



(21) 申請案號：111125417

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 07 月 06 日

(51) Int. Cl. :

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/4745 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P37/02 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30) 優先權：2021/07/07

美國

63/219,274

2021/12/22

美國

63/292,774

2022/02/16

美國

63/310,811

(71) 申請人：美商英塞特公司 (美國) INCYTE CORPORATION (US)

美國

(72) 發明人：甘霽 GAN, PEI (CN)；楊傑佛瑞 YANG, JEFFREY (US)；李勇 LI, YONG

(CN)；趙樂 ZHAO, LE (CN)；何春紅 HE, CHUNHONG (US)；洛均宜馬

修 LAW, CHUNYIN MARSHALL (US)；王曉釗 WANG, XIAOZHAO (CN)；姚

文清 YAO, WENQING (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：33 項 圖式數：0 共 210 頁

(54) 名稱

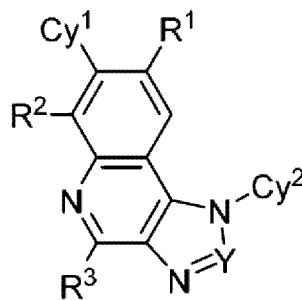
作為 KRAS 抑制劑的三環化合物

(57) 摘要

本發明揭示式 I 化合物、使用該等化合物抑制 KRAS 活性之方法及包含該等化合物之醫藥組合物。該等化合物適用於治療、預防或改善與 KRAS 活性相關之疾病或病症，諸如癌症。

Disclosed are compounds of Formula I, methods of using the compounds for inhibiting KRAS activity and pharmaceutical compositions comprising such compounds. The compounds are useful in treating, preventing or ameliorating diseases or disorders associated with KRAS activity such as cancer.

特徵化學式：



(I)

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

作為KRAS抑制劑的三環化合物

### 【英文發明名稱】

TRICYCLIC COMPOUNDS AS INHIBITORS OF KRAS

### 【中文】

本發明揭示式I化合物、使用該等化合物抑制KRAS活性之方法及包含該等化合物之醫藥組合物。該等化合物適用於治療、預防或改善與KRAS活性相關之疾病或病症，諸如癌症。

### 【英文】

Disclosed are compounds of Formula I, methods of using the compounds for inhibiting KRAS activity and pharmaceutical compositions comprising such compounds. The compounds are useful in treating, preventing or ameliorating diseases or disorders associated with KRAS activity such as 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】

作為KRAS抑制劑的三環化合物

### 【英文發明名稱】

TRICYCLIC COMPOUNDS AS INHIBITORS OF KRAS

### 【技術領域】

【0001】 本發明提供化合物及其組合物及使用方法。該等化合物調節KRAS活性且適用於治療各種疾病，包括癌症。

### 【先前技術】

【0002】 Ras蛋白質係藉由生長因子及各種細胞胞外刺激活化之小GTP酶家族之一部分。Ras家族調節負責細胞生長、遷移、存活及分化之細胞內信號傳導路徑。RAS蛋白質在細胞膜處之活化引起關鍵效應子之結合及在細胞內起始包括RAF及PI3K激酶路徑之細胞內信號傳導路徑之級聯。RAS中的體細胞突變可能導致不可控的細胞生長及惡性轉化，而RAS蛋白質的活化在正常細胞中受到嚴格調節(Simanshu, D.等人，Cell 170.1 (2017):17-33)。

【0003】 Ras家族由三個成員構成：KRAS、NRAS及HRAS。RAS突變型癌症佔人類癌症之約25%。KRAS為佔所有RAS突變之85%的最頻繁突變的同功異型物，而發現NRAS及HRAS分別在所有Ras突變型癌症之12%及3%中突變(Simanshu, D.等人，Cell 170.1 (2017):17-33)。KRAS突變在前三種最致命癌症類型中普遍：胰臟癌(97%)、大腸直腸癌(44%)及肺癌(30%) (Cox, A.D.等人，Nat Rev Drug Discov (2014) 13:828-51)。大部分RAS突變出現在胺基酸殘基12、13及61處。特異性突變之頻率在

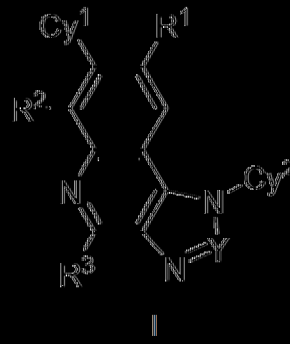
RAS基因同功異型物之間變化，且雖然G12及Q61突變分別在KRAS及NRAS中占主導，但G12、G13及Q61突變在HRAS中仍最常見。此外，RAS同功異型物中的突變譜在癌症類型之間有所不同。舉例而言，KRAS G12D突變在胰臟癌(51%)中占主導地位，然後是大腸直腸腺癌(45%)及肺癌(17%)，而KRAS G12 V突變與胰臟癌(30%)相關，然後是與大腸直腸腺癌(27%)及肺腺癌(23%)相關(Cox, A.D.等人，Nat Rev Drug Discov (2014) 13:828-51)。相比之下，KRAS G12C突變主要存在於非小細胞肺癌(NSCLC)中，該非小細胞肺癌包含11%至16%的肺腺癌及2%至5%的胰臟癌及大腸直腸腺癌(Cox, A.D.等人，Nat. Rev. Drug Discov. (2014) 13:828-51)。跨數百個癌細胞株之基因體研究已證明，含有KRAS突變之癌細胞高度依賴於用於細胞生長及存活之KRAS功能(McDonald, R等人 Cell 170 (2017): 577-592)。突變KRAS作為致癌驅動因子之作用進一步由廣泛活體內實驗證據支援，該實驗證據表明突變KRAS為早期腫瘤發作及動物模型維持所需(Cox, A.D.等人，Nat Rev Drug Discov (2014) 13:828-51)。

**【0004】** 綜合而言，此等研究結果表明KRAS突變在人類癌症中起關鍵作用；靶向突變KRAS之抑制劑之開發因此可適用於臨床治療特徵在於KRAS突變之疾病。

**【發明內容】**

**【0005】** 本發明尤其提供式I化合物：



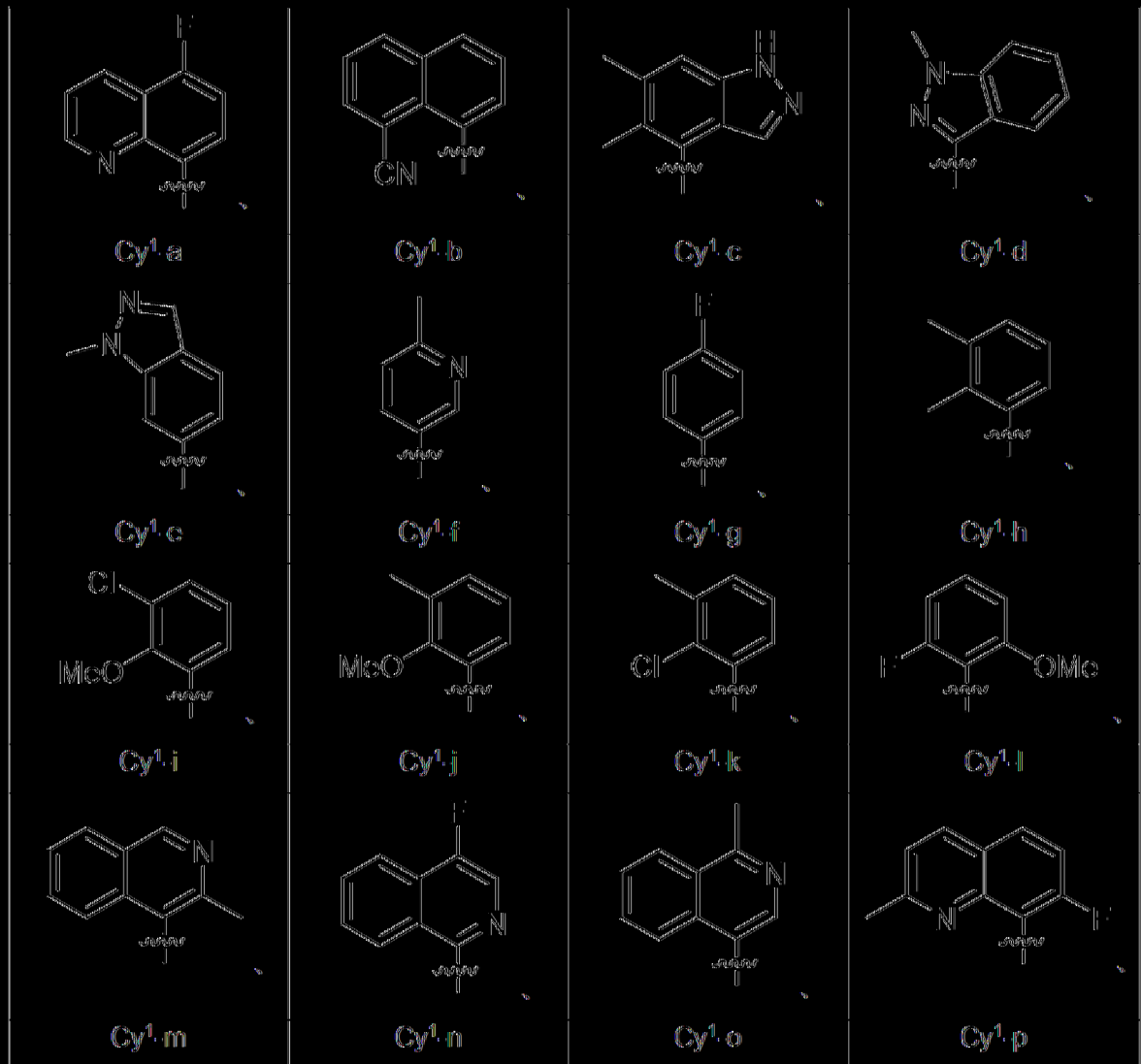


或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Y為N或CH；

R<sup>1</sup>選自Cl、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>及CF<sub>3</sub>；

Cy<sup>1</sup>選自





其限制條件為式I化合物不為

2-((2S,4S)-4-(1-(2-氨基-3-甲基苯基)-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基(雜環)烷-1-基)-6-氟-8-甲基-1H-[1,2,3-f]嘓唑并[4,5-c]嘓啉-1-基)-1-((H)-4-氟丁-2-烯醞基)哌啶-2-基)乙醇，

2-((2S,4S)-4-(1-(3-(二甲胺基)-3-甲基(雜環)烷-1-基)-7-(2,3-二甲基苯基)-6-氟-8-甲基-1H-[1,2,3-f]嘓唑并[4,5-c]嘓啉-1-基)-1-((H)-4-氟丁-2-烯醞基)哌啶-2-基)乙醇，及

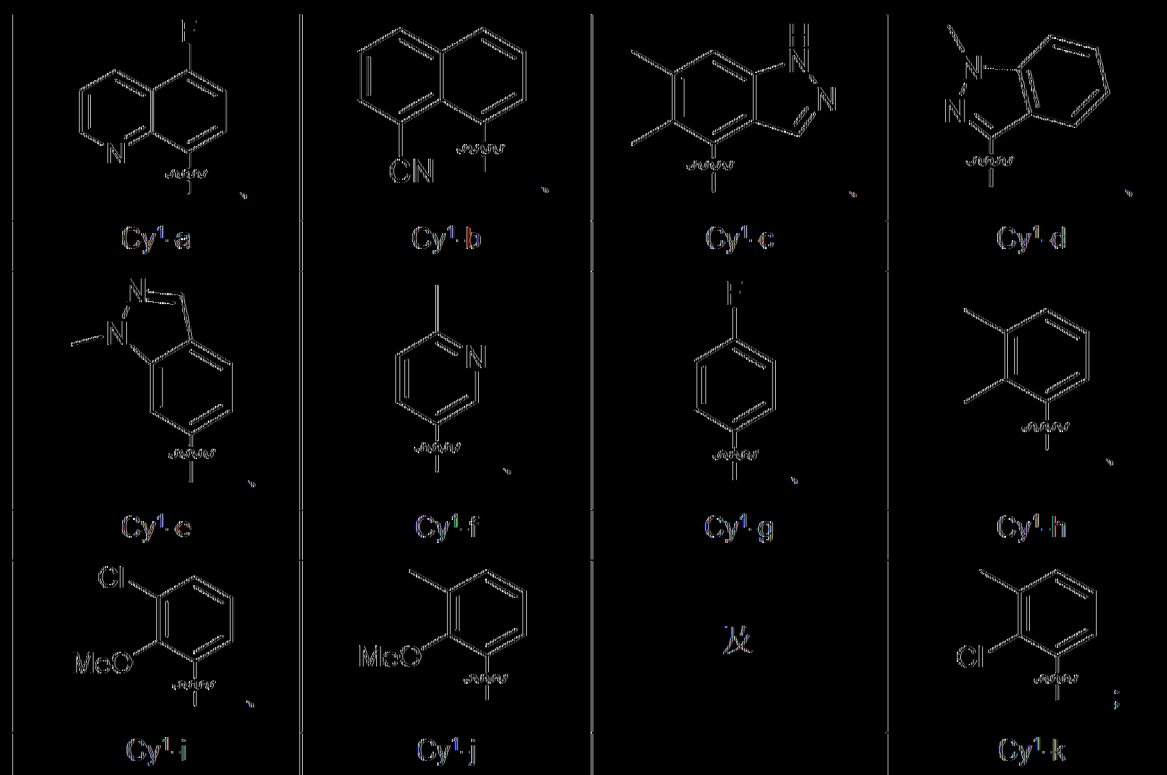
2-((2S,4S)-4-(1-(3-(二甲胺基)-3-甲基(雜環)烷-1-基)-6-氟-7-(6-氟-5-甲基-1H-嘓唑-4-基)-8-甲基-1H-[1,2,3-f]嘓唑并[4,5-c]嘓啉-1-基)-1-((H)-4-甲氧基丁-2-烯醞基)哌啶-2-基)乙醇。

[(0011)] 在式I或其醫藥學上可接受之鹽的一實施例中，

Y為N或CH；

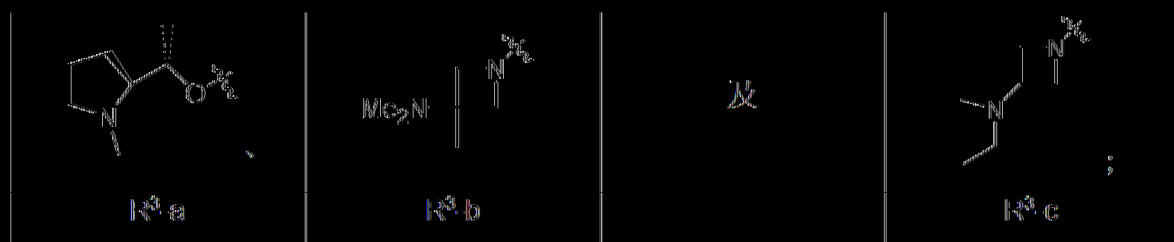
R<sup>1</sup>選自Cl、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>及CF<sub>3</sub>；

Cy<sup>1</sup>選自



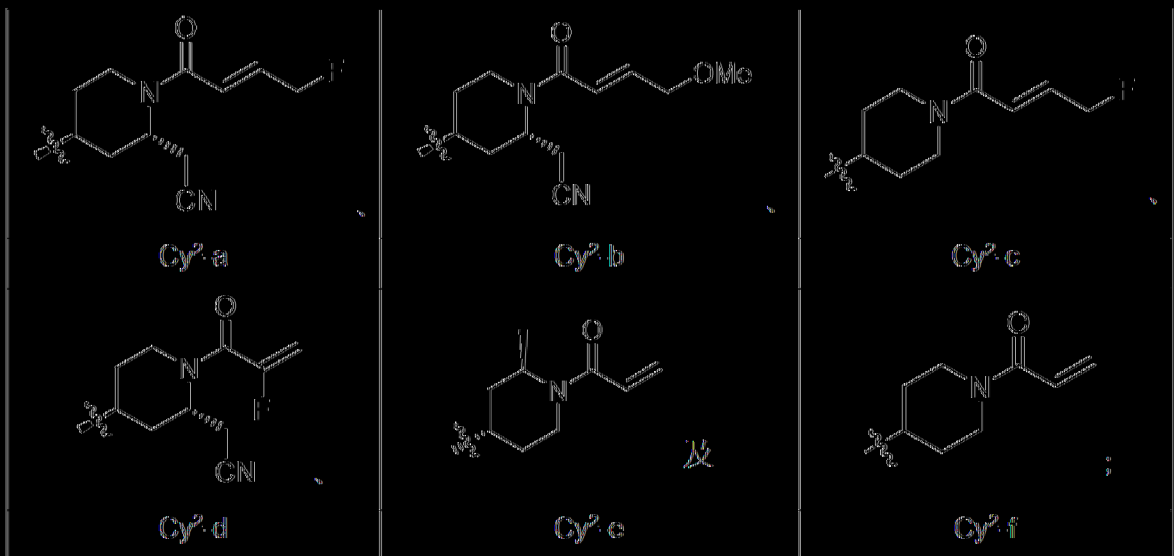
R<sup>2</sup>選自F及Cl；

R<sup>3</sup>選自



II.

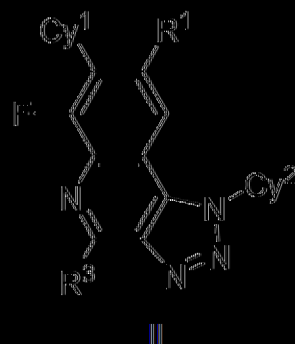
$Cy^2$  選自



其限制條件為式I化合物不為

2-((2*S*,4*S*)-4-(1-(2-氨基-3-甲基苯基)-4-(3-(1-甲胺基)-3-甲基噻[雜環]烷-1-基)-6-氟-8-甲基-1*H*-[1,2,3]-呋嗪并[4,5-*c*]噁嗪-1-基)-1-((1*H*)-4-氟)-2-烯胺基)哌啶-2-基)乙腈及  
 2-((2*S*,4*S*)-4-(1-(3-(1-甲胺基)-3-甲基噻[雜環]烷-1-基)-7-(2,3-二甲基苯基)-6-氟-8-甲基-1*H*-[1,2,3]-呋嗪并[4,5-*c*]噁嗪-1-基)-1-((1*H*)-4-氟)-2-烯胺基)哌啶-2-基)乙腈。

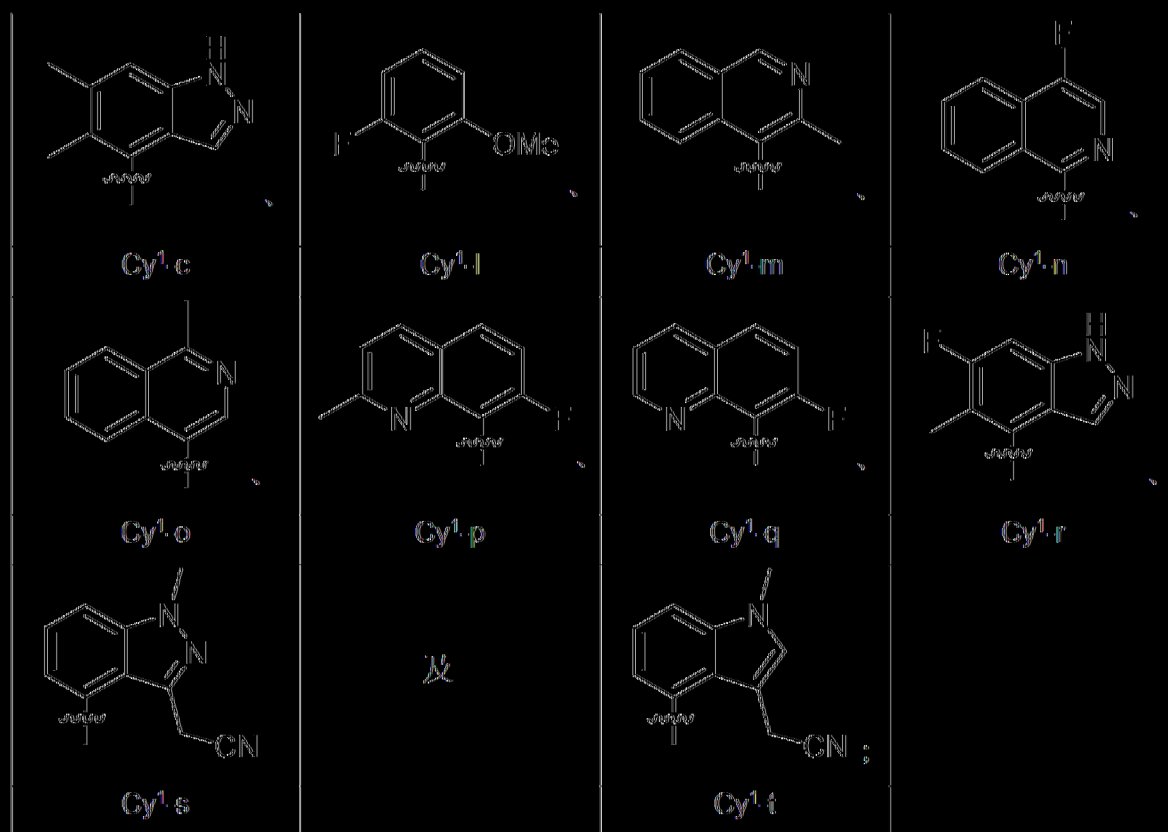
〔0012〕 在又一實施例中，式I化合物係式II化合物：



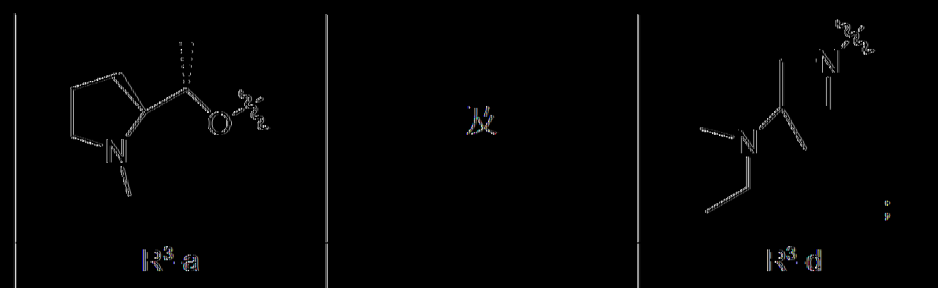
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$R^1$  選自Cl及 $CH_3$ ；

Cy<sup>1</sup>選自

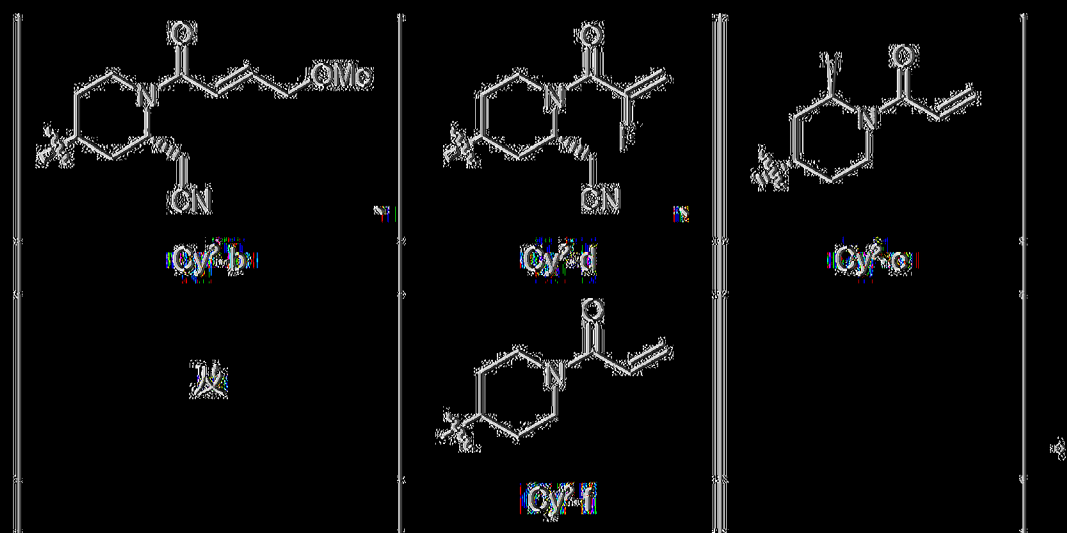


R<sup>3</sup>選自



且，

Cy<sup>2</sup>選自

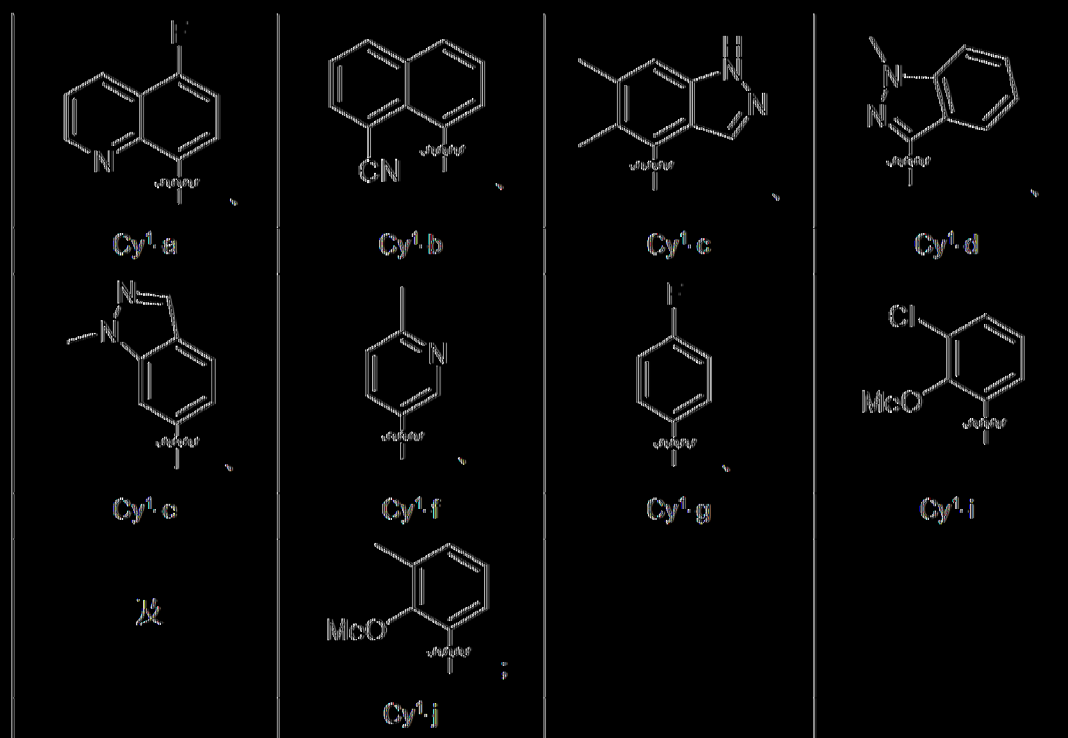


〔0013〕 在式I或其醫藥學上可接受之鹽的一實施例中，

Y為N或CH；

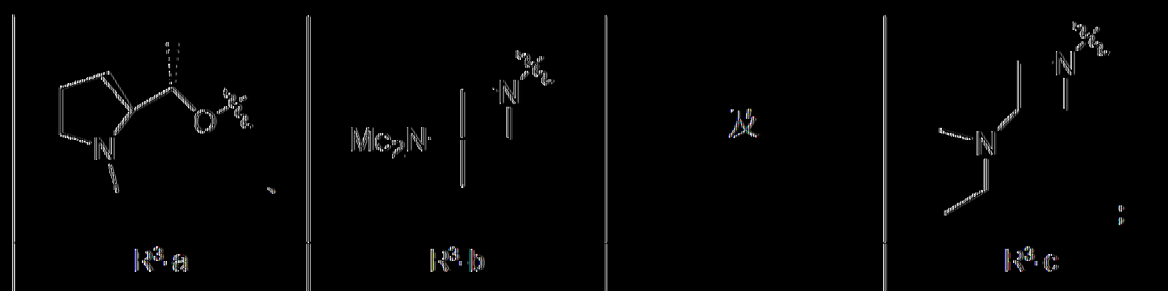
R<sup>1</sup>選自Cl、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>及CF<sub>3</sub>；

Cy<sup>1</sup>選自



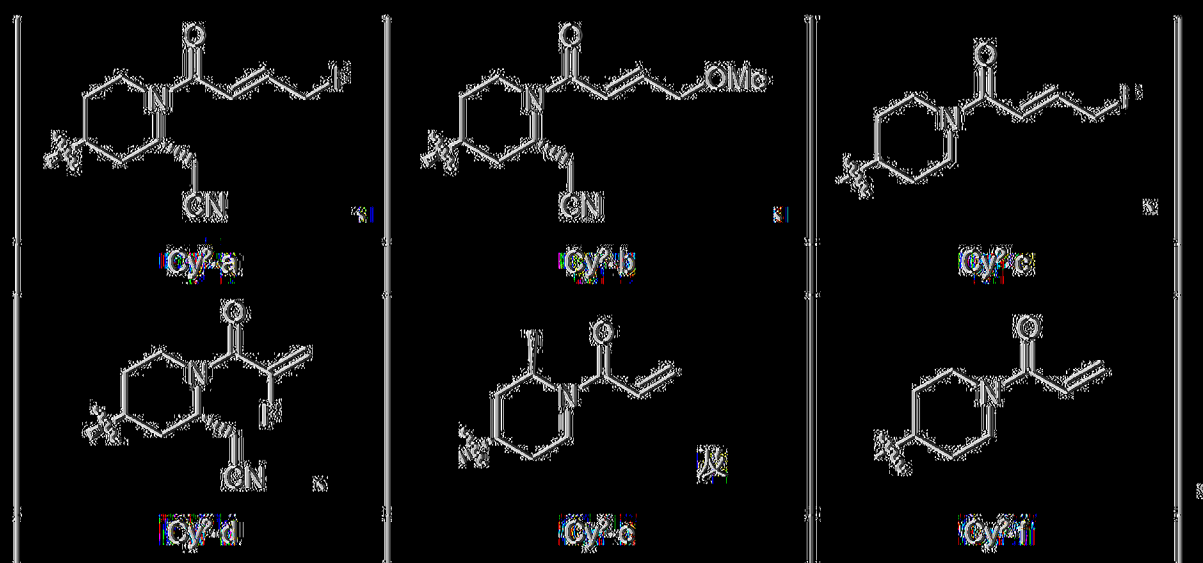
R<sup>2</sup>選自H及Cl；

R<sup>3</sup>選自



且，

$Cy^2$  選自



[0014] 在一實施例中，Y係CH。在一實施例中Y係N。

[0015] 在一實施例中， $Cy^1$ 選自 $Cy^1.c$ 、 $Cy^1.d$ 、 $Cy^1.m$ 、 $Cy^1.n$ 、 $Cy^1.o$ 、 $Cy^1.p$ 、 $Cy^1.q$ 、 $Cy^1.r$ 、 $Cy^1.s$ 及 $Cy^1.t$ 。在一實施例中， $Cy^1$ 選自 $Cy^1.d$ 、 $Cy^1.m$ 、 $Cy^1.n$ 、 $Cy^1.o$ 、 $Cy^1.p$ 、 $Cy^1.q$ 、 $Cy^1.r$ 、 $Cy^1.s$ 及 $Cy^1.t$ 。在一實施例中， $Cy^1$ 選自 $Cy^1.c$ 、 $Cy^1.m$ 、 $Cy^1.n$ 、 $Cy^1.o$ 、 $Cy^1.p$ 、 $Cy^1.q$ 、 $Cy^1.r$ 、 $Cy^1.s$ 及 $Cy^1.t$ 。在一實施例中， $Cy^1$ 選自 $Cy^1.f$ 、 $Cy^1.g$ 、 $Cy^1.h$ 、 $Cy^1.i$ 、 $Cy^1.j$ 、 $Cy^1.k$ 及 $Cy^1.l$ 。在一實施例中， $Cy^1$ 選自 $Cy^1.a$ 、 $Cy^1.m$ 、 $Cy^1.n$ 、 $Cy^1.o$ 、 $Cy^1.p$ 及 $Cy^1.q$ 。在一實施例中， $Cy^1$ 選自 $Cy^1.c$ 、 $Cy^1.d$ 、 $Cy^1.e$ 、 $Cy^1.r$ 、 $Cy^1.s$ 及 $Cy^1.t$ 。

[0016] 在一實施例中， $Cy^1$ 選自 $Cy^1.a$ 、 $Cy^1.c$ 及 $Cy^1.r$ 。在一實施

例中， $Cy^1$ 選自 $Cy^1-c$ 及 $Cy^1-r$ 。在一實施例中， $Cy^1$ 選自 $Cy^1-s$ 及 $Cy^1-t$ 。

【0017】 在一實施例中， $Cy^1$ 係 $Cy^1-l$ 。在一實施例中， $Cy^1$ 係 $Cy^1-m$ 。在一實施例中， $Cy^1$ 係 $Cy^1-n$ 。在一實施例中， $Cy^1$ 係 $Cy^1-o$ 。在一實施例中， $Cy^1$ 係 $Cy^1-p$ 。在一實施例中， $Cy^1$ 係 $Cy^1-q$ 。在一實施例中， $Cy^1$ 係 $Cy^1-r$ 。在一實施例中， $Cy^1$ 係 $Cy^1-s$ 。在一實施例中， $Cy^1$ 係 $Cy^1-t$ 。

【0018】 在一實施例中， $Cy^1$ 選自 $Cy^1-a$ 、 $Cy^1-b$ 、 $Cy^1-c$ 、 $Cy^1-d$ 、 $Cy^1-e$ 、 $Cy^1-f$ 、 $Cy^1-g$ 、 $Cy^1-i$ 及 $Cy^1-j$ 。在一實施例中， $Cy^1$ 選自 $Cy^1-a$ 、 $Cy^1-b$ 、 $Cy^1-c$ 、 $Cy^1-d$ 及 $Cy^1-e$ 。在一實施例中， $Cy^1$ 選自 $Cy^1-f$ 、 $Cy^1-g$ 、 $Cy^1-h$ 、 $Cy^1-i$ 、 $Cy^1-j$ 及 $Cy^1-k$ 。在一實施例中， $Cy^1$ 選自 $Cy^1-c$ 、 $Cy^1-d$ 及 $Cy^1-e$ 。在一實施例中， $Cy^1$ 選自 $Cy^1-a$ 、 $Cy^1-b$ 及 $Cy^1-k$ 。在一實施例中， $Cy^1$ 選自 $Cy^1-a$ 及 $Cy^1-b$ 。在一實施例中， $Cy^1$ 選自 $Cy^1-h$ 及 $Cy^1-k$ 。

【0019】 在一實施例中， $Cy^1$ 係 $Cy^1-a$ 。在一實施例中， $Cy^1$ 係 $Cy^1-b$ 。在一實施例中， $Cy^1$ 係 $Cy^1-c$ 。在一實施例中， $Cy^1$ 係 $Cy^1-d$ 。在一實施例中， $Cy^1$ 係 $Cy^1-e$ 。在一實施例中， $Cy^1$ 係 $Cy^1-f$ 。在一實施例中， $Cy^1$ 係 $Cy^1-g$ 。在一實施例中， $Cy^1$ 係 $Cy^1-h$ 。在一實施例中， $Cy^1$ 係 $Cy^1-i$ 。在一實施例中， $Cy^1$ 係 $Cy^1-j$ 。在一實施例中， $Cy^1$ 係 $Cy^1-k$ 。

【0020】 在一實施例中， $R^1$ 選自 $CH_3$ 、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 及 $CF_3$ 。在一實施例中， $R^1$ 選自 $Cl$ 、 $CH_3$ 、 $CHF_2$ 及 $CF_3$ 。在一實施例中， $R^1$ 選自 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 及 $CF_3$ 。在一實施例中， $R^1$ 選自 $Cl$ 、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 及 $CF_3$ 。在一實施例中， $R^1$ 選自 $Cl$ 及 $CH_3$ 。在一實施例中， $R^1$ 選自 $Cl$ 及 $CF_3$ 。在一實施例中， $R^1$ 選自 $CH_3$ 及 $CF_3$ 。在一實施例中， $R^1$ 係 $Cl$ 。在一實施例中， $R^1$ 係 $CH_2F$ 。在一實施例中， $R^1$ 係 $CHF_2$ 。在一實施例中， $R^1$ 係 $CH_3$ 。在一實施例中， $R^1$ 係 $CF_3$ 。

【0021】 在一實施例中， $R^2$ 係F。在一實施例中， $R^2$ 係Cl。

【0022】 在一實施例中， $R^3$ 選自 $R^3$ -a及 $R^3$ -b。在一實施例中， $R^3$ 選自 $R^3$ -b及 $R^3$ -c。在一實施例中， $R^3$ 選自 $R^3$ -a及 $R^3$ -c。在一實施例中， $R^3$ 係 $R^3$ -a。在一實施例中， $R^3$ 係 $R^3$ -b。在一實施例中， $R^3$ 係 $R^3$ -c。

【0023】 在一實施例中， $R^3$ 選自 $R^3$ -b、 $R^3$ -c及 $R^3$ -d。在一實施例中， $R^3$ 選自 $R^3$ -b及 $R^3$ -d。在一實施例中， $R^3$ 選自 $R^3$ -c及 $R^3$ -d。

【0024】 在一實施例中， $R^3$ 選自 $R^3$ -a及 $R^3$ -d。在一實施例中， $R^3$ 係 $R^3$ -d。

【0025】 在一實施例中， $Cy^2$ 選自 $Cy^2$ -b、 $Cy^2$ -d、 $Cy^2$ -e及 $Cy^2$ -f。在一實施例中， $Cy^2$ 選自 $Cy^2$ -b及 $Cy^2$ -d。在一實施例中， $Cy^2$ 選自 $Cy^2$ -c及 $Cy^2$ -d。

【0026】 在一實施例中， $Cy^2$ 選自 $Cy^2$ -a、 $Cy^2$ -c及 $Cy^2$ -d。在一實施例中， $Cy^2$ 選自 $Cy^2$ -a、 $Cy^2$ -b及 $Cy^2$ -d。在一實施例中， $Cy^2$ 選自 $Cy^2$ -a、 $Cy^2$ -b及 $Cy^2$ -c。在一實施例中， $Cy^2$ 選自 $Cy^2$ -d、 $Cy^2$ -e及 $Cy^2$ -f。在一實施例中， $Cy^2$ 選自 $Cy^2$ -a及 $Cy^2$ -b。在一實施例中， $Cy^2$ 選自 $Cy^2$ -c及 $Cy^2$ -f。在一實施例中， $Cy^2$ 選自 $Cy^2$ -e及 $Cy^2$ -f。

【0027】 在一實施例中， $Cy^2$ 係 $Cy^2$ -a。在一實施例中， $Cy^2$ 係 $Cy^2$ -b。在一實施例中， $Cy^2$ 為 $Cy^2$ -c。在一實施例中， $Cy^2$ 係 $Cy^2$ -d。在一實施例中， $Cy^2$ 係 $Cy^2$ -e。在一實施例中， $Cy^2$ 係 $Cy^2$ -f。

【0028】 在另一實施例中，式I化合物不為

2-((2S,4S)-4-(7-(2-氯-3-甲基苯基)-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-甲基-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-((E)-4-氟丁-2-烯基)哌啶-2-基)乙腈，

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-7-(2,3-二甲基苯基)-6-氟-8-甲基-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-((E)-4-氟丁-2-烯基)哌啶-2-基)乙腈，及

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-8-甲基-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-((E)-4-甲氧基丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈。

【0029】 在一實施例中，式I化合物不為

2-((2S,4S)-4-(7-(2-氯-3-甲基苯基)-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-甲基-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-((E)-4-氟丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈及

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-7-(2,3-二甲基苯基)-6-氟-8-甲基-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-((E)-4-氟丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈。

【0030】 在另一實施例中，本文中之式之化合物為該等式之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0031】 在一實施例中，式I化合物選自

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-8-(三氟甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-((E)-4-氟丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(2-甲氧基-3-甲基苯基)-8-(三氟甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-((E)-4-氟丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

2-((2S,4S)-4-(7-(3-氯-2-甲氧基苯基)-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-(三氟甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-((E)-4-氟丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

2-((2S,4S)-4-(6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-8-(三氟甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-((E)-4-氟丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

1-(4-(6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-8-(三氟甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

2-((2*S*,4*S*)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-7-(2,3-二甲基苯基)-6-氟-8-甲基-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-甲氧基丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

2-((2*S*,4*S*)-4-(6-氟-8-甲基-7-(1-甲基-1*H*-吡啶-6-基)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-氟丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

2-((2*S*,4*S*)-4-(6-氟-8-甲基-7-(6-甲基吡啶-3-基)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-氟丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

2-((2*S*,4*S*)-4-(6-氟-8-甲基-7-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-甲氧基丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

2-((2*S*,4*S*)-4-(6-氟-7-(4-氟苯基)-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-甲氧基丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

8-(1-(1-丙烯醯基哌啶-4-基)-6-氟-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-7-基)-1-萘甲腈；

2-((2*S*,4*S*)-4-(7-(2-氯-3-甲基苯基)-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-氟丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

2-((2*S*,4*S*)-4-(7-(2-氯-3-甲基苯基)-6-氟-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

8-(1-((2*R*,4*S*)-1-丙烯醯基-2-甲基哌啶-4-基)-6-氟-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-7-基)-1-萘甲腈；

2-((2*S*,4*S*)-4-(7-(5,6-二甲基-1*H*-吡啶-4-基)-4-(3-(乙基(甲基)胺基)氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-甲基-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

8-(6-氟-1-(1-((*E*)-4-氟丁-2-烯醯基)哌啶-4-基)-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-7-基)-1-萘甲腈；

8-(1-((2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啶-4-基)-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-甲基-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-7-基)-1-萘甲腈；

2-((2*S*,4*S*)-4-(6,8-二氯-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-7-(5-氟喹啉-8-基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-甲氧基丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

2-((2*S*,4*S*)-4-(6,8-二氯-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-7-(5-氟喹啉-8-基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-氟丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；及

2-((2*S*,4*S*)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-甲氧基丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0032】** 在另一實施例中，式I化合物選自

2-((2*S*,4*S*)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-氟丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

2-((2*S*,4*S*)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(2-甲氧基-3-甲基苯基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-氟丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

2-((2*S*,4*S*)-4-(7-(3-氯-2-甲氧基)-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-氟丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

2-((2*S*,4*S*)-4-(6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-氟丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

1-(4-(6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

2-((2*S*,4*S*)-4-(6-氟-8-甲基-7-(1-甲基-1*H*-吡啶-6-基)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-氟丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

2-((2*S*,4*S*)-4-(6-氟-8-甲基-7-(6-甲基吡啶-3-基)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-氟丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

2-((2*S*,4*S*)-4-(6-氟-8-甲基-7-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-

甲氧基丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

2-(((2*S*,4*S*)-4-(6-氟-7-(4-氟苯基)-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-甲氧基丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

8-(1-(1-丙烯醯基哌啶-4-基)-6-氟-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-7-基)-1-萘甲腈；

8-(1-(((2*R*,4*S*)-1-丙烯醯基-2-甲基哌啶-4-基)-6-氟-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-7-基)-1-萘甲腈；

2-(((2*S*,4*S*)-4-(7-(5,6-二甲基-1*H*-吡啶-4-基)-4-(3-(乙基(甲基)胺基)氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-甲基-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

8-(6-氟-1-(1-((*E*)-4-氟丁-2-烯醯基)哌啶-4-基)-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-7-基)-1-萘甲腈；

8-(1-(((2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啶-4-基)-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-甲基-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-7-基)-1-萘甲腈；

2-(((2*S*,4*S*)-4-(6,8-二氯-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-7-(5-氟喹啉-8-基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-甲氧基丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

2-(((2*S*,4*S*)-4-(6,8-二氯-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-7-(5-氟喹啉-8-基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-氟丁-2-

烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；及

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-8-(三氟甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-((E)-4-甲氧基丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0033】** 在另一實施例中，式I化合物選自：

2-((2S,4S)-4-(6-氟-7-(4-氟異喹啉-1-基)-8-甲基-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-((E)-4-甲氧基丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

2-((2S,4S)-4-(6-氟-7-(4-氟異喹啉-1-基)-8-甲基-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

2-((2S,4S)-4-(6-氟-8-甲基-7-(3-甲基異喹啉-4-基)-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

2-((2S,4S)-4-(6-氟-8-甲基-7-(3-甲基異喹啉-4-基)-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-((E)-4-甲氧基丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

2-((2S,4S)-4-(6-氟-7-(7-氟-2-甲基喹啉-8-基)-8-甲基-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

2-((2S,4S)-4-(6-氟-8-甲基-7-(1-甲基異喹啉-4-基)-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-((E)-4-甲

氧基丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

2-((2S,4S)-4-(6-氟-7-(7-氟喹啉-8-基)-8-甲基-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

2-(4-(1-((2R,4S)-1-丙烯醯基-2-甲基哌啶-4-基)-6-氟-8-甲基-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-基)乙腈；

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(乙基(甲基)胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-8-甲基-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-二甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(3-(乙基(甲基)胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-甲基-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

2-(4-(1-((2R,4S)-1-丙烯醯基-2-甲基哌啶-4-基)-6-氟-8-甲基-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-基)乙腈；

2-(4-(1-(1-丙烯醯基哌啶-4-基)-6-氟-8-甲基-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-基)乙腈；

2-((2S,4S)-4-(8-氟-7-(5,6-二甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(3-(乙基(甲基)胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

2-((2S,4S)-4-(6-氟-7-(2-氟-6-甲氧苯基)-8-甲基-4-((S)-1-((S)-1-甲

基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；及

2-((2S,4S)-4-(8-氯-4-(3-(乙基(甲基)胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0034】** 在一實施例中，式I化合物選自

2-((2S,4S)-4-(7-(2-氯-3-甲基苯基)-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-((E)-4-氟丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

2-((2S,4S)-4-(7-(2-氯-3-甲基苯基)-6-氟-8-甲基-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0035】** 進一步應瞭解，出於清楚起見而描述於各別實施例之上下文中的某些本發明特徵亦可以組合形式提供於單一實施例中(同時實施例意欲以如同多種相關形式書寫之形式併入)。相反，為簡潔起見而描述於單一實施例之上下文中之本發明的各種特徵亦可分別或以任何適合的子組合形式提供。因此，預期描述為式I化合物之實施例的特徵可以任何適合的組合形式組合。

**【0036】** 本文所述之化合物可為不對稱的(例如具有一或多個立體中心)。除非另外指明，否則意欲涵蓋所有立體異構體，諸如鏡像異構體及非鏡像異構體。含有經不對稱取代之碳原子之本發明的化合物可以光學活

性或外消旋形式分離。此項技術中已知如何由光學非活性起始物質製備光學活性形式之方法，諸如藉由解析外消旋混合物或藉由立體選擇性合成。烯烴、C=N雙鍵及其類似者之許多幾何異構體亦可存在於本文所描述之化合物中，且所有此類穩定異構體均涵蓋於本發明中。本發明化合物之順式及反式幾何異構體已描述且可以異構體混合物形式或以經分離之異構體形式分離。

**【0037】** 化合物之外消旋混合物之解析可藉由此項技術中已知之許多方法中之任一種來進行。一種方法包括使用對掌性解析酸進行分步再結晶，該對掌性解析酸為光學活性成鹽有機酸。適用於分步再結晶方法之解析劑為例如光學活性酸，諸如酒石酸之D及L形式、二乙醯基酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、杏仁酸、蘋果酸、乳酸或各種光學活性樟腦磺酸，諸如β-樟腦磺酸。適用於分步結晶方法之其他解析劑包括α-甲基苯甲胺(例如S及R形式或非鏡像異構純形式)、2-苯甘胺醇、降麻黃素(norephedrine)、麻黃素(ephedrine)、N-甲基麻黃素、環己基乙胺、1,2-二胺基環己烷及其類似物之立體異構純形式。

