；EGFR抑制劑可為西妥昔單抗(cetuximab)。如本文所描述，癌症可為非小細胞肺癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白；癌症可為大腸直腸癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白；或癌症可為突變型胰臟癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白。此方法亦包括治療其他起源之攜帶KRas G12D突變體之癌症。

【0092】亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可

接受之鹽；及ERK抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12D蛋白。進一步提供根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，用於與ERK抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽同時、分開或依序組合用於治療癌症，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12D蛋白。另外提供一種組合，其包含根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及ERK抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽，用於同時、分開或依序用於治療癌症。如本文所用，ERK抑制劑可為LY3214996；ERK抑制劑可為LTT462；或ERK抑制劑可為KO-947。如本文所描述，癌症可為非小細胞肺癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白；癌症可為大腸直腸癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白；癌症可為突變型胰臟癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白。此方法亦包括治療其他起源之攜帶KRas G12D突變體之癌症。

【0093】 亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及奧洛拉A抑制劑，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12D蛋白。進一步提供根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，用於與奧洛拉A抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽同時、分開或依序組合用於治療癌症，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12D蛋白。另外提供一種組合，其包含根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及奧洛拉A抑制劑，用於同時、分開或依序用於治療癌症。如本文所用，奧洛拉A抑制劑可為阿立塞替(alisertib)、陶紮色替(tozasertib)、(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)

甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸、(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:2-甲基丙-2-胺(1:1)鹽、及(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:胺(1:1)鹽，或其醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中，奧洛拉A抑制劑為(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸。如本文所描述，癌症可為非小細胞肺癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白；癌症可為大腸直腸癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白；癌症可為突變型胰臟癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白。此方法亦包括治療其他起源之攜帶KRas G12D突變體之癌症。

【0094】 亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及SHP2抑制劑，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12D蛋白。進一步提供一種根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，用於與SHP2抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽同時、分開或依序組合用於治療癌症，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12D蛋白。另外提供一種組合，其包含根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及SHP2抑制劑，用於同時、分開或依序用於治療癌症。如本文所用，SHP2抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽可為I型SHP2抑制劑或II型SHP2抑制劑。I型SHP2抑制劑之實例包括但不限於PHPS1、GS-493、NSC-87877、NSC-117199及頭孢

磺啶(Cefsulodin)，及其醫藥學上可接受之鹽。II型SHP2抑制劑之實例包括但不限於JAB-3068、JAB-3312、RMC-4550、RMC-4630、SHP099、SHP244、SHP389、SHP394、TNO155、RG-6433及RLY-1971，及其醫藥學上可接受之鹽。SHP2抑制劑之額外實例包括但不限於BBP-398、IACS-15509、IACS-13909、X37、ERAS-601、SH3809、HBI-2376、ETS-001及PCC0208023，及其醫藥學上可接受之鹽。如本文所描述，癌症可為非小細胞肺癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白；癌症可為大腸直腸癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白；癌症可為突變型胰臟癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白。此方法亦包括治療其他起源之攜帶KRas G12D突變體之癌症。

【0095】 亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及鉑劑，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12D蛋白。進一步提供一種根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，用於與鉑劑或其醫藥學上可接受之鹽同時、分開或依序組合用於治療癌症，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12D蛋白。另外提供一種組合，其包含根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及鉑劑，用於同時、分開或依序用於治療癌症。如本文所用，鉑劑可為順鉑；鉑劑可為卡鉑；或鉑劑可為奧沙利鉑(oxaliplatin)。如本文所描述，癌症可為非小細胞肺癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白；癌症可為大腸直腸癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白；癌症可為突變型胰臟癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白。此方法亦包括治療其他起源之

攜帶KRas G12D突變體之癌症。

【0096】 亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及培美曲塞，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12D蛋白。進一步提供一種根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，用於與培美曲塞同時、分開或依序組合用於治療癌症，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12D蛋白。另外提供一種組合，其包含根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及培美曲塞，用於同時、分開或依序用於治療癌症，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12D蛋白。如本文所描述，癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白。此外，亦可向患者投與鉑劑(且鉑劑可為順鉑、卡鉑或奧沙利鉑)。如本文所描述，癌症可大腸直腸癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白；或癌症可為突變型胰臟癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白。此方法亦包括治療其他起源之攜帶KRas G12D突變體之癌症。

【0097】 本文亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12C、G12D及/或G12V蛋白。在此方法中，癌症可為非小細胞肺癌、胰臟癌或大腸直腸癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白。在一實施例中，癌症為非小細胞肺癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白。在一實施例中，癌症為突變型胰臟癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突

變蛋白。在一實施例中，癌症為大腸直腸癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白。此方法亦包括治療其他起源之攜帶KRas G12C、G12D及/或G12V突變體之癌症。

【0098】 本文進一步提供一種治療患有具有KRas G12C、G12D及/或G12V突變癌症之患者的方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VII中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在此方法中，具有KRas G12C、G12D及/或G12V突變癌症可為KRas G12C、G12D及/或G12V突變型肺癌；KRas G12C、G12D及/或G12V突變型胰臟癌；KRas G12C、G12D及/或G12V突變型子宮頸癌；KRas G12C、G12D及/或G12V突變型食道癌；KRas G12C、G12D及/或G12V突變型子宮內膜癌；KRas G12C、G12D及/或G12V突變型卵巢癌；KRas G12C、G12D及/或G12V突變型膽管癌；及KRas G12C、G12D及/或G12V突變型大腸直腸癌。在一實施例中，具有KRas G12C、G12D及/或G12V突變癌症可為KRas G12C、G12D及/或G12V突變型非小細胞肺癌。在一實施例中，具有KRas G12C、G12D及/或G12V突變癌症可為KRas G12C、G12D及/或G12V突變型胰臟癌。在一實施例中，具有KRas G12C、G12D及/或G12V突變癌症可為KRas G12C、G12D及/或G12V突變型大腸直腸癌。

【0099】 本文另外提供一種調節有需要之患者之突變KRas G12C、G12D及/或G12V酶之方法，其係藉由投與根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中，此方法包含抑制人類突變KRas G12C、G12D及/或G12V酶。

【0100】 本文亦提供一種治療有需要之患者之癌症之方法，其中患者患有經測定表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白之癌症。該方

法包含向患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。一或多個癌細胞之G12D突變狀態可藉由多種此項技術中已知之分析測定。通常，獲得含有一或多個癌細胞之一或多種活檢體，且對其進行定序及/或聚合酶鏈反應(PCR)。循環無細胞DNA亦可用於例如晚期癌症中。用於測定突變狀態(例如一或多個癌細胞中或循環無細胞DNA中之G12D突變狀態)之定序及PCR技術之非限制性實例包括直接定序、下一代定序、反轉錄聚合酶鏈式反應(RT-PCR)、多重PCR以及焦磷酸定序及多分析物分析。

【0101】 本文進一步提供一種根據式I-VII中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於療法。化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於治療癌症。對於治療癌症之此用途，癌症可為肺癌、大腸直腸癌、胰臟癌、膀胱癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、卵巢癌、膽管癌或食道癌。癌症更具體言之可為非小細胞肺癌、胰臟癌或大腸直腸癌。在一實施例中，癌症為非小細胞肺癌。在一實施例中，癌症為胰臟癌。在一實施例中，癌症為大腸直腸癌。癌症之一或多個癌細胞可表現突變KRas G12C、G12D及/或G12V蛋白，諸如KRas G12C、G12D及/或G12V突變型肺癌；KRas G12C、G12D及/或G12V突變型胰臟癌；KRas G12C、G12D及/或G12V突變型子宮頸癌；KRas G12C、G12D及/或G12V突變型食道癌；KRas G12C、G12D及/或G12V突變型子宮內膜癌；KRas G12C、G12D及/或G12V突變型卵巢癌；KRas G12C、G12D及/或G12V突變型膽管癌；及KRas G12C、G12D及/或G12V突變型大腸直腸癌。在此等用途中，癌症選自：KRas G12C、G12D及/或G12V突變型非小細胞肺癌；KRas G12C、G12D及/或G12V突變型大腸直腸癌；及KRas G12C、G12D及/或

G12V突變型胰臟癌。另外，癌症可為非小細胞肺癌，且一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白。此外，癌症可為大腸直腸癌，且一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白。另外，癌症可為胰臟癌，且一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白。在投與化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，患者可患有經測定一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白之癌症。在如本文所描述進行治療之前，患者可以已用不同治療過程治療。

【0102】 本文所提供之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽亦可用於製造用於治療癌症之藥劑。當用於製造藥劑時，癌症可為肺癌、大腸直腸癌、胰臟癌、膀胱癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、卵巢癌、膽管癌或食道癌。癌症更具體言之可為非小細胞肺癌、胰臟癌或大腸直腸癌。在一實施例中，癌症為非小細胞肺癌。在一實施例中，癌症為胰臟癌。在一實施例中，癌症為大腸直腸癌。癌症之一或多個癌細胞可表現突變KRas G12C、G12D及/或G12V蛋白。當癌細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V蛋白時，癌症可選自KRas G12C、G12D及/或G12V突變型非小細胞肺癌；KRas G12C、G12D及/或G12V突變型大腸直腸癌；及KRas G12C、G12D及/或G12V突變型胰臟癌。

【0103】 本文亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、CDK4/CDK6抑制劑、EGFR抑制劑、ERK抑制劑、奧洛拉A抑制劑、SHP2抑制劑、鉑劑及培美曲塞或其醫藥學上可接受之鹽中之一或多者，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12C、G12D及/或G12V蛋白。本文進一步提供一種根據式

I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，用於與PD-1或PD-L1抑制劑、CDK4/CDK6抑制劑、EGFR抑制劑、ERK抑制劑、奧洛拉A抑制劑、SHP2抑制劑、鉑劑及培美曲塞或其醫藥學上可接受之鹽中之一或多者同時、分開或依序組合用於治療癌症。另外提供一種組合，其包含根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及PD-1或PD-L1抑制劑、CDK4/CDK6抑制劑、EGFR抑制劑、ERK抑制劑、奧洛拉A抑制劑、SHP2抑制劑、鉑劑及培美曲塞或其醫藥學上可接受之鹽中之一或多者，用於同時、分開或依序用於治療癌症。

【0104】 亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及PD-1或PD-L1抑制劑，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12C、G12D及/或G12V蛋白。進一步提供根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，用於與PD-1或PD-L1抑制劑同時、分開或依序組合用於治療癌症。另外提供一種組合，其包含根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及PD-1或PD-L1抑制劑，用於同時、分開或依序用於治療癌症。如本文所用，PD-1或PD-L1抑制劑可為派姆單抗；PD-1或PD-L1抑制劑可為納武利尤單抗；PD-1或PD-L1抑制劑可為西米普利單抗；PD-1或PD-L1抑制劑可信迪利單抗；PD-1或PD-L1抑制劑可為阿特珠單抗；PD-1或PD-L1抑制劑可為阿維魯單抗；PD-1或PD-L1抑制劑可為德瓦魯單抗；或PD-1或PD-L1抑制劑可為洛達匹單抗。如本文所描述，癌症可為非小細胞肺癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變

蛋白；癌症可為大腸直腸癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白；或癌症可為突變型胰臟癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白。此方法亦包括治療其他起源之攜帶KRas G12C、G12D及/或G12V突變體之癌症。

【0105】亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及CDK4/CDK6抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12C、G12D及/或G12V蛋白。進一步提供一種根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，用於與CDK4/CDK6抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽同時、分開或依序組合用於治療癌症，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12C、G12D及/或G12V蛋白。另外提供一種組合，其包含根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及CDK4/CDK6抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽，用於同時、分開或依序用於治療癌症，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12C、G12D及/或G12V蛋白。如本文所用，CDK4/CDK6抑制劑可為阿貝西利；CDK4/CDK6抑制劑可為帕博西尼；或CDK4/CDK6抑制劑可為瑞博西利。如本文所描述，癌症可為非小細胞肺癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白；癌症可為大腸直腸癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白；癌症可為突變型胰臟癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白。此方法亦包括治療其他起源之攜帶KRas G12C、G12D及/或G12V突變體之癌症。

【0106】亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及EGFR抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12C、G12D及/或G12V蛋白。進一步提供一種根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，用於與EGFR抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽同時、分開或依序組合用於治療癌症。額外提供一種組合，其包含根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及EGFR抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽，用於同時、分開或依序用於治療癌症。如本文所用，EGFR抑制劑可為埃羅替尼；EGFR抑制劑可為阿法替尼；EGFR抑制劑可為吉非替尼；EGFR抑制劑可為西妥昔單抗。如本文所描述，癌症可為非小細胞肺癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白；癌症可為大腸直腸癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白；或癌症可為突變型胰臟癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白。此方法亦包括治療其他起源之攜帶KRas G12C、G12D及/或G12V突變體之癌症。

【0107】亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及ERK抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12C、G12D及/或G12V蛋白。進一步提供一種根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，用於與ERK抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽同時、分開或依序組合用於治療癌症，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12C、G12D及/或G12V

蛋白。另外提供一種組合，其包含根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及ERK抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽，用於同時、分開或依序用於治療癌症。如本文所用，ERK抑制劑可為LY3214996；ERK抑制劑可為LTT462；或ERK抑制劑可為KO-947。如本文所描述，癌症可為非小細胞肺癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白；癌症可為大腸直腸癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白；癌症可為突變型胰臟癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白。此方法亦包括治療其他起源之攜帶KRas G12C、G12D及/或G12V突變體之癌症。

【0108】 亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及奧洛拉A抑制劑，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12C、G12D及/或G12V蛋白。進一步提供一種根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，用於與奧洛拉A抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽同時、分開或依序組合用於治療癌症，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12C、G12D及/或G12V蛋白。另外提供一種組合，其包含根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及奧洛拉A抑制劑，用於同時、分開或依序用於治療癌症。如本文所用，奧洛拉A抑制劑可為阿立塞替、陶紮色替、(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸、(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶

-4-甲酸:2-甲基丙-2-胺(1:1)鹽、及(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:胺(1:1)鹽，或其醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中，奧洛拉A抑制劑為(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸。如本文所描述，癌症可為非小細胞肺癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白；癌症可為大腸直腸癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白；癌症可為突變型胰臟癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白。此方法亦包括治療其他起源之攜帶KRas G12C、G12D及/或G12V突變體之癌症。

【0109】亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及SHP2抑制劑，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12C、G12D及/或G12V蛋白。進一步提供一種根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，用於與SHP2抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽同時、分開或依序組合用於治療癌症，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12C、G12D及/或G12V蛋白。另外提供一種組合，其包含根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及SHP2抑制劑，用於同時、分開或依序用於治療癌症。如本文所用，SHP2抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽可為I型SHP2抑制劑或II型SHP2抑制劑。I型SHP2抑制劑之實例包括但不限於PHPS1、GS-493、NSC-87877、NSC-117199及頭孢磺啶，及其醫藥學上可接受之

鹽。II型SHP2抑制劑之實例包括但不限於JAB-3068、JAB-3312、RMC-4550、RMC-4630、SHP099、SHP244、SHP389、SHP394、TNO155、RG-6433及RLY-1971，及其醫藥學上可接受之鹽。SHP2抑制劑之額外實例包括但不限於BBP-398、IACS-15509、IACS-13909、X37、ERAS-601、SH3809、HBI-2376、ETS-001及PCC0208023，及其醫藥學上可接受之鹽。如本文所描述，癌症可為非小細胞肺癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白；癌症可為大腸直腸癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白；癌症可為突變型胰臟癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白。此方法亦包括治療其他起源之攜帶KRas G12C、G12D及/或G12V突變體之癌症。

【0110】亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及鉑劑，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12C、G12D及/或G12V蛋白。進一步提供一種根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，用於與鉑劑或其醫藥學上可接受之鹽同時、分開或依序組合用於治療癌症，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12C、G12D及/或G12V蛋白。另外提供一種組合，其包含根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及鉑劑，用於同時、分開或依序用於治療癌症。如本文所用，鉑劑可為順鉑；鉑劑可為卡鉑；或鉑劑可為奧沙利鉑。如本文所描述，癌症可為非小細胞肺癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白；癌症可為大腸直腸癌，其中癌症之一或多個細胞表現

KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白；癌症可為突變型胰臟癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白。此方法亦包括治療其他起源之攜帶KRas G12C、G12D及/或G12V突變體之癌症。

【0111】 亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及培美曲塞，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12C、G12D及/或G12V蛋白。進一步提供一種根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，用於與培美曲塞同時、分開或依序組合用於治療癌症，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12C、G12D及/或G12V蛋白。另外提供一種組合，其包含根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及培美曲塞，用於同時、分開或依序用於治療癌症，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12C、G12D及/或G12V蛋白。如本文所描述，癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白。此外，亦可向患者投與鉑劑(且鉑劑可為順鉑、卡鉑或奧沙利鉑)。如本文所描述，癌症可為大腸直腸癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白；或癌症可為突變型胰臟癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白。此方法亦包括治療其他起源之攜帶KRas G12C、G12D及/或G12V突變體之癌症。

【0112】 如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指被視為對臨床及/或獸醫用途可接受的化合物之鹽。醫藥學上可接受之鹽之實例及用於製備其之常見方法可見於「Handbook of Pharmaceutical Salts:

Properties, Selection and Use」P. Stahl, 等人, 第2修訂版, Wiley-VCH, 2011 及 S.M. Berge, 等人, 「Pharmaceutical Salts」, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66(1), 1-19。

【0113】 含有如本文所描述之式I-VII之化合物之醫藥組合物可使用醫藥學上可接受之添加劑製備。如本文所用，關於醫藥組合物之術語「醫藥學上可接受之添加劑」係指與組合物或調配物之其他添加劑相容且對患者無害的一或多種載劑、稀釋劑及賦形劑。用於其製備之醫藥組合物及方法的實例可見於「Remington: The Science and Practice of Pharmacy」, Loyd, V.,等人編，第22版, Mack Publishing Co., 2012。醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑及賦形劑之非限制性實例包括以下：鹽水、水、澱粉、糖、甘露醇及二氧化矽衍生物；黏合劑，諸如羧甲基纖維素、褐藻酸鹽、明膠及聚乙烯-吡咯啶酮；高嶺土及膨潤土；及聚乙基二醇。

【0114】 如本文所用，術語「有效量」係指有效達成所需治療結果，諸如治療病症或疾病(如癌性病灶)或異常細胞生長及/或細胞分裂之進展的量，即劑量。在確定化合物之有效量或劑量時考慮之因素包括：是否將投與化合物或其鹽；其他藥劑(若使用)之共同投與；待治療患者之物種；患者之體型、年齡、性別及一般健康狀況；參與或階段之程度及/或病症之嚴重程度；個別患者之反應；投與模式；所投與之製劑的生物可利用性特徵；所選擇之給藥方案；及其他伴隨藥品之使用。

【0115】 治療醫師、獸醫或其他醫學人員將能夠確定用於治療有需要之患者的化合物之有效量。醫藥組合物可調配為用於經口投與之錠劑或膠囊、用於經口投與之溶液或可注射溶液。錠劑、膠囊或溶液可包括呈對於治療需要治療癌症之患者有效之量的本發明化合物。

【0116】如本文所用，術語「治療(treating)」、「以治療(to treat)」或「治療(treatment)」包括減緩、控制、延遲、降低、終止、逆轉、預防或改善現有症狀、病症、病狀之進展或嚴重程度，其可特別地包括減緩癌性病灶之生長或異常細胞生長及/或細胞分裂之進展。治療未必指示完全消除所有病症或疾病症狀。

【0117】如本文所用，術語「患者」係指需要治療之哺乳動物。具體言之，患者可為需要治療癌症(例如攜帶KRas G12D突變體之癌症)的人類。

【0118】某些縮寫定義如下：「ACN」係指乙腈；「AcOH」或「HOAc」係指乙酸；「AIBN」係指偶氮二異丁腈；「Alloc」係指烯丙氧基羰基；「aq.」係指水溶液；「atm」係指氛圍/大氣壓(atmosphere/atmospheres)；「Boc-Gly-OH」係指*N*-(三級丁氧基羰基)甘胺酸；「BrettPhos」係指2-二環己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯；「BroP」係指六氟磷酸溴三(二甲胺基)鏻；「Cbz」係指苯甲氧羰基；「Cbz-Cl」係指氯甲酸苯甲酯；「conc.」係指濃縮；「CSI」係指異氰酸氯磺醯酯；「CV」係指管柱體積；「DCM」係指二氯甲烷；「DIAD」係指偶氮二甲酸二異丙酯；「DIBAL-H」係指氫化二異丁基鋁；「DIEA」及「DIPEA」係指N,N-二異丙基乙胺；「(dippf)Rh(cod)BF_4」係指四氟硼酸[1,4-雙(聯苯膦基)丁烷] (1,5-環辛二烯)銠(I)；「DMAP」係指4-二甲基胺基吡啶；「DMEA」係指N,N-二甲基乙基胺；「DMEM」係指達爾伯克改良伊格爾培養基(Dulbecco's modified Eagle's medium)；「DMF」係指N,N-二甲基甲醯胺；「DMSO」係指二甲基亞碸；「DNA」係指去氧核糖核酸；

「DPEPhosPdCl$_2$」係指二氯雙(二苯膦基苯基)醚鈀(II)；「DTT」係指二硫蘇糖醇；「EDTA」係指乙二胺四乙酸；「EGTA」係指乙二醇-雙(β-胺乙基醚)-N,N,N',N'-四乙酸；「ELISA」係指酶聯免疫吸附分析；「ERK」係指細胞外訊號調節激酶；「EtOAc」係指乙酸乙酯；「Et$_2$O」係指乙醚；「EtOH」係指乙醇；「FA」係指甲酸；「FBS」係指胎牛血清；「Fmoc」係指茀基甲氧基羰基；「GDP」係指鳥苷二磷酸；「GTP」係指鳥苷三磷酸；「h」係指小時(hour/hours)；「HATU」係指1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽；「Hex」或「hex」係指己烷(hexane/hexanes)；「HPLC」係指高效液相層析；「HRP」係指辣根過氧化酶；「IPA」係指異丙醇；「IPAm」係指異丙基胺；「KOAc」係指乙酸鉀；「LC-ES/MS」係指液相層析-電噴霧質譜分析；「LC-MS」係指液相層析質譜；「LiHMDS」係指雙(三甲基矽烷基)胺基鋰；「L-脯胺醇(L-prolinol)」係指[(2S)-吡咯啶-2-基]甲醇；「MAPK」係指促分裂原活化蛋白激酶；「*m*CPBA」係指3-氯-過氧苯甲酸；「Me」係指甲基；「MeOH」係指甲醇；「min」係指分鐘(minute/minutes)；「MTBE」係指甲基三級丁基醚；「NaBH(OAc)$_3$」係指三乙醯氧基硼氫化鈉；「NaOMe」係指甲醇鈉；「NBS」係指N-溴丁二醯亞胺；「NCS」係指N-氯丁二醯亞胺；「N-甲基-L-脯胺醇」係指[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲醇；「NMM」係指N-甲基味啉；「NMP」係指1-甲基吡咯啶-2-酮；「NIS」係指N-碘丁二醯亞胺；「PCR」係指聚合酶鏈式反應；「Pd-117」係指二氯[雙(2-(二苯膦基)苯基)醚]鈀(II)，CAS 205319-06-8；「Pd-118」係指1,1'-雙(二-三級丁基膦基)二茂鐵二氯化鈀，CAS 95408-45-0；「Pd$_2$(dba)$_3$」係指三(二

苯亞甲基丙酮)二鈀(0)；「$Pd(dppf)Cl_2$」係指[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)；「$Pd(OAc)_2$」係指乙酸鈀(II)；$Pd(PPh_3)_4$係指肆(三苯基膦)鈀(0)；「PE」係指石油醚或乙醚；「Ph」係指苯基；「RBF」係指圓底燒瓶；「RPMI」係指洛斯維·帕克紀念研究所(Roswell Park Memorial Institute)；「RT」係指室溫；「RuPhos」係指2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯，CAS 787618-22-8；「sat.」係指飽和；「SCX」係指強陽離子交換；「Selectfluor™」係指1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸酯)；「SPE」係指固相萃取；「SPhos」係指2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯；「TBAF」係指氟化四丁基銨；「TBDMSCl」係指三級丁基二甲基矽烷基氯；「TBDMS」係指三級丁基二甲基矽烷基；「*t*Bu」係指三級丁基；「*t*-BuOH」係指三級丁醇(*tert*-butanol/*tert*-butyl alcohol)；「TEA」係指三乙胺；「TES」係指三乙基矽烷；「Tf_2O」係指三氟甲磺酸酐；「TFA」係指三氟乙酸；「THF」係指四氫呋喃；「TMEDA」係指四甲基乙二胺；「t_R」係指滯留時間；「XantPhos」係指4,5-雙(聯苯膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃；「XPhos」係指2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯；「XPhos Palladacycle G2」係指氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)，CAS 1310584-14-5；「XPhos Palladacycle Gen.4」或「XPhos Pd G4」係指甲磺酸根基(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)(2'-甲胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)，CAS 1599466-81-5。

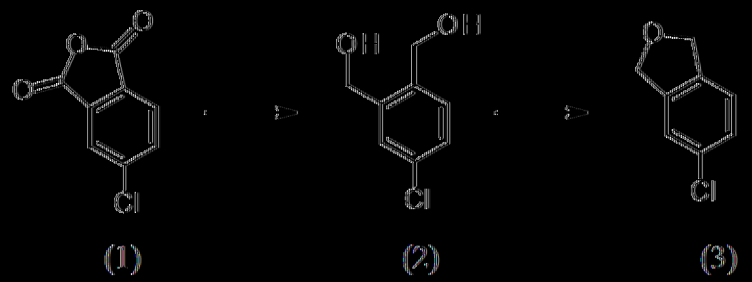
【0119】個別異構物、鏡像異構物、非鏡像異構物及滯轉異構物可在合成下文所列之化合物中之任何適宜點處藉由諸如選擇性結晶技術或對

掌性層析之方法分離或解析(參見例如J. Jacques, 等人, 「*Enantiomers, Racemates, and Resolutions*」, John Wiley and Sons, Inc., 1981, 及E.L. Eliel及S.H. Wilen,「*Stereochemistry of Organic Compounds*」, Wiley-Interscience, 1994)。本文所描述之分子包括呈滯轉異構物及可以不同構形或作為不同旋轉異構體存在的化合物。滯轉異構物為以由圍繞單鍵之受限制旋轉產生之不同構形存在的化合物。若圍繞單鍵旋轉之能量障壁足夠高，相互轉化之速率足夠慢以允許個別旋轉異構體彼此分離，則滯轉異構物可分離為單獨化學物種。本說明書意欲包括本文所揭示或可使用本文所揭示之化合物製備之化合物的所有可能的異構物、鏡像異構物、非鏡像異構物及滯轉異構物。在本文所描述之分子中，僅已知對掌性中心之絕對構形(或滯轉異構物構形)之分子使用命名慣例或經繪製指示對掌性或滯轉異構之化學式。熟習此項技術者將容易地理解，本文所描述之分子中何時存在其他對掌性中心且能夠鑑別其。

【0120】 化學上能夠形成鹽之式I-VII中之任一者的化合物容易地進行轉化且可作為醫藥學上可接受之鹽進行分離。鹽形成可發生在添加醫藥學上可接受之酸以形成酸加成鹽後。鹽亦可在脫除氮或氧之保護基(亦即移除保護基)後同時形成。鹽形成之實例、反應及條件可見於Gould, P.L.,「Salt selection for basic drugs」, *International Journal of Pharmaceutics*, **33**: 201-217 (1986)；Bastin, R.J., 等人「Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities」, *Organic Process Research and Development*, **4**: 427-435 (2000)；及Berge, S.M.,等人, 「Pharmaceutical Salts」, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **66**: 1-19, (1977)中。

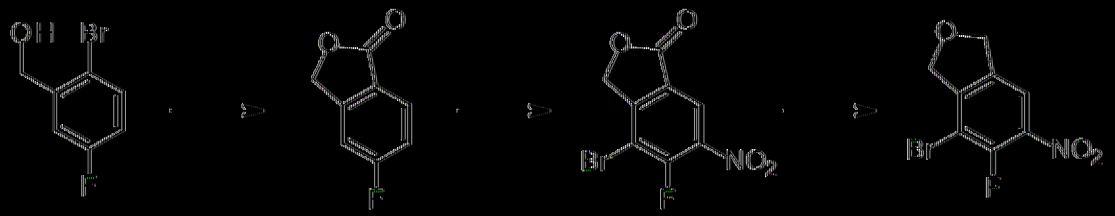
[0121] 本發明化合物或其鹽可藉由各種程序製備，其中一些給示於以下流程、製備及實例中。各所描述途徑之特定合成步驟可以不同方式組合或與不同途徑之步驟結合以製備本發明之化合物或鹽。以下製備中之各步驟之產物可藉由習知方法回收，包括萃取、蒸發、沈澱、層析、過濾、研磨及結晶。

流程1a



[0122] 流程1a描繪4-氯異苯并呋喃(5)之製備。市售4-氯鄰苯二甲酸酐(1)可在THF中用$LiAlH_4$進行還原性開環，得到二醇(2)。隨後，使用碳酸二烷基酯(諸如碳酸二甲酯)及強鹼(諸如NaOMe)閉環可用於得到雜環(3)。隨後，親電子芳族取代可使用KNO_3或HNO_3結合強酸(如H_2SO_4)得到硝基芳基化合物(4)。雜環(4)可用諸如但不限於以下之各種合適的試劑溴化：NBS、$POBr_3$、Br_2及1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑啶-2,4-二酮，得到4-溴-5-氯-6-硝基-1,3-二氫異苯并呋喃(5)。

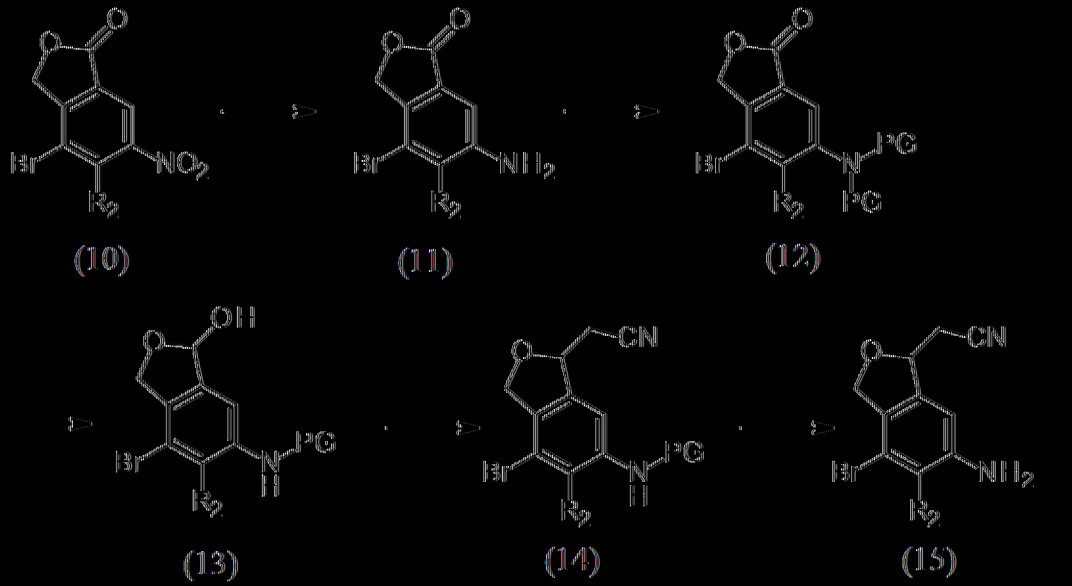
流程1b



(6) (7) (8) (9)

[0123] 流程1b繪示二氟異苯并呋喃(9)之製備。使用市售(2-溴-5-氟苯基)甲醇(6)，可使用配位體(諸如Xantphos)及鈀源(諸如$Pd(OAc)_2$)以及適合鹼(例如三乙胺)及極性非質子溶劑(諸如乙腈)進行鈀催化之羰基化，得到內酯(7)。熟習此項技術者應瞭解，可使用各種雙牙膦配位體。隨後使用先前提及之條件硝化及溴化可得到官能化異苯并呋喃酮(8)。化合物(8)之還原可藉由使用氫化試劑(諸如DIBAL-H)進行，得到中間物乳醇化合物，其接著用三乙基矽烷及TFA進一步還原，得到4-溴-5-氟-6-硝基-1,3-二氫異苯并呋喃(9)。

流程2



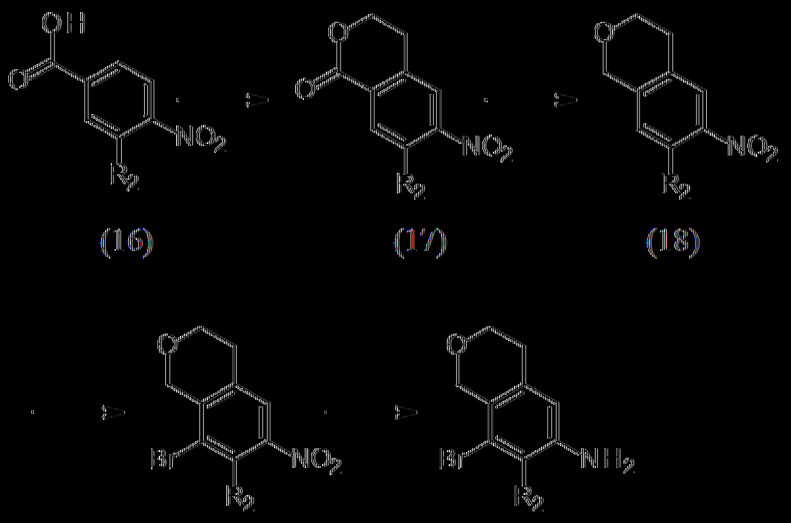
(10) (11) (12)

(13) (14) (15)

[0124] 流程2描繪氟基中基取代之雜環化合物(15)之製備。硝基芳基化合物(10)可在氫化條件下利用摻雜有硫之Pt/C催化劑還原成對應苯胺化合物(11)。或者，熟習此項技術者亦將瞭解，亦可在極性溶劑(諸如THF、EtOH或MeOH)中用鐵或鋅粉及NH_4Cl達成還原。胺基部分之保護

可在回流條件下在乙腈中用二碳酸二-三級丁酯或Boc基團，使用催化量之DMAP進行。熟習此項技術者亦將瞭解，其他合適的胺基甲酸酯保護基(諸如Alloc、Fmoc及Cbz)亦可用於替代Boc保護基。在低溫下使用乾冰/內酮浴，例如用適當氫化藥劑(例如DIBAL-H)獲得之化合物(12)之內酯部分的還原可得到羥基化合物(13)。可藉由在Horner-Emmons反應條件下在可混溶溶劑(諸如THF)中使用氰基甲基膦酸二乙酯獲得氰基甲基化合物(14)。可藉由使用溶解於1,4-二㗁烷中之HCl來達成對氰基甲基取代之雜環(14)上之胺基脫除保護基，其在鹼性處理後得到苯胺化合物(15)。

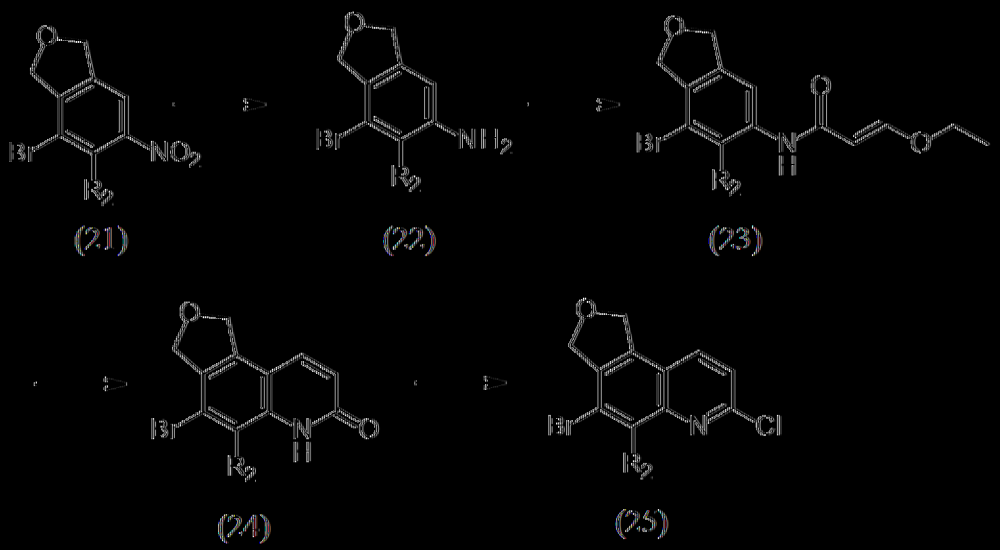
流程3



[0125] 流程3描繪異喹烷化合物(20)之製備。以苯甲酸化合物(16)為起始物質，藉由如下來達成閉環：鈀催化之C-H插入反應，隨後對溶解於THF中之環氧乙烷進行氧化添加，得到異喹烷酮化合物(17)。熟習此項技術者應瞭解，各種N-醯基胺基酸可用作鈀之配位體。舉例而言，可使用N-乙醯基纈胺酸。極性酸性溶劑，諸如三氟乙醇、TFA或六氟異丙醇可用作溶劑。較佳為三氟乙醇及六氟異丙醇。可藉由利用兩步驟程序來達成羰基部分之還原。在第一步驟中，含$LiBH_4$之THF可用於得到異喹醇

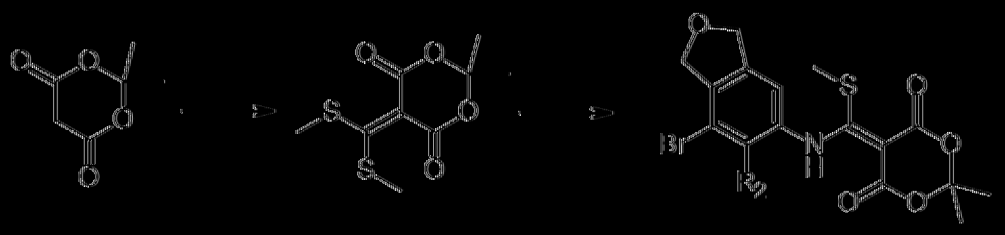
(isochromanol)中間物，其接著在第二步驟中在回流條件下在甲苯中與對甲苯磺酸反應，得到異喹烷化合物(18)。隨後使用如先前所提及之條件(例如NBS)溴化可得到芳基溴化合物(19)。含鐵粉及NH_4Cl之混合溶劑系統(諸如THF及水)可用於還原硝基部分，得到苯胺化合物(20)。

流程4a

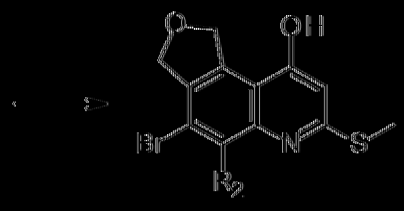


[0126] 流程4a給示喹啉化合物(25)之製備。硝基芳基化合物(21)可藉由前述反應條件，使用鐵或鋅粉還原成對應苯胺化合物(22)。使用含3-乙氧基丙-2-烯醯氯之THF以及適合鹼(諸如吡啶)對胺化合物(22)進行醯化可得到烯醯胺化合物(23)。使用H_2SO_4作為溶劑環化，隨後在冰水中研磨，得到喹啉酮化合物(24)。隨後，可用合適的試劑，諸如(氯亞甲基)二甲基氯化銨或$POCl_3$達成氯化，得到氯喹啉化合物(25)。

流程4b



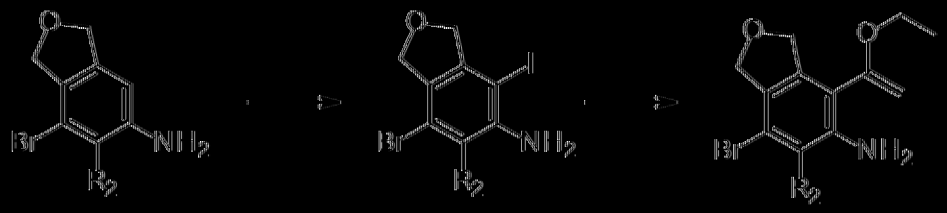
(26) (27) (28)



(29)

[0127] 流程4b描繪甲基磺醯基唑啉化合物(29)之製備。市售米氏酸(Meldrum's acid)可使用CS_2及極性非質子溶劑(諸如DMSO)，隨後用碘甲烷烷基化，來轉化成氫硫基(氫硫基)化合物(27)。藉由在非極性溶劑(諸如甲苯)中加熱，用甲基氫硫基化合物(27)對苯胺化合物(22)進行N-烷基化，隨後在適合溶劑系統(例如Et_2O/EtOAc)中研磨，得到官能化化合物(28)。在合適的高沸點溶劑(例如二苯醚)中在約180℃下回流可允許環化，以得到唑啉醇化合物(29)。

流程5



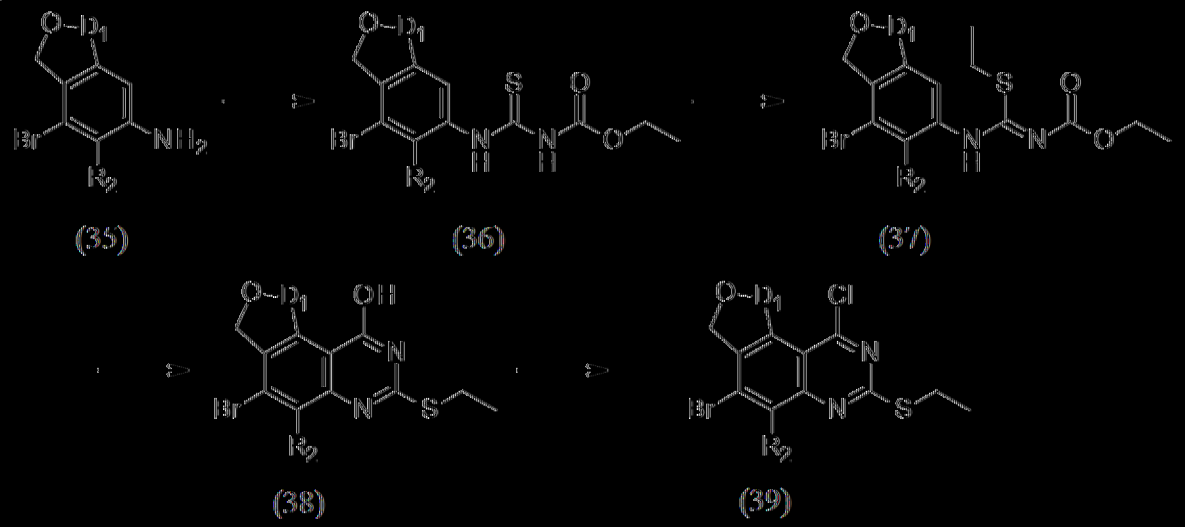
(22) (30) (31)

(32) (33) (34)

[0128] 流程5顯示唑啉化合物(34)之製備。二氫異苯并呋喃化合物

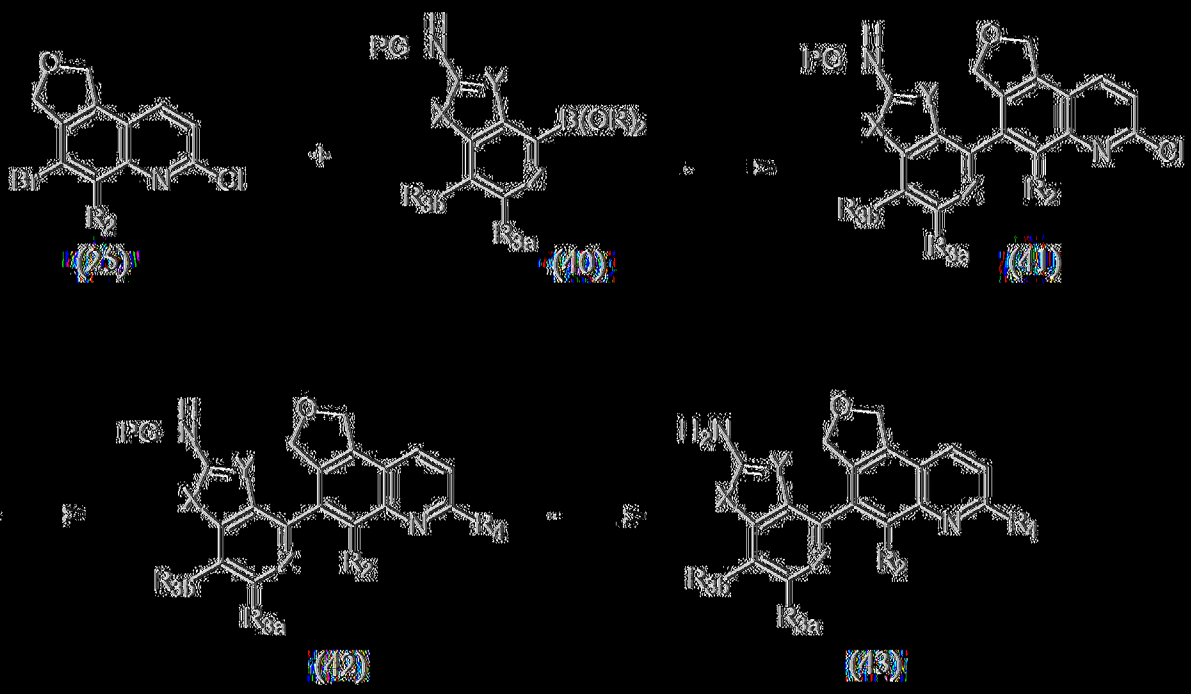
(22)可用熟習此項技術者已知之若干試劑，諸如NIS、I_2及吡啶鎓碘氯化物碘化，得到碘苯胺化合物(30)。碘化物(30)使用Pd^0源(諸如$Pd(PPh_3)_4$)及適當三丁基錫烷(諸如三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷)進行Stille偶合，可得到乙烯基化合物(31)。使用HCl水溶液進行酸水解可得到苯乙酮化合物(32)。熟習此項技術者將熟悉藉由使用亞硝酸鈉及TFA對胺部分進行重氮化隨後閉環，得到羥基吡啉化合物(33)之條件。標準氯化條件(諸如含草醯氯及DMF之DCM)可用於得到氯吡啉化合物(34)。

流程6



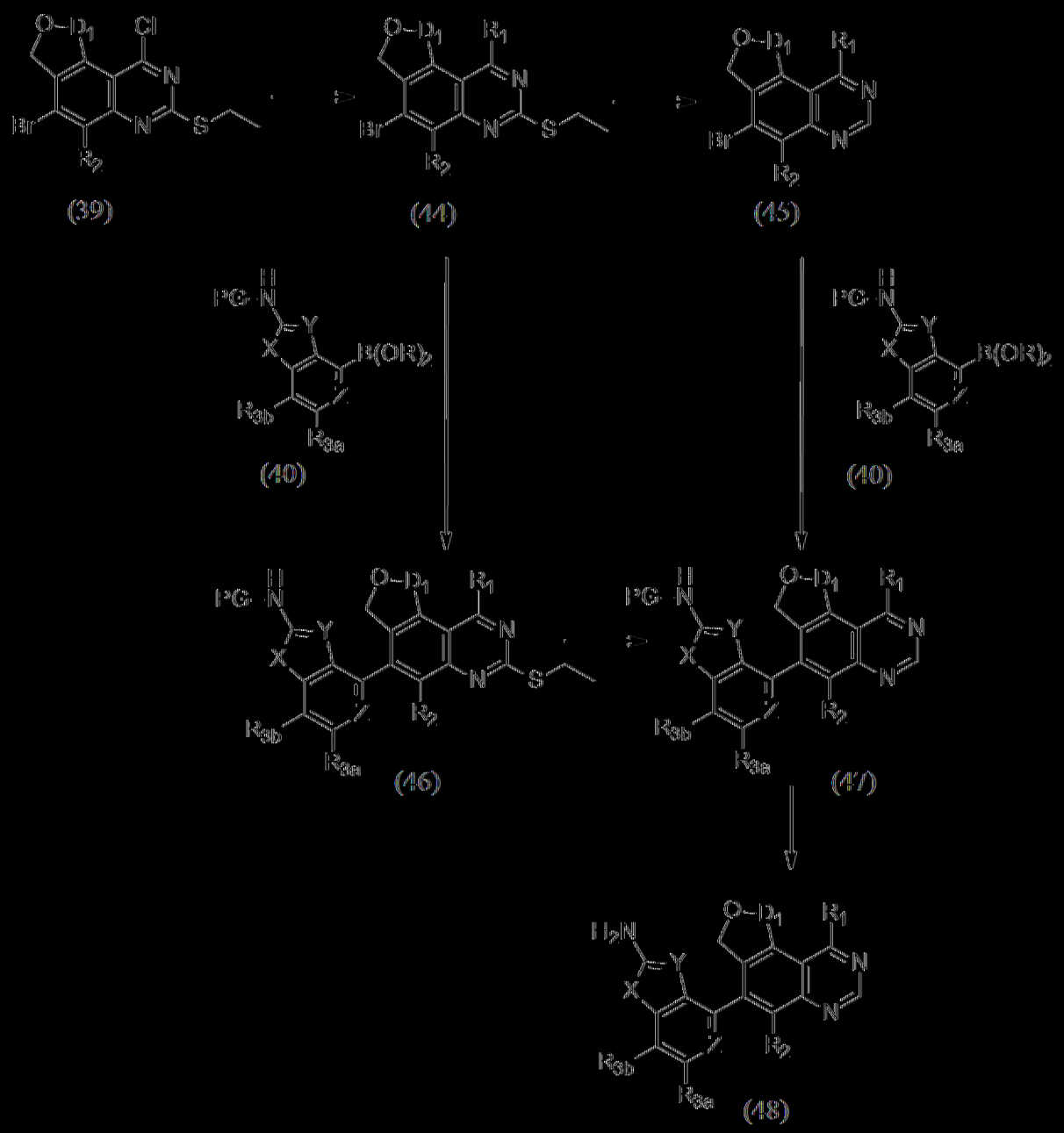
[0129] 流程6描繪喹唑啉基化合物(39)之製備。可用適當異硫氰酸酯(例如異硫氰酸乙氧羰酯)達成苯胺化合物(35)之硫醯化，得到硫代胺甲醯基化合物(36)。可藉由如下來達成S-烷基化：在極性溶劑(諸如丙酮)中使用弱鹼(諸如K_2CO_3)，隨後緩慢添加碘乙烷，得到氫硫基化合物(37)。在175℃下在溶劑(諸如無水NMP或二苯醚)中閉環，可得到羥基喹唑啉化合物(38)，隨後使用例如草醯氯、亞硫醯氯、(氯亞甲基)二甲基氯化銨或$POCl_3$進行氯化，以及視需要調整溶劑，可得到氯喹唑啉基化合物(39)。

流程7



[0130] 流程7繪示雙環取代之喹啉基化合物(43)之製備。在THF中用溴喹啉化合物(25)，使用鹼(諸如Cs_2CO_3)以及熟習此項技術者熟知之合適的鈀錯合物(例如二氯[雙(2-(二苯膦基)苯基)醚]鈀(II))對硼酸酯化合物(40)進行Suzuki偶合，可得到聯芳基化合物(41)。在THF及適當親核試劑(諸如一級或二級醇)中使用強鹼(諸如LiHMDS)，對喹啉氮鄰位之氯一部分進行親核芳族取代反應(通常稱為S_NAR)，可得到經取代之喹啉基化合物(42)。藉由在DCM中使用適當酸(諸如TFA)移除胺部分上之保護基，可得到官能化喹啉基化合物(43)。

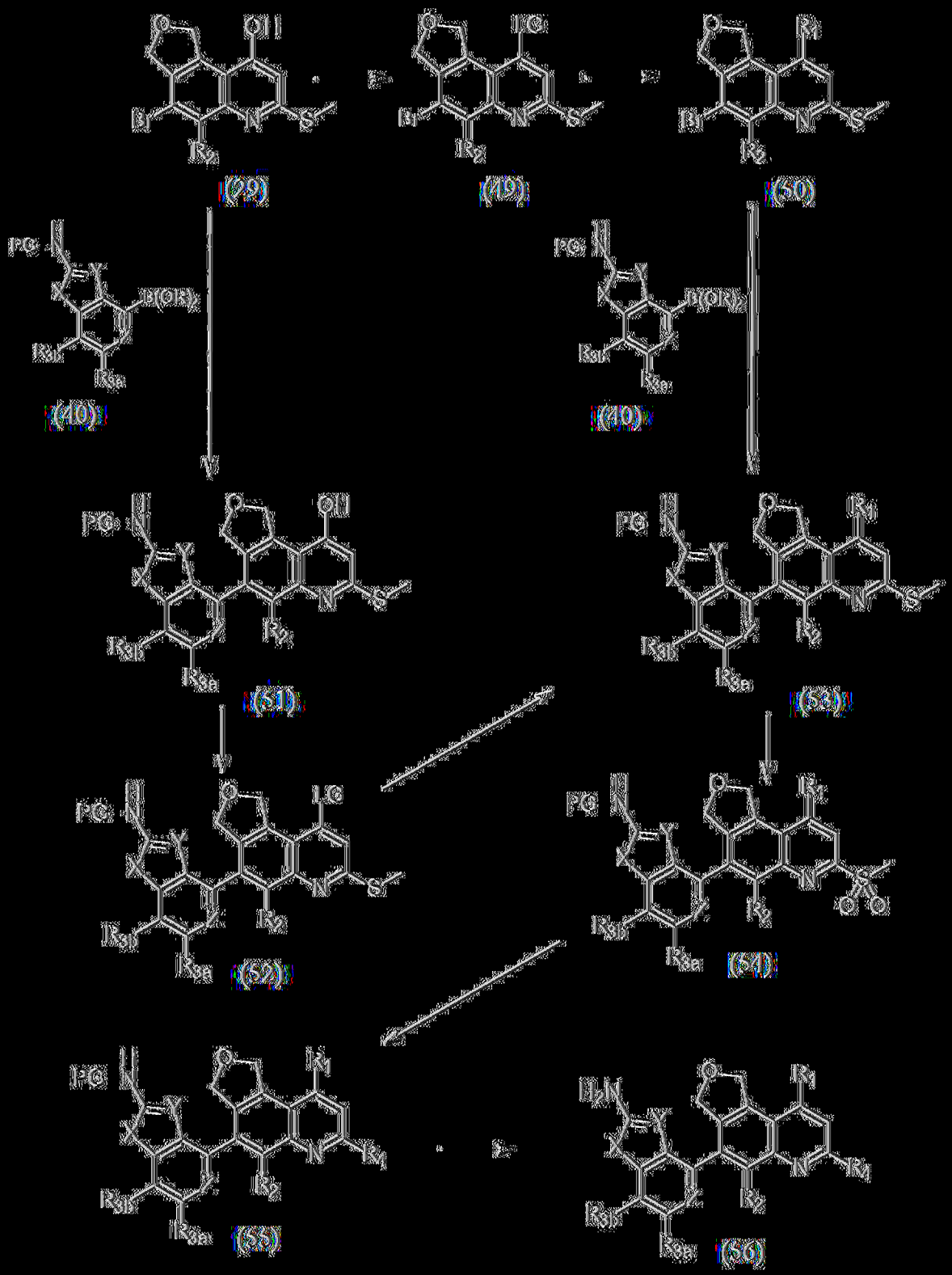
流程8



[0131] 流程8描繪製備雙環取代之嗒唑啉化合物(48)之兩個途徑。氯嗒唑啉基化合物(39)可用適當親核試劑(諸如經取代之哌啉)進行S_NAR。熟習此項技術者將瞭解，在反應中可採用各種非親核鹼，諸如但不限於DIPEA、TEA或NMM；以及極性非質子性溶劑，諸如乙腈或DMF，得到經取代之嗒唑啉基化合物(44)。在一個途徑中，化合物(44)可首先用三乙基矽烷及$PdCl_2$進行脫硫，得到嗒唑啉基化合物(45)。一種脫硫之替代方法涉及用*m*CPBA氧化硫醚化合物(44)，得到中間物碸部分，其接著可使

用熟習此項技術者熟知條件(例如含$NaBH_4$之DCM/MeOH)移除，得到喹唑啉基化合物(45)。接著，此後為使用先前提及之Suzuki偶合條件與雙環硼酸酯(40)反應，得到雙環取代之喹唑啉基化合物(47)。在進行脫硫反應得到喹唑啉基化合物(47)之前，另一途徑首先利用Suzuki偶合，得到雙環取代之喹唑啉基化合物(46)。接著可使用熟習此項技術者熟知之方法，例如使用TFA來移除Boc保護基，對化合物(47)上之胺部分適當脫除保護基，得到經取代之喹唑啉基化合物(48)。

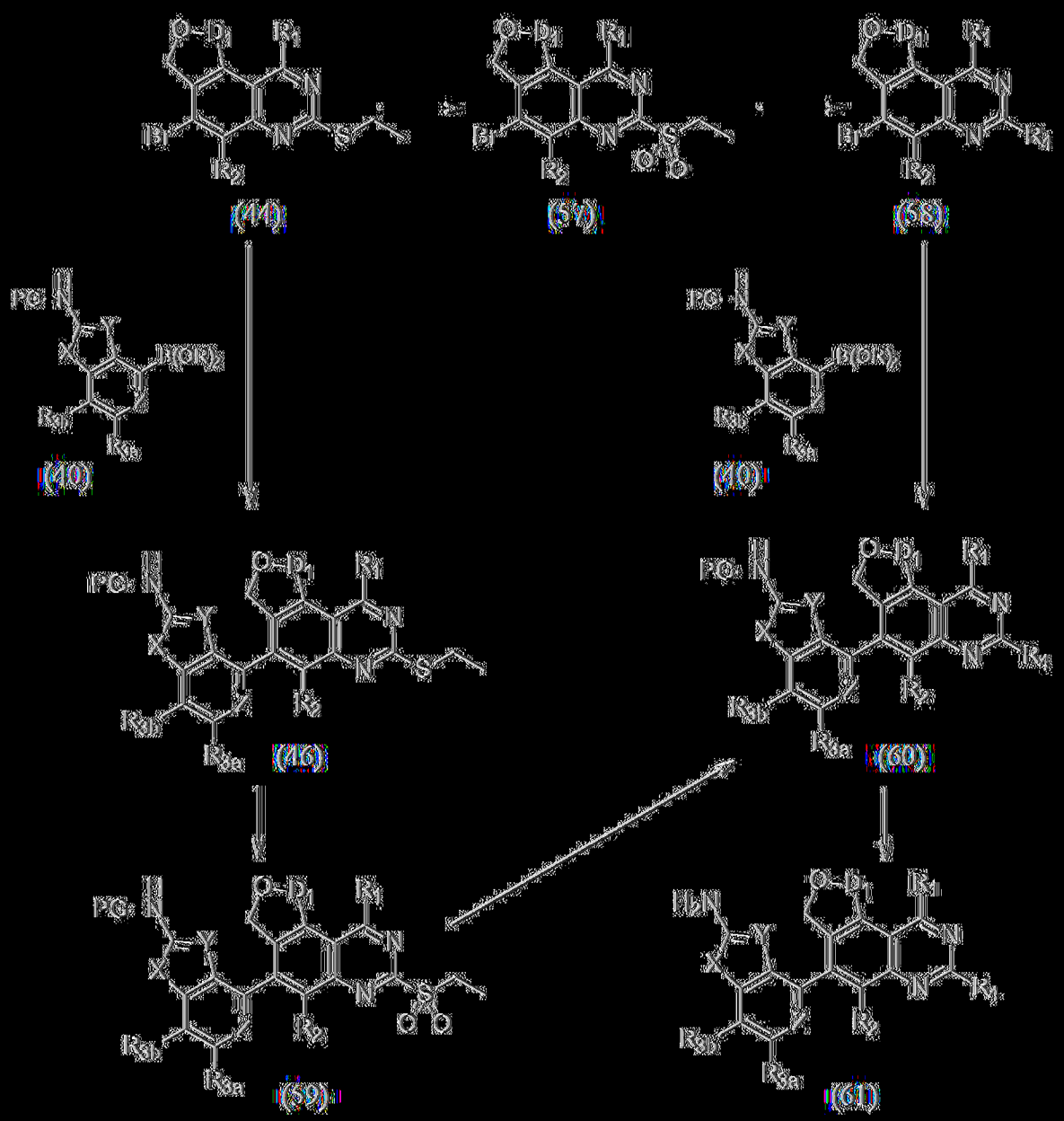
流程9



[0132] 流程9繪示二氫呋喃并吡啶化合物(56)之製備，其亦經由兩個途徑。熟習此項技術者可基於其需要官能化二氫呋喃并吡啶基核心之次序選擇途徑。在一個途徑中，吡啶基化合物(29)之羥基部分可轉化為脫離基(leaving group；LG)部分，諸如氯離子。可在DCM中用草醯氯及DMF

進行氯化，得到喹啉基化合物(49)。隨後在高溫(~ 130℃)下，在非質子性溶劑(諸如DMSO)中，用經取代之哌啡，使用適當受阻鹼(諸如DIPEA)進行親核取代，可得到經取代之喹啉基化合物(50)。在Suzuki條件下使溴-喹啉基化合物(50)與雙環硼酸酯(40)進行芳基偶合，可得到聯芳基化合物(53)。或者，為了首先裝配雙環芳基，可使用熟習此項技術者熟知之條件，諸如使用K_3PO_4作為鹼，及鈀錯合物1,1'-雙(二-三級丁基膦基)二茂鐵二氯化鈀，以及在二噁烷/水中回流來進行溴化物(29)與硼酸酯(40)之Suzuki偶合，得到聯芳基化合物(51)。接著，喹啉基化合物(51)之羥基部分可藉由熟習此項技術者應瞭解之標準方法轉化為脫離基(LG)部分，例如氯離子、溴離子或三氟甲磺酸酯。舉例而言，三氟甲磺酸酯可藉由在0℃下在DCM中使用三氟甲磺酸酐及DMAP，自羥基-喹啉化合物(51)獲得，其接著可如先前所描述使用經取代之哌啡用於S_NAR中，得到二氫呋喃并喹啉基化合物(53)。化合物(53)接著可用*m*CPBA或熟習此項技術者已知之其他合適的氧化劑以及適當溶劑(若需要)氧化，得到碸化合物(54)。接著，碸部分可用合適的親核試劑(諸如一級或二級醇)，在THF中使用強鹼(諸如LiHMDS)進行親核取代，得到經取代之喹啉基化合物(55)。隨後可藉由適於所使用之保護基之方法，諸如用含TFA之DCM進行Boc移除，來達成移除保護基，得到二氫呋喃并喹啉化合物(56)。

流程10



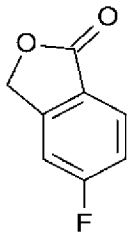
[0133] 流程10描繪以兩種不同方式官能化嗒唑啉基核心之途徑選擇製備二氫呔嗪并嗒唑啉化合物(61)。中間化合物(60)之一個途徑以如先前所提及用*m*CPBA氧化硫醚化合物(44)開始，得到碸化合物(57)。接著偶部分之親核置換可提供雙官能化嗒唑啉基化合物(58)。溴化合物(58)與硼酸酯化合物(40)(諸如經取代之苯并噻吩、苯并噻唑及苯并呔嗪)之Suzuki偶合接著可得到聯芳基化合物(60)。Suzuki偶合亦可反向達成，藉由使溴化合物(58)與雙(新戊基二醇基)(neopentyl glycolato)二硼在弱鹼(諸如KOAc)及鈀錯合物(諸如二氯[雙(2-(聯苯膦基)苯基)醚]鈀(II))存在下反

應，在喹唑啉基核心上形成硼酸酯，隨後與Boc保護之氯噻吩并吡啶(諸如N-(4-氯噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯)偶合，得到聯芳基化合物(60)。中間化合物(60)之另一途徑涉及在最前面併入Suzuki偶合，如此溴化合物(44)可用硼酸酯化合物(40)進行芳基化，得到聯芳基化合物(46)。接著，化合物(46)上之硫醚部分用先前提及之標準條件氧化可得到碸化合物(59)，其用親核試劑(諸如一級或二級醇)進行S_NAR，可得到官能化化合物(60)。隨後可藉由適於所使用保護基之方法，諸如用TFA於DCM中進行Boc移除，來達成保護基之移除，得到二氫呋喃并喹唑啉化合物(61)。

【0134】

製備1

5-氟-3H-異苯并呋喃-1-酮



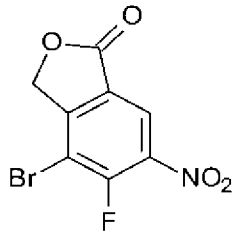
【0135】 在室溫向(2-溴-5-氟苯基)甲醇(500 g，2.44 mol)及TEA (474.6 mL，3.41 mol，1.4當量)於ACN (2500 mL)中之攪拌混合物中添加$Pd(OAc)_2$ (10.95 g，48.77 mmol，0.02當量)及XantPhos (42.33 g，73.16 mmol，0.03當量)，接著在120℃在10 atm一氧化碳下攪拌3天。將反應物冷卻至室溫且濃縮。殘餘物用H_2O (1,000 mL)稀釋，接著用EtOAc (2×2000 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2×1,000 mL)洗，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物用10:1己烷/EtOAc (1,100 mL)研磨且接著過濾。濾餅在50℃乾燥~18 h，得到呈黃色固體之標題化合物(300 g，

81%)。MS (ES) *m/z*=153 (M+1)。

【0136】

製備2

4-溴-5-氟-6-硝基-3H-異苯并呋喃-1-酮

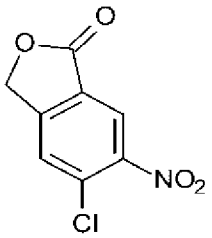


【0137】 在65℃下向5-氟-3H-異苯并呋喃-1-酮(300 g，1.97 mol)於H_2SO_4 (1,500 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加HNO_3 (273.38 g，4.348 mol，2.2當量)。攪拌反應物1 h，接著冷卻至室溫。歷經20 min逐份添加1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑啶-2,4-二酮(2,255.43 g，7.88 mol，4當量)，且在室溫下攪拌~18 h。將混合物倒至冰/水(用3 kg Na_2SO_3預處理)上且過濾。將濾餅溶解於EtOAc (3,000 mL)中，用Na_2CO_3飽和水溶液(2×1,000 mL)、鹽水(2×1,000 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮。殘餘物用10:1己烷/EtOAc (660 mL)研磨，且過濾且在50℃下乾燥~18 h，得到呈黃色固體狀之標題化合物(270 g，49%)，其未經進一步純化即用於後續步驟中。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H), 5.51 (s, 2H)。

【0138】

製備3

5-氯-6-硝基-3H-異苯并呋喃-1-酮



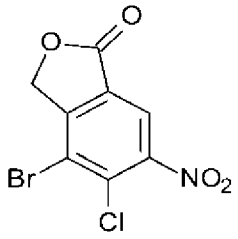
【0139】 在1 L、3頸圓底燒瓶中，在N_2下在100℃下加熱5-氯-3H-

異苯并呋喃-1-酮(60 g，355.91 mmol)於HNO_3 (46 mL)及H_2SO_4 (277 mL)中之溶液4 h。將混合物緩慢添加至冰水(1 L)中且攪拌30 min。將所得沈澱過濾且用H_2O (2×300 mL)沖洗，且在45℃下真空乾燥，得到呈黃色固體狀之標題化合物(57 g，70%)。MS (ES) *m/z*=214 (M+1)。

【0140】

製備4

4-溴-5-氯-6-硝基-3H-異苯并呋喃-1-酮

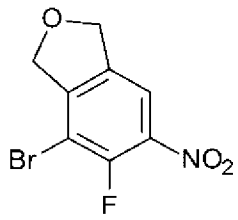


【0141】 在1 L、3頸RBF中，將5-氯-6-硝基-3H-異苯并呋喃-1-酮(65 g，283 mmol)溶液溶解於H_2SO_4 (600 mL)中且冷卻至0℃。在N_2下以保持溫度在0℃下之此類速率逐份添加NBS (60 g，337 mmol)。接著在50℃下攪拌反應物~18 h。將混合物緩慢添加至冰水(1 L)中且攪拌30 min。將所得沈澱過濾且用H_2O (2×300 mL)沖洗，且在45℃下真空乾燥，得到呈黃色固體狀之標題化合物(65 g，72%)。MS (ES) *m/z*=292 (M+1)。

【0142】

製備5

4-溴-5-氟-6-硝基-1,3-二氫異苯并呋喃



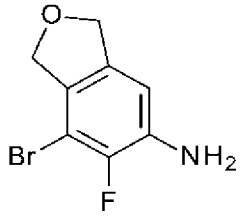
【0143】 在-78℃下在N_2下，向4-溴-5-氟-6-硝基-3H-異苯并呋喃-1-酮(270 g，978 mmol)於DCM (2,500 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加

DIBAL-H (1M於THF中，1,467 mL，1.467 mol，1.5當量)。在-78℃下攪拌反應物5 h，接著在-78℃下用5N NaOH (300 mL)淬滅。使所得混合物升溫至室溫，接著濃縮。殘餘物用EtOAc (2,500 mL)稀釋，用鹽水(2×1,000 mL)洗滌，且經無水Na_2SO_4乾燥並濃縮。殘餘物用10:1己烷/EtOAc (550 mL)研磨且過濾。將固體乾燥(190 g，683.4 mmol)，接著溶解於DCM (1,500 mL)中，且在0℃下用Et_3SiH (662 mL，4.10 mol，6當量)逐滴處理。在0℃下攪拌反應物20 min。在0℃下逐滴添加TFA (152 mL，2.05 mol，3當量)。移除冰浴，且在室溫下攪拌反應物~18 h。將反應物濃縮成油，其用EtOAc (2,000 mL)稀釋，用Na_2CO_3飽和水溶液(2×500 mL)及鹽水(2×500 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物(110 g，42%)，其未經進一步純化即用於後續步驟中。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, J= 6.2 Hz, 1H), 5.18 - 5.15 (m, 2H), 5.11 - 5.06 (m, 2H)。

【0144】

製備6

7-溴-6-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-5-胺



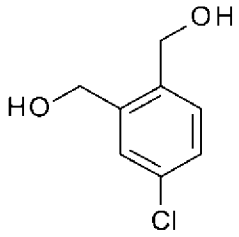
【0145】 在室溫下向4-溴-5-氟-6-硝基-1,3-二氫異苯并呋喃(110 g，420 mmol)及NH_4Cl (112.3 g，2.10 mol，5當量)於EtOH (1,000 mL)及H_2O (200 mL)中之攪拌混合物中逐份添加Fe (117.22 g，2.09 mol，5當量)，接著在80℃下攪拌~18 h。過濾混合物且濃縮。混合物用H_2O (500 mL)稀釋且用EtOAc (2×1,000 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(2×500

mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物在矽石上(25%至50% EtOAc/Hex)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(70 g，72%)。MS (ES) *m/z*=231 (M+1)。

【0146】

製備7

[4-氯-2-(羥基甲基)苯基]甲醇

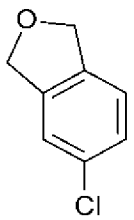


【0147】 在-20℃在N_2下，向$LiAlH_4$ (1.9 L, 2.74 mol，2當量，2.5 M於THF中)於THF (1 L)中之攪拌混合物中逐滴添加含4-氯鄰苯二甲酸酐(250 g，1.34 mol，1.00當量)之THF (500 mL)。在45℃下在N_2下攪拌所得混合物30 min。反應物藉由在室溫下添加H_2O (1.5 L)及15% NaOH (500 mL)淬滅。過濾混合物，且濾餅用MTBE (3×250 mL)洗滌。濾液用MTBE (3×1.5 L)萃取。經合併之有機層用鹽水(2×2 L)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(219.5 g，93%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.28 (dd, *J*=8.2 Hz, 1H), 5.40 - 5.13 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.49 (s, 2H)。

【0148】

製備8

5-氯-1,3-二氫異苯并呋喃

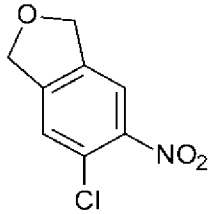


【0149】 在室溫下向[4-氯-2-(羥基甲基)苯基]甲醇(219.5 g，1.271 mol)及碳酸二甲酯(458.2 g，5.082 mol，4當量)於ACN (3 L)中之攪拌混合物中逐份添加NaOMe (137.4 g，2.544 mol，2當量)。在N_2下，於80℃下攪拌所得混合物~18 h。將混合物減壓濃縮，用H_2O (2 L)稀釋且用EtOAc (3×2 L)萃取。經合併之有機層用鹽水(2×2 L)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物在矽石上(10:1至8:1 hex/EtOAc)純化，得到呈淺棕色固體狀之標題化合物(165 g，82%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.33 (d, J=1.4 Hz,2H), 4.99 (s, 4H)。

【0150】

製備9

5-氯-6-硝基-1,3-二氫異苯并呋喃

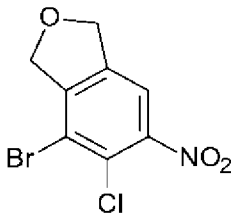


【0151】 在-5℃ - 0℃下，向在-10℃下之5-氯-1,3-二氫異苯并呋喃(110 g，712 mmol)於H_2SO_4 (700 mL)中之溶液中逐滴裝入KNO_3 (64.74 g，640 mmol，0.9當量)於H_2SO_4 (200 mL)中之溶液。在0℃下再攪拌所得混合物30 min，且接著緩慢添加至攪拌冰冷卻之H_2O中。沈澱出之固體藉由過濾收集且用H_2O (3×1 L)洗滌。將濾餅真空乾燥，得到呈淺棕色固體狀之標題化合物(110 g，77%)，其未經進一步純化即用於後續步驟中。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 5.07 - 5.02 (m, 4H)。

【0152】

製備10

4-溴-5-氯-6-硝基-1,3-二氫異苯并呋喃

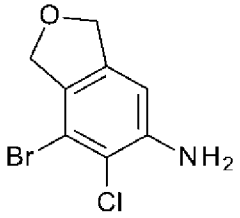


【0153】 在-10℃下，向5-氯-6-硝基-1,3-二氫異苯并呋喃(125 g，626 mmol)於H_2SO_4 (700 mL)中之攪拌溶液中逐份添加1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑啶-2,4-二酮(179.1 g，626.3 mmol，1當量)。在-10℃下攪拌混合物1 h，接著緩慢添加至攪拌冰冷卻之H_2O中。沈澱出之固體藉由過濾收集且用H_2O (3×0.5 L)洗滌。將濾餅真空乾燥且在矽石上(10:1至5:1 Hex/EtOAc)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(83.5 g，47.9%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (d, J=1.1 Hz,1H), 5.19 (dt, J=2.3, 1.1 Hz, 2H), 5.08 (t, 2H)。

【0154】

製備11

7-溴-6-氯-1,3-二氫異苯并呋喃-5-胺



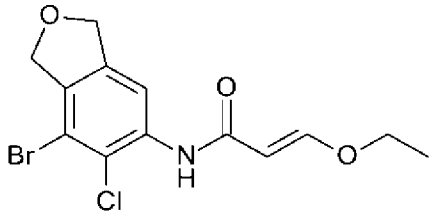
【0155】 在室溫下向4-溴-5-氯-6-硝基-1,3-二氫異苯并呋喃(37.0 g，133 mmol)及NH_4Cl (42.64 g，797.2 mmol，6當量)於EtOH (200 mL)及H_2O (40 mL)中之攪拌混合物中逐份添加Fe (44.52 g，797.2 mmol，6當量)。在80℃下攪拌所得混合物~18 h。熱過濾所得混合物，且濾餅用EtOAc (3×500 mL)洗滌。減壓濃縮濾液，且在矽石(15:1至10:1

Hex/EtOAc)上純化，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(25 g，76%)。MS (ES) *m/z*=248 (M+1)。

【0156】

製備12

N-(7-溴-6-氯-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)-3-乙氧基-丙-2-烯醯胺

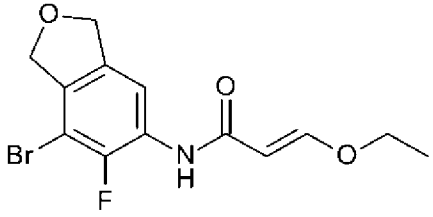


【0157】 在0℃下，向7-溴-6-氯-1,3-二氫異苯并呋喃-5-胺(6.00 g，24.1 mmol)及3-乙氧基丙-2-烯醯氯(4.06 g，30.2 mmol)於THF (50 mL)中的攪拌溶液中逐滴添加吡啶(3.82 g，48.3 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物2 h。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由用PE/EtOAc (5:1)溶離之矽膠管柱層析來純化，得到呈黃色固體狀之產物(6.00 g，66.0%)。MS (ES) *m/z*=346 (M+1)。

【0158】

製備13

N-(7-溴-6-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)-3-乙氧基-丙-2-烯醯胺

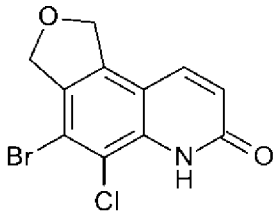


【0159】 7-溴-6-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-5-胺以與製備12之方法類似的方式使用，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(1.4 g，89%)。MS (ES) *m/z*=332 (M+1)。

【0160】

製備14

4-溴-5-氯-3,6-二氫-1H-呋喃并[3,4-f]喹啉-7-酮

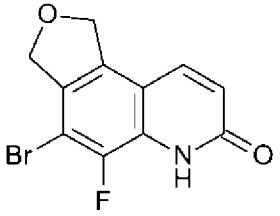


【0161】 在0℃下向H_2SO_4 (20 mL)中之攪拌溶液中逐份添加N-(7-溴-6-氯-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)-3-乙氧基-丙-2-烯醯胺(6.10 g，17.6 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物~18 h。將混合物緩慢添加至攪拌冰冷卻之水(200 mL)中。沈澱出之固體藉由過濾收集且用H_2O (3×100 mL)洗滌。將濾餅真空乾燥，得到呈黃色固體狀之產物(5.00 g，87.0%)。MS (ES) *m/z*=300 (M+1)。

【0162】

製備15

4-溴-5-氟-3,6-二氫-1H-呋喃并[3,4-f]喹啉-7-酮

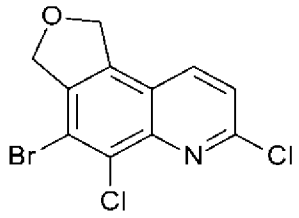


【0163】 N-(7-溴-6-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)-3-乙氧基-丙-2-烯醯胺以類似於對於製備14所描述之方式的方式使用，得到呈茶色固體狀之標題化合物(1.2 g，定量)。MS (ES) *m/z*=284 (M+1)。

【0164】

製備16

4-溴-5,7-二氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉

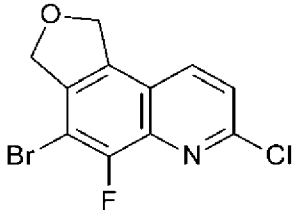


【0165】 在0℃下向4-溴-5-氯-3,6-二氫-1H-呋喃并[3,4-f]喹啉-7-酮(5.00 g，16.6 mmol)於DMF (20 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加$POCl_3$ (9.30 mL，99.8 mmol)。在90℃下攪拌所得混合物2 h。將混合物緩慢添加至攪拌冰冷卻之水(200 mL)中。沈澱出之固體藉由過濾收集且用H_2O (3×100 mL)洗滌。將濾餅真空乾燥，得到呈黃色固體狀之產物(3.50 g，62.7%)。MS (ES) *m/z*=318 (M+1)。

【0166】

製備17

4-溴-7-氯-5-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉

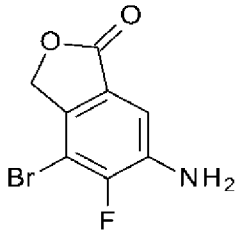


【0167】 向6-溴-5-氯-3-乙硫基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-醇(1.2 g，4.2 mmol)於DCM (40 mL)中攪拌之懸浮液中裝入(氯亞甲基)二甲基氯化亞銨(2.2 g，17 mmol，4當量)，且在室溫攪拌~18 h。反應物用DCM稀釋且用H_2O及鹽水洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至固體，其用少量DCM研磨。濾出固體，且用少量DCM洗滌且風乾，得到批次1。將濾液濃縮且在用EtOAc/己烷(0%至80%)溶離之矽石上純化，得到批次2。將兩個批次合併，得到呈茶色固體狀之標題化合物(1.0 g，78%)。MS (ES) *m/z*=304 (M+1)。

【0168】

製備18

6-胺基-4-溴-5-氟-3H-異苯并呋喃-1-酮

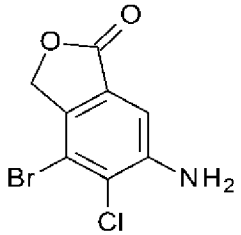


【0169】 向4-溴-5-氟-6-硝基-3H-異苯并呋喃-1-酮(1.11 g，4.02 mmol)於AcOH (4 mL)、H_2O (2 mL)及EtOH (20 mL)中之懸浮液中裝入鐵(1.0 g，18 mmol)，且在70℃下加熱2 h。將反應物冷卻至室溫，分配於DCM與$NaHCO_3$飽和水溶液之間，且經由矽藻土墊過濾。該墊用DCM沖洗，將濾液分配，且有機物經$MgSO_4$乾燥且濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.90 g，91%)。MS (ES) *m/z* = 246 (M-1)。

【0170】

製備19

6-胺基-4-溴-5-氯-3H-異苯并呋喃-1-酮



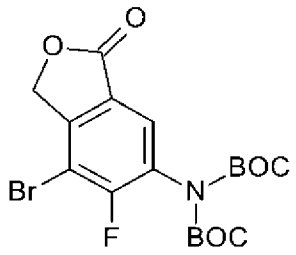
【0171】 向4-溴-5-氯-6-硝基-3H-異苯并呋喃-1-酮(7.98 g，27.3 mmol)於EtOH (200 mL)及H_2O (40 mL)中之混合物中添加NH_4Cl (5.84 g，109 mmol)，隨後添加鐵粉(6.09 g，109 mmol)。在油浴中在80℃下攪拌混合物20 h。混合物經由矽藻土墊過濾且用丙酮洗滌。將濾液濃縮至~50 mL。所得沈澱藉由過濾收集且真空乾燥過夜，得到呈米色固體狀之第一批產物(2.57 g)。將矽藻土混合物攪拌於丙酮/MeOH (2/1)中且過濾。該過程重複兩次。將經合併之濾液濃縮且在60℃下在真空烘箱中乾燥過

夜，得到第二批產物(3.70 g)。將該等批次合併，得到標題化合物(6.27 g，87.5%)。MS (ES) *m/z* = 279 ($M+H_2O+1$)。

【0172】

製備20

N-(7-溴-6-氟-3-側氧基-1H-異苯并呋喃-5-基)-N-三級丁氧羰基-胺基甲酸三級丁酯

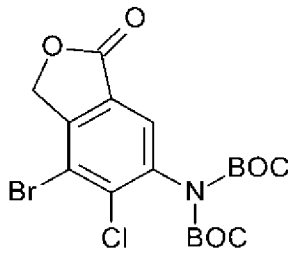


【0173】將6-胺基-4-溴-5-氟-3H-異苯并呋喃-1-酮(36.0 g，146 mmol)、二碳酸二-三級丁酯(100 g，444 mmol)及DMAP (4.50 g，37.0 mmol)於ACN (1,000 mL)中之混合物加熱至回流。在回流30 min之後，使反應混合物冷卻至室溫。減壓移除溶劑，且將殘餘物溶解於DCM (1,000 mL)中，用冰冷10%檸檬酸、$NaHCO_3$飽和水溶液、鹽水洗滌，且接著經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗材料藉由矽膠管柱層析(100% A至100% B；A = 4% MTBE及20% DCM於Hex中，B = 10% MTBE及20% DCM於Hex中)純化，得到標題化合物(36.0 g，55%)。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 1.40 (s, 18H)。

【0174】

製備21

N-(7-溴-6-氯-3-側氧基-1H-異苯并呋喃-5-基)-N-三級丁氧羰基-胺基甲酸三級丁酯

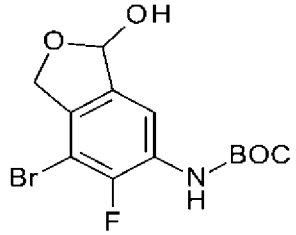


【0175】 6-胺基-4-溴-5-氯-3H-異苯并呋喃-1-酮以與製備20之方法類似的方式使用，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(34.6 g，61%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 1.40 (s, 18H)。

【0176】

製備22

N-(7-溴-6-氟-3-羥基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)胺基甲酸三級丁酯

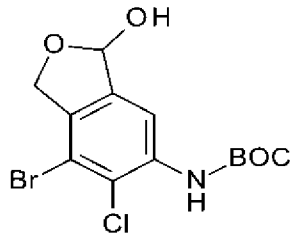


【0177】 歷經2 h，向在-70℃下之N-(7-溴-6-氟-3-側氧基-1H-異苯并呋喃-5-基)-N-三級丁氧羰基-胺基甲酸三級丁酯(36.0 g，80.7 mmol)於DCM (1,600 mL)中之溶液中逐滴添加DIBAL-H (1M於DCM中，245 mL，245 mmol)。在添加之後，在-70℃下攪拌反應混合物1 h。反應物藉由在-70℃下逐滴添加NaOH溶液(1M於H_2O中，164 mL，164 mmol)淬滅。混合物用DCM (1,000 mL)稀釋且攪拌直至室溫。在添加$MgSO_4$ (200 g)之後，攪拌混合物10 min，且接著在室溫下靜置於$MgSO_4$上過夜。混合物經由矽藻土過濾且用含10% MeOH之DCM (1,000 mL)洗滌。將濾液濃縮且藉由矽膠管柱層析(5-40% EtOAc/Hex)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(25.0 g，89%)。MS (ES) *m/z*=346 (M-1)。

【0178】

製備23

N-(7-溴-6-氯-3-羥基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)胺基甲酸三級丁酯

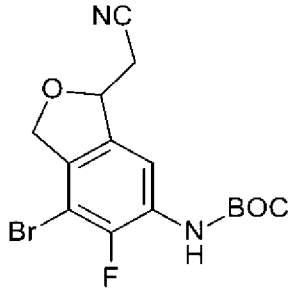


【0179】 N-(7-溴-6-氯-3-側氧基-1H-異苯并呋喃-5-基)-N-三級丁氧羰基-胺基甲酸三級丁酯以與製備22之方法類似的方式使用，得到呈白色固體狀之標題化合物(5.10 g，65.4%)。MS (ES) *m/z*=346 (M-H_2O+1)。

【0180】

製備24

N-[7-溴-3-(氰基甲基)-6-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基]胺基甲酸三級丁酯



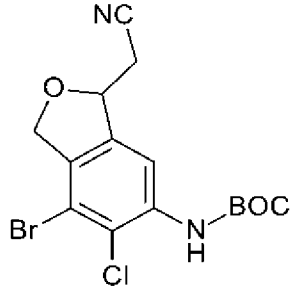
【0181】 向燒瓶中添加N-(7-溴-6-氟-3-羥基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)胺基甲酸三級丁酯(9.70 g，27.9 mmol)、THF (200 mL)、氰基甲基膦酸二乙酯(7.00 mL，42.3 mmol)及Cs_2CO_3 (10.0 g，30.7 mmol)。燒瓶裝配有冷凝器，且將混合物加熱至回流。在3 h之後，使混合物冷卻，且經由矽藻土過濾並用EtOAc沖洗。濃縮經合併之濾液及洗滌液。粗油狀物用EtOAc (500 mL)稀釋，且添加H_2O (500 mL)。將混合物轉移至分液漏斗中，且分離各層。水層用EtOAc (500 mL)反萃取，且經合併之有機層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗材料藉由用5-40% EtOAc/Hex溶離之急驟矽膠管柱層析純化，得到呈白色固體狀之標題化合

物(9.15 g，89%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.52 (s, H), 5.02 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

【0182】

製備25

N-[7-溴-6-氯-3-(氰基甲基)-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基]胺基甲酸三級丁酯

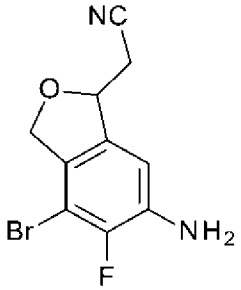


【0183】 N-(7-溴-6-氯-3-羥基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)胺基甲酸三級丁酯以與製備24之方法類似的方式使用，得到呈白色固體狀之標題化合物(3.92 g，72%)。MS (ES) *m/z*=385 (M-1)。

【0184】

製備26

2-(6-胺基-4-溴-5-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-1-基)乙腈



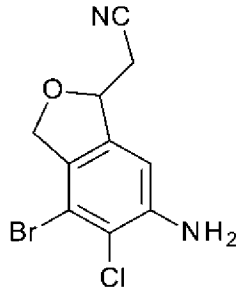
【0185】 向在冰浴中冷卻之N-[7-溴-3-(氰基甲基)-6-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基]胺基甲酸三級丁酯(9.10 g，24.5 mmol)於MeOH (150 mL)中之懸浮液中添加HCl溶液(4M於1,4-二噁烷中，64.0 mL，256 mmol)。在室溫攪拌反應物6 h。使混合物在冰浴中冷卻，首先用2N NaOH溶液且接著用$NaHCO_3$飽和水溶液中和。將混合物濃縮，且收集所得固體並在

60℃下真空乾燥過夜，得到呈白色固體狀之標題化合物(6.10 g，92%)。MS (ES) *m/z*=269 (M-1)。

【0186】

製備27

2-(6-胺基-4-溴-5-氯-1,3-二氫異苯并呋喃-1-基)乙腈

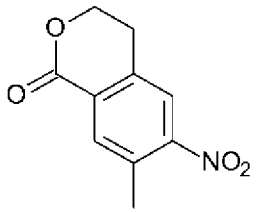


【0187】 N-[7-溴-6-氯-3-(氰基甲基)-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基]胺基甲酸三級丁酯以與製備26之方法類似的方式使用，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(2.64 g，99%)。MS (ES) *m/z*=287 (M+1)。

【0188】

製備28

7-甲基-6-硝基-異吭烷-1-酮



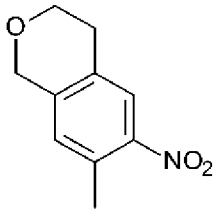
【0189】 在室溫下向3-甲基-4-硝基苯甲酸(70.0 g，386 mmol)及N-乙醯基-L-白胺酸(13.4 g，77.3 mmol)於六氟異丙醇(750 mL)中之攪拌混合物中添加KOAc (37.9 g，386 mmol)及$Pd(OAc)_2$ (8.68 g，38.6 mmol)，隨後添加環氧乙烷(155 mL，386 mmol，1當量，2.5M於THF中)。在N_2下在80℃下攪拌反應混合物8 h。混合物用EtOAc (1,000 mL)稀釋。有機層用鹽水(500 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘

餘物藉由用PE:EtOAc (3:1至1:1)溶離之矽膠管柱層析來純化，得到呈黃色固體狀之產物(56.0 g，52.4%)。MS (ES) *m/z*=249 (M+1)。

【0190】

製備29

7-甲基-6-硝基-異唍烷

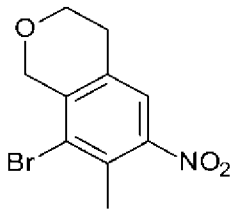


【0191】 在-78℃下在N_2下向7-甲基-6-硝基-異唍烷-1-酮(66.0 g，319 mmol)於THF (800 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加$LiBH_4$ (2M於THF中，400 mL，800 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌3 h。反應物用NH_4Cl飽和水溶液(300 mL)稀釋且用EtOAc (2×600 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。向粗物質2-[2-(羥基甲基)-4-甲基-5-硝基苯基]乙醇(50.0 g，237 mmol)中添加4-甲基苯-1-磺酸(44.8 g，260 mmol)及甲苯(500 mL)。在115℃下加熱所得反應混合物~18 h。使反應物冷卻至室溫。混合物用EtOAc (1,000 mL)稀釋且用鹽水(500 mL)洗滌，接著經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由用PE:EtOAc (3:1至1:1)溶離之矽膠管柱層析來純化，得到呈黃色固體狀之產物(30.0 g，36.3%)。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.82 - 4.74 (m, 2H), 4.02 - 3.96 (m, 2H), 2.96 - 2.82 (m, 2H), 2.5 (s, 3H)。

【0192】

製備30

8-溴-7-甲基-6-硝基-異唍烷

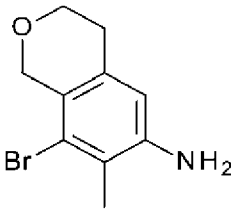


【0193】 在室溫下向7-甲基-6-硝基-異吲烷(30 g，150 mmol)於濃H_2SO_4 (300 mL)中之混合物中逐份添加NBS (32.1 g，180 mmol)。在室溫下攪拌反應物~18 h。將反應混合物倒入冰水(500 mL)中且過濾。濾餅用Na_2CO_3飽和水溶液(2×50 mL)洗滌，接著溶解於EtOAc (500 mL)中，用鹽水(2×50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由用PE:EtOAc (3:1至1:1)溶離之矽膠管柱層析來純化，得到呈黃色固體狀之產物(23.0 g，56.5%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (s, 1H), 4.78 - 4.68 (m, 2H), 4.02 - 3.92 (m, 2H), 2.98 - 2.86 (m, 2H), 2.57 (s, 3H)。

【0194】

製備31

8-溴-7-甲基-異吲烷-6-胺

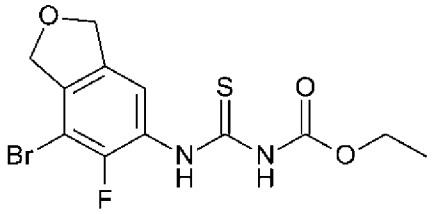


【0195】 在室溫下向8-溴-7-甲基-6-硝基-異吲烷(23.0 g，84.5 mmol)及NH_4Cl (22.6 g，423 mmol)於EtOH (250 mL)及H_2O (50 mL)中之混合物中添加鐵粉(23.6 g，423 mmol)。在80℃下加熱所得反應混合物6 h。將混合物過濾，且濾餅用EtOAc (2×200 mL)洗滌。濾液用EtOAc (100 mL)稀釋，用鹽水(500 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由用PE:EtOAc (2:1至1:2)溶離之矽膠管柱層析純化，得到呈黃色固體狀之產物(17.0 g，83%)。MS (ES) *m/z*=242 (M+1)。

【0196】

製備32

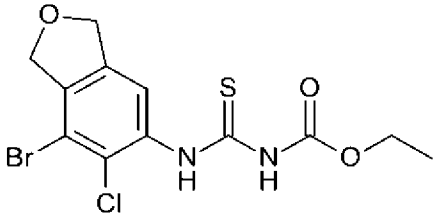
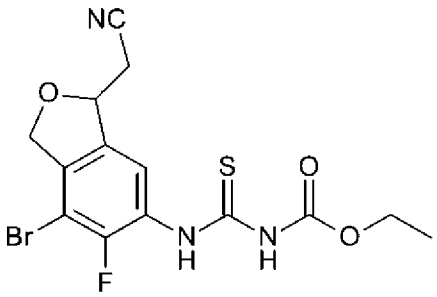
N-[(7-溴-6-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)硫代胺甲醯基]胺基甲酸乙酯

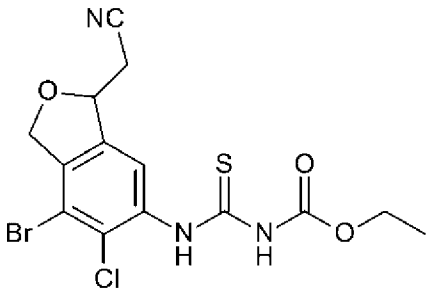
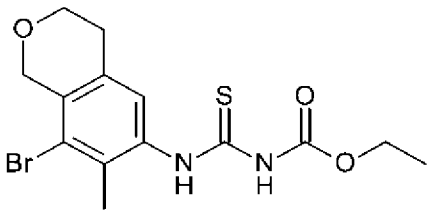


【0197】 經由加料漏斗向7-溴-6-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-5-胺(20.4 g，87.9 mmol)於DCM (550 mL)中之溶液中緩慢裝入異硫氰酸乙氧基羰酯(9.7 mL，82 mmol，0.93當量)，且隨後在室溫下攪拌~4 h。濾出固體。將濾液濃縮，懸浮於DCM (100 mL)及己烷(350 mL)中，且在室溫下攪拌。所得過濾出之固體及現前過濾出之固體在50℃下真空乾燥2 h。將該等批次合併，得到呈白色固體狀之標題化合物(32.6 g，定量)。MS (ES) *m/z*=363 (M+1)。

【0198】 以下表1中之化合物以與製備32所描述類似之方式製備。使用多種方法純化化合物，其對於熟習此項技術者而言應為顯而易見的。

表1：

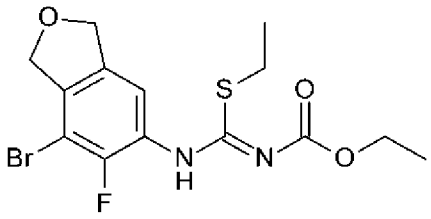
製備	化學名稱	結構	MS (ES) *m/z* (M+1)
33	N-[(7-溴-6-氯-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)硫代胺甲醯基]胺基甲酸乙酯		379
34	N-[[7-溴-3-(氰基甲基)-6-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基]硫代胺甲醯基]胺基甲酸乙酯		402

35	N-[[7-溴-6-氯-3-(氰基甲基)-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基]硫代胺甲醯基]胺基甲酸乙酯		418
36	N-[(8-溴-7-甲基-異唍烷-6-基)硫代胺甲醯基]胺基甲酸乙酯		373

【0199】

製備37

(NZ)-N-[[(7-溴-6-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)胺基]-乙硫基-亞甲基]胺基甲酸乙酯

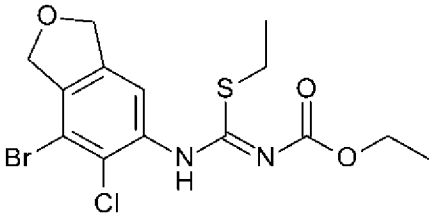
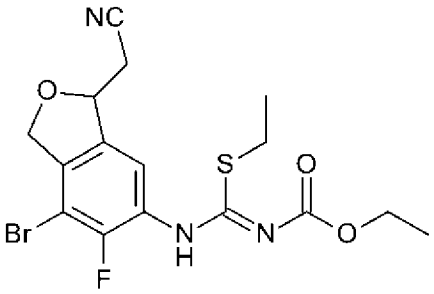
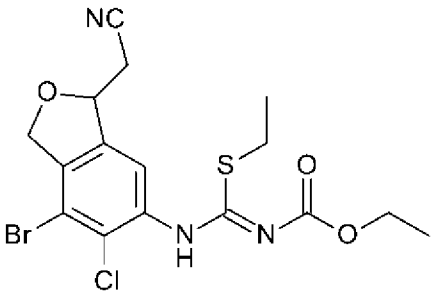
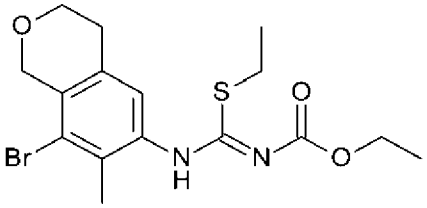


【0200】 向配備有頂置式攪拌器、滴液漏斗及熱電偶之2 L、3頸RBF中裝入N-[(7-溴-6-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)硫代胺甲醯基]胺基甲酸乙酯(32.6 g，89.8 mmol)及丙酮(450 mL)之懸浮液。向此中以若干份添加固體K_2CO_3 (37.2 g，269 mmol，3.00當量)，隨後歷經20 min逐滴添加EtI (7.2 mL，90 mmol，1.0當量)。在室溫下攪拌混合物~18 h。濾出固體，且將濾液濃縮並分配於DCM (500 mL)與H_2O (500 mL)之間。有機物進一步用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物在矽石上(0至30% EtOAc/Hex)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(30.9 g，85.6%)。MS (ES) *m/z*=391 (M+1)。

【0201】 以下表2中之化合物以與對於製備37所描述類似之方式製

備。使用多種方法純化化合物，其對於熟習此項技術者而言應為顯而易見的。

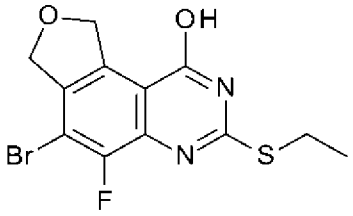
表2：

製備	化學名稱	結構	MS (ES) *m/z* (M+1)
38	(NZ)-N-[[(7-溴-6-氯-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)胺基]-乙硫基-亞甲基]胺基甲酸乙酯		407
39	(NZ)-N-[[[7-溴-3-(氰基甲基)-6-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基]胺基]-乙硫基-亞甲基]胺基甲酸乙酯		430
40	(NZ)-N-[[[7-溴-6-氯-3-(氰基甲基)-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基]胺基]-乙硫基-亞甲基]胺基甲酸乙酯		446
41	(NZ)-N-[[(8-溴-7-甲基-異吭烷-6-基)胺基]-乙硫基-亞甲基]胺基甲酸乙酯		401

【0202】

製備42

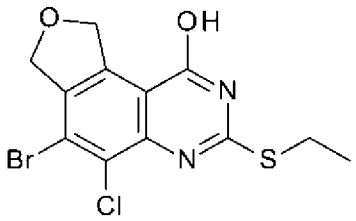
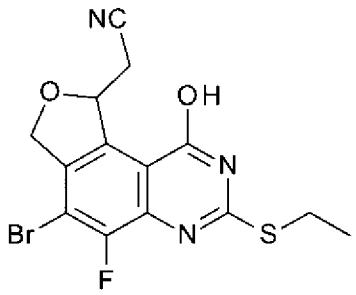
6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-醇

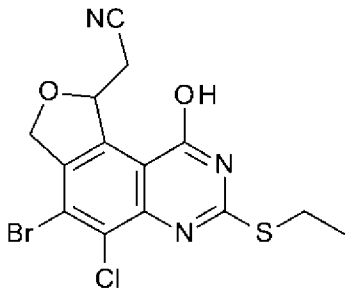
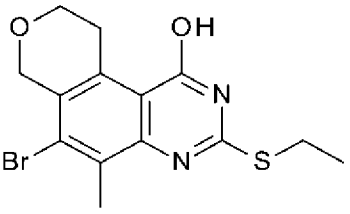


【0203】 2L、4頸RBF配備有頂置式攪拌器、滴液漏斗、N_2入口及熱電偶，且用N_2吹掃。添加NMP (無水，300 mL)。將混合物加熱至175℃。在第二燒瓶中，將(NZ)-N-[[(7-溴-6-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)胺基]-乙硫基-亞甲基]胺基甲酸乙酯(22.63 g，57.83 mmol)及NMP (無水，100 mL)合併，且在N_2下攪拌直至獲得均勻溶液。當第一燒瓶達到175℃時，將第二燒瓶之內含物倒入滴液漏斗中，且逐滴但快速添加至熱NMP中。在30 min之後，關掉加熱，且使反應物冷卻至45℃。緩慢添加H_2O (500 mL)，且在室溫下攪拌混合物1 h。濾出固體，用H_2O (300 mL)沖洗且在50℃下真空乾燥~18 h，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(15.2 g，73%)。MS (ES) *m/z*=363 (M+1)。

【0204】 以下表3中之化合物以與對於製備42所描述類似之方式製備。使用多種方法純化化合物，其對於熟習此項技術者而言應為顯而易見的。

表3：

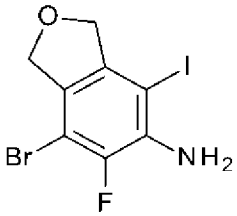
製備	化學名稱	結構	MS (ES) *m/z* (M+1)
43	6-溴-5-氯-3-乙硫基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-醇		361
44	2-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-1-羥基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-9-基)乙腈		382

45	2-(6-溴-5-氯-3-乙硫基-1-羟基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-9-基)乙腈		400
46	6-溴-3-乙硫基-5-甲基-9,10-二氢-7H-哌喃并[4,3-f]喹唑啉-1-醇		355

【0205】

製備47

7-溴-6-氟-4-碘-1,3-二氢異苯并呋喃-5-胺

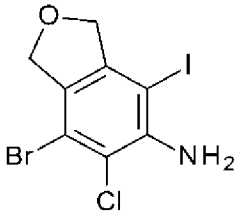


【0206】 在N_2下在50℃下攪拌7-溴-6-氟-1,3-二氢異苯并呋喃-5-胺(15.0 g，64.6 mmol)及NIS (16.0 g，71.1 mmol)於$CHCl_3$ (400 mL)中之混合物~18 h。減壓濃縮所得混合物，且殘餘物藉由用PE/EtOAc (10:1 - 5:1)溶離之矽膠管柱層析來純化，得到呈橙色固體狀之產物(16.0 g，69.2%)。MS (ES) *m/z*=358 (M+1)。

【0207】

製備48

7-溴-6-氯-4-碘-1,3-二氢異苯并呋喃-5-胺

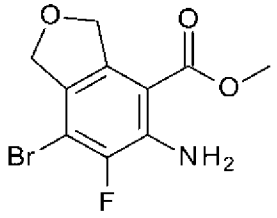


【0208】 7-溴-6-氯-1,3-二氫異苯并呋喃-5-胺以與製備47之方法類似的方式使用，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.19 g，60%)。MS (ES) *m/z*=372 (M+1)。

【0209】

製備49

5-胺基-7-溴-6-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-4-甲酸甲酯

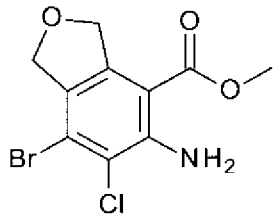


【0210】 在室溫下在CO氛圍下，向7-溴-6-氟-4-碘-1,3-二氫異苯并呋喃-5-胺(1.62 g，4.53 mmol)於MeOH (20 mL)及DMF (20 mL)中的攪拌溶液中添加TEA (1.89 mL，13.6 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (331 mg，0.45 mmol)。在60℃下在CO氛圍(使用CO氣球)下攪拌混合物~18 h。將所得混合物減壓濃縮且用EtOAc (300 mL)稀釋。混合物用H_2O (3×200 mL)、鹽水(200 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由用EtOAc於PE中，20%至40%梯度，以30 min溶離之矽膠管柱層析來純化，得到呈黃色固體狀之產物(1.00 g，76.1%)。MS (ES) *m/z*=290 (M+1)。

【0211】

製備50

5-胺基-7-溴-6-氯-1,3-二氫異苯并呋喃-4-甲酸甲酯

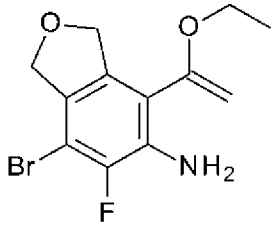


【0212】 7-溴-6-氯-4-碘-1,3-二氫異苯并呋喃-5-胺以與製備49之方法類似的方式使用，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(6.2 g，58%)。MS (ES) *m/z*=306 (M+1)。

【0213】

製備51

7-溴-4-(1-乙氧基乙烯基)-6-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-5-胺

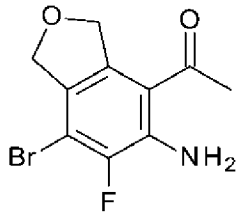


【0214】 在室溫下向7-溴-6-氟-4-碘-1,3-二氫異苯并呋喃-5-胺(6.00 g，16.8 mmol)及三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(22.7 g，62.9 mmol)於DMF (60 mL)中之攪拌混合物中逐份添加$Pd(PPh_3)_4$ (3.88 g，3.34 mmol)。接著在80℃下攪拌反應物~18 h。使混合物冷卻至室溫且用EtOAc (200 mL)萃取。有機層用H_2O (3×50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液，得到產物(5.07 g，定量)，其未經進一步純化即用於後續步驟中。MS (ES) *m/z*=301 (M+1)。

【0215】

製備52

1-(5-胺基-7-溴-6-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-4-基)乙酮



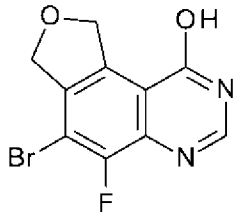
【0216】 在0℃下向7-溴-4-(1-乙氧基乙烯基)-6-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-5-胺(5.00 g，16.6 mmol)於THF (50 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加

含1M HCl之水(50 mL)，接著在室溫下攪拌3 h。所得混合物用EtOAc (100 mL)萃取，且有機層用1M Na_2CO_3水溶液(100 mL)、鹽水(50 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由用PE:EtOAc (3:1至1:1)溶離之矽膠管柱層析來純化，得到呈黃色固體狀之產物(2.00 g，44.1%)。MS (ES) *m/z*=274 (M+1)。

【0217】

製備53

6-溴-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-醇

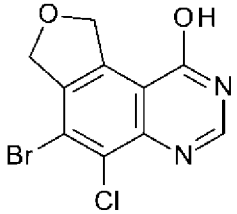


【0218】 在160℃下在N_2下攪拌5-胺基-7-溴-6-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-4-甲酸甲酯(6.00 g，20.7 mmol)及甲醯胺(48.0 mL，1,200 mmol)之混合物12 h。使混合物冷卻至室溫且在0℃下用H_2O (300 mL)稀釋。沈澱出之固體藉由過濾收集且用H_2O (3×50 mL)洗滌。將固體真空乾燥，得到呈棕色固體狀之產物(5.2 g，88.1%)。MS (ES) *m/z*=285 (M+1)。

【0219】

製備54

6-溴-5-氯-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-醇



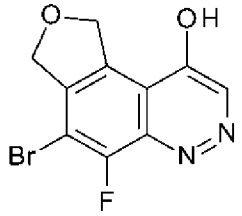
【0220】 5-胺基-7-溴-6-氯-1,3-二氫異苯并呋喃-4-甲酸甲酯以與製備53之方法類似的方式使用，得到呈黑色固體狀之標題化合物(3.5 g，

58%)。MS (ES) *m/z*=301 (M+1)。

【0221】

製備55

4-溴-5-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]哚啉-9-醇

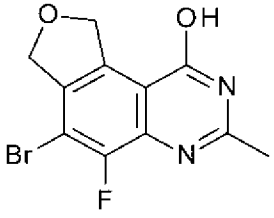


【0222】 在室溫下向1-(5-胺基-7-溴-6-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-4-基)乙酮(2.00 g，7.30 mmol)於TFA (40 mL)中之攪拌混合物中添加$NaNO_2$ (0.600 g，8.76 mmol)，且在70℃下攪拌2 h。使反應物冷卻至室溫且接著減壓濃縮，添加H_2O (100 mL)，且所得混合物用EtOAc (2×100 mL)萃取，經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液，且殘餘物藉由用DCM:MeOH (10:1)溶離之矽膠管柱層析純化，得到呈黃色固體狀之產物(1.20 g，57.7%)。MS (ES) *m/z*=285 (M+1)。

【0223】

製備56

6-溴-5-氟-3-甲基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-醇



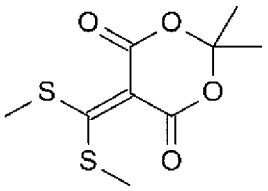
【0224】 在N_2下在100℃下加熱5-胺基-7-溴-6-氟-1,3-二氫-2-苯并呋喃-4-甲酸甲酯(350 mg，1.21 mmol)及ACN (594 mg，14.5 mmol)於含4M HCl之1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌混合物。在100℃下在N_2下攪拌所

得混合物~18 h。混合物用H_2O (100 mL)稀釋且用EtOAc (2×50 mL)萃取。減壓濃縮有機層，得到呈黃色固體狀之產物(290 mg，80.4%)。MS (ES) *m/z*=299 (M+1)。

【0225】

製備57

5-[雙(甲基氫硫基)亞甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮

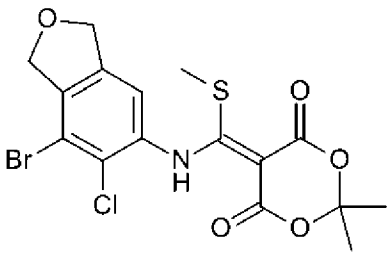


【0226】向米氏酸(Meldrum's acid) (20 g，138.76 mmol)及TEA (42.13 g，416.30 mmol，3當量)於DMSO (100 mL)中之攪拌混合物中添加CS_2 (15.85 g，208.15 mmol，1.5當量)。在室溫下在N_2下攪拌所得混合物3 h。在0℃下逐滴添加CH_3I (59.09 g，416.30 mmol，3當量)。使溫度升溫至室溫，且攪拌反應物~18 h。所得混合物用EtOAc (1,000 mL)稀釋，用H_2O (2×200 mL)、接著鹽水(200 mL)洗滌，且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物在用PE:EtOAc (4:1至2:1)溶離之矽石上純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(23 g，67%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.64 (s, 6H), 1.68 (s, 6H)。

【0227】

製備58

5-[[(7-溴-6-氯-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)胺基]-甲基氫硫基-亞甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮

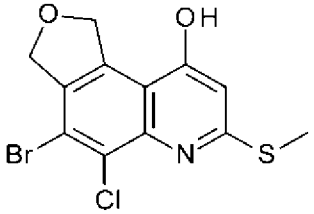


【0228】 在80℃下加熱5-[雙(甲基氫硫基)亞甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(16.49 g，66.40 mmol，1.1當量)及7-溴-6-氯-1,3-二氫異苯并呋喃-5-胺(15 g，60 mmol，1當量)於甲苯(150 mL)中之攪拌混合物2天。減壓濃縮反應混合物，且殘餘物藉由用10:1 PE:EtOAc (250 mL)研磨純化。固體藉由過濾收集且真空乾燥，得到呈棕色固體狀之標題化合物(20 g，73%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.97 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.67 (s, 6H)。

【0229】

製備59

4-溴-5-氯-7-甲基氫硫基-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-9-醇

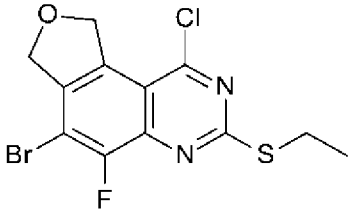


【0230】 在180℃下攪拌5-[[(7-溴-6-氯-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)胺基]-甲基氫硫基-亞甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(18 g，40 mmol，1當量)於二苯醚(200 mL)中之溶液1 h。使反應物冷卻至室溫，接著用PE (500 mL)稀釋且在室溫下攪拌20 min。過濾之後，濾餅用PE (2×50 mL)洗滌且減壓乾燥，得到呈黃色固體狀之標題化合物(11.3 g，81%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ES) *m/z*=346 (M+1)。

【0231】

製備60

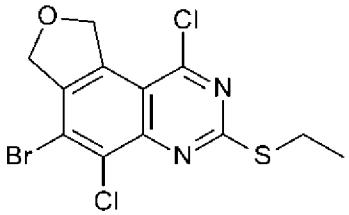
6-溴-1-氯-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉

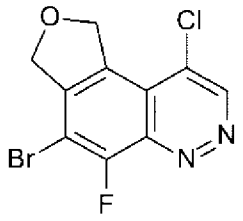
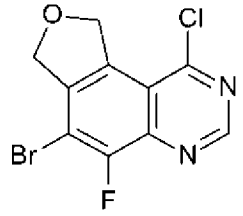
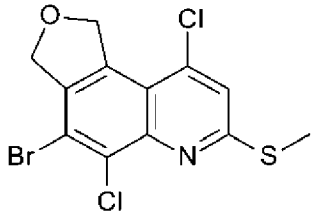
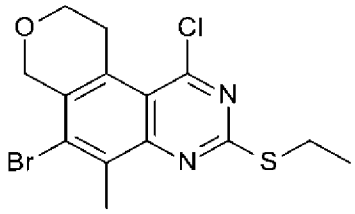


【0232】 向配備有滴液漏斗、熱電偶及頂置式攪拌器之5 L 3頸RBF中裝入DMF (50 mL，646 mmol，4當量)於DCM (1,000 mL)中之溶液，且置於冰/水浴中並冷卻至~4℃。歷經~40 min經由加料漏斗逐滴添加草醯氯(50.0 mL，576 mmol，4當量)。當完成添加時，在~4℃下攪拌反應物15 min。以若干份將固體6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-醇(50.4 g，140 mmol)添加至反應混合物中，且在~4℃下攪拌所得懸浮液30 min。移除冰浴，且使反應物升溫至室溫並攪拌1 h。接著添加H_2O (1 L)，且攪拌混合物15 min。分配混合物，且有機層用鹽水(1 L)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物在用DCM/Hex (60%至90%)溶離之矽石上純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(45.1 g，89%)。MS (ES) *m/z*=363 (M+1)。

【0233】 以下表4中之化合物以與對於製備60所描述類似之方式製備。使用多種方法純化化合物，其對於熟習此項技術者而言應為顯而易見的。

表4：

製備	化學名稱	結構	MS (ES) *m/z* (M+1)
61	6-溴-1,5-二氯-3-乙硫基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉		379

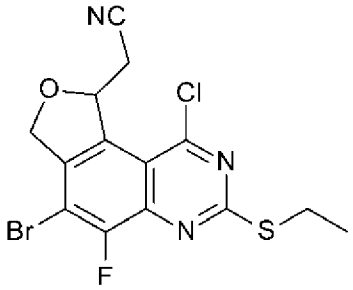
62	4-溴-9-氯-5-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]啐啉		303
63	6-溴-1-氯-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉		303
64[a]	4-溴-5,9-二氯-7-甲基氫硫基-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉		366
65	6-溴-1-氯-3-乙硫基-5-甲基-9,10-二氫-7H-哌喃并[4,3-f]喹唑啉		375

[a]在移除冰浴之後，在37℃下加熱反應物~24 h。

【0234】

製備66

2-(6-溴-1-氯-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-9-基)乙腈



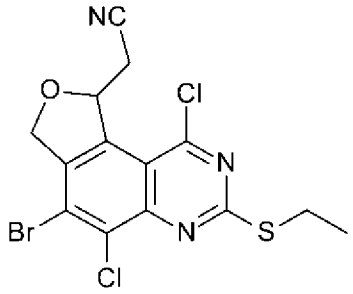
【0235】 向DMF (60 mL)及$POCl_3$ (50.00 mL，538 mmol)之溶液中逐份添加2-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-1-羥基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-9-基)乙腈(4.6 g，12 mmol)。在油浴中在90℃下加熱混合物1 h。將反應混合物冷卻至室溫，且接著在攪拌下緩慢添加至冰-水混合物中。所得固體

藉由過濾收集，用冷水洗滌且在55℃下在真空烘箱中乾燥過夜，得到呈淺棕色固體狀之標題化合物(4.5 g，75%)。MS (ES) *m/z*=402 (M+1)。

【0236】

製備67

2-(6-溴-1,5-二氯-3-乙硫基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-9-基)乙腈

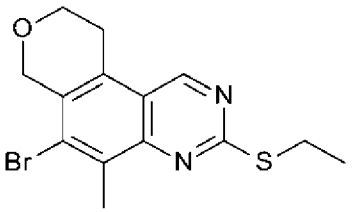


【0237】 2-(6-溴-5-氯-3-乙硫基-1-羥基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-9-基)乙腈以與製備66之方法類似的方式使用，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(0.9 g，81%)。MS (ES) *m/z*=418 (M+1)。

【0238】

製備68

6-溴-3-乙硫基-5-甲基-9,10-二氫-7H-哌喃并[4,3-f]喹唑啉



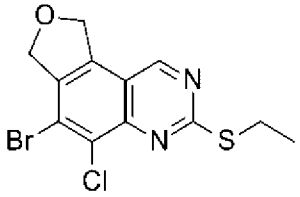
【0239】 6-溴-1-氯-3-乙硫基-5-甲基-9,10-二氫-7H-哌喃并[4,3-f]喹唑啉(1.10 g，2.94 mmol)及TMEDA (500 mg，4.30 mmol)於THF (20 mL)中之混合物用氬氣吹掃。添加Pd(ddpf)Cl_2·DCM錯合物(120 mg，0.144 mmol)及$NaBH_3CN$ (280 mg，4.46 mmol)。反應混合物再次用氬氣吹掃且加熱至45℃。在2 h之後，使反應混合物冷卻至室溫且用EtOAc稀釋，用NH_4Cl飽和水溶液、鹽水洗滌，且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾混合物且減

壓濃縮。殘餘物藉由用EtOAc於己烷中(0至40%)溶離之矽膠管柱層析來純化，得到呈黃色固體狀之產物(998 mg，定量)。MS (ES) *m/z*=339 (M+1)。

【0240】

製備300

6-溴-5-氯-3-乙硫基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉

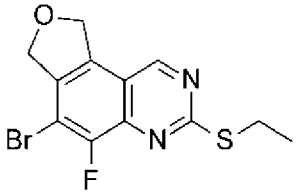


【0241】 6-溴-1,5-二氯-3-乙硫基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉以與製備68之方法類似的方式使用，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.38 g，51%)。MS (ES) *m/z*=345,347 (M+1, Br)。

【0242】

製備301

6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉

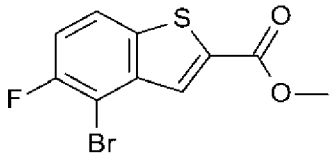


【0243】 6-溴-1-氯-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉以與製備68之方法類似的方式使用，得到標題化合物(1.00 g，92%)。MS (ES) *m/z*=329,331 (M+1, Br)。

【0244】

製備69

4-溴-5-氟-苯并噻吩-2-甲酸甲酯

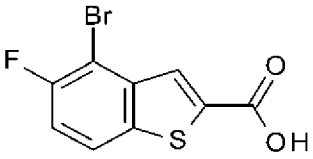


【0245】 硫乙醇酸甲酯(0.18 mL，2.0 mmol，1當量)於THF (5 mL)中之溶液用N_2沖洗，且在室溫下裝入含NaH (60質量%)之礦物油(0.101 g，2.53 mmol，1.24當量)。觀測到氣體釋放，且在燒瓶中形成沈澱。在室溫下攪拌反應物20 min。歷經~2 min經由注射器緩慢添加2-溴-3,6-二氟苯甲醛(0.475 g，2.04 mmol)於THF (5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應物9 h。添加額外硫乙醇酸甲酯(0.1 mL，1 mmol，0.5當量)及含氫化鈉(60質量%)之礦物油(0.050 g，1.3 mmol，0.6當量)，且在室溫下繼續攪拌~18 h。混合物用EtOAc稀釋且用NH_4Cl飽和水溶液及鹽水洗滌。有機物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物在用2% MTBE/Hex溶離之矽石上純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.346 g，59%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 - 8.19 (dd, J= 4.49, 8.9 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.62 (t, J= 9.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H)。

【0246】

製備70

4-溴-5-氟-苯并噻吩-2-甲酸



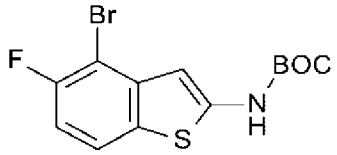
【0247】 向4-溴-5-氟-苯并噻吩-2-甲酸甲酯(19.2 g，66.4 mmol，1當量)於MeOH (130 mL)及THF (130 mL)中之溶液中裝入5N NaOH (66 mL，330 mmol，5當量)，且在室溫下攪拌40 min。將混合物濃縮，且添加H_2O (500 mL)。用5N HCl將pH調整至~2。混合物用EtOAc (2×500 mL)

萃取，且經合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。將固體在50℃下真空乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(17.6 g，96%)。MS (ES) *m/z*=229 (M-1-CO_2)。

【0248】

製備71

N-(4-溴-5-氟-苯并噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯

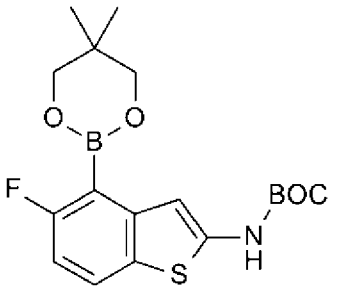


【0249】 向4-溴-5-氟-苯并噻吩-2-甲酸(1.5 g，5.5 mmol)於三級丁醇(30 mL)中之溶液中裝入TEA (1.5 mL，11 mmol，2.0當量)及二苯基磷醯基疊氮化物(1.5 mL，6.9 mmol，1.3當量)，且在95℃下加熱1 h。冷卻混合物且濃縮。殘餘物在用MTBE/Hex (4%至20%)溶離之矽石上純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.987 g，52%)。MS (ES) *m/z*=290 (M+1)。

【0250】

製備72

N-[4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼環己烷-2-基)-5-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯



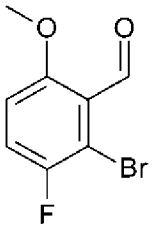
【0251】 向N-(4-溴-5-氟-苯并噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯(3.08 g，8.90 mmol)及雙(新戊基二醇基)二硼(4.02 g，17.8 mmol，2當量)以及

KOAc (2.62 g，26.7 mmol，3當量)於1,4-二噁烷(70 mL，819.9 mmol)中之混合物鼓泡通入N_2持續20 min。向混合物中添加Pd(ddpf)Cl_2 (0.69 g，0.90 mmol，0.1當量)。反應物經音波處理3 min，接著經歷真空/N_2再充填循環(3×)，且在100℃下加熱3 h。使混合物冷卻至室溫，經由矽藻土過濾，且用1:4 EtOAc/Hex沖洗。將濾液濃縮，且殘餘物在矽石(0-40% MTBE/Hex)上純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(2.95 g，87%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 - 10.79 (bs, 1H), 7.84 - 7.74 (dd, *J*=5.07, 8.59, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 3.89 (bs, 4H), 1.49 (s, 10H), 1.03 (s, 6H)。

【0252】

製備73

2-溴-3-氟-6-甲氧基-苯甲醛



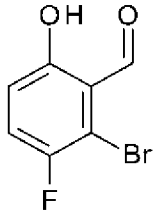
【0253】 在配備有熱電偶、滴液漏斗及冷凝器之2L 3頸RBF中，歷經~15 min，向2-溴-3,6-二氟-苯甲醛(95.0 g，430 mmol)於MeOH (850 mL)之溶液中逐滴裝入含NaOMe (30質量%)之MeOH (95 mL，475 mmol，1.1當量)，且在60℃下攪拌5 h。將反應物冷卻至室溫。

【0254】 在攪拌同時，將反應混合物緩慢倒入H_2O (2 L)中。燒瓶中形成厚沈澱。在室溫下攪拌混合物15 min且過濾。使濾餅在50℃下真空乾燥~18 h，得到呈白色固體狀之標題化合物(75.4 g，75%)。MS (ES) *m/z*=232 (M+1)。

【0255】

製備74

2-溴-3-氟-6-羥基-苯甲醛

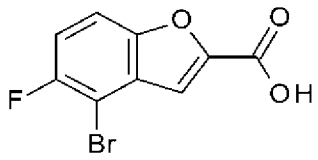


【0256】 向配備有溫度計、頂置式攪拌器及滴液漏斗之3頸2 L RBF中裝入2-溴-3-氟-6-甲氧基-苯甲醛(79.2 g，340 mmol)於DCM (700 ml)中之溶液。將燒瓶置於乾冰/丙酮浴中且冷卻至-76℃。以保持內部溫度低於-70℃之此類速率逐滴添加BBr_3 (1.0 M於DCM中，340 mL，340 mmol，1當量)。在乾冰/丙酮浴中攪拌反應物15 min，接著移除冰浴，且在室溫下攪拌反應物~18 h。將反應燒瓶置於冰/水浴中。一旦內部溫度穩定在~2.5℃，則經由加料漏斗逐滴添加H_2O (250 mL)。移除冰浴，且使反應物達到室溫且再攪拌15 min。分配反應混合物，且水相用DCM (200 mL)及鹽水(100 mL)處理，並再次分配。經合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至茶色固體。添加己烷(250 mL)，且攪拌漿液30 min。濾出固體，濾液在靜置後沈澱出額外固體，將其過濾且與先前過濾出之固體合併(批次1)。使經合併之批次在50℃下真空乾燥過夜。將濾液濃縮且在矽石(5%至30% DCM/Hex)上純化，得到更多產物(批次2)。將兩個批次合併，得到呈白色固體狀之標題化合物(66.7 g，90%)。GCMS (EI) *m/z*=219 $(M)^+$。

【0257】

製備75

4-溴-5-氟-苯并呋喃-2-甲酸

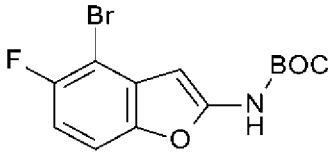


【0258】 在配備有頂置式攪拌器、熱電偶之2 L 3頸RBF中，向2-溴-3-氟-6-羥基-苯甲醛(64.45 g，294.3 mmol)於DMF (600 mL，7,760 mmol)中之溶液中裝入K_2CO_3 (89.5 g，648 mmol，2.2當量)、NaI (8.83 g，58.9 mmol，0.2當量)及溴乙酸乙酯(36 mL，324.2 mmol，1.1當量)，且在70℃下加熱~18 h。使溫度升高至120℃持續4 h。將反應物冷卻至~45℃，接著移除供熱，且使反應物冷卻。當內部溫度達到~45℃時，燒瓶中形成厚沈澱。經由加料漏斗以緩慢物料流添加H_2O (1 L)，得到幾乎均勻的混合物。用濃HCl將pH調整至~3，且在室溫下攪拌混合物30 min。濾出固體，用H_2O (500 mL)沖洗且在50℃下真空乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(52.4 g，69%)。MS (ES), *m/z*=212 (M-1-CO_2)。

【0259】

製備76

N-(4-溴-5-氟-苯并呋喃-2-基)胺基甲酸三級丁酯

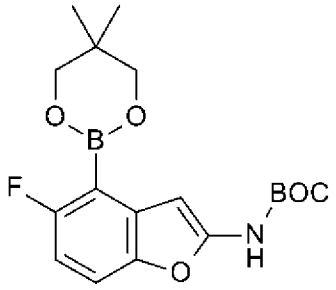


【0260】 4-溴-5-氟-苯并呋喃-2-甲酸以與製備71之方法類似的方式使用，且接著產物在用MTBE/Hex (5%至30%)溶離之矽石上純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(29.1 g，35%)，MS (ES), *m/z*=274 (M+1-*t*Bu)。

【0261】

製備77

N-[4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼環己烷-2-基)-5-氟-苯并呋喃-2-基]胺基甲酸三級丁酯

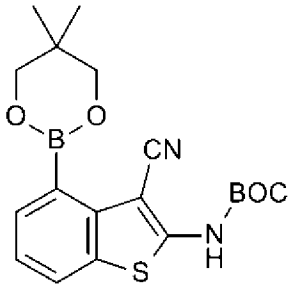


【0262】 N-(4-溴-5-氟-苯并呋喃-2-基)胺基甲酸三級丁酯以與製備72之方法類似的方式使用，得到呈淺茶色固體狀之標題化合物(21.3 g，71%)。MS (ES), *m/z*=240 (M+1, 觀測到硼酸之質量)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.74 (bs, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.82 (dd, *J*=5.1, 8.8 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J*=8.8, 9.5 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 3.81 (s, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.03 (s, 6H)。

【0263】

製備78

N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼環己烷-2-基)苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯



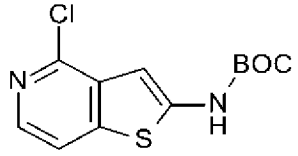
【0264】 向N-(4-溴-3-氰基-苯并噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯(美國專利申請公開案US 2021/0179633 A1，製備7) (19.0 g，53.8 mmol)、雙(新戊基二醇基)二硼(18.2 g，80.6 mmol)及KOAc (15.8 g，161 mmol)於1,4-二噁烷(350 mL)中之混合物中鼓泡通入N_2持續40 min。添加Pd-117

(3.93 g，5.38 mmol)，且在95℃下加熱所得混合物1.5 h。將反應物冷卻，經由矽藻土過濾且用DCM沖洗。將濾液濃縮，且殘餘物在用EtOAc/Hex (10-50%)溶離之矽石上純化，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(11.7 g，56%)。MS (ES), *m/z*=317 (M-1, 觀測到硼酸之質量)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 7.95 (dd, *J*= 1.0, 8.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J*= 1.0, 7.2 Hz, 1H), 7.31 (t, *J*= 7.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 4H), 1.53 (s, 9H), 1.04 (s, 6H)。

【0265】

製備79

N-(4-氯噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯

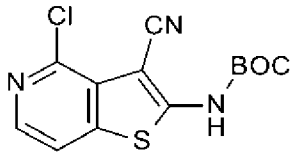


【0266】 向4-氯噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲酸(78 g，365.1 mmol)於*t*-BuOH (1,500 mL)中之懸浮液中添加TEA (155 mL，1,110 mmol)及二苯基磷醯基疊氮化物(100 g，356.1 mmol)。攪拌混合物且加熱至~80℃。在14 h之後，使反應物冷卻至室溫，且使固體沈降。傾析固體上方之液體，且濾出固體並用DCM沖洗。將濾液及傾析溶液合併且濃縮。粗材料在用MTBE/Hex (10-50%)溶離之矽石上純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(65 g，58.3%)。MS (ES) *m/z*=285 (M+1)。

【0267】

製備80

N-(4-氯-3-氰基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯

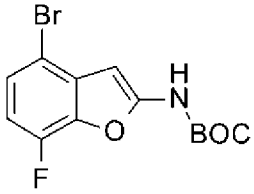


【0268】 含N-(4-氯噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯(5.0 g，18 mmol)之THF (120 mL)用冰/水浴冷卻。以穩定速率全部一次性逐滴添加CSI (4.7 mL，53 mmol)，且在N_2下攪拌。在1.5 h之後，將冷反應混合物轉移至加料漏斗中且歷經14 min時段逐滴添加至於冰浴中之冷DMF (125 mL)中。添加之後，移除冰浴，且在室溫下攪拌反應物1 h。反應物用EtOAc稀釋，且用鹽水及$NaHCO_3$飽和水溶液洗滌。水層用EtOAc (2×)萃取，且經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥。蒸發溶劑，且在N_2物料流上蒸發含有DMF之油，得到棕色固體。將EtOH (25 mL)添加至固體中，且其經音波處理，過濾，且固體用DCM沖洗且風乾，得到呈白色固體狀之產物(2.2 g，37%)。MS (ES) *m/z*=310 (M+1)。

【0269】

製備227

N-(4-溴-7-氟-苯并呋喃-2-基)胺基甲酸三級丁酯



【0270】 4-溴-7-氟-苯并呋喃-2-甲酸乙酯。將6-溴-3-氟-2-羥基-苯甲醛(2.9 g，13 mmol)與碳酸鉀(2.0 g，14 mmol)及碘化鈉(0.40 g，2.7 mmol)合併於DCM (45 mL)中。添加溴乙酸乙酯(1.6 mL，14 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物過夜。添加碳酸鉀(2.0 g，14 mmol)。在120℃下攪拌反應混合物3 h且冷卻至室溫。反應混合物用水(60 mL)稀釋，攪拌30 min，且過濾所得固體。固體用水洗滌且在真空烘箱(40℃)中乾燥，得

到呈淺茶色固體狀之4-溴-7-氟-苯并呋喃-2-甲酸乙酯(1.2 g，32%)。MS (ES) *m/z*=287,289 (M+1, Br)。

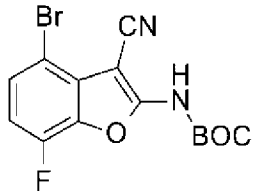
【0271】 4-溴-7-氟-苯并呋喃-2-甲酸。4-溴-7-氟-苯并呋喃-2-甲酸乙酯以與製備70之方法類似的方式使用，得到呈白色固體狀之4-溴-7-氟-苯并呋喃-2-甲酸(0.97 g，90%)。MS (ES) *m/z*=256,258 (M-1,Br)。

【0272】 N-(4-溴-7-氟-苯并呋喃-2-基)胺基甲酸三級丁酯。4-溴-7-氟-苯并呋喃-2-甲酸以與製備79之方法類似的方式使用，得到標題化合物(0.42 g，66%)。MS (ES) *m/z*=328,330 (M-1,Br)。

【0273】

製備228

N-(4-溴-3-氰基-7-氟-苯并呋喃-2-基)胺基甲酸三級丁酯

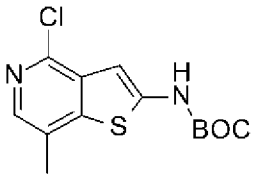


【0274】 N-(4-溴-7-氟-苯并呋喃-2-基)胺基甲酸三級丁酯以與製備80之方法類似的方式使用，得到標題化合物(1.75 g，63%)。MS (ES) *m/z*=354,356 (M+1,Br)。

【0275】

製備229

N-(4-氯-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯



【0276】 4-氯-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲酸甲酯。將2,4-二氯-5-甲基-吡啶-3-甲醛(7.25 g，38.2 mmol)、碳酸鉀(10.5 g，76.0 mmol)及

DMF (127 mL)合併，在70℃下加熱過夜，且冷卻至室溫。將反應混合物添加至水(500 mL)中且過濾。固體用水沖洗且乾燥，得到呈白色固體狀之4-氯-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲酸甲酯(8.30 g，90%)。MS (ES) *m/z*=242 (M+1)。

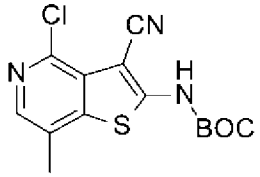
【0277】 4-氯-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲酸。4-氯-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲酸甲酯以與製備70之方法類似的方式使用，得到呈白色固體狀之4-氯-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲酸(6.5 g，84%)。MS (ES) *m/z*=228 (M+1)。

【0278】 N-(4-氯-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯。4-氯-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲酸以與製備79之方法類似的方式使用，得到標題化合物(0.83 g，63%)。MS (ES) *m/z*=299 (M+1)。

【0279】

製備230

N-(4-氯-3-氰基-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯

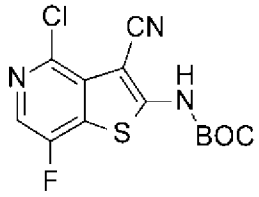


【0280】 N-(4-氯-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯以與製備80之方法類似的方式使用，得到標題化合物(0.542 g，31%)。MS (ES) *m/z*=324 (M+1)。

【0281】

製備231

N-(4-氯-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯



【0282】 N-(3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯。將2-(4-氯-5-氟吡啶-3-基)乙腈(11.8 g，56.1 mmol)於DMF (112 mL)中之溶液冷卻至0℃。添加三級丁醇鉀(7.00 g，61.1 mmol)。在15 min之後，逐滴添加異硫氰酸乙氧基羰酯(7.45 mL，61.8 mmol)。使反應混合物緩慢升溫至室溫過夜。將反應混合物倒入冰/水混合物(1.5 L)中，攪拌直至所有冰融化，且經由矽藻土過濾。固體在真空烘箱(60℃)中乾燥過夜，且自矽藻土分離，得到呈固體狀之N-(3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯(11.9 g，79%)。MS (ES) *m/z*=266 (M+1)。

【0283】 2-胺基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈。將N-(3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯(11.9 g，44.4 mmol)於DMSO (90 mL)中之懸浮液冷卻至0℃。歷經15 min逐滴添加NaOH (5 M於水中，90 mL)。將反應混合物加熱至105℃持續1 h，接著冷卻至室溫。將反應混合物倒入冰/水混合物(1.8 L)中，攪拌直至所有冰融化，且經由矽藻土過濾。固體在真空烘箱(50℃)中乾燥過夜，且自矽藻土分離，得到粗2-胺基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈。

【0284】 N-(3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯。將粗2-胺基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(8.6 g，44.4 mmol)、DCM (90 mL)、DMF (90 mL)及N,N-二異丙基乙胺(15.5 mL，88.9 mmol)之混合物冷卻至0℃。添加4-二甲基胺基吡啶(0.54 g，4.42 mmol)及二碳酸二-三級丁酯(14.6 g，66.7 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2 h。減壓移除溶劑，且剩餘材料用DCM (400 mL)及5%檸檬酸水溶液(250 mL)稀

釋。水相用DCM洗滌兩次。經合併之有機相用$NaHCO_3$飽和水溶液洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到呈棕色固體狀之N-(3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯(7.5 g，58%)。MS (ES) *m/z*=294 (M+1)。

【0285】 N-(3-氰基-7-氟-5-氧離子基-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-鎓-2-基)胺基甲酸三級丁酯。將3-氯過氧基苯甲酸(9.00 g，40.2 mmol)添加至N-(3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯(7.85 g，26.8 mmol)於DCM (180 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應混合物過夜，接著冷卻至0℃持續~15 min。固體藉由過濾收集且在真空烘箱(60℃)中乾燥。濾液用MeOH及矽膠稀釋，濃縮，且殘餘物在用0-6% MeOH於DCM中溶離之矽石上純化。將含有所需材料之溶離份與來自過濾之固體合併且濃縮，得到呈灰白色固體狀之N-(3-氰基-7-氟-5-氧離子基-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-鎓-2-基)胺基甲酸三級丁酯(7.26 g，88%)。MS (ES) *m/z*=310 (M+1)。

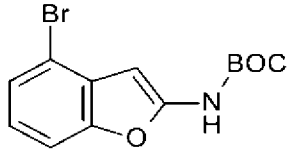
【0286】 N-(4-氯-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯。將N-(3-氰基-7-氟-5-氧離子基-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-鎓-2-基)胺基甲酸三級丁酯(5.27 g，17.0 mmol)於1,2-二氯乙烷(34 mL)中之懸浮液冷卻至0℃。逐滴添加磷醯氯(32 mL，344 mmol)於1,2-二氯乙烷(34 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物30 min，在45℃下攪拌90 min，且冷卻至室溫。反應混合物用1,2-二氯乙烷(100 mL)稀釋，且添加至$NaHCO_3$飽和水溶液(500 mL)、NaOH (5 M於水中，40 mL)及冰之混合物中。將固體$NaHCO_3$添加至攪拌混合物中以維持pH ~6 - 7。一旦鼓泡停止，分離各相。水相用DCM萃取3×。經合併之有機相經$MgSO_4$乾燥且過濾。濾液用

MeOH及矽膠稀釋，濃縮，且殘餘物在用50-100% DCM於己烷中溶離之矽石上純化。將含有所需材料之溶離份濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物(3.87 g，69%)。MS (ES) *m/z*=328 (M+1)。

【0287】

製備81

N-(4-溴苯并呋喃-2-基)胺基甲酸三級丁酯

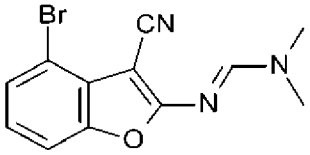


【0288】 4-溴苯并呋喃-2-甲酸以與製備71之方法類似的方式使用，得到標題化合物(6.48 g，50%)。MS (ES) *m/z*=310 (M-1)。

【0289】

製備82

N'-(4-溴-3-氰基-苯并呋喃-2-基)-N,N-二甲基-甲脒



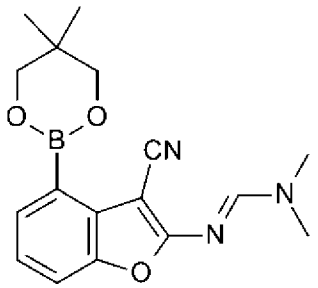
【0290】 向RBF中添加N-(4-溴苯并呋喃-2-基)胺基甲酸三級丁酯(6.48 g，20.8 mmol)及THF (0.3 M，69.2 mL)。將溶液在N_2下冷卻至-78℃，且歷經5 min緩慢添加CSI (6.0 mL，68.5 mmol，3.3當量)。攪拌反應物30 min，接著在室溫下經由導管將其轉移至攪拌DMF (100 mL)中，且用THF沖洗。在室溫下攪拌反應混合物16 h。接著，使反應物在冰浴中冷卻，且緩慢添加$NaHCO_3$飽和水溶液(~160 mL)直至發泡消退，接著混合物用EtOAc稀釋。有機相用$NaHCO_3$飽和水溶液(2×)、鹽水(3×)洗滌，且經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。將所得材料與EtOAc混合以使固體鬆散

開。添加己烷，且混合物經音波處理以破碎較大凝塊。濾出固體，用20% EtOAc/己烷沖洗且真空乾燥，得到呈淺綠色固體狀之標題化合物(3.39 g，55.9%)，MS (ES) *m/z*=292 (M+1)。

【0291】

製備83

N'-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼環己烷-2-基)苯并呋喃-2-基]-N,N-二甲基-甲脒

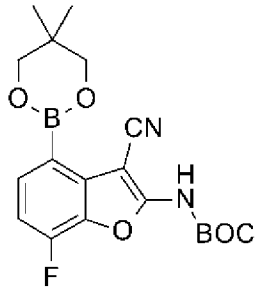


【0292】 向RBF中添加N'-(4-溴-3-氰基-苯并呋喃-2-基)-N,N-二甲基-甲脒(3.38 g，11.6 mmol)、雙(新戊基二醇基)二硼(7.84 g，34.7 mmol，3.0當量)、KOAc (3.75 g，38.2 mmol，3.3當量)及1,4-二噁烷(96 mL)。向混合物中鼓泡通入N_2，且添加Pd-117 (0.83 g，1.16 mmol，0.1當量)，且在100℃下攪拌反應物2.5 h。將反應混合物冷卻，經由矽藻土過濾且用20% EtOAc/己烷沖洗。將濾液濃縮，且殘餘物在用EtOAc/Hex (0-100%)溶離之矽石上純化。將含有所需材料之溶離份濃縮，且將EtOAc添加至所得固體中。濾出固體且用EtOAc及己烷沖洗，且在室溫下真空乾燥，得到呈茶色固體狀之標題化合物(2.64 g，70%)。MS (ES) *m/z*=對應硼酸之258 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.17 (dd, *J*= 7.4, 8.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 4H), 3.2 (s, 3H), 3.1 (s, 3H) 1.00 (s, 6H)。

【0293】

製備232

N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼環己烷-2-基)-7-氟-苯并呋喃-2-基]胺基甲酸三級丁酯

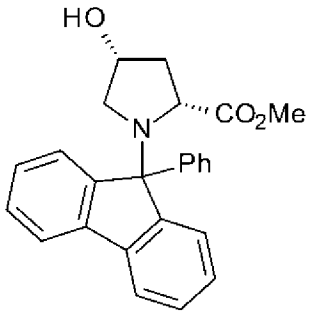


【0294】 N-(4-溴-3-氰基-7-氟-苯并呋喃-2-基)胺基甲酸三級丁酯以與製備83之方法類似的方式使用，得到標題化合物(0.75 g，73%)。MS (ES) *m/z*=321 (M+1, 對應硼酸)。

【0295】

製備84

(2R,4R)-4-羥基-1-(9-苯基茀-9-基)吡咯啶-2-甲酸甲酯



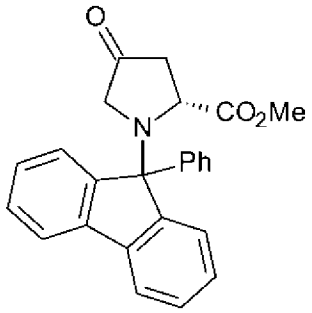
【0296】 在室溫下向(2R,4R)-4-羥基吡咯啶-2-甲酸甲酯鹽酸鹽(20.0 g，138 mmol)及9-溴-9-苯基茀(53.1 g，165 mmol)於DCM (400 mL)中之攪拌混合物中逐份添加氯三甲基矽烷(37.4 g，344 mmol)、TEA (13.9 g，138 mmol)及$Pb(NO_3)_2$ (41.1 g，124 mmol)。在70℃下在N_2下攪拌所得混合物~18 h。將反應物冷卻至室溫且減壓濃縮。殘餘物藉由用PE/EtOAc (1:1)溶離之矽膠管柱層析來純化，得到呈白色固體狀之產物(42 g，

79.2%)。MS (ES) *m/z*=386 (M+1)。

【0297】

製備85

(2R)-4-側氧基-1-(9-苯基茀-9-基)吡咯啶-2-甲酸甲酯

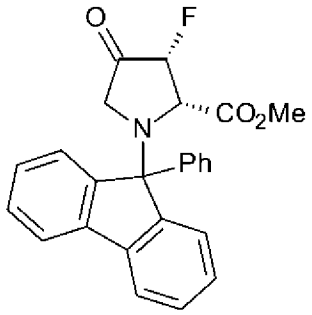


【0298】 在-40℃下向(2R,4R)-4-羥基-1-(9-苯基茀-9-基)吡咯啶-2-甲酸甲酯(30.0 g，77.8 mmol)及草醯氯(83.0 g，654 mmol)於DCM (1,000 mL)中的攪拌溶液中添加TEA (243 g，2397 mmol)及DMSO (85.1 g，1090 mmol)。在-40℃下在N_2下攪拌所得混合物8 h。使混合物升溫至室溫且減壓濃縮。殘餘物藉由用PE/EtOAc (2:1)溶離之矽膠管柱層析來純化，得到呈黃色固體狀之產物(25.7 g，85.6%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (dd, *J*=14.0 Hz, 2H), 7.51 - 7.23 (m, 11H), 3.76 - 3.59 (m, 2H), 3.36 (s, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.66 (dd, *J*=17.9, 8.5 Hz, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 1H)。

【0299】

製備86

(2S,3R)-3-氟-4-側氧基-1-(9-苯基茀-9-基)吡咯啶-2-甲酸甲酯

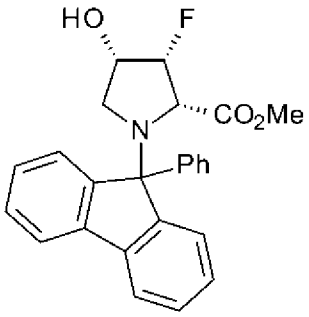


【0300】 在-40℃下向(2R)-4-側氧基-1-(9-苯基芴-9-基)吡咯啶-2-甲酸甲酯(40.0 g，104 mmol)及TEA (31.7 g，312 mmol)於DCM (1000 mL)中的攪拌溶液中逐滴添加三氟甲烷磺酸三甲基矽烷酯(119 g，208 mmol)。在-40℃下在N_2下攪拌所得混合物2 h。減壓濃縮，用戊烷(1,000 mL)稀釋且用$NaHCO_3$飽和水溶液(2×500 mL)及鹽水洗滌，且有機物經無水Na_2SO_4乾燥。真空濃縮溶液，得到粗矽烷基烯醇醚(47.3 g，定量)。在室溫下向粗矽烷基烯醇醚(13.0 g，28.5 mmol)於DCM (200 mL)中之溶液中逐份添加Selectfluor (131 g，37.0 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物~18 h。接著，減壓濃縮混合物，且殘餘物藉由用PE/EtOAc (1:1)溶離之矽膠管柱層析來純化，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(3.96 g，34.4%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 - 7.70 (m, 2H), 7.51 - 7.28 (m, 11H), 5.10 (dd, *J*=50.9, 7.9 Hz, 1H), 4.10 - 3.96 (m, 2H), 3.74 - 3.61 (m, 1H), 3.25 (s, 3H)。

【0301】

製備87

(2S,3R,4S)-3-氟-4-羥基-1-(9-苯基芴-9-基)吡咯啶-2-甲酸甲酯

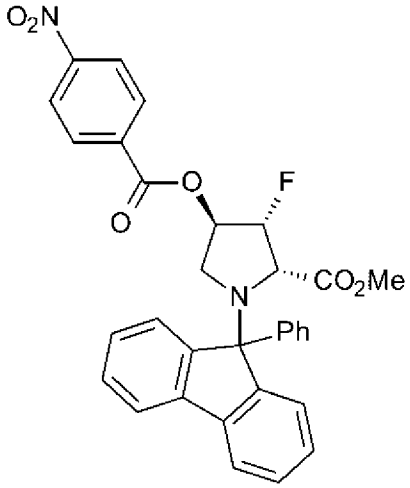


【0302】 在0℃下在N_2下向(2S,3R)-3-氟-4-側氧基-1-(9-苯基茀-9-基)吡咯啶-2-甲酸甲酯(8.00 g，19.93 mmol)於THF (60 mL)及EtOH (60 mL)中之攪拌溶液中逐份添加$NaBH_4$ (0.83 g，21.9 mmol)。在0℃下在N_2下攪拌所得混合物1 h。混合物用EtOAc (3×100 mL)萃取。經合併之有機層用H_2O (2×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由用PE:EtOAc (4:1至2:1)溶離之矽石純化，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(6.66 g，83%)。MS (ES) *m/z*=426 (M+Na)。

【0303】

製備88

(2S,3R,4R)-3-氟-4-(4-硝基苯甲醯氧基)-1-(9-苯基茀-9-基)吡咯啶-2-甲酸甲酯



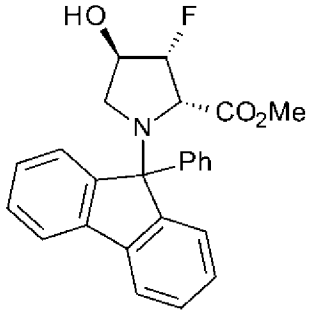
【0304】 在0℃下在N_2下向PPh_3 (3.25 g，12.4 mmol)及DIAD (2.41 g，11.9 mmol)於THF (100 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加(2S,3R,4S)-3-

氟-4-羥基-1-(9-苯基茀-9-基)吡咯啶-2-甲酸甲酯(1.00 g，2.48 mmol)及4-硝基苯甲酸(0.41 g，2.48 mmol)。在0℃下攪拌反應物1 h，接著用H_2O稀釋且用EtOAc (3×200 mL)萃取。經合併之有機層用H_2O (2×50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由用PE:EtOAc (4:1至2:1)溶離之矽石純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(450 mg，38.6%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 - 8.26 (m, 2H), 8.16 - 8.10 (m, 2H), 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 4H), 7.28 - 7.24 (m, 4H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 5.74 - 5.70 (m, 1H), 5.15 - 5.09 (m, 1H), 4.06 - 4.02 (m, 1H), 3.68 - 3.64 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.10 - 3.06 (m, 1H)。

【0305】

製備89

(2S,3R,4R)-3-氟-4-羥基-1-(9-苯基茀-9-基)吡咯啶-2-甲酸甲酯



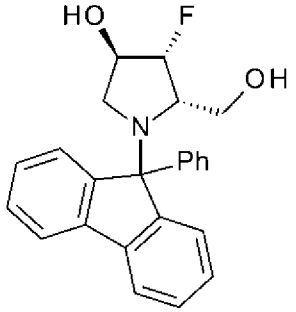
【0306】在0℃下向(2S,3R,4R)-3-氟-4-(4-硝基苯甲醯氧基)-1-(9-苯基茀-9-基)吡咯啶-2-甲酸甲酯(3.00 g，5.43 mmol)於THF (100 mL)及H_2O (25 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加$LiOH·H_2O$ (255 mg，6.08 mmol)將溶解於H_2O (25 mL)中之溶液。在0℃下攪拌2 h之後，反應混合物用甲酸調整至pH 7且用EtOAc (3×200 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(2×50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物在用PE:EtOAc

(1:1)溶離之矽石上純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(1.76 g，80.7%)。MS (ES) *m/z*=426 (M+Na)。

【0307】

製備90

(3R,4R,5S)-4-氟-5-(羥基甲基)-1-(9-苯基茀-9-基)吡咯啶-3-醇

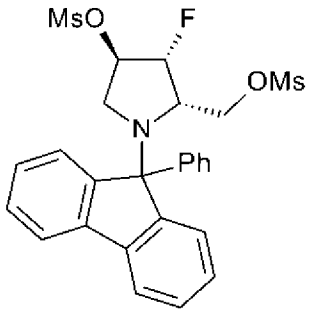


【0308】 在-60℃下在N_2下向(2S,3R,4R)-3-氟-4-羥基-1-(9-苯基茀-9-基)吡咯啶-2-甲酸甲酯(3.00 g，7.44 mmol)於THF (100 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加含1M $LiAlH_4$之THF (15.0 mL，15.0 mmol)。在-60℃下攪拌反應物2 h。反應混合物用EtOAc (200 mL)稀釋，用酒石酸鉀鈉水溶液(100 mL)、接著鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物在用PE:EtOAc (1:1)溶離之矽石上純化，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(1.85 g，66.3%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (dt, *J*=7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 2H), 7.61 - 7.43 (m, 4H), 7.37 - 7.20 (m, 6H), 4.61 - 4.43 (m, 2H), 3.54 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 3.25 - 3.22 (m, 1H), 2.89 - 2.63 (m, 3H), 2.25 (s, 1H)。

【0309】

製備91

甲磺酸((2S,3R,4R)-3-氟-4-((甲基磺醯基)氧基)-1-(9-苯基-9H-茀-9-基)吡咯啶-2-基)甲酯

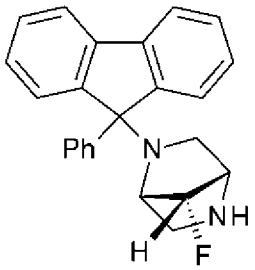


【0310】 在0℃下在N_2下向(3R,4R,5S)-4-氟-5-(羥基甲基)-1-(9-苯基茀-9-基)吡咯啶-3-醇(1.00 g，2.66 mmol)於THF (50 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加TEA (1.62 g，16.0 mmol)及甲磺醯氯(1.22 g，10.7 mmol)。當藉由LC-MS，反應完成時，所得混合物用H_2O (150 mL)稀釋且用EtOAc (3×100 mL)萃取。經合併之有機層用H_2O (2×30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由用PE:EtOAc (4:1至2:1)溶離之矽石純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(1.32 g，93.4%)。MS (ES) *m/z*=532 (M+1)。

【0311】

製備92

(1S,4S,7S)-7-氟-2-(9-苯基-9H-茀-9-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷

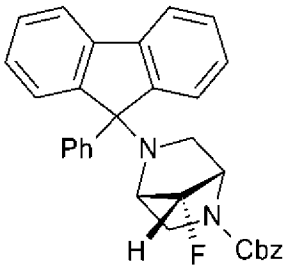


【0312】 在100℃下加熱甲磺酸[(2S,3R,4R)-3-氟-4-(甲磺醯氧基)-1-(9-苯基茀-9-基)吡咯啶-2-基]甲酯(4.00 g，7.52 mmol)於含2.0M NH_3之IPA (210 mL，420 mmol)中之混合物過夜。使混合物冷卻至室溫且減壓濃縮。殘餘物藉由用DCM:MeOH (12:1至10:1)溶離之矽石純化，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(1.00 g，37.3%)。MS (ES) *m/z*=357 (M+1)。

【0313】

製備93

苯甲基 (1S,4S,7S)-7-氟-2-(9-苯基-9H-芴-9-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷

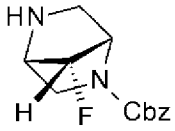


【0314】 在0℃下向(1S,4S,7S)-7-氟-2-(9-苯基芴-9-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷(1.20 g，3.37 mmol)及DIEA (1.31 g，10.1 mmol)於DCM (100 mL)中之攪拌混合物中逐份添加Cbz-Cl (0.86 g，5.05 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物2 h，接著減壓濃縮。殘餘物藉由用PE/EtOAc (9:1~5:1)溶離之矽膠管柱層析來純化，得到呈白色固體狀之產物(1.41 g，85.4%)。MS (ES) *m/z*=491 (M+1)。

【0315】

製備94

(1S,4S,7R)-7-氟-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸苯甲酯



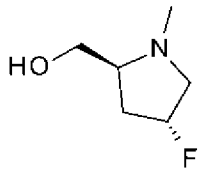
【0316】 在室溫下向(1S,4S,7R)-7-氟-5-(9-苯基芴-9-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸苯甲酯(1.41 g，2.88 mmol)於DCM (16 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (8.00 mL，106 mmol)。攪拌所得混合物1 h，接著減壓濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc (300 mL)中且用$NaHCO_3$飽和水溶液(3×100 mL)洗滌。有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈

白色固體狀之產物(1.3 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於後續步驟中。MS (ES) *m/z*=251 (M+1)。

【0317】

製備95

((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇

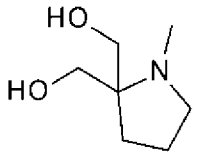


【0318】 在-50℃下在N_2下向(2S,4R)-4-氟吡咯啶-1,2-二甲酸1-(三級丁酯)2-甲酯(20.0 g，80.9 mmol，1.0當量)於THF (200 mL)中的攪拌溶液中逐滴添加$LiAlH_4$ (485.3 mL，485.3 mmol，6.0當量，1M於THF中)。在-50℃下在N_2下攪拌所得混合物1 h。接著在70℃下在N_2下攪拌混合物2 h。將混合物冷卻至0℃且藉由添加H_2O淬滅。所得混合物用EtOAc萃取。經合併之有機層用飽和NaCl水溶液洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由用DCM/MeOH (5:1)溶離之矽膠管柱層析純化，得到呈黃色油狀之產物(2.94 g，27.3%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.13 (dm, *J*=55.7 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J*= 3.3, 11.4 Hz, 1H), 3.54 (ddd, *J*= 26.4, 11.9, 5.1 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J*= 2.0, 11.2 Hz, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.67 (ddd, *J*= 32.4, 11.9, 2.5 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.06 (m, 1H)。

【0319】

製備96

[2-(羥基甲基)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲醇

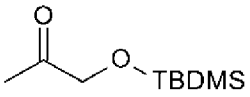


【0320】 在室溫下攪拌含[2-(羥基甲基)吡咯啶-2-基]甲醇(500 mg，3.81 mmol，1.0當量)及HCHO (343 mg，11.4 mmol，3.0當量)之MeOH (10.00 mL)持續0.5 h。接著在0℃下緩慢添加$NaBH_3CN$ (479 mg，7.62 mmol，2.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物4 h。反應物在0℃下用H_2O (5 mL)淬滅且接著用H_2O稀釋。混合物用EtOAc (3×200 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(3×100 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物在用DCM/MeOH/NH_4OH (100:10:1至100:20:1)溶離之矽膠上純化，得到呈黃色油狀之產物(400 mg，72.3%)。(M+1). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*+D_2O) δ 4.31 - 4.08 (m, 2H), 3.38 - 3.23 (m, 4H), 2.72 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 2.33 s, 3H), 1.76 - 1.50 (m, 4H)。

【0321】

製備97

1-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基丙-2-酮

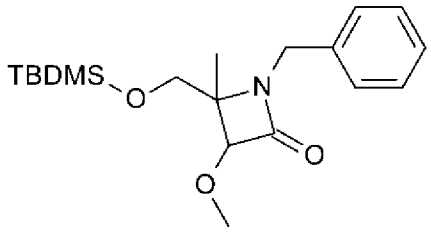


【0322】 在室溫下在N_2下攪拌1-羥基丙-2-酮(25.00 g，337.48 mmol，1.0當量)、三級丁基二甲基氯矽烷(76.30 g，506.22 mmol，1.50當量)及咪唑(50.54 g，742.45 mmol，2.20當量)於DCM (100 mL)中之溶液4 h。所得混合物用EtOAc (400 mL)稀釋，用H_2O (3×500 mL)洗滌，且減壓濃縮。殘餘物藉由用EtOAc/PE (0-5%)溶離之矽膠管柱層析來純化，得到呈無色油狀之產物(56.00 g，88.10%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.15 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.09 (s, 6H)。

【0323】

製備98

1-苯甲基-4-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]-3-甲氧基-4-甲基-吖咀-2-酮

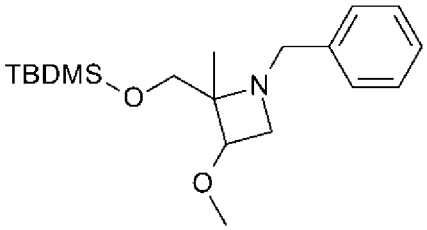


【0324】 在45℃下在N_2下攪拌1-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基丙-2-酮(30.00 g，159.28 mmol，1.00當量)、苯甲胺(17.07 g，159.30 mmol，1.00當量)及4Å分子篩(30 g)於DCM (300 mL)中之混合物12 h。向混合物中添加TEA (37.23 g，367.92 mmol，2.31當量)，及接著在-78℃下歷經30 min逐滴添加甲氧基乙醯氯(22.47 g，207.06 mmol，1.30當量)。使反應物升溫至室溫且攪拌12 h。過濾混合物，且濾餅用DCM (200 mL)洗滌。濾液用H_2O (300 mL)稀釋且用DCM (3×300 mL)萃取。經合併之有機層用飽和NaCl溶液(200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由用EtOAc/PE (10%)溶離之矽膠管柱層析來純化，得到呈淺黃色油狀之產物(9.00 g，12.12%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 - 7.18 (m, 5H), 4.45 - 4.27 (m, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.71 - 3.56 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.05 - -0.09 (m, 6H)。

【0325】

製備99

(1-苯甲基-3-甲氧基-2-甲基-吖咀-2-基)甲氧基-三級丁基-二甲基-矽烷

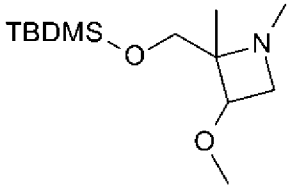


【0326】 在-10℃下在N_2下向$AlCl_3$ (1.85 g，13.85 mmol，1.21當量)於THF (20 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加$LiAlH_4$ (0.64 g，16.82 mmol，1.47當量)於THF (10 mL)中之溶液。使所得混合物升溫至室溫，且攪拌3 h。在冷卻至-10℃之後，逐滴添加1-苯甲基-4-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]-3-甲氧基-4-甲基-吖啦-2-酮(4.00 g，11.4 mmol，1.0當量)於THF (10 mL)中之溶液。使混合物升溫至室溫且再攪拌1 h。接著，添加H_2O (0.64 mL)，隨後添加15% NaOH (0.64 mL)及額外H_2O (1.92 mL)。過濾混合物，且濾餅用THF (100 mL)洗滌。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由用EtOAc/PE (0-10%)溶離之矽膠管柱層析來純化，得到呈無色油狀之產物(1.56 g，40.63%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 - 7.10 (m, 5H), 3.80 - 3.65 (m, 3H), 3.61 (dd, *J*=6.4, 4.7 Hz 1H), 3.53 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 3.23 (d, *J*=4.9 Hz, 4H), 2.98 (dd, *J*=7.7, 4.7 Hz, 1H), 1.22 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.00 (d, 6H)。

【0327】

製備100

三級丁基-[(3-甲氧基-1,2-二甲基-吖啦-2-基)甲氧基]-二甲基-矽烷



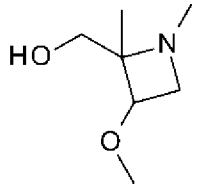
【0328】 在N_2下向(1-苯甲基-3-甲氧基-2-甲基-吖啦-2-基)甲氧基-三級丁基-二甲基-矽烷(1.1 g，3.28 mmol，1.00當量)於MeOH (10 mL)中之

溶液中添加Pd/C (110 mg，10% wt)。混合物在室溫下在H_2氛圍(使用氫氣球)下氫化24 h。在室溫下向以上混合物中添加$(HCHO)_n$ (0.20 g，6.66 mmol，2.03當量)。將所得混合物再次置於H_2氛圍(氣球)下且在室溫下再攪拌10 h。過濾混合物，且濾餅用MeOH (50 mL)洗滌。減壓濃縮濾液，得到呈無色油狀之產物(0.8 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於後續步驟中。

【0329】

製備101

(3-甲氧基-1,2-二甲基-吖咀-2-基)甲醇

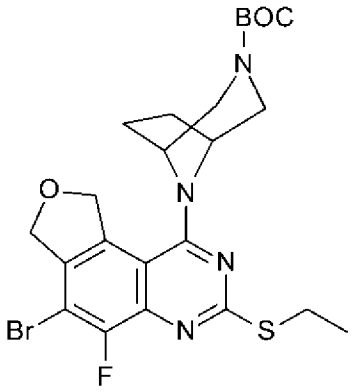


【0330】 在室溫下在N_2下攪拌三級丁基-[(3-甲氧基-1,2-二甲基-吖咀-2-基)甲氧基]-二甲基-矽烷(800 mg，3.08 mmol，1當量)於4M HCl/MeOH (10.00 mL)中之溶液10 h。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由用DCM/MeOH/NH_3H_2O (15:3:0.2)溶離之矽膠管柱層析來純化，得到呈淺黃色固體狀之產物(250 mg，55.84%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.84 (dd, *J*=6.3, 4.8 Hz, 1H), 3.78 - 3.66 (m, 2H), 3.46 (dd, *J*=8.0, 6.3 Hz, 1H), 3.36 - 3.28 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.18 (s, 3H)。

【0331】

製備102

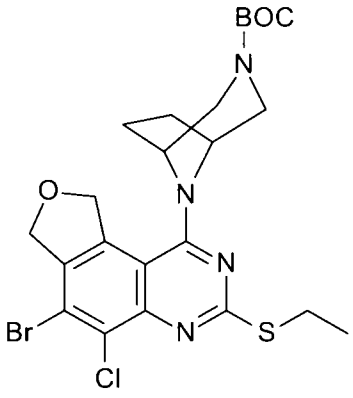
8-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

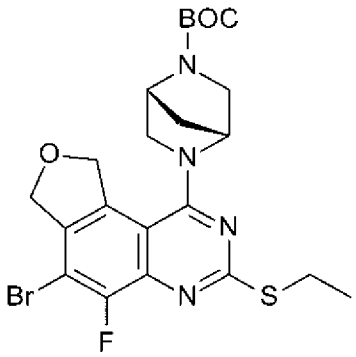
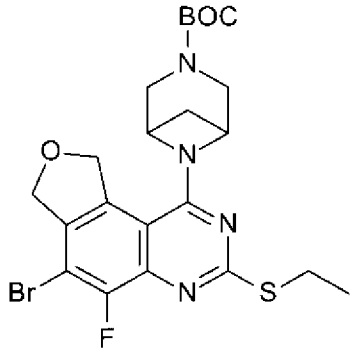
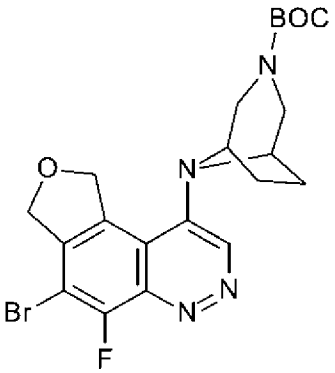
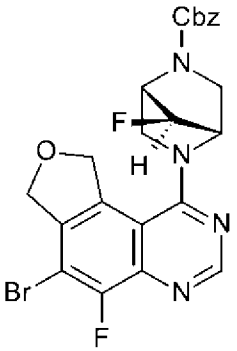
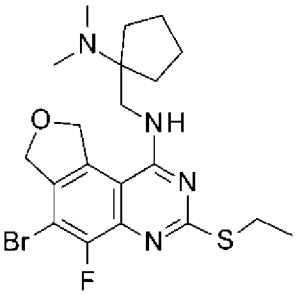


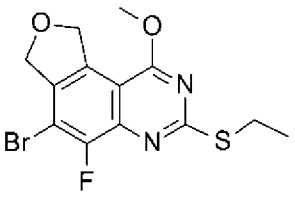
【0332】 向6-溴-1-氯-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉(21.0 g，57.8 mmol)於ACN (580 mL)向之懸浮液中裝入3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(15.2 g，69.5 mmol，1.20當量)及DIPEA (40 mL，229 mmol，4當量)，且在室溫下攪拌90 min。經由加料漏斗緩慢添加H_2O (1 L)，且在室溫下攪拌混合物1 h。濾出固體，用H_2O (500 mL)沖洗且在50℃下真空乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(31 g，定量)。MS (ES) *m/z*=539 (M+1)。

【0333】 以下表5中之化合物以如製備102中所描述類似的方式製備。使用多種方法純化化合物，其對於熟習此項技術者而言應為顯而易見的。

表5：

製備	化學名稱	結構	MS (ES) *m/z* (M+1)
103	8-(6-溴-5-氯-3-乙硫基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		555

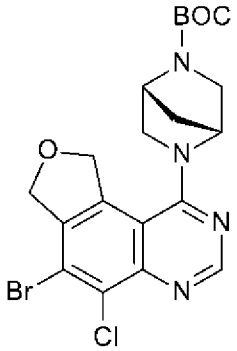
104	(1R,4R)-5-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯		525
105	6-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯		525
106	8-(4-溴-5-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]啐啉-9-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		479
107	(1S,4S,7R)-5-(6-溴-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-7-氟-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸苯甲酯		517
233	6-溴-N-[[1-(二甲基胺基)環戊基]甲基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-胺		469

234	6-溴-3-乙硫基-5-氟-1-甲氧基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉		359

【0334】

製備108

(1R,4R)-5-(6-溴-5-氯-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

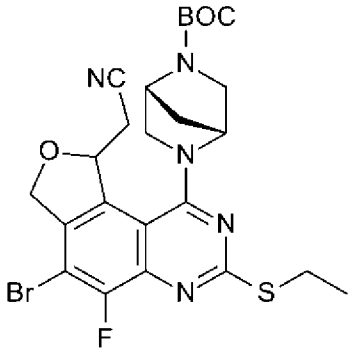


【0335】 在室溫下向6-溴-5-氯-7H,9H-呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-醇(3 g，9.95 mmol)及BrOP (5.79 g，14.92 mmol)於1,4-二噁烷(30 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加TEA (6.92 mL，49.75 mmol)。在N_2下，於80℃下攪拌所得混合物4 h。冷卻至室溫，且添加(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯(3.95 g，19.90 mmol)。重新開始在80℃下在N_2下加熱。在2 h之後，使混合物冷卻至室溫，用H_2O (200 mL)稀釋且用EtOAc (3×500 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(3×200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由用PE/EtOAc (3:1至2:1)溶離之矽膠管柱層析來純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(780 mg，14.6%)。MS (ES) *m/z* = 481 (M+1)。

【0336】

製備109

(1R,4R)-5-[6-溴-9-(氰基甲基)-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

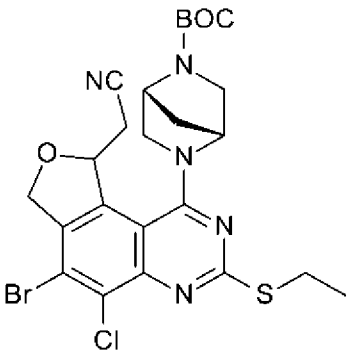


【0337】向在冰浴中冷卻之2-(6-溴-1-氯-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-9-基)乙腈(4.40 g，8.85 mmol)於DMF (80 mL)中之懸浮液中裝入(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯(2.00 g，9.78 mmol)及DIPEA (3.10 mL，17.8 mmol)。在室溫下攪拌反應物2 h。減壓移除DMF。將殘餘物溶解於EtOAc (500 mL)中，用$NaHCO_3$飽和水溶液及鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由用EtOAc/Hex (10-100%)溶離之矽膠管柱層析純化，得到呈淺棕色固體狀之標題化合物(4.00 g，80%)。MS (ES) *m/z*=564 (M+1)。

【0338】

製備110

(1R,4R)-5-[6-溴-5-氯-9-(氰基甲基)-3-乙硫基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

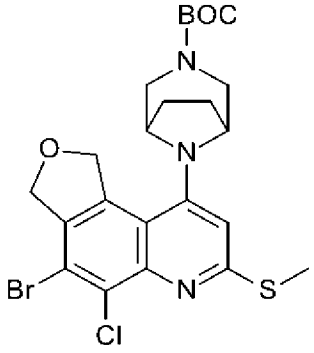


【0339】 2-(6-溴-1,5-二氯-3-乙硫基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-9-基)乙腈以與製備108之方法類似的方式使用，得到呈黃色固體狀之標題化合物(0.53 g，76%)。MS (ES) *m/z*=580 (M+1)。

【0340】

製備111

8-(4-溴-5-氯-7-甲基氫硫基-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-9-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯



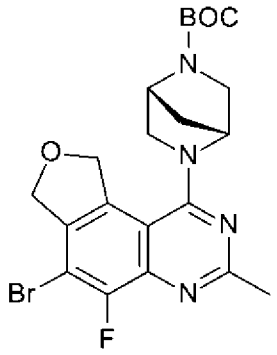
【0341】 在乾燥反應容器中，DMSO (198 mL)用N_2 (使用氣體分散管)吹掃5 min。添加DIPEA (3.9 mL，22 mmol)，且再吹掃3 min。添加固體4-溴-5,9-二氯-7-甲基氫硫基-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉(8.1 g，22 mmol)及3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(19 g，89 mmol，4當量)，且將反應容器密封並加熱至130℃持續48 h。在冷卻至室溫之後，將反應物倒入分液漏斗中且用DCM (1.5 L)稀釋，用H_2O (3×500 mL)洗滌，分離且濃縮。殘餘物在矽石(100% DCM至5% EtOAc/DCM)上純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(5.36 g，45%)。MS (ES) *m/z*= 540 (M+1)。

【0342】

製備112

(1R,4R)-5-(6-溴-5-氟-3-甲基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-2,5-二

氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

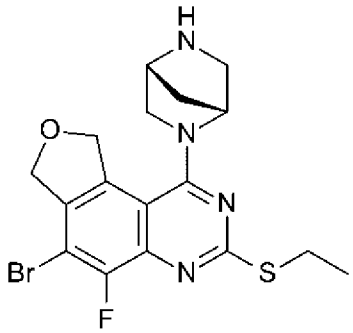


【0343】 在50℃下在N_2下攪拌6-溴-5-氟-3-甲基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-醇(280 mg，0.936 mmol)、氯化磷腈三聚體(423 mg，1.22 mmol)及DIEA (605 mg，4.68 mmol)於ACN中之混合物5 h。在冷卻至室溫之後，添加(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯(119 mg，0.602 mmol)及DIEA (605 mg，4.68 mmol)，且攪拌所得混合物2 h。在室溫下再攪拌反應物2 h。混合物用H_2O (150 mL)稀釋，用EtOAc (3×50 mL)萃取且減壓濃縮。殘餘物藉由用PE/EtOAc (3:1至1:1)溶離之矽膠管柱層析來純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(280 mg，62.3%)。MS (ES) *m/z*=479 (M+1)。

【0344】

製備113

6-溴-1-[(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉



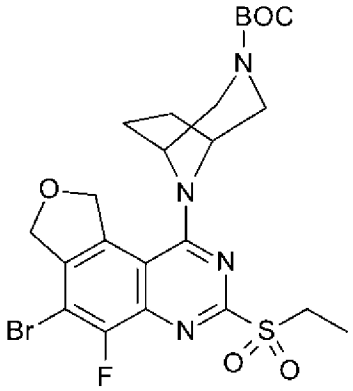
【0345】 將(1R,4R)-5-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]

喹唑啉-1-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯(500 mg，0.951 mmol)攪拌於DCM (5 mL，78.00 mmol)中。添加TFA (2 mL，26.45 mmol)。對反應容器加蓋且在室溫下攪拌~18 h。將反應溶液置放在10g SCX管柱上，用3管柱體積之MeOH洗滌，接著用3管柱體積之2N NH_3於MeOH中溶離。濃縮鹼性溶離份，得到呈黏稠油狀之標題化合物(426 mg，定量)。MS (ES) *m/z*=426 (M+1)。

【0346】

製備114

8-(6-溴-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

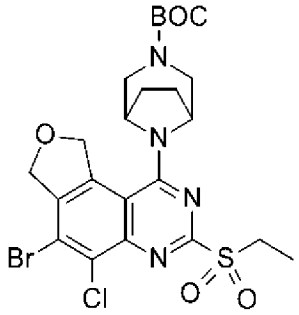


【0347】向8-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(4.3 g，8.0 mmol)於DCM (40 mL)中之溶液中裝入*m*CPBA (6.21 g，25.2 mmol，3.2當量)，且在室溫下攪拌90 min。混合物用DCM稀釋，且用$NaHCO_3$飽和水溶液及鹽水洗滌。有機物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物在用EtOAc/Hex (20-80%)溶離之矽石上純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(3.0 g，66%)。MS (ES) *m/z*=571 (M+1)。

【0348】

製備235

8-(6-溴-5-氯-3-乙基磺醯基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

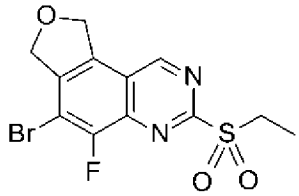


【0349】 8-(6-溴-5-氯-3-乙硫基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯以與製備114之方法類似的方式使用，得到標題化合物(13.5 g，86%)。MS (ES) *m/z*=587,589 (M+1, Br)。

【0350】

製備302

6-溴-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉

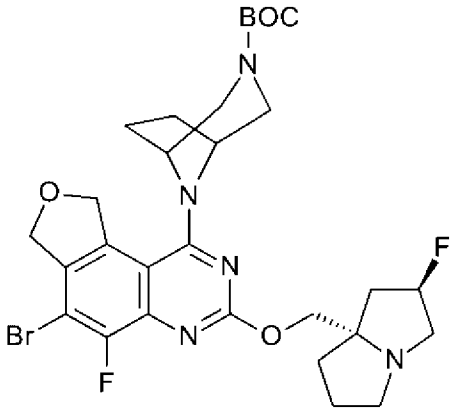


【0351】 6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉以與製備114之方法類似的方式使用，得到標題化合物(1.00 g，92%)。MS (ES) *m/z*=361,363 (M+1, Br)。

【0352】

製備115

8-[6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

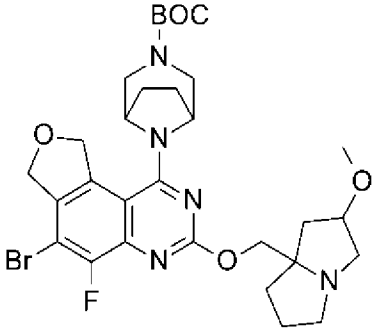


【0353】 向在N_2下之[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲醇(2.26 g，13.8 mmol)於THF (110 mL)中之混合物中逐滴添加含LiHMDS之THF (13.7 mL，13.7 mmol，1.0 M)且攪拌20 min。經由注射器向此溶液中逐滴添加含8-(6-溴-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(6.54 g，11.4 mmol)之THF (40 mL)。在35 min之後，反應物用EtOAc (250 mL)稀釋且用鹽水洗滌。水溶液用EtOAc (2×200 mL)萃取，且經合併之有機物經Na_2SO_4乾燥且濃縮至茶色固體。粗材料藉由用0-10% MeOH/DCM溶離之矽石純化，得到呈淺茶色固體狀之標題化合物(7.0 g，96%)。MS (ES) *m/z*= 636 (M+1)。

【0354】

製備236

8-[6-溴-5-氟-3-[(2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基)甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

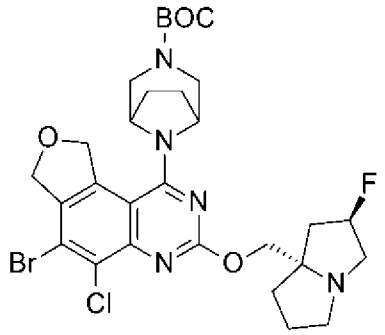


【0355】 (2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基)甲醇以與製備115之方法類似的方式使用，得到標題化合物(4.5 g，85%)。MS (ES) *m/z*=648,650 (M+1, Br)。

【0356】

製備237

8-[6-溴-5-氯-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

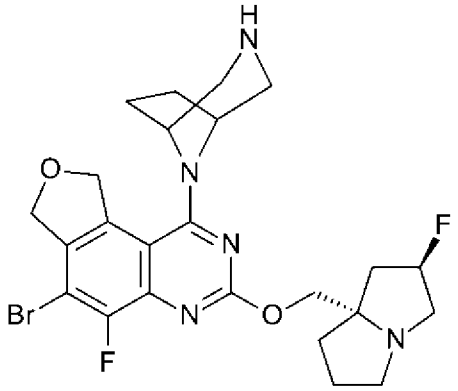


【0357】 8-(6-溴-5-氯-3-乙基磺醯基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯以與製備115之方法類似的方式使用，得到標題化合物(12.8 g，85%)。MS (ES) *m/z*=652,654 (M+1, Br)。

【0358】

製備116

6-溴-1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉

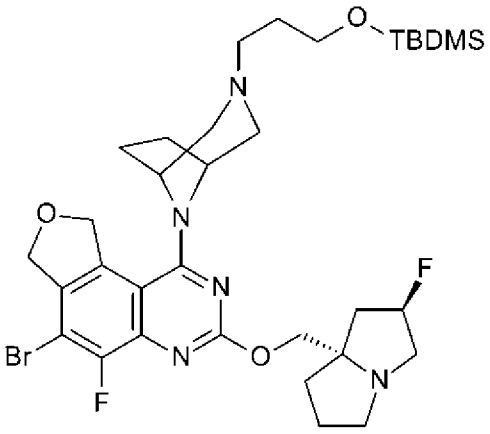


【0359】 8-[6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯以與製備113之方法類似的方式使用，且藉由分配於DCM與$NaHCO_3$飽和水溶液之間分離，得到呈淡黃色泡沫狀之標題化合物(0.83 g，99%)。MS (ES) *m/z*=536 (M+1)。

【0360】

製備117

3-[8-[6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]丙氧基-三級丁基-二甲基-矽烷

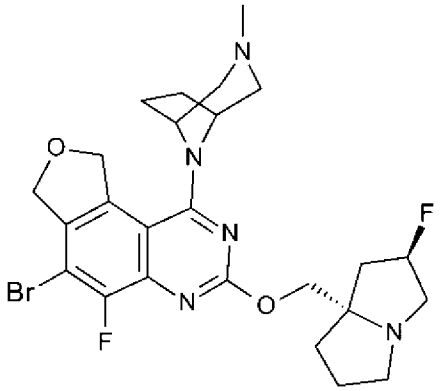
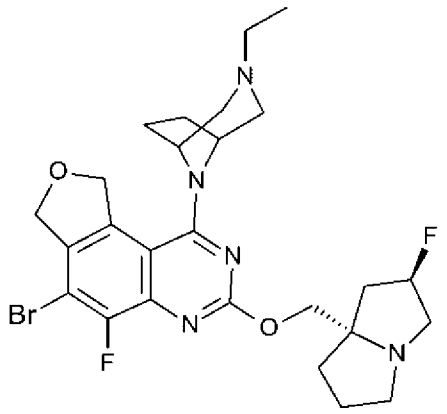


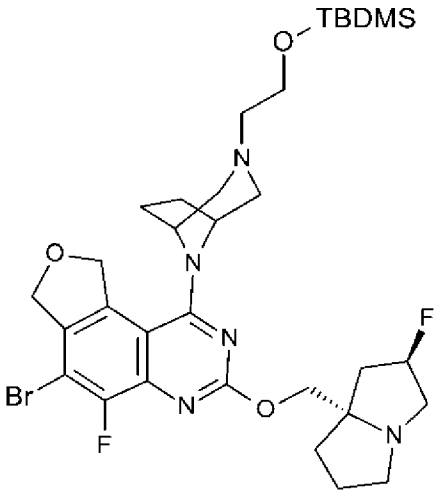
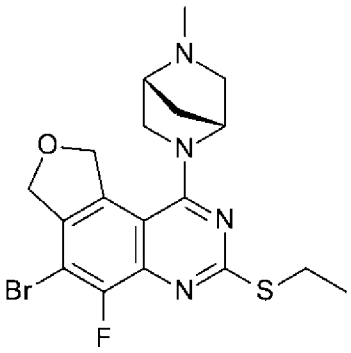
【0361】 6-溴-1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉(0.900 g，1.68 mmol)於DCM (17 mL)中之溶液用3-[(三級丁基二

甲基矽烷基)氧基]-1-丙醛(0.998 g，5.03 mmol)及$NaBH(OAc)_3$ (1.12 g，5.02 mmol)處理，且在室溫下攪拌2 h。反應混合物用$NaHCO_3$飽和水溶液處理且攪拌15 min。添加H_2O且分離各層。水層用DCM萃取2×。將有機層合併，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物在用0%至4% 7N NH_3/MeOH於DCM中溶離之矽石上純化，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(0.844 g，71%)。MS (ES) *m/z*=708 (M+1)。

【0362】 以下表6中之化合物以與對於製備117所描述類似之方式，使用適當醛製備。使用多種方法純化化合物，其對於熟習此項技術者而言應為顯而易見的。

表6：

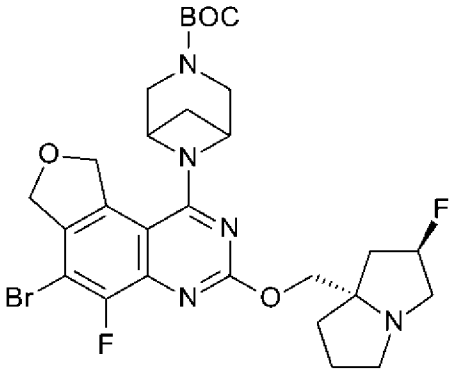
製備	化學名稱	結構	MS (ES) *m/z* (M+1)
118	6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咁-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉		550
119	6-溴-1-(3-乙基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咁-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉		564

120	2-[8-[6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]乙氧基-三級丁基-二甲基-矽烷		694
121	6-溴-3-乙硫基-5-氟-1-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉		439

【0363】

製備122

6-[6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯



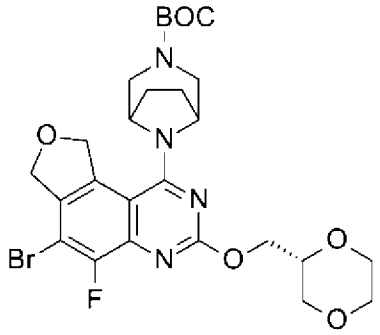
【0364】 6-(6-溴-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯以與製備115之方法類似的方式使用，得到呈淺黃色泡沫狀之標題化合物(0.8 g，84%)。MS

(ES) *m/z*=622 (M+1)。

【0365】

製備303

8-[6-溴-3-[[(2R)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

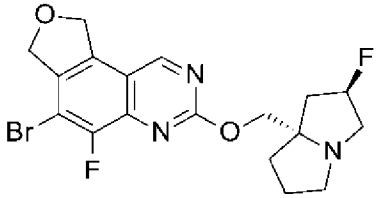


【0366】 [(2S)-1,4-二噁烷-2-基]甲醇以與製備115之方法類似的方式使用，得到呈白色固體狀之標題化合物(1.72 g，97%)。MS (ES) *m/z*=595,597 (M+1, Br)。

【0367】

製備304

6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸酯

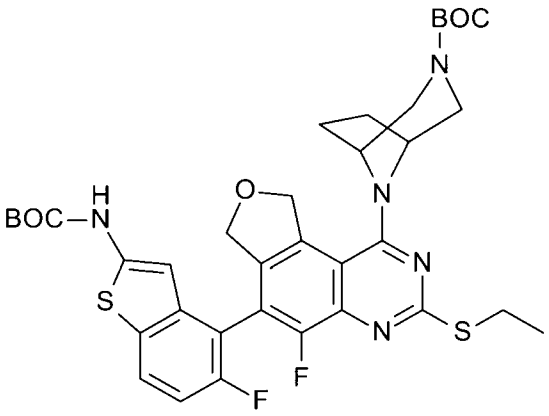


【0368】 6-溴-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉以與製備115之方法類似的方式使用，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(0.11 g，62%)。MS (ES) *m/z*=426,428 (M+1, Br)。

【0369】

製備123

8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

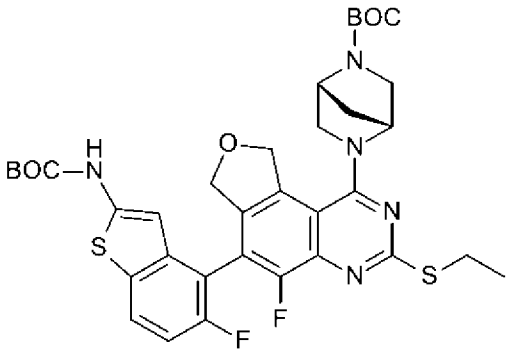
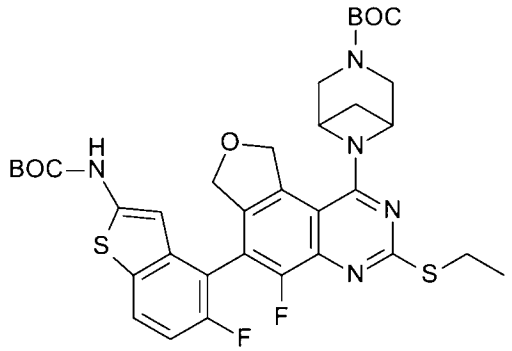
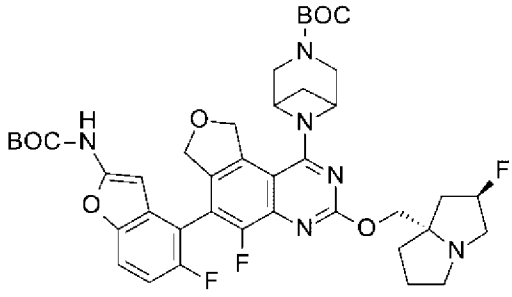


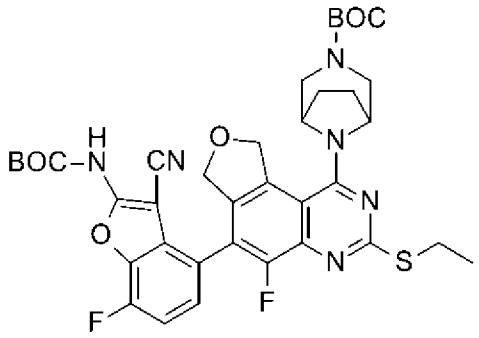
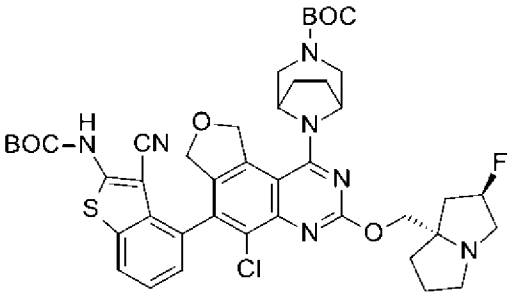
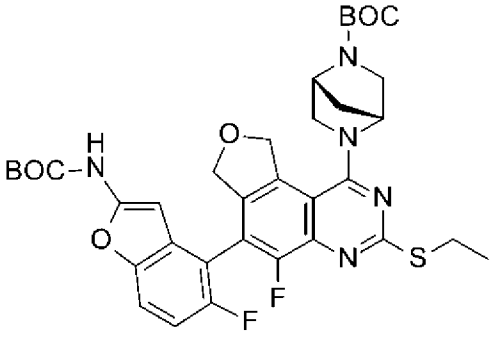
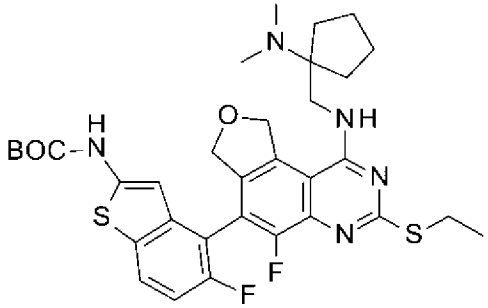
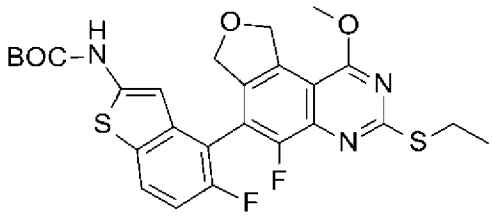
【0370】 向配備有熱電偶、冷凝器及N_2鼓泡管之250 mL 3頸RBF中裝入8-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(5.00 g，9.27 mmol)及N-[4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼環己烷-2-基)-5-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(5.53 g，13.9 mmol，1.5當量)於1,4-二噁烷(100 mL)及H_2O (31 mL)中之懸浮液。加熱設定成70℃且開始。在同時，開始N_2鼓泡。當內部溫度達到~45℃時，移除鼓泡管，且添加K_3PO_4 (2.95 g，13.9 mmol，1.5當量)及Pd-118 (0.620 g，0.932 mmol，0.10當量)。使反應溫度達到70℃且攪拌90 min。將反應物冷卻至室溫，接著混合物用EtOAc稀釋，用H_2O洗滌且分配。水相用EtOAc (100 mL)萃取，且經合併之有機物用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。添加MTBE (50 mL)，且混合物經音波處理20 min。濾出固體，得到產物作為批次1。濃縮濾液，且殘餘物在用EtOAc/己烷(0-30%)溶離之矽石上純化。將含產物之溶離份濃縮至茶色泡沫，將其溶解於DCM (20 mL)中，且用己烷(60 mL)逐滴處理同時快速攪拌1 h。濾出所得固體且用己烷(50 mL)沖洗，得到產物作為批次2。將兩個批次合併，得到呈白色固體狀之標題化合物(6.4 g，88%)。MS (ES)

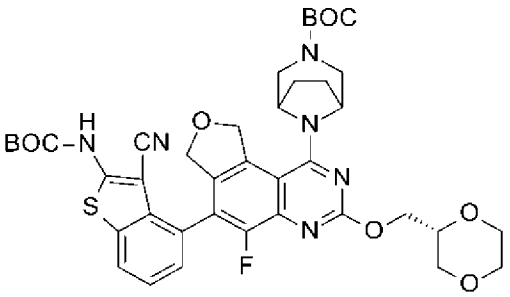
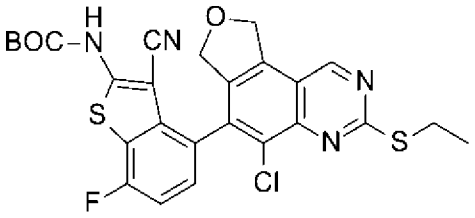
m/z=726 (M+1)。

【0371】以下表7中之化合物以如製備123中所描述類似的方式製備。使用多種方法純化化合物，其對於熟習此項技術者而言應為顯而易見的。

表7：

製備	化學名稱	結構	MS (ES) *m/z* (M+1)
124	(1R,4R)-5-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯		712
125	6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯		712
238	6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-5-氟-苯并呋喃-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯		793

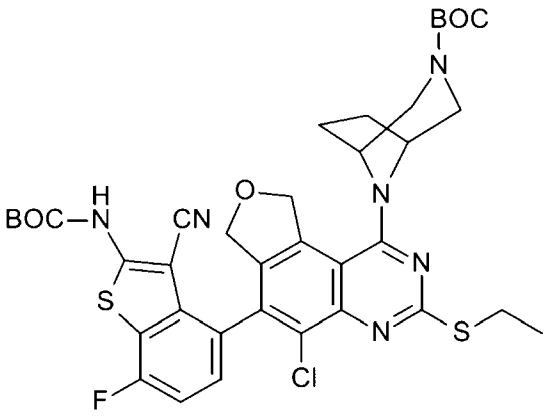
239	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并呋喃-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		735
240	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		846
241	(1R,4R)-5-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-5-氟-苯并呋喃-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯		696
242	N-[4-[1-[[1-(二甲基胺基)環戊基]甲基胺基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		656
243	N-[4-(3-乙硫基-5-氟-1-甲氧基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基)-5-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		546

305	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-苯并噻吩-4-基]-3-[[(2R)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		789
306	N-[4-(5-氯-3-乙硫基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		557

【0372】

製備126

8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-乙硫基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

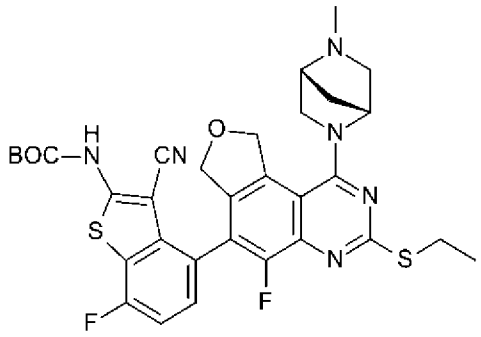
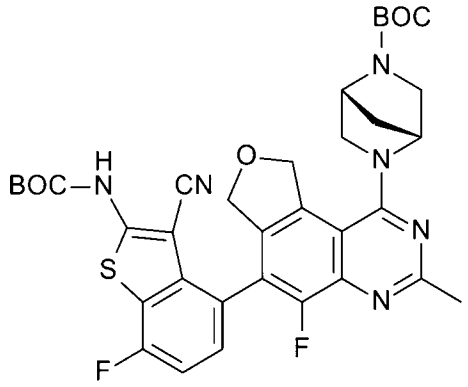


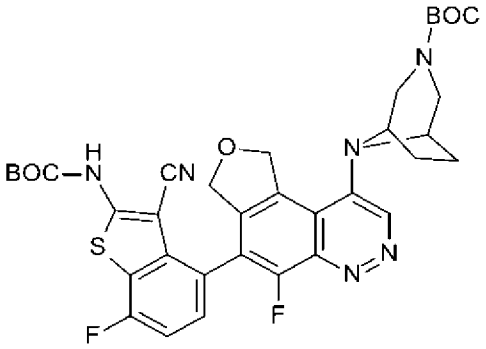
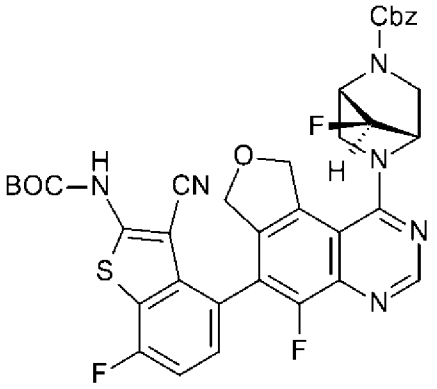
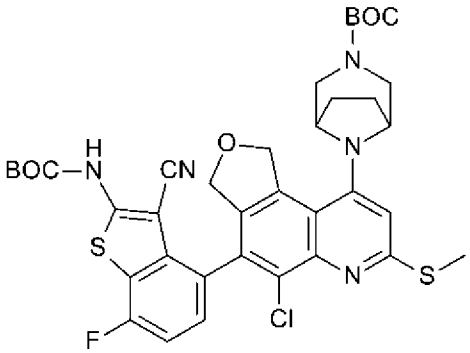
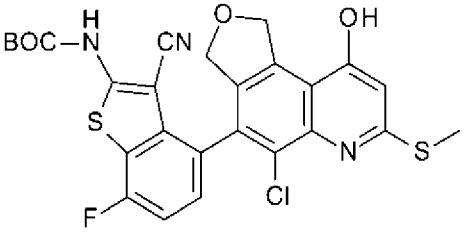
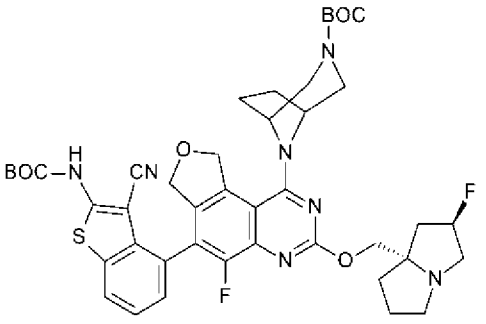
【0373】 向8-(6-溴-5-氯-3-乙硫基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(0.785 g，1.36 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中裝入N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼環己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(0.826 g，2.04 mmol，1.5當量)及Cs_2CO_3 (1.39 g，4.27 mmol，3.15當量)。攪拌混合物且鼓泡通入N_2持續10 min。添加Pd-117 (0.202 g，0.274 mmol，0.20當

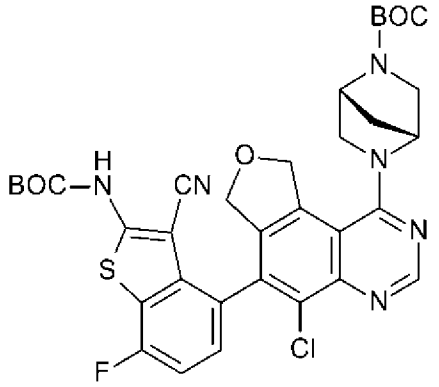
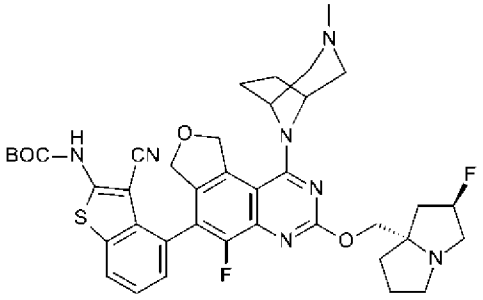
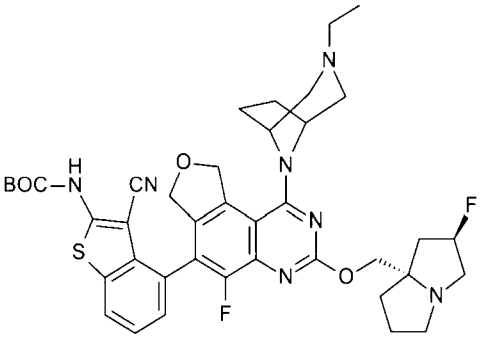
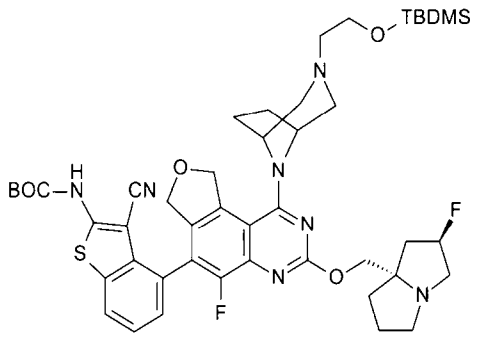
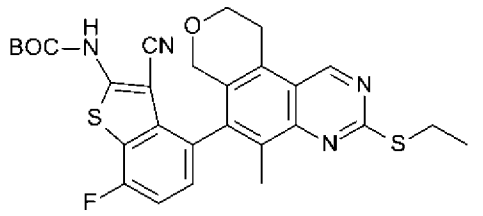
量)，且對混合物再鼓泡5 min，接著反應燒瓶裝配回流冷凝器且在70℃下加熱6 h。將反應物冷卻至室溫，用H_2O (1 mL)稀釋且攪拌5 min。混合物經由用EtOAc溶離之3.0 g ISOLUTE®料筒(Biotage, LLC；Charlotte, NC)過濾，直至流出物變得透明且無色。將濾液濃縮且在用20% EtOAc/Hex溶離之矽石上純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.743 g，70%)。MS (ES) *m/z*=767 (M+1)。

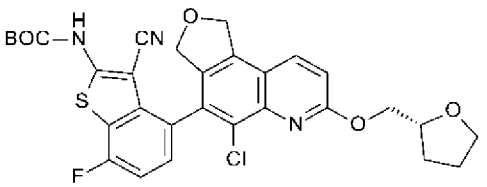
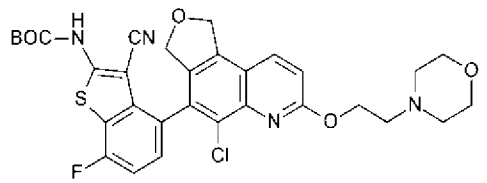
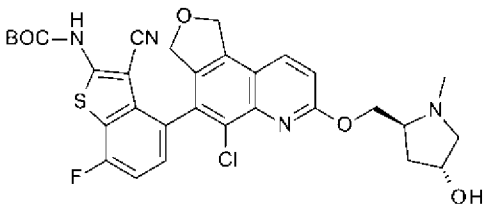
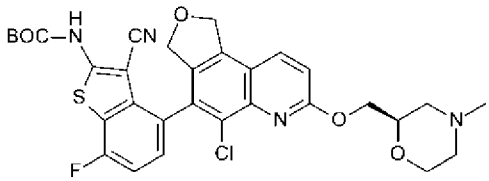
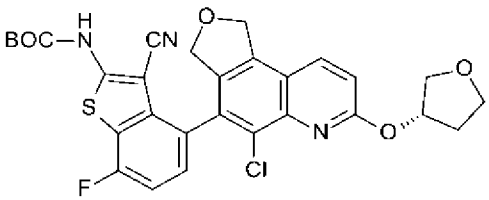
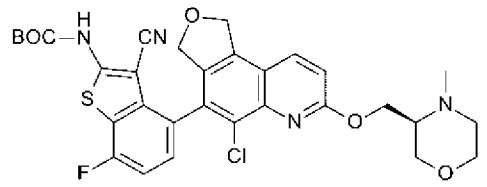
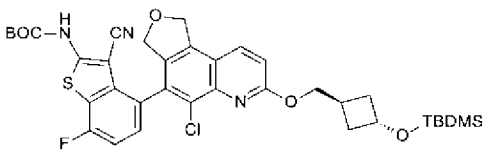
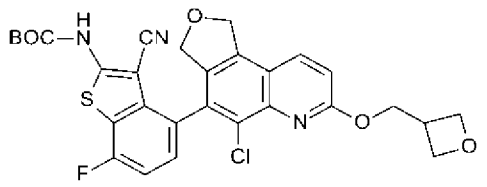
【0374】 以下表8中之化合物以如對於製備126所描述類似的方式製備。使用多種方法純化化合物，其對於熟習此項技術者而言應為顯而易見的。

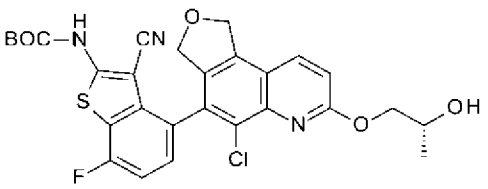
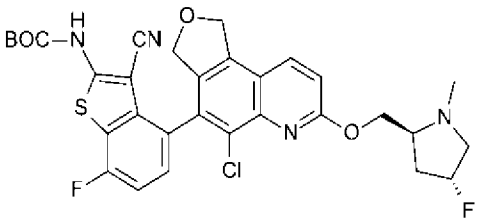
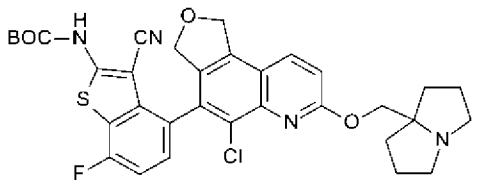
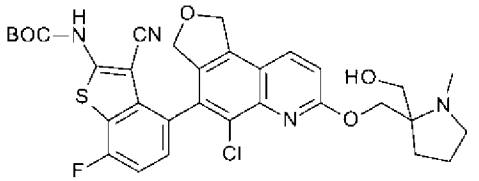
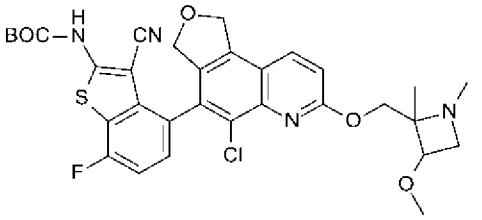
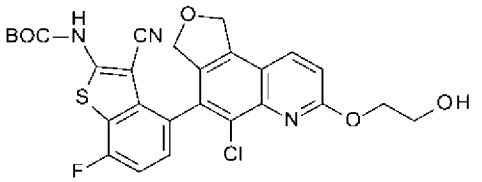
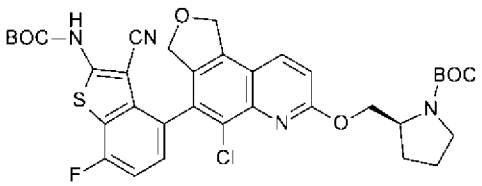
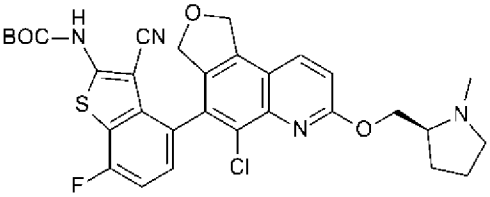
表8：

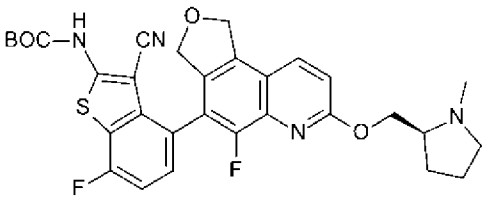
製備	化學名稱	結構	MS (ES) *m/z* (M+1)
127	N-[3-氰基-4-[3-乙硫基-5-氟-1-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		651
128	(1R,4R)-5-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-甲基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯		691

129	8-[4-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]啶啉-9-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		691
130	(1S,4S,7R)-5-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-7-氟-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸苯甲酯		729
131	8-[4-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-7-甲基氫硫基-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-9-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		752
132	N-[4-(5-氯-9-羥基-7-甲基氫硫基-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		558
133	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		830

134	(1R,4R)-5-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯		693
135	N-[3-氰基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		744
136	N-[3-氰基-4-[1-(3-乙基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		758
137	N-[4-[1-[3-[2-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基乙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-3-氰基-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		888
138	N-[3-氰基-4-(3-乙硫基-5-甲基-9,10-二氫-7H-哌喃并[4,3-f]喹唑啉-6-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		551

139	N-[4-[5-氯-7-[[(2R)-四氫呋喃-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		596
140	N-[4-[5-氯-7-(2-(N-味啉基)乙氧基)-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		625
141	N-[4-[5-氯-7-[[(2S,4R)-4-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		625
142	N-[4-[5-氯-7-[[(2R)-4-甲基味啉-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		625
143	N-[4-[5-氯-7-[(3S)-四氫呋喃-3-基]氧基-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		582
144	N-[4-[5-氯-7-[[(3S)-4-甲基味啉-3-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		625
145	N-[4-[7-[[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丁基]甲氧基]-5-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		710
146	N-[4-[5-氯-7-(氧雜環丁-3-基甲氧基)-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		582

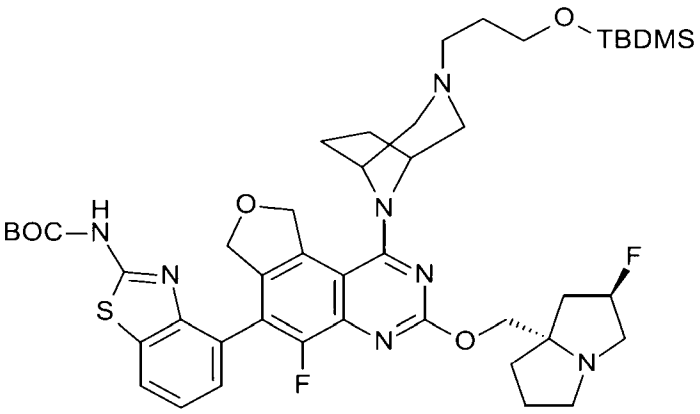
147	N-[4-[5-氯-7-[(2R)-2-羥基丙氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		570
148	N-[4-[5-氯-7-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		627
149	N-[4-[5-氯-7-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基甲氧基)-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		635
150	N-[4-[5-氯-7-[[2-(羥基甲基)-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		639
151	N-[4-[5-氯-7-[(3-甲氧基-1,2-二甲基-吖咀-2-基)甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		639
152	N-[4-[5-氯-7-(2-羥基乙氧基)-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		556
153	(2S)-2-[[4-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-7-基]氧基甲基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯		695
154	N-[4-[5-氯-7-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		609

155	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-7-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯，異構物1		593

【0375】

製備156

N-[4-[1-[3-[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-1,3-苯并噻唑-2-基]胺基甲酸三級丁酯



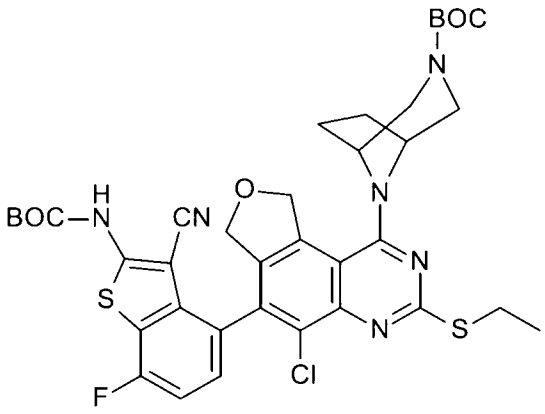
【0376】 在添加$Pd(PPh_3)_4$ (0.036 g，0.310 mmol)之前，向3-[8-[6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]丙氧基-三級丁基-二甲基-矽烷(0.110 g，0.155 mmol)、[2-(三級丁氧羰基胺基)-1,3-苯并噻唑-4-基]硼酸(US 10,968,214 B2；製備17) (0.064 g，0.217 mmol)及K_2CO_3 (0.064 g，0.466 mmol)於1,4-二噁烷(1.5 mL)及H_2O (0.5 mL)中之混合物中鼓泡通入N_2 5 min。在100℃下加熱所得混合物1.5 h，接著冷卻至室溫，且分配於DCM與H_2O之間。分離各層，且水層用DCM萃取2×。將有機層合併，穿過疏水性玻璃料(ISOLUTE®相分離器料筒)，且真空濃

縮。殘餘物在矽石(梯度0至4% 7N NH_3/MeOH於DCM中)上純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(0.098 g，55%)。MS (ES) *m/z*=878 (M+1)。

【0377】

製備157

8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-乙硫基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯，異構物2

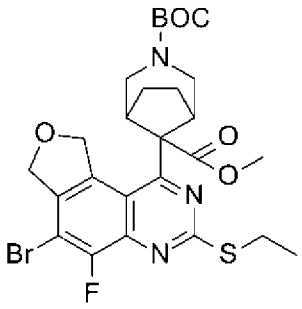


【0378】 8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-乙硫基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(5.30 g，6.94 mmol)藉由SFC (Chiralpak® IC，21x250 mm，35% MeOH (具有0.5% DMEA)，65% CO_2，80 mL/min)純化。收集第二溶離異構物(t_{R2}=10.77 min)，濃縮且凍乾，得到具有96% ee之呈白色固體狀之標題化合物(1.37 g，42%)。MS (ES) *m/z*=767 (M+1)。

【0379】

製備323

8-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸O3-三級丁酯O8-甲酯



【0380】在氮氣下，將6-溴-1-氯-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉(0.10 g，0.28 mmol)、3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸O3-三級丁酯O8-甲酯(0.22 g，0.82 mmol)及雙(三-三級丁基膦)鈀(0)(0.022 g，0.042 mmol)合併。添加甲苯(4 mL)，且向混合物中鼓泡通入氮氣3 min且冷卻至0℃。歷經1.5 min逐滴添加LiHMDS (0.8 mL，0.8 mmol，1M於THF中)，且將反應混合物升溫至室溫。在3 h之後，將反應物倒入鹽水中且用乙酸乙酯(2×)萃取。經合併之有機物經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。

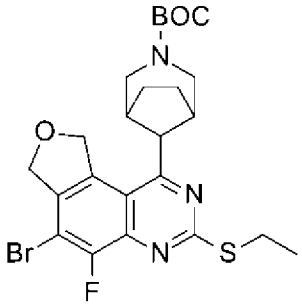
【0381】在氮氣下，將6-溴-1-氯-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉(0.30 g，0.83 mmol)、3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸O3-三級丁酯O8-甲酯(0.67 g，2.5 mmol)及雙(三-三級丁基膦)鈀(0)(0.065 g，0.12 mmol)合併。添加甲苯(11 mL)，且向混合物中鼓泡通入氮氣3 min且冷卻至0℃。歷經3 min逐滴添加LiHMDS (2.4 mL，2.4 mmol，1M於THF中)，且將反應混合物升溫至室溫。在3 h之後，將反應物倒入鹽水中且用乙酸乙酯(2×)萃取。經合併之有機物經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。

【0382】將兩個殘餘物合併，且藉由用0至30%乙酸乙酯於己烷中溶離之矽膠管柱層析來純化，得到產物(0.55 g，83%)。MS (ES) *m/z*=596,598 (M+1,Br)。