**【0038】** 外消旋混合物之解析亦可藉由裝填有光學活性解析劑(例如二硝基苯甲醯基苯基甘胺酸)之管柱溶離來進行。適合之溶離溶劑組合物可藉由熟習此項技術者來確定。

**【0039】** 在一些實施例中，本發明之化合物具有(R)-組態。在其他實施例中，化合物具有(S)-組態。在具有超過一個對掌性中心之化合物中，除非另外指明，否則化合物中之各對掌性中心可獨立地為(R)或(S)。

**【0040】** 本發明之化合物亦包括互變異構形式。互變異構形式由單鍵與相鄰雙鍵之交換以及伴隨之質子遷移而產生。互變異構形式包括質子

轉移互變異構體，其為具有相同經驗式及總電荷的異構質子化狀態。實例質子轉移互變異構體包括酮-烯醇對、醯胺-亞胺酸對、內醯胺-內醯亞胺對、烯胺-亞胺對及其中質子可佔據雜環系統之兩個或更多個位置的環形形式，例如1*H*-咪唑及3*H*-咪唑、1*H*-1,2,4-三唑、2*H*-1,2,4-三唑及4*H*-1,2,4-三唑、1*H*-異吲哚及2*H*-異吲哚以及1*H*-吡唑及2*H*-吡唑。互變異構形式可處於平衡狀態或藉由適當取代而在空間上鎖定為一種形式。

**【0041】** 本發明之化合物亦可包括存在於中間物或最終化合物中之原子的所有同位素。同位素包括原子數相同但質量數不同之彼等原子。舉例而言，氫同位素包括氕及氘。本發明之化合物之一或多個組成原子可經天然或非天然豐度的原子同位素置換或取代。在一些實施例中，化合物包括至少一個氕原子。舉例而言，本發明之化合物中之一或多個氫原子可經氘置換或取代。在一些實施例中，化合物包括兩個或更多個氕原子。在一些實施例中，化合物包括1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個氕原子。使有機化合物中包括同位素之合成方法係此項技術中已知的(Alan F. Thomas之Deuterium Labeling in Organic Chemistry (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971；Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey及Jochen Zimmermann之The Renaissance of H/D Exchange, Angew. Chem. 網路版2007, 7744-7765；James R. Hanson之The Organic Chemistry of Isotopic Labelling, Royal Society of Chemistry, 2011)。經同位素標記之化合物可用於各種研究中，諸如NMR譜、代謝實驗及/或分析。

**【0042】** 經諸如氘之較重同位素取代可獲得由更大代謝穩定性產生之某些治療優勢，例如增加之活體內半衰期或降低之劑量需求，且因此在

某些情況下可為較佳的。(A. Kerekes等人 *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 201-210 ; R. Xu等人 *J. Label Compd. Radiopharm.* **2015**, *58*, 308-312)。

**【0043】** 如本文中所用，術語「化合物」意欲包括所描繪結構之所有立體異構體、幾何異構體、互變異構體及同位素。術語亦意指以任何方式製備，例如以合成方式、經由生物過程(例如代謝或酶轉化)或其組合製備之本發明化合物。

**【0044】** 所有化合物及其醫藥學上可接受之鹽均可與諸如水及溶劑(例如水合物及溶劑合物)之其他物質一起存在或可經分離。呈固態時，本文所述之化合物及其鹽可以各種形式存在，且可例如呈溶劑合物(包括水合物)之形式。化合物可呈任何固態形式，諸如多晶型物或溶劑合物，因此除非另外明確指示，否則本說明書中對化合物及其鹽之提及應理解為涵蓋化合物之任何固態形式。

**【0045】** 在一些實施例中，實質上分離本發明之化合物或其鹽。「實質上經分離」意謂該化合物至少部分或實質上與其形成或偵測所在之環境分離。部分分離可包括例如富含本發明化合物之組合物。實質分離可包括含有按本發明之化合物之重量計至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約90%、至少約95%、至少約97%或至少約99%之組合物或其鹽。

**【0046】** 片語「醫藥學上可接受」在本文中用於指在合理醫學判斷範疇內，適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症、與合理益處/風險比相稱的彼等化合物、物質、組合物及/或劑型。

**【0047】** 如本文所用，表述「環境溫度」及「室溫」為此項技術中

所理解的，且通常指溫度，例如反應溫度，其約為在其中進行反應之室溫，例如約20°C至約30°C之溫度。

**【0048】** 本發明亦包括本文中所描述之化合物的醫藥學上可接受之鹽。術語「醫藥學上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中母體化合物藉由將現有酸或鹼部分轉化為其鹽形式而經修飾。醫藥學上可接受之鹽的實例包括但不限於諸如胺之鹼性殘基之無機酸鹽或有機酸鹽；諸如羧酸之酸性殘基之鹼金屬鹽或有機鹽；及其類似鹽。本發明之醫藥學上可接受之鹽包括例如由無毒性無機酸或有機酸形成之母化合物之無毒性鹽。本發明之醫藥學上可接受之鹽可由含有鹼性或酸性部分之母化合物藉由習知化學方法合成。一般而言，此類鹽可藉由使此等化合物之游離酸或鹼形式與化學計算量的適當鹼或酸於水或有機溶劑或兩者之混合物中反應而製備；一般而言，非水性介質如醚、乙酸乙酯、醇(例如，甲醇、乙醇、異丙醇或丁醇)或乙腈(MeCN)為較佳的。適合的鹽之清單見於*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第17版, (Mack Publishing Company, Easton, 1985), 第1418頁；Berge等人, *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66(1), 1-19；及Stahl等人, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Wiley, 2002)中。在一些實施例中，本文中所描述之化合物包括N-氧化物形式。

#### **【0049】**

#### 合成

**【0050】** 本發明化合物，包括其鹽，可使用已知有機合成技術製備，且可根據眾多可能合成途徑中之任一者合成，諸如下文流程中之彼等途徑。

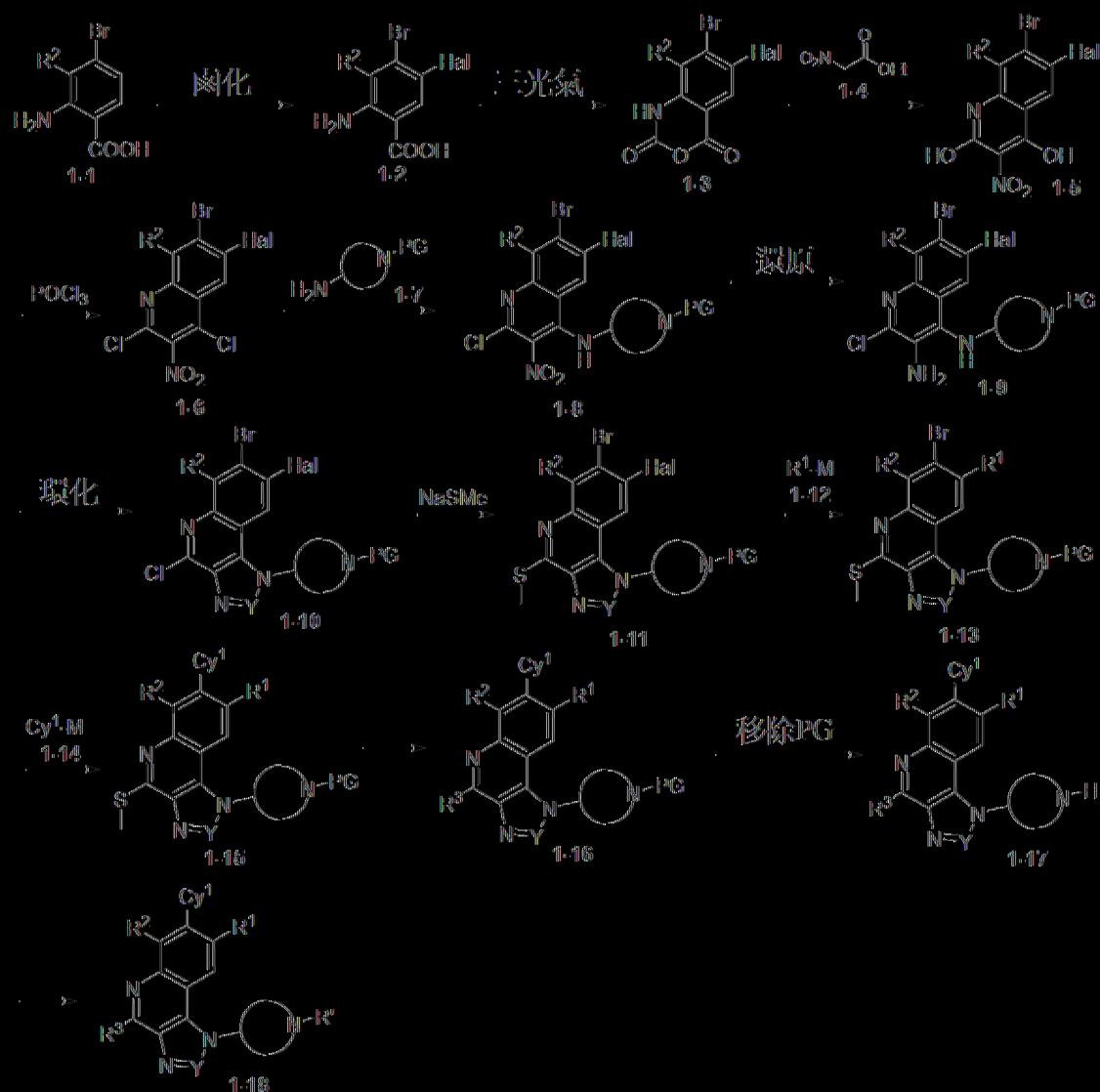
【0051】 用於製備本發明化合物之反應可在熟習有機合成技術者容易選擇的適合溶劑中進行。在反應進行的溫度下，例如範圍可為溶劑冷凍溫度至溶劑沸騰溫度的溫度下，適合溶劑可實質上與起始物質(反應物)、中間物或產物不反應。既定反應可在一種溶劑或超過一種溶劑之混合物中進行。視特定反應步驟而定，適用於特定反應步驟之溶劑可藉由熟習此項技術者選擇。

【0052】 本發明化合物之製備可涉及各種化學基團之保護及去保護。是否需要保護及脫除保護基，以及選擇適當保護基可由熟習此項技術者容易地確定。保護基之化學性描述於例如Kocienski, *Protecting Groups*, (Thieme, 2007); Robertson, *Protecting Group Chemistry*, (Oxford University Press, 2000); Smith等人, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 第6版(Wiley, 2007); Petursson等人, 「Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry」, *J. Chem. Educ.*, 1997, 74(11), 1297; 及Wuts等人, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第4版, (Wiley, 2006)中。

【0053】 反應可根據此項技術中已知的任何適合方法加以監測。舉例而言，產物形成可藉由光譜手段加以監測，諸如核磁共振光譜法(例如 $^1\text{H}$ 或 $^{13}\text{C}$ )、紅外光譜法、分光光度法(例如UV可見)、質譜，或藉由層析法監測，諸如高效液相層析(HPLC)或薄層層析(TLC)。

【0054】 以下流程提供與製備本發明之化合物有關的一般指導。熟習此項技術者將理解，可使用有機化學之常識修改或最佳化流程中所展示之製備，以製備各種本發明之化合物。

## 流程1



(0056) 式1.18之化合物可經由流程1中所概述之合成途徑製備。用諸如N-氯丁二醯亞胺(NCS)之適當試劑使起始物質1.1鹵化，得到中間物1.2 (Hal為鹵化物，諸如Br、Cl、Br或I)。可藉由用諸如三光氣之試劑處理1.2來製備化合物1.3。中間物1.3可隨後與醇1.4反應以提供硝基化合物1.5，其可用適當試劑(例如 $POCl_3$ )處理，得到化合物1.6。可進行中間物1.6與胺1.7之 $S_NAr$ 反應(PG為適當保護基，諸如Boc)以產生化合物1.8。在還原劑(例如乙酸或二硫磺酸鈉中之Fc)存在下，可將1.8中之硝基還原為 $NO_2$ 。中間物1.9可隨後進行環化反應(例如使用原甲酸三乙酯)以產生中

間物**1-10**，隨後與甲硫醇鈉SnAr反應，得到**1-11**。在標準鈴木(Suzuki)交叉偶合條件下(例如在鈀催化劑及適合鹼存在下)、或標準施蒂勒(Stille)交叉偶合條件下(例如在鈀催化劑存在下)、或標準根岸(Negishi)交叉偶合條件下(例如在鈀催化劑存在下)、或三氟甲基化條件下(例如在銅催化劑存在下)與**1-12**交叉偶合反應產生**1-13**，其中M為硼酸(boronic acid)、硼酸酯或經適當取代之金屬或類金屬[例如M為B(OR)<sub>2</sub>、Sn(烷基)<sub>3</sub>、Zn-Hal或CF<sub>3</sub>TMS]。可藉由在標準鈴木交叉偶合條件下(例如在鈀催化劑及適合的鹼存在下)、或在標準施蒂勒交叉偶合條件下(例如在鈀催化劑存在下)、或在標準根岸交叉偶合條件下(例如在鈀催化劑存在下)使**1-13**與式**1-14**之加合物之間發生交叉偶合反應來製備中間物**1-15**，其中M為硼酸、硼酸酯或經適當取代之金屬[例如M為B(OR)<sub>2</sub>、Sn(烷基)<sub>3</sub>或Zn-Hal]。中間物**1-15**可經由用適合之氧化劑(例如m-CPBA)氧化硫基團，之後進行SnAr反應，或經由交叉偶合反應而轉化成中間物**1-16** (Org. Lett. **2002**, 4, 979-981)。移除**1-16**中之保護基得到胺**1-17**。對所得胺進行官能化(諸如與醯氯，例如丙烯醯氯偶合)，隨後得到所需產物**1-18**。上文所描述之化學反應之次序可按需要重新配置或省略以適合不同類似物之製備。

### 【0057】

#### *KRAS* 蛋白

【0058】 Ras家族由三個成員構成：KRAS、NRAS及HRAS。RAS突變型癌症佔人類癌症之約25%。KRAS為人類癌症中最常突變之同功異型物：所有RAS突變中之85%在KRAS中，12%在NRAS中，且3%在HRAS中(Simanshu, D等人Cell 170.1 (2017):17-33)。KRAS突變在前三種最致命癌症類型中普遍：胰臟癌(97%)、大腸直腸癌(44%)及肺癌(30%)

(Cox, A.D.等人, Nat Rev Drug Discov (2014) 13:828-51)。大部分RAS突變出現在胺基酸殘基/密碼子12、13及61處；密碼子12突變最常見於KRAS中。特異性突變之頻率在RAS基因之間變化，且雖然Q61R及G12R突變在NRAS及HRAS中最常見，但G12D突變在KRAS中係最主要的。此外，RAS同功異型物中的突變譜在癌症類型之間有所不同。舉例而言，KRAS G12D突變在胰臟癌(51%)中占主導地位，然後是大腸直腸腺癌(45%)及肺癌(17%) (Cox, A.D.等人Nat Rev Drug Discov (2014) 13:828-51)。相比之下，KRAS G12C突變在非小細胞肺癌(NSCLC)中占主導，該非小細胞肺癌分別包含11%至16%之肺腺癌(近一半突變KRAS為G12C)以及2%至5%之胰臟及大腸直腸腺癌(Cox, A.D.等人Nat. Rev. Drug Discov. (2014) 13:828-51)。使用shRNA阻斷跨數百個癌細胞株之數千個基因，基因體研究已證明，展現KRAS突變之癌細胞高度依賴於用於細胞生長之KRAS功能(McDonald, R.等人Cell 170 (2017): 577-592)。綜合而言，此等研究結果表明，KRAS突變在人類癌症中起關鍵作用；因此靶向突變KRAS之抑制劑之開發可適用於臨床治療特徵在於KRAS突變之疾病。

### 【0059】

#### 使用方法

【0060】 涉及含有G12C、G12V及G12D突變之KRAS的癌症類型包括但不限於：癌瘤(例如胰臟癌、大腸直腸癌、肺癌、膀胱癌、胃癌、食道癌、乳癌、頭頸癌、子宮頸皮膚癌、甲狀腺癌)；造血性惡性病(例如骨髓增生性贅瘤(MPN)、骨髓發育不良症候群(MDS)、慢性及幼年型骨髓單核球性白血病(CMML及JMML)、急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴球性白血病(ALL)及多發性骨髓瘤(MM))；及其他贅瘤(例如神經膠母細胞瘤

及肉瘤)。另外，發現KRAS突變對抗EGFR療法之後天抗性(Knickelbein, K.等人Genes & Cancer, (2015): 4-12)。KRAS突變係在免疫及發炎性病征(Fernandez-Medarde, A.等人Genes & Cancer, (2011): 344-358)中發現，諸如由KRAS或NRAS之體細胞突變引起的Ras相關淋巴增生性病征(RALD)或幼年型骨髓單核球性白血病(JMML)。

**【0061】** 本發明之化合物可抑制KRAS蛋白之活性。舉例而言，本發明化合物可用於藉由向細胞、個體或患者投與抑制量之一或多種本發明化合物來抑制細胞或需要抑制酶之個體或患者中KRAS之活性。

**【0062】** 作為KRAS抑制劑，本發明化合物適用於治療與KRAS之異常表現或活性相關之各種疾病。抑制KRAS之化合物將適用於提供在腫瘤中預防生長或誘導細胞凋亡之手段，或抑制血管生成。因此，預期本發明化合物將證明適用於治療或預防增生性病征，諸如癌症。特定言之，其中活化受體酪胺酸激酶之突變體或上調受體酪胺酸激酶之腫瘤可對抑制劑尤其敏感。

**【0063】** 在一態樣中，本文提供一種抑制KRAS活性之方法，該方法包含使本發明之化合物與KRAS接觸。在一實施例中，該接觸包含向患者投與化合物。

**【0064】** 在一態樣中，本文提供一種抑制含有G12C突變之KRAS蛋白之方法，該方法包含使本發明之化合物與KRAS接觸。

**【0065】** 在一態樣中，本文提供一種抑制具有G12D突變之KRAS蛋白的方法，該方法包含使本發明之化合物與KRAS接觸。

**【0066】** 在一態樣中，本文提供一種抑制具有G12V突變之KRAS蛋白的方法，該方法包含使本發明之化合物與KRAS接觸。

【0067】 在另一態樣中，本文提供一種治療與KRAS相互作用抑制相關之疾病或病症的方法，該方法包含向有需要之患者投與治療有效量之本文中所揭示之任一式之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0068】 在又一態樣中，本文提供一種治療與抑制具有G12C突變之KRAS蛋白相關之疾病或病症的方法，該方法包含向有需要之患者投與治療有效量之本文中所揭示之任一式之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0069】 在再一態樣中，本文亦提供一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向患者投與治療有效量之本文所揭示之化合物，其中該癌症之特徵在於與具有G12C突變之KRAS蛋白的相互作用。

【0070】 在又一態樣中，本文提供一種治療患者之癌症的方法，該方法包含向該患者投與治療有效量之本文所揭示之任一化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0071】 在一態樣中，本文提供一種治療有需要之患者之與KRAS相互作用或其突變體之抑制相關之疾病或病症的方法，該方法包含以下步驟：向該患者投與本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包含本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的組合物與如本文所描述之另一療法或治療劑的組合。

【0072】 在一實施例中，癌症係選自血液癌、肉瘤、肺癌、胃腸道癌、泌尿生殖道癌、肝癌、骨癌、神經系統癌症、婦科癌症及皮膚癌。

【0073】 在另一實施例中，肺癌係選自非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌、支氣管癌、鱗狀細胞支氣管癌、未分化小細胞支氣管癌、未分化大細胞支氣管癌、腺癌、支氣管癌、肺泡癌、細支氣管癌、支氣管腺瘤、軟骨錯構瘤、間皮瘤、小細胞及非小細胞癌、支氣管腺瘤及胸膜肺母

細胞瘤。

【0074】 在另一實施例中，肺癌為非小細胞肺癌(NSCLC)。在再一實施例中，肺癌為腺癌。

【0075】 在一個實施例中，胃腸道癌症係選自食道鱗狀細胞癌、食道腺癌、食道平滑肌肉瘤、食道淋巴瘤、胃癌、胃淋巴瘤、胃平滑肌肉瘤、外分泌胰臟癌、胰管腺癌、胰臟胰島素瘤、胰臟升糖素瘤、胰臟胃泌素瘤、胰臟類癌瘤、胰臟vip瘤、小腸腺癌、小腸淋巴瘤、小腸類癌瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、小腸平滑肌肉瘤、小腸血管瘤、小腸脂肪瘤、小腸神經纖維瘤、小腸纖維瘤、大腸腺癌、大腸管狀腺瘤、大腸絨毛狀腺瘤、大腸錯構瘤、大腸平滑肌肉瘤、大腸直腸癌、膽囊癌及肛門癌。

【0076】 在一實施例中，胃腸道癌症為大腸直腸癌。

【0077】 在另一實施例中，癌症為癌瘤。在又一實施例中，癌瘤係選自胰臟癌、大腸直腸癌、肺癌、膀胱癌、胃癌、食道癌、乳癌、頭頸癌、子宮頸皮膚癌及甲狀腺癌瘤。

【0078】 在再一實施例中，癌症為造血性惡性病。在一實施例中，造血性惡性病係選自多發性骨髓瘤、急性骨髓性白血病及骨髓增生性贅瘤。

【0079】 在另一實施例中，癌症為贅瘤。在又一實施例中，贅瘤為神經膠母細胞瘤或肉瘤。

【0080】 在某些實施例中，本發明提供一種治療有需要之患者之KRAS介導之病症的方法，其包含以下步驟：向該患者投與根據本發明之化合物或其醫藥學上可接受之組合物。

【0081】 在一些實施例中，可使用本發明化合物治療之疾病及適應

症包括但不限於血液癌、肉瘤、肺癌、胃腸道癌、泌尿生殖道癌、肝癌、骨癌、神經系統癌、婦科癌及皮膚癌。

**【0082】** 例示性血液癌包括淋巴瘤及白血病，諸如急性淋巴母細胞白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、急性前髓細胞性白血病(APL)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(包括復發性或難治性NHL及復發性濾泡性淋巴瘤)、霍奇金氏淋巴瘤、骨髓增生性疾病(例如原發性骨髓纖維化(PMF)、真性紅血球增多症(PV)、自發性血小板增多症(ET)、8p11骨髓增生性症候群、骨髓發育不良症候群(MDS)、T細胞急性淋巴母細胞淋巴瘤(T-ALL)、多發性骨髓瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、成人T細胞白血病、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglobulinemia)、毛狀細胞淋巴瘤、邊緣區淋巴瘤、慢性骨髓性淋巴瘤及伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)。

**【0083】** 例示性肉瘤包括軟骨肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、骨肉瘤、橫紋肌肉瘤、血管肉瘤、纖維肉瘤、脂肉瘤、黏液瘤、橫紋肌瘤、橫紋肌肉瘤、纖維瘤、脂肪瘤、錯構瘤、淋巴肉瘤、平滑肌肉瘤及畸胎瘤。

**【0084】** 例示性肺癌包括非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌、支氣管癌(鱗狀細胞癌、未分化小細胞癌、未分化大細胞癌、腺癌)、肺泡癌(細支氣管癌)、支氣管腺瘤、軟骨錯構瘤、間皮瘤、小細胞及非小細胞癌瘤、支氣管腺瘤及胸膜肺母細胞瘤。

**【0085】** 例示性胃腸道癌症包括以下各者之癌症：食道(鱗狀細胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌瘤、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰

臟(外分泌胰臟癌、導管腺癌、胰島素瘤、升糖素瘤、胃泌素瘤、類癌瘤、vip瘤)、小腸(腺癌、淋巴瘤、類癌瘤、卡波西氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神經纖維瘤、纖維瘤)、大腸(腺癌、管狀腺瘤、絨毛狀腺瘤、錯構瘤、平滑肌瘤)、大腸直腸癌、膽囊癌及肛門癌。

【0086】 例示性泌尿生殖道癌包括以下各者之癌症：腎(腺癌、威姆氏腫瘤(Wilm's tumor)[腎胚細胞瘤]、腎細胞癌)、膀胱及尿道(鱗狀細胞癌、移行細胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)及睪丸(精原細胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸胎上皮癌、絨膜癌、肉瘤、間質細胞癌、纖維瘤、纖維腺瘤、腺瘤樣瘤、脂肪瘤)及尿道上皮癌。

【0087】 例示性肝癌包括肝癌(肝細胞癌)、膽管癌、肝母細胞瘤、血管肉瘤、肝細胞腺瘤及血管瘤。

【0088】 例示性骨癌包括例如骨原性肉瘤(骨肉瘤)、纖維肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、軟骨肉瘤、尤文氏肉瘤、惡性淋巴瘤(網狀細胞肉瘤)、多發性骨髓瘤、惡性巨細胞瘤脊索瘤、骨軟骨瘤(骨軟骨外生骨疣)、良性軟骨瘤、軟骨母細胞瘤、軟骨黏液性纖維瘤、骨樣骨瘤及巨細胞腫瘤。

【0089】 例示性神經系統癌症包括以下各者之癌症：顱骨(骨瘤、血管瘤、肉芽腫、黃瘤、畸形性骨炎)、腦膜(脊膜瘤、脊膜肉瘤、神經膠瘤病)、大腦(星形細胞瘤、神經管胚細胞瘤(medulloblastoma)、神經膠質瘤、室管膜瘤、胚細胞瘤(松果體瘤)、神經膠母細胞瘤、多形性神經膠母細胞瘤、少突神經膠質瘤、神經鞘瘤、視網膜母細胞瘤、先天性腫瘤、神經外胚層腫瘤)及脊髓(神經纖維瘤、脊膜瘤、神經膠質瘤、肉瘤)、神經母細胞瘤、萊爾米特-杜多斯病(Lhermitte-Duclos disease)及松果體腫

瘤。

**【0090】** 例示性婦科癌症包括以下各者之癌症：乳房(導管癌、小葉癌、乳房肉瘤、三陰性乳癌、HER2-陽性乳癌、發炎性乳癌、乳頭狀癌)、子宮(子宮內膜癌)、子宮頸(子宮頸癌、腫瘤前子宮頸發育不良)、卵巢(卵巢癌(漿液性囊腺癌、黏液性囊腺癌、未分類癌)、顆粒性膜細胞瘤、塞特利氏-萊迪希氏(Sertoli-Leydig)細胞瘤、無性細胞瘤、惡性畸胎瘤)、外陰(鱗狀細胞癌、上皮內癌、腺癌、纖維肉瘤、黑素瘤)、陰道(透明細胞癌、鱗狀細胞癌、葡萄樣肉瘤(胚胎性橫紋肌肉瘤)及輸卵管(癌瘤)。

**【0091】** 例示性皮膚癌包括黑素瘤、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、卡波西氏肉瘤、梅克爾細胞皮膚癌(Merkel cell skin cancer)、發育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮膚纖維瘤及癍痕瘤。

**【0092】** 例示性頭頸癌包括神經膠母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、淋巴肉瘤、骨肉瘤、鱗狀細胞癌、腺癌、口腔癌、喉癌、鼻咽癌、鼻癌及副鼻癌、甲狀腺癌及副甲狀腺癌、眼部腫瘤、嘴口腫瘤以及鱗狀頭頸癌。

**【0093】** 本發明之化合物亦可適用於抑制腫瘤轉移。

**【0094】** 除致癌贅瘤之外，本發明化合物適用於治療骨骼及軟骨細胞病症，其包括但不限於軟骨發育不全(achondroplasia)、季肋發育不全(hypochondroplasia)、侏儒症、致死性發育不良(TD) (臨床形式TD I及TD II)、阿帕特症候群(Apert syndrome)、克魯宗症候群(Crouzon syndrome)、傑克遜-外斯症候群(Jackson-Weiss syndrome)、比爾-斯蒂文森螺旋皮膚症候群(Beare-Stevenson cutis gyrate syndrome)、普菲弗症候

群(Pfeiffer syndrome)及 顱 縫 封 閉 過 早 症 候 群(craniosynostosis syndrome)。在一些實施例中，本發明提供一種治療患有骨骼及軟骨細胞病症之患者的方法。

【0095】 在一些實施例中，本文所描述之化合物可用於治療阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、HIV或肺結核。

【0096】 如本文所用，術語「8p11骨髓增生性症候群」意指與嗜酸性球增多症及FGFR1異常相關之骨髓/淋巴贅瘤。

【0097】 如本文所用，術語「細胞」意指活體外、離體或活體內之細胞。在一些實施例中，離體細胞可為自諸如哺乳動物之有機體切除之組織樣本的一部分。在一些實施例中，活體外細胞可為細胞培養物中之細胞。在一些實施例中，活體內細胞為存活於諸如哺乳動物之有機體中之細胞。

【0098】 如本文所用，術語「接觸」係指將所指示部分彙集於活體外系統或活體內系統中。舉例而言，使KRAS與本文所描述之化合物「接觸」包括向具有KRAS之諸如人類之個體或患者投與本文所描述之化合物，以及例如將本文所描述之化合物引入含有細胞或經純化之製劑之樣本中，該細胞或經純化之製劑含有KRAS。

【0099】 如本文所用，可互換使用之術語「個體(individual/subject)」或「患者」係指任何動物，包括哺乳動物，較佳為小鼠、大鼠、其他嚙齒動物、兔、犬、貓、豬、牛、綿羊、馬或靈長類動物，且最佳為人類。

【0100】 如本文中所使用，片語「治療有效量」係指在組織、系統、動物、個體或人類中引發由研究人員、獸醫、醫生或其他臨床醫師所

尋求之生物或醫學反應之活性化合物或藥劑的量，諸如本文中所揭示之任何固體形式或其鹽的量。在任何個別情況下之適當「有效」量可使用熟習此項技術者已知的技術測定。

**【0101】** 片語「醫藥學上可接受」在本文中用於指在合理醫學判斷範疇內，適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應、免疫原性或其他問題或併發症、與合理益處/風險比相稱的彼等化合物、物質、組合物及/或劑型。

**【0102】** 如本文所用，片語「醫藥學上可接受之載劑或賦形劑」係指醫藥學上可接受之材料、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、溶劑或囊封材料。賦形劑或載劑一般為安全、無毒的且既不為生物學上不合需要的，亦不為在其他方面不合需要的，且包括可接受用於獸醫學用途以及人類醫藥用途之賦形劑或載劑。在一個實施例中，各組分為如本文中所定義之「醫藥學上可接受的」。參見例如 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第21版；Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa, 2005；*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 第6版；Rowe等人編；The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009；*Handbook of Pharmaceutical Additives*, 第3版；Ash及Ash編；Gower Publishing Company: 2007；*Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 第2版；Gibson編；CRC Press LLC: Boca Raton, Fla., 2009。

**【0103】** 如本文所用，術語「治療(treating/treatment)」係指：抑制疾病；例如抑制正在經歷或呈現疾病、病狀或病症之病變或症狀之個體的疾病、病狀或病症(亦即使病變及/或症狀之進一步發展停滯)，或改善疾

病；例如改善正在經歷或呈現疾病、病狀或病症之病變或症狀之個體的疾病、病狀或病症(亦即使病變及/或症狀逆轉)，諸如降低疾病之嚴重程度。

【0104】如本文所用，術語「預防(prevent/preventing/prevention)」包含預防至少一種與所預防之病況、疾病或病症相關或由其引起的症狀。

【0105】應理解，出於清楚起見而描述於各別實施例之上下文中的某些本發明特徵亦可以組合形式提供於單一實施例中(同時實施例意欲以如同多種相關形式書寫之形式併入)。相反，為簡潔起見而描述於單一實施例之上下文中之本發明的各種特徵亦可分別或以任何適合的子組合形式提供。

#### 【0106】

#### 組合療法

#### I. 癌症療法

【0107】癌細胞生長及存活可受多個信號傳導路徑之功能障礙影響。因此，組合在其調節活性之標靶中展現不同偏好之不同酶/蛋白質/受體抑制劑以治療此類狀況為有用的。靶向超過一種信號傳導路徑(或超過一種涉及指定信號傳導路徑之生物分子)可降低細胞群體中產生之耐藥性的可能性，及/或降低治療之毒性。

【0108】一或多種額外藥劑，諸如化學治療劑、消炎劑、類固醇、免疫抑制劑、免疫腫瘤學試劑、代謝酶抑制劑、趨化介素受體抑制劑及磷酸酶抑制劑，以及靶向療法，諸如Bcr-Abl、Flt-3、EGFR、HER2、JAK、c-MET、VEGFR、PDGFR、c-Kit、IGF-1R、RAF、FAK及CDK4/6激酶抑制劑，諸如描述於WO 2006/056399中之彼等可與本發明

之化合物組合使用以治療CDK2相關的疾病、病症或病狀。諸如治療抗體之其他試劑可與本發明之化合物組合使用以治療CDK2相關之疾病、病症或病狀。一或多種額外藥劑可同時或依序向患者投與。

**【0109】** 在一些實施例中，CDK2抑制劑與BCL2抑制劑或CDK4/6抑制劑組合投與或使用。

**【0110】** 如本文所揭示之化合物可與一或多種其他酶/蛋白質/受體抑制劑療法組合使用以用於治療疾病，諸如癌症及本文所描述之其他疾病或病症。可用組合療法治療之疾病及病症之實例包括如本文所描述之疾病及病症。癌症之實例包括實體腫瘤及非實體腫瘤，諸如液體腫瘤、血癌。感染之實例包括病毒感染、細菌感染、真菌感染或寄生蟲感染。舉例而言，本發明之化合物可與用於治療癌症之以下激酶之一或多種抑制劑組合：

Akt1、Akt2、Akt3、BCL2、CDK4/6、TGF- $\beta$ R、PKA、PKG、PKC、CaM-激酶、磷酸化酶激酶、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IDH2、IGF-1R、IR-R、PDGF $\alpha$ R、PDGF $\beta$ R、PI3K ( $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ 及多種或選擇性的)、CSF1R、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、PARP、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、TAM激酶(Axl、Mer、Tyro3)、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALK及B-Raf。在一些實施例中，本發明之化合物可與用於治療癌症或感染之以下抑制劑中之一或多者組合。可與本發明之化合物組合之治療癌症及感染的抑制劑之非限制性實例包括FGFR抑制劑(FGFR1、FGFR2、FGFR3或FGFR4，例如培米替尼

(pemigatinib) (INCB54828)、INCB62079)、EGFR抑制劑(亦稱為ErB-1或HER-1；例如埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、凡德他尼(vandetanib)、奧希替尼(orsimertinib)、西妥昔單抗(cetuximab)、萊西單抗(necitumumab)或帕尼單抗(panitumumab))、VEGFR抑制劑或路徑阻斷劑(例如貝伐單抗(bevacizumab)、帕佐泮尼(pazopanib)、舒尼替尼(sunitinib)、索拉非尼(sorafenib)、阿西替尼(axitinib)、瑞戈非尼(regorafenib)、普納替尼(ponatinib)、卡博替尼(cabozantinib)、凡德他尼(vandetanib)、雷莫蘆單抗(ramucirumab)、樂伐替尼(lenvatinib)、塞維-阿柏西普(ziv-aflibercept))、PARP抑制劑(例如奧拉帕尼(olaparib)、盧卡帕尼(rucaparib)、維利帕尼(veliparib)或尼拉帕尼(niraparib))、JAK抑制劑(JAK1及/或JAK2；例如盧利替尼(ruxolitinib)或巴瑞替尼(baricitinib)；或JAK1；例如伊他替尼(INCB39110)、INCB052793或INCB054707)、IDO抑制劑(例如艾卡噪司他(epacadostat)、NLG919或BMS-986205、MK7162)、LSD1抑制劑(例如GSK2979552、INCB59872及INCB60003)、TDO抑制劑、PI3K- $\delta$ 抑制劑(例如帕拉西布(parsaclisib)(INCB50465)或INCB50797)、PI3K- $\gamma$ 抑制劑(諸如PI3K- $\gamma$ 選擇性抑制劑)、Pim抑制劑(例如INCB53914)、CSF1R抑制劑、TAM受體酪胺酸激酶(Tyro-3、Ax1及Mer；例如INCB081776)、腺苷受體拮抗劑(例如A2a/A2b受體拮抗劑)、HPK1抑制劑、趨化激素受體抑制劑(例如CCR2或CCR5抑制劑)、SHP1/2磷酸醯素抑制劑、組蛋白脫乙酰基酶抑制劑(HDAC)(諸如HDAC8抑制劑)、血管生成抑制劑、介白素受體抑制劑、溴基及超終端家庭成員抑制劑(例如布羅莫結構域抑制劑或BET抑制劑，諸如INCB54329及INCB57643)、c-MET抑制劑(例如卡普尼布

(capmatinib))、抗CD19抗體(例如達法思單抗(tafasitamab)、ALK2抑制劑(例如INCB00928)；或其組合。

**【0111】** 在一些實施例中，本文所描述之化合物或鹽係與PI3K $\delta$ 抑制劑一起投與。在一些實施例中，本文所描述之化合物或鹽係與JAK抑制劑一起投與。在一些實施例中，本文所描述之化合物或鹽係與JAK1或JAK2抑制劑(例如巴瑞替尼或盧利替尼)一起投與。在一些實施例中，本文所描述之化合物或鹽係與JAK1抑制劑一起投與。在一些實施例中，本文所描述之化合物或鹽係與JAK1抑制劑一起投與，該JAK1抑制劑相對於JAK2具有選擇性。

**【0112】** 另外，為了治療癌症及其他增生性疾病，本文所描述之化合物可與靶向療法組合使用，該等靶向療法諸如c-MET抑制劑(例如，卡普尼布(capmatinib))、抗CD19抗體(例如，塔昔妥單抗(tafasitamab))、ALK2抑制劑(例如，INCB00928)或其組合。

**【0113】** 組合療法中使用之實例抗體包括但不限於曲妥珠單抗(trastuzumab) (例如抗HER2)、雷珠單抗(ranibizumab) (例如抗VEGF-A)、貝伐珠單抗(bevacizumab) (AVASTINTM，例如抗VEGF)、帕尼單抗(panitumumab) (例如抗EGFR)、西妥昔單抗(cetuximab) (例如抗EGFR)、美羅華(rituxan) (例如抗CD20)及針對c-MET之抗體。

**【0114】** 以下試劑中之一或多者可與本發明之化合物組合使用且呈現為非限制性清單：細胞生長抑制劑、順鉑(cisplatin)、小紅莓(doxorubicin)、克癌易(taxotere)、紫杉醇(taxol)、依託泊昔(etoposide)、伊立替康(irinotecan)、開普拓(camptosar)、拓朴替康(topotecan)、紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽(docetaxel)、埃博黴素

(epothilones)、他莫昔芬(tamoxifen)、5-氟尿嘧啶、甲胺喋呤、替莫唑胺、環磷醯胺、SCH 66336、R115777、L778,123、BMS 214662、IRESSA™(吉非替尼(gefitinib))、TARCEVA™(埃羅替尼(erlotinib))、EGFR抗體、內含子、ara-C、阿德力黴素(adriamycin)、環磷氮介(cytoxan)、吉西他濱(gemcitabine)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、氮芥(chlormethine)、異環磷醯胺、美法侖(melphalan)、苯丁酸氮芥、哌泊溴烷、曲他胺、三伸乙基硫代磷胺、白消安(busulfan)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、鏈脲菌素(streptozocin)、達卡巴嗪(dacarbazine)、氟尿苷、阿糖胞苷、6-巰基嘌呤、6-硫代鳥嘌呤、氟達拉賓磷酸鹽、奧沙利鉑(oxaliplatin)、亞葉酸(leucovirin)、ELOXATIN™(奧沙利鉑(oxaliplatin))、噴司他丁(pentostatine)、長春鹼、長春新鹼、長春地辛(vindesine)、博萊黴素(bleomycin)、放線菌素(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、小紅莓(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、艾達黴素(idarubicin)、光神黴素(mithramycin)、去氧助間型黴素(deoxycoformycin)、絲裂黴素-C、L-天冬醯胺酶、替尼泊甙(teniposide)17.α.-炔雌醇、己烯雌酚、睪固酮(testosterone)、普賴松(Prednisone)、氟甲睪酮、丙酸屈他雄酮(Dromostanolone propionate)、睪內酯、甲地孕酮乙酸酯、甲基普賴蘇糞(methylprednisolone)、甲睪酮、普賴蘇糞、曲安西龍(triamcinolone)、氯三芳乙烯、羥基孕酮、胺甞精、雌氮芥、甲羥孕酮乙酸酯、亮丙立德(leuprolide)、氟他胺(flutamide)、托瑞米芬(toremifene)、戈舍瑞林(goserelin)、卡鉑(carboplatin)、羥基尿素、安吡啶、丙卡巴肼(procarbazine)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、左旋咪唑、諾維本(navelbene)、

阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、卡培他濱(capecitabine)、瑞洛薩芬(reloxafine)、著洛薩芬(droloxafine)、六甲蜜胺、阿瓦斯汀(avastin)、HERCEPTIN™(曲妥珠單抗)、BEXXAR™(托西莫單抗)、VELCADE™(硼替佐米(bortezomib))、ZEVALIN™(替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan))、TRISENOX™(三氧化二砷)、XELODA™(卡培他濱)、長春瑞賓(vinorelbine)、吡吩姆(porfimer)、ERBITUX™(西妥昔單抗)、噻替派(thiotepa)、六甲蜜胺、美法侖、曲妥珠單抗、來曲唑、氟維司群(fulvestrant)、依西美坦(exemestane)、異環磷醯胺(ifosfomide)、利妥昔單抗、C225(西妥昔單抗)、坎帕斯(Campath) (阿侖單抗(alemtuzumab))、氯法拉濱(clofarabine)、克拉屈濱(cladribine)、阿非迪黴素(aphidicolon)、美羅華、舒尼替尼、達沙替尼、替紮他濱、Sm11、氟達拉賓、噴司他丁、三安平(triapine)、地多西(didox)、曲美多斯(trimidox)、艾美多(amidox)、3-AP及MDL-101,731。

【0115】 本發明化合物可進一步與治療癌症之其他方法組合使用，例如藉由化學療法、輻射療法、靶向腫瘤之療法、輔助療法、免疫療法或手術。免疫療法之實例包括細胞因子治療(例如干擾素、GM-CSF、G-CSF、IL-2)、CRS-207免疫療法、癌症疫苗、單株抗體、雙特異性或多特異性抗體、抗體藥物結合物、過繼T細胞轉移、鐳受體促效劑、RIG-I促效劑、溶瘤病毒療法及免疫調節小分子，包括沙立度胺或JAK1/2抑制劑、PI3K $\delta$ 抑制劑及其類似物。化合物可與一或多種抗癌藥，諸如化學治療劑組合投與。化學治療劑之實例包括以下中之任一者：阿巴瑞克(abarelix)、阿地介白素(aldesleukin)、阿侖單抗(alemtuzumab)、亞利崔托寧(alitretinoin)、別嘌吟醇(allopurinol)、六甲蜜胺(altretamine)、阿那

曲唑(anastrozole)、三氧化二砷、天冬醯胺酶、阿紫胞苷(azacitidine)、貝伐珠單抗、貝瑟羅汀(bexarotene)、巴瑞替尼(baricitinib)、博萊黴素(bleomycin)、硼替佐米(bortezomib)、靜脈內白消安(busulfan)、口服白消安、卡魯羥酮(calusterone)、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑(carboplatin)、卡莫司汀(carmustine)、西妥昔單抗、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、順鉑、克拉屈濱(cladribine)、氯法拉濱(clofarabine)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、放線菌素d(dactinomycin)、達肝素鈉(dalteparin sodium)、達沙替尼(dasatinib)、道諾黴素(daunorubicin)、地西他濱(decitabine)、地尼介白素(denileukin)、地尼白介素(denileukin diftitox)、右雷佐生(dexrazoxane)、多烯紫杉醇、小紅莓(doxorubicin)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、艾庫組單抗(eculizumab)、表柔比星(epirubicin)、埃羅替尼(erlotinib)、雌氮芥(estramustine)、磷酸依託泊苷(etoposide phosphate)、依託泊苷(etoposide)、依西美坦(exemestane)、檸檬酸芬太尼(fentanyl citrate)、非格司亭、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉賓(fludarabine)、氟尿嘧啶(flourouracil)、氟維司群(fulvestrant)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他濱(gemcitabine)、吉妥珠單抗奧佐米星(gemtuzumab ozogamicin)、戈舍瑞林乙酸酯(goserelin acetate)、組胺瑞林乙酸酯(histrelin acetate)、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、艾達黴素(idarubicin)、異環磷醯胺(ifosfamide)、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)、干擾素 $\alpha$  2a、伊立替康(irinotecan)、拉帕替尼二甲苯磺酸鹽(lapatinib ditosylate)、來那度胺(lenalidomide)、來曲唑(letrozole)、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、亮丙立德乙酸酯(leuprolide

acetate)、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、氮芥(meclorethamine)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、美法侖(melphalan)、巯基嘌呤(mercaptopurine)、甲胺喋呤(methotrexate)、甲氧沙林(methoxsalen)、絲裂黴素C(mitomycin C)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、諾龍苯丙酸鹽(nandrolone phenpropionate)、奈拉濱(nelarabine)、諾非單抗(nofetumomab)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、帕米膦酸鹽(pamidronate)、帕尼單抗(panitumumab)、培門冬酶(pegaspargase)、派非格司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二鈉(pemetrexed disodium)、噴司他汀(pentostatin)、哌泊溴烷(pipobroman)、普卡黴素(plicamycin)、丙卡巴肼(procarbazine)、奎納克林(quinacrine)、拉布立酶(rasburicase)、利妥昔單抗(rituximab)、蘆可替尼(ruxolitinib)、索拉非尼(sorafenib)、鏈脲菌素(streptozocin)、舒尼替尼(sunitinib)、舒尼替尼順丁烯二酸鹽(sunitinib maleate)、他莫昔芬(tamoxifen)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊昔(teniposide)、睪內酯(testolactone)、沙立度胺(thalidomide)、硫鳥嘌呤(thioguanine)、噻替派(thiotepa)、拓朴替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗、維甲酸(tretinoin)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、伐柔比星(valrubicin)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春瑞賓(vinorelbine)、伏立諾他(vorinostat)及唑來膦酸鹽(zoledronate)。

**【0116】** 化學治療劑之額外實例包括蛋白酶體抑制劑(例如硼替佐米(bortezomib))、沙立度胺(thalidomide)、雷利米得(revlimid)及DNA損傷劑，諸如美法侖、小紅莓、環磷醯胺、長春新鹼、依託泊昔、卡莫司汀及

其類似物。

**【0117】** 實例類固醇包括皮質類固醇，諸如地塞米松或普賴松。

**【0118】** 實例Bcr-Abl抑制劑包括甲磺酸伊馬替尼(GLEEVEC™)、尼羅替尼、達沙替尼、伯舒替尼及普納替尼，及醫藥學上可接受之鹽。適合之Bcr-Abl抑制劑之其他實例包括美國專利第5,521,184號、第WO 04/005281號及美國序列編號60/578,491中所揭示之屬及種的化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

**【0119】** 適合之Flt-3抑制劑之實例包括米哌妥林(midostaurin)、來他替尼(lestaurtinib)、立尼法尼(linifanib)、舒尼替尼(sunitinib)、舒尼替尼、順丁烯二酸酯、索拉非尼(sorafenib)、奎紮替尼(quizartinib)、克拉尼布(crenolanib)、帕瑞替尼(pacritinib)、坦度替尼(tandutinib)、PLX3397及ASP2215及其醫藥學上可接受之鹽。適合之Flt-3抑制劑之其他實例包括如WO 03/037347、WO 03/099771及WO 04/046120中所揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

**【0120】** 適合之RAF抑制劑之實例包括達拉非尼(dabrafenib)、索拉非尼(sorafenib)及維羅非尼(vemurafenib)及其醫藥學上可接受之鹽。適合之RAF抑制劑之其他實例包括如WO 00/09495及WO 05/028444中所揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

**【0121】** 適合之FAK抑制劑之實例包括VS-4718、VS-5095、VS-6062、VS-6063、BI853520及GSK2256098及其醫藥學上可接受之鹽。適合之FAK抑制劑之其他實例包括如WO 04/080980、WO 04/056786、WO 03/024967、WO 01/064655、WO 00/053595及WO 01/014402中所揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【0122】 適合之CDK4/6抑制劑之實例包括帕柏西利(palbociclib)、利波西利(ribociclib)、曲拉西利(trilaciclib)、樂羅西利(lerociclib)及阿貝西利(abemaciclib)及其醫藥學上可接受之鹽。適合之CDK4/6抑制劑之其他實例包括如WO 09/085185、WO 12/129344、WO 11/101409、WO 03/062236、WO 10/075074及WO 12/061156中所揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【0123】 在一些實施例中，本發明之化合物可與一或多種其他激酶抑制劑(包括伊馬替尼(imatinib))組合使用，尤其用於治療對伊馬替尼或其他激酶抑制劑具有抗性之患者。

【0124】 在一些實施例中，本發明之化合物可在癌症治療中與化學治療劑組合使用，且相較於對單獨化學治療劑之反應可改良治療反應，而不加重其毒性效應。在一些實施例中，本發明之化合物可與本文所提供之化學治療劑組合使用。舉例而言，用於治療多發性骨髓瘤之額外藥劑可包括但不限於美法侖、美法侖加普賴松[MP]、小紅莓、地塞米松及萬珂(Velcade)(硼替佐米)。用於治療多發性骨髓瘤之其他額外試劑包括Bcr-Abl、Flt-3、RAF及FAK激酶抑制劑。在一些實施例中，藥劑係烷化劑、蛋白酶體抑制劑、皮質類固醇或免疫調節劑。烷化劑之實例包括環磷醯胺(CY)、美法侖(MEL)及苯達莫司汀。在一些實施例中，蛋白酶體抑制劑為卡非佐米。在一些實施例中，皮質類固醇為地塞米松(DEX)。在一些實施例中，免疫調節劑係來那度胺(LEN)或泊利度胺(POM)。累加或協同效應為將本發明之CDK2抑制劑與額外試劑組合之所需結果。

【0125】 該等藥劑可以單一或連續劑型之形式與本發明之化合物組合，或該等試劑可以單獨劑型之形式同時或依序投與。

【0126】 本發明之化合物可與用於治療感染之一或多種其他抑制劑或一或多種療法組合使用。感染之實例包括病毒感染、細菌感染、真菌感染或寄生蟲感染。

【0127】 在一些實施例中，皮質類固醇，諸如地塞米松與本發明之化合物組合向患者投與，其中地塞米松相對於連續地投與為間歇地投與。

【0128】 式(I)或如本文所述之式中之任一者的化合物、申請專利範圍中之任一者中所列舉及本文所描述之化合物，或其鹽可與另一種免疫原性藥劑組合，該等免疫原性藥劑諸如癌細胞、經純化之腫瘤抗原(包括重組蛋白、肽及碳水化合物分子)、細胞及經編碼免疫刺激細胞激素之基因轉染的細胞。可使用之腫瘤疫苗之非限制性實例包括黑素瘤抗原之肽，諸如gp100、MAGE抗原、Trp-2、MART1及/或酪胺酸酶之肽，或經轉染以表現細胞激素GM-CSF之腫瘤細胞。

【0129】 式(I)或如本文所述之式中之任一者的化合物、申請專利範圍中之任一者中所列舉及本文所描述之化合物，或其鹽可與用於治療癌症之疫苗接種方案組合使用。在一些實施例中，腫瘤細胞經轉導以表現GM-CSF。在一些實施例中，腫瘤疫苗包括人類癌症中所牽涉之病毒的蛋白質，該等病毒諸如人類乳頭狀瘤病毒(HPV)、肝炎病毒(HBV及HCV)及卡波西氏疱疹肉瘤病毒(KHSV)。在一些實施例中，本發明之化合物可與腫瘤特異性抗原，諸如自腫瘤組織本身分離之熱休克蛋白組合使用。在一些實施例中，式(I)或如本文所述之式中之任一者的化合物、申請專利範圍中之任一者中所列舉及本文所描述之化合物，或其鹽可與樹突狀細胞免疫接種組合以活化強效抗腫瘤反應。

【0130】 本發明之化合物可與將表現Fe  $\alpha$ 或Fe  $\gamma$ 受體之效應細胞靶

向至腫瘤細胞的雙特異性巨環肽組合使用。本發明之化合物亦可與活化宿主免疫反應性之巨環肽組合。

【0131】 在一些其他實施例中，本發明之化合物與其他治療劑之組合可在骨髓移植或幹細胞移植之前、期間及/或之後向患者投與。本發明之化合物可與用於治療多種造血來源腫瘤之骨髓移植組合。

【0132】 式(I)化合物或如本文所描述之化學式中之任一者、申請專利範圍中之任一者中所述及本文所描述之化合物或其鹽可與疫苗組合使用，以刺激針對病原體、毒素及自抗原之免疫反應。此治療方法可特別適用之病原體之實例包括當前無有效疫苗之病原體或習知疫苗不完全有效之病原體。此等包括但不限於HIV、肝炎(A、B及C)、流感、疱疹、梨形鞭毛蟲屬(*Giardia*)、瘧疾、利什曼原蟲屬(*Leishmania*)、金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、綠膿桿菌(*Pseudomonas Aeruginosa*)。

【0133】 引起可藉由本發明之方法治療之感染的病毒包括但不限於人類乳突狀瘤病毒、流感病毒、A、B、C或D型肝炎病毒、腺病毒、痘病毒、單純疱疹病毒、人類巨細胞病毒、嚴重急性呼吸道症候群病毒、埃博拉病毒、麻疹病毒、疱疹病毒(例如VZV、HSV-1、HAV6、HSV-II及CMV，埃-巴二氏病毒)、黃病毒屬(flaviviruses)、埃可病毒(echovirus)、鼻病毒(rhinovirus)、科沙奇病毒(coxsackie virus)、冠狀病毒(cornovirus)、呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus)、腮腺炎病毒(mumps virus)、輪狀病毒(rotavirus)、麻疹病毒(measles virus)、德國麻疹病毒(rubella virus)、小病毒(parvovirus)、痘瘡病毒(vaccinia virus)、HTLV病毒、登革熱病毒(dengue virus)、乳突狀瘤病毒(papillomavirus)、軟疣病毒(molluscum virus)、脊髓灰白質炎病毒

(poliovirus)、狂犬病病毒、JC病毒及蟲媒腦炎病毒(arboviral encephalitis virus)。

【0134】引起可藉由本發明方法治療之感染之病原菌包括衣原體(chlamydia)、立克次體細菌(rickettsial bacteria)、分枝桿菌(mycobacteria)、葡萄球菌(staphylococci)、鏈球菌(streptococci)、肺炎球菌(pneumococci)、腦膜炎球菌(meningococci)及淋球菌(conococci)、克雷伯氏菌(klebsiella)、變形桿菌(proteus)、沙雷氏菌(serratia)、假單胞菌(pseudomonas)、軍團菌(legionella)、白喉(diphtheria)、沙門氏菌(salmonella)、桿菌(bacilli)、霍亂(cholera)、破傷風(tetanus)、肉毒中毒(botulism)、炭疽病 anthrax)、瘟疫(plague)、鉤端螺旋體病(leptospirosis)及萊姆病(Lyme's disease)細菌。

【0135】引起可藉由本發明方法治療之感染之病原性真菌包括念珠菌屬(Candida) (白色念珠菌(albicans)、克魯斯氏念珠菌(krusei)、光滑念珠菌(glabrata)、熱帶念珠菌(tropicalis)等)、新型隱球菌(Cryptococcus neoformans)、麴菌屬(Aspergillus) (煙麴黴(fumigatus)、黑麴菌(niger)等)、毛黴目(Mucorales)屬(毛黴菌屬(mucor)、犁頭黴屬(absidia)、根黴屬(rhizopus))、申克氏胞絲菌(Sporothrix schenckii)、皮炎芽生菌(Blastomyces dermatitidis)、巴西副球孢子菌(Paracoccidioides brasiliensis)、粗球孢子菌(Coccidioides immitis)及莢膜組織胞漿菌(Histoplasma capsulatum)。

【0136】引起可藉由本發明方法治療之感染之病原性寄生蟲包括溶組織內阿米巴(Entamoeba histolytica)、大腸纖毛蟲(Balantidium coli)、福氏耐格里阿米巴原蟲(Naegleria fowleri)、棘阿米巴蟲屬(Acanthamoeba

sp.)、蘭比亞梨形鞭毛蟲(*Giardia lamblia*)、隱孢子蟲屬(*Cryptosporidium* sp.)、肺炎肺囊蟲(*Pneumocystis carinii*)、間日瘧原蟲、微小巴倍蟲、布氏錐蟲(*Trypanosoma brucei*)、克氏錐蟲(*Trypanosoma cruzi*)、杜氏利什曼原蟲(*Leishmania donovani*)、剛地弓形蟲(*Toxoplasma gondi*)及巴西日圓線蟲(*Nippostrongylus brasiliensis*)。

【0137】 當向患者投與超過一種醫藥劑時，其可同時、單獨、依序或以組合形式(例如針對多於兩種藥劑)投與。

【0138】 安全且有效投與大部分此等化學治療劑之方法為熟習此項技術者已知的。另外，其投與描述於標準文獻中。舉例而言，多種化學治療劑之投與描述於「Physicians' Desk Reference」(PDR，例如1996版，Medical Economics Company, Montvale, NJ)中，其揭示內容如同闡述於其全文中一般以引用之方式併入本文中。

【0139】

## II. 免疫檢查點療法

本發明之化合物可與用於治療諸如癌症或感染之疾病之一或多種免疫檢查點抑制劑組合使用。例示性免疫檢查點抑制劑包括對諸如以下之免疫檢查點分子的抑制劑：CBL-B、CD20、CD28、CD40、CD70、CD122、CD96、CD73、CD47、CDK2、GITR、CSF1R、JAK、PI3K  $\delta$ 、PI3K  $\gamma$ 、TAM、精胺酸酶、HPK1、CD137 (亦稱為4-1BB)、ICOS、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、TLR(TLR7/8)、TIGIT、CD112R、VISTA、PD-1、PD-L1及PD-L2。 在一些實施例中，免疫檢查點分子係選自CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR及CD137之刺激性檢查點分子。在一些實施例中，免疫檢查

點分子係選自A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3、TIGIT及VISTA之抑制性檢查點分子。在一些實施例中，本文所提供之化合物可與一或多種選自以下之試劑組合使用：KIR抑制劑、TIGIT抑制劑、LAIR1抑制劑、CD160抑制劑、2B4抑制劑及TGFR  $\beta$ 抑制劑。

**【0140】** 在一些實施例中，本文所提供之化合物可與免疫檢查點分子之一或多種促效劑，例如OX40、CD27、GITR及CD137(亦稱為4-1BB)組合使用。

**【0141】** 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係抗PD1抗體、抗PD-L1抗體或抗CTLA-4抗體。

**【0142】** 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為PD-1或PD-L1之抑制劑，例如抗PD-1或抗PD-L1單株抗體。在一些實施例中，抗PD-1或抗PD-L1抗體為納武單抗(nivolumab)、派姆單抗(atezolizumab)、阿特珠單抗(atezolizumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、阿維魯單抗(avelumab)、測米匹單抗(cemiplimab)、阿特珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)、緹勒珠單抗(tislelizumab)、斯巴達珠單抗(spartalizumab) (PDR001)、西利單抗(cetrelimab) (JNJ-63723283)、特瑞普利單抗(toripalimab) (JS001)、卡瑞利珠單抗(camrelizumab) (SHR-1210)、斯迪利單抗(sintilimab) (IBI308)、AB122 (GLS-010)、AMP-224、AMP-514/MEDI-0680、BMS936559、JTX-4014、BGB-108、SHR-1210、MEDI4736、FAZ053、BCD-100、KN035、CS1001、BAT1306、LZM009、AK105、HLX10、SHR-1316、CBT-502 (TQB2450)、A167 (KL-A167)、STI-A101 (ZKAB001)、CK-301、BGB-

A333、MSB-2311、HLX20、TSR-042或LY3300054。在一些實施例中，PD-1或PD-L1之抑制劑為美國專利第7,488,802號、第7,943,743號、第8,008,449號、第8,168,757號、第8,217,149號或第10,308,644號；美國公開案第2017/0145025號、第2017/0174671、第2017/0174679號、第2017/0320875號、第2017/0342060號、第2017/0362253號、第2018/0016260號、第2018/0057486號、第2018/0177784號、第2018/0177870號、第2018/0179179號、第2018/0179201號、第2018/0179202號、第2018/0273519號、第2019/0040082號、第2019/0062345號、第2019/0071439號、第2019/0127467號、第2019/0144439號、第2019/0202824號、第2019/0225601號、第2019/0300524號或第2019/0345170號；PCT公開案第WO 03042402號、第WO 2008156712號、第WO 2010089411號、第WO 2010036959號、第WO 2011066342號、第WO 2011159877號、第WO 2011082400號或第WO 2011161699號，其各自以全文引用之方式併入本文中。在一些實施例中，PD-L1抑制劑為INCB086550。

**【0143】** 在一些實施例中，抗體為抗PD-1抗體，例如抗PD-1單株抗體。在一些實施例中，抗PD-1抗體為納武單抗、派姆單抗、測米匹單抗、斯巴達珠單抗、卡瑞利珠單抗、西利單抗、特瑞普利單抗、斯迪利單抗、AB122、AMP-224、JTX-4014、BGB-108、BCD-100、BAT1306、LZM009、AK105、HLX10或TSR-042。在一些實施例中，抗PD-1抗體為納武單抗、派姆單抗、測米匹單抗、斯巴達珠單抗、卡瑞利珠單抗、西利單抗、特瑞普利單抗或斯迪利單抗。在一些實施例中，抗PD-1抗體為派姆單抗。在一些實施例中，抗PD-1抗體為納武單抗。在一些實施例

中，抗PD-1抗體為測米匹單抗。在一些實施例中，抗PD-1抗體為斯巴達珠單抗。在一些實施例中，抗PD-1抗體為卡瑞利珠單抗。在一些實施例中，抗PD-1抗體為西利單抗。在一些實施例中，抗PD-1抗體為特瑞普利單抗。在一些實施例中，抗PD-1抗體為斯迪利單抗。在一些實施例中，抗PD-1抗體為AB122。在一些實施例中，抗PD-1抗體為AMP-224。在一些實施例中，抗PD-1抗體為JTX-4014。在一些實施例中，抗PD-1抗體為BGB-108。在一些實施例中，抗PD-1抗體為BCD-100。在一些實施例中，抗PD-1抗體為BAT1306。在一些實施例中，抗PD-1抗體為LZM009。在一些實施例中，抗PD-1抗體為AK105。在一些實施例中，抗PD-1抗體為HLX10。在一些實施例中，抗PD-1抗體為TSR-042。在一些實施例中，抗PD-1單株抗體為納武單抗或派立珠單抗。在一些實施例中，抗PD-1單株抗體為MGA012 (INCMGA0012；瑞弗利單抗)。在一些實施例中，抗PD-1抗體為SHR-1210。其他抗癌劑包括抗體治療劑，諸如4-1BB（例如烏瑞魯單抗(urelumab)、烏圖木單抗(utomilumab)。在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為PD-L1之抑制劑，例如抗PD-L1單株抗體。在一些實施例中，抗PD-L1單株抗體為阿特珠單抗、阿維魯單抗、德瓦魯單抗、緹勒珠單抗、BMS-935559、MEDI4736、阿特珠單抗(MPDL3280A；亦稱為RG7446)、阿維魯單抗(MSB0010718C)、FAZ053、KN035、CS1001、SHR-1316、CBT-502、A167、STI-A101、CK-301、BGB-A333、MSB-2311、HLX20或LY3300054。在一些實施例中，抗PD-L1抗體為阿特珠單抗、阿維魯單抗、德瓦魯單抗或緹勒珠單抗。在一些實施例中，抗PD-L1抗體為阿特珠單抗。在一些實施例中，抗PD-L1抗體為阿維魯單抗。在一些實施例中，抗PD-L1抗體為德瓦魯單

抗。在一些實施例中，抗PD-L1抗體為緹勒珠單抗。在一些實施例中，抗PD-L1抗體為BMS-935559。在一些實施例中，抗PD-L1抗體為MEDI4736。在一些實施例中，抗PD-L1抗體為FAZ053。在一些實施例中，抗PD-L1抗體為KN035。在一些實施例中，抗PD-L1抗體為CS1001。在一些實施例中，抗PD-L1抗體為SHR-1316。在一些實施例中，抗PD-L1抗體為CBT-502。在一些實施例中，抗PD-L1抗體為A167。在一些實施例中，抗PD-L1抗體為STI-A101。在一些實施例中，抗PD-L1抗體為CK-301。在一些實施例中，抗PD-L1抗體為BGB-A333。在一些實施例中，抗PD-L1抗體為MSB-2311。在一些實施例中，抗PD-L1抗體為HLX20。在一些實施例中，抗PD-L1抗體為LY3300054。

**【0144】** 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係結合至PD-L1或其醫藥學上可接受之鹽的小分子。在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係結合至且內化PD-L1或其醫藥學上可接受之鹽的小分子。在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係選自US 2018/0179201、US 2018/0179197、US 2018/0179179、US 2018/0179202、US 2018/0177784、US 2018/0177870、美國序列第16/369,654號(申請於2019年3月29日)及美國序列第62/688,164號之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其各者以全文引用之方式併入本文中。

**【0145】** 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為KIR、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4及TGF  $\beta$ 之抑制劑。

**【0146】** 在一些實施例中，抑制劑為MCLA-145。

**【0147】** 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係CTLA-4之抑制劑，例如抗CTLA-4抗體。在一些實施例中，抗CTLA-4抗體為伊派

利單抗(ipilimumab)、曲美單抗(tremelimumab)、AGEN1884或CP-675,206。

【0148】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為LAG3之抑制劑，例如抗LAG3抗體。在一些實施例中，抗LAG3抗體為BMS-986016、LAG525、INCAGN2385或艾法莫德(eftilagimod)  $\alpha$  (IMP321)。

【0149】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為CD73之抑制劑。在一些實施例中，CD73之抑制劑為奧勒魯單抗。

【0150】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為TIGIT之抑制劑。在一些實施例中，TIGIT之抑制劑為OMP-31M32。

【0151】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為VISTA之抑制劑。在一些實施例中，VISTA抑制劑為JNJ-61610588或CA-170。

【0152】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為B7-H3之抑制劑。在一些實施例中，B7-H3之抑制劑為伊諾貝利圖珠單抗(enoblituzumab)、MGD009或8H9。

【0153】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為KIR之抑制劑。在一些實施例中，KIR之抑制劑為利瑞路單抗或IPH4102。

【0154】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為A2aR之抑制劑。在一些實施例中，A2aR之抑制劑為CPI-444。

【0155】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為TGF- $\beta$ 之抑制劑。在一些實施例中，TGF- $\beta$ 抑制劑為曲貝德生(trabedersen)、吉布替尼(galusertinib)或M7824。

【0156】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為PI3K- $\gamma$ 之抑制劑。在一些實施例中，PI3K- $\gamma$ 之抑制劑為IPI-549。

**【0157】** 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為CD47之抑制劑。在一些實施例中，CD47之抑制劑為Hu5F9-G4或TTI-621。

**【0158】** 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為CD73之抑制劑。在一些實施例中，CD73之抑制劑為MEDI9447。

**【0159】** 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為CD70之抑制劑。在一些實施例中，CD70之抑制劑為庫薩珠單抗或BMS-936561。

**【0160】** 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為TIM3之抑制劑，例如抗TIM3抗體。在一些實施例中，抗TIM3抗體為INCAGN2390、MBG453或TSR-022。

**【0161】** 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為CD20之抑制劑，例如抗CD20抗體。在一些實施例中，抗CD20抗體為阿托珠單抗(obinutuzumab)或利妥昔單抗。

**【0162】** 在一些實施例中，免疫檢查點分子之促效劑為OX40、CD27、CD28、GITR、ICOS、CD40、TLR7/8及CD137(亦稱為4-1BB)之促效劑。

**【0163】** 在一些實施例中，CD137之促效劑為烏瑞魯單抗。在一些實施例中，CD137之促效劑為烏圖木單抗。

**【0164】** 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為GITR之抑制劑。在一些實施例中，GITR之促效劑為TRX518、MK-4166、INCAGN1876、MK-1248、AMG228、BMS-986156、GWN323、MEDI1873或MEDI6469。在一些實施例中，免疫檢查點分子之促效劑為OX40之促效劑，例如OX40促效劑抗體或OX40L融合蛋白。在一些實施例中，抗OX40抗體為INCAGN01949、MEDI0562(他利昔珠單抗

(tavolimab))、MOXR-0916、PF-04518600、GSK3174998、BMS-986178或9B12。在一些實施例中，OX40L融合蛋白為MEDI6383。

**【0165】** 在一些實施例中，免疫檢查點分子之促效劑為CD40之促效劑。在一些實施例中，CD40之促效劑為CP-870893、ADC-1013、CDX-1140、SEA-CD40、RO7009789、JNJ-64457107、APX-005M或Chi Lob 7/4。

**【0166】** 在一些實施例中，免疫檢查點分子之促效劑為ICOS之促效劑。在一些實施例中，ICOS之促效劑為GSK-3359609、JTX-2011或MEDI-570。

**【0167】** 在一些實施例中，免疫檢查點分子之促效劑為CD28之促效劑。在一些實施例中，CD28之促效劑為治療珠單抗(theralizumab)。

**【0168】** 在一些實施例中，免疫檢查點分子之促效劑為CD27之促效劑。在一些實施例中，CD27之促效劑為瓦里木單抗(varlilumab)。

**【0169】** 在一些實施例中，免疫檢查點分子之促效劑為TLR7/8之促效劑。在一些實施例中，TLR7/8之促效劑為MEDI9197。

**【0170】** 本發明之化合物可與雙特異性抗體組合使用。在一些實施例中，雙特異性抗體之其中一個結構域靶向PD-1、PD-L1、CTLA-4、GITR、OX40、TIM3、LAG3、CD137、ICOS、CD3或TGFβ受體。在一些實施例中，雙特異性抗體結合至PD-1及PD-L1。在一些實施例中，結合至PD-1及PD-L1之雙特異性抗體為MCLA-136。在一些實施例中，雙特異性抗體結合至PD-L1及CTLA-4。在一些實施例中，結合至PD-L1及CTLA-4之雙特異性抗體為AK104。

**【0171】** 在一些實施例中，本發明之化合物可與一或多種代謝酶抑

制劑組合使用。在一些實施例中，新陳代謝酶抑制劑係IDO1、TDO或精胺酸酶之抑制劑。IDO1抑制劑之實例包括艾卡噪司他、NLG919、BMS-986205、PF-06840003、IOM2983、RG-70099及LY338196。精胺酸酶抑制劑之抑制劑包括INCB1158。

**【0172】** 如通篇所提供，其他化合物、抑制劑、藥劑等可與本發明化合物以單一或連續劑型組合，或其可作為各別劑型同時或依序投與。

**【0173】**

*調配物、劑型及投與*

本發明化合物當用作藥劑時可以醫藥組合物形式投與。因此，本發明提供一種組合物，其包含式I、II或如本文中所描述之各式中之任一者的化合物(如申請專利範圍之任一項中所列舉及本文中所描述之化合物)或其醫藥學上可接受之鹽或其實施例中之任一者；及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。此等組合物可以醫藥技術中熟知之方式製備，且可視指示局部治療抑或全身治療以及待治療之區域而定，藉由各種途徑投與。投與可為局部(包括經皮、表皮、經眼及至黏膜，包括經鼻內、經陰道及經直腸遞送)、肺(例如吸入或吹入粉末或氣溶膠，包括藉由霧化器；氣管內或經鼻內)、經口或非經腸。非經腸投與包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內、肌肉內注射或輸注；或顱內，例如，鞘內或心室內投與。非經腸投藥可呈單次快速給藥形式，或可為例如連續灌注泵浦。用於局部投與之醫藥組合物及調配物可包括經皮貼片、軟膏、洗劑、乳膏、凝膠、滴劑、栓劑、噴霧劑、液體以及散劑。習知醫藥載劑、水溶液、粉末或油性基劑、增稠劑及其類似物可為必需或合乎需要的。

**【0174】** 本發明亦包括醫藥組合物，其含有本發明化合物或其醫藥

學上可接受之鹽作為活性成分與一或多種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑之組合。在一些實施例中，組合物適用於局部投與。製備本發明之組合物時，通常將活性成分與賦形劑混合，藉由賦形劑稀釋或封閉於呈例如膠囊、藥囊、紙或其他容器形式之此類載體中。當賦形劑充當稀釋劑時，其可為固體、半固體或液體材料，其充當活性成分之媒劑、載劑或介質。因此，組合物可呈以下形式：錠劑、丸劑、散劑、口含劑、藥囊、扁囊劑、醃劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣溶膠(呈固體形式或於液體介質中)、含有例如至多10重量%活性化合物之軟膏、軟及硬明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液及無菌封裝散劑。

**【0175】** 在製備調配物時，在與其他成分組合之前，可將活性化合物研磨以提供適當粒度。若活性化合物實質上不可溶，則可將其研磨至小於200目之粒徑。若活性化合物實質上可溶於水，則可藉由研磨調整粒徑以提供於調配物中之實質上均一分佈，例如約40目。

**【0176】** 可使用諸如濕式研磨之已知研磨程序來研磨本發明化合物，以獲得適合於錠劑成形及其他調配物類型之粒徑。可藉由此項技術中已知之方法製備本發明化合物之細微粉碎(奈米顆粒)製劑，參見例如WO 2002/000196。

**【0177】** 適合之賦形劑的一些實例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、澱粉、阿拉伯膠、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃蓍、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、纖維素、水、糖漿及甲基纖維素。調配物可另外包括：潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鎂及礦物油；濕潤劑；乳劑及懸浮劑；防腐劑，諸如羥基苯甲酸甲酯及羥基苯甲酸丙酯；甜味劑；及調味劑。本發明之組合物可經調配以便在藉由採用此項技術中已知

之程序投與患者之後提供活性成分之快速、持續或延遲釋放。

【0178】 在一些實施例中，醫藥組合物包含矽化微晶纖維素 (SMCC)及本文中所描述之至少一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，矽化微晶纖維素包含以w/w計約98%微晶纖維素及約2%二氧化矽。

【0179】 在一些實施例中，組合物為持續釋放組合物，其包含本文中所描述之至少一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。在一些實施例中，組合物包含本文中所描述之至少一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種選自以下之組分：微晶纖維素、單水合乳糖、羥丙基甲基纖維素及聚氧化乙烯。在一些實施例中，組合物包含至少一種本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽及微晶纖維素、單水合乳糖以及羥丙基甲基纖維素。在一些實施例中，組合物包含至少一種本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽及微晶纖維素、單水合乳糖以及聚氧化乙烯。在一些實施例中，組合物進一步包含硬脂酸鎂或二氧化矽。在一些實施例中，微晶纖維素為Avicel PH102™。在一些實施例中，單水合乳糖為Fast-flo 316™。在一些實施例中，羥丙基甲基纖維素為羥丙基甲基纖維素2208 K4M (例如Methocel K4 M Premier™)及/或羥丙基甲基纖維素2208 K100LV (例如Methocel K00LV™)。在一些實施例中，聚氧化乙烯為聚氧化乙烯WSR 1105 (例如Polyox WSR 1105™)。

【0180】 在一些實施例中，濕式造粒製程用於生產組合物。在一些實施例中，乾式造粒製程用於生產組合物。

【0181】 組合物可以單位劑型調配，各劑量含有約5至約1,000 mg (1 g)，更通常約100 mg至約500 mg活性成分。在一些實施例中，各劑量

含有約10 mg活性成分。在一些實施例中，各劑量含有約50 mg活性成分。在一些實施例中，各劑量含有約25 mg活性成分。術語「單位劑型」係指適合以單位劑量形式用於人類個體及其他哺乳動物的物理上不連續之單元，各單元含有經計算以產生所需治療作用的預定量之活性材料，其與適合之醫藥賦形劑結合。

**【0182】** 用於調配醫藥組合物之組分為高純度且實質上不含可能有有害的雜質(例如，至少為國家食品級，通常至少為分析級，且更典型地至少為醫藥級)。尤其對於人類消耗而言，較佳地在如美國食品藥物管理局之可適用規定中所定義之良好作業規範下製造或調配組合物。舉例而言，適合的調配物可為無菌的及/或實質上等張的及/或完全符合美國食品藥物管理局之所有良好作業規範規定。

**【0183】** 活性化合物可在寬劑量範圍內有效，且通常以治療有效量投與。然而，應理解，化合物之實際投與量通常將由醫師根據相關情況確定，包括待治療之病狀、所選投與途徑、所投與之實際化合物、個別患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重程度及其類似情況。

**【0184】** 本發明化合物之治療劑量可根據以下因素變化：例如治療所針對之特定用途、化合物之投與方式、患者之健康及狀況，以及處方醫師之判斷。醫藥組合物中本發明化合物之比例或濃度可視多種因素，包括劑量、化學特徵(例如疏水性)及投與途徑而變化。舉例而言，本發明化合物可以含有約0.1%至約10% w/v之化合物的水性生理緩衝溶液形式提供以用於非經腸投與。一些典型劑量範圍係每天每公斤體重約1  $\mu\text{g}$ 至約1 g。在一些實施例中，劑量範圍為每天每公斤體重約0.01 mg至約100 mg。劑量很可能視諸如以下各者之變數而定：疾病或病症之類型及發展程度、特

定患者之總體健康狀況、所選化合物之相對生物功效、賦形劑之配方及其投與途徑。有效劑量可自來源於活體外或動物模型測試系統之劑量反應曲線外推得到。

**【0185】** 為了製備固體組合物(諸如錠劑)，將主要活性成分與醫藥賦形劑混合以形成含有本發明化合物之均勻混合物的固體預調配組合物。當將此等預調配組合物稱為均勻組合物時，活性成分通常均勻分散在整個組合物中，以便該組合物可容易地再分成同等有效之單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。隨後，此固體預調配物再分成含有例如約0.1至約1000 mg本發明活性成分之上文所描述之類型之單位劑型。

**【0186】** 本發明之錠劑或丸劑可經包衣或另外經混配以提供具有延長作用之優勢的劑型。舉例而言，錠劑或丸劑可包含內部劑量及外部劑量組分，後者呈包覆前者之包膜形式。兩種組分可由腸溶層隔開，該腸溶層用以防止在胃中崩解且允許內部組分完整進入十二指腸或釋放延遲。各種材料可用於該等腸溶性層或包衣，該等材料包括多種聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、鯨蠟醇及乙酸纖維素之材料的混合物。

**【0187】** 可併有本發明之化合物及組合物以用於經口或藉由注射投與之液體形式包括水溶液；適當調味的糖漿、水性或油性懸浮液；及具有可食用油(諸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)之經調味乳液；以及酞劑及類似醫藥媒劑。

**【0188】** 用於吸入或吹入之組合物包括於醫藥學上可接受之水性或有機溶劑或其混合物中之溶液及懸浮液，以及散劑。液體或固體組合物可含有如上文所述之適合的醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，藉由經口或經鼻呼吸道途徑投與組合物以用於局部或全身性作用。組合物可

藉由使用惰性氣體而霧化。霧化溶液可直接自霧化裝置吸入或可將霧化裝置附接至面罩、圍罩或間歇性正壓呼吸機。溶液、懸浮液或粉末組合物可自以適當方式遞送調配物之裝置經口或經鼻投與。

**【0189】** 局部調配物可含有一或多種習知載劑。在一些實施例中，軟膏可含有水及一或多種選自以下之疏水性載劑：例如液體石蠟、聚環氧乙烷烷基醚、丙二醇、白凡士林及其類似者。乳膏之載劑組合物可基於水與甘油及一或多種其他組分，例如單硬脂酸甘油酯、PEG-單硬脂酸甘油酯及鯨蠟硬脂醇之組合。可使用異丙醇及水，適當地與其他組分(諸如甘油、羥基乙基纖維素及其類似者)組合來調配凝膠。在一些實施例中，局部調配物含有至少約0.1、至少約0.25、至少約0.5、至少約1、至少約2或至少約5 wt%之本發明化合物。局部調配物可適當地封裝於例如100 g之管中，其視情況伴隨有治療所選適應症，例如牛皮癬或其他皮膚病狀之說明書。

**【0190】** 向患者投與之化合物或組合物的量將視所投與之物質、諸如預防或治療之投與目的、患者狀態、投與方式及其類似者而變化。在治療性應用中，可向已患有疾病之患者以足以治癒或至少部分地遏制疾病及其併發症之症狀的量投與組合物。治療有效劑量將視所治療之疾病病狀而定，以及由主治臨床醫師根據諸如疾病之嚴重程度、患者之年齡、體重及一般狀況及其類似者之因素進行判斷。

**【0191】** 向患者投與之組合物可呈上文所描述之醫藥組合物形式。此等組合物可藉由習知滅菌技術滅菌，或可經無菌過濾。水溶液可封裝以按原樣使用或凍乾，經凍乾之製劑在投藥之前與無菌水性載劑組合。化合物製劑之pH通常在3與11之間，更佳係5至9，且最佳係7至8。應理解，使

用某些前述賦形劑、載劑或穩定劑將導致醫藥鹽形成。

**【0192】** 本發明化合物之治療劑量可根據以下因素變化：例如治療所針對之特定用途、化合物之投與方式、患者之健康及狀況，以及處方醫師之判斷。醫藥組合物中本發明化合物之比例或濃度可視多種因素，包括劑量、化學特徵(例如疏水性)及投與途徑而變化。舉例而言，本發明化合物可以含有約0.1%至約10% w/v之化合物的水性生理緩衝溶液形式提供以用於非經腸投與。一些典型劑量範圍係每天每公斤體重約1  $\mu$ g至約1 g。在一些實施例中，劑量範圍為每天每公斤體重約0.01 mg至約100 mg。劑量很可能視諸如以下各者之變數而定：疾病或病症之類型及發展程度、特定患者之總體健康狀況、所選化合物之相對生物功效、賦形劑之配方及其投與途徑。有效劑量可自來源於活體外或動物模型測試系統之劑量反應曲線外推得到。

### **【0193】**

#### *經標記之化合物及分析方法*

本發明之另一態樣係關於經標記之本發明化合物(經放射性標記、經螢光標記等)，其將不僅適用於成像技術中而且適用於活體外及活體內分析，以便對包括人類之組織樣品中之KRAS蛋白進行定位及定量，以及藉由經標記化合物之抑制結合來鑑別KRAS配體。本發明化合物之原子中之一或多者的取代亦可適用於產生經分化ADME (吸附、分佈、代謝及分泌)。因此，本發明包括含有此類經標記或經取代之化合物的KRAS結合分析。

**【0194】** 本發明進一步包括經同位素標記之本發明化合物。「經同位素」或「經放射性標記」化合物為其中一或多個原子由原子質量或質量

數與通常在自然界中發現(亦即，天然存在)之原子質量或質量數不同的原子置換或取代之本發明化合物。可併入本發明化合物中的適合的放射性核種包括(但不限於)  $^2\text{H}$  (氘亦寫作D)、 $^3\text{H}$  (氚亦寫作T)、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{82}\text{Br}$ 、 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 及 $^{131}\text{I}$ 。舉例而言，本發明化合物中之一或多個氫原子可經氘原子置換(例如，本文所提供之式I、II或任何式之 $\text{C}_{1-6}$ 烷基之一或多個氫原子可視情況經氘原子取代，諸如 $-\text{CD}_3$ 經取代為 $-\text{CH}_3$ )。在一些實施例中，本文所提供之式I、II或任何式中之烷基可經全氘化。

**【0195】** 本文中所呈現之化合物之一或多個組分原子可經天然或非天然豐度之原子同位素置換或取代。在一些實施例中，化合物包括至少一個氘原子。在一些實施例中，化合物包括兩個或更多個氘原子。在一些實施例中，化合物包括1至2個、1至3個、1至4個、1至5個或1至6個氘原子。在一些實施例中，化合物中之所有氫原子可經氘原子置換或取代。

**【0196】** 使有機化合物中包括同位素之合成方法係此項技術中已知的(Alan F. Thomas之Deuterium Labeling in Organic Chemistry (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971；Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey及Jochen Zimmermann之The Renaissance of H/D Exchange, Angew. Chem. 網路版2007, 7744-7765；James R. Hanson之The Organic Chemistry of Isotopic Labelling, Royal Society of Chemistry, 2011)。經同位素標記之化合物可用於各種研究中，諸如NMR光譜法、代謝實驗及/或分析。

**【0197】** 經諸如氘之較重同位素取代可獲得由更大代謝穩定性產生之某些治療優勢，例如增加之活體內半衰期或降低之劑量需求，且因此在

某些情況下可為較佳的。(參見例如A. Kerekes等人, *J. Med. Chem.* 2011, 54, 201-210; R. Xu等人, *J. Label Compd. Radiopharm.* 2015, 58, 308-312)。特定言之，一或多個代謝位點處之取代可獲得一或多種治療優勢。

**【0198】** 併入本發明之經放射性標記之化合物中之放射性核種將視經放射性標記之化合物之特定應用而定。舉例而言，對於活體外腺苷受體標記及競爭分析，併入<sup>3</sup>H、<sup>14</sup>C、<sup>82</sup>Br、<sup>125</sup>I、<sup>131</sup>I或<sup>35</sup>S之化合物可為適用的。對於放射性成像應用，<sup>11</sup>C、<sup>18</sup>F、<sup>125</sup>I、<sup>123</sup>I、<sup>124</sup>I、<sup>131</sup>I、<sup>75</sup>Br、<sup>76</sup>Br或<sup>77</sup>Br可為適用的。

**【0199】** 應瞭解，「經放射性標記」或「經標記化合物」係併入至少一種放射性核種之化合物。在一些實施例中，放射性核種係選自<sup>3</sup>H、<sup>14</sup>C、<sup>125</sup>I、<sup>35</sup>S及<sup>82</sup>Br。

**【0200】** 本發明可進一步包括將放射性同位素併入至本發明化合物中之合成方法。將放射性同位素併入至有機化合物中之合成方法在此項技術中已熟知，且一般熟習此項技術者將容易認識到適用於本發明化合物之方法。

**【0201】** 經標記之本發明化合物可用於篩選分析中以鑑別及/或評估化合物。舉例而言，經由追蹤標記，可藉由監測當與KRAS接觸時其濃度變化來評估經標記之新合成或經鑑別之化合物(亦即測試化合物)結合KRAS蛋白之能力。舉例而言，可評估測試化合物(經標記之化合物)減少已知結合至KRAS蛋白之另一化合物(亦即標準化合物)之結合的能力。因此，測試化合物與標準化合物競爭結合至KRAS蛋白之能力與其結合親和力直接相關。反之，在一些其他篩選分析中，標準化合物經標記且測試化合物未經標記。因此，監測經標記標準化合物之濃度以評估標準化合物與

測試化合物之間的競爭，且由此確定測試化合物之相對結合親和力。

### 【0202】

#### 套組

本發明亦包括適用於例如治療或預防與KRAS活性相關之諸如癌症或感染之疾病或病症的醫藥套組，其包括含有醫藥組合物之一或多個容器，該醫藥組合物包含治療有效量之式I、II之化合物或其實施例中之任一者。該等套組可進一步包括各種習知醫藥套組組分中之一或多者，諸如具有一或多種醫藥學上可接受之載劑之容器、另外的容器等，如對於熟習此項技術者而言將為顯而易見的。套組中亦可包括呈插頁或呈標籤形式之說明書，其指示待投與組分的量、投與指南及/或用於混合組分之指南。

【0203】 將藉助於特定實例更詳細地描述本發明。出於說明之目的而提供以下實例，而不意欲以任何方式限制本發明。熟習此項技術者將容易地識別出可改變或修改以產生基本上相同結果之各種非關鍵參數。根據至少一種本文所述之分析，已發現該等實例之化合物會抑制KRAS之活性。

#### 實例

【0204】 下文提供本發明化合物之實驗程序。在Waters質量定向式分餾系統上進行對一些所製備化合物之預備LCMS純化。用於此等系統之操作的基礎設備設定、方案及控制軟體已詳細描述於文獻中。參見例如「Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS」，K. Blom, J. Combi. Chem., 4, 295 (2002)；「Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification」，K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A.