【0383】

製備324

8-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

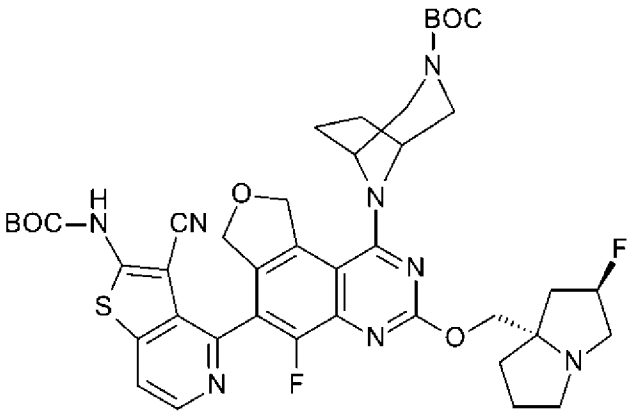


【0384】在微波照射下在150℃下攪拌8-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸O3-三級丁酯O8-甲酯(0.99 g，1.7 mmol)及LiCl (1.1 g，25 mmol)於DMSO (9 mL)中之混合物10 min。反應物用水稀釋且用乙酸乙酯(2×)萃取。經合併之有機物用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由用0至30%乙酸乙酯於己烷中溶離之矽膠管柱層析來純化，得到作為較快溶離異構物之產物(0.11 g，12%)。MS (ES) *m/z*=538,540 (M+1,Br)。

【0385】

製備158

8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯



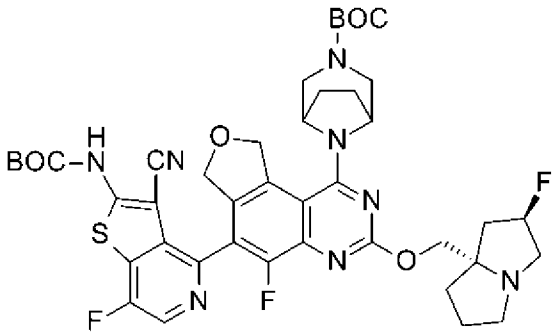
【0386】 向8-[6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(0.500 g，0.786 mmol)、KOAc (0.231 g，2.35 mmol)及雙(新戊基二醇基)二硼(0.266 g，1.18 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL)中之混合物中鼓泡通入N_2 10 min。添加Pd-117 (0.057 g，0.078 mmol)，且在95℃下加熱所得混合物2 h。將反應混合物冷卻至室溫。添加H_2O (2.6 mL)，且向混合物中鼓泡通入N_2 10 min。添加N-(4-氯-3-氰基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯(0.245 g，0.791 mmol)、XPhos Pd G4 (0.071 g，0.078 mmol)及K_3PO_4 (0.250 g，1.18 mmol)，且在85℃下加熱所得混合物1 h。將反應混合物冷卻至室溫且分配於DCM與H_2O之間。分離各層，且水層用DCM萃取2×。將有機層合併，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物在矽石(梯度0至6% 7N NH_3/MeOH於DCM中)上純化，得到呈微黃茶色固體狀之標題化合物(0.404 g，62%)。MS (ES) *m/z*=831 (M+1)。

【0387】

製備244

8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-

f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

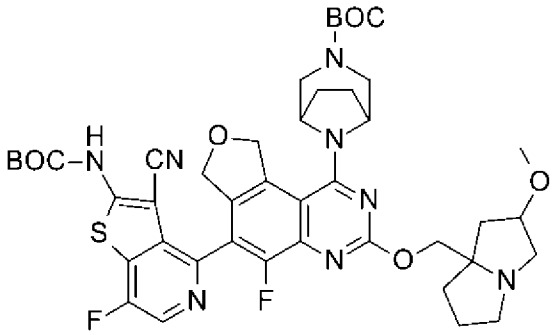


【0388】 N-(4-氯-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯以與製備158之方法類似的方式使用，得到標題化合物(0.667 g，46%)。MS (ES) *m/z*=849 (M+1)。

【0389】

製備245

8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[(2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基)甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

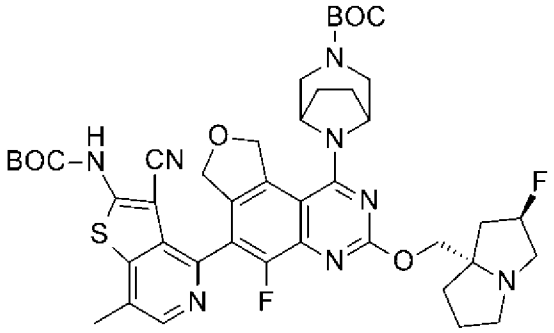


【0390】 8-[6-溴-5-氟-3-[(2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基)甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯及N-(4-氯-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯以與製備158之方法類似的方式使用，得到標題化合物(0.43 g，42%)。MS (ES) *m/z*=861 (M+1)。

【0391】

製備246

8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

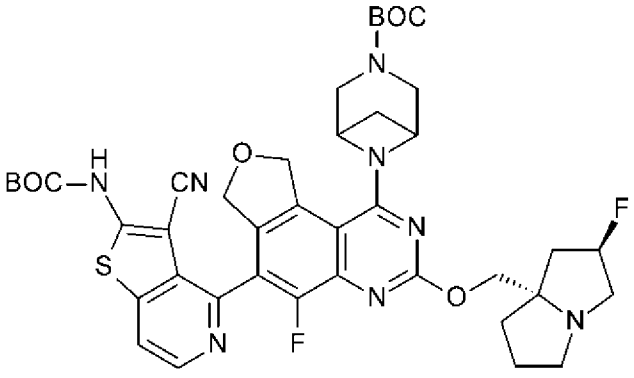


【0392】 N-(4-氯-3-氰基-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯以與製備158之方法類似的方式使用，得到標題化合物(0.10 g，24%)。MS (ES) *m/z*=845 (M+1)。

【0393】

製備159

6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯



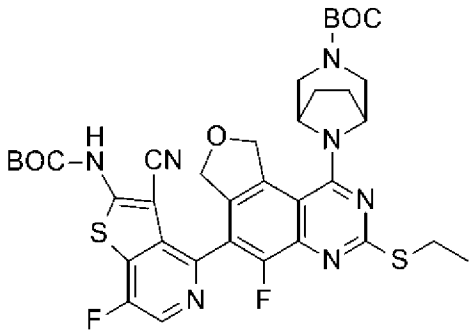
【0394】 6-[6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-

3-甲酸三級丁酯以與製備158之方法類似的方式使用，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(0.101 g，42.5%)。MS (ES) *m/z*=617 (M+1)。

【0395】

製備307

8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

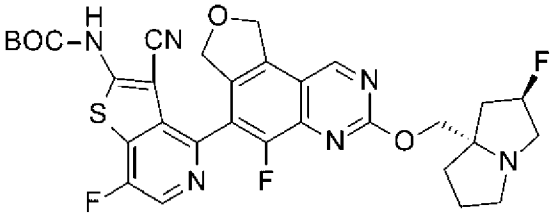


【0396】 8-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯及N-(4-氯-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯以與製備158之方法類似的方式使用，得到呈白色固體狀之標題化合物(2.15 g，61%)。MS (ES) *m/z*=752 (M+1)。

【0397】

製備308

N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯

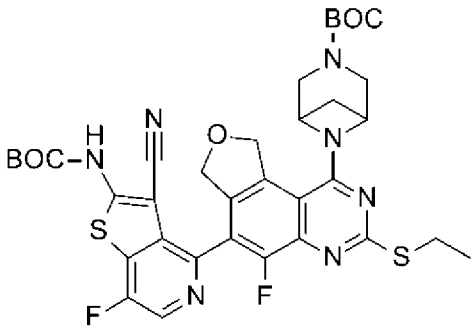


【0398】 6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉及N-(4-氯-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯以與製備158之方法類似的方式使用，得到標題化合物(0.080 g，35%)。MS (ES) *m/z*=639 (M+1)。

【0399】

製備325

6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯



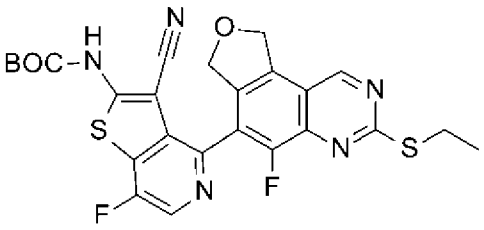
【0400】 6-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯及N-(4-氯-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯以與製備158之方法類似的方式使用，得到標題化合物。MS (ES) *m/z*=738 (M+1)。

【0401】

製備326

N-[3-氰基-4-(3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基)-7-氟-噻

吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯

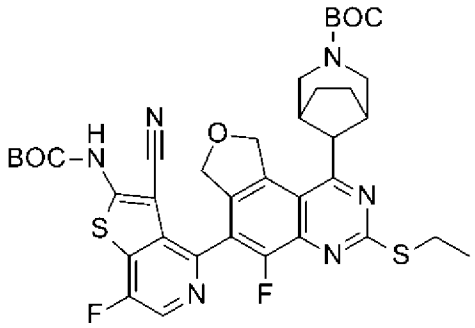


【0402】 6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉及N-(4-氯-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯以與製備158之方法類似的方式使用，得到呈棕色固體狀之標題化合物(43.0 g，72%)。MS (ES) *m/z*=542 (M+1)。

【0403】

製備327

8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

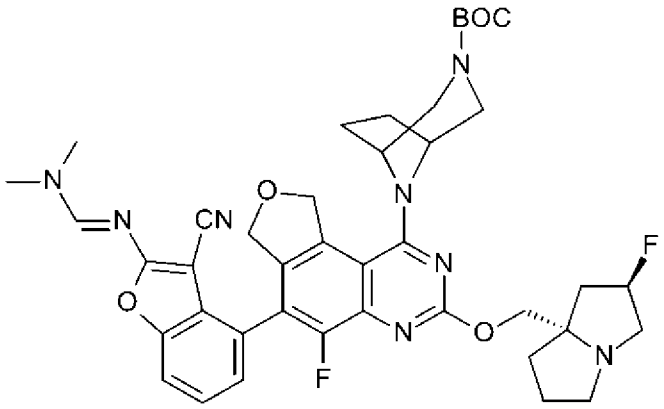


【0404】 8-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯及N-(4-氯-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯以與製備158之方法類似的方式使用，得到標題化合物(0.050 g，9%)。MS (ES) *m/z*=751 (M+1)。

【0405】

製備160

8-[6-[3-氰基-2-[二甲基胺基亞甲基胺基]苯并呋喃-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咁-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

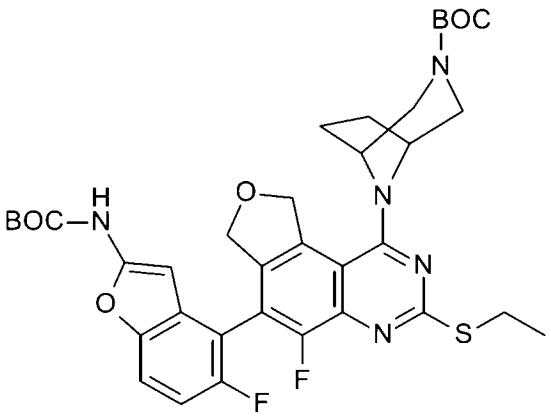


【0406】向RBF中添加8-[6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咁-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(1.10 g，1.73 mmol)、N'-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼環己烷-2-基)苯并呋喃-2-基]-N,N-二甲基-甲脒(0.67 g，2.07 mmol，1.2當量)、K_3PO_4 (0.550 g，2.59 mmol，1.5當量)、Pd-118 (0.11 g，0.173 mmol，0.10當量)、1,4-二噁烷(8.6 mL)及H_2O (1.7 mL)。向混合物中鼓泡通入N_2，接著在90℃下加熱3 h。將反應物冷卻，用EtOAc稀釋，且用$NaHCO_3$飽和水溶液及鹽水洗滌，接著經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。殘餘物在矽石(0-10% MeOH/DCM)上純化，得到標題化合物(0.78 g，58.7%)。MS (ES) *m/z*=769 (M+1)。

【0407】

製備161

8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-5-氟-苯并呋喃-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

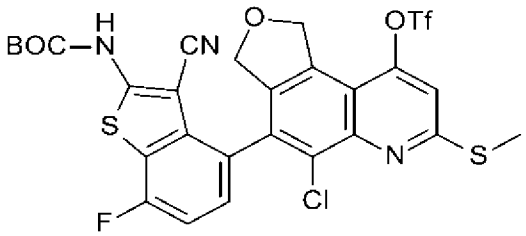


【0408】 8-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯及N-[4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼環己烷-2-基)-5-氟-苯并呋喃-2-基]胺基甲酸三級丁酯以與製備160之方法類似的方式使用，得到標題化合物(0.375 g，95.0%)。MS (ES) *m/z*=710 (M+1)。

【0409】

製備162

三氟甲烷磺酸[4-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-7-甲基氫硫基-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-9-基酯]



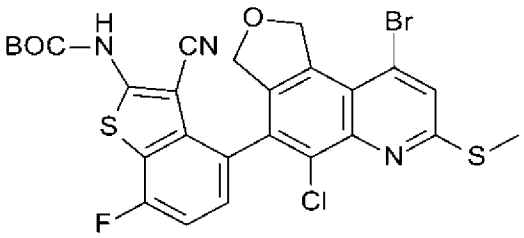
【0410】 在0℃下在N_2下向N-[4-(5-氯-9-羥基-7-甲基氫硫基-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(7.5 g，13.44 mmol，1當量)及2,6-二甲基吡啶(3.31 g，30.91 mmol，2.3當量)於DCM (100 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加DMAP (0.25 g，2.01 mmol，0.15當量)及Tf_2O (7.58 g，26.88 mmol，2當量)。在0℃下攪拌所得混合物2 h。減壓濃縮混合物，且殘餘物在用PE:EtOAc (3:1至1:1)

溶離之矽石上純化，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(8.0 g，86%)。MS (ES) *m/z*=690 (M+1)。

【0411】

製備163

N-[4-(9-溴-5-氯-7-甲基氫硫基-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯



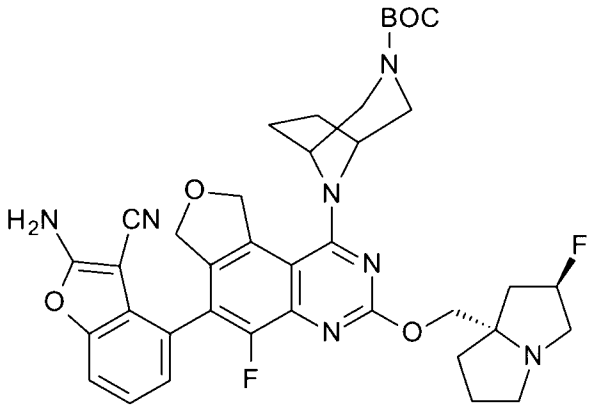
【0412】向三氟甲烷磺酸[4-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-7-甲基氫硫基-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-9-基酯] (8.0 g，11.5 mmol，1當量)於ACN (100 mL)中之攪拌溶液中添加LiBr (20.13 g，231.8 mmol，20當量)。在85℃下攪拌所得混合物18 h。減壓濃縮混合物，接著倒入H_2O (200 mL)中。過濾之後，濾餅在40℃下真空乾燥，得到粗物質，其接著懸浮於1,4-二噁烷(70 mL)中且裝入二碳酸二-三級丁酯(3.77 g，17.28 mmol，1.5當量)及DMAP (0.31 g，2.53 mmol，0.22當量)。在室溫下攪拌所得混合物2 h，接著減壓濃縮。殘餘物在用DCM/EtOAc (15:1至10:1)溶離之矽石上純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(6.0 g，84%)。MS (ES) *m/z*=620 (M-1)。

【0413】

製備164

8-[6-(2-胺基-3-氰基-苯并呋喃-4-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙

環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

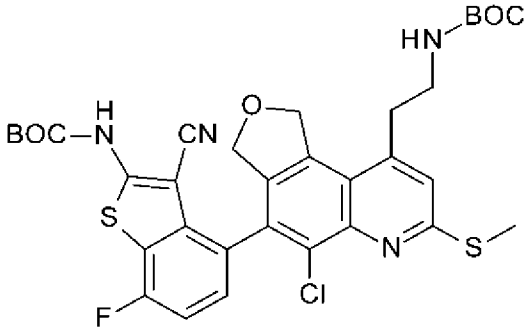


【0414】 向RBF中添加8-[6-[3-氰基-2-[二甲基胺基亞甲基胺基]苯并呋喃-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(780 mg，1.02 mmol)、MeOH (20 mL)及1M NaOH (2.5 mL，2.5 mmol，2.5當量)。將混合物加熱至60℃且攪拌5 h。將反應物冷卻至0℃，且添加5N HCl以調整至pH 4。將反應混合物置於20g SCX管柱上，用3管柱體積之MeOH洗滌，接著用3管柱體積之2N NH_3於MeOH中溶離。將鹼性溶離份濃縮，得到呈油狀之標題化合物(588 mg，81.2%)。MS (ES) *m/z*=715(M+1)。

【0415】

製備165

N-[2-[4-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-7-甲基氫硫基-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-9-基]乙基]胺基甲酸三級丁酯

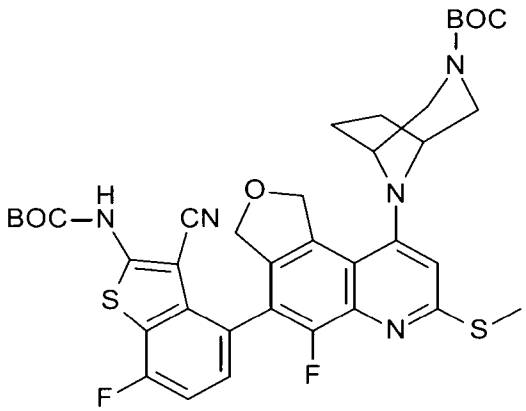


【0416】向N-[4-(9-溴-5-氯-7-甲基氫硫基-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(0.500 g，0.805 mmol)、N-[2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(0.466 g，1.65 mmol)及Cs_2CO_3 (0.787 g，2.42 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL)及水(0.8 mL)中之混合物中鼓泡通入N_2 15 min。添加Pd(ddpf)Cl_2 (0.059 g，0.081 mmol)，且在70℃下加熱所得混合物~18 h。將反應混合物冷卻至室溫且分配於DCM與H_2O之間。分離各層，且水層用DCM萃取2×且用$CHCl_3$:IPA (4:1)萃取2×。將有機層合併，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物在用EtOAc/Hex (10-70%)溶離之矽石上純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.367 g，67%)。MS (ES) *m/z*=685 (M+1)。

【0417】

製備166

8-[4-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7-甲基氫硫基-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-9-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯



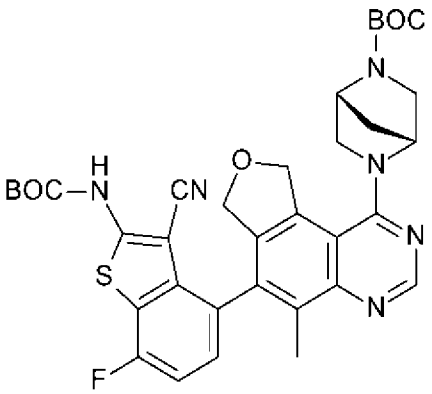
【0418】3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(0.416 g，1.90 mmol，2.5當量)、N-[4-(9-溴-5-氟-7-甲基氫硫基-1,3-二氫呋喃并

[3,4-f]喹啉-4-基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(0.446 g，0.70 mmol)及Cs_2CO_3 (0.481 g，1.47 mmol，2當量)於DMF (25 mL)中之懸浮液用N_2吹掃~5 min。添加$Pd_2(dba)_3$ (0.085 g，0.15 mmol，0.2當量)及BrettPhos (0.165 g，0.292 mmol，0.4當量)，且將燒瓶密封並加熱至100℃持續6 h。將反應混合物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋且用鹽水洗滌。水層用EtOAc萃取，且經合併之有機物經Na_2SO_4乾燥且濃縮。殘餘物在用EtOAc/Hex (0%至60%)溶離之矽石上純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(0.221 g，39%)。MS (ES) *m/z*=737 (M+1)。

【0419】

製備167

(1R,4R)-5-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-甲基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯



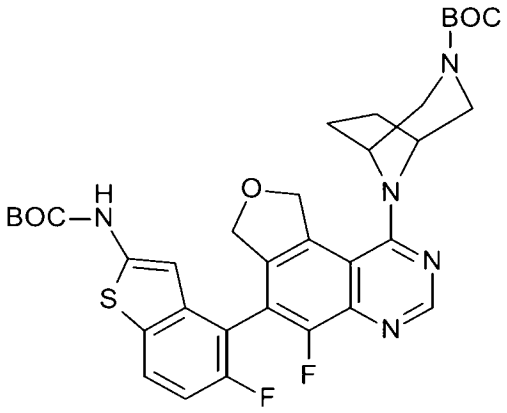
【0420】 在室溫下向(1R,4R)-5-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯(470 mg，0.68 mmol)、K_2CO_3 (281 mg，2.03 mmol)及甲基硼酸(406 mg，6.78 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之攪拌混合物中逐份添加RuPhos (94.9 mg，0.20 mmol)及XPhos

Palladacycle Gen.4 (117 mg，0.14 mmol)。在100℃下在N_2下攪拌所得混合物2 h。使混合物冷卻至室溫，用H_2O (100 mL)稀釋且用EtOAc (3×100 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(3×100 mL)洗滌且經無水Na2SO4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由用PE/EtOAc (1:1至1:2)溶離之矽膠管柱層析來純化，得到呈紅色固體狀之標題化合物(350 mg，69.0%)。MS (ES) *m/z*=673 (M+1)。

【0421】

製備168

8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

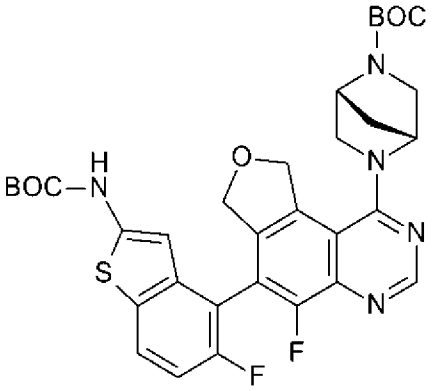
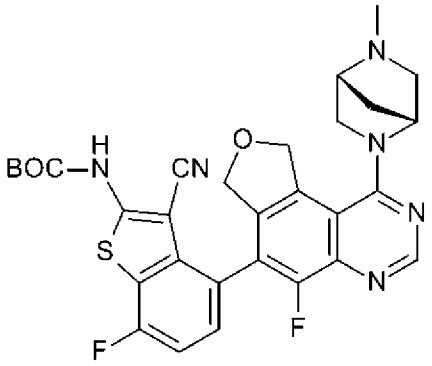
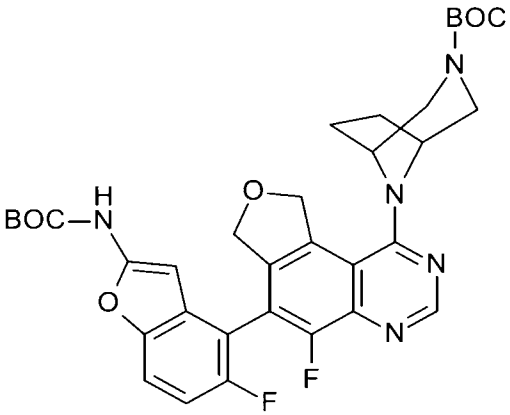


【0422】 向8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(28.6 g，37.4 mmol)於THF (375 mL)中之溶液中裝入TES (24 mL，150 mmol，4.00當量)及$PdCl_2$ (0.688 g，3.69 mmol，0.10當量)，且在室溫下攪拌4 h。逐滴添加H_2O (100 mL)，且在室溫攪拌混合物15 min。混合物經由矽藻土過濾，用EtOAc (100 mL)沖洗。將濾液分配，且有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物在用EtOAc/己烷(10-60%)溶離矽石上純化，得到呈白色泡沫狀之標題化合

物(22.35 g，90%)。MS (ES) *m/z*=666 (M+1)。

【0423】 以下表9中之化合物以與製備168類似的方式製備。使用多種方法純化化合物，其對於熟習此項技術者而言應為顯而易見的。

表9：

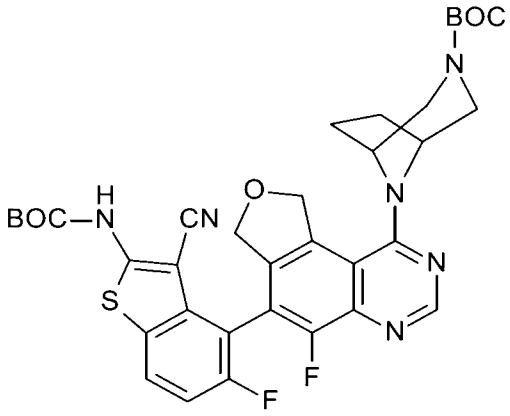
製備	化學名稱	結構	MS (ES) *m/z* (M+1)
169	(1R,4R)-5-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯		652
170	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-1-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		591
171	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-5-氟-苯并呋喃-4-基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		650

【0424】

製備172

8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7,9-二氫

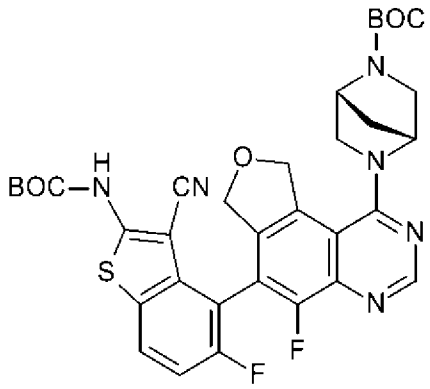
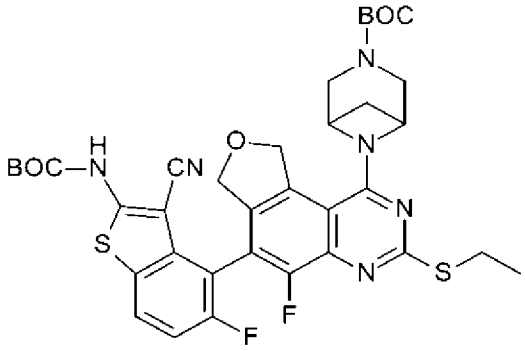
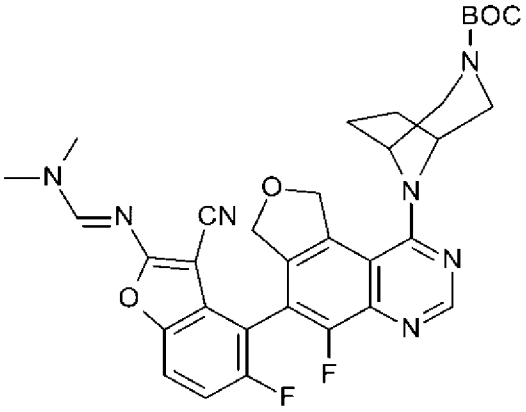
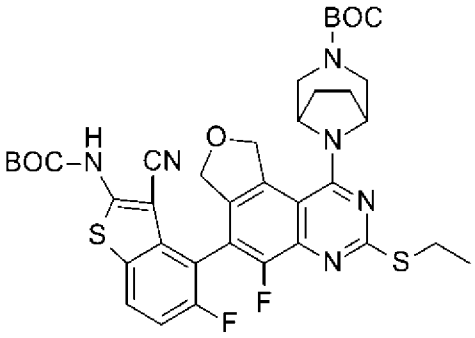
呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

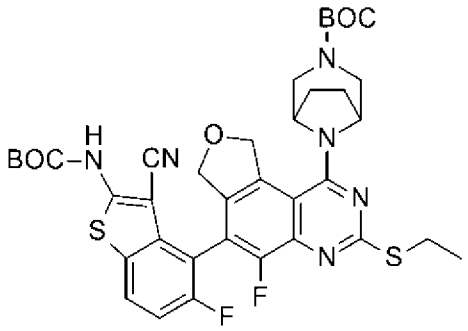
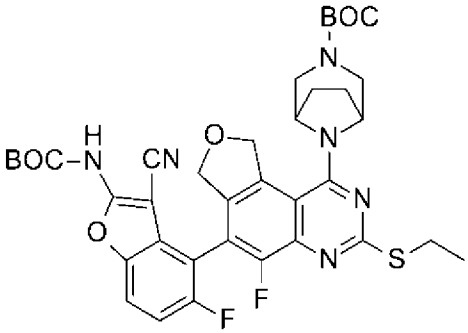
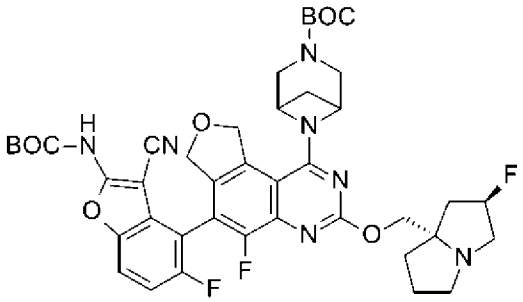
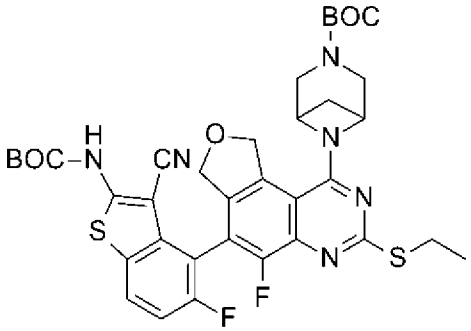
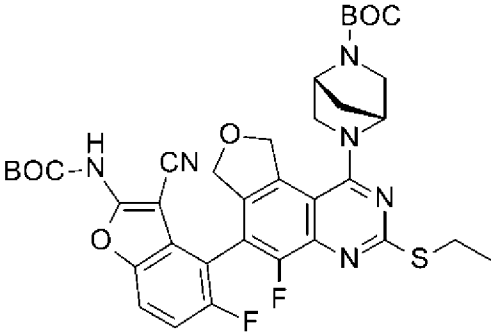


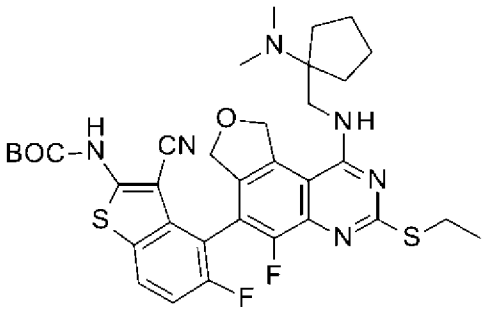
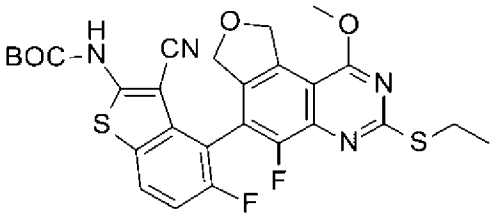
【0425】 在配備有熱電偶、N_2入口及滴液漏斗之250 mL 3頸RBF中，將8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(0.640 g，0.961 mmol)溶解於THF (10 mL)中。將燒瓶置於-45℃浴(ACN/乾冰)中且用N_2沖洗。一旦內部溫度達到-45℃，則以保持內部溫度低於-30℃之此類速率逐滴添加異氰酸氯磺醯酯(0.42 mL，4.8 mmol，5.0當量)。在90 min之後，將冷反應混合物倒入DMF (15 mL)中且在室溫下攪拌1 h。混合物用EtOAc稀釋，接著用0.2M LiCl (3×300 mL)及鹽水洗滌。有機物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物在用EtOAc/己烷(10%至100%)溶離之矽石上純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.553 g，83%)。MS (ES) *m/z*=691 (M+1)。

【0426】 以下表10中之化合物以與對於製備172所描述類似之方式製備。使用多種方法純化化合物，其對於熟習此項技術者而言應為顯而易見的。

表10：

製備	化學名稱	結構	MS (ES) *m/z* (M+1)
173	(1R,4R)-5-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯		677
174	6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯		737
175	8-[6-[3-氰基-2-[二甲基胺基亞甲基胺基]-5-氟-苯并呋喃-4-基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		630
247	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		751

248[1]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯，異構物2		751
249	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		735
250	6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯		818
251[2]	6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯，異構物2		737
252	(1R,4R)-5-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯		721

253	N-[3-氰基-4-[1-[[1-(二甲基胺基)環戊基]甲基胺基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		681
254	N-[3-氰基-4-(3-乙硫基-5-氟-1-甲氧基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基)-5-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		571

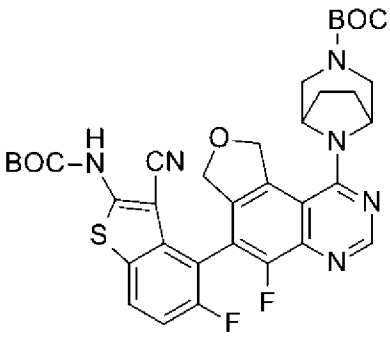
[1]Chiralpak® AD-H，50 x 250 mm，30% EtOH:70% CO_2，180 mL/min

[2]Chiralpak® AD-H，30 x 250 mm，35% IPA(0.2% DEA):65% CO_2，50 mL/min

【0427】

製備255

8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯，異構物2



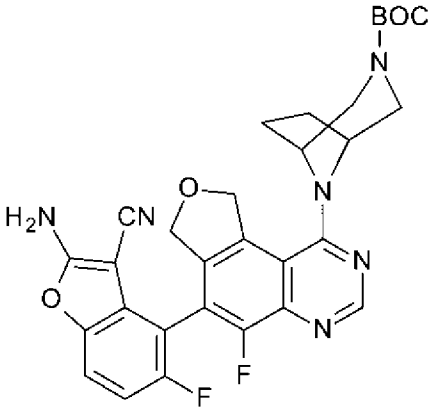
【0428】 8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯以與製備168之方法類似的方式使用，隨後對掌性純

化 (Chiralpak® AD-H，30 x 250 mm，30% IPA:70% CO_2，100 mL/min)，得到標題化合物(1.02 g，35%)。MS (ES) *m/z*=691 (M+1)。

【0429】

製備176

8-[6-(2-胺基-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基)-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

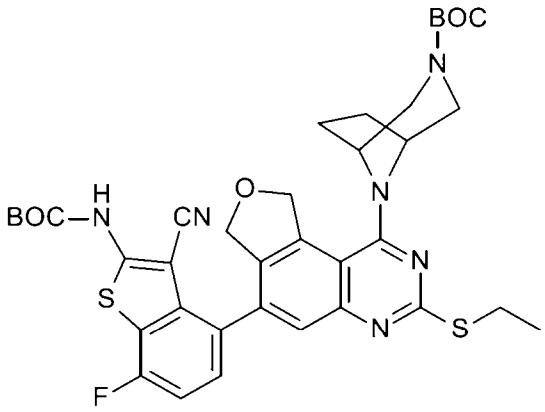


【0430】 向RBF中添加8-[6-[3-氰基-2-[二甲基胺基亞甲基胺基]-5-氟-苯并呋喃-4-基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(0.225 g，0.357 mmol)、MeOH (2 mL)及1M NaOH (0.9 mL，0.893 mmol，2.5當量)，且在60℃下加熱90 min。將反應物冷卻至0℃，且添加5N HCl以調整至pH 4。混合物用鹽水洗滌，用EtOAc (3×)萃取，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物(0.188 g，92%)。MS (ES) *m/z*=576 (M+1)。

【0431】

製備177

8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙硫基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

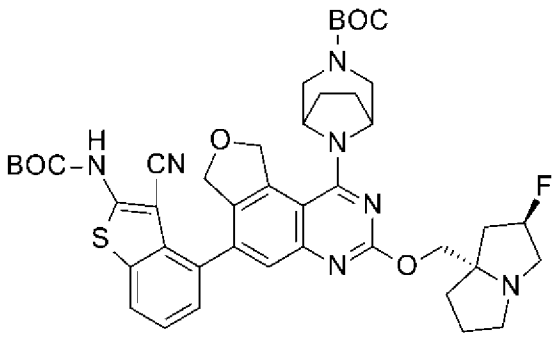


【0432】 向8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-乙硫基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(0.390 g，0.498 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)及IPA (1 mL)中之溶液中裝入Cs_2CO_3 (0.489 g，1.50 mmol，3.0eq)及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈀(II) (0.041 g，0.051 mmol，0.10當量)，且在100℃下加熱~18 h。將反應物冷卻至室溫。混合物用EtOAc稀釋，且用NH_4Cl飽和水溶液及鹽水洗滌。有機物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由用EtOAc/Hex (10-50%)溶離之矽膠層析來純化，得到呈75%純灰白色固體狀之標題化合物(0.289 g，60%)，其未經進一步純化即用於後續步驟中。MS (ES) *m/z*=733 (M+1)。

【0433】

製備256

8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-苯并噻吩-4-基]-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

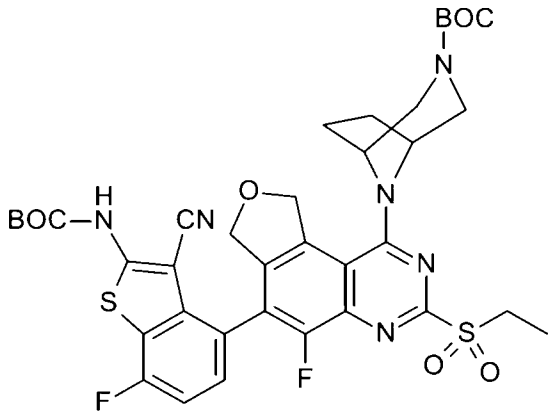


【0434】 8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯以與製備177之方法類似的方式使用，得到標題化合物(0.57 g，83%)。MS (ES) *m/z*=812 (M+1)。

【0435】

製備178

8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

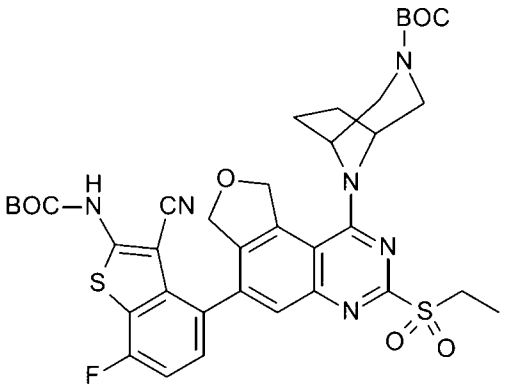
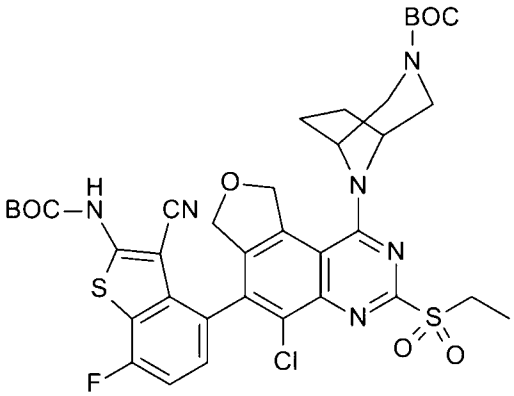


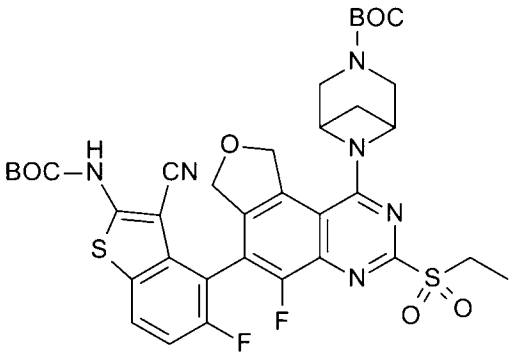
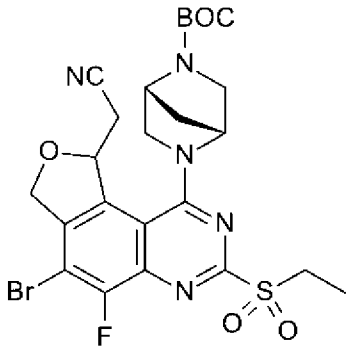
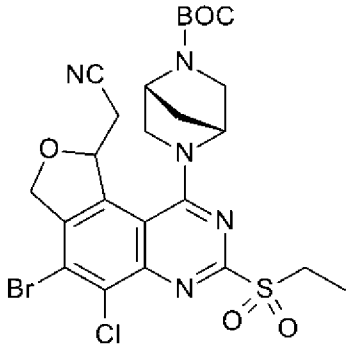
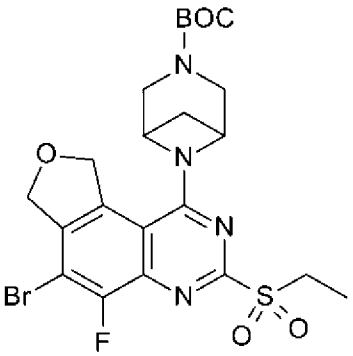
【0436】 向8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(1.13 g，1.47 mmol)於DCM (15 mL)中之溶液中裝入*m*CPBA (0.842 g，4.88 mmol，3.3當量)，且在室溫下攪拌2 h。

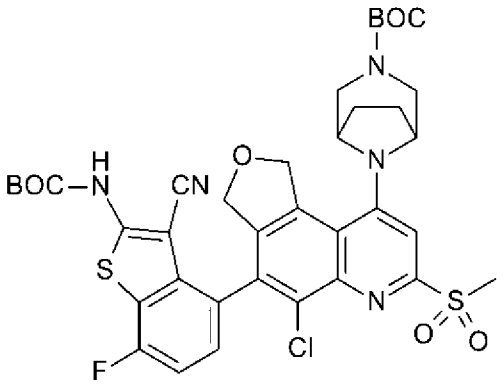
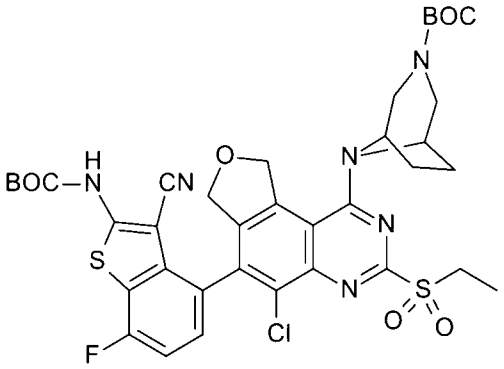
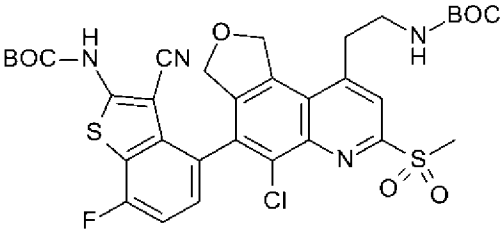
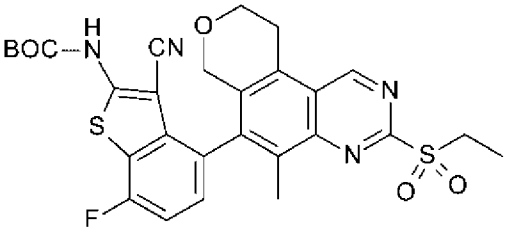
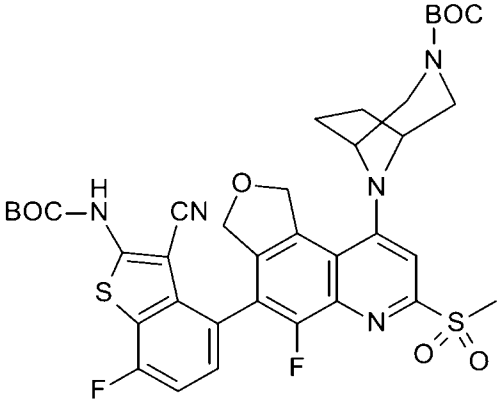
混合物用DCM稀釋，且用$NaHCO_3$飽和水溶液及鹽水洗滌。有機物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物在用40% EtOAc/Hex溶離之矽石上純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(1.15 g，75%)。MS (ES) *m/z*=783 (M+1)。

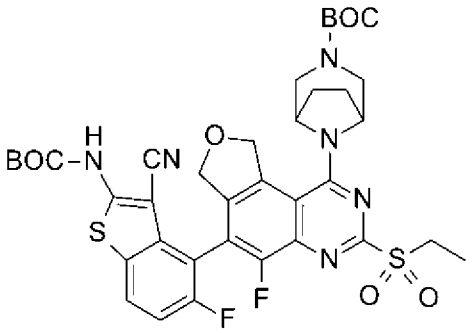
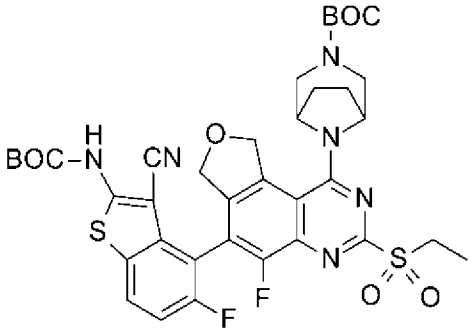
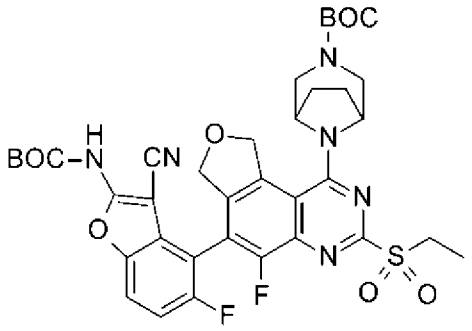
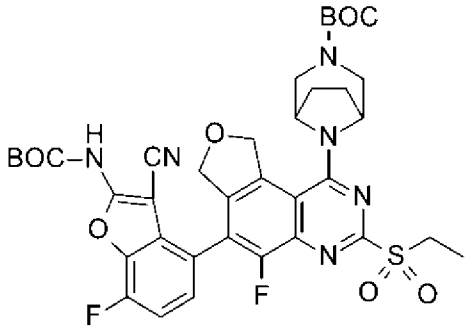
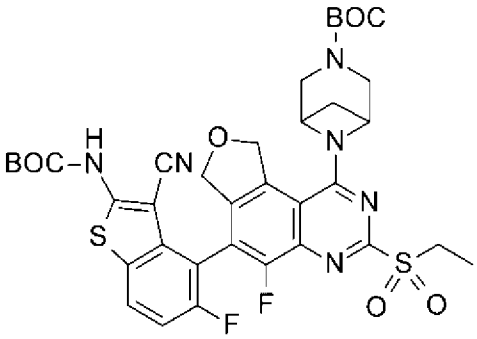
【0437】 以下表11中之化合物以與對於製備178所描述類似之方式製備。使用多種方法純化化合物，其對於熟習此項技術者而言應為顯而易見的。

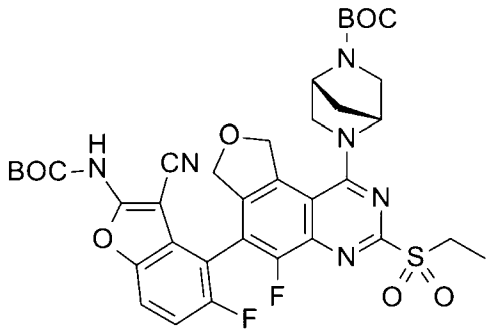
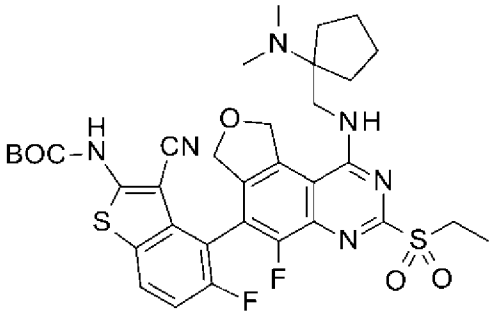
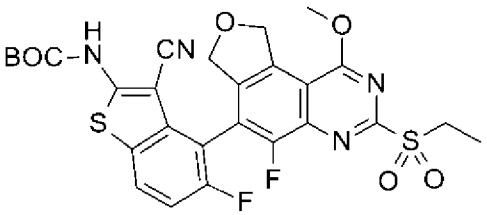
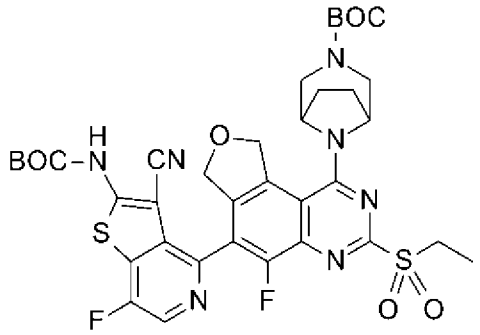
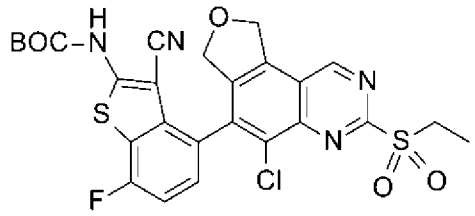
表11：

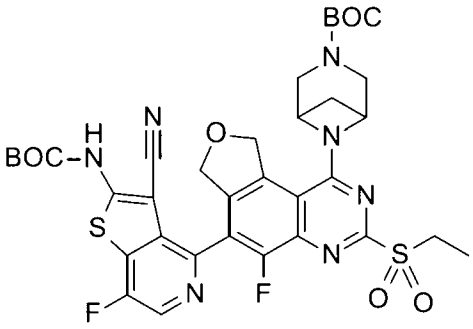
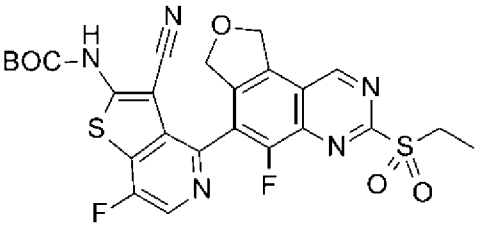
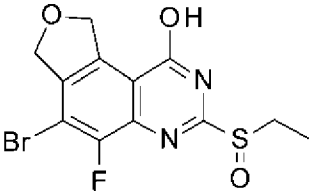
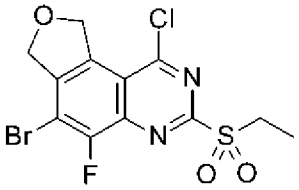
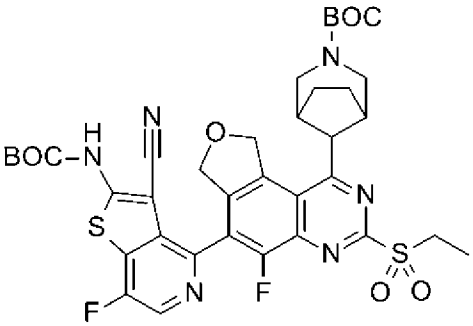
製備	化學名稱	結構	MS (ES) *m/z* (M+1)
179	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙基磺醯基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		765
180	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-乙基磺醯基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		799

181	6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯		769
182	(1R,4R)-5-[6-溴-9-(氰基甲基)-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯		596
183	(1R,4R)-5-[6-溴-5-氯-9-(氰基甲基)-3-乙基磺醯基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯		612
184	6-(6-溴-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯		557

185	8-[4-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-7-甲基磺醯基-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-9-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		784
186[1]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-乙基磺醯基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		799
187	N-[2-[4-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-7-甲基磺醯基-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-9-基]乙基]胺基甲酸三級丁酯		717
188	N-[3-氰基-4-(3-乙基磺醯基-5-甲基-9,10-二氫-7H-哌喃并[4,3-f]喹唑啉-6-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		583
189	8-[4-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7-甲基磺醯基-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-9-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		769

257	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		783
258[2]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		783
259	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基]-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		767
260	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并呋喃-4-基]-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		767
261[3]	6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯		769

262	(1R,4R)-5-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基]-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫吡喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯		753
263	N-[3-氰基-4-[1-[[1-(二甲基胺基)環戊基]甲基胺基]-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫吡喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		713
264	N-[3-氰基-4-(3-乙基磺醯基-5-氟-1-甲氧基-7,9-二氫吡喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基)-5-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		603
309	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫吡喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		784
310	N-[4-(5-氯-3-乙基磺醯基-7,9-二氫吡喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		589

328	6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯		770
329	N-[3-氰基-4-(3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基)-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		574
330	6-溴-3-乙基亞磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-醇		361,363
331	6-溴-1-氯-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉		419 M+Na$^+$
332	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		742

[1]單一滯轉異構物(自製備157中之前驅物)

[2]單一滯轉異構物(自製備248中之前驅物)

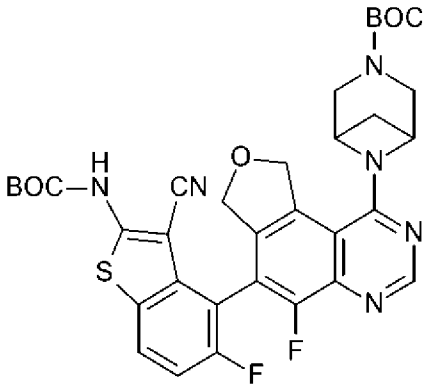
[3]單一滯轉異構物(自製備251中之前驅物)

【0438】

製備190

6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7,9-二氫

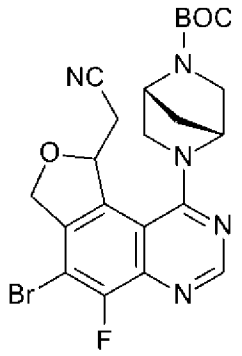
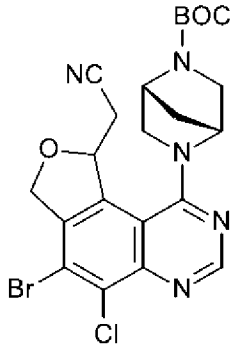
呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯



【0439】 向在室溫下之6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯(1.16 g，1.50 mmol)於DCM (15 mL)及MeOH (15 mL)中之攪拌溶液中添加$NaBH_4$ (0.58 g，15 mmol，10當量)。在15 min之後，反應混合物用DCM (300 mL)稀釋，接著添加$NaHCO_3$飽和水溶液(100 mL)及H_2O (500 mL)。在室溫下攪拌反應混合物直至氣體釋放停止。分離有機層，且水層用DCM (300 mL)萃取。將有機層合併且接著經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物在用MeOH/DCM (0-2%)溶離之矽石上純化，得到標題化合物(0.80 g，77%)。MS (ES) *m/z*=677 (M+1)。

【0440】 以下表12中之化合物以與如製備190中所描述類似之方式製備。使用多種方法純化化合物，其對於熟習此項技術者而言應為顯而易見的。

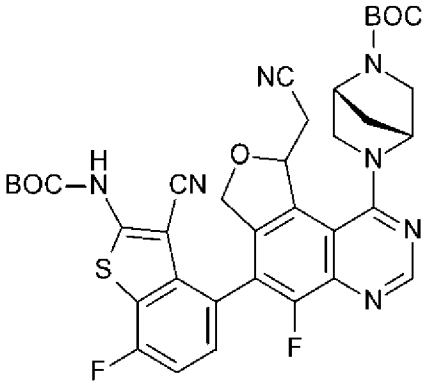
表12：

製備	化學名稱	結構	MS (ES) *m/z* (M+1)
191	(1R,4R)-5-[6-溴-9-(氰基甲基)-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯		504
192	(1R,4R)-5-[6-溴-5-氯-9-(氰基甲基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯		520

【0441】

製備193

(1R,4R)-5-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-9-(氰基甲基)-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯



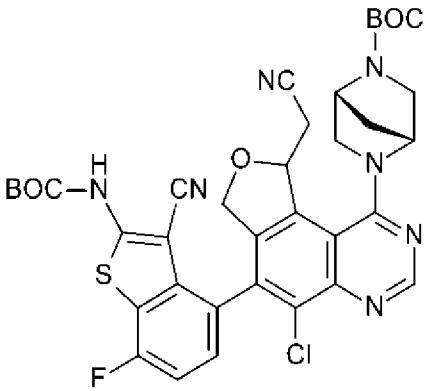
【0442】 向密封燒瓶中添加含(1R,4R)-5-[6-溴-9-(氰基甲基)-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三

級丁酯(1.00 g，1.98 mmol)之THF (20.0 mL)以及N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼環己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.20 g，2.97 mmol)。向燒瓶中鼓泡N_2 15 min，且接著添加Pd-117 (430 mg，0.601 mmol)，隨後添加Cs_2CO_3 (1.30 g，3.99 mmol)。將燒瓶密封且在攪拌下在油浴中於70℃下加熱2 h。將反應混合物冷卻至室溫且用THF稀釋，經由矽藻土墊過濾。濾餅用含10% MeOH之DCM洗滌。將濾液濃縮，且殘餘物藉由用丙酮/己烷(0-40%)之矽膠管柱層析純化，得到粗產物，其在用1%至5% 7N NH_3/MeOH於DCM中之矽石上再純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(0.795 g，56%)。MS (ES) *m/z*=716 (M+1)。

【0443】

製備194

(1R,4R)-5-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-9-(氰基甲基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

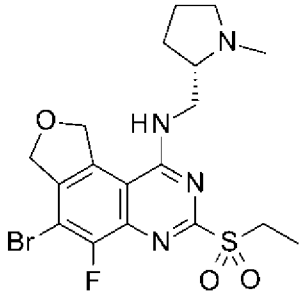


【0444】 (1R,4R)-5-[6-溴-5-氯-9-(氰基甲基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯以與製備193之方法類似的方式使用，得到呈黃色固體狀之標題化合物(0.25 g，54.7%)。MS (ES) *m/z*=732 (M+1)。

【0445】

製備333

6-溴-3-乙基磺醯基-5-氟-N-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-胺

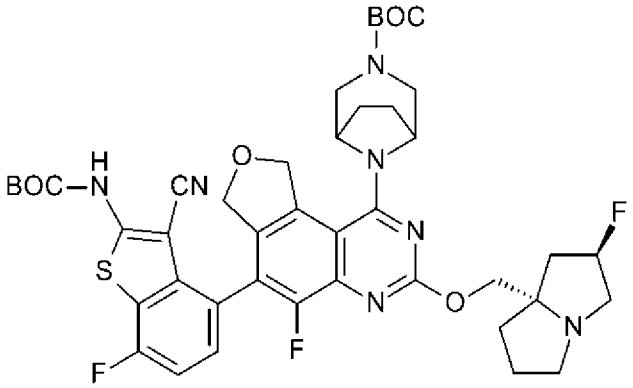


【0446】 6-溴-1-氯-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉及[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲胺以與製備102之方法類似的方式使用，得到標題化合物。MS (ES) *m/z*=473,475 (M+1,Br)。

【0447】

製備195

8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

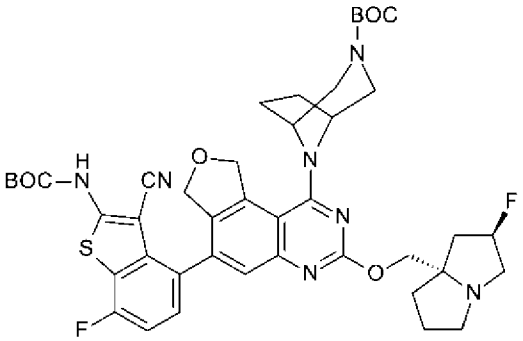
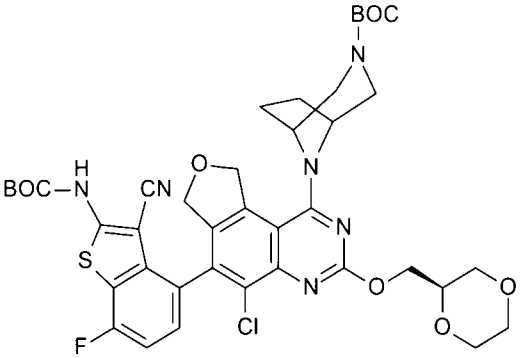


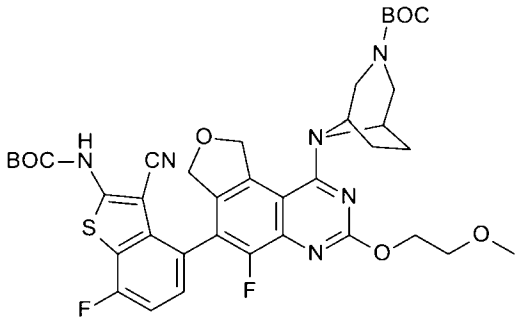
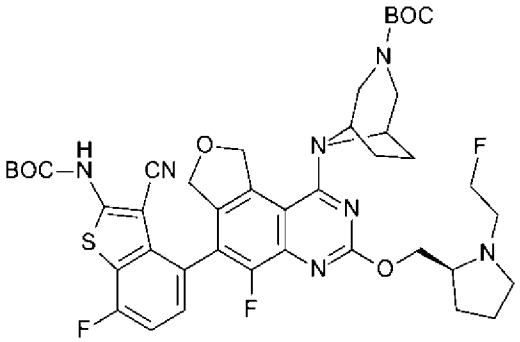
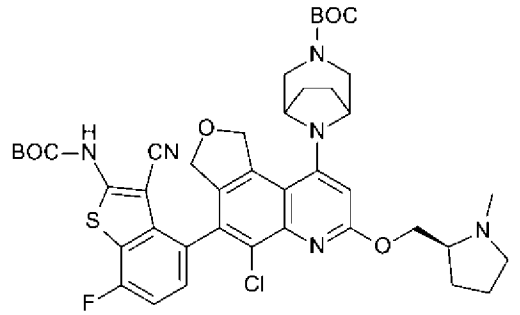
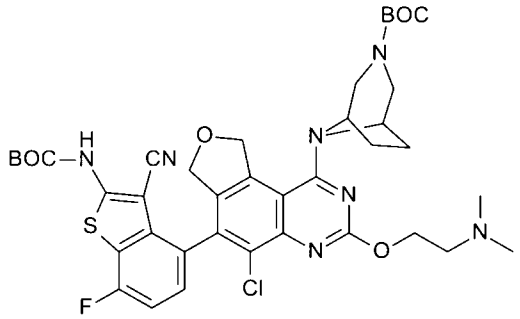
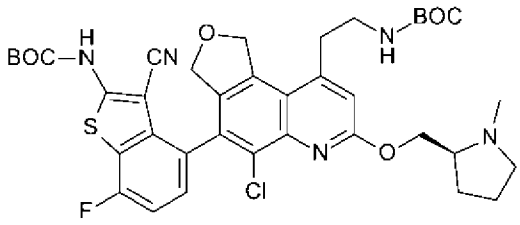
【0448】 向在N_2下在室溫下之含[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲醇(1.15 g，7.01 mmol)之THF (30 mL)中逐滴添加LiHMDS (6.7 mL，6.7 mmol，1M於THF中)，且在室溫下攪拌20 min。經由注射

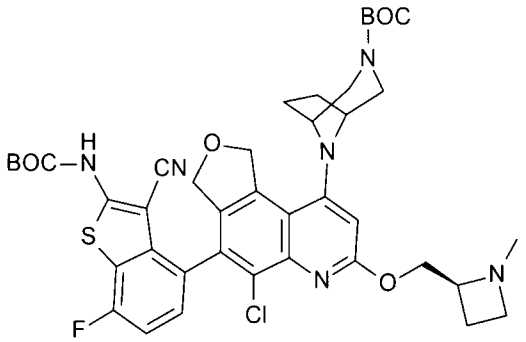
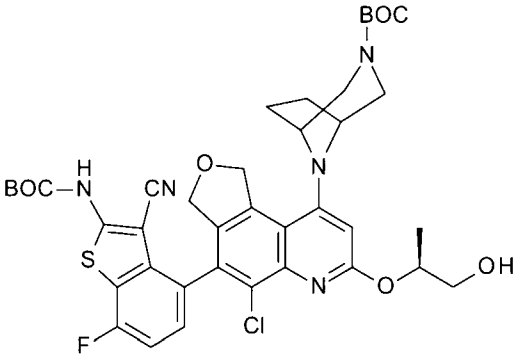
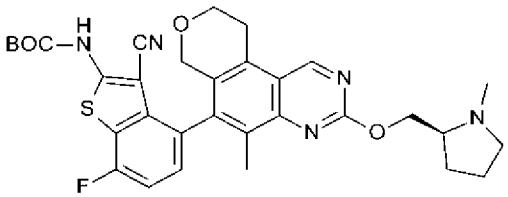
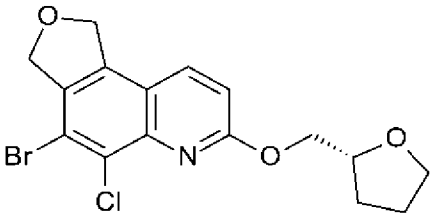
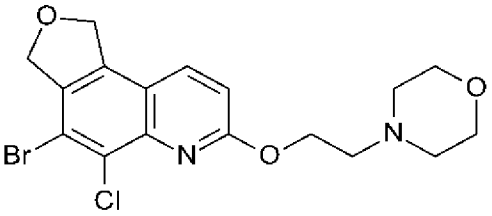
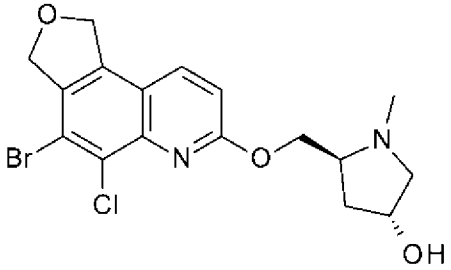
器向此溶液中逐滴添加含8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(2.3 g，2.9 mmol)之THF (20 mL)。在40 min之後，反應物用EtOAc稀釋且用鹽水洗滌。水層用EtOAc萃取2×，且經合併之有機物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至茶色固體。該材料藉由矽石(0%至3.5% 7N NH_3/MeOH於DCM中)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(2.26 g，91%)。MS (ES) *m/z*= 848 (M+1)。

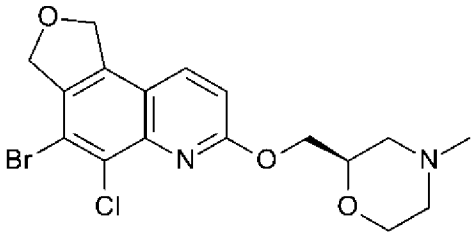
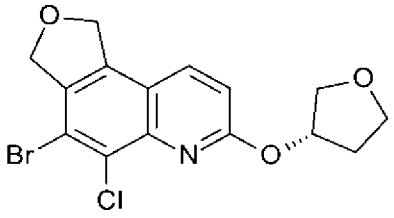
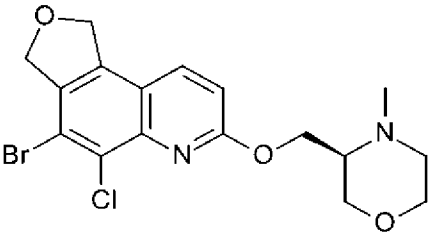
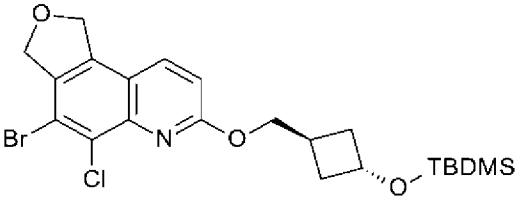
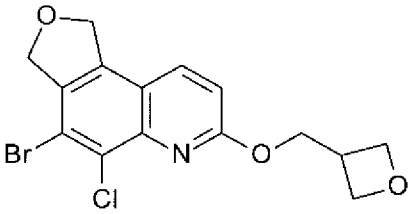
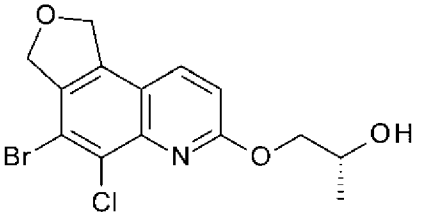
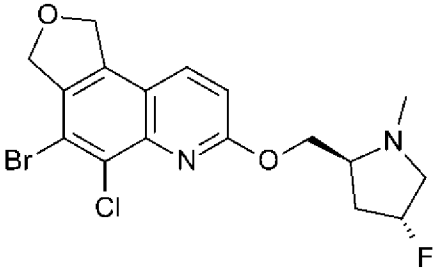
【0449】 以下表13中之化合物以與製備195中所描述類似之方式製備。使用多種方法純化化合物，其對於熟習此項技術者而言應為顯而易見的。

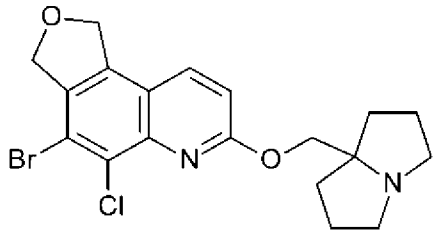
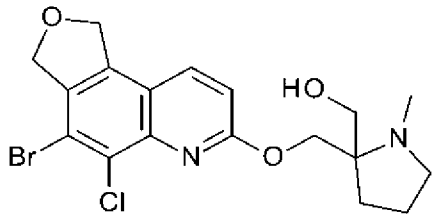
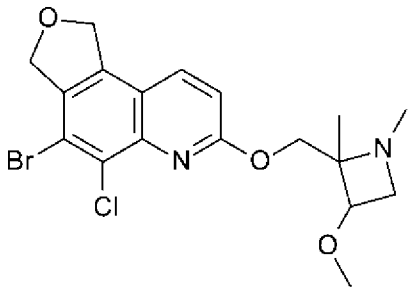
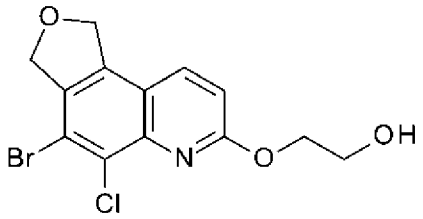
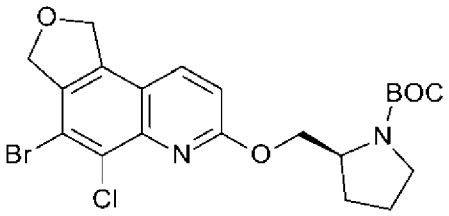
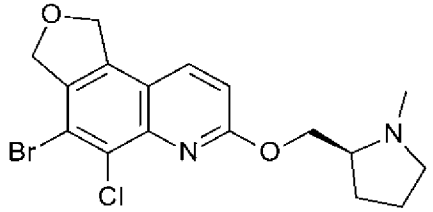
表13：

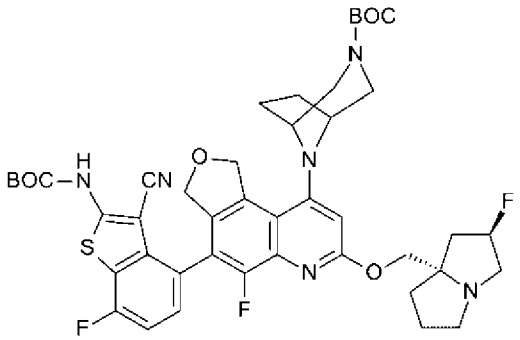
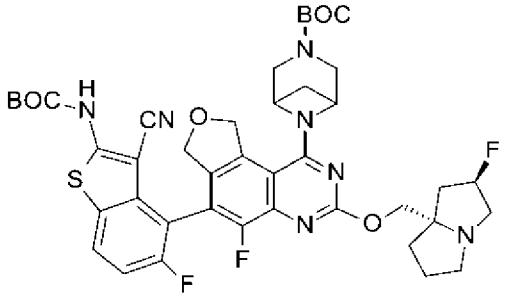
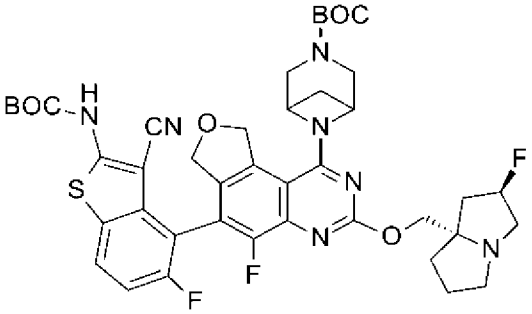
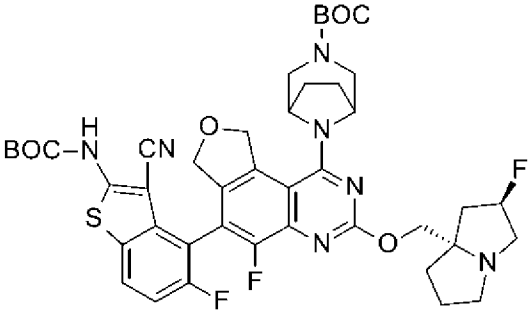
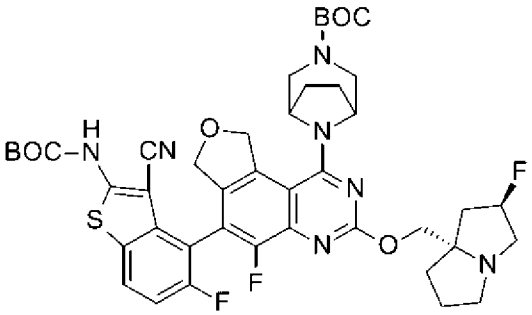
製備	化學名稱	結構	MS (ES) *m/z* (M+1)
196	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯)		831
197	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-[[(2R)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		823

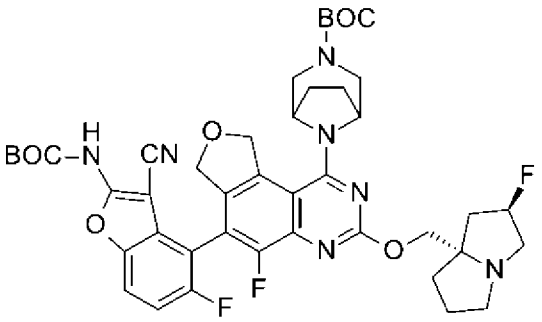
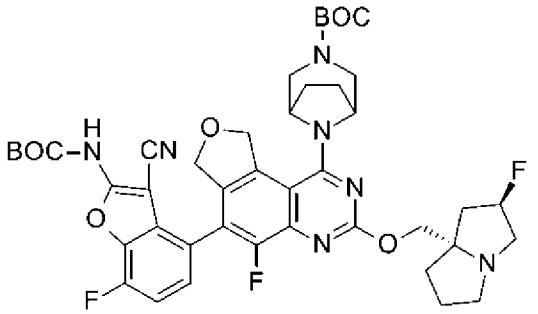
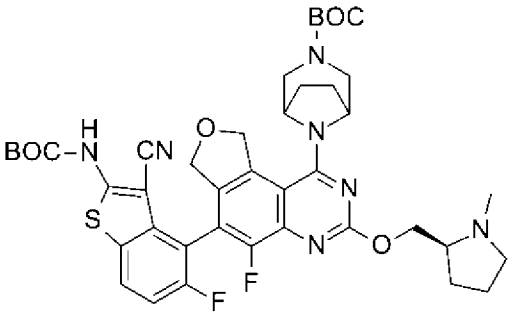
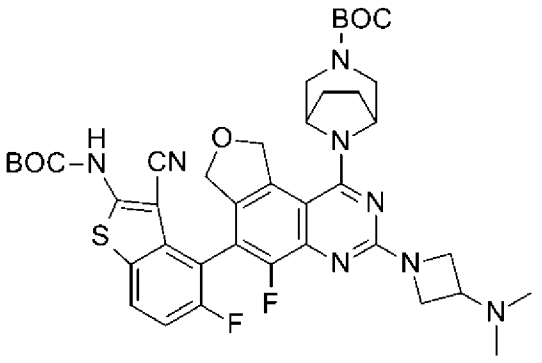
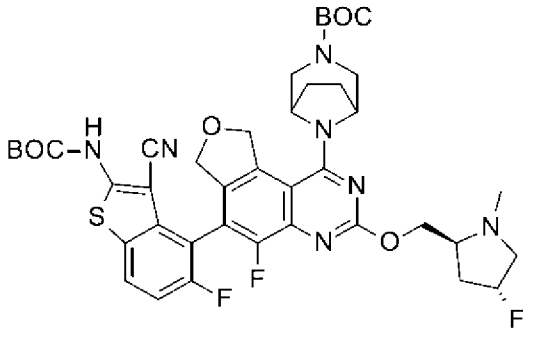
198	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-(2-甲氧基乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		765
199	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2S)-1-(2-氟乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		836
200[1]	8-[4-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-7-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-9-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		820
201[2]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		794
202[1]	N-[2-[4-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-7-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-9-基]乙基]胺基甲酸三級丁酯		752

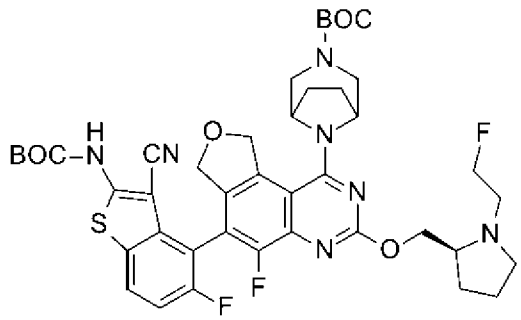
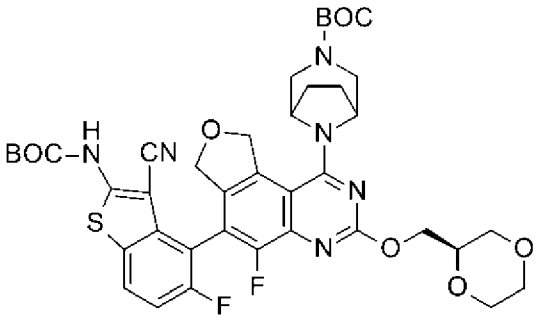
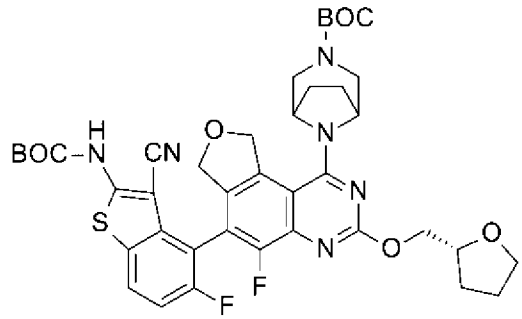
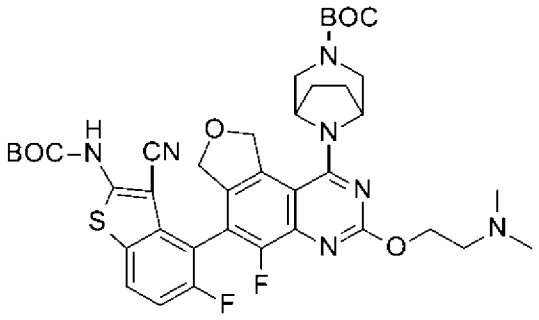
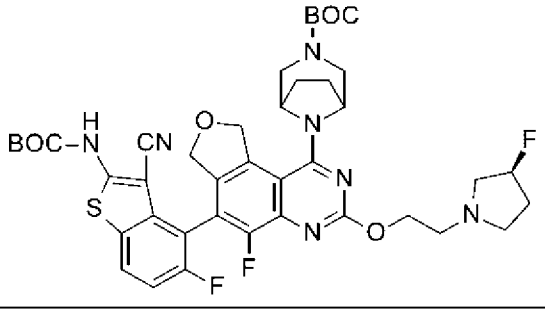
203[1]	8-[4-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-7-[[(2S)-1-甲基吖咀-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-9-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		805
204[1]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-[(1S)-2-羥基-1-甲基-乙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		781
205	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-甲基-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-9,10-二氫-7H-哌喃并[4,3-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		604
206[3]	4-溴-5-氯-7-[[(2R)-四氫呋喃-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉		384
207[1]	4-溴-5-氯-7-(2-(N-味啉基)乙氧基)-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉		413
208[1]	(3R,5S)-5-[(4-溴-5-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-7-基)氧基甲基]-1-甲基-吡咯啶-3-醇		413

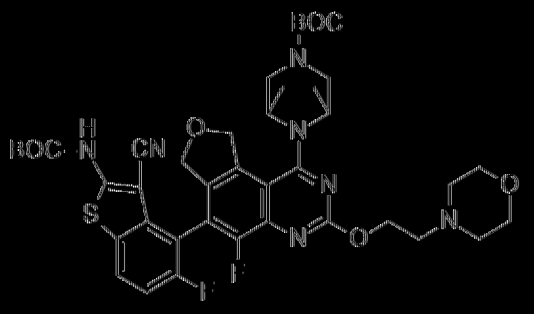
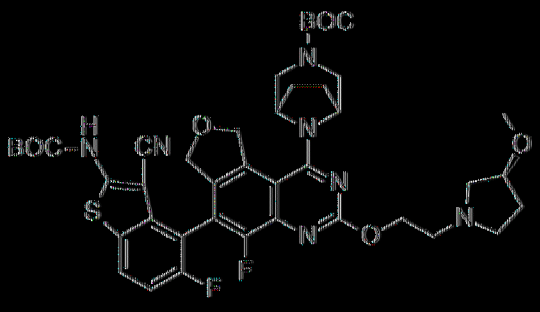
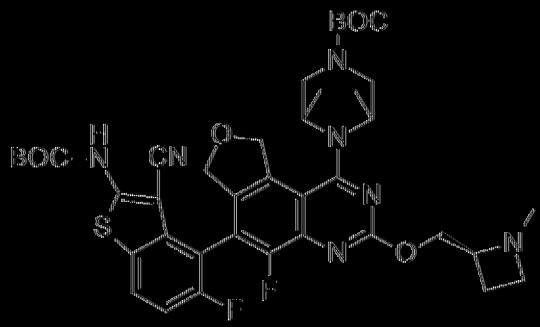
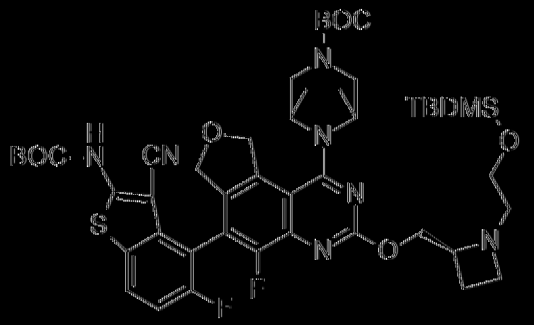
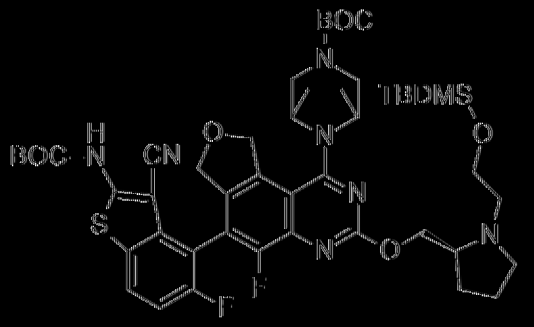
209[1]	4-溴-5-氯-7-[[(2R)-4-甲基味啉-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉		413
210[1]	4-溴-5-氯-7-[(3S)-四氫呋喃-3-基]氧基-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉		370
211[1]	4-溴-5-氯-7-[[(3S)-4-甲基味啉-3-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉		413
212[1]	[3-[(4-溴-5-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-7-基)氧基甲基]環丁氧基]-三級丁基-二甲基-矽烷		498
213[1]	4-溴-5-氯-7-(氧雜環丁-3-基甲氧基)-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉		370
214[1]	(2R)-1-[(4-溴-5-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-7-基)氧基]丙-2-醇		358
215[1]	4-溴-5-氯-7-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉		415

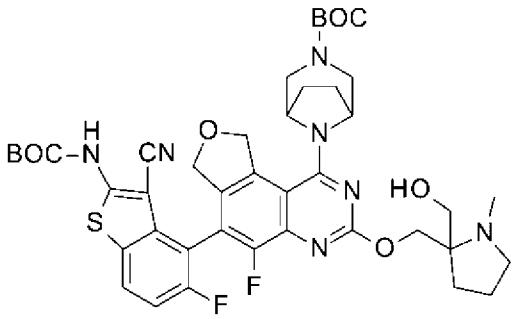
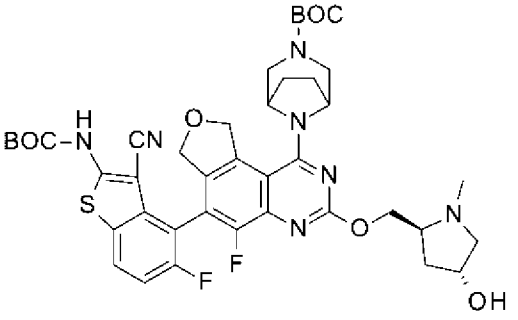
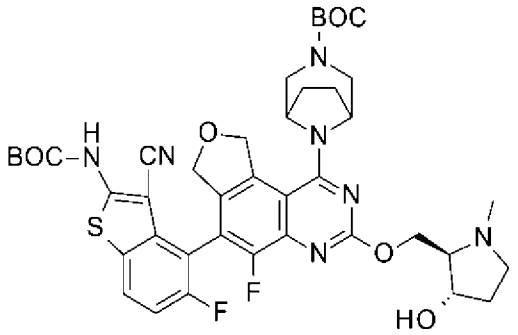
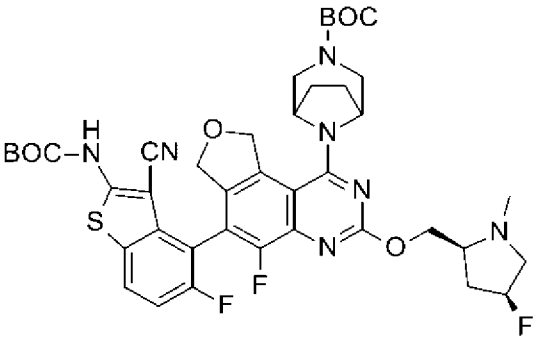
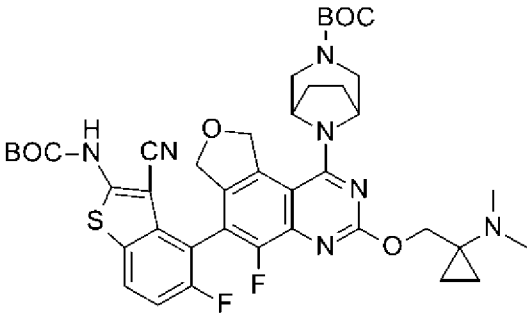
216[1]	4-溴-5-氯-7-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基甲氧基)-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉		423
217[1]	[2-[(4-溴-5-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-7-基)氧基甲基]-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲醇		427
218[1]	4-溴-5-氯-7-[(3-甲氧基-1,2-二甲基-吖咀-2-基)甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉		427
219[1]	2-[(4-溴-5-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-7-基)氧基]乙醇		344
220[1]	(2S)-2-[(4-溴-5-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-7-基)氧基甲基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯		483
221[3]	4-溴-5-氯-7-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉		397

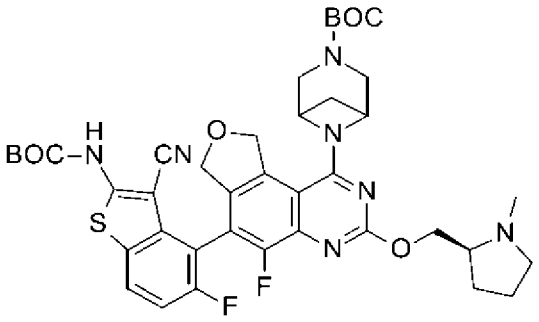
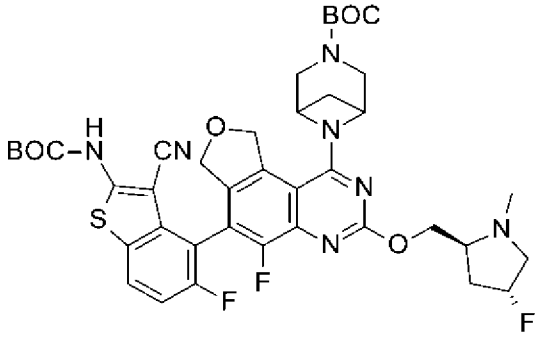
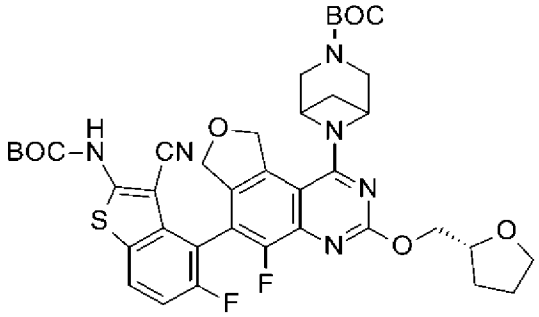
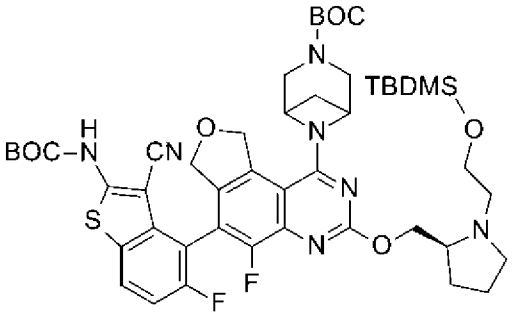
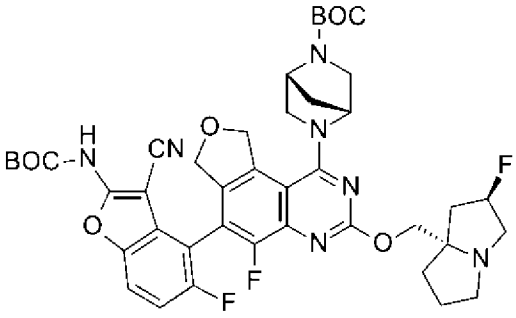
222[4]	8-[4-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-9-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		847
265	6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯		834
266[5]	6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯，異構物2		834
267	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		848
268[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		848

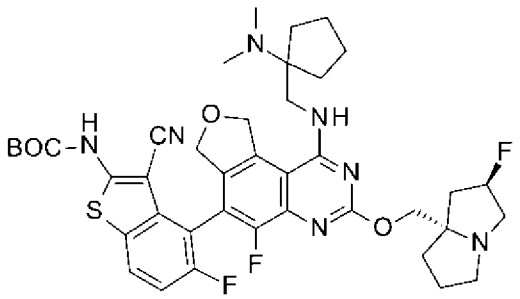
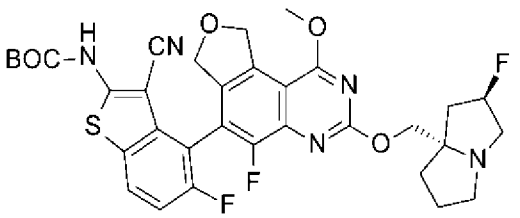
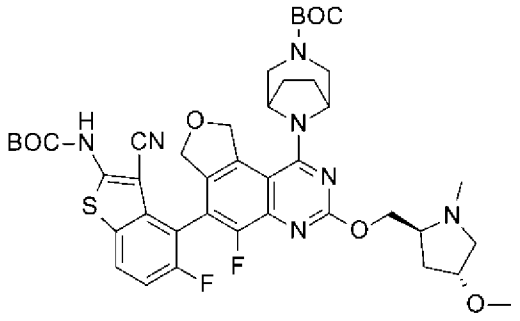
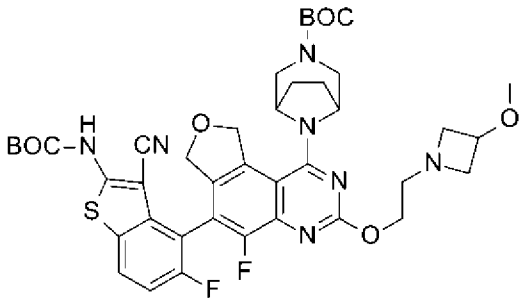
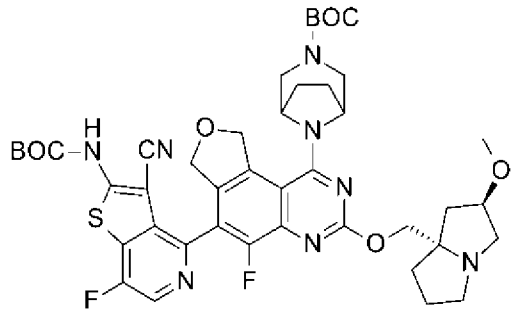
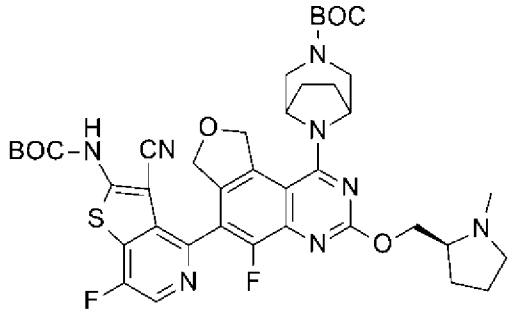
269	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		832
270	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并呋喃-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		832
271[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		804
272[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-[3-(二甲基胺基)吖呾-1-基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		789
273[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		822

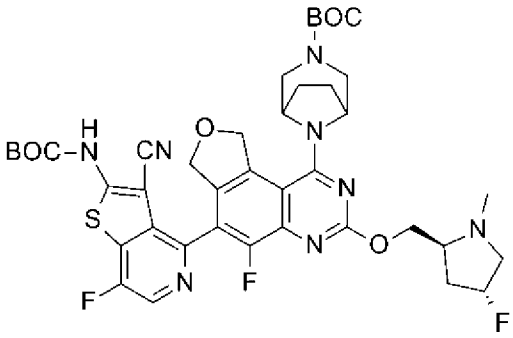
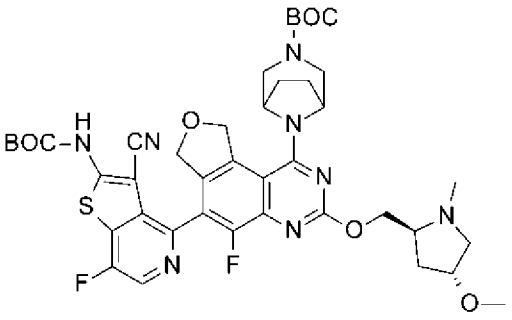
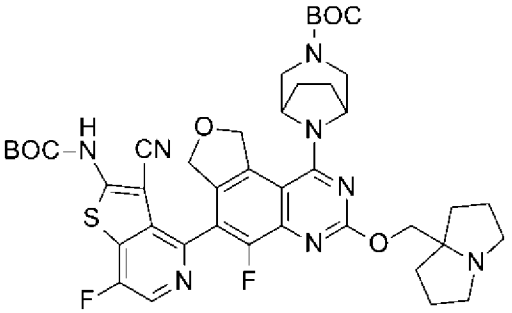
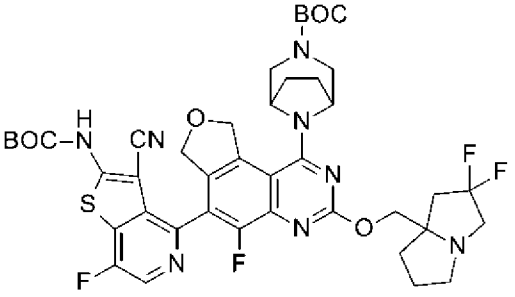
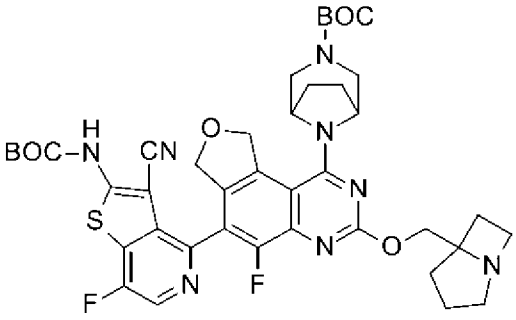
274[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2S)-1-(2-氟乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		836
275[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-[[(2R)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		807
276[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2R)-四氫呋喃-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		791
277[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		778
278[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[2-[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]乙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		822

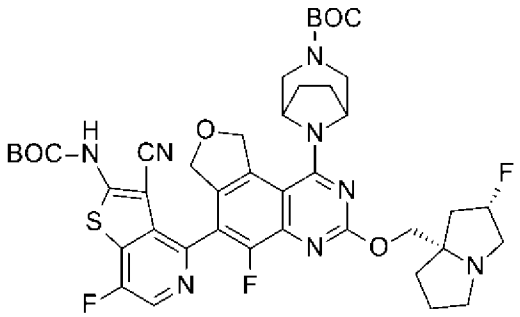
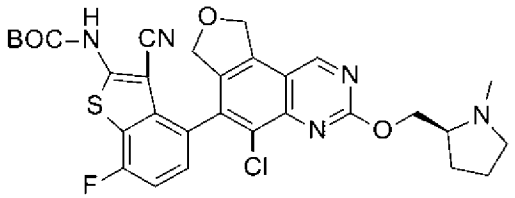
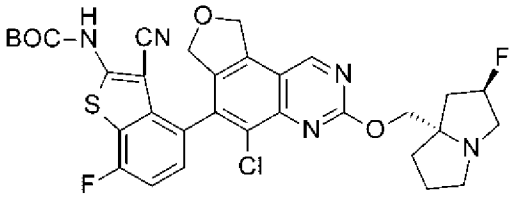
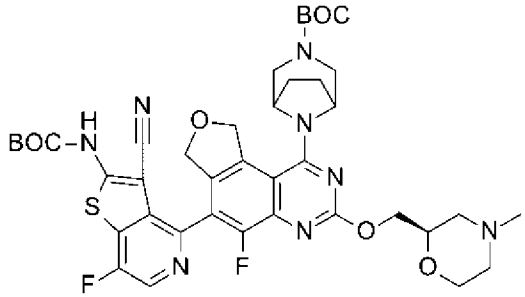
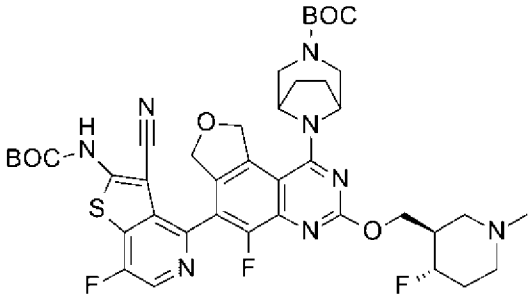
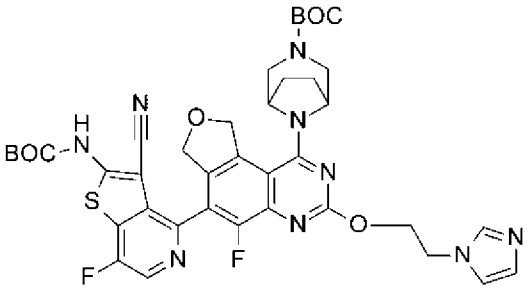
279[6]	8-[6-[2-(二級丁氧羰基胺基)-3-氟吡啶-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-(2-(N-吡咯啶)乙氧基)-7,9-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸-二級丁酯		820
280[6]	8-[6-[2-(二級丁氧羰基胺基)-3-氟吡啶-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[2-[(3S)-3-甲氧基吡咯啶-1-基]乙氧基]-7,9-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸-二級丁酯		834
281[6]	8-[6-[2-(二級丁氧羰基胺基)-3-氟吡啶-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基甲氧基]-7,9-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸-二級丁酯		790
282[6]	8-[6-[2-(二級丁氧羰基胺基)-3-氟吡啶-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[(2S)-1-(2-羥基乙基)吡咯烷-2-基甲氧基]-7,9-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸-二級丁酯		934
283[6]	8-[6-[2-(二級丁氧羰基胺基)-3-氟吡啶-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[(2S)-1-(2-羥基乙基)吡咯烷-2-基甲氧基]-7,9-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸-二級丁酯		948

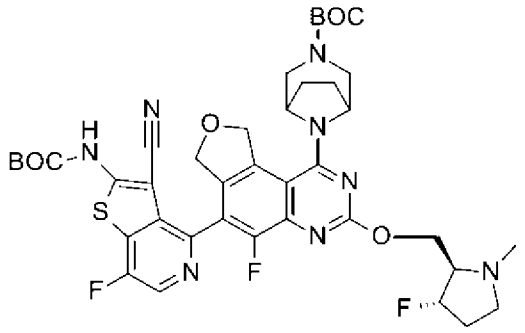
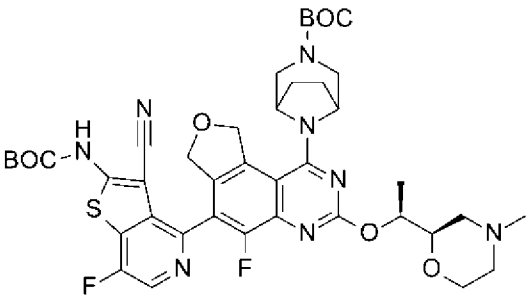
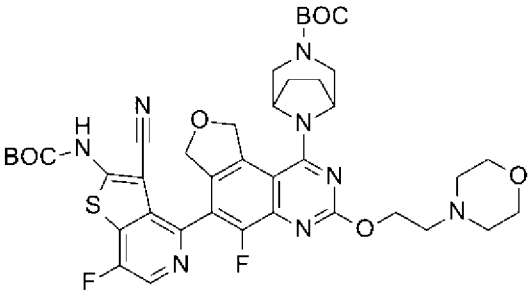
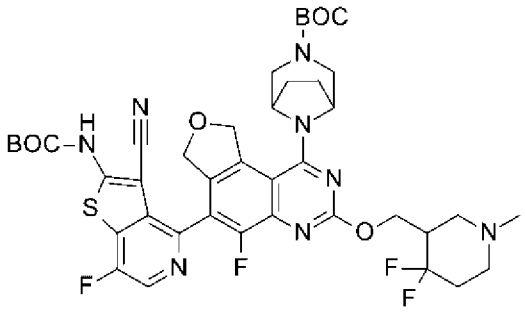
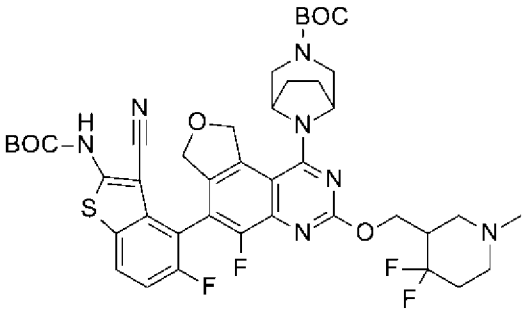
284[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[2-(羥基甲基)-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		834
285[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		820
286[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2R,3S)-3-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		820
287[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2S,4S)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		822
288[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-[[1-(二甲基胺基)環丙基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		804

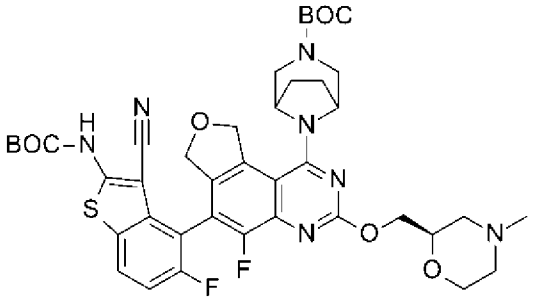
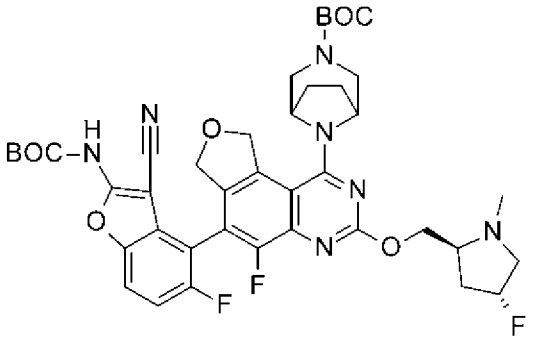
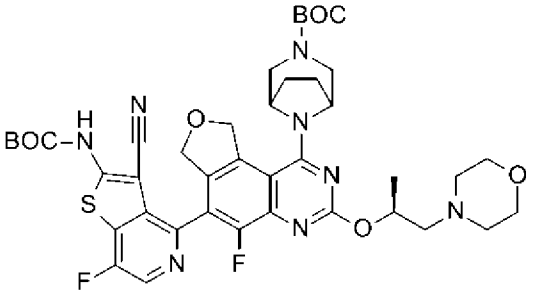
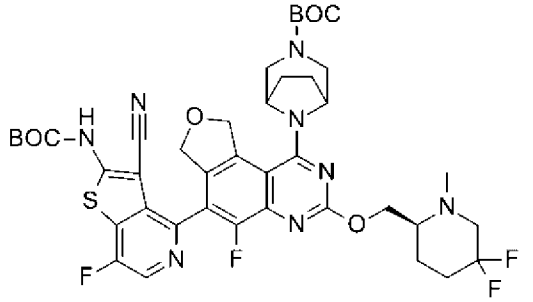
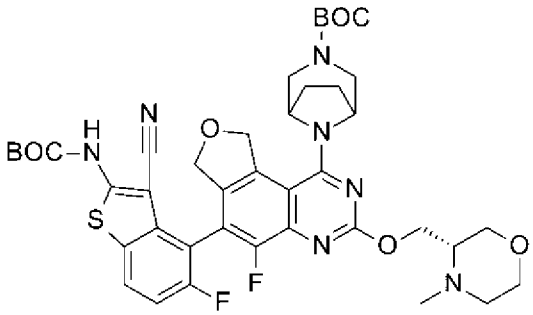
289[7]	6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯		790
290[7]	6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯		808
291[7]	6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2R)-四氫呋喃-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯		777
292[7]	6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2S)-1-(2-羥基乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯		934
293	(1R,4R)-5-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯		818

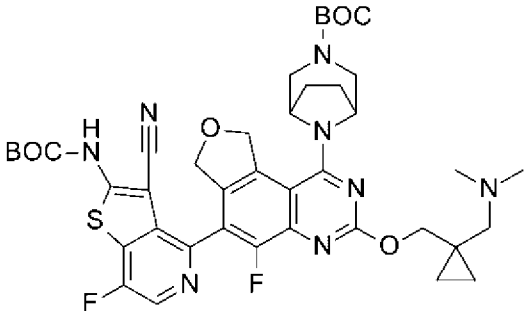
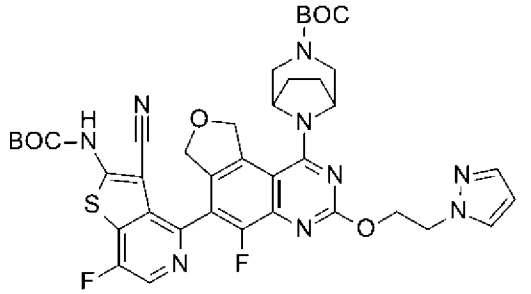
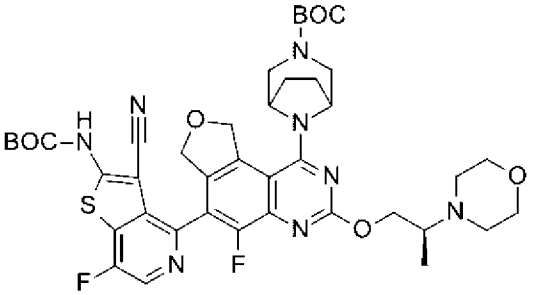
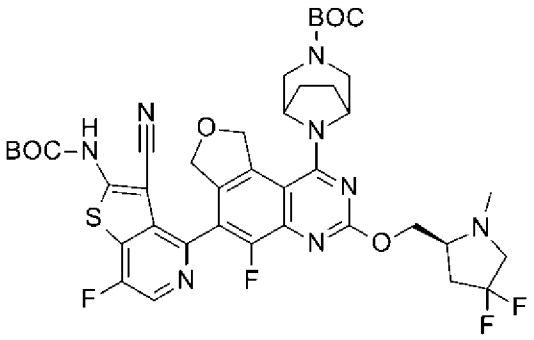
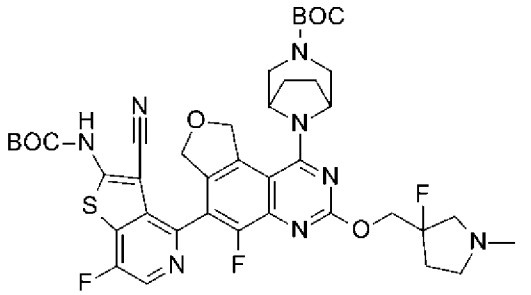
294	N-[3-氰基-4-[1-[[1-(二甲基胺基)環戊基]甲基胺基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		778
295	N-[3-氰基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-甲氧基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		668
311[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		834
312[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[2-(3-甲氧基吖咀-1-基)乙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		820
313	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		861
314	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		805

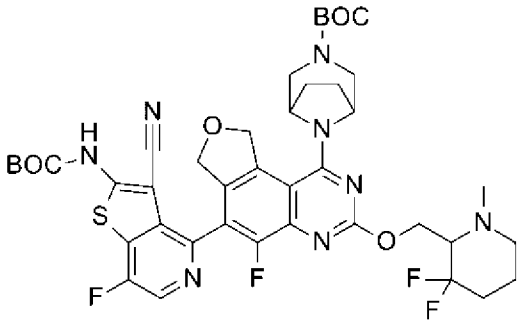
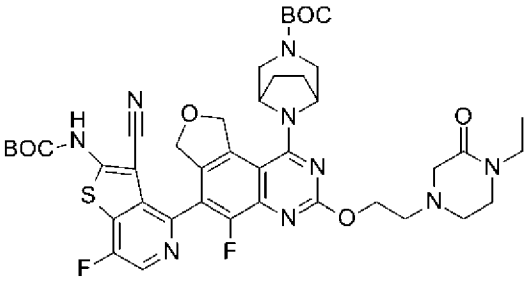
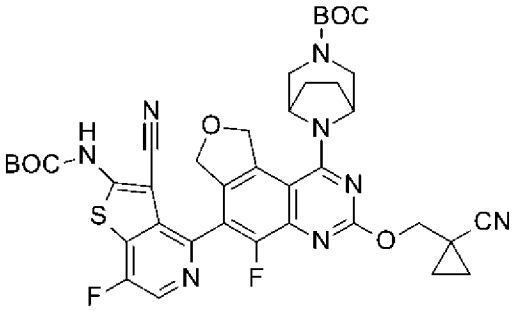
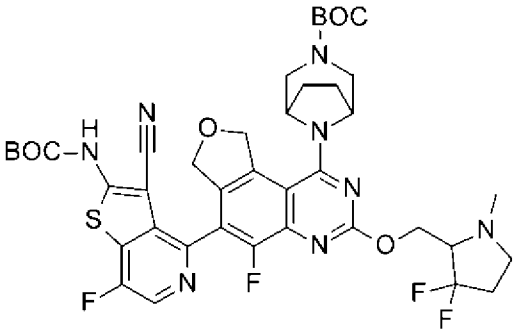
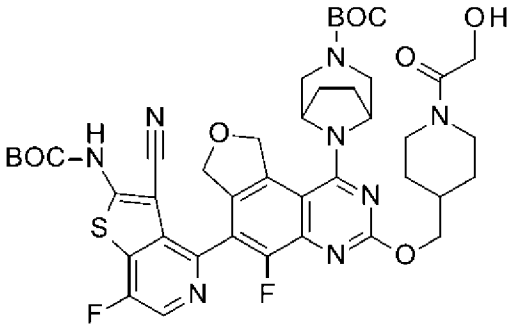
315	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		823
316	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		835
317	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咯-8-基甲氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		831
318	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-[(6,6-二氟-2,3,5,7-四氫-1H-吡咯-8-基)甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		867
319	8-[3-(1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基甲氧基)-6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		817

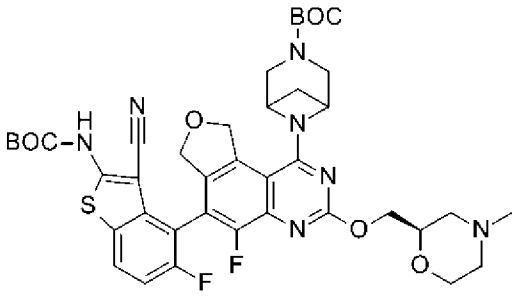
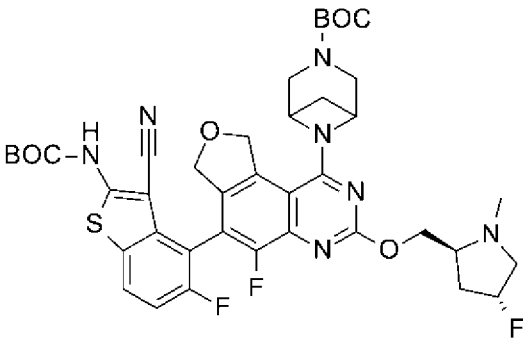
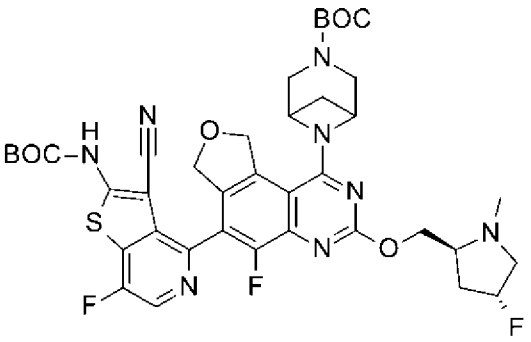
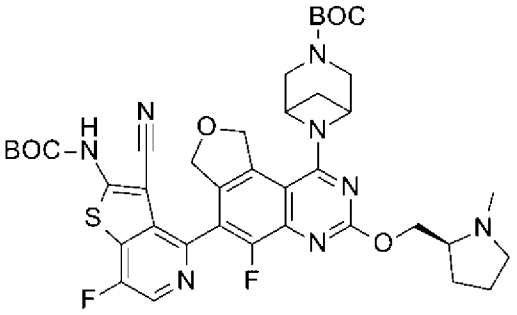
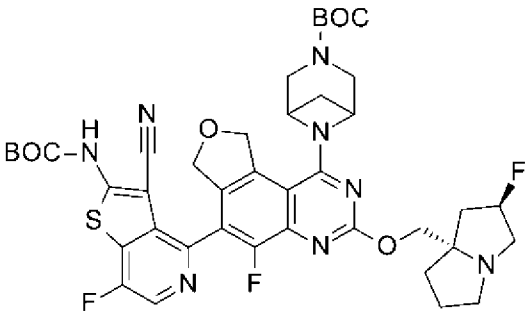
320	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2SR,8SR)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		849
321	N-[4-[5-氯-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		610
322	N-[4-[5-氯-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		654
334	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2R)-4-甲基味啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		821
335	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(3R,4S)-4-氟-1-甲基-3-哌啶基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		837
336	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-(2-咪唑-1-基乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		802

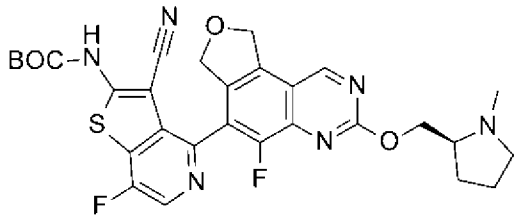
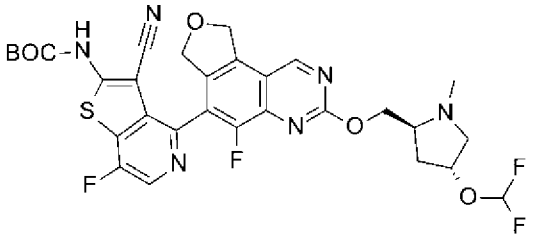
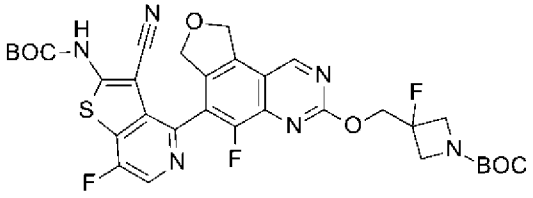
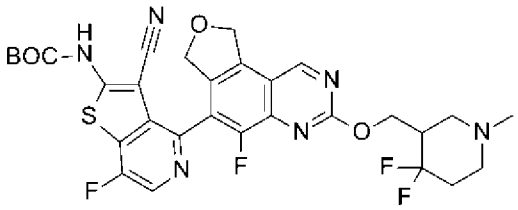
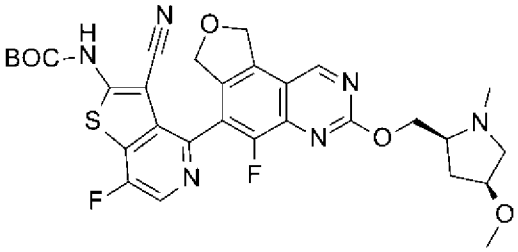
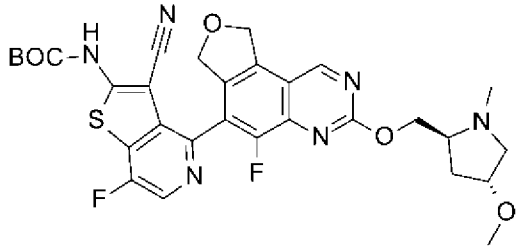
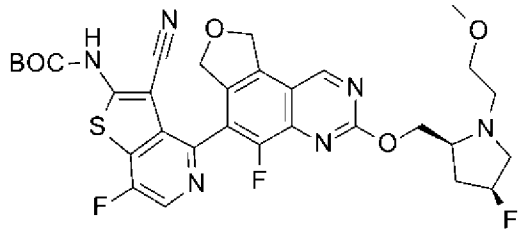
337	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2R,3S)-3-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		823
338	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[(1S)-1-[(2R)-4-甲基味啉-2-基]乙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		835
339	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-(2-(N-味啉基)乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		821
340	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-[(4,4-二氟-1-甲基-3-哌啶基)甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		855
341[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-[(4,4-二氟-1-甲基-3-哌啶基)甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		854

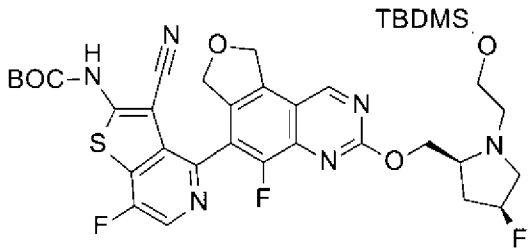
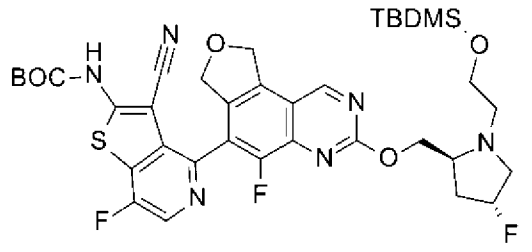
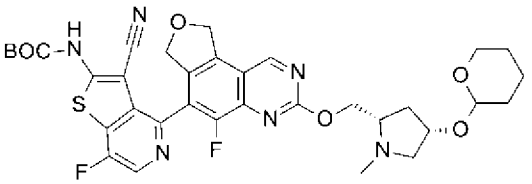
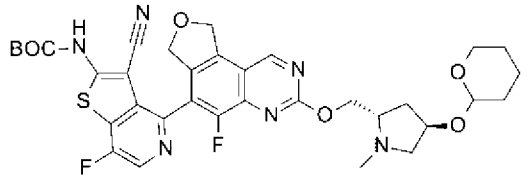
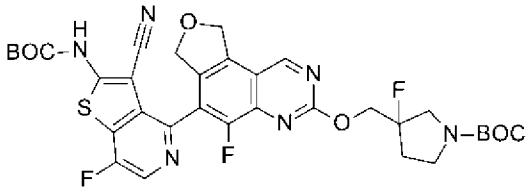
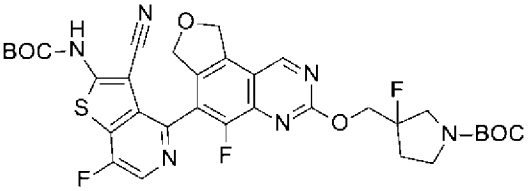
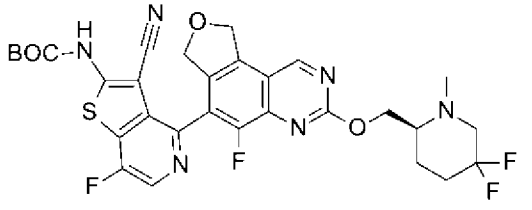
342[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2R)-4-甲基味啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		820
343	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基]-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		806
344	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[(1S)-1-甲基-2-(N-味啉基)-乙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		835
345	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-[[(2S)-5,5-二氟-1-甲基-2-哌啶基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		855
346	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(3S)-4-甲基味啉-3-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		820

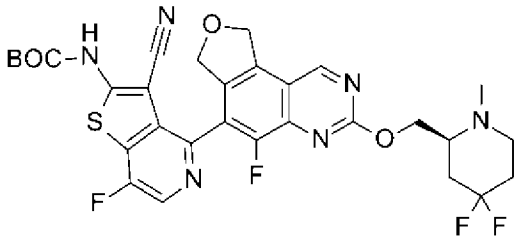
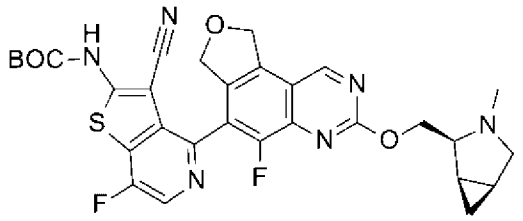
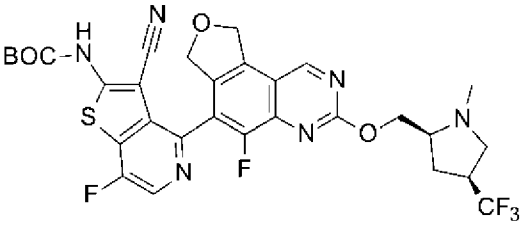
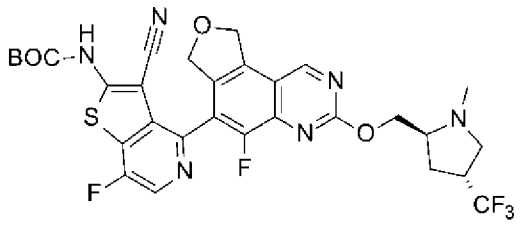
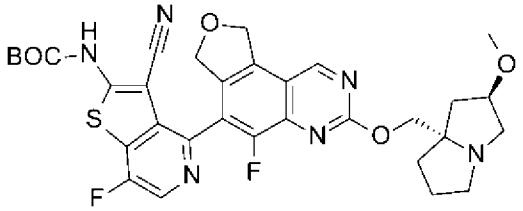
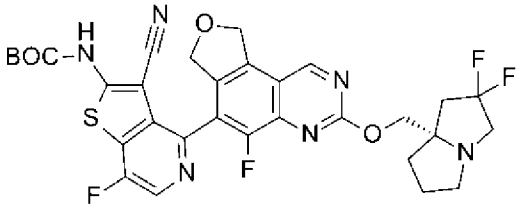
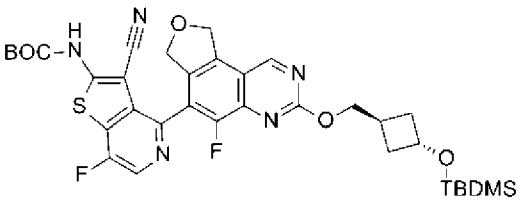
347	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-[[1-[(二甲基胺基)甲基]環丙基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		819
348	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-(2-吡唑-1-基乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		802
349	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[(2S)-2-(N-味啉基)丙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		835
350	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-[[(2S)-4,4-二氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		841
351	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[(3-氟-1-甲基-吡咯啶-3-基)甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		722

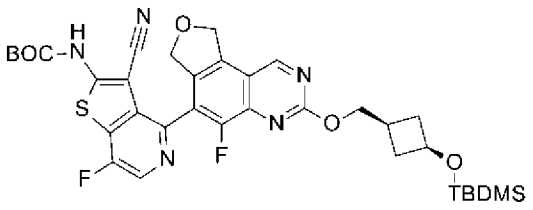
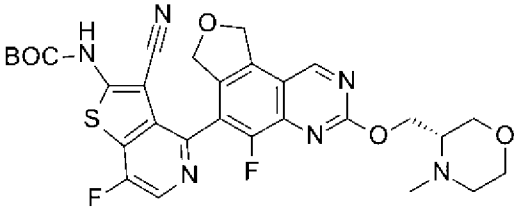
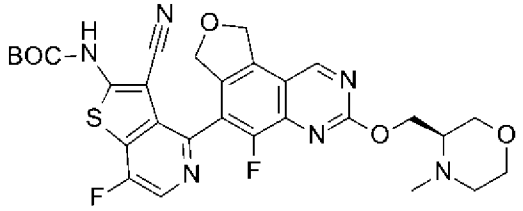
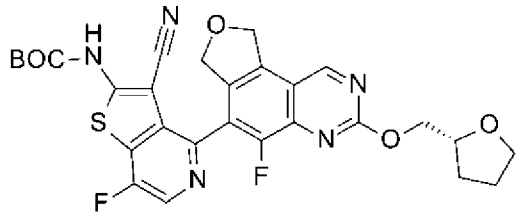
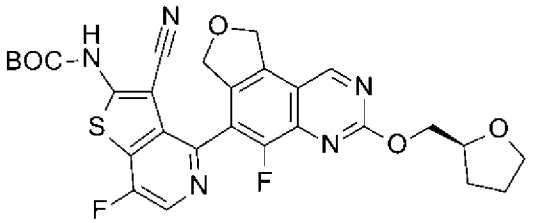
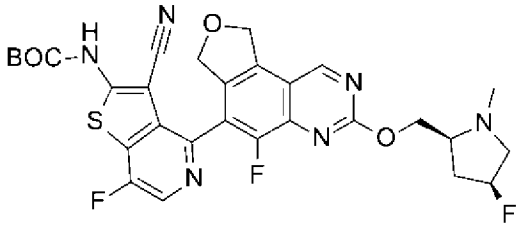
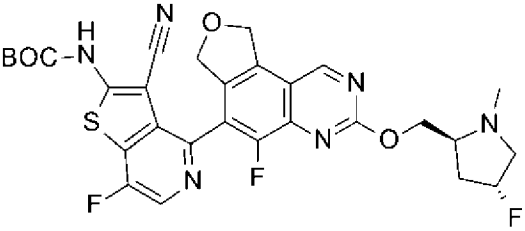
352	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-[(3,3-二氟-1-甲基-2-哌啶基)甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		855
353	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-[2-(4-乙基-3-側氧基-哌啡-1-基)乙氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		862
354	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-[(1-氰基環丙基)甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		787
355	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-[(3,3-二氟-1-甲基-吡咯啶-2-基)甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		841
356	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[1-(2-羥基乙醯基)-4-哌啶基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		

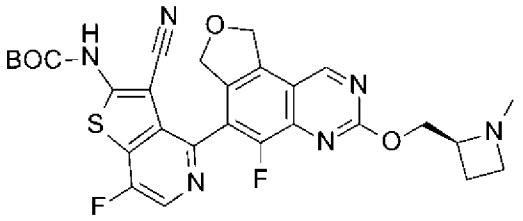
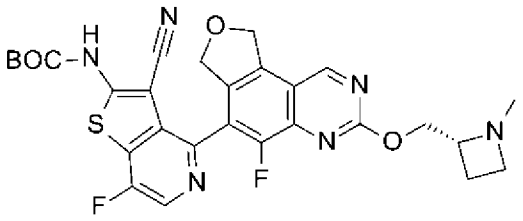
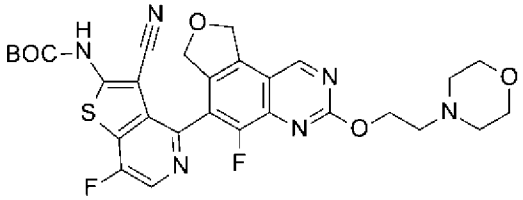
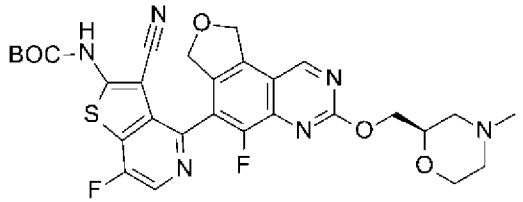
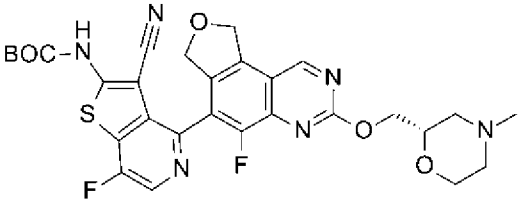
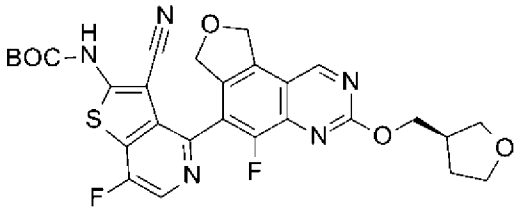
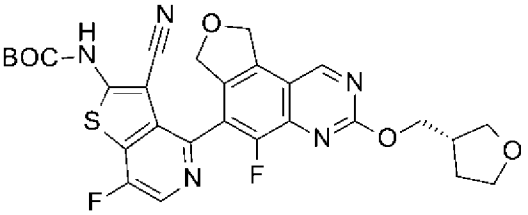
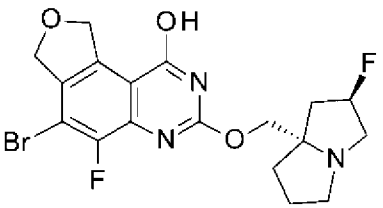
357	6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯		806
358	6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯		808
359	6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯		809
360	6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯		791
361	6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯		835

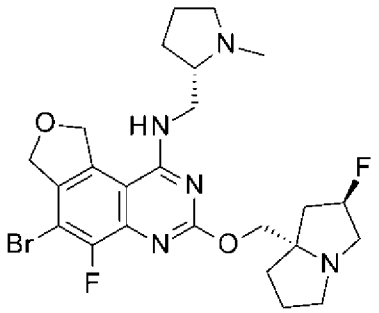
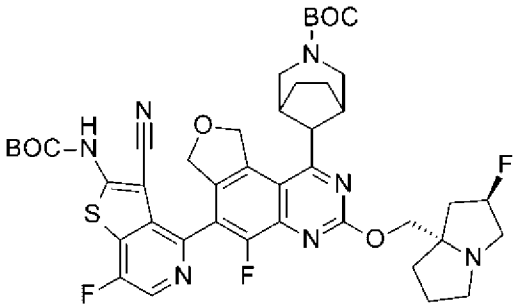
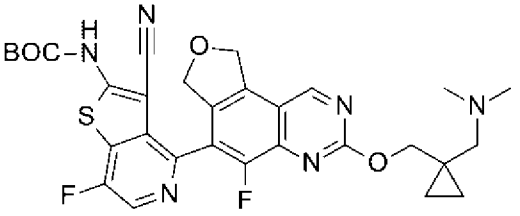
362	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		595
363	N-[3-氰基-4-[3-[[(2S,4R)-4-(二氟甲氧基)-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		661
364	3-[[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-3-基]氧基甲基]-3-氟-吖咀-1-甲酸三級丁酯		585
365	N-[3-氰基-4-[3-[(4,4-二氟-1-甲基-3-哌啶基)甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		645
366	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4S)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		625
367	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		625
368	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4S)-4-氟-1-(2-甲氧基乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		657

369	N-[4-[3-[[(2S,4S)-1-[2-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基乙基]-4-氟-吡咯啶-2-基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		757
370	N-[4-[3-[[(2S,4R)-1-[2-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基乙基]-4-氟-吡咯啶-2-基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		757
371	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4S)-1-甲基-4-四氫哌喃-2-基氧基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		695
372	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-1-甲基-4-四氫哌喃-2-基氧基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		695
373[8]	3-[[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-3-基]氧基甲基]-3-氟-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯，異構物1		699
374[8]	3-[[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-3-基]氧基甲基]-3-氟-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯，異構物2		699
375	N-[3-氰基-4-[3-[[(2S)-5,5-二氟-1-甲基-2-哌啶基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		645

376	N-[3-氰基-4-[3-[[(2S)-4,4-二氟-1-甲基-2-哌啶基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		645
377	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(1R,2S,5S)-3-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		607
378	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4S)-1-甲基-4-(三氟甲基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		663
379	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-1-甲基-4-(三氟甲基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		663
380	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		651
381	N-[3-氰基-4-[3-[[(8S)-6,6-二氟-2,3,5,7-四氫-1H-吡咯-8-基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		657
382	N-[4-[3-[[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丁基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		696

383	N-[4-[3-[[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丁基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		696
384	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(3S)-4-甲基味啉-3-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		611
385	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(3R)-4-甲基味啉-3-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		611
386	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R)-四氫呋喃-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		582
387	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S)-四氫呋喃-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		582
388	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4S)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		613
389	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		613

390	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S)-1-甲基吖咀-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		581
391	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R)-1-甲基吖咀-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		581
392	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-(2-(N-味啉基)乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		611
393	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R)-4-甲基味啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		611
394	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S)-4-甲基味啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		611
395	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(3R)-四氫呋喃-3-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		582
396	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(3S)-四氫呋喃-3-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		582
397	6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-醇		442,444

398	6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-N-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-胺		538,540
399	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		848
416	N-[3-氰基-4-[3-[[1-[(二甲基胺基)甲基]環丙基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		609

[1]在55℃下加熱反應物~18 h。

[2]單一滯轉異構物(自製備157中之前驅物)

[3]在80℃下加熱反應物1 h。

[4]在60℃下加熱反應物~48 h。

[5]Chiralpak® AD-H，21 x 150 mm，25% IPA (0.5% DMEA):75% CO_2，70 mL/min

[6]單一滯轉異構物(自製備248中之前驅物)

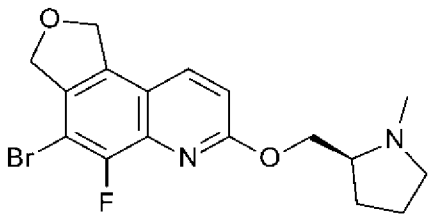
[7]單一滯轉異構物(自製備251中之前驅物)

[8]Chiralcel® OD，20 x 250 mm，20% EtOH (0.5% DMEA):80% CO_2，80 mL/min

【0450】

製備223

4-溴-5-氟-7-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉

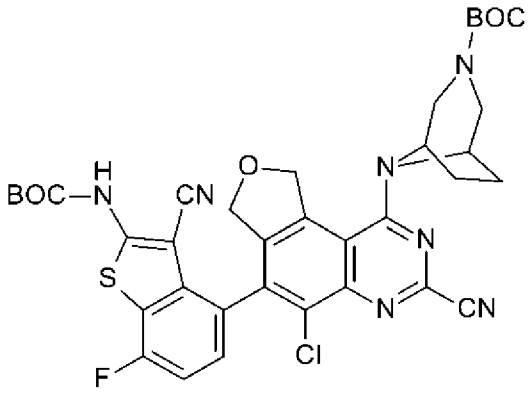


【0451】 攪拌LHMDS (1M於THF中，7.3 mL，7.3 mmol)及N-甲基-l-脯胺醇(0.9 mL，7 mmol)於DMF (15 mL)中之溶液5 min。添加4-溴-7-氯-5-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉(1.0 g，3.3 mmol)於DMF (30 mL)中之懸浮液，且在室溫下攪拌~18 h。將反應溶液添加至H_2O (150 mL)中，且將所得固體過濾，用H_2O洗滌且置於40℃真空下過夜，得到呈白色固體狀之標題化合物(1.1 g，85%)。MS (ES) *m/z*=381 (M+1)。

【0452】

製備224

8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-氰基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯



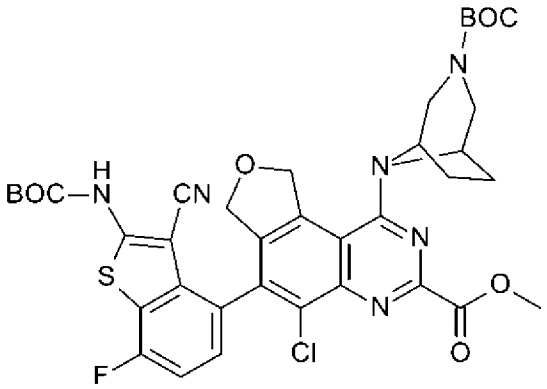
【0453】 在室溫下攪拌8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-乙基磺醯基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯，異構物2 (製備157；765 mg，

0.957 mmol)及NaCN (93.8 mg，1.91 mmol)於DMSO (10 mL)中之混合物1 h。所得混合物用EtOAc (200 mL)稀釋，用H_2O (3×200 mL)、鹽水(200 mL)洗滌，接著經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物(650 mg，93%)。MS (ES) *m/z*=732 (M+1)。

【0454】

製備225

6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-1-(3-三級丁氧羰基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-3-甲酸甲酯

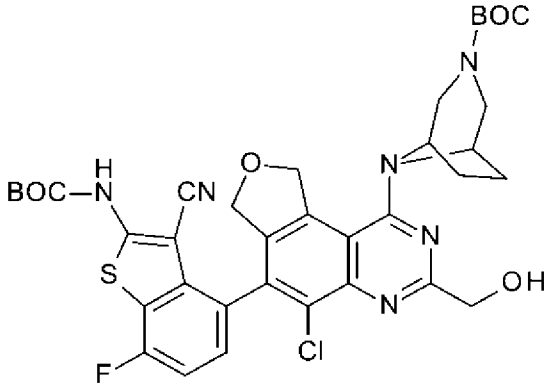


【0455】 在室溫下向8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-氰基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(650 mg，0.888 mmol)於MeOH (10 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加含NaOH (71.0 mg，1.78 mmol)之H_2O (10 mL)。在室溫下攪拌所得混合物2 h。將混合物冷卻至0℃，且用1N HCl溶液酸化至pH 2-3，並在室溫下攪拌2 h。將所得混合物減壓濃縮且用EtOAc (300 mL)萃取。經合併之有機層用H_2O (3×200 mL)、鹽水(200 mL)洗滌，且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之標題化合物(580 mg，85%)。MS (ES) *m/z*=765 (M+1)。

【0456】

製備226

8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-(羥基甲基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

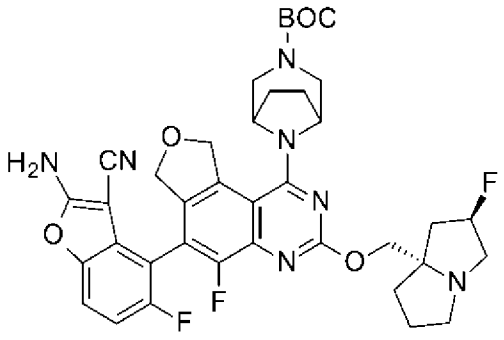


【0457】 向在0℃下之6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-1-(3-三級丁氧羰基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-3-甲酸甲酯(200 mg，0.261 mmol)於EtOH (20 mL)中之攪拌混合物中逐份添加$NaBH_4$ (19.8 mg，0.522 mmol)。在室溫下在N_2下攪拌所得混合物1 h。反應物在0℃下用H_2O淬滅。將所得混合物減壓濃縮且用EtOAc (300 mL)萃取。有機層用H_2O (3×200 mL)、鹽水(200 mL)洗滌，且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之標題化合物(150 mg，78%)。MS (ES) *m/z*=737 (M+1)。

【0458】

製備296

8-[6-(2-胺基-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯，異構物1

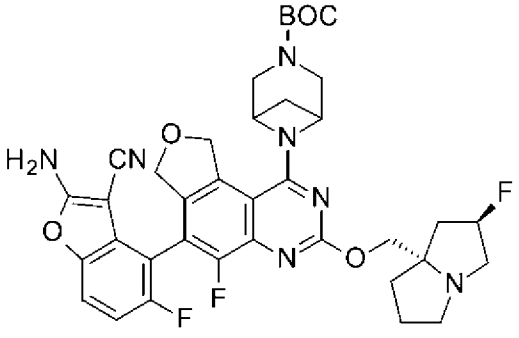


【0459】 在微波照射下在110℃下攪拌8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(0.548 g，0.659 mmol)及六氟異丙醇(3 mL)之混合物4 min。將混合物濃縮且藉由用0%至100% ACN於10 mM NH_4HCO_3水溶液+ 5% MeOH中溶離之C18上反相急驟純化純化，得到外消旋物，隨後對掌性純化(Chiralpak® IC，21 x 250 mm，35% EtOH (w/ 0.5% DMEA:65% CO_2，80 mL/min)，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.126 g)。MS (ES) *m/z*=732 (M+1)。

【0460】

製備297

6-[6-(2-胺基-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯

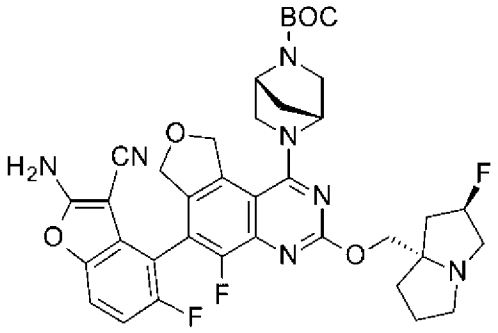


【0461】 6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基]-

5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯以與製備296之方法類似的方式使用，得到標題化合物(0.28 g)。MS (ES) *m/z*=718 (M+1)。

製備298

(1R,4R)-5-[6-(2-胺基-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯，異構物2



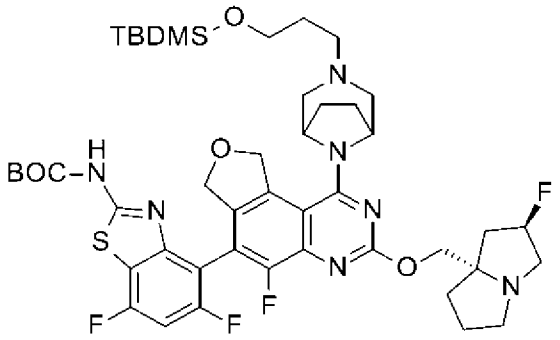
【0462】(1R,4R)-5-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯以與製備296之方法類似的方式使用，隨後對掌性純化(Chiralpak® IC，21 x 250 mm，40% MeOH:60% CO_2，70 mL/min)，得到標題化合物(0.14 g)。MS (ES) *m/z*=718 (M+1)。

【0463】

製備299

N-[4-[1-[3-[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5,7-二氟-1,3-苯并噻唑-2-基]胺基

甲酸三級丁酯

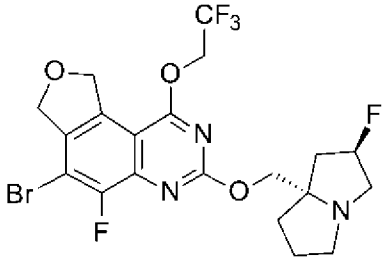


【0464】 [2-(三級丁氧羰基胺基)-5,7-二氟-1,3-苯并噻唑-4-基]硼酸以與製備156之方法類似的方式使用，得到標題化合物(0.50 g)。MS (ES) *m/z*=914 (M+1)。

【0465】

製備400

6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咁-8-基]甲氧基]-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉



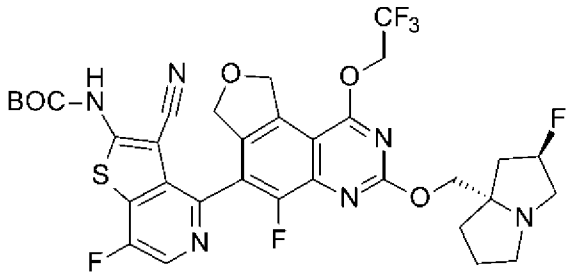
【0466】 6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咁-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-醇及三氟乙醇以與製備112之方法類似的方式使用，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(2.2 g，77%)。MS (ES) *m/z*=524,526 (M+1,Br)。

【0467】

製備401

N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咁-8-基]甲氧基]-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-

c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯

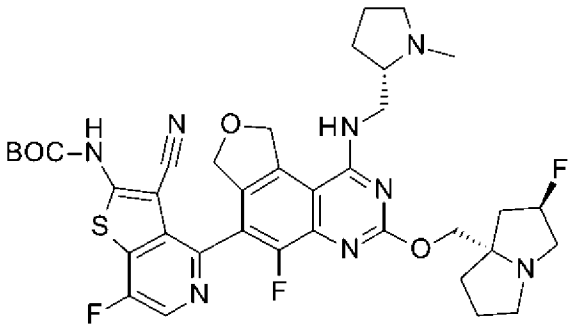


【0468】 6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咿-8-基]甲氧基]-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉及N-(4-氯-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯以與製備158之方法類似的方式使用，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(1.5 g)。MS (ES) *m/z*=737 (M+1)。

【0469】

製備402

N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咿-8-基]甲氧基]-1-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲基胺基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯

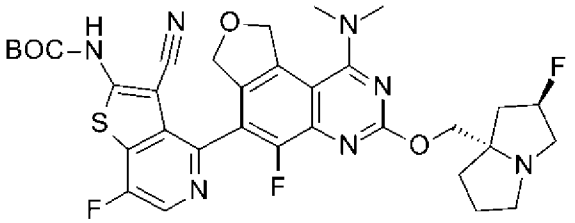


【0470】 6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咿-8-基]甲氧基]-N-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-胺及N-(4-氯-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯以與製備158之方法類似的方式使用，得到標題化合物。MS (ES) *m/z*=751 (M+1)。

【0471】

製備403

N-[3-氰基-4-[1-(二甲基胺基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯

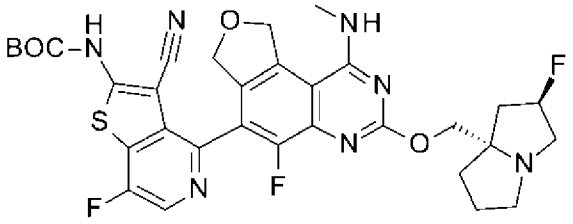


【0472】 N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯及二甲胺以與製備111之方法類似的方式使用，得到標題化合物。MS (ES) *m/z*=682 (M+1)。

【0473】

製備404

N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(甲基胺基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯



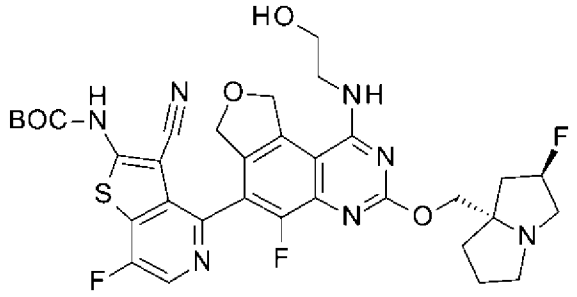
【0474】 N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯及甲胺以與製備111之方

法類似的方式使用，得到標題化合物。MS (ES) *m/z*=668 (M+1)。

【0475】

製備405

N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(2-羥基乙基胺基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯

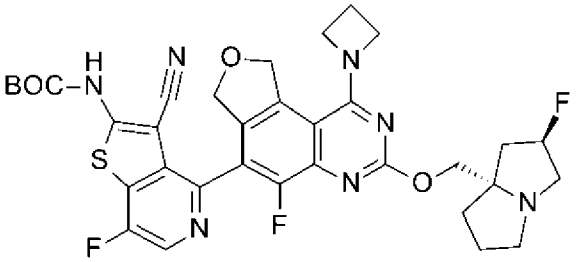


【0476】 N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯及乙醇胺以與製備111之方法類似的方式使用，得到標題化合物。MS (ES) *m/z*=698 (M+1)。

【0477】

製備406

N-[4-[1-(吖咀-1-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯



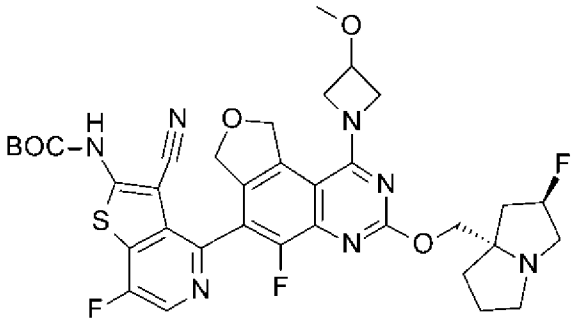
【0478】 N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六

氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯及吖咀以與製備111之方法類似的方式使用，得到標題化合物。MS (ES) *m/z*=694 (M+1)。

【0479】

製備407

N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-1-(3-甲氧基吖咀-1-基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯

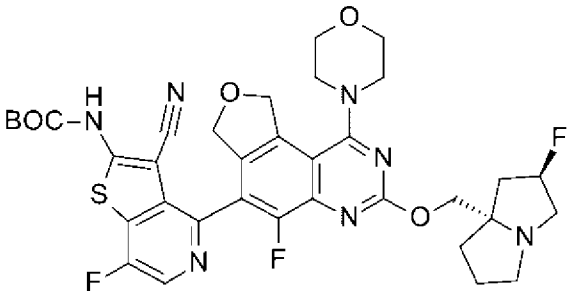


【0480】 N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯及3-甲氧基吖咀以與製備111之方法類似的方式使用，得到標題化合物。MS (ES) *m/z*=724 (M+1)。

【0481】

製備408

N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-1-(N-味啉基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯

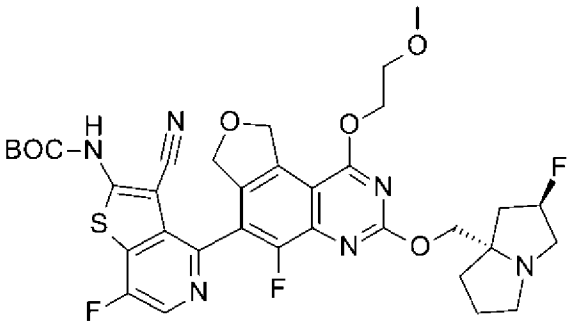


【0482】 N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咁-8-基]甲氧基]-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯及味啉以與製備111之方法類似的方式使用，得到標題化合物。MS (ES) *m/z*=724 (M+1)。

【0483】

製備409

N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咁-8-基]甲氧基]-1-(2-甲氧基乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯

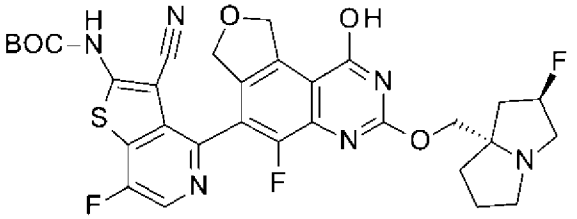


【0484】 N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咁-8-基]甲氧基]-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯及2-甲氧基乙醇以與製備195之方法類似的方式使用，得到標題化合物。MS (ES) *m/z*=713 (M+1)。

【0485】

製備410

N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-羥基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯

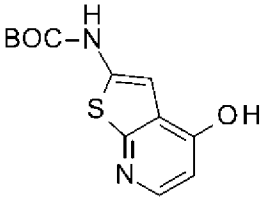


【0486】 在氮氣下向N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯(0.15 g，0.20 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中逐滴添加含NaOH (0.041 g，1.02 mmol)之H_2O (0.2 mL)。在2 h之後，混合物用H_2O (50 mL)稀釋且用EtOAc (2×100 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(2×100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物用DMF (2 mL)稀釋，且藉由用24%至37%ACN於10 mM NH_4HCO_3水溶液+ 0.05% NH_4OH中溶離之C18上反相急驟純化純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.022 g，16%)。MS (ES) *m/z*=655 (M+1)。

【0487】

製備411

N-(4-羥基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯



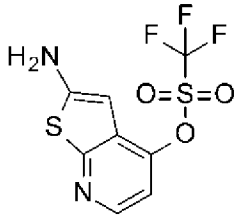
【0488】 加熱4-羥基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-甲酸;鹽酸鹽(1.96 g，8.5

mmol)及三乙胺(4.8 mL，34 mmol，4.0 eq)於三級丁醇(40 mL)中之混合物以形成溶液，接著冷卻至室溫。添加二苯基磷醯基疊氮化物(2.5 mL，11 mmol，1.3 eq)。在室溫下攪拌反應混合物10 min，接著在85℃下加熱過夜。真空濃縮混合物。殘餘物在用10-100%丙酮於己烷中溶離之矽石上純化，得到標題化合物(1.70 g，76%)。MS (ES) *m/z*=267 (M+1)。

【0489】

製備412

三氟甲烷磺酸(2-胺基噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基酯)



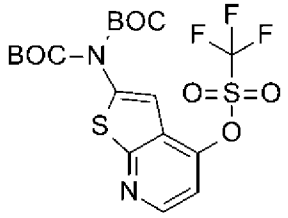
【0490】 向N-(4-羥基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯(1.45 g，5.4 mmol)於DCM (110 mL)中之懸浮液中添加2,6-二甲基吡啶(1.2 mL，10 mmol，1.9 eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.067 g，0.54 mmol，0.10 eq)。反應混合物在冰浴中冷卻，用三氟甲磺酸酐(1.2 mL，7.0 mmol，1.3 eq)逐滴處理，且在冰浴中攪拌1 h。添加額外2,6-二甲基吡啶(1.2 mL，10 mmol，1.9 eq)及三氟甲磺酸酐(1.2 mL，7.0 mmol，1.3 eq)。反應混合物在冰浴中攪拌30 min，接著用碳酸氫鈉飽和水溶液淬滅。分離各層，且水層用DCM萃取兩次。經合併之有機物經硫酸鈉乾燥且真空濃縮。殘餘物在矽石上純化，用0-75% MTBE於己烷中溶離，得到不純溶離份。將不純溶離份真空濃縮，且在矽石上進一步純化，用50-100% DCM於己烷中溶離。水層用4:1 $CHCl_3$:異丙醇萃取四次。經合併之有機物經硫酸鈉乾燥且真空濃縮。殘餘物在矽石上純化，用10-50% MTBE於己烷中溶離。將來自第二及第三矽石純化之潔淨溶離份合併且真

空濃縮，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(0.71 g，44%)。MS (ES) *m/z*=299 (M+1)。

【0491】

製備413

三氟甲烷磺酸[2-[雙(三級丁氧羰基)胺基]噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基酯]

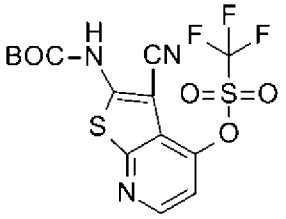


【0492】 向三氟甲烷磺酸(2-胺基噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基酯) (0.67 g，2.26 mmol)於1,4-二噁烷(45 mL)中之溶液中添加二碳酸二-三級丁酯(1.23 g，5.64 mmol，2.5 eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.028 g，0.227 mmol，0.10 eq)。在室溫攪拌反應混合物6天，且真空濃縮。殘餘物在矽石上純化，用0-50% MTBE於己烷中溶離，得到標題化合物(0.93 g，82%)。MS (ES) *m/z*=499 (M+1)。

【0493】

製備414

三氟甲烷磺酸[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基酯]



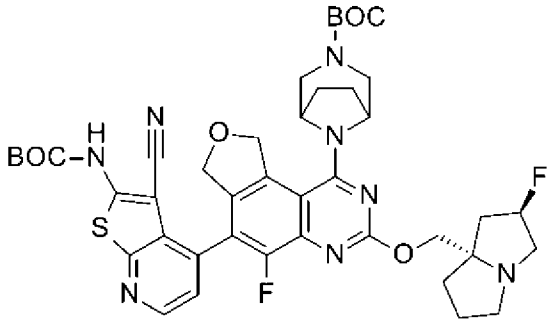
【0494】 三氟甲烷磺酸[2-[雙(三級丁氧羰基)胺基]噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基酯] (0.550 g，1.10 mmol)於乙腈(11 mL)中之溶液在冰浴中冷卻。逐滴添加異氰酸氯磺醯酯(0.3 mL，3 mmol，3 eq)，且使反應混合物在冰浴中攪拌5 h，置於-20℃冷凍器中過夜，升溫至室溫，且攪拌3.5 h。反應

混合物在冰浴中冷卻，逐滴添加至N,N-二甲基甲醯胺(8.5 mL，在冰浴中冷卻)中，攪拌1 h，緩慢倒入冷碳酸氫鈉飽和水溶液中，且用EtOAc稀釋。分離各層，且水層用EtOAc萃取兩次。合併之有機物用飽和氯化鈉水溶液洗，經硫酸鈉乾燥且真空濃縮。殘餘物在矽石上純化，用0-50% DCM於己烷中溶離，得到呈灰白色固體之標題化合物(0.118 g，25%)。MS (ES) *m/z*=424 (M+1)。

【0495】

製備415

8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯



【0496】反應混合物A：向8-[6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(0.370 g，0.581 mmol)、KOAc (0.171 g，1.74 mmol)及雙(新戊基二醇基)二硼(0.197 g，0.872 mmol)於1,4-二噁烷(6 mL)中之混合物中鼓泡通入N_2 10 min。添加二氯[雙(2-(聯苯膦基)苯基)醚]鈀(II) (0.043 g，0.059 mmol)，且將所得混合物密封並在95℃下加熱2.5 h。將反應混合物冷卻至室溫且保持過夜。

【0497】反應混合物B：向8-[6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-

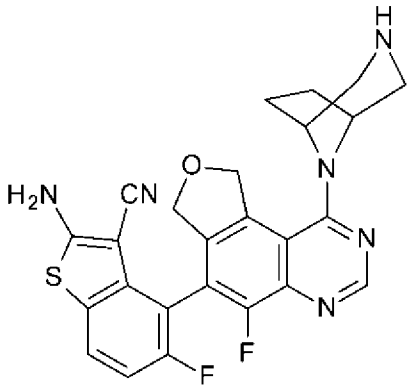
1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(0.370 g，0.581 mmol)、KOAc (0.171 g，1.74 mmol)及雙(新戊基二醇基)二硼(0.197 g，0.872 mmol)於1,4-二噁烷(6 mL)中之混合物鼓泡通入N_2 10 min。添加二氯[雙(2-(聯苯膦基)苯基)醚]鈀(II) (0.043 g，0.059 mmol)，且將所得混合物密封並在95℃下加熱過夜。將反應混合物冷卻至室溫。

【0498】 反應混合物C：向三氟甲烷磺酸[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基酯] (0.162 g，0.383 mmol)、1,4-二噁烷(4 mL)及水(1.2 mL)之混合物中鼓泡通入N_2 15 min。添加磷酸鉀(0.162 g，0.763 mmol)及XPhos Pd G4 (CAS# 1599466-81-5；0.035 g，0.039 mmol)，且將所得混合物密封並在85℃下加熱。經由注射器添加反應混合物A，且在冷卻至室溫之前加熱1 h。再次在85℃下加熱反應混合物。經由注射器添加三分之一之反應混合物B且加熱1 h。經由注射器添加剩餘部分之反應混合物B且加熱1 h。將反應混合物分配於DCM與水之間。分離各層，且水層用DCM萃取2×。將有機層合併，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由用1-5% 7N氨化甲醇/DCM溶離之矽石純化，得到標題化合物(0.200 g，45%)。MS (ES) *m/z*= 831 (M+1)。

【0499】

實例1

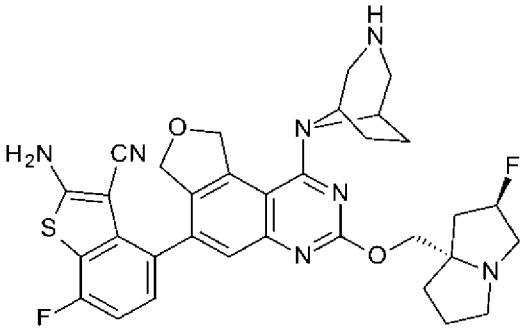
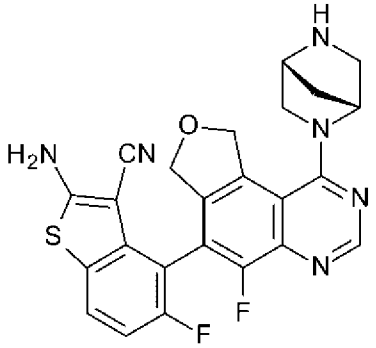
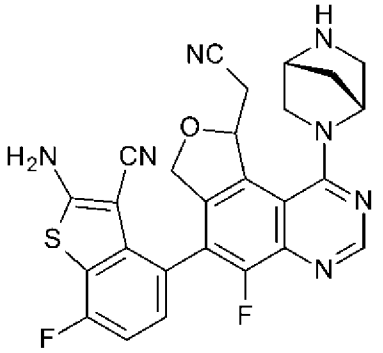
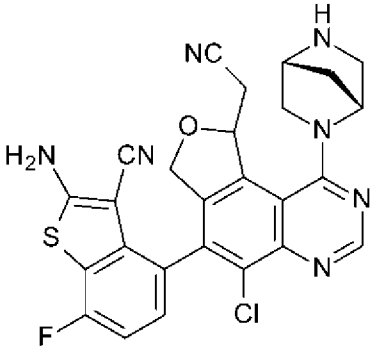
2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物2

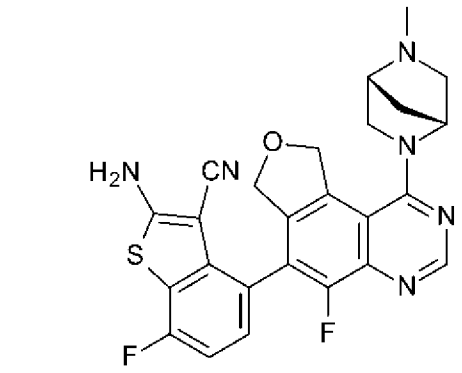
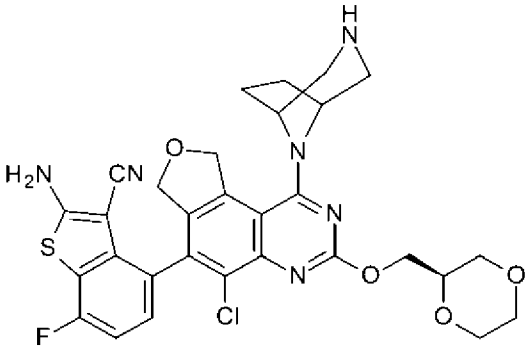
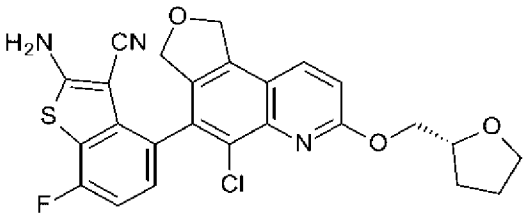
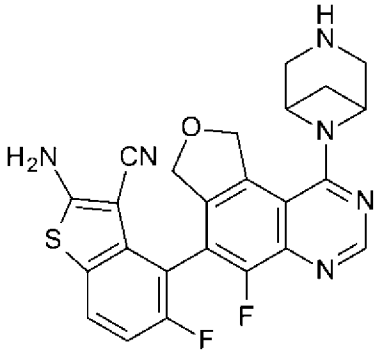
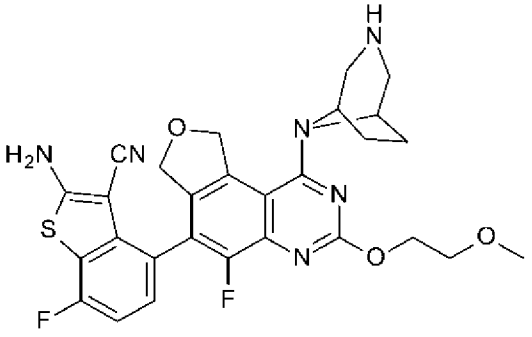


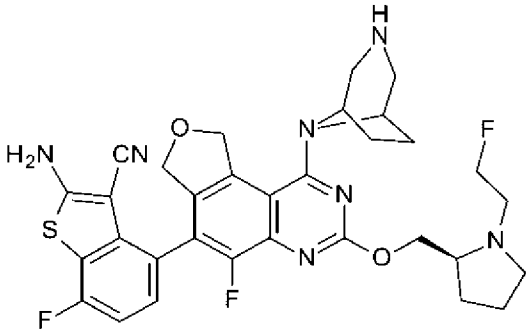
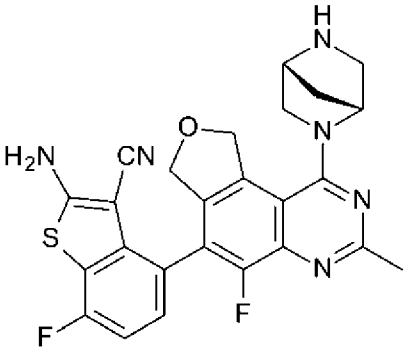
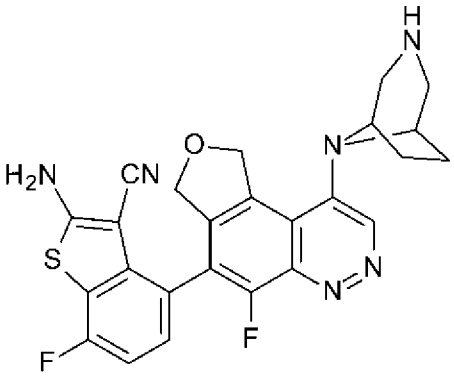
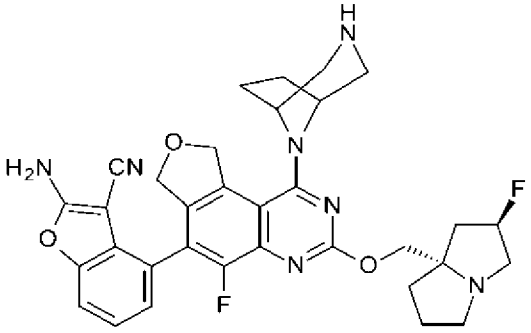
【0500】 向8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(0.605 g，0.876 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中裝入TFA (4 mL)，且在室溫下攪拌25 min。濃縮混合物，添加DCM，且再次濃縮混合物，重複3×。混合物經由用MeOH (4 CV)、隨後7N NH_3/MeOH (4 CV)溶離之SCX管柱過濾，得到粗產物，該粗產物在用1%至10% 7N NH_3/MeOH於DCM中之梯度溶離之矽石上純化，得到外消旋物，隨後對掌性純化(Chiralpak® AS-H，21 x 250 mm，35% MeOH (w/ 0.5% DMEA:65% CO_2，80 mL/min)，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.129 g，30%)。MS (ES) *m/z*=491 (M+1)。

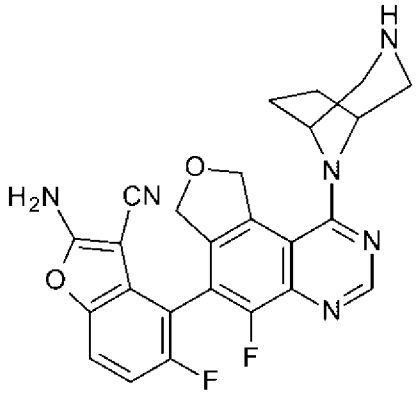
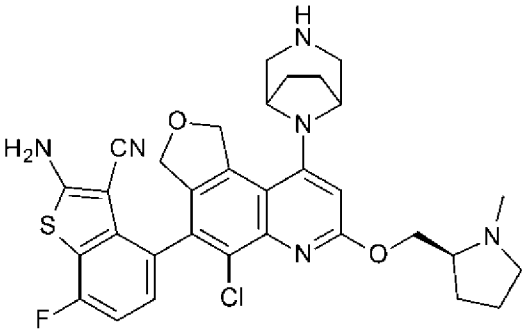
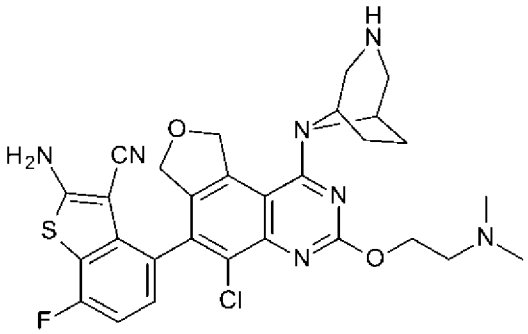
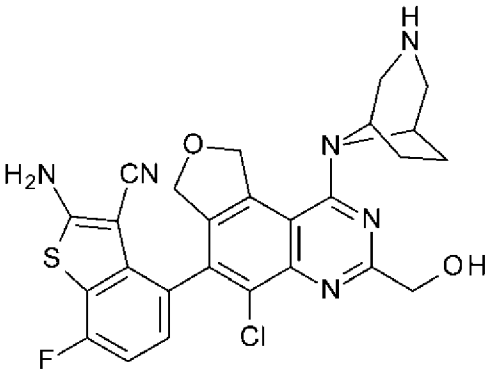
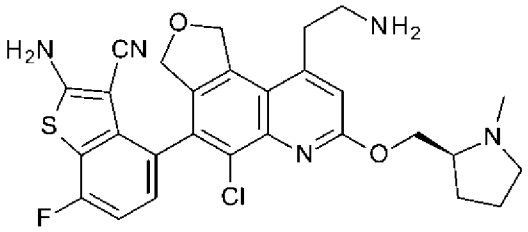
【0501】 表14中之實例化合物以與對於製備296或實例1所描述類似之方式製備。使用多種方法純化化合物，其對於熟習此項技術者而言應為顯而易見的。表14之實例之對掌性純化方法(若適用)位於表18中。

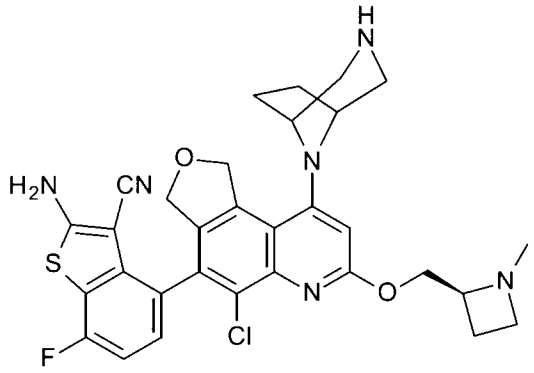
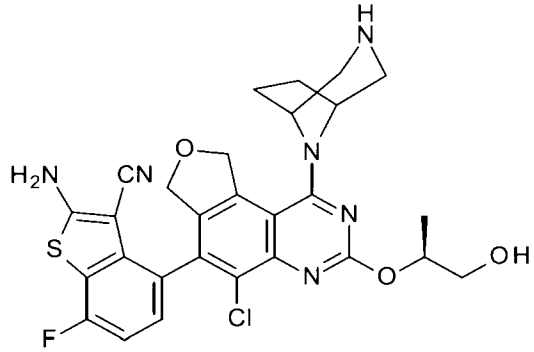
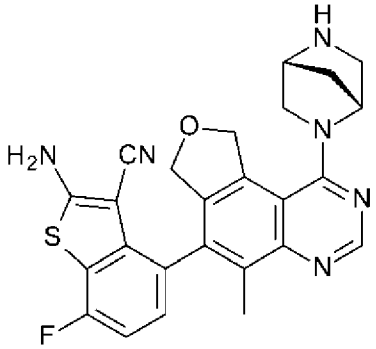
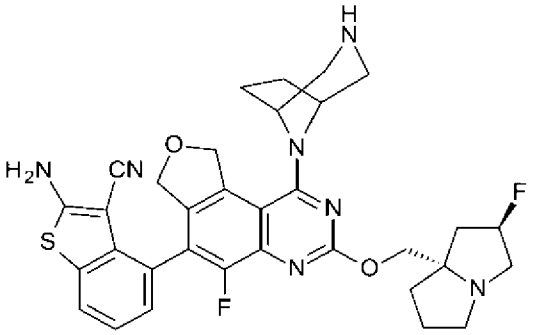
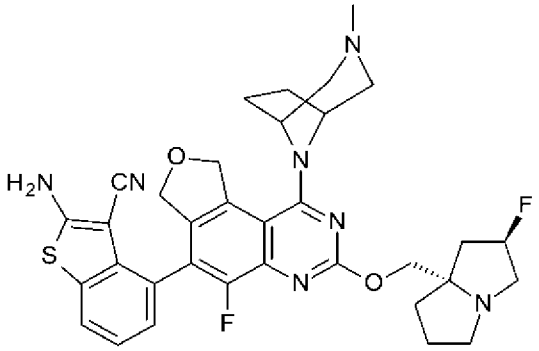
表14：

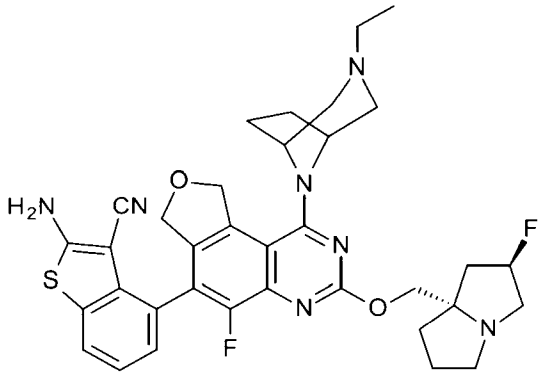
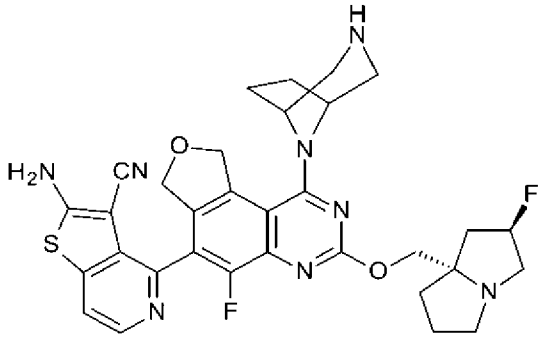
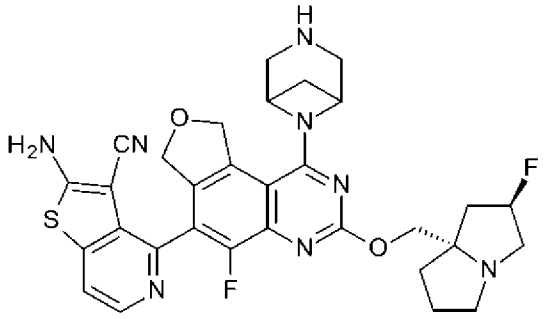
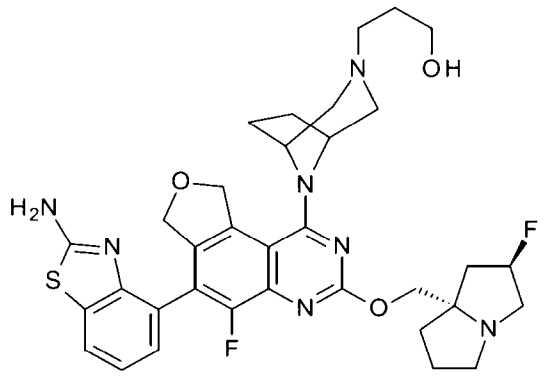
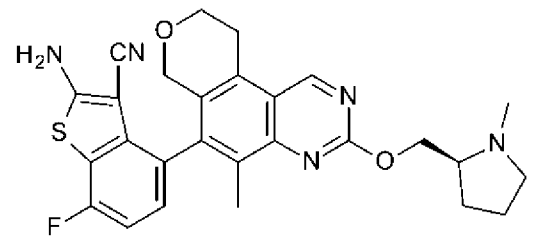
實例	化學名稱	結構	MS (ES) *m/z* (M+1)
2	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		630
3	2-胺基-4-[1-[(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物2		477
4[1]	2-胺基-4-[9-(氰基甲基)-1-[(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		516
5[1]	2-胺基-4-[5-氯-9-(氰基甲基)-1-[(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物2		532

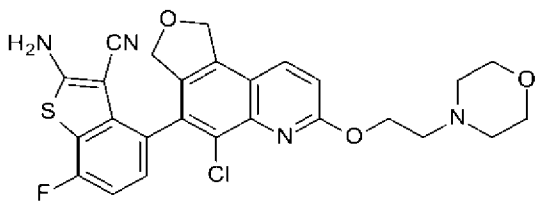
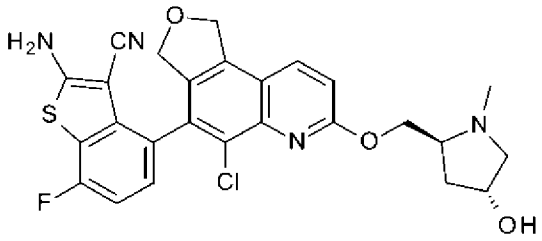
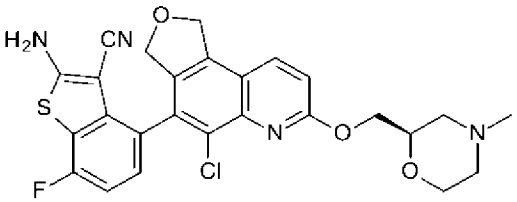
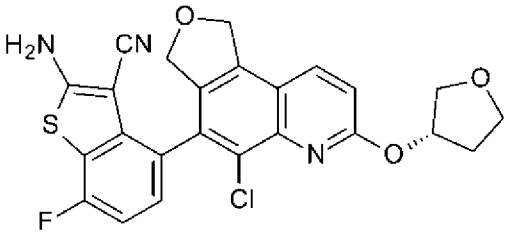
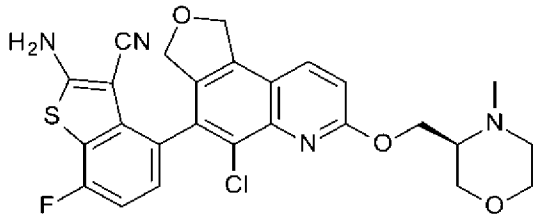
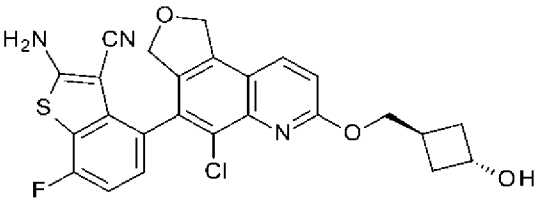
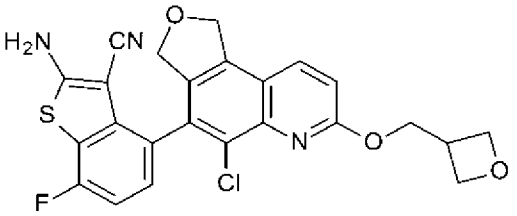
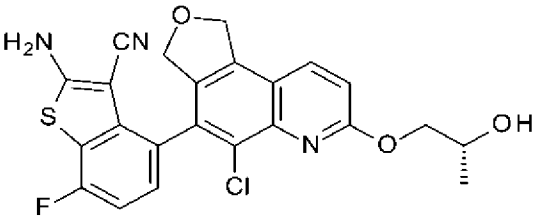
6	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-1-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		491
7	2-胺基-4-[5-氯-1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[[(2R)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		623
8	2-胺基-4-[5-氯-7-[[(2R)-四氫呋喃-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		496
9	2-胺基-4-[1-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物2		477
10	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-(2-甲氧基乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		565

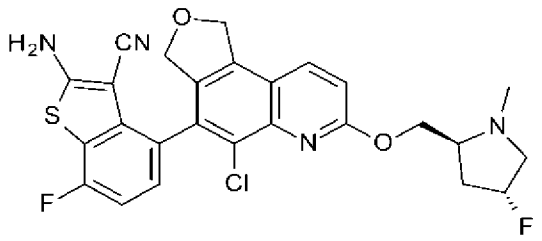
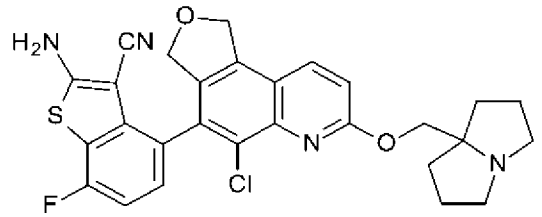
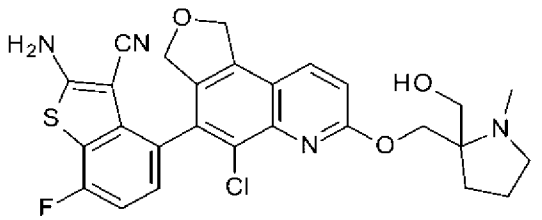
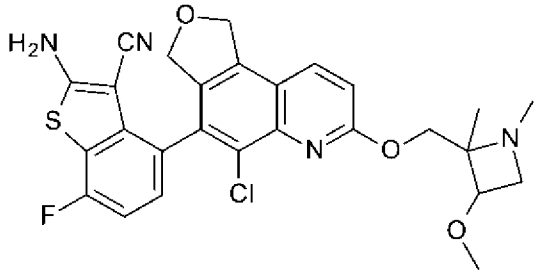
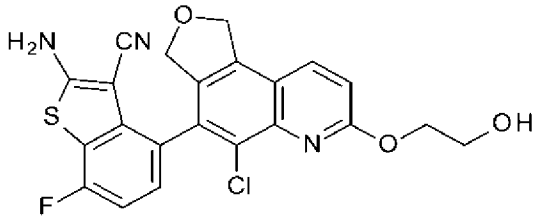
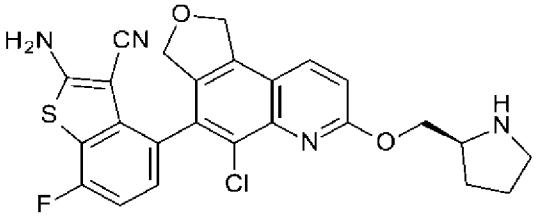
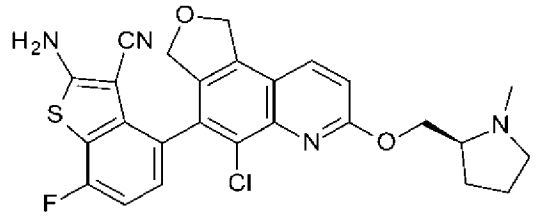
11	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S)-1-(2-氟乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		636
12	2-胺基-4-[1-[(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基]-5-氟-3-甲基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		491
13	2-胺基-4-[9-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]啐啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		491
14	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并呋喃-3-甲腈		614

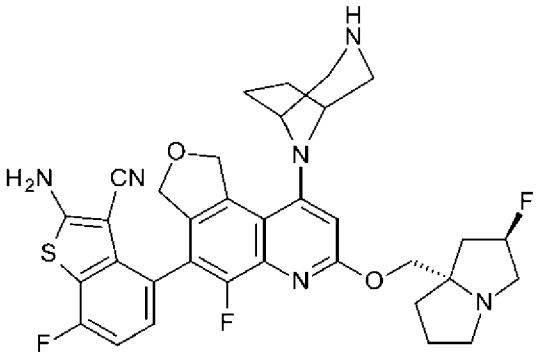
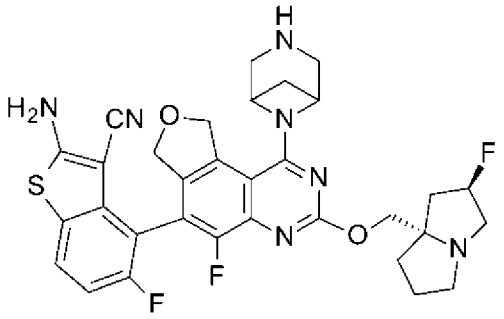
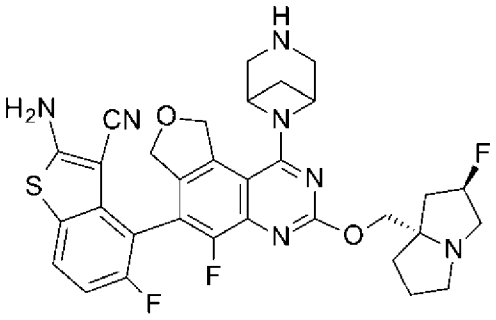
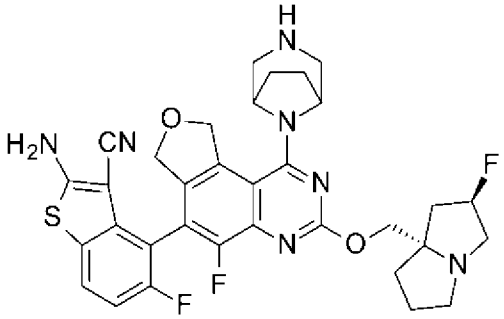
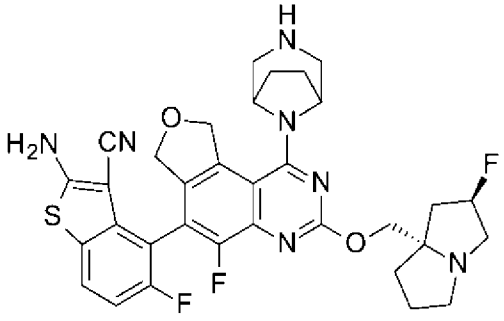
15	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并呋喃-3-甲腈，異構物2		475
16	2-胺基-4-[5-氯-9-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-7-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		619
17[2]	2-胺基-4-[5-氯-1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		594
18	2-胺基-4-[5-氯-1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-(羥基甲基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物2		537
19	2-胺基-4-[9-(2-胺基乙基)-5-氯-7-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		552

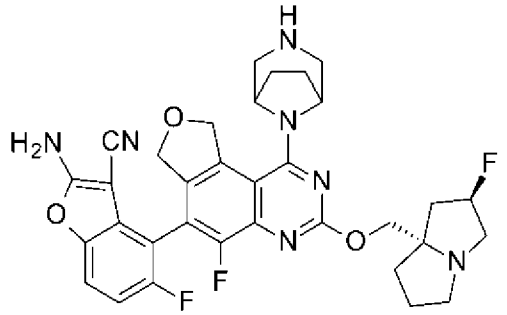
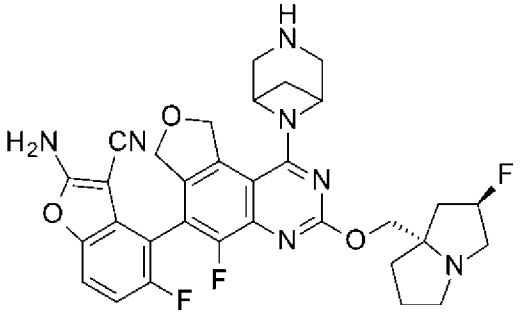
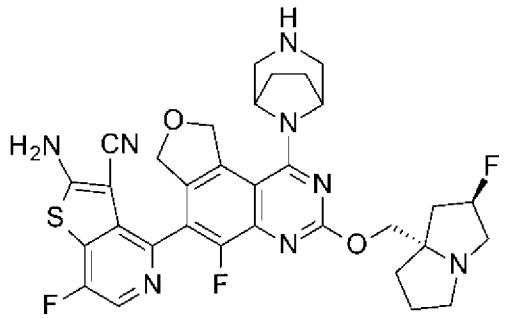
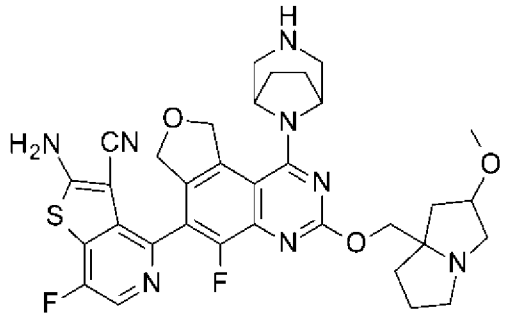
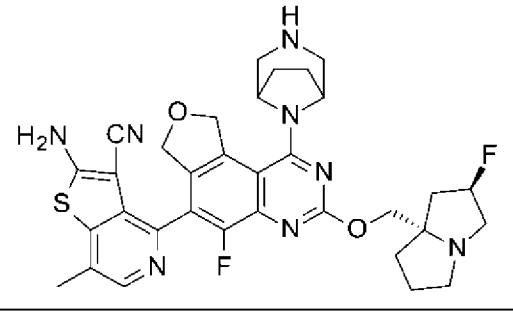
20	2-胺基-4-[5-氯-9-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-7-[[(2S)-1-甲基吖咀-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		605
21	2-胺基-4-[5-氯-1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[(1S)-2-羥基-1-甲基-乙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		581
22	2-胺基-4-[1-[(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基]-5-甲基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		473
23	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		630
24	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		644

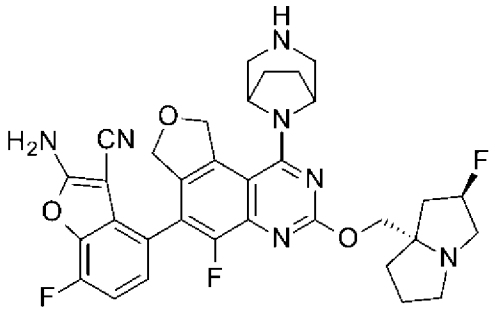
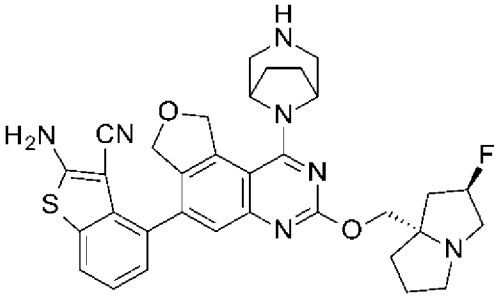
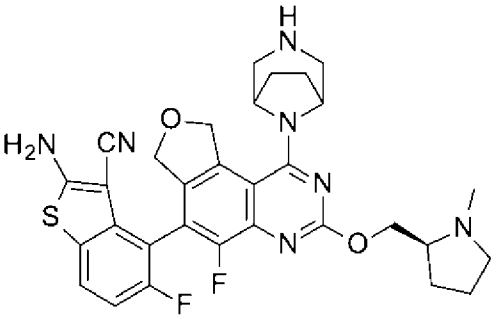
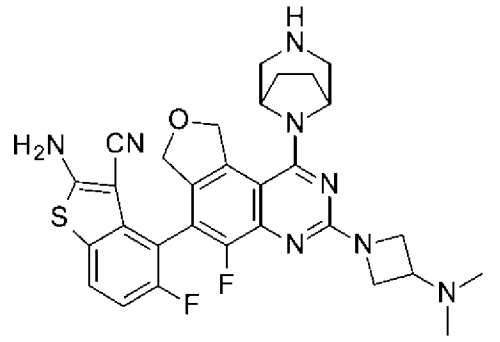
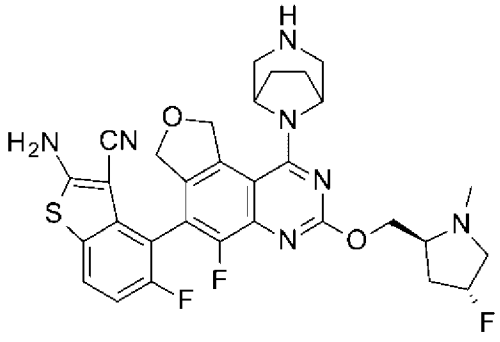
25	2-胺基-4-[1-(3-乙基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		658
26	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		631
27	2-胺基-4-[1-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		617
28	3-[8-[6-(2-胺基-1,3-苯并噻唑-4-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]丙-1-醇		664
29	2-胺基-7-氟-4-[5-甲基-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-9,10-二氫-7H-哌喃并[4,3-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		502[a]

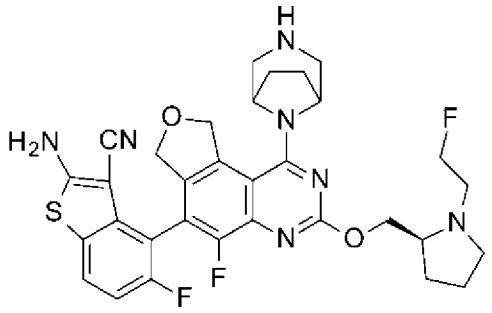
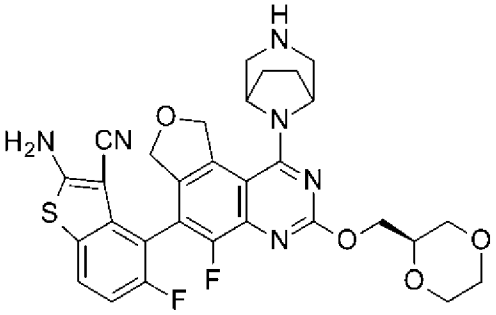
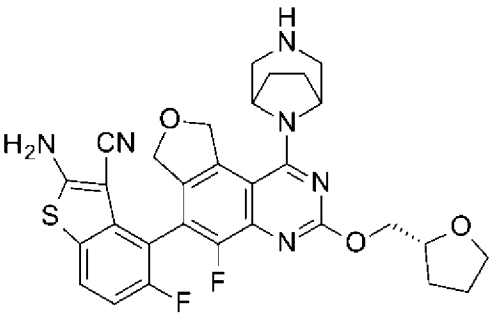
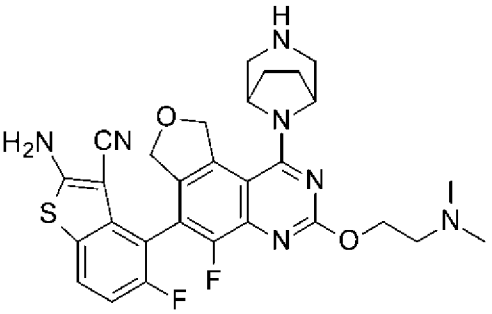
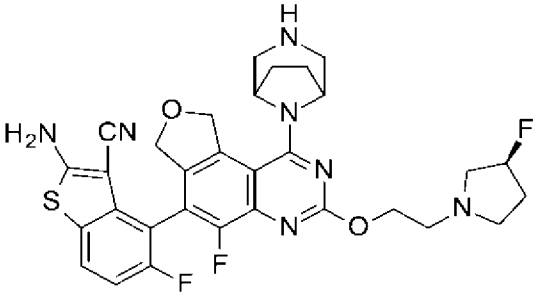
30	2-胺基-4-[5-氯-7-(2-(N-味啉基)乙氧基)-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		525
31	2-胺基-4-[5-氯-7-[[(2S,4R)-4-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		525
32	2-胺基-4-[5-氯-7-[[(2R)-4-甲基味啉-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物2		525
33	2-胺基-4-[5-氯-7-[(3S)-四氫呋喃-3-基]氧基-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物2		482
34	2-胺基-4-[5-氯-7-[[(3S)-4-甲基味啉-3-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		525
35	2-胺基-4-[5-氯-7-[(3-羥基環丁基)甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		496
36	2-胺基-4-[5-氯-7-(氧雜環丁-3-基甲氧基)-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		482
37	2-胺基-4-[5-氯-7-[(2R)-2-羥基丙氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		470

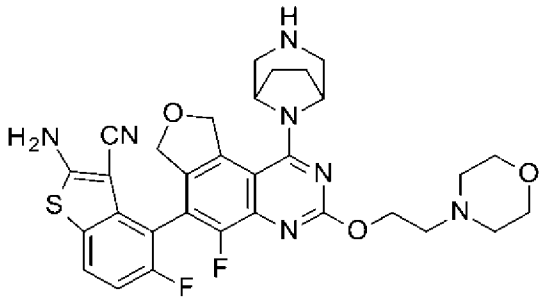
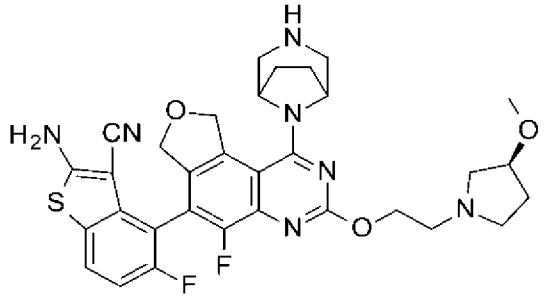
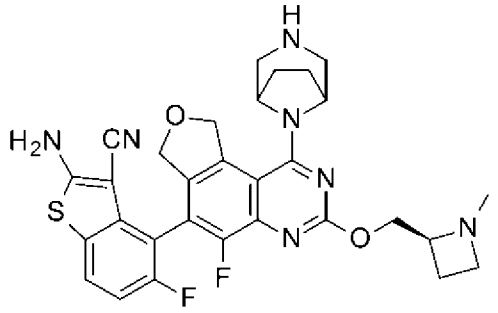
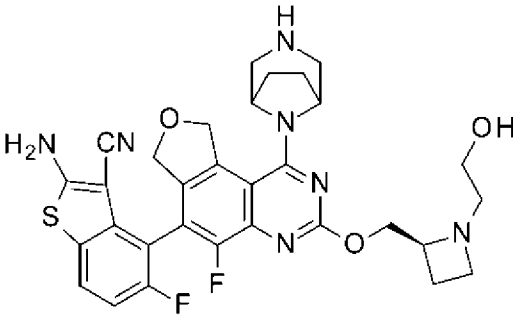
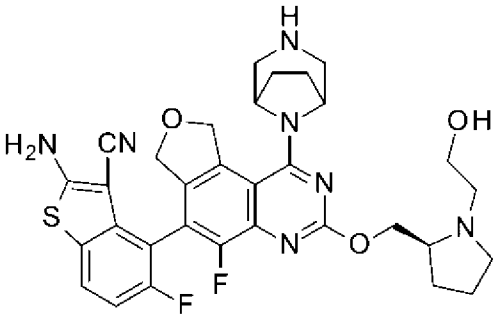
38	2-胺基-4-[5-氯-7-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		527
39	2-胺基-4-[5-氯-7-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基甲氧基)-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		535
40	2-胺基-4-[5-氯-7-[[2-(羥基甲基)-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		539
41	2-胺基-4-[5-氯-7-[(3-甲氧基-1,2-二甲基-吖咀-2-基)甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		539
42	2-胺基-4-[5-氯-7-(2-羥基乙氧基)-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		456
43	2-胺基-4-[5-氯-7-[[(2S)-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		495
44	2-胺基-4-[5-氯-7-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		509

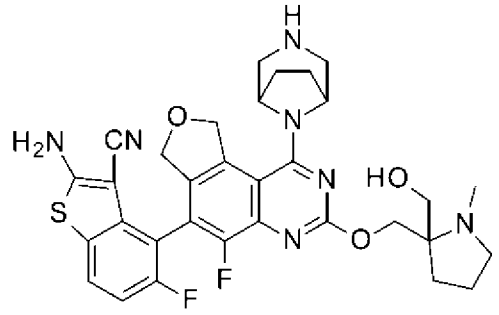
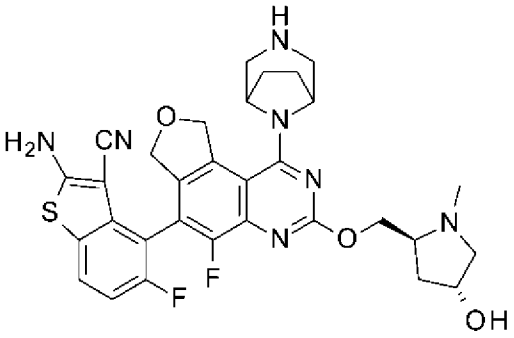
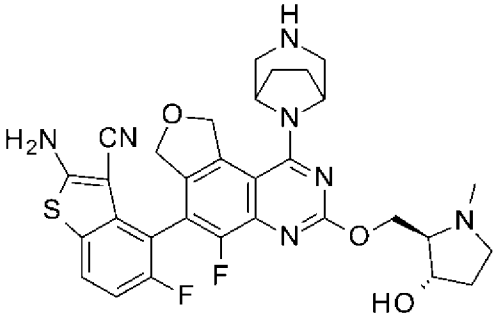
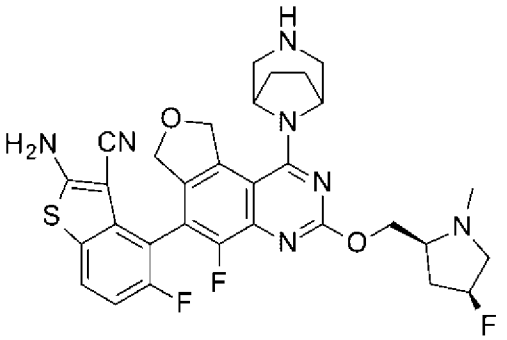
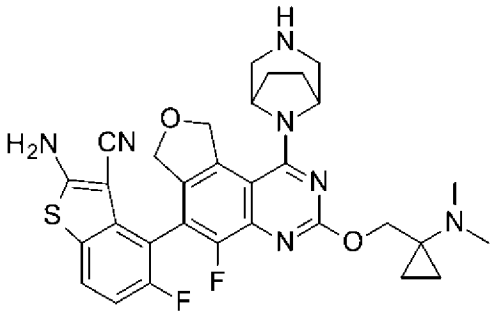
45	2-胺基-4-[9-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-7-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		647
58	2-胺基-4-[1-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		634
59[3]	2-胺基-4-[1-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		634
60	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		648
61[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		648

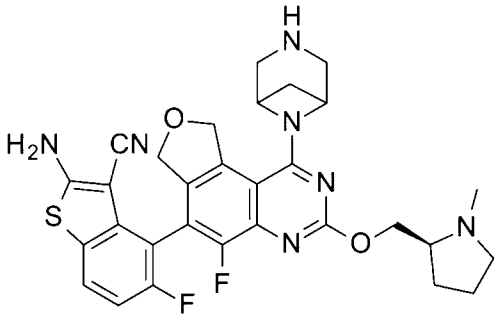
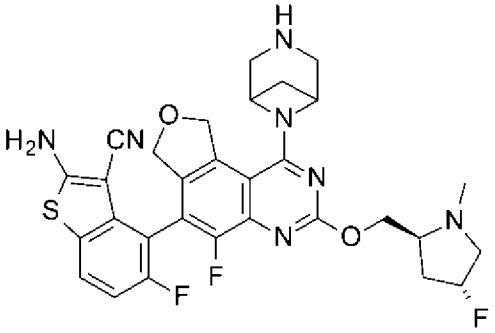
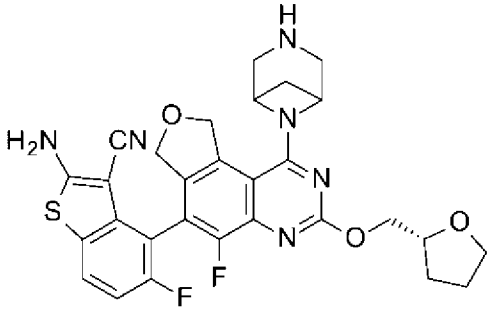
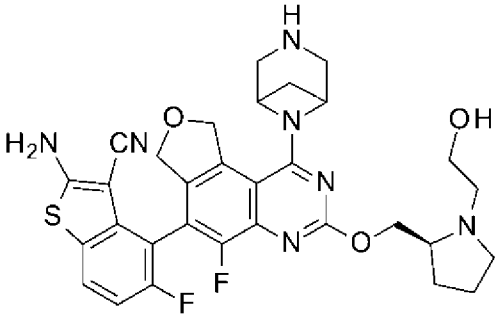
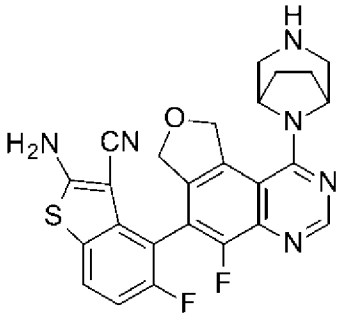
62[5]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并呋喃-3-甲腈		632
63	2-胺基-4-[1-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并呋喃-3-甲腈		618
64	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		649
65	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[(2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基)甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		661
66	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		645

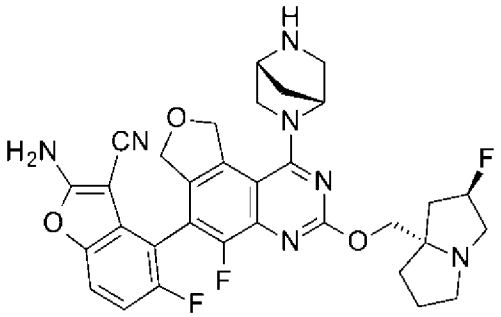
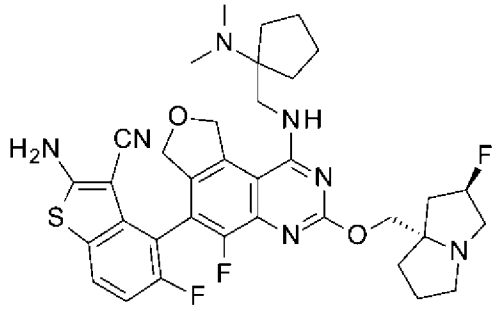
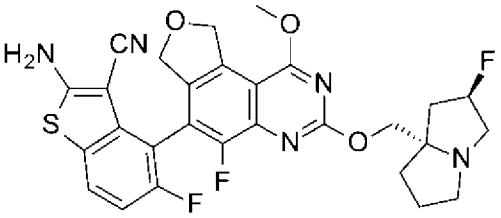
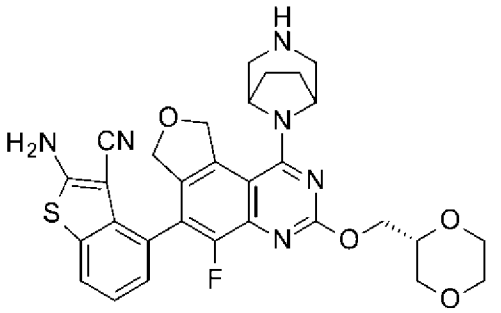
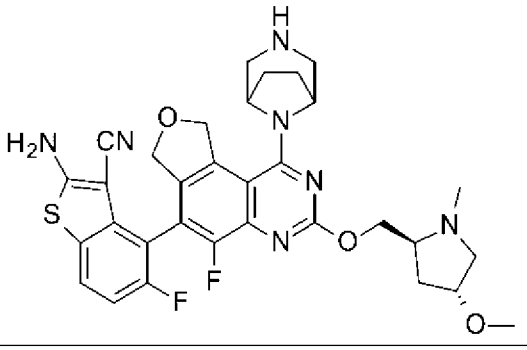
67	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并呋喃-3-甲腈		632
68	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		612
69[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		604
70[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[3-(二甲基胺基)吖咀-1-基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		589
71[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		622

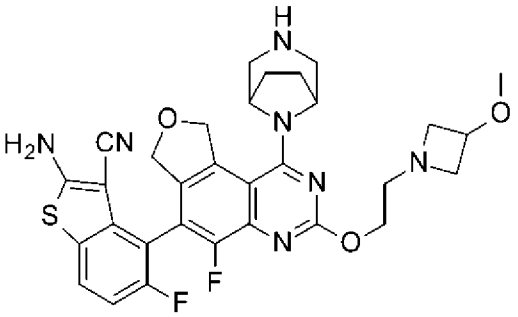
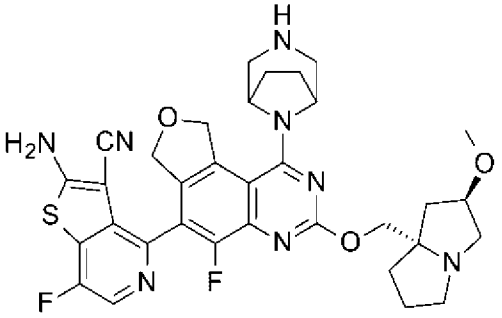
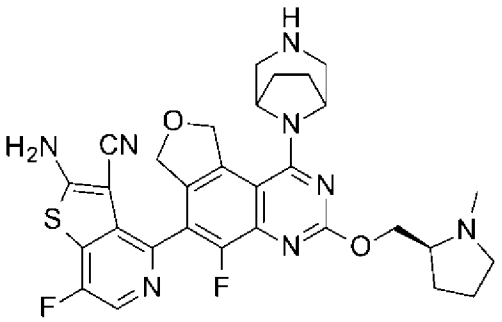
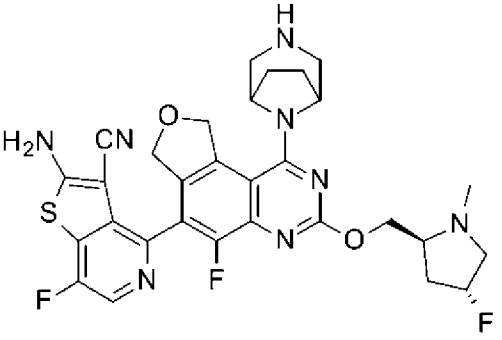
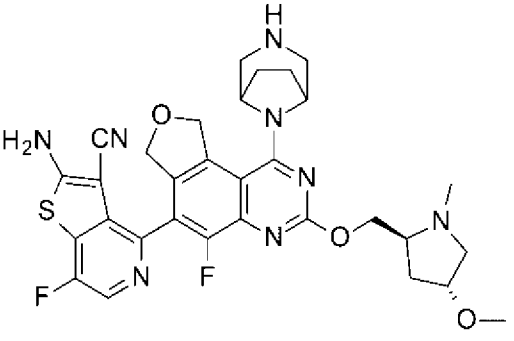
72[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S)-1-(2-氟乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		636
73[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[[(2R)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		607
74[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R)-四氫呋喃-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		591
75[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		578
76[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[2-[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]乙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		622

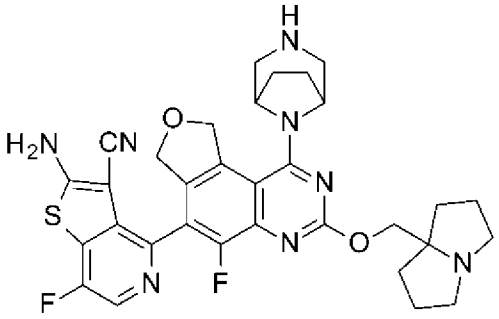
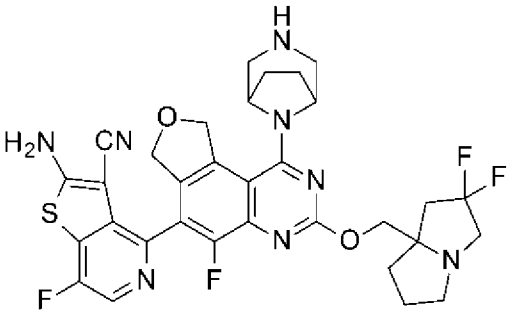
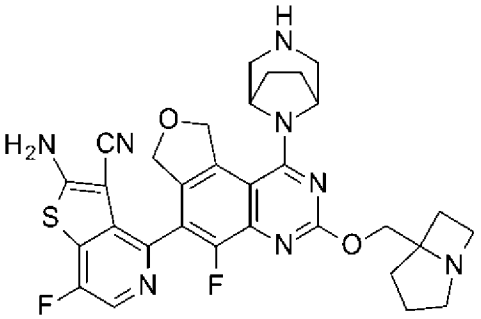
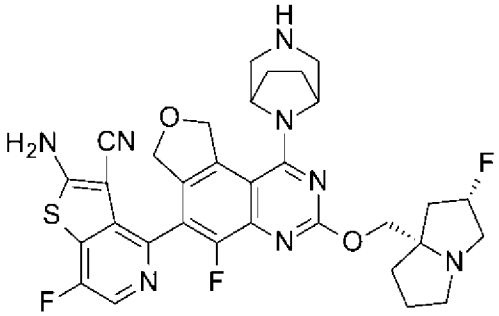
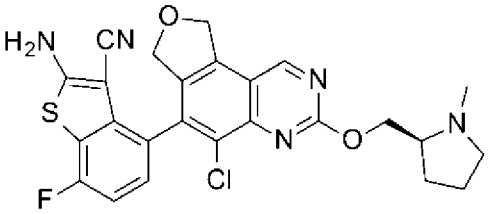
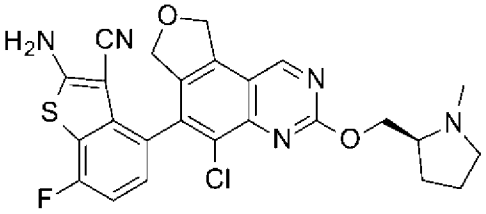
77[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-(2-(N-味啉基)乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		620
78[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[2-[(3S)-3-甲氧基吡咯啶-1-基]乙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		634
79[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S)-1-甲基吖咀-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		590
80[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S)-1-(2-羥基乙基)吖咀-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		620
81[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S)-1-(2-羥基乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		634

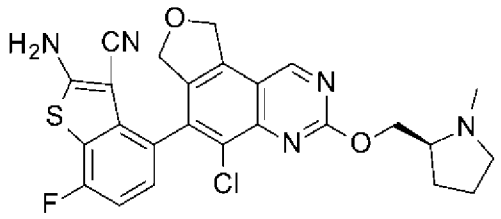
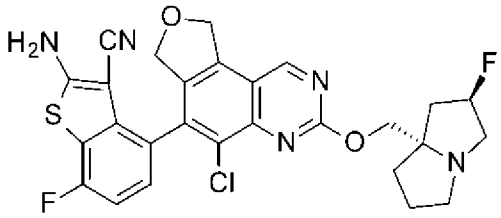
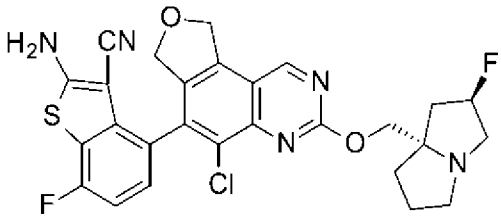
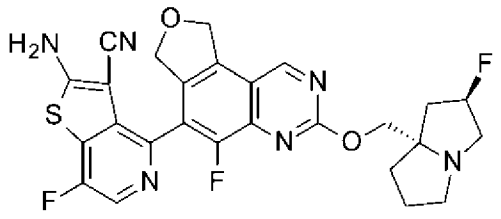
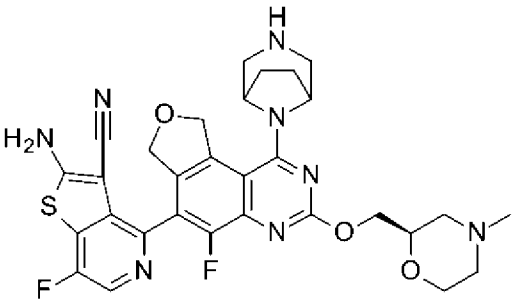
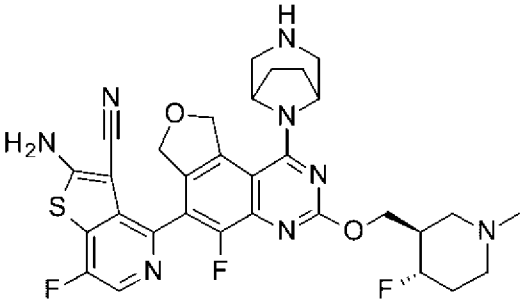
82[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S)-1-(2-羥基乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		634
83[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		620
84[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,3S)-3-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		620
85[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S,4S)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		622
86[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[[1-(二甲基胺基)環丙基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		604

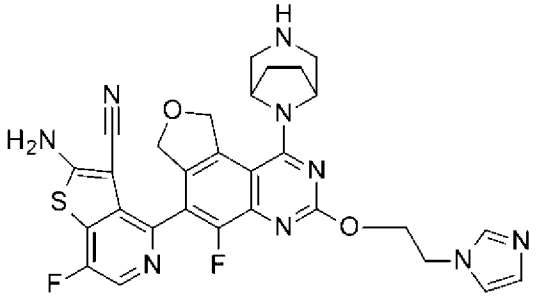
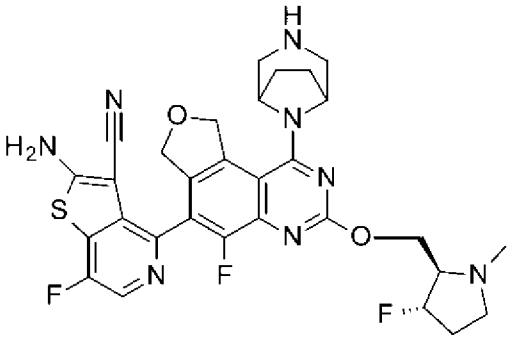
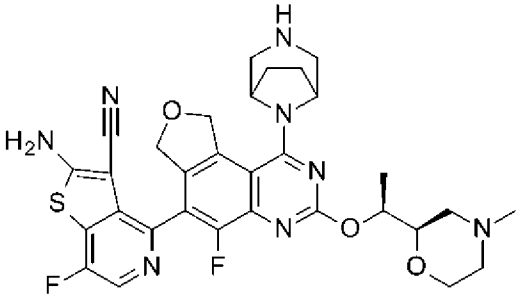
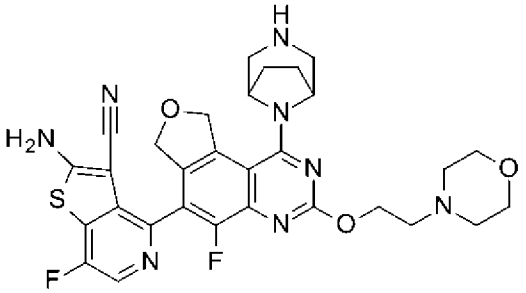
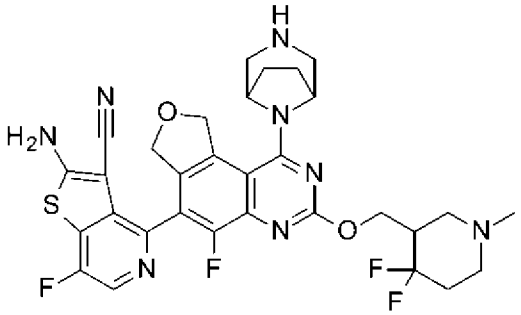
87[6]	2-胺基-4-[1-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		590
88[6]	2-胺基-4-[1-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		608
89[6]	2-胺基-4-[1-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-3-[[(2R)-四氫呋喃-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		577
90[6]	2-胺基-4-[1-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-3-[[(2S)-1-(2-羥基乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		620
91[7]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		491

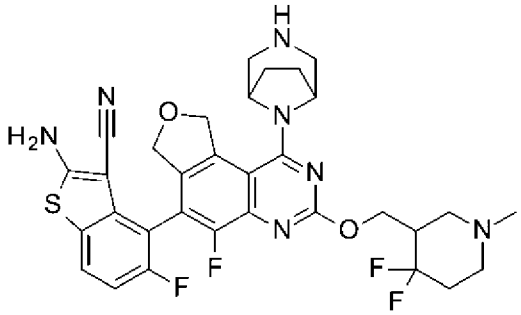
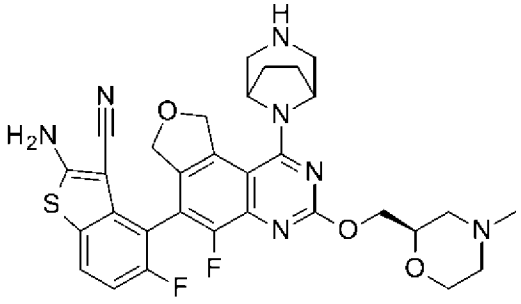
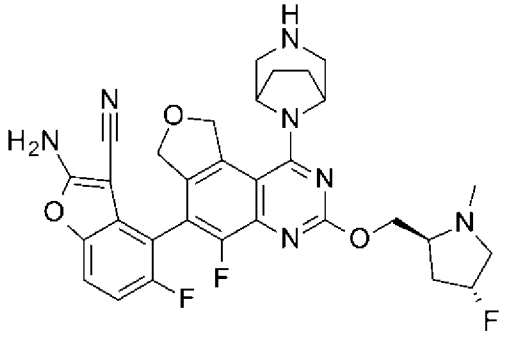
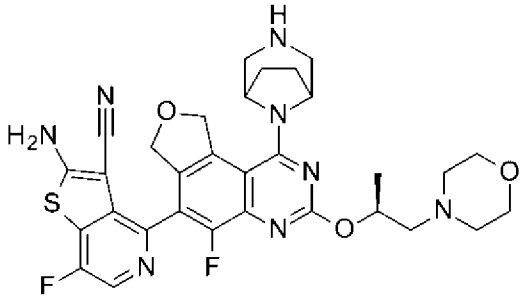
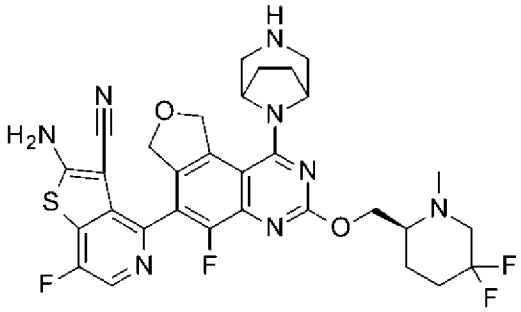
92[8]	2-胺基-4-[1-[(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并呋喃-3-甲腈		618
93	2-胺基-4-[1-[[1-(二甲基胺基)環戊基]甲基胺基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		678
94	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-甲氧基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		568
195	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[[(2R)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		589
196[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		634

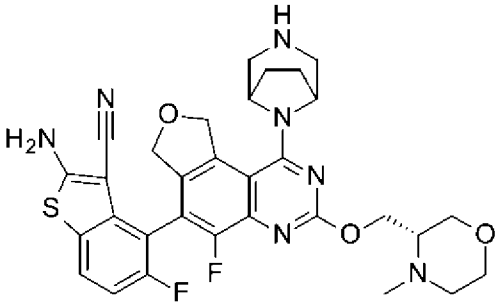
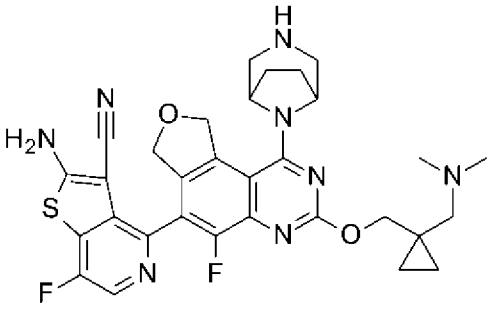
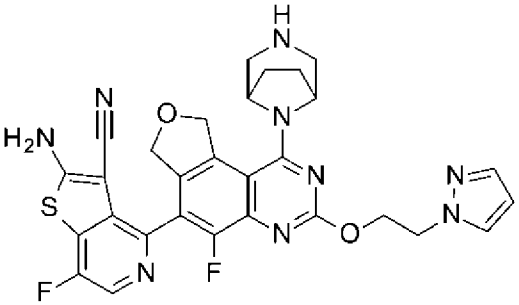
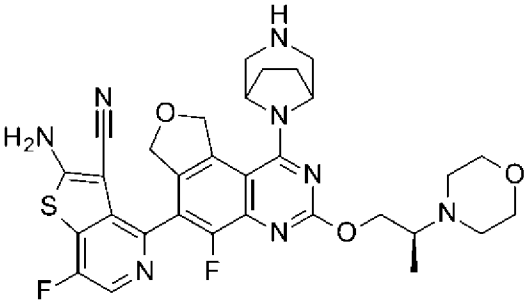
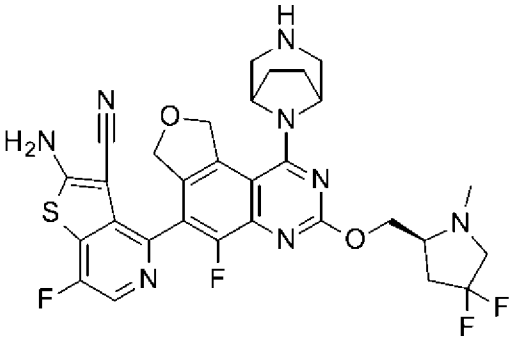
197[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[2-(3-甲氧基吖咀-1-基)乙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		620
198	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		661
199	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		605
200	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		623
201	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		635

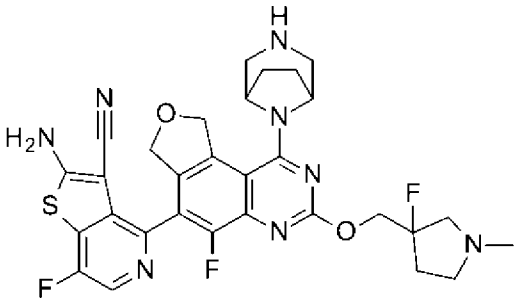
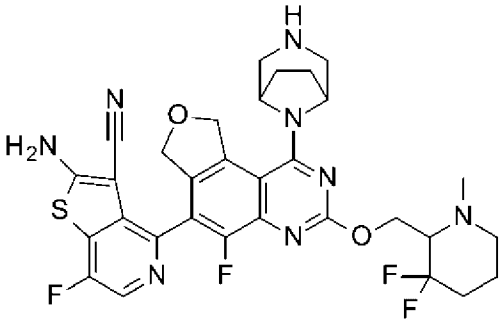
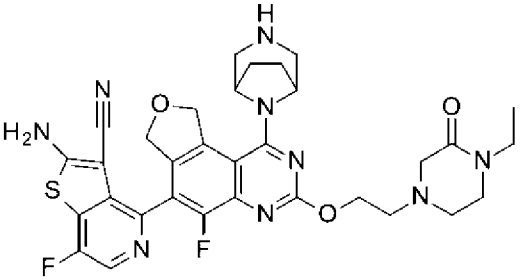
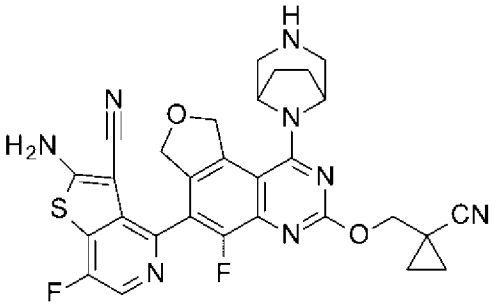
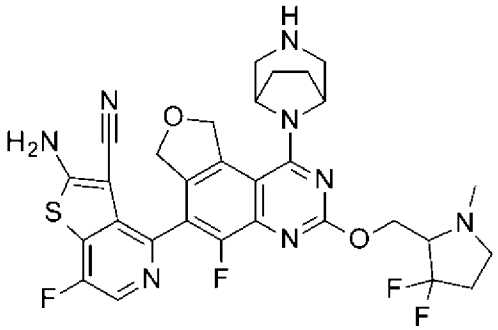
202	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基甲氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		631
203	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[(6,6-二氟-2,3,5,7-四氫-1H-吡咔-8-基)甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		667
204	2-胺基-4-[3-(1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基甲氧基)-1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		617
205	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2SR,8SR)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		649
206	2-胺基-4-[5-氯-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		510
207	2-胺基-4-[5-氯-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		510

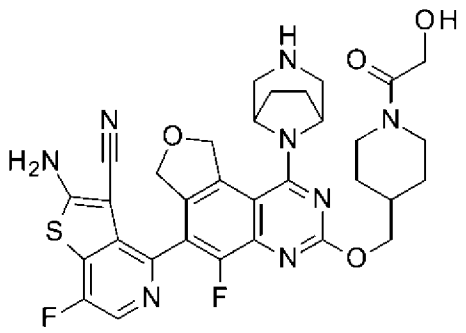
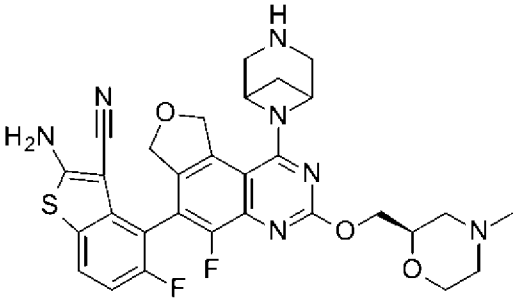
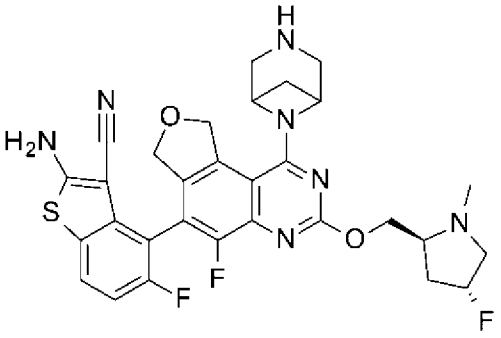
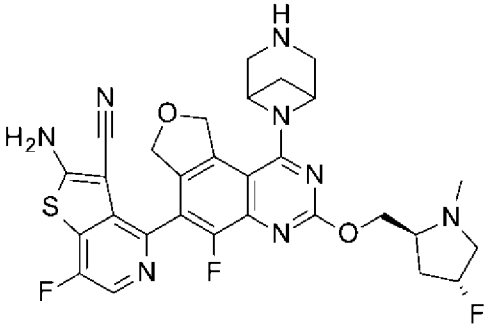
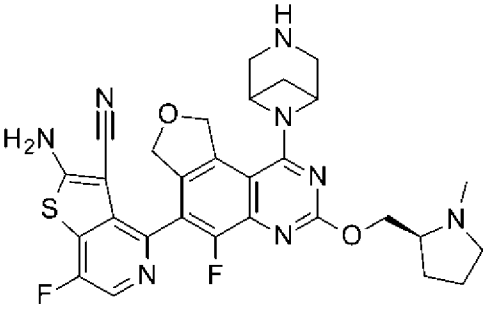
208	2-胺基-4-[5-氯-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物2		510
209	2-胺基-4-[5-氯-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咁-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		554
210	2-胺基-4-[5-氯-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咁-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物2		554
211	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咁-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		539
251	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R)-4-甲基味啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		621
252	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(3R,4S)-4-氟-1-甲基-3-哌啶基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		637

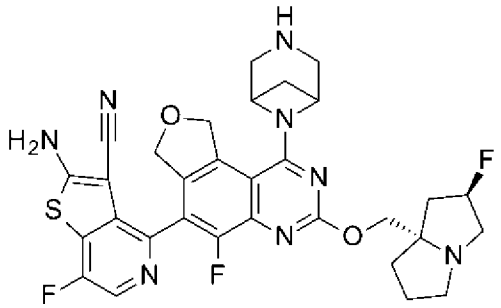
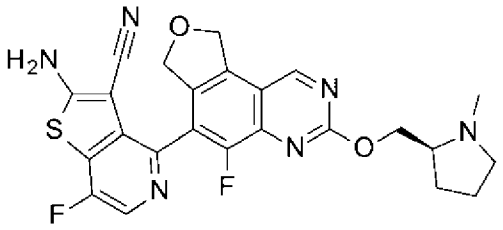
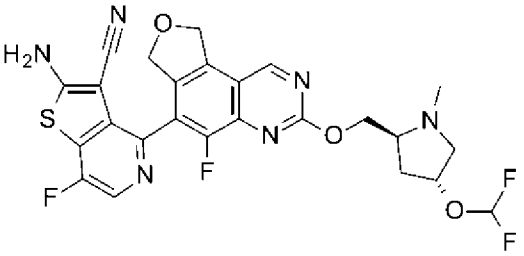
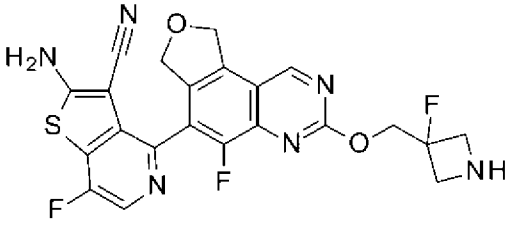
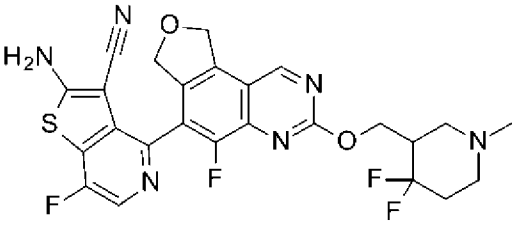
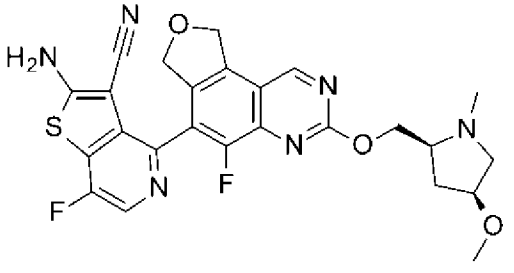
253	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-(2-咪唑-1-基乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		602
254	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,3S)-3-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		623
255	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[(1S)-1-[(2R)-4-甲基味啉-2-基]乙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		635
256	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-(2-(N-味啉基)乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		621
257	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[(4,4-二氟-1-甲基-3-哌啶基)甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		655

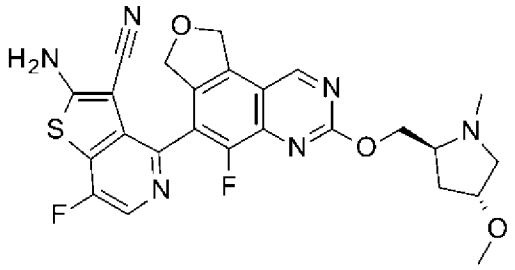
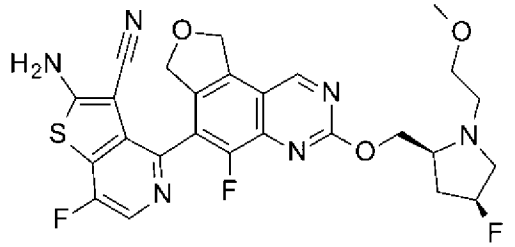
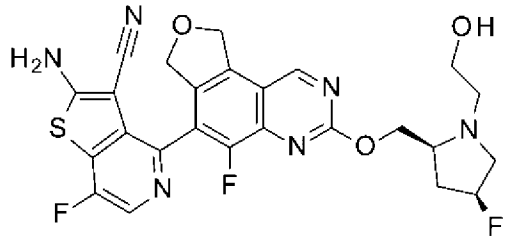
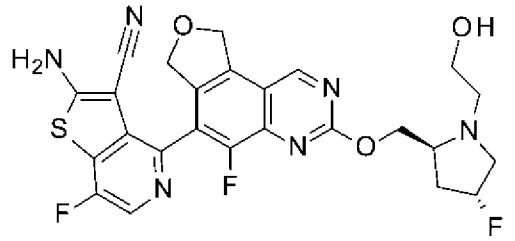
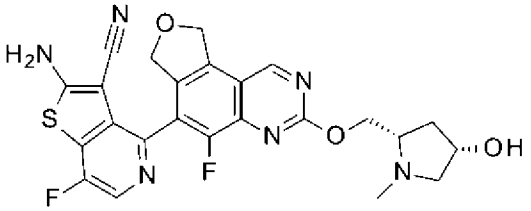
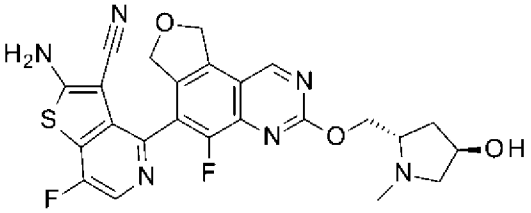
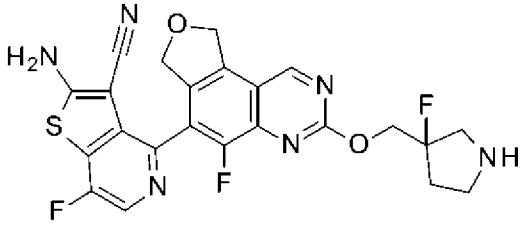
258[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[(4,4-二氟-1-甲基-3-哌啶基)甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		654
259[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R)-4-甲基味啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		620
260	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并呋喃-3-甲腈		606
261	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[(1S)-1-甲基-2-(N-味啉基)-乙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		635
262	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[[(2S)-5,5-二氟-1-甲基-2-哌啶基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		655

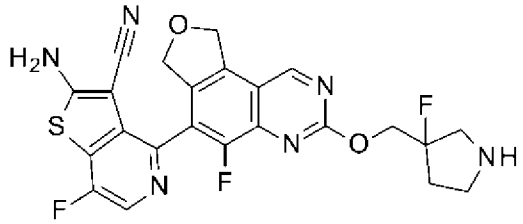
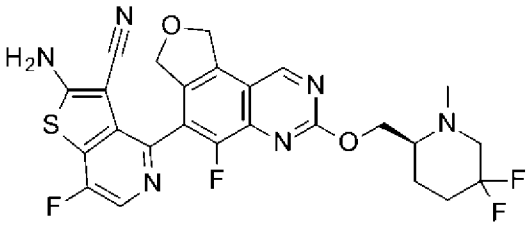
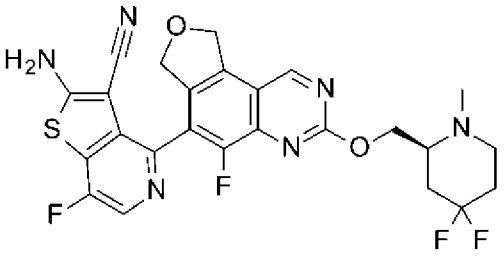
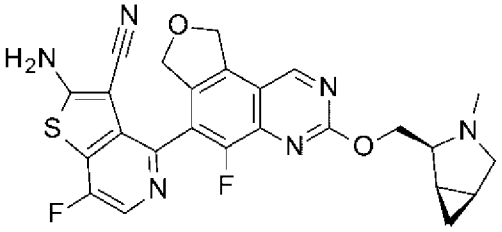
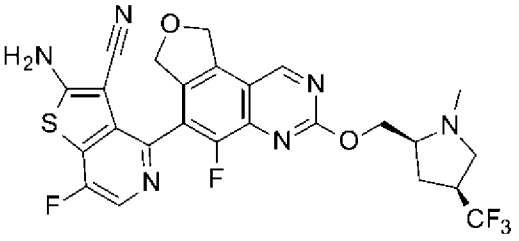
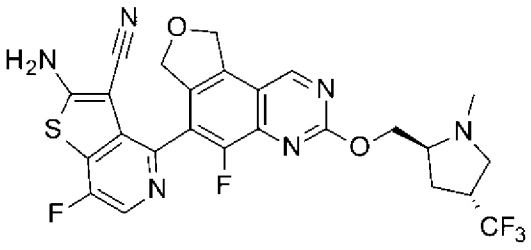
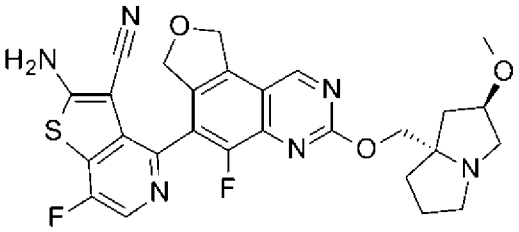
263	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(3S)-4-甲基味啉-3-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		620
264	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[[1-[(二甲基胺基)甲基]環丙基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		619
265	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-(2-吡唑-1-基乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		602
266	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[(2S)-2-(N-味啉基)丙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		635
267	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[[(2S)-4,4-二氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		641

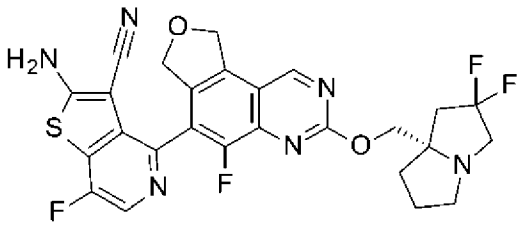
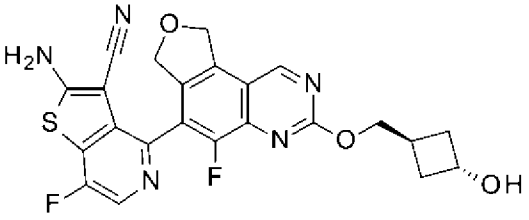
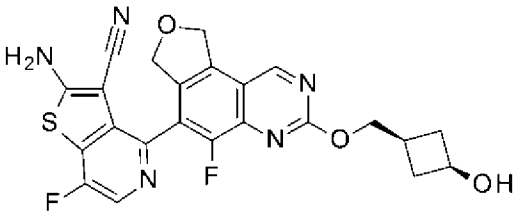
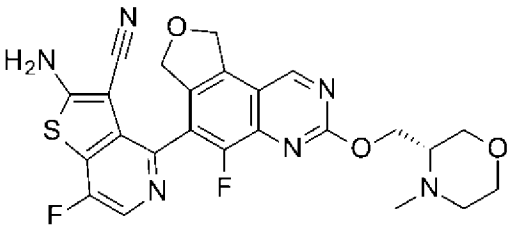
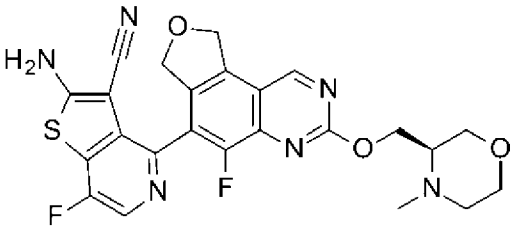
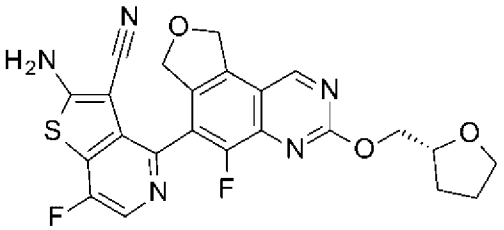
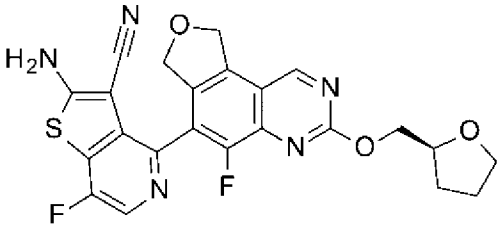
268	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[(3-氟-1-甲基-吡咯啶-3-基)甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		623
269	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[(3,3-二氟-1-甲基-2-哌啶基)甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		655
270	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[2-(4-乙基-3-側氧基-哌啡-1-基)乙氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		662
271	2-胺基-4-[3-[(1-氰基環丙基)甲氧基]-1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		587
272	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[(3,3-二氟-1-甲基-吡咯啶-2-基)甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		641

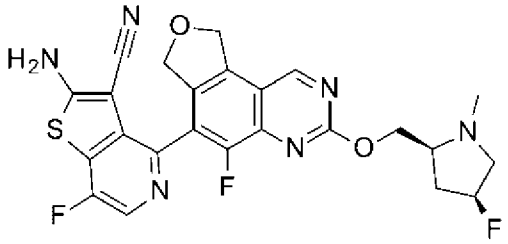
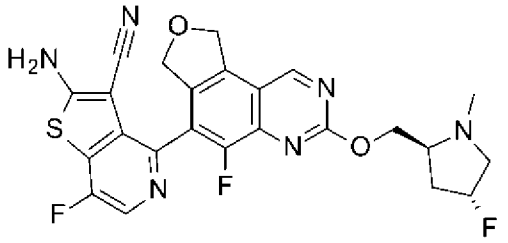
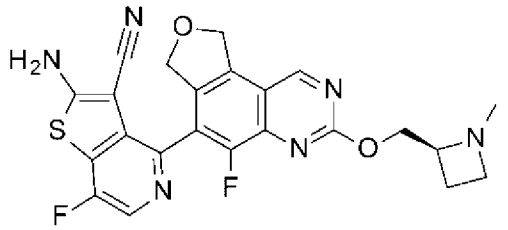
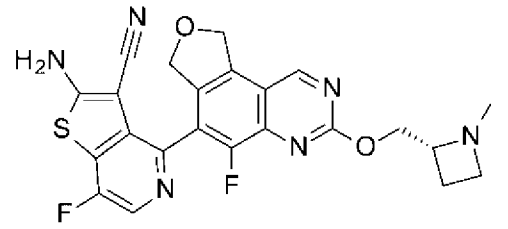
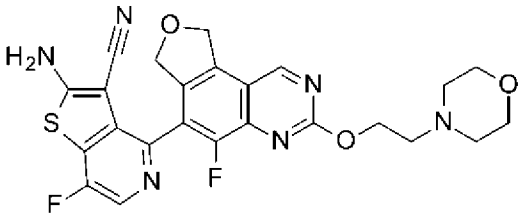
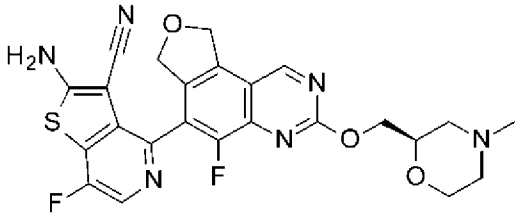
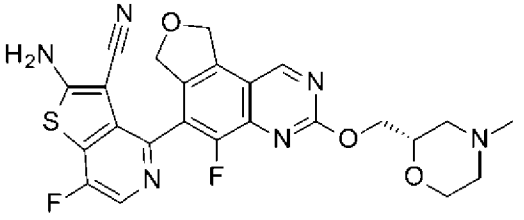
273	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[1-(2-羥基乙醯基)-4-哌啶基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		663
274	2-胺基-4-[1-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-3-[[(2R)-4-甲基味啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		606
275	2-胺基-4-[1-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		608
276	2-胺基-4-[1-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		609
277	2-胺基-4-[1-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		591

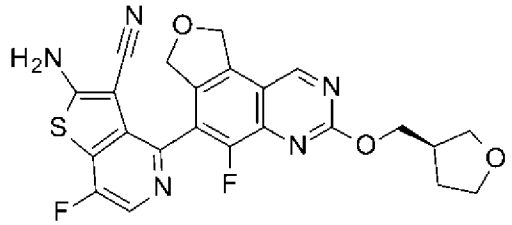
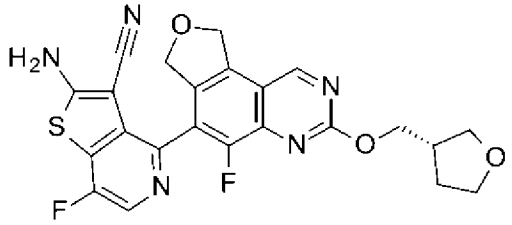
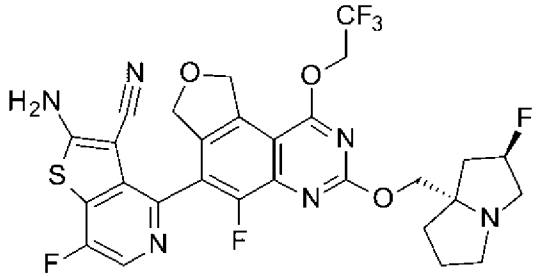
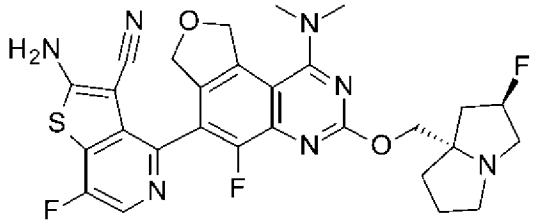
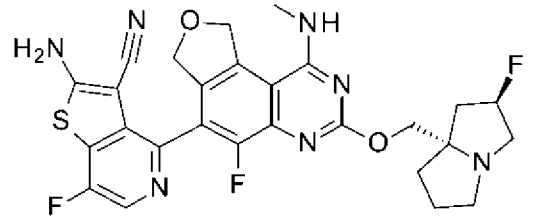
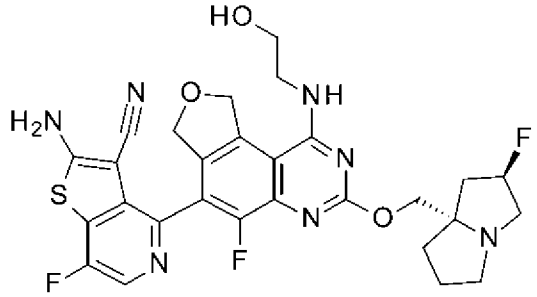
278	2-胺基-4-[1-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		635
279	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		495
280	2-胺基-4-[3-[[(2S,4R)-4-(二氟甲氧基)-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		561
281	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[(3-氟吖咀-3-基)甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		485
282	2-胺基-4-[3-[(4,4-二氟-1-甲基-3-哌啶基)甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		545
283	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4S)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		525

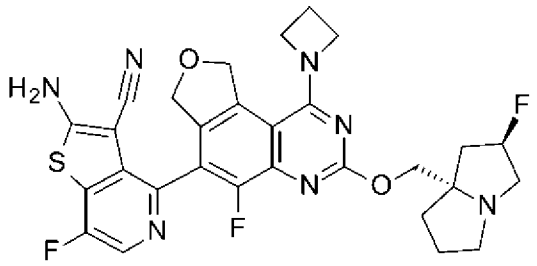
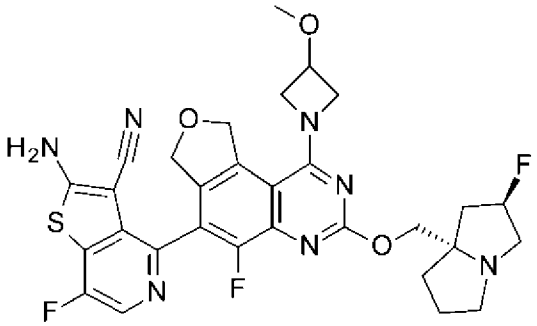
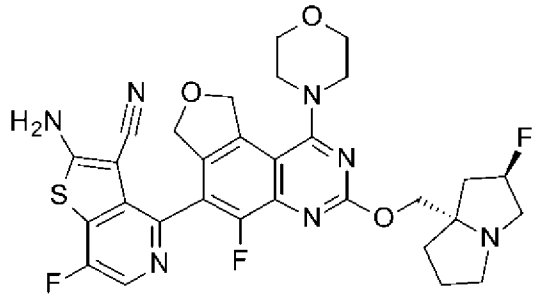
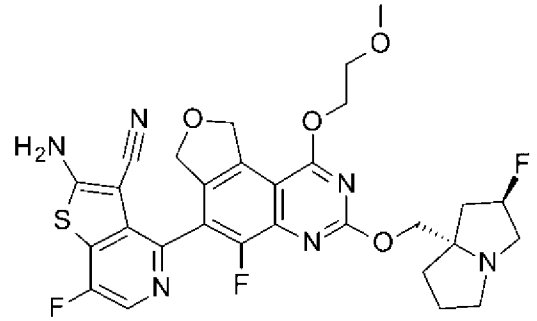
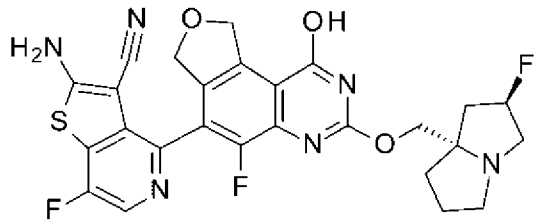
284	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		525
285	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4S)-4-氟-1-(2-甲氧基乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		557
286	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4S)-4-氟-1-(2-羥基乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		543
287	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-(2-羥基乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		543
288	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4S)-4-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		511
289	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		511
290	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[(3-氟吡咯啶-3-基)甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈，異構物1		499

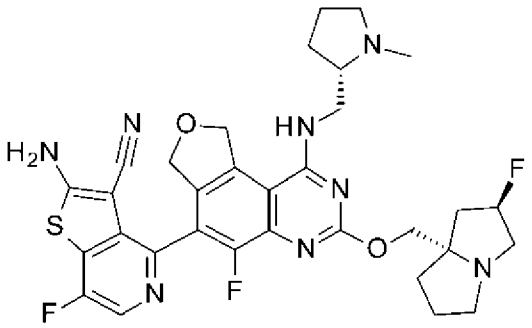
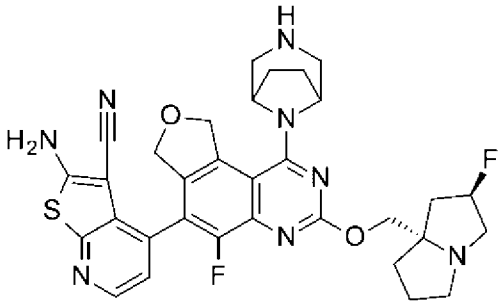
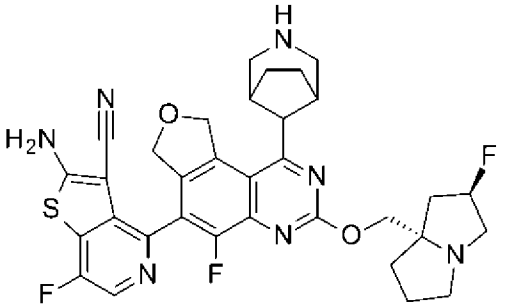
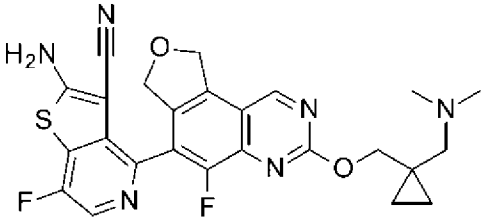
291	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[(3-氟吡咯啶-3-基)甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈，異構物2		499
292	2-胺基-4-[3-[[(2S)-5,5-二氟-1-甲基-2-哌啶基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		545
293	2-胺基-4-[3-[[(2S)-4,4-二氟-1-甲基-2-哌啶基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		545
294	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(1R,2S,5S)-3-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		507
295	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4S)-1-甲基-4-(三氟甲基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		563
296	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-1-甲基-4-(三氟甲基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		563
297	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		551

298	2-胺基-4-[3-[[(8S)-6,6-二氟-2,3,5,7-四氫-1H-吡𠯿-8-基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		557
299	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[(3-羥基環丁基)甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		482
300	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[(3-羥基環丁基)甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		482
301	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(3S)-4-甲基味啉-3-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		511
302	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(3R)-4-甲基味啉-3-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		511
303	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R)-四氫呋喃-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		482
304	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S)-四氫呋喃-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		482

305	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4S)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		513
306	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		513
307	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S)-1-甲基吖呾-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		481
308	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R)-1-甲基吖呾-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		481
309	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-(2-(N-味啉基)乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		511
310	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R)-4-甲基味啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		511
311	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S)-4-甲基味啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		511

312	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(3R)-四氫呋喃-3-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		482
313	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(3S)-四氫呋喃-3-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		482
314	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		637
315	2-胺基-4-[1-(二甲基胺基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		582
316	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(甲基胺基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		568
317	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(2-羥基乙基胺基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		598

318	2-胺基-4-[1-(吖呾-1-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		594
319	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(3-甲氧基吖呾-1-基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		624
320	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(N-味啉基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		624
321	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(2-甲氧基乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		613
322	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-羥基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		555

323	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲基胺基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		651
324	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[2,3-b]吡啶-3-甲腈		631
325	2-胺基-4-[1-(3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		648
375	2-胺基-4-[3-[[1-[(二甲基胺基)甲基]環丙基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		509

[1]單一非鏡像異構物

[2]單一滯轉異構物(自製備157中之前驅物)

[3]單一滯轉異構物(自製備266中之前驅物)

[4]單一滯轉異構物(自製備248中之前驅物)

[5]單一滯轉異構物(自製備296中之前驅物)

[6]單一滯轉異構物(自製備251中之前驅物)

[7]單一滯轉異構物(自製備255中之前驅物)

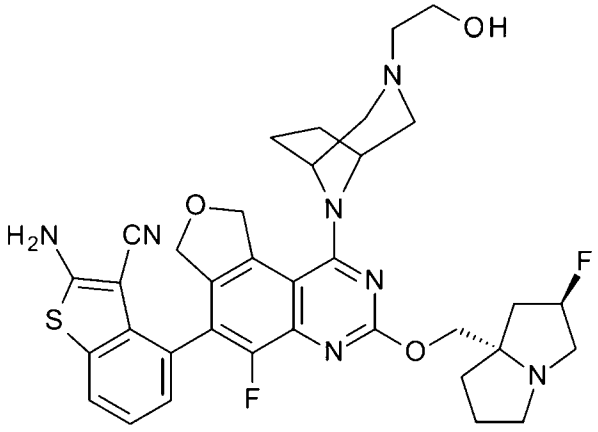
[8]單一滯轉異構物(自製備298中之前驅物)

[a]以MS (ES)[-]量測

【0502】

實例46

2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(2-羥基乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈



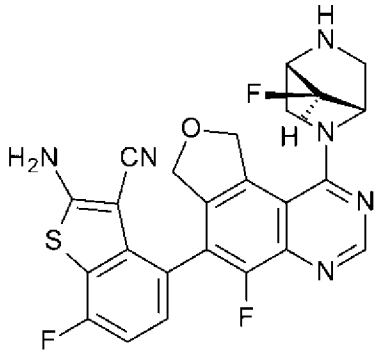
【0503】 N-[4-[1-[3-[2-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基乙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-3-氰基-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(0.250 g，0.281 mmol)於THF (2 mL) 中之溶液用含1M TBAF之THF (0.7 mL，0.7 mmol)處理，且在室溫下攪拌1.5 h。添加第二部分之含1M TBAF之THF (0.7 mL，0.7 mmol)，攪拌混合物~18 h。濃縮混合物且真空乾燥。將殘餘物溶解於DCM (5 mL)中，用TFA (2 mL)處理，且在室溫下攪拌~18 h。濃縮混合物。添加DCM，且再次濃縮混合物。將殘餘物溶解於DCM/MeOH中，且裝載至用MeOH及DCM、接著用1:1 2N NH_3/MeOH:DCM溶離之SCX上。真空濃縮氨化溶離劑，且殘餘物藉由用5-50% ACN於10 mM NH_4HCO_3水溶液+ 5% MeOH中溶離之C18上反相急驟層析來進一步純化，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(0.111

g，59%)。MS (ES) *m/z*=674 (M+1)。

【0504】

實例47

2-胺基-7-氟-4-[5-氟-1-[(1S,4S,7S)-7-氟-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈

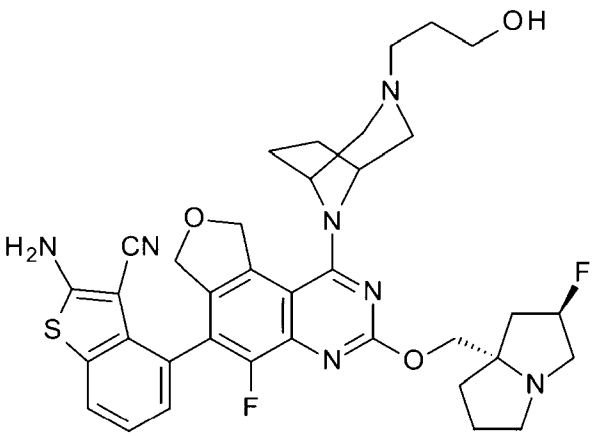


【0505】 在室溫下將(1S,4S,7R)-5-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-7-氟-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸苯甲酯(280 mg，0.384 mmol)攪拌於TFA (10.0 mL)中。接著在70℃下攪拌所得混合物5 h。將混合物減壓濃縮，且用DMF (3 mL)稀釋。接著，混合物用NH_3H_2O鹼化至pH 9。混合物在用46%至65% ACN於10 mM NH_4HCO_3水溶液中之梯度溶離之C18上純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(39.5 mg，20.2%)。MS (ES) *m/z*=495 (M+1)。

【0506】

實例48

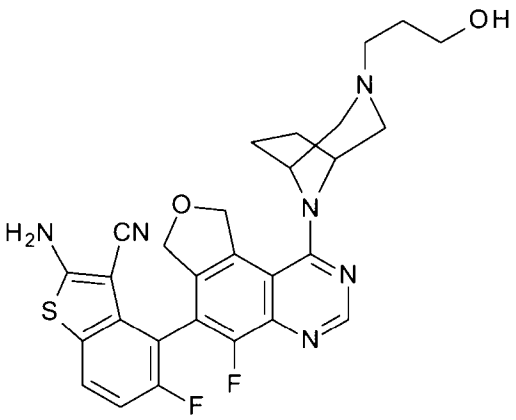
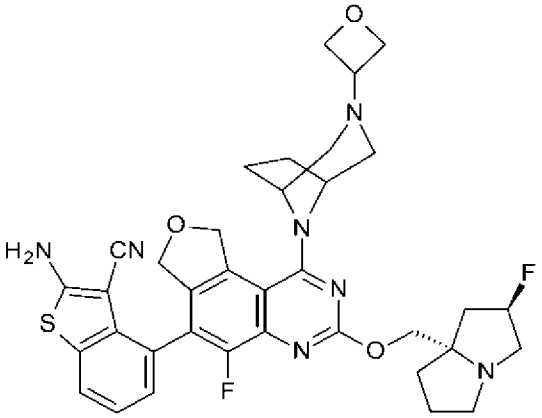
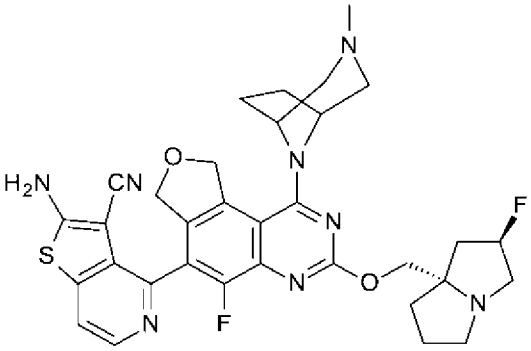
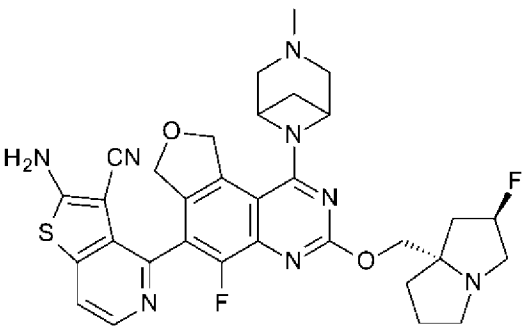
2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈

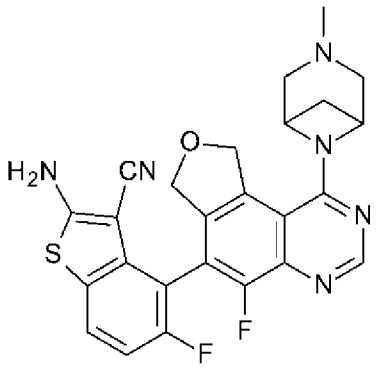
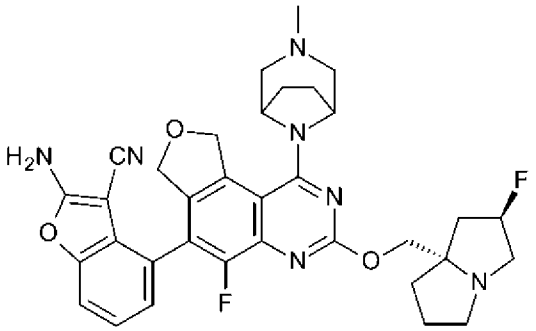
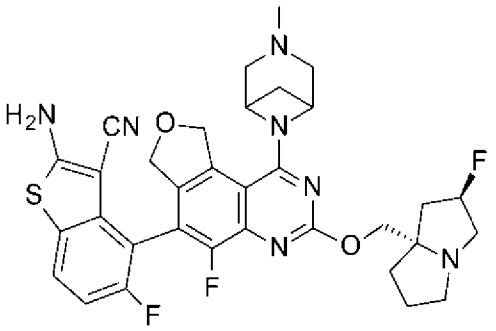
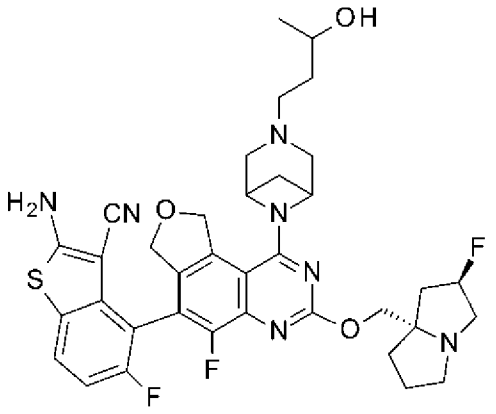


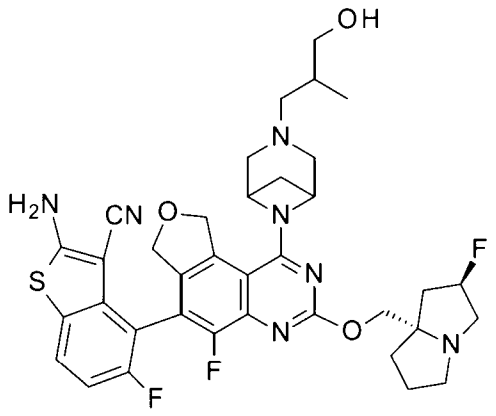
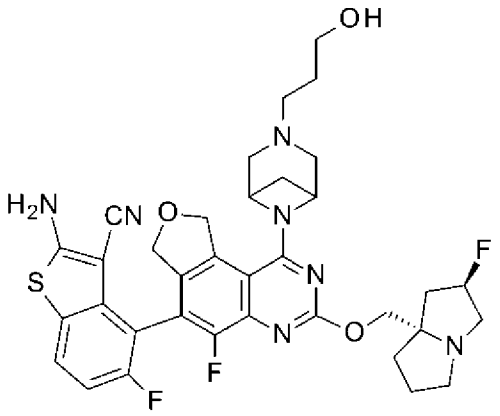
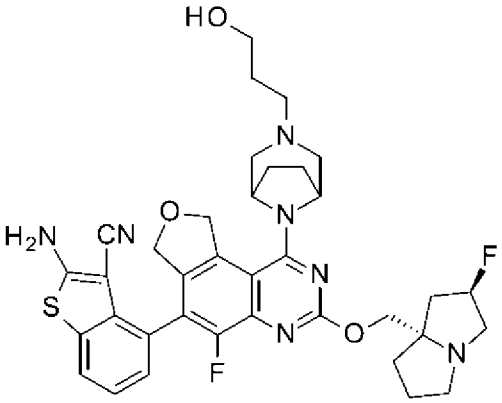
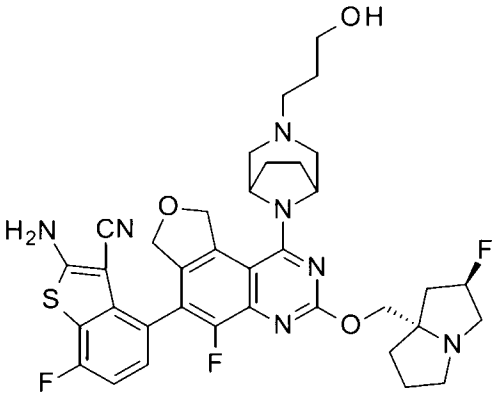
【0507】 2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈(0.800 g，1.27 mmol)於DCM (13 mL)及MeOH (2.5 mL)中之溶液用3-[(三級丁基二甲基矽烷基)氧基]-1-丙醛(0.756 g，3.81 mmol)及$NaBH(OAc)_3$ (0.850 g，3.81 mmol)處理。在室溫下攪拌1 h之後，將反應混合物直接倒至首先用MeOH及DCM、接著用1:1 2N NH_3/MeOH:DCM溶離之SCX上。濃縮氨化溶離份。將殘餘物溶解於DCM/MeOH中且第二次穿過SCX。來自濃縮氨化溶離份之殘餘物在矽石(用0%至5% 7N NH_3/MeOH於DCM中溶離)上，隨後C18上反相急驟層析(用5%至51% ACN於10 mM NH_4HCO_3水溶液+ 5% MeOH中溶離)純化，得到呈淺米色固體狀之標題化合物(0.541 g，62%)。MS (ES) *m/z*=688 (M+1)。

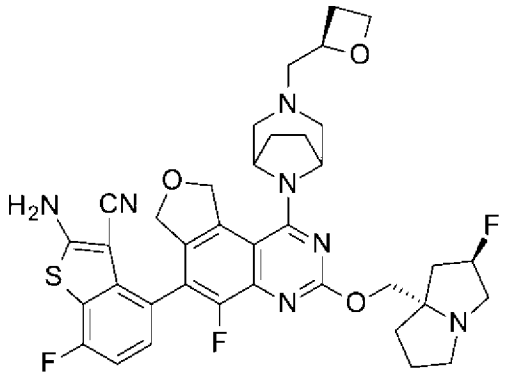
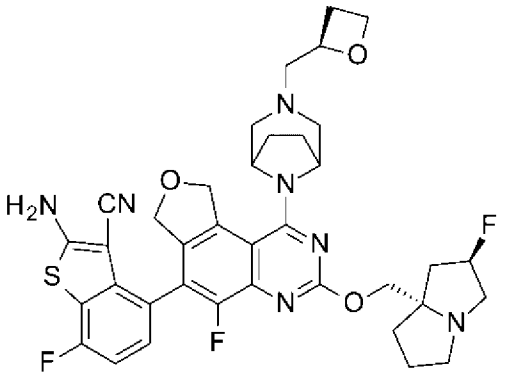
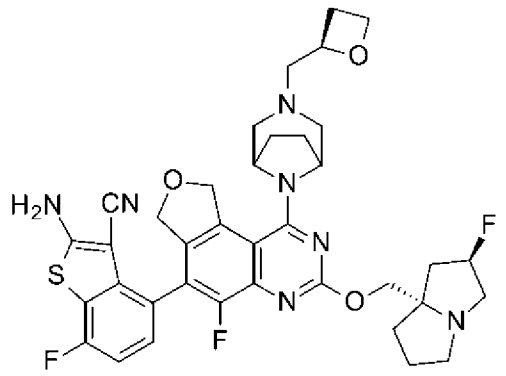
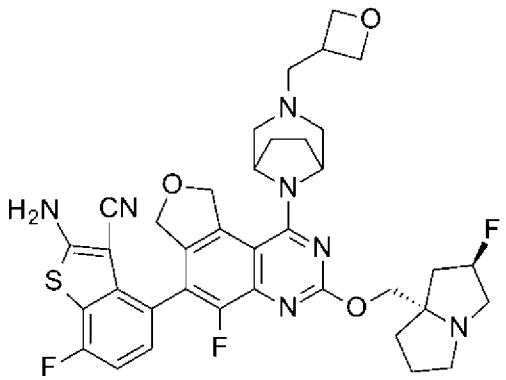
【0508】 表15中之實例化合物以與對於實例48所描述類似之方式製備。使用多種方法純化化合物，其對於熟習此項技術者而言應為顯而易見的。表15之實例之對掌性純化方法(若適用)位於表18中。

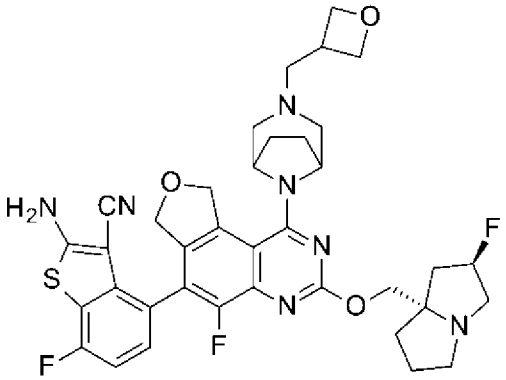
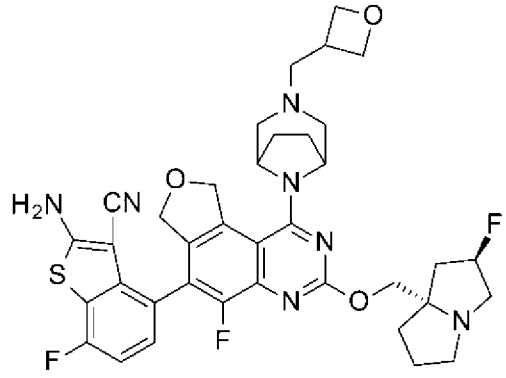
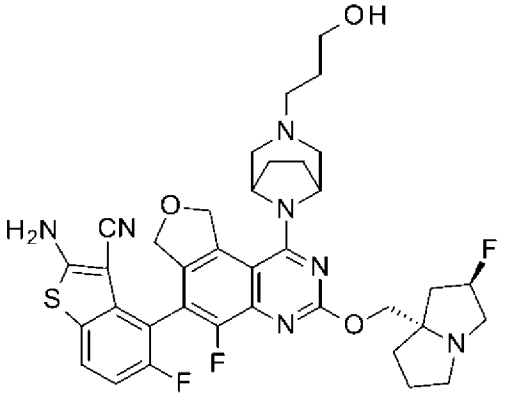
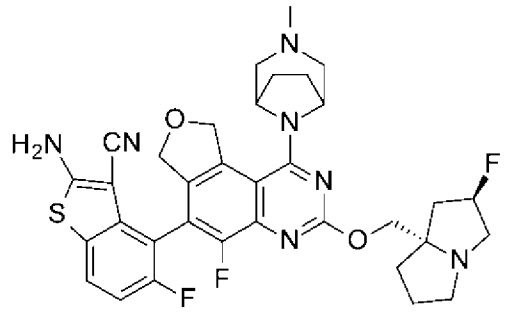
表15：

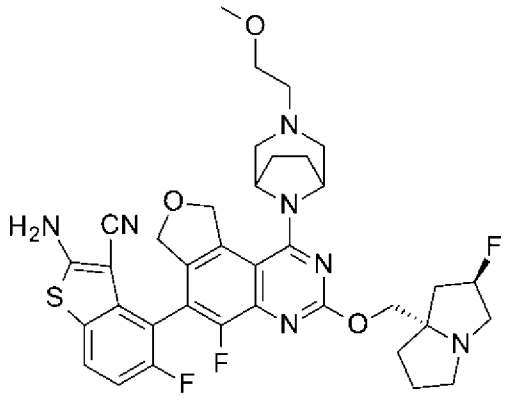
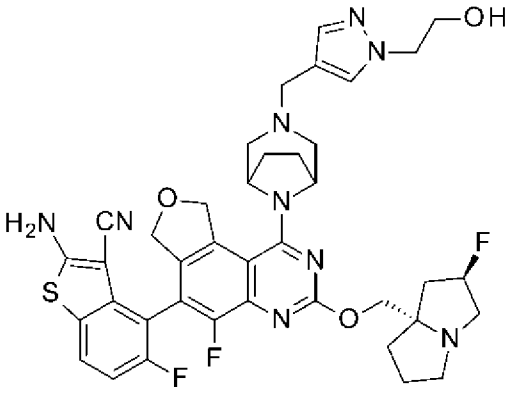
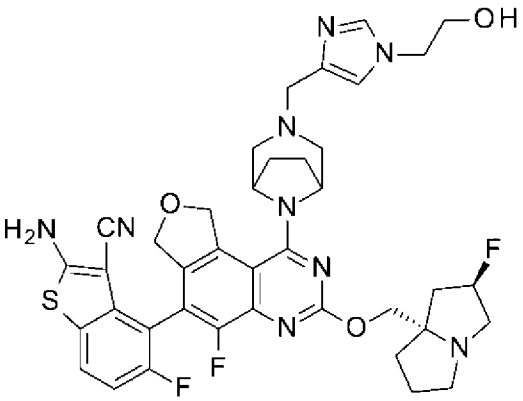
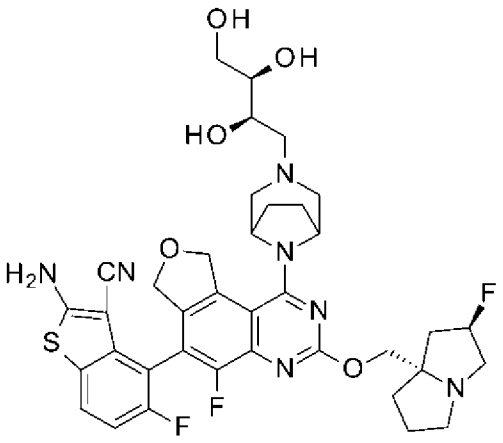
實例	化學名稱	結構	MS (ES) *m/z* (M+1)
49[1]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		549
50	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(氧雜環丁-3-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		686
51[2]	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		645
52	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		631

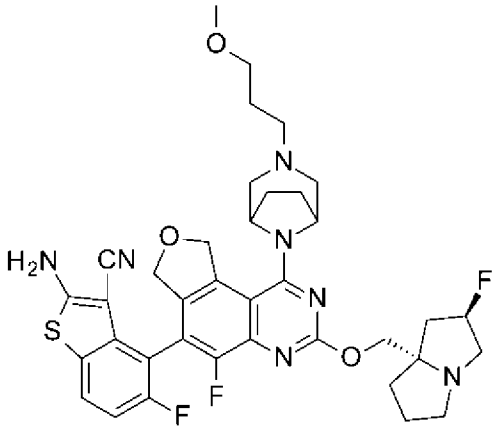
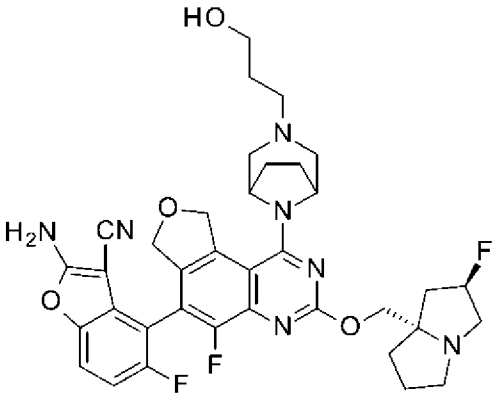
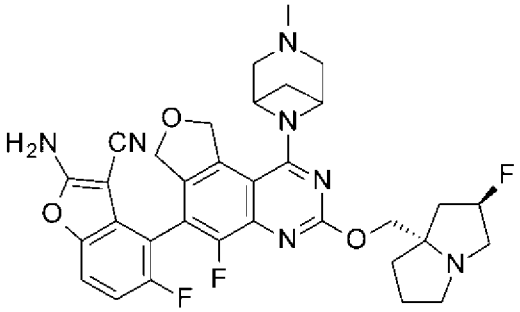
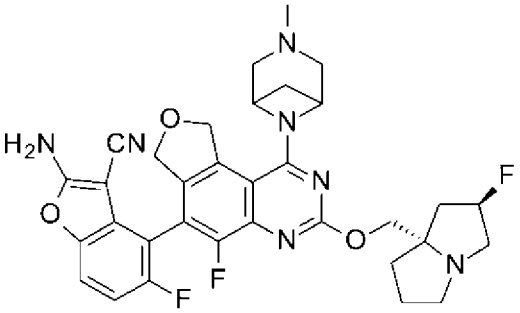
53	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-(3-甲基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物2		491
54	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并呋喃-3-甲腈		628
95[3]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		648
96[3]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-羥基丁基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		706

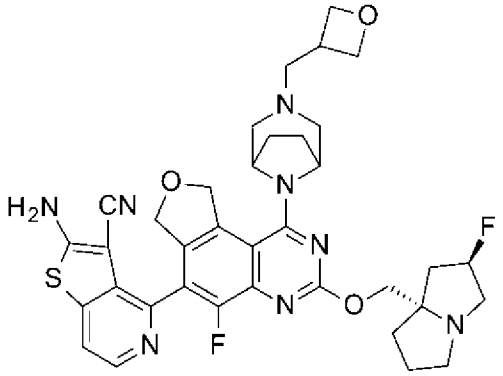
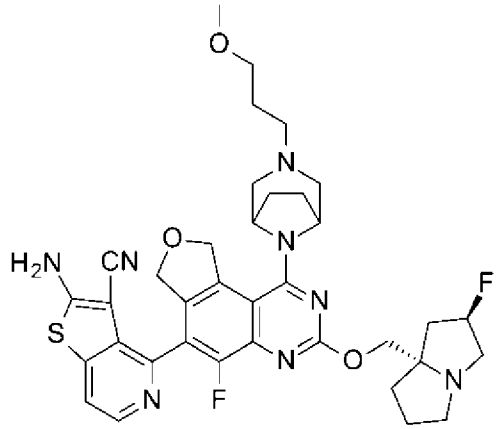
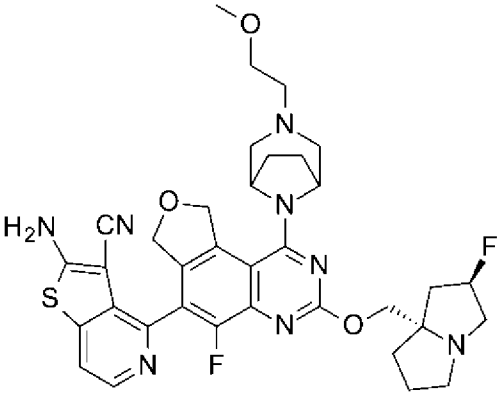
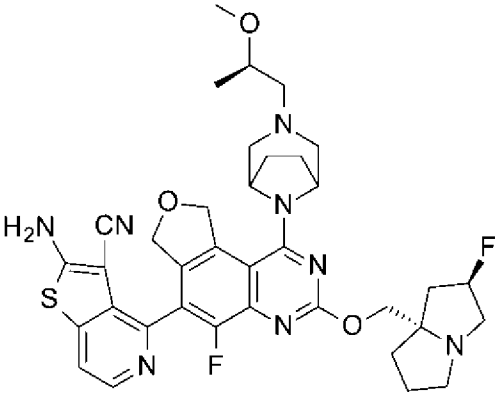
97[3]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-羥基-2-甲基-丙基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		706
98[3]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-羥基丙基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		692
99	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		688
100	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		706

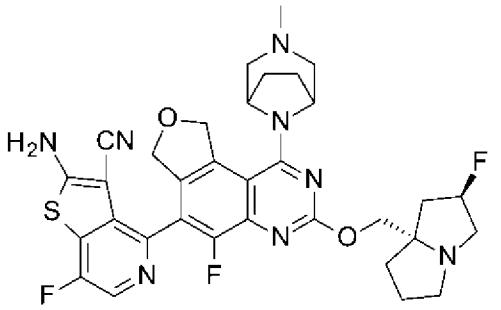
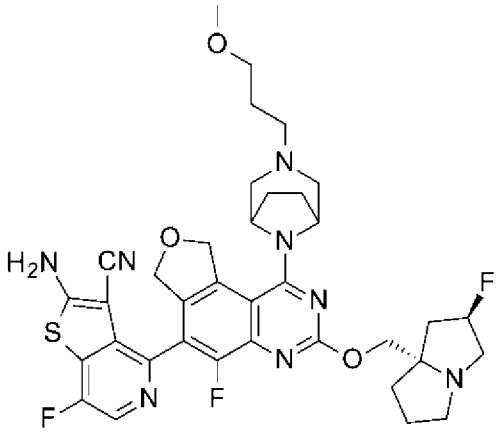
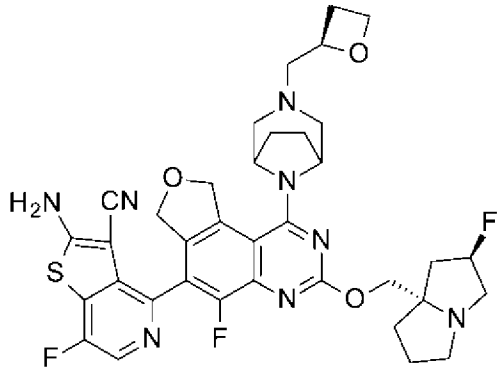
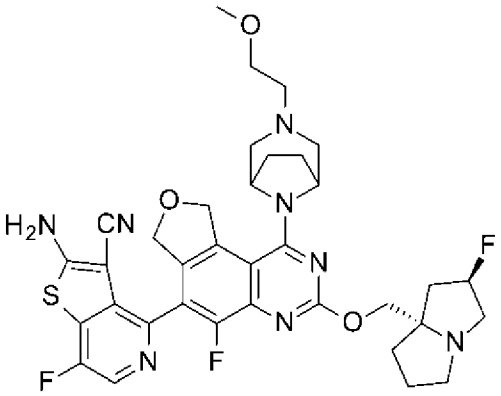
101	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[[(2R)-氧雜環丁-2-基]甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		718
102	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[[(2R)-氧雜環丁-2-基]甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		718
103	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[[(2R)-氧雜環丁-2-基]甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物2		718
104	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(氧雜環丁-3-基甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		718

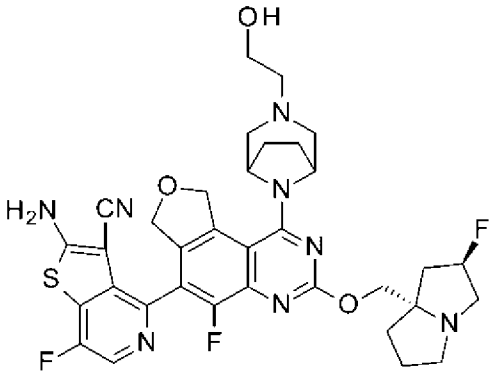
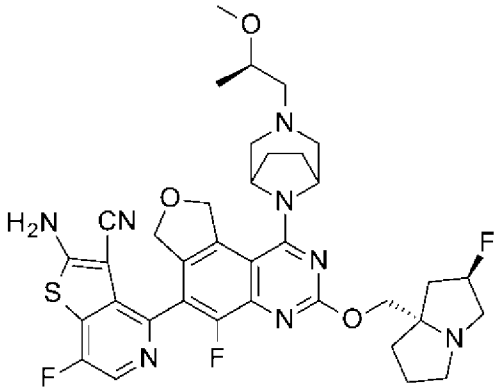
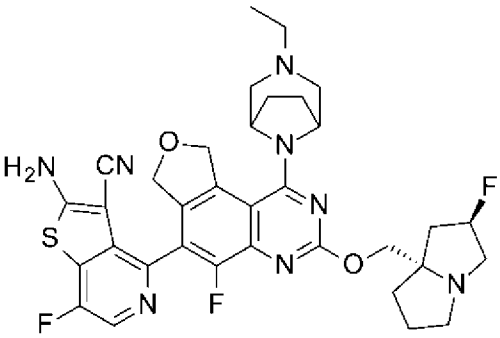
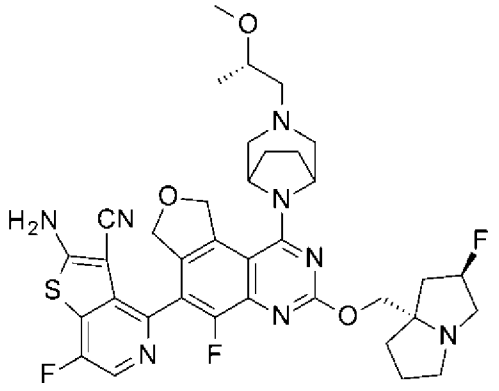
105	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(氧雜環丁-3-基甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		718
106	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(氧雜環丁-3-基甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物2		718
107	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物2		718
108[4]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		662

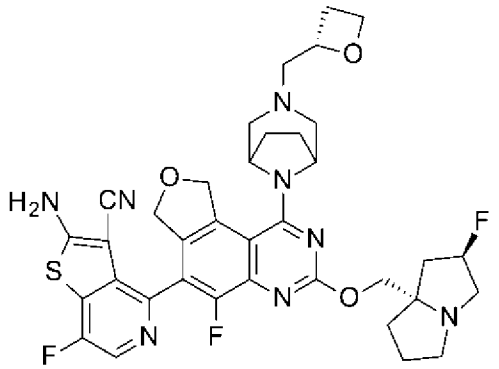
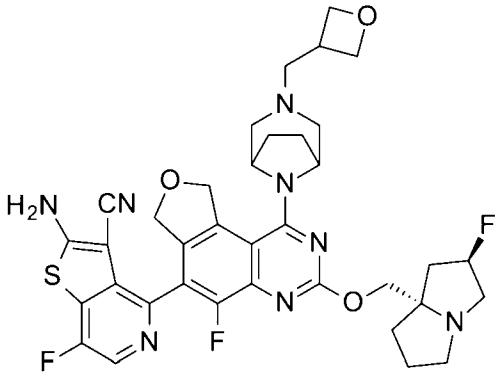
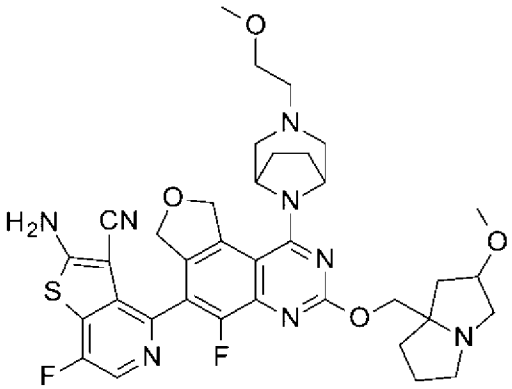
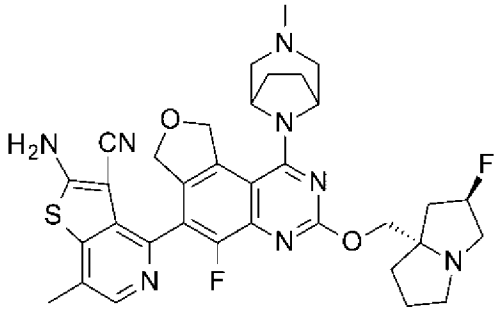
109[4]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(2-甲氧基乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		706
110	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[[1-(2-羥基乙基)吡唑-4-基]甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		772
111	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[[1-(2-羥基乙基)咪唑-4-基]甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		772
112	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R,3R)-2,3,4-三羥基丁基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		752

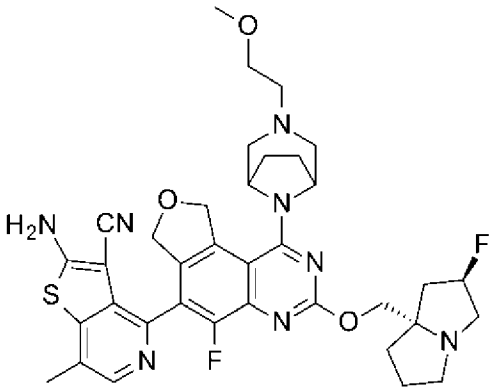
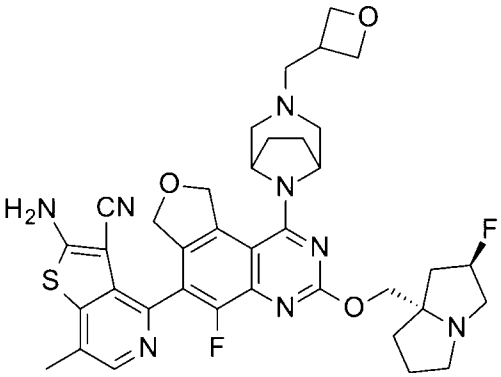
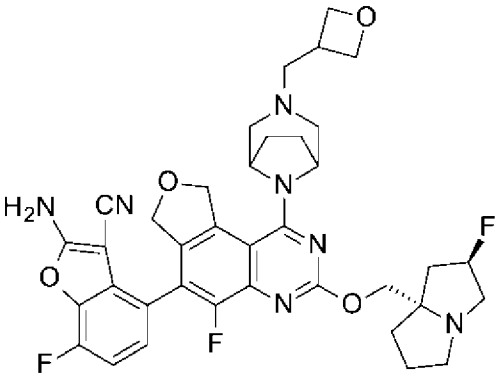
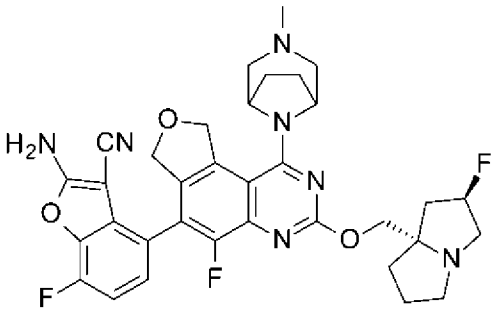
113[4]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		720
114[5]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并呋喃-3-甲腈		690
115	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并呋喃-3-甲腈		632
116	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并呋喃-3-甲腈，異構物1		632

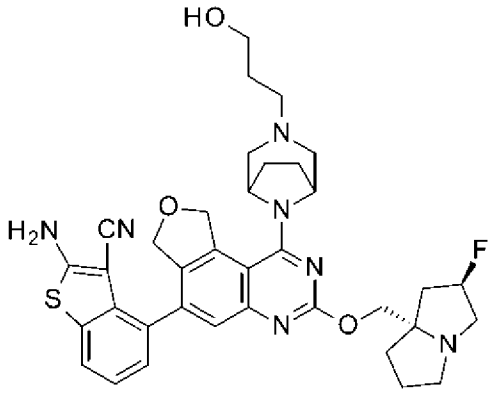
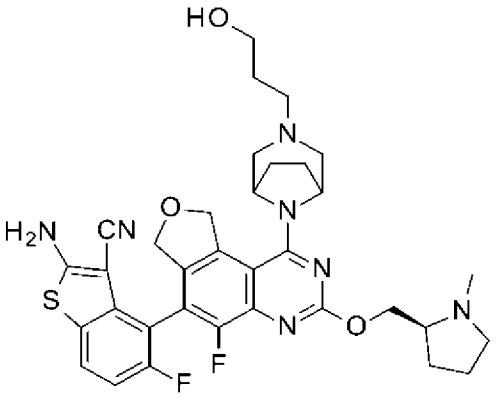
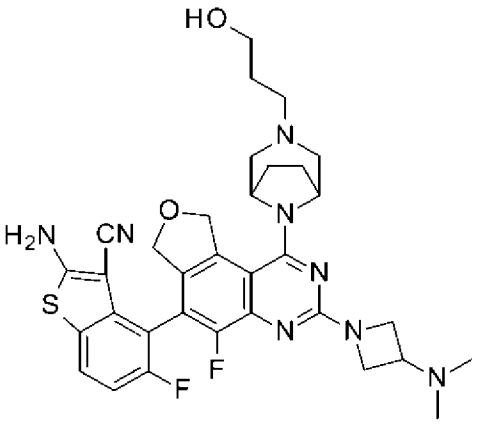
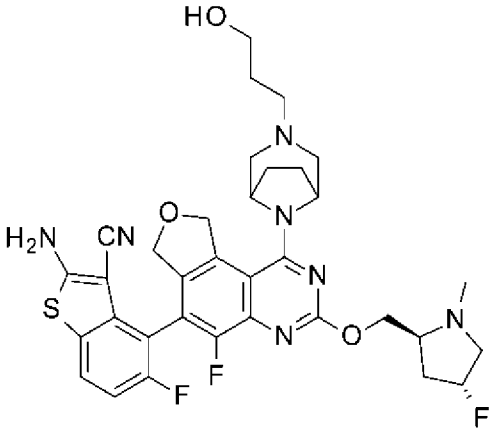
117	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(氧雜環丁-3-基甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		701
118	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		703
119	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(2-甲氧基乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		689
120	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-甲氧基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		703

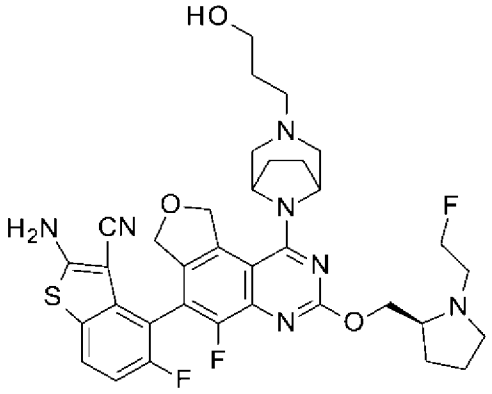
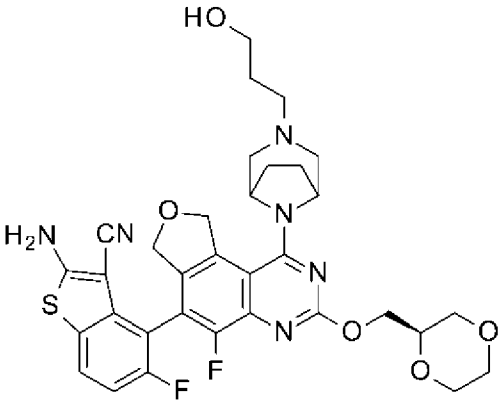
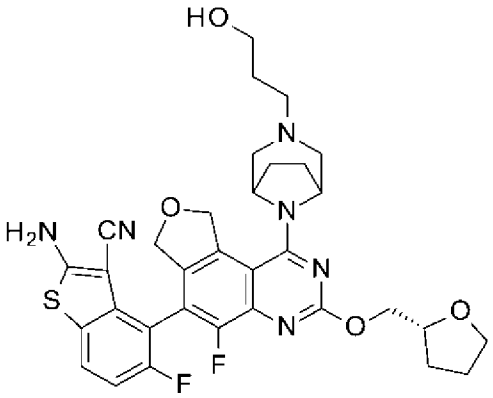
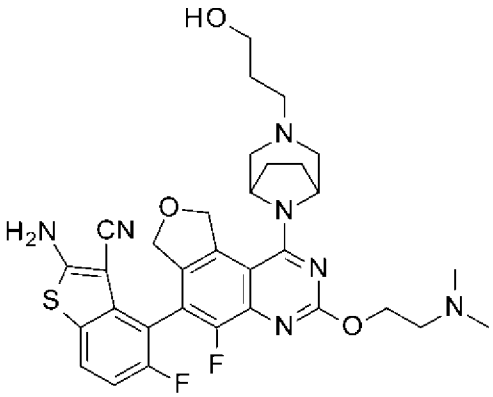
121	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		663
122	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		721
123	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[[(2R)-氧雜環丁-2-基]甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		719
124	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(2-甲氧基乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		707

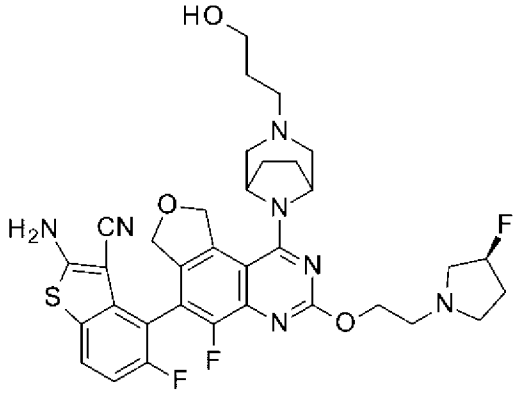
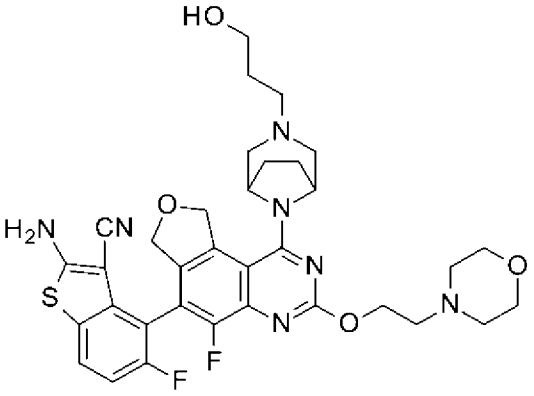
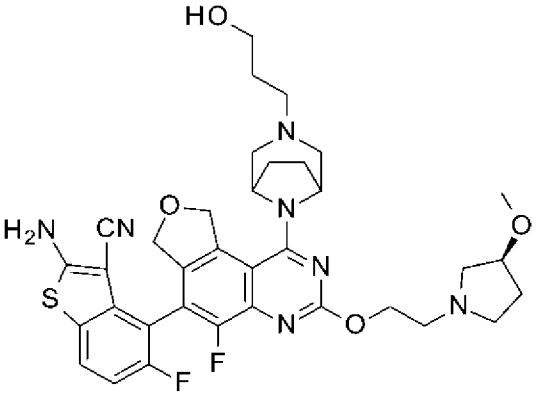
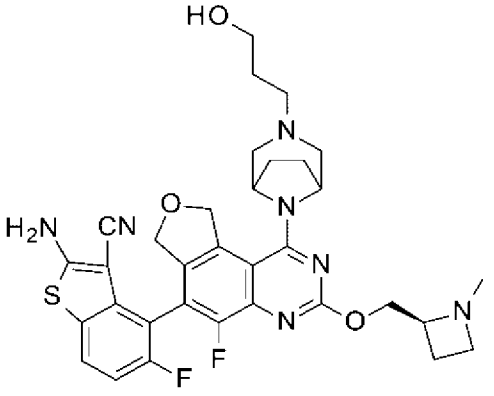
125	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(2-羥基乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		693
126	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-甲氧基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		721
127	2-胺基-4-[1-(3-乙基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		677
128	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2S)-2-甲氧基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		721

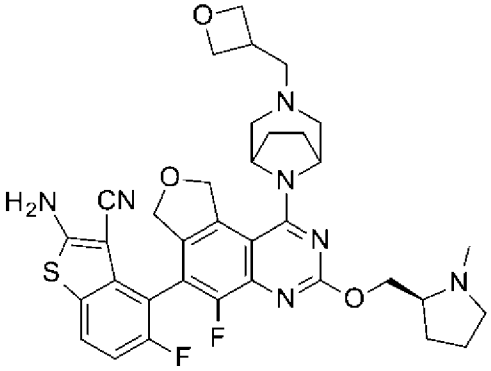
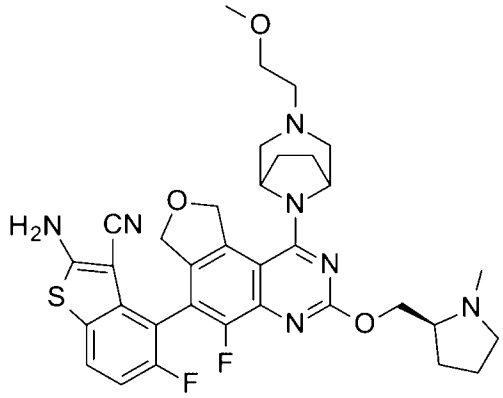
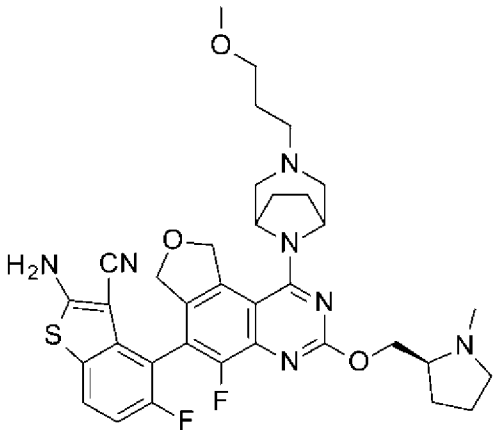
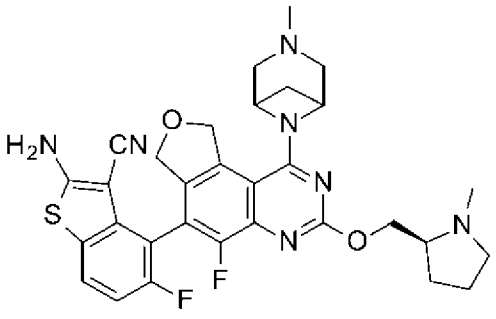
129	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[[(2S)-氧雜環丁-2-基]甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		719
130	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(氧雜環丁-3-基甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		719
131	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-(2-甲氧基乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[(2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基)甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		719
132	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		659

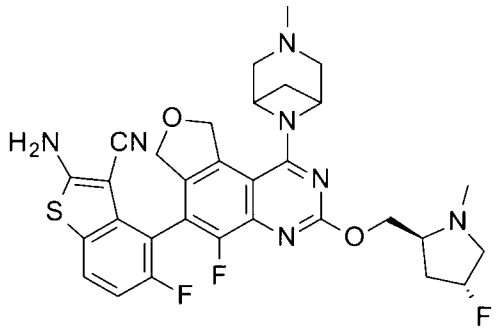
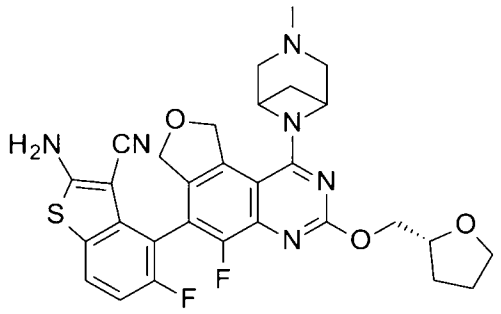
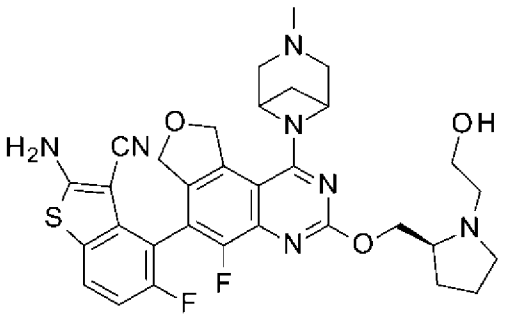
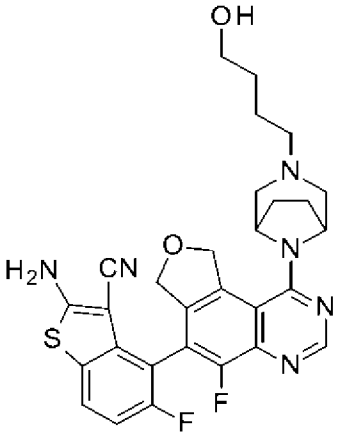
133	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(2-甲氧基乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		703
134	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(氧雜環丁-3-基甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		715
135	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(氧雜環丁-3-基甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并呋喃-3-甲腈		702
136	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并呋喃-3-甲腈		646

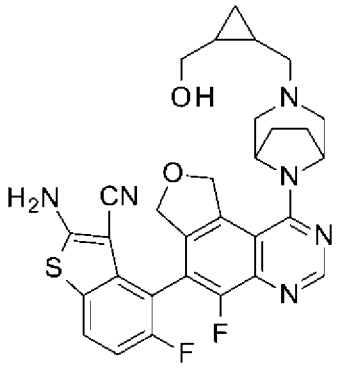
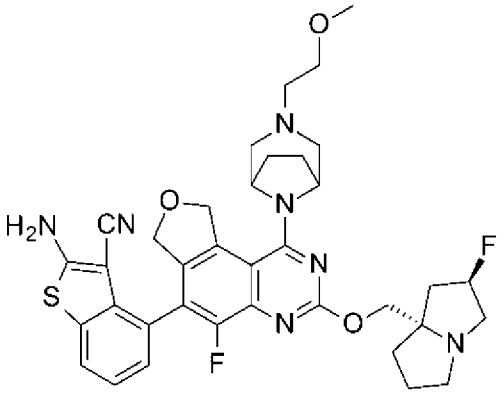
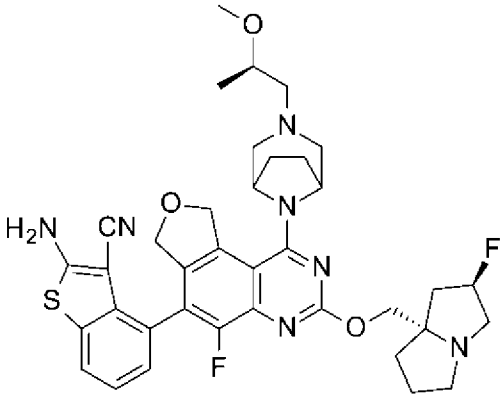
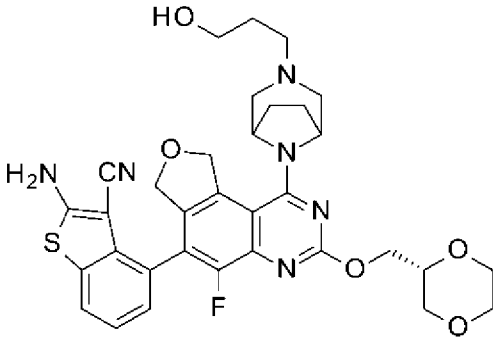
137	2-胺基-4-[3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		670
138[4]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		662
139[4]	2-胺基-4-[3-[3-(二甲基胺基)吖丁-1-基]-5-氟-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		647
140[4]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		680

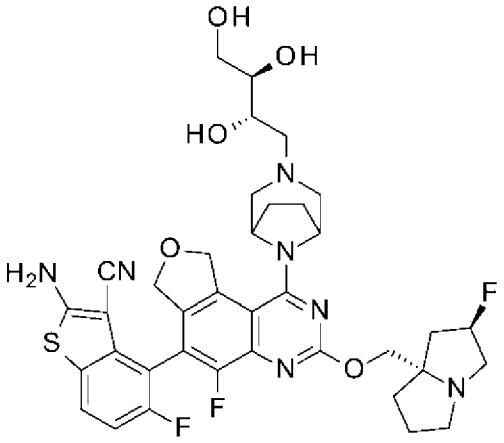
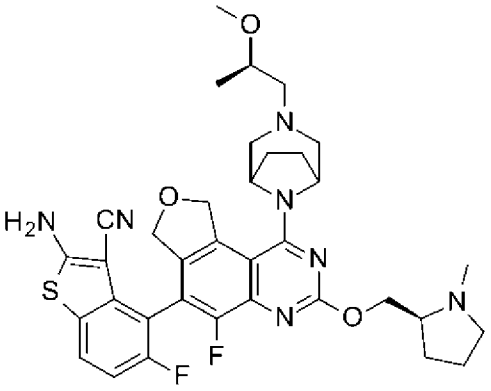
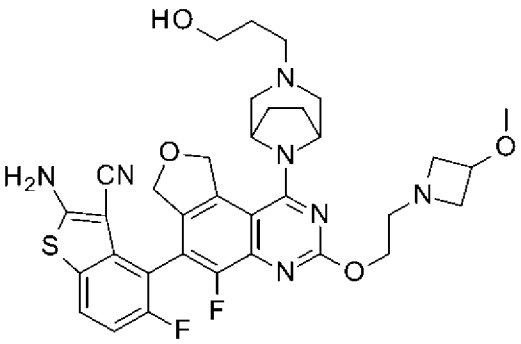
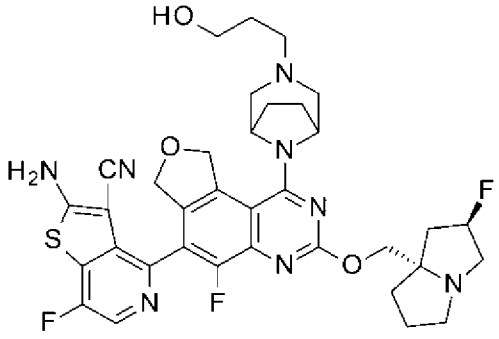
141[4]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2S)-1-(2-氟乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		694
142[4]	2-胺基-4-[3-[[(2R)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基]-5-氟-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		665
143[4]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2R)-四氫呋喃-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		649
144[4]	2-胺基-4-[3-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-5-氟-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		636

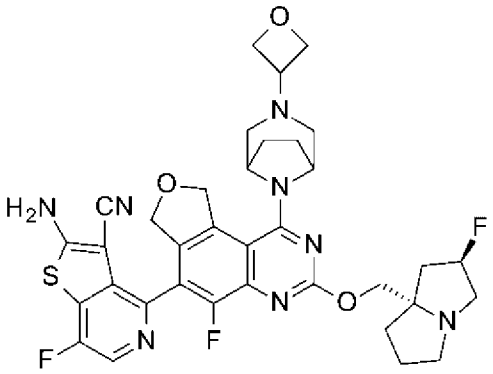
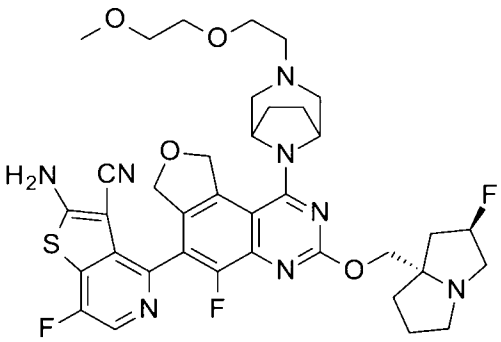
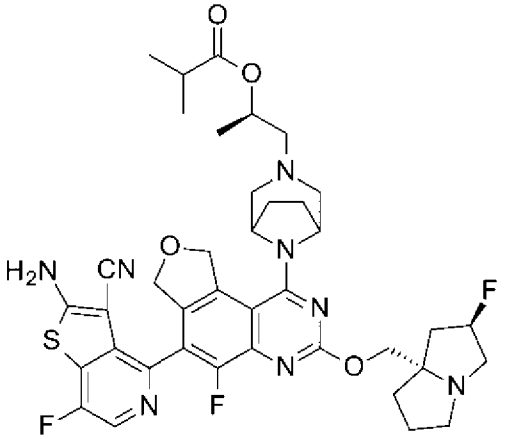
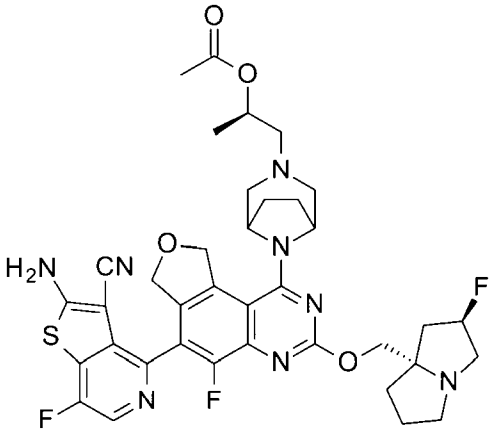
145[4]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[2-[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]乙氧基]-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		680
146[4]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-(2-(N-味啉基)乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		678
147[4]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[2-[(3S)-3-甲氧基吡咯啶-1-基]乙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		692
148[4]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2S)-1-甲基吖咀-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		648

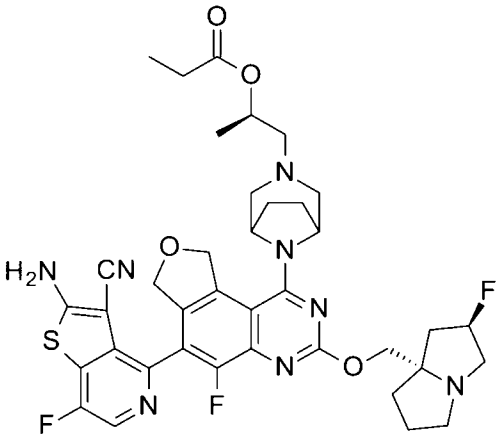
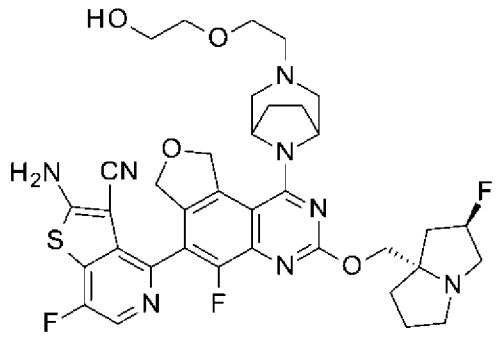
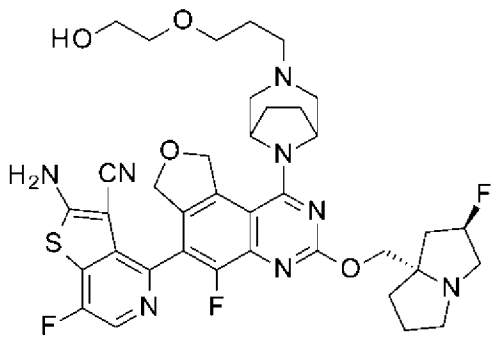
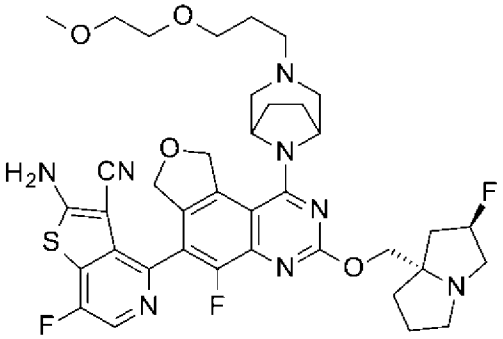
149[4]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-[3-(氧雜環丁-3-基甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		674
150[4]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-(2-甲氧基乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		662
151[4]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		676
152[6]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-(3-甲基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		604

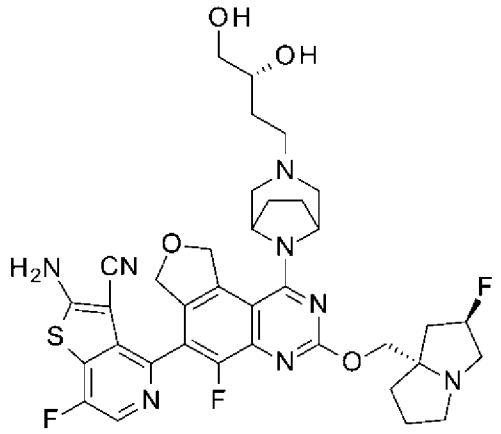
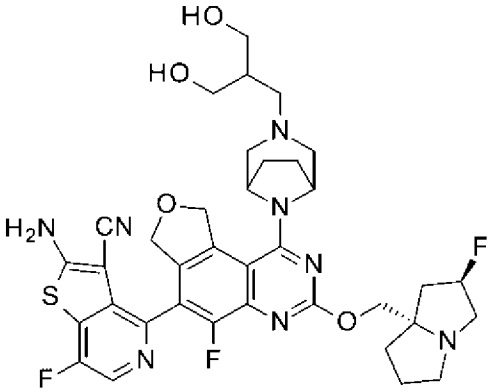
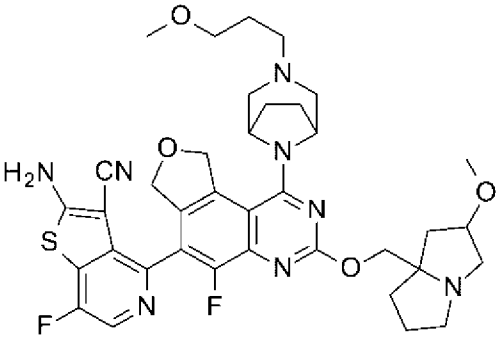
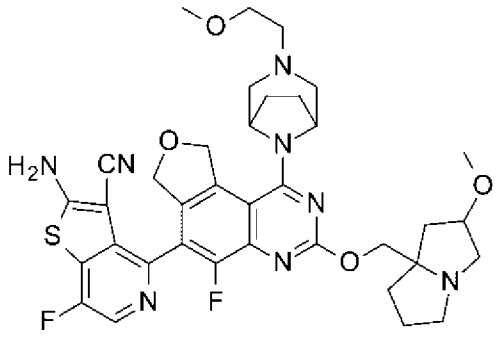
153[6]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		622
154[6]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-(3-甲基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-3-[[(2R)-四氫呋喃-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		591
155[6]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2S)-1-(2-羥基乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		634
156[7]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-(4-羥基丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		563

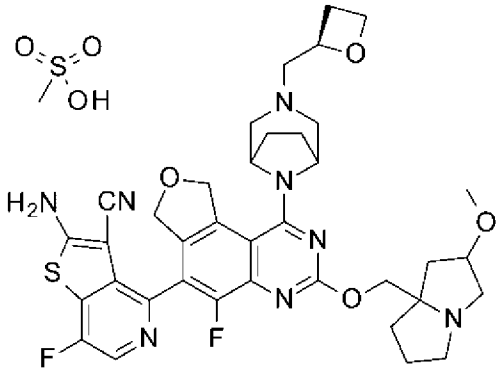
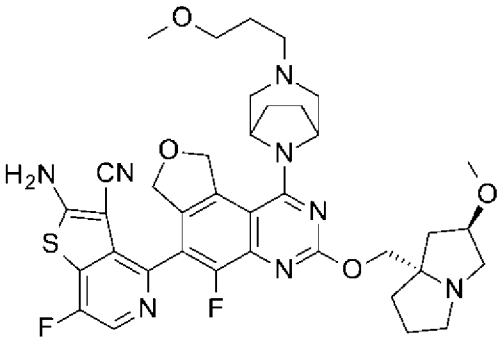
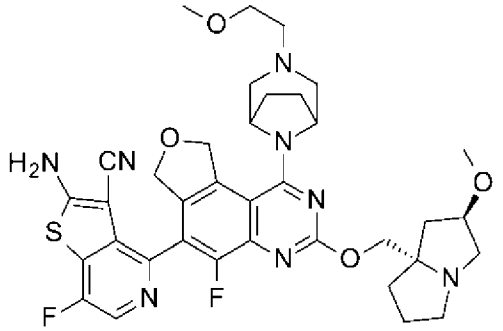
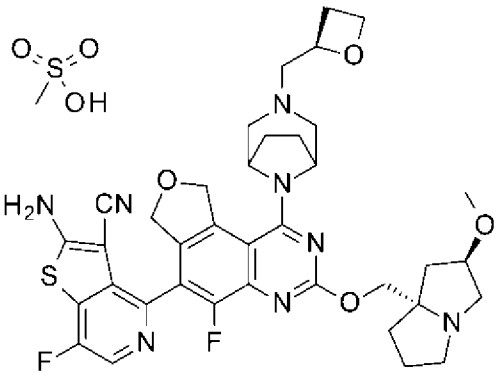
157[7]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-[[2-(羥基甲基)環丙基]甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		575
212	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(2-甲氧基乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		688
213	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-甲氧基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		702
214	2-胺基-4-[3-[[(2R)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基]-5-氟-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物2		647

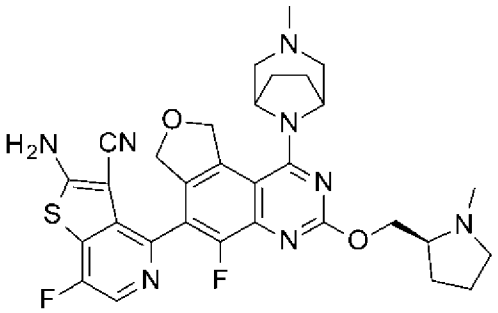
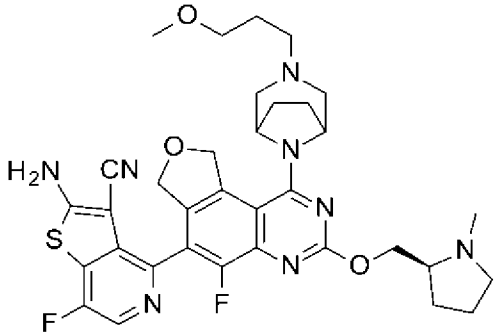
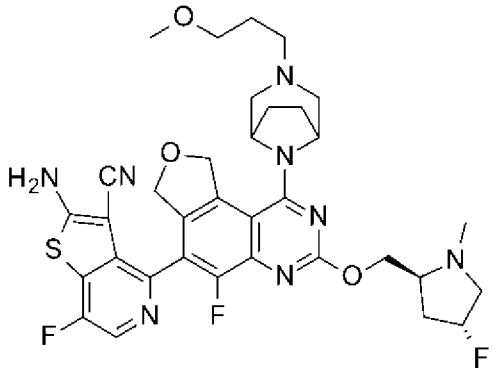
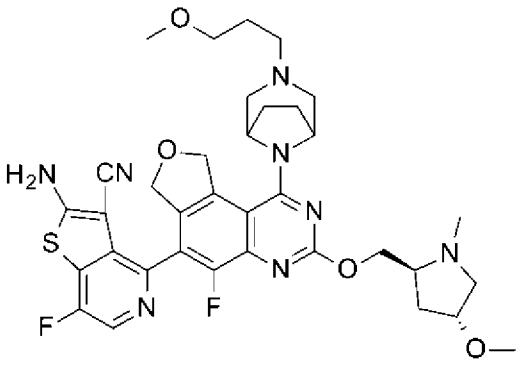
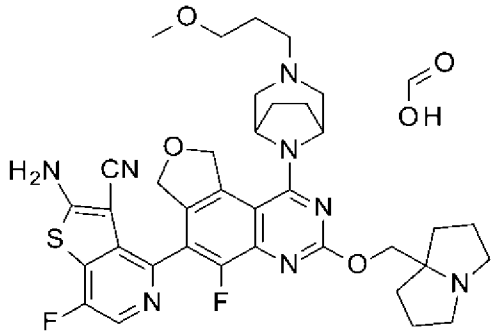
215	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2S,3R)-2,3,4-三羥基丁基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		752
216[4]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-[(2R)-2-甲氧基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		676
217[4]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[2-(3-甲氧基吖咀-1-基)乙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		678
218	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		707

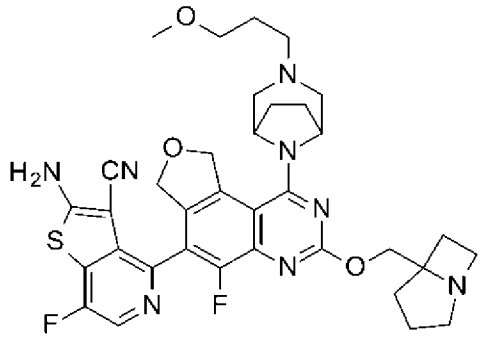
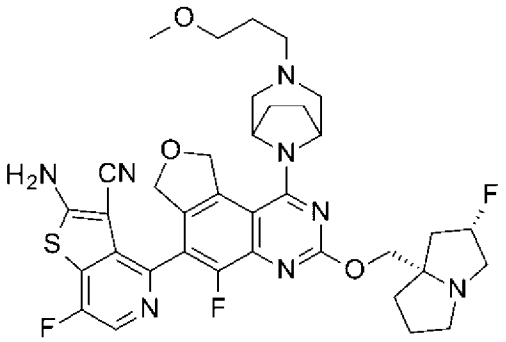
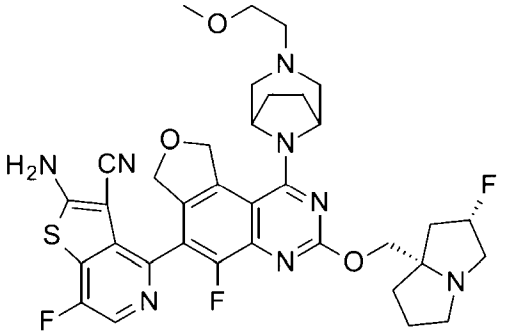
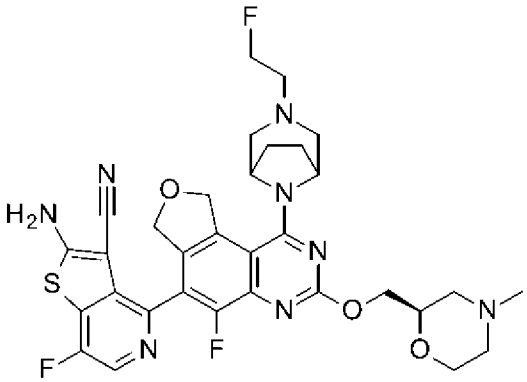
219	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(氧雜環丁-3-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		705
220	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		751
221	2-甲基丙酸[(1R)-2-[8-[6-(2-胺基-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]-1-甲基-乙酯]		777
222	乙酸[(1R)-2-[8-[6-(2-胺基-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]-1-甲基-乙酯]		749

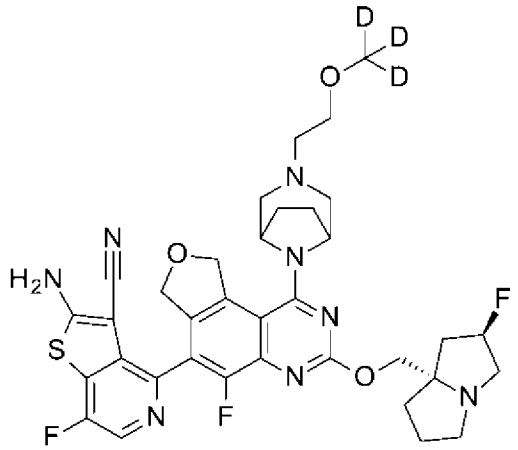
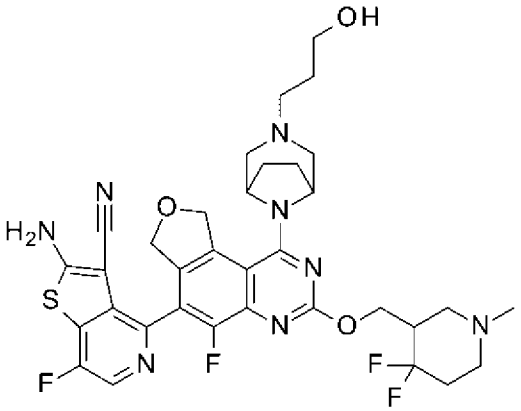
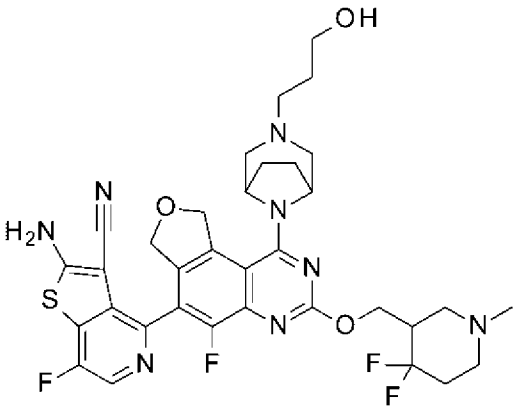
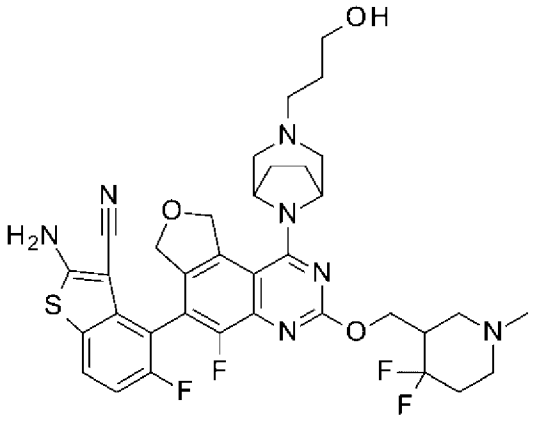
223	丙酸[(1R)-2-[8-[6-(2-胺基-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]-1-甲基-乙酯]		763
224	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-1-[3-[2-(2-羥基乙氧基)乙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		737
225	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-1-[3-[3-(2-羥基乙氧基)丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		751
226	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-1-[3-[3-(2-甲氧基乙氧基)丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		765

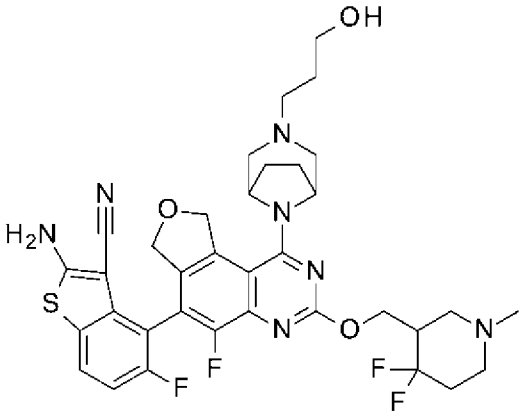
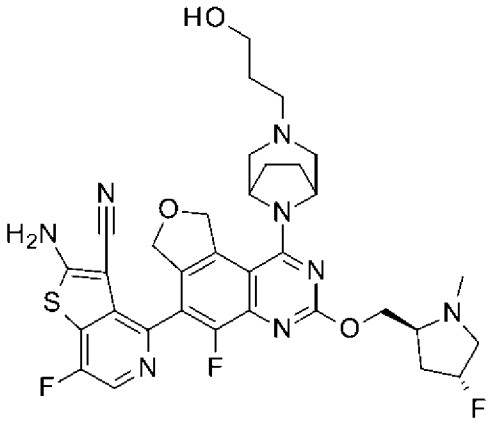
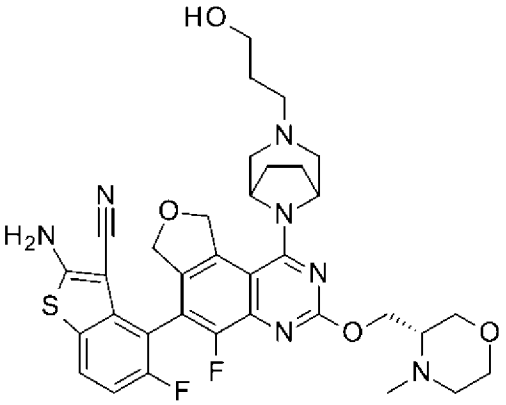
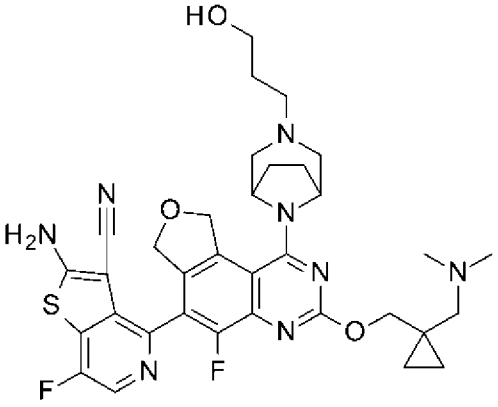
227	2-胺基-4-[1-[3-[(3R)-3,4-二氫xy丁基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		737
228	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[3-羥基-2-(羥基甲基)丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		737
229	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[(2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基)甲氧基]-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		733
230	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-(2-甲氧基乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[(2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基)甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		719

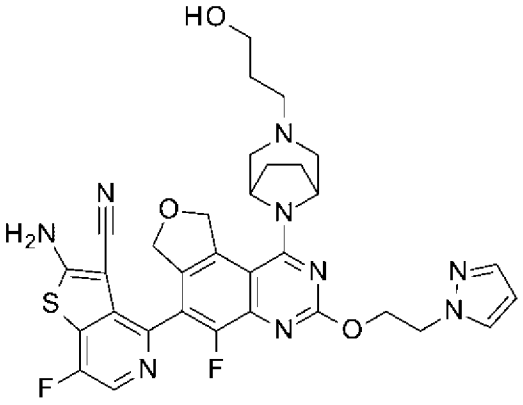
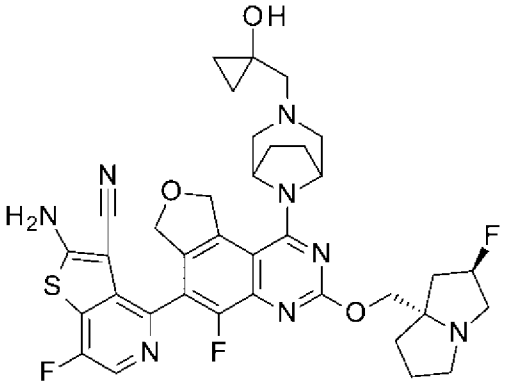
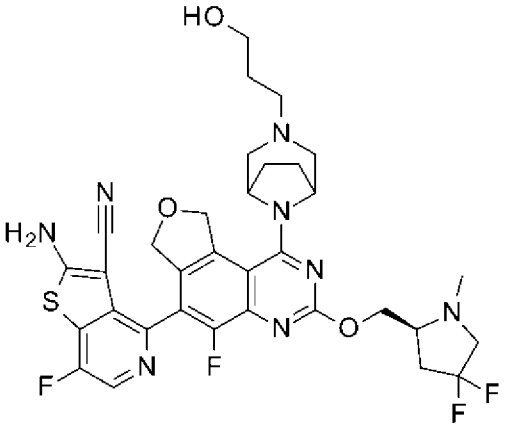
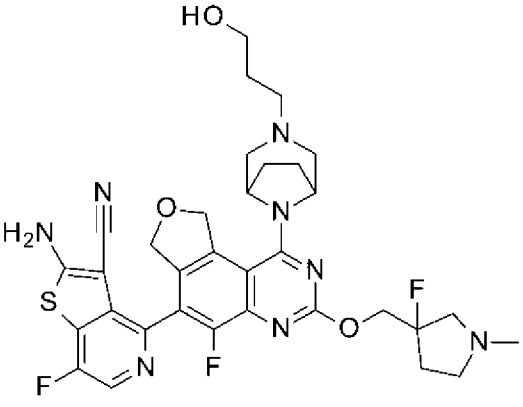
231	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[(2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基)甲氧基]-1-[3-[[(2R)-氧雜環丁-2-基]甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈;甲磺酸		731
232	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[(2R,8S)-2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		733
233	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-(2-甲氧基乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2R,8S)-2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		719
234	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[(2R,8S)-2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[[(2R)-氧雜環丁-2-基]甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈;甲磺酸		731

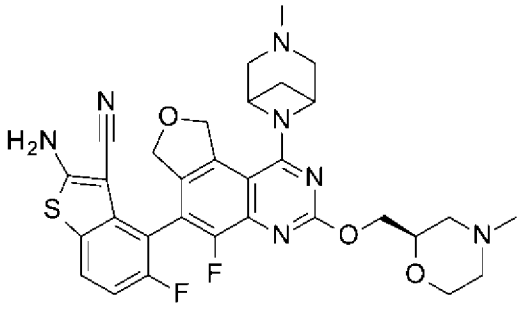
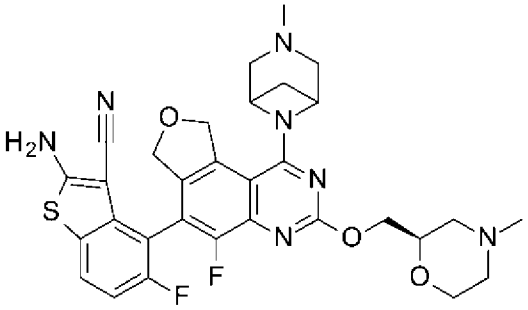
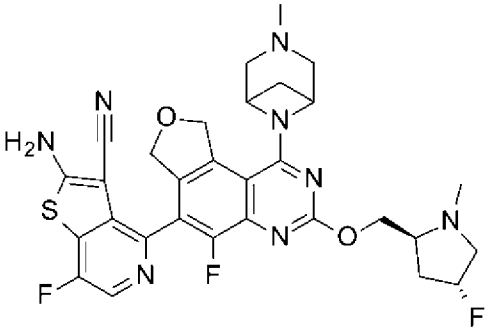
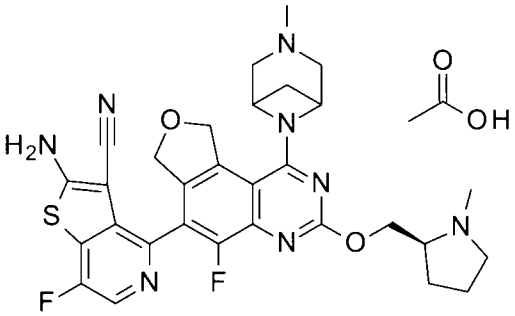
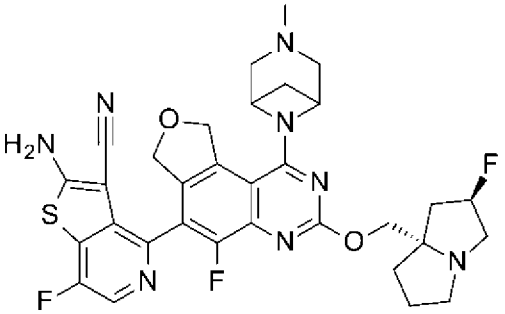
235	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-1-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		619
236	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		677
237	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		695
238	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		707
239	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基甲氧基)-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈;甲酸		703

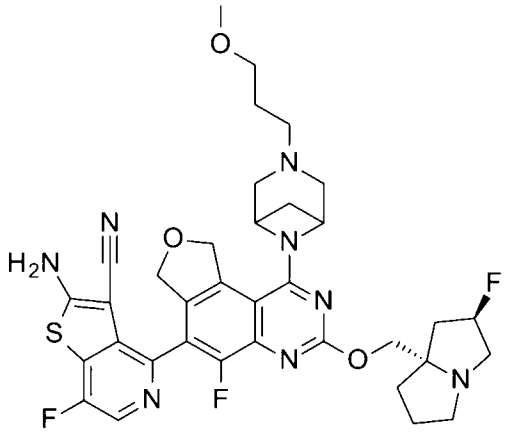
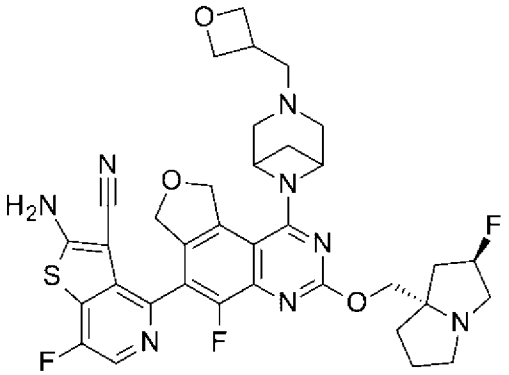
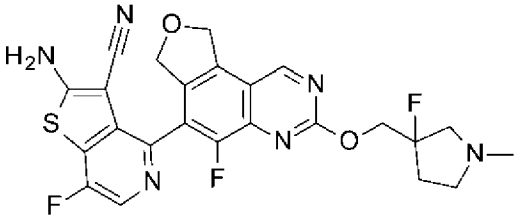
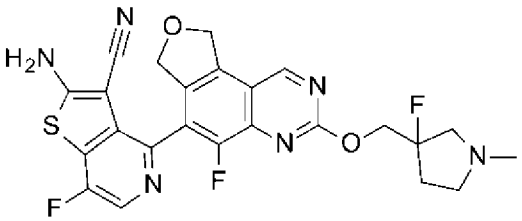
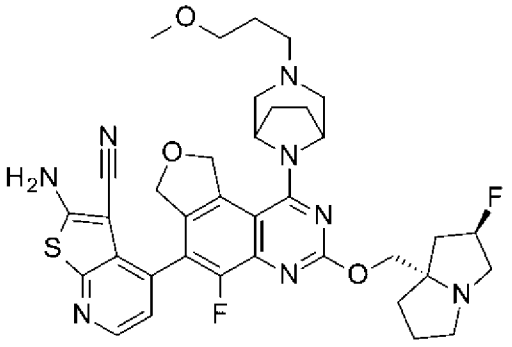
240	2-胺基-4-[3-(1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基甲氧基)-5-氟-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		689
241	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2SR,8SR)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		721
242	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2SR,8SR)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(2-甲氧基乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		707
326	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-(2-氟乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2R)-4-甲基味啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		667

327	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[2-(三氘甲氧基)乙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		710
328	2-胺基-4-[3-[(4,4-二氟-1-甲基-3-哌啶基)甲氧基]-5-氟-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈，異構物1		713
329	2-胺基-4-[3-[(4,4-二氟-1-甲基-3-哌啶基)甲氧基]-5-氟-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈，異構物2		713
330[4]	2-胺基-4-[3-[(4,4-二氟-1-甲基-3-哌啶基)甲氧基]-5-氟-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		712

331[4]	2-胺基-4-[3-[(4,4-二氟-1-甲基-3-哌啶基)甲氧基]-5-氟-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物2		712
332	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		681
333	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(3S)-4-甲基味啉-3-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		678
334	2-胺基-4-[3-[[1-[(二甲基胺基)甲基]環丙基]甲氧基]-5-氟-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		677

335	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-(2-吡唑-1-基乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		660
336	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯-8-基]甲氧基]-1-[3-[(1-羥基環丙基)甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		719
337	2-胺基-4-[3-[[(2S)-4,4-二氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-5-氟-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		699
338	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[(3-氟-1-甲基-吡咯啶-3-基)甲氧基]-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		681

339	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-(3-甲基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-3-[[(2R)-4-甲基吡啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		620
340	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-(3-甲基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-3-[[(2R)-4-甲基吡啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物2		620
341	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		623
342	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-1-(3-甲基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈;乙酸		605
343	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		649

344	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		707
345	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(氧雜環丁-3-基甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		705
346	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[(3-氟-1-甲基-吡咯啶-3-基)甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈，異構物1		513
347	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[(3-氟-1-甲基-吡咯啶-3-基)甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈，異構物2		513
348	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[2,3-b]吡啶-3-甲腈		703

[1]單一滯轉異構物(自實例1中之前驅物)

[2]使用37 wt%甲醛水溶液、無MeOH共溶劑製備。

[3]單一滯轉異構物(自製備266中之前驅物)

[4]單一滯轉異構物(自製備248中之前驅物)

[5]單一滯轉異構物(自製備296中之前驅物)

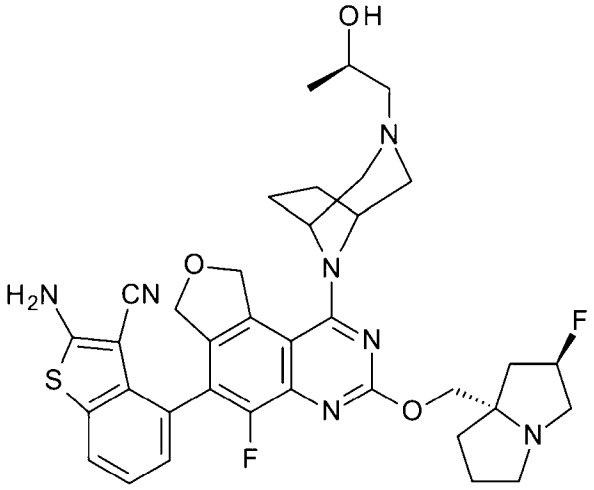
[6]單一滯轉異構物(自製備251中之前驅物)

[7]單一滯轉異構物(自製備255中之前驅物)

【0509】

實例55

2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈

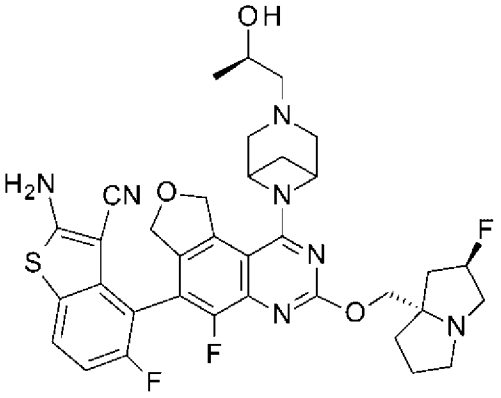
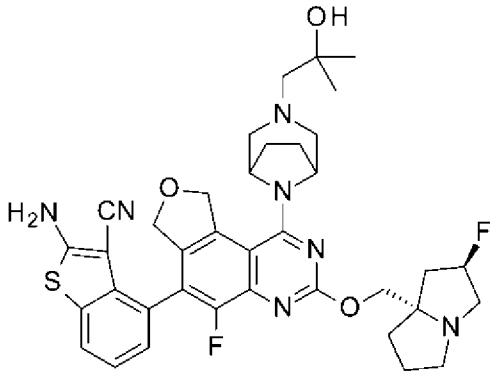
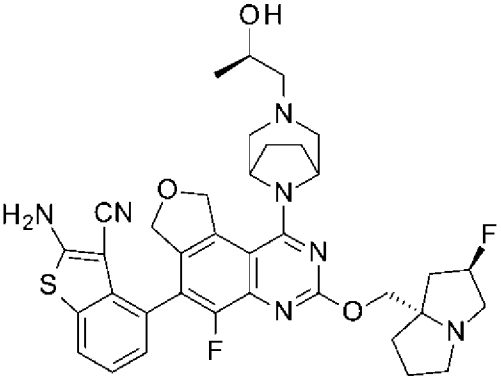


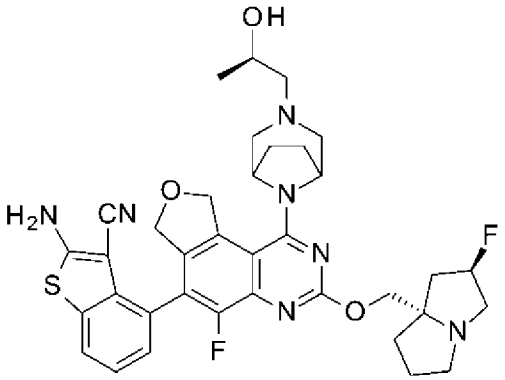
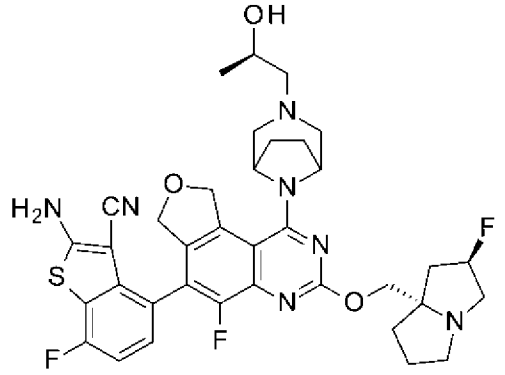
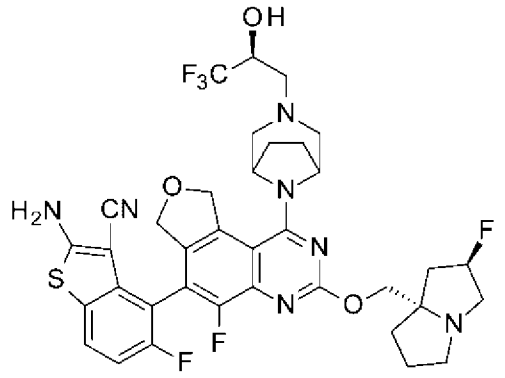
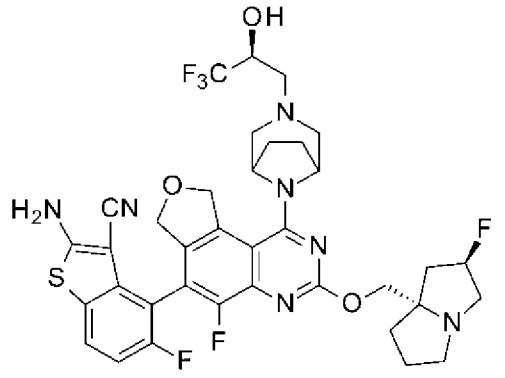
【0510】 2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈(0.120 g，0.191 mmol)於MeOH (4 mL)中之溶液用(R)-(+)-環氧丙烷(0.056 g，0.945 mmol)處理。在密封管中在70℃下加熱混合物2 h，接著濃縮。殘餘物藉由C18上反相急驟層析(用5%至64% ACN於10 mM NH_4HCO_3水溶液+ 5% MeOH中溶離)純化，得到呈淺

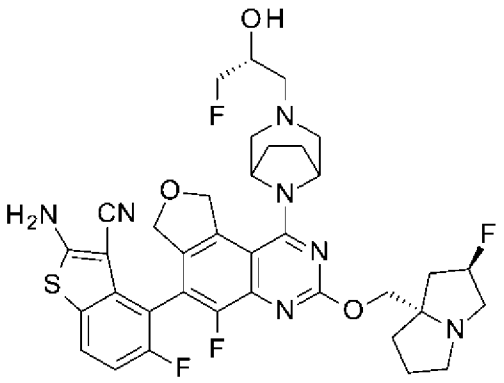
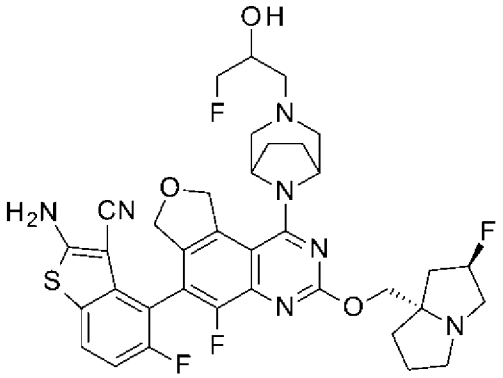
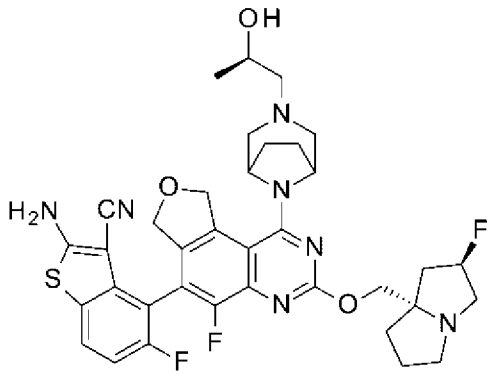
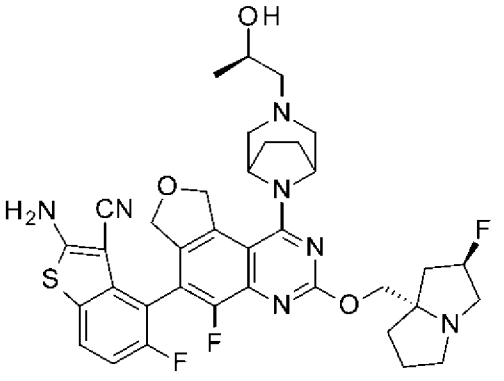
米色固體狀之標題化合物(0.089 g，62%)。MS (ES) *m/z*=688 (M+1)。

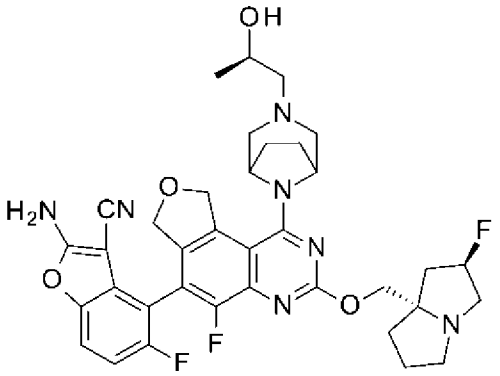
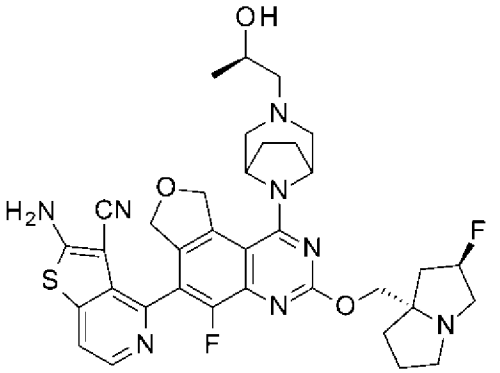
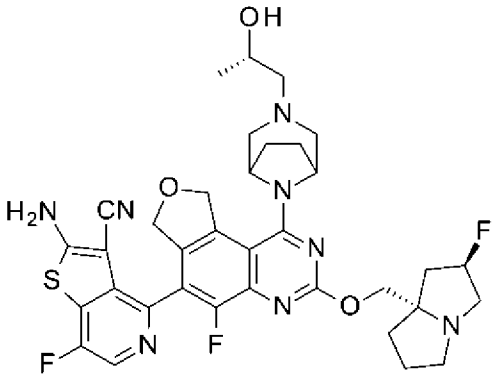
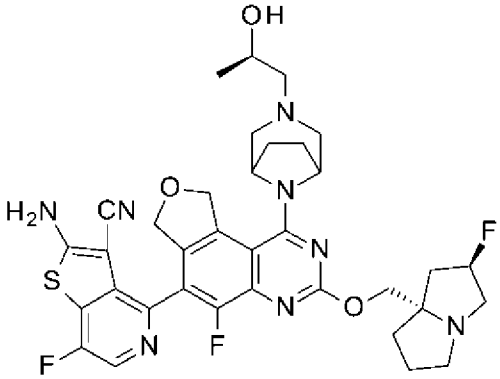
【0511】 表16中之實例化合物以與對於實例48或實例55所描述類似之方式製備。使用多種方法純化化合物，其對於熟習此項技術者而言應為顯而易見的。表16之實例之對掌性純化方法(若適用)位於表18中。

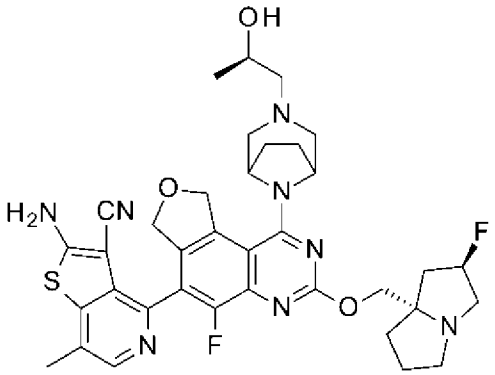
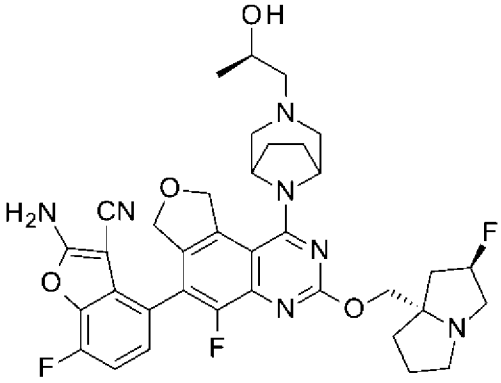
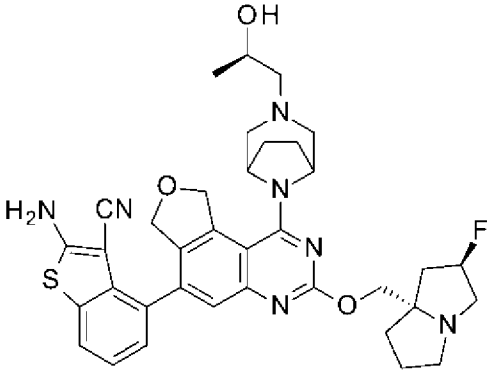
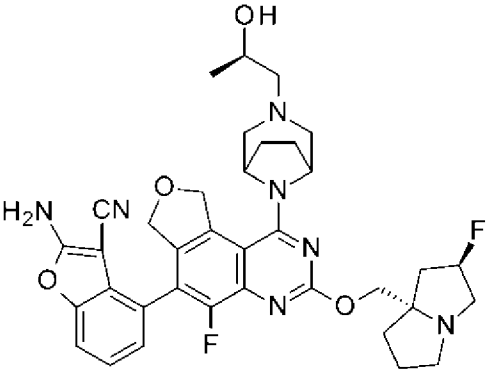
表16：

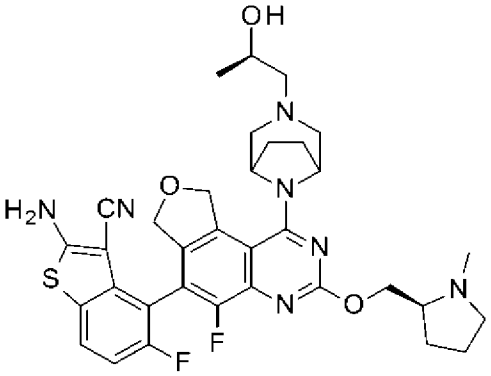
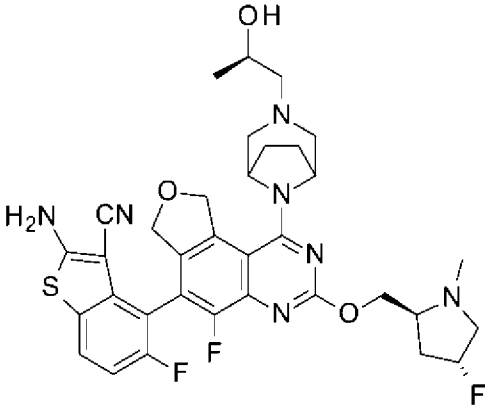
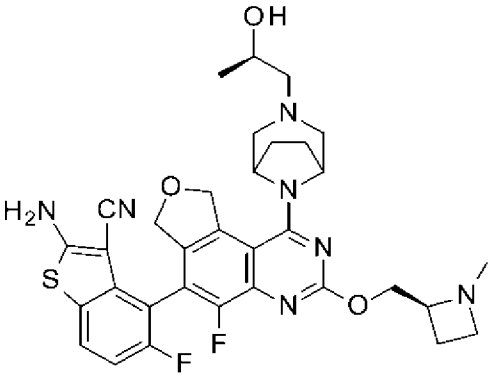
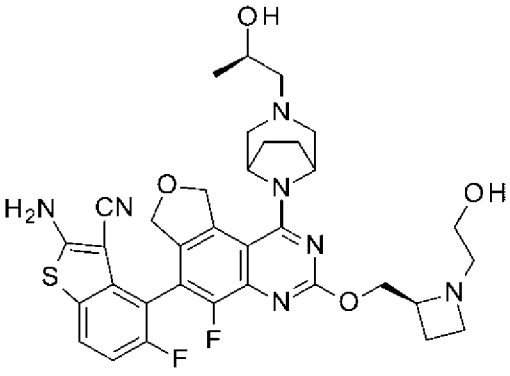
實例	化學名稱	結構	MS (ES) *m/z* (M+1)
158	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		692
159	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(2-羥基-2-甲基-丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		702
160	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		688

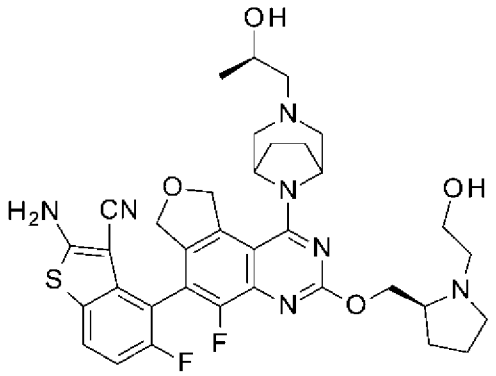
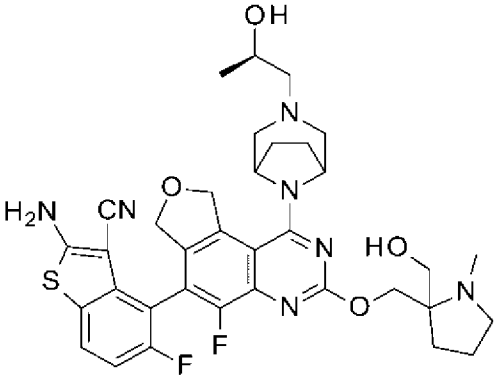
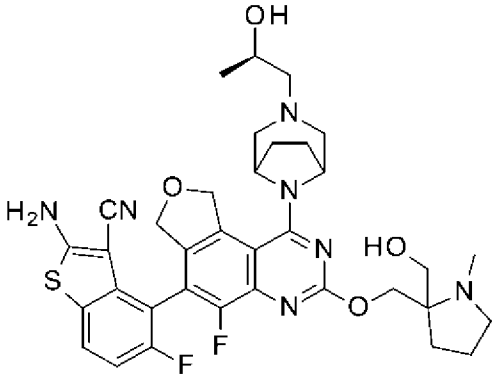
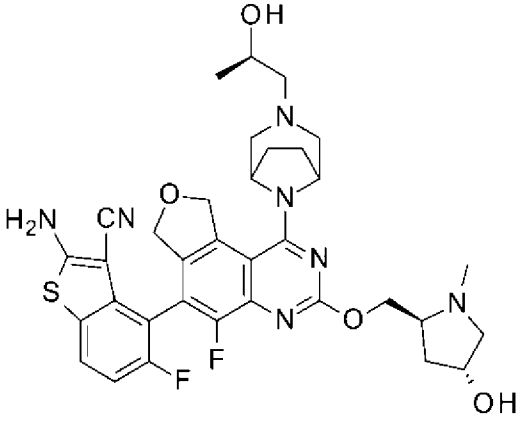
161	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物2		688
162	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		705
163	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥基-丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		760
164	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥基-丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物2		760

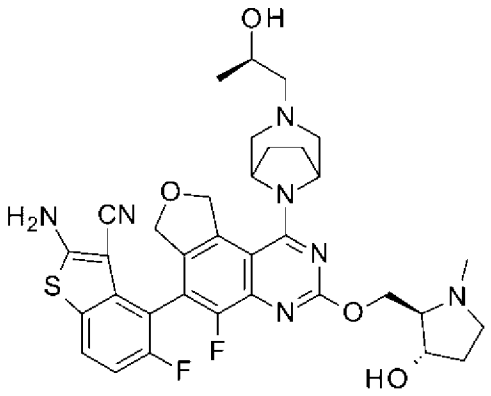
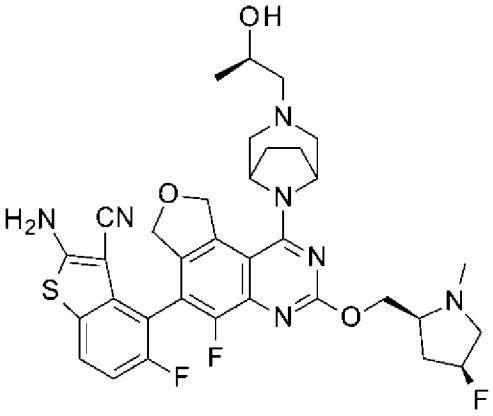
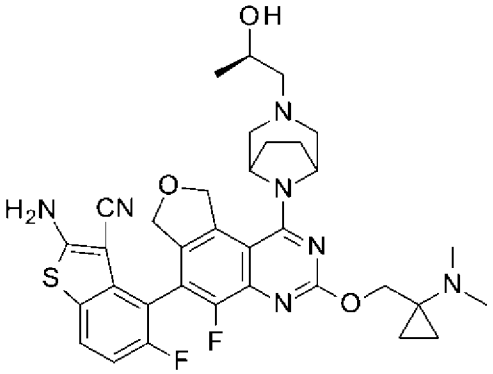
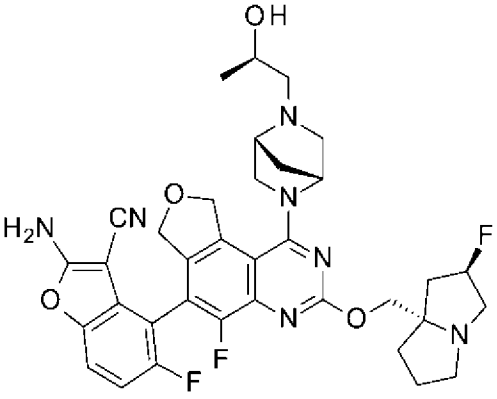
165	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-3-氟-2-羥基-丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		724
166	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-氟-2-羥基-丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物2		724
167	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		706
168	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物2		706

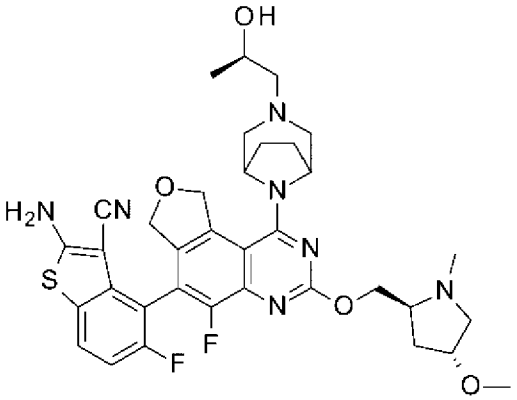
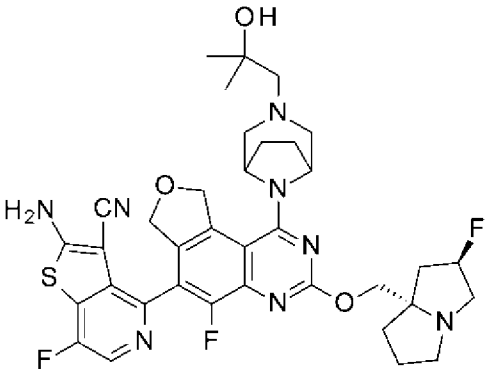
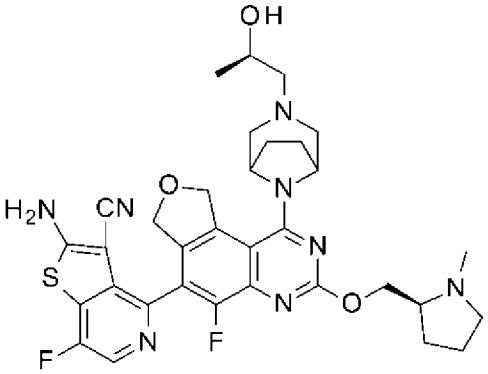
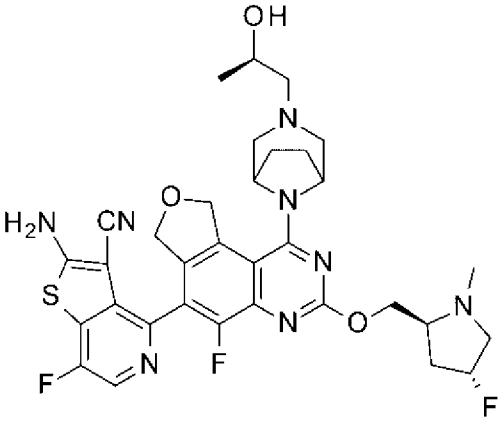
169[1]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并呋喃-3-甲腈		690
170	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		689
171	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2S)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		707
172	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		707

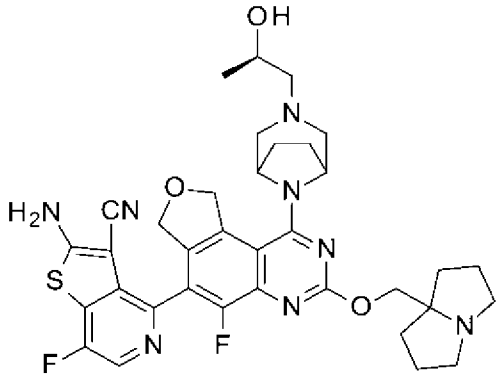
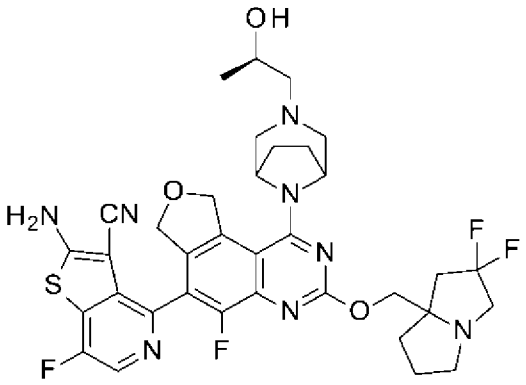
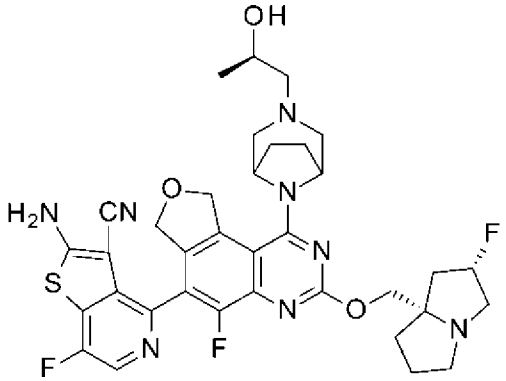
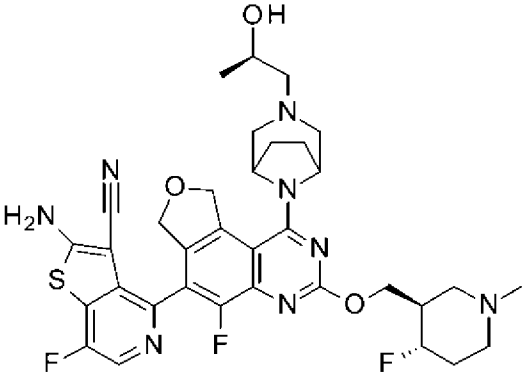
173	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		703
174	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并呋喃-3-甲腈		690
175	2-胺基-4-[3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		670
176	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并呋喃-3-甲腈		672

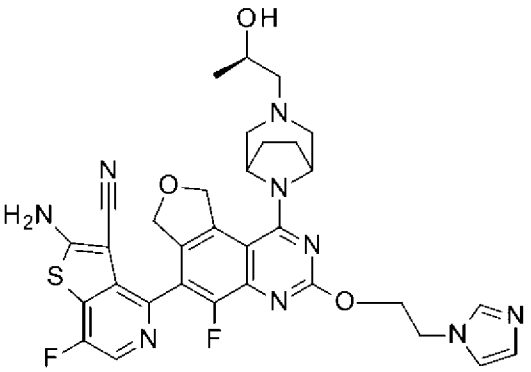
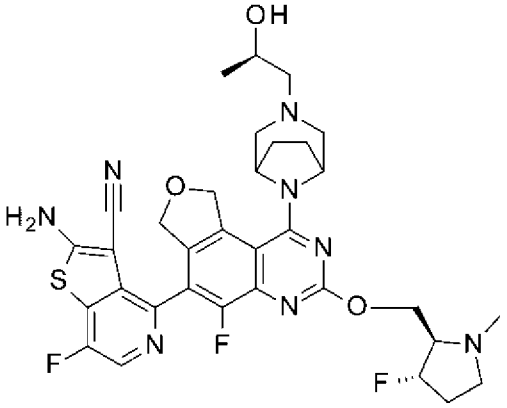
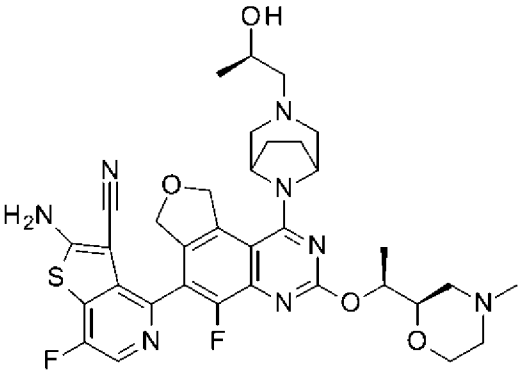
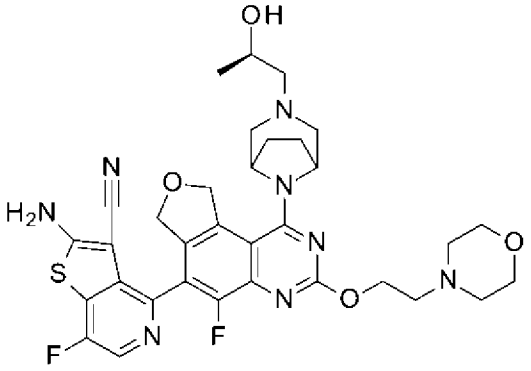
177[2]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		662
178[2]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		680
179[2]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2S)-1-甲基吖咀-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		648
180[2]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2S)-1-(2-羥基乙基)吖咀-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		678

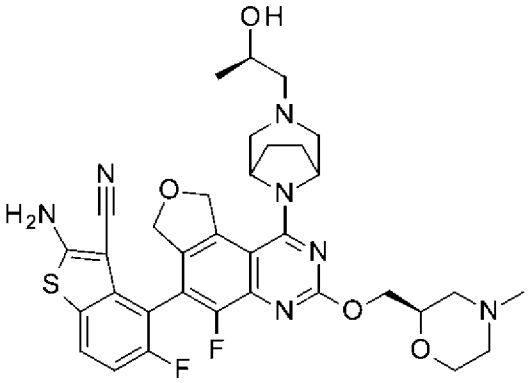
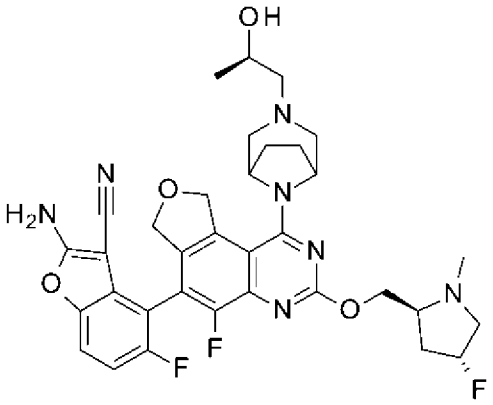
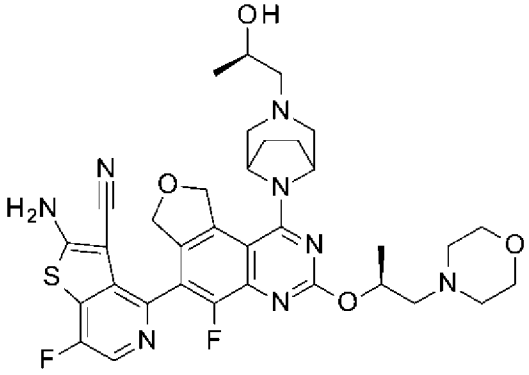
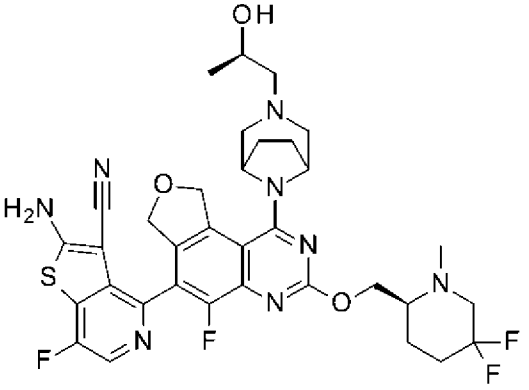
181[2]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2S)-1-(2-羥基乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		692
182[2]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[2-(羥基甲基)-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		692
183[2]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[2-(羥基甲基)-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物2		692
184[2]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		678

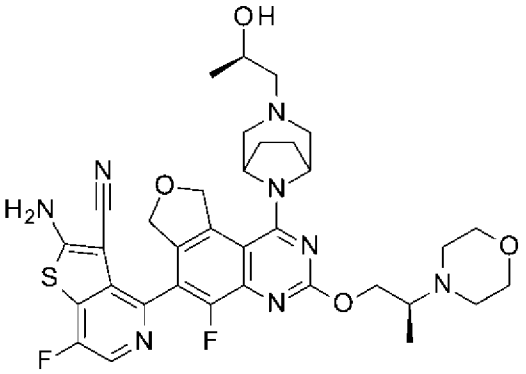
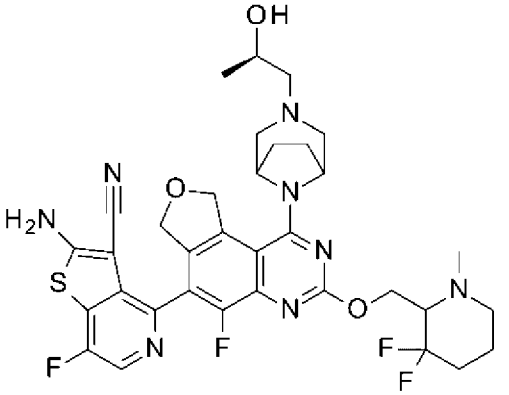
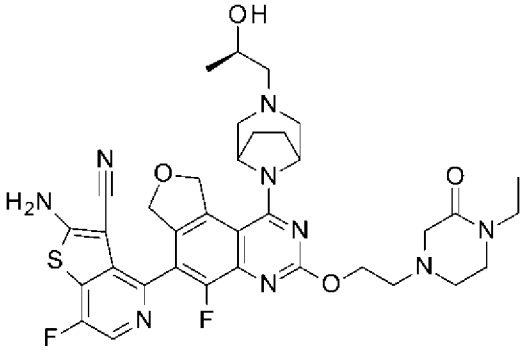
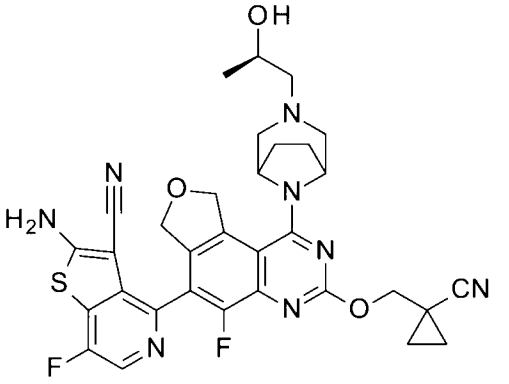
185[2]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,3S)-3-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		678
186[2]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4S)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		680
187[2]	2-胺基-4-[3-[[1-(二甲基胺基)環丙基]甲氧基]-5-氟-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		662
188[3]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[(1R,4R)-5-[(2R)-2-羥基丙基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并呋喃-3-甲腈		676

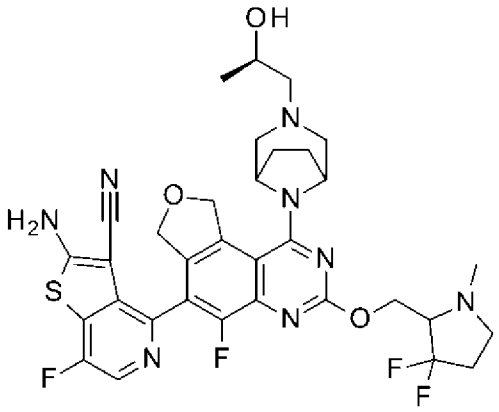
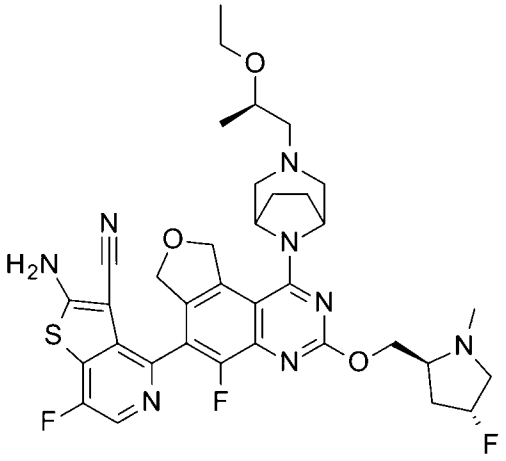
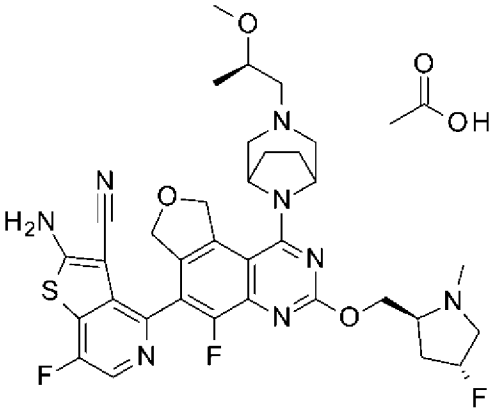
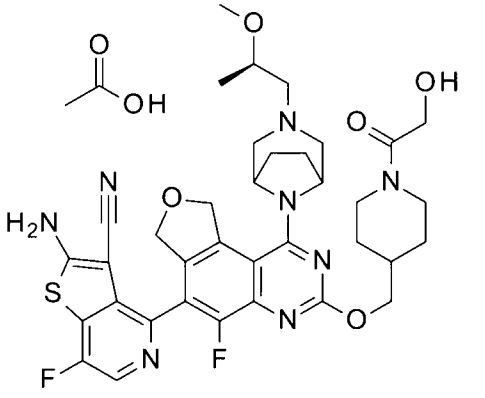
243[2]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		692
244	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(2-羥基-2-甲基-丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		721
245	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		663
246	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		681

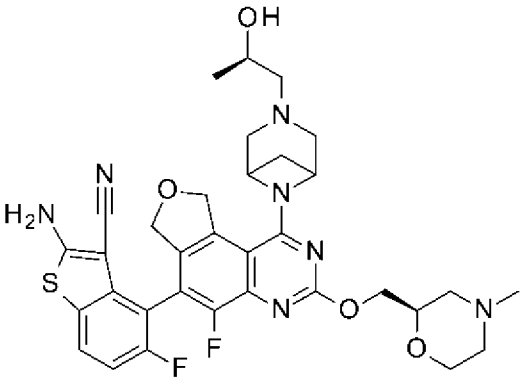
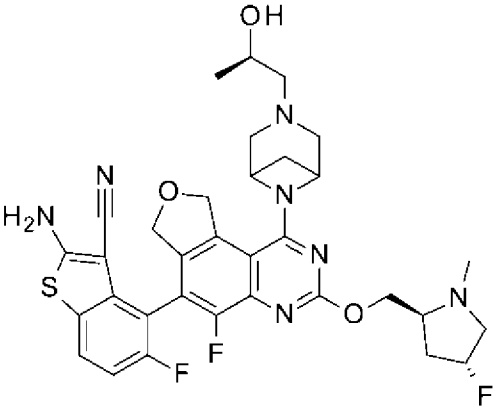
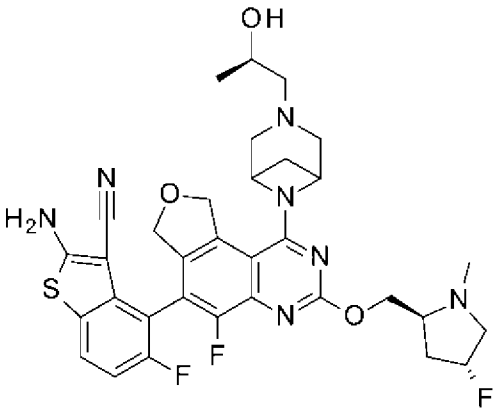
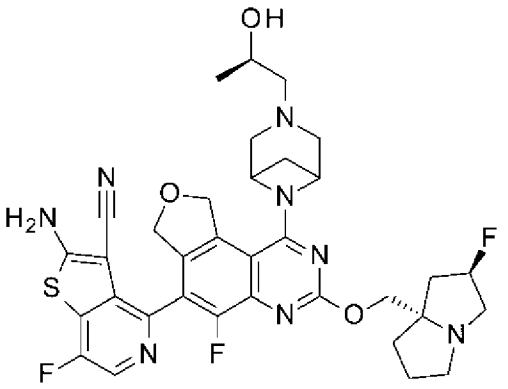
247	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基甲氧基)-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		689
248	2-胺基-4-[3-[(6,6-二氟-2,3,5,7-四氫-1H-吡咔-8-基)甲氧基]-5-氟-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		725
249	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2SR,8SR)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		707
349	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(3RS,4SR)-4-氟-1-甲基-3-哌啶基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		695

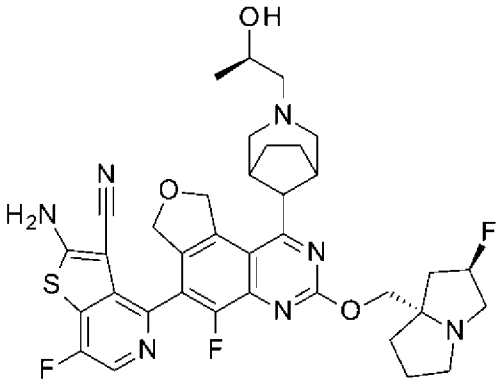
350	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-(2-咪唑-1-基乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		660
351	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,3S)-3-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		681
352	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[(1SR)-1-[(2RS)-4-甲基味啉-2-基]乙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		693
353	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-(2-(N-味啉基)乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		679

354[2]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2R)-4-甲基味啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		678
355	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并呋喃-3-甲腈		664
356	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[(1S)-1-甲基-2-(N-味啉基)-乙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		693
357	2-胺基-4-[3-[[(2S)-5,5-二氟-1-甲基-2-哌啶基]甲氧基]-5-氟-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		713

358	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[(2S)-2-(N-味啉基)丙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		693
359	2-胺基-4-[3-[(3,3-二氟-1-甲基-2-哌啶基)甲氧基]-5-氟-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		713
360	2-胺基-4-[3-[2-(4-乙基-3-側氧基-哌啡-1-基)乙氧基]-5-氟-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		720
361	2-胺基-4-[3-[(1-氰基環丙基)甲氧基]-5-氟-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		645

362	2-胺基-4-[3-[(3,3-二氟-1-甲基-吡咯啶-2-基)甲氧基]-5-氟-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		699
363	2-胺基-4-[1-[3-[(2R)-2-乙氧基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		709
364	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-甲氧基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈;乙酸		695
365	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[1-(2-羥基乙醯基)-4-哌啶基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-甲氧基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈;乙酸		735

366	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基]-3-[[(2R)-4-甲基味啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		664
367	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		666
368	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		666
369	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		693

370	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		706

[1]單一滯轉異構物(自製備296中之前驅物)

[2]單一滯轉異構物(自製備248中之前驅物)

[3]單一滯轉異構物(自製備298中之前驅物)

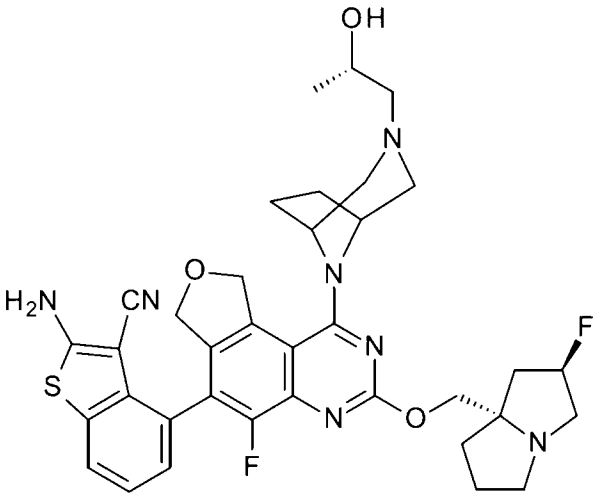
【0512】

實例56及57

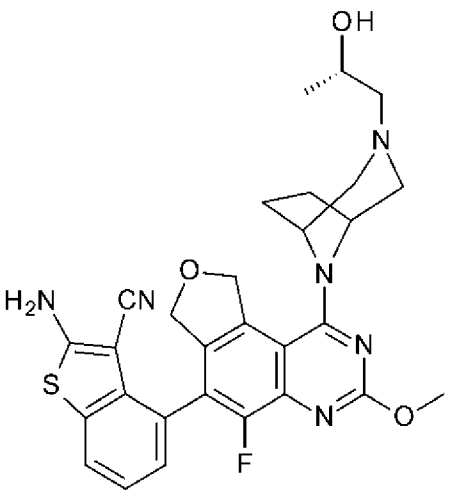
2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2S)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈

及

2-胺基-4-[5-氟-1-[3-[(2S)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-甲氧基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈



及



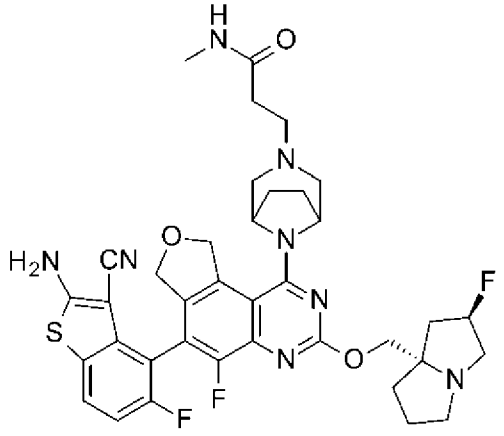
【0513】 2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-

[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈以與使用(S)-(-)-環氧丙烷及在70℃下加熱反應物~18 h之實例55中描述之方法類似之方式使用。在藉由用5%至50% ACN於10 mM NH_4HCO_3水溶液+ 5% MeOH中溶離之C18上反相急驟純化來純化殘餘物後，分離兩種產物，得到呈桃色固體狀之2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2S)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈(0.033 g，37%)，MS (ES) *m/z*=688 (M+1)；及呈灰白色固體狀之2-胺基-4-[5-氟-1-[3-[(2S)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-甲氧基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈(0.020 g，26%)。MS (ES) *m/z*=561 (M+1)。

【0514】

實例189

3-[8-[6-(2-胺基-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]-N-甲基-丙醯胺

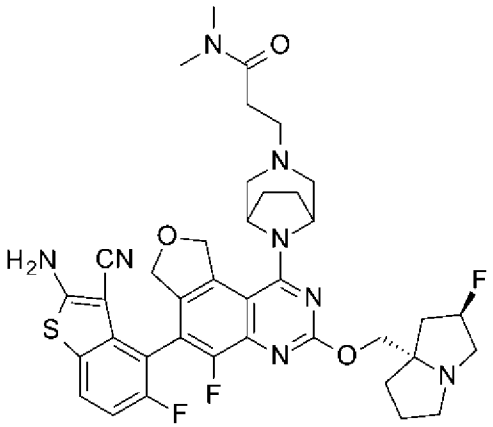
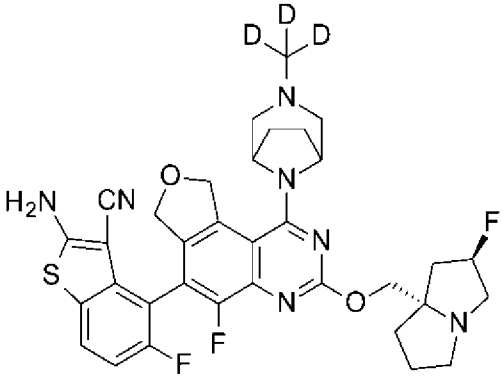


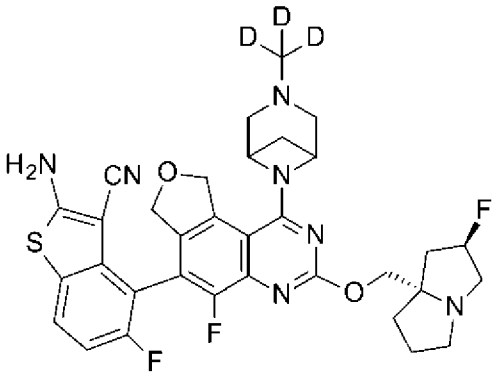
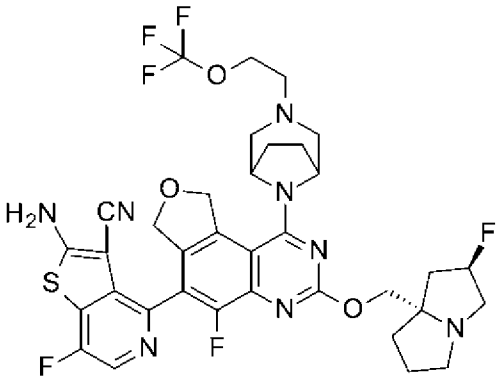
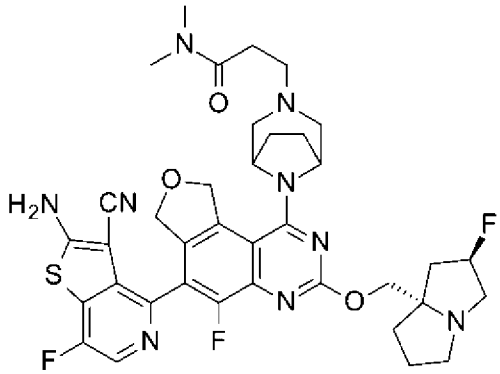
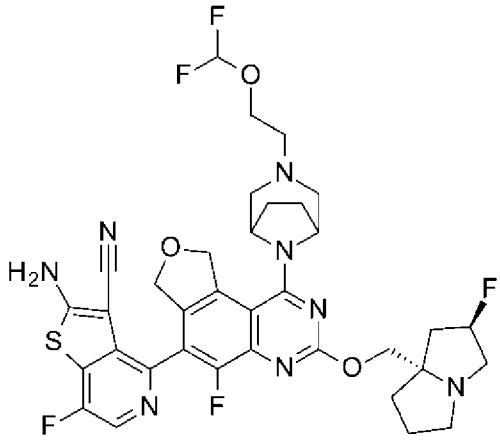
【0515】 在80℃下加熱2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋

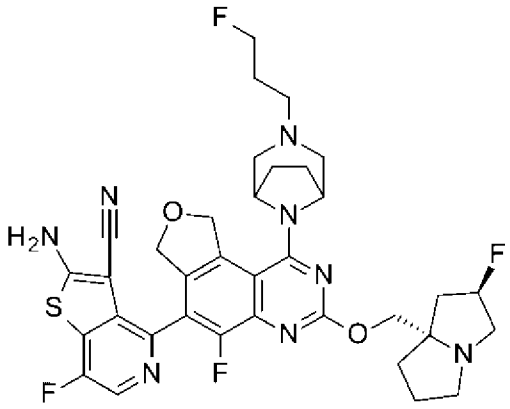
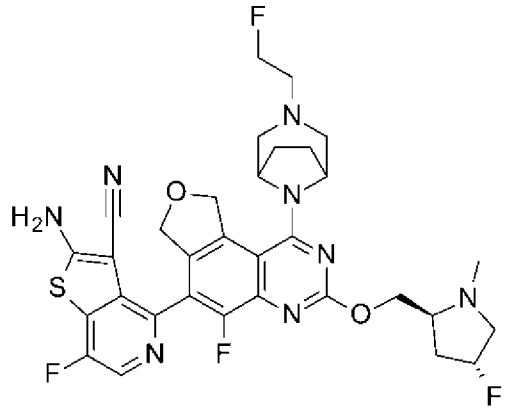
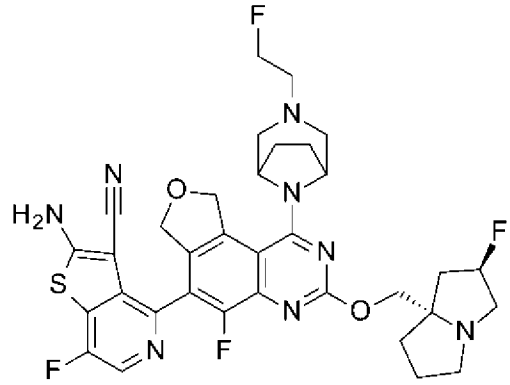
喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈(單一滯轉異構物，自製備248中之前驅物，0.060 g，0.093 mmol)、3-氯-N-甲基丙醯胺(0.056 g，0.465 mmol)、碘化鉀(0.0077 g，0.046 mmol)及三乙胺(0.019 g，0.186 mmol)於乙腈(3 mL)中之混合物~12 h。將混合物濃縮，用DMF (2 mL)稀釋，且藉由用35%至51% ACN於10 mM NH_4HCO_3水溶液+ 0.1% NH_4OH中溶離之C18上反相急驟純化來純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.021 g，30%)。MS (ES) *m/z*=733 (M+1)。

【0516】 表17中之實例化合物以與對於實例189所描述類似之方式製備。使用多種方法純化化合物，其對於熟習此項技術者而言應為顯而易見的。表17之實例之對掌性純化方法(若適用)位於表18中。

表17：

實例	化學名稱	結構	MS (ES) *m/z* (M+1)
190[1]	3-[8-[6-(2-胺基-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]-N,N-二甲基-丙醯胺		747
191[1]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯-8-基]甲氧基]-1-[3-(三氘甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		665

192[2]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(三氘甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		692
193	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[2-(三氟甲氧基)乙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		761
250	3-[8-[6-(2-胺基-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]-N,N-二甲基-丙醯胺		748
371	2-胺基-4-[1-[3-[2-(二氟甲氧基)乙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		743

372	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-氟丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		709
373	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-(2-氟乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		669
374	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-(2-氟乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		695

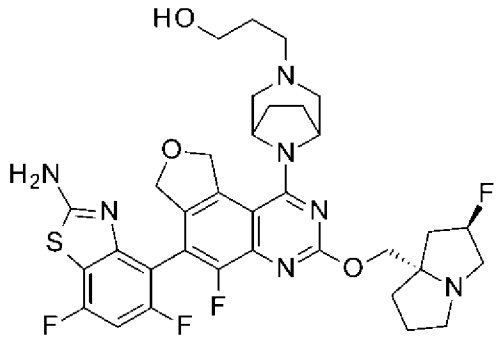
[1]單一滯轉異構物(自製備248中之前驅物)

[2]單一滯轉異構物(自製備266中之前驅物)

【0517】

實例194

3-[8-[6-(2-胺基-5,7-二氟-1,3-苯并噻唑-4-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]丙-1-醇



【0518】 N-[4-[1-[3-[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5,7-二氟-1,3-苯并噻唑-2-基]胺基甲酸三級丁酯以與實例1之方法類似的方式使用，得到標題化合物(0.028 g，16%)。MS (ES) *m/z*=700 (M+1)。

【0519】 表14-17中之實例化合物之對掌性純化方法位於表18中。

表18：純化方法。

實例	方法	固定相	移動相
3	SFC	Chiralpak® IC[a]	40% MeOH (w/ 0.5% DMEA):CO_2
4	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	35% IPA (w/ 0.5% DMEA):CO_2
5	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	35% EtOH (w/ 0.5% DMEA):CO_2
9	SFC	Chiralpak® AS-H[a]	30% EtOH (w/ 0.5% DMEA):CO_2
15	SFC	Chiralpak® IC[a]	40% MeOH (w/ 0.5% DMEA):CO_2
21	SFC	Chiralpak® IC[a]	40% EtOH (w/ 0.5% DMEA):CO_2
22	對掌性HPLC	CHIRAL ART Cellulose SB™, [c]	A：己烷(10mM NH_3-MeOH)；B：EtOH；等度30% B
29	SFC	Lux® Cellulose[d]	40% EtOH (w/ 0.5% DMEA):CO_2
30	對掌性HPLC	Chiralpak® IE[a]	A：己烷(10mM NH_3-MeOH)；B：EtOH；等度20% B
31	對掌性HPLC	Chiralpak® IE[a]	A：己烷(10mM NH_3-MeOH)；B：EtOH；等度30% B
34	對掌性HPLC	Chiralpak® IE[a]	A：Hex (10mM NH_3-MeOH)；B：EtOH；等度20% B
35	對掌性HPLC	Chiralpak® IE[a]	A：Hex (10mM NH_3-MeOH)；B：EtOH；等度20% B
36	對掌性HPLC	Chiralpak® IE[a]	A：Hex (10mM NH_3-MeOH)；B：EtOH；等度70% B
38	對掌性HPLC	Chiralpak® IE[a]	A：Hex (10mM NH_3-MeOH)；B：EtOH；等度20% B
39	對掌性HPLC	Chiralpak® IE[a]	A：Hex (10mM NH_3-MeOH)；B：DCM:EtOH=9:1；等度20% B

40	1)對掌性HPLC 2)對掌性HPLC	1) Chiralpak® IE[a] 2) CHIRAL ART Amylose-C NEO™, [c]	1) A：Hex (10mM NH_3-MeOH)；B：EtOH；等度30% B 2) Hex (10mM NH_3-MeOH)；B：EtOH；等度15% B
41	1)對掌性HPLC 2)對掌性HPLC	1) Chiralpak® IE[a] 2) Chiralpak® IE[a]	1) A：Hex (10mM NH_3-MeOH)；B：EtOH: MeOH=1:3；等度20% B 2) A：MTBE (10mM NH_3-MeOH)；B：EtOH:IPA=1: 1；等度20% B
43	SFC	Chiralpak® IG[a]	50% EtOH (0.5% 2M NH_3-MeOH):CO_2
44	SFC	Chiralcel® OJ-H	25% EtOH (0.5% DMEA):CO_2
53	SFC	Chiralpak® AS-H[a]	25% MeOH (w/0.5% DMEA):CO_2
99	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	30% IPA (w/ 0.5% DMEA):CO_2
102	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	30% IPA (w/ 0.5% DMEA):CO_2
103	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	30% IPA (w/ 0.5% DMEA):CO_2
105	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	40% IPA (w/ 0.5% DMEA):CO_2
106	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	40% IPA (w/ 0.5% DMEA):CO_2
107	SFC	Chiralpak® AS-H[a]	30% EtOH (w/ 0.5% DMEA):CO_2
116	SFC	Chiralpak® IC[a]	40% IPA (w/ 0.5% DMEA):CO_2
158	SFC	Chiralpak® IC[a]	50% EtOH (w/ 0.5% DMEA):CO_2
160	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	35% IPA (w/ 0.5% DMEA):CO_2
161	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	35% IPA (w/ 0.5% DMEA):CO_2
166	SFC	Chiralpak® AS-H[a]	25% MeOH (w/0.5% DMEA):CO_2
168	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	30% IPA (w/ 0.5% DMEA):CO_2
182	對掌性HPLC	Chiralpak® IE[a]	A：1:1 Hex:MTBE (0w/ 0.1% DMEA)；B：EtOH；等度15% B
183	對掌性HPLC	Chiralpak® IE[a]	A：1:1 Hex:MTBE (0w/ 0.1% DMEA)；B：EtOH；等度15% B
207	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	35% IPA (w/ 0.5% DMEA):CO_2
208	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	35% IPA (w/ 0.5% DMEA):CO_2
209	SFC	Lux® Cellulose[d]	50% MeOH (w/0.5% DMEA):CO_2
210	SFC	Lux® Cellulose[d]	50% MeOH (w/0.5% DMEA):CO_2
214	SFC	Chiralpak® AS-H[a]	25% MeOH (w/0.5% DMEA):CO_2
328	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	30% EtOH (w/ 0.5% DMEA):CO_2
329	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	30% EtOH (w/ 0.5% DMEA):CO_2
330	SFC	Chiralpak® IH[a]	40% MeOH (w/0.5% DMEA):CO_2
331	SFC	Chiralpak® IH[a]	40% MeOH (w/0.5% DMEA):CO_2
340	SFC	Chiralpak® AS-H[a]	30% MeOH (w/0.5% DMEA):CO_2
366	SFC	Chiralpak® IC-H[a]	35% MeOH (w/0.5% DMEA):CO_2
368	SFC	Chiralpak® IC-H[a]	35% EtOH (w/ 0.5% DMEA):CO_2

[a]可獲自Daicel Chiral Technologies; West Chester, PA.之Chiralpak®管柱

[b]可獲自Waters Corp.; Milford, MA.之XBridge管柱

[c]可獲自YMC America, Inc.; Devens, MA.之Chiral ART管柱

[d]可獲自Phenomenex, Inc.; Torrance, CA.之Lux®管柱

【0520】

生物分析

以下分析證明例示化合物為Kras G12D之強效抑制劑且抑制活體外及/或活體內某些腫瘤之生長。

【0521】

實例376

PANC-1細胞活性RAS GTP酶ELISA (KRas G12D突變)

【0522】此分析之目的係為了量測測試化合物在人類PANC-1 (RRID:CVCL_0480)胰管腺癌細胞(供應商：ATCC#CRL-1469)中抑制組成性RAS GTP酶活性之能力。RAS GTP酶ELISA套組(Active Motif目錄號52097)含有96孔麩胱甘肽塗覆之捕獲培養盤及套組供應的與Raf-Ras結合域(RBD)蛋白融合的麩胱甘肽-S-轉移酶(GST)。細胞萃取物中之活化pan-RAS (結合GTP的)與Raf-RBD特異性結合。結合的RAS用識別人類K-Ras (及H-Ras)之一級Ras抗體偵測。結合HRP之抗大鼠IgG二級抗體識別一級抗體，且顯影受質溶液有助於化學發光讀數。

【0523】PANC-1細胞以75,000個細胞/孔之濃度塗鋪於80 μL完全培養基(DMEM，高葡萄糖，L-麩醯胺酸，GIBCO；10%熱滅活胎牛血清，GIBCO)中且在37℃/5% CO_2下培育過夜。大約24小時後，將20 μL (1:3)連續稀釋(於完全培養基中)之測試化合物(1-50 μM最高濃度)及20 μL連續稀釋(於完全培養基中)之對照(最大訊號孔：0.5% DMSO；及最小訊號孔：10 μM參考陽性對照化合物)添加至細胞培養盤中，且在37℃/5% CO_2下培育2小時。製備含有蛋白酶抑制劑混合液(Protease Inhibitor

cocktail；PIC)之完全溶解/結合緩衝液，且儲存於冰上。在細胞培養盤培育完成前一小時，將GST-Raf-RBD稀釋於溶解/結合緩衝液中，且將每孔50 μL混合緩衝液添加至供應之不透明的白色ELISA分析培養盤中，且在平緩搖動下在4℃下培育最少1小時。在2小時之後，細胞用100 μL冰冷無Ca^{2+}/Mg^{2+} PBS洗滌，且用100 μL套組供應的溶解/結合緩衝液(AM11)溶解。在環境溫度下劇烈培養盤振盪30-50分鐘之後，以410xg (大約1500 rpm)離心細胞培養盤10分鐘。在離心步驟期間在環境溫度下製備用超純H_2O稀釋至1X且0.2μm過濾之洗滌緩衝液，且其接著用於洗滌(3×100 μL) GST-Raf-RBD塗覆之分析培養盤。接下來，將50 μL細胞溶解物添加至GST-Raf-RBD塗覆之分析培養盤中，且在平緩振盪下在環境溫度下培育1小時。在此培育期期間，自解凍的濃縮物製備1X抗體結合緩衝液。分析培養盤用3×100 μL 1X洗滌緩衝液洗滌，且接著添加以1:500稀釋於1x抗體結合緩衝液中之50 μL一級RAS抗體(套組供應的#101678)。在平緩振盪下環境培育一小時之後，分析培養盤用3×100 μL 1X洗滌緩衝液洗滌。隨後，將50 μL抗大鼠結合HRP之IgG二級抗體(0.25 μg/μL) (以1:5000稀釋於1X抗體結合緩衝液中)添加至分析培養盤之各孔中，且在平緩振盪下在環境溫度下再培育一小時。最後，分析培養盤用4×100 μL 1X洗滌緩衝液洗滌，隨後添加50 μL混合的環境溫度化學發光工作溶液(反應緩衝液與化學發光受質之組合)。來自各孔之發光發射之資料用2104 EnVision™讀盤器(Perkin Elmer)，使用針對分析培養盤尺寸最佳化之發光程式記錄。

【0524】 使用以下方程將訊號轉化為抑制百分比：抑制% = 100 - [(測試化合物訊號-中值最小訊號)/(中值最大訊號-中值最小訊號) × 100]。最大訊號為無抑制劑之對照孔(DMSO)。最小訊號為含有足以完全抑制活

性之參考抑制劑的對照孔。IC_{50}藉由如下來測定：使用Genedata Screener®, v17將在各抑制劑濃度下之抑制百分比擬合於四參數非線性邏輯斯蒂方程(logistic equation)：y = (A+((B-A)/(1+((x/C)^D)))) ，其中y = 抑制%，A =最小漸近線，B =最大漸近線，C =相對IC_{50}或在兩個漸近線之擬合範圍內產生50%抑制的抑制劑濃度，及D =希爾斜率(Hill Slope)。

【0525】 在以上分析中，實例1-5、7-12、14-18、20-26、28-59、62、64、67、68、93-192、194、206-209、211-239、241-250、279、323、327、328、331、332、334、336、340-345、348、351、354-356、358、363、364、367-372及374之化合物全部均呈現抑制組成性RAS GTP酶活性之能力，指示以<100 nM之相對IC_{50}抑制KRas G12D突變酶。此資料顯示，如本文所描述之式I-VIII (包括Ia-VIIa)之化合物在此人類胰臟癌細胞培養物中為KRAS-GTP活性之強效抑制劑，從而證明抑制KRas G12D突變體之能力。

【0526】

實例377

MKN-45細胞活性RAS GTP酶ELISA (KRas野生型)

【0527】 此分析之目的係為了量測測試化合物在人類MKN-45胃腺癌細胞(供應商：JCRB，SupplierID：JCRB 0254，批次：05222009)中抑制組成性RAS GTP酶活性之能力。RAS GTP酶ELISA套組(Active Motif目錄號52097)含有96孔麩胱甘肽塗覆之捕獲培養盤及套組供應的與Raf-Ras結合域(RBD)蛋白融合的麩胱甘肽-S-轉移酶(GST)。細胞萃取物中之活化pan-RAS (結合GTP的)與Raf-RBD特異性結合。結合的RAS用識別人類K-Ras (及H-Ras)之一級Ras抗體偵測。結合HRP之抗大鼠IgG二級

抗體識別一級抗體，且顯影受質溶液有助於化學發光讀數。

【0528】 MKN-45細胞以75,000個細胞/孔之濃度塗鋪於80 μL完全培養基(DMEM，高葡萄糖，L-麩醯胺酸，GIBCO；10%熱滅活胎牛血清，GIBCO)中且在37℃/5% CO_2下培育過夜。大致24小時後，將20 μL (1:3)連續稀釋(於完全培養基中)之測試化合物(1-10 μM最高濃度)及20 μL連續稀釋(於完全培養基中)之對照(最大訊號孔：0.1% DMSO；及最小訊號孔：10 μM參考陽性對照化合物)添加至細胞培養盤中，且在37℃/5% CO_2下培育2小時。製備含有蛋白酶抑制劑混合液(PIC)之完全溶解/結合緩衝液，且儲存於冰上。在細胞培養盤培育完成前一小時，將GST-Raf-RBD稀釋於溶解/結合緩衝液中，且將每孔50 μL混合緩衝液添加至供應之不透明的白色ELISA分析培養盤中，且在平緩搖動下在4℃下培育最少1小時。在2小時之後，細胞用100 μL冰冷無Ca^{2+}/Mg^{2+} PBS洗滌，且用100 μL套組供應的溶解/結合緩衝液(AM11)溶解。在環境溫度下劇烈培養盤振盪30-50分鐘之後，以410xg (大約1500 rpm)離心細胞培養盤10分鐘。洗滌緩衝液在離心步驟期間用超純H_2O稀釋至1X，且其接著用於洗滌(3×100 μL) GST-Raf-RBD塗覆之分析培養盤。接下來，將50 μL細胞溶解物添加至GST-Raf-RBD塗覆之分析培養盤中，且在平緩振盪下在環境溫度下培育1小時。在此培育期期間，自解凍的濃縮物製備1X抗體結合緩衝液。分析培養盤用3×100 μL 1X洗滌緩衝液洗滌，且接著添加以1:500稀釋於1x抗體結合緩衝液中之50 μL一級RAS抗體(套組供應的#101678)。在平緩振盪下環境培育一小時之後，分析培養盤用3×100 μL 1X洗滌緩衝液洗滌。隨後，將50 μL抗大鼠結合HRP之IgG二級抗體(0.25 μg/μL) (以1:5000稀釋於1X抗體結合緩衝液中)添加至分析培養盤之各孔中，且在平

緩振盪下在環境溫度下再培育一小時。最後，分析培養盤用4×100 μL 1X洗滌緩衝液洗滌，隨後添加50 μL混合的環境溫度化學發光工作溶液(反應緩衝液與化學發光受質之組合)。來自各孔之發光發射之資料用2104 EnVision™讀盤器(Perkin Elmer)，使用針對分析培養盤尺寸最佳化之發光程式記錄。

【0529】 使用以下方程將訊號轉化為抑制百分比：抑制% = 100 - [(測試化合物訊號-中值最小訊號)/(中值最大訊號-中值最小訊號) × 100]。最大訊號為無抑制劑之對照孔(DMSO)。最小訊號為含有足以完全抑制活性之參考抑制劑的對照孔。IC_{50}藉由如下來測定：使用Genedata Screener®, v17將在各抑制劑濃度下之抑制百分比擬合於四參數非線性邏輯斯蒂方程：y = (A+((B-A)/(1+((x/C)^D)))，其中y =抑制%，A =最小漸近線，B =最大漸近線，C =相對IC_{50}或在兩個漸近線之擬合範圍內產生50%抑制的抑制劑濃度，及D =希爾斜率(Hill Slope)。

【0530】 實例1、3、5、7、9-11、13-18、20、22-28、45、46、48、49、51-58、62、64、68、95、96、98-100、103、106-108、110、113、114、116-127、130-146、148-151、153、156-158、161、162、170-187、189-192、194、212-214、216-218、220、224-229、231、232、234-239、241-243、247-249、327、328、330-332、334-338、340、341、343、344、348、349、351、354-356、358、363、364、366、367及372-374之化合物均在以上兩種分析(PANC-1細胞活性RAS GTP酶ELISA及MKN-45細胞活性RAS GTP酶ELISA)中測試，且全部均顯示相對於KRas野生型，對於KRas G12D突變體具有顯著的(亦即大於10倍)選擇性抑制偏好。

【0531】

實例378

針對KRAS抑制之細胞磷酸-ERK AlphaLISA®分析

【0532】此等分析之目的係為了定量測試化合物在具有擴增的KRAS且表現活化性KRAS G12突變之細胞中選擇性地抑制KRAS傳訊的能力(表19)。此研究中使用之癌細胞株係基於純合活化性KRAS G12突變之存在或KRAS基因之擴增選擇。另外，此等分析係在一組低RAS小鼠胚胎纖維母細胞(MEF)細胞中進行，該等細胞經工程改造分別僅表現KRAS野生型、HRAS及NRAS(表19)。MEF細胞用於確認測試化合物之KRAS選擇性。

表19：細胞株資訊

細胞株名稱	RAS突變/特徵	分析接種密度(細胞/孔)
MKN45	WT KRAS擴增/人類胃癌	20,000
SW620	KRAS G12V/人類大腸直腸癌	20,000
HPAC	KRAS G12D/人類胰臟癌	2,500
NCI-1373	KRAS G12C/人類肺癌	5,000
MEF-NRAS	僅表現NRAS之低RAS MEF	20,000
MEF-HRAS	僅表現HRAS之低RAS MEF	10,000
MEF-KRAS	僅表現KRAS之低RAS MEF	2,500

【0533】化合物之活性藉由如下來測定：量測化合物處理細胞中下游效應細胞外訊號調節激酶-1及2 (ERK1/2)之磷酸化水平的變化。ERK-1/2之磷酸化水平使用AlphaLISA® SureFire® Ultra™ p-ERK 1/2 (Thr202/Tyr204)分析套組(#ALSU-PERK-A50K, PerkinElmer® Waltham, MA)來量測。AlphaLISA®分析為可用於使用基於珠粒之α技術(Alpha technology)偵測來自細胞溶解物之目標蛋白之磷酸化的定量夾心免疫分析。分析套組含有兩種抗體，一種結合ERK-1/2上之磷酸-Thr202/Tyr204

抗原決定基，且另一種識別蛋白質上之個別位點。此等抗體中之一者經生物素化且與鏈球菌親生物素蛋白塗覆之α供體珠粒結合，另一抗體與AlphaLISA®受體珠粒結合。當細胞溶解物中之ERK-1/2磷酸化時，供體及受體珠粒變得彼此接近。當供體珠粒受600 nm波長光激發時，珠粒內部之感光劑將環境氧轉化為激發單重態。當受體珠粒在此反應之200 nm內時，單態氧與受體反應，從而導致化學發光發射。量測之光線之量與溶解物中之磷酸化ERK-1/2之量成比例。AlphaLISA® SureFire® Ultra™ p-ERK 1/2 (Thr202/Tyr204)分析套組含有結合AlphaLISA®抗體之供體及受體珠粒、溶解緩衝液濃縮物及一組專有緩衝液(活化緩衝液、反應緩衝液1、反應緩衝液2及稀釋緩衝液)。

【0534】 為了進行分析，測試化合物及對照以聲學方式以10點3倍稀釋系列施配(Labcyte ECHO®, San Jose, CA)至白色384孔分析培養盤(Proxiplate-384, PerkinElmer #6008280)中之30 nL DMSO中。接著，以一細胞株特定密度，將細胞添加至分析培養盤中之每孔8 μL分析培養基(HBSS，Sigma #55021C，10% FBS，GIBCO # 10082-147)中。各孔中最終化合物濃度在0.5至10,000 nM範圍內，且最終DMSO濃度為0.375%。最大訊號對照孔僅含有0.375% DMSO (陰性對照)，且最小訊號對照孔含有10,000 nM對照化合物(陽性對照)。懸浮液中之細胞與測試及參考化合物在37℃/5% CO_2下一起培育2 h。在2 h培育之後，細胞藉由添加2 μL補充有蛋白酶/磷酸酶抑制劑混合液(Thermo Scientific # 78442)之AlphaLISA®溶解緩衝液濃縮物(5X)溶解。分析培養盤用覆蓋不透明蓋且在室溫下在多培養盤振盪器(Heidolph, Schwabach, Germany)上以750 rpm振盪30 min以誘導細胞溶解。在溶解期間，AlphaLISA®受體珠粒以

1:50稀釋於製備之緩衝液混合物(1:1 AlphaLISA®反應緩衝液1及2與AlphaLISA®活化緩衝液之1:25稀釋液)中。在細胞溶解之後，將培養盤進行短暫離心，每孔添加15 μL製備之受體珠粒。接著將培養盤覆蓋且在室溫下在暗處培育2 h。在受體珠粒培育期間，藉由將α鏈球菌親生物素蛋白供體珠粒以1:50稀釋於AlphaLISA®稀釋緩衝液中製備供體珠粒。在受體珠粒培育之後，將每孔5 μL供體珠粒混合物添加至培養盤中。接著將培養盤覆蓋且在室溫下在暗處培育2 h。在此培育期之後，使用配備有AlphaLISA®相容性光學立方體之PHERAstar® FSX多模式讀盤器(BMG Labtech, Ortenberg, Germany)讀取AlphaLISA訊號。

[0535] 使用Genedata Screener® 17.0.3分析獲自AlphaLISA®分析之原始訊號。在該程式內，將資料標準化為用抑制對照(最大抑制/陽性對照)處理之32孔及用值0.375% DMSO (最小抑制/陰性對照)處理之32孔，以計算化合物之活性%：

$$活性\% = 100x\left(1 - \frac{(處理之值 - 陽性對照)}{(陰性對照 - 陽性對照)}\right) \quad 方程1$$

使用Genedata Screener® 17.0.3將活性值%擬合於四參數非線性邏輯斯蒂方程以測定IC_{50}值：

$$y = Bottom + \frac{Top - Bottom}{1 + \left(\frac{10^{Log(IC_{50})}}{10^{x}}\right)^{h}} \quad 方程2$$

其中y = 活性%，Bottom = 最小漸近線，Top = 最大漸近線，x = 化合物濃度，IC_{50} = 達成半最大活性時之化合物濃度，及h = 希爾係數(Hill Coefficient)。

[0536] 在以上分析中，本文中指示之實例之化合物均呈現在表現KRAS及KRAS變體之細胞中降低磷酸化ERK 1/2水平之能力，從而指示在表現KRAS G12C (實例2、24、29、32、35、37、40、42、45、48、

55、56、59、68、93、95-97、101、103、106-109、113、114、116、129、152、159、161、162、164-166、168、169、172、190-192、206、208、211-213、218、219、243、244、280-289、292-318、320、321、343、346、347、370及375)、KRAS G12D (實例2、14、24、29、35、37、42-45、48、55、56、59、68、93、95-97、101、103、106-109、113、114、116、129、152、159、161、162、164-166、168、169、175、188、190-193、212、213、218-220、229、231、233、243、244、280-289、292-313、316、318、343、346、347、370及375)、KRAS G12V (實例29、30、32、35、37-40、42-45、59、93、97、108、109、165、166、168、209、211、219、280-289、292-318、320、321、346、347、370及375)、或KRAS WT (實例2、29、30、32、35、37-40、42-45、48、56、59、62、93、95-97、101、103、107-109、113、114、116、129、159、161、162、164-166、168、169、190-192、209、211、218、219、244、280-289、292-314、316-318、320、321346、347、370及375)之細胞中抑制組成性RAS活性，其中相對IC50 <500 nM。實例2、14、24、45、48、49、55、56、59、68、95-97、101、103、106-109、113、114、116、121-124、126、129、130、142、152、159、161、162、164-166、168、169、172、175、188、190-193、211-213、218-220、229、231、233、243、244、280-289、293、295-302、305-311、314-322、343、346、347、370及375之化合物均在以上小鼠胚胎纖維母細胞細胞株分析(MEF-NRAS、MEF-HRAS)中測試，且全部均呈現相對IC50 >2 μM。

【0537】 此資料顯示，如本文所描述之式I-VIII (包括Ia-VIIa)之化

合物為表現KRAS之KRAS人類癌症細胞之強效抑制劑，從而證明抑制KRAS G12C、G12D或G12V突變體之能力，其中相對於HRAS或NRAS，對於KRAS突變體具有顯著選擇性抑制偏好。

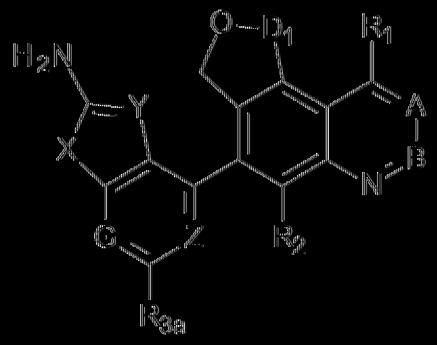
表20：縮寫

KRAS	Kirsten大鼠肉瘤病毒
NRAS	神經母細胞瘤RAS病毒致癌基因同源物
HRAS	Harvey大鼠肉瘤病毒
MEF	小鼠胚胎纖維母細胞
ERK	細胞外訊號調節激酶
AlphaLISA	α聯免疫吸附分析
DMSO	二甲亞碸
HBSS	漢克氏(Hank's)平衡的鹽溶液
FBS	胎牛血清
CO_2	二氧化碳

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有下式：



其中：

A為C(H)或N；

B為C(R_4)或N；

D_1為CH_2、CH_2CH_2或CH(CH_2CN)；

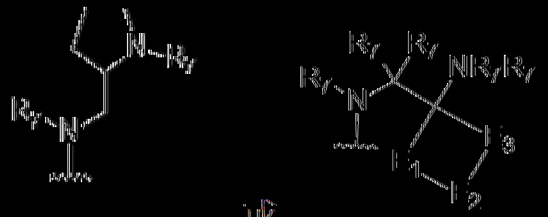
X為O或S；

Y為C(CN)或N；

Z為C(R_{3c})或N；

G為C(R_{3b})或N；

R_1為H、羥基、甲氧基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}雜烷基、吖丁、N連接之哌啶、哌啶、味啉，或選自以下之基團：



，

其中該C_{1-4}烷基、C_{2-4}雜烷基、吖丁、哌啶或N連接之哌啶視情況經胺基、羥基、甲基、三氟甲基、甲氧基、氧雜環丁烷或C_{1-3}烷基中之一或

多者取代，其中該C_{1-3}烷基視情況經一或多個鹵素、羥基、甲基、羥甲基、甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、-O-三氘甲基、環丙基、氧雜環丁烷、吡唑、咪唑、胺基、$-CONR_7R_7$、$-O-(CH_2)_p-OC_{1-3}$烷基、$-O-(CH_2)_p-OH$或$-O-CO-C_{1-3}$烷基取代，其中該哌啶或該N-連接之哌啉視情況由C_{1-3}烷基橋聯，且其中該環丙基、咪唑或吡唑各自視情況經羥基或經一或多個羥基取代之C_{1-3}烷基取代；

E_1為$-(CR_7R_7-)_n$，E_2為$-CR_7R_7-$、$-NR_7-$或-O-，且E_3為$-(CR_7R_7-)_m$，其中m + n為1、2、3或4；

p為1、2或3；

R_2為H、鹵素或甲基；

R_{3a}、R_{3b}及R_{3c}各自獨立地為H、甲基或鹵素；

R_4為H、甲基、$-CH_2-OH$、$-O-R_5-R_6$、$-O-R_6$或視情況經NR_7R_7取代之吖啶，其中R_5為$-CH_2-$、$-CH(CH_3)-$或$-CH_2-CH_2-$，其中R_6為H、C_{1-3}烷基、C_{2-3}雜烷基、C_{3-6}環烷基、C_{4-6}雜環烷基、2-側氧基(oxo)-1,3-二氫苯并咪唑、咪唑或吡唑，其中該C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視情況經一或多個側氧基、鹵素、羥基、甲氧基、二氟甲氧基、NR_7R_7、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烯基、-CN或$-CO-CH_2OH$取代，其中該C_{1-4}烷基視情況經一或多個鹵素、羥基、甲氧基或NR_7R_7取代，其中該C_{3-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視情況與該C_{1-4}烷基稠合形成雙環，或該C_{3-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視情況與C_{1-3}烷基橋聯且其中若R_4為H，則R_1不為H；及

各R_7獨立地為H或C_{1-3}烷基。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽，其中G為-N-。

【請求項3】

如請求項1之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽，其中G為-N-，且Z為-C(R_{3c})-。

【請求項4】

如請求項1之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽，其中G為-C(R_{3b})-。

【請求項5】

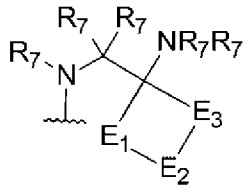
如請求項1之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽，其中G為-C(R_{3b})-，且Z為-N-。

【請求項6】

如請求項4或5之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_{3b}為F。

【請求項7】

如請求項1之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽，其中G為-C(R_{3b})-；R_{3a}、R_{3b}及R_{3c}各自獨立地為H或鹵素；R_1為H、甲氧基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}雜烷基、N-連接之哌啉、哌啶或下式之基團



，

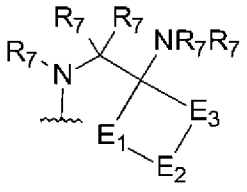
其中該C_{1-4}烷基、C_{2-4}雜烷基、哌啶或N-連接之哌啉視情況經胺基、羥基、甲基、三氘甲基、氧雜環丁烷或C_{1-3}烷基中之一或多者取代，其中

該C_{1-3}烷基視情況經一或多個鹵素、羥基、甲基、羥甲基、甲氧基、三氟甲氧基、環丙基、氧雜環丁烷、吡唑、咪唑、胺基、-$CONR_7R_7$、-O-$(CH_2)_p$-OC_{1-3}烷基、-O-$(CH_2)_p$-OH或-O-CO-C_{1-3}烷基取代，其中該哌啶或該N-連接之哌啡視情況由C_{1-3}烷基橋聯，且其中該環丙基、咪唑或吡唑各自視情況經一或多個羥基取代之C_{1-3}烷基取代；及

R_4為H、甲基、-CH_2-OH、-O-R_5-R_6、-O-R_6或視情況經NR_7R_7取代之吖咀，其中R_5為-CH_2-、-$CH(CH_3)$-或-CH_2-CH_2-，其中R_6為H、C_{1-3}烷基、C_{2-3}雜烷基、C_{3-6}環烷基、C_{4-6}雜環烷基或2-側氧基-1,3-二氫苯并咪唑，其中該C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視情況經一或多個鹵素、羥基、甲氧基、NR_7R_7、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烯基取代，其中該C_{1-4}烷基視情況經一或多個鹵素或羥基取代，其中該C_{3-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視情況與該C_{1-4}烷基稠合形成雙環，或該C_{3-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視情況與C_{1-3}烷基橋聯，且其中若R_4為H，則R_1不為H。

【請求項8】

如請求項1之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽，其中G為-$C(R_{3b})$-；R_{3a}、R_{3b}及R_{3c}各自獨立地為H或鹵素；及R_1為H、甲氧基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}雜烷基、N-連接之哌啡、哌啶或下式之基團



，

其中該C_{1-4}烷基、C_{2-4}雜烷基、哌啶或N-連接之哌啡視情況經胺基、羥基、甲基、三氘甲基、氧雜環丁烷或C_{1-3}烷基中之一或多者取代，其中該C_{1-3}烷基視情況經一或多個鹵素、羥基、甲基、羥甲基、甲氧基、三氟甲氧基、環丙基、氧雜環丁烷、吡唑、咪唑、胺基或-$CONR_7R_7$取代，其

中該哌啶或該N-連接之哌啡視情況由C_{1-3}烷基橋聯，且其中該環丙基、咪唑或吡唑各自視情況經一或多個羥基取代之C_{1-3}烷基取代；及R_4為H、甲基、$-CH_2-OH$、$-O-R_5-R_6$、$-O-R_6$或視情況經NR_7R_7取代之吖咀，其中R_5為$-CH_2-$、$-CH(CH_3)-$或$-CH_2-CH_2-$，其中R_6為H、C_{1-3}烷基、C_{2-3}雜烷基、C_{3-6}環烷基、C_{4-6}雜環烷基或2-側氧基-1,3-二氫苯并咪唑，其中該C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視情況經一或多個鹵素、羥基、甲氧基、NR_7R_7、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烯基取代，其中該C_{1-4}烷基視情況經一或多個鹵素或羥基取代，其中該C_{3-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視情況與該C_{1-4}烷基稠合形成雙環，或該C_{3-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視情況與C_{1-3}烷基橋聯，且其中若R_4為H，則R_1不為H。

【請求項9】

如請求項1之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽，其中G為$-C(R_{3b})-$；R_{3a}、R_{3b}及R_{3c}各自獨立地為H或鹵素；R_1為H、C_{1-4}烷基、C_{2-4}雜烷基或N-連接之哌啡，其中該C_{1-4}烷基、C_{2-4}雜烷基或N-連接之哌啡視情況經胺基、羥基、甲基、氧雜環丁烷或C_{1-3}烷基中之一或多者取代，其中該C_{1-3}烷基視情況經一或多個鹵素、羥基、甲基、羥甲基、甲氧基、環丙基、氧雜環丁烷或胺基取代，且其中該N-連接哌啡視情況由該C_{1-3}烷基橋聯；及

R_4為H、甲基、$-CH_2-OH$、$-O-R_5-R_6$或$-O-R_6$，其中R_5為$-CH_2-$、$-CH_2(CH_3)-$或$-CH_2-CH_2-$，其中R_6為H、C_{1-3}烷基、C_{2-3}雜烷基、C_{4-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基，其中該C_{1-3}烷基、C_{4-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視情況經一或多個鹵素、羥基、甲氧基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烯基取代，其中該C_{1-4}烷基視情況經一或多個鹵素或羥基取代，其中該C_{4-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視

情況與該C_{1-4}烷基稠合形成雙環，且其中若R_4為H，則R_1不為H。

【請求項10】

如請求項1至5及7至9中任一項之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X為-S-。

【請求項11】

如請求項1至5及7至9中任一項之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y為-C(CN)-。

【請求項12】

如請求項1至5及7至9中任一項之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X為-O-且Y為-C(CN)-，或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項13】

如請求項1至4及7至9中任一項之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為-C(R_{3c})-，或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項14】

如請求項13之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_{3a}及R_{3c}各自獨立地為H或F。

【請求項15】

如請求項1至5及7至9中任一項之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_{3a}為H。

【請求項16】

如請求項1至5及7至9中任一項之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為-N-。

【請求項17】

如請求項1至5及7至9中任一項之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為-N-。

【請求項18】

如請求項1至5及7至9中任一項之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為-C(H)-。

【請求項19】

如請求項1至5及7至9中任一項之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽，其中B為-C(R_4)-。

【請求項20】

如請求項1至5及7至9中任一項之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽，其中B為-C(H)-。

【請求項21】

如請求項1至5及7至9中任一項之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽，其中D_1為-CH_2-。

【請求項22】

如請求項1至5及7至9中任一項之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_1為N-連接之哌啡。

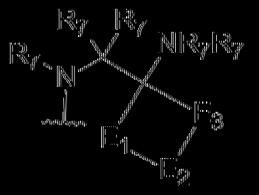
【請求項23】

如請求項1至5及7至8中任一項之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_1為視情況經胺基、羥基、甲基、三氘甲基、氧雜環丁烷或C_{1-3}烷基中之一或多者取代之N-連接之哌啡，其中該C_{1-3}烷基視情況經一或多個鹵素、羥基、甲基、羥甲基、甲氧基、三氟甲氧基、環丙基、氧雜環丁烷、吡唑、咪唑、胺基或-$CONR_7R_7$取代，且視情況由C_{1-3}烷基橋

聯，且其中該環內其、咪唑或吡唑各自視情況經一或多個羥其取代之C_{1-3}烷其取代；或其醫藥學上可接受之鹽。

[請求項24]

如請求項1至5及7至8中任一項之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_1為H、甲氧其、C_{1-4}烷其、C_{2-4}雜烷其、N-連接之哌啉、哌啶或下式之其團

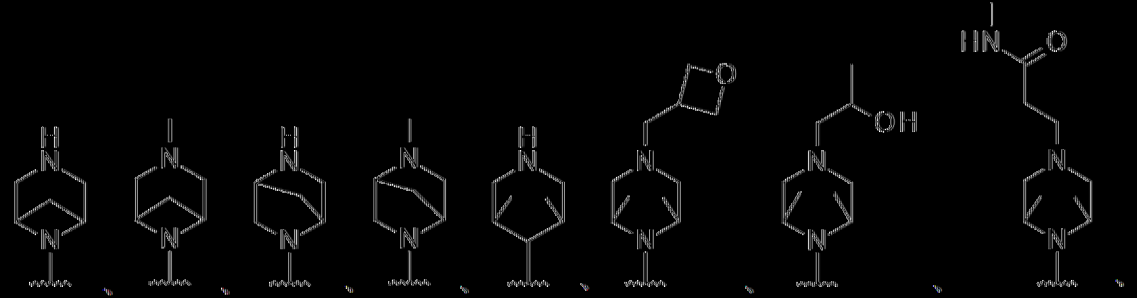


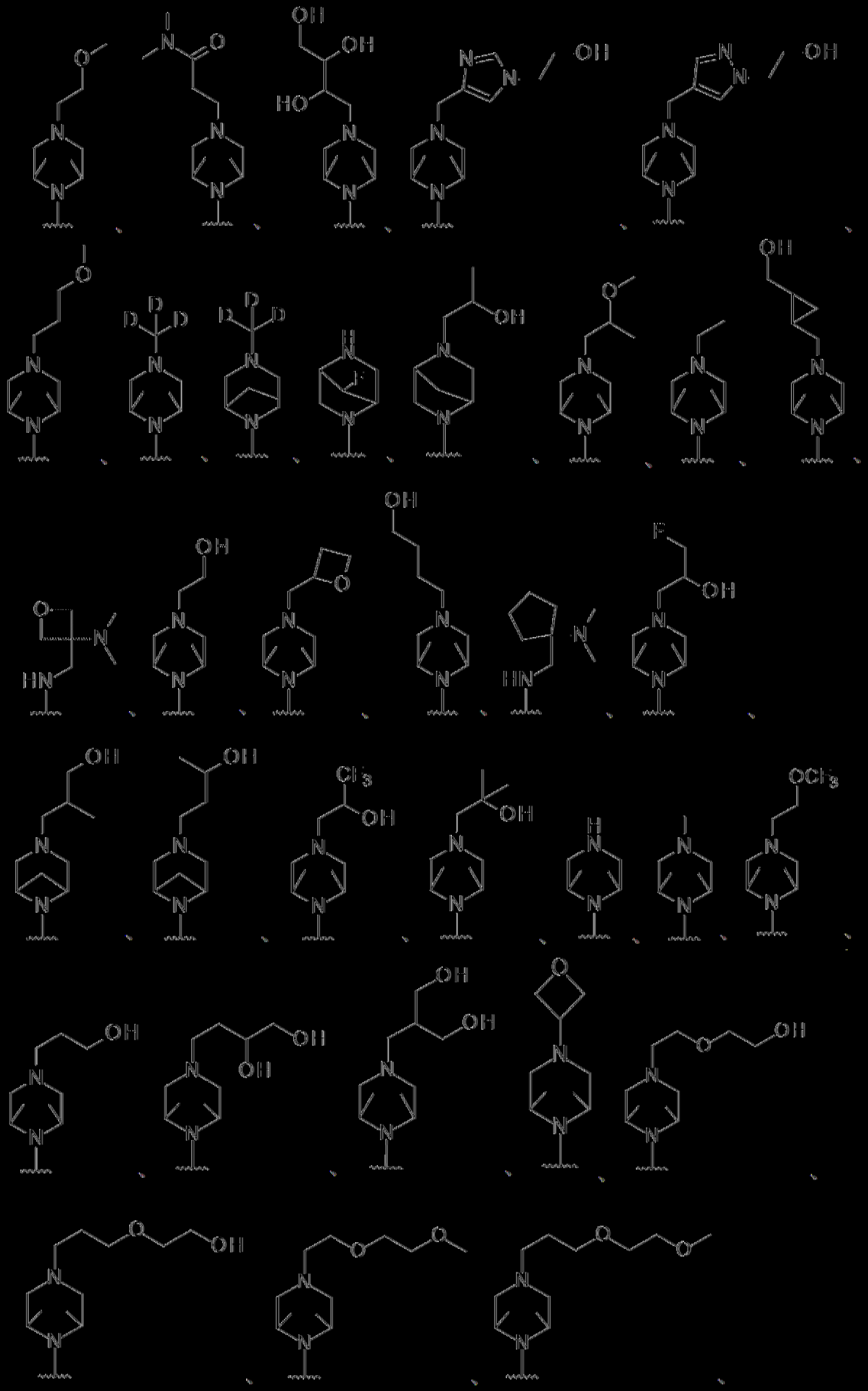
，

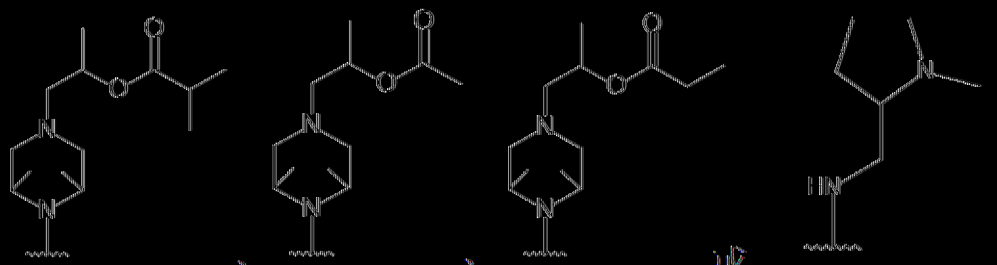
其中該C_{1-4}烷其、C_{2-4}雜烷其、哌啶或N-連接之哌啉視情況經胺其、羥其、甲其、三氘甲其、氧雜環丁烷或C_{1-3}烷其中之一或多者取代，其中該C_{1-3}烷其視情況經一或多個鹵素、羥其、甲其、羥甲其、甲氧其、三氘甲氧其、環內其、氧雜環丁烷、吡唑、咪唑、胺其或-CONR$_7$R$_7$取代，其中該哌啶或該N-連接之哌啉視情況由C_{1-3}烷其橋聯，且其中該環內其、咪唑或吡唑各自視情況經一或多個羥其取代之C_{1-3}烷其取代；或其醫藥學上可接受之鹽。