Combs, J. *Combi. Chem.*, 5, 670 (2003); 及「Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. *Combi. Chem.*, 6, 874-883 (2004)。所分離之化合物通常經受分析型液相層析質譜分析(LCMS)以進行純度檢查。

**【0205】** 所分離之化合物通常在以下條件下經受分析型液相層析質譜分析(LCMS)以進行純度檢查：儀器：Agilent 1100系列，LC/MSD，管柱：Waters Sunfire™ C<sub>18</sub> 5 μm粒徑，2.1 × 5.0 mm，緩衝液：移動相A：0.025% TFA水溶液及移動相B：乙腈；在3分鐘內梯度為2%至80%的B，流動速率2.0 mL/分鐘。

**【0206】** 一些所製備化合物亦藉由使用MS偵測器之逆相高效液相層析(RP-HPLC)或急驟層析(矽膠)以製備規模分離，如實例中所指示。典型的製備型逆相高效液相層析(RP-HPLC)管柱條件如下：

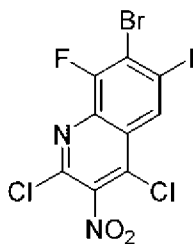
**【0207】** pH=2純化：Waters Sunfire™ C<sub>18</sub> 5 μm粒度，19×100 mm管柱，用移動相A：0.1% TFA (三氟乙酸)於水中及移動相B：乙腈溶離；流動速率為30毫升/分鐘，使用如文獻中所述之化合物特異性方法最佳化方案使各化合物之分離梯度最佳化[參見「Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. *Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004)]。通常，用於30×100 mm管柱之流動速率為60毫升/分鐘。

**【0208】** pH=10純化：Waters XBridge C<sub>18</sub> 5 μm粒度，19×100 mm管柱，用移動相A：0.15% NH<sub>4</sub>OH於水中及移動相B：乙腈溶離；流動速率為30毫升/分鐘，使用如文獻中所述之化合物特異性方法最佳化方案使

各化合物之分離梯度最佳化[參見「Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)]。通常，用於30×100 mm管柱之流動速率為60毫升/分鐘。」

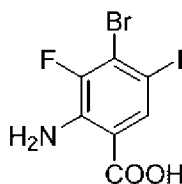
【0209】本文中可使用以下縮寫：AcOH (乙酸)；Ac<sub>2</sub>O (乙酸酐)；aq. (水溶液)；atm. (氛圍)；Boc (三級丁氧基羰基)；BOP (六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)參(二甲胺基)磷)；br (寬峰)；Cbz (羧基苯甲基)；calc. (計算值)；d (雙重峰)；dd (雙重雙峰)；DBU (1,8-二吡雙環[5.4.0]十一碳-7-烯)；DCM (二氯甲烷)；DIAD (*N,N'*-二異丙基疊氮二羧酸鹽)；DIEA (*N,N*-二異丙基乙胺)；DIPEA (*N,N*-二異丙基乙胺)；DIBAL (二異丁基鋁氫化物)；DMF (*N,N*-二甲基甲醯胺)；Et (乙基)；EtOAc (乙酸乙酯)；FCC (急驟管柱層析)；g (公克)；h (小時)；HATU (*N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎘六氟磷酸鹽)；HCl (鹽酸)；HPLC (高效液相層析)；Hz (赫茲)；J (偶合常數)；LCMS (液體層析-質譜分析)；LDA (二異丙胺基鋰)；m (多重峰)；M (莫耳濃度)；mCPBA (3-氯過氧苯甲酸)；MS (質譜)；Me (甲基)；MeCN (乙腈)；MeOH (甲醇)；mg (毫克)；min. (分鐘)；mL (毫升)；mmol (毫莫耳)；N (正態)；NCS (N-氯代二醯亞胺)；NEt<sub>3</sub> (三乙胺)；nM (奈莫耳)；NMP (N-甲基吡咯啉酮)；NMR (核磁共振光譜)；OTf (三氟甲烷磺酸鹽)；Ph (苯基)；pM (皮莫耳)；PPT(沈澱)；RP-HPLC (逆相高效液相層析)；r.t. (室溫)，s (單峰)；t (三重峰或三級)；TBS (三級丁基二甲基矽烷基)；tert (三級)；tt (三重三重峰)；TFA (三氟乙酸)；THF (四氫呋喃)；μg (微克)；μL (微升)；μM (微莫耳)；wt % (重量百分比)。鹽水為飽和氯化鈉水溶液。真空為在真空下。

## 【0210】 中間物1.7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-碘-3-硝基喹啉



## 【0211】

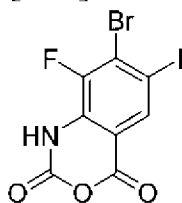
## 步驟1. 2-胺基-4-溴-3-氟-5-碘苯甲酸



將NIS (9.61 g, 42.7 mmol)添加至2-胺基-4-溴-3-氟苯甲酸(10.0 g, 42.7 mmol)於DMF (100 mL)中之溶液中且隨後在80°C下攪拌反應物6 h。用冰水冷卻混合物且隨後添加水(150 mL)並攪拌20 min，過濾沈澱且用水洗滌，乾燥，得到呈固體之所需產物。C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>BrFINO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值= 359.9；實驗值359.8。

## 【0212】

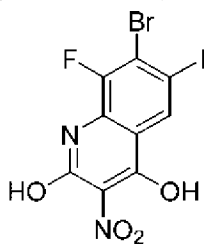
## 步驟2. 7-溴-8-氟-6-碘-2H-苯并[d][1,3]嘔咩-2,4(1H)-二酮



向2-胺基-4-溴-3-氟-5-碘苯甲酸(8.4 g, 23.34 mmol)於1,4-二噁烷(200 mL)中之溶液添加三光氣(6.34 g, 21.37 mmol)，且在100°C下攪拌1 h。冷卻至室溫後，添加冰直至固體沈澱。隨後用水(最終體積約400 mL)充分稀釋混合物且藉由過濾收集固體，隨後空氣乾燥。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟。

## 【0213】

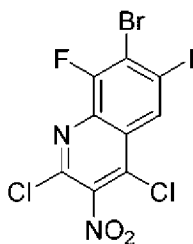
## 步驟3. 7-溴-8-氟-6-碘-3-硝基喹啉-2,4-二醇



在室溫下將DIPEA (6.06 ml, 34.7 mmol)添加至2-硝基乙酸乙酯 (4.62 g, 17.36 mmol)於甲苯(10.0 mL)中之溶液中且攪拌10 min。隨後將7-溴-8-氟-6-碘-2H-苯并[d][1,3]嘔啉-2,4(1H)-二酮(6.7 g, 17.36 mmol)添加至反應混合物且在95°C下攪拌反應物3 h。用冰水冷卻反應物且隨後添加1 N HCl (40 mL)。經由過濾收集固體沈澱，隨後用少量乙酸乙酯洗滌，得到呈黃色固體之所需產物(6 g, 81%)。C<sub>9</sub>H<sub>4</sub>BrFIN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值= 428.8；實驗值428.8。

## 【0214】

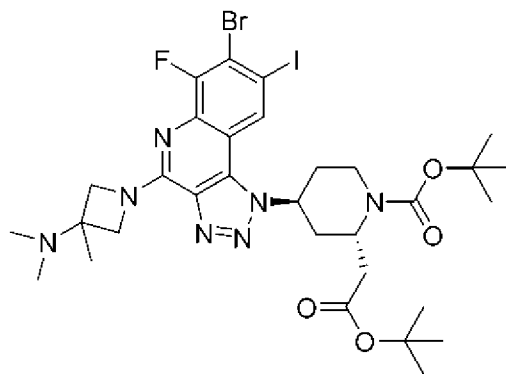
## 步驟4. 7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-碘-3-硝基喹啉



將DIPEA (3.67 mL, 21.03 mmol)添加至7-溴-8-氟-6-碘-3-硝基喹啉-2,4-二醇(4.51 g, 10.51 mmol)於POCl<sub>3</sub> (4.9 mL, 52.6 mmol)中之混合物中且隨後在105°C下攪拌反應物3 h。真空移除溶劑，且隨後使其與甲苯共沸3次，得到粗物質，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

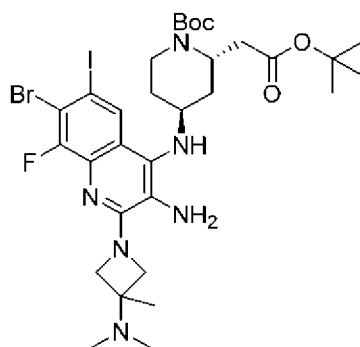
【0215】 中間物2. (2S,4S)-4-(7-溴-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-碘-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-2-(2-(三級丁氧

## 基)-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



## 【0216】

步驟1. (2S,4S)-4-((3-胺基-7-溴-2-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-8-氟-6-碘喹啉-4-基)胺基)-2-(2-(三級丁氧基)-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



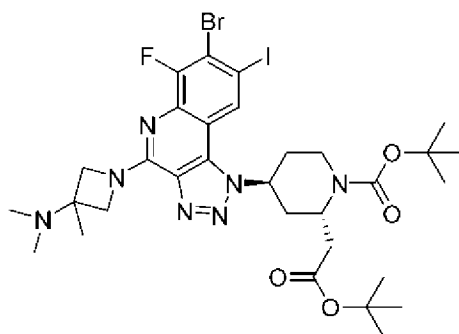
在室溫下向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-碘-3-硝基喹啉(中間物1)(20.49 g, 44 mmol)及(2S,4S)-4-胺基-2-(2-(三級丁氧基)-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(中間物6)(13.83 g, 44 mmol)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL)中之溶液中添加DIPEA (15.37 ml, 88 mmol)。在50°C下攪拌反應物3 h。在完全轉化後，將*N,N*,3-三甲基氮雜環丁烷-3-胺二氫氯化物(9.98 g, 52.8 mmol)及另一份2當量DIPEA (15.37 mL, 88 mmol)添加至反應混合物且在50°C下攪拌隔夜。將反應內容物轉移至分液漏斗，且用飽和NH<sub>4</sub>Cl (200 mL)及鹽水(100 mL)洗滌。有機相經MgSO<sub>4</sub>乾燥並濃縮。

【0217】 將濃縮之殘餘物再溶解於MeOH (50 mL)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10

mL)及氫氧化銨水溶液(57 mL, 440 mmol)中。以一份方式添加二硫磺酸鈉(23 g, 132 mmol)，隨後在室溫下劇烈攪拌反應物隔夜。完成後，藉由添加H<sub>2</sub>O (100 mL)淬滅反應物，且用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL)萃取。用H<sub>2</sub>O洗滌有機相兩次，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，隨後濃縮，得到呈紅色黏稠油狀之所需二胺產物(18.21 g, 歷經2個步驟56%)。C<sub>31</sub>H<sub>46</sub>BrFIN<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值=791.2；實驗值：791.1。

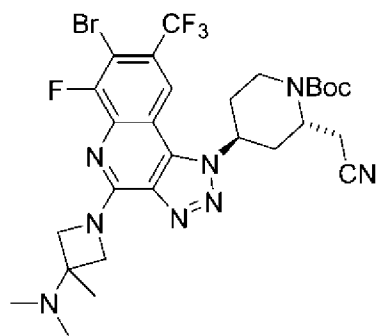
### 【0218】

步驟2. (2*S*,4*S*)-4-(7-溴-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-碘-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(2-(三級丁氧基)-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



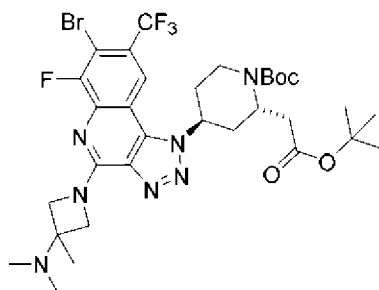
將來自步驟1之粗二胺(18.21 g, 23 mmol)溶解於冰醋酸(57.9 mL, 1012 mmol)中。以一份方式添加亞硝酸鈉(2.38 g, 34.5 mmol)。在室溫下攪拌反應物2 h。完成後，將反應內容物倒入劇烈攪拌之冰水中。經由過濾收集沈澱之固體，用NaHCO<sub>3</sub>、水及乙醚洗滌。隨後在真空下乾燥固體，得到呈褐色固體狀之所需產物(15 g, 81%產率)。C<sub>31</sub>H<sub>43</sub>BrFIN<sub>7</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值= 802.2；實驗值802.1。

【0219】 中間物3. (2*S*,4*S*)-4-(7-溴-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(氟基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



## 【0220】

步驟1. (2*S*,4*S*)-4-(7-溴-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(2-(三級丁氧基)-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

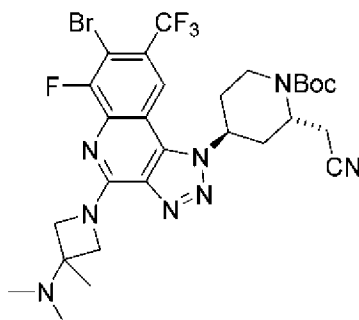


以中間物2 (1.10 g, 1.37 mmol)、碘化銅(I) (39 mg, 0.21 mmol)、1,10-啡啉(37 mg, 0.21 mmol)及氟化鉀(239 mg, 411 mmol)填充壓力容器。添加DMSO (2.74 mL)，且用N<sub>2</sub>沖洗容器5 min。添加三甲基硼酸鹽(0.46 ml, 4.11 mmol)及三甲基(三氟甲基)矽烷(0.61 mL, 4.11 mmol)，隨後密封壓力容器且加熱至80°C隔夜。使容器冷卻至室溫，隨後在冰物料中冷卻且小心地打開。將反應混合物用EtOAc (20 mL)稀釋，並用NaHCO<sub>3</sub>、鹽水洗滌且濃縮。在矽膠上(20 g, 50-100% EtOAc於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中)純化粗產物，得到棕色固體(634 mg, 62%產率)。C<sub>32</sub>H<sub>43</sub>BrF<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值= 744.3；實驗值：744.2。

## 【0221】

步驟2. (2*S*,4*S*)-4-(7-溴-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-

(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



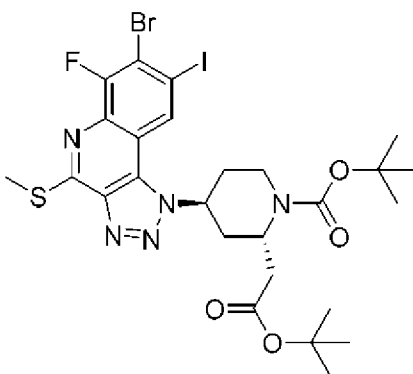
將(2*S*,4*S*)-4-(7-溴-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(2-(三級丁氧基)-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(6.5 g, 8.7 mmol)溶解於二噁烷(20 mL)中且添加氫氧化鋰溶液(7.27 mL, 6 M於H<sub>2</sub>O中)。將反應物加熱至80°C隔夜。在三級丁酯完全水解後,添加飽和NH<sub>4</sub>Cl(100 mL),且用EtOAc(3 × 100 mL)萃取反應物。合併之有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮至乾燥,得到2-((2*S*,4*S*)-4-(7-溴-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-(三級丁氧基羰基)哌啶-2-基)乙酸。C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>BrF<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值= 688.2; 實驗值688.1。

**【0222】** 將羧酸再溶解於THF(20 mL)中。添加DIPEA(3.1 mL, 17.5 mmol),且將反應混合物冷卻至0°C。隨後添加氯甲酸異丁酯(1.7 mL, 13.1 mmol)。在0°C下攪拌20 min後,添加氫氧化銨(11.3 mL, 87 mmol)且攪拌混合物另外10 min。完成後,將反應物用EtOAc(20 mL)稀釋,用鹽水洗滌,經MgSO<sub>4</sub>乾燥,濃縮,得到(2*S*,4*S*)-2-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-(7-溴-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯。

$C_{28}H_{36}BrF_4N_8O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值= 687.2；實驗值687.4。

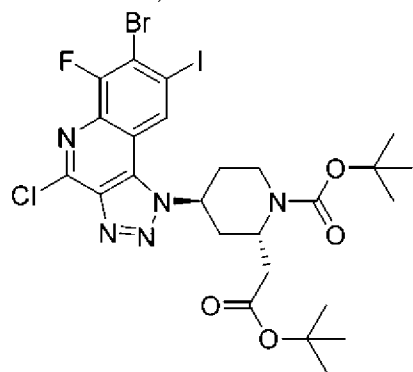
【0223】 將粗醯胺再溶解於THF (20 mL)中且冷卻至0℃。連續添加三乙胺(4.9 mL, 34.9 mmol)及TFAA (1.8 mL, 13.1 mol)。攪拌1小時後，藉由添加NaHCO<sub>3</sub>水溶液(50 mL)淬滅反應物，用EtOAc (50 mL)萃取，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮，且在二氧化矽(100 g, 0-100% EtOAc於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中)上純化，得到呈黃色固體之標題產物(4.3 g, 歷經3個步驟74%產率)。 $C_{28}H_{34}BrF_4N_8O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值=669.2；實驗值：669.4。

【0224】 中間物4. (2*S*,4*S*)-4-(7-溴-6-氟-8-碘-4-(甲硫基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(2-(三級丁氧基)-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



【0225】

步驟1. (2*S*,4*S*)-4-(7-溴-4-氟-6-氟-8-碘-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(2-(三級丁氧基)-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



第 76 頁(發明說明書)

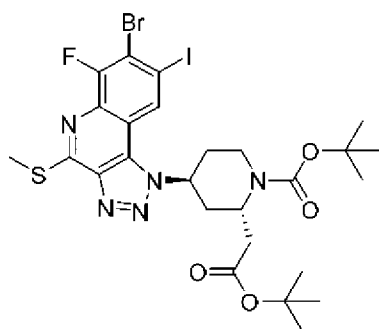
在室溫下向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-碘-3-硝基喹啉(中間物1)(2.56 g, 5.5 mmol)及(2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(2-(三級丁氧基)-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(中間物6)(1.73 g, 5.5 mmol)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL)中之溶液中添加DIPEA (1.92 ml, 11 mmol)。在50°C下攪拌反應物3 h。完全轉化後，將反應內容物轉移至分液漏斗，且用飽和NH<sub>4</sub>Cl (50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。有機相經MgSO<sub>4</sub>乾燥並濃縮。

【0226】 將濃縮之殘餘物再溶解於MeOH (5 mL)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)及氫氧化銨水溶液(7.3 mL, 55 mmol)中。以一份方式添加二硫磺酸鈉(2.88 g, 16.5 mmol)，隨後在室溫下劇烈攪拌反應物隔夜。完成後，藉由添加H<sub>2</sub>O (10 mL)淬滅反應物，且用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL)萃取。用H<sub>2</sub>O洗滌有機相兩次，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，隨後濃縮，得到所需二胺產物。

【0227】 將粗二胺溶解於冰醋酸(7.0 mL)中。以一份方式添加亞硝酸鈉(0.76 g, 11 mmol)。在室溫下攪拌反應物20 min。完成後，將反應內容物倒入劇烈攪拌之冰水中。用DCM萃取反應混合物。在矽膠(50 g, 0-100% EtOAc於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中)上純化粗產物，得到所需產物(1.8 g, 70%產率)。C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>BrClFIN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值= 724.0；實驗值：724.0。

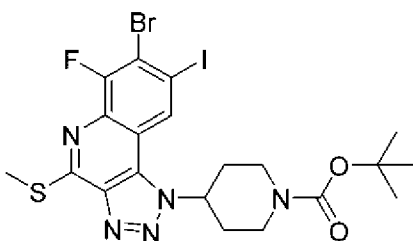
### 【0228】

步驟2. (2*S*,4*S*)-4-(7-溴-6-氟-8-碘-4-(甲硫基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(2-(三級丁氧基)-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



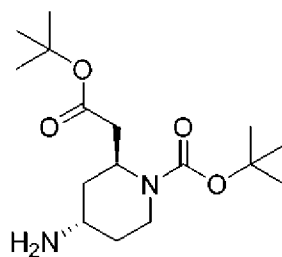
將(2*S*,4*S*)-4-(7-溴-4-氟-6-碘-8-碘-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(2-(三級丁氧基)-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.44 g, 1.99 mmol)溶解於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)及MeOH (5 mL)中且在室溫下攪拌直至均質。以一份方式添加甲硫醇鈉(0.28 g, 3.97 mmol)。攪拌1 h後，藉由飽和NH<sub>4</sub>Cl (10 mL)淬滅反應物，且用EtOAc (20 mL)萃取，隨後用NaHCO<sub>3</sub>洗滌。合併之有機層經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮。C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>BrFIN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值=736.1；實驗值：736.0。

**【0229】** 中間物5. 4-(7-溴-6-氟-8-碘-4-(甲硫基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



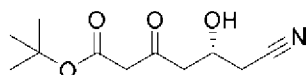
**【0230】** 此化合物係根據中間物4中所述之程序，用4-胺基哌啶-1-甲酸三級丁酯替換(2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(2-(三級丁氧基)-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯來製備。C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>BrFIN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值=622.0；實驗值：622.1。

**【0231】** 中間物6. (2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(2-(三級丁氧基)-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



## 【0232】

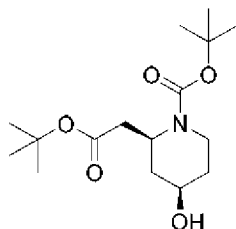
步驟1. (R)-6-氨基-5-羥基-3-側氧基己酸三級丁酯



將2.0 M LDA (100 mL, 200 mmol)於無水THF (223 mL)中之溶液冷卻至-78°C，持續1 h，且隨後在攪拌下經20 min逐滴添加乙酸三級丁酯 (26.9 mL, 200 mmol)。在-78°C下再維持40分鐘後，逐滴添加(R)-4-氰基-3-羥基丁酸乙酯(10.5 g, 66.8 mmol)之溶液。使混合物在-40°C下攪拌4 h，且隨後將適量HCl (2 M)添加至混合物中，保持pH約6。在此淬滅期間，將混合物之溫度維持於-10°C。完成後，將混合物之溫度冷卻至0°C。用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取混合物。用NaHCO<sub>3</sub> (100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌合併之有機層，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，並濃縮，得到呈黃色油狀物之物質(15.0 g, 99%產率)。

## 【0233】

步驟2. (2S,4R)-2-(2-(三級丁氧基)-2-側氧基乙基)-4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯



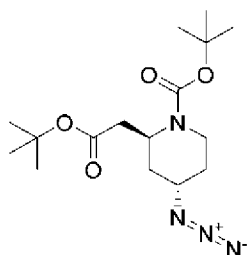
用氧化鉑(IV)水合物(0.868 g, 3.30 mmol)處理(R)-6-氨基-5-羥基-3-側氧基己酸三級丁酯(15.0 g, 66.0 mmol)於乙酸(110 ml)中之溶液。將帕

爾瓶抽成真空且用H<sub>2</sub>回填三次，並在H<sub>2</sub>氛圍(45 psi，再裝入4次)下在22 °C下攪拌3h。經由矽藻土過濾混合物且用EtOH洗滌濾餅。濃縮濾液，得到具有約9:1順:反非鏡像異構體比率之產物。

【0234】將殘餘物溶解於甲醇(100 mL)中，隨後添加Boc酸酐(15.32 ml，66.0 mmol)、碳酸鈉(13.99 g，132 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。過濾混合物並濃縮。經矽膠管柱純化殘餘物，得到所需產物(11.7 g，56%)。C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>NNaO<sub>5</sub> (M+Na)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值=338.2；實驗值：338.2。

### 【0235】

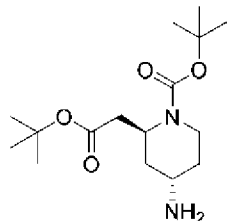
步驟3. (2*S*,4*S*)-4-疊氨基-2-(2-(三級丁氧基)-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



向0°C下(2*S*,4*R*)-2-(2-(三級丁氧基)-2-側氧基乙基)-4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.10 g，6.66 mmol)於DCM (33 ml)中之溶液添加TEA (1.58 ml，11.32 mmol)及Ms-Cl (0.67 mL，8.66 mmol)。在攪拌1 h之後，用水稀釋反應物，且分離有機層且經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮。將所得殘餘物溶解於DMF中且添加疊氮化鈉(1.3 g，20 mmol)，且在70°C下將反應混合物加熱5 h。在冷卻至室溫之後，用EtOAc及水稀釋反應物。分離有機層且經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮。經矽膠管柱純化殘餘物，得到所需產物(1.90 g，84%)。(產物-Boc) C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值=241.2；實驗值241.2。

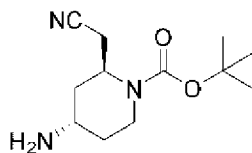
## 【0236】

步驟4. (2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(2-(三級丁氧基)-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



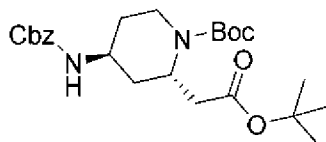
向(2*S*,4*S*)-4-疊氨基-2-(2-(三級丁氧基)-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.9 g, 5.58 mmol)於甲醇(27.9 ml)中之溶液中添加10%鈀/碳(0.594 g, 0.558 mmol)。在真空下抽空反應混合物且用H<sub>2</sub>再填充，在室溫下攪拌2 h。經由矽藻土墊過濾反應混合物且用甲醇洗滌。濃縮濾液且按原樣使用(1.5 g, 85%)。C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值=315.2；實驗值：315.2。

【0237】 中間物7. (2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



## 【0238】

步驟1. (2*S*,4*S*)-4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(2-(三級丁氧基)-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

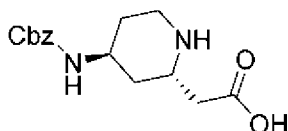


向中間物6 (5.2 g, 16.54 mmol)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80.0 mL)中之經攪拌之溶液中添加*N*-(苯甲氧基-羰基氧基)丁二醯亞胺(4.95 g, 19.85 mmol)隨後添加DIPEA (4.33 mL, 24.81 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時，接著用

水稀釋。混合物用水及鹽水萃取。合併之有機層經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，濃縮且不經進一步純化即直接用於下一步驟中。

### 【0239】

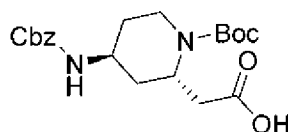
步驟2. 2-((2*S*,4*S*)-4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)哌啶-2-基)乙酸



將來自**步驟1**之濃縮殘餘物溶解於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80.0 mL)及TFA (50.0 mL)中。在室溫下攪拌混合物隔夜，隨後濃縮至乾燥且不經進一步純化即直接用於下一步驟中。

### 【0240】

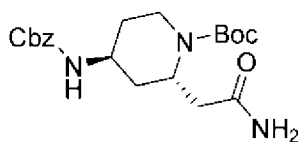
步驟3. 2-((2*S*,4*S*)-4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-1-(三級丁氧基羰基)哌啶-2-基)乙酸



將來自**步驟2**之濃縮殘餘物溶解於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80.0 mL)中且緩慢添加三乙胺(23.1 mL, 165 mmol)。在室溫下攪拌混合物5分鐘，隨後添加Boc酸酐(4.33 g, 19.85 mmol)。在室溫下再攪拌混合物30分鐘。視需要再添加Boc酸酐。完全轉化後，將混合物酸化至pH為4至5，接著用EtOAc萃取。合併之有機層經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，濃縮且不經進一步純化即直接用於下一步驟中。

### 【0241】

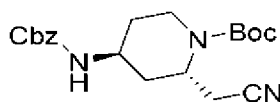
步驟4. (2*S*,4*S*)-2-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



將來自**步驟3**之濃縮殘餘物溶解於THF (80.0 mL)及DIPEA (8.67 mL, 49.6 mmol)中。將混合物冷卻至0°C，隨後緩慢添加氯甲酸異丁酯 (5.43 mL, 41.3 mmol)。在0°C下再攪拌混合物20分鐘，之後向混合物中添加氫氧化銨(28%於水中, 23.0 mL, 165 mmol)。在再攪拌5分鐘之後，將混合物用鹽水稀釋且用EtOAc萃取。合併之有機層經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，濃縮且藉由管柱層析0-8% MeOH/DCM純化。

### 【0242】

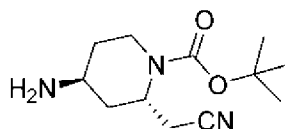
**步驟5.** (2S,4S)-4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



將來自**步驟4**之純化產物溶解於THF (80.0 mL)及三乙胺(6.0 mL, 43 mmol)中。將混合物冷卻至0°C，隨後緩慢添加TFAA (3.5 mL, 24.8 mmol)。在0°C下再攪拌混合物30分鐘，之後用EtOAc稀釋且用鹽水萃取。合併之有機層經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，濃縮至乾燥且經矽膠純化，得到所需產物(5.12 g, 歷經5個步驟83%)。C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M+H-三級丁基)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值=318.1；實驗值：318.1。

### 【0243】

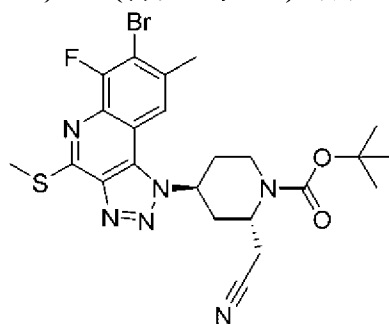
**步驟6.** (2S,4S)-4-胺基-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



向含有攪拌棒之圓底燒瓶中裝入(2S,4S)-4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-

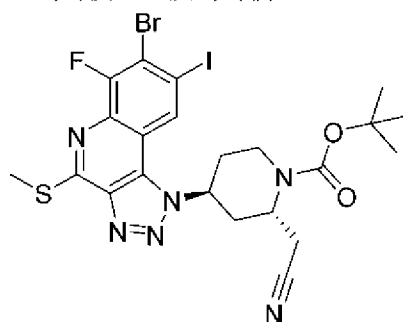
2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(5.12 g, 13.71 mmol)、鈀/碳(10 wt%, 2.92 g, 2.74 mmol)及MeOH (45 mL)。將圓底抽成真空且用H<sub>2</sub>回填(重複此過程總計三次),且在與H<sub>2</sub>氣球連接的情況下,在室溫下劇烈攪拌混合物1.5小時。隨後經矽藻土過濾混合物且用EtOAc洗滌固體。濃縮濾液且不經進一步純化即直接用於下一步驟中。

**【0244】 中間物8. (2*S*,4*S*)-4-(7-溴-6-氟-8-甲基-4-(甲硫基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯**



**【0245】**

**步驟1. (2*S*,4*S*)-4-(7-溴-6-氟-8-碘-4-(甲硫基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯**



在室溫下向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-碘-3-硝基喹啉(中間物1)(10 g, 21.5 mmol)及(2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(中間物7)(5.15 g, 21.5 mmol)於MeCN (100 mL)中之溶液中添加DIPEA (5.62 ml, 32 mmol)。在50°C下攪拌反應物3 h。完全轉化後,濃縮反應混合物。

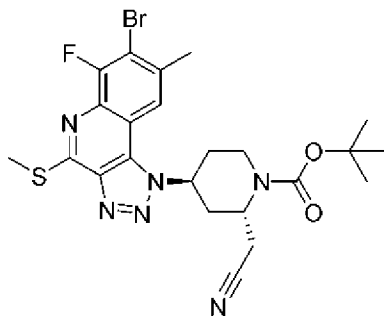
【0246】將殘餘物溶解於MeOH (80 mL)中，在室溫下以一份方式添加甲硫醇鈉(3.0 g, 43 mmol)，完全轉化後，反應混合物用水稀釋，過濾，且用水洗滌，得到棕色固體。

【0247】將固體再溶解於MeOH (80 mL)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL)及氫氧化銨水溶液(28 mL, 440 mmol)中。以一份方式添加二硫磺酸鈉(11.2 g, 132 mmol)，隨後在室溫下劇烈攪拌反應物。完成後，藉由添加H<sub>2</sub>O (100 mL)淬滅反應物，且用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL)萃取。用H<sub>2</sub>O洗滌有機相兩次，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，隨後濃縮，得到呈紅色黏稠油狀之所需二胺產物。

【0248】將粗二胺溶解於冰醋酸(50 mL, 875 mmol)中。以一份方式添加亞硝酸鈉(2.97 g, 43.0 mmol)。在室溫下攪拌反應物2 h。完成後，將反應內容物倒入劇烈攪拌之冰水中。經由過濾收集沈澱之固體，用NaHCO<sub>3</sub>、水及乙醚洗滌。隨後在真空下乾燥固體，得到呈褐色固體狀之所需產物(7.1 g, 50%產率)。C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>BrFIN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值=661.0；實驗值：660.9。

### 【0249】

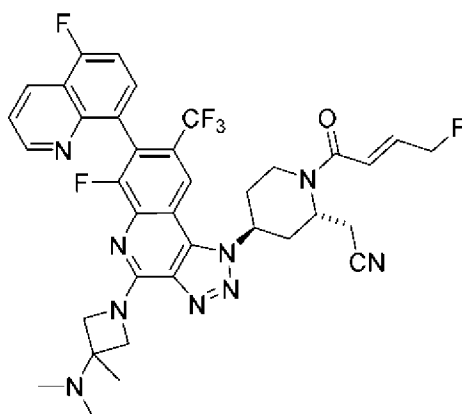
步驟2. (2*S*,4*S*)-4-(7-溴-6-氟-8-甲基-4-(甲硫基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



向配備有磁性攪拌棒之螺帽小瓶裝入(2*S*,4*S*)-4-(7-溴-6-氟-8-碘-4-(甲硫基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三

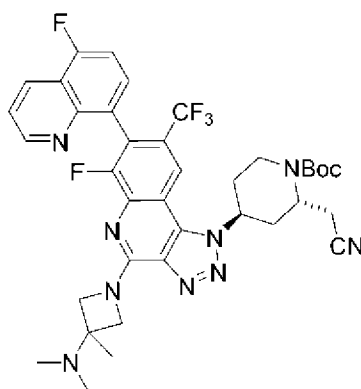
級丁酯(1.19 g, 1.832 mmol)、甲基硼酸(1.096 g, 18.32 mmol)磷酸三鉀(1.166 g, 5.49 mmol)及雙(三苯膦)-氯化鈣(II) (257 mg, 0.366 mmol), 隨後裝入二噁烷(10.0 mL)及水(2.0 mL)。將小瓶用鐵氟龍內襯隔片密封, 抽成真空且用氮氣回填(重複此過程總計三次)。隨後在90°C下攪拌反應物3小時。冷卻至室溫後, 用鹽水稀釋混合物且用EtOAc萃取。合併之有機層經MgSO<sub>4</sub>乾燥, 過濾, 濃縮至乾燥且在矽膠上純化, 得到所需產物。  
C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>BrFN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值=549.1; 實驗值: 549.1。

**【0250】 實例1a及實例1b. 2-((2*S*,4*S*)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-氟丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈**



**【0251】**

步驟1. (2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



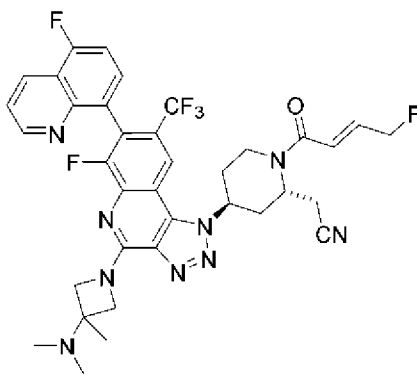
向反應小瓶裝入**中間物3** (1.3 g, 1.9 mmol)、XPhos Pd G2 (76 mg, 0.097 mmol)、(5-氟喹啉-8-基)硼酸(408 mg, 2.1 mmol)、 $K_3PO_4$  (1.24 g, 5.83 mmol)及二噁烷(5 mL)及 $H_2O$  (1 mL)。混合物用 $N_2$ 鼓泡5分鐘，之後加熱且在 $90^\circ C$ 下攪拌1 h。完成後，將反應物冷卻至室溫，用EtOAc (20 mL)稀釋並用 $NH_4Cl$ 水溶液(20 mL)洗滌。分離有機相，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，隨後濃縮。粗產物首先藉由二氧化矽(20 g, 50-100% EtOAc於 $CH_2Cl_2$ 中)純化，隨後使用製備型LCMS (XBridge C18管柱，用一定梯度之含有0.15%  $NH_4OH$ 之乙腈/水溶離，流動速率60 mL/min)進一步純化，得到呈一對非鏡像異構體之所需產物(白色非晶形粉末，21%合併產率)。

【0252】 非鏡像異構體1.峰1.  $C_{37}H_{39}F_5N_9O_2$  (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 736.3；實驗值736.2。

【0253】 非鏡像異構體2.峰2.  $C_{37}H_{39}F_5N_9O_2$  (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 736.3；實驗值736.2。

【0254】

步驟2. 2-((2S,4S)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-8-(三氟甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-((E)-4-氟丁-2-烯醯基)吡啶-2-基)乙腈



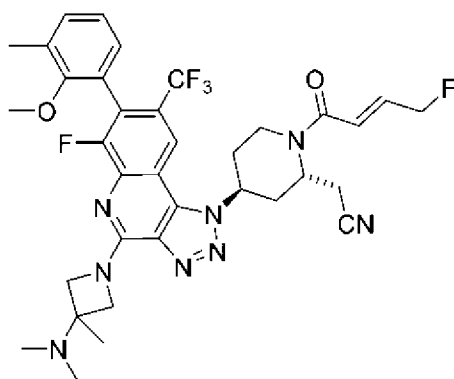
在室溫下向裝有來自步驟1之(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(非鏡像異構體1, 150 mg, 0.24 mmol)之反應小瓶添加TFA (1 mL)。攪拌15 min後, 移除揮發物。將殘餘物再溶解於乙腈(2 mL)中, 且冷卻至0°C。將DIPEA (0.36 mL)添加至反應物, 隨後添加(*E*)-4-氟丁-2-烯酸(42 mg, 0.41 mmol)及丙基膦酸酐溶液(50%於EtOAc中, 0.25 mL, 0.41 mmol)。在0°C下攪拌10 min後, 用NaHCO<sub>3</sub>水溶液(5 mL)淬滅反應物, 用EtOAc (5 mL)萃取, 用鹽水洗滌, 並濃縮。將粗產物再溶解於乙腈中, 且使用製備型LCMS (XBridge C18管柱, 用一定梯度之含有0.1% TFA之乙腈/水溶離, 流動速率60 mL/min)純化, 得到

**【0255】** 呈白色非晶形粉末之TFA鹽形式的**實例1a** (非鏡像異構體1) (50 mg游離鹼當量, 34%產率)。C<sub>36</sub>H<sub>34</sub>F<sub>6</sub>N<sub>9</sub>O (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 722.3; 實驗值722.2。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.80 (s, 1H), 8.87 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.62 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.0, 5.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 9.8, 8.0 Hz, 1H), 6.90 - 6.77 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.24 - 5.20 (m, 1H), 5.12 (dd, *J* = 3.6, 1.2 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.76 (s,

1H), 4.57 (s, 1H), 4.37 - 4.21 (m, 2H), 3.61 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 3.39 - 3.21 (m, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.46 - 2.22 (m, 4H), 1.70 (s, 3H)。

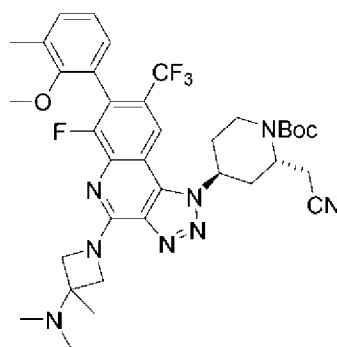
【0256】實例1b (非鏡像異構體2)係使用以上程序，用來自步驟1之(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(非鏡像異構體2)替換來自步驟1之(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(非鏡像異構體1)來製備。C<sub>36</sub>H<sub>34</sub>F<sub>6</sub>N<sub>9</sub>O (M+H)<sup>+</sup>  $m/z$ 之LCMS計算值= 722.3；實驗值722.2。

【0257】實例2a及實例2b. 2-((2*S*,4*S*)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(2-甲氧基-3-甲基苯基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-氟丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈



【0258】

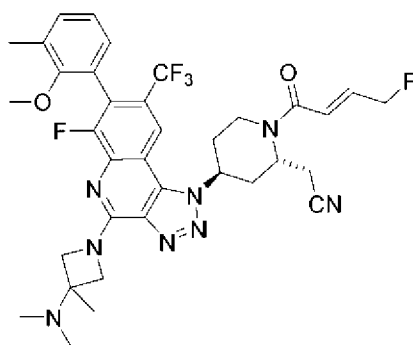
步驟1. (2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(2-甲氧基-3-甲基苯基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



向反應小瓶裝入**中間物3** (100 mg, 0.15 mmol)、(2-甲氧基-3-甲基苯基)硼酸(30 mg, 0.18 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (17 mg, 0.015 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (95 mg, 0.45 mmol)及二噁烷(2.0 mL)及H<sub>2</sub>O (0.4 mL)。混合物用N<sub>2</sub>鼓泡5 min，之後在90°C下加熱1 h。完成後，將反應物冷卻至室溫，用EtOAc (5.0 ml)稀釋並用NH<sub>4</sub>Cl水溶液(5.0 ml)洗滌。分離有機相，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，並濃縮。粗產物藉由二氧化矽(10 g, 50-100% EtOAc於DCM中)純化，得到呈淡黃色黏稠油狀之所需產物 (92 mg, 87% 產率)。C<sub>36</sub>H<sub>43</sub>F<sub>4</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 711.3；實驗值711.2。

### 【0259】

步驟2. 2-((2*S*,4*S*)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(2-甲氧基-3-甲基苯基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-氟丁-2-烯基)哌啶-2-基)乙腈



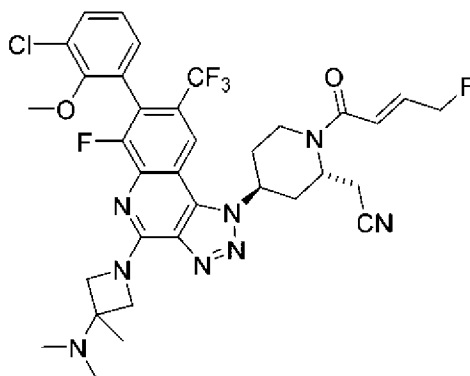
此化合物係根據**實例1a**及**實例1b**，**步驟2**中所描述之程序，用(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-

7-(2-甲氧基-3-甲基苯基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯替代(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯來製備。

【0260】 實例2a.非鏡像異構體1.峰1.  $C_{35}H_{38}F_5N_8O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z之 LCMS計算值= 697.3；實驗值：697.3。

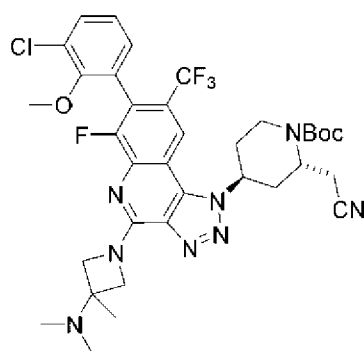
【0261】 實例2b.非鏡像異構體2.峰2.  $C_{35}H_{38}F_5N_8O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z之 LCMS計算值= 697.3；實驗值：697.3。

【0262】 實例3a及實例3b. 2-((2*S*,4*S*)-4-(7-(3-氯-2-甲氧基)-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-氟丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈



【0263】

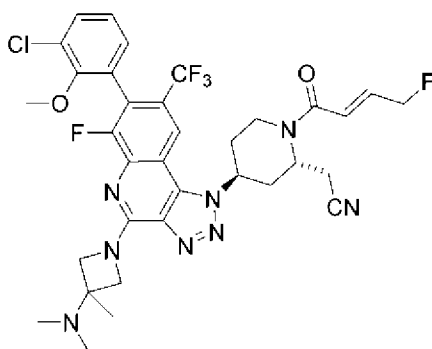
步驟1. (2*S*,4*S*)-4-(7-(3-氯-2-甲氧基)-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



此化合物係根據**實例2a**及**實例2b**，**步驟1**中所述之程序，用(3-氯-2-甲氧苯基)硼酸替代(2-甲氧基-3-甲基苯基)硼酸來製備。C<sub>35</sub>H<sub>40</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值= 731.3；實驗值：731.2。

### 【0264】

**步驟2.** 2-((2*S*,4*S*)-4-(7-(3-氯-2-甲氧苯基)-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-氟丁-2-烯酰基)哌啶-2-基)乙腈



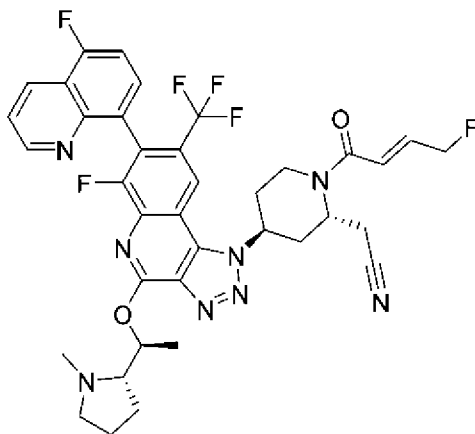
此化合物係根據**實例1a**及**實例1b**，**步驟2**中所描述之程序，用(2*S*,4*S*)-4-(7-(3-氯-2-甲氧苯基)-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯替代(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯來製備。

**【0265】 實例3a.**非鏡像異構體1.峰1. C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>ClF<sub>5</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z

之LCMS計算值= 717.3；實驗值：717.2。

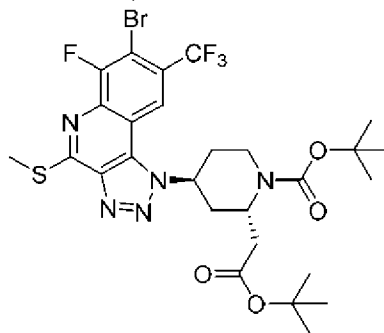
【0266】 實例3b. 非鏡像異構體2.峰2.  $C_{34}H_{35}ClF_5N_8O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z  
之LCMS計算值= 717.3；實驗值：717.2。

【0267】 實例4a及實例4b. 2-((2*S*,4*S*)-4-(6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-氟丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈



【0268】

步驟1. (2*S*,4*S*)-4-(7-溴-6-氟-4-(甲硫基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(2-(三級丁氧基)-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

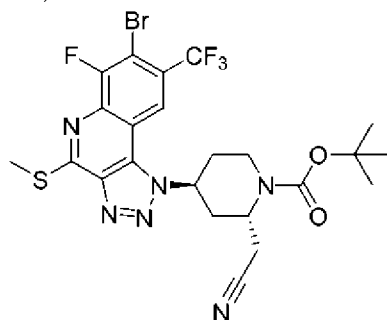


向密封管裝入中間物4 (3.50 g, 4.75 mmol)及2,2-二氟-2-(氟磺醯基)-乙酸甲酯(1.21 ml, 9.51 mmol) (MFDA)、碘化銅(I)(0.272 g, 1.426 mmol)及NMP (20 mL)。用N<sub>2</sub>沖洗該管隨後密封，且在80°C下加熱隔夜。隨後將反應物冷卻至室溫，倒入NaHCO<sub>3</sub>中，且用EtOAc萃取。合併有機層，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，且濃縮。在二氧化矽(40 g, 0-50% EtOAc/己烷)上純

化粗產物，得到所需產物(2.5 g, 78%產率)。C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>BrF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值= 678.1；實驗值：678.3。

### 【0269】

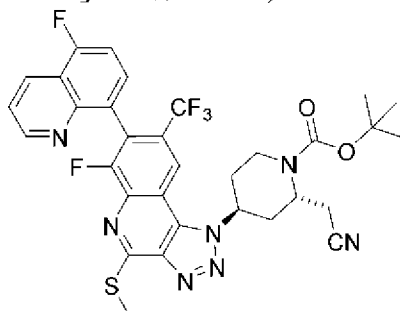
步驟2. (2*S*,4*S*)-4-(7-溴-6-氟-4-(甲硫基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



此化合物係根據中間物3，步驟2中所描述之程序，用(2*S*,4*S*)-4-(7-溴-6-氟-4-(甲硫基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(2-(三級丁氧基)-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯替代(2*S*,4*S*)-4-(7-溴-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(2-(三級丁氧基)-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯來製備。C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>BrF<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值= 603.1；實驗值：603.2。

### 【0270】

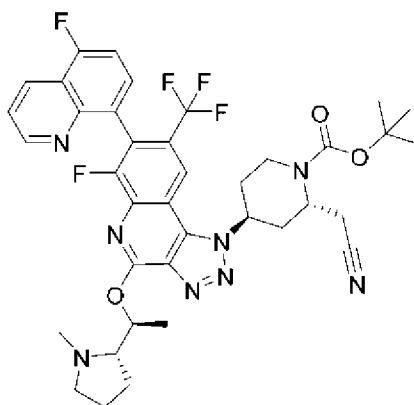
步驟3. (2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-4-(甲硫基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



此化合物係根據**實例1a**及**實例1b**，**步驟1**中所描述之程序，用(2*S*,4*S*)-4-(7-溴-6-氟-4-(甲硫基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯替代**中間物3**來製備。  
 $C_{32}H_{29}F_5N_7O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值= 670.2；實驗值：670.2。

**【0271】**

**步驟4.** (2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

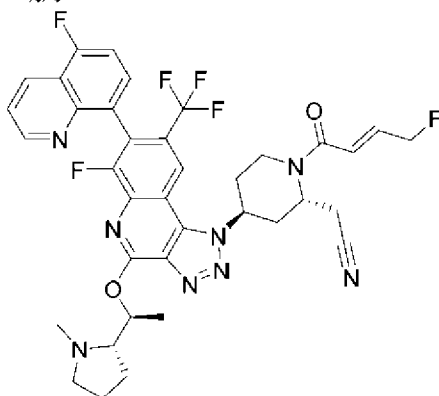


將(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-4-(甲硫基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(85 mg, 0.13 mmol)溶解於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL)中，且冷卻至0°C。以一份方式添加mCPBA (33 mg, 0.19 mmol)，且攪拌反應物30 min，之後藉由添加飽和NaHCO<sub>3</sub> (2 mL)淬滅反應物。藉由CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)萃取混合物。合併之有機層經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，隨後濃縮，得到粗亞磺及磺之混合物。將裝有(*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙-1-醇(16.4 mg, 0.13 mmol)及無水THF (1 mL)之小瓶冷卻至0°C。添加LiHMDS (0.13 mL, 1 M於THF中)。攪拌10 min後，將反應物逐滴添加至粗亞磺之THF溶液。再攪拌10 min後，藉由添加飽和NH<sub>4</sub>Cl (5 mL)淬滅反應物且用EtOAc (15 mL)萃取。合

併之有機層經MgSO<sub>4</sub>乾燥，且在二氧化矽(0-100% EtOAc/己烷)上純化，得到呈白色固體之所需產物(75 mg，79%產率)。C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>F<sub>5</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值= 751.3；實驗值：751.5。

## 【0272】

步驟5. 2-((2*S*,4*S*)-4-(6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-氟丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈



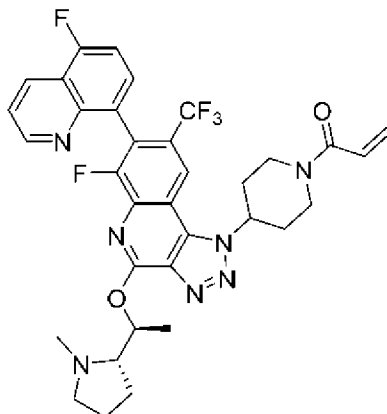
此化合物係根據實例1a及實例1b，步驟2中所描述之程序，用(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯替代(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯來製備。

【0273】實例4a.非鏡像異構體1.峰1. C<sub>37</sub>H<sub>35</sub>F<sub>6</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值= 737.3；實驗值：737.2。

【0274】實例4b.非鏡像異構體2.峰2. C<sub>37</sub>H<sub>35</sub>F<sub>6</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值= 737.3；實驗值：737.2。

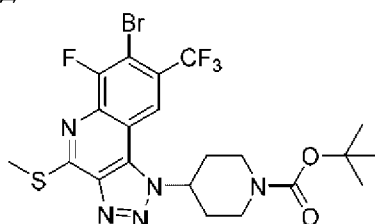
【0275】實例5a及實例5b. 1-(4-(6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-4-((*S*)-1-

((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-8-(三氟甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



【0276】

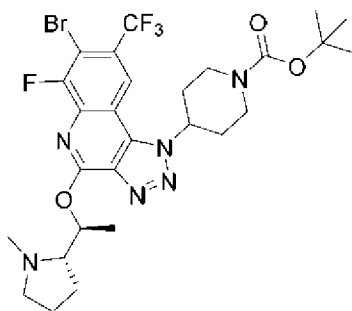
步驟1. 4-(7-溴-6-氟-4-(甲硫基)-8-(三氟甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



此化合物係根據實例4a及實例4b，步驟1中所描述之程序，用中間物5替代中間物4來製備。C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>BrF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值=564.1；實驗值：564.0。

【0277】

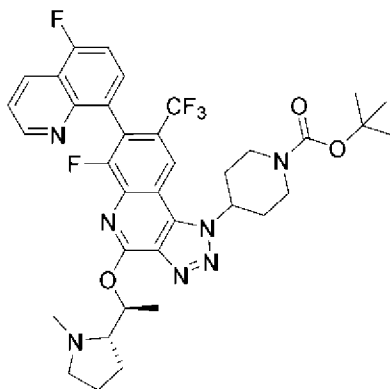
步驟2. 4-(7-溴-6-氟-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-8-(三氟甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



此化合物係根據**實例4a**及**實例4b**，**步驟4**中所描述之程序，用4-(7-溴-6-氟-4-(甲硫基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯替代(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-4-(甲硫基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯來製備。C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>BrF<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值= 645.2；實驗值：645.4。

### 【0278】

**步驟3.** 4-(6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

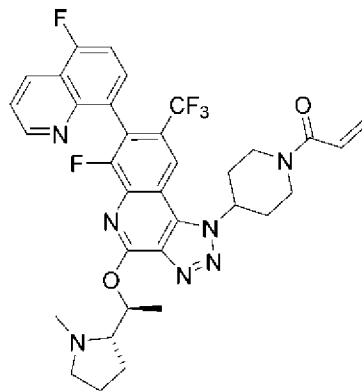


此化合物係根據**實例1a**及**實例1b**，**步驟1**中所描述之程序，用4-(7-溴-6-氟-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯替代**中間物3**來製備。C<sub>36</sub>H<sub>39</sub>F<sub>5</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值= 712.3；實驗值：712.5。