[請求項25]

如請求項1至5中任一項之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_1為H、甲氧其、$CH_2CH_2NH_2$或下式之其團





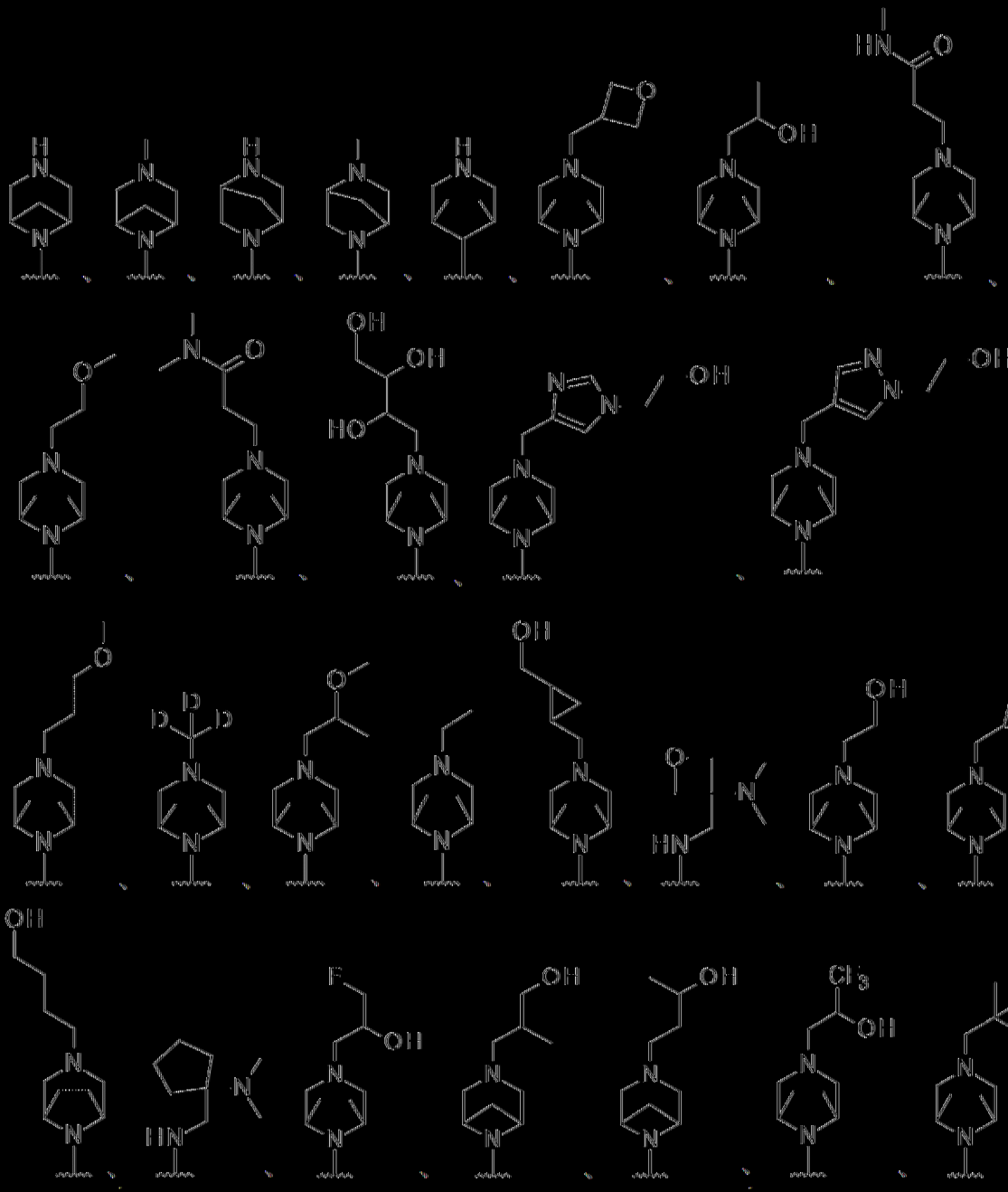


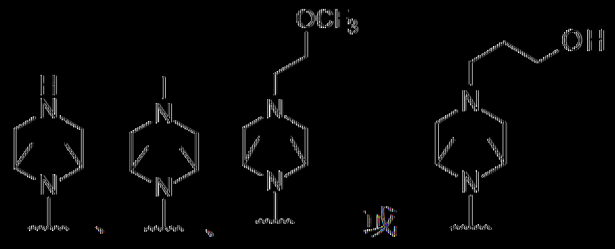
或

。

[請求項26]

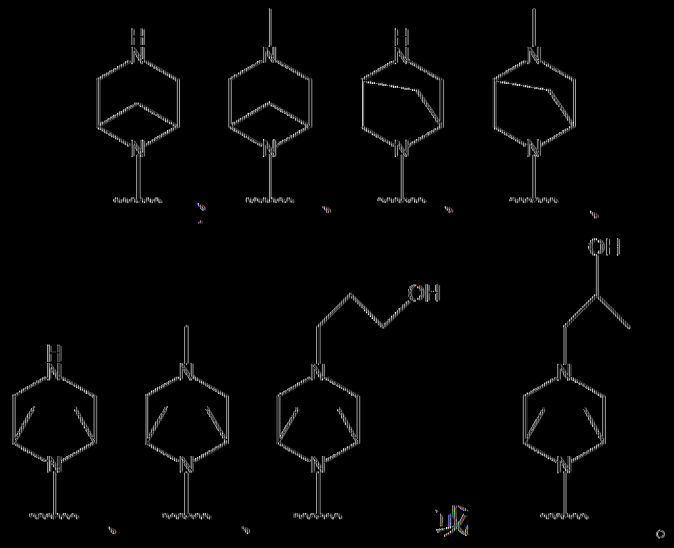
如請求項1至5及7至8中任一項之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_1為





[請求項27]

如請求項1至5及7至9中任一項之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_1為



[請求項28]

如請求項1至5及7至9中任一項之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_1為H。

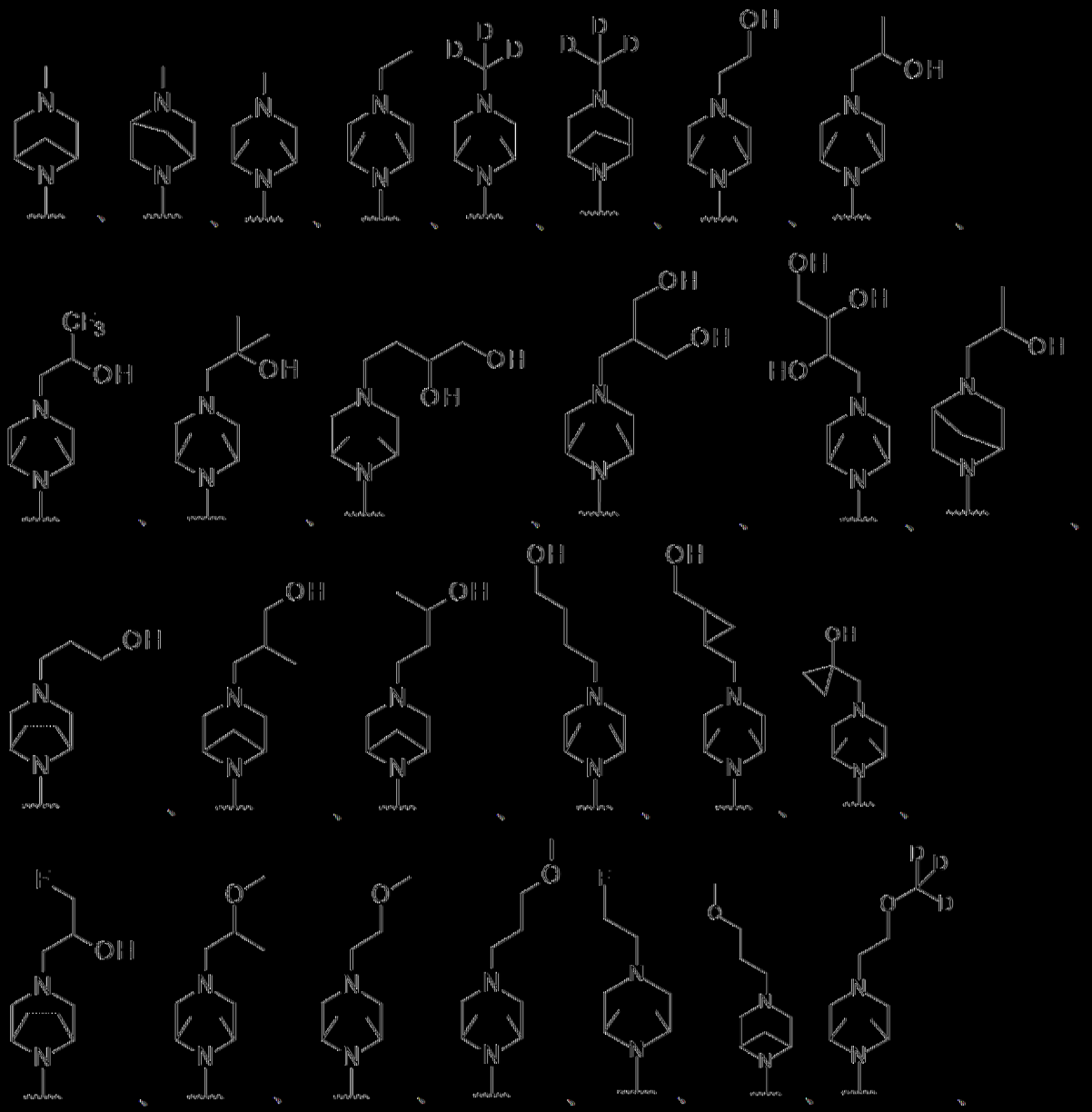
[請求項29]

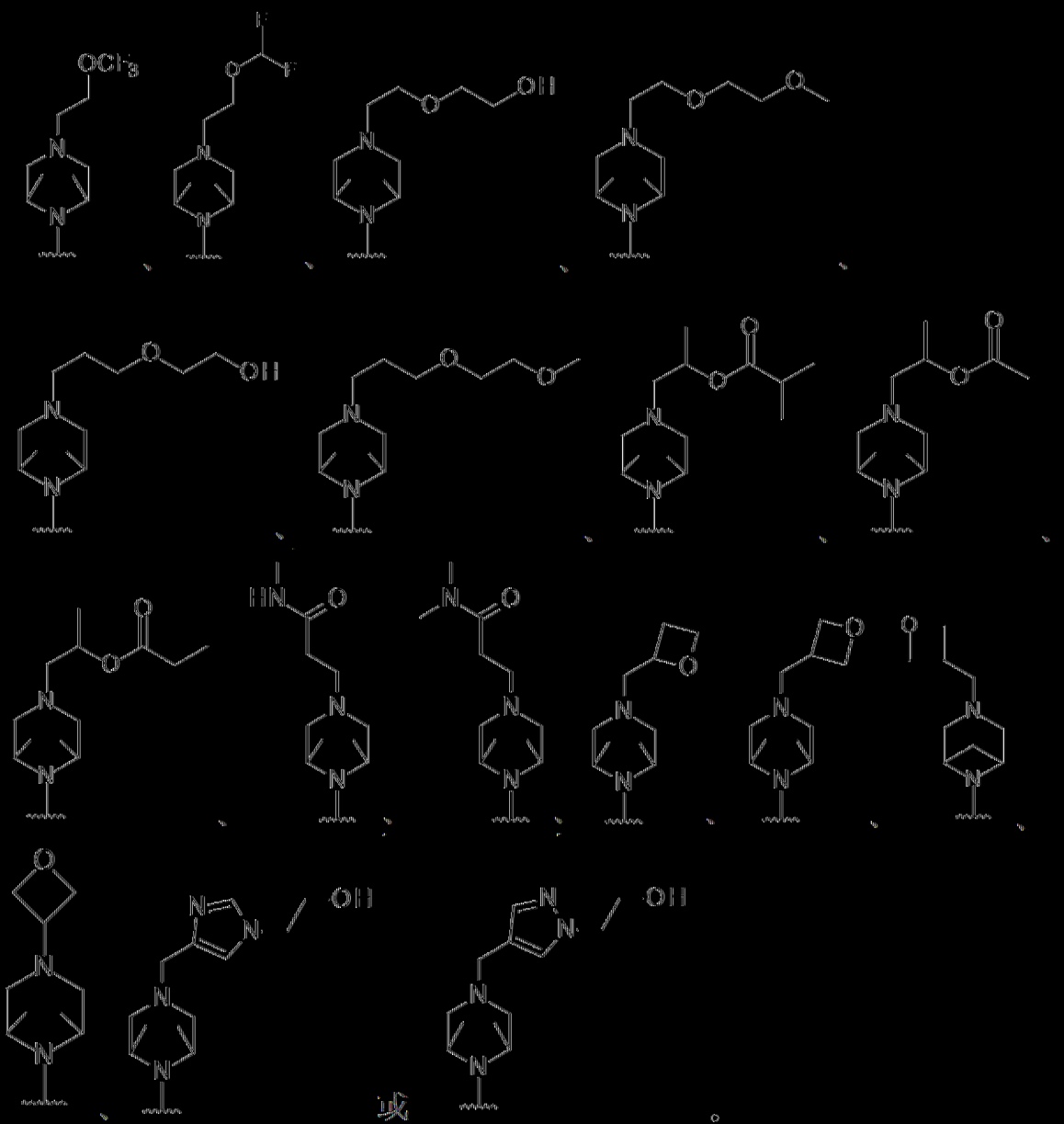
如請求項1至5中任一項之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_1為經甲基、三氟甲基或C_{1-3}烷基中之一或多者取代之N-連接之哌啶，其中該C_{1-3}烷基視情況經一或多個鹵素、羥基、甲基、羥甲基、甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、-O-三氟甲基、環內基、氧雜環丁烷、吡唑、咪唑、-$CONR_7R_7$、-O-$(CH_2)_p$-OC_{1-3}烷基、-O-$(CH_2)_p$-OH或-O-CO-C_{1-3}烷基取代，且其中該環內基、咪唑或吡唑各自視情況經羥基或經

一或多個經取代之C_{1-3}烷基取代，且其中該N-連接之哌啶由C_{1-3}烷基橋聯。

[請求項30]

如請求項1至5中任一項之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_1選自





或

。

[請求項31]

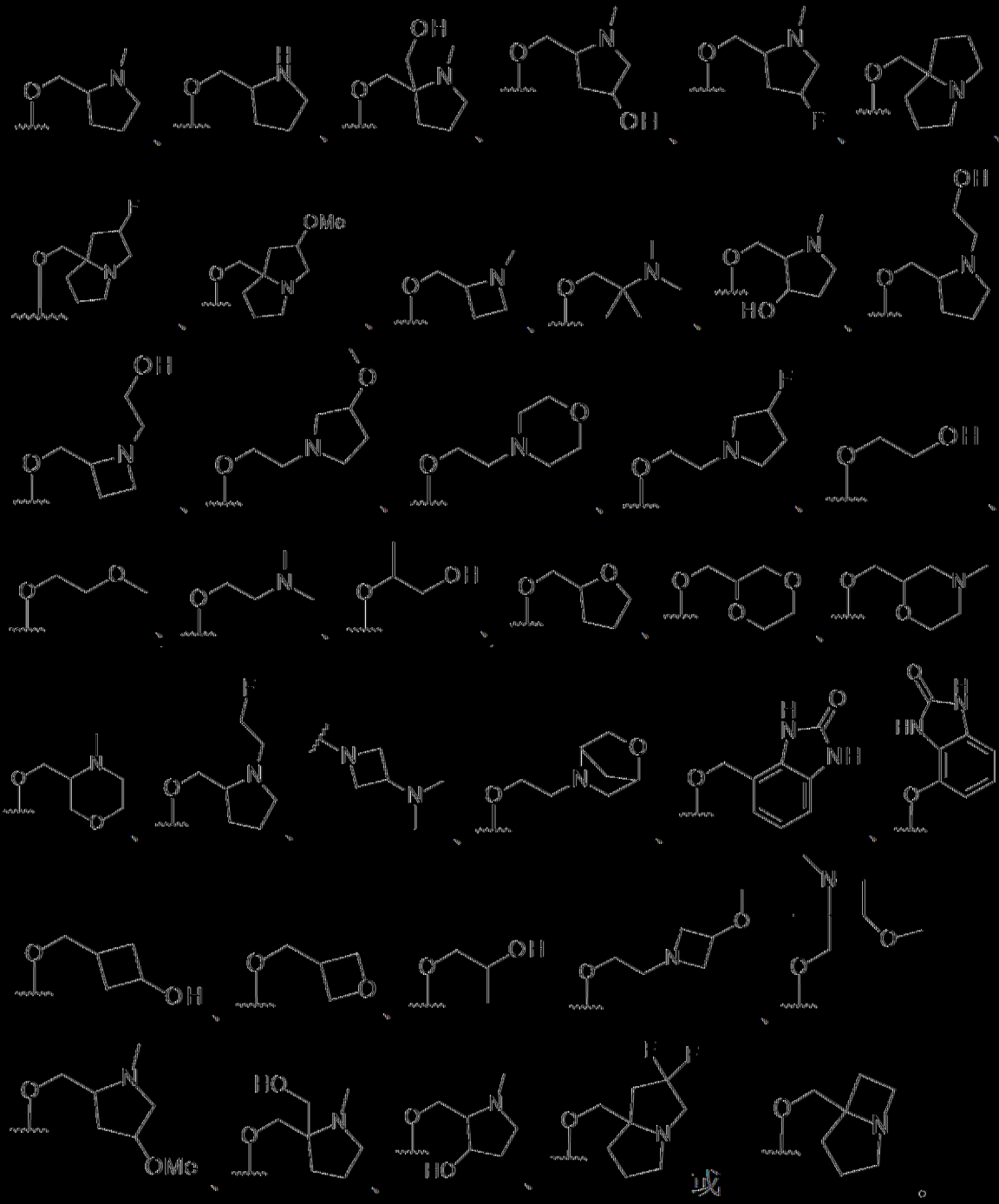
如請求項1至5及7至9中任一項之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_4為$-O-CH_2-R_6$。

[請求項32]

如請求項31之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_6為吖丙、吡咯啶、哌啶、氧雜環丁烷、四氫呋喃、味啉、環丁烷或1,4-二噁烷。

[請求項33]

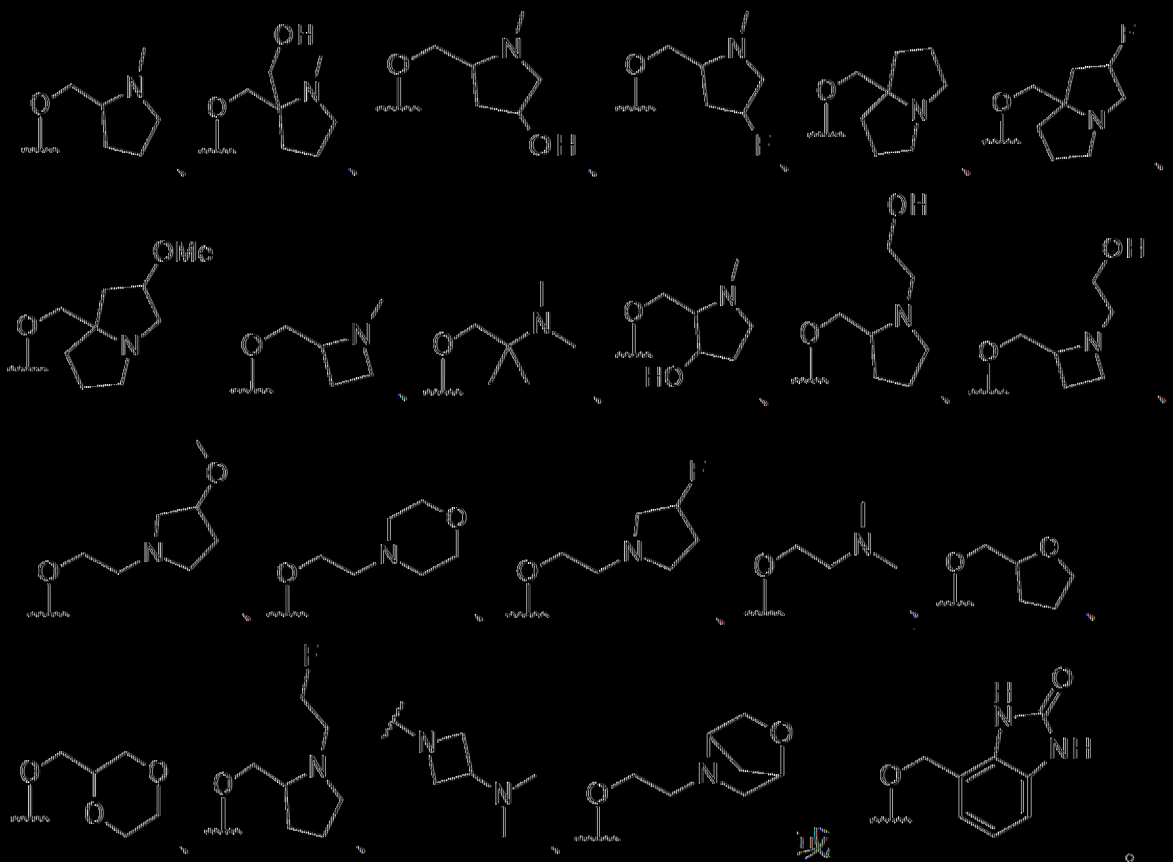
如請求項1至5中任一項之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_4為甲基、甲氧基、$-CH_2OH$或下式之基團



或。

[請求項34]

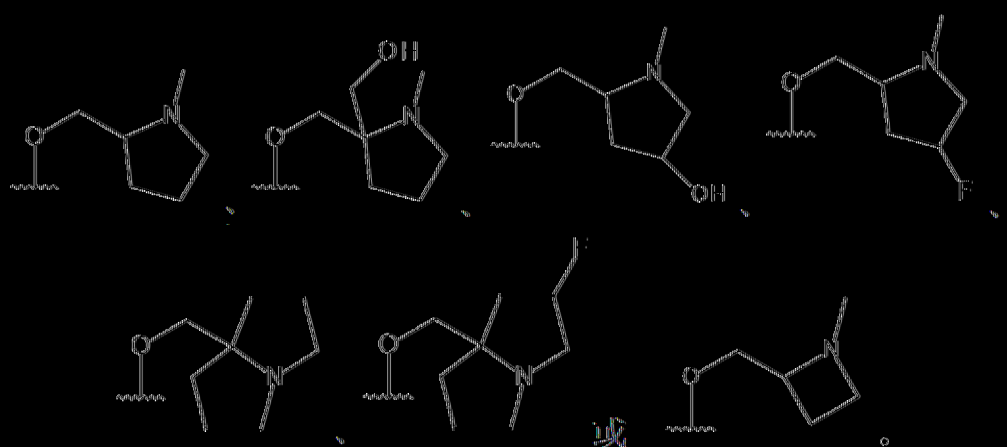
如請求項1至5及7至8中任一項之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_4為



或

[請求項35]

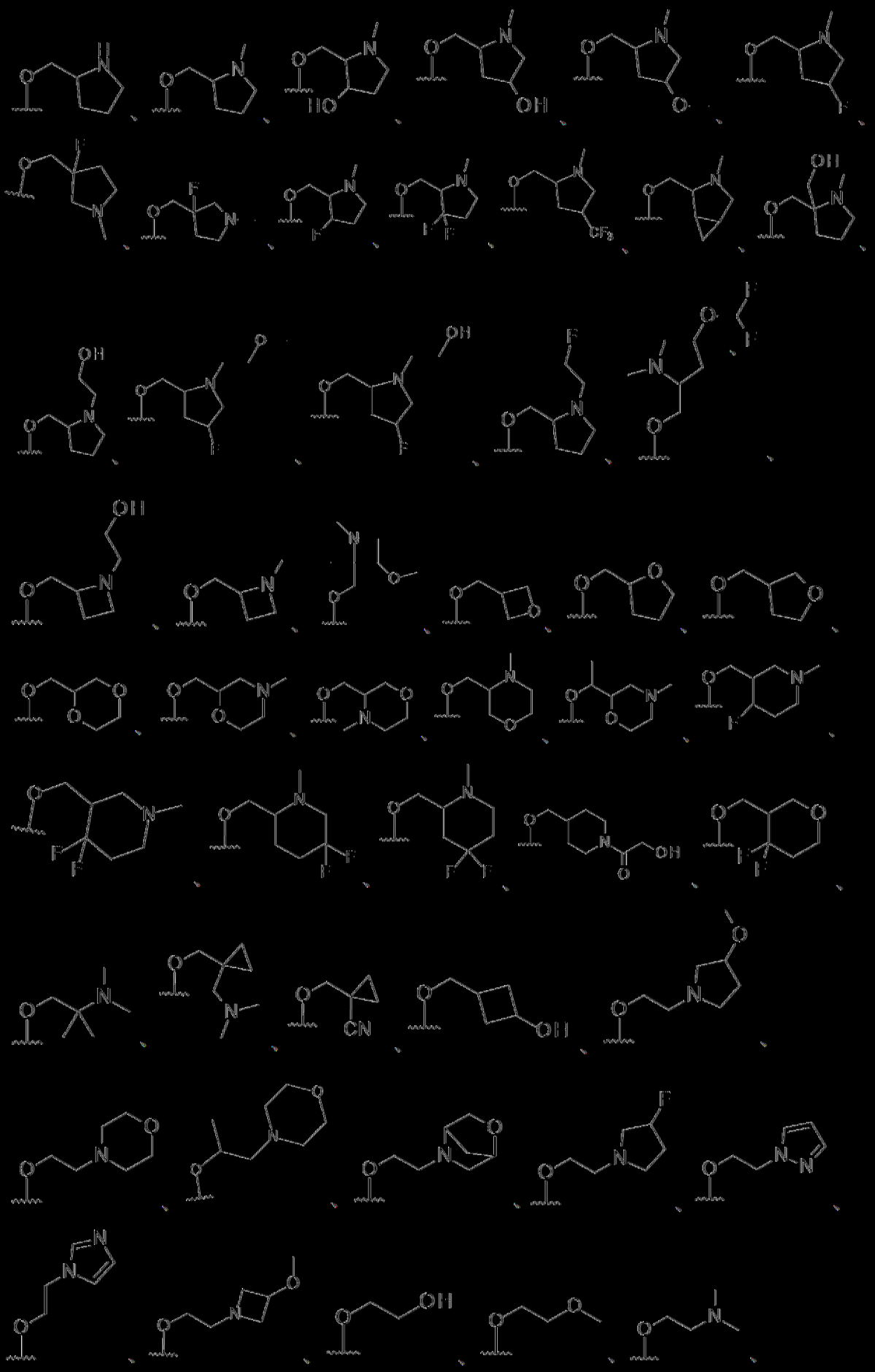
如請求項1至5及7至9中任一項之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_4為

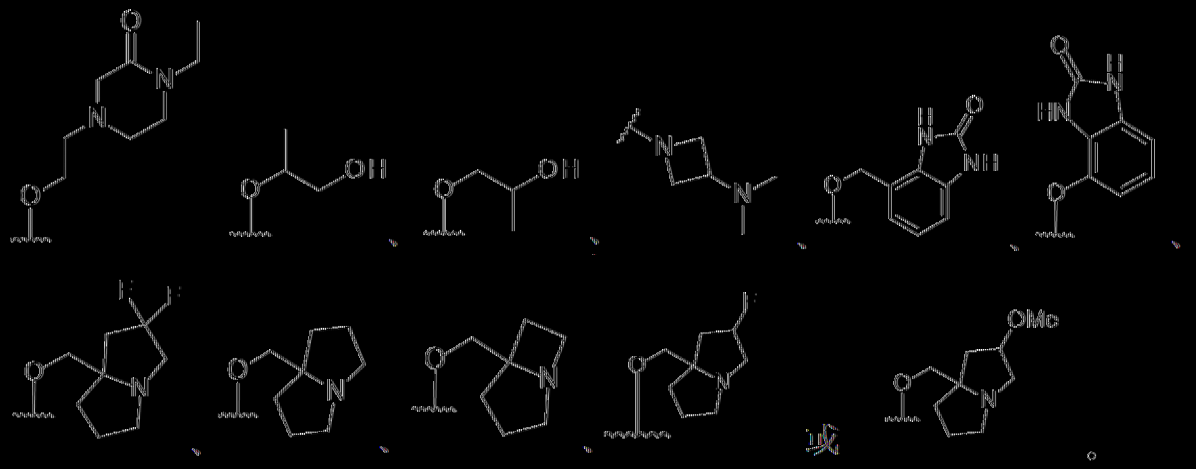


或

[請求項36]

如請求項1至5中任一項之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_4選自





[請求項37]

如請求項1至5及7至9中任一項之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_2為F或Cl。

[請求項38]

如請求項1至5及7至9中任一項之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_2為F。

[請求項39]

如請求項1至5及7至9中任一項之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_2為Cl。

[請求項40]

如請求項1之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X為S，Y為-C(CN)-，Z為-C(R_{3c})-，R_2為F或Cl，R_{3a}為H，R_{3b}為H，R_{3c}為F，且D_1為-CH_2-。

[請求項41]

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至40中任一項之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

[請求項42]

一種如請求項1至40中任一項之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項41之醫藥組合物之用途，其係用於製備治療患者之癌症之藥劑。

【請求項43】

如請求項42之用途，其中該癌症係選自肺癌、胰臟癌、子宮頸癌、食道癌、子宮內膜癌、卵巢癌、膽管癌及大腸直腸癌。

【請求項44】

如請求項42之用途，其中該癌症為非小細胞肺癌，且其中一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白。

【請求項45】

如請求項42之用途，其中該癌症為大腸直腸癌，且其中一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白。

【請求項46】

如請求項42之用途，其中該癌症為胰臟癌，且其中一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白。

【請求項47】

如請求項42之用途，其中在投與該藥劑之前，該患者患有經測定具有一或多個細胞表現該KRas G12D突變蛋白的癌症。

【請求項48】

如請求項42之用途，其中該癌症為非小細胞肺癌，且其中一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白。

【請求項49】

如請求項42之用途，其中該癌症為大腸直腸癌，且其中一或多個細

胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白質。

【請求項50】

如請求項42之用途，其中該癌症為胰臟癌，且其中一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白。

【請求項51】

如請求項42之用途，其中在投與該藥劑之前，該患者患有經測定具有一或多個細胞表現該等KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白的癌症。

【請求項52】

一種如請求項1至40中任一項之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項41之醫藥組合物之用途，其係用於製備治療患有具有KRas G12D突變癌症之患者之藥劑。

【請求項53】

如請求項52之用途，其中該癌症係選自KRas G12D突變型肺癌、KRas G12D突變型胰臟癌、KRas G12D突變型子宮頸癌、KRas G12D突變型食道癌、KRas G12D突變型子宮內膜癌、KRas G12D突變型卵巢癌、KRas G12D突變型膽管癌及KRas G12D突變型大腸直腸癌。

【請求項54】

如請求項53之用途，其中該癌症為KRas G12D突變型非小細胞肺癌。

【請求項55】

如請求項53之用途，其中該癌症為KRas G12D突變型大腸直腸癌。

【請求項56】

如請求項53之用途，其中該癌症為KRas G12D突變型胰臟癌。

【請求項57】

一種如請求項1至40中任一項之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項41之醫藥組合物之用途，其係用於製備治療患有具有KRas G12C、G12D及/或G12V突變癌症之患者之藥劑。

【請求項58】

如請求項57之用途，其中該癌症係選自KRas G12C、G12D及/或G12V突變型肺癌；KRas G12C、G12D及/或G12V突變型胰臟癌；KRas G12C、G12D及/或G12V突變型子宮頸癌；KRas G12C、G12D及/或G12V突變型食道癌；KRas G12C、G12D及/或G12V突變型子宮內膜癌；KRas G12C、G12D及/或G12V突變型卵巢癌；KRas G12D突變型膽管癌；及KRas G12C、G12D及/或G12V突變型大腸直腸癌。

【請求項59】

如請求項58之用途，其中該癌症為KRas G12C、G12D及/或G12V突變型非小細胞肺癌。

【請求項60】

如請求項58之用途，其中該癌症為KRas G12C、G12D及/或G12V突變型大腸直腸癌。

【請求項61】

如請求項58之用途，其中該癌症為KRas G12C、G12D及/或G12V突變型胰臟癌。

【請求項62】

如請求項42至61中任一項之用途，其中該藥劑進一步包含以下之一

或多者或與以下一或多者併用：PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、CDK4/CDK6抑制劑、EGFR抑制劑、ERK抑制劑、奧洛拉A (Aurora A)抑制劑、SHP2抑制劑、鉑劑，及培美曲塞(pemetrexed)。

【請求項63】

一種如請求項1至40中任一項之化合物或其異構物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項41之醫藥組合物之用途，其係用於製備治療癌症之藥劑，其中該藥劑係與以下一或多者同時、分開或依序組合用於治療癌症：PD-1或PD-L1抑制劑、CDK4/CDK6抑制劑、EGFR抑制劑、ERK抑制劑、奧洛拉A抑制劑、SHP2抑制劑、鉑劑及培美曲塞。

【發明說明書】

【中文發明名稱】

KRAS抑制劑

【英文發明名稱】

KRAS INHIBITORS

【技術領域】

【0001】本發明係有關作為KRAS抑制劑之化合物。

【先前技術】

【0002】MAPK/ERK傳訊路徑將細胞外刺激轉送至細胞核，由此調節不同細胞反應，包括細胞增殖、分化及細胞凋亡。KRas蛋白為MAPK/ERK傳訊路徑之引發劑，且充當負責誘導細胞分裂之開關。在其非活性狀態下，KRas結合鳥苷二磷酸(GDP)，有效地發送負訊號以抑制細胞分裂。回應於細胞外訊號，KRas經異位活化，從而允許核苷酸由GDP轉換成鳥苷三磷酸(GTP)。在其GTP結合活性狀態下，KRas募集且活化傳播生長因子誘導之傳訊所需的蛋白質，以及其他細胞傳訊受體。由KRas-GTP募集的蛋白質之實例為c-Raf及PI3-激酶。作為GTP酶之KRas將結合GTP轉化回GDP，由此使其自身返回至非活性狀態，且再次傳播訊號以抑制細胞分裂。KRas功能獲得型突變展現GTP結合程度增加及使GTP轉化成GDP之能力降低。結果為促進癌細胞生長之MAPK/ERK訊號增加。密碼子12處之KRas的誤義突變為最常見突變且顯著削弱GTP酶活性。

【0003】已在大致30%之人類癌症中鑑別出致癌KRas突變，且已證實該等突變會活化多個下游傳訊路徑。儘管KRas突變普遍存在，但其為

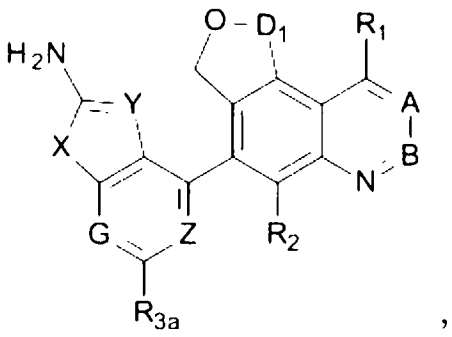
一種困難的治療目標。(Cox, A.D. *Drugging the Undruggable RAS: Mission Possible?* Nat. Rev. Drug Disc. 2014, 13, 828-851；Pylayeva-Gupta, y等人*RAS Oncogenes: Weaving a Tumorigenic Web.* Nat. Rev. Cancer 2011, 11, 761-774)。

【0004】迄今為止，研究聚焦於KRas G12C突變抑制劑(例如WO2019/099524、WO2020/081282、WO2020/101736、WO2020/146613及WO2021/118877揭示KRas G12C抑制劑)，而WO2021/041671揭示KRas G12D之小分子抑制劑，且WO2017/011920揭示KRas G12C、G12D及G12V之小分子抑制劑。

【0005】仍需要提供替代的小分子KRas抑制劑。特別地，需要提供適用於治療癌症之較有效的可經口遞送之KRas抑制劑。更特別地，需要提供特異性抑制KRas GTP活性之小分子抑制劑。亦需要提供在相同或降低之KRas抑制活性下展現更高功效的小分子KRas抑制劑。此外，需要提供展現更好的藥物動力學/藥效學特性之KRas抑制劑。此外，需要提供更有效的KRas抑制劑，其在不良作用或非所需作用降低或最小化之情況下展現出增強的功效。此外，需要提供相對於KRas野生型，對KRas G12D突變體展現選擇性抑制偏好之更強效的KRas抑制劑。此外，亦需要提供相對於HRAS或NRAS，對KRas G12C、G12D及/或G12V突變體展現選擇性抑制偏好之更強效的KRas抑制劑。本發明藉由提供新穎KRas抑制劑解決此等需要中之一或多者。

【發明內容】

【0006】本文提供式I化合物：



，

式I

其醫藥學上可接受之鹽，及其醫藥組合物。在式I中，

A為-C(H)-或-N-；

B為-C(R_4)-或-N-；

D_1為-CH_2-、-CH_2CH_2-或-CH(CH_2CN)-；

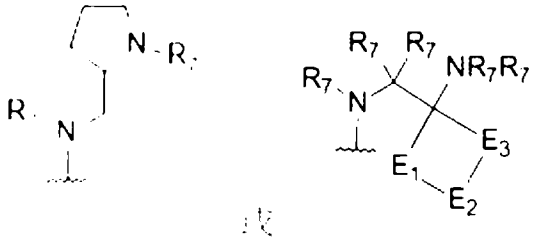
X為-O-或-S-；

Y為-C(CN)-或-N-；

Z為-C(R_{3c})-或-N-；

G為-C(R_{3b})-或-N-；

R_1為H、羥基、甲氧基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}雜烷基、吖呾、N-連接之哌咿、哌啶、味啉，或選自以下之式的基團：



，

其中該C_{1-4}烷基、C_{2-4}雜烷基、吖呾、哌啶或N-連接之哌咿視情況經胺基、羥基、甲基、三氘甲基、甲氧基、氧雜環丁烷或C_{1-3}烷基中之一或多者取代，其中該C_{1-3}烷基視情況經一或多個鹵素、羥基、甲基、羥甲基、甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、-O-三氘甲基、環丙基、氧雜環丁烷、吡唑、咪唑、胺基、-$CONR_7R_7$、-O-$(CH_2)_p$-OC_{1-3}烷基、-O-

$(CH_2)_p$-OH或-O-CO-C_{1-3}烷基取代，其中該哌啶或該N-連接之哌啡視情況由C_{1-3}烷基橋聯，且其中該環丙基、咪唑或吡唑各自視情況經羥基或經一或多個羥基取代之C_{1-3}烷基取代；

E_1為-$(CR_7R_7-)_n$，E_2為-CR_7R_7-、-NR_7-或-O-，且E_3為-$(CR_7R_7-)_m$，其中m + n為1、2、3或4；

p為1、2或3；

R_2為H、鹵素或甲基；

R_{3a}、R_{3b}及R_{3c}各自獨立地為H、甲基或鹵素；

R_4為H、甲基、-CH_2-OH、-O-R_5-R_6、-O-R_6或視情況經NR_7R_7取代之吖咀，其中R_5為-CH_2-、-$CH(CH_3)$-或-CH_2-CH_2-，其中R_6為H、C_{1-3}烷基、C_{2-3}雜烷基、C_{3-6}環烷基、C_{4-6}雜環烷基、2-側氧基-1,3-二氫苯并咪唑、咪唑或吡唑，其中該C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視情況經一或多個側氧基、鹵素、羥基、甲氧基、二氟甲氧基、NR_7R_7、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烯基、-CN或-CO-CH_2OH取代，其中該C_{1-4}烷基視情況經一或多個鹵素、羥基、甲氧基或NR_7R_7取代，其中該C_{3-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視情況與該C_{1-4}烷基稠合形成雙環，或該C_{3-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視情況與C_{1-3}烷基橋聯且其中若R_4為H，則R_1不為H；及

各R_7獨立地為H或C_{1-3}烷基。

【0007】 本文亦提供使用式I-VIII (包括Ia-VIIa)之化合物、其醫藥學上可接受之鹽及其醫藥組合物治療癌症之方法，尤其用於治療肺癌、胰臟癌、子宮頸癌、食道癌、子宮內膜癌、卵巢癌、膽管癌及大腸直腸癌。該等方法包括向有需要之患者投與治療有效量之式I-VIII (包括Ia-VIIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

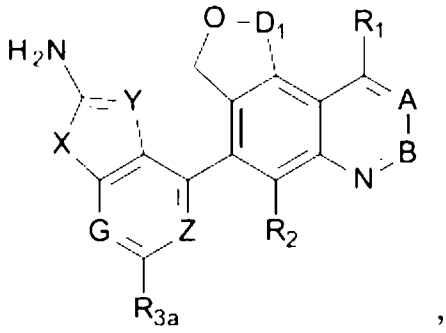
【0008】 本文進一步提供式I-VIII (包括Ia-VIIa)之化合物及其醫藥學上可接受之鹽，其用於療法。本文另外提供式I-VIII (包括Ia-VIIa)之化合物及其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療癌症，尤其用於治療肺癌、胰臟癌、子宮頸癌、食道癌、子宮內膜癌、卵巢癌、膽管癌及大腸直腸癌。本文亦另外提供一種式I-VIII (包括Ia-VIIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療癌症之藥劑，尤其用於治療肺癌、胰臟癌、子宮頸癌、食道癌、子宮內膜癌、卵巢癌、膽管癌及大腸直腸癌。

【實施方式】

【0009】 本申請案根據35 U.S.C. §119(e)主張2022年3月25日申請之美國臨時申請案第63/323,607號、2022年9月15日申請之第63/406,906號及2022年12月7日申請之第63/386,404號之權益，其揭示內容以引用之方式併入本文中。

【0010】 本文描述KRas功能獲得型突變G12D之新穎抑制劑。此等新化合物可解決上文提及之在治療諸如以下之癌症方面對功能獲得型突變體中之KRas GTP活性之抑制劑的需要：肺癌、大腸直腸癌、胰臟癌、膀胱癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、卵巢癌、膽管癌或食道癌。一些此等新KRas G12D突變體抑制劑化合物相對於野生型KRas對KRas G12D突變體(及可能其他突變體類型，諸如G12C或G12V)具有選擇性。另外，一些此等新KRas G12D突變體抑制劑化合物為非選擇性的，且抑制野生型KRas及KRas G12D突變體(及可能其他突變體類型，諸如G12C或G12V)兩者。此外，一些此等新KRas化合物為非選擇性的，且抑制野生型KRas以及Kras G12C、G12D及/或G12V突變體兩者。

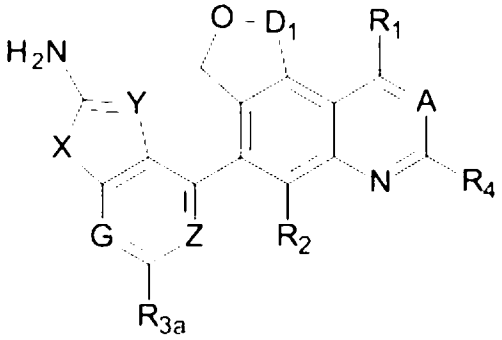
【0011】 本發明提供一種式I化合物：



式I

其中A、B、D_1、X、Y、Z、G、R_1、R_2及R_{3a}如上文所定義；或其醫藥學上可接受之鹽。

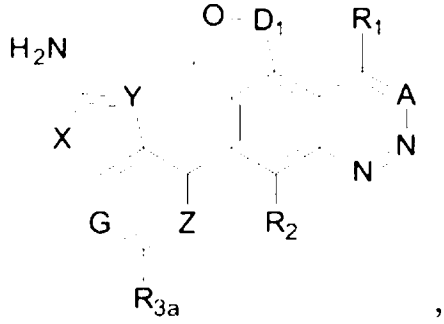
【0012】 在一實施例中，提供一種式II化合物：



式II

其中R_1、R_2、R_{3a}、R_4、A、D_1、X、Y、Z及G如上文所定義；或其醫藥學上可接受之鹽。

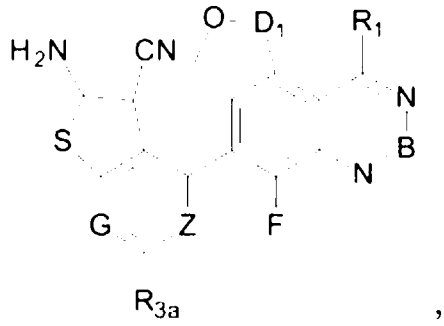
【0013】 在一實施例中，提供一種式III化合物：



式III

其中R_1、R_2、R_{3a}、A、D_1、X、Y、Z及G如上文所定義；或其醫藥學上可接受之鹽。

【0014】 在一實施例中，提供一種式IV化合物：

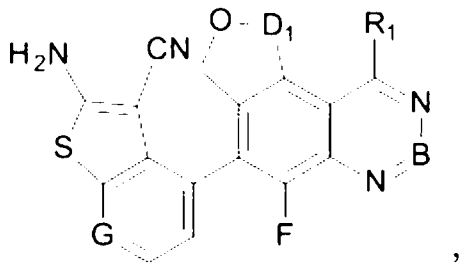


，

式IV

其中R_1、R_{3a}、B、D_1、Z及G如上文所定義；或其醫藥學上可接受之鹽。

【0015】 在一實施例中，提供一種式V化合物：

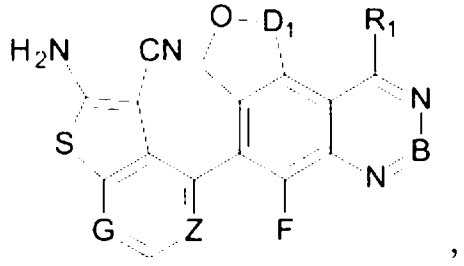


，

式V

其中R_1、B、D_1及G如上文所定義；或其醫藥學上可接受之鹽。

【0016】 在一實施例中，提供一種式VI化合物：

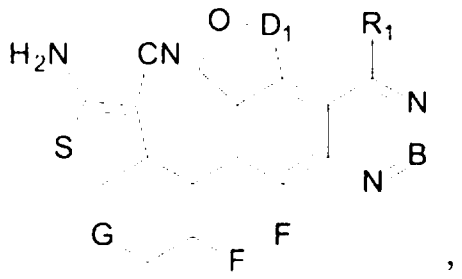


，

式VI

其中R_1、B、D_1、Z及G如上文所定義；或其醫藥學上可接受之鹽。

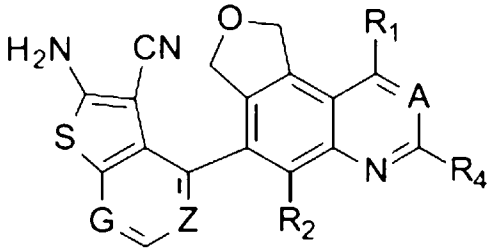
【0017】 在一實施例中，提供一種式VII化合物：



式VII

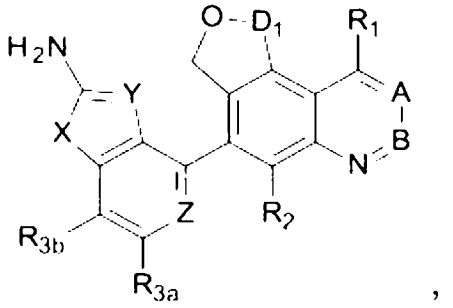
其中R_1、B、D_1及G如上文所定義；或其醫藥學上可接受之鹽。

【0018】 在一實施例中，提供一種式VIII化合物：



其中R_1、R_2、R_4、A、Z及G如上文所定義；或其醫藥學上可接受之鹽。

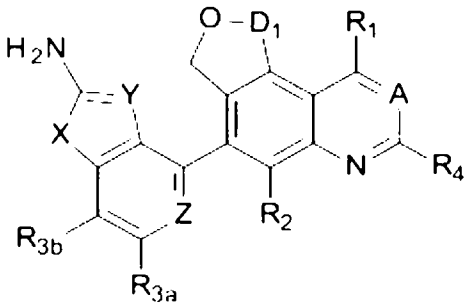
【0019】 本發明提供一種式Ia化合物：



式Ia

其中A、B、D_1、X、Y、Z、R_1、R_2、R_{3a}及R_{3b}如上文所定義；或其醫藥學上可接受之鹽。

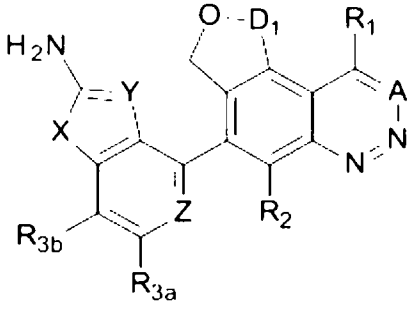
【0020】 在一實施例中，提供一種式IIa化合物：



式IIa

其中R_1、R_2、R_{3a}、R_{3b}、R_4、A、D_1、X、Y及Z如上文所定義；或其醫藥學上可接受之鹽。

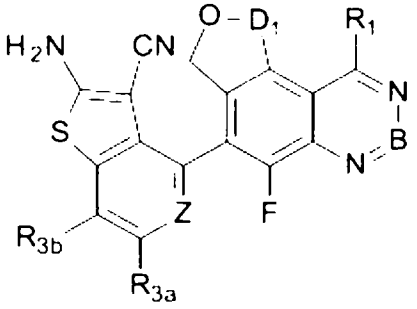
【0021】 在一實施例中，提供一種式IIIa化合物：



式IIIa

其中R_1、R_2、R_{3a}、R_{3b}、A、D_1、X、Y及Z如上文所定義；或其醫藥學上可接受之鹽。

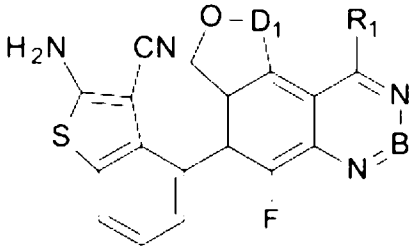
【0022】 在一實施例中，提供一種式IVa化合物：



式IVa

其中R_1、R_{3a}、R_{3b}、B、D_1及Z如上文所定義；或其醫藥學上可接受之鹽。

【0023】 在一實施例中，提供一種式Va化合物：

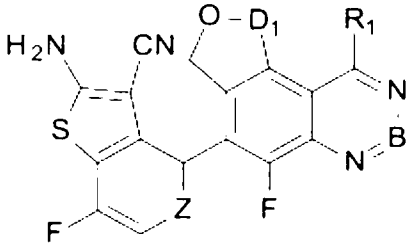


，

式Va

其中R_1、B及D_1如上文所定義；或其醫藥學上可接受之鹽。

【0024】 在一實施例中，提供一種式VIa化合物：

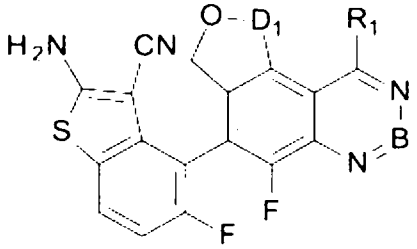


，

式VIa

其中R_1、B、D_1及Z如上文所定義；或其醫藥學上可接受之鹽。

【0025】 在一實施例中，提供一種式VIIa化合物：



，

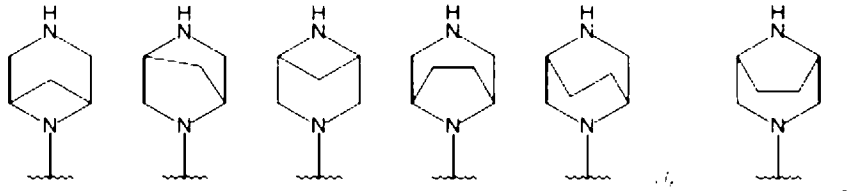
式VIIa

其中R_1、B及D_1如上文所定義；或其醫藥學上可接受之鹽。

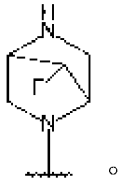
【0026】 如本文所用，術語鹵素意謂氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。如本文所用，術語烷基意謂具有一個至指定碳原子數之飽和直鏈或分支鏈單價烴基，例如「C_{1-4}烷基」或「C_{1-3}烷基」。烷基之實例包括但不限於甲基、乙基、丙基、1-丙基、異丙基、丁基及異丁基。如本文所

用，術語環烷基意謂含有指定碳原子數之飽和環狀單價烴基，例如「C_{4-6}環烷基」。如本文所用，術語雜烷基意謂含有指定原子數(包括碳原子及一或多個雜原子兩者)之飽和直鏈或分支鏈單價烴基，例如「C_{2-3}雜烷基」及「C_{2-4}雜烷基」。舉例而言，C_4雜烷基意謂含有至少一個碳原子及至少一個雜原子之飽和直鏈或分支鏈單價烴基，其中碳及雜原子之總數總計達4個原子。如本文所用，術語雜環烷基意謂含有指定原子數(包括碳原子及一或多個雜原子兩者)之飽和環狀雜烷基，例如「C_{4-6}雜環烷基」。雜原子之實例包括但不限於氮及氧。

【0027】 對於R_1，N-連接之哌啡(或哌啶)視情況由C_{1-3}烷基橋聯。如本文所用，關於R_1基團之術語「橋聯」意謂R_1基團為C_{1-3}烷基與N-連接之哌啡環之兩個不相鄰原子連接的雙環。橋聯的N-連接之哌啡環基團之實例包括但不限於：



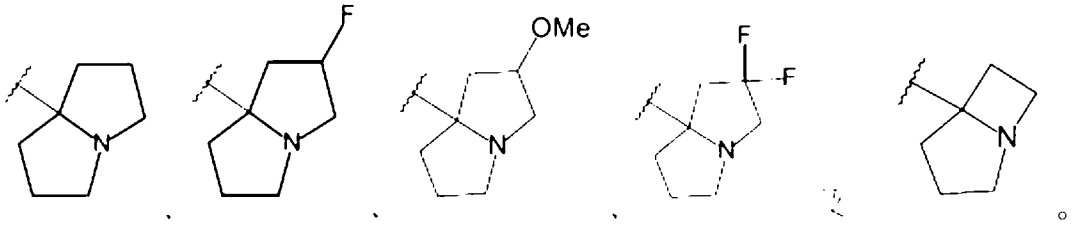
【0028】 當充當橋聯基團時，C_{1-3}烷基可視情況如所定義經取代，例如經鹵素(如氟)取代，諸如：



【0029】 在R_1中，N-連接之哌啡基團未指定經由碳或氮鍵合且可為二者中之一者。類似地，R_1之C_{2-4}雜烷基或N-連接之哌啡基團上之視情況選用之取代可在碳或雜原子上。

【0030】 對於R_6而言，C_{4-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視情況與C_{1-4}烷基

稠合形成雙環。如本文所用，關於R_7基團之術語「稠合」意謂R_6基團為C_{1-4}烷基與C_{4-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基環之兩個相鄰原子連接的雙環。稠合的R_6基團之實例包括：



【0031】 在R_6中，C_{4-6}雜環烷基未指定經由碳或氮鍵合且可為二者中之一者。類似地，R_6 C_{4-6}雜環烷基上之取代可在碳或雜原子上。

【0032】 在式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，A為 -C(H)- 或 -N- ； B 為 -C(R_4)- 或 -N- ； D_1 為 -CH_2- 、 -CH_2CH_2- 或 -CH(CH_2CN)- ；X為-O-或-S- ；Y為-C(CN)-或-N- ；Z為-C(R_{3c})-或-N- ；R_1為H、C_{1-4} 烷基、C_{1-4}雜烷基或N-連接之哌啡，其中C_{1-4}烷基、C_{1-4}雜烷基或N-連接之哌啡視情況經胺基、羥基、甲基、氧雜環丁烷及C_{1-3}烷基中之一或多者取代，其中C_{1-3}烷基視情況經一或多個鹵素、羥基、甲基、羥甲基、甲氧基、環丙基、氧雜環丁烷或胺基取代，且其中N-連接之哌啡視情況由C_{1-3}烷基橋聯；R_2為H、鹵素或甲基；R_{3a}、R_{3b}及R_{3c}各自獨立地為H或鹵素；及R_4為H、甲基、-CH_2-OH、-O-R_5-R_6或-O-R_6，其中R_5為-CH_2-、-CH(CH_3)-或-CH_2-CH_2-，其中R_6為H、C_{1-3}烷基、C_{2-3}雜環烷基、C_{4-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基，其中C_{1-3}烷基、C_{4-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視情況經一或多個鹵素、羥基、甲氧基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烯基取代，其中C_{1-4}烷基視情況經一或多個鹵素或羥基取代，其中C_{4-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視情況與C_{1-4}烷基稠合形成雙環，且其中若R_4為H，則R_1不為H。

【0033】 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa或VIII之化合物或其醫藥學

上可接受之鹽之一實施例中，A為-N-。

【0034】 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa或VIII之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，A為-C(H)-。

【0035】 在式I、Ia、IV、Iva、V、Va、VI、Via、VII或VIIa之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，B為-N-。

【0036】 在式I、Ia、IV、Iva、V、Va、VI、Via、VII或VIIa之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，B為-CH-。

【0037】 在式I、Ia、IV、Iva、V、Va、VI、Via、VII或VIIa之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，B為-C(R_4)-。

【0038】 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、Iva、V、Va、VI、Via、VII或VIIa之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，D_1為-CH_2-。

【0039】 在式I、Ia、II、IIa、III或IIIa之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，X為-S-。

【0040】 在式I、Ia、II、IIa、III或IIIa之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，Y為-C(CN)-。

【0041】 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV或Iva中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，Z為-C(R_{3c})-。

【0042】 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV或IVa中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，Z為-N-。

【0043】 在式I、II、III、IV、V或VII中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，G為-C(R_{3b})-。

【0044】 在式I、II、III、IV、V或VII中之任一者之化合物或其醫

藥學上可接受之鹽之一實施例中，G為-N-。

【0045】 在式I、II、III、IV或VII中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，G為-N-，且Z為-C(R_{3c})-。

【0046】 在式I、II、III、IV、V或VII中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，G為-C(R_{3b})-。

【0047】 在式I、II、III、IV或VII中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，G為-C(R_{3b})-，且Z為-N-。

【0048】 在式I、II、III或IV中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_{3b}為F。

【0049】 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_1為H。

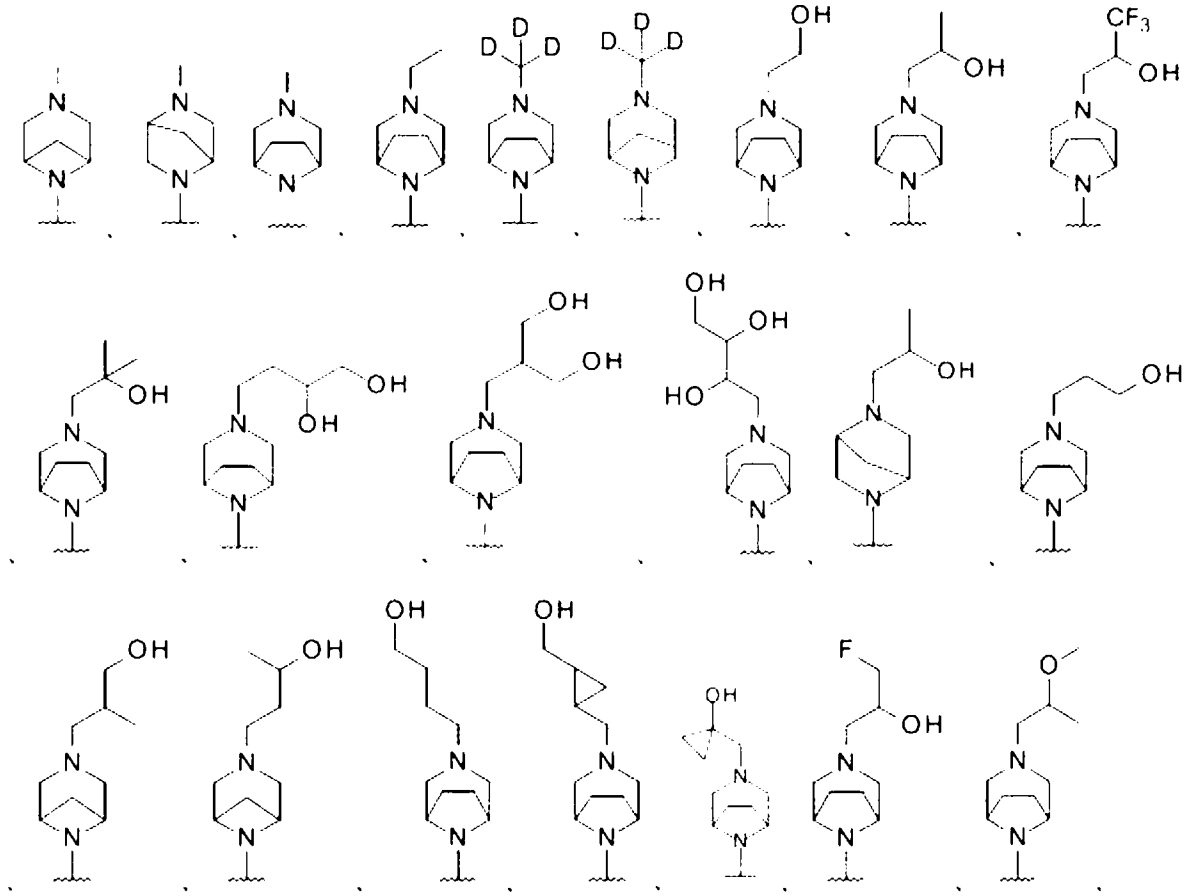
【0050】 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_1為N-連接之哌啉，其可如上文所定義視情況經取代。

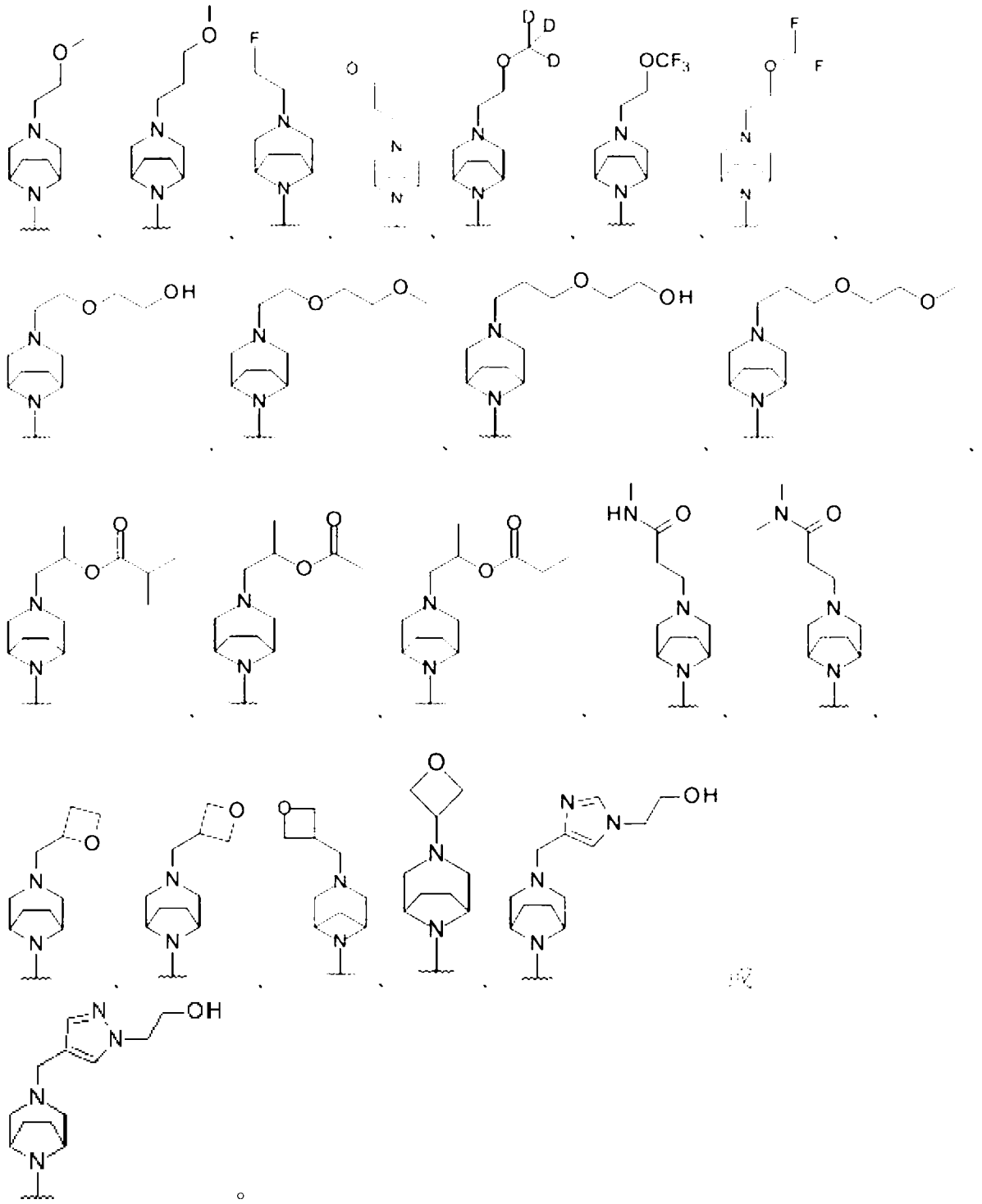
【0051】 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_1為由C_{1-3}烷基橋聯之視情況經取代之N-連接之哌啉。

【0052】 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_1為經甲基、三氘甲基或C_{1-3}烷基中之一或多者取代之N-連接之哌啉，其中該C_{1-3}烷基視情況經一或多個鹵素、羥基、甲基、羥甲基、甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、-O-三氘甲基、環丙基、氧雜環丁

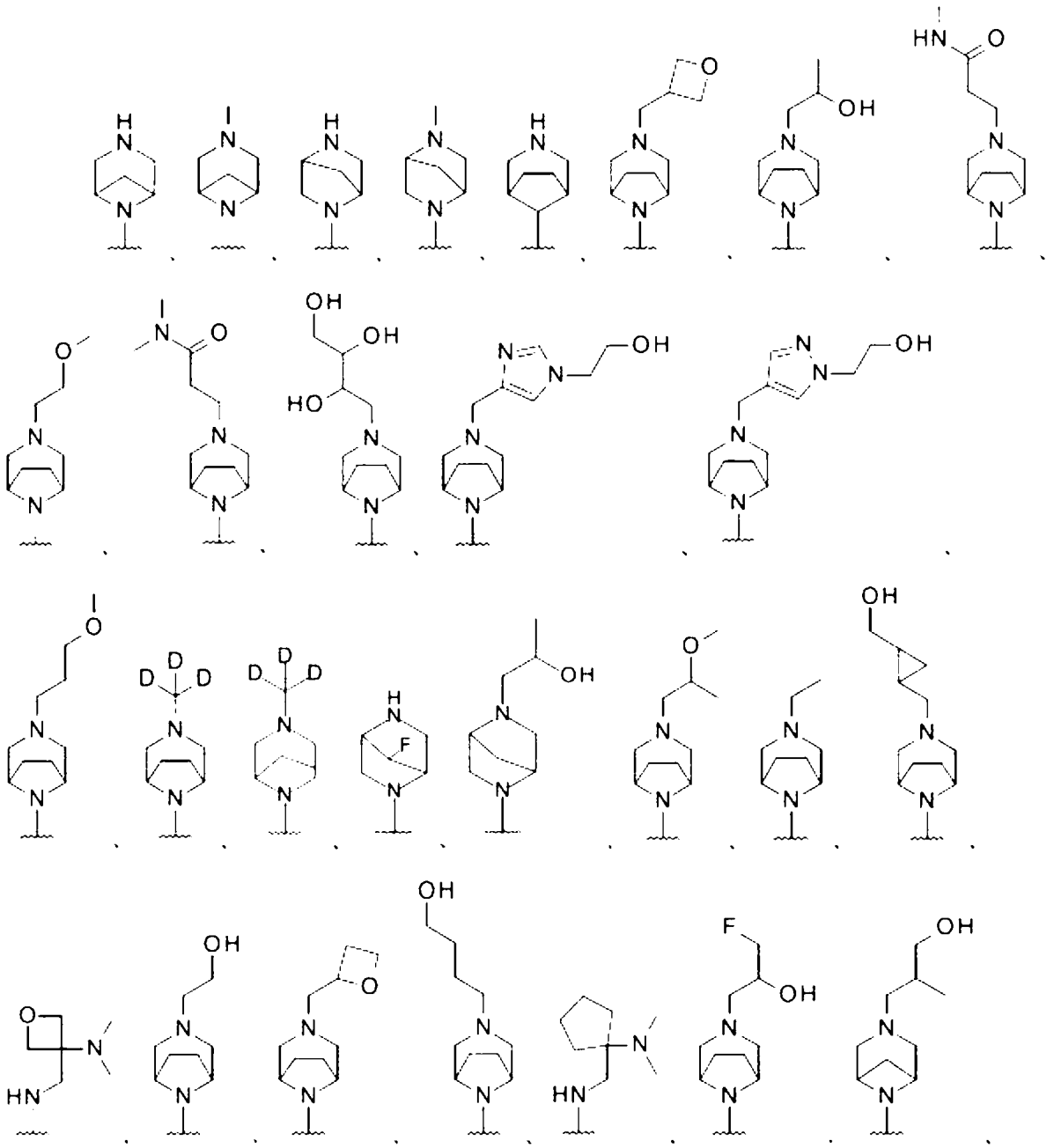
烷、吡唑、咪唑、-CONR$_7$R$_7$、-O-(CH$_2$)$_p$-OC$_{1-3}$烷基、-O-(CH$_2$)$_p$-OH或-O-CO-C$_{1-3}$烷基取代，且其中該環丙基、咪唑或吡唑各自視情況經羥基或經一或多個羥基取代之C$_{1-3}$烷基取代，且其中該N-連接之哌啉由C$_{1-3}$烷基橋聯；或其醫藥學上可接受之鹽。

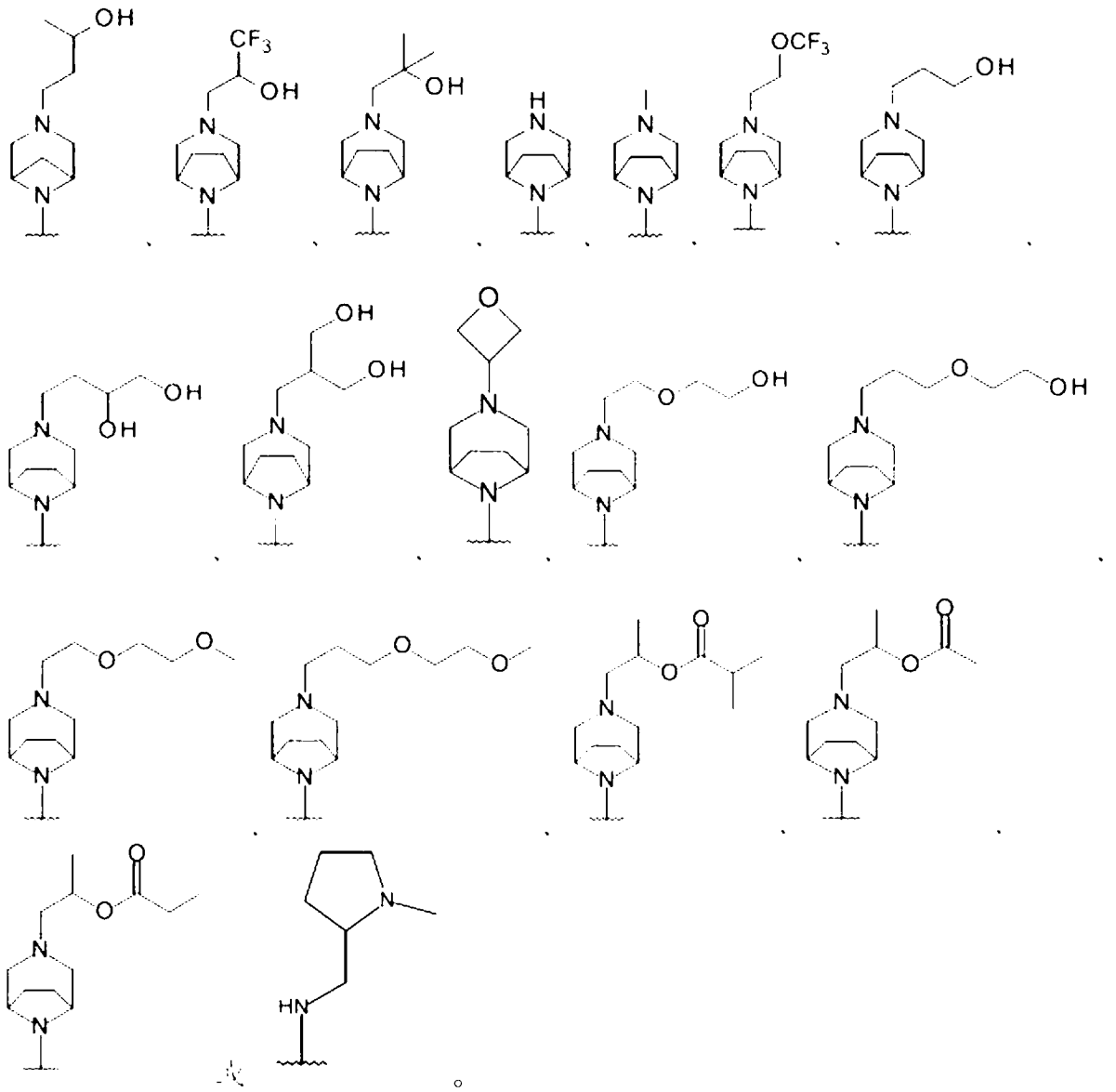
【0053】 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R$_1$選自



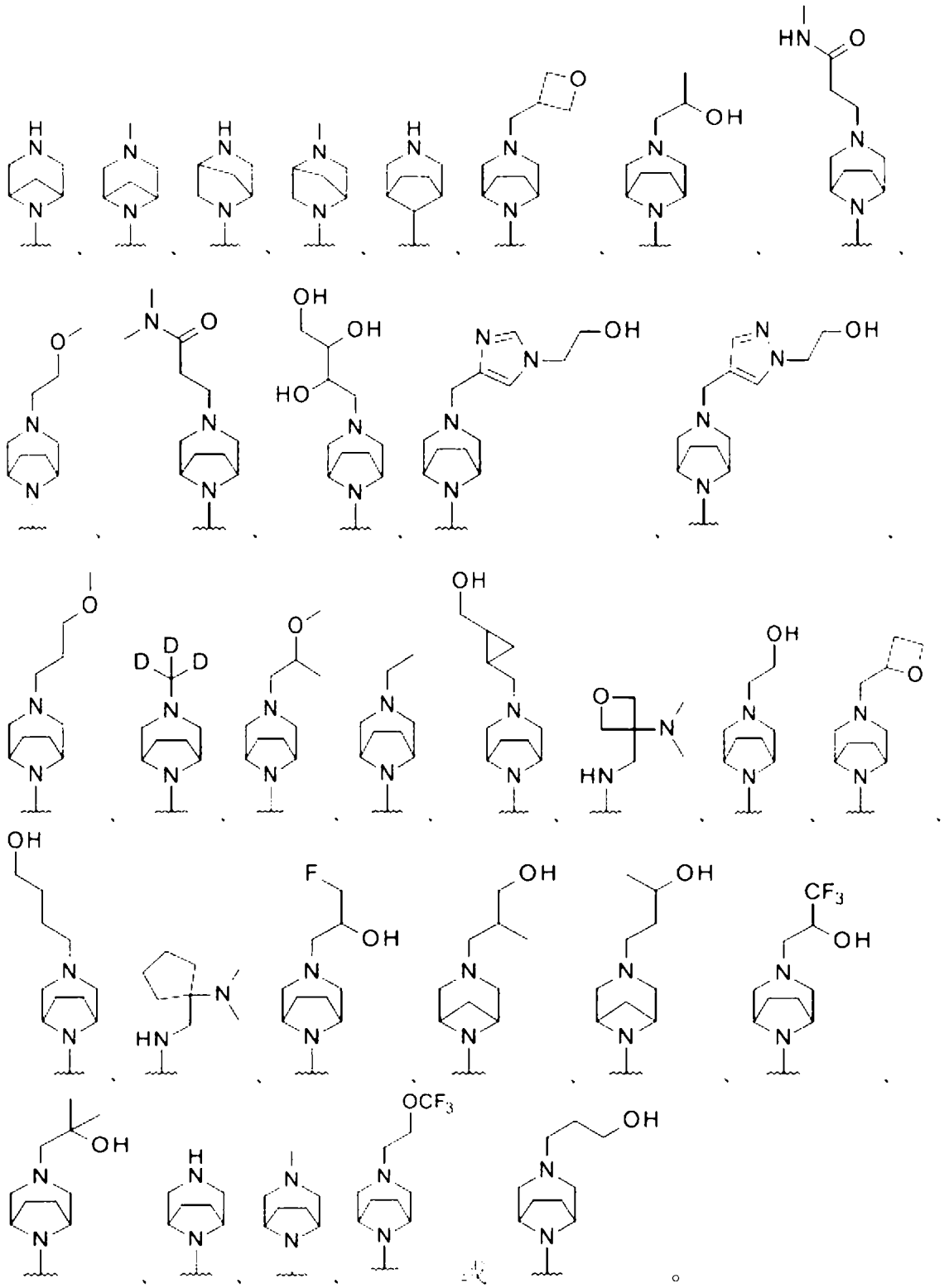


【0054】在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_1為H、甲氧基、-CH_2-CH_2-NH_2或下式之基團：

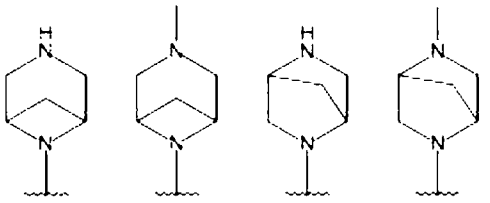




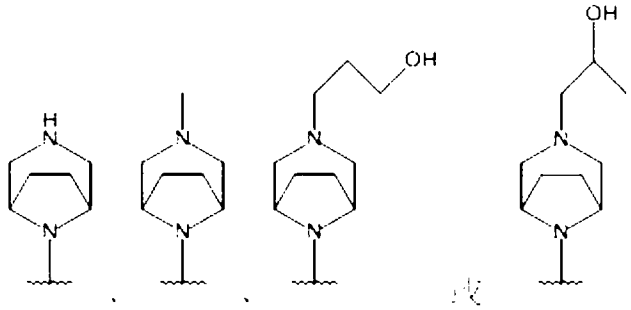
【0055】在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_1為



【0056】在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_1為

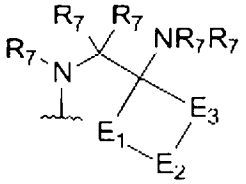


、 、 、 、



、 、 、 。

【0057】 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_1為H、甲氧基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}雜烷基、N-連接之哌啉、哌啶或下式之基團



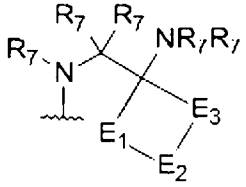
，

其中該C_{1-4}烷基、C_{2-4}雜烷基、哌啶或N-連接之哌啉視情況經胺基、羥基、甲基、三氘甲基、氧雜環丁烷或C_{1-3}烷基中之一或多者取代，其中該C_{1-3}烷基視情況經一或多個鹵素、羥基、甲基、羥甲基、甲氧基、三氟甲氧基、環丙基、氧雜環丁烷、吡唑、咪唑、胺基、-$CONR_7R_7$取代，其中該哌啶或該N-連接之哌啉視情況由C_{1-3}烷基橋聯，且其中該環丙基、咪唑或吡唑各自視情況經一或多個羥基取代之C_{1-3}烷基取代。

【0058】 在式I、Ia、II、IIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_4為H、甲基、-CH_2-OH、-O-R_5-R_6或-O-R_6，其中R_5為-CH_2-、 -$CH_2(CH_3)$-或-CH_2-

CH_2-，其中R_6為H、C_{1-3}烷基、C_{2-3}雜環烷基、C_{4-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基，其中C_{1-3}烷基、C_{4-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視情況經一或多個鹵素、羥基、甲氧基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烯基取代，其中C_{1-4}烷基視情況經一或多個鹵素或羥基取代，其中C_{4-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視情況與C_{1-4}烷基稠合形成雙環，且其中若R_4為H，則R_1不為H。

【0059】在式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_{3a}、R_{3b}及R_{3c}各自獨立地為H或鹵素；及R_1為H、甲氧基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}雜烷基、N-連接之哌啉、哌啶或下式之基團

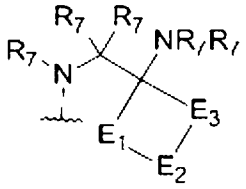


，

其中C_{1-4}烷基、C_{2-4}雜烷基、哌啶或N-連接之哌啉視情況經胺基、羥基、甲基、三氘甲基、氧雜環丁烷或C_{1-3}烷基中之一或多者取代，其中C_{1-3}烷基視情況經一或多個鹵素、羥基、甲基、羥甲基、甲氧基、三氟甲氧基、環丙基、氧雜環丁烷、吡唑、咪唑、胺基、-$CONR_7R_7$、-O-$(CH_2)_p$-OC_{1-3}烷基、-O-$(CH_2)_p$-OH或-O-CO-C_{1-3}烷基取代，其中哌啶或N-連接之哌啉視情況由C_{1-3}烷基橋聯，且其中環丙基、咪唑或吡唑各自為視情況經一或多個羥基取代之C_{1-3}烷基取代；及R_4為H、甲基、-CH_2-OH、-O-R_5-R_6、-O-R_6或視情況經NR_7R_7取代之吖咀，其中R_5為-CH_2-、-$CH(CH_3)$-或-CH_2-CH_2-，其中R_6為H、C_{1-3}烷基、C_{2-3}雜烷基、C_{3-6}環烷基、C_{4-6}雜環烷基或2-側氧基-1,3-二氫苯并咪唑，其中C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視情況經一或多個鹵素、羥基、甲氧基、NR_7R_7、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烯基取代，其中C_{1-4}烷基視情況經一或多個鹵素或羥基取代，其中C_{3-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視情況與C_{1-4}烷基稠合形成雙環，或C_{3-6}環烷基或C_{4-6}雜環

烷基視情況與C_{1-3}烷基橋聯，且其中若R_4為H，則R_1不為H；或其醫藥學上可接受之鹽。

【0060】在式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_{3a}、R_{3b}及R_{3c}各自獨立地為H或鹵素；及R_1為H、甲氧基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}雜烷基、N-連接之哌啡、哌啶或下式之基團



，

其中C_{1-4}烷基、C_{2-4}雜烷基、哌啶或N-連接之哌啡視情況經胺基、羥基、甲基、三氘甲基、氧雜環丁烷或C_{1-3}烷基中之一或多者取代，其中C_{1-3}烷基視情況經一或多個鹵素、羥基、甲基、羥甲基、甲氧基、三氟甲氧基、環丙基、氧雜環丁烷、吡唑、咪唑、胺基或-$CONR_7R_7$取代，其中哌啶或N-連接之哌啡視情況由C_{1-3}烷基橋聯，且其中環丙基、咪唑或吡唑各自視情況經一或多個羥基取代之C_{1-3}烷基取代；及R_4為H、甲基、-CH_2-OH、-O-R_5-R_6、-O-R_6或視情況經NR_7R_7取代之吖咀，其中R_5為-CH_2-、-$CH(CH_3)$-或-CH_2-CH_2-，其中R_6為H、C_{1-3}烷基、C_{2-3}雜烷基、C_{3-6}環烷基、C_{4-6}雜環烷基或2-側氧基-1,3-二氫苯并咪唑，其中C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視情況經一或多個鹵素、羥基、甲氧基、NR_7R_7、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烯基取代，其中C_{1-4}烷基視情況經一或多個鹵素或羥基取代，其中C_{3-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視情況與C_{1-4}烷基稠合形成雙環，或C_{3-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視情況與C_{1-3}烷基橋聯，且其中若R_4為H，則R_1不為H；或其醫藥學上可接受之鹽。

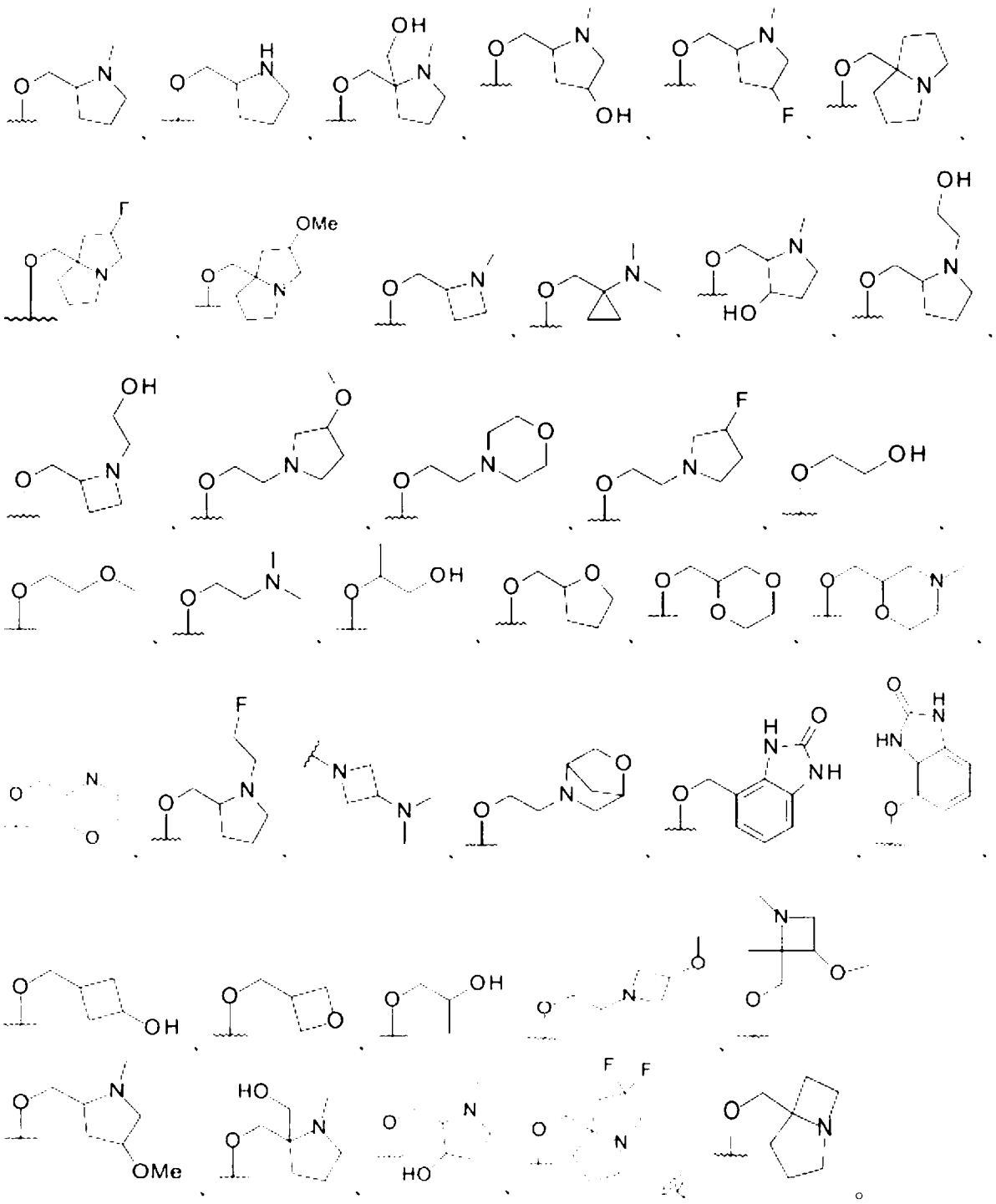
【0061】在式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_{3a}、R_{3b}及R_{3c}各自獨立地為H或鹵素；R_1為H、C_{1-4}烷基、C_{2-4}雜烷基或

N-連接之哌啉，其中C_{1-4}烷基、C_{2-4}雜烷基或N-連接之哌啉視情況經胺基、羥基、甲基、氧雜環丁烷或C_{1-3}烷基中之一或多者取代，其中C_{1-3}烷基視情況經一或多個鹵素、羥基、甲基、羥甲基、甲氧基、環丙基、氧雜環丁烷或胺基取代，且其中N-連接之哌啉視情況由C_{1-3}烷基橋聯；及R_4為H、甲基、$-CH_2-OH$、$-O-R_5-R_6$或$-O-R_6$，其中R_5為$-CH_2-$、$-CH_2(CH_3)-$或$-CH_2-CH_2-$，其中R_6為H、C_{1-3}烷基、C_{2-3}雜烷基、C_{4-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基，其中C_{1-3}烷基、C_{4-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視情況經一或多個鹵素、羥基、甲氧基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烯基取代，其中C_{1-4}烷基視情況經一或多個鹵素或羥基取代，其中C_{4-6}環烷基或C_{4-6}雜環烷基視情況與C_{1-4}烷基稠合形成雙環，且其中若R_4為H，則R_1不為H；或其醫藥學上可接受之鹽。

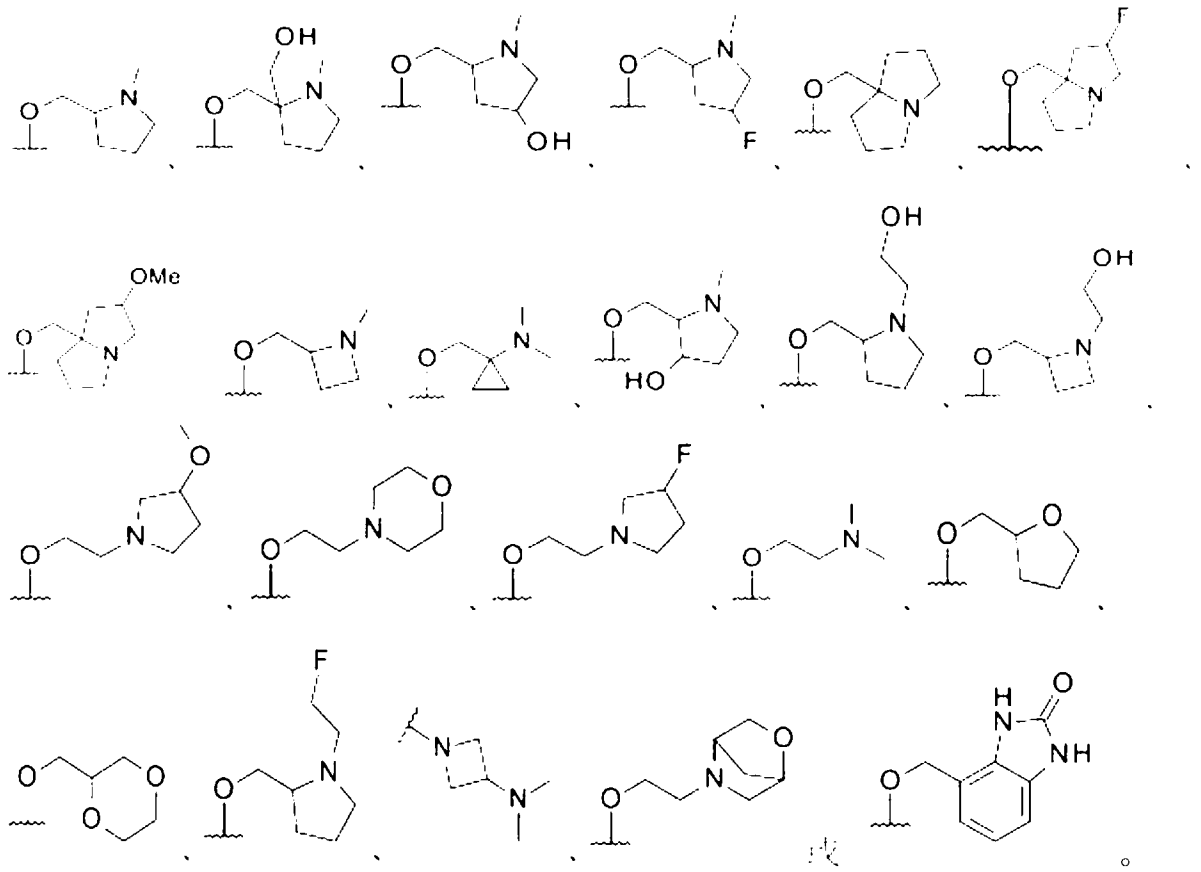
【0062】 在式I、Ia、II、IIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_4為$-O-CH_2-R_6$。

【0063】 在式II、IIa、IV或IVa之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_6為吖呾、吡咯啶、哌啶、氧雜環丁烷、四氫呋喃、味啉、環丁烷或1,4-二噁烷。

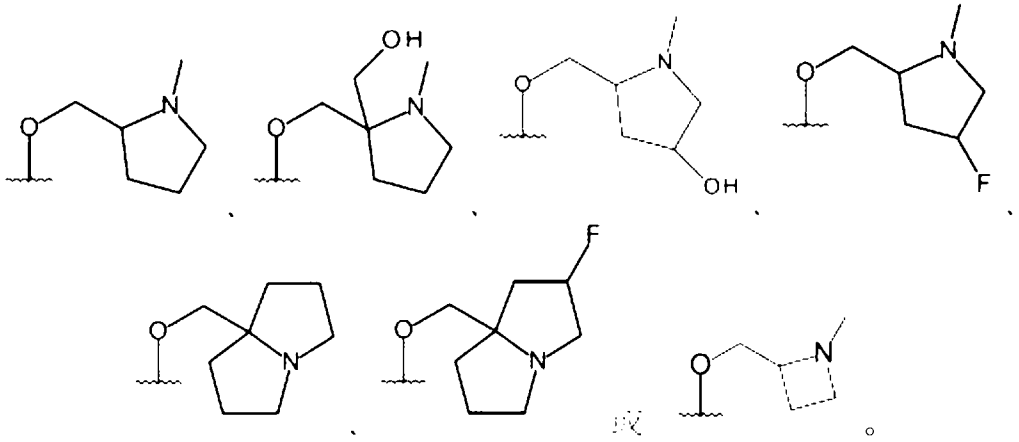
【0064】 在式I、Ia、II、IIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_4為甲基、甲氧基、$-CH_2-OH$或下式之基團



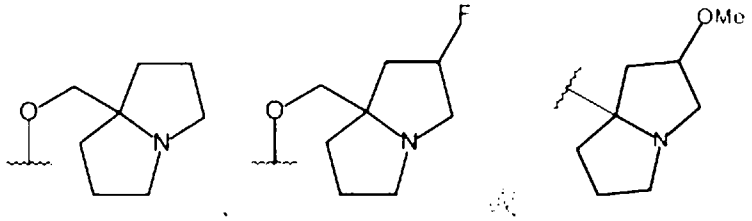
【0065】在式I、Ia、II、IIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_4為



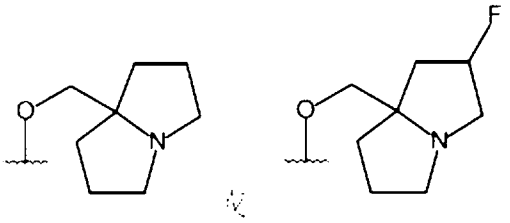
【0066】 在式I、Ia、II、IIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_4為



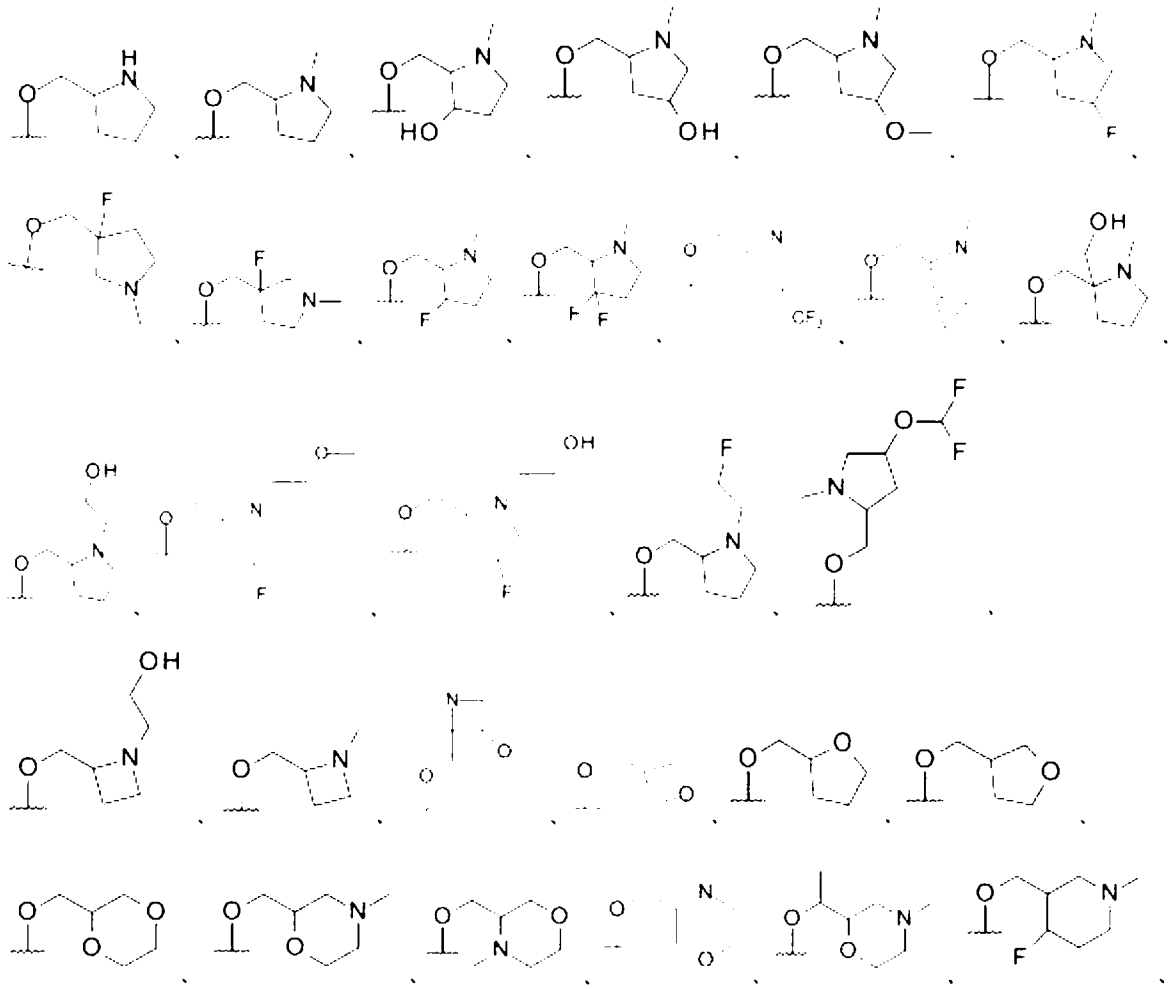
【0067】 在式I、Ia、II、IIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_4為

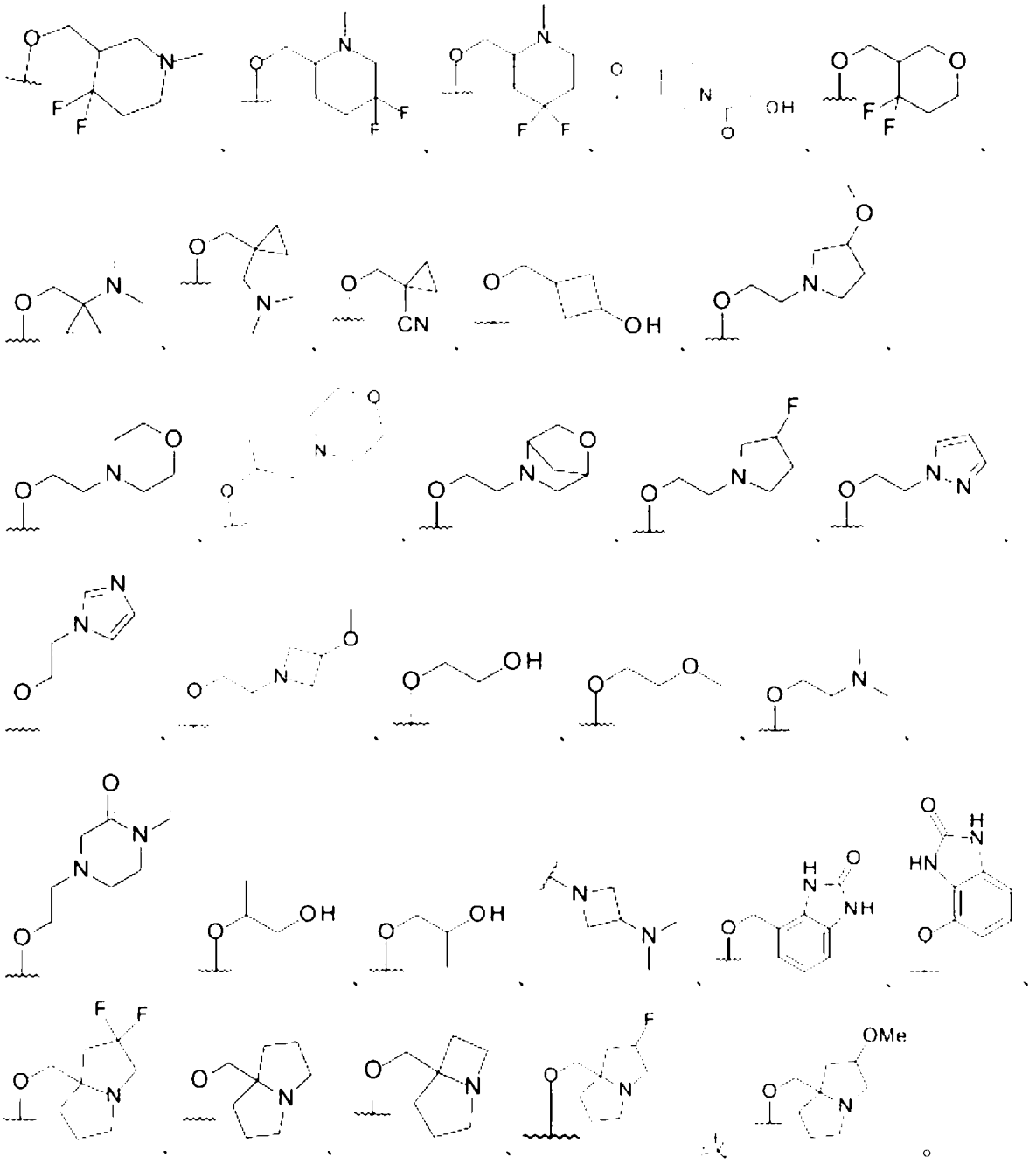


【0068】 在式I、Ia、II、IIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_4為



【0069】 在式I、Ia、II、IIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_4選自





【0070】 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa或VIII之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_2為F或Cl。

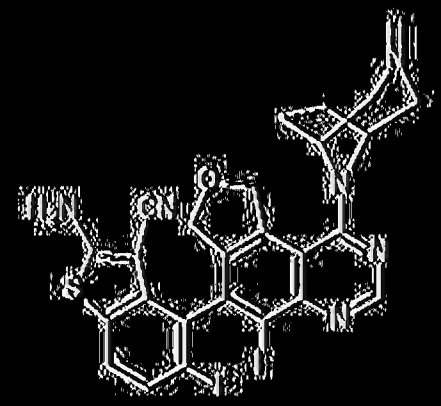
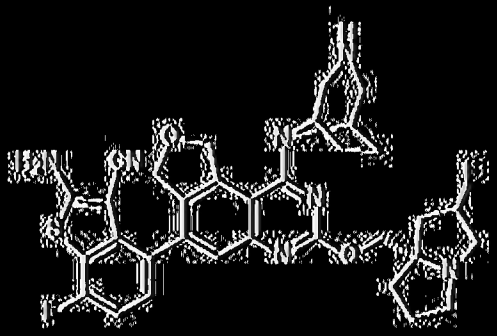
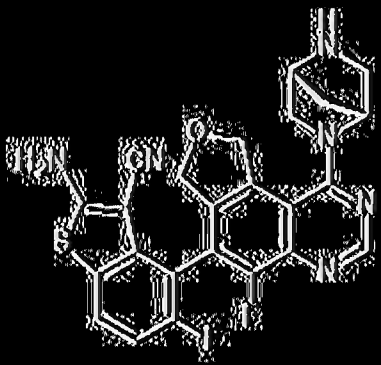
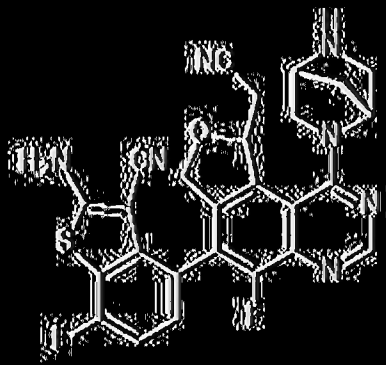
【0071】 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV或IVa之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_{3b}及R_{3c}各自獨立地為H或F。

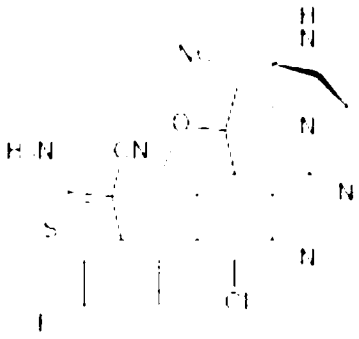
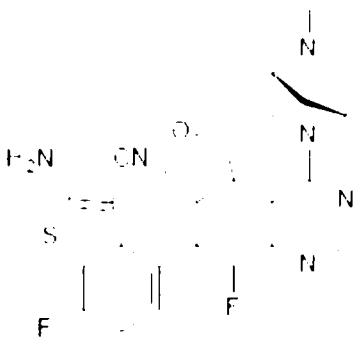
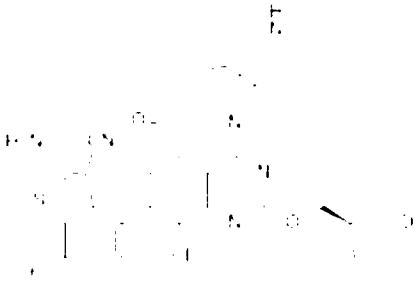
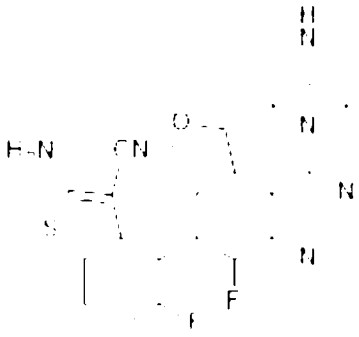
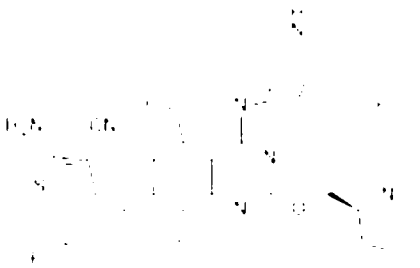
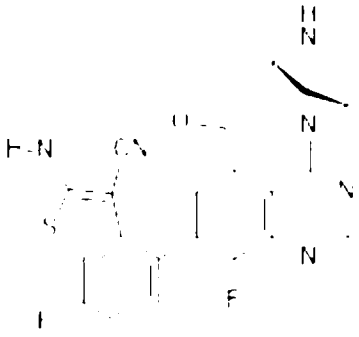
【0072】 在式I、Ia、II或IIa之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，X為S，Y為-C(CN)-，R_2為F或Cl，R_{3a}為H，R_{3b}為H，R_{3c}為F，且D_1為-CH_2-。

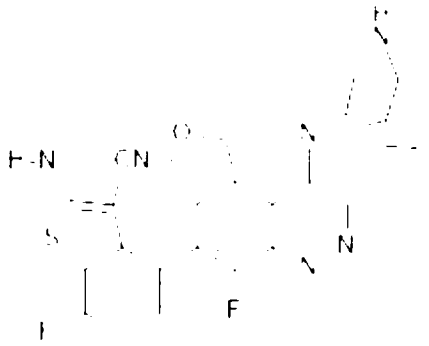
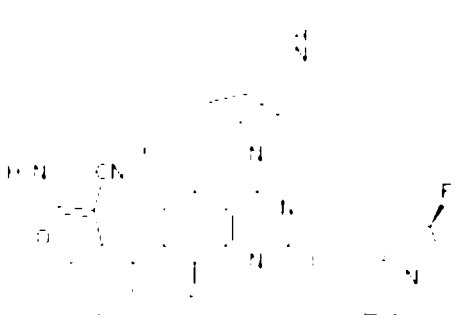
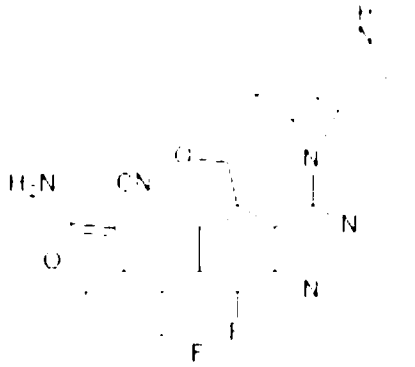
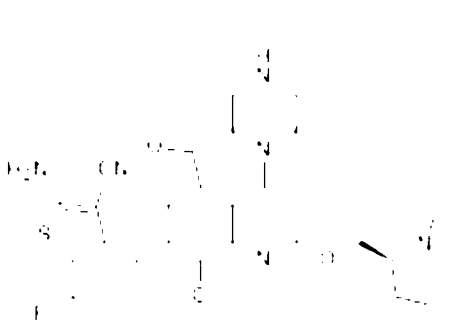
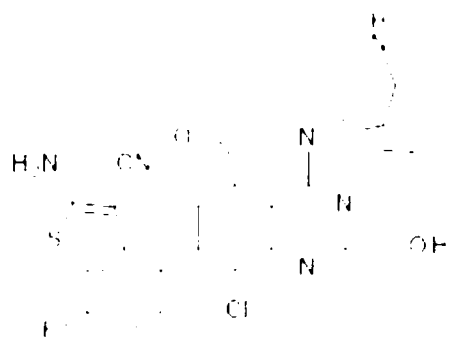
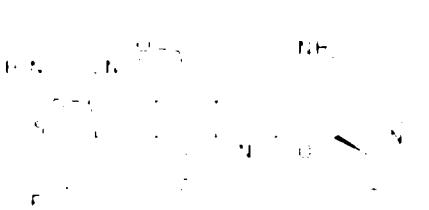
[0073] 在式I-VIII (包括Ia-VIIa)之化合物之上述實施例中，化學圖式以平面顯示，無對掌性資訊。此等化合物通常具有多個對掌性中心，且預期以具有對掌性中心之各種組合之各種形式存在。另外，此等化合物具有可存在且包括於本文中之各種鏡像異構物、非鏡像異構物及滯轉異構物。

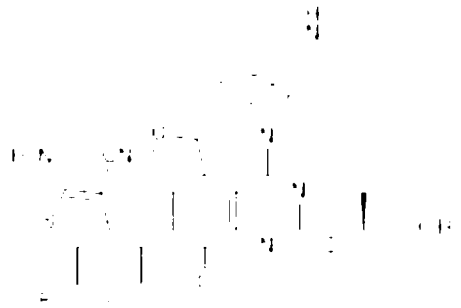
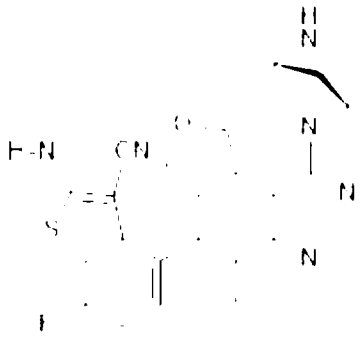
[0074] 本文所描述之化合物之實例包括表A之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

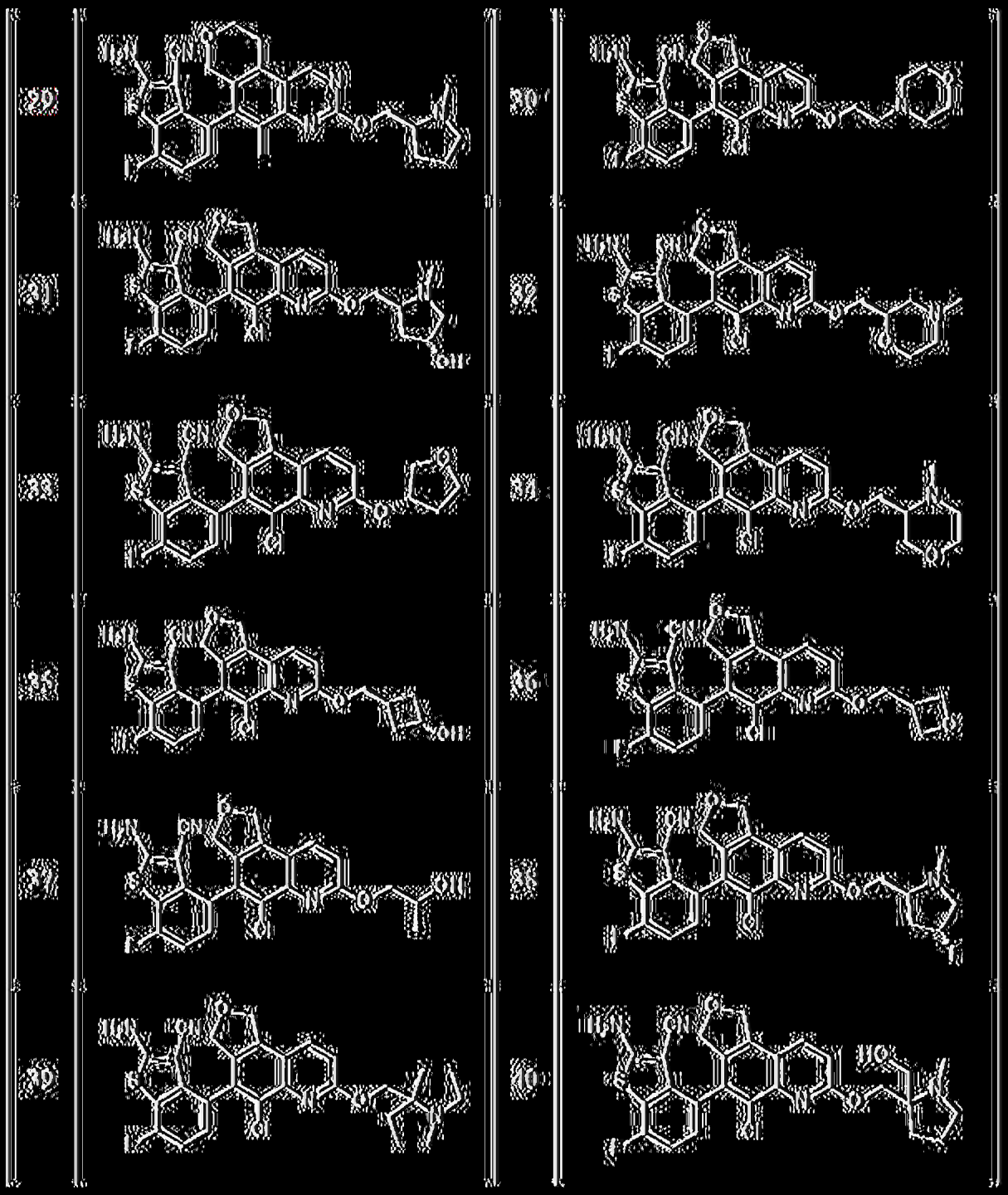
表A：實例化合物

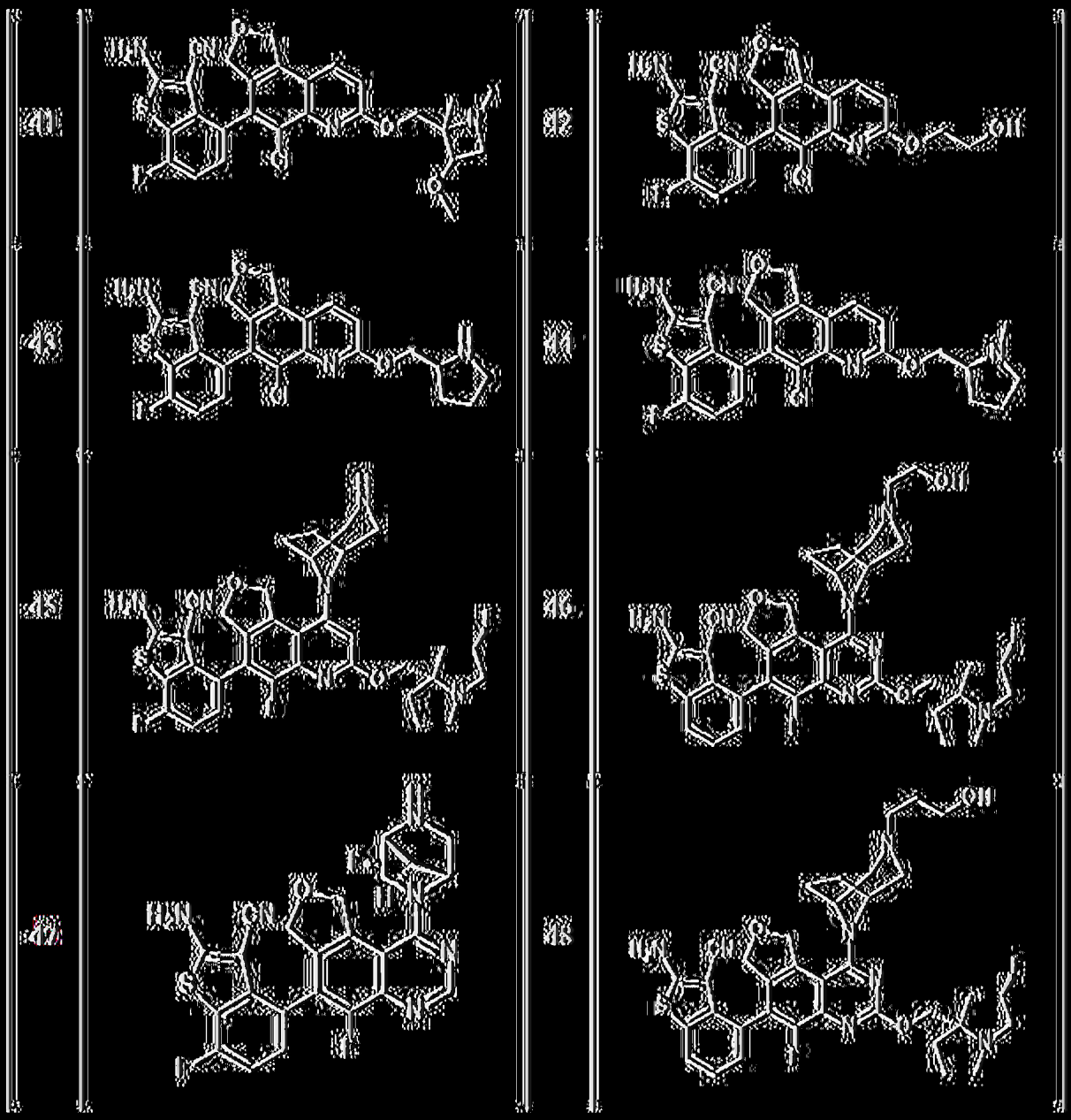
實例編號	化合物	實例編號	化合物
1		2	
3		4	

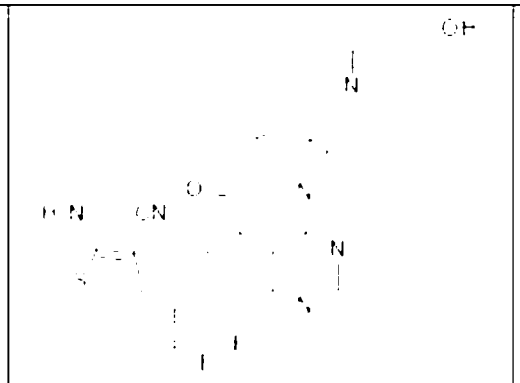
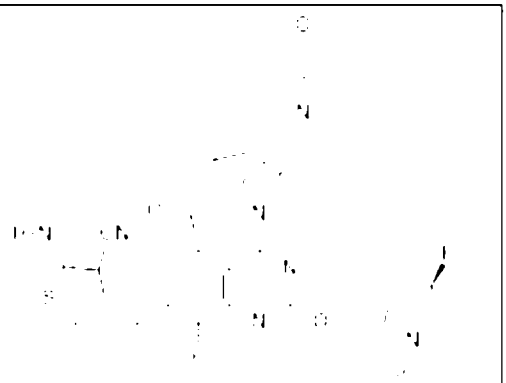
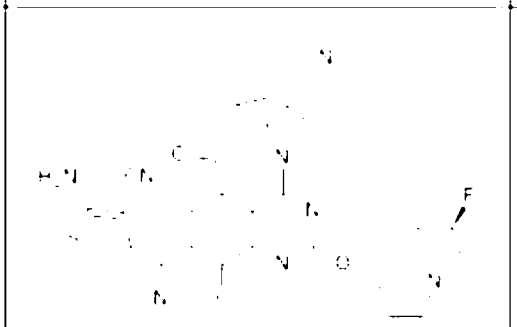
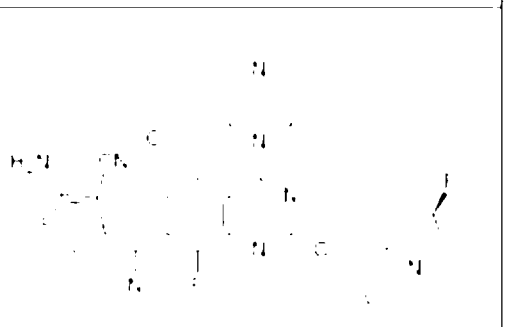
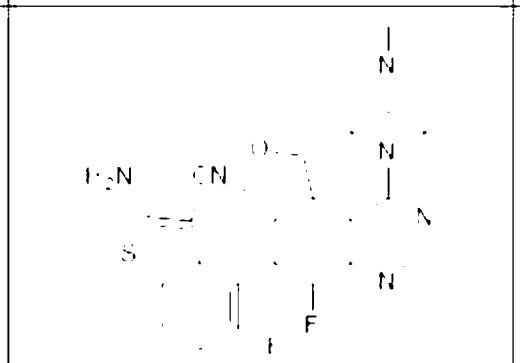
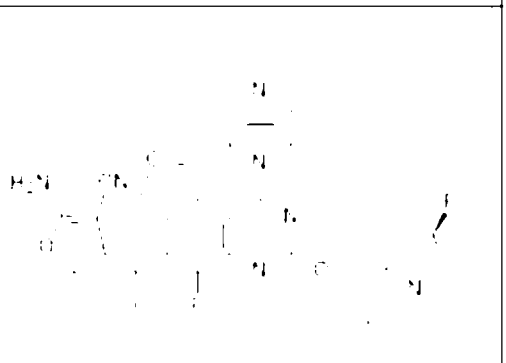
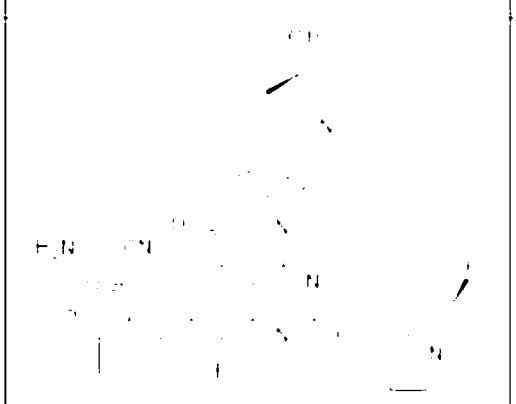
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	

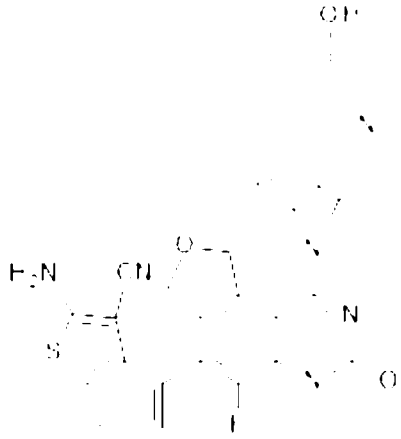
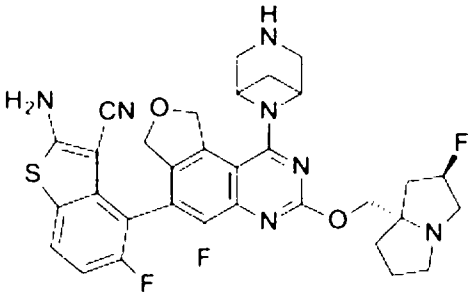
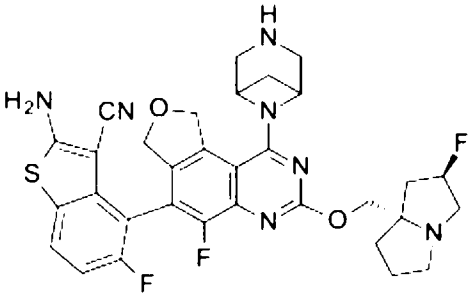
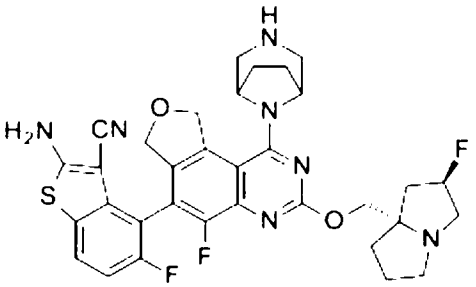
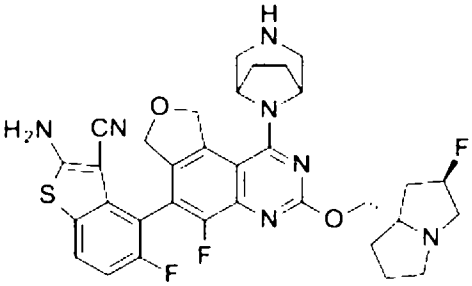
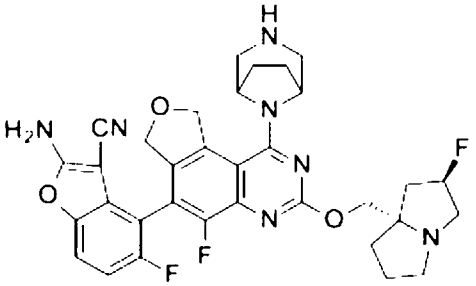
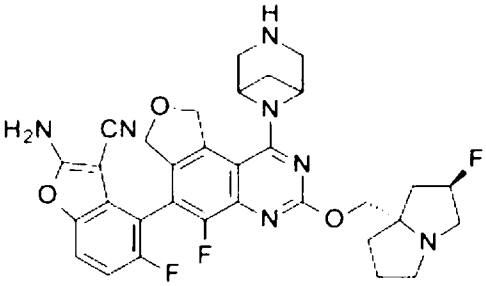
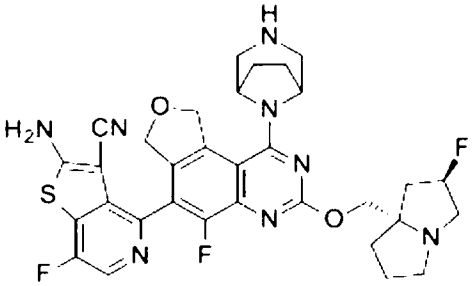
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	

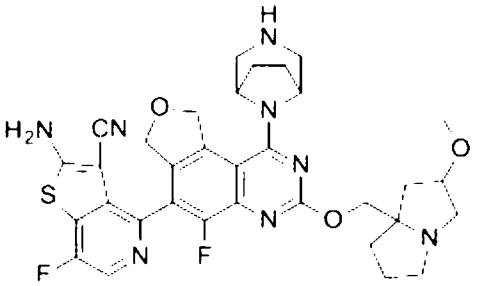
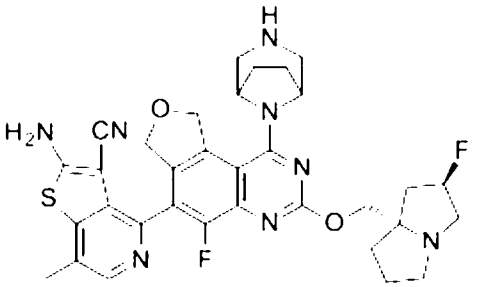
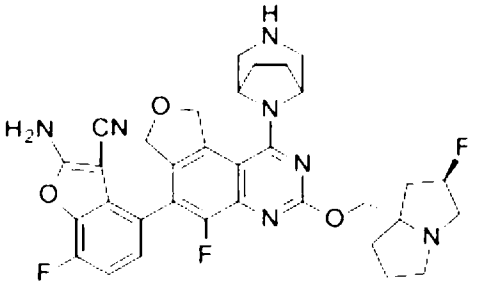
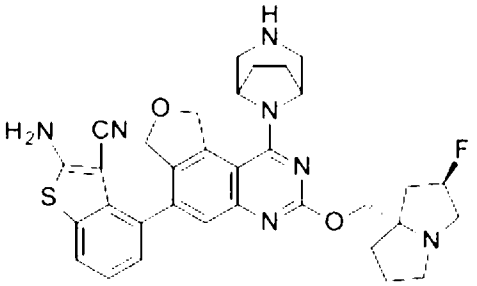
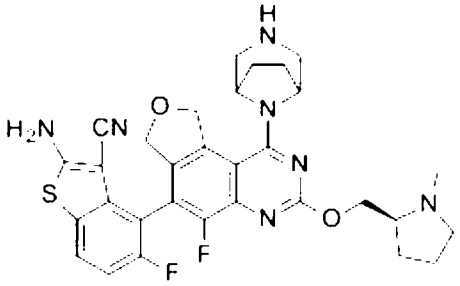
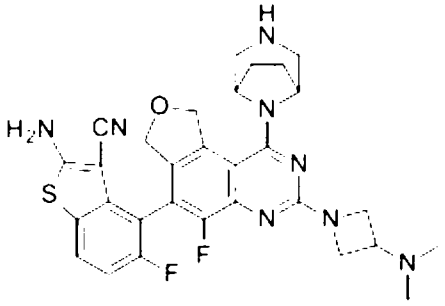
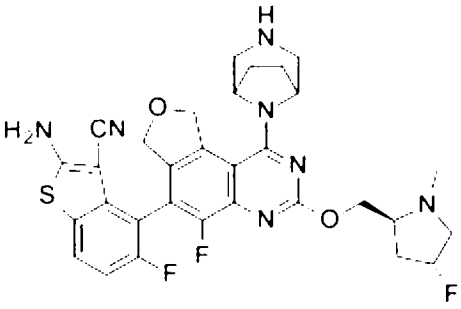
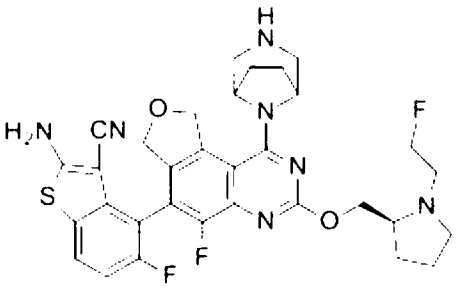
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	

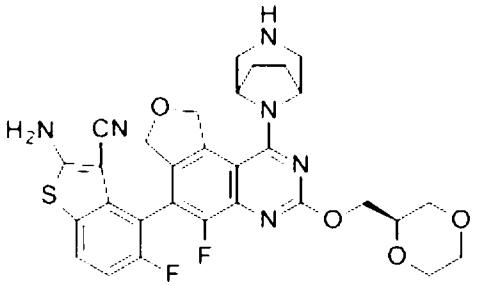
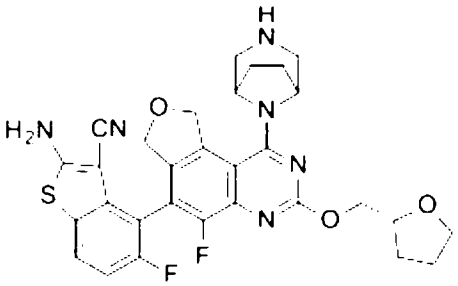
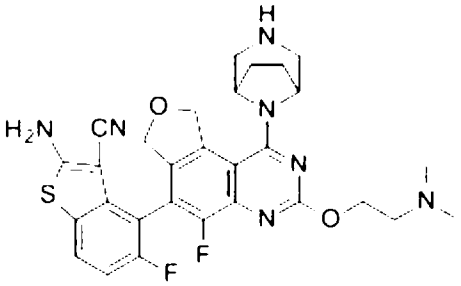
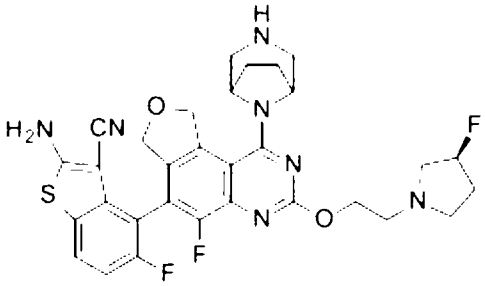
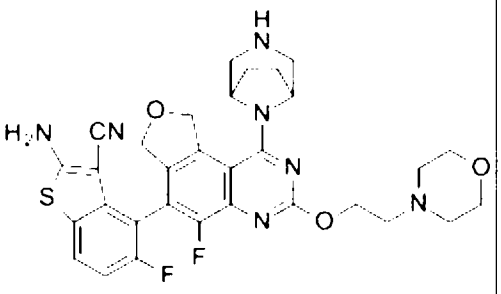
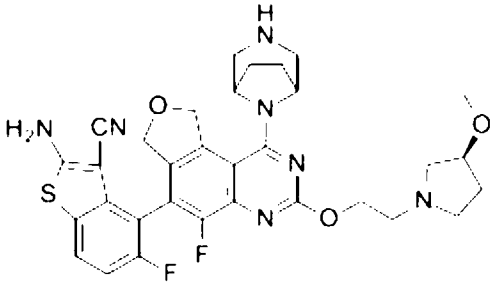
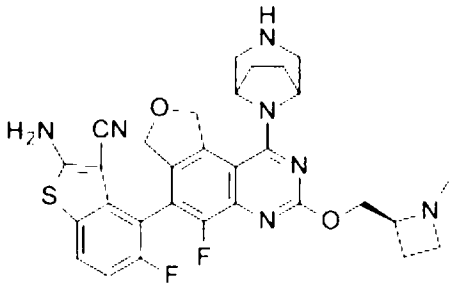
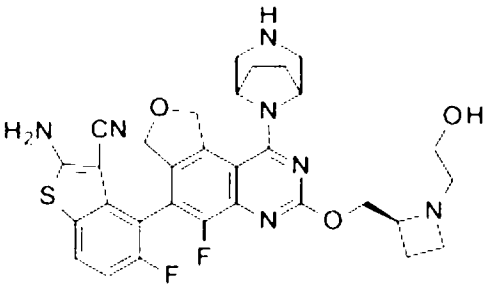


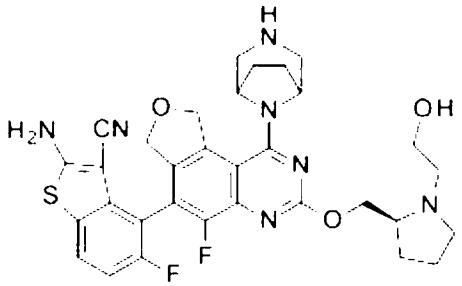
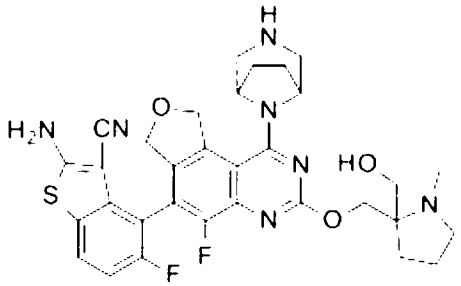
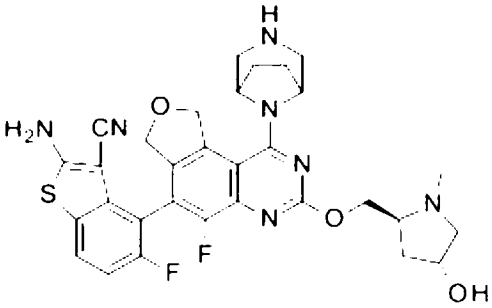
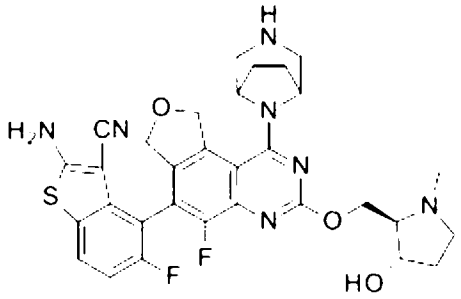
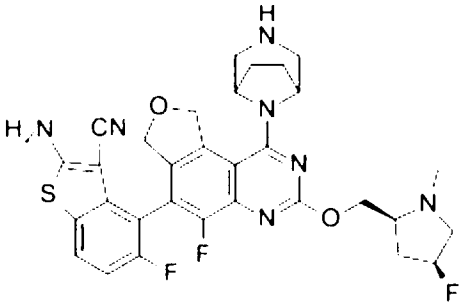
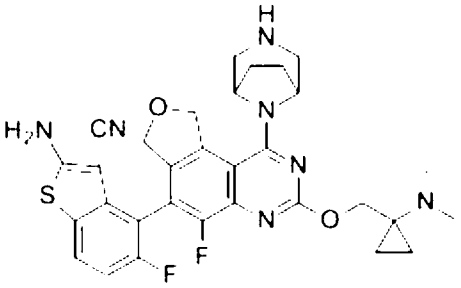
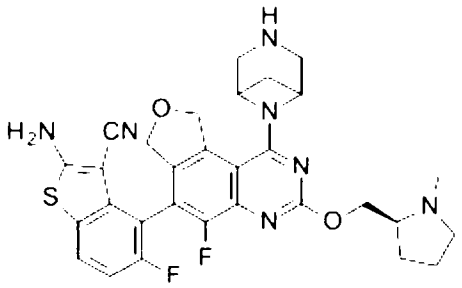
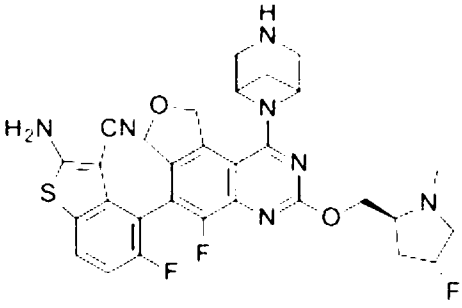


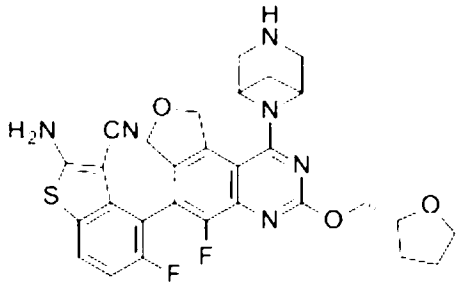
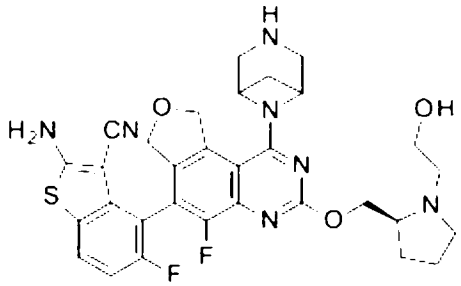
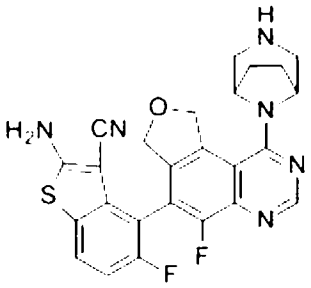
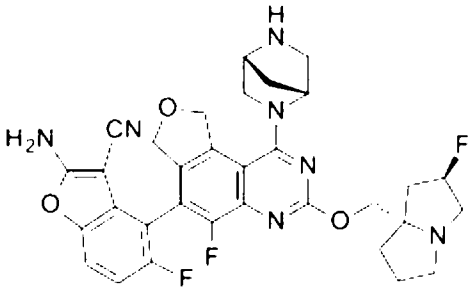
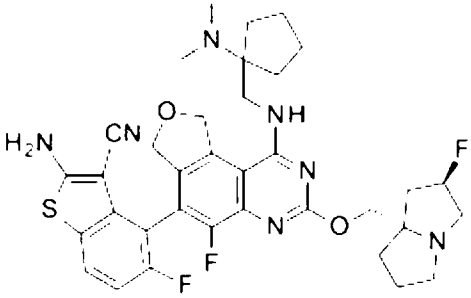
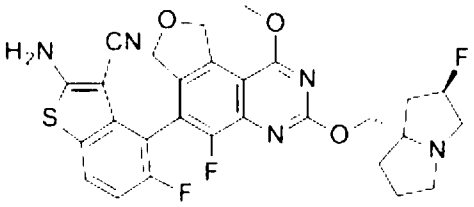
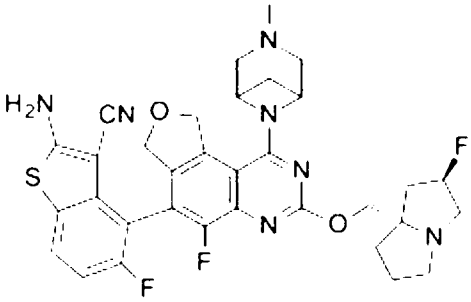
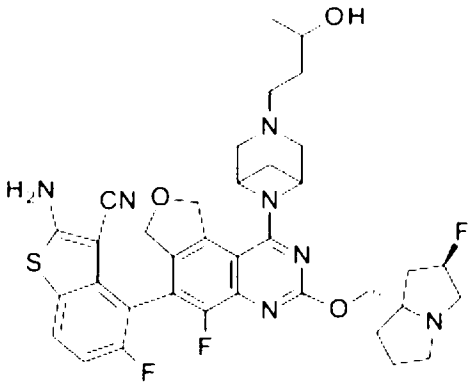
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	

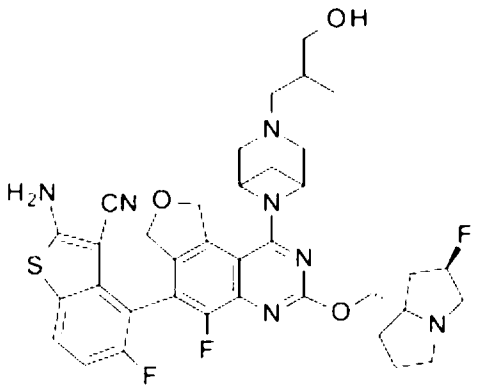
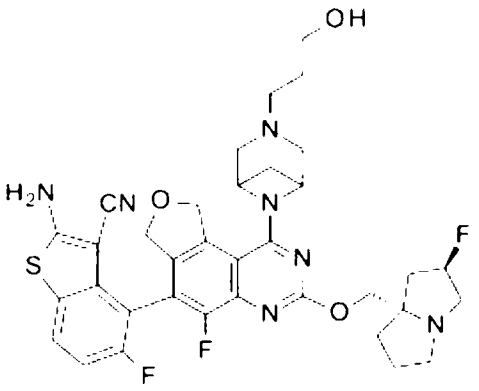
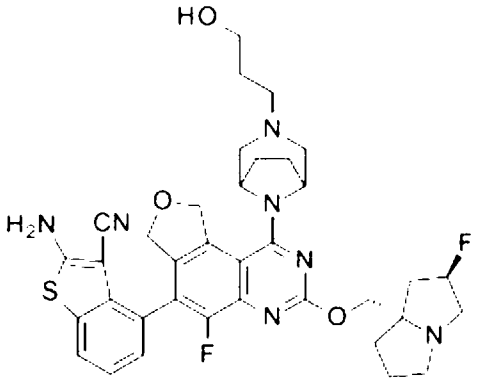
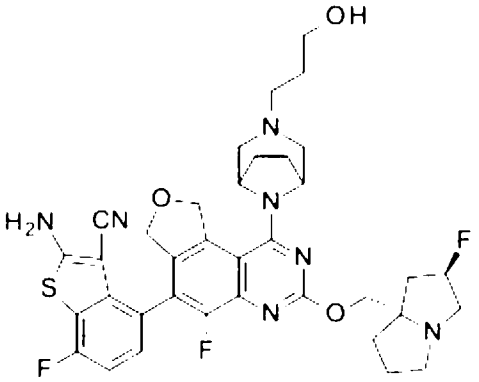
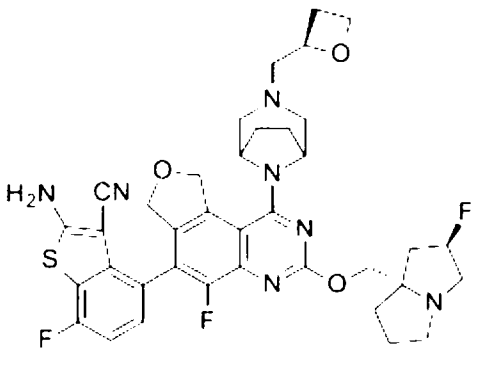
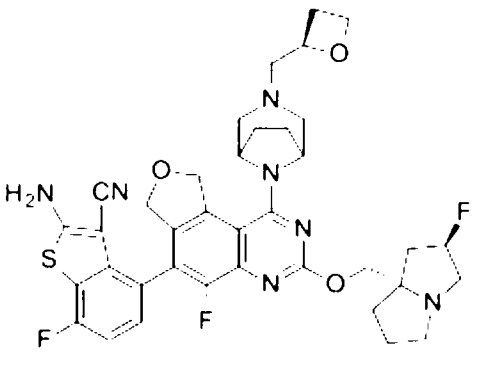
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	

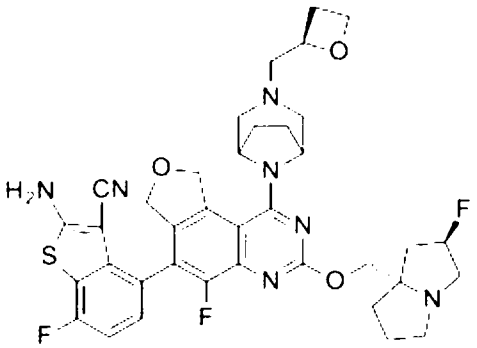
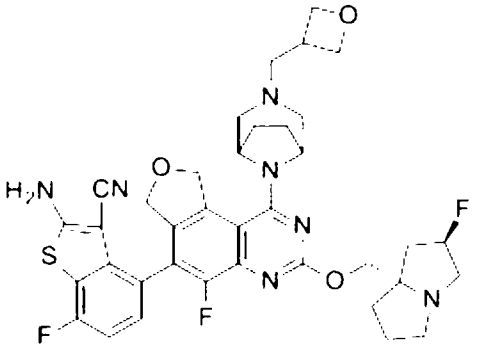
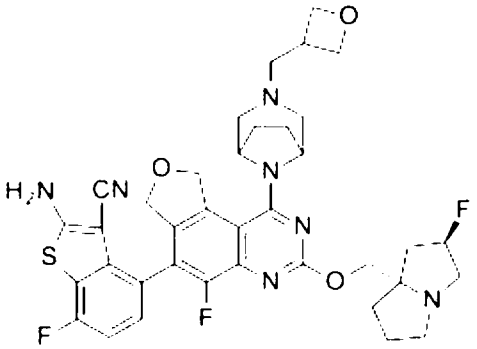
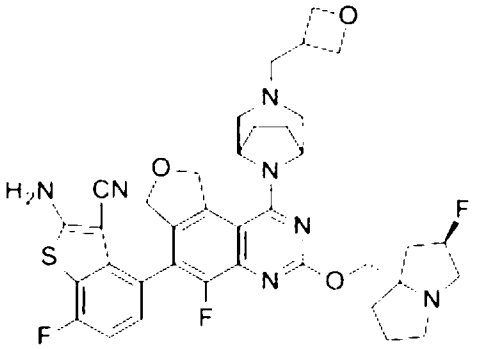
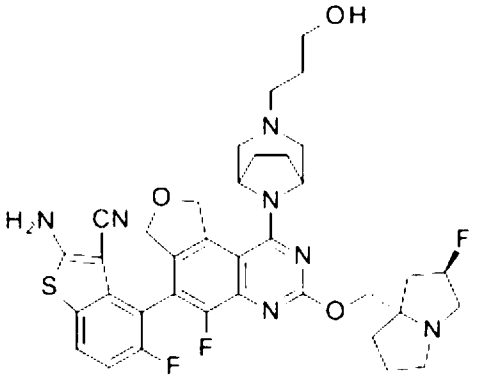
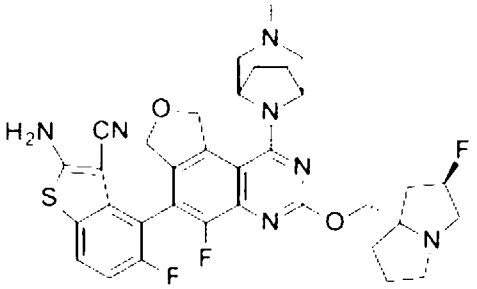
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	

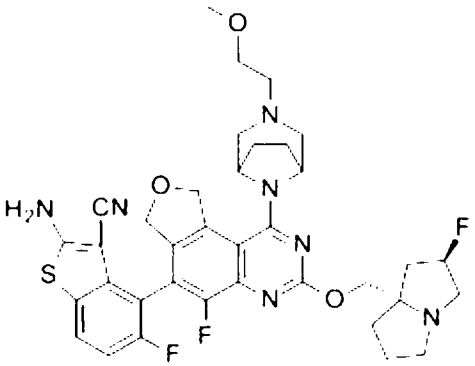
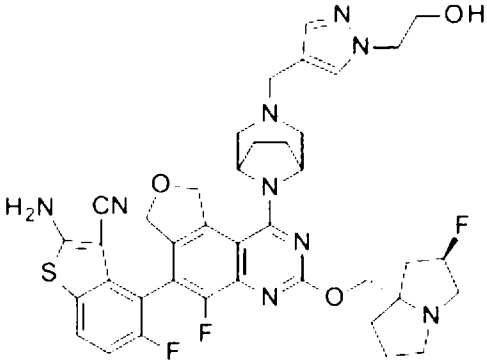
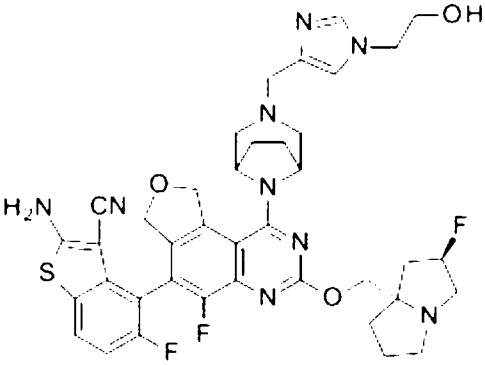
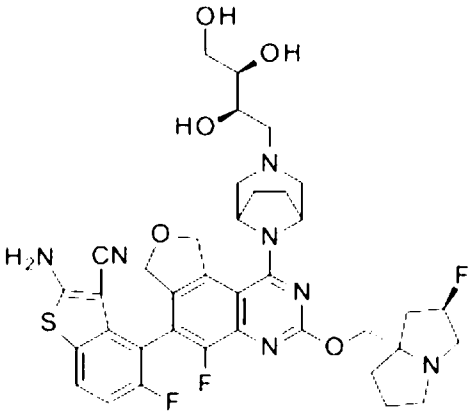
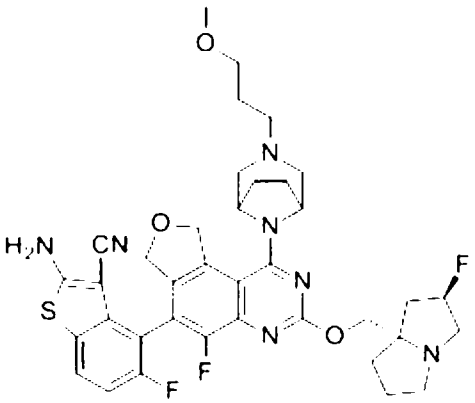
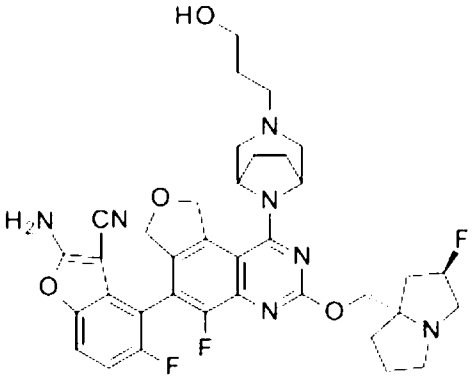
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	

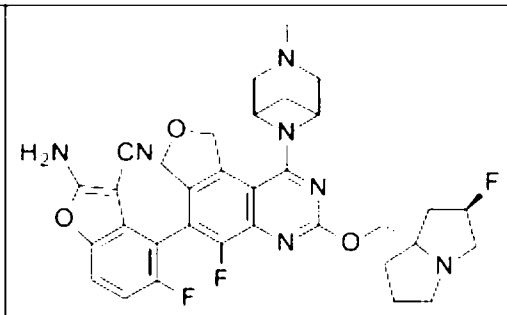
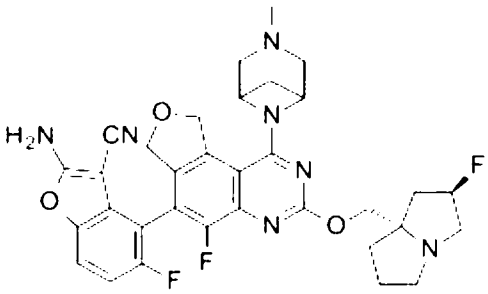
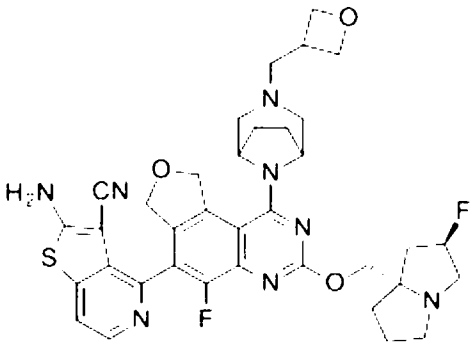
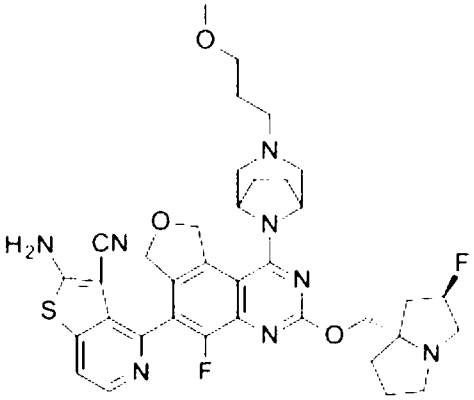
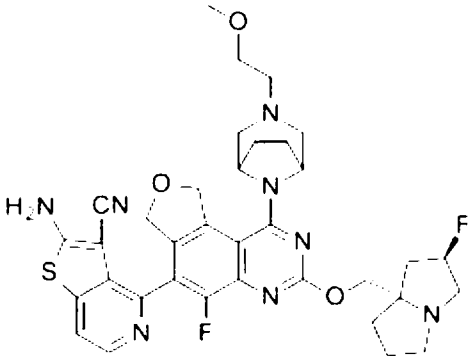
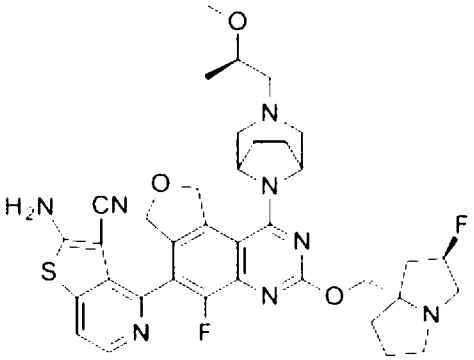
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	
88	

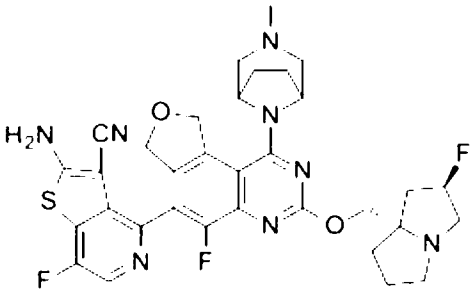
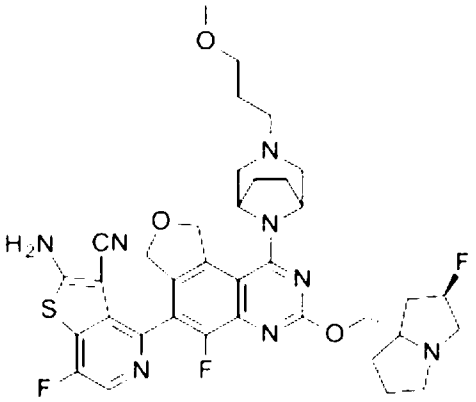
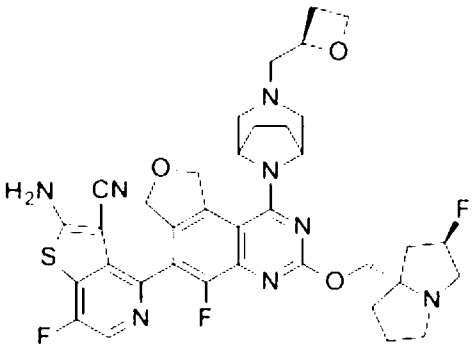
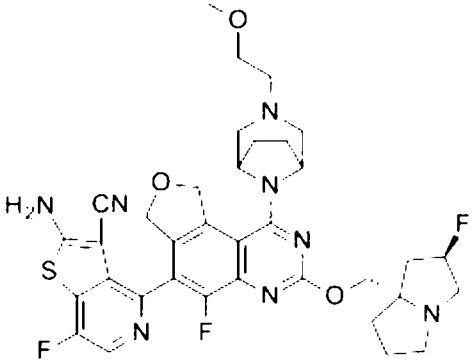
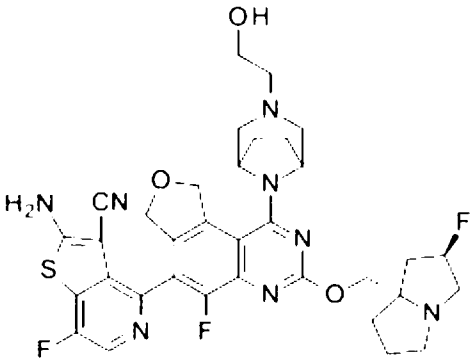
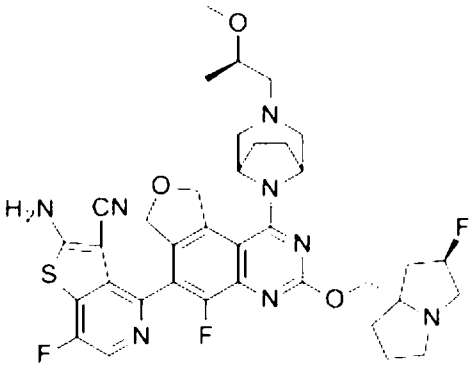
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	

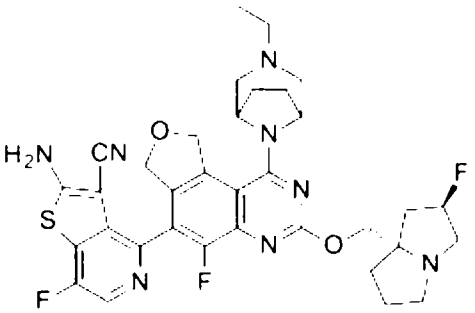
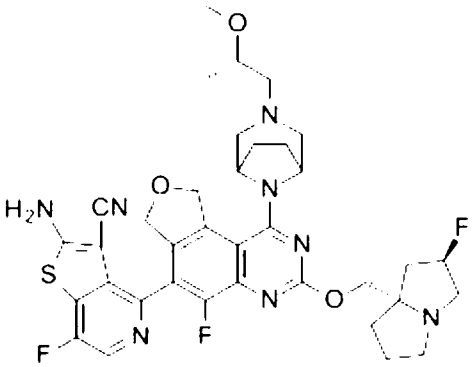
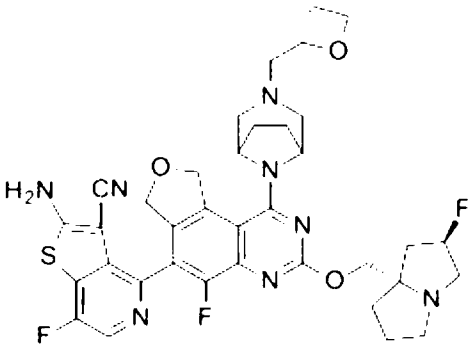
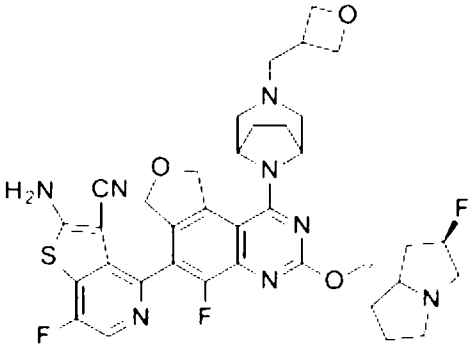
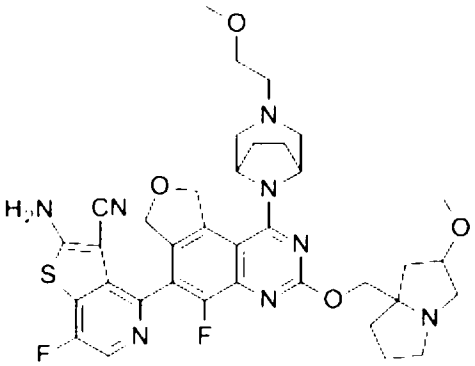
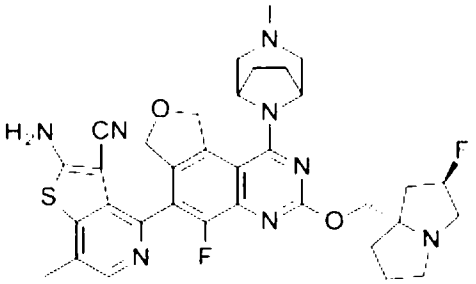
97		98	
99		100	
101		102	

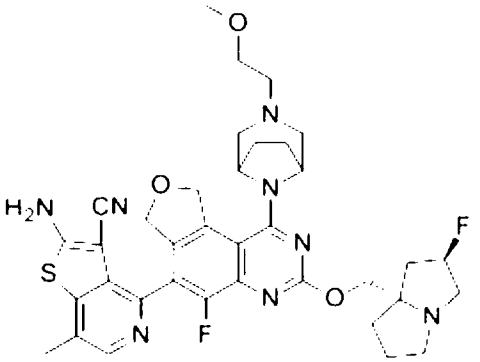
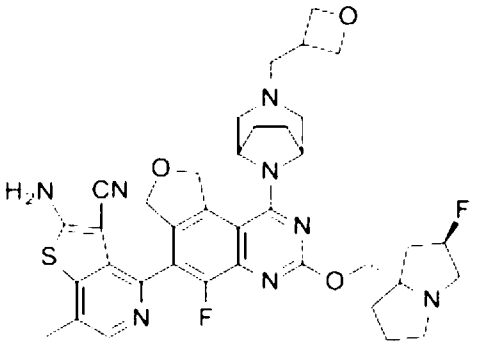
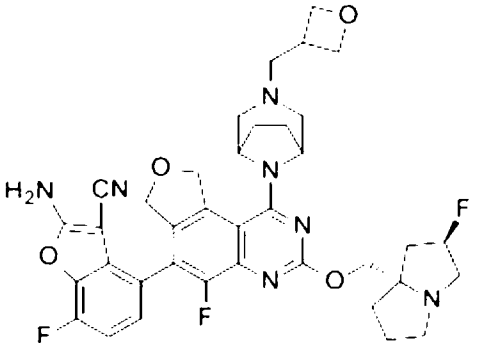
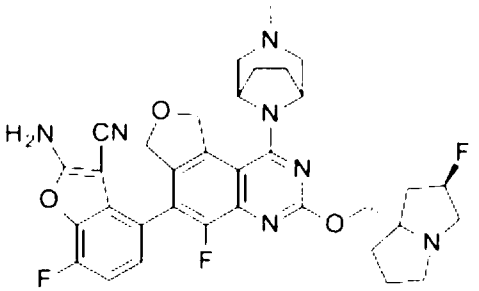
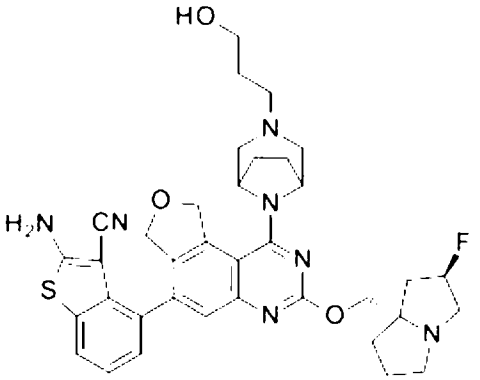
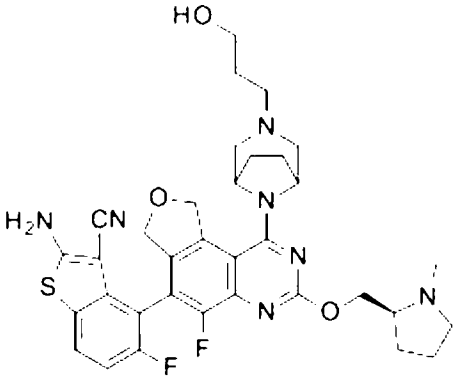
103		104	
105		106	
107		108	

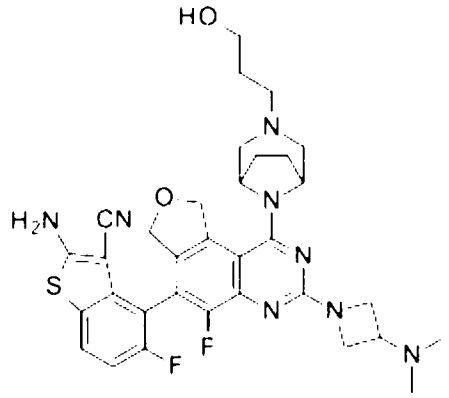
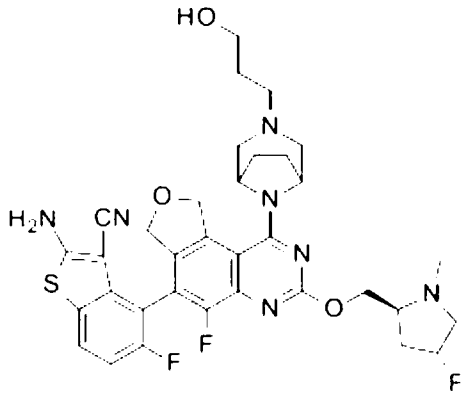
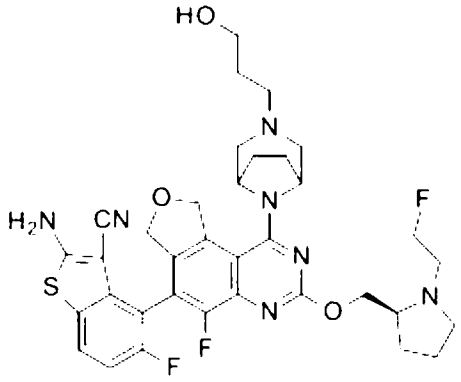
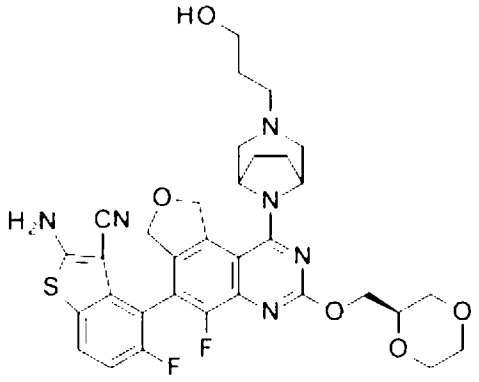
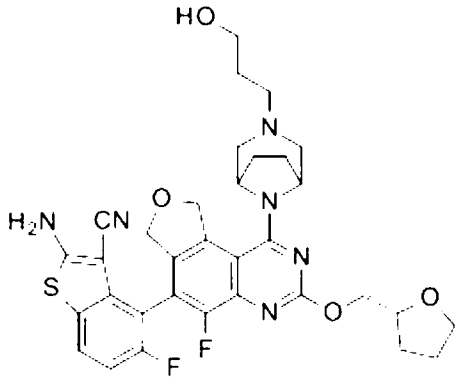
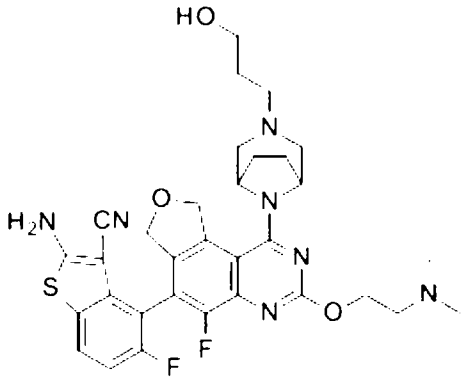
109 	110 
111 	112 
113 	114 

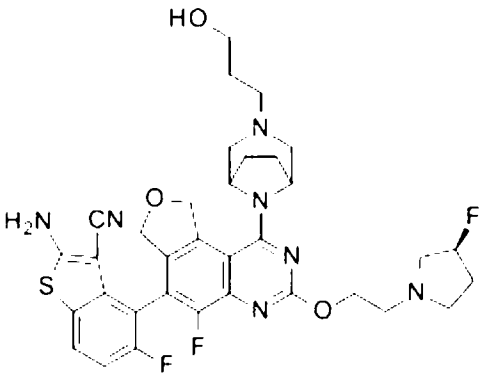
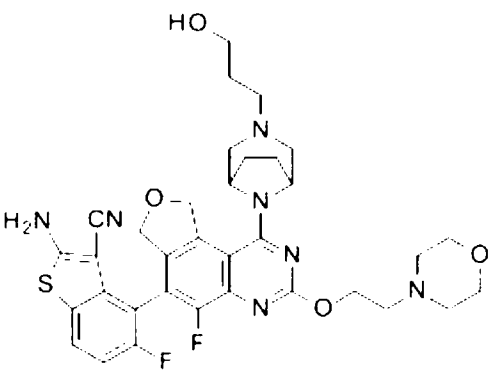
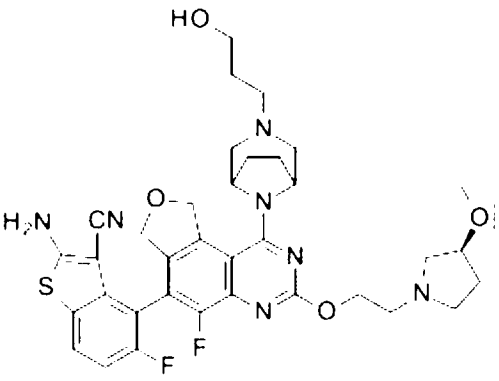
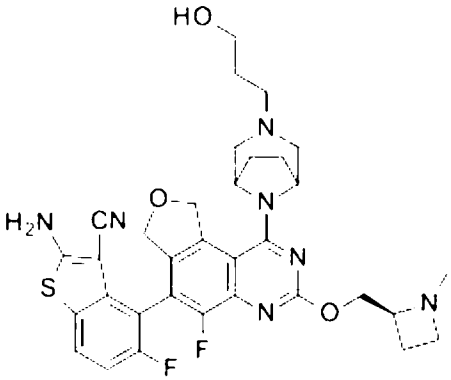
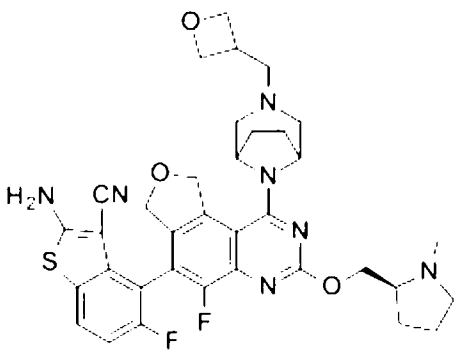
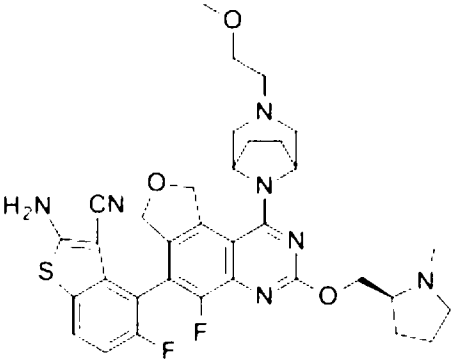
115		116	
117		118	
119		120	

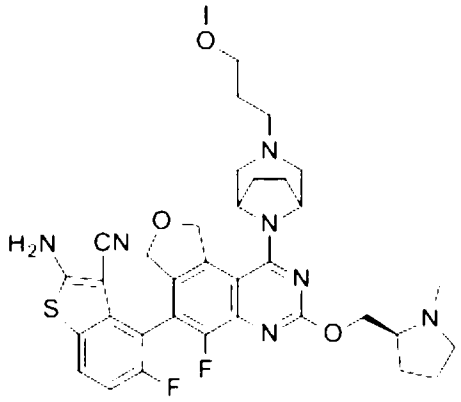
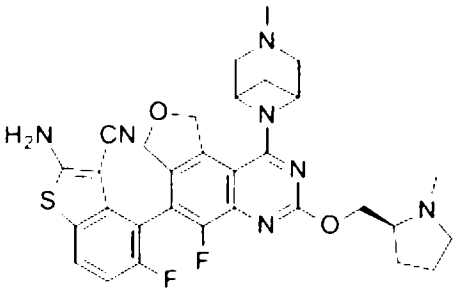
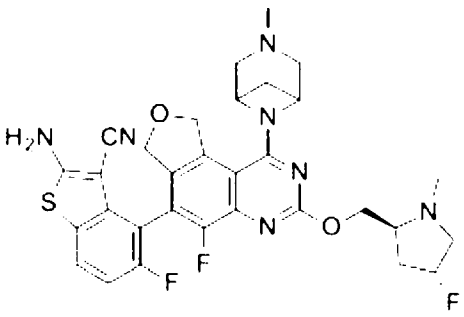
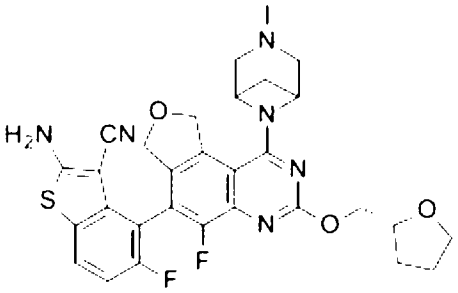
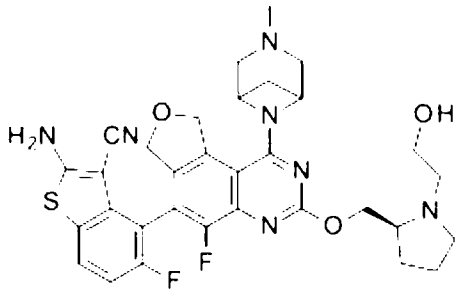
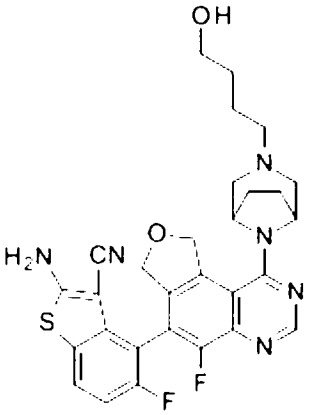
121		122	
123		124	
125		126	

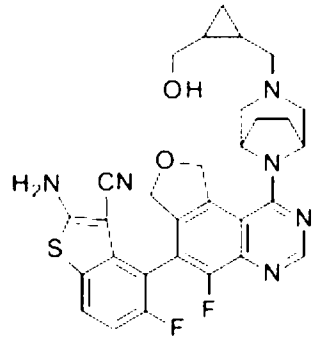
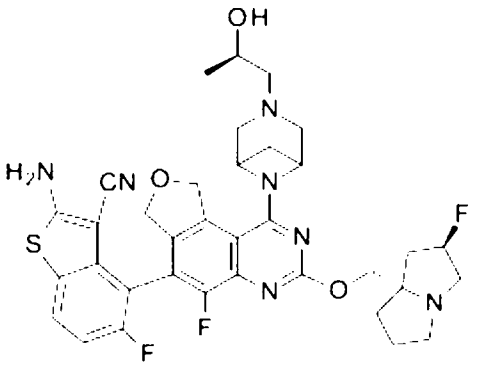
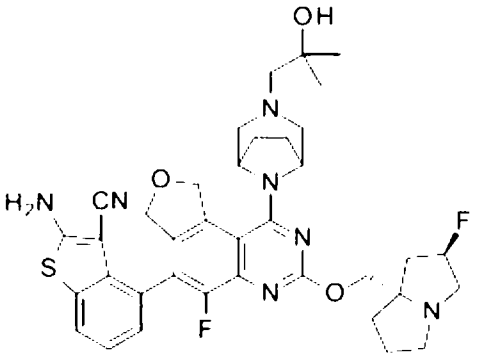
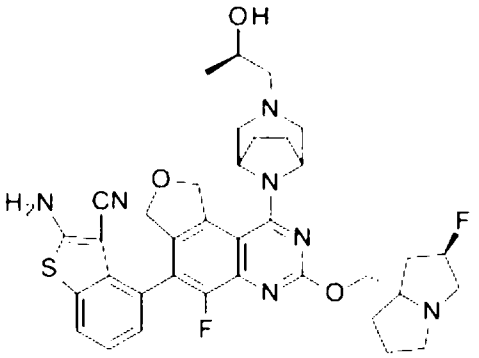
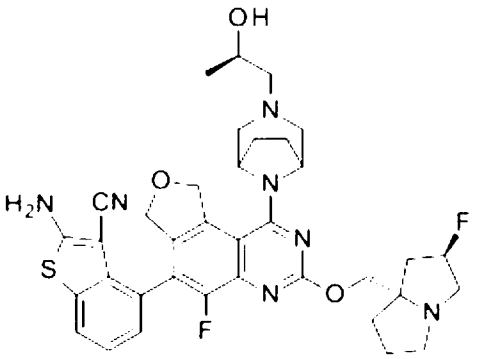
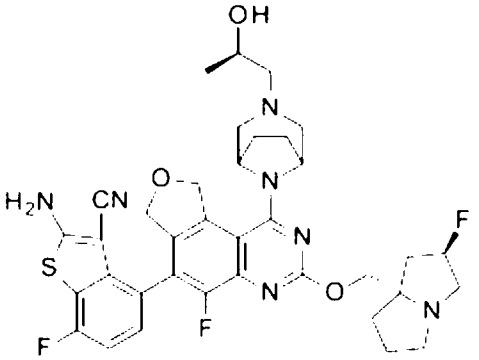
127		128	
129		130	
131		132	

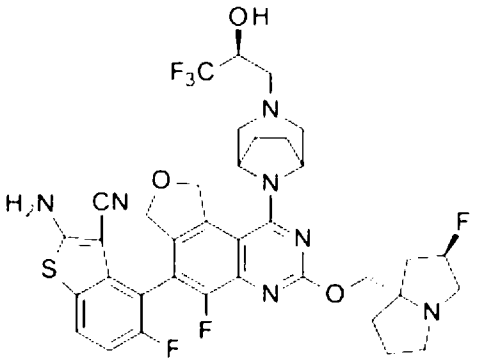
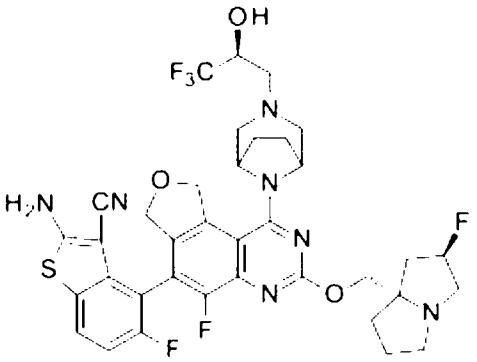
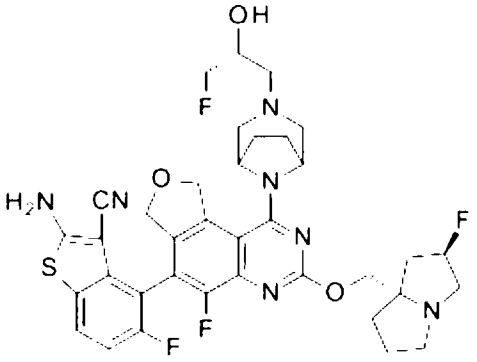
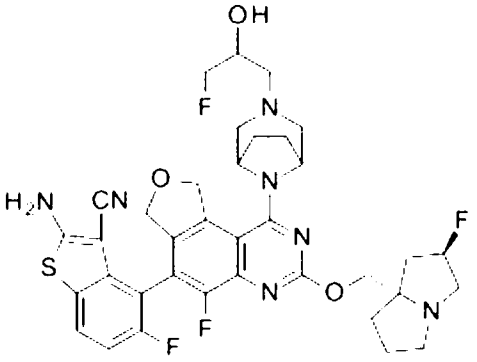
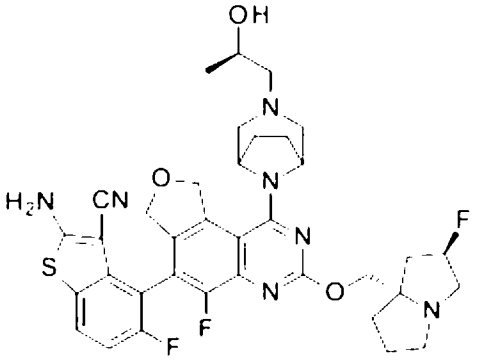
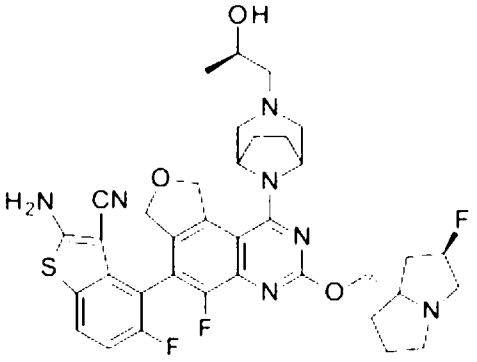
133		134	
135		136	
137		138	

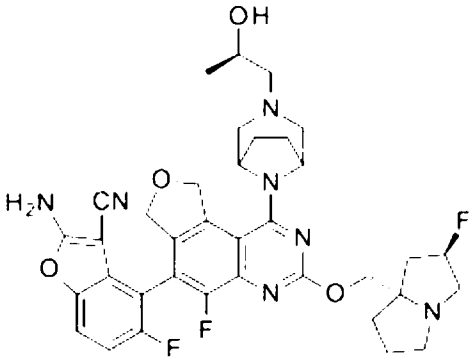
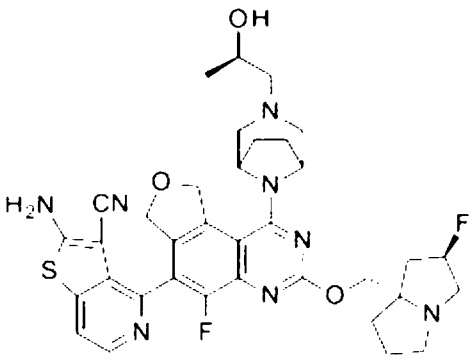
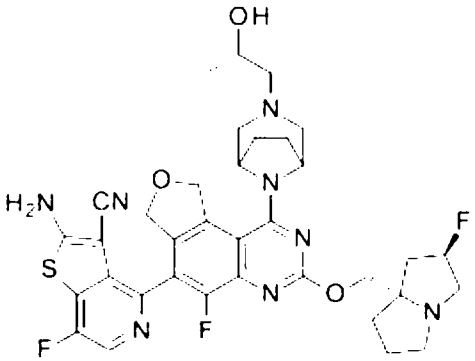
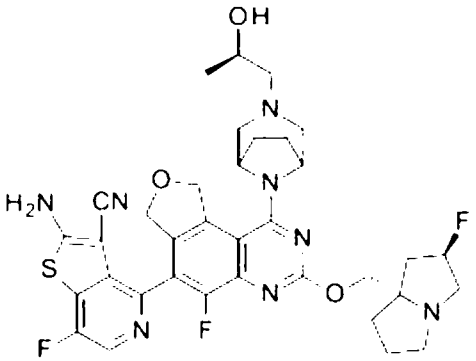
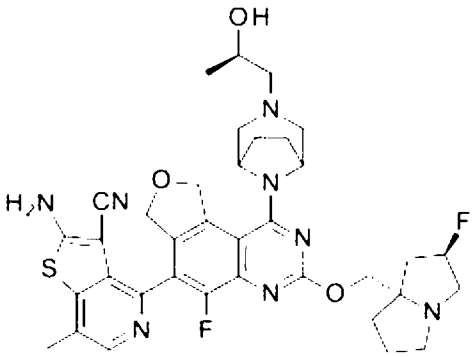
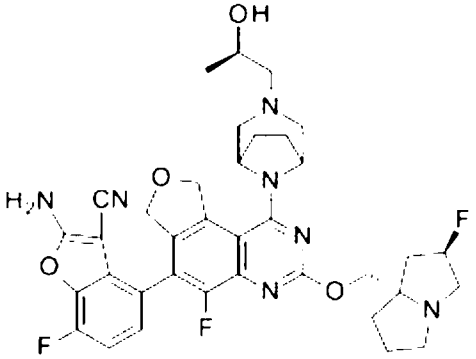
139		140	
141		142	
143		144	

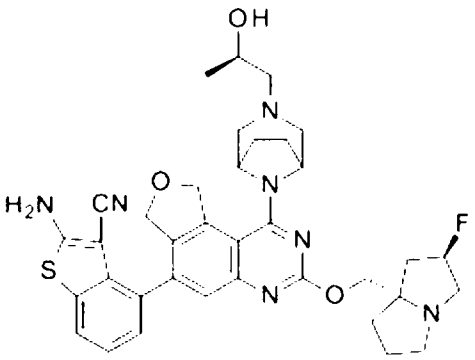
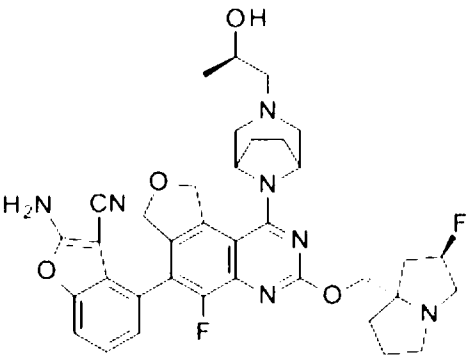
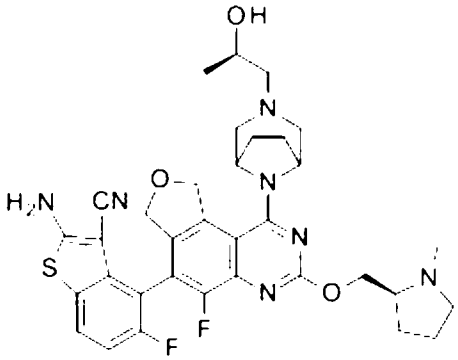
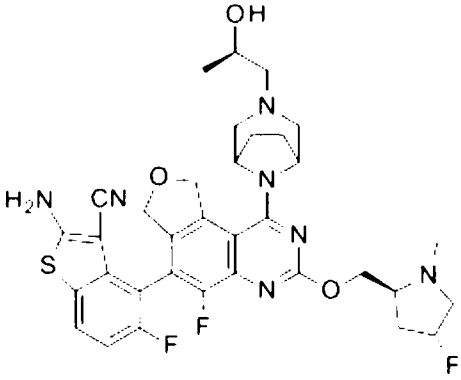
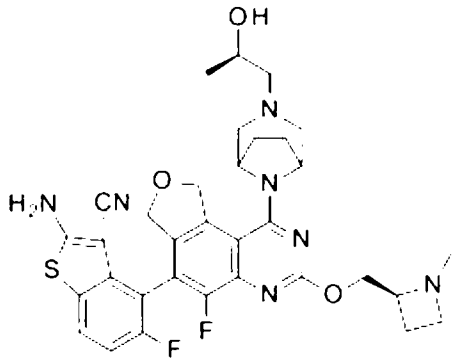
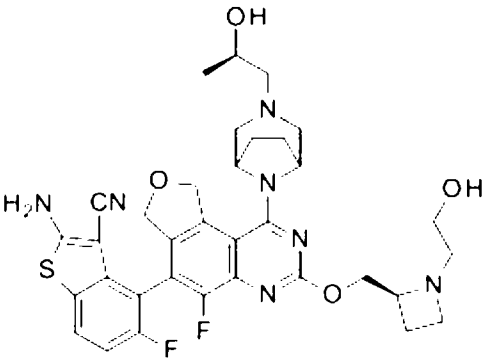
145		146	
147		148	
149		150	

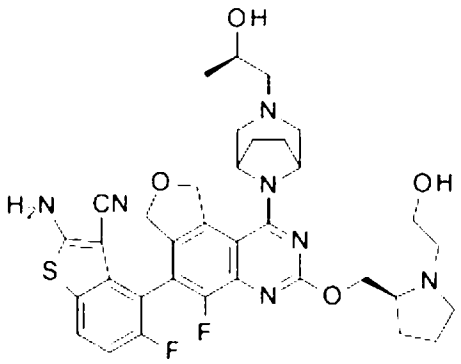
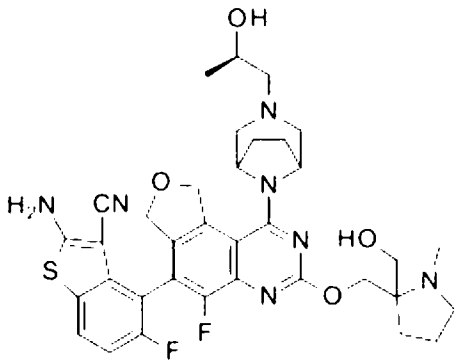
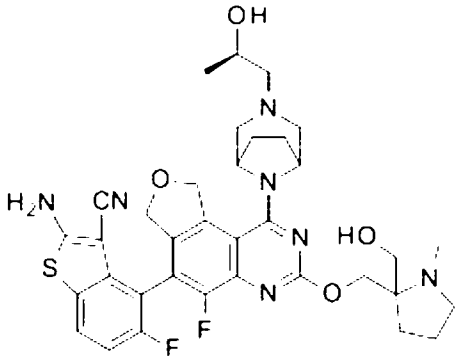
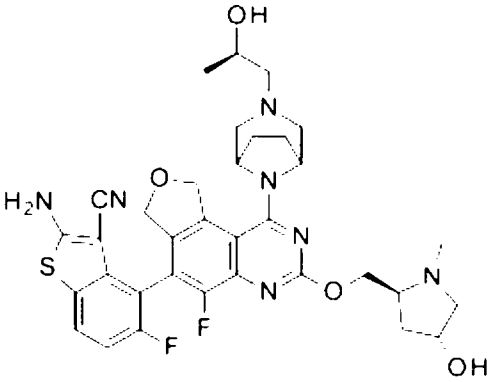
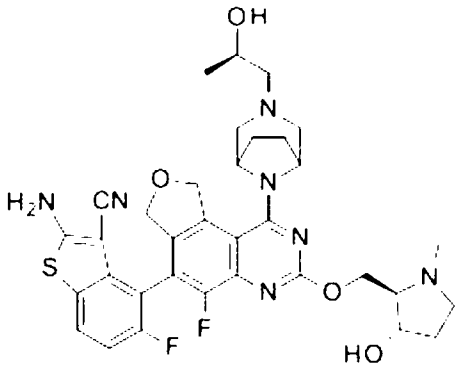
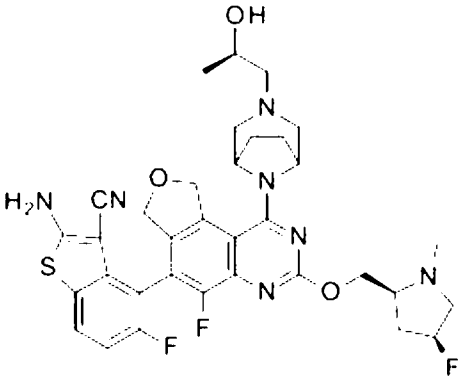
151		152	
153		154	
155		156	

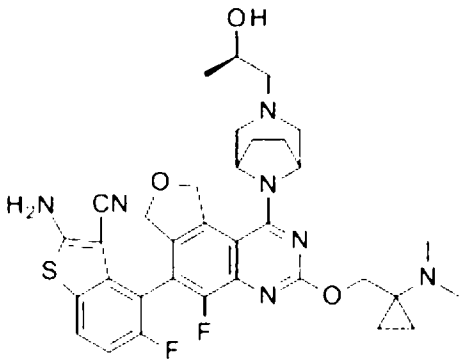
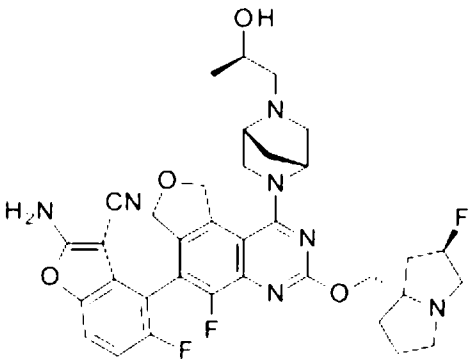
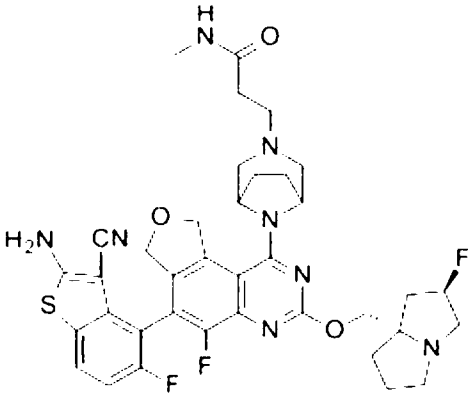
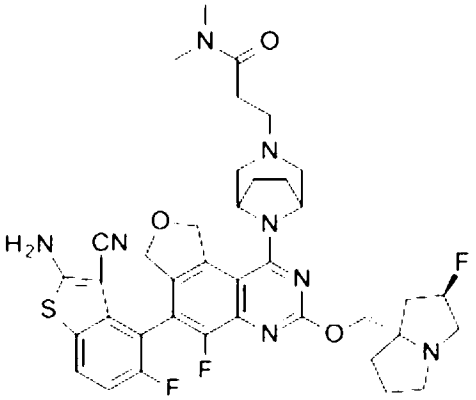
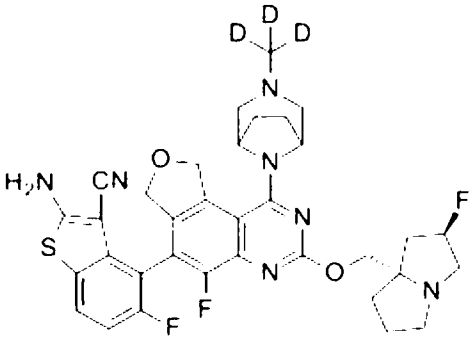
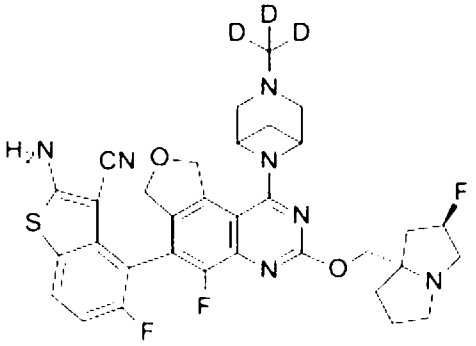
157		158	
159		160	
161		162	

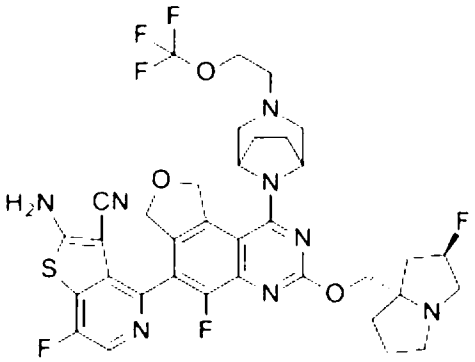
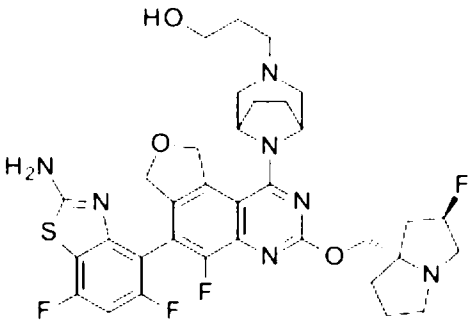
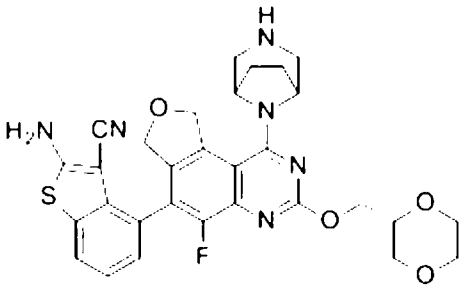
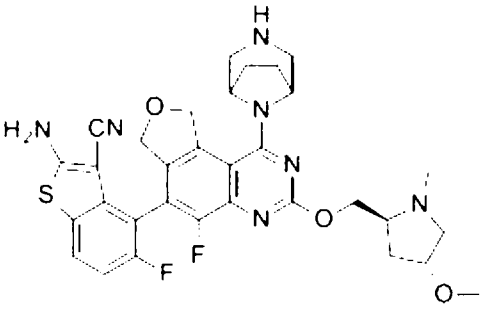
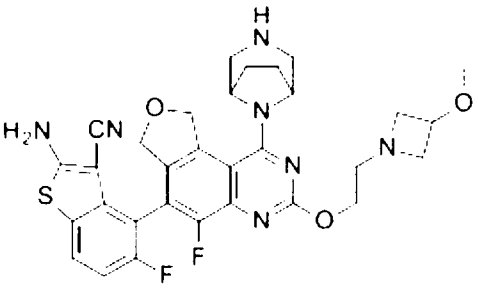
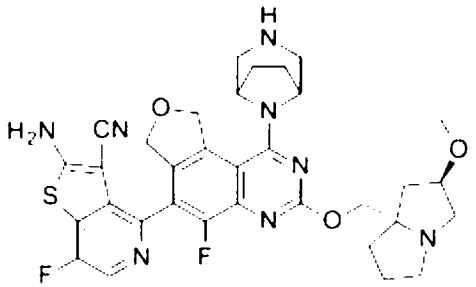
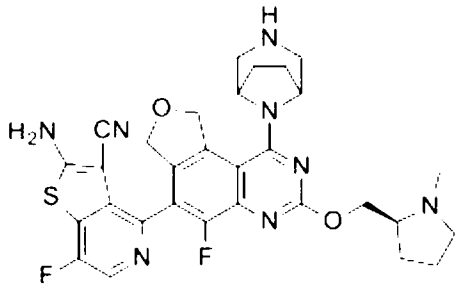
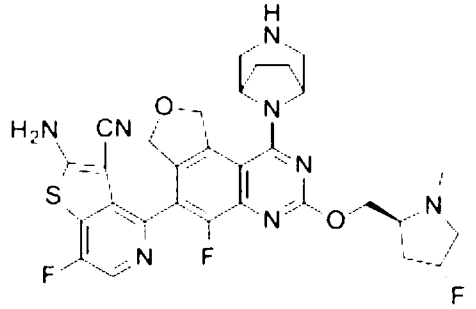
163		164	
165		166	
167		168	

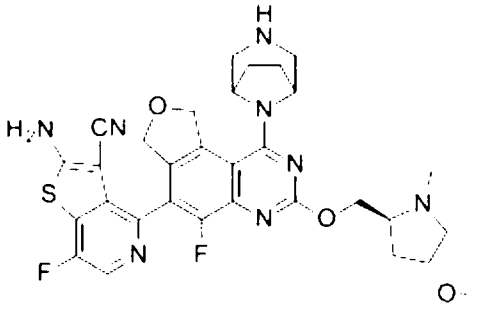
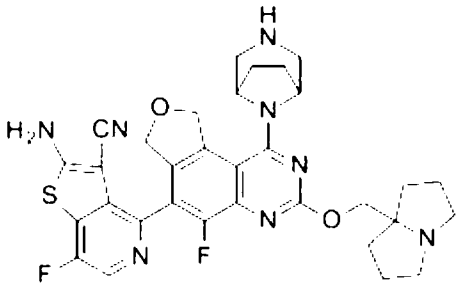
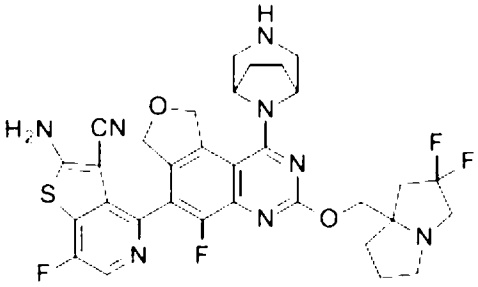
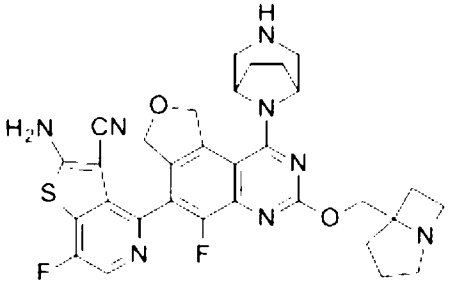
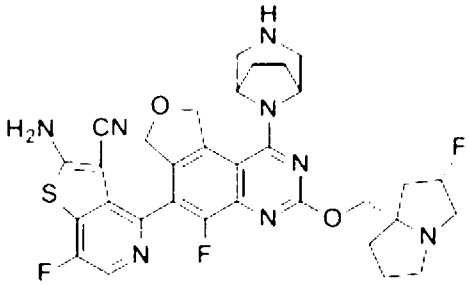
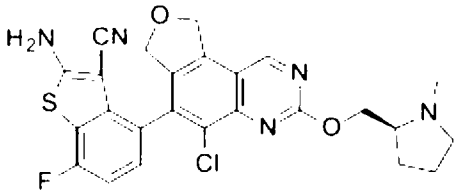
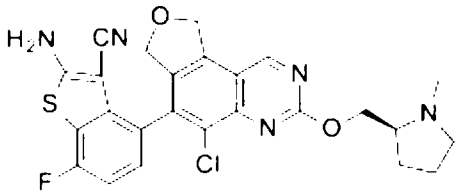
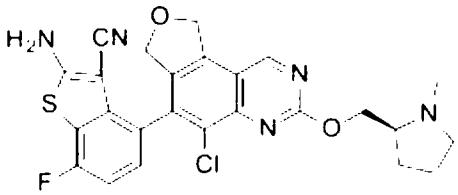
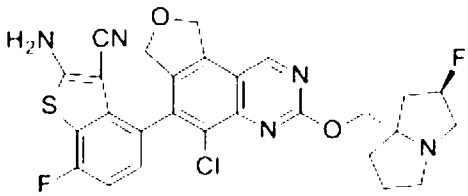
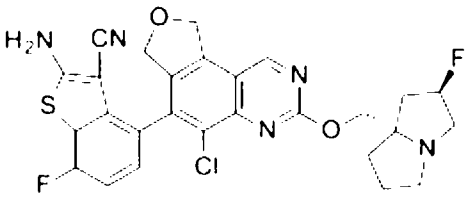
169		170	
171		172	
173		174	

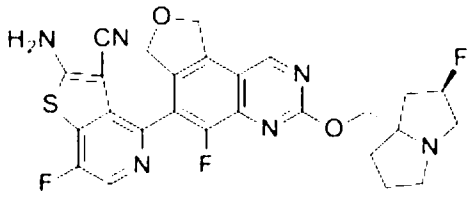
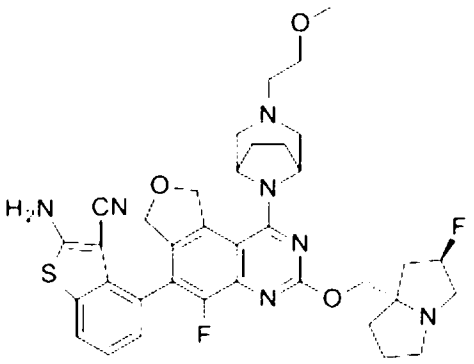
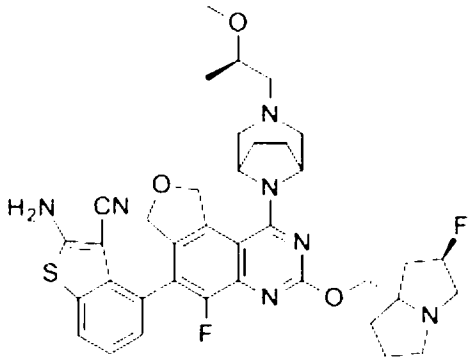
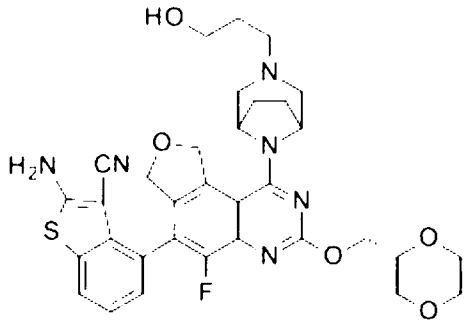
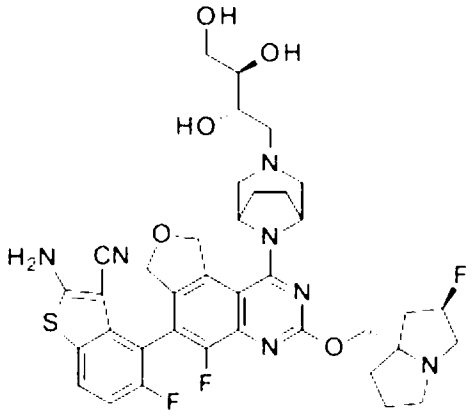
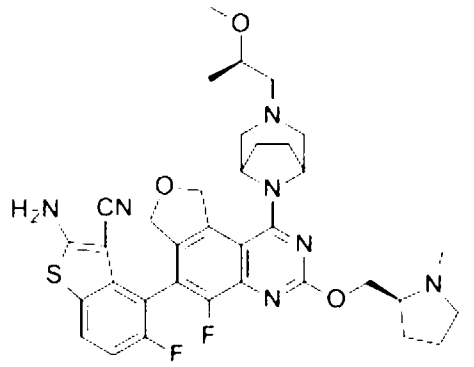
175	
176	
177	
178	
179	
180	

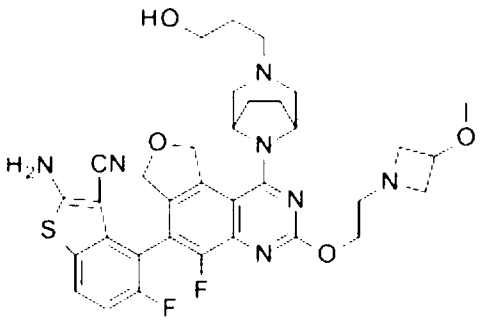
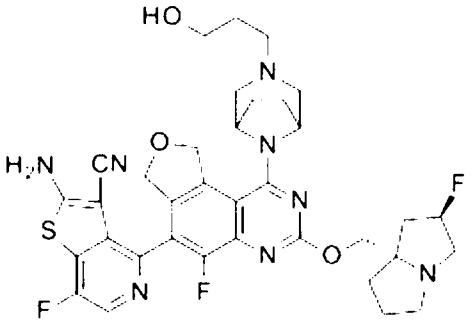
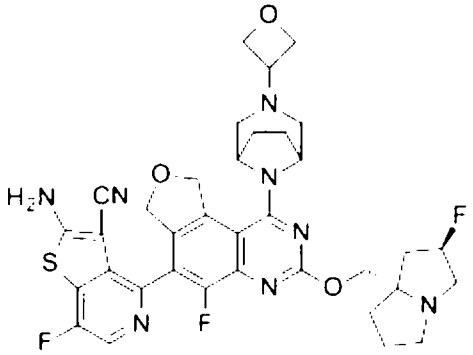
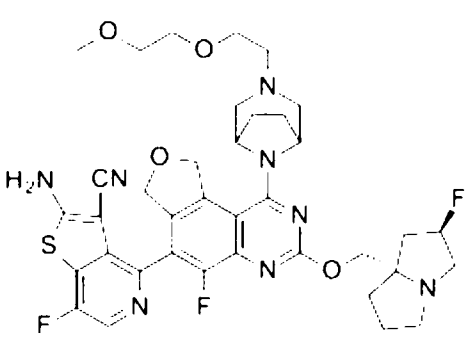
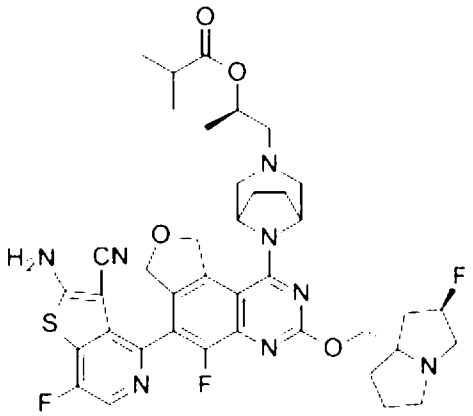
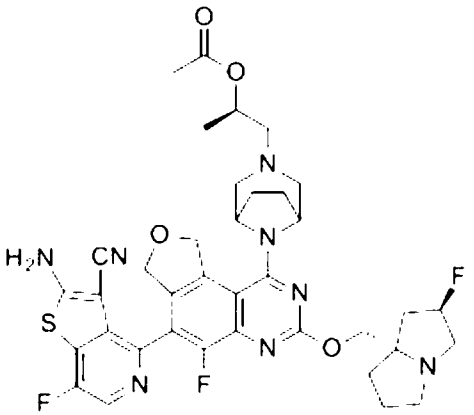
181 	182 
183 	184 
185 	186 

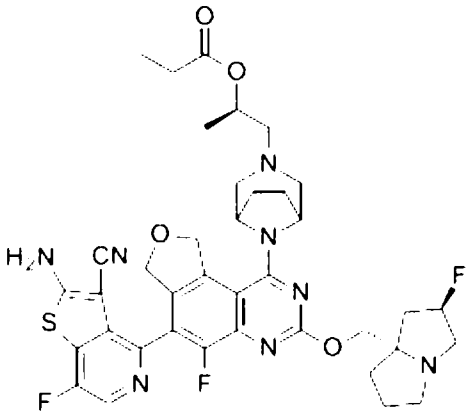
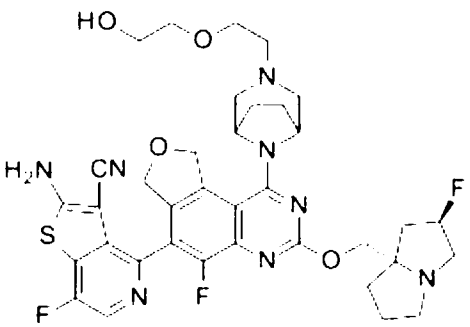
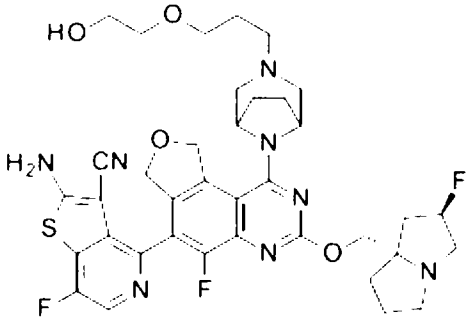
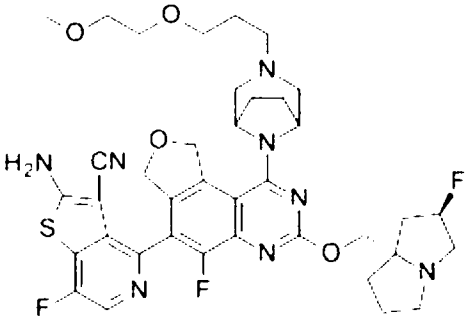
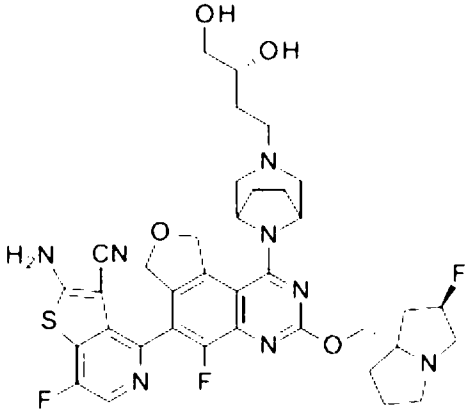
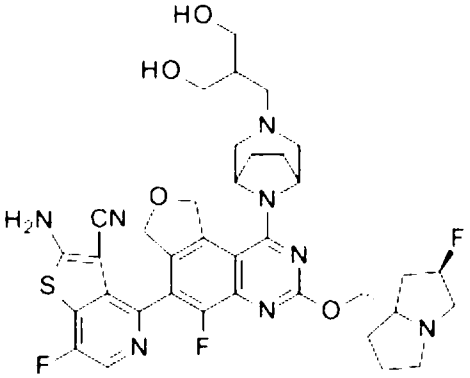
187		188	
189		190	
191		192	

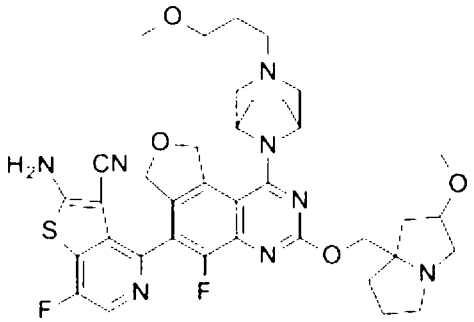
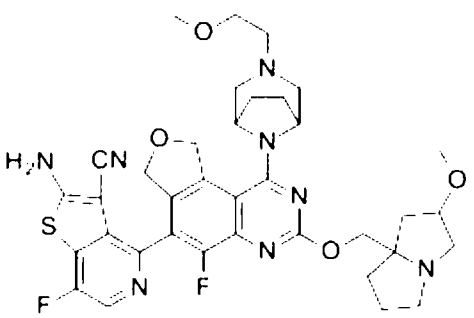
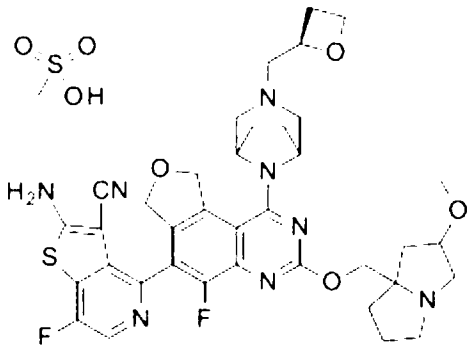
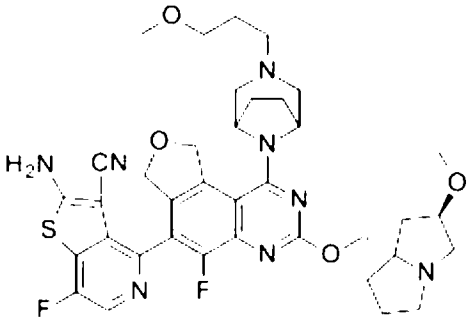
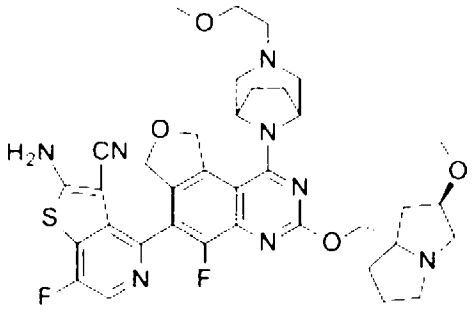
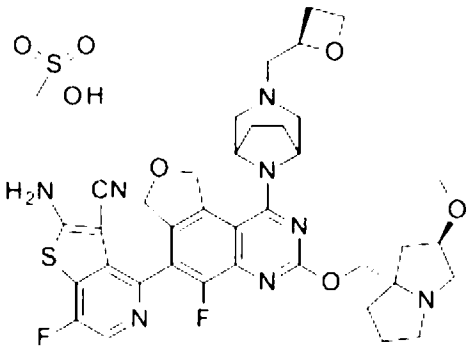
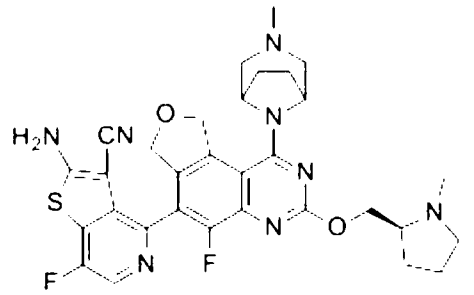
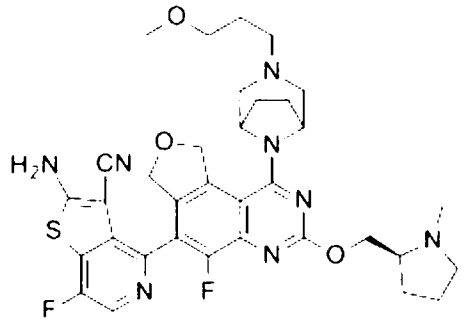
193		194	
195		196	
197		198	
199		200	

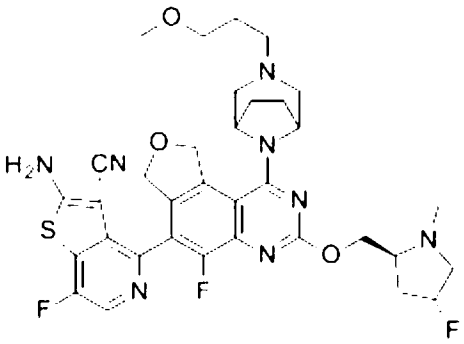
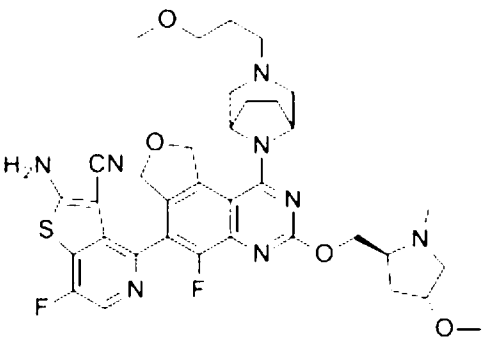
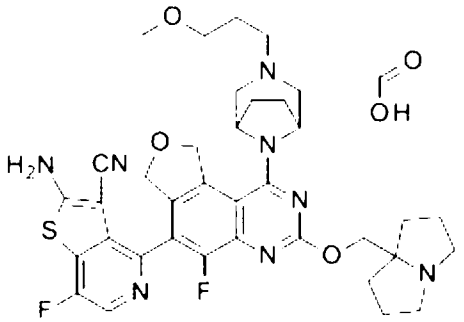
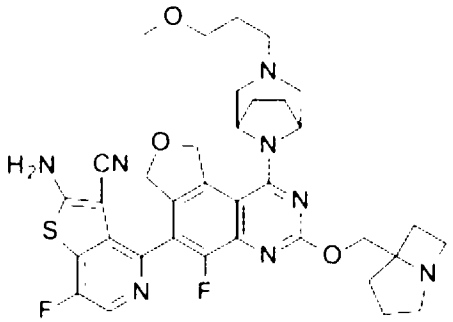
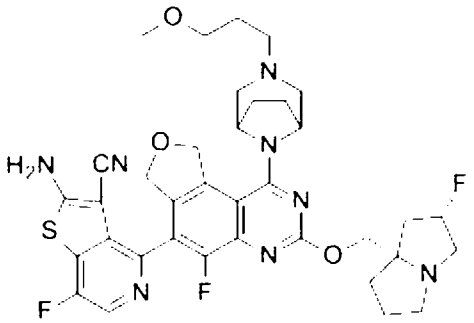
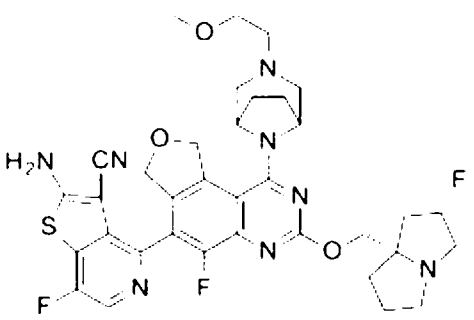
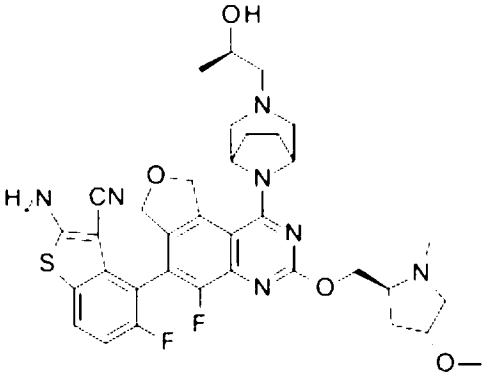
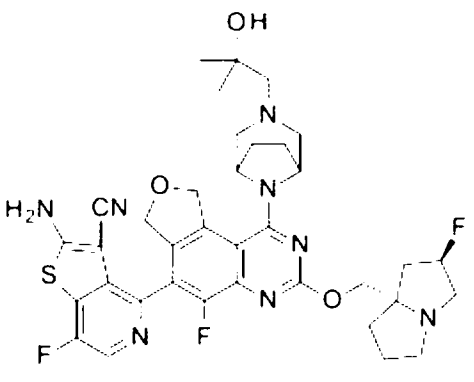
201		202	
203		204	
205		206	
207		208	
209		210	

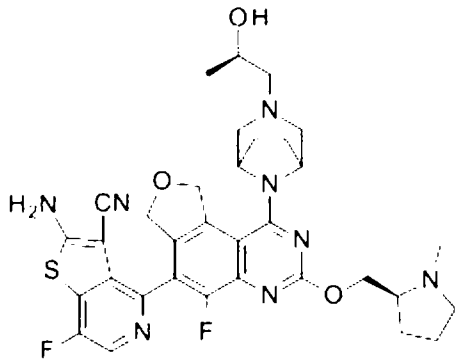
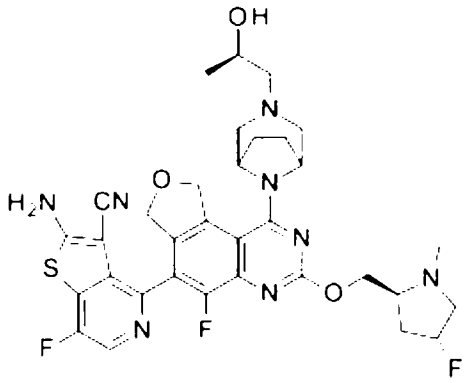
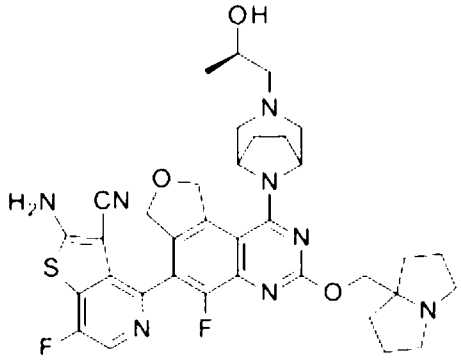
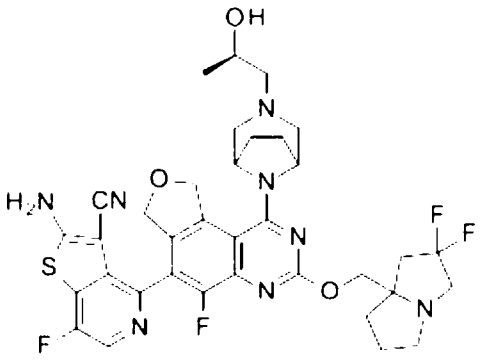
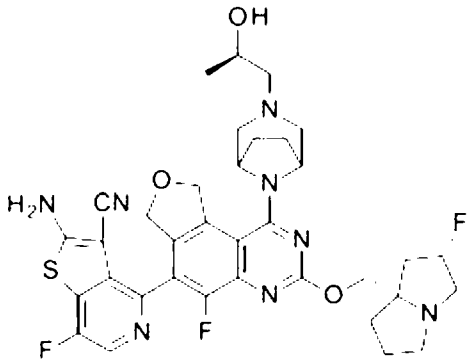
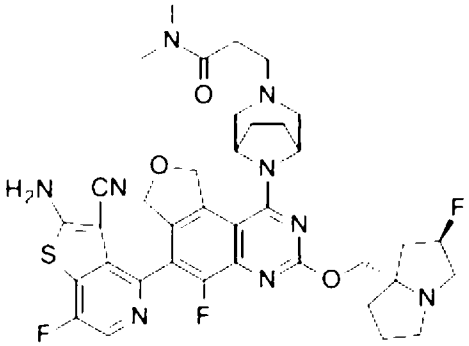
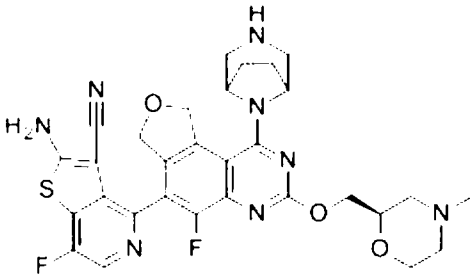
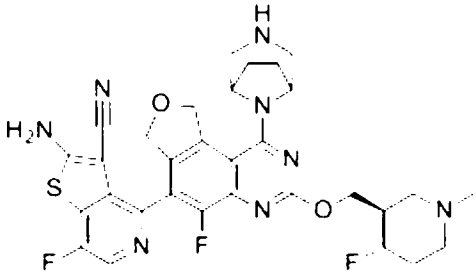
211		212	
213		214	
215		216	

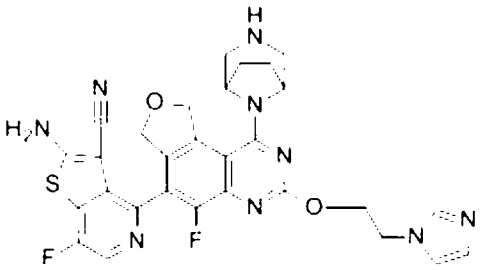
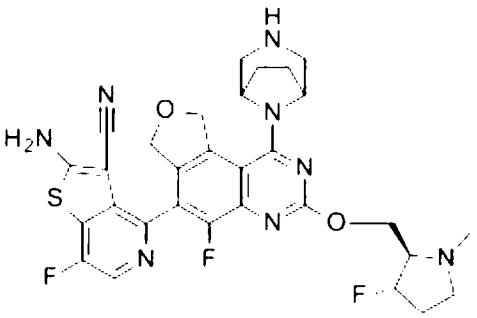
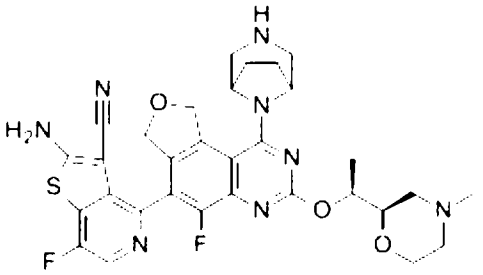
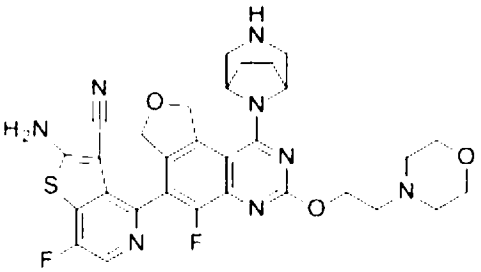
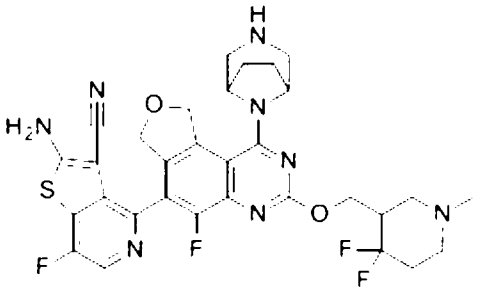
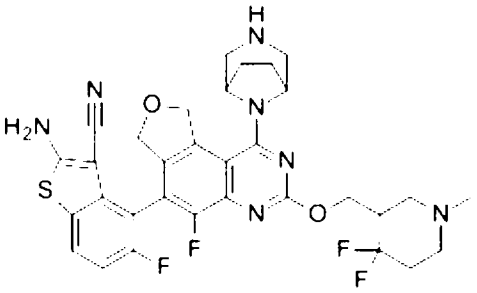
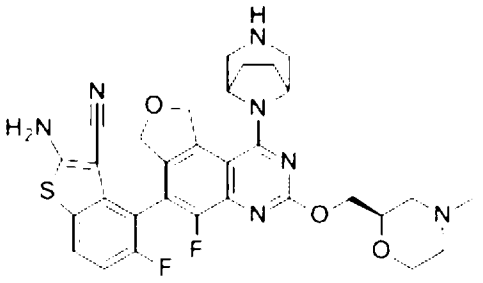
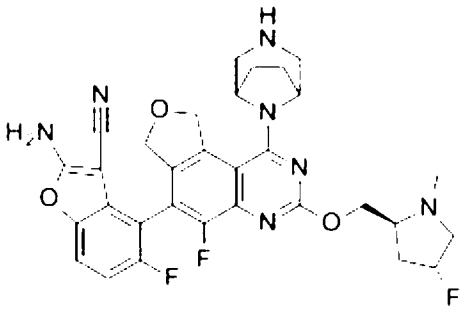
217		218	
219		220	
221		222	

223		224	
225		226	
227		228	

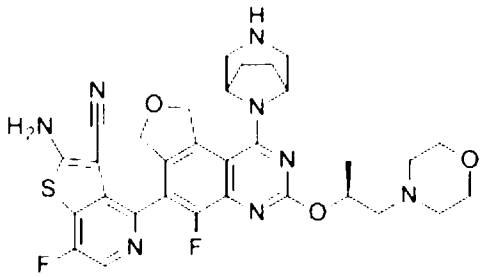
229		230	
231		232	
233		234	
235		236	

237		238	
239		240	
241		242	
243		244	

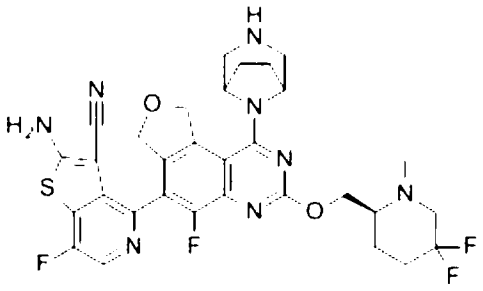
245		246	
247		248	
249		250	
251		252	

253		254	
255		256	
257		258	
259		260	

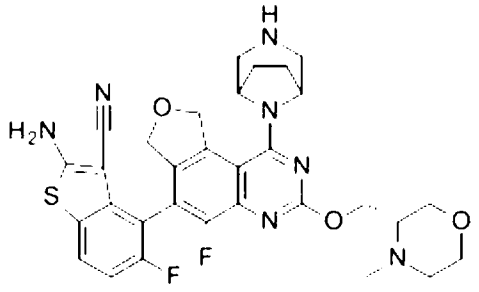
261



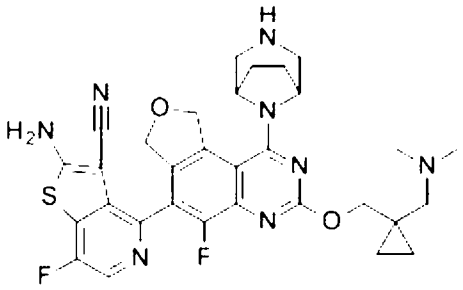
262



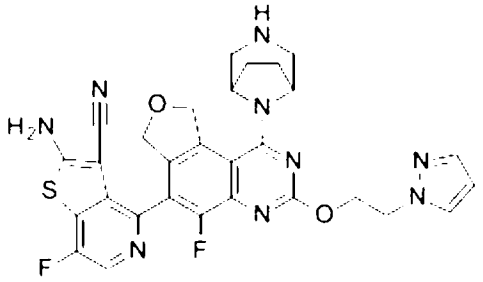
263



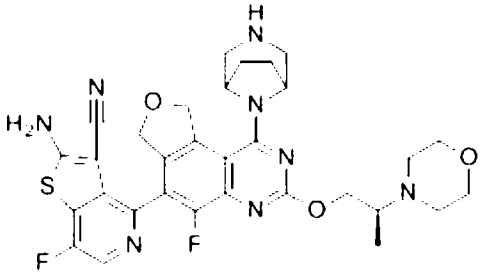
264



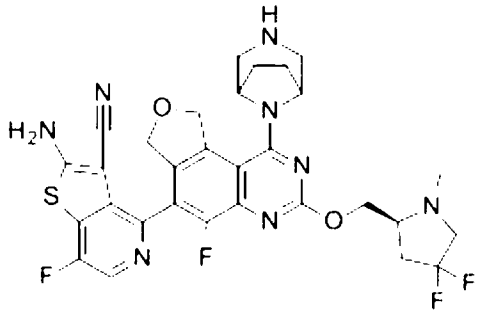
265



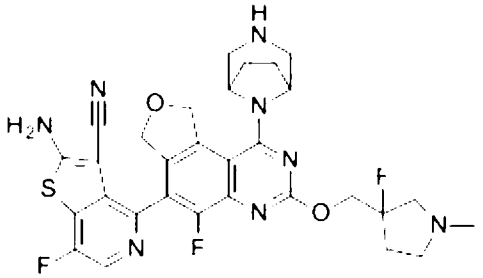
266

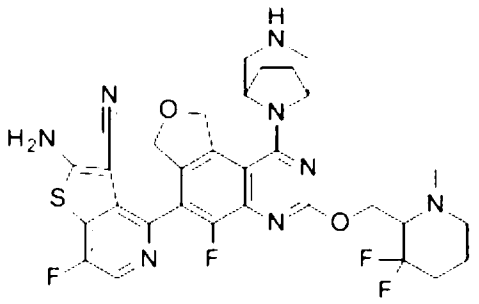
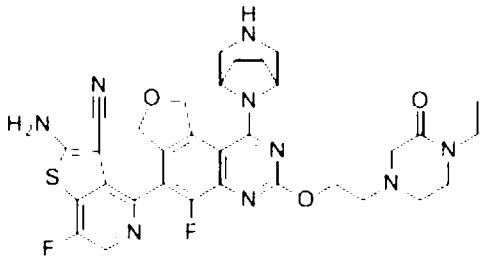
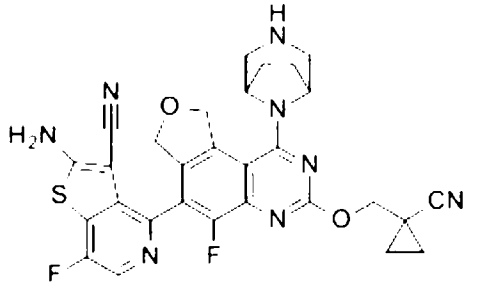
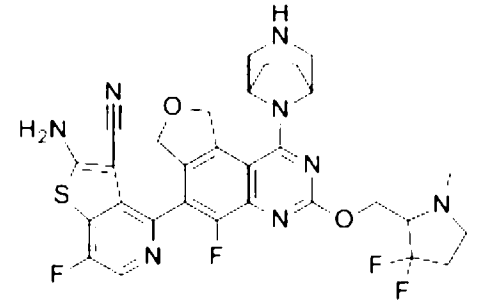
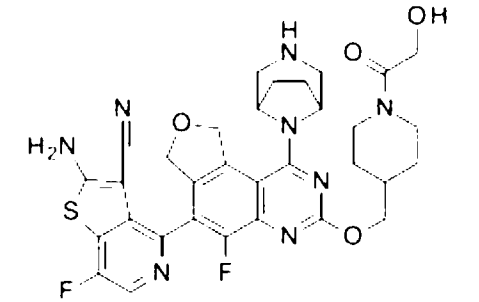
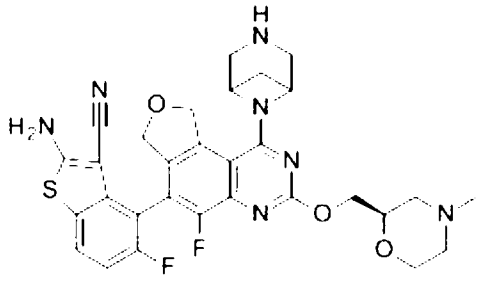
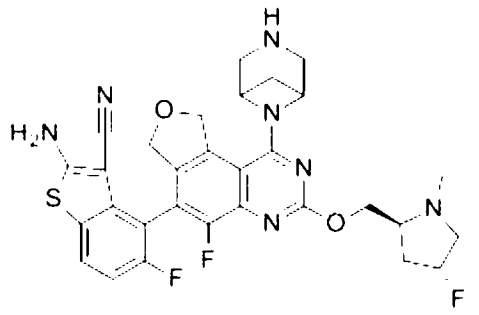
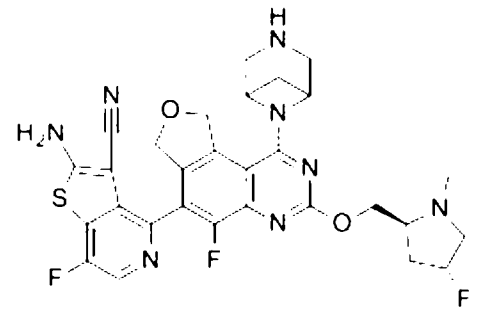


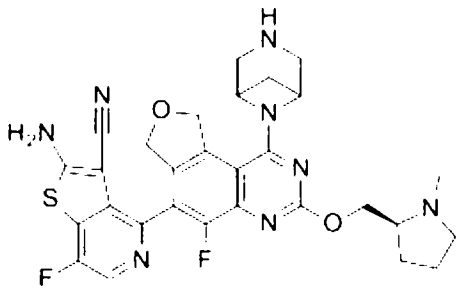
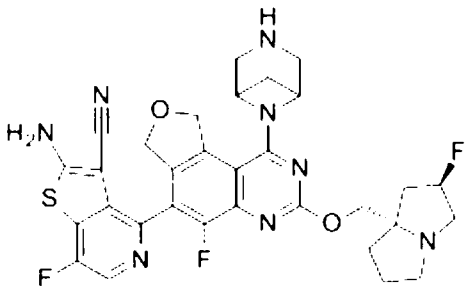
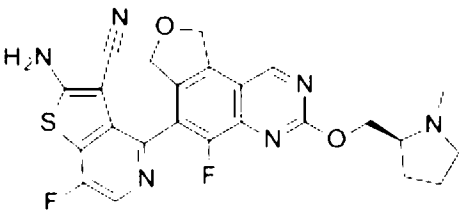
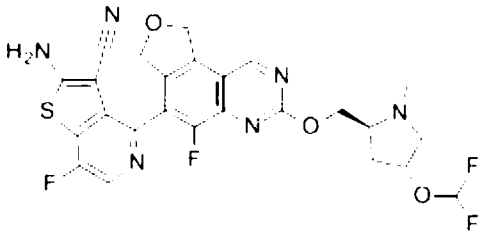
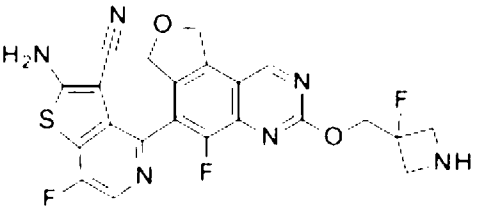
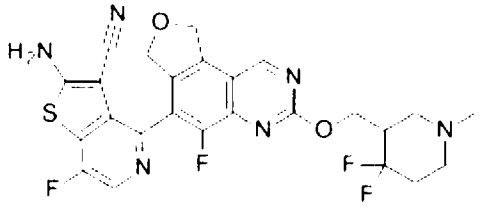
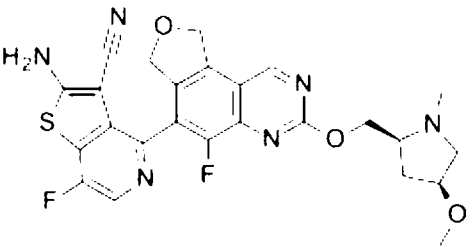
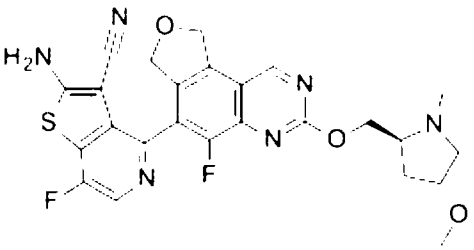
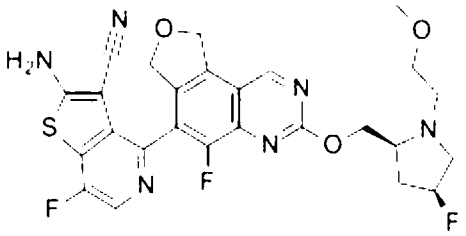
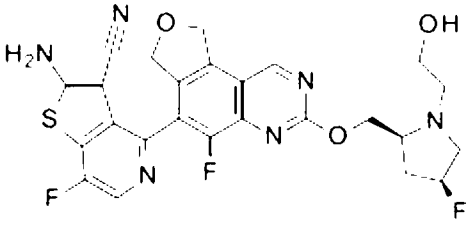
267



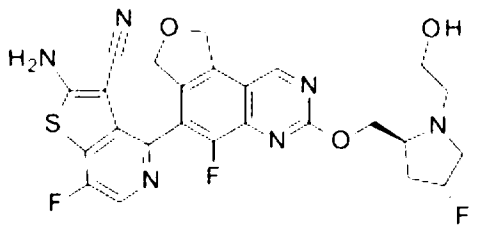
268



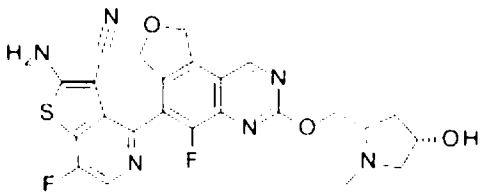
269		270	
271		272	
273		274	
275		276	

277		278	
279		280	
281		282	
283		284	
285		286	

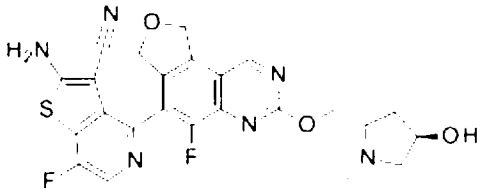
287



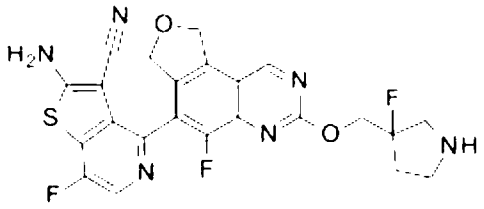
288



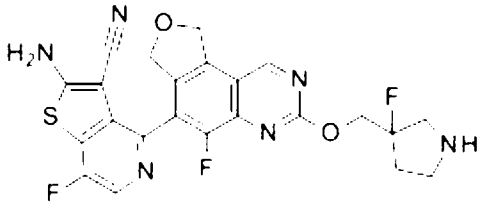
289



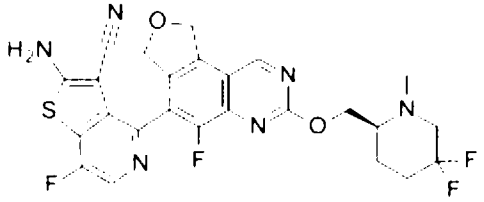
290



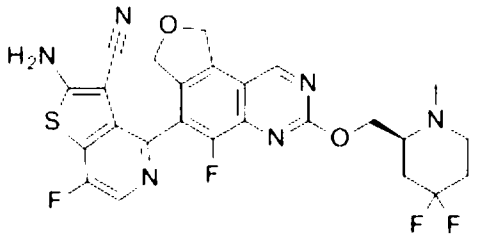
291



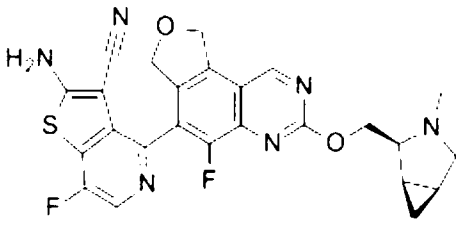
292



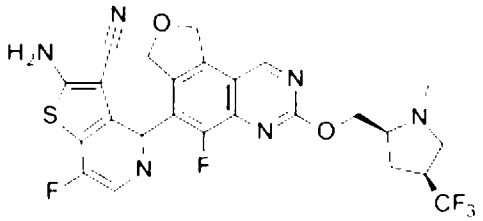
293



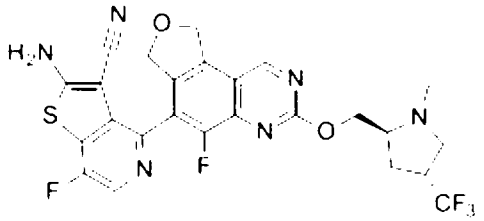
294



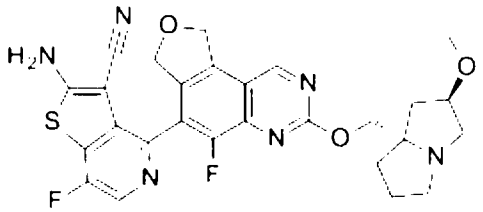
295



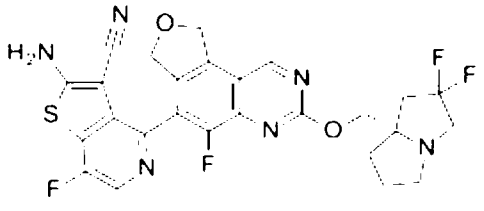
296

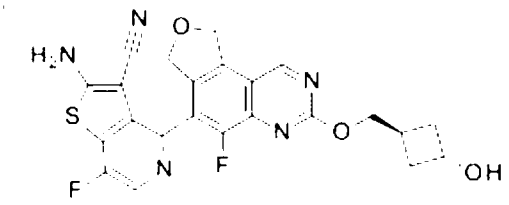
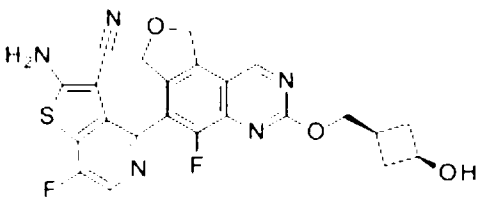
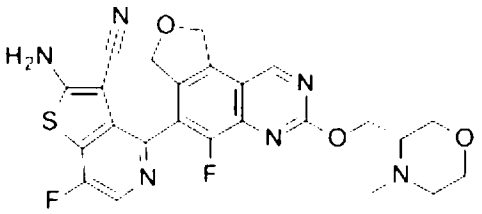
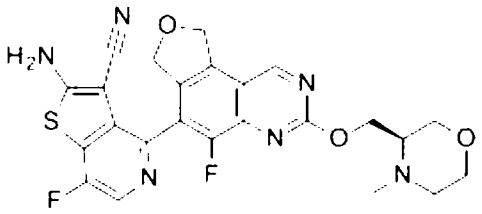
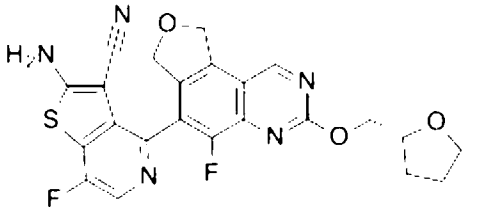
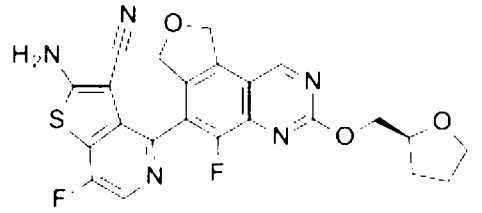
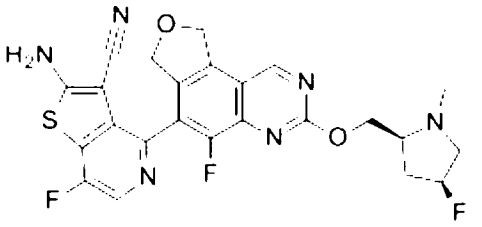
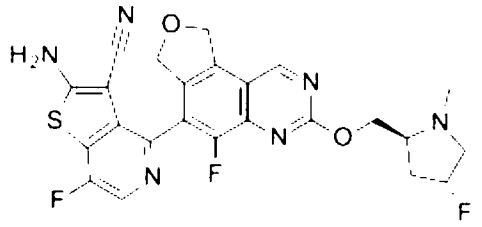
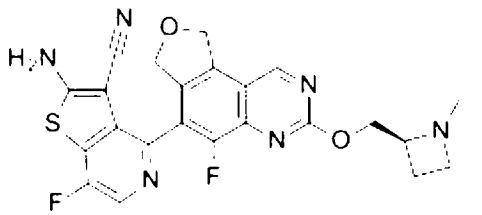
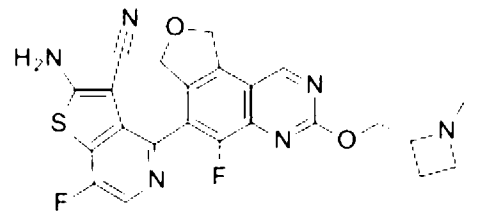
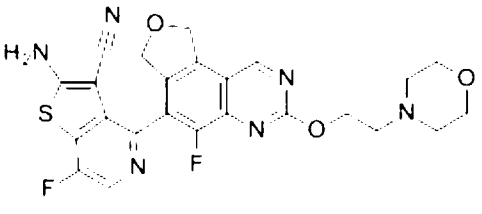
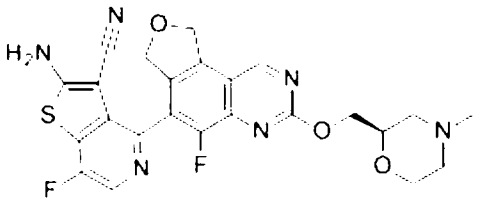


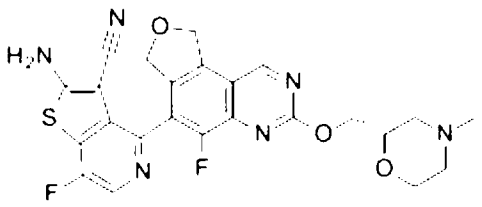
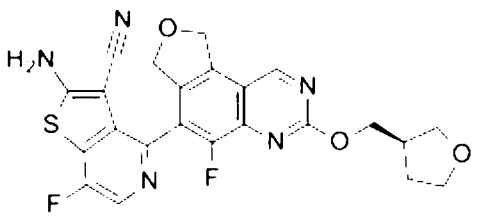
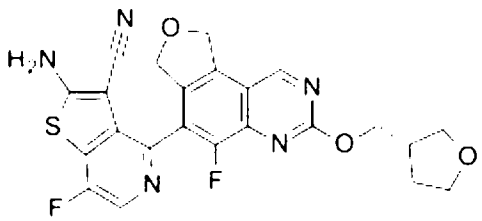
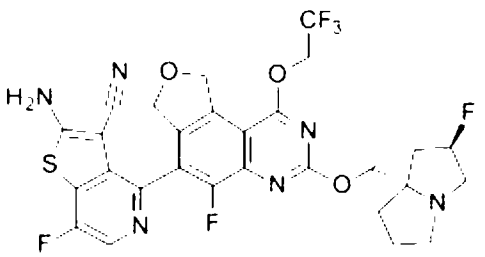
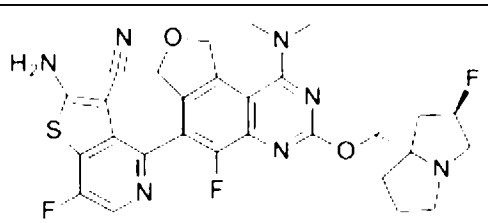
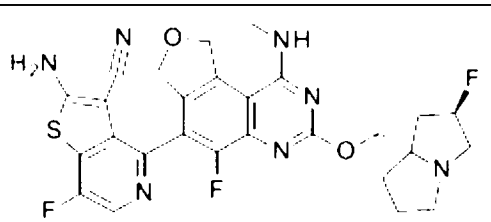
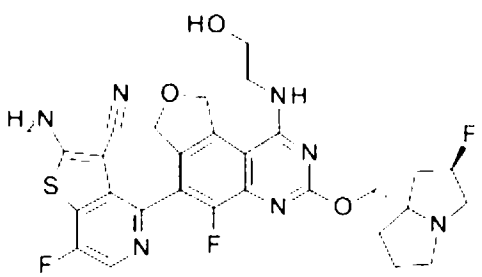
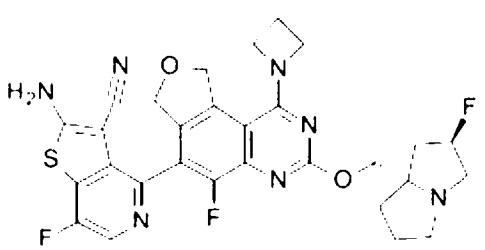
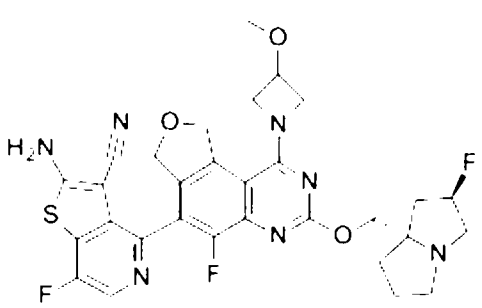
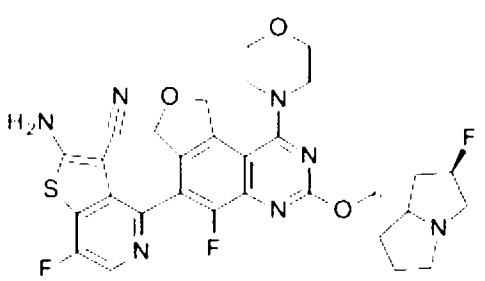
297

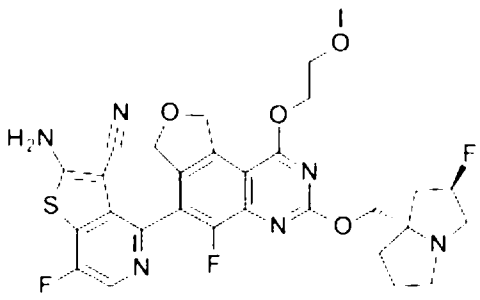
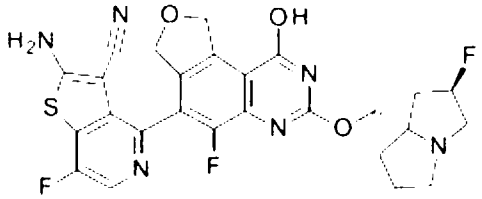
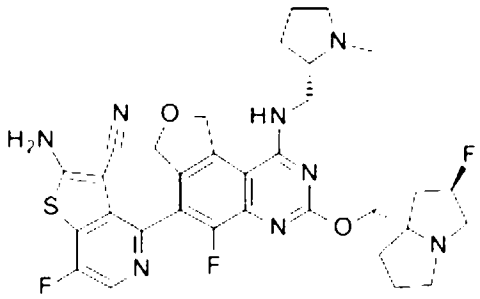
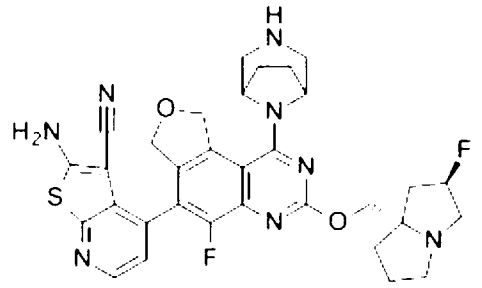
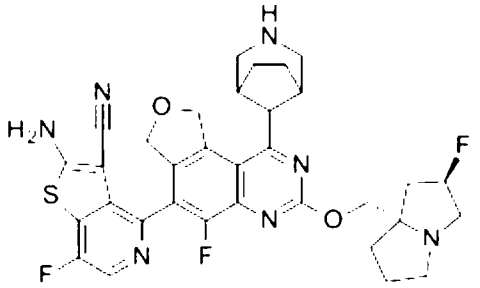
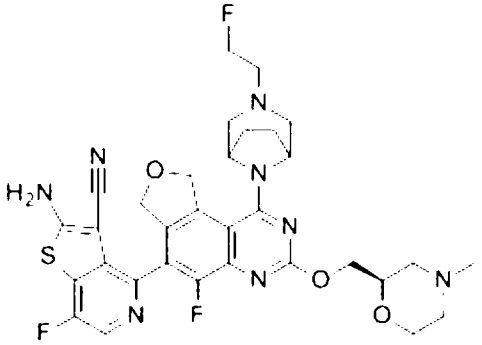
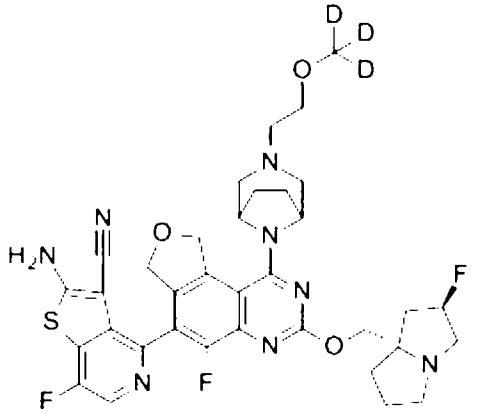
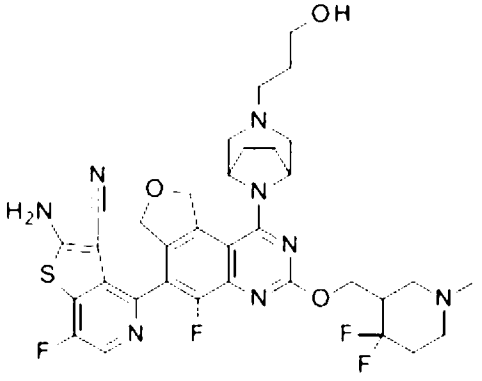


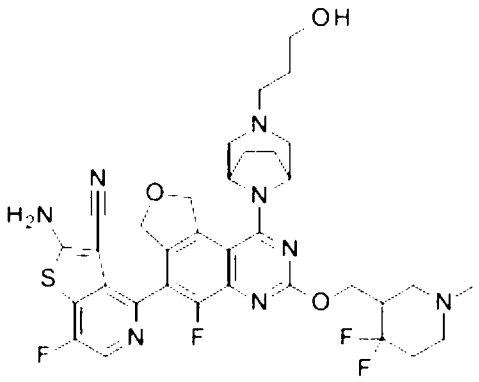
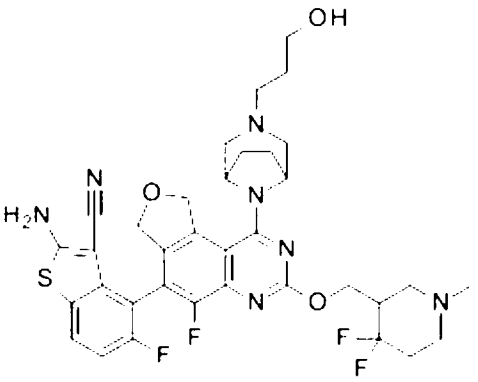
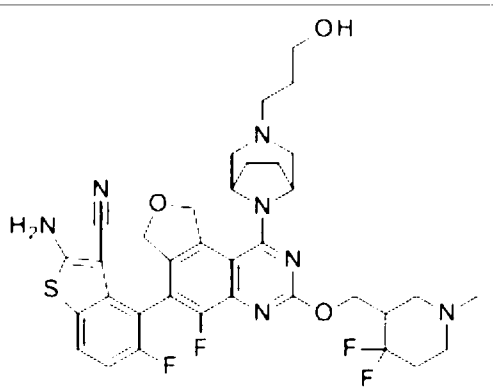
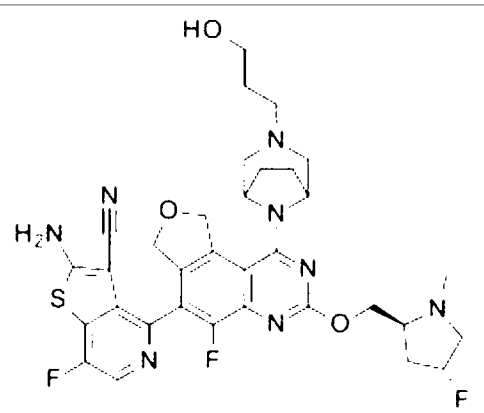
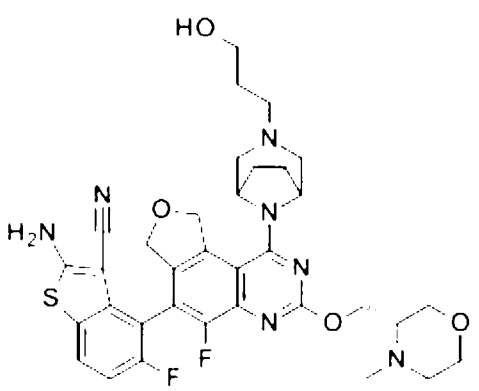
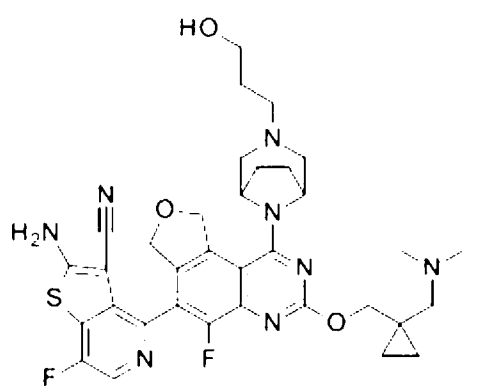
298

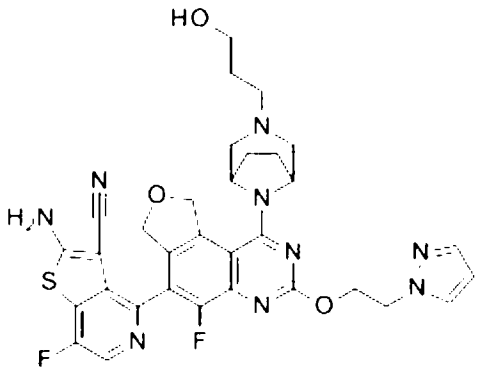
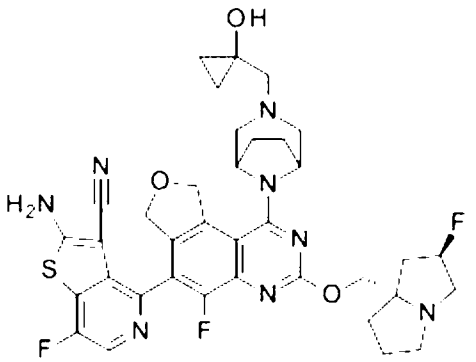
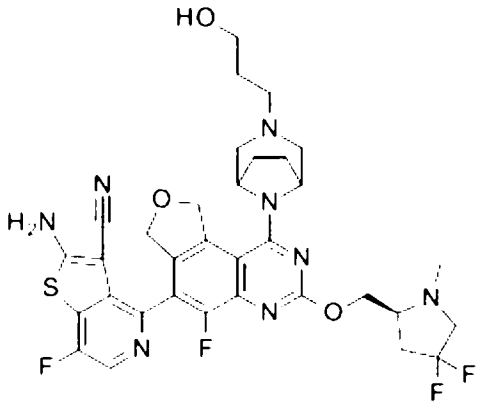
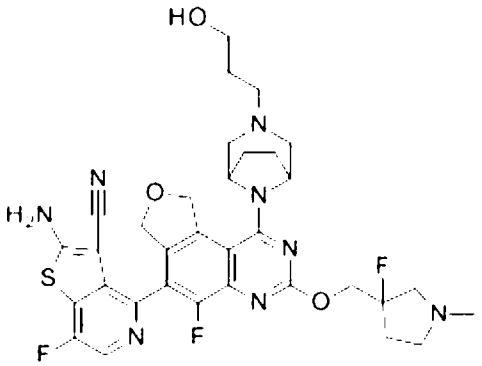
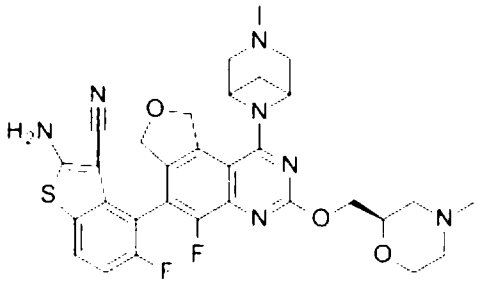
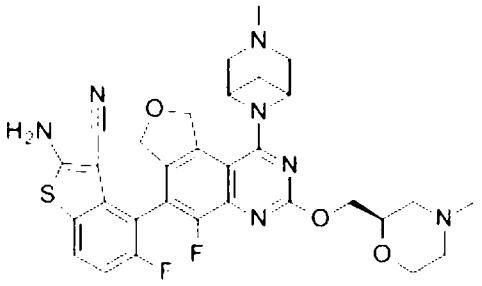
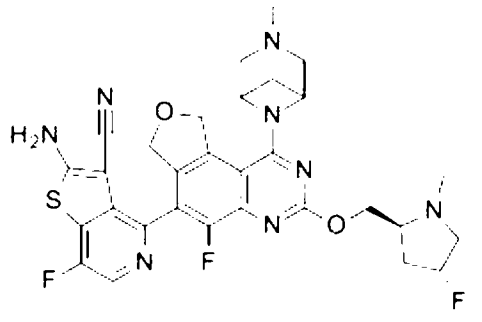
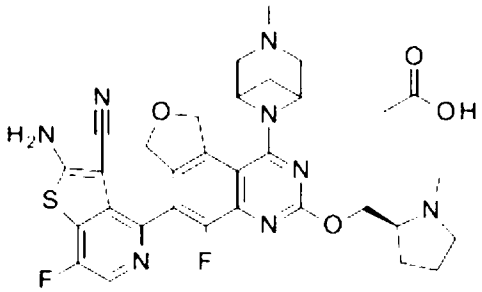


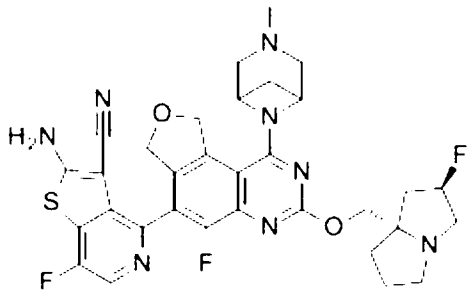
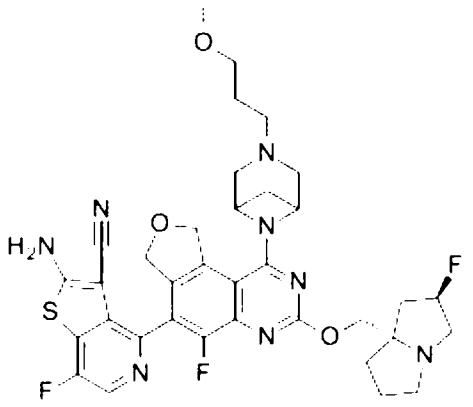
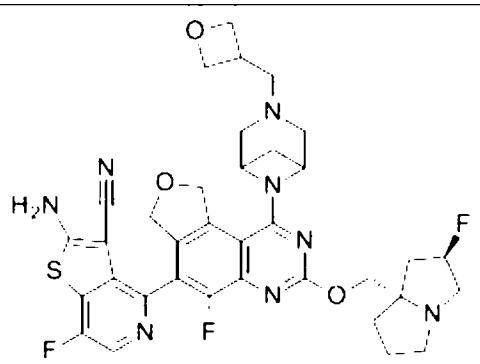
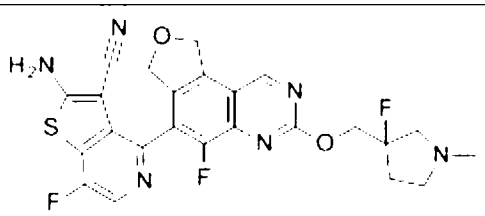
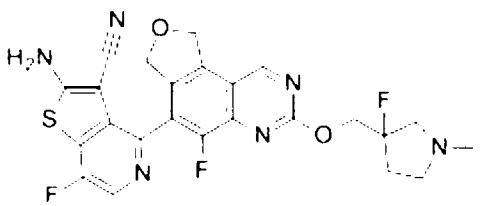
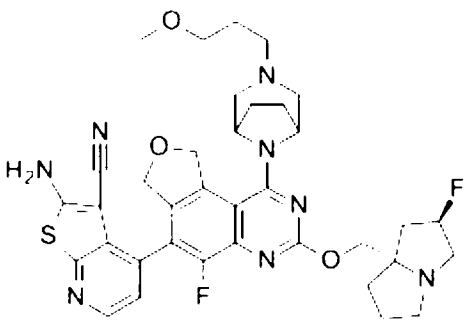
299 	300 
301 	302 
303 	304 
305 	306 
307 	308 
309 	310 

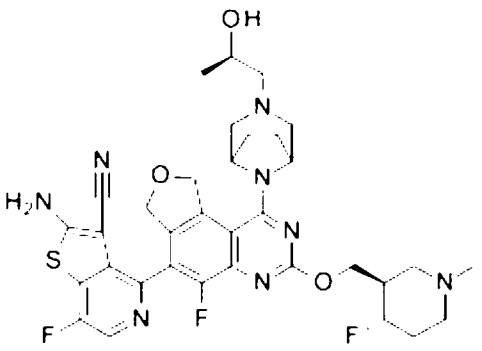
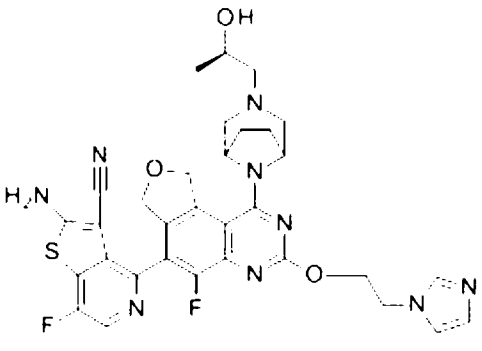
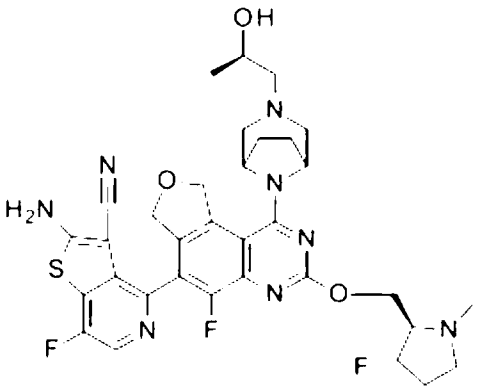
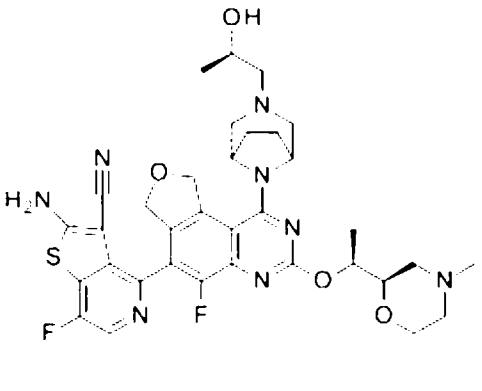
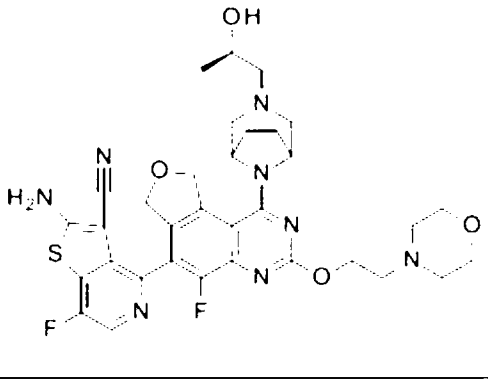
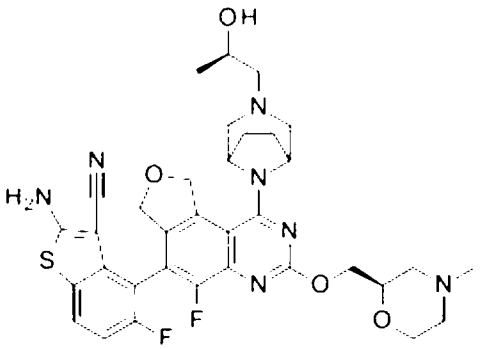
311		312	
313		314	
315		316	
317		318	
319		320	

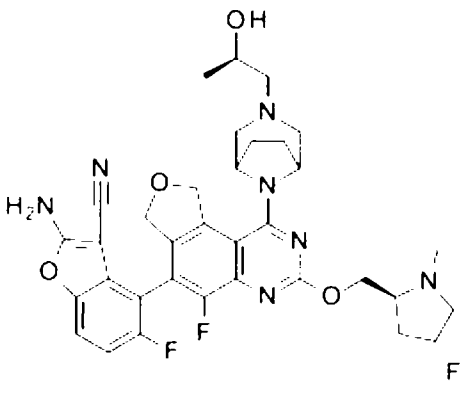
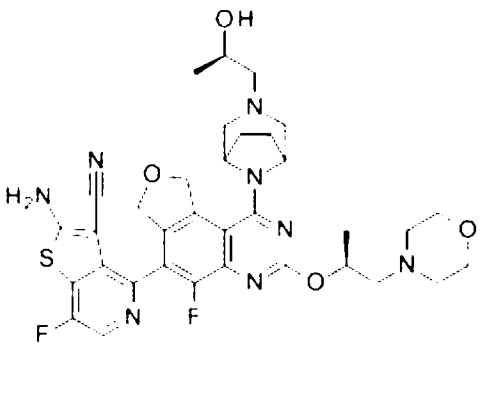
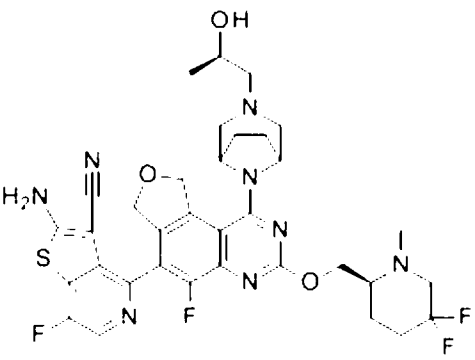
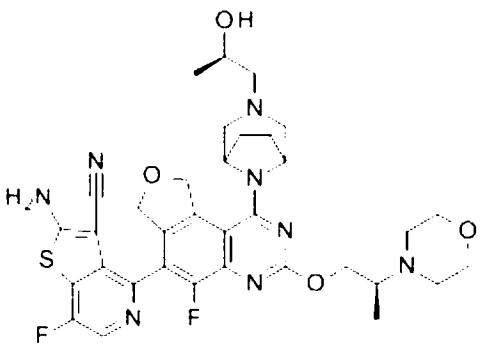
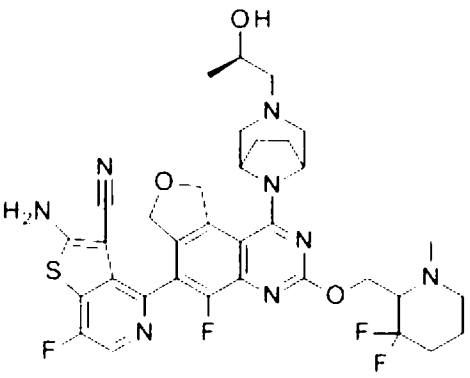
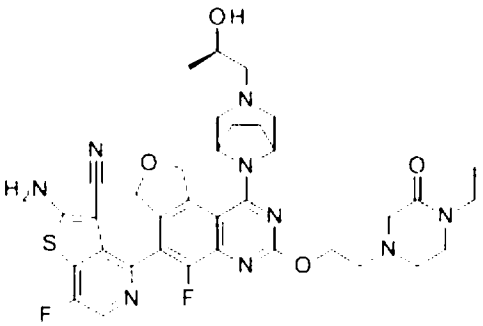
321		322	
323		324	
325		326	
327		328	

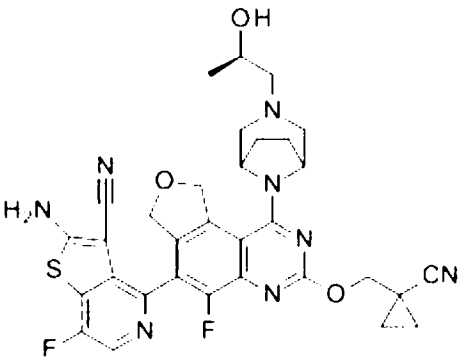
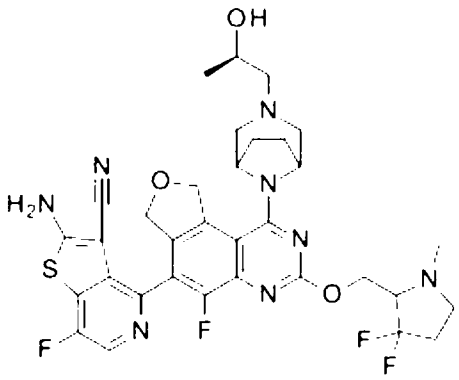
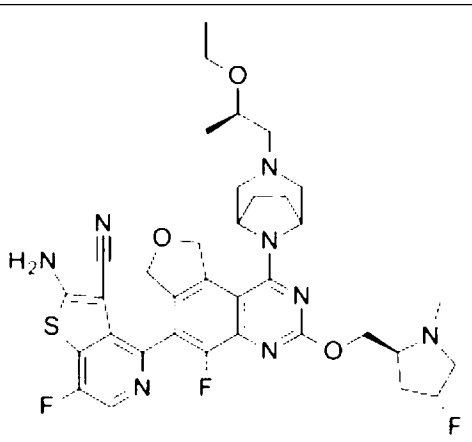
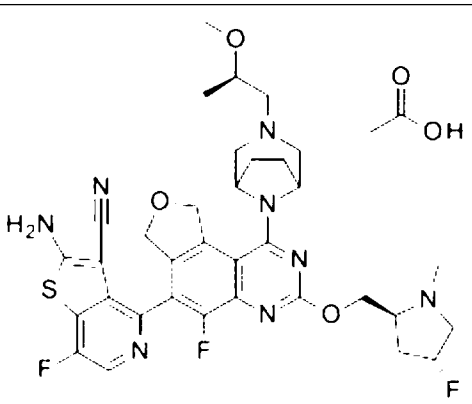
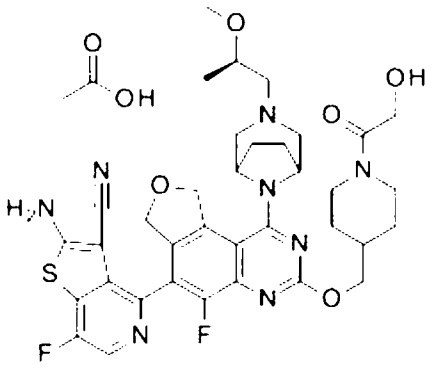
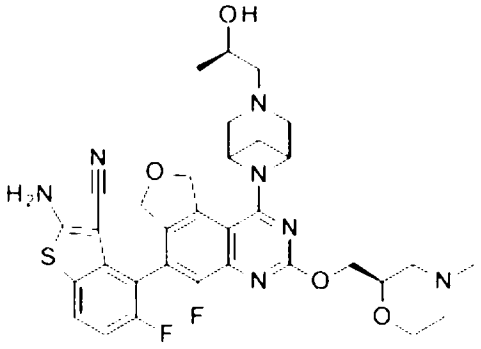
329		330	
331		332	
333		334	

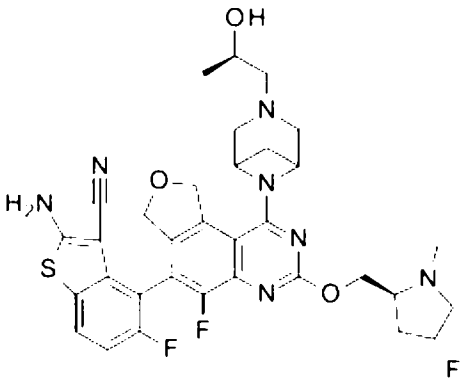
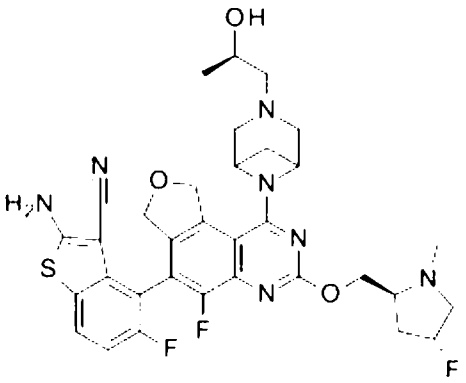
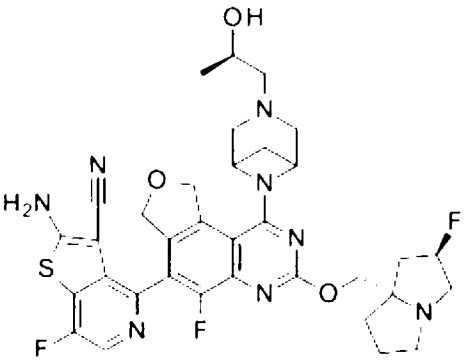
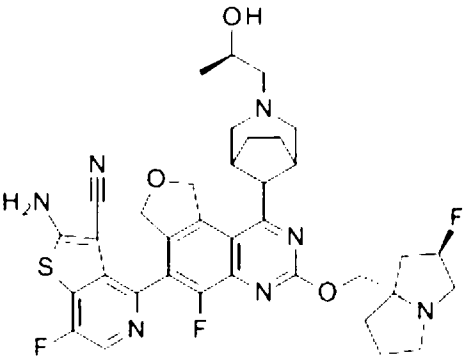
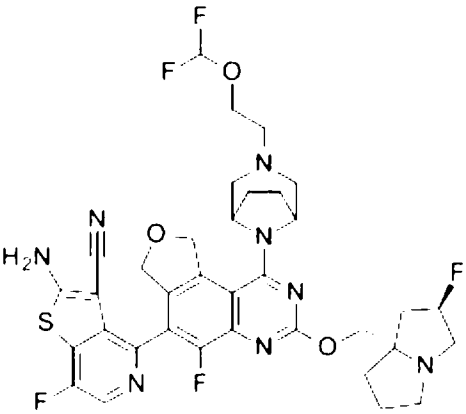
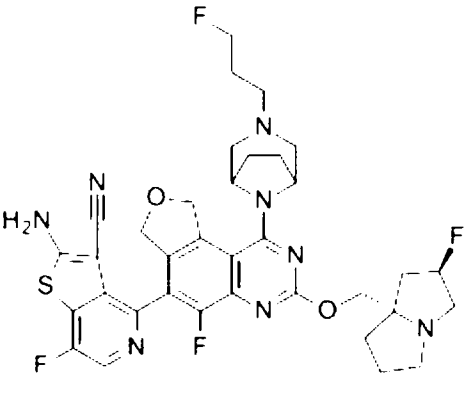
335		336	
337		338	
339		340	
341		342	

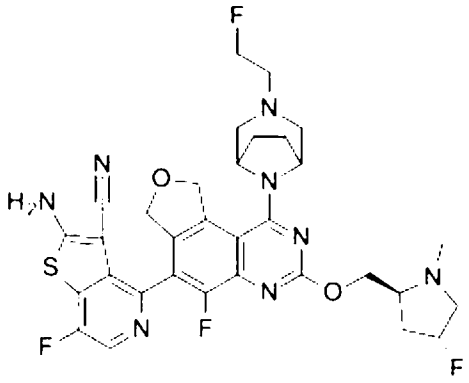
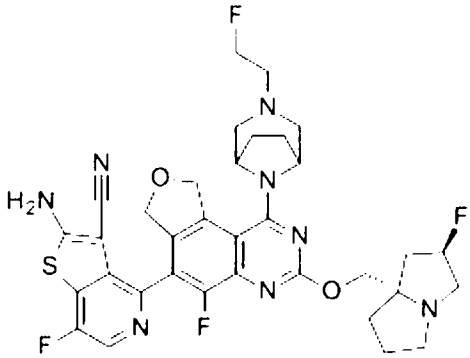
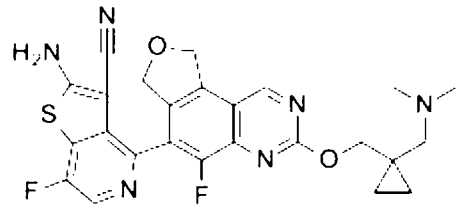
343		344	
345		346	
347		348	

349		350	
351		352	
353		354	

355 	356 
357 	358 
359 	360 

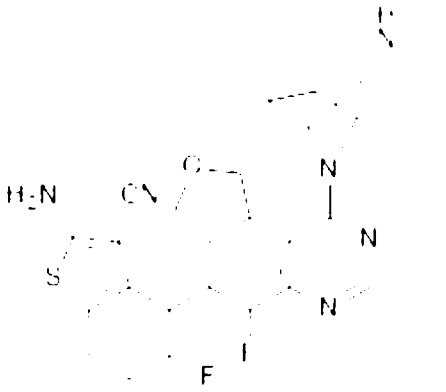
361		362	
363		364	
365		366	

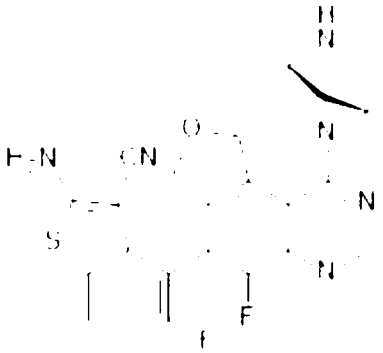
367	
368	
369	
370	
371	
372	

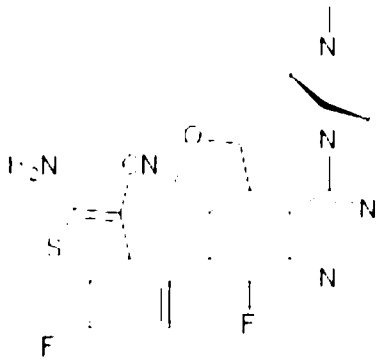
373		374 
375 		

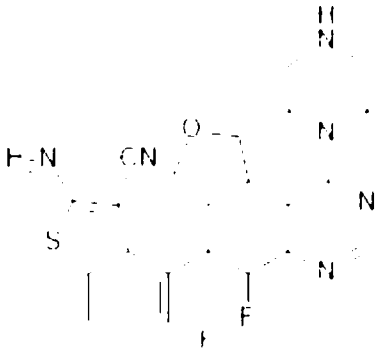
【0075】 表A中之化學圖式含有所顯示之特定化合物之對掌性態樣之指示。然而，表A中之化學圖式不含有此等化合物之所有可能對掌性特徵，且所顯示之對掌性指示並不意欲排除對所顯示之對掌性態樣的改變。因此，本文中涵蓋且包括化合物之替代性對掌性型式以及對掌性屬性之不同組合。

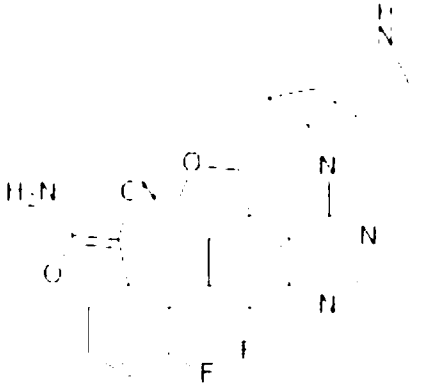
【0076】 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV或IVa之化合物或其醫藥學上可接受之鹽中，化合物選自

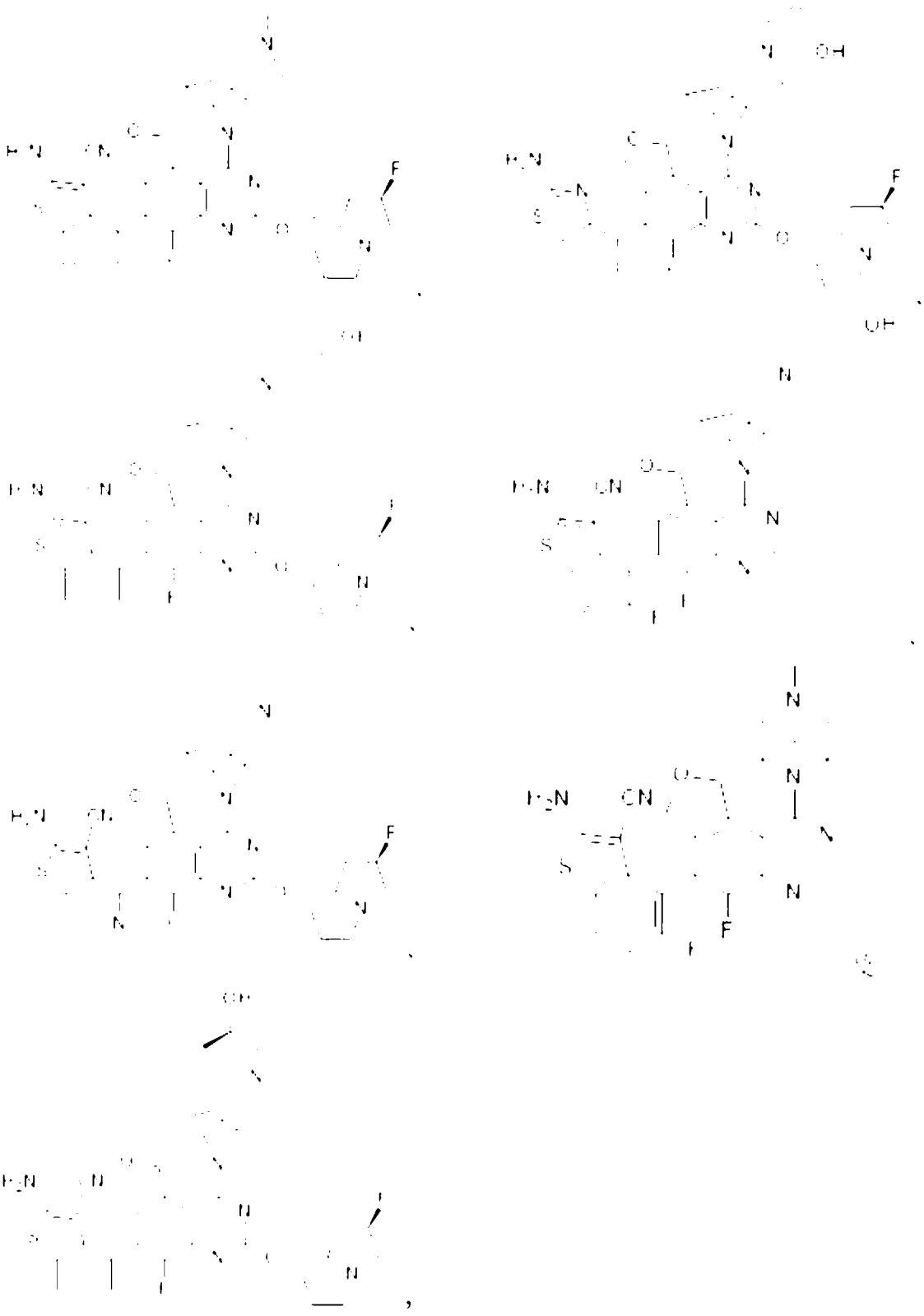






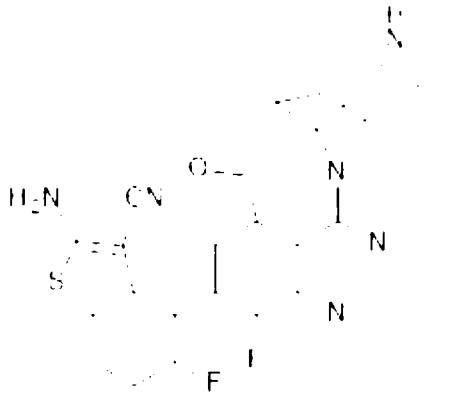


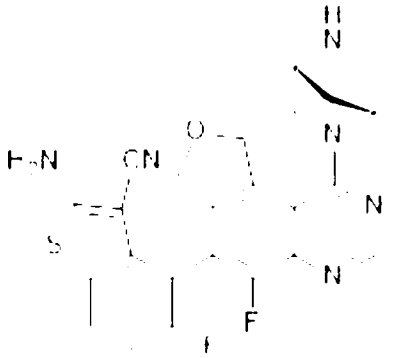


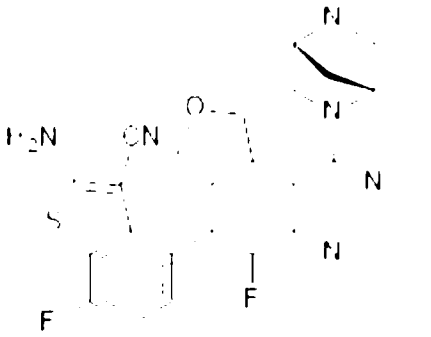


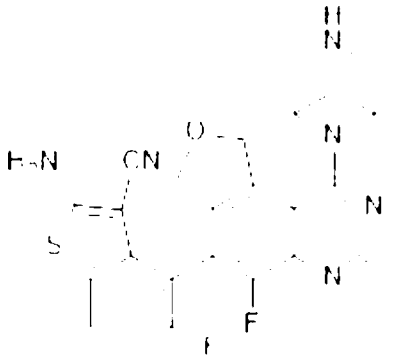
或其醫藥學上可接受之鹽。

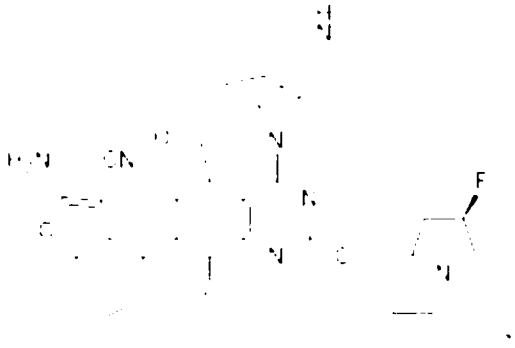
【0077】 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV或IVa之其他化合物或其醫藥學上可接受之鹽中，化合物選自

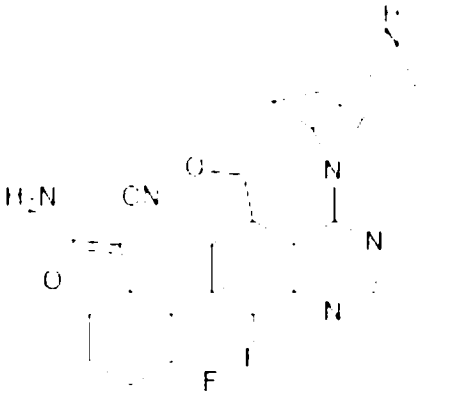




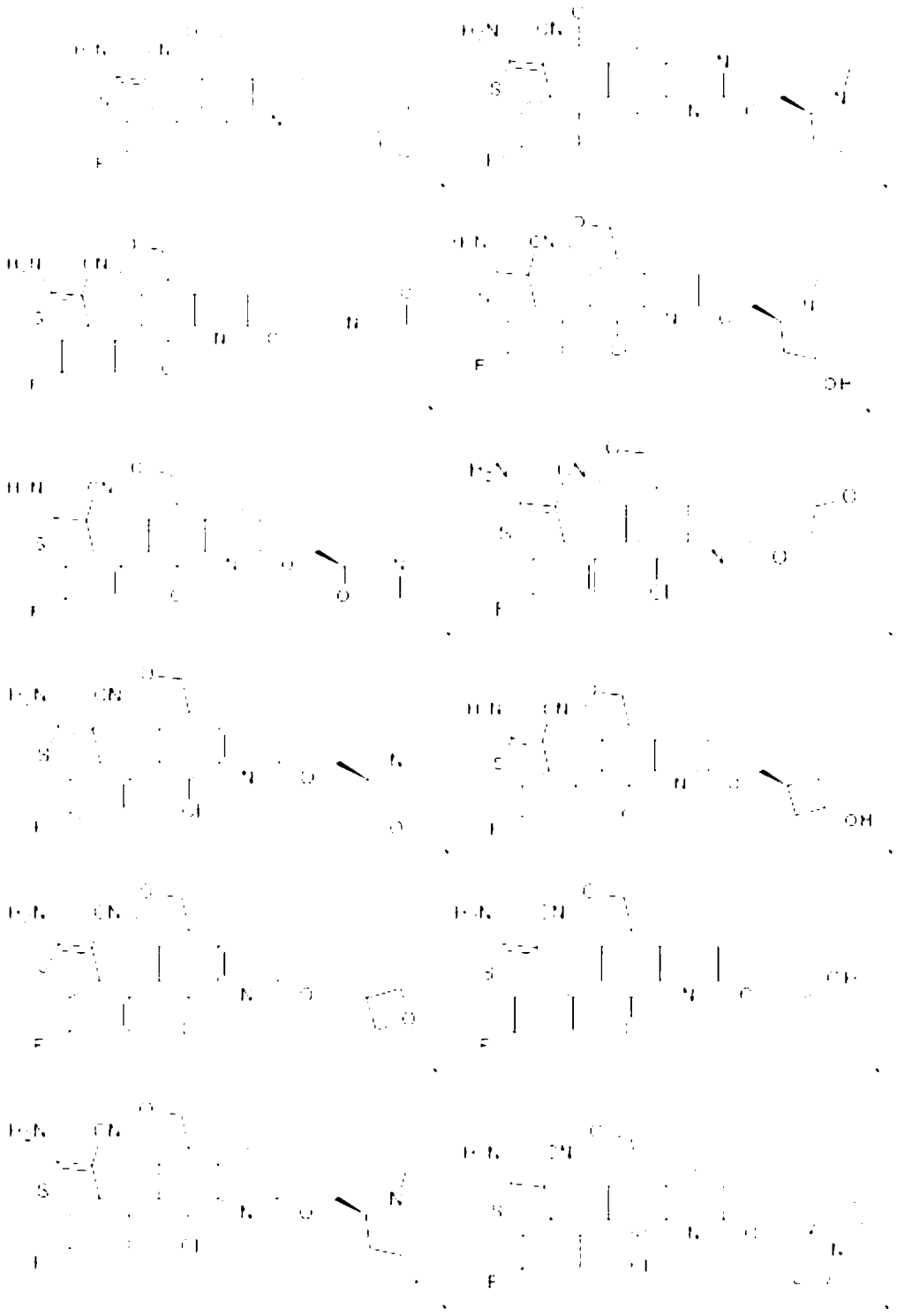


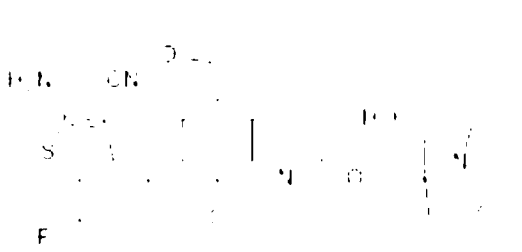


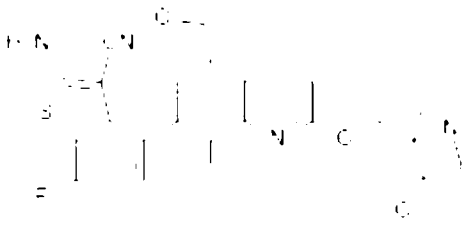


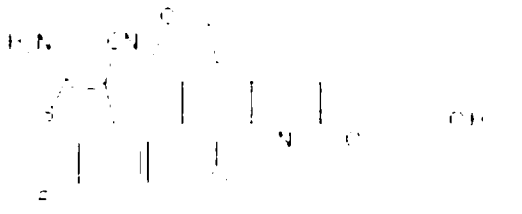


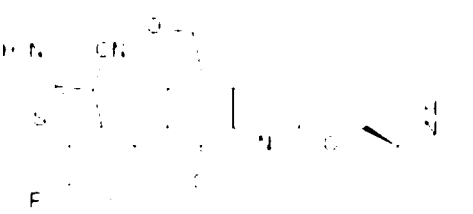
【0078】在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV或IVa之其他化合物或其醫藥學上可接受之鹽中，化合物選自

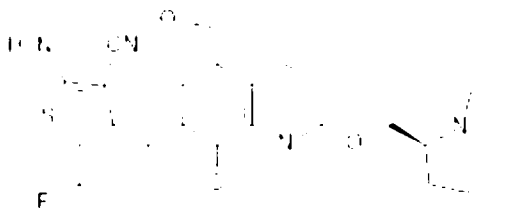


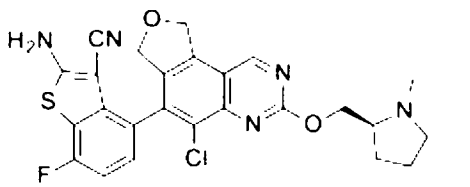


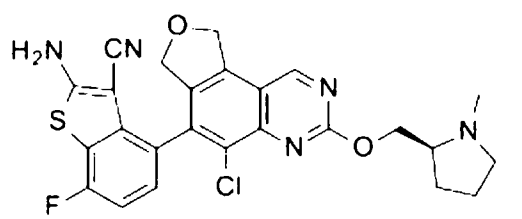


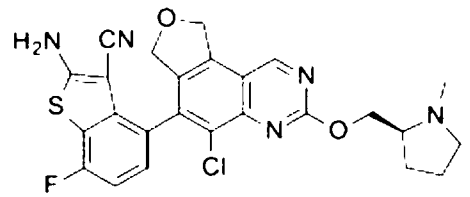


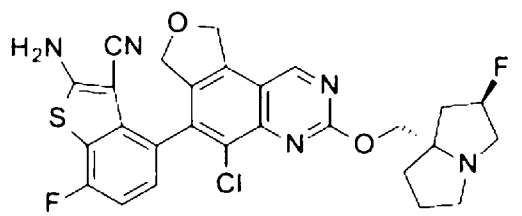


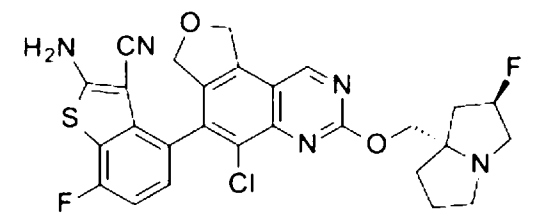


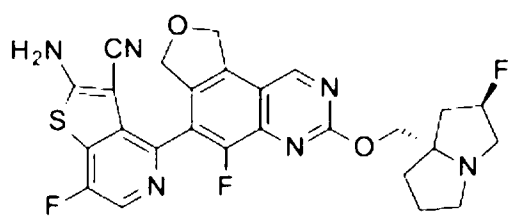


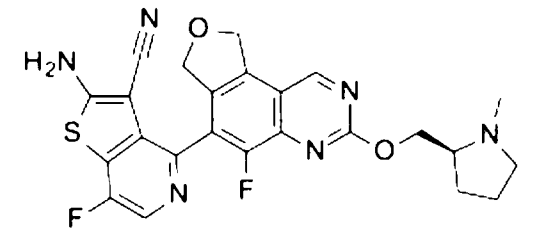


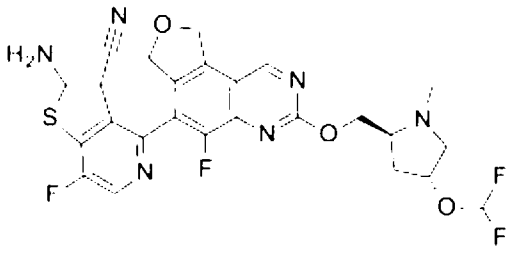


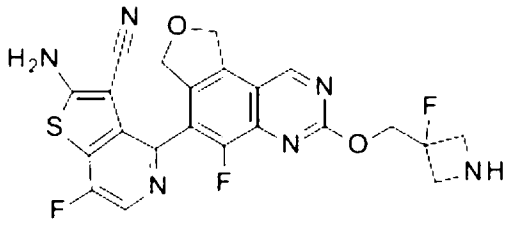


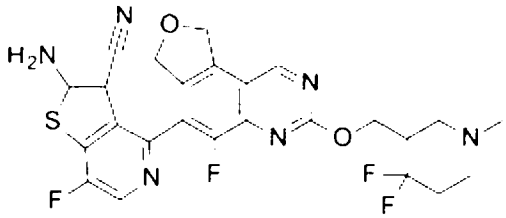


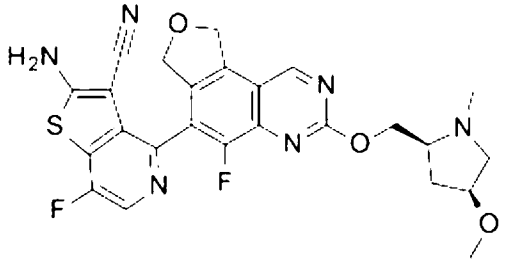


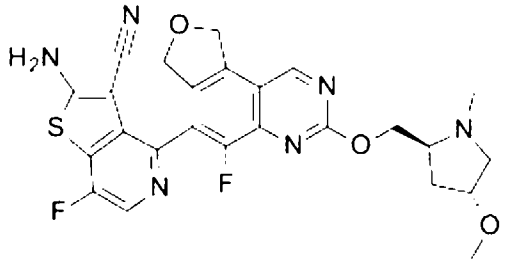


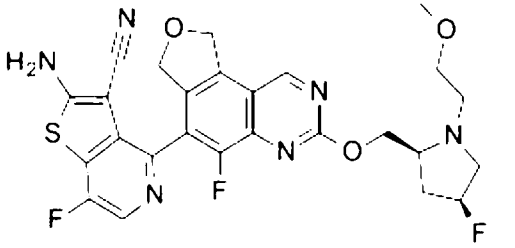


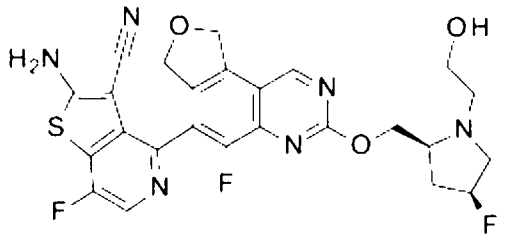


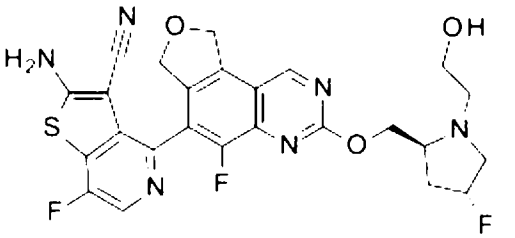


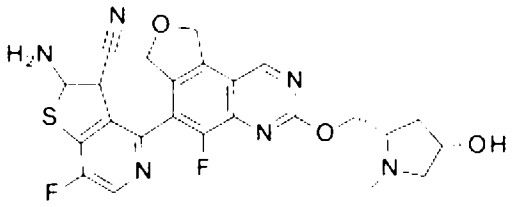


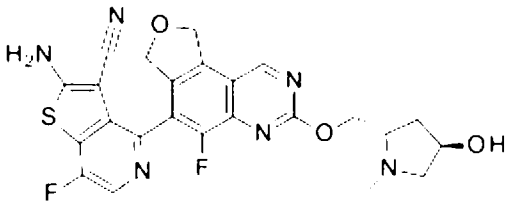


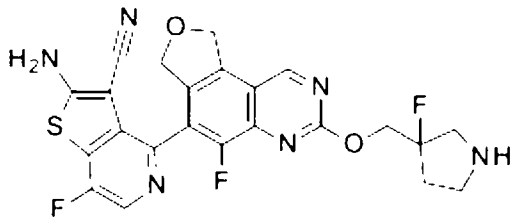
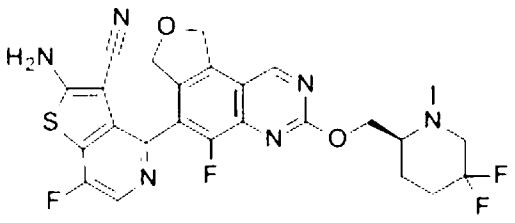
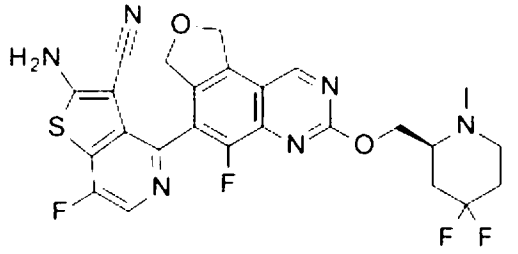
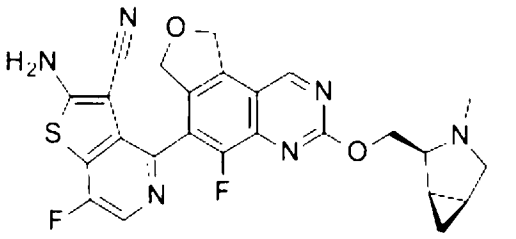
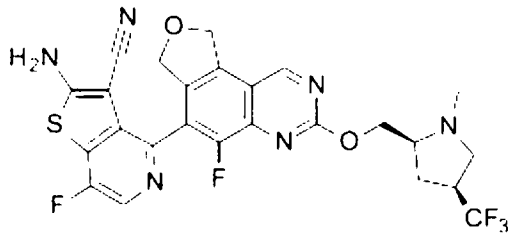
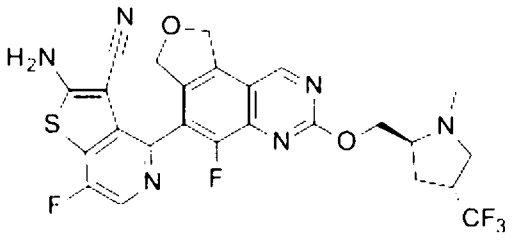
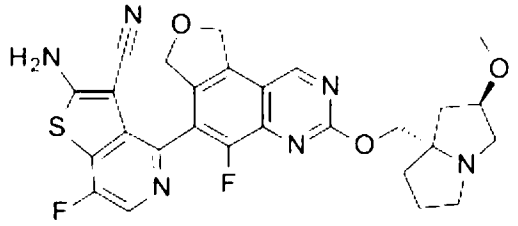
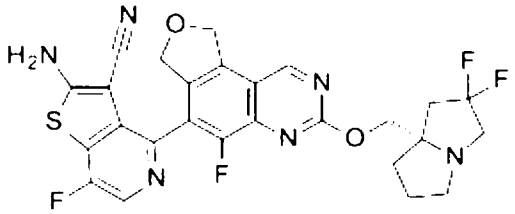
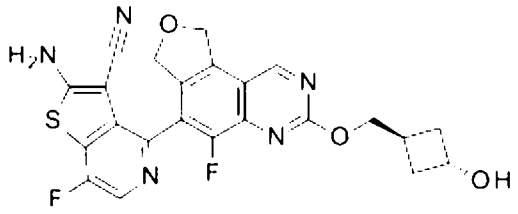
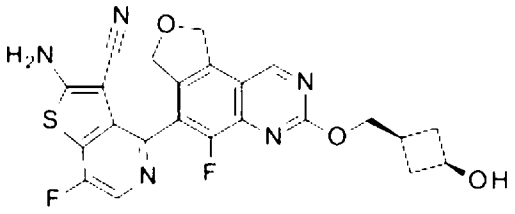
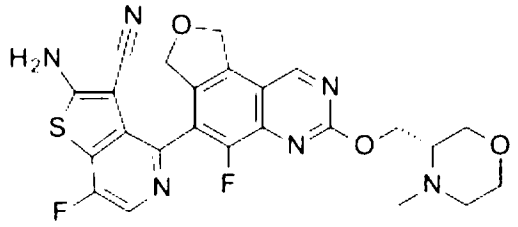
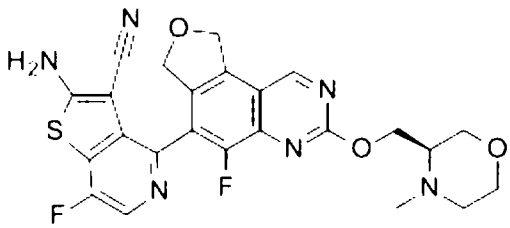


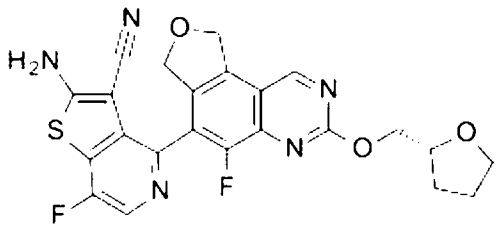
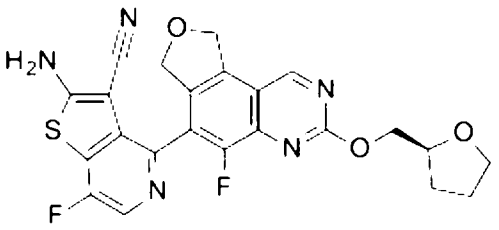
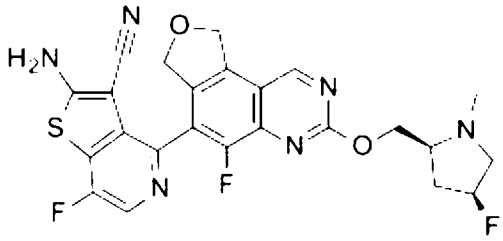
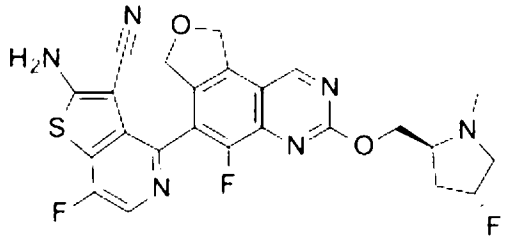
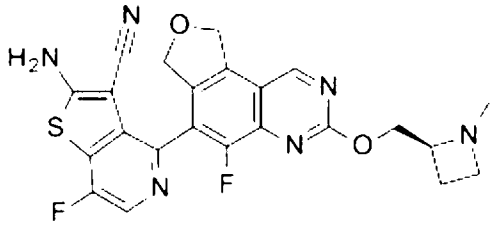
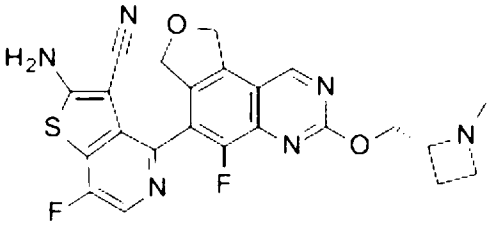
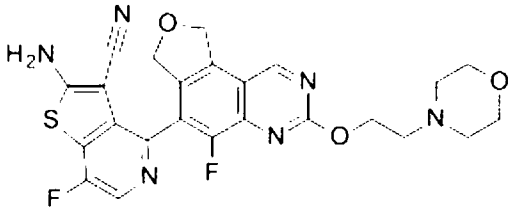
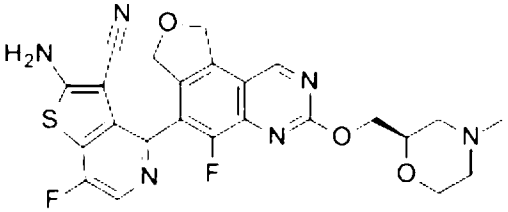
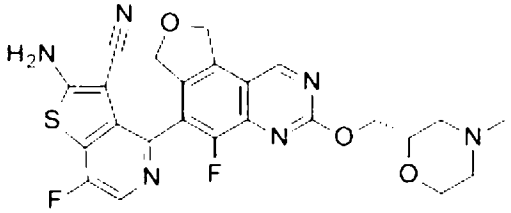
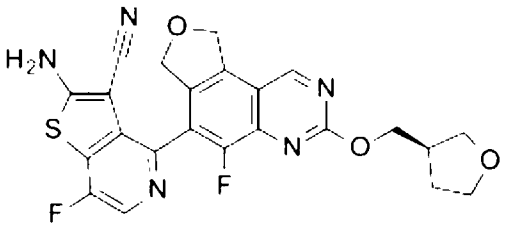
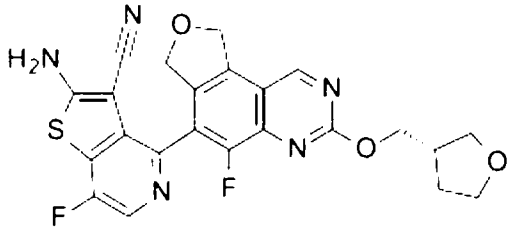
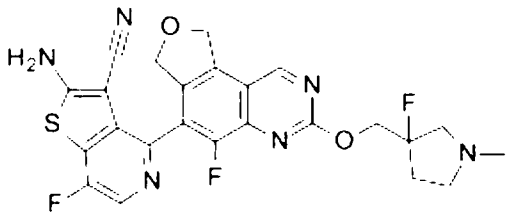
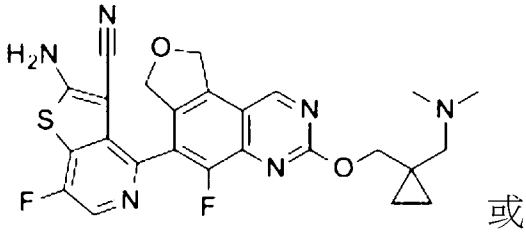






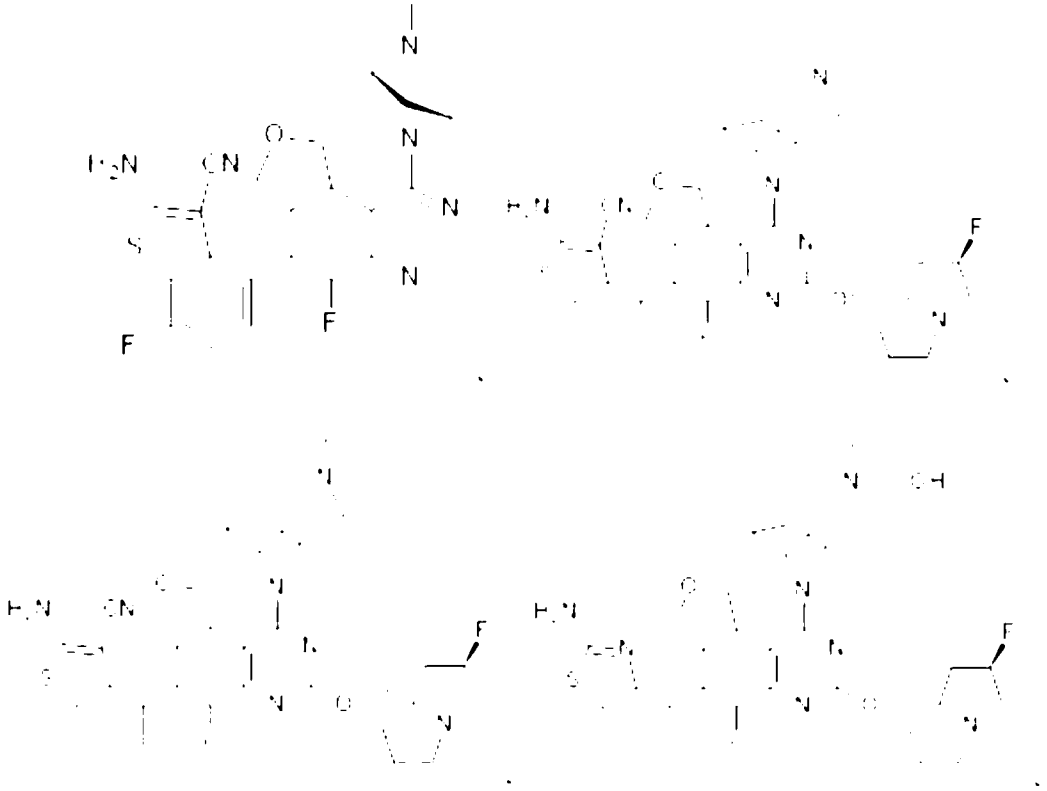


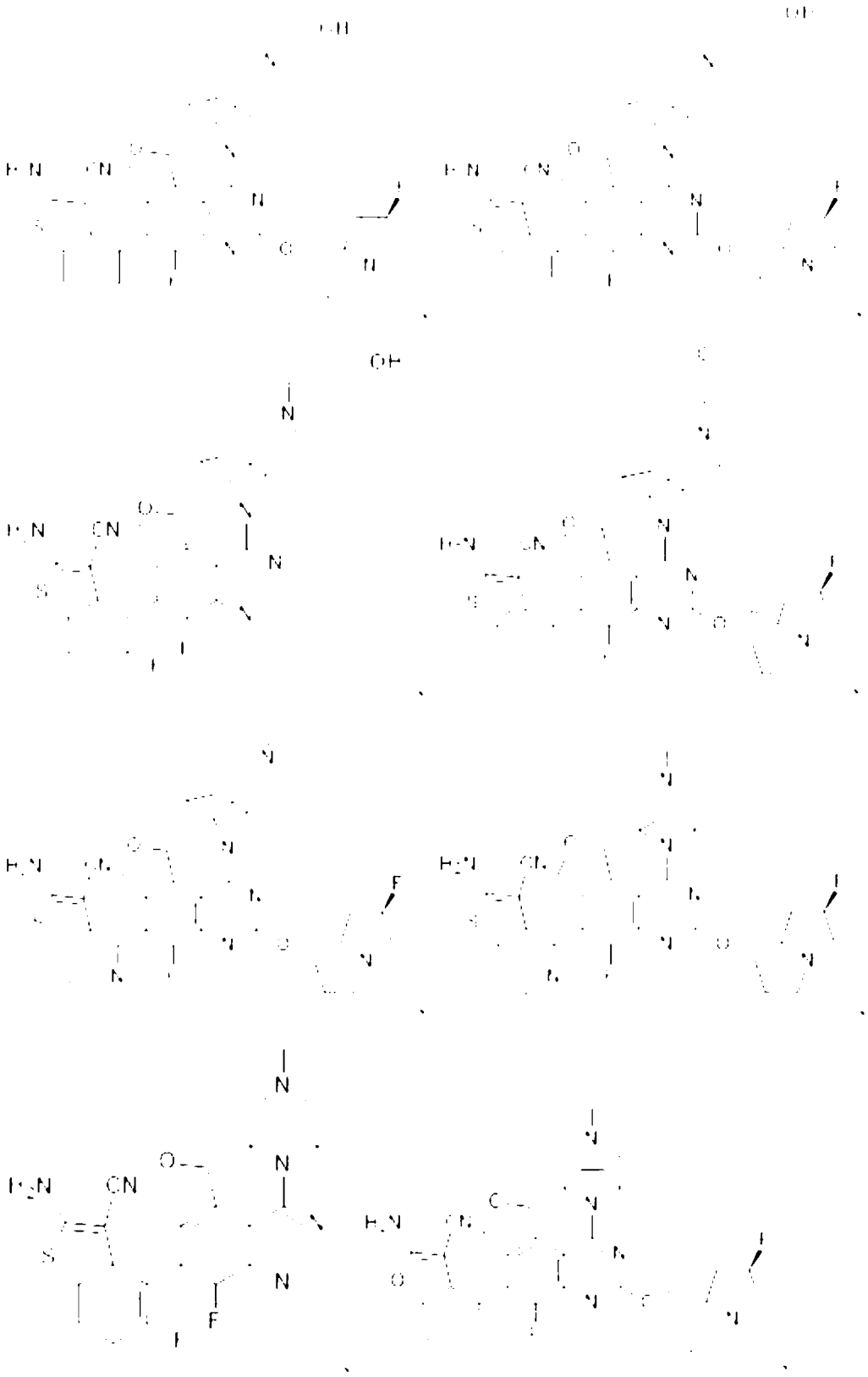

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

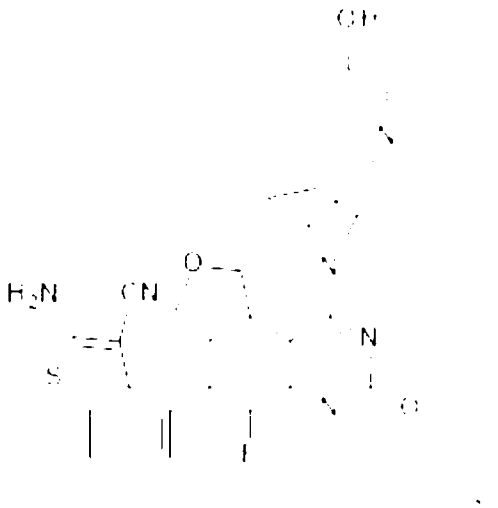














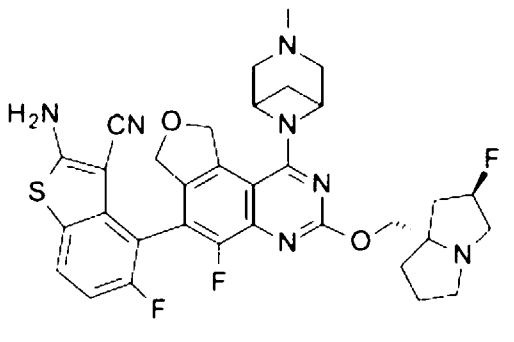
或其醫藥學上可接受之鹽。

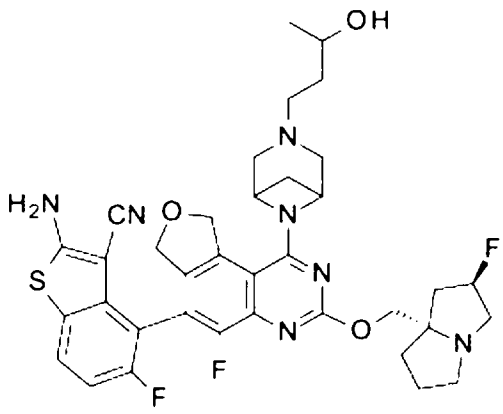
【0079】在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV或IVa之其他化合物或其醫藥學上可接受之鹽中，化合物選自

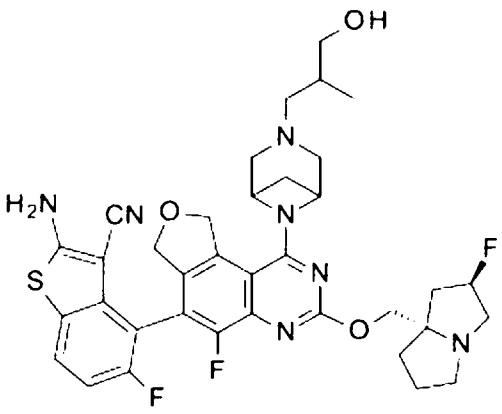


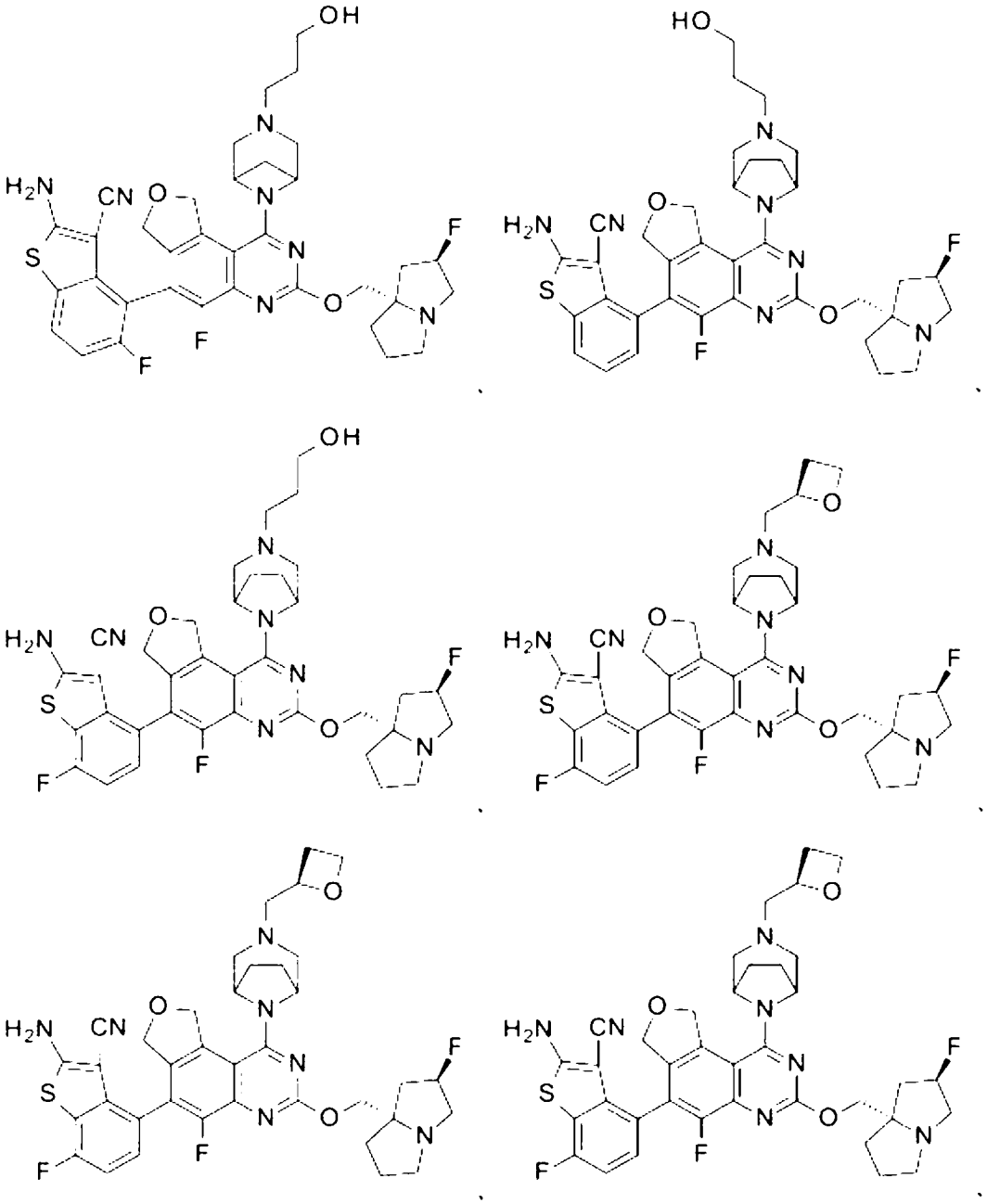


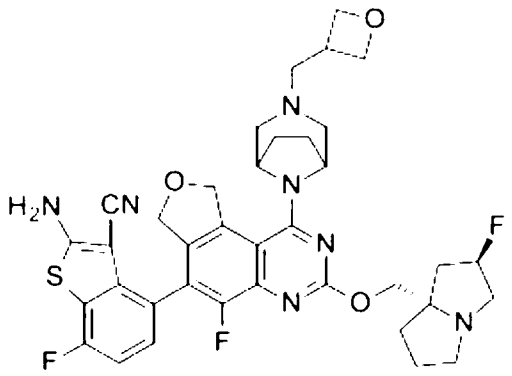
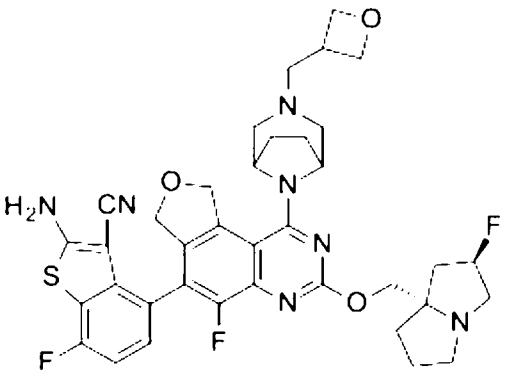
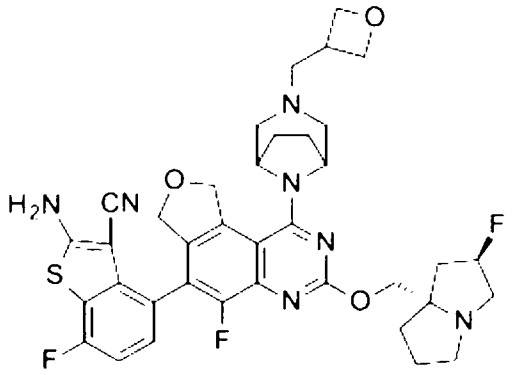
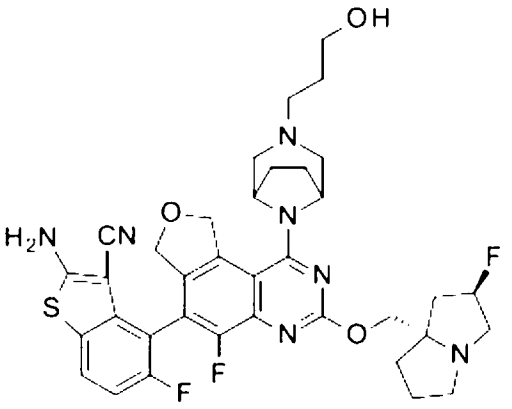
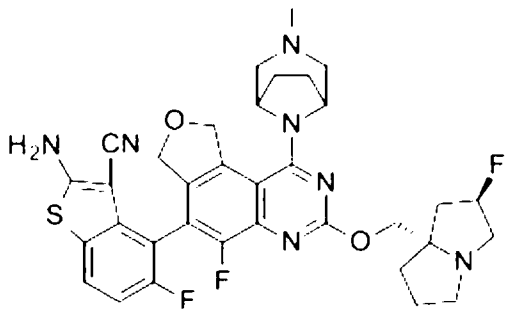
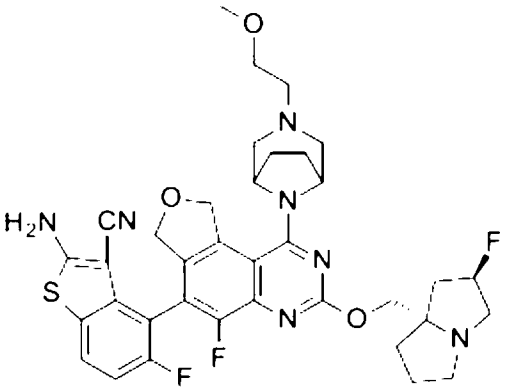


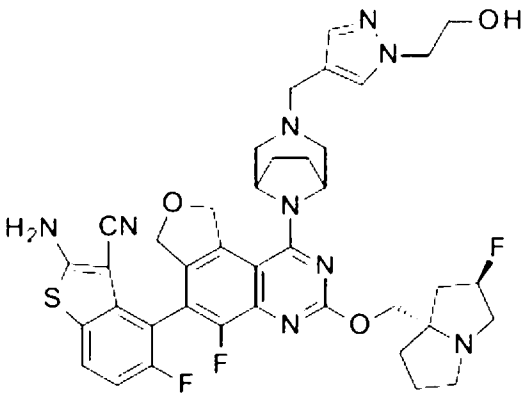
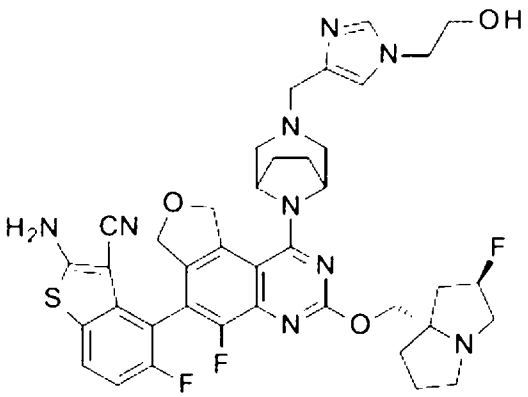
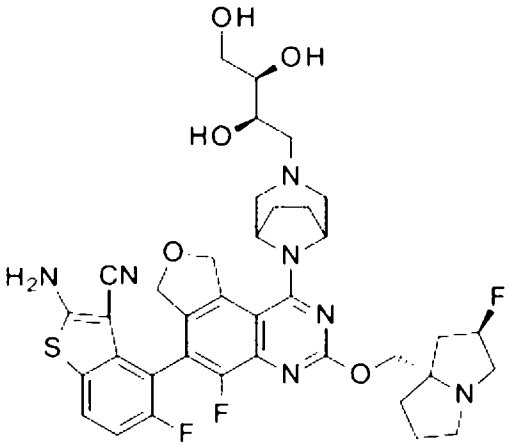
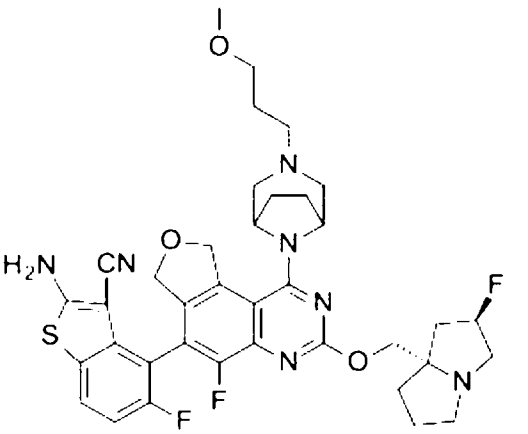
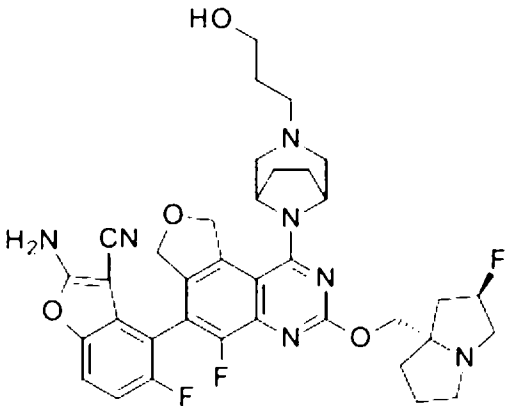
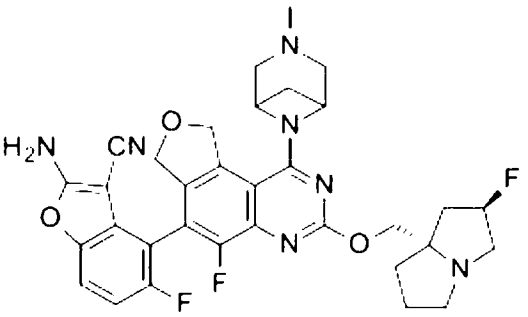


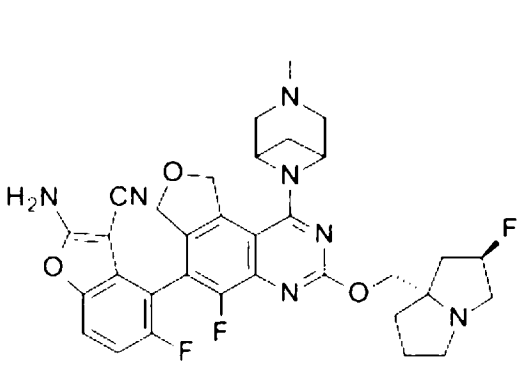


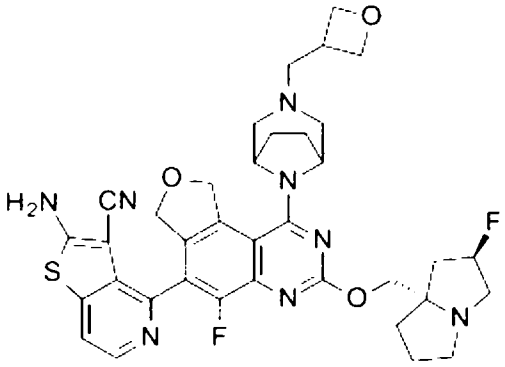


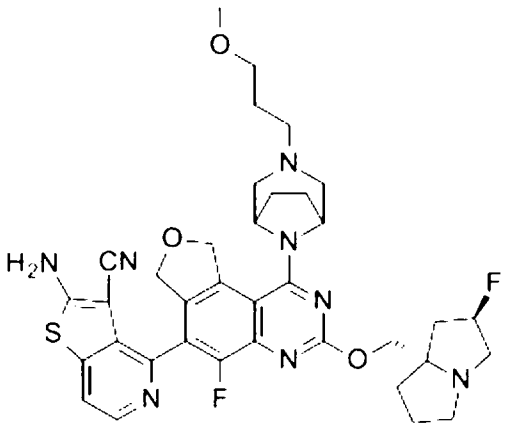


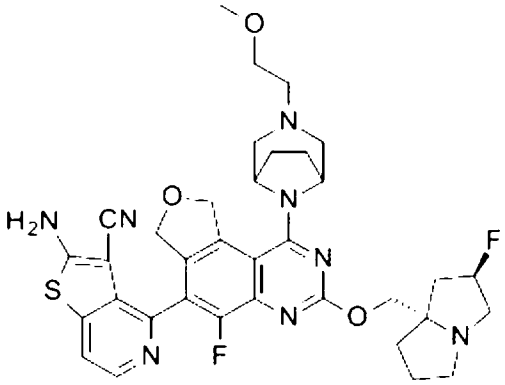

、

、

、

、

、

、

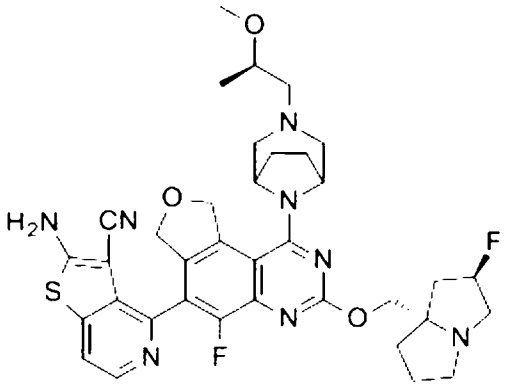







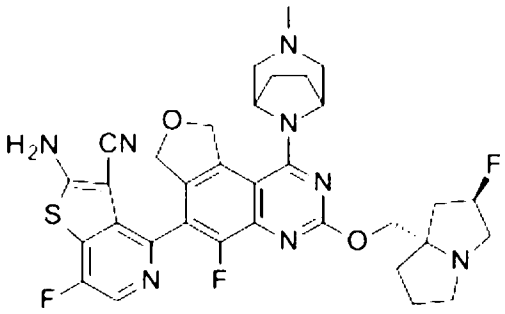


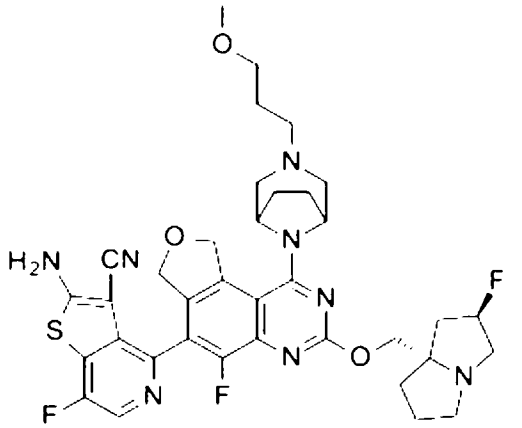
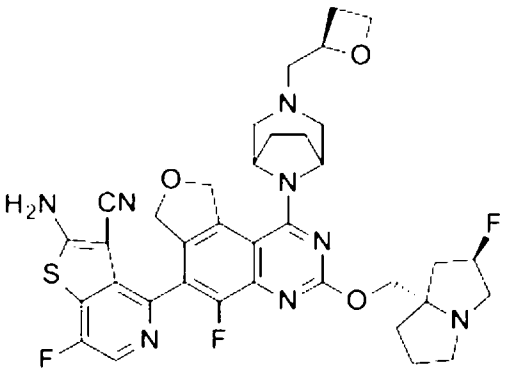
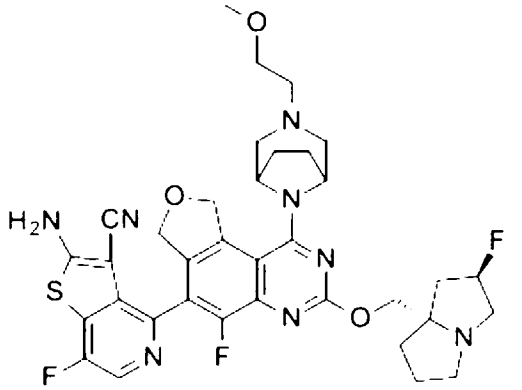
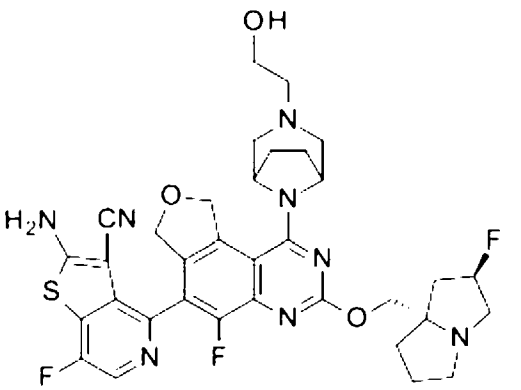
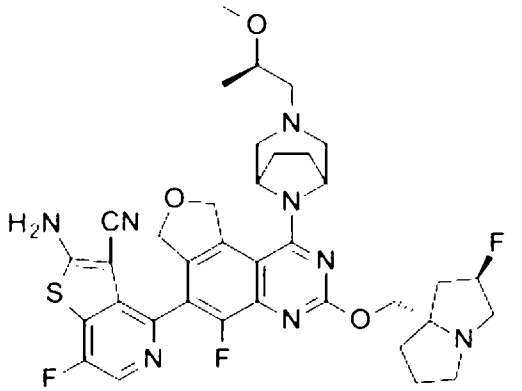
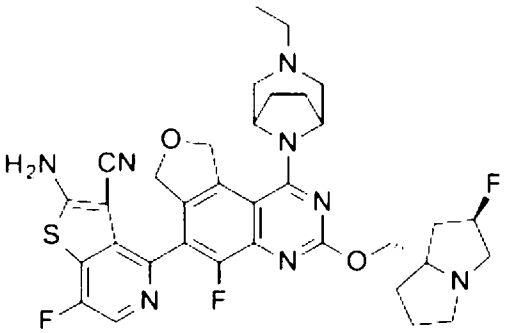


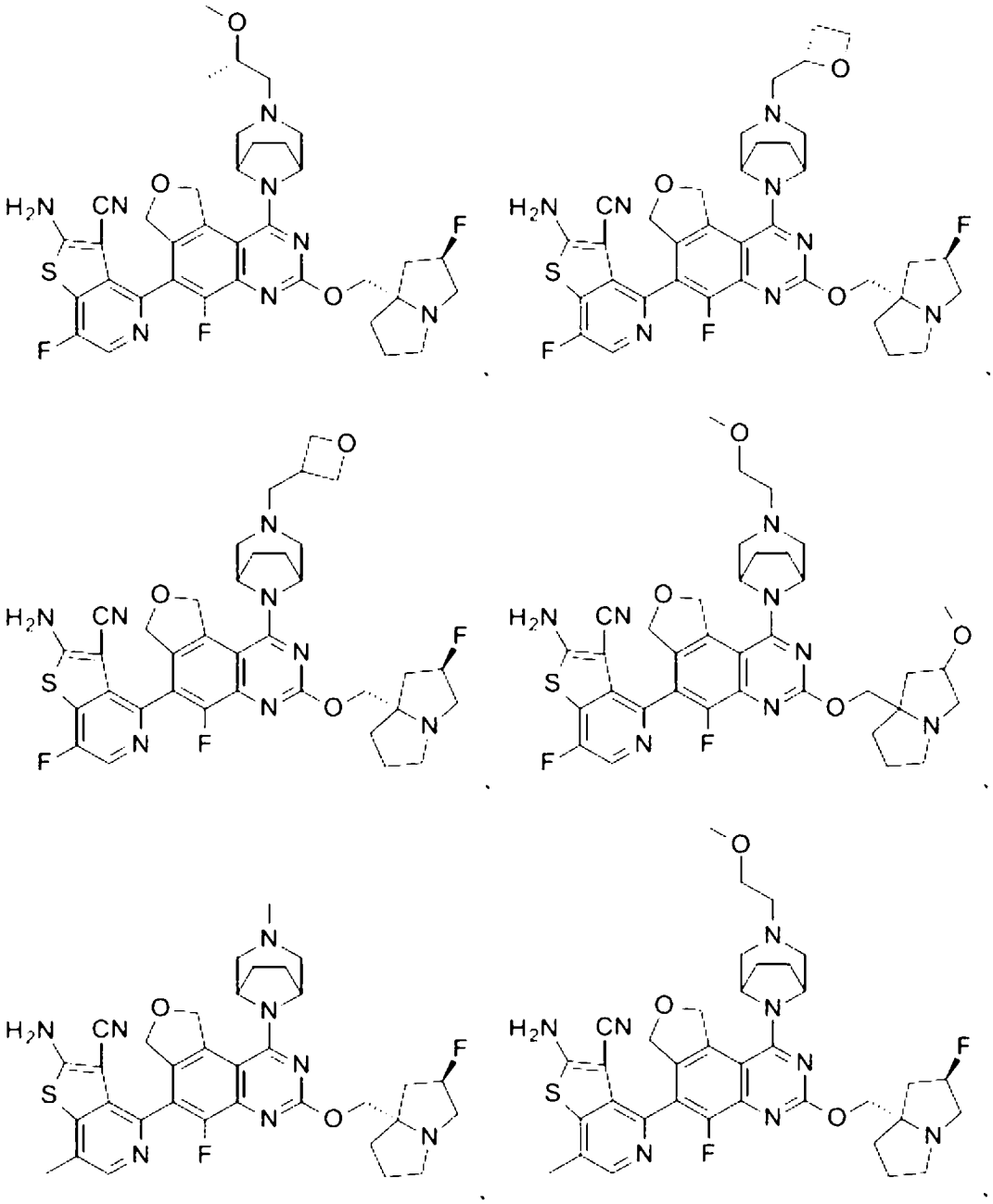


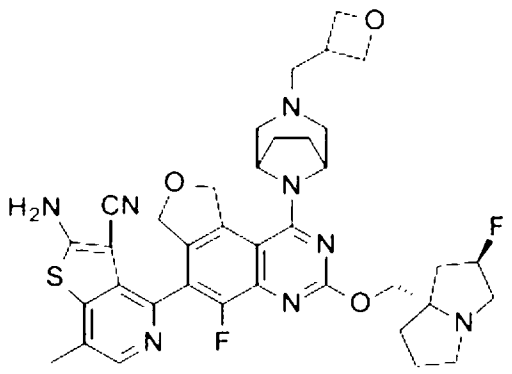
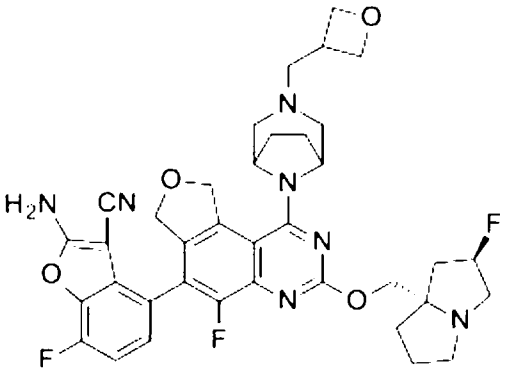
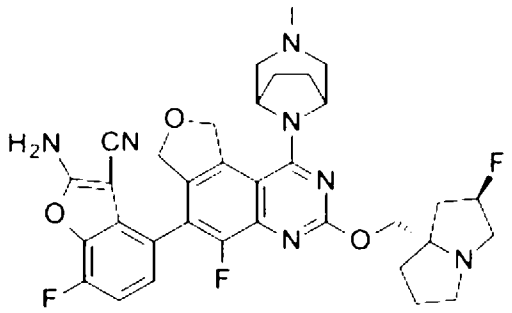
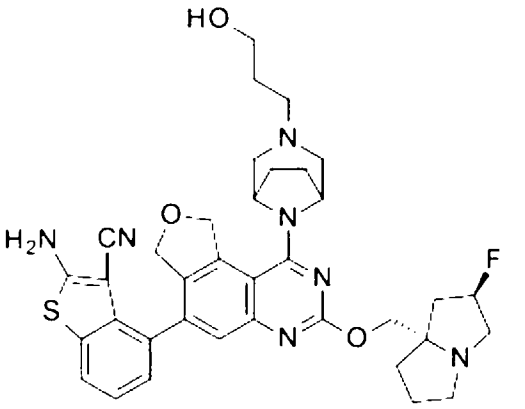
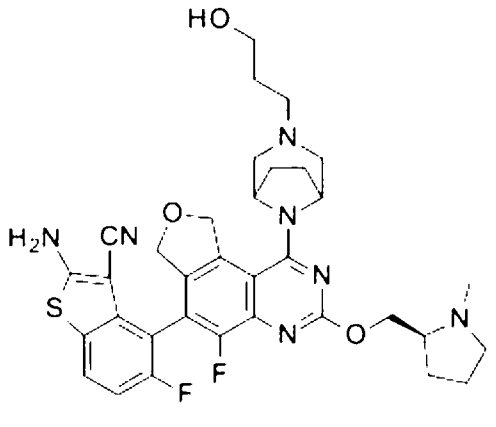
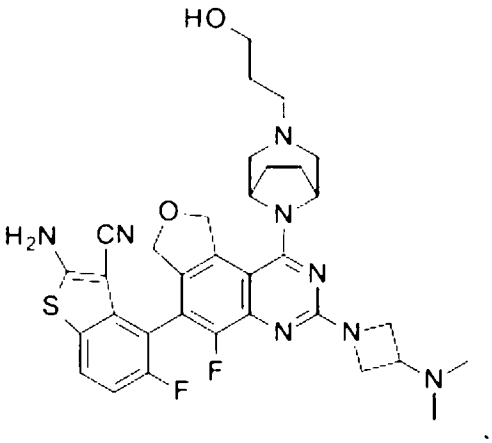


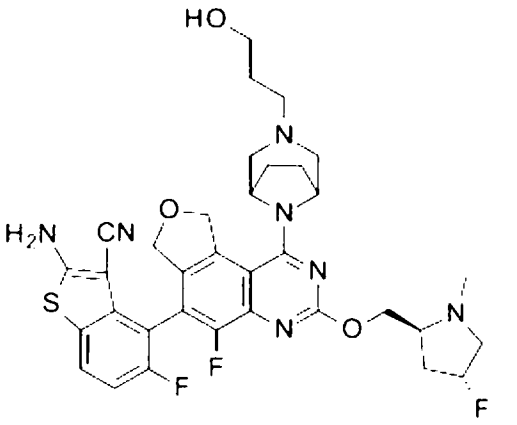


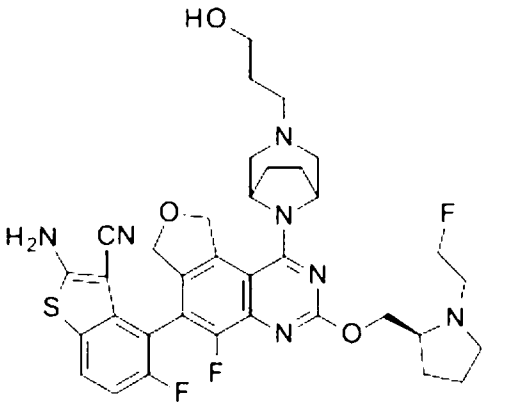


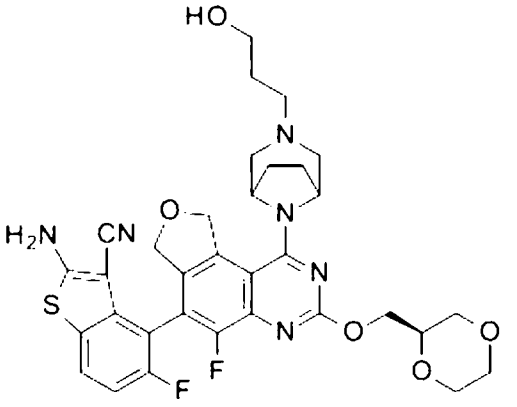

、

、

、

、

、

、

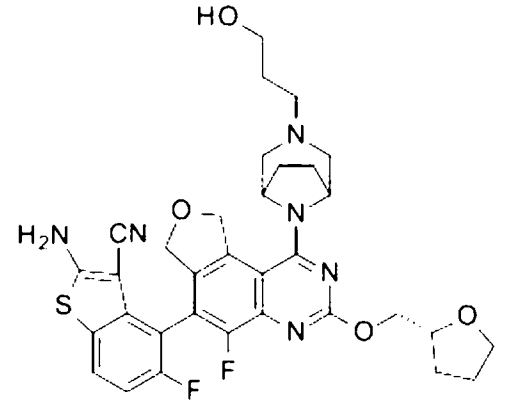


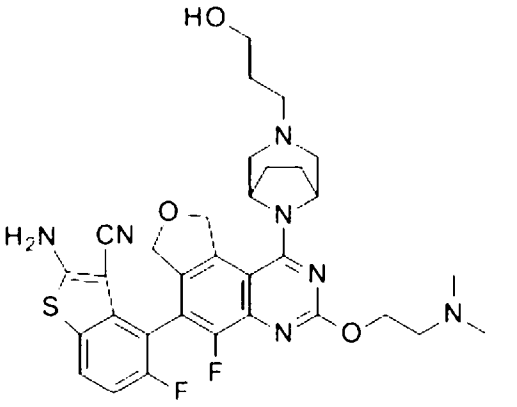

、

、

、

、

、

、

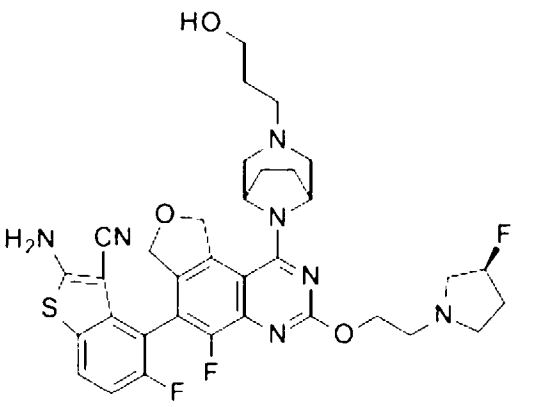


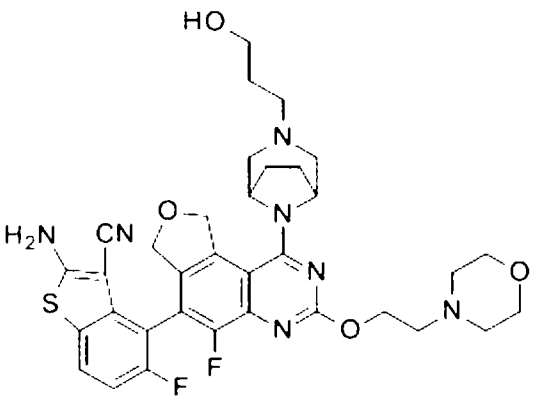
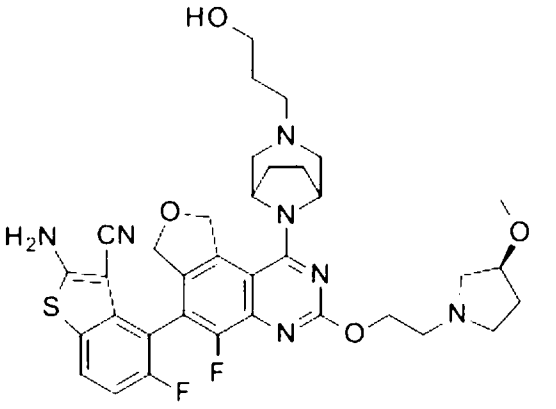
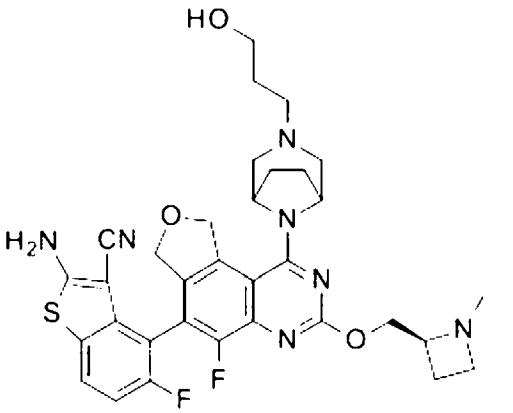
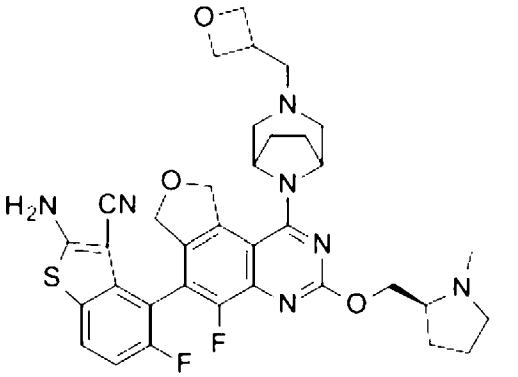
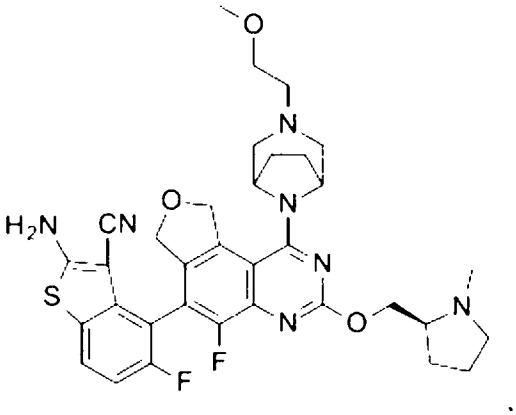
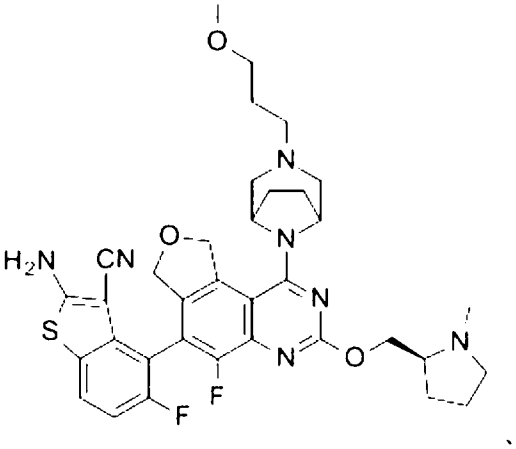


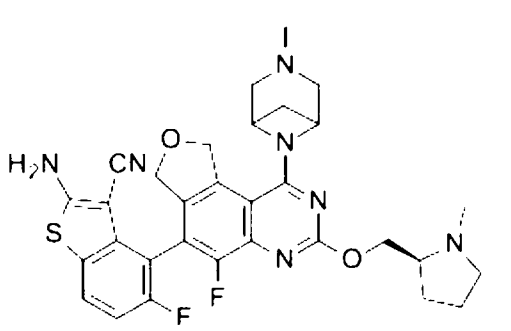


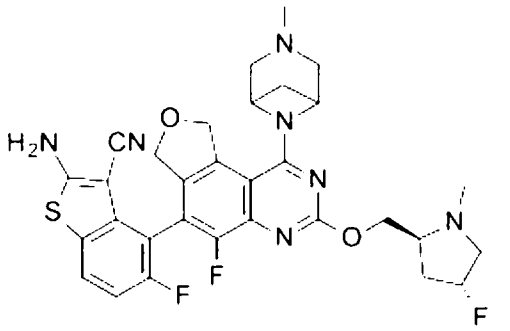


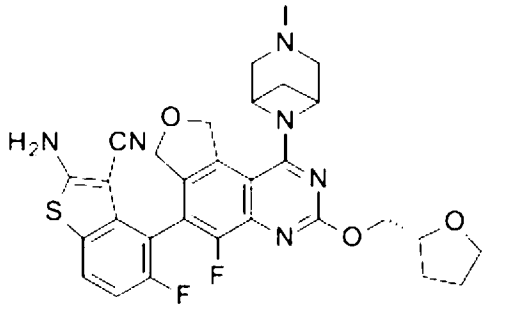


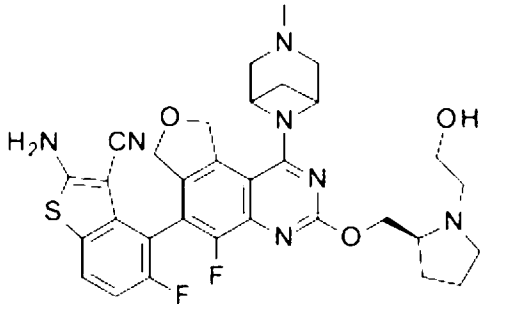


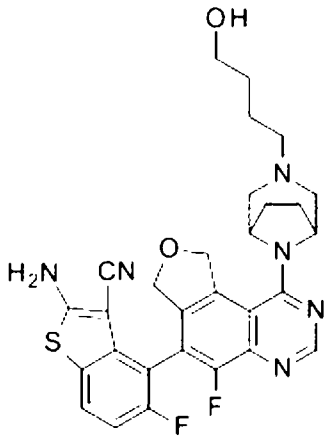

、

、

、

、

、

、

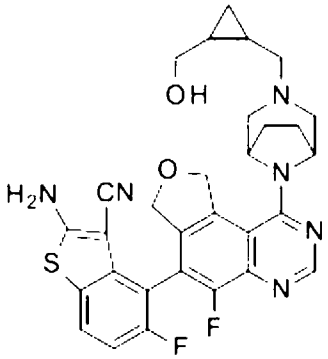


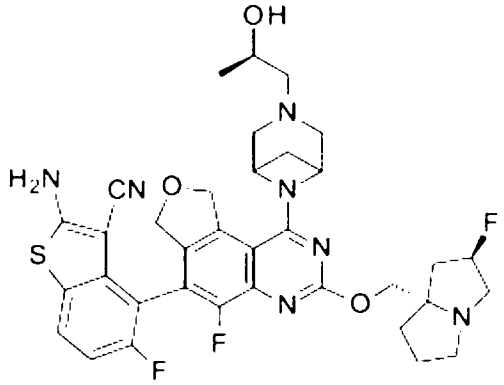


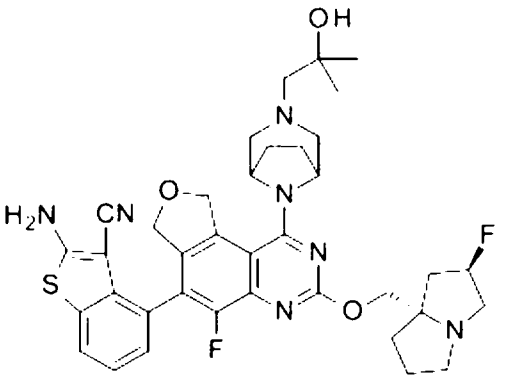


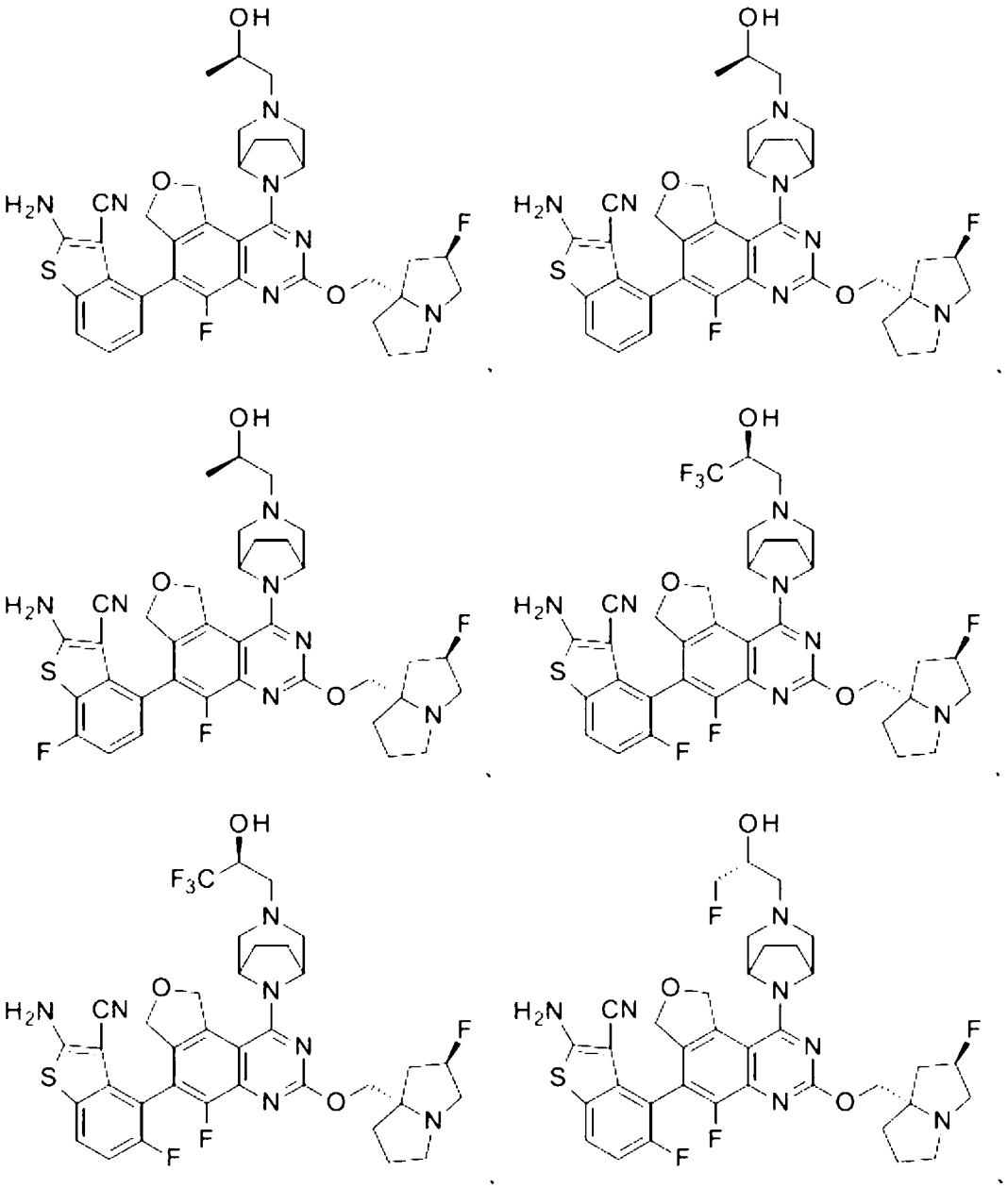


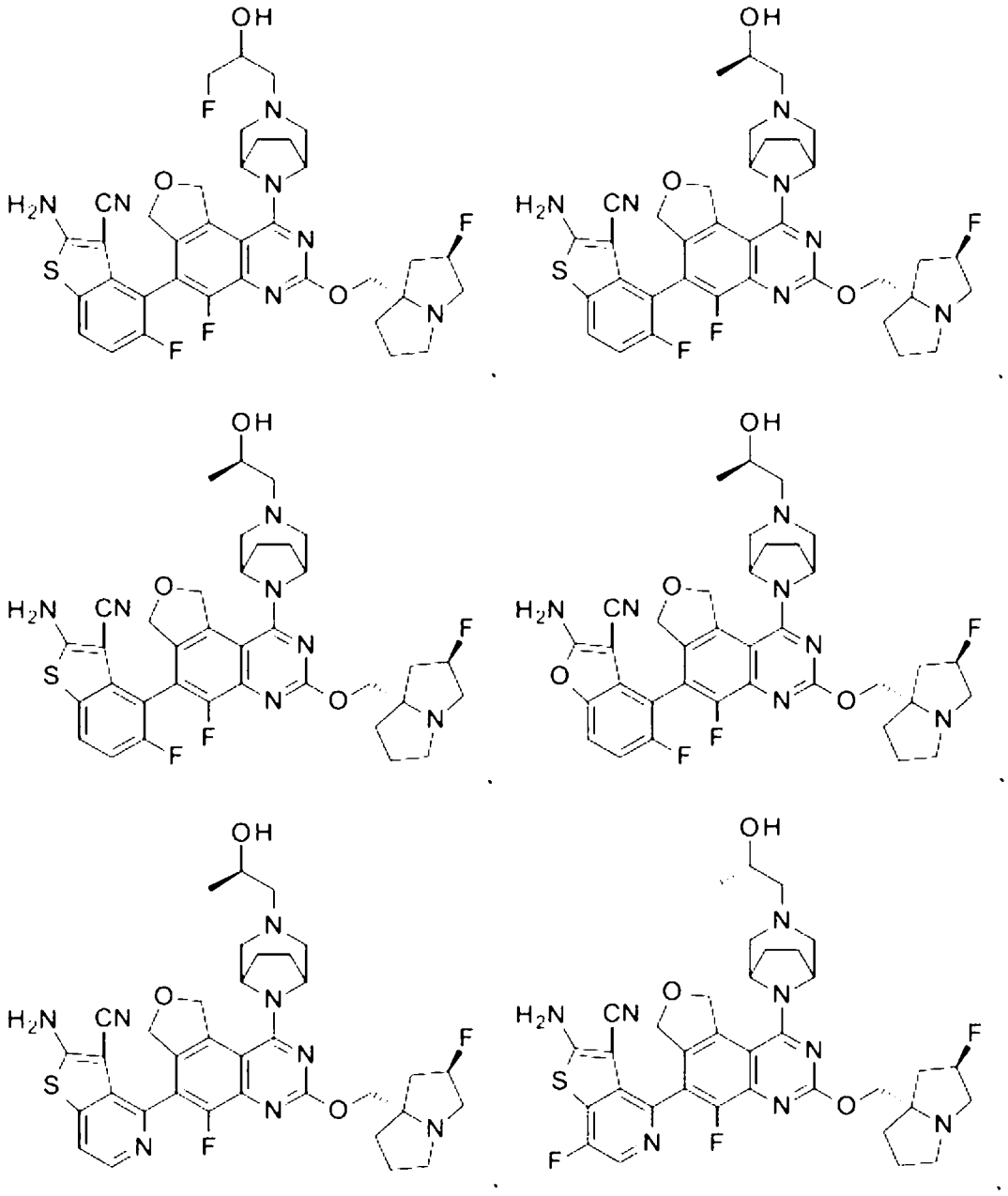


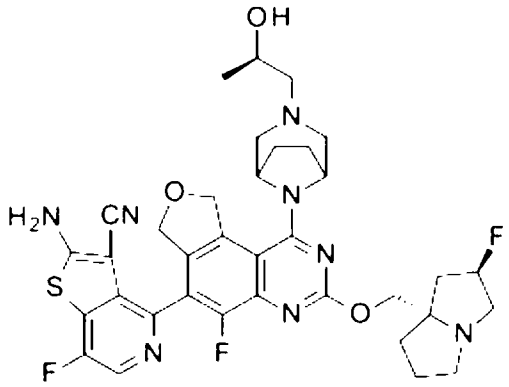
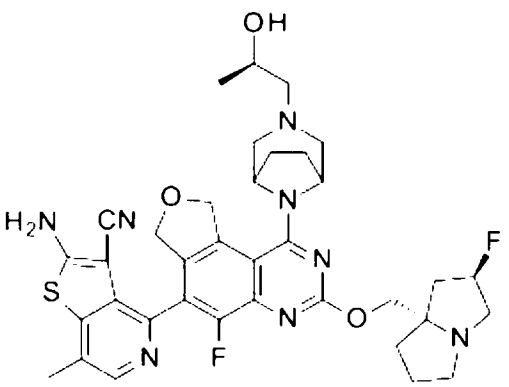
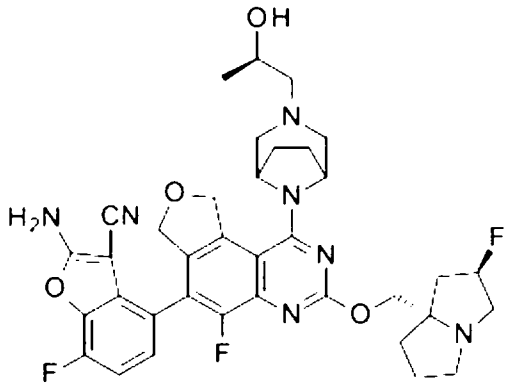
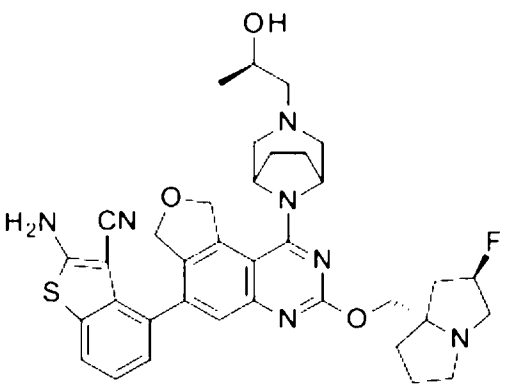
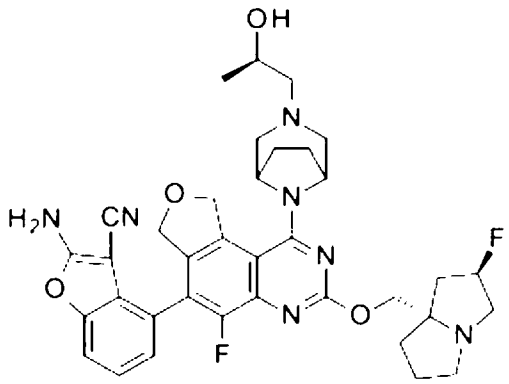
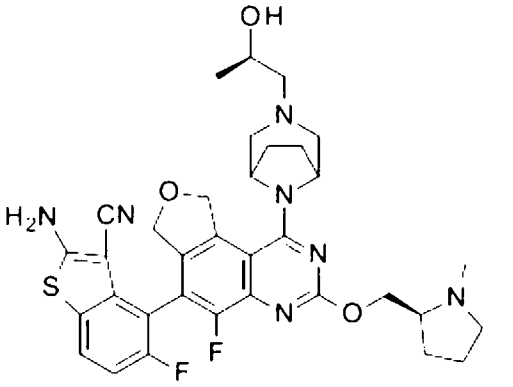


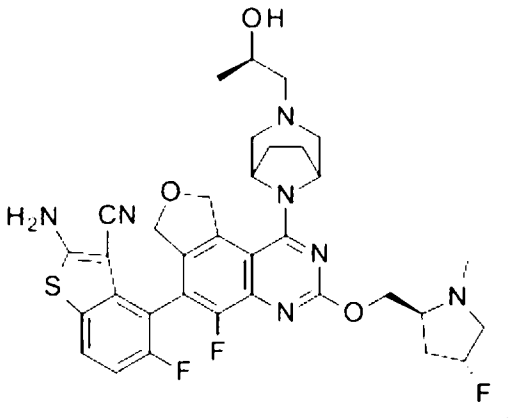
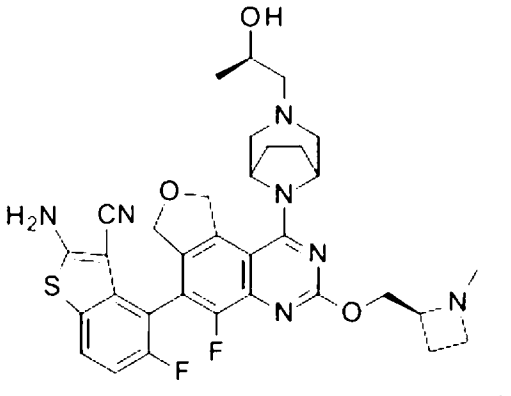
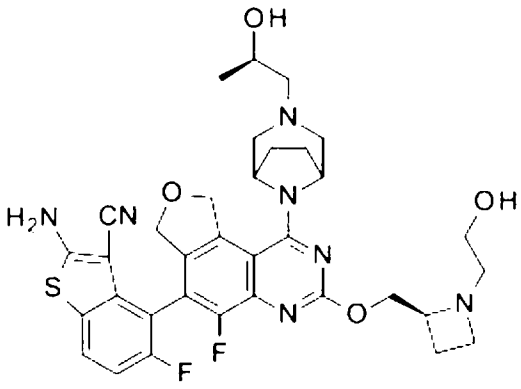
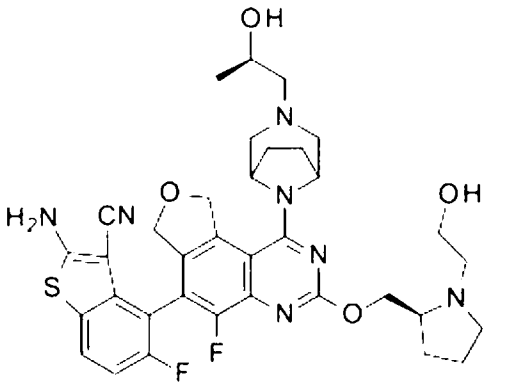
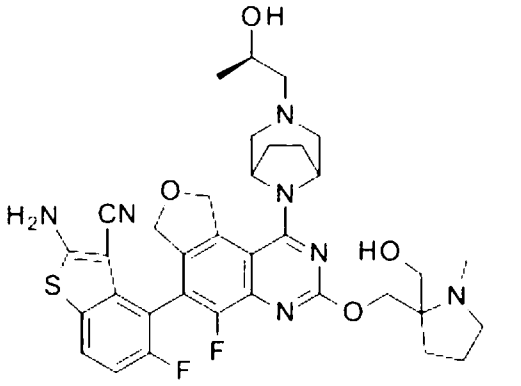
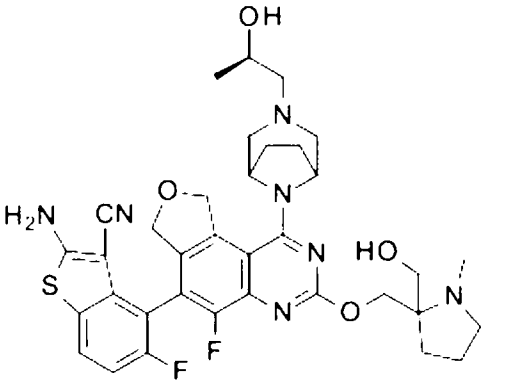


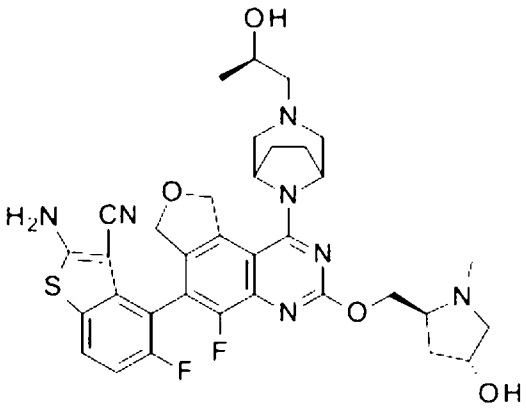




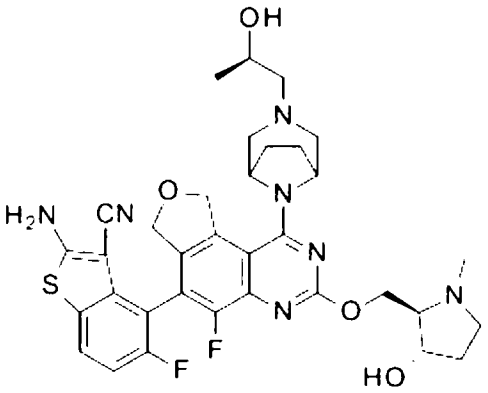



、

、

、

、

、

。

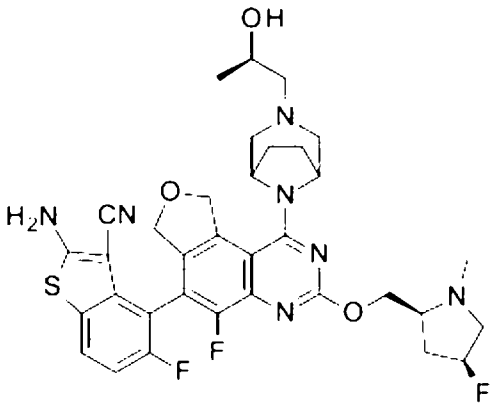

、

、

、

、

、

、



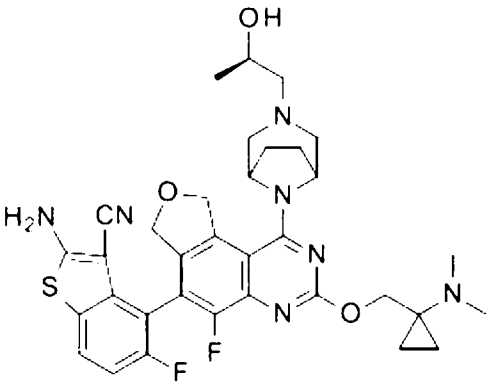
、



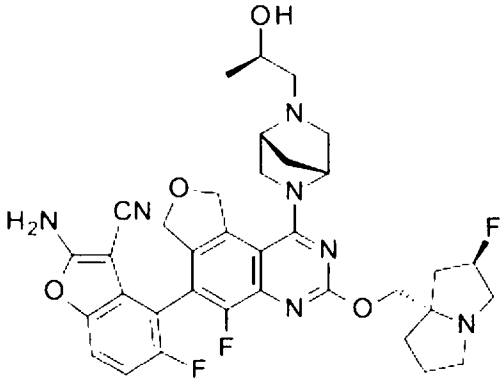
、



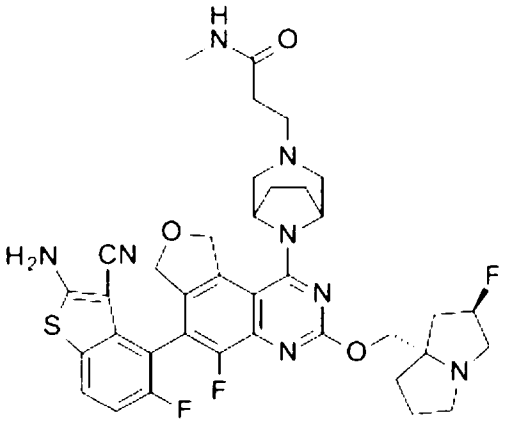
、



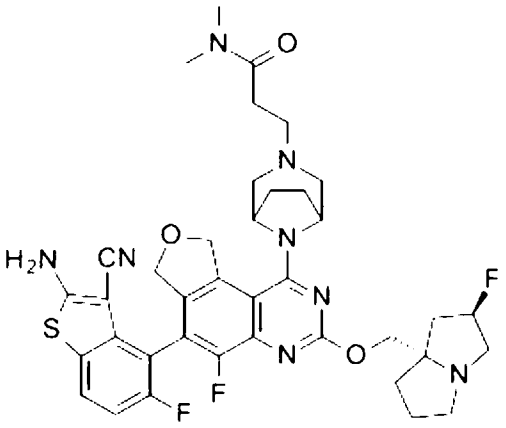
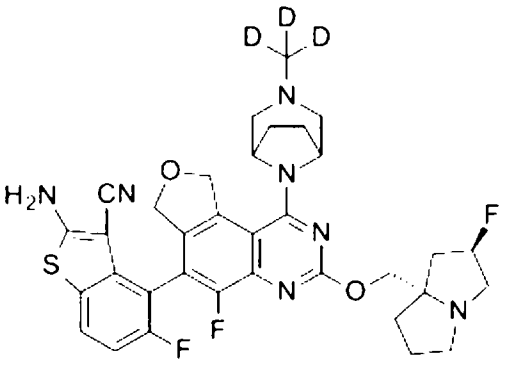
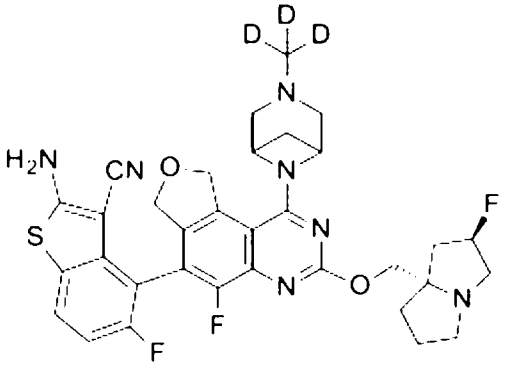
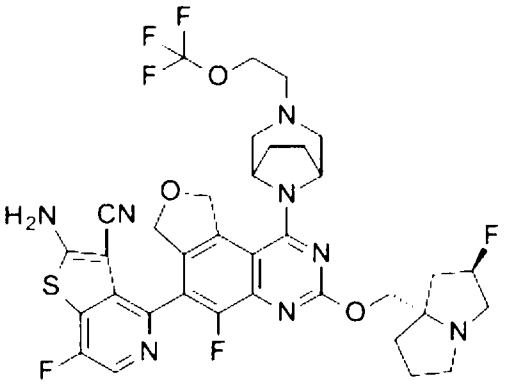
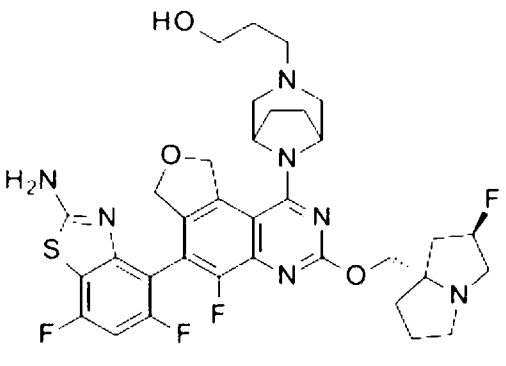
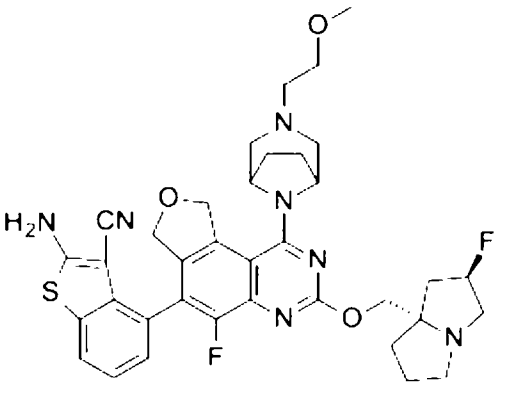
、

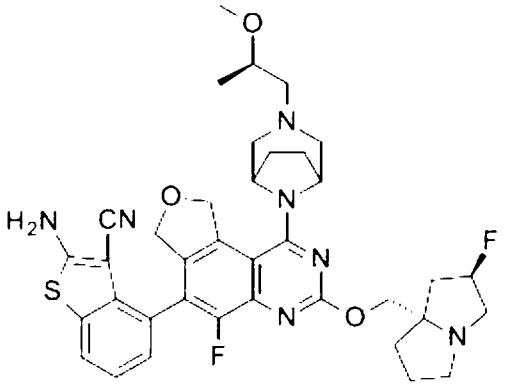
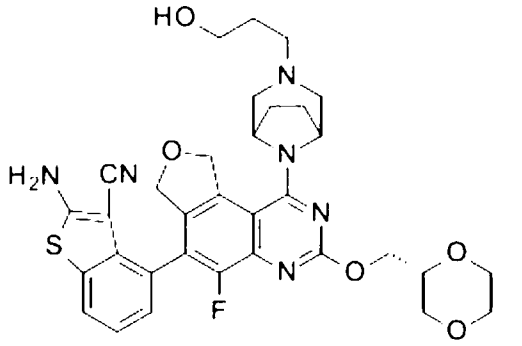
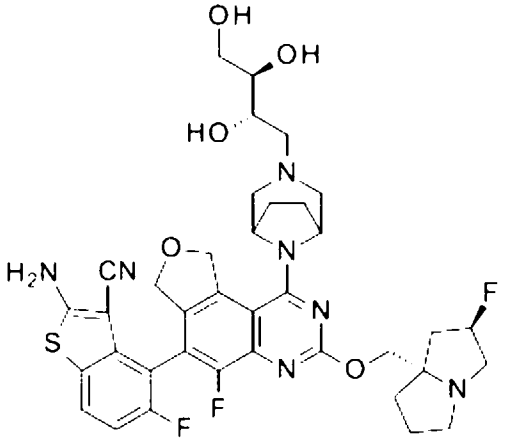
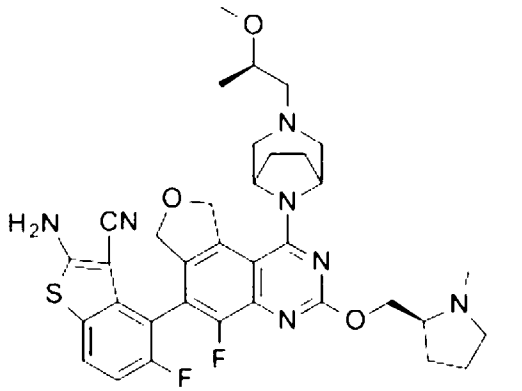
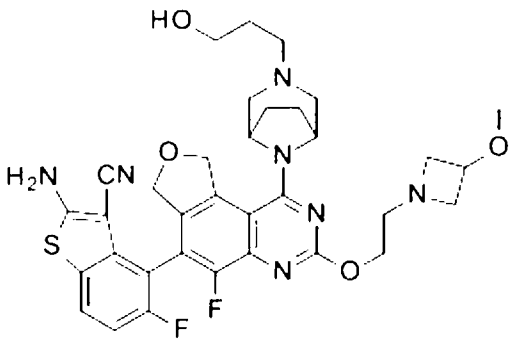
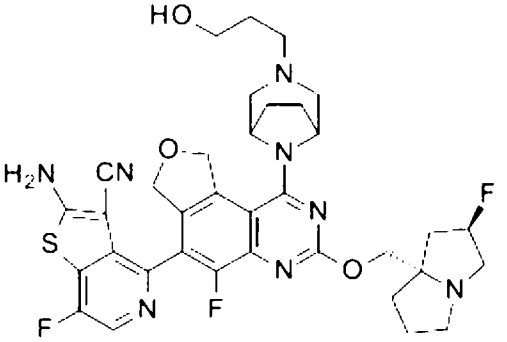


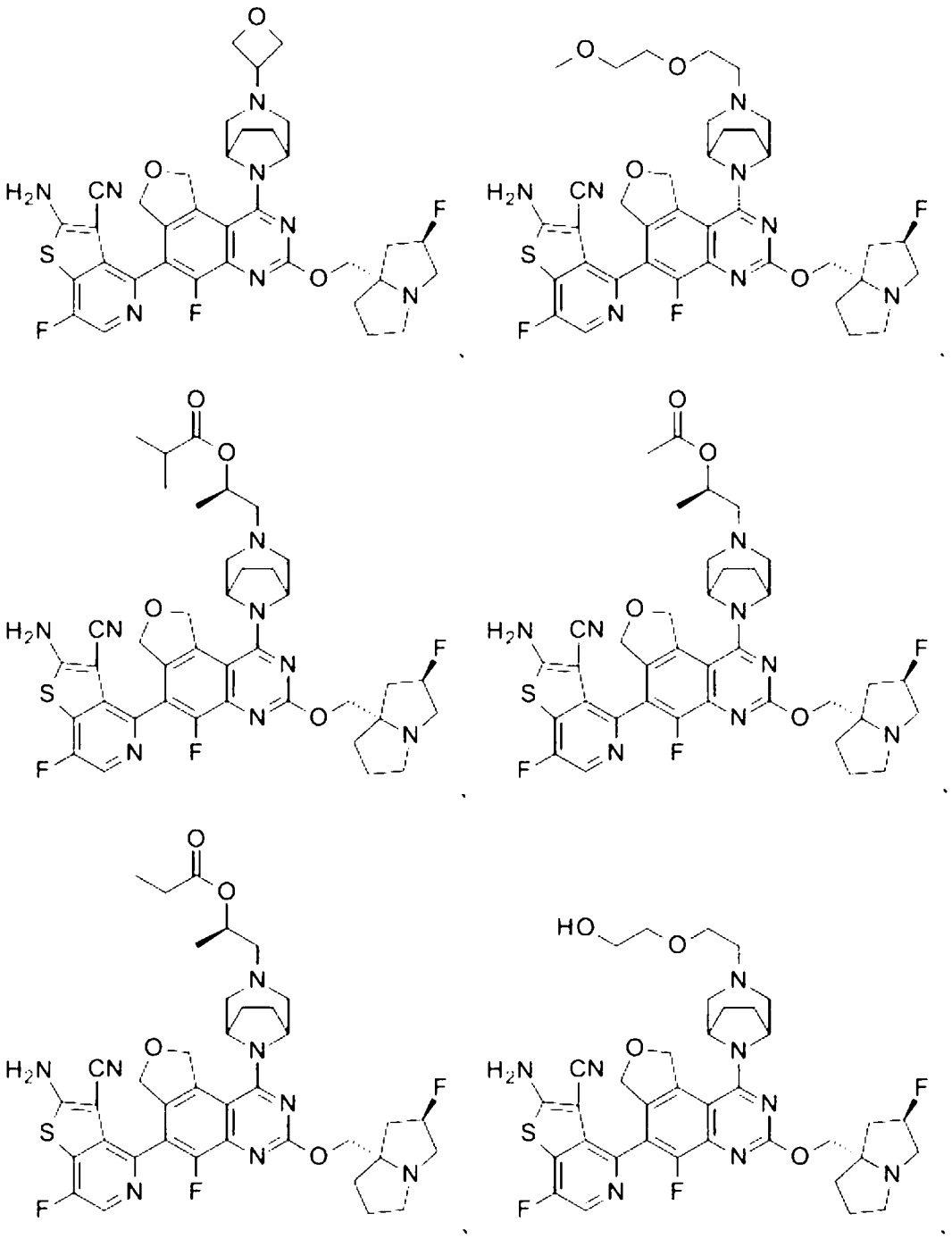
、

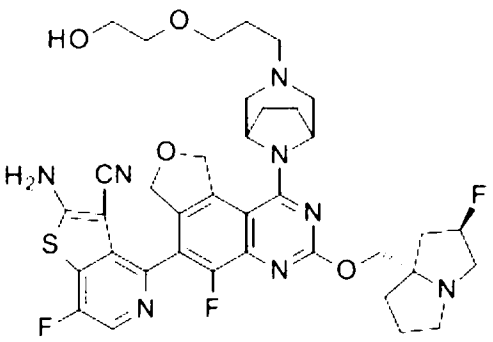


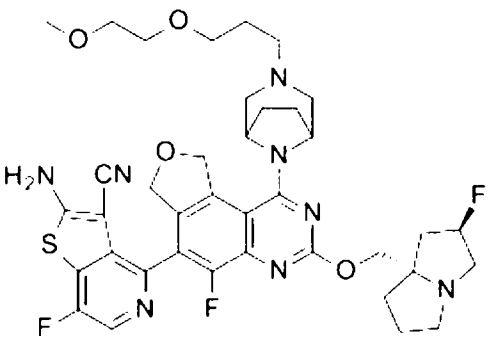
、

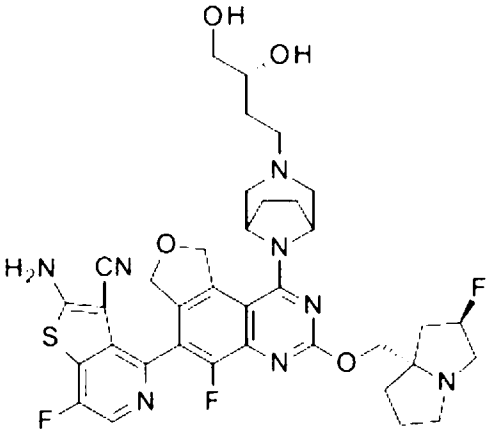

、

、

、

、

、

、

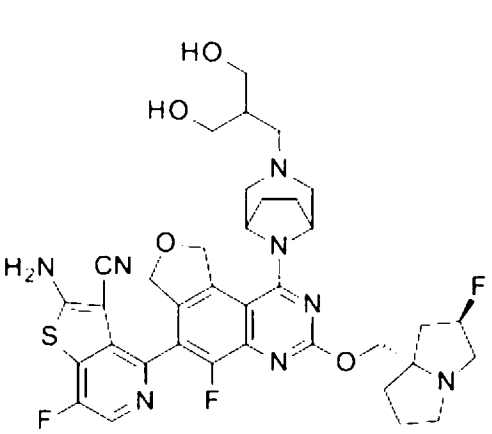

、

、

、

、

、

、

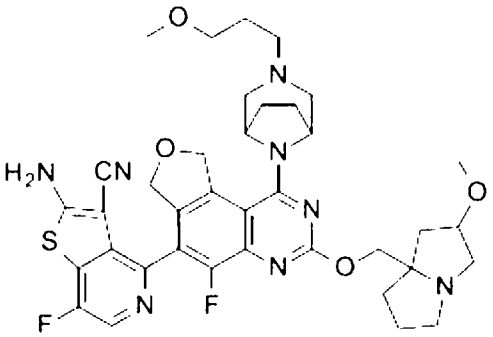


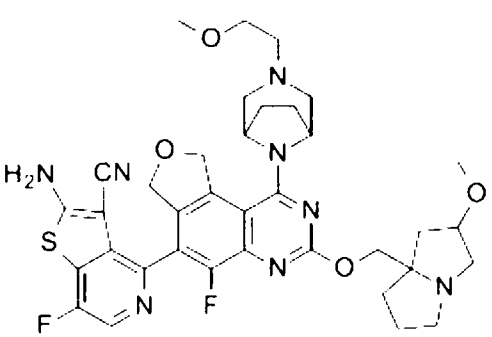


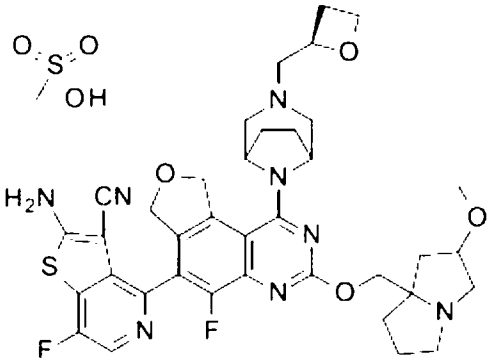


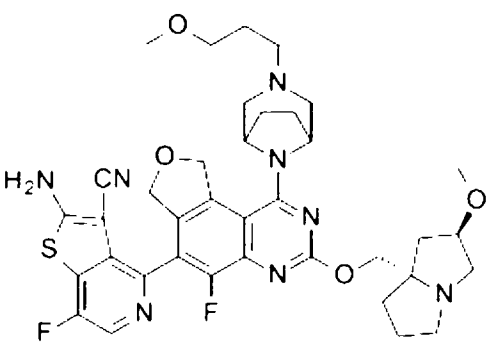


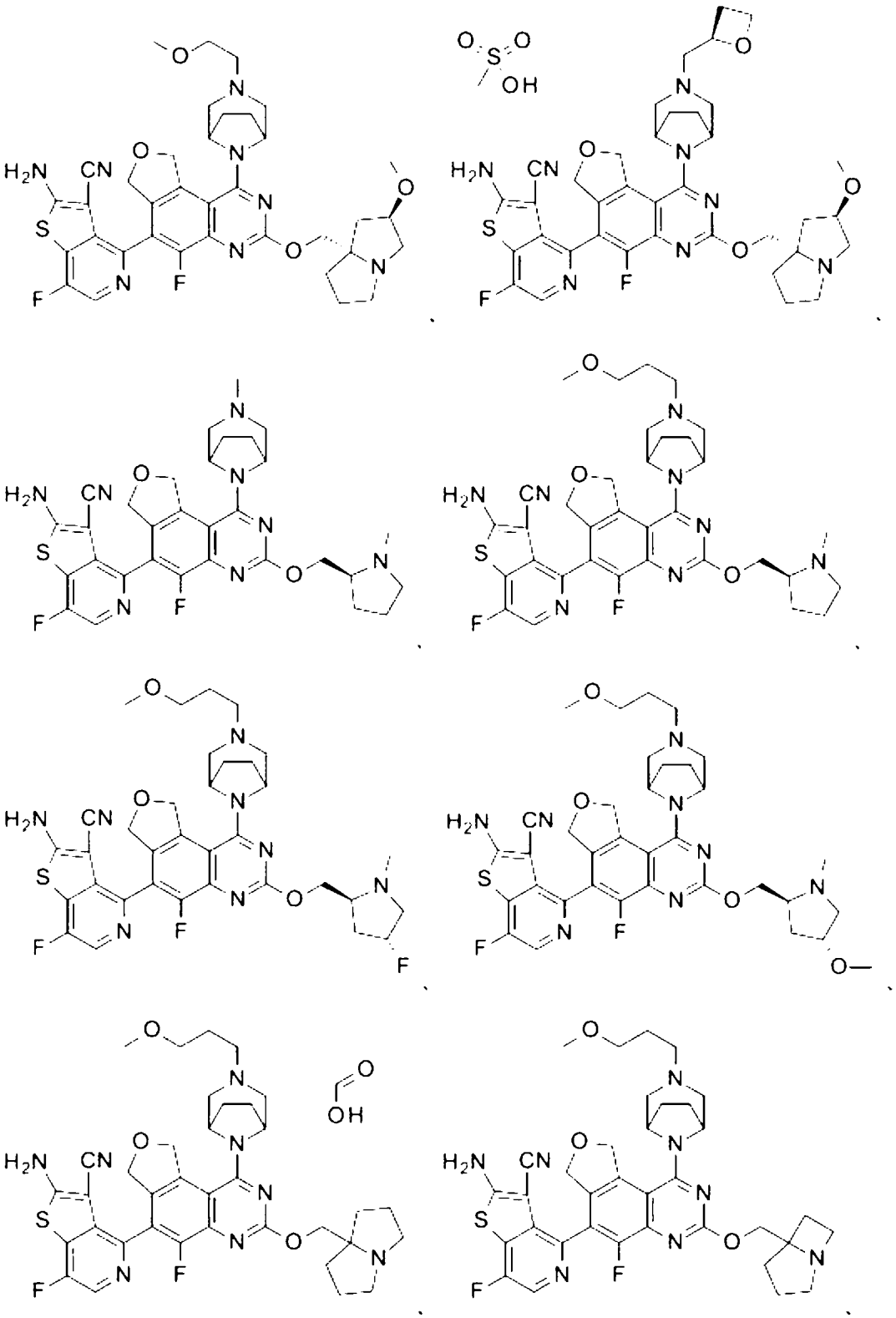


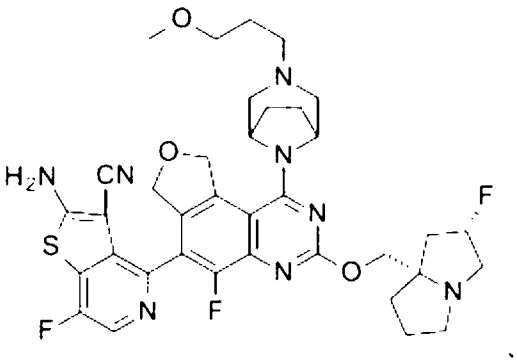


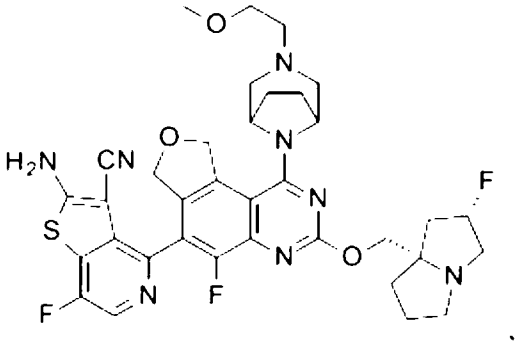


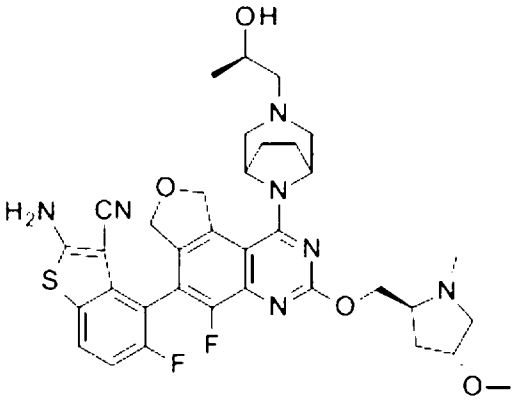


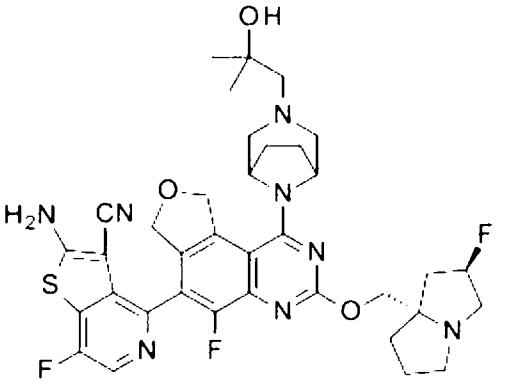


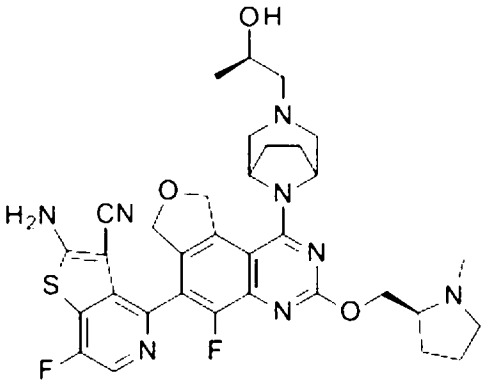


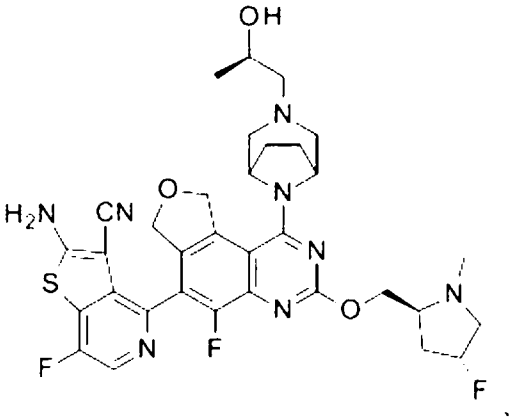


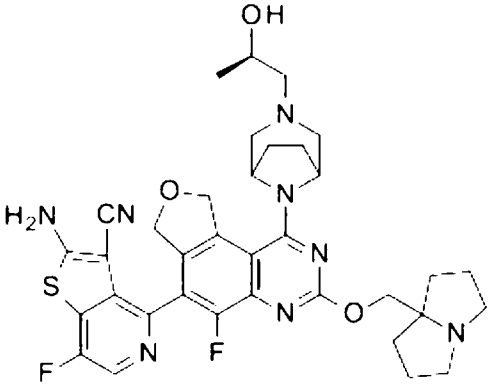


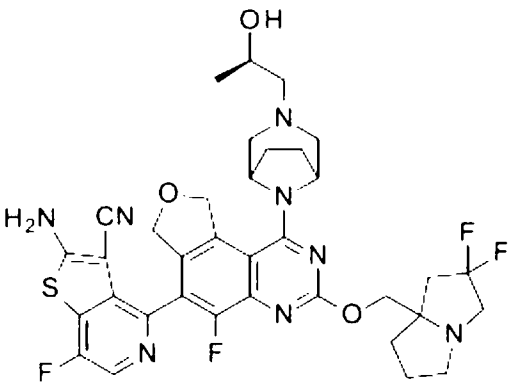


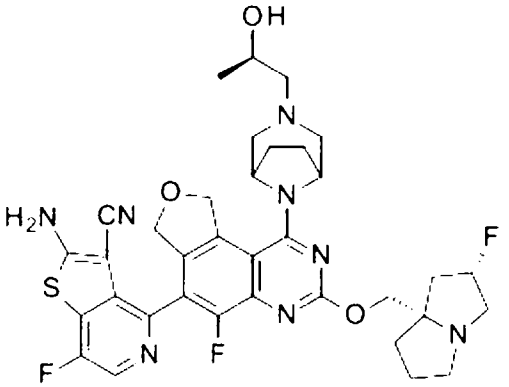


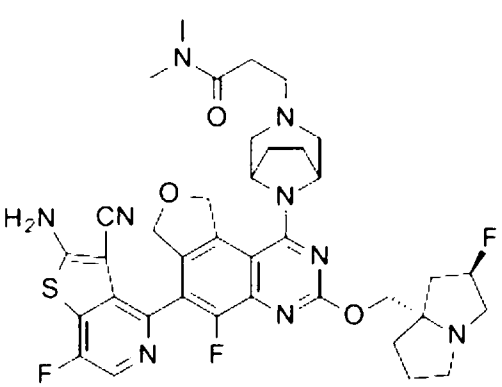


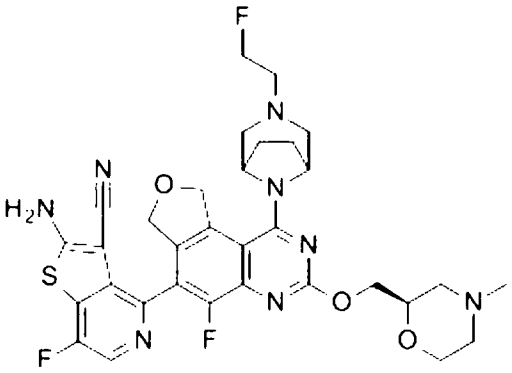


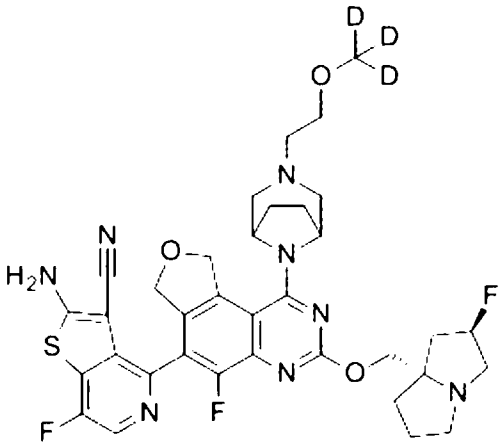


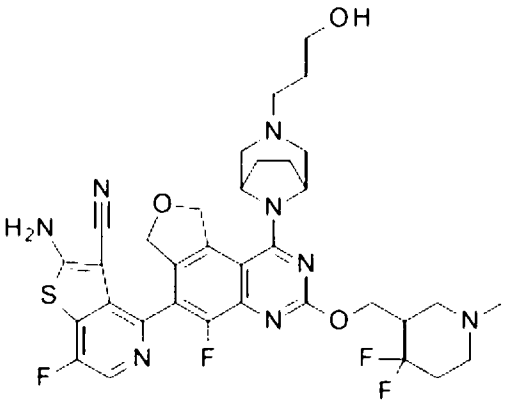




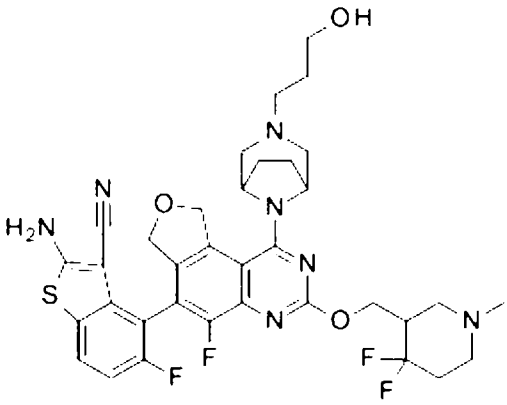




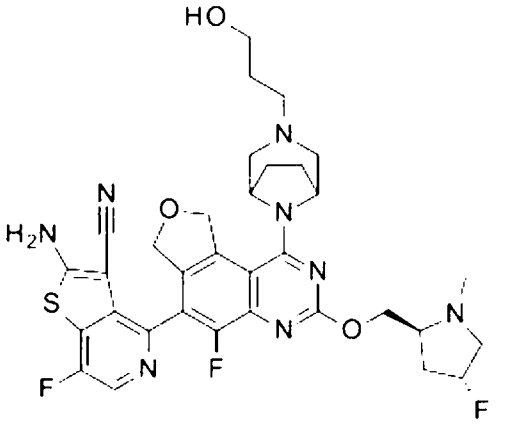




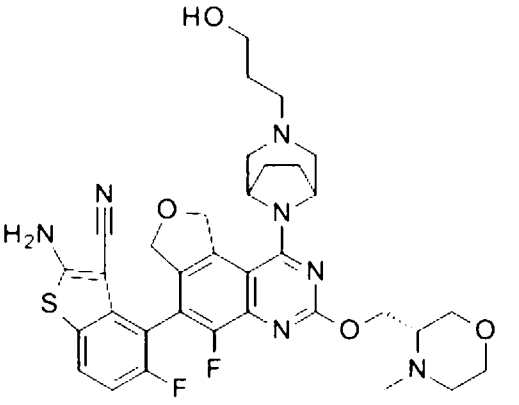
、



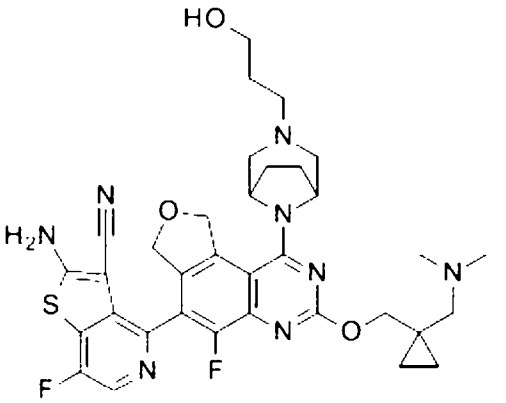
、



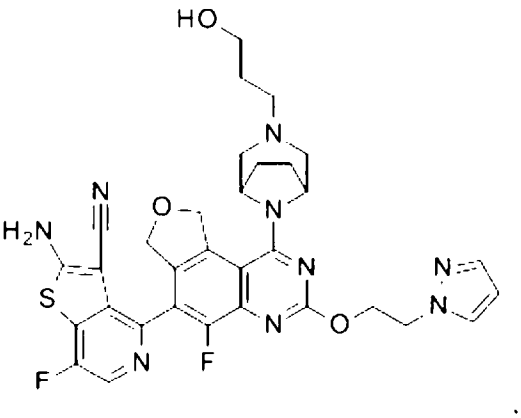
、



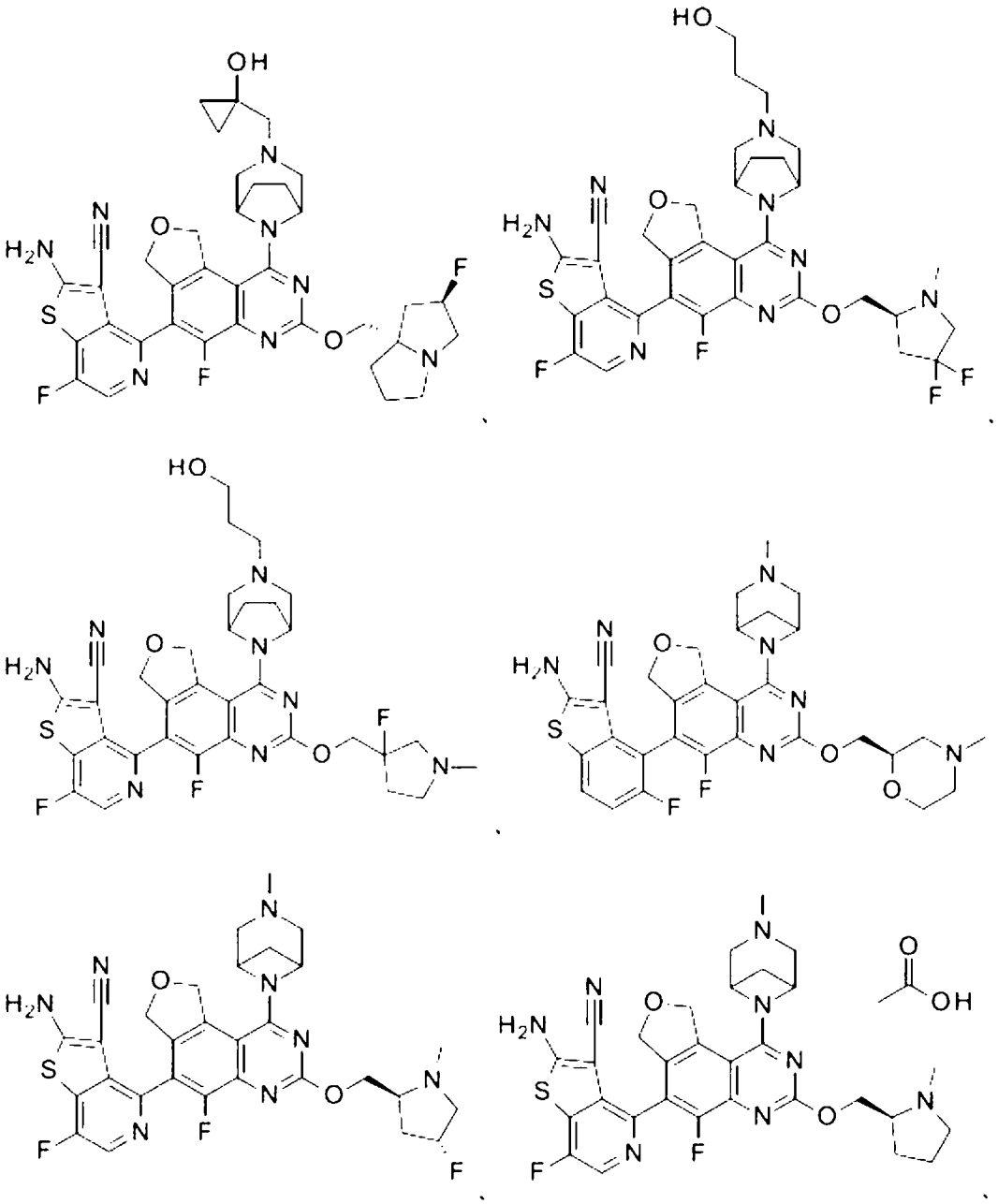
、

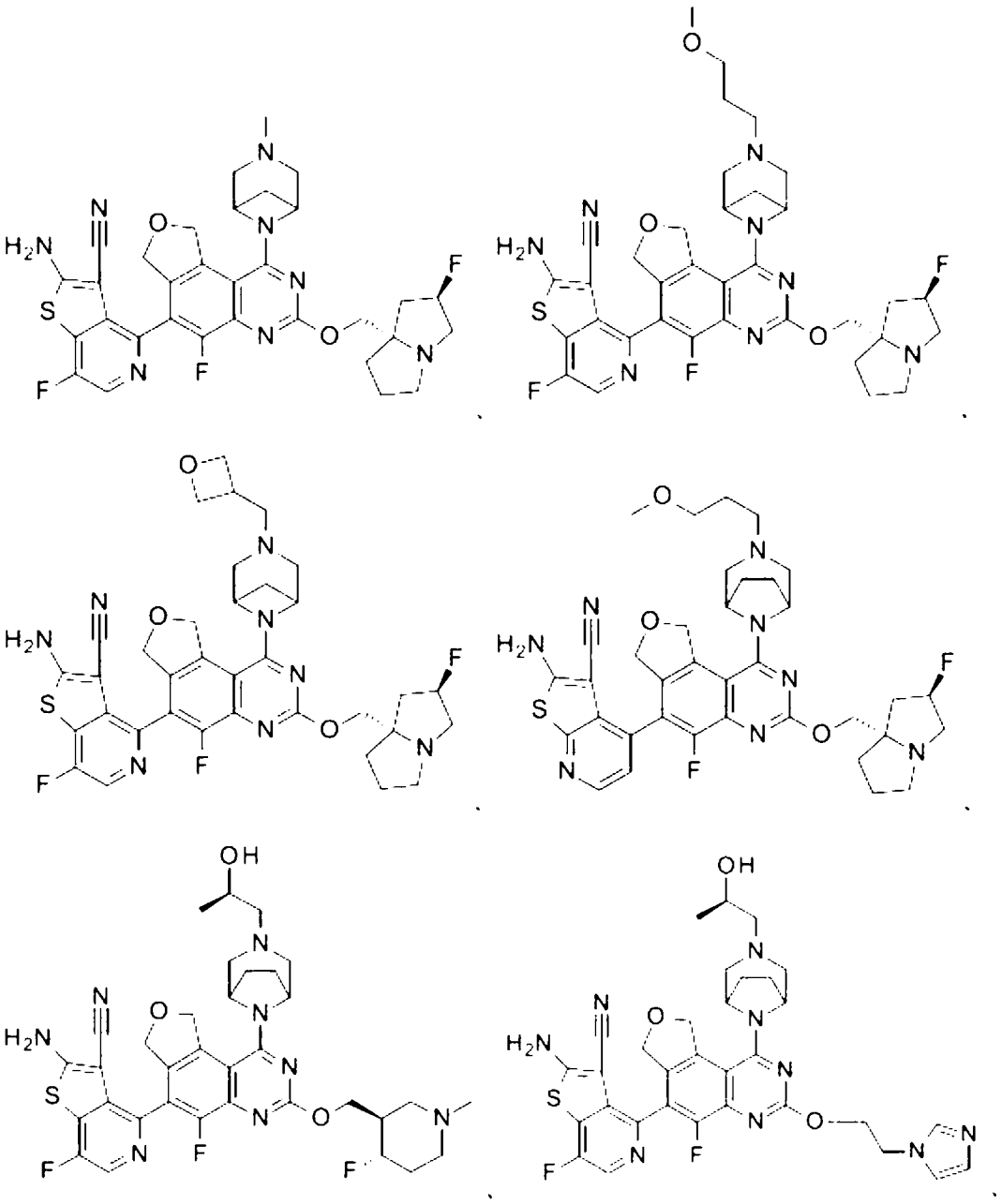


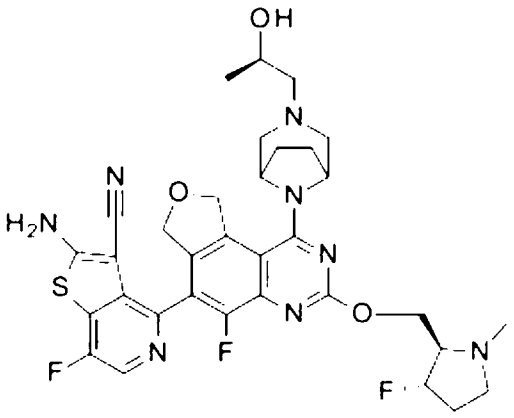
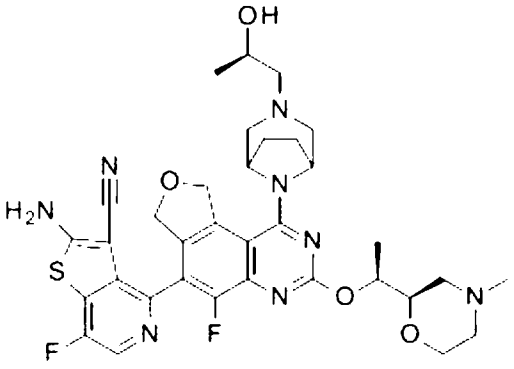
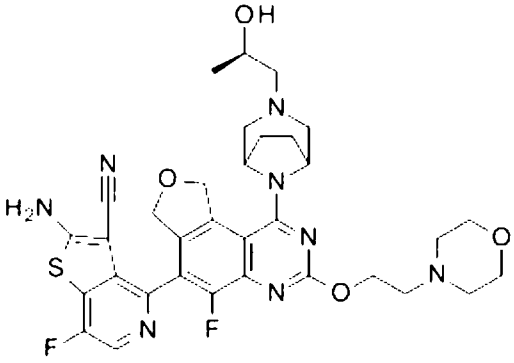
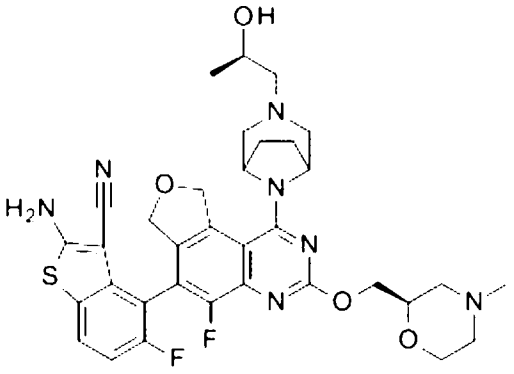
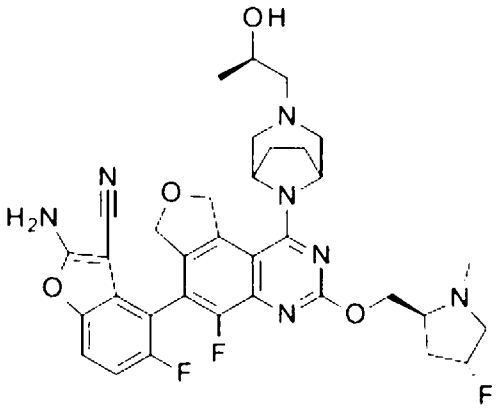
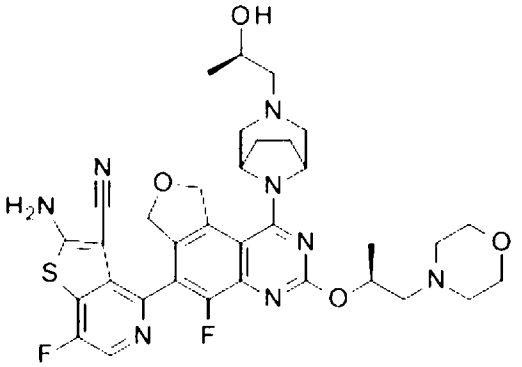
、