### 【0279】

**步驟4.** 1-(4-(6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-基)丙-2-

## 烯-1-酮

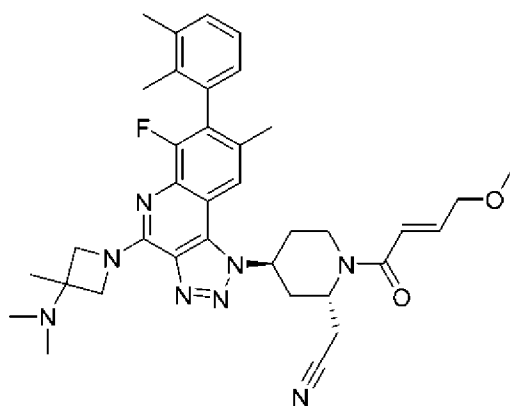


向4-(6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-8-(三氟甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(25 mg, 0.039 mmol)添加TFA (0.5 mL)且在室溫下攪拌10 min。真空移除溶劑。將殘餘物溶解於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL)中且冷卻至0°C，向其中添加三乙胺(16 μL, 0.116 mmol)，接著添加丙烯醯氯(5.3 mg, 0.058 mmol)，且在0°C下攪拌反應物20 min。將反應物用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>稀釋，用飽和NaHCO<sub>3</sub>洗滌，且乾燥並濃縮有機溶劑。將粗產物再溶解於乙腈中，且使用製備型LCMS (XBridge C18管柱，用一定梯度之含有0.1% TFA之乙腈/水溶離，流動速率60 mL/min)純化。

【0280】 實例5a.非鏡像異構體1.峰1. C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>F<sub>5</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值= 666.3；實驗值：666.4。

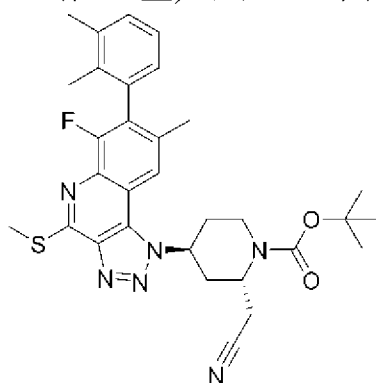
【0281】 實例5b.非鏡像異構體2.峰2. C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>F<sub>5</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值= 666.3；實驗值：666.4。

【0282】 實例6. 2-((2S,4S)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-7-(2,3-二甲基苯基)-6-氟-8-甲基-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-((E)-4-甲氧基丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈



## 【0283】

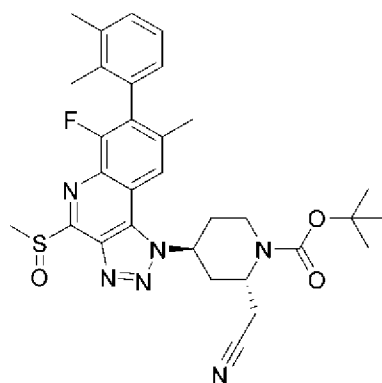
步驟1. (2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(7-(2,3-二甲基苯基)-6-氟-8-甲基-4-(甲硫基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



將中間物8 (400 mg, 0.728 mmol)、(2,3-二甲基苯基)硼酸(164 mg, 1.092 mmol)、磷酸鉀(464 mg, 2.184 mmol)及Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (84 mg, 0.073 mmol)於二噁烷(6 mL)/水(1 mL)中之混合物抽成真空且用氬氣回填(重複此過程總計三次)。在105°C下攪拌反應物1 h。將混合物用乙酸乙酯稀釋且用水、鹽水洗滌。過濾有機物，乾燥並濃縮。藉由用己烷/EtOAc (最大EtOAc 80%)溶離之管柱純化產物。C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值=575.3；實驗值575.3。

## 【0284】

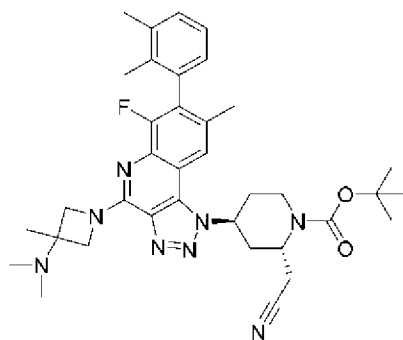
步驟2. (2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(7-(2,3-二甲基苯基)-6-氟-8-甲基-4-(甲亞磺基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



在0°C下將m-CPBA (167 mg, 0.966 mmol)添加至(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(7-(2,3-二甲基苯基)-6-氟-8-甲基-4-(甲硫基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(370.0 mg, 0.644 mmol)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL)中之溶液中，且隨後在此溫度下攪拌反應物10 min。藉由添加飽和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>淬滅反應物，將其用乙酸乙酯稀釋且用飽和NaHCO<sub>3</sub>、鹽水洗滌，過濾，乾燥並濃縮，且將粗物質直接用於下一步驟中。  
C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 591.3；實驗值591.3。

### 【0285】

步驟3. (2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-7-(2,3-二甲基苯基)-6-氟-8-甲基-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

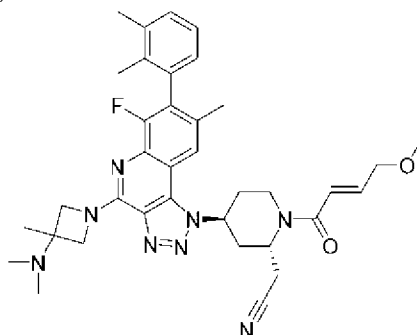


向(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(7-(2,3-二甲基苯基)-6-氟-8-甲基-4-(甲亞磺基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.680 g, 1.121 mmol)及*N,N*,3-三甲基氮雜環丁烷-3-胺(0.192 g, 1.681 mmol)

之溶液中添加三乙胺(0.625 mL, 4.48 mmol)且隨後在70°C下攪拌2 h。藉由用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (最大MeOH 15%)溶離之管柱純化產物。藉由SFC (管柱, Phenomenex Lux 5 μm 纖維素-1, 21.2×250mm, 移動相25% MeOH/CO<sub>2</sub>以70 mL/min等度)分離構型異構物, 得到兩個峰, 命名為PK1及PK2。C<sub>36</sub>H<sub>46</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值 = 641.4; 實驗值 641.5。

### 【0286】

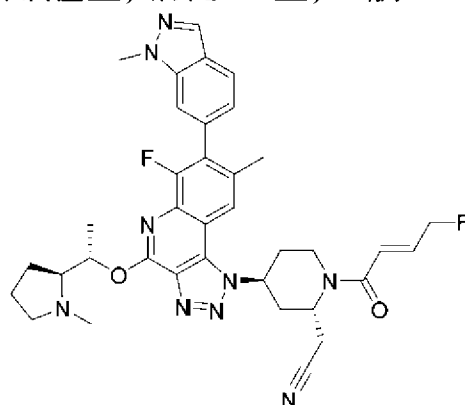
步驟4. 2-((2*S*,4*S*)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-7-(2,3-二甲基苯基)-6-氟-8-甲基-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-甲氧基丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈



此化合物係根據實例1a及實例1b, 步驟2中所描述之程序, 用(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-7-(2,3-二甲基苯基)-6-氟-8-甲基-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(來自步驟3之PK1)替代(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯, 且用(*E*)-4-甲氧基丁-2-烯酸替代(*E*)-4-氟丁-2-烯酸來製備。C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值 = 639.4; 實驗值639.5。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.04 (s, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 7.00 (dd, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 6.81 -

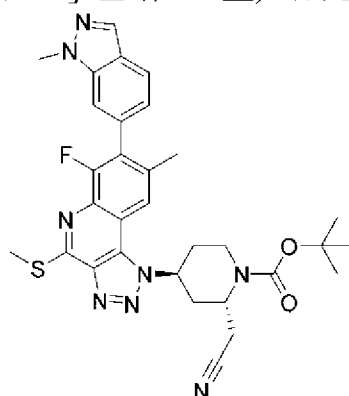
6.70 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.74 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 4.28 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.64 (s, 1H), 3.39 (dd,  $J = 17.0, 8.5$  Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.31 - 3.19 (m, 3H), 2.83 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (m, 1H) 2.35 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.13 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)。

【0287】實例7. 2-((2S,4S)-4-(6-氟-8-甲基-7-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-((E)-4-氟丁-2-烯基)哌啶-2-基)乙腈



【0288】

步驟1. (2S,4S)-2-(氰基甲基)-4-(6-氟-8-甲基-7-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)-4-(甲硫基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

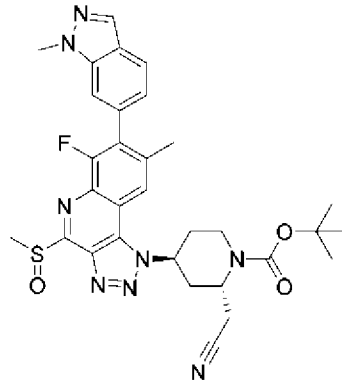


此化合物係根據實例6步驟1中所描述之程序，用1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊-2-基)-1H-吡啶替代(2,3-二甲基苯基)硼酸來製

備。C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 601.3；實驗值601.3。

【0289】

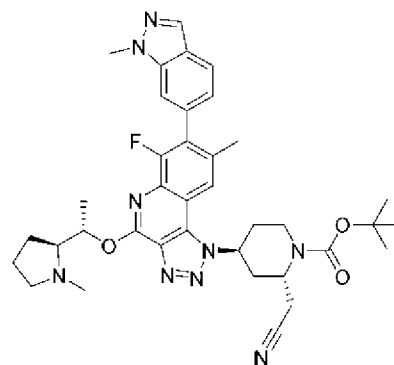
步驟2. (2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(6-氟-8-甲基-7-(1-甲基-1*H*-吡啶-6-基)-4-(甲亞磺基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



此化合物係根據**實例6步驟2**中所描述之程序，用(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(6-氟-8-甲基-7-(1-甲基-1*H*-吡啶-6-基)-4-(甲硫基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯替代(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(7-(2,3-二甲基苯基)-6-氟-8-甲基-4-(甲硫基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯來製備。C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 617.2；實驗值617.4。

【0290】

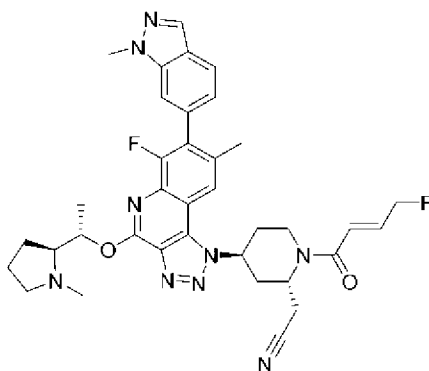
步驟3. (2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(6-氟-8-甲基-7-(1-甲基-1*H*-吡啶-6-基)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



在0°C下將LiHMDS (1.0 M於THF中) (40.7 mg, 0.243 mmol)添加至(S)-1-((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙-1-醇(31.4 mg, 0.243 mmol)於THF (1.0 mL)中之溶液，且攪拌5 min。在0°C下將所形成之溶液添加至(2S,4S)-2-(氰基甲基)-4-(6-氟-8-甲基-7-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)-4-(甲亞磺醯基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(75.0 mg, 0.122 mmol)於THF (1.0 mL)中之溶液中，且隨後在室溫下攪拌反應物1 h。混合物用乙酸乙酯稀釋，並用飽和NaHCO<sub>3</sub>、水洗滌，過濾並濃縮且直接用於下一步驟。C<sub>37</sub>H<sub>45</sub>FN<sub>9</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 682.4；實驗值682.5。

### 【0291】

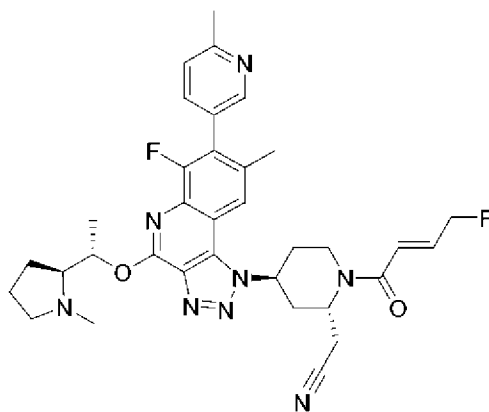
步驟4. 2-((2S,4S)-4-(6-氟-8-甲基-7-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-((E)-4-氟丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈



此化合物係根據實例1a及實例1b，步驟2中所描述之程序，用(2S,4S)-2-(氰基甲基)-4-(6-氟-8-甲基-7-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯替代(2S,4S)-2-(氰基甲基)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-8-(三氟甲基)-1H-[1,2,3]三唑并

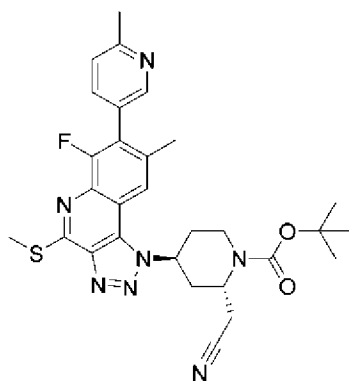
[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯來製備。C<sub>36</sub>H<sub>40</sub>F<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 668.3；實驗值668.5。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.22 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.92 - 6.79 (m, 2H), 5.87 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.76 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.96 (p, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.65- 3.59 (m, 3H), 3.45 - 3.23 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.32- 2.16 (m, 2H), 2.11- 1.89 (m, 2H), 1.59 (s, 3H)。

【0292】 實例8. 2-((2*S*,4*S*)-4-(6-氟-8-甲基-7-(6-甲基吡啶-3-基)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-氟丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈



【0293】

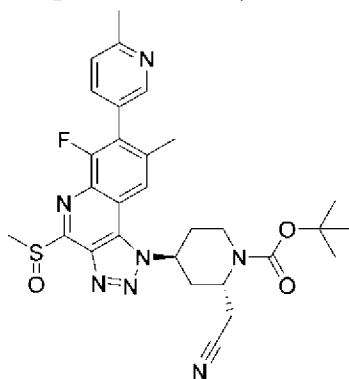
步驟1. (2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(6-氟-8-甲基-7-(6-甲基吡啶-3-基)-4-(甲硫基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



此化合物係根據**實例6步驟1**中所描述之程序，用(6-甲基吡啶-3-基)硼酸替代(2,3-二甲基苯基)硼酸來製備。C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 562.2；實驗值562.3。

### 【0294】

步驟2. (2S,4S)-2-(氰基甲基)-4-(6-氟-8-甲基-7-(6-甲基吡啶-3-基)-4-(甲亞磺酰基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

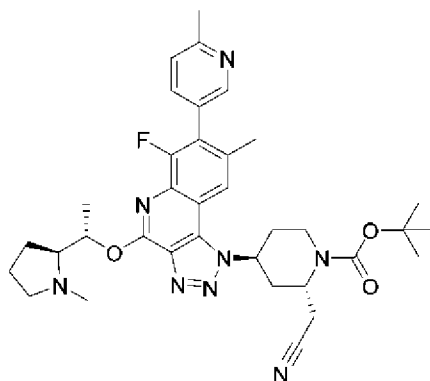


此化合物係根據**實例6步驟2**中所描述之程序，用(2S,4S)-2-(氰基甲基)-4-(6-氟-8-甲基-7-(6-甲基吡啶-3-基)-4-(甲硫基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯替代(2S,4S)-2-(氰基甲基)-4-(7-(2,3-二甲基苯基)-6-氟-8-甲基-4-(甲硫基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯來製備。C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 578.2；實驗值578.4。

### 【0295】

步驟3. (2S,4S)-2-(氰基甲基)-4-(6-氟-8-甲基-7-(6-甲基吡啶-3-基)-4-((S)-

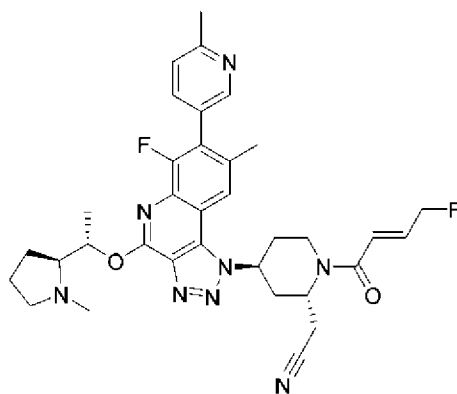
1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



此化合物係根據**實例7步驟3**中所描述之程序，用(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(6-氟-8-甲基-7-(6-甲基吡啶-3-基)-4-(甲亞磺醯基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯替代(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(6-氟-8-甲基-7-(1-甲基-1*H*-吡啶-6-基)-4-(甲亞磺醯基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯來製備。C<sub>35</sub>H<sub>44</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z 之LCMS計算值= 643.4；實驗值643.5。

### 【0296】

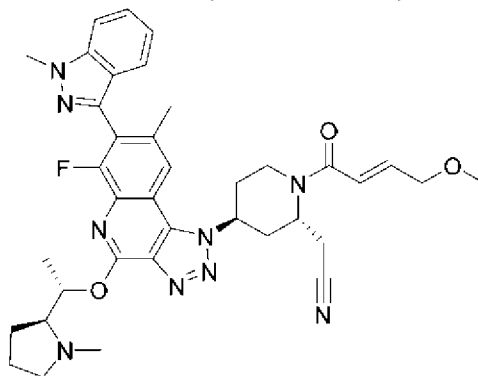
步驟4. 2-((2*S*,4*S*)-4-(6-氟-8-甲基-7-(6-甲基吡啶-3-基)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-氟丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈



此化合物係根據**實例1a及實例1b**，**步驟2**中所描述之程序，用

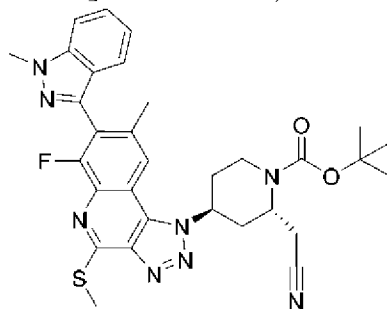
(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(6-氟-8-甲基-7-(6-甲基吡啶-3-基)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯替代(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯來製備。C<sub>34</sub>H<sub>39</sub>F<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 629.3；實驗值629.5。

**【0297】 實例9.** 2-((2*S*,4*S*)-4-(6-氟-8-甲基-7-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-甲氧基丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈



**【0298】**

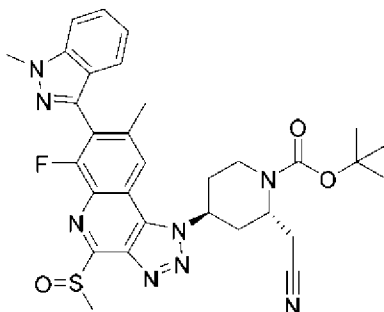
步驟1. (2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(6-氟-8-甲基-7-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-4-(甲硫基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



此化合物係根據實例6步驟1中所描述之程序，用1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊-2-基)-1*H*-吡啶替代(2,3-二甲基苯基)硼酸來製備。C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 601.3；實驗值601.1。

## 【0299】

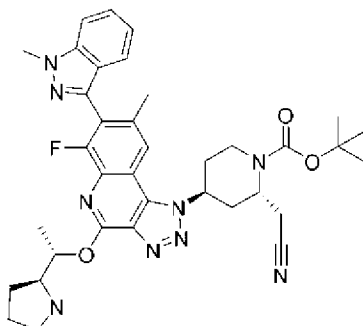
步驟2. (2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(6-氟-8-甲基-7-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-4-(甲亞磺醯基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



此化合物係根據**實例6步驟2**中所描述之程序，用(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(6-氟-8-甲基-7-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-4-(甲硫基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯替代(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(7-(2,3-二甲基苯基)-6-氟-8-甲基-4-(甲硫基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯來製備。C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 617.3；實驗值617.3。

## 【0300】

步驟3. (2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(6-氟-8-甲基-7-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

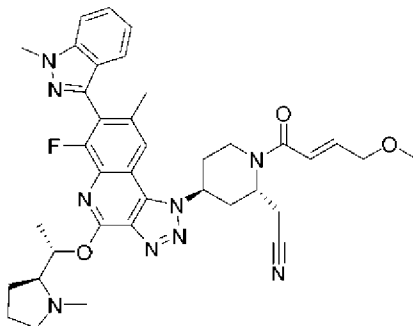


此化合物係根據**實例7步驟3**中所描述之程序，用(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(6-氟-8-甲基-7-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-4-(甲亞磺醯基)-1*H*-[1,2,3]

三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯替代(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(6-氟-8-甲基-7-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯來製備。 $C_{37}H_{45}FN_9O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z$ 之LCMS計算值= 682.4；實驗值682.4

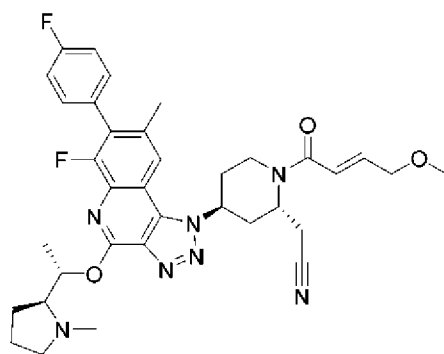
### 【0301】

步驟4. 2-((2*S*,4*S*)-4-(6-氟-8-甲基-7-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-甲氧基丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈



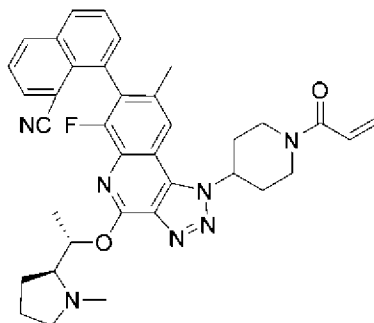
此化合物係根據**實例6**，**步驟4**中所描述之程序，用(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(6-氟-8-甲基-7-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯替代(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-7-(2,3-二甲基苯基)-6-氟-8-甲基-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯來製備。 $C_{37}H_{43}FN_9O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z$ 之LCMS計算值= 680.4；實驗值680.3。

【0302】 **實例10.** 2-((2*S*,4*S*)-4-(6-氟-7-(4-氟苯基)-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-甲氧基丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈



此化合物係根據**實例9**，**步驟1-4**中所描述之程序，用(4-氟苯基)硼酸替代1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊-2-基)-1H-吡啶來製備。  
 $C_{35}H_{40}F_2N_7O_3$  (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 644.3；實驗值644.4。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  10.09 - 9.21 (s, 1H), 8.51 - 7.69 (s, 1H), 7.53 - 7.44 (dd,  $J = 8.5, 5.7$  Hz, 2H), 7.44 - 7.36 (t,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.83 - 6.63 (m, 2H), 5.92 - 5.72 (m, 1H), 5.66 - 5.47 (m, 1H), 5.41-4.20 (m, 2H), 4.18 - 4.03 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 4.00 - 3.85 (m, 1H), 3.69 - 3.53 (m, 2H), 3.39 - 3.32 (s, 3H), 3.27 - 3.10 (m, 5H), 2.55 - 2.36 (d,  $J = 13.8$  Hz, 6H), 2.38 - 2.23 (m, 2H), 2.19 - 2.04 (m, 2H), 2.00 - 1.88 (m, 2H), 1.64 - 1.50 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H)。

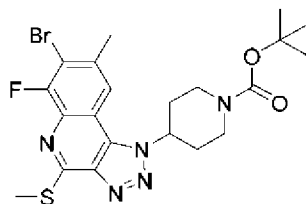
**【0303】實例11a及實例11b. 8-(1-(1-丙烯醯基哌啶-4-基)-6-氟-8-甲基-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-7-基)-1-萘甲腈**



**【0304】**

**步驟1. 4-(7-溴-6-氟-8-甲基-4-(甲硫基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-**

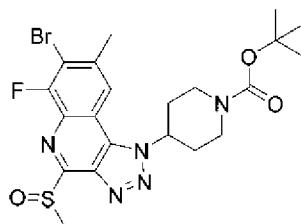
基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



此化合物係根據**中間物8步驟2**中所描述之程序，用**中間物5**替代(2*S*,4*S*)-4-(7-溴-6-氟-8-碘-4-(甲硫基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯來製備。 $C_{21}H_{26}BrFN_5O_2S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z$ 之LCMS計算值= 510.1；實驗值510.1。

### 【0305】

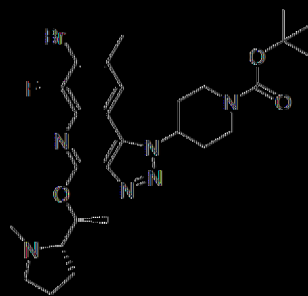
步驟2. 4-(7-溴-6-氟-8-甲基-4-(甲亞磺酰基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



此化合物係根據**實例6步驟2**中所描述之程序，用4-(7-溴-6-氟-8-甲基-4-(甲硫基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯替代(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(7-(2,3-二甲基苯基)-6-氟-8-甲基-4-(甲硫基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯來製備。 $C_{21}H_{26}BrFN_5O_3S$  ( $M+H-tBu$ )<sup>+</sup>  $m/z$ 之LCMS計算值= 470.0；實驗值470.0。

### 【0306】

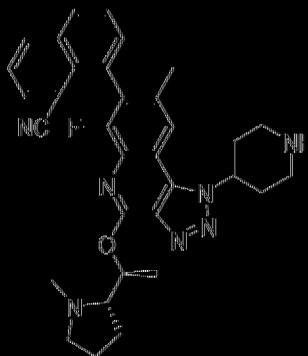
步驟3. 4-(7-溴-6-氟-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



向4-(7-溴-6-氟-8-甲基-4-(甲氧磺酰基)-1H-[1,2,3-*b*]噻并[4,5-*c*]喹啉-1-基)吡啶-1-甲酸三級丁酯(2.51 g, 4.7 mmol)於THF (16 mL)中之溶液中添加(*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙-1-醇(1.23 g, 9.54 mmol)及DBU (1.44 mL, 9.54 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜，隨後用EtOAc稀釋且用飽和NH<sub>4</sub>Cl萃取。合併之有機層經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，濃縮，且隨後藉由管柱解析0.8% MeOH/DCM純化。C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>BrFN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值：591.2；實驗值591.2。

[(0307)]

步驟4. 8-(6-氟-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1-(吡啶-4-基)-1H-[1,2,3-*b*]噻并[4,5-*c*]喹啉-7-基)-1-萘甲腈

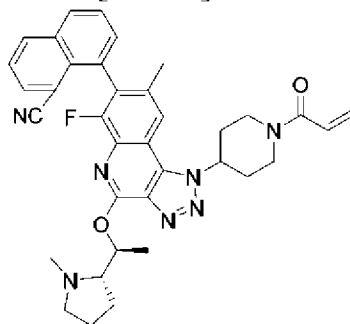


向反應小瓶裝入4-(7-溴-6-氟-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3-*b*]噻并[4,5-*c*]喹啉-1-基)吡啶-1-甲酸三級丁酯(1.56 g, 2.64 mmol)、8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-氧雜硼戊-2-基)-1-萘甲腈(1.472 g, 5.27 mmol)、SPhos Pd G4 (315 mg, 0.396 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.679 g, 7.91 mmol)及1-噁烷(11 mL)及H<sub>2</sub>O (2.34 mL)。混合物用N<sub>2</sub>鼓

泡5 min，之後在100°C下加熱3 h。完成後，將反應物冷卻至室溫，用EtOAc (20 mL)稀釋並用NH<sub>4</sub>Cl水溶液(20 mL)洗滌。分離有機相，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，隨後濃縮。將濃縮之殘餘物再溶解於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL)及TFA (5 mL)中且在室溫下攪拌30 min。隨後移除溶劑且使用製備型LCMS (XBridge C18管柱，用一定梯度之含有0.1% TFA之乙腈/水溶離，流動速率60 mL/min)純化粗產物，得到呈TFA鹽形式之所需產物。  
C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>7</sub>O (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 564.3；實驗值564.2。

### 【0308】

步驟5. 8-(1-(1-丙烯醯基哌啶-4-基)-6-氟-8-甲基-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-7-基)-1-萘甲腈



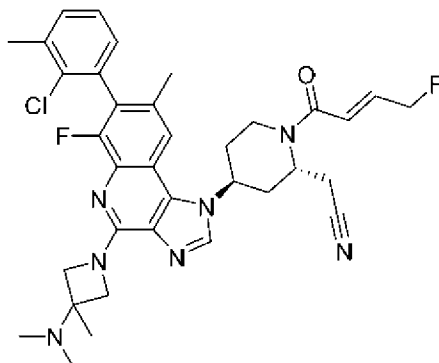
向8-(6-氟-8-甲基-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1-(哌啶-4-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-7-基)-1-萘甲腈於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.4 M)中之溶液中添加三乙胺(5 eq)，接著添加丙烯醯氯(1.5 eq)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 M)中之溶液。在室溫下攪拌混合物30分鐘，隨後藉由添加MeOH淬滅。混合物在減壓下濃縮，隨後用AcN稀釋且藉由製備型LCMS純化。

【0309】 實例11a.非鏡像異構體1.峰1. C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 618.3；實驗值618.2。

【0310】 實例11b.非鏡像異構體2.峰2. C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 618.3；實驗值618.2。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.98

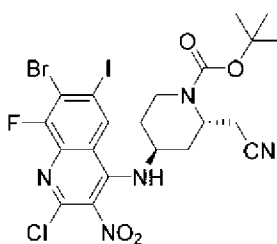
- 9.50 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 8.56 - 8.46 (dd,  $J = 8.5, 1.3$  Hz, 1H), 8.38 - 8.24 (m, 2H), 8.16 - 8.10 (dd,  $J = 7.2, 1.4$  Hz, 1H), 7.91 - 7.83 (dd,  $J = 8.3, 7.0$  Hz, 1H), 7.81 - 7.72 (dd,  $J = 8.3, 7.2$  Hz, 1H), 7.71 - 7.64 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 6.98 - 6.84 (dd,  $J = 16.7, 10.5$  Hz, 1H), 6.25 - 6.16 (dd,  $J = 16.8, 2.4$  Hz, 1H), 5.85 - 5.77 (m, 1H), 5.77 - 5.73 (dd,  $J = 10.5, 2.4$  Hz, 1H), 5.57 - 5.44 (m, 1H), 4.72 - 4.24 (m, 1H), 4.01 - 3.88 (m, 1H), 3.71 - 3.48 (m, 2H), 3.31 - 3.19 (m, 2H), 3.19 - 3.11 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 2.48 - 2.34 (m, 2H), 2.34 - 2.03 (m, 9H), 2.00 - 1.86 (m, 2H), 1.64 - 1.52 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H)。

【0311】 實例12. 2-((2S,4S)-4-(7-(2-氯-3-甲基苯基)-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-((E)-4-氟丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈



【0312】

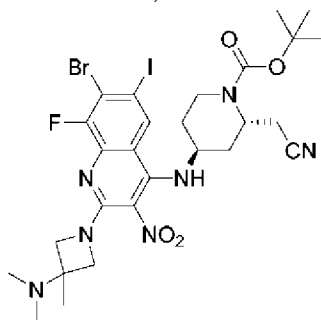
步驟1. (2S,4S)-4-((7-溴-2-氯-8-氟-6-碘-3-硝基喹啉-4-基)胺基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



在室溫下向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-碘-3-硝基喹啉(中間物1)(7.9 g, 16.96 mmol)及(2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(中間物7)(4.87 g, 20.35 mmol)於二噁烷(50 mL)中之溶液中添加DIPEA (4.5 mL, 25.4 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜，隨後在減壓下移除大部分二噁烷。向剩餘之殘餘物添加冰及水且劇烈攪拌漿液。經由過濾收集固體沈澱且在空氣下乾燥，得到呈黃色固體之所需產物(定量產率)。 $C_{21}H_{22}BrClFIN_5O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值 = 668.0；實驗值：667.8。

### 【0313】

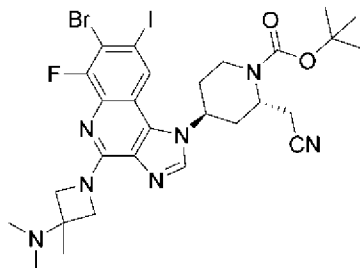
步驟2. (2*S*,4*S*)-4-((7-溴-2-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-8-氟-6-碘-3-硝基喹啉-4-基)胺基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



向(2*S*,4*S*)-4-((7-溴-2-氯-8-氟-6-碘-3-硝基喹啉-4-基)胺基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.5 g, 3.74 mmol)於二噁烷(20 mL)中之溶液中添加DIPEA (2.61 mL, 14.95 mmol)及*N,N*,3-三甲基氮雜環丁烷-3-胺二氯化物(1.05 g, 5.61 mmol)。在50°C下攪拌混合物隔夜，隨後在減壓下移除大部分二噁烷。向剩餘之殘餘物添加冰及水且劇烈攪拌漿液直至形成精細粉末。經由過濾收集固體沈澱且在空氣下乾燥，得到所需產物(2.7 g, 97%產率)。 $C_{27}H_{35}BrFIN_7O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值 = 746.1；實驗值：746.1。

## 【0314】

步驟3. (2*S*,4*S*)-4-(7-溴-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-碘-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

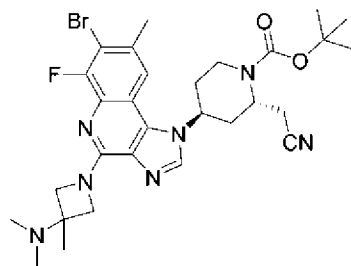


將(2*S*,4*S*)-4-((7-溴-2-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-8-氟-6-碘-3-硝基喹啉-4-基)胺基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.0 g, 1.34 mmol)及鐵(450 mg, 8.04 mmol)之混合物溶解於AcOH (5.0 mL)中，且在60°C下加熱直至硝基充分還原。將混合物冷卻至室溫，隨後用EtOAc稀釋且經矽藻土墊過濾。濃縮過濾物，得到(2*S*,4*S*)-4-((3-胺基-7-溴-2-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-8-氟-6-碘喹啉-4-基)胺基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯。C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>BrFIN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值= 716.1；實驗值：716.1。

【0315】向濃縮之殘餘物添加原甲酸三乙酯(0.45 mL, 2.68 mmol)及甲苯(10 mL)。在100°C下加熱混合物隔夜，隨後冷卻至室溫並濃縮。殘餘物藉由管柱層析(0-10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化，得到所需產物(534 mg, 55%產率)。C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>BrFIN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值= 726.1；實驗值：726.1。

## 【0316】

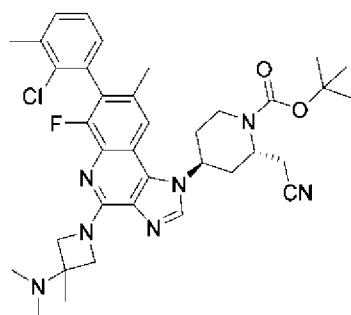
步驟4. (2*S*,4*S*)-4-(7-溴-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



此化合物係根據**中間物8步驟2**中所描述之程序，用(2*S*,4*S*)-4-(7-溴-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-碘-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯替代(2*S*,4*S*)-4-(7-溴-6-氟-8-碘-4-(甲硫基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯來製備。C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>BrFN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值=614.2；實驗值614.3。

### 【0317】

**步驟5.** (2*S*,4*S*)-4-(7-(2-氯-3-甲基苯基)-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

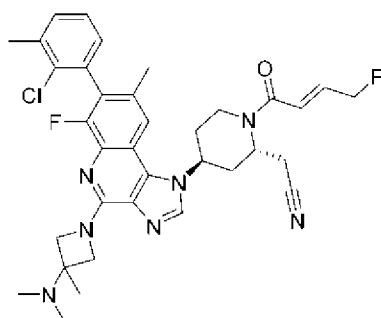


將(2*S*,4*S*)-4-(7-溴-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(785 mg, 1.277 mmol)、(2-氯-3-甲基苯基)硼酸(283 mg, 1.661 mmol)、碳酸鈉(542 mg, 5.11 mmol)及Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (221 mg, 0.192 mmol)於二噁烷(5.5 mL)/水(1.1 mL)中之混合物抽成真空且用氮氣回填(重複此過程總計三次)。在90°C下攪拌反應物3 h。將混合物用乙酸乙酯稀釋且用水、鹽水洗

滌。過濾有機物，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，濃縮，且藉由製備型LCMS純化。  
C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 660.3；實驗值660.3。

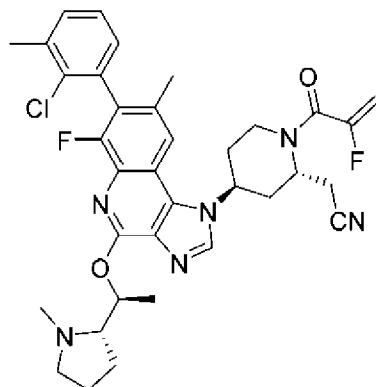
## 【0318】

步驟6. 2-((2*S*,4*S*)-4-(7-(2-氯-3-甲基苯基)-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-氟丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈



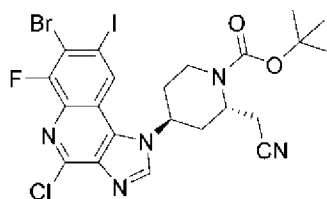
此化合物係根據實例1a及實例1b，步驟2中所描述之程序，用(2*S*,4*S*)-4-(7-(2-氯-3-甲基苯基)-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯替代(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯來製備。產物係以非鏡像異構體之混合物形式分離。C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 646.3；實驗值646.3。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10.66 - 10.31 (s, 1H), 8.54 - 8.50 (m, 1H), 7.96 - 7.82 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.44 - 7.37 (td, *J* = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.89 - 6.80 (m, 2H), 5.60 - 5.39 (m, 1H), 5.36 - 4.85 (m, 1H), 5.24 - 5.11 (dd, *J* = 46.5, 2.5 Hz, 2H), 4.79 - 4.19 (m, 5H), 3.72 - 3.56 (m, 1H), 3.49 - 3.14 (m, 2H), 2.85 - 2.75 (s, 6H), 2.49 - 2.03 (m, 10H), 1.71 - 1.61 (s, 3H)。

【0319】 實例13. 2-((2*S*,4*S*)-4-(7-(2-氯-3-甲基苯基)-6-氟-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啶-2-基)乙腈



【0320】

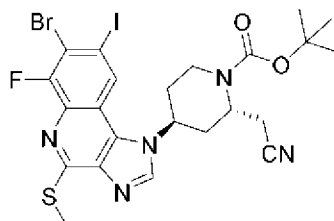
步驟1. (2*S*,4*S*)-4-(7-溴-4-氯-6-氟-8-碘-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



此化合物係根據實例12，步驟1隨後步驟3中所描述之程序來製備。  
 $C_{22}H_{22}BrClFIN_5O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z$ 之LCMS計算值= 648.0；實驗值648.0。

【0321】

步驟2. (2*S*,4*S*)-4-(7-溴-6-氟-8-碘-4-(甲硫基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



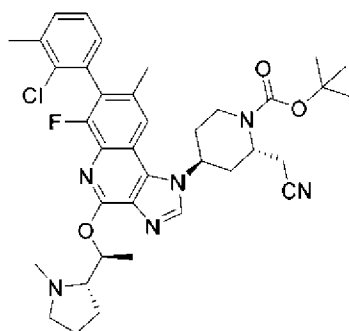
此化合物係根據中間物4，步驟2中所描述之程序，用(2*S*,4*S*)-4-(7-溴-4-氯-6-氟-8-碘-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三



1-基)-6-氟-8-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯來製備。C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 594.2；實驗值594.3。

### 【0324】

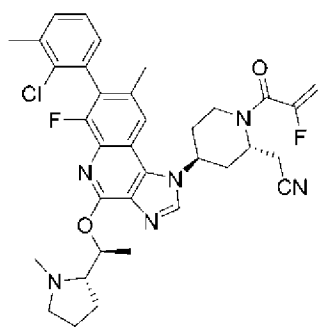
步驟5. (2*S*,4*S*)-4-(7-(2-氯-3-甲基苯基)-6-氟-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



此化合物係根據實例7，步驟2-3中所描述之程序，用(2*S*,4*S*)-4-(7-(2-氯-3-甲基苯基)-6-氟-8-甲基-4-(甲硫基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯替代(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(6-氟-8-甲基-7-(1-甲基-1*H*-吡啶-6-基)-4-(甲硫基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯來製備。C<sub>37</sub>H<sub>45</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 675.3；實驗值675.3。

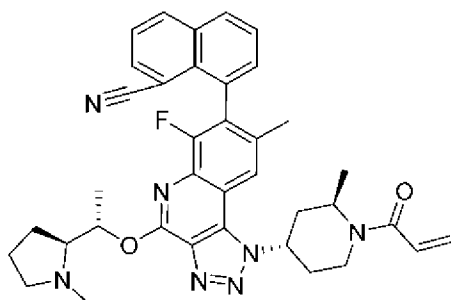
### 【0325】

步驟6. 2-((2*S*,4*S*)-4-(7-(2-氯-3-甲基苯基)-6-氟-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啶-2-基)乙腈



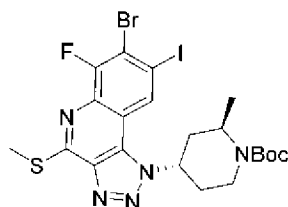
此化合物係根據**實例1a**及**實例1b**，**步驟2**中所描述之程序，用(2*S*,4*S*)-4-(7-(2-氯-3-甲基苯基)-6-氟-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯替代(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯，且用2-氟丙烯酸替代(*E*)-4-氟丁-2-烯酸來製備。產物係以非鏡像異構體之混合物形式分離。C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 647.3；實驗值647.3。

**【0326】 實例14a及14b. 8-(1-((2*R*,4*S*)-1-丙烯醯基-2-甲基哌啶-4-基)-6-氟-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-7-基)-1-萘甲腈**



**【0327】**

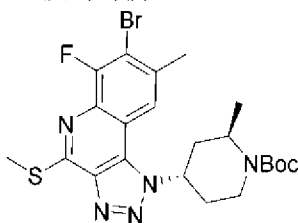
**步驟1. (2*R*,4*S*)-4-(7-溴-6-氟-8-碘-4-(甲硫基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯**



此化合物係根據**中間物4**中所描述之程序，用(2*R*,4*S*)-4-胺基-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯替代(2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(2-(三級丁氧基)-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯來製備。C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>BrFIN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值= 636.0；實驗值：636.0。

### 【0328】

步驟2. (2*R*,4*S*)-4-(7-溴-6-氟-8-甲基-4-(甲硫基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯

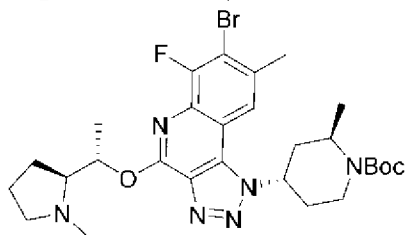


將(2*R*,4*S*)-4-(7-溴-6-氟-8-碘-4-(甲硫基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(5 g, 7.86 mmol)、甲基硼酸(0.941 g, 15.72 mmol)、磷酸鉀(5.00 g, 23.57 mmol)及二氯雙(三苯基膦)-鈾(II) (0.827 g, 1.179 mmol)於二噁烷(60 mL)及水(20 mL)中之混合物加熱至90°C且在此溫度下攪拌3 h。隨後將混合物冷卻至室溫，用AcOEt及水稀釋，分離。用AcOEt萃取水層，且用鹽水洗滌合併之有機層，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且蒸發。殘餘物藉由管柱層析(0-20% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化，得到呈褐色固體狀之所需產物。C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>BrFN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 524.1；實驗值524.1。

### 【0329】

步驟3. (2*R*,4*S*)-4-(7-溴-6-氟-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙

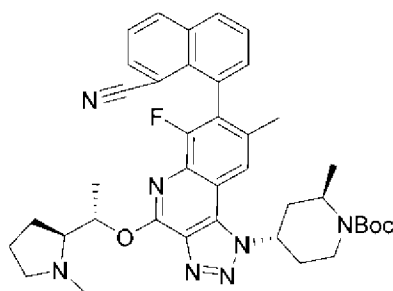
氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯



此化合物係根據**實例7**，**步驟2-3**中所描述之程序，用(2*R*,4*S*)-4-(7-溴-6-氟-8-甲基-4-(甲硫基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯替代(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(6-氟-8-甲基-7-(1-甲基-1*H*-吡啶-2-基)-4-(甲硫基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯來製備。殘餘物藉由管柱層析(20-80% AcOEt/DCM)純化，得到呈褐色固體狀之所需產物。C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>BrFN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值=605.2；實驗值605.2。

### 【0330】

**步驟4.** (2*R*,4*S*)-4-(7-(8-氰基萘-1-基)-6-氟-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯

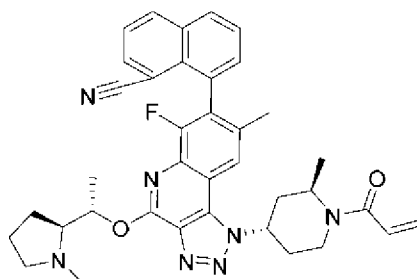


將(2*R*,4*S*)-4-(7-溴-6-氟-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(200 mg, 0.330 mmol)、8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊-2-基)-1-萘甲腈(184 mg, 0.661 mmol)、磷酸三鉀(351 mg, 1.651 mmol)及SPhos Pd

G4 (79 mg, 0.099 mmol)於二噁烷(8 mL)及水(2 mL)中之混合物加熱至90 °C。在相同溫度下攪拌3h後，將混合物冷卻至室溫，用EtOAc及水稀釋，分離。用AcOEt萃取水層，且用鹽水洗滌合併之有機層，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且蒸發。殘餘物藉由管柱層析(20-80% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化，得到呈褐色固體狀之所需產物。C<sub>39</sub>H<sub>45</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值=678.4；實驗值678.4。

### 【0331】

步驟5. 8-(1-((2R,4S)-1-丙烯醯基-2-甲基哌啶-4-基)-6-氟-8-甲基-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-7-基)-1-萘甲腈



將(2R,4S)-4-(7-(8-氰基萘-1-基)-6-氟-8-甲基-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(400 mg, 0.578 mmol)溶解於5 mL之TFA中。在室溫下攪拌混合物10 min，隨後移除溶劑。

【0332】 將殘餘物溶解於乙腈(10 mL)中且添加Et<sub>3</sub>N (484 μl, 3.47 mmol)。在0°C下攪拌數分鐘後，不透明的混合物變成澄清溶液。添加丙烯醯氯(94 μl, 1.157 mmol)。在0°C下攪拌混合物30 min，隨後用TFA稀釋且使用製備型LCMS (XBridge C18管柱，用一定梯度之含有0.1% TFA之乙腈/水溶離，流動速率60 mL/min)純化，得到所需產物。

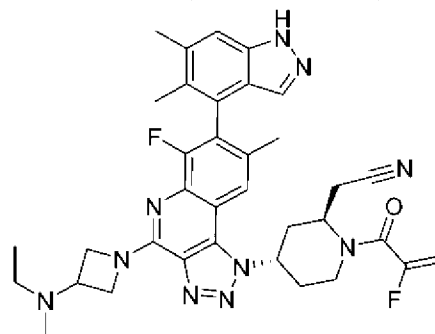
【0333】 實例14a.非鏡像異構體1.峰1. C<sub>37</sub>H<sub>39</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z之

LCMS計算值= 632.3；實驗值632.3。

【0334】實例14b.非鏡像異構體2.峰2.  $C_{37}H_{39}FN_7O_2$  (M+H)<sup>+</sup> m/z之  
LCMS計算值= 632.3；實驗值632.3。