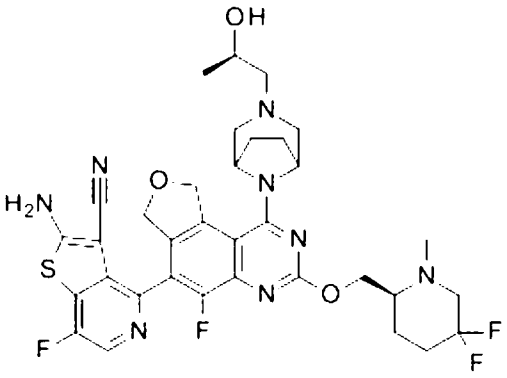


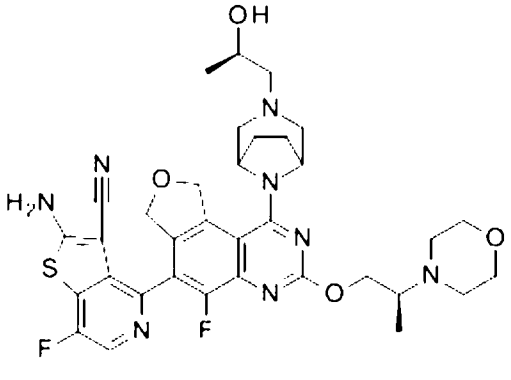
、

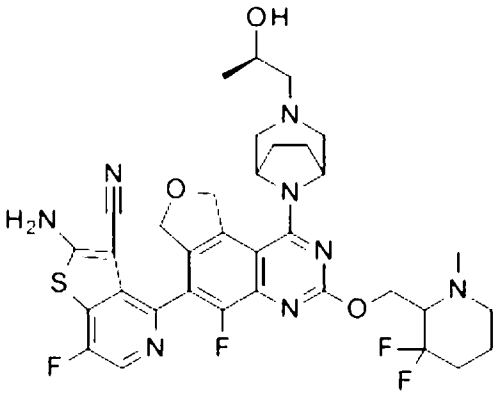


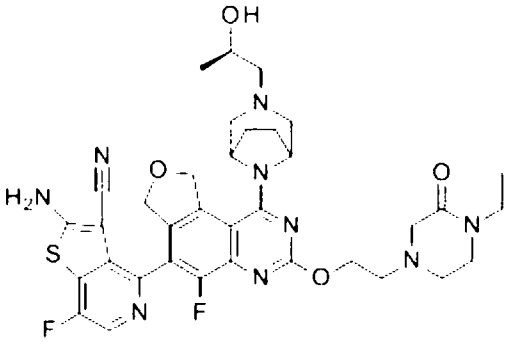


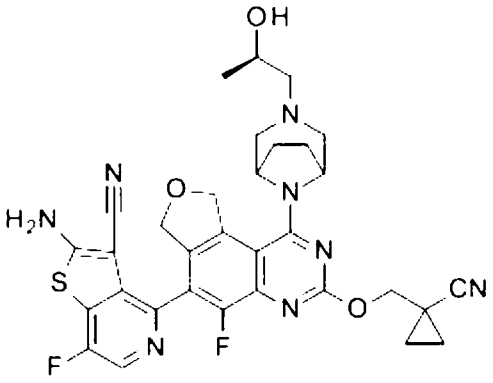

、

、

、

、

、

。

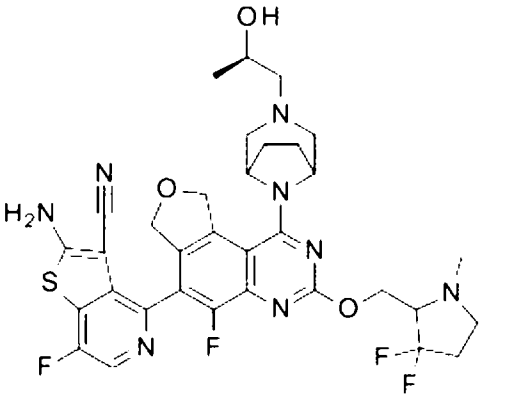


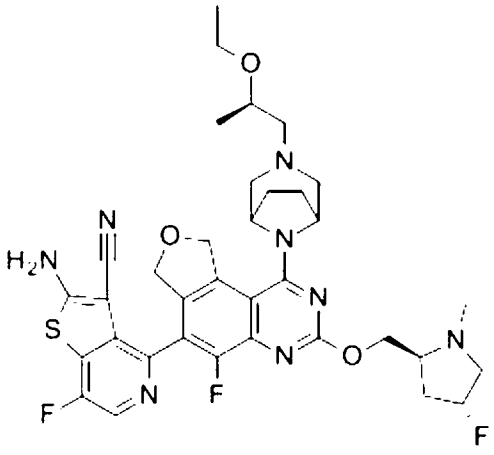


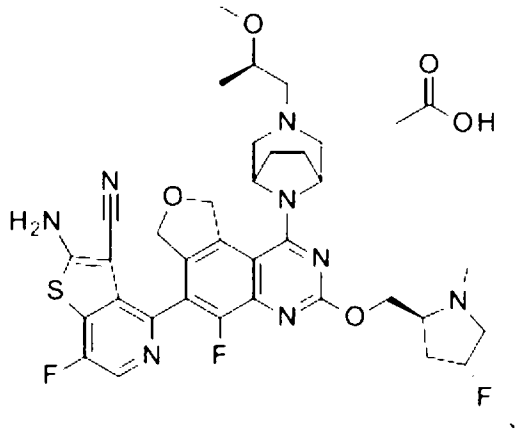


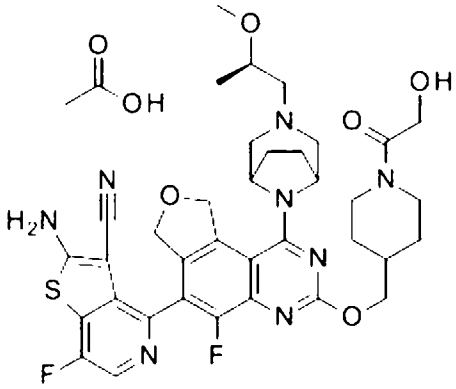


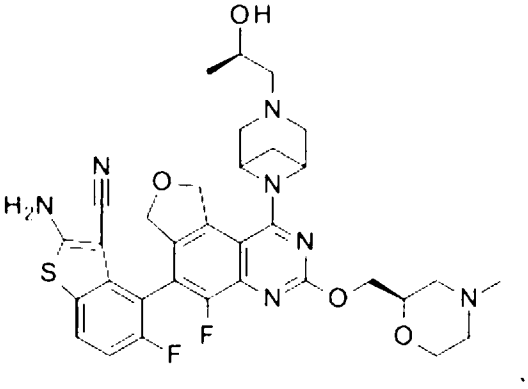


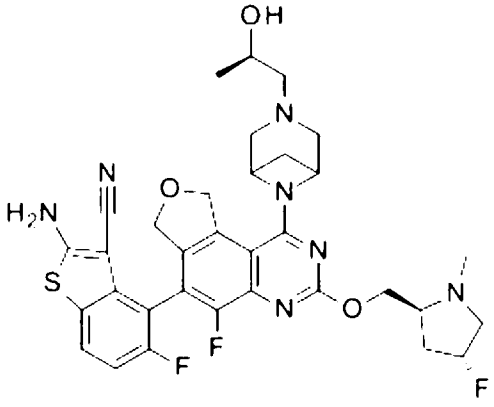


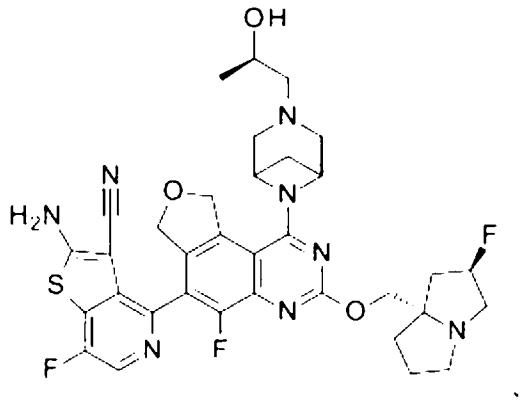


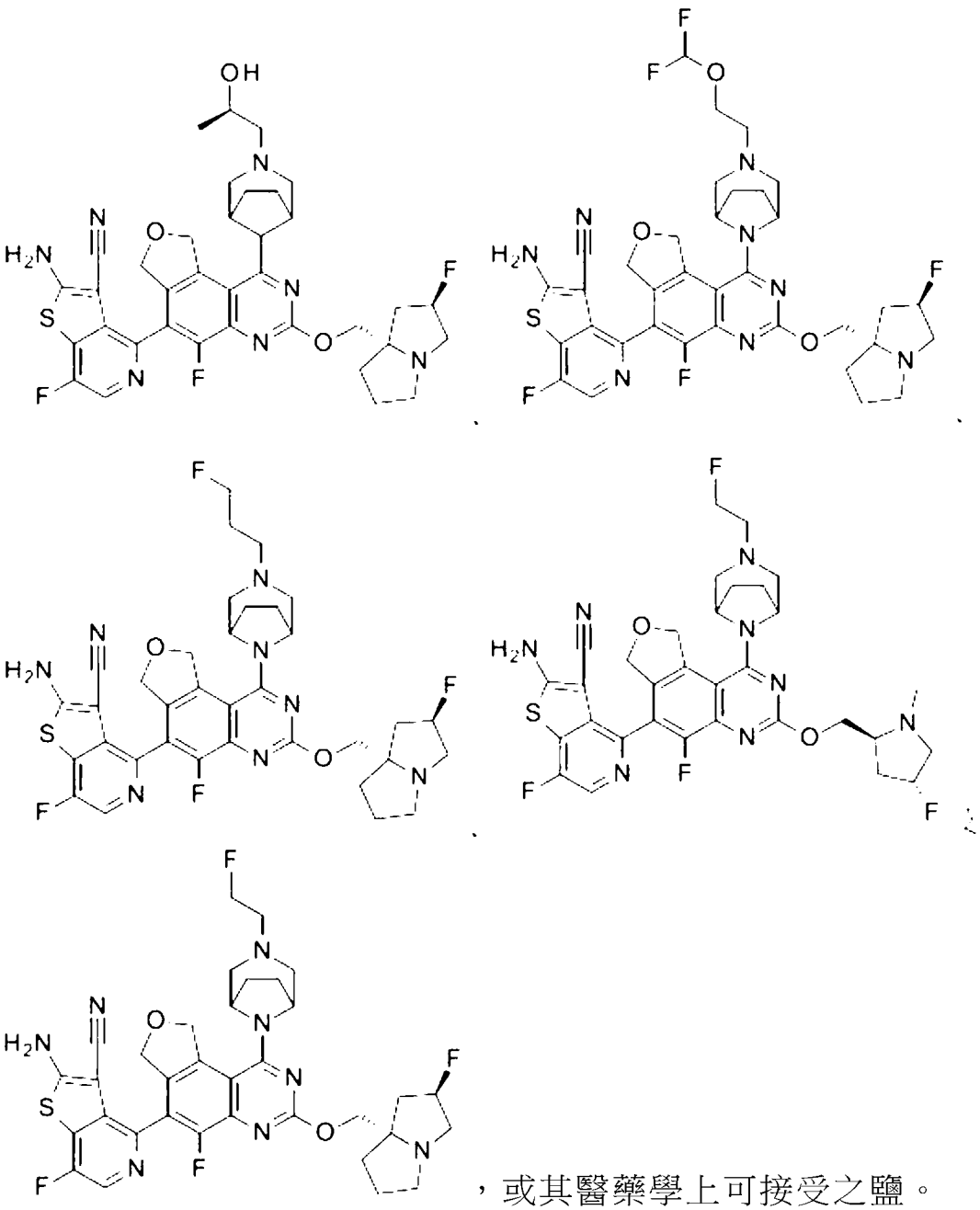






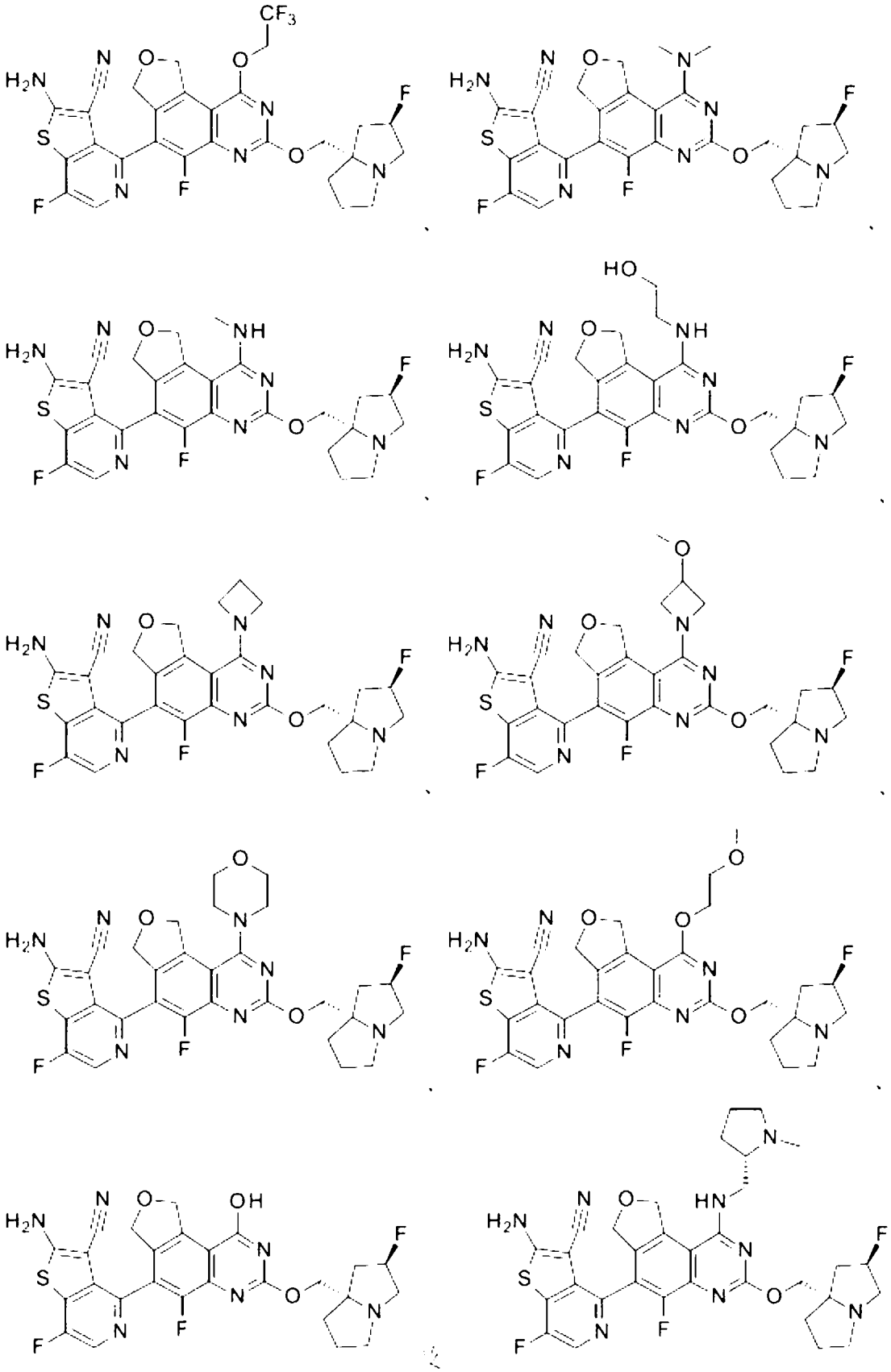






，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0080】 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV或IVa之其他化合物或其醫藥學上可接受之鹽中，化合物選自



其醫藥學上可接受之鹽。

【0081】本文亦提供醫藥組合物，其包含根據式I-VIII（包括Ia-

VIIa)中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其實例包括但不限於表A中之化合物；及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

【0082】 本文進一步提供治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在此方法中，癌症可為肺癌、大腸直腸癌、胰臟癌、膀胱癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、卵巢癌、膽管癌、胃癌或食道癌。在此方法中，癌症更具體言之可為非小細胞肺癌、胰臟癌或大腸直腸癌。在一實施例中，癌症可為非小細胞肺癌。在一實施例中，癌症可為胰臟癌。在一實施例中，癌症可為大腸直腸癌。

【0083】 本文亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12D蛋白。在此方法中，癌症可為非小細胞肺癌、胰臟癌或大腸直腸癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白。在一實施例中，癌症為非小細胞肺癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白。在一實施例中，癌症為突變胰臟癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白。在一實施例中，癌症為大腸直腸癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白。此方法亦包括治療其他起源之攜帶KRas G12D突變體之癌症。

【0084】 本文進一步提供一種治療患有具有KRas G12D突變癌症之患者的方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VII中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在此方法中，具有KRas G12D突變癌症可為KRas G12D突變型肺癌、KRas G12D突變型胰臟癌、KRas

G12D突變型子宮頸癌、KRas G12D突變型食道癌、KRas G12D突變型子宮內膜癌、KRas G12D突變型卵巢癌、KRas G12D突變型膽管癌及KRas G12D突變型大腸直腸癌。在一實施例中，具有KRas G12D突變癌症可為KRas G12D突變型非小細胞肺癌。在一實施例中，具有KRas G12D突變癌症可為KRas G12D突變型胰臟癌。在一實施例中，具有KRas G12D突變癌症可為KRas G12D突變型大腸直腸癌。

【0085】 本文另外提供一種調節有需要之患者之突變KRas G12D酶之方法，其係藉由投與根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中，此方法包含抑制人類突變KRas G12D酶。

【0086】 本文亦提供一種治療有需要患者之癌症之方法，其中患者患有經測定表現KRas G12D突變蛋白之癌症。該方法包含向患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。一或多個癌細胞之G12D突變狀態可藉由多種此項技術中已知之分析測定。通常，獲得含有一或多個癌細胞之一或多種活檢體，且對其進行定序及/或聚合酶鏈反應(polymerase chain reaction；PCR)。循環無細胞DNA亦可用於例如晚期癌症中。用於測定突變狀態(例如一或多個癌細胞中或循環無細胞DNA中之G12D突變狀態)之定序及PCR技術之非限制性實例包括直接定序、下一代定序、反轉錄聚合酶鏈式反應(RT-PCR)、多重PCR以及焦磷酸定序及多分析物分析(multi-analyte profiling)。

【0087】 本文進一步提供一種根據式I-VII中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於療法。化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於治療癌症。對於治療癌症之此用途，癌症可為肺癌、大腸直腸癌、胰臟

癌、膀胱癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、卵巢癌、膽管癌或食道癌。癌症更具體言之可為非小細胞肺癌、胰臟癌或大腸直腸癌。在一實施例中，癌症為非小細胞肺癌。在一實施例中，癌症為胰臟癌。在一實施例中，癌症為大腸直腸癌。癌症之一或多個癌細胞可表現突變KRas G12D蛋白，諸如KRas G12D突變型肺癌、KRas G12D突變型胰臟癌、KRas G12D突變型子宮頸癌、KRas G12D突變型食道癌、KRas G12D突變型子宮內膜癌、KRas G12D突變型卵巢癌、KRas G12D突變型膽管癌及KRas G12D突變型大腸直腸癌。在此等用途中，癌症選自：KRas G12D突變型非小細胞肺癌、KRas G12D突變型大腸直腸癌及KRas G12D突變型胰臟癌。另外，癌症可為非小細胞肺癌，且一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白。此外，癌症可為大腸直腸癌，且一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白。另外，癌症可為胰臟癌，且一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白。在投與化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，患者可患有經測定一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白之癌症。在如本文所描述進行治療之前，患者可以已用不同治療過程治療。

【0088】 本文所提供之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽亦可用於製造用於治療癌症的藥劑。當用於製造藥劑時，癌症可為肺癌、大腸直腸癌、胰臟癌、膀胱癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、卵巢癌、膽管癌或食道癌。癌症更具體言之可為非小細胞肺癌、胰臟癌或大腸直腸癌。在一實施例中，癌症為非小細胞肺癌。在一實施例中，癌症為胰臟癌。在一實施例中，癌症為大腸直腸癌。癌症之一或多個癌細胞可表現突變KRas G12D蛋白。當癌細胞表現KRas G12D蛋白時，癌症可選自KRas G12D突變型非小細胞肺癌、KRas G12D突變型大

腸直腸癌及KRas G12D突變型胰臟癌。

【0089】 本文亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、CDK4/CDK6抑制劑、EGFR抑制劑、ERK抑制劑、奧洛拉A (Aurora A)抑制劑、SHP2抑制劑、鉑劑及培美曲塞或其醫藥學上可接受之鹽中之一或多者，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12D蛋白。本文進一步提供一種根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其與PD-1或PD-L1抑制劑、CDK4/CDK6抑制劑、EGFR抑制劑、ERK抑制劑、奧洛拉A抑制劑、SHP2抑制劑、鉑劑及培美曲塞或其醫藥學上可接受之鹽中之一或多者同時、分開或依序組合用於治療癌症。另外提供一種組合，其包含根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及PD-1或PD-L1抑制劑、CDK4/CDK6抑制劑、EGFR抑制劑、ERK抑制劑、奧洛拉A抑制劑、SHP2抑制劑、鉑劑及培美曲塞或其醫藥學上可接受之鹽中之一或多者，用於同時、分開或依序用於治療癌症。

【0090】 亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及PD-1或PD-L1抑制劑，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12D蛋白。進一步提供根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，用於與PD-1或PD-L1抑制劑同時、分開或依序組合用於治療癌症。另外提供一種組合，其包含根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及PD-1或PD-L1抑制劑，用於同時、分開或依序用於治療癌症。如本文所用，PD-1或PD-

L1抑制劑可為派姆單抗(pembrolizumab)；PD-1或PD-L1抑制劑可為納武利尤單抗(nivolumab)；PD-1或PD-L1抑制劑可為西米普利單抗(cemiplimab)；PD-1或PD-L1抑制劑可信迪利單抗(sintilimab)；PD-1或PD-L1抑制劑可為阿特珠單抗(atezolizumab)；PD-1或PD-L1抑制劑可為阿維魯單抗(avelumab)；PD-1或PD-L1抑制劑可為德瓦魯單抗(durvalumab)；或PD-1或PD-L1抑制劑可為洛達匹單抗(lodapilimab)。如本文所描述，癌症可為非小細胞肺癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白；癌症可為大腸直腸癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白；或癌症可為突變型胰臟癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白。此方法亦包括治療其他起源之攜帶KRas G12D突變體之癌症。

【0091】亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及CDK4/CDK6抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12D蛋白。進一步提供一種根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於與CDK4/CDK6抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽同時、分開或依序組合用於治療癌症，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12D蛋白。另外提供一種組合，其包含根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及CDK4/CDK6抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽，用於同時、分開或依序用於治療癌症，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12D蛋白。如本文所用，CDK4/CDK6抑制劑可為阿貝西利(abemaciclib)；CDK4/CDK6抑制劑可為帕博西尼(palbociclib)；或

CDK4/CDK6抑制劑可為瑞博西利(ribociclib)。如本文所描述，癌症可為非小細胞肺癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白；癌症可為大腸直腸癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白；癌症可為突變型胰臟癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白。此方法亦包括治療其他起源之攜帶KRas G12D突變體之癌症。

【0092】亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及EGFR抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12D蛋白。進一步提供一種根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，用於與EGFR抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽同時、分開或依序組合用於治療癌症。額外提供一種組合，其包含根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及EGFR抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽，用於同時、分開或依序用於治療癌症。如本文所用，EGFR抑制劑可為埃羅替尼(erlotinib)；EGFR抑制劑可為阿法替尼(afatinib)；EGFR抑制劑可為吉非替尼(gefitinib)；EGFR抑制劑可為西妥昔單抗(cetuximab)。如本文所描述，癌症可為非小細胞肺癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白；癌症可為大腸直腸癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白；或癌症可為突變型胰臟癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白。此方法亦包括治療其他起源之攜帶KRas G12D突變體之癌症。

【0093】亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可

接受之鹽；及ERK抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12D蛋白。進一步提供根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，用於與ERK抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽同時、分開或依序組合用於治療癌症，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12D蛋白。另外提供一種組合，其包含根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及ERK抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽，用於同時、分開或依序用於治療癌症。如本文所用，ERK抑制劑可為LY3214996；ERK抑制劑可為LTT462；或ERK抑制劑可為KO-947。如本文所描述，癌症可為非小細胞肺癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白；癌症可為大腸直腸癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白；癌症可為突變型胰臟癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白。此方法亦包括治療其他起源之攜帶KRas G12D突變體之癌症。

【0094】 亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及奧洛拉A抑制劑，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12D蛋白。進一步提供根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，用於與奧洛拉A抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽同時、分開或依序組合用於治療癌症，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12D蛋白。另外提供一種組合，其包含根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及奧洛拉A抑制劑，用於同時、分開或依序用於治療癌症。如本文所用，奧洛拉A抑制劑可為阿立塞替(alisertib)、陶紮色替(tozasertib)、(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)

甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸、(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:2-甲基丙-2-胺(1:1)鹽、及(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:胺(1:1)鹽，或其醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中，奧洛拉A抑制劑為(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸。如本文所描述，癌症可為非小細胞肺癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白；癌症可為大腸直腸癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白；癌症可為突變型胰臟癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白。此方法亦包括治療其他起源之攜帶KRas G12D突變體之癌症。

【0095】 亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及SHP2抑制劑，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12D蛋白。進一步提供一種根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，用於與SHP2抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽同時、分開或依序組合用於治療癌症，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12D蛋白。另外提供一種組合，其包含根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及SHP2抑制劑，用於同時、分開或依序用於治療癌症。如本文所用，SHP2抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽可為I型SHP2抑制劑或II型SHP2抑制劑。I型SHP2抑制劑之實例包括但不限於PHPS1、GS-493、NSC-87877、NSC-117199及頭孢

磺啶(Cefsulodin)，及其醫藥學上可接受之鹽。II型SHP2抑制劑之實例包括但不限於JAB-3068、JAB-3312、RMC-4550、RMC-4630、SHP099、SHP244、SHP389、SHP394、TNO155、RG-6433及RLY-1971，及其醫藥學上可接受之鹽。SHP2抑制劑之額外實例包括但不限於BBP-398、IACS-15509、IACS-13909、X37、ERAS-601、SH3809、HBI-2376、ETS-001及PCC0208023，及其醫藥學上可接受之鹽。如本文所描述，癌症可為非小細胞肺癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白；癌症可為大腸直腸癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白；癌症可為突變型胰臟癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白。此方法亦包括治療其他起源之攜帶KRas G12D突變體之癌症。

【0096】 亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及鉑劑，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12D蛋白。進一步提供一種根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，用於與鉑劑或其醫藥學上可接受之鹽同時、分開或依序組合用於治療癌症，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12D蛋白。另外提供一種組合，其包含根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及鉑劑，用於同時、分開或依序用於治療癌症。如本文所用，鉑劑可為順鉑；鉑劑可為卡鉑；或鉑劑可為奧沙利鉑(oxaliplatin)。如本文所描述，癌症可為非小細胞肺癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白；癌症可為大腸直腸癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白；癌症可為突變型胰臟癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白。此方法亦包括治療其他起源之

攜帶KRas G12D突變體之癌症。

【0097】 亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及培美曲塞，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12D蛋白。進一步提供一種根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，用於與培美曲塞同時、分開或依序組合用於治療癌症，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12D蛋白。另外提供一種組合，其包含根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及培美曲塞，用於同時、分開或依序用於治療癌症，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12D蛋白。如本文所描述，癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白。此外，亦可向患者投與鉑劑(且鉑劑可為順鉑、卡鉑或奧沙利鉑)。如本文所描述，癌症可大腸直腸癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白；或癌症可為突變型胰臟癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12D突變蛋白。此方法亦包括治療其他起源之攜帶KRas G12D突變體之癌症。

【0098】 本文亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12C、G12D及/或G12V蛋白。在此方法中，癌症可為非小細胞肺癌、胰臟癌或大腸直腸癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白。在一實施例中，癌症為非小細胞肺癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白。在一實施例中，癌症為突變型胰臟癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突

變蛋白。在一實施例中，癌症為大腸直腸癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白。此方法亦包括治療其他起源之攜帶KRas G12C、G12D及/或G12V突變體之癌症。

【0099】 本文進一步提供一種治療患有具有KRas G12C、G12D及/或G12V突變癌症之患者的方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VII中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在此方法中，具有KRas G12C、G12D及/或G12V突變癌症可為KRas G12C、G12D及/或G12V突變型肺癌；KRas G12C、G12D及/或G12V突變型胰臟癌；KRas G12C、G12D及/或G12V突變型子宮頸癌；KRas G12C、G12D及/或G12V突變型食道癌；KRas G12C、G12D及/或G12V突變型子宮內膜癌；KRas G12C、G12D及/或G12V突變型卵巢癌；KRas G12C、G12D及/或G12V突變型膽管癌；及KRas G12C、G12D及/或G12V突變型大腸直腸癌。在一實施例中，具有KRas G12C、G12D及/或G12V突變癌症可為KRas G12C、G12D及/或G12V突變型非小細胞肺癌。在一實施例中，具有KRas G12C、G12D及/或G12V突變癌症可為KRas G12C、G12D及/或G12V突變型胰臟癌。在一實施例中，具有KRas G12C、G12D及/或G12V突變癌症可為KRas G12C、G12D及/或G12V突變型大腸直腸癌。

【0100】 本文另外提供一種調節有需要之患者之突變KRas G12C、G12D及/或G12V酶之方法，其係藉由投與根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中，此方法包含抑制人類突變KRas G12C、G12D及/或G12V酶。

【0101】 本文亦提供一種治療有需要之患者之癌症之方法，其中患者患有經測定表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白之癌症。該方

法包含向患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。一或多個癌細胞之G12D突變狀態可藉由多種此項技術中已知之分析測定。通常，獲得含有一或多個癌細胞之一或多種活檢體，且對其進行定序及/或聚合酶鏈反應(PCR)。循環無細胞DNA亦可用於例如晚期癌症中。用於測定突變狀態(例如一或多個癌細胞中或循環無細胞DNA中之G12D突變狀態)之定序及PCR技術之非限制性實例包括直接定序、下一代定序、反轉錄聚合酶鏈式反應(RT-PCR)、多重PCR以及焦磷酸定序及多分析物分析。

【0102】 本文進一步提供一種根據式I-VII中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於療法。化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於治療癌症。對於治療癌症之此用途，癌症可為肺癌、大腸直腸癌、胰臟癌、膀胱癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、卵巢癌、膽管癌或食道癌。癌症更具體言之可為非小細胞肺癌、胰臟癌或大腸直腸癌。在一實施例中，癌症為非小細胞肺癌。在一實施例中，癌症為胰臟癌。在一實施例中，癌症為大腸直腸癌。癌症之一或多個癌細胞可表現突變KRas G12C、G12D及/或G12V蛋白，諸如KRas G12C、G12D及/或G12V突變型肺癌；KRas G12C、G12D及/或G12V突變型胰臟癌；KRas G12C、G12D及/或G12V突變型子宮頸癌；KRas G12C、G12D及/或G12V突變型食道癌；KRas G12C、G12D及/或G12V突變型子宮內膜癌；KRas G12C、G12D及/或G12V突變型卵巢癌；KRas G12C、G12D及/或G12V突變型膽管癌；及KRas G12C、G12D及/或G12V突變型大腸直腸癌。在此等用途中，癌症選自：KRas G12C、G12D及/或G12V突變型非小細胞肺癌；KRas G12C、G12D及/或G12V突變型大腸直腸癌；及KRas G12C、G12D及/或

G12V突變型胰臟癌。另外，癌症可為非小細胞肺癌，且一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白。此外，癌症可為大腸直腸癌，且一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白。另外，癌症可為胰臟癌，且一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白。在投與化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，患者可患有經測定一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白之癌症。在如本文所描述進行治療之前，患者可以已用不同治療過程治療。

【0103】 本文所提供之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽亦可用於製造用於治療癌症之藥劑。當用於製造藥劑時，癌症可為肺癌、大腸直腸癌、胰臟癌、膀胱癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、卵巢癌、膽管癌或食道癌。癌症更具體言之可為非小細胞肺癌、胰臟癌或大腸直腸癌。在一實施例中，癌症為非小細胞肺癌。在一實施例中，癌症為胰臟癌。在一實施例中，癌症為大腸直腸癌。癌症之一或多個癌細胞可表現突變KRas G12C、G12D及/或G12V蛋白。當癌細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V蛋白時，癌症可選自KRas G12C、G12D及/或G12V突變型非小細胞肺癌；KRas G12C、G12D及/或G12V突變型大腸直腸癌；及KRas G12C、G12D及/或G12V突變型胰臟癌。

【0104】 本文亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、CDK4/CDK6抑制劑、EGFR抑制劑、ERK抑制劑、奧洛拉A抑制劑、SHP2抑制劑、鉑劑及培美曲塞或其醫藥學上可接受之鹽中之一或多者，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12C、G12D及/或G12V蛋白。本文進一步提供一種根據式

I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，用於與PD-1或PD-L1抑制劑、CDK4/CDK6抑制劑、EGFR抑制劑、ERK抑制劑、奧洛拉A抑制劑、SHP2抑制劑、鉑劑及培美曲塞或其醫藥學上可接受之鹽中之一或多者同時、分開或依序組合用於治療癌症。另外提供一種組合，其包含根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及PD-1或PD-L1抑制劑、CDK4/CDK6抑制劑、EGFR抑制劑、ERK抑制劑、奧洛拉A抑制劑、SHP2抑制劑、鉑劑及培美曲塞或其醫藥學上可接受之鹽中之一或多者，用於同時、分開或依序用於治療癌症。

【0105】 亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及PD-1或PD-L1抑制劑，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12C、G12D及/或G12V蛋白。進一步提供根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，用於與PD-1或PD-L1抑制劑同時、分開或依序組合用於治療癌症。另外提供一種組合，其包含根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及PD-1或PD-L1抑制劑，用於同時、分開或依序用於治療癌症。如本文所用，PD-1或PD-L1抑制劑可為派姆單抗；PD-1或PD-L1抑制劑可為納武利尤單抗；PD-1或PD-L1抑制劑可為西米普利單抗；PD-1或PD-L1抑制劑可信迪利單抗；PD-1或PD-L1抑制劑可為阿特珠單抗；PD-1或PD-L1抑制劑可為阿維魯單抗；PD-1或PD-L1抑制劑可為德瓦魯單抗；或PD-1或PD-L1抑制劑可為洛達匹單抗。如本文所描述，癌症可為非小細胞肺癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變

蛋白；癌症可為大腸直腸癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白；或癌症可為突變型胰臟癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白。此方法亦包括治療其他起源之攜帶KRas G12C、G12D及/或G12V突變體之癌症。

【0106】亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及CDK4/CDK6抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12C、G12D及/或G12V蛋白。進一步提供一種根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，用於與CDK4/CDK6抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽同時、分開或依序組合用於治療癌症，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12C、G12D及/或G12V蛋白。另外提供一種組合，其包含根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及CDK4/CDK6抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽，用於同時、分開或依序用於治療癌症，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12C、G12D及/或G12V蛋白。如本文所用，CDK4/CDK6抑制劑可為阿貝西利；CDK4/CDK6抑制劑可為帕博西尼；或CDK4/CDK6抑制劑可為瑞博西利。如本文所描述，癌症可為非小細胞肺癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白；癌症可為大腸直腸癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白；癌症可為突變型胰臟癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白。此方法亦包括治療其他起源之攜帶KRas G12C、G12D及/或G12V突變體之癌症。

【0107】亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及EGFR抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12C、G12D及/或G12V蛋白。進一步提供一種根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，用於與EGFR抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽同時、分開或依序組合用於治療癌症。額外提供一種組合，其包含根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及EGFR抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽，用於同時、分開或依序用於治療癌症。如本文所用，EGFR抑制劑可為埃羅替尼；EGFR抑制劑可為阿法替尼；EGFR抑制劑可為吉非替尼；EGFR抑制劑可為西妥昔單抗。如本文所描述，癌症可為非小細胞肺癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白；癌症可為大腸直腸癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白；或癌症可為突變型胰臟癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白。此方法亦包括治療其他起源之攜帶KRas G12C、G12D及/或G12V突變體之癌症。

【0108】亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及ERK抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12C、G12D及/或G12V蛋白。進一步提供一種根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，用於與ERK抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽同時、分開或依序組合用於治療癌症，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12C、G12D及/或G12V

蛋白。另外提供一種組合，其包含根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及ERK抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽，用於同時、分開或依序用於治療癌症。如本文所用，ERK抑制劑可為LY3214996；ERK抑制劑可為LTT462；或ERK抑制劑可為KO-947。如本文所描述，癌症可為非小細胞肺癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白；癌症可為大腸直腸癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白；癌症可為突變型胰臟癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白。此方法亦包括治療其他起源之攜帶KRas G12C、G12D及/或G12V突變體之癌症。

【0109】 亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及奧洛拉A抑制劑，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12C、G12D及/或G12V蛋白。進一步提供一種根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，用於與奧洛拉A抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽同時、分開或依序組合用於治療癌症，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12C、G12D及/或G12V蛋白。另外提供一種組合，其包含根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及奧洛拉A抑制劑，用於同時、分開或依序用於治療癌症。如本文所用，奧洛拉A抑制劑可為阿立塞替、陶紮色替、(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸、(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶

-4-甲酸:2-甲基丙-2-胺(1:1)鹽、及(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:胺(1:1)鹽，或其醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中，奧洛拉A抑制劑為(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸。如本文所描述，癌症可為非小細胞肺癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白；癌症可為大腸直腸癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白；癌症可為突變型胰臟癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白。此方法亦包括治療其他起源之攜帶KRas G12C、G12D及/或G12V突變體之癌症。

【0110】亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及SHP2抑制劑，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12C、G12D及/或G12V蛋白。進一步提供一種根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，用於與SHP2抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽同時、分開或依序組合用於治療癌症，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12C、G12D及/或G12V蛋白。另外提供一種組合，其包含根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及SHP2抑制劑，用於同時、分開或依序用於治療癌症。如本文所用，SHP2抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽可為I型SHP2抑制劑或II型SHP2抑制劑。I型SHP2抑制劑之實例包括但不限於PHPS1、GS-493、NSC-87877、NSC-117199及頭孢磺啶，及其醫藥學上可接受之

鹽。II型SHP2抑制劑之實例包括但不限於JAB-3068、JAB-3312、RMC-4550、RMC-4630、SHP099、SHP244、SHP389、SHP394、TNO155、RG-6433及RLY-1971，及其醫藥學上可接受之鹽。SHP2抑制劑之額外實例包括但不限於BBP-398、IACS-15509、IACS-13909、X37、ERAS-601、SH3809、HBI-2376、ETS-001及PCC0208023，及其醫藥學上可接受之鹽。如本文所描述，癌症可為非小細胞肺癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白；癌症可為大腸直腸癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白；癌症可為突變型胰臟癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白。此方法亦包括治療其他起源之攜帶KRas G12C、G12D及/或G12V突變體之癌症。

【0111】亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及鉑劑，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12C、G12D及/或G12V蛋白。進一步提供一種根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，用於與鉑劑或其醫藥學上可接受之鹽同時、分開或依序組合用於治療癌症，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12C、G12D及/或G12V蛋白。另外提供一種組合，其包含根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及鉑劑，用於同時、分開或依序用於治療癌症。如本文所用，鉑劑可為順鉑；鉑劑可為卡鉑；或鉑劑可為奧沙利鉑。如本文所描述，癌症可為非小細胞肺癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白；癌症可為大腸直腸癌，其中癌症之一或多個細胞表現

KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白；癌症可為突變型胰臟癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白。此方法亦包括治療其他起源之攜帶KRas G12C、G12D及/或G12V突變體之癌症。

【0112】亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及培美曲塞，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12C、G12D及/或G12V蛋白。進一步提供一種根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，用於與培美曲塞同時、分開或依序組合用於治療癌症，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12C、G12D及/或G12V蛋白。另外提供一種組合，其包含根據式I-VIII (包括Ia-VIIa)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及培美曲塞，用於同時、分開或依序用於治療癌症，其中癌症之一或多個細胞表現突變KRas G12C、G12D及/或G12V蛋白。如本文所描述，癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白。此外，亦可向患者投與鉑劑(且鉑劑可為順鉑、卡鉑或奧沙利鉑)。如本文所描述，癌症可為大腸直腸癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白；或癌症可為突變型胰臟癌，其中癌症之一或多個細胞表現KRas G12C、G12D及/或G12V突變蛋白。此方法亦包括治療其他起源之攜帶KRas G12C、G12D及/或G12V突變體之癌症。

【0113】如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指被視為對臨床及/或獸醫用途可接受的化合物之鹽。醫藥學上可接受之鹽之實例及用於製備其之常見方法可見於「Handbook of Pharmaceutical Salts:

Properties, Selection and Use」P. Stahl, 等人, 第2修訂版, Wiley-VCH, 2011 及 S.M. Berge, 等人, 「Pharmaceutical Salts」, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66(1), 1-19。

【0114】 含有如本文所描述之式I-VII之化合物之醫藥組合物可使用醫藥學上可接受之添加劑製備。如本文所用，關於醫藥組合物之術語「醫藥學上可接受之添加劑」係指與組合物或調配物之其他添加劑相容且對患者無害的一或多種載劑、稀釋劑及賦形劑。用於其製備之醫藥組合物及方法的實例可見於「Remington: The Science and Practice of Pharmacy」, Loyd, V.,等人編，第22版, Mack Publishing Co., 2012。醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑及賦形劑之非限制性實例包括以下：鹽水、水、澱粉、糖、甘露醇及二氧化矽衍生物；黏合劑，諸如羧甲基纖維素、褐藻酸鹽、明膠及聚乙烯-吡咯啶酮；高嶺土及膨潤土；及聚乙基二醇。

【0115】 如本文所用，術語「有效量」係指有效達成所需治療結果，諸如治療病症或疾病(如癌性病灶)或異常細胞生長及/或細胞分裂之進展的量，即劑量。在確定化合物之有效量或劑量時考慮之因素包括：是否將投與化合物或其鹽；其他藥劑(若使用)之共同投與；待治療患者之物種；患者之體型、年齡、性別及一般健康狀況；參與或階段之程度及/或病症之嚴重程度；個別患者之反應；投與模式；所投與之製劑的生物可利用性特徵；所選擇之給藥方案；及其他伴隨藥品之使用。

【0116】 治療醫師、獸醫或其他醫學人員將能夠確定用於治療有需要之患者的化合物之有效量。醫藥組合物可調配為用於經口投與之錠劑或膠囊、用於經口投與之溶液或可注射溶液。錠劑、膠囊或溶液可包括呈對於治療需要治療癌症之患者有效之量的本發明化合物。

【0117】如本文所用，術語「治療(treating)」、「以治療(to treat)」或「治療(treatment)」包括減緩、控制、延遲、降低、終止、逆轉、預防或改善現有症狀、病症、病狀之進展或嚴重程度，其可特別地包括減緩癌性病灶之生長或異常細胞生長及/或細胞分裂之進展。治療未必指示完全消除所有病症或疾病症狀。

【0118】如本文所用，術語「患者」係指需要治療之哺乳動物。具體言之，患者可為需要治療癌症(例如攜帶KRas G12D突變體之癌症)的人類。

【0119】某些縮寫定義如下：「ACN」係指乙腈；「AcOH」或「HOAc」係指乙酸；「AIBN」係指偶氮二異丁腈；「Alloc」係指烯丙氧基羰基；「aq.」係指水溶液；「atm」係指氛圍/大氣壓(atmosphere/atmospheres)；「Boc-Gly-OH」係指*N*-(三級丁氧基羰基)甘胺酸；「BrettPhos」係指2-二環己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯；「BroP」係指六氟磷酸溴三(二甲胺基)鏻；「Cbz」係指苯甲氧羰基；「Cbz-Cl」係指氯甲酸苯甲酯；「conc.」係指濃縮；「CSI」係指異氰酸氯磺醯酯；「CV」係指管柱體積；「DCM」係指二氯甲烷；「DIAD」係指偶氮二甲酸二異丙酯；「DIBAL-H」係指氫化二異丁基鋁；「DIEA」及「DIPEA」係指N,N-二異丙基乙胺；「(dippf)Rh(cod)BF_4」係指四氟硼酸[1,4-雙(聯苯膦基)丁烷] (1,5-環辛二烯)銠(I)；「DMAP」係指4-二甲基胺基吡啶；「DMEA」係指N,N-二甲基乙基胺；「DMEM」係指達爾伯克改良伊格爾培養基(Dulbecco's modified Eagle's medium)；「DMF」係指N,N-二甲基甲醯胺；「DMSO」係指二甲基亞碸；「DNA」係指去氧核糖核酸；

「DPEPhosPdCl$_2$」係指二氯雙(二苯膦基苯基)醚鈀(II)；「DTT」係指二硫蘇糖醇；「EDTA」係指乙二胺四乙酸；「EGTA」係指乙二醇-雙(β-胺乙基醚)-N,N,N',N'-四乙酸；「ELISA」係指酶聯免疫吸附分析；「ERK」係指細胞外訊號調節激酶；「EtOAc」係指乙酸乙酯；「Et$_2$O」係指乙醚；「EtOH」係指乙醇；「FA」係指甲酸；「FBS」係指胎牛血清；「Fmoc」係指茀基甲氧基羰基；「GDP」係指鳥苷二磷酸；「GTP」係指鳥苷三磷酸；「h」係指小時(hour/hours)；「HATU」係指1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽；「Hex」或「hex」係指己烷(hexane/hexanes)；「HPLC」係指高效液相層析；「HRP」係指辣根過氧化酶；「IPA」係指異丙醇；「IPAm」係指異丙基胺；「KOAc」係指乙酸鉀；「LC-ES/MS」係指液相層析-電噴霧質譜分析；「LC-MS」係指液相層析質譜；「LiHMDS」係指雙(三甲基矽烷基)胺基鋰；「L-脯胺醇(L-prolinol)」係指[(2S)-吡咯啶-2-基]甲醇；「MAPK」係指促分裂原活化蛋白激酶；「*m*CPBA」係指3-氯-過氧苯甲酸；「Me」係指甲基；「MeOH」係指甲醇；「min」係指分鐘(minute/minutes)；「MTBE」係指甲基三級丁基醚；「NaBH(OAc)$_3$」係指三乙醯氧基硼氫化鈉；「NaOMe」係指甲醇鈉；「NBS」係指N-溴丁二醯亞胺；「NCS」係指N-氯丁二醯亞胺；「N-甲基-L-脯胺醇」係指[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲醇；「NMM」係指N-甲基味啉；「NMP」係指1-甲基吡咯啶-2-酮；「NIS」係指N-碘丁二醯亞胺；「PCR」係指聚合酶鏈式反應；「Pd-117」係指二氯[雙(2-(二苯膦基)苯基)醚]鈀(II)，CAS 205319-06-8；「Pd-118」係指1,1'-雙(二-三級丁基膦基)二茂鐵二氯化鈀，CAS 95408-45-0；「Pd$_2$(dba)$_3$」係指三(二

苯亞甲基丙酮)二鈀(0)；「$Pd(dppf)Cl_2$」係指[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)；「$Pd(OAc)_2$」係指乙酸鈀(II)；$Pd(PPh_3)_4$係指肆(三苯基膦)鈀(0)；「PE」係指石油醚或乙醚；「Ph」係指苯基；「RBF」係指圓底燒瓶；「RPMI」係指洛斯維·帕克紀念研究所(Roswell Park Memorial Institute)；「RT」係指室溫；「RuPhos」係指2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯，CAS 787618-22-8；「sat.」係指飽和；「SCX」係指強陽離子交換；「Selectfluor™」係指1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸酯)；「SPE」係指固相萃取；「SPhos」係指2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯；「TBAF」係指氟化四丁基銨；「TBDMSCl」係指三級丁基二甲基矽烷基氯；「TBDMS」係指三級丁基二甲基矽烷基；「*t*Bu」係指三級丁基；「*t*-BuOH」係指三級丁醇(*tert*-butanol/*tert*-butyl alcohol)；「TEA」係指三乙胺；「TES」係指三乙基矽烷；「Tf_2O」係指三氟甲磺酸酐；「TFA」係指三氟乙酸；「THF」係指四氫呋喃；「TMEDA」係指四甲基乙二胺；「t_R」係指滯留時間；「XantPhos」係指4,5-雙(聯苯膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃；「XPhos」係指2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯；「XPhos Palladacycle G2」係指氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)，CAS 1310584-14-5；「XPhos Palladacycle Gen.4」或「XPhos Pd G4」係指甲磺酸根基(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)(2'-甲胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)，CAS 1599466-81-5。

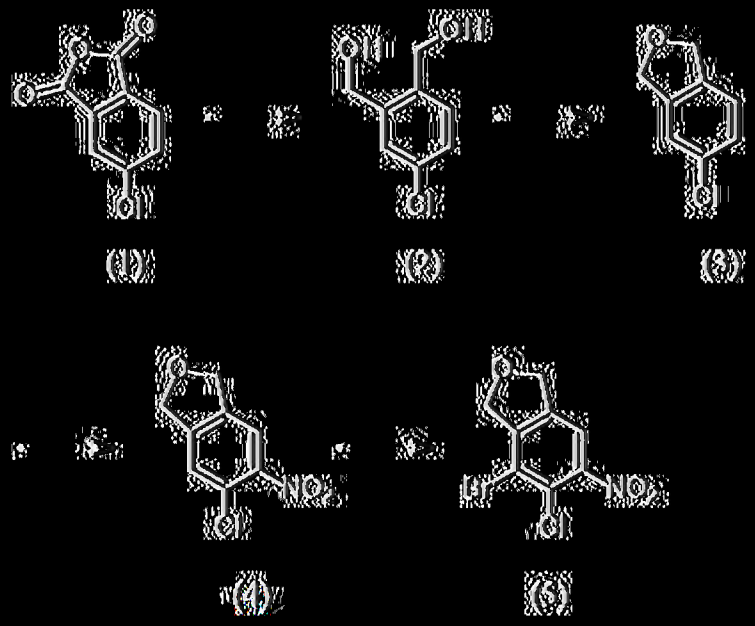
【0120】 個別異構物、鏡像異構物、非鏡像異構物及滯轉異構物可在合成下文所列之化合物中之任何適宜點處藉由諸如選擇性結晶技術或對

掌性層析之方法分離或解析(參見例如J. Jacques, 等人, 「*Enantiomers, Racemates, and Resolutions*」, John Wiley and Sons, Inc., 1981, 及E.L. Eliel及S.H. Wilen,「*Stereochemistry of Organic Compounds*」, Wiley-Interscience, 1994)。本文所描述之分子包括呈滯轉異構物及可以不同構形或作為不同旋轉異構體存在的化合物。滯轉異構物為以由圍繞單鍵之受限制旋轉產生之不同構形存在的化合物。若圍繞單鍵旋轉之能量障壁足夠高，相互轉化之速率足夠慢以允許個別旋轉異構體彼此分離，則滯轉異構物可分離為單獨化學物種。本說明書意欲包括本文所揭示或可使用本文所揭示之化合物製備之化合物的所有可能的異構物、鏡像異構物、非鏡像異構物及滯轉異構物。在本文所描述之分子中，僅已知對掌性中心之絕對構形(或滯轉異構物構形)之分子使用命名慣例或經繪製指示對掌性或滯轉異構之化學式。熟習此項技術者將容易地理解，本文所描述之分子中何時存在其他對掌性中心且能夠鑑別其。

【0121】 化學上能夠形成鹽之式I-VII中之任一者的化合物容易地進行轉化且可作為醫藥學上可接受之鹽進行分離。鹽形成可發生在添加醫藥學上可接受之酸以形成酸加成鹽後。鹽亦可在脫除氮或氧之保護基(亦即移除保護基)後同時形成。鹽形成之實例、反應及條件可見於Gould, P.L., 「Salt selection for basic drugs」, *International Journal of Pharmaceutics*, **33**: 201-217 (1986)；Bastin, R.J., 等人「Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities」, *Organic Process Research and Development*, **4**: 427-435 (2000)；及Berge, S.M.,等人, 「Pharmaceutical Salts」, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **66**: 1-19, (1977)中。

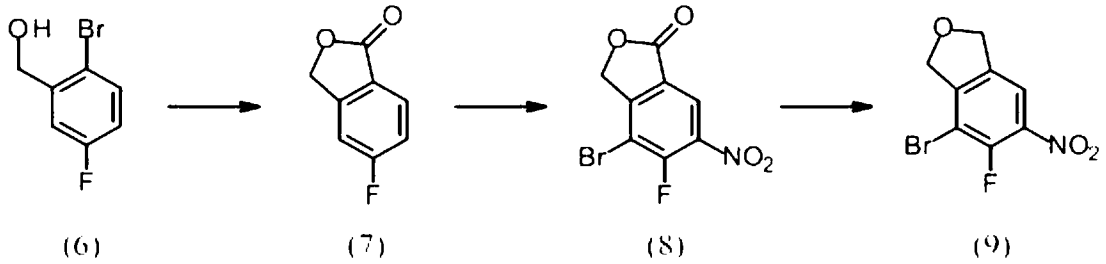
[0122] 本發明化合物或其鹽可藉由各種程序製備，其中一些給示於以下流程、製備及實例中。各所描述途徑之特定合成步驟可以不同方式組合或與不同途徑之步驟結合以製備本發明之化合物或鹽。以下製備中之各步驟之產物可藉由習知方法回收，包括萃取、蒸發、沈澱、層析、過濾、研磨及結晶。

流程1a



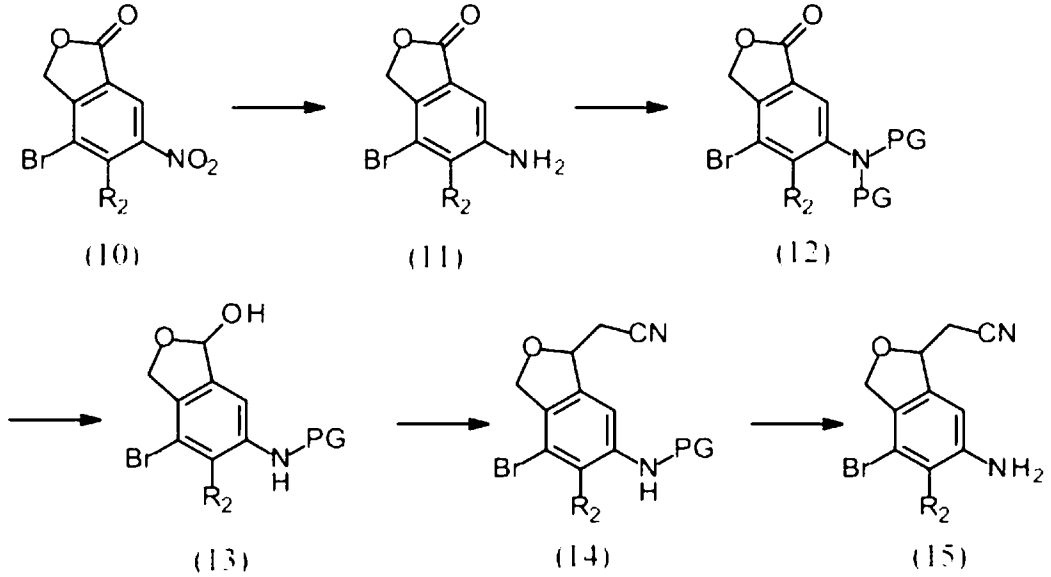
[0123] 流程1a描繪二氫異苯并呋喃(5)之製備。市售4-氯鄰苯二甲酸酐(1)可在THF中用$LiAlH_4$進行還原性開環，得到二醇(2)。隨後，使用碳酸二烷基酯(諸如碳酸二甲酯)及強鹼(諸如NaOMe)閉環可用於得到雜環(3)。隨後，親電子芳族取代可使用KNO_3或HNO_3結合強酸(如H_2SO_4)得到硝基芳基化合物(4)。雜環(4)可用諸如但不限於以下之各種合適的試劑溴化：NBS、$POBr_3$、Br_2及1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑啶-2,4-二酮，得到4-溴-5-氯-6-硝基-1,3-二氫異苯并呋喃(5)。

流程1b



【0124】 流程1b繪示二氫異苯并呋喃(9)之製備。使用市售(2-溴-5-氟苯基)甲醇(6)，可使用配位體(諸如XantPhos)及鈀源(諸如$Pd(OAc)_2$)以及適合鹼(例如三乙胺)及極性非質子溶劑(諸如乙腈)進行鈀催化之羰基化，得到內酯(7)。熟習此項技術者應瞭解，可使用各種雙牙膦配位體。隨後使用先前提及之條件硝化及溴化可得到官能化異苯并呋喃酮(8)。化合物(8)之還原可藉由使用氫化試劑(諸如DIBAL-H)進行，得到中間物乳醇化合物，其接著用三乙基矽烷及TFA進一步還原，得到4-溴-5-氟-6-硝基-1,3-二氫異苯并呋喃(9)。

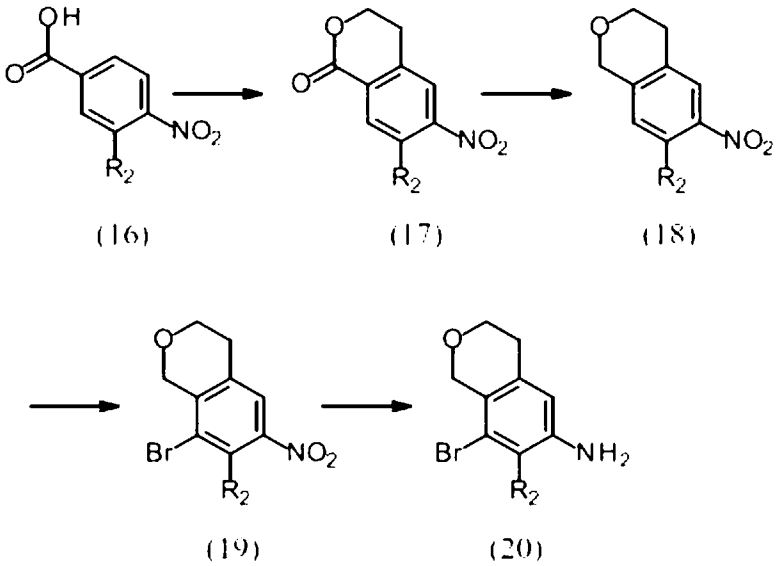
流程2



【0125】 流程2描繪氰基甲基取代之雜環化合物(15)之製備。硝基芳基化合物(10)可在氫化條件下利用摻雜有硫之Pt/C催化劑還原成對應苯胺化合物(11)。或者，熟習此項技術者亦將瞭解，亦可在極性溶劑(諸如THF、EtOH或MeOH)中用鐵或鋅粉及NH_4Cl達成還原。胺基部分之保護

可在回流條件下在乙腈中用二碳酸二-三級丁酯或Boc基團，使用催化量之DMAP進行。熟習此項技術者亦將瞭解，其他合適的胺基甲酸酯保護基(諸如Alloc、Fmoc及Cbz)亦可用於替代Boc保護基。在低溫下使用乾冰/丙酮浴，例如用適當氫化藥劑(例如DIBAL-H)獲得之化合物(12)之內酯部分的還原可得到羥基化合物(13)。可藉由在Horner-Emmons反應條件下在可混溶溶劑(諸如THF)中使用氰基甲基膦酸二乙酯獲得氰基甲基化合物(14)。可藉由使用溶解於1,4-二噁烷中之HCl來達成對氰基甲基取代之雜環(14)上之胺基脫除保護基，其在鹼性處理後得到苯胺化合物(15)。

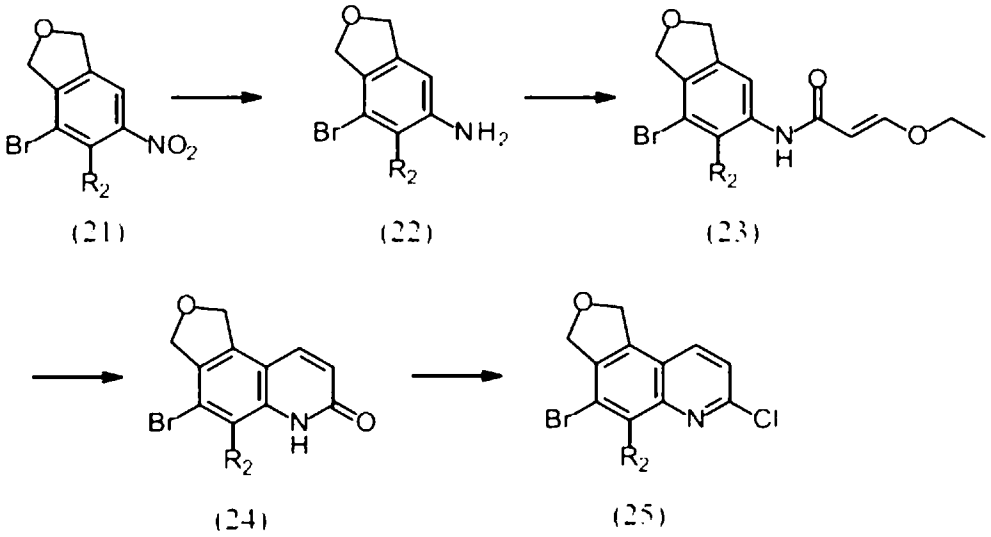
流程3



【0126】 流程3描繪異唍烷化合物(20)之製備。以苯甲酸化合物(16)為起始物質，藉由如下來達成閉環：鈀催化之C-H插入反應，隨後對溶解於THF中之環氧乙烷進行氧化添加，得到異唍烷酮化合物(17)。熟習此項技術者應瞭解，各種N-醯基胺基酸可用作鈀之配位體。舉例而言，可使用N-乙醯基纈胺酸。極性酸性溶劑，諸如三氟乙醇、TFA或六氟異丙醇可用作溶劑。較佳為三氟乙醇及六氟異丙醇。可藉由利用兩步驟程序來達成羰基部分之還原。在第一步驟中，含$LiBH_4$之THF可用於得到異唍醇

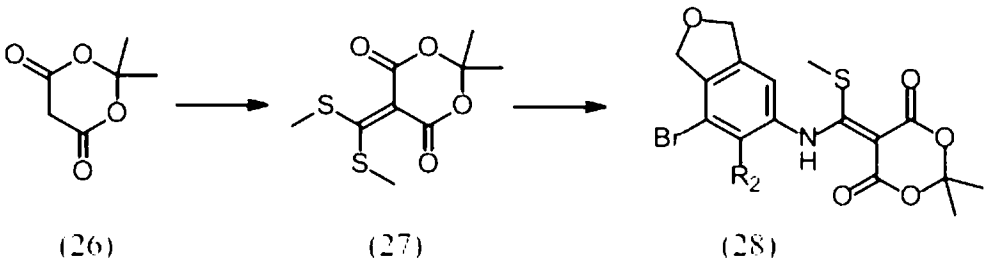
(isochromanol)中間物，其接著在第二步驟中在回流條件下在甲苯中與對甲苯磺酸反應，得到異唏烷化合物(18)。隨後使用如先前所提及之條件(例如NBS)溴化可得到芳基溴化合物(19)。含鐵粉及NH_4Cl之混合溶劑系統(諸如THF及水)可用於還原硝基部分，得到苯胺化合物(20)。

流程4a

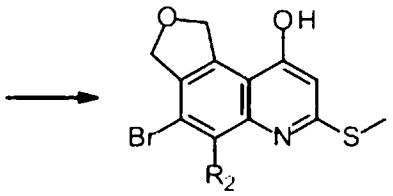


【0127】 流程4a繪示喹啉化合物(25)之製備。硝基芳基化合物(21)可藉由前述反應條件，使用鐵或鋅粉還原成對應苯胺化合物(22)。使用含3-乙氧基丙-2-烯醯氯之THF以及適合鹼(諸如吡啶)對胺化合物(22)進行醯化可得到烯醯胺化合物(23)。使用H_2SO_4作為溶劑環化，隨後在冰水中研磨，得到喹啉酮化合物(24)。隨後，可用合適的試劑，諸如(氯亞甲基)二甲基氯化亞銨或$POCl_3$達成氯化，得到氯喹啉化合物(25)。

流程4b



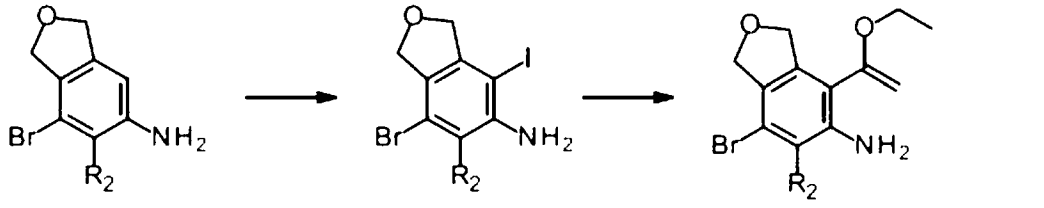
(26) (27) (28)



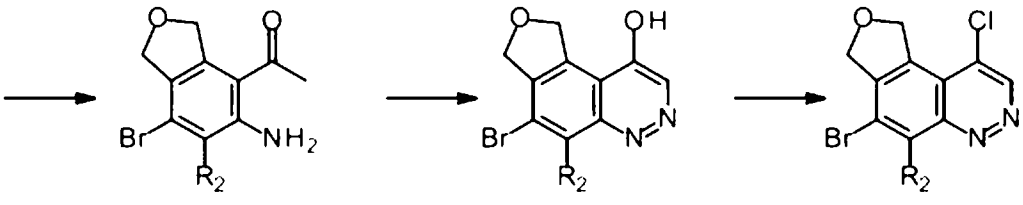
(29)

【0128】 流程4b描繪甲基磺醯基喹啉化合物(29)之製備。市售米氏酸(Meldrum's acid)可使用CS_2及極性非質子溶劑(諸如DMSO)，隨後用碘甲烷烷基化，來轉化成氫硫基(氫硫基)化合物(27)。藉由在非極性溶劑(諸如甲苯)中加熱，用甲基氫硫基化合物(27)對苯胺化合物(22)進行N-烷基化，隨後在適合溶劑系統(例如Et_2O/EtOAc)中研磨，得到官能化化合物(28)。在合適的高沸點溶劑(例如二苯醚)中在約180℃下回流可允許環化，以得到喹啉醇化合物(29)。

流程5



(22) (30) (31)

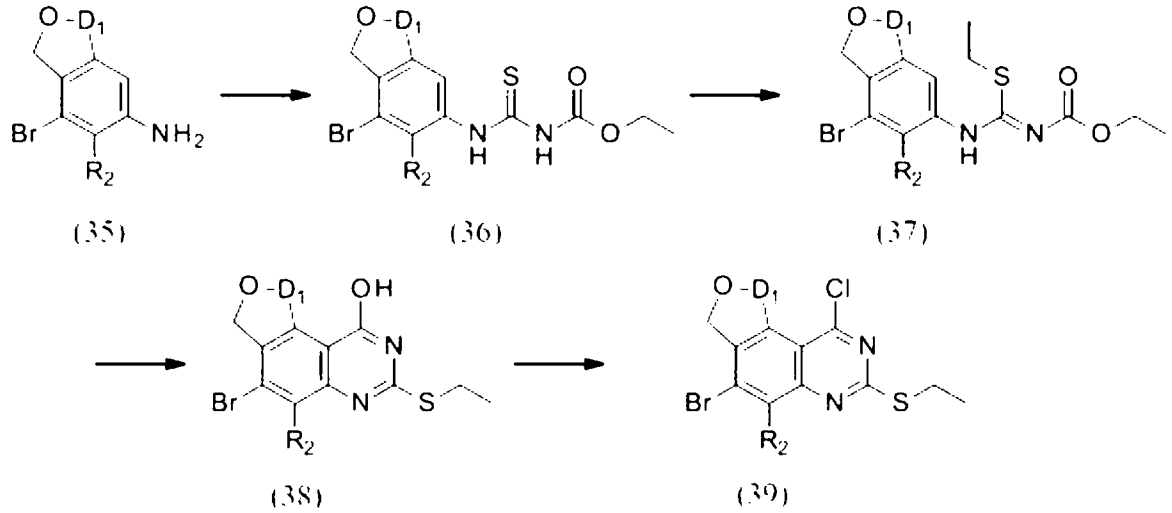


(32) (33) (34)

【0129】 流程5顯示哱啉化合物(34)之製備。二氫異苯并呋喃化合物

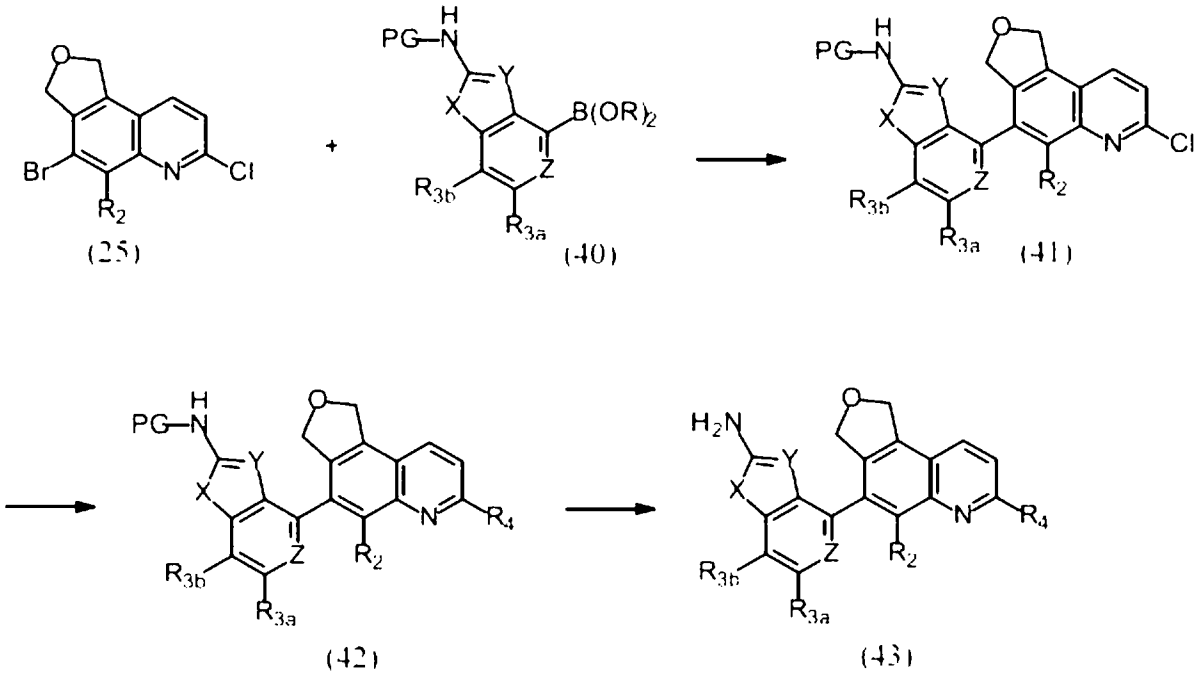
(22)可用熟習此項技術者已知之若干試劑，諸如NIS、I_2及吡啶鎓碘-氯化物碘化，得到碘-苯胺化合物(30)。碘化物(30)使用Pd^0源(諸如$Pd(PPh_3)_4$)及適當三丁基錫烷(諸如三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷)進行Stille偶合，可得到乙烯基化合物(31)。使用HCl水溶液進行酸水解可得到苯乙酮化合物(32)。熟習此項技術者將熟悉藉由使用亞硝酸鈉及TFA對胺部分進行重氮化隨後閉環，得到羥基啶啉化合物(33)之條件。標準氯化條件(諸如含草醯氯及DMF之DCM)可用於得到氯啶啉化合物(34)。

流程6



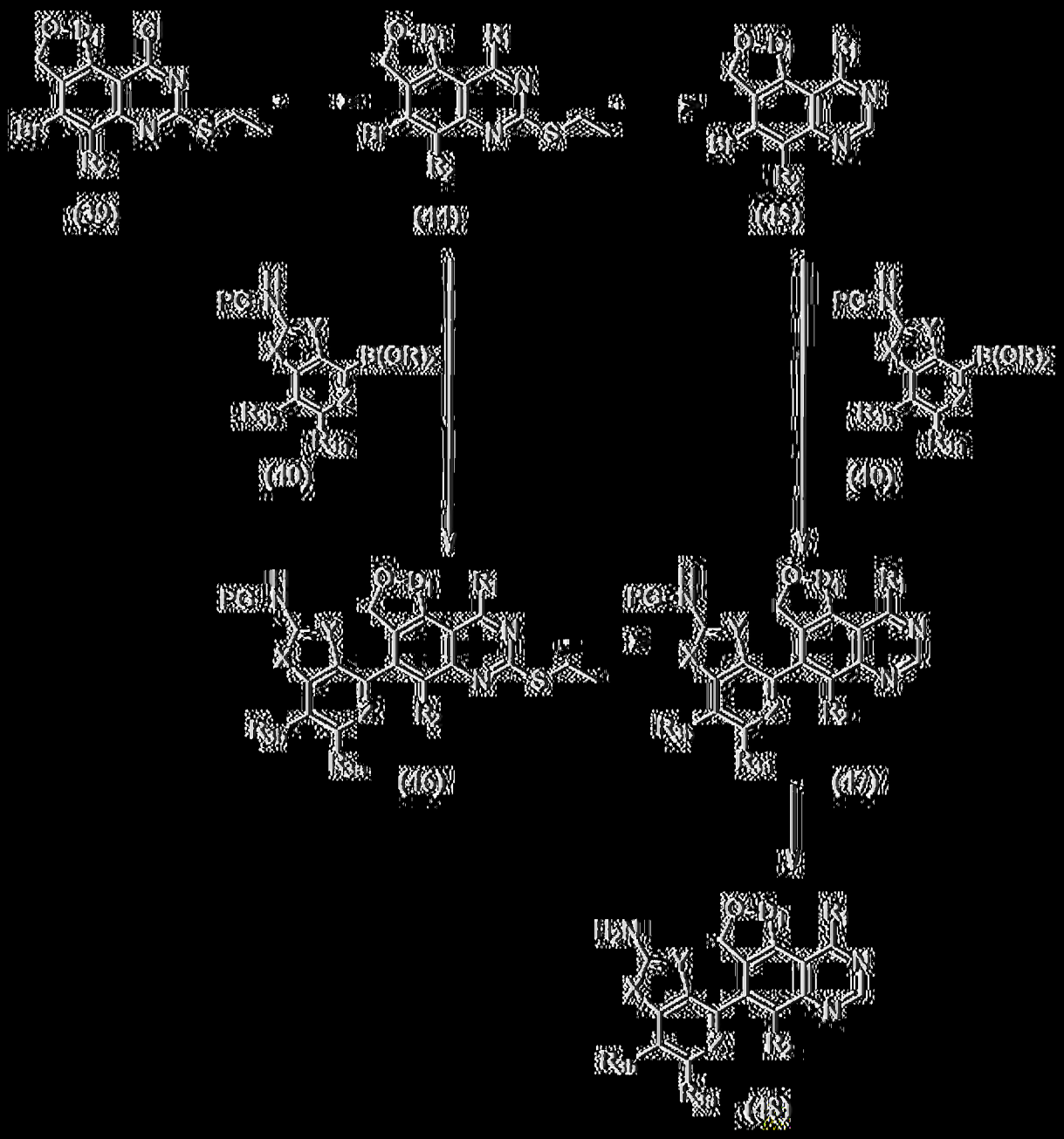
【0130】 流程6描繪喹唑啉基化合物(39)之製備。可用適當異硫氰酸酯(例如異硫氰酸乙氧羰酯)達成苯胺化合物(35)之硫醯化，得到硫代胺甲醯基化合物(36)。可藉由如下來達成S-烷基化：在極性溶劑(諸如丙酮)中使用弱鹼(諸如K_2CO_3)，隨後緩慢添加碘乙烷，得到氫硫基化合物(37)。在175℃下在溶劑(諸如無水NMP或二苯醚)中閉環，可得到羥基喹唑啉化合物(38)，隨後使用例如草醯氯、亞硫醯氯、(氯亞甲基)二甲基氯化亞銨或$POCl_3$進行氯化，以及視需要調整溶劑，可得到氯喹唑啉基化合物(39)。

流程7



【0131】 流程7繪示雙環取代之喹啉基化合物(43)之製備。在THF中用溴喹啉化合物(25)，使用鹼(諸如Cs_2CO_3)以及熟習此項技術者熟知之合適的鈀錯合物(例如二氯[雙(2-(二苯膦基)苯基)醚]鈀(II))對硼酸酯化合物(40)進行Suzuki偶合，可得到聯芳基化合物(41)。在THF及適當親核試劑(諸如一級或二級醇)中使用強鹼(諸如LiHMDS)，對喹啉氮鄰位之氯-部分進行親核芳族取代反應(通常稱為S_NAR)，可得到經取代之喹啉基化合物(42)。藉由在DCM中使用適當酸(諸如TFA)移除胺部分上之保護基，可得到官能化喹啉基化合物(43)。

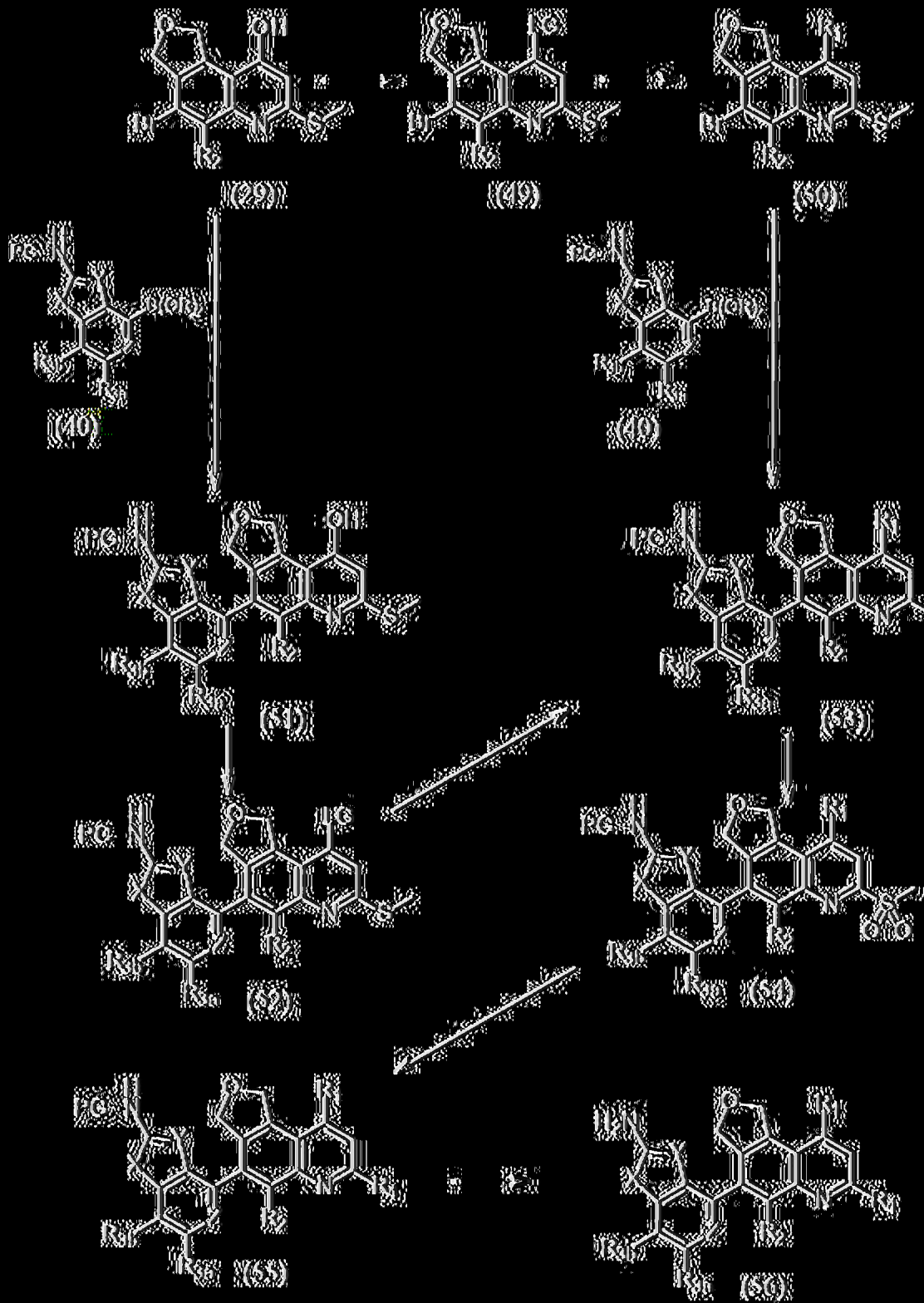
流程8



[0132] 流程8描繪製備雙環取代之喹唑啉化合物(48)之兩個途徑。氯喹唑啉基化合物(39)可用適當親核試劑(諸如經取代之哌啉)進行S_NAR。熟習此項技術者將瞭解，在反應中可採用各種非親核鹼，諸如但不限於DIPEA、TEA或NMM；以及極性非質子性溶劑，諸如乙腈或DMF，得到經取代之喹唑啉基化合物(44)。在一個途徑中，化合物(44)可首先用三乙基矽烷及$PdCl_2$進行脫硫，得到喹唑啉基化合物(45)。一種脫硫之替代方法涉及用*m*CPBA氧化硫醚化合物(44)，得到中間物碸部分，其接著可使

用熟習此項技術者熟知條件(例如含$NaBH_4$之DCM/MeOH)移除，得到喹唑啉基化合物(45)。接著，此後為使用先前提及之Suzuki偶合條件與雙環硼酸酯(40)反應，得到雙環取代之喹唑啉基化合物(47)。在進行脫硫反應得到喹唑啉基化合物(47)之前，另一途徑首先利用Suzuki偶合，得到雙環取代之喹唑啉基化合物(46)。接著可使用熟習此項技術者熟知之方法，例如使用TFA來移除Boc保護基，對化合物(47)上之胺部分適當脫除保護基，得到經取代之喹唑啉基化合物(48)。

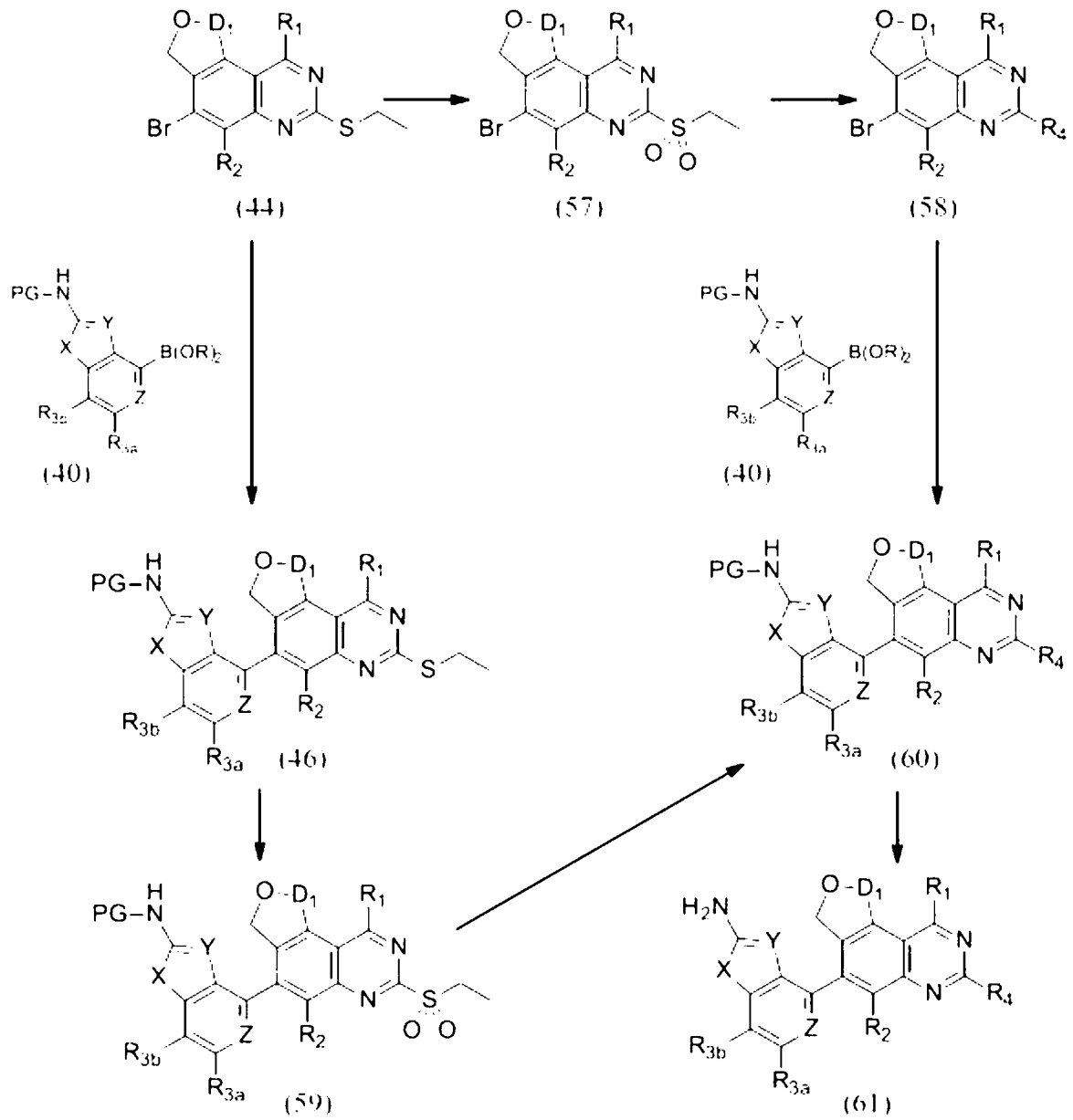
流程9



[0133] 流程9繪示二氫呋喃并吡啶化合物(56)之製備，其亦經由兩個途徑。熟習此項技術者可基於其需要官能化二氫呋喃并吡啶基核心之次序選擇途徑。在一個途徑中，吡啶基化合物(29)之羥基部分可轉化為脫離基(leaving group；LG)部分，諸如氯離子。可在DCM中用草醯氯及DMF

進行氯化，得到喹啉基化合物(49)。隨後在高溫(~ 130℃)下，在非質子性溶劑(諸如DMSO)中，用經取代之哌啡，使用適當受阻鹼(諸如DIPEA)進行親核取代，可得到經取代之喹啉基化合物(50)。在Suzuki條件下使溴-喹啉基化合物(50)與雙環硼酸酯(40)進行芳基偶合，可得到聯芳基化合物(53)。或者，為了首先裝配雙環芳基，可使用熟習此項技術者熟知之條件，諸如使用K_3PO_4作為鹼，及鈀錯合物1,1'-雙(二-三級丁基膦基)二茂鐵二氯化鈀，以及在二噁烷/水中回流來進行溴化物(29)與硼酸酯(40)之Suzuki偶合，得到聯芳基化合物(51)。接著，喹啉基化合物(51)之羥基部分可藉由熟習此項技術者應瞭解之標準方法轉化為脫離基(LG)部分，例如氯離子、溴離子或三氟甲磺酸酯。舉例而言，三氟甲磺酸酯可藉由在0℃下在DCM中使用三氟甲磺酸酐及DMAP，自羥基-喹啉化合物(51)獲得，其接著可如先前所描述使用經取代之哌啡用於S_NAR中，得到二氫呋喃并喹啉基化合物(53)。化合物(53)接著可用*m*CPBA或熟習此項技術者已知之其他合適的氧化劑以及適當溶劑(若需要)氧化，得到碸化合物(54)。接著，碸部分可用合適的親核試劑(諸如一級或二級醇)，在THF中使用強鹼(諸如LiHMDS)進行親核取代，得到經取代之喹啉基化合物(55)。隨後可藉由適於所使用之保護基之方法，諸如用含TFA之DCM進行Boc移除，來達成移除保護基，得到二氫呋喃并喹啉化合物(56)。

流程10



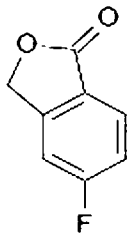
【0134】 流程10描繪以兩種不同方式官能化喹唑啉基核心之途徑選擇製備二氫呋喃并喹唑啉化合物(61)。中間化合物(60)之一個途徑以如先前所提及用*m*CPBA氧化硫醚化合物(44)開始，得到碸化合物(57)。接著碸部分之親核置換可提供雙官能化喹唑啉基化合物(58)。溴化合物(58)與硼酸酯化合物(40)(諸如經取代之苯并噻吩、苯并噻唑及苯并呋喃)之Suzuki偶合接著可得到聯芳基化合物(60)。Suzuki偶合亦可反向達成，藉由使溴化合物(58)與雙(新戊基二醇基)(neopentyl glycolato)二硼在弱鹼(諸如KOAc)及鈀錯合物(諸如二氯[雙(2-(聯苯膦基)苯基)醚]鈀(II))存在下反

應，在喹唑啉基核心上形成硼酸酯，隨後與Boc保護之氯噻吩并吡啶(諸如N-(4-氯噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯)偶合，得到聯芳基化合物(60)。中間化合物(60)之另一途徑涉及在最前面併入Suzuki偶合，如此溴化合物(44)可用硼酸酯化合物(40)進行芳基化，得到聯芳基化合物(46)。接著，化合物(46)上之硫醚部分用先前提及之標準條件氧化可得到碸化合物(59)，其用親核試劑(諸如一級或二級醇)進行S_NAR，可得到官能化化合物(60)。隨後可藉由適於所使用保護基之方法，諸如用TFA於DCM中進行Boc移除，來達成保護基之移除，得到二氫呋喃并喹唑啉化合物(61)。

【0135】

製備1

5-氟-3H-異苯并呋喃-1-酮



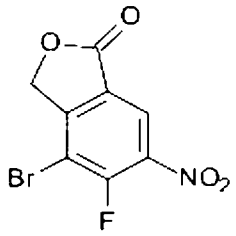
【0136】 在室溫向(2-溴-5-氟苯基)甲醇(500 g，2.44 mol)及TEA (474.6 mL，3.41 mol，1.4當量)於ACN (2500 mL)中之攪拌混合物中添加$Pd(OAc)_2$ (10.95 g，48.77 mmol，0.02當量)及XantPhos (42.33 g，73.16 mmol，0.03當量)，接著在120℃在10 atm一氧化碳下攪拌3天。將反應物冷卻至室溫且濃縮。殘餘物用H_2O (1,000 mL)稀釋，接著用EtOAc (2×2000 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2×1,000 mL)洗，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物用10:1己烷/EtOAc (1,100 mL)研磨且接著過濾。濾餅在50℃乾燥~18 h，得到呈黃色固體之標題化合物(300 g，

81%)。MS (ES) *m/z*=153 (M+1)。

【0137】

製備2

4-溴-5-氟-6-硝基-3H-異苯并呋喃-1-酮

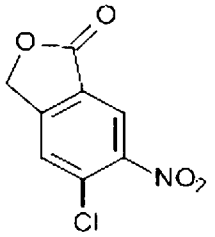


【0138】 在65℃下向5-氟-3H-異苯并呋喃-1-酮(300 g，1.97 mol)於H_2SO_4 (1,500 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加HNO_3 (273.38 g，4.348 mol，2.2當量)。攪拌反應物1 h，接著冷卻至室溫。歷經20 min逐份添加1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑啶-2,4-二酮(2,255.43 g，7.88 mol，4當量)，且在室溫下攪拌~18 h。將混合物倒至冰/水(用3 kg Na_2SO_3預處理)上且過濾。將濾餅溶解於EtOAc (3,000 mL)中，用Na_2CO_3飽和水溶液(2×1,000 mL)、鹽水(2×1,000 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮。殘餘物用10:1己烷/EtOAc (660 mL)研磨，且過濾且在50℃下乾燥~18 h，得到呈黃色固體狀之標題化合物(270 g，49%)，其未經進一步純化即用於後續步驟中。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H), 5.51 (s, 2H)。

【0139】

製備3

5-氯-6-硝基-3H-異苯并呋喃-1-酮



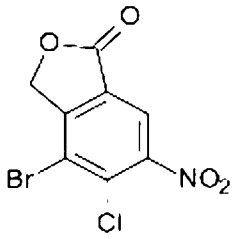
【0140】 在1 L、3頸圓底燒瓶中，在N_2下在100℃下加熱5-氯-3H-

異苯并呋喃-1-酮(60 g，355.91 mmol)於HNO_3 (46 mL)及H_2SO_4 (277 mL)中之溶液4 h。將混合物緩慢添加至冰水(1 L)中且攪拌30 min。將所得沈澱過濾且用H_2O (2×300 mL)沖洗，且在45℃下真空乾燥，得到呈黃色固體狀之標題化合物(57 g，70%)。MS (ES) *m/z*=214 (M+1)。

【0141】

製備4

4-溴-5-氯-6-硝基-3H-異苯并呋喃-1-酮

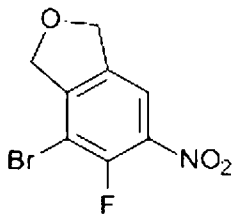


【0142】 在1 L、3頸RBF中，將5-氯-6-硝基-3H-異苯并呋喃-1-酮(65 g，283 mmol)溶液溶解於H_2SO_4 (600 mL)中且冷卻至0℃。在N_2下以保持溫度在0℃下之此類速率逐份添加NBS (60 g，337 mmol)。接著在50℃下攪拌反應物~18 h。將混合物緩慢添加至冰水(1 L)中且攪拌30 min。將所得沈澱過濾且用H_2O (2×300 mL)沖洗，且在45℃下真空乾燥，得到呈黃色固體狀之標題化合物(65 g，72%)。MS (ES) *m/z*=292 (M+1)。

【0143】

製備5

4-溴-5-氟-6-硝基-1,3-二氫異苯并呋喃



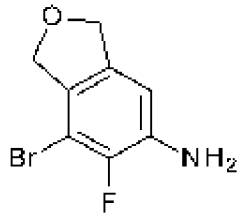
【0144】 在-78℃下在N_2下，向4-溴-5-氟-6-硝基-3H-異苯并呋喃-1-酮(270 g，978 mmol)於DCM (2,500 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加

DIBAL-H (1M於THF中，1,467 mL，1.467 mol，1.5當量)。在-78℃下攪拌反應物5 h，接著在-78℃下用5N NaOH (300 mL)淬滅。使所得混合物升溫至室溫，接著濃縮。殘餘物用EtOAc (2,500 mL)稀釋，用鹽水(2×1,000 mL)洗滌，且經無水Na_2SO_4乾燥並濃縮。殘餘物用10:1己烷/EtOAc (550 mL)研磨且過濾。將固體乾燥(190 g，683.4 mmol)，接著溶解於DCM (1,500 mL)中，且在0℃下用Et_3SiH (662 mL，4.10 mol，6當量)逐滴處理。在0℃下攪拌反應物20 min。在0℃下逐滴添加TFA (152 mL，2.05 mol，3當量)。移除冰浴，且在室溫下攪拌反應物~18 h。將反應物濃縮成油，其用EtOAc (2,000 mL)稀釋，用Na_2CO_3飽和水溶液(2×500 mL)及鹽水(2×500 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物(110 g，42%)，其未經進一步純化即用於後續步驟中。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, J= 6.2 Hz, 1H), 5.18 - 5.15 (m, 2H), 5.11 - 5.06 (m, 2H)。

【0145】

製備6

7-溴-6-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-5-胺



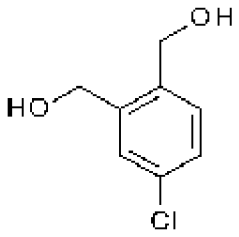
【0146】 在室溫下向4-溴-5-氟-6-硝基-1,3-二氫異苯并呋喃(110 g，420 mmol)及NH_4Cl (112.3 g，2.10 mol，5當量)於EtOH (1,000 mL)及H_2O (200 mL)中之攪拌混合物中逐份添加Fe (117.22 g，2.09 mol，5當量)，接著在80℃下攪拌~18 h。過濾混合物且濃縮。混合物用H_2O (500 mL)稀釋且用EtOAc (2×1,000 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(2×500

mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物在矽石上(25%至50% EtOAc/Hex)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(70 g，72%)。MS (ES) *m/z*=231 (M+1)。

【0147】

製備7

[4-氯-2-(羥基甲基)苯基]甲醇

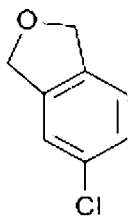


【0148】在-20℃在N_2下，向$LiAlH_4$ (1.9 L, 2.74 mol，2當量，2.5 M於THF中)於THF (1 L)中之攪拌混合物中逐滴添加含4-氯鄰苯二甲酸酐(250 g，1.34 mol，1.00當量)之THF (500 mL)。在45℃下在N_2下攪拌所得混合物30 min。反應物藉由在室溫下添加H_2O (1.5 L)及15% NaOH (500 mL)淬滅。過濾混合物，且濾餅用MTBE (3×250 mL)洗滌。濾液用MTBE (3×1.5 L)萃取。經合併之有機層用鹽水(2×2 L)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(219.5 g，93%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.28 (dd, *J*=8.2 Hz, 1H), 5.40 - 5.13 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.49 (s, 2H)。

【0149】

製備8

5-氯-1,3-二氫異苯并呋喃

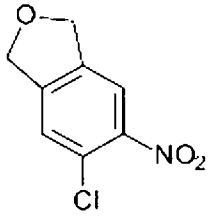


【0150】 在室溫下向[4-氯-2-(羥基甲基)苯基]甲醇(219.5 g，1.271 mol)及碳酸二甲酯(458.2 g，5.082 mol，4當量)於ACN (3 L)中之攪拌混合物中逐份添加NaOMe (137.4 g，2.544 mol，2當量)。在N_2下，於80℃下攪拌所得混合物~18 h。將混合物減壓濃縮，用H_2O (2 L)稀釋且用EtOAc (3×2 L)萃取。經合併之有機層用鹽水(2×2 L)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物在矽石上(10:1至8:1 hex/EtOAc)純化，得到呈淺棕色固體狀之標題化合物(165 g，82%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.33 (d, J=1.4 Hz,2H), 4.99 (s, 4H)。

【0151】

製備9

5-氯-6-硝基-1,3-二氫異苯并呋喃

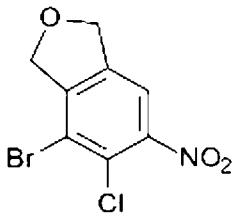


【0152】 在-5℃ - 0℃下，向在-10℃下之5-氯-1,3-二氫異苯并呋喃(110 g，712 mmol)於H_2SO_4 (700 mL)中之溶液中逐滴裝入KNO_3 (64.74 g，640 mmol，0.9當量)於H_2SO_4 (200 mL)中之溶液。在0℃下再攪拌所得混合物30 min，且接著緩慢添加至攪拌冰冷卻之H_2O中。沈澱出之固體藉由過濾收集且用H_2O (3×1 L)洗滌。將濾餅真空乾燥，得到呈淺棕色固體狀之標題化合物(110 g，77%)，其未經進一步純化即用於後續步驟中。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 5.07 - 5.02 (m, 4H)。

【0153】

製備10

4-溴-5-氯-6-硝基-1,3-二氫異苯并呋喃

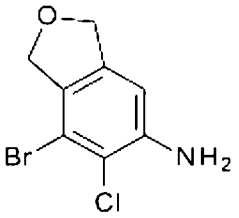


【0154】 在-10℃下，向5-氯-6-硝基-1,3-二氫異苯并呋喃(125 g，626 mmol)於H_2SO_4 (700 mL)中之攪拌溶液中逐份添加1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑啶-2,4-二酮(179.1 g，626.3 mmol，1當量)。在-10℃下攪拌混合物1 h，接著緩慢添加至攪拌冰冷卻之H_2O中。沈澱出之固體藉由過濾收集且用H_2O (3×0.5 L)洗滌。將濾餅真空乾燥且在矽石上(10:1至5:1 Hex/EtOAc)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(83.5 g，47.9%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (d, J=1.1 Hz,1H), 5.19 (dt, J=2.3, 1.1 Hz, 2H), 5.08 (t, 2H)。

【0155】

製備11

7-溴-6-氯-1,3-二氫異苯并呋喃-5-胺



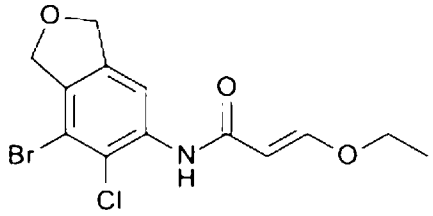
【0156】 在室溫下向4-溴-5-氯-6-硝基-1,3-二氫異苯并呋喃(37.0 g，133 mmol)及NH_4Cl (42.64 g，797.2 mmol，6當量)於EtOH (200 mL)及H_2O (40 mL)中之攪拌混合物中逐份添加Fe (44.52 g，797.2 mmol，6當量)。在80℃下攪拌所得混合物~18 h。熱過濾所得混合物，且濾餅用EtOAc (3×500 mL)洗滌。減壓濃縮濾液，且在矽石(15:1至10:1

Hex/EtOAc)上純化，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(25 g，76%)。MS (ES) *m/z*=248 (M+1)。

【0157】

製備12

N-(7-溴-6-氯-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)-3-乙氧基-丙-2-烯醯胺

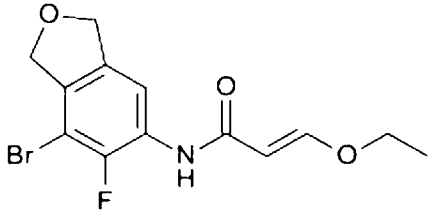


【0158】 在0℃下，向7-溴-6-氯-1,3-二氫異苯并呋喃-5-胺(6.00 g，24.1 mmol)及3-乙氧基丙-2-烯醯氯(4.06 g，30.2 mmol)於THF (50 mL)中的攪拌溶液中逐滴添加吡啶(3.82 g，48.3 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物2 h。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由用PE/EtOAc (5:1)溶離之矽膠管柱層析來純化，得到呈黃色固體狀之產物(6.00 g，66.0%)。MS (ES) *m/z*=346 (M+1)。

【0159】

製備13

N-(7-溴-6-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)-3-乙氧基-丙-2-烯醯胺

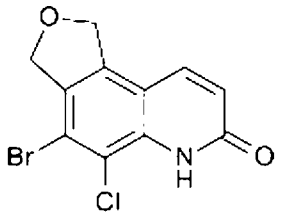


【0160】 7-溴-6-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-5-胺以與製備12之方法類似的方式使用，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(1.4 g，89%)。MS (ES) *m/z*=332 (M+1)。

【0161】

製備14

4-溴-5-氯-3,6-二氫-1H-呋喃并[3,4-f]喹啉-7-酮

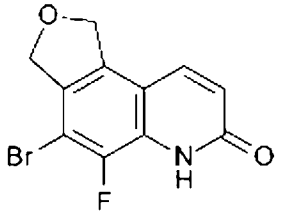


【0162】 在0℃下向H_2SO_4 (20 mL)中之攪拌溶液中逐份添加N-(7-溴-6-氯-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)-3-乙氧基-丙-2-烯醯胺(6.10 g，17.6 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物~18 h。將混合物緩慢添加至攪拌冰冷卻之水(200 mL)中。沈澱出之固體藉由過濾收集且用H_2O (3×100 mL)洗滌。將濾餅真空乾燥，得到呈黃色固體狀之產物(5.00 g，87.0%)。MS (ES) *m/z*=300 (M+1)。

【0163】

製備15

4-溴-5-氟-3,6-二氫-1H-呋喃并[3,4-f]喹啉-7-酮

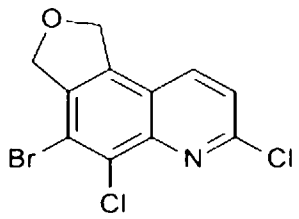


【0164】 N-(7-溴-6-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)-3-乙氧基-丙-2-烯醯胺以類似於對於製備14所描述之方式的方式使用，得到呈茶色固體狀之標題化合物(1.2 g，定量)。MS (ES) *m/z*=284 (M+1)。

【0165】

製備16

4-溴-5,7-二氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉

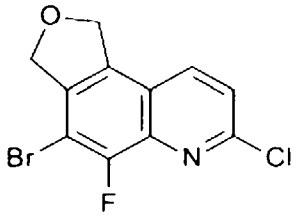


【0166】 在0℃下向4-溴-5-氯-3,6-二氫-1H-呋喃并[3,4-f]喹啉-7-酮(5.00 g，16.6 mmol)於DMF (20 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加$POCl_3$ (9.30 mL，99.8 mmol)。在90℃下攪拌所得混合物2 h。將混合物緩慢添加至攪拌冰冷卻之水(200 mL)中。沈澱出之固體藉由過濾收集且用H_2O (3×100 mL)洗滌。將濾餅真空乾燥，得到呈黃色固體狀之產物(3.50 g，62.7%)。MS (ES) *m/z*=318 (M+1)。

【0167】

製備17

4-溴-7-氯-5-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉

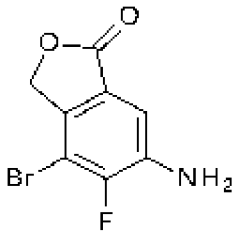


【0168】 向6-溴-5-氯-3-乙硫基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-醇(1.2 g，4.2 mmol)於DCM (40 mL)中攪拌之懸浮液中裝入(氯亞甲基)二甲基氯化亞銨(2.2 g，17 mmol，4當量)，且在室溫攪拌~18 h。反應物用DCM稀釋且用H_2O及鹽水洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至固體，其用少量DCM研磨。濾出固體，且用少量DCM洗滌且風乾，得到批次1。將濾液濃縮且在用EtOAc/己烷(0%至80%)溶離之矽石上純化，得到批次2。將兩個批次合併，得到呈茶色固體狀之標題化合物(1.0 g，78%)。MS (ES) *m/z*=304 (M+1)。

【0169】

製備18

6-胺基-4-溴-5-氟-3H-異苯并呋喃-1-酮

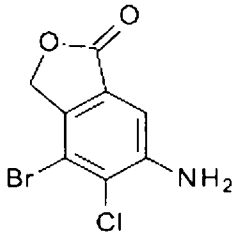


【0170】 向4-溴-5-氟-6-硝基-3H-異苯并呋喃-1-酮(1.11 g，4.02 mmol)於AcOH (4 mL)、H_2O (2 mL)及EtOH (20 mL)中之懸浮液中裝入鐵(1.0 g，18 mmol)，且在70℃下加熱2 h。將反應物冷卻至室溫，分配於DCM與$NaHCO_3$飽和水溶液之間，且經由矽藻土墊過濾。該墊用DCM沖洗，將濾液分配，且有機物經$MgSO_4$乾燥且濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.90 g，91%)。MS (ES) *m/z* = 246 (M-1)。

【0171】

製備19

6-胺基-4-溴-5-氯-3H-異苯并呋喃-1-酮



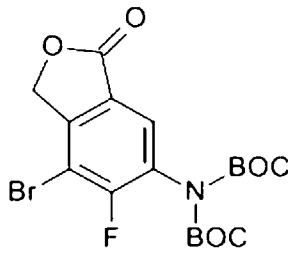
【0172】 向4-溴-5-氯-6-硝基-3H-異苯并呋喃-1-酮(7.98 g，27.3 mmol)於EtOH (200 mL)及H_2O (40 mL)中之混合物中添加NH_4Cl (5.84 g，109 mmol)，隨後添加鐵粉(6.09 g，109 mmol)。在油浴中在80℃下攪拌混合物20 h。混合物經由矽藻土墊過濾且用丙酮洗滌。將濾液濃縮至~50 mL。所得沈澱藉由過濾收集且真空乾燥過夜，得到呈米色固體狀之第一批產物(2.57 g)。將矽藻土混合物攪拌於丙酮/MeOH (2/1)中且過濾。該過程重複兩次。將經合併之濾液濃縮且在60℃下在真空烘箱中乾燥過

夜，得到第二批產物(3.70 g)。將該等批次合併，得到標題化合物(6.27 g，87.5%)。MS (ES) *m/z* = 279 ($M+H_2O+1$)。

【0173】

製備20

N-(7-溴-6-氟-3-側氧基-1H-異苯并呋喃-5-基)-N-三級丁氧羰基-胺基甲酸三級丁酯

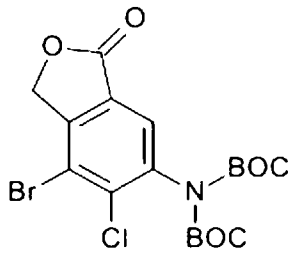


【0174】將6-胺基-4-溴-5-氟-3H-異苯并呋喃-1-酮(36.0 g，146 mmol)、二碳酸二-三級丁酯(100 g，444 mmol)及DMAP (4.50 g，37.0 mmol)於ACN (1,000 mL)中之混合物加熱至回流。在回流30 min之後，使反應混合物冷卻至室溫。減壓移除溶劑，且將殘餘物溶解於DCM (1,000 mL)中，用冰冷10%檸檬酸、$NaHCO_3$飽和水溶液、鹽水洗滌，且接著經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗材料藉由矽膠管柱層析(100% A至100% B；A = 4% MTBE及20% DCM於Hex中，B = 10% MTBE及20% DCM於Hex中)純化，得到標題化合物(36.0 g，55%)。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 1.40 (s, 18H)。

【0175】

製備21

N-(7-溴-6-氯-3-側氧基-1H-異苯并呋喃-5-基)-N-三級丁氧羰基-胺基甲酸三級丁酯

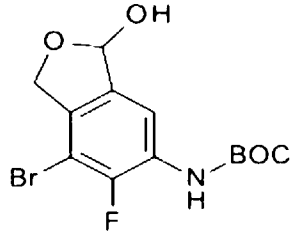


【0176】 6-胺基-4-溴-5-氯-3H-異苯并呋喃-1-酮以與製備20之方法類似的方式使用，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(34.6 g，61%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 1.40 (s, 18H)。

【0177】

製備22

N-(7-溴-6-氟-3-羥基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)胺基甲酸三級丁酯

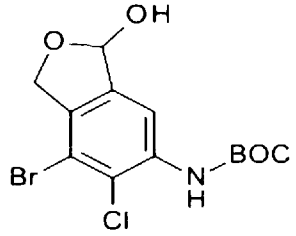


【0178】 歷經2 h，向在-70℃下之N-(7-溴-6-氟-3-側氧基-1H-異苯并呋喃-5-基)-N-三級丁氧羰基-胺基甲酸三級丁酯(36.0 g，80.7 mmol)於DCM (1,600 mL)中之溶液中逐滴添加DIBAL-H (1M於DCM中，245 mL，245 mmol)。在添加之後，在-70℃下攪拌反應混合物1 h。反應物藉由在-70℃下逐滴添加NaOH溶液(1M於H_2O中，164 mL，164 mmol)淬滅。混合物用DCM (1,000 mL)稀釋且攪拌直至室溫。在添加$MgSO_4$ (200 g)之後，攪拌混合物10 min，且接著在室溫下靜置於$MgSO_4$上過夜。混合物經由矽藻土過濾且用含10% MeOH之DCM (1,000 mL)洗滌。將濾液濃縮且藉由矽膠管柱層析(5-40% EtOAc/Hex)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(25.0 g，89%)。MS (ES) m/z=346 (M-1)。

【0179】

製備23

N-(7-溴-6-氯-3-羥基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)胺基甲酸三級丁酯

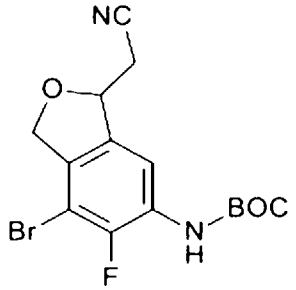


【0180】 N-(7-溴-6-氯-3-側氧基-1H-異苯并呋喃-5-基)-N-三級丁氧羰基-胺基甲酸三級丁酯以與製備22之方法類似的方式使用，得到呈白色固體狀之標題化合物(5.10 g，65.4%)。MS (ES) *m/z*=346 (M-H_2O+1)。

【0181】

製備24

N-[7-溴-3-(氰基甲基)-6-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基]胺基甲酸三級丁酯



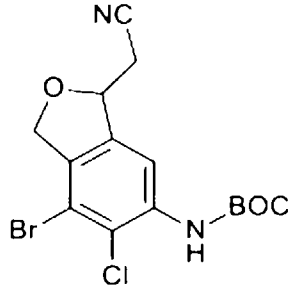
【0182】 向燒瓶中添加N-(7-溴-6-氟-3-羥基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)胺基甲酸三級丁酯(9.70 g，27.9 mmol)、THF (200 mL)、氰基甲基膦酸二乙酯(7.00 mL，42.3 mmol)及Cs_2CO_3 (10.0 g，30.7 mmol)。燒瓶裝配有冷凝器，且將混合物加熱至回流。在3 h之後，使混合物冷卻，且經由矽藻土過濾並用EtOAc沖洗。濃縮經合併之濾液及洗滌液。粗油狀物用EtOAc (500 mL)稀釋，且添加H_2O (500 mL)。將混合物轉移至分液漏斗中，且分離各層。水層用EtOAc (500 mL)反萃取，且經合併之有機層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗材料藉由用5-40% EtOAc/Hex溶離之急驟矽膠管柱層析純化，得到呈白色固體狀之標題化合

物(9.15 g，89%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.52 (s, H), 5.02 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

【0183】

製備25

N-[7-溴-6-氯-3-(氰基甲基)-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基]胺基甲酸三級丁酯

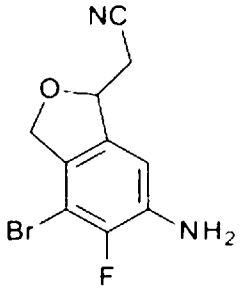


【0184】 N-(7-溴-6-氯-3-羥基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)胺基甲酸三級丁酯以與製備24之方法類似的方式使用，得到呈白色固體狀之標題化合物(3.92 g，72%)。MS (ES) *m/z*=385 (M-1)。

【0185】

製備26

2-(6-胺基-4-溴-5-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-1-基)乙腈



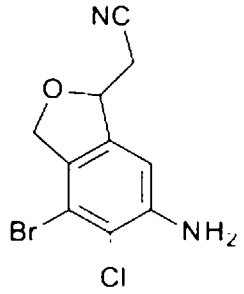
【0186】 向在冰浴中冷卻之N-[7-溴-3-(氰基甲基)-6-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基]胺基甲酸三級丁酯(9.10 g，24.5 mmol)於MeOH (150 mL)中之懸浮液中添加HCl溶液(4M於1,4-二噁烷中，64.0 mL，256 mmol)。在室溫攪拌反應物6 h。使混合物在冰浴中冷卻，首先用2N NaOH溶液且接著用$NaHCO_3$飽和水溶液中和。將混合物濃縮，且收集所得固體並在

60℃下真空乾燥過夜，得到呈白色固體狀之標題化合物(6.10 g，92%)。MS (ES) *m/z*=269 (M-1)。

【0187】

製備27

2-(6-胺基-4-溴-5-氯-1,3-二氫異苯并呋喃-1-基)乙腈

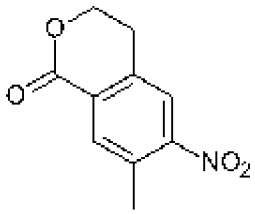


【0188】 N-[7-溴-6-氯-3-(氰基甲基)-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基]胺基甲酸三級丁酯以與製備26之方法類似的方式使用，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(2.64 g，99%)。MS (ES) *m/z*=287 (M+1)。

【0189】

製備28

7-甲基-6-硝基-異吭烷-1-酮



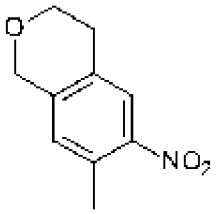
【0190】 在室溫下向3-甲基-4-硝基苯甲酸(70.0 g，386 mmol)及N-乙醯基-L-白胺酸(13.4 g，77.3 mmol)於六氟異丙醇(750 mL)中之攪拌混合物中添加KOAc (37.9 g，386 mmol)及$Pd(OAc)_2$ (8.68 g，38.6 mmol)，隨後添加環氧乙烷(155 mL，386 mmol，1當量，2.5M於THF中)。在N_2下在80℃下攪拌反應混合物8 h。混合物用EtOAc (1,000 mL)稀釋。有機層用鹽水(500 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。殘

餘物藉由用PE:EtOAc (3:1至1:1)溶離之矽膠管柱層析來純化，得到呈黃色固體狀之產物(56.0 g，52.4%)。MS (ES) *m/z*=249 (M+1)。

【0191】

製備29

7-甲基-6-硝基-異唏烷

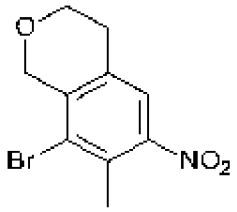


【0192】 在-78℃下在N_2下向7-甲基-6-硝基-異唏烷-1-酮(66.0 g，319 mmol)於THF (800 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加$LiBH_4$ (2M於THF中，400 mL，800 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌3 h。反應物用NH_4Cl飽和水溶液(300 mL)稀釋且用EtOAc (2×600 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。向粗物質2-[2-(羥基甲基)-4-甲基-5-硝基苯基]乙醇(50.0 g，237 mmol)中添加4-甲基苯-1-磺酸(44.8 g，260 mmol)及甲苯(500 mL)。在115℃下加熱所得反應混合物~18 h。使反應物冷卻至室溫。混合物用EtOAc (1,000 mL)稀釋且用鹽水(500 mL)洗滌，接著經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由用PE:EtOAc (3:1至1:1)溶離之矽膠管柱層析來純化，得到呈黃色固體狀之產物(30.0 g，36.3%)。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.82 - 4.74 (m, 2H), 4.02 - 3.96 (m, 2H), 2.96 - 2.82 (m, 2H), 2.5 (s, 3H)。

【0193】

製備30

8-溴-7-甲基-6-硝基-異唏烷

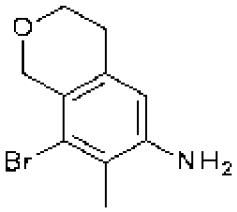


【0194】 在室溫下向7-甲基-6-硝基-異吭烷(30 g，150 mmol)於濃H_2SO_4 (300 mL)中之混合物中逐份添加NBS (32.1 g，180 mmol)。在室溫下攪拌反應物~18 h。將反應混合物倒入冰水(500 mL)中且過濾。濾餅用Na_2CO_3飽和水溶液(2×50 mL)洗滌，接著溶解於EtOAc (500 mL)中，用鹽水(2×50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由用PE:EtOAc (3:1至1:1)溶離之矽膠管柱層析來純化，得到呈黃色固體狀之產物(23.0 g，56.5%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (s, 1H), 4.78 - 4.68 (m, 2H), 4.02 - 3.92 (m, 2H), 2.98 - 2.86 (m, 2H), 2.57 (s, 3H)。

【0195】

製備31

8-溴-7-甲基-異吭烷-6-胺

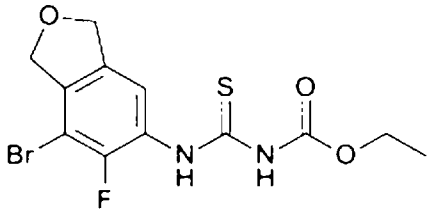


【0196】 在室溫下向8-溴-7-甲基-6-硝基-異吭烷(23.0 g，84.5 mmol)及NH_4Cl (22.6 g，423 mmol)於EtOH (250 mL)及H_2O (50 mL)中之混合物中添加鐵粉(23.6 g，423 mmol)。在80℃下加熱所得反應混合物6 h。將混合物過濾，且濾餅用EtOAc (2×200 mL)洗滌。濾液用EtOAc (100 mL)稀釋，用鹽水(500 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由用PE:EtOAc (2:1至1:2)溶離之矽膠管柱層析純化，得到呈黃色固體狀之產物(17.0 g，83%)。MS (ES) *m/z*=242 (M+1)。

【0197】

製備32

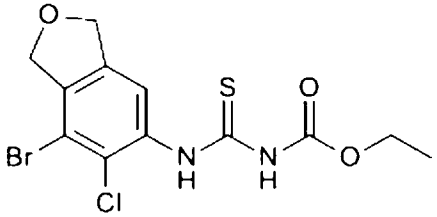
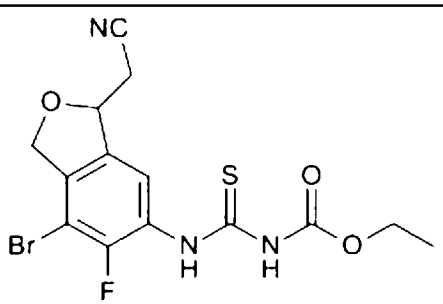
N-[(7-溴-6-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)硫代胺甲醯基]胺基甲酸乙酯

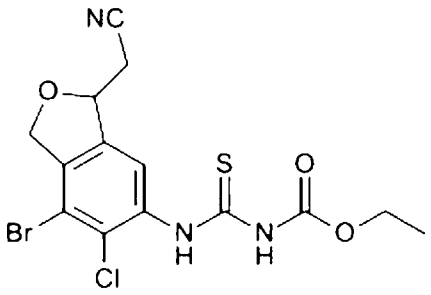
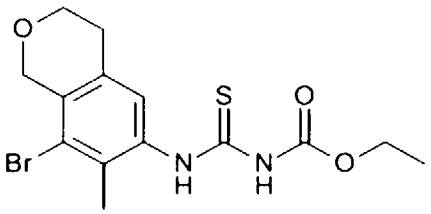


【0198】 經由加料漏斗向7-溴-6-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-5-胺(20.4 g，87.9 mmol)於DCM (550 mL)中之溶液中緩慢裝入異硫氰酸乙氧基羰酯(9.7 mL，82 mmol，0.93當量)，且隨後在室溫下攪拌~4 h。濾出固體。將濾液濃縮，懸浮於DCM (100 mL)及己烷(350 mL)中，且在室溫下攪拌。所得過濾出之固體及現前過濾出之固體在50℃下真空乾燥2 h。將該等批次合併，得到呈白色固體狀之標題化合物(32.6 g，定量)。MS (ES) *m/z*=363 (M+1)。

【0199】 以下表1中之化合物以與製備32所描述類似之方式製備。使用多種方法純化化合物，其對於熟習此項技術者而言應為顯而易見的。

表1：

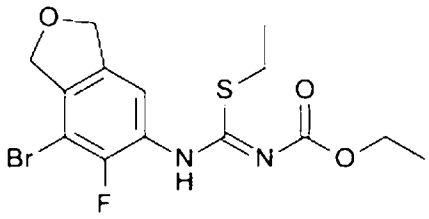
製備	化學名稱	結構	MS (ES) *m/z* (M+1)
33	N-[(7-溴-6-氯-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)硫代胺甲醯基]胺基甲酸乙酯		379
34	N-[[7-溴-3-(氰基甲基)-6-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基]硫代胺甲醯基]胺基甲酸乙酯		402

35	N-[[7-溴-6-氯-3-(氰基甲基)-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基]硫代胺甲醯基]胺基甲酸乙酯		418
36	N-[(8-溴-7-甲基-異吭烷-6-基)硫代胺甲醯基]胺基甲酸乙酯		373

【0200】

製備37

(NZ)-N-[[(7-溴-6-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)胺基]-乙硫基-亞甲基]胺基甲酸乙酯

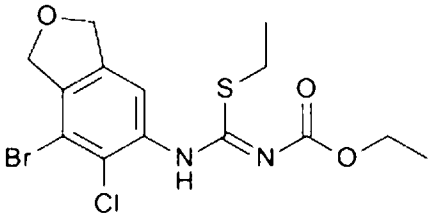
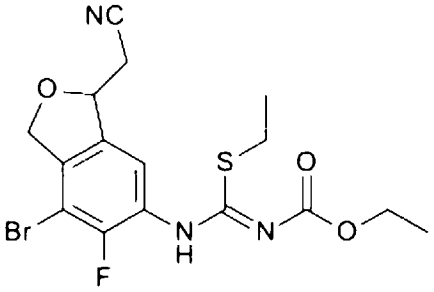
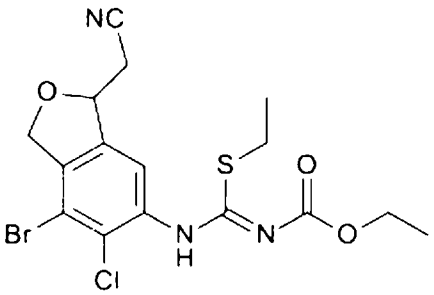
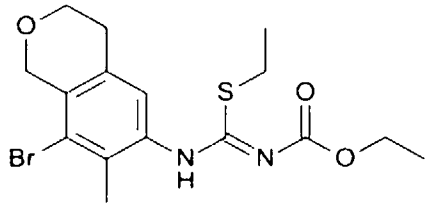


【0201】 向配備有頂置式攪拌器、滴液漏斗及熱電偶之2 L、3頸RBF中裝入N-[(7-溴-6-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)硫代胺甲醯基]胺基甲酸乙酯(32.6 g，89.8 mmol)及丙酮(450 mL)之懸浮液。向此中以若干份添加固體K_2CO_3 (37.2 g，269 mmol，3.00當量)，隨後歷經20 min逐滴添加EtI (7.2 mL，90 mmol，1.0當量)。在室溫下攪拌混合物~18 h。濾出固體，且將濾液濃縮並分配於DCM (500 mL)與H_2O (500 mL)之間。有機物進一步用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物在矽石上(0至30% EtOAc/Hex)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(30.9 g，85.6%)。MS (ES) *m/z*=391 (M+1)。

【0202】 以下表2中之化合物以與對於製備37所描述類似之方式製

備。使用多種方法純化化合物，其對於熟習此項技術者而言應為顯而易見的。

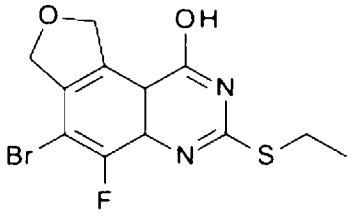
表2：

製備	化學名稱	結構	MS (ES) *m/z* (M+1)
38	(NZ)-N-[[(7-溴-6-氯-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)胺基]-乙硫基-亞甲基]胺基甲酸乙酯		407
39	(NZ)-N-[[[7-溴-3-(氰基甲基)-6-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基]胺基]-乙硫基-亞甲基]胺基甲酸乙酯		430
40	(NZ)-N-[[[7-溴-6-氯-3-(氰基甲基)-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基]胺基]-乙硫基-亞甲基]胺基甲酸乙酯		446
41	(NZ)-N-[[(8-溴-7-甲基-異吭烷-6-基)胺基]-乙硫基-亞甲基]胺基甲酸乙酯		401

【0203】

製備42

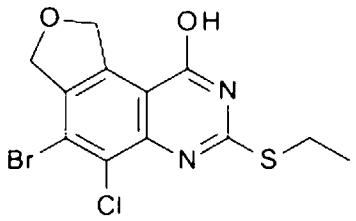
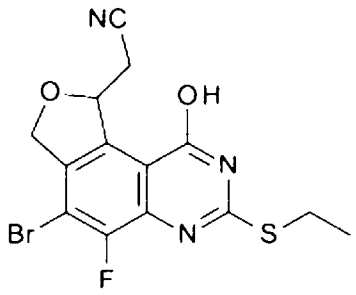
6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-醇

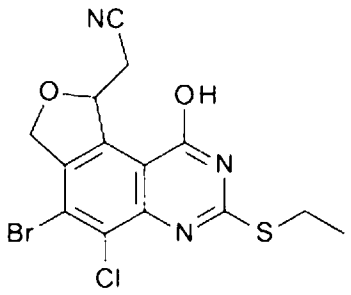
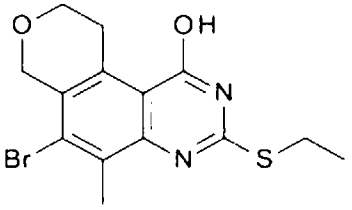


【0204】 2L、4頸RBF配備有頂置式攪拌器、滴液漏斗、N_2入口及熱電偶，且用N_2吹掃。添加NMP (無水，300 mL)。將混合物加熱至175℃。在第二燒瓶中，將(NZ)-N-[[(7-溴-6-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)胺基]-乙硫基-亞甲基]胺基甲酸乙酯(22.63 g，57.83 mmol)及NMP (無水，100 mL)合併，且在N_2下攪拌直至獲得均勻溶液。當第一燒瓶達到175℃時，將第二燒瓶之內含物倒入滴液漏斗中，且逐滴但快速添加至熱NMP中。在30 min之後，關掉加熱，且使反應物冷卻至45℃。緩慢添加H_2O (500 mL)，且在室溫下攪拌混合物1 h。濾出固體，用H_2O (300 mL)沖洗且在50℃下真空乾燥~18 h，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(15.2 g，73%)。MS (ES) *m/z*=363 (M+1)。

【0205】 以下表3中之化合物以與對於製備42所描述類似之方式製備。使用多種方法純化化合物，其對於熟習此項技術者而言應為顯而易見的。

表3：

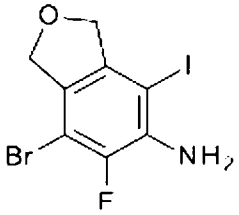
製備	化學名稱	結構	MS (ES) *m/z* (M+1)
43	6-溴-5-氯-3-乙硫基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-醇		361
44	2-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-1-羥基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-9-基)乙腈		382

45	2-(6-溴-5-氯-3-乙硫基-1-羥基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-9-基)乙腈		400
46	6-溴-3-乙硫基-5-甲基-9,10-二氫-7H-哌喃并[4,3-f]喹唑啉-1-醇		355

【0206】

製備47

7-溴-6-氟-4-碘-1,3-二氫異苯并呋喃-5-胺

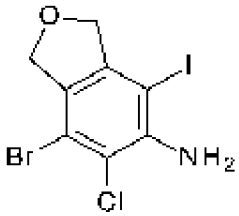


【0207】 在N_2下在50℃下攪拌7-溴-6-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-5-胺(15.0 g，64.6 mmol)及NIS (16.0 g，71.1 mmol)於$CHCl_3$ (400 mL)中之混合物~18 h。減壓濃縮所得混合物，且殘餘物藉由用PE/EtOAc (10:1 - 5:1)溶離之矽膠管柱層析來純化，得到呈橙色固體狀之產物(16.0 g，69.2%)。MS (ES) *m/z*=358 (M+1)。

【0208】

製備48

7-溴-6-氯-4-碘-1,3-二氫異苯并呋喃-5-胺

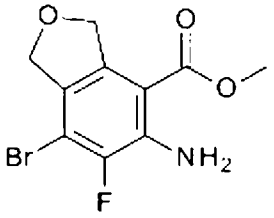


【0209】 7-溴-6-氯-1,3-二氫異苯并呋喃-5-胺以與製備47之方法類似的方式使用，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.19 g，60%)。MS (ES) *m/z*=372 (M+1)。

【0210】

製備49

5-胺基-7-溴-6-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-4-甲酸甲酯

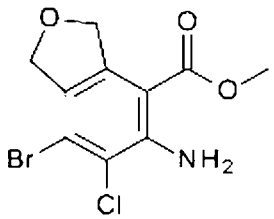


【0211】 在室溫下在CO氛圍下，向7-溴-6-氟-4-碘-1,3-二氫異苯并呋喃-5-胺(1.62 g，4.53 mmol)於MeOH (20 mL)及DMF (20 mL)中的攪拌溶液中添加TEA (1.89 mL，13.6 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (331 mg，0.45 mmol)。在60℃下在CO氛圍(使用CO氣球)下攪拌混合物~18 h。將所得混合物減壓濃縮且用EtOAc (300 mL)稀釋。混合物用H_2O (3×200 mL)、鹽水(200 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由用EtOAc於PE中，20%至40%梯度，以30 min溶離之矽膠管柱層析來純化，得到呈黃色固體狀之產物(1.00 g，76.1%)。MS (ES) *m/z*=290 (M+1)。

【0212】

製備50

5-胺基-7-溴-6-氯-1,3-二氫異苯并呋喃-4-甲酸甲酯

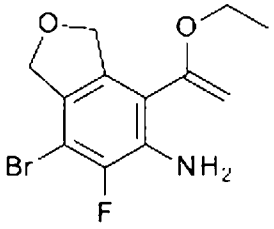


【0213】 7-溴-6-氯-4-碘-1,3-二氫異苯并呋喃-5-胺以與製備49之方法類似的方式使用，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(6.2 g，58%)。MS (ES) *m/z*=306 (M+1)。

【0214】

製備51

7-溴-4-(1-乙氧基乙烯基)-6-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-5-胺

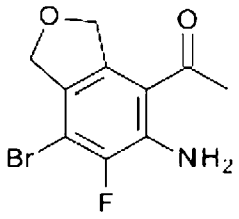


【0215】 在室溫下向7-溴-6-氟-4-碘-1,3-二氫異苯并呋喃-5-胺(6.00 g，16.8 mmol)及三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(22.7 g，62.9 mmol)於DMF (60 mL)中之攪拌混合物中逐份添加$Pd(PPh_3)_4$ (3.88 g，3.34 mmol)。接著在80℃下攪拌反應物~18 h。使混合物冷卻至室溫且用EtOAc (200 mL)萃取。有機層用H_2O (3×50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液，得到產物(5.07 g，定量)，其未經進一步純化即用於後續步驟中。MS (ES) *m/z*=301 (M+1)。

【0216】

製備52

1-(5-胺基-7-溴-6-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-4-基)乙酮



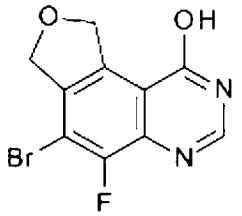
【0217】 在0℃下向7-溴-4-(1-乙氧基乙烯基)-6-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-5-胺(5.00 g，16.6 mmol)於THF (50 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加

含1M HCl之水(50 mL)，接著在室溫下攪拌3 h。所得混合物用EtOAc (100 mL)萃取，且有機層用1M Na_2CO_3水溶液(100 mL)、鹽水(50 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由用PE:EtOAc (3:1至1:1)溶離之矽膠管柱層析來純化，得到呈黃色固體狀之產物(2.00 g，44.1%)。MS (ES) *m/z*=274 (M+1)。

【0218】

製備53

6-溴-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-醇

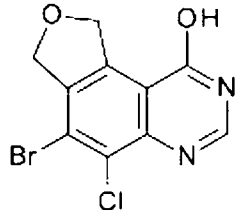


【0219】 在160℃下在N_2下攪拌5-胺基-7-溴-6-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-4-甲酸甲酯(6.00 g，20.7 mmol)及甲醯胺(48.0 mL，1,200 mmol)之混合物12 h。使混合物冷卻至室溫且在0℃下用H_2O (300 mL)稀釋。沈澱出之固體藉由過濾收集且用H_2O (3×50 mL)洗滌。將固體真空乾燥，得到呈棕色固體狀之產物(5.2 g，88.1%)。MS (ES) *m/z*=285 (M+1)。

【0220】

製備54

6-溴-5-氯-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-醇



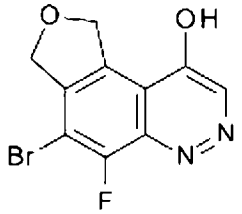
【0221】 5-胺基-7-溴-6-氯-1,3-二氫異苯并呋喃-4-甲酸甲酯以與製備53之方法類似的方式使用，得到呈黑色固體狀之標題化合物(3.5 g，

58%)。MS (ES) *m/z*=301 (M+1)。

【0222】

製備55

4-溴-5-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]啐啉-9-醇

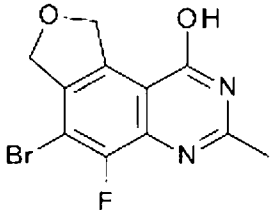


【0223】 在室溫下向1-(5-胺基-7-溴-6-氟-1,3-二氫異苯并呋喃-4-基)乙酮(2.00 g，7.30 mmol)於TFA (40 mL)中之攪拌混合物中添加$NaNO_2$ (0.600 g，8.76 mmol)，且在70℃下攪拌2 h。使反應物冷卻至室溫且接著減壓濃縮，添加H_2O (100 mL)，且所得混合物用EtOAc (2×100 mL)萃取，經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液，且殘餘物藉由用DCM:MeOH (10:1)溶離之矽膠管柱層析純化，得到呈黃色固體狀之產物(1.20 g，57.7%)。MS (ES) *m/z*=285 (M+1)。

【0224】

製備56

6-溴-5-氟-3-甲基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-醇



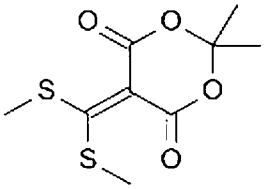
【0225】 在N_2下在100℃下加熱5-胺基-7-溴-6-氟-1,3-二氫-2-苯并呋喃-4-甲酸甲酯(350 mg，1.21 mmol)及ACN (594 mg，14.5 mmol)於含4M HCl之1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌混合物。在100℃下在N_2下攪拌所

得混合物~18 h。混合物用H_2O (100 mL)稀釋且用EtOAc (2×50 mL)萃取。減壓濃縮有機層，得到呈黃色固體狀之產物(290 mg，80.4%)。MS (ES) *m/z*=299 (M+1)。

【0226】

製備57

5-[雙(甲基氫硫基)亞甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮

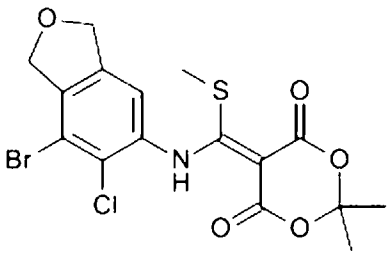


【0227】向米氏酸(Meldrum's acid) (20 g，138.76 mmol)及TEA (42.13 g，416.30 mmol，3當量)於DMSO (100 mL)中之攪拌混合物中添加CS_2 (15.85 g，208.15 mmol，1.5當量)。在室溫下在N_2下攪拌所得混合物3 h。在0℃下逐滴添加CH_3I (59.09 g，416.30 mmol，3當量)。使溫度升溫至室溫，且攪拌反應物~18 h。所得混合物用EtOAc (1,000 mL)稀釋，用H_2O (2×200 mL)、接著鹽水(200 mL)洗滌，且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物在用PE:EtOAc (4:1至2:1)溶離之矽石上純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(23 g，67%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.64 (s, 6H), 1.68 (s, 6H)。

【0228】

製備58

5-[[(7-溴-6-氯-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)胺基]-甲基氫硫基-亞甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮

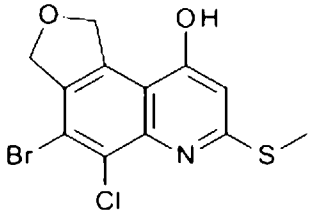


【0229】 在80℃下加熱5-[雙(甲基氫硫基)亞甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(16.49 g，66.40 mmol，1.1當量)及7-溴-6-氯-1,3-二氫異苯并呋喃-5-胺(15 g，60 mmol，1當量)於甲苯(150 mL)中之攪拌混合物2天。減壓濃縮反應混合物，且殘餘物藉由用10:1 PE:EtOAc (250 mL)研磨純化。固體藉由過濾收集且真空乾燥，得到呈棕色固體狀之標題化合物(20 g，73%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.97 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.67 (s, 6H)。

【0230】

製備59

4-溴-5-氯-7-甲基氫硫基-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-9-醇

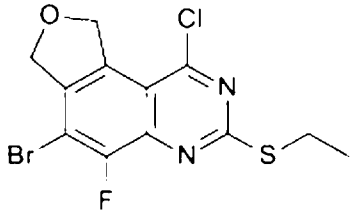


【0231】 在180℃下攪拌5-[[(7-溴-6-氯-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)胺基]-甲基氫硫基-亞甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(18 g，40 mmol，1當量)於二苯醚(200 mL)中之溶液1 h。使反應物冷卻至室溫，接著用PE (500 mL)稀釋且在室溫下攪拌20 min。過濾之後，濾餅用PE (2×50 mL)洗滌且減壓乾燥，得到呈黃色固體狀之標題化合物(11.3 g，81%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ES) *m/z*=346 (M+1)。

【0232】

製備60

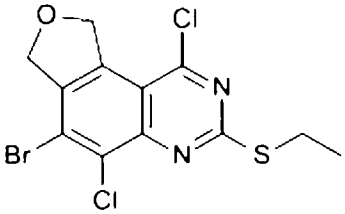
6-溴-1-氯-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉

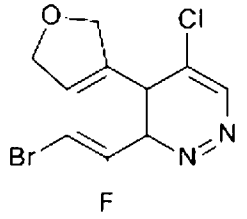
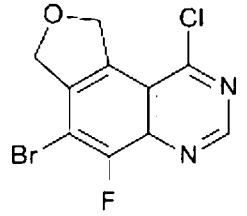
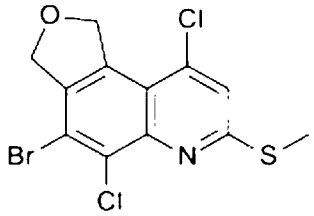
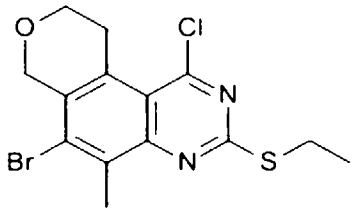


【0233】 向配備有滴液漏斗、熱電偶及頂置式攪拌器之5 L 3頸RBF中裝入DMF (50 mL，646 mmol，4當量)於DCM (1,000 mL)中之溶液，且置於冰/水浴中並冷卻至~4℃。歷經~40 min經由加料漏斗逐滴添加草醯氯(50.0 mL，576 mmol，4當量)。當完成添加時，在~4℃下攪拌反應物15 min。以若干份將固體6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-醇(50.4 g，140 mmol)添加至反應混合物中，且在~4℃下攪拌所得懸浮液30 min。移除冰浴，且使反應物升溫至室溫並攪拌1 h。接著添加H_2O (1 L)，且攪拌混合物15 min。分配混合物，且有機層用鹽水(1 L)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物在用DCM/Hex (60%至90%)溶離之矽石上純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(45.1 g，89%)。MS (ES) *m/z*=363 (M+1)。

【0234】 以下表4中之化合物以與對於製備60所描述類似之方式製備。使用多種方法純化化合物，其對於熟習此項技術者而言應為顯而易見的。

表4：

製備	化學名稱	結構	MS (ES) *m/z* (M+1)
61	6-溴-1,5-二氯-3-乙硫基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉		379

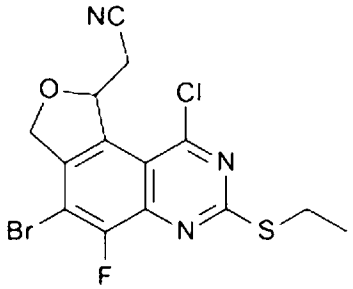
62	4-溴-9-氯-5-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]啐啉		303
63	6-溴-1-氯-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉		303
64[a]	4-溴-5,9-二氯-7-甲基氫硫基-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉		366
65	6-溴-1-氯-3-乙硫基-5-甲基-9,10-二氫-7H-哌喃并[4,3-f]喹唑啉		375

[a]在移除冰浴之後，在37℃下加熱反應物~24 h。

【0235】

製備66

2-(6-溴-1-氯-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-9-基)乙腈



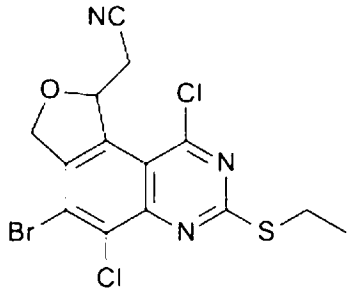
【0236】 向DMF (60 mL)及$POCl_3$ (50.00 mL，538 mmol)之溶液中逐份添加2-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-1-羥基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-9-基)乙腈(4.6 g，12 mmol)。在油浴中在90℃下加熱混合物1 h。將反應混合物冷卻至室溫，且接著在攪拌下緩慢添加至冰-水混合物中。所得固體

藉由過濾收集，用冷水洗滌且在55℃下在真空烘箱中乾燥過夜，得到呈淺棕色固體狀之標題化合物(4.5 g，75%)。MS (ES) *m/z*=402 (M+1)。

【0237】

製備67

2-(6-溴-1,5-二氯-3-乙硫基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-9-基)乙腈

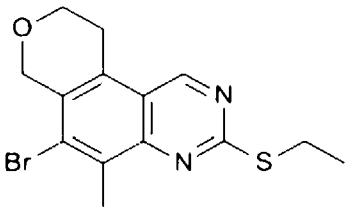


【0238】 2-(6-溴-5-氯-3-乙硫基-1-羥基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-9-基)乙腈以與製備66之方法類似的方式使用，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(0.9 g，81%)。MS (ES) *m/z*=418 (M+1)。

【0239】

製備68

6-溴-3-乙硫基-5-甲基-9,10-二氫-7H-哌喃并[4,3-f]喹唑啉



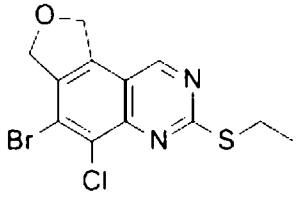
【0240】 6-溴-1-氯-3-乙硫基-5-甲基-9,10-二氫-7H-哌喃并[4,3-f]喹唑啉(1.10 g，2.94 mmol)及TMEDA (500 mg，4.30 mmol)於THF (20 mL)中之混合物用氬氣吹掃。添加Pd(ddpf)Cl_2·DCM錯合物(120 mg，0.144 mmol)及$NaBH_3CN$ (280 mg，4.46 mmol)。反應混合物再次用氬氣吹掃且加熱至45℃。在2 h之後，使反應混合物冷卻至室溫且用EtOAc稀釋，用NH_4Cl飽和水溶液、鹽水洗滌，且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾混合物且減

壓濃縮。殘餘物藉由用EtOAc於己烷中(0至40%)溶離之矽膠管柱層析來純化，得到呈黃色固體狀之產物(998 mg，定量)。MS (ES) *m/z*=339 (M+1)。

【0241】

製備300

6-溴-5-氯-3-乙硫基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉

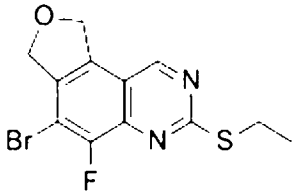


【0242】 6-溴-1,5-二氯-3-乙硫基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉以與製備68之方法類似的方式使用，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.38 g，51%)。MS (ES) *m/z*=345,347 (M+1, Br)。

【0243】

製備301

6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉

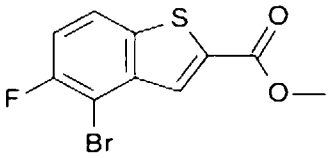


【0244】 6-溴-1-氯-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉以與製備68之方法類似的方式使用，得到標題化合物(1.00 g，92%)。MS (ES) *m/z*=329,331 (M+1, Br)。

【0245】

製備69

4-溴-5-氟-苯并噻吩-2-甲酸甲酯

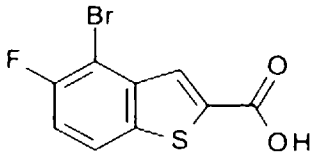


【0246】 硫乙醇酸甲酯(0.18 mL，2.0 mmol，1當量)於THF (5 mL)中之溶液用N_2沖洗，且在室溫下裝入含NaH (60質量%)之礦物油(0.101 g，2.53 mmol，1.24當量)。觀測到氣體釋放，且在燒瓶中形成沈澱。在室溫下攪拌反應物20 min。歷經~2 min經由注射器緩慢添加2-溴-3,6-二氟苯甲醛(0.475 g，2.04 mmol)於THF (5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應物9 h。添加額外硫乙醇酸甲酯(0.1 mL，1 mmol，0.5當量)及含氫化鈉(60質量%)之礦物油(0.050 g，1.3 mmol，0.6當量)，且在室溫下繼續攪拌~18 h。混合物用EtOAc稀釋且用NH_4Cl飽和水溶液及鹽水洗滌。有機物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物在用2% MTBE/Hex溶離之矽石上純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.346 g，59%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 - 8.19 (dd, J= 4.49, 8.9 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.62 (t, J= 9.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H)。

【0247】

製備70

4-溴-5-氟-苯并噻吩-2-甲酸



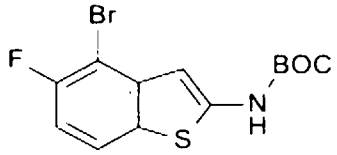
【0248】 向4-溴-5-氟-苯并噻吩-2-甲酸甲酯(19.2 g，66.4 mmol，1當量)於MeOH (130 mL)及THF (130 mL)中之溶液中裝入5N NaOH (66 mL，330 mmol，5當量)，且在室溫下攪拌40 min。將混合物濃縮，且添加H_2O (500 mL)。用5N HCl將pH調整至~2。混合物用EtOAc (2×500 mL)

萃取，且經合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。將固體在50℃下真空乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(17.6 g，96%)。MS (ES) *m/z*=229 (M-1-CO_2)。

【0249】

製備71

N-(4-溴-5-氟-苯并噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯

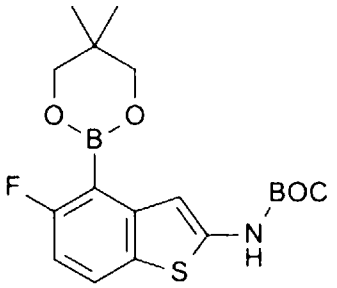


【0250】 向4-溴-5-氟-苯并噻吩-2-甲酸(1.5 g，5.5 mmol)於三級丁醇(30 mL)中之溶液中裝入TEA (1.5 mL，11 mmol，2.0當量)及二苯基磷醯基疊氮化物(1.5 mL，6.9 mmol，1.3當量)，且在95℃下加熱1 h。冷卻混合物且濃縮。殘餘物在用MTBE/Hex (4%至20%)溶離之矽石上純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.987 g，52%)。MS (ES) *m/z*=290 (M+1)。

【0251】

製備72

N-[4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼環己烷-2-基)-5-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯



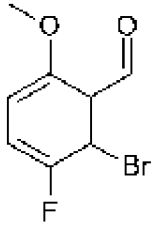
【0252】 向N-(4-溴-5-氟-苯并噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯(3.08 g，8.90 mmol)及雙(新戊基二醇基)二硼(4.02 g，17.8 mmol，2當量)以及

KOAc (2.62 g，26.7 mmol，3當量)於1,4-二噁烷(70 mL，819.9 mmol)中之混合物鼓泡通入N_2持續20 min。向混合物中添加Pd(ddpf)Cl_2 (0.69 g，0.90 mmol，0.1當量)。反應物經音波處理3 min，接著經歷真空/N_2再充填循環(3×)，且在100℃下加熱3 h。使混合物冷卻至室溫，經由矽藻土過濾，且用1:4 EtOAc/Hex沖洗。將濾液濃縮，且殘餘物在矽石(0-40% MTBE/Hex)上純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(2.95 g，87%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 - 10.79 (bs, 1H), 7.84 - 7.74 (dd, *J*=5.07, 8.59, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 3.89 (bs, 4H), 1.49 (s, 10H), 1.03 (s, 6H)。

【0253】

製備73

2-溴-3-氟-6-甲氧基-苯甲醛



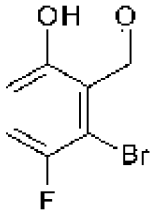
【0254】 在配備有熱電偶、滴液漏斗及冷凝器之2L 3頸RBF中，歷經~15 min，向2-溴-3,6-二氟-苯甲醛(95.0 g，430 mmol)於MeOH (850 mL)之溶液中逐滴裝入含NaOMe (30質量%)之MeOH (95 mL，475 mmol，1.1當量)，且在60℃下攪拌5 h。將反應物冷卻至室溫。

【0255】 在攪拌同時，將反應混合物緩慢倒入H_2O (2 L)中。燒瓶中形成厚沈澱。在室溫下攪拌混合物15 min且過濾。使濾餅在50℃下真空乾燥~18 h，得到呈白色固體狀之標題化合物(75.4 g，75%)。MS (ES) *m/z*=232 (M+1)。

【0256】

製備74

2-溴-3-氟-6-羥基-苯甲醛

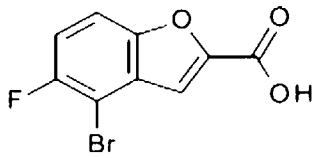


【0257】 向配備有溫度計、頂置式攪拌器及滴液漏斗之3頸2 L RBF中裝入2-溴-3-氟-6-甲氧基-苯甲醛(79.2 g，340 mmol)於DCM (700 ml)中之溶液。將燒瓶置於乾冰/丙酮浴中且冷卻至-76℃。以保持內部溫度低於-70℃之此類速率逐滴添加BBr_3 (1.0 M於DCM中，340 mL，340 mmol，1當量)。在乾冰/丙酮浴中攪拌反應物15 min，接著移除冰浴，且在室溫下攪拌反應物~18 h。將反應燒瓶置於冰/水浴中。一旦內部溫度穩定在~2.5℃，則經由加料漏斗逐滴添加H_2O (250 mL)。移除冰浴，且使反應物達到室溫且再攪拌15 min。分配反應混合物，且水相用DCM (200 mL)及鹽水(100 mL)處理，並再次分配。經合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至茶色固體。添加己烷(250 mL)，且攪拌漿液30 min。濾出固體，濾液在靜置後沈澱出額外固體，將其過濾且與先前過濾出之固體合併(批次1)。使經合併之批次在50℃下真空乾燥過夜。將濾液濃縮且在矽石(5%至30% DCM/Hex)上純化，得到更多產物(批次2)。將兩個批次合併，得到呈白色固體狀之標題化合物(66.7 g，90%)。GCMS (EI) *m/z*=219 $(M)^+$。

【0258】

製備75

4-溴-5-氟-苯并呋喃-2-甲酸

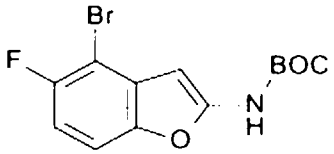


【0259】 在配備有頂置式攪拌器、熱電偶之2 L 3頸RBF中，向2-溴-3-氟-6-羥基-苯甲醛(64.45 g，294.3 mmol)於DMF (600 mL，7,760 mmol)中之溶液中裝入K_2CO_3 (89.5 g，648 mmol，2.2當量)、NaI (8.83 g，58.9 mmol，0.2當量)及溴乙酸乙酯(36 mL，324.2 mmol，1.1當量)，且在70℃下加熱~18 h。使溫度升高至120℃持續4 h。將反應物冷卻至~45℃，接著移除供熱，且使反應物冷卻。當內部溫度達到~45℃時，燒瓶中形成厚沈澱。經由加料漏斗以緩慢物料流添加H_2O (1 L)，得到幾乎均勻的混合物。用濃HCl將pH調整至~3，且在室溫下攪拌混合物30 min。濾出固體，用H_2O (500 mL)沖洗且在50℃下真空乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(52.4 g，69%)。MS (ES), *m/z*=212 (M-1-CO_2)。

【0260】

製備76

N-(4-溴-5-氟-苯并呋喃-2-基)胺基甲酸三級丁酯

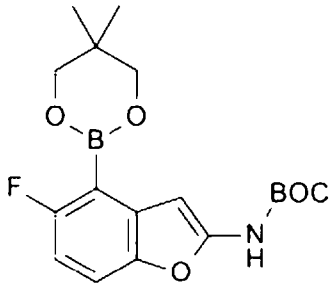


【0261】 4-溴-5-氟-苯并呋喃-2-甲酸以與製備71之方法類似的方式使用，且接著產物在用MTBE/Hex (5%至30%)溶離之矽石上純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(29.1 g，35%)，MS (ES), *m/z*=274 (M+1-*t*Bu)。

【0262】

製備77

N-[4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼環己烷-2-基)-5-氟-苯并呋喃-2-基]胺基甲酸三級丁酯

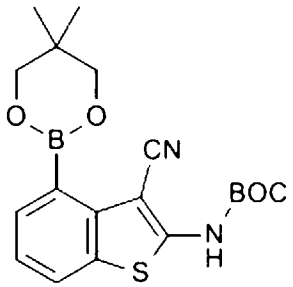


【0263】 N-(4-溴-5-氟-苯并呋喃-2-基)胺基甲酸三級丁酯以與製備72之方法類似的方式使用，得到呈淺茶色固體狀之標題化合物(21.3 g，71%)。MS (ES), *m/z*=240 (M+1, 觀測到硼酸之質量)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.74 (bs, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.82 (dd, *J*=5.1, 8.8 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J*=8.8, 9.5 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 3.81 (s, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.03 (s, 6H)。

【0264】

製備78

N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼環己烷-2-基)苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯



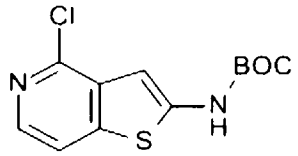
【0265】 向N-(4-溴-3-氰基-苯并噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯(美國專利申請公開案US 2021/0179633 A1，製備7) (19.0 g，53.8 mmol)、雙(新戊基二醇基)二硼(18.2 g，80.6 mmol)及KOAc (15.8 g，161 mmol)於1,4-二噁烷(350 mL)中之混合物中鼓泡通入N_2持續40 min。添加Pd-117

(3.93 g，5.38 mmol)，且在95℃下加熱所得混合物1.5 h。將反應物冷卻，經由矽藻土過濾且用DCM沖洗。將濾液濃縮，且殘餘物在用EtOAc/Hex (10-50%)溶離之矽石上純化，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(11.7 g，56%)。MS (ES), *m/z*=317 (M-1, 觀測到硼酸之質量)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 7.95 (dd, *J*= 1.0, 8.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J*= 1.0, 7.2 Hz, 1H), 7.31 (t, *J*= 7.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 4H), 1.53 (s, 9H), 1.04 (s, 6H)。

【0266】

製備79

N-(4-氯噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯

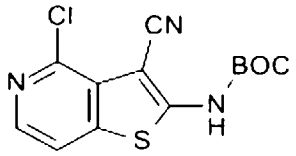


【0267】 向4-氯噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲酸(78 g，365.1 mmol)於*t*-BuOH (1,500 mL)中之懸浮液中添加TEA (155 mL，1,110 mmol)及二苯基磷醯基疊氮化物(100 g，356.1 mmol)。攪拌混合物且加熱至~80℃。在14 h之後，使反應物冷卻至室溫，且使固體沈降。傾析固體上方之液體，且濾出固體並用DCM沖洗。將濾液及傾析溶液合併且濃縮。粗材料在用MTBE/Hex (10-50%)溶離之矽石上純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(65 g，58.3%)。MS (ES) *m/z*=285 (M+1)。

【0268】

製備80

N-(4-氯-3-氰基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯

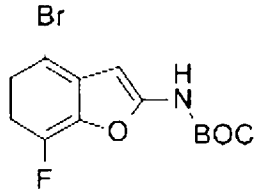


【0269】 含N-(4-氯噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯(5.0 g，18 mmol)之THF (120 mL)用冰/水浴冷卻。以穩定速率全部一次性逐滴添加CSI (4.7 mL，53 mmol)，且在N_2下攪拌。在1.5 h之後，將冷反應混合物轉移至加料漏斗中且歷經14 min時段逐滴添加至於冰浴中之冷DMF (125 mL)中。添加之後，移除冰浴，且在室溫下攪拌反應物1 h。反應物用EtOAc稀釋，且用鹽水及$NaHCO_3$飽和水溶液洗滌。水層用EtOAc (2×)萃取，且經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥。蒸發溶劑，且在N_2物料流上蒸發含有DMF之油，得到棕色固體。將EtOH (25 mL)添加至固體中，且其經音波處理，過濾，且固體用DCM沖洗且風乾，得到呈白色固體狀之產物(2.2 g，37%)。MS (ES) *m/z*=310 (M+1)。

【0270】

製備227

N-(4-溴-7-氟-苯并呋喃-2-基)胺基甲酸三級丁酯



【0271】 4-溴-7-氟-苯并呋喃-2-甲酸乙酯。將6-溴-3-氟-2-羥基-苯甲醛(2.9 g，13 mmol)與碳酸鉀(2.0 g，14 mmol)及碘化鈉(0.40 g，2.7 mmol)合併於DCM (45 mL)中。添加溴乙酸乙酯(1.6 mL，14 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物過夜。添加碳酸鉀(2.0 g，14 mmol)。在120℃下攪拌反應混合物3 h且冷卻至室溫。反應混合物用水(60 mL)稀釋，攪拌30 min，且過濾所得固體。固體用水洗滌且在真空烘箱(40℃)中乾燥，得

到呈淺茶色固體狀之4-溴-7-氟-苯并呋喃-2-甲酸乙酯(1.2 g，32%)。MS (ES) *m/z*=287,289 (M+1, Br)。

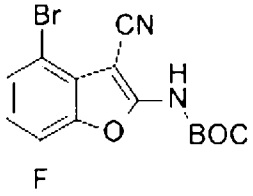
【0272】 4-溴-7-氟-苯并呋喃-2-甲酸。4-溴-7-氟-苯并呋喃-2-甲酸乙酯以與製備70之方法類似的方式使用，得到呈白色固體狀之4-溴-7-氟-苯并呋喃-2-甲酸(0.97 g，90%)。MS (ES) *m/z*=256,258 (M-1,Br)。

【0273】 N-(4-溴-7-氟-苯并呋喃-2-基)胺基甲酸三級丁酯。4-溴-7-氟-苯并呋喃-2-甲酸以與製備79之方法類似的方式使用，得到標題化合物(0.42 g，66%)。MS (ES) *m/z*=328,330 (M-1,Br)。

【0274】

製備228

N-(4-溴-3-氰基-7-氟-苯并呋喃-2-基)胺基甲酸三級丁酯

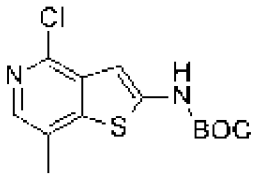


【0275】 N-(4-溴-7-氟-苯并呋喃-2-基)胺基甲酸三級丁酯以與製備80之方法類似的方式使用，得到標題化合物(1.75 g，63%)。MS (ES) *m/z*=354,356 (M+1,Br)。

【0276】

製備229

N-(4-氯-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯



【0277】 4-氯-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲酸甲酯。將2,4-二氯-5-甲基-吡啶-3-甲醛(7.25 g，38.2 mmol)、碳酸鉀(10.5 g，76.0 mmol)及

DMF (127 mL)合併，在70℃下加熱過夜，且冷卻至室溫。將反應混合物添加至水(500 mL)中且過濾。固體用水沖洗且乾燥，得到呈白色固體狀之4-氯-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲酸甲酯(8.30 g，90%)。MS (ES) *m/z*=242 (M+1)。

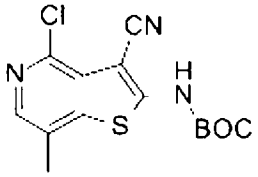
【0278】 4-氯-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲酸。4-氯-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲酸甲酯以與製備70之方法類似的方式使用，得到呈白色固體狀之4-氯-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲酸(6.5 g，84%)。MS (ES) *m/z*=228 (M+1)。

【0279】 N-(4-氯-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯。4-氯-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲酸以與製備79之方法類似的方式使用，得到標題化合物(0.83 g，63%)。MS (ES) *m/z*=299 (M+1)。

【0280】

製備230

N-(4-氯-3-氰基-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯

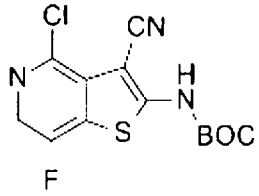


【0281】 N-(4-氯-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯以與製備80之方法類似的方式使用，得到標題化合物(0.542 g，31%)。MS (ES) *m/z*=324 (M+1)。

【0282】

製備231

N-(4-氯-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯



【0283】 N-(3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯。將2-(4-氯-5-氟吡啶-3-基)乙腈(11.8 g，56.1 mmol)於DMF (112 mL)中之溶液冷卻至0℃。添加三級丁醇鉀(7.00 g，61.1 mmol)。在15 min之後，逐滴添加異硫氰酸乙氧基羰酯(7.45 mL，61.8 mmol)。使反應混合物緩慢升溫至室溫過夜。將反應混合物倒入冰/水混合物(1.5 L)中，攪拌直至所有冰融化，且經由矽藻土過濾。固體在真空烘箱(60℃)中乾燥過夜，且自矽藻土分離，得到呈固體狀之N-(3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯(11.9 g，79%)。MS (ES) *m/z*=266 (M+1)。

【0284】 2-胺基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈。將N-(3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯(11.9 g，44.4 mmol)於DMSO (90 mL)中之懸浮液冷卻至0℃。歷經15 min逐滴添加NaOH (5 M於水中，90 mL)。將反應混合物加熱至105℃持續1 h，接著冷卻至室溫。將反應混合物倒入冰/水混合物(1.8 L)中，攪拌直至所有冰融化，且經由矽藻土過濾。固體在真空烘箱(50℃)中乾燥過夜，且自矽藻土分離，得到粗2-胺基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈。

【0285】 N-(3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯。將粗2-胺基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈(8.6 g，44.4 mmol)、DCM (90 mL)、DMF (90 mL)及N,N-二異丙基乙胺(15.5 mL，88.9 mmol)之混合物冷卻至0℃。添加4-二甲基胺基吡啶(0.54 g，4.42 mmol)及二碳酸二-三級丁酯(14.6 g，66.7 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2 h。減壓移除溶劑，且剩餘材料用DCM (400 mL)及5%檸檬酸水溶液(250 mL)稀

釋。水相用DCM洗滌兩次。經合併之有機相用$NaHCO_3$飽和水溶液洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到呈棕色固體狀之N-(3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯(7.5 g，58%)。MS (ES) *m/z*=294 (M+1)。

【0286】 N-(3-氰基-7-氟-5-氧離子基-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-鎓-2-基)胺基甲酸三級丁酯。將3-氯過氧基苯甲酸(9.00 g，40.2 mmol)添加至N-(3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯(7.85 g，26.8 mmol)於DCM (180 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應混合物過夜，接著冷卻至0℃持續~15 min。固體藉由過濾收集且在真空烘箱(60℃)中乾燥。濾液用MeOH及矽膠稀釋，濃縮，且殘餘物在用0-6% MeOH於DCM中溶離之矽石上純化。將含有所需材料之溶離份與來自過濾之固體合併且濃縮，得到呈灰白色固體狀之N-(3-氰基-7-氟-5-氧離子基-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-鎓-2-基)胺基甲酸三級丁酯(7.26 g，88%)。MS (ES) *m/z*=310 (M+1)。

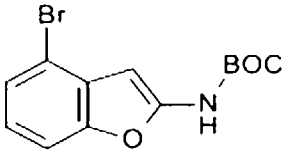
【0287】 N-(4-氯-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯。將N-(3-氰基-7-氟-5-氧離子基-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-鎓-2-基)胺基甲酸三級丁酯(5.27 g，17.0 mmol)於1,2-二氯乙烷(34 mL)中之懸浮液冷卻至0℃。逐滴添加磷醯氯(32 mL，344 mmol)於1,2-二氯乙烷(34 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物30 min，在45℃下攪拌90 min，且冷卻至室溫。反應混合物用1,2-二氯乙烷(100 mL)稀釋，且添加至$NaHCO_3$飽和水溶液(500 mL)、NaOH (5 M於水中，40 mL)及冰之混合物中。將固體$NaHCO_3$添加至攪拌混合物中以維持pH ~6 - 7。一旦鼓泡停止，分離各相。水相用DCM萃取3×。經合併之有機相經$MgSO_4$乾燥且過濾。濾液用

MeOH及矽膠稀釋，濃縮，且殘餘物在用50-100% DCM於己烷中溶離之矽石上純化。將含有所需材料之溶離份濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物(3.87 g，69%)。MS (ES) *m/z*=328 (M+1)。

【0288】

製備81

N-(4-溴苯并呋喃-2-基)胺基甲酸三級丁酯

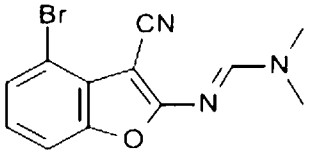


【0289】 4-溴苯并呋喃-2-甲酸以與製備71之方法類似的方式使用，得到標題化合物(6.48 g，50%)。MS (ES) *m/z*=310 (M-1)。

【0290】

製備82

N'-(4-溴-3-氰基-苯并呋喃-2-基)-N,N-二甲基-甲脒



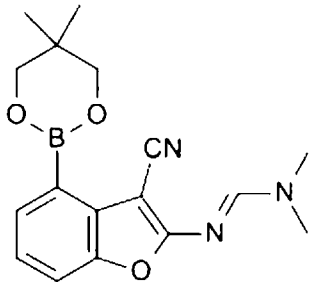
【0291】 向RBF中添加N-(4-溴苯并呋喃-2-基)胺基甲酸三級丁酯(6.48 g，20.8 mmol)及THF (0.3 M，69.2 mL)。將溶液在N_2下冷卻至-78℃，且歷經5 min緩慢添加CSI (6.0 mL，68.5 mmol，3.3當量)。攪拌反應物30 min，接著在室溫下經由導管將其轉移至攪拌DMF (100 mL)中，且用THF沖洗。在室溫下攪拌反應混合物16 h。接著，使反應物在冰浴中冷卻，且緩慢添加$NaHCO_3$飽和水溶液(~160 mL)直至發泡消退，接著混合物用EtOAc稀釋。有機相用$NaHCO_3$飽和水溶液(2×)、鹽水(3×)洗滌，且經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。將所得材料與EtOAc混合以使固體鬆散

開。添加己烷，且混合物經音波處理以破碎較大凝塊。濾出固體，用20% EtOAc/己烷沖洗且真空乾燥，得到呈淺綠色固體狀之標題化合物(3.39 g，55.9%)，MS (ES) *m/z*=292 (M+1)。

【0292】

製備83

N'-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼環己烷-2-基)苯并呋喃-2-基]-N,N-二甲基-甲脒

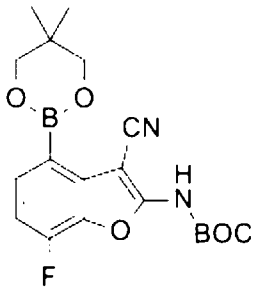


【0293】向RBF中添加N'-(4-溴-3-氰基-苯并呋喃-2-基)-N,N-二甲基-甲脒(3.38 g，11.6 mmol)、雙(新戊基二醇基)二硼(7.84 g，34.7 mmol，3.0當量)、KOAc (3.75 g，38.2 mmol，3.3當量)及1,4-二噁烷(96 mL)。向混合物中鼓泡通入N_2，且添加Pd-117 (0.83 g，1.16 mmol，0.1當量)，且在100℃下攪拌反應物2.5 h。將反應混合物冷卻，經由矽藻土過濾且用20% EtOAc/己烷沖洗。將濾液濃縮，且殘餘物在用EtOAc/Hex (0-100%)溶離之矽石上純化。將含有所需材料之溶離份濃縮，且將EtOAc添加至所得固體中。濾出固體且用EtOAc及己烷沖洗，且在室溫下真空乾燥，得到呈茶色固體狀之標題化合物(2.64 g，70%)。MS (ES) *m/z*=對應硼酸之258 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.17 (dd, *J*= 7.4, 8.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 4H), 3.2 (s, 3H), 3.1 (s, 3H) 1.00 (s, 6H)。

【0294】

製備232

N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼環己烷-2-基)-7-氟-苯并呋喃-2-基]胺基甲酸三級丁酯

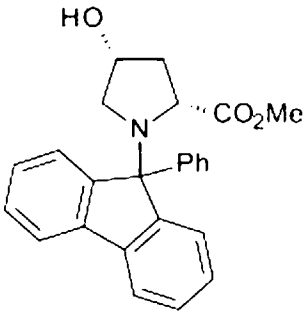


【0295】 N-(4-溴-3-氰基-7-氟-苯并呋喃-2-基)胺基甲酸三級丁酯以與製備83之方法類似的方式使用，得到標題化合物(0.75 g，73%)。MS (ES) *m/z*=321 (M+1, 對應硼酸)。

【0296】

製備84

(2R,4R)-4-羥基-1-(9-苯基茀-9-基)吡咯啶-2-甲酸甲酯



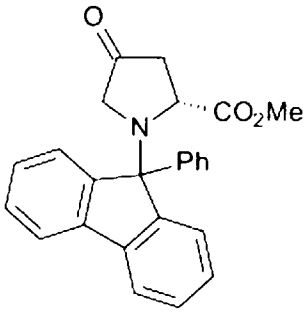
【0297】 在室溫下向(2R,4R)-4-羥基吡咯啶-2-甲酸甲酯鹽酸鹽(20.0 g，138 mmol)及9-溴-9-苯基茀(53.1 g，165 mmol)於DCM (400 mL)中之攪拌混合物中逐份添加氯三甲基矽烷(37.4 g，344 mmol)、TEA (13.9 g，138 mmol)及$Pb(NO_3)_2$ (41.1 g，124 mmol)。在70℃下在N_2下攪拌所得混合物~18 h。將反應物冷卻至室溫且減壓濃縮。殘餘物藉由用PE/EtOAc (1:1)溶離之矽膠管柱層析來純化，得到呈白色固體狀之產物(42 g，

79.2%)。MS (ES) *m/z*=386 (M+1)。

【0298】

製備85

(2R)-4-側氧基-1-(9-苯基茀-9-基)吡咯啶-2-甲酸甲酯

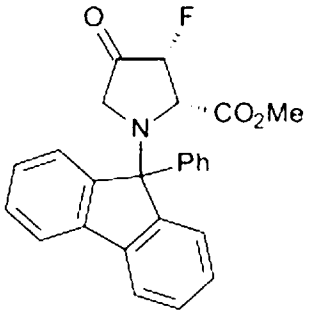


【0299】 在-40℃下向(2R,4R)-4-羥基-1-(9-苯基茀-9-基)吡咯啶-2-甲酸甲酯(30.0 g，77.8 mmol)及草醯氯(83.0 g，654 mmol)於DCM (1,000 mL)中的攪拌溶液中添加TEA (243 g，2397 mmol)及DMSO (85.1 g，1090 mmol)。在-40℃下在N_2下攪拌所得混合物8 h。使混合物升溫至室溫且減壓濃縮。殘餘物藉由用PE/EtOAc (2:1)溶離之矽膠管柱層析來純化，得到呈黃色固體狀之產物(25.7 g，85.6%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (dd, *J*=14.0 Hz, 2H), 7.51 - 7.23 (m, 11H), 3.76 - 3.59 (m, 2H), 3.36 (s, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.66 (dd, *J*=17.9, 8.5 Hz, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 1H)。

【0300】

製備86

(2S,3R)-3-氟-4-側氧基-1-(9-苯基茀-9-基)吡咯啶-2-甲酸甲酯

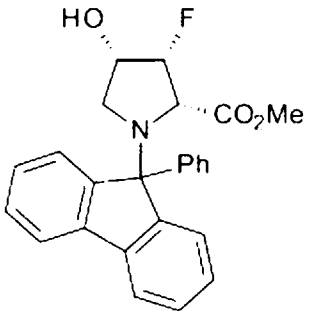


【0301】 在-40℃下向(2R)-4-側氧基-1-(9-苯基芴-9-基)吡咯啶-2-甲酸甲酯(40.0 g，104 mmol)及TEA (31.7 g，312 mmol)於DCM (1000 mL)中的攪拌溶液中逐滴添加三氟甲烷磺酸三甲基矽烷酯(119 g，208 mmol)。在-40℃下在N_2下攪拌所得混合物2 h。減壓濃縮，用戊烷(1,000 mL)稀釋且用$NaHCO_3$飽和水溶液(2×500 mL)及鹽水洗滌，且有機物經無水Na_2SO_4乾燥。真空濃縮溶液，得到粗矽烷基烯醇醚(47.3 g，定量)。在室溫下向粗矽烷基烯醇醚(13.0 g，28.5 mmol)於DCM (200 mL)中之溶液中逐份添加Selectfluor (131 g，37.0 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物~18 h。接著，減壓濃縮混合物，且殘餘物藉由用PE/EtOAc (1:1)溶離之矽膠管柱層析來純化，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(3.96 g，34.4%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 - 7.70 (m, 2H), 7.51 - 7.28 (m, 11H), 5.10 (dd, *J*=50.9, 7.9 Hz, 1H), 4.10 - 3.96 (m, 2H), 3.74 - 3.61 (m, 1H), 3.25 (s, 3H)。

【0302】

製備87

(2S,3R,4S)-3-氟-4-羥基-1-(9-苯基芴-9-基)吡咯啶-2-甲酸甲酯

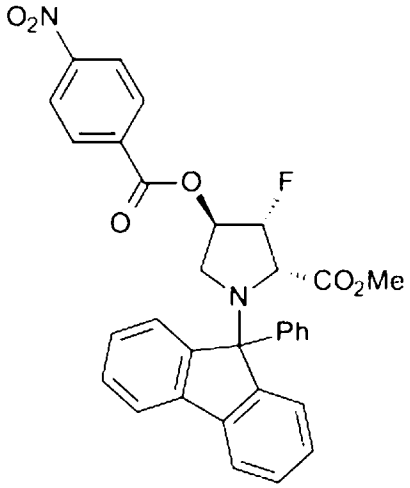


【0303】 在0℃下在N_2下向(2S,3R)-3-氟-4-側氧基-1-(9-苯基茀-9-基)吡咯啶-2-甲酸甲酯(8.00 g，19.93 mmol)於THF (60 mL)及EtOH (60 mL)中之攪拌溶液中逐份添加$NaBH_4$ (0.83 g，21.9 mmol)。在0℃下在N_2下攪拌所得混合物1 h。混合物用EtOAc (3×100 mL)萃取。經合併之有機層用H_2O (2×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由用PE:EtOAc (4:1至2:1)溶離之矽石純化，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(6.66 g，83%)。MS (ES) *m/z*=426 (M+Na)。

【0304】

製備88

(2S,3R,4R)-3-氟-4-(4-硝基苯甲醯氧基)-1-(9-苯基茀-9-基)吡咯啶-2-甲酸甲酯



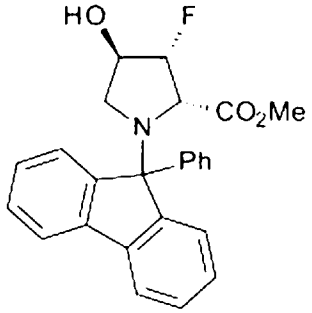
【0305】 在0℃下在N_2下向PPh_3 (3.25 g，12.4 mmol)及DIAD (2.41 g，11.9 mmol)於THF (100 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加(2S,3R,4S)-3-

氟-4-羥基-1-(9-苯基茀-9-基)吡咯啶-2-甲酸甲酯(1.00 g，2.48 mmol)及4-硝基苯甲酸(0.41 g，2.48 mmol)。在0℃下攪拌反應物1 h，接著用H_2O稀釋且用EtOAc (3×200 mL)萃取。經合併之有機層用H_2O (2×50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由用PE:EtOAc (4:1至2:1)溶離之矽石純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(450 mg，38.6%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 - 8.26 (m, 2H), 8.16 - 8.10 (m, 2H), 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 4H), 7.28 - 7.24 (m, 4H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 5.74 - 5.70 (m, 1H), 5.15 - 5.09 (m, 1H), 4.06 - 4.02 (m, 1H), 3.68 - 3.64 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.10 - 3.06 (m, 1H)。

【0306】

製備89

(2S,3R,4R)-3-氟-4-羥基-1-(9-苯基茀-9-基)吡咯啶-2-甲酸甲酯



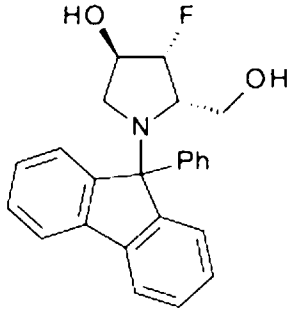
【0307】 在0℃下向(2S,3R,4R)-3-氟-4-(4-硝基苯甲醯氧基)-1-(9-苯基茀-9-基)吡咯啶-2-甲酸甲酯(3.00 g，5.43 mmol)於THF (100 mL)及H_2O (25 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加$LiOH·H_2O$ (255 mg，6.08 mmol)將溶解於H_2O (25 mL)中之溶液。在0℃下攪拌2 h之後，反應混合物用甲酸調整至pH 7且用EtOAc (3×200 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(2×50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物在用PE:EtOAc

(1:1)溶離之矽石上純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(1.76 g，80.7%)。MS (ES) *m/z*=426 (M+Na)。

【0308】

製備90

(3R,4R,5S)-4-氟-5-(羥基甲基)-1-(9-苯基茀-9-基)吡咯啶-3-醇

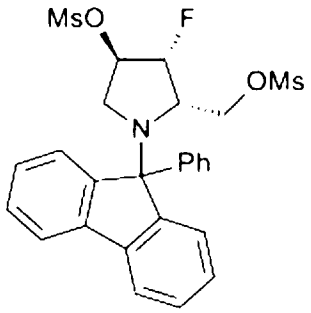


【0309】在-60℃下在N_2下向(2S,3R,4R)-3-氟-4-羥基-1-(9-苯基茀-9-基)吡咯啶-2-甲酸甲酯(3.00 g，7.44 mmol)於THF (100 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加含1M $LiAlH_4$之THF (15.0 mL，15.0 mmol)。在-60℃下攪拌反應物2 h。反應混合物用EtOAc (200 mL)稀釋，用酒石酸鉀鈉水溶液(100 mL)、接著鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物在用PE:EtOAc (1:1)溶離之矽石上純化，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(1.85 g，66.3%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (dt, *J*=7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 2H), 7.61 - 7.43 (m, 4H), 7.37 - 7.20 (m, 6H), 4.61 - 4.43 (m, 2H), 3.54 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 3.25 - 3.22 (m, 1H), 2.89 - 2.63 (m, 3H), 2.25 (s, 1H)。

【0310】

製備91

甲磺酸((2S,3R,4R)-3-氟-4-((甲基磺醯基)氧基)-1-(9-苯基-9H-茀-9-基)吡咯啶-2-基)甲酯

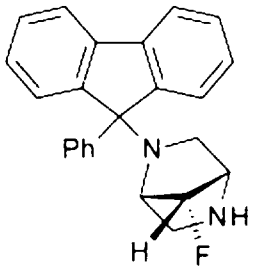


【0311】 在0℃下在N_2下向(3R,4R,5S)-4-氟-5-(羥基甲基)-1-(9-苯基茀-9-基)吡咯啶-3-醇(1.00 g，2.66 mmol)於THF (50 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加TEA (1.62 g，16.0 mmol)及甲磺醯氯(1.22 g，10.7 mmol)。當藉由LC-MS，反應完成時，所得混合物用H_2O (150 mL)稀釋且用EtOAc (3×100 mL)萃取。經合併之有機層用H_2O (2×30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由用PE:EtOAc (4:1至2:1)溶離之矽石純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(1.32 g，93.4%)。MS (ES) *m/z*=532 (M+1)。

【0312】

製備92

(1S,4S,7S)-7-氟-2-(9-苯基-9H-茀-9-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷

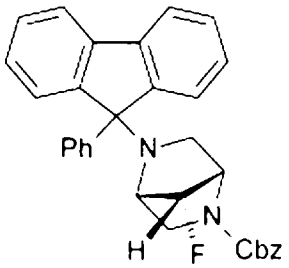


【0313】 在100℃下加熱甲磺酸[(2S,3R,4R)-3-氟-4-(甲磺醯氧基)-1-(9-苯基茀-9-基)吡咯啶-2-基]甲酯(4.00 g，7.52 mmol)於含2.0M NH_3之IPA (210 mL，420 mmol)中之混合物過夜。使混合物冷卻至室溫且減壓濃縮。殘餘物藉由用DCM:MeOH (12:1至10:1)溶離之矽石純化，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(1.00 g，37.3%)。MS (ES) *m/z*=357 (M+1)。

【0314】

製備93

苯甲基 (1S,4S,7S)-7-氟-2-(9-苯基-9H-芴-9-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷

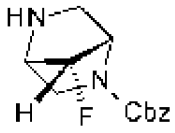


【0315】 在0℃下向(1S,4S,7S)-7-氟-2-(9-苯基芴-9-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷(1.20 g，3.37 mmol)及DIEA (1.31 g，10.1 mmol)於DCM (100 mL)中之攪拌混合物中逐份添加Cbz-Cl (0.86 g，5.05 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物2 h，接著減壓濃縮。殘餘物藉由用PE/EtOAc (9:1~5:1)溶離之矽膠管柱層析來純化，得到呈白色固體狀之產物(1.41 g，85.4%)。MS (ES) *m/z*=491 (M+1)。

【0316】

製備94

(1S,4S,7R)-7-氟-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸苯甲酯



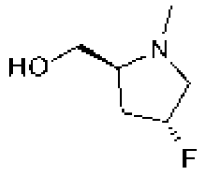
【0317】 在室溫下向(1S,4S,7R)-7-氟-5-(9-苯基芴-9-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸苯甲酯(1.41 g，2.88 mmol)於DCM (16 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (8.00 mL，106 mmol)。攪拌所得混合物1 h，接著減壓濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc (300 mL)中且用$NaHCO_3$飽和水溶液(3×100 mL)洗滌。有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈

白色固體狀之產物(1.3 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於後續步驟中。MS (ES) *m/z*=251 (M+1)。

【0318】

製備95

((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇

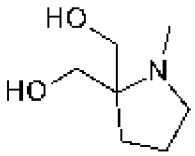


【0319】 在-50℃下在N_2下向(2S,4R)-4-氟吡咯啶-1,2-二甲酸1-(三級丁酯)2-甲酯(20.0 g，80.9 mmol，1.0當量)於THF (200 mL)中的攪拌溶液中逐滴添加$LiAlH_4$ (485.3 mL，485.3 mmol，6.0當量，1M於THF中)。在-50℃下在N_2下攪拌所得混合物1 h。接著在70℃下在N_2下攪拌混合物2 h。將混合物冷卻至0℃且藉由添加H_2O淬滅。所得混合物用EtOAc萃取。經合併之有機層用飽和NaCl水溶液洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由用DCM/MeOH (5:1)溶離之矽膠管柱層析純化，得到呈黃色油狀之產物(2.94 g，27.3%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.13 (dm, *J*=55.7 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J*= 3.3, 11.4 Hz, 1H), 3.54 (ddd, *J*= 26.4, 11.9, 5.1 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J*= 2.0, 11.2 Hz, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.67 (ddd, *J*= 32.4, 11.9, 2.5 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.06 (m, 1H)。

【0320】

製備96

[2-(羥基甲基)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲醇

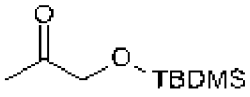


【0321】 在室溫下攪拌含[2-(羥基甲基)吡咯啶-2-基]甲醇(500 mg，3.81 mmol，1.0當量)及HCHO (343 mg，11.4 mmol，3.0當量)之MeOH (10.00 mL)持續0.5 h。接著在0℃下緩慢添加$NaBH_3CN$ (479 mg，7.62 mmol，2.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物4 h。反應物在0℃下用H_2O (5 mL)淬滅且接著用H_2O稀釋。混合物用EtOAc (3×200 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(3×100 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物在用DCM/MeOH/NH_4OH (100:10:1至100:20:1)溶離之矽膠上純化，得到呈黃色油狀之產物(400 mg，72.3%)。(M+1). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*+D_2O) δ 4.31 - 4.08 (m, 2H), 3.38 - 3.23 (m, 4H), 2.72 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 2.33 s, 3H), 1.76 - 1.50 (m, 4H)。

【0322】

製備97

1-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基丙-2-酮

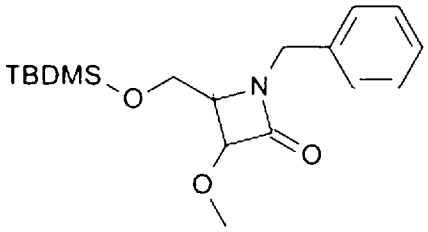


【0323】 在室溫下在N_2下攪拌1-羥基丙-2-酮(25.00 g，337.48 mmol，1.0當量)、三級丁基二甲基氯矽烷(76.30 g，506.22 mmol，1.50當量)及咪唑(50.54 g，742.45 mmol，2.20當量)於DCM (100 mL)中之溶液4 h。所得混合物用EtOAc (400 mL)稀釋，用H_2O (3×500 mL)洗滌，且減壓濃縮。殘餘物藉由用EtOAc/PE (0-5%)溶離之矽膠管柱層析來純化，得到呈無色油狀之產物(56.00 g，88.10%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.15 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.09 (s, 6H)。

【0324】

製備98

1-苯甲基-4-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]-3-甲氧基-4-甲基-吖咀-2-酮

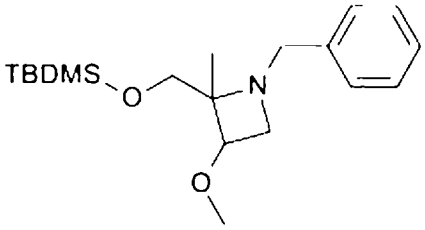


【0325】 在45℃下在N_2下攪拌1-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基丙-2-酮(30.00 g，159.28 mmol，1.00當量)、苯甲胺(17.07 g，159.30 mmol，1.00當量)及4Å分子篩(30 g)於DCM (300 mL)中之混合物12 h。向混合物中添加TEA (37.23 g，367.92 mmol，2.31當量)，及接著在-78℃下歷經30 min逐滴添加甲氧基乙醯氯(22.47 g，207.06 mmol，1.30當量)。使反應物升溫至室溫且攪拌12 h。過濾混合物，且濾餅用DCM (200 mL)洗滌。濾液用H_2O (300 mL)稀釋且用DCM (3×300 mL)萃取。經合併之有機層用飽和NaCl溶液(200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由用EtOAc/PE (10%)溶離之矽膠管柱層析來純化，得到呈淺黃色油狀之產物(9.00 g，12.12%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 - 7.18 (m, 5H), 4.45 - 4.27 (m, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.71 - 3.56 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.05 - -0.09 (m, 6H)。

【0326】

製備99

(1-苯甲基-3-甲氧基-2-甲基-吖咀-2-基)甲氧基-三級丁基-二甲基-矽烷

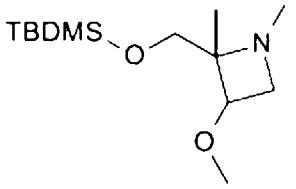


【0327】 在-10℃下在N_2下向$AlCl_3$ (1.85 g，13.85 mmol，1.21當量)於THF (20 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加$LiAlH_4$ (0.64 g，16.82 mmol，1.47當量)於THF (10 mL)中之溶液。使所得混合物升溫至室溫，且攪拌3 h。在冷卻至-10℃之後，逐滴添加1-苯甲基-4-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]-3-甲氧基-4-甲基-吖啦-2-酮(4.00 g，11.4 mmol，1.0當量)於THF (10 mL)中之溶液。使混合物升溫至室溫且再攪拌1 h。接著，添加H_2O (0.64 mL)，隨後添加15% NaOH (0.64 mL)及額外H_2O (1.92 mL)。過濾混合物，且濾餅用THF (100 mL)洗滌。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由用EtOAc/PE (0-10%)溶離之矽膠管柱層析來純化，得到呈無色油狀之產物(1.56 g，40.63%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 - 7.10 (m, 5H), 3.80 - 3.65 (m, 3H), 3.61 (dd, *J*=6.4, 4.7 Hz 1H), 3.53 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 3.23 (d, *J*=4.9 Hz, 4H), 2.98 (dd, *J*=7.7, 4.7 Hz, 1H), 1.22 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.00 (d, 6H)。

【0328】

製備100

三級丁基-[(3-甲氧基-1,2-二甲基-吖啦-2-基)甲氧基]-二甲基-矽烷



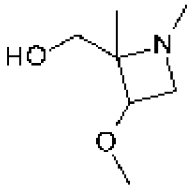
【0329】 在N_2下向(1-苯甲基-3-甲氧基-2-甲基-吖啦-2-基)甲氧基-三級丁基-二甲基-矽烷(1.1 g，3.28 mmol，1.00當量)於MeOH (10 mL)中之

溶液中添加Pd/C (110 mg，10% wt)。混合物在室溫下在H_2氛圍(使用氫氣球)下氫化24 h。在室溫下向以上混合物中添加$(HCHO)_n$ (0.20 g，6.66 mmol，2.03當量)。將所得混合物再次置於H_2氛圍(氣球)下且在室溫下再攪拌10 h。過濾混合物，且濾餅用MeOH (50 mL)洗滌。減壓濃縮濾液，得到呈無色油狀之產物(0.8 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於後續步驟中。

【0330】

製備101

(3-甲氧基-1,2-二甲基-吖咀-2-基)甲醇

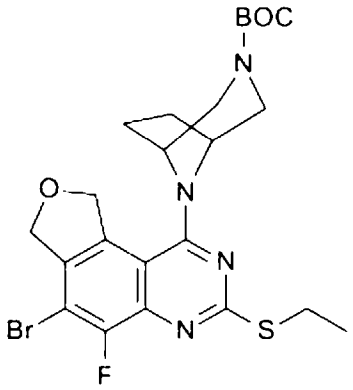


【0331】 在室溫下在N_2下攪拌三級丁基-[(3-甲氧基-1,2-二甲基-吖咀-2-基)甲氧基]-二甲基-矽烷(800 mg，3.08 mmol，1當量)於4M HCl/MeOH (10.00 mL)中之溶液10 h。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由用DCM/MeOH/NH_3H_2O (15:3:0.2)溶離之矽膠管柱層析來純化，得到呈淺黃色固體狀之產物(250 mg，55.84%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.84 (dd, *J*=6.3, 4.8 Hz, 1H), 3.78 - 3.66 (m, 2H), 3.46 (dd, *J*=8.0, 6.3 Hz, 1H), 3.36 - 3.28 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.18 (s, 3H)。

【0332】

製備102

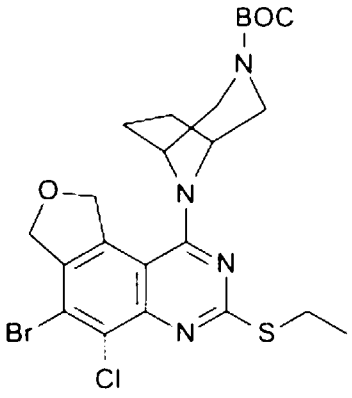
8-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

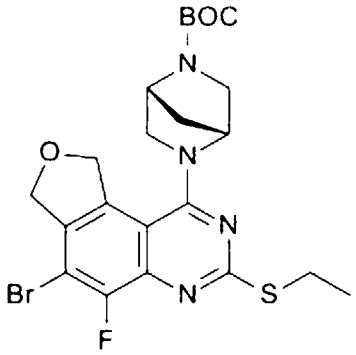
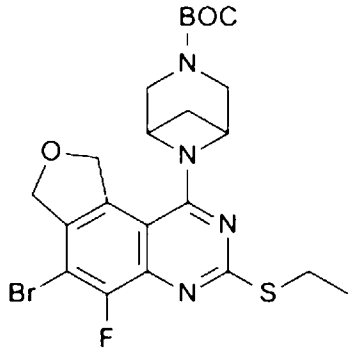
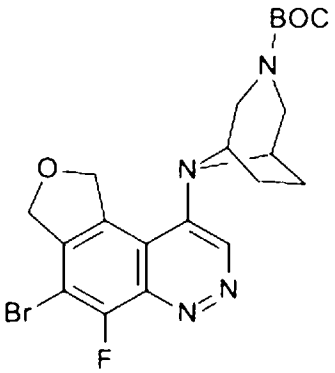
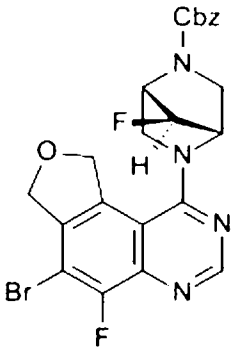
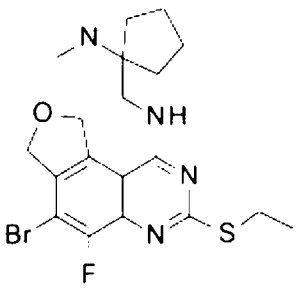


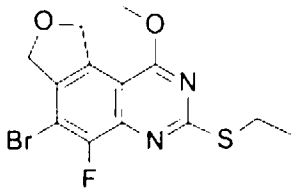
【0333】 向6-溴-1-氯-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉(21.0 g，57.8 mmol)於ACN (580 mL)向之懸浮液中裝入3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(15.2 g，69.5 mmol，1.20當量)及DIPEA (40 mL，229 mmol，4當量)，且在室溫下攪拌90 min。經由加料漏斗緩慢添加H_2O (1 L)，且在室溫下攪拌混合物1 h。濾出固體，用H_2O (500 mL)沖洗且在50℃下真空乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(31 g，定量)。MS (ES) *m/z*=539 (M+1)。

【0334】 以下表5中之化合物以如製備102中所描述類似的方式製備。使用多種方法純化化合物，其對於熟習此項技術者而言應為顯而易見的。

表5：

製備	化學名稱	結構	MS (ES) *m/z* (M+1)
103	8-(6-溴-5-氯-3-乙硫基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		555

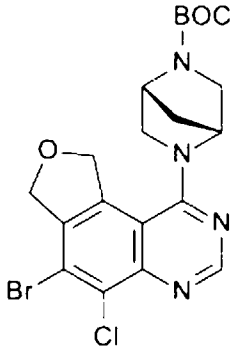
104	(1R,4R)-5-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯		525
105	6-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯		525
106	8-(4-溴-5-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]啐啉-9-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		479
107	(1S,4S,7R)-5-(6-溴-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-7-氟-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸苯甲酯		517
233	6-溴-N-[[1-(二甲基胺基)環戊基]甲基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-胺		469

234	6-溴-3-乙硫基-5-氟-1-甲氧基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉		359

【0335】

製備108

(1R,4R)-5-(6-溴-5-氯-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

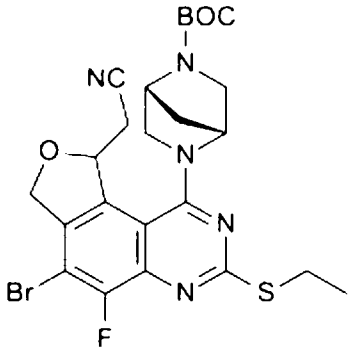


【0336】 在室溫下向6-溴-5-氯-7H,9H-呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-醇(3 g，9.95 mmol)及BrOP (5.79 g，14.92 mmol)於1,4-二噁烷(30 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加TEA (6.92 mL，49.75 mmol)。在N_2下，於80℃下攪拌所得混合物4 h。冷卻至室溫，且添加(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯(3.95 g，19.90 mmol)。重新開始在80℃下在N_2下加熱。在2 h之後，使混合物冷卻至室溫，用H_2O (200 mL)稀釋且用EtOAc (3×500 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(3×200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由用PE/EtOAc (3:1至2:1)溶離之矽膠管柱層析來純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(780 mg，14.6%)。MS (ES) *m/z* = 481 (M+1)。

【0337】

製備109

(1R,4R)-5-[6-溴-9-(氰基甲基)-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

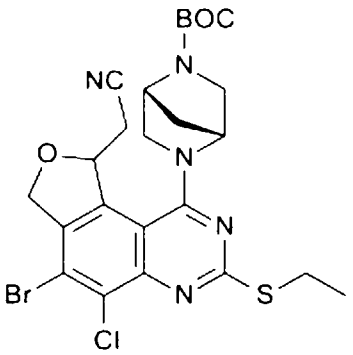


【0338】向在冰浴中冷卻之2-(6-溴-1-氯-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-9-基)乙腈(4.40 g，8.85 mmol)於DMF (80 mL)中之懸浮液中裝入(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯(2.00 g，9.78 mmol)及DIPEA (3.10 mL，17.8 mmol)。在室溫下攪拌反應物2 h。減壓移除DMF。將殘餘物溶解於EtOAc (500 mL)中，用$NaHCO_3$飽和水溶液及鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由用EtOAc/Hex (10-100%)溶離之矽膠管柱層析純化，得到呈淺棕色固體狀之標題化合物(4.00 g，80%)。MS (ES) *m/z*=564 (M+1)。

【0339】

製備110

(1R,4R)-5-[6-溴-5-氯-9-(氰基甲基)-3-乙硫基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

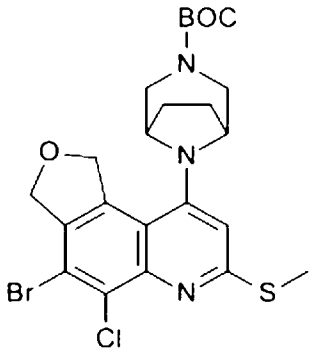


【0340】 2-(6-溴-1,5-二氯-3-乙硫基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-9-基)乙腈以與製備108之方法類似的方式使用，得到呈黃色固體狀之標題化合物(0.53 g，76%)。MS (ES) *m/z*=580 (M+1)。

【0341】

製備111

8-(4-溴-5-氯-7-甲基氫硫基-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-9-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯



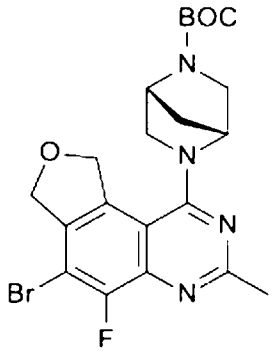
【0342】 在乾燥反應容器中，DMSO (198 mL)用N_2 (使用氣體分散管)吹掃5 min。添加DIPEA (3.9 mL，22 mmol)，且再吹掃3 min。添加固體4-溴-5,9-二氯-7-甲基氫硫基-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉(8.1 g，22 mmol)及3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(19 g，89 mmol，4當量)，且將反應容器密封並加熱至130℃持續48 h。在冷卻至室溫之後，將反應物倒入分液漏斗中且用DCM (1.5 L)稀釋，用H_2O (3×500 mL)洗滌，分離且濃縮。殘餘物在矽石(100% DCM至5% EtOAc/DCM)上純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(5.36 g，45%)。MS (ES) *m/z*= 540 (M+1)。

【0343】

製備112

(1R,4R)-5-(6-溴-5-氟-3-甲基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-2,5-二

氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

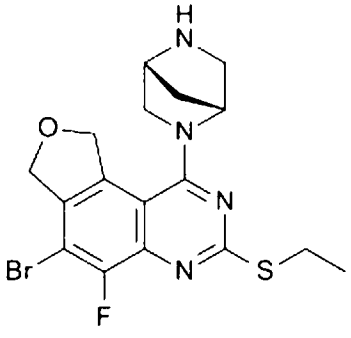


【0344】 在50℃下在N_2下攪拌6-溴-5-氟-3-甲基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-醇(280 mg，0.936 mmol)、氯化磷腈三聚體(423 mg，1.22 mmol)及DIEA (605 mg，4.68 mmol)於ACN中之混合物5 h。在冷卻至室溫之後，添加(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯(119 mg，0.602 mmol)及DIEA (605 mg，4.68 mmol)，且攪拌所得混合物2 h。在室溫下再攪拌反應物2 h。混合物用H_2O (150 mL)稀釋，用EtOAc (3×50 mL)萃取且減壓濃縮。殘餘物藉由用PE/EtOAc (3:1至1:1)溶離之矽膠管柱層析來純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(280 mg，62.3%)。MS (ES) *m/z*=479 (M+1)。

【0345】

製備113

6-溴-1-[(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉



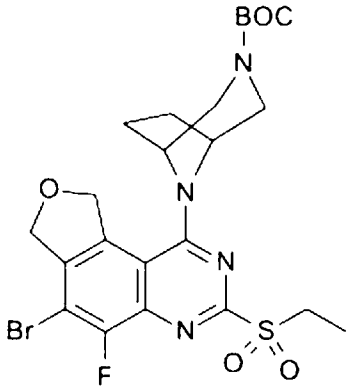
【0346】 將(1R,4R)-5-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]

喹唑啉-1-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯(500 mg，0.951 mmol)攪拌於DCM (5 mL，78.00 mmol)中。添加TFA (2 mL，26.45 mmol)。對反應容器加蓋且在室溫下攪拌~18 h。將反應溶液置放在10g SCX管柱上，用3管柱體積之MeOH洗滌，接著用3管柱體積之2N NH_3於MeOH中溶離。濃縮鹼性溶離份，得到呈黏稠油狀之標題化合物(426 mg，定量)。MS (ES) *m/z*=426 (M+1)。

【0347】

製備114

8-(6-溴-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

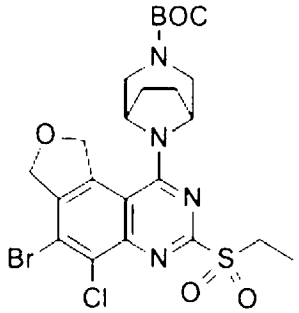


【0348】 向8-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(4.3 g，8.0 mmol)於DCM (40 mL)中之溶液中裝入*m*CPBA (6.21 g，25.2 mmol，3.2當量)，且在室溫下攪拌90 min。混合物用DCM稀釋，且用$NaHCO_3$飽和水溶液及鹽水洗滌。有機物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物在用EtOAc/Hex (20-80%)溶離之矽石上純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(3.0 g，66%)。MS (ES) *m/z*=571 (M+1)。

【0349】

製備235

8-(6-溴-5-氯-3-乙基磺醯基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

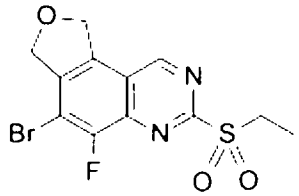


【0350】 8-(6-溴-5-氯-3-乙硫基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯以與製備114之方法類似的方式使用，得到標題化合物(13.5 g，86%)。MS (ES) *m/z*=587,589 (M+1, Br)。

【0351】

製備302

6-溴-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉

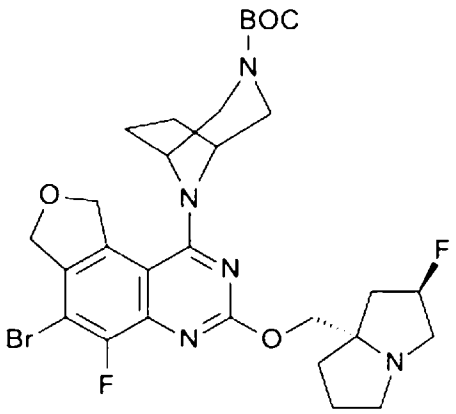


【0352】 6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉以與製備114之方法類似的方式使用，得到標題化合物(1.00 g，92%)。MS (ES) *m/z*=361,363 (M+1, Br)。

【0353】

製備115

8-[6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

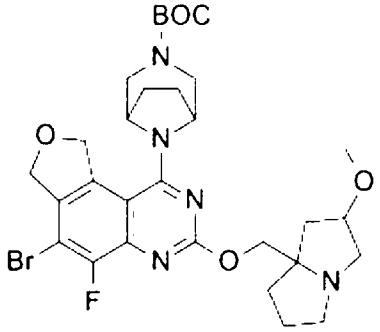


【0354】 向在N_2下之[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲醇(2.26 g，13.8 mmol)於THF (110 mL)中之混合物中逐滴添加含LiHMDS之THF (13.7 mL，13.7 mmol，1.0 M)且攪拌20 min。經由注射器向此溶液中逐滴添加含8-(6-溴-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(6.54 g，11.4 mmol)之THF (40 mL)。在35 min之後，反應物用EtOAc (250 mL)稀釋且用鹽水洗滌。水溶液用EtOAc (2×200 mL)萃取，且經合併之有機物經Na_2SO_4乾燥且濃縮至茶色固體。粗材料藉由用0-10% MeOH/DCM溶離之矽石純化，得到呈淺茶色固體狀之標題化合物(7.0 g，96%)。MS (ES) *m/z*= 636 (M+1)。

【0355】

製備236

8-[6-溴-5-氟-3-[(2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基)甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

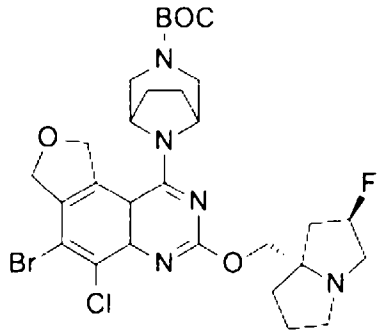


【0356】(2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基)甲醇以與製備115之方法類似的方式使用，得到標題化合物(4.5 g，85%)。MS (ES) *m/z*=648,650 (M+1, Br)。

【0357】

製備237

8-[6-溴-5-氯-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

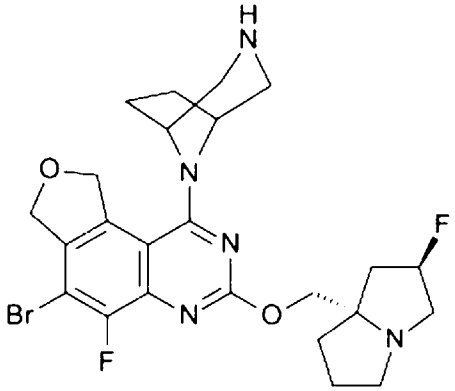


【0358】8-(6-溴-5-氯-3-乙基磺醯基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯以與製備115之方法類似的方式使用，得到標題化合物(12.8 g，85%)。MS (ES) *m/z*=652,654 (M+1, Br)。

【0359】

製備116

6-溴-1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉

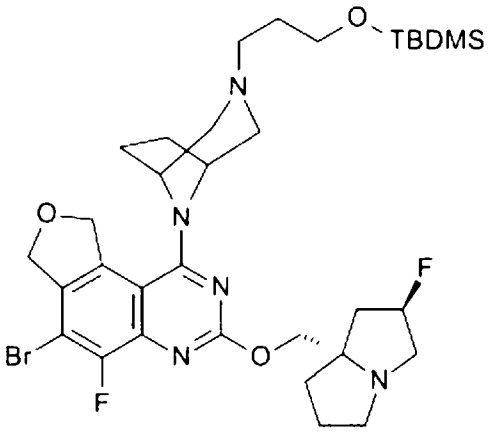


【0360】 8-[6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯以與製備113之方法類似的方式使用，且藉由分配於DCM與$NaHCO_3$飽和水溶液之間分離，得到呈淡黃色泡沫狀之標題化合物(0.83 g，99%)。MS (ES) *m/z*=536 (M+1)。

【0361】

製備117

3-[8-[6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]丙氧基-三級丁基-二甲基-矽烷

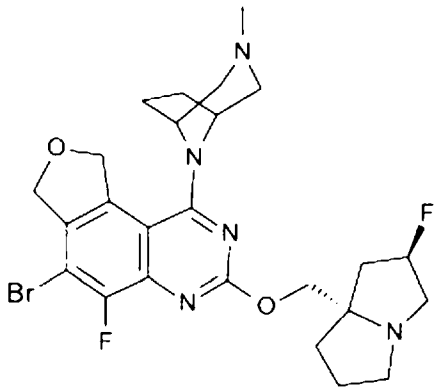
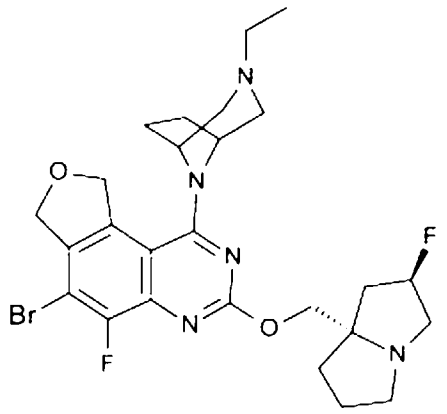


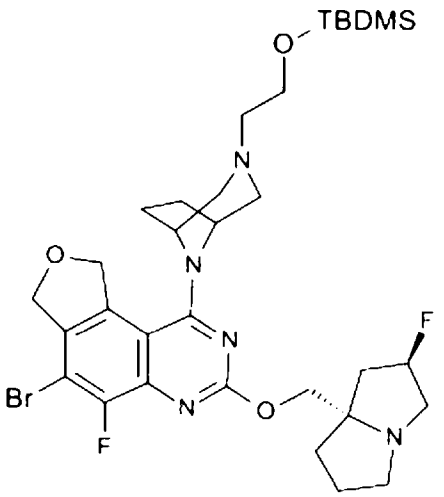
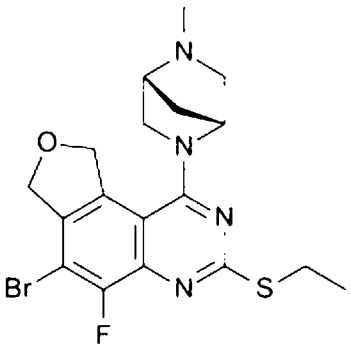
【0362】 6-溴-1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉(0.900 g，1.68 mmol)於DCM (17 mL)中之溶液用3-[(三級丁基二

甲基矽烷基)氧基]-1-丙醛(0.998 g，5.03 mmol)及$NaBH(OAc)_3$ (1.12 g，5.02 mmol)處理，且在室溫下攪拌2 h。反應混合物用$NaHCO_3$飽和水溶液處理且攪拌15 min。添加H_2O且分離各層。水層用DCM萃取2×。將有機層合併，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物在用0%至4% 7N NH_3/MeOH於DCM中溶離之矽石上純化，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(0.844 g，71%)。MS (ES) *m/z*=708 (M+1)。

【0363】 以下表6中之化合物以與對於製備117所描述類似之方式，使用適當醛製備。使用多種方法純化化合物，其對於熟習此項技術者而言應為顯而易見的。

表6：

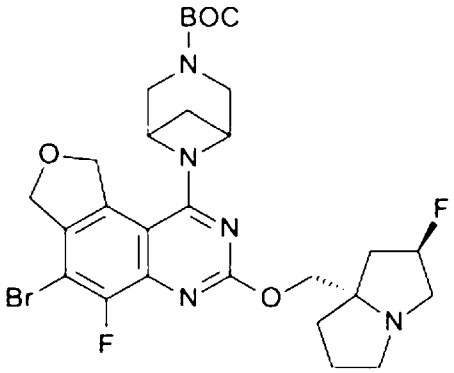
製備	化學名稱	結構	MS (ES) *m/z* (M+1)
118	6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咁-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉		550
119	6-溴-1-(3-乙基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咁-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉		564

120	2-[8-[6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]乙氧基-三級丁基-二甲基-矽烷		694
121	6-溴-3-乙硫基-5-氟-1-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉		439

【0364】

製備122

6-[6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯



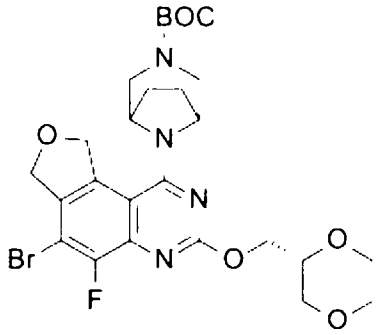
【0365】 6-(6-溴-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯以與製備115之方法類似的方式使用，得到呈淺黃色泡沫狀之標題化合物(0.8 g，84%)。MS

(ES) *m/z*=622 (M+1)。

【0366】

製備303

8-[6-溴-3-[[(2R)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

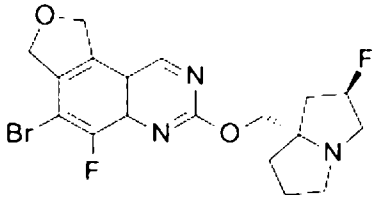


【0367】 [(2S)-1,4-二噁烷-2-基]甲醇以與製備115之方法類似的方式使用，得到呈白色固體狀之標題化合物(1.72 g，97%)。MS (ES) *m/z*=595,597 (M+1, Br)。

【0368】

製備304

6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸酯

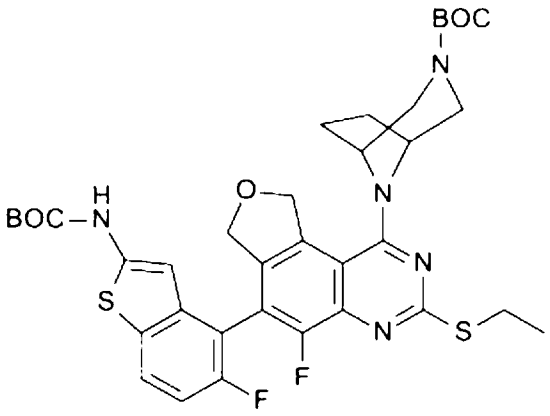


【0369】 6-溴-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉以與製備115之方法類似的方式使用，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(0.11 g，62%)。MS (ES) *m/z*=426,428 (M+1, Br)。

【0370】

製備123

8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

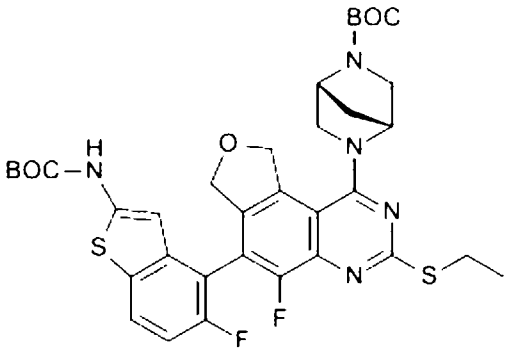
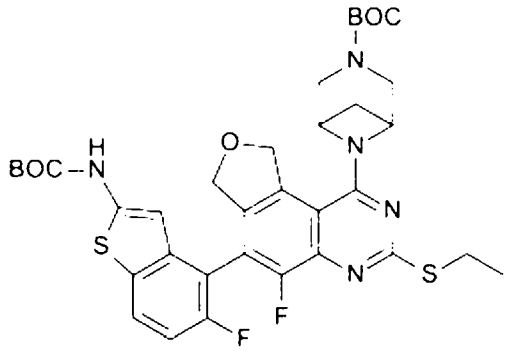
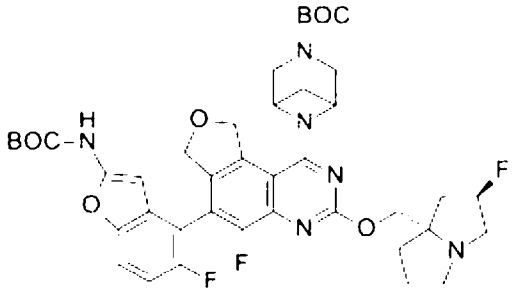


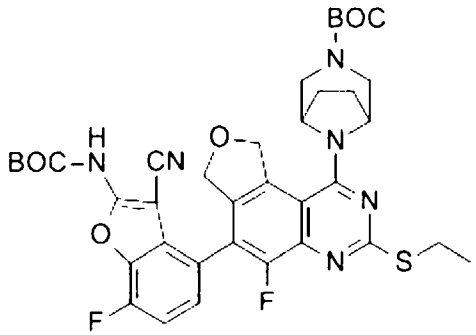
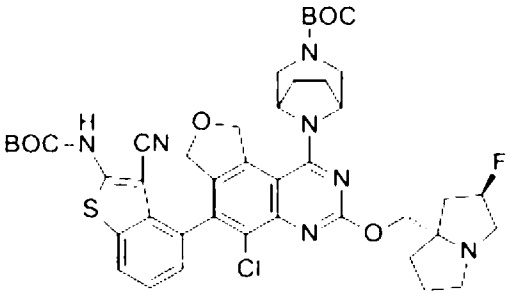
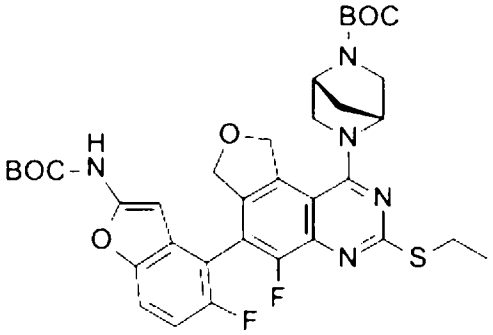
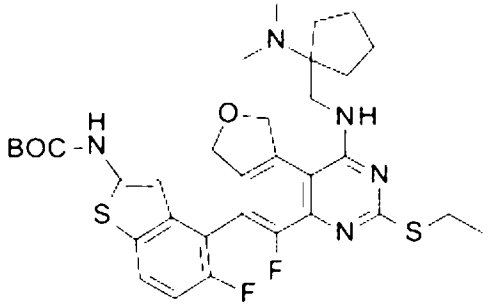
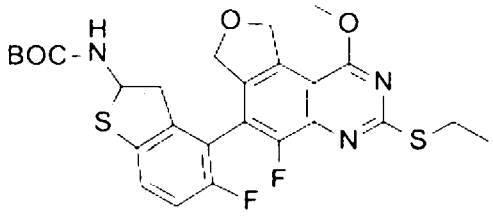
【0371】 向配備有熱電偶、冷凝器及N_2鼓泡管之250 mL 3頸RBF中裝入8-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(5.00 g，9.27 mmol)及N-[4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼環己烷-2-基)-5-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(5.53 g，13.9 mmol，1.5當量)於1,4-二噁烷(100 mL)及H_2O (31 mL)中之懸浮液。加熱設定成70℃且開始。在同時，開始N_2鼓泡。當內部溫度達到~45℃時，移除鼓泡管，且添加K_3PO_4 (2.95 g，13.9 mmol，1.5當量)及Pd-118 (0.620 g，0.932 mmol，0.10當量)。使反應溫度達到70℃且攪拌90 min。將反應物冷卻至室溫，接著混合物用EtOAc稀釋，用H_2O洗滌且分配。水相用EtOAc (100 mL)萃取，且經合併之有機物用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。添加MTBE (50 mL)，且混合物經音波處理20 min。濾出固體，得到產物作為批次1。濃縮濾液，且殘餘物在用EtOAc/己烷(0-30%)溶離之矽石上純化。將含產物之溶離份濃縮至茶色泡沫，將其溶解於DCM (20 mL)中，且用己烷(60 mL)逐滴處理同時快速攪拌1 h。濾出所得固體且用己烷(50 mL)沖洗，得到產物作為批次2。將兩個批次合併，得到呈白色固體狀之標題化合物(6.4 g，88%)。MS (ES)

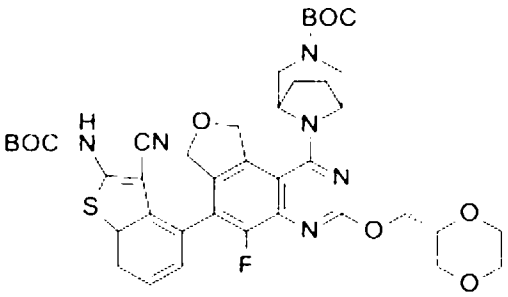
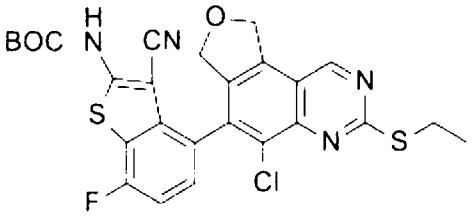
m/z=726 (M+1)。

【0372】以下表7中之化合物以如製備123中所描述類似的方式製備。使用多種方法純化化合物，其對於熟習此項技術者而言應為顯而易見的。

表7：

製備	化學名稱	結構	MS (ES) *m/z* (M+1)
124	(1R,4R)-5-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯		712
125	6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯		712
238	6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-5-氟-苯并呋喃-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯		793

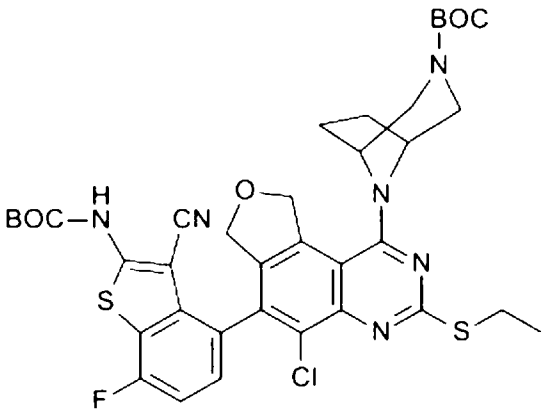
239	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并呋喃-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		735
240	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咪-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		846
241	(1R,4R)-5-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-5-氟-苯并呋喃-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯		696
242	N-[4-[1-[[1-(二甲基胺基)環戊基]甲基胺基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		656
243	N-[4-(3-乙硫基-5-氟-1-甲氧基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基)-5-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		546

305	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-苯并噻吩-4-基]-3-[[(2R)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		789
306	N-[4-(5-氯-3-乙硫基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		557

【0373】

製備126

8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-乙硫基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

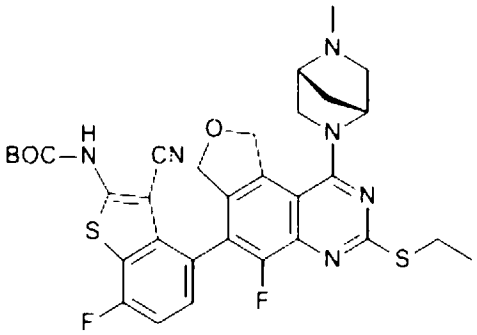
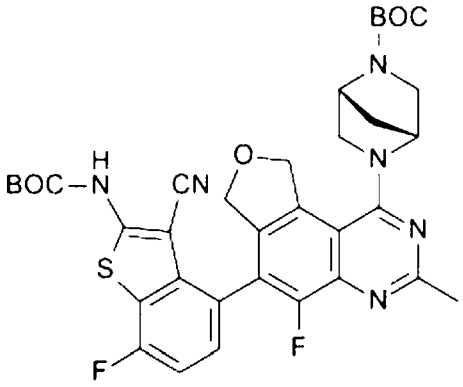


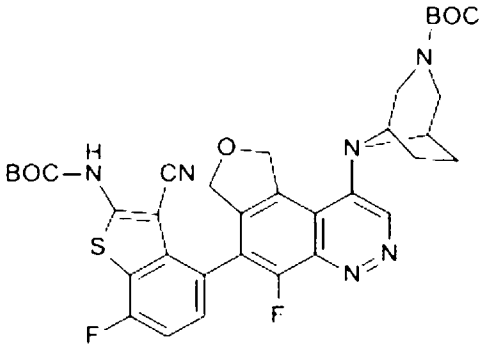
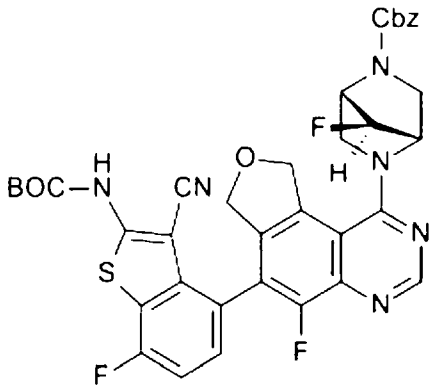
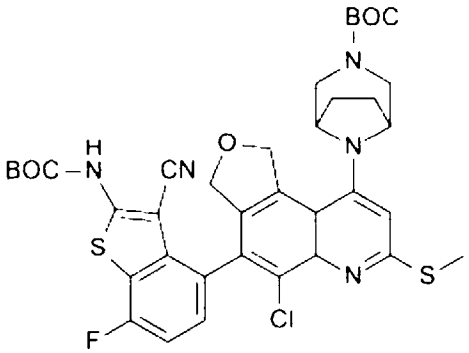
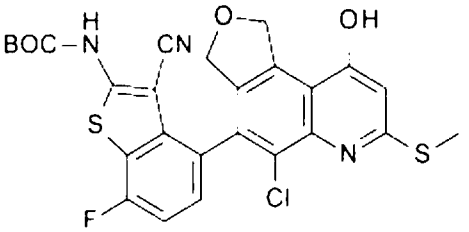
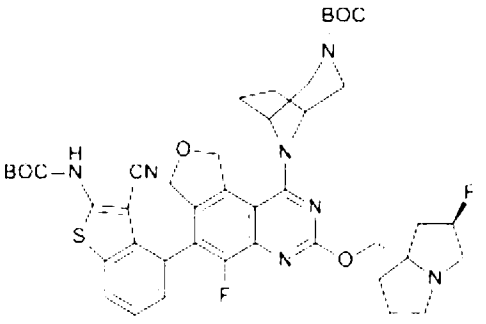
【0374】 向8-(6-溴-5-氯-3-乙硫基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(0.785 g，1.36 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中裝入N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼環己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(0.826 g，2.04 mmol，1.5當量)及Cs_2CO_3 (1.39 g，4.27 mmol，3.15當量)。攪拌混合物且鼓泡通入N_2持續10 min。添加Pd-117 (0.202 g，0.274 mmol，0.20當