【0335】<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  9.87 (s, 1H), 8.51 (dd,  $J$  = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 8.31 (dd,  $J$  = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (dd,  $J$  = 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.87 (dd,  $J$  = 8.3, 7.1 Hz, 1H), 7.77 (dd,  $J$  = 8.3, 7.2 Hz, 1H), 7.68 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 1H), 6.16 (dd,  $J$  = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.73 (dd,  $J$  = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 5.51 (dd,  $J$  = 10.1, 5.9 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.27 (d,  $J$  = 13.9 Hz, 1H), 3.95 (dd,  $J$  = 7.8, 7.7 Hz, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.57 (dq,  $J$  = 12.2, 6.2 Hz, 1H), 3.17 (m,  $J$  = 4.9 Hz, 3H), 2.46 (d,  $J$  = 9.7 Hz, 2H), 2.35 - 2.26 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.10 (td,  $J$  = 11.8, 5.2 Hz, 1H), 1.93 (tq,  $J$  = 14.3, 6.8 Hz, 2H), 1.58 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 4H), 1.51 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 2H)。

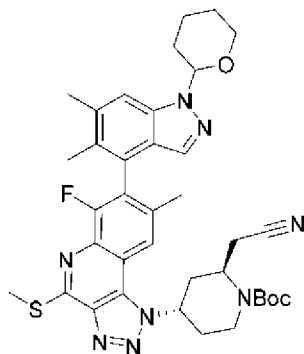
【0336】實例15a及15b . 2-((2*S*,4*S*)-4-(7-(5,6-二甲基-1*H*-吡啶-4-基)-4-(3-(乙基(甲基)胺基)氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-甲基-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啶-2-基)乙腈



【0337】

步驟1. (2*S*,4*S*)-2-(氟基甲基)-4-(7-(5,6-二甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡啶-4-基)-6-氟-8-甲基-4-(甲硫基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-

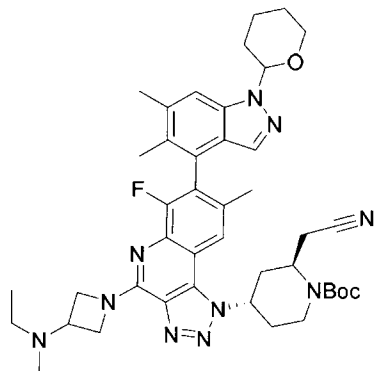
## 基) 哌啶-1-甲酸三級丁酯



將中間物8 (1 g, 1.755 mmol)、5,6-二甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊-2-基)-1H-吡啶(0.938 g, 2.63 mmol)、磷酸三鉀(1.862 g, 8.77 mmol)及Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (0.203 g, 0.175 mmol)於二噁烷(12 mL)及水(6 mL)中之混合物加熱至100°C且在此溫度下攪拌2 h。隨後將混合物冷卻至室溫，用AcOEt及水稀釋，分離。用EtOAc萃取水層，且用鹽水洗滌合併之有機層，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且蒸發。殘餘物藉由管柱層析(10-40% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化，得到呈褐色固體狀之所需產物。C<sub>37</sub>H<sub>44</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 699.3；實驗值699.3。

## 【0338】

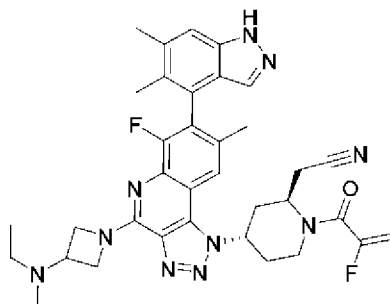
步驟2. (2S,4S)-2-(氰基甲基)-4-(7-(5,6-二甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-4-(3-(乙基(甲基)胺基)氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-甲基-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



此化合物係根據**實例6**，**步驟2-3**中所描述之程序，在**步驟2**中用(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(7-(5,6-二甲基-1-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡啶-4-基)-6-氟-8-甲基-4-(甲硫基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯替代(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(7-(2,3-二甲基苯基)-6-氟-8-甲基-4-(甲硫基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯且在**步驟3**中用*N*-乙基-*N*-甲基氮雜環丁烷-3-胺二氫氯化物替代*N,N*,3-三甲基氮雜環丁烷-3-胺來製備。藉由管柱層析(20-80% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化粗殘餘物，得到呈褐色固體狀之所需產物。C<sub>42</sub>H<sub>54</sub>FN<sub>10</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 765.4；實驗值765.3。

### 【0339】

**步驟3.** 2-((2*S*,4*S*)-4-(7-(5,6-二甲基-1*H*-吡啶-4-基)-4-(3-(乙基(甲基)胺基)氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-甲基-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啶-2-基)乙腈



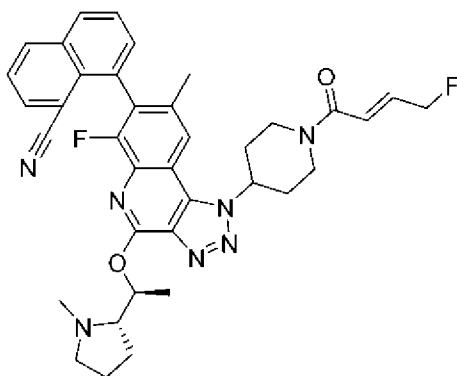
將(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(7-(5,6-二甲基-1-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡啶-4-基)-4-(3-(乙基(甲基)胺基)氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-甲基-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(378 mg, 0.494 mmol)溶解於TFA (5 mL)中。在60°C下攪拌混合物10 min，隨後移除溶劑。使殘餘物與2-氟丙烯酸(131 mg, 1.455 mmol)合併，隨後添加乙腈(10 mL)，之後添加DIPEA (506 µl, 2.89 mmol)及T3P (853 µl, 50%於

EtOAc中，1.447 mmol)。在室溫下攪拌隔夜後，用TFA稀釋混合物，過濾且使用製備型LCMS (XBridge C18管柱，用一定梯度之含有0.1% TFA之乙腈/水溶離，流動速率60 mL/min)純化，得到呈TFA鹽形式之所需產物。

【0340】 實例15a.非鏡像異構體1.峰1.  $C_{35}H_{39}F_2N_{10}O$  (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 653.3；實驗值653.3。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO)  $\delta$  13.02 (s, br, 1H), 10.21 (s, br, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.86 (td,  $J = 11.4, 5.5$  Hz, 1H), 5.45 - 5.38 (m, 1H), 5.33 (m, 1H), 4.69 (s, 8H), 4.40 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.36 (dd,  $J = 17.2, 6.6$  Hz, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.49 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.25 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)。

【0341】 實例15b.非鏡像異構體2.峰2.  $C_{35}H_{39}F_2N_{10}O$  (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 653.3；實驗值653.3。

【0342】 實例16a及實例16b. 8-(6-氟-1-(1-((*E*)-4-氟丁-2-烯醯基)哌啶-4-基)-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-7-基)-1-萘甲腈



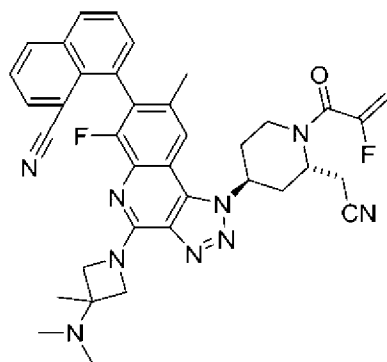
【0343】 向圓底燒瓶中裝入來自實例11，步驟1-4之8-(6-氟-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1-(哌啶-4-基)-1*H*-[1,2,3]三唑

并[4,5-*c*]喹啉-7-基)-1-萘甲腈(600 mg, 0.854 mmol)、丙基膦酸酐溶液(50%於EtOAc中, 1.6 mL, 2.56 mmol)、(*E*)-4-氟丁-2-烯酸(267 mg, 2.56 mmol)及乙腈(15 mL)。將反應燒瓶冷卻至0°C且將TEA (1.7 mL, 12.8 mmol)添加至反應物中。在室溫下攪拌2h後, 用NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10 mL)淬滅反應物, 用EtOAc (25 mL × 3)萃取, 並濃縮。將粗混合物再溶解於乙腈中, 且使用製備型LCMS (XBridge C18管柱, 用一定梯度之含有0.1% TFA之乙腈/水溶離, 流動速率60 mL/min)純化, 得到所需產物。

【0344】實例16a.非鏡像異構體1.峰1. C<sub>37</sub>H<sub>38</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z 之LCMS計算值= 650.3; 實驗值: 650.3。

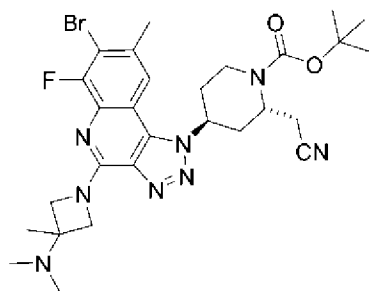
【0345】實例16b.非鏡像異構體2.峰2. C<sub>37</sub>H<sub>38</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z 之LCMS計算值= 650.3; 實驗值: 650.3。

【0346】實例17a及實例17b. 8-(1-((2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啶-4-基)-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-甲基-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-7-基)-1-萘甲腈



【0347】

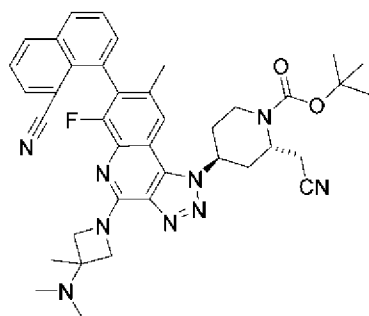
步驟1. (2*S*,4*S*)-4-(7-溴-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-甲基-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



此化合物係根據**實例6**，**步驟2-3**中所描述之程序，用**中間物8**替代(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(7-(2,3-二甲基苯基)-6-氟-8-甲基-4-(甲硫基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯來製備。在二氧化矽(0-10% MeOH/DCM)上純化粗殘餘物，得到呈褐色固體狀之所需產物(700 mg，63%產率)。C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>BrFN<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值=615.2；實驗值：615.2。

### 【0348】

**步驟2.** (2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(7-(8-氰基萘-1-基)-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-甲基-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

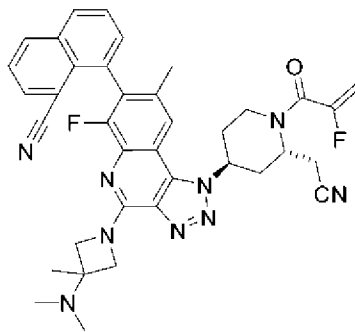


向反應小瓶裝入(2*S*,4*S*)-4-(7-溴-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-甲基-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(500 mg，0.79 mmol)、SPhos Pd G4 (97 mg，0.12 mmol)、8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊-2-基)-1-萘甲腈(453 mg，1.63 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (571 mg，2.44 mmol)及二噁烷(9 mL)及H<sub>2</sub>O (3

mL)。混合物用N<sub>2</sub>鼓泡5 min，之後在90°C下加熱2 h。完成後，將反應物冷卻至室溫，用EtOAc (30 mL)稀釋並用水溶液(20 mL)洗滌。分離有機相，經MgSO<sub>4</sub>乾燥且在二氧化矽(0-10% MeOH/DCM)上純化，得到呈褐色固體狀之所需產物(358 mg，64%產率)。C<sub>39</sub>H<sub>43</sub>FN<sub>9</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值= 688.4；實驗值：688.3。

### 【0349】

步驟3. 8-(1-((2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啶-4-基)-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-甲基-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-7-基)-1-萘甲腈



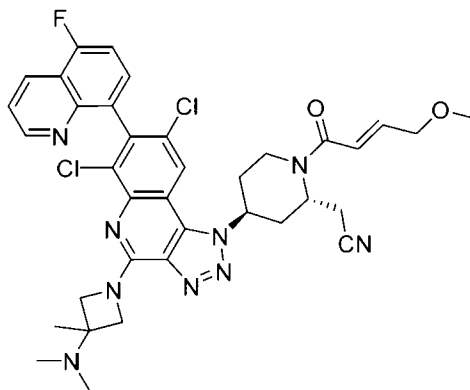
此化合物係根據實例1a及實例1b，步驟2中所描述之程序，用(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(7-(8-氟萘-1-基)-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-甲基-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯替代(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯，且用2-氟丙烯酸替代(*E*)-4-氟丁-2-烯酸來製備。

【0350】實例17a.非鏡像異構體1.峰1. C<sub>37</sub>H<sub>36</sub>F<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值= 660.3；實驗值：660.3。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.48 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J*

= 7.1, 1.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (dd,  $J = 8.3, 7.1$  Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J = 8.3, 7.1$  Hz, 1H), 7.62 (dd,  $J = 7.1, 1.3$  Hz, 1H), 5.90-5.75 (m, 1H), 5.45-5.30 (m, 2H), 4.00-4.50 (m, 11H), 2.85 (s, 6H), 2.50 (s, 1H), 2.20-2.15 (m, 4H), 1.70 (s, 3H)。

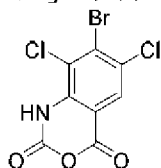
【0351】實例17b. 非鏡像異構體2.峰2.  $C_{37}H_{36}F_2N_9O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z 之LCMS計算值= 660.3；實驗值：660.3。

【0352】實例18a及18b. 2-((2*S*,4*S*)-4-(6,8-二氯-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-7-(5-氟喹啉-8-基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-甲氧基丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈



【0353】

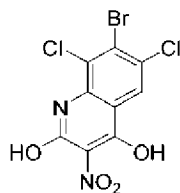
步驟1. 7-溴-6,8-二氯-2*H*-苯并[*d*][1,3]嘔咩-2,4(1*H*)-二酮



將NCS (5.6 g, 41.9 mmol)添加至2-胺基-4-溴-3-氯苯甲酸(10.0 g, 39.9 mmol)於1,4-二噁烷(100 mL)中之溶液中，且隨後在70°C下攪拌反應物隔夜。將混合物冷卻至室溫，之後添加三光氣(4.7 g, 15.96 mmol)且隨後在80°C下攪拌2 h。完成後，添加冰且攪拌混合物30 min。經由過濾收集固體沈澱，並用冰水洗滌，得到所需產物。

## 【0354】

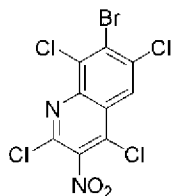
## 步驟2. 7-溴-6,8-二氯-3-硝基喹啉-2,4-二醇



在室溫下將DIPEA (3.49 mL, 19.97 mmol)添加至2-硝基乙酸乙酯 (2.66 g, 19.97 mmol)於甲苯(40.0 mL)中之溶液中。攪拌10 min後，添加7-溴-6,8-二氯-2*H*-苯并[*d*][1,3]嘔啉-2,4(1*H*)-二酮(3.1g, 10.0 mmol)且在95°C下攪拌所得混合物3 h。用冰水冷卻反應物，隨後經由過濾收集固體且用少量乙酸乙酯洗滌，得到呈黃色固體之所需產物(1.05 g, 30%)。C<sub>9</sub>H<sub>4</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LC-MS計算值= 352.9；實驗值353.0。

## 【0355】

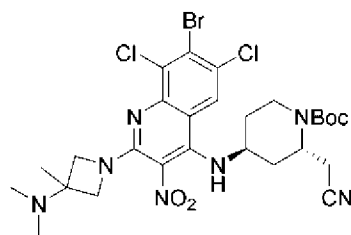
## 步驟3. 7-溴-2,4,6,8-四氯-3-硝基喹啉



在室溫下將DIPEA (0.98 mL, 5.6 mmol)添加至7-溴-6,8-二氯-3-硝基喹啉-2,4-二醇(1.0 g, 2.82 mmol)於POCl<sub>3</sub> (6.0 mL, 64.4 mmol)中之混合物中。隨後在100°C下攪拌反應物3 h。真空移除溶劑。將濃縮之殘餘物再溶解於乙酸乙酯中，隨後用NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)洗滌。合併之有機層在真空下濃縮，得到粗產物，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。

## 【0356】

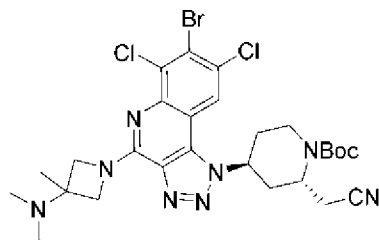
步驟4. (2*S*,4*S*)-4-((7-溴-6,8-二氯-2-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-3-硝基喹啉-4-基)胺基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



向7-溴-2,4,6,8-四氯-3-硝基喹啉(1 g, 2.56 mmol)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL)中之溶液中添加DIPEA (1.8 mL, 10.24 mmol)及中間物7 (730 mg, 3.0 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜，隨後添加*N,N*,3-三甲基氮雜環丁烷-3-胺(350 mg, 3.0 mmol)且在室溫下攪拌混合物直至完成。用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>稀釋反應物，且隨後用飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液洗滌。於真空下移除溶劑，且粗產物不經進一步純化即直接用於下一步驟中。C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值= 670.1；實驗值670.1。

### 【0357】

步驟5. (2*S*,4*S*)-4-(7-溴-6,8-二氯-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

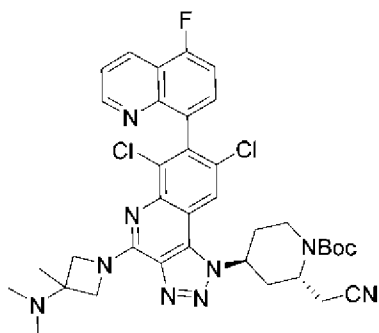


在65°C下將(2*S*,4*S*)-4-((7-溴-6,8-二氯-2-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-3-硝基喹啉-4-基)胺基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.7 g, 2.56 mmol)於THF/MeOH/H<sub>2</sub>O (1:1:1) (30 mL)、鐵(1.43 g, 25.6 mmol)及NH<sub>4</sub>Cl (1.37 g, 25.6 mmol)中之漿液加熱30 min。完成後，用MeOH稀釋反應物並過濾。於真空下移除溶劑，用NaHCO<sub>3</sub>鹼化殘餘物，且用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。真空移除溶劑。

【0358】將濃縮之殘餘物再溶解於乙酸(5 mL)中且添加亞硝酸鈉(176 mg, 5.12 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時。完成後，於真空下移除溶劑，且用NaHCO<sub>3</sub>鹼化殘餘物，且用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。合併之有機層經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，濃縮至乾燥且在矽膠上純化，得到所需產物(1.0 g, 60%)。C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值= 651.1；實驗值651.0。

【0359】

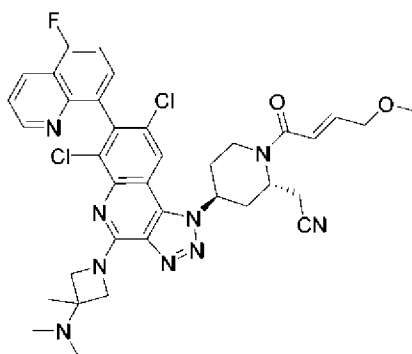
步驟6. (2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(6,8-二氯-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-7-(5-氟喹啉-8-基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



向(2*S*,4*S*)-4-(7-溴-6,8-二氯-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(650 mg, 1.0 mmol)於二噁烷/H<sub>2</sub>O = 4:1 (10 mL)中之溶液中添加K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (850 mg, 4 mmol)、(5-氟喹啉-8-基)硼酸(286 mg, 1.5 mmol)及Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (80 mg, 0.07 mmol)，將反應混合物加熱至90°C持續1.5小時。完成後，用水稀釋反應物且用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取，合併之有機層經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，濃縮至乾燥，且在矽膠上純化，得到呈非鏡像異構體之混合物形式之所需產物(550 mg, 76%)。C<sub>36</sub>H<sub>39</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>9</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值= 718.3；實驗值718.2。

## 【0360】

步驟7. 2-((2*S*,4*S*)-4-(6,8-二氯-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-7-(5-氟喹啉-8-基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-甲氧基丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈

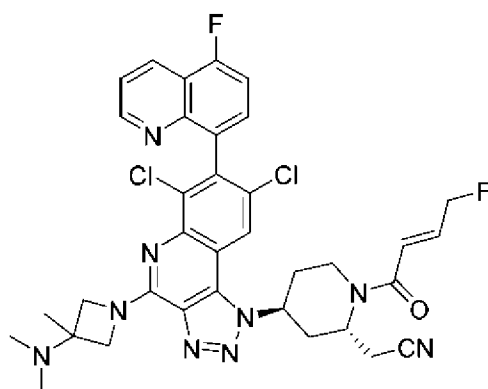


此化合物係根據**實例6**，**步驟4**中所描述之程序，用(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(6,8-二氯-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-7-(5-氟喹啉-8-基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯替代(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-7-(2,3-二甲基苯基)-6-氟-8-甲基-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯來製備。使用製備型LCMS (XBridge C18管柱，用一定梯度之含有0.15% NH<sub>4</sub>OH之乙腈/水溶離，流動速率60 mL/min)純化產物，得到所需產物。

【0361】**實例18a**.非鏡像異構體1.峰1. C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>9</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z 之LCMS計算值= 716.2；實驗值716.2。

【0362】**實例18b**.非鏡像異構體2.峰2. C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>9</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z 之LCMS計算值= 716.2；實驗值716.2。

【0363】**實例19a及19b**. 2-((2*S*,4*S*)-4-(6,8-二氯-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-7-(5-氟喹啉-8-基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-氟丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈

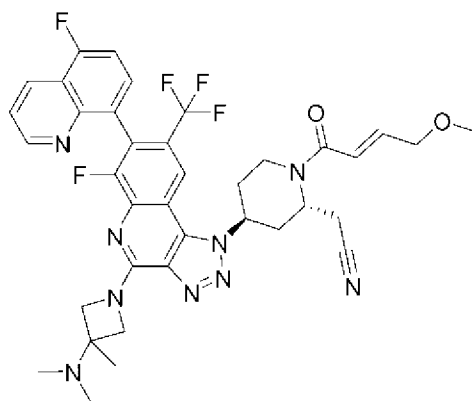


【0364】此化合物係根據實例1a及實例1b，步驟2中所描述之程序，用(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(6,8-二氯-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-7-(5-氟喹啉-8-基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯替代(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯來製備。

【0365】實例19a.非鏡像異構體1.峰1.  $C_{35}H_{34}Cl_2F_2N_9O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z$  之LCMS計算值= 704.2；實驗值704.2。

【0366】實例19b.非鏡像異構體2.峰2.  $C_{35}H_{34}Cl_2F_2N_9O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z$  之LCMS計算值= 704.2；實驗值704.2。

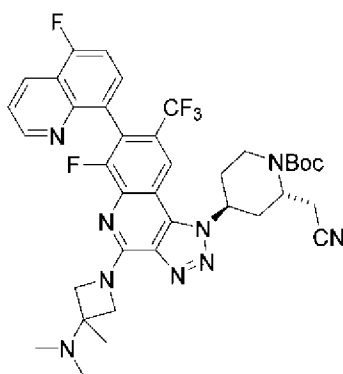
【0367】實例20. 2-((2*S*,4*S*)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-甲氧基丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈



【0368】此化合物係根據實例1a及實例1b，步驟2中所描述之程序，對於實例1a，用(E)-4-甲氧基丁-2-烯酸替代(E)-4-氟丁-2-烯酸來製備。

【0369】

步驟1. (2S,4S)-2-(氰基甲基)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-8-(三氟甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



向反應小瓶裝入中間物3 (1.3 g, 1.9 mmol)、XPhos Pd G2 (76 mg, 0.097 mmol)、(5-氟喹啉-8-基)硼酸(408 mg, 2.1 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.24 g, 5.83 mmol)及二噁烷(5 mL)及H<sub>2</sub>O (1 mL)。混合物用N<sub>2</sub>鼓泡5 min，之後在90°C下加熱1 h。完成後，將反應物冷卻至室溫，用EtOAc (20 mL)稀釋並用NH<sub>4</sub>Cl水溶液(20 mL)洗滌。分離有機相，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，隨後濃縮。粗產物首先藉由二氧化矽(20 g, 50-100% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化，隨後使用製備型LCMS (XBridge C18管柱，用一定梯度之含有0.15% NH<sub>4</sub>OH之乙腈/水溶離，流動速率60 mL/min)進一步純化以分離非鏡像異構體(白色非晶形粉末，21%合併產率)。

【0370】非鏡像異構體1.峰1. C<sub>37</sub>H<sub>39</sub>F<sub>5</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 736.3；實驗值736.2。

【0371】非鏡像異構體2.峰2.  $C_{37}H_{39}F_5N_9O_2$  (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 736.3；實驗值736.2。

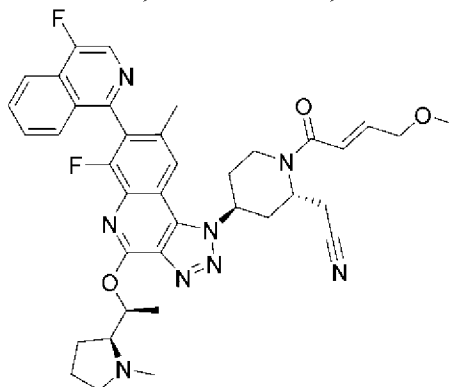
【0372】

步驟2. 2-((2*S*,4*S*)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-甲氧基丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈

在室溫下向裝有來自步驟1之(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(非鏡像異構體1，300 mg，0.41 mmol)之反應小瓶添加TFA (1 mL)。攪拌15 min後，移除揮發物。將殘餘物再溶解於乙腈(4 mL)中，且冷卻至0°C。將DIPEA (0.21 mL)添加至反應物，隨後添加(*E*)-4-甲氧基丁-2-烯酸(71 mg，0.61 mmol)及丙基膦酸酐溶液(50%於EtOAc中，0.50 mL，0.82 mmol)。在0°C下攪拌10 min後，用NaHCO<sub>3</sub>水溶液(5 mL)淬滅反應物，用EtOAc (5 mL)萃取，用鹽水洗滌，並濃縮。將粗產物再溶解於乙腈中且使用製備型LCMS (XBridge C18管柱，用一定梯度之含有0.1% TFA之乙腈/水溶離，流動速率60 mL/min)純化，獲得呈白色非晶形粉末形式之TFA鹽的實例20 (單個非鏡像異構體)。  $C_{37}H_{37}F_5N_9O_2$  (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 734.3；實驗值734.4。 <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.80 (s, 1H), 8.87 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.62 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.0, 5.9 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 9.7, 8.0 Hz, 1H), 6.81 - 6.72 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.96 (m, 2H), 4.76 - 4.32 (m, 2H), 4.11 (d, *J* = 3.1 Hz, 2H), 3.67 - 3.34 (m, 2H), 3.33 (s,

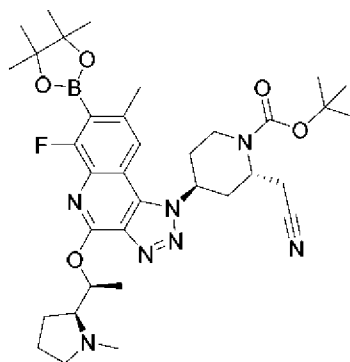
3H), 3.19 (td,  $J = 16.6, 10.1$  Hz, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.49 - 2.43 (m, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.21 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 1.71 (s, 3H)。

【0373】實例21. 2-((2*S*,4*S*)-4-(6-氟-7-(4-氟異喹啉-1-基)-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-甲氧基丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈



【0374】

步驟1. (2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(6-氟-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊-2-基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

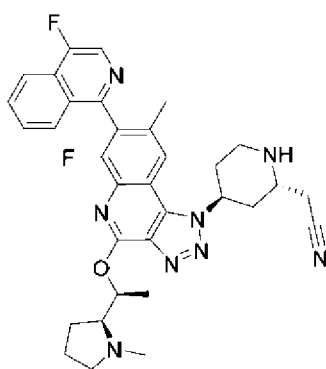


向反應小瓶裝入(2*S*,4*S*)-4-(7-溴-6-氟-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(315 mg, 0.5 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(165 mg, 0.65 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (36 mg, 0.05 mmol)、乙酸鉀(147 mg, 1.5 mmol)及二噁烷(5 mL)。混合物用N<sub>2</sub>鼓泡5 min, 之後在80°C下加熱16 h。完成

後，將反應物冷卻至室溫，用DCM (100 mL)稀釋並用NH<sub>4</sub>Cl水溶液(20 mL)洗滌。分離有機相，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，隨後濃縮。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟中。

### 【0375】

步驟2. 2-((2*S*,4*S*)-4-(6-氟-7-(4-氟異喹啉-1-基)-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-2-基)乙腈



向反應小瓶裝入來自上一步驟1之粗製(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(6-氟-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊-2-基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯、1-氯-4-氟異喹啉(118 mg, 0.65 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (58 mg, 0.05 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (318 mg, 1.5 mmol)、二噁烷(4 mL)及水(1 mL)。在90°C下加熱混合物1 h。完成後，將反應物冷卻至室溫，用乙酸乙酯(100 mL)稀釋並用NH<sub>4</sub>Cl水溶液(20 mL)洗滌。分離有機相，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，隨後濃縮。

【0376】 將粗產物溶解於5 mL DCM/TFA (1:1)溶液中。完成後，濃縮反應物。將粗產物再溶解於乙腈中，且使用製備型LCMS (XBridge C18管柱，用一定梯度之含有0.1% TFA之乙腈/水溶離，流動速率60 mL/min)純化，得到呈非鏡像異構體之混合物形式之所需產物，C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>F<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O

(M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 597.3；實驗值597.3。

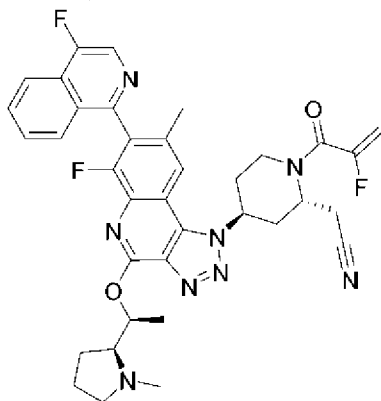
**【0377】**

步驟3. 2-((2S,4S)-4-(6-氟-7-(4-氟異喹啉-1-基)-8-甲基-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-((E)-4-甲氧基丁-2-烯基)哌啶-2-基)乙腈

向反應小瓶裝入2-((2S,4S)-4-(6-氟-7-(4-氟異喹啉-1-基)-8-甲基-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啶-2-基)乙腈(30 mg, 0.05 mmol)、DIPEA (0.087 mL, 0.5 mmol)、(E)-4-甲氧基丁-2-烯酸(12 mg, 0.1 mmol)、1 mL MeCN及丙基膦酸酐溶液(50%於EtOAc中, 0.06 mL, 0.1 mmol)。在0°C下攪拌10 min後, 將反應物在乙腈中稀釋, 且使用製備型LCMS (XBridge C18管柱, 用一定梯度之含有0.1% TFA之乙腈/水溶離, 流動速率60 mL/min)純化, 得到呈非鏡像異構體之混合物形式之所需產物。

**【0378】實例21.** C<sub>38</sub>H<sub>41</sub>F<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 695.3；實驗值695.3。

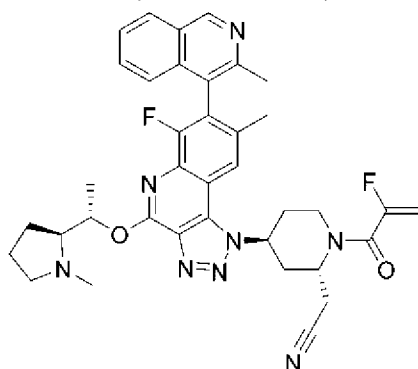
**【0379】實例22.** 2-((2S,4S)-4-(6-氟-7-(4-氟異喹啉-1-基)-8-甲基-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-(2-氟丙烯基)哌啶-2-基)乙腈



【0380】此化合物係根據實例21中所描述之程序，用2-氟丙烯酸替代(*E*)-4-甲氧基丁-2-烯酸來製備。

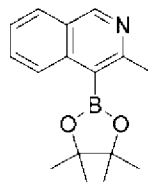
【0381】實例22.  $C_{36}H_{36}F_3N_8O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z$ 之LCMS計算值=669.3；實驗值669.3。

【0382】實例23a及實例23b. 2-((2*S*,4*S*)-4-(6-氟-8-甲基-7-(3-甲基異喹啉-4-基)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啶-2-基)乙腈



【0383】

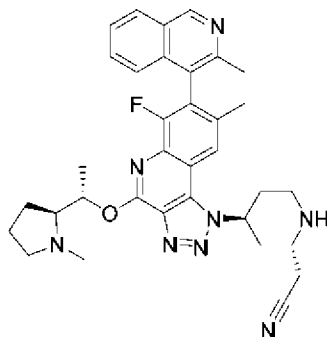
步驟1. 3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊-2-基)異喹啉



在105°C 下攪拌4-溴-3-甲基異喹啉(1.110 g, 5.0 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼戊烷) (2.285 g, 9.00 mmol)、乙酸鉀(1.472 g, 15.00 mmol)及PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.366 g, 0.500 mmol)於二噁烷(20.0 mL)中之混合物5 h。移除溶劑且藉由用己烷/EtOAc (最大EtOAc 80%)溶離之管柱純化產物。 $C_{16}H_{21}BNO_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z$ 之LCMS計算值= 270.1；實驗值270.1。

【0384】

步驟2. 2-((2S,4S)-4-(6-氟-8-甲基-7-(3-甲基異喹啉-4-基)-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啶-2-基)乙腈



將(2S,4S)-4-(7-溴-6-氟-8-甲基-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(45.0 mg, 0.071 mmol)、3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊-2-基)異喹啉(28.8 mg, 0.107 mmol)、磷酸鉀(45.4 mg, 0.214 mmol)及甲磺酸根基(2-二環己基膦-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯二苯)(2'-甲胺基-1,1'-聯二苯-2-基)鈀(II)二氯甲烷加合物(SPhos Pd G4) (5.68 mg, 7.14  $\mu$ mol)於二噁烷(2 ml)/水(0.4 ml)中之混合物抽出真空，且隨後用N<sub>2</sub>回填兩次，且隨後在95°C下攪拌反應物4 h。混合物用MeCN稀釋，且隨後藉由製備型HPLC在pH = 10下純化。移除溶劑且將殘餘物溶解於MeCN (1.0 mL)中，且隨後添加TFA (1.0 mL)並在室溫下攪拌反應物40 min。移除溶劑且粗產物直接用於下一步驟。 $C_{34}H_{38}FN_8O$  (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 593.3；實驗值593.4。

### 【0385】

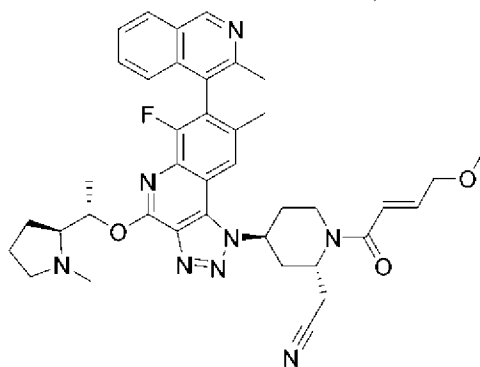
步驟3. 2-((2S,4S)-4-(6-氟-8-甲基-7-(3-甲基異喹啉-4-基)-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啶-2-基)乙腈

在0°C下向2-((2S,4S)-4-(6-氟-8-甲基-7-(3-甲基異喹啉-4-基)-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啉-2-基)乙腈(4.0 mg, 6.75 μmol)、2-氟丙烯酸(1.215 mg, 0.013 mmol)及1-丙烷膦酸環酐(T3P 50%於EtOAc中)(4.02 μl, 0.013 mmol)於乙酸乙酯(0.8 ml)中之溶液中添加三乙胺(5.64 μl, 0.040 mmol), 且隨後攪拌反應物30 min。移除溶劑, 且將粗產物再溶解於乙腈中, 且使用製備型LCMS (XBridge C18管柱, 用一定梯度之含有0.1% TFA之乙腈/水溶離, 流動速率60 mL/min)純化, 得到呈TFA鹽形式之產物。

**【0386】 實例23a.**非鏡像異構體1.峰1.  $C_{37}H_{39}F_2N_8O_2$  (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 665.3; 實驗值665.4。

**【0387】 實例23b.**非鏡像異構體2.峰2.  $C_{37}H_{39}F_2N_8O_2$  (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 665.3; 實驗值665.4。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.46 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 5.94 (m, 1H), 5.64 (m, 1H), 5.28-5.37 (m, 2H), 3.96 (q, 1H), 3.63 (m, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.51(m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.59 (d, 3H)。

**【0388】 實例24a及實例24b.** 2-((2S,4S)-4-(6-氟-8-甲基-7-(3-甲基異喹啉-4-基)-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-((E)-4-甲氧基丁-2-烯醯基)哌啉-2-基)乙腈



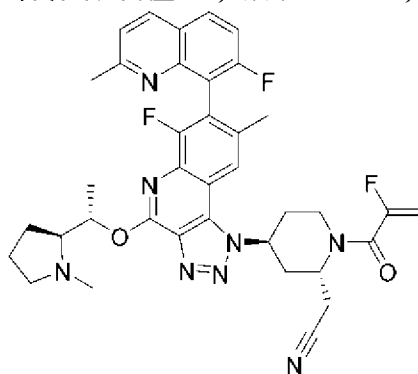
第 148 頁(發明說明書)

此化合物係根據**實例23a**及**實例23b**，**步驟3**中所描述之程序，用(*E*)-4-甲氧基丁-2-烯酸替代2-氟丙烯酸來製備。

【0389】 **實例24a**.非鏡像異構體1.峰1.  $C_{39}H_{44}FN_8O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z$ 之 LCMS計算值= 691.3；實驗值691.5。

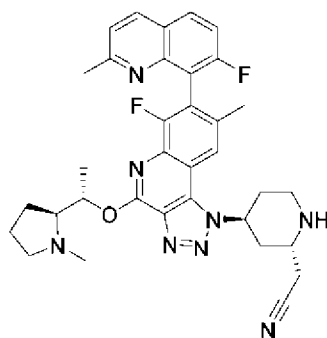
【0390】 **實例24b**.非鏡像異構體2.峰2.  $C_{39}H_{44}FN_8O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z$ 之 LCMS計算值= 691.3；實驗值691.5。

【0391】 **實例25a**及**實例25b**. 2-((2*S*,4*S*)-4-(6-氟-7-(7-氟-2-甲基喹啉-8-基)-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啶-2-基)乙腈



【0392】

步驟1. 2-((2*S*,4*S*)-4-(6-氟-7-(7-氟-2-甲基喹啉-8-基)-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-2-基)乙腈



此化合物係根據**實例23a**及**實例23b**，**步驟2**中所描述之程序，用(7-

氟-2-甲基喹啉-8-基)硼酸替代3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊-2-基)異喹啉來製備。C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>F<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 611.3；實驗值611.4。

**【0393】**

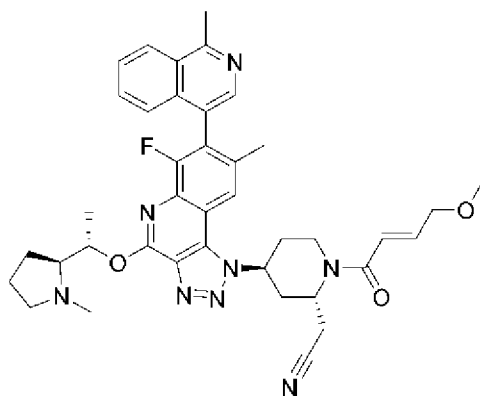
步驟2. 2-((2S,4S)-4-(6-氟-7-(7-氟-2-甲基喹啉-8-基)-8-甲基-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啉-2-基)乙腈

此化合物係根據**實例23a**及**實例23b**，**步驟3**中所描述之程序，用2-((2S,4S)-4-(6-氟-7-(7-氟-2-甲基喹啉-8-基)-8-甲基-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啉-2-基)乙腈替代2-((2S,4S)-4-(6-氟-8-甲基-7-(3-甲基異喹啉-4-基)-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啉-2-基)乙腈來製備。

**【0394】 實例25a.**非鏡像異構體1.峰1. C<sub>37</sub>H<sub>38</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 683.3；實驗值683.4。

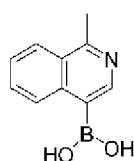
**【0395】 實例25b.**非鏡像異構體2.峰2. C<sub>37</sub>H<sub>38</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 683.3；實驗值683.4。

**【0396】 實例26a及實例26b .** 2-((2S,4S)-4-(6-氟-8-甲基-7-(1-甲基異喹啉-4-基)-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-((E)-4-甲氧基丁-2-烯醯基)哌啉-2-基)乙腈



## 【0397】

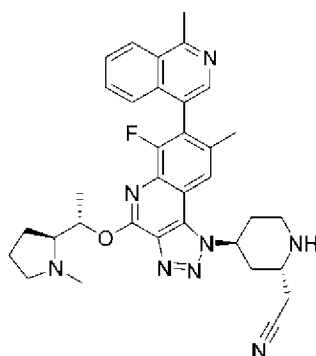
步驟1. (1-甲基異喹啉-4-基)硼酸



在105°C 下攪拌4-溴-1-甲基異喹啉(0.222 g, 1.0 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼戊烷) (0.457 g, 1.800 mmol)、乙酸鉀(0.294 g, 3.00 mmol)及PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.073 g, 0.100 mmol)於二噁烷(5.0 ml)中之混合物4 h。藉由製備型HPLC在PH = 2 (TFA)下純化產物。C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BNO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 188.1；實驗值188.1。

## 【0398】

步驟2. 2-((2S,4S)-4-(6-氟-8-甲基-7-(1-甲基異喹啉-4-基)-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啶-2-基)乙腈



**【0399】** 此化合物係根據**實例23a**及**實例23b**，**步驟2**中所描述之程序，用(1-甲基異喹啉-4-基)硼酸替代3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊-2-基)異喹啉來製備。 $C_{34}H_{38}FN_8O$  (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值=593.3；實驗值593.4。

**【0400】**

**步驟3.** 2-((2S,4S)-4-(6-氟-8-甲基-7-(1-甲基異喹啉-4-基)-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-((E)-4-甲氧基丁-2-烯酰基)哌啉-2-基)乙腈

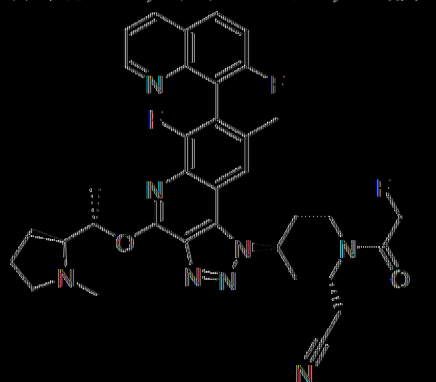
在0°C下向2-((2S,4S)-4-(6-氟-8-甲基-7-(1-甲基異喹啉-4-基)-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啉-2-基)乙腈(4.0 mg, 6.75 μmol)、(E)-4-甲氧基丁-2-烯酸(1.567 mg, 0.013 mmol)及1-丙烷膦酸環酐(T3P 50%於EtOAc中)(4.02 μl, 0.013 mmol)於乙酸乙酯(0.8 ml)中之溶液中添加三乙胺(5.64 μl, 0.040 mmol)，且隨後攪拌反應物30 min。移除溶劑，且將粗產物再溶解於乙腈中，且使用製備型LCMS (XBridge C18管柱，用一定梯度之含有0.1% TFA之乙腈/水溶離，流動速率60 mL/min)純化，得到呈TFA鹽形式之產物。

**【0401】 實例26a.** 非鏡像異構體1.峰1.  $C_{39}H_{44}FN_8O_3$  (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 691.4；實驗值691.5。

**【0402】 實例26b.** 非鏡像異構體2.峰2.  $C_{39}H_{44}FN_8O_3$  (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 691.4；實驗值691.5。

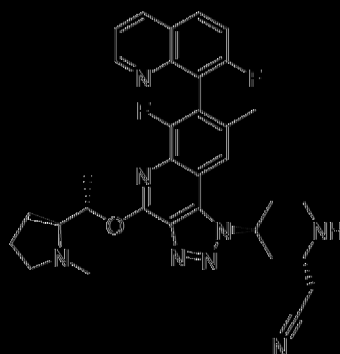
**【0403】 實例27a及實例27b.** 2-((2S,4S)-4-(6-氟-7-(7-氟喹啉-8-基)-8-甲基-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并

[1,5-c]喹啉-1-基)-1-(2-氟內烯醯基)哌啶-2-基)乙腈



[(0404)]

步驟1. 2-((2S,4S)-4-(6-氟-7-(1-氟喹啉-8-基)-8-甲基-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1H-1,2,3-三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啶-2-基)乙腈



此化合物係根據實例23a及實例23b，步驟2中所描述之程序，用(1-氟喹啉-8-基)硼酸替代3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-氧雜硼戊-2-基)異喹啉來製備。C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>F<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值：597.3；實驗值597.4。

[(0405)]

步驟2. 2-((2S,4S)-4-(6-氟-7-(1-氟喹啉-8-基)-8-甲基-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1H-1,2,3-三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-(2-氟內烯醯基)哌啶-2-基)乙腈

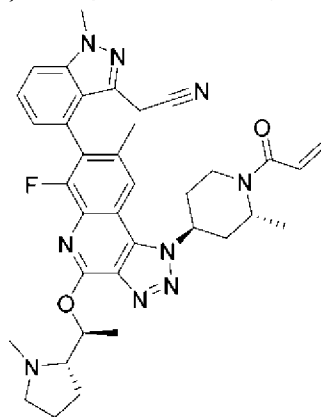
此化合物係根據實例23a及實例23b，步驟3中所描述之程序，用2-((2S,4S)-4-(6-氟-7-(1-氟喹啉-8-基)-8-甲基-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啶-

2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啶-2-基)乙腈替代2-((2S,4S)-4-(6-氟-8-甲基-7-(3-甲基異喹啉-4-基)-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啶-2-基)乙腈來製備。

**【0406】 實例27a.** 非鏡像異構體1.峰1.  $C_{36}H_{36}F_3N_8O_2$  (M+H)<sup>+</sup> m/z 之LCMS計算值= 669.3；實驗值669.4。

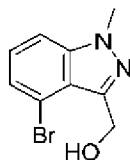
**【0407】 實例27b.** 非鏡像異構體2.峰2.  $C_{36}H_{36}F_3N_8O_2$  (M+H)<sup>+</sup> m/z 之LCMS計算值= 669.3；實驗值669.4。

**【0408】 實例28a及實例28b.** 2-(4-(1-((2R,4S)-1-丙烯醯基-2-甲基哌啶-4-基)-6-氟-8-甲基-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-基)乙腈



**【0409】**

步驟1. (4-溴-1-甲基-1H-吡啶-3-基) 甲醇



在0°C 下向4-溴-1H-吡啶-3-羧酸甲酯(1.2 g, 4.70 mmol)及碘甲烷(1.07g, 7.5 mmol)於THF (20 mL)中之混合物添加氫化鈉(0.34 g, 8.47 mmol, 於礦物油中之60%分散液)。將反應混合物攪拌5分鐘且升溫至室

溫，此時使其攪拌隔夜。完成後，用NH<sub>4</sub>Cl水溶液(5 mL)淬滅反應混合物。用EtOAc (10 mL × 3)萃取水相，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且濃縮。將之後的粗混合物溶解於THF (20 mL)中且冷卻至-78°C，此時藉由注射器緩慢添加LiAlH<sub>4</sub> (11.7 mL，11.7 mmol，1M於THF中)。將反應混合物升溫至0°C且再攪拌15分鐘，此時緩慢添加NH<sub>4</sub>Cl水溶液(10 mL)。用EtOAc (10 mL × 3)萃取水相，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮。粗混合物不經進一步純化即用於下一步驟中。C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>2</sub>O (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 241.0；實驗值241.0。