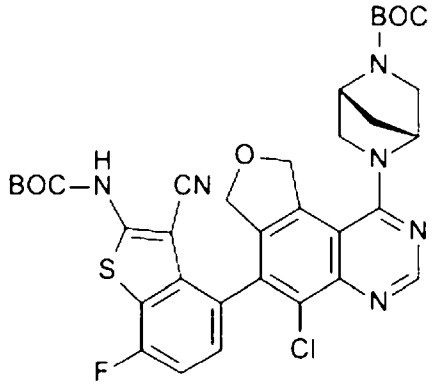
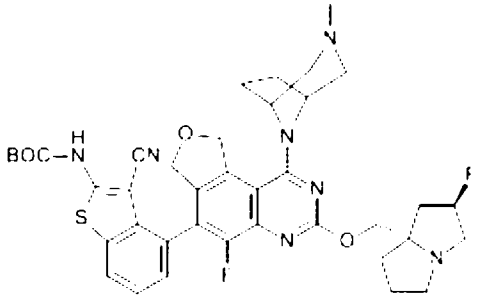
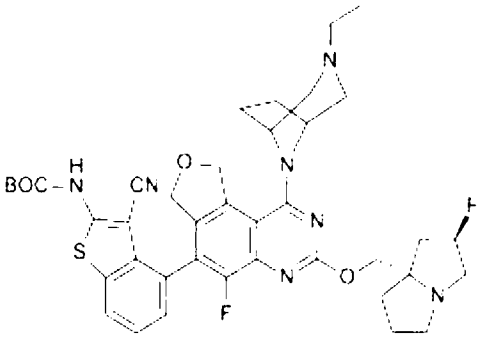
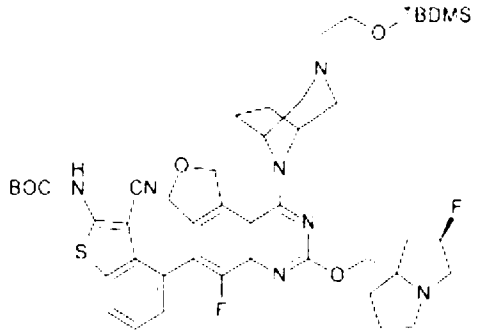
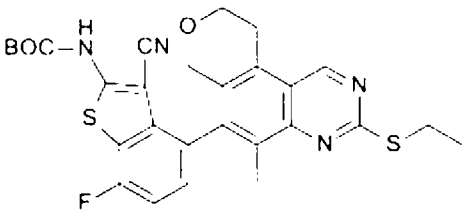
量)，且對混合物再鼓泡5 min，接著反應燒瓶裝配回流冷凝器且在70℃下加熱6 h。將反應物冷卻至室溫，用H_2O (1 mL)稀釋且攪拌5 min。混合物經由用EtOAc溶離之3.0 g ISOLUTE®料筒(Biotage, LLC；Charlotte, NC)過濾，直至流出物變得透明且無色。將濾液濃縮且在用20% EtOAc/Hex溶離之矽石上純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.743 g，70%)。MS (ES) *m/z*=767 (M+1)。

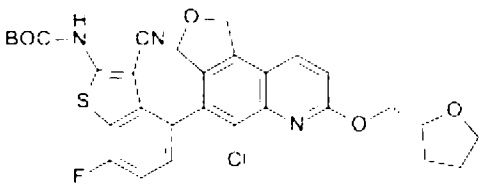
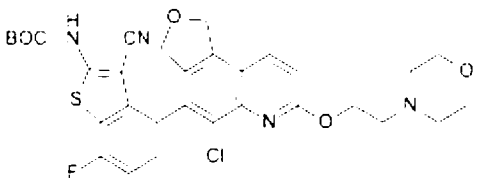
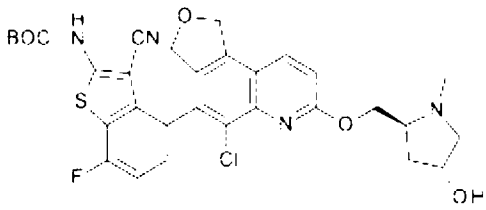
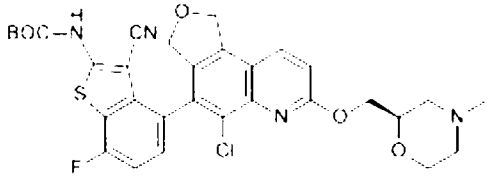
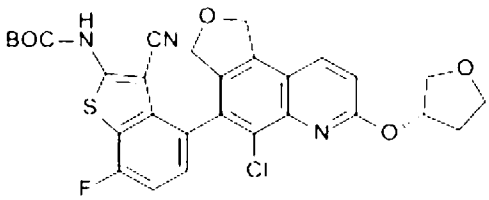
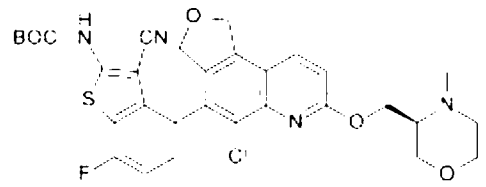
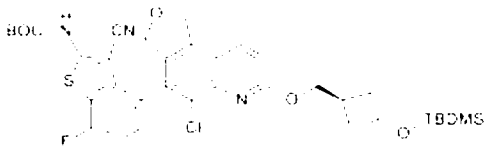
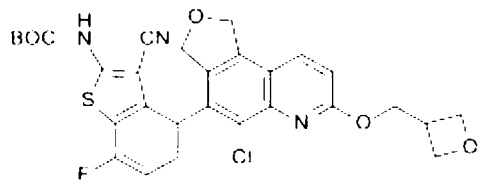
【0375】 以下表8中之化合物以如對於製備126所描述類似的方式製備。使用多種方法純化化合物，其對於熟習此項技術者而言應為顯而易見的。

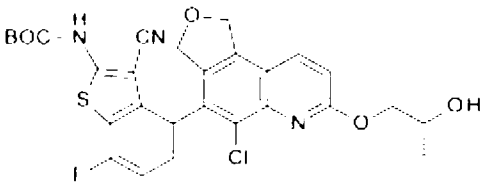
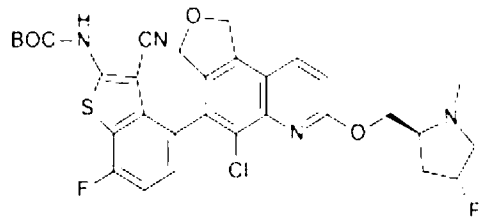
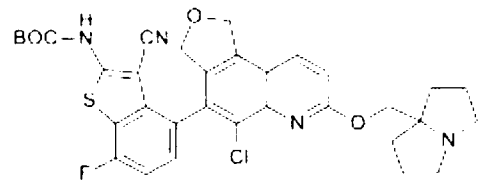
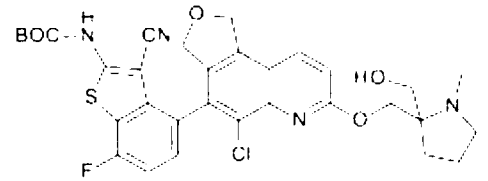
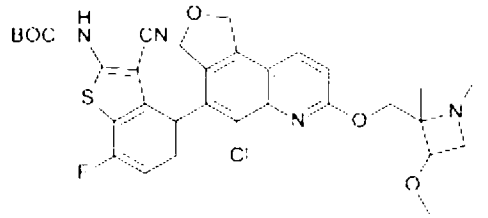
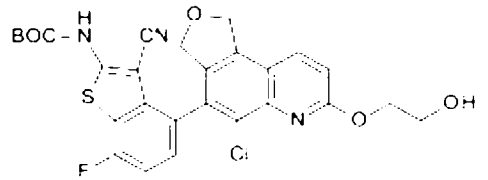
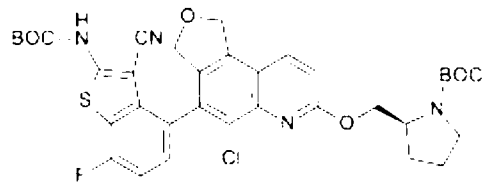
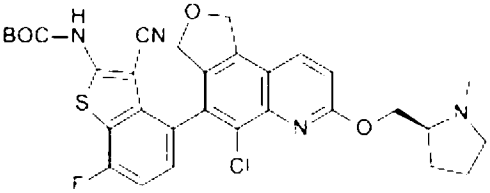
表8：

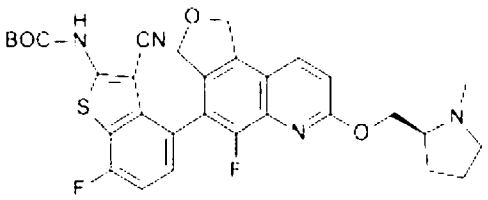
製備	化學名稱	結構	MS (ES) *m/z* (M+1)
127	N-[3-氰基-4-[3-乙硫基-5-氟-1-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		651
128	(1R,4R)-5-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-甲基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯		691

129	8-[4-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]啶啉-9-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		691
130	(1S,4S,7R)-5-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-7-氟-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸苯甲酯		729
131	8-[4-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-7-甲基氫硫基-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-9-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		752
132	N-[4-(5-氯-9-羥基-7-甲基氫硫基-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		558
133	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		830

134	(1R,4R)-5-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯		693
135	N-[3-氰基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		744
136	N-[3-氰基-4-[1-(3-乙基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		758
137	N-[4-[1-[3-[2-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基乙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-3-氰基-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		888
138	N-[3-氰基-4-(3-乙硫基-5-甲基-9,10-二氫-7H-哌喃并[4,3-f]喹唑啉-6-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		551

139	N-[4-[5-氯-7-[[(2R)-四氫呋喃-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		596
140	N-[4-[5-氯-7-(2-(N-味啉基)乙氧基)-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		625
141	N-[4-[5-氯-7-[[(2S,4R)-4-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		625
142	N-[4-[5-氯-7-[[(2R)-4-甲基味啉-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		625
143	N-[4-[5-氯-7-[(3S)-四氫呋喃-3-基]氧基-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		582
144	N-[4-[5-氯-7-[[(3S)-4-甲基味啉-3-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		625
145	N-[4-[7-[[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丁基]甲氧基]-5-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		710
146	N-[4-[5-氯-7-(氧雜環丁-3-基甲氧基)-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		582

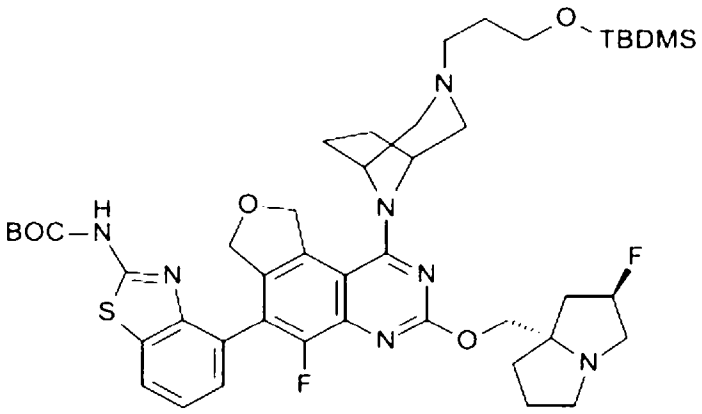
147	N-[4-[5-氯-7-[(2R)-2-羥基丙氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		570
148	N-[4-[5-氯-7-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		627
149	N-[4-[5-氯-7-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基甲氧基)-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		635
150	N-[4-[5-氯-7-[[2-(羥基甲基)-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		639
151	N-[4-[5-氯-7-[(3-甲氧基-1,2-二甲基-吖咀-2-基)甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		639
152	N-[4-[5-氯-7-(2-羥基乙氧基)-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		556
153	(2S)-2-[[4-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-7-基]氧基甲基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯		695
154	N-[4-[5-氯-7-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		609

155	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-7-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯，異構物1		593

【0376】

製備156

N-[4-[1-[3-[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-1,3-苯并噻唑-2-基]胺基甲酸三級丁酯



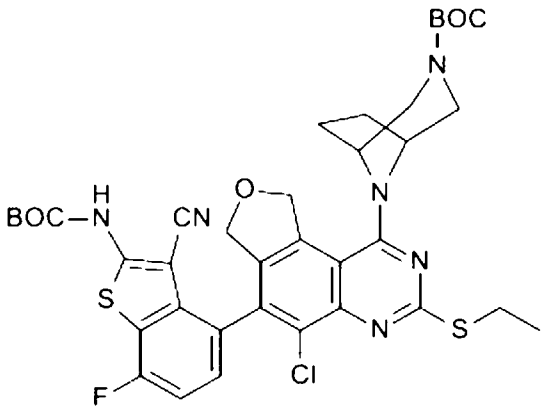
【0377】 在添加$Pd(PPh_3)_4$ (0.036 g，0.310 mmol)之前，向3-[8-[6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]丙氧基-三級丁基-二甲基-矽烷(0.110 g，0.155 mmol)、[2-(三級丁氧羰基胺基)-1,3-苯并噻唑-4-基]硼酸(US 10,968,214 B2；製備17) (0.064 g，0.217 mmol)及K_2CO_3 (0.064 g，0.466 mmol)於1,4-二噁烷(1.5 mL)及H_2O (0.5 mL)中之混合物中鼓泡通入N_2 5 min。在100℃下加熱所得混合物1.5 h，接著冷卻至室溫，且分配於DCM與H_2O之間。分離各層，且水層用DCM萃取2×。將有機層合併，穿過疏水性玻璃料(ISOLUTE®相分離器料筒)，且真空濃

縮。殘餘物在矽石(梯度0至4% 7N NH_3/MeOH於DCM中)上純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(0.098 g，55%)。MS (ES) *m/z*=878 (M+1)。

【0378】

製備157

8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-乙硫基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯，異構物2

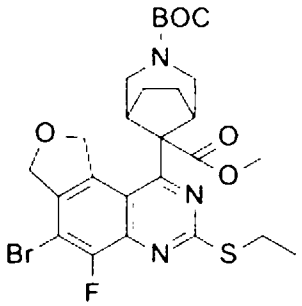


【0379】 8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-乙硫基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(5.30 g，6.94 mmol)藉由SFC (Chiralpak® IC，21x250 mm，35% MeOH (具有0.5% DMEA)，65% CO_2，80 mL/min)純化。收集第二溶離異構物(t_{R2}=10.77 min)，濃縮且凍乾，得到具有96% ee之呈白色固體狀之標題化合物(1.37 g，42%)。MS (ES) *m/z*=767 (M+1)。

【0380】

製備323

8-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸O3-三級丁酯O8-甲酯



【0381】在氮氣下，將6-溴-1-氯-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉(0.10 g，0.28 mmol)、3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸O3-三級丁酯O8-甲酯(0.22 g，0.82 mmol)及雙(三-三級丁基膦)鈀(0)(0.022 g，0.042 mmol)合併。添加甲苯(4 mL)，且向混合物中鼓泡通入氮氣3 min且冷卻至0℃。歷經1.5 min逐滴添加LiHMDS (0.8 mL，0.8 mmol，1M於THF中)，且將反應混合物升溫至室溫。在3 h之後，將反應物倒入鹽水中且用乙酸乙酯(2×)萃取。經合併之有機物經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。

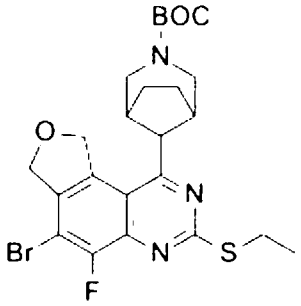
【0382】在氮氣下，將6-溴-1-氯-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉(0.30 g，0.83 mmol)、3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸O3-三級丁酯O8-甲酯(0.67 g，2.5 mmol)及雙(三-三級丁基膦)鈀(0)(0.065 g，0.12 mmol)合併。添加甲苯(11 mL)，且向混合物中鼓泡通入氮氣3 min且冷卻至0℃。歷經3 min逐滴添加LiHMDS (2.4 mL，2.4 mmol，1M於THF中)，且將反應混合物升溫至室溫。在3 h之後，將反應物倒入鹽水中且用乙酸乙酯(2×)萃取。經合併之有機物經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。

【0383】將兩個殘餘物合併，且藉由用0至30%乙酸乙酯於己烷中溶離之矽膠管柱層析來純化，得到產物(0.55 g，83%)。MS (ES) *m/z*=596,598 (M+1,Br)。

【0384】

製備324

8-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

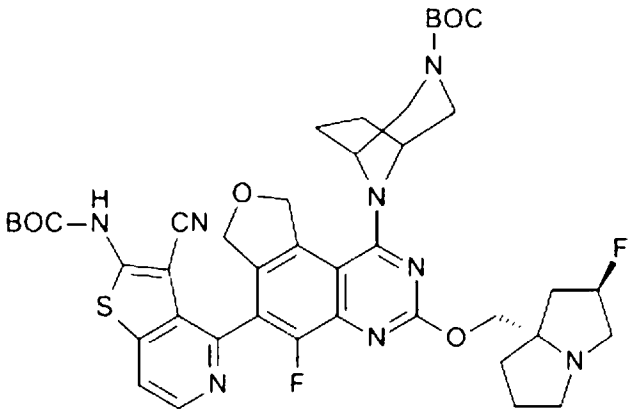


【0385】 在微波照射下在150℃下攪拌8-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸O3-三級丁酯O8-甲酯(0.99 g，1.7 mmol)及LiCl (1.1 g，25 mmol)於DMSO (9 mL)中之混合物10 min。反應物用水稀釋且用乙酸乙酯(2×)萃取。經合併之有機物用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由用0至30%乙酸乙酯於己烷中溶離之矽膠管柱層析來純化，得到作為較快溶離異構物之產物(0.11 g，12%)。MS (ES) *m/z*=538,540 (M+1,Br)。

【0386】

製備158

8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咿-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯



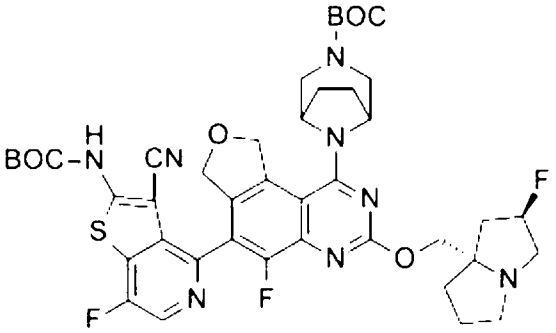
【0387】 向8-[6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(0.500 g，0.786 mmol)、KOAc (0.231 g，2.35 mmol)及雙(新戊基二醇基)二硼(0.266 g，1.18 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL)中之混合物中鼓泡通入N_2 10 min。添加Pd-117 (0.057 g，0.078 mmol)，且在95℃下加熱所得混合物2 h。將反應混合物冷卻至室溫。添加H_2O (2.6 mL)，且向混合物中鼓泡通入N_2 10 min。添加N-(4-氯-3-氰基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯(0.245 g，0.791 mmol)、XPhos Pd G4 (0.071 g，0.078 mmol)及K_3PO_4 (0.250 g，1.18 mmol)，且在85℃下加熱所得混合物1 h。將反應混合物冷卻至室溫且分配於DCM與H_2O之間。分離各層，且水層用DCM萃取2×。將有機層合併，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物在矽石(梯度0至6% 7N NH_3/MeOH於DCM中)上純化，得到呈微黃茶色固體狀之標題化合物(0.404 g，62%)。MS (ES) *m/z*=831 (M+1)。

【0388】

製備244

8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-

f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

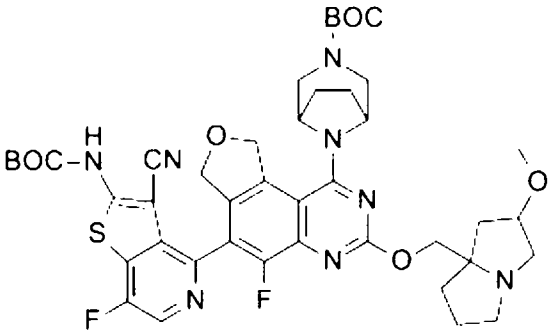


【0389】 N-(4-氯-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯以與製備158之方法類似的方式使用，得到標題化合物(0.667 g，46%)。MS (ES) *m/z*=849 (M+1)。

【0390】

製備245

8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[(2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基)甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

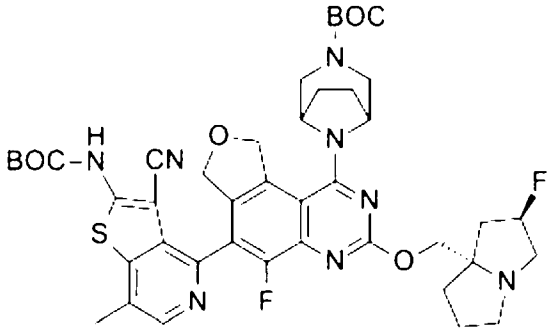


【0391】 8-[6-溴-5-氟-3-[(2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基)甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯及N-(4-氯-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯以與製備158之方法類似的方式使用，得到標題化合物(0.43 g，42%)。MS (ES) *m/z*=861 (M+1)。

【0392】

製備246

8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

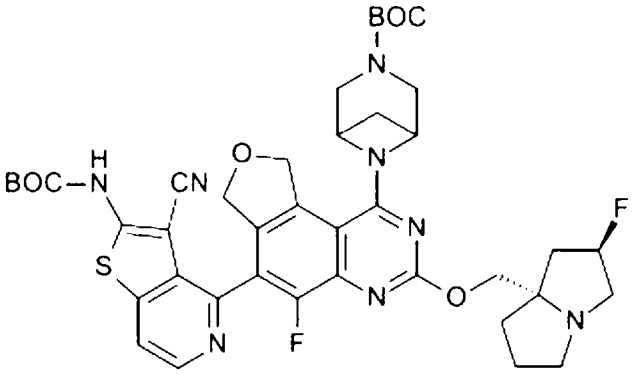


【0393】 N-(4-氯-3-氰基-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯以與製備158之方法類似的方式使用，得到標題化合物(0.10 g，24%)。MS (ES) *m/z*=845 (M+1)。

【0394】

製備159

6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯



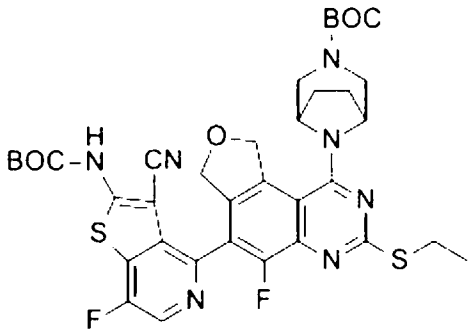
【0395】 6-[6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-

3-甲酸三級丁酯以與製備158之方法類似的方式使用，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(0.101 g，42.5%)。MS (ES) *m/z*=617 (M+1)。

【0396】

製備307

8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

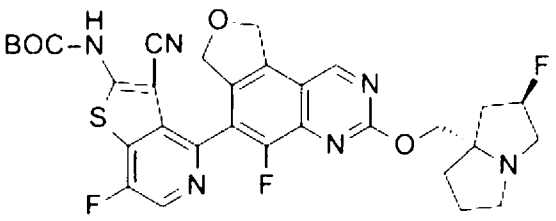


【0397】 8-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯及N-(4-氯-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯以與製備158之方法類似的方式使用，得到呈白色固體狀之標題化合物(2.15 g，61%)。MS (ES) *m/z*=752 (M+1)。

【0398】

製備308

N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯

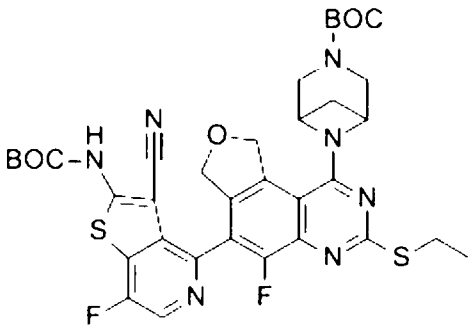


【0399】 6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉及N-(4-氯-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯以與製備158之方法類似的方式使用，得到標題化合物(0.080 g，35%)。MS (ES) *m/z*=639 (M+1)。

【0400】

製備325

6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯



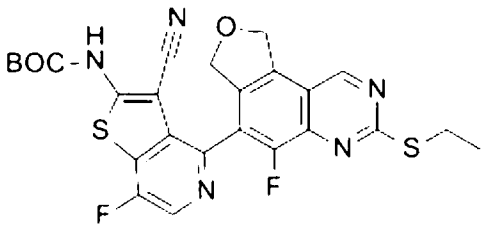
【0401】 6-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯及N-(4-氯-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯以與製備158之方法類似的方式使用，得到標題化合物。MS (ES) *m/z*=738 (M+1)。

【0402】

製備326

N-[3-氰基-4-(3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基)-7-氟-噻

吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯

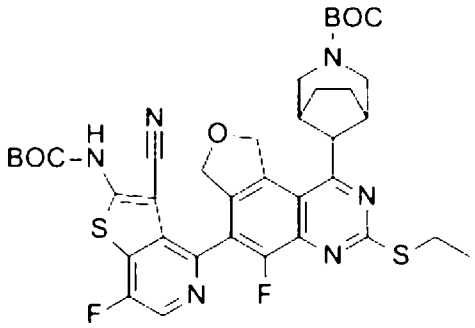


【0403】 6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉及N-(4-氯-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯以與製備158之方法類似的方式使用，得到呈棕色固體狀之標題化合物(43.0 g，72%)。MS (ES) *m/z*=542 (M+1)。

【0404】

製備327

8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

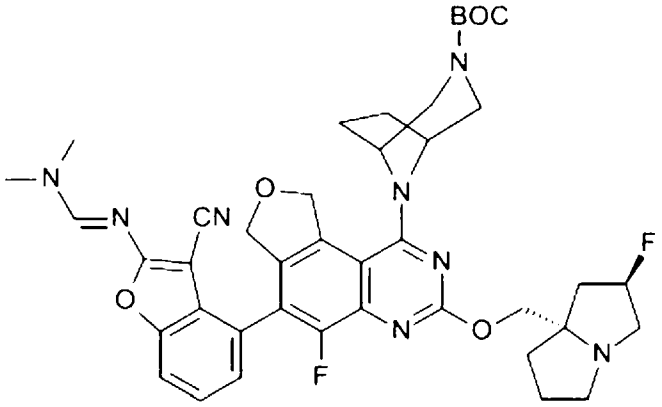


【0405】 8-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯及N-(4-氯-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯以與製備158之方法類似的方式使用，得到標題化合物(0.050 g，9%)。MS (ES) *m/z*=751 (M+1)。

【0406】

製備160

8-[6-[3-氰基-2-[二甲基胺基亞甲基胺基]苯并呋喃-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咁-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

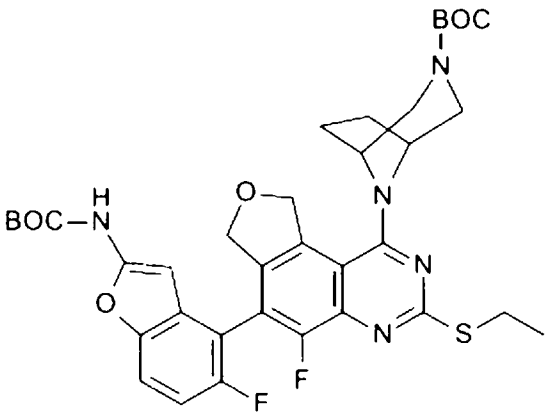


【0407】向RBF中添加8-[6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咁-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(1.10 g，1.73 mmol)、N'-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼環己烷-2-基)苯并呋喃-2-基]-N,N-二甲基-甲脒(0.67 g，2.07 mmol，1.2當量)、K_3PO_4 (0.550 g，2.59 mmol，1.5當量)、Pd-118 (0.11 g，0.173 mmol，0.10當量)、1,4-二噁烷(8.6 mL)及H_2O (1.7 mL)。向混合物中鼓泡通入N_2，接著在90℃下加熱3 h。將反應物冷卻，用EtOAc稀釋，且用$NaHCO_3$飽和水溶液及鹽水洗滌，接著經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。殘餘物在矽石(0-10% MeOH/DCM)上純化，得到標題化合物(0.78 g，58.7%)。MS (ES) *m/z*=769 (M+1)。

【0408】

製備161

8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-5-氟-苯并呋喃-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

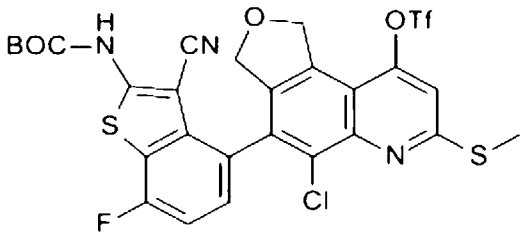


【0409】 8-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯及N-[4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼環己烷-2-基)-5-氟-苯并呋喃-2-基]胺基甲酸三級丁酯以與製備160之方法類似的方式使用，得到標題化合物(0.375 g，95.0%)。MS (ES) *m/z*=710 (M+1)。

【0410】

製備162

三氟甲烷磺酸[4-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-7-甲基氫硫基-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-9-基酯]



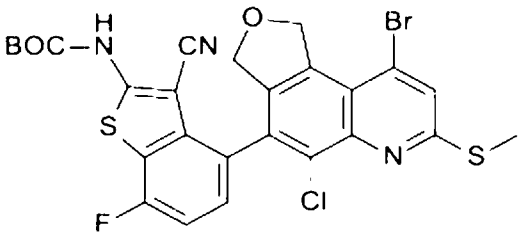
【0411】 在0℃下在N_2下向N-[4-(5-氯-9-羥基-7-甲基氫硫基-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(7.5 g，13.44 mmol，1當量)及2,6-二甲基吡啶(3.31 g，30.91 mmol，2.3當量)於DCM (100 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加DMAP (0.25 g，2.01 mmol，0.15當量)及Tf_2O (7.58 g，26.88 mmol，2當量)。在0℃下攪拌所得混合物2 h。減壓濃縮混合物，且殘餘物在用PE:EtOAc (3:1至1:1)

溶離之矽石上純化，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(8.0 g，86%)。MS (ES) *m/z*=690 (M+1)。

【0412】

製備163

N-[4-(9-溴-5-氯-7-甲基氫硫基-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯



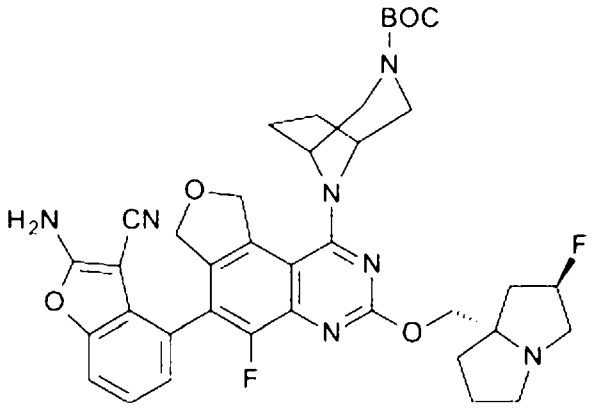
【0413】向三氟甲烷磺酸[4-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-7-甲基氫硫基-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-9-基酯] (8.0 g，11.5 mmol，1當量)於ACN (100 mL)中之攪拌溶液中添加LiBr (20.13 g，231.8 mmol，20當量)。在85℃下攪拌所得混合物18 h。減壓濃縮混合物，接著倒入H_2O (200 mL)中。過濾之後，濾餅在40℃下真空乾燥，得到粗物質，其接著懸浮於1,4-二噁烷(70 mL)中且裝入二碳酸二-三級丁酯(3.77 g，17.28 mmol，1.5當量)及DMAP (0.31 g，2.53 mmol，0.22當量)。在室溫下攪拌所得混合物2 h，接著減壓濃縮。殘餘物在用DCM/EtOAc (15:1至10:1)溶離之矽石上純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(6.0 g，84%)。MS (ES) *m/z*=620 (M-1)。

【0414】

製備164

8-[6-(2-胺基-3-氰基-苯并呋喃-4-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙

環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

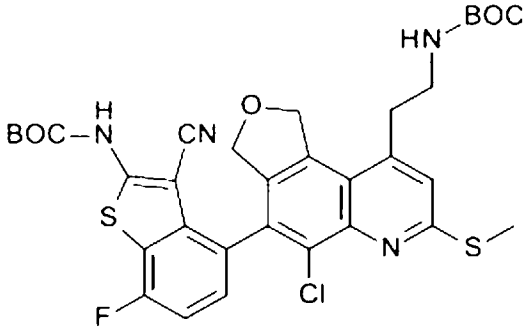


【0415】 向RBF中添加8-[6-[3-氰基-2-[二甲基胺基亞甲基胺基]苯并呋喃-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(780 mg，1.02 mmol)、MeOH (20 mL)及1M NaOH (2.5 mL，2.5 mmol，2.5當量)。將混合物加熱至60℃且攪拌5 h。將反應物冷卻至0℃，且添加5N HCl以調整至pH 4。將反應混合物置於20g SCX管柱上，用3管柱體積之MeOH洗滌，接著用3管柱體積之2N NH_3於MeOH中溶離。將鹼性溶離份濃縮，得到呈油狀之標題化合物(588 mg，81.2%)。MS (ES) *m/z*=715(M+1)。

【0416】

製備165

N-[2-[4-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-7-甲基氫硫基-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-9-基]乙基]胺基甲酸三級丁酯

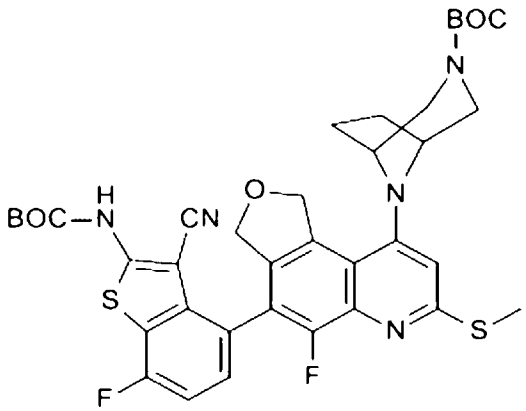


【0417】 向N-[4-(9-溴-5-氯-7-甲基氫硫基-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(0.500 g，0.805 mmol)、N-[2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(0.466 g，1.65 mmol)及Cs_2CO_3 (0.787 g，2.42 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL)及水(0.8 mL)中之混合物中鼓泡通入N_2 15 min。添加Pd(ddpf)Cl_2 (0.059 g，0.081 mmol)，且在70℃下加熱所得混合物~18 h。將反應混合物冷卻至室溫且分配於DCM與H_2O之間。分離各層，且水層用DCM萃取2×且用$CHCl_3$:IPA (4:1)萃取2×。將有機層合併，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物在用EtOAc/Hex (10-70%)溶離之矽石上純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.367 g，67%)。MS (ES) *m/z*=685 (M+1)。

【0418】

製備166

8-[4-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7-甲基氫硫基-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-9-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯



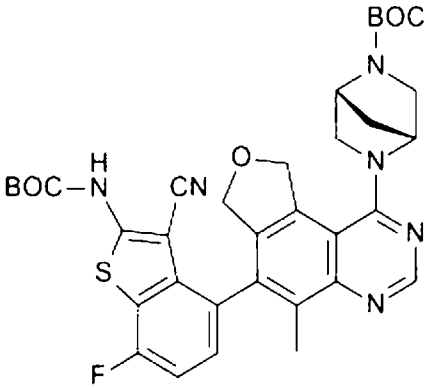
【0419】 3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(0.416 g，1.90 mmol，2.5當量)、N-[4-(9-溴-5-氟-7-甲基氫硫基-1,3-二氫呋喃并

[3,4-f]喹啉-4-基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(0.446 g，0.70 mmol)及Cs_2CO_3 (0.481 g，1.47 mmol，2當量)於DMF (25 mL)中之懸浮液用N_2吹掃~5 min。添加$Pd_2(dba)_3$ (0.085 g，0.15 mmol，0.2當量)及BrettPhos (0.165 g，0.292 mmol，0.4當量)，且將燒瓶密封並加熱至100℃持續6 h。將反應混合物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋且用鹽水洗滌。水層用EtOAc萃取，且經合併之有機物經Na_2SO_4乾燥且濃縮。殘餘物在用EtOAc/Hex (0%至60%)溶離之矽石上純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(0.221 g，39%)。MS (ES) *m/z*=737 (M+1)。

【0420】

製備167

(1R,4R)-5-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-甲基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯



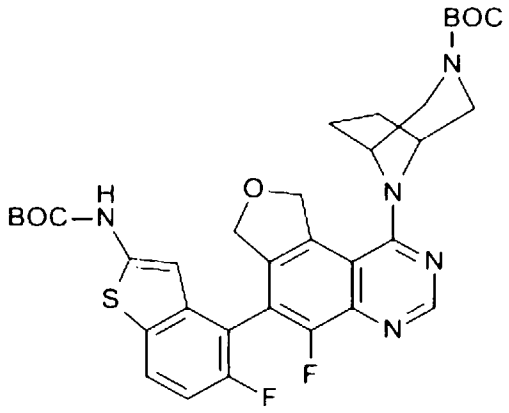
【0421】 在室溫下向(1R,4R)-5-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯(470 mg，0.68 mmol)、K_2CO_3 (281 mg，2.03 mmol)及甲基硼酸(406 mg，6.78 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之攪拌混合物中逐份添加RuPhos (94.9 mg，0.20 mmol)及XPhos

Palladacycle Gen.4 (117 mg，0.14 mmol)。在100℃下在N_2下攪拌所得混合物2 h。使混合物冷卻至室溫，用H_2O (100 mL)稀釋且用EtOAc (3×100 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(3×100 mL)洗滌且經無水Na2SO4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由用PE/EtOAc (1:1至1:2)溶離之矽膠管柱層析來純化，得到呈紅色固體狀之標題化合物(350 mg，69.0%)。MS (ES) *m/z*=673 (M+1)。

【0422】

製備168

8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

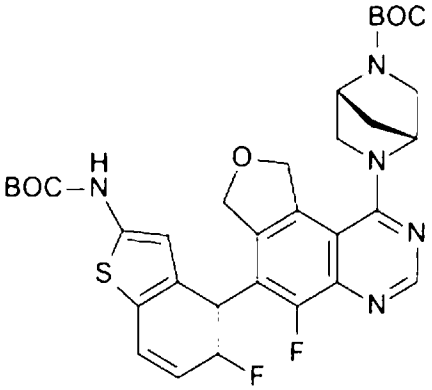
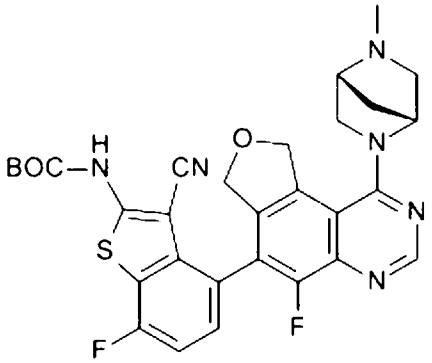
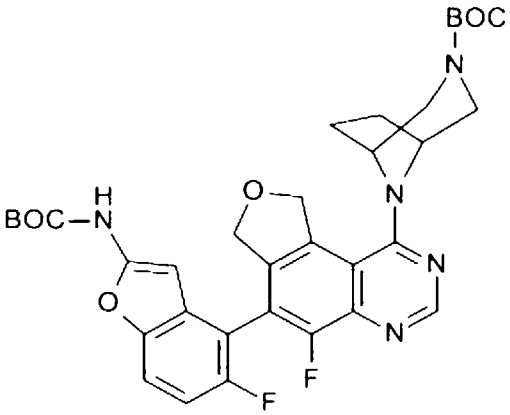


【0423】 向8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(28.6 g，37.4 mmol)於THF (375 mL)中之溶液中裝入TES (24 mL，150 mmol，4.00當量)及$PdCl_2$ (0.688 g，3.69 mmol，0.10當量)，且在室溫下攪拌4 h。逐滴添加H_2O (100 mL)，且在室溫攪拌混合物15 min。混合物經由矽藻土過濾，用EtOAc (100 mL)沖洗。將濾液分配，且有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物在用EtOAc/己烷(10-60%)溶離矽石上純化，得到呈白色泡沫狀之標題化合

物(22.35 g，90%)。MS (ES) *m/z*=666 (M+1)。

【0424】 以下表9中之化合物以與製備168類似的方式製備。使用多種方法純化化合物，其對於熟習此項技術者而言應為顯而易見的。

表9：

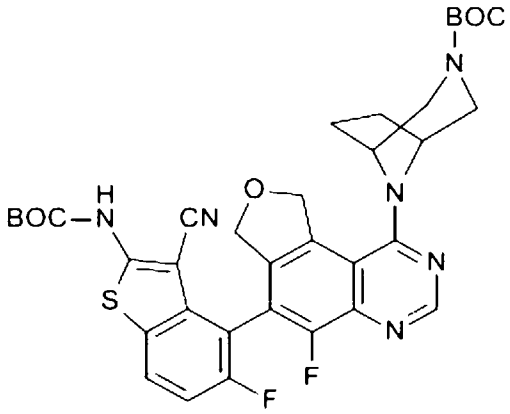
製備	化學名稱	結構	MS (ES) *m/z* (M+1)
169	(1R,4R)-5-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯		652
170	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-1-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		591
171	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-5-氟-苯并呋喃-4-基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		650

【0425】

製備172

8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7,9-二氫

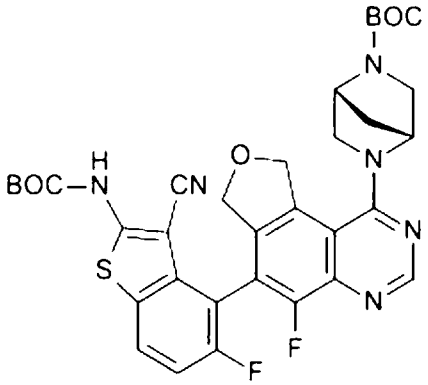
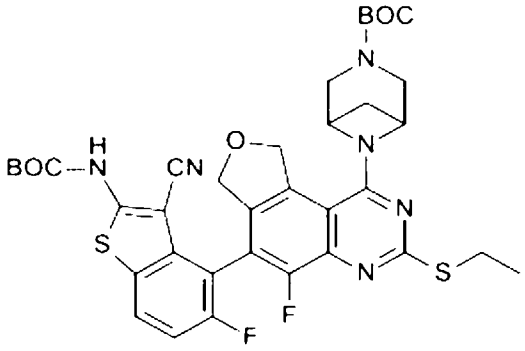
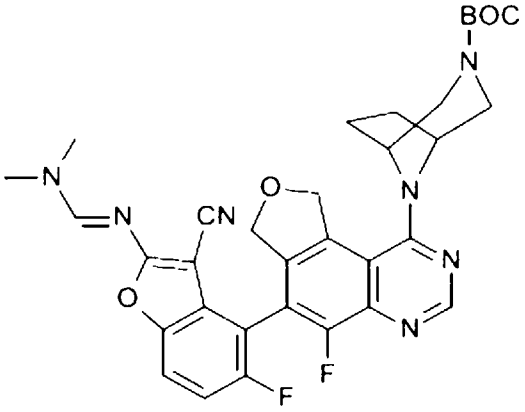
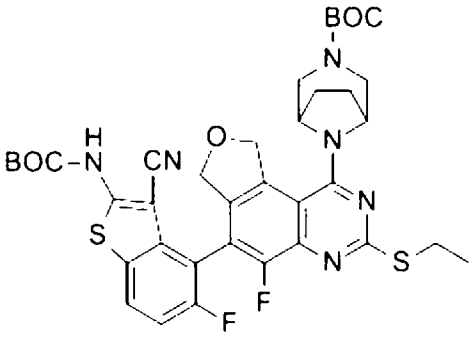
呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

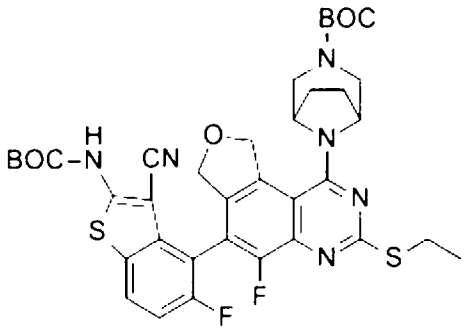
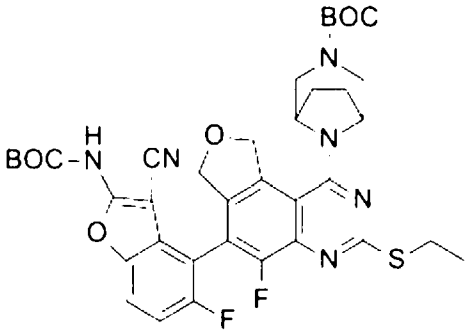
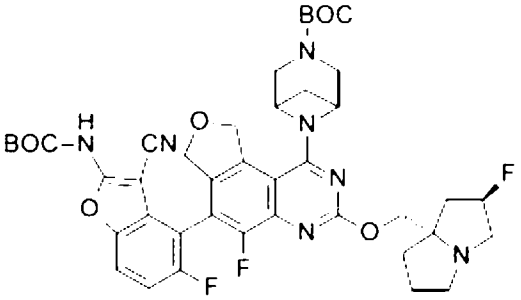
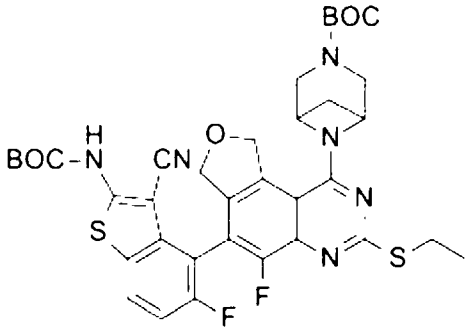
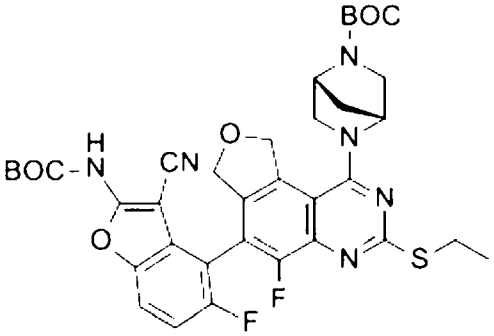


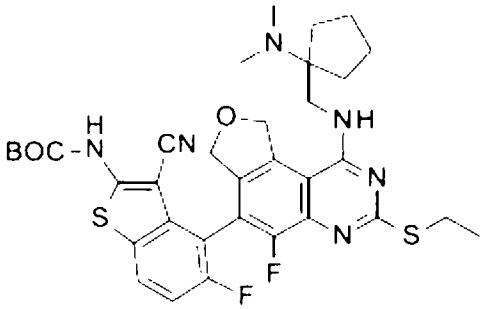
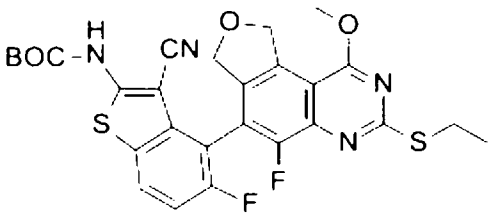
【0426】 在配備有熱電偶、N_2入口及滴液漏斗之250 mL 3頸RBF中，將8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(0.640 g，0.961 mmol)溶解於THF (10 mL)中。將燒瓶置於-45℃浴(ACN/乾冰)中且用N_2沖洗。一旦內部溫度達到-45℃，則以保持內部溫度低於-30℃之此類速率逐滴添加異氰酸氯磺醯酯(0.42 mL，4.8 mmol，5.0當量)。在90 min之後，將冷反應混合物倒入DMF (15 mL)中且在室溫下攪拌1 h。混合物用EtOAc稀釋，接著用0.2M LiCl (3×300 mL)及鹽水洗滌。有機物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物在用EtOAc/己烷(10%至100%)溶離之矽石上純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.553 g，83%)。MS (ES) *m/z*=691 (M+1)。

【0427】 以下表10中之化合物以與對於製備172所描述類似之方式製備。使用多種方法純化化合物，其對於熟習此項技術者而言應為顯而易見的。

表10：

製備	化學名稱	結構	MS (ES) *m/z* (M+1)
173	(1R,4R)-5-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯		677
174	6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯		737
175	8-[6-[3-氰基-2-[二甲基胺基亞甲基胺基]-5-氟-苯并呋喃-4-基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		630
247	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		751

248[1]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯，異構物2		751
249	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		735
250	6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯		818
251[2]	6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯，異構物2		737
252	(1R,4R)-5-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯		721

253	N-[3-氰基-4-[1-[[1-(二甲基胺基)環戊基]甲基胺基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		681
254	N-[3-氰基-4-(3-乙硫基-5-氟-1-甲氧基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基)-5-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		571

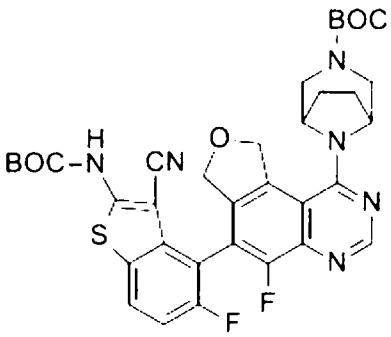
[1]Chiralpak® AD-H，50 x 250 mm，30% EtOH:70% CO_2，180 mL/min

[2]Chiralpak® AD-H，30 x 250 mm，35% IPA(0.2% DEA):65% CO_2，50 mL/min

【0428】

製備255

8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯，異構物2



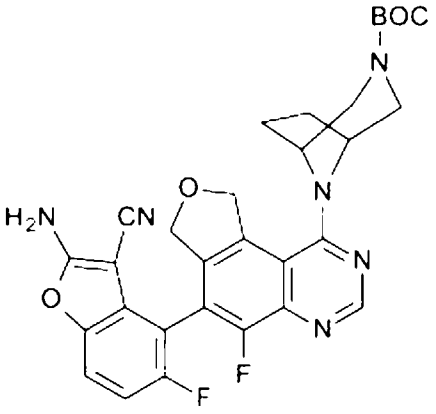
【0429】 8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯以與製備168之方法類似的方式使用，隨後對掌性純

化 (Chiralpak® AD-H，30 x 250 mm，30% IPA:70% CO_2，100 mL/min)，得到標題化合物(1.02 g，35%)。MS (ES) *m/z*=691 (M+1)。

【0430】

製備176

8-[6-(2-胺基-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基)-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

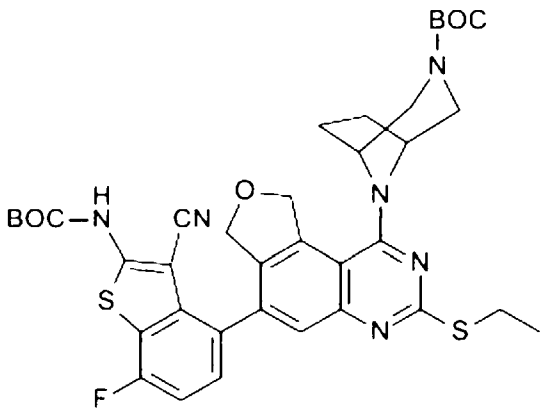


【0431】 向RBF中添加8-[6-[3-氰基-2-[二甲基胺基亞甲基胺基]-5-氟-苯并呋喃-4-基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(0.225 g，0.357 mmol)、MeOH (2 mL)及1M NaOH (0.9 mL，0.893 mmol，2.5當量)，且在60℃下加熱90 min。將反應物冷卻至0℃，且添加5N HCl以調整至pH 4。混合物用鹽水洗滌，用EtOAc (3×)萃取，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物(0.188 g，92%)。MS (ES) *m/z*=576 (M+1)。

【0432】

製備177

8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙硫基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

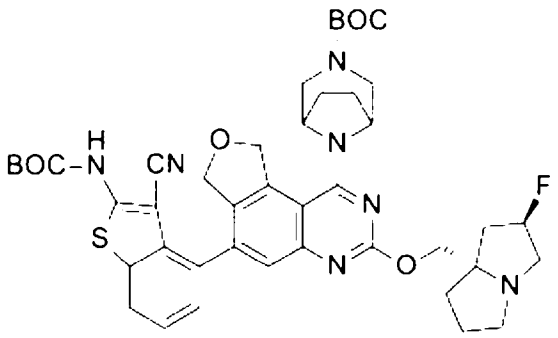


【0433】向8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-乙硫基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(0.390 g，0.498 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)及IPA (1 mL)中之溶液中裝入Cs_2CO_3 (0.489 g，1.50 mmol，3.0eq)及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈀(II) (0.041 g，0.051 mmol，0.10當量)，且在100℃下加熱~18 h。將反應物冷卻至室溫。混合物用EtOAc稀釋，且用NH_4Cl飽和水溶液及鹽水洗滌。有機物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由用EtOAc/Hex (10-50%)溶離之矽膠層析來純化，得到呈75%純灰白色固體狀之標題化合物(0.289 g，60%)，其未經進一步純化即用於後續步驟中。MS (ES) *m/z*=733 (M+1)。

【0434】

製備256

8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-苯并噻吩-4-基]-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

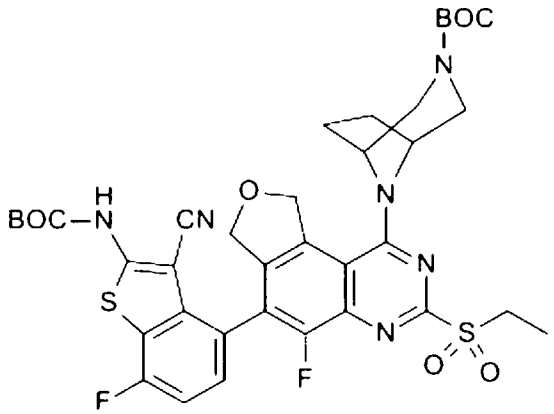


【0435】 8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯以與製備177之方法類似的方式使用，得到標題化合物(0.57 g，83%)。MS (ES) *m/z*=812 (M+1)。

【0436】

製備178

8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

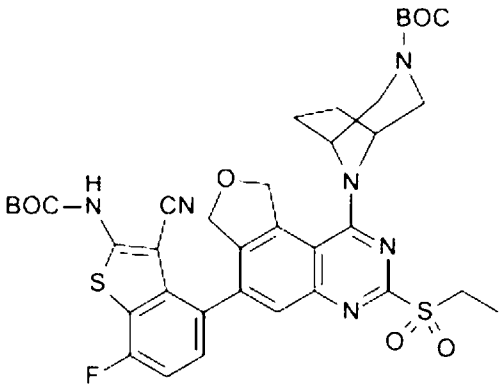
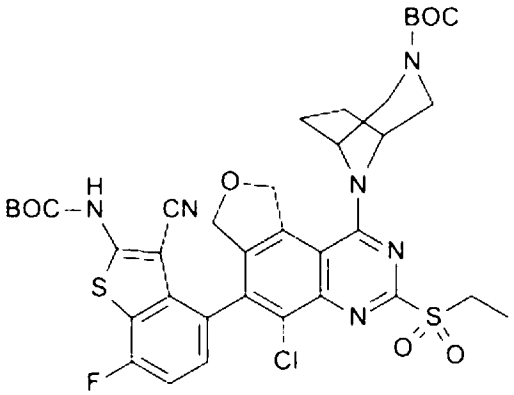


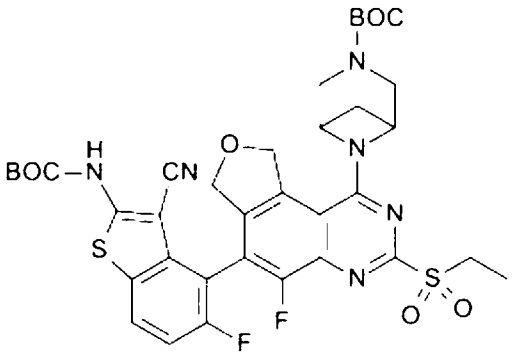
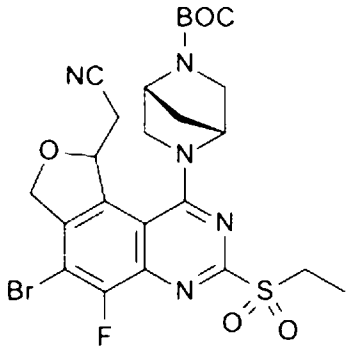
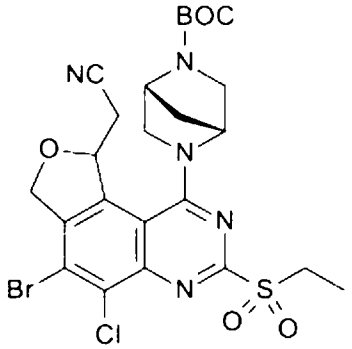
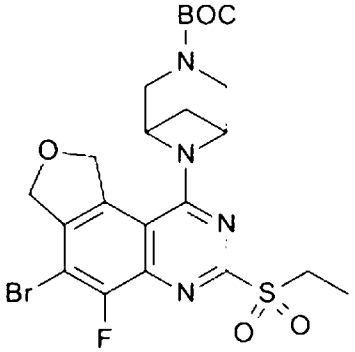
【0437】 向8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(1.13 g，1.47 mmol)於DCM (15 mL)中之溶液中裝入*m*CPBA (0.842 g，4.88 mmol，3.3當量)，且在室溫下攪拌2 h。

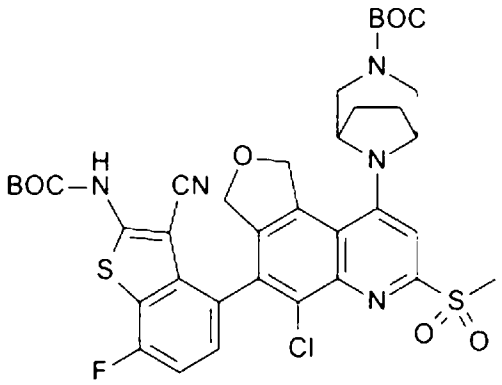
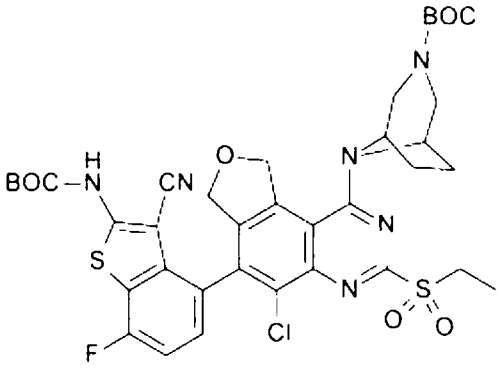
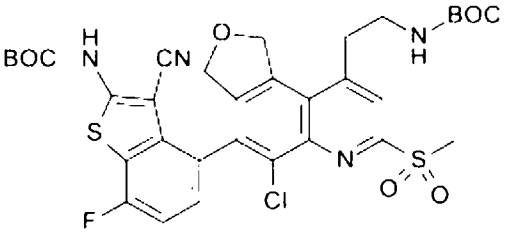
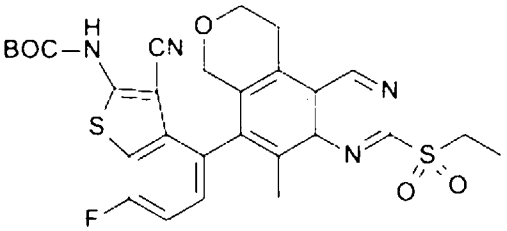
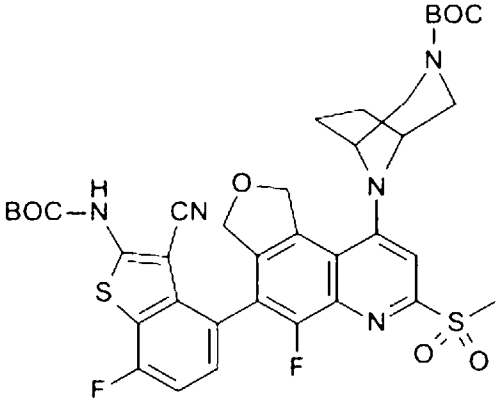
混合物用DCM稀釋，且用$NaHCO_3$飽和水溶液及鹽水洗滌。有機物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物在用40% EtOAc/Hex溶離之矽石上純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(1.15 g，75%)。MS (ES) *m/z*=783 (M+1)。

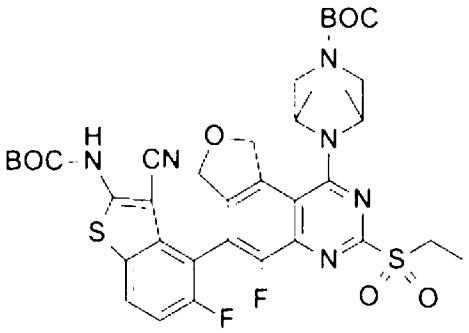
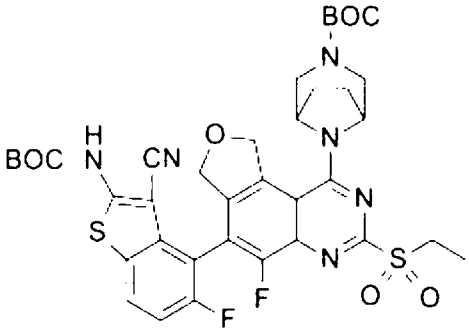
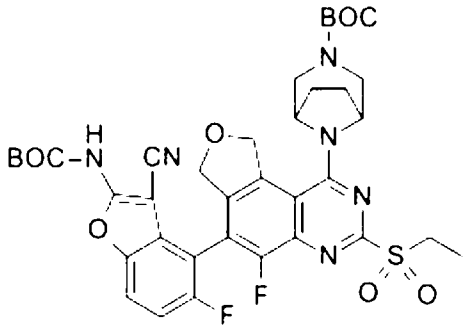
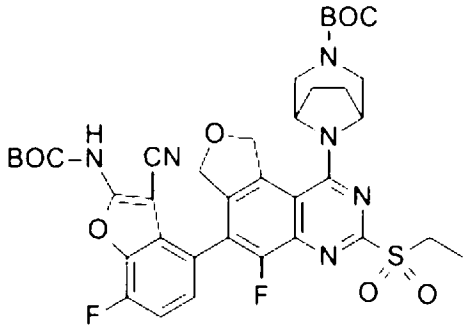
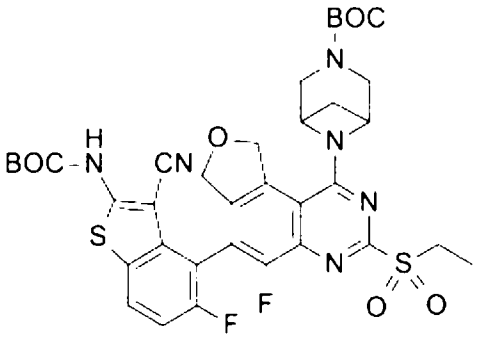
【0438】 以下表11中之化合物以與對於製備178所描述類似之方式製備。使用多種方法純化化合物，其對於熟習此項技術者而言應為顯而易見的。

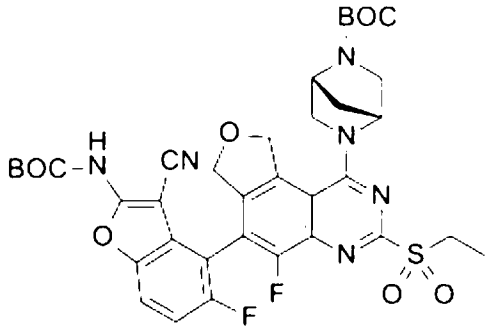
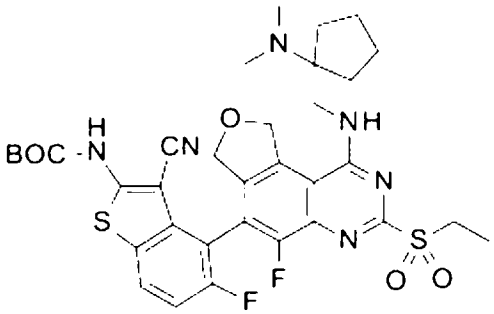
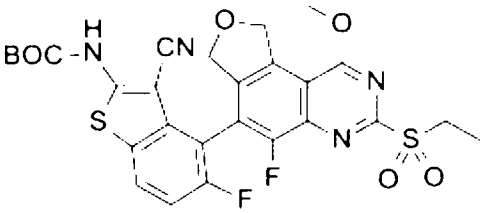
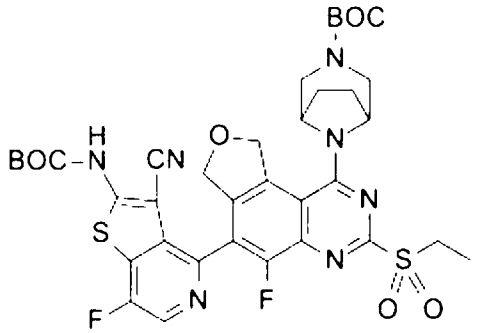
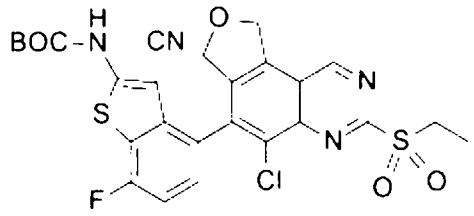
表11：

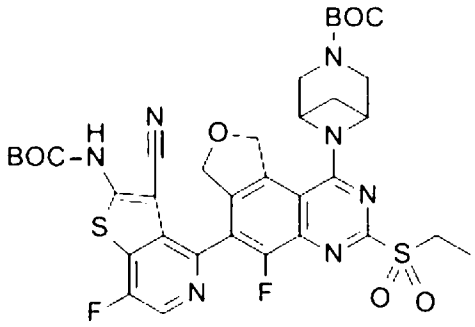
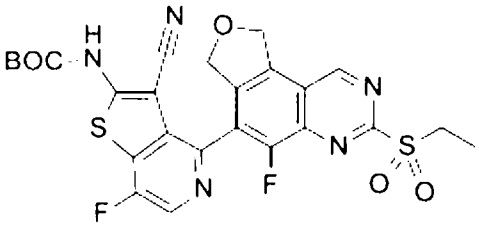
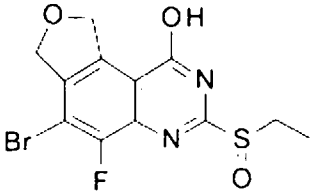
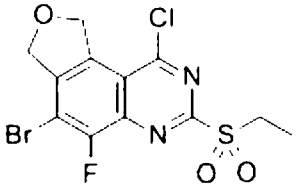
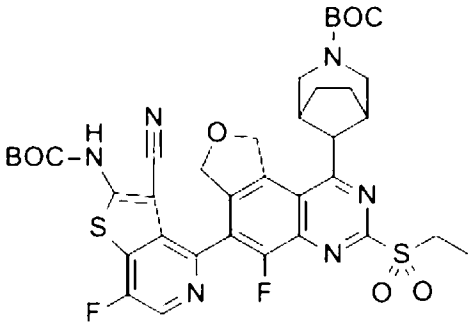
製備	化學名稱	結構	MS (ES) *m/z* (M+1)
179	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙基磺醯基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		765
180	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-乙基磺醯基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		799

181	6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯		769
182	(1R,4R)-5-[6-溴-9-(氰基甲基)-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯		596
183	(1R,4R)-5-[6-溴-5-氯-9-(氰基甲基)-3-乙基磺醯基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯		612
184	6-(6-溴-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯		557

185	8-[4-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-7-甲基磺醯基-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-9-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		784
186[1]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-乙基磺醯基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		799
187	N-[2-[4-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-7-甲基磺醯基-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-9-基]乙基]胺基甲酸三級丁酯		717
188	N-[3-氰基-4-(3-乙基磺醯基-5-甲基-9,10-二氫-7H-哌喃并[4,3-f]喹唑啉-6-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		583
189	8-[4-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7-甲基磺醯基-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-9-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		769

257	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		783
258[2]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		783
259	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基]-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		767
260	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并呋喃-4-基]-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		767
261[3]	6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯		769

262	(1R,4R)-5-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基]-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯		753
263	N-[3-氰基-4-[1-[[1-(二甲基胺基)環戊基]甲基胺基]-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		713
264	N-[3-氰基-4-(3-乙基磺醯基-5-氟-1-甲氧基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基)-5-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		603
309	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		784
310	N-[4-(5-氯-3-乙基磺醯基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		589

328	6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯		770
329	N-[3-氰基-4-(3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基)-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		574
330	6-溴-3-乙基亞磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-醇		361,363
331	6-溴-1-氯-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉		419 M+Na$^+$
332	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		742

[1]單一滯轉異構物(自製備157中之前驅物)

[2]單一滯轉異構物(自製備248中之前驅物)

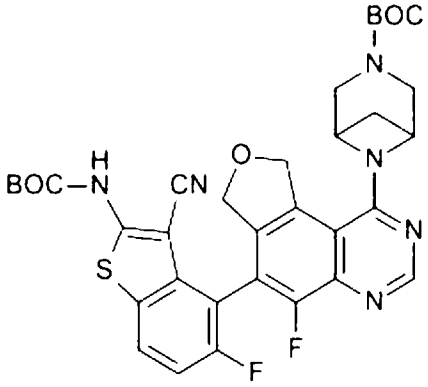
[3]單一滯轉異構物(自製備251中之前驅物)

【0439】

製備190

6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7,9-二氫

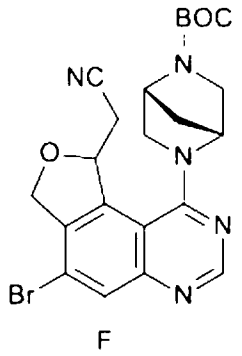
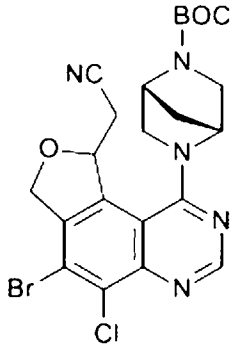
呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯



【0440】 向在室溫下之6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯(1.16 g，1.50 mmol)於DCM (15 mL)及MeOH (15 mL)中之攪拌溶液中添加$NaBH_4$ (0.58 g，15 mmol，10當量)。在15 min之後，反應混合物用DCM (300 mL)稀釋，接著添加$NaHCO_3$飽和水溶液(100 mL)及H_2O (500 mL)。在室溫下攪拌反應混合物直至氣體釋放停止。分離有機層，且水層用DCM (300 mL)萃取。將有機層合併且接著經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物在用MeOH/DCM (0-2%)溶離之矽石上純化，得到標題化合物(0.80 g，77%)。MS (ES) *m/z*=677 (M+1)。

【0441】 以下表12中之化合物以與如製備190中所描述類似之方式製備。使用多種方法純化化合物，其對於熟習此項技術者而言應為顯而易見的。

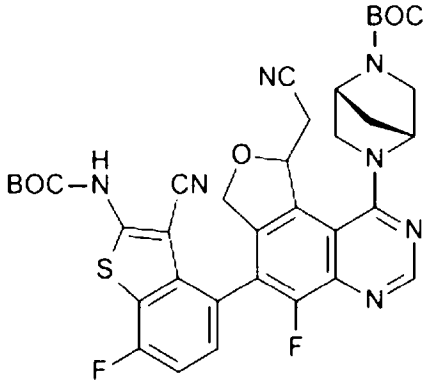
表12：

製備	化學名稱	結構	MS (ES) *m/z* (M+1)
191	(1R,4R)-5-[6-溴-9-(氰基甲基)-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯		504
192	(1R,4R)-5-[6-溴-5-氯-9-(氰基甲基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯		520

【0442】

製備193

(1R,4R)-5-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-9-(氰基甲基)-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯



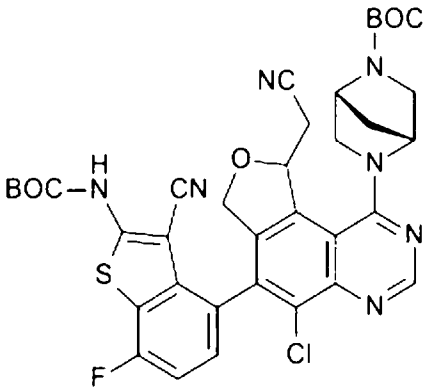
【0443】 向密封燒瓶中添加含(1R,4R)-5-[6-溴-9-(氰基甲基)-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三

級丁酯(1.00 g，1.98 mmol)之THF (20.0 mL)以及N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼環己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.20 g，2.97 mmol)。向燒瓶中鼓泡N_2 15 min，且接著添加Pd-117 (430 mg，0.601 mmol)，隨後添加Cs_2CO_3 (1.30 g，3.99 mmol)。將燒瓶密封且在攪拌下在油浴中於70℃下加熱2 h。將反應混合物冷卻至室溫且用THF稀釋，經由矽藻土墊過濾。濾餅用含10% MeOH之DCM洗滌。將濾液濃縮，且殘餘物藉由用丙酮/己烷(0-40%)之矽膠管柱層析純化，得到粗產物，其在用1%至5% 7N NH_3/MeOH於DCM中之矽石上再純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(0.795 g，56%)。MS (ES) *m/z*=716 (M+1)。

【0444】

製備194

(1R,4R)-5-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-9-(氰基甲基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

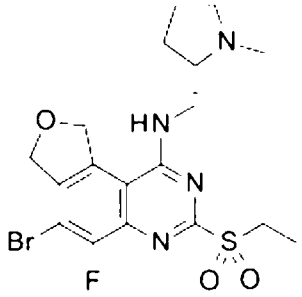


【0445】 (1R,4R)-5-[6-溴-5-氯-9-(氰基甲基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯以與製備193之方法類似的方式使用，得到呈黃色固體狀之標題化合物(0.25 g，54.7%)。MS (ES) *m/z*=732 (M+1)。

【0446】

製備333

6-溴-3-乙基磺醯基-5-氟-N-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-胺

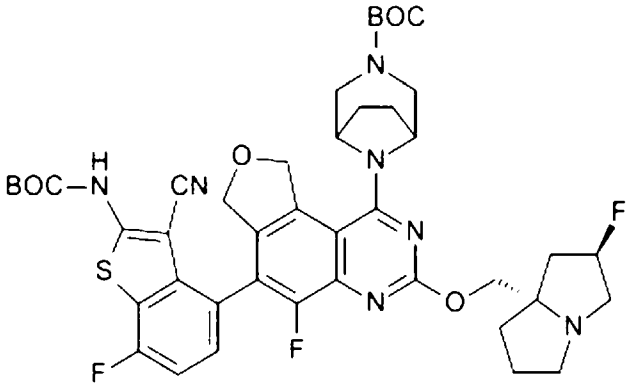


【0447】 6-溴-1-氯-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉及[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲胺以與製備102之方法類似的方式使用，得到標題化合物。MS (ES) *m/z*=473,475 (M+1,Br)。

【0448】

製備195

8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

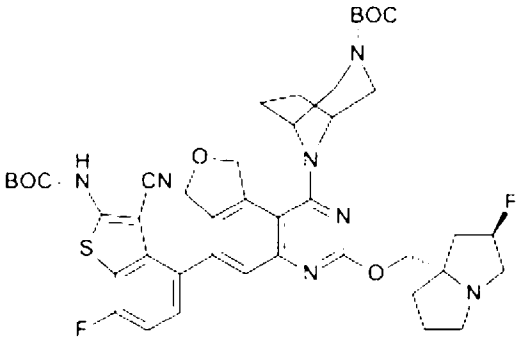
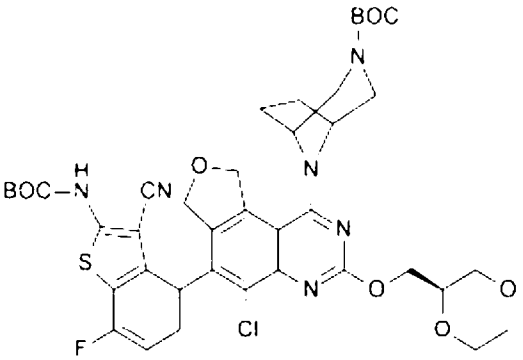


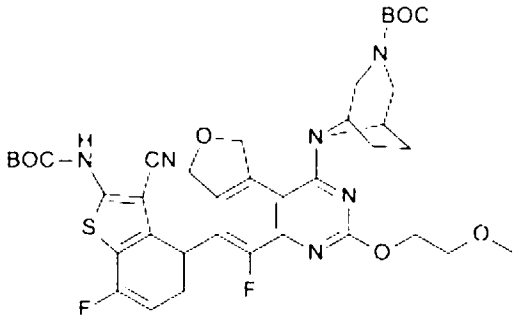
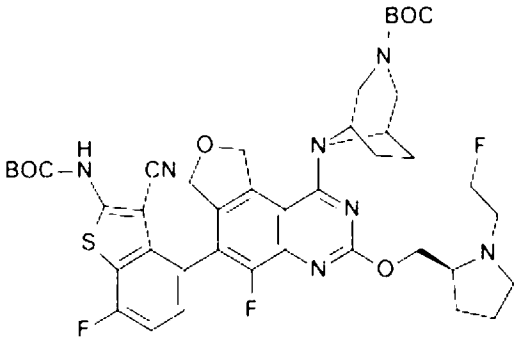
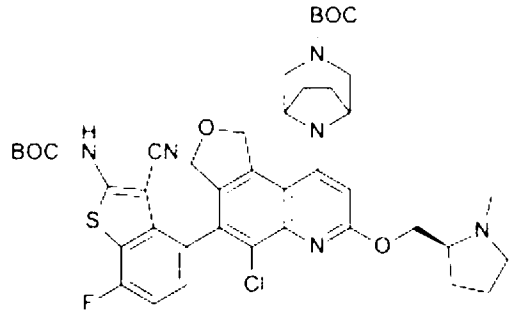
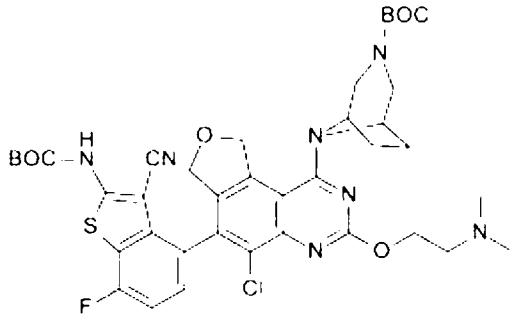
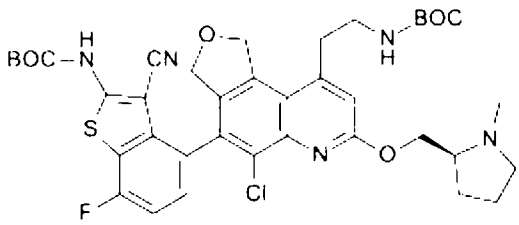
【0449】 向在N_2下在室溫下之含[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲醇(1.15 g，7.01 mmol)之THF (30 mL)中逐滴添加LiHMDS (6.7 mL，6.7 mmol，1M於THF中)，且在室溫下攪拌20 min。經由注射

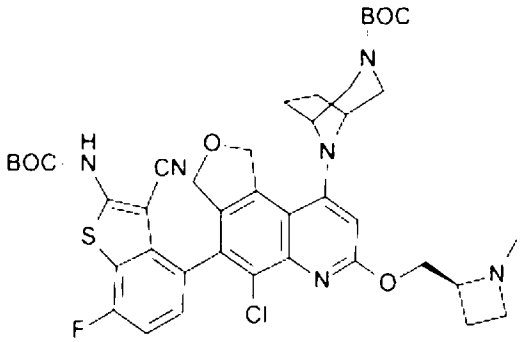
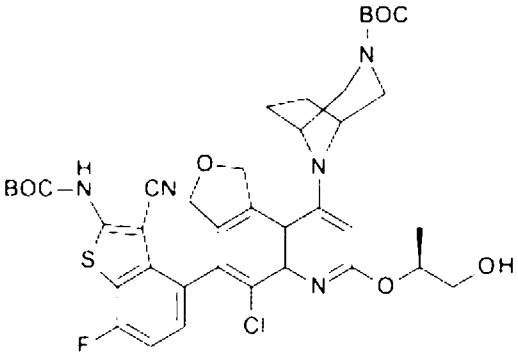
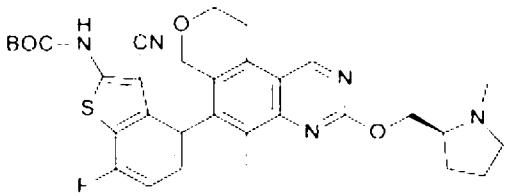
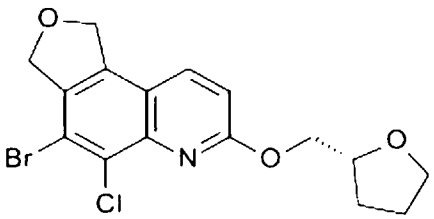
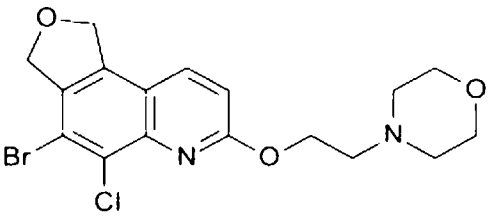
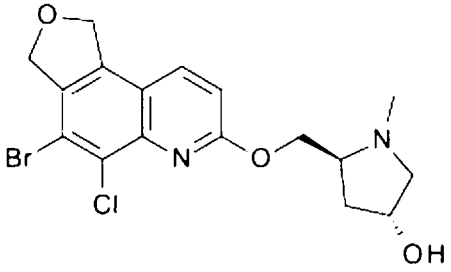
器向此溶液中逐滴添加含8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙基磺醯基-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(2.3 g，2.9 mmol)之THF (20 mL)。在40 min之後，反應物用EtOAc稀釋且用鹽水洗滌。水層用EtOAc萃取2×，且經合併之有機物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至茶色固體。該材料藉由矽石(0%至3.5% 7N NH_3/MeOH於DCM中)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(2.26 g，91%)。MS (ES) *m/z*= 848 (M+1)。

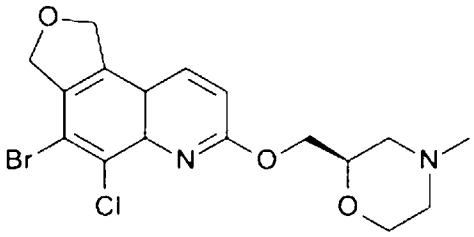
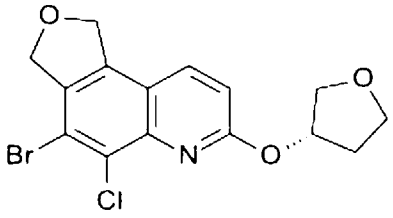
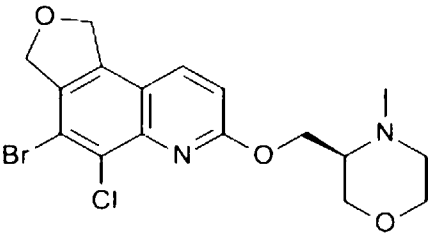
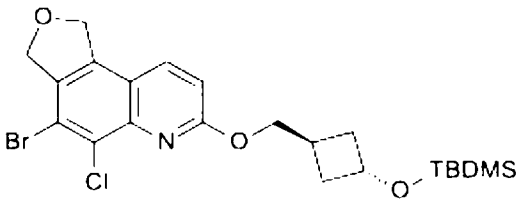
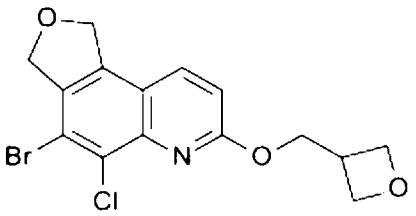
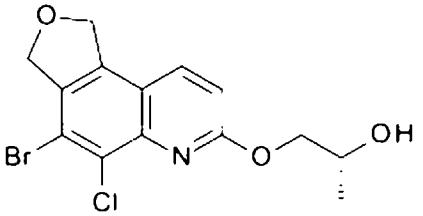
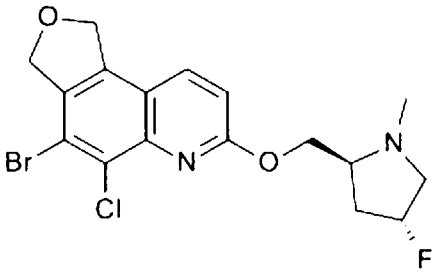
【0450】 以下表13中之化合物以與製備195中所描述類似之方式製備。使用多種方法純化化合物，其對於熟習此項技術者而言應為顯而易見的。

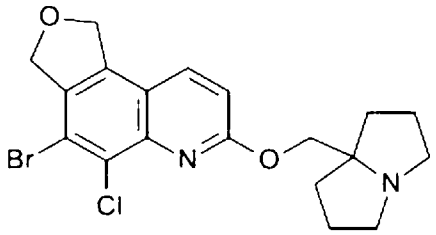
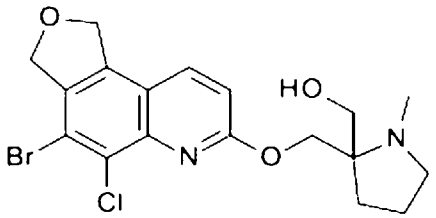
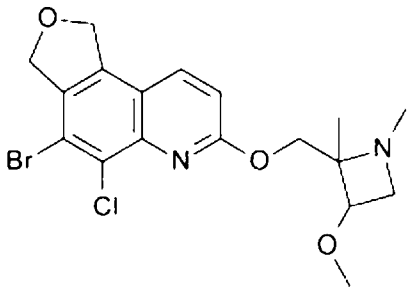
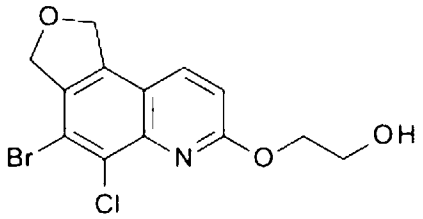
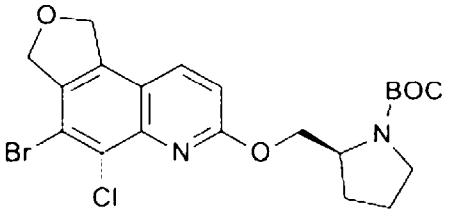
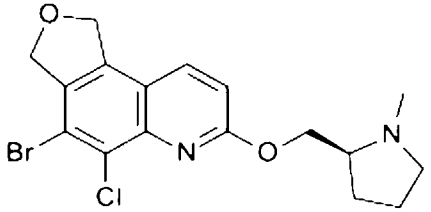
表13：

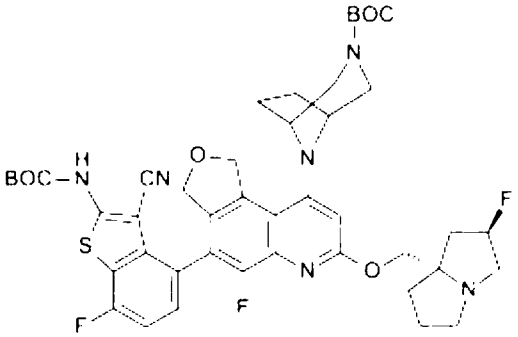
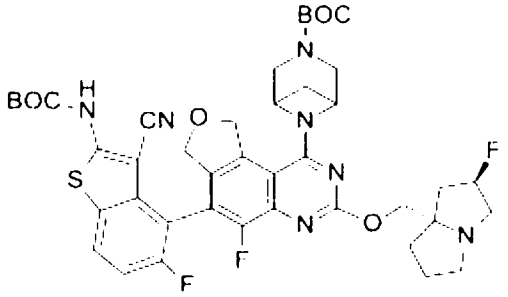
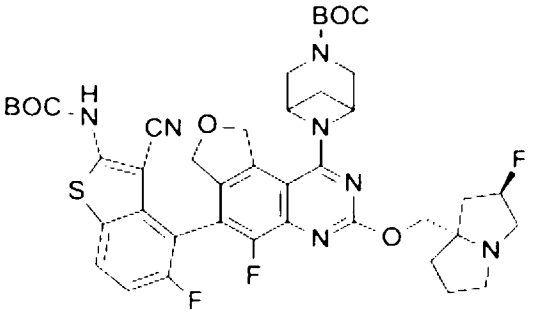
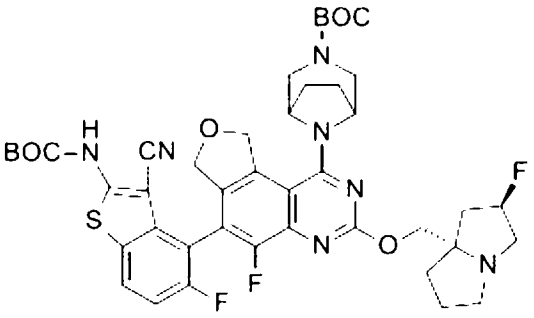
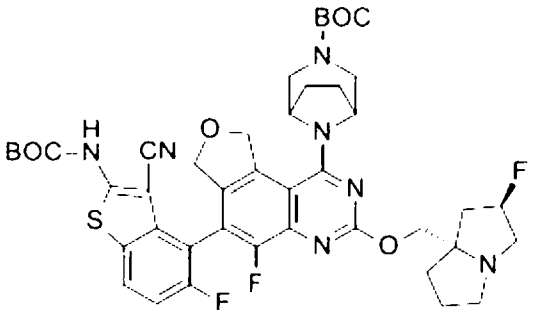
製備	化學名稱	結構	MS (ES) *m/z* (M+1)
196	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯)		831
197	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-[[(2R)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		823

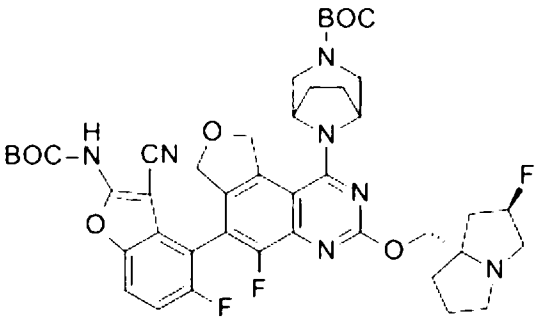
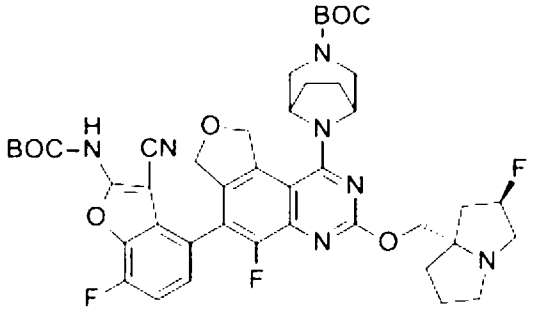
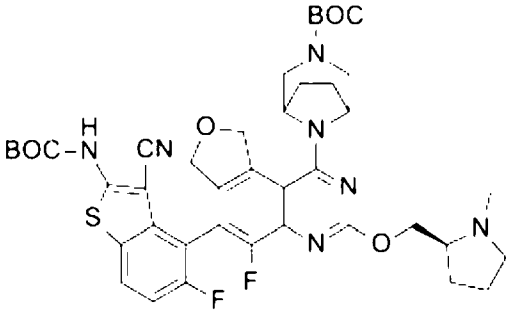
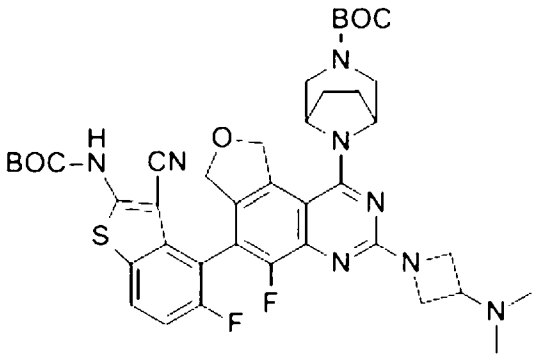
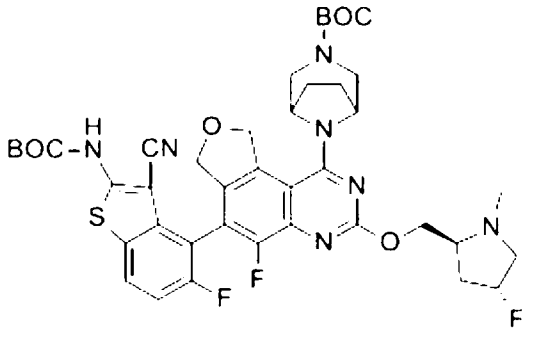
198	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-(2-甲氧基乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		765
199	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2S)-1-(2-氟乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		836
200[1]	8-[4-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-7-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-9-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		820
201[2]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		794
202[1]	N-[2-[4-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-7-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-9-基]乙基]胺基甲酸三級丁酯		752

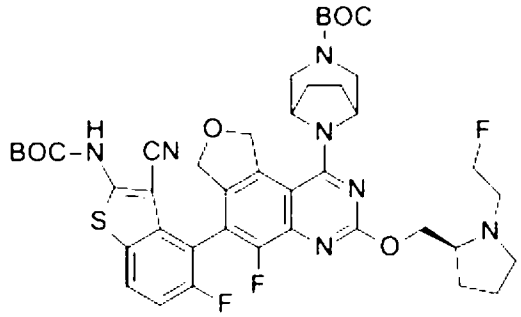
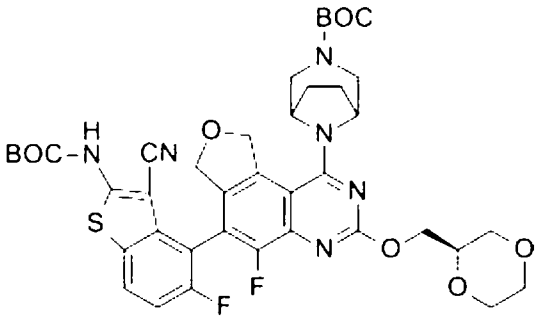
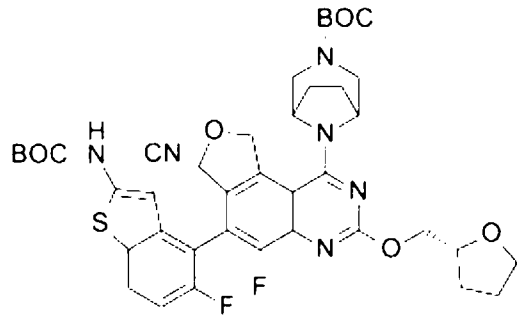
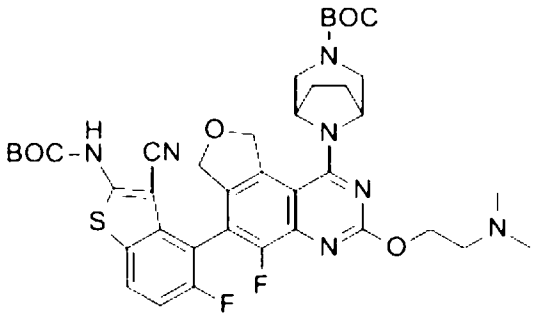
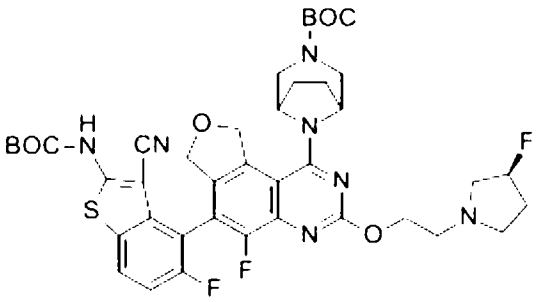
203[1]	8-[4-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-7-[[(2S)-1-甲基吖咀-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-9-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		805
204[1]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-[(1S)-2-羥基-1-甲基-乙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		781
205	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-甲基-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-9,10-二氫-7H-哌喃并[4,3-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		604
206[3]	4-溴-5-氯-7-[[(2R)-四氫呋喃-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉		384
207[1]	4-溴-5-氯-7-(2-(N-味啉基)乙氧基)-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉		413
208[1]	(3R,5S)-5-[(4-溴-5-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-7-基)氧基甲基]-1-甲基-吡咯啶-3-醇		413

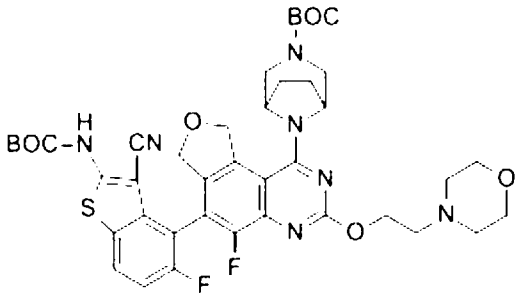
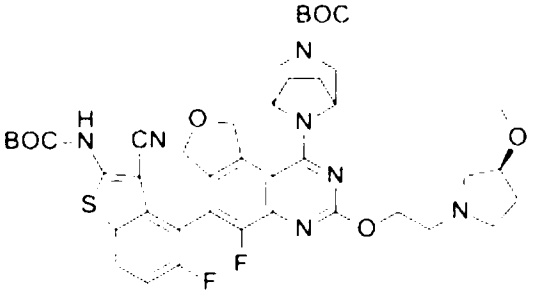
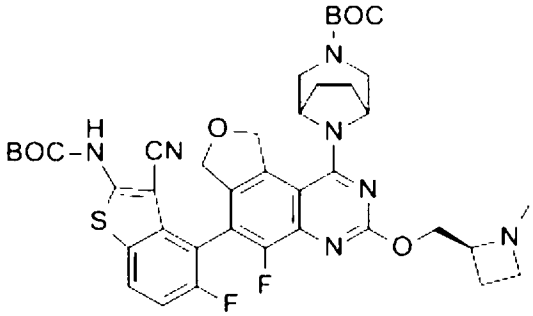
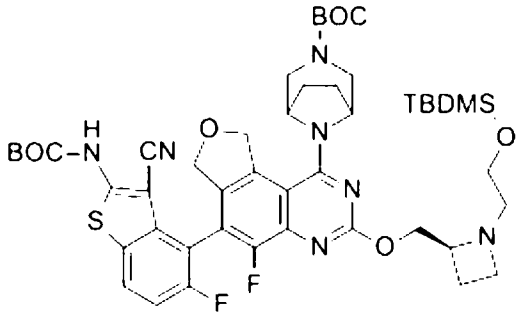
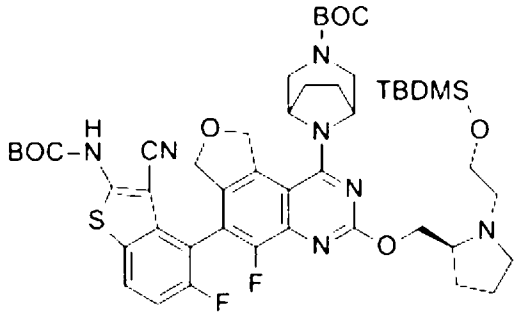
209[1]	4-溴-5-氯-7-[[(2R)-4-甲基味啉-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉		413
210[1]	4-溴-5-氯-7-[(3S)-四氫呋喃-3-基]氧基-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉		370
211[1]	4-溴-5-氯-7-[[(3S)-4-甲基味啉-3-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉		413
212[1]	[3-[(4-溴-5-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-7-基)氧基甲基]環丁氧基]-三級丁基-二甲基-矽烷		498
213[1]	4-溴-5-氯-7-(氧雜環丁-3-基甲氧基)-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉		370
214[1]	(2R)-1-[(4-溴-5-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-7-基)氧基]丙-2-醇		358
215[1]	4-溴-5-氯-7-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉		415

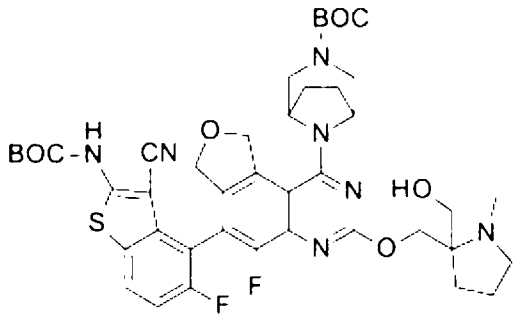
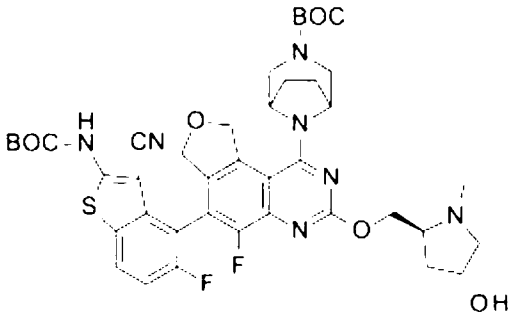
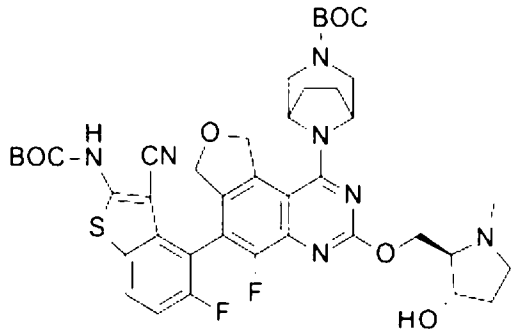
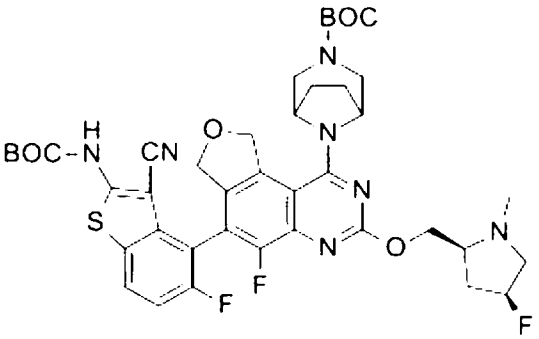
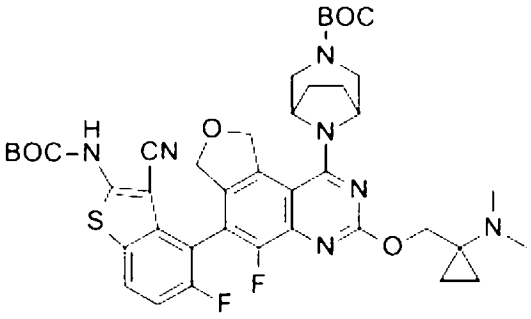
216[1]	4-溴-5-氯-7-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基甲氧基)-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉		423
217[1]	[2-[(4-溴-5-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-7-基)氧基甲基]-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲醇		427
218[1]	4-溴-5-氯-7-[(3-甲氧基-1,2-二甲基-吖咀-2-基)甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉		427
219[1]	2-[(4-溴-5-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-7-基)氧基]乙醇		344
220[1]	(2S)-2-[(4-溴-5-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-7-基)氧基甲基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯		483
221[3]	4-溴-5-氯-7-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉		397

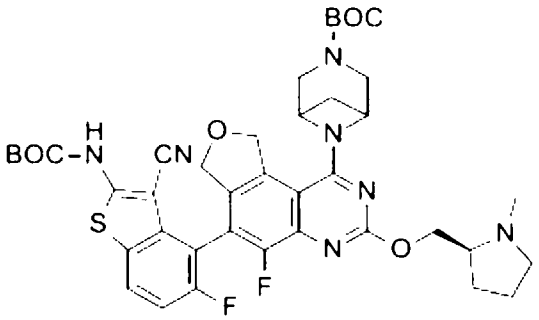
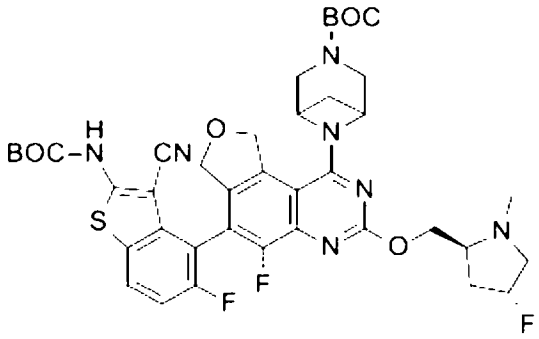
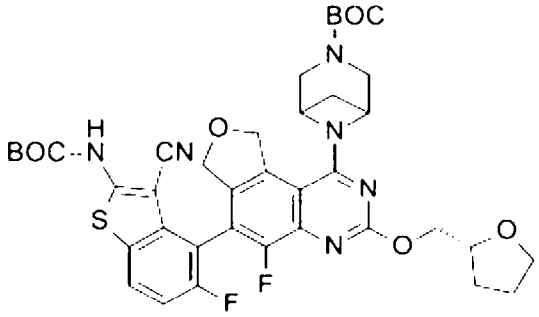
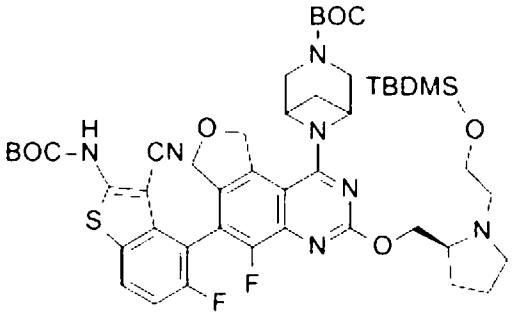
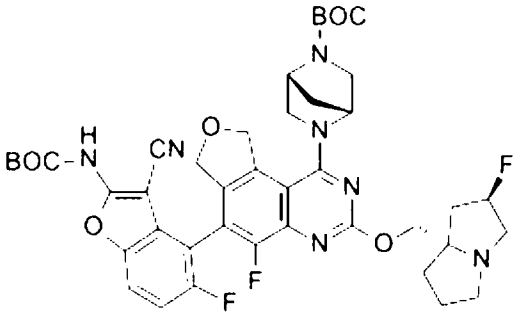
222[4]	8-[4-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-9-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		847
265	6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯		834
266[5]	6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯，異構物2		834
267	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		848
268[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		848

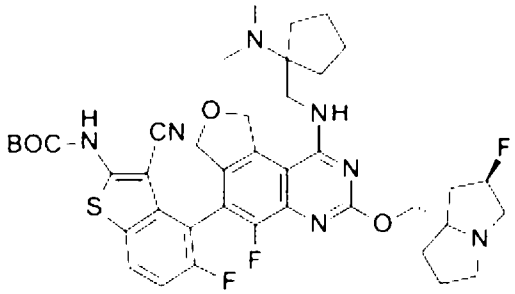
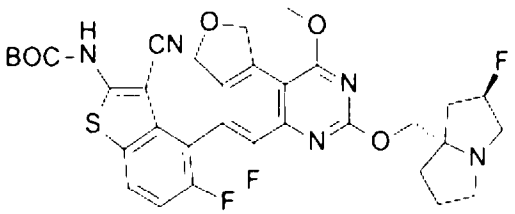
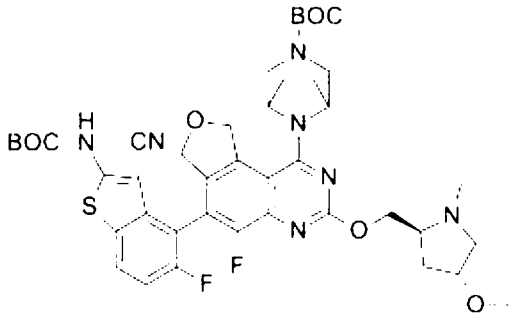
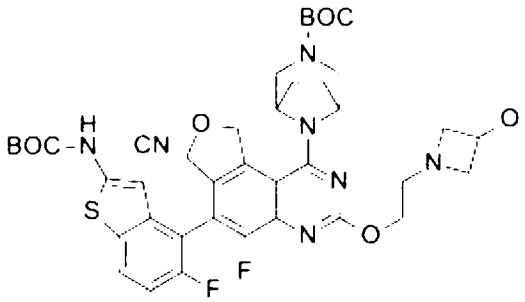
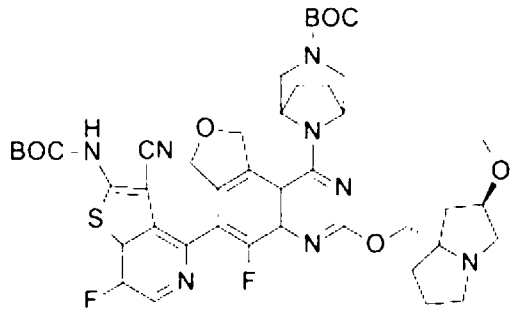
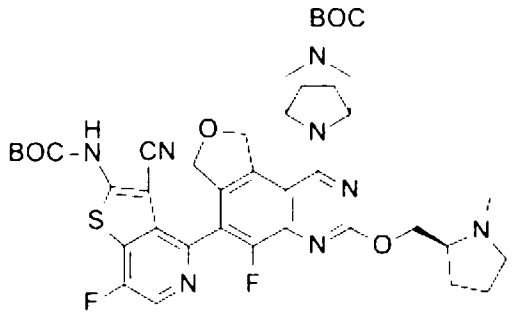
269	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		832
270	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并呋喃-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		832
271[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		804
272[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-[3-(二甲基胺基)吖呾-1-基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		789
273[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		822

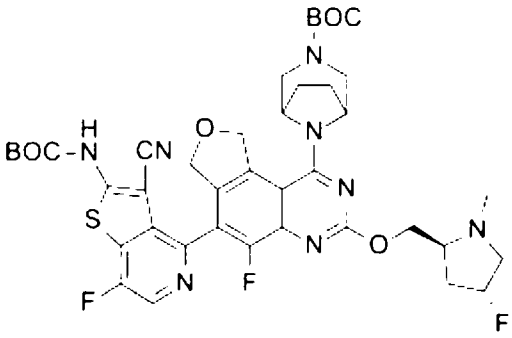
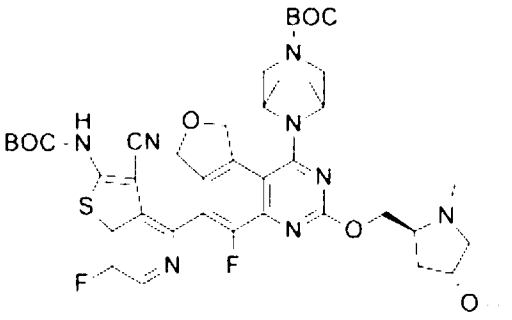
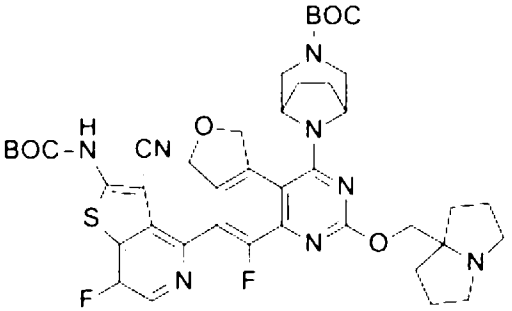
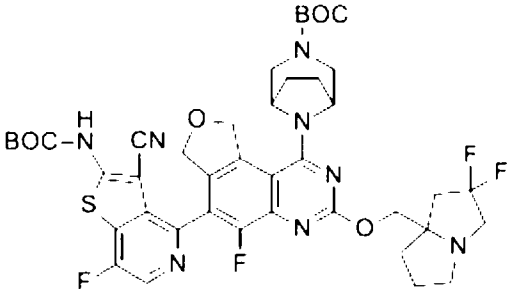
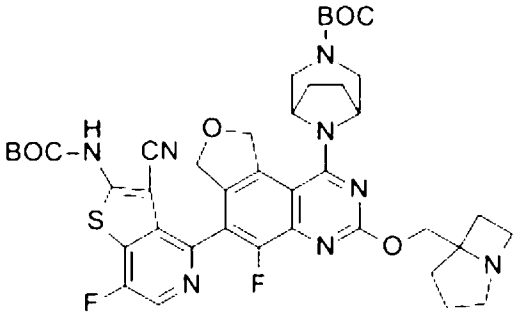
274[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2S)-1-(2-氟乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		836
275[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-[[(2R)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		807
276[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2R)-四氫呋喃-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		791
277[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		778
278[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[2-[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]乙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		822

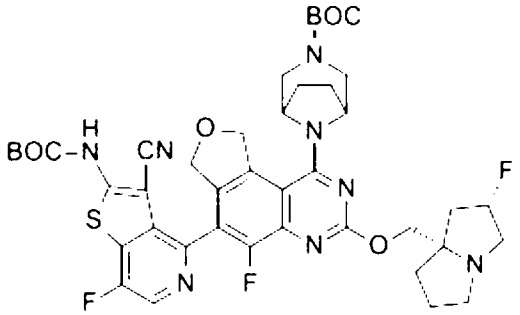
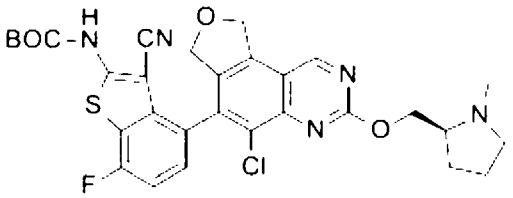
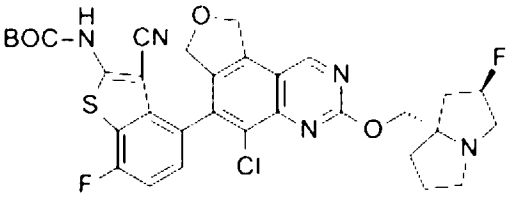
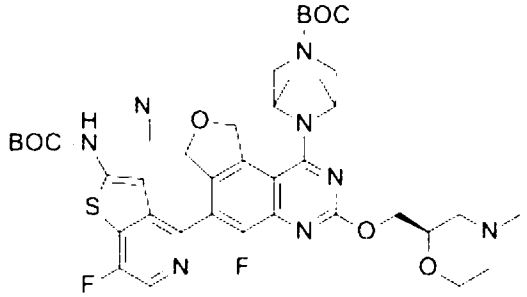
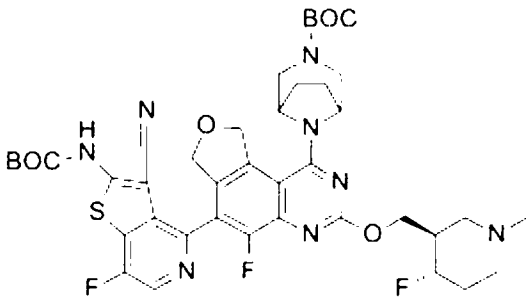
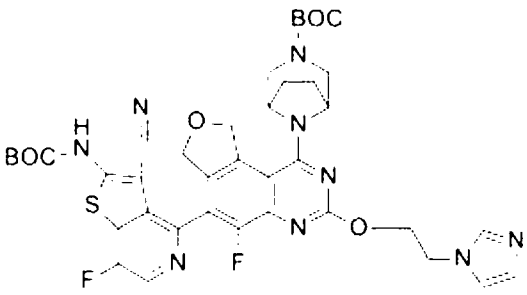
279[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-(2-(N-味啉基)乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		820
280[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[2-[(3S)-3-甲氧基吡咯啶-1-基]乙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		834
281[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2S)-1-甲基吖咀-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		790
282[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2S)-1-(2-羥基乙基)吖咀-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		934
283[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2S)-1-(2-羥基乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		948

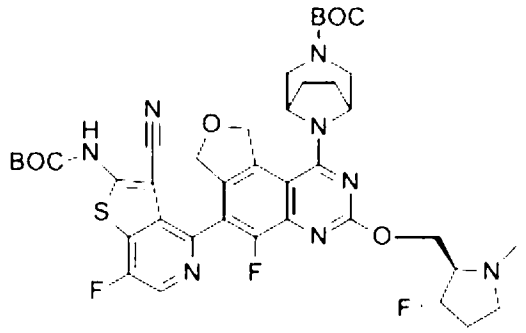
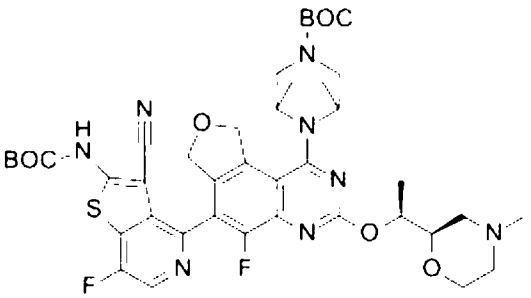
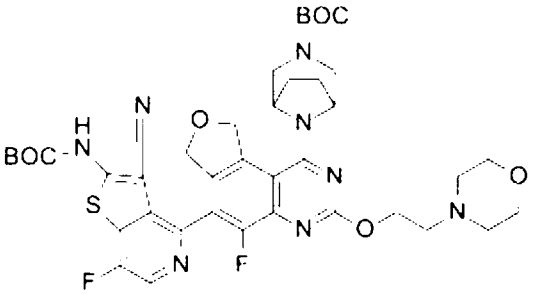
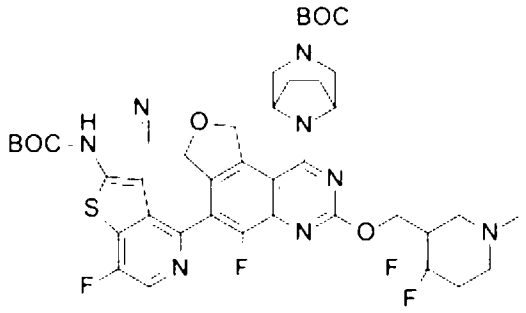
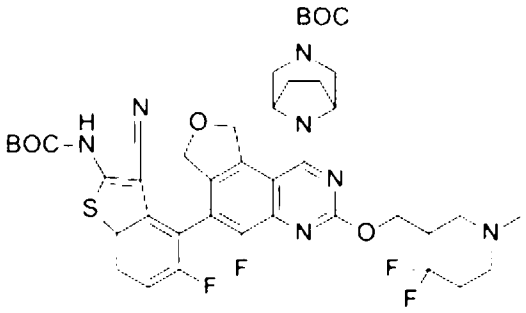
284[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[2-(羥基甲基)-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		834
285[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		820
286[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2R,3S)-3-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		820
287[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2S,4S)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		822
288[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-[[1-(二甲基胺基)環丙基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		804

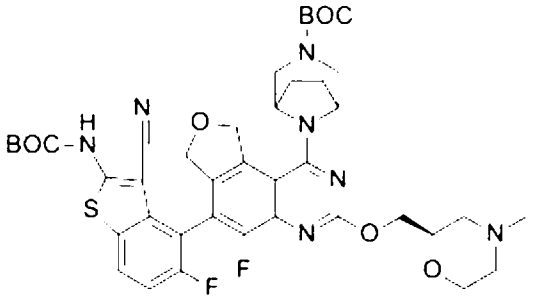
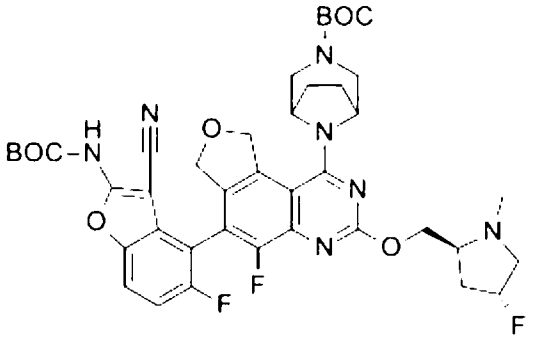
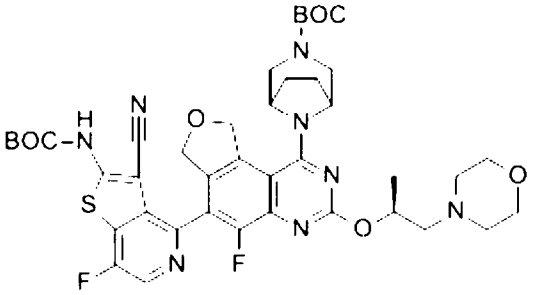
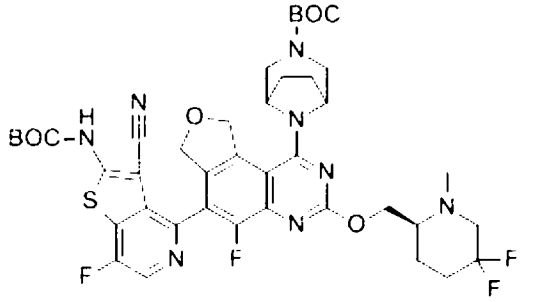
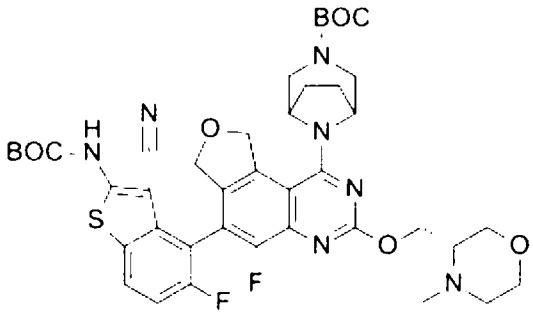
289[7]	6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯		790
290[7]	6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯		808
291[7]	6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2R)-四氫呋喃-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯		777
292[7]	6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2S)-1-(2-羥基乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯		934
293	(1R,4R)-5-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯		818

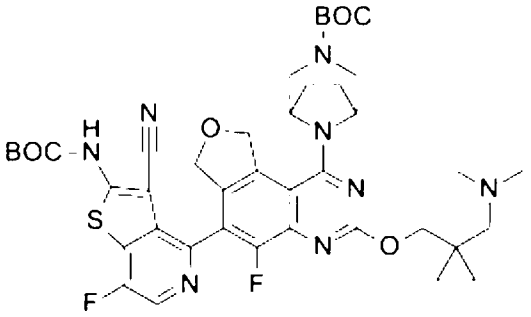
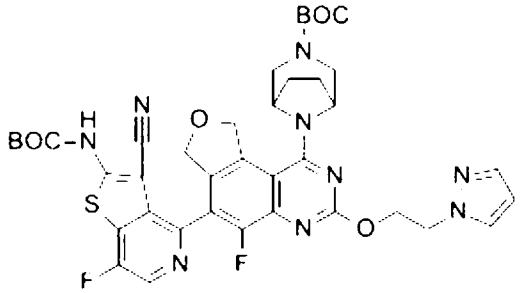
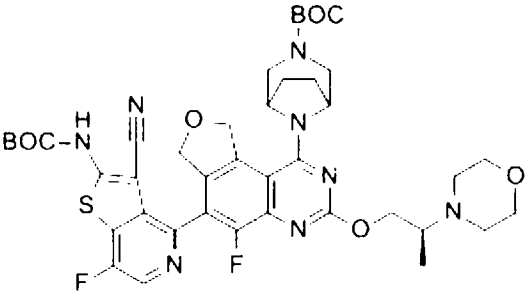
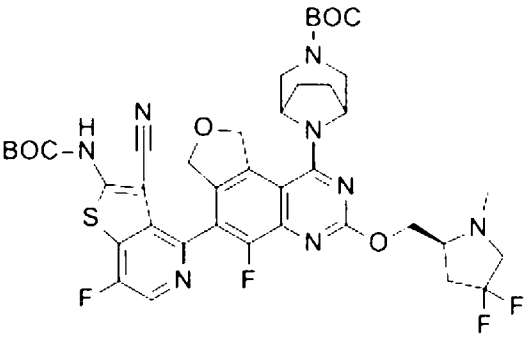
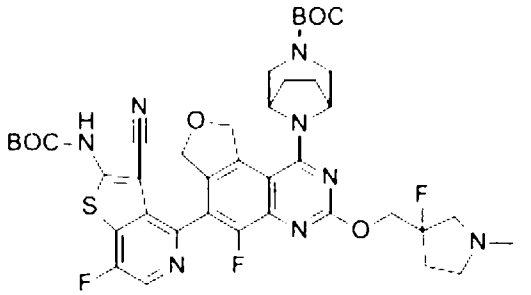
294	N-[3-氰基-4-[1-[[1-(二甲基胺基)環戊基]甲基胺基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		778
295	N-[3-氰基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-甲氧基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		668
311[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		834
312[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[2-(3-甲氧基吖咀-1-基)乙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		820
313	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		861
314	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		805

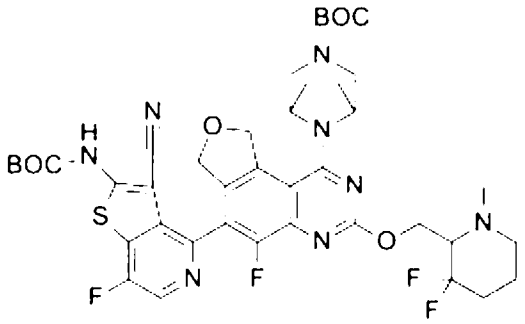
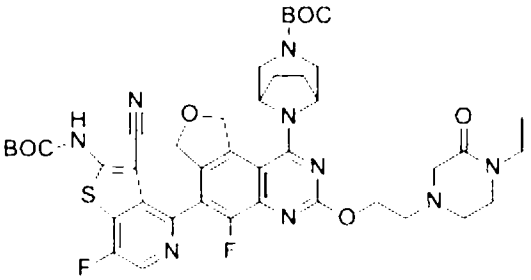
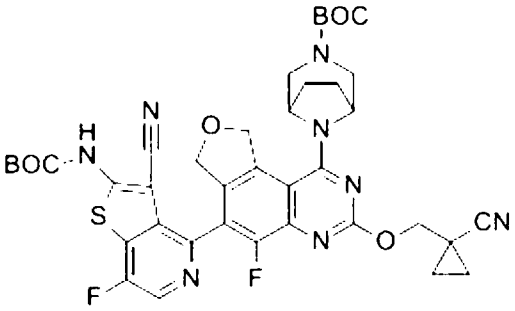
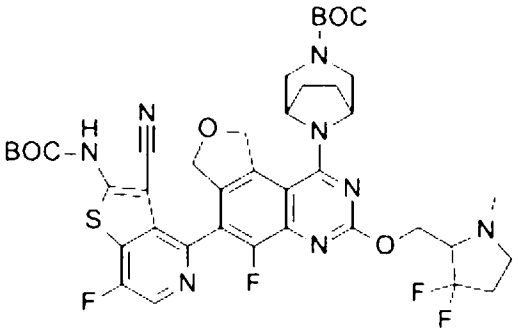
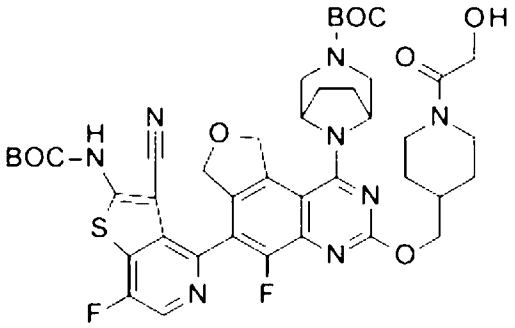
315	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		823
316	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		835
317	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咯-8-基甲氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		831
318	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-[(6,6-二氟-2,3,5,7-四氫-1H-吡咯-8-基)甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		867
319	8-[3-(1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基甲氧基)-6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		817

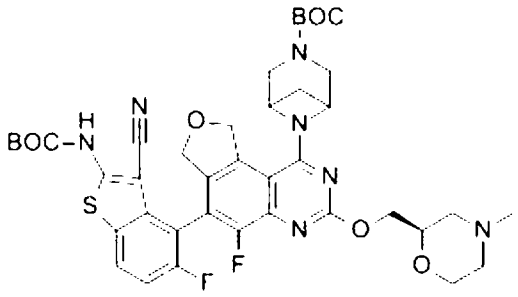
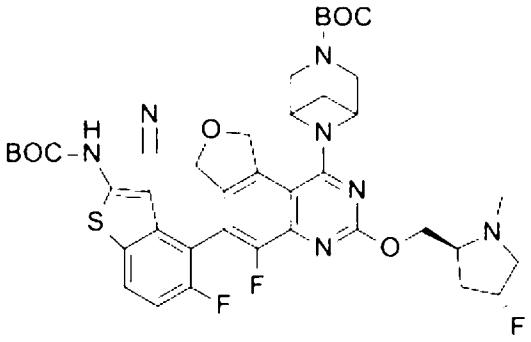
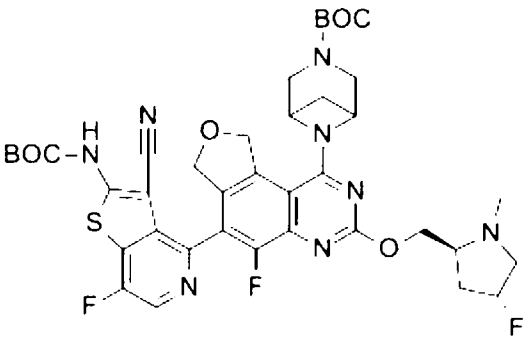
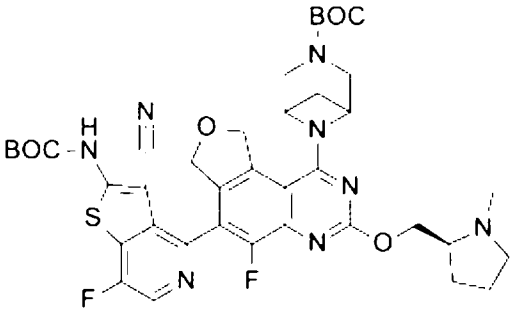
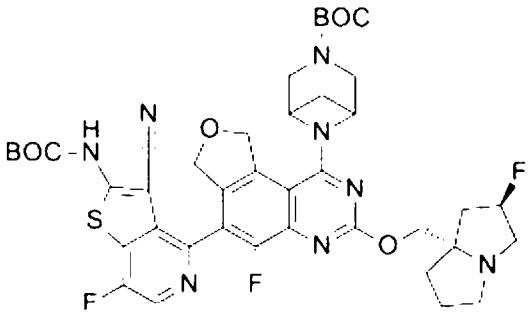
320	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2SR,8SR)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		849
321	N-[4-[5-氯-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		610
322	N-[4-[5-氯-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯		654
334	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2R)-4-甲基味啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		821
335	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(3R,4S)-4-氟-1-甲基-3-哌啶基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		837
336	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-(2-咪唑-1-基乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		802

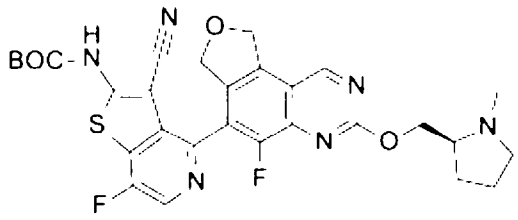
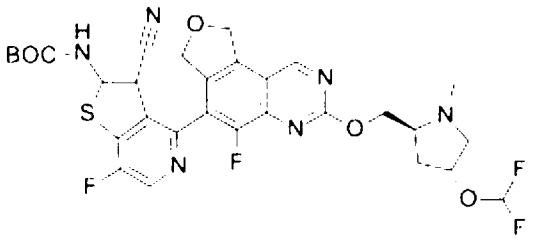
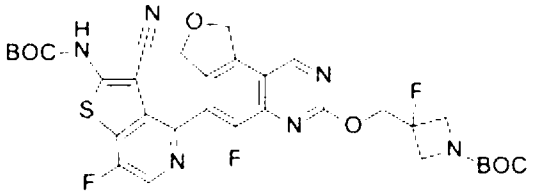
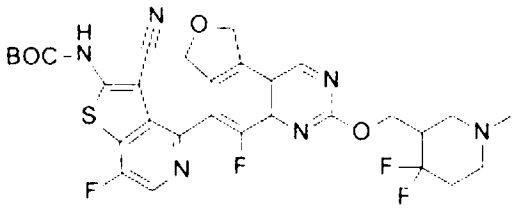
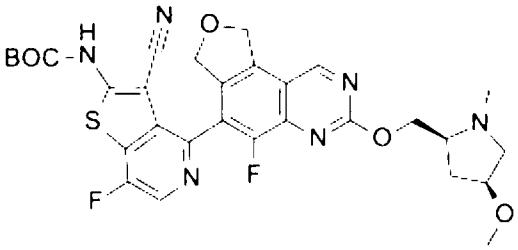
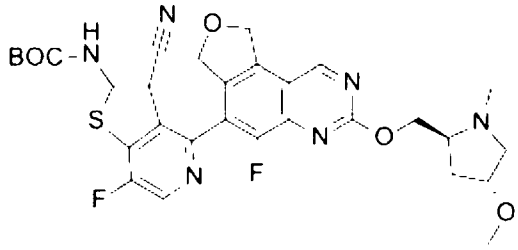
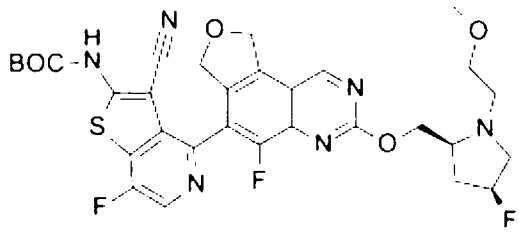
337	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2R,3S)-3-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		823
338	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[(1S)-1-[(2R)-4-甲基味啉-2-基]乙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		835
339	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-(2-(N-味啉基)乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		821
340	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-[(4,4-二氟-1-甲基-3-哌啶基)甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		855
341[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-[(4,4-二氟-1-甲基-3-哌啶基)甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		854

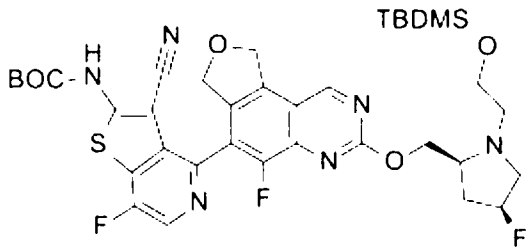
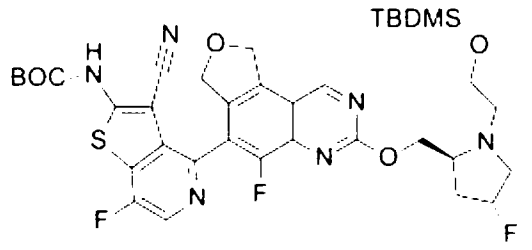
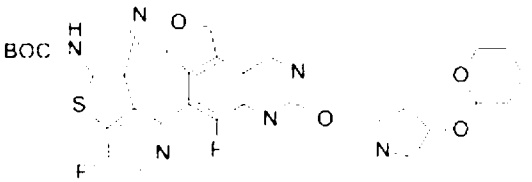
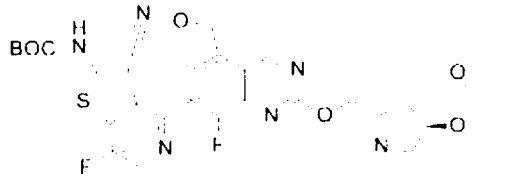
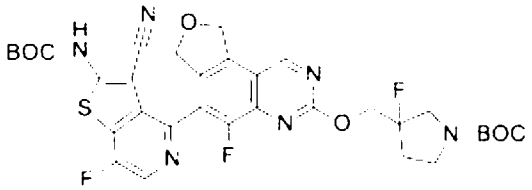
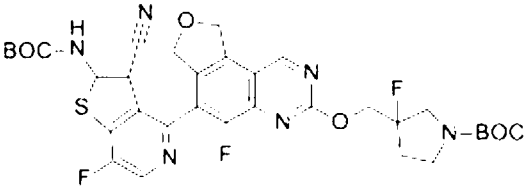
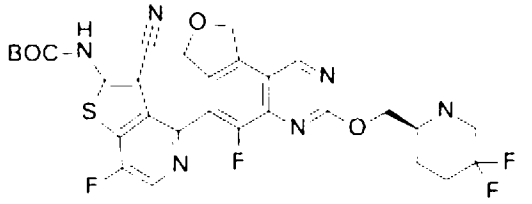
342[6]	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2R)-4-甲基味啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		820
343	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基]-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		806
344	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[(1S)-1-甲基-2-(N-味啉基)-乙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		835
345	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-[[(2S)-5,5-二氟-1-甲基-2-哌啶基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		855
346	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(3S)-4-甲基味啉-3-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		820

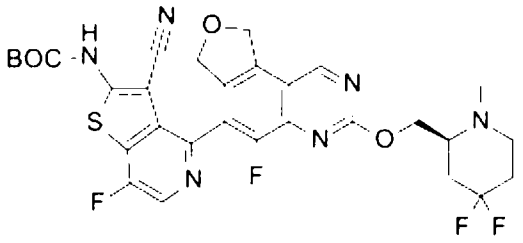
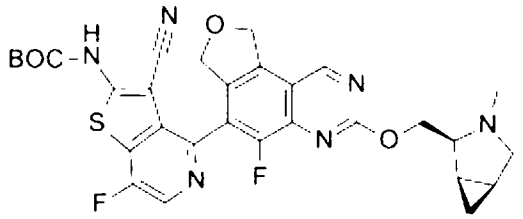
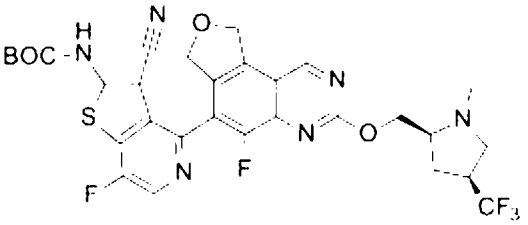
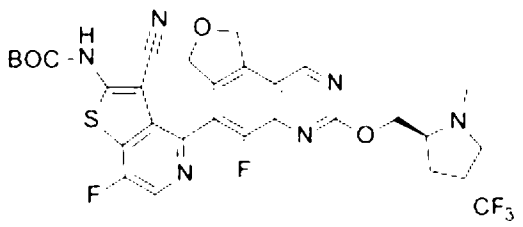
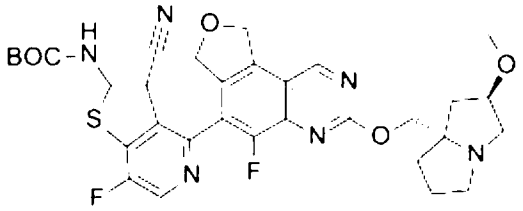
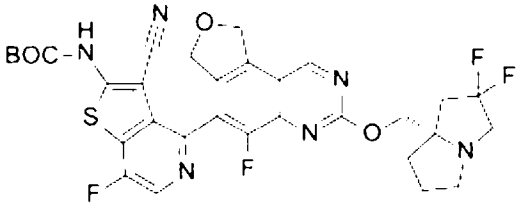
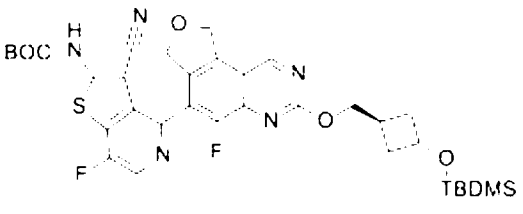
347	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-[[1-[(二甲基胺基)甲基]環丙基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		819
348	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-(2-吡唑-1-基乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		802
349	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[(2S)-2-(N-味啉基)丙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		835
350	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-[[(2S)-4,4-二氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		841
351	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[(3-氟-1-甲基-吡咯啶-3-基)甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		722

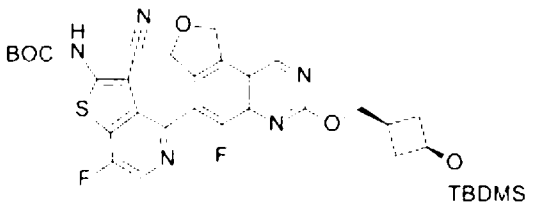
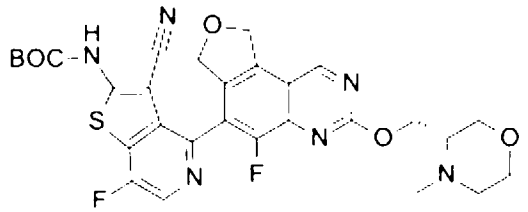
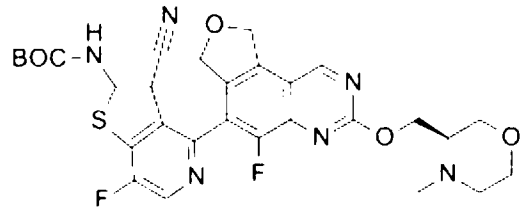
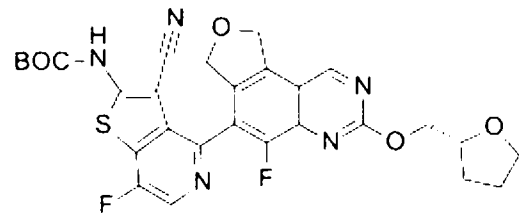
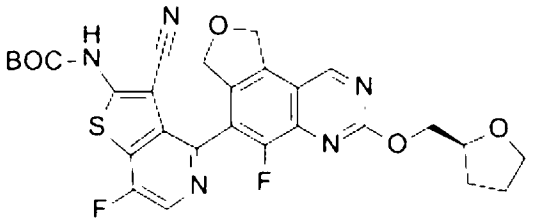
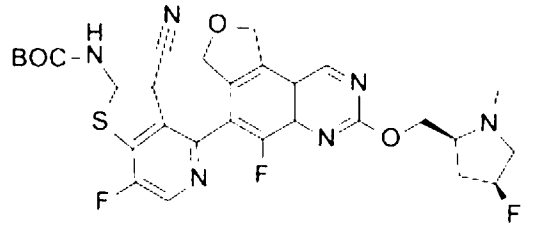
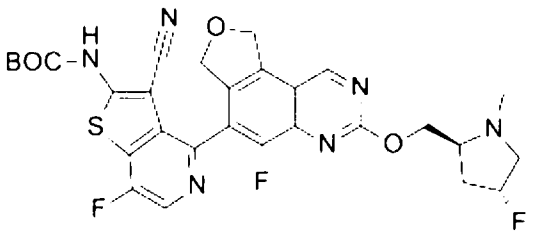
352	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-[(3,3-二氟-1-甲基-2-哌啶基)甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		855
353	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-[2-(4-乙基-3-側氧基-哌咔-1-基)乙氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		862
354	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-[(1-氰基環丙基)甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		787
355	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-[(3,3-二氟-1-甲基-吡咯啶-2-基)甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		841
356	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[1-(2-羥基乙醯基)-4-哌啶基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		

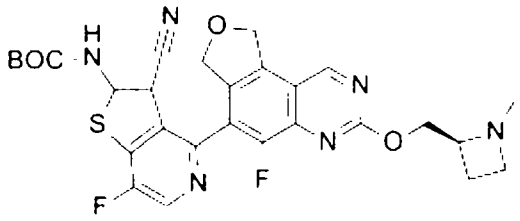
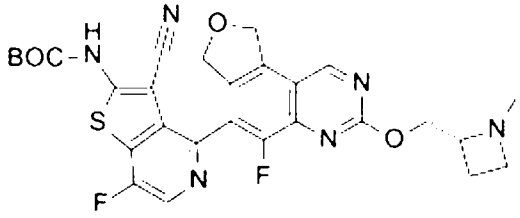
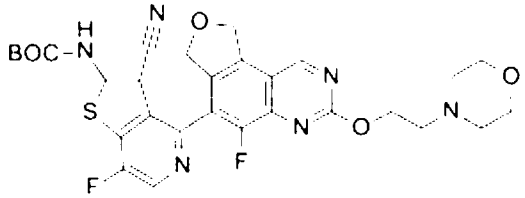
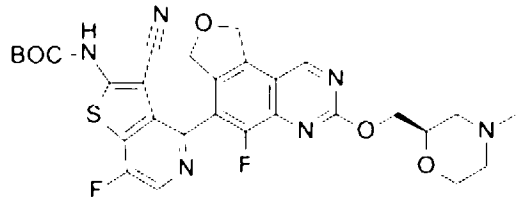
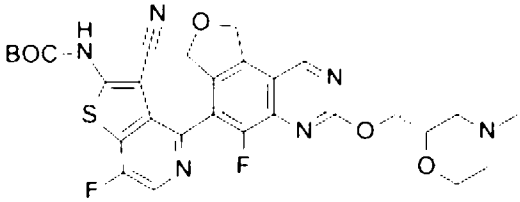
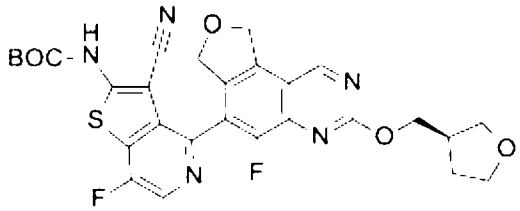
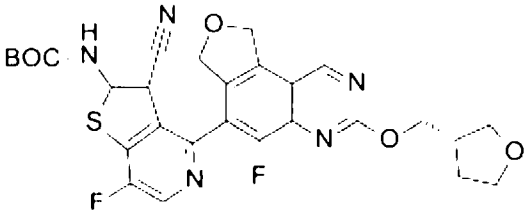
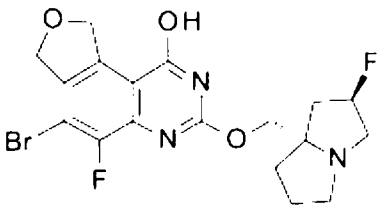
357	6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯		806
358	6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯		808
359	6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯		809
360	6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯		791
361	6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯		835

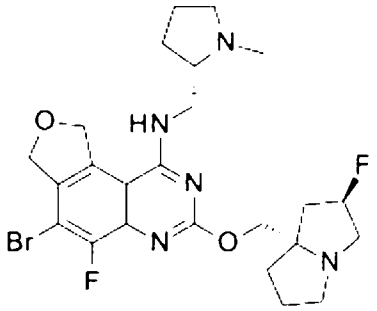
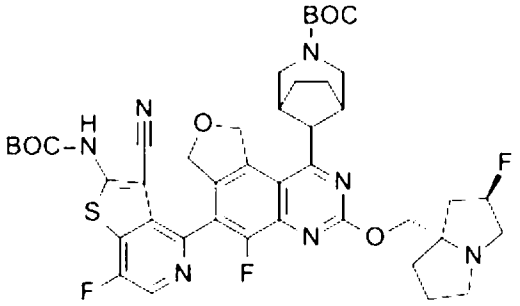
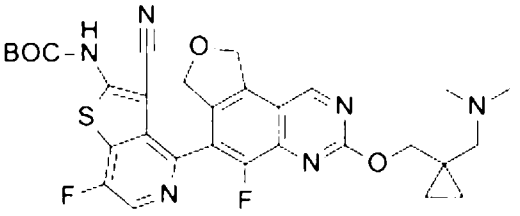
362	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		595
363	N-[3-氰基-4-[3-[[(2S,4R)-4-(二氟甲氧基)-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		661
364	3-[[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-3-基]氧基甲基]-3-氟-吖咀-1-甲酸三級丁酯		585
365	N-[3-氰基-4-[3-[(4,4-二氟-1-甲基-3-哌啶基)甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		645
366	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4S)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		625
367	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		625
368	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4S)-4-氟-1-(2-甲氧基乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		657

369	N-[4-[3-[[(2S,4S)-1-[2-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基乙基]-4-氟-吡咯啶-2-基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		757
370	N-[4-[3-[[(2S,4R)-1-[2-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基乙基]-4-氟-吡咯啶-2-基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		757
371	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4S)-1-甲基-4-四氫哌喃-2-基氧基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		695
372	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-1-甲基-4-四氫哌喃-2-基氧基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		695
373[8]	3-[[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-3-基]氧基甲基]-3-氟-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯，異構物1		699
374[8]	3-[[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-3-基]氧基甲基]-3-氟-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯，異構物2		699
375	N-[3-氰基-4-[3-[[(2S)-5,5-二氟-1-甲基-2-哌啶基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		645

376	N-[3-氰基-4-[3-[[(2S)-4,4-二氟-1-甲基-2-哌啶基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		645
377	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(1R,2S,5S)-3-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		607
378	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4S)-1-甲基-4-(三氟甲基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		663
379	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-1-甲基-4-(三氟甲基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		663
380	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		651
381	N-[3-氰基-4-[3-[[(8S)-6,6-二氟-2,3,5,7-四氫-1H-吡咯-8-基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		657
382	N-[4-[3-[[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丁基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		696

383	N-[4-[3-[[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丁基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		696
384	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(3S)-4-甲基味啉-3-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		611
385	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(3R)-4-甲基味啉-3-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		611
386	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R)-四氫呋喃-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		582
387	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S)-四氫呋喃-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		582
388	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4S)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		613
389	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		613

390	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S)-1-甲基吖咀-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		581
391	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R)-1-甲基吖咀-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		581
392	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-(2-(N-味啉基)乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		611
393	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R)-4-甲基味啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		611
394	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S)-4-甲基味啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		611
395	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(3R)-四氫呋喃-3-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		582
396	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(3S)-四氫呋喃-3-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		582
397	6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-醇		442,444

398	6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-N-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-胺		538,540
399	8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯		848
416	N-[3-氰基-4-[3-[[1-[(二甲基胺基)甲基]環丙基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯		609

[1]在55℃下加熱反應物~18 h。

[2]單一滯轉異構物(自製備157中之前驅物)

[3]在80℃下加熱反應物1 h。

[4]在60℃下加熱反應物~48 h。

[5]Chiralpak® AD-H，21 x 150 mm，25% IPA (0.5% DMEA):75% CO_2，70 mL/min

[6]單一滯轉異構物(自製備248中之前驅物)

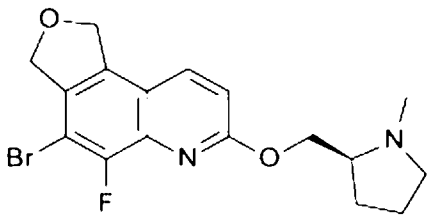
[7]單一滯轉異構物(自製備251中之前驅物)

[8]Chiralcel® OD，20 x 250 mm，20% EtOH (0.5% DMEA):80% CO_2，80 mL/min

【0451】

製備223

4-溴-5-氟-7-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉

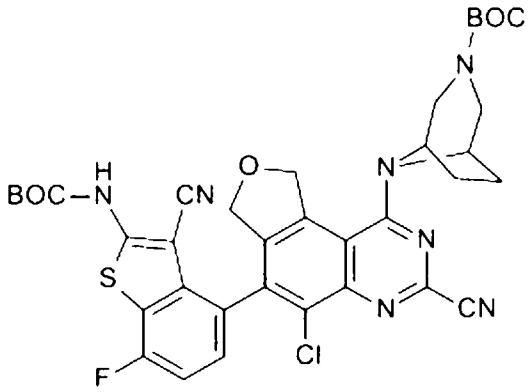


【0452】 攪拌LHMDS (1M於THF中，7.3 mL，7.3 mmol)及N-甲基-l-脯胺醇(0.9 mL，7 mmol)於DMF (15 mL)中之溶液5 min。添加4-溴-7-氯-5-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉(1.0 g，3.3 mmol)於DMF (30 mL)中之懸浮液，且在室溫下攪拌~18 h。將反應溶液添加至H_2O (150 mL)中，且將所得固體過濾，用H_2O洗滌且置於40℃真空下過夜，得到呈白色固體狀之標題化合物(1.1 g，85%)。MS (ES) *m/z*=381 (M+1)。

【0453】

製備224

8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-氰基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯



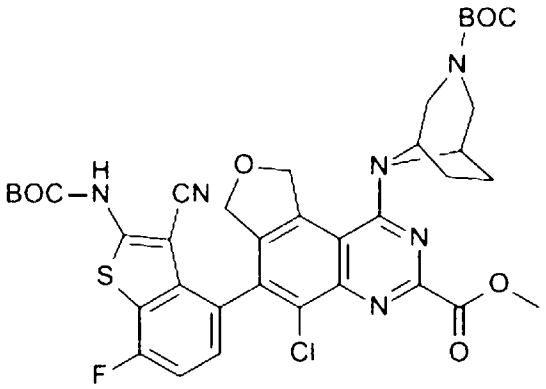
【0454】 在室溫下攪拌8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-乙基磺醯基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯，異構物2 (製備157；765 mg，

0.957 mmol)及NaCN (93.8 mg，1.91 mmol)於DMSO (10 mL)中之混合物1 h。所得混合物用EtOAc (200 mL)稀釋，用H_2O (3×200 mL)、鹽水(200 mL)洗滌，接著經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物(650 mg，93%)。MS (ES) *m/z*=732 (M+1)。

【0455】

製備225

6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-1-(3-三級丁氧羰基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-3-甲酸甲酯

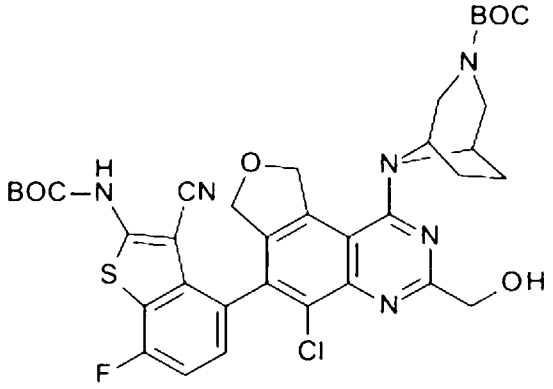


【0456】 在室溫下向8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-氰基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(650 mg，0.888 mmol)於MeOH (10 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加含NaOH (71.0 mg，1.78 mmol)之H_2O (10 mL)。在室溫下攪拌所得混合物2 h。將混合物冷卻至0℃，且用1N HCl溶液酸化至pH 2-3，並在室溫下攪拌2 h。將所得混合物減壓濃縮且用EtOAc (300 mL)萃取。經合併之有機層用H_2O (3×200 mL)、鹽水(200 mL)洗滌，且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之標題化合物(580 mg，85%)。MS (ES) *m/z*=765 (M+1)。

【0457】

製備226

8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-(羥基甲基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯

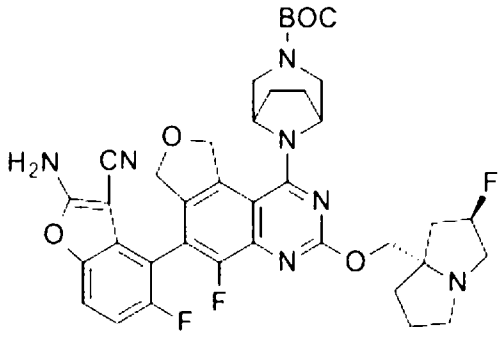


【0458】 向在0℃下之6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-1-(3-三級丁氧羰基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-3-甲酸甲酯(200 mg，0.261 mmol)於EtOH (20 mL)中之攪拌混合物中逐份添加$NaBH_4$ (19.8 mg，0.522 mmol)。在室溫下在N_2下攪拌所得混合物1 h。反應物在0℃下用H_2O淬滅。將所得混合物減壓濃縮且用EtOAc (300 mL)萃取。有機層用H_2O (3×200 mL)、鹽水(200 mL)洗滌，且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之標題化合物(150 mg，78%)。MS (ES) *m/z*=737 (M+1)。

【0459】

製備296

8-[6-(2-胺基-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯，異構物1

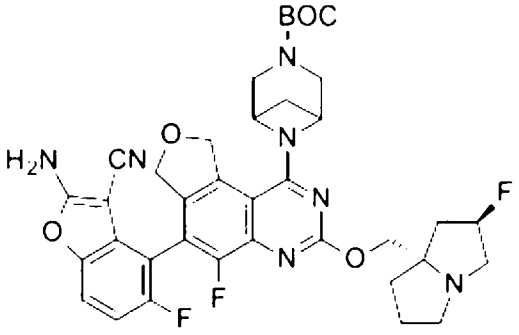


【0460】 在微波照射下在110℃下攪拌8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(0.548 g，0.659 mmol)及六氟異丙醇(3 mL)之混合物4 min。將混合物濃縮且藉由用0%至100% ACN於10 mM NH_4HCO_3水溶液+ 5% MeOH中溶離之C18上反相急驟純化純化，得到外消旋物，隨後對掌性純化(Chiralpak® IC，21 x 250 mm，35% EtOH (w/ 0.5% DMEA:65% CO_2，80 mL/min)，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.126 g)。MS (ES) *m/z*=732 (M+1)。

【0461】

製備297

6-[6-(2-胺基-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯

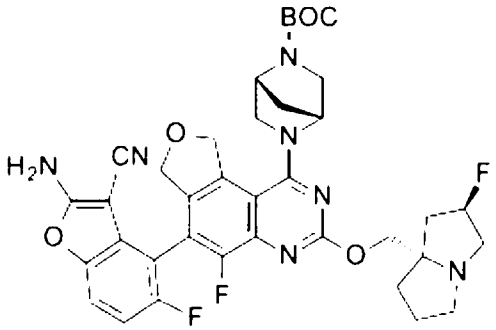


【0462】 6-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基]-

5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯以與製備296之方法類似的方式使用，得到標題化合物(0.28 g)。MS (ES) *m/z*=718 (M+1)。

製備298

(1R,4R)-5-[6-(2-胺基-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯，異構物2



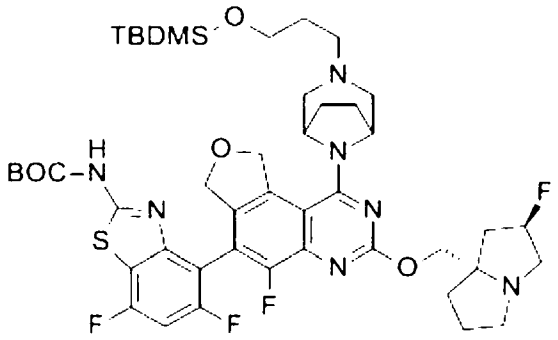
【0463】(1R,4R)-5-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯以與製備296之方法類似的方式使用，隨後對掌性純化(Chiralpak® IC，21 x 250 mm，40% MeOH:60% CO_2，70 mL/min)，得到標題化合物(0.14 g)。MS (ES) *m/z*=718 (M+1)。

【0464】

製備299

N-[4-[1-[3-[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5,7-二氟-1,3-苯并噻唑-2-基]胺基

甲酸三級丁酯

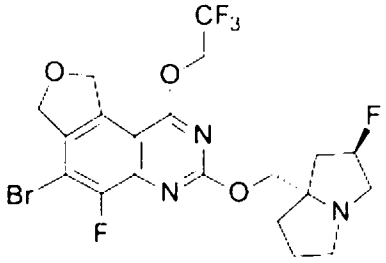


【0465】 [2-(三級丁氧羰基胺基)-5,7-二氟-1,3-苯并噻唑-4-基]硼酸以與製備156之方法類似的方式使用，得到標題化合物(0.50 g)。MS (ES) *m/z*=914 (M+1)。

【0466】

製備400

6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉



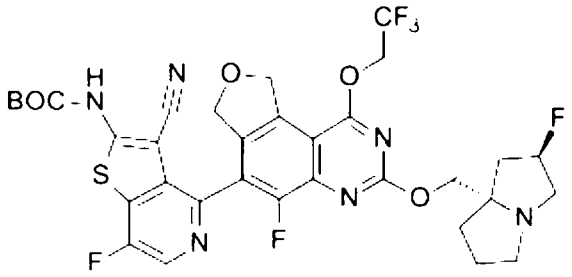
【0467】 6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-醇及三氟乙醇以與製備112之方法類似的方式使用，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(2.2 g，77%)。MS (ES) *m/z*=524,526 (M+1,Br)。

【0468】

製備401

N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-

c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯

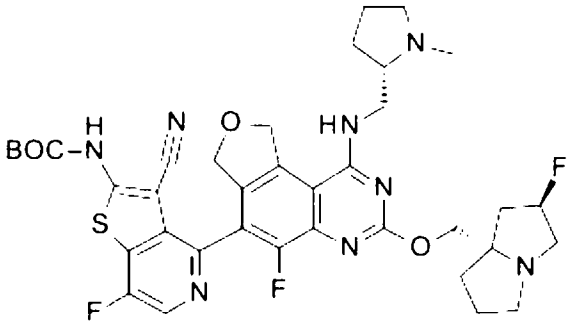


【0469】 6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉及N-(4-氯-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯以與製備158之方法類似的方式使用，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(1.5 g)。MS (ES) *m/z*=737 (M+1)。

【0470】

製備402

N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲基胺基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯

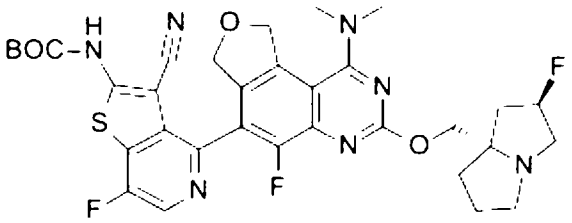


【0471】 6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-N-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-胺及N-(4-氯-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯以與製備158之方法類似的方式使用，得到標題化合物。MS (ES) *m/z*=751 (M+1)。

【0472】

製備403

N-[3-氰基-4-[1-(二甲基胺基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯

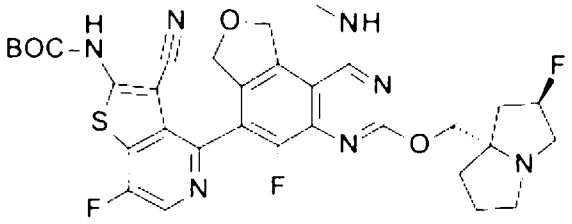


【0473】 N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯-8-基]甲氧基]-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯及二甲胺以與製備111之方法類似的方式使用，得到標題化合物。MS (ES) *m/z*=682 (M+1)。

【0474】

製備404

N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯-8-基]甲氧基]-1-(甲基胺基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯



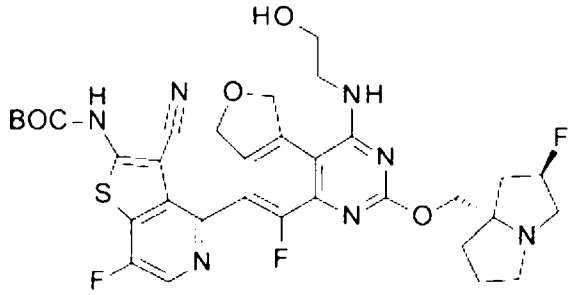
【0475】 N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯-8-基]甲氧基]-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯及甲胺以與製備111之方

法類似的方式使用，得到標題化合物。MS (ES) *m/z*=668 (M+1)。

【0476】

製備405

N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(2-羥基乙基胺基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯

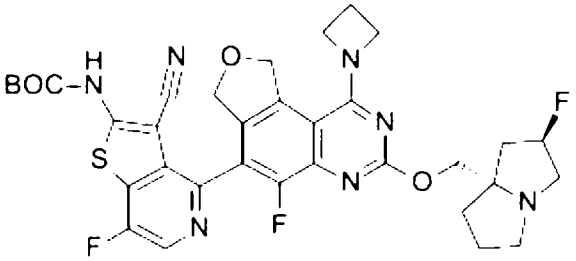


【0477】 N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯及乙醇胺以與製備111之方法類似的方式使用，得到標題化合物。MS (ES) *m/z*=698 (M+1)。

【0478】

製備406

N-[4-[1-(吖咀-1-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯



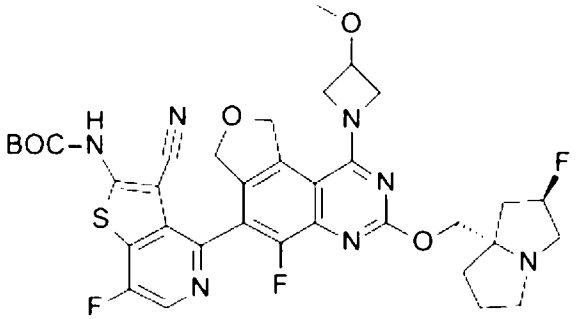
【0479】 N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六

氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯及吖咀以與製備111之方法類似的方式使用，得到標題化合物。MS (ES) *m/z*=694 (M+1)。

【0480】

製備407

N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-1-(3-甲氧基吖咀-1-基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯

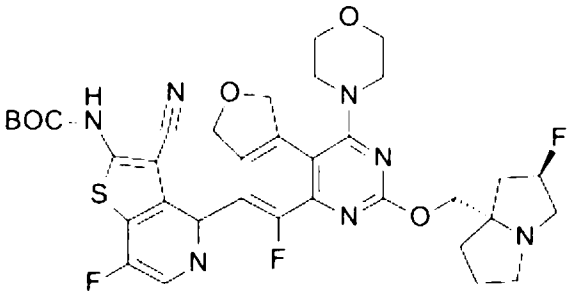


【0481】 N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯及3-甲氧基吖咀以與製備111之方法類似的方式使用，得到標題化合物。MS (ES) *m/z*=724 (M+1)。

【0482】

製備408

N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-1-(N-味啉基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯

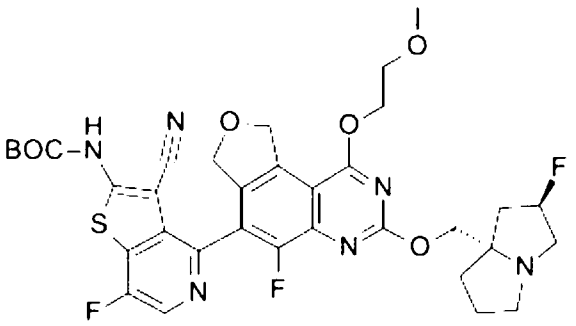


【0483】 N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯-8-基]甲氧基]-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯及味啉以與製備111之方法類似的方式使用，得到標題化合物。MS (ES) *m/z*=724 (M+1)。

【0484】

製備409

N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯-8-基]甲氧基]-1-(2-甲氧基乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯

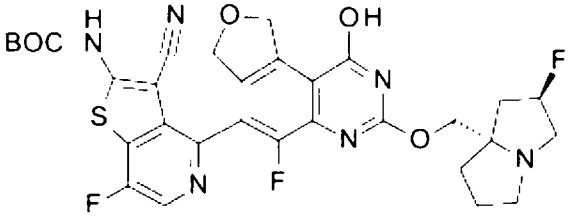


【0485】 N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯-8-基]甲氧基]-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯及2-甲氧基乙醇以與製備195之方法類似的方式使用，得到標題化合物。MS (ES) *m/z*=713 (M+1)。

【0486】

製備410

N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-羥基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯

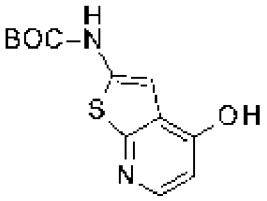


【0487】在氮氣下向N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯(0.15 g，0.20 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中逐滴添加含NaOH (0.041 g，1.02 mmol)之H_2O (0.2 mL)。在2 h之後，混合物用H_2O (50 mL)稀釋且用EtOAc (2×100 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(2×100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物用DMF (2 mL)稀釋，且藉由用24%至37%ACN於10 mM NH_4HCO_3水溶液+ 0.05% NH_4OH中溶離之C18上反相急驟純化純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.022 g，16%)。MS (ES) *m/z*=655 (M+1)。

【0488】

製備411

N-(4-羥基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯



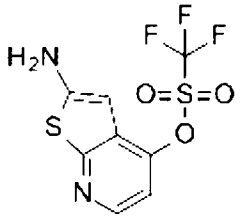
【0489】加熱4-羥基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-甲酸;鹽酸鹽(1.96 g，8.5

mmol)及三乙胺(4.8 mL，34 mmol，4.0 eq)於三級丁醇(40 mL)中之混合物以形成溶液，接著冷卻至室溫。添加二苯基磷醯基疊氮化物(2.5 mL，11 mmol，1.3 eq)。在室溫下攪拌反應混合物10 min，接著在85℃下加熱過夜。真空濃縮混合物。殘餘物在用10-100%丙酮於己烷中溶離之矽石上純化，得到標題化合物(1.70 g，76%)。MS (ES) *m/z*=267 (M+1)。

【0490】

製備412

三氟甲烷磺酸(2-胺基噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基酯)



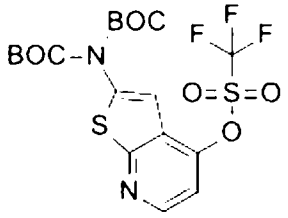
【0491】 向N-(4-羥基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯(1.45 g，5.4 mmol)於DCM (110 mL)中之懸浮液中添加2,6-二甲基吡啶(1.2 mL，10 mmol，1.9 eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.067 g，0.54 mmol，0.10 eq)。反應混合物在冰浴中冷卻，用三氟甲磺酸酐(1.2 mL，7.0 mmol，1.3 eq)逐滴處理，且在冰浴中攪拌1 h。添加額外2,6-二甲基吡啶(1.2 mL，10 mmol，1.9 eq)及三氟甲磺酸酐(1.2 mL，7.0 mmol，1.3 eq)。反應混合物在冰浴中攪拌30 min，接著用碳酸氫鈉飽和水溶液淬滅。分離各層，且水層用DCM萃取兩次。經合併之有機物經硫酸鈉乾燥且真空濃縮。殘餘物在矽石上純化，用0-75% MTBE於己烷中溶離，得到不純溶離份。將不純溶離份真空濃縮，且在矽石上進一步純化，用50-100% DCM於己烷中溶離。水層用4:1 $CHCl_3$:異丙醇萃取四次。經合併之有機物經硫酸鈉乾燥且真空濃縮。殘餘物在矽石上純化，用10-50% MTBE於己烷中溶離。將來自第二及第三矽石純化之潔淨溶離份合併且真

空濃縮，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(0.71 g，44%)。MS (ES) *m/z*=299 (M+1)。

【0492】

製備413

三氟甲烷磺酸[2-[雙(三級丁氧羰基)胺基]噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基酯]

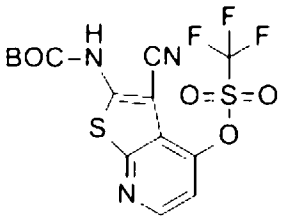


【0493】 向三氟甲烷磺酸(2-胺基噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基酯) (0.67 g，2.26 mmol)於1,4-二噁烷(45 mL)中之溶液中添加二碳酸二-三級丁酯(1.23 g，5.64 mmol，2.5 eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.028 g，0.227 mmol，0.10 eq)。在室溫攪拌反應混合物6天，且真空濃縮。殘餘物在矽石上純化，用0-50% MTBE於己烷中溶離，得到標題化合物(0.93 g，82%)。MS (ES) *m/z*=499 (M+1)。

【0494】

製備414

三氟甲烷磺酸[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基酯]



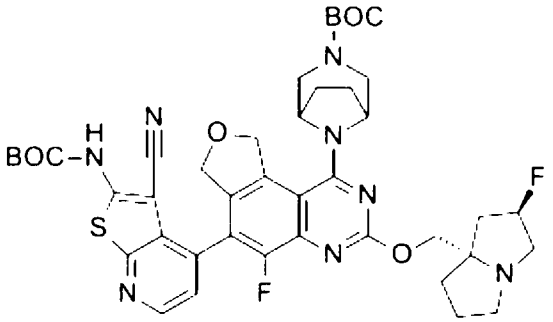
【0495】 三氟甲烷磺酸[2-[雙(三級丁氧羰基)胺基]噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基酯] (0.550 g，1.10 mmol)於乙腈(11 mL)中之溶液在冰浴中冷卻。逐滴添加異氰酸氯磺醯酯(0.3 mL，3 mmol，3 eq)，且使反應混合物在冰浴中攪拌5 h，置於-20℃冷凍器中過夜，升溫至室溫，且攪拌3.5 h。反應

混合物在冰浴中冷卻，逐滴添加至N,N-二甲基甲醯胺(8.5 mL，在冰浴中冷卻)中，攪拌1 h，緩慢倒入冷碳酸氫鈉飽和水溶液中，且用EtOAc稀釋。分離各層，且水層用EtOAc萃取兩次。合併之有機物用飽和氯化鈉水溶液洗，經硫酸鈉乾燥且真空濃縮。殘餘物在矽石上純化，用0-50% DCM於己烷中溶離，得到呈灰白色固體之標題化合物(0.118 g，25%)。MS (ES) *m/z*=424 (M+1)。

【0496】

製備415

8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯



【0497】反應混合物A：向8-[6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(0.370 g，0.581 mmol)、KOAc (0.171 g，1.74 mmol)及雙(新戊基二醇基)二硼(0.197 g，0.872 mmol)於1,4-二噁烷(6 mL)中之混合物中鼓泡通入N_2 10 min。添加二氯[雙(2-(聯苯膦基)苯基)醚]鈀(II) (0.043 g，0.059 mmol)，且將所得混合物密封並在95℃下加熱2.5 h。將反應混合物冷卻至室溫且保持過夜。

【0498】反應混合物B：向8-[6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-

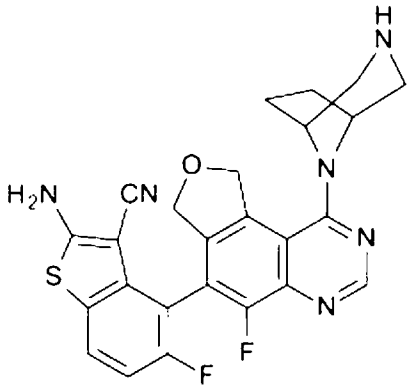
1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(0.370 g，0.581 mmol)、KOAc (0.171 g，1.74 mmol)及雙(新戊基二醇基)二硼(0.197 g，0.872 mmol)於1,4-二噁烷(6 mL)中之混合物鼓泡通入N_2 10 min。添加二氯[雙(2-(聯苯膦基)苯基)醚]鈀(II) (0.043 g，0.059 mmol)，且將所得混合物密封並在95℃下加熱過夜。將反應混合物冷卻至室溫。

【0499】 反應混合物C：向三氟甲烷磺酸[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基酯] (0.162 g，0.383 mmol)、1,4-二噁烷(4 mL)及水(1.2 mL)之混合物中鼓泡通入N_2 15 min。添加磷酸鉀(0.162 g，0.763 mmol)及XPhos Pd G4 (CAS# 1599466-81-5；0.035 g，0.039 mmol)，且將所得混合物密封並在85℃下加熱。經由注射器添加反應混合物A，且在冷卻至室溫之前加熱1 h。再次在85℃下加熱反應混合物。經由注射器添加三分之一之反應混合物B且加熱1 h。經由注射器添加剩餘部分之反應混合物B且加熱1 h。將反應混合物分配於DCM與水之間。分離各層，且水層用DCM萃取2×。將有機層合併，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由用1-5% 7N氨化甲醇/DCM溶離之矽石純化，得到標題化合物(0.200 g，45%)。MS (ES) *m/z*= 831 (M+1)。

【0500】

實例1

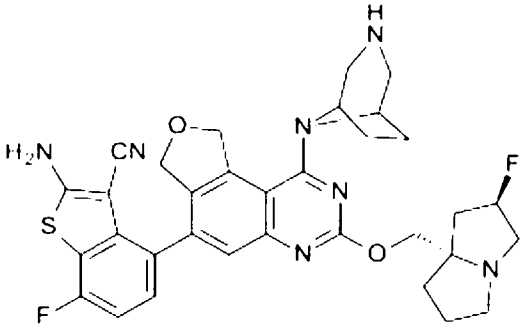
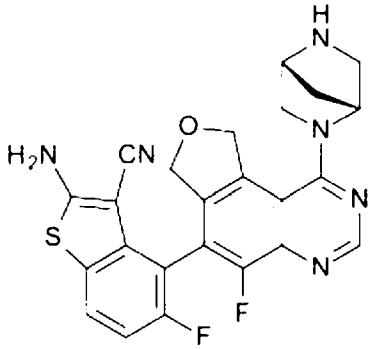
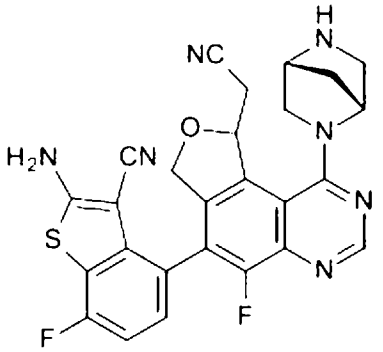
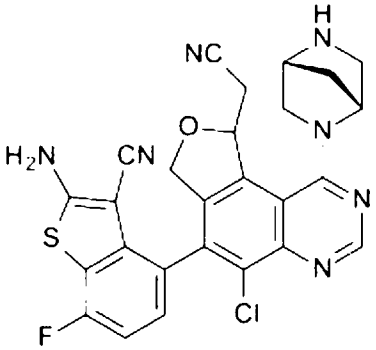
2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物2

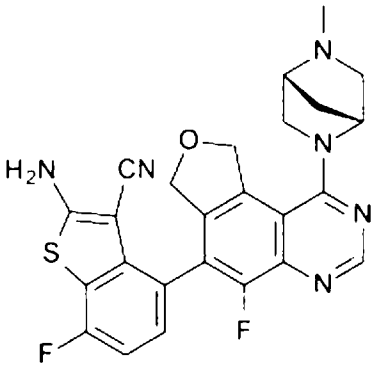
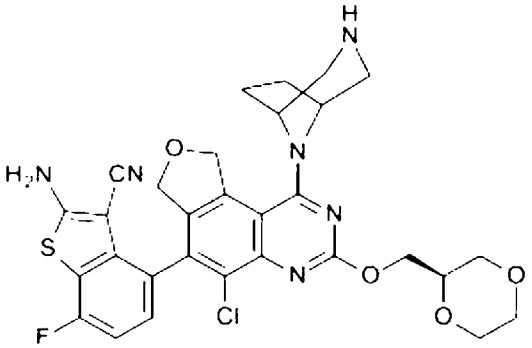
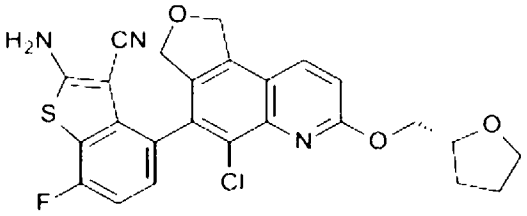
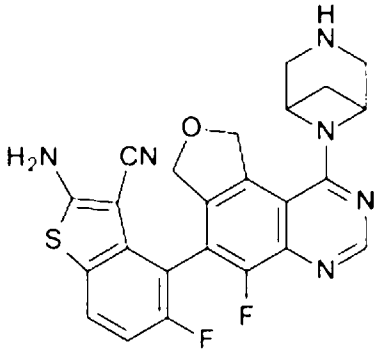
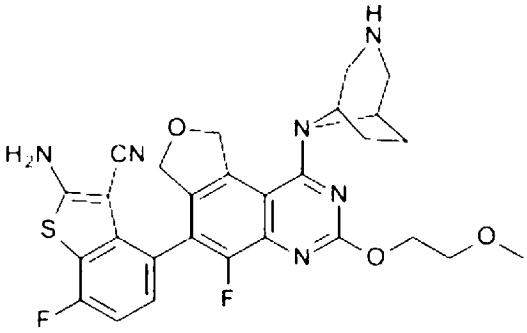


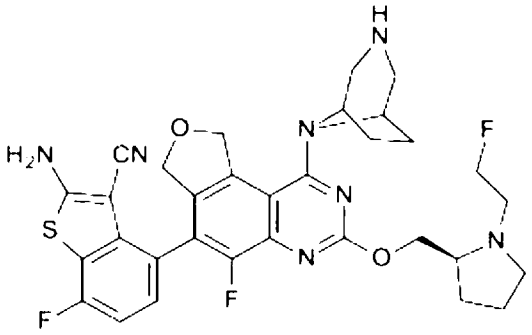
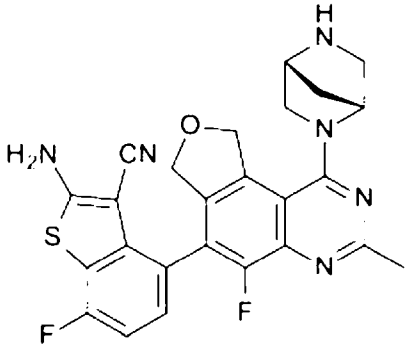
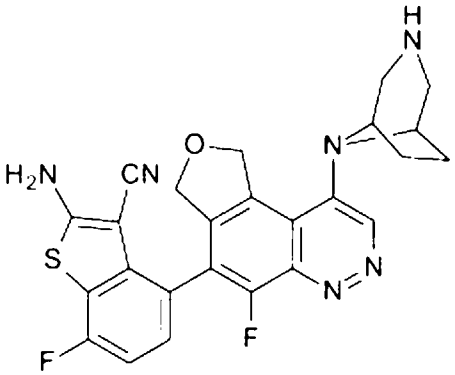
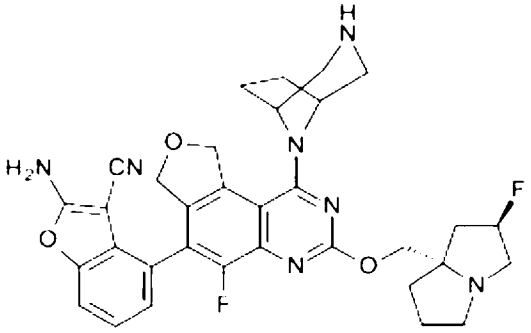
【0501】 向8-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(0.605 g，0.876 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中裝入TFA (4 mL)，且在室溫下攪拌25 min。濃縮混合物，添加DCM，且再次濃縮混合物，重複3×。混合物經由用MeOH (4 CV)、隨後7N NH_3/MeOH (4 CV)溶離之SCX管柱過濾，得到粗產物，該粗產物在用1%至10% 7N NH_3/MeOH於DCM中之梯度溶離之矽石上純化，得到外消旋物，隨後對掌性純化(Chiralpak® AS-H，21 x 250 mm，35% MeOH (w/ 0.5% DMEA:65% CO_2，80 mL/min)，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.129 g，30%)。MS (ES) *m/z*=491 (M+1)。

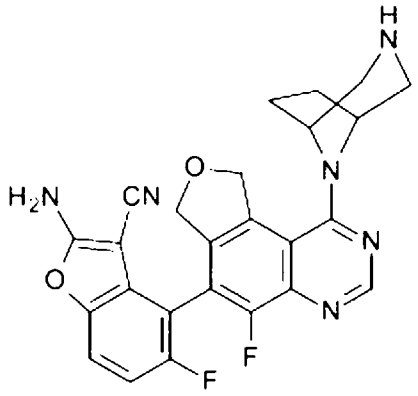
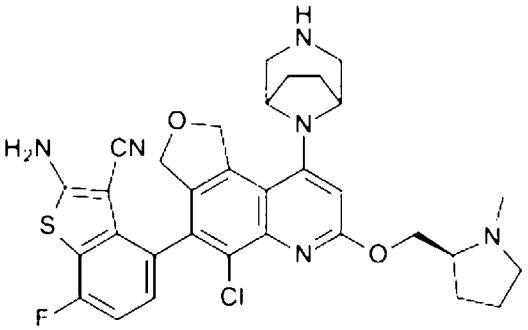
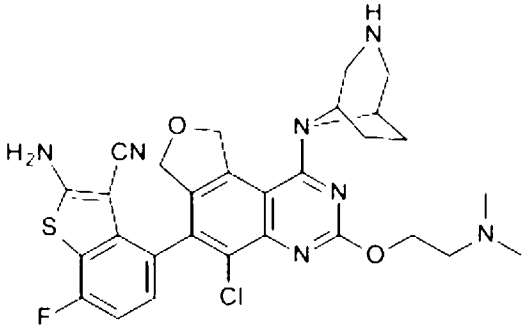
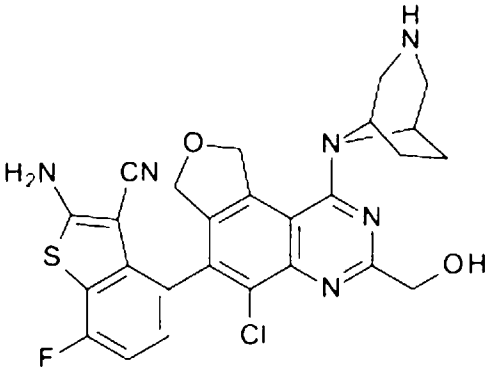
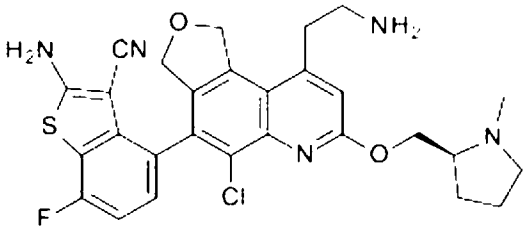
【0502】 表14中之實例化合物以與對於製備296或實例1所描述類似之方式製備。使用多種方法純化化合物，其對於熟習此項技術者而言應為顯而易見的。表14之實例之對掌性純化方法(若適用)位於表18中。

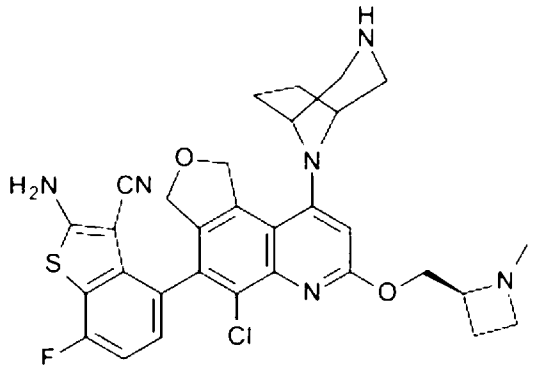
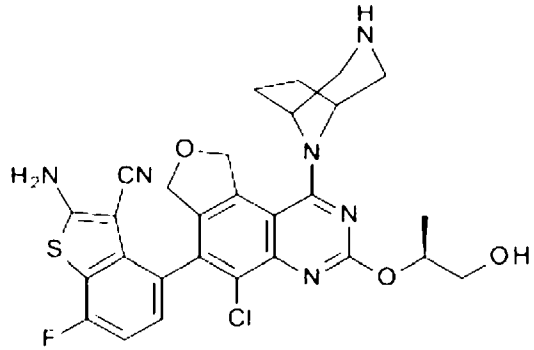
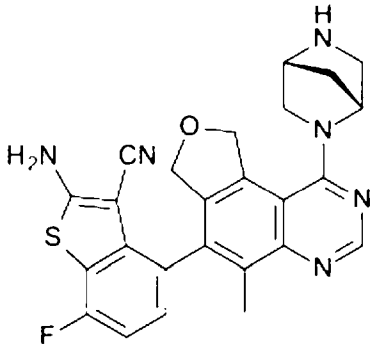
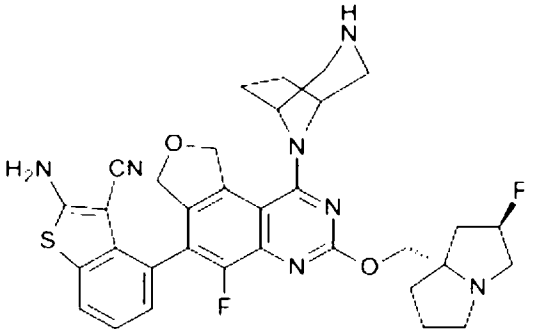
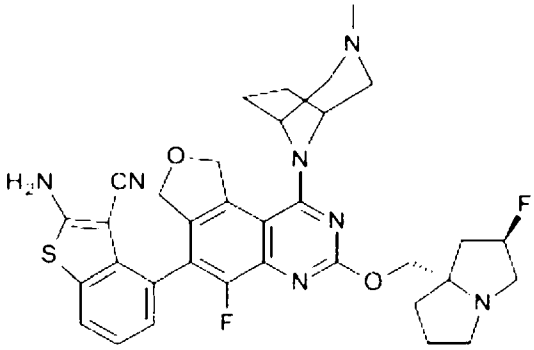
表14：

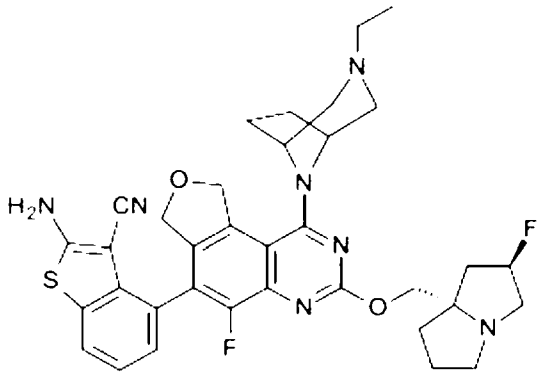
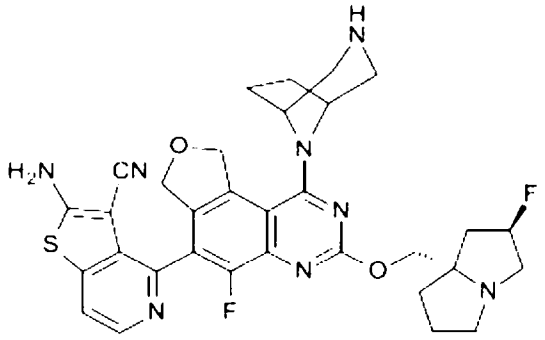
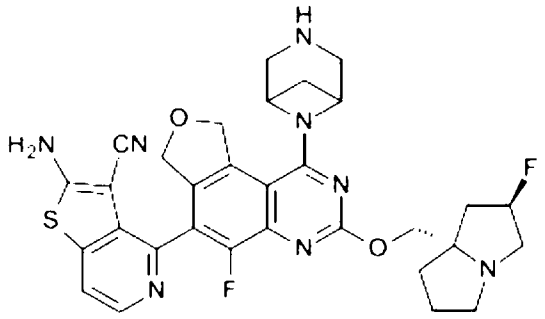
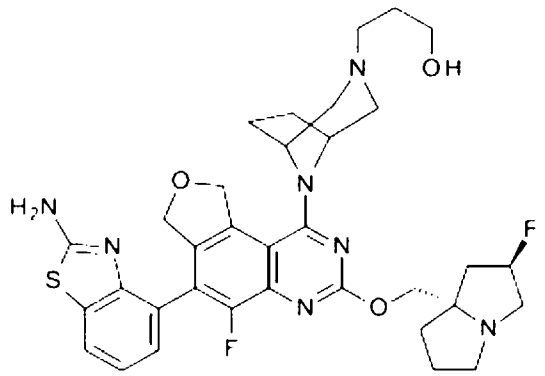
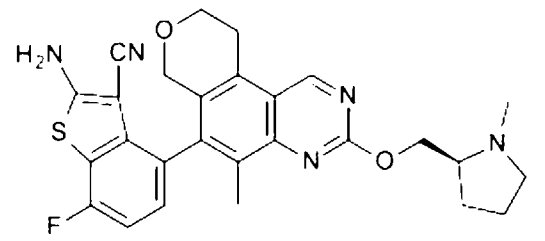
實例	化學名稱	結構	MS (ES) *m/z* (M+1)
2	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		630
3	2-胺基-4-[1-[(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物2		477
4[1]	2-胺基-4-[9-(氰基甲基)-1-[(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		516
5[1]	2-胺基-4-[5-氯-9-(氰基甲基)-1-[(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物2		532

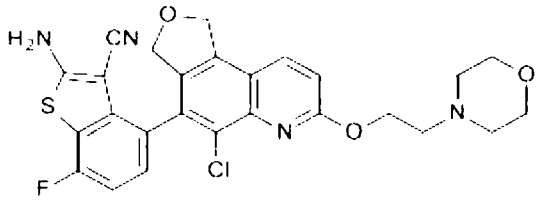
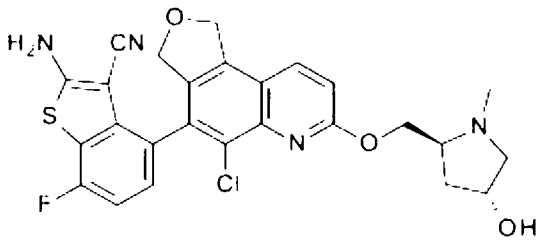
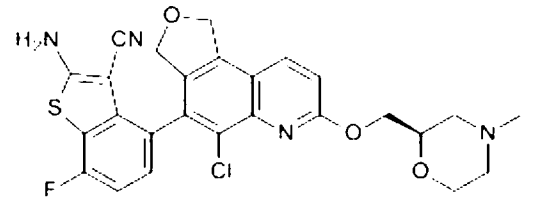
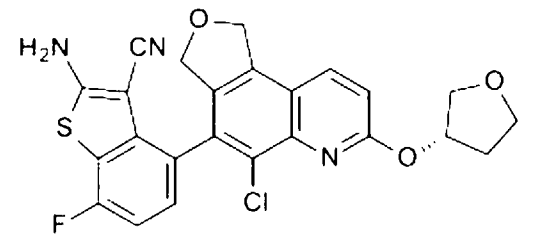
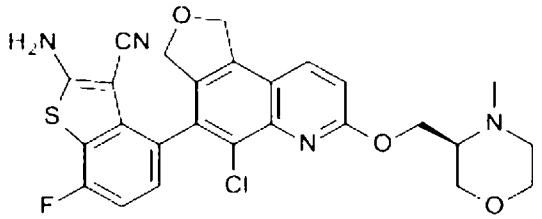
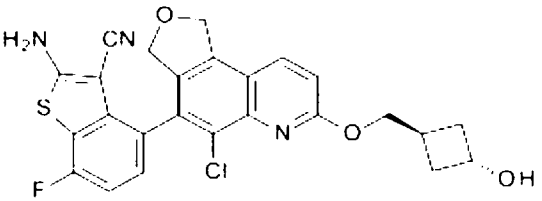
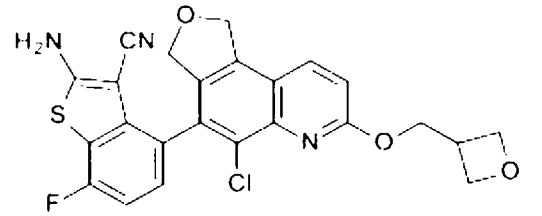
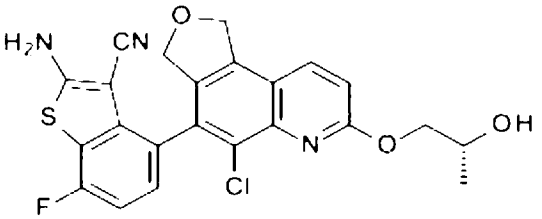
6	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-1-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		491
7	2-胺基-4-[5-氯-1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[[(2R)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		623
8	2-胺基-4-[5-氯-7-[[(2R)-四氫呋喃-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		496
9	2-胺基-4-[1-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物2		477
10	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-(2-甲氧基乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		565

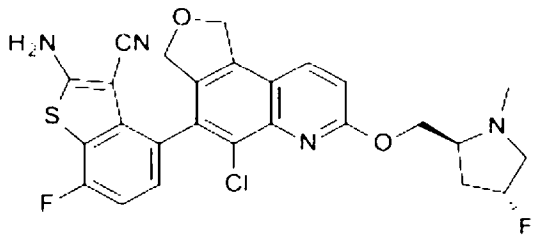
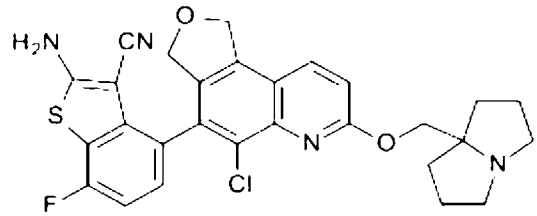
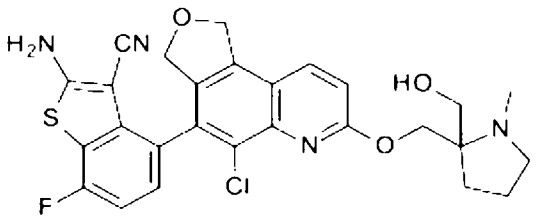
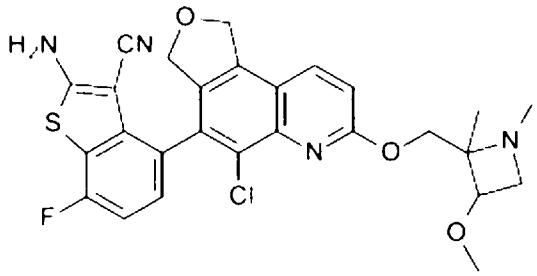
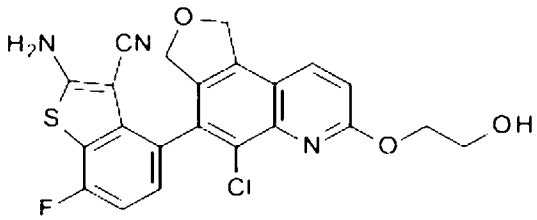
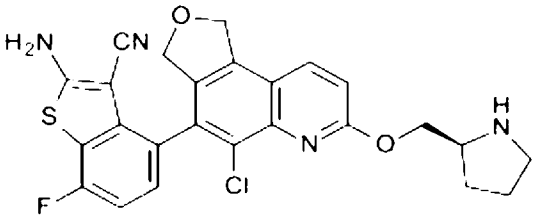
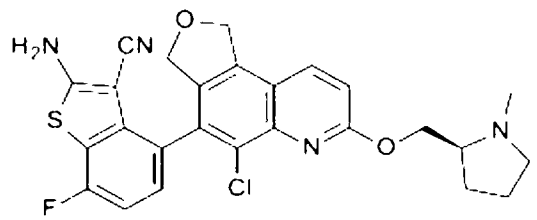
11	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S)-1-(2-氟乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		636
12	2-胺基-4-[1-[(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基]-5-氟-3-甲基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		491
13	2-胺基-4-[9-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]啐啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		491
14	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并呋喃-3-甲腈		614

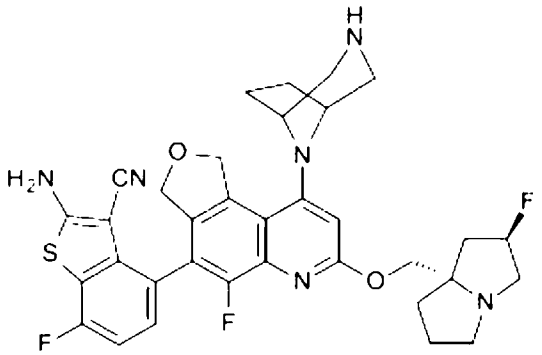
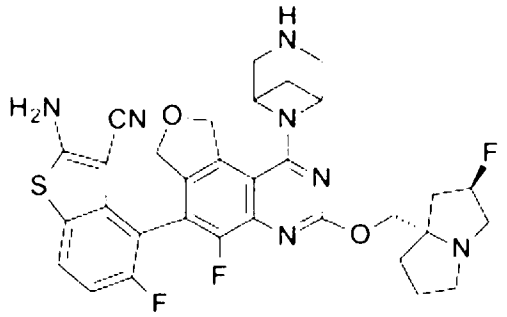
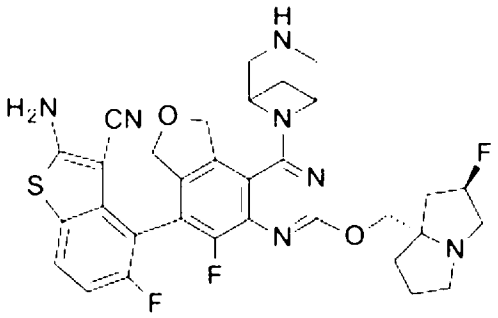
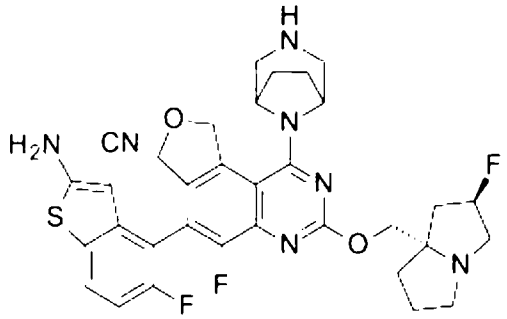
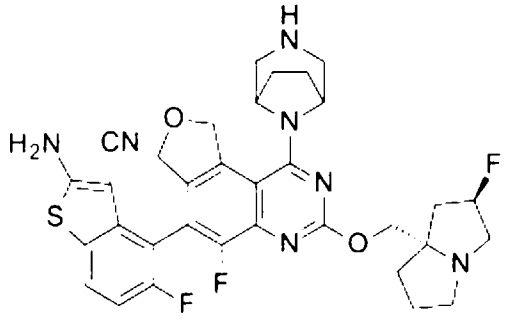
15	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并呋喃-3-甲腈，異構物2		475
16	2-胺基-4-[5-氯-9-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-7-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		619
17[2]	2-胺基-4-[5-氯-1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		594
18	2-胺基-4-[5-氯-1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-(羥基甲基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物2		537
19	2-胺基-4-[9-(2-胺基乙基)-5-氯-7-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		552

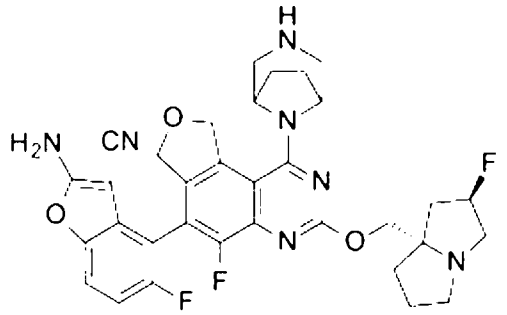
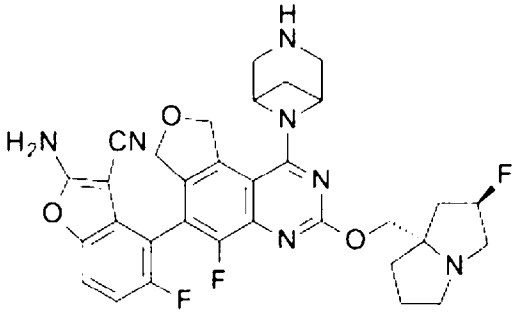
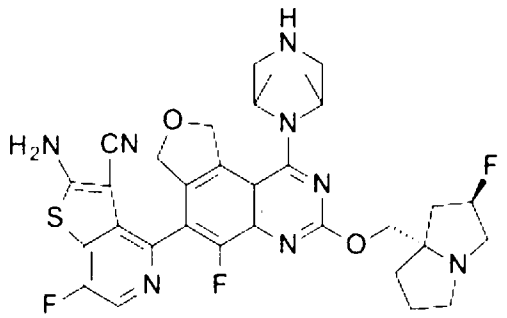
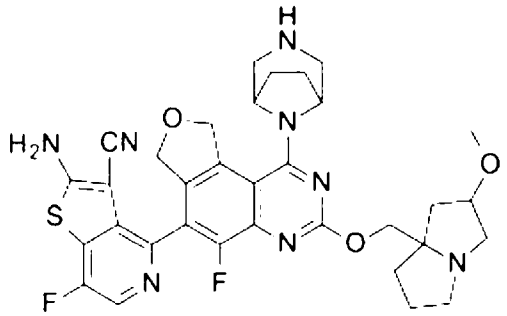
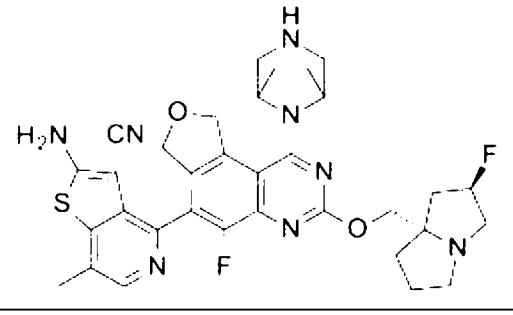
20	2-胺基-4-[5-氯-9-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-7-[[(2S)-1-甲基吖咀-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		605
21	2-胺基-4-[5-氯-1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[(1S)-2-羥基-1-甲基-乙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		581
22	2-胺基-4-[1-[(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基]-5-甲基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		473
23	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		630
24	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		644

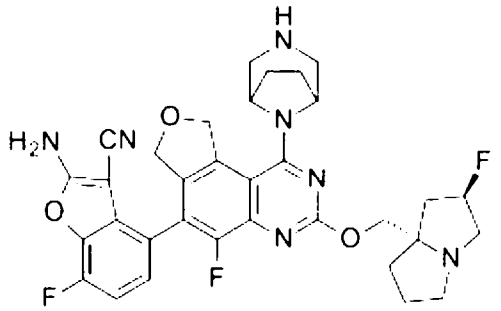
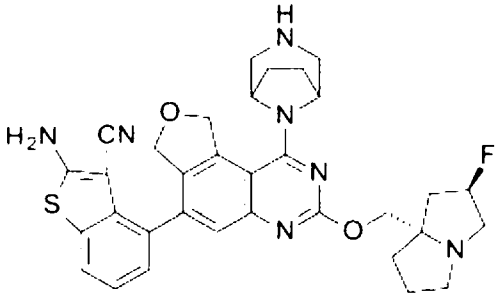
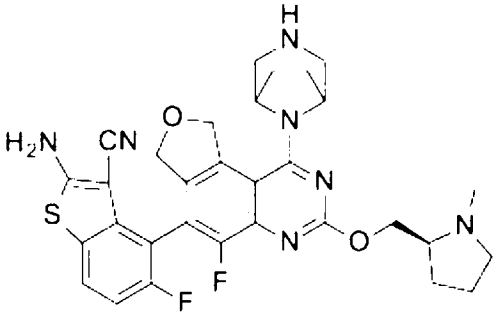
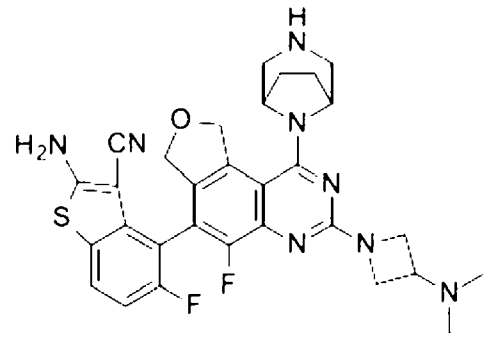
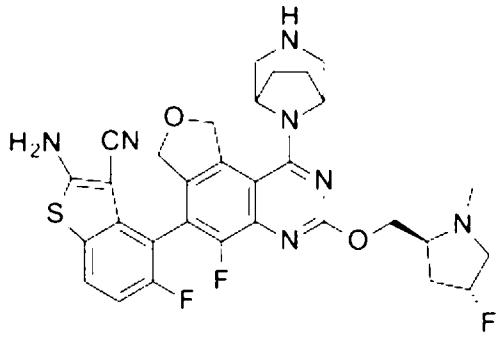
25	2-胺基-4-[1-(3-乙基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		658
26	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		631
27	2-胺基-4-[1-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		617
28	3-[8-[6-(2-胺基-1,3-苯并噻唑-4-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]丙-1-醇		664
29	2-胺基-7-氟-4-[5-甲基-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-9,10-二氫-7H-哌喃并[4,3-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		502[a]

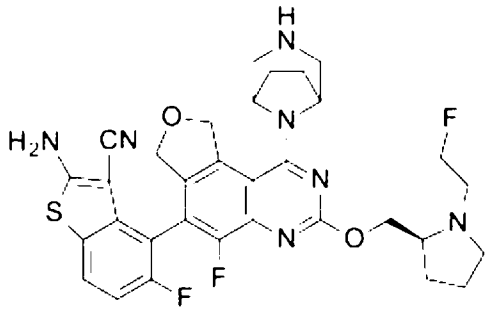
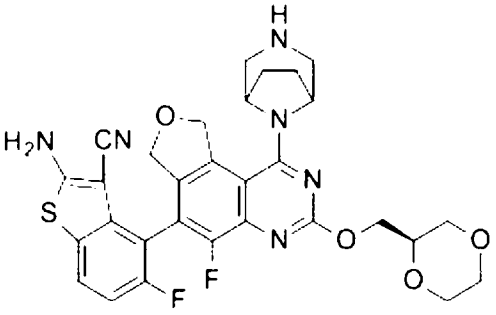
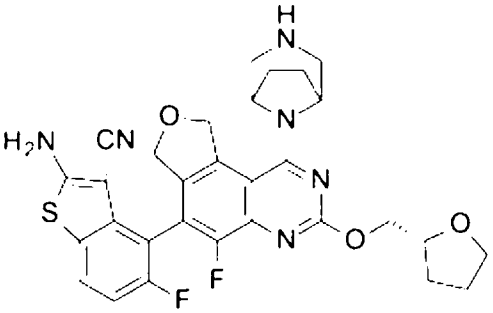
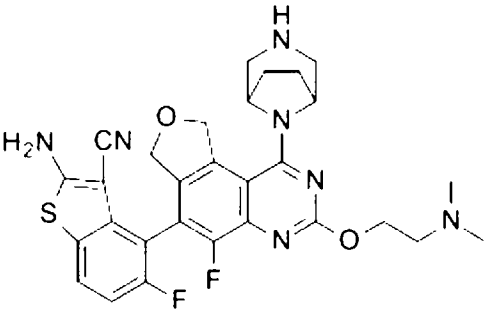
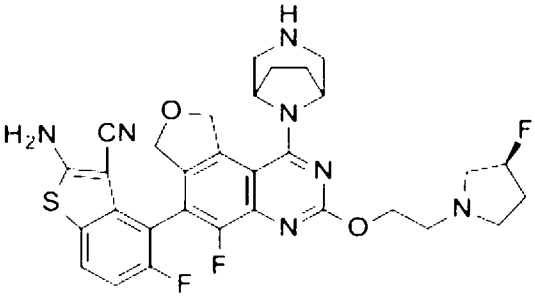
30	2-胺基-4-[5-氯-7-(2-(N-味啉基)乙氧基)-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		525
31	2-胺基-4-[5-氯-7-[[(2S,4R)-4-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		525
32	2-胺基-4-[5-氯-7-[[(2R)-4-甲基味啉-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物2		525
33	2-胺基-4-[5-氯-7-[(3S)-四氫呋喃-3-基]氧基-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物2		482
34	2-胺基-4-[5-氯-7-[[(3S)-4-甲基味啉-3-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		525
35	2-胺基-4-[5-氯-7-[(3-羥基環丁基)甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		496
36	2-胺基-4-[5-氯-7-(氧雜環丁-3-基甲氧基)-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		482
37	2-胺基-4-[5-氯-7-[(2R)-2-羥基丙氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		470

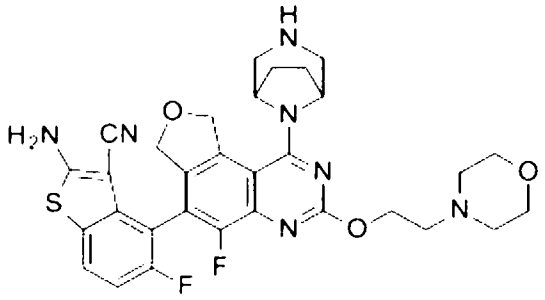
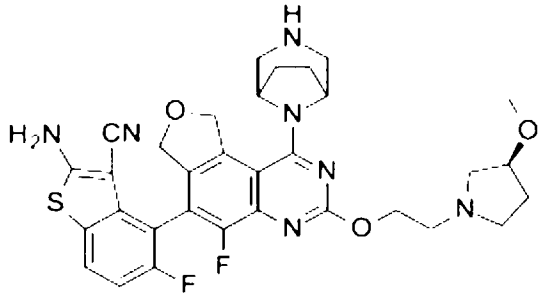
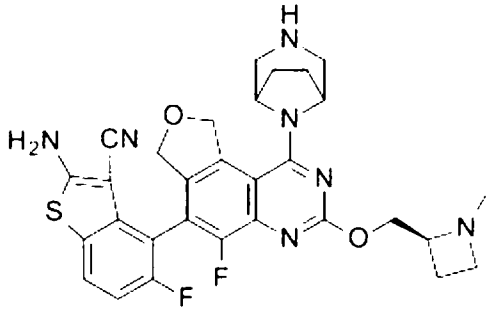
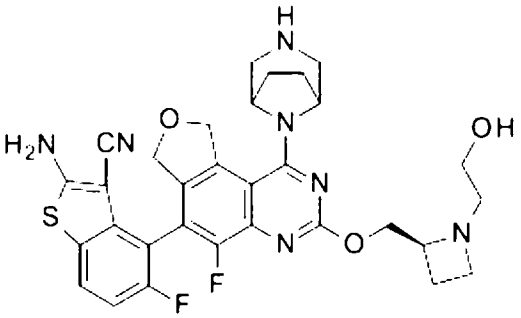
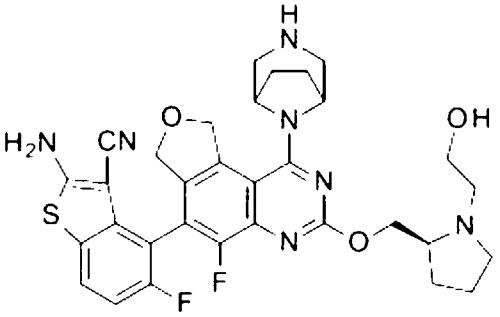
38	2-胺基-4-[5-氯-7-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		527
39	2-胺基-4-[5-氯-7-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基甲氧基)-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		535
40	2-胺基-4-[5-氯-7-[[2-(羥基甲基)-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		539
41	2-胺基-4-[5-氯-7-[(3-甲氧基-1,2-二甲基-吖咀-2-基)甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		539
42	2-胺基-4-[5-氯-7-(2-羥基乙氧基)-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		456
43	2-胺基-4-[5-氯-7-[[(2S)-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		495
44	2-胺基-4-[5-氯-7-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		509

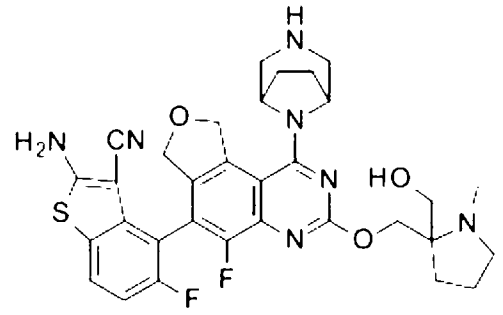
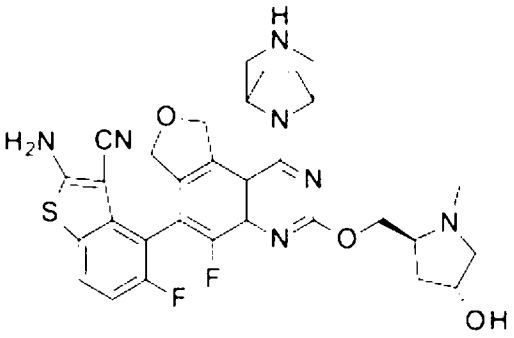
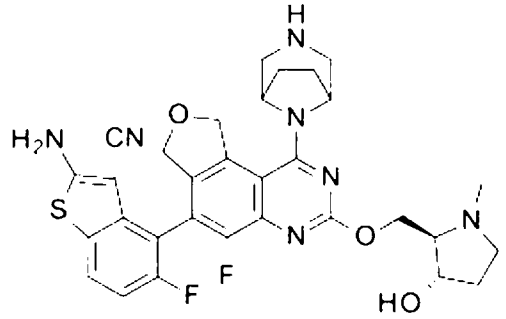
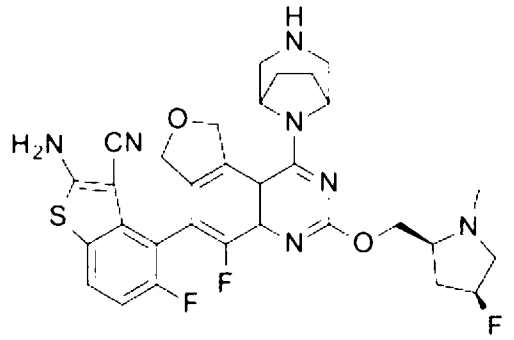
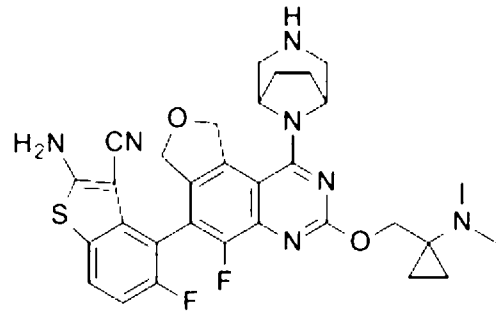
45	2-胺基-4-[9-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-7-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		647
58	2-胺基-4-[1-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		634
59[3]	2-胺基-4-[1-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		634
60	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		648
61[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		648

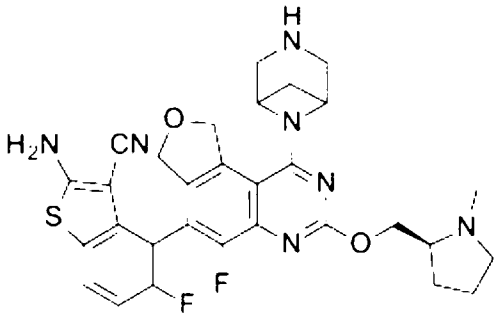
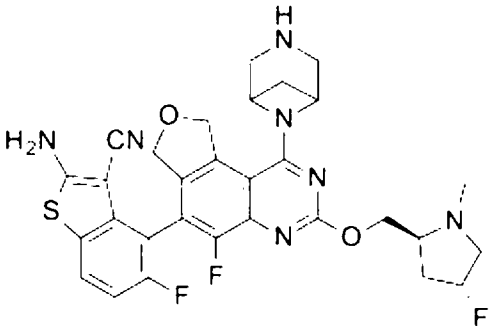
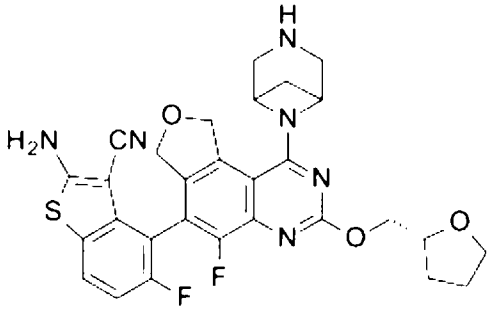
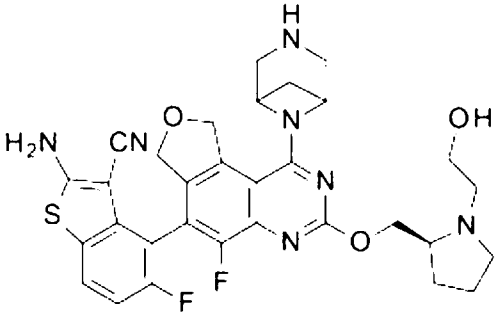
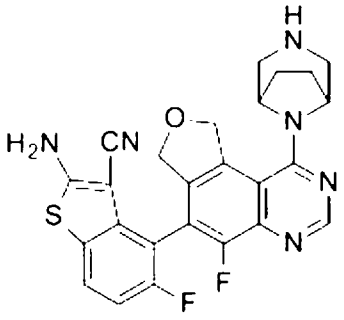
62[5]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并呋喃-3-甲腈		632
63	2-胺基-4-[1-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并呋喃-3-甲腈		618
64	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		649
65	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[(2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基)甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		661
66	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		645

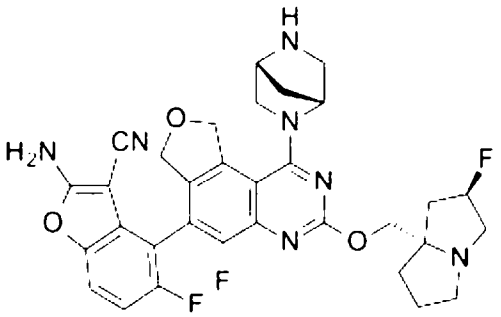
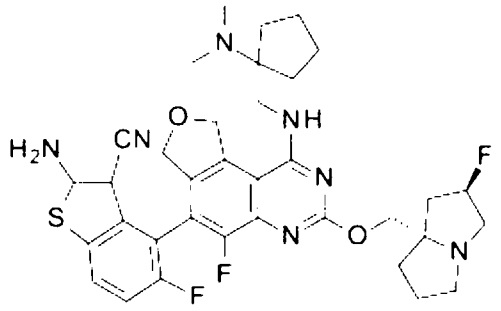
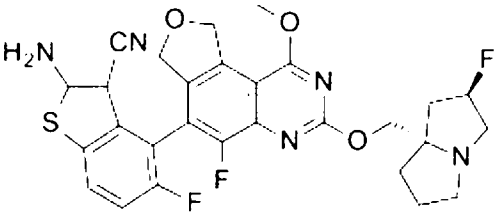
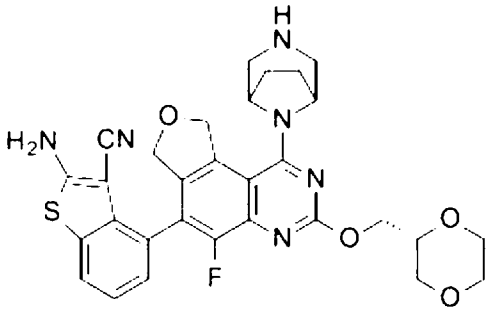
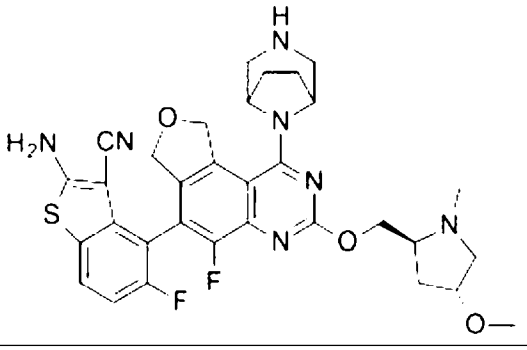
67	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并呋喃-3-甲腈		632
68	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		612
69[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		604
70[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[3-(二甲基胺基)吖呾-1-基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		589
71[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		622

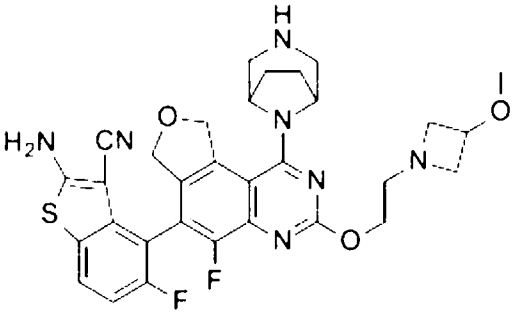
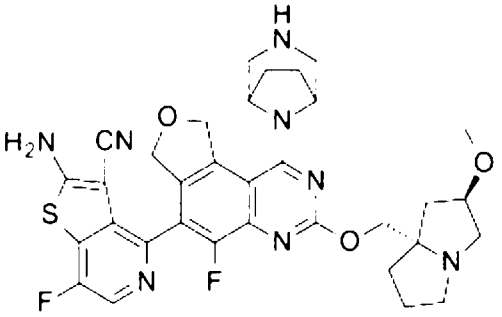
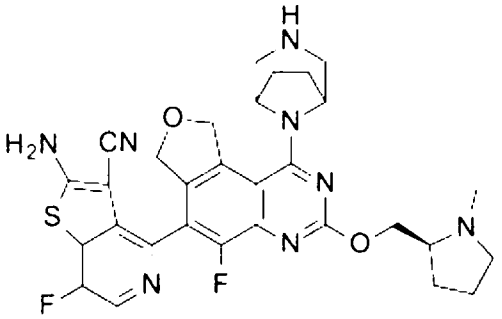
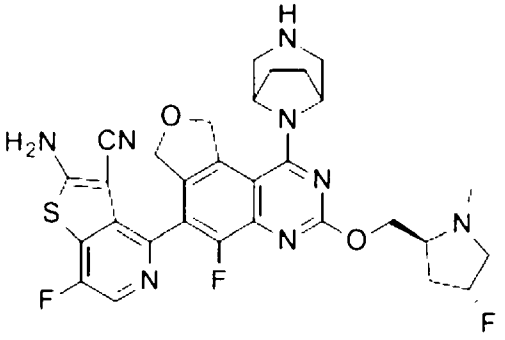
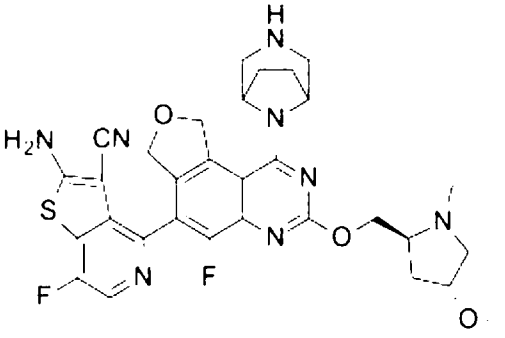
72[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S)-1-(2-氟乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		636
73[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[[(2R)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		607
74[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R)-四氫呋喃-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		591
75[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		578
76[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[2-[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]乙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		622

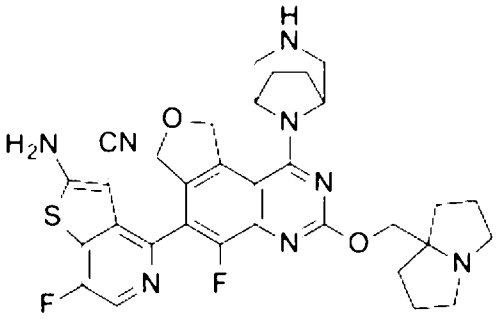
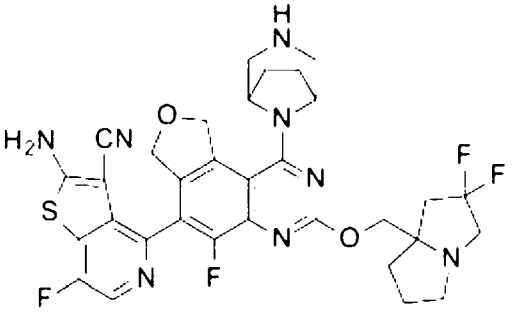
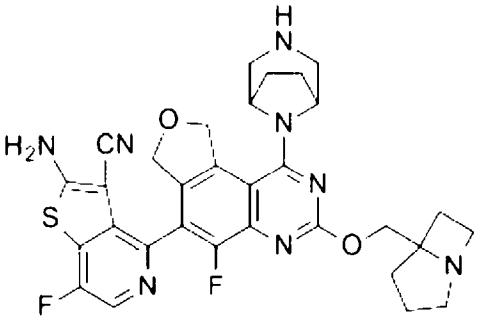
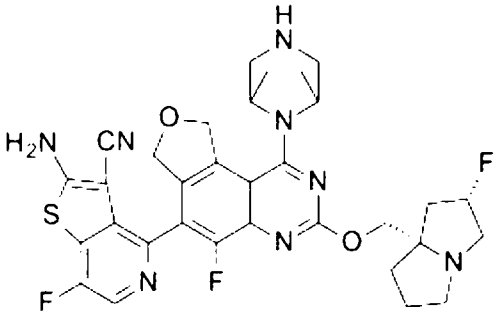
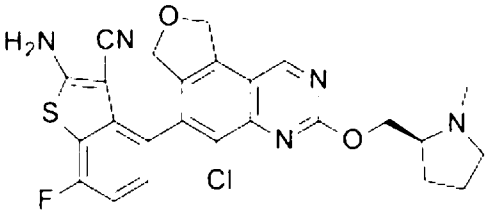
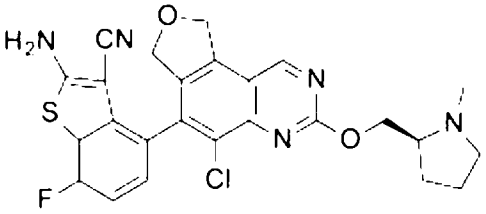
77[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-(2-(N-味啉基)乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		620
78[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[2-[(3S)-3-甲氧基吡咯啶-1-基]乙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		634
79[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S)-1-甲基吖咀-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		590
80[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S)-1-(2-羥基乙基)吖咀-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		620
81[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S)-1-(2-羥基乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		634

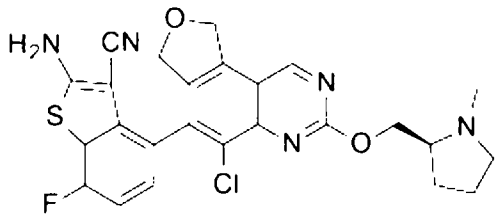
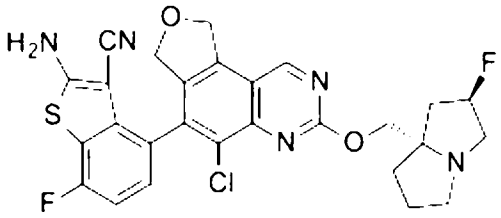
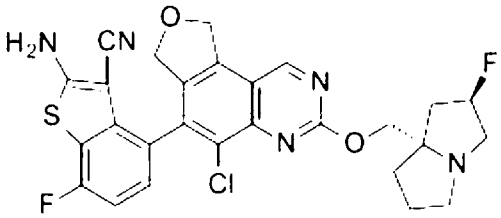
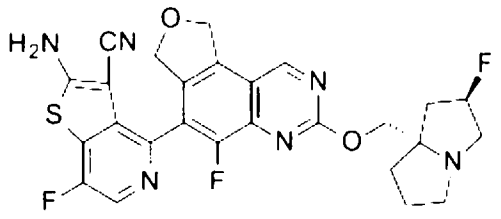
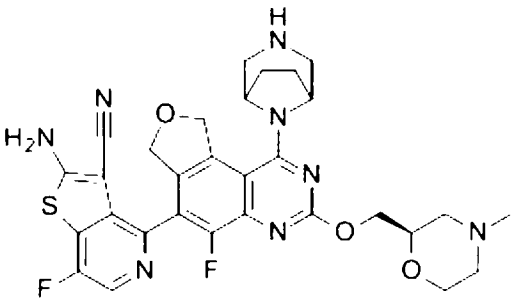
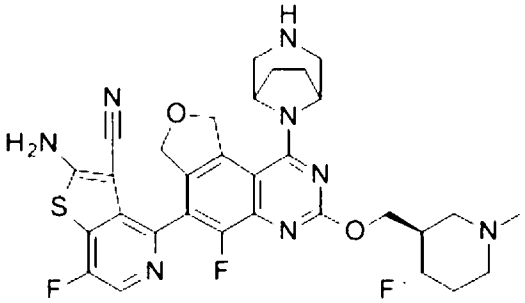
82[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S)-1-(2-羥基乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		634
83[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		620
84[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,3S)-3-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		620
85[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S,4S)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		622
86[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[[1-(二甲基胺基)環丙基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		604

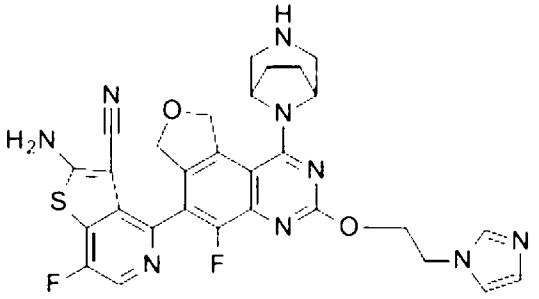
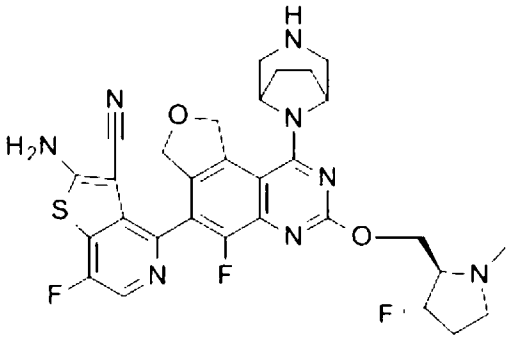
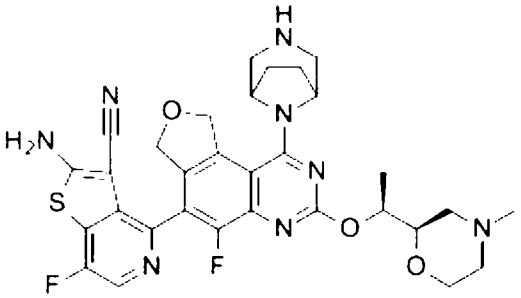
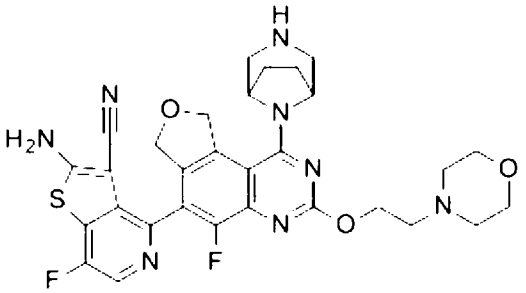
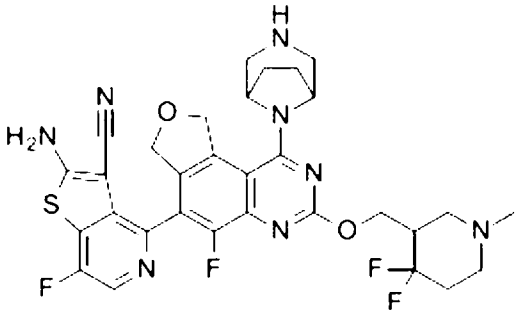
87[6]	2-胺基-4-[1-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		590
88[6]	2-胺基-4-[1-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		608
89[6]	2-胺基-4-[1-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-3-[[(2R)-四氫呋喃-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		577
90[6]	2-胺基-4-[1-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-3-[[(2S)-1-(2-羥基乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		620
91[7]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		491

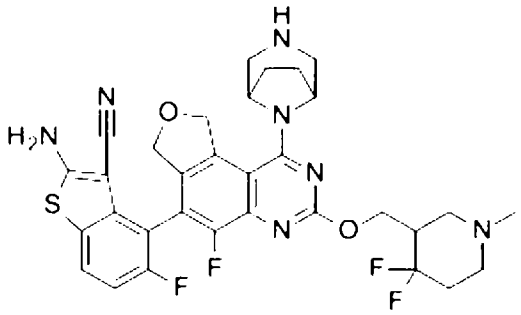
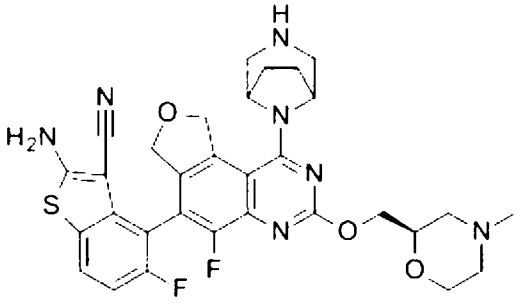
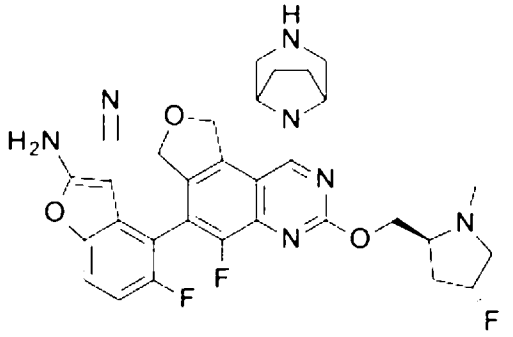
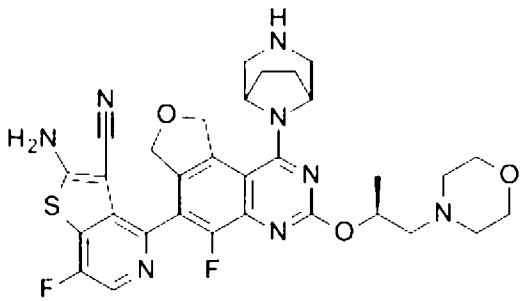
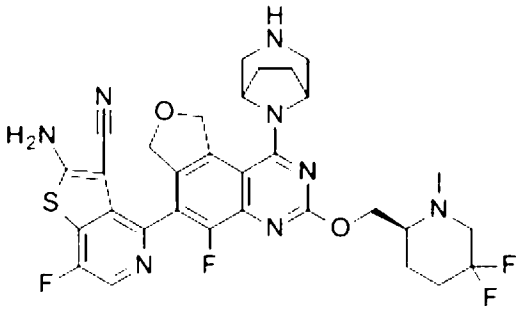
92[8]	2-胺基-4-[1-[(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并呋喃-3-甲腈		618
93	2-胺基-4-[1-[[1-(二甲基胺基)環戊基]甲基胺基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		678
94	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-1-甲氧基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		568
195	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[[(2R)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		589
196[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		634

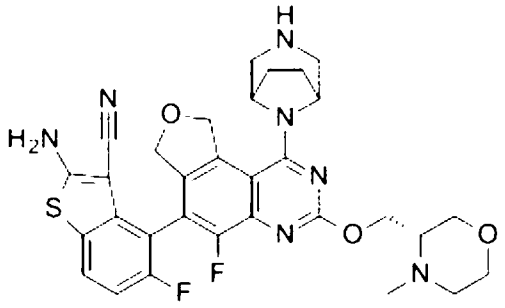
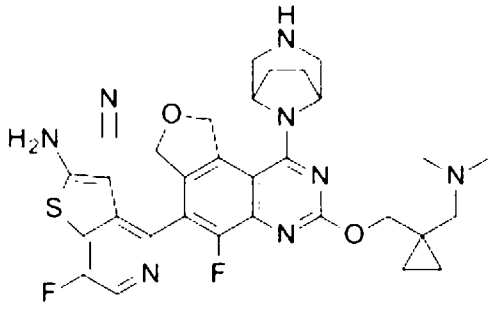
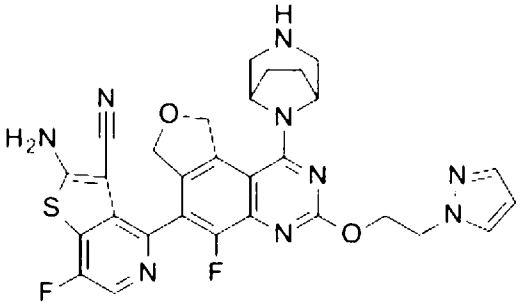
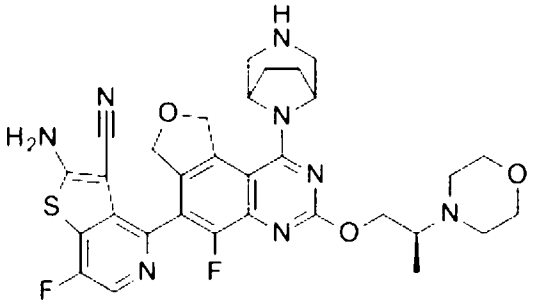
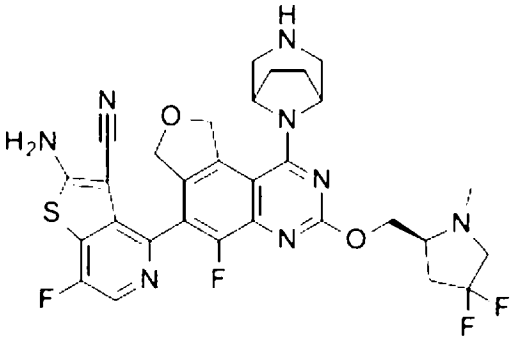
197[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[2-(3-甲氧基吖咀-1-基)乙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		620
198	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		661
199	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		605
200	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		623
201	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		635

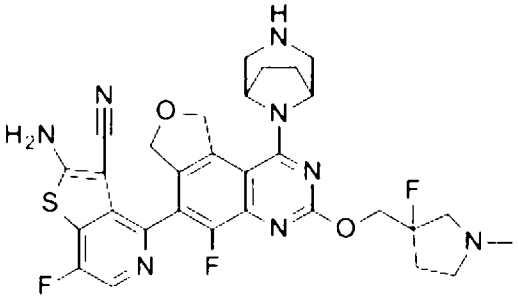
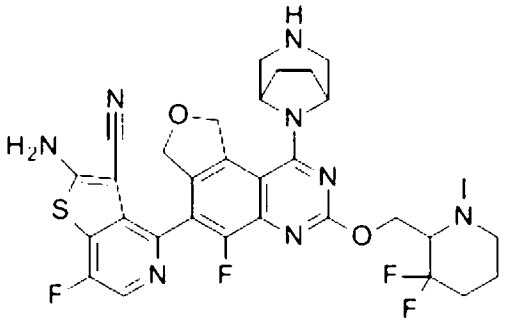
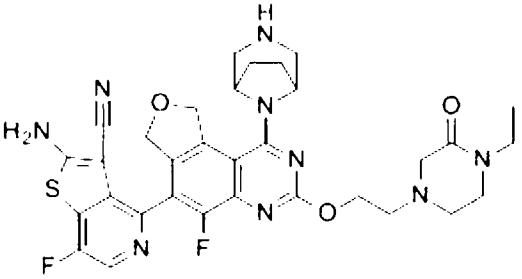
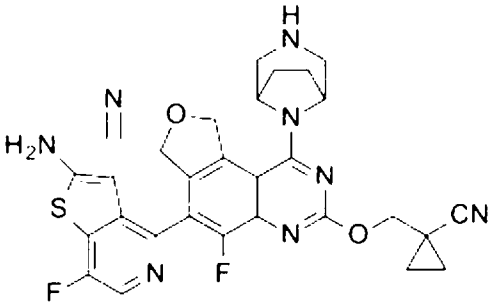
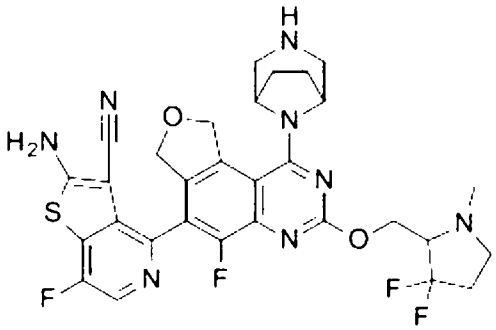
202	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基甲氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		631
203	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[(6,6-二氟-2,3,5,7-四氫-1H-吡咔-8-基)甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		667
204	2-胺基-4-[3-(1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基甲氧基)-1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		617
205	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2SR,8SR)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		649
206	2-胺基-4-[5-氯-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		510
207	2-胺基-4-[5-氯-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		510

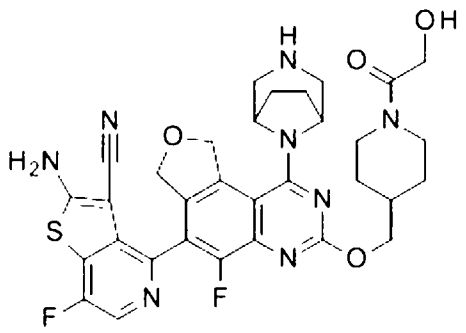
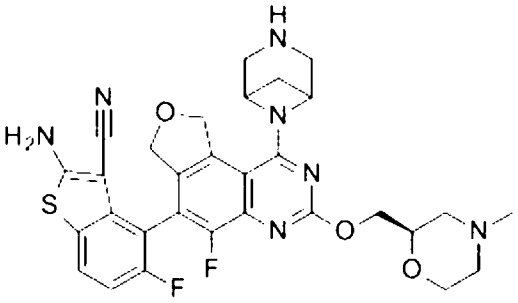
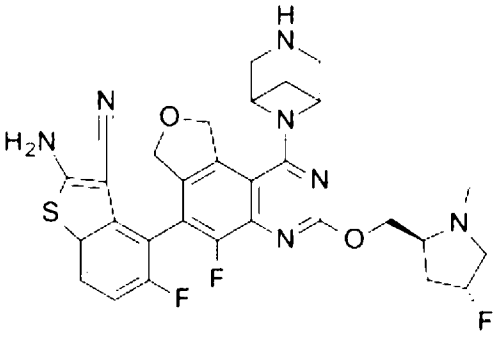
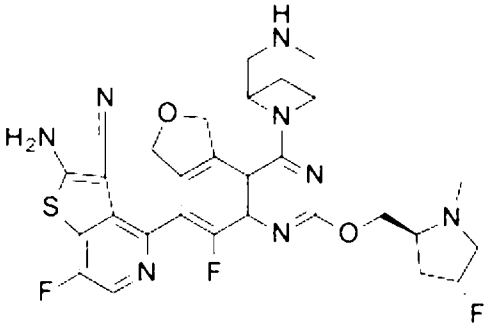
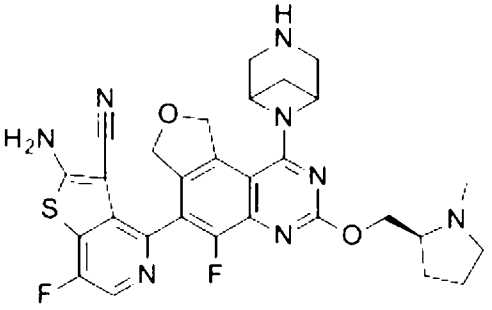
208	2-胺基-4-[5-氯-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物2		510
209	2-胺基-4-[5-氯-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咁-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		554
210	2-胺基-4-[5-氯-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咁-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物2		554
211	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咁-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		539
251	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R)-4-甲基味啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		621
252	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(3R,4S)-4-氟-1-甲基-3-哌啶基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		637

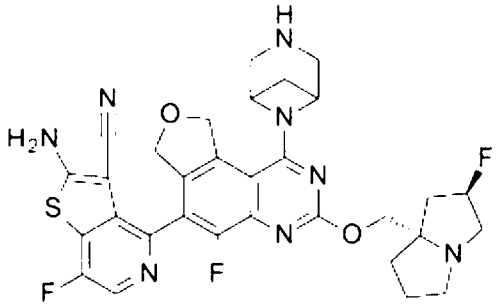
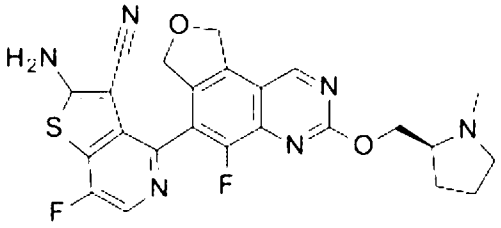
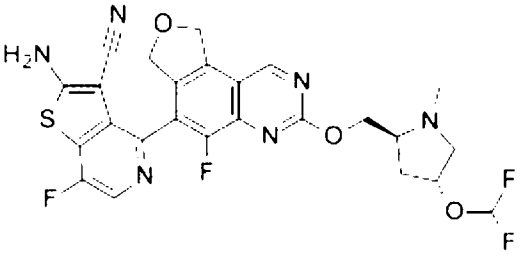
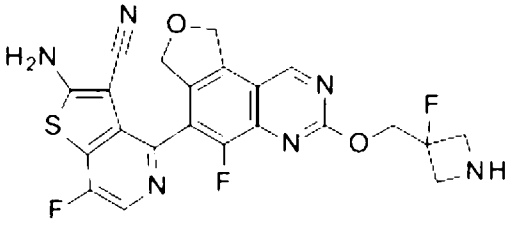
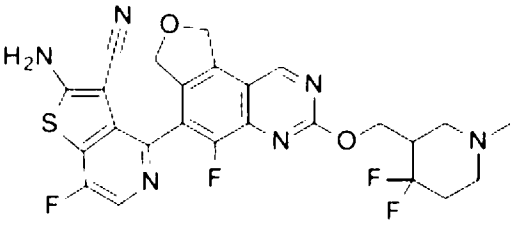
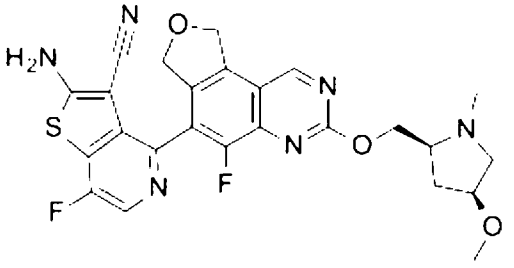
253	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-(2-咪唑-1-基乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		602
254	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,3S)-3-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		623
255	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[(1S)-1-[(2R)-4-甲基味啉-2-基]乙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		635
256	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-(2-(N-味啉基)乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		621
257	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[(4,4-二氟-1-甲基-3-哌啶基)甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		655

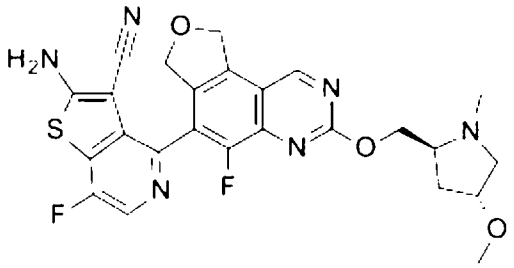
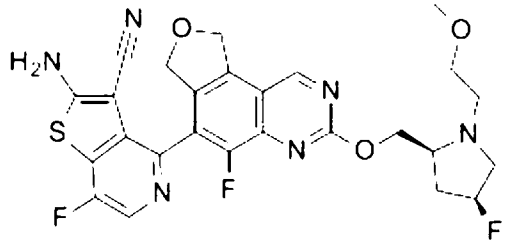
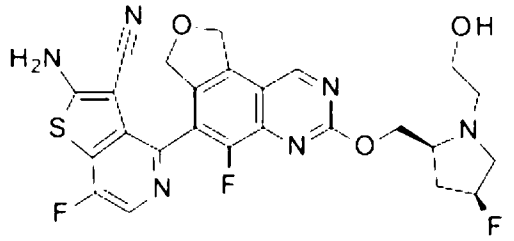
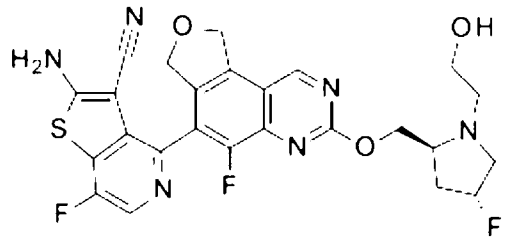
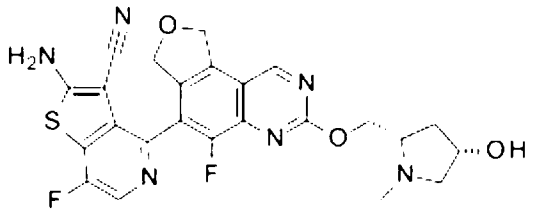
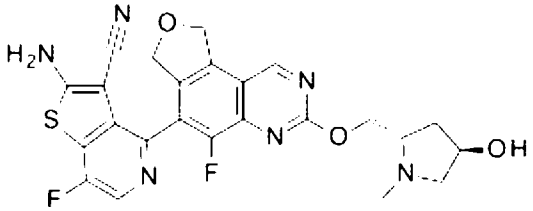
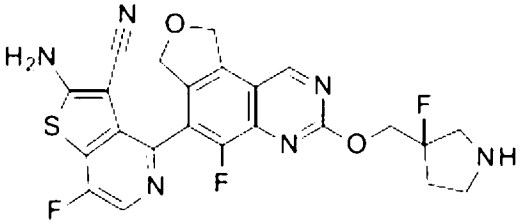
258[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[(4,4-二氟-1-甲基-3-哌啶基)甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		654
259[4]	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R)-4-甲基味啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		620
260	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并呋喃-3-甲腈		606
261	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[(1S)-1-甲基-2-(N-味啉基)-乙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		635
262	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[[(2S)-5,5-二氟-1-甲基-2-哌啶基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		655

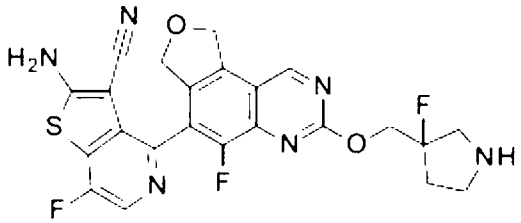
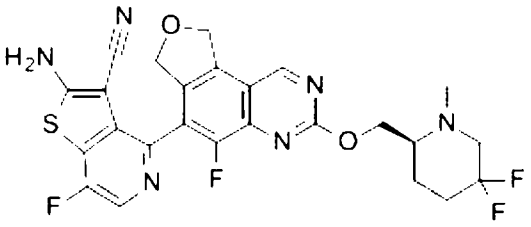
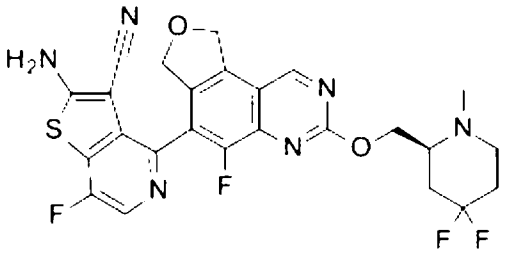
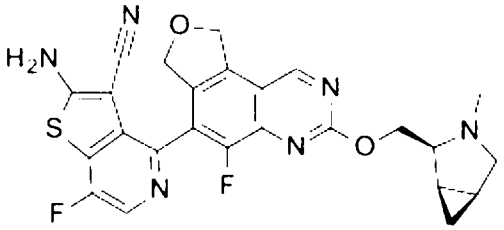
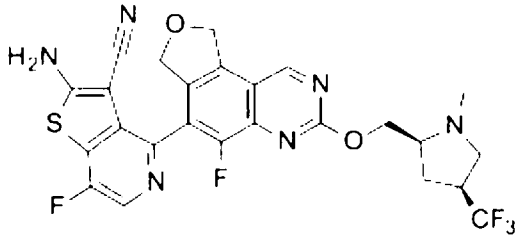
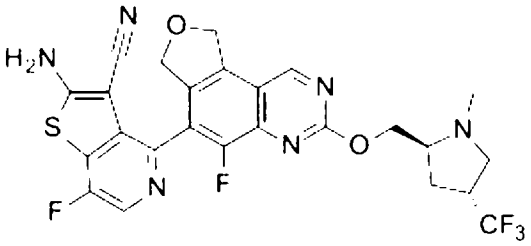
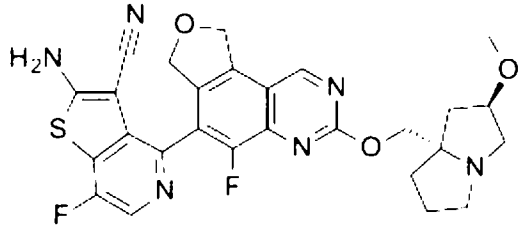
263	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(3S)-4-甲基味啉-3-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		620
264	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[[1-[(二甲基胺基)甲基]環丙基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		619
265	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-(2-吡唑-1-基乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		602
266	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[(2S)-2-(N-味啉基)丙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		635
267	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[[(2S)-4,4-二氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		641

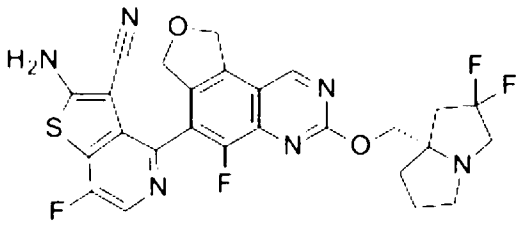
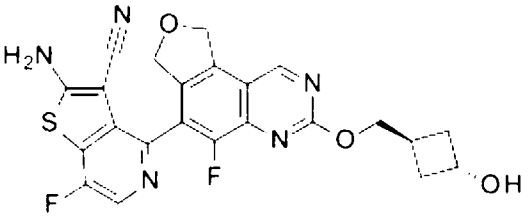
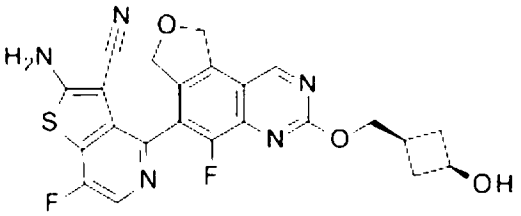
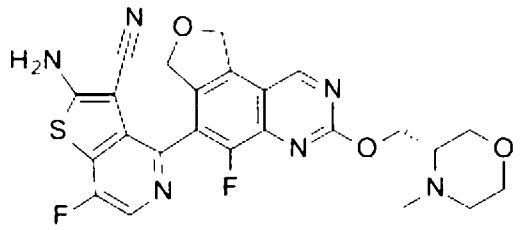
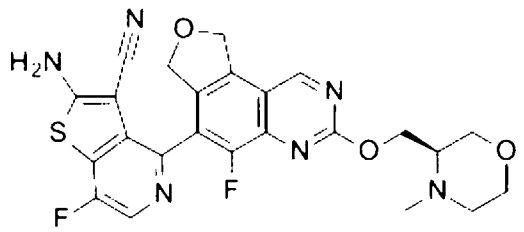
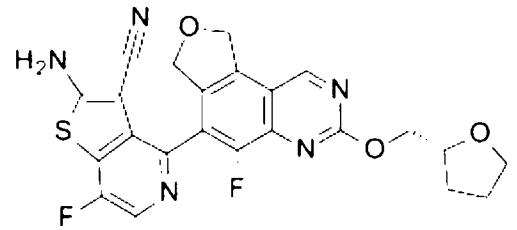
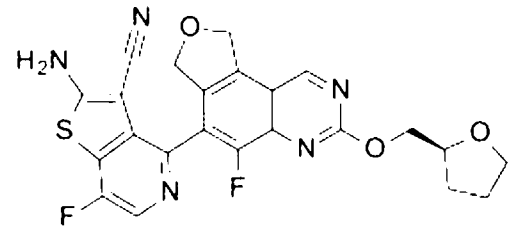
268	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[(3-氟-1-甲基-吡咯啶-3-基)甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		623
269	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[(3,3-二氟-1-甲基-2-哌啶基)甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		655
270	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[2-(4-乙基-3-側氧基-哌啡-1-基)乙氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		662
271	2-胺基-4-[3-[(1-氰基環丙基)甲氧基]-1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		587
272	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[(3,3-二氟-1-甲基-吡咯啶-2-基)甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		641

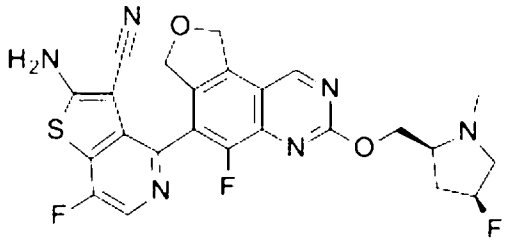
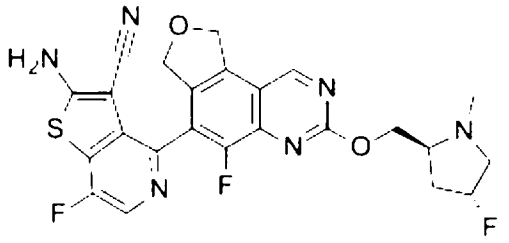
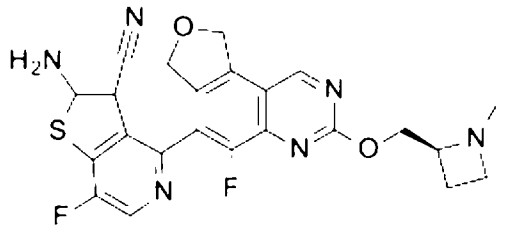
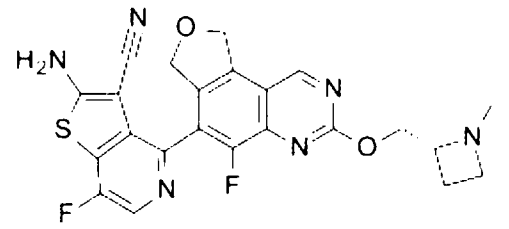
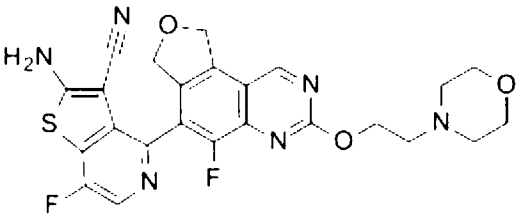
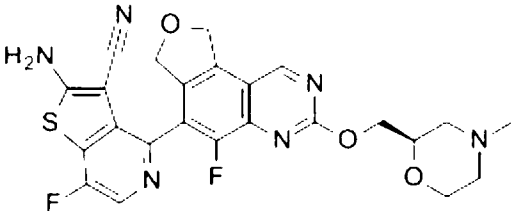
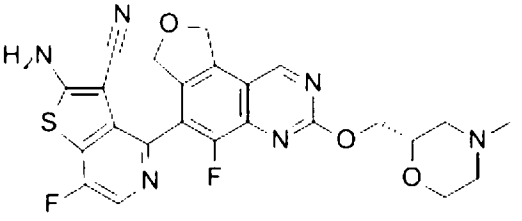
273	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[1-(2-羥基乙醯基)-4-哌啶基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		663
274	2-胺基-4-[1-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-3-[[(2R)-4-甲基味啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		606
275	2-胺基-4-[1-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		608
276	2-胺基-4-[1-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		609
277	2-胺基-4-[1-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		591

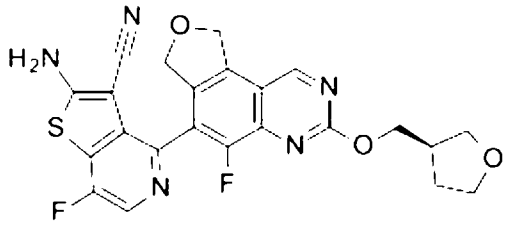
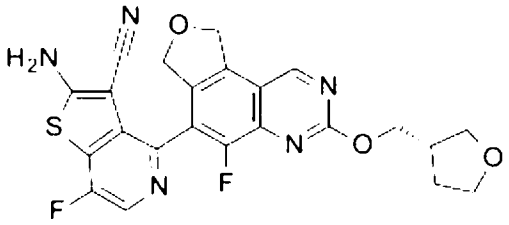
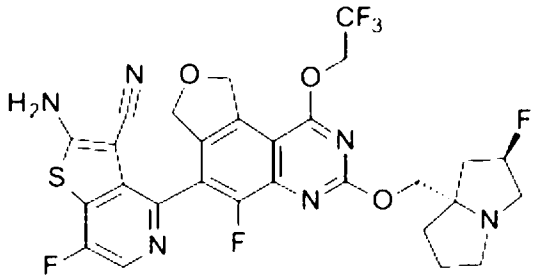
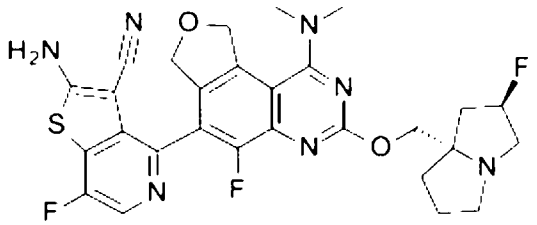
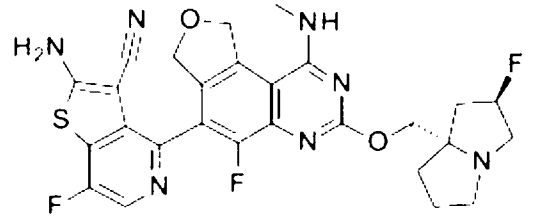
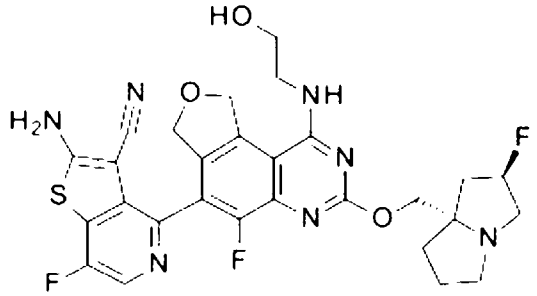
278	2-胺基-4-[1-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		635
279	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		495
280	2-胺基-4-[3-[[(2S,4R)-4-(二氟甲氧基)-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		561
281	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[(3-氟吖啦-3-基)甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		485
282	2-胺基-4-[3-[(4,4-二氟-1-甲基-3-哌啶基)甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		545
283	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4S)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		525

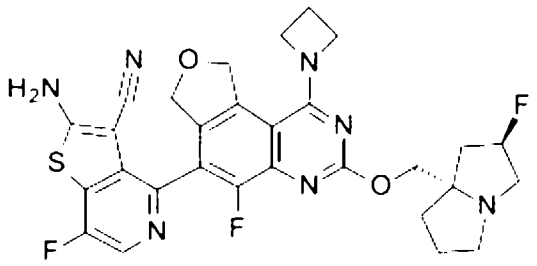
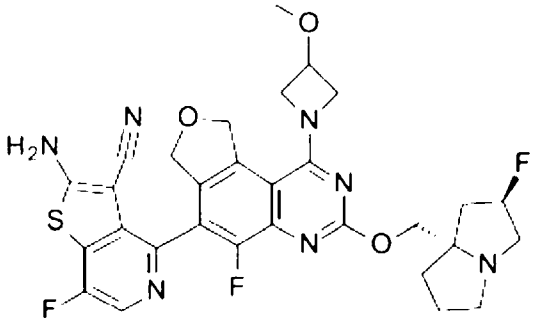
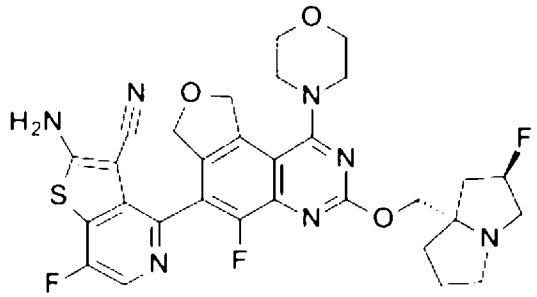
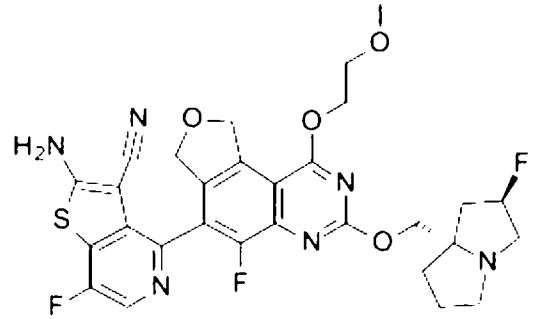
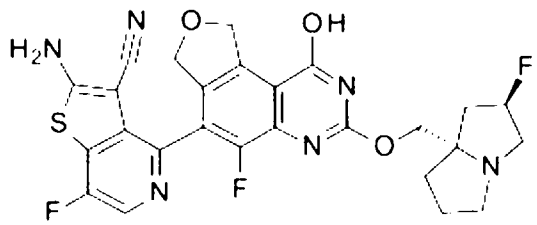
284	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		525
285	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4S)-4-氟-1-(2-甲氧基乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		557
286	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4S)-4-氟-1-(2-羥基乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		543
287	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-(2-羥基乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		543
288	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4S)-4-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		511
289	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		511
290	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[(3-氟吡咯啶-3-基)甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈，異構物1		499

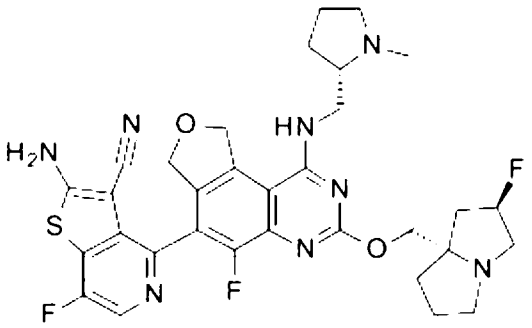
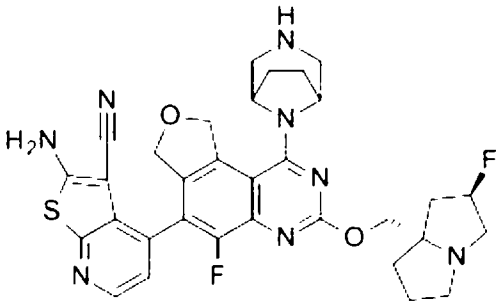
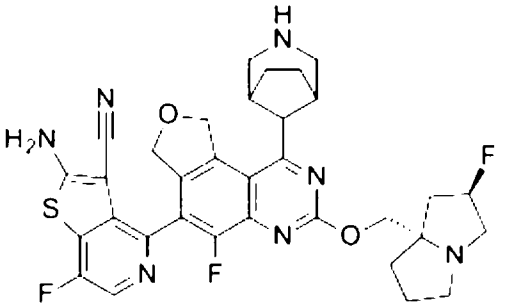
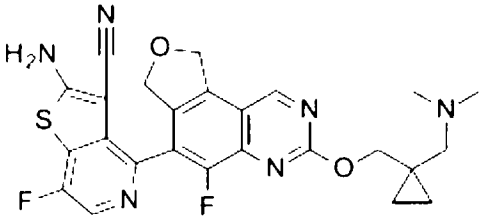
291	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[(3-氟吡咯啶-3-基)甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈，異構物2		499
292	2-胺基-4-[3-[[(2S)-5,5-二氟-1-甲基-2-哌啶基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		545
293	2-胺基-4-[3-[[(2S)-4,4-二氟-1-甲基-2-哌啶基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		545
294	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(1R,2S,5S)-3-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		507
295	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4S)-1-甲基-4-(三氟甲基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		563
296	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-1-甲基-4-(三氟甲基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		563
297	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		551

298	2-胺基-4-[3-[[(8S)-6,6-二氟-2,3,5,7-四氫-1H-吡𠯿-8-基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		557
299	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[(3-羥基環丁基)甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		482
300	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[(3-羥基環丁基)甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		482
301	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(3S)-4-甲基味啉-3-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		511
302	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(3R)-4-甲基味啉-3-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		511
303	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R)-四氫呋喃-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		482
304	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S)-四氫呋喃-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		482

305	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4S)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		513
306	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		513
307	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S)-1-甲基吖呾-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		481
308	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R)-1-甲基吖呾-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		481
309	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-(2-(N-味啉基)乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		511
310	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R)-4-甲基味啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		511
311	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S)-4-甲基味啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		511

312	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(3R)-四氫呋喃-3-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		482
313	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(3S)-四氫呋喃-3-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		482
314	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		637
315	2-胺基-4-[1-(二甲基胺基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		582
316	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(甲基胺基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		568
317	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(2-羥基乙基胺基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		598

318	2-胺基-4-[1-(吖呾-1-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		594
319	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(3-甲氧基吖呾-1-基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		624
320	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(N-味啉基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		624
321	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(2-甲氧基乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		613
322	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-羥基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		555

323	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲基胺基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		651
324	2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[2,3-b]吡啶-3-甲腈		631
325	2-胺基-4-[1-(3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		648
375	2-胺基-4-[3-[[1-[(二甲基胺基)甲基]環丙基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		509

[1]單一非鏡像異構物

[2]單一滯轉異構物(自製備157中之前驅物)

[3]單一滯轉異構物(自製備266中之前驅物)

[4]單一滯轉異構物(自製備248中之前驅物)

[5]單一滯轉異構物(自製備296中之前驅物)

[6]單一滯轉異構物(自製備251中之前驅物)

[7]單一滯轉異構物(自製備255中之前驅物)

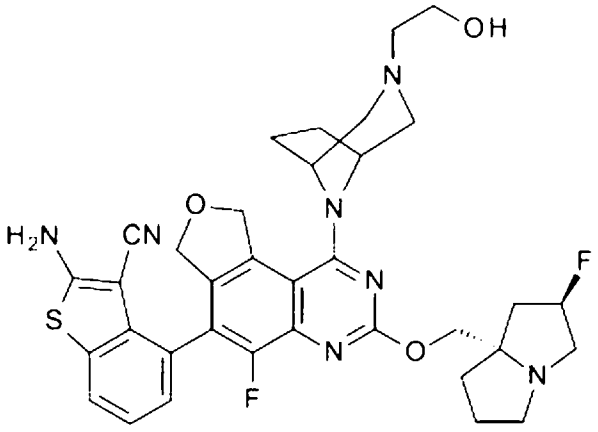
[8]單一滯轉異構物(自製備298中之前驅物)

[a]以MS (ES)-量測

【0503】

實例46

2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(2-羥基乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈



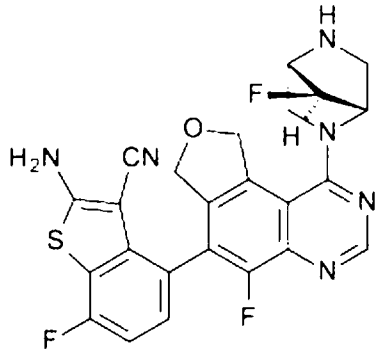
【0504】 N-[4-[1-[3-[2-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基乙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-3-氰基-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(0.250 g，0.281 mmol)於THF (2 mL) 中之溶液用含1M TBAF之THF (0.7 mL，0.7 mmol)處理，且在室溫下攪拌1.5 h。添加第二部分之含1M TBAF之THF (0.7 mL，0.7 mmol)，攪拌混合物~18 h。濃縮混合物且真空乾燥。將殘餘物溶解於DCM (5 mL)中，用TFA (2 mL)處理，且在室溫下攪拌~18 h。濃縮混合物。添加DCM，且再次濃縮混合物。將殘餘物溶解於DCM/MeOH中，且裝載至用MeOH及DCM、接著用1:1 2N NH_3/MeOH:DCM溶離之SCX上。真空濃縮氨化溶離劑，且殘餘物藉由用5-50% ACN於10 mM NH_4HCO_3水溶液+ 5% MeOH中溶離之C18上反相急驟層析來進一步純化，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(0.111

g，59%)。MS (ES) *m/z*=674 (M+1)。

【0505】

實例47

2-胺基-7-氟-4-[5-氟-1-[(1S,4S,7S)-7-氟-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈

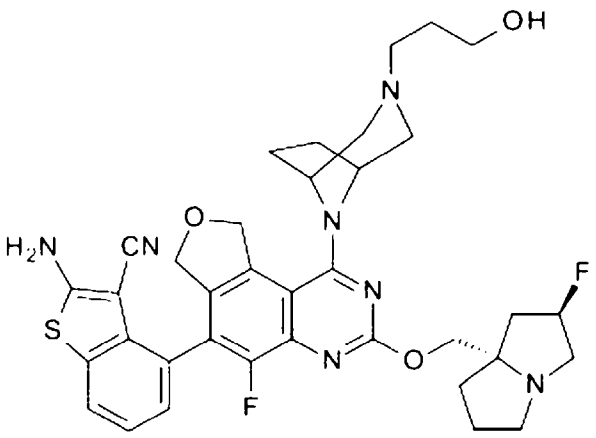


【0506】在室溫下將(1S,4S,7R)-5-[6-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-7-氟-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸苯甲酯(280 mg，0.384 mmol)攪拌於TFA (10.0 mL)中。接著在70℃下攪拌所得混合物5 h。將混合物減壓濃縮，且用DMF (3 mL)稀釋。接著，混合物用NH_3H_2O鹼化至pH 9。混合物在用46%至65% ACN於10 mM NH_4HCO_3水溶液中之梯度溶離之C18上純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(39.5 mg，20.2%)。MS (ES) *m/z*=495 (M+1)。

【0507】

實例48

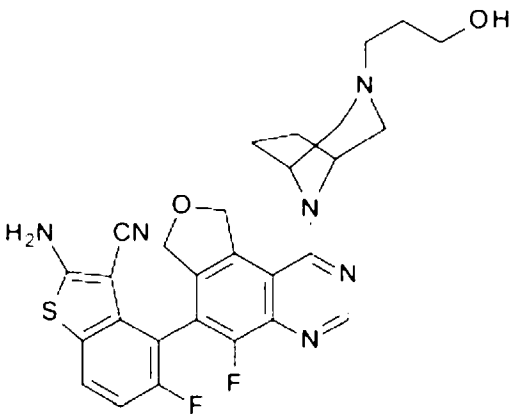
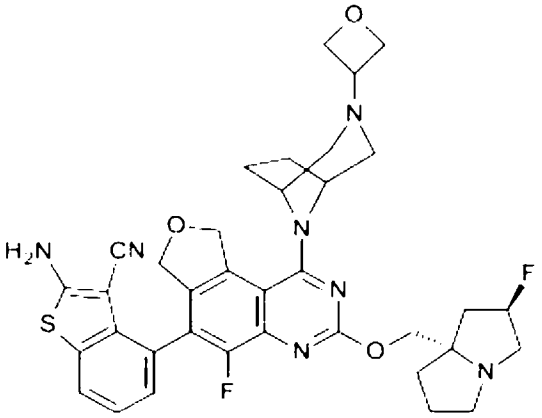
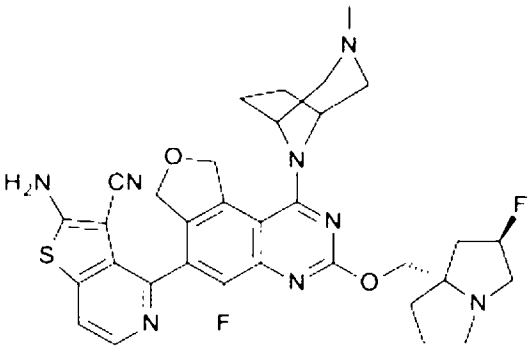
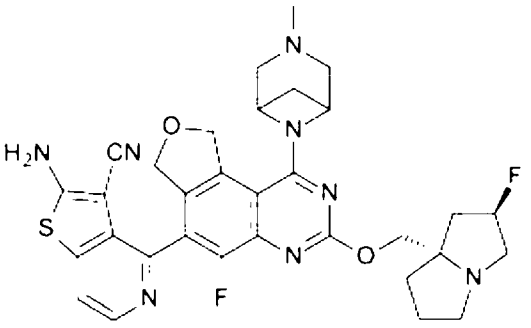
2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈

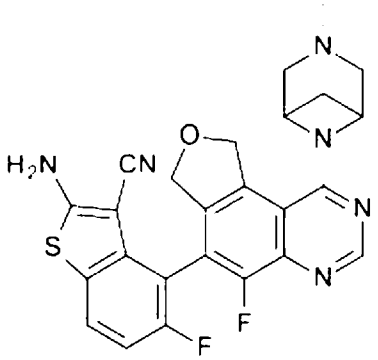
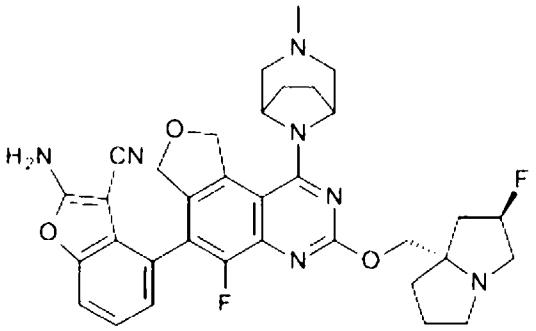
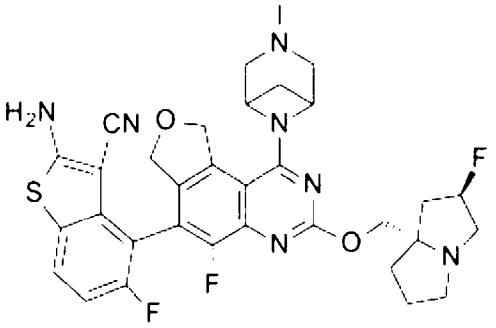
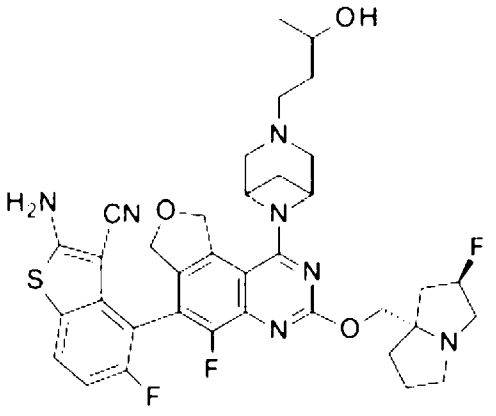


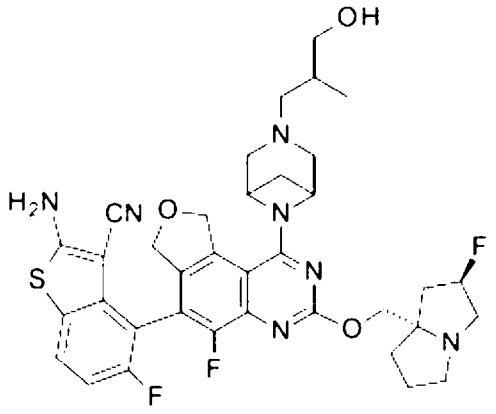
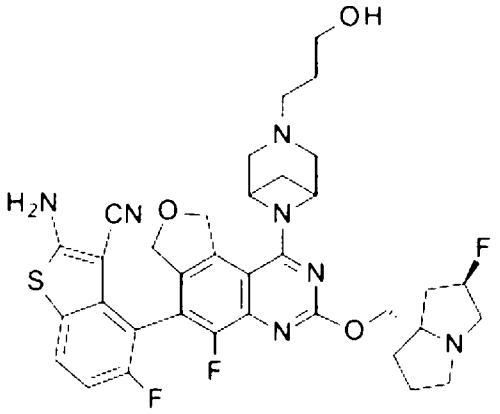
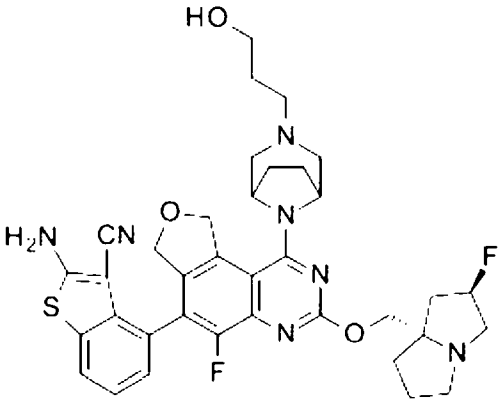
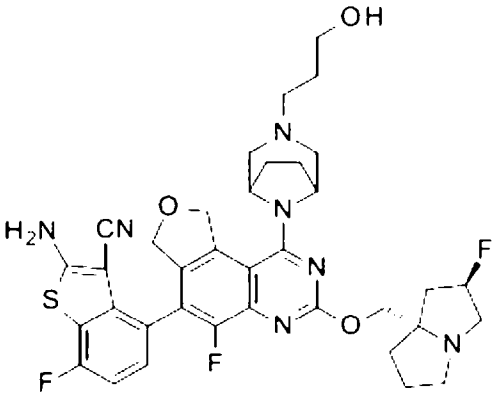
【0508】 2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈(0.800 g，1.27 mmol)於DCM (13 mL)及MeOH (2.5 mL)中之溶液用3-[(三級丁基二甲基矽烷基)氧基]-1-丙醛(0.756 g，3.81 mmol)及$NaBH(OAc)_3$ (0.850 g，3.81 mmol)處理。在室溫下攪拌1 h之後，將反應混合物直接倒至首先用MeOH及DCM、接著用1:1 2N NH_3/MeOH:DCM溶離之SCX上。濃縮氨化溶離份。將殘餘物溶解於DCM/MeOH中且第二次穿過SCX。來自濃縮氨化溶離份之殘餘物在矽石(用0%至5% 7N NH_3/MeOH於DCM中溶離)上，隨後C18上反相急驟層析(用5%至51% ACN於10 mM NH_4HCO_3水溶液+ 5% MeOH中溶離)純化，得到呈淺米色固體狀之標題化合物(0.541 g，62%)。MS (ES) *m/z*=688 (M+1)。

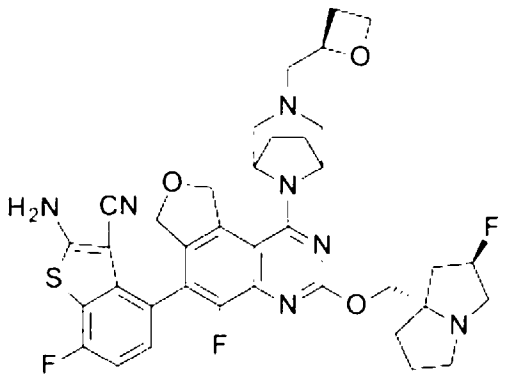
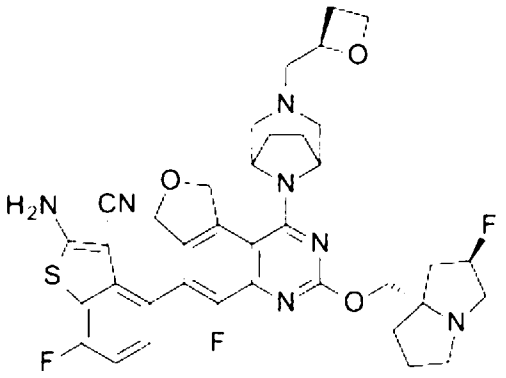
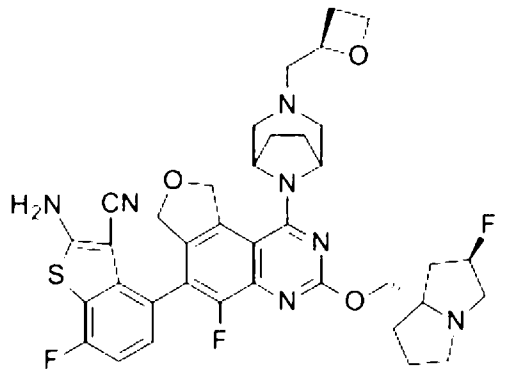
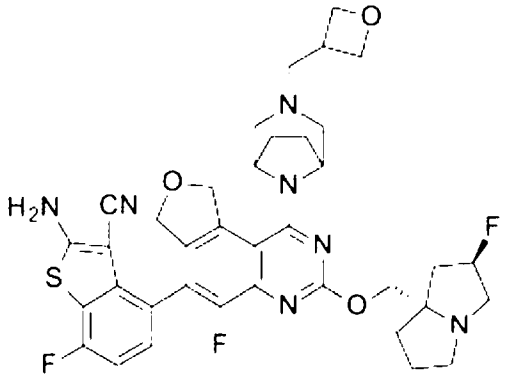
【0509】 表15中之實例化合物以與對於實例48所描述類似之方式製備。使用多種方法純化化合物，其對於熟習此項技術者而言應為顯而易見的。表15之實例之對掌性純化方法(若適用)位於表18中。

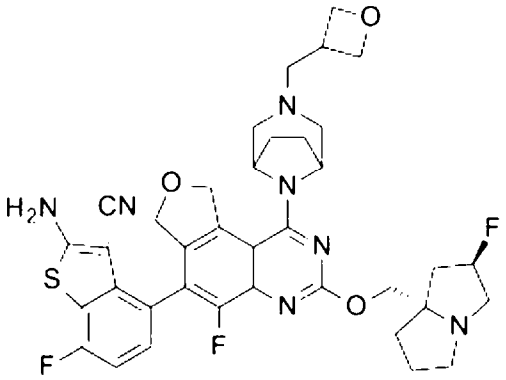
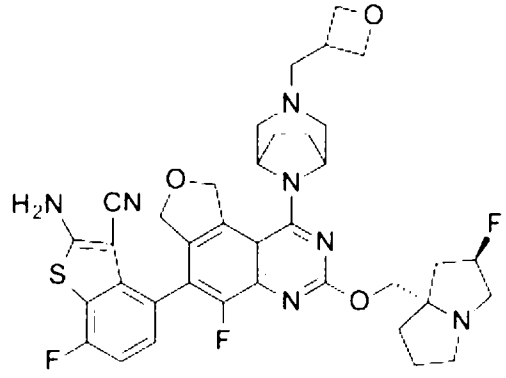
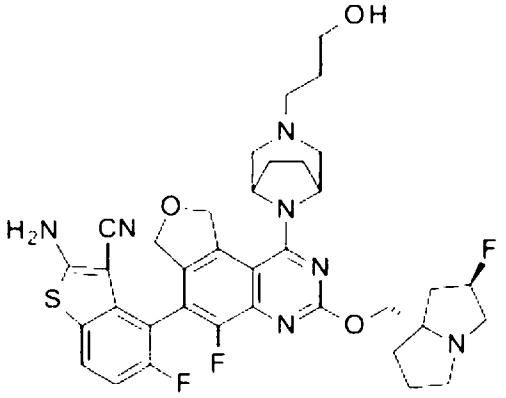
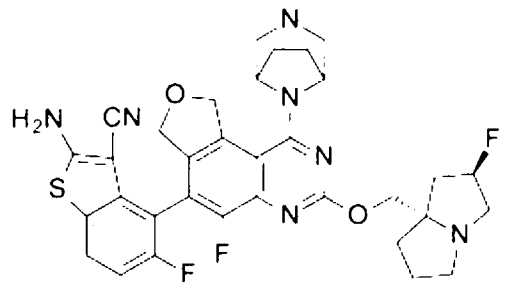
表15：

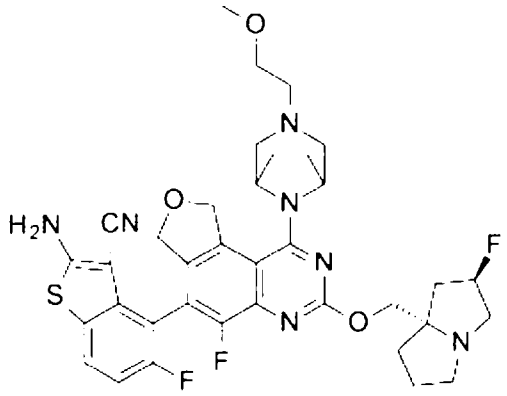
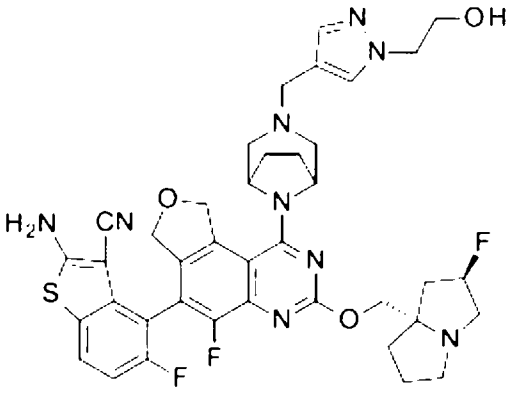
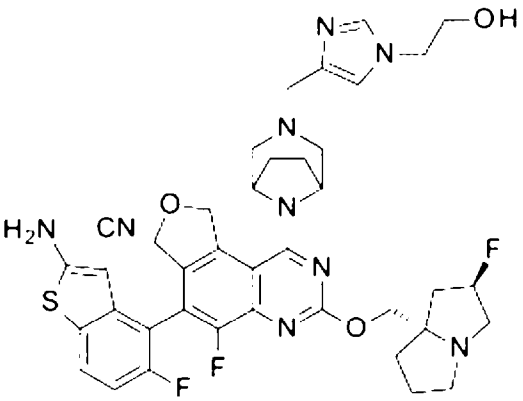
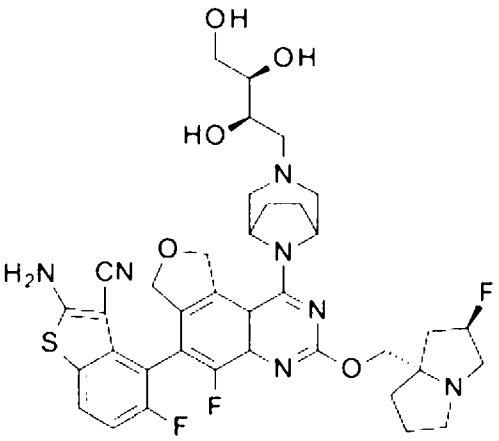
實例	化學名稱	結構	MS (ES) *m/z* (M+1)
49[1]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		549
50	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(氧雜環丁-3-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		686
51[2]	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		645
52	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		631

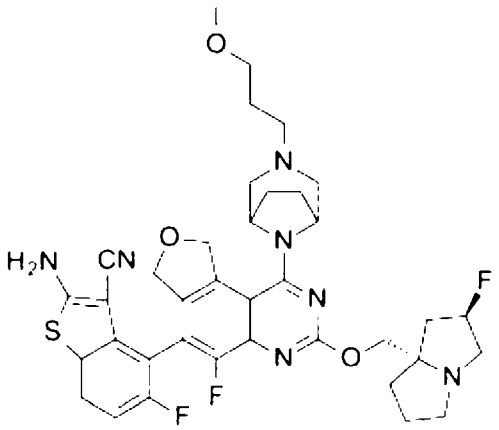
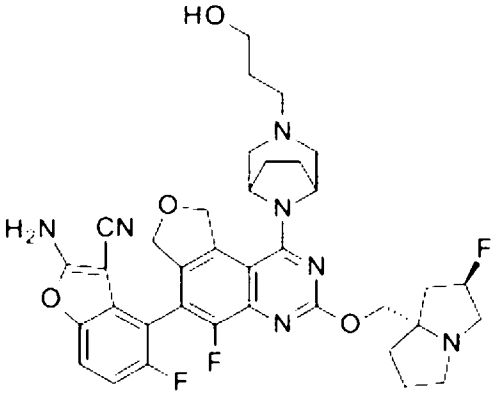
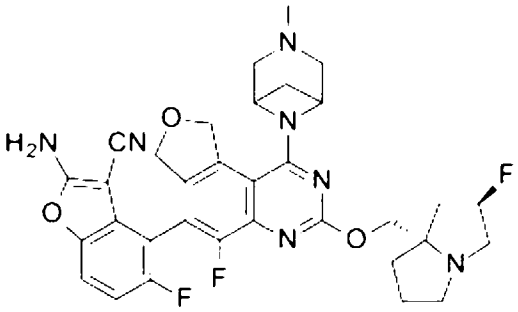
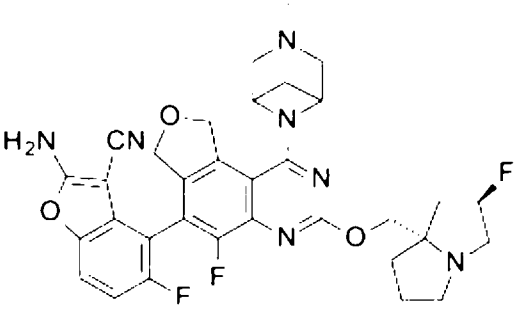
53	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-(3-甲基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物2		491
54	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并呋喃-3-甲腈		628
95[3]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		648
96[3]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-羥基丁基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		706

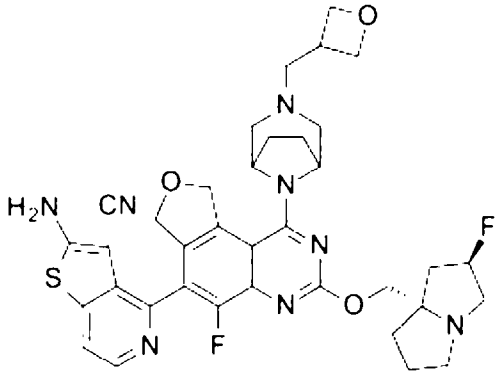
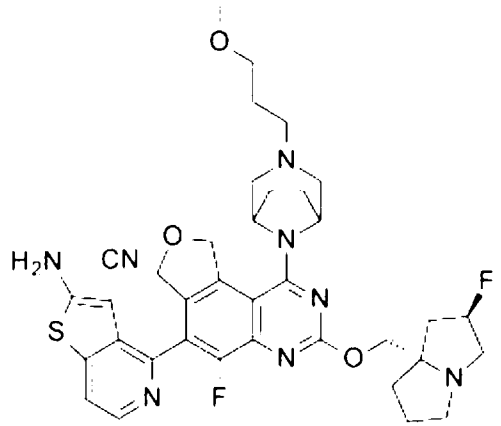
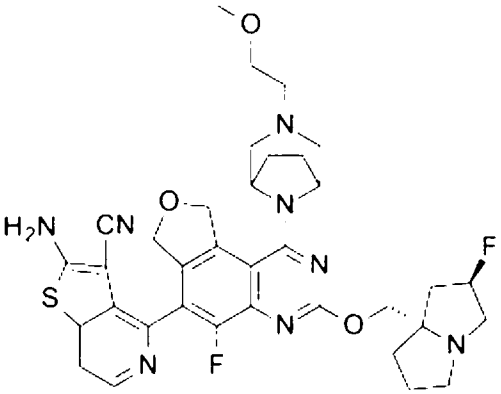
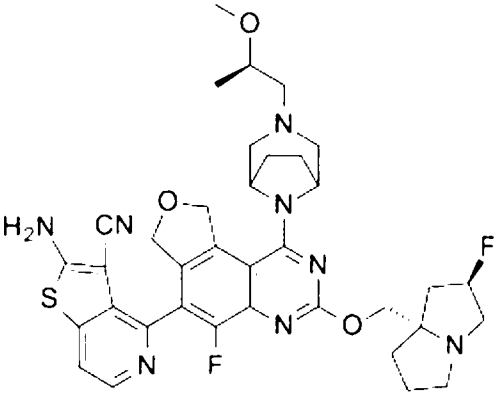
97[3]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-羥基-2-甲基-丙基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		706
98[3]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-羥基丙基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		692
99	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		688
100	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		706

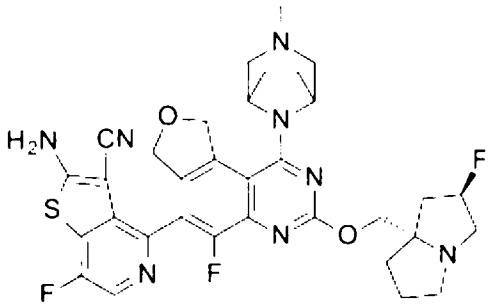
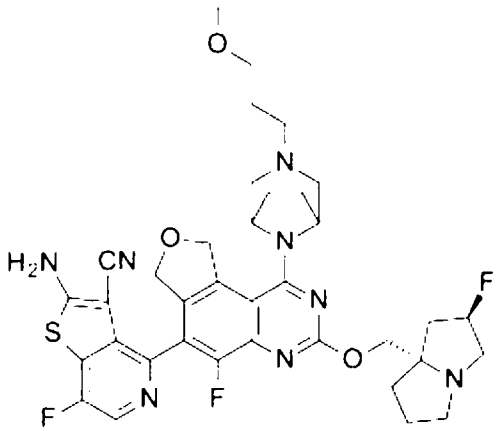
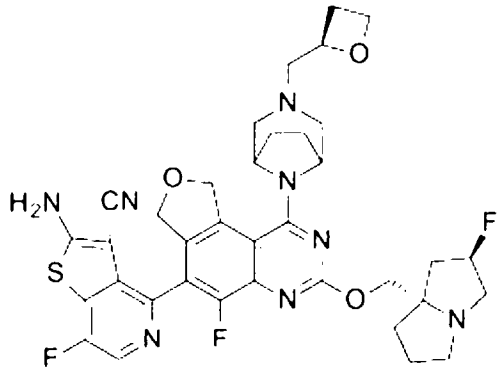
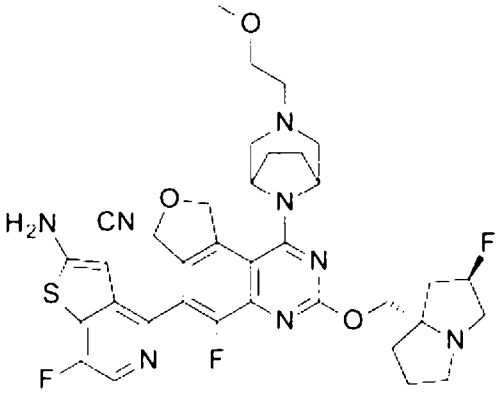
101	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[[(2R)-氧雜環丁-2-基]甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		718
102	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[[(2R)-氧雜環丁-2-基]甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		718
103	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[[(2R)-氧雜環丁-2-基]甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物2		718
104	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(氧雜環丁-3-基甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		718

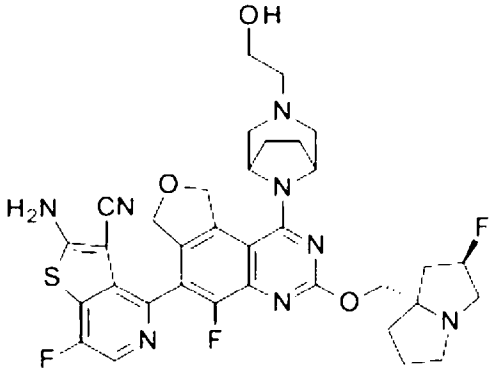
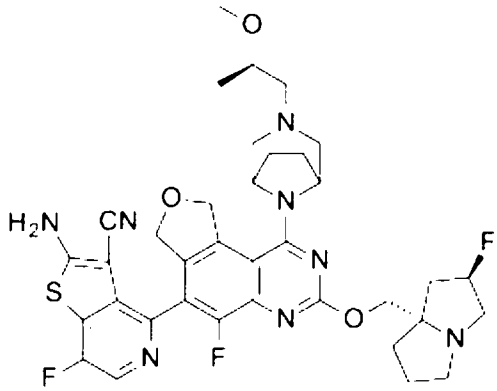
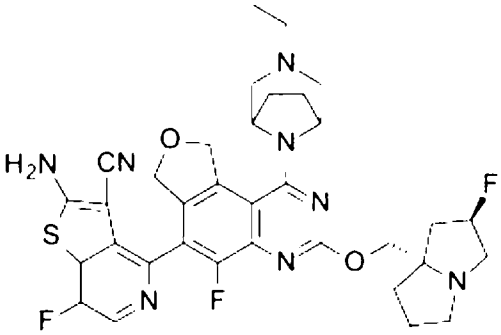
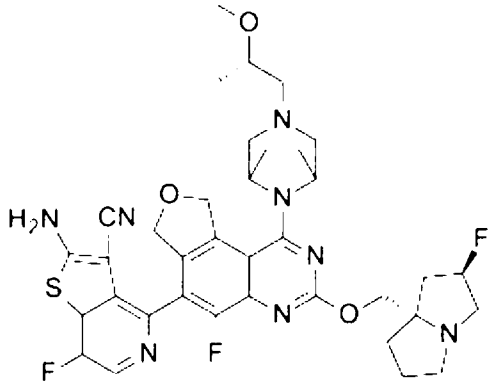
105	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(氧雜環丁-3-基甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		718
106	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(氧雜環丁-3-基甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物2		718
107	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物2		718
108[4]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		662

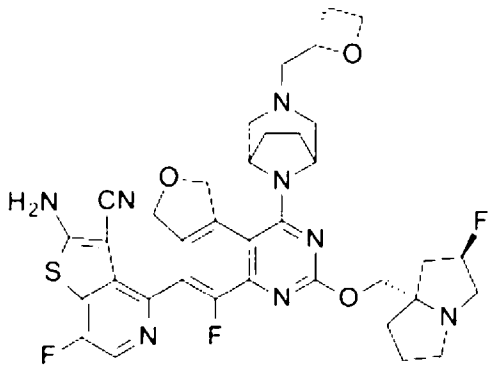
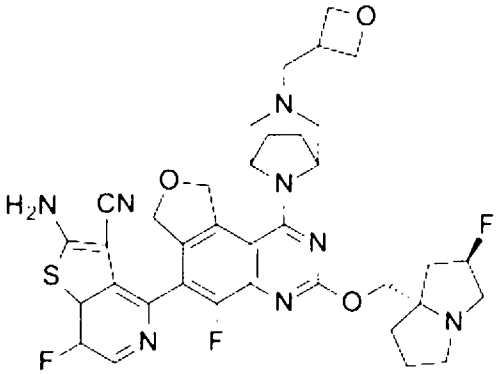
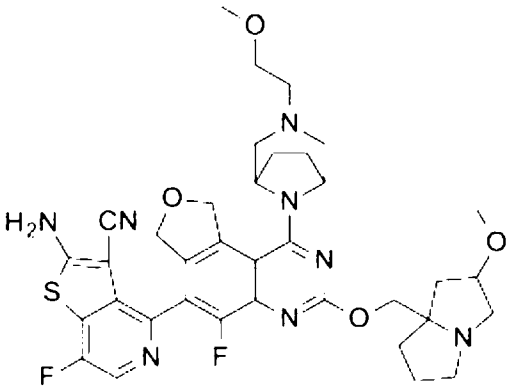
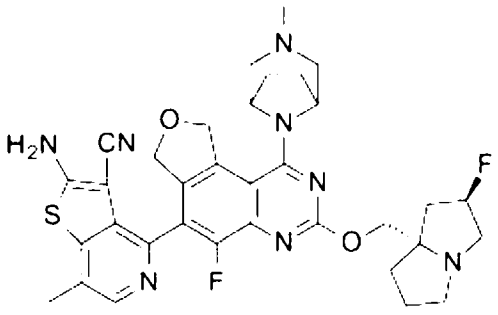
109[4]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(2-甲氧基乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		706
110	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[[1-(2-羥基乙基)吡唑-4-基]甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		772
111	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[[1-(2-羥基乙基)咪唑-4-基]甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		772
112	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R,3R)-2,3,4-三羥基丁基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		752

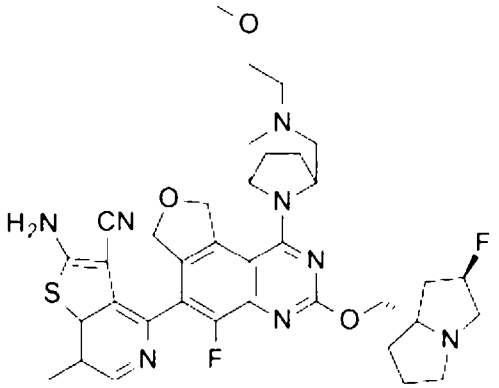
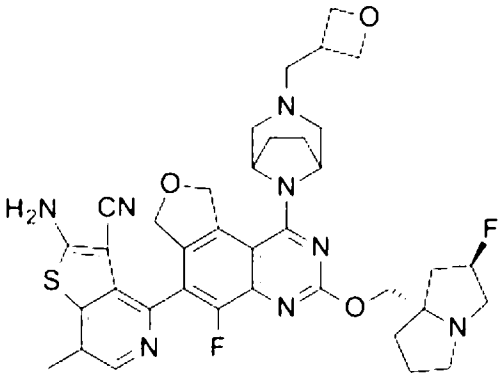
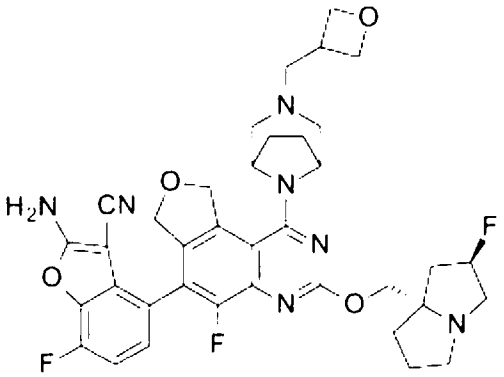
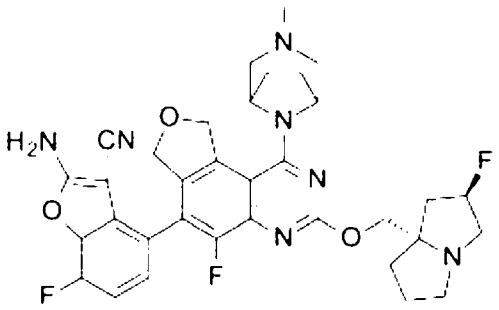
113[4]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		720
114[5]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并呋喃-3-甲腈		690
115	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并呋喃-3-甲腈		632
116	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并呋喃-3-甲腈，異構物1		632

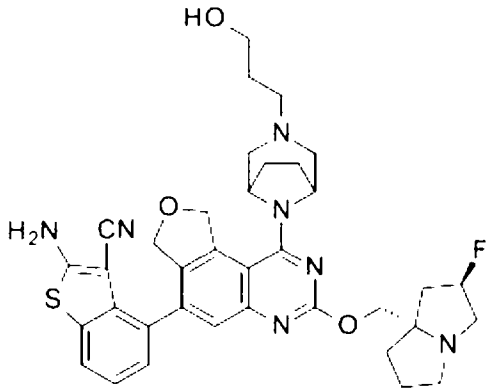
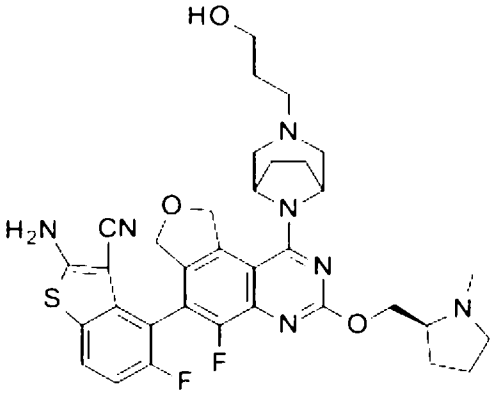
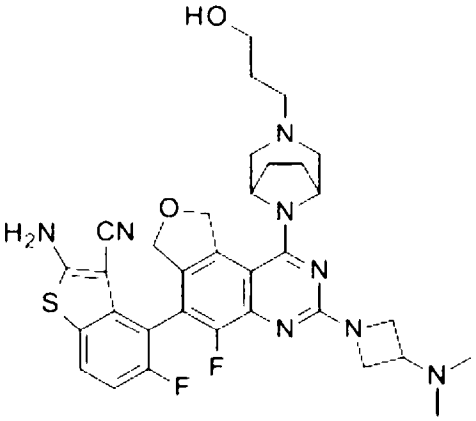
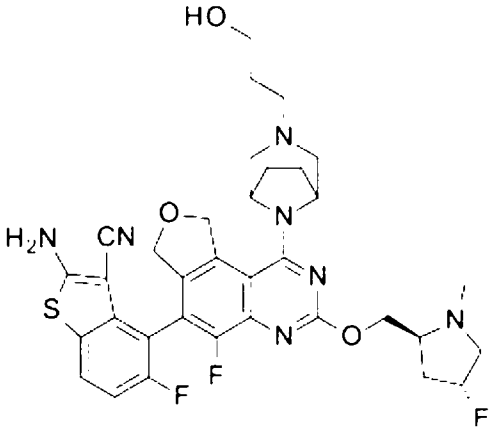
117	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(氧雜環丁-3-基甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		701
118	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		703
119	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(2-甲氧基乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		689
120	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-甲氧基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		703

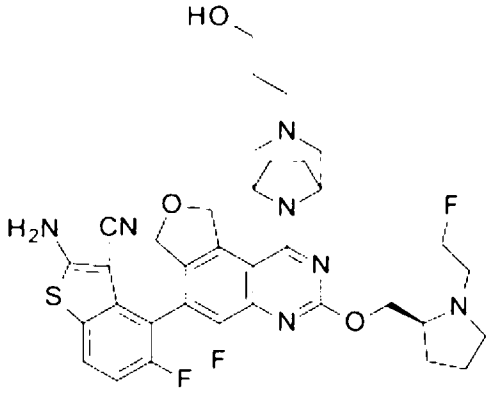
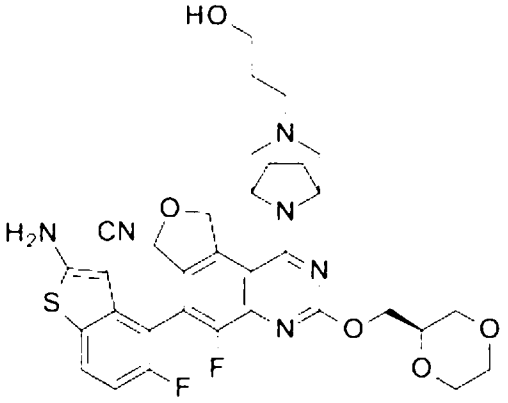
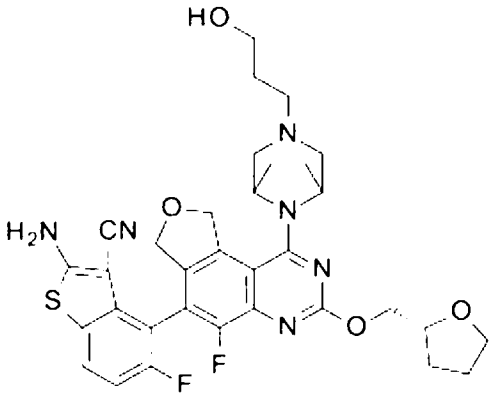
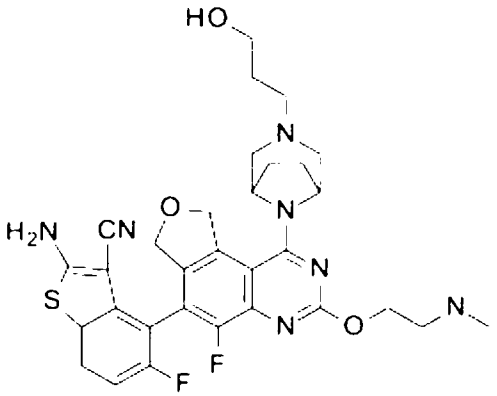
121	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		663
122	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		721
123	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[[(2R)-氧雜環丁-2-基]甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		719
124	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(2-甲氧基乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		707

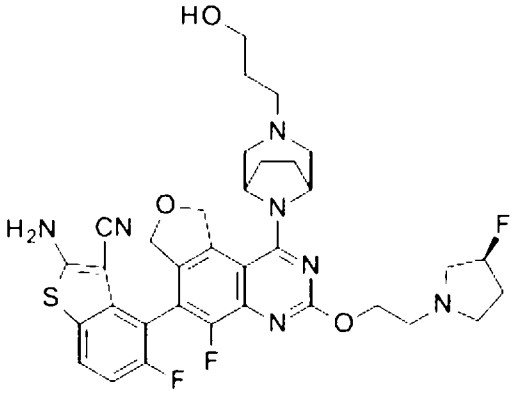
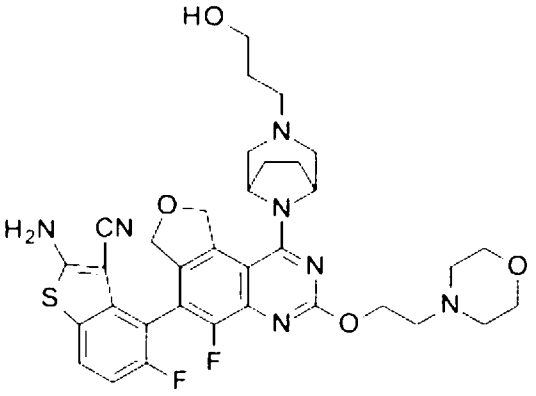
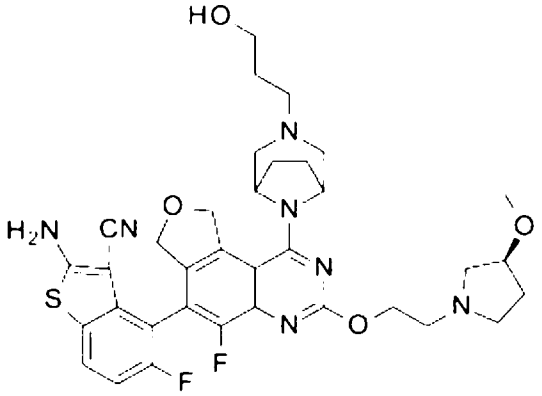
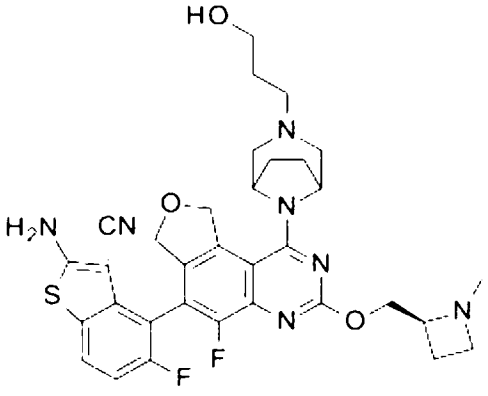
125	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(2-羥基乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		693
126	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-甲氧基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		721
127	2-胺基-4-[1-(3-乙基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		677
128	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2S)-2-甲氧基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		721

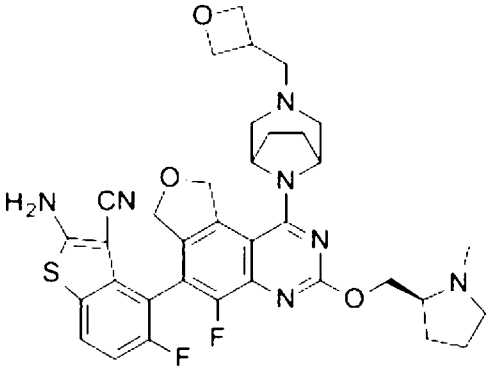
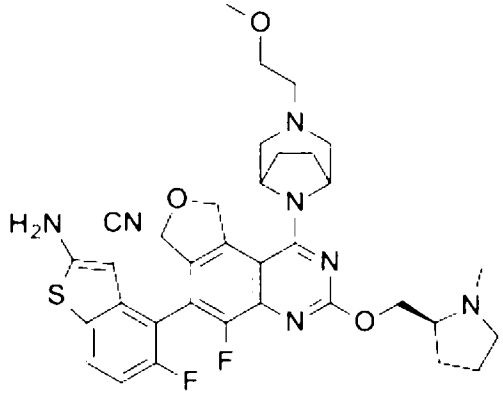
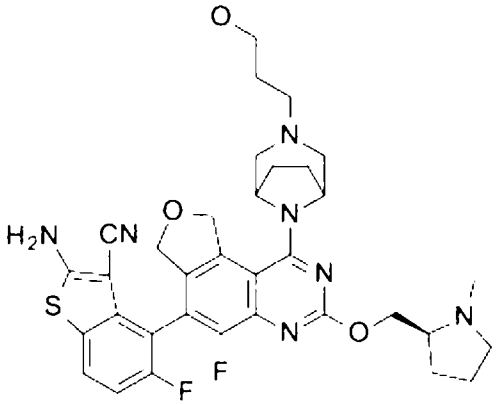
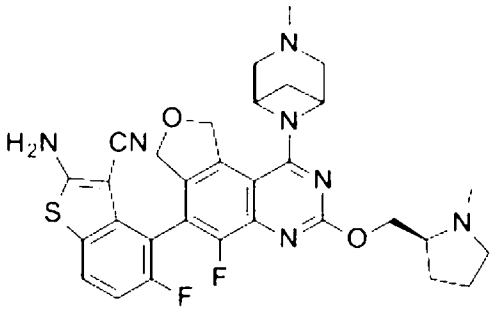
129	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[[(2S)-氧雜環丁-2-基]甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		719
130	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(氧雜環丁-3-基甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		719
131	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-(2-甲氧基乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[(2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基)甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		719
132	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		659

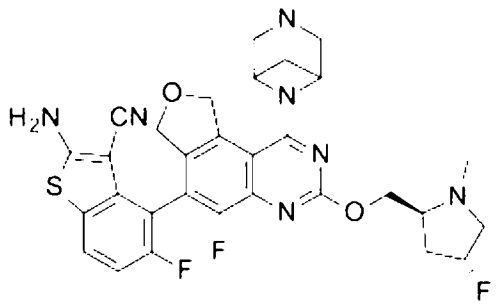
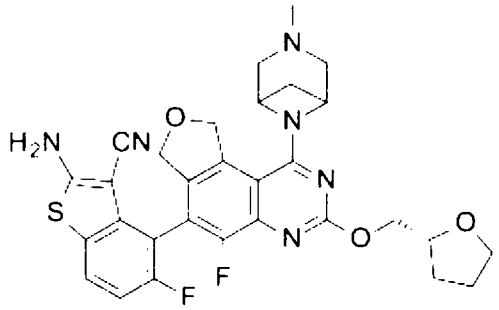
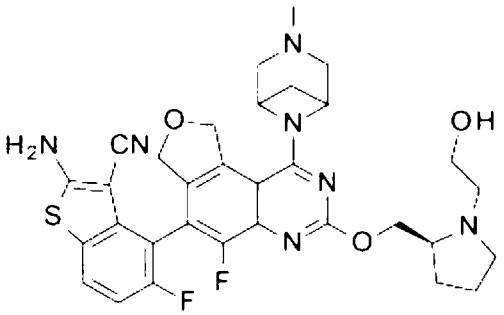
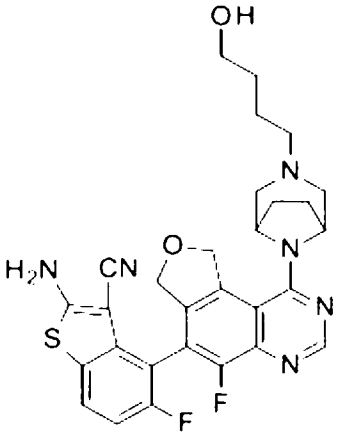
133	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(2-甲氧基乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		703
134	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(氧雜環丁-3-基甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		715
135	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(氧雜環丁-3-基甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并呋喃-3-甲腈		702
136	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并呋喃-3-甲腈		646

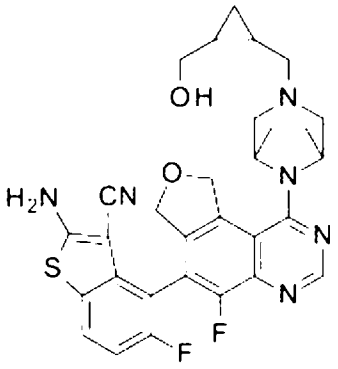
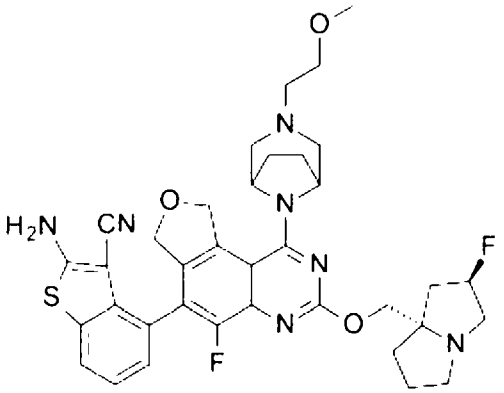
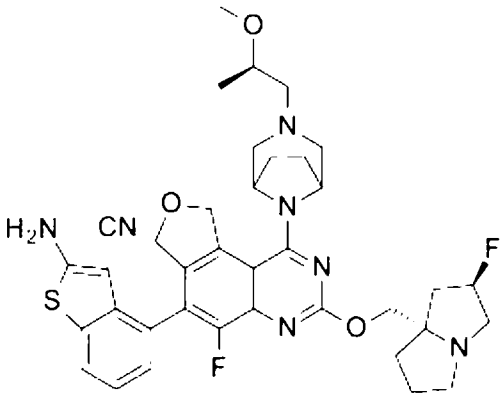
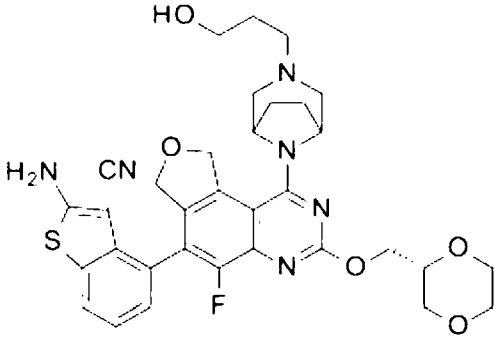
137	2-胺基-4-[3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		670
138[4]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		662
139[4]	2-胺基-4-[3-[3-(二甲基胺基)吖咀-1-基]-5-氟-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		647
140[4]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		680

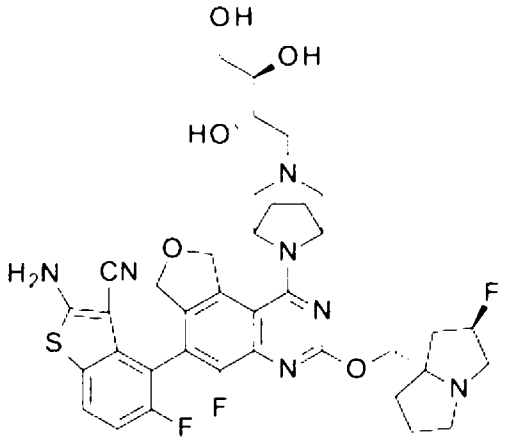
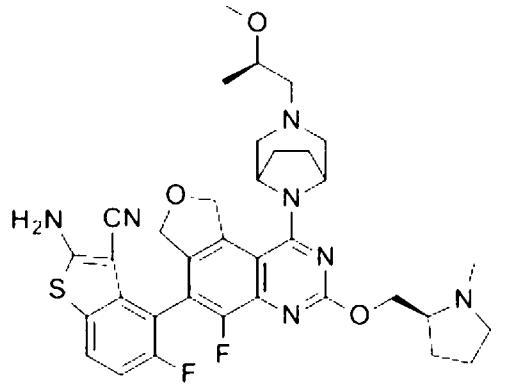
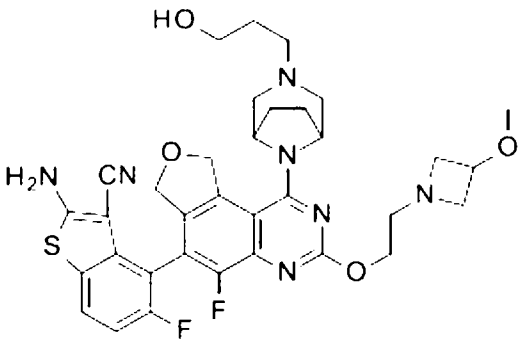
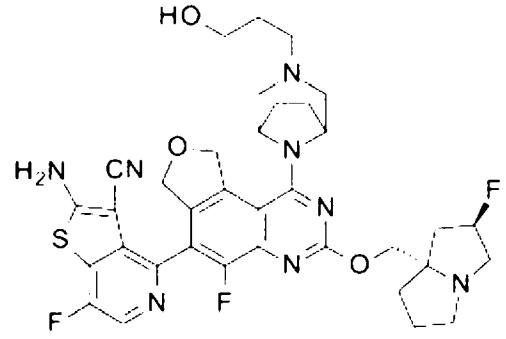
141[4]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2S)-1-(2-氟乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		694
142[4]	2-胺基-4-[3-[[(2R)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基]-5-氟-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		665
143[4]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2R)-四氫呋喃-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		649
144[4]	2-胺基-4-[3-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-5-氟-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		636

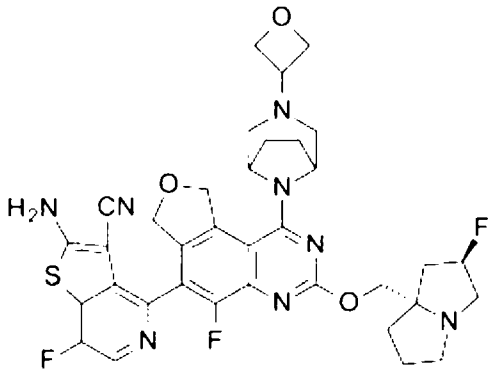
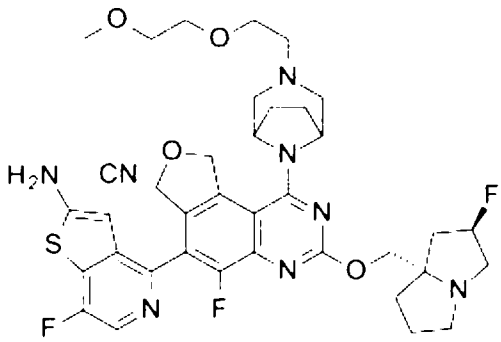
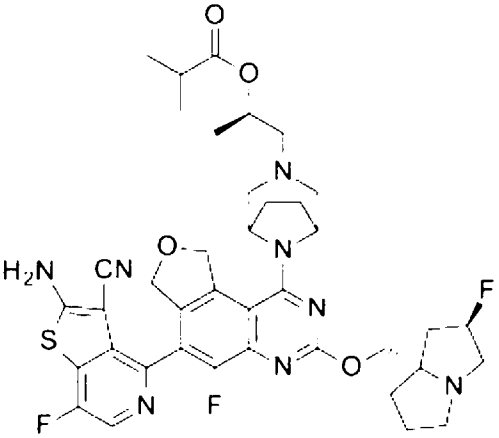
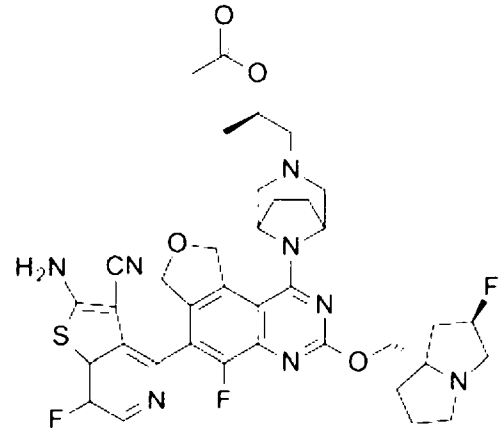
145[4]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[2-[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]乙氧基]-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		680
146[4]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-(2-(N-味啉基)乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		678
147[4]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[2-[(3S)-3-甲氧基吡咯啶-1-基]乙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		692
148[4]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2S)-1-甲基吖咀-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		648

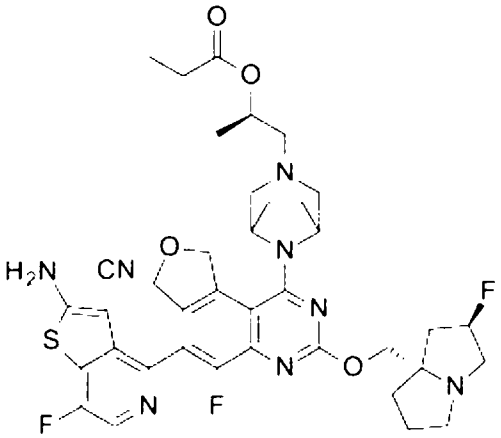
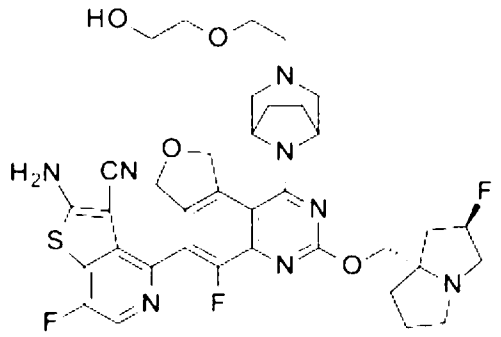
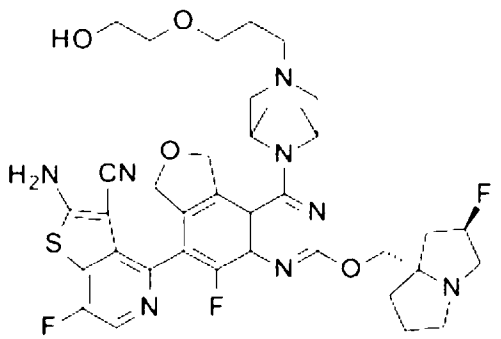
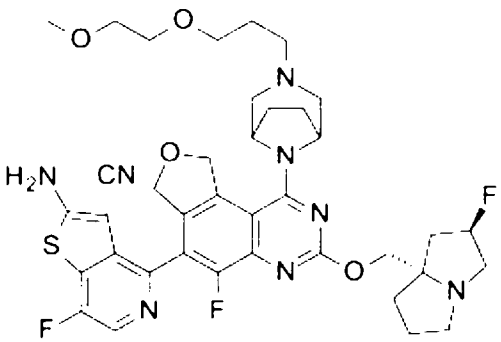
149[4]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-[3-(氧雜環丁-3-基甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		674
150[4]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-(2-甲氧基乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		662
151[4]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		676
152[6]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-(3-甲基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		604

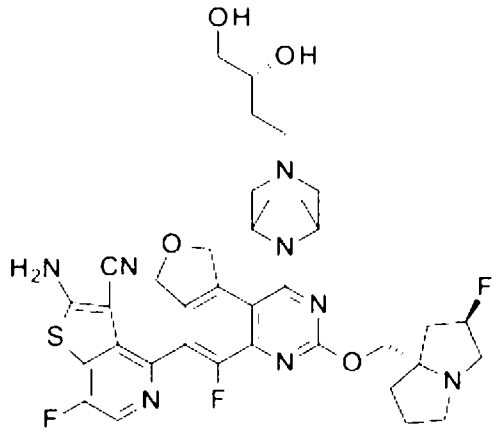
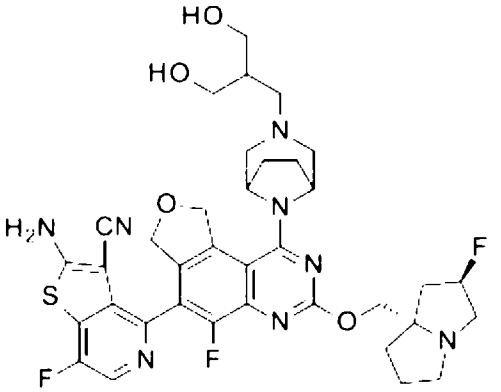
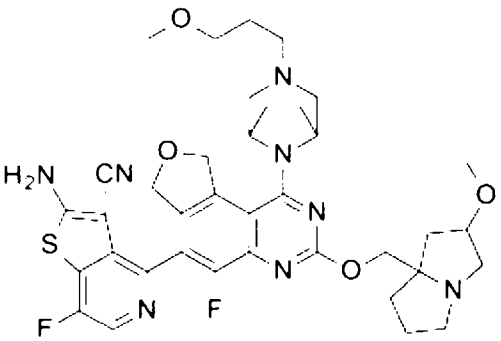
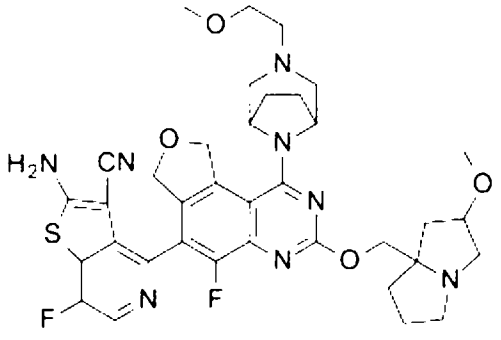
153[6]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		622
154[6]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-(3-甲基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-3-[[(2R)-四氫呋喃-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		591
155[6]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2S)-1-(2-羥基乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		634
156[7]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-(4-羥基丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		563

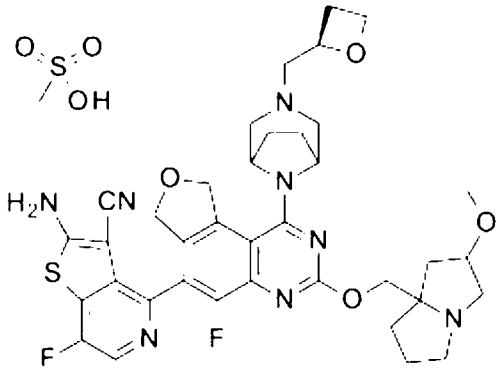
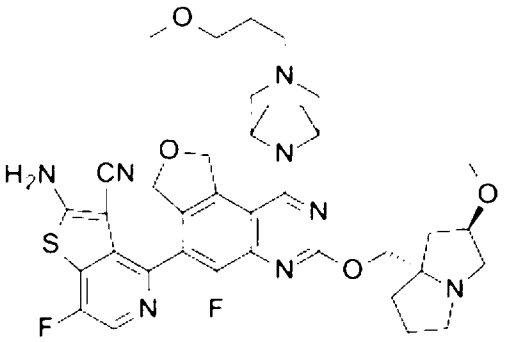
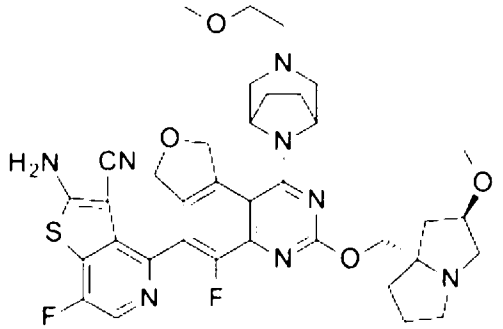
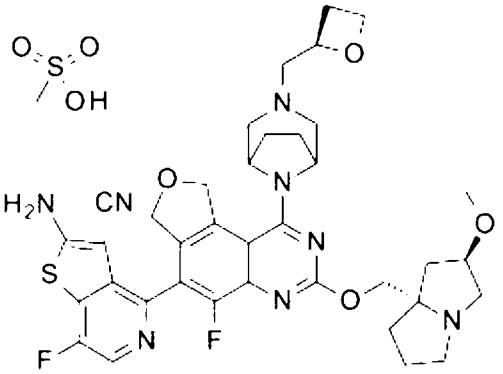
157[7]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-[[2-(羥基甲基)環丙基]甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		575
212	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(2-甲氧基乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		688
213	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-甲氧基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		702
214	2-胺基-4-[3-[[(2R)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基]-5-氟-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物2		647

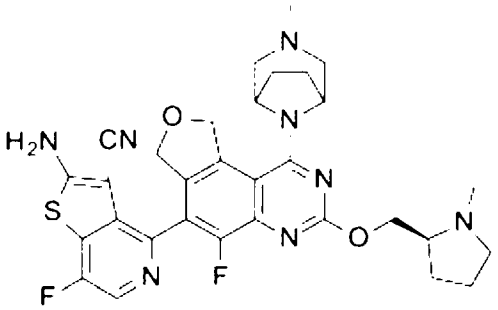
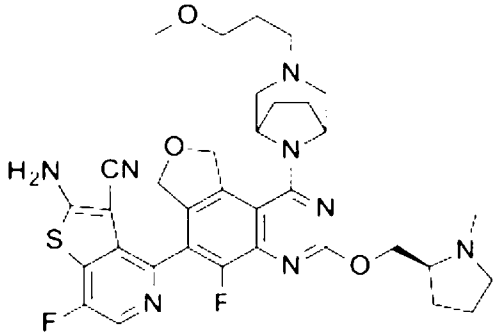
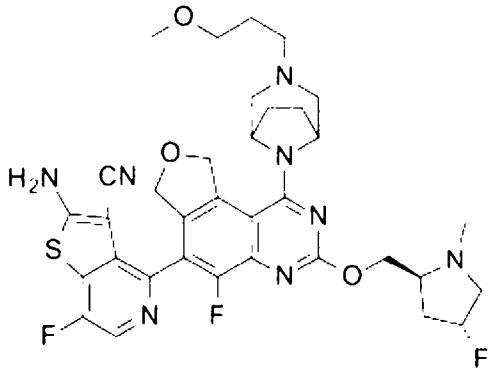
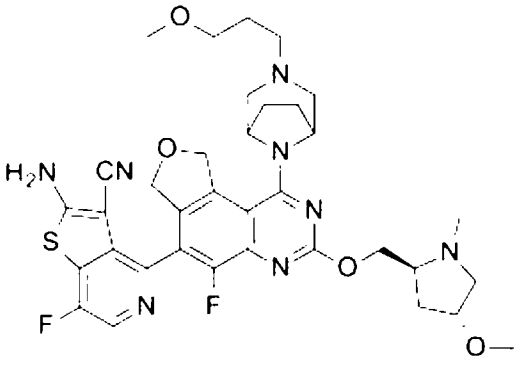
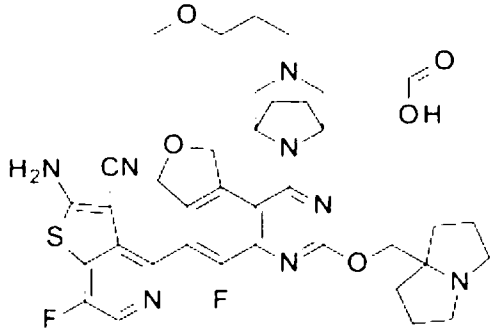
215	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2S,3R)-2,3,4-三羥基丁基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		752
216[4]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-[(2R)-2-甲氧基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		676
217[4]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[2-(3-甲氧基吖咀-1-基)乙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		678
218	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		707

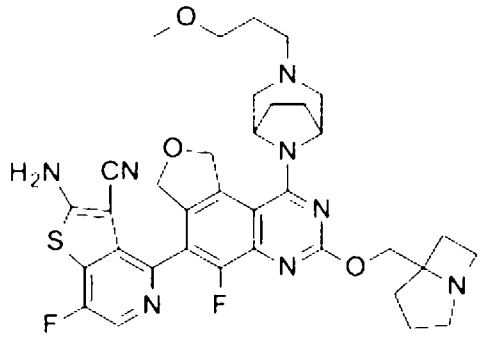
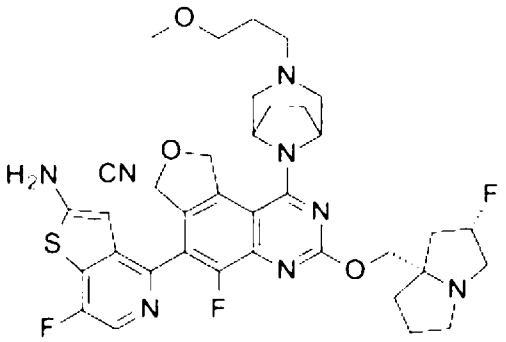
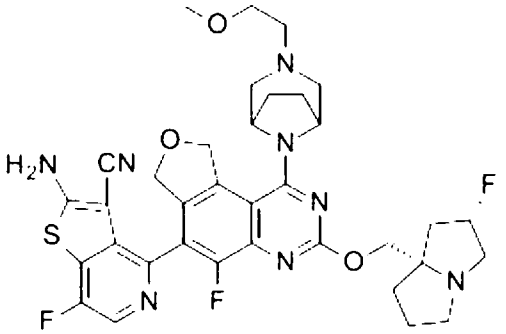
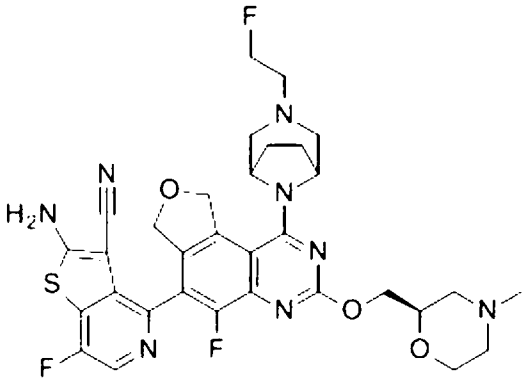
219	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-1-[3-(氧雜環丁-3-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		705
220	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-1-[3-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		751
221	2-甲基丙酸[(1R)-2-[8-[6-(2-胺基-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]-1-甲基-乙酯]		777
222	乙酸[(1R)-2-[8-[6-(2-胺基-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]-1-甲基-乙酯]		749

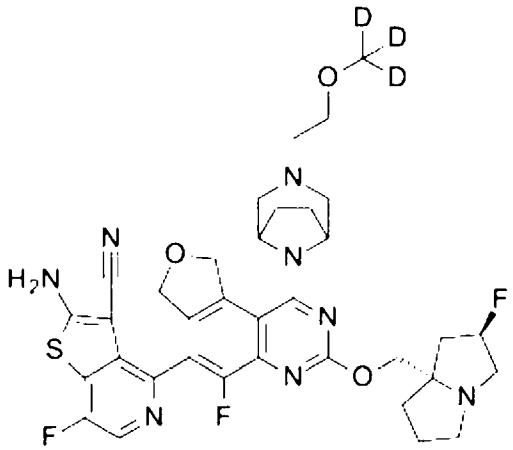
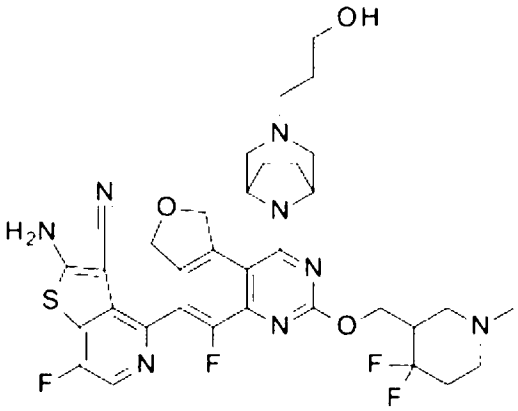
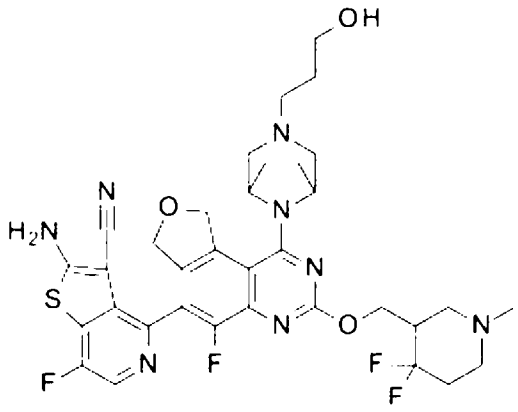
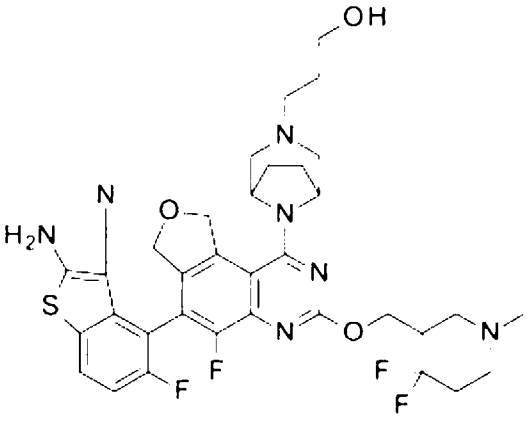
223	丙酸[(1R)-2-[8-[6-(2-胺基-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]-1-甲基-乙酯]		763
224	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-1-[3-[2-(2-羥基乙氧基)乙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		737
225	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-1-[3-[3-(2-羥基乙氧基)丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		751
226	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-1-[3-[3-(2-甲氧基乙氧基)丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		765

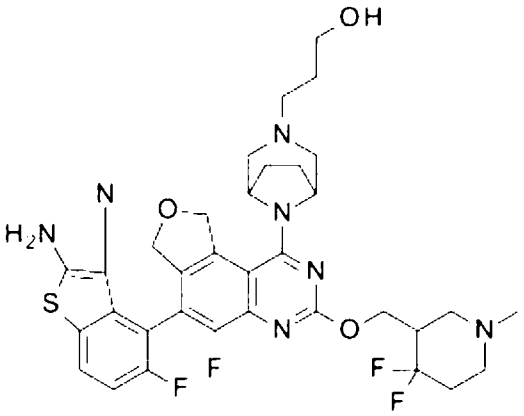
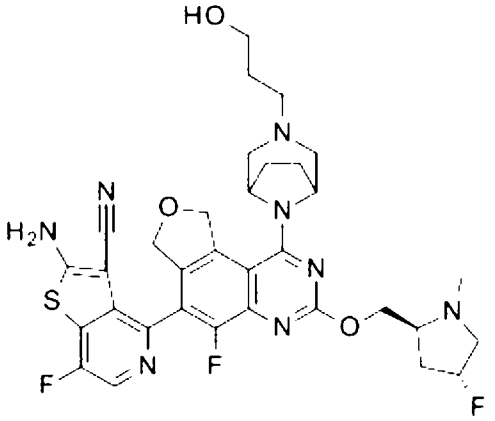
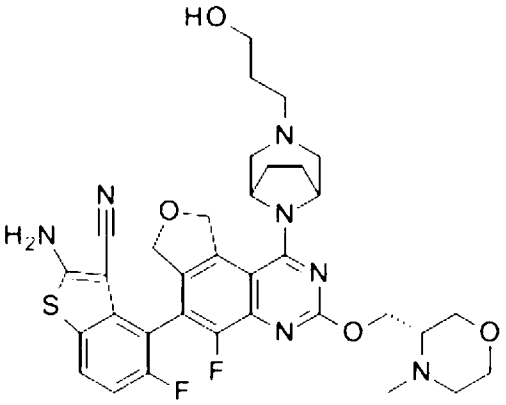
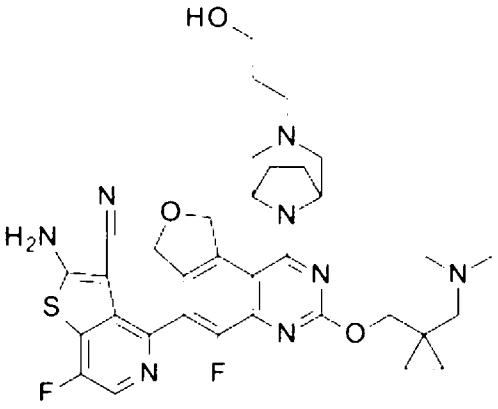
227	2-胺基-4-[1-[3-[(3R)-3,4-二氫xy丁基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		737
228	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-1-[3-[3-羥基-2-(羥基甲基)丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		737
229	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[(2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基)甲氧基]-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		733
230	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-(2-甲氧基乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[(2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基)甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		719

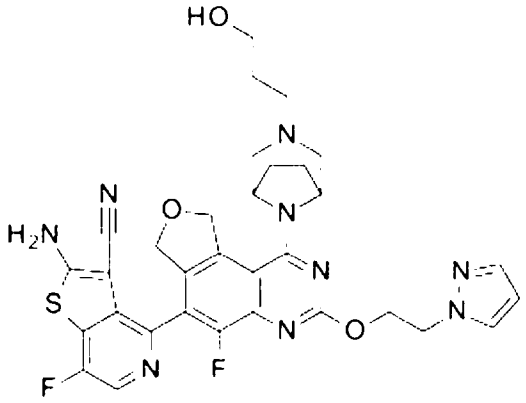
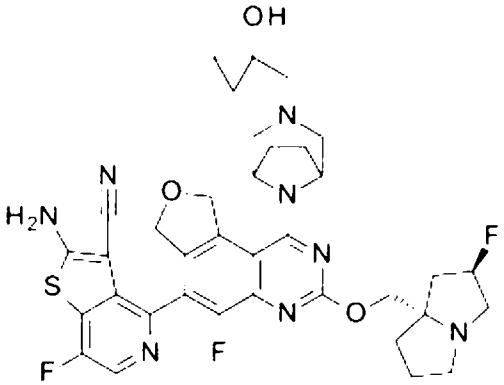
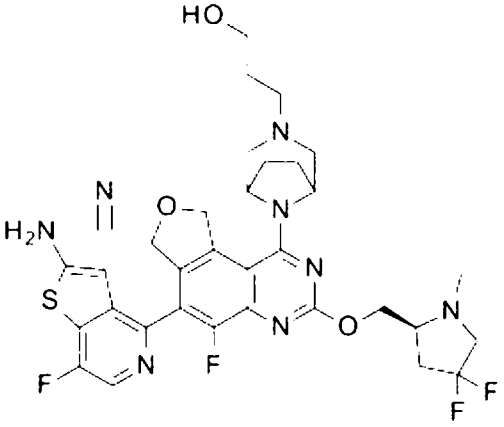
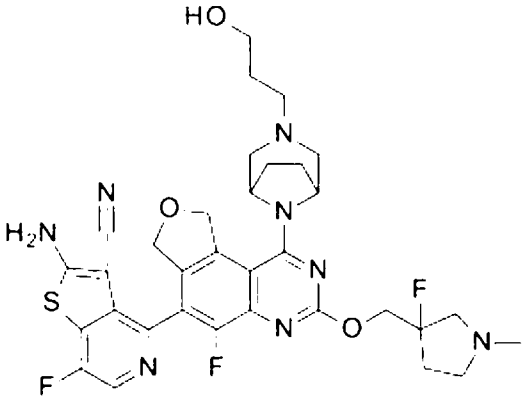
231	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[(2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基)甲氧基]-1-[3-[[(2R)-氧雜環丁-2-基]甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈;甲磺酸		731
232	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[(2R,8S)-2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		733
233	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-(2-甲氧基乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2R,8S)-2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		719
234	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[[(2R)-氧雜環丁-2-基]甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈;甲磺酸		731

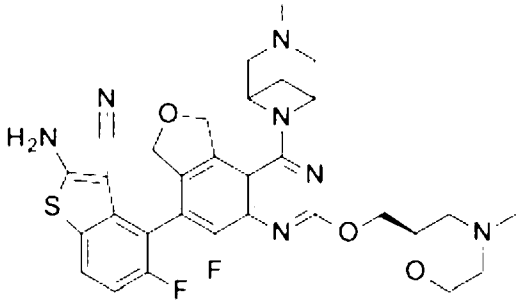
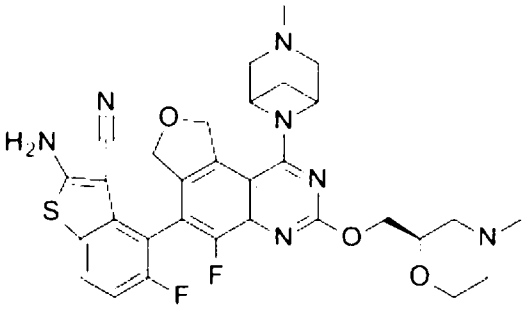
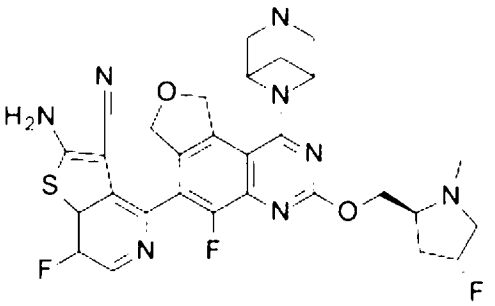
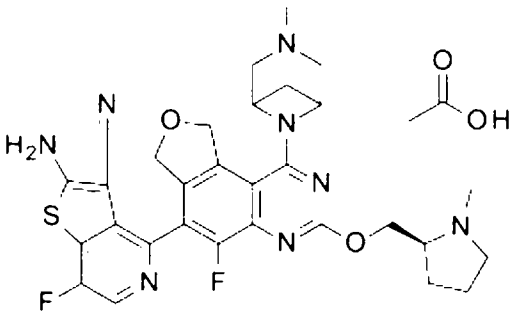
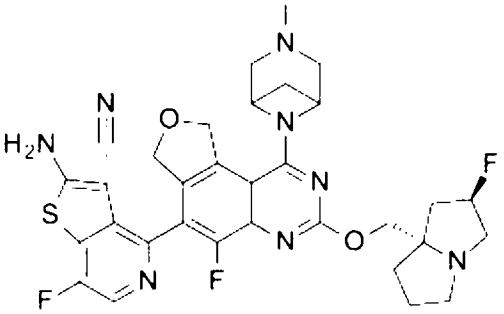
235	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-1-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		619
236	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		677
237	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		695
238	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		707
239	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基甲氧基)-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈;甲酸		703

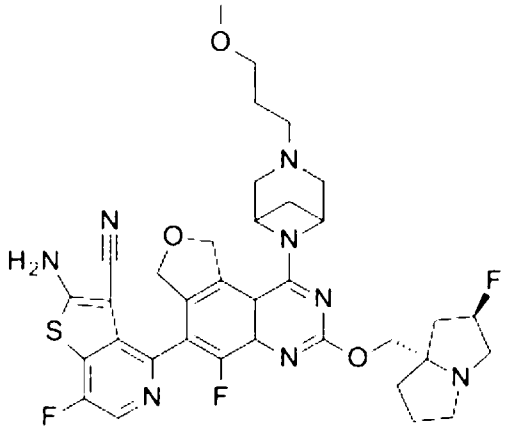
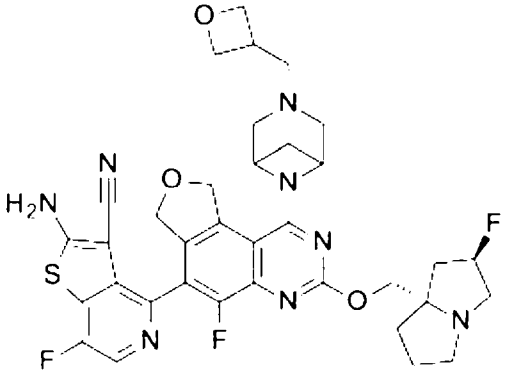
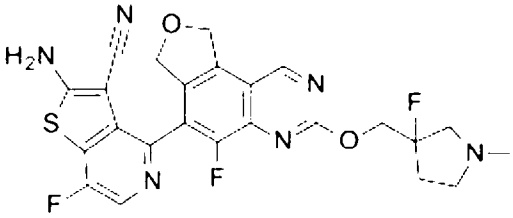
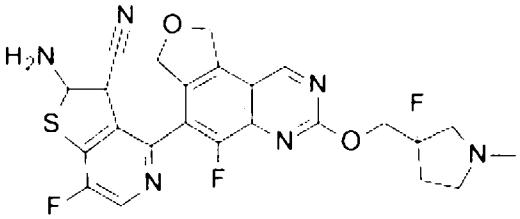
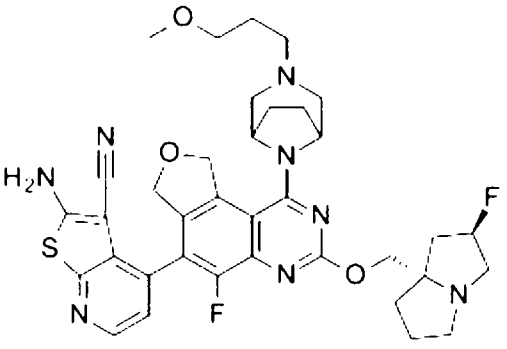
240	2-胺基-4-[3-(1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基甲氧基)-5-氟-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		689
241	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2SR,8SR)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		721
242	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2SR,8SR)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(2-甲氧基乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		707
326	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-(2-氟乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2R)-4-甲基味啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		667

327	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[2-(三氘甲氧基)乙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		710
328	2-胺基-4-[3-[(4,4-二氟-1-甲基-3-哌啶基)甲氧基]-5-氟-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈，異構物1		713
329	2-胺基-4-[3-[(4,4-二氟-1-甲基-3-哌啶基)甲氧基]-5-氟-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈，異構物2		713
330[4]	2-胺基-4-[3-[(4,4-二氟-1-甲基-3-哌啶基)甲氧基]-5-氟-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		712

331[4]	2-胺基-4-[3-[(4,4-二氟-1-甲基-3-哌啶基)甲氧基]-5-氟-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈，異構物2		712
332	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		681
333	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(3S)-4-甲基味啉-3-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		678
334	2-胺基-4-[3-[[1-[(二甲基胺基)甲基]環丙基]甲氧基]-5-氟-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		677

335	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-(2-吡唑-1-基乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		660
336	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(1-羥基環丙基)甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		719
337	2-胺基-4-[3-[[(2S)-4,4-二氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-5-氟-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		699
338	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[(3-氟-1-甲基-吡咯啶-3-基)甲氧基]-1-[3-(3-羥基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		681

339	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-(3-甲基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-3-[[(2R)-4-甲基吡啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		620
340	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-(3-甲基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-3-[[(2R)-4-甲基吡啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物2		620
341	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		623
342	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-1-(3-甲基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈;乙酸		605
343	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		649

344	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		707
345	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(氧雜環丁-3-基甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		705
346	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[(3-氟-1-甲基-吡咯啶-3-基)甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈，異構物1		513
347	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[(3-氟-1-甲基-吡咯啶-3-基)甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈，異構物2		513
348	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[2,3-b]吡啶-3-甲腈		703

[1]單一滯轉異構物(自實例1中之前驅物)

[2]使用37 wt%甲醛水溶液、無MeOH共溶劑製備。

[3]單一滯轉異構物(自製備266中之前驅物)

[4]單一滯轉異構物(自製備248中之前驅物)

[5]單一滯轉異構物(自製備296中之前驅物)

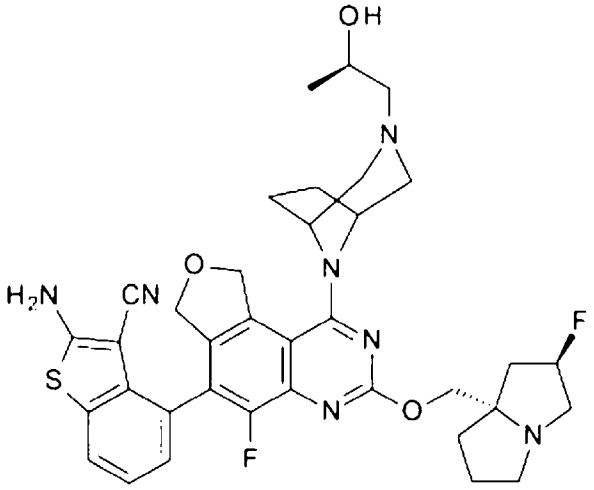
[6]單一滯轉異構物(自製備251中之前驅物)

[7]單一滯轉異構物(自製備255中之前驅物)

【0510】

實例55

2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈

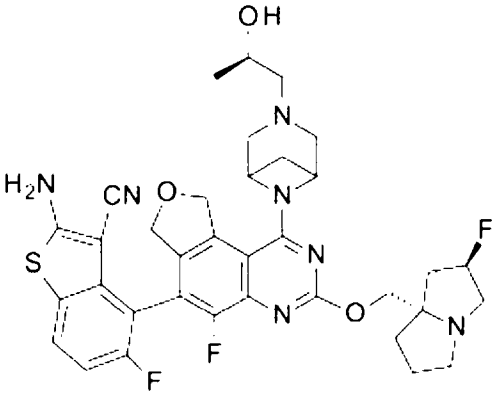
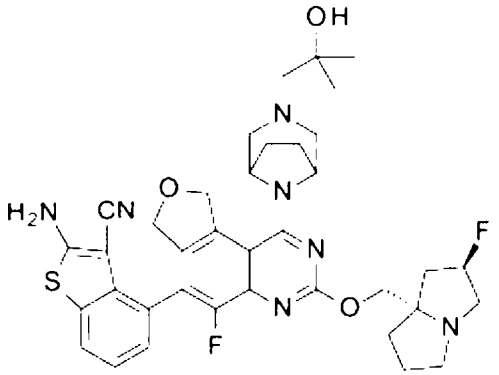
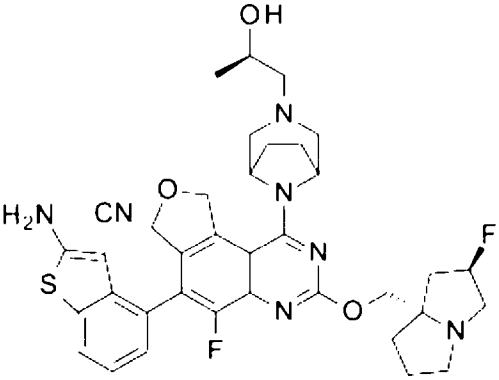


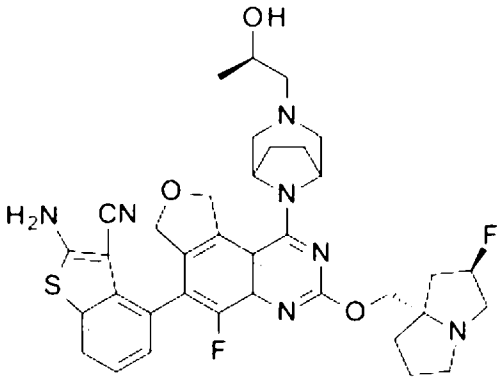
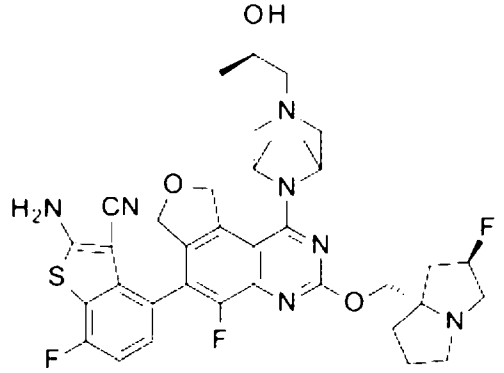
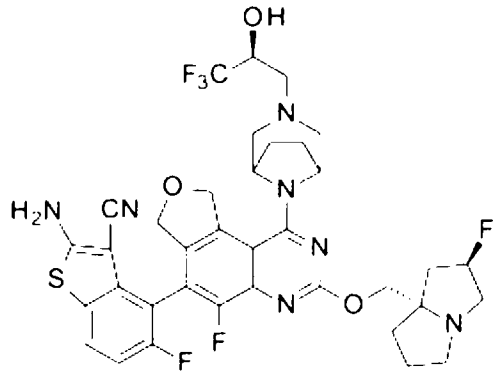
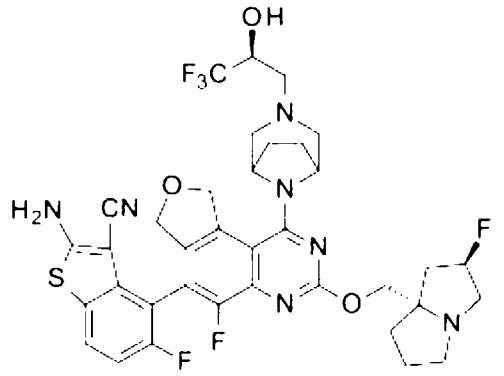
【0511】 2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈(0.120 g，0.191 mmol)於MeOH (4 mL)中之溶液用(R)-(+)-環氧丙烷(0.056 g，0.945 mmol)處理。在密封管中在70℃下加熱混合物2 h，接著濃縮。殘餘物藉由C18上反相急驟層析(用5%至64% ACN於10 mM NH_4HCO_3水溶液+ 5% MeOH中溶離)純化，得到呈淺

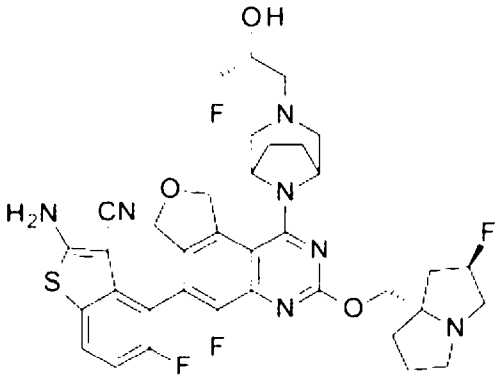
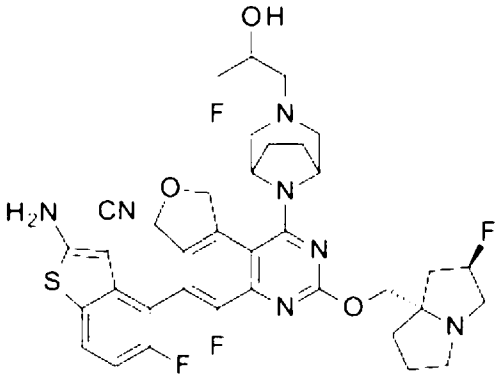
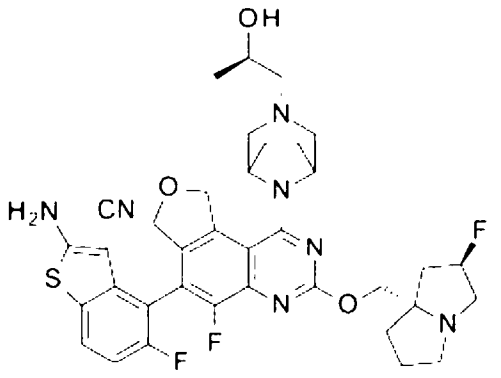
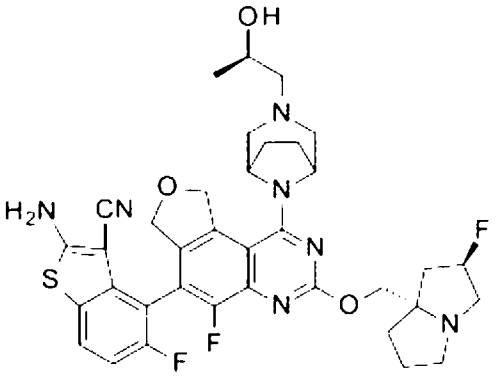
米色固體狀之標題化合物(0.089 g，62%)。MS (ES) *m/z*=688 (M+1)。

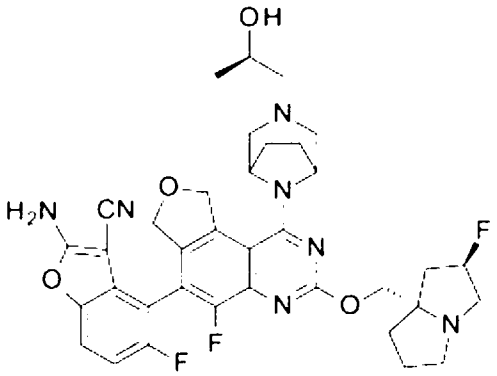
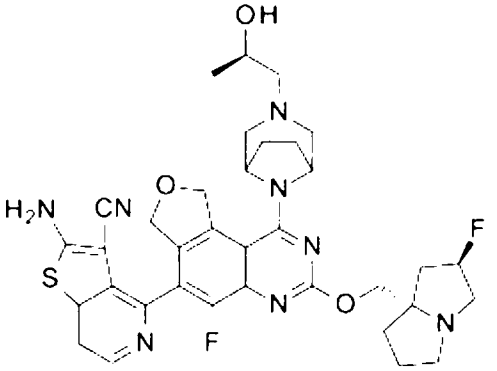
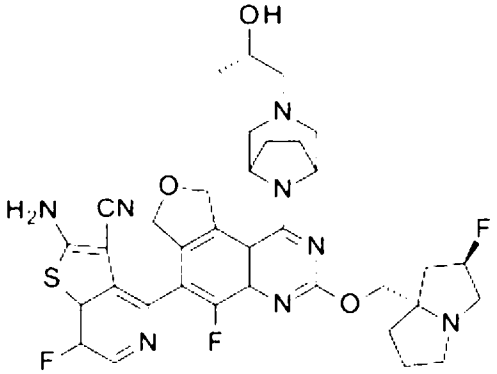
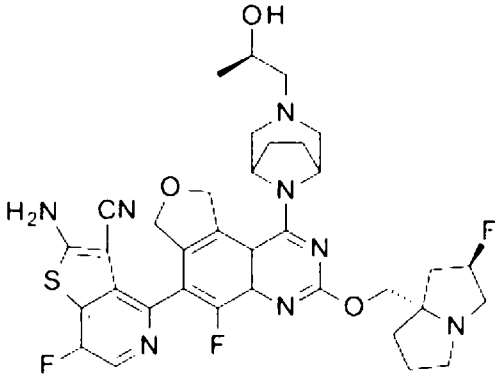
【0512】 表16中之實例化合物以與對於實例48或實例55所描述類似之方式製備。使用多種方法純化化合物，其對於熟習此項技術者而言應為顯而易見的。表16之實例之對掌性純化方法(若適用)位於表18中。

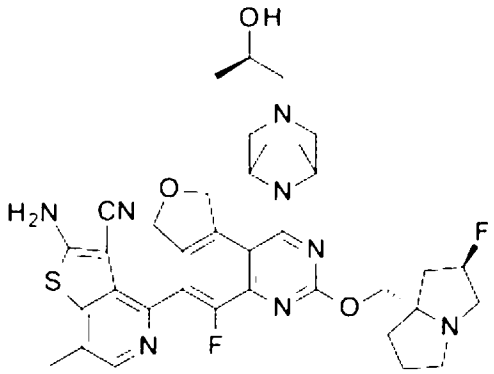
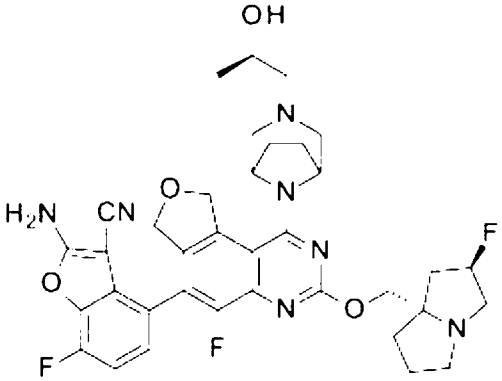
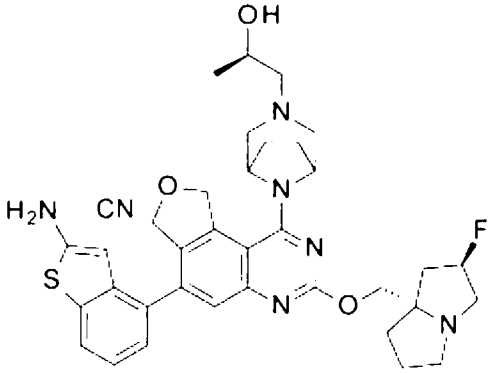
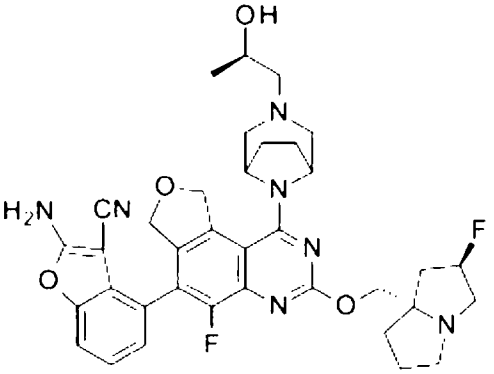
表16：

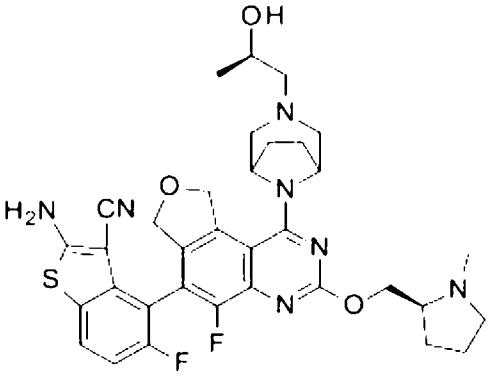
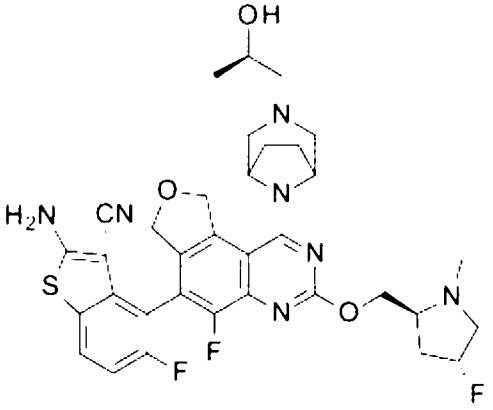
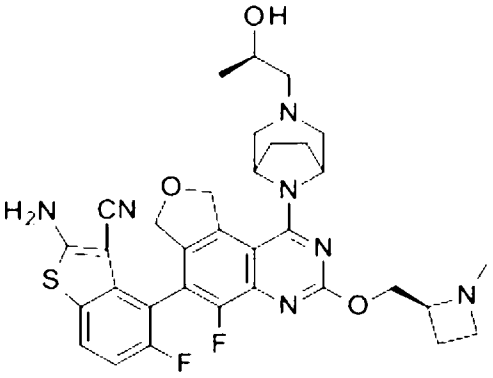
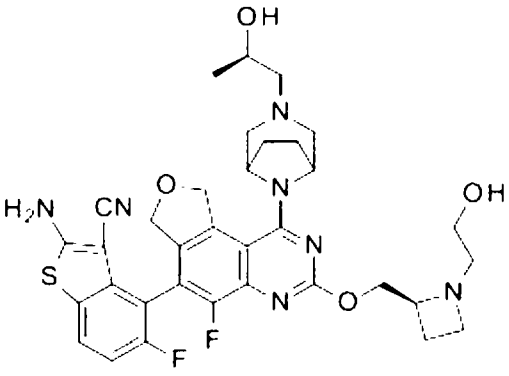
實例	化學名稱	結構	MS (ES) *m/z* (M+1)
158	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		692
159	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(2-羥基-2-甲基-丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		702
160	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		688

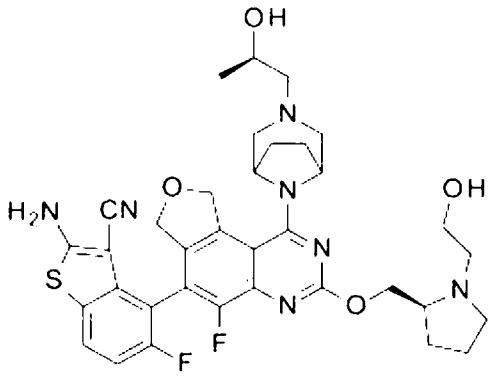
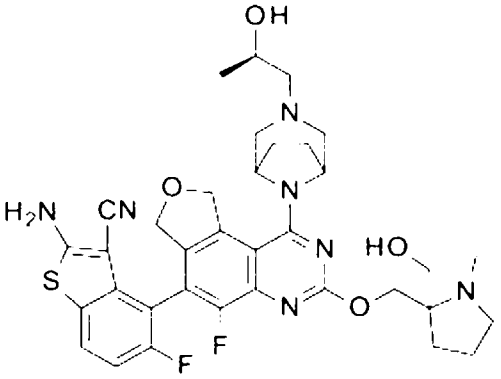
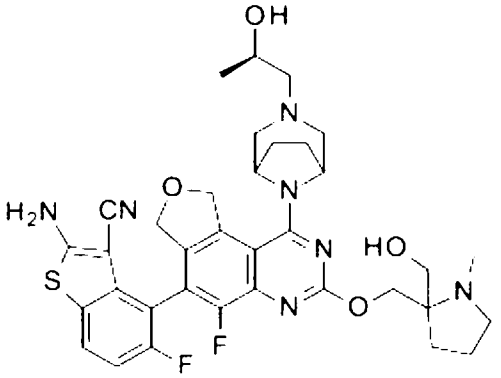
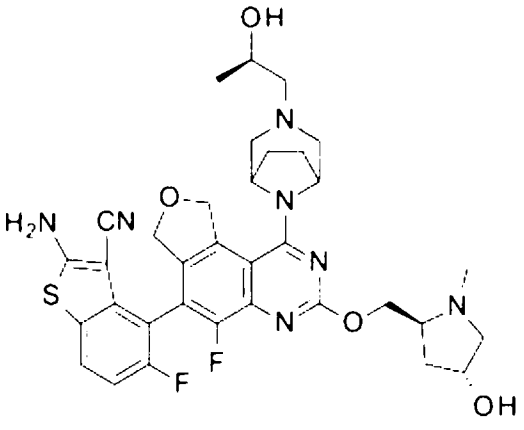
161	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物2		688
162	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		705
163	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥基-丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		760
164	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥基-丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物2		760

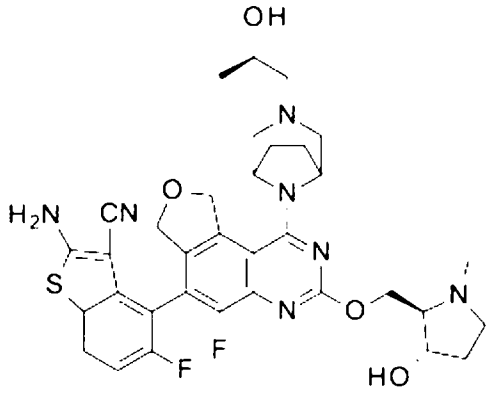
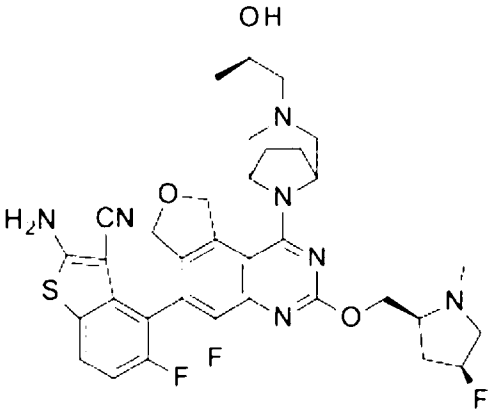
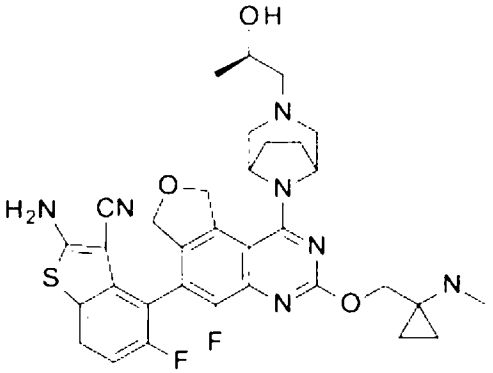
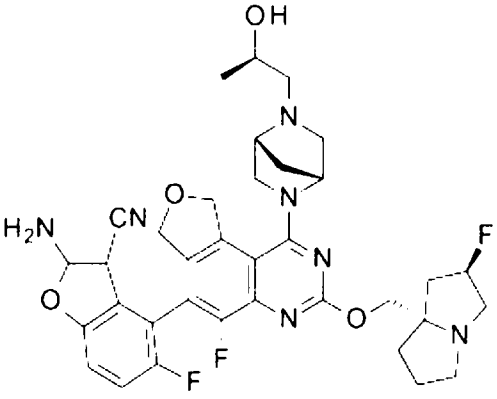
165	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-3-氟-2-羥基-丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		724
166	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-氟-2-羥基-丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物2		724
167	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		706
168	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物2		706

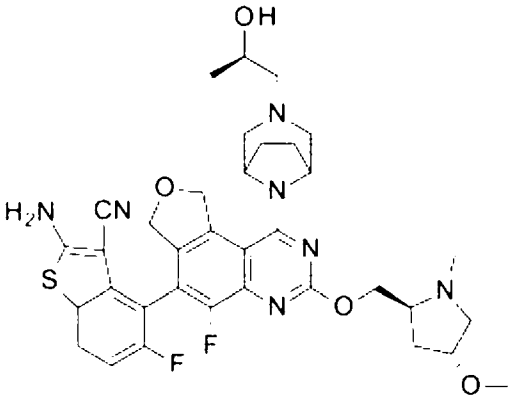
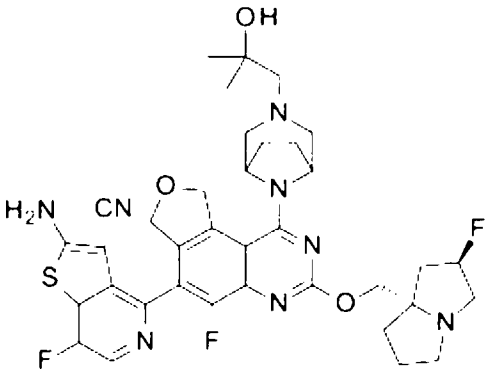
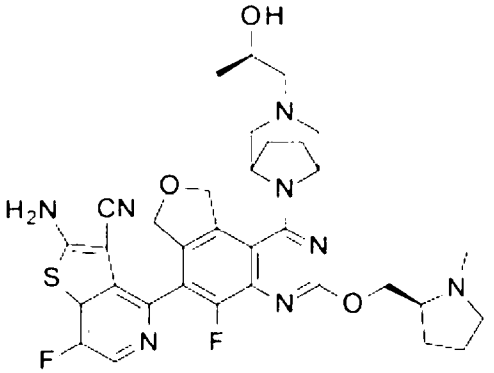
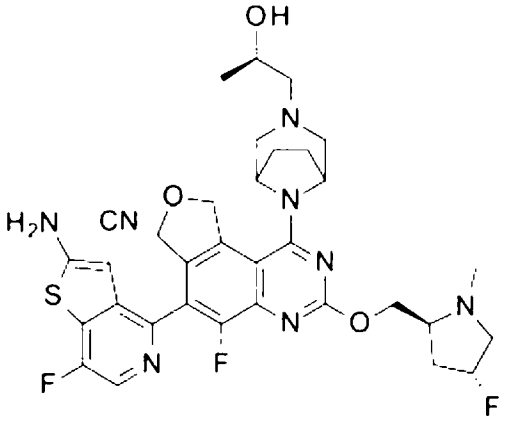
169[1]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并呋喃-3-甲腈		690
170	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		689
171	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2S)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		707
172	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡𠯿-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		707

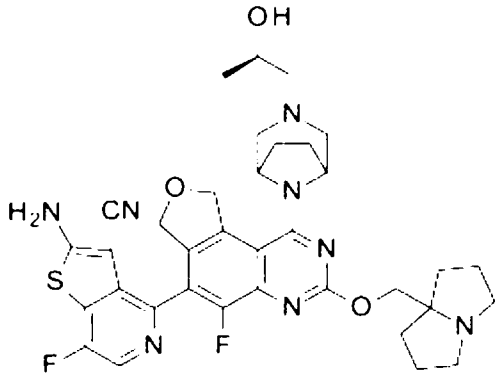
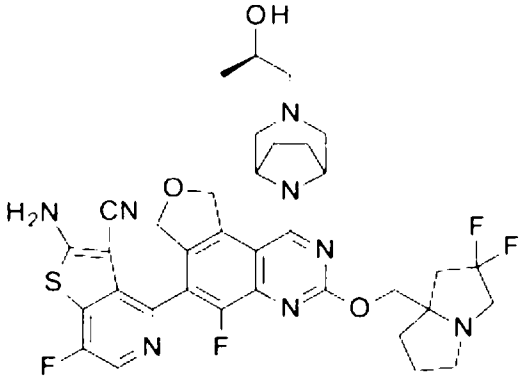
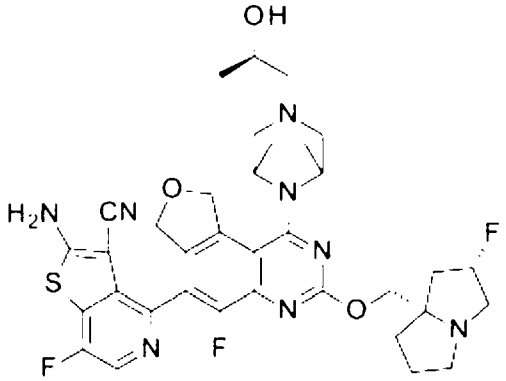
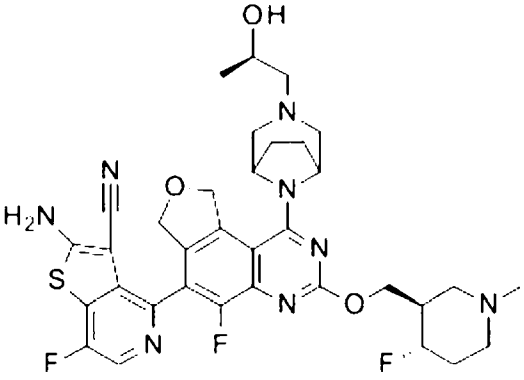
173	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		703
174	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并呋喃-3-甲腈		690
175	2-胺基-4-[3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		670
176	2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并呋喃-3-甲腈		672

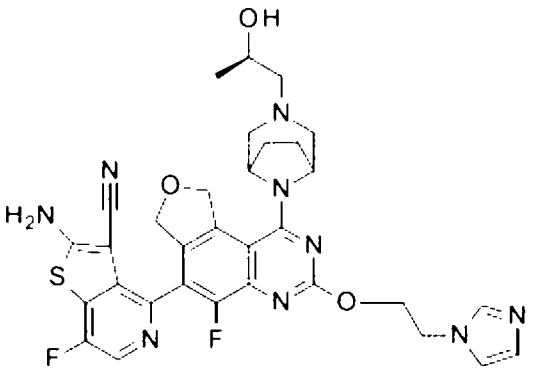
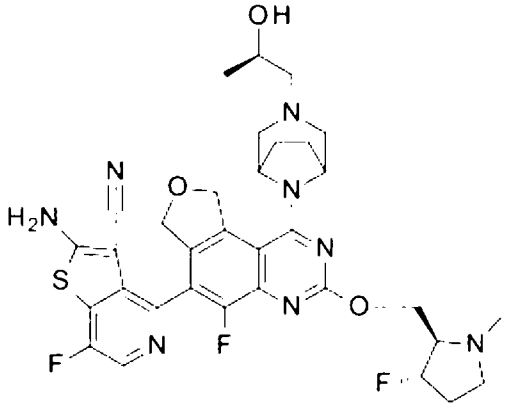
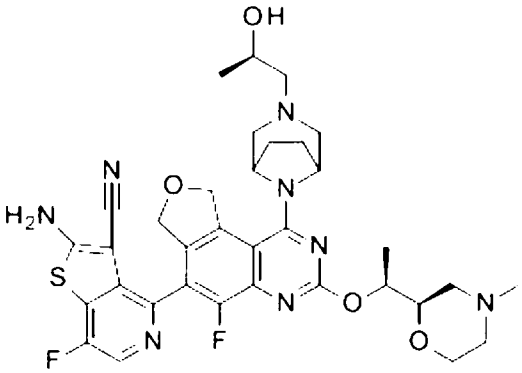
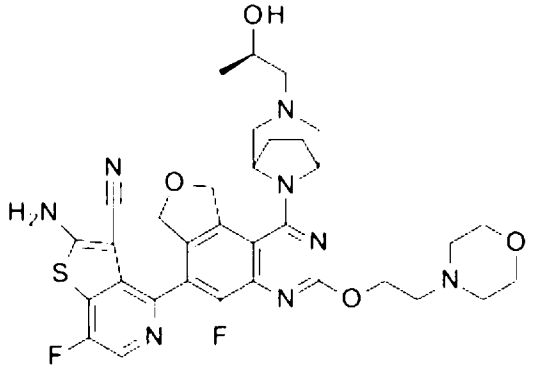
177[2]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		662
178[2]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		680
179[2]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2S)-1-甲基吖咀-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		648
180[2]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2S)-1-(2-羥基乙基)吖咀-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		678

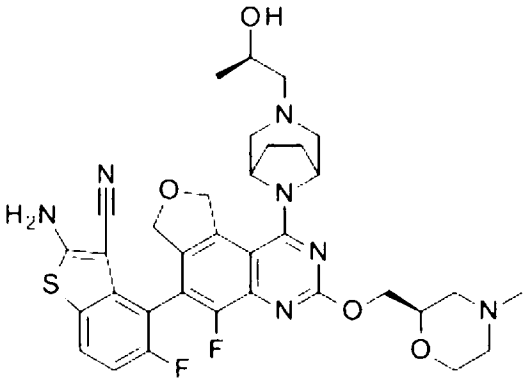
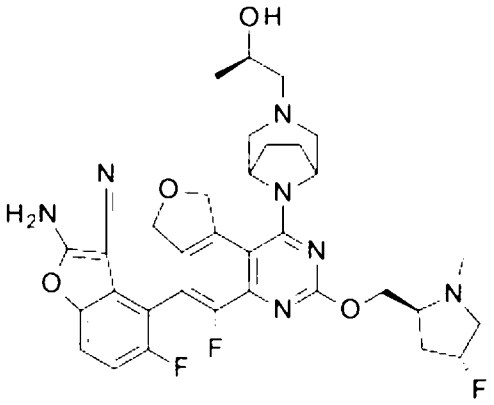
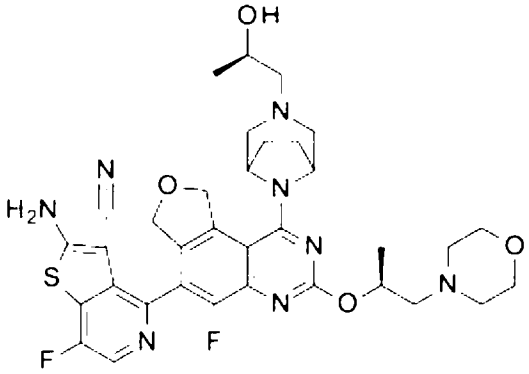
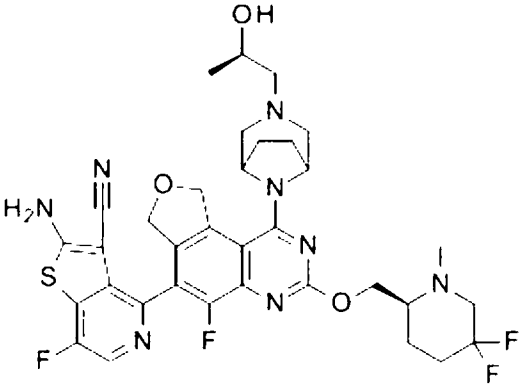
181[2]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2S)-1-(2-羥基乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		692
182[2]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[2-(羥基甲基)-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		692
183[2]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[2-(羥基甲基)-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物2		692
184[2]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		678

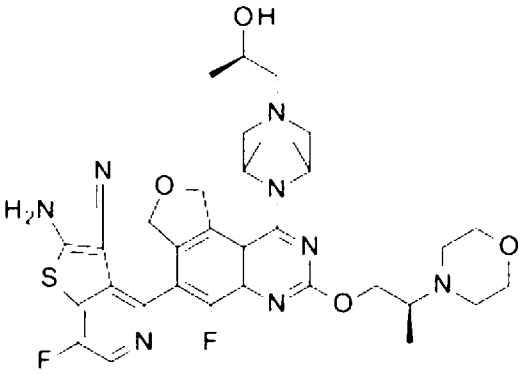
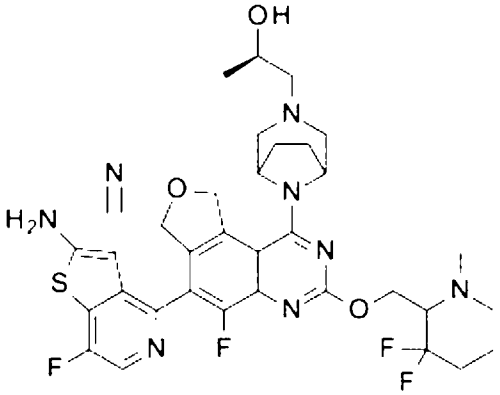
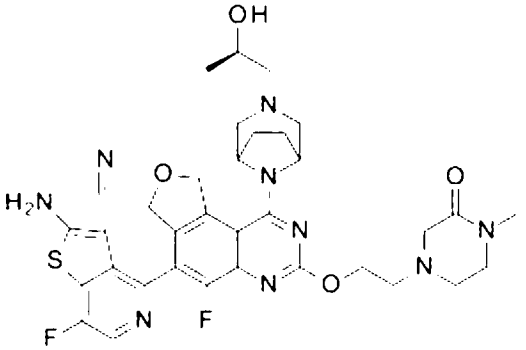
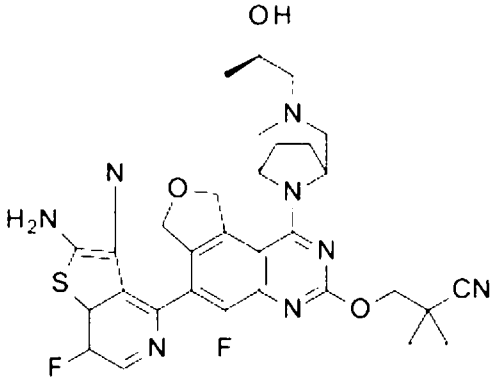
185[2]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,3S)-3-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		678
186[2]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4S)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		680
187[2]	2-胺基-4-[3-[[1-(二甲基胺基)環丙基]甲氧基]-5-氟-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		662
188[3]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[(1R,4R)-5-[(2R)-2-羥基丙基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并呋喃-3-甲腈		676

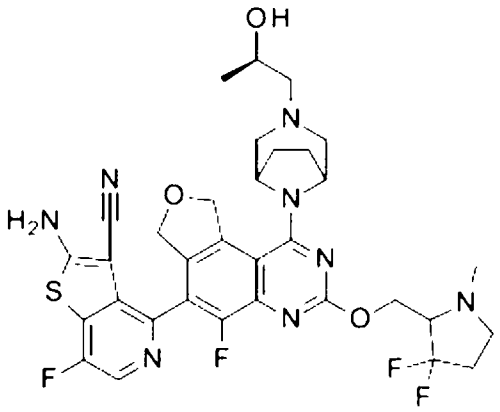
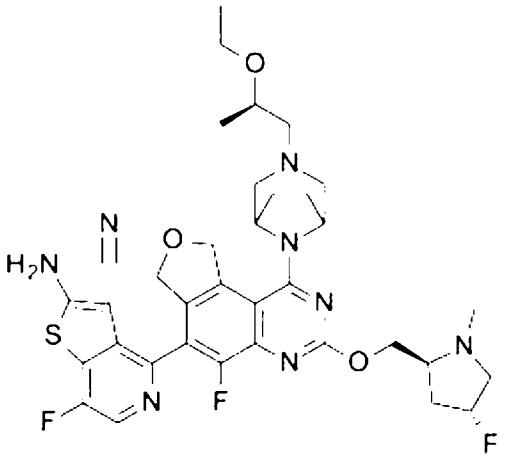
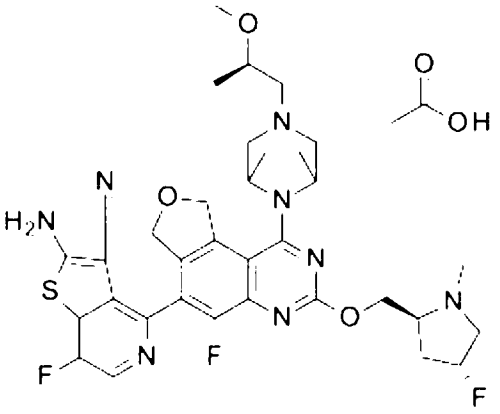
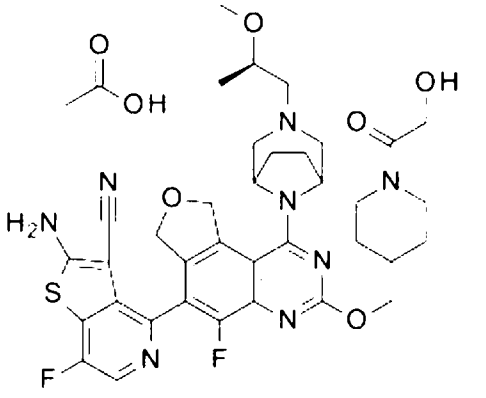
243[2]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		692
244	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(2-羥基-2-甲基-丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		721
245	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		663
246	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		681

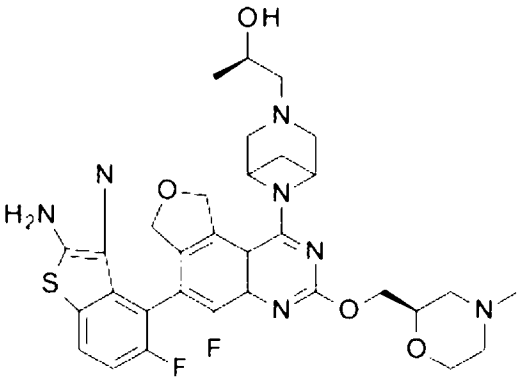
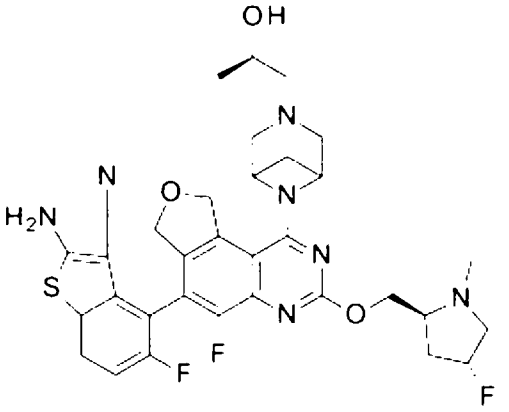
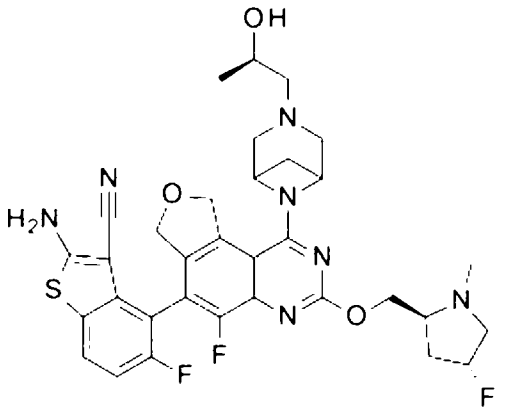
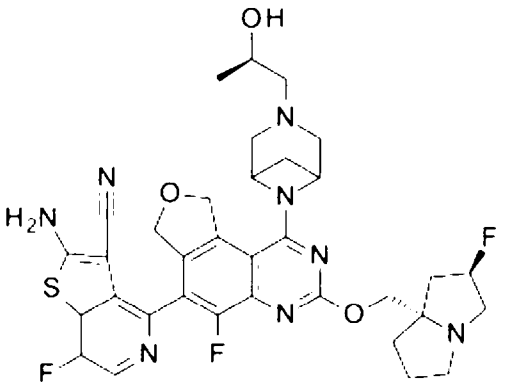
247	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基甲氧基)-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		689
248	2-胺基-4-[3-[(6,6-二氟-2,3,5,7-四氫-1H-吡咔-8-基)甲氧基]-5-氟-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		725
249	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2SR,8SR)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		707
349	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(3RS,4SR)-4-氟-1-甲基-3-哌啶基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		695

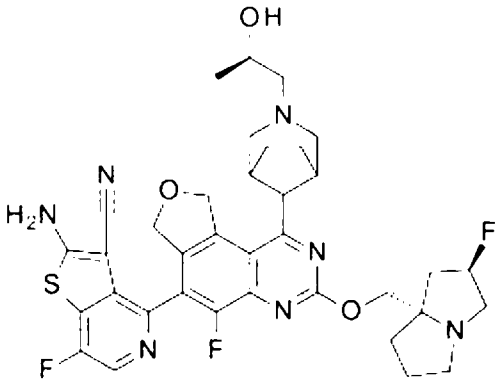
350	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-(2-咪唑-1-基乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		660
351	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,3S)-3-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		681
352	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[(1SR)-1-[(2RS)-4-甲基味啉-2-基]乙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		693
353	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-(2-(N-味啉基)乙氧基)-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		679

354[2]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2R)-4-甲基味啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		678
355	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并呋喃-3-甲腈		664
356	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[(1S)-1-甲基-2-(N-味啉基)-乙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		693
357	2-胺基-4-[3-[[(2S)-5,5-二氟-1-甲基-2-哌啶基]甲氧基]-5-氟-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		713

358	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[(2S)-2-(N-味啉基)丙氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		693
359	2-胺基-4-[3-[(3,3-二氟-1-甲基-2-哌啶基)甲氧基]-5-氟-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		713
360	2-胺基-4-[3-[2-(4-乙基-3-側氧基-哌啡-1-基)乙氧基]-5-氟-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		720
361	2-胺基-4-[3-[(1-氰基環丙基)甲氧基]-5-氟-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		645

362	2-胺基-4-[3-[(3,3-二氟-1-甲基-吡咯啶-2-基)甲氧基]-5-氟-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		699
363	2-胺基-4-[1-[3-[(2R)-2-乙氧基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		709
364	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-甲氧基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈;乙酸		695
365	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[1-(2-羥基乙醯基)-4-哌啶基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-甲氧基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈;乙酸		735

366	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基]-3-[[(2R)-4-甲基味啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		664
367	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		666
368	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，異構物1		666
369	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		693

370	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羥基丙基]-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		706

[1]單一滯轉異構物(自製備296中之前驅物)

[2]單一滯轉異構物(自製備248中之前驅物)

[3]單一滯轉異構物(自製備298中之前驅物)

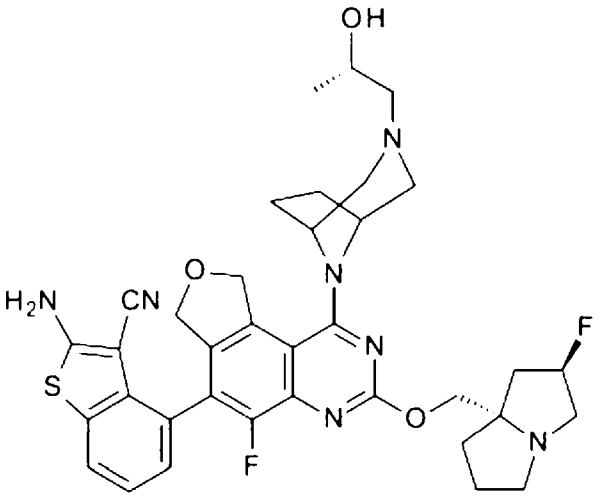
【0513】

實例56及57

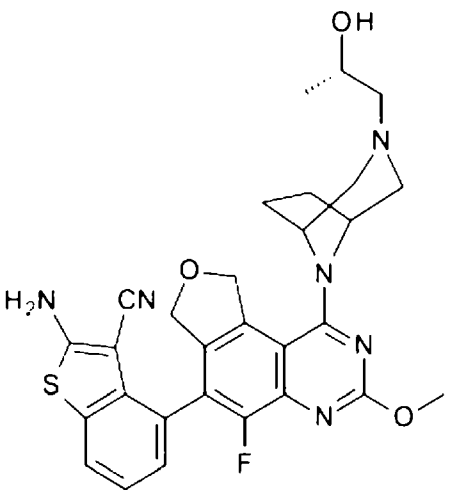
2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2S)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈

及

2-胺基-4-[5-氟-1-[3-[(2S)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-甲氧基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈



及



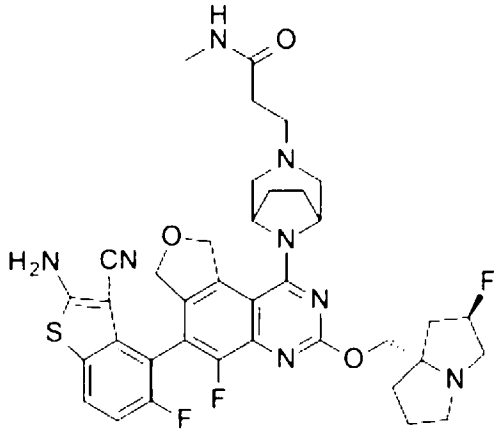
【0514】 2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-

[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈以與使用(S)-(-)-環氧丙烷及在70℃下加熱反應物~18 h之實例55中描述之方法類似之方式使用。在藉由用5%至50% ACN於10 mM NH_4HCO_3水溶液+ 5% MeOH中溶離之C18上反相急驟純化來純化殘餘物後，分離兩種產物，得到呈桃色固體狀之2-胺基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2S)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈(0.033 g，37%)，MS (ES) *m/z*=688 (M+1)；及呈灰白色固體狀之2-胺基-4-[5-氟-1-[3-[(2S)-2-羥基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-甲氧基-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈(0.020 g，26%)。MS (ES) *m/z*=561 (M+1)。

【0515】

實例189

3-[8-[6-(2-胺基-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]-N-甲基-丙醯胺

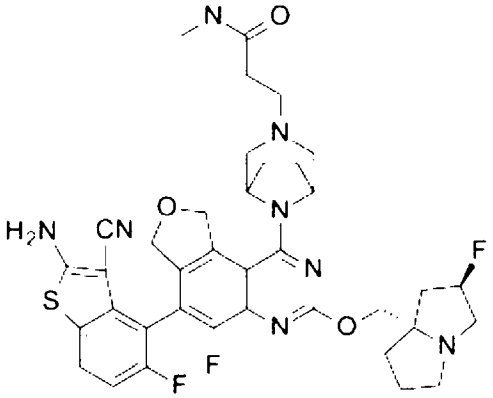
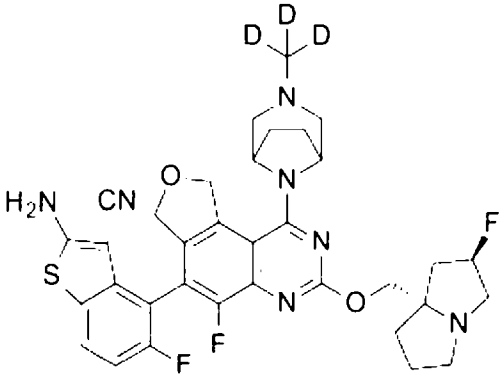


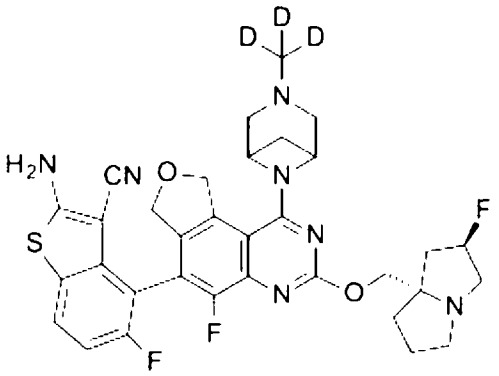
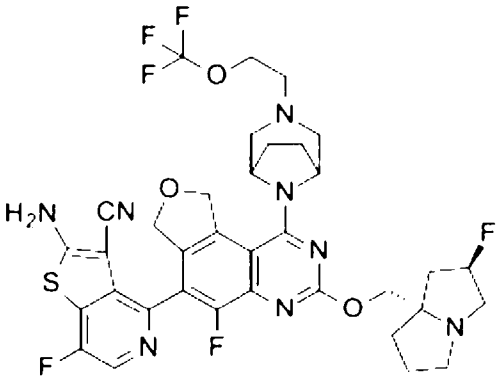
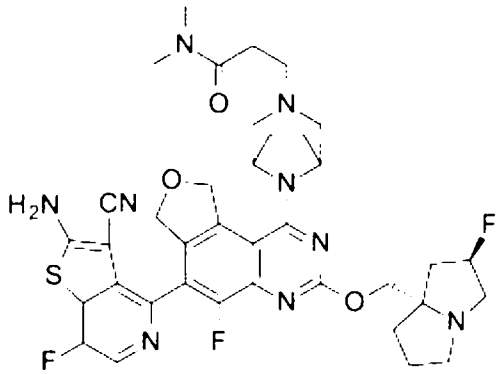
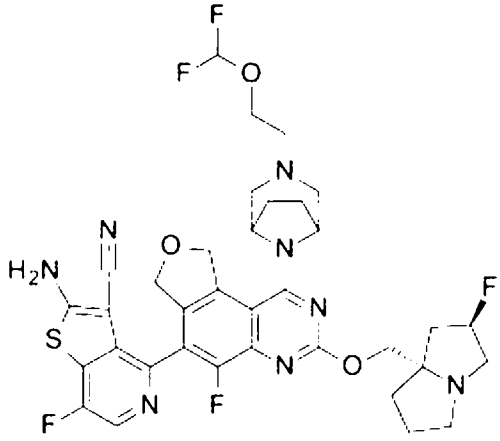
【0516】 在80℃下加熱2-胺基-4-[1-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋

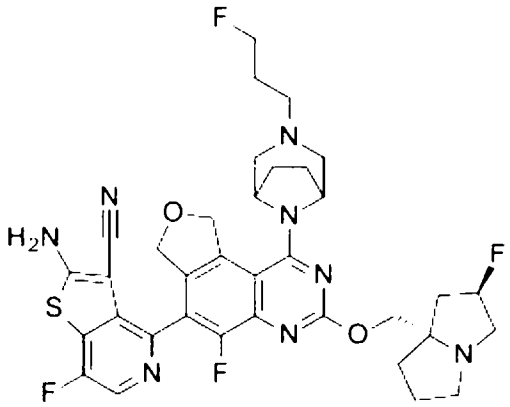
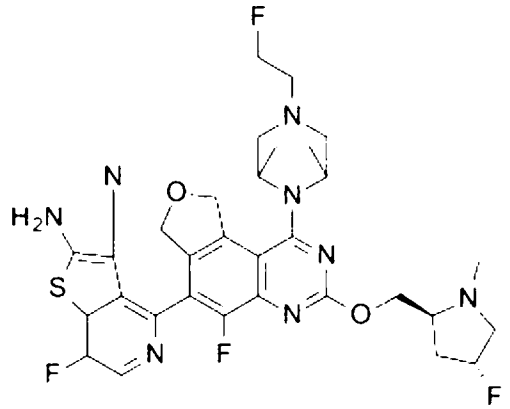
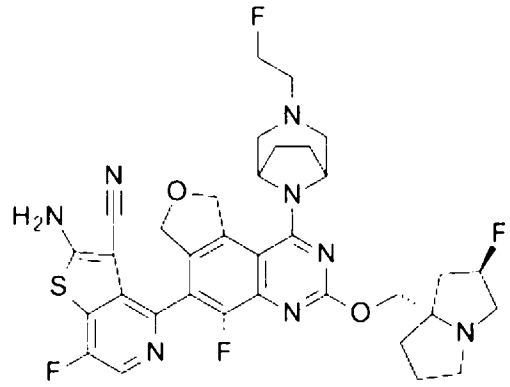
喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈(單一滯轉異構物，自製備248中之前驅物，0.060 g，0.093 mmol)、3-氯-N-甲基丙醯胺(0.056 g，0.465 mmol)、碘化鉀(0.0077 g，0.046 mmol)及三乙胺(0.019 g，0.186 mmol)於乙腈(3 mL)中之混合物~12 h。將混合物濃縮，用DMF (2 mL)稀釋，且藉由用35%至51% ACN於10 mM NH_4HCO_3水溶液+ 0.1% NH_4OH中溶離之C18上反相急驟純化來純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.021 g，30%)。MS (ES) *m/z*=733 (M+1)。

【0517】 表17中之實例化合物以與對於實例189所描述類似之方式製備。使用多種方法純化化合物，其對於熟習此項技術者而言應為顯而易見的。表17之實例之對掌性純化方法(若適用)位於表18中。

表17：

實例	化學名稱	結構	MS (ES) *m/z* (M+1)
190[1]	3-[8-[6-(2-胺基-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]-N,N-二甲基-丙醯胺		747
191[1]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(三氘甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		665

192[2]	2-胺基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(三氘甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		692
193	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-[2-(三氟甲氧基)乙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		761
250	3-[8-[6-(2-胺基-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]-N,N-二甲基-丙醯胺		748
371	2-胺基-4-[1-[3-[2-(二氟甲氧基)乙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		743

372	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-氟丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		709
373	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-(2-氟乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		669
374	2-胺基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-(2-氟乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		695

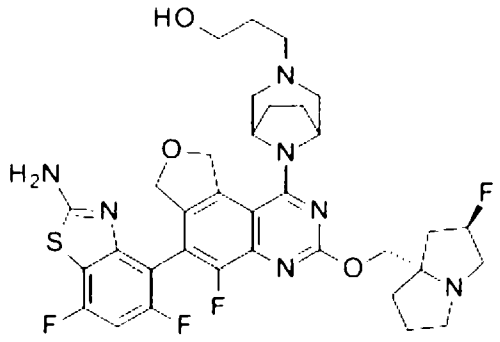
[1]單一滯轉異構物(自製備248中之前驅物)

[2]單一滯轉異構物(自製備266中之前驅物)

【0518】

實例194

3-[8-[6-(2-胺基-5,7-二氟-1,3-苯并噻唑-4-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]丙-1-醇



【0519】 N-[4-[1-[3-[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基丙基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲氧基]-7,9-二氫呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5,7-二氟-1,3-苯并噻唑-2-基]胺基甲酸三級丁酯以與實例1之方法類似的方式使用，得到標題化合物(0.028 g，16%)。MS (ES) *m/z*=700 (M+1)。

【0520】 表14-17中之實例化合物之對掌性純化方法位於表18中。

表18：純化方法。

實例	方法	固定相	移動相
3	SFC	Chiralpak® IC[a]	40% MeOH (w/ 0.5% DMEA):CO_2
4	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	35% IPA (w/ 0.5% DMEA):CO_2
5	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	35% EtOH (w/ 0.5% DMEA):CO_2
9	SFC	Chiralpak® AS-H[a]	30% EtOH (w/ 0.5% DMEA):CO_2
15	SFC	Chiralpak® IC[a]	40% MeOH (w/ 0.5% DMEA):CO_2
21	SFC	Chiralpak® IC[a]	40% EtOH (w/ 0.5% DMEA):CO_2
22	對掌性HPLC	CHIRAL ART Cellulose SB™, [c]	A：己烷(10mM NH_3-MeOH)；B：EtOH；等度30% B
29	SFC	Lux® Cellulose[d]	40% EtOH (w/ 0.5% DMEA):CO_2
30	對掌性HPLC	Chiralpak® IE[a]	A：己烷(10mM NH_3-MeOH)；B：EtOH；等度20% B
31	對掌性HPLC	Chiralpak® IE[a]	A：己烷(10mM NH_3-MeOH)；B：EtOH；等度30% B
34	對掌性HPLC	Chiralpak® IE[a]	A：Hex (10mM NH_3-MeOH)；B：EtOH；等度20% B
35	對掌性HPLC	Chiralpak® IE[a]	A：Hex (10mM NH_3-MeOH)；B：EtOH；等度20% B
36	對掌性HPLC	Chiralpak® IE[a]	A：Hex (10mM NH_3-MeOH)；B：EtOH；等度70% B
38	對掌性HPLC	Chiralpak® IE[a]	A：Hex (10mM NH_3-MeOH)；B：EtOH；等度20% B
39	對掌性HPLC	Chiralpak® IE[a]	A：Hex (10mM NH_3-MeOH)；B：DCM:EtOH=9:1；等度20% B

40	1)對掌性HPLC 2)對掌性HPLC	1) Chiralpak® IE[a] 2) CHIRAL ART Amylose-C NEO™, [c]	1) A：Hex (10mM NH_3-MeOH)；B：EtOH；等度30% B 2) Hex (10mM NH_3-MeOH)；B：EtOH；等度15% B
41	1)對掌性HPLC 2)對掌性HPLC	1) Chiralpak® IE[a] 2) Chiralpak® IE[a]	1) A：Hex (10mM NH_3-MeOH)；B：EtOH: MeOH=1:3；等度20% B 2) A：MTBE (10mM NH_3-MeOH)；B：EtOH:IPA=1: 1；等度20% B
43	SFC	Chiralpak® IG[a]	50% EtOH (0.5% 2M NH_3-MeOH):CO_2
44	SFC	Chiralcel® OJ-H	25% EtOH (0.5% DMEA):CO_2
53	SFC	Chiralpak® AS-H[a]	25% MeOH (w/0.5% DMEA):CO_2
99	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	30% IPA (w/ 0.5% DMEA):CO_2
102	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	30% IPA (w/ 0.5% DMEA):CO_2
103	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	30% IPA (w/ 0.5% DMEA):CO_2
105	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	40% IPA (w/ 0.5% DMEA):CO_2
106	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	40% IPA (w/ 0.5% DMEA):CO_2
107	SFC	Chiralpak® AS-H[a]	30% EtOH (w/ 0.5% DMEA):CO_2
116	SFC	Chiralpak® IC[a]	40% IPA (w/ 0.5% DMEA):CO_2
158	SFC	Chiralpak® IC[a]	50% EtOH (w/ 0.5% DMEA):CO_2
160	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	35% IPA (w/ 0.5% DMEA):CO_2
161	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	35% IPA (w/ 0.5% DMEA):CO_2
166	SFC	Chiralpak® AS-H[a]	25% MeOH (w/0.5% DMEA):CO_2
168	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	30% IPA (w/ 0.5% DMEA):CO_2
182	對掌性HPLC	Chiralpak® IE[a]	A：1:1 Hex:MTBE (0w/ 0.1% DMEA)；B：EtOH；等度15% B
183	對掌性HPLC	Chiralpak® IE[a]	A：1:1 Hex:MTBE (0w/ 0.1% DMEA)；B：EtOH；等度15% B
207	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	35% IPA (w/ 0.5% DMEA):CO_2
208	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	35% IPA (w/ 0.5% DMEA):CO_2
209	SFC	Lux® Cellulose[d]	50% MeOH (w/0.5% DMEA):CO_2
210	SFC	Lux® Cellulose[d]	50% MeOH (w/0.5% DMEA):CO_2
214	SFC	Chiralpak® AS-H[a]	25% MeOH (w/0.5% DMEA):CO_2
328	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	30% EtOH (w/ 0.5% DMEA):CO_2
329	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	30% EtOH (w/ 0.5% DMEA):CO_2
330	SFC	Chiralpak® IH[a]	40% MeOH (w/0.5% DMEA):CO_2
331	SFC	Chiralpak® IH[a]	40% MeOH (w/0.5% DMEA):CO_2
340	SFC	Chiralpak® AS-H[a]	30% MeOH (w/0.5% DMEA):CO_2
366	SFC	Chiralpak® IC-H[a]	35% MeOH (w/0.5% DMEA):CO_2
368	SFC	Chiralpak® IC-H[a]	35% EtOH (w/ 0.5% DMEA):CO_2

[a]可獲自Daicel Chiral Technologies; West Chester, PA.之Chiralpak®管柱

[b]可獲自Waters Corp.; Milford, MA.之XBridge管柱

[c]可獲自YMC America, Inc.; Devens, MA.之Chiral ART管柱

[d]可獲自Phenomenex, Inc.; Torrance, CA.之Lux®管柱

【0521】

生物分析

以下分析證明例示化合物為Kras G12D之強效抑制劑且抑制活體外及/或活體內某些腫瘤之生長。

【0522】

實例376

PANC-1細胞活性RAS GTP酶ELISA (KRas G12D突變)

【0523】此分析之目的係為了量測測試化合物在人類PANC-1 (RRID:CVCL_0480)胰管腺癌細胞(供應商：ATCC#CRL-1469)中抑制組成性RAS GTP酶活性之能力。RAS GTP酶ELISA套組(Active Motif目錄號52097)含有96孔麩胱甘肽塗覆之捕獲培養盤及套組供應的與Raf-Ras結合域(RBD)蛋白融合的麩胱甘肽-S-轉移酶(GST)。細胞萃取物中之活化pan-RAS (結合GTP的)與Raf-RBD特異性結合。結合的RAS用識別人類K-Ras (及H-Ras)之一級Ras抗體偵測。結合HRP之抗大鼠IgG二級抗體識別一級抗體，且顯影受質溶液有助於化學發光讀數。

【0524】PANC-1細胞以75,000個細胞/孔之濃度塗鋪於80 μL完全培養基(DMEM，高葡萄糖，L-麩醯胺酸，GIBCO；10%熱滅活胎牛血清，GIBCO)中且在37℃/5% CO_2下培育過夜。大約24小時後，將20 μL (1:3)連續稀釋(於完全培養基中)之測試化合物(1-50 μM最高濃度)及20 μL連續稀釋(於完全培養基中)之對照(最大訊號孔：0.5% DMSO；及最小訊號孔：10 μM參考陽性對照化合物)添加至細胞培養盤中，且在37℃/5% CO_2下培育2小時。製備含有蛋白酶抑制劑混合液(Protease Inhibitor

cocktail；PIC)之完全溶解/結合緩衝液，且儲存於冰上。在細胞培養盤培育完成前一小時，將GST-Raf-RBD稀釋於溶解/結合緩衝液中，且將每孔50 μL混合緩衝液添加至供應之不透明的白色ELISA分析培養盤中，且在平緩搖動下在4℃下培育最少1小時。在2小時之後，細胞用100 μL冰冷無Ca^{2+}/Mg^{2+} PBS洗滌，且用100 μL套組供應的溶解/結合緩衝液(AM11)溶解。在環境溫度下劇烈培養盤振盪30-50分鐘之後，以410xg (大約1500 rpm)離心細胞培養盤10分鐘。在離心步驟期間在環境溫度下製備用超純H_2O稀釋至1X且0.2μm過濾之洗滌緩衝液，且其接著用於洗滌(3×100 μL) GST-Raf-RBD塗覆之分析培養盤。接下來，將50 μL細胞溶解物添加至GST-Raf-RBD塗覆之分析培養盤中，且在平緩振盪下在環境溫度下培育1小時。在此培育期期間，自解凍的濃縮物製備1X抗體結合緩衝液。分析培養盤用3×100 μL 1X洗滌緩衝液洗滌，且接著添加以1:500稀釋於1x抗體結合緩衝液中之50 μL一級RAS抗體(套組供應的#101678)。在平緩振盪下環境培育一小時之後，分析培養盤用3×100 μL 1X洗滌緩衝液洗滌。隨後，將50 μL抗大鼠結合HRP之IgG二級抗體(0.25 μg/μL) (以1:5000稀釋於1X抗體結合緩衝液中)添加至分析培養盤之各孔中，且在平緩振盪下在環境溫度下再培育一小時。最後，分析培養盤用4×100 μL 1X洗滌緩衝液洗滌，隨後添加50 μL混合的環境溫度化學發光工作溶液(反應緩衝液與化學發光受質之組合)。來自各孔之發光發射之資料用2104 EnVision™讀盤器(Perkin Elmer)，使用針對分析培養盤尺寸最佳化之發光程式記錄。

【0525】 使用以下方程將訊號轉化為抑制百分比：抑制% = 100 - [(測試化合物訊號-中值最小訊號)/(中值最大訊號-中值最小訊號) × 100]。最大訊號為無抑制劑之對照孔(DMSO)。最小訊號為含有足以完全抑制活

性之參考抑制劑的對照孔。IC_{50}藉由如下來測定：使用Genedata Screener®, v17將在各抑制劑濃度下之抑制百分比擬合於四參數非線性邏輯斯蒂方程(logistic equation)：y = (A+((B-A)/(1+((x/C)^D)))) ，其中y = 抑制%，A =最小漸近線，B =最大漸近線，C =相對IC_{50}或在兩個漸近線之擬合範圍內產生50%抑制的抑制劑濃度，及D =希爾斜率(Hill Slope)。

【0526】 在以上分析中，實例1-5、7-12、14-18、20-26、28-59、62、64、67、68、93-192、194、206-209、211-239、241-250、279、323、327、328、331、332、334、336、340-345、348、351、354-356、358、363、364、367-372及374之化合物全部均呈現抑制組成性RAS GTP酶活性之能力，指示以<100 nM之相對IC_{50}抑制KRas G12D突變酶。此資料顯示，如本文所描述之式I-VIII (包括Ia-VIIa)之化合物在此人類胰臟癌細胞培養物中為KRAS-GTP活性之強效抑制劑，從而證明抑制KRas G12D突變體之能力。

【0527】

實例377

MKN-45細胞活性RAS GTP酶ELISA (KRas野生型)

【0528】 此分析之目的係為了量測測試化合物在人類MKN-45胃腺癌細胞(供應商：JCRB，SupplierID：JCRB 0254，批次：05222009)中抑制組成性RAS GTP酶活性之能力。RAS GTP酶ELISA套組(Active Motif目錄號52097)含有96孔麩胱甘肽塗覆之捕獲培養盤及套組供應的與Raf-Ras結合域(RBD)蛋白融合的麩胱甘肽-S-轉移酶(GST)。細胞萃取物中之活化pan-RAS (結合GTP的)與Raf-RBD特異性結合。結合的RAS用識別人類K-Ras (及H-Ras)之一級Ras抗體偵測。結合HRP之抗大鼠IgG二級

抗體識別一級抗體，且顯影受質溶液有助於化學發光讀數。

【0529】 MKN-45細胞以75,000個細胞/孔之濃度塗鋪於80 μL完全培養基(DMEM，高葡萄糖，L-麩醯胺酸，GIBCO；10%熱滅活胎牛血清，GIBCO)中且在37℃/5% CO_2下培育過夜。大致24小時後，將20 μL (1:3)連續稀釋(於完全培養基中)之測試化合物(1-10 μM最高濃度)及20 μL連續稀釋(於完全培養基中)之對照(最大訊號孔：0.1% DMSO；及最小訊號孔：10 μM參考陽性對照化合物)添加至細胞培養盤中，且在37℃/5% CO_2下培育2小時。製備含有蛋白酶抑制劑混合液(PIC)之完全溶解/結合緩衝液，且儲存於冰上。在細胞培養盤培育完成前一小時，將GST-Raf-RBD稀釋於溶解/結合緩衝液中，且將每孔50 μL混合緩衝液添加至供應之不透明的白色ELISA分析培養盤中，且在平緩搖動下在4℃下培育最少1小時。在2小時之後，細胞用100 μL冰冷無Ca^{2+}/Mg^{2+} PBS洗滌，且用100 μL套組供應的溶解/結合緩衝液(AM11)溶解。在環境溫度下劇烈培養盤振盪30-50分鐘之後，以410xg (大約1500 rpm)離心細胞培養盤10分鐘。洗滌緩衝液在離心步驟期間用超純H_2O稀釋至1X，且其接著用於洗滌(3×100 μL) GST-Raf-RBD塗覆之分析培養盤。接下來，將50 μL細胞溶解物添加至GST-Raf-RBD塗覆之分析培養盤中，且在平緩振盪下在環境溫度下培育1小時。在此培育期期間，自解凍的濃縮物製備1X抗體結合緩衝液。分析培養盤用3×100 μL 1X洗滌緩衝液洗滌，且接著添加以1:500稀釋於1x抗體結合緩衝液中之50 μL一級RAS抗體(套組供應的#101678)。在平緩振盪下環境培育一小時之後，分析培養盤用3×100 μL 1X洗滌緩衝液洗滌。隨後，將50 μL抗大鼠結合HRP之IgG二級抗體(0.25 μg/μL) (以1:5000稀釋於1X抗體結合緩衝液中)添加至分析培養盤之各孔中，且在平

緩振盪下在環境溫度下再培育一小時。最後，分析培養盤用4×100 μL 1X洗滌緩衝液洗滌，隨後添加50 μL混合的環境溫度化學發光工作溶液(反應緩衝液與化學發光受質之組合)。來自各孔之發光發射之資料用2104 EnVision™讀盤器(Perkin Elmer)，使用針對分析培養盤尺寸最佳化之發光程式記錄。

【0530】 使用以下方程將訊號轉化為抑制百分比：抑制% = 100 - [(測試化合物訊號-中值最小訊號)/(中值最大訊號-中值最小訊號) × 100]。最大訊號為無抑制劑之對照孔(DMSO)。最小訊號為含有足以完全抑制活性之參考抑制劑的對照孔。IC_{50}藉由如下來測定：使用Genedata Screener®, v17將在各抑制劑濃度下之抑制百分比擬合於四參數非線性邏輯斯蒂方程：y = (A+((B-A)/(1+((x/C)^D)))) ，其中y =抑制%，A =最小漸近線，B =最大漸近線，C =相對IC_{50}或在兩個漸近線之擬合範圍內產生50%抑制的抑制劑濃度，及D =希爾斜率(Hill Slope)。

【0531】 實例1、3、5、7、9-11、13-18、20、22-28、45、46、48、49、51-58、62、64、68、95、96、98-100、103、106-108、110、113、114、116-127、130-146、148-151、153、156-158、161、162、170-187、189-192、194、212-214、216-218、220、224-229、231、232、234-239、241-243、247-249、327、328、330-332、334-338、340、341、343、344、348、349、351、354-356、358、363、364、366、367及372-374之化合物均在以上兩種分析(PANC-1細胞活性RAS GTP酶ELISA及MKN-45細胞活性RAS GTP酶ELISA)中測試，且全部均顯示相對於KRas野生型，對於KRas G12D突變體具有顯著的(亦即大於10倍)選擇性抑制偏好。

【0532】

實例378

針對KRAS抑制之細胞磷酸-ERK AlphaLISA®分析

【0533】此等分析之目的係為了定量測試化合物在具有擴增的KRAS且表現活化性KRAS G12突變之細胞中選擇性地抑制KRAS傳訊的能力(表19)。此研究中使用之癌細胞株係基於純合活化性KRAS G12突變之存在或KRAS基因之擴增選擇。另外，此等分析係在一組低RAS小鼠胚胎纖維母細胞(MEF)細胞中進行，該等細胞經工程改造分別僅表現KRAS野生型、HRAS及NRAS(表19)。MEF細胞用於確認測試化合物之KRAS選擇性。

表19：細胞株資訊

細胞株名稱	RAS突變/特徵	分析接種密度(細胞/孔)
MKN45	WT KRAS擴增/人類胃癌	20,000
SW620	KRAS G12V/人類大腸直腸癌	20,000
HPAC	KRAS G12D/人類胰臟癌	2,500
NCI-1373	KRAS G12C/人類肺癌	5,000
MEF-NRAS	僅表現NRAS之低RAS MEF	20,000
MEF-HRAS	僅表現HRAS之低RAS MEF	10,000
MEF-KRAS	僅表現KRAS之低RAS MEF	2,500

【0534】化合物之活性藉由如下來測定：量測化合物處理細胞中下游效應細胞外訊號調節激酶-1及2 (ERK1/2)之磷酸化水平的變化。ERK-1/2之磷酸化水平使用AlphaLISA® SureFire® Ultra™ p-ERK 1/2 (Thr202/Tyr204)分析套組(#ALSU-PERK-A50K, PerkinElmer® Waltham, MA)來量測。AlphaLISA®分析為可用於使用基於珠粒之α技術(Alpha technology)偵測來自細胞溶解物之目標蛋白之磷酸化的定量夾心免疫分析。分析套組含有兩種抗體，一種結合ERK-1/2上之磷酸-Thr202/Tyr204

抗原決定基，且另一種識別蛋白質上之個別位點。此等抗體中之一者經生物素化且與鏈球菌親生物素蛋白塗覆之α供體珠粒結合，另一抗體與AlphaLISA®受體珠粒結合。當細胞溶解物中之ERK-1/2磷酸化時，供體及受體珠粒變得彼此接近。當供體珠粒受600 nm波長光激發時，珠粒內部之感光劑將環境氧轉化為激發單重態。當受體珠粒在此反應之200 nm內時，單態氧與受體反應，從而導致化學發光發射。量測之光線之量與溶解物中之磷酸化ERK-1/2之量成比例。AlphaLISA® SureFire® Ultra™ p-ERK 1/2 (Thr202/Tyr204)分析套組含有結合AlphaLISA®抗體之供體及受體珠粒、溶解緩衝液濃縮物及一組專有緩衝液(活化緩衝液、反應緩衝液1、反應緩衝液2及稀釋緩衝液)。

【0535】 為了進行分析，測試化合物及對照以聲學方式以10點3倍稀釋系列施配(Labcyte ECHO®, San Jose, CA)至白色384孔分析培養盤(Proxiplate-384, PerkinElmer #6008280)中之30 nL DMSO中。接著，以一細胞株特定密度，將細胞添加至分析培養盤中之每孔8 μL分析培養基(HBSS，Sigma #55021C，10% FBS，GIBCO # 10082-147)中。各孔中最終化合物濃度在0.5至10,000 nM範圍內，且最終DMSO濃度為0.375%。最大訊號對照孔僅含有0.375% DMSO (陰性對照)，且最小訊號對照孔含有10,000 nM對照化合物(陽性對照)。懸浮液中之細胞與測試及參考化合物在37℃/5% CO_2下一起培育2 h。在2 h培育之後，細胞藉由添加2 μL補充有蛋白酶/磷酸酶抑制劑混合液(Thermo Scientific # 78442)之AlphaLISA®溶解緩衝液濃縮物(5X)溶解。分析培養盤用覆蓋不透明蓋且在室溫下在多培養盤振盪器(Heidolph, Schwabach, Germany)上以750 rpm振盪30 min以誘導細胞溶解。在溶解期間，AlphaLISA®受體珠粒以

1:50稀釋於製備之緩衝液混合物(1:1 AlphaLISA®反應緩衝液1及2與AlphaLISA®活化緩衝液之1:25稀釋液)中。在細胞溶解之後，將培養盤進行短暫離心，每孔添加5 μL製備之受體珠粒。接著將培養盤覆蓋且在室溫下在暗處培育2 h。在受體珠粒培育期間，藉由將α鏈球菌親生物素蛋白供體珠粒以1:50稀釋於AlphaLISA®稀釋緩衝液中製備供體珠粒。在受體珠粒培育之後，將每孔5 μL供體珠粒混合物添加至培養盤中。接著將培養盤覆蓋且在室溫下在暗處培育2 h。在此培育期之後，使用配備有AlphaLISA®相容性光學立方體之PHERAstar® FSX多模式讀盤器(BMG Labtech, Ortenberg, Germany)讀取AlphaLISA訊號。

[0536] 使用Genedata Screener® 17.0.3分析獲自AlphaLISA®分析之原始訊號。在該程式內，將資料標準化為用抑制對照(最大抑制/陽性對照)處理之32孔及用僅0.375% DMSO (最小抑制/陰性對照)處理之32孔，以計算化合物之活性%：

方程1

使用Genedata Screener® 17.0.3將活性值%擬合於四參數非線性邏輯斯蒂方程以測定IC_{50}值：

方程2

其中y：活性%，Bottom：最小漸近線，Top：最大漸近線，x：化合物濃度，IC_{50}：達成半最大活性時之化合物濃度，及h：希爾係數(Hill Coefficient)。

[0537] 在以上分析中，本文中指示之實例之化合物均呈現在表現KRAS及KRAS變體之細胞中降低磷酸化ERK 1/2水平之能力，從而指示在表現KRAS G12C (實例2、24、29、32、35、37、40、42、45、48、

55、56、59、68、93、95-97、101、103、106-109、113、114、116、129、152、159、161、162、164-166、168、169、172、190-192、206、208、211-213、218、219、243、244、280-289、292-318、320、321、343、346、347、370及375)、KRAS G12D (實例2、14、24、29、35、37、42-45、48、55、56、59、68、93、95-97、101、103、106-109、113、114、116、129、152、159、161、162、164-166、168、169、175、188、190-193、212、213、218-220、229、231、233、243、244、280-289、292-313、316、318、343、346、347、370及375)、KRAS G12V (實例29、30、32、35、37-40、42-45、59、93、97、108、109、165、166、168、209、211、219、280-289、292-318、320、321、346、347、370及375)、或KRAS WT (實例2、29、30、32、35、37-40、42-45、48、56、59、62、93、95-97、101、103、107-109、113、114、116、129、159、161、162、164-166、168、169、190-192、209、211、218、219、244、280-289、292-314、316-318、320、321346、347、370及375)之細胞中抑制組成性RAS活性，其中相對IC50 <500 nM。實例2、14、24、45、48、49、55、56、59、68、95-97、101、103、106-109、113、114、116、121-124、126、129、130、142、152、159、161、162、164-166、168、169、172、175、188、190-193、211-213、218-220、229、231、233、243、244、280-289、293、295-302、305-311、314-322、343、346、347、370及375之化合物均在以上小鼠胚胎纖維母細胞細胞株分析(MEF-NRAS、MEF-HRAS)中測試，且全部均呈現相對IC50 >2 μM。

【0538】 此資料顯示，如本文所描述之式I-VIII (包括Ia-VIIa)之化

合物為表現KRAS之KRAS人類癌症細胞之強效抑制劑，從而證明抑制KRAS G12C、G12D或G12V突變體之能力，其中相對於HRAS或NRAS，對於KRAS突變體具有顯著選擇性抑制偏好。

表20：縮寫

KRAS	Kirsten大鼠肉瘤病毒
NRAS	神經母細胞瘤RAS病毒致癌基因同源物
HRAS	Harvey大鼠肉瘤病毒
MEF	小鼠胚胎纖維母細胞
ERK	細胞外訊號調節激酶
AlphaLISA	α聯免疫吸附分析
DMSO	二甲亞碸
HBSS	漢克氏(Hank's)平衡的鹽溶液
FBS	胎牛血清
CO_2	二氧化碳