### 【0410】

步驟2. 2-(4-溴-1-甲基-1H-吡啶-3-基)乙腈

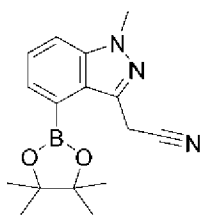


向-78°C下冷卻之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL)中之(4-溴-1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲醇(0.67 g，2.77 mmol)緩慢添加PBr<sub>3</sub> (0.39 mL，4.16 mmol)。在相同溫度下使反應混合物攪拌1小時，此時用NaHCO<sub>3</sub>水溶液(5 mL)小心地淬滅反應混合物。用EtOAc (20 mL × 3)萃取水相，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且濃縮。在室溫下向粗混合物添加DMSO (8 mL)，接著添加NaCN (0.41 g，8.32 mmol)。將反應混合物在60°C下攪拌3小時，且在完成後重新冷卻至室溫。將水(20 mL)添加至反應燒瓶中且得出所需產物。隨後藉由過濾收集所需產物，用水洗滌，且風乾4小時。C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 250.0；實驗值250.0。

### 【0411】

步驟3. 2-(1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊-2-基)-1H-吡啶-3-

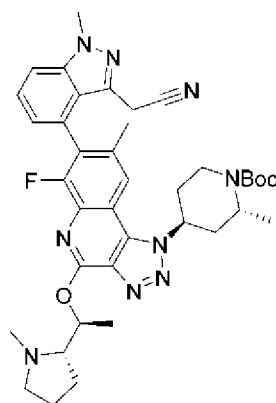
基)乙腈



在95°C下攪拌二噁烷(3 mL)中之2-(4-溴-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙腈(0.12 g, 0.48 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼戊烷)(0.18 g, 0.72 mmol)、乙酸鉀(0.15 g, 1.54 mmol)及PdCl<sub>2</sub>(dppf)(0.024 g, 0.033 mmol)3小時。移除溶劑且藉由用己烷/EtOAc (最大EtOAc 50%)溶離之矽膠管柱純化產物。C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 298.2；實驗值298.2。

## 【0412】

步驟4. (2*R*,4*S*)-4-(7-(3-(氰基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-6-氟-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯

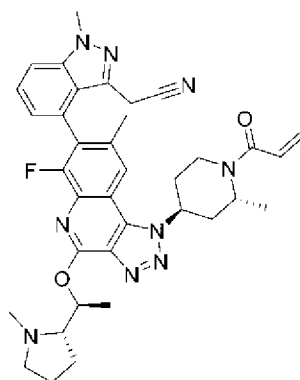


向來自實例14a及實例14b，步驟3之(2*R*,4*S*)-4-(7-溴-6-氟-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(40 mg, 0.066 mmol)於二噁烷/H<sub>2</sub>O = 4:1 (2 mL)中之溶液中添加K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (49 mg, 0.23 mmol)、2-(1-甲基-4-

(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊-2-基)-1*H*-吡啶-3-基)乙腈(29 mg, 0.099 mmol)及SPhosPdG<sub>4</sub> (7.9 mg, 0.01 mmol), 將反應混合物加熱至90 °C持續1.5小時。完成後, 用水稀釋反應物且用EtOAc (2 mL × 3)萃取, 經MgSO<sub>4</sub>乾燥, 過濾, 且濃縮。粗混合物在用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (最大MeOH 10%)溶離之矽膠上純化, 得到呈非鏡像異構體之混合物形式之所需產物(20 mg, 44%)。C<sub>38</sub>H<sub>47</sub>FN<sub>9</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值= 696.4; 實驗值696.4。

### 【0413】

步驟5. 2-(4-(1-((2*R*,4*S*)-1-丙烯醯基-2-甲基哌啶-4-基)-6-氟-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-7-基)-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙腈



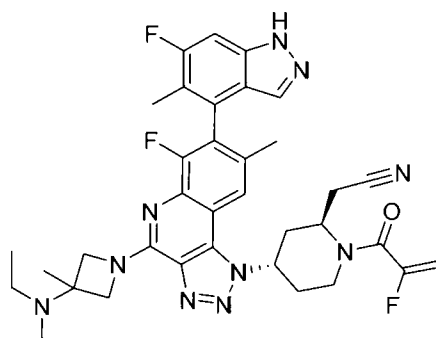
此化合物係根據實例14a及實例14b, 步驟5, 用(2*R*,4*S*)-4-(7-(3-(氰基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-6-氟-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯替代(2*R*,4*S*)-4-(7-(8-氰基萘-1-基)-6-氟-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯來製備。使用製備型LCMS (XBridge C18管柱, 用一定梯度之含有0.1% TFA之乙腈/水溶離, 流動速率60 mL/min)純化混合物, 得到

所需產物。

【0414】 實例28a. 非鏡像異構體1.峰1.  $C_{36}H_{41}FN_9O_2$  (M+H)<sup>+</sup> m/z之 LCMS計算值= 650.3；實驗值650.3。

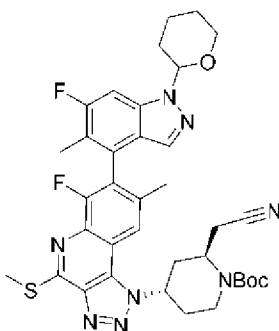
【0415】 實例28b. 非鏡像異構體2.峰2.  $C_{36}H_{41}FN_9O_2$  (M+H)<sup>+</sup> m/z之 LCMS計算值= 650.3；實驗值650.3。

【0416】 實例29. 2-((2S,4S)-4-(4-(3-(乙基(甲基)胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-8-甲基-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啶-2-基)乙腈



【0417】

步驟1. (2S,4S)-2-(氰基甲基)-4-(6-氟-7-(6-氟-5-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-8-甲基-4-(甲硫基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

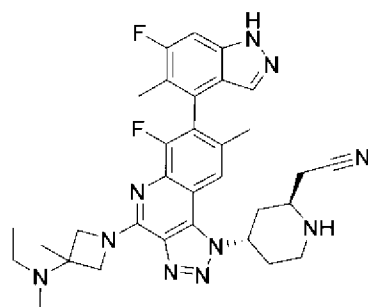


將中間物8 (2 g, 3.64 mmol)、6-氟-5-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊-2-基)-1H-吡啶(1.967 g, 5.46

mmol)、磷酸三鉀(3.86 g, 18.20 mmol)及Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (0.421 g, 0.364 mmol)於二噁烷(25 ml)/水(12 ml)中之混合物抽成真空，且用N<sub>2</sub>回填兩次，且隨後在102°C下攪拌反應物2 h。隨後將混合物冷卻至室溫，用AcOEt及水稀釋，分離。用EtOAc萃取水層，且用鹽水洗滌合併之有機層，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且蒸發。殘餘物藉由管柱層析(10-40% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化，得到呈褐色固體狀之所需產物。C<sub>36</sub>H<sub>41</sub>F<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 703.3；實驗值703.3。

### 【0418】

步驟2. 2-((2S,4S)-4-(4-(3-(乙基(甲基)胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-8-甲基-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啶-2-基)乙腈



在0°C下向(2S,4S)-2-(氰基甲基)-4-(6-氟-7-(6-氟-5-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-8-甲基-4-(甲硫基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.4 g, 3.41 mmol)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml)中之溶液中添加*m*CPBA (77%濕) (0.842 g, 3.76 mmol)，且隨後在此溫度下攪拌反應物20 min。藉由添加飽和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>及Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液淬滅反應物，用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>稀釋且分離。將水層用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。合併之有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並濃縮，得到(2S,4S)-2-(氰基甲基)-4-(6-氟-7-(6-氟-5-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-8-甲基-4-(甲亞磺醯基)-1H-[1,2,3]三唑并

[4,5-c]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯及相對應磺醯基化合物之粗混合物，且粗產物直接用於下一步驟中。

**【0419】** 合併(2S,4S)-2-(氰基甲基)-4-(6-氟-7-(6-氟-5-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-8-甲基-4-(甲亞磺醯基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(及相對應磺醯基化合物，2.4 g，3.34 mmol)及N-乙基-N,3-二甲基氮雜環丁烷-3-胺(0.428 g，3.34 mmol)且添加乙腈(33.4 ml)。向懸浮液添加DIPEA (1.166 ml，6.68 mmol)且隨後將混合物加熱至70°C且在相同溫度下攪拌2h。蒸發溶劑，得到呈褐色固體狀之粗產物。

**【0420】** 將(2S,4S)-2-(氰基甲基)-4-(4-(3-(乙基(甲基)胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(6-氟-5-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-8-甲基-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯溶解於10 ml之TFA中且加熱至60°C且在相同溫度下攪拌10 min。隨後冷卻至室溫且用乙腈稀釋，過濾且使用製備型LCMS (XBridge C18管柱，用一定梯度之含有0.1% TFA之乙腈/水溶離，流動速率60 mL/min)純化以分離非鏡像異構體(白色非晶形粉末，53%合併產率)。

**【0421】 非鏡像異構體1.峰1.**  $C_{32}H_{37}F_2N_{10}$  (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 599.3；實驗值599.3。

**【0422】 非鏡像異構體2.峰2.**  $C_{32}H_{37}F_2N_{10}$  (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 599.3；實驗值599.3。

**【0423】**

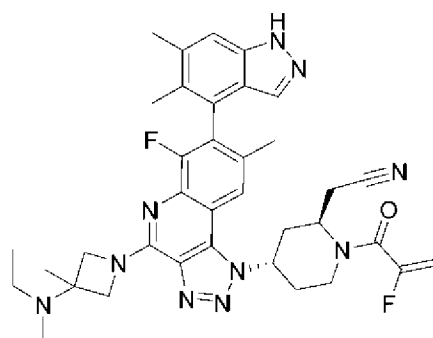
步驟3. 2-((2S,4S)-4-(4-(3-(乙基(甲基)胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-8-甲基-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-

*1-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啶-2-基)乙腈*

將2-((2S,4S)-4-(4-(3-(乙基(甲基)胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-8-甲基-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啶-2-基)乙腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)(非鏡像異構體2, 395 mg, 0.477 mmol)與2-氟丙烯酸(134 mg, 1.488 mmol)合併, 隨後添加乙腈(10 mL), 之後添加DIPEA (780  $\mu$ l, 4.46 mmol)及T3P (877  $\mu$ l, 50%於AcOEt中, 1.488 mmol)。在室溫下攪拌隔夜後, 用TFA稀釋混合物, 過濾且使用製備型LCMS (XBridge C18管柱, 用一定梯度之含有0.1% TFA之乙腈/水溶離, 流動速率60 mL/min)純化, 獲得呈白色非晶形粉末形式之TFA鹽的實例29 (單個非鏡像異構體)。

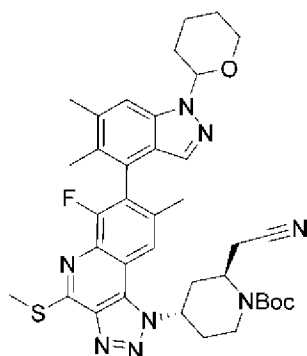
**【0424】實例29.**  $C_{35}H_{38}F_3N_{10}O$  (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 671.3; 實驗值671.3。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO)  $\delta$  13.28 (s, br, 1H), 10.16 (s, br, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 5.86 (td,  $J = 11.4, 5.5$  Hz, 1H), 5.45 - 5.38 (m, 2H), 5.16 (m, 1H), 4.77-4.73 (m, 2H), 4.50-4.36 (m, 4H), 3.66-3.44 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.49-2.45 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.27 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)。

**【0425】實例30.** 2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-二甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(3-(乙基(甲基)胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-甲基-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啶-2-基)乙腈



## 【0426】

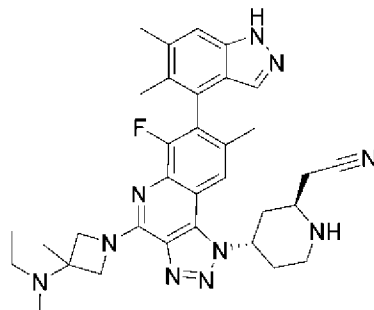
步驟1. (2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(7-(5,6-二甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-6-氟-8-甲基-4-(甲硫基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



將中間物8 (2 g, 3.64 mmol)、5,6-二甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊-2-基)-1*H*-吲唑(1.945 g, 5.46 mmol)、磷酸三鉀(3.86 g, 18.20 mmol)及Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (0.421 g, 0.364 mmol)於二噁烷(25 ml)/水(12 ml)中之混合物抽成真空，且用N<sub>2</sub>回填兩次，且隨後在102℃下攪拌反應物2 h。隨後將混合物冷卻至室溫，用AcOEt及水稀釋，分離。用EtOAc萃取水層，且用鹽水洗滌合併之有機層，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且蒸發。殘餘物藉由管柱層析(10-40% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化，得到呈褐色固體狀之所需產物。C<sub>37</sub>H<sub>44</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值 = 699.3；實驗值699.3。

## 【0427】

步驟2. 2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-二甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(3-(乙基(甲基)胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-甲基-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啶-2-基)乙腈



在0°C下向(2S,4S)-2-(氰基甲基)-4-(7-(5,6-二甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-6-氟-8-甲基-4-(甲硫基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(2 g, 2.86 mmol)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml)中之溶液中添加*m*CPBA (0.962 g, 77 %濕, 4.29 mmol), 且隨後在此溫度下攪拌反應物20 min。藉由添加飽和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>及Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液淬滅反應物, 用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>稀釋且分離。將水層用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。合併之有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並濃縮, 得到(2S,4S)-2-(氰基甲基)-4-(7-(5,6-二甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-6-氟-8-甲基-4-(甲亞磺醯基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯及相對應磺醯基化合物之粗混合物, 且粗產物直接用於下一步驟中。

**【0428】** 將(2S,4S)-2-(氰基甲基)-4-(7-(5,6-二甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-6-氟-8-甲基-4-(甲亞磺醯基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(及相對應磺醯基化合物, 1.5 g, 2.098 mmol)、N-乙基-N,3-二甲基氮雜環丁烷-3-胺(0.323 g, 2.52 mmol)合併, 且添加乙腈(20 ml)。向懸浮液添加DIPEA (1.832 ml, 10.49 mmol)且隨後將混合物加熱至70°C且在相同溫度下攪拌2h。蒸發溶劑, 得到呈

褐色固體狀之粗產物。

**【0429】** 將上文所獲得之(2S,4S)-2-(氰基甲基)-4-(7-(5,6-二甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-4-(3-(乙基(甲基)胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-甲基-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯溶解於10 ml之TFA中，且加熱至60°C且在相同溫度下攪拌10 min。隨後冷卻至室溫且用乙腈稀釋，過濾且使用製備型LCMS (XBridge C18管柱，用一定梯度之含有0.1% TFA之乙腈/水溶離，流動速率60 mL/min)純化以分離非鏡像異構體(白色非晶形粉末，51%合併產率)。

**【0430】 非鏡像異構體1.峰1.**  $C_{33}H_{40}FN_{10}$  (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 595.3；實驗值595.3。

**【0431】 非鏡像異構體2.峰2.**  $C_{33}H_{40}FN_{10}$  (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 595.3；實驗值595.3。

**【0432】**

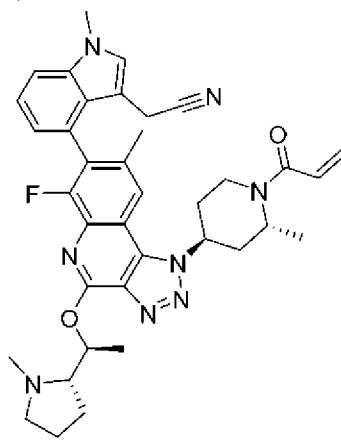
步驟3. 2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-二甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(3-(乙基(甲基)胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-甲基-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啶-2-基)乙腈

將2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-二甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(3-(乙基(甲基)胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-甲基-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啶-2-基)乙腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)(非鏡像異構體2，400 mg，0.486 mmol)及2-氟丙烯酸(88 mg，0.972 mmol)合併，隨後添加乙腈(10 mL)，之後添加DIPEA (849  $\mu$ l，4.86 mmol)及T3P (573  $\mu$ l，50%於AcOEt中，0.972 mmol)。在室溫下攪拌隔夜後，用TFA稀釋混合物，過濾且使用製備型LCMS (XBridge C18管柱，用一定梯度之含有0.1% TFA之乙腈/

水溶離，流動速率60 mL/min)純化，獲得呈白色非晶形粉末形式之TFA鹽的實例30 (單個非鏡像異構體)。

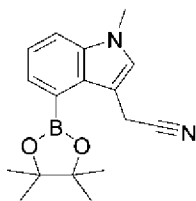
【0433】實例30.  $C_{36}H_{41}F_2N_{10}O$  (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值=667.3；實驗值667.3。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO)  $\delta$  13.02 (s, br, 1H), 10.18 (s, br, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.31 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 5.86 (td,  $J = 11.4, 5.5$  Hz, 1H), 5.41 (dd,  $J = 18.2, 4.4$  Hz, 1H), 5.38-4.62 (m, 9H), 3.73-3.56 (m, 2H), 3.36 (dd,  $J = 16.9, 6.8$  Hz, 1H), 3.07 (td,  $J = 14.0, 5.2$  Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.48-2.45 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.27 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)。

【0434】實例31a及實例31b. 2-(4-(1-((2*R*,4*S*)-1-丙烯醯基-2-甲基哌啶-4-基)-6-氟-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-7-基)-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙腈



【0435】

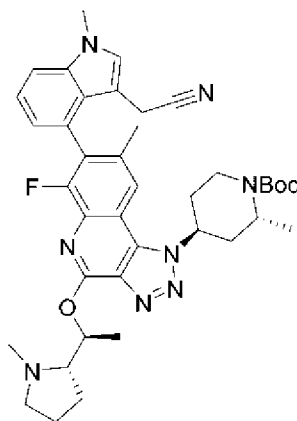
步驟1. 2-(1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊-2-基)-1*H*-吡啶-3-基)乙腈



此化合物係根據**實例28a**及**實例28b**，**步驟3**，用2-(4-溴-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙腈替代2-(4-溴-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙腈來製備。使用以己烷/EtOAc (最大EtOAc 50%)溶離之矽膠管柱層析純化混合物。 $C_{17}H_{22}BN_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 297.2；實驗值297.2。

### 【0436】

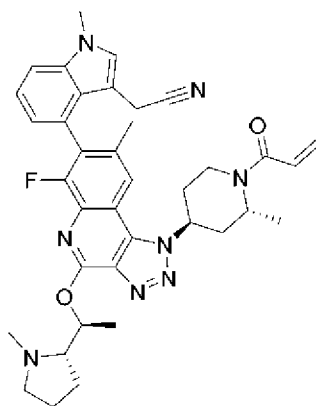
**步驟2.** (2*R*,4*S*)-4-(7-(3-(氰基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-6-氟-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯



此化合物係根據**實例28a**及**實例28b**，**步驟4**，用2-(1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊-2-基)-1*H*-吡啶-3-基)乙腈替代2-(1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊-2-基)-1*H*-吡啶-3-基)乙腈來製備。粗混合物在用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (最大MeOH 10%)溶離之矽膠上純化，得到呈非鏡像異構體之混合物形式之所需產物。 $C_{39}H_{48}FN_8O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z之LCMS計算值= 695.4；實驗值695.4。

### 【0437】

**步驟3.** 2-(4-(1-((2*R*,4*S*)-1-丙烯醯基-2-甲基哌啶-4-基)-6-氟-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-7-基)-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙腈



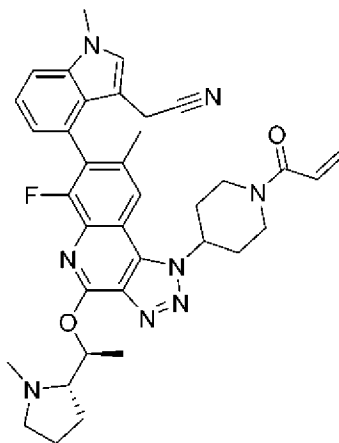
此化合物係根據**實例14a**及**實例14b**，**步驟5**，用(2*R*,4*S*)-4-(7-(3-(氰基甲基)-1-甲基-1*H*-吡咯-4-基)-6-氟-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-甲基吡啉-1-甲酸三級丁酯替代(2*R*,4*S*)-4-(7-(8-氰基萘-1-基)-6-氟-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-甲基吡啉-1-甲酸三級丁酯來製備。使用製備型LCMS (XBridge C18管柱，用一定梯度之含有0.1% TFA之乙腈/水溶離，流動速率60 mL/min)純化混合物，得到所需產物。

**【0438】 實例31a.** 非鏡像異構體1.峰1.  $C_{37}H_{42}FN_8O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z$ 之LCMS計算值= 649.3；實驗值649.3。

**【0439】 實例31b.** 非鏡像異構體2.峰2.  $C_{37}H_{42}FN_8O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z$ 之LCMS計算值= 649.3；實驗值649.3。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO)  $\delta$  8.17 (s, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (dd,  $J = 8.3, 7.1$  Hz, 1H), 7.00 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 6.96-6.84 (m, 1H), 6.16 (dd,  $J = 16.6, 2.4$  Hz, 1H), 5.95-5.85 (m, 1H), 5.73 (dd,  $J = 10.5, 2.4$  Hz, 1H), 5.57 (dq,  $J = 12.4, 6.2$  Hz, 1H), 4.73-4.62 (m, 1H), 4.31-4.20 (m, 1H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.65-3.54 (m, 2H), 3.20-3.07 (m, 6H), 2.51-2.45 (m, 2H), 2.38-2.25 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.15-1.90 (m, 4H), 1.57-1.43 (m,

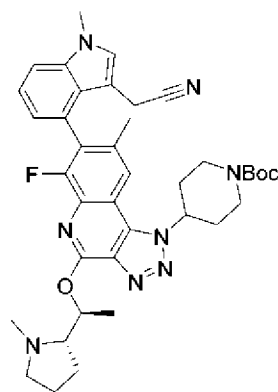
6H)。

【0440】 實例32a及實例32b. 2-(4-(1-(1-丙烯醯基哌啶-4-基)-6-氟-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-7-基)-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙腈



【0441】

步驟1. 4-(7-(3-(氰基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-6-氟-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

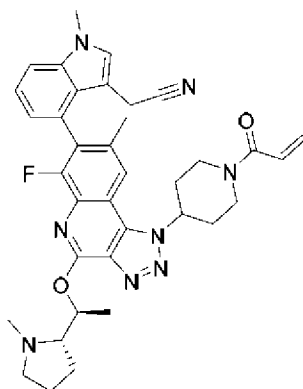


此化合物係根據實例11a及實例11b，步驟4，用來自實例31a及實例31b，步驟1之2-(1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊-2-基)-1*H*-吡啶-3-基)乙腈替代8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊-2-基)-1-萘甲腈來製備。粗混合物在用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (最大MeOH 10%)溶離之矽膠上純化，得到呈非鏡像異構體之混合物形式之所需產物。C<sub>38</sub>H<sub>46</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>3</sub>

(M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 681.4；實驗值681.4。

**【0442】**

步驟2. 2-(4-(1-(1-丙烯醯基哌啶-4-基)-6-氟-8-甲基-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-基)乙腈



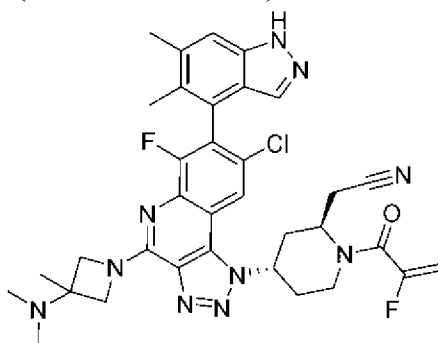
此化合物係根據**實例14a**及**實例14b**，**步驟5**，用4-(7-(3-(氰基甲基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-氟-8-甲基-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯替代(2R,4S)-4-(7-(8-氰基萘-1-基)-6-氟-8-甲基-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯來製備。使用製備型LCMS (XBridge C18管柱，用一定梯度之含有0.1% TFA之乙腈/水溶離，流動速率60 mL/min)純化混合物，得到所需產物。

**【0443】 實例32a.** 非鏡像異構體1.峰1. C<sub>36</sub>H<sub>40</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 635.3；實驗值635.3。

**【0444】 實例32b.** 非鏡像異構體2.峰2. C<sub>36</sub>H<sub>40</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 635.3；實驗值635.3。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.26(s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.00 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, J =

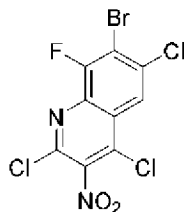
16.7, 2.5 Hz, 1H), 5.79-5.70 (m, 2H), 5.59-5.50 (m, 1H), 4.62-4.53 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.70-3.11 (m, 10H), 2.51-2.18 (m, 8H), 1.58 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H)。

【0445】 實例33a及33b. 2-((2S,4S)-4-(8-氯-7-(5,6-二甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(3-(乙基(甲基)胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啶-2-基)乙腈



【0446】

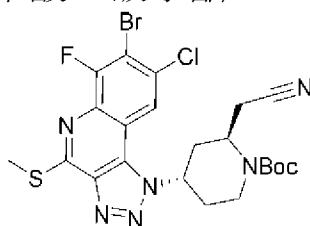
步驟1. 7-溴-2,4,6-三氯-8-氟-3-硝基喹啉



此化合物係根據中間物1中所描述之程序，在步驟1中用NCS替代NIS來製備。 $C_9H_2BrCl_3FN_2O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z$ 之LCMS計算值= 372.8；實驗值372.8。

【0447】

步驟2. (2S,4S)-4-(7-溴-8-氯-6-氟-4-(甲硫基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

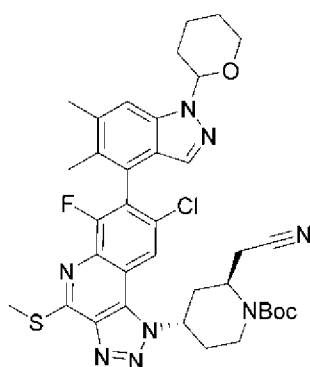


第 170 頁(發明說明書)

此化合物係根據中間物8，步驟1中所描述之程序，用7-溴-2,4,6-三氯-8-氟-3-硝基喹啉替代7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-碘-3-硝基喹啉來製備。  
 $C_{22}H_{24}BrClFN_6O_2S$  (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 569.1；實驗值569.1。

### 【0448】

步驟3. (2S,4S)-4-(8-氯-7-(5,6-二甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-6-氟-4-(甲硫基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

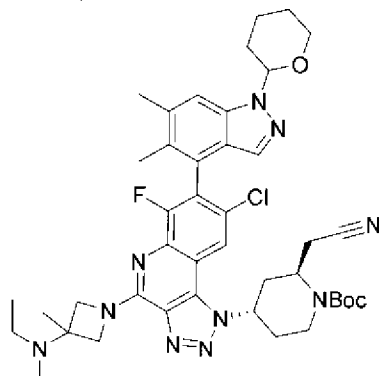


將(2S,4S)-4-(7-溴-8-氯-6-氟-4-(甲硫基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1 g, 1.755 mmol)、5,6-二甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊-2-基)-1H-吡啶(0.938 g, 2.63 mmol)、磷酸三鉀(1.862 g, 8.77 mmol)及Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>(0.203 g, 0.175 mmol)於二噁烷(11.70 ml)/水(5.85 ml)中之混合物抽成真空，且用N<sub>2</sub>回填兩次，且隨後在102°C下攪拌反應物2 h。隨後將混合物冷卻至室溫，用AcOEt及水稀釋，分離。用EtOAc萃取水層，且用鹽水洗滌合併之有機層，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且蒸發。殘餘物藉由管柱層析(10-40% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化，得到呈褐色固體狀之所需產物。  
 $C_{36}H_{41}ClFN_8O_3S$  (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 719.3；實驗值719.3。

### 【0449】

步驟4. (2S,4S)-4-(8-氯-7-(5,6-二甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-

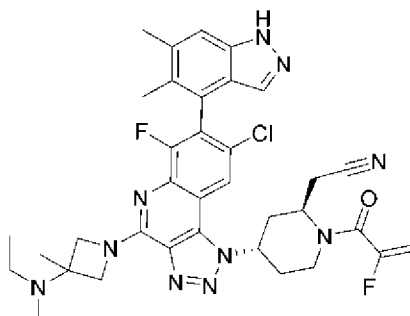
基)-4-(3-(乙基(甲基)胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



此化合物係根據**實例6**，**步驟2-3**中所描述之程序，在**步驟2**中用(2*S*,4*S*)-4-(8-氯-7-(5,6-二甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡啶-4-基)-6-氟-4-(甲硫基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯替代(2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-4-(7-(2,3-二甲基苯基)-6-氟-8-甲基-4-(甲硫基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯且在**步驟3**中用*N*-乙基-*N*,3-二甲基氮雜環丁烷-3-胺替代*N*,*N*,3-三甲基氮雜環丁烷-3-胺來製備。藉由管柱層析(20-80% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化粗殘餘物，得到呈褐色固體狀之所需產物。C<sub>42</sub>H<sub>53</sub>ClFN<sub>10</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> *m/z*之LCMS計算值= 799.4；實驗值799.4。

### 【0450】

**步驟5.** 2-((2*S*,4*S*)-4-(8-氯-7-(5,6-二甲基-1*H*-吡啶-4-基)-4-(3-(乙基(甲基)胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啶-2-基)乙腈



第 172 頁(發明說明書)

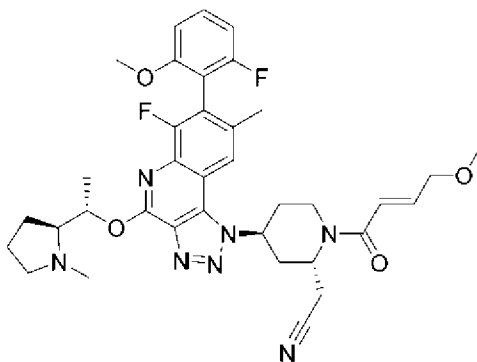
將(2S,4S)-4-(8-氯-7-(5,6-二甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-4-(3-(乙基(甲基)胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(427 mg, 0.534 mmol)溶解於TFA (5 mL)中。在60°C下攪拌混合物10 min, 隨後移除溶劑。

【0451】使殘餘物與2-氟丙烯酸(144 mg, 1.601 mmol)合併, 隨後添加乙腈(10 mL), 之後添加DIPEA (0.93 mL, 5.34 mmol)及T3P (0.94 mL, 50%於AcOEt中, 1.601 mmol)。在室溫下攪拌隔夜後, 用TFA稀釋混合物, 過濾且使用製備型LCMS (XBridge C18管柱, 用一定梯度之含有0.1% TFA之乙腈/水溶離, 流動速率60 mL/min)純化, 得到呈TFA鹽形式之所需產物。

【0452】實例33a. 非鏡像異構體1.峰1.  $C_{35}H_{38}ClF_2N_{10}O$  (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 687.3; 實驗值687.3。

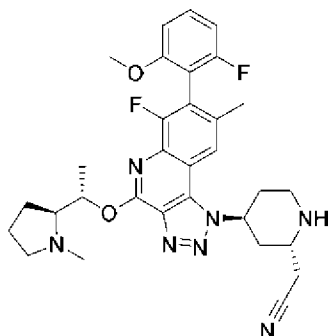
【0453】實例33b. 非鏡像異構體2.峰2.  $C_{35}H_{38}ClF_2N_{10}O$  (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 687.3; 實驗值687.3。

【0454】實例34a及實例34b. 2-((2S,4S)-4-(6-氟-7-(2-氟-6-甲氧苯基)-8-甲基-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-((E)-4-甲氧基丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈



## 【0455】

步驟1. 2-((2*S*,4*S*)-4-(6-氟-7-(2-氟-6-甲氧苯基)-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啉-2-基)乙腈



此化合物係根據**實例23a**及**實例23b**，**步驟2**中所描述之程序，用(2-氟-6-甲氧苯基)硼酸替代3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊-2-基)異喹啉來製備。C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z之LCMS計算值= 576.3；實驗值576.4。

## 【0456】

步驟2. 2-((2*S*,4*S*)-4-(6-氟-7-(2-氟-6-甲氧苯基)-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-甲氧基丁-2-烯基)哌啉-2-基)乙腈

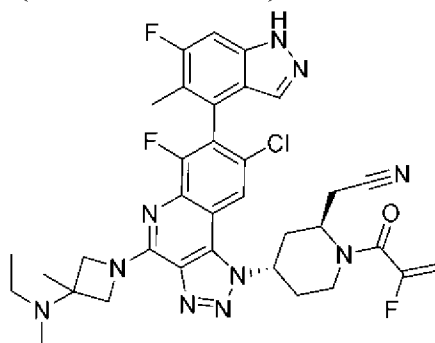
此化合物係根據**實例26a**及**實例26b**，**步驟3**中所描述之程序，用2-((2*S*,4*S*)-4-(6-氟-7-(2-氟-6-甲氧苯基)-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啉-2-基)乙腈替代2-((2*S*,4*S*)-4-(6-氟-8-甲基-7-(1-甲基異喹啉-4-基)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啉-2-基)乙腈來製備。

【0457】 **實例34a**. 非鏡像異構體1.峰1. C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z

之LCMS計算值= 674.3；實驗值674.3。

【0458】 實例34b. 非鏡像異構體2.峰2.  $C_{36}H_{42}F_2N_7O_4$  (M+H)<sup>+</sup> m/z  
之LCMS計算值= 674.3；實驗值674.3。

【0459】 實例35a及35b. 2-((2S,4S)-4-(8-氯-4-(3-(乙基(甲基)胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啶-2-基)乙腈



【0460】 此化合物係根據實例33中所描述之程序，在步驟3中用6-氟-5-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊-2-基)-1H-吡啶替代5,6-二甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊-2-基)-1H-吡啶來製備。

【0461】 實例35a.非鏡像異構體1.峰1.  $C_{34}H_{35}ClF_3N_{10}O$  (M+H)<sup>+</sup> m/z  
之LCMS計算值= 691.3；實驗值691.3。

【0462】 實例35b.非鏡像異構體2.峰2.  $C_{34}H_{35}ClF_3N_{10}O$  (M+H)<sup>+</sup> m/z  
之LCMS計算值= 691.3；實驗值691.3。

【0463】

#### 實例A. GDP-GTP交換分析.

經例示化合物之抑制劑效能係在基於螢光之鳥嘌呤核苷酸交換分析中確定，該分析對bodipy-GDP (經螢光標記之GDP)換成GppNHp (不可水解GTP類似物)的交換，以在SOS1 (鳥嘌呤核苷酸交換因子)存在下產生

KRAS之活性狀態進行量測。在DMSO中連續稀釋抑制劑且將0.1  $\mu\text{L}$ 之體積轉移至黑色的低體積384孔盤之孔中。將在分析緩衝液(25 mM Heps pH 7.5, 50 mM NaCl, 10 mM  $\text{MgCl}_2$ 及0.01% Brij-35)中稀釋成5 nM之每孔體積5  $\mu\text{L}$ 的負載bodipy之KRAS G12C添加至培養盤中，且在環境溫度下與抑制劑一起預培育2小時。培養盤上包括適當對照(無抑制劑或具有G12C抑制劑(AMG-510)之酶)。藉由在分析緩衝液中添加含有1 mM GppNHp及300 nM SOS1之每孔體積5  $\mu\text{L}$ 來起始交換。負載bodipy之KRAS G12C、GppNHp及SOS1之每孔10  $\mu\text{L}$ 反應物之濃度分別為2.5 nM、500  $\mu\text{M}$ 及150 nM。在環境溫度下培育反應培養盤2小時，其為估計在無抑制劑存在下完全GDP-GTP交換的時間。對於KRAS G12D及G12V突變體，使用類似鳥嘌呤核苷酸交換分析，其中負載bodipy之KRAS蛋白之最終濃度為2.5nM，且在添加G12D及G12V之GppNHp-SOS1混合物之後分別培育4小時及3小時。所描述之選擇性結合G12D突變體(Sakamoto等人，BBRC 484.3 (2017), 605-611)之環肽或將確認結合之內化合物用作分析盤中之陽性對照。在485 nm激發及520 nm發射下，在PheraStar盤式讀取器儀錶(BMG Labtech)上量測螢光強度。

**【0464】** 使用GraphPad prism或Genedata Screener SmartFit分析資料。藉由將資料擬合至四參數對數方程式從而產生具有可變希爾(Hill)係數之S形劑量-反應曲線來導出 $\text{IC}_{50}$ 值。

**【0465】** KRAS\_G12C交換分析 $\text{IC}_{50}$ 資料、KRAS\_G12C pERK分析 $\text{IC}_{50}$ 資料、KRAS\_G12C WB pERK分析 $\text{IC}_{50}$ 資料在下表1中提供。符號「†」表明 $\text{IC}_{50} \leq 50$  nM，「††」表明 $\text{IC}_{50} > 50$  nM但 $\leq 100$  nm；且「†††」表明 $\text{IC}_{50}$ 係 $>100$  nM但 $\leq 1000$  nM，「††††」表明 $\text{IC}_{50}$ 係 $>1$   $\mu\text{M}$ 但 $\leq 5$   $\mu\text{M}$ ；

「†††††」表明IC<sub>50</sub>係>5 μM，「NA」表明資料不可用。

表1

實例編號	G12C_交換	G12C_pERK	G12C_WB_pERK
1a	†	†	†
1b	†	††	NA
2a	†	†	†
2b	†	††	NA
3a	†	†	†††
3b	†	†	NA
4a	†	†	†
4b	†	†	NA
5a	†	†	††
5b	†	††	NA
6	†	†	†††
7	†	†	†
8	†	†	†
9	†	†	†
10	†	†	†
11a	†	†††	NA
11b	†	†	†
12	†	†	†
13	†	†	†††
14a	††	NA	NA
14b	†	†	†
15a	†	†	††
15b	†††	NA	NA
16a	†	†††	NA
16b	†	†	††
17a	†	†	††
17b	†††	NA	NA
18a	†	†	†††
18b	†	†††	NA
19a	†	†	†
19b	†	†	NA
20	†	†	†††
21	†	†	†
22	†	†	†
23a	††	NA	NA
23b	†	†	†

<b>24a</b>	†	††	NA
<b>24b</b>	†	†	†
<b>25a</b>	†	†	††
<b>25b</b>	†	†	NA
<b>26a</b>	†	†	††
<b>26b</b>	†	†	††
<b>27a</b>	†	†	††
<b>27b</b>	†	†	††
<b>28a</b>	†††	NA	NA
<b>28b</b>	†	†	††
<b>29</b>	†	†	†††
<b>30</b>	†	†	††
<b>31a</b>	†††	NA	NA
<b>31b</b>	†	†	††
<b>32a</b>	††	NA	NA
<b>32b</b>	†	†	†
<b>33a</b>	†	†	††
<b>33b</b>	†††	NA	NA
<b>34a</b>	†	†	NA
<b>34b</b>	†	†	†
<b>35a</b>	†	†	††
<b>35b</b>	†††	NA	NA

## 【0466】

**實例B：發光活力分析**

在補充有10% FBS (Gibco/Life Technologies)之RPMI 1640培養基中培養MIA PaCa-2 (KRAS G12C ; ATCC® CRL-1420)、NCI-H358 (KRAS G12C ; ATCC® CRL-5807)、A427 (KRAS G12D ; ATCC® HTB53)、HPAFII (KRAS G12D ; ATCC® CRL-1997)、YAPC (KRAS G12V ; DSMZ ACC382)、SW480 (KRAS G12V ; ATCC® CRL-228)及NCI-H838 (KRAS WT ; ATCC® CRL-5844)細胞。將補充有2% FBS之RPMI 1640培養基中之八百個細胞/孔接種至含有50nL點的測試化合物(最終濃度係1:500稀釋, 0.2% DMSO中之最終濃度)之白色、透明底384孔Costar組織

培養盤中。將盤在37°C、5% CO<sub>2</sub>下培育3天。在分析結束時，添加每孔25 µl的CellTiter-Glo試劑(Promega)。在15分鐘後用PHERAstar (BMG)讀取發光。在Genedata Screener中使用SmartFit分析資料之IC<sub>50</sub>值。

### 【0467】

#### 實例C：細胞pERK HTRF分析

MIA PaCa-2 (KRAS G12C；ATCC® CRL-1420)、NCI-H358 (KRAS G12C；ATCC® CRL-5807)、A427 (KRAS G12D；ATCC® HTB53)、HPAFII (KRAS G12D；ATCC® CRL-1997)、YAPC (KRAS G12V；DSMZ ACC382)、SW480 (KRAS G12V；ATCC® CRL-228)及NCI-H838 (KRAS WT；ATCC® CRL-5844)細胞購自ATCC且在補充有10% FBS之RPMI 1640培養基(Gibco/Life Technologies)中保持。以每孔5000個細胞(8 µL)將細胞塗鋪於格雷內爾(Greiner)384孔低體積的經處理的白色平底組織培養盤中且在37°C、5% CO<sub>2</sub>下培育隔夜。第二天上午，在培養基中以3×最終濃度稀釋測試化合物儲備溶液，且將4 µL添加至細胞，最終濃度為0.1% DMSO。在37°C、5% CO<sub>2</sub>下將細胞與測試化合物一起培育4小時(G12C及G12V)或2小時(G12D)。將4 µL具有阻斷試劑之4×裂解緩衝液(Cisbio)添加至各孔中且在室溫下使培養盤平緩(300 rpm)旋轉30分鐘。將每孔4 µL的Cisbio抗磷酸-ERK 1/2 d2與抗磷酸-ERK 1/2穴狀合物(1:1)混合，且添加至各孔，在暗處在室溫下培育隔夜。在Pherastar盤式讀取器上在665 nm及620 nm波長下讀取培養盤。在Genedata Screener中使用SmartFit分析資料之IC<sub>50</sub>值。

### 【0468】

#### 實例D：全血pERK1/2 HTRF分析

MIA PaCa-2細胞(KRAS G12C ; ATCC® CRL-1420)、HPAF-II (KRAS G12D ; ATCC® CRL-1997)及YAPC (KRAS G12V ; DSMZ ACC382)在具有10% FBS之RPMI 1640 (Gibco/Life Technologies)中保持。對於MIA PaCa-2分析，在100  $\mu$ L培養基中以25000個細胞/孔將細胞接種至96孔組織培養盤(康寧(Corning) 3596號)中，且在分析前在37°C、5% CO<sub>2</sub>下培養2天。對於HPAF-II及YAPC分析，在100  $\mu$ L培養基中以50000個細胞/孔將細胞接種於96孔組織培養盤中，且在分析前培養1天。將全血添加至96孔培養盤中之1  $\mu$ L點的化合物中(於DMSO中製備)，且藉由上下吸移平緩混合以使得血液中化合物之濃度為0.5% DMSO中所需濃度之1 $\times$ 。從細胞中吸出培養基，且每孔添加50  $\mu$ L含測試化合物之全血，在37°C、5% CO<sub>2</sub>下分別培育4小時用於MIA PaCa及YAPC分析；或培育2小時用於HPAF-II分析。在排出血液之後，藉由添加PBS至孔側且將PBS自盤排出至紙巾上，輕拍培養盤以使孔的排出良好來將培養盤輕緩地洗滌兩次。隨後添加50微升/孔之具有阻斷試劑(Cisbio)及Benzonase核酸酶(Sigma目錄號E1014-5KU，1: 10000最終濃度)之1 $\times$ 裂解緩衝液1號(Cisbio)，且在室溫下搖動下(250 rpm)培育30分鐘。在裂解之後，使用Assist Plus (Integra Biosciences, NH)將16  $\mu$ L裂解物轉移至384孔格雷內爾小體積白色培養盤中。使用Assist Plus將4  $\mu$ L的抗磷酸-ERK 1/2 d2與及抗磷酸-ERK 1/2穴狀合物(Cisbio)之1:1混合物添加至孔中且在暗處在室溫下培育隔夜。在Pherastar盤式讀取器上在665 nm及620 nm波長下讀取培養盤。在Genedata Screener中使用SmartFit分析資料之IC<sub>50</sub>值。

【0469】

### 實例E：Ras活化Elisa

96孔Ras活化ELISA套組(Cell Biolabs Inc ; #STA441)使用與96孔盤結合之Raf1 RBD (Rho結合域)自細胞裂解物選擇地下拉活性形式之Ras。藉由pan-Ras抗體及HRP結合二次抗體偵測所捕捉之GTP-Ras。

**【0470】** MIA PaCa-2 (KRAS G12C ; ATCC® CRL-1420)、NCI-H358 (KRAS G12C ; ATCC® CRL-5807)、A427 (KRAS G12D ; ATCC® HTB53)、HPAFII (KRAS G12D ; ATCC® CRL-1997)、YAPC (KRAS G12V ; DSMZ ACC382)、SW480 (KRAS G12V ; ATCC® CRL-228)及NCI-H838 (KRAS WT ; ATCC® CRL-5844)細胞在具有10% FBS之RPMI 1640 (Gibco/Life Technologies)中保持。在100  $\mu$ L培養基中以每孔25000個細胞將細胞接種至96孔組織培養盤(康寧3596號)中且在37°C、5% CO<sub>2</sub>下培養2天，以使得其在分析開始時鋪滿約80%。在37°C，5% CO<sub>2</sub>下用化合物處理細胞4小時或隔夜。在採集時，用PBS洗滌細胞，充分排出且接著在冰上用50  $\mu$ L 1 $\times$ 裂解緩衝液(由套組提供)加上所添加的Halt蛋白酶及磷酸酶抑制劑(1:100)裂解1小時。

**【0471】** 在分析稀釋劑中(在套組中提供)以1:500稀釋Raf -1 RBD且將100  $\mu$ L經稀釋之Raf-1 RBD添加至Raf -1 RBD捕捉盤之各孔中。將培養盤用盤密封膜覆蓋且在室溫下、在定軌振盪器上培育1小時。在每次洗滌之間藉由充分抽吸，用每孔250  $\mu$ L 1 $\times$ 洗滌緩衝液洗滌培養盤3次。一式兩份地添加每孔50  $\mu$ L Ras裂解物樣品(10至100  $\mu$ g)。為了背景測定，在一對孔中添加「不含細胞裂解物」的對照物。緊跟著各孔將50  $\mu$ L分析稀釋劑添加至所有孔且在室溫下，在定軌振盪器上將培養盤培育1小時。在每次洗滌之間藉由充分抽吸，用每孔250  $\mu$ L 1 $\times$ 洗滌緩衝液洗滌培養盤5次。將100  $\mu$ L經稀釋之抗pan-Ras抗體添加至各孔中且在室溫下，在定軌振盪器

上將培養盤培育1小時。如先前洗滌培養盤5次。將100  $\mu$ L經稀釋之二級抗體、HRP共軛物添加至各孔中且在室溫下，在定軌振盪器上將培養盤培育1小時。如先前洗滌培養盤5次且充分排出。將100  $\mu$ L化學發光試劑(在套組中提供)添加至各孔，包括空白組孔。在室溫下在定軌振盪器上將培養盤培育5分鐘，之後在盤式光度計上讀取各微孔之發光。在自所有值減去「不含裂解物的對照物」之背景含量之後，計算相對於DMSO對照孔之抑制%。藉由使用GraphPad Prism 7軟體擬合抑制劑抑制百分比相對於抑制劑濃度對數的曲線來進行IC<sub>50</sub>測定。

#### 【0472】

#### 實例F：RAS-RAF及PI3K-AKT路徑之抑制

藉由量測KRAS下游效應子細胞外信號調節之激酶(ERK)、核糖體S6激酶(RSK)、AKT (亦稱為蛋白激酶B，PKB)及下游受質S6核糖體蛋白之磷酸化來測定化合物之細胞效能。

【0473】 為了量測磷酸化細胞外信號調節之激酶(ERK)、核糖體S6激酶(RSK)、AKT及S6核糖體蛋白，在具有10% FBS之RPMI培養基中之康寧96孔的經處理之組織培養盤中以 $4 \times 10^4$ 個細胞/孔接種細胞(關於細胞株及所產生之資料類型的細節進一步詳述於表2中)隔夜。次日，在存在或不存在一定濃度範圍之測試化合物的情況下在37°C，5% CO<sub>2</sub>下將細胞培育4小時。將細胞用PBS洗滌且用具有蛋白酶及磷酸酶抑制劑(Thermo Fisher，78446)之1 $\times$ 裂解緩衝液(Cisbio)裂解。使用以下抗體對10或20  $\mu$ g總蛋白裂解物進行SDS-PAGE及免疫墨點分析：磷酸-ERK1/2-Thr202/Tyr204 (#9101L)、總-ERK1/2 (#9102L)、磷光體-AKT-Ser473 (#4060L)、磷酸-p90RSK-Ser380 (#11989S)及磷酸-S6核糖體蛋白-

Ser235/Ser236 (#2211S)來自Cell Signaling Technologies (Danvers, MA)。

**表2**

細胞株	組織結構	KRAS更改	讀出
H358	肺	G12C	pERK, pAKT, p-S6, p-p90RSK
MIA PaCa-2	胰臟	G12C	pERK, pAKT, p-S6, p-p90RSK
HPAF II	胰臟	G12D	pERK, pAKT, p-S6, p-p90RSK
A427	肺	G12D	pERK, pAKT, p-S6, p-p90RSK
AGS	胃	G12D	pERK, pAKT, p-S6, p-p90RSK
PaTu 8988s	胰臟	G12V	pERK, pAKT, p-S6, p-p90RSK
H441	肺	G12V	pERK, pAKT, p-S6, p-p90RSK
YAPC	胰臟	G12V	pERK, pAKT, p-S6, p-p90RSK
SW480	大腸直腸	G12V	pERK, pAKT, p-S6, p-p90RSK

**【0474】**

### 實例G：活體內功效研究

Mia-Paca-2 (KRAS G12C)、H358 (KRAS G12C)、HPAF-II (KRAS G12D)、AGS (KRAS G12D)、SW480 (KRAS G12V)或YAPC(KRAS G12V)人類癌症細胞獲自美國典型培養物保藏中心(American Type Culture Collection)且在補充有10% FBS之RPMI培養基中保持。對於功效研究實驗，將 $5 \times 10^6$ 個細胞皮下接種於6至8週齡BALB/c裸小鼠(Charles River Laboratories, Wilmington, MA, USA)之右後側腹中。當腫瘤體積為大約150至250 mm<sup>3</sup>時，根據腫瘤體積對小鼠進行隨機分組，且經口投與化合物。使用式 $(L \times W^2)/2$ 計算腫瘤體積，其中L及W分別指長度及寬度尺寸。使用式 $(1 - (VT/VC)) \times 100$ 來計算腫瘤生長抑制，其中VT為治療最後一天之治療組的腫瘤體積，且VC為治療最後一天之對照組的腫瘤體積。使用鄧尼特多重比較測試(Dunnett's multiple comparisons test)之雙向方差分析係用於測定治療組之間的統計差異(GraphPad Prism)。按每籠

10至12隻動物圈養小鼠，且提供大量小鼠並使其暴露於12小時亮/暗循環。藉由CO<sub>2</sub>吸入以人道方式處死腫瘤體積超出限制(10%體重)之小鼠。將動物維持在得到國際實驗室動物護理評定及監測協會完全認可的障壁設施中。所有程序均根據關於實驗室動物之人類護理及使用的美國公眾服務策略以及根據Incyte動物保護及使用委員會準則進行。

#### 【0475】

#### 實例H：Caco2分析

Caco-2細胞在37°C及5% CO<sub>2</sub>氛圍中，在補充有10% (v/v)胎牛血清、1% (v/v)非必需胺基酸、青黴素(100 U/ mL)及鏈黴素(100 µg/mL)之DMEM生長培養基中生長。藉由用含有1 µM EDTA之0.05%胰蛋白酶處理，每7天或4天對匯合細胞單層進行繼代培養以獲得Caco-2。將Caco-2細胞接種於96孔跨孔(Transwell)盤中。Caco-2細胞之接種密度為14,000個細胞/孔。接種後隔日替換DMEM生長培養基。細胞單層用於Caco-2細胞在22與25天之間的轉運分析。

【0476】 移除細胞培養基且用HBSS替換。為了量測TEER，將HBSS添加至供體隔室(頂端側)及接收器隔室(底外側)。藉由使用REMS自動取樣器量測TEER以確保細胞單層之完整性。轉運實驗使用TEER值 $\geq 300 \Omega \cdot \text{cm}^2$ 之Caco-2細胞單層。為了確定吸收方向(A-B)中之 $P_{\text{app}}$ ，將HBSS中之測試化合物溶液(50 µM)添加至供體隔室(頂端側)，同時將具有4% BSA之HBSS溶液添加至接收器隔室(底外側)。頂端體積為0.075 mL，且底外側體積為0.25 mL。在37°C下5% CO<sub>2</sub>氛圍中培育期為120分鐘。培育期結束時，自供體及接收器側移除樣品且添加等體積的乙腈用於蛋白質沈澱。離心(3000 rpm，Allegra X-14R離心機，來自Beckman Coulter,

Indianapolis, IN)後收集上清液用於LCMS分析。根據以下公式確定滲透率值：

$$P_{app} \text{ (cm/s)} = (F * VD)/(SA * MD),$$

其中通量率(F，質量/時間)係根據接收器側所關注化合物累積量的斜率計算的，SA為細胞膜的表面積，VD為供體體積，且MD為供體隔室中溶液之起始量。

【0477】 Caco-2滲透率分析資料在下文表3中提供。符號「†」表明Caco2 ≤ 0.5；且「††」表明Caco-2為> 0.5但≤ 1；且「†††」表明Caco-2為> 1。「NA」表明Caco-2資料不可用。

表3

實例編號	Caco-2
1a	†††
2a	†††
3a	††
4a	††
5a	†††
6	†††
7	†††
8	††
9	†††
10	†††
11b	†††
12	††
13	†††
14b	†††
15a	†
16b	†††
17a	†††
18a	†††
19a	†††
20	†††
21	†††
22	†††

第 185 頁(發明說明書)

23b	†††
24b	†††
25a	†††
26b	†††
27a	†††
28b	†††
29	†††
30	†††
31b	†††
32b	†††
33a	††
34b	†††
35a	†

【0478】 來自WO 2021/142252之某些化合物之Caco-2滲透率分析資料在表4中提供。

表4

實例編號 來自WO 2021/142252	Caco-2
203a	†
198a	†
202a	†
80a	†
150a	††
185a	†
189	†
193a	†
194a	†
197a	†
200a	†
266a	†

【0479】

#### 實例I：人類全血穩定性

藉由LC-MS/MS測定所例示化合物之全血穩定性。96孔Flexi-Tier™模塊(Analytical Sales & Services, Inc, Flanders, NJ)用於培育盤，其含有

1.0 mL玻璃瓶，每小瓶裝有0.5 mL血液(合併性別，人類全血，來源於BIOIVT, Hicksville, NY或類似)。在水浴中將血液預熱至37°C持續30分鐘。藉由添加100  $\mu$ L超純水/孔製備96深孔分析盤。將50  $\mu$ L淬冷超純水/孔添加至96深孔取樣盤且用密封墊覆蓋。將1  $\mu$ L之0.5 mM化合物工作溶液(DMSO:水)添加至培育盤中的血液中，以達成1  $\mu$ M之最終濃度，藉由移液器徹底混合，且將50  $\mu$ L轉移50至樣品收集盤的T=0孔中。使血液在水中靜置2分鐘，且隨後添加400  $\mu$ L終止溶液/孔(含有內標之乙腈)。將培育盤置於37°C下以150 rpm搖動之Incu-Shaker CO<sub>2</sub>迷你培育箱(Benchmark Scientific, Sayreville, NJ)中。在1、2及4小時，藉由移液器將血液樣品充分混合，且將50  $\mu$ L轉移至樣品收集盤的相應孔中。使血液在水中靜置2分鐘，且隨後添加400  $\mu$ L之終止溶液/孔。將收集盤密封且以1700 rpm渦動3分鐘(VX-2500多管渦動器, VWR International, Radnor, PA)，且樣品隨後在採集盤中以3500 rpm離心10分鐘(Allegra X-14R Centrifuge Beckman Coulter, Indianapolis, IN)。自樣品收集盤將100  $\mu$ L上清液/孔轉移至分析盤之相對應孔中。最終盤以1700 rpm渦動1分鐘，且藉由LC-MS/MS分析樣品。1、2及4小時樣品相對於T=0之峰面積比用於確定剩餘百分比。剩餘百分比與時間之自然對數用於確定斜率以計算化合物在血液中之半衰期( $t_{1/2} = 0.693/\text{斜率}$ )。

**【0480】** 人類全血穩定性資料在下文表5中提供。符號「†」表明WBS  $\leq 70\%$ ；「††」表明WBS  $> 70\%$ 但 $\leq 90\%$ ；且「†††」表明WBS  $> 90\%$ 。「NA」表明WBS資料不可用。

表5

實例編號	4小時之人類全血穩定性
1a	†††
2a	††
3a	††
4a	†††
5a	††
6	NA
7	†††
8	††
9	NA
10	†††
11b	††
12	†††
13	††
14b	†††
15a	†††
16b	†††
17a	NA
18a	†††
19a	††
20	†††
21	†††
22	NA
23b	NA
24b	NA
25a	NA
26b	††
27a	NA
28b	††
29	†††
30	†††
31b	††
32b	††
33a	††
34b	†††
35a	†††

【0481】

## 實例J：活體外內部清除率方案

對於活體外代謝穩定性實驗，在37°C下使測試化合物與人類肝微粒體一起培育。培育混合物在100 mM磷酸鹽緩衝液(pH 7.4)中含有測試化合物(1 μM)、NADPH (2 mM)及人類肝微粒體(0.5 mg蛋白質/mL)。混合物在添加NADPH前在37°C下預培育2 min。添加NADPH後開始反應，且在0、10、20及30 min時用冰冷甲醇淬滅。使用LC-MS/MS系統分析終止之培育混合物。分析系統由Shimadzu LC-30AD二元泵系統及SIL-30AC自動取樣器(Shimadzu Scientific Instruments, Columbia, MD)聯合來自Applied Biosystems (Foster城, CA)之Sciex Triple Quad 6500+質譜儀組成。測試化合物及內標之層析分離使用來自ThermoFisher Scientific (Waltham, MA)之Hypersil Gold C18管柱(50 × 2.1 mm, 5 μM, 175 Å)達成。移動相A由0.1%甲酸/水組成，且移動相B由0.1%甲酸/乙腈組成。總LC-MS/MS運行時間可為2.75分鐘，流動速率0.75 mL/min。使用來自Applied Biosystems之分析軟體(1.6.3版)進行峰面積積分及峰面積比率計算。

**【0482】** 活體外內部清除率， $CL_{int,活體外}$ ，由測試化合物消失之 $t_{1/2}$ 計算為 $CL_{int,活體外}=(0.693/t_{1/2})\times(1/C_{蛋白})$ ，其中 $C_{蛋白}$ 為培育期間之蛋白質濃度，且 $t_{1/2}$ 由濃度對時間曲線之對數線性回歸分析的斜率(k)確定；因此， $t_{1/2}=\ln 2/k$ 。藉由使用基於生理之比例因子、肝微粒體蛋白質濃度(45 mg蛋白質/g肝)及肝重量(21 g/kg體重)，將 $CL_{int,活體外}$ 值縮放為人類的活體內值。使用等式 $CL_{int}=CL_{int,活體外}\times(mg蛋白質/g肝重量)\times(g肝重量/kg體重)$ 。隨後藉由使用 $CL_{int}$ 及肝血流量Q (在人類中 $20\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ )在充分攪拌之肝模型中由 $CL_H=(Q\times CL_{int})/(Q+CL_{int})$ 計算活體內肝清除率( $CL_H$ )，不考

慮所有結合。肝提取比率計算為 $CL_H$ 除以 $Q$ 。

### 【0483】

#### 實例K：活體內藥物動力學方案

對於活體內藥物動力學實驗，經靜脈內或經由經口管飼向雄性史泊格多利大鼠(Sprague Dawley rats)或雄性及雌性食蟹獼猴投與測試化合物。對於靜脈內(IV)給藥，使用酸化生理鹽水中10%二甲基乙醯胺(DMAC)之調配物以0.5至1 mg/kg給藥測試化合物，對於大鼠經由IV彈丸注射，且對於猴靜脈內輸注5 min或10 min。對於經口(PO)給藥，使用檸檬酸鹽緩衝液(pH 2.5)中0.5%甲基纖維素中之5% DMAC以1.0至3.0 mg/kg給藥測試化合物。在初始劑量及給藥後至多24小時之多個時間點收集血液樣品。使用EDTA作為抗凝血劑收集所有血液樣品且離心，獲得血漿樣品。測試化合物之血漿濃度藉由LC-MS法測定。所量測之血漿濃度用於藉由標準非房室法使用Phoenix<sup>®</sup> WinNonlin軟體程式(8.0版，Pharsight Corporation)計算PK參數。

【0484】 在大鼠及猴中，進行測試化合物之盒式給藥以獲得預備PK參數。

【0485】 在上述條件下可進行雄性米格魯犬(beagle dog)之活體內藥物動力學實驗。

### 【0486】

#### 實例L：CYP之時間依賴型抑制(TDI)方案

此分析經設計以表徵隨著測試化合物隨時間代謝而增加的CYP抑制。其潛在機制包括形成緊密結合的準不可逆抑制性代謝物複合物或藉由代謝物之共價加合物形成使P450酶失活。雖然此實驗採用10倍稀釋以降

低代謝物濃度並因此降低可逆抑制之影響，但作為極強效CYP抑制劑之代謝物可能(但不常見)可能導致陽性結果。

**【0487】** 結果來自使用人肝微粒體(HLM)之CYP2C9、2C19、2D6及3A4 (咪達唑侖(midazolam))濃度為4倍 $K_m$ 濃度的CYP特異性探針受質混合物。在NADPH再生系統存在(+N)或不存在(-N)之情況下，HLM可與濃度為10  $\mu\text{M}$ 之測試化合物一起預培育30 min，稀釋10倍，並在受質混合物存在之情況下培育8 min，且添加新鮮等分的NADPH再生系統。代謝物標準品之校準曲線可用於使用LC-MS/MS定量量測酶活性。另外，利用用作陽性對照之已知時間依賴型抑制劑替尼利酸(tienilic acid)(CYP2C9)、噻氯匹定(ticlopidine)(CYP2C19)、帕羅西汀(paroxetine)(CYP2D6)及醋竹桃黴素(troleandomycin)(CYP3A4)培育，在具有或不具有NADPH再生系統之情況下預培育30 min。

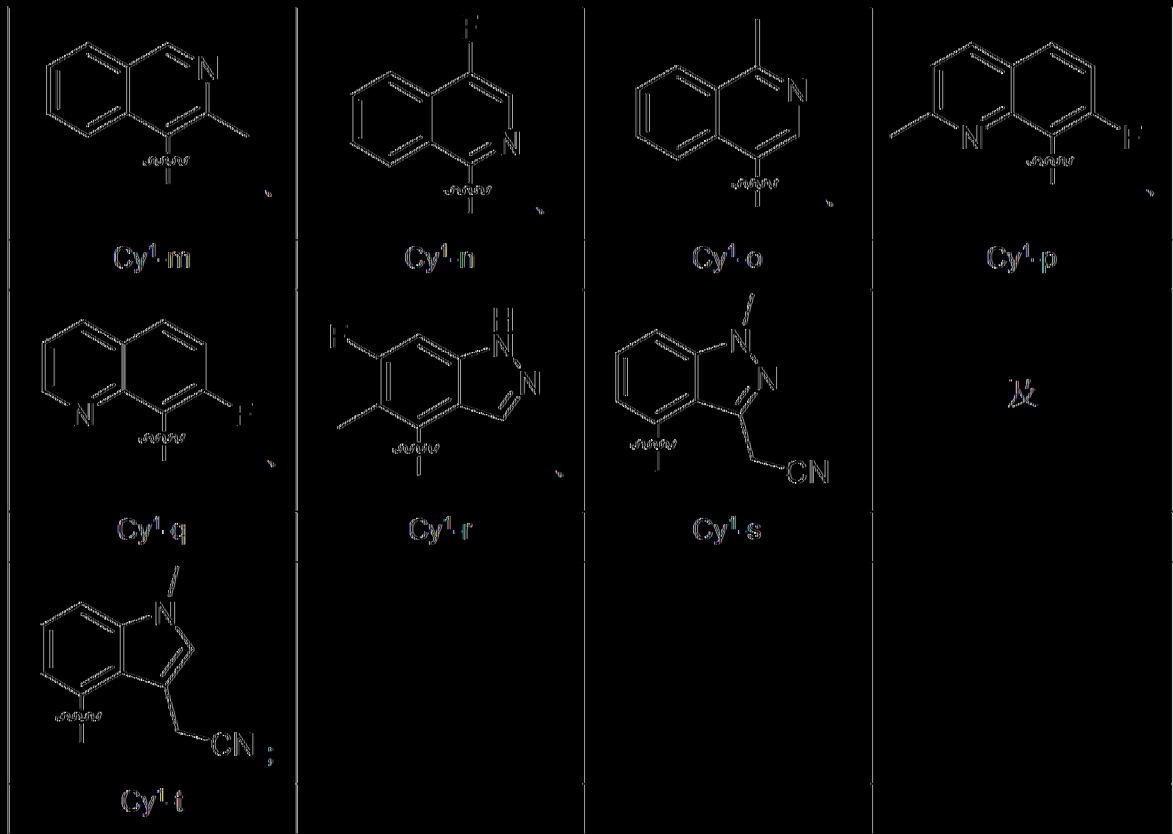
**【0488】** 分析系統由Shimadzu LC-30AD二元泵系統及SIL-30AC自動取樣器(Shimadzu Scientific Instruments, Columbia, MD)聯合來自Applied Biosystems (Foster城, CA)之Sciex Triple Quad 6500+質譜儀組成。測試化合物及內標之層析分離可使用ACQUITY UPLC BEH 130A， $2.1 \times 50 \text{ mm}$ ， $1.7 \mu\text{m}$  HPLC管柱(Waters Corp, Milford, MA)達成。移動相A由0.1%甲酸/水組成，且移動相B由0.1%甲酸/乙腈組成。總LC-MS/MS運行時間將為2.50分鐘，流動速率0.9 mL/min。使用來自Applied Biosystems之分析軟體(1.6.3版)進行峰面積積分及峰面積比率計算。

**【0489】** 將化合物與NADPH預培育後剩餘之對照CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及CYP3A4活性百分比針對相應的對照載體活性進行校正，且隨後基於0分鐘計算為100%。使用各同功酶剩餘活性%之自然對

數與時間的線性回歸曲線來計算斜率。斜率等於酶損失速率，或 $K_{obs}$ 。

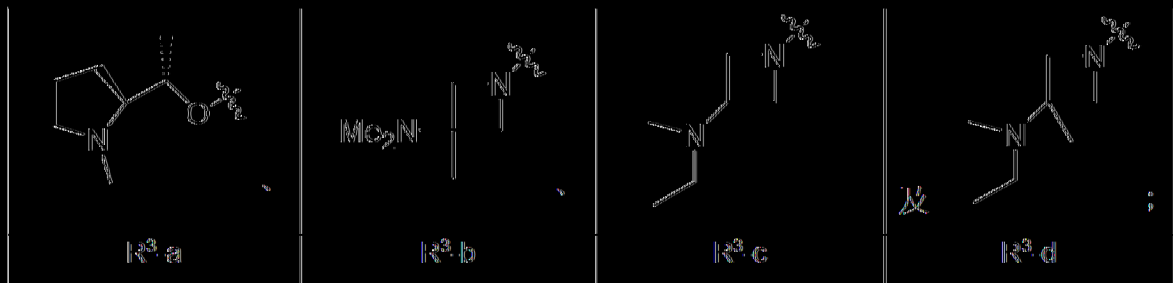
【0490】 除本文所述之彼等修改以外，根據前述描述，本發明之各種修改對熟習此項技術者而言將為顯而易見的。此類修改亦意欲屬於隨附申請專利範圍之範疇內。本申請案中所引用之各參考文獻，包括但不限於所有專利、專利申請案及公開案，以全文引用的方式併入本文中。





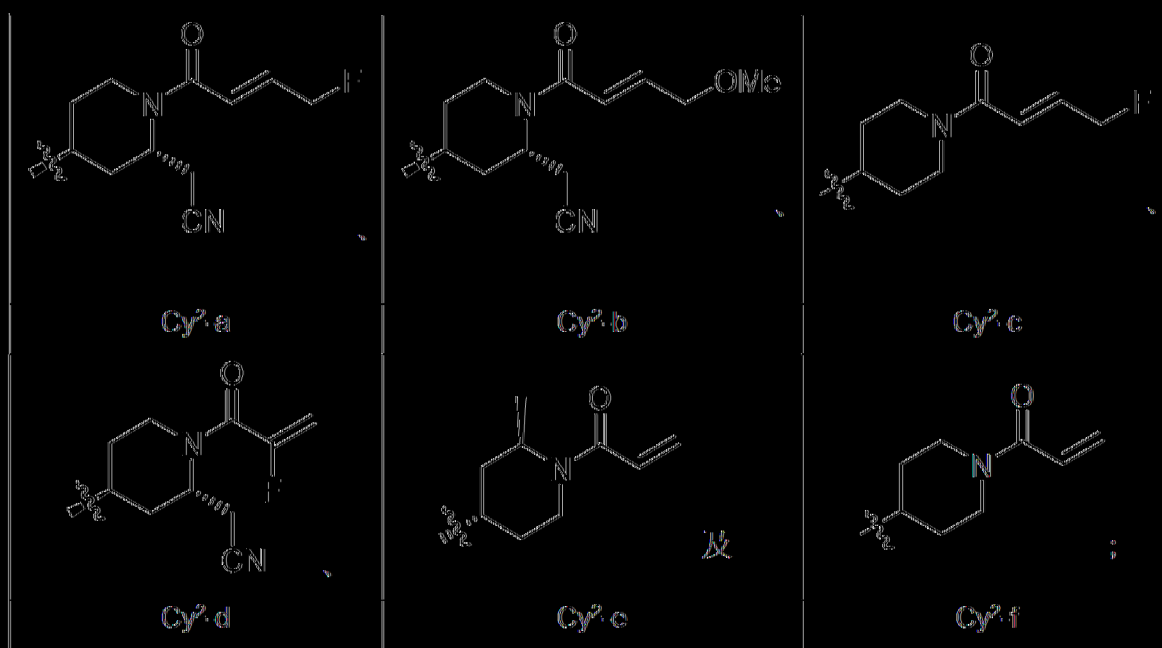
R<sup>2</sup>基自F及Cl；

R<sup>3</sup>基自



且，

Cy<sup>2</sup>基自

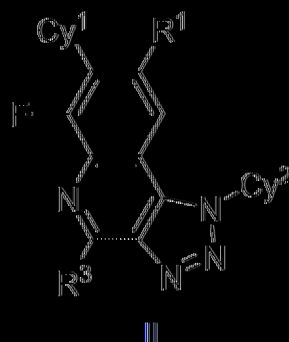


其限制條件為該式I化合物不為

2-((2S,4S)-4-(1-(2-氨基-3-甲基苯基)-4-(3-(1-甲胺基)-3-甲基哌啶-1-基)-6-氟-8-甲基-1H-[1,2,3]吡嗪并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-((E)-4-氟丁-2-烯酰基)哌啶-2-基)乙醇，  
 2-((2S,4S)-4-(1-(3-(1-甲胺基)-3-甲基哌啶-1-基)-7-(2,3-二甲基苯基)-6-氟-8-甲基-1H-[1,2,3]吡嗪并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-((E)-4-氟丁-2-烯酰基)哌啶-2-基)乙醇，及  
 2-((2S,4S)-4-(1-(3-(1-甲胺基)-3-甲基哌啶-1-基)-6-氟)-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡嗪-4-基)-8-甲基-1H-[1,2,3]吡嗪并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-((E)-4-甲氧基丁-2-烯酰基)哌啶-2-基)乙醇。

(請求項2)

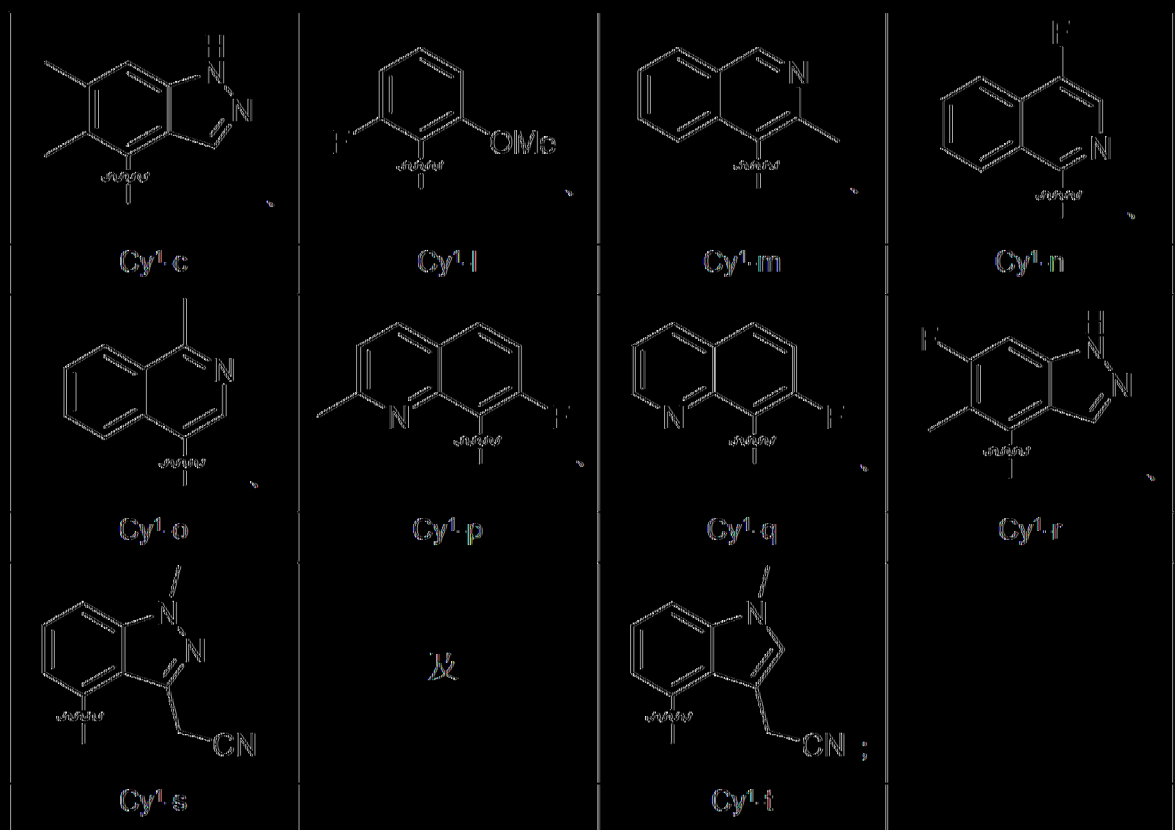
如請求項1之化合物，其中該式I化合物為式II化合物：



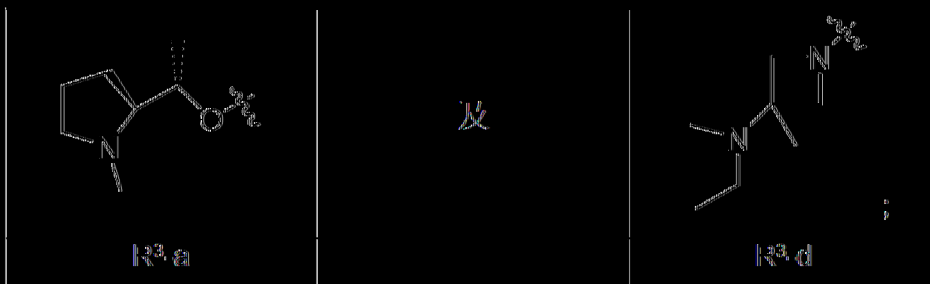
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R<sup>1</sup>選自Cl及CH<sub>3</sub>；

Cy<sup>1</sup>選自

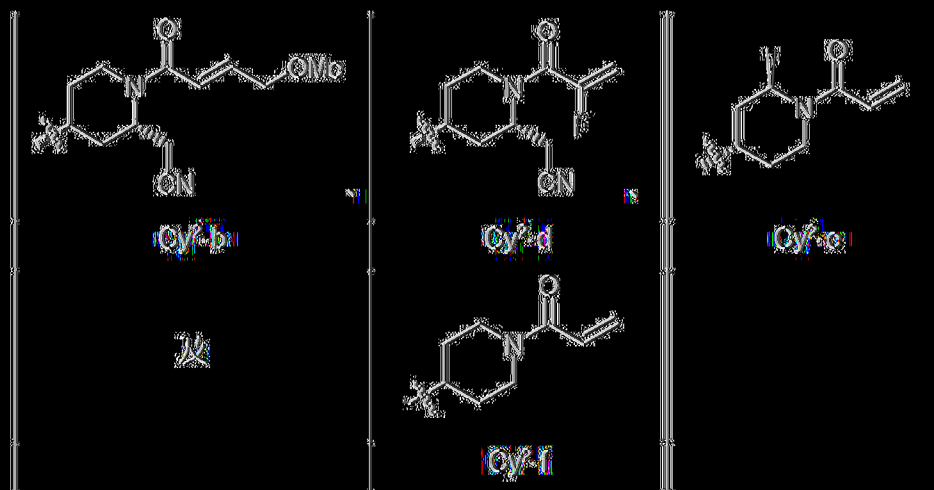


R<sup>3</sup>選自



II.

Cy<sup>2</sup>選自



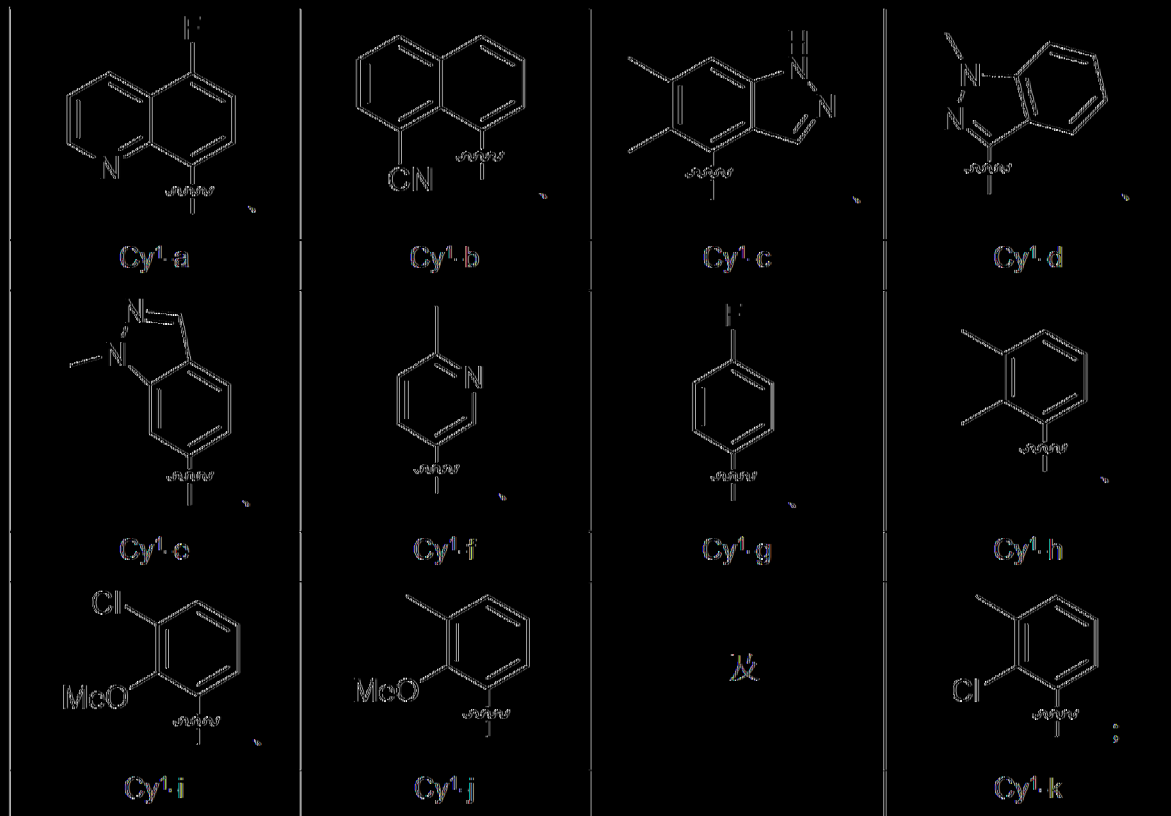
## [請求項3]

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Y為N或CH；

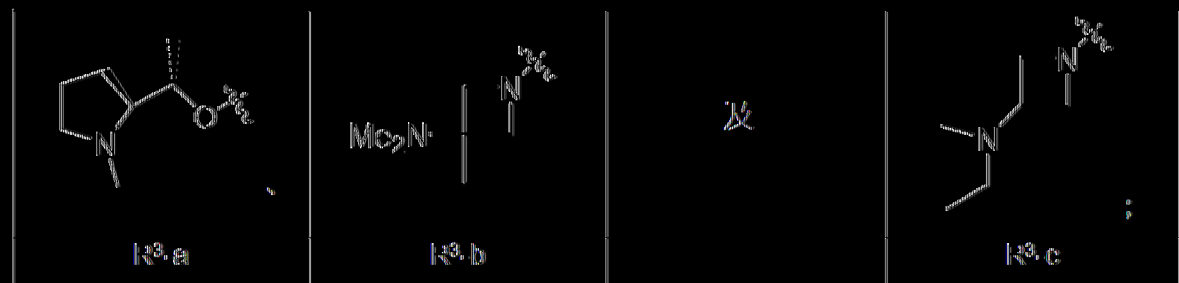
R<sup>1</sup>選自Cl、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>及CF<sub>3</sub>；

Cy<sup>1</sup>選自



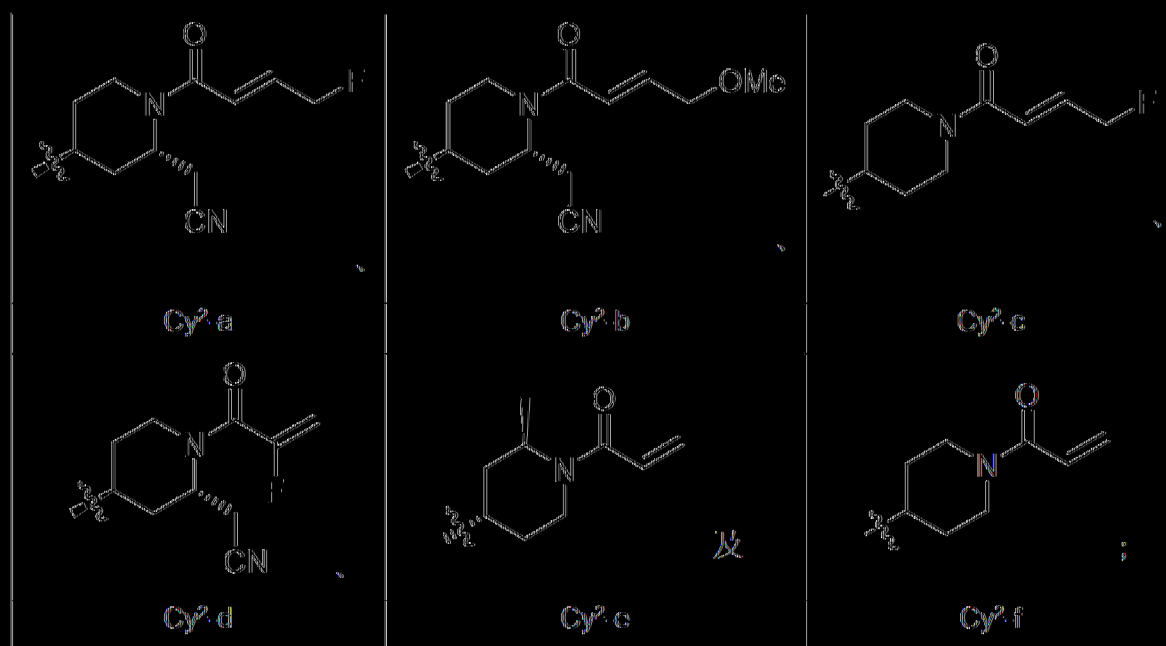
R<sup>2</sup>選自F及Cl；

R<sup>3</sup>選自



且，

Cy<sup>2</sup>選自



其限制條件為該式I化合物不為

2-((2S,4S)-4-(1-(2-氨基-3-甲基苯基)-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-甲基-1H-[1,2,3]二唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-((1S)-4-氟丁-2-烯基)哌啶-2-基)乙醇及  
2-((2S,4S)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-7-(2,3-二甲基苯基)-6-氟-8-甲基-1H-[1,2,3]二唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-((1S)-4-氟丁-2-烯基)哌啶-2-基)乙醇。

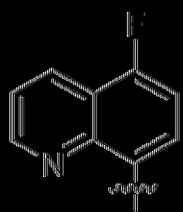
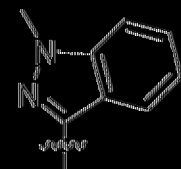
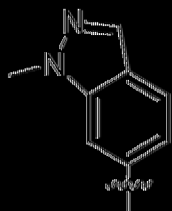
〔請求項4〕

如請求項1或3之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

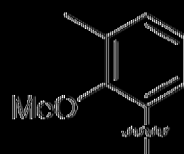
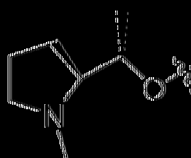
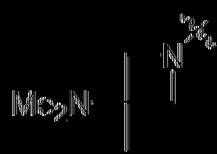
Y為N或CH；

R<sup>1</sup>選自Cl、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>及CF<sub>3</sub>；

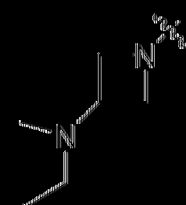
Cy<sup>1</sup>選自

Cy<sup>1.a</sup>Cy<sup>1.b</sup>Cy<sup>1.c</sup>Cy<sup>1.d</sup>Cy<sup>1.e</sup>Cy<sup>1.f</sup>Cy<sup>1.g</sup>Cy<sup>1.h</sup>

及

Cy<sup>1.j</sup>R<sup>2</sup>選自F及Cl；R<sup>3</sup>選自R<sup>3.a</sup>R<sup>3.b</sup>

及

R<sup>3.c</sup>

且，

Cy<sup>2</sup>選自



【請求項5】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $\Psi$ 為CH。

【請求項6】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $\Psi$ 為N。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $Cy^1$ 選自 $Cy^1.a$ 、 $Cy^1.b$ 、 $Cy^1.c$ 、 $Cy^1.d$ 及 $Cy^1.e$ 。

【請求項8】

如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $Cy^1$ 選自 $Cy^1.f$ 、 $Cy^1.g$ 、 $Cy^1.h$ 、 $Cy^1.i$ 、 $Cy^1.j$ 及 $Cy^1.k$ 。

【請求項9】

如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $Cy^1$ 選自 $Cy^1.a$ 及 $Cy^1.b$ 。

【請求項10】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Cy<sup>1</sup>選自Cy<sup>1</sup>-1、Cy<sup>1</sup>-m、Cy<sup>1</sup>-n、Cy<sup>1</sup>-o、Cy<sup>1</sup>-p、Cy<sup>1</sup>-q、Cy<sup>1</sup>-r、Cy<sup>1</sup>-s及Cy<sup>1</sup>-t。

**【請求項11】**

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Cy<sup>1</sup>選自Cy<sup>1</sup>-c、Cy<sup>1</sup>-m、Cy<sup>1</sup>-n、Cy<sup>1</sup>-o、Cy<sup>1</sup>-p、Cy<sup>1</sup>-q、Cy<sup>1</sup>-r、Cy<sup>1</sup>-s及Cy<sup>1</sup>-t。

**【請求項12】**

如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>選自CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>及CF<sub>3</sub>。

**【請求項13】**

如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>選自CH<sub>3</sub>及CF<sub>3</sub>。

**【請求項14】**

如請求項1及3至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>2</sup>為F。

**【請求項15】**

如請求項1及3至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>2</sup>為Cl。

**【請求項16】**

如請求項1至15中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>3</sup>選自R<sup>3</sup>-a及R<sup>3</sup>-b。

**【請求項17】**

如請求項1及3至15中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>3</sup>選自R<sup>3</sup>-b及R<sup>3</sup>-c。

## 【請求項18】

如請求項1及3至17中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Cy<sup>2</sup>選自Cy<sup>2</sup>-a、Cy<sup>2</sup>-b及Cy<sup>2</sup>-d。

## 【請求項19】

如請求項1至18中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Cy<sup>2</sup>選自Cy<sup>2</sup>-a及Cy<sup>2</sup>-b。

## 【請求項20】

如請求項1至18中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Cy<sup>2</sup>選自Cy<sup>2</sup>-b及Cy<sup>2</sup>-d。

## 【請求項21】

如請求項1或3之化合物，其中該式I化合物選自

2-((2*S*,4*S*)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-氟丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

2-((2*S*,4*S*)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(2-甲氧基-3-甲基苯基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-氟丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

2-((2*S*,4*S*)-4-(7-(3-氯-2-甲氧苯基)-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-氟丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

2-((2*S*,4*S*)-4-(6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-氟丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

1-(4-(6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮；

2-((2*S*,4*S*)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-7-(2,3-二甲苯基)-6-氟-8-甲基-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-甲氧基丁-2-烯醯基)哌啉-2-基)乙腈；

2-((2*S*,4*S*)-4-(6-氟-8-甲基-7-(1-甲基-1*H*-吡啶-6-基)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-氟丁-2-烯醯基)哌啉-2-基)乙腈；

2-((2*S*,4*S*)-4-(6-氟-8-甲基-7-(6-甲基吡啶-3-基)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-氟丁-2-烯醯基)哌啉-2-基)乙腈；

2-((2*S*,4*S*)-4-(6-氟-8-甲基-7-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-甲氧基丁-2-烯醯基)哌啉-2-基)乙腈；

2-((2*S*,4*S*)-4-(6-氟-7-(4-氟苯基)-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-甲氧基丁-2-烯醯基)哌啉-2-基)乙腈；

8-(1-(1-丙烯醯基哌啉-4-基)-6-氟-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-7-基)-1-萘甲腈；

2-((2*S*,4*S*)-4-(7-(2-氯-3-甲基苯基)-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-氟丁-2-烯醯基)哌啉-2-基)乙腈；

2-((2*S*,4*S*)-4-(7-(2-氯-3-甲基苯基)-6-氟-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啉-2-基)乙腈；

8-(1-((2*R*,4*S*)-1-丙烯醯基-2-甲基哌啉-4-基)-6-氟-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-7-基)-1-萘甲腈；

2-((2*S*,4*S*)-4-(7-(5,6-二甲基-1*H*-吡啶-4-基)-4-(3-(乙基(甲基)胺基)氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-甲基-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啉-2-基)乙腈；

8-(6-氟-1-(1-((*E*)-4-氟丁-2-烯醯基)哌啉-4-基)-8-甲基-4-((*S*)-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-7-基)-1-萘甲腈；

8-(1-((2*S*,4*S*)-2-(氰基甲基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啉-4-基)-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-甲基-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-7-基)-1-萘甲腈；

2-((2*S*,4*S*)-4-(6,8-二氯-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-7-(5-氟喹啉-8-基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-甲氧基丁-2-烯醯基)哌啉-2-基)乙腈；

2-((2*S*,4*S*)-4-(6,8-二氯-4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-7-(5-氟喹啉-8-基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-氟丁-2-烯醯基)哌啉-2-基)乙腈；及

2-((2*S*,4*S*)-4-(4-(3-(二甲胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(5-氟喹啉-8-基)-8-(三氟甲基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-1-((*E*)-4-

甲氧基丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

或其醫藥學上可接受之鹽。

**【請求項22】**

如請求項1之化合物，其中該式I化合物選自：

2-((2S,4S)-4-(6-氟-7-(4-氟異喹啉-1-基)-8-甲基-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-((E)-4-甲氧基丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

2-((2S,4S)-4-(6-氟-7-(4-氟異喹啉-1-基)-8-甲基-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

2-((2S,4S)-4-(6-氟-8-甲基-7-(3-甲基異喹啉-4-基)-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

2-((2S,4S)-4-(6-氟-8-甲基-7-(3-甲基異喹啉-4-基)-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-((E)-4-甲氧基丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

2-((2S,4S)-4-(6-氟-7-(7-氟-2-甲基喹啉-8-基)-8-甲基-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

2-((2S,4S)-4-(6-氟-8-甲基-7-(1-甲基異喹啉-4-基)-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-((E)-4-甲氧基丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

2-((2S,4S)-4-(6-氟-7-(7-氟喹啉-8-基)-8-甲基-4-((S)-1-((S)-1-甲基

吡咯啉-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啉-2-基)乙腈；

2-(4-(1-((2R,4S)-1-丙烯醯基-2-甲基哌啉-4-基)-6-氟-8-甲基-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-基)乙腈；

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(乙基(甲基)胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-8-甲基-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啉-2-基)乙腈；

2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-二甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(3-(乙基(甲基)胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-8-甲基-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啉-2-基)乙腈；

2-(4-(1-((2R,4S)-1-丙烯醯基-2-甲基哌啉-4-基)-6-氟-8-甲基-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-基)乙腈；

2-(4-(1-(1-丙烯醯基哌啉-4-基)-6-氟-8-甲基-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-基)乙腈；

2-((2S,4S)-4-(8-氟-7-(5,6-二甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(3-(乙基(甲基)胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啉-2-基)乙腈；

2-((2S,4S)-4-(6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基)-8-甲基-4-((S)-1-((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啉-2-基)乙腈；及

2-((2S,4S)-4-(8-氯-4-(3-(乙基(甲基)胺基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-氟-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啶-2-基)乙腈；

或其醫藥學上可接受之鹽。

**【請求項23】**

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至22中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

**【請求項24】**

一種抑制KRAS活性之方法，該方法包含使如請求項1至22中任一項之化合物或如請求項23之組合物與KRAS接觸。

**【請求項25】**

如請求項24之方法，其中該接觸包含向患者投與該化合物。

**【請求項26】**

一種治療與抑制KRAS相互作用相關之疾病或病症之方法，該方法包含向有需要之患者投與治療有效量之如請求項1至22中任一項之化合物或如請求項23之組合物。

**【請求項27】**

一種治療與抑制具有G12C突變之KRAS蛋白相關之疾病或病症的方法，該方法包含向有需要之患者投與治療有效量之如請求項1至22中任一項之化合物或如請求項23之組合物。

**【請求項28】**

一種用於治療患者之癌症之方法，該方法包含向該患者投與治療有效量之如請求項1至22中任一項之化合物或如請求項23之組合物。

**【請求項29】**

如請求項28之方法，其中該癌症係選自癌瘤、血液癌、肉瘤及神經膠母細胞瘤。

**【請求項30】**

如請求項29之方法，其中該血液癌係選自骨髓增生性贅瘤、骨髓發育不良症候群、慢性及幼年型骨髓單核球性白血病、急性骨髓白血病、急性淋巴球性白血病及多發性骨髓瘤。

**【請求項31】**

如請求項29之方法，其中該癌瘤選自胰臟、大腸直腸、肺、膀胱、胃、食道、乳房、頭部及頸部、子宮頸、皮膚及甲狀腺。

**【請求項32】**

如請求項27之方法，其中該疾病或病症為免疫或發炎病症。

**【請求項33】**

如請求項32之方法，其中該免疫或發炎病症係由KRAS體細胞突變引起之Ras相關淋巴增生性病症及幼年型骨髓單核球性白血病